全性,特异性等。随着 siRNA 和 siRNA 文库的建立和发展,siRNA 的特异性增强,非靶向作用的减少,RNAi 技术最终能突破补充治疗的范畴。综上所述,采用 siRNA 靶向白血病特异转录调节因子融合蛋白终能在对融合蛋白功能认识不断提高,siRNA 技术不断成熟的基础上发展为真正应用于白血病的基因治疗。

参考文献

1 Scherr M, *et al*. Specific inhibition of bcr – abl gene expression by small interfering RNA. Blood, 2003, 101(4):1566 – 1569

2 Chen J, *et al*. Stable expression of small interfering RNA sensitizes TEL – PDGFbetaR to inhibition with imatinib or rapamycin. J Clin Invest, 2004,113(12):1784 – 1791

3 Ptasznik A, *et al*. Short interfering RNA (siRNA) targeting the Lyn kinase induces apoptosis in primary, and drug – resistant, BCR – ABL1 (+) leukemia cells. Nat Med, 2004,10(11):1187 – 1189

4 Heidenreich O, *et al*. AML1/MTG8 oncogene suppression by small interfering RNAs supports myeloid differentiation of t(8;21) – positive leukemic cells. Blood, 2003,101(8): 3157 – 3163

5 Downing J R. The AML1 – ETO chimaeric transcription factor in acute myeloid leukaemia: biology and clinical significance. Br J Haematol, 1999,106(2):296 – 308

6 Miyoshi H, *et al*. The t(8;21) translocation in acute myeloid leukemia results in production of an AML1 – MTG8 fusion transcript. Embo J, 1993,12(7):2715 – 2721

7 Dunne J, *et al*. siRNA – mediated AML1/MTG8 depletion affects differentiation and proliferation – associated gene expression in t(8;21) – positive cell lines and primary AML blasts. Oncogene, 2006,25(45):6067 – 6078

8 Kasashima K, E Sakota, T Kozu. Discrimination of target by siRNA: designing of AML1 – MTG8 fusion mRNA – specific siRNA sequences. Biochimie, 2004,86(9 – 10):713 – 721

9 赵佳炜,MLL 基因重排及其新伙伴基因的检出方法. 国际输血及血液学杂志, 2007,30(1):70 – 73

10 Ziemin – van der Poel S, *et al*. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991,88(23):10735 – 10739

11 Rowley J D. The role of chromosome translocations in leukemogenesis. Semin Hematol, 1999, 36(4 Suppl 7):59 – 72

12 So C W, *et al*. Dimerization contributes to oncogenic activation of MLL chimeras in acute leukemias. Cancer Cell, 2003,4(2):99 – 110

13 Srinivasan R S, *et al*. The synthetic peptide PFWT disrupts AF4 – AF9 protein complexes and induces apoptosis in t(4;11) leukemia cells. Leukemia, 2004,18(8):1364 – 1372

14 Zeisig D T, *et al*. The eleven – nineteen – leukemia protein ENL connects nuclear MLL fusion partners with chromatin. Oncogene, 2005, 24(35):5525 – 5532

15 Thomas M, *et al*. Targeting MLL – AF4 with short interfering RNAs inhibits clonogenicity and engraftment of t(4;11) – positive human leukemic cells. Blood, 2005,106(10):3559 – 3566

16 Pui CH R M. Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med, 2004,350:1535 – 1548

17 Golub T R, *et al*. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995,92(11):4917 – 4921

18 Maia A T, *et al*. Molecular tracking of leukemogenesis in a triplet pregnancy. Blood, 2001,98(2):478 – 482

19 Golub T R, *et al*. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets – like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. Cell, 1994,77(2):307 – 316

20 林冬. t(12;21)儿童急性淋巴细胞白血病发病机制的研究进展. 国外医学(输血及血液学分册),2004,27(2):137 – 140

(收稿:2009 – 10 – 09)
(修回:2009 – 11 – 20)

丝裂原活化蛋白激酶 p38 在调节 T 淋巴细胞增生和分化中的作用

汤鲁明　卢中秋　姚咏明

T 淋巴细胞来源于骨髓的多功能干细胞,具有多种生物学功能,如直接杀伤靶细胞、辅助或抑制 B 细胞产生抗体、对特异性抗原和促有丝分裂原的应答反应以及产生细胞因子等。T 细胞是介导“细胞免疫”的核心细胞,同时也是免疫反应的调节细胞,当机体受到微生物侵袭后,T 细胞需要维持正常的分化、增生、凋亡和极化平衡,机体内环境才能保持稳定而避免异常反应。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen – activated protein

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(2005CB522602);国家自然科学基金(30872683)资助项目

作者单位:325000　温州医学院附属第一医院急诊中心(汤鲁明、卢中秋);100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(姚咏明)

通讯作者:卢中秋,电子信箱:lzq640815@163.com;姚咏明,电子信箱:c_ff@sina.com

kinase, MAPK)是细胞内信号蛋白网络中重要的一员,广泛分布于各类细胞的胞质及胞核中,参与基因表达调控、细胞功能活动(如增生、分化、转化及凋亡等)及机体生理、病理过程(如脑发育、癌症及糖尿病等)。目前在真核生物细胞中已经明确了4个MAPK亚家族:细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)、p38 MAPK和ERK5/BMK1(big mitogen-activated protein kinase, BMK)[1]。p38是MAPK家族中重要的一员,包括p38α、p38β、p38γ和p38δ等4个亚型,在T细胞中主要表达p38α和p38δ亚型。现已发现,p38与炎症、细胞凋亡、细胞分化及肿瘤等发生关系密切[2]。p38 MAPK和其他MAPK成员一样,具有高度保守的三级激酶级联,即MAPKKK(MKKK)—MAPKK(MKK)—MAPK。细胞外刺激通过某些环节使得MAPKKK活化,转而激活MAPKK,然后通过对苏氨酸(Thr180)和酪氨酸(Tyr182)双位点磷酸化而使得MAPK活化。许多研究表明,p38 MAPK信号通路参与了T细胞增生和辅助性T细胞(Th)1/Th2分化过程,了解其调节机制可能为T淋巴细胞相关的免疫性疾病和肿瘤防治开辟新途径。

一、p38 MAPK在T细胞中活化过程及其作用

1. 激活p38 MAPK的细胞外刺激:不同的细胞外刺激可激活不同的MAPK信号通路,通过其相互调控而介导不同的细胞生物学反应。现已明确,细胞外多种应激如炎症因子、细胞外高渗、脂多糖(LPS)、氧化应激、热休克等刺激均可激活p38 MAPK信号通路。在T淋巴细胞中,细胞外刺激主要是通过抗原递呈细胞(APCs)和T细胞受体(TCR)而激活p38 MAPK。细胞因子是激活p38 MAPK的主要细胞外信号,不同的细胞因子[如肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-7、IL-12]均能激活p38 MAPK,同时,p38 MAPK也参与了细胞因子基因表达和蛋白合成的调控。有研究显示,炎症刺激可激活p38 MAPK,而p38 MAPK也可以调节TNF-α、IL-1、IL-6等致炎因子与IL-12等抗炎因子的生成,影响生物体致炎和抗炎反应的平衡,从而决定炎症的进程[3,4]。Rincon等在p38显性负相(dnp38)转基因小鼠的$CD4^+$T细胞中,阻断p38 MAPK通路导致由Th1细胞产生的干扰素-γ(IFN-γ)明显下降,而Th2细胞产生IL-4未受影响[5];同样,用p38抑制剂阻断p38 MAPK后,干扰了IFN-γ的产生,而IL-4的产生影响不明显,随后发现p38 MAPK在Th1细胞中迅速活化,但其在Th2细胞中则不能有效激活。细胞因子是决定初始$CD4^+$T细胞分化成效应Th1和Th2细胞的主要因素。

2. p38 MAPK活化过程:T细胞活化需要两种信号,一种是TCR/CD3与APCs表面特异的主要组织相容性复合体(MHC)-抗原肽复合物结合产生的特异性抗原刺激信号;另一种是非特异性抗原刺激信号,包括CD2、CD28、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等与各自相应配体结合而产生的协同刺激信号。现已证明,共刺激分子CD28、4-1BB、CD26、CD30、可诱导的共刺激物和促红细胞生成素肝细胞B6(EphB6)都能协同TCR激活T细胞[6]。如果只有TCR/CD3复合物存在,没有协同刺激信号参与,则不能有效地激活T细胞,而可能导致T细胞产生不反应性,甚至细胞凋亡。令人感兴趣的是,CD30、CD28或EphB6结合配体后,在没有TCR复合体的情况下,也可激活下游信号分子[6,7]。除共刺激分子外,一些细胞因子受体也能激活T细胞中p38 MAPK,如IL-12受体(IL-12R)对T细胞的活化已被证明是通过p38 MAPK通路的,但p38 MAPK被IL-12单独活化是短暂的(少于20min);用IL-12和IL-18同时作用则能观察到p38 MAPK持久活化,但需要GADD45β(growth arrest and DNA damage-inducible genes 45beta)的参与[8]。最近研究证明,组胺与组胺受体(H1R)结合也参与了TCR复合体激活p38 MAPK过程,且H1R促进IFN-γ产生和向Th1分化需要p38 MAPK活化[9]。

TCR一旦与其特异性抗原或抗体特异结合,膜上的TCR/CD3与CD28、LFA-1等跨膜辅助受体很快聚集,形成集中有序的富含鞘磷脂和胆固醇的脂筏微区,募集众多免疫信号途径相关的蛋白分子,如Src家族蛋白酪氨酸激酶p56/Lck和p59/Fyn、LAT(latency-associated transcrip)、SLP-76(SH2 domain-containing and leukocyte-specific phosphoprotein of 76 kD)及PI-3K等磷酸化酶激酶、磷酸酶和接头分子,形成特殊的近膜区信号复合体,引起一系列相关蛋白的活化或抑制。p38 MAPK信号通路活化需要LAT的聚集和鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEFs)的激活。GEFs使得GTP-结合蛋白从GDP结合状态转变为GTP结合状态,从而激活GTP-结合蛋白,如Ras、Rac-1、Vav和Cdc42。有资料证实,p38 MAPK在Jurkat T细胞的活化需要Zap-70(ζ-associated protein of 70 kDa)磷酸化GEF分子Vav和Rac-1的激

活。CD28 共刺激信号促使 Vav 聚集到 LAT 和 Zap－70，增强 Zap－70 介导 Vav 磷酸化。Rac－1 通过 p21 活化激酶 1（Pak1）激活 p38 MAPK 通路，而 Pak1 不能直接激活 MKKK，其具体机制还不清楚。

MKKKs 的上游直接激活物是 GADD45 蛋白，其对于调节 T 细胞 p38 MAPK 活性非常重要[10]。GADD45 蛋白可结合 MEKK4（MKKK）的自动抑制点，而 MEKK4 是 p38 MAPK 和 JNK 的上游激活物。GADD45 解除了 MEKK4 的自动抑制，从而导致 MAPK 通路活化[11]。GADD45 蛋白是否能被 Park1 直接激活仍不清楚。GADD45α 和 GADD45β 是 GADD45 蛋白的两种亚族，值得注意的是，细胞因子活化 p38 MAPK 存在两种不同调节途径：一种为迅速而简单的 GADD45β 非依赖活化，另一种则是迟发而长久的 GADD45β 依赖性活化[8, 12]。尽管对于 T 细胞中 GADD45 蛋白活化的方式和作用仍有疑问，但已明确可通过 GADD45 蛋白的表达水平来调控 p38 MAPK 活化的强度和持续时间。

由此可见，p38 MAPK 在 T 细胞中的激活经历了几个过程，包括 TCR/CD3 信号与共刺激信号的结合；LAT、GEFs（Vav）等蛋白分子在近膜区形成信号复合体；进一步引起 GTP－结合蛋白从 GDP 结合状态转变为 GTP 结合蛋白，如 Ras、Rac－1 和 Cdc42 等；GTP－结合蛋白通过 Pak1 进一步激活 GADD45 蛋白，从而导致 MEKK4 的活化，再促使 MEK3、MEK4 和（或）MEK6 的活化，最后使得 p38 MAPK 在苏氨酸和酪氨酸双位点磷酸化而被激活（图 1）。

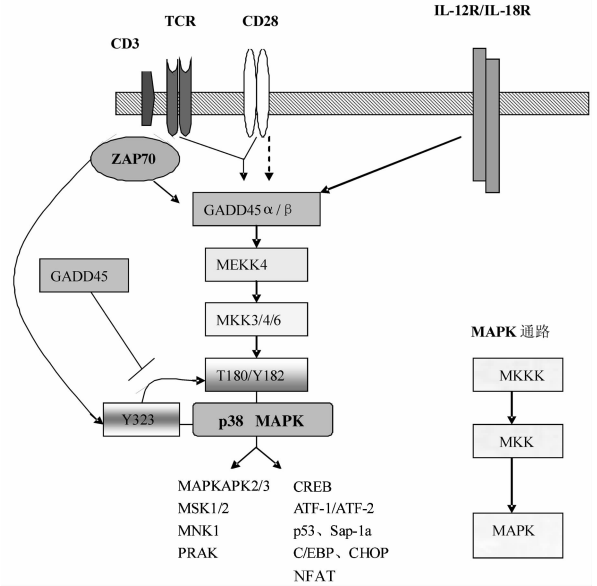

图 1　p38MAPK 在 T 细胞中激活过程

最近，Salvador 等发现在 T 细胞中存在激活 p38 MAPK 的另一种方式，即 TCR 通过活化酪氨酸激酶 Zap70 直接磷酸化 p38，导致 p38 自动磷酸化和活化。这条通路在 TCR 刺激后通过 TCR 配基活化 p56lck，增加了 Zap70 的活性[13]。活化的 Zap70 则引起 p38 的 Tyr323 位点磷酸化，从而诱导 p38 活化（图 1）。业已明确，GADD45α 正是抑制 Thr180－X－Tyr182 的自动磷酸化使得 p38 MAPK 失活，从而调节 p38 MAPK 信号通路[14]。该通路的发现对于进一步认识 p38 信号调节机制及其在 T 细胞免疫中的作用具有重要意义。

3. p38 MAPK 的作用底物：p38 MAPK 作用底物主要分为两类，即转录因子和蛋白激酶。据报道，p38 MAPK 能激活细胞内某些蛋白激酶，如 MAPKAPK2/3（MAPK activated protein kinase2/3）和 PRAK（p38 regulated/activated protein kinase）[15]。这些丝氨酸/苏氨酸家族的成员被磷酸化激活后，转而激活支架蛋白，如低相对分子质量热休克蛋白（HSP27），介导细胞骨架重构，参与细胞应激反应。同时，p38 还能激活其他蛋白激酶，如丝裂原和应激活化激酶 1/2（MSK1/2）、MAPK 活化蛋白激酶 2（MK2）等。这些蛋白激酶能直接激活转录因子包括 cAMP 反应元件结合蛋白（CREB）、活化转录因子 1（ATF1）、核因子（NF）－κB、p65、转录信号转导和激活因子（STAT1）和 STAT3[16]，从而在不同水平上调控基因的表达。

p38 MAPK 激活的转录因子包括 CREB、ATF－1、ATF－2、p53、Sap－1a、C/EBP 和 CHOP，均通过直接磷酸化介导的。活化 T 细胞转录因子（NFAT）是结合 IL－2 基因的主要转录因子之一，至少 5 个 NFAT 成员已经明确：NFATc（NFAT2）、NFATp（NFAT1）、NFAT3、NFAT4 和 NFAT5。研究证实，NFAT 是 p38 MAPK 的直接靶点，p38 MAPK 引起 NFATc 活化至少需要 4 个步骤：①p38 MAPK 通路激活 NFATc 基因和诱导 NFATc mRNA 转录；②增加 NFATc 的 mRNA 稳定性；③增强了 NFATc mRNA 翻译；④促进 NFATc 和共刺激物 CREB 结合蛋白的相互作用。值得说明的是，p38 MAPK 对于 NFATc 活化的不同阶段影响不尽相同[17]。p38 MAPK 通过活化这些蛋白激酶和转录因子，进一步影响细胞因子的产生，从而调控 T 细胞增生与分化。除上述两种底物外，p38 MAPK 还能激活其他底物，如 Cpla2、NHE－1、tau 和 keratin 8 stathmin 等[2]。

二、p38 MAPK 调节 T 细胞增生与 Th1/Th2 分化

1. p38 MAPK 与 T 细胞增生：T 细胞是淋巴细胞的主要组成部分，T 细胞接触抗原，经双信号刺激活化后，必须经过克隆扩增才能分化成为效应 T 细胞，进而发挥细胞免疫功能。因此，增生是 T 细胞发挥作用的关键环节，在免疫应答中起着至关重要的作用。近年来研究发现，T 细胞增生可能与 p38 MAPK 信号途径有关，该信号通路能促进 T 细胞增生。于哲等通过流式细胞术分析不同剂量 p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580 和 p38 MAPK 激活剂茴香霉素对刀豆素 A（ConA）诱导 T 细胞增生反应的影响，观察到 SB203580 对 ConA 诱导的 T 细胞增生有明显抑制效应，呈剂量依赖关系[18]。SB203580 能明显阻止 ConA 或佛波醇酯加离子霉素诱导的 T 细胞进入 S 期或 G_2/M 期，且呈剂量依赖性。茴香霉素浓度在 0.01 ~ 0.5 ng/ml 时可增强 ConA 对 T 细胞的增生效应，加速 ConA 诱导的 T 细胞进入 G_2/M 期，促进佛波醇酯加离子霉素诱导的 T 细胞进入 S 期。这提示 p38 信号通路的活化在促进小鼠 T 细胞增生中可能具有重要作用。Yu 等也发现 p38 MAPK 被激活后能促进植物凝集素或抗 CD3/CD28 抗体诱导的 Jurket T 细胞增生[19]。但也有资料显示，p38 MAPK 并不参与 T 细胞增生过程。Rincon 等发现，ConA 或佛波酯与离子霉素刺激的 p38 显性负性突变体转基因小鼠脾脏 T 细胞的增生能力与野生型小鼠无明显差别，提示 p38 MAPK 对 T 细胞增生并不是必需的[5]。可见，关于 p38 MAPK 在 T 细胞增生中的作用存在明显争议，有待进一步澄清。

2. p38 MAPK 在 Th1/Th2 分化中的作用：初始 $CD4^+$ T 细胞（Th0）接受刺激后，促使其向 Th1 或 Th2 效应细胞分化。现已明确，Th0 细胞分化为 Th1 细胞或者 Th2 细胞主要是由所处的细胞因子环境所决定。IL－4 诱导初始 $CD4^+$ T 细胞分化成为 Th2 细胞，产生 IL－4、IL－5、IL－9、IL－10 及 IL－13；而 IL－12 和 IFN－γ，促使初始 $CD4^+$ T 细胞向 Th1 细胞分化，产生 IFN－γ 和 TNF－β。目前已经发现，p38 MAPK 参与了特定细胞因子基因表达的调控，从而在 Th1 和 Th2 细胞分化中起重要作用。Dodeller 等从人脐带血及外周血分离出天然（$CD45RO^+$）$CD4^+$ T 细胞及记忆性（$CD45RA^+$）$CD4^+$ T 细胞，在抗 CD3 及抗 CD28 抗体刺激后加入 SB203508，采用核糖核酸酶保护分析法检测发现，IL－4、IL－5、IL－10 及 IL－13 mRNA 表达明显下降，而 IFN－γ 和 TNF－α mRNA 表达变化不大[20]；流式细胞仪检测到 Th1 明显增加，而 Th2 减少，Th1/Th2 比值增加了 2 倍。这些结果提示抑制 p38 活性能够改变初始 $CD4^+$ T 细胞向 Th1/Th2 分化平衡，诱导其向 Th1 分化，抑制其向 Th2 分化。进一步研究发现，通过抑制 p38 活性能降低人 Th2 细胞中 IL－4 和 APC、IL－5 及 IL－10 mRNA 的表达水平。但是 Rincon 等在 Th2 极化条件下，用 ConA 和 APC 刺激鼠的淋巴结或脾脏 $CD4^+$ T 细胞后，再加入 ConA 和 SB203508，IL－4 的产生与未加抑制剂组相比无明显差别，具体原因尚不清楚，可能是由于人 Th2 分泌 IL－4 需要 CD28 的协同刺激，鼠 Th2 则不需要，而 CD28 刺激能活化 p38 MAPK 信号通路[5]。另有资料证实，p38 MAPK 也调节 $CD8^+$ T 细胞中 IFN－γ 产生。

与上述结果相反，Agrawal 等将人单核细胞来源的树突状细胞（DC）与天然 $CD45RA^+$、$CD45RO^-$ $CD4^+$ T 细胞共同培养，发现 LPS 或鞭毛素刺激后 $CD4^+$ T 细胞产生高水平的 IFN－γ 和低水平 IL－5 及 IL－13，且由 DC 分泌的 IL－12p70 水平也增高，其程度与 IFN－γ 一致，同时伴有 p38 磷酸化活性增加；加入 SB203508 后 IL－12p70 产生明显减少。提示活化 p38 信号通路通过促进 DC 中 IL－12 的分泌而改变 DC 的免疫调节功能，诱导 $CD4^+$ T 细胞向 Th1 分化。应激诱导分子 GADD45β 和 GADD45γ 能与 p38 上游激活物 MEKK4 相互作用，从而活化 p38 信号通路。据报道，$MEKK4^{-/-}$、$GADD45\beta^{-/-}$、$GADD45\gamma^{-/-}$ Th1 效应细胞受抗 CD3 抗体刺激后 IFN－γ 分泌减少；而过表达 GADD45β、GADD45γ 的野生型或 $STAT4^{-/-}$ Th1 受到同样刺激后结果相反，说明激活 p38 信号通路可促进 Th1 效应细胞中 STAT4 非依赖 IFN－γ 的分泌。因此，p38 MAPK 在诱导 Th1/Th2 分化中具有双向调节作用，既能诱导 Th1 分化，亦可促进 Th2 分化。其确切机制目前还不清楚，可能与 Th1 和 Th2 细胞表面存在结合分子不同有关。

三、展　　望

业已明确，T 细胞的增生和分化过程受到严格调控，涉及到多条信号通路的交汇和互相作用，是一个非常庞大而复杂的网络结构。通过正常的或者缺陷的 T 细胞或动物模型的研究，人们对参与激活 T 细胞 p38 MAPK 的一些已知重要蛋白，如 LCK、ZAP－70、GADD45 等生物学功能和免疫效应有了进一步了解，但对于 p38 MAPK 在 T 细胞中的确切作用机制仍有待深入探讨，如 TCR/CD3 和共刺激分子如何形成胞

内信号复合体、Pak1 如何激活 MKKKs、GADD45 蛋白活化的方式等;同时 p38 MAPK 调节 T 细胞增生和分化的意义尚有争议,都需要进一步澄清。总之,深入研究 p38 MAPK 在 T 细胞活化中的作用及其精确调控途径,对于更好地理解和干预 T 淋巴细胞免疫紊乱相关性疾病包括脓毒症及肿瘤等具有重要科学意义。

参考文献

1 Wang X, Tournier C. Regulation of cellular functions by the ERK5 signalling pathway. Cell Signal, 2006, 18(6): 753 – 760

2 Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. Cell Res, 2005, 15(1): 11 – 18

3 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. P38 pathway kinases as anti – inflammatory drug targets. Dent Res, 2007, 86(9): 800 – 811

4 Kumar S, Boehm J, Lee JC. P38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(9): 473 – 488

5 Rincon M, Enslen H, Raingeaud J, *et al*. Interferon – γ expression by Th1 effector Tcells mediated by the p38 MAP kinase signaling pathway. EMBO J, 1998, 17(10):2817 – 2829

6 Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, *et al*. Regulation of p38 phosphorylation and topoisomerase II alpha expression in the B – cell lymphoma line jiyoye by CD26/dipeptidyl peptidase IV is associated with enhanced in vitro and in vivo sensitivity to doxorubicin. Cancer Res, 2005, 65(5): 1973 – 1983

7 Okamoto N, Tezuka K, Kato M, *et al*. PI3 – kinase and MAP – kinase signaling cascades in AILIM/ICOS – and CD28 – costimulated T – cells have distinct functions between cell proliferation and IL – 10 production. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310(3): 691 – 702

8 Lu B, Ferrandino AF, Flavell RA. Gadd45β is important for perpetuating cognate and inflammatory signals in T cells. Nat Immunol, 2004, 5(1): 38 – 44

9 Noubade R, Milligan G, Zachary JF, *et al*. Histamine receptor H1 is required for TCR – mediated p38MAPK activation and optimal IFN – gamma production in mice. J Clin Invest, 2007, 117(11): 3507 – 3518

10 Berenson LS, Ota N, Murphy KM. Issues in T – helper 1 development resolved and unresolved. Immunol Rev, 2004, 202(1): 157 – 174

11 Mita H, Tsutsui J, Takekawa M, *et al*. Regulation of MTK1/MEKK4 kinase activity by its N – terminal auto – inhibitory domain and GADD45 binding. Mol Cell Biol, 2002, 22(13): 4544 – 4555

12 Takekawa M, Tatebayashi K, Itoh F, *et al*. Smad – dependent GADD45beta expression mediates delayed activation of p38 MAP kinase by TGF – beta. EMBO J, 2002, 21(23): 6473 – 6482

13 Salvador JM, Mittelstadt PR, Guszczynski T, *et al*. Alternative p38 activation pathway mediated by T cell receptor? proximal tyrosine kinases. Nat Immunol, 2005, 6(4): 390 – 395

14 Salvador JM, Mittelstadt PR, Belova GI, *et al*. The autoimmune suppressor Gadd45α inhibits the T cell alternative p38 activation pathway. Nat Immunol, 2005, 6(4): 396 – 402

15 New L, Jiang Y, Zhao M, *et al*. PRAK, a novel protein kinase regulated by the p38 MAPKinase. EMBO J, 2002, 17(12): 3372 – 3384

16 Zhang Y, Cho YY, Petersen BL, *et al*. Evidence of STAT1 phosphorylation modulated by MAPKs, MEK1 and MSK1. Carcinogenesis, 2004, 25(7): 1165 – 1175

17 Wu CC, Hsu SC, Shih HM, *et al*. Nuclear factor of activated T cells c is a target of p38 mitogen – activated protein kinase in T cells. Mol Cell Biol, 2003, 23(18): 6442 – 6454

18 于哲, 邢飞跃, 王通. p38 MAPK 的活化促进小鼠 T 细胞增殖. 现代免疫学, 2007, 27(3): 182 – 187

19 Yu TC, Liu Y, Tan Y, *et al*. Shock waves increase T – cell proliferation or IL – 2 expression by activating p38 MAP kinase. Acta Biochim Biophys Sin, 2004, 36(11): 741 – 748

20 Dodeller F, Skapenko A, Kalden JR, *et al*. The p38 mitogen activated protein kinase regulates effector functions of primary human CD4 Tcells. Eur Immunol, 2005, 35(12):3631 – 3642

(收稿:2009 – 11 – 01)
(修回:2009 – 11 – 17)

乳腺癌新辅助内分泌治疗进展

张柏林　刘海洁　张保宁

自 Beatson 应用卵巢切除术治疗局部晚期乳腺癌至今,乳腺癌的内分泌治疗已有超过百年的历史[1]。联合使用外科、放疗、化疗和内分泌治疗可以显著提高乳腺癌患者的生存率。自 20 世纪 70 年代,他莫昔芬已经成为激素受体阳性乳腺癌患者的标准内分泌治疗药物[2,3],可以降低雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌的年病死率达 31%[4]。研究证实,第 3 代芳香化酶抑制剂用于绝经后女性乳腺癌患者的术前内分泌治疗——新辅助内分泌治疗(neoadjuvant endocrine therapy),效果显著优于他莫昔芬,并

基金项目:北京市科技计划课题(D0905001040131)

作者单位:100021　中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院腹部外科

通讯作者:张保宁,电子信箱:cbd@ cicams. ac. cn