

文章编号:1003-2754(2023)02-0138-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0033

# GSTP1 通过调节 JNK 通路抑制癫痫大鼠 海马区星形胶质细胞炎性激活

赵增霞<sup>1</sup>, 刘波<sup>1</sup>, 刘淑云<sup>1</sup>, 黄正义<sup>2</sup>

**摘要:** 目的 明确谷胱甘肽硫转移酶 P1 (GSTP1) 对星形胶质细胞炎性激活的影响及相关分子机制。**方法** 10 周龄雄性 SD 大鼠采用腹腔注射氯化锂建立癫痫模型 ( $n=8$ ) 并收集海马区脑组织。大鼠原代星形胶质细胞给予不同浓度脂多糖 ( $0 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $1 \mu\text{g/ml}$ ,  $10 \mu\text{g/ml}$ ,  $100 \mu\text{g/ml}$ ) 诱导处理 48 h。利用蛋白质印迹检测组织与细胞中 GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白表达水平,以酶联免疫吸附试验检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度,以高效液相色谱测定谷氨酸 (Glu) 浓度。将 GSTP1 过表达载体瞬时转染至脂多糖诱导星形胶质细胞,并给予茴香霉素处理,观察星形胶质细胞炎性激活情况。**结果** 癫痫大鼠海马区脑组织中 GSTP1 蛋白表达水平低于正常大鼠,而 p-JNK 蛋白表达水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度高于正常大鼠 ( $P < 0.05$ )。GSTP1 与 p-JNK 蛋白表达水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活,表现为 GSTP1 蛋白表达水平呈剂量依赖性降低,而 p-JNK 蛋白表达水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度呈剂量依赖性升高 ( $P < 0.05$ )。过表达 GSTP1 抑制脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活,而茴香霉素可以部分逆转 GSTP1 的抑制作用。**结论** GSTP1 对癫痫大鼠海马区星形胶质细胞炎性激活具有抑制作用,其分子机制与抑制 JNK 通路激活相关。

**关键词:** 谷胱甘肽硫转移酶 P1; 癫痫; 星形胶质细胞; 炎性激活; JNK 通路

**中图分类号:** R742.1 **文献标识码:** A

**GSTP1 inhibits inflammasome activation of astrocytes in the hippocampus of epileptic rats through regulation of the JNK pathway** ZHAO Zengxia, LIU Bo, LIU Shuyun, et al. (Department of Neurology, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects and related molecular mechanisms of glutathione S-transferase pi 1 (GSTP1) on the inflammasome activation of astrocytes. **Methods** A model of epilepsy was established in 10-week-old male SD rats by intraperitoneal injection of lithium chloride ( $n=8$ ), and brain tissues were collected from the hippocampus. Rat primary astrocytes were treated with different concentrations of lipopolysaccharide ( $0 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $1 \mu\text{g/ml}$ ,  $10 \mu\text{g/ml}$  and  $100 \mu\text{g/ml}$ ) for 48 h. The protein levels of GSTP1, JNK and p-JNK in tissues and cells were measured by Western blotting. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of glutamate (Glu) were detected by high pressure liquid chromatography. The lipopolysaccharide-induced astrocytes were transiently transfected with GSTP1 overexpression vector and were treated with Anisomycin (JNK activator), and the inflammatory activation of astrocytes was observed. **Results** The protein levels of GSTP1 were lower in the hippocampal brain tissues of epileptic rats than those in normal rats, while the protein levels of p-JNK and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and Glu were higher in epileptic rats than those in normal rats ( $P < 0.05$ ). GSTP1 was negatively correlated with p-JNK protein expression level ( $P < 0.05$ ). Lipopolysaccharide-induced inflammasome activation in astrocytes, as evidenced by a dose-dependent decrease in the protein expression levels of GSTP1 and a dose-dependent increase in the protein levels of p-JNK and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and Glu ( $P < 0.05$ ). Overexpression of GSTP1 inhibited lipopolysaccharide-induced inflammasome activation of astrocytes, while Anisomycin partially reversed the inhibitory effect of GSTP1. **Conclusion** GSTP1 inhibits inflammasome activation of astrocytes in the hippocampus of epileptic rats, and its molecular mechanism is related to JNK pathway inhibition.

**Key words:** GSTP1; Epilepsy; Astrocytes; Inflammasome activation; JNK pathway

癫痫是由大脑神经元的异常、高度同步放电引起的一类难治的神经系统疾病<sup>[1,2]</sup>。癫痫的发病机制十分复杂,涉及一系列神经信号与突触结构的改变、细胞凋亡以及炎症过度激活等<sup>[3]</sup>。目前尚无治疗癫痫的特异性药物,并且约一半的患者因耐药导

收稿日期:2022-12-14;修订日期:2023-01-30

基金项目:深圳市龙华区医疗卫生机构区级科研项目 (No. 2022100)

作者单位:(1. 深圳市龙华区中心医院神经内科,广东 深圳 518110;

2. 深圳市龙华区中心医院老年医学科,广东 深圳 518110)

通讯作者:黄正义, E-mail: huangzhengyi123@163.com

致疗效不佳<sup>[4]</sup>。近年来一些证据表明,星形胶质细胞在癫痫发生过程中扮演相当重要的角色,而通过特定机制调节星形细胞炎性激活可以改善癫痫发生<sup>[5]</sup>。谷胱甘肽硫转移酶 P1 (GSTP1) 是体内广谱的生物转化解毒酶,具有保护细胞并防止 DNA 损伤的作用。既往研究报道,GSTP1 在癫痫患者脑内星形胶质细胞中表达并定位于胞质<sup>[6]</sup>。

本研究旨在明确 GSTP1 对星形胶质细胞炎性激活的影响及相关分子机制,以期对癫痫治疗提供新的实验依据。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂 脂多糖与茴香霉素(JNK 激活剂)来自上海碧云天生物技术公司,酶联免疫吸附试验(ELISA)相关试剂盒来自上海科艾博生物公司,GSTP1 过表达载体与对照载体来自上海吉玛基因公司,GSTP1、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、磷酸化(p)-JNK 抗体来自美国 CST 公司。

1.2 大鼠饲养 16 只 10 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠(体质量 250 ~ 300 g)来自广东医科大学实验动物中心。饲养温度:(22 ± 2)℃,湿度:40% ~ 60%,光照周期:12 h/12 h,适量的水与饲料。动物实验方案已得到深圳市龙华区中心医院医学伦理委员会审批。

1.3 建立癫痫模型 大鼠被随机分为正常组与癫痫组( $n = 8$ )。癫痫组腹腔注射氯化锂(125 mg/kg),18 ~ 20 h 后腹腔注射匹鲁卡品(20 mg/kg)。随后每 30 min 腹腔注射匹鲁卡品(10 mg/kg)一次,直至观察到癫痫持续状态。观察大鼠的行为并根据 Racine 标准进行评分<sup>[7]</sup>,其中 4 ~ 5 分即为成功建模。正常组腹腔注射相同体积的 0.9% 生理盐水,其他操作与癫痫组相同。28 d 后所有大鼠用戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后行安乐死处理,收集海马区脑组织。

1.4 细胞培养与脂多糖处理 大鼠原代星形胶质细胞采用 RPMI-1640 培养基与 10% FBS 培养,并添加 2 mmol/L 谷氨酰胺、100 μg/ml 链霉素、100 U/ml 青霉素。细胞培养条件设为 37℃、95% 空气、5% CO<sub>2</sub>。采用不同浓度脂多糖(0 μg/ml、0.1 μg/ml、1 μg/ml、10 μg/ml、100 μg/ml)诱导处理 48 h。

1.5 细胞转染 取 100 μg/ml 脂多糖诱导原代星形胶质细胞铺在 6 孔板,利用 Advanced 高效 DNA/RNA 转染试剂分别向细胞中转染 4.0 μg GSTP1 过表

达载体与 4.0 μg 对照载体,48 h 后收集细胞。

1.6 蛋白质印迹 提取组织与细胞中的总蛋白,取 45 μg 总蛋白进行电泳,并常规转膜。5% 脱脂奶粉常温封闭 2 h,之后 4℃ 孵育抗体过夜,浓度如下:GSTP1(1: 1000 稀释)、JNK(1: 1000 稀释)、p-JNK(1: 2000 稀释)。随后将膜与合适二抗 37℃ 孵育 1 h,通过超敏化学发光液检测阳性条带,并分析目的蛋白的表达情况。

1.7 ELISA 通过 ELISA 裂解液提取上清蛋白,取各组蛋白样本加入反应板并常温孵育 1 h。随后依次加入生物素化抗体、酶结合物工作液以及显色底物。通过多功能酶标仪分析各组在 450 nm 波长下的吸光度值,计算肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1β、IL-6 浓度。

1.8 谷氨酸(Glu)浓度测定 取适量组织与细胞,离心 4 min 后取上清,采用高效液相色谱测定 Glu 浓度。

1.9 拯救试验 取 GSTP1 过表达载体转染成功的原代星形胶质细胞均铺在 6 孔板。之后向细胞中添加 10 μmol/L 茴香霉素处理 24 h。收集细胞,检测 GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白表达水平以及 TNF-α、IL-1β、IL-6、Glu 浓度。

1.10 统计学分析 所有试验均独立重复 3 次,结果以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 SPSS 28.0 软件进行统计学分析。两组结果之间的比较采用独立样本 *t* 检验,多组结果之间的比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

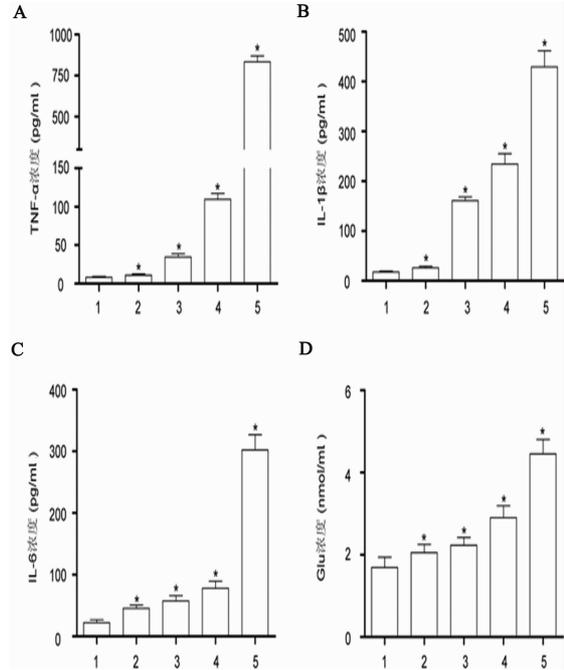
2.1 癫痫大鼠海马区脑组织中炎症因子与 Glu 浓度以及 GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白表达水平与正常大鼠组比较,癫痫大鼠组中 TNF-α、IL-1β、IL-6、Glu 浓度升高,GSTP1 蛋白表达水平降低,p-JNK 蛋白表达水平升高,差异有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。上述两组中 JNK 蛋白表达水平比较,差异无显著性( $P > 0.05$ )。GSTP1 与 p-JNK 蛋白表达水平呈负相关( $r = -0.63, P < 0.05$ ) (见图 1)。

2.2 不同浓度脂多糖诱导对星形胶质细胞中炎症因子与 Glu 浓度的影响 脂多糖诱导后 TNF-α、IL-1β、IL-6、Glu 浓度呈剂量依赖性升高,差异有显著性( $P < 0.05$ ),表明脂多糖可以诱导原代星形胶质细胞炎性激活(见图 2)。

2.3 不同浓度脂多糖诱导对星形胶质细胞中 GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白表达水平的影响 脂多糖诱导后 GSTP1 蛋白表达水平呈剂量依耐性降低,而 p-JNK 蛋白表达水平呈剂量依耐性升高,差异有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。上述各组中 JNK 蛋白表达水平没有明显变化,差异无显著性( $P > 0.05$ )。该结果表明,脂多糖可以诱导 JNK 通路激活(见图 3)。

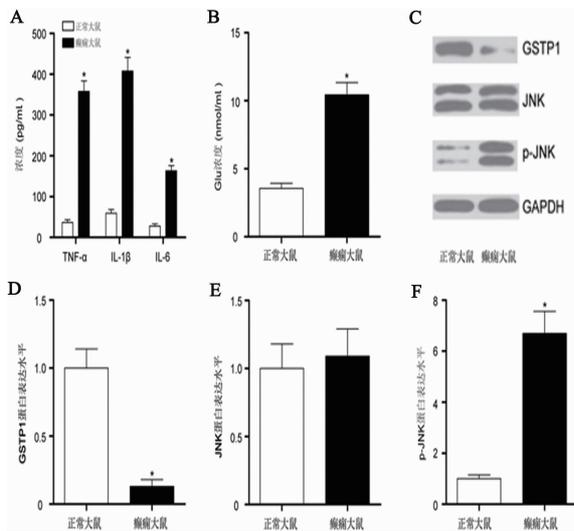
2.4 过表达 GSTP1 对脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活的影响 与对照载体组比较,GSTP1 过表达载体组中 GSTP1 蛋白表达水平升高,p-JNK 蛋白表达水平降低,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度降低,差异有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。上述两组中 JNK 蛋白表达水平比较,差异无显著性( $P > 0.05$ )。该结果表明,过表达 GSTP1 抑制脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活与 JNK 通路激活(见图 4)。

2.5 激活 JNK 通路对 GSTP1 在脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活中的作用的的影响 与 GSTP1 过表达载体组比较,茴香霉素 + GSTP1 过表达载体组中 p-JNK 蛋白表达水平以及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度升高,差异有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。上述两组中 JNK 蛋白表达水平比较,差异无显著性( $P > 0.05$ )。该结果表明,激活 JNK 通路可以部分逆转 GSTP1 对脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活的抑制作用(见图 5)。



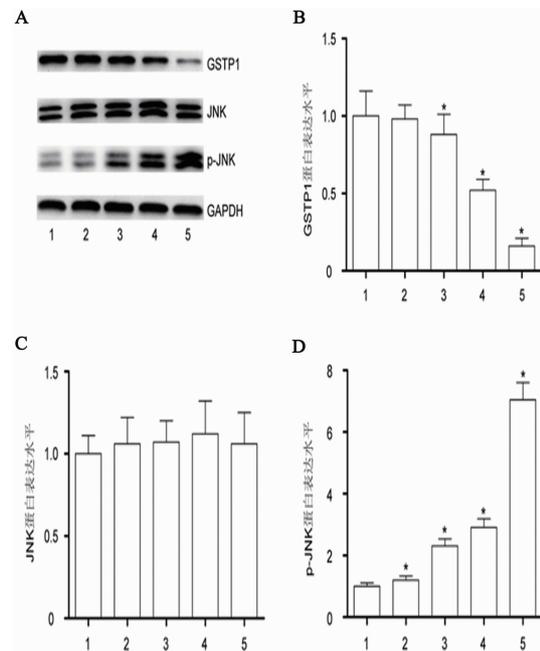
A: TNF- $\alpha$  浓度升高; B: IL-1 $\beta$  浓度升高; C: IL-6 浓度升高; D: Glu 浓度升高。1~5 分别代表: 0、0.1、1、10、100  $\mu\text{g/ml}$ 。与前一诱导浓度比较 \*  $P < 0.05$

图 2 不同浓度脂多糖诱导对星形胶质细胞中炎症因子与 Glu 浓度的影响



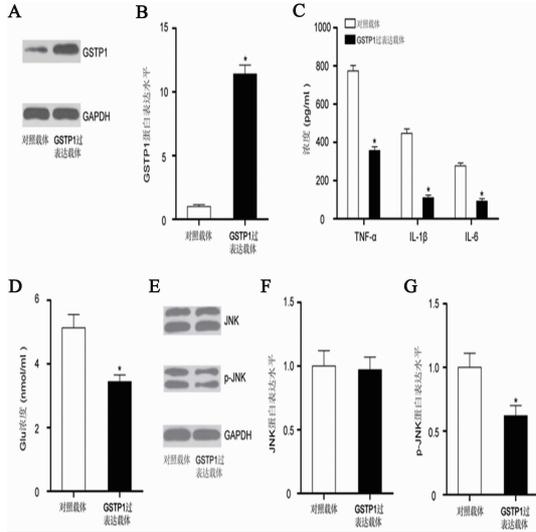
A: TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度升高; B: Glu 浓度升高; C: GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白质印迹图; D: GSTP1 蛋白表达降低; E: JNK 蛋白表达无显著变化; F: p-JNK 蛋白表达升高。与正常大鼠组比较 \*  $P < 0.05$

图 1 癫痫大鼠海马区脑组织中炎症因子与 Glu 浓度以及相关蛋白表达水平分析



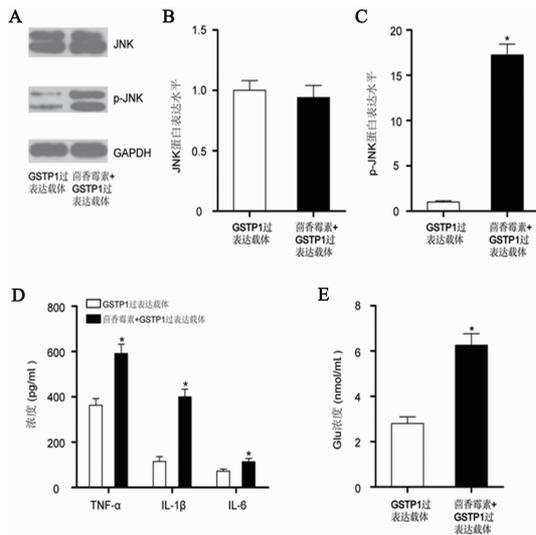
A: GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白质印迹图; B: GSTP1 表达降低; C: JNK 蛋白表达无显著变化; D: p-JNK 表达升高。与前一诱导浓度比较 \*  $P < 0.05$

图 3 不同浓度脂多糖诱导对星形胶质细胞中 GSTP1、JNK、p-JNK 蛋白表达水平的影响



A: GSTP1 蛋白质印迹图; B: GSTP1 蛋白过表达; C: 过表达 GSTP1 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度; D: 过表达 GSTP1 降低 Glu 浓度; E: JNK 与 p-JNK 蛋白质印迹图; F: 过表达 GSTP1 不影响 JNK 表达; G: 过表达 GSTP1 抑制 p-JNK 表达。与对照载体组比较 \*  $P < 0.05$

图4 过表达 GSTP1 对脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活的影响



A: JNK 与 p-JNK 蛋白质印迹图; B: 茴香霉素不影响 JNK 表达; C: 茴香霉素促进 p-JNK 表达; D: 茴香霉素提高 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度; E: 茴香霉素提高 Glu 浓度。与 GSTP1 过表达载体组比较 \*  $P < 0.05$

图5 激活 JNK 通路对 GSTP1 在脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活中的作用的的影响

### 3 讨论

越来越多的研究表明,促炎因子通过改变星形胶质细胞与神经元的交流,从而引起癫痫相关的神经元产生损伤,导致癫痫发作<sup>[8]</sup>。例如, Liyis 等<sup>[9]</sup>报道高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 可以诱导星形胶质细胞炎

性激活,引起促炎症因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  大量产生,而 HMGB1 抗体通过抑制 P-糖蛋白表达而改善癫痫。Zhu 等<sup>[10]</sup>报道髓样分化因子 88 (MYD88) 在癫痫大鼠的星形胶质细胞中具有促炎作用,靶向 MYD88 可以减弱海马区神经元的损伤。此外,离子型 P2X7 受体 (P2X7R) 是炎症反应的一个重要驱动因子,靶向 P2X7R 可以有效对抗癫痫大鼠发作的严重程度<sup>[11]</sup>。然而阻断上述基因并不能完全治愈癫痫,说明星形胶质细胞炎性激活仍存在其他的调控途径。本研究发现, GSTP1 通过调节 JNK 通路抑制癫痫大鼠海马区星形胶质细胞炎性激活,有助于进一步深化炎性激活介导癫痫发生的分子机制。

GSTP1 基因位于人第 11 染色体长臂 1 区 3 带,由 7 个外显子组成,编码的蛋白分子量约为 23 kDa。研究表明, GSTP1 在维持细胞氧化平衡、调节肿瘤发生和对抗组织损伤方面起着重要作用<sup>[12,13]</sup>。最近, Wang 等<sup>[14]</sup>发现具有 GSTP1 rs1695 位点 G 等位基因的癫痫儿童中由丙戊酸钠引起的谷草转氨酶异常的风险降低。与既往报道一致<sup>[15]</sup>,本研究发现癫痫大鼠海马区脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度均高于正常大鼠,证实癫痫中存在炎性激活。随后通过蛋白质印迹发现,癫痫大鼠中 GSTP1 蛋白表达水平低于正常大鼠,与 Sato 等<sup>[16]</sup>报道结果相符。此外,在脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活的细胞模型中也检测到 GSTP1 蛋白表达水平呈剂量依耐性降低。基于以上结果,我们推测 GSTP1 可能参与调控星形胶质细胞炎性激活。

为了明确 GSTP1 在炎性激活中的作用,我们采用 GSTP1 过表达载体处理星形胶质细胞。结果发现 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓度降低,证实过表达 GSTP1 抑制脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活。该结果与 Bi 等<sup>[17]</sup>报道的 GSTP1 抑制脂多糖诱导人急性单核白血病细胞的炎症反应结果一致。最近 Zhang 等<sup>[18]</sup>一项研究也证实 GSTP1 可以抑制脂多糖诱导肝脏炎症反应。此外,本研究发现癫痫大鼠中 p-JNK 蛋白表达水平高于正常大鼠,且 GSTP1 与 p-JNK 蛋白表达水平呈负相关。同时在脂多糖诱导星形胶质细胞炎性激活的细胞模型中也发现 p-JNK 蛋白表达水平呈剂量依耐性升高。二者结果提示, GSTP1 可能调控 JNK 通路激活。

JNK 通路参与调控多种病理生理过程,包括免疫与炎症反应、细胞增殖与凋亡、肿瘤形成与发展

等<sup>[19,20]</sup>。JNK 通路 与 癲 癇 发 生 密 切 相 关, 而 p-JNK 是 JNK 通路 激 活 的 关 键 效 应 分 子<sup>[21,22]</sup>。本 研 究 中 我 们 观 察 到 过 表 达 GSTP1 抑 制 星 形 胶 质 细 胞 中 p-JNK 表 达, 表 明 GSTP1 具 有 抑 制 JNK 通 路 激 活 的 作 用。进 一 步 通 过 茴 香 霉 素 对 JNK 通 路 进 行 激 活, 发 现 茴 香 霉 素 可 以 对 抗 GSTP1 的 抑 制 作 用, 提 高 星 形 胶 质 细 胞 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Glu 浓 度。该 结 果 充 分 表 明, 激 活 JNK 通 路 可 以 部 分 逆 转 GSTP1 对 脂 多 糖 诱 导 星 形 胶 质 细 胞 炎 性 激 活 的 抑 制 作 用。

综 上 所 述, GSTP1 蛋 白 在 癲 癇 大 鼠 海 马 区 脑 组 织 中 低 表 达, 而 p-JNK 蛋 白 高 表 达。过 表 达 GSTP1 抑 制 脂 多 糖 诱 导 星 形 胶 质 细 胞 炎 性 激 活, 其 分 子 机 理 与 抑 制 JNK 通 路 激 活 相 关。下 一 步 研 究 计 划 将 在 临 床 样 本 中 验 证 GSTP1 的 功 能。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2): 249-273.
- [2] Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(6): 333-347.
- [3] Englot DJ, Morgan VL, Chang C. Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(2): 189-202.
- [4] Loscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- [5] Binder DK, Steinhauser C. Astrocytes and epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(10): 2687-2695.
- [6] Persike DS, Marques-Carneiro JE, Stein ML, et al. Altered proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 95.
- [7] Bie B, Wang Z, Chen Y, et al. Vagus nerve stimulation affects inflammatory response and anti-apoptosis reactions via regulating miR-210 in epilepsy rat model[J]. *Neuroreport*, 2021, 32(9): 783-791.
- [8] Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
- [9] de Lisy BG, Tandy SG, Endira JF, et al. Anti-high mobility group box protein 1 monoclonal antibody downregulating P-glycoprotein as novel epilepsy therapeutics[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2022, 58(1): 121.
- [10] Zhu X, Liu J, Chen O, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of isoliquiritigenin in kainic acid-induced epileptic rats via the TLR4/MYD88 signaling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(6): 1143-1153.
- [11] Gil B, Smith J, Tang Y, et al. Beyond seizure control: treating comorbidities in epilepsy via targeting of the P2X7 receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2380.
- [12] Lei X, Du L, Yu W, et al. GSTP1 as a novel target in radiation induced lung injury[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 297.
- [13] Cui J, Li G, Yin J, et al. GSTP1 and cancer: Expression, methylation, polymorphisms and signaling (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(4): 867-878.
- [14] Wang L, Li H, Zeng G, et al. Correlation of GSTP1 rs1695 and CAT rs769217 with elevated AST induced by valproate sodium in Chinese children with epilepsy[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(5): 1759-1766.
- [15] Zhang H, Yu S, Xia L, et al. NLRP3 inflammasome activation enhances ADK expression to accelerate epilepsy in mice[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 713-722.
- [16] Sato R, Ohmori K, Umetsu M, et al. An atlas of the quantitative protein expression of anti-epileptic-drug transporters, metabolizing enzymes and tight junctions at the blood-brain barrier in epileptic patients[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2122.
- [17] Bi X, Li J, Fan X, et al. GSTP1 inhibits LPS-induced inflammatory response through regulating autophagy in THP-1 cells[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 1157-1169.
- [18] Zhang Y, Xue W, Zhang W, et al. Histone methyltransferase G9a protects against acute liver injury through GSTP1[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(4): 1243-1258.
- [19] Hammouda MB, Ford AE, Liu Y, et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 857.
- [20] Wu Q, Wu W, Fu B, et al. JNK signaling in cancer cell survival[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(6): 2082-2104.
- [21] de Los Reyes Corrales T, Losada-Perez M, Casas-Tinto S. JNK pathway in CNS pathologies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3883.
- [22] Schellino R, Boido M, Vercelli A. JNK signaling pathway involvement in spinal cord Neuron development and death[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1576.

引证本文: 赵增霞, 刘波, 刘淑云, 等. GSTP1 通过调节 JNK 通路抑制癲癇大鼠海马区星形胶质细胞炎性激活[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 138-142.