

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.038

$\alpha 9\alpha 10$ 烟碱型乙酰胆碱受体相关疾病研究进展*

雷宇苗^{1,2},朱晓鹏^{1,2},黄 艺¹,于津鹏¹,长孙东亭^{1,2}综述,罗素兰^{1,2}△审校
(1.海南大学热带生物资源教育部重点实验室/海口市海洋药物重点实验室,海口 570228;2.海南大学海洋学院,海口 570228)

[关键词] $\alpha 9\alpha 10$;烟碱型乙酰胆碱受体;慢性疼痛;肺肿瘤;乳腺肿瘤

[中图分类号] R963

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1695-04

乙酰胆碱受体(AChRs)是自然界普遍存在的一种具有重要生理功能的膜蛋白,能调节生物体一系列的生理功能,如:痛觉、认知、记忆、焦虑等。按照对配体敏感性的不同,AChRs分为毒蕈型乙酰胆碱受体(mAChRs)和烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)两大类^[1]。其中nAChRs按照不同分布又可分为肌肉型nAChRs和神经型nAChRs两大类。肌肉型nAChRs主要存在于骨骼肌肉神经接头处,主要介导神经肌肉的信号传导,是肌肉松弛药物的作用靶标。神经型nAChRs存在于整个中枢和外周神经系统中,可介导胆碱能的传出调节,通过激活离子通道引起短暂的离子内流,实现超极化^[2-3]。nAChRs是由胞外区(配体主要结合区)、跨膜区和胞内区构成的跨膜蛋白。跨膜区由5个独立的亚基组成,各个亚基围成中心孔状^[4]。目前发现的哺乳动物nAChRs亚基一共有17种,包括9种 α 亚基($\alpha 1-10$),4种 β 亚基($\beta 1-4$),还有 γ, δ, ϵ 3种亚基。其中 α 亚基和 β 亚基可以形成同型五聚体(如 $\alpha 7$)或异型五聚体(如 $\alpha 3\beta 2, \alpha 3\beta 4$ 等)各种亚型^[4]。 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR亚型最早是从耳蜗毛细胞中发现的一种重要亚型。最近研究表明, $\alpha 9\alpha 10$ 亚型也广泛分布在白细胞、背根神经节、垂体、皮肤角质细胞和精液中^[5]。 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR是治疗慢性疼痛的重要靶点,而且还与耳部疾病、肺癌、乳腺癌以及皮肤病等诸多疾病密切相关^[6]。虽然对 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型在相关疾病中的发病机制还未研究清楚,但该受体亚型已成为目前研究nAChRs相关疾病的热点之一。本文对近年来发现的与 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR相关的人类疾病进行综述,旨在为这些疾病的诊断、研究和治疗提供重要依据。

1 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 亚型

$\alpha 9\alpha 10$ nAChR亚型最早发现存在于耳蜗毛细胞中,该亚型介导来源于脑干和耳蜗毛细胞的橄榄耳蜗胆碱能纤维和传出神经之间的突触传递^[7]。 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR亚型还存在于听觉系统的外毛细胞中,可以抑制外毛细胞引起的声音扩增^[8]。皮肤中发现也存在 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型,它可以通过调节神经递质的传递,引起皮肤发生相关反应。最近发现一种皮肤疾病:寻常型天疱疮患者体内存在 $\alpha 9$ 亚基的抗体,表明 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型与该疾病相关^[9]。 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR亚型是一个由2个 $\alpha 9$ 亚基和3个 $\alpha 10$ 亚基组成的跨膜五聚体,其中 $\alpha 10$ 亚基起一个结构亚基的作用,单独表达时不能形成功能性受体,但它与 $\alpha 9$ 亚基共同表达时,被乙酰胆碱(ACh)诱导的电流比 $\alpha 9$ 单独表达要高出100倍。目前对于 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型及其配体药物的研究,主要借助非洲爪蟾卵母细胞表达系统,在卵母细胞的膜表面构建 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型

模型^[10]。通过该受体模型的建立,可以筛选特异作用于 $\alpha 9\alpha 10$ 的药物,为今后相关疾病的诊断和治疗提供基础。目前发现能特异性作用于 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR的激动剂有ACh、二甲基苯基咪唑啉等;拮抗剂有尼古丁、阿托品、蕈毒碱、马钱子碱、荷包牡丹碱、右旋筒箭毒碱、 α -金环蛇毒素、以及 α -芋螺毒素(α -CTx) Pe1A、Vc1.1、Rg1A和 α O-CTx GeXIVA。其中,Pe1A对 $\alpha 3\beta 2$ 和 $\alpha 6/\alpha 3\beta 2\beta 3$ nAChRs都有一定的结合力,Vc1.1在对 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR有选择性作用的同时也对 $\alpha 6 *$ nAChRs有较弱的选择性。Rg1A是目前针对 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR选择性最高的拮抗剂,能特异性的作用于 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR^[11]。 α O-CTx GeXIVA是现在对 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR活性最强的特异阻断剂。由于 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型最初发现于耳蜗毛细胞,开始认为它与听觉形成有关,随后发现该亚型也是慢性疼痛的重要靶点,而且与肺癌以及乳腺癌等诸多疾病相关^[12]。

2 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 亚型与慢性疼痛

2.1 慢性疼痛 疼痛是实际的或潜在的组织损伤所引发的不愉悦感觉,也是一种预防机体遭遇压迫或进一步损伤的预警机制。慢性疼痛或称神经痛(神经病理性疼痛)的发作时间和持续时间以及发生机制和急性疼痛不同,可能没有可见的损伤或炎症反应,但往往在损伤一段时间后表现为发作性疼痛^[13]。目前对慢性疼痛尚没有一个统一的定义。国际疼痛研究协会将其定义为“超过正常组织愈合时间(一般为3个月)的疼痛”。而大多数人认为疼痛的持续时间超过6个月的才为慢性疼痛^[14]。慢性疼痛(神经痛)是一种广泛分布于世界各地的疾病。癌症、创伤等神经病理性疼痛是中枢或外周神经系统遭遇损伤或功能出现异常而导致的疼痛综合征。临床常见的引发神经痛的病因包括癌症、创伤(神经外伤、压迫)、代谢紊乱(糖尿病)、和中毒(化疗)等。流行病学研究表明,神经痛折磨着全球范围内超过8%的人口,我国神经痛患者至少有1亿人,不仅严重影响了患者的身心健康和生活质量,而且消耗了数以百亿美元计的医疗资源,但却得不到良好的治疗^[15]。

慢性疼痛作为一个症状综合征,其病因也是非常的复杂的,既可以是先天性的,也可以是后天性的,既可以由身体疾病所致,也可以由精神疾病引起^[14]。有报道指出,慢性疼痛和抑郁之间具有一定的关系,但目前没有确切的资料证明两者之间的因果关系。慢性疼痛的发作与抑郁症彼此关联,每当疼痛出现后,合并存在的抑郁症状就会明显的增强,这样慢性疼痛和抑郁便通过反反复复的恶性循环相互影响。疼痛增加的不愉

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81420108028);长江学者和创新团队发展计划(IRT_15R15);海南省自然科学基金项目资助(314041);海南省普通高等学校研究生创新科研项目(Hys2016-15)。 作者简介:雷宇苗(1993-),硕士,主要从事海洋药物的研究。 △ 通信作者, E-mail:luosulan2003@163.com。

表 1 RgIA、Vc1.1、GeXIVA 的氨基酸序列信息图

毒素名称	毒素来源	多肽序列	二硫键模式	IC ₅₀ (ra9α10)nmol/L
α-conotoxin RgIA ^[19]	C. regius	SNKRKNAAMLDMLIAQHAIRGCCSDPRCRYRCR	I~III,II~IV	5.19
α-conotoxin Vc1.1 ^[19]	C. victoriae	GCCSDPRCNYDHPEIC	I~III,II~IV	19.00
αO-conotoxin GeXIVA ^[20]	C. generalis	TCRSSGRYCRSPYDRRRRYCRRITDACVRSFYDRRRRY	I~II,III~IV I~III,II~IV I~IV,II~III	4.60 22.70 7.00

快情感促进了机体记忆起不愉快的事情,同时这些不愉快的事情由于加重不愉快情感,又进一步诱发疼痛^[16]。

2.2 α_{9α10} nAChR 亚型与慢性疼痛 由于慢性疼痛的广泛性和复杂性,因此研究慢性疼痛的机理和开发治疗相关药物成为目前研究的热点之一。研究发现,α_{9α10} nAChR 亚型与慢性疼痛有密切关系。研究表明,选择性的封锁 α_{9α10} nAChR 在动物疼痛模型中表现出了镇痛效果,通过皮下或肌肉注射 α_{9α10} nAChR 拮抗剂可以减轻由外伤、炎症或神经损伤引起的疼痛^[15]。一些特异性作用于 α_{9α10} 的配体分子,如:α-芋螺毒素 RgIA、Vc1.1、GeXIVA 均表现出了良好的镇痛效果(RgIA、Vc1.1、GeXIVA 的氨基酸序列信息见表 1)。其中,作用于 α_{9α10} nAChR 亚型的 α-conotoxin Vc1.1 在大鼠坐骨神经慢性挤压性神经损伤模型(CCI)上,按照 24、80、160、240、800 mg/kg 大鼠的剂量通过皮下注射 Vc1.1 可以缓解 54%~80% 由 CCI 模型诱发的机械痛,1 h 后的镇痛效果达到峰值,最高剂量的镇痛效果可以持续 24 h。肌肉注射 0.036、0.360、3.600 mg/200 mL 的 Vc1.1 可在 1~4 h 内有效缓解 CCI 模型中大鼠的机械痛觉。在大鼠坐骨神经部分结扎神经损伤(PNL)模型上 Vc1.1 可有效缓解由损伤造成的机械疼痛,鞘内注射低剂量 0.2 nmol 或 2 nmol 能够产生显著的镇痛效果,镇痛效果可持续 6 h。此外在炎症痛模型上,Vc1.1 也表现出了良好的镇痛效果,且 Vc1.1 具有经翻译后修饰成的羟基脯氨酸和 γ-羧基谷氨酸,可加速受损神经的再生功能。RgIA 的镇痛活性和 Vc1.1 类似,在大鼠 CCI 模型上通过肌肉注射不同剂量的 RgIA 可有效缓解痛觉,且镇痛效果与连续 7 d 注射后产生的镇痛效果没有显著性差别^[17]。GeXIVA 是近年来发现的一种新颖的 αO 超家族的 CTx,含有 4 个半胱氨酸可形成 3 种含有两对二硫键的异构体,分别为 bead(GeXIVA-1,2)、globular(GeXIVA-1,3)、ribbon(GeXIVA-1,4)。GeXIVA 能特异性阻断 α_{9α10} nAChR,其中以 GeXIVA-1,2 阻断活性最强,半阻断剂量仅为 4.6 nmol/L。GeXIVA-1,4 次之,半阻断剂量仅为 7 nmol/L,GeXIVA-1,3 活性相对最弱,半阻断剂量为 22.7 nmol/L^[18]。GeXIVA 可有效缓解大鼠的机械痛觉,对疼痛的耐受性呈现剂量依赖性增加。在最低剂量 0.5 nmol 时注射 GeXIVA-1,2 与生理盐水组相比即可明显的延长大鼠后足疼痛缩足阈值(PWT),1 nmol 的 GeXIVA^[1-2] 镇痛时间可持续 6 h。GeXIVA-1,4 在最低剂量 0.5 nmol 无明显效果,1 nmol 的 GeXIVA-1,4 镇痛时间可持续 4 h。GeXIVA 在大鼠 CCI 模型中 GeXIVA 也表现出了良好镇痛活性。连续 7、14 d 注射最高剂量 2 nmol 的 GeXIVA-1,2 和 GeXIVA-1,4 在 CCI 模型大鼠上,注射后 2 h 和 4 h 均表现出了很好的镇痛效果^[19]。而目前上市的芋螺毒素类镇痛药物齐考诺肽,需要通过脊髓注射中枢给药才可发挥药效,给药途径很麻烦^[18]。因此,作用于 α_{9α10} nAChR 的特异阻断剂,如 αO-

CTx GeXIVA 有望成为第 2 代新型镇痛药。

3 α_{9α10} nAChR 亚型与肺癌

吸烟是导致肺癌的一个重要原因,香烟中的尼古丁是致癌和致癌物质,抽烟烟雾中含有 250 种有毒的化学物质和 50 种致癌物质。在美国吸烟的人数高达 4 500 万,全球每分钟就有 1 000 万支烟售出^[20]。肺癌是一种致命性的疾病,患者 5 年的生存率仅 14%。肺癌可分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。SCLC 是肺癌的一种组织学亚型,表现为一种高度恶化的肿瘤性疾病,死亡率极高,占各种肿瘤之首^[21]。NSCLC 根据其组织学性质可分为鳞癌、腺癌、大细胞癌^[22],其发病率占肺癌患者的 85%,已成为全球致死率最高的疾病。当前针对肺癌的主要治疗方法有手术、放疗、化疗和分子靶向治疗,但只有初期的肺癌细胞对这些治疗方法比较敏感,所以目前的治疗手段仅仅只能降低其复发的概率而不能起到康复作用^[23]。因而,研发出有效治疗肺癌的药物是一件非常紧要的事。

研究表明,肺癌细胞中存在 nAChRs 功能异常的现象。nAChRs 可以被内源性的 ACh 激活,也可被烟草中的尼古丁和亚硝胺所激活,激活的受体可导致钠、钾、钙离子的跨膜流动^[24]。研究发现,肺癌的产生与大量吸烟有密切的关系。烟草中存在的尼古丁可与细胞表面的 nAChRs 结合,激活 nAChRs,激活的受体可以导致细胞的增殖、迁移、侵袭,甚至促进肿瘤新生血管的生成,为肿瘤组织提供所需的血液供应,从而起到促进肿瘤细胞的增殖和转移的作用。同时,受体的激活会诱导凋亡抑制基因的表达,从而抑制肺癌细胞凋亡^[25]。许多癌细胞中都可检测到 nAChRs 的表达,不同 nAChRs 亚型在几种癌细胞中的表达情况见表 2^[20]。目前研究表明,功能性 α_{3β4} nAChRs 是与小细胞肺癌相关的靶点,胆碱能信号通过 α_{3β4} nAChRs 促进 SCLC 的增长,作用于 α_{3β4} nAChRs 的拮抗剂 α-CTx AuIB 可以结合 α_{3β4} nAChRs 并降低癌细胞的活力^[20]。研究证明,尼古丁可通过激活 α₇ nAChR 诱导大鼠肺腺癌细胞 line1 的增殖^[26]。α₇ 亚基与 α₉ 亚基具有很高的同源性,这似乎可猜想 α₉ * nAChR 与肺癌之间也具有一定的关系,现已有研究证实,编码 α₉ * nAChR 的基因确实与肺癌细胞的发展有关,但它在肺癌细胞中的功能还未见有深入研究^[27]。基于 α₉ * nAChR 与肺癌的关系,深入研究 α₉ * nAChR 在肺癌细胞中的功能将可能成为治疗肺癌的关键。

表 2 不同 nAChRs 亚型在几种癌细胞中的表达

癌症类型	nAChRs 亚型类型
宫颈癌细胞	α ₅ ,α ₇ ,α ₉
血癌细胞	α ₂ ,α ₃ ,α ₅ ,α ₆ ,α ₇ ,α ₉ ,β ₂ ,β ₄
非小细胞肺癌	α ₃ ,α ₄ ,α ₅ ,α ₆ ,α ₇ ,α ₉ ,β ₂ ,β ₄

续表 2 不同 nAChRs 亚型在几种癌细胞中的表达

癌症类型	nAChRs 亚型类型
小细胞肺癌	$\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \beta 2, \beta 4$
结肠癌细胞、髓母细胞瘤、间皮瘤细胞	$\alpha 7$

4 $\alpha 9\alpha 10$ nAChR 亚型与乳腺癌

乳腺癌是指起源于乳腺导管内上皮或乳腺小叶的恶性肿瘤,是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一。据统计,2010 年美国有 207 090 名女性被诊断患有乳腺癌,占女性恶性肿瘤发病率的 28%,比世界排名第二的恶性肿瘤肺癌发病率还高出一倍^[28]。从世界范围来看,中国女性乳腺癌的发病率和死亡率较低,但不可忽视的是中国有着巨大的人口基数,每年女性乳腺癌的发病数甚至高达 16.9 万,占全球总发病率的 12.25%,仅次于美国,位列全球第二。目前针对晚期乳腺癌的治疗方法主要有化疗和内分泌治疗,但效果都不是很理想^[29],且长期的化疗过程会使癌细胞发生基因突变,导致耐药,最终导致肿瘤的复发和转移。

在尼古丁的长时间作用下,中枢组织有较高水平的 nAChRs 表达。nAChRs 的天然配体为 ACh,但烟草中的两种致癌物质尼古丁和亚硝胺也可高效地结合在 nAChRs 上^[30]。大量研究报道表明,吸烟会增加患乳腺癌的风险。尼古丁会诱导 $\alpha 9 * nAChR$ 在人类乳腺癌细胞中表达。活体实验表明,将正常的人类乳腺上皮细胞持续暴露在尼古丁下可致使瘤块的产生,原因可能是尼古丁可促进乳腺癌细胞的生长^[31]。D 类细胞周期蛋白包括 D1、D2 和 D3,对 DNA 合成前期(G₁期)和 DNA 合成期(S期)细胞的增殖起到了重要的调节作用^[32]。但是,过度表达的细胞周期蛋白 D1 和 D3 存在于人类的很多种癌细胞中(包括乳腺癌细胞)现在已经被确定为癌症病发的一个重要特征。研究证明,细胞周期蛋白 D3 的过度表达往往伴随着 $\alpha 9 * nAChR$ 的过度表达,同时在尼古丁诱导下人类正常乳腺上皮细胞中会出现 $\alpha 9 * nAChR$ 的过表达情况。 $\alpha 9 nAChR$ 的过表达又会诱导细胞周期蛋白 D3 出现过表达,这也是使正常细胞逐渐癌化的原因。由此说明,在尼古丁的诱导下,细胞周期蛋白 D3 和 $\alpha 9 * nAChR$ 的过度表达是正常的乳腺细胞癌变前的一个重要特征^[33]。有研究表明, $\alpha 9$ 亚基常与 $\alpha 10$ 亚基共同表达,形成具有功能性的受体,这也预示着 $\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 可能也存在于各种癌细胞中。深入研究 $\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 与乳腺癌关系,对筛选高效、低毒的化疗药物以提高乳腺癌新辅助化疗的疗效具十分重要的意义。

5 展 望

$\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 亚型广泛分布在耳蜗毛细胞、白细胞、背根神经节、垂体、皮肤角质细胞和精液中。虽然对其在这些细胞和组织中的功能研究还不深入,但近年来发现 $\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 已经引起全世界生物医学研究者的兴趣。它不仅是许多耳部疾病的作用靶点,也是治疗慢性疼痛的作用靶点,可以通过免疫介导机制来加速受损神经的恢复。它还与肺癌和乳腺癌的发病密切相关。拮抗 $\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 亚型的 α -CTx 如 RgIA、Vc1.1 和 GeXIVA 在动物疼痛模型上均显示了良好的镇痛效果,且有助于伤口的愈合。所以将其开发为新型的镇痛药是非常有希望的。目前对 $\alpha 9\alpha 10 nAChR$ 的研究进程远远不能满足临床上的需求。因此,深入其结构和功能关系以及对相关疾病的探讨对高效、低毒的疾病治疗药物的研发有十分重要的

意义。

参考文献

- [1] Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 137(1): 22-54.
- [2] Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 74(6): 363-396.
- [3] Mayorga MA. The pathology of primary blast overpressure injury [J]. *Toxicology*, 1997, 121(1): 17-28.
- [4] Lebbe EK, Peigneur S, Wijesekara I, et al. Conotoxins targeting nicotinic acetylcholine receptors: an overview [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(5): 2970-3004.
- [5] Vincler M, Mcintosh JM. Targeting the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(7): 891-897.
- [6] Lindstrom J. Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease [J]. *Mol Neurobiol*, 1997, 15(2): 193-222.
- [7] Hoffman RA, Cohen NL. Complications of cochlear implant surgery in adults and children [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991, 100(9 Pt 1): 708-711.
- [8] Guinan JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans [J]. *Ear Hear*, 2006, 27(6): 589-607.
- [9] Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human $\alpha 9$ acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(4): 1377-1391.
- [10] 长孙东亭, 朱晓鹏, 吴勇, 等. ω -芋螺毒素 MVIIA 和 MVIIC 对 $\alpha 9\alpha 10$ 乙酰胆碱受体的活性研究 [J]. *海南大学学报(自然科学版)*, 2014, 32(4): 352-358.
- [11] Mcintosh JM, Absalom N, Chebib M, et al. $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(7): 693-702.
- [12] Plazas PV, Katz E, Gomez CM, et al. Stoichiometry of the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic cholinergic receptor [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(47): 10905-10912.
- [13] 周秋雯, 徐建国. 慢性疼痛动物模型的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(6): 638-642.
- [14] 罗秋华, 孙学礼. 慢性疼痛与抑郁症 [J]. *国外医学(精神病学分册)*, 2000, 27(4): 219-222.
- [15] Vincler M, Wittenauer S, Parker R, et al. Molecular mechanism for analgesia involving specific antagonism of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(47): 17880-17884.
- [16] Geisser ME, Robinson ME, Keefe FJ, et al. Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain [J]. *Pain*, 1994, 59(1): 79-83.
- [17] 李晓丹, 胡远艳, 徐盼, 等. 作用于烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 9\alpha 10$ 亚型的芋螺毒素研究进展 [J]. *中国海洋药物*, 2015, 34(6): 88-94.
- [18] Luo S, Zhangsun D, Harvey PJ, et al. Cloning, synthesis,

- and characterization of α O-conotoxin GeXIVA, a potent α 9 α 10 nicotinic acetylcholine receptor antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(30):4026-4035.
- [19] Li X, Hu Y, Wu Y, et al. Anti-hypersensitive effect of intramuscular administration of α O-conotoxin GeXIVA[1, 2] and GeXIVA[1, 4] in rats of neuropathic pain[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 66(66):112-119.
- [20] Improgo MR, Soll LG, Tapper AR, et al. Nicotinic acetylcholine receptors mediate lung cancer growth[J]. Front Physiol, 2013, 4(4):251-255.
- [21] Rubins JB, Ewing SL, Leroy S, et al. Temporal trends in survival after surgical resection of localized non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2000, 28(1):21-27.
- [22] Anglim PP, Alonzo TA, Laird-Offringa IA. DNA methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: an update[J]. Mol Cancer, 2008, 7(7):81.
- [23] 杨露璐. 非小细胞肺癌新的治疗性靶点的探索[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [24] Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands[J]. Life Sci, 2007, 80(24/25):2274-2280.
- [25] Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines[J]. Int J Cancer, 2009, 124(1):36-45.
- [26] Paleari L, Sessa F, Catassi A, et al. Inhibition of non-neuronal alpha7-nicotinic receptor reduces tumorigenicity in A549 NSCLC xenografts[J]. Int J Cancer, 2009, 125(1):
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.039
- 199-211.
- [27] Wang Y, Zhang Y, Gu C, et al. Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-9 (CHRNA9) polymorphisms are associated with NSCLC risk in a Chinese population[J]. Med Oncol, 2014, 31(5):1-6.
- [28] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277-300.
- [29] 方立萍, 蒋葵, 吴紫权, 等. 卡培他滨单药治疗老年晚期乳腺癌的临床观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(9):1348-1349.
- [30] Schuller HM, Orloff M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 1998, 55(9):1377-1384.
- [31] Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk[J]. J Epidemiol, 2008, 18(2):77-83.
- [32] Lamb J, Ramaswamy S, Ford HL, et al. A mechanism of cyclin D1 action encoded in the patterns of gene expression in human cancer[J]. Cell, 2003, 114(3):323-334.
- [33] Chen CS, Lee CH, Hsieh CD, et al. Nicotine-induced human breast cancer cell proliferation attenuated by garcinol through down-regulation of the nicotinic receptor and cyclin D3 proteins[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(1):73-87.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-21)

TNFAIP1 调控机制及其在疾病发生中的作用*

刘乾坤 综述, 曾今诚[△], 梁 统 审校

(广东医科大学东莞科研中心/广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808)

[关键词] TNFAIP1; 分子结构; 调控机制; 信号通路; 疾病

[中图分类号] R44 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)12-1698-04

人 TNF- α 诱导蛋白 1 (TNFAIP1) 又名 B12 和 hBACURD2, 是第一个被鉴定出的 TNF- α 诱导产生的蛋白, 属于 hBACURD 家族和 PDIP1 家族成员。人 TNFAIP1 基因首次 (1992 年) 在 TNF- α 刺激、环己酰亚胺 (Cycloheximide) 处理的人脐静脉内皮细胞 (HUVE) 中克隆得到。人 TNFAIP1 基因是高度保守的单拷贝基因, 定位于人染色体 17q22-q23, 而小鼠 TNFAIP1 基因采用 YAC 载体在鼠 11 号染色体克隆得到。近年来, 多种上游调控序列和 miRNA 被揭示参与了 TNFAIP1 的转录调控。此外, TNFAIP1 通过 Rho 和 KCTD10 途径介导肿瘤发生、ZAP-70 途径介导慢性 HBV 感染、Rnd2 途径介导

大脑皮质发育、INSR 途径介导胰岛素耐受, 从而参与多种疾病的病理生理过程。本文就 TNFAIP1 分子结构、TNFAIP1 调控机制及在疾病发生中的作用相关研究进展作一综述。

1 TNFAIP1 分子结构

人 TNFAIP1 基因全长 15 259 bp, 由 7 个外显子和 6 个内含子组成, 编码一个大小为 316 个氨基酸的蛋白。TNFAIP1 蛋白 N 端含 BTB/POZ 结构域 (RhoB、ERR α 等作用位点), C 端含 NLS 序列 (RK-KKQTK) 及 PCNA 结合模式域 (QT-KVEFP)。晶体结构显示 BTB/POZ 结构域由 3 个 β -折叠和 5 个 α -螺旋组成^[1], 该结构是 TNFAIP1 发挥生物学功能的

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81500007, 81272434)。通信作者, E-mail: zengjc@gdmu.edu.cn。

作者简介: 刘乾坤 (1989-), 在读硕士, 主要从事临床检验诊断学相关