消化系统疾病 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000993

P38丝裂原活化蛋白激酶在大鼠非酒精性脂肪肝中的作用

韩 然[1]，曾祥梅[1]，吴小翎[2]

（1. 贵州航天医院消化内科，遵义 563003；2. 重庆医科大学附属第二医院消化内科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：观察 P38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen activated protein kinase，P38MAPK）在大鼠非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）中的表达以及对炎症反应的影响，探讨 P38MAPK 信号转导通路在 NAFLD 中的作用。**方法**：清洁级成年雄性 SD 大鼠 36 只，随机分为对照组、高糖模型组和 SB203580 干预组，每组 12 只。高糖模型组大鼠经高糖饮食 12 周造成非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）模型；SB203580 干预组大鼠在给予高糖饮食的同时并每周腹腔注射 1 次 SB203580；12 周后处死，留取标本。观察各组肝组织病理学形态，测定血清生化、肝指数、胰岛素抵抗和肝匀浆中炎症因子的含量，免疫印迹法测定肝中 p38MAPK、p-p38MAPK 的表达。**结果**：与对照组比较，高糖模型组肝组织病理学显示肝脂肪变性明显，血清中丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspertate aminotransferase，AST）、葡萄糖（glucose，Glu）、胆固醇（cholesterol，CHO）、甘油酯（triglyceride，TG）明显升高，肝指数、胰岛素抵抗评估和肝匀浆中肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白介素（Interleukin，IL）-6 均明显升高；SB203580 干预组上述指标较高糖模型组明显减轻。与对照组比较，高糖模型组大鼠肝组织 P-P38MAPK 表达明显增加；与高糖模型组比较，SB203580 干预组 P-P38MAPK 表达明显降低。各组大鼠 P38MAPK 表达无统计学意义。**结论**：P38MAPK 信号转导通路参与了大鼠 NAFLD 中炎症因子的调控，在 NASH 中起着重要作用，对 P38MAPK 的抑制可成为干预 NAFLD 的潜在有效手段。

【关键词】非酒精性脂肪肝；高糖；P38 丝裂原活化蛋白激酶；炎性反应

【中图分类号】R575.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-06-08

Effects of p38 mitogen-activated protein kinase in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Han Ran[1]，*Zeng Xiangmei*[1]，*Wu Xiaolin*[2]

（*1. Department of Gastroenterology，Guizhou Aerospace Hospital；2. Department of Digestive Internal Medicine，the Second Affiliated Hospital，Chongqing Medical University*）

【Abstract】***Objective***：To observe the influence of p38 mitogen-activated protein kinase（P38MAPK）signal transduction pathway on the inflammatory reaction and to explore the role of P38MAPK in nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD）. ***Methods***：Totally 36 healthy adult male SD rats were randomly divided into three equal groups：normal control group，high sugar model group and SB203580 pretreatment group. Rats in high sugar model group were administered with high-carbohydrate diet for 12 weeks；rats in SB203580 group was administered with high-carbohydrate diet for 12 weeks and injected via abdominal cavity weekly. At the 12 weeks，rats were sacrificed，and pathological changes of the liver tissue were examined with light microscope. Serum biochemistry，liver index，insulin resistance and inflammatory factor expression levels of liver homogenate were examined. P38MAPK and phospho-p38MAPK（P-P38MAPK）expression condition were determined by Western blot. ***Results***：Compared with those in normal control group，the obvious hepatic steatosis was observed in high sugar model group and alanine aminotransferase，aspertate aminotransferase，glucose，cholesterol，triglyceride in the serum，liver index，insulin resistance and tumor necrosis factor-α，interleukin-6 of liver homogenate were increased obviously in high sugar model group. Compared with those in high sugar model group，those indexes were improved in SB203580 pretreated group. The expression levels of P-P38MAPK in liver tissues were significantly higher in high sugar model group than in control group and the expression of p-p38MAPK were reduced significantly in SB203580-group than in high sugar model group. There was no difference in P38MAPK expression among three groups. ***Conclusion***：P38MAPK signal transaction path participates in cytokines releasion process and plays an important role in NASH. Inhibition of P38MAPK activity has the potential as an effective therapeutic strategy in interventions of NAFLD.

【Key words】nonalcoholic fatty liver disease；high sugar；p38 mitogen activated protein kinase（P38MAPK）；inflammatory reaction

作者介绍：韩 然，Email：hanran105@sina.com，
研究方向：脂肪性肝病。

通信作者：吴小翎，Email：wuxiaoling@cqmu.edu.cn。

基金项目：贵州省科技厅资助项目（编号：黔科合 J 字[2011]2258 号）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160601.1552.010.html（2016-06-01）

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是一系列除外酒精和其他明确损肝因素所致的、以肝实质细胞脂肪堆积为主要特征的疾病，可发展为肝纤维化，甚至导致肝硬化、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）或肝功能衰竭等终末期肝病[1]。目前，随着人们生活方式，NAFLD 已成为严重影响人类健康的常见病、其发病率呈逐年升高的趋势，在发达国家已成为最常见肝脏疾病[2]，但其具体发病机制至今尚未完全阐明。NAFLD 发病机制中，广为接受的是“二次打击”学说。胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）被认为是 NAFLD 和代谢综合征的中心环节[3]。炎症细胞因子是影响胰岛素敏感性的重要因素[4]。近来研究发现，NAFLD 和代谢综合征患者体内炎症细胞因子的水平均发生显著变化[5-7]，同时也有研究证实炎症细胞因子参与 NAFLD 疾病的发生与发展[8]。大量研究已证实 p38MAPK 信号通路涉及了类风湿性关节炎、早老性痴呆、病毒性肝炎、急性肺损伤以及炎性肠病等多种疾病的发病机理[9-11]，但 P38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen activated protein kinase，P38MAPK）信号通路在高糖诱导的动物 NAFLD 中的作用尚不清楚。本实验拟用高糖复制大鼠 NASH 模型，观察肝病理、血清生化、炎性介质和 P38MAPK 信号通路等指标的变化以及采用 P38MAPK 抑制剂 SB203580 干预后对其产生的影响，探讨 P38MAPK 信号通路在NASH 中的作用，为临床上 NAFLD 的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康、雄性、清洁级成年 SD 大鼠，由贵阳医学院动物实验中心提供，体质量为（120±20）g。实验动物被安置在 12 h 的光线与黑暗循环交替的温度控制的环境，按实验室标准自由地随意饮食和水。实验由贵阳医学院动物管理与使用委员会批准，并遵照实验动物管理与使用指南进行。

1.2 试剂与仪器

高糖购于 Sigma-Aldrich（St. Louis，MO）。肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素（Interleukin，IL）-1β 和 IL-6 酶联免疫法试剂盒购于武汉三鹰生物技术有限公司。考马斯亮蓝法蛋白测定试剂盒购于南京建成生物工程研究所。Polink-2plus 免疫组化检测试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司，SB203580 购于美国 Promega 公司，兔抗 P38MAPK，P-P38MAPK 购于美国 Cell Signaling Technology。山羊抗 β-actin 多克隆抗体购于美国 Santa cruz 公司。蛋白电泳仪（美国 Bio—Rad 公司），3K30 型高速冷冻离心机（德国 Sigma 公司），电子分析天平（北京赛多利斯电子天平有限公司）、SHHW 电热恒温三用水浴锅（北京永光明医疗仪器厂）、Model 550 型酶标仪（美国 BIO-Tek 公司）、全自动生化分析仪 au5400（日本 Olympus）。

1.3 动物模型和分组

将实验动物随机分为 3 组，每组为 12 只。对照组：普通饮食 12 周，普通饲料热量组成为：碳水化合物、脂肪、蛋白质分别占 65.5%、10.3%和 24.2%。高糖模型组：高糖饮食 12周，高糖饲料热量组成为：80%普通饲料加 20%蔗糖，碳水化合物、脂肪、蛋白质分别占总热量的 76.5%、17%和 6.5%。SB203580 干预组：高糖饮食 12 周，每周给予腹腔注射 SB203580（5 mg/kg，溶于 5 mg/ml 二甲基亚砜（DMSO）次/周）。在造模 12 周将大鼠用 2%戊巴比妥钠（45 mg/kg）腹腔注射，麻醉后下腔静脉放血处死大鼠。

1.4 病理学检测

将大鼠肝组织取出后，迅速予冰生理盐水进行漂洗，去血液，用滤纸拭干，予 4%多聚甲醛溶液进行固定，固定 48 h 后，脱水，石蜡内予包埋，HE 染色。光镜下观察肝组织的病理改变，进行照相。

1.5 血清血生化检测

处死大鼠后，经下腔静脉收集血液，取血 2 ml 后，待其自行凝固见有血清析出时 2 000 r/min×10 min 离心，分离出血清。采用全自动生化分析仪检测各组丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspertate aminotransferase，AST）、葡萄糖（glucose，Glu）、胆固醇（cholesterol，CHO）、甘油酯（triglyceride，TG），并计算胰岛素抵抗指数（homeostosis model-insulin resistance，HOMA-IR）。

1.6 肝指数测定

实验结束处死动物时称体质量、肝湿重，肝重指数=肝重/体质量。

1.7 肝匀浆 TNF-α、IL-6 检测

采用放免法检测肝匀浆 TNF-α、IL-6 水平，将肝匀浆标本严格按试剂盒说明书进行操作，使用波长 450 nm 酶标仪，测定光密度，根据标准曲线测出各组上清液中 IL-6、TNF-α 浓度。

1.8 Western blot 测定肝组织 P38MAPK 蛋白表达

取 100 mg 肝组织，加 2 ml 单去污剂细胞裂解液，冰浴内匀浆。离心后取上清，即为肝裂解物。用考马斯亮蓝法检测各组裂解物蛋白浓度后行免疫印迹检测。分别采用兔抗 p38MAPK、P-P38MAPK 单克隆抗体作为第一抗体，一抗的稀释比例均为 1:1 000。用 Quantity one ChemiDocXRS 图像采集系统及分析软件对蛋白条带进行分析处理。

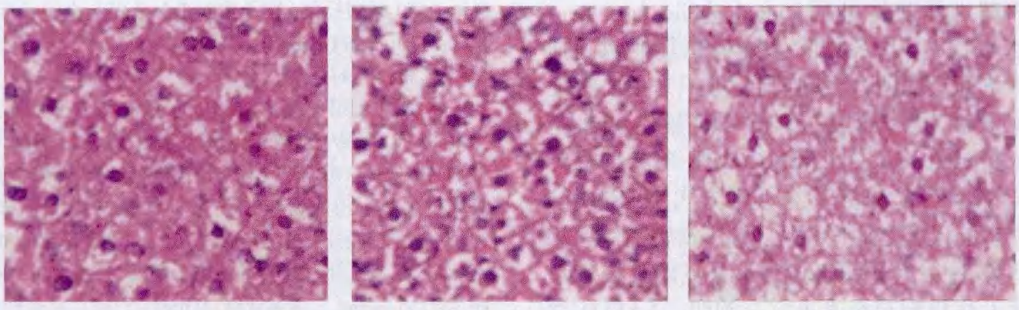
1.9 统计学处理

所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。计量资料均以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用单因素方差分析推断组间差异，组间两两比较采用 Dunnett-t 检验，方差不齐用非参数检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 肝组织病理学检查

见图 1。对照组光镜下观察，肝小叶结构清楚，肝索排列规则且以中心静脉放射排列，未见明显肝脂肪变。高糖模型



A. 对照组　　B. 高糖模型组　　C. SB20358 干预组

图 1　肝组织病理改变（HE，200×）

Fig.1　Pathological changes of liver（HE，200×）

表 1　血清生化水平的比较（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.1　Comparison of serum biochemical data among three groups（$\bar{x}\pm s$，n=12）

组别	ALT（IU/L）	AST（IU/L）	GLU（mmol/L）	CHO（mmol/L）	TG（mmol/L）
对照组	30.68 ± 7.03	121.02 ± 12.67	4.10 ± 0.23	2.03 ± 0.31	1.12 ± 0.13
高糖模型组	47.70 ± 5.13[a]	176.31 ± 23.95[a]	4.63 ± 0.25[a]	3.44 ± 0.62[a]	1.89 ± 0.21[a]
SB203580干预组	32.21 ± 2.98[b]	129.14 ± 30.13[b]	4.19 ± 0.25[b]	2.05 ± 0.09[b]	1.21 ± 0.15[b]
F值	37.720	19.540	16.280	48.150	76.410
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：a，与对照组比较，$P<0.01$；b：与干预组比较，$P<0.01$

组肝小叶模糊，肝索排列不规则，可见明显肝脂肪变，肝细胞有成堆脂肪滴。SB203580 干预组肝脂肪变较模型组明显减轻，脂肪滴明显减少。

2.2　血清生化水平的比较

与对照组相比，高糖模型组血清 ALT、AST、GLU、CHO 和 TG 水平均明显增加（P<0.01）；与高糖模型组相比，SB203580 干预组血清 ALT、AST、GLU、CHO 和 TG 水平均明显降低（P<0.01）。见表 1。

2.3　肝指数和 IR 评估比较

与对照组相比，高糖模型组肝指数和 IR 评估均明显增加（P<0.01）；与高糖模型组相比，SB203580 干预组肝指数和 IR 评估均明显降低（P<0.01）。见表 2。

表 2　2 组肝指数和 IR 评估比较（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.2　Comparison of hepatosomatic and indices insulin resistance among three groups（$\bar{x}\pm s$，n=12）

组别	肝指数	胰岛素抵抗评估
对照组	2.94 ± 0.12	2.26 ± 0.45
高糖模型组	4.31 ± 0.39	11.43 ± 0.70
SB203580干预组	3.11 ± 0.31	4.59 ± 0.42
χ^2/F值	25.053	941.210
P值	0.000	0.000

2.4　肝匀浆中炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平的比较

与对照组相比，高糖模型组肝匀浆炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平均明显增加（P<0.01）；与高糖模型组相比，SB203580 干预组肝匀浆炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平均明显降低（P<0.01）。见表 3。

表 3　肝匀浆中炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平的比较（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.3　Comparison of TNF-α and IL-6 of liver constitution homogenate among three groups（$\bar{x}\pm s$，n=12）

指标	TNF-α（pg/ml）	IL-6（pg/ml）
对照组	45.32 ± 3.84	84.73 ± 8.62
高糖模型组	187.64 ± 13.47	239.41 ± 21.53
SB203580干预组	47.13 ± 4.82	91.12 ± 9.87
χ^2值	23.695	24.703
P值	0.000	0.000

2.5　Western blot 测定肝组织 p38MAPK 和 p-p38MAPK 蛋白表达

与对照组相比，高糖模型组 p-p38MAPK 蛋白表达相对含量明显增加（0.83 ± 0.07 vs. 0.32 ± 0.02，t=24.267，P=0.000）；与高糖模型组相比，SB203580 干预组 p-p38MAPK 蛋白表达相对含量明显降低（0.37 ± 0.04 vs. 0.83 ± 0.07，t=19.675，P=0.000）。各组 p38MAPK 蛋白表达差异有统计学意义（P<0.01），肝组织 p38MAPK 和 p-p38MAPK 蛋白表达。见图 2。

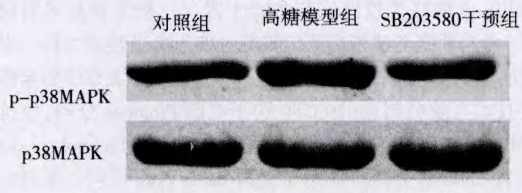


图 2　肝组织 p38MAPK 和 p-p38MAPK 蛋白表达

Fig.2　Protein expressions of p38 and p-p38 determined by Western blot

3 讨 论

临床上已有很多大规模回顾性临床病例分析数据显示，NAFLD 的患者血脂以 TG 升高为主，苏琳[12]等的研究证实，高脂饮食模型以胆固醇升高为主，高糖饮食模型以 TG 升高为主，说明不同的饮食结构会对血脂的成分构成不同的影响，而我国饮食主要以高糖为主，故在我国研究血脂与 NAFLD 的关系应以高糖饮食模型为佳，在本实验研究结果中，动物造模无 1 例死亡，与对照组相比，在高糖模型组中采用高糖饮食后出现了一系列病理改变，包括血清生化改变、肝指数、IR 评估和镜下显微结构的明显改变，这些改变较好的模拟了临床上 NAFLD变化；在血清生化方面 ALT、AST、GLU、CHO、TG 明显升高，肝指数和 IR 评估均明显升高，同时病理改变显示明显的脂肪变，这能够说明成功建立了高糖诱导的 NASH 模型。

TNF-α、IL-6 是作为重要的致炎细胞因子，在以往研究证实，NAFLD 患者存在脂肪组织和肝脏的天然免疫功能紊乱，脂肪组织和肝脏聚集了异常增多的巨噬细胞[13]，后者是炎症细胞因子的重要来源；另外脂肪细胞和肝细胞也可分泌 TNF-α、IL-6，后者又可介导巨噬细胞浸润[14]。本实验研究发现，在高糖模型组中肝匀浆中炎症因子 TNF-α 和 IL-6 大量表达，明显高于对照组，这提示 TNF-α 和 IL-6 可以作为NAFLD病变程度的指标。

在 NAFLD 发病机制中，涉及多种信号转导通路，至今尚未完全明了。P38MAPK 是信号转导通路的重要成员之一。P38MAPK 主要被促炎因子（TNF-α 和 IL-6）、应激刺激（紫外线、过氧化氢、热损伤、高渗透性损伤）、脂多糖、蛋白合成抑制剂、细菌病原体及其产物等激活。P38MAPK 被激活后可进入到细胞核或转移到其他部位，主要参与应激条件下细胞的免疫调节、炎症反应和细胞凋亡过程[15]。

SB203580 属吡啶咪唑衍生物，分子量为377.43，分子式为 C21H16FN3OS，可以通透细胞，能与 p38 底物竞争结合而选择性抑制 p38MAPK 的活性，从而抑制炎性细胞因子的产生[16]。本研究发现，p38MAPK 抑制剂 SB203580 明显减少了肝组织 p-p38MAPK 的表达，明显减少了高糖模型组大鼠血清生化ALT、AST、GLU、CHO、TG 水平，减轻 IR，并减轻肝组织脂肪变，说明 SB203580 对高糖诱导的NAFLD 有较好的保护作用；同时 SB203580 明显降低高糖模型组大鼠肝组织中的 TNF-α 和 IL-6 水平，表明高糖诱导的 NASH 中，p38MAPK 磷酸化参与了炎症因子的表达，促进了肝脂肪变。

研究表明，外界刺激可以通过保守的三级激酶级联 MAPKKK—MAPKK—MAPK 启动细胞内信号传递系统[17]，介导蛋白酪氨酸激酶、ERK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶的激活，活化转录因子（AFT2、NF-κB、ELK-1、AP-1、CREB）等，促使效应细胞表达、合成和释放 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 等多种炎性细胞因子和花生四烯酸代谢产物，参与炎症过程[18]。本研究表明，高糖诱导的 NASH 能激活肝组织细胞的 P38MAPK，然后作用于各自的底物，影响多种转录因子的活性，从而调节包括 TNF-α、IL-6 等多种细胞因子的释放。

本研究结果显示，高糖诱导的 NASH 中，p38 MAPK 磷酸化明显增加，运用 p38MAPK 抑制剂 SB203580 显著抑制 P38MAPK 的磷酸化表达，下调肝组织的炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平，减轻肝组织脂肪变，对高糖诱导的 NASH 有显著的保护作用，表明 p38MAPK 通路活化介导了炎症因子的产生，促进了 NAFLD 的发生和发展，对 p38MAPK 的抑制可能成为 NAFLD 潜在有效的治疗手段。

参 考 文 献

[1] Parikh P, Phadke A, Sawant P. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease in patients attending a tertiary hospital in western India[J]. Indian J Gastroenterol, 2015, 34(2): 169-173.

[2] Auguet T, Berlanga A, Guiu-Jurado E, et al. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clinical and Experimental Gastroenterology, 2014, 7(7): 221-239.

[3] Kwak MS, Yim JY, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcium score in diabetes patients with higher HbA1c[J]. Diabetol Metab Syndr, 2015.doi:10.1186/s13098-015-0025-4.

[4] Reading CL, Flores-Riveros J, Stickney DR, et al. An anti-inflammatory sterol decreases obesity-related inflammation-induced insulin resistance and metabolic dysregulation[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 814989.

[5] Zhang N, Lu Y, Shen X, et al. Fenofibrate treatment attenuated chronic endoplasmic reticulum stress in the liver of nonalcoholic fatty liver disease mice[J]. Pharmacology, 2015, 95(3-4): 173-180.

[6] Paschetta E, Belci P, Alisi A, et al. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 815721.

[7] Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(3): 181-190.

[8] Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis

消化系统疾病 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000940

AG490通过JAK2/STAT3信号通路对肝癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制

赵冀安[1],穆秀娥[2],董 梁[3],孙会凤[1],周小慧[1],朱俊青[1],李增宁[4]
(河北医科大学第一医院 1. 肝胆外科;2. 心外科;3. 医务处;4. 临床营养科,河北 050013)

【摘 要】**目的**:探讨 JAK2/STAT3 信号通路在 AG490 干预下对人肝细胞癌裸鼠移植瘤生长、凋亡的影响以及与相关基因表达之间的关系。**方法**:建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型,将 BALB/C-nu 裸鼠随机平均分成 3 组,按照实验设计分为对照组(生理盐水)、低浓度 AG490 组(浓度 4 mg/kg 的 AG490)、高浓度 AG490 组(浓度为 8 mg/kg 的 AG490),而后按照实验设计分别给予生理盐水或 AG490 处理裸鼠。观察期间记录各组裸鼠体质量、瘤重、肿瘤体积、计算肿瘤生长抑制率;通过流式细胞法检测细胞周期变化和凋亡情况;蛋白质印迹法检测细胞中 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3、MMP-2、Bcl-2、Bcl-xl 及 Bax 蛋白表达的变化;免疫组织化学检测移植瘤组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达。**结果**:实验组裸鼠瘤重、肿瘤体积均小于对照组,抑瘤率高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。流式细胞分析结果显示低浓度 AG490 组(73.98 ± 0.90)%、高浓度 AG490 组(81.39 ± 1.66)%的细胞周期 G0/G1 期较对照组(59.30 ± 1.13)%明显增加($P<0.05$),同样低浓度 AG490 组(33.32 ± 1.16)%和高浓度 AG490 组(52.22 ± 1.06)%的细胞凋亡率较对照组(1.50 ± 0.12)%明显增高($P<0.05$)。Western blot 结果显示低浓度 AG490 组(1.073 ± 0.028)、(0.955 ± 0.025)和高浓度 AG490 组(0.763 ± 0.023)、(0.751 ± 0.037)的 p-JAK2,p-STAT3 蛋白表达均较对照组(1.265 ± 0.012)、(1.477 ± 0.020)明显降低($P<0.05$)。同时下调通路下游蛋白 MMP-2,Bcl-2,Bcl-xl 和上调 Bax 表达水平。免疫组化结果显示 AG490 组移植瘤肿瘤组织 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达较对照组明显降低($P<0.05$)。**结论**:AG490 能够通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路促进人肝癌细胞的凋亡、抑制增殖和侵袭作用达到抑制裸鼠移植瘤的生长,提示 JAK2/STAT3 通路在肝细胞癌恶性演进过程中发挥了重要作用。

【关键词】JAK2/STAT3 信号通路;AG490;肝癌裸鼠移植瘤
【中图分类号】R737.33 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-12-06

作者介绍:赵冀安,Email:zhaoji-an-88@163.com,
研究方向:肿瘤基础与临床。
通信作者:李增宁,Email:lizengning@126.com。
基金项目:河北省医学科学研究重点课题资助项目(编号:20150634)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.0959.026.html
(2016-05-13)

[J]. World J Gastroenterol,2015,21(13):3777-3785.
[9] Zhang GL,Yao L,DU Y,et al. Expression of p38MAPK in the hippocampal CA1 region of rats with Abeta25-35-induced Alzheimer disease[J]. J South Med Univ,2008,28(7):1176-1179.
[10] Tsubaki M,Kato C,Isono A,et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha induces osteoclast formation by activation of the MEK/ERK/c-Fos pathway and inhibition of the p38MAPK/IRF-3/IFN-beta pathway[J]. J Cell Biochem,2010,111(6):1661-1672.
[11] Li Z,Meng D,Li G,et al. Celecoxib Combined with Diacerein Effectively Alleviates Osteoarthritis in Rats via Regulating JNK and p38MAPK Signaling Pathways[J]. Inflammation,2015,38(4):1563-1572.
[12] 苏 琳. 高糖饮食及高脂饮食建立非酒精性脂肪肝大鼠模型的比较[J]. 实验动物科学,2009,26(3):14-17,23.
[13] Ajmal MR,Yaccha M,Malik MA,et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF-alpha[J]. Indian Heart J,2014,66(6):574-579.
[14] Tilg H,Moschen AR. Relevance of TNF-alpha gene polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2011,5(2):155-158.
[15] Xue Q,Wang X,Wang P,et al. Role of p38MAPK in apoptosis and autophagy responses to photodynamic therapy with Chlorin e6[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2015,12(1): 84-91.
[16] Zhang X,Li C,Li J,et al. Protective effects of protocatechuic acid on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice via p38MAPK and NF-κB signal pathways[J]. International Immunopharmacology,2015,26(1):229-236.
[17] Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases [J]. Cell,2000,103(2):239-252.
[18] Bredeson S,Papaconstantinou J,Deford JH,et al. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes[J]. PLoS One,2014,9(12):e113799.

(责任编辑:冉明会)