

- 药师, 2015, 18(11): 1911-1913.
- [14] 曹姗,董辉. 丁苯酞注射液对急性脑梗死疗效及超敏C反应蛋白的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 30-32.
- [15] 朱海生. 丁苯酞在急性脑梗死治疗中的抗炎作用分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(30): 7357.
- [16] Rudolf J, Lewandrowski KB. Cholesterol, Lipoproteins, High-sensitivity C-reactive Protein, and Other Risk Factors for Atherosclerosis[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1): 113-127.
- [17] 张录清,陈频,李宁,等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清YKL-40及hs-CRP的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 90-92.
- [18] 刘悦,毕齐. 丁苯酞对急性脑梗死患者NSE、IL-6、TNF- α 表达水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1436-1438.
- [19] Hu HJ, Liu B, Zuo YB, et al. DL-3-n-butylphthalide suppresses PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cells proliferation via induction of autophagy [J]. Life Sci, 2016, 151: 182-188.
- [20] Študentová H, Indráková J, Petrová P, et al. Risk factors of atherosclerosis during systemic therapy targeting vascular endothelial growth factor. Oncol Lett, 2016, 11(2): 939-944.
- [21] Zhang T, Jia W, Sun X. 3-n-butylphthalide (NBP) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) up-regulation in diabetic rats [J]. Neurol Res, 2010, 32(4): 391-396.
- [22] 刘昌云,陈枝挺,黄华品. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清NO和NOS表达及临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3448-3449.
- [23] Wang F, Ma J, Han F, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model [J]. Sci Rep, 2016, 6: 19396.
- [24] 邵娜,杨庆宇,刘秀梅. 丁苯酞对ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化及主动脉壁VCAM-1表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(6): 1037-1042.

硫化氢与 MAPK/Nrf2 信号通路关系的研究进展

罗龙,殷俊 综述 杨晓苏 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:生理浓度的硫化氢(H_2S)可抑制 JNK、P38 和 ERK1/2 磷酸化,促使 Nrf2 的活化,发挥减轻氧化应激反应、炎症和抗凋亡等作用。MAPK 信号通路生理作用复杂,体外实验发现 H_2S 通过抑制 P38、ERK 和 JNK 磷酸化,从而抑制胶原诱导的血小板聚集,其与肿瘤细胞的增殖和凋亡密切相关,目前以成为攻克肿瘤的一个重要靶点。另外,MAPK 信号通路信号分子间交叉交互作用及 H_2S 与 ERK3/4 和 ERK5 信号转导途径之间关系还有待进一步研究。该综述介绍了 H_2S 与 MAPK(ERKs、ERK5、JNK 和 p38 MAPK)信号转导途径及 Nrf2 的生理功能及关系。

关键词:硫化氢;MAPK 信号转导通路;磷酸化

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.022

硫化氢(H_2S)广泛存在于各种细胞中,在神经系统、心血管活动和消化系统调节等方面发挥着重要作用。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)在细胞增殖、分化和凋亡以及应激和炎症等多种生理和病理过程中发挥重要作用。目前关于 H_2S 与

MAPK/Nrf2 信号转导途径关系已有大量报道,其应用价值也备受关注,文中根据 H_2S 的生理功能,以及 H_2S 与 MAPK/Nrf2 信号通路间关系进行综述。

1 硫化氢

H_2S 在各组织器官广泛分布,体内以气态形式和硫化氢钠(sodium hydrosulfide, NaHS)存在。NaHS

收稿日期:2017-02-06;修回日期:2017-09-14

作者简介:罗龙,男,硕士研究生。

通信作者:杨晓苏,女,教授,博士生导师,主任医师。E-mail:sjnk_xy@aliyun.com。

能解离成 Na^+ 和 HS^- , HS^- 能与体液中 H^+ 结合生成 H_2S 。 H_2S 与 NaHS 在体内维持一个动态平衡, 主要通过胱硫醚 β 合成酶 (cys-tathionine β -synthase, CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶 (cys-tathionine γ -lyase, CSE) 和巯基丙酮酸硫基转移酶 (mercaptopyruvate sul-furtransferase, MPST) 催化含硫氨基酸后生成, 目前认为这三种酶具有组织特异性, CBS 在小鼠主要分布于脑内, 小鼠胚胎脑组织早期主要分布于室管膜附近的神经上皮细胞, 后期则分布于放射状胶质细胞和星型胶质细胞, 其催化硫化氢的合成受睾酮和硫腺苷甲硫氨酸的影响, 人体 CBS mRNA 主要存在于脑、肺、肝肾。 Ichinohe 等^[1] 发现, 唐氏综合征患者脑内 CBS 含量约正常人的 3 倍, 这类患者常合并阿尔茨海默病, CBS 富集于星型胶质细胞及神经纤维缠结区。 CSE 主要分布于脑、胰岛 β 细胞、血管组织等。 Shibuya 等^[2] 发现在脑内, 天门冬氨酸氨基转移酶以 L-半胱氨酸和 α -酮戊二酸为底物生成 3-巯基丙酮酸, 后者在 3MST 的作用下生成 H_2S 和丙酮酸盐, 3MST 主要分布于神经元。

硫化氢生理作用复杂, 生理浓度的 H_2S 具有抗氧化应激、抗炎和舒张血管等作用。 H_2S 的生理浓度在大鼠脑内为 $50 \sim 160 \mu\text{mol/L}$ 。 Ren 等^[3] 的研究显示, 大鼠全脑缺血 15 min 后, 用不同剂量外源性 H_2S 腹腔注射, $25 \mu\text{mol/L}$ 的外源性 H_2S 具有脑保护作用, 而 $180 \mu\text{mol/L}$ 的外源性 H_2S 会加重脑损伤。 殷俊等^[4, 5] 通过缺血 2 h 再灌注 6 h ~ 7 d 的大鼠模型发现, $50 \mu\text{mol/L}$ 和 $100 \mu\text{mol/L}$ 外源性硫化氢均能减小脑梗死体积, 提高 HSP20 含量, 降低 TNF- α 含量, $100 \mu\text{mol/L}$ 外源性 H_2S 脑保护作用更明显。 Li 等^[6] 观察不同剂量外源性 H_2S 对缺血 21 h 大鼠的影响发现, $75 \mu\text{mol/L}$ 外源性 H_2S 具有保护作用, 上调线粒体超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和 bcl-2 的含量, 下调线粒体丙二醛、神经元 bax 和 caspase3 蛋白含量, 而 $175 \mu\text{mol/L}$ 外源性 H_2S 则明显增大梗死体积。 在细胞模型中, Tay 等^[7] 在糖氧剥夺的 SH-SY5Y 细胞模型中发现, 糖氧剥夺前 15 min 给予 $10 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ 外源性 H_2S , 其具有剂量依赖的细胞保护作用。 另外, 有文献报道^[8] 外源性硫化氢能改善大鼠空间学习和脑损伤所致的记忆减退, 减轻神经元水肿和较少萎缩。 外源性硫化氢可通过活化 ATP 依赖的 K^+ 和 CL^- 通道增加神经元内谷胱甘肽含量发挥抗氧化应激作用, 并能增加线粒体内谷胱甘肽含量。

2 丝裂原活化蛋白激酶及转录因子 E2 相关因子 2

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 包含一组三级磷酸化依赖的激酶, MAPK 被 MAPK 的激酶 (MAPKK) 磷酸化后激活, MAPKK 被 MAPKK 的激酶 (MAPKKK) 磷酸化而激活, 从而将 MAPK 和细胞表面的受体以及胞外的信号联系在一起。 目前发现的 MAPK 信号通路成员共 4 个, 包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinases, ERKs) 以及 ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶 1 (big mitogen-activated protein kinase, BMK1)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun amino-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAPK。 MAPK 在各种细胞中广泛存在, 在未受刺激的细胞中, MAPK 主要存在于胞质中; 受到刺激后, MAPK 转向核内并使下游基因表达改变。 ERK1/2 单体分子质量为 $42 \sim 44 \text{KD}$, 主要通过跨膜蛋白及主动转运进入核内。 形成磷酸化加非磷酸化二聚体的 ERK2 更易于进入胞核, 并发现形成二聚体进入胞核是 MAPK 家族的一个普遍现象。

MAPK 参与多种生理病理过程, 如细胞生长、增殖、分化和凋亡以及应激、炎症和耐药等。 MAPK 通路在卵母细胞的减数分裂、微管形成及纺锤体牵拉中发挥重要作用, 特别是减数分裂的第二期。 Liu 等^[9] 报道 MAPK 通路在精子的极化和活化中起双重调节作用。 活化的 p38MAPK 通路能够促进成骨细胞分化及矿化, 促进骨骼形成。 目前普遍认为 MAPK 通路在促进凋亡和抑制凋亡存在某种平衡, 平衡打破后可引起不同的细胞效应。 p38 既能抗凋亡也能促进凋亡, 其功能发挥与细胞种类及应激环境相关。 近年发现 MAPK 路径与肿瘤耐药相关, 非小细胞肺癌细胞通过 p38 通路对顺铂耐药, 敲除 p38MAPK 基因或使用 p38 通路抑制剂能够逆转肿瘤细胞耐药并促进肿瘤细胞凋亡。 转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 与 MAPK 通路关系密切, 众多研究发现 H_2S 可通过促进 Nrf2 活化调节 MAPK 信号通路。 Nrf2 是细胞内抗炎和抗氧化应激的主要因子, 其分子量为 68 KD。 未激活的 Nrf2 与 Keap1 结合, H_2S 能促进 keap1/Nrf2 解离并使 Nrf2 活化, 激活后的 Nrf2 进入细胞核, 与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 发挥抗炎抗氧化作用^[10, 11]。

3 H_2S 与 MAPK/Nrf2 信号转导途径的关系

3.1 H_2S 与 ERK1/2 信号通路

Boulton 等^[12] 于 1990 年首次克隆了编码 ERK1/2 的 DNA 链, 并将其命名为 ERK1 (extracellular sig-

nal-regulated kinase 1)。ERK1/2 是最早发现也是研究最多的 MAPK 家族成员。ERK1/2 可被各种生长因子、离子射线和过氧化氢等活化,进而调节细胞的增殖与分化、形态维持、骨架构建、凋亡与恶变等一系列生理病理过程。Liu 等^[13]建立阿霉素干预 H9c2 的心肌细胞模型发现,阿霉素能促进 H9c2 心肌细胞 ERK1/2 磷酸化促进细胞凋亡,预先用巯氢化钠处理后能使 ERK1/2 的磷酸化减少,并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bax,使用选择性 ERK1/2 抑制剂干预得到类似于巯氢化钠干预的结果,因此推论, H₂S 通过减少 ERK1/2 磷酸化减弱阿霉素的心肌细胞毒性。Ha 等^[14]发现巯氢化钠能减轻类软骨炎细胞的炎症反应,下调促炎因子 IL-1 β ,而 IL-1 β 能刺激 ERK1/2/NF- κ B 表达,说明 ERK1/2/NF- κ B 参与 IL-1 β 下游炎症反应,而 H₂S 能通过下调 ERK1/2/NF- κ B 发挥抗炎作用。另外,体外实验发现 H₂S 通过抑制 P38、ERK、JNK、PLC- γ 2 和 c-PLA2 磷酸化从而抑制胶原诱导的血小板聚集。

3.2 H₂S 与 ERK3/4 信号通路

ERK3 又称 MAPK6,是一种非典型的 MAPK,分子量为 100 KD。Pew 等^[15]通过对比妊娠中期的 ERK3 基因敲除小鼠及野生小鼠,发现野生小鼠在糖皮质激素刺激后肺表面活性蛋白 B 明显增加,而基因敲除鼠对糖皮质激素反应较野生鼠明显差,由此说明 ERK3 在糖皮质激素促进肺胎成熟中发挥关键作用,ERK3 基因缺陷或缺失小鼠明显的生长缓慢、容易发绀及早期死亡,因此,ERK3 是提高婴儿成活率的新的治疗靶点。Bian 等^[16]对肺癌细胞进行研究发现,酪氨酸 DNA 磷酸二酯酶 (tyrosyl DNA phosphodiesterase 2, TDP2) 能够修复拓扑异构酶 II (topoisomerase 2, Top2) 抑制剂引起的 DNA 损伤,活化的 ERK3 能调节 TDP2 的磷酸化影响其活性,使肺癌细胞 DNA 损伤减小,由此得出结论,活化的 ERK3 能够削弱 Top2 抑制剂引起的 DNA 损伤。Marguis 等^[17]的研究发现,ERK3 参与 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 诱导的 T 细胞活化,ERK3 缺陷的 T 细胞在抗 CD3 抗体的刺激下应答低下。H₂S 与 ERK3/4 信号通路关系目前缺乏相关研究报道。

3.3 H₂S 与 ERK5 信号通路

ERK5 又叫 BMK1,分子量为 120 KD。ERK5 能被氧化剂、细胞内渗透压变化、表皮生长因子 (epi-

dermal growth factor, EGF) 和神经生长因子等活化^[18]。ERK5 生理作用复杂,参与细胞增殖及凋亡、有丝分裂、细胞内信号转导、调控癌基因、恶性肿瘤形成、耐药以及胚胎干细胞的分化^[19]等。近年来,对 ERK5 的研究主要集中在 ERK5 与肿瘤关系,EGF 可活化 ERK5,后者促进 DNA 损伤诱导的细胞凋亡因子 (DNA damage induced apoptosis suppressor, DDIAS) 表达,后者通过上调 β 链蛋白 (β -catenin) 基因促进肿瘤细胞转移。microRNA-200b-3p 能够下调 ERK5,抑制胶质瘤增殖及上皮间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。有文献^[22]报道 ERK5 与乳腺癌对三苯氧胺耐药及复发相关,故 ERK5 抑制剂有望成为新的抗肿瘤药物。H₂S 与 ERK5 信号通路关系目前缺乏相关研究报道。

3.4 H₂S 与 JNK 和 P38 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶 (c-JunN-terminal kinase, JNK) 又被称为应激活化蛋白激酶 (stress activated kinase, SAPK),是 1990 年被发现的丝氨酸/苏氨酸活化蛋白激酶。分子量 46 KD 的 JNK 1 和分子量 55 KD 的 JNK 2 几乎在所有细胞均有表达,而 JNK 3 选择性在脑、心和睾丸中表达。p38 是 p38 MAPK 通路的主要蛋白,其分子量为 38 KD,与 JNK 同属 SAPK。JNK 及 p38 能被多种刺激所激活,包括肿瘤坏死因子、白介素-1、游离脂肪酸、活性氧簇、内质网应激、毒素、药物、病原体 and 代谢改变等^[23]。Zhou 等^[24]通过体外和体内实验证实 H₂S 通过抑制 JNK 和 p38,减少高糖诱导的细胞凋亡。Pan 等^[25]发现通过抑制 CSE 使内源性 H₂S 减少能明显抑制肝癌细胞增殖,并发现磷酸化的 JNK/p38 起促进凋亡的作用。Guo 等^[10]的研究表明,H₂S 能减轻胃粘膜上皮细胞缺血再灌注损伤,抑制 JNK 和 p38 的活化及 NF- κ B 活化是抗炎和抗氧化应激的关键因素,由此得出结论,H₂S 或许是急性胃粘膜损伤新的治疗方法。类似的,Wang 等^[26]的实验表明 H₂S 通过下调 JNK/NF- κ B 抗氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, OX-LDL) 诱导的巨噬细胞炎症反应,这可能成为治疗动脉粥样硬化的新途径。另外,有研究^[27]发现 H₂S 联合 PNU 通过抑制 JNK 和 p38 通路能提高因休克或缺血再灌注所降低的平均动脉压。

3.5 H₂S 与 Nrf2 信号通路

近年研究发现,H₂S 通过介导 Nrf2 活化参与抗氧化和抗炎等多种生理病理过程,H₂S 活化 Nrf2

可抑制糖尿病诱发的动脉粥样硬化。Huang 等^[28]对高血压肾损伤模型 Dahl 大鼠研究发现, H₂S 能够活化 Nrf2 对抗高盐所致的肾损伤。有文献^[29]报道 microRNA-144、microRNA-a 和 microRNA-b/c 调节 Nrf2 的活化, 活化的 Nrf2 能够减轻支气管哮喘的炎症反应, 下调炎性介质 IL-4 和 IL-10, 可减少炎症细胞在支气管肺泡的渗入及黏附, 还可减少活性氧族 (8-OHdG、8-iso-PGF2 α 和 NF- κ B) 含量。Nrf2 与 MAPK 通路相互关系目前已有大量研究, 在吸烟大鼠模型中^[30], H₂S 对肺纤维化起保护作用, H₂S 通过促进 Nrf2 进入胞核、抑制 P38、JNK 和 ERK1/2 磷酸化并抑制 NF- κ B 活化从而起到抗炎和抗氧化应激作用。

4 展望

迄今为止, 关于 H₂S、MAPK/Nrf2 信号通路以及两者之间关系研究已有大量报道, 但仍有问题存在。硫化氢具有抗炎作用, 而 H₂S 与颅脑损伤的严重程度呈负相关对传统观念是一个冲击^[31]; H₂S 在不同组织安全剂量范围有待进一步验证及探索; MAPK/Nrf2 通路与其他因子的相互作用及 MAPK 级联通路之间的交叉整合机制尚不十分明确。另外, 对 H₂S 与 ERK3/4 和 ERK5 信号转导途径之间关系还缺少研究。近年来, 越来越多的研究者以 MAPK/Nrf2 通路为靶点, 阐明其与疾病的发生发展规律, 特别是肿瘤, 在攻克疾病方面有巨大的推动作用。

参 考 文 献

- [1] Ichinohe A, Kanaumi T, Takashima S, et al. Cystathionine beta-synthase is enriched in the brains of Down's patients [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338 (3): 1547-1550.
- [2] Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11 (4): 703-714.
- [3] Ren C, Du A, Li D, et al. Dynamic change of hydrogen sulfide during global cerebral ischemia-reperfusion and its effect in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1345: 197-205.
- [4] 殷俊, 曾庆海, 沈琴, 等. 外源性硫化氢对脑缺血再灌注大鼠神经功能的作用及其机制探讨 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93 (11): 868-872.
- [5] Yin J, Tu C, Zhao J, et al. Exogenous hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia/reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats [J]. *Brain Res*, 2013, 1491: 188-196.
- [6] Li GF, Luo HK, Li LF, et al. Dual effects of hydrogen sulphide on focal cerebral ischaemic injury via modulation of oxidative stress-induced apoptosis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39 (9): 765-771.
- [7] Tay AS, Hu LF, Lu M, et al. Hydrogen sulfide protects neurons against hypoxic injury via stimulation of ATP-sensitive potassium channel/protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase/heat shock protein 90 pathway [J]. *Neuroscience*, 2010, 167 (2): 277-286.
- [8] Li Z, Wang Y, Xie Y, et al. Protective effects of exogenous hydrogen sulfide on neurons of hippocampus in a rat model of brain ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36 (10): 1840-1849.
- [9] Liu Z, Wang B, He R, et al. Calcium signaling and the MAPK cascade are required for sperm activation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (2): 299-308.
- [10] Guo C, Liang F, Shah MW, et al. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-kappaB dependent anti-inflammation pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 725: 70-78.
- [11] Zheng J, Zhao T, Yuan Y, et al. Hydrogen sulfide (H₂S) attenuates uranium-induced acute nephrotoxicity through oxidative stress and inflammatory response via Nrf2-NF-kappaB pathways [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 353-362.
- [12] Boulton TG, Yancopoulos GD, Gregory JS, et al. An insulin-stimulated protein kinase similar to yeast kinases involved in cell cycle control [J]. *Science*, 1990, 249 (4964): 64-67.
- [13] Liu MH, Lin XL, Zhang Y, et al. Hydrogen sulfide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting reactive oxygen species-activated extracellular signal-regulated kinase 1/2 in H9c2 cardiac myocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (5): 6841-6848.
- [14] Ha C, Tian S, Sun K, et al. Hydrogen sulfide attenuates IL-1beta-induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (6): 1657-1666.
- [15] Pew BK, Harris RA, Sbrana E, et al. Structural and transcriptomic response to antenatal corticosteroids in an Erk3-null mouse model of respiratory distress [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215 (3): 381-384.
- [16] Bian K, Muppani NR, Elkhadragy L, et al. ERK3 regulates TDP2-mediated DNA damage response and chemoresistance in lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (6): 6665-6675.
- [17] Marquis M, Boulet S, Mathien S, et al. The non-classical

- MAP kinase ERK3 controls T cell activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86681.
- [18] Kamakura S, Moriguchi T, Nishida E. Activation of the protein kinase ERK5/BMK1 by receptor tyrosine kinases. Identification and characterization of a signaling pathway to the nucleus [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37): 26563-26571.
- [19] Williams CA, Fernandez-Alonso R, Wang J, et al. Erk5 Is a Key Regulator of Naive-Primed Transition and Embryonic Stem Cell Identity [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1820-1828.
- [20] Wrobel K, Zhao YC, Kulkoyluoglu E, et al. ERalpha-XPO1 crosstalk controls tamoxifen sensitivity in tumors by altering ERK5 cellular localization [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(10): 1029-1045.
- [21] Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2): 307-320.
- [22] Zhou X, An G, Lu X. Hydrogen sulfide attenuates the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(5): 325-335.
- [23] Pan Y, Ye S, Yuan D, et al. Hydrogen sulfide (H₂S)/cystathionine gamma-lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells [J]. *Mutat Res*, 2014, 763-764: 10-18.
- [24] Wang XH, Wang F, You SJ, et al. Dysregulation of cystathionine gamma-lyase (CSE)/hydrogen sulfide pathway contributes to ox-LDL-induced inflammation in macrophage [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11): 2255-2262.
- [25] Issa K, Kimmoun A, Collin S, et al. Compared effects of inhibition and exogenous administration of hydrogen sulphide in ischaemia-reperfusion injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): R129.
- [26] Huang P, Shen Z, Liu J, et al. Hydrogen Sulfide Inhibits High-Salt Diet-Induced Renal Oxidative Stress and Kidney Injury in Dahl Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2807490.
- [27] Ho CY, Lu CC, Weng CJ, et al. Protective Effects of Diallyl Sulfide on Ovalbumin-Induced Pulmonary Inflammation of Allergic Asthma Mice by MicroRNA-144, -34a, and -34b/c-Modulated Nrf2 Activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(1): 151-160.
- [28] Zhou X, An G, Chen J. Inhibitory effects of hydrogen sulfide on pulmonary fibrosis in smoking rats via attenuation of oxidative stress and inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1098-1103.
- [29] Marquis M, Boulet S, Mathien S, et al. The non-classical MAP kinase ERK3 controls T cell activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86681.

CD147 基因及其多态性在缺血性脑卒中的研究进展

赵卓琳 综述 马英 审校

川北医学院附属医院神经内科,四川省南充市 637000

摘要: CD147 基因及其多态性参与动脉粥样硬化、血栓形成和炎症反应等缺血性脑卒中的病理生理过程,可能是其遗传易感性的候选基因之一。本文从 CD147 结构与功能,CD147 基因及其伴侣蛋白在缺血性脑卒中的病理生理作用,以及 CD147 基因多态性与缺血性脑卒中的研究进展做一综述。

关键词: CD147; 基因; 多态性; 缺血性脑卒中

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.023

缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,约占脑卒中 80%^[1]。缺血性脑卒中是由遗传因素和环

境因素失调所致的复杂多基因疾病,具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率及低康复率等

基金项目: 国家自然科学基金(81400966); 四川省教育厅科研基金重点项目(14ZA0191; 15ZA0209)

收稿日期: 2017-06-19; **修回日期:** 2017-12-04

作者简介: 赵卓琳(1989-),女,硕士研究生。

通信作者: 马英(1979-),女,教授,博士,硕士研究生导师。E-mail:yingma1314@126.com。