

P38/JNK/ERK通路对帕金森病发病机制的影响及其中医药治疗研究进展

刘琼霜¹, 胡玉英²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 帕金森病; 蛋白激酶; 细胞凋亡; 中医药疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R277.725 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.083

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是以静止性震颤,运动迟缓,肌强直和姿势平衡障碍为主要临床表现的慢性中枢神经系统变性疾病,常见于中老年人。我国现有PD患者已达2000000人,其中60岁以上的中老年人患病率达1%~2%^[1]。随着人口数量激增及老龄化日趋严重,PD的发病率及致残率不断攀升,严重影响了人类的健康。目前认为,PD发病并非单一因素所致,而是与线粒体功能紊乱、炎症和免疫反应、氧化应激、细胞凋亡等多种因素相关。越来越多的研究表明炎症是介导黑质纹状体多巴胺(Dopamine, DA)能神经元坏死的重要因素^[2]。P38/JNK/ERK通路是细胞传导信号因子的通路,同时亦是炎症发生发展过程中的主要信号传导通路,适当调节传导通路相关位点可对抗神经元凋亡并促进神经元存活。本文就P38/JNK/ERK通路对PD发病机制的影响及中医药干预治疗的现状进行如下综述。

1 P38/JNK/ERK信号通路的结构和功能

MAPK是丝氨酸蛋白激酶家族,由ERK1/2、P38、JNK组成,每一个成员都各自形成独立的信号通路及网络,介导胞外信号引起的核反应信息传递的汇聚功能,其与细胞的凋亡密切相关。p38MAPK通路是1993年由Brewster等人在研究高渗环境对真菌的影响时发现的。目前已发现p38有5个异构体,分别为p38 α 、p38 β 1、p38 β 2、p38 γ 、p38 δ ,其分布具有组织特异性;p38 α 在各种组织中广泛存在,如胎盘、小

脑、骨髓、外周血白细胞和肝等;p38 β 以脑组织含量最丰富;p38 γ 主要存在于骨骼肌中;p38 δ 则多见于睾丸、唾液腺、胰腺、前列腺、小肠、脑垂体等处^[3]。不同亚型氨基酸个数不同,但同源性超过50%^[4]。c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路是1991年发现的丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK)通路的重要分支,在细胞周期、生长、凋亡和细胞应激等多种生理和病理过程中起重要作用,JNK包括JNK1、JNK2、JNK3,分别由MAPK8、MAPK9、MAPK10基因编码,通过mRNA不同形式的剪切至少产生10种不同的JNK亚型,其中jnk1和jnk2在全身广泛表达,而jnk3呈组织特异性表达,仅见于脑、心及睾丸。ERK是80年代发现的丝裂原活化蛋白激酶,有5个亚族(包括ERK1-ERK5),其中ERK1和ERK2作用较其他更广泛,临床研究更充分。他们由Boulton等^[5]于90年代初期先后分离出来,相对分子量分别为44kD和42kD,故两者的同源性达到90%。ERK1/2、P38、JNK信号通路的激活均是通过高度保守的三级酶促级联反应来实现的,即上游激活蛋白→MAPKKK(MAP Kinase Kinase kinase)→MAPKK(MAP Kinase Kinase)→MAPK(MAP Kinase)。细胞受刺激后,MAPKKK首先被磷酸化激活,继而激活MAPKK,其中MKK3、MKK6对p38具有特异性,MKK4是JNK的上游激活酶。活化后的P38和JNK可通过下调下游的多种酶和转录因子如

[31] 陈瑛玲,陈立典,陶静. 祛风桂枝汤治疗中风后肢体痉挛的临床研究[J]. 中医临床研究,2013(4):7-9.

[32] 黄启育. 隔姜灸背俞穴治疗中风痉挛性偏瘫临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2015.

[33] 刘国强,王晓霞,伦奕. 痉挛肌排刺配合温针灸治疗脑卒中后上肢肌张力增高49例[J]. 陕西中医,2011(5):601-603.

[34] 隋月皎,马铁明,卞楠,等. 恢刺结合麦粒灸治疗脑卒中上肢痉挛性偏瘫临床观察[J]. 中国针灸,2015(5):423-427.

[35] 陆奇志,李争鸣,吴娟,等. 脑卒中康复临床路径抗痉挛治疗患者的药学监护[J]. 中国药师,2013(12):1879-1882.

[36] 杨振中,冯文娜. 乙哌立松结合康复治疗治疗中风后肌痉

挛[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006(6):489-490.

[37] 王嫋嫋,刘昌胜,董自艳. A型肉毒毒素治疗中风后肌痉挛的临床观察[J]. 社区医学杂志,2007(12):36.

[38] 李连钰. 中西医结合治疗脑梗死后遗症的临床分析[J]. 中国实用医药,2016(25):220-221.

[39] 王乃峰. 中西医结合治疗脑梗死后遗症的疗效分析[J]. 中国处方药,2015(12):92-93.

[40] 罗小斌. 中西医结合治疗脑梗死后遗症疗效观察与系统评价[J]. 实用中西医结合临床,2015(10):22-24.

[41] 韩萍,郭瑞友,史蕊,等. 中西医结合治疗脑梗死后遗症临床探讨[J]. 中国实用医药,2016(28):25-26.

(收稿日期:2017-05-26)

第一作者:刘琼霜,女,2015级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治帕金森病、老年痴呆

通讯作者:胡玉英,女,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医防治脑病,E-mail:13878847908@163.com

肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF), c - myc 原癌基因, p53 肿瘤抑制基因, c - Jun 氨基端激酶, bax 细胞凋亡促进基因, 半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Cysteiny Aspartate Specific Proteinase, Caspase) 从而对细胞功能进行调节^[6]。P38MAPK 和 JNK 促进细胞凋亡的确切分子机制还不十分清楚, JNK 诱导细胞凋亡的机制可能是: 活化的 JNK 使 c - Jun 氨基末端 63 及 73 位丝氨酸残基磷酸化, 进而激活转录因子 AP - 1 (AP - 1 是 Jun - Jun, Jun - Fos 或 Jun - ATF 的异二聚体), AP - 1 活化后进一步促 P53, Bax, FasL, THF 等凋亡蛋白的表达。此外, JNK 还参与线粒体介导的细胞凋亡通路, 活化的 JNK 磷酸化 Bcl - xl 蛋白和 Bcl - 2 蛋白, 促进线粒体释放细胞色素 C 到胞浆, 激活 caspase 级联反应, 最终导致细胞凋亡。P38 主要作用于下游的 caspase 来诱导细胞凋亡^[7]。有研究显示 P38 可以被炎性刺激激活, 激活后的 P38 则可调节白细胞介素 1 β (IL - 1 β), 白细胞介素 - 6 (IL - 6), 肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 等致炎因子, 炎症因子可导致细胞死亡^[8]。ERK1/2 是由调节鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 Ras (ratSarcoma) $\rightarrow$ Raf 蛋白激酶 (B - Raf 和 Raf - 1) $\rightarrow$ 丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MAPKK/MKK) $\rightarrow$ ERK1/2 途径激活。研究表明生长因子可介导在 Ras 附近形成高浓度 SoS 鸟苷酸, SoS 可与小分子 GTP 结合型蛋白 Ras 相结合, 导致 Ras 与鸟普二磷酸 (GDP) 解离, 从而激活 Ras, 最终特异性激活 ERK, ERK 活化后形成二聚体转位于核内同时调节 160 余种转录因子的活性^[9], 如 Elk21, c2Myc, STAT, c - Jun, c - Fos, ATF2 和 Max 等, 这些转录因子进一步调节它们各自靶基因的转录, 引起特定蛋白的表达或活性改变, 最终调节细胞代谢和功能, 影响细胞产生特定的生物学效应^[10-11]。

2 P38/JNK/ERK 信号通路与 PD 的关系

越来越多的研究认为, 脑内炎症反应是退行性疾病的病理特征, 炎症因子增高可能会加剧病变区域原有的慢性炎症反应, 最终导致 DA 能神经元进行性变性丢失^[12]。在 PD 患者大脑中, 黑质局部小胶质细胞、星形胶质细胞激活, 血脑屏障 (BBB) 受损及外周 T 淋巴浸润, 大量激活炎症细胞因子如 TNF - α , IL - 1 β , IL - 6, 干扰素 - γ (IFN - γ)、一氧化氮 (NO)、前列腺素及趋化因子等^[13]。P38 信号通路通过转录因子磷酸化而改变基因的表达水平, 是炎症发生发展过程中的主要信号传导通路之一。近年研究表明, PD 患者脑内存在氮自由基 NO, 它可能是一种介导多巴胺神经元变性的关键限速酶, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 作为 NO 合成的关键限速酶, 可产生并释放大量的 NO, 过量 NO 能促进凋亡的发生^[14]。有报道 iNOS 参与 MPTP 诱导 DA 能神经元的损伤过程, 与 DA 能神经元的丢失有关, 研究显示 MPTP 处理后 P38 和 iNOS 表达均增强, 黑质神经元有大量 P38 阳性细胞与模型动物中脑黑质酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性细胞分布高度抑制, 相邻黑质区可见大量的 iNOS 阳性神经元, 表明 P38 信号激活与 iNOS 表达有关^[15]。环氧化酶 - 2 (COX - 2)

是炎性介质前列腺素 E2 合成的限速酶, 王茜等^[16]研究表明, COX - 2 在 MPTP 所导致的 PD 动物模型 DA 能神经元丢失过程中发挥重要作用, 实验通过对 COX - 2 和 TH 表达的检测, 发现 TH 随着 COX - 2 的增多减少, COX - 2 大量表达的同时 TH 阳性神经元数目和中脑腹侧被盖区 (VH) 表达水平急剧下降。采用 P38 的特异性抑制剂 SB202190, SB203580 和 BRB0796 可抑制 P38 的活性, 可减轻对神经元的损伤。研究表明, JNK 通路有可能有助于炎症反应的发生。王永生等^[17]利用 MPTP 的 PD 模型鼠研究 JNK 通路发现, JNK 通路通过磷酸化 c - Jun 转录因子可上调 COX - 2 表达, 调控 COX - 2 介导的炎症反应, 导致黑质多巴胺能神经元细胞凋亡。研究表明 JNK 信号通路和 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、IFN - γ 的表达在 PD 的炎症病理改变中起着重要作用, 王述菊等^[18]实验研究显示 PD 模型组大鼠黑质区 TH 蛋白表达明显减少, TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、IFN - γ 蛋白表达明显增加。炎症激活过程中 ERK1/2 信号通路起调控作用^[19], 那么 ERK1/2 通路是否与 PD 有关系呢? 王述菊等^[20]实验研究表明了 PD 模型大鼠黑质内细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路与炎症反应因子 TNF - α 、IL - 1 β 有关, 实验发现大鼠黑质区 TH 随着 p - ERK1/2、TNF - α 、IL - 1 β 增加而明显减少。

3 中医药治疗

3.1 中药治疗 中药干预 P38/JNK/ERK 的研究成果显著。王巧云等^[21]研究人参皂苷抗脑缺血再灌注 (I/R) 时对大鼠海马 P - ERK1/2 和 JNK 的影响, 结果提示药物可以特异性的阻断 ERK 和 JNK 信号通路, 起到保护脑 I/G, 防止神经细胞死亡的作用。任博等^[22]发现丹参酮 II A 可在一定程度上阻抑 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠中脑黑质区多巴胺能神经元的丢失, 其神经保护作用机制可能与抑制小胶质细胞激活、NADPH 氧化酶和 iNOS 表达有关。徐玉英等^[23]则发现丹参酮 II A 可在一定程度上阻抑鱼藤酮诱导的 PD 模型大鼠中脑黑质区多巴胺能神经元的丢失, 其神经保护作用机制可能与 p38MAPK 信号转导途径有关。研究发现中药淫羊藿总黄酮、马齿苋 (OE) 均能通过降低 ERK 的磷酸化水平来抑制神经元凋亡。洪祥^[24]实验表明鱼藤酮可以显著上调 PD 小鼠中脑及纹状体 ERK1/2 蛋白的磷酸化, 而高剂量的 OE 可以显著的抑制鱼藤酮诱导的 PD 小鼠脑内 ERK1/2 蛋白的磷酸化, 说明 OE 对小鼠 DA 能神经元具有保护作用。吴林^[25]实验则表明淫羊藿总黄酮起到抗 PD 的作用。此外, 方剂抗 PD 也取得了疗效。吴娜等^[26]研究表明中剂量的天芪平颤颗粒可抑制 ERK 通路的异常激活, 同时能预防 PD 异动症 (Levodopa - Induced Dyskinesia, LID) 的发生。

3.2 针灸治疗 近年来研究表明, 针灸治疗在改善 PD 的运动症状和非运动症状方面取得良好的效果。针刀疗法是针灸的一种独特治疗方法, 卢娟^[27]通过针刀疗法对 PD 大鼠进行干预, 发现针刀疗法可调控 JNK 信号通路中的 p - c - Jun 及 COX - 2 信号分子, 避免 JNK 信号通路的激

活,减轻 PD 大鼠神经元的变性与坏死,改善 PD 大鼠活动障碍的程度,提示 JNK 信号的通路的抑制可能是针刀疗法发挥作用的机制。王述菊等^[28-29]实验显示电针可以降低鱼藤酮诱导的 PD 模型大鼠中脑黑质内 ERK1/2 信号通路的表达水平,并降低炎性因子 TNF- α 的表达,同时还可明显降低 PD 大鼠炎性介质 COX-2 的表达,抑制 P38MAPK 磷酸化,减轻 PD 大鼠多巴胺能神经元的损伤。

4 小 结

目前,PD 仍不能治愈,P38/JNK/ERK 传导通路已成为目前治疗 PD 的研究热点。P38/JNK/ERK 信号通路在中枢神经系统的发育和分化中发挥了重要作用,亦是神经系统退行性疾病中神经存活的重要蛋白通路,它与细胞凋亡密切相关。越来越多的研究表明,中医药对 PD 的 DA 能神经元具有一定的保护作用,但能否通过 P38/JNK/ERK 传导通路调节转录接头分子,从而改变转录因子的表达活性,仍需进一步的深入探讨。

参考文献

- [1] Karin wirdefedt, Hans - Olov Adami, Philip Cole, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence[J]. Eur J Epidemiol, 2011, 26(1): 1-58.
- [2] Russo I, Bubacco I, Ureggio E. IRRK2 and neuroinflammation: partners in crime in Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2014(11): 52.
- [3] Morazzani M, de Carvalho DD, Kovacic H, et al. Monolayer versus aggregate balance in survival process for EGF-induced apoptosis in A431 carcinoma cells: Implication of ROS - P38MAPK - integrin α 5 β 1 pathway[J]. Int J Cancer, 2004, 110(6): 788-799.
- [4] 孙欣, 陈建宗. p38MAPK 通路和帕金森病[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2009(2): 65-67.
- [5] Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF[J]. Cell, 1991, 65(4): 663-675.
- [6] 何虹. 二苯乙炔苷通过抑制 ROS 相关的线粒体和 JNK, P38 通路对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型的神经保护作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [7] 张冲. P38MAPK 和 JNK 信号通路在阿尔茨海默病、帕金森病患者外周血淋巴细胞中的表达及意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [8] 叶平, 杨波, 吴晓玲, 等. P38MAPK 信号通路主要功能及对肝纤维化的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2011(32): 3353-3358.
- [9] Yoon S, Seger R. The extra cellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions[J]. Growth Factors, 2006, 24(1): 21-44.
- [10] Balmano K, Cook SJ. Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(3): 368-377.
- [11] Vetterkind S, Poynthress RH, Lin, et al. Hierarchical scaffolding of an ERK1/2 activation pathway[J]. Cell Commun Signal, 2013, 11(1): 65.
- [12] 魏子峰, 刘江, 周洪霞, 等. p38MAPK 抑制剂对 MPTP 模型小鼠黑质多巴胺能神经元的保护作用[J]. 神经解剖学杂志, 2014(3): 330-334.
- [13] 黎俊宇, 马珊珊, 黄巧莹, 等. 神经炎症在帕金森病中的作用及研究进展[J]. 生理科学进展, 2015(3): 175-179.
- [14] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease[J]. Physiol Rev, 2007, 87(1): 315-424.
- [15] 王茜, 张辉, 刘名, 等. P38 信号通路调控帕金森病小鼠黑质 NF- κ B 和 iNOS 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014(8): 1176-1180.
- [16] 王茜, 张辉, 张作风, 等. P38MAPK 对帕金森病 MPTP 模型鼠 NF- κ B 和 COX-2 调控的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(28): 15-20.
- [17] 王永生, 魏子峰, 张作风, 等. JNK 通路对亚急性性帕金森病 MPTP 模型小鼠黑质 COX-2 表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(11): 31-34.
- [18] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- α , IFN- γ , IL-1 β 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017(1): 43-46.
- [19] Cusimano A, Forder D, D'Alessandro N, et al. Potentiation of the xanthine oxidase effects of both selective cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in human hepatic cancer cells by inhibition of the MEK/ERK pathway[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(9): 1461-1468.
- [20] 王述菊, 马骏, 龚元勋, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区细胞外信号调节激酶和肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β mRNA 的影响[J]. 针刺研究, 2014(6): 456-460.
- [21] 王巧云, 刘凤, 吴峰阶, 等. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马 p-ERK1/2 与 p-JNK 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013(2): 229-234.
- [22] 任博, 孙法威, 张作风, 等. 丹参酮 II A 对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(5): 947-952, 1128.
- [23] 徐玉英, 彭普基, 游言文, 等. 丹参酮 II A 对帕金森病大鼠中脑黑质内磷酸化 p38MAPK 的影响[J]. 解剖学研究, 2016(5): 355-357+367.
- [24] 洪祥. 马齿苋酰胺 E 对帕金森病模型的保护作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [25] 吴林. 淫羊藿总黄酮及其主要活性成分淫羊藿苷抗帕金森病作用的分子机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2013.
- [26] 吴娜, 宋璐, 杨新新, 等. 天芪平颤颗粒对帕金森病大鼠异动症行为学及信号转导蛋白表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2013(1): 55-59.
- [27] 芦娟. 基于 JNK 信号通路探讨针刀干预对帕金森病大鼠机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [28] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病模型大鼠黑质内 ERK1/2 及 TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015(20): 5694-5697.
- [29] 王述菊, 方剑乔, 马骏, 等. 电针对帕金森病模型大鼠中脑黑质 p38 丝裂原活化蛋白激酶的影响[J]. 中国针灸, 2013(4): 329-333.

(收稿日期: 2017-09-12)