

综述

脱氢表雄酮调节炎症细胞因子作用的研究进展

刘佳, 贾真*

(湖南师范大学附属第一医院骨关节与运动医学科, 长沙 410005)

摘要: 炎症性疾病通常由过度或持续的炎症反应所引起。炎症细胞因子参与了炎症反应中的多个过程, 如促进炎症细胞的聚集、诱导炎症介质的生成等。因此, 控制炎症细胞因子的生成对炎症性疾病的治疗具有至关重要的作用。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是一种内源性类固醇激素。DHEA能调节炎症细胞因子的产生和释放, 具有控制炎症反应的潜力。本文从DHEA的特征、调节炎症细胞因子的机制及临床应用前景进行综述, 为临床治疗炎症性疾病提供新的思路和策略。

关键词: 脱氢表雄酮; 炎症细胞因子; 信号通路

Research progress on the role of DHEA in regulating inflammatory cytokines

LIU Jia, JIA Zhen*

(Joint Surgery and Sport Medicine Department, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract: Inflammatory diseases are usually caused by an excessive or persistent inflammatory response. Inflammatory cytokines are involved in several processes in the inflammatory response, such as promoting the aggregation of inflammatory cells and inducing the production of inflammatory mediators. Controlling the production of inflammatory cytokines is therefore crucial to the treatment of inflammatory diseases. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an endogenous steroid hormone. DHEA regulates the production and release of inflammatory cytokines and has the potential to control the inflammatory response. This paper reviews the characteristics of DHEA, the mechanism of regulating inflammatory cytokines and the prospect of clinical application to provide new ideas and strategies for the clinical treatment of inflammatory diseases.

Key Words: dehydroepiandrosterone; inflammatory cytokines; signaling pathways

炎症细胞因子是由激活的淋巴细胞和巨噬细胞产生的多肽类物质, 包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)等。炎症细胞因子在机体炎症反应和免疫调节中发挥着重要作用, 通过调节免疫细胞的增殖、分化等功能, 清除侵入

机体的病原体、修复受损的组织。然而, 长期持续的炎症反应和过度的免疫调节可能会导致疾病的发生和发展, 如炎症性肠病、类风湿性关节炎、心血管疾病等^[1]。其中, TNF和IL是介导炎症反应的两个重要细胞因子, 两者均可促进内皮黏附分子的表达以及其他细胞因子的分泌, 促进肝

收稿日期: 2023-04-17

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目(20200519)

第一作者: E-mail: 1051186295@qq.com

*通信作者: E-mail: jiazhen526@163.com

脏合成各种急性期蛋白质,诱发骨髓向末梢血循环释放中性粒细胞,从而引起患者发热、嗜睡及心率增快等症状。因此,调节炎症反应和细胞因子释放是炎症相关疾病治疗的重要策略之一。

脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)作为一种内源性类固醇激素,在多种生理和病理过程中发挥着调节炎症反应的作用。DHEA能抑制炎症反应的发生,也能促进炎症的吸收,从而避免或减轻炎症给人们的身体带来的危害。但相较于糖皮质激素强大的抗炎作用,DHEA控制炎症的作用似乎并没有引起重视,这可能与DHEA在人体内的合成量较少,且男女性体内分泌差异有关。因此,了解DHEA与炎症反应的关系及其内在机制,将有助于预防和治疗炎症性疾病,最终提高人们的生活质量。本文从DHEA的基本特点、抗炎作用及可能的机制、未来的应用前景三大方面,综述了DHEA对炎性细胞因子的调节作用。

1 DHEA的特征及作用

DHEA是一种内源性类固醇激素,其主要由肾上腺皮质分泌,部分神经元细胞和神经胶质细胞也可分泌。DHEA和其硫酸盐化合物硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)是人体内雌激素和雄激素的前体,也是人体内含量最丰富的类固醇激素^[2]。DHEA在人体血液中的浓度在30岁左右达到高峰,随后逐渐下降,到70岁左右时,DHEA在人体内的浓度仅为高峰时期的20%~30%^[3]。

DHEA具有广泛的生理效应,可以影响认知功能和心理健康。Alhaj等^[4]进行了一项双盲安慰剂对照研究,招募了24名健康男青年参加情景记忆测试,7 d后口服DHEA的实验组比口服安慰剂组在情景记忆测试中的记忆准确性显著提高。Guan等^[5]通过体内体外的实验也证明了DHEA可以缓解缺氧诱导的学习和记忆功能障碍。同时,Peixoto等^[6]的荟萃分析结果显示,DHEA比安慰剂在治疗抑郁或双相情感障碍患者在抑郁期的抑郁症状时具有更好的效果,并且在被研究的个体中没有观察到明显的副作用。虽然DHEA在治疗认知和心理障碍中表现出了良好的前景,但对其具体机制的研究仍需进一步完善。

此外,不论是动物炎症模型的体内研究,还是

对体外淋巴细胞和巨噬细胞生物学功能的探索,都证明了DHEA具有对抗炎症和调节免疫的功能^[7,8]。在中枢神经系统,外伤或感染等因素会引起星型胶质细胞产生多种促炎性细胞因子,进而诱发神经细胞的凋亡,而DHEA能通过抑制蛋白激酶激活的多种通路减少促炎性细胞因子的产生,这有助于DHEA在一些炎症性脑病中产生一定的保护作用^[9]。在创伤、脓毒症和烧伤等动物模型中,补充DHEA降低了促炎性细胞因子的生成,提高了动物存活率,增强了动物抗外界刺激的能力^[10]。这些结论为DHEA调节免疫功能的机制研究提供了有力的证据,也为动物和人类控制感染和炎症反应开辟了新的思路。目前对于DHEA抗炎的病理机制,多认为是通过调节炎性细胞因子来实现的。

2 DHEA对炎性细胞因子的调节作用

DHEA在多种细胞环境中均能有效地调节炎症细胞和细胞因子对刺激的反应,但过去的发现多集中在DHEA控制感染的研究上。Oberbeck等^[11]在败血症实验模型上研究了DHEA对小鼠的病死率和细胞免疫功能的影响,结果表明,DHEA的使用可以提高脓毒症小鼠的存活率,并且减少TNF- α 的释放。Ben-Nathan等^[12]在用DHEA治疗两种致死性细菌感染和内毒素休克的小鼠时,发现DHEA通过抑制肿瘤坏死因子和白细胞介素来控制炎症反应,从而间接保护小鼠免受致命细菌感染和脂多糖的攻击。Araghi-Niknam等^[13]在研究DHEAS对逆转录病毒感染老年小鼠的影响时,发现DHEAS能抑制逆转录病毒诱导的Th2细胞过度产生炎性细胞因子,且相较于未摄入DHEAS的未感染逆转录病毒的老年小鼠,高剂量DHEAS摄入组的小鼠脾脏细胞产生的白细胞介素减少了75%。

炎症反应不仅可以由感染引起,创伤、应激等也能导致炎性细胞因子的产生,从而诱发炎症,DHEA对创伤、应激所致的炎症反应也有一定的抑制作用。研究发现,长骨骨折可引起小鼠全身和肺部炎症反应,而DHEA可降低双侧股骨骨折引起的全身炎症反应,尤其是全身白细胞介素水平^[14]。Zhou等^[15]对人骨髓间充质干细胞(human bone marrow-derived mesenchymal stem cells, hMSCs)的原代培养研究也表明,DHEA通过抑制

白细胞介素的生成阻止破骨细胞的异常激活,刺激成骨细胞的形成,并且DHEA对人造血干细胞中白细胞介素的抑制比雌二醇或双氢睾酮更一致、更广泛。此外,在假设DHEA能改善糖耐量的随机双盲研究中,年龄在65~75岁之间的57名男性和68名女性被随机分配给予50 mg DHEA或安慰剂,一年后的结果显示,补充DHEA不仅改善了参与者的糖耐量,同时也显著降低了人体内血浆白细胞介素及肿瘤坏死因子的水平^[16]。随着研究的不断深入,对DHEA能抑制促炎性细胞因子的产生这一结论已基本达成了共识,但其具体的内在机制正处于积极探索状态,以下是近年来发现的可能存在的机制。

2.1 DHEA通过p38 MAPK/NF- κ B通路降低炎症因子基因的表达

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是诱导促炎性细胞因子产生的其中一种关键转录因子。典型的NF- κ B信号通路能诱导大量在免疫和炎症反应调节中具有重要功能的基因表达,包括细胞因子、化学因子、黏附分子和其他免疫调节蛋白,NF- κ B的过度激活被认为是许多急性和慢性炎症疾病的重要致病因素^[17]。肿瘤坏死因子及白细胞介素基因的启动子中均存在 κ B序列,活化的NF- κ B能与其特异性位点结合,激活炎症因子相关基因,使其表达和释放增多^[18]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)主要由蛋白激酶及蛋白激酶磷酸化作用构成,是介导细胞内外信息交流的重要通路。研究表明,MAPK的激活与核转录因子- κ B的激活相结合,诱导多个基因的表达,共同调控炎症反应,抑制促炎性细胞因子的生成^[19]。Zhao等^[20]发现,在大肠杆菌O157:h7感染的小鼠模型中,DHEA能改善小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力,同时抑制促炎性细胞因子的产生,其机制可能与DHEA阻断腹腔巨噬细胞中p38 MAPK和NF- κ B信号通路的激活有关。此外,Zhou等^[15]在研究hMSCs时也发现,DHEA体外刺激人骨髓间充质干细胞成骨和抑制IL-6的分泌需要p38 MAPK信号通路的激活。在DHEA的作用下,p38 MAPK及NF- κ B的表达显著下降,因此,p38 MAPK/NF- κ B信号通路可能是DHEA抑制促炎性细胞因子生成的信号通路之一,但目前需要更多的

研究来证实DHEA对这一信号通路的抑制作用。

2.2 DHEA通过TrkA/Akt/JMJD3通路抑制炎症因子基因的转录

JMJD3是一种组蛋白去甲基化酶,在调节巨噬细胞和小胶质细胞的炎症反应中具有关键作用。JMJD3在巨噬细胞中的表达是由炎症刺激诱导的,如脂多糖通过与编码炎症细胞因子和趋化因子、黏附分子、转录因子等基因的转录起始位点结合,负向调节它们的表达^[21]。在中枢神经系统中,DHEA具有神经保护作用 and 抗炎作用,能减轻小胶质细胞介导的神经炎症反应,其机制涉及原肌球蛋白相关激酶A(the activation of tropomyosin-related kinase A, TrkA)的激活,并触发下游AKT信号通路^[22]。Alexaki等^[23]在小鼠脂多糖诱导的急性神经炎症模型和体外培养的小胶质细胞中,发现DHEA通过磷酸化TrkA激活Akt1/Akt2和cAMP途径来诱导小胶质细胞JMJD3的表达,从而控制炎症相关基因的转录。Tao等^[24]采用血管内穿孔的体内模型和血红蛋白暴露的体外模型来探究DHEA对蛛网膜下腔出血对小胶质细胞的影响,发现外源性DHEA增加了脑内DHEA水平,并促进了有抗炎作用的小胶质细胞的活化,改善了小鼠的神经元损伤和神经功能,提示DHEA对蛛网膜下腔出血小鼠具有神经元保护作用。并且在培养的小胶质细胞中,DHEA提高了血红蛋白暴露后小胶质细胞JMJD3的mRNA和蛋白质水平,抑制了促炎基因的转录。因此,在创伤、应激导致的动物中枢神经系统模型中,TrkA/Akt/JMJD3信号通路可能参与了DHEA对炎症细胞因子的抑制过程。

2.3 DHEA可通过miR-486a-3p/NLRP3通路减轻炎症反应

炎症小体是细胞质中的多蛋白复合物,参与先天免疫反应,通过介导半胱氨酸蛋白酶的激活和促炎细胞因子的分泌诱导炎症的发生。其中最著名的炎症小体是NLRP3。NLRP3的异常激活与不同的炎症性疾病有关,如痛风、糖尿病、肥胖症、阿尔茨海默病和动脉粥样硬化^[25]。MicroRNAs(miRNAs)是信使RNA(messenger RNA, mRNA)水平的负调控因子,microRNAs的转录抑制、翻译后修饰和转录后调控可导致NLRP3的表达和活性下降。研究表明,长链非编码RNA Kcnq1ot1通过抑

制miR-486a-3p, 能增加NLRP3的表达, 从而加速足细胞凋亡^[26]。Zhang等^[27]研究发现, DHEA通过上调血管平滑肌细胞和血管内膜中miR-486a-3p的表达, 抑制NLRP3的表达, 从而减轻血管平滑肌细胞和血管内膜增生及其炎症反应。在这一研究中, NLRP3是miR-486a-3p的靶基因。但一个单一的miRNA可以靶向一组靶基因。因此, DHEA通过miR-486a-3p/NLRP3这一通路减轻炎症反应的过程还有待进一步研究证实。

2.4 DHEA可通过提高DEL-1的表达降低炎性细胞因子的激活

发育内皮位点1(developmental endothelial locus 1, DEL-1)是内皮细胞分泌的一种具有抗炎特性的糖蛋白。DEL-1具有抗炎作用, 能干扰白细胞与内皮细胞的黏附, 从而抑制白细胞聚集^[28]。Eskan等^[29]发现, 炎性细胞因子如白细胞介素-17能抑制老年小鼠牙龈内皮细胞Del-1的表达, 从而促进中性粒细胞的聚集, 引起牙周炎, 而使用重组可溶性Del-1可以通过降低白细胞介素-17和肿瘤坏死因子相关蛋白的表达能力, 治疗牙周炎症。Ziogas等^[30]在研究中发现, DHEA可以恢复炎性细胞因子介导的内皮细胞DEL-1表达的下降, 从而抑制白细胞聚集, 进而抑制炎症反应。这一新通路的发现, 表明DHEA可能为中性粒细胞过度聚集或DEL-1表达减少相关的疾病(如多发性硬化症)提供一种新的治疗方法。

3 DHEA在炎症性疾病治疗中的应用前景

由于DHEA具有调节炎症反应和免疫反应的作用, 不论是疾病的预防还是治疗, 都表现出了广泛的应用前景。Mukohara等^[31]发现, DHEA是一种潜在的糖尿病性腱鞘病变的预防药物, 在高糖的状态下能降低大鼠肌腱细胞内IL-6等炎性细胞因子的表达, 抑制胶原纤维的沉积。在消化系统中, DHEAS能通过多种信号通路阻断内脏异常疼痛和结肠高通透性, 从而可能治疗肠易激综合征的症状有所改善^[32]。Li等^[33]研究证明, 在高胆固醇饮食的雌性小鼠中, DHEA能减少肝脏脂肪变性、纤维化和炎症, 有效地减弱软脂酸诱导的肝细胞中的脂质积累、炎症反应和氧化应激, 从而推测DHEA可能对绝经后妇女的非酒精性脂肪性肝炎具

有一定的预防性作用。在骨关节炎的相关研究中, Huang等^[34]发现, DHEA能抑制促炎细胞因子介导的低级别滑膜炎, 表明DHEA可能具有缓解骨关节炎等相关疾病的潜能。除此之外, DHEA在预防和治疗肿瘤方面也具有一定潜力, 如Li等^[35]研究发现, DHEA对头颈部鳞状细胞癌的癌细胞活性具有抑制作用, 并且能够降低肿瘤干细胞的增殖和分化活性。此外, Qin等^[36]通过计算机辅助虚拟技术及体外分子生物学实验, 发现DHEA作用于胆管癌相关基因的表达, 从而抑制胆管癌细胞活力, 控制癌细胞的增殖及扩散。但目前这些发现仅少量应用于临床实践中, 需要进一步的研究以完善其具体的作用及机制。

4 总结

炎性细胞因子的表达失衡, 会降低人体免疫力并增加患炎症性疾病的风险。DHEA能通过抑制炎性细胞因子的产生和释放发挥其调节炎症的作用, 其中的主要机制涉及p38 MAPK/NF- κ B、TrkA/Akt/JMJD3等信号通路。下一步迫切需要开展更多涉及DHEA抗炎的基础及临床研究, 如通过生物学机制研究了解DHEA如何影响免疫系统、细胞信号通路以及炎症相关基因的表达, 同时分析DHEA对炎性细胞因子的影响, 以便量化其抗炎效应。通过动物模型也可以验证DHEA在抗炎过程中的作用, 同时确定DHEA的最佳剂量和给药方式, 为后续临床研究提供基础。随着越来越多的研究和探索, 相信DHEA的临床应用前景将会更加广阔。

参考文献

- [1] Deng Z, Liu S. Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(4): 1475-1497
- [2] Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clinica Chim Acta*, 2004, 341(1-2): 1-15
- [3] Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120(2-3): 127-136
- [4] Alhaj HA, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 2006, 188(4):

- 541-551
- [5] Guan R, Yang C, Zhang J, et al. Dehydroepiandrosterone alleviates hypoxia-induced learning and memory dysfunction by maintaining synaptic homeostasis. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(9): 1339-1350
- [6] Peixoto C, Grande AJ, Mallmann MB, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) for depression: a systematic review and meta-analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9): 706-711
- [7] Cao J, Yu L, Zhao J, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on the immune function of mice *in vivo* and *in vitro*. *Mol Immunol*, 2019, 112: 283-290
- [8] Huang K, Wu LD, Bao JP. Dehydroepiandrosterone and experimental osteoarthritis. *Vitam Horm*, 2018, 108: 367-384
- [9] Liou CJ, Yang CM, Lee TH, et al. Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone sulfate through inhibiting expression of matrix metalloproteinase-9 from bradykinin-challenged astroglia. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 736-747
- [10] Bentley C, Hazeldine J, Greig C, et al. Dehydroepiandrosterone: a potential therapeutic agent in the treatment and rehabilitation of the traumatically injured patient. *Burns Trauma*, 2019, 7: 26
- [11] Oberbeck R, Dahlweid M, Koch R, et al. Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*, 2001, 29(2): 380-384
- [12] Ben-Nathan D, Padgett DA, Loria RM. Androstenediol and dehydroepiandrosterone protect mice against lethal bacterial infections and lipopolysaccharide toxicity. *J Med Microbiol*, 1999, 48(5): 425-431
- [13] Araghi-Niknam M, Liang B, Zhang Z, et al. Modulation of immune dysfunction during murine leukaemia retrovirus infection of old mice by dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS). *Immunology*, 1997, 90(3): 344-349
- [14] Lichte P, Pfeifer R, Werner BE, et al. Dehydroepiandrosterone modulates the inflammatory response in a bilateral femoral shaft fracture model. *Eur J Med Res*, 2014, 19(1): 27
- [15] Zhou S and Glowacki J. Dehydroepiandrosterone and bone. *vitam horm*, 2018, 108: 251-271
- [16] Weiss EP, Villareal DT, Fontana L, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging*, 2011, 3(5): 533-542
- [17] Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*, 2011, 21(1): 146-158
- [18] Sittisart P, Chitsomboon B, Kaminski NE. Pseuderanthemum palatiferum leaf extract inhibits the proinflammatory cytokines, TNF- α and IL-6 expression in LPS-activated macrophages. *Food Chem Toxicol*, 2016, 97: 11-22
- [19] Arthur JSC, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692
- [20] Zhao J, Cao J, Yu L, et al. Dehydroepiandrosterone alleviates E. Coli O157:H7-induced inflammation by preventing the activation of p38 MAPK and NF- κ B pathways in mice peritoneal macrophages. *Mol Immunol*, 2019, 114: 114-122
- [21] De Santa F, Narang V, Yap ZH, et al. Jmjd3 contributes to the control of gene expression in LPS-activated macrophages. *EMBO J*, 2009, 28(21): 3341-3352
- [22] Yilmaz C, Rogdakis T, Latorrata A, et al. ENT-A010, a novel steroid derivative, displays neuroprotective functions and modulates microglial responses. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 424
- [23] Alexaki VI, Fodelianaki G, Neuwirth A, et al. DHEA inhibits acute microglia-mediated inflammation through activation of the TrkA-Akt1/2-CREB-Jmjd3 pathway. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(6): 1410-1420
- [24] Tao T, Liu GJ, Shi X, et al. DHEA attenuates microglial activation via induction of JMJD3 in experimental subarachnoid haemorrhage. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 243
- [25] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132
- [26] Zhang C, Gong Y, Li N, et al. Long noncoding RNA Kcnq1ot1 promotes sC5b-9-induced podocyte pyroptosis by inhibiting miR-486a-3p and upregulating NLRP3. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C355-C364
- [27] Zhang ML, Zhang MN, Wang WL, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits vascular proliferation and inflammation by modulating the miR-486a-3p/NLRP3 axis. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6123-6136
- [28] Choi EY, Chavakis E, Czabanka MA, et al. Del-1, an endogenous leukocyte-endothelial adhesion inhibitor, limits inflammatory cell recruitment. *Science*, 2008, 322 (5904): 1101-1104
- [29] Eskin MA, Jotwani R, Abe T, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*, 2012, 13(5): 465-473
- [30] Ziogas A, Maekawa T, Wiessner JR, et al. DHEA Inhibits leukocyte recruitment through regulation of the integrin antagonist DEL-1. *J Immunol*, 2020, 204(5): 1214-1224
- [31] Mukohara S, Mifune Y, Inui A, et al. *In vitro* and *in vivo* tenocyte-protective effectiveness of dehydroepiandrosterone against high glucose-induced oxidative stress. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 519
- [32] Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Dehydroepiandrosterone

- terone sulfate improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 198-206
- [33] Li L, Wang H, Yao Y, et al. The sex steroid precursor dehydroepiandrosterone prevents nonalcoholic steatohepatitis by activating the AMPK pathway mediated by GPR30. *Redox Biol*, 2021, 48: 102187
- [34] Huang K, Wu L. Dehydroepiandrosterone: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoarthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 183: 27-38
- [35] Li LJ, Li CH, Chang PMH, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) sensitizes irinotecan to suppress head and neck cancer stem-like cells by downregulation of WNT signaling. *Front Oncol*, 2022, 12: 775541
- [36] Qin L, Kuai J, Yang F, et al. Selected by bioinformatics and molecular docking analysis, Dhea and 2-14,15-Eg are effective against cholangiocarcinoma. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0260180

《生命的化学》2021年高被引论文

在广大的作者、读者和专家的大力支持和帮助下,《生命的化学》有了长足的进步与发展。本刊根据中国知网数据(截止日期为2023年9月26日),评选出2021年度高被引学术论文10篇、高被引教学论文5篇。在此,对各位获奖者表示祝贺,并衷心感谢各位作者为提升本刊影响力做出的重要贡献。

2021年度高被引学术论文

序号	标题	作者	发表时间	被引频次
1	IL-6/JAK2/STAT3信号通路在肿瘤中的作用	李馥延, 霍达, 栾诗佳, 马宁, 高旭, 韩冬	第3期	24
2	脱落酸信号转导途径在植物应对非生物胁迫响应中的作用	张巧, 王锦阳, 董映伶, 肖旭腾, 张敏, 陈天池, 吴月燕	第6期	22
3	EMT在癌症转移中的作用: 内环境依赖的调控过程	王奕婷, 刘玉婷, 白晓彦	第3期	18
4	铁死亡及其研究进展	耿慧君, 张佩, 王国艳, 郑祎宁, 秦森林	第11期	16
5	猪流行性腹泻病毒蛋白功能研究进展	郑亮, 郭德轩, 于雯, 张华, 吴志军, 曹宏伟	第6期	15
6	新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测技术	梁卉, 李贱成, 徐克前	第12期	14
7	铁死亡机制及其在肿瘤治疗中的应用	罗曼辉, 彭虹, 郭德银	第1期	14
8	新型冠状病毒进化与变异	莘召, 苟秋风, 焦秋霞, 潘渠	第2期	13

2021年度高被引教学论文

序号	标题	作者	发表时间	被引频次
1	生物化学课程思政教学探索	韩海棠	第5期	19
2	医学生物化学和分子生物学“课程思政”教学实践	于立娟, 张媛英, 翟静	第1期	18
3	课程思政在生物化学课程“蛋白质”教学中的探讨与实践	刘洪艳, 李桂菊	第1期	17
4	新医科视域下课程思政路径探索——以生物化学与分子生物学为例	王颖, 夏强, 樊华妍	第4期	17
5	生物化学与分子生物学“四融入四结合”课程思政教学体系的构建与应用	罗晓婷, 许春鹃, 洪芦燕, 周娟, 吴素珍, 谢富华, 谢元斌, 黄玉萍	第10期	15