

p38 MAPK 及其抑制剂在子宫内膜异位症中的作用

周卫东¹, 陈琼华^{2*}, 陈清西^{1*}

(厦门大学 1. 生命科学学院细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, 福建 厦门 361005;

2. 附属厦门第一医院, 福建 厦门 361004)

摘要: 子宫内膜异位症 (EMs) 是与炎症有关的雌激素依赖性疾病。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 受性激素、炎症因子等因素的激活, 在细胞凋亡、增殖、炎症、应激等多种细胞反应中起着重要的作用, 并直接参与子宫内膜异位症发生发展过程的调控。p38 MAPK 信号转导通路在性激素和炎症之间的特殊调节作用, 将有助于更好地理解子宫内膜异位症错综复杂的病理假说。p38 MAPK 抑制剂在子宫内膜异位症的研究中发挥重要作用, 且前景广阔。在信号通路水平上阻断和调控 p38 MAPK 的表达和活性, 有望成为防治子宫内膜异位症的新策略。

关键词: 子宫内膜异位症; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 抑制剂; 雌激素

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 05-0548-07

The action of p38 MAP kinase and its inhibitors on endometriosis

ZHOU Wei-dong¹, CHEN Qiong-hua^{2*}, CHEN Qing-xi^{1*}

(1. Key Laboratory of Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2. The First Hospital of Xiamen Attached to the Xiamen University, Xiamen 361004, China)

Abstract: Endometriosis, an oestrogen-dependent disorder, is related to inflammation. p38 Mitogen activated protein kinases (p38 MAPK) can be activated by sex hormone and inflammatory factors, which plays an important role in many cellular reactions such as apoptosis, proliferation, inflammation and stresses, etc. Many studies showed that p38 MAPK was participated directly in regulating the pathogenesis of endometriosis. The special regulatory action of p38 MAPK on sex hormone and inflammation may help us to understand the intricate endometriosis pathological hypothesis. p38 MAPK inhibitors play a key role in the the study of endometriosis, and show great promise for the future. Blocking and regulating the expression of p38 MAPK on the signal transduction pathway level may hope to be a new strategy to prevent and treat endometriosis.

Key words: endometriosis; p38 MAP kinase; inhibitor; estrogen

子宫内膜异位症 (内异症, endometriosis, EMs) 是指有活性的子宫内膜出现于子宫腔以外所引起的一种病变, 常伴随着疼痛、不孕等症状。尽管其发病机制尚不清楚, 但性激素依赖性疾病的观点已成为共识, 炎症性疾病的学说正成为研究热点。子宫内膜

能够以周期依赖性方式产生炎症因子, 提示炎症与性激素之间的相关性。如果能从信号调控层面上寻找出炎症与性激素之间的共同通路, 对于众说纷纭的内异症发病机制的统一, 具有重要的意义。p38 MAPK (p38 mitogen activated protein kinases) 信号转导通路在介导炎症、凋亡、增殖等多种细胞反应中发挥重要的作用。因此, 如何在信号转导通路水平阻断和调控 p38 MAPK 的表达和活性以治疗相关疾病, 已经成为近年来信号转导领域的研究热点之一。p38 MAPK 与 p38 MAPK 抑制剂的发展相辅相成, 互相促

收稿日期: 2009-10-09.

基金项目: 厦门市科技计划指导性项目 (3502 Z 20077047, 3502 Z 20084006); 福建省医学创新课题资助计划项目 (2009-CXB-49).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-592-2185487,

E-mail: cqhua616@126.com; chenqx@xmu.edu.cn

进。随着人们对 p38 MAPK 的深入研究,近年来有关 p38 MAPK 抑制剂的设计、研究与应用已成为另一热点课题。迄今,已有上百种 p38 MAPK 抑制剂被报道,其中有些抑制剂已经进入临床试验阶段。

鉴于 p38 MAPK 信号转导通路在炎症中占有的重要地位以及子宫内膜异位症与炎症反应的密切关系, p38 MAPK 信号转导通路与子宫内膜异位症之间有何联系值得探讨。最近的研究表明,性激素可快速激活子宫内膜上皮和间质细胞 p38 MAPK 磷酸化,进而促进许多炎性介质的释放。可见,在子宫内膜异位症的发生发展过程中, p38 MAPK 是一条重要的信号转导通路,甚至可能是联系性激素和炎症之间的一座桥梁,值得深入探索。本文重点叙述 p38 MAPK 信号转导通路对子宫内膜异位症发生发展过程的影响,并对 p38 MAPK 抑制剂的研究现状、发展趋势及其在子宫内膜异位症研究中的相关应用做一概述。

1 p38 MAPK 信号转导通路

1.1 p38 MAPK 简介

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 是一类由脯氨酸介导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过 VIII 区域双位点的磷酸化而活化。MAPK 家族主要包括细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/应激激活的蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK)、p38 MAPK 及 ERK5 等信号转导途径^[1, 2]。这些通路被不同的细胞外信号激活,可将细胞外信息传递至细胞核中,从而介导细胞产生各种反应。其中, p38 MAPK 家族包括 p38 (p38 α)、p38 β 、p38 γ (ERK6, SAPK3)、p38 δ (SAPK4) 等 4 种异构体亚型 (表 1)^[3],其中, p38 α 表达最为广泛,在白细胞、肝、脾、小脑、骨髓、甲状腺及胎盘中都有较高的水平,生物学功能丰富;而其他亚型表达相对集中,生物学功能不十分清楚。这 4 种 p38 MAPK 亚型的氨基酸序列有 60% 是相同的,但是与 MAPK 家族其他成员相比只有 40%~45% 是相同的。

1.2 p38 MAPK 活性调节

p38 MAPK 可以由细胞外的多种应激包括紫外线照射、胞外高渗、休克、炎

性细胞因子、生长因子、细菌病原体以及脂多糖 (LPS) 等活化,通过“级联”程序调控细胞因子和应激引起的细胞反应来快速实现信号传递^[4]。p38 MAPK 主要是通过三级激酶级联即 MKKK (MAP kinase kinase kinase) \rightarrow MKK (MAP kinase kinase) \rightarrow MAPK, 来调节其活性的。各种刺激或者应激作用于细胞后,首先 MKKK (包括 TAK1、ASK1、MEKK2、MEKK3、MEKK4、Tpl-2 和 TAOs, 其中 Tpl-2 和 TAOs 只作用于 MKK3) 被磷酸化激活,接着 MKKK 磷酸化激活 MKK3 和 MKK6, MKK3/6 再激活 p38 MAPK。被激活的 p38 MAPK 可以进一步磷酸化下游的一些激酶和其他效应物。这些激酶包括 MAPK 活化蛋白激酶 2 (MAPKAP-K2)、MAPK 活化蛋白激酶 3 (MAPKAP-K3)、p38 MAPK 调节活化蛋白激酶 (PRAK)、丝裂原应激活蛋白激酶 1/2 (MSK1/2)、MAPK 相互作用激酶 1/2 (MNK1/2) 等。

1.3 p38 MAPK 信号通路在炎症中的作用

p38 MAPK 信号转导通路在炎症、细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、心肌肥大、发育、老化和肿瘤抑制等方面都有着重要作用,其中以在介导炎症反应方面的作用最为突出。越来越多的证据表明, p38 MAPK 在招募和活化白细胞的过程中具有重要作用,并且在炎性刺激 (如 LPS、TNF- α) 下,可介导白细胞黏附分子的表达^[5-7]。近年来, p38 MAPK 在生物学和病理生理学上的作用越来越受到人们的关注。p38 MAPK 信号通路的激活与多种炎症因子的释放有着密切且复杂的关系。在巨噬细胞、单核细胞、滑膜细胞、内皮细胞等细胞中, p38 MAPK 信号通路对多种炎性介质 (包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MMP-2、MMP-9 等) 的产生和活性极为关键。研究发现^[8],在人中性粒细胞、肥大细胞、星状细胞和小神经胶质细胞中, p38 MAPK 参与诱导 TNF- α 的分泌,当其活性受到抑制时可显著减少 TNF- α 的产生,提示 p38 MAPK 对 TNF- α 的产生起着关键的作用。在人膀胱癌 5637 细胞中, TNF- α 通过激活 NF- κ B 诱导 MMP-9 的表达,这与 p38 MAPK 介导的对 MMP-9 调节的控制有关^[9]。IL-1 β 可显著增加 p38 MAPK 的磷酸化水平并促进

Table 1 Properties of p38 MAP kinase members

p38 MAPK isoform	Other name	No. of amino acids	Size of mRNA/kb	Apparent M_w /kD	Sensitivity to SB203580
p38	p38 α , CSBP, RK	360	3.5	38	+
p38 β	p38-2, p38 β_2	364	2.5	39	+
p38 γ	ERK6, SAPK3	367	2.0	43	-
p38 δ	SAPK4	366	1.8	40	-

SB203580: A pyridinyl-imidazole molecule, the specific p38 MAPK inhibitor

H₂O₂ 的产生, 并且可通过 p38 MAPK 信号通路调节环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、MMP-3 及 IL-6 的 mRNA 水平, p38 MAPK 抑制剂能抑制这一作用效果^[10, 11]。p38 MAPK 对诱导 COX-2 和 iNOS 等关键的炎症性酶类也起着重要作用。在心肌细胞中, p38 MAPK 的活化是皮质酮诱导 COX-2 表达所必需的, p38 MAPK 抑制剂 SB202190 和 SB203580 可阻止皮质酮诱导 COX-2 的表达^[12]。Wu 等^[13]的研究显示, ERK/p38 MAPK 的反应结合蛋白 (CREB) 的磷酸化, 可调节 IL-1 β 诱导子宫内膜异位间质细胞 COX-2 的表达和 PG 的分泌。

目前, 人们普遍认为子宫内膜异位症起始于子宫内膜组织在腹腔内膜的种植, 而炎性环境对于这种疾病的发展可能起着重要作用。越来越多的证据也表明子宫内膜异位症中子宫内膜组织的种植具有类似于炎症的特征^[14]。p38 MAPK 能促进白细胞的聚集和活化, 调节转录因子的活性及细胞因子的合成, 是炎症反应调控的关键性因素。因此, 从 p38 MAPK 与炎症的内在联系来看, p38 MAPK 信号通路可能在子宫内膜异位症的形成中发挥着重要作用。

2 p38 MAPK 信号转导通路与子宫内膜异位症

p38 MAPK 被性激素激活后, 便开始对其底物——蛋白激酶或转录因子的调控, 这些磷酸化 p38 MAPK 的下游区包括细胞因子、细胞凋亡、细胞增殖周期、RNA 的剪切或稳定性以及细胞分化等。所有这些性激素影响下的细胞生理和病理反应, 均与内异症的发生发展密切相关。因此, 深入研究内异症与 p38 MAPK 信号转导通路之间的联系具有重要意义。

2.1 子宫内膜异位症与炎症介质

目前, 内异症的发病机制仍然不清楚, 但是已有许多研究表明该病变与炎症反应有密切联系。随经血逆流到盆腔的子宫内膜碎片首先引起局部无菌性炎症反应。与健康的女性相比, 内异症患者腹腔内巨噬细胞的数目和活性增加, 腹腔微环境中的炎性介质如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、VEGF、MMP-9 等的水平也明显上升^[15]。这些细胞因子通过自分泌或旁分泌发挥细胞间的通讯作用, 并对单核细胞、巨噬细胞和白细胞产生趋化作用, 同时与炎性细胞间还有着正反馈调节效应^[16]。TNF α 可促进异位的子宫内膜组织黏附到腹膜间皮细胞进而在局部种植成活, 是与病情严重程度呈正相关的炎性因子。IL-1 β 在细胞生长、细胞迁移及组织重塑中发挥重要作用, 对于子宫内膜的种植极为重要。同时 IL-1 β 能诱发子宫内膜细胞表达 COX-2, 过

度表达的 COX-2 通过正反馈循环增加局部的前列腺素和雌激素, 加重炎症并促进增殖。IL-6 主要在内异症的免疫和炎症反应中起着关键的调节作用, 在性激素的分泌、子宫内膜细胞的种植和生长调节中也发挥重要的作用。IL-8 主要起到趋化白细胞和促进血管形成的作用, 有利于异位子宫内膜的种植存活, 同时还可促进子宫内膜细胞增殖、粘连, 与该疾病的严重程度有关。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是子宫内膜异位种植中新生血管形成的关键因素之一, 雌二醇、IL-1 β 、表皮生长因子等能增加它的表达。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 可通过降解细胞外基质, 从而有利于子宫内膜细胞的异位侵袭和种植。

由此可见, 子宫内膜碎片在盆腔的“黏附-侵袭-血管形成”的全过程, 是在盆腔所营造的与内异症相关的炎性微环境中进行, 炎性因子的效应贯穿其中, 并且因子之间的正反馈效应, 增加了组织侵袭、血管形成能力乃至局部性激素浓度, 促进子宫内膜的异位存活, 加重炎症并引发疼痛和不孕。

2.2 p38 MAPK 信号转导通路在子宫内膜异位症中的作用

子宫内膜异位症是性激素依赖性疾病。性激素主要是通过基因途径发挥生物效应的。首先是 17- β -雌二醇 (E2) 与胞内核受体结合, 引起受体发生构象改变, 并与靶基因启动子区的雌激素反应元件相互作用, 产生一系列的转录和翻译作用。这种基因途径即所谓的经典途径, 通常需要几个小时才能完成。而雌二醇能够在数分钟之内快速地发挥生理效应, 提示除了这条经典途径外, E2 的作用还存在“非基因”的调节途径。

Seval 等^[17]研究显示, 人子宫内膜间质细胞 (endometrial stromal cells, ESCs) 有 p38 MAPK 和磷酸化 p38 MAPK 的表达, E2 能迅速刺激 ESCs p38 MAPK 磷酸化, 这种作用迅速且短暂 (2 min 内发生, 20 min 内消失), 而且 E2 诱导 ESCs 中的 p38 MAPK 磷酸化可被 ER 特异性阻断剂所抑制, 推测 E2 不是通过传统的基因途径, 更可能是通过和膜受体或胞质受体结合, 直接激活 p38 MAPK 实现其生物效应的。雌二醇快速激活子宫内膜细胞 p38 MAPK 的同时, 也就参与启动了 p38 MAPK 所调控的下游系列生理活动, 除诱导多种炎性因子分泌外, 磷酸化 p38 MAPK 甚至能够通过调控核因子信号转导通路 (NF- κ B) 而对多种细胞因子和黏附分子发挥调节作用。Yoshino 等^[18, 19]研究表明, 内异症患者中异位和在位子宫内

膜中均有 p38 MAPK 的表达, 在炎症因子 IL-1 β 的刺激下, 异位子宫内膜组织 p38 MAPK 磷酸化水平显著高于在位内膜组织, 并通过激活的 p38 MAPK 信号转导途径促进炎性细胞分泌更多的 IL-6、IL-8、MCP-1 及 COX-2 等炎性介质。炎性介质和 p38 MAPK 之间形成正反馈效应, 协调促进内异症的发展。Kayisli 等^[20]的研究也证实, 内异症患者的在位和异位子宫内膜中 p38 MAPK 活性增强。还有研究显示, IL-17A 诱导子宫内膜异位间质细胞分泌 IL-8, 蛋白酶激活受体 2 (PAR2) 和 IL-4 促进子宫内膜异位间质细胞的增殖, 都是通过激活 p38 MAPK 信号转导通路实现的^[21-23]。可见, 在子宫内膜异位症的炎症与雌激素的反馈网络效应中, p38 MAPK 信号转导通路起到枢纽性的调节作用。

3 p38 MAPK 特异性抑制剂及其发展趋势

1984 年 SB203580 (吡啶咪唑啉衍生物) 首次被报道为 p38 MAPK 的抑制剂, 1997 年已证实 SB203580 是通过竞争结合 p38 MAPK 的 ATP 结合位点发生抑制作用的 (图 1)^[24], 从此 SB203580 便作为药理学上的抑制剂而被广泛用于 p38 MAPK 的研究。p38 MAPK 抑制剂的研究发展迅速, 迄今已有上百种抑制剂被报道。

p38 MAPK 主要是通过位于 α 、 β 结构域连接处的 ATP 结合口袋将 ATP 的 γ 磷酸基团转移到底物上, 完成信号转导功能。p38 MAPK 抑制剂正是通过与 ATP 竞争其结合位点达到抑制目的的, 因此, p38 MAPK 抑制剂的作用机制可以分为直接和间接 ATP 竞争抑制。根据与 p38 MAPK 的结合方式可将 p38 MAPK 抑制剂分为两大类: 一类是活性位点抑制剂, 如 SB203580 和 RJW-67657, 完全结合在酶的 ATP 位点; 另一类是结合在酶的 ATP 位点外, 间接干扰 ATP 的结合, 如 BIRB-796。从化学结构上看, 这些人工合成的 p38 MAPK 抑制剂可以细分为以下几类 (图 2)^[24]: 吡啶基咪唑啉类 (pyridinyl imidazoles)、芳基吡啶杂环类 (aryl-pyridyl heterocycles)、非芳基吡啶杂环类 (non-aryl-pyridyl heterocycles) 以及其他人们感兴趣的化合物等。其中, RWJ-67657、SB-242235、

BIRB-796、VX-745/702 等已进入了临床研究^[25]。这些抑制剂主要针对 α 和 β 两种 p38 MAPK 亚型, 目前基本上没有对 δ 和 γ 亚型有明显作用的抑制剂。除此之外, 还发现一些天然产物对 p38 MAPK 也有着不同程度的抑制作用^[26]。见表 2 和表 3。

目前, 尽管关于 p38 MAPK 抑制剂的研究非常广泛, 但是成功在临床上进行验证的仍然很少。从临床前的研究数据来看, 典型的 p38 MAPK 抑制剂应当能够降低促炎细胞因子和趋化因子水平, 减少细

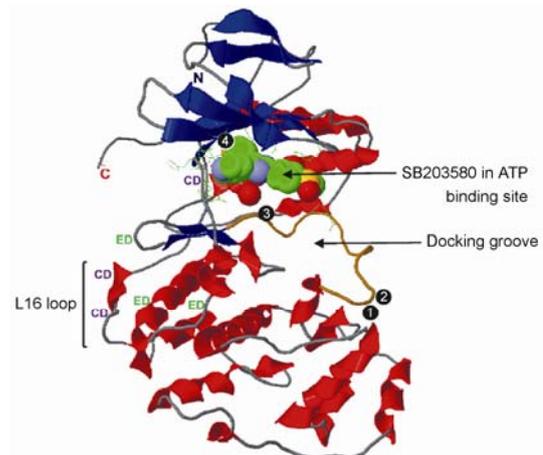


Figure 1 Crystal structure of p38 with SB203580 occupying the ATP binding site. The Thr¹⁰⁶ residue (4), which is important for binding of pyridinyl imidazole inhibitors, and the 2 residues within the activation loop that are phosphorylated [Thr¹⁸⁰ (2) and Try¹⁸² (1)] are highlighted. Tyr²²³ (3), which has been implicated in TCR-mediated activation of p38 is also shown. SB203580 is shown in green. The activation loop is shown in orange

Table 2 p38 MAPK special inhibitors reported recently in clinical development

Compound	Key indication	Phase achieved	Reference
SB-681323	RA, CDPD, athero	VII	[27]
VX-702	RA, angina	II	[28]
SCIO-469	RA, IBD	II	[27]
BIRB-796	Psoriasis, RA, Crohn's disease	II b/III	[27]
TAK-715	RA	II	[29]
RWJ-67657	Discontinued	-	[27]

RA: Rheumatoid arthritis; CDPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IBD: Irritable bowel disease

Table 3 Inhibitors of natural product to p38 MAPK

Name	Component	Inhibitory effect	Key indication	Source	Reference
Tangeretin	5, 6, 7, 8, 4'-Pentamethoxyflavone	Inhibit the signaling proteins of p38 MAPK, JNK and PI3K	Lung carcinoma	Citrus fruits	[30]
Ligustilide	3-Butylidene-4,5-dihydrophthalide	Suppress the activities of p38 MAPK <i>in vitro</i>	Cardiovascular diseases	<i>Angelica sinensis</i>	[31]
Emodin	1, 3, 8-Trihydroxy-6-methylanthraquinone	Inhibit phosphorylation of p38 MAPK	Diabetes	<i>Rheum palmatum</i>	[32]

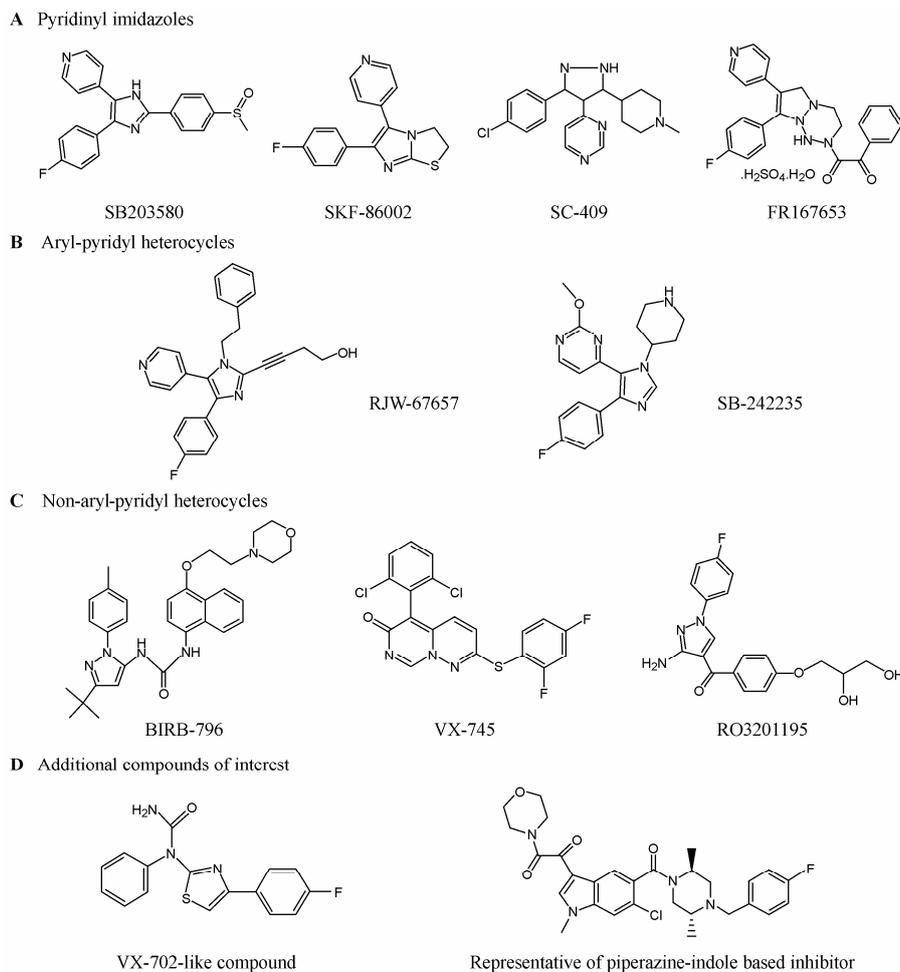


Figure 2 Structures of representative classes of p38 MAPK inhibitors

胞渗入炎症位置,以减轻局部损伤。抑制 p38 α 能够显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子,增加治疗功效^[25]。p38 MAPK 抑制剂在非临床试验中获得较好的效果,主要是涉及多种与炎症有关的疾病如风湿性关节炎、局限性肠炎、脑部炎症性疾病以及外科手术引起的组织损伤等。另外,王丽晖等^[33]研究发现氟伐他汀 (fluvastatin) 可抑制肾小球系膜细胞 p38 MAPK 的磷酸化,起到保护肾脏的作用。

p38 MAPK 抑制剂在子宫内膜异位症的研究中起着重要作用。Yoshino 等^[18, 19]研究发现, p38 MAPK 抑制剂 SB202190 能够抑制子宫内膜间质细胞 p38 MAPK 的活化以及 IL-6、IL-8 和 COX-2 的表达。他们的另一项研究采用另一种 p38 MAPK 抑制剂 FR167653 干预子宫内膜异位症小鼠,发现 FR167653 干预后异位病灶减小,腹腔中 IL-6 和 MCP-1 的浓度也显著降低^[34]。总结这些研究, p38 MAPK 抑制剂可能是先抑制 p38 MAPK 的活性,并通过 p38 MAPK 信号转导途径,减轻腹腔内的炎症反应从而在一定程

度上抑制子宫内膜异位症的发展。从那些抗炎效果较好、安全性高的 p38 MAPK 抑制剂中筛选子宫内膜异位症的新药物,有望成为内异症治疗的新思路。

迄今,已有上百种 p38 MAPK 抑制剂被报道,但是主要还停留在临床前试验阶段,成功在临床上进行验证的仍然很少。因此,寻找强效、安全的能够应用于临床治疗的 p38 MAPK 特异性抑制剂,仍然十分紧迫。摆脱传统思路,从新的角度去思考,并根据不同的疾病模型来设计 p38 MAPK 抑制剂,可能会带来新的转机。

4 结语

p38 MAPK 及其抑制剂的研究是相辅相成,互相促进的。p38 MAPK 参与炎症反应和性激素效应的网络调控,在内异症发生发展过程中发挥重要作用,同时也是其成为药物靶点的主要原因。p38 MAPK 抑制剂的设计、研究和应用,对深入探讨这条通路以及揭示内异症发病机制具有重要意义。

目前,尽管临床上尚未有将 p38 MAPK 抑制剂

用于子宫内异位症研究的报道,但是从临床前研究已取得的研究成果、p38 MAPK 抑制剂对机体炎症反应的调控以及内异症与炎症之间的密切关系等方面来看, p38 MAPK 抑制剂在内异症治疗中的应用将会有着广阔的前景。给予特异性的阻断剂,在信号通路水平阻断和调控 p38 MAPK 的表达和活性,有望成为治疗内异症的新途径。

References

- [1] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases [J]. *Science*, 2002, 298: 1911–1912.
- [2] Song JQ, Chen XC, Zhang J, et al. JNK/p38MAPK involves in ginsenoside Rb1 attenuating beta-amyloid peptide (25-35)-induced tau prote in hyperphosphorylation in embryo rat cortical neurons [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 29–34.
- [3] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway — activation and function [J]. *Cell Signal*, 2000, 12: 1–13.
- [4] New L, Han J. The p38 MAP kinase pathway and its biological function [J]. *Trends Cardiovas Med*, 1998, 8: 220–228.
- [5] Johns DG, Ao Z, Willette RN, et al. Role of p38 MAP kinase in postcapillary venule leukocyte adhesion induced by ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51: 463–471.
- [6] Kaur J, Woodman RC, Kubers P. P38 MAPK: critical molecule in thrombin-induced NF- κ B-dependent leukocyte recruitment [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284: H1095–H1103.
- [7] Woo CH, Lim JH, Kim JH. VCAM-1 upregulation via PKC δ -p38 kinase-linked cascade mediates the TNF- α -induced leukocyte adhesion and emigration in the lung airway epithelium [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288: L307–L316.
- [8] Lee YB, Schrader JW, Kim SU. p38 MAP kinase regulates TNF- α production in human astrocytes and microglia by multiple mechanisms [J]. *Cytokine*, 2000, 12: 874–880.
- [9] Lee SJ, Park SS, Lee US, et al. Signaling pathway for TNF- α -induced MMP-9 expression: mediation through p38 MAP kinase, and inhibition by anti-cancer molecule magnolol in human urinary bladder cancer 5637 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8: 1821–1826.
- [10] Cao W, Cheng L, Behar J, et al. IL-1 β signaling in cat lower esophageal sphincter circular muscle [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291: G672–G680.
- [11] Studer RK, Gilbertson LG, Georgescu H, et al. p38 MAPK inhibition modulates rabbit nucleus pulposus cell response to IL-1 [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26: 991–998.
- [12] Sun H, Xu B, Inoue H, et al. p38 MAPK mediates COX-2 gene expression by corticosterone in cardiomyocytes [J]. *Cell Signal*, 2008, 20: 1952–1959.
- [13] Wu MH, Wang CA, Lin CC, et al. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 β in normal and endometriotic stromal cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 286–295.
- [14] Anette L, Ursula BL, Vibeke R, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78: 221–233.
- [15] Kelly RW, King AE, Critchley HO. Cytokine control in human endometrium [J]. *Reproduction*, 2001, 121: 3–19.
- [16] Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 50: 48–59.
- [17] Seval Y, Cakmak H, Kayisli UA, et al. Estrogen-mediated regulation of p38 mitogen-activated protein kinase in human endometrium [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2349–2357.
- [18] Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, et al. Endometrial stromal cells undergoing decidualization down-regulate their properties to produce proinflammatory cytokines in response to interleukin-1 β via reduced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 2236–2241.
- [19] Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, et al. Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52: 306–311.
- [20] Kayisli UA, Cakmak H, Seval Y, et al. *In vivo* regulation of p38 MAPK activation in human endometrium and endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84: S441–S441.
- [21] Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, et al. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometriotic stromal cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149: 1260–1267.
- [22] Yang ZO, Hirota Y, Osuga Y, et al. Interleukin-4 stimulates proliferation of endometriotic stromal cells [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173: 463–469.
- [23] Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Activation of protease-activated receptor 2 stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 3547–3553.
- [24] Clark JE, Sarafraz N, Marber MS. Potential of p38-MAPK inhibitors in the treatment of ischaemic heart disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 116: 192–206.
- [25] Mayer RJ, Callahan JF. p38 MAP kinase inhibitors: a future therapy for inflammatory diseases [J]. *Drug Discov Today*,

- 2006,3: 49-54.
- [26] Malemud CJ. Inhibitors of stress-activated protein/mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7: 339-343.
- [27] Behr TM, Berova M, Doe CP, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase inhibitors for the treatment of chronic cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4: 1059-1064.
- [28] Phd CG, Md RM, Merica E, et al. The pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of VX-702, a novel, oral p38MAP kinase inhibitor, in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75: P52.
- [29] Miwatashi S, Arikawa Y, Kotani E, et al. Novel inhibitor of p38 MAP kinase as an anti-TNF-drug: discovery of *N*-[4-[2-ethyl-4-(3-methylphenyl)-1, 3-thiazol-5-yl]-2-pyridyl] benzamide (TAK-715) as a potent and orally active anti-rheumatoid arthritis agent [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 5966-5979.
- [30] Chen KH, Weng MS, Lin JK. Tangeretin suppresses IL-1 β -induced cyclooxygenase (COX)-2 expression through inhibition of p38 MAPK, JNK, and AKT activation in human lung carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73: 215-227.
- [31] Lu Q, Qiu TQ, Yang H. Ligustilide inhibits vascular smooth muscle cells proliferation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542: 136-140.
- [32] Wang J, Huang H, Liu P, et al. Inhibition of phosphorylation of p38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553: 297-303.
- [33] Wang LH, Wu GL, Zhang LX, et al. Effects of fluvastatin on the activation of p38 mitogen-activated protein kinase in glomerular mesangial cells under high concentration of glucose [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 121-125.
- [34] Yoshino O, Osuga Y, Koga K, et al. FR 167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis in a murine model [J]. *J Reprod Immunol*, 2006, 72: 85-93.

《药学报》第十一届编委会及学术报告会会议通知

《药学报》第十一届编委会及学术研讨会会议定于2010年7月8日~11日在沈阳药科大学举行。本次会议主要内容包括: 编委会换届、《药学报》发展中存在的问题及解决对策、《药学报》在线英文版的出版及《药学报》年度优秀论文的颁奖等。为丰富会议内容, 会议将邀请国内几位专家针对药学领域研究的热点做专题报告。详细会议通知将在5月份发与各位编委, 欢迎各位积极参会。