

P38 MAPK/NF- κ B 信号通路在支气管哮喘发病机制中的作用研究

张予暄¹, 雷勋明^{2*}

¹成都医学院附属妇女儿童医院儿童健康中心 四川成都

²四川省妇幼保健院儿童健康中心 四川成都

【摘要】神经信号转导通路可以通过不同的方式、途径等对呼吸道的相关细胞组织起到一定的影响作用, 研究发现其参与了支气管哮喘的气道炎症和气道重塑, 本文综述了 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路在支气管哮喘发病机制中的研究进展, 进一步了解神经信号转导通路有助于探索哮喘的发生机制, 为哮喘的临床治疗提供更精确更新颖的靶点, 对未来研究新药、提高相关疾病临床疗效均有重要意义。

【关键词】支气管哮喘; 发病机制; p38 MAPK 信号通路; NF- κ B 信号通路

【收稿日期】2023 年 6 月 13 日 **【出刊日期】**2023 年 7 月 16 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230279

The role of P38 MAPK/NF KB signal pathway in the pathogenesis of bronchial asthma

Yuxuan Zhang¹, Xunming Lei^{2*}

¹Women's and Children's Hospital Affiliated to Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan

²Sichuan Maternal and Child Health Hospital, Chengdu, Sichuan

【Abstract】The neural signal transduction pathway can play a certain role in influencing the relevant cell tissues of the respiratory tract through different ways and pathways, thus inducing the occurrence and development of bronchial asthma. This article reviews the research progress of p38 MAPK/NF κ B signal pathway in the pathogenesis of bronchial asthma, and further understands the neural signal transduction pathway is helpful to explore the pathogenesis of asthma, to provide more accurate targets for the clinical treatment of asthma, which is of great significance for the future research of new drugs and the improvement of clinical efficacy of related diseases.

【Keywords】Bronchial asthma; Pathogenesis; P38 MAPK signal pathway; NF κ B signal path

支气管哮喘是一种慢性、非特异性、炎症性气道疾病, 以喘息、气促、胸闷、咳嗽为突出临床表现, 除此之外, 气道的高反应性、可逆性的气流受限和气流重塑等也是该病的特点^[1], 气道内的炎症细胞会明显地增加、浸润, 如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等, IgE 及 IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 等细胞因子会明显升高, IFN- γ 减少, 肺组织中 NF- κ B 和 p38 MAPK 的磷酸化增加^[2]。从现今已有的哮喘发病机制方面的文献及研究成果不难看出, 神经信号转导通路可以通过不同的方式、途径等对呼吸道的相关细胞组织起到一定的影响作用, 其中 p38 MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路在支气管哮喘的发生、发展中都起到了至关重要的作用^[3,4]。

1 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路概述

*通讯作者: 雷勋明

p38 MAPK 发现于 1993 年, 是由 360 个氨基酸所组成的应激活化蛋白激酶, 可参与调节炎症和应激反应。近年来, 有越来越多的研究发现, p38 MAPK 可能在哮喘的多个方面都起到了重要作用。MAPK 级联反应的基本模块是由三个按顺序起作用的激酶组成, 即 MAPKKK \rightarrow MAPKK \rightarrow MAPK^[5]。MAPK 的亚家族包括了 ERK、JNK、p38MAPK 和 ERK5。其中, p38 MAPK 可在应激条件下调节细胞免疫反应和炎症反应。有很多研究表明, 哮喘中肥大细胞、嗜酸性粒细胞的定位和迁移, 淋巴细胞的发育、分化、成熟和激活等表现都与 p38 MAPK 相关, 这些发现表明在哮喘发病机制中, p38 MAPK 发挥了重要作用^[6]。p38 MAPK 主要是在白细胞、平滑肌细胞以及上皮细胞中表达, 参与了细胞生长发育、增殖分化和凋亡, 也参与了炎症、

应激等细胞反应的过程。有研究表明, 各种类型的哮喘细胞均表现出 p38 MAPK 信号的增加^[7]。p38 MAPK 信号是重要的中转站, 参与了很多信号通路的传递过程, 它存在于真核细胞的细胞质和细胞核中, 能够被一连串的中间反应所激活, 最终是被转移到细胞核中参与调控基因的表达、产生对应的生物学效应^[4]。目前发现的 p38 MAPK 亚型有 p38 α 、p38 β 、p38 γ 以及 p38 δ , 它们彼此之间有着相对较高的序列同源性, 但是在表达的模式、底物的特异性以及对化学抑制剂的敏感性上保留着各自的特点。p38 α (通常简称为“p38”)是 p38 MAPK 的第一个亚型, 是一种应激诱导激酶, 脂多糖和炎症细胞因子都可将其激活, 从而参与调节炎症反应, 因此大多数研究的目标都是 p38 α ^[8]。NF- κ B 是一种普遍存在于真核生物内的核转录因子, 在炎症反应、免疫应答、细胞增殖、分化和凋亡、肿瘤形成、应激反应等相关基因的转录调控中起着关键作用^[9]。人类 NF- κ B 家族包括了 p65、p52、p50、RelB、c-Rel。NF- κ B 家族通常形成同型或异型二聚体, 例如 p50/p65 二聚体以及 RelB/p52 二聚体, 在细胞质中与其抑制复合物 I κ B 结合。在相关因子的刺激下, IKK 将 I κ B 磷酸化, 紧接着发生泛素化并降解, 随着核定位序列的暴露, 活化的 NF- κ B 进入细胞核内与靶基因的特定位置点结合, 促进相关基因的转录, 如 Th2 细胞产生的细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13。研究表明, NF- κ B 在哮喘小鼠模型中的巨噬细胞和气管上皮细胞中被过度激活^[10], 通过调节免疫、炎症相关因子和炎症介质之间的级联效应, 在炎症反应和免疫反应过程中发挥不可忽视的作用^[11]。

2 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路与哮喘炎症反应

炎症反应是哮喘发病机制的重要一环。近年来, 研究认为辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 的两种亚型即 Th1/Th2 失衡是哮喘发病的重要机制之一, 与 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的激活有着密切关系。在哮喘急性发作的患者气道中, 可观察到嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞的大量增加和浸润, 这些细胞产生并释放多种细胞因子, 如 Th1 细胞因子 IFN- γ 、TNF- α , Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13, IL-4 可诱导 B 细胞分泌 IgE 及炎症细胞浸润肺组织, 也可使哮喘患者体内 IgG 和 IgE 的生成增加; IL-5 诱导嗜酸性粒细胞在气道内的合成、分化和募集; IL-13 可诱导嗜酸性粒细胞向气道募集, 刺激气道产生炎症, 形成气道高反应性^[12]。总的来说, Th2 细胞因子可以诱导嗜酸性粒细胞在气道的浸润, 促进上皮细胞的凋

亡及杯状细胞的增生, 刺激气道黏液的产生, 使得成纤维细胞增殖, 细胞外基质沉积^[13], 形成气道高反应性。Th1 细胞发挥效应的主要细胞因子是 IFN- γ 。IFN- γ 能减轻炎症细胞的肺部浸润、Th2 细胞因子的产生、杯状细胞的增生及抑制 IgE 合成, 起到阻止哮喘发生的保护作用^[14]。

许多研究表明, p38 MAPK 和 NF- κ B 信号都参与了哮喘炎症反应。经由 NF- κ B 和 MAPKs 通路, 可以实现炎症细胞因子的转录和表达, 如 IL-6、TNF- α 和 LTC4^[14,15,16]。研究发现, 去氢木香内酯 (DHL) 通过抑制巨噬细胞中的 p38 MAPK 信号通路激活的 NF- κ B 的活性, 从而抑制了促炎介质 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等细胞因子的产生^[17]。

3 p38 MAPK/NF- κ B 与哮喘气道重塑

哮喘如若不经规范化治疗, 长久的炎症反应会导致气道重塑这个严重后果。哮喘疾病过程中, 支气管上皮细胞来源的警报素 (例如, TSLP, IL-33 和 IL-25), 会启动免疫反应, 最终导致气道重塑^[18]。大气道和小气道均可发生结构改变, 包括杯状细胞化生、上皮基质蛋白沉积和纤维化、血管生成因子的过度表达, 还有气道平滑肌细胞的增生、肥大。细胞外基质蛋白在网状基底膜、固有层和粘膜下层的沉积增加是哮喘气道的一个特征, 并有助于促进气道壁增厚和气流阻塞^[19]。胶原纤维、纤维连接蛋白和腱蛋白素是哮喘肺细胞外基质中最丰富的元素, 细胞外基质蛋白的异常积累会导致组织结构和功能的改变, 使哮喘患者的气道发生重塑^[20]。

在哮喘进展中阻断 NF- κ B 或者 p38MAPK 可以减轻哮喘表型中气道高反应性以及气道重塑^[21]; 气道平滑肌 (ASM) 细胞合成和释放的细胞因子和趋化因子可以参与气道高反应, 并在哮喘发病过程中促进气道重塑的进展。IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 MCP-1/CCL2 等几种关键炎症信号的表达依赖于气道平滑肌细胞中 p38MAPK 通路的激活^[22]。哮喘患者发生气道重塑的机制与 NF- κ B 的激活有紧密关系, 如气管上皮细胞的增殖、气道周围组织的纤维化、平滑肌细胞的增殖和肥大^[23]。

4 p38 MAPK/NF- κ B 与哮喘相关通路的交叉对话

p38 MAPK 在 OVA 诱导的哮喘中作用于 NF- κ B 信号通路的上游, 可以通过控制 NF- κ B p65 的磷酸化和核易位来调节基因的表达^[24]。当气管上皮细胞受到刺激后, p38MAPK 磷酸化成为 p-p38MAPK, 生成并释放出很多的炎症因子参与气道的炎症反应, p-p38

MAPK 同时会诱导 I κ B 磷酸化、泛素化, 随后降解, NF- κ B 被分解为 NF- κ Bp65 后进入细胞核中, 再次诱导产生大量炎症因子, 进而加剧哮喘发生^[25]。p38MAPK/NF- κ B 信号通路在哮喘的炎症反应、气道高反应性、气道重塑中起到了重要作用, 除此之外, 哮喘发病机制还涉及了多种信号通路, 并且它们之间并非相互独立, 而是有所联系、相互影响。PI3K 在哮喘的气道重塑中发挥了重要作用^[26], Lu 学者研究称 NF- κ B 信号通路可受 PI3K 信号通路调节: 炎症因子将 PI3K 信号通路激活后, 发生级联反应, 导致蛋白激酶 B 磷酸化, 致使 I κ B 发生磷酸化, NF- κ B 活化进入气道上皮细胞核内, 刺激生成大量的炎症因子, 推进哮喘的发生、发展^[27]。

5 药物干预 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路对哮喘的作用

研究一表明, 益母草碱显著地降低了 TNF- κ 和 IL-6 的合成, 通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的激活来缓解哮喘的症状^[28]。研究二表明, 槲皮素通过与 p38 MAPK 抑制剂(SB202190)、NF- κ B 抑制剂(Bay 11-7082) 对比实验分析, 得出槲皮素可通过阻断 MAPK 和 NF- κ B 信号通路激活的 IL-1 β 所刺激的 ICAM-1、sICAM-1、IL-6、IL-8 和 MCP-1 生成增加, 从而改善哮喘气道炎症效应^[29]。研究三表明, 服用隐丹参酮可明显降低哮喘小鼠的气道高反应性, 减少气道周围的炎症细胞炎症因子, 抑制炎症反应, 降低总 IgE 和 OVA 特异性 IgE 水平, 抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK 的活化, 这些结果表明^[30], 隐丹参酮通过抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 活化从而达到减轻过敏性气道炎症的目的。研究四表明, 平喘方除了可以有效降低哮喘组小鼠肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的数量以及 α -SMA 和 TGF- β 1、IL-5、IL-13 的分泌, 增加 TNF- α 和 IFN- γ 的分泌以外, 还可以抑制 NF- κ Bp65、I κ B α 、p38MAPK 和 JNK 等信号通路, 从而减轻哮喘的炎症反应^[31]。研究五表明, 孟鲁司特抑制脂多糖诱导的 M2 相关细胞因子和趋化因子对巨噬细胞的激活, 其作用可能通过 MAPK-p38 和 NF- κ B-65 途径介导^[32]。研究六表明, 黄荆可以通过抑制 NF- κ B、p38MAPKs 的活化, 抑制 Th1/Th2 细胞因子的表达, 减轻炎症效应, 阻止哮喘发作^[33]。

6 小结

综上所述, p38 MAPK/NF- κ B 信号通路与支气管哮喘的炎症反应、气道高反应性、气道重塑的关系十分紧密, 多种应激和细胞外信号均可活化 p38 MAPK/

NF- κ B 信号通路, 进而参与调控各种生命活动。目前仍然存在着一一些问题, 值得我们进一步探究, 如关于单种信号通路研究已较详细, 但多种信号传导通路之间的联系不够明确, 尚存在着一定的争议, 信号通路抑制剂的作用理论依据仍不完善。在今后的研究中, p38 MAPK/NF- κ B 信号通路研究可以归纳为以下几个方向: 深入研究多种信号通路之间的相互联系与作用, 对于争议问题进行进一步的分析, 总结出更为科学可信的结论; 将哮喘的病理生理机制与临床药物治疗相联系, 进行针对信号通路靶向药物的研究。如今现代医学不断地将传统中医调理与先进西医治疗相结合, p38 MAPK/NF- κ B 信号通路在将来可能成为哮喘治疗的新靶点。

参考文献

- [1] 王导新,熊伟,王勤,朱涛.《中国支气管哮喘防治指南(2020年版)》评述[J].西部医学,2022,34(01):1-4.
- [2] Takayama G, Matsumoto K, Taira T, Aonuma M, Yokoyama M, Iigo Y, Takashi T. Improvement of pulmonary function by oral treatment with a VLA-4 antagonist in a mouse asthmatic model. *J Pharmacol Sci*. 2013;121(2):172-5.
- [3] 陈思,孙丽平,丁利忠,冯晓纯,王雪姣,王彩闻.与哮喘气道重塑相关的神经信号转导通路研究进展[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(04):320-322.
- [4] 吕天宜,李得民,程思益,杨道文.呼吸系统疾病中 p38 MAPK 信号通路对糖皮质激素受体的调控[J].医学综述,2021,27(04):625-630.
- [5] 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 Jan; 79(1):143-80.
- [6] Jagodzic P, Tajdel-Zielinska M, Ciesla A, Marczak M, Ludwikow A. Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades in Plant Hormone Signaling. *Front Plant Sci*. 2018 Oct 8;9: 1387.
- [7] Liang L, Gu X, Shen HJ, Shi YH, Li Y, Zhang J, Chen YY, Chen ZH, Ma JY, Li QY. Chronic Intermittent Hypoxia Reduces the Effects of Glucocorticoid in Asthma via Activating the p38 MAPK Signaling Pathway. *Front Physiol*. 2021 Aug 27;12:703281.
- [8] Bai D, Sun Y, Li Q, Li H, Liang Y, Xu X, Hao J.

- Leonurine attenuates OVA-induced asthma via p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023 Jan;114:109483.
- [9] Li HY, Meng JX, Liu Z, Liu XW, Huang YG, Zhao J. Propofol Attenuates Airway Inflammation in a Mast Cell-Dependent Mouse Model of Allergic Asthma by Inhibiting the Toll-like Receptor 4/Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor κ B Signaling Pathway. *Inflammation*. 2018 Jun;41(3):914-923.
- [10] Baba M, Takahashi M, Yamashiro K, Yokoo H, Fukai M, Sato M, Hosoda M, Kamiyama T, Taketomi A, Yamashita H. Strong cytoplasmic expression of NF- κ B/p65 correlates with a good prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Surg Today*. 2016 Jul;46(7): 843-51.
- [11] Song L, Luan B, Xu QR, Wang XF. Effect of TLR7 gene expression mediating NF- κ B signaling pathway on the pathogenesis of bronchial asthma in mice and the intervention role of IFN- γ . *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan; 25(2):866-879.
- [12] Medoff BD, Thomas SY, Luster AD. T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:205-32.
- [13] Dong L, Wang Y, Zheng T, Pu Y, Ma Y, Qi X, Zhang W, Xue F, Shan Z, Liu J, Wang X, Mao C. Hypoxic hUCMSC-derived extracellular vesicles attenuate allergic airway inflammation and airway remodeling in chronic asthma mice. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jan 6;12(1):4.
- [14] Lertnimitphun P, Zhang W, Fu W, Yang B, Zheng C, Yuan M, Zhou H, Zhang X, Pei W, Lu Y, Xu H. Safranal Alleviated OVA-Induced Asthma Model and Inhibits Mast Cell Activation. *Front Immunol*. 2021 May 20;12:585595.
- [15] Wang C, Tang J, Qian B, Zeng Z, Gao Y, Song JL. Rubusoside alleviates the ovalbumin-induced mice allergic asthma by modulating the NF- κ B activation. *J Food Biochem*. 2020 May;44(5):e13187.
- [16] Chen X, Yang J, Shen H, Zhang X, Wang H, Wu G, Qi Y, Wang L, Xu W. Muc5ac Production Inhibited by Decreased lncRNA H19 via PI3K/Akt/NF- κ B in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2021 Aug 14;14:1033-1043.
- [17] Nie Y, Wang Z, Chai G, Xiong Y, Li B, Zhang H, Xin R, Qian X, Tang Z, Wu J, Zhao P. Dehydrocostus Lactone Suppresses LPS-induced Acute Lung Injury and Macrophage Activation through NF- κ B Signaling Pathway Mediated by p38 MAPK and Akt. *Molecules*. 2019 Apr 17;24(8):1510.
- [18] Borowczyk J, Shutova M, Brembilla NC, Boehncke WH. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):40-52.
- [19] Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, Thannickal VJ. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 21;7:191.
- [20] Mostaço-Guidolin LB, Osei ET, Ullah J, Hajimohammadi S, Fouadi M, Li X, Li V, Shaheen F, Yang CX, Chu F, Cole DJ, Brandsma CA, Heijink IH, Maksym GN, Walker D, Hackett TL. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 15; 200(4): 431-443.
- [21] Qin W, Duan J, Xie X, Kang J, Deng T, Chen M. Exposure to diisononyl phthalate promotes atopic march by activating of NF- κ B and p38 MAPK. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 May 15;395:114981.
- [22] Ba M, Rawat S, Lao R, Grous M, Salmon M, Halayko AJ, Gerthoffer WT, Singer CA. Differential regulation of cytokine and chemokine expression by MK2 and MK3 in airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Dec;53:12-19.
- [23] Huang N, Liu K, Liu J, Gao X, Zeng Z, Zhang Y, Chen J. Interleukin-37 alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via inhibiting the activation of NF- κ B and STAT3 signalings. *Int Immunopharmacol* 2018; 55:198-204.
- [24] Bezerra Barros GC, Paiva Ferreira LKD, Ferreira LAMP, Mozzini Monteiro T, Alves AF, Pereira RA, Piuvezam MR. 4-Carvomenthenol ameliorates the murine combined allergic rhinitis and asthma syndrome by inhibiting IL-13 and mucus production via p38MAPK/NF- κ B signaling pathway axis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88: 106938.
- [25] Liu Xiaomei et al. Correlation between oxidative stress and NF- κ B signaling pathway in the obesity-asthma mice.[J]. *Molecular biology reports*, 2020, 47(5) : 1-10.
- [26] Shao Youyou et al. MicroRNA-133a alleviates airway

- remodeling in asthama through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by targeting IGF1R.[J]. *Journal of cellular physiology*, 2019, 234(4) : 4068-4080.
- [27] Lv Hongyan et al. The Synthetic Compound Norcantharidin Induced Apoptosis in Mantle Cell Lymphoma In Vivo and In Vitro through the PI3K-Akt -NF- κ B Signaling Pathway.[J]. *Evidence -based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 2013 : 461487.
- [28] Bai D, Sun Y, Li Q, Li H, Liang Y, Xu X, Hao J. Leonurine attenuates OVA-induced asthma via p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023 Jan;114:109483.
- [29] Cheng SC, Huang WC, S Pang JH, Wu YH, Cheng CY. Quercetin Inhibits the Production of IL-1 β -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 17;20(12):2957.
- [30] Li J, Zheng M, Wang C, Jiang J, Xu C, Li L, Li L, Yan G, Jin Y. Cryptotanshinone attenuates allergic airway inflammation through negative regulation of NF- κ B and p38 MAPK. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Feb;84(2): 268 -278.
- [31] Wu MY, Yu JE, Bai L, Xue Z, Jiang SH, Li LQ, Piao X, Xu WC, Wang JN, Shen Q. Pingchuan formula improves allergic asthma in mice through inhibiting nuclear factor-kappa B / mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Tradit Chin Med*. 2021 Dec;41(6): 883-890.
- [32] Lin YC, Huang MY, Lee MS, Hsieh CC, Kuo HF, Kuo CH, Hung CH. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Feb;51(1):18-26.
- [33] Tirpude NV, Sharma A, Joshi R, Kumari M, Acharya V. Vitex negundo Linn. extract alleviates inflammatory aggravation and lung injury by modulating AMPK/PI3K/Akt/p38-NF- κ B and TGF- β /Smad/Bcl2/ caspase/LC3 cascade and macrophages activation in murine model of OVA-LPS induced allergic asthma. *J Ethnopharmacol*. 2021 May 10;271:113894.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS