

· 实验研究 ·

脉管 II 号胶囊对下肢动脉硬化性闭塞症大鼠 p38MAPK 及 NF- κ B 信号通路的影响^{*}

李文豪 王世军 周郁青 张美吉 杨尾莲 黄玮杰 陈福伟 赵玉楣 张 勇 李少娟

摘 要 **目的:**从 p38 丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B(p38 MAPK/NF- κ B)信号通路研究脉管 II 号胶囊治疗下肢动脉硬化性闭塞症(ASO)的作用机理。**方法:**将 SPF 雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、假手术组、西洛他唑组、脉管 II 号胶囊低剂量组、脉管 II 号胶囊中剂量组、脉管 II 号胶囊高剂量组,采用高脂饲料喂养+股动脉损伤的方法建立 ASO 模型,各组按计划干预 8 w 后取材,HE 染色观察比较动脉结构,采用 PCR、Western blot 法检测动脉标本中 p38 的表达情况,采用 PCR、SP 法检测动脉标本中 NF- κ B 的表达情况。**结果:**HE 染色镜下观察到模型组、脉管 II 号胶囊低剂量组和脉管 II 号胶囊中剂量组内中膜增厚明显,血管内壁毛糙,而脉管 II 号胶囊高剂量组和西洛他唑组增厚的内中膜改善明显;PCR 和 Western blot 法检测 p38 提示,模型组的表达量高于空白组($P<0.001$),而脉管 II 号胶囊低、高剂量组和西洛他唑组的表达量低于模型组($P<0.001$);PCR 检测 NF- κ B 提示,模型组的表达量高于空白组($P<0.001$),脉管 II 号胶囊低、中、高剂量组和西洛他唑组的表达量均高于模型组($P<0.001$)。**结论:**脉管 II 号胶囊可能通过调控 p38 MAPK 及 NF- κ B 来改善 ASO 内中膜功能。

关键词 下肢动脉硬化性闭塞症;脉管 II 号胶囊;p38 丝裂原活化蛋白激酶;核因子- κ B;作用机理

下肢动脉硬化性闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)是指由各种原因引起的体内动脉粥样硬化斑块形成,进而引起动脉狭窄甚至闭塞,导致病变肢体远端供血不足,出现缺血、坏死。其临床表现为肢体麻木、皮温降低、静息痛、间歇性跛行,严重者可出现溃疡及坏疽。其起病隐匿,进展迅速,若治疗不及时则面临截肢甚至死亡的危险,有高发生率、高致残率的特点。脉管 II 号胶囊是福建中医药大学附属人民医院的院内制剂,主要由蜈蚣、全蝎、水蛭、莪术等中药组成,有破血逐瘀,通络止痛的功效,临床用于中医脉管病的治疗。前期临床研究表明脉管 II 号胶囊能有效提高 ASO 踝肱指数,改善肢体发凉、酸胀、麻木、静息痛、间歇性跛行等症状,研究还发现其可能通过调控血管生成素-1 及其受体 Tie2(Ang-1/Tie2)信

号通路来促进血管再生及建立侧支循环,进而起效^[1-2]。然而,这还远不足以解释其作用机理,是否有其他的作用机制则有待于进一步研究。本研究将下肢动脉硬化闭塞症大鼠作为研究对象,探究脉管 II 号胶囊对 p38 MAPK/NF- κ B 通路的影响。

1 材料

1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠(由上海必凯科翼生物科技有限公司提供)共 42 只,6 月龄,体质量为(525 $\pm$ 25) g,动物许可证号为 SCXK(沪)2023-0009。实验动物中心温度 24 $^{\circ}$ C~26 $^{\circ}$ C,湿度 40%~60%,12 h/12 h 光/暗周期。动物自由进食、饮水,适应性饲养 7 d 后开始予高脂饲料(江苏省协同医药生物工程有限责任公司,具体组成为:猪油 31.66%,酪蛋白 25.84%,麦芽糖糊精 16.15%,蔗糖 8.89%,纤维素 6.64%,大豆油 3.23%,柠檬酸钾 2.13%,磷酸二钙 1.68%,矿物质混合物 S10026 及维生素混合物 V10001 各 1.29%,碳酸钙 0.71%,L-胱氨酸 0.39%,胆碱酒石酸氢盐 0.26%)喂食 1 w。动物实验符合伦理要求(福建

^{*}基金项目 福建省科学技术厅项目(No.2022J01848);福建省医疗“创双高”重点专科建设项目(No.闽卫医政[2021]76号);全国名老中医专家郑则敏传承工作室建设项目(No.国中医药人教函[2022]75号)

• 作者单位 福建中医药大学附属人民医院(福建 福州 350004)

安布瑞实验动物伦理委员会批准,编号:ABR-SOP-A02-R01)。

1.2 主要药物及试剂 脉管Ⅱ号胶囊(闽药制备字 Z20210010000,批号 230403);西洛他唑(天津大冢,规格:50 mg,批号:3k97p);RNAiso Plus 及 NovoScript®Plus(TaKaRa 9109);All-in-one 1st Strand 及 cDNA Synthesis SuperMix(Novoprotein E047-01A);Novostart®SYBR qPCR 及 SuperMix Plus(Novoprotein E096-01B);RIPA 强裂解液及蛋白酶抑制剂(meilunbio MA0151);Cocktail(meilunbio MB2678,不含 EDTA,100x DMSO 储液);PMSF(meilunbio MA0151);蛋白磷酸酶抑制剂复合物 I 100x(meilunbio MB12707);BCA 蛋白定量试剂盒(meilunbio MA0082-2);SDS-PAGE 凝胶快速配制试剂盒(meilunbio MA0159);预染彩虹蛋白 marker(meilunbio MA0342);ECL 显色试剂盒(meilunbio MA0186-1);HPR-conjugated Affinipure Goat Anti-Mouse IgG (H+L)(proteintech SA00001-1);HPR-conjugated Affinipure Goat Anti-Rabbit IgG (H+L)(proteintech SA00001-2);GAPDH 抗体(proteintech 60004-1-Ig);p38 抗体(proteintech 14064-1-AP);p-p38 抗体(Bioss Bs-0636R);苏木素(Epredia 7211);免疫组化试剂盒(博士德生物 SV0004)。

1.3 主要仪器 超低温冷冻储存箱(中科美菱 DW-HL340),低速迷你离心机(湖南湘仪 WTL-4K),微量冷冻离心机(贝克曼 Microfuge-22R),荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 7300 型),37 °C 培养箱(上海力辰邦西仪器科技有限公司 W0704),数显恒温水浴锅(上海力辰邦西仪器科技有限公司 HH-52),蛋白垂直电泳仪(美国 BIO-RAD 公司 POWER PAC 200),轨道式摇床(杭州米欧仪器有限公司 GS-20),显影仪(易博特 TOUCH IMAGER xli),组织研磨机(上海净信 TISS-24),磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器 MYP13-2S),生物显微镜(尼康 E200MV)

2 方法

2.1 动物分组、造模及干预 随机将大鼠分为空白组、模型组、假手术组、西洛他唑组、脉管Ⅱ号胶囊低剂量组、脉管Ⅱ号胶囊中剂量组、脉管Ⅱ号胶囊高剂量组,每组各 6 只。

除空白组外,其余大鼠均通过异氟烷气麻醉后进行造模:将大鼠以平卧位固定在操作台上,左后肢及

腹股沟区备皮消毒,于腹股沟中点至膝关节处做纵行切口,分离大腿段股动脉长约 2.5 cm,两端用动脉夹阻断,结扎分支,沿动脉长轴从远端向近端刺入管腔,注入 0.4 mL 注射用水并维持 5 min,而后取下动脉夹并压迫止血,缝合切口;假手术组只麻醉、做手术切口、分离股动脉,但不进行其他操作;术后将动物放回饲养笼内复苏,所有大鼠自由进水、进食^[3]。

造模结束后各组继续高脂饲料喂养,2 w 后进行评价。评价标准:后肢完全瘫痪,刺激肌肉时未产生任何收缩反应(5分);肌肉收到刺激后有轻微的收缩,后肢有小动作(4分);后肢能做运动,但肌力差,不能克服重力,不能抬起脚掌(3分);肌肉可抗阻力,后肢能正常运动,部分时间可抬起脚掌(2分);肌力较好,跛行(1分);能正常行走(0分)。评分达到 2 分及以上表示造模成功^[2]。经评判(假手术组除外),所有造模大鼠得分在 1 至可疑 2 分之间,因此加强造模。再次造模方法参考田坤等^[4]的方法,所有造模大鼠采用此前造模麻醉方式及体位,沿原切口进入寻及原造模股动脉,用纹式钳沿股动脉长轴钳夹 30 s,松开后可见齿痕及血管壁损伤,缝合切口,术后处理同前。术后 2 d 有 3 只大鼠死亡,采用二次造模方法补充 3 只,所有造模大鼠仍高脂饲料喂养,2 w 后再次评价,得分均能达到 2 分。

造模成功后,空白组、模型组、假手术组予生理盐水灌胃,西洛他唑组按 30 mg/kg 灌胃,脉管Ⅱ号胶囊低剂量组按 30 mg/kg 灌胃,脉管Ⅱ号胶囊中剂量组按 60 mg/kg 灌胃,脉管Ⅱ号胶囊高剂量组按 90 mg/kg 灌胃,均每天 1 次,连续干预 8 w。

2.2 标本采集及保存 干预疗程结束后,采用水合氯醛麻醉,解剖大鼠造模后肢大腿股动脉,切取并分成 4 份,其中 1 份用多聚甲醛固定后石蜡包埋、阴凉处保存,另 3 份用液氮冷冻 10 min,然后保存在 -80 °C 冰箱待检。

2.3 HE 染色 按照以下步骤进行:①样品脱水;②石蜡包埋;③样品切片;④切片脱蜡;⑤苏木素染色;⑥显微镜(光学,200 倍)下观察动脉病理变化;⑦拍照。

2.4 Western blot 检测 实验步骤:①蛋白提取、定量、变性;②配胶;③上样、电泳;④转膜;⑤封闭;⑥一抗孵育;⑦二抗孵育;⑧显影;⑨整理数据。

2.5 PCR 检测 一是 RNA 提取,具体步骤为:①液体样本制备;②核蛋白体完全分解;③离心,样品分成

3 层;④颠倒混匀;⑤离心 45 s,弃掉废液;⑥加入漂洗液,离心,弃掉废液;⑦加去蛋白液,离心,弃掉废液;⑧加入漂洗液,离心,弃掉废液;⑨将吸附柱放回空收集管中,离心 2 min,去除漂洗液;⑩取出吸附柱,放入一个 RNasefree 离心管中离心,之后使用 RNA 定量仪测定 RNA 浓度及纯度。二是逆转录,具体步骤为:①去基因组 DNA 反应,先在 42 °C 下孵育 5 min,待反应结束后放置于冰上;②逆转录反应,先在 50 °C 下孵育 15 min,然后在 75 °C 下孵育 5 min,最后终止反应。逆转录产物储存温度为-20 °C。三是反应条件:程序 1 为 95 °C、320 s;程序 2 为 95 °C 和 56 °C 各 20 s、40 个循环,72 °C、38 s、95 °C、15 s;程序 3 为 60 °C、1 min、95 °C、15 s、60 °C、15 s。p38 和 NF-κB 的引物序列见表 1。

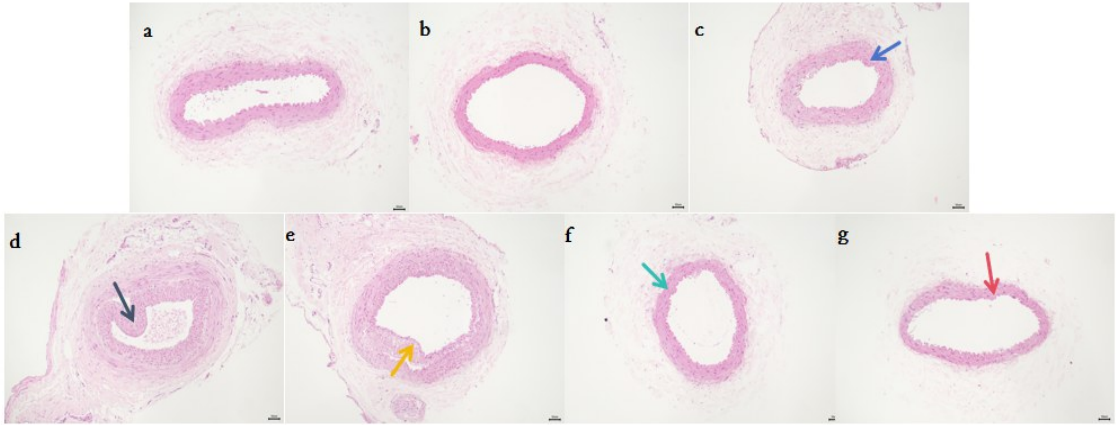
2.6 SP 检测 按照以下步骤进行:①样品脱蜡;② 3% H_2O_2 室温处理 5~10 min 灭活内源性酶;③滴加封闭液;④稀释液稀释一抗;⑤将 Bio-羊抗小鼠/兔 IgG 浓缩液按 1:100 稀释成工作液;⑥将链酶亲和素-POD 浓缩液按 1:100 稀释成工作液;⑦DAB 液显色;⑧苏

表 1 p38 和 NF-κB 的引物序列		
基因名称	引物名称	引物序列
p38	正向引物	TGTGATTGGTCTGTTGGATGT
	反向引物	GGATTATGTCAGCCGAGTGTAT
NF-κB	正向引物	GGCGCAGAACTTAGGTCTCG
	反向引物	CCTCTGTGTAGCCCATCTGTC

木素复染;⑨中性树胶封片;⑩拍照。
2.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差表示,两组间的比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

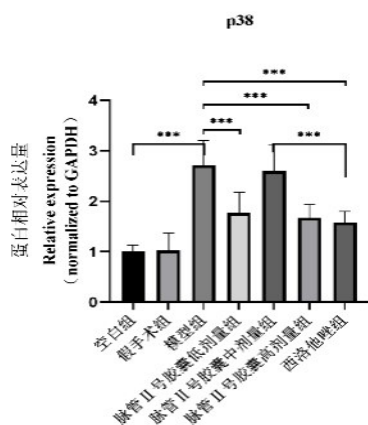
3.1 HE 染色比较 除空白组外,其余各组动脉均有不同程度硬化,血管弹性变差,管腔变大。其中,模型组、脉管 II 号胶囊低剂量组和脉管 II 号胶囊中剂量组内中膜增厚明显,血管内壁毛糙;脉管 II 号胶囊高剂量组和西洛他唑组增厚的内中膜改善明显,血管内壁毛糙有所改善。见图 1。



a.空白组;b.假手术组;c.模型组;d.脉管 II 号胶囊低剂量组;e.脉管 II 号胶囊中剂量组;f.脉管 II 号胶囊高剂量组;g.西洛他唑组
图 1 各组大鼠股动脉 HE 染色图(标尺:50 μm,图片右下角)

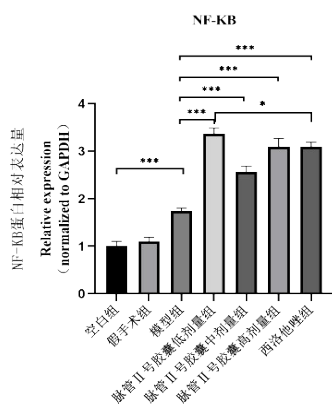
3.2 动脉中 p38 MAPK/NF-κB 表达量的比较
3.2.1 PCR 法 经两两比较,p38 在空白组与假手术组之间的表达量相当($P>0.05$);模型组中 p38 的表达量高于空白组($P<0.001$);脉管 II 号胶囊低、高剂量组和西洛他唑组中 p38 的表达量低于模型组($P<0.001$),脉管 II 号胶囊中剂量组中 p38 的表达量与模型组相当($P>0.05$);脉管 II 号胶囊中剂量组中 p38 的表达量高于西洛他唑组($P<0.001$),而脉管 II 号胶囊低、高剂量组中 p38 的表达量与西洛他唑组相当($P>0.05$)。

见图 2。
经两两比较,NF-κB 在空白组与假手术组之间的表达量相当($P>0.05$);模型组中 NF-κB 的表达量高于空白组($P<0.001$);脉管 II 号胶囊低、中、高剂量组和西洛他唑组中 NF-κB 的表达量均高于模型组($P<0.001$);脉管 II 号胶囊低剂量组中 NF-κB 的表达量高于西洛他唑组($P<0.05$),而脉管 II 号胶囊中、高剂量组中 NF-κB 的表达量与西洛他唑组相当($P>0.05$)。见图 3。



*表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$; ***表示 $P < 0.001$

图 2 各组大鼠股动脉 PCR 法 p38 表达图

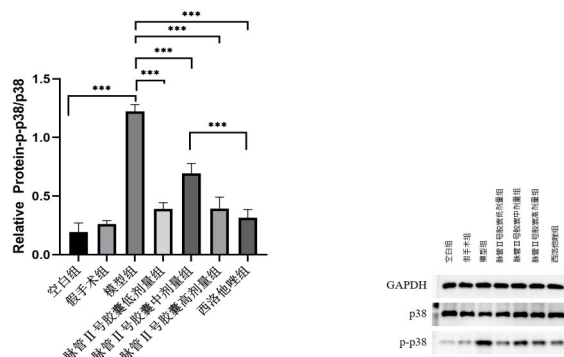


*表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$; ***表示 $P < 0.001$

图 3 各组大鼠股动脉 PCR 法 NF-κB 表达图

3.2.2 Western blot 法 经两两比较, p38 在空白组与假手术组间的表达量相当 ($P > 0.05$); 模型组中 p38 的表达量高于空白组 ($P < 0.001$); 脉管 II 号胶囊低、中、高剂量组和西洛他唑组中 p38 的表达量均低于模型组 ($P < 0.001$); 脉管 II 号胶囊中剂量组中 p38 的表达

量高于西洛他唑组 ($P < 0.001$), 而脉管 II 号胶囊低、高剂量组中 p38 的表达量与西洛他唑组相当 ($P > 0.05$)。见图 4。



*表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$; ***表示 $P < 0.001$

图 4 各组大鼠股动脉 Western blot 法 p38 表达图

3.2.3 SP 法 各组 NF-κB 数据均符合正态分布, 方差齐, 阳性率总体均数相等, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 5、图 6。

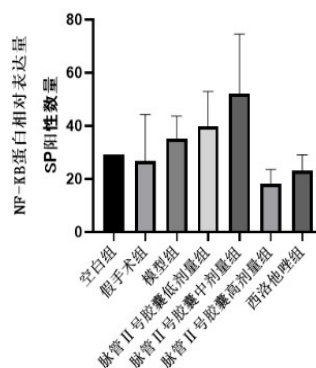
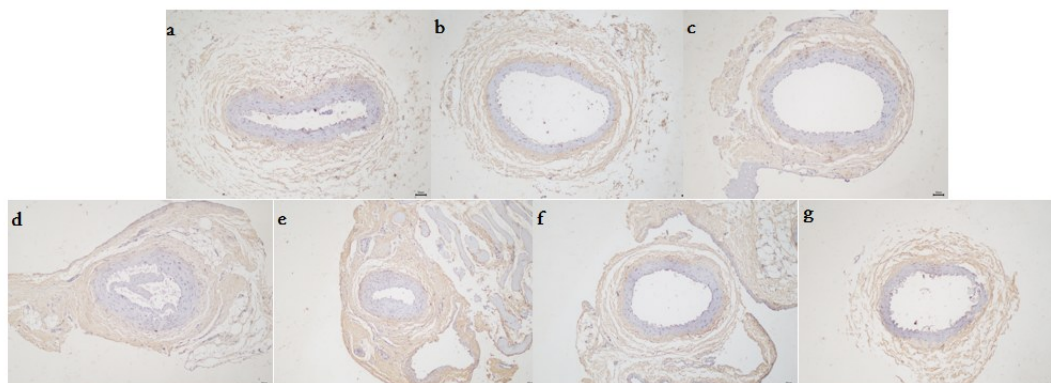


图 5 各组大鼠股动脉 sp 法 NF-κB 表达图



a. 空白组; b. 假手术组; c. 模型组; d. 脉管 II 号胶囊低剂量组; e. 脉管 II 号胶囊中剂量组; f. 脉管 II 号胶囊高剂量组; g. 西洛他唑组

图 6 各组大鼠股动脉 sp 法图 (标尺: 50 μm , 图片右下角)

4 讨论

下肢动脉硬化性闭塞症是一种常见的缺血性周围血管病,好发于中老年人,属中医学“脱疽”范畴。其发病缓慢,早期不易察觉,一旦发作,轻者功能减退,重者肢体毁损,严重影响生命健康。近年来 ASO 发病人数不断增加,并有年轻化趋势,其病因复杂,当前有脂质浸润、动脉内膜损伤、血栓形成、慢性炎症、平滑肌细胞增殖及人巨病毒病毒感染学说等假说。由于其病变广泛,早期无确切有效的预防方法,而发作后治疗难度大,致残率及病死率高,故后期多需手术。治疗分药物和手术两部分,但西药治愈率一般且不良反应明显,手术虽然时间短、恢复快,但风险高、费用高,对手术指征和禁忌证有严格要求,术后还有血管再狭窄等并发症,远期疗效均不理想。中医治疗 ASO 基于整体观念和辨证论治,以化瘀通络为主,能有效缓解症状,虽起效慢,但不良反应和禁忌证少,利于长期使用,可防止病情加重,并取得疗效。脉管 II 号胶囊主要成分有蜈蚣、全蝎、水蛭、莪术、牡丹皮、赤芍等,其气味腥,有破血逐瘀,通络止痛的功效。现代药理研究表明其各成分均有不同程度的抗凝、抗血小板聚集、抑制血栓形成、抗动脉粥样硬化、改善微循环及镇痛作用,有治疗 ASO 的机理基础^[5]。目前已知 p38 MAPK/NF- κ B 通路是一种应激反应通路,与缺血性损伤密切相关^[6-7],故本实验通过高脂饲料喂养+股动脉损伤的方法建立 ASO 模型,并以脉管 II 号胶囊进行治疗,用西洛他唑作对照,基于 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路进行研究并阐明脉管 II 号胶囊治疗 ASO 的机理。

首先,本研究将 ASO 大鼠股动脉标本行 HE 染色,在 200 倍光学显微镜下观察各组动脉标本管腔变化,结果发现脉管 II 号胶囊高剂量组和西洛他唑组增厚的内中膜改善明显,血管内壁毛糙有所改善,且两组疗效接近,说明相当剂量的脉管 II 号胶囊同西洛他唑一样能够使 ASO 的病理改变得到改善,可有效治疗 ASO。

其次,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一类广泛存在于哺乳动物细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是细胞的重要应激通路,参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等许多生理过程,是细胞内主要信息传递途径之一。其中,p38 MAPK 是 MAPK 家族中的重要成员,是介导细胞反应的重要信号系统。p38 MAPK 信号通路可被多种应激刺激(如热休克、缺氧)、炎症因

子(如 TNF- α 、IL-1)及脂多糖(LPS)和 G⁺细菌的细胞壁成分激活,从而影响细胞的多种生物效应,包括基因转录、蛋白质合成和细胞表面受体的表达。现有研究表明,下调 p38 MAPK 的表达水平可以减轻血管内皮损伤^[4]。由于 p38 MAPK 通路在炎症反应、细胞凋亡中占有重要地位,在信号通路水平阻断和调控 p38 MAPK 的表达及活性来治疗相关疾病已成为近年来信号转导领域的研究热点^[6-11]。故本实验研究拟通过 PCR 和 Western blot 法来检测 ASO 大鼠股动脉标本中 p38 的表达量,以期揭示脉管 II 号胶囊能够通过调控 p38 来达到治疗 ASO 的目标。结果提示,除脉管 II 号胶囊中剂量组外,脉管 II 号胶囊低、高剂量组和西洛他唑组动脉中 p38 的表达量低于模型组,且有统计学意义($P<0.001$),但脉管 II 号胶囊低、高剂量组和西洛他唑组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。以上结果说明一定剂量的脉管 II 号胶囊同西洛他唑一样对 ASO 有治疗作用,并可能是通过向下调控 p38 而实现的。但脉管 II 号胶囊治疗 ASO 的疗效与剂量不成正比关系,笔者推测这是由于脉管 II 号胶囊系复方中成药,可能存在拮抗因素。后期可行进一步的研究以明确具体原因。

再次,NF- κ B 作为一种与炎症反应密切相关的键转录激活因子,是 p38 MAPK 的下游通路信号分子之一,参与血管内皮细胞的相互作用及血管损伤。p38 MAPK 磷酸化后的特异性底物可激活 NF- κ B 通路,并进一步激活转录 VEGF 的表达,调节新血管的发生和生长。有研究表明,NF- κ B 可通过调节炎症反应来参与到动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生、发展过程当中,是与 AS 相关的炎症因子表达的主要信号通路之一^[3-4,12-15]。同样,本研究拟通过 PCR 和 SP 法来检测 ASO 大鼠股动脉标本中 NF- κ B 的表达量,以期说明脉管 II 号胶囊可以通过调控 NF- κ B 来达到治疗 ASO 的目的。PCR 检测结果表明,脉管 II 号胶囊低、中、高剂量组和西洛他唑组的 NF- κ B 表达量均高于模型组,且有统计学意义($P<0.001$),脉管 II 号胶囊低剂量组与西洛他唑组之间存在统计学差异($P<0.05$),但脉管 II 号胶囊中、高剂量组和西洛他唑组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果笔者考虑跟本次造模方式及脉管 II 号胶囊成分中的虫类及化瘀药相关:两次造模局部产生的外伤性炎症属中医学“热毒”范畴,而脉管 II 号胶囊成分中的虫类药及破血化瘀药多辛散温热,西洛他唑具有抗血小板聚集、改

善血液循环的作用,在此模型下,上述两药在未使用免疫抑制剂、抗炎剂及抗氧化剂等 NF- κ B 通路抑制剂的情况下,均有可能造成局部炎症加重,导致 NF- κ B 表达的升高。但是, NF- κ B 信号通路也直接参与机体正常的生理调节^[16],故也不能排除经过 8 w 的干预, NF- κ B 可能被激活以促进细胞增殖、迁移和基质重塑,从而修复损伤组织。本实验采用 SP 法检测的目的是想观察 NF- κ B 是否直接作用于血管内膜,但实验表明各组血管内膜 NF- κ B 含量均不多。鉴于以上结果可推测,脉管 II 号胶囊与西洛他唑在治疗 ASO 时可能是通过调控 NF- κ B 信号通路来起作用的,但不排除是否有其他作用机制同时存在,需进一步研究探讨。

综上所述,本研究采用高脂饲料喂养+股动脉损伤的方法建立 ASO 模型,以脉管 II 号胶囊治疗,从形态及分子水平进行探讨,推测一定剂量的脉管 II 号胶囊可能通过调控 p38 MAPK 及影响 NF- κ B 信号通路来改善 ASO 内中膜功能,从而达到治疗效果,且同西洛他唑疗效相当。但是,脉管 II 号胶囊的最佳治疗剂量及其是否存在其他作用机制尚需进一步探究,且将来还可以改进脉管 II 号胶囊的配方或制作工艺,以进一步提高疗效。

参考文献

- [1] 张美吉,张勇,王世军.脉管 II 号胶囊治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J].中国烧伤创疡杂志,2016,28(3):208-211.
- [2] 王世军,杨尾莲,陈福伟,等.脉管 II 号胶囊对大鼠后肢缺血后血管再生的影响及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2021,47(2):369-376.
- [3] 李语玲,杨静.脉络宁注射液对下肢动脉硬化闭塞症大鼠血管内皮功能及 NF- κ B 介导炎症反应的影响[J].中南药学,2020,18(10):1677-1680.
- [4] 田坤,孟路阳,陈世伟.利伐沙班对下肢动脉硬化闭塞症大鼠血管内皮功能及 p38MAPK/NF- κ B 通路的影响[J].中国药师,2018,21(5):757-760,765.
- [5] 高学敏.中药学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:145-146,339-341,411-412.
- [6] 何辉霞,郑维银.P38MAPK 信号通路在血管内皮细胞凋亡作用中的研究进展[J].中华临床医师杂志,2013,7(20):9317-9319.
- [7] 张奎明,崔应麟,葛鸾蝶,等.p38 MAPK 信号通路对缺血性脑卒中作用的研究进展[J].医学综述[J],2021,27(9):1691-1695.
- [8] 阳凤,尹德锋,刘济滔,等.P38MAPK 信号通路在大鼠脓毒症致急性肺损伤中的作用及机制研究[J].四川医学,2020,41(4):361-365.
- [9] YANG J, YAO L, LI Y, et al. Interleukin-35 regulates angiogenesis through P38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in interleukin-1 β -stimulated SW1353 cells and cartilage bioinformatics analysis [J]. J Interferon Cytokine Res, 2021, 41(5): 164-171.
- [10] ZHENG X, LIU H, MA M, et al. Anti-thrombotic activity of phenolic acids obtained from *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* in TNF- α -stimulated endothelial cells via the NF- κ B/JNK/p38 MAPK signaling pathway [J]. Arch Pharm Res, 2021, 44(4): 427-438.
- [11] SANZ-EZQUERRO J J, CUENDA A. p38 Signalling Pathway [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1003.
- [12] YE W, YAN Y, TANG Y, et al. Orexin-A attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced neural stem cells by regulating NF- κ B and phosphorylation of MAPK/P38/Erk pathways [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 2007-2017.
- [13] XIAO G, ZHANG M, PENG X, et al. Protocatechuic acid attenuates cerebral aneurysm formation and progression by inhibiting TNF- α /Nrf-2/NF- κ B-mediated inflammatory mechanisms in experimental rats [J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 128-141.
- [14] LV F, YANG L, WANG J, et al. Inhibition of TNFR1 attenuates LPS induced apoptosis and inflammation in human nucleus pulposus cells by regulating the NF- κ B and MAPK signalling pathway [J]. Neurochem Res, 2021, 46(6): 1390-1399.
- [15] 肖安华,李虹维,颜春鲁,等.中药复方与有效成分调控 NF- κ B/MAPKs/JNK 信号通路介导炎症反应抗 AS 的研究进展[J].中医药学报,2019,47(6):109-113.
- [16] 王晓晨,吉爱国. NF- κ B 信号通路与炎症反应[J].生理科学进展,2014,45(1):68-71.

(收稿日期:2024-10-17)

(本文编辑:黄明愉)