

P38 參與 LY294002 逆轉糖皮質激素誘導的皮膚衰老和膠原蛋白合成減少

Reversion of glucocorticoid-induced senescence and collagen synthesis decrease by LY294002 is mediated through p38 in skin

Quoc-Vu Le, Su-Ying Wen, Chih-Jung Chen, Chih-Yang Huang*(黃志揚, 花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), Wei-Wen Kuo*

【背景】：糖皮質激素 (GC) 是炎症性皮膚病最常見的治療方法；然而，他們顯示一些不良副作用，包括慢性治療後的萎縮和膠原蛋白減少。尤其是，已顯示用於膠原合成的轉錄因子和 p38 信號傳導受到活性物質的抑制。糖皮質激素受體 (GR)。LY294002 (LY) 是一種磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑，據報導保護表皮中的角質形成細胞免受 GC 誘導的發育不全；然而，它對真皮的保護作用還不清楚。此外，丙酸氯倍他索 (CP) 是最常用的商業合成 GC，但關於 CP 如何在真皮成纖維細胞中引起副作用的研究有限。

【結果】在本研究中，真皮萎縮使用 CP 在人皮膚成纖維細胞 (HDF) 和 C57BL/6 小鼠中建模。CP 治療顯著上調 FK506 結合蛋白 5 (FKBP51)，一種萎縮標誌物 (在體外為 2.4 ± 0.25 和 3.3 ± 0.3 倍，體內，分別)，磷酸化 GR (在體外和體內分別為 1.96 ± 0.08 和 2.29 ± 0.25 倍)，成纖維細胞增殖減少 (體外為 $82.71 \pm 1.95\%$)，膠原合成減少 (0.36 ± 0.05 和 $0.3 \pm$ 在體外和體內分別為 0.1 倍) 和誘導衰老，所有這些都被 LY 處理逆轉 (從 1.43 ± 0.08 至 2.8 ± 0.12 倍)，不顯示生長抑制和發揮 CP 的抗炎作用。有趣的是，LY 的保護作用通過 p38 抑制劑治療呈劑量依賴性逆轉，並且在劑量 $20 \mu\text{M}$ 時達到 2.9 ± 0.15 倍。總之，我們的結果表明 LY 減少了 CP 誘導的通過上調萎縮標誌物 FKBP51、GR 磷酸化和 GR 核轉位 p38 的激活，同時保持糖皮質激素的抗炎作用。

