

P38 MAPK信号通路主要功能、常见研究方法及对肝纤维化的作用

叶平, 杨波, 吴晓玲, 蒋明德

叶平, 杨波, 吴晓玲, 蒋明德, 中国人民解放军成都军区总医院消化科 四川省成都市 610083

作者贡献分布: 本文综述由叶平、杨波及吴晓玲完成; 蒋明德负责审校。

通讯作者: 蒋明德, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科。

jiangmd88@yahoo.com.cn

电话: 028-86570346

收稿日期: 2011-09-19 修回日期: 2011-10-20

接受日期: 2011-11-09 在线出版日期: 2011-11-18

P38 MAPK signaling pathway: biological functions, roles in the pathogenesis of liver fibrosis and common research methods

Ping Ye, Bo Yang, Xiao-Ling Wu, Ming-De Jiang

Ping Ye, Bo Yang, Xiao-Ling Wu, Ming-De Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Command of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ming-De Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Command of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. jiangmd88@yahoo.com.cn

Received: 2011-09-19 Revised: 2011-10-20

Accepted: 2011-11-09 Published online: 2011-11-18

Abstract

The activation and proliferation of hepatic stellate cells (HSC) are the key events in hepatic fibrogenesis. Now the research about the mechanisms of action of HSC-related signal transduction has become a hot topic. This article reviews the biological functions of the p38 MAPK signaling pathway and its roles in the pathogenesis of liver fibrosis and summarizes common research methods for this signaling pathway.

Key Words: P38 MAPK; Function; Research method; Liver fibrosis; Mechanism

Ye P, Yang B, Wu XL, Jiang MD. P38 MAPK signaling pathway: biological functions, role in the pathogenesis of liver fibrosis and common research methods. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3353-3358

摘要

肝纤维化是多种慢性肝病发展演变为肝硬化的必经阶段, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化与增殖是肝纤维化发生的关键环节, 目前与HSC有关的信号转导机制是普遍的研究焦点。干预HSC的研究主要有: 干扰细胞信号转导通路, 抑制炎症反应, 对抗氧化应激, 调节相关细胞因子活性等。本文综述了P38 MAPK信号通路的主要功能、常见研究方法及对肝纤维化的作用机制, 以期实验研究提供思路。

关键词: P38 MAPK; 功能; 研究方法; 肝纤维化; 作用机制

叶平, 杨波, 吴晓玲, 蒋明德. P38 MAPK信号通路主要功能、常见研究方法及对肝纤维化的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(32): 3353-3358

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3353.asp>

0 引言

肝纤维化是多种慢性肝病发展演变为肝硬化的必经阶段, 而肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化与增殖是肝纤维化发生的关键环节。目前干预HSC的研究主要有: 干扰细胞信号转导通路, 抑制炎症反应, 对抗氧化应激, 调节相关细胞因子活性等。近年来, 与HSC有关的信号转导机制是普遍的研究焦点, 研究较多的信号通路有Smads通路、NF- κ B通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路等。这些通路作用机制非常复杂, 存在同一种细胞因子可以激活多条信号通路以及同一条传导通路也可以被多种细胞因子激活的现象。MAPK通路是一个细胞内信号转导通路, 包括ERK通路、JNK通路和P38 MAPK信号通路, 主要通过影响动物细胞内基因的转录和调控, 进而影响细胞的增殖、凋亡、分化、转化等生物学反应^[1]。本文从P38 MAPK信号通路的主要功能, 目前常见研究方法及对肝纤维化的作用机制综述如下。

■背景资料

肝星状细胞(HSC)的活化与增殖是肝纤维化发生的关键环节, 目前与HSC有关的信号转导机制是普遍的研究焦点, 其中P38 MAPK信号通路对肝纤维化的影响作用机制报道不一。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■ 研发前沿

目前对于HSC中的P38 MAPK信号通路的研究中,多数只使用了单一的干预方法,而实际存在同一种细胞因子可以激活多条信号通路以及同一条传导通路也可以被多种细胞因子激活的现象,其中的干扰或协同效应了解不多,具体作用机制也了解不多,尚需进一步研究。

1 P38 MAPK信号通路的主要功能

P38 MAPK最早在1993年由Brewster等发现,他们在研究高渗环境对真菌产生的影响时发现了一种新的分子量为38 kDa的蛋白质,由360个氨基酸残基组成,与已发现的JNK同属SAPK^[2]。之后的研究发现P38 MAPK共包括了6种亚型:α1、α2、β1、β2、γ和δ,各亚型间的氨基酸序列有60%是相同的,但各自有不同的表型和底物特异性。其中P38α、P38β普遍分布,而P38γ主要在骨骼肌表达, P38δ主要在腺体组织表达^[3]。P38 MAPK可以被细胞外炎症因子、紫外线、细胞毒物质等多种应激刺激激活^[4],活化后的P38 MAPK通过调控下游多种酶及转录因子的基因表达活性,从而对细胞的功能进行调节。

1.1 促进细胞凋亡 细胞凋亡就是细胞的程序性死亡。P38 MAPK主要通过以下4种途径调控细胞凋亡:一是增强c-myc的表达。Hela细胞在转染质粒后, c-myc基因翻译水平被位于途径下游的P38 MAPK提高,并表现出抑癌基因功能,从而诱导细胞凋亡^[5];二是参与Fas/FasL介导的细胞凋亡。在诱导体内或培养的胰腺癌细胞凋亡的实验中发现, Fas/FasL有表达,同时P38 MAPK的活性也被检测到增强,证实了Fas介导的凋亡信号转导中有P38 MAPK通路的参与^[6];三是可以诱导Bax的转位。有研究表明:一氧化氮可以通过刺激bax流入线粒体,从而导致神经元细胞死亡,在此过程中活化的P38 MAPK也起到了关键作用^[7]。四是可以磷酸化P53。Gibala等^[8]发现: P38 MAPK发生活化可以使P53的第33和46位丝氨酸发生磷酸化,诱导细胞凋亡。

1.2 参与炎症反应 有研究显示P38 MAPK可以被炎症刺激激活,而激活后的P38 MAPK则调节TNF、IL-1、IL-6等致炎因子和IL-12等抗炎因子的生成,从而影响生物体内致炎与抗炎因素的平衡,决定炎症的进程^[9,10]。Tamura等^[11]的研究表明, P38是介导中性粒细胞及内皮细胞炎性信号的必要因素, SB203580作为P38的特异性抑制剂,可以抑制TNF-α和LPS刺激的ICAM-1的上调。Nick等^[12]的研究表明: P38 MAPK抑制剂阻断P38 MAPK信号通路后,能够显著抑制中性粒细胞趋化性和超氧化物产生,从而减轻炎症反应。

1.3 参与缺血再灌注损伤 缺血再灌注损伤一直备受医学界关注,是目前研究的热点课题之一。有研究表明:细胞因子的生成与P38 MAPK信号通路有着密切的关系,而且细胞因子可以通过

多种途径参与组织的缺血再灌注损伤过程^[13]。李荣山等^[14]的研究表明:肾缺血再灌注损伤可以诱导P38 MAPK通路的激活,而SB203580作为P38 MAPK的特异性抑制剂可以明显抑制其激活,从而使得肾小管上皮细胞的凋亡减少。P38 MAPK特异性抑制制剂还可减轻心脏和大脑的缺血再灌注损伤,减轻胰腺炎诱发的ARDS肺损伤^[15]。Takeyoshi等^[16,17]在多项动物实验研究中发现:将P38 MAPK特异性阻滞剂(FR167653)加入冷保存液(UW液或Celsior液)中,能减轻心、肺、肝移植中的缺血再灌注损伤。王雨等^[18,19]的研究表明:缺血再灌注期间, P38信号转导途径激活后,可能在转录水平对TNF-α和ICAM-1的生成发挥调节作用,从而导致离体肝脏缺血再灌注损伤。

1.4 促使细胞表型转分化 细胞表型转分化:细胞在特定的生理或者病理情况下发生的分化或去分化,主要表现为细胞形态、结构及细胞功能的改变。细胞形态结构改变主要表现为细胞骨架及胚胎期蛋白的表达变化及重组;细胞功能改变主要表现为细胞收缩迁移、增殖异常、转运功能异常等。近年来的研究发现: P38 MAPK在肾小球系膜细胞转分化过程中起一定作用, P38 MAPK特异性阻断剂SB203580有抑制肾近曲小管上皮细胞转分化的作用^[20,21]。

1.5 参与恶性肿瘤发生 有研究表明^[22-24]:与正常非肿瘤组织相比较, P38 MAPK在结肠癌、食管癌、乳腺癌等许多人类肿瘤组织中呈持续的激活表达。也有研究表明^[25]:在肿瘤细胞中, P38 MAPK活性升高,并参与调控凋亡。还有研究发现^[26]:肝癌中大病灶组(>20 mm)的P38 MAPK的活性相对于小病灶组要低,可以看出降低P38 MAPK的活性则可以阻碍细胞凋亡,导致肝癌细胞的无限生长。首先, P38 MAPK信号通路参与肿瘤细胞生长、增殖和运动。Kim等^[27]发现:在H-Ras诱导的细胞侵袭和转移中,抑制P38 MAPK活性可以降低细胞的运动能力。Wang等^[28]发现:乙肝病毒X蛋白可通过P38 MAPK途径使p53基因发生灭活,促使原发性肝癌的发生。其次, P38 MAPK信号通路参与肿瘤细胞外基质的降解,细胞外基质和基膜的降解是恶性肿瘤侵袭和转移的关键环节,而基质金属蛋白酶(MMPs)是一类与肿瘤侵袭转移密切相关的蛋白水解酶,有研究表明P38 MAPK信号通路在可以调控多种细胞外刺激诱导的MMP中表达^[29]。再次, P38 MAPK信号通路参与肿瘤血管生成。

VEGF-C作为毛细淋巴管特异性生长因子,可促进毛细淋巴管内皮细胞的分裂增殖、毛细淋巴管的扩张和数量增加,在恶性肿瘤中,VEGF-C表达升高,并且与肿瘤转移相关。毛华等^[30]的研究发现:VEGF主要是通过P38 MAPK信号传导通路从而促使肝癌细胞转移。还有研究表明^[31]:SB202190特异性抑制P38 MAPK信号通路可以几乎完全阻断Ang II诱导的血管外膜成纤维细胞的迁移。

2 P38 MAPK信号通路功能的常用研究方法

2.1 阻断剂法 阻断剂法通常是指在实验研究中,使用信号通路相应的阻断剂(inhibitor)阻断信号通路,然后再分别检测各实验组相关生物学性状,从而研究对应信号通路生物学作用的方法。P38 MAPK信号通路的特异性阻断剂属于吡咯咪唑类复合物,种类繁多,常用的主要有SB202190、SB203580、SB220025等^[32]。阻断机制不是作用于其上游激酶或下游作用底物,而是通过与磷酸化P38 α 、P38 β 上具有ATP酶活性的ATP盒竞争性结合,使P38 MAPK失去结合ATP的能力,丧失激酶活性,从而阻断P38 MAPK信号通路^[33]。虽然不断有新的P38抑制剂被研发报道^[34-37],抑制剂的选择性和生物活性也得到了不断的改进^[38,39],并且在非临床试验中获得了长足进步,半数抑制浓度已经达到了纳摩尔水平,在体外培养细胞中能够有效地抑制LPS诱导的TNF- α 、IL-6等炎症因子的产生;在动物模型的风湿性关节炎、系统性炎症以及慢性炎症性肠炎疾病的干预中也有很好的效果,但是至今还没有研发出可以用于临床治疗的P38抑制剂^[40]。

2.2 蛋白质印迹分析法 在P38 MAPK信号通路的研究过程中,多数步骤都会出现蛋白质的变化,主要是蛋白质的磷酸化和去磷酸化,作为细胞信号转导过程中正、负调控的主要形式。因此可以通过研究蛋白的磷酸化与去磷酸化来检测信号通路的变化。P38 MAPK信号通路是细胞内具有高度保守性的信号通路之一,主要通过三级激酶级联的形式转导信号。通过磷酸化MAPKKK \rightarrow MAPKK \rightarrow MAPK \rightarrow P38 MAPK,活化的P38 MAPK参与调节细胞的多种生物学反应^[41]。信号通路的变化及作用可以通过Western Blot法检测这些变化的蛋白质来推断。

2.3 聚合酶链反应 Shravanti^[42]等用逆转录PCR(RT-PCR)方法检测在不同时间点,P38 MAPK表达mRNA的情况,研究结果提示:P38

MAPK的mRNA表达在特定的时间点有明显的升高,通过结合该时间的细胞性状变化,从而推断出所研究的细胞分化过程中P38 MAPK信号通路的作用^[42]。Rampalli等^[43]应用Real-time PCR法发现P38 MAPK通路激活后环氧化酶-2的表达量提高7-10倍,证实激活P38 MAPK能够促进环氧化酶-2在主动脉成纤维细胞中的表达。

2.4 其他研究方法 RNA干扰技术:RNA干扰是一种特异性的基因沉默现象,由dsRNA介导的并由特定酶参与,可以在转录水平、转录后水平、翻译水平上阻断基因表达。主要有2种效应,一是非特异效应,在>30 nt的长双链RNA上表现;二是特异效应,在21-23 nt的短双链RNA上表现^[44]。Khwaja等^[45]利用siRNA阻断P38 MAPK蛋白表达,进而阻断整个P38 MAPK信号通路,从而观察卡洛芬是否通过P38 MAPK信号通路产生作用。基因芯片(Gene chip)技术:在P38 MAPK信号通路的研究中,提取预期干预手段处理后的细胞RNA,用基因芯片检测与P38 MAPK信号通路相关基因的变化,从而得到这种干预手段影响的数据^[46]。

荧光共振能量转移技术(FRET):近年来荧光共振能量转移技术应用较普遍,其主要原理是将荧光蛋白作为供体分子和受体分子,激发荧光到后以偶极子-偶极子作用方式,将能量转移到另外的一个受体,引起另一个荧光团激发,可以用来检测P38 MAPK信号通路信号转导过程中蛋白质间的相互作用^[47]。Ma等^[48]使用FRET方法证实了P38 MAPK与Wnt非经典信号通路调控有密切的关系。

3 P38 MAPK信号通路与肝纤维化

在各种因素的影响下,肝细胞、内皮细胞和HSC可以产生多种细胞因子,并通过调节信号通路影响HSC的功能;P38 MAPK信号通路主要通过调节转化生长因子、瘦素、血小板源性生长因子等因素实现对HSC的作用。

3.1 P38 MAPK信号通路调节转化生长因子对HSC的作用 有研究表明:转化生长因子TGF β 是肝内起主要作用的纤维生成因子,也是刺激肝星状细胞分泌细胞外基质作用最强的细胞因子之一,由Kupffer细胞、胆管上皮细胞、肝细胞和HSC等分泌^[49]。Tsukada等^[50]的研究发现:在TGF β 介导的HSC效应中P38 MAPK发挥了重要作用,而阻断P38 MAPK则可以降低TGF β 诱导活化的以及培养活化的HSC α 1(I)胶原基因的

■相关报道

P38 MAPK信号通路与肝星状细胞的活化与增殖关系密切,也可见关于其功能、研究方法和作用机制的报道,阅读相关文献可以更全面了解P38 MAPK与肝纤维化的关系。

■创新盘点

本综述系统地阐述了P38 MAPK信号通路主要功能、常见研究方法及对肝纤维化的作用机制。

表达。Varela-Rey等^[51]的研究表明P38 MAPK信号通路特异性的阻断剂SB203580可抑制TGF β 诱导的胶原mRNA产生。Cao等^[52]的研究表明:双亚麻油酸磷脂胆碱通过抑制H2O2依赖的P38 MAPK活化,从而阻止了TGF- β 磷酸化诱导的胶原mRNA增加。Schnabl^[53]的研究发现: TGF- β 可由P38 MAPK途径直接激活Smad3,并使其磷酸化,最终导致ECM的沉积。这些研究都证实P38 MAPK信号通路在TGF β 对HSC的调节中发挥了非常重要的作用。

3.2 P38 MAPK信号通路调节瘦素对HSC的作用 有研究表明肝纤维化发生发展过程中瘦素发挥了重要作用^[54,55]。Cao等^[56]发现:瘦素诱导人肝星状细胞系LX-2表达TIMP1的分子机制时,可以磷酸化P38 MAPK蛋白,且呈剂量效应关系和时间效应关系。也有研究表明: H₂O₂介导的ERK与P38 MAPK通路被双亚麻油酸磷脂胆碱和腺苷甲硫氨酸抑制后,瘦素或menadione诱导的LX-2细胞 α 1(I)胶原基因表达可以被完全抑制,TIMP1基因的表达也下调^[57]。

3.3 P38 MAPK信号通路调节血小板源性生长因子对HSC的作用 血小板源性生长因子(PDGF)是体内主要的促纤维化因子之一,并且具有强大的促细胞分裂作用^[58,59]。PDGF是目前已知多肽生长因子中对HSC作用最强的有丝分裂原^[60]。Adachi等^[61]发现:在PDGF诱导HSC增殖过程中,HSC细胞NAD(P)H氧化酶的表达可以被PDGF-BB诱导并生成活性氧,进而通过P38 MAPK信号通路产生促进HSC增殖作用,而用P38 MAPK抑制剂SB203580阻断P38 MAPK信号通路能明显抑制增殖,促进凋亡。也有研究报道^[62]:PDGF-D对体外培养的干星状细胞和肝成纤维细胞有促有丝分裂和促纤维生成作用,而且检测到了包括P38 MAPK信号蛋白的活化。

3.4 P38 MAPK信号通路调节白介素对HSC的作用 白介素(interleukin, IL)与HSC活化、增殖的相关性是近年研究的热点,不少研究表明IL-1在促进HSC活化、增殖等过程中发挥重要作用。Zhang等^[63]的研究表明:IL-1通过对金属蛋白酶组织抑制因子-1 mRNA(TIMP-1 mRNA)表达的正向调节从而对HF的形成起直接作用,而P38在HSC的TIMP-1 RNA表达中起了重要的作用。姚希贤等^[64]发现:阻断P38 MAPK通路可以明显抑制IL-1 β 促大鼠HSC I型胶原合成的作用。李涛等^[65]发现:IL-10可以通过抑制HSC激活过程中

下游信号蛋白ERK和P38的表达,从而对HSC的激活过程产生影响。

3.5 P38 MAPK通路调节其他因素对HSC的作用 Marra等^[66]在研究人肝形状细胞内CCL2表达的信号机制时发现,SB203580特异性抑制P38 MAPK通路后,IL-1或TNF α 诱导的CCL2的基因与蛋白表达被阻断。Wu等^[67]的研究表明:一种新型齐墩果酸衍生物CPU-II2可通过干预P38 MAPK通路,从而调节HSC的功能达到减弱肝纤维化发展的目的。Lep是一种16U的蛋白质,活化的HSC表达Lep比静止期明显增加,在肝纤维化形成过程中发挥重要作用^[68]。

4 结论

目前,关于P38 MAPK信号转导通路的基础研究进展迅速,对于该机制应用在疾病预防和治疗中的研究,也逐步地开展起来,但对其具体作用机制的认识还有待于进一步深入。相信通过P38 MAPK在调节肝星状细胞功能中作用机制的研究将有助于阐明肝纤维化的发病机制,并对最终找到肝纤维化的防治方法具有积极的意义。

5 参考文献

- 1 邱建武,郭薇,申丽娟. P38 MAPK在肝细胞癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 503-509
- 2 Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259: 1760-1763
- 3 Morazzani M, de Carvalho DD, Kovacic H, Smida-Rezgui S, Briand C, Penel C. Monolayer versus aggregate balance in survival process for EGF-induced apoptosis in A431 carcinoma cells: Implication of ROS-P38 MAPK-integrin α 2 β 1 pathway. *Int J Cancer* 2004; 110: 788-799
- 4 Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001; 81: 807-869
- 5 Stoneley M, Chappell SA, Jopling CL, Dickens M, MacFarlane M, Willis AE. c-Myc protein synthesis is initiated from the internal ribosome entry segment during apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 1162-1169
- 6 Kornmann M, Ishiwata T, Kleeff J, Beger HG, Korc M. Fas and Fas-ligand expression in human pancreatic cancer. *Ann Surg* 2000; 231: 368-379
- 7 Ghatan S, Lerner S, Kinoshita Y, Hetman M, Patel L, Xia Z, Youle RJ, Morrison RS. p38 MAP kinase mediates bax translocation in nitric oxide-induced apoptosis in neurons. *J Cell Biol* 2000; 150: 335-347
- 8 Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2009; 106: 929-934
- 9 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. p38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *J Dent Res* 2007; 86: 800-811

- 10 Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 717-726
- 11 Tamura DY, Moore EE, Johnson JL, Zallen G, Aiboshi J, Silliman CC. p38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates intercellular adhesion molecule-1 up-regulation on human pulmonary microvascular endothelial cells. *Surgery* 1998; 124: 403-407; discussion 408
- 12 Nick JA, Young SK, Arndt PG, Lieber JG, Suratt BT, Poch KR, Avdi NJ, Malcolm KC, Taube C, Henson PM, Worthen GS. Selective suppression of neutrophil accumulation in ongoing pulmonary inflammation by systemic inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 2002; 169: 5260-5269
- 13 Kobayashi M, Takeyoshi I, Yoshinari D, Matsumoto K, Morishita Y. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates ischemia-reperfusion injury of the rat liver. *Surgery* 2002; 131: 344-349
- 14 李荣山, 丁涛, 刘晓城. SB203580对肾缺血再灌注损伤时细胞凋亡及P38 MAPK影响的实验研究. *山西医科大学学报* 2004; 35: 317-321
- 15 孙秀丽. 丝裂原活化蛋白激酶P38通路在肾缺血再灌注损伤时活性的变化及意义. *山西医科大学学报* 2002; 33: 382-384
- 16 Koike N, Takeyoshi I, Ohki S, Tokumine M, Matsumoto K, Morishita Y. Effects of adding P38 mitogen-activated protein-kinase inhibitor to celsior solution in canine heart transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 2004; 77: 286-292
- 17 Hashimoto N, Takeyoshi I, Yoshinari D, Tsutsumi H, Tokumine M, Totsuka O, Sunose Y, Ohwada S, Matsumoto K, Morishita Y. Effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to Euro-Collins solution on reperfusion injury in canine lung transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 320-326
- 18 王雨, 田伏洲, 汤礼军, 石力, 张晓琼. p38信号转导途径对离体肝脏缺血再灌注损伤的影响. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 170-172
- 19 王雨, 汤礼军, 戴睿武, 阎勇. P38 MAPK 信号转导途径对缺血再灌注早期离体肝脏细胞因子表达的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2009; 16: 443-448
- 20 王玉, 李晓玫, 王海燕. 白介素-1 β 通过JNK/P38信号转导通路调控肾系膜细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白. *生理学报* 2002; 54: 244-250
- 21 张梅, 唐嘉薇, 李晓玫. p38丝裂素活化蛋白激酶信号转导对IL-1 β 诱导肾小管细胞转分化的影响. *中华医学杂志* 2003; 83: 1161-1165
- 22 孙泽群, 徐少勇, 邓长生, 张丽, 田林. P38蛋白在大肠癌中的表达及其临床意义. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 635-637
- 23 张剑, 王树俊, 裘宋良, 杨观瑞, 张亚冰, 裘一兵, 张聚真, 孙豫, 杨静, 薛乐助, 赵立群. ERK1和P38在食管鳞癌组织中的表达. *肿瘤基础与临床* 2006; 19: 177-179, 182
- 24 尹为华, 马雅, 余光银, 蔡广玲. 乳腺癌p38表达及临床病理意义. *中国煤炭工业医学杂志* 2005; 8: 698-699
- 25 Sheth K, Friel J, Nolan B, Bankey P. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase increases lipopolysaccharide induced inhibition of apoptosis in neutrophils by activating extracellular signal-regulated kinase. *Surgery* 2001; 130: 242-248
- 26 毛华, 黄纯炽, 赵敏芳, 宋卫生. P38 MAPK 信号转导通路调控VEGF诱导肝癌细胞黏附作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 778-783
- 27 Kim MS, Lee EJ, Kim HR, Moon A. p38 kinase is a key signaling molecule for H-Ras-induced cell motility and invasive phenotype in human breast epithelial cells. *Cancer Res* 2003; 63: 5454-5461
- 28 Wang WH, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein via the p38 MAPK pathway induces E2F1 release and ATR kinase activation mediating p53 apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283: 25455-25467
- 29 魏小勇, 黎才海, 饶荣生. P38 MAPK信号通路与肿瘤的关系. *实用癌症杂志* 2009; 24: 101-103
- 30 毛华, 袁爱力, 赵敏芳, 赖卓胜. 分裂原激活蛋白激酶p38信号转导通路在抑制血管内皮细胞生长因子诱导肝癌转移的实验研究. *中华消化杂志* 2000; 20: 14-16
- 31 李莉, 高平进, 沈伟利, 刘建军, 朱鼎良. 血管紧张素II诱导自发性高血压大鼠血管外膜成纤维细胞迁移活性涉及P38 MAPK. *中华心血管杂志* 2005; 33: 557
- 32 Thurmond RL, Wadsworth SA, Schafer PH, Zivin RA, Siekierka JJ. Kinetics of small molecule inhibitor binding to p38 kinase. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5747-5754
- 33 Lisnock J, Tebben A, Frantz B, O'Neill EA, Croft G, O'Keefe SJ, Li B, Hacker C, de Laszlo S, Smith A, Libby B, Liverton N, Hermes J, LoGrasso P. Molecular basis for p38 protein kinase inhibitor specificity. *Biochemistry* 1998; 37: 16573-16581
- 34 Laufer SA, Margutti S. Isoxazolone based inhibitors of p38 MAP kinases. *J Med Chem* 2008; 51: 2580-2584
- 35 Wroblewski ST, Lin S, Hynes J, Wu H, Pitt S, Shen DR, Zhang R, Gillooly KM, Shuster DJ, McIntyre KW, Doweiko AM, Kish KF, Tredup JA, Duke GJ, Sack JS, McKinnon M, Dodd J, Barrish JC, Schieven GL, Leftheris K. Synthesis and SAR of new pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines as potent p38 alpha MAP kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 2739-2744
- 36 Montalban AG, Boman E, Chang CD, Ceide SC, Dahl R, Dalesandro D, Delaet NG, Erb E, Ernst JT, Gibbs A, Kahl J, Kessler L, Lundström J, Miller S, Nakanishi H, Roberts E, Saiah E, Sullivan R, Wang Z, Larson CJ. The design and synthesis of novel alpha-ketoamide-based p38 MAP kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 1772-1777
- 37 Hynes J, Wu H, Pitt S, Shen DR, Zhang R, Schieven GL, Gillooly KM, Shuster DJ, Taylor TL, Yang X, McIntyre KW, McKinnon M, Zhang H, Marathe PH, Doweiko AM, Kish K, Kiefer SE, Sack JS, Newitt JA, Barrish JC, Dodd J, Leftheris K. The discovery of (R)-2-(sec-butylamino)-N-(2-methyl-5-(methylcarbamoyl)phenyl) thiazole-5-carboxamide (BMS-640994)-A potent and efficacious p38alpha MAP kinase inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 1762-1767
- 38 Angell RM, Angell TD, Bamborough P, Brown D, Brown M, Buckton JB, Cockerill SG, Edwards CD, Jones KL, Longstaff T, Smee PA, Smith KJ, Somers DO, Walker AL, Willson M. Biphenyl amide p38 kinase inhibitors 2: Optimisation and SAR. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 324-328
- 39 Angell R, Aston NM, Bamborough P, Buckton JB, Cockerill S, deBoeck SJ, Edwards CD, Holmes DS, Jones KL, Laine DI, Patel S, Smee PA, Smith KJ, Somers DO, Walker AL. Biphenyl amide p38 kinase inhibitors 3: Improvement of cellular and in vivo activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 4428-4432
- 40 Ozdemir C, Akdis CA. Discontinued drugs in 2006: pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1327-1344

■应用要点

此文对于阐明P38 MAPK信号通路的主要功能和在肝纤维化发生中作用的机制具有实际意义, 并为实验研究提供了思路 and 常见研究方法.

■同行评价

本文综述了P38 MAPK信号通路的主要功能、常见研究方法以及对肝纤维化的作用机制,能够为实验研究提供思路。全文内容丰富,条理清晰,可读性强。

- 41 Raingeaud J, Gupta S, Rogers JS, Dickens M, Han J, Ulevitch RJ, Davis RJ. Pro-inflammatory cytokines and environmental stress cause p38 mitogen-activated protein kinase activation by dual phosphorylation on tyrosine and threonine. *J Biol Chem* 1995; 270: 7420-7426
- 42 Beltrán AE, Briones AM, García-Redondo AB, Rodríguez C, Miguel M, Alvarez Y, Alonso MJ, Martínez-González J, Salas M. p38 MAPK contributes to angiotensin II-induced COX-2 expression in aortic fibroblasts from normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens* 2009; 27: 142-154
- 43 Rampalli S, Li L, Mak E, Ge K, Brand M, Tapscott SJ, Dilworth FJ. p38 MAPK signaling regulates recruitment of Ash2L-containing methyltransferase complexes to specific genes during differentiation. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 1150-1156
- 44 康洁, 刘福林. RNAi的抗病毒作用及其机制. 现代免疫学 2004; 24: 439-441
- 45 Khwaja FS, Quann EJ, Pattabiraman N, Wynne S, Djakiew D. Carprofen induction of p75NTR-dependent apoptosis via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3539-3545
- 46 张敏. 应用基因芯片研究人气道上皮损伤时MAPKs信号通路的变化. 实用医学杂志 2008; 24: 1481-1483
- 47 Boute N, Jockers R, Issad T. The use of resonance energy transfer in high-throughput screening: BRET versus FRET. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 351-354
- 48 Ma L, Wang HY. Mitogen-activated protein kinase p38 regulates the Wnt/cyclic GMP/Ca²⁺ non-canonical pathway. *J Biol Chem* 2007; 282: 28980-28990
- 49 Breikopf K, Haas S, Wiercinska E, Singer MV, Dooley S. Anti-TGF-beta strategies for the treatment of chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 121S-131S
- 50 Tsukada S, Westwick JK, Ikejima K, Sato N, Rippe RA. SMAD and p38 MAPK signaling pathways independently regulate alpha1(I) collagen gene expression in unstimulated and transforming growth factor-beta-stimulated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 10055-10064
- 51 Varela-Rey M, Montiel-Duarte C, Osés-Prieto JA, López-Zabalza MJ, Jaffrèzou JP, Rojkind M, Iraburu MJ. p38 MAPK mediates the regulation of alpha1(I) procollagen mRNA levels by TNF-alpha and TGF-beta in a cell line of rat hepatic stellate cells(1). *FEBS Lett* 2002; 528: 133-138
- 52 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. DLPC decreases TGF-beta1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1051-G1061
- 53 Schnabl B, Bradham CA, Bennett BL, Manning AM, Stefanovic B, Brenner DA. TAK1/JNK and p38 have opposite effects on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 34: 953-963
- 54 Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S87-S92
- 55 Bethanis SK, Theocharis SE. Leptin in the field of hepatic fibrosis: a pivotal or an incidental player? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1685-1696
- 56 Cao Q, Mak KM, Ren C, Lieber CS. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependant MAPK pathways. *J Biol Chem* 2004; 279: 4292-4304
- 57 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. DLPC and SAME combined prevent leptin-stimulated TIMP-1 production in LX-2 human hepatic stellate cells by inhibiting HO-mediated signal transduction. *Liver Int* 2006; 26: 221-231
- 58 Czochra P, Klopčic B, Meyer E, Herkel J, Garcia-Lazaro JF, Thieringer F, Schirmacher P, Biesterfeld S, Galle PR, Lohse AW, Kanzler S. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice. *J Hepatol* 2006; 45: 419-428
- 59 Novosyadlyy R, Dudas J, Pannem R, Ramadori G, Scharf JG. Crosstalk between PDGF and IGF-I receptors in rat liver myofibroblasts: implication for liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2006; 86: 710-723
- 60 Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, Ikenaka Y, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Masaki T, Fukui H. Imatinib mesylate (STI-571) attenuates liver fibrosis development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G907-G913
- 61 Adachi T, Togashi H, Suzuki A, Kasai S, Ito J, Sugahara K, Kawata S. NAD(P)H oxidase plays a crucial role in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1272-1281
- 62 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074
- 63 Zhang YP, Yao XX, Zhao X. Interleukin-1 beta up-regulates tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 mRNA and phosphorylation of c-jun N-terminal kinase and p38 in hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1392-1396
- 64 姚希贤, 张亚平, 赵霞. 益肝康抑制肝星状细胞 I 型胶原合成的作用机制. 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 159-160
- 65 李涛, 冷希圣, 秦致中, 宋盛晗, 赵力, 熊亮发, 彭吉润. 白细胞介素10对肝星状细胞激活的调节. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 35-37
- 66 Marra F, Delogu W, Petrai I, Pastacaldi S, Bonacchi A, Efsen E, Aleffi S, Bertolani C, Pinzani M, Gentilini P. Differential requirement of members of the MAPK family for CCL2 expression by hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G18-G26
- 67 Wu LM, Wu XX, Sun Y, Kong XW, Zhang YH, Xu Q. A novel synthetic oleanolic acid derivative (CPU-II2) attenuates liver fibrosis in mice through regulating the function of hepatic stellate cells. *J Biomed Sci* 2008; 15: 251-259
- 68 Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; 36: 12-21

编辑 李军亮 电编 闫晋利