

## p38 丝裂原活化蛋白激酶/胞浆型磷脂酶 A<sub>2</sub> 途径介导炎症细胞模型中白细胞介素的生成

王晓辉 颜光涛 张凯 薛辉 郝秀华 王录煊

**【摘要】** 目的 探讨 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)对白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6 的调节作用,进一步明确可能涉及的下游信号分子。方法 以脂多糖(LPS)诱导的 HeLa 细胞为炎症模型,分别利用 p38 MAPK、胞浆型磷脂酶 A<sub>2</sub>(cPLA<sub>2</sub>)及环氧化酶-2(COX-2)特异性抑制剂 SB203580、AACOCF<sub>3</sub> 和 NS-398 以及 cPLA<sub>2</sub> 反义寡核苷酸(SK7111),通过检测 HeLa 细胞中 LPS 诱导的磷酸化 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 及 COX-2 活性或表达的改变,观察其与上清液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量变化的关系。结果 SB203580 可以明显抑制 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 的活性以及 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的产生;AACOCF<sub>3</sub> 也可下调 cPLA<sub>2</sub> 活性以及 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的生成,且呈剂量依赖关系;而在 HeLa 细胞中几乎检测不到 cPLA<sub>2</sub> 下游信号分子 COX-2 的表达,也未观察到 NS-398 对 IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达的作用。结论 在 HeLa 细胞中,p38 MAPK/cPLA<sub>2</sub> 途径介导 LPS 诱导细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6,而作为 cPLA<sub>2</sub> 下游酶之一的 COX-2 并没有参与此调节过程。

**【关键词】** p38 丝裂原活化蛋白激酶; 磷脂酶 A<sub>2</sub>; 脂多糖; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 白细胞介素-6

**p38 MAPK/cPLA<sub>2</sub> pathway mediates interleukins release in inflammatory cell model** WANG Xiao-hui, YAN Guang-tao, ZHANG Kai, XUE Hui, HAO Xiu-hua, WANG Lu-huan. Research Laboratory of Biochemistry, Basic Medical Institute, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**【Abstract】 Objective** To explore the underlying mechanism of lipopolysaccharide (LPS)-induced interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-6 release via p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in HeLa cells for further identification of involved down-stream message factors. **Methods** HeLa cells were challenged with LPS to reproduce inflammatory cell model. The activity or expression of p38 MAPK, cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) and COX-2, was inhibited with pretreatment of inflammatory HeLa cells with the inhibitors (SB203580, AACOCF<sub>3</sub>, NS-398) or transfected with the cPLA<sub>2</sub> antisense oligonucleotide (SK7111), then the activities and/or expression of p38 MAPK, cPLA<sub>2</sub>, COX-2, and relationship with levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 supernatants were determined in each group. **Results** SB203580 obviously down-regulated the activities of p38 and cPLA<sub>2</sub>, as well as the release of IL-1 $\beta$  and IL-6. AACOCF<sub>3</sub> and SK7111 blocked dose-dependently the activity or expression of cPLA<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  and IL-6 production. However, the expression of COX-2 could hardly be detected in HeLa cells, even after LPS treatment. At the same time, pre-treatment with NS-398 had no effect on IL-1 $\beta$ , IL-6 production. **Conclusion** p38 MAPK/cPLA<sub>2</sub> pathway mediates the expression of IL-1 $\beta$  and IL-6 resulting from LPS treatment of HeLa cells, while COX-2, as a down-stream enzyme of cPLA<sub>2</sub> has no effect in this process.

**【Key words】** p38 MAPK; cPLA<sub>2</sub>; lipopolysaccharide; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-6

在由革兰阴性菌脂多糖(LPS)引起的感染性疾病(如中毒性休克、脓毒症等)的病理生理过程中,白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和 IL-6 等细胞因子发挥着重要作用。目前,许多研究围绕着调控二者合成的信号转导机制展开,其中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)是被研究得最为深入的信号分子之一。p38 MAPK 可以磷酸化激活很多胞内分子,其

中包括胞浆型磷脂酶 A<sub>2</sub>(cPLA<sub>2</sub>)。cPLA<sub>2</sub> 是炎性脂质介质生成的限速酶,其水解膜磷脂产生的花生四烯酸(AA)在环氧化酶-2(COX-2)和脂氧化酶(LOX)作用下,继续生成前列腺素(PGs)、白细胞三烯(LTs)等炎症活性物质<sup>[1]</sup>。我们前阶段的实验证明,cPLA<sub>2</sub> 可能参与了 LPS 诱导 HeLa 细胞释放大 量 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的调节过程<sup>[2]</sup>。LPS 等细胞外信号分子可以直接通过细胞膜表面受体及随后的信号转导机制活化 cPLA<sub>2</sub>,引起胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增高,使得 cPLA<sub>2</sub> 从胞浆转位至核周膜,促进 cPLA<sub>2</sub> 与膜磷脂结合,使得产生的 AA 可以被分布在核周围的 COX-2 和 5-LOX 利用。同时,p38 MAPK 通过磷酸化 cPLA<sub>2</sub> 的 Ser-505 直接激活 cPLA<sub>2</sub> 活性<sup>[3]</sup>。

基金项目:军队“十五”计划杰出人才项目(04J018)

作者单位:100853 北京,解放军总医院基础研究所生物化学研究室

通讯作者:颜光涛,研究员,博士生导师,从事炎症调控研究 (Email:yan301@263.net)

作者简介:王晓辉(1978-),女(汉族),河北省秦皇岛人,助理研究员,医学硕士,从事炎症分子机制研究。

基于上述研究,本实验拟采用 LPS 诱导的 HeLa 细胞作为炎症模型,探讨在 HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 是否参与了 p38 MAPK 调节 IL-1 $\beta$  和 IL-6 合成的机制,并试图寻找可能存在的下游信号分子。

## 1 材料与方 法

**1.1 材料:** HeLa 细胞购于 ATCC 公司; LPS、SB203580 和 AACOCF<sub>3</sub> 购于 Sigma 公司; NS-398 购于德国 Calbiochem 公司; 兔磷酸化 p38 MAPK 单克隆抗体(一抗)为美国 Cell Signaling 公司产品; 兔 COX-2 多克隆抗体(一抗)、cPLA<sub>2</sub> 活性测定试剂盒(cPLA<sub>2</sub> Assay Kit)购于美国 Cayman 公司; 二抗(荧光标记羊抗兔抗体)、三抗[碱性磷酸酶(AP)标记]及 AP 底物均为美国 Pharmacia 公司配套产品,结果由 Pharmacia Storm 860 识别成像系统检测; IL-1 $\beta$  及 IL-6 放射免疫测定(RIA)试剂盒购于北京北方生物技术公司; 转移电泳仪及电泳槽为美国 BIORAD 公司产品。

**1.2 细胞培养:** HeLa 细胞培养在低糖 Dulbecco 改良 Eagle 培养液(DMEM)中进行,其中含体积分数为 10% 的胎牛血清、100 kU/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素,置于 37 °C、体积分数为 5% 的 CO<sub>2</sub> 孵箱中,经过 4 d 传代。取第 5~10 代细胞,实验前用质量分数为 0.25% 的胰酶消化细胞,悬于 6 孔板[用于蛋白质免疫印迹(Western blotting)检测]或 24 孔板[用于 IL-1 $\beta$  及 IL-6 RIA 检测]。在用 20 mg/L LPS 刺激前 30 min,分别向孔中加入 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 和 COX-2 特异抑制剂 SB203580(1  $\mu$ mol/L 或 10  $\mu$ mol/L)、NS-398(10  $\mu$ mol/L 或 50  $\mu$ mol/L) 和 AACOCF<sub>3</sub>(0.4  $\mu$ mol/L 或 2.0  $\mu$ mol/L)。

**1.3 脂质体介导寡核苷酸转染:** 收集 HeLa 细胞,以每孔 3 $\times$ 10<sup>5</sup> 个接种于 6 孔板中。转染 cPLA<sub>2</sub> 反义寡核苷酸(SK7111:5'-TACAGTAAATATCTAG-GAATG-3', 0.5  $\mu$ mol/L、3.0  $\mu$ mol/L)及对照寡核苷酸(SK9030:5'-ATGTCATTTATAGATCCT-TAC-3', 0.5  $\mu$ mol/L、3.0  $\mu$ mol/L),按 Lipofectamine 2000 使用说明进行,在 Opti-MEM 培养液中转染 4 h,换新鲜培养液,继续培养 18 h。除空白对照组外,其余 5 组细胞均加入 20 mg/L LPS 刺激。依次为单纯 LPS 刺激组,SK9030(0.5  $\mu$ mol/L、3.0  $\mu$ mol/L)与 LPS 合用组,SK7111(0.5  $\mu$ mol/L、3.0  $\mu$ mol/L)与 LPS 合用组。

**1.4 Western blotting 检测磷酸化 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 及 COX-2 表达:** 离心收集 HeLa 细胞,重悬于细胞裂解液[乙二胺四乙酸(EDTA)1 mmol/L,

NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mmol/L, KCl 80 mmol/L, 壬基酚聚氧乙烯醚(NP-40)0.5%, 甘油 10%]。用前加入蛋白酶抑制剂[二硫苏糖醇(DTT)1 mol/L, 苯甲基磺酰氟化物(PMSF)100 mmol/L], 细胞数 1.2 $\times$ 10<sup>10</sup>/L, 充分裂解后取上清液,定量。蛋白上样量为 25  $\mu$ g, 并分别在质量分数为 12% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE,用于检测磷酸化的 p38 MAPK)和 10% 的 PAGE(用于检测 cPLA<sub>2</sub> 和 COX-2)上进行十二烷基硫酸钠(SDS)-PAGE 垂直电泳,电转移至硝酸纤维素膜上(100 V, 1.5 h)。封闭后于 37 °C 条件下相继与一抗(1:1 000, 1 h)、二抗(1:1 000, 40 min)及三抗(1:5 000, 30 min)结合,经 AP 的底物识别后,于 Pharmacia Storm 860 识别成像系统中显像。

**1.5 cPLA<sub>2</sub> 活性测定:** 分别收集 LPS 刺激后 6 h 和 24 h 的 HeLa 细胞( $\times$ 10<sup>6</sup>),于 0.5 ml 预冷的缓冲液[50 mmol/L 羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES), pH 7.4, 1 mmol/L EDTA]中行超声破碎(300 W, 10 s, 共 3 次)。3 000 $\times$ g 离心 10 min 后取上清液,冰上保存。按照使用说明书进行检测。10  $\mu$ l 样品与 5  $\mu$ l Assay 缓冲液(Buffer)混合后加入 200  $\mu$ l 底物花生烯硫代磷脂、酰胆碱(ATPC),小心摇晃板子 30 s,室温下静置 1 h。加入 10  $\mu$ l 二硫代双硝基苯甲酸/乙二醇四乙酸酯(DTNB/EGTA)终止酶切,小心摇晃板子 30 s,室温静置 5 min 后,用酶标仪测定波长 405 nm 处的吸光度(A)值并进行计算。

$$A_{405}/\text{min} = \frac{A_{405}(\text{样品}) - A_{405}(\text{空白对照})}{60 \text{ min}}$$

$$\text{cPLA}_2 \text{ 活性} (\text{nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}) =$$

$$\frac{\Delta A_{405}/\text{min}}{10 \text{ mmol/L}} \times \frac{0.225 \text{ ml}}{0.01 \text{ ml}} \times \text{样品稀释度} \times 1000$$

**1.6 上清液中 IL-1 $\beta$  与 IL-6 水平检测:** 分别收集各组上清液,采用本室建立的 RIA 方法进行样本测定。用 100  $\mu$ l 样品与 100  $\mu$ l 兔抗血清及 100  $\mu$ l <sup>125</sup>I-IL-1 $\beta$ (或 <sup>125</sup>I-IL-6) 2 $\times$ 10<sup>4</sup> 衰变次数/min 混匀,4 °C 静置 24 h。加入 500  $\mu$ l PR 试剂(聚乙二醇和驴抗兔血清混合物)孵育 15 min 后,3 000 $\times$ g 离心 15 min。将沉淀在自动  $\gamma$  计数仪上测量放射性计数,得到 IL-1 $\beta$  和 IL-6 浓度。每组设 3 个平行孔,实验各重复 3 次。

**1.7 统计学分析:** 采用 Stata 软件进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 p38 MAPK 调节 LPS 诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 生成及 cPLA<sub>2</sub> 活化(图 1):** 检测 LPS 刺激后 5、15、30

和 45 min 及 1 h HeLa 细胞中磷酸化的 p38 MAPK 水平,结果显示,刺激后 15 min p38 MAPK 磷酸化水平开始增高,30 min 达到峰值,45 min 后表达水平开始持续降低,因此,选择 LPS 刺激后 30 min 时进行 p38 MAPK 活化程度的检测。图 1 示,LPS 刺激 24 h 后 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平与单纯 LPS 刺激组相比均显著升高( $P$  均 $<0.05$ );p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580(1  $\mu$ mol/L,10  $\mu$ mol/L)在抑制 LPS 诱导 p38 MAPK 活化的同时,降低了 cPLA<sub>2</sub> 活性及 24 h 上清液中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平( $P$  均 $<0.05$ ),均呈现剂量依赖关系。

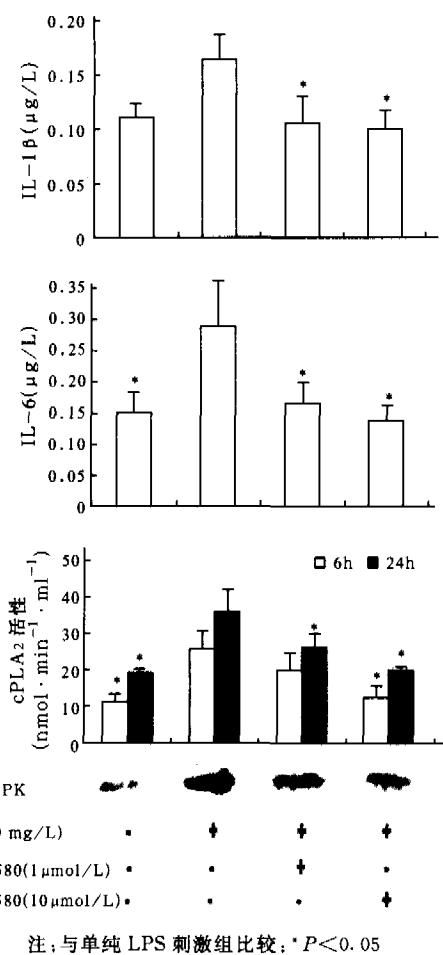


图 1 SB203580 抑制 LPS 诱导的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放、cPLA<sub>2</sub> 活性和磷酸化的 p38 MAPK 表达

Figure 1 Inhibition of SB203580 on LPS-induced IL-1 $\beta$  and IL-6 release, cPLA<sub>2</sub> activity and phospho-p38 MAPK expression

**2.2 cPLA<sub>2</sub> 参与 LPS 诱导 IL-1 $\beta$  和 IL-6 产生的调控作用机制(图 2A, 2B):**cPLA<sub>2</sub> 特异性抑制剂 AACOCF<sub>3</sub>(0.4  $\mu$ mol/L, 2.0  $\mu$ mol/L)可通过抑制 cPLA<sub>2</sub> 活性显著减低 LPS 诱导的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 在 HeLa 细胞上清液中的表达( $P$  均 $<0.05$ , 见图 2A)。转染 cPLA<sub>2</sub> 的反义寡核苷酸(SK7111)可使 HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 蛋白表达呈剂量依赖性降低,

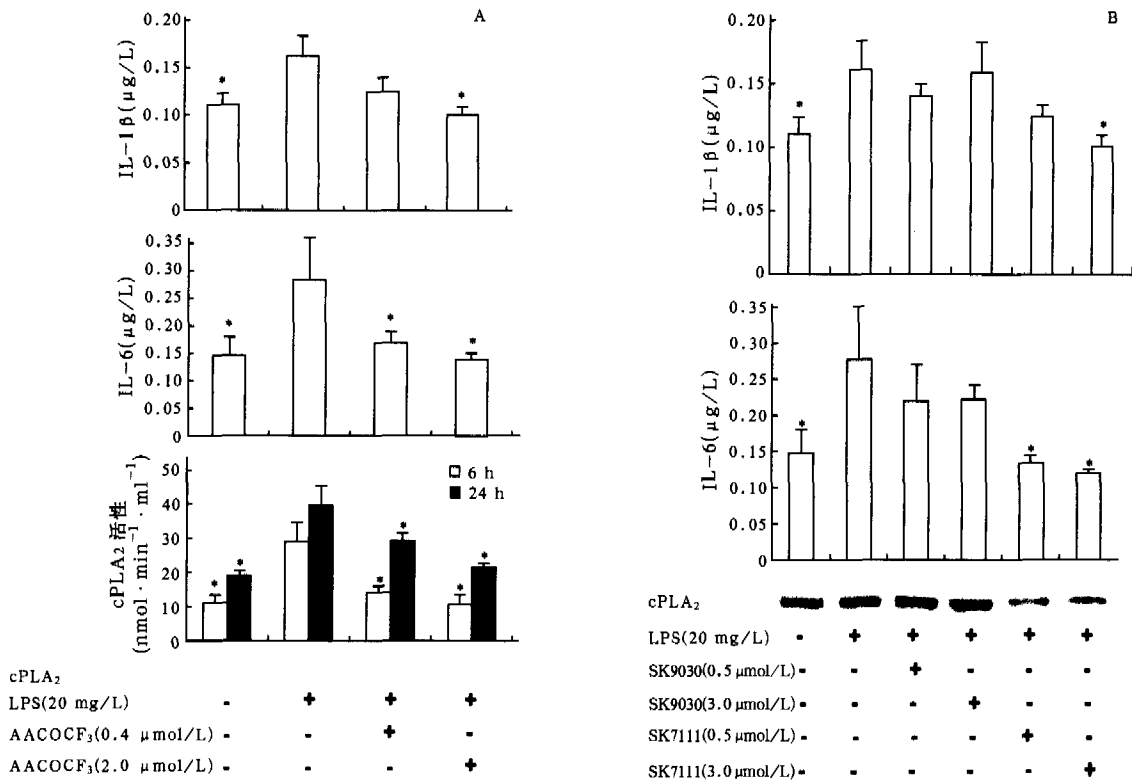
其降低程度与上清液中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平的变化相吻合,而未观察到转染对照寡核苷酸(SK9030)对 cPLA<sub>2</sub> 蛋白表达及 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平的影响(见图 2B)。表明 cPLA<sub>2</sub> 在 LPS 诱导 HeLa 细胞产生 IL-1 $\beta$  和 IL-6 过程中发挥着重要的调节作用。此结果与上述 cPLA<sub>2</sub> 作为 p38 MAPK 下游信号分子参与 IL-1 $\beta$  和 IL-6 调控的观点相吻合。

**2.3 cPLA<sub>2</sub> 下游信号分子 COX-2 未参与 LPS 诱导 HeLa 细胞产生 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的过程(图 3, 图 4):**进一步研究 COX-2 在诱导产生 IL-1 $\beta$  和 IL-6 过程中的作用发现,在 HeLa 细胞中,无论是加入 LPS 刺激,还是在 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 抑制剂(SB203580、AACOCF<sub>3</sub>)或 cPLA<sub>2</sub> 反义寡核苷酸(SK7111)预处理后,用 Western blotting 方法几乎都检测不到 COX-2 表达(见图 3);在 LPS 刺激前加入 COX-2 特异性抑制剂(NS-398),对于上清液中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平也无显著影响(见图 4)。说明在 LPS 诱导的 HeLa 细胞中,COX-2 对 IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放均无影响;p38 MAPK/cPLA<sub>2</sub> 对 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的调控不通过 COX-2 进行。

### 3 讨论

p38 MAPK 为细胞内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是真核细胞转导细胞外信号到细胞内引起细胞反应的重要分子。在 LPS 作用下,通过一系列信号分子依次激活 MAPK 蛋白激酶激酶[(MAPK kinase kinases, MKKKs),如转化生长因子 $\beta$  激活激酶(TAK1)]及 MAPK 蛋白激酶(MAPK kinases,有 MKKs, MKK3, MKK6),从而激活 p38 MAPK<sup>[4,5]</sup>。现有的研究表明,p38 MAPK 参与 LPS 诱导的炎症细胞因子表达<sup>[6-8]</sup>,机制可能既包括对细胞因子转录水平的调控又包括对其翻译水平的调节<sup>[9,10]</sup>。但具体的作用机制仍不十分明确。

为进一步探讨 p38 MAPK 可能的作用方式,本研究中通过抑制 LPS 诱导的 HeLa 细胞中磷酸化 p38 MAPK、cPLA<sub>2</sub> 和 COX-2 表达或活性,以探讨上述信号分子与细胞因子生成的关系。结果显示,SB203580 抑制了 p38 MAPK 的磷酸化;SB203580、AACOCF<sub>3</sub> 均对 LPS 诱导的 HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 活性及 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生有显著下调作用;转染 cPLA<sub>2</sub> 反义寡核苷酸(SK7111)减少 HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 表达后,上清液中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平明显降低。表明作为 p38 MAPK 的下游信号分子,cPLA<sub>2</sub> 参与了 p38 MAPK 对 LPS 诱导产生 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的调节过程。我们同时观察到,当 cPLA<sub>2</sub>



注：与单纯 LPS 刺激组比较，\*P<0.05

图 2 cPLA<sub>2</sub> 抑制剂和 cPLA<sub>2</sub> 反义寡核苷酸抑制 LPS 诱导的 IL-1β 和 IL-6 产生

Figure 2 Suppression effect of cPLA<sub>2</sub> inhibitor and cPLA<sub>2</sub> antisense oligonucleotides on the LPS-induced IL-1β and IL-6 release

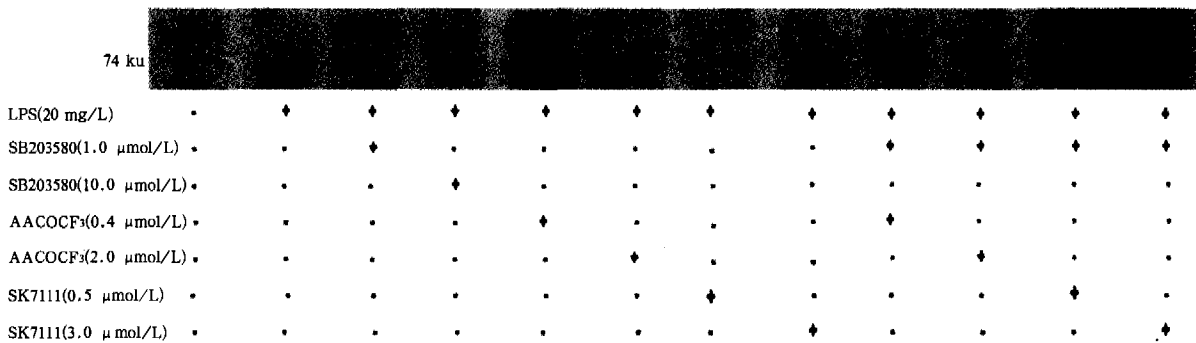


图 3 Western blotting 检测 HeLa 细胞中 COX-2 的表达变化

Figure 3 Change in expression of COX-2 in HeLa cells detected by Western blotting

的活性分别被特定浓度的 SB203580 和 AACOCF<sub>3</sub> 抑制到几乎相同的水平时，此浓度下的 SB203580 对 IL-1β 和 IL-6 抑制能力强于 AACOCF<sub>3</sub> 的作用，提示 p38 MAPK 除了通过 cPLA<sub>2</sub> 调节 IL-1β 和 IL-6 的释放之外，还有其他分子参与调控。国外研究者在对 p38 MAPK 的另一个下游信号分子 MAPK 活化蛋白激酶 (MAPK-activated protein kinase 2, MK2) 研究时发现，在 LPS 刺激下，MK2 基因缺陷小鼠产生肿瘤坏死因子 (TNF) 和 IL-6 的能力比正常小鼠明显下降<sup>[11]</sup>，p38 MAPK/MK2 可能通过调节细胞因子的信使 RNA 转换和蛋白质翻译过程发挥作用。这一报道和我们的推论相吻合，说

明 p38 MAPK 对于 LPS 诱导产生细胞因子的调节是多途径的。

我们前阶段的实验表明，作为 cPLA<sub>2</sub> 重要的下游酶之一，COX-2 可减少分化后的 U937 细胞中 LPS 所诱导的 IL-1β 和 IL-6 大量生成。为进一步研究 HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 对 IL-1β 和 IL-6 的调节机制，我们拟探讨 COX-2 与细胞因子生成的关系。然而，HeLa 细胞中 COX-2 蛋白表达量很微弱，即使在 LPS(20 mg/L) 诱导 24 h 后也几乎检测不到，且 NS-398 对 IL-1β 和 IL-6 的释放没有影响。提示与分化的 U937 细胞不同的是，HeLa 细胞中 cPLA<sub>2</sub> 对 IL-1β 和 IL-6 调节不通过 COX-2

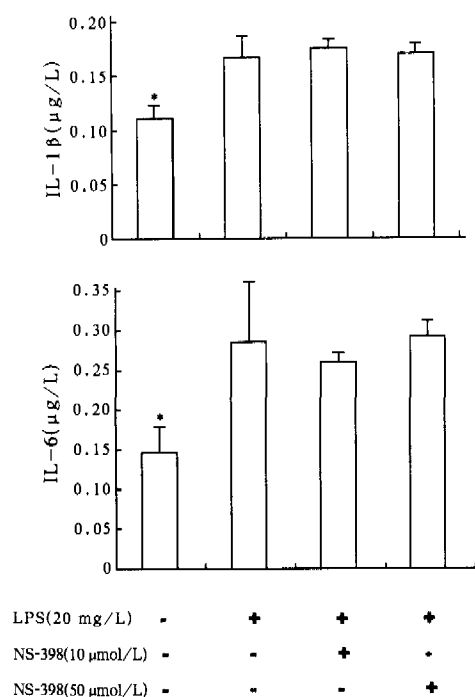


图 4 LPS 诱导 HeLa 细胞中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 生成的调节  
Figure 4 Modulation of LPS-induced IL-1 $\beta$  and IL-6 release in HeLa cells

进行,而应有其他机制参与,有待进一步证实。关于 HeLa 细胞经 LPS 刺激后 COX-2 蛋白表达仍检测不到的现象,我们认为可能是由于细胞中 COX-2 启动子的低活性所造成。因为在不同刺激物作用下,HeLa 细胞的 COX-2 启动子活性有很大差别,例如佛波酯(PMA)可以完全激活 COX-2 启动子活性,而 TNF 对其激活能力很低<sup>[12]</sup>,这种差异性也许可以解释本实验中的 COX-2 蛋白低表达现象,但仍需更多证据证明。

综上所述,在 LPS 诱导的 HeLa 细胞中,cPLA<sub>2</sub> 在 p38 MAPK 调节 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的大量释放过程中发挥着重要作用,而此作用与 cPLA<sub>2</sub> 下游的 COX-2 无关,提示可能存在其他的下游调控分子,有待进一步研究。本研究证实了 p38 MAPK/cPLA<sub>2</sub> 途径对 LPS 诱导的 HeLa 细胞释放 IL-1 $\beta$  和 IL-6

有直接调控作用,这对于我们认识炎症时调节细胞因子释放的庞大信号网络有重要意义。

#### 参考文献:

- Clark J D, Lin L L, Kriz R W, et al. A novel arachidonic acidselective cytosolic PLA<sub>2</sub> contains a Ca<sup>2+</sup>-dependent translocation domain with homology to PKC and GAP[J]. Cell, 1991,65(6):1043-1051.
- Wang X H, Yan G T, Wang L H, et al. The mediating role of cPLA<sub>2</sub> in IL-1 beta and IL-6 release in LPS-induced HeLa cells[J]. Cell Biochem Funct, 2004,22(1):41-44.
- 王晓辉,颜光涛. cPLA<sub>2</sub> 炎性反应中信号转导的“重量级”分子[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):378-380.
- Kyriakis J M, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation[J]. Physiol Rev, 2001,81(2):807-869.
- 姚咏明,盛志勇. 脓毒症信号转导机制的现代认识[J]. 中国危重病急救医学,2003,15(1):3-6.
- Prichett W, Hand A, Sheilds J, et al. Mechanism of action of bicyclic imidazoles defines a translational regulatory pathway for tumor necrosis factor alpha[J]. J Inflamm, 1995,45(2):97-105.
- Roos-Engstrand E, Wallin A, Bucht A, et al. Increased expression of p38 MAPK in human bronchial epithelium after lipopolysaccharide exposure[J]. Eur Respir J, 2005,25(5):797-803.
- 马中富,乐胜,梁艳冰,等. p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂对脓毒症大鼠多器官损伤的保护作用研究[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(4):211-213.
- Neininger A, Kontoyiannis D, Kotlyarov A, et al. MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels[J]. J Biol Chem, 2002,277(5):3065-3068.
- Frevel M A, Bakheet T, Silva A M, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase-dependent and-independent signaling of mRNA stability of AU-rich element-containing transcripts[J]. Mol Cell Biol, 2003,23(2):425-436.
- Kotlyarov A, Neininger A, Schubert C, et al. MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis[J]. Nat Cell Biol, 1999,1(2):94-97.
- Kaltschmidt B, Linker R A, Deng J, et al. Cyclooxygenase-2 is a neuronal target gene of NF-kappaB[J]. BMC Mol Biol, 2002,3:16.

(收稿日期:2006-04-09 修回日期:2006-11-06)

(本文编辑:李银平)

#### • 启事 •

#### 全军急诊医学新进展学习班通知

解放军总医院第一附属医院承办的“全军急诊医学新进展学习班”将于 2007 年 4 月 16—20 日在北京举行。学习班授予全军继续教育学分 10 分,欢迎军地急诊同行参加。学习班将邀请盛志勇院士以及黎洁良、沈洪、林洪远、岳茂兴、李春盛、于学忠、王仲、何忠杰等军内外专家授课。授课内容包括:白金 10 min 急救理念与技术,急诊学科建设与面临的问题,脓毒症进展,急诊相关的外科感染,特种伤害救治进展,心肺复苏进展的实践,链式流程复苏,呼吸的阶梯化管理,创伤小组急救管理原则,创伤的液体复苏,急诊应激心理,8 部位 16 点静脉穿刺置管的操作录像学习等。

报名地址:北京海淀区阜成路 51 号,解放军总医院第一附属医院急救部(邮编:100037);报名联系人:何忠杰;联系电话:010-66867361;Email:drhezjhj@126.com。