

脑科学研究专题

辛伐他汀通过 MEK/ERK 信号
转导通路上调突触素表达于成璐¹, 吕 涛², 孟庆贵¹, 万里妹¹

(辽宁省丹东市第一医院, 1. 神经内科, 2. 眼科, 辽宁 丹东, 118000)

摘要: 目的 研究辛伐他汀(SV)对体外培养大鼠大脑皮层神经元突触素(SYP)的影响及信号转导机制。方法 从新生 Sprague-Dawley 大鼠大脑皮层分离和培养神经元, 4 d 后分为对照组、SV 处理组(2、4、8 $\mu\text{mol/L}$ 作用 48 h)、PD98059 处理组和 SV + PD98059 处理组(先加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 阻断剂 PD98059 作用 30 min, 再加入 10 $\mu\text{mol/L}$ SV 作用 48 h)。应用免疫荧光检测法检测 SYP 表达, Western blot 检测磷酸化丝裂原细胞外激酶(p-MEK)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1(p-ERK1)和磷酸化细胞外调节蛋白激酶 2(p-ERK2)水平。结果 免疫荧光检测显示, 4 $\mu\text{mol/L}$ SV 可明显增强 SYP 免疫反应性。Western blot 检测显示, 8 $\mu\text{mol/L}$ SV 可显著增高 SYP、p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 水平。应用 PD98059 可显著降低 SV 引起的 SYP、p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 水平上调。结论 SV 可通过激活 MEK/ERK 信号转导通路上调 SYP 表达。

关键词: 辛伐他汀; 突触素; 神经元; 细胞外调节蛋白激酶

中图分类号: R 322.8; R 915 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)03-008-05 DOI: 10.7619/jcmp.20200377

Up-regulated expression of synaptophysin by simvastatin
through activation of MEK/ERK signaling pathwaysYU Chenglu¹, LYU Tao², MENG Qinggui¹, WAN Lishu¹(1. Department of Neurology, 2. Department of Ophthalmology, Dandong City
First Hospital in Liaoning Province, Dandong, Liaoning, 118000)

Abstract: Objective To investigate the effect of simvastatin (SV) on the expression of synaptophysin (SYP) in cerebral cortex of cultured rats *in vitro* and its signal transduction mechanism. **Methods** Neurons were isolated and cultured from cerebral cortex of neonatal Sprague Dawley rats. After 4 days, the rats were divided into control group, SV group (processed with 2, 4, 8 $\mu\text{mol/L}$ SV for 48 h), PD98059 treatment group, and SV combined with PD98059 treatment group (firstly processed with 10 $\mu\text{mol/L}$ blocker PD98059 for 30 min, and then treated with 10 $\mu\text{mol/L}$ SV for 48 h). The expression of SYP was detected by immunofluorescence assay, and the levels of phosphorylated mitogen-activated protein kinase (p-MEK), phosphorylated extracellular regulated protein kinase 1 (p-ERK1) and phosphorylated extracellular regulated protein kinase 2 (p-ERK2) were detected by Western blot. **Results** Immunofluorescence assay showed that 4 $\mu\text{mol/L}$ SV could significantly enhance the immunoreactivity of SYP. Western blot showed that 8 $\mu\text{mol/L}$ SV could significantly increase the levels of SYP, p-MEK, p-ERK1 and p-ERK2. PD98059 can significantly reduce up-regulation of SYP, p-MEK, p-ERK1 and p-ERK2 induced by SV. **Conclusion** SV can up-regulate SYP expression by activating MEK/ERK signal transduction pathway.

Key words: simvastatin; synaptophysin; neurons; extracellular regulated protein kinase

神经元回路受损与神经元结构、功能的改变密切相关,受损的神经元回路会导致一系列神经发育性疾病。突触素(SYP)作为突触前膜的特异

性标志蛋白,能够参与突触发生、突触囊泡转运并介导突触信号,对神经递质的释放过程也起到积极的调节作用,对保持神经元的正常生理功能具

有重要的意义^[1]。1986年, COULOMBE P等^[2]提出的经典信号通路丝裂原活化蛋白激酶-细胞外调节蛋白激酶(MAPK-ERK)途径,其主要调节、控制细胞多种生理反应,对学习记忆功能有重要的调控作用。细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路主要途径包括 Ras/Raf/MEK/ERK, 丝裂原活化蛋白激酶(MEK)是 ERK 上游的关键蛋白,其主要作用之一是磷酸化激活其下游底物 ERK。MEK/ERK 这条经典的信号转导通路在细胞的生长、发育、分化等方面发挥着十分重要的作用,例如神经元突起的形成及发育,包括树突、轴突以及神经元极性的形成等^[3-4]。ERK 被激活后能够参与维持神经元树枝状及其形态^[5]。有关大鼠皮层神经细胞的实验^[6-7]发现,激活 MEK/ERK 信号通路能够促进缺氧损伤的大鼠神经细胞存活。辛伐他汀^[8-10](SV)是羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有较好的调节血脂的作用,并具有神经保护功能。本实验采用体外培养新生乳鼠大脑皮层神经元,观察 SV 对 SYP 表达的影响,分析 SV 对神经元 SYP 促进作用的信号传导机制,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

SV 购自杭州默沙东制药有限公司,批号 N1001; 新生胎牛血清、马血清购自杭州四季青工程材料有限公司; DMEM、F12 培养基购自 Invitrogen 公司; 胰蛋白酶、L-多聚赖氨酸、二甲基亚砜(DMSO)均购自 Sigma 公司; 阿糖胞苷为意大利 S.P.A 公司产品; MEK/ERK 阻断剂 PD98059 和磷酸化 MEK(p-MEK)、磷酸化 ERK1(p-ERK1)和磷酸化 ERK2(p-ERK2)鼠属单克隆抗体购自 CELL Signaling 公司; 鼠 SYP 单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司; 山羊抗小鼠 IgG 二抗、HRP 辣根过氧化物酶标记购自 Abbkine。

1.2 皮层神经元培养

将出生 24 h 内的新生大鼠置于 75% 酒精浸泡消毒,在无菌条件下取大脑皮层放入盛有 F12 的培养基中剥离脑膜,用 PBS 冲洗 1 遍。将大脑皮层剪碎为 1 mm^3 的组织块,加入 0.125% 胰蛋白酶在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 消化 10 min。消化后的细胞呈离散状,加入 10% 胎牛血清 2~3 滴停止消化。200 目筛网过滤, $1\ 000\times g$ 离心 10 min, 去上清。将一定量的 10% 马血清、10% 胎牛血清、F12、DMEM

配制成细胞悬液,调整细胞密度为 $(1\times 10^5\sim 1\times 10^6)/\text{mL}$,接种于培养板中,置入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱中培养。细胞培养 2 d 后,加入一定浓度的阿糖胞苷以抑制胶质细胞增殖,重新更换培养基。此后每 3 d 半量换液 1 次,细胞培养 4 d 后用于实验。应用兔抗神经元特异性稀醇化酶(NSE)和 NF200 抗体进行免疫荧光染色鉴定,结果显示神经元培养纯度在 90% 以上。

1.3 细胞分组及处理

实验分为对照组、不同浓度 SV 处理组、PD98059 处理组、SV + PD98059 处理组。对照组:加入等量培养基; SV 处理组:培养 4 d 的神经元分别加入不同浓度(2、4、8 $\mu\text{mol/L}$)SV 作用 48 h; PD98059 处理组:培养 4 d 的神经元加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 阻断剂 PD98059 作用 48 h; SV + PD98059 处理组:先加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 阻断剂 PD98059 作用 30 min,再加入 10 $\mu\text{mol/L}$ SV 共同作用 48 h。

1.4 SYP 免疫荧光染色

细胞培养 7 d 后弃掉培养基, PBS 清洗 3 次; 室温下用新配制的 4% 多聚甲醛固定 25 min, PBS 清洗 3 次; 室温下浸入含 0.1% Triton X-100 的 PBS 中通透 30 min, PBS 清洗 2 次; 采用含 0.1% BSA 的 PBS 于室温下封闭 60 min; 加入 SYP 抗体(1:100) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜。室温放置 60 min, PBS 冲洗 3 次; 加入红棕色罗丹明溶液标记的二抗(1:100)室温作用 60 min, 避光 PBS 冲洗 3 次; 50% 甘油封片。倒置荧光显微镜下检测 SYP 表达水平。

1.5 SYP、p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 的 Western blot 分析

采用 BCA 法测定蛋白质含量,进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, PAGE 凝胶中蛋白质电转移至硝酸纤维素膜上,用脱脂奶粉封闭。放入 SYP、p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 的一抗中(1:500) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 杂交过夜。将 PVDF 膜经 TBST 漂洗 3 次后放入鼠二抗(1:500)孵育 1~2 h。取出 PVDF 膜, TBST 冲洗后,吸去多余液体,铺于玻璃板上。将 ECL 试剂盒内的 detection reagent 1 与 detection reagent 2 等体积混合后,均匀滴在 PVDF 膜上,反应 1~2 min。化学发光凝胶系统分析仪显示、拍照,采用 Visionworks 6.3.3. 图像采集及分析软件对蛋白条带光密度进行分析。实验重复 3 次。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 12.0 软件进行数据分析,实验数据采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 One-Way ANOVA 和

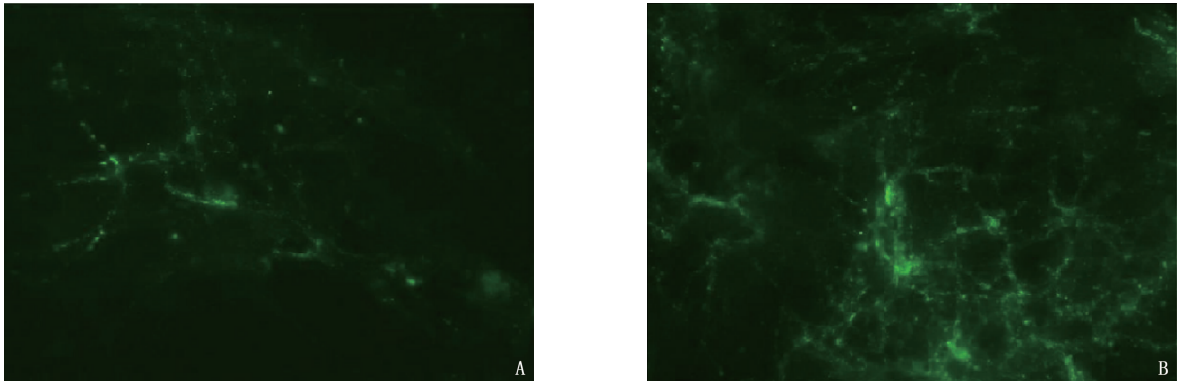
LSD's post hoc test 进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SV 增强皮层神经元 SYP 免疫反应性

免疫荧光检测显示,在对照组大鼠大脑皮层

神经元中, SYP 表达呈散点状,点状细小颗粒连接成细丝,荧光强度较弱;经 $4\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 处理 48 h 的神经元 SYP 表达明显增多,散状点小颗粒相互连接成丝,细丝交织在一起呈网状分布,荧光强度明显增加。见图 1。

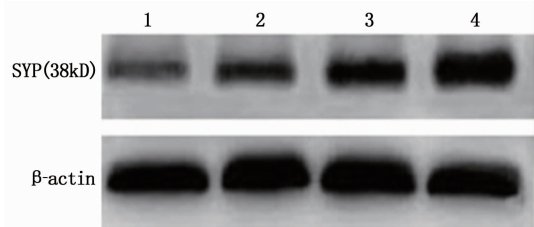


A: 对照组神经元 SYP 表达; B: $4\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 处理 48 h 的神经元 SYP 表达。

图 1 免疫荧光检测大鼠皮层神经元 SYP 表达(比例尺 $100\text{ }\mu\text{m}$)

2.2 SV 浓度依赖性上调皮层神经元 SYP 水平

对加入不同浓度($2, 4, 8\text{ }\mu\text{mol/L}$)SV 培养 4 d 的大鼠皮层神经元进行 Western blot 检测显示,作用 48 h 后可显著增高 SYP 表达水平,并呈浓度依赖性,即 $8\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 对 SYP 的增高作用最为显著。见图 2、表 1。



1: 对照组; 2: SV $2\text{ }\mu\text{mol/L}$; 3: SV $4\text{ }\mu\text{mol/L}$;
4: SV $8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

图 2 Western blot 检测不同浓度 SV 对大鼠皮层神经元 SYP 水平的影响

表 1 不同浓度 SV 对大鼠皮层神经元 SYP 水平的影响($\bar{x} \pm s$) ($n = 3$)

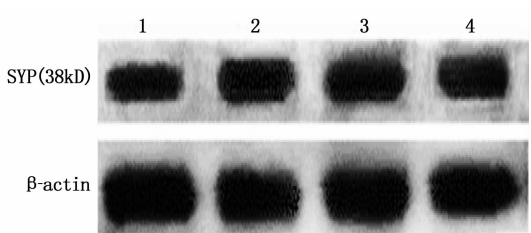
组别	给药剂量	光密度比值/(SYP/ β -actin)
对照组	—	0.329 ± 0.032
SV 处理组	$2\text{ }\mu\text{mol/L}$	$0.559 \pm 0.030^{**}$
	$4\text{ }\mu\text{mol/L}$	$0.759 \pm 0.036^{**}$
	$8\text{ }\mu\text{mol/L}$	$0.924 \pm 0.029^{**}$

与对照组比较, $^{**}P < 0.01$ 。

2.3 阻断 MEK/ERK 信号通路抑制 SV 对 SYP 的上调

Western blot 检测显示, $8\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 处理可显著增高大鼠皮层神经元内 SYP 水平;在

$8\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 处理的神经元中应用 MEK 和 ERK 的特异性阻断剂 PD98059 处理,可减少 SV 引起的 SYP 水平增高,但在未用 SV 处理的神经元中单独应用 PD98059 并不能使 SYP 水平降低。由此可见, SV 可能是通过 MEK/ERK 信号通路上调 SYP 水平。见图 3、表 2。



1: 对照组; 2: SV 处理组; 3: SV + PD98059 处理组;
4: PD98059 处理组。

图 3 Western blot 检测 PD98059 对各组皮层神经元中 SYP 水平的影响

表 2 PD98059 对各组皮层神经元中 SYP 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

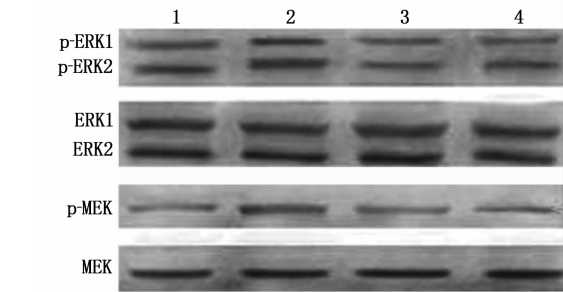
组别	给药剂量	光密度比值/(SYP/ β -actin)
对照组	—	$0.774 \pm 0.038^{**}$
SV 处理组	$8\text{ }\mu\text{mol/L}$	1.393 ± 0.036
SV + PD98059 处理组	$10\text{ }\mu\text{mol/L}$ + $10\text{ }\mu\text{mol/L}$	$0.801 \pm 0.035^{**}$
PD98059 处理组	$10\text{ }\mu\text{mol/L}$	0.756 ± 0.033

与 SV 处理组比较, $^{**}P < 0.01$ 。

2.4 阻断 MEK/ERK 信号通路抑制 SV 对 MEK、ERK1 和 ERK2 磷酸化的上调

Western blot 检测显示, $8\text{ }\mu\text{mol/L}$ SV 处理可显著增高大鼠皮层神经元中 p-MEK、p-ERK1 和

p-ERK2 水平; PD98059 可抑制 SV 引起的 p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 水平增高; 单独应用 PD98059 对 p-MEK 和 p-MEK2 蛋白表达水平无影响, 但可降低 p-ERK1 水平。由此可见, SV 对神经元 SYP 蛋白表达的促进作用可能与 MEK/ERK 介导的 p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 上调有关。



1: 对照组; 2: SV 处理组; 3: SV + PD98059 处理组; 4: PD98059 处理组。
图4 Western blot 检测 PD98059 对各组皮层神经元中 p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 水平的影响

表3 PD98059 对各组皮层神经元中 p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 水平的影响($\bar{x} \pm s$) ($n=3$)				
组别	给药剂量	p-MEK 蛋白/ β -actin	p-ERK1 蛋白/ β -actin	p-ERK2 蛋白/ β -actin
对照组	—	0.223 $\pm$ 0.012	0.328 $\pm$ 0.012	0.251 $\pm$ 0.013
SV 处理组	8 μ mol/L	0.645 $\pm$ 0.021**	0.694 $\pm$ 0.015**	0.893 $\pm$ 0.017**
SV + PD98059 处理组	10 μ mol/L + 10 μ mol/L	0.305 $\pm$ 0.013##	0.361 $\pm$ 0.013##	0.357 $\pm$ 0.014##
PD98059 处理组	10 μ mol/L	0.209 $\pm$ 0.011	0.200 $\pm$ 0.014*	0.249 $\pm$ 0.012

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 SV 处理组比较, ## $P < 0.01$ 。

号通路, 与多种疾病密切相关, 激活的 Ras 可以募集并激活下游相应的激酶, 如 MAP/ERK 激酶、Raf 和 ERK 等, 最终调节控制细胞的各种反应^[8]。MEK 和 ERK 均分为 2 个亚型, 即 MEK1、MEK2 和 ERK1、ERK2。MEK 待苏氨酸残基被其磷酸化后, 可进一步激活其下游底物 ERK。MEK1/2 和 ERK1/2 均是 MEK/ERK 信号通路中重要的激酶蛋白。MEK 被上游相应激酶磷酸化后活化, 然后再次磷酸化后活化其下游激酶 ERK^[14-15], 表明磷酸化是信号转导通路活化作用不可缺少的重要因素^[16]。ERK 活化后进入到细胞核内, 进一步诱导产生各种生物学效应, 包括细胞生长、发育、分化及凋亡等^[9-12]。研究^[17]证实, ERK 信号通路 with 脑内长时程增强 (LTP) 的形成以及学习记忆功能有密切联系。研究^[18]报道在交感神经细胞中, 磷酸化的 ERK1/2 具有保护效应, 可促进大鼠神经细胞轴突存活; 在海马神经元中, ERK 能够被其上游激酶 MEK 激活, 与神经元突触可塑性如学习、记忆及生物学反应有关。

3 讨论

神经退行性疾病患者脑内前皮质中突触蛋白水平的降低程度比其他大脑区域更为严重, 此区域与推理、计划和抽象思考等重要大脑功能密切相关^[11-12]。突触蛋白是一组与突触相关的具有神经元特异性的磷酸蛋白, 主要分布于神经终末处, SYP 主要特异性地分布于突触前囊泡膜上, 参与突触后信号转导, 在突触可塑性等方面发挥重要作用。研究^[7]报道, SYP 是突触蛋白家族中最先出现在培养体外皮层神经元生长阶段并呈高水平表达。

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路主要包括 3 大类, 分别是 MAPK kinase kinase (MAPKKK)、MAPK kinase (MAPKK) 和 MAPK, 这 3 大类 MAPK 级联反应在哺乳动物应激信号转导中与各类上游信号及级联过程的酶共同作用^[13]。MAPK/ERK 信号转导通路即 Ras/Raf/ERK1/2 信

本实验应用 SV 处理皮层神经元, 免疫荧光显示 SV 能明显促进 SYP 表达, Western blot 半定量进一步证明了这种促进作用, 并呈一定剂量依赖性。ERK 的抑制剂 PD98059 不仅能抑制 ERK, 也能抑制 MEK, 从而抑制 ERK 的功能^[8-9]。作者应用 MEK/ERK 的阻断剂 PD98059 抑制 ERK 及 MEK, 结果显示 PD98059 可明显阻断 SV 引起的 SYP 水平上调, 说明 SV 的促进作用与 MEK/ERK 信号通路有关。ERK 的激活参与维持神经元树枝状的形态^[4], 作者进一步检测了 MEK/ERK 下游的 2 个蛋白磷酸化水平, 并应用 PD98059 阻断 MEK/ERK 信号通路, 结果发现 SV 同样可以对抗 PD98059 所致的 p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 表达的减少。上述结果提示, SV 通过 MEK/ERK 信号转导上调 SYP 表达。ERK 信号通路能够调节细胞的生长、分化及存活。体外实验^[13-15]发现, ERK 能够通过调控神经突触相关功能蛋白, 参与海马神经细胞新树突棘的生成, 提示 ERK 可能参与神经元形态改变过程。MEK/ERK 通

路对机械性外伤损伤所致的神经元凋亡具有保护作用,PI3K/AKT 和 ERK 通路的活化均参与抵抗神经酰胺诱导的皮层神经元凋亡^[19-20]。本实验也发现 SV 通过 ERK 信号通路促进 SYP 表达,进而促进细胞生长发育,与刘红兵等^[13]研究结果一致。研究^[14-15]表明,MEK/ERK 阻断剂 U0126 通过抑制 ERK1/2 的激活,进而能够抑制谷氨酸引起的神经元损伤,多巴胺引起的神经元死亡也与 ERK1/2 有关^[16]。由此可见,ERK1/2 在神经元的生长发育过程中也可能具有促进细胞死亡的作用。

综上所述,SV 能激活 MEK/ERK 信号转导通路,上调 SYP、p-MEK、p-ERK1 和 p-ERK2 蛋白表达水平,并能对抗阻断剂导致的蛋白表达下降。研究^[21]表示持续的 ERK 信号激活会促使细胞凋亡,而短暂的 ERK 信号激活则能够促使细胞存活,可见 MEK/ERK 信号转导通路对神经元的作用具有多向性,其相关机制还有待进一步研究。

参考文献

[1] 王晓燕,侯爱生,宋玉祥,等. 小鼠学习记忆能力及海马区突触功能相关蛋白 BDNF、PSD95、GluA1 的增龄性变化[J]. 解放军医学院学报,2020,41(8):808-812,837.

[2] COULOMBE P, MELOCHE S. Atypical mitogen-activated protein kinases: structure, regulation and functions[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(8): 1376-1387.

[3] 钱旭东,王东,徐倩倩,等. 艾地苯醌改善血管性痴呆大鼠认知功能及其对海马区生长相关蛋白-43 和突触素 P38 表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建,2019,14(12):611-613.

[4] SONG G, OUYANG G L, BAO S D. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. J Cellular Mol Med, 2005, 9(1): 59-71.

[5] MIÑANO A, XIFRÓX, PÉREZ V, et al. Estradiol facilitates neurite maintenance by a Src/Ras/ERK signalling pathway[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 39(2): 143-151.

[6] ORTUÑO-SAHAGÚN D, GONZÁLEZ R M, VERDAGUER E, et al. Glutamate excitotoxicity activates the MAPK/ERK signaling pathway and induces the survival of rat hippocampal neurons in vivo[J]. J Mol Neurosci, 2014, 52(3): 366-377.

[7] SANCHEZ A, TRIPATHY D, YIN X, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) protects cortical neurons in vitro from oxidant injury by activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 and induction of Bcl-2[J]. Neurosci Res, 2012, 72(1): 1-8.

[8] KWON S E, CHAPMAN E R. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons[J].

Neuron, 2011, 70(5): 847-854.

[9] 王东春,肖红,舒琴,等. 百令胶囊联合辛伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者氧化与抗氧化失衡及炎性介质水平的影响[J]. 解放军医药杂志,2020,32(9):39-43.

[10] 张海娜,徐慧,余旭奔,等. 辛伐他汀对脂多糖诱导的小鼠抑郁行为及神经炎症的影响[J]. 中国药理学通报,2017,33(3):373-378.

[11] 张洁琼,刘闻一,林森,等. JIP1 基因敲除对青年小鼠视网膜形态和突触蛋白表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2019,41(6):563-569.

[12] 苏晓梅,张丹参. 星形胶质细胞与神经退行性疾病的相关性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):868-869.

[13] 刘红兵,青廉. MAPK 信号通路系统与胃癌研究进展[J]. 中国现代普通外科进展,2019,22(12):995-997,1002.

[14] KLESSE L J, MEYERS K A, MARSHALL C J, et al. Nerve growth factor induces survival and differentiation through two distinct signaling cascades in PC12 cells[J]. Oncogene, 1999, 18(12): 2055-2068.

[15] STICOZZI C, BELMONTE G, MEINI A, et al. IL-1β induces GFAP expression in vitro and in vivo and protects neurons from traumatic injury-associated apoptosis in rat brain striatum via NFκB/Ca²⁺-calmodulin/ERK mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. Neuroscience, 2013, 252: 367-383.

[16] SHENG H, SHAO J, DUBOIS R N. Akt/PKB activity is required for Ha-Ras-mediated transformation of intestinal epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276(17): 14498-14504.

[17] LESUISSE C, MARTIN L J. Immature and mature cortical neurons engage different apoptotic mechanisms involving caspase-3 and the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(8): 935-950.

[18] 谭龙春,赵亮,邓成敏,等. 洛伐他汀对大鼠海马神经元毒蕈碱样型乙酰胆碱受体的影响及与 ERK 信号通路的关系[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(1):1-6.

[19] MCCUBREY J A, STEELMAN L S, CHAPPELL W H, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance[J]. Biochim et Biophys Acta BBA - Mol Cell Res, 2007, 1773(8): 1263-1284.

[20] HUGHES R, GILLEY J, KRISTIANSEN M, et al. The MEK-ERK pathway negatively regulates bim expression through the 3' UTR in sympathetic neurons[J]. BMC Neurosci, 2011, 12: 69-77.

[21] 张折折,吴永芳,李学伟,等. 中老年期 CD-1 小鼠海马突触蛋白 Arc 含量改变及其与认知功能下降的相关性研究[J]. 安徽农业大学学报,2019,46(3):405-409.

(本文编辑:梁琥)