

桥粒和天疱疮信号通路在天疱疮发病中的作用

荣琼¹综述 胡雁²审校

(1.中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院·口腔医学研究所;

2.口腔生物学教研室 广州 510055)

[摘要] 天疱疮是其特异性自身抗体抗桥粒芯糖蛋白(Dsg)-1和3所产生的一种自身免疫性大疱性皮肤黏膜疾病。桥粒维持着上皮的完整性,其结构或功能破坏在天疱疮发病中起着非常重要的作用。本文就桥粒及其结构、天疱疮信号通路与天疱疮作一综述,以期为天疱疮的治疗寻找新的突破口。

[关键词] 桥粒; 天疱疮; 信号通路; 发病机制

[中图分类号] R 781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.02.018

Effects of desmosome and signal pathways in the pathogenesis of pemphigus RONG Qiong¹, HU Yan². (1. Research Institute of Stomatology, Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510055, China; 2. Dept. of Oral Biology, Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510055, China)

[Abstract] Pemphigus is a blistering mucocutaneous disease which is mainly caused by autoantibodies against desmoglein (Dsg) -1 and Dsg-3. Desmosome maintains the integrity of epithelium. And destroying of the structure or function of desmosome plays a well-known important role in pemphigus pathogenesis. We will summarize desmosome and its structure, pemphigus signal pathways and pemphigus in this article. And hope that we can find new breakthroughs in pemphigus treatment.

[Key words] desmosome; pemphigus; signal pathways; pathogenesis

天疱疮是以上皮内疱形成为特征的较为严重的自身免疫性皮肤黏膜疾病,年发病率在4万左右,以寻常型(pemphigus vulgaris, PV)和落叶型(pemphigus foliaceus, PF)为基本损害类型。目前,天疱疮的病因尚无定论,但桥粒的结构或功能破坏在天疱疮发病中起着非常重要的作用。其中,桥粒芯糖蛋白(desmoglein, Dsg)-1和3被证实是PV、PF的病理性自身抗体IgG1和4的靶抗原^[1],然而乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)、膜联蛋白样分子和Dsg-4等也作为天疱疮潜在的自身抗原起作用^[2-4]。随着研究的深入,桥粒和天疱疮信号通路在天疱疮发病机制中的作用备受关注,其中涉及钙离子、磷脂酶C(phospholipase C, PLC)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、酪氨酸激酶Src、p38促丝裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-

MAPK)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、AChR和程序性细胞死亡通路等^[5]。

1 桥粒及其功能

桥粒由细胞外核心区域桥粒芯、细胞内外层致密斑和内层致密斑组成,相邻细胞的Dsg和桥粒胶蛋白的N端部分相互结合构成桥粒芯,其C端部分跨膜后与桥粒斑珠蛋白(plakoglobin, PG)、亲斑蛋白和桥粒斑蛋白(desmoplakin, DPK)的N端共同形成外层致密斑,而DPK的C端结合在角蛋白中间纤维网上构成内层致密斑^[6]。

桥粒是上皮特有的黏着连接结构,通过钙黏着蛋白将两相邻的细胞连接起来,并将其锚定到中间纤维网上,与周围的细胞连成一个具有一定机械强度的整体,从而维持上皮的完整性。桥粒处于动态变化状态,细胞周围微环境的传入信号调控着桥粒的组装与解装配,从而实现上皮的更新^[6]。当这种生理性调控遭到破坏时,上皮角质形成细胞就会分离,出现上皮内疱。天疱疮就是

[收稿日期] 2010-04-29; [修回日期] 2010-08-17

[基金项目] 广东省自然科学基金资助项目(7001543)

[作者简介] 荣琼(1985—),女,云南人,硕士

[通讯作者] 胡雁, Tel: 020-83861260

抗角质形成细胞表面桥粒成分的 IgG 特异性抗体引起桥粒的功能障碍, 出现以上皮内棘层松解和上皮内疱形成为特征的组织病理学改变。透射电镜示病变早期细胞间黏合物质崩解, 细胞间隙增宽, 稍后期桥粒破坏、消失, 与桥粒相连的张力微丝破碎并排列紊乱。

2 信号通路为天疱疮

2.1 钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路

在钙离子浓度较低时, 钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路可介导桥粒的形成; 在钙离子浓度过高时, 钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路破坏桥粒的形成。在标准培养液中, 钙离子浓度为 $1.2\sim 1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在钙离子浓度低于 $0.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的培养液中, 角质形成细胞只能增殖而不能分化, 也不可能形成桥粒结构; 而且在钙离子浓度为 $1.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的培养液中, 角质形成细胞 5 min 内就可出现桥粒斑与张力丝的结合, 1~2 h 就可形成均衡的桥粒结构^[7]。由此可见, 在钙离子处于低浓度或生理浓度时, 钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路可促进角质形成细胞的桥粒形成。

在培养液中, 钙离子浓度的增高可快速激活 PLC, PLC 特异性地水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸肌醇而且生成二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 和 1,4,5-三磷酸肌醇 (1,4,5-inositol triphosphate, IP_3)。DAG 可以激活钙离子-磷脂依赖性 PKC, 而 IP_3 却可促进角质形成细胞内钙离子浓度升高。在低钙离子浓度的培养液中, PKC 的激活可引起桥粒的形成^[8]; 但是, 抑制 PKC 有利于桥粒的组装, 而 PKC 的激活可能调控桥粒的解装配过程^[9]。即 PKC 的具体作用与钙离子的浓度有关, 在钙离子处于低浓度或生理浓度时, PKC 介导桥粒的形成; 在钙离子处于高浓度时, PKC 负调控钙离子引起的桥粒形成。

由于 PV-IgG 也可以引起角质形成细胞内快速而短暂的 IP_3 和钙离子浓度的升高^[10], 最终激活 PKC^[11] 和纤溶酶原激活物 (plasminogen activator, PA)^[8]; 而且小鼠体内试验证实, 钙调蛋白、PLC 和 PKC 抑制剂可有效地阻断 PV-IgG 引起的角质形成细胞分离^[12]; 因此可以推测, 钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路可引起 PV 棘层松解。

就以上研究结果而言, 不能排除钙离子-磷脂依赖性蛋白激酶通路在 PV-IgG 引起的棘层松解中起修复抢救的作用, 但是其破坏作用可能大

于修复作用, 因而最终表现为棘层松解。PKC 通过介导尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 分泌及其受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 表达而激活血浆纤溶酶原, 进而激活血浆纤溶酶, 使得存在于桥粒的细胞外结构域分解; 但是, PKC 通过 PA 释放、纤溶酶原激活终致大疱形成并非 PKC 引起棘层松解的关键原因^[8]。首先, PKC 通常是通过靶蛋白的磷酸化来起作用的; 其次, PV-IgG、PF-IgG 在 uPA 和组织纤溶酶原激活物基因敲除的小鼠体内同样具有致病性^[13]; 最后, uPA 的激活并非抗 Dsg-3 的单抗引起, 而是可能与 PV-IgG 引起白细胞介素-1 α 和肿瘤坏死因子- α 的产生有关^[14]。即 PKC 可能主要是通过其他的下游信号通路发挥作用的。Chernyavsky 等^[15]认为: PKC 是通过使黏着连接中的 β -连环蛋白磷酸化而引起棘层松解的, 但 PKC 引起角质形成细胞分离的下游信号通路的机制仍不十分明确。

2.2 酪氨酸蛋白激酶 Src 体系

酪氨酸蛋白激酶可催化多种底物蛋白质酪氨酸残基磷酸化, 在细胞的生长、增殖和分化等过程中起重要的调节作用。Src 属于非受体型酪氨酸蛋白激酶, 其活性去调节时可引起信号转导、细胞骨架和细胞间黏附的改变。

经 PV-IgG 处理后的角质形成细胞在不同时间点几种激酶活性的检测试验显示: Src 的活性在 30 min 时最高, 表皮生长因子受体激酶 (epidermal growth factor receptor kinase, EGFRK) 的活性在 60 min 时最高, p38MAPK 的活性在 240 min 时最高; Src 抑制剂可消除大部分 PV-IgG 引起的角质形成细胞分离、角化蛋白的收缩和细胞程序性死亡, 同时还可降低 EGFRK 和 p38MAPK 的磷酸化^[16]。抑制 EGFR, 可以消除 EGFR 的信号传导以及棘层松解和细胞程序性死亡^[17]。抑制 p38MAPK 的活性, 可阻断 PV-IgG 引起的中间纤维收缩、肌动蛋白重组和棘层松解^[18]。上述研究结果说明了 Src 体系在 PV 棘层松解中具有显著的作用, Src 通过激活 EGFR 和 p38MAPK 通路而发挥作用。

此外在 PV-IgG 引起的棘层松解过程中, Src 可直接使 P120 连环蛋白磷酸化^[15]。P120 连环蛋白可维持细胞表面钙黏着蛋白的稳定性以及钙黏着蛋白依赖性 RhoA、Rac 的活性调节^[19], 即 Src 介导的 P120 连环蛋白的磷酸化可能在 PV 的发病

中具有重要的作用,也是 Src 起作用的另一条通路。但是,关于 P120 连环蛋白磷酸化与 PV 发病尚无深入的研究。

2.2.1 Src-EGFR 通路 在 PV 发病中,Src 通过 EGFR 转导信号并最终引起棘层松解主要有以下 3 种方式。一是 EGFR 激活 MAPK 细胞外信号调节激酶、转录因子 c-Jun,最终使角质形成细胞分离和程序性死亡^[17]。二是使 PG 磷酸化。PG 是角质形成细胞细胞骨架的重要连接子,在桥粒的组装中起着关键的作用,还可调节桥粒各组分的水平。磷酸化的 PG 与 Dsg-2 相连,而与 DPK 分离使桥粒钙黏着蛋白中间纤维骨架的连接断裂^[20],最后使角质形成细胞相互分离。另外,PG 还是上皮角质形成细胞 c-Myc 表达的抑制物。在 PV 中,磷酸化的 PG 对 c-Myc 的抑制作用减弱,c-Myc 过度表达致细胞间的连接减弱^[21],可能与细胞程序性死亡有关。但是,c-Myc 在棘层松解中的信号转导作用至今仍不清楚。三是 EGFR 可通过不同方式使细胞间的桥粒水平下降,进而引起角质形成细胞分离。EGFR 不仅促进金属蛋白酶对桥粒钙黏着蛋白的降解,使桥粒钙黏着蛋白的水平下降(也称细胞外结构域脱落)^[22];还可负调控桥粒的组装、桥粒钙黏着蛋白与桥粒斑的连接^[23],这样,细胞间的桥粒水平随之下降,以至于角质形成细胞间的连接减弱,相互分离。

令人费解的是,EGFR 信号通路通常是促进细胞的生长、增殖和分化,为什么在 PV 中却使角质形成细胞相互分离和程序性细胞死亡呢,这值得进一步地去探讨。但 Heupel 等^[24]有关 PV-IgG 引起的角质形成细胞的分离并不依赖于 EGFR 的结论,更使 EGFR 信号通路在 PV 发病中的具体作用存在争议。

2.2.2 Src-p38MAPK 通路 Src-p38MAPK 通路是天疱疮棘层松解中最有意义的传导途径。小鼠体内试验证实,经过 PV-IgG 和 PF-IgG 处理后,p38MAPK 及其下游靶蛋白热休克蛋白(heat shock protein, HSP)-25 磷酸化,HSP-25 是小鼠 HSP-27 的类似物,而抑制 p38MAPK 可消除棘层松解^[25-26]。同样在 PV 和 PF 患者皮肤病损中,p38-MAPK 和 HSP-27 磷酸化^[27]。但 p38MAPK 的激活还会导致 FasL 和 HSP-70 过度表达^[28-29],即 FasL 和 HSP-70 可能参与天疱疮的棘层松解过程。抑制 p38MAPK,可阻断天疱疮自身抗体引起的角质形成细胞分离、Rho A 失活、肌动蛋白和角蛋白

中间纤维细胞骨架的重组^[18,30]。研究显示:p38-MAPK 是角蛋白收缩的重要原因^[31],p38MAPK 使细胞角蛋白-8 丝氨酸磷酸化^[32],而细胞角蛋白-8 可调节角蛋白中间纤维的组装^[33]。即 Src-p38MAPK 通路在天疱疮棘层松解过程中起着明显的作用,抑制 p38MAPK 可能是治疗天疱疮的有效方法。

研究显示,p38MAPK 使 HSP-27 磷酸化后可促进肌动蛋白的组装,可使 F-肌动蛋白在细胞松弛素 D 处理或热休克时仍然保持稳定,若推测 PV-IgG 引起的 HSP-27 磷酸化后也可稳定肌动蛋白,则 HSP-27 可作为一条抢救途径保护角质形成细胞。依此推断,在天疱疮发病中,HSP-27 可能通过其他途径间接导致肌动蛋白重组^[5],但具体途径仍未清楚。

2.3 程序性细胞死亡通路

自从在 PV、PF 病损和病损旁皮肤中检测到角质形成细胞程序性死亡及其相关标志物、促程序性细胞死亡分子增加、抗程序性细胞死亡分子降低后,程序性细胞死亡通路在天疱疮发病中的作用就备受广大学者的关注。但是至今只能肯定程序性细胞死亡通路在天疱疮发病中起着不可忽视的作用,至于究竟是棘层松解导致程序性细胞死亡还是程序性细胞死亡引起角质形成细胞分离亦或是二者的相互促进仍存有争议。Schmidt 等^[34]认为在 PV 中,角质形成细胞的程序性死亡继发于大疱的形成。

在天疱疮发病过程中,角质形成细胞的程序性死亡先于细胞分离;在天疱疮病损部位,FasR 通路被激活,其组分也增多,死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC)中的半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶(caspase)-3 被激活,被激活的 caspase-3 切割靶蛋白使角质形成细胞程序性死亡^[35]。被激活的 caspase-3 是通过裂解 Dsg-3 导致角质形成细胞程序性死亡的,caspase-3 的抑制剂可以阻断 PV-IgG 引起的棘层松解^[36-37]。当然,程序性细胞死亡通路的激活多是以上各通路作用的结果,包括细胞外部和细胞内部程序性细胞死亡信号的激发,如肿瘤坏死因子、细胞质中钙离子浓度过高等。这些都可以从其他的研究结果中推断出来,不清楚的只是 PV-IgG 引起的棘层松解中程序性细胞死亡作用的影响究竟有多大。

2.4 信号调节子

Rho 鸟苷三磷酸酶(guanosine triphosphate,

GTP) 和上皮 AchR 作为 2 个重要的调节子, 维持着上皮的完整性和稳定性。Rho GTP 酶是细胞骨架和细胞黏附的重要调节子, Rho A、Rac-1 作为此家族的 2 个重要成员, 在维持桥粒的稳定性中起重要的作用。AchR 在角质形成细胞中可调控细胞与细胞、细胞与基质的连接, 还可调控细胞的迁移^[38]。

毒素介导的 Rho A、Rac-1 的失活可导致上皮裂隙形成、角质形成细胞分离和肌动蛋白重组, 出现类似天疱疮的病理改变; 而 PV、PF-IgG 引起的上皮裂隙、角质形成细胞分离和 Dsg-1、3 连接丧失, 伴随着 p38MAPK 依赖性 Rho A 的失活; 经细菌毒素细胞坏死因子 γ 激活 Rho A, 可以消除天疱疮 IgG 所引起的细胞角蛋白收缩和肌动蛋白重组^[30]。基于以上结果可推测: Rho A、Rac-1 在调节 Dsg 细胞骨架的锚定中起一定作用, 而激活 Rho A、Rac-1 可为治疗天疱疮提供新的方法。

目前, 尚不清楚抗 AChR 的抗体是否直接导致天疱疮棘层松解, 但体内外试验均证实 AChR 协同剂可改善天疱疮的病变程度^[39]。即在天疱疮患者的口腔皮肤病损中局部使用溴吡斯的明、毛果芸香碱等 AChR 协同剂, 皆可起到治疗的作用^[40-41]。AChR 协同剂可增加 Dsg-1 和 3 以及上皮-钙黏着蛋白的水平, 受体拮抗剂可导致角质形成细胞分离, 而且与这些分子的磷酸化程度呈正相关^[38]。诸多研究显示, AChR 信号可直接干扰 PV-IgG 引起的生化效应。如毛果芸香碱可通过激活特殊蛋白磷酸激酶, 使 PKC 依赖的 β -连环蛋白的丝氨酸残基磷酸化, Src 介导的 P120 连环蛋白的酪氨酸残基磷酸化降低, 而消除 PV-IgG 引起的棘层松解^[15]。不难看出, AChR 的激活可为治疗 PV 提供有效的方法。

3 展望

有关天疱疮信号通路的每一个具体步骤尚不明晰, 其研究既未得到足够的重视也还不够深入, 诸多问题尚待解决; 但天疱疮信号通路的研究, 为天疱疮的治疗提供了非常有效的切入点; 所以, 关于天疱疮信号通路的研究将会是一个非常有益的课题。

4 参考文献

[1] Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, et al. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and

nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(11):5239-5243.

[2] Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity[J]. Am J Pathol, 2000, 157(4):1377-1391.

[3] Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine[J]. J Biol Chem, 2000, 275(38):29466-29476.

[4] Nagasaka T, Nishifuji K, Ota T, et al. Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome[J]. J Clin Invest, 2004, 114(10):1484-1492.

[5] Waschke J. The desmosome and pemphigus[J]. Histochem Cell Biol, 2008, 130(1):21-54.

[6] Kitajima Y. Mechanisms of desmosome assembly and disassembly[J]. Clin Exp Dermatol, 2002, 27(8):684-690.

[7] Hennings H, Holbrook KA. Calcium regulation of cell-cell contact and differentiation of epidermal cells in culture. An ultrastructural study[J]. Exp Cell Res, 1983, 143(1):127-142.

[8] Kitajima Y, Aoyama Y, Seishima M. Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured keratinocytes: Involvement of protein kinase C[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 1999, 4(2):137-144.

[9] Amar LS, Shabana al-HM, Oboeuf M, et al. Desmosomes are regulated by protein kinase C in primary rat epithelial cells[J]. Cell Adhes Commun, 1998, 5(1):1-12.

[10] Seishima M, Esaki C, Osada K, et al. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line[J]. J Invest Dermatol, 1995, 104(1):33-37.

[11] Osada K, Seishima M, Kitajima Y. Pemphigus IgG activates and translocates protein kinase C from the cytosol to the particulate/cytoskeleton fractions in human keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(4):482-487.

[12] Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, et al. *In vivo* blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades[J]. Br J Dermatol, 2004, 151(3):565-570.

[13] Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice[J]. J Invest Dermatol, 1999, 113(1):22-25.

[14] Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, et al. No activation of urokinase plasminogen activator by anti-desmoglein 3 monoclonal IgG antibodies in cultured human keratinocytes[J]. J Dermatol, 2007, 47(2):119-125.

- [15] Chernyavsky AI, Arredondo J, Piser T, et al. Differential coupling of M1 muscarinic and alpha7 nicotinic receptors to inhibition of pemphigus acantholysis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6):3401-3408.
- [16] Chernyavsky AI, Arredondo J, Kitajima Y, et al. Desmoglein versus non-desmoglein signaling in pemphigus acantholysis: Characterization of novel signaling pathways downstream of pemphigus vulgaris antigens[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(18):13804-13812.
- [17] Frusic-Zlotkin M, Raichenberg D, Wang X, et al. Apoptotic mechanism in pemphigus autoimmunoglobulins-induced acantholysis-possible involvement of the EGF receptor[J]. *Autoimmunity*, 2006, 39(7):563-575.
- [18] Berkowitz P, Hu P, Liu Z, et al. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25):23778-23784.
- [19] Alemà S, Salvatore AM. P120 catenin and phosphorylation: Mechanisms and traits of an unresolved issue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(1):47-58.
- [20] Gaudry CA, Palka HL, Dusek RL, et al. Tyrosine-phosphorylated plakoglobin is associated with desmogleins but not desmoplakin after epidermal growth factor receptor activation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27):24871-24880.
- [21] Williamson L, Raess NA, Caldelari R, et al. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin[J]. *EMBO J*, 2006, 25(14):3298-3309.
- [22] Santiago-Josefat B, Esselens C, Bech-Serra JJ, et al. Post-transcriptional up-regulation of ADAM17 upon epidermal growth factor receptor activation and in breast tumors[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(11):8325-8331.
- [23] Lorch JH, Klessner J, Park JK, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition promotes desmosome assembly and strengthens intercellular adhesion in squamous cell carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(35):37191-37200.
- [24] Heupel WM, Engerer P, Schmidt E, et al. Pemphigus vulgaris IgG cause loss of desmoglein-mediated adhesion and keratinocyte dissociation independent of epidermal growth factor receptor[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(2):475-485.
- [25] Berkowitz P, Hu P, Warren S, et al. p38MAPK inhibition prevents disease in pemphigus vulgaris mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(34):12855-12860.
- [26] Berkowitz P, Chua M, Liu Z, et al. Autoantibodies in the autoimmune disease pemphigus foliaceus induce blistering via p38 mitogen-activated protein kinase-dependent signaling in the skin[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(6):1628-1636.
- [27] Berkowitz P, Diaz LA, Hall RP, et al. Induction of p38-MAPK and HSP27 phosphorylation in pemphigus patient skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(3):738-740.
- [28] Chen KC, Kao PH, Lin SR, et al. Upregulation of Fas and FasL in Taiwan cobra phospholipase A2-treated human neuroblastoma SK-N-SH cells through ROS- and Ca²⁺-mediated p38 MAPK activation[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(1):93-102.
- [29] Banerjee Mustafi S, Chakraborty PK, Dey RS, et al. Heat stress upregulates chaperone heat shock protein 70 and antioxidant manganese superoxide dismutase through reactive oxygen species (ROS), p38MAPK, and Akt[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2009, 14(6):579-589.
- [30] Waschke J, Spindler V, Bruggeman P, et al. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(5):721-727.
- [31] Sharma P, Mao X, Payne AS. Beyond steric hindrance: The role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of pemphigus[J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 48(1):1-14.
- [32] Wöll S, Windoffer R, Leube RE. p38 MAPK-dependent shaping of the keratin cytoskeleton in cultured cells[J]. *J Cell Biol*, 2007, 177(5):795-807.
- [33] Ku NO, Azhar S, Omary MB. Keratin 8 phosphorylation by p38 kinase regulates cellular keratin filament reorganization: Modulation by a keratin 1-like disease causing mutation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):10775-10782.
- [34] Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(7):533-537.
- [35] Frusic-Zlotkin M, Pergamentz R, Michel B, et al. The interaction of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: Activation of the fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1050:371-379.
- [36] Weiske J, Schöneberg T, Schröder W, et al. The fate of desmosomal proteins in apoptotic cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44):41175-41181.
- [37] Arredondo J, Chernyavsky AI, Karaoui A, et al. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IV Ig in pemphigus[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(6):1531-1544.
- [38] Grando SA. Cholinergic control of epidermal cohesion[J]. *Exp Dermatol*, 2006, 15(4):265-282.
- [39] Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, et al. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists[J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140(3):327-334.
- [40] Grando SA. New approaches to the treatment of pemphigus[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2004, 9(1):84-91.
- [41] Irajji F, Yoosefi A. Healing effect of Pilocarpine gel 4% on skin lesions of pemphigus vulgaris[J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45(6):743-746.