

- [17] Gu VY, Wong MH, Stevenson JL, et al. Calreticulin in human pregnancy and pre-eclampsia [J]. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14(5):309-315.
- [18] Shi Z, Hou W, Hua X, et al. Overexpression of calreticulin in pre-eclamptic placentas: effect on apoptosis, cell invasion and severity of pre-eclampsia [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(2):183-189.
- [19] Crafts TD, Jensen AR, Blocher-Smith EC, et al. Vascular endothelial growth factor: therapeutic possibilities and challenges for the treatment of ischemia [J]. *Cytokine*, 2014, 71(2):385-393.
- [20] Xu XH, Du CG, Li HH, et al. Association of VEGF genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123696.
- [21] Toledo V, Ramirez G, Valck C, et al. Comparative in vivo antiangiogenic effects of calreticulin from *Trypanosoma cruzi* and *Homo sapiens* [J]. *Biol Res*, 2010, 43(3):287-289.
- [22] López NC, Valck C, Ramirez G, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of *Trypanosoma cruzi* Calreticulin [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(7):e730-738.
- [23] Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-part 1: in physiology and pathophysiology [J]. *Endokrynol Pol*, 2011, 62(5):444-455.
- [24] Zhang M, Wei J, Li Y, et al. Novel distribution of calreticulin to cardiomyocyte mitochondria and its increase in a rat model of dilated cardiomyopathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(1):62-68.
- [25] Xu FF, Liu XH. Calreticulin Translocation Aggravates Endoplasmic Reticulum Stress-associated Apoptosis during Cardiomyocyte Hypoxia/Reoxygenation [J]. *Chin J Physiol*, 2015, 48(1):1-6. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.041
- [26] Papp S, Dziak E, Opas M. Embryonic stem cell-derived cardiomyogenesis: a novel role for calreticulin as a regulator [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(7):1507-1515.
- [27] Ishii T, Miyazawa M, Takanashi Y, et al. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion [J]. *Redox Biol*, 2014, 2(3):679-685.
- [28] Gao HJ, Zhu YM, He WH, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by oxidative stress in decidual cells: a possible mechanism of early pregnancy loss [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9):9179-9186.
- [29] Zhang DX, Li XP, Sun SC, et al. Involvement of ER-calreticulin-Ca²⁺ signaling in the regulation of porcine oocyte meiotic maturation and maternal gene expression [J]. *Mol Reprod Dev*, 2010, 77(5):462-471.
- [30] Henson PM, Hume DA. Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(5):244-250.
- [31] Sukkurwala AQ, Martins I, Wang Y, et al. Immunogenic calreticulin exposure occurs through a phylogenetically conserved stress pathway involving the chemokine CXCL8 [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1):59-68.
- [32] De BM, Wiersma VR, Helfrich W, et al. The ever-expanding immunomodulatory role of calreticulin in cancer immunity [J]. *Front Oncol*, 2015, 5(25):35-40.
- [33] 方仙桃, 李志英, 张秋玲, 等. 自然流产蜕膜及绒毛组织中钙网蛋白的表达及意义 [J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(12):987-989.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-04-16)

磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路调控炎症介质表达机制的研究进展*

贾圣男¹, 史家欣^{2#} 综述, 李小民^{1△} 审校

(徐州医学院附属连云港医院:1. 急诊科;2. 呼吸内科, 江苏连云港 222000)

[关键词] 磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路; 炎症介质; 研究进展

[中图分类号] R392.32

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)18-2567-04

炎症性疾病是临床多发常见疾病, 如病原体感染引起的感染性疾病, 非病原体感染引发的自身免疫性疾病, 以及一些肿瘤的流行病学也与长期慢性炎症持续状态关系密切。抗炎与促炎是感染及非感染性炎症性疾病的两个对立面, 两者调节的平衡与否推进着疾病的进展, 最终影响疾病的结局。因此, 研究疾病的促炎与抗炎平衡及其调节机制可为临床疾病的发病机制理清思路, 指导疾病的诊断、治疗。

1 磷脂酰肌醇-3-激酶简介

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3K), 在

静息状态下, 是一种位于细胞质的脂质激酶, 当细胞表面 G 蛋白、小 G 蛋白偶联受体等被激活后, 胞内酪氨酸基序磷酸化, 从而募集胞质内 PI3K 至细胞膜, 活化的 PI3K 使膜磷脂磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(PI-4, 5-P₂)磷酸化生成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-, 三磷酸(PI-3, 4, 5-P₃), 磷脂酰-3-磷酸(PIP₃)作为第二信使, 与含有普列克同源结构域(pleckstrin homology domain, PH)特异蛋白结合并使其活化, 将信号传递至下游蛋白^[1]。哺乳动物 PI3K 依据脂质特性和结构不同分为 3 个亚型, I 类、II 类和 III 类, 其中 I 类又包含 IA 与 IB, IA 由 p85 调节亚单位

* 基金项目:国家自然科学基金(青年基金)资助项目(81300052);中国博士后科学基金资助项目(2015M570420);江苏省卫生计生委资助课题(H201558)。作者简介:贾圣男(1989-),住院医师,硕士研究生,主要从事脓毒症炎症反应的研究。# 共同第一作者:史家欣(1979-),主治医师,博士后,主要从事急性呼吸窘迫综合征炎症机制的研究。△ 通讯作者, E-mail:lyglxml@163.com。

(p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 、p55 γ)与 p110 催化亚单位(p110 α 、p110 β 、110 δ)构成,IB 由 p110 γ 组成,其中 p85 亚单位包含依赖 src 同源结构域(src homology domain,SH)的能够结合磷酸化酪氨酸基序的结构域,在调节 PI3K 的活性中起着主要作用^[2]。同时 PI3K 的活性是受脂质磷酸酶 PTEN 调节的,PTEN 将 PIP3 去磷酸化,终止由 PIP3 活化的下游信号蛋白,调节 PI3K 活性^[3]。

2 PI3K 信号通路家族

PI3K 信号通路是一个主要由 PI3K、下游磷脂酰肌醇激酶依赖的蛋白激酶 1(Phosphoinositide dependent protein kinase1,PDPK1)、蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB/AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶向的复合物(mammalian target of rapamycin,mTOR)、下游 p70S6K、p85S6K 和 4E-BP 及糖原合成激酶-3(glycogen synthase kinase,GSK-3)等信号转导分子组成的家族,下面就炎症刺激后 PI3K 信号通路各个信号分子调控相关炎症介质表达及机制进行阐述。

2.1 PI3K Toll 样受体(Toll like receptors,TLRs)是一种主要分布于免疫细胞表面的可以与细菌成分脂多糖、肽聚糖等结合促进免疫细胞产生一系列促炎抗炎因子的受体,是脓毒症等炎症性疾病的重要作用受体。有学者最初发现 Toll 样受体 2(TLR2)的胞内区可以募集 PI3K^[4],Futosi 等^[5]进一步发现 TLR 被激活后,受体胞内磷酸化的酪氨酸与 PI3K 调节亚单位 src 同源结构域(Src-homology-2,SH2)结合,活化 PI3K 催化亚单位,进而使底物 PIP2 磷酸化成为 PIP3,PIP3 结合并活化含 PH 结构域的下游蛋白。Guha 等^[6]证明脂多糖刺激单核细胞后可激活 PI3K 及下游蛋白 AKT(蛋白激酶 B),伴炎症因子增多,抑制 PI3K 活性后不仅抑制了 AKT 活性,还可使促炎因子表达进一步增多伴转录因子核因子 κ B(NF- κ B)p65 增多。在大鼠模型中,敲除 PI3K p85 后,分离的树突细胞表现出增强的 Th-1 样的免疫反应,丝裂原激活蛋白激酶信号通路(MAPK)活性升高,可生成较多的白细胞介素 12(IL-12)。进一步敲除 PI3K 生理性拮抗剂 PTEN 的大鼠则表现为促炎因子表达下降伴早期、晚期的 MAPK 活化减低^[7]。

2.2 PDPK1 是一个含有 PH 的蛋白激酶,依赖其与 PIP3 结合并被激活,进而磷酸化自身抑制活化环激活丝氨酸/苏氨酸蛋白家族^[8]。PDPK1 激活的大部分底物不含 PH 区域且一般在细胞质中,而 AKT 却是目前发现的惟一含有 PH 区域并在细胞膜被活化的激酶,这一作用是由 PI3K 活化后生成的 PIP3 与 AKT 的 PH 区域结合促使其转移至细胞膜,而 PDPK1 则磷酸化 AKT 苏氨酸使 AKT 被激活。PDPK1 催化的底物除了 AKT 外还包括 p70 核糖体 s6 激酶(p70s6k)、p90 核糖体 s6 激酶(p90s6k)等^[9]。

变态反应性疾病是指变应原在首次进入机体后使肥大细胞致敏,当其再次进入机体时致肥大细胞脱颗粒,释放一系列炎症介质,如前列腺素类、白三烯、组胺等,在临床上由这些炎症介质引起毛细血管舒张、充血、渗漏等临床表现,其中前列腺素类发挥了重要的作用。肥大细胞释放的前列腺素 D2(PGD2)通过将嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、Th2 淋巴细胞募集至过敏性炎症部位介导了炎症的促进,而前列腺素 E2(PGE2)与 E 型前列腺素受体 4(EP4)结合发挥拮抗上述过敏性炎症的作用。Eva 等研究发现 PGE2/EP4 可以通过 PI3K/PDPK1/AKT 依赖的方式降低上述致敏炎症因子的释放,还可以减轻嗜酸性粒细胞变形性、趋化性、呼吸爆发,以及钙离子动员能力从而缓解变态反应性炎症^[10]。

2.3 PKB/AKT AKT 也是一个富含普列克同源区域(PH)

的激酶蛋白,普列克同源区域是一个由 100~120 个氨基酸组成的十分保守的四聚体,与 PIP3 结合,启动一系列的信号转导,包括细胞的生长、存活等。AKT PH 区域与 PIP3 结合后由胞质转移到胞膜内侧面,继而 PDPK1 将 AKT Thr308 磷酸化^[11],而 AKT Ser473 被整合素链接蛋白、AKT 自身或 mTOR 磷酸化激活,从而激活下游的多种靶蛋白,其中包括凋亡启动子插头蛋白转录因子(forkhead transcription factors,FKHR)和 AFX,抗凋亡因子 Bcl-2 家族成员 Bad,环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(CREB),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),p70S6k,GSK-3 β ^[12],调控相关转录因子的合成,从而调控细胞因子的表达水平。

Lutay 等^[13]发现激活原代上皮细胞 TLR2、TLR4 后,可经过 PI3K/AKT 依赖的方式增加抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)的生成。缺血-再灌注是首先器官组织在移植术、冠状动脉搭桥术及脓毒症等过程中引起组织缺血缺氧,继而再灌注恢复组织血流并使损伤最小化,然而事实上再灌注却加剧了组织损伤和功能不全,二次炎症打击是目前认为的主要致病原因。Yang 等^[14]用大鼠肾脏缺血-再灌注的实验模型发现激活 PI3K/AKT 后降低了血清炎症因子 TNF- α 、IL-8、IL-6 的水平,减少血肌酐、尿素氮水平,组织损伤评分减低。Gui 等^[15]在肝脏缺血-再灌注动物模型中发现石竹素可通过 PI3K/AKT 磷酸化灭活 GSK-3 β ,从而降低肝脏组织学损伤变化,减少血清中转氨酶、白细胞介素-6(IL-6)水平。在心脏缺血-再灌注损伤中,Yin 等^[16]证明激活 PI3K/AKT 后可通过上调核因子相关因子 2(Nrf2)增加血红素加氧酶 1(HO-1)表达,从而缓解心功能参数、组织学变化、氧化性产物髓过氧化物酶及促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 的生成。

另外,PI3K/AKT 还可以通过调控微小 RNA(miRNA)表达调节肺部炎症。高度的炎症状态是肺囊性纤维化肺破坏与致病性的一个重要因子,研究发现肺泡巨噬细胞骨架蛋白“小窝蛋白(CAV1)”水平降低是一个重要的致病原因。miRNA 是一类可以调控信使 RNA(mRNA)转录的核糖核酸,在人类和大鼠囊性纤维化肺组织及肺泡巨噬细胞中 miRNA-199a-5p 水平升高,这一水平升高是 PI3K/AKT 依赖的。激活 AKT 信号通路活性可降低 miRNA-199a-5p 水平同时恢复 CAV1 表达,降低囊性纤维化肺组织的高度炎症状态^[17]。

2.4 mTOR 哺乳动物雷帕霉素靶向的复合物,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以调节细胞生长和蛋白合成,这主要是通过激活 p70S6K 及抑制真核起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP1)起作用的。目前已知有两种 mTOR 复合体 mTORC1、mTORC2,而只有 mTORC1 是对雷帕霉素敏感的,且 mTORC1 是 PI3K/AKT/TSC2(tuberous sclerosis complex2,结节性硬化症复合体 2)/Rheb 信号通路的下游分子,继而磷酸化下游的 p70S6K 和 4E-BP1^[18]。

mTORC1 被生长因子、TLRs 激活后,可以通过上调白细胞介素-10(IL-10)的途径负性调节 IL-12 表达^[19]。Wang 等^[20]应用雷帕霉素抑制 mTORC1 后,不仅可以减少 mTORC1 及下游 p70S6K、p85S6K 磷酸化,而且降低了脂多糖(LPS)刺激的单核细胞 GSK3- β 磷酸化,致使 GSK3- β 激酶活性升高,而抑制 GSK3- β 后对 mTORC1、p70S6K、p85S6K 活化没有可识别的影响。单核细胞用雷帕霉素抑制 mTORC1 后 LPS 刺激后可增加 TNF、IL-12 生成,同时减少经典抗炎因子 IL-10 产生,而加用 GSK3- β 抑制剂后可下调 TNF、IL-12 并增加 IL-10 产生,与 mTORC1 抑制剂雷帕霉素产生相反结果。为了进一步明确 mTORC1 依赖 GSK3- β 活性调节促抗炎细胞因子产

生,研究者将 GSK3- β 的 9 区丝氨酸突变为精氨酸,形成构成性活化的 GSK3- β 激酶,发现在野生型单核细胞雷帕霉素预处理后 LPS 刺激可产生大量 IL-12,而在突变型细胞中雷帕霉素预处理 LPS 刺激 IL-12 并不产生明显变化,IL-10 也没有明显降低,可见 mTORC1 通过 GSK3- β 调节炎症因子的产生。应用免疫共沉淀技术进一步研究证实,mTORC1 下游分子 S6K1 的其中之一亚单位 p85S6K 调节 GSK3- β 活化及下游炎症因子产生。

为进一步探究 mTORC1 在细胞核内的调控机制,Wang 等^[20]研究了转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein,CREP)与 NF- κ B p65,CREP 需要与 cAMP 反应元件结合蛋白(CBP)结合调控相关因子的转录,而 NF- κ B p65 与 CREP 竞争性结合 CBP。研究发现应用雷帕霉素抑制 mTORC1 后 LPS 刺激细胞,CREB 与 CBP 结合减少、NF- κ B p65 结合增多。而应用 NF- κ B p65 抑制剂后,可以消除 mTORC1 抑制后 LPS 刺激细胞引起的 IL-12 升高、IL-10 水平降低,可见 mTORC1 途径调控 LPS 诱导的炎症因子生成是通过调节 CREB、NF- κ B p65 与 CBP 结合活性引起的。

2.5 GSK-3 GSK-3 包括 GSK-3 α 、 β ,参与调节一系列的细胞功能,包括细胞的代谢、增殖、分化和生存,因此 GSK-3 功能不全可导致与其功能相关的一些疾病,包括糖尿病^[21]、癌症、炎症^[22]、心境障碍^[23] 与神经退行性变^[24]。GSK-3 β 在调控炎症性疾病中促炎因子与抗炎因子生成的平衡中发挥着至关重要的作用,可以促进促炎因子 IL-12、抑制抗炎因子 IL-10 的表达^[25]。GSK-3 的抑制剂已经在脓毒症、关节炎、腹膜炎、炎症性肠病、自身免疫性脑炎中被证明发挥着有效的抗炎作用。

GSK-3 经丝氨酸磷酸化而被灭活,研究 PI3K、AKT 发现,二者均可介导由 TLRs 激活引起的磷酸化并灭活 GSK3- β ^[26]。应用小干扰 RNA(siRNA)敲低 GSK3- β 表达或一系列不同的 GSK3- β 选择性抑制剂可抑制由 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9 活化的单核细胞产生 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-12^[19],Wang 等^[20]发现 GSK3- β 受 mTORC1 调控进而调节 CREB、NF- κ B p65 与 CBP 结合能力,最终调控相关细胞因子的合成。

Tsoyi 等^[27]通过分别构建 PTEN 过表达、AKT 激酶失活、GSK-3 β 构成性磷酸化的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)后,TNF- α 刺激,发现 PTEN 过表达不仅降低了 AKT 磷酸化水平、减少 GSK3- β 的磷酸化,还抑制了血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion factor-1,VCAM-1)表达,进一步使 AKT 失活后 GSK-3 β 磷酸化水平降低,伴 VCAM-1 水平降低。同时,研究者观察到在静息的细胞中 GSK-3 β 与 GATA-6 形成复合体,在 TNF- α 刺激后二者分离,GATA-6 与 VCAM-1 启动子结合,促进 VCAM-1 合成。可见 TNF- α 刺激 HUVEC 后可以通过 PTEN/AKT/GSK-3 β /GATA-6 信号通路调控黏附分子 VCAM-1 表达。

3 小 结

总之,细胞表面的 G 蛋白、小 G 蛋白偶联受体如 TLR 被胞外脂多糖等刺激激活后,通过其受体胞内酪氨酸基序募集并激活 PI3K 至细胞膜,将膜磷脂 PI-4,5-P₂ 磷酸化生成 PI-3,4,5-P₃、PIP₃ 作为第二信使,使 PDK1/AKT/mTOR/GSK3- β 等一系列信号分子活化,进而激活转录因子 CREB、NF- κ B p65、GATA-6 等,从而最终调控相关炎症因子的合成,调节炎症反应的平衡及疾病的发展,影响疾病的结局。因此,深入研究 PI3K 信号通路在炎症性疾病中的作用及调节机制,不仅有助于了解相关炎症性疾病的发病机制,而且对寻找新的诊断及治疗方法至关重要。

参考文献

- [1] Fruman DA, Bismuth G. Fine tuning the immune response with PI3K[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 253-272.
- [2] Quayle SN, Lee JY, Cheung LW, et al. Somatic mutations of PIK3R1 promote gliomagenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49466.
- [3] Troutman TD, Bazan JF, Pasare C. Toll-like receptors, signaling adapters and regulation of the pro-inflammatory response by PI3K[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(19): 3559-3567.
- [4] Sahin E, Haubenwallner S, Kuttke M, et al. Macrophage PTEN regulates expression and secretion of arginase I modulating innate and adaptive immune responses[J]. *J Immunol*, 2014, 193(4): 1717-1727.
- [5] Futosi K, Fodor S, Mocsai A. Reprint of neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4): 1185-1197.
- [6] Guha M, Mackman N. The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 32124-32132.
- [7] Günzl P, Bauer K, Hainzl E, et al. Anti-inflammatory properties of the PI3K pathway are mediated by IL-10/DUSP regulation[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(6): 1259-1269.
- [8] Medina JR. Selective 3-phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) inhibitors: dissecting the function and pharmacology of PDK1[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(7): 2726-2737.
- [9] Raimondi C, Falasca M. Targeting PDK1 in cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(18): 2763-2769.
- [10] Sturm EM, Parzmair GP, Radnai B, et al. Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) mediates potent inhibitory effects on eosinophils[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(5): 1548-1559.
- [11] Huang BX, Lee R, Akbar M, et al. Threonine 34 phosphorylation by phosphoinositide-dependent protein kinase 1 facilitates dissociation of AKT from the plasma membrane[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64(1): 101-106.
- [12] Liu W, Wang S, Wei S, et al. Receptor activator of NF- κ B (RANK) cytoplasmic motif, 369PFQEP373, plays a predominant role in osteoclast survival in part by activating AKT/PKB and its downstream effector AFX/FOXO4[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 43064-43072.
- [13] Lutay N, Hakansson G, Alaridah N, et al. Mycobacteria bypass mucosal NF- κ B signalling to induce an epithelial anti-inflammatory IL-22 and IL-10 response[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86466.
- [14] Yang FJ, He YH, Zhou JH. Fenofibrate pre-treatment suppressed inflammation by activating phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci*, 2015, 35(1): 58-63.

- [15] Gui B, Hua F, Chen J, et al. Protective effects of pretreatment with oleanolic acid in rats in the acute phase of hepatic ischemia-reperfusion injury: role of the PI3K/AKT pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2014(1):143-146.
- [16] Yin X, Wang X, Fan Z, et al. Hyperbaric Oxygen preconditioning attenuates myocardium Ischemia-Reperfusion injury through upregulation of Heme oxygenase 1 expression; PI3K/AKT/Nrf2 pathway involved[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(4):428-438.
- [17] Zhang PX, Cheng J, Zou S, et al. Pharmacological modulation of the AKT/microRNA-199a-5p/CAV1 pathway ameliorates cystic fibrosis lung hyper-inflammation [J]. *Nat Commun*, 2015(6):6221.
- [18] Abuhagr AM, Maclea KS, Chang ES, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling genes in decapod crustaceans: cloning and tissue expression of mTOR, AKT, Rheb, and p70 S6 kinase in the green crab, *Carcinus maenas*, and blackback land crab, *Gecarcinus lateralis* [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2014, 168(2):25-39.
- [19] Ohtani M, Nagai S, Kondo S, et al. Mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase 3 differentially regulate lipopolysaccharide-induced interleukin-12 production in dendritic cells [J]. *Blood*, 2008, 112(3):635-643.
- [20] Wang H, Brown J, Gu Z, et al. Convergence of the mammalian target of rapamycin complex 1- and glycogen synthase kinase 3- β -signaling pathways regulates the innate inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9):5217-5226.
- [21] Amar S, Belmaker RH, Agam G. The possible involvement of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in diabetes, cancer and central nervous system diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(22):2264-2277.
- [22] Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, et al. Anti-inflammatory effects of lipoic acid through inhibition of GSK-3 β in lipopolysaccharide-induced BV-2 microglial cells [J]. *Neurosci Res*, 2013, 77(1/2):87-96.
- [23] O'leary O, Nolan Y. Glycogen synthase kinase-3 as a therapeutic target for cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(1):1-15.
- [24] Azim K, Rivera A, Raineteau O, et al. GSK3 β regulates oligodendrogenesis in the dorsal microdomain of the subventricular zone via Wnt- β -catenin signaling [J]. *Glia*, 2014, 62(5):778-779.
- [25] Edwards JP, Emens LA. The multikinase inhibitor sorafenib reverses the suppression of IL-12 and enhancement of IL-10 by PGE₂ in murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(10):1220-1228.
- [26] Russo A, Schmid E, Nurbaeva MK, et al. PKB/SGK-dependent GSK3-phosphorylation in the regulation of LPS-induced Ca²⁺ increase in mouse dendritic cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(3):336-341.
- [27] Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, et al. PTEN differentially regulates expressions of ICAM-1 and VCAM-1 through PI3K/AKT/GSK-3 β /GATA-6 signaling pathways in TNF- α -activated human endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1):115-121.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-03-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.042

女性 Alport 综合征的临床研究进展*

郑文雯 综述, 张淑芳[△] 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院中心实验室, 海口 570208)

[关键词] Alport 综合征; 血尿; 肾小球基底膜; 薄基底膜肾病; 肾移植

[中图分类号] R446.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)18-2570-03

Alport 综合征 (Alport syndrome, AS) 是最常见遗传性肾炎, 常有血尿, 肾功能进行性减退, 并伴有听力和视力障碍等症状, 国内目前尚无统一的诊断标准和指南。女性患病特征异于男性, 早期缺乏明显体征, 且临床上通常未给予女性患者足够的重视, 易被忽略或误诊。女性患者进行生育或为需要进行肾移植的 AS 患者提供肾源皆存在一定风险, 鉴于女性患者的特殊性, 本文就女性 AS 的临床研究进展综述如下。

1 AS 概述

自 1927 年初次报道 AS 以“血尿+耳聋+肾衰竭家族史”为典型特征以来, 对疾病的认识经历了几个阶段。70 年代, 通过电镜发现其患者肾小球基底膜 (glomerular basement mem-

brane, GBM) 发生了特异的超微结构改变。90 年代, AS 的诊断标准增加了基因检测。最新的研究及指南建议将基因检测作为 AS 的诊断金标准^[1-2]。

AS 常有 COL4A5、COL4A3 和 COL4A4 3 种基因的突变, 85% AS 为 X 连锁 (X-linked Alport Syndrome, XLAS), 伴 COL4A5 突变; 常染色体连锁 AS 常伴 COL4A3 或 COL4A4 基因的突变^[2], 15% AS 为常染色体隐性遗传 (Autosomal recessive Alport syndrome, ARAS), 常染色体显性遗传 AS (Autosomal dominant Alport syndrome, ADAS) 少见。XLAS 与 ARAS 比较, 其年龄构成比、首发症状、蛋白尿水平、GBM 病变差异均无统计学意义; XLAS 家族史多见, ARAS 无明显家

* 基金项目: 海口市重点科技资助项目 (2014-083)。 作者简介: 郑文雯 (1989-), 医师, 在读硕士研究生, 主要从事遗传疾病的分子生物学机制研究。 [△] 通讯作者, E-mail: haikouyiyuan@126.com。