

本文引文格式:张浩,赵琦,李晓强,等. SRC 家族激酶抑制剂 PP2 对大鼠膝骨关节炎的治疗作用[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(3): 373-378.

【论著与临床报道】

SRC 家族激酶抑制剂 PP2 对大鼠膝骨关节炎的治疗作用

张浩¹, 赵琦¹, 李晓强¹, 刘佳²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 观察 SRC 家族激酶抑制剂 PP2 对大鼠膝骨关节炎(osteoarthritis, OA)的治疗作用。方法 采用大鼠右膝内侧半月板切除术诱导 OA 模型, 术后 1 个月关节腔注射 5 mg/kg 剂量的 PP2 溶液。每周 2 次, 持续 6 周。然后取各组右膝关节软骨, 进行 HE、甲苯胺蓝染色、番红 O 快绿染色和 micro-CT 等实验观察其退变程度。qRT-PCR 检测 ADAMTS5、MMP13、COL2A1 和 Aggrecan mRNA 的表达情况。再通过免疫荧光染色和蛋白免疫印迹实验检测与 OA 发展相关的指标变化情况。结果 HE 和番红 O 快绿染色结果显示 PP2 能够在一定程度上缓解 OA 大鼠的软骨退变。qRT-PCR 结果显示, PP2 能够降低 OA 造成的 ADAMTS5、MMP13 mRNA 的异常增高, 也在一定程度上改善了 COL2A1、Aggrecan mRNA 的表达下降。免疫荧光染色和蛋白免疫印迹实验结果显示, 关节腔注射 PP2 溶液能够减少 OA 造成的 MMP13、MMP9、MMP3、COX2 和 ADAMTS5 蛋白的异常增加, 同时逆转了 Aggrecan 和 COL2A1 蛋白的减少。结论 关节腔注射 PP2 溶液有助于改善大鼠膝 OA, 使大鼠关节软骨破坏减轻, 减少关节软骨的退变。

关键词: 膝骨关节炎; SRC 家族激酶抑制剂; 基质金属蛋白酶

中图分类号: R684.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)03-0373-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.002

Therapeutic effect of SRC family kinase inhibitor PP2 on rats with knee osteoarthritis

Zhang Hao¹, Zhao Qi¹, Li Xiaoqiang¹, Liu Jia²

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000,

Guangxi, China; 2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of the SRC family kinase inhibitor PP2 on rats with knee osteoarthritis (OA). **Methods** Knee OA was induced in rats through right medial meniscectomy. At one month after the operation, the joint cavity was injected with a PP2 solution at a dose of 5 mg/kg. The injection was administered twice a week for 6 weeks. Subsequently, the degree of cartilage degeneration in the right knee joint was evaluated through HE staining, toluidine blue staining, Safranin O-Fast Green staining, and micro-CT. qRT-PCR was used to assess the expression of ADAMTS5, MMP13, COL2A1, and Aggrecan mRNA. Immunofluorescence staining and protein immunoblotting were employed to detect changes in indicators associated with OA progression. **Results** The results of HE staining and Safranin O-Fast Green staining indicated that PP2 could alleviate cartilage degeneration in OA rats to a certain extent. qRT-PCR results showed that PP2 could reduce the abnormal increase of ADAMTS5 and MMP13 mRNA induced by OA and partially improve the decreased expression of COL2A1 and Aggrecan mRNA. Immunofluorescence staining and

基金项目: 国家自然科学基金项目(82071361); 右江民族医学院附属医院高层次人才科研项目(R20212606); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S200214)

第一作者简介: 张浩(1995-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨与关节退行性疾病研究, E-mail: 251084491@qq.com

通讯作者简介: 刘佳(1981-), 男, 博士, 主任医师, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: ①脊柱脊髓损伤防治与机制研究; ②骨与关节退行性疾病发病机制研究; ③骨与关节退行性疾病生物新材料研究, E-mail: 634886252@qq.com

Western blot results revealed that joint cavity injection of the PP2 solution could decrease the abnormal elevation of MMP13, MMP9, MMP3, COX2, and ADAMTS5 proteins caused by OA, and also restore the reduced levels of Aggrecan and COL2A1 proteins. **Conclusion** The joint cavity injection of PP2 solution contributes to the improvement of knee osteoarthritis in rats by reducing articular cartilage destruction and degeneration.

Key words: osteoarthritis; SRC family kinase inhibitor; matrix metalloproteinase

在全球范围内,膝骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的关节类疾病,在老年人中发病率高,且具有很高的致残率,所以 OA 成为老年人残疾的重要因素^[1]。OA 治疗的主要任务是改善这些病人的生存质量以及延长运动年限。目前对 OA 病人的治疗方式为服用止痛药、消炎药和关节内注射药物,但都缺乏关于治疗效力的明确临床数据,以及具有潜在的副作用^[2]。现阶段对 OA 的处理仍以减轻疼痛、缓解发展为主。因此,寻找出治疗 OA 更有效的方法很有必要。

PP2 是一种可逆的、ATP 竞争性的 SRC 家族激酶抑制剂,在活生物体内,PP2 和吉西他滨联合能产生 98% 的肿瘤生长抑制率^[3]。在细胞方面,低浓度 10 μM 下 PP2 对癌细胞增殖的影响不显著,超过 20 μM 浓度时癌细胞生长越来越受到抑制,这一发现与其他人类癌细胞系的报道一致。通常浓度达到 10 μM 就能在细胞培养中实现 SRC 家族激酶的完全抑制^[4]。SRC 家族激酶(SFKs)是非受体酪氨酸激酶中最大的酶亚家族,该类包括 9 个高度同源的成员,即 SRC、Fyn、Yes、Blk、Yrk、Fgr、Hck、Lck 和 Lyn^[5]。

有研究表明^[6],SRC 家族激酶中的 Fyn 在成人 OA 软骨上,以及外伤后 OA 软骨上的表达明显升高,而若 Fyn 不足则可显著的推迟小鼠在外伤后的年龄依赖性 OA 的进展。研究报道 Fyn 可能通过激活 β -catenin 通路促进 OA^[7]。PP2 能通过抑制 SRC 家族成员 Lyn、Fyn 和 Hck 等的表达,逆转软骨细胞形态的去分化。SRC 激酶抑制剂 PP2 在软骨细胞中促进软骨基因的表达^[8]。基于此,本研究旨在探讨关节腔内注射 PP2 对 OA 的治疗作用,通过 microCT 检测结构改变,组织染色检测病理学改变,检测基质金属蛋白酶(MMPs)在细胞外基质(ECM)合成和降解,以评价 PP2 在 OA 模型中的作用,为临床治疗 OA 药物的开发提供线索与依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 18 只 10 周龄的雄性 SD 大鼠购于长沙天勤生物科技有限公司。所有实验均已通过右江民族医学院伦理委员会批准,实验动物生产许可证号 SCXK(湘)2019-0014。大鼠在室温(22 $^{\circ}\text{C}$)下昼夜保存 12 h。OA 是由每只大鼠的右膝不稳定内侧半月板切除术(DMM)引起的^[9]。将 18 只大鼠随机分为假手术组(Sham)、OA 组、OA+关节腔注射 5 mg/kg PP2 组,每组 6 只。从 DMM 后 1 个月开始,关节腔注射药物,每周 2 次,持续 6 周,然后切除各组右膝关节进一步分析。

1.2 膝关节变性评估 使用番红 O 快绿染色和常规组织切片(4 μM 厚度)来观察 OA 过程中膝关节软骨的变化。各组采用 OARSI 评分系统进行比较。同时使用 HE、甲苯胺蓝染色观察各组软骨变化。

1.3 Micro-CT 分析 收集各组大鼠右膝关节放入 4% 组织固定液中,第 2 天用 micro-CT 设备对整个膝关节扫描,并对胫骨平台软骨下骨进行分析。进行膝关节结构的二维(2D)、三维(3D)重建。

1.4 定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR) 用 TR-Izol 试剂(Life Technologies)从软骨组织中提取总 RNA。使用 NanoDrop 分光光度计(赛默飞世尔科技有限公司)测量 RNA 浓度。总 RNA(每个样本 1 μg)使用 PrimeScriptTM RT-PCR kit[宝日医生物技术(北京)有限公司]根据制造商说明反转录为 cDNA。反转录反应条件为 37 $^{\circ}\text{C}$ 15 min,85 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,4 $^{\circ}\text{C}$ 冷却。随后使用 SYBR-green 试剂和适当的引物进行 RT-PCR。PCR 热循环条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 2 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,共 40 次循环。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法进行比较定量评估。对于每个目标基因,转录水平归一化为 β -actin,并表示为相对于 β -actin 的折叠变化。见表 1。

表 1 qRT-PCR 所用引物

Genes	Forward primer (5'→3')	Reverse primer (5'→3')
Aggrecan	CAGTGCGA TGCAGGCTGGCT	CCTCCGGCACTCGTTGGCTG
Col2a1	TTCTGGTCCTCGTGGTCTCC	GACCCATTGGACCTGAAGCG
ADAMTS5	AATGGCAGCACCAACACAAC	ATATGGTCCCAACGTCTGC
MMP13	ACCATCCTGTGACTCTTGCG	TTCACCCACATCAGGCACTC
β -actin	GCAGAAGGAGATTACTGCCCT	GCTGATCCACATCTGCTGGAA

1.5 蛋白免疫印迹实验 提取各组软骨组织的蛋白质。蛋白免疫印迹实验以 GAPDH 作为内部参照,检测每个目标蛋白的表达水平。取适当的液体注入研钵内,取 30 mg 软骨组织置于研钵内,迅速地将组织研磨成粉末,随后添加包括蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液。将样品放在冰上裂解 30 min,然后在 12 000r/min 离心 15 min。将上清液和 5×上样缓冲液混匀,然后放在 100 °C 的金属浴上煮沸 15 min。各组的蛋白质样品采用了十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,然后再迁移到聚偏氟乙烯(PVDF)的薄膜上。用含 5%脱脂奶粉的 TBST 密封 1 h,然后将 PVDF 膜放入一抗中检测:COL2A1 (1 : 1000, ab188570, Abcam)、MMP13 (1 : 1000, 18165-1-Ap, Proteintech, China)、MMP9 (1 : 2000, ab283575, Abcam)、MMP3 (1 : 1000, ab52915, Abcam)、COX2 (1 : 2000, ab179800, Abcam)、GAPDH (1 : 10000, ab181602, Abcam)。一抗在 4 °C 的冰箱孵过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 3 次后加入二抗再孵约 1 h。最后,用增强化学发光法观察结果。

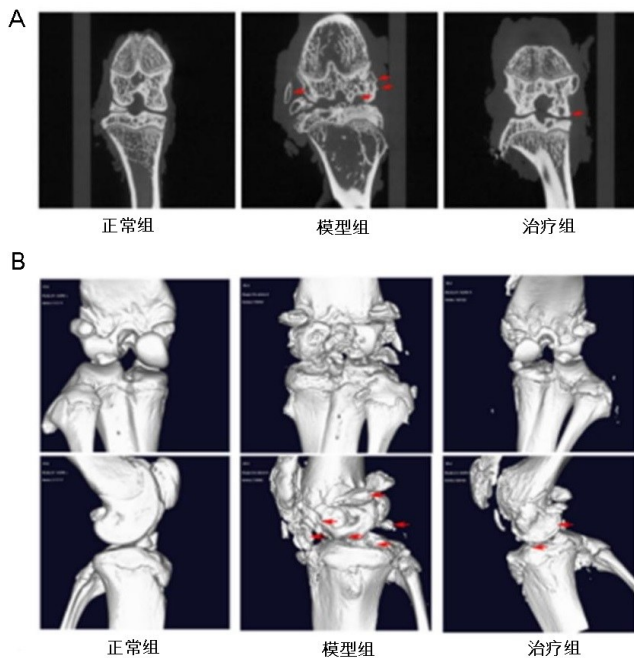
1.6 免疫荧光染色 将常规的组织学切片(4 μM)置于柠檬酸缓冲液中,在 60 °C 的热水浴中过夜,以进行组织抗原修复。切片上的组织被含有 TritonX-100 (0.3%)的驴血清白蛋白(北京索莱宝科技有限公司)在 22 °C 下封闭 30 min。在切片中抽出封闭液,并添加特定一抗,并放在 4 °C 的冰箱中孵育过夜。所使用的抗体分别为 Aggrecan、ADAMTS5。第 2 天,将组织切片后放于薄片架上,PBS 中清洗 3 遍,每次约 5 min。然后在常温下,将二抗加入到组织切片中,持续 1 h。接下来,在黑暗中,组织切片被 DAPI 浸泡 10 min。最后,再添加抗荧光淬灭剂,并加上盖玻片。荧光染色图像使用激光扫描和工聚焦技术显微镜(德国徕卡显微系统有限公司)获得。

1.7 统计学方法 所有实验获得的数据均以($\bar{x} \pm s$)表示。使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。使用单因素方差分析进行比较。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PP2 改善大鼠 OA 模型的进展 Micro-CT 2D 图像显示,正常组大鼠膝关节胫骨软骨下骨结构正常,软骨下骨板表面圆滑无明显增厚、粗糙、硬化改变,软骨下骨板线条形状平整,骨板周围无骨赘形成及骨质破坏等表现,软骨下骨松质骨小梁排列紧密,骨小梁体积粗匀,无明显骨松质缺失情况;而造模组出现了胫骨软骨下骨结构改变,软骨下骨板表面损毁、粗糙,损毁周围骨质硬化、增厚,骨板周围可见骨赘形成及骨破坏情况,软骨下骨松质见骨小梁排列疏松,骨小梁体积细

长,部分骨小梁缺失,而治疗组均较造模组改善,软骨下骨板表面轻微增厚、粗糙程度比模型组轻,骨板周围骨赘明显减少以及骨质破坏也比模型组轻(见图 1A)。3D 图像显示:造模组大鼠胫骨平台内侧见骨皮质破坏、粗糙、缺失,膝关节间隙变窄,骨皮质周围可见骨赘形成,退变明显,并可观察到大鼠右膝关节下肢体线失稳、下肢外翻畸形表现,治疗组对比上述描述呈现改善表现,胫骨平台内侧骨皮质破坏变轻,骨赘明显减少,且未观察到下肢畸形等形态学表现(见图 1B)。



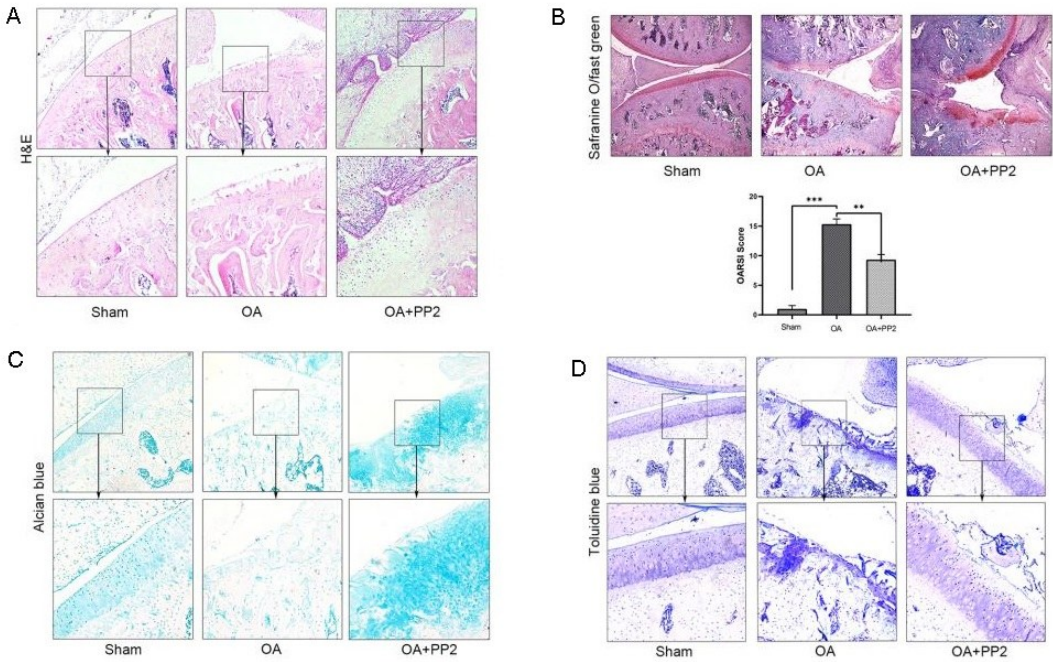
注:A. Micro-CT 2D 图像;B. Micro-CT 3D 图像。

图 1 PP2 改善大鼠 OA 模型的进展

2.2 PP2 对 OA 大鼠软骨病理损伤的保护作用 膝关节 HE 染色试验显示:与正常组相比,模型组的大鼠膝关节软骨损伤程度呈现明显加重现象,软骨细胞数量大量减少,且软骨表面损伤更加严重。而相比于模型组,治疗组的膝盖软骨破坏严重程度降低,但软骨细胞总量增加,且细胞排列也趋向有序。表明治疗组可以减少软骨损伤的形成(见图 2A)。番红 O 快绿染色和 OARSI 的评分结果表明,与正常组比较,模型组的滑膜关节面损害评价显著提高,但治疗组和模型组的评价则明显下降。红色的区域显示为软骨细胞,而青绿色标显示为骨组织;与正常组比较,模型组的膝关节软骨发生了较严重钙化,红色的软骨组织区域范围也显著减小,与模型组比较,治疗组的钙化现象也有所改善,软骨的区域范围相对扩大。表明用 PP2 治疗可以减缓软骨钙化情况,促进软骨修复(见图 2B)。甲苯胺蓝和阿尔辛兰的染色结果显示,与正常组相比,模型组的关节面受损严重,让软骨厚度减少,软骨细胞排列混

乱,而治疗组与模型组相比,软骨分解严重减轻、软骨厚度增多、排列异常的软骨细胞减少,软骨破坏降低。

表明,PP2 治疗能够缓解大鼠膝关节软骨的 OA 软骨变性(见图 2C、图 2D)。

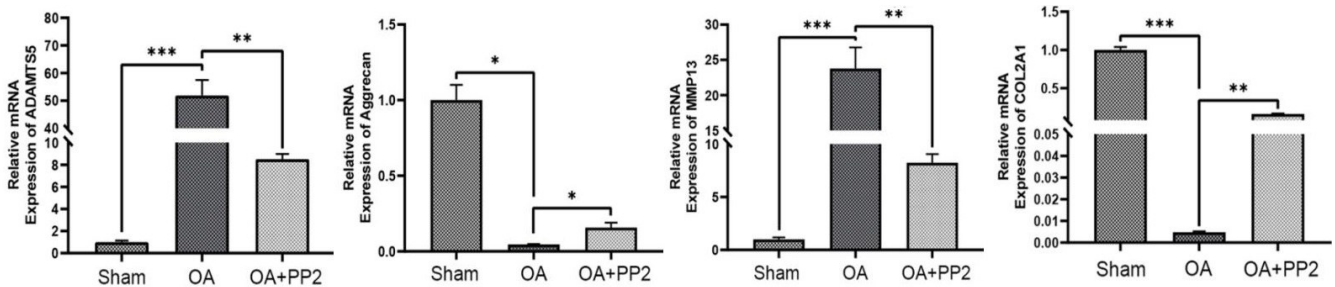


注:A. HE 染色图像,B. 番红 O 快绿染色及 OARSI 评分结果图像, C. 阿尔辛兰染色结果图像,D. 甲苯胺蓝染色结果图像。

图 2 PP2 对 OA 大鼠软骨病理损伤的保护作用

2.3 PP2 降低了关节软骨组织中 MMP13、ADAMTS5,提高 COL2A1 和 Aggrecan 的 mRAN 水平 定量 qRT-PCR 结果显示,与正常组相比,模型组的

MMP13 和 ADAMTS5 mRAN 显著升高,COL2A1 和 Aggrecan mRAN 显著降低;而治疗组与模型组相比能缓解这种情况(见图 3)。

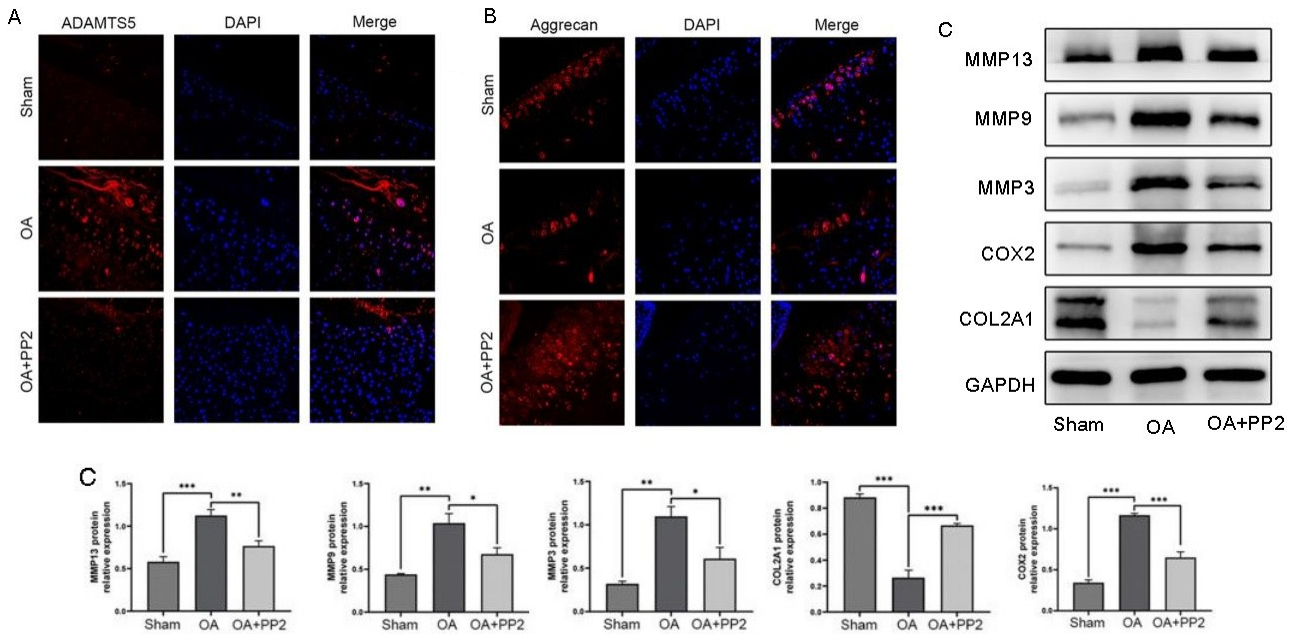


注:定量 qRT-PCR 结果。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 3 PP2 降低了关节软骨组织中 MMP13、ADAMTS5,提高 COL2A1 和 Aggrecan 的 mRAN 水平

2.4 免疫荧光检测软骨组织中 ADAMTS5、Aggrecan 蛋白的表达 蛋白免疫印迹实验检测软骨组织中 MMP3、MMP9、MMP13、COL2A1、COX2 蛋白的表达 免疫荧光测试结果表明,与正常组对比,模型组中的蛋白水解酶 ADAMTS5 水平显著升高,同时导致 Aggrecan 丢失。而治疗组与模型组相比,逆转了这些变

化蛋白免疫印迹实验的测试结果表明,与正常组对比,模型组中的蛋白水解酶 MMP3、MMP9、MMP13 水平显著升高以及 COX2 水平的升高,同时导致 COL2A1 的丢失。而治疗组与模型组相比逆转了这些变化(见图 4A~图 4C)。



注:A. ADAMTS5 免疫荧光染色图像,B. Aggrecan 免疫荧光染色图像,

C. 蛋白免疫印迹实验结果及统计分析结果。 $* P < 0.05$; $** P < 0.01$; $*** P < 0.001$ 。

图 4 免疫荧光和蛋白免疫印迹实验检测软骨组织中 MMP3、MMP9、MMP13、ADAMTS5、Aggrecan、COL2A1、COX2 蛋白的表达

3 讨论

OA 是一类可以严重危及病人生命安全的一种退行性关节病变,全球来看有大量老年人口罹患 OA^[10]。OA 主要出现于中老年人群中,随着社会老龄化的增加,其发病趋势也显著上升^[11]。在 OA 的发生发展过程中,多种因素对其有影响,如遗传、代谢、环境和创伤等^[12]。近年来研究 OA 发病机制的学者越来越多,但目前还未找出有效疾病治疗方法,对 OA 的传统治疗方法包括改变生活方式以减少身体负重、用药干扰(皮质类固醇和非甾体抗炎药)和术后干扰(截骨术或关节置换)等,虽然上述方法都可能会减少患者的疼痛,但选择范围还是很有限的^[13]。因此本研究旨在探讨出更多的有效治疗 OA 的方式,并为临床治疗靶向药品的研发提供线索与根据,以进一步研究和完善 OA 的发病机制,这些对防止 OA 的进展尤为重要。PP2 是一种可逆的 ATP 竞争性 SRC 家族激酶抑制剂,Lck 和 Fyn 的 IC₅₀ 分别为 4 nM 和 5 nM^[14]。它不但能够控制肿瘤、抵抗氧化应激,而且在抵抗发炎等领域也起作用。在肿瘤治疗领域,PP2 处理能够通过控制连接蛋白 43(Cx43)的表达从而控制人类肺癌 A549 细胞的入侵和迁移^[15],由于 PP2 能够有效控制人舌鳞癌细胞 Tca8113 入侵和转移的功能,而且疗效具有一定浓度依赖性,因此可能对治疗人舌鳞癌有着一定的临床意义^[16]。PP2 在体外挽救了炎症细胞因子诱导的上皮屏障缺陷,并在体外抑制了连接黏附分子-A (JAM-A) Y280 的磷酸化。JAM-A Y280 的酪

氨酸磷酸化可调节炎症过程中的上皮屏障功能^[17]。在炎症和氧化反应领域,PP2 预处理技术可显著改变由脂多糖(LPS)所引起的肾功能下降和损害,包括了炎症和氧化反应;能够显著地减少由 LPS 所诱发的严重肾脏损害(AKI)小鼠中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和细胞内黏附分子-1(ICAM-1)的 mRNA 表达;同时也降低了 LPS 诱导的 ROS 水平,如降低了 8-oxo-dG、Nox2 和 Nox4 水平^[18];PP2 预处理能完全阻止 NE 诱导的促炎细胞因子的产生,如 TNF α 、IL-1 β 和 IL-8 等^[19]。潜在的致敏作用是一种慢性疼痛的长期模型,SFK(可能是 Fyn)可以维持由炎症或神经损伤引起的潜在的致敏作用,而 PP2 可以抑制这种作用^[20]。所以考虑在 OA 中 PP2 是否也有相同的作用。总的来说 PP2 不仅在癌症中有积极作用,同时也在抗氧化应激、抗炎症以及在抑制潜在的致敏作用都有积极效果。而在治疗 OA 过程中,氧化应激、炎症和疼痛这些都是需要重点关注的。

许多研究结果表明^[12,14] PP2 在减轻症状和减轻不同病理学进展方面的作用,也发现其在软骨细胞中的积极作用。然而,很少有研究直接在活体内评估 PP2 关节腔注射给药对 OA 疾病的影响。为了更好地了解 PP2 作为治疗 OA 的潜在作用,本研究分析了关节内注射 PP2 对手术诱导的大鼠 OA 模型的影响,实验数据表明,在关节腔内注射 PP2,能够改善膝 OA 炎症表现以及软骨破坏,从而减少了软骨损伤的形成,还使软骨钙化情况得到了改善,软骨组织面积也相对增大,软

骨降解程度减轻、软骨厚度增加、排列紊乱的软骨细胞数量减少,软骨破坏降低。

参考文献:

- [1] HART D A, WERLE J, ROBERT J, et al. Long wait times for knee and hip total joint replacement in Canada: an isolated health system problem, or a symptom of a larger problem? [J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2021, 3(2): 100141.
- [2] LI Z H, HUANG Z Y, BAI L H. Cell interplay in osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:720477.
- [3] DUXBURY M S, ITO H, ZINNER M J, et al. Inhibition of SRC tyrosine kinase impairs inherent and acquired gemcitabine resistance in human pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(7): 2307-2318.
- [4] SHEN J J, ZHAN Y C, LI H Y, et al. Ouabain impairs cancer metabolism and activates AMPK-SRC signaling pathway in human cancer cell lines [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(1): 110-118.
- [5] KHUNSRIRAKSAKUL C, MCGUIRE D, SAUTERAUD R, et al. Integrating 3D genomic and epigenomic data to enhance target gene discovery and drug repurposing in transcriptome-wide association studies [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3258.
- [6] WANG X J, YU J P, AN X Y, et al. Attenuation of cartilage pathogenesis in osteoarthritis by blocking the phosphorylation of tyrosine kinase Fyn to β -catenin, AZD0530 [J]. *Bone*, 2022, 154: 116259.
- [7] LI K, ZHANG Y, ZHANG Y W, et al. Tyrosine kinase Fyn promotes osteoarthritis by activating the β -catenin pathway [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 935-943.
- [8] ZHANG L, LIN Y, ZHANG X N, et al. Research progress of exosomes in orthopedics [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 915141.
- [9] CHEN W B, SUN Y, GU X P, et al. Conditioned medium of mesenchymal stem cells delays osteoarthritis progression in a rat model by protecting subchondral bone, maintaining matrix homeostasis, and enhancing autophagy [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(9): 1618-1628.
- [10] MIAO Y, CHEN Y W, XUE F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *eBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [11] REZUS E, CARDONEANU A, BURLUI A, et al. The link between inflammaging and degenerative joint diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 614.
- [12] XUE T, NING K T, YANG B Q, et al. Effects of immobilization and swimming on the progression of osteoarthritis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 535.
- [13] QIN H C, WANG C C, HE Y H, et al. Silencing miR-146a-5p Protects against injury-induced osteoarthritis in mice [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 123.
- [14] HANKE J H, GARDNER J P, DOW R L, et al. Discovery of a novel, potent, and SRC family-selective tyrosine kinase inhibitor. Study of Lck- and FynT-dependent T cell activation [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(2): 695-701.
- [15] 王道鑫, 刘亚明, 赵婉晨, 等. SRC 激酶抑制剂 PP2 通过上调 Cx43 蛋白表达降低肺癌 A549 细胞的侵袭和转移 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 797-803.
- [16] 郭冬梅, 谢莉莉, 谢奇. SRC 激酶抑制剂 PP2 对人舌鳞癌 Tca8113 细胞侵袭和转移的抑制作用 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(02): 290-293.
- [17] FAN S L, WEIGHT C M, LUISSINT A C, et al. Role of JAM-a tyrosine phosphorylation in epithelial barrier dysfunction during intestinal inflammation [J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(5): 566-578.
- [18] PAK E S, UDDIN M J, HA H. Inhibition of SRC family kinases ameliorates lps-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8246.
- [19] KROTOVA K, KHODAYARI N, OSHINS R, et al. Neutrophil elastase promotes macrophage cell adhesion and cytokine production through the integrin-SRC kinases pathway [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15874.
- [20] CHEN W, MARVIZON J C. A SRC family kinase maintains latent sensitization in rats, a model of inflammatory and neuropathic pain [J]. *Brain Res*, 2020, 1746: 146999.

收稿日期: 2023-02-11; 修回日期: 2023-03-22