

针刺调控MAPK信号通路治疗急性胰腺炎作用机制研究进展*

姚翠翠¹ 王 璐¹ 刘镇亚¹ 杨竹青¹ 郭 敏² 李合国^{2△}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

中图分类号: R576 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2023)12-2253-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.12.050

【摘要】 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在真核细胞中可以传递多种信号, 引发不同的细胞反应, 如增殖、分化和凋亡等, 在急性胰腺炎的治疗中发挥着重要的作用。笔者通过对近年来文献的查阅, 发现针刺可以通过调控MAPK信号通路对急性胰腺炎起到一定的治疗作用。本文简要介绍了MAPK信号通路的分子生物学概况、MAPK信号通路与急性胰腺炎的关系以及针刺调节MAPK信号通路对急性胰腺炎的作用, 以期急性胰腺炎的治疗拓宽思路。

【关键词】 急性胰腺炎 针刺 MAPK ERK p38 MAPK JNK 综述

急性胰腺炎(AP)是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎症性损伤。随着当代社会生活水平的提高以及生活方式的改变, AP的发病率呈逐年递增趋势, 约20%的患者会发展成中度或重度胰腺炎, 死亡率高达13%~35%^[1]。因此寻求新的治疗策略是降低AP死亡率的关键。针刺疗法作为中医学不可或缺的一部分, 以其特有的优势在临床上得到了广泛的应用。近年来的研究表明丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在AP的治疗中发挥着重要的作用。本文通过探讨针刺通过调控MAPK信号通路治疗急性胰腺炎的作用机制, 并从抗炎、镇痛、肺保护、促进胃肠运动4个方面来具体说明针刺对AP的治疗作用, 以期AP的治疗以及针刺的作用机制研究提供有益的参考。

1 MAPK信号通路的分子生物学概况

MAPK是一组分布于胞浆中具有丝氨酸和苏氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶, 是介导细胞外信号引起细胞核反应的信号转导系统^[2]。作为对外界物理和化学性质变化的响应, 哺乳动物细胞激活MAPK的3个特征性亚家族: 细胞外调节蛋白激酶(ERKs)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPKs)和c-Jun氨基末端激酶(JNKs)。

1.1 ERK信号通路 ERK信号通路是一条传递多种

细胞外信号的中枢通路, 可以调节转录因子活性, 调控细胞的增殖、分化以及细胞的周期进程等多种生物学反应^[3]。ERK在内毒素、氧化应激、血小板激活因子以及单核细胞和巨噬细胞等天然免疫系统细胞的黏附作用下被激活, 激活后的ERK在单核巨噬细胞致炎中发挥重要的作用^[4]。

1.2 p38 MAPK信号通路 p38MAPK是一种进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可催化蛋白质在不同刺激下的可逆磷酸化。该蛋白家族由4个不同基因编码的成员组成: p38 α (MAPK14)、p38 β (MAPK11)、p38 γ (MAPK12)和p38 δ (MAPK13)。p38MAPK通过磷酸化细胞质和细胞核中的大量蛋白质底物来控制细胞中的多种生物学功能, 在细胞对环境变化的适应以及免疫反应、炎症、组织再生和肿瘤形成中起核心作用^[5]。

1.3 JNK信号通路 JNK信号通路在真核细胞对多种应激反应的调节中发挥重要作用, 并通过对基因表达、细胞骨架蛋白动力学和细胞死亡/生存途径的影响, 调控机体的生理过程^[6]。JNK信号通路对炎症细胞因子、生长因子、细菌及病毒感染等多种细胞刺激高度敏感, 可以参与调控多种细胞过程, 包括细胞增殖、分化、存活以及细胞的凋亡、衰老等^[7]。

2 MAPK信号通路与AP的关系

AP是一种常见的急腹症, 除局部损伤外, 常伴有明显的全身炎症反应, 甚至合并多器官损伤。近年来一些研究已经证实MAPK参与AP细胞因子的表达, MAPK通路是AP中调节炎症介质转录和生物合成的

* 基金项目: 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX02-202116); 河南省中医药科学研究专项课题(2018ZYZD06)

△通信作者(电子邮箱: lhg1964@163.com)

主要信号通路之一,在AP的细胞因子表达机制中起着关键作用。研究发现^[8],SAP模型大鼠伴有胰腺组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平升高,MKK4、MKK7、MKK3、MKK6、JNK、P38蛋白的表达上调,TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子及MAPK激酶MKK4、MKK7能激活JNK信号通路,p38MAPK也参与炎症因子的表达,同时MKK3、MKK6可以激活p38MAPK,这表明JNK/P38 MAPK信号通路参与了SAP的发生及发展。MAPK信号传导通路在AP的发病机制中具有十分重要的意义,通过抑制MAPK的酶活性,调控细胞因子和炎症介质的产生,可以调节AP的病理改变,减轻胰腺损伤。

3 针刺调节MAPK信号通路对AP的作用

针刺疗法在多种疾病的防治中都发挥着举足轻重的作用。研究表明^[9],针刺可以招募多种细胞,包括免疫细胞、内皮细胞及成纤维细胞等,通过细胞内信号传导,许多可溶性因子被转录、翻译并释放到细胞外基质中,促进穴位内的信号传递,从而激活MAPK信号通路,并在穴位附近介导针刺效应。由此可见,针刺可以通过调节MAPK信号通路在疾病的诊治中发挥一定作用,笔者将从以下4个方面来分别阐述针刺对AP的治疗作用。

3.1 抗炎 AP本身就是胰腺的一种突发性炎症,可以从胰腺局部损伤发展到全身炎症反应综合征,最终危及生命,过度炎症引起的器官衰竭是AP早期死亡的主要原因。研究表明,在AP的早期可以发生氧化应激反应,能加强腺泡细胞的坏死,有学者发现氧化应激与AP的炎症反应密切相关,氧化应激增强之后机体的炎症反应也会加重,除此之外,氧化应激对腺泡的直接影响表现为活性氧(ROS)的增加,而ROS可以激活MAPK信号传导通路,促进炎症信号的传导^[10-11]。大量研究发现AP患者均伴有TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等血清炎症因子的显著升高,而MAPK信号通路通常是由促炎因子等细胞应激反应所激活,在机体炎症反应中起到重要作用。在中枢神经系统水平,针刺可以通过抑制p38 MAPK、ERK和JNK信号通路并调节炎症介质的释放来抑制机体的炎症反应,减轻临床症状^[12]。目前已有研究表明,MAPK通路是胆碱能抗炎通路(CAP)的下游通路,可被胆碱能激动剂通过 $\alpha 7$ nAChR所抑制,发挥抗炎作用,缓解机体炎症反应^[13]。自主神经系统可以参与AP的进展,迷走神经通过 $\alpha 7$ nAChR发挥抗炎作用,研究表明电针足三里能增加迷走神经活动,抑制全身炎症反应,缓解胰腺的组织病理学表现和白细胞浸润^[14]。针刺通过调控迷走神经末梢释放ACh,ACh与 $\alpha 7$ nAChR结合后生成的产物又作用于MAPK信号途径,抑制多种炎症因子的释放,起到抗炎

的作用,进而改善AP患者的炎症反应,促进临床症状的缓解^[15]。

3.2 镇痛 急性腹痛是绝大多数AP患者的首发症状,也是前来就医的主要原因,因此,缓解腹痛在临床治疗中十分重要。MAPK信号通路参与多种类型的疼痛,而电针是一种有效治疗各种炎症性疼痛的常用方法^[16-17]。脊髓背角通路中的阿片肽及其受体在介导针刺镇痛中至关重要,因为内源性阿片肽可以参与机体的调控,其最主要的生理特征就是缓解疼痛,止痛效果优于吗啡^[18]。强啡肽是阿片肽家族的主要成员之一,是 κ -阿片受体的内源性配体,与 κ -阿片受体有强大的亲和力,强啡肽和 κ -阿片受体广泛存在于大脑、脊髓和痛觉神经元,主要介导高频、高强度刺激镇痛^[19]。ERK信号通路为强啡肽的上游调节物质,通过激活脊髓背角的神经元,调节强啡肽的转录,进而调控疼痛的发生,而电针能提高ERK信号通路的效应分子强啡肽的表达,加强镇痛效果^[20-21]。脊髓是介导针刺镇痛效应的重要中枢,包括小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞在内的神经胶质细胞^[22]。针刺镇痛分为即刻阶段和长期阶段,在即刻阶段,针刺主要通过抑制p38MAPK和ERK通路来抑制小胶质细胞的激活;在长期阶段,针刺主要通过阻断JNK信号通路来抑制星形胶质细胞的激活^[23]。

3.3 肺保护 急性肺损伤(ALI)是SAP最严重的并发症之一,细菌、内毒素和相关毒性因子通过淋巴通道和体循环进入肺,大量的炎症激活物(如内毒素、促炎因子等)通过与特定的受体结合,激活MAPK信号通路,从而释放一系列相互促进的炎症介质,导致肺-气-血屏障受损,最终出现急性肺损伤^[24]。血红素氧化酶(HO)是血红素降解反应的限速酶,主要包括HO-1、HO-2和HO-3,其中HO-2和HO-3与基础水平血红素降解有关,HO-1为诱导性HO,广泛存在于各种组织细胞微粒体中,是生物体内最易被诱导的抗氧化酶类,可以在氧化应激或其他病理状态的刺激下大量表达^[25]。HO-1具有内源性保护作用,对内毒素休克肺脏具有一定的保护作用^[26]。研究发现电针刺激下的内毒素休克兔p38MAPK磷酸化水平增高,HO-1表达上调,TNF- α 浓度降低,肺损伤减轻,说明p38MAPK通路参与了电针介导的兔内毒素休克肺损伤时HO-1表达上调,可以产生一定程度的抗炎、抗氧化应激作用,减轻肺组织的损伤^[27-28]。张圆等^[26]发现电针刺激兔足三里和肺俞穴可以激活ERK信号通路,随着其活化程度的增高,HO-1表达水平明显增高,内毒素休克肺损伤程度明显降低。高雪松等^[29]通过实验发现电针刺激足三里、肺俞穴时,肺组织中的p38MAPK磷酸化水平升高,核转录因子NF-E2相关因子2(Nrf2)蛋白表达增多,核转位增加,肺组织中的HO-1表达升高,减轻了

内毒素休克兔的肺损伤。

3.4 促进胃肠功能恢复 肠道除了消化吸收功能外,还是一个独特的免疫器官,其免疫防御机制包括蠕动的驱除作用以及黏膜和黏液的机械屏障作用,肠道蠕动对维持胃肠道的微生态平衡起着核心作用,肠道动力障碍是促使SAP病情恶化及死亡的重要原因。胃肠运动的调节是复杂的,涉及平滑肌细胞的收缩,平滑肌细胞的收缩主要由细胞内钙离子浓度的瞬时变化来调节,该机制主要有两条途径,即RhoA-Rho激酶途径和蛋白激酶C(PKC)途径,越来越多的证据表明,在调节平滑肌收缩的过程中存在一条依赖于PKC的二级通路,该通路可能由钙调蛋白结合蛋白(CaP)和类肌钙蛋白(CaD)的激活所介导,PKC可以通过其同工酶以不同机制调节MAPK信号通路中的重要环节,即ERK的活性,从而在平滑肌细胞收缩的调节中发挥重要作用^[30-32]。谢燕东^[33]发现电针能够双向调节平滑肌运动,上调或者下调PKC及MAPK信号通路中相关基因的表达,CaD及CaP的表达,并认为针刺促进胃运动可能与MAPK6(ERK3)的上调、CaD及CaP的表达下调有关。李慧艳等^[34]通过动物研究发现,针刺足三里可明显提高胃运动的幅度和频率,增加胃排空率,改善大鼠胃动力,并认为其作用机制可能与增加胃泌素和胃动素分泌,上调胃窦组织缝隙连接蛋白43(CX43)表达,促进MAPK通路中ERK及p38MAPK的磷酸化有关。

4 总结与展望

通过针刺对MAPK信号通路调控作用的研究,我们发现针刺可以通过该通路发挥抗炎、镇痛、肺保护以及促进胃肠功能恢复的作用,为AP得到更有效的治疗提供客观依据,同时通过对MAPK信号通路的探索来发现针刺所具有的独特作用,可以使针刺在临床上得到更广泛的应用。然而,笔者通过CNKI、维普、PubMed等网站检索近年来国内外关于“针刺调控MAPK信号通路治疗急性胰腺炎”,文献结果较少,尚缺乏关于相关领域的研究。因此,为了更详细地阐明针刺诱导MAPK信号通路对AP的治疗作用机制,证明其对提高针刺临床疗效的重要性,需要学者们更加深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 王国兴,肖红丽,任恩峰.急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J].临床肝胆病杂志,2021,37(5):1034-1041.
- [2] 任洪波.MAPK信号转导通路及急性胰腺炎[J].国际消化病杂志,2002,22(4):238-40.
- [3] 祖国秀.基于MAPK/ERK信号通路探讨半夏泻心汤干预大鼠胃癌前病变的分子机制研究[D].济南:山东中医药大学,2021.
- [4] CUSCHIERI J, BULGER E, GARCIA I, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II is required for platelet-activating factor priming[J]. Shock, 2005, 23(2):99.
- [5] SANZ-EZQUERRO J J, CUENDA A. p38 signalling pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(3):1003.
- [6] ZEKE A, MISHEVA M, REMENYI A, et al. JNK signaling: regulation and functions based on complex protein-protein partnerships [J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR, 2016, 80(3):793-835.
- [7] HAMMOUDA M B, FORD A E, LIU Y, et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer [J]. Cells, 2020, 9(4):857.
- [8] 姜朝丽,李婷,付裕,等.柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠JNK/P38MAPK信号通路的影响[J].中药药理与临床,2019,35(5):130-134.
- [9] GONG Y, LI N, LV Z, et al. The neuro-immune microenvironment of acupoints-initiation of acupuncture effectiveness [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2020, 108(1):189-198.
- [10] GE P, LUO Y, OKOYE C S, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis [J]. Biomedicine pharmacotherapy, 2020(132):110770.
- [11] DUR A, KOCAMAN O, KOCYIGIT A, et al. Oxidative status and lymphocyte DNA damage in patients with acute pancreatitis and its relationship with severity of acute pancreatitis [J]. Turkish Journal of Gastroenterology the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2016, 27(1):68.
- [12] DOU B, LI Y, MA J, et al. Role of Neuroimmune crosstalk in mediating the anti-inflammatory and analgesic effects of acupuncture on inflammatory pain [J]. Frontiers in Neuroscience, 2021(15):695670.
- [13] LIU Q, ZHANG J, ZHU H, et al. Dissecting the signaling pathway of nicotine-mediated neuroprotection in a mouse Alzheimer disease model [J]. Faseb Journal, 2007, 21(1):61-73.
- [14] ZHANG L, WU Z, ZHOU J, et al. Electroacupuncture ameliorates acute pancreatitis: a role for the vagus nerve-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2021(8):647647.
- [15] 徐倩,韦庆波,丁宁,等.基于p38MAPK信号通路研究针刺对干眼的抗炎作用机制[J].中华中医药杂志,2021,36(9):5210-5214.
- [16] JUNYING W, YONGHUI G, SHUPING C, et al. The effect of repeated electroacupuncture analgesia on neurotrophic and cytokine factors in neuropathic pain rats [J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2016 (2016): 8403064.
- [17] LI S, ZHANG Q, YIN X, et al. Electroacupuncture for postoperative pain after nasal endoscopic surgery: study protocol for a pilot randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1):163.
- [18] 李晓陵,杨晶晶,孙忠人,等.针刺后效应研究进展[J].中

- 国老年学杂志, 2017, 37(17): 4.
- [19] 陈叶青, 吴梦薇, 徐驰, 等. 强啡肽/ κ -阿片受体系统在痛情绪中作用的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(11): 7.
- [20] 宋金玲. 电针介导下MAPK信号通路参与镇痛作用机制研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(3): 412-414.
- [21] 王美丽. 从MAPK/ERK信号通路探讨电针分娩疼痛的镇痛机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
- [22] JI R R, CHAMESSIAN A, ZHANG Y Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation[J]. Science, 2016, 354(6312): 572.
- [23] CHEN T, ZHANG W W, CHU Y X, et al. Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(4): 793-811.
- [24] GE P, LUO Y, OKOYE C S, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 132: 110770.
- [25] YU J B, ZHOU F, YAO S L, et al. Effect of heme oxygenase-1 on the kidney during septic shock in rats [J]. Translational Research, 2009, 153(6): 283-287.
- [26] 张圆. ERK1/2和NF- κ B信号通路在电针上调内毒素休克急性肺损伤血红素氧合酶-1表达中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [27] 张桂诚. PKC α 和p38MAPK通路在电针刺介导的兔内毒素休克急性肺损伤血红素氧合酶-1表达上调中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [28] RYTER S W, XI S, HARTSFIELD C L, et al. Mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway regulates heme oxygenase-1 gene expression by hypoxia in vascular cells[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2002, 4(4): 587.
- [29] 高雪松. p38MAPK在Keap1-Nrf2/ARE通路对电针刺减轻兔内毒素休克诱发肺损伤中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [30] SOMLYO A P. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II [J]. Journal of Physiology, 2010, 522(2): 177-185.
- [31] JOHNSON A L, GOODE G D, MTSALI C, et al. Protein Kinase C- α /beta II, delta, and zeta/lambda involvement in ethanol-induced MAPK expression in vascular smooth muscle cells [J]. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 2007, 53(4): 38.
- [32] HAZZALIN C A, MAHADEVAN L C. MAPK-regulated transcription: a continuously variable gene switch[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2002, 3(1): 30-40.
- [33] 谢燕东. PKC及MAPK信号转导途径在针刺足三里穴调节大鼠胃运动中的作用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [34] 李慧艳, 张超, 徐灏, 等. 电针对脾虚大鼠胃动力及丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 44-47.

(收稿日期 2023-04-16)

(上接第 2248 页)

- [26] 何欣, 汪汐, 龙子临, 等. 电针促进马尾神经损伤所致慢性尿潴留患者排尿功能恢复病例序列研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 145-150.
- [27] 朱康祥, 金盛, 邵文飞, 等. 常规康复训练与电针联合温针灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(1): 164-167.
- [28] 张倩, 王雪丹, 沈润斌, 等. 电针联合火针治疗脊髓损伤后二便障碍的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(5): 484-488.
- [29] 郭珈好, 李洋洋, 孙文文. 经皮穴位电刺激联合间歇导尿膀胱训练对脊髓损伤后神经源性膀胱患者尿流动力学的影响[J]. 河南中医, 2023, 43(1): 112-115.
- [30] 周霞, 王祥煜, 孟祥霞, 等. “川字灸法”改善脊髓损伤后神经源性膀胱功能及预防尿路感染临床研究[J]. 康复学报, 2021, 31(3): 209-214, 221.
- [31] 李建花, 赵多明, 马冰清, 等. 隔姜灸联合腕踝针治疗脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(24): 80-82.
- [32] 任亚锋, 吴明莉, 王磊, 等. 益元灸配合膀胱功能训练治疗神经源性膀胱间歇导尿术禁忌证患者的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2425-2428.
- [33] 冷军, 郭文, 刘会敏, 等. 不同时长任脉灸对骶上脊髓损伤后神经源性膀胱患者排尿功能的影响[J]. 康复学报, 2021, 31(2): 157-161.
- [34] 孙伟娟, 刘承梅, 王磊, 等. 基于“穴位敏化”热敏灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的临床随机对照研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2688-2690.
- [35] 张海涛, 农秋萍, 韦林, 等. 雷火灸结合电针对脊髓损伤后神经源性膀胱患者尿流动力学的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(11): 958-962.
- [36] 柳珺桐, 丁天红, 张润宁, 等. 电针八髎穴联合穴位注射治疗神经源性膀胱功能障碍及对患者排尿功能重建的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(5): 653-657.
- [37] 何艺博, 程光宇, 张奇, 等. 程为平教授热敏灸结合电针八髎穴治疗脊髓损伤后尿潴留经验[J]. 中国中医急症, 2022, 31(2): 348-350, 361.
- [38] 吴世凤, 冯志兰, 石贤科. 针灸推拿结合中频电刺激对脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留疗效观察[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 183-186.
- [39] 祝鹏宇, 徐静, 姜斌, 等. 高维滨针灸治疗神经源性膀胱临床经验荟萃[J]. 中国针灸, 2023, 43(2): 197-202.

(收稿日期 2023-07-24)