

· 论 著 ·

外周血单个核细胞中 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 在急、慢性胰腺炎炎症反应中的水平变化

王冰, 李良海

荆州市中心医院重症医学科, 湖北 荆州 434020

摘要: **目的** 观察外周血单个核细胞(PBMC)中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)及其活化形式磷酸化 p38 MAPK(P-p38 MAPK)在急、慢性胰腺炎炎症反应中的水平变化。**方法** 选择 2010 年 11 月至 2014 年 12 月收治的胰腺炎患者 82 例,依据临床表现将患者分为慢性胰腺炎组 29 例、轻型急性胰腺炎组 25 例、重症急性胰腺炎组 28 例。选取同期在本院健康体检正常的 37 例为对照组。取静脉血,分离 PBMC,采用实时聚合酶链反应(Real-time PCR)法检测各组 p38 MAPK mRNA 在 PBMC 的表达;采用 Western Blot 检测各组 p38 MAPK、P-p38 MAPK 蛋白在 PBMC 的表达。**结果** (1)对照组、慢性组、轻型组、重症组 p38 MAPK mRNA 相对表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$)分别为 0.33 ± 0.08 、 0.35 ± 0.04 、 0.34 ± 0.07 、 0.42 ± 0.05 ,重症组明显高于其余 3 组,差异有统计学意义($F = 12.793, P < 0.05$),其中重症组均值较对照组增加了 27.2%。对照组、慢性组、轻型组 3 组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2) p38 MAPK 蛋白表达水平(相对表达量,以 β -actin 为内参):重症组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其均值较对照组增加了 23.4%,对照组、慢性组、轻型组 3 组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。P-p38 MAPK 蛋白水平表达(相对表达量,以 β -actin 为内参):重症组 P-p38 MAPK 蛋白水平明显高于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),其中重症组均值较对照组、慢性组、轻型组分别增加了 455.6%、51.5%、47.1%。慢性组和轻型组 P-p38 MAPK 蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其均值较对照组分别增加了 266.7%、277.8%。慢性组和轻型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 胰腺炎患者 PBMC 中 p38 MAPK 及其磷酸化后的 P-p38 MAPK,与病情的严重程度、病程的长短密切相关。对 p38 MAPK 和 P-p38 MAPK 在 mRNA、蛋白水平表达的检测,有望成为重症胰腺炎临床指标和药物治疗的新靶点。

关键词: 丝裂原活化蛋白激酶; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶; 炎症反应; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎

中图分类号: R 576 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)01-0005-04

Changes of p38 MAPK and P-p38 MAPK levels in peripheral blood mononuclear cells during inflammation reaction of acute and chronic pancreatitis

WANG Bing, Li Liang-hai

Department of Intensive Care Medicine, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434020, China

Corresponding author: Li Liang-hai, E-mail: iceking1204@163.com

Abstract: Objective To observe the levels of p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK) and phosphorylated p38 MAPK(P-p38 MAPK), an activation form of p38 MAPK, in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during inflammation reactions of acute and chronic pancreatitis. **Methods** Eighty-two patients with pancreatitis admitted between November 2010 and December 2014 were selected, and the patients were divided into chronic pancreatitis group ($n = 29$), mild acute pancreatitis group ($n = 25$) and severe acute pancreatitis group ($n = 28$) according to clinical manifestations. Thirty-seven healthy subjects in health examination at the same time were selected as control group. Collecting venous blood and separating PBMC in all participants. The real-time PCR method was used to detect p38 MAPK mRNA expression in PBMC. The Western Blot method was used to detect the expressions of p38 MAPK and P-p38 MAPK proteins in PBMC. **Results** (1) The relative expressions ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) of p38 MAPK mRNA were 0.33 ± 0.08 in control group, 0.35 ± 0.04 in chronic pancreatitis group, 0.34 ± 0.07 in mild acute pancreatitis group and 0.42 ± 0.05 in severe acute pancreatitis

group, respectively. The relative expression quantity in severe acute pancreatitis group was significantly higher than those in the other 3 groups ($F = 12.793, P < 0.05$) and increased by 27.2% compared with control group, while there were no significant differences among control group, chronic pancreatitis group and mild acute pancreatitis group ($P > 0.05$). (2) For the p38 MAPK protein relative expression levels (β -actin for reference), the level in severe acute pancreatitis group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), and its mean value increased by 23.4% compared with control group. There were no significant differences in the levels among control group, chronic pancreatitis group and mild acute pancreatitis group ($P > 0.05$). For the P-p38 MAPK protein relative expression levels (β -actin for reference), the level in severe acute pancreatitis group was significantly higher than those in control group, chronic pancreatitis group and mild acute pancreatitis group ($P < 0.05, P < 0.01$), and its mean value increased by 455.6%, 51.5% and 47.1%, respectively compared with the other 3 groups. The levels of P-p38 MAPK protein in chronic pancreatitis group and mild acute pancreatitis group were significantly higher than that in control group, and their mean value increased by 266.7% and 277.8%, respectively compared with control group. There was no significant difference in the levels between chronic pancreatitis group and mild acute pancreatitis group ($P > 0.05$). **Conclusions** The levels of p38 MAPK and P-p38 MAPK in PBMC of patients with pancreatitis were closely associated with severity of illness and duration of disease. The detection of mRNA and protein expressions of p38 MAPK mRNA and P-p38 MAPK in PBMC is expected to become a new target of drug treatment and a reference judging clinical indexes.

Key words: Mitogen activated protein kinase; p38 mitogen activated protein kinase; Phosphorylated p38 mitogen activated protein kinase; Inflammation reaction; Acute pancreatitis; Chronic pancreatitis

临床证实血清白细胞(中性粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等)及多种相关炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、MIF等)^[1-2]在胰腺炎及并发症的生理病理过程中起着重要作用。胰腺炎分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎,依据发病的严重程度可分为轻型和重症,其中重症急性胰腺炎起病急骤、发病迅猛,且早期即可表现为急性肺损伤^[3]。主要原因为胰腺炎尤其是重症胰腺炎存在“炎性细胞因子-血清白细胞-炎性细胞因子”的效应放大反应,即为初期胰腺炎的启动炎性细胞因子首先诱导了血清白细胞的过度活化,进而分泌更多的炎性相关因子,形成“炎性细胞因子瀑布”损伤了肺组织毛细血管周细胞的屏障,最终导致严重的全身炎症反应综合征^[4-5]。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)系胰腺炎炎症反应时炎症介质和相关细胞因子的主要信号通路^[6]。本文研究外周血单个核细胞(PBMC)中 p38 MAPK 及其磷酸化-p38 MAPK (P-p38 MAPK)的表达,分析其与胰腺炎病情急缓、严重程度的关系,旨在探讨临床治疗胰腺炎的新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 11 月至 2014 年 12 月我院收治的胰腺炎患者 82 例,男性 43 例,女性 39 例;年龄 23 ~ 71 (43.7 \pm 9.5) 岁(实验组)。参照 2004 年“中国急性胰腺炎诊治指南”^[7]的诊断标准,根据患者临床表现、CT 检查结果及病程的长短,将患者分为轻型急性胰腺炎组(轻型组)25 例;重症急性

胰腺炎组(重症组)28 例;慢性胰腺炎组(慢性组)29 例。选取同时期在本院健康体检正常的 37 例为正常对照组,男性 21 例,女性 16 例;年龄 22 ~ 64 (45.9 \pm 8.7) 岁。两组年龄、性别等一般情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。排除标准:严重自身免疫性疾病、不稳定性心绞痛、恶性肿瘤、慢性器官功能衰竭、其他慢性感染性疾病等可能会干扰检测观察指标的病症。本研究获得医院伦理委员会的同意,均征得患者本人及家属同意,签署知情同意书。

1.2 实验试剂 肝素钠(北京普利来试剂生物公司);胎牛血清(上海伟进生物科技有限公司);Real-time PCR、Superscript First Strand、Trizol 试剂盒(日本 Takara 公司);Western-Blot 试剂(美国 sigma 公司);多克隆兔抗人 p38MAPK 抗体、单克隆兔抗人 P-p38MAPK 抗体、单克隆兔抗人 β -actin 抗体(美国 Novus Biologicals 公司);二抗-单克隆羊抗兔 IgG 抗体(美国 Sigma 公司)。

1.3 PBMC 分离提取 各组患者在入院后第 3 天(正常对照组当天)在清晨空腹状态下,采集静脉血 3 ~ 5 ml,注入肝素抗凝管后,轻轻混匀,首先加入 PBS 溶液(含 5% 胎牛血清),再加入淋巴细胞分离液(等体积),2 000 r/min 离心 20 min,小心提取单个核细胞层得 PBMC。

1.4 Real-time PCR 检测 p38 MAPK mRNA 水平 使用 RNA easy kit 及 DNA 酶 I 试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)抽提各组 PBMC 总 RNA,测定 RNA 纯度和含量(紫外分光光度仪)。将 RNA 作为模版,进行反转

录得到 cDNA (SuperScript First-Strand Synthesis System 试剂盒; Qiagen, Valencia, CA)。将 cDNA 作为模版,加入对应引物进行 PCR 反应,每个样本设有两个复孔,反应条件:首先预变性 95 °C 5 min,接着 95 °C 12 s,继而 56 °C 1 min,最后 95 °C 1 min,共 48 个循环,以三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 作为内参,计算各组 RQ 值($2^{-\Delta\Delta Ct}$)。引物序列详见表 1。实验重复 3 次。

表 1 PCR 引物序列

引物	序列
p38MAPK	F:5'-AAG TTC CTG TCC ACA TTG CC-3' R:5'-TGG ATT CAG TGT CAA GCT GC-3'
GAPDH	F:5'-TCA ACA GCG ACA CCC ACT CC-3' R:5'-TGA GGT CCA CCA CCC TGT TG-3'

1.5 Western Blot 检测 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 蛋白表达 提取各组 PBMC 的总蛋白,将蛋白上清液进行蛋白定量测蛋白浓度,配制 10% SDS-PAGE 凝胶,进行各孔蛋白上样(根据所测的蛋白浓度,各孔上样总蛋白量相等)。电泳仪电泳,电转仪转膜,5% 脱脂奶粉封闭 1~2 h, PBS 洗涤 3~4 次。分别孵育一抗多克隆兔抗人 p38 MAPK 抗体(1:500)、单克隆兔抗人 P-p38 MAPK 抗体(1:500)、单克隆兔抗人 β -actin 抗体(1:1 000),4 °C 过夜, PBS 洗涤 3 次后分别加入相应二抗(1:2 000),室温孵育 1 h, PBS 洗涤 3~4 次。洗膜后电化学发光曝光硅影,采用 Image J 软件分析条带灰度值。实验重复 3 次。

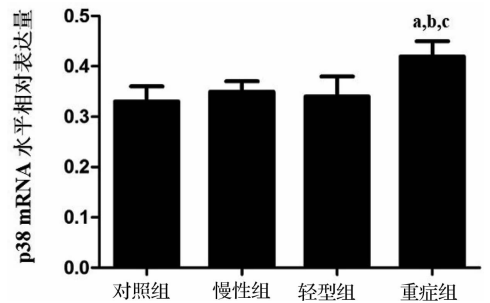
1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 Kolmogorov-Smirnov 法分析,实验各样本均数均呈正态性分布,方差齐性检验证实方差齐(Levene 检验)。实验组和对照组两者的蛋白相对表达量(灰度值比值)及 mRNA 相对表达量(RQ 值)比较采用单因素方差分析,组间多重的比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 p38 MAPK mRNA 水平的表达比较 对照组、慢性组、轻型组、重症组 p38 MAPK mRNA 相对表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值)分别为 0.33 ± 0.08 、 0.35 ± 0.04 、 0.34 ± 0.07 、 0.42 ± 0.05 ,重症组明显高于其余 3 组,差异有统计学意义($F = 12.793, P < 0.05$),其中重症组均值较对照组增加了 27.2%。正常组、慢性组、轻型组 3 组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

2.2 各组 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 蛋白水平表达

比较 p38 MAPK 蛋白表达水平:重症组表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其均值较对照组增加了 27.2%;对照组、慢性组、轻型组 3 组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。P-p38 MAPK 蛋白表达水平:重症组 P-p38 MAPK 蛋白水平明显高于其他 3 组,差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),其均值较正常组、慢性组、轻型组分别增加了 455.6%、51.5%、47.1%;慢性组和轻型组 P-p38 MAPK 蛋白水平均高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其均值较对照组分别增加了 266.7%、277.8%;慢性组和轻型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、图 2、图 3。



注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与慢性组比较,^b $P < 0.05$;与轻型组比较,^c $P < 0.05$ 。

图 1 Real-time PCR 检测各组 p38 MAPK mRNA 水平的表达($2^{-\Delta\Delta Ct}$)

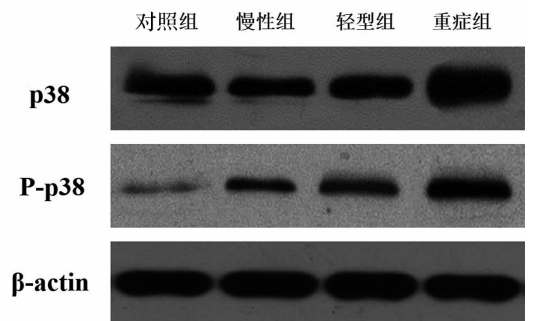
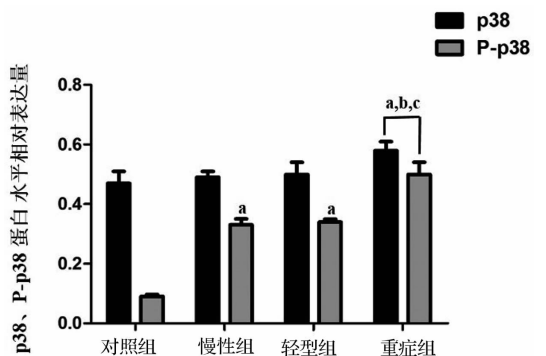


图 2 Western Blot 检测各组 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 蛋白表达条带图



注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与慢性组比较,^b $P < 0.05$;与轻型组比较,^c $P < 0.05$ 。

图 3 Western Blot 检测各组 p38 MAPK、P-p38 MAPK 蛋白水平的表达

表 2 各组 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 蛋白水平表达比较

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	p38 MAPK/ β -actin	P-p38 MAPK/ β -actin
对照组	37	0.47 \pm 0.09	0.09 \pm 0.07
慢性组	29	0.49 \pm 0.11	0.33 \pm 0.13 ^a
轻型组	25	0.50 \pm 0.07	0.34 \pm 0.09 ^a
重症组	28	0.58 \pm 0.13 ^{abc}	0.50 \pm 0.17 ^{dbc}
F 值		15.731	22.457
P 值		<0.05	<0.05

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与慢性组比较,^b $P < 0.05$;与轻型组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

胰腺炎并发全身损伤是一个多因素、多步骤共同参与的复杂过程,存在“炎性细胞因子-血清白细胞-炎性细胞因子”反应的连锁放大效应,尤其是重症胰腺炎时,胰酶异常过度释放,胰腺腺泡细胞凋亡^[8],所释放的炎症因子和蛋白酶启动诱导局部单核-巨噬细胞过度活化,过度活化的白细胞可以分泌多种相关炎症因子,这些细胞炎症因子又可以进一步招募和激活更多的白细胞^[8],诱导它们向炎症组织部位聚集、黏附及外渗,进而分泌释放更多的炎性相关因子,刺激放大炎症反应,形成“炎性细胞因子瀑布”损伤了全身器官和组织毛细血管周细胞的屏障,最终导致严重的全身炎症反应综合征^[9]。因此,尽早准确诊断胰腺炎,并分析判断其病情严重程度,利于尽快给予有效的药物干预,保持内环境稳定。

近年来,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在胰腺炎发病过程中的作用受到越来越多的关注。MAPK 信号通路广泛存在于真核细胞中,其隶属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族,主要包括 3 个成员:p38 MAPK、c-Jun N 末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)^[10]。其中,p38 MAPK 属于应激型 MAPK,其活化形式为 P-p38 MAPK。p38 MAPK 是细胞内信号转导的关键枢纽,参与多种生理病理过程的调控,生理过程为:可以对细胞因子、热休克、紫外线、刺激做出应激反应,影响细胞的分化、增殖、迁移和凋亡等生命过程。病理过程为:一方面炎症因子(IL-1 β 、TNF- α)可通过诱导巨噬细胞的活化,进而促进组织细胞的凋亡,激活 p38 MAPK 信号通路发挥作用;另一方面 p38 MAPK 的磷酸化促进核转录因子(NF- κ B)活化并转位向核区,进而刺激 TNF- α 等炎症因子的大量合成^[11-12]。因此,p38 MAPK 可能在上述“炎-白-炎”的正反馈环体系中起到关键性作用,已在动物实验中证实^[13-14]。

本研究显示,胰腺炎患者 PBMC 中 p38 MAPK 活

化程度上调,重症组 p38 MAPK 的磷酸化程度显著高于正常组、慢性组和轻型组,慢性组和轻型组 p38 MAPK 的磷酸化程度也显著高于正常组,提示 p38 MAPK 的磷酸化程度与胰腺炎的严重程度和病程急缓关系密切。但在胰腺炎中,p38 MAPK 基因水平的表达变化程度较小,Real-time PCR 检测证实仅重症组 p38 MAPK 基因水平表达高于正常组,慢性组、轻型组与正常组比较无明显差异。提示胰腺炎发病时增强 p38 MAPK 信号通路是通过激活细胞内原有储备的 p38 MAPK 的磷酸化,使得 P-p38 MAPK 比例上调实现的,而不是通过细胞内合成更多 p38 MAPK 来完成的。

p38 MAPK 信号通路激活增强会加剧胰腺炎的炎症反应,Twait 等^[3]研究证实,在胰腺瘤细胞系(AR42J)中,激活 p38 MAPK 信号通路促进 NF- κ B 活化并转位向核区,而 NF- κ B 是多种炎症因子的上游启动因子,故 p38 MAPK 信号通路具有炎症反应的放大作用。因此,如何抑制或阻断 p38 MAPK 信号通路,打破“炎性细胞因子-血清白细胞-炎性细胞因子”正反馈环路,有望成为胰腺炎治疗中的新策略。

综上所述,胰腺炎患者 PBMC 中 p38 MAPK 及磷酸化后的 P-p38 MAPK,与病情的严重程度、病程的长短密切相关,通过对 p38 MAPK 和 P-p38 MAPK 在 mRNA、蛋白水平表达的检测,发现其有望成为重症胰腺炎临床指标和药物治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Dios ID. Inflammatory role of the acinar cells during acute pancreatitis[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2010, 1(1): 15-20.
- [2] Oiva J, Mustonen H, Kylänpää ML, et al. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study[J]. Crit Care, 2010, 14(6): R207.
- [3] Twait E, Williard ED, Samuel I. Dominant negative p38 mitogen-activated protein kinase expression inhibits NF-kappaB activation in AR42J cells[J]. Pancreatol, 2010, 10(2/3): 119-128.
- [4] Takekawa M, Kubota Y, Nakamura T, et al. Regulation of stress-activated MAP kinase pathways during cell fate decisions[J]. Nagoya J Med Sci, 2011, 73(1/2): 1-14.
- [5] 刘君,孙家邦,李非,等. p38MAPK 表达在大鼠重症急性胰腺炎肺损伤中的意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(7): 515.
- [6] 梁如鑫,刘新伟,刘玲,等. 氢气对急性肺损伤大鼠肺组织 p38 MAPK 活化的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(8): 1211-1213.
- [7] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海)[J]. 中华胰腺病杂志, 2013, 13(2): 73-78.

(下转第 12 页)

试验 PPAR γ 激动剂对 AD 或认知障碍的治疗取得不同程度的成功^[8-9], 但是目前作用机制尚不明确。PPAR γ 广泛地表达在小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元^[10], BDNF 也广泛表达在皮质、海马的这些细胞中。一些研究显示与 AD 有关的认知能力下降与 BDNF 减少及活性降低有关^[11]。Prakash 等^[12] 研究表明, BDNF 可以保护神经元抵抗炎症介质诱导的损伤, 调整自由基代谢, 以增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶在神经元中的含量, 减少自由基积累, 从而保护自由基攻击的神经元, BDNF 可修复受损的线粒体神经元, 促进神经再生。有研究指出针对 BDNF/TrkB 潜在作用可用于治疗阿尔茨海默病。已经证明受体激活可提高认知的作用, 与突触密度增加有关^[13-14]。本实验应用 A β 25-35 制备 AD 模型, 吡格列酮灌胃, Morris 水迷宫实验观察 AD 大鼠学习记忆变化, 结果显示吡格列酮组较模型组潜伏期缩短、穿越平台次数增多、平台滞留时间延长; 提示吡格列酮可以改善痴呆大鼠的学习记忆能力。进一步免疫组化及 Western blot 法检测结果显示, 模型组海马区 BDNF 及 TrkB 减少, 吡格列酮干预后 BDNF 及 TrkB 数目上调。提示吡格列酮可改善 AD 大鼠的学习记忆功能, 其机制可能与调节脑内 BDNF 及 TrkB 通路有关。

参考文献

- [1] Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly-an update[J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 9(3): 61-70.
- [2] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2008, 430(7000): 631-639.
- [3] Nicolakakis N, Hamel E. The nuclear receptor PPAR γ as a therapeutic target for cerebrovascular and brain dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 10: 3389.

- [4] Papadopoulos P, Rosa-Neto P, Rochford J, et al. Pioglitazone improves reversal learning and exerts mixed cerebrovascular effects in a mouse model of Alzheimer's Disease with combined amyloid- β and cerebrovascular pathology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68612.
- [5] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 44-45.
- [6] 陈丽, 刘玥, 高甜. 吡格列酮对 AD 模型大鼠学习记忆障碍的保护作用研究[J]. *医学信息*, 2014(22): 64-65.
- [7] Heneka MT, Reyes-Irisarri E, Hüll M, et al. Impact and therapeutic potential of PPARs in Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2011, 9(4): 643-650.
- [8] Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(9): 1626-1633.
- [9] Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, et al. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(1): 45-50.
- [10] Storer PD, Xu J, Chavis J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the activation of microglia and astrocytes; implications for multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 161(1-2): 113-122.
- [11] Diógenes MJ, Costenla AR, Lopes LV, et al. Enhancement of LTP in aged rats is dependent on endogenous BDNF[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(9): 1823-1836.
- [12] Prakash A, Kumar A. Role of nuclear receptor on regulation of BDNF and neuroinflammation in hippocampus of β -amyloid animal model of Alzheimer's disease[J]. *Neurotox Res*, 2014, 25(4): 335-347.
- [13] Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(32): 13594-13599.
- [14] Devi L, Ohno M. 7, 8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(2): 434-444.

收稿日期: 2015-10-26 修回日期: 2015-11-10 编辑: 周永彬

(上接第 8 页)

- [8] Williard DE, Twait E, Yuan Z, et al. Nuclear factor kappa B-dependent gene transcription in cholecystokinin-and tumor necrosis factor-alpha-stimulated isolated acinar cells is regulated by p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(2): 283-290.
- [9] Wu W, Huang Q, Heet F, et al. Roles of mitogen-activated protein kinases in the modulation of endothelial cell function following thermal injury[J]. *Shock*, 2011, 35(6): 618-625.
- [10] Samuel I, Zaheer A, Fisher RA. In vitro evidence for role of ERK, p38, and JNK in exocrine pancreatic cytokine production[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10): 1376-1383.
- [11] Chen P, Huang L, Zhang Y, et al. SiRNA-mediated PIAS1 silencing promotes inflammatory response and leads to injury of cerulein-stim-

ulated pancreatic acinar cells via regulation of the P38MAPK signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(4): 619-626.

- [12] Kim D, Haynes CL. The role of p38 MAPK in neutrophil functions: single cell chemotaxis and surface marker expression[J]. *Analyst*, 2013, 138(22): 6826-6833.
- [13] Kim HA, Kim KJ, Seo KH, et al. PTEN/MAPK pathways play a key role in platelet-activating factor-induced experimental pulmonary tumor metastasis[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(24): 4296-4302.
- [14] Lee SJ, Kim WJ, Moon SK. Role of the p38 MAPK signaling pathway in mediating interleukin-28A-induced migration of UMUC-3 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4): 945-952.

收稿日期: 2015-09-12 编辑: 王国品