

本文引文格式: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.

【综述与讲座】

电针介导下 MAPK 信号通路参与镇痛作用机制研究进展

宋金玲

(广西壮族自治区妇幼保健院,广西 南宁 530001)

摘要: 在疼痛信息传递及调控过程中,细胞内重要的信号转导系统是 MAPK 级联效应。而细胞内信号分子参与了伤害性感受信号从细胞外向胞核内转导信息的全部过程。静息状态下 MAPK 主要分布于细胞浆,当被激活后,则转移至细胞核内,通过磷酸化转录因子来调节效应基因的表达,并作为神经元和胶质细胞中研究疼痛的靶标。针灸镇痛,历史悠久,效果明显。由此,本文对电针介导下 MAPK 信号通路参与镇痛的作用机制进行以下综述。

关键词: MAPK 信号通路;电针穴位;镇痛

中图分类号: R246.3

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)03-0412-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.025

分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)是广泛存在体内的丝氨酸/苏氨酸蛋白调节激酶,同时,MAPK 也是细胞内主要的信号转导系统^[1]。MAPK 级联效应是细胞内重要的信号转导系统。因为,在疼痛传递调制的过程当中,细胞内信号分子参与了细胞外伤害性感受信号向胞核内转导信息,静息状态下 MAPK 主要分布于细胞浆,当被激活后则转移至细胞核内,它能够通过磷酸化转录因子来调节效应基因的表达,并作为神经元和胶质细胞中研究疼痛的靶标。MAPK 的深入研究为疼痛性疾病的治疗提供了一个良好的前景^[2]。

1 电针介导 MAPK/p38 信号通路参与分娩镇痛的作用机制

p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 MAPK)由 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 4 个亚基构成。p38 α 、p38 β 是哺乳动物中最主要的亚基,其中 p38 α 在背根神经节以及脊髓中广泛存在^[3-4]。它是 1993 年发现的一条新的 MAPK 信号转导通路,参与了疼痛的产生和维持^[5-6]。p38 MAPK 信号通路是保守的三级磷酸化酶促级联反应,其传导路线为 MEKK5-MKK3/6-p38。当细胞受到刺激后,通过中间环节活化 MAPKKK,来激活 MAPKK,而 MAPKK 又通过双位点磷酸化来调控 p38 MAPK 的活性。p38 被磷酸化激活后转移到其他部位或移位入核,从而作用细胞内相应的目标因子而发挥调节功能。研究表明,电针通过抑制 MKP-1 基因而上调 p38 MAPKs 通路,可以延缓疼痛的发展及减

少疼痛的发生^[7]。

p38 MAPK 可通过激活下游因子 MAPK 激活蛋白激酶 2 诱导激活磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2),PLA2 被激活后,能促进其下游花生四烯酸(AA)的生成,并在环氧化酶的作用下生成前列腺素(PG)。细胞外间隙进入释放的 PG 作用于 C 纤维突触前末梢,可使其伤害性神经递质物质的释放及敏感化并增加^[8]。Yu KR 等^[9]研究证实鞘内注射 p38 抑制剂可以抑制脊髓释放前列腺素 E2(PGE2),进而其所导致的中枢敏感化,Vierck CJ 等^[10]也发现 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 鞘内注射,大鼠机械痛和温痛觉的超敏现象可以显著减少,Coronado RA 等^[11]发现,p38 β 在脊髓中被抑制,可以减少鞘内注射 P 物质所导致的痛觉过敏。

由此认为,p38 MAPK/PLA2/COX/PGs 级联 PLA2 的激活所导致 AA 生成的 PG 增加、PGE2 的释放对疼痛的调控具有重要意义。

2 MAPK/ERK 信号通路介导电针分娩镇痛的作用机制

胞核产生的生物学效应取决于细胞外刺激信号,而对细胞内信号转导的研究,近年来逐渐引起国内、外学界广泛关注。研究认为^[8,12-13],ERK 信号通路,是通过一系列高度保守的激酶、磷酸化的磷酸酯酶两位点和去磷酸化级联反应,将细胞外部信号从活化的 Ras 蛋白作用于下游靶蛋白 Raf,并使之 Raf 磷酸化。由于 Ras-GTP 直接与 Raf 相结合,形成一个短暂的膜锚定

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660804)

作者简介: 宋金玲(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇产科痛症医学,E-mail:521145366@qq.com

信号,同时活化的 Raf 通过磷酸化促分裂原激活的蛋白激酶的激酶(MEK)环上的丝氨酸残基而将其激活,MEK 再将促分裂原激活的蛋白激酶(ERK)激活。MEK 是 ERK 上游激酶,可激活 ERK,是 Ras-Raf-MEK-ERK 信号转导途径的关键酶。ERK 被 MEK 激活后,使细胞做出相应的答应,产生生物学效应^[14]。

ERK 信号通路在疼痛的发生、发展中起着重要的作用,而 ERK 信号通路可被应激刺激激活^[15-16]。活化的 ERK 可从胞浆易位到胞核,进而激活 RSK2,然后使转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)在丝氨酸 133 上磷酸化,磷酸化的 CREB 结合在 cAMP 反应元件(CRE) DNA 启动区域位点而启动基因的转录。转位进入磷酸化转录因子 CREB,调节目的基因的表达,如强啡肽、内啡肽、C-fos、NK-1、TrkB、促生长激素及神经肽 Y 等,从而在痛觉敏化中发挥出重要的作用^[17-19]。

强啡肽(dynorphin,DYN)在脊髓分布广泛,参与机体对疼痛信号的反应过程,DYN 是中枢神经系统内的一个重要阿片肽,是人们发现最早且有显著镇痛功能的阿片肽^[20]。DYN 介导刺激镇痛,且主要介导的是高强度、高频镇痛,脊髓水平是其镇痛的作用部位。而在脊髓节段内,一般情况下,它完成脊髓水平的疼痛信息调控不依赖于脊髓与其以上脑结构之间的完整联系^[21]。研究证实 DYN/KOR 系统参与了 EA 分娩疼痛^[22],其可能的机制与 EA 诱导 β -内啡肽和蛋氨酸脑啡肽释放,阻断神经性疼痛有关^[23]。

强啡肽是产生镇痛的重要因子,且与其他阿片类药物两两之间还具有加强或拮抗镇痛的作用^[24]。孔庆胜等^[25]通过向脊髓内注入抗强啡肽 A1-13 血清,认为其可增强痛阈。Ji RR 等^[26]研究发现,P 物质受体神经激肽(NK-1)与前强啡肽原 mRNA 表达增加及热伤害刺激和机械伤害刺激剂性关节炎大鼠对痛敏的增加等都与 ERK 的激活有关。完全弗氏佐剂注射脚掌,不仅能够促使 ERK 在脊髓背角神经元活化,还可使强啡肽在神经元表达明显增加^[27]。MEK 抑制剂 U1026 鞘内注射,可减少强啡肽的表达及 ERK 磷酸化被抑制^[28]。由此推出,强啡肽基因和蛋白表达的上游调节物质就是 ERK,ERK 在背角神经元的激活,通过强啡肽转录调节,从而调控着疼痛的发生发展。表明 Ras-Raf-MEK 途径及效应分子强啡肽的作用调控着疼痛的发生发展。

3 JNK 通路的针刺镇痛作用机制

有学者对 JNK 通路的针刺镇痛作用机制进行了系列研究,有望在电针分娩镇痛研究中提供研究思路与借鉴。JNK 是丝氨酸/苏氨酸家族一员又称应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase,SAPK),

当外界信号激活混合系蛋白激酶-3(MLK3)、TGF- β 活化蛋白激酶(TAK)后,信号通路中,JNK 的上游激活物 MKK4、MKK7 被进一步激活。作为 MAPKKK 成员之一的 TAK1,是诱导痛觉过敏产生的必要因素^[29-30]。研究发现,应用电针刺激大鼠脊髓,发现 JNK、c-jun 具有磷酸化表达的变化及能有效缓解大鼠神经痛。p-c-jun、p-JNK 在大鼠脊髓的表达下调,进而 JNK 信号转导通路的激活被抑制,是其可能的作用机制^[31]。而在另一组大鼠炎性疼痛模型中,进行电针刺激,观察 JNK、c-jun 在大鼠脊髓磷酸化表达的变化,结果发现电针能使大鼠患侧痛阈明显升高,从而提示电针的镇痛作用可能与其抑制脊髓背角 JNK 通路的活化有关^[32]。

4 小结

中国传统医学对针灸镇痛机制的解析是:“通则不痛”“荣则不痛”。而随着现代分子生物医学技术的突飞猛进,从细胞分子水平层面来看,电针介导下 MAPK 信号通路参与镇痛的作用机制是:激活 MAPK 后,通过磷酸化转录因子来调节效应基因的表达,并作为神经元和胶质细胞中研究疼痛的靶标。一方面,电针能提高 ERK 信号通路的效应分子 DYN 的表达;另一方面,电针可以降低 p38 信号通路的效应分子 EP2 表达及下调 JNK 通路的 p-c-jun、p-JNK 表达,从而达到镇痛效果。由于电针镇痛机制复杂多样,依然需要深入研究。

参考文献:

- [1] 周琦,刘晓瑜,刘树民. 中药调控 MAPK 信号通路在疾病治疗中的研究进展[J]. 中药药理与临床,2019,35(6):176-180.
- [2] 李霄,王彩霞,李敬宇,等. p38 丝裂原活化蛋白激酶通路在神经病理性疼痛形成机制中的研究进展[J]. 中华疼痛学杂志,2021,17(1):103-109.
- [3] Pelaia C, Vatrella A, Sciacqua A, et al. Role of p38-mitogen-activated protein kinase in COPD: pathobiological implications and therapeutic perspectives[J]. Expert Rev Respir Med,2020,14(5):485-491.
- [4] 李彤彤. 背根神经节和脊髓背角 TOPK/p38 信号通路激活参与大鼠神经病理性痛[D]. 郑州:郑州大学,2020.
- [5] Lai HC, Chang QY, Hsieh CL. Signal Transduction Pathways of Acupuncture for Treating Some Nervous System Diseases[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:2909632.
- [6] Mai L, Zhu X, Huang F, et al. p38 mitogen-activated protein kinase and pain[J]. Life Sci,2020,256:117885.
- [7] Qiu Shuang, Liu Benjuan, Mo Yanshuai, et al. MiR-101 promotes pain hypersensitivity in rats with chronic constriction injury via the MKP-1 mediated MAPK pathway

- [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 8986-8997.
- [8] 蒋秋燕, 蒋桂秀, 王梦莹, 等. 基于 MAPK/p38 信号通路探讨灵龟八法开穴电针对产妇产痛的镇痛效应及其作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1): 91-94.
- [9] Yu KR, Lee JY, Kim HS, et al. A p38 MAPK-mediated alteration of COX-2/PGE2 regulates immunomodulatory properties in human mesenchymal stem cell aging [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e102426.
- [10] Vierck CJ, Wong F, King CD, et al. Characteristics of sensitization associated with chronic pain conditions [J]. *Clin J Pain*, 2014, 30(2): 119-128.
- [11] Coronado RA, Simon CB, Valencia C, et al. Experimental pain responses support peripheral and central sensitization in patients with unilateral shoulder pain [J]. *Clin J Pain*, 2014, 30(2): 143-151.
- [12] 蒋秋燕, 王梦莹, 唐乾利, 等. 五行音乐配合电针对分娩疼痛的镇痛效应及作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4417-4422.
- [13] Jiang QY, Wang MY, Li L, et al. Electroacupuncture relieves labour pain and influences the spinal dynorphin/ κ -opioid receptor system in rats [J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3): 223-228.
- [14] Zhang YY, Song N, Liu F, et al. Activation of the RAS/B-RAF-MEK-ERK pathway in satellite glial cells contributes to substance p-mediated orofacial pain [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 51(11): 2205-2218.
- [15] 李亚楠, 周海燕. ERK-CREB 信号通路参与慢性疼痛中枢敏化的形成 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(4): 805-808.
- [16] 褚立梅, 袁静静. 脊髓与背根神经节细胞外信号调节蛋白激酶 5 (ERK5) 信号通路在神经病理性疼痛中的作用的大鼠模型实验 [J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(3): 293-297.
- [17] Garza Carbajal A, Ebersberger A, Thiel A, et al. Oncostatin M induces hyperalgesic priming and amplifies signaling of cAMP to ERK by RapGEF2 and PKA [J]. *J Neurochem*, 2020 Sep 3. doi:10.1111/inc.15172.
- [18] 孙海樾, 王思思, 项璇儿, 等. 电针对痛觉敏化诱发大鼠脊髓背角 p38 丝裂原活化蛋白激酶/肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(12): 1301-1309.
- [19] 郭军雄, 许小敏, 马丽, 等. 基于 p38 MAPK/MSK1/CREB 转导通路研究痛泻要方对肝郁脾虚型 D-IBS 大鼠痛觉敏化的干预作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(5): 508-514.
- [20] Bodnar RJ. *Endogenous Opiates and Behavior*: 2018 [J]. *Peptides*, 2020, 132: 170348.
- [21] Tobaldini G, Sardi NF, Guilhen VA, et al. Pain Inhibits Pain: an Ascending-Descending Pain Modulation Pathway Linking Mesolimbic and Classical Descending Mechanisms [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1000-1013.
- [22] Pina MM, Pati D, Hwa LS, et al. The kappa opioid receptor modulates GABA neuron excitability and synaptic transmission in midbrain projections from the insular cortex [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 165: 107831.
- [23] Huo BB, Zheng MX, Hua XY, et al. Brain Metabolism in Rats with Neuropathic Pain Induced by Brachial Plexus Avulsion Injury and Treated via Electroacupuncture [J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 585-595.
- [24] 李娟娟, 徐琼, 李妹燕. 外周神经和肌肉刺激器对分娩镇痛的效果研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(2): 190-194.
- [25] 孔庆胜, 刘文彦, 孔令斌, 等. 抗阿片肽血清对脊髓内催产素镇痛作用的影响 [J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(8): 683-684, 706.
- [26] Ji RR, Befort K, Brenner GJ. ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(2): 478-485.
- [27] 陈师. 雷帕霉素激活脊髓背角区自噬缓解完全弗氏佐剂所致炎性痛的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [28] 楼莹莹, 刘越, 雷洪伊, 等. 脊髓 ERK 活化在瑞芬太尼引起的大鼠痛觉过敏中的作用 [J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(11): 31-34.
- [29] 刘丹, 焦良波, 陈涛, 等. 基于对骨癌痛大鼠脊髓 TAK1/JNK/c-Jun 信号通路的调控探讨华蟾素镇痛机制 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(2): 108-114.
- [30] Chen T, Zhang WW, Chu YX, et al. Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 793-811.
- [31] Liu J, Wang Q, Yang SL, et al. Electroacupuncture Inhibits Apoptosis of Peri-Ischemic Regions via Modulating p38, Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK1/2), and c-Jun N Terminal Kinases (JNK) in Cerebral Ischemia-Reperfusion-Injured Rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 26(24): 4395-4404.
- [32] Chen T, Zhang WW, Chu YX, et al. Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 793-811.

收稿日期: 2021-03-15; 修回日期: 2021-04-20