

- nanoparticulate systems for peptide drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1):39.
- [28] Orive G, Gascón AR, Hernández RM, et al. Techniques; New approaches to the delivery of biopharmaceuticals [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2004, 25(7):382.
- [29] Mcallister DV, Wang PM, Davis SP, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and
- nanoparticles; fabrication methods and transport studies [J]. *Proc Natl Deliv Rev*, 2003, 100(24):13755.
- [30] Desai TA. Micro-and nanoscale structures for tissue engineering constructs[J]. *Med Eng Phys*, 2002, 22(9):595.

(收稿日期:2009-04-22 修回日期:2009-08-14)

· 综 述 ·

## 一个新的炎症因子 FIZZ1 的研究进展

高凌云<sup>1#</sup>, 李福平<sup>2</sup>综述, 何作云<sup>1△</sup>审校

(第三军医大学新桥医院:1. 心血管内科;2. 心血管外科, 重庆 400037)

关键词: FIZZ1; 炎症因子

中图分类号: R563.13; R562.25

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0369-02

发现于炎症区域(found in inflammatory zone, FIZZ)尚无统一的中文译名,是2000年新发现的一个富含半胱氨酸的分泌蛋白家族,其共同特征是N-末端的信号肽和C-末端富含半胱氨酸残基,具有特异的组织分布性<sup>[1]</sup>。这个家族包括 FIZZ1(found in inflammatory zone 1)、FIZZ2(found in inflammatory zone 2)和 FIZZ3(found in inflammatory zone 3),后者即为所谓的抵抗素(resistin)。其成员分布和功能各不相同, FIZZ1以单体形式分泌,其 mRNA 可在小鼠白色脂肪组织、舌、肺脏、乳腺、胸腺组织检测到,其基因被命名为 Retn1a; FIZZ2 是一种肠源性的分泌激素,只在啮齿类动物和人类的胃肠道特别是回肠中表达,在增殖的内皮细胞中高度表达,在肠道增生中起重要的作用,其基因被命名为 Retn1b; 抵抗素主要由脂肪细胞分泌,进入血液循环,在小鼠、人均有表达,可能与人类冠心病、糖尿病、肥胖有关,其基因被命名为 Retn。2003 年发现的 FIZZ 的新成员 FIZZ4 在鼻的呼吸道上皮细胞和白色脂肪组织中表达,其分布和功能与 FIZZ1 较为类似<sup>[2]</sup>。目前对 FIZZ1 家族成员的功能及其调控机制还处于初步研究阶段。本文仅对 FIZZ1 结构、分布特点、主要功能及调控作一综述。

### 1 FIZZ1 的结构及分布特点

FIZZ1 是 2000 年发现的一个与炎症相关的缺氧诱导有丝分裂因子(hypoxia induced mitogenic factor, HIMF),属于富含半胱氨酸的 Resistin 家族,是由 111 个氨基酸残基构成的分泌型蛋白,相对分子质量为 9.4kd,结构分为 3 个区域:N 端信号序列、不固定的中间部分、高度保守的半胱氨酸重复基序(1CX112CX83CX4CX35CX106CX7CX8CX99C10C)构成的独特的 C 末端功能区。该功能区与 Resistin 家族其他成员一致,故又被称为 Resistin-like molecules alpha(RELM $\alpha$ )。在 FIZZ1 基因组序列的 5', 3' 侧翼区以及内含子中发现了 NF- $\kappa$ B(核因子  $\kappa$ B)、增强子结合蛋白(C/EBP)、信号转导和转录激活因子 6 (STAT6)等多个炎症相关转录因子的结合位点,提示 FIZZ1 的转录可能受到这些因子的调控。

FIZZ1 具有明显的分布特异性,主要位于肺泡上皮细胞、白色脂肪组织、心脏、舌,同时在循环单核细胞及活化的巨噬细胞中也有显著表达。

### 2 FIZZ1 的主要功能

FIZZ1 被发现时就作为炎症细胞如巨噬细胞被激活的标

志物,称之为“found in inflammatory zone 1, FIZZ1”(发现于炎症地带)<sup>[3]</sup>,又称为“缺氧诱导有丝分裂因子, HIMF”,表明它兼具炎症因子和生长因子的特性,如促进细胞增殖、迁移、抗凋亡、分化、趋化、收缩血管及促进血管新生等<sup>[4]</sup>功能。在肺中的表达提示其与肺部疾病关系密切<sup>[5-6]</sup>。目前对 FIZZ1 的研究主要集中在缺氧肺血管重构、肺纤维化、过敏性肺病及肺发育和代偿性增生等过程中。

**2.1 在缺氧肺血管重构中的作用** 在小鼠慢性缺氧肺血管重构模型的研究中发现, FIZZ1 蛋白在气道上皮细胞、肺泡 II 型细胞表达明显上调,体外重组的 FIZZ1 蛋白明显促进肺血管的收缩和肺动脉平滑肌的增殖、迁移,并呈剂量依赖性,其缩血管效应强于内皮素和血管紧张素 II。近一步的研究显示,磷脂酰肌醇 3 磷酸激酶(PI3K)/Akt 通路参与了 FIZZ1 介导的肺血管平滑肌细胞的增殖和迁移。PI3K 是一种与细胞生长信号调控密切相关的脂质激酶, Akt 是其下游的一个主要靶点, PI3K/Akt 通路介导肺血管平滑肌细胞增殖、迁移的可能机制:活化的 Akt 通过下调细胞周期素依赖激酶的抑制物 p27 与 p21,减少细胞周期调节蛋白 D1(Cyclin D1)的降解,使细胞跨越 G<sub>1</sub>~S 期限制点进入 S 期而促进平滑肌细胞增殖; p21 的下调还抑制细胞内组织型转谷氨酰胺酶(tTG)的表达,而 tTG 能够促进细胞外基质间发生交联,稳定细胞外基质, tTG 表达受抑则加速了细胞外基质的降解,从而有利于细胞迁移。已证实 PI3K 的抑制剂 LY294002 仅能部分抑制 FIZZ1 引起的肺血管平滑肌细胞的增殖、迁移,从而提示 PI3K/Akt 可能并非 FIZZ1 刺激血管平滑肌细胞增殖、迁移的唯一通路<sup>[7]</sup>。

**2.2 在肺纤维化中的作用** 肺纤维化的发病机制尚未完全阐明,用博莱霉素复制的大鼠肺纤维化模型与人类特发性肺纤维化病变相似,所以该模型被广泛用于肺纤维化的研究。一般认为,发病最初为肺损伤,继而为肺泡炎,产生的大量炎症因子等引起致纤维化因子的升高,并最终引起间质增生及纤维化<sup>[8]</sup>。Liu 等<sup>[9]</sup>用基因芯片技术发现在肺纤维化中, FIZZ1 的表达明显上调。原位杂交技术表明 FIZZ1 的表达主要集中在肺泡和气道上皮细胞中,而在体外培养的肺成纤维细胞中未检测到 FIZZ1,但是,将表达 FIZZ1 的 II 型肺泡上皮细胞和成纤维细胞共同培养,成纤维细胞  $\alpha$ -actin 和 I 型胶原的表达增强,这种作用不依赖于 TGF- $\beta$ ,将表达 FIZZ1 的质粒转入成纤维细胞

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: HZY3903@163.com. <sup>#</sup> 现在北京安贞医院作博士后研究, 电话: 13146127668.

中,其  $\alpha$ -actin 和 I 型胶原的表达明显增强,此结果提示 FIZZ1 在肺纤维化肌成纤维细胞的分化中起作用。Liu 等<sup>[9]</sup>的进一步研究表明,Notch1 信号转导通路在 FIZZ1 诱导肌成纤维细胞分化中起重要作用。FIZZ1 不仅可诱导肌成纤维细胞的分化,而且通过激活 ERK 信号转导通路抑制凋亡蛋白 caspase-3 和 caspase-8 的活性而抑制肌成纤维细胞的凋亡从而进一步促进肺纤维化的形成<sup>[10]</sup>。

**2.3 在过敏性哮喘中的作用** 目前,实验室普遍用卵清蛋白刺激鼠作为哮喘的动物模型,研究表明,用卵清蛋白刺激小鼠时发现,FIZZ1 蛋白在支气管肺泡灌洗液中浓度较高,在未经稀释的气道分泌物中更高<sup>[11]</sup>。原位杂交技术显示 FIZZ1 mRNA 在增生肥大的支气管上皮和肺泡 II 型细胞中表达明显增强。离体实验结果表明,FIZZ1 对背根神经节的存活和基因表达起明显促进作用。体内实验表明,FIZZ1 可以调节神经支配的支气管树的功能。因而,FIZZ1 可以改变局部组织对过敏性肺部炎症的反应,在呼吸道上皮细胞的维持和对损伤的反应方面可能有重要作用。

**2.4 在肺部发育中的作用** Wagner 等<sup>[11]</sup>的研究结果表明,在 C57/BL 小鼠胚胎发育 16d 到出生后 28d,肺组织中 FIZZ1 的表达明显增强。原位杂交技术表明 FIZZ1 的表达主要集中在支气管上皮细胞、肺泡 II 型细胞、内皮细胞及原始间充质细胞胞浆中,且与缺氧诱导转录因子(HIF)-2 $\alpha$  在时间和空间上共存,表明 FIZZ1 可能在转录水平受到 HIF-2 $\alpha$  的调控。而预先用 FIZZ1 处理可以显著抑制体外培养的胚胎肺的凋亡,表明 FIZZ1 可能通过其抗凋亡作用促进肺泡的发育和成熟。Li 等<sup>[12]</sup>在鼠肺叶切除代偿增生的残废组织中也检测到 FIZZ1 的高表达,在切除后 1d 开始增高,第 7 天达到高峰。免疫组化和原位杂交技术表明 FIZZ1 蛋白和 mRNA 的表达主要位于气道上皮细胞、肺泡 II 型细胞和肺血管内皮细胞中。气管内滴注重组 FIZZ1 蛋白可以明显促进气道上皮细胞、肺泡 II 型细胞及肺泡隔细胞等诸多细胞的增殖,表明 FIZZ1 作为一种生长因子促进肺叶切除后残肺组织的再生。

目前发现 FIZZ1 除了在肺部发挥作用外,还可抑制体外培养的 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞,但不影响 3T3-L1 前脂肪细胞的增殖,也不影响胰岛素样生长因子和血小板源性生长因子诱导的细胞增生作用,可能对脂肪细胞的稳态起一定的作用<sup>[13]</sup>。

### 3 FIZZ1 的调控

诸多因素如缺氧、饥饿、细胞因子 IL-4、IL-13、干扰素  $\gamma$ 、脂多糖、高血糖均可调控 FIZZ1 的表达,目前对 FIZZ1 的调控机制仍不甚清楚。如前所述,在 FIZZ1 基因组序列中发现了 STAT6、C/EBP 等多个炎症相关转录因子的结合位点。IL-4、IL-13 通过酪氨酸磷酸化作用活化 STAT6、C/EBP 使其单体聚合并转位至细胞核,分别与 FIZZ1 基因组序列中 STAT6、C/EBP 位点结合,启动 FIZZ1 的转录<sup>[14]</sup>。此外,NF- $\kappa$ B、HIF-2 $\alpha$  等核因子可能也参与了对 FIZZ1 的调控,其具体机制有待进一步的研究。

总之,FIZZ1 是一个与炎症相关的缺氧诱导有丝分裂因子,在缺氧、肺纤维化、过敏性哮喘、肺部发育等中具有重要意义。诸多因素可调控 FIZZ1 的表达。然而,目前的研究仅限于动物实验,关于其在人类疾病的作用及其他功能均有待进一步的研究。

### 参考文献:

[1] Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel

cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. EMBO J, 2000, 19(15):4046.

- [2] Gerstmayr B, Kusters D, Gebel S, et al. Identification of RELM $\gamma$ , a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern[J]. Genomics, 2003, 81:588.
- [3] Raes G, De Baetselier P, Noel W, et al. Differential expression of FIZZ1 and Yml in alternatively versus classically activated macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2002, 71(4):597.
- [4] Su Q, Zhou Y, Johns RA. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a binding partner for hypoxia induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1) and mediates myeloid cell chemotaxis[J]. FASEB J, 2007, 21:1376.
- [5] Liu T, Dhanasekaran SM, Jin H, et al. FIZZ1 stimulation of myofibroblast differentiation[J]. Am J Pathol, 2004, 164:1315.
- [6] Liu T, Jin H, Ullenbruch M, et al. Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6[J]. J Immunol, 2004, 173:3425.
- [7] Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/RELM $\alpha$ , a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties[J]. Cir Res, 2003, 92:1065.
- [8] Xu YD, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF- $\beta$ 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285(3):L527.
- [9] Liu T, Hu B, Choi YY, et al. Notch1 signaling in FIZZ1 induction of myofibroblast differentiation [J]. Am J Pathol, 2009, 174(5):1745.
- [10] Chung MJ, Liu T, Ullenbruch M, et al. Antiapoptotic effect of found in inflammatory zone (FIZZ)1 on mouse lung fibroblasts[J]. J Pathol, 2007, 212:180.
- [11] Wagner KF, Hellberg AK, Balenger S, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has antiapoptotic action and is up-regulated in the developing lung: coexpression with hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31:276.
- [12] Li D, Fernandez LG, Doddo J, et al. Upregulation of hypoxia-induced mitogenic factor in compensatory lung growth after pneumectomy[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32:185.
- [13] Blagoev B, Kratchmarova I, Nielsen MM, et al. Inhibition of adipocyte differentiation by resistin-like molecule alpha. Biochemical characterization of its oligomeric nature [J]. J Biol Chem, 2002, 277:42011.
- [14] Stutz AM, Pickart LA, Trifilieff A, et al. The Th2 cell cytokines IL-4 and IL-13 regulate found in inflammatory zone 1/resistin-like molecule alpha gene expression by a STAT6 and CCAAT/enhancer-binding protein-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2003, 170:1789.