

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.051

p38 MAPK 通路在脂多糖致呼吸道上皮损伤中的作用 *

王艳军 王明科 王晓花 丁 猛 周宏元

(海军医学研究所 上海 200433)

摘要:脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性杆菌细胞壁的主要组成成分,也是一种很强的炎症反应和氧化应激诱导剂。呼吸道上皮是机体防御外界细菌、病毒、香烟烟雾等生物和化学因素损伤的天然屏障,在维持呼吸道局部微环境稳态中可发挥重要作用,也是吸入性药物治疗的主要靶细胞。呼吸道上皮结构完整性缺陷或功能紊乱还参与了哮喘、慢性阻塞性肺疾病等多种肺部疾病的发生和发展。LPS 可引起呼吸道上皮损伤,但其具体的分子机制目前尚不清楚。p38 丝裂原活化蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)作为 MAPK 家族四个亚家族成员之一,包含四个成员:p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ ,可通过经典和非经典的 p38 MAPK 信号通路激活方式及通过激酶活性无关的功能参与调控炎症反应、细胞生长、细胞分化和细胞死亡等多种病理生理过程。本文就 p38 MAPK 信号通路在 LPS 致呼吸道上皮损伤中的作用做一综述。

关键词:p38 MAPK; 脂多糖; 呼吸道上皮细胞

中图分类号:R363.2+1;R56 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4390-03

Role of p38 MAPK Signal Pathway in Airway Epithelial Cells Injured by Lipopolysaccharide*

WANG Yan-jun, WANG Ming-ke, WANG Xiao-hua, DING Meng, ZHOU Hong-yuan

(Naval Medical Research Institute, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT: Lipopolysaccharide(LPS), one of the main components of the cell walls of Gram-negative bacteria, is one of the most important factors causing cell inflammation and oxidative stress. Airway epithelium is the body's natural defense barrier against the damage of biological and chemical factors such as bacteria, viruses and cigarette smoke, and plays the critical role in maintenance of homeostasis in the airway local microenvironment. Additionally, airway epithelium is the major target for the actions of a number of classes of inhaled medications, and dysfunction of homeostasis in airway epithelium structure or function may be involved in the pathophysiologic processes of many lung diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease. LPS can induce airway epithelial injuries, while the underlying molecular mechanism is still unclear. The p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) including p38 α , p38 β , p38 γ and p38 δ , is one member lying within the four MAPK subfamilies, and it plays very important roles in regulating a wide variety of biological processes such as inflammation, cell growth, cell differentiation, and cell death, through classical or nonclassical p38 MAPK activation and independent of its kinase activity. This article reviews the role of p38 MAPK signal pathway in airway epithelial cells injured by lipopolysaccharide.

Key words: p38 MAPK; Lipopolysaccharide; Airway epithelial cell

Chinese Library Classification(CLC): R363.2+1; R56 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4390-03

前言

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)为革兰阴性杆菌细胞壁组成成分,可导致全身炎症反应综合征、内毒素休克、败血症、甚至多器官功能障碍综合征,也常被用来制作急性肺损伤模型^[1,2]。呼吸道上皮作为一种生理屏障可阻挡外来病原体外,还具有包括抗氧化、内分泌和外分泌、黏液运输、生物代谢、结构性黏附、损伤修复、应激或炎症信号传递、抗原递呈等生理作用,还能维持呼吸道微环境稳态^[3,4]。呼吸道上皮的结构完整性缺陷

或功能紊乱参与了哮喘、慢性阻塞性肺疾病等多种肺部疾病的发生、发展^[5]。呼吸道上皮也是吸入性药物治疗的主要靶细胞^[7]。LPS 可引起呼吸道上皮损伤,但其具体的分子机制目前还不是十分清楚。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)作为 MAPK 家族四个亚家族成员之一,可以在紫外线照射、热击、高渗透压、炎症因子、生长因子等细胞外刺激时被激活,调控炎症、细胞生长、细胞分化、细胞周期和细胞死亡等多种病理生理过程^[8]。本文主要综述 p38 MAPK 信号通路在 LPS 致呼吸道上皮损伤中的作用。

* 基金项目:总后勤部重点科研项目(BHJ12J004);中国博士后科学基金资助项目(2013M542529);

上海市卫生局科研课题计划资助项目(20124Y178)

作者简介:王艳军(1972-),男,硕士,副研究员,主要研究方向:舰艇卫生,电话:021-81883191, E-mail: wangyanjun19@sina.com

(收稿日期:2014-01-26 接受日期:2014-02-25)

1 p38 MAPK 通路简介

p38 MAPK 是 1993 年 Han 等用脂多糖刺激巨噬细胞首次发现的一种磷酸化蛋白激酶^[9]。p38 家族包括四个成员:p38 α 、p38 β 、p38 γ (SAPK3, ERK6)和 p38 δ (SAPK4)^[10]。这四个成员由不同的基因编码,在不同的组织表达也不同。p38 α 和 p38 β 几乎在所有的组织表达,p38 γ 主要在肌肉组织表达,而 p38 δ 主要在睾丸、胰腺和小肠表达。通常 p38 MAPK 的激活需要三个关键激酶:MAPK、MAPK 激酶 (MAP kinase kinases, MKKs)和 MAPK 激酶的激酶(MAP kinase kinase kinases, MAP3Ks)。细胞受到刺激后通过某些中间环节首先使 MAP3Ks 激活,转而激活 MKKs,再由 MKKs 激活 p38 活化环上的苏氨酸和酪氨酸两个磷酸化位点,主要是 MKK3 和 MKK6,这种 MAPK 级联反应是经典的 p38 信号通路的激活方式。MKK6 可以磷酸化 p38 四个成员,而 MKK3 只能磷酸化 p38 α 、p38 γ 和 p38 δ 。p38 α 和 p38 δ 在某些特定类型的细胞中还可被 MKK4 磷酸化。在上游激活 MKKs 的 MAP3Ks 包括 ASK1、DLK、TAK1、MLK3、MEKK3/4、ZAK1 等。调控 MAP3Ks 的网络更加复杂,包括 Rho 家族的小 G 蛋白 Rac1 和 Cdc42 以及泛素化有关的蛋白 TNF 受体相关分子(TNF receptor-associated factor, TRAF)家族等。非经典的 p38 信号通路的激活方式包括 TAK1 结合蛋白 1 (TAK1-binding protein1, TAB1)和 p38 α 结合,导致 p38 α 发生自磷酸化,从而激活 p38 α 。另一种 p38 通路的非经典的激活方式发生在 TCR 激活的 T 细胞中,p38 α 及 p38 β 被 ZAP-70 磷酸化后继而发生自磷酸化,导致该信号通路被激活。

活化的 p38 下游底物范围广泛,包括:一些蛋白激酶如 MAPK 活化蛋白激酶(MAPK-activated protein kinase, MK)2 和 MK3、丝裂原和应力活化激酶(Mitogen- and stress- activated kinase, MSK)1/2、MAPK 相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(MAPK interacting serine/threonine kinase 1, MNK1)、p38 调节/活化蛋白激酶 (P38 regulated/activated kinase, PRAK/MK5),核内的 p38 磷酸化底物如 ATF1/2/6、Sap1、CHOP、p53、C/EBP β 、MEF2C、MEF2A、MITF1、DDIT3、ELK1、NFAT 和 HBPI 等转录因子及 PcG 蛋白家族如 RNF2、SWI-SNF 复合体中的亚基 BAF60 等细胞核内蛋白,细胞质内的 p38 磷酸化底物如 cPLA2、Stathmin、NHE-1、Cdc25B、Tau 等。此外,p38 还具有与其激酶活性无关的功能,如可以和某些蛋白结合,不通过磷酸化而调节它们的功能。活化的 p38 通过作用于这些底物参与包括基因转录、染色质重塑、蛋白质降解和定位、细胞内吞、细胞凋亡及细胞迁移等病理生理过程^[9]。

2 p38 MAPK 在 LPS 致呼吸道上皮损伤中的作用

2.1 p38 MAPK 参与 LPS 诱导呼吸道上皮炎症反应

LPS 为革兰阴性杆菌细胞壁组成成分,是一种很强的炎症反应诱导剂,可引起呼吸道上皮细胞因子、趋化因子等增加。p38 MAPK 在 LPS 诱导的炎症反应中起重要作用。p38 MAPK 的激活参与了肺脏炎症相关性疾病发病过程中促炎症介质如 TNF、IL-1 和 IL-6 及促炎症诱导酶如 COX-2 和 iNOS 的调节和产生^[11]。动物和细胞学实验发现,几乎所有的大鼠肺脏细胞都可检测到 p38,但磷酸化的 p38 只表达在某些特定的细胞如支气管上皮细胞、内皮细胞、肺泡巨噬细胞及小血管的平滑肌细胞。LPS 处理后在肺隔细胞、支气管平滑肌细胞和较大的肺

血管平滑肌细胞发生了 p38 磷酸化,同时在包括支气管上皮及小血管的平滑肌等细胞的 p38 磷酸化水平均增加^[11]。小鼠呼吸道上皮 MLE-12 细胞本身也存在一定的 p38 MAPK 磷酸化,LPS 刺激后 p38 磷酸化水平增加,BIRB 796 (p38 MAPK 抑制剂)可抑制 LPS 诱导的 p38 磷酸化,也可适度减少 LPS 诱导的趋化因子 KC 的表达。体内实验发现 BIRB 796 可减少 LPS 诱导的小鼠肺脏 TNF α 、IL-6、MIP-2 和 LPS 诱导的趋化因子 (Lipopolysaccharide-induced chemokine, LIX 或 CXCL5) 表达,但增加支气管肺泡灌洗液促凝标志物 TATc 和 D-二聚体的表达^[12]。在无血清原代培养正常鼻黏膜上皮细胞以不同时间、不同浓度的 LPS 诱导鼻黏膜上皮细胞致炎,发现 LPS 刺激鼻黏膜上皮细胞致炎 30 min 和 1 mg/L 内呈时间和浓度正依赖性使 p38 MAPK 活化增强,p38 抑制剂 SB203580 在 5 μ mol/L 内随浓度增加抑制作用增强,且这种抑制作用仅在 LPS 刺激之前才发挥效应^[13]。在正常人气道上皮细胞系 HBE4-E6/E7 细胞进行 LPS 刺激量效和时效实验,发现 IL-8 mRNA 的表达与 LPS 处理存在浓度和时间依赖性。TLR4 抑制剂 TAK-242、p38 MAPK 抑制剂 SB202190、NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (Pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 均能明显抑制 LPS 诱导的 HBE4-E6/E7 细胞 IL-8 mRNA 和蛋白的表达。凝胶阻滞分析实验检测 NF- κ B 活性发现 TAK-242 和 PDTC 均能明显抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 的活性,而 SB202190 不能抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 活性,说明 TLR4、p38MAPK、NF- κ B 均参与调控 LPS 诱导的气道上皮细胞 IL-8 的表达,且 p38 MAPK 是通过不依赖 NF- κ B 信号途径来参与调节的^[14]。另一项研究也发现,p38、JNK、ERK 和 NF κ B 通路均参与 LPS 诱导支气管上皮细胞 IL-8 分泌,但只有 p38 通路参与 LPS 诱导的支气管上皮细胞 IL-6 分泌^[15]。人群实验也发现,健康非吸烟志愿者吸入 LPS 3 h 后支气管上皮 p38 磷酸化水平明显增加,而 JNK 和 ERK 磷酸化水平差异不显著,上皮细胞 IL-8 表达也趋向于增加,上皮中肥大细胞数量增加而嗜中性粒细胞数量没有改变,说明 p38 磷酸化水平和 IL-8 表达增加可能代表了早期的调节步骤而参与后续的 LPS 诱导的支气管嗜中性粒细胞炎症^[16]。

药物相关实验发现,临床范围浓度的异丙酚可能通过抑制 p38 MAPK、SAPK/JNK、ATF-2 和 c-Jun 磷酸化而减少 LPS 诱导肺泡上皮细胞 MCP-1 mRNA 的表达和分泌^[17]。LPS 还可协同地塞米松减少呼吸道上皮 NCI-H292、BEAS-2B 和 A549 细胞糖皮质激素受体的表达,但在角质化细胞 HaCaT、单核细胞 U937 或 THP-1、嗜酸粒细胞 Eo1-1 及肝癌细胞 HepG2 这种效应没被观察到。LPS 和地塞米松可显著减少 BALB/c 小鼠肺脏糖皮质激素受体表达,但不能减少肝脏糖皮质激素受体表达。在 NCI-H292 细胞,蛋白酶体抑制剂 MG-132 可废除 LPS 和地塞米松协同减少呼吸道上皮细胞糖皮质激素受体的表达。p38 抑制剂 SB203580、JNK 抑制剂 SP600125 和周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 Roscovitine 均可抑制 LPS 和地塞米松协同减少呼吸道上皮细胞糖皮质激素受体表达及增加糖皮质激素受体磷酸化,但 MEK 抑制剂 U0126 却不能,说明 LPS 和地塞米松协同减少呼吸道上皮细胞糖皮质激素受体表达及增加其磷酸化的效应可能是通过激活 p38、JNK、周期素依赖性蛋白激酶和蛋白酶体途径^[18]。LPS 诱导的趋化因子 LIX 是 II 型肺泡上皮细胞产生的募集中性粒细胞的趋化因子。C57BL/6 小鼠腹腔内注射 LPS 后可在肺脏检测到 LIX,但血浆中检测不到。酒精中毒处

理可减少 LPS 诱导的小鼠支气管肺泡灌洗液 LIX 表达和中性粒细胞数量。体外实验发现,酒精中毒主要通过抑制 p38 和 NF- κ B 而不是 ERK1/2 通路减少 LPS 和 TNF α 诱导的 LIX 表达^[19]。

2.2 p38 MAPK 参与 LPS 诱导呼吸道上皮氧化应激

LPS 激活 p38MAPK 还可能与 LPS 诱导呼吸道上皮氧化应激密切相关。细胞学实验发现,LPS 可在 30 min 内以时间和浓度依赖性方式诱导肺泡上皮细胞 p38 磷酸化。抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine,NAC)可以浓度依赖性方式增加细胞 GSH/GSSG 比率,抑制 LPS 诱导肺泡上皮细胞 p38 磷酸化和 TNF α 产生。相反, γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶抑制剂 BSO 以浓度依赖性方式减少细胞 GSH/GSSG 比率,增加 LPS 诱导肺泡上皮细胞 p38 磷酸化和 TNF α 产生。同时,p38 抑制剂 SB203580 抑制 LPS 诱导肺泡上皮细胞 TNF α 产生,外源性氧化剂 X/XO 和 H₂O₂ 上调促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF α 表达,并与一些关键性的谷胱甘肽相关酶活性上调相关^[20]。动物学实验发现,正常大鼠(对照组)肺脏磷酸化的 p38 MAPK 阳性信号仅存在于气道黏膜上皮细胞,为胞浆阳性,且阳性信号较弱。气管内滴注 LPS 建立大鼠急性肺损伤模型组(LPS 组)磷酸化的 p38 MAPK 阳性细胞明显增多,分布于浸润的炎症细胞、气道上皮细胞、肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,且很多细胞胞浆与胞核均呈阳性。气管内滴注 LPS 腹腔注射褪黑素组(LPS+MT 组)阳性细胞分布与 LPS 组类似,但胞核阳性细胞显著减少,信号明显减弱。检测氧化应激指标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)活性及一氧化氮(NO),发现 LPS 组各时间点肺组织 NO、MDA 含量均较对照组显著升高,SOD 活性明显降低,10 h 最甚,褪黑素能显著缓解上述变化,说明 LPS 致大鼠急性肺损伤模型中,肺内炎症、非炎症细胞均有 p38 MAPK 信号通路的激活,褪黑素可在一定程度上减轻 LPS 致肺脏的氧化应激反应,机制可能是通过抑制 p38 MAPK 信号通路的过度激活^[21,22]。

但也有研究发现,在正常人支气管上皮细胞 10 μ g/mL LPS 处理 1、4、24 h 可使 ERK1/2 磷酸化水平显著增加,NF- κ B p65 磷酸化水平在 15 min 后显著增加直至 2 h,而 p38、JNK 磷酸化水平增加不明显^[23]。ERK1/2 抑制剂 PD98059 可抑制人正常支气管上皮细胞 IL-8 分泌,而 JNK 抑制剂 SP600125 和 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 却不能,p38 MAPK 抑制剂 SB203580 甚至使人正常支气管上皮细胞 ERK 磷酸化水平和 IL-8 分泌增加^[24]。

3 展望

综上所述,p38 MAPK 在 LPS 致呼吸道上皮损伤过程中发挥着重要作用。LPS 可能通过激活 p38 MAPK 信号通路产生炎症反应和氧化应激,从而导致呼吸道上皮损伤。笔者认为以后可着重从以下几方面进行研究:(1) p38 MAPK 与 ERK1/2、JNK、NF- κ B 及其它信号通路常存在交叉对话,细胞作为一个整体,p38 MAPK 与其它信号通路之间的相互调控和整合过程在 LPS 致呼吸道上皮损伤中的作用也值得研究;(2) p38 MAPK 在 LPS 致呼吸道上皮损伤中具有重要作用,同时,目前已经发现上百种 p38 MAPK 的抑制剂,最近一类靶向 p38 γ 的抑制物 Esbriet 在欧洲已得到批准用于治疗自发性肺纤维化^[25],但大部分都没有能够通过临床试验考验。因此,寻找强效、安全的能够

应用于临床治疗的 p38 MAPK 抑制剂及治疗途径依然十分紧迫;(3)内质网应激参与多种肺部疾病的病理生理过程^[26],研究发现 LPS 可激活呼吸道上皮细胞内质网应激途径^[27],抑制内质网应激途径可降低 LPS 诱导的肺部炎症反应^[28],p38 MAPK 是否参与 LPS 激活的呼吸道上皮细胞内质网应激途径也值得下一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] 姚琳,余书勤,张锡然.内毒素诱导 p38 MAPK 信号转导作用的研究进展[J].中国病理生理杂志,2004,20(12):200-205
Yao Lin, Yu Shu-qin, Zhang Xi-ran. Recent progresses on the study of endotoxin-induced p38 MAPK signal transduction [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2004, 20(12): 200-205
- [2] Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(3): L379-L399
- [3] 秦岭,胡成平.支气管上皮细胞在呼吸道免疫紊乱中的作用[J].国际病理科学与临床杂志,2010,30(4):304-308
Qin Ling, Hu Cheng-ping. Role of bronchial epithelial in dysfunction of respiratory immunity [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2010, 30(4): 304-308
- [4] Qin XQ, Xiang Y, Liu C, et al. The role of bronchial epithelial cells in airway hyperresponsiveness [J]. Acta Physiol Sinica, 2007, 30(4): 454-464
- [5] Tam A, Wadsworth S, Dorscheid D, et al. The airway epithelium: more than just a structural barrier [J]. Ther Adv Respir Dis, 2011, 5(4): 255-273
- [6] Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma [J]. Nat Med, 2012, 18(5): 684-692
- [7] Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases [J]. Immunol Rev, 2011, 242(1): 186-204
- [8] 庄秋宇,刘俊,韩家淮.p38 丝裂原活化蛋白激酶的功能与调控机制[J].中国细胞生物学学报,2013,35(2):123-133
Zhuang Qiu-yu, Liu Jun, Han Jia-huai. Functions and mechanisms of the p38 MAP kinase pathway [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2013, 35(2): 123-133
- [9] Han J, Lee JD, Tobias PS, et al. Endotoxin induces rapid protein tyrosine phosphorylation in 70Z/3 cells expressing CD14 [J]. J Biol Chem, 1993, 268(33): 25009-25014
- [10] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function[J]. Cell Signal, 2000, 12(1): 1-13
- [11] Ermert M, Kuttner D, Eisenhardt N, et al. Cyclooxygenase-2-dependent and thromboxane-dependent vascular and bronchial responses are regulated via p38 mitogen-activated protein kinase in control and endotoxin-primed rat lungs [J]. Lab Invest, 2003, 83(3): 333-347
- [12] Hoogendijk AJ, Pinhancos SS, van der Poll T, et al. Intrapulmonary administration of a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor partially prevents pulmonary inflammation[J]. Immunobiology, 2013, 218(4): 435-442
- [13] 李同丽,李源,张革化.细菌脂多糖诱导离体鼻黏膜上皮细胞致炎后 p38MAPK 的活性变化及意义 [J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(13): 607-610
Li Tong-li, Li Yuan, Zhang Ge-hua. The variations of p38 MAPK activity on lipopolysaccharide-induced inflammation of nasal

- versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:2666-2676
- [19] Brufsky A, Valero V, Tiangco B: Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 27(Suppl 15):Abstract 1005
- [20] Smith IE, Pierga J-Y, Biganzoli L, et al. Final overall survival results and effect of prolonged (C1 year) first-line bev-acizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130:133-143
- [21] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1810-1816
- [22] Carey L, Winer E, Viale G, et al. Triple-nega-tive breast cancer: disease entity or title of convenience[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 683-692
- [23] Nakajima H, Ishikawa Y, Furuya M, et al. Protein expression, gene amplification, and mutational analysis of EGFR in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2012, Abstract 1007
- [24] Carey L, Rugo H, Marcom S. TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 26(suppl 15): Abstract 1009
- [25] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S: Results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007,106(Suppl 1):S32
- [26] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106 . abstract 308
- [27] Rowinsky EK. Targeted induction of apoptosis in cancer management: the emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:9394-9407
- [28] Rahman M, Davis SR, Pumphrey JG, et al. TRAIL induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells with a mesenchymal phenotype [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113 :217- 30
- [29] Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC clinical trials group IND.163[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:4536-4541
- [30] Caldas-Lopez E, Cerchietti L, Ahn J, et al. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy induces complete responses in triple negative breast cancer models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8368-8373

(上接第 4392 页)

- epithelial cells and its significance in vitro [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 2005, 19 (13): 607-610
- [14] 李亚清, 严建平, 许武林, 等. 核因子- κ B 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶调节脂多糖诱导的气道上皮细胞白细胞介素 8 的表达[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27 (2): 182-186
- Li Ya-qing, Yan Jian-ping, Xu Wu-lin, et al. Induction of interleukin-8 by lipopolysaccharide in human airway epithelial cells via NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2011, 27 (2): 182-186
- [15] Wu YL, Kou YR, Ou HL, et al. Glucosamine regulation of LPS-mediated inflammation in human bronchial epithelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635 (1-3): 219-226
- [16] Roos-Engstrand E, Wallin A, Bucht A, et al. Increased expression of p38 MAPK in human bronchial epithelium after lipopolysaccharide exposure[J]. *Eur Respir J*, 2005, 25 (5): 797-803
- [17] Wei L, Matsumoto H, Yamaguchi H. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production through p38 MAPK and SAPK/JNK in alveolar epithelial cells[J]. 2013, 27 (3): 366-373
- [18] Hirasawa N, Yashima K, Ishihara K. Enhancement of ligand-dependent down-regulation of glucocorticoid receptor by lipopolysaccharide[J]. *Life Sci*, 2009, 85 (15-16): 578-585
- [19] Walker JE J., Odden AR, Jeyaseelan S, et al. Ethanol exposure impairs LPS-induced pulmonary LIX expression: alveolar epithelial cell dysfunction as a consequence of acute intoxication [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33 (2): 357-365
- [20] Haddad JJ. A redox microenvironment is essential for MAPK-dependent secretion of pro-inflammatory cytokines: modulation by glutathione (GSH/GSSG) biosynthesis and equilibrium in the alveolar epithelium[J]. *Cell Immunol*, 2011, 270 (1): 53-61
- [21] Dong YJ, Ding CH, Zhang Z, et al. Protective effects of melatonin in acute lung injury rats caused by LPS [J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2010, 26 (4): 481-484
- [22] Dong YJ, Ding CH, Gu WW, et al. Inhibitory effects of melatonin on the expression of phosphorylation p38 mitogen-activated protein kinase during acute lung injury in rats [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2010, 22 (7): 418-421
- [23] Kanoh S, Tanabe T, Rubin BK. Dapsone inhibits IL-8 secretion from human bronchial epithelial cells stimulated with lipopolysaccharide and resolves airway inflammation in the ferret [J]. *Chest*, 2011, 140 (4): 980-990
- [24] Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290 (1): L75-L85
- [25] Moran N. p38 kinase inhibitor approved for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29 (4): 301
- [26] Wei J, Rahman S, Ayaub EA, et al. Protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in chronic lung disease [J]. *Chest*, 2013, 143 (4): 1098-1105
- [27] Shang Y, Wang F, Bai C, et al. Dexamethasone protects airway epithelial cell line NCI-H292 against lipopolysaccharide induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (1): 38-44
- [28] Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF-kappaB/HIF-1alpha signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1142-1151