

肝脏 X 受体与炎症反应

徐 静¹, 胡 报²综述, 王建春¹审校

(1. 第三军医大学新桥医院呼吸内科研究所, 重庆 400037; 2. 重庆市北部新区高新园人民医院 401121)

关键词: 肝脏 X 受体; 炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.059

中图分类号: Q756; R563.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2980-03

人类基因组分析发现在人体细胞核内存在一类具有基因调控作用的核受体(nuclear receptor)。核受体家族包括 48 个成员,分为甾体类和非甾体类。前者有 12 种,包括雌激素和雄激素受体,以同源二聚体的形式与靶基因结合发挥作用。后者有 36 种,包括肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)等,主要通过类固醇 X 受体(retinoid X receptors, RXRs)形成异源二聚体调控靶基因的转录。近年来随着 LXRs 内源性配体的发现和分子结构与功能的研究进展,人们对 LXRs 生物学功能的了解有了长足的进步。LXRs 作为一种氧化固醇激活的核受体,具有多种生物学功能。本文重点就 LXRs 的结构、配体、活性调节以及抗炎作用作一综述。

1 LXRs 分布与结构

LXRs 最初是由 Willy 等于 1995 年从人类肝脏 cDNA 文库分离得到,因在肝脏表达丰富而命名,当时由于其天然配体尚未被认知而一度被认为是孤儿受体^[1]。它是一类依赖配体活化的转录因子,通过与位于某些基因上游的特异性 LXR 反应元件(LXRE)结合而调控基因表达。在哺乳动物中存在 LXR- α (Nr1h3)和 LXR- β (Nr1h2)2 种亚型。近年来研究表明 LXR- α 主要分布于肝脏、脾脏、肾脏、肠道、脂肪组织、肺组织及气道平滑肌细胞中。LXR- β 分布广泛,存在于全身各处,但表达较低。LXR- α 存在 3 种变异体:LXR- α_1 、LXR- α_2 和 LXR- α_3 ^[1]。LXR- α_1 分布于除睾丸以外的绝大多数组织中,LXR- α_2 主要分布于睾丸中,LXR- α_3 在肺脏、甲状腺和脾中有一定的表达。这 3 种变异体均可与 DNA 结合,LXR- α_2 引起的转录活性明显低于 LXR- α_1 ,LXR- α_3 不能与配体结合引起转录,LXR- α_3 有可能拮抗其他亚型的功能。LXRs 具有典型的核受体结构,即氨基端配体非依赖的转录活化域(activation function domain, AF1),与视黄醛 X 受体(RXR)形成 LXR/RXR 异源二聚体,通过募集辅助抑制子抑制转录活性;DNA 结合域(DNA bound domain, DBD)包含 2 个锌指结构;铰链区(hinge region);配体结合域(ligand bound domain, LBD),与特异性配体结合,并与相应受体形成异源二聚体;羧基端配体依赖的转录活化域(AF2),与配体结合后激活转录(图 1)。

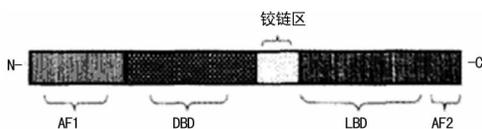


图 1 LXRs 结构示意图

2 LXRs 配体

根据 LXRs 配体来源的不同将其分为天然配体和人工配体。天然配体包括天然的氧化固醇(oysterol),如:20(S)-羟

基胆固醇、22(R)-羟基胆固醇、24(S)-羟基胆固醇、27-羟基胆固醇和 24(S)、25-环氧胆固醇。作为 LXRs 的体内配体,氧化固醇激活 LXRs,活化的 LXRs 能在肝脏抑制胆固醇合成的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的表达,减少胆固醇的产生,同时它还能上调胆汁酸经典合成途径限速酶——胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7 α hydroxylase, CYP7A1)的表达,加速胆固醇向胆汁酸转化。LXRs 可诱导 ABC 转运蛋白(ABCA1、ABCG1)表达,促进外周组织胆固醇向肝脏逆向转运。T0901317、GW3965 是 LXRs 的高亲和力非甾体类人工合成配体,通常用于实验研究。T0901317 在半数有效浓度(EC50)约为 20 nmol/L 时激活 LXR- α 和 LXR- β 。GW3965 与 LXR- β 的亲和力(EC50 = 30 nmol/L)比 LXR- α (EC50 = 190 nmol/L)要高。T0901317 不是 LXR 特异性激活剂,它还可以激活孕烷受体(the pregna-ne X receptor, PXR)、法尼酯 X 受体^[2],但是 T0901317 对于这二者的亲和力,远远低于 LXR (EC50 = 4~7 μ mol/L)。其他人工合成的 LXR 激活剂还有:罗汉松酸衍生物 APD(Acetyl-podocarpic dimer, APD),可以低浓度激活 LXR- α 和 LXR- β ;吡啶生物碱蕈青霉素(paxilline),由真菌产生,是第 1 个被发现的 LXR 激活剂,与 22(R)-羟基胆固醇相似,但由于蕈青霉素的毒性作用,故不适用于体内研究,另外,它还是钙离子激活钾通道的拮抗剂。Riccardin C 是一种天然的非类固醇类复合物,从鞣耳细辛属分离得到,它既是 LXR- α 激活剂,又是 LXR- β 拮抗剂^[3]。大量 LXRs 天然配体的发现和人工配体的合成为人们进一步认识 LXRs 的生物学功能提供了更加有效的手段。

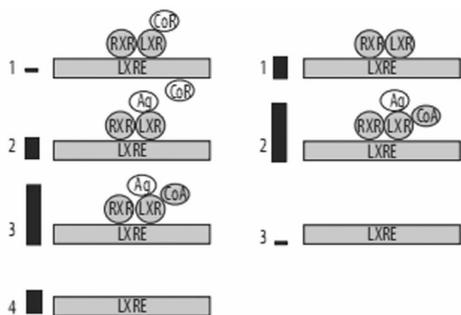
3 LXRs 的活性调节

3.1 类维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)调节 RXR 具有 α 、 β 和 γ 3 种亚型,每种亚型在各种组织和细胞中的表达有所不同,通过自身形成的同源二聚体,或其他核受体组成的异源二聚体,参与细胞的信号转导。通常情况下,LXR 与 RXR 形成异源二聚体,并与辅助抑制因子结合成复合物,抑制转录活性,此途径由组蛋白脱乙酰基酶和染色体修复相关基因介导。当 LXR 或 RXR 激活剂与 LXR 结合后,使 LXR/RXR 异源二聚体空间构象发生改变,与辅助抑制子脱离、去抑制,并募集辅助激活因子,再通过与相应靶基因启动子上的 LXR 反应元件上结合,激活靶基因的转录(图 2)。LXR:RXR 异源二聚体中,RXR 的配体 9-顺式维甲酸(9-cis-RA)或 LXR 的配体(天然或人工配体)均可激活二聚体复合物,而两者的共同参与则对异源二聚体的激活起到协同增效作用^[4]。

3.2 PPARs 调节 PPARs 是核受体超家族成员,有 3 种亚型^[5]:PPAR- α 、PPAR- β 和 PPAR- γ 。PPAR- α 在肝细胞、心肌细胞、肠上皮细胞、肺泡细胞和肾近曲小管上皮细胞表达较高,主要与脂代谢有关;PPAR- γ 在肺部的单核细胞、巨噬细胞、肺

泡及气道上皮细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞有着广泛表达^[6]。有研究发现,LXR 表达受 PPARs 核受体表达的影响,激活 PPAR- α 和 PPAR- γ 后可以增加 LXR 的表达,PPAR- α 激活剂 Wy14643、PPAR- γ 激活剂罗格列酮可以增加大鼠肝脏 LXR- α mRNA 和蛋白质水平的表达。体外研究表明,PPAR- α 激活剂可以作用于 LXR- α 靶基因中 5'端的过氧化物酶反应元件(PPRE)增加大鼠离体肝细胞 LXR- α 表达。

3.3 其他类物质的调节 脂肪酸类是 LXR- α 内源性激活剂,它们也可以增加 LXR- α 表达。高脂肪餐与血浆脂肪酸水平有关,可以上调大鼠肝脏 LXR- α 的表达。在体外研究中,多种饱和、不饱和脂肪酸均能增加大鼠肝细胞瘤中 LXR- α 的表达。胰岛素也可以增加体内、体外肝细胞 LXR- α 的表达水平,它表明胰岛素在肝脂肪形成中的刺激作用有可能部分通过 LXR α 介导。17 β 雌二醇作用于体外培养的人类 THP-1 巨噬细胞中可以降低 LXR- α (非 LXR- β)表达。几项研究已经证实,在体内、外由脂多糖诱导的肝、肾、脂肪组织的炎症反应降低了 LXR- α 和异源二聚体配偶体 RXR α 的表达^[7-9];白细胞介素-10 在体外培养的 THP-1 巨噬细胞中可以激活 LXR- α 表达^[10]。



垂直的黑色条图代表基因表达的水平。左图:1. 非配体结合的 LXR/RXR 异源二聚体通过募集辅助抑制子抑制转录活性;2. 与激活剂结合后引起辅助抑制子解离,引起中等程度的转录;3. 当与辅助激活因子结合后,可以最大程度地激活转录活性;4. 通过基因敲除 LXR 的有效抑制,与野生型相比,前者亦可引起靶基因的表达。右图:1. 非配体结合的 LXR/RXR 异二聚体由于未与辅助抑制子结合而引起中度转录活性;2. 与激活剂结合后通过募集辅助激活因子最大程度引起转录活性的表达;3. 缺乏 LXR 时,转录活性最小。不同的基因可能通过第 1 种或者第 2 种模式进行调控。

图 2 LXR/RXR 异源二聚体调控基因表达的 2 种模式

4 LXR α 及其配体的抗炎作用

有研究表明 LXR- α 具有抗炎活性^[11]。通过对炎症介质、炎症因子和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase, MMP-9)表达的调控,参与机体炎症反应的调节^[12-13]。在由 LPS 和细菌所诱导的炎症反应中,LXR α 抑制巨噬细胞凋亡,负向调节促炎因子基因表达^[14];在吸入 LPS 所致的雌性 C57BL/6 肺炎鼠模型中,活化 LXR- α 后观察到中性粒细胞在肺内的渗出减少,肺泡灌洗液中 TNF- α 表达下降,表明活化的 LXR- α 降低了机体的过度炎症反应,从而证实 LXR- α 在调节肺的天然免疫方面有着重要作用^[15];LXR 激动剂可抑制多种炎症介质,如环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-1、IL-6、MMP-9、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、细胞因子如单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和 MCP-3、巨噬细胞炎症蛋白 1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)、干扰素诱生蛋白 10(interferon inducible protein-10, IP-10)、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等^[16];在由巨噬细胞、白细胞所介导的慢性炎症性肺部

疾病(哮喘、慢性阻塞性肺疾病)中,LXR- α 激活剂 T0901317 作用于人类气道平滑肌(hASM)细胞后,可下调 COX-2、诱生型一氧化氮合酶、单核细胞趋化蛋白、巨噬细胞中 MMP-9 和 IL-6 的表达,阻断粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的释放,同时也能抑制 hASM 细胞的增生,从而影响炎症引起的气道重塑进程^[17]。另有体外研究表明,在脂多糖诱导的巨噬细胞的转录研究中,激活 LXR 可以下调 COX-2、诱生型一氧化氮合酶、IL-6 等炎症介质的表达。LXR 激活剂作用于人单核巨噬细胞,可以抑制 TNF- α 和 IL-1 β 在核酸和蛋白质水平上的表达^[18];连续 5 d 给小鼠鼻饲 LXR 激活剂 T0901317(50 mg/kg)后吸入 LPS(300 μ g/mL, 20 min),在 2、8、24 h 从小鼠骨髓中提取白细胞检测白细胞对细胞因子 IL-8 的趋化作用,发现治疗组较正常对照组有显著下降,表明激活 LXR 可能在肺部炎症与宿主防御方面发挥着调节作用^[19]。激活 LXR α 能减少吸入 LPS 诱导的中性粒细胞在肺内的趋化聚集,减少中性粒细胞分泌各种炎症细胞因子对肺脏的损伤。LXR α 有可能作为治疗肺炎性疾病的靶点^[20-21]。LXR α 激动剂在胶原诱导的关节炎动物模型中,可以减轻关节炎症状,抑制关节炎的发生发展^[22]。

5 LXR α 及其配体抗炎作用的可能机制

近年来研究发现活化后的 LXR α 具有抗炎活性,但是其作用机制尚不明确,可能通过以下途径:(1)核受体的活化可能与 ATP 结合盒转运蛋白(ABCA-1)和炎症因子的表达调节具有关联性^[23];(2)LXR 激活剂可能影响 NF- κ B 的信号转导途径^[12-13];(3)LXR 激活剂可能通过抑制 AP-1 转录通路而发挥抗炎作用^[24];(4)LXR 激动剂可能招募辅抑制因子引起抗炎作用,或者通过影响其他炎症信号通路、转录因子或诱导抗炎物质产生而发挥抗炎活性^[25]。

6 结 语

综上所述,LXR α 是一种配体激活的核受体转录因子,具有多种生物学功能。近期许多研究表明 LXR α 及其激活剂作用于炎症信号转录途径的多个环节,调控炎症介质、炎症因子和 MMP-9 表达,减轻毒血症症状,具有抗炎作用。目前,在以巨噬细胞、白细胞所介导的慢性炎症性肺部疾病(哮喘、慢性阻塞性肺疾病)已有一定的研究。由于 LXR α 结构与功能的复杂性,现仍有许多未知领域,如 LXR α 配体抗炎的分子机制、临床应用 LXR α 配体治疗炎症性疾病的可行性,尤其对于本质为炎症和免疫调节功能异常的 ALI/ARDS 的研究,有待于进一步阐明。相信随着以上问题的逐步解决,LXR α 配体将会为急性肺损伤提供一种新的治疗手段。

参考文献:

[1] Chen M, Beaven S, Tontonoz P. Identification and characterization of two alternatively spliced transcript variants of human liver X receptor α [J]. Lipid Res, 2005, 46: 2570.
 [2] Houck KA, Borchert KM, Hepler CD, et al. T0901317 is a dual LXR/FXR agonist [J]. Mol Genet Metab, 2004, 83: 184.
 [3] Tamehiro N, Sato Y, Suzuki T, et al. Riccardin C: a natural product that functions as a liver X receptor (LXR) α agonist and an LXR- β antagonist [J]. FEBS Lett, 2005, 579: 5299.
 [4] 梅江华, 王明伟. 选择性 RXR 配体的研究进展 [J]. 药学

- 学报, 2005, 40(4): 294.
- [5] 刘宪华, 张玲. PPAR- γ 及其配体在肾脏组织中生物学作用的研究进展[J]. 重庆医学, 2005, 34(8): 1239.
- [6] 江恒, 陈克力, 何建明, 等. 代谢性核受体在结肠癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2009, 38(42): 1454.
- [7] Fang C, Yoon S, Tindberg N, et al. Hepatic expression of multiple acute phase proteins and down-regulation of nuclear receptors after acute endotoxin exposure[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67: 1389.
- [8] Kim MS, Sweeney TR, Shigenaga JK, et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 decrease RXR α , PPAR α , PPAR γ , LXR α , and the coactivators SRC-1, PGC-1 α , and PGC-1 β in liver cells[J]. Metabolism, 2007, 56: 267.
- [9] Lu B, Moser AH, Shigenaga JK, et al. Type II nuclear hormone receptors, coactivator, and target gene repression in adipose tissue in the acute-phase response[J]. J Lipid Res, 2006, 47: 2179.
- [10] Wang Y, Moser AH, Shigenaga JK, et al. Down regulation of liver X receptor-a in mouse kidney and HK-2 proximal tubular cells by LPS and cytokines[J]. J Lipid Res, 2005, 46: 2377.
- [11] Marcil V, Delvin E, Sane AT, et al. Oxidative stress influences cholesterol efflux in THP-1 macrophages: role of ATP-binding cassette A1 and nuclear factors[J]. Cardiovasc Res, 2006, 72: 473.
- [12] Birrell MA, De Alba J, Catley MC, et al. Liver X receptor agonists increase airway reactivity in a model of asthma via increasing airway smooth muscle growth[J]. J Immunol, 2008, 181(6): 4265.
- [13] Ogawa S, Lozach J, Benner C, et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors[J]. Cell, 2005, 122(5): 707.
- [14] Castrillo A, Joseph SB, Marathe C, et al. Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages[J]. J Biol Chem, 2003, 278(12): 10443.
- [15] Valledor AF, Hsu LC, Ogawa S, et al. Activation of liver X receptors and retinoid X receptors prevents bacterial-induced macrophage apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 17813.
- [16] Szanto A, Roszser T. Nuclear receptors in macrophages: a link between metabolism and inflammation[J]. FEBS Lett, 2008, 582(1): 106.
- [17] Smoak K, Madenspacher J, Jeyaseelan S, et al. Effects of liver X receptor agonist treatment on pulmonary inflammation and host defense[J]. J Immunol, 2008, 180(5): 3305.
- [18] Delvecchio CJ, Bilan P, Radford K. Liver X receptor stimulates cholesterol efflux and inhibits expression of proinflammatory mediators in human airway smooth muscle cells[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(6): 1324.
- [19] Collins JL, Fivush AM, Watson MA, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines[J]. J Med Chem, 2002, 45(10): 1963.
- [20] Myhre AE, Agren J, Dahle MK, et al. Liver X receptor is a key regulator of cytokine release in human monocytes[J]. Shock, 2008, 29(4): 468.
- [21] Smoak K, Madenspacher J, Jeyaseelan S, et al. Effects of liver X receptor agonist treatment on pulmonary inflammation and host defense[J]. J Immunol, 2008, 180(5): 3305.
- [22] Chintalacheruvu SR, Sandusky GE, Burris TP, et al. Liver X receptor is a therapeutic target in collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(4): 1365.
- [23] Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors[J]. Nat Med, 2003, 9(2): 213.
- [24] Ogawa D, Stone JF, Takata Y, et al. Liver X receptor agonists inhibit cytokine-induced osteopontin expression in macrophages through interference with activator protein-1 signaling pathways[J]. Circ Res, 2005, 96: 59.
- [25] Birrell MA, Catley MC, Hardaker E, et al. Novel role for the liver X nuclear receptor in the suppression of lung inflammatory responses[J]. J Biol Chem, 2007, 282: 31882.

(收稿日期: 2009-11-02 修回日期: 2010-04-01)

• 综 述 •

基质金属蛋白酶与肿瘤关系研究进展

孙根林 综述, 鲍扬漪 审校

(合肥市第一人民医院肿瘤科 230061)

关键词: 基质金属蛋白酶; 增殖; 凋亡; 侵袭; 血管形成

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.060

中图分类号: R730.231; Q555.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2982-04

基质金属蛋白酶(MMPs)在肿瘤细胞凋亡、转移、血管生成等方面起重要作用,并成为药物研究的靶点。现将相关研究进展综述如下。

1 分类及结构

按作用底物不同主要分为五大类: 间质胶原酶(MMP-1、8、13)、明胶酶又称IV型胶原酶(MMP-2、9)、基质溶酶(MMP-