

## • 综述 •

## Toll 样受体 4 介导的信号转导与肠黏膜损伤

王有虎(综述) 哈小琴 张诚(审校)

【关键词】 Toll 样受体 4; 信号转导; 肠黏膜损伤

由肠黏膜机械性屏障受损引起的细菌/内毒素移位是导致肠源性感染,引起全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS),最终发展为多器官功能衰竭(MOF)的重要原因之一。脂多糖(LPS)是革兰阴性菌外膜的主要成分,它不仅直接致肠黏膜下水肿、绒毛顶部细胞坏死,从而破坏肠屏障功能,而且还可通过其受体 Toll 样受体 4 (TLR4)、CD14、髓样分化蛋白 2(MD2)介导信号转导引起肠黏膜损伤。研究表明:TLR4 是哺乳动物 LPS 的受体和信号转导分子,在介导 LPS 的病理生理效应中具有重要作用<sup>[1]</sup>。现从 TLR4 介导的信号转导途径导致肠黏膜损伤进行综述。

## 1 TLR4 的概况

1.1 TLR4 的发现及其结构:1997 年 Medzhitov 和 Rock 等<sup>[2,3]</sup>首次发现与果蝇 Toll 蛋白同源的人 Toll 蛋白基因及其编码的 Toll 样受体蛋白,即如今的 TLR4 蛋白。人类 TLR4 蛋白属于 I 型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜段和胞内区 3 部分组成。目前发现的 TLR4 的基因定位于 9q32-33,TLR 胞外区由 18~31 个富含亮氨酸的重复序列(LRRs)组成,其中 TLR4 具有 24 个亮氨酸重复序列。胞内区含有大约 200 个氨基酸残基,是由 Toll 同源结构域(Toll homology domain, TH)和分子羧基端长短不同的短尾肽(0~22 个氨基酸)组成。

1.2 TLR4 在肠黏膜细胞中的表达:肠上皮细胞处于机体与外界抗原接触的第

一线,随时都在接触大量的细菌及其内毒素却不被激活,其中必然存在相应的耐受机制。国外研究发现人正常小肠和结肠黏膜上皮细胞 TLR4 几乎不表达<sup>[4]</sup>。国内张道杰等<sup>[5]</sup>研究证明小肠黏膜上皮细胞内毒素受体 CD14、TLR4、MD2 均不表达。其原因有可能是 TLR4 受体蛋白的胞质 TH(Toll 同源结构域)区 712 位点处长期保留的脯氨酸被组氨酸取代,而脯氨酸是 TLR4 传递信号的关键成分<sup>[6]</sup>。由此看来 TLR4 是细胞识别 LPS 的重要分子,肠黏膜细胞是否对 LPS 的刺激发生反应与该细胞 TLR4 表达与否及表达的高低有密切的关系。

2 TLR4 介导激活核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)信号转导途径与肠黏膜损伤

2.1 TLR4 介导激活 NF- $\kappa$ B 信号转导途径:革兰阴性菌在侵入人体后,LPS 脱落与内毒素结合蛋白(LBP)结合,LBP 将其传给 CD14,形成 3 者的复合物。复合物中 LPS 解聚,并与 TLR4 作用,导致 TLR4 的二聚化,MD2 参与了 TLR4 与 LPS 的结合。MD2 是一个缺少跨膜区的小分子蛋白,它伴随着 TLR4 表达,并分泌在细胞表面,通过物理作用与 TLR4 锚定在细胞膜上,MD2 可促进 TLR4 介导的 NF- $\kappa$ B 的活性增强 2~3 倍,推测其机制,MD2 在细胞表面形成一个同源二聚体或更大的复合物,促使 TLR4 与 LPS 的结合。TLR4 的胞内区与接头蛋白髓样细胞分化因子(MyD88)的 TH 相互作用,随后 MyD88 再通过其死亡结构域(death domain)与白细胞介素-1(IL-1)受体相关激酶(IRAK)作用导致 IRAK 的自身磷酸化<sup>[7]</sup>,磷酸化 IRAK 脱落下来,与接头蛋白肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子 6 (TRAF6)结合并将其激活,而活化的 TRAF6 又激活 NF- $\kappa$ B 诱导激酶(NIK),后者进一步激活 NF- $\kappa$ B 抑制物的激酶(IKKs),最终活化的 IKK 复合体(IKK $\alpha$  及 IKK $\beta$ )将复合物中的抑制成分 I $\kappa$ B 磷酸化而脱颗粒。I $\kappa$ B 是 NF- $\kappa$ B

特异性抑制因子,NF- $\kappa$ B 是一种诱导型核转录因子,静息状态下与 NF- $\kappa$ B 的 p50 和 p65 二聚体相结合,使存在于胞浆中 NF- $\kappa$ B 呈无活性状态<sup>[8]</sup>,当 I $\kappa$ B 磷酸化时即与 NF- $\kappa$ B 分离,并导致 NF- $\kappa$ B 的持续活化,活化的 NF- $\kappa$ B p65 迁移至核内,与 DNA 分子上炎症反应调节基因中启动子区域的 NF- $\kappa$ B 结合位点相结合,启动细胞因子[如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- $\alpha$ 、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)、细胞间黏附分子-1 (VCAM-1)、内皮细胞白细胞黏附分子-1(ELAM-1)以及组织因子、黏附分子及诱生型一氧化氮合成酶(iNOS)等]和辅助刺激分子(co-stimulate molecules)CD80 和 CD86 基因的转录、翻译,最终导致炎症因子大量释放<sup>[9]</sup>。

2.2 TLR4 介导 NF- $\kappa$ B 调控炎症因子与肠黏膜损伤:外源性刺激可通过 TLR4 介导信号转导引起 I- $\kappa$ B 降解,导致二聚体解体,p65 进入细胞核内得到活化,借助与被暴露基因特异序列结合并启动转录发挥其调控作用。已知多种炎症介质如 TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 等基因的启动子和增强子中都存在一个或多个  $\kappa$ B 序列。NF- $\kappa$ B 激活后刺激产生大量细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- $\alpha$  和 VCAM-1),这些因子的增多又反过来促进 NF- $\kappa$ B 的活化。离体研究资料表明,NF- $\kappa$ B 的活化是 ICAM-1 等激活的必要条件<sup>[10]</sup>,ICAM-1 主要功能是介导中性粒细胞(PMN)与血管内皮细胞及上皮细胞间的黏附,这种黏附作用是白细胞于炎症部位聚集的关键。Sun 等<sup>[11]</sup>在大鼠肠缺血/再灌注模型上应用 ICAM-1 特异性抗体来抑制白细胞与血管内皮细胞之间的黏附,减少白细胞积聚,进而减少肠黏膜屏障损伤。IL-8 是最强的多形核白细胞和 T 淋巴细胞趋化因子,它使白细胞进一步与细胞外基质蛋白结合,并通过产生氧自由基和释放蛋白水解酶造成组织损伤。TNF- $\alpha$  可促使 PMN 与上皮细胞黏附,造成组织的损伤。

基金项目:全军医学科学技术研究“十一五”计划面上课题项目(06MB097)

作者单位:730050 甘肃兰州,兰州军区兰州总医院烧伤整形科(王有虎,张诚),实验中心(哈小琴)

通讯作者:哈小琴,博士后,硕士生导师

作者简介:王有虎(1975-),男(汉族),甘肃省人,硕士研究生,医师,研究方向为烧伤后肠道屏障损伤机制及防治(Email:you\_hu@sohu.com)。

研究证明,缺血/再灌注后 NF- $\kappa$ B 的活性显著升高, iNOS 和 ICAM-1 的表达,引起血管内皮细胞和肠上皮细胞损伤,而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化可减轻肠黏膜的损伤程度<sup>[12]</sup>。脓毒症大鼠肠黏膜 NF- $\kappa$ B 活性较相应对照组明显升高<sup>[13]</sup>。Jobin 等<sup>[14]</sup>证明了肠黏膜上皮细胞 NF- $\kappa$ B 的活性增强在炎症性肠疾病 (IBD) 中起着重要作用,发现 NF- $\kappa$ B p65 亚基在克隆病患者比溃疡性结肠炎患者 ( $P=0.035$ ) 以及正常对照组 ( $P=0.0120$ ) 表达显著增高,且在活动期 IBD 的固有层单核细胞中 NF- $\kappa$ B 过度表达。国内刘刚等<sup>[15]</sup>发现大鼠弥漫性脑损伤后肠道迅速并活跃地参与了机体应激反应,可能通过激活 NF- $\kappa$ B 进而调控细胞因子等表达引起一系列的炎症反应而损伤肠黏膜,导致其通透性增加,屏障功能受损。

**2.3 TLR4 介导 NF- $\kappa$ B 调控上皮细胞凋亡与肠黏膜损伤:** NF- $\kappa$ B 除了调控炎症因子的表达外,与细胞存活及凋亡密接相关。NF- $\kappa$ B 亚单位的氨基端约有 300 多个氨基酸残基与病毒癌基因 v-Rel 同源,1997 年 Bellas 等<sup>[16]</sup>研究发现 NF- $\kappa$ B 调控细胞凋亡。NF- $\kappa$ B 活化和转位能增加肠上皮细胞对凋亡的敏感性,主要是诱导拮抗细胞凋亡 Bcl-2 基因的转录,在 Bcl-2 的基因序列上存在 NF- $\kappa$ B 的结合位点, Bcl-2 的 BH4 区是与 NF- $\kappa$ B 信号通路共同抑制细胞凋亡的连接点,用全长的 Bcl-2 转染的人胚胎 293 细胞与未处理组比较,前者 I $\kappa$ B 的活性下降 1.9 倍,相应 NF- $\kappa$ B 依赖的基因转录增加了 3.4 倍,细胞凋亡减少;相反,用剔除 BH4 区或 BH4 区点突变的 Bcl-2 转染人胚胎 293 细胞,则得出相反的结论<sup>[17]</sup>。热休克蛋白 (HSP) 是一种重要的内源性保护物质,在缺血预激中起重要作用,新近研究发现 HSP 的保护作用与其抑制 NF- $\kappa$ B 有关,如过度表达的 HSP70 在胞浆中与 NF- $\kappa$ B 结合,阻止后者进入核内引起 iNOS 的表达,减少 NO 合成。而已有研究表明 iNOS 增加大鼠缺血/再灌注后肠上皮细胞的凋亡<sup>[18]</sup>。但是 NF- $\kappa$ B 也可以通过诱导 TNF 释放而诱导细胞凋亡,因此 TNF 被视为诱导细胞凋亡最经典的模式因子之一<sup>[19]</sup>,机制主要是通过受体结合而诱导细胞内信号转导和级联反应,导致天冬氨酸半胱氨酸蛋

白酶 (caspase) 激活及细胞凋亡。总的来说, NF- $\kappa$ B 的激活可抑制肠上皮细胞的凋亡,在某种程度上减轻了肠黏膜的损伤程度。

### 3 TLR4 介导激活丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导途径与肠黏膜损伤

**3.1 TLR4 介导激活 MAPK 信号转导途径 LPS 通过 LPS-LBP-CD14 三联复合物作用于 TLR4 并激活 MyD88, 活化的 MyD88 可结合 IRAK 和 IRAK2, 然后作用于 TRAF6, TRAF6 所激活的另一条信号转导通路是通过作用于 MAPK 来实现的。目前的研究表明, MAPKs 在 LPS 通过 TLR4 引起的细胞反应中起着重要的作用<sup>[20]</sup>。在哺乳动物细胞至少已克隆了细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)、Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p38 和 NEK5 4 个 MAPK 亚族。这些不同的亚族激酶被不同上游激酶调节,并介导不同的细胞反应。MAPKs 被激活后可停留在胞质中,激活一系列其他蛋白激酶,使细胞骨架成分磷酸化,亦可能核转位进入细胞核激活各自的核内转录因子如 c-Jun、c-fos 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 HSP 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。**

**3.2 TLR4 介导 MAPK 调控炎症因子与肠黏膜损伤:** MAPK 下游信号转导通路包括 ERK 通路、JNK/SAPK 通路和 p38 通路<sup>[21]</sup>。当 TRAF6 激活肠道细胞内的 JNK/SAPK 通路, JNK 和转录因子活化蛋白 1 (TFAP1) 活性增加,随后出现了肠道黏膜组织大片出血、坏死, P-选择素、ICAM-1 表达上调, PMN 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- $\alpha$  和 IL-6 水平升高<sup>[22]</sup>。Waetzig 等<sup>[23]</sup>报道了 MAPKs 信号转导通路 ERK1/ERK2、JNK/SAPK、p38MAPK 参与 IBD 的肠黏膜损伤。在 IBD 导致肠黏膜上皮损伤过程中, p38MAPK ( $\alpha$ )、JNK 和 ERK1/ERK2 均被激活, 其中 p38MAPK ( $\alpha$ ) 活性变化最明显, 用特异性 p38MAPK 抑制剂 SB203580 与 Crohn's 病黏膜活检组织一起培养, 可以明显减少其 TNF- $\alpha$  的分泌。提示 p38MAPK ( $\alpha$ ) 被激活, 增加 TNF- $\alpha$  释放, 导致肠黏膜损伤。在体外研究报道, 用大肠埃希杆菌 O157: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 信号转导通路, 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症细胞因子合成, 调控宿主细胞对毒素敏感性, 从而发挥其致病作用。用特异性 p38MAPK 抑制剂阻断信号转导, 可减轻肠黏膜损伤。提示 Stx1 毒素可通过诱导 p38MAPK 活化, 增加炎症细胞因子, 促进肠上皮细胞凋亡, 加重肠上皮炎症性损伤<sup>[24]</sup>。国内杨银辉等<sup>[25]</sup>证实了 MAPKs 激活程度与肠损伤程度是一致的。

**3.3 TLR4 介导 MAPK 调控上皮细胞凋亡与肠黏膜损伤:** MAPK 信号转导通路介导肠黏膜损伤细胞凋亡主要是由 p38MAPK 调控, 至少通过以下途径:

① p38MAPK 可增强 TNF- $\alpha$  表达, 进而 TNF- $\alpha$  活化 p38MAPK, 诱导凋亡研究发现 LPS 通过磷酸化激活 p38, 再通过转录因子而增加 TNF- $\alpha$  基因的转录活性, 这是中毒性休克时 TNF- $\alpha$  生成增加的机制。用特异性 p38 抑制剂 SB203580 抑制 p38MAPK 活性, 可明显减少 TNF- $\alpha$  释放, 能减轻肠黏膜组织损伤的作用。② 激活 c-Jun 和 c-fos, c-Jun 和 c-fos 形成异二聚体 AP-1, MAPK 参与 3 对 AP-1 的激活。也有研究发现, c-Jun 基因启动子区包含一个 MEF2c 位点, p38MAPK 能诱导 MEF2c 激活, 增强 c-Jun 的转录活性<sup>[26]</sup>。③ 参与 Fas/FasL 介导的凋亡, 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  $Ca^{2+}$  浓度, 刺激细胞浆中凋亡相关 caspase 家族级联反应, 介导细胞凋亡。④ 磷酸化 p53 (抑凋亡基因) 活化的 p38MAPK 再磷酸化它所结合的 P53, 使 P53 蛋白游离、释放、被酶水解, 从而失去抑制凋亡的功能。⑤ 诱导 Bax 转位 实验报道了食物纤维中短链脂肪酸 (SCFA) 混合物可以激活 JNK1/SAPK 通路抑制 P53, 诱导肠细胞株 U4 细胞凋亡。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<sup>[27]</sup>。Smith 等<sup>[28]</sup>研究表明,大肠埃希杆菌产生 Stx1 毒素能激活肠上皮细胞株人结肠癌细胞株 (HCT-8) 内 JNK/SAPK 和 p38MAPK, Stx1 毒素处理 1 h,即出现 JNK 和 p38MAPK 活化,酶活性可持续到 24 h, JNK 和 p38MAPK 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 信号转导通路在 Stx1 毒素致肠黏膜损伤中起关键作用。但目前也有一些研究显示,在某些类型的应激刺激下,虽然激活 JNK,并促进 c-Jun 的表达及磷酸化,但并不引起细胞凋亡,相反,还有可能促进细胞增殖分化, JNK 通路的活化会对一些细胞凋亡起到一定程度的抗凋亡作用。MAPK 信号转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 信号转导通路有顺序、时间和空间上的差异,被激活的信号转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同。

#### 4 结论与展望

TLR4 介导信号转导途径致肠黏膜损伤是一个复杂过程,牵涉多种信号分子和信号转导途径,而且不同种类的内毒素,不同的效应细胞机制都不尽相同。同样,体内和离体实验的结果都会有差异。多种信号转导途径并不是孤立的,很可能存在许多未被发现的分子,使它们相互作用,相互影响,而构成一个复杂的信号传递网络。TLR4 的发现被认为是这一领域划时代的发现,伴随着分子生物学的发展,更多 TLR 会被克隆,结构和功能得到阐明,与 TLRs 家族有关的信号转导途径也会更加明朗,这些将为对严重烧伤后的 SIRS、MODS 和 MOF 的预防和治疗提供新思路。

#### 参考文献:

1 Aderem A, Ulevitch R J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune

- response [J]. *Nature*, 2000, 406 (6797): 782-787.
- 2 Medzhitov R, Preston-Hurburt P, Janeway C A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. *Nature*, 1997, 388(6640):394-397.
- 3 Rock F L, Hardian G, Timans J C, et al. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(2):588-593.
- 4 Abreu M T, Vora P, Faure E, et al. Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide [J]. *J Immunol*, 2001, 167(3):1609-1616.
- 5 张道杰, 蒋建新, 黄宏, 等. 人肠黏膜上皮细胞三种内毒素受体的表达 [J]. *实用医药杂志*, 2004, 21(1):39-41.
- 6 Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria [J]. *Clin Chim Acta*, 2002, 323 (1-2): 59-72.
- 7 Li T, Hu J, Thomas J A, et al. Differential induction of apoptosis by LPS and taxol in monocytic cells [J]. *Mol Immunol*, 2005, 42(9):1049-1055.
- 8 Abraham E. NF- $\kappa$ B activation [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (4 Suppl), N100-N104.
- 9 梁泉, 薛承锐. Toll 样受体 4 的研究进展 [J]. *天津医科大学学报*, 2006, 12(1): 150-153.
- 10 顾大勇, 曾祥元, 陈莉, 等. LPS 诱导肺微血管内皮细胞 ICAM-1 的表达及 NF- $\kappa$ B 作用的实验研究 [J]. *中国微循环*, 2002, 6(1):25-28, 33.
- 11 Sun Z, Wang X, Lasson A, et al. Effects of inhibition of PAF, ICAM-1 and PECAM-1 on gut barrier failure caused by intestinal ischemia and reperfusion [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36 (1): 55-65.
- 12 Hassoun H T, Kozar R A, Kone B C, et al. Intraischemic hypothermia differentially modulates oxidative stress proteins during mesenteric ischemia/reperfusion [J]. *Surgery*, 2002, 132(2):369-376.
- 13 蒋丽. 大黄对脓毒症大鼠核因子- $\kappa$ B 活化的抑制作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(6):364-367.
- 14 Jobin C, Sartor R B. The I kappaB/NF-kappaB system; a key determinant of mucosal inflammation and protection [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(3): C451-462.
- 15 刘刚, 付爱军, 李建珉, 等. 弥漫性脑损伤

- 后大鼠肠黏膜病理变化的动态观察及核转录因子- $\kappa$ B 的表达 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9):555-557.
- 16 Bellas R E, FitzGerald M J, Fausto N, et al. Inhibition of NF-kappaB activity induces apoptosis in murine hepatocytes [J]. *Am J Pathol*, 1997, 151 (4): 891-896.
- 17 胡刚, 刘先义. NF- $\kappa$ B 与缺血/再灌注肠黏膜损伤 [J]. *国外医学·麻醉学与复苏学分册*, 2004, 25(3):150-152.
- 18 Wu B, Iwakiri R, Tsunada S, et al. iNOS enhances rat intestinal apoptosis after ischemia-reperfusion [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(5):649-658.
- 19 陈丹英, 舒红兵, 翟中和. 细胞凋亡与 NF- $\kappa$ B 激活的信号转导研究 [J]. *北京大学学报(自然科学版)*, 2006, 42(2):141-145.
- 20 Branger J, van den Blink B, Weijer S, et al. Anti-inflammatory effects of I p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia [J]. *J Immunol*, 2002, 168(8):4070-4077.
- 21 郑曙云, 付小兵, 徐建国. MAPK 信号转导通路与肠损伤后黏膜上皮修复 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(1):59-62.
- 22 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.
- 23 Waetzig G H, Seegert D, Rosenstiel 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 夏洪平, 杨惠玲. p38MAPK 信号转导通路及其与细胞凋亡 [J]. *中山大学研究生学刊(自然科学与医学版)*, 2005, 26(2):1-6.
- 27 Wang J, Friedman E. Downregulation of p53 by sustained JNK activation during apoptosis [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 29(3): 179-188.
- 28 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.

(收稿日期:2006-12-10  
修回日期:2007-01-20)  
(本文编辑:李银平)