

p38 丝裂原活化蛋白激酶在溃疡性结肠炎中的作用*

何馥倩¹, 邹雨珮¹, 黄晓丽^{1△}, 高凤娇¹, 彭 兰², 甘华田¹

1. 四川大学华西医院 老年医学中心(成都 610041); 2. 四川省绵阳市中心医院 消化内科(绵阳 621000)

【摘要】 目的 探讨 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)在溃疡性结肠炎(UC)以及葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎中的作用。**方法** ①7 只 Balb/c 小鼠随机分为 3 组:正常对照组、DSS 结肠炎组、p38MAPK 选择性抑制剂 SB203580 干预组。结肠炎组小鼠每日饮用 5%DSS 溶液,干预组小鼠则在饮用 5%DSS 溶液 72 h 后,加用 SB203580[1 mg/(kg·d)]进行腹腔注射。观察并记录各组小鼠的疾病活动指数(DAI);7 d 后处死小鼠,观察各组小鼠肠黏膜组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达。②收集 36 例活动性 UC 患者的肠黏膜组织标本,并以 18 例结肠癌旁的正常组织标本作对照,通过体外组织培养,观察 SB203580 对 UC 患者肠黏膜活检组织中 TNF- α 和 IL-1 β 表达的影响。**结果** ①DSS 结肠炎小鼠的 DAI 评分、肠黏膜组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平明显升高(P 均 <0.01),经 SB203580 干预后,其 DAI 评分、TNF- α 、IL-1 β 的水平均明显降低,但仍然高于正常对照组(P 均 <0.01)。②体外组织培养结果显示,与未用 SB203580 处理的 UC 组比较,SB203580 处理后 UC 患者肠黏膜组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平明显降低($P<0.01$)。**结论** SB203580 能阻断 p38MAPK 信号转导通路,从而降低促炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放。

【关键词】 p38 丝裂原活化蛋白激酶 p38MARK 抑制剂 溃疡性结肠炎 DSS 结肠炎 肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-1 β

Role of p38 Mitogen-activated Protein Kinase Pathway in Pathogenesis of Ulcerative Colitis HE Fu-qian¹, ZOU Yu-pe¹, HUANG Xiao-li^{1△}, GAO Feng-jiao¹, PENG Lan², GAN Hua-tian¹. 1. The Center of Gerontology and Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Gastroenterology, Mianyang Central Hospital, Sichuan Province, Mianyang 621000, China

△ Corresponding author, E-mail: xiaoxiao334@gmail.com

【Abstract】 Objective To elucidate the role of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) in the pathogenesis of ulcerative colitis (UC) and DSS-induced colitis in mice. **Methods** ① 27 Balb/c mice were divided randomly into three groups: DSS-induced colitis group, normal control group and SB203580 treatment group. In DSS-induced colitis group, mice were feed with 5% DSS solution. In SB203580 treatment group, mice were feed with 5% DSS solution for 72 hours, then treated with intraperitoneal injection of SB203580 (1 mg/kg) once daily. Disease activity index (DAI) was record to evaluate the severity of colitis. The mice were executed after 7 days. The levels of TNF- α and IL-1 β were measured by ELISA. ② A total of 54 cases were included in the study. 36 cases were patients with active ulcerative colitis, 18 cases were normal mucosa from 18 colon cancer cases served as control. Effects of SB203580 (a selective p38MAPK inhibitor) on expression of TNF- α and IL-1 β in intestinal mucosal biopsy specimens from patients with ulcerative colitis were determined on condition of tissue culture. **Results** ① The DAI scores, the levels of TNF- α and IL-1 β in SB203580 group were lower significantly compared with DSS group ($P<0.05$), and were increased significantly compared with normal control group ($P<0.05$). ② The levels of TNF- α and IL-1 β in intestinal mucosal biopsy specimens in SB203580 treatment group were lower significantly than those in UC group ($P<0.05$). **Conclusion** SB203580 can inhibit p38MAPK signal transduction pathway, then reduce the expression of pro-inflammatory cytokine TNF- α and IL-1 β .

【Key words】 p38 mitogen-activated protein kinase SB203580 Ulcerative colitis DSS-induced colitis Tumor necrosis factor- α Interleukin-1 β

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)一起被称为炎症性肠病

(inflammatory bowel disease, IBD),它是一种病因和发病机制不明的慢性肠道炎症。研究业已证实,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)在内的各种细胞因子的相互作用是 UC 发生的关键环节^[1-3]。p38 丝裂

* 四川省科技厅项目(No. 2012JY0087)资助

△ 通讯作者, E-mail: xiaoxiao334@gmail.com

原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)是 MAPK 家族的成员之一,它与细胞因子的调控作用关系密切,在炎症反应中起着十分重要的作用^[4]。因此,阻断该通路就能使炎症细胞因子的产生减少,炎症反应减轻,从而达到治疗炎症的目的。为此,本研究通过观察 p38MAPK 抑制剂 SB203580 对小鼠结肠炎模型及 UC 患者肠黏膜组织中 TNF- α 及 IL-1 β 表达的影响,探讨 p38MAPK 信号传导通路在 UC 发病中的作用,并为 IBD 的治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 雌性 Balb/c 小鼠 27 只(购自四川大学实验动物中心),小鼠体质量为 15~21 g,鼠龄为 5~6 周。

1.1.2 肠黏膜活检标本 36 例中度活动性 UC 患者肠黏膜组织标本取自 2009 年 9 月至 2011 年 6 月在我院消化内镜中心行肠镜检查并明确诊断的患者。UC 的诊断采用文献^[5]的诊断标准。其中男性 22 例,女性 14 例,年龄 30~65 岁,平均(38.63 $\pm$ 10.54)岁。同一时间段在我院行肠镜检查,病理活检证实为结肠癌的患者 18 例,取癌旁 10 cm 外的正常肠黏膜组织作正常对照,其中男性 10 例,女性 8 例,年龄 28~59 岁,平均(38.63 $\pm$ 11.21)岁。经我院医学伦理委员会的批准,在患者签署知情同意后,每例患者取 2~4 块(0.5 cm $\times$ 0.5 cm $\times$ 0.5 cm)肠黏膜活检组织进行研究。

1.1.3 主要试剂 SB203580(美国 Sigma 公司),葡聚糖硫酸钠(DSS,德国 MP Biomedicals 公司),RPMI1640 培养液(Sigma 公司),96 孔小鼠及人的 TNF- α ELISA 试剂盒和 IL-1 β ELISA 试剂盒(北京晶美公司),新鲜胎牛血清(成都生物制品厂)。

1.2 方法

1.2.1 动物实验

1.2.1.1 分组及给药 以标准小鼠饲料(四川大学实验动物中心生产)喂养小鼠,并用随机数字表法将其分为 3 组。正常对照组(A 组):每天以小鼠饲料和蒸馏水喂养;DSS 结肠炎组(B 组):参照文献^[6]的方法,将 DSS 溶于蒸馏水中配制成 5% DSS 溶液,让 Balb/c 小鼠自由饮用,每天更换,共 7 d;SB203580 干预组(C 组):参照 Hollenbach 等^[7]的方法,在实验小鼠饮用 5% DSS 溶液 72 h 后,加用 SB203580[1 mg/(kg $\cdot$ d)]进行腹腔注射。7 d 后麻

醉下处死小鼠。

1.2.1.2 观察指标 观察小鼠活动情况、大便性状、便血情况、体质量。参照文献^[8]中的疾病活动指数(disease active index, DAI)进行评分,以评估小鼠的疾病活动情况。

1.2.1.3 小鼠结肠组织上清液 TNF- α 和 IL-1 β 含量的检测 麻醉下采用颈椎脱臼法处死各组小鼠后,取结肠组织病变明显处,低频超声波破碎匀浆,取上清液按 ELISA 试剂盒的说明书进行操作,检测上清液中 TNF- α 和 IL-1 β 含量。

1.2.1.4 小鼠结肠组织病理变化 对小鼠结肠组织病变明显处进行取材、固定、脱水、浸蜡、包埋、切片、HE 染色,光镜下观察组织病理学变化。

1.2.2 SB203580 对 UC 患者肠黏膜组织培养液中 TNF- α 和 IL-1 β 水平的影响

1.2.2.1 体外组织培养 参照 Eastwood 等^[9]和 Waetzig 等^[10]的方法进行组织培养:将肠黏膜活检组织用清洗液(含链霉素 500 μ g/mL + 青霉素 500 U/mL + 0.9% 生理盐水)冲洗至少 10 次以上,置入 24 孔培养板中培养,每孔内含有培养液(青霉素 500 U/mL + 10% 新鲜胎牛血清 + RPMI1640 培养液)500 μ L, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的孵箱培养 30 min,分组并加实验药物:SB203580 干预组($n=18$, UC 活检组织 + 20 μ mol/L SB203580 20 μ L),药物剂量及用法参照文献^[7-10]的报道;UC 对照组($n=18$, UC 活检组织 + 生理盐水 20 μ L/孔);正常对照组($n=18$, 癌旁的正常肠黏膜活检组织 + 生理盐水 20 μ L/孔, NC 组)。继续培养 4.5 h 后完成培养,培养液放入 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待检。

1.2.2.2 培养液 TNF- α 和 IL-1 β 含量的检测 按 ELISA 试剂盒的说明书进行操作,检测培养液中 TNF- α 和 IL-1 β 含量。

1.2.3 统计学方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用成组设计的方差分析和两两比较进行多组均数的组间和组内比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物的观察和 DAI 评分

观察发现:饮用 5% DSS 溶液后的第 3 d,小鼠就开始出现活动量减少、厌食、大便隐血阳性、体质量下降;第 4 d 开始出现大便性状的改变,主要表现为松散大便,隐血强阳性,体质量进一步下降;第 5 d 时则出现了水样便及肉眼血便。随着时间延长,结肠炎小鼠的症状逐渐加重。而在干预组,小鼠的症

状明显减轻。正常对照组小鼠各方面的情况均正常,无体质量下降。评分发现:DSS 结肠炎组的 DAI 评分比正常对照组高,SB203580 干预后,DAI 评分明显下降($P<0.01$),见表 1。

2.2 小鼠结肠组织病理变化

光镜下观察小鼠结肠组织切片发现:正常对照组小鼠结肠黏上皮完整,固有层腺体形态正常、排列整齐,黏膜及黏膜下层有很少量的炎性细胞浸润,无糜烂及溃疡(图 1);DSS 结肠炎组小鼠的结肠黏膜呈明显炎症反应,隐窝有破坏,部分病灶表面上皮脱

落,固有层腺体变形、排列紊乱、数目减少,炎症主要累积黏膜和黏膜下层,可见较多的炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主,伴有少量淋巴细胞及单核细胞(图 2);干预组小鼠结肠黏膜仍有部分上皮缺损,部分隐窝被破坏或变形,但炎性细胞的浸润深度较 DSS 结肠炎组变浅,炎性细胞数量显著减少,炎症程度明显轻微(图 3)。

2.3 SB203580 对小鼠结肠组织促炎性细胞因子的影响

对小鼠结肠黏膜上清液进行 ELISA 检测,结果

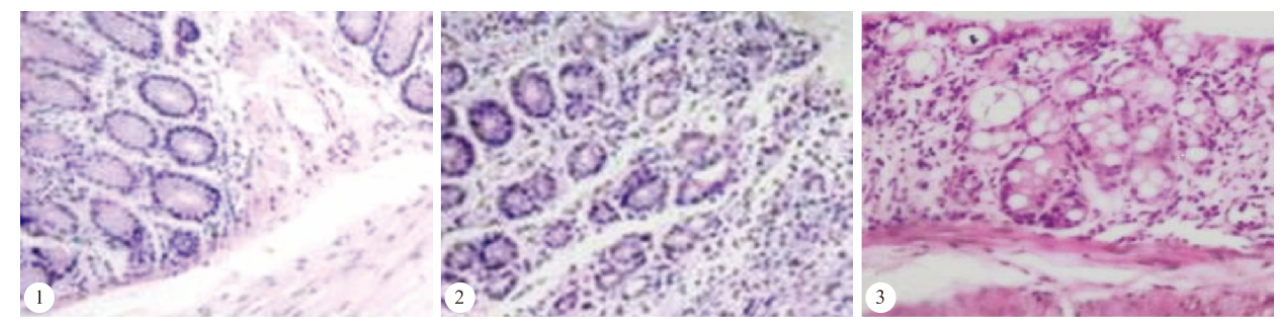


图 1 正常对照组小鼠结肠标本光镜下表现。HE × 20 图 2 DSS 结肠炎组小鼠结肠标本光镜下表现。HE × 20 图 3 SB203580 干预组小鼠结肠标本光镜下表现。HE × 20

Fig 1 Hematoxylin and eosin staining for the colon tissues from normal mice. HE × 20 Fig 2 Hematoxylin and eosin staining for the colon tissues from mice with DSS colitis. HE × 20 Fig 3 Hematoxylin and eosin staining for the colon tissues from mice treated with. HE × 20

发现:在 DSS 结肠炎组的上清液中,TNF- α 和 IL-1 β 的含量均较正常对照组升高(P 均 <0.01);SB203580 干预后,二者均明显下降(P 均 <0.01)。见表 1。

表 1 各组动物 DAI 评分和结肠组织上清液 TNF- α 、IL-1 β 水平
Table 1 DAI score and TNF- α 、IL-1 β level in colon tissue supernatant for all groups

Group	<i>n</i>	DAI score	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
A	9	0.22 $\pm$ 0.17	41.66 $\pm$ 13.87	36.88 $\pm$ 11.92
B	9	2.58 $\pm$ 0.57*	132.31 $\pm$ 28.51*	199.44 $\pm$ 33.47*
C	9	1.62 $\pm$ 0.46 Δ	77.18 $\pm$ 20.10 Δ	99.58 $\pm$ 24.72 Δ
<i>F</i>		68.26	39.99	96.88
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

A: Control group; B: Ulcerative colits group; C: SB203580 treatment group. * $P<0.01$, vs. A group and C group; Δ $P<0.01$, vs. A group

2.4 SB203580 对 UC 患者肠黏膜组织培养液中促炎性细胞因子的影响

ELISA 检测发现,UC 患者肠黏膜组织培养液中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平比正常对照组高(P 均 <0.01),经过 SB203580 处理后,TNF- α 和 IL-1 β 的水平明显下降,但仍比正常对照组高(P 均 <0.01),

见表 2。

表 2 SB203580 对 UC 患者肠黏膜组织培养液中促炎性细胞因子的影响
Table 2 The effect of SB203580 on proinflammatory cytokine in intestinal mucosal tissue culture medium from UC patients

Group	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
Control	18	19.33 $\pm$ 3.36	39.94 $\pm$ 9.87
UC	18	541.98 $\pm$ 76.36*	462.83 $\pm$ 72.73*
SB203580 treatment	18	72.66 $\pm$ 14.40 Δ	137.16 $\pm$ 26.90 Δ
<i>F</i>		738.35	433.49
<i>P</i>		<0.01	<0.01

* $P<0.01$, vs. control group and SB203580 treatment group;
 Δ $P<0.01$, vs. control group

3 讨论

UC 的病因与发病机理至今不明,当前研究的热点之一就是免疫机制的紊乱。肠黏膜局部抗炎性与促炎性细胞因子的失衡是 UC 炎症反应的重要环节^[11]。在这些细胞因子中,TNF- α 和 IL-1 β 是非常重要的促炎性细胞因子。TNF- α 又被称为分化诱导因子,多种细胞都可以分泌 TNF- α ,如淋巴细胞、巨噬细胞等。TNF- α 一方面能激活多种生化介质(如:一氧化氮)产生,促进炎症形成;另一方面,

它能促进其它多种细胞因子释放,并且这些细胞因子还形成一个巨大的细胞因子网络,扩大炎症反应,造成肠黏膜损伤及炎症持续。因此,TNF- α 与UC的发生和发展密切相关。IL-1 β 主要由巨噬细胞产生,也可由其他细胞合成分泌。IL-1 β 具有多种生物学效应,能刺激多种细胞因子和炎症介质如TNF- α 、IL-6、IL-2等的产生并相互作用,导致炎症发生;可以增强机体免疫,损伤肠组织;还可以对炎症细胞产生趋化作用,引起炎症反应持续,造成组织破坏。已有研究证实IL-1 β 与UC的发生发展密切相关^[12,13]。研究显示,在UC患者的肠黏膜、粪便及血清中,TNF- α 、IL-1 β 的表达都明显增高^[14-16],这就表明这些细胞因子与UC的发生关系密切。进一步的研究发现,采用抗TNF- α 的药物英夫利昔单抗(infliximab)治疗UC有效^[17],这更进一步证明了TNF- α 等促炎性细胞因子与UC的发生密切相关。因此,当今学界对于治疗UC的研究热点之一就是如何减少甚至消除这些促炎性细胞因子的产生。

MAPK介导着多种生理过程,包括细胞生长、发育、分裂、死亡等,它是细胞外信号引起细胞反应的一个共同通路。MAPK包括4个亚族,p38MAPK是其中之一。p38MAPK是一个高度保守的苏氨酸酪氨酸蛋白激酶,它几乎参与了机体内所有的生理及病理过程,而它在介导炎症、应激等细胞反应中的作用尤其引人关注。p38MAPK主要位于细胞浆内,其活性在生理情况下是很低的,多种因素可以使其激活,包括:细菌、细胞因子、紫外线等。p38MAPK通过磷酸化被激活后,可进入到细胞核中,通过磷酸化而激活多种转录因子,对多种靶基因的表达进行调控,其中包括IL-6、IL-1、TNF- α 等促炎性细胞因子^[18,19]。所以,在调控细胞因子产生的机制中,p38MAPK起着类似“开关”的作用,如果抑制该信号通路,可能就会抑制促炎性细胞因子的产生,从而缓解炎症过程。SB203580是p38MAPK的特异性抑制剂,是一种人工合成的吡啶咪唑类制剂,它的结构和腺嘌呤相似,它可以竞争性地与磷酸化的p38MAPK上的ATP盒(具有ATP酶活性)相结合,从而抑制p38MAPK对其下游分子的磷酸化,但这个作用却并不会影响到p38MAPK本身的磷酸化。目前关于SB203580的研究也较多,Badeger等^[20]和Denham等^[21]的研究发现:在类风湿关节炎、内毒素休克、重症胰腺炎引起的ARDS小鼠模型中,p38MAPK的活性明显增强,同时促炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1等的产生也明显增

加,使用SB203580抑制p38MAPK后,促炎性细胞因子的产生明显减少,炎症程度也明显减轻。研究发现^[22],在UC患者中,p38MAPK的活性较正常人明显升高,且与炎症的程度正相关。Waetzig等^[10]也发现:将IBD患者的肠黏膜活检组织与SB203580共同孵育后,其TNF- α 的含量明显下降,且这种下降与SB203580的浓度呈现出剂量正相关关系。这些研究进一步表明了UC中TNF- α 等促炎性细胞因子升高,且可能与p38MAPK信号通路的激活密切相关。如果能够有效地阻断这个信号通路,可能会使细胞因子的产生减少,炎症反应得以减轻。我们在研究中发现:在UC患者肠黏膜组织培养液中,TNF- α 和IL-1 β 的分泌明显升高,经SB203580处理后,TNF- α 和IL-1 β 的分泌明显降低;动物实验的研究也发现:DSS诱导的结肠炎小鼠的DAI评分和TNF- α 的分泌均明显升高,经SB203580处理后,小鼠的DAI评分下降,TNF- α 、IL-1 β 的分泌也明显降低。我们的实验表明无论是在UC患者还是在小鼠结肠炎模型的肠黏膜组织中,促炎性细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的表达都是增高,阻断p38MAPK信号通路能够减少这些细胞因子的产生,从而减轻实验动物的结肠炎症。说明p38MAPK信号通路能够调控促炎性细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的释放,TNF- α 和IL-1 β 在UC的发病中起着十分重要的作用。

参 考 文 献

- 1 Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med*, 2000;51:289-298.
 - 2 Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, *et al*. Location of tumor necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 1993;34(12):1705-1709.
 - 3 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, *et al*. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet*, 1999;353(9151):459-461.
 - 4 Zarubin T, Jiahuai H. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res*, 2005;15(1):11-18.
 - 5 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. *中华内科杂志*, 2001;40(2):138-141.
 - 6 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, *et al*. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest*, 1993;69(2):238-249.
 - 7 Hollenbach E, Neumann M, Vieth M, *et al*. Inhibition of P38 MAP kinase and RICK/NF-kappaB signaling suppresses inflammatory bowel disease. *FASEB J*, 2004; 18(13):1550-1552.
- (下转第 401 页)

- encephalopathy. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2009; 23(1): 59-68.
- 2 Catania MA, Marciano MC, Parisi A, *et al.* Erythropoietin prevents cognition impairment induced by transient brain ischemia in gerbils. *Eur J Pharmacol*, 2002; 437(3): 147-150.
- 3 Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, *et al.* Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002; 99(4): 2258-2263.
- 4 陈红兵, 王鲁明, 郭云良. Caspase 与脑缺血研究进展. *中国全科医学*, 2003; 6(10): 874-875.
- 5 Tanaka M, Natori M, Ishimoto H, *et al.* Experimental growth retardation produced by transient period of uteroplacental ischemia in pregnant Sprague-Dawley rats. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171(5): 1231-1234.
- 6 Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, *et al.* Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res*, 2001; 49(6): 735-741.
- 7 Kumral A, Ozer E, Yilmaz O, *et al.* Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol Neonate*, 2003; 83(3): 224-228.
- 8 Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, *et al.* Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000; 97(19): 10526-10531.
- 9 周俊, 马玉姗, 柳慧等. 外源性重组人促红细胞生成素在宫内缺血缺氧环境中对胎盘屏障通透性的实验研究. *四川大学学报(医学版)*, 2010; 41(3): 445-447.
- 10 Bernal F, Saura J, Ojuel J, *et al.* Differential vulnerability of hippocampus, basal ganglia, and prefrontal cortex to long-term NMDA excitotoxicity. *Exp Neurol*, 2000; 161(2): 686-695.
- 11 Fan TJ, Han LH, Cong RS, *et al.* Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2005; 37(11): 719-727.
- 12 Ferrer I, Friguls B, Dalfo E, *et al.* Caspase-dependent and caspase-independent signaling of apoptosis in the penumbra following middle cerebral artery occlusion in the adult rat. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2003; 29(5): 472-481.
- (2012-10-11 收稿, 2013-02-21 修回)
- 编辑 吕熙
- ~~~~~
- (上接第 396 页)
- 8 Murano M, Maemura K, Hirata I, *et al.* Therapeutic effect of intracolonic administered nuclear factor kappa B (P65) antisense oligonucleotide on mouse dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis. *Clin Exp Immunol*, 2000; 120(1): 51-58.
- 9 Eastwood GL, Trier JS. Organ culture of human rectal mucosa. *Gastroenterology*, 1973; 64(3): 375-382.
- 10 Waetzig GH, Seegert D, Rosenstiel P, *et al.* P38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF- α signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol*, 2002; 168(10): 5342-5351.
- 11 Podolsky DK. Inflammation bowel disease. *N Engl Med*, 2002; 347(6): 417-429.
- 12 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, *et al.* Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med*, 2003; 2(11): 175-179.
- 13 Wu HG, Liu HR, Zhao C, *et al.* Study on differentially expressed genes of ulcerative colitis in the rat treated by herbs-partitioned moxibustion. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2005; 25(5): 359-365.
- 14 Stevens C, Walz G, Singaram C, *et al.* Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin 6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1992; 37(6): 818-826.
- 15 Pullamn WE, Elsborg S, Kobayashi M, *et al.* Enhanced mucosal cytokine production in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1992; 102: 529-537.
- 16 Neurath M, Meyer KH. Protective and pathogenic roles of cytokines in inflammatory bowel disease. *J Invest Med*, 1996; 44: 516-521.
- 17 Paul Rutgeerts MD, William J, Sandborn MD, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2005; 353(23): 2462-2476.
- 18 Robinson MJ, Cobb MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol*, 1997; 9(2): 180-186.
- 19 Hommes DW, Peppelenbosch MP, Van Deventer SJ. Mitogen activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways and novel anti-inflammatory targets. *Gut*, 2003; 52(1): 144-151.
- 20 Badeger AM, Bradbeer JN, Votta B, *et al.* Pharmacological profile of SB203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/P38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 279(3): 1453-1461.
- 21 Denham W, Yang J, Wang H, *et al.* Inhibition of P38 mitogen activate kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2000; 28(7): 2567-2572.
- 22 Waetzig GH, Seegert D, Rosenstiel P, *et al.* p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF- α signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol*, 2002; 168(10): 5342-5351.
- (2012-10-15 收稿, 2013-01-09 修回)
- 编辑 沈进