

益肺散结方治疗肺纤维化作用机制探讨*

乔 波¹, 吴月滢², 李小雅³, 胡雅楠¹, 贾文清¹, 邢海晶⁴, 段为钢^{4Δ}

(1. 云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650500;
3. 湖南中医药大学中医学学院, 湖南 长沙 410208; 4. 云南省中医药学分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 肺纤维化为许多慢性肺部疾病共同的病理结局。益肺散结方为云南省名中医李庆生教授治疗该疾病的临床经验方。对该方防治肺纤维化作用机制进行总结分析,发现该方主要活性成分为黄芪多糖、三七总皂苷、姜黄素、莪术醇等,可通过多个靶点调控 PI3K/AKT 信号通路、TGF- β 1/Smad 信号通路、NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路等,发挥免疫调节、抗炎等的作用,干预肺纤维化的发生发展。

关键词: 益肺散结方;肺纤维化;作用机制;免疫调节;抗炎

中图分类号: R285.5; R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2020)02-0097-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.02.018

Likely Mechanisms of Yifei Sanjie Prescription in Treating Pulmonary Fibrosis

QIAO Bo¹, WU Yueying², LI Xiaoya³, HU Yanan¹, JIA Wenqing¹, XING Haijing⁴, DUAN Weigang⁴

(1. School of Basic Medical Science, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;
2. School of First Clinical Medical Science, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;
3. School of Chinese Medical Science, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
4. The Key Laboratory of Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Pulmonary fibrosis is a common and irreversible pathological outcome of many chronic lung diseases. Yifei Sanjie prescription is an experiential prescription in treating pulmonary fibrosis. The prescription is authorized by professor Qingshen Li, a famous physician in traditional Chinese medicine in Yunnan Province. This paper analyzed and summarized its mechanisms in preventing and treating pulmonary fibrosis. Results suggested that, the active ingredients included the astragalus polysaccharides, total notoginseng saponins, curcumin, and curcumenol; which play important roles in immune regulation and anti-inflammation to alleviate pulmonary fibrosis by regulating PI3K/AKT signaling pathway, TGF- β 1/Smad signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, and MAPK signaling pathway.

KEY WORDS: Yifei Sanjie prescription; pulmonary fibrosis; mechanism; immune regulation; anti-inflammation

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)以肺泡上皮细胞进行性损伤和异常修复为病理过程的纤维化疾病^[1]。肺纤维化的发病率和病死率在最近几年来也逐渐升高,患者也更加年轻化^[2]。目前肺纤维化发病机制尚不完全清楚,无有效药物逆转纤维化进程^[3]。云南省名中医李庆生教授的治疗肺纤维化拟定经验方益肺散结方,经长期临床实践,疗效确切。前期研究^[4,5]证实该方可以促进细胞外基质的代谢吸收,减少

胶原沉积等,进而缓解肺纤维化的疾病进程。尽管该方临床治疗效果显著,但尚未进行系统的机制探讨。本文将基于肺纤维化的中西医认识,从主要活性成分和主要信号通路等方面探讨该方治疗肺纤维化的可能作用机制。

1 现代医学及中医对肺纤维化的认识

1.1 现代医学对肺纤维化认识 肺纤维化的发病机制主要与炎症、免疫、氧化应激等相关。临床上通常表

收稿日期: 2020-03-20

* 基金项目: 云南省中医药学分子生物学重点实验室(2019DG016)

第一作者简介: 乔波(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治慢性阻塞性肺病。

Δ通信作者: 段为钢, E-mail: deardwg@126.com

现干咳和劳力性气促:一方面,随着疾病进展,肺通气功能逐渐丧失,最终发展为蜂窝肺,患者极度呼吸困难甚至窒息而死亡;另一方面,长期缺氧还会诱发神经系统和循环系统发生系列并发症,严重影响患者健康和生存质量^[6]。肺纤维化的主要病理特征是肺泡间质炎性细胞浸润、成纤维细胞增殖和肺泡间质纤维结缔组织沉积^[7]。目前的治疗手段包括吡非尼酮,尼达尼布,N-乙酰半胱氨酸等药物,但这些药物均不能有效逆转肺纤维化的疾病进程,而且长期使用都有不同程度的毒副作用^[8]。

1.2 中医对肺纤维化认识 根据其临床症状,肺纤维化可归属为“肺痹”“肺痿”等范畴,其基本病机为虚实夹杂,以肺气虚为主,兼杂痰凝、血瘀。肺为华盖之脏,外邪侵袭肺脏,肺失宣降,气机失畅,水液停滞;久病不愈,损伤肺气,则津液运行推动无力,停滞而凝成痰饮^[9]。《黄帝内经》中提到:“气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀”,气不行血,血行不畅产生瘀血。痰饮和瘀血既是气虚之果亦是其因,此三者交织错杂,同恶相济。气虚、痰凝、血瘀贯穿肺纤维化发生发展的始终,故以益气、化痰、逐瘀为主要治则治法。

2 益肺散结方方解

团队学术带头人云南省名中医李庆生教授根据

其临床症状及病因病机,以玉屏风散为基础加减,拟定益肺散结方,经长期临床实践,疗效确切。益肺散结方由生黄芪、白术、防风、桑白皮、浙贝母、白芥子、莪术、三七组成。生黄芪、白术、防风合用,益气固表;桑白皮泻肺平喘,浙贝母化痰止咳,白芥子温肺化痰,三药合用以达宣肺平喘止咳之功;莪术、三七合用,行气活血,以达“气行则血行,血行则瘀化”之效。诸药合用,共奏益气、化痰、逐瘀。

3 益肺散结方参与干预肺纤维化的主要活性成分

本研究依据中医功效、作用靶点、现代药理学作用,对益肺散结方成分进行汇总分析,参见表 1。肺纤维化的发生伴随着炎性细胞浸润及成纤维细胞的聚集,另外胶原蛋白过度合成参与其形成。益肺散结方可通过提高自身免疫功能、缓解炎症反应、抑制凋亡及减少胶原沉积等,最终达到缓解肺纤维化的目的。有研究发现^[10]黄芪多糖可以增强免疫,缓解炎症反应;槲皮素通过抑制 TGF-β1、miR-21 的表达,增强 Smad7 的活性,抑制 TGF-β1/Smads 信号通路,进而缓解炎症反应和胶原沉积^[11];杨庆雄等^[12]发现常春藤皂苷通过调节 NF-κB 信号通路,抑制炎症因子和黏附分子的吸附等,减轻内皮细胞的炎性损伤,对血管内皮细胞炎性损伤起到保护作用。这些研究揭示了益

表 1 益肺散结方干预肺纤维化的可能活性成分的作用靶点

序号	成分	作用靶点	药理作用	功效归类	文献
1	黄芪总皂苷	TGF-β1 ↓、α-SMA ↓、E-caderin ↑	抗炎	益气	[13]
2	黄芪黄酮	TGF-β1 ↓、TNF-α ↓	抗炎	益气	[14]
3	防风多糖	IL-1 ↓、IL-8 ↓	增强免疫、抗炎	益气	[15]
4	升麻素苷	JNK ↓、p38MAPK ↓、TNF-α ↓	平喘、抗炎	益气	[16]
5	白术内酯 III	TGF-β ↓、iNOS ↓、IL-1β ↓	抗炎	益气	[17]
6	桑白皮总黄酮	TXB2 ↓、6-keto- PGF1α ↓	抗炎	化痰	[18]
7	桑根酮 C	NO ↓、NF-κB ↓	抗炎	化痰	[19]
8	芥子碱	TNF-α ↓、VEGF ↓、Bcl-2 ↓	祛痰、平喘、抗炎	化痰	[20]
9	川贝母总皂苷	MMP-2 ↓、MMP-9 ↓、TIMP- 1 ↓	抗炎、祛痰	化痰	[21]
10	三七总皂苷	BAX/Bcl-2、Fas	抑制凋亡	逐瘀	[22]
11	姜黄素	MMP-9 ↓、TGF-β1 ↓	抗炎、抑制胶原沉积	逐瘀	[23]
12	山奈酚	NF-κB ↓、HO-1 ↓、iNOS ↓	抗氧化和抗炎	逐瘀	[24]
13	β-谷甾醇	TNF-α ↓、IL-6 ↓	抗炎	逐瘀	[25]

注:↓为升高;↓为降低。

肺散结方中的活性成分可作用于多个靶点,发挥协同作用,进而缓解肺纤维化的疾病进程。

4 益肺散结方干预肺纤维化可能涉及的主要信号通路

根据益肺散结方的活性成分的研究报道,发现该方防治肺纤维化主要涉及 PI3K/AKT 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路、NF- κ B 信号通路及 MAPK 信号通路等,发挥免疫调节、抑制炎症等作用,缓解肺纤维化的发生发展。

4.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 研究表明,PI3K/AKT/mTOR 通路(图 1)的激活在细胞的存活、生长、增殖、凋亡等生命活动中起着重要作用^[26]。PI3K 可以被酪氨酸激酶活化产生 PIP3,PIP3 可以与下游的 AKT 结合并使其活化,继而激活其下游的 mTOR^[27,28]。前期研究证实^[4],益肺散结方可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,激活自噬,降低 α -SMA、I 及 II 胶原蛋白、纤维连接蛋白的表达,促进细胞外基质的分解吸收,降低胶原沉积,进而减缓肺纤维化疾病进程。方中浙贝母活性成分贝母素乙可调控 PI3K/Akt/mTOR 通路活性减缓上皮-间质转化(EMT)进程,进而抑制 A549 细胞侵袭及迁移能力的作用^[29]。莪术的主要成分莪术醇、姜黄素可以阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制成纤维细胞增殖、迁移和凋亡^[6]。这些研究提示益肺散结方可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,缓解肺纤维化疾病的进程。

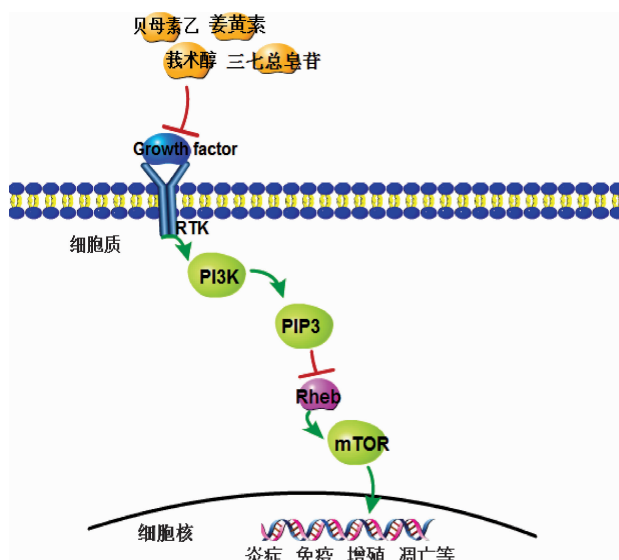


图1 PI3K/AKT 信号通路图

4.2 TGF- β /Smad 信号通路 TGF- β /Smad 信号通路(图 2)通过诱导细胞增殖、分化、迁移、侵袭凋亡等参与肺纤维化的发生发展^[30]。TGF- β 1 在上皮细胞、肺泡巨噬细胞、成纤维细胞中表达丰富,与 TGF- β 受体(TGF- β receptor, TGF β -R) I 和 II 结合后,磷酸化下游的受体相关 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 形成低聚物复合体,转移至细胞核内,上调 TGF- β 表达,促进细胞外基质沉积和纤维化进程^[31]。TGF- β 1 诱导肺纤维化可分成 4 个阶段^[32-33]:(1)促进细胞外基质的产生;(2)抑制细胞外基质的降解;(3)调控细胞因子网络;(4)使肺组织损伤部位的细胞外基质急剧增多而致肺纤维化。方中活性成分槲皮素可增强 Smad7 的活性,抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路及 TGF- β 1、miR-21 的表达,进而减少炎症反应和胶原沉积,缓解肺纤维化^[34]。姜黄素对急性肺损伤大鼠的早期干预和治疗可能是通过下调 Smad2/3 蛋白和上调 Smad7 蛋白进而影响 TGF- β 1/Smads 信号通路^[35]。这些研究结果揭示了益肺散结方中活性成分可能通过 TGF- β 1/Smads 信号通路,干预肺纤维化的发生发展。

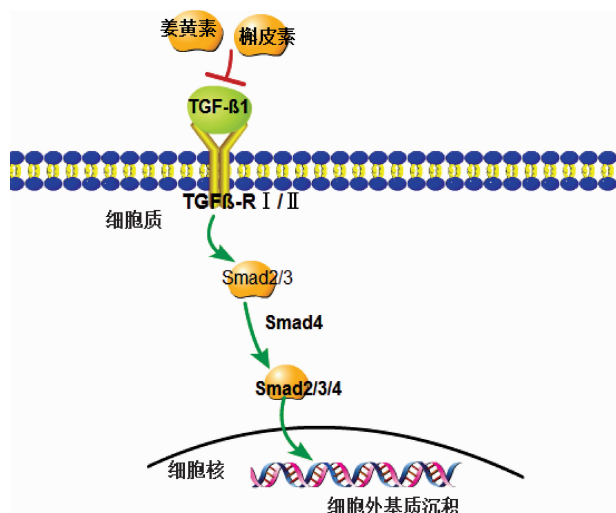


图2 TGF- β /Smad 信号通路图

4.3 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 作为重要的核转录因子,参与调控免疫反应、应激反应和炎症反应。在 TNF- α 等促炎因子刺激下,I κ B 被 IKK 复合物磷酸化后,迅速被 26S 蛋白酶体泛素化并水解,被释放的 NF- κ B 转移至细胞核内,激活下游基因表达^[36-37](图 3)。NF- κ B 家族转录激活因子调节 TNF- α , IL-1 和 IL-6 等多种细胞因子的表达,这些细胞因子参与肺

纤维化的病理过程^[38]。有研究发现^[39],益气化痰法可通过抑制 NF- κ B 的活化,减弱 TNF- α 蛋白的表达;TNF- α 表达减弱,又能降低诱导 NF- κ B 活化的水平,进而明显改善博来霉素诱导大鼠肺纤维化。方中成分槲皮素可抑制 IKK/NF- κ B/I κ B 信号通路,缓解金黄色葡萄球菌肺炎小鼠炎症反应^[40]。有研究发现,姜黄素可抑制肺组织中 TGF- β 1、NF- κ B 的过度表达,缓解百草枯中毒导致的肺纤维化程度^[41]。因此,益肺散结方主要活性成分通过 NF- κ B 信号通路,缓解肺纤维化疾病的进程。

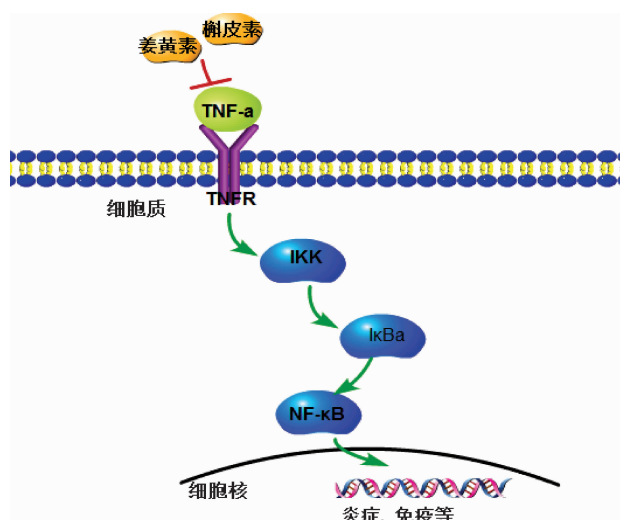


图 3 NF- κ B 信号通路图

4.4 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路(图 4)是主要的生长信号调节蛋白,在调节炎症反应、介导细胞凋亡、参与血管新生等过程中发挥重要调节作用^[42]。细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)、eJun 氨基末端激酶(e-Jun N-terminal kinases, JNK)和 p38MAPK 同属于丝裂原活化蛋白激酶 MAPK, 三条信号通路功能独立却又相关联^[43]。ERK1/2 信号通路的激活可促进肺成纤维细胞细胞增殖和胶原沉积,促进纤维化形成;JNK 信号通路促进细胞凋亡,导致纤维化,可能通过上调 TNF、p53 等促凋亡蛋白的表达;还可能通过作用于线粒体,激活 caspase-3 级联反应,与凋亡底物结合引起细胞凋亡; p38MAPK 信号通路可通过调节转录因子活性及细胞因子的合成参与炎症反应, p38MAPK 被激活后可促进多种炎症因子的表达,诱导细胞凋亡^[44]。研究表明,抑制 P38MAPK 信号通路后,可减轻大鼠脓毒症致急

性肺损伤^[45]。方中成分姜黄素抑制 IL-8 诱导的 HU-VECs 细胞迁移、pERK1/2 蛋白表达,说明抑制姜黄素能抗血管生成主要与 MAPK/ERK 信号通路有关^[46]。以上研究结果说明了益肺散结方可调控 MAPK 信号通路干预肺纤维化的发生发展。

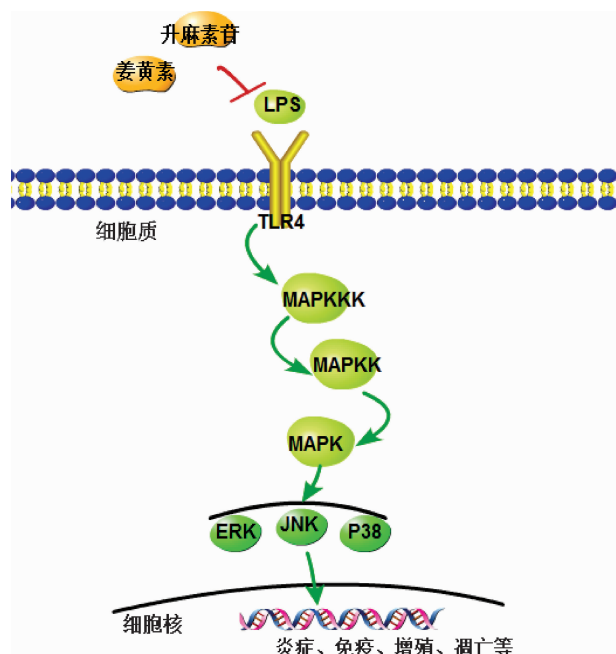


图 4 MAPK 信号通路图

5 小结与展望

传统中医药的优势是以整体观念为指导,辨证施治的原则,发挥中药间的协同作用,达到治病驱邪,调理脏腑,扶助正气的效果。益肺散结方对肺纤维化有显著的治疗作用,抗纤维化的机制主要包括对免疫、炎症因子及多条信号通路等的影响。本研究发​​现益肺散结方活性成分中黄芪多糖、三七总皂苷、姜黄素、莪术醇、槲皮素及 β -谷甾醇等可以调控 I3K/AKT 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路、NF- κ B 信号通路及 MAPK 信号通路等,缓解炎症反应、增强免疫,抑制成纤维细胞增殖和促进凋亡,减少胶原沉积,缓解肺纤维化。基于以上从活性成分、主要信号通路等方面进一步揭示了益肺散结方防治肺纤维化的相关机制。

参考文献:

- [1] 张亮. miR-21 及 NF- κ B 在白藜芦醇改善肺纤维化中的作用[D]. 昆明:昆明理工大学,2017.
- [2] 何巧,熊简. 肺纤维化机制的研究进展[J]. 重庆医学,2019,

- 48(20):3553-3557.
- [3] 曹孟淑,蔡后荣,代华平. 2015ATS/ERS/JRS/ALAT 官方的临床实践指南:特发性肺纤维化的治疗(执行摘要)——对2011年临床指南的更新[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016,15(2):189-197.
- [4] YU J Z, YING Y, LIU Y, et al. Antifibrotic action of Yifei Sanjie formula enhanced autophagy via PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in mouse model of pulmonary fibrosis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 118: 109293.
- [5] 戴晨. 益肺散结方干预小鼠肺纤维化作用机理初步研究[D]. 昆明:云南中医学院, 2018.
- [6] 刘洋. 莪术主要成分激活自噬干预 HLF 细胞胶原合成的实验研究[D]. 昆明:云南中医药大学, 2019.
- [7] SELMAN M, THANNICKAL V J, PARDO A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches [J]. Drugs, 2004, 64(4): 405-430.
- [8] 杨丹丹, 张杰. 特发性肺纤维化中西治疗药物研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(34): 3874-3876.
- [9] 刘晓, 龚婕宁. 肺纤维化中医认识及中西医治疗概况[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(8): 699-702.
- [10] 王金磊, 李承德, 孙宏伟, 等. 黄芪多糖抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路和改善哮喘大鼠气道炎症的作用 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4): 489-493.
- [11] SHAO X, LI M, LUO C, et al. Effects of rapamycin against paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(1): 52-61.
- [12] 杨庆雄, 孙黔云, 郭靖, 等. 常春藤皂苷在制备抗血管内皮细胞炎症损伤药物中的应用: CN109846896A [P]. 2019-06-07.
- [13] 韩佳, 徐昌君, 黄霖晗, 等. 黄芪总皂苷对特发性肺纤维化小鼠上皮间质转分化的干预作用 [J]. 河南中医, 2019, 39(5): 686-691.
- [14] 徐昌君, 方松文, 李宏彬, 等. 黄芪提取物对肺纤维化小鼠肺泡炎症影响及抗纤维化作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(4): 646-652.
- [15] 杨淳, 田毅毅. 防风多糖对巨噬细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 31-33.
- [16] 陈娜. 升麻素苷抗炎及抗小鼠肺损伤作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [17] JI G, CHEN R, ZHENG J. Atractylenolide I inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via mitogen-activated protein kinase pathways in RAW264. 7 cells [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2014, 36(6): 420-425.
- [18] 韦媛媛, 徐峰, 陈侠, 等. 桑白皮总黄酮的镇咳祛痰作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(8): 644-647.
- [19] DAT N T, BINH P T, QUYNH LE T P, et al. Sanggenon C and O inhibit NO production, iNOS expression and NF- κ B activation in LPS-induced RAW264. 7 cells [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(1): 84-88.
- [20] 王辉, 苑艳霞, 邱琳等. 芥子碱平喘作用及其机制研究[J]. 中草药, 2011, 42(1): 134-136.
- [21] 游燕. 贝母类药材的分类及其功效、化学成分、药理作用之比较[J]. 江苏中医药, 2010, 42(2): 57-58.
- [22] 孙晓芳. 三七总皂苷防治博来霉素诱导小鼠肺纤维化的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [23] 张少波, 孔艳玲, 赵云峰. 姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2141-2146.
- [24] DU W, AN Y, HE X, et al. Protection of Kaempferol on oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell damage [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 1610751.
- [25] 姚凤, 周清燕, 熊瑛, 等. β -谷甾醇对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 中国农学通报, 2015, 31(2): 55-61.
- [26] SPANGLE J M, ROBERTS T M, ZHAO J J. The emerging role of PI3K/AKT-mediated epigenetic regulation in cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2017, 1868(1): 123-131.
- [27] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. Cell Biosci, 2020, 10: 54.
- [28] 刘玲, 何振华. PI3K/Akt 信号通路与肺纤维化[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(6): 80-84.
- [29] 丁志丹, 方泽民, 王旭广, 等. 贝母素乙调控 PI3K/Akt/mTOR 通路减缓上皮-间质转化进程抑制人肺癌 A549 细胞侵袭及迁移的研究[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1382-1387.
- [30] 褚燕, 谭明旗. 转化生长因子- β 及其 Smad 信号转导通路在肺纤维化中的作用 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 52-53.
- [31] 冀会鸽, 李亚, 余学庆. 中医药干预肺纤维化相关信号

- 通路研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17 (4): 124-126.
- [32] 孙钰, 张好好, 金东日, 等. 高山红景天抑制转化生长因子 $\beta 1$ 诱导肺细胞纤维化作用研究[J]. 东北师大学报(自然科学版), 2013, 45(4): 130-134.
- [33] GOODWIN A, JENKINS G. Role of integrin-mediated TGF β activation in the pathogenesis of pulmonary fibrosis [J]. Biochemical Society Transactions, 2009, 37 (4): 849-854.
- [34] 魏巧凤. 槲皮素在博来霉素诱导的大鼠肺纤维化中的治疗作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [35] 朱杨阳, 李银生, 雷素英, 等. 姜黄素对急性肺损伤大鼠肺组织转化生长因子- $\beta 1$ /Smads 信号通路的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(7): 603-605.
- [36] PAN Z, ZHOU Y, LUO X, et al. Against NF- κ B/thymic stromal lymphopoietin signaling pathway, catechin alleviates the inflammation in allergic rhinitis [J]. International Immunopharmacology, 2018, 61: 241-248.
- [37] WEE J H, ZHANG Y L, RHEE C S, et al. Inhibition of allergic response by intranasal selective NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides in a murine model of allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(1): 61-69.
- [38] 王妍妮, 王昌明. 肿瘤坏死因子 α 诱导核转录因子 κ B 信号通路在特发性肺纤维化中的作用机制[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(24): 1886-1889.
- [39] 赵萃利. 益气化痰法对肺纤维化大鼠肺组织结构及 TNF- α 、NF- κ B 的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [40] 王婷婷, 冷承浩, 郭昆鹏, 等. 槲皮素对小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的防治作用及 IKK/NF- κ B/I κ B 信号通路机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 53-57.
- [41] 唐艳, 杨蓉佳, 陈红纲, 等. 姜黄素对百草枯中毒致肺纤维化大鼠肺功能及 TGF- $\beta 1$ 、NF- κ B 表达的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(4): 392-395.
- [42] TURJANSKI A G, VAQUÉ J P, GUTKIND J S. MAP kinases and the control of nuclear events [J]. Oncogene, 2007, 26 (22): 3240-3253.
- [43] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2011, 75(1): 50-83.
- [44] PETI W, PAGE R. Molecular basis of MAP kinase regulation [J]. Protein Science, 2013, 22(12): 1698-1710.
- [45] 阳凤, 尹德锋, 刘济滔, 等. P38MAPK 信号通路在大鼠脓毒症致急性肺损伤中的作用及机制研究[J]. 四川医学, 2020, 41(4): 361-365.
- [46] 尹正海. 姜黄素通过 p38MAPK/NF- κ B 信号通路抑制哮喘大鼠气道炎症的实验研究 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (5): 831-835.