

预,能提高临床效果,改善其膀胱功能。中西医结合膀胱管理方案通过间歇导尿计划、膀胱功能锻炼及针刺疗法,促进膀胱功能恢复,减少尿路感染的发生。其中针刺疗法和膀胱功能锻炼可刺激膀胱逼尿肌,促进其建立自主排尿功能;中医情志护理调畅患者的情志,克服其焦虑、恐惧心理,使得患者积极参与治疗,提高战胜疾病的信心;间歇导尿护理通过控制饮水及会阴部清洁,提高其储尿和排尿的功能,减少尿路感染发生。

本研究结果显示,治疗后观察组膀胱容量和最大排尿量均多于对照组( $P<0.05$ ),残余尿量及尿路感染发生率少/小于对照组( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),膀胱功能的恢复情况优于对照组( $P<0.05$ )。提示中西医结合膀胱管理方案干预脊髓损伤后神经源性膀胱,能提高患者的储尿和排尿功能,减少残余尿量和尿路感染的发生,改善膀胱功能。

#### [参考文献]

[1] 李建军,周红俊,孙迎春,等. 脊髓损伤神经学分类国

际标准(第6版,2006)[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(1):1-6.

[2] 周天健,李建军. 脊柱脊髓损伤现代康复与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:880-881.

[3] Zvara P, Braas KM, May V, et al. A role for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in detrusor hyperreflexia after spinal cord injury(SCI)[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1070:622-628.

[4] Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: anugget of this multiply cascade.[J]. Acta Neurobiol Exp(Wars), 2011, 71(2):281-299.

[5] 袁小娟. 中医康复护理结合间歇导尿对脊髓损伤神经源性膀胱的影响[J]. 四川中医, 2015, 33(9):185-187.

(责任编辑:吴凌,刘迪成)

## ◆文献研究◆

# 基于信号通路探讨艾灸作用机制研究进展

王婷婷,朱美玲

广州中医药大学附属宝安中医院,广东 深圳 518000

[关键词] 艾灸;信号通路;细胞因子;文献研究

[中图分类号] R245.81 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2017)02-0173-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.02.062

艾灸疗法作为传统中医疗法的重要组成部分,具有温经散寒、扶阳固脱、扶正祛邪、活血行气、消痰散结、拔毒泻热、摄生保健等功效。《灵枢·官能》<sup>[1]</sup>载:“针所不为,灸之所宜。”《医学入门·针灸》<sup>[2]</sup>说:“药之不及,针之不到,必须灸之。”艾灸临床治疗涉及寒、热、虚、实诸证。中医现代化研究发现,艾灸在抗炎、抗肿瘤、调节免疫、调经安胎,治疗颈肩腰腿痛,改善学习记忆功能等方面有奇效,当前研究的一大热点亦是对其作用机制的阐明。笔者查阅近年来艾灸发挥功能机制相关的文献,对艾灸对靶细胞内信号通路调节作用的研

究进展作一综述,概括艾灸功能机制的几个重要的信号传导途径,为明确艾灸防治疾病机制提供理论基础。

## 1 艾灸对 JAK-STAT 细胞信号转导通路的调节作用

### 1.1 JAK-STAT 信号通路概述

JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 信号通路普遍存在于机体各类细胞中,由细胞因子刺激激活,对信号传导起着决定性作用<sup>[3]</sup>。介导细胞的增殖、分化、凋亡以及炎症、免疫功能调节等重要的生物学过程,主要由三个组分构成,即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK(包括 JAK1, JAK2, JAK3

[收稿日期] 2016-10-13

[基金项目] 深圳市科技创新委员会基金项目(2015170)

[作者简介] 王婷婷(1989-),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学。

[通讯作者] 朱美玲, E-mail: 1930896811@qq.com。

和 TYK2)以及信号转导子和转录激活子 STAT(包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6)。JAK- STAT 信号通路传递过程(见图 1): ①细胞因子作为胞外刺激源与细胞膜表面的受体结合,受体二聚化后使酪氨酸(Tyr)磷酸化并激活 JAKs; ②活化 JAKs 使受体的 Tyr 残基磷酸化,作为 STATs 的结合域; ③磷酸化的 Tyr 残基与 STATs 结合并从受体上分离,转移至核内与 DNA 靶序列结合,从而调控靶基因表达,完成细胞因子介导的信号传递<sup>[4]</sup>。

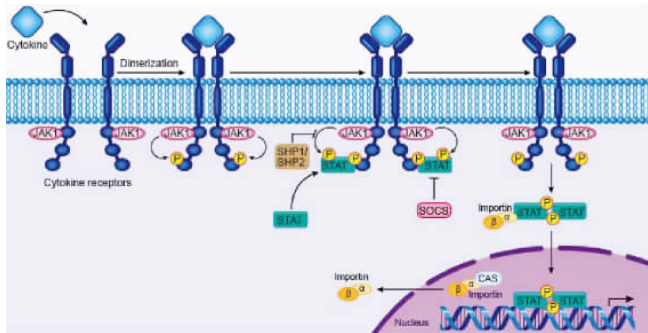


图 1 JAK-STAT 信号通路转导图

1.2 艾灸通过 JAK-STAT 信号通路调节类风湿性关节炎(RA)滑膜组织炎症 杨馨等<sup>[5]</sup>运用芯片技术检测观察艾灸对 RA 滑膜细胞 JAK- STAT 信号通路相关信号分子表达的影响,结果显示:艾灸可使 JAK- STAT 通路的相关信号分子 JAK3、STAT3、核因子及辅助激活因子相互作用的 STAT 蛋白基因(C/EBP beta)、INDO(STAT 蛋白诱导基因)等表达下调,IL- 22R(IL- 22 膜受体)等表达上调。IL- 22 是具有介导细胞免疫应答作用的 Th1 型细胞因子。进一步研究发现, JAK- STAT 信号通路抑制因子有:细胞因子信号抑制因子 1(SOCS1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22(PTPN22)、STAT 活化抑制蛋白 1(PIAS1)。艾灸在 SOCS1、PTPN22、PIAS1 的干扰下其抗炎作用显著降低,提示 JAK- STAT 信号通路的负反馈调控可能与艾灸抑制实验性 RA 滑膜细胞的异常分泌功能密切关联<sup>[6]</sup>。由此证明艾灸实现其抑制 RA 滑膜细胞炎症效应的重要机制之一就是其对 JAK- STAT 信号通路中相关信号分子表达的调控。

1.3 艾灸经 JAK-STAT 信号通路调节肿瘤免疫抑制效应 针灸能调节机体的免疫防御,抑制肿瘤生长,提高荷瘤小鼠的生存率<sup>[7]</sup>;对肿瘤机体非特异性免疫功能低下或受抑状态起正向调节作用,促进 IL- 2 等细胞因子生成,增强荷瘤机体脾淋巴细胞增殖,提高NK 细胞和 LAK 细胞活性、增强巨噬细胞吞噬及细胞毒性<sup>[8]</sup>。IL- 2 受体(IL- 2R)是典型的 I 型细胞因子受体,激活许多信号通路,其中效率较高的通路之一就是 JAK- STAT 信号转导通路<sup>[9]</sup>,激活其下游的信号级联反应。裴建等<sup>[10]</sup>应用 RT- PCR 技术研究 JAK- STAT 信号通路相关 mRNA 表达水平,结果显示,艾灸大椎穴能够提高荷瘤小鼠低下的 IL- 2R 数量,淋巴细胞 IL- 2R $\alpha$  和 IL- 2R $\beta$  mRNA 表

达水平显著提高;有效提高 Jak1 mRNA 及 Stat5a、Stat5bmRNA 表达水平。因此,参与艾灸调节肿瘤免疫抑制效应的关键分子可能是 IL- 2R $\alpha$ 、IL- 2R $\beta$  和 Jak1、Stat5 等。由此说明艾灸调节免疫抑制效应与 IL- 2R- Jak- Stat 信号通路激活密切相关。

### 2 艾灸对 MAPK 信号通路的调节作用

2.1 MAPK 信号通路概述 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是介导细胞反应的重要信号系统,MAPK 通路主要由 4 条信号转导通路组成:细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路、p38 MAPK 通路、C- Jan 氨基末端激酶(JNK)或应激活化蛋白激酶(SAPK)通路以及 ERK5 或大丝裂原活化蛋白激酶 1(BMK1)通路<sup>[11]</sup>。MAPK 途径通过三级酶促级联反应 [MAPK 激酶激酶 (MAPKKK)- MAPK 激酶 (MAPKK) - MAPK]迅速激活下游转录因子,快速调节靶基因表达<sup>[12]</sup>,参与细胞的生长、发育、分裂死亡以及细胞间多种相互作用信号的识别、传递以及放大等处理过程(见图 2)。

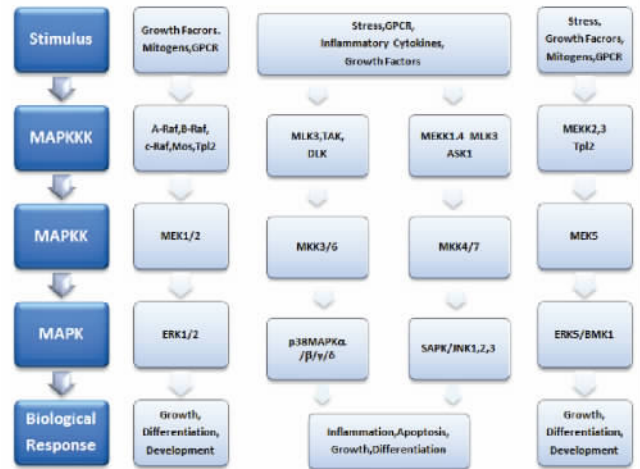


图 2 MAPK 信号通路转导图

2.2 艾灸通过 MAPK 信号通路调节 RA 滑膜组织炎症 MAPK 途径是介导滑膜成纤维细胞的增殖与基因活化的重要信号通路之一<sup>[13]</sup>。杨馨等<sup>[14]</sup>采用 MAPK 信号通路基因芯片进行信号转导基因表达分析,发现艾灸可下调 RA 时异常表达的基因,其中与 MAPK 通路相关的有: ①MAPK 激酶激酶: MEKK1、TAK1、HPK1、RAF1; ②MAPK 激酶: MEK1、MEK5、MKK3、MKK6、MKK4 /JNKK1、JNKK2/MKK7; ③ p38bMAPK、p38MAPK; ④ERK1、ERK2; ⑤JNK1、JNK2、JNK3。姚剑等<sup>[15]</sup>发现艾灸可抑制 RA 大鼠滑膜 Ras、ERK1/2、Raf 蛋白表达,从而抑制非正常活跃的 Ras- MAPK 信号通路,说明艾灸对 RA 滑膜细胞 MAPK 信号通路中相关信号分子表达的调控是其实现抗炎效应的重要分子机制之一。

2.3 艾灸经MAPK信号通路逆转神经系统退化 长时程增强(LTP)是与学习记忆密切相关的神经突触可塑性生物学基础,MAPK 级联信号通路在海马 LTP 的维持和诱导过程中发挥重

要的作用。ERK 主要维持 LTP 和神经突触可塑性, ERK1/ERK2 的激活可以调节神经突触的相关功能蛋白, 加快新的神经树突棘形成, 改善与 LTP 以及神经突触可塑性相关的核转录因子和蛋白质翻译起始因子的磷酸化水平, 在 LTP 的诱导和维持中起着正性调节作用。JNK 和 p38MAPK 的活化对 LTP 起负性调节作用, 参与炎症因子和致病因素对 LTP 的损伤。实验研究发现, 艾绒燃烧生成物的干预可降低衰老小鼠海马 p38MAPK、ERK、JNK 的含量, 提高小鼠学习记忆功能, 推断艾烟干预可能通过对 MAPK 通路的抑制作用, 抑制炎症反应, 起到抗衰老作用<sup>[16]</sup>。

JNK 通路参与多种由细胞外刺激引起的细胞凋亡, 在神经退行性疾病的病理损伤过程中发挥重要作用, 可能是阿尔茨海默病(AD)患者认知功能减退的重要原因之一<sup>[17]</sup>。万博鹏<sup>[18]</sup>运用艾灸肾俞、足三里、百会穴对 AD 模型大鼠实施治疗, 发现艾灸治疗后, 大鼠海马区磷酸化 JNK 蛋白(p-JNK), 神经细胞凋亡的关键调控因子 Bax, Caspase-3 在海马区的表达明显降低, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达明显升高, 提示艾灸可能通过 JNK 信号通路抑制神经细胞的凋亡, 进而改善 AD 大鼠学习记忆障碍。

脑损伤后缺血缺氧, 激活 ERK 进入细胞核, 通过磷酸化转录因子而调控基因的表达, 从而影响神经元细胞周期的调控、影响细胞增殖和分化<sup>[19]</sup>。有研究表明, 艾灸任督二脉经穴能加快 ERK1/2 磷酸化及入核过程, 从而影响细胞的生长和分化, 促进脑缺血大鼠细胞的增殖<sup>[20]</sup>。郑晓斌<sup>[21]</sup>研究发现艾灸任脉穴能使 ERK 的磷酸化保持在适宜程度, 能激活局灶性脑缺血大鼠侧脑室下和海马齿状回的 ERK 通路, 改善大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠脑组织超微结构, 而起到促进神经干细胞增殖与分化的作用。

### 3 艾灸对 NF- $\kappa$ B 信号通路的调节作用

**3.1 NF- $\kappa$ B 信号通路概述** 细胞核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 家族由五名成员组成: P65(RelA), RelB, c-Rel, P105/P50(NF- $\kappa$ B1), P100 和 P52(NF- $\kappa$ B2)。它们互相结合, 形成同源或异源二聚体复合物。NF- $\kappa$ B 信号通路的激活包含两个主要分支: 典型途径和非典型途径<sup>[22]</sup>(见图 3)。典型途径为: I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK) 复合物(IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IKK $\gamma$ /NEMO)在 TNF-、IL-1 等刺激物的激活下诱发级联反应, 导致 I $\kappa$ B 发生磷酸化并降解, 非活性形式的 NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 三聚体)从胞浆中转移至核内, 激活靶基因产生基因转录调控。非经典途径为: NF- $\kappa$ B 诱导激酶(NIK)在 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)、CD40 配体(CD40 ligand, CD40L) 等刺激下产生, 进而激活 IKK $\alpha$ , 使前体 NF- $\kappa$ B 发生磷酸化, 即 P100 的激活并转移至核内, 与相应靶基因结合而发挥功能。整个过程无需 IKK $\beta$  和 IKK $\gamma$  的参与<sup>[23]</sup>。

**3.2 艾灸对 RA 滑膜组织 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响** NF- $\kappa$ B 是 RA 发生滑膜炎性反应重要的炎症通道, 其可通过 IKK 的激

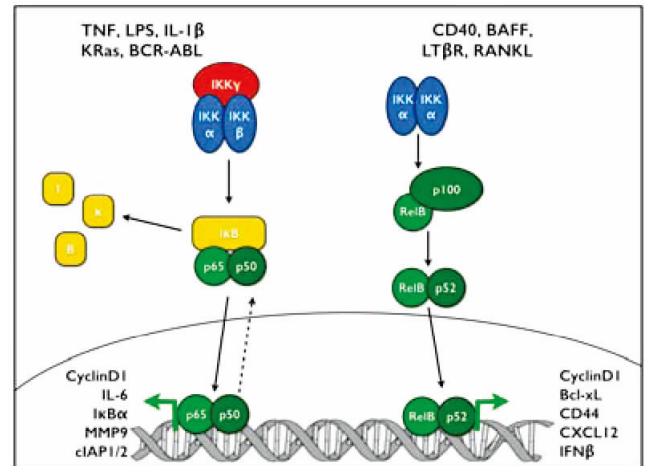


图 3 NF- $\kappa$ B 信号通路转导图

活, 激活 I $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B 抑制蛋白)磷酸化修饰, 促使 p65 与 p50 的大量产生, 从而调控炎症反应的发生。NF- $\kappa$ B 类蛋白大量存在于滑膜细胞核内, RA 患者患处的滑膜内有 NF- $\kappa$ B 高表达现象<sup>[24]</sup>。血清皮质醇(CS)会干扰和抑制对 NF- $\kappa$ B 细胞信号的转录过程, 达到理想的抗炎目的。而下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)的正常状态是实现 GC 合理分泌、控制 NF- $\kappa$ B 转录工作的关键<sup>[25]</sup>。高骏等<sup>[26]</sup>研究分析艾灸调控 RA 大鼠滑膜组织 NF- $\kappa$ B 通路中 HPAA 轴的作用分析, 结果显示 RA 大鼠夜间 ACTH 水平减低, 艾灸后显著提高, 摘肾上腺后 ACTH 水平减低。RA 大鼠 NF- $\kappa$ B 活性显著升高, 艾灸后显著下降, 摘除肾上腺后其活性上升至模型组水平。说明艾灸对 RA 的确有抗炎效果, 但需依赖于 HPAA 轴的完整。抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路是艾灸经 HPAA 轴发挥抗炎作用的重要途径。

Toll 样受体 4(TLR4)参与炎症反应的发生, 骨髓样分化因子 88(MyD 88)依赖的 TLR4 信号途径可通过 NF- $\kappa$ B 启动炎症反应相关基因的转录, 产生和分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等下游炎症反应因子, TLR4-MyD 88-NF- $\kappa$ B 通路在 RA 滑膜炎性反应发生发展中发挥重要的作用<sup>[27]</sup>。艾灸使 RA 大鼠滑膜 TLR4mRNA、MyD 88mRNA、TRAF-6mRNA 的表达减低, 抑制下游信号元件 NF- $\kappa$ B 的激活, 对 TLR4-MyD 88-NF- $\kappa$ B 通路多靶点的抑制或(和)拮抗, 可能是其治疗 RA 的抗炎作用机制之一<sup>[28]</sup>。

**3.3 艾灸对消化系统炎症组织 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响** NF- $\kappa$ B 参与多种炎症反应, 胃黏膜炎性损伤的主要病因是幽门螺杆菌(Hp)感染<sup>[29]</sup>, Hp 灌胃造模大鼠单核细胞 NF- $\kappa$ B 表达上调, I $\kappa$ B 表达受抑; 艾灸穴位处理后大鼠单核细胞 NF- $\kappa$ B 含量显著降低, I $\kappa$ B 含量显著提高; 提示艾灸穴位可通过 NF- $\kappa$ B 通路诱导单核细胞 I $\kappa$ B 大量表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 表达, 减轻 Hp 胃炎胃黏膜炎性损伤<sup>[30]</sup>。刘琼等<sup>[31]</sup>采用 Master Antibody Microarray Slides 芯片研究艾灸梁门、足三里穴加快胃黏膜损伤修复的信号转导机制。结果发现经穴大鼠胃黏膜



胞 TRAF2、Stat1、p53、Mkp-3、NF- $\kappa$ B 五种蛋白磷酸化水平显著下调 ( $P < 0.01$ )；MEK、Ras、P38MAPK、PI3K、PAK、B-Raf、ERK2 七种蛋白磷酸化水平显著上调 ( $P < 0.01$ )，说明艾灸可调节多种相关信号通路蛋白质的磷酸化水平，修复胃黏膜的损伤。

溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)同属炎症性肠病(IBD)。Toll 样受体 9(TLR-9)可识别和清除病原微生物，参与免疫反应。UC 大鼠 TLR-9 表达越高，肠道损伤越重。NF- $\kappa$ Bp65 是一种快反应转录因子，在 UC 大鼠结肠组织中表达增加，TLR-9 与 NF- $\kappa$ Bp65 共同参与 UC 的发生发展。艾灸治疗可以抑制结肠组织中 TLR-9、NF- $\kappa$ Bp65 的表达<sup>[32]</sup>。隔药灸能使克罗恩病大鼠结肠 NF- $\kappa$ B p65、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达下调，说明灸法通过阻断 NF- $\kappa$ B 通路下调 TLR-9 表达抑制炎症细胞的产生和炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达，减轻肠道炎症，发挥治疗作用<sup>[33]</sup>。

#### 4 展望

细胞信号转导是机体生命活动的基本规律。当环境刺激因子和胞间通讯信号分子等作用于细胞表面(或胞内)受体后，通过受体与配体的结合，跨膜转换激活胞内第二信使，并经过其后的级联传递信号途径，将信息传递到细胞核内，调控相关基因的表达，引起细胞生理反应<sup>[34-35]</sup>。细胞信号转导系统功能异常，触发机体病理反应，艾灸作用的靶标可以是纠正转导通路的障碍环节。

疾病的触发机制及艾灸的作用机制并非通过单一信号转导通路，一种刺激可同时激活数条信号通路，通路中的一个组分也可以激活其他通路形成分支，不同的通路间还存在着相互作用，故信号传递途径是一个复杂的网络系统<sup>[36]</sup>，是多通路、多途径、多方式的共同作用。观察艾灸调控细胞信号转导、影响生理和病理过程的特点，可从多靶点、多途径、多层次揭示艾灸对靶细胞调节作用的原理<sup>[37-38]</sup>。目前关于艾灸对信号转导通路的研究可以归纳为 JAK-STAT 通路、MAPK 通路、NF- $\kappa$ B 通路等，或许还有其他重要信号通路有待发掘。艾灸对信号通路的作用及通路间交互作用机制有待进一步的研究。

#### [参考文献]

[1] 李生绍, 陈心智. 黄帝内经灵枢[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 105.

[2] 明·李梴. 医学入门[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 119.

[3] Dan Xu, Cheng-kui Qu. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway[J]. Front Biosci, 2008, 1(13): 4925-4932.

[4] Jee SH, Chu CY, Chiu HC, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt

pathways[J]. J Invest Dermatol, 2004, 123(6): 1169-1175.

- [5] 杨馨, 李继书, 杨慎峭, 等. 艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜细胞 JAK-STAT 信号通路影响的研究[J]. 针刺研究, 2007, 32(2): 5-82.
- [6] 杨馨, 刘旭光, 杨涵棋, 等. 基于慢病毒介导的 SOCS1、PIAS1、PTPN22 干扰对艾灸调控实验性 RA 家兔关节滑膜液 EGF、FGF 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 816-819.
- [7] Pei Jian, Chen Hanping, Zhang Changju, et al. Effect of moxibustion of Dazhui (GV14) on cellular immune function in tumor-bearing mice[J]. World J Acu-Moxi, 1997, 7(2): 42-44.
- [8] 裴建, 陈汉平, 赵粹英, 等. 艾灸对荷瘤小鼠免疫功能的增强作用[J]. 上海免疫学杂志, 1997, 17(5): 297-298.
- [9] Lin JX, Leonard WJ. The role of Stat5a and Stat5b in signaling by IL-2 family cytokines [J]. Oncogene, 2000, 21(19): 2566-2576.
- [10] 裴建, 于颖梅, 魏海, 等. 艾灸调节肿瘤免疫抑制效应的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2007(8): 1-4.
- [11] 刘婷婷, 张淑萍, 覃筱燕, 等. MAPK 信号转导通路与神经损伤研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(2): 248-254.
- [12] 周静, 周桂琴, 肖诚, 等. 基质金属蛋白酶 MAPKs 途径在类风湿性关节炎发病中的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(6): 封3-封4, 80.
- [13] 戴敏. 类风湿关节炎滑膜细胞信号转导机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(5): 483.
- [14] 杨馨, 杨慎峭, 周海燕, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔滑膜细胞 MAPK 信号通路影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 470-474.
- [15] 姚剑, 胡玲, 宋小鸽, 等. 艾灸“肾俞”“足三里”穴对类风湿关节炎大鼠滑膜组织中 Ras-MAPK 信号通路的影响(英文)[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2013, 23(2): 29-33.
- [16] 许焕芳. 艾燃烧生成物抗衰老效应机制及嗅觉通路作用途径研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [17] Yao M, Nguyen TV, Pike CJ. Beta-amyloid-induced neuronal apoptosis involves Jun N-terminal kinase-dependent down regulation of Bcl-w [J]. J Neurosci, 2005, 25: 1149-1158.
- [18] 万博鹏. 艾灸对 Alzheimer 病模型大鼠 JNK 信号通路及细胞凋亡相关因子影响的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [19] Kaminska B, Kaczmarek L, Zangenehpour S, et al.

- Rapid phosphorylation of Erk-1 transcription factor and activation of MAP kinase signal transduction pathways in response to visual stimulation [J]. *Mol Cel Neuro*, 1999, 13 : 405.
- [20] 于海渡, 饶晓丹, 罗文舒, 等. 艾灸任督脉经穴对缺血侧脑室下区细胞外信号调节激酶通路的作用[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(35) : 9-10.
- [21] 郑晓斌. 艾灸对脑缺血后脑神经损伤修复的作用及相关机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [22] Rinkenbaugh A L, Baldwin A S. The NF-kappaB Pathway and Cancer Stem Cells[J]. *Cells*, 2016, 5 (2) : 16.
- [23] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle[J]. *Cell*, 2002, 109( Suppl) : S81-S96.
- [24] 侯春风, 梁宏达, 王吉波. 核转录因子 kB 和类风湿性关节炎[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(7) : 1304-1308.
- [25] 何海艳, 姚欣, 黄茂. 糖皮质激素抗炎作用的基因调控机制[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(13) : 997- 1000.
- [26] 高骏, 刘旭光, 黄迪君, 等. HPA 在艾灸调控类风湿性关节炎大鼠滑膜组织 NF- kB 信号通路中的作用[J]. *针刺研究*, 2010, 35(3) : 198- 203.
- [27] 吴燕燕, 王易. Toll 样受体信号通路中 MyD88 的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(3) : 262- 265.
- [28] 袁娟, 胡玲, 宋小鸽, 等. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠关节滑膜组织 Toll 样受体 4- 骨髓样分化因子 88- 核转录因子 - kB 信号通路的影响[J]. *针刺研究*, 2015, 40 (3) : 199- 204.
- [29] 王吉耀, 廖二元, 胡品津. 内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005 : 414- 418.
- [30] 林亚平, 封迎帅, 易受乡, 等. 艾灸对 Helicobacter pylori 胃炎大鼠单核细胞 NF- kB、IkB $\alpha$  含量的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(25) : 2563- 2570.
- [31] 刘琼, 杨宗保, 王晨光, 等. 艾灸“梁门”“足三里”穴对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关蛋白质磷酸化水平的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(24) : 2129- 2133.
- [32] 马铁明, 韩洋, 马贤德, 等. 不同灸量对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮形态学及血清中炎症细胞因子、结肠组织中炎症细胞信号转导通路的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39(1) : 20- 26.
- [33] 魏凯, 张丹, 窦传宇, 等. 艾灸对克罗恩病大鼠结肠 NF- kB p65 及 TNF-  $\alpha$ 、IL- 1 $\beta$  调节作用的研究[J]. *世界中医药*, 2013, 8(8) : 862- 866, 870.
- [34] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005 : 1- 9.
- [35] 易受乡, 彭艳. 针灸对效应靶器官细胞跨膜信号转导影响的研究进展[J]. *针刺研究*, 2009, 34(5) : 356- 361.
- [36] 杨宗纯, 郭霞珍. 对细胞信号转导与五脏应时研究相关性的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4) : 974- 976.
- [37] 邓元江, 易受乡, 严洁. 细胞信号转导理论在中医药研究中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11(9) : 836- 839.
- [38] 王少锦. 针灸效应与细胞信息传导关系的初步探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(11) : 31- 33.

(责任编辑: 冯天保)