

# 丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制剂对断奶仔猪小肠形态和肠通透性的影响

栾兆双 宋娟 胡彩虹\*

(浙江大学饲料科学研究所, 动物分子营养学教育部重点实验室, 杭州 310058)

**摘要:** 本试验旨在研究丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路抑制剂对断奶仔猪小肠形态和肠通透性的影响。选用体重约为 5.8 kg 的 24 头 21 日龄杜×长×大断奶仔猪, 随机分成 4 组, 每组 6 头。试验组断奶前 30 min 分别腹腔注射 p38 MAPK 抑制剂(SB203580, I 组)、c-Jun N 末端激酶(JNK)抑制剂(SP600125, II 组)和胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)抑制剂(PD98059, III 组), 对照组注射等量的生理盐水。于断奶后 36 h 屠宰仔猪取样待测。结果表明: I 组空肠绒毛高度和绒毛高度/隐窝深度均显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 隐窝深度显著低于对照组( $P < 0.05$ ), II 组空肠绒毛高度/隐窝深度显著高于对照组( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, I 组和 II 组仔猪血浆 D-乳酸、二胺氧化酶含量显著降低( $P < 0.05$ ), 而 III 组仔猪血浆 D-乳酸含量显著高于对照组( $P < 0.05$ ); I 组空肠黏膜促炎细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6(IL-6)和干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ), 与对照组相比, II 组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平显著降低( $P < 0.05$ ), 而 III 组 TNF- $\alpha$  水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ), IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平有上升的趋势, 但差异不显著( $P > 0.05$ )。结果提示, 在断奶应激致仔猪小肠黏膜屏障受损过程中, 抑制 p38 MAPK 和 JNK 通路后, 肠屏障得到改善, 而抑制 ERK1/2 通路后肠屏障损伤有加重的趋势。

**关键词:** 断奶仔猪; 小肠形态; 肠通透性; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

中图分类号: S852.2; S828

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2013)01-0044-06

肠道是机体与外界环境接触最为密切的部位, 不仅是消化、吸收营养物质的重要场所, 而且是机体的重要免疫屏障。肠道损伤所涉及的缺血、炎症、凋亡等多个病理机制与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的调节有关。MAPK 信号通路是广泛存在于真核生物中保守的信号转导系统, MAPK 被激活后可停留在胞质中, 激活一系列其他蛋白激酶, 亦可进入细胞核调节相应基因的表达, 完成对细胞外刺激的反应。MAPK 参与调节细胞的生长、发育、分化、凋亡、对环境的应激适应、炎症反应等多

种重要的细胞生理/病理过程<sup>[1-3]</sup>。目前已在哺乳动物细胞克隆和鉴定了 4 个 MAPK 亚族: 胞外信号调节激酶 1/2(external-signal regulated kinase, ERK1/2)、c-Jun N 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和胞外信号调节激酶 5(ERK5)。Broom 等<sup>[2]</sup>报道, 炎症性肠疾病引起 ERK1/2、p38 MAPK 被激活, MAPK 激活时间、程度与肠损伤时间、程度一致。大量研究表明, 断奶应激使仔猪肠形态受损, 消化吸收能力下降<sup>[4]</sup>, 并且使仔猪肠道的通透性增加, 破坏肠屏障功能<sup>[5-6]</sup>。然而关于早期断奶应激引起仔猪肠道损

收稿日期: 2012-07-02

基金项目: 国家自然科学基金(31072039); 浙江省自然科学基金(Z3100071); 农业部 948(2011-G7); 中央高校基本科研业务费专项资金(2011FZA6018); 教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT1040)

作者简介: 栾兆双(1988—), 男, 山东聊城人, 硕士研究生, 从事仔猪肠道营养研究。E-mail: luanzhaoshuang@163.com

\* 通讯作者: 胡彩虹, 副研究员, E-mail: chhu@zju.edu.cn

伤的信号转导机制尚不清楚<sup>[7]</sup>。MAPK 是否参与此过程目前尚未见报道。本试验通过 MAPK 信号通路抑制剂预处理断奶仔猪,旨在研究阻断 p38 MAPK、JNK 和 ERK 信号通路对断奶仔猪小肠形态和肠通透性的影响,为防治仔猪早期断奶应激引起的肠道损伤提供新的思路。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试验动物与试验设计

试验选用体重约为 5.8 kg 的 24 头 21 日龄杜×长×大断奶仔猪,随机分成 4 组,每组 6 头。试验组断奶前 30 min 分别腹腔注射 p38 MAPK 抑制剂(2 mg/kg SB203580, I 组)、JNK 抑制剂(4 mg/kg SP600125, II 组)和 ERK1/2 抑制剂(2 mg/kg PD98059, III 组),对照组注射等量的生理盐水。仔猪自由采食和饮水,按常规程序进行管理。于断奶后 36 h 屠宰仔猪取样待测。

### 1.2 饲料及营养水平

基础饲料参照美国 NRC(1998)断奶仔猪的营养需要配合成颗粒饲料。基础饲料组成及营养水平见表 1。

### 1.3 样品采集与测定

仔猪早晨空腹前腔静脉取血,肝素抗凝,制备血浆,−80 ℃保存。屠宰后,沿肠系膜纵向切开小肠,取空肠中段长度约 1 cm 的肠管,浸入 10% 福尔马林固定液中 4 ℃保存。另取 10 cm 左右空肠用剪刀剖开,用生理盐水轻轻冲洗肠内容物,用滤纸吸干水分,再用手术刀钝面轻轻刮取肠黏膜,分装在 5 mL 无菌冻存管中,液氮速冻,−80 ℃保存。

#### 1.3.1 小肠形态分析

用一系列浓度梯度的乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋、切片,苏木精-伊红染色,中性树胶封片。Leica Qwin 图像分析仪测定绒毛高度和隐窝深度。

#### 1.3.2 肠通透性

血浆 D-乳酸含量测定参照 Brandt 等<sup>[8]</sup>建立的分光光度法。血浆二胺氧化酶(DAO)含量用猪 DAO ELISA 试剂盒(Usn Life Science 公司,美国)测定。

#### 1.3.3 小肠黏膜促炎细胞因子水平

称取一定量黏膜,按 1:9 加入磷酸盐缓冲液,

匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,制备成 10% 的黏膜匀浆液,促炎细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6)和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 水平采用 ELISA 试剂盒(R&D System,美国)测定。

表 1 基础饲料组成及营养水平(干物质基础)

Table 1 Composition and nutrient levels of the basal diet (DM basis) %

项目 Items	含量 Content
原料 Ingredients	
玉米 Corn	57.75
豆粕 Soybean meal	28.20
鱼粉 Fish meal	4.50
乳清粉 Whey powder	4.50
豆油 Soybean oil	2.00
石粉 Limestone	0.50
磷酸氢钙 CaHPO <sub>4</sub>	1.10
食盐 NaCl	0.30
预混料 Premix <sup>1)</sup>	1.00
DL-蛋氨酸 DL-Met	0.05
L-赖氨酸盐酸盐 L-Lys·HCl	0.10
合计 Total	100.00
营养水平 Nutrient levels <sup>2)</sup>	
消化能 DE/(MJ/kg)	14.20
粗蛋白质 CP	21.48
钙 Ca	0.95
总磷 TP	0.70
赖氨酸 Lys	1.38
蛋氨酸 Met	0.35

<sup>1)</sup>预混料可为每千克饲料提供 The premix provided the following per kg of the diet: VA 6 000 IU, VD<sub>3</sub> 600 IU, VE 50 IU, VK<sub>3</sub> 1.5 mg, VB<sub>1</sub> 2.0 mg, VB<sub>2</sub> 8.0 mg, D-泛酸 D-pantothenic acid 20 mg, 烟酸 nicotinic acid 30 mg, VB<sub>6</sub> 3.0 mg, 胆碱 choline 800 mg, 叶酸 folic acid 0.6 mg, 生物素 biotin 0.10 mg, VB<sub>12</sub> 0.04 mg, Zn 100 mg, Cu 6.0 mg, Fe 100 mg, Mn 4.0 mg, Se 0.3 mg, I 0.14 mg。

<sup>2)</sup>消化能为计算值,其余营养水平均为实测值。DE was a calculated value, while other nutrient levels were measured values.

## 1.4 数据统计

数据计算程序采用 SAS 6.12 中的一般线性模型(general linear models)进行,平均值的比较采用 Duncan 氏法进行,以  $P < 0.05$  作为差异显著性判断标准。

## 2 结果

### 2.1 空肠形态

由表 2 可知, I 组绒毛高度和绒毛高度/隐窝

深度均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 隐窝深度显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, II 组绒毛高度/隐窝深度显著提高 ( $P < 0.05$ ), 而 III 组各指标均未显著变化 ( $P > 0.05$ )。

表 2 不同 MAPK 通路抑制剂对断奶仔猪空肠形态的影响

Table 2 Effects of different inhibitors of MAPK pathways on jejunal morphology of weaner piglets

项目 Items	组别 Groups				SEM
	对照 Control	I	II	III	
绒毛高度 Villus height/ $\mu\text{m}$	312.42 <sup>b</sup>	365.51 <sup>a</sup>	347.26 <sup>ab</sup>	317.49 <sup>b</sup>	12.83
隐窝深度 Crypt depth/ $\mu\text{m}$	196.34 <sup>ab</sup>	168.23 <sup>c</sup>	181.34 <sup>bc</sup>	206.51 <sup>a</sup>	6.74
绒毛高度/隐窝深度 V/C	1.59 <sup>c</sup>	2.17 <sup>a</sup>	1.91 <sup>b</sup>	1.54 <sup>c</sup>	0.07

同行数据肩标相同字母表示差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 不同字母表示差异显著 ( $P < 0.05$ )。下表同。

In the same row, values with the same letter superscripts mean no significant difference ( $P > 0.05$ ), while with different letter superscripts mean significant difference ( $P < 0.05$ ). The same as below.

### 2.2 肠通透性

由表 3 可知, 与对照组相比, I 组和 II 组仔猪血浆 D-乳酸、DAO 含量显著降低 ( $P < 0.05$ ), I

组降低程度较大, 而 III 组仔猪血浆 D-乳酸含量显著升高 ( $P < 0.05$ )。

表 3 不同 MAPK 通路抑制剂对断奶仔猪肠通透性的影响

Table 3 Effects of different inhibitors of MAPK pathways on intestinal permeability of weaner piglets

项目 Items	组别 Groups				SEM
	对照 Control	I	II	III	
D-乳酸 D-lactic acid/ $(\mu\text{g}/\text{mL})$	6.14 <sup>b</sup>	4.41 <sup>c</sup>	4.92 <sup>c</sup>	6.69 <sup>a</sup>	0.18
二胺氧化酶 DAO/ $(\text{ng}/\text{mL})$	19.21 <sup>a</sup>	14.05 <sup>c</sup>	16.73 <sup>b</sup>	20.16 <sup>a</sup>	0.71

### 2.3 空肠黏膜细胞因子

由表 4 可知, I 组空肠黏膜促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, II 组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$

水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平均未显著变化 ( $P > 0.05$ ), 而 III 组 TNF- $\alpha$  水平显著升高 ( $P < 0.05$ ), IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平有上升的趋势, 但差异不显著 ( $P > 0.05$ )。

表 4 不同 MAPK 通路抑制剂对断奶仔猪空肠黏膜促炎细胞因子的影响

Table 4 Effects of different inhibitors of MAPK pathways on jejunum mucosal pro-inflammatory cytokines of weaner piglets

项目 Items	组别 Groups				SEM
	对照 Control	I	II	III	
肿瘤坏死因子 $\alpha$ TNF- $\alpha$	102.15 <sup>b</sup>	76.54 <sup>d</sup>	88.47 <sup>c</sup>	114.32 <sup>a</sup>	3.36
白细胞介素 1 $\beta$ IL-1 $\beta$	183.24 <sup>a</sup>	147.35 <sup>c</sup>	161.72 <sup>bc</sup>	172.31 <sup>ab</sup>	6.76
白细胞介素 6 IL-6	121.64 <sup>ab</sup>	98.46 <sup>c</sup>	110.18 <sup>bc</sup>	128.74 <sup>a</sup>	4.32
干扰素 $\gamma$ IFN- $\gamma$	201.34 <sup>ab</sup>	156.27 <sup>c</sup>	184.52 <sup>b</sup>	217.51 <sup>a</sup>	7.61

## 3 讨论

MAPK 信号转导途径是细胞内多条信号通路

的汇聚点, 包括蛋白激酶 C、离子通道等, 它介导了细胞的生长、发育、分裂、死亡以及细胞间的功能同步等多种细胞生理过程。p38 MAPK 和 JNK 均

是应激激活的 MAPK,能被炎症、应激、损伤等信号激活<sup>[1-2,10]</sup>。p38 MAPK 和 JNK 信号转导通路在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用。

D-乳酸是胃肠道固有细菌的代谢终产物,哺乳动物体内不具备将其快速代谢分解的酶系统,因而血浆中 D-乳酸含量的增加可反映肠通透性的改变。DAO 是哺乳动物肠绒毛上皮细胞的标记酶,其活性与绒毛高度和黏膜细胞的核酸和蛋白质合成密切相关,可作为反映肠黏膜屏障功能损伤的理想指标<sup>[9]</sup>。早期断奶应激会引起仔猪肠形态发生改变,主要表现为绒毛高度下降,隐窝深度加深,肠绒毛上成熟细胞数量减少,且黏膜的消化酶活性下降<sup>[11-12]</sup>,从而造成仔猪肠道消化吸收面积减少,消化能力下降,使仔猪肠道屏障功能受损<sup>[4,13-14]</sup>。前期作者研究了早期断奶对仔猪肠黏膜屏障变化以及 p38 MAPK 信号通路的影响,结果表明,与哺乳组相比,21 日龄仔猪断奶后 24 和 48 h 小肠形态和黏膜屏障受损,断奶应激激活了 p38 MAPK 信号通路<sup>[15]</sup>。本试验发现,与对照组相比,断奶前腹腔注射 p38 MAPK 和 JNK 抑制剂,仔猪小肠形态得到明显的改善,肠道通透性显著降低(血浆 D-乳酸、DAO 含量显著降低),p38 MAPK 抑制剂效果较明显。p38 MAPK 能激活细胞内一些蛋白激酶,进而激活低分子量热休克蛋白 27(HSP27),介导细胞骨架重构以及促进肠损伤后上皮细胞存活、增殖和修复过程<sup>[1]</sup>。本试验中 p38 MAPK 抑制剂处理后有较好的肠道改善效果可能与此有关。

细胞因子在肠黏膜免疫应答中起重要作用,而且还参与维持上皮组织的完整性。断奶因饲料和环境的突然变化而产生的应激引起仔猪肠道细胞因子网络发生改变,以适应肠道在形态学和功能上的变化。Pie 等<sup>[16]</sup>研究发现,28 日龄断奶使仔猪肠黏膜免疫系统产生早期的、暂时性的炎症应答,在小肠中部,*TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$*  和 *IL-6* mRNA 等表达水平在断奶后的前 2 天内迅速增加,随后恢复到断奶前水平。p38 MAPK 的激活与炎症反应密切相关,调节多种炎性细胞因子基因表达,调控炎症反应<sup>[17]</sup>。本试验发现,与对照组相比,断奶前腹腔注射 p38 MAPK 和 JNK 抑制剂仔猪小肠促炎细胞因子表达量显著降低,p38 MAPK 抑制剂效果较明显。Mihaescu 等<sup>[18]</sup>报道,ERK1/2、JNK、p38 MAPK 参与辐射导致的肠黏膜损伤,用特异性 p38

MAPK 抑制剂 SB203580 抑制 p38 MAPK 活性,可明显减少 TNF- $\alpha$  释放,减轻肠黏膜组织损伤。还有学者利用 Caco-2、T84 等细胞模型,研究了促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等对肠通透性的影响,结果发现促炎因子可通过改变肠上皮细胞紧密连接蛋白的基因表达和分布,破坏紧密连接,进而增加肠道通透性<sup>[19]</sup>。提示用 p38 MAPK 和 JNK 抑制剂抑制信号通路,可能通过抑制炎症细胞因子的表达,减轻仔猪肠道炎症,从而保护肠黏膜屏障。其中具体的机制有待进一步的研究。

ERK1/2 通路在促进肠上皮细胞增生和分化中发挥重要作用。本试验结果表明,断奶前注射 ERK1/2 抑制剂仔猪肠屏障没有得到改善,反而有加重损伤的趋势。Basuroy 等<sup>[20]</sup>在研究过氧化氢( $H_2O_2$ )诱导 Caco-2 细胞氧化应激过程中发现,紧密连接蛋白重新分布,细胞骨架被破坏,细胞通透性增加,而上皮生长因子可以通过激活 ERK1/2 通路保护紧密连接蛋白,保护肠黏膜;用 ERK1/2 抑制剂处理后,上皮生长因子的保护作用被阻断。ERK1/2 信号通路在小肠损伤修复过程中发挥着重要作用<sup>[21]</sup>。提示在断奶应激致仔猪肠屏障损伤过程中 ERK 信号通路的激活可能起到一定的修复保护作用。

## 4 结 论

在断奶应激致仔猪小肠黏膜屏障受损过程中,抑制 p38 MAPK 和 JNK 通路后,肠屏障得到改善,而抑制 ERK1/2 通路后肠屏障损伤有加重的趋势。

### 致谢:

感谢美国北卡罗琳娜州立大学(North Carolina State University)兽医学院 Moeser 博士对本试验选题、构思和论文撰写给予的指导。

### 参考文献:

- [1] 郑曙云,付小兵,徐建国. MAPK 信号传导通路与小肠损伤后黏膜上皮修复[J]. 中国危重病急救医学, 2004,16(1):59-62.
- [2] BROOM O J, WIDJAYA B, TROELSEN J, et al. Mitogen activated protein kinases; a role in inflammatory bowel disease? [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2009,158(3):272-280.
- [3] COSTANTINI T W, PETERSON C Y, KROLL L, et

- al. Role of p38 MAPK in burn-induced intestinal barrier breakdown[J]. *Journal of Surgical Research*, 2009, 156(1):64-69.
- [4] LALLÈS J P, BOSI P, SMIDT H, et al. Weaning: a challenge to gut physiologists[J]. *Livestock Science*, 2007, 108(1/2/3):82-93.
- [5] 刘海萍, 胡彩虹, 徐勇. 早期断奶对仔猪肠通透性和肠上皮紧密连接蛋白 *Occludin* mRNA 表达的影响[J]. *动物营养学报*, 2008, 20(4):442-446.
- [6] HU C H, SONG J, YOU Z T, et al. Zinc oxide-montmorillonite hybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity and digestive enzyme activity in weaned pigs[J]. *Biological Trace Element Research*, 2011. doi:10.1007/s12011-012-9422-9.
- [7] MOESER A J, VANDER K C, RYAN K A, et al. Stress signaling pathways activated by weaning mediate intestinal dysfunction in the pig [J]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2007, 292(1):G173-G181.
- [8] BRANDT R B, SIEGEL S A, WATERS M G, et al. Spectrophotometric assay for *D*-lactate in plasma[J]. *Analytical Biochemistry*, 1980, 102(1):39-46.
- [9] 胡泉舟, 侯永清, 王猛. 血中二胺氧化酶活性与仔猪腹泻程度的相关性分析[J]. *猪业科学*, 2007(12):73-74.
- [10] KYRIAKIS J M, BANERJEE P, NIKOLAKAKI E, et al. The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases[J]. *Nature*, 1994, 369:156-160.
- [11] HEDEMANN M S, DYBKJAER L, JENSEN B B. Pre-weaning eating activity and morphological parameters in the small and large intestine of piglets[J]. *Livestock Science*, 2007, 108(1/2/3):128-131.
- [12] HEDEMANN M S, HØJSGAARD S, JENSEN B B. Small intestinal morphology and activity of intestinal peptidases in piglets around weaning [J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2003, 87(1/2):32-41.
- [13] WIJTEN P J A, MEULEN J V D, VERSTEGEN M W A. Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: a review [J]. *British Journal of Nutrition*, 2011, 105:967-981.
- [14] SMITH F, CLARK J E, OVERMAN B L, et al. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine [J]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2010, 298:G352-G363.
- [15] 栾兆双, 姚丽丽, 傅振宁, 等. 断奶应激对仔猪肠形态、肠黏膜屏障和 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响 [J]. *动物营养学报*, 2012, 24(11):2237-2242.
- [16] PIÉ S, LALLÈS J P, BLAZY F, et al. Weaning is associated with an upregulation of expression of inflammatory cytokines in the intestine of piglets [J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134:641-647.
- [17] 易文全, 甘华田. P38 MAPK 信号通路: 炎症肠病治疗的新靶 [J]. *华西医学*, 2006, 21(1):194-195.
- [18] MIHAESCU A, SANTEN S, JEPSSON B, et al. P38 mitogen-activated protein kinase signalling regulates vascular inflammation and epithelial barrier dysfunction in an experimental model of radiation-induced colitis [J]. *British Journal of Surgery*, 2010, 97(2):226-234.
- [19] CAPALDO C T, NUSRAT A. Cytokine regulation of tight junctions [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1788(4):864-871.
- [20] BASUROY S, SETH A, ELIAS B, et al. MAPK interacts with occludin and mediates EGF-induced prevention of tight junction disruption by hydrogen peroxide [J]. *Biochemical Journal*, 2006, (393):69-77.
- [21] 余进. 猪和大鼠小肠黏膜热应激损伤修复机制的研究 [D]. 硕士学位论文. 北京: 北京农学院, 2010: 57-69.

## Inhibitors of Mitogen Activated Protein Kinase Pathways: Effects on Intestinal Morphology and Permeability of Weaner Piglets

LUAN Zhaoshuang SONG Juan HU Caihong\*

(The Key Laboratory of Molecular Animal Nutrition, Institute of Feed Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** This experiment was conducted to investigate the effects of inhibitors of mitogen activated protein kinase pathways on intestinal morphology and permeability of weaner piglets. Twenty-four weaner piglets (Duroc × Landrace × Yorkshire) with a similar body weight of 5.8 kg were randomly allocated to 4 groups with 6 piglets in each group. Thirty minutes before weaning, piglets in experimental groups received intraperitoneal injection of inhibitors of p38 MAPK (SB203580, group I), JNK (SP600125, group II) and ERK1/2 (PD98059, group III), respectively. Piglets in control group were given the same volume of saline. Piglets were slaughtered at 36 h after weaning. The results showed as follows: compared with control group, group I had significantly higher jejunum villus height and villus height/crypt depth ( $P < 0.05$ ), and group II had significantly higher villus height/crypt depth ( $P < 0.05$ ); compared with control group, contents of plasma D-lactate and DAO in groups I and II were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while plasma D-lactate content in group III was significantly increased ( $P < 0.05$ ); compared with the control group, levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IFN- $\gamma$ ) in group I were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels in group II were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), however, TNF- $\alpha$  level in group III was significantly increased ( $P < 0.05$ ), IL-6 and IFN- $\gamma$  levels tended to be increased ( $P > 0.05$ ). In conclusion, inhibition of p38 MAPK and JNK pathways protects intestinal mucosal barrier from the damage induced by early weaning. However, there are worse damage in intestinal mucosal barriers when ERK1/2 signaling pathway is inhibited. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2013, 25(1):44-49]

**Key words:** weaner piglets; intestinal morphology; intestinal permeability; MAPK signaling pathways

\* Corresponding author, associate professor, E-mail: chhu@zju.edu.cn