

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.007

 $A\beta_{25\sim35}$  通过激活 p38MAPK 信号通路促进大鼠心肌细胞凋亡\*

卢永浩, 吴昊, 张恒谦

(沈阳医学院附属中心医院神经外科, 沈阳 110024)

**[摘要]** **目的** 观察  $\beta$  淀粉样蛋白<sub>25~35</sub> ( $A\beta_{25\sim35}$ ) 对培养大鼠心肌细胞的毒性作用, 并阐明可能的机制。**方法** 体外培养大鼠心肌细胞, 给予不同浓度  $A\beta_{25\sim35}$  刺激, 采用流式细胞术检查细胞凋亡率, 采用 Western blot 方法测定凋亡相关蛋白 Bax 和 Bcl-2 的表达水平。观察  $A\beta_{25\sim35}$  对 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸化的影响, 并进一步评估 p38MAPK 特异性抑制剂对  $A\beta_{25\sim35}$  诱导心肌细胞凋亡的影响。**结果**  $A\beta_{25\sim35}$  可以诱导体外培养大鼠心肌细胞凋亡, 升高促凋亡蛋白 Bax 的表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 且呈现浓度依赖的关系。同时发现给予  $A\beta_{25\sim35}$  后 p38MAPK 磷酸化水平增加, 而给予 p38MAPK 特异性抑制剂 SB203580 减少心肌细胞的凋亡。**结论**  $A\beta_{25\sim35}$  可以导致体外培养的大鼠心肌细胞发生凋亡, 而 p38MAPK 信号通路可能参与了该过程。本研究探索阿尔兹海默病 (AD) 患者心肌损伤的可能发病机制, 为将来有效防治 AD 相关性心肌损伤提供新思路。

**[关键词]** p38 丝裂原活化蛋白激酶类; 阿尔兹海默病; 细胞凋亡**[中图分类号]** R541.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)34-4771-03 $A\beta_{25\sim35}$  induce the apoptosis of rat cardiomyocytes via p38MAPK pathway\*

Lu Yonghao, Wu Hao, Zhang Hengqian

(Department of Neurosurgery, Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the cytotoxicity of  $A\beta_{25\sim35}$  in cultured rat cardiomyocytes, and to elucidate the possible mechanism. **Methods** The isolated rat myocardial cells were cultured in vitro. Following the stimulation of  $A\beta_{25\sim35}$  with different dose, the apoptosis of cardiomyocytes were observed by flow cytometry. Bax and Bcl-2 were simultaneously measured by Western blot. The phosphorylated p38 mitogen activated protein kinase (p38MAPK) were evaluated by Western blot under the stimulation of 20  $\mu\text{mol/L}$   $A\beta_{25\sim35}$ . At the same time, the effect of p38MAPK selective inhibitor SB203580 on the apoptosis of cardiomyocytes induced by 20  $\mu\text{mol/L}$   $A\beta_{25\sim35}$  also was evaluated. **Results**  $A\beta_{25\sim35}$  induced the apoptosis of rat myocardial cells. Meanwhile, the expression of Bax increased and the expression of Bcl-2 decreased in dose-dependent mode. The level of phosphorylated p38MAPK in myocardial cells exposed to 20  $\mu\text{mol/L}$   $A\beta_{25\sim35}$  increased obviously. However, the apoptosis was inhibited by p38MAPK selective inhibitor SB203580. **Conclusion**  $A\beta_{25\sim35}$  could induce the apoptosis of rat cardiomyocytes via p38MAPK pathway. The study will help identify the possible mechanisms of cardiomyocytes injury in Alzheimer's disease (AD) and provide a new strategy for clinical treatment of AD-associated myocardial injury.

**[Key words]** p38 mitogen activated protein kinases; alzheimer's disease; apoptosis

$\beta$  淀粉样蛋白 (Amyloid- $\beta$ ,  $A\beta$ ) 作为不可溶性淀粉样物质在大脑中沉积可以导致阿尔兹海默病 (AD)。近年来, 临床观察发现 AD 与心功能不全之间存在紧密联系, AD 患者心功能不全的发生率明显增加<sup>[1-2]</sup>。同时, 在动物研究中发现与野生型小鼠相比, AD 模型小鼠的心肌细胞存在明显收缩功能障碍,  $A\beta$  可能是导致模型小鼠心肌细胞收缩功能障碍的原因<sup>[3]</sup>。而近期在取自患有心脏淀粉样变性的患者心肌活检标本中结合免疫学方法, 通过对心肌超微结构的观察, Fidziańska 等<sup>[4]</sup> 发现该患者心肌细胞中含有  $A\beta$ , 而另一项研究通过放射性标记的正电子发射断层扫描示踪技术同样发现在心肌中  $A\beta$  的存在<sup>[5]</sup>。这些研究结果提示心脏有可能是除中枢神经系统之外另一个  $A\beta$  累及的器官, 但目前相关研究较少。本研究观察  $\beta$  淀粉样蛋白<sub>25~35</sub> ( $A\beta_{25\sim35}$ ) 对体外培养大鼠心肌细胞凋亡的影响, 并探讨了 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein ki-

nase, MAPK) 信号通路在心肌细胞凋亡中的作用。

**1 材料与方法**

**1.1 主要试剂**  $A\beta_{25\sim35}$  (Y-0044, BIOS, 北京), SB203580 (Selleck chemicals, Houston, TX, USA), 两者购买后溶于 DM-SO (Sigma, St. Louis, MO, USA),  $-20^\circ\text{C}$  储存, 在 1 个月内使用。BCA 试剂盒 (Pierce Chemical, Rockford, IL, USA), Annexin V/PI 试剂盒购自于 BD 公司 (Franklin, NJ, USA), TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (Roche Applied Science)。各种抗体包括: Bax 抗体 (# BA0315, Boster, Wuhan, China), Bcl-2 抗体 (# BA0412, Boster, Wuhan, China), p38MAPK 抗体 (# sc-7149, Santa Cruz), p-p38MAPK 抗体 (# sc-101759, Santa Cruz),  $\beta$ -actin 抗体 (LSBio, Seattle, WA, USA)。

**1.2 SD 大鼠心肌细胞分离与培养** 选择健康成年 SD 大鼠, 腹腔注射肝素 300 U/kg, 30 min 后戊巴比妥钠腹腔麻醉 (150

\* 基金项目: 辽宁省教育厅科研基金资助项目 (L2014413)。 作者简介: 卢永浩 (1973-), 副主任医师, 博士, 主要从事阿尔兹海默病及脑血管疾病研究。

mg/kg)。迅速开胸,在主动脉根部处取心脏悬挂,用含钙台式液(NaCl 135 mmol/L, KCl 5.4 mmol/L, MgCl<sub>2</sub> 1.0 mmol/L, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.33 mmol/L, Glucose 5 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, pH 7.4)以 6 mL/min 速度逆行灌流 5 min。然后,在保持 37 °C 条件下用台式液(含 CaCl<sub>2</sub> 34 mmol/L 和胶原酶 II 300 mg/L)灌流 20 min。取出心脏,在含 0.1% 胰蛋白酶的 PBS 溶液中将心脏剪成 1~3 mm<sup>3</sup> 小块并放置 25 min。在 1 500 r/min 离心 7 min,弃上清液,悬浮沉淀用 200 目滤网过滤后收集心肌细胞,并置于室温至少 20 min。最后,用含 10% FBS 的 DMEM 培养液悬浮细胞接种于培养皿中。24 h 后第 1 次换液,以后每 2 天换液 1 次。

**1.3 流式细胞仪检测细胞凋亡情况** 大鼠心肌细胞(2×10<sup>5</sup>)接种于含 10% FBS 培养液的 60 mm 培养皿中,第 2 天用不同浓度的 A $\beta_{25-35}$  处理 24 h。收集细胞,采用 Annexin V-FITC 流式细胞技术检测细胞凋亡情况,按试剂盒说明书进行操作。

**1.4 TUNEL 法检测细胞凋亡情况** 严格按照 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒说明书操作步骤检测心肌细胞凋亡情况。光学显微镜下凋亡的细胞核染成棕褐色,每张切片随机选取 5 个高倍视野,计算凋亡细胞的数量及心肌细胞的总数,凋亡指数(apoptosis index, AI)=凋亡细胞个数/心肌细胞个数×100%,取 5 个视野平均值。

**1.5 Western blot 法检测凋亡相关蛋白** 使用不同浓度 A $\beta_{25-35}$  处理大鼠心肌细胞 24 h,收集细胞后用总蛋白提取试剂盒提取蛋白,按照 BCA 试剂盒说明书操作步骤测定蛋白浓度。蛋白上样量为 50~100  $\mu$ g,经电泳、转膜。封闭后,将膜在一抗中 4 °C 孵育过夜。缓冲液冲洗后放入辣根过氧化物酶标记的二抗中室温孵育 2 h,用 ECL 化学发光系统进行检测。实验结果用 BIO-RAD 凝胶电泳图像分析仪进行采图,采用 Quantity One 软件包分析。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析处理。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组数据间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两均数比较采用 LSD 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同浓度 A $\beta_{25-35}$  促进心肌细胞的凋亡** 流式细胞技术分析细胞凋亡率发现,与对照组比较,给予 A $\beta_{25-35}$  后心肌细胞的凋亡率明显增加,且呈现浓度依赖的关系(图 1)。为进一步证实 A $\beta_{25-35}$  引起心肌细胞的凋亡,利用 Western blot 方法检测了凋亡相关蛋白 Bax 和 Bcl-2 的表达量,发现 A $\beta_{25-35}$  10  $\mu$ mol/L 组与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但随着浓度的进一步增大,A $\beta_{25-35}$  升高了促凋亡蛋白 Bax 的表达,下调了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,且同样呈现浓度依赖的关系,见图 2。

**2.2 A $\beta_{25-35}$  促进心肌细胞 p38MAPK 信号通路激活** 给予 20  $\mu$ mol/L A $\beta_{25-35}$  刺激心肌细胞 24 h,利用 Western blot 方法检测了 p38MAPK 的磷酸化,发现给予 A $\beta_{25-35}$  后 p38MAPK 磷酸化水平较对照组明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 3。

**2.3 p38MAPK 特异性抑制剂减少心肌细胞的凋亡** 在 20  $\mu$ mol/L A $\beta_{25-35}$  刺激心肌细胞前 30 min 给予 p38MAPK 特

异性抑制剂 SB203580,采用 TUNEL 方法检测细胞凋亡情况,可以发现给予 p38MAPK 特异性抑制剂组心肌细胞的凋亡程度较未给予组减轻,各组凋亡指数见表 1。进一步观察凋亡相关蛋白的表达,提示促凋亡蛋白 Bax 的表达较未给予 p38MAPK 特异性抑制剂组有所下降,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达有所上升,见图 4。

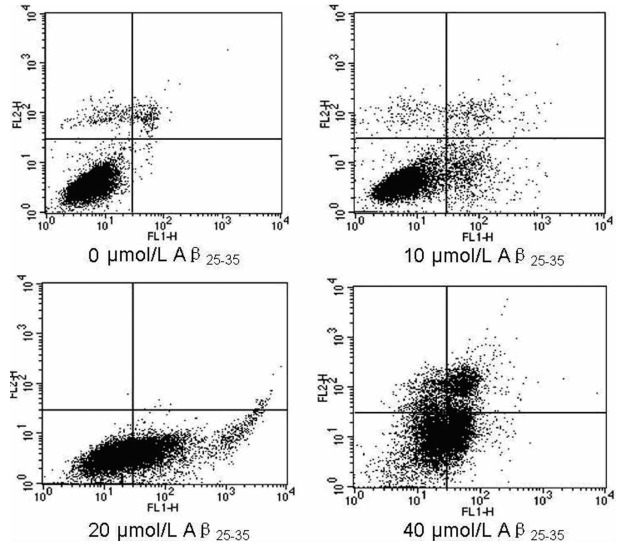
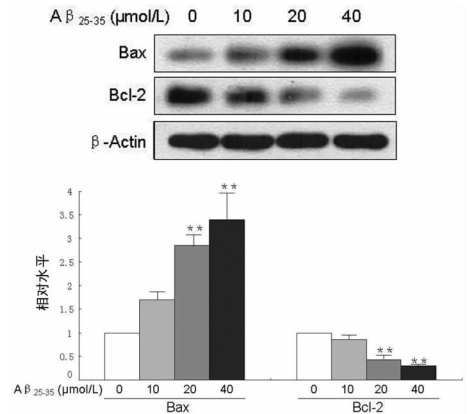
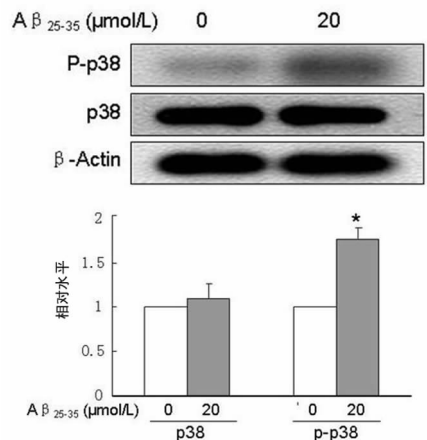


图 1 不同浓度 A $\beta_{25-35}$  促进心肌细胞的凋亡



\*\* :  $P<0.01$ ,与 A $\beta_{25-35}$  0  $\mu$ mol/L 组比较。

图 2 不同浓度 A $\beta_{25-35}$  对心肌细胞凋亡蛋白 Bax 和 Bcl-2 的影响



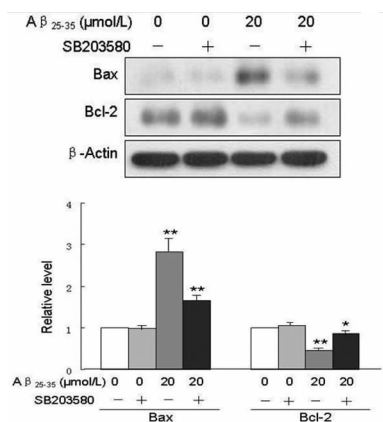
\* :  $P<0.05$ ,与 A $\beta_{25-35}$  0  $\mu$ mol/L 组比较。

图 3 A $\beta_{25-35}$  促进心肌细胞 p38MAPK 磷酸化

表 1 各组 TUNEL 染色凋亡指数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	AI(%)	F	P
0 $\mu\text{mol/L}$ $A\beta_{25-35}$ 组	0.81 $\pm$ 0.06	414.06	0.000
0 $\mu\text{mol/L}$ $A\beta_{25-35}$ + SB203580 组	0.91 $\pm$ 0.18		
20 $\mu\text{mol/L}$ $A\beta_{25-35}$ 组	66.98 $\pm$ 4.48*		
20 $\mu\text{mol/L}$ $A\beta_{25-35}$ + SB203580 组	40.95 $\pm$ 5.54*		

\*:  $P < 0.001$ , 与 0  $\mu\text{mol/L}$   $A\beta_{25-35}$  组比较。



\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与  $A\beta_{25-35}$  0  $\mu\text{mol/L}$  组比较。

图 4 p38MAPK 抑制剂 SB203580 对心肌细胞凋亡蛋白 Bax 和 Bcl-2 的影响

### 3 讨论

AD 是老年痴呆最常见的一种类型。据统计,中国约有 600 万左右的人患有 AD,而且每年新发 AD 患者 180 万左右,因此,AD 已经成为一个重要的医学和社会问题。近年来,临床观察发现 AD 患者心功能不全的发生率明显增加,一些研究结果提示可能与淀粉样蛋白  $A\beta$  对心肌细胞的毒性有关。但是,目前关于 AD 患者心脏病变的发病机制尚不明确, $A\beta$  是否参与心肌细胞的损伤,通过何种途径导致心肌细胞的损伤的相关研究较少。

目前,关于 AD 发病机制的假说很多,其中,以  $\beta$  淀粉样蛋白形成淀粉样结构在脑内沉积为研究者所公认。越来越多的证据表明前体蛋白及其聚集体可以独立于纤维沉积本身而直接造成器官功能的损伤。Lesen 等<sup>[6]</sup>发现细胞外聚集的可溶性  $A\beta$  聚集体可以独立于纤维的生成而直接造成 AD 转基因小鼠记忆功能障碍,近期大量的体内和体外研究也发现  $A\beta$  及其活性片段( $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$  和  $A\beta_{25-35}$ )均具有神经细胞的毒性作用。而 Sikink 等<sup>[7]</sup>研究发现游离的免疫球蛋白轻链对体外培养的心肌细胞也具有独立于纤维本身的细胞毒性。Tsao 等<sup>[8]</sup>最新研究发现  $A\beta$  可以在体外直接作用于兔肺静脉心肌细胞,通过调控胞内钙离子平衡,参与心律失常的发生。以上结果均提示可溶性  $A\beta$  可能作为主要的致病因子直接导致心肌细胞的损伤。因此,本研究观察了  $A\beta_{25-35}$  对体外培养的心肌细胞的毒性作用,发现其确实能够直接引起心肌细胞的凋亡,而且随着浓度的增加,对心肌细胞的毒性作用也逐渐增加。该结果提示  $A\beta$  除了累及中枢神经系统外也可以累及心脏,是 AD 相关性心肌病变的可能原因之一。

在 AD 的神经退行性病变过程中,神经元细胞的凋亡与一

些细胞信号转导途径密切相关,研究信号转导过程、细胞凋亡的调控蛋白及阻断这些转导过程对细胞的保护作用,阐明细胞死亡机制,有助于对 AD 的治疗提供新的思路和方法。MAPK 家族通过影响动物细胞内基因的转录和调控,影响细胞的生物学反应,如增殖、分化、转化及凋亡等。近几年,随着对细胞凋亡相关基因改变及其凋亡信号传导路径的进一步研究,发现 MAPK 途径在诱导细胞凋亡的过程中发挥了极为重要的作用。目前,在人类研究最多的主要集中在家族的 3 个成员上:细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、c-junN 末端激酶(JNK),以及 p38MAPK。MAPK 家族成员各有特点,能够在不同的刺激因素或细胞种类差异等因素的作用下,产生各种生物学效应。近年来,p38MAPK 途径的激活在 AD 发病中的作用受到越来越多的关注。1998 年,McDonald 等<sup>[9]</sup>首次在原代培养的大鼠胶质细胞中发现  $A\beta$  能活化 p38MAPK 途径。而与 AD 的发生、发展密切相关的炎症反应也与 p38MAPK 途径的活化相关, $A\beta$  通过 p38MAPK 途径活化 NF- $\kappa$ B,诱导 PC12 细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。而在最近的一项体内研究,同样发现给予  $A\beta_{25-35}$  可以激活 p38MAPK 信号途径引起大鼠海马区神经元细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。因此,p38MAPK 途径的干预有望成为治疗 AD 相关神经病变的靶点之一<sup>[12-13]</sup>。Shi 等<sup>[14]</sup>研究发现淀粉样蛋白轻链能够通过激活 p38MAPK 途径诱导心肌细胞收缩功能障碍和促进心肌细胞凋亡。因此,本研究观察 p38MAPK 途径是否参与  $A\beta$  所诱导的心肌细胞凋亡,通过体外培养的心肌细胞发现,给予  $A\beta_{25-35}$  刺激后 p38MAPK 磷酸化水平较对照组明显增加,而给予 p38MAPK 特异性抑制剂能够减轻  $A\beta$  所诱导的心肌细胞凋亡程度,提示 p38MAPK 信号通路可能参与了  $A\beta$  所诱导的心肌细胞凋亡,提示 p38MAPK 信号通路是 AD 相关性心肌损伤的可能发病机制之一,也有可能成为今后有效治疗 AD 相关性心肌损伤的靶点。

综上所述, $A\beta_{25-35}$  可以导致体外培养的大鼠心肌细胞发生凋亡,而且随浓度增加凋亡程度加重。本研究也揭示了 p38MAPK 信号通路可能参与了  $A\beta_{25-35}$  所诱导的心肌细胞凋亡。这些结果支持  $A\beta$  在心脏中的沉积可能是造成 AD 患者心肌损伤的原因之一,为将来有效防治 AD 相关性心肌损伤提供新方法和实验基础,但更确切的证据还需在今后的工作中,通过动物模型进一步证实。

### 参考文献

- [1] Martins IJ, Hone E, Foster JK, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(8): 721-736.
- [2] Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease[J]. Am J Geriatr Cardiol, 2007, 16(3): 143-149.
- [3] Turdi S, Guo R, Huff AF, et al. Cardiomyocyte contractile dysfunction in the APPsw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2009, 4(6): e6033-e6044.
- [4] Fidzianska A, Walczak E, Bekta P, et al. (下转第 4776 页)

中所采集图像的质量可受到动物呼吸状态的影响,稳定平缓的呼吸,可保证动物实验中采集到质量较好的图像,还可节约扫描时间,从而加快了实验进程并能保证实验质量。因此,动物实验中,应用呼吸麻醉方式更为安全有效。在本研究中,实验所选取动物的体质量相对一致,并未进行不同剂量组的动物实验,且研究中采取的麻醉药物也比较单一。因此,仍需要更多的研究确保呼吸麻醉的有效性、安全性及实用性,从而更好地为临床研究奠定基础。

#### 参考文献

- [1] 耿明英,姚一博,沈光建,等. 适配小型动物及临床伽玛刀立体定向头架固定装置的研制[J]. 重庆医学,2013,42(3):336-337,347.
- [2] Grandjean J, Schroeter A, Batata I, et al. Optimization of anesthesia protocol for resting-state fMRI in mice based on differential effects of anesthetics on functional connectivity patterns[J]. *Neuroimage*,2014,102 Pt 2:838-847.
- [3] 李韩建,尤晓光,涂蓉, 戊巴比妥钠和水合氯醛对 MR 用实验裸鼠重复麻醉效果研究[J/CD]. 功能与分子医学影像学:电子版,2012,1(3):206-209.
- [4] 梁佩红,江斌,陈居铨,等. 三种麻醉方法在骨科动物实验中效果比较[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(11):59-62.
- [5] 丁可,刘满荣,吴奇新,等. 不同剂量四氯化碳诱导家兔肝纤维化模型的建立[J]. 重庆医学,2014,43(4):456-458.
- [6] 黄占文,张伟,陈跃,等. 磁共振对比剂 Gd-DTPA-DG 的制备及动物实验研究[J]. 重庆医学,2010,39(21):2866-2868,2871,封 2.
- [7] Boudaoud A, Burian A, Borowska-Wykret DA, et al. FibrilTool, an ImageJ plug-in to quantify fibrillar structures in raw microscopy images[J]. *Nat Protoc*,2014,9(2):457-463.
- [8] Kwon KC, Jeong JS, Erdenebat MU, et al. Real-time interactive display for integral imaging microscopy[J]. *Appl Opt*,2014,53(20):4450-4459.
- [9] Cookson AN, Lee J, Michler C, et al. A spatially-distributed computational model to quantify behaviour of contrast agents in Mr perfusion imaging [J]. *Med Image Anal*,2014,18(7):1200-1216.
- [10] 李琳. CT 及磁共振诊断中枢神经系统感染的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(10):49-50.
- [11] 汪延希,谷璜,范义,等. MRI 弥散和灌注成像诊断超早期脑梗死的实验研究[J]. 实用放射学杂志,2007,23(9):1258-1261.
- [12] 钱银锋,余永强,陈骏,等. MR 灌注成像对星形胶质细胞瘤肿瘤血管通透性的评价研究[J]. 中华放射学杂志,2002,36(8):733-736.
- [13] Konno K, Itano N, Ogawa T, et al. New visible endotracheal intubation method using the endoscope system for mice inhalational anesthesia[J]. *J Veterinary Med Sci*,2014,76(6):863-868.
- [14] 张安君,赵喜,王国年,等. 小孔径正交相控阵线圈与临床表面柔性线圈小动物 MRI 成像质量的比较研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2010,8(3):196-198.
- [15] Zhang WL, Liu MY, Zhang ZC, et al. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice[J]. *Asian Pac J Trop Med*,2013,6(12):995-998.

(收稿日期:2015-05-11 修回日期:2015-07-16)

(上接第 4773 页)

- Are cardiomyocytes able to generate pre-amyloid peptides? [J]. *Folia Neuropathologica*,2011,49(1):64-70.
- [5] Chen WE, Dilsizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? [J]. *Curr Cardiol Rep*,2012,14(2):226-233.
  - [6] Lesen S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory[J]. *Nature*,2006,440(782):352-357.
  - [7] Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M. Cytotoxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains in cell culture[J]. *Cell Death Dis*,2010,1:e98.
  - [8] Tsao HM, Weerateerangkul P, Chen Y, et al. Amyloid peptide regulates Calcium homeostasis and arrhythmogenesis in pulmonary vein cardiomyocytes[J]. *Eur J Clin Invest*,2012,42(6):589-598.
  - [9] McDonald DR, Bamberger ME, Combs CK, et al. Beta-amyloid fibrils activate parallel mitogen-activated protein kinase pathways in microglia and THP1 monocytes[J]. *J Neurosci*,1998,18(12):4451-4460.
  - [10] Jang JH, Surh YJ. Beta-amyloid-induced apoptosis is associated with cyclooxygenase-2 up-regulation via the mitogen-activated protein kinase-NF-kappa B signaling pathway[J]. *Free Radical Biol Med*,2005,38(12):1604-1613.
  - [11] Xu Y, Cao DH, Wu GM, et al. Involvement of P38MAPK activation by NMDA receptors and non-NMDA receptors in amyloid-beta peptide-induced neuronal loss in rat hippocampal CA1 and CA3 subfields[J]. *Neurosci Res*,2014,85:51-57.
  - [12] Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*,2010,58(3):561-568.
  - [13] Borders AS, de Almeida L, Van Eldik LJ, et al. The p38 alpha mitogen-activated protein kinase as a central nervous system drug discovery target [J]. *BMC Neurosci*,2008,9(Suppl 2):s12.
  - [14] Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2010,107(9):4188-4193.

(收稿日期:2015-05-01 修回日期:2015-07-16)