

JNK 信号通路与眼部胞外刺激的关系研究

李絮莹^{1,2}, 王淑荣¹, 梁家铭^{1,2}, 汪倩¹, 张妍¹

基金项目: 吉林大学白求恩支持计划 (No. 470110000520); 吉林大学优秀青年教师培养计划 (No. 419080500586)

作者单位:¹(130041) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科;²(130021) 中国吉林省长春市, 吉林大学白求恩医学部

作者简介: 李絮莹, 本科, 研究方向: 角膜新生血管。

通讯作者: 张妍, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病。
zhangy66@jlu.edu.cn

收稿日期: 2016-11-28 修回日期: 2017-03-29

JNK signaling pathway and extracellular stimulations in ocular tissue

Xu - Ying Li^{1,2}, Shu - Rong Wang¹, Jia - Ming Liang^{1,2}, Qian Wang¹, Yan Zhang¹

Foundation items: Bethune Project of Jilin University (No. 470110000520); Training Plan for Outstanding Young Teachers of Jilin University (No. 419080500586)

¹Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China; ²Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun 130021, China

Correspondence to: Yan Zhang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China. zhangy66@jlu.edu.cn

Received: 2016-11-28 Accepted: 2017-03-29

Abstract

• JNK, which is called the c-Jun N-terminal kinase, is a member of mitogen activated protein kinases, located in cytoplasm. The studies on JNK have been quite active recently. It not only has close connections to cell generation, differentiation and apoptosis, but also plays a crucial role in numerous diseases. This paper expounds the relationship between JNK signaling pathway and extracellular stimuli in the eye structure, and introduces the latest achievement, so as to find the new references for therapy among eye diseases.

• **KEYWORDS:** signaling pathways; JNK; eye; apoptosis; inflammation

Citation: Li XY, Wang SR, Liang JM, et al. JNK signaling pathway and extracellular stimulations in ocular tissue. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):897-900

摘要

JNK, 即 c-Jun 氨基末端激酶, 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族中一员。近些年有关它的研究一直相当活跃, 它被发现与生物细胞

增殖、凋亡、分化有着紧密联系, 同时, 许多疾病的发生也与它的活化密切相关。本文将通过详细阐述 JNK 信号通路与眼部结构所受各胞外刺激的关系, 介绍最新研究进展, 从而为治疗眼部疾病找到新的参考依据。

关键词: 信号通路; JNK; 眼部; 细胞凋亡; 炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.24

引用: 李絮莹, 王淑荣, 梁家铭, 等. JNK 信号通路与眼部胞外刺激的关系研究. *国际眼科杂志* 2017;17(5):897-900

0 引言

JNK, 即 c-Jun 氨基末端激酶, 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族中一员。近些年来, 它被发现与细胞的增殖、凋亡、分化有着密切的联系。在眼部结构, JNK 信号通路的活化与许多疾病关系紧密, 它能够引起视网膜神经节细胞凋亡、年龄相关性黄斑病变、泪腺损伤等。许多研究发现, JNK 可被众多胞外刺激 [如氧化应激、缺血/再灌注损伤 (ischemic reperfusion injury, IRI)、脂多糖等促炎因子的表达、高血糖环境、高渗透压环境、高眼压环境等] 活化, 并激活各种下游底物, 开启由 JNK 介导的各种信号转导通路, 包括促炎症通路与促凋亡通路等, 并最终诱导细胞凋亡或引起炎症的发生。与此同时, 研究表明也有许多物质能够通过调控 JNK 信号通路上的不同环节, 下调或抑制由眼部胞外刺激活化的 JNK 信号通路发挥其生物效应。本文将通过详细阐述 JNK 信号通路与眼部结构所受各胞外刺激的关系, 介绍最新的研究进展, 为治疗眼部疾病找到新的参考。

1 JNK 信号通路概述

1.1 JNK 信号通路简介 JNK (c-Jun N-terminal kinase), 全称 c-Jun 氨基末端激酶, 属于丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族中一员。MAPK 的活性主要与磷酸化水平有关, 而 MAPKKKs、MAPKKs 则能磷酸化 MAPKs 的苏氨酸、酪氨酸残基, 被激活的 MAPK 可以磷酸化作用底物的丝氨酸、酪氨酸残基。另一方面, 双特异性蛋白磷酸酶则可以去磷酸化 MAPKs 从而使其失活。它可与 MAPK 的其他亚型 (ERK1/2, p38MAPK, ERK5 等) 相互交错调控细胞。其中, ERK、MAPK 主要与细胞保护有关, 而 JNK 与 p38 MAPK 则主要诱导细胞凋亡, 实验结果表明, JNK 蛋白能够引起细胞表面硫酸角质素蛋白多糖 mRNA 转录以及分泌的减少^[1]。JNK 有 3 种基因编码——jnk1, jnk2, jnk3, 它们通过交替剪接可以生成至少 10 种蛋白亚型, 其大小在 46 000 ~ 54 000 之间。表达产物 JNK1、JNK2、JNK3 主要存在于胞质中, 作为苏氨酸/酪氨酸的蛋白激酶。研究显示这 3 种产物的同源性大于 80%, 表明它们可以和不同的上游启动子或下游底物结合。在眼部结构中,

JNK1、JNK2、JNK3 蛋白与 JNK 促炎通路和促凋亡通路均有着密切关系。目前发现,JNK1 与氧化应激、炎症反应、招募巨噬细胞凋亡、AMD 中脉络膜血管内皮生长因子的增生有着紧密的关系^[2]。高眼压环境能够磷酸化 JNK3 蛋白,引起视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC) 凋亡;放射治疗可以活化 JNK 促炎通路,并引起泪腺的损伤^[3]。与此同时,JNK 信号通路与眼部各结构尤其是晶状体的功能也有着密切联系,Li 等^[4]实验表明,在晶状体的上皮细胞中,JNK 蛋白较为集中,说明上皮层是晶状体的主要应激部位。例如,晶状体中醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)的过度表达能够增加 JNK 通路的活化,引起细胞凋亡,进而影响晶状体透明度^[5];JNK 通路可以激活 mTORC1 信号,调节细胞器自由区和细胞核的协同自噬作用,进而保证晶状体的正常功能^[6]。而在角膜创伤早期修复过程中,若缺少 TGF- β 蛋白,JNK 信号通路能够引起 ATF-2 的激活,代替 TGF- β 抑制角膜上皮细胞的繁殖^[7]。

1.2 反应机制 对于 JNK 通路,许多胞外刺激可通过磷酸化 JNK 上 Thr183/Tyr185 而完全活化 JNK,使其有酶催化活性。JNK 相互作用蛋白、转导途径-核转录因子- κ B (NF- κ B)、 β -抑制蛋白等蛋白质亦可磷酸化激活 JNK。JNK 活化后会移至细胞核内,使 c-Jun 蛋白增加并活化,从而开启 JNK 信号通路,并且细胞的凋亡或分化增殖与 c-Jun 的活化程度有关。另外,除了 c-Jun,胞质内还有 Bcl-2 家族(Bcl-2、Bcl-XL、Bim、BAD),核内有 ATF-2、Elk-1、c-Myc 等蛋白亦为其底物。激活的 JNK 可增进促凋亡蛋白表达,引起细胞凋亡;除此之外,它还能活化 p53 家族蛋白如 p53、p73 等,使依赖 p53、p73 的细胞凋亡。

2 JNK 信号通路与各种胞外刺激

2.1 JNK 信号通路与氧化应激 众所周知,氧化应激可以激活 JNK 信号通路,继而诱导细胞凋亡。有趣的是,许多其他胞外刺激,例如紫外线,也能通过引起氧化应激激活 JNK 信号通路从而诱导细胞凋亡。研究发现,紫外线的照射能够引起人角膜上皮细胞的活性氧簇(the generation of reactive oxygen species, ROS)水平的上调,而许多实验表明,ROS 可以诱导激活 JNK 信号通路^[8]。通过上调 ROS 水平继而激活 JNK 通路的不止此 1 例。目前有结果发现,在鼠的角膜上皮中,高渗透压环境也能引起 ROS 的上调,从而诱导活化 JNK 炎症信号通路,增进促炎因子 NF- κ B 表达,继而上调炎症因子 IL-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的含量;同时,JNK 炎症信号通路的激活也能调节 CD95/CD95L 介导的细胞凋亡通路^[9]。Shi 等^[10]在研究过程中发现,ROS 的淬灭剂乙酰半胱氨酸即可完全抑制 AGE-BSA 诱导磷酸化的 JNK 信号通路。因此,各种胞外刺激可通过引起氧化应激使 ROS 水平上调的方式激活 JNK 信号通路,诱导细胞凋亡或引起炎症反应。所以,下调 ROS 水平或抑制 JNK 信号通路也成为了治疗氧化应激相关疾病的重要措施。例如,还有研究发现枸杞多糖可以抑制氧化应激和 JNK 通路。研究人员在术前 7d 向小鼠喂养枸杞多糖,分别行视神经部分切断术和视神经全切断术,术后采用 western blot 对炎症和氧化应激以及 JNK 通路的有关蛋白进行分析,结果表明枸杞多糖通过抑制氧化应激和 JNK 通路能够显著延迟视网膜神经节细胞的继发性退化^[11]。

Cavet 等^[12]报道,表没食子儿茶素没食子酸酯可以通过下调 ROS 继而抑制磷酸化 JNK 蛋白和 p38 蛋白,发挥其在人角膜上皮细胞的抗氧化作用。另有报道称,在脂多糖的刺激下,BGG 可以介导性抑制 AR 表达下调 ROS 水平,继而防止脂多糖激活 JNK 促凋亡信号通路^[13]。

2.2 JNK 信号通路与 IRI

2.2.1 IRI 与胞浆内质网压力 IRI 可以通过引起胞浆内质网压力从而磷酸化 JNK1/2 蛋白,进而激活 JNK 信号通路。而白藜芦醇能使胞浆内质网压力被抑制,发挥抑制 JNK 信号通路的作用,下调 IRI 导致的细胞凋亡^[14]。

2.2.2 IRI 与 JNK 信号通路 IRI 可以激活 JNK 信号通路从而诱导细胞凋亡,而 H₂S 的含量可以显著地调节 JNK 和 NF- κ B 的活化水平。因此 H₂S 可以在一定程度上减少 IRI 造成的 RGC 凋亡^[15]。

2.2.3 IRI 与缺氧环境以及眼压增高 IRI 可以造成缺氧环境以及眼压增高,继而激活 JNK 信号通路。JNK 信号通路抑制剂 D-JNKi 则可以抑制 JNK 通路从而下调 IRI 造成的节细胞层、内核层以及感光层细胞凋亡^[16]。

2.3 JNK 信号通路与促炎因子的表达

2.3.1 JNK 信号通路可以介导促炎因子的表达 例如,在卵清蛋白的刺激下,通过 JNK 信号通路的下调,rGal-1 明显诱导了结膜中 Gal 蛋白的表达,进而引发眼部的过敏反应^[17]。此外,在角膜间质成纤维细胞中,JNK 可以介导 TNF- α 减少连接蛋白 43 的表达,进而降低连接蛋白 43 在间质中的含量,继而有利于炎症的发生。而 JNK 抑制剂则引起了 TNF- α 对缝隙连接介导胞间通讯的抑制作用下调^[18]。

2.3.2 JNK 信号通路的活化也可被一部分促炎因子调节

例如,在碱烧伤后的角膜修复中,敲除瞬时受体电位膜蛋白(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)后,发炎与瘢痕化程度明显降低。Okada 等^[19]的研究表明,该蛋白被敲除后,TGF- β 1 和 IL-6 等促炎因子表达减少,同时 JNK 信号通路被抑制。因此,TRPA1 的表达可以激活 JNK 信号通路,同时也能活化 TGF- β 1 等信号通路,共同引起炎症反应。此外,还有研究揭示,JNK 信号通路和 NF- κ B 也受 TNF- α 的调节。在实验中,观察位于星形胶质细胞培养基并用 TNF 处理过的 RGC,结果表明,在 RGC 中,NF- κ B 和 JNK 的活化水平呈 TNF 时间依赖关系;但在星形胶质细胞中,TNF 则开启了 NF- κ B 的活化,而短暂介导了 JNK 活化水平的上升。在这两种不同细胞中,TNF 对 JNK 活化影响的不同与胶质的存在和神经促炎因子的表达增加有关^[20]。另外,在 RPE 中,TNF- α 对 NF- κ B 和 JNK 的活化关系,也与 NF- κ B 和 JNK 之间的串话干扰有关。如在有极性的 RPE 细胞中,TNF- α 能够抑制 JNK 的活化而激活 NF- κ B;在无极性的 RPE 细胞中,TNF- α 活化了 JNK 通路,却没有激活 NF- κ B^[21]。并且 Liu 等^[22]的实验显示,促炎因子拮抗剂曲尼司特可以在极性条件下下调 JNK 通路的表达。

2.3.3 某些蛋白也能抑制 JNK 信号通路的介导作用从而阻止炎症反应的发生 例如,在 RPE 中,血管紧张转换酶 2 的活化剂乙酰甘氨酸重氮氨苯脒(diminazene aceturate, DIZE)就能抑制 JNK 信号通路从而阻止由脂多糖引起的促炎反应。其中,JNK 信号通路能够介导脂多糖引起的 IL-6、IL-8、MCP-1 等促炎因子表达,进而导致

RPE 凋亡,而 DIZE 则可以下调 JNK 通路的活化。因此, DIZE 能够防止 JNK 介导脂多糖引起的炎症以及细胞凋亡^[23]。

2.4 JNK 信号通路与高眼压环境 高眼压刺激能够引起 JNK 信号通路活化的方式诱导 RGC 凋亡。

2.4.1 高眼压可激活 JNK 信号通路 He 等^[24]在研究中发现,高眼压可以促进 JNK3 蛋白表达,从而激活 JNK 信号通路,诱导细胞凋亡。实验人员通过减少小鼠眼内房水含量,形成慢性高眼压环境,结果发现 JNK3 蛋白表达增加,RGC 凋亡增加。因此,高眼压造成的 RGC 凋亡与 JNK3 蛋白的表达有着强烈的关联。其中,JNK 信号通路与中度高眼压 6h 后的 RGC 凋亡又有着密切联系。许多实验证实,JNK 抑制剂 SP600125 可以通过抑制 c-Jun 的表达而减少 JNK 信号通路介导的 RGC 凋亡^[25-26]。除此之外,在慢性高眼压环境下,RGC 和外膝体中热休克蛋白 72(heat shock protein 72,HSP72)也能使 JNK 凋亡通路被抑制从而起到保护细胞的效应。实验中,注射了硫酸锌的实验组 RGC 中 HSP72 表达增加,并与注射了 JNK 抑制剂 SP600125 的对照组结果一样,JNK 信号通路活化水平显著下降;而注射了褪黑素的实验组 HSP72 表达减少,同时 JNK 信号通路活化水平明显提高,这说明 HSP72 可以抑制 JNK 信号凋亡通路,进而保护细胞^[27]。

2.4.2 慢性高眼压可造成低氧环境 还有研究发现,慢性高眼压也可以造成低氧环境,进而诱导细胞凋亡。去乙酰化酶抑制剂 Sirtinol 可以活化 JNK 信号通路,从而降低 RGC 活性。因此,在高眼压引起的低氧环境中,去乙酰化酶可以通过抑制 JNK 信号通路的活化,进而保护 RGC 凋亡^[28]。

2.5 JNK 信号通路与高血糖环境 在高糖环境下,JNK 信号通路能被激活,并介导神经细胞死亡,引起节细胞层的糖尿病神经退化病变。实验中,取正常成年大鼠和糖尿病大鼠(DM)的视网膜分别放入血清游离培养基培养,并且正常大鼠的视网膜被分为 N 组和 HG(high glucose)组,HG 组中又分为有神经营养因子-4(neurotrophin-4,NT-4)与牛磺酸熊脱氧胆酸(taurine-conjugated ursodeoxycholic acid,TUDCA)组和对照组。7d 后结果表明,在视网膜节细胞层中,HG 组和 DM 组的 JNK 活化水平显著高于 N 组,而再生轴索显著低于 N 组;同时,HG 组内与对照组相比,有 NT-4 和 TUDCA 的实验组 JNK 活化水平较高,再生轴索数较低。这说明 JNK 信号通路与高糖环境下视网膜神经细胞的死亡有关,而 TUDCA 和 NT-4 可以通过抑制 JNK 的活化起到神经保护的作用^[29]。并且在糖尿病人体内,JNK 信号通路与其他一些因子(如 c-Fos,AP-1 转录因子等)共同作用,可以引起节细胞层的神经退化性病变^[30]。

2.6 JNK 信号通路与高渗透压环境 高渗透压环境也可以引起 JNK 信号通路表达增加。在人角膜上皮细胞中,JNK 的磷酸化可以受高渗透压的影响上调,并导致 IL-6 的分泌增加。Chao 等^[31]研究发现,在高渗透压环境下的角膜上皮中,IL-6 的分泌与叶黄素呈显著的剂量依赖关系——叶黄素含量越高,越能抑制高渗透压引起的 IL-6 分泌,同时也能抑制高渗透压引起的 NF- κ B、p38、p-JNK 水平升高,说明叶黄素能通过抑制 JNK 通路从而减少 IL-6 分泌,进而有助缓解如干眼等由高渗透压引起的炎症反应。另一方面,如前文所述,高渗环境也能通过引起

ROS 上调,启动氧化应激反应,激活 JNK 促炎通路。

3 展望

综上所述,由于 JNK 信号通路与各胞外刺激的关系十分密切,我们不难相信,它将在细胞水平对疾病的研究拥有举足轻重的地位,而充分了解它的作用机制,了解眼部胞外刺激对 JNK 信号通路的具体关系,更是有助于我们找到治疗许多疑难杂症的突破口,为更多患者带去福音。

参考文献

- 1 Chen J, Wong-Chong J, SundarRaj N. FGF-2- and TGF- β 1-induced downregulation of lumican and keratocan in activated corneal keratocytes by JNK signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12):8957-8964
- 2 Du H, Sun X, Guma M, et al. JNK inhibition reduces apoptosis and neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(6):2377-2382
- 3 Zhang Y, Deng C, Qian J, et al. Improvement of radiotherapy-induced lacrimal gland injury by induced pluripotent stem cell-derived conditioned medium via MDK and inhibition of the p38/JNK pathway. *Int J Mol Sci* 2014;15(10):18407-18421
- 4 Li DW, Liu JP, Wang J, et al. Expression and activity of the signaling molecules for mitogen-activated protein kinase pathways in human, bovine, and rat lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(12):5277-5286
- 5 Snow A, Shieh B, Chang KC, et al. Aldose reductase expression as a risk factor for cataract. *Chem Biol Interact* 2015;234(6):247-253
- 6 Basu S, Rajakaruna S, Reyes B, et al. Suppression of MAPK/JNK-MTORC1 signaling leads to premature loss of organelles and nuclei by autoohagy during terminal differentiation of lens fiber cells. *Autophagy* 2014;10(7):1193-1211
- 7 Terai K, Call MK, Liu H, et al. Crosstalk between TGF- β and MAPK signaling during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8208-8215
- 8 Black AT, Gordon MK, Heck DE, et al. UVB light regulates expression of antioxidants and inflammatory mediators in human corneal epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2011;81(7):873-880
- 9 Chen Y, Li M, Li B, et al. Effect of reactive oxygen species generation in rabbit corneal epithelial cells on inflammatory and apoptotic signaling pathways in the presence of high osmotic pressure. *PLoS One* 2013;8(8):e72900
- 10 Shi L, Yu X, Yang H, et al. Advanced glycation end products induce human corneal epithelial cells apoptosis through generation of reactive oxygen species and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *PLoS One* 2013;8(6):e66781
- 11 Li H, Liang Y, Chiu K, et al. Lyceum barbarum reduces secondary degeneration and oxidative stress, and inhibits JNK pathway in retina after partial optic nerve transection. *PLoS One* 2013;8(7):e68881
- 12 Cavet ME, Harrington KL, Vollmer TR, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2011;17(2):533-542
- 13 Chang KC, Laffin B, Ponder J, et al. Beta-glucogallin reduces the expression of LPS-induced inflammatory markers by inhibition of aldose reductase in murine macrophages and ocular tissues. *Chem Biol Interact* 2013;202(1-3):283-287
- 14 Li C, Wang L, Huang K, et al. Endoplasmic reticulum stress in retinal vascular degeneration: protective role of resveratrol. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):3241-3249
- 15 Biermann J, Lagrèze WA, Schallner N, et al. Inhalative preconditioning with hydrogen sulfide attenuated apoptosis after retinal ischemia/reperfusion injury. *Mol Vis* 2011;17(5):1275-1286
- 16 Produit-Zengaffinen N, Favez T, Pournaras CJ, et al. JNK

inhibition reduced retinal ganglion cell death after ischemia/reperfusion *in vivo* and after hypoxia *in vitro*. *Adv Exp Med Biol* 2016;854(10):677-683

17 Mello CB, Ramos L, Gimenes AD, *et al*. Immunomodulatory effects of galectin-1 on an ige-mediated allergic conjunctivitis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):693-704

18 Kimura K, Orita T, Morishige N, *et al*. Role of the JNK signaling pathway in downregulation of connexin43 by TNG- α in human corneal fibroblasts. *Curr Eye Res* 2013;38(9):926-932

19 Okada Y, Shirai K, Reinach PS, *et al*. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma. *Lab Invest* 2014;94(9):1030-1041

20 Dvorianchikova G, Ivanov D. Tumor necrosis factor- α mediates activation of NF- κ B and JNK signaling cascades in retinal ganglion cells and astrocytes in opposite ways. *Eur J Neurosci* 2014;40(8):3171-3178

21 Terasaki H, Kase S, Shirasawa M, *et al*. TNF- α decreases VEGF secretion in highly polarized RPE cells but increases it in non-polarized RPE cells related to crosstalk between JNK and NF- κ B pathways. *PLoS One* 2013;8(7):e69994

22 Liu Y, Kan M, Li A, *et al*. Inhibitory effects of transit on cytokine, chemokine, adhesion molecule, and matrix metalloproteinase expression in human corneal fibroblasts exposed to poly(I;c). *Current Eye Res* 2016;41(11):1400-1407

23 Tao LF, Qiu YG, Fu XY. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- κ B pathways in human

retinal pigment epithelium. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):1-21

24 He Y, Chen J, Zhang SG, *et al*. c-Jun N-terminal kinase 3 expression in the retina of ocular hypertension mice: a possible target to reduce ganglion cell apoptosis. *Neural Regen Res* 2015;10(3):432-437

25 Sun H, Wang Y, Pang IH, *et al*. Protective effect of a JNK inhibitor against retinal ganglion cell loss induced by acute moderate ocular hypertension. *Mol Vis* 2011;17(4):864-875

26 Liu H, Sun H, Liu C. Interference of the apoptotic signaling pathway in RGC stress response by SP600125 in moderate ocular hypertensive rats. *Chin J Physiol* 2011;54(2):124-132

27 Li N, Li Y, Duan X. Heat shock protein 72 confers protection in retinal ganglion cells and lateral geniculate nucleus via blockade of the SAPK/JNK pathway in a chronic ocular-hypertensive rat model. *Neural Regen Res* 2014;9(14):1395-1401

28 Balaiya S, Ferguson LR, Chalam KV. Evaluation of sirtuin role in neuroprotection of retinal ganglion cells in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):4315-4322

29 Oshitari T, Bikbova G, Yamamoto S. Increased expression of phosphorylated c-jun and phosphorylated c-jun n-terminal kinase associated with neuronal cell death in diabetic and high glucose exposed rat retinas. *Brain Res Bull* 2014;101(1):18-25

30 Oshitari T, Yamamoto S, Roy S. Increased expression of c-Fos, c-Jun and c-Jun N-terminal kinase associated with neuronal cell death in retinas of diabetic patients. *Curr Eye Res* 2014;39(5):527-531

31 Chao SC, Nien CW, Codrin I. Effects of letein on hyperosmoticity-induced upregulation of IL-6 in cultured corneal epithelial cells and its relevant signal pathways. *J Ophthalmol* 2016; 2016(9):1-7