

· 综述 ·

MAPK 信号传导通路与肠损伤后黏膜上皮修复

郑曙云(综述) 付小兵 徐建国(审校)

关键词:肠损伤; MAPK 信号传导通路; ERK; JNK; p38MAPK**中图分类号:**Q257 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)01-0059-04

肠上皮细胞是肠道黏膜屏障的重要组成部分。各种病理因素均可介导肠上皮细胞损伤,造成其功能的可逆或不可逆丧失。创伤、失血性休克、肠移植、肠栓塞、大面积烧伤、严重感染、肠道炎症性疾病等均有肠损伤这一病理过程。因此,更深入地了解肠上皮细胞损伤机制,采取有针对性保护措施,将为临床提供更好治疗手段和策略。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)是一类细胞内广泛分布的丝氨酸/苏氨酸残基的蛋白激酶,是一族连接细胞膜表面受体与决定性基因表达之间的重要信号调节酶。其作用过程涉及多层次的细胞调节,对生理性刺激如丝裂原、生长因子、激素等,以及病理性刺激如缺血、缺氧、缺糖、渗透压改变、热休克、紫外线、细胞因子如白介素-1(IL-1)、肿瘤细胞因子- α (TNF- α)等可作出不同反应,控制细胞存活、增殖、分化和凋亡等所有生理功能和过程。肠道损伤所涉及缺血、炎症、凋亡等多个病理机制与信号通路的调节有关。本文中仅就肠道损伤 MAPKs 的变化、MAPKs 对肠道损伤后修复过程的调控作用和意义进行综述。

1 MAPKs 在肠道组织细胞中表达

目前,已经发现哺乳动物肠道组织细胞内至少存在 4 种 MAPKs,分别为细胞外信号调节激酶(ERK1/ERK2,也称为 p44/42 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK1/JNK 2)、p38 MAPK(α 、 β)和 ERK5/BMK1。它们各自被特定上游激酶所激活,MAPK 信号传导通路由按

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院全军创伤修复重点实验室(郑曙云,付小兵);210093 南京大学生命科学院(郑曙云,徐建国)

作者简介:郑曙云(1958-),男(汉族),浙江省杭州市人,博士研究生,副主任医师,主要从事 ICU 基础与临床研究,已发表论文 12 篇。

顺序激活的 3 类酶蛋白成员组成,即 MAPK 激酶的激酶(MAPKKK 或 MEKK)→MAPK 激酶(MAPKK, MEK 或 MKK)→MAPK。MAPKs 可被特定的 MEK 在苏氨酸/酪氨酸双位点上磷酸化激活,MEK 又可被特定的 MEKK 在苏氨酸/丝氨酸双位点磷酸化激活。每一种 MEK 可被至少一种 MEKK 所激活,每一种 MAPK 又可被不同的 MEK 激活,构成了 MAPK 复杂的调节网络。MAPKs 被激活后可停留在胞质中,激活一系列其它蛋白激酶,使细胞骨架成分磷酸化,亦可能经核转位进入细胞核激活各自的核内转录因子如 Elk-1、c-Jun、c-fos、ATF-2、MEF 等,再调节转录因子的靶基因如即刻早期基因、后期效应基因和热休克蛋白基因的表达,促进有关蛋白质的合成和通道改变,完成对细胞外刺激的反应。最具代表性的 MAPKs 通路如下:①ERK(extracellular signal-regulated kinases)信号通路:该传导途径被受体酪氨酸激酶、G 蛋白耦联受体和部分细胞因子受体激活。②JNK/SAPK 信号通路:该信号通路全称为 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)/应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)信号传导途径,可被应激刺激(如紫外线、热休克、高渗刺激及蛋白合成抑制剂等)、表皮生长因子(EGF)炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1)及某些 G 蛋白的耦联受体所激活。③p38 MAPK 信号通路:性质与 JNK 相似,同属于应激活化蛋白激酶。促炎因子(TNF- α 、IL-1)、应激刺激(紫外线、 H_2O_2 、热休克、高渗、蛋白合成抑制剂等)可以激活 p38。此外,p38 也被脂多糖和 G⁺细菌细胞壁成分激活^[1]。

2 MAPK 信号传导通路介导肠黏膜上皮细胞损伤和凋亡

2.1 MAPK 信号传导通路参与肠黏膜损伤:各种损伤因素致肠上皮细胞损伤

后,通过细胞膜受体介导,激活 PKC 途径、AC 途径、PI-3K 途径、酪氨酸受体途径、 Ca^{2+} -CaM 等已知途径,再激活 MAPK 信号传导通路的 ERK 通路、JNK/SAPK 通路和 p38 通路。

2.1.1 体内研究:国内杨银辉、付小兵等报道^[2,3]了肠道缺血-再灌注损伤(ischemia reperfusion injury IRI)引起肠上皮细胞内 MAPKs 信号传导通路的变化。至少 2 个 MAPK 的亚族如 p44/42 MAPK(ERK1/ERK2)、p38 MAPK 被激活。研究发现,MAPKs 激活时间及程度与缺血-再灌注肠损伤时间、程度一致。再灌注后 6 h,可见肠绒毛大量脱落,炎细胞浸润,肠道组织结构破坏,此时,p44/42 MAPK 在肠道表达到达高峰。Zingarelli 等^[4]报道,肠道缺血-再灌注损伤后,肠道细胞内的 JNK/SAPK 通路被激活,JNK 和转录因子活化蛋白-1(TFAP-1)活性增加,随后出现肠道黏膜组织大片出血坏死,P-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)上调,中性粒细胞浸润,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平升高,氧自由基形成,血浆促炎介质 TNF- α 和 IL-6 水平升高。Waetzig 等^[5]报道了 MAPKs 信号传导通路的 ERK1/ERK2、JNK/SAPK、p38 MAPK 参与炎症性肠疾病(IBD)的肠黏膜损伤。在 IBD 导致肠黏膜上皮损伤过程中,p38 MAPK(α)、JNK 和 ERK1/ERK2 均被激活,其中 p38 MAPK(α)活性变化最明显,与正常人对照,IBD 患者 p38 MAPK 和 JNK 蛋白表达中等程度升高,而 ERK1/ERK2 蛋白表达明显下调。炎性肠黏膜活组织免疫组织化学(组化)检查发现,肠黏膜固有层巨噬细胞和中性粒细胞内有大量 p38 MAPK 表达,用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 与 Crohn's 病黏膜活组织一起培养,可明显减少其 TNF- α 的分泌。提示 p38 MAPK(α)被激活,增加 TNF- α 释放,导致肠道黏膜损伤。用特异性 p38 抑

制剂 SB203580 抑制 p38 MAPK 活性, 可明显减少 TNF- α 释放, 提示可能有减轻肠黏膜组织损伤的作用。

2.1.2 体外研究: Goke 等^[6]报道, 体外培养大鼠肠上皮细胞株(IEC-6)损伤后 5 min 即出现 ERK1, 蛋白酪氨酸磷酸化持续增加, ERK1/ERK2 和 Raf-1 激酶, JNK 也被激活, 并持续一定时间。提示 MAPK 信号传导通路介导肠上皮细胞损伤过程。Zhou 等^[7]研究 γ -辐射对 IEC-6 肠上皮细胞株损伤时发现, ⁶⁰Gy 辐射未引起 ERK 蛋白磷酸化的显著改变; 而辐射照射后 30 min JNK 和 p38 MAPK 蛋白磷酸化显著增加, 激酶活性增强; ERK、JNK、p38 MAPK 的总蛋白表达水平未见明显变化。受照后 12 h 细胞存活比率显著降低。p38 MAPK 的激活与 γ -辐射诱导的细胞凋亡显著相关。结果显示, γ -辐射是一种 JNK 和 p38 MAPK 激活因素, MAPKs 激活在肠辐射损伤细胞凋亡过程中起重要作用。Thorpe 等^[8]报道, 用大肠埃希氏杆菌 0157:H7 产生的细菌毒素 Shiga Toxin (stx) 导致肠道黏膜损伤是通过活化 p38 信号传导通路, 诱导其底物即刻早期基因 c-Jun mRNA 表达, 增加肠上皮细胞内炎性细胞因子合成, 调控宿主细胞对毒性敏感性, 从而发挥其致病作用的。用特异性 p38 MAPK 抑制剂阻断信号传导, 可减轻肠黏膜损伤。提示 stx 毒素可通过诱导 p38 MAPK 活化, 增加炎性细胞因子, 促进肠上皮细胞凋亡, 加重肠上皮炎症性损伤。

2.2 MAPK 信号传导通路可介导肠损伤后的细胞凋亡: 肠道细胞凋亡是肠黏膜损伤以后细胞死亡的主要方式之一, 常发生在各种损伤因素如缺氧、理化损伤、生长存活因子丧失和(或)特定配体与死亡受体(如细胞表面的 Fas)发生结合等致死性的刺激之后, 而各种致死性损伤因素作用于肠道细胞, 改变细胞内 MAPKs 信号传导通路。JNK/SAPK 通路被激活, 通过活化该通路下游位于细胞核内靶蛋白, 诱导死亡因子 Fas 配体(FasL)的表达, 调控凋亡相关基因如 Bcl-2 家族等的差异性表达, 升高细胞浆内 Ca²⁺ 浓度, 刺激细胞浆中凋亡相关蛋白激酶半胱天冬酶 caspase 家族级联反应, 介导细胞凋亡。p38 MAPK 通路被激活, 通过磷酸化其底物, 直接或间接影响多种转录因子的活性, 特异性调节

TNF- α 、c-myc、Fas/FasL 等多种基因的转录和表达, 调控细胞凋亡。Wang 等^[9]报道了食物纤维中短链脂肪酸(SCFA)混合物可以激活 JNK1/SAPK 通路, 诱导肠细胞株 U4 细胞凋亡。SCFA 混合物刺激 U4 细胞引起 JNK1 持续活化, 活化的 JNK1 再磷酸化它所结合的 p53 蛋白(抑凋亡基因), 使 p53 蛋白游离、释放、被酶水解, 从而失去抑制凋亡的功能。研究表明, 在 SCFA 处理 U4 细胞 3~24 h 以后, p53 蛋白数量降低 6 倍。p53 蛋白降低导致促凋亡基因 caspase-3 活性增加, 启动细胞内凋亡程序, 引起细胞凋亡。用 caspase-3 抑制剂或转染反义 JNK 阻断 JNK/SAPK 通路活化, 阻止其磷酸化, 防止 p53 蛋白因游离、水解而降低, 抑制 caspase-3 活性, 可有效减少细胞凋亡发生。上述结果表明, 细胞内 JNK 持续活化, 可诱导 p53 蛋白下调, 促进细胞凋亡发生。Smith 等^[10]研究表明大肠埃希氏杆菌产生 Stx1 能激活肠上皮细胞株 HCT-8 内 JNK/SAPK 和 p38 MAPK。Stx1 毒素处理 1 h, 即出现 JNK 和 p38 MAPK 活化, 酶活性可持续到 24 h, JNK 和 p38 MAPK 底物靶基因 c-Jun mRNA 和 c-Fos mRNA 开始出现, 同时, 可观察到体外培养的 HCT-8 细胞出现与细胞核 DNA 断裂和 caspase-3 介导相关的细胞死亡。使用特异性的 MAPK 抑制剂, 可以阻断 Stx1 诱导的 JNK 和 p38MAPK 活化, 阻止细胞死亡。上述资料证实, MAPK 信号传导通路在 Stx1 毒素致肠黏膜损伤中起关键作用。

3 MAPK 信号传导通路对肠损伤后肠上皮细胞增殖及分化的影响和可能的修复机制

3.1 ERK1/2 通路: 一般认为 ERK 通路在促进肠上皮增生、分化、抑制凋亡中发挥重要作用。ERK 激活后发生核移位, 磷酸化转录因子 c-myc、c-fos、Elk-1 和 CREB 等。ERK 也可磷酸化细胞骨架蛋白和膜结合底物, 包括细胞基质磷脂酶 A₂(cPLA₂)、微管相关蛋白 MAP2 和表皮生长因子受体等; 还可以反馈性调节其上游激酶 C-Raf-1, MEK1/2 和下游激酶 p90rsk。因此, ERK 可调节基因蛋白表达、介质释放、细胞骨架蛋白合成和细胞内其它信号通路。Oliver 等^[11]研究发现, TGF- α 和 EGF 均可激活 IEC-6 肠上皮细胞株

p44/42 MAPK (ERK1/ERK2), 促进肠上皮细胞增殖。TGF- α (2 μ g/L) 刺激 IEC-6 细胞, 使细胞内的 p42 MAPK (ERK2) 活性增加了 9 倍, 而使用 EGF (25 μ g/L) 刺激 IEC-6 细胞, 细胞内 p42 MAPK (ERK2) 活性增加 4.5 倍。p42 MAPK 被活化后, 通过其下游底物 90 ku 核糖体 S6 激酶, 转位进入细胞核, 诱导细胞核内靶基因 c-myc、c-Fos mRNA 表达和蛋白质合成, 促进细胞增殖。Jasleen 等^[12]报道 10 mmol/L 胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 刺激人肠上皮细胞株 Caco-2 约 5 min, 细胞内 ERK1、ERK2 活化形式明显增加, 肠上皮细胞的增殖反应增加了 10 倍。用 MAPKK (MEK) 抑制剂 PD98059 以剂量依赖性方式阻断 GLP-2 的促细胞增生作用, 证实 GLP-2 通过激活 MAPK 信号传导通路, 诱导肠上皮细胞增生。Rivard 等^[13]报道 p44/42 MAPK 对肠上皮细胞株 IEC-6 以及成纤维母细胞 CCL-39 细胞周期的影响, 用血清刺激静止状态 IEC-6 和 CCL-39 细胞可激活 p44/42 MAPK (ERK1/ERK2), 使控制细胞进入 S 期的细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 p27 (Kip1) 下调, 出现 pRb 脱磷酸化作用, 细胞周期依赖蛋白激酶-2 (CDK2) 活性增加, E2F 依赖转录活性增加, 细胞由 G1 期进入 S 期, 促进细胞增生。用 MEK (MAPKK) 抑制剂 PD98059, 可阻断血清诱导 E2F 依赖性转录活性增加和 p27 下调, 阻止细胞进入 S 期, 抑制细胞增生反应。Aliaga 等^[14]报道 p44/42 MAPK 对肠上皮细胞增殖和分化的调控作用。

在 Caco-2/15 细胞株体外研究中发现, Caco-2/15 处于增殖状态时 p44/42 MAPK (ERK1/ERK2) 活性增加, 当其融合单层细胞时, p44/42 MAPK 活性明显降低, 用 MAPKK (MEK) 抑制剂 PD98059 抑制 p44/42 MAPK 信号传导, 明显减少 E2F 依赖转录活性, 细胞增生受抑制。在细胞分化时, 加 PD98059 干扰抑制 p42 (ERK2) 活性, 出现细胞分化终末标志物蔗糖酶-异麦芽糖酶 (SI) 酶表达。说明 p42 MAPK (ERK2) 活性降低, 促进细胞分化。在人肠上皮组织冰冻切片研究中发现, 尽管在肠绒毛顶部和隐窝细胞内都有 p42 MAPK 表达, 但 p42 MAPK 有活性形式仅表达在未分化隐窝细胞中, 隐窝未分化细胞是

肠道最具增殖活力的细胞,说明 p42 MAPK 活性增加与肠上皮细胞增生密切相关。上述实验研究表明,p44/42 MAPK 活性升高刺激肠上皮细胞增生,当细胞增生到一定程度后,p44/42 MAPK 活性逐步降低,处于低水平状态,细胞增殖停止转向分化,可见终末分化标志物 SI 酶表达。Gauthier 等^[15]报道 ERK1/2 通路参与肠道损伤后细胞存活,当 MEK/ERK 通路活性增加,BCL-2 家族抗凋亡基因表达比例增加,肠道损伤后细胞存活增多,而 ERK 通路受抑制时,BCL-2 家族促凋亡基因表达比例增加,促进肠道损伤细胞凋亡。Luongo 等^[16]报道了 p44/42 MAPK (ERK1/ERK2)对肠细胞株 HT-29 分化的调控作用,将胎牛血清加入到未分化的静止状态的 HT-29 细胞,引起 ERK1/ERK2 迅速磷酸化,激酶的活性增加,ERK1/ERK2 转位进入细胞核,激活相应的基因蛋白表达;诱导静止 HT-29 细胞株进入增殖期;而将丁酸钠(NaBT)加入 HT-29 细胞株,可选择性下调 ERK2 活性,HT-29 细胞株出现终末分化。相应地在无糖培养基中重复该过程,诱导 NT-29 细胞株分化,观察到 p44/42 MAPK (ERK1/ERK2)进行性脱磷酸化和酶活性的消失,同时血清也不能刺激 ERK1/ERK2 两种激酶活化。表明了 p44/42 MAPK (ERK1/ERK2)是肠道细胞分化过程中的重要调节因子。Kinugasa 等^[17]报道 IL-17 通过激活 ERK 信号通路,上调钙黏蛋白-1 和钙黏蛋白-2 基因转录,促进钙黏蛋白介导的肠上皮黏膜屏障紧密连接形成。Kuwada 等^[18]报道整合素 2-5/1 通过刺激 ERK 通路介导纤维连接蛋白诱导的肠上皮增殖。

3.2 JNK/SAPK 通路:该通路可被多种细胞外应激信号激活,因而 JNK 也被称为应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase,SAPK),在细胞应激反应中起重要作用。各种因素致肠道损伤,对细胞是一种强烈应激刺激,可以激活 JNK/SAPK 信号传导通路,通过活化蛋白-1(AP-1)与 CREB,调控凋亡相关基因家族成员的差异性表达。如 Bad、Bax 的表达上调,Bcl-2、Bcl-xL 的表达下调,诱导肠上皮细胞凋亡。此外也可通过激活细胞浆中的 caspase 家族,诱导 Fas 配体表达,磷酸化 p53 蛋白途径,

介导肠上皮细胞凋亡。若特异性阻断 JNK/SAPK 通路,可以出现抑制凋亡的细胞保护效应。因此,可以通过抑制 JNK/SAPK 通路减少肠损伤后的细胞凋亡,调控肠损伤后黏膜上皮的修复过程。Smith 等^[19]发现大肠埃希氏杆菌毒素 Stx1 激活肠上皮细胞株 HCT-8 细胞内 JNK/SAPK 通路,使细胞内 JNK 活化,诱导出最初的反应基因 c-fos mRNA 和 c-Jun mRNA 表达,并增加肠上皮细胞株的凋亡。用 JNK 抑制剂 SB202190 阻断 JNK/SAPK 通路,可减少肠上皮细胞株凋亡,起细胞保护效应。Ding 等^[19]发现 JNK 通路对肠上皮细胞分化有调控作用,用 NaBT 促进肠细胞株 Caco2 和 HT-29 细胞分化,JNK 活性增加,JNK 的底物基因 c-Jun 磷酸化水平增加,加快肠上皮细胞分化过程。Ray 等^[20]在研究多胺对肠黏膜正常生长和损伤后黏膜修复影响过程中,发现用特异性多胺合成限速酶鸟氨酸脱羧酶(ODC)的抑制剂 DL- α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)耗竭细胞内多胺,可诱导 JNK/SAPK 活化,使 JNK 活性增加 150%,引起细胞周期抑制因子 p21(waf1/cip1)、p27(kip1)和 p53 蛋白上调,细胞周期停滞。用 JNK 抑制剂阻断 JNK 通路,则降低细胞周期抑制因子水平,促进细胞由 G1 期进入 S 期,细胞合成增加,加快细胞增殖。因此,认为 JNK 通路是促进肠上皮细胞凋亡,抑制细胞增殖,促进肠细胞分化的主要信号通路之一。特异性阻断 JNK 通路,可增加受损细胞存活,促进残存细胞增殖,加快肠黏膜主动修复过程。

3.3 p38 通路:已证实 p38 通路在肠损伤后被激活,磷酸化水平增加,一方面通过磷酸化 ATF-2、肌细胞增强因子 2C(myocyte enhancer factor 2C,MEF2C)等多种转录因子,调节多种炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 等)基因表达,调控炎症反应和细胞凋亡。此外 p38 还能激活细胞内一些蛋白激酶,如 MAPK 激活的蛋白激酶 2/3(MAPKAPK2/3)和 p38 激活的蛋白激酶(PRAK)。这些丝氨酸/苏氨酸家族成员被磷酸化激活后,转而激活低分子量热休克蛋白(HSP27),介导细胞骨架重构以及增加肠损伤后上皮细胞存活、增殖,促进肠上皮细胞修复过程。Houde 等^[21]研究肠上皮细胞分化调控时发现,p38 MAPK 是

肠道细胞分化的关键调控因素。在反映隐窝-绒毛组织切片上发现,p38 MAPK 磷酸化形式即活化形式主要存在于已分化绒毛细胞核内。当体外培养的 Caco-2/15 细胞融合形成单细胞层时,p38 MAPK 的活性明显增加。而在 Cacl-2/15 细胞分化时,加 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 可明显减少肠上皮细胞分化标志物 SI 基因和蛋白表达及绒毛素和碱性磷酸酶蛋白表达,证实 p38 MAPK 通路与肠上皮细胞分化密切相关。p38 MAPK 抑制剂 SB203580 明显减少同源框转录因子 CDX2 与 SI 酶前体结合,明显减少 CDX2 转录活性。结果显示,p38 MAPK 通过调节 CDX2/3 功能,参与肠细胞分化调控。Thamilselvan 等^[22]报道,肠道细胞内广泛分布有第二信使作用的介质 1-磷酸-鞘氨醇(S-1-P)通过激活 p38 MAPK 对肠细胞的迁移、增殖和分化进行调控,从而促进肠黏膜损伤修复过程。研究发现用 5 mmol/L 浓度 S-1-P 刺激 Caco-2 细胞后,剂量依赖性地激活 p38 MAPK。与对照组相比,p38 MAPK 活性分别增加(169.2 \pm 20.5)% ,细胞增殖数量增加了(166.3 \pm 2.7)%。p38 MAPK 激活后诱导肠细胞产生细胞保护性蛋白——热休克蛋白(HSP 27)抑制肠细胞凋亡。p38 MAPK 抑制剂 SB203580 呈剂量依赖性阻断 S-1-P 促有丝分裂样作用。SB203580 在 10 mmol/L 时减少 S-1-P 刺激的细胞增生反应,在 20 mmol/L 时完全阻断 S-1-P 的促有丝分裂样作用,在 10~20 mmol/L 呈剂量依赖性阻断 5 mmol/L S-1-P 对 p38 MAPK 激活,刺激细胞增生的促有丝分裂样作用,取消 p38 诱导产生热休克蛋白 HSP27 的作用。说明 S-1-P 是通过刺激活化 p38 MAPK,使细胞呈现增殖反应,诱导肠细胞产生具有保护性的热休克蛋白,使肠损伤后肠上皮细胞存活增加,凋亡减少,促进肠黏膜损伤修复过程。

结语:综上所述,MAPK 信号传导通路在肠道损伤中既有损伤细胞致凋亡或死亡的作用,又有保护细胞、抗炎、抑制凋亡、促进细胞增殖、促进肠黏膜损伤修复过程等作用。应该认识到肠道损伤激活 MAPK 信号传导通路有顺序、时间和空间上的差异,被激活的信号传导途径下游的转录因子即使相同,也可能存在剂量的不同,故转录因子靶基因和底

物可能不一。不同通路,作用时的生存背景和所处细胞周期也可能不一。各种刺激、刺激强度、作用方式和持续作用的时间也可不同等,特别是离体与在体的差别,均可造成实验结果的较大差异。因此,还需对 MAPK 信号传导通路在肠损伤中的作用做更为深入和全面的动态研究,明确其作用的分子机制及具体的靶基因和蛋白,以便为临床肠损伤的治疗提供有前景的新思路。

参考文献:

- Cano E, Mahadevan L C. Parallel signal processing among mammalian MAPKs [J]. *TIBS*, 1995, 20: 117.
- 杨银辉,付小兵,孙同柱,等. 外源性碱性成纤维细胞生长因子对肠道缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2002, 9(5): 426-428.
- 杨银辉,付小兵,孙同柱,等. 碱性成纤维细胞生长因子对缺血-再灌注损伤后肠道细胞信号转导途径的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(7): 407-410.
- Zingarelli B, Yang Z, Hake P W, et al. Absence of endogenous interleukin 10 enhances early stress response during post-ischaemic injury in mice intestine [J]. *Gut*, 2001, 48(5): 610-622.
- Waetzig G H, Seeger D, Rosentiel P, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease [J]. *J Immunol*, 2002, 168(10): 5342-5351.
- Goke M, Kanai M, Lynch-Devaney K, et al. Rapid mitogen-activated protein kinase activation by transforming growth factor alpha in wounded rat intestinal epithelial cells [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 697-705.
- Zhou Zhou, WANG Xiaohua, Igisu H, et al. Radiation-induced activation of the mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway in IEC-6 cells [J]. *辐射研究与辐射工艺*, 2002, 5(2): 137-145.
- Thorpe C M, Hurley B P, Lincicome L L, et al. Shiga toxins stimulate secretion of interleukin-8 from intestinal epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(11): 5985-5993.
- Wang J, Friedman E. Downregulation of p53 by sustained JNK activation during apoptosis [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 29(3): 179-188.
- Smith W E, Kane A V, Campbell S T, et al. Shiga toxin 1 triggers a ribotoxic stress response leading to p38 and JNK activation and induction of apoptosis in intestinal epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(3): 1497-1504.
- Oliver B L, Sha'afi R I, Hajjar J J. Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor activate mitogen-activated protein kinase and its substrates in intestinal epithelial cells [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 210(2): 162-170.
- Jasleen J, Shimoda N, Shen E R, et al. Signaling mechanisms of glucagon-like peptide 2-induced intestinal epithelial cell proliferation [J]. *J Surg Res*, 2000, 90(1): 13-18.
- Rivard N, Boucher M J, Asselin C, et al. MAP kinase cascade is required for p27 downregulation and S phase entry in fibroblasts and epithelial cells [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(4 Pt 1): C652-C664.
- Aliaga J C, Deschenes C, Beaulieu J F, et al. Requirement of the MAP kinase cascade for cell cycle progression and differentiation of human intestinal cells [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3 Pt 1): G631-G641.
- Gauthier R, Harnois C, Drolet J F, et al. Human intestinal epithelial cell survival: differentiation state-specific control mechanisms [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(6): C1540-C1554.
- Luongo D, Mazzarella G, Della R F, et al. Down-regulation of ERK1 and ERK2 activity during differentiation of the intestinal cell line HT-29 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 231(1-2): 43-50.
- Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, et al. Claudin regulate the intestinal barrier in response to immune mediators [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(6): 1001-1011.
- Kuwada S K, Li X. Integrin alpha5/beta1 mediates fibronectin-dependent epithelial cell proliferation through epidermal growth factor receptor activation [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(7): 2485-2496.
- Ding Q, Wang Q, Evers B M. Alterations of MAPK activities associated with intestinal cell differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(2): 282-288.
- Ray R M, Zimmerman B J, McCormack S A, et al. Polyamine depletion arrests cell cycle and induces inhibitors p21 (Waf1/Cip1), p27 (Kip1), and p53 in IEC-6 cells [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(3 Pt 1): C684-C691.
- Houde M, Laprise P, Jean D, et al. Intestinal epithelial cell differentiation involves activation of p38 mitogen-activated protein kinase that regulates the homeobox transcription factor CDX2 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21): 21885-21894.
- Thamilselvan V, Li W, Sumpio B E, et al. Sphingosine-1-phosphate stimulates human Caco-2 intestinal epithelial proliferation via p38 activation and activates ERK by an independent mechanism [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2002, 38(4): 246-253.

(收稿日期: 2003-06-23)

修回日期: 2003-12-03)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

中华医学会“2004 急危重症论坛”学术大会征文通知

为进一步推动我国急危重症监护、治疗领域的发展,提高各级医院急危重症的诊疗水平,由中华医学会急诊分会、中华医学会继续教育部、中华医学电子音像出版社、《中华急诊医学杂志》编委会、《中国危重病急救医学》杂志编委会、《小儿急救医学》杂志编委会共同举办的“2004 急危重症论坛”学术大会定于 2004 年 3 月在北京召开。届时国内该领域知名专家将作专题报告,并授予参会代表国家级继续教育学分。现将大会征文事宜通知如下:

1. 征文内容:①有关急危重症(涉及内、外、妇、儿科)的诊断、鉴别诊断、治疗的经验与体会。②有关急危重症(涉及内、外、妇、儿科)治疗领域的新技术、新进展。③与急危重症有关的基础和临床研究进展等。

2. 征文要求:①未公开发表过的论文(3 000 字左右,含论文摘要)。②使用小 4 号字,用 A4 纸打印。③加盖单位公章。④将打印稿和含打印稿 word 格式的软盘,于 2004 年 2 月 15 日前寄到北京东四西大街 42 号中华医学会 110 室金琦收(邮编:100710),每篇文章同时寄 20 元审稿费。联系电话:010-65244264,65249989 转 2100,电子信箱:jinjin791122@yahoo.com.cn。

3. 说明:入选会议的论文将由中华医学电子音像出版社结集出版在《2004 急危重症论坛》光盘附书中,并授予论文证书,其中优秀论文将推荐中华医学会系列杂志发表。欢迎广大医生踊跃投稿。

(中华医学会)