

# P38 MAPK信号通路与肝纤维化

杨清高, 刘绍能

杨清高, 刘绍能, 中国中医科学院广安门医院消化内科 北京市 100053

刘绍能, 主任医师, 主要从事肝纤维化的中医药防治研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81072803

作者贡献分布: 本文综述由杨清高完成; 刘绍能审校.

通讯作者: 刘绍能, 主任医师, 100053, 北京市, 中国中医科学院广安门医院消化内科. liushaoneng886@yahoo.com.cn

电话: 010-88001136

收稿日期: 2012-04-16 修回日期: 2012-06-30

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-08-28

## P38 MAPK signaling pathway and hepatic fibrosis

Qing-Gao Yang, Shao-Neng Liu

Qing-Gao Yang, Shao-Neng Liu, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072803

Correspondence to: Shao-Neng Liu, Chief Physician, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China. liushaoneng886@yahoo.com.cn

Received: 2012-04-16 Revised: 2012-06-30

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-08-28

## Abstract

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade is one of eukaryotic cell-mediated extracellular signal responses to distinct environmental stresses. P38 MAPK is an important member of the MAPK family and plays an important role in a variety of physiological and pathological processes such as inflammation, cellular stress, apoptosis, cell cycle and growth. This article reviews the role of the P38 MAPK signaling pathway in the pathogenesis of hepatic fibrosis in terms of its structure composition, distribution and subtypes, activation pathways and function.

**Key Words:** P38 MAPK; Signaling pathway; Hepatic fibrosis

Yang QG, Liu SN. P38 MAPK signaling pathway and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2231-2236

## 摘要

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein

kinase, MAPK)是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号传导系统之一, P38 MAPK是MAPK家族的重要成员, 他在炎症、细胞应激、凋亡、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起重要作用. 现从其组织结构、分布亚型、激活途径和功能等方面, 对P38 MAPK信号通路在肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)过程中所起的重要作用作一综述, 旨在为相关研究提供参考资料.

**关键词:** P38 MAPK; 信号通路; 肝纤维化

杨清高, 刘绍能. P38 MAPK信号通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2231-2236

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2231.asp>

## 0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是慢性肝损伤的一种修复反应<sup>[1]</sup>, 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 其特征是以胶原分泌为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内过多沉积. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏分泌细胞外基质的主要细胞<sup>[2]</sup>, HSC活化是HF发生的共同中心环节, 在HF的发展机制中占有重要的地位. 近年来, HF形成过程中信号传导通路作为研究热点受到越来越多的关注. 其中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)级联是细胞内重要的信号传导系统之一, 其将细胞外刺激信号传递到细胞核引起一系列细胞生物学反应<sup>[3]</sup>. 而P38 MAPK的作为MAPK家族的重要信号通路, 在细胞炎症、增殖、应激、凋亡、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起着重要作用<sup>[4]</sup>. 本文就HF形成中涉及的P38 MAPK信号传导通路作一综述.

## 1 MAPK通路概述

MAPK是一组可被多种信号激活, 分布于胞浆中具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶, 是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号传导系统, 是真核细胞所特有

## ■背景资料

肝纤维化(HF)是慢性肝损伤的一种修复反应, 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 其特征是以胶原分泌为主的细胞外基质(ECM)在肝内过多沉积. 肝星状细胞(HSC)的活化是HF发生的共同中心环节. 近年来, HF形成过程中的信号传导通路已成为研究的热点之一, 受到越来越多的关注.

## ■同行评议者

吴俊华, 副教授, 江苏省南京市, 南京大学医学院

## ■研发前沿

P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的作用越来越受到关注,这对阐明HF的发病机制,寻找HF的防治方法具有积极意义。但其具体调控机制、反馈调节如何进行及与其他信号通路是否有联系等问题,尚待更进一步研究。

的信号传导酶,其通过连接细胞表面受体和细胞内关键调控因子参与基因的表达,经双重磷酸化激活后,参与细胞的多种生理过程,如:细胞的形成、运动、凋亡、分化及生长增殖等。对损伤修复、细胞增殖都具有重要的意义<sup>[5-7]</sup>。MAPK信号通路通常由紫外线、渗透压变化、细胞因子和生理应激等激活,又称MAPK应激信号通路。

MAPK信号通路家族主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinases, ERK)、P38和c-Jun氨基末端激酶(amino-terminal kinase, NK)/应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, APK)和大丝裂原激活蛋白激酶ERK5/BMK1(big MAP kinase 1)等几个亚族组成。在生物进化过程中,尽管不同亚组间信号传导通路激活与调控方式存在明显差异,但最终均以保守的三级激酶级联形式激活,即MAPKKK→MAPKK→MAPK<sup>[8]</sup>。细胞受到刺激后,MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)被磷酸化激活,继而又磷酸化激活MAPKK(MAP kinase kinase),而激活的MAPKK通过对苏氨酸(threonine, T)和酪氨酸(tyrosine, Y)双位点磷酸化激活MAPK。不同的MAPK具有不同的底物作用特异性,并且被不同的细胞外刺激所调节;细胞对特定的刺激发生反应,产生特定的细胞生理反应,说明细胞内每条MAPK信号转导通路都具有相对独立的功能。

P38 MAPK通路在MAPK信号通路中起着重要作用<sup>[9]</sup>,是近年来信号传导领域研究的热点之一。P38 MAPK在细胞炎症反应、细胞凋亡和免疫调节等过程中起重要作用<sup>[10]</sup>。有学者认为<sup>[11]</sup>,P38 MAPK的活化与HF有密切关系,因此他在HF形成过程中的作用受到众多研究者的关注。

## 2 P38 MAPK概述

**2.1 P38 MAPK的结构及激活** P38 MAPK是1993年Brewster等<sup>[12]</sup>在研究高渗性环境对真菌的影响时发现的,是由360个氨基酸组成的分子量为38 000 kDa的酪氨酸磷酸化的蛋白激酶,与已发现的JNK同属应激激活的蛋白激酶。1994年Han等<sup>[13]</sup>利用高渗和内毒素刺激小鼠肝脏细胞,分离纯化出分子量为38 000 kDa的酪氨酸磷酸化蛋白激酶-P38 MAPK,并从小鼠肝细胞的cDNA文库中筛选到编码P38 MAPK的克隆,克隆编码由360个氨基酸组成的38 000 kDa蛋白,并命名为P38 MAPK; Northern印迹表明, P38 MAPK mRNA在

小鼠巨噬细胞、T细胞和B细胞中均有表达。P38 MAPK通路在人的哮喘和自体免疫中发挥重要作用。研究表明<sup>[14]</sup>,在许多细胞反应中发现P38活化,并且与细胞种类及外界刺激有关。P38 MAPK通路可被许多物理和化学应力激活,包括激素、紫外照射、局部缺血、细胞因子(如白介素-1和肿瘤坏死因子等)、渗压休克、热休克、DNA损伤及LPS和革兰氏阳性细菌细胞壁成分<sup>[15]</sup>。

目前已发现哺乳动物的P38 MAPK有4个异构体,分别为P38 $\alpha$ 、P38 $\beta$ 、P38 $\gamma$ 和P38 $\delta$ 。通过序列比对发现,其60%氨基酸序列是相同的,但与其他MAPK仅有40%的同源性。在非哺乳动物种群中已鉴定出P38 MAPK的同源染色体,但有着不同的表型及底物特异性。P38 MAPK不同亚型的分布具有组织特异性<sup>[16]</sup>,P38 $\alpha$ 分布较为广泛,在白细胞、肝、脾、小脑、骨髓、甲状腺及胎盘中均有较高水平的表达;P38 $\beta$ 主要分布在心脏和脑;P38 $\gamma$ 主要存在于骨骼肌中;P38 $\delta$ 则主要在唾液腺、肺、肠、肾的表皮细胞及睾丸、卵巢、肾上腺、垂体等器官中表达<sup>[17]</sup>。

P38激活与MARK信号转导途径相似,都是保守的三级酶促级联反应,MAPKKK-MAPKK(MKK)-MAPK。在可被MAPK激酶类所激活中最主要的两种为MKK3和MKK6,此外MKK4在某些细胞中对P38的激活也有部分辅助作用,但没有特异性,因为他也可以激活JNK,而MKK3/MKK6则能特异性激活P38 MAPK<sup>[18]</sup>。

P38 MAPK的激活因子首先要激活上游的MAPKKK(包括MLK3、DLK、DLK/MUK/ZPK和TAK等),再激活MKK3/MKK6,磷酸化180位苏氨酸残基和182位酪氨酸残基,从而使P38 MAPK活化。激活后的P38 MAPK可以调控下游多种酶及转录因子的基因表达活性,如MAPKAP2、ATF-2、ELK1、MAX、ETS1和SAP1等,进而调节细胞的修复、炎症反应及凋亡等生理功能<sup>[19-21]</sup>。研究发现<sup>[22]</sup>,P38 MAPK在未活化时位于胞浆,其丝氨酸/苏氨酸残基可被磷酸化而被激活,并迅速转运至核内,作用于相应的靶点。在其下游转录因子中,ATF-2可作用于靶基因引起转录响应,是P38 MAPK通路的重要下游因子。Shuman等<sup>[23]</sup>研究报道ATF可在肝组织中表达,并且其特定碱基被P38 MAPK磷酸化后表现出明显增加的DNA结合和转录活性。Sano等<sup>[24]</sup>也报道ATF-2是转化生长因子(transforming growth factor, TGF)介导的两条信号传导途径中的共同靶位。

**2.2 P38 MAPK的功能** P38 MAPK信号通路不仅参与了细胞的生长发育及细胞周期调控等多种生理过程, 并且与炎症及细胞间功能同样密切相关. P38 MAPK可能参与细胞周期调控最早是在酵母中观察到的, P38 $\alpha$ 的高表达可以显著抑制酵母的增殖<sup>[25]</sup>. O'Sullivan等<sup>[26]</sup>研究发现, P38 MAPK信号通路通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)影响细胞的增殖和周期. Sheth等<sup>[27]</sup>研究显示, P38 MAPK在细胞凋亡中起重要作用, 抑制P38途径能调节LPS刺激后中性粒细胞内ERK途径的激活而导致细胞凋亡延迟. 其认为P38 MAPK至少通过以下途径调控细胞凋亡: 增强c-myc表达、激活c-Jun和c-fos、参与Fas/FasL介导的凋亡、磷酸化p53、诱导bax转位介导的凋亡途径和参与调控缺氧应激下的内皮细胞凋亡. 细胞凋亡已成为机体维持自身稳定所必需的一种生理性死亡, 机体内细胞凋亡过程, 严格受到基因的调控, 因此细胞恶性转化或者癌细胞的产生很大程度上是由于细胞增殖和细胞死亡调控功能失调所致. 研究证实<sup>[28]</sup>, P38 MAPK通过影响下游细胞周期调节蛋白、凋亡相关蛋白等效应分子的活性, 在肿瘤细胞恶性增殖中起着重要的作用. P38 MAPK参与细胞凋亡途径并受caspase-8调节, MAPK的激活是通过Linker2磷酸化环状结构上的T-X-Y中邻近的酪氨酸(T)和苏氨酸(Y)的磷酸化实现的. 研究显示<sup>[29,30]</sup>, P38 MAPK被炎症刺激激活后, 可以调节多种炎症因子, 从而影响生物体内致炎因子和抗炎因子之间的平衡, 决定炎症的进程和发展. Kobayashi等<sup>[31]</sup>研究表明, P38 MAPK信号通路通过影响细胞因子生成等多种途径参与组织的缺血/再灌注损伤过程, 在人体心、脑、肝和肾等重要器官的多种疾病中起重要作用.

### 3 P38 MAPK在肝纤维化形成中的作用

P38 MAPK信号通路与HF的形成密切相关, 通过以下途径影响HF的形成过程.

**3.1 P38 MAPK与致纤维化因子** 在HF的形成过程中细胞因子起着重要作用. 细胞因子是由免疫细胞、纤维母细胞和内皮细胞产生, 能够调节细胞功能的高活性、多功能的蛋白多肽分子. 根据细胞因子对HF过程的影响, 分为刺激因子和抑制因子两类, 这两类因子相互调控、相互制约, 从而决定HF进程. 在正常情况下, 细胞因子网络处于一种平衡状态, 受各种损伤因

素刺激后平衡被打破, 体内细胞因子的合成分泌发生变化, 正向调节HF的细胞因子(致HF作用因子)就会发挥其瀑布式连锁反应, 同时抗HF作用因子效应减弱, 最终导致细胞外基质代谢失衡而过度沉积, 最终导致HF. 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )是HF形成中最主要的促纤维化细胞因子, 其可通过TGF- $\beta$ /Smad通路促进HF的形成<sup>[32]</sup>. 有研究显示它既可促进细胞外基质的合成, 又可抑制其降解, 在HSC活化过程中起着重要作用<sup>[33]</sup>. 研究发现, TGF- $\beta$ 也可以诱导P38 MAPK信号传导通路的活化<sup>[34]</sup>. Brew等<sup>[35]</sup>研究发现, TGF- $\beta$ 可以通过抑制MMPs和促进TIMPs, 减少异常合成的ECM降解, 改变HF进程. Tangkijvanich等<sup>[36]</sup>曾发现血小板生长因子(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)能促进肝肌成纤维细胞的迁移增殖, 并且诱导P38 MAPK及其下游效应分子的活化. 他们得出结论, 肌成纤维细胞的迁移由PDGF-BB通过P38 MAPK信号通路介导, 然而其增殖效应却由ERK而非P38 MAPK信号通路介导. 近年发现<sup>[37]</sup>, PDGF在促进HSC增殖时, 可检测到P38 MAPK信号蛋白的活化. 因此, PDGF与P38 MAPK在促进HF的研究中得到重视.

**3.2 P38 MAPK与HSC的活化** HSC是肝脏的一种间质细胞, 位于Disse间隙, 处于肝细胞基底面与血管内皮细胞之间, 其与HF的形成密切相关<sup>[38]</sup>. 肝脏HSC的数目很少, 与肝细胞数量之比为1:20, 占肝脏总体积的1.4%. 诸多研究证实<sup>[39-41]</sup>, 当肝损伤时位于窦周Disse间隙内静止状态的HSC活化转变成具有增殖、收缩、迁移、促进炎症和纤维生成活性的表型-肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB). HSC是MFB的主要来源, MFB则是HF时ECM的来源细胞, 在HF形成过程中核心环节就是HSC的激活. HSC被激活后, 其形态由静止的HSC转化为表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的肌成纤维细胞, 导致MFB膨胀池产生, 转变为大量合成如I型胶原、III型胶原和纤维连接蛋白等多种细胞外基质成分. 由于MFB生成与消除速度的不平衡, 造成MFB数量的增加, 产生大量的ECM沉积, 促进HF的形成<sup>[42,43]</sup>. 研究发现<sup>[44]</sup>, 用阻断剂SB203580阻断P38 MAPK可以降低静息HSC的 $\alpha$ -SMA蛋白表达, 并可调节其细胞周期, 改变HF的进程. 吴文娟等<sup>[45]</sup>证明, 随着HF的发展, p-p38表达增多, 且与 $\alpha$ -SMA表达呈正相关. 同时, 免疫组织化学p-p38表达定位于肝脏间质细胞, 推

#### ■ 相关报道

Yong等研究发现, P38 MAPK信号分子可调节MMPs/TIMPs(基质金属蛋白酶及其抑制剂)及uPA/PAI(尿激酶型纤溶酶原激活剂及其抑制剂)的表达, 影响血管内皮细胞的迁移能力和管腔形成能力, 进一步引起肝内血管增生, 导致肝窦毛细血管化. Schnabl等用阻断剂SB203580阻断P38 MAPK可以降低静息HSC的 $\alpha$ -SMA蛋白表达, 并可调节其细胞周期, 改变HF的进程.

### ■创新盘点

本文从P38 MAPK的组织结构、分布亚型、激活途径及其在HF过程的作用进行全面、深入的综述。

测其可能通过诱导HSC的活化和增殖从而促进纤维化的形成。李政通等<sup>[46]</sup>进一步研究发现, p-p38的表达增多能够促进HF形成, 反之在其表达减少时则可促进HF的逆转。因此, 推测HF逆转期p-p38的表达量减少, 可能是HF逆转恢复的机制之一。

**3.3 P38 MAPK与炎症反应** 炎症反应是机体修复和生存所必需的防御抑制, HF形成中伴有长期的炎症过程。Kanaji等<sup>[47]</sup>发现, P38 MAPK信号通路在细胞的生存和组织修复中起着重要作用。研究显示<sup>[48]</sup>, 炎症刺激可激活P38 MAPK, 而P38 MAPK也可以调节TNF、IL-1和IL-6等致炎因子以及IL-12等抗炎因子的生成, 影响生物体内致炎与抗炎因素的平衡, 从而决定炎症反应的进程。Chen等<sup>[48]</sup>发现, P38 MAPK可在转录水平上调节iNOS和COX-2的表达, 从而影响炎症反应过程。Dong等<sup>[49]</sup>通过研究P38 MAPK与心肺分流术(cardiopulmonary bypass, CPB)后肺的炎症反应的关系, 发现P38 MAPK信号通路可上调TNF- $\alpha$ 和IL-1等致炎因子的表达, 提示P38 MAPK在炎症反应的调节中起重要作用。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是介导全身炎症反应的重要物质, LPS通过血液循环中LPS结合蛋白与髓样细胞表面CD14分子结合形成复合物, 介导P38 MAPK活化而使效应细胞表达、合成和释放IL-1和TNF- $\alpha$ 等多种炎性细胞因子及花生四烯酸产物, 参与炎性反应过程。有研究证实<sup>[50]</sup>, P38 MAPK在多种与缺血缺氧应激有关的血管损伤性疾病中是调控缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达的重要信号分子。在机体缺氧应激时, 通过活化P38 MAPK信号分子, 调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)及其抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)的表达<sup>[51]</sup>, 影响血管内皮细胞的迁移能力和管腔形成能力, 进一步引起VEGF分泌增强、肝内血管增生, 从而导致肝窦毛细血管瘤化。

### 4 结论

目前, 关于P38 MAPK信号传导通路的研究方兴未艾。P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的诸多作用越来越受到关注, 其通过炎症反应、细胞周期及细胞因子等多个方面影响HF进程。但其具体调控机制、反馈调节如何进行及与其他

信号通路是否有联系等问题, 尚待进一步探讨。通过研究P38 MAPK信号转导通路, 阐明HF的发病机制, 对寻找HF的防治方法具有积极意义。

### 5 参考文献

- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- Wen J, Watanabe K, Ma M, Yamaguchi K, Tachikawa H, Kodama M, Aizawa Y. Edaravone inhibits JNK-c-Jun pathway and restores anti-oxidative defense after ischemia-reperfusion injury in aged rats. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 713-718
- Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal* 2000; 12: 1-13
- Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002; 298: 1911-1912
- Sharma GD, He J, Bazan HE. p38 and ERK1/2 coordinate cellular migration and proliferation in epithelial wound healing: evidence of cross-talk activation between MAP kinase cascades. *J Biol Chem* 2003; 278: 21989-21997
- Tsubaki M, Matsuoka H, Yamamoto C, Kato C, Ogaki M, Satou T, Itoh T, Kusunoki T, Tanimori Y, Nishida S. The protein kinase C inhibitor, H7, inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma via suppression of ERK1/2. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 431-438
- Lawrence MC, Jivan A, Shao C, Duan L, Goad D, Zaganjor E, Osborne J, McGlynn K, Stippes S, Earnest S, Chen W, Cobb MH. The roles of MAPKs in disease. *Cell Res* 2008; 18: 436-442
- Deng ZY, Li J, Jin Y, Chen XL, Lü XW. Effect of oxymatrine on the p38 mitogen-activated protein kinases signalling pathway in rats with CCl4 induced hepatic fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1449-1454
- Jameel NM, Thirunavukkarasu C, Wu T, Watkins SC, Friedman SL, Gandhi CR. p38-MAPK- and caspase-3-mediated superoxide-induced apoptosis of rat hepatic stellate cells: reversal by retinoic acid. *J Cell Physiol* 2009; 218: 157-166
- 叶平, 杨波, 吴晓玲, 蒋德明. P38 MAPK信号通路主要功能及对肝纤维化的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3353-3358
- Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259: 1760-1763
- Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 808-811
- Matsumoto T, Turesson I, Book M, Gerwins P, Claesson-Welsh L. p38 MAP kinase negatively regulates endothelial cell survival, proliferation, and differentiation in FGF-2-stimulated angiogenesis. *J Cell Biol* 2002; 156: 149-160
- Bodero AJ, Ye R, Lees-Miller SP. UV-light induces p38 MAPK-dependent phosphorylation of Bcl10. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 923-926
- Cano E, Mahadevan LC. Parallel signal processing among mammalian MAPKs. *Trends Biochem Sci*

- 1995; 20: 117-122
- 17 Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1358-1375
- 18 Raingeaud J, Whitmarsh AJ, Barrett T, Dérjard B, Davis RJ. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1247-1255
- 19 Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-180
- 20 Zervos AS, Faccio L, Gatto JP, Kyriakis JM, Brent R. Mxi2, a mitogen-activated protein kinase that recognizes and phosphorylates Max protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10531-10534
- 21 Tenhunen O, Rysä J, Ilves M, Soini Y, Ruskoaho H, Leskinen H. Identification of cell cycle regulatory and inflammatory genes as predominant targets of p38 mitogen-activated protein kinase in the heart. *Circ Res* 2006; 99: 485-493
- 22 Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 396-405
- 23 Shuman JD, Cheong J, Coligan JE. ATF-2 and C/EBPalpha can form a heterodimeric DNA binding complex in vitro. Functional implications for transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1997; 272: 12793-12800
- 24 Sano Y, Harada J, Tashiro S, Gotoh-Mandeville R, Maekawa T, Ishii S. ATF-2 is a common nuclear target of Smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 8949-8957
- 25 陈奕, 缪泽鸿, 丁健. P38 MAPKs在细胞周期调控中的作用. *生理科学进展* 2004; 35: 315-320
- 26 O'Sullivan AW, Wang JH, Redmond HP. p38 MAP kinase inhibition promotes primary tumour growth via VEGF independent mechanism. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 89
- 27 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
- 28 Brzezianska E, Pastuszak-Lewandoska D. A minireview: the role of MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways in thyroid follicular cell-derived neoplasm. *Front Biosci* 2011; 16: 422-439
- 29 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. p38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *J Dent Res* 2007; 86: 800-811
- 30 Yoshida K, Kuwano K, Hagimoto N, Watanabe K, Matsuba T, Fujita M, Inoshima I, Hara N. MAP kinase activation and apoptosis in lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 2002; 198: 388-396
- 31 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
- 32 Fu R, Wu J, Ding J, Sheng J, Hong L, Sun Q, Fang H, Xiang D. Targeting transforming growth factor  $\beta$ RII expression inhibits the activation of hepatic stellate cells and reduces collagen synthesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 291-297
- 33 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094-1106
- 34 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
- 35 Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803: 55-71
- 36 Tangkijvanich P, Santiskulvong C, Melton AC, Rozengurt E, Yee HF. p38 MAP kinase mediates platelet-derived growth factor-stimulated migration of hepatic myofibroblasts. *J Cell Physiol* 2002; 191: 351-361
- 37 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
- 38 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436
- 39 Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560
- 40 尤俊勇, 王效民. 肝星状细胞的激活与凋亡相关信号通路研究进展. *中外医学研究* 2011; 9: 155-158
- 41 Ikeda N, Murata S, Maruyama T, Tamura T, Nozaki R, Kawasaki T, Fukunaga K, Oda T, Sasaki R, Homma M, Ohkohchi N. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study. *Hepatol Res* 2012; 42: 91-102
- 42 贾继东, 尹姗姗, 王宝恩. 细胞外基质基因在肝脏的表达与调控. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 56-57
- 43 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568
- 44 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
- 45 吴文娟, 杨妙芳, 许小兵, 张晓华, 季洪赞, 袁柏思, 朱人敏. p38MAPK在大鼠实验性肝纤维化发生中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3822-3827
- 46 李政通, 李俊, 黄成, 李浩, 章圣鹏, 黄艳, 陶辉. CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化模型肝纤维化逆转与MAPK信号通路的研究. *中国药理学通报* 2011; 27: 809-814
- 47 Kanaji N, Nelson A, Allen-Gipson DS, Sato T, Nakanishi M, Wang X, Li Y, Basma H, Michalski J, Farid M, Rennard SI, Liu X. The p38 mitogen-activated protein kinases modulate endothelial cell survival and tissue repair. *Inflamm Res* 2012; 61: 233-244
- 48 Chen C, Chen YH, Lin WW. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression in J774 macrophages. *Immunology* 1999; 97: 124-129

## ■应用要点

本综述从P38 MAPK与致纤维化因子的生成、肝星状细胞的活化和炎症反应的关系, 3个方面介绍了P38 MAPK信号通路在HF形成过程中的作用, 为今后的研究提供了方向。

## ■同行评价

本综述对P38 MAPK信号通路和HF的介绍比较充分,内容丰富,结构清晰.

- 49 Dong X, Liu Y, Du M, Wang Q, Yu CT, Fan X. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates pulmonary inflammatory response in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 77-84
- 50 Dewhirst MW. Relationships between cycling hypoxia, HIF-1, angiogenesis and oxidative stress. *Radiat Res* 2009; 172: 653-665
- 51 Yong HY, Kim IY, Kim JS, Moon A. ErbB2-enhanced invasiveness of H-Ras MCF10A breast cells requires MMP-13 and uPA upregulation via p38 MAPK signaling. *Int J Oncol* 2010; 36: 501-507

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.