

• 综 述 •

基于 p38MAPK 信号通路中药治疗支气管哮喘的研究进展^{*}

张 瑶¹, 朱振刚^{2△}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第一附属医院呼吸科, 天津 300193)

摘要: 支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘)是一种常见的慢性气道炎症性疾病,具有发病率高且易反复的特点,给家庭和社会造成沉重负担。而 p38MAPK 信号通路作为生物体内细胞多种信号传导途径,与哮喘的发生发展息息相关。本文主要从 p38MAPK 信号通路哮喘的关系,以及中药基于 p38MAPK 通路作用于哮喘的机制研究方面进行综述,以期为进一步研究提供参考。

关键词: 哮喘;中药;p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)04-0094-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.016

支气管哮喘作为临床常见的呼吸系统疾病之一,以慢性气道炎症、气道高反应以及气道重塑为主要特点,并常伴多变的可逆性气流受限,以喘息、胸闷、咳嗽等症状多见,且病情反复、缠绵难愈。哮喘的发病机理尚未完全明确,但普遍认为哮喘的发作与慢性气道炎症、气道高反应性、气道重构、免疫失衡、遗传等因素相关^[1]。而中医认为宿痰伏藏于肺,为哮喘发病之夙根。《症因脉治哮喘》指出:“哮喘之因,痰饮留伏,结成窠臼,潜伏于内,偶有七情之犯,饮食之伤,或外有时令之风寒束其肌表,则哮喘之症作矣。夙根内伏,外遇诱因引触,导致痰气交阻、肺失宣肃而发作为痰鸣气喘疾患。”

p38MAPK 是 1994 年首次被发现的一种分子质量为 38 kDa 的蛋白激酶^[2],其家族由四种不同基因编码的亚型 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 组成,在不同的组织中,其表达不同。作为促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)家族中的一员,p38MAPK 的激活离不开 MAP3Ks $\rightarrow$ MKKs $\rightarrow$ MAPK 构成的三级级联反应。细胞受到刺激后通过某些中间环节首先使 MAP3Ks 激活,如 TGF- β 激活的

激酶 1(TAK1)、凋亡信号调节激酶 1(ASK1)、混合谱系激酶 2(MLK2)或 MLK3,转而激活 MKKs,再由 MKKs(主要是 MKK3 和 MKK6)磷酸化 p38MAPK 上的 Thr180 和 Tyr182 两个位点,活化的 p38MAPK 激活下游的蛋白激酶、转录因子等以实现信号转导,参与基因转录、细胞凋亡、细胞生长、免疫反应等各种病理生理过程^[3-4]。

1 p38MAPK 信号通路在哮喘中的作用

1.1 参与气道炎症 炎症反应在哮喘的发生发展中发挥着重要作用,被认为是哮喘发病的重要机制之一。哮喘的气道炎症反应是一个复杂的过程,涉及多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子的参与。越来越多的证据表明,p38MAPK 在炎症反应中扮演着重要角色^[5]。激活的 p38MAPK 由胞质进入细胞核内磷酸化特异性底物,影响靶基因的表达,参与调控炎症反应。在细胞因子产生方面,p38MAPK 可直接激活下游激酶 MK2,通过增强 mRNA 的稳定性参与 TNF- α 及其他细胞因子(如 IL-6,IL-10,GM-CSF 等)生物合成的调节^[6]。促炎因子的产生在慢性炎症发病机制中起着关键作用,特别是 TNF- α 、IL-6 是慢性哮喘发病中

收稿日期: 2019-07-03

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673900)

第一作者简介: 张瑶(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:从事哮喘机制研究。

Δ 通信作者: 朱振刚,E-mail: ziranjjin2015@sina.cn

的关键参与者。在缺乏蛋白激酶 MK2 的小鼠模型中,在脂多糖刺激下发现 TNF- α 和 IL-6 的产生显著减少,其机制离不开 3'UTR ARE 的转录后调节^[7],COX-2 也涉及到类似的调节^[8]。此外,p38MAPK 也是 Th2 依赖性细胞因子 IL-4 和 IL-13 的重要调控因子,作用于肺上皮细胞和肥大细胞产生单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 和 IL-9^[9-10]。不仅如此,p38MAPK 通路通过调节转录因子 GATA-3 对 Th1 细胞因子 IL-12、INF- γ 等的产生及细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达产生影响^[11]。在细胞迁移方面,p38MAPK/MK2 信号通路可通过磷酸化低分子热休克蛋白 HSP27,促进 HSP27 复合物的解聚,增加肌动蛋白聚合从而参与中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的迁移^[12-13]。炎症细胞、炎症介质和细胞因子之间相互作用共同促进哮喘气道炎症的发生。

1.2 参与气道重塑 作为哮喘的另一重要特征,气道重构主要表现为气道上皮黏液细胞增生、上皮下胶原沉积和纤维化、气道平滑肌细胞肥大、血管增生等,其中涉及到多种炎症介质的参与,如转化生长因子 TGF- β ^[14]、基质金属蛋白酶 MMP-9^[15]、血管内皮生长因子(VEGF)^[16]等。任志涛等^[17]用不同浓度 TGF- β 1 诱导人胚肺成纤维细胞(MRC-5 细胞)发现,在一定范围内,随着 TGF- β 1 浓度变化,成纤维细胞转分化表征蛋白 α -SMA 和细胞外基质 FN 的表达量呈依赖性上调。TGF- β 1 的促纤维化作用通过促进细胞外基质沉积影响气道重塑,该过程离不开 p38MAPK 通路的协调作用。不仅如此,TGF- β 诱导 p38MAPK 磷酸化促进上皮细胞凋亡,引起上皮损伤,参与气道重塑过程^[18]。有研究发现,在大鼠哮喘气道重塑模型中,气道重塑组的黏液细胞大量增殖且气道上皮细胞中 p38MAPK 磷酸化水平升高,两者存在相关性^[19]。另外,p38MAPK 还能调控气道平滑肌细胞(ASMC)引起的气道炎症和气道重构^[20]。有研究发现,在香烟提取物刺激下,气道平滑肌细胞中 p38MAPK 活化明显,而抑制其活化则导致气道平滑肌细胞增生减弱^[21]。

2 中药对哮喘 p38MAPK 信号通路的影响

2.1 中药单体 紫草,始载于《神农本草经》性味咸寒,入心、肝经,属于临床常用药物。紫草提取物——

紫草素,具有抗病毒、抗氧化、抗炎等功效^[22]。一项研究发现,紫草素显著降低了 TGF- β 诱导的成纤维细胞中 α -SMA、纤维连接蛋白以及 I、III 型胶原的基因表达,肺成纤维细胞中 p38MAPK 的磷酸化水平下降,表明紫草素可能通过下调 p38MAPK 信号通路抑制 TGF- β 诱导的细胞外基质样基因的产生^[23]。

中国传统名贵药材——冬虫夏草,性味甘平,入肺肾经,历部《中华人民共和国药典》记载其功效为:“补肺益肾,止血化痰。用于久咳虚喘,劳嗽咯血,阳痿遗精,腰膝酸痛。”从冬虫夏草中分离出的主要生物活性成分——冬虫夏草素(3'-脱氧腺苷)具有抗缺氧、抗炎免疫调节和抗肝纤维化等多种药理活性。有研究显示,虫草素(COR)可降低支气管肺泡灌洗液(BALF)中的炎症细胞、细胞因子水平以及血清总 IgE 水平。此外,COR 显著阻断 OVA 激发的哮喘小鼠的 p38MAPK 信号通路激活。提示虫草素可能通过抑制 p38MAPK 信号通路的激活来调节炎症反应,抑制哮喘的气道重塑^[24]。

染料木黄酮是一种植物多酚类中药单体,在自然界分布广泛。很多研究资料表明,染料木黄酮能显著抑制哮喘,其治疗哮喘的作用机制也涉及到多种途径^[25]。其中,Kalhan 等^[26]研究表明,染料木黄酮抑制嗜酸细胞白三烯 C4(LTC4)合成,通过阻断 p38MAPK 和 MK2 的磷酸化来减少 5-脂氧合酶(5-LO)的核易位并降低活化。实验中哮喘患者在添加大豆异黄酮 4 周后,体内外嗜酸性粒细胞 LTC4 合成下降 33%,FeNO 下降 18%。

黄芩苷是传统中药黄芩中的黄酮类化合物,具有抗哮喘作用。有研究证明黄芩苷通过抑制包括 p38MAPK 在内的 MAPK 信号通路,对血小板衍生生长因子(PDGF)诱导的大鼠气道平滑肌细胞(RASM)的增殖、细胞周期进程和细胞迁移产生抑制作用^[27]。韩超等^[28]用黄芩苷干预哮喘模型大鼠,肺和气管组织中 p38MAPK 磷酸化水平降低,提示黄芩苷可能通过抑制 p38MAPK 通路减轻哮喘炎症反应。

2.2 中药提取物 中药白鲜皮以芸香科植物白鲜的干燥根皮入药,具有清热解毒、祛风止痒的功效,临床运用广泛^[29]。有研究表明,白鲜皮水提物 CDAE 和乙

醇提取物 CDE 通过下调 p38MAPK、Bcl-2 和 FAK 的表达,抑制 MMP-2 的表达,激活并增加细胞内 Ca^{2+} 浓度,对气道平滑肌细胞(ASMC)具有抗增殖和抗迁移作用。提示其治疗哮喘的机制是抑制 ASMC 过度分泌,减少细胞数量以及促进 ASMC 舒张,减轻气道高反应,该过程离不开 p38MAPK 通路的参与^[30]。

虎杖苷是虎杖中的有效成分,具有止咳平喘的功效。赵雨喆等^[31]通过实验研究表明,虎杖苷能明显降低哮喘小鼠炎症水平,减少气道损伤,通过激活 p38MAPK/Nrf2 信号通路,从而促进血红素加氧酶-1(hemeoxygenase1,HO-1)mRNA 的转录,增强 HO-1 蛋白表达,从抗氧化应激途径改善气道炎症。

羌活,以解表散寒、祛风除湿功效见长的传统中药,味辛、苦,性温,现代研究认为其具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗血栓形成,改善血循环,抗心律失常、镇痛等药理作用^[32-33]。李良昌等^[34]用动物模型研究发现羌活提取物降低 BALF 中细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 的水平,使 IFN- γ 的表达升高,肺部炎症细胞浸润减轻,同时明显减少 p38MAPK 的磷酸化,提示羌活提取物可能通过抑制 p38MAPK 的信号转导来调节 Th1/Th2 平衡,达到治疗哮喘的目的。

2.3 中药复方 《伤寒论》小柴胡汤和《金匱要略》半夏厚朴汤的合方——柴朴汤由柴胡、大枣、甘草、苏叶、生姜、茯苓、黄芩等中药组成。研究发现,柴朴汤有效减少大鼠 BALF 中炎症细胞数量,降低炎症和炎症评分,减少肺组织中 ERK、p38MAPK 及其磷酸化水平,提示柴朴汤通过 ERK/p38MAPK 途径抑制气道炎症^[35]。

韩超等^[36]研究发现翘芩清肺剂可有效减轻哮喘气道炎症,延缓支气管病理改变,与对照组相比,大鼠血浆 HMGB1 含量,肺组织 p38MAPK 蛋白表达,气道组织 TLR4 蛋白及 mRNA 的表达均降低,提示翘芩清肺剂可能是通过调节 HMGB1-TLR4-p38MAPK 信号传导通路来阻断炎症反应,改善哮喘的发生发展。

中医理论认为“肺与大肠相表里”,《黄帝内经》有云“肺合大肠”,为“从肠治肺”“肺肠合治”的现代治法提供理论依据。大承气汤作为腑病治疗的代表方,在

哮喘治疗中起着重要作用。刘蕊蕊等^[37]以大承气汤干预哮喘小鼠,发现其肺组织炎症损伤得以改善,BALF 中炎症细胞渗出总数降低,同时肺组织 p38MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化水平降低,提示大承气汤可能通过抑制 p38MAPK 信号通路来减轻气道炎症,产生抗哮喘作用。

朝医麻黄定喘汤出自李济马先生的《东医寿世保元》,用麻黄定喘汤干预哮喘小鼠模型,发现麻黄定喘汤显著降低肺组织内 MAPKs/NF- κ B/VEGF 蛋白表达水平,使气道周围胶原纤维沉积,气道壁及气道平滑肌增厚程度亦明显减轻,说明麻黄定喘汤通过抑制 MAPKs/NF- κ B/VEGF 信号通路对哮喘产生作用^[38]。

3 结语

p38MAPK 信号转导途径是参与哮喘发病的重要信号转导机制,在哮喘气道炎症、气道重塑等过程中发挥复杂作用。中药治疗哮喘的机制研究在不断深入,但仍有不足:首先,对单味中药或中药中某一成分的研究要多于对复方的研究,对其他剂型以及外治法等研究很少。其次,对中药治疗哮喘的机制研究仍然处于基础阶段,中药作用于通路的具体元件仍不清楚。p38MAPK 抑制剂在多种炎症性疾病中被广泛研究,但一直未应用于临床^[39-40]。因此,深入研究中药作用机制,不断挖掘寻找新的药物作用靶点,具有重要意义。

参考文献:

- [1] 黄伟玲,王丽新. 温阳补肾法防治支气管哮喘的现代机理研究[J]. 江西中医药,2019,50(3):64-68.
- [2] LEE J C, LAYDON J T, MCDONNELL P C, et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis[J]. Nature,1994,372(6508):739-746.
- [3] CORRE I, FRANÇOIS P, HUOT J. The p38 pathway, a major pleiotropic cascade that transduces stress and metastatic signals in endothelial cells[J]. Oncotarget,2017,8(33):55684-55714.
- [4] KHORASANIZADEH M, ESKIAN M, GELFAND E W, et al. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for asthma[J]. Pharmacology and Therapeutics,2017,

- 174:112-126.
- [5] YONG H Y, KOH M S, MOON A. The p38 MAPK inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2009,18(12):1893-1905.
- [6] QIAN F, DENG J, WANG G, et al. Pivotal role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in inflammatory pulmonary diseases [J]. Current Protein and Peptide Science, 2016,17(4):332-342.
- [7] KOTLYAROV A, NEININGER A, SCHUBERT C, et al. MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF- α biosynthesis[J]. Nat Cell Biol, 1999,1(2):94-97.
- [8] NEININGER A, KONTOYIANNIS D, KOTLYAROV A, et al. MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels[J]. J Biol Chem, 2002,277(5):3065-3068.
- [9] IP W K, WONG C K, LAM C W K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2006,145(1):162-172.
- [10] STASSEN M, KLEIN M, BECKER M, et al. p38 MAP kinase drives the expression of mast cell-derived IL-9 via activation of the transcription factor GATA-1 [J]. Molecular Immunology, 2007,44(5):926-933.
- [11] 武明云, 虞坚尔, 薛征, 等. 基于 MAPK 信号通路的中药治疗支气管哮喘的实验研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2019,33(2):86-91.
- [12] KOSTENKO S, MOENS U. Heat shock protein 27 phosphorylation: kinases, phosphatases, functions and pathology[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2009,66(20):3289-3307.
- [13] GURGIS FM, ZIAZIARIS W, MUNOZ L. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in neuroinflammation, heat shock protein 27 phosphorylation, and cell cycle: role and targeting [J]. Molecular Pharmacology, 2014,85(2):345-356.
- [14] OJIAKU C A, YOO E J, PANETTIERI R A J. Transforming growth factor β 1 function in airway remodeling and hyperresponsiveness: the missing link [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017,56(4):432-442.
- [15] GRZELA K, LITWINIUK M, ZAGORSKA W, et al. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9 [J]. Arch Immunol Ther Exp, 2016,64(1):47-55.
- [16] SMITH R. Is VEGF a potential therapeutic target in asthma? [J]. Pneumologia, 2014,63(4):197-199.
- [17] 任志涛, 游雪甫, 于会明, 等. 小檗碱对转化生长因子 β 1 诱导人胚肺成纤维细胞转分化及丝裂原活化蛋白激酶信号通路蛋白磷酸化水平的影响 [J]. 中国医药生物技术, 2015,10(4):340-345.
- [18] PELAIA G, CUDIA G, VATRELLA A, et al. Effects of transforming growth factor- β and budesonide on mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis in airway epithelial cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003,29(1):12-18.
- [19] 郑仰明, 李昌崇, 张维溪, 等. 哮喘气道重塑大鼠中磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶的表达对黏液细胞增殖的影响及布地奈德的干预作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009,14(8):866-871.
- [20] 高伟良, 邱晨. 哮喘气道平滑肌细胞的表型转化和合成、分泌作用[J]. 国际呼吸杂志, 2006,26(1):49-51.
- [21] VOGEL E R, VANOOSTEN S K, HOLMAN M A, et al. Cigarette smoke enhances proliferation and extracellular matrix deposition by human fetal airway smooth muscle [J]. American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology, 2014,307(12):978-986.
- [22] 崔晓秋. 中药紫草化学成分及药理作用最新研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2015,38(5):356-358.
- [23] NIE Y, YANG Y, ZHANG J, et al. Shikonin suppresses pulmonary fibroblasts proliferation and activation by regulating Akt and p38 MAPK signaling pathways [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017,95:1119-1128.
- [24] FEI X, ZHANG X, ZHANG G Q. Cordycepin inhibits airway remodeling in a rat model of chronic asthma [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017,88:335-341.
- [25] 李恋曲, 王晓钰, 贾志荣, 等. 异黄酮类植物雌激素防治过敏性疾病研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018,34(4):

- 453-456.
- [26] KALHAN R, SMITH L J, NLEND M C. A mechanism of benefit of soy genistein in asthma:inhibition of eosinophil p38-dependent leukotriene synthesis [J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(1):103-112.
- [27] YANG G, LI J Q, BO J P, et al. Baicalin inhibits PDGF-induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells [J]. International journal of clinical and experimental medicine, 2015, 8(11):20532-20539.
- [28] 韩超, 杨柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷对哮喘大鼠 p38MAPK 信号通路影响初探[J]. 广州医药, 2016, 47(4):5-9.
- [29] 周晓鹰, 陈洁, 金柳, 等. 白鲜皮的药理作用及抗炎活性成分研究进展[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018, 30(1):82-86.
- [30] WEI T, LIU L, ZHOU X. Cortex Dictamni extracts inhibit over-proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells via FAK/p38/Bcl-2 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102:1-8.
- [31] 张羽飞, 徐红纳, 黄伟, 等. 川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及 ERK/MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(3):343-348.
- [32] 孙洪兵, 蒋舜媛, 周毅, 等. 羌活临床应用的本草考证及处方分析[J]. 四川中医, 2016, 34(7):33-37.
- [33] 时博, 史晶晶. 羌活药性及功效应用考证[J]. 中医学报, 2017, 32(7):1239-1241.
- [34] 李良昌, 朴红梅, 秦向征, 等. 羌活提取物对哮喘小鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响及其对 p38 信号通路的作用[J]. 解剖学报, 2013, 44(6):819-823.
- [35] 徐凤, 肖韩艳, 周淑芬, 等. 柴朴汤对哮喘模型大鼠气道炎症及 ERK/P38 MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2):104-109.
- [36] 韩超, 杨柳, 张秋玲, 等. 翘芩清肺剂对卵清蛋白致大鼠哮喘的防治作用[J]. 中成药, 2018, 40(10):2280-2284.
- [37] 郑丰杰, 李宇航, 许红, 等. “通腑”方法对直肠半结扎模型大鼠肺组织 NKA、VIP、TFF3 含量的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(1):15-18.
- [38] 杨今实, 金香, 孙天一, 等. 朝医麻黄定喘汤对哮喘小鼠 MAPKs/NF- κ B/VEGF 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10):4448-4452.
- [39] YONG H Y, KOH M S, MOON A. The p38 MAPK inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2009, 18(12):1893-1905.
- [40] PAVAN P, AMMIT A J. Tristetraprolin and its role in regulation of airway inflammation[J]. Molecular Pharmacology, 2015, 87(4):629-638.