



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.024

· 继续教育园地 ·

胆汁酸在结直肠癌发生发展过程中的研究进展

邓蓓莹 田山 董卫国

[摘要] 结直肠癌是世界上第三大恶性肿瘤和第二大恶性肿瘤相关死亡原因。除遗传因素外,环境因素也参与结直肠癌发病过程。高脂饮食已被证实是结直肠癌发病的危险因素,可诱导肠道内胆汁酸水平升高。近年来研究发现,胆汁酸不仅参与脂质消化、吸收、能量代谢和维持肠道稳态,还与肠道肿瘤形成密切相关。本文将从胆汁酸及其受体在结直肠癌发生发展中发挥的作用及其机制进行简要阐述。

[关键词] 结直肠癌; 胆汁酸; 法尼醇 X 受体; G 蛋白偶联胆汁酸受体 1; 维生素 D 受体

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

近年来,结直肠癌(CRC)的发病率明显增加^[1],约占全球每年新发恶性肿瘤患者总数的10%^[2]。除遗传、环境因素以外,肥胖及不良生活习惯如进食红肉、加工肉类及高脂饮食等也可增加CRC发生风险^[3]。近年来研究发现,高脂饮食与肠道内胆汁酸(BAs)水平增加有关^[4]。BAs已被证实具有促进肠道癌变的作用^[5]。然而,BAs促进CRC的具体分子机制仍有待进一步阐明。本文将对BAs代谢及其受体在CRC发生发展过程中的作用机制进行阐述。

一、胆汁酸合成、转运和代谢

BAs由胆固醇经经典和旁路两种生物合成途径在肝细胞中合成,可通过激活法尼醇X受体(FXR)、细胞表面G蛋白耦联BA受体1(TGR5)和维生素D受体(VDR)等调节信号转导,发挥促进脂质乳化、吸收,调节能量代谢以及维持肠道稳态的作用。约80%的初级胆汁酸经经典途径合成,包括胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)。20%的初级胆汁酸由旁路途径合成,为CDCA。在肠道内,部分初级胆汁酸转化为次级胆汁酸[脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)]。约95%的BAs经肠上皮细胞重吸收回到肝脏,随下次进食再次排出。

二、胆汁酸与CRC

西式/高脂饮食可导致肠腔内BAs水平升高。以西式饮食喂养后小鼠结肠肿瘤数量增多,伴有细胞内BAs稳态失调以及细胞增殖的激活^[4]。胃肠道频繁且长期暴露于高浓度次级胆汁酸具有诱发CRC的风险^[4,6]。长期喂养DCA的APC^{min/+}小鼠其肠道肿瘤多样性明显增加,腺瘤-癌进展过程加快^[6]。

BAs具有洗涤剂作用,可改变膜脂双层的稳定性。次级胆汁酸可通过DNA氧化损伤、炎症反应、核因子(NF)- κ B激活等影响正常结肠上皮细胞的结构及功能^[5]。肠道长期慢性损伤

可触发代偿免疫反应,导致细胞增殖能力增强以及抗凋亡途径激活,从而促进细胞存活、有丝分裂增加及DNA突变率增加,可能导致细胞向癌前状态转变,其被认为是肠道癌变的早期起始步骤^[7]。不仅如此,BAs还可通过多种机制增加结肠上皮细胞基因组不稳定性,包括有丝分裂的破坏(导致非整倍体)、纺锤体组装检查点的缺陷、DNA氧化损伤、细胞周期G₁、G₂期阻滞、中期板染色体排列不当、多极分裂等^[8]。此外,次级胆汁酸还可激活蛋白激酶C(PKC)以及促花生四烯酸释放,导致前列腺素和活性氧产生,从而诱导DNA损伤及抑制DNA修复酶,同时还可激活抑癌基因p53的蛋白酶体降解,导致凋亡抵抗^[9]。研究证实,DCA、LCA还可通过调节毒蕈碱胆碱受体3和Wnt/ β -catenin信号通路促进正常结肠上皮细胞向具有自我更新能力并能够启动致癌和维持肿瘤生长的肿瘤干细胞转化^[10]。

次级胆汁酸可通过多种信号机制促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及抑制凋亡,促进CRC的发展。次级胆汁酸可通过配体依赖性或非配体依赖性机制调控表皮生长因子受体(EGFR)通路,促进肿瘤细胞增殖。研究表明,DCA可通过诱导解聚素金属蛋白酶17(ADAM17)表达及刺激原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)转化酶磷酸化并在胞膜上重定位从而介导双向调节因子释放,通过配体依赖性机制激活EGFR/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号通路,促进结肠癌细胞增殖^[11]。此外,DCA还可通过升高细胞内钙水平,激活钙调素,促进钙调素依赖性蛋白激酶II磷酸化,从而活化c-Src;c-Src磷酸化Tyr845位点,激活EGFR/MAPK/细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)信号通路,促进结肠癌细胞增殖^[12]。研究证实,次级胆汁酸可经 β -catenin通路、ERK1/2及激活蛋白1(AP-1)通路诱导尿激酶纤溶酶原激活物受体表达,导致CRC细胞侵袭性明显增强^[8]。有研究发现LCA可通过激活ERK1/2从而抑制STAT3磷酸化,诱导HCT116细胞表达白细胞介素(IL)-8,刺激内皮细胞增殖和管样形成。IL-8是血管生成的主要调节因子,具有促进肿瘤转移的作用^[13]。此外,DCA还可通过ADAM17依赖性配体释放

激活 EGFR,从而促进肿瘤细胞凋亡抵抗^[6]。

三、胆汁酸相关信号途径与 CRC

1. FXR 与 CRC

FXR 是主要由 BAs 激活的核受体家族成员,通过与靶基因启动子上的反应元件结合调控其转录活性,在肠肝系统中高度表达,通过调节肝脏 BAs 合成和分泌、肠道 BAs 吸收和肝脏 BAs 摄取的基因网络维持 BAs 稳态。

鉴于 FXR 与肠道 BAs 稳态维持有关,FXR 可能参与肠道肿瘤发生。相关研究发现结肠息肉及腺瘤组织中 FXR mRNA 表达减少,且随结肠炎相关肿瘤进展,FXR mRNA 表达量逐渐降低^[14]。这些研究结果均提示 FXR 可能与 CRC 发病之间存在一定因果关系。CRC 中 FXR 表达缺失的机制包括高微卫星不稳定肿瘤 FXR 启动子甲基化以及低微卫星不稳定肿瘤 KRAS 信号激活^[5]。长期慢性炎症可刺激肿瘤相关基因突变从而促进肿瘤发生^[15]。FXR 通过小异二聚体伴侣依赖以及非依赖机制抑制促炎因子转录发挥抗炎作用,从而参与调控 CRC 发生^[16]。不仅如此,FXR 还可通过多种复杂机制调控肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭,发挥抑癌作用。研究证实,选择性抑制 FXR 后 Lgr5⁺ 细胞增殖受到抑制、DNA 损伤增加,并且 FXR 激活可抑制 Lgr5⁺ 细胞异常生长^[17]。此外,标准非类固醇类强效 FXR 激动剂 GW4064 还可通过抑制 miR-135A1 表达增加细胞周期蛋白 G₂ 的表达从而抑制大肠癌细胞增殖并导致细胞周期阻滞^[18]。有研究发现,FXR 激活可抑制细胞自噬从而诱导细胞死亡受体 5(DR5)过表达,从而通过 DR5 相关死亡通路促进结肠癌细胞凋亡^[19]。FXR 可与基质金属蛋白酶 7(MMP7)启动子上的负性 FXR 反应元件结合抑制 MMP7 转录,使结肠癌细胞的增殖及侵袭能力受到明显影响^[20],表明上调 FXR 表达可能有助于 CRC 治疗。

2. TGR5 与 CRC

TGR5 是主要由 BAs 激活的 G 蛋白偶联受体家族成员之一,在人体的胆囊、肝脏以及免疫系统中广泛表达,参与 BAs 合成、脂质、碳水化合物代谢等多种生理过程。配体与其胞外结构域结合后,TGR5 胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平迅速增加,下游蛋白激酶 A 发生磷酸化,通过促进 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)与靶基因启动子上的 cAMP 反应元件结合诱导其表达发挥调控胃肠道运动、能量代谢、葡萄糖及 BAs 稳态等作用。

TGR5 与炎症、免疫反应及肿瘤形成密切相关。TGR5 通过抑制 NF- κ B 表达、促进炎性小体 NOD 样受体蛋白 3 泛素化及抑制其组装等机制发挥抗炎作用^[16]。此外,TGR5 还参与调控肠道免疫。巨噬细胞是肠黏膜中最丰富的白细胞之一,与肠道免疫密切相关。研究发现,TGR5(-/-)小鼠结肠固有层 M1 型巨噬细胞募集增强,炎症的严重程度加重,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和趋化因子 2(CCL2)水平增加,IL-10 和转化生长因子(TGF)- β 表达水平减少^[21]。选择性激动 TGR5 可诱导小鼠巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化,使 BALB/c 小鼠结肠炎的发展和严重程度明显减弱^[22]。M2 型巨噬细胞分泌 IL-10,可诱导调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)分化并减少 CCL2 产生。TGR5 通过促 CREB 与 IL-10 启动子上的 cAMP 反应元件结合从而增加 IL-10 表达,

发挥抗炎以及免疫调节作用^[22]。此外,有研究发现 BAs 通过 TGR5 介导 Src/ADAM17 磷酸化并发生细胞膜定位,双向调节因子在 ADAM17 作用下释放,激活 EGFR/MAPK/STAT3 介导机制从而促进细胞增殖,参与肠道癌变^[11]。

3. VDR 与 CRC

VDR 是核受体超家族成员之一,可由 LCA 激活,在肠道中广泛表达。除参与 BAs 的解毒过程外,VDR 还与肠道细胞增殖和分化、屏障功能及免疫调控密切相关^[23]。有研究发现 VDR 在肿瘤组织中表达显著低于正常肠上皮组织,进一步预后分析表明肿瘤间质成纤维细胞中 VDR 的表达与 CRC 患者预后相关^[24]。有研究发现,肠道 VDR 条件敲除小鼠粪便样本中 BAs 水平升高,细菌表型由正常转为癌变易感型,肠道炎症加重,结肠肿瘤数目、大小增加^[25]。对结肠肿瘤组织进行免疫染色后发现 Janus 激酶 2(JAK2)及 STAT3 蛋白表达水平增加。进一步的蛋白印记检测结果也证实了这一现象。经 CHIP 试验结果证实,VDR 可与 JAK2 启动子结合。JAK/STAT 通路肠道和微生物稳态有关。肠上皮 VDR 缺失可通过抑制 JAK/STAT 信号通路和炎症反应导致肠道微生态失调和结肠癌易感性。

综上所述,本文主要探讨了 BAs 及其关键受体 FXR、TGR5 和 VDR 与 CRC 之间的关系。除参与脂质消化、吸收及能量代谢外,BAs 还可通过氧化应激、膜干扰、炎症转化、诱导肿瘤干细胞形成及通过诱导多种信号转导机制如 EGFR 和 Wnt 通路激活等促进 CRC 发生发展。BAs 相关信号途径可影响肠道炎症及免疫,有助于肠道免疫调节,还可经多种复杂信号机制介导细胞增殖、侵袭抑制和促进凋亡。BAs 的受体 FXR、TGR5 和 VDR 有望成为治疗 CRC 的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [4] Dermadi D, Valo S, Ollila S, et al. Western Diet Deregulates Bile Acid Homeostasis, Cell Proliferation, and Tumorigenesis in Colon[J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3352-3363.
- [5] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(2): 111-128.
- [6] Dong W, Liu L, Dou Y, et al. Deoxycholic acid activates epidermal growth factor receptor and promotes intestinal carcinogenesis by ADAM17-dependent ligand release[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4263-4273.
- [7] Benninghoff AD, Hintze KJ, Monsanto SP, et al. Consumption of the Total Western Diet Promotes Colitis and Inflammation-Associated Colorectal Cancer in Mice[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 544.
- [8] Thi TN, Trong TU, Kim NH, et al. Role of bile acids in colon carcinogenesis[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(13): 577-588.
- [9] Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(2): 99-105.
- [10] Farhana L, Nangia-Makker P, Arbit E, et al. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 181.
- [11] Nagathihalli NS, Beesetty Y, Lee W, et al. Novel Mechanistic Insights into Ectodomain Shedding of EGFR Ligands Amphiregulin and TGF- α : Impact on Gastrointestinal Cancers Driven by Secondary Bile Acids[J]. Cancer Res, 2014, 74(7): 2062-72.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.025

· 继续教育园地 ·

胱抑素 C 与心力衰竭相关性的研究进展

黄剑桥 谢兴宇

【摘要】 随着医疗技术的发展,心力衰竭的研究和治疗取得了很大的进步,但这种综合征仍是临床中最困难和最不可预测的疾病之一,且预后较差。随着我国人口逐步进入老龄化阶段,心力衰竭患者数量有增长趋势。近年来研究发现胱抑素 C(CysC)与心力衰竭之间存在联系,心力衰竭患者血清 CysC 水平高于普通人群,且血清 CysC 水平升高往往提示心力衰竭患者病情较重。通过对 CysC 的研究将为心力衰竭的诊断和预后评估提供新的指标和方案。本文对 CysC 的生物学功能、与心室重构、氧化应激、炎症反应、心衰进展及预后的关系加以论述。

【关键词】 胱抑素 C; 心力衰竭; 氧化应激; 炎症; 心室重塑

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

心力衰竭(HF)由心室充盈或射血结构或功能损害引起,临床表现可能为肺淤血、内脏淤血或外周性水肿等,是多数心血管疾病的终末阶段,常见于冠心病、高血压、扩张型心脏病、瓣膜性心脏病患者等^[1]。据报道,我国现有 HF 患者约 1 100 万,随着人口老龄化的进展,未来 HF 的罹患率呈上升趋势^[2]。HF 的发生与心室重塑、氧化应激、炎症反应等机制密切相关。即使目前 HF 患者的治疗及管理有了较大改善,但 HF 患者的住院率和死亡率仍较高。HF 的发病机制和临床表现较复杂,尤其合并多重症状时,不能简单快速确定 HF 的发生,因此需寻找有效的指标早期预测 HF。血液生物标志物(如 N 末端脑利钠肽

前体、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、可溶性肿瘤生成抑制因子 2、半乳糖凝集素 3)可以帮助检测 HF 的存在,确定其严重程度,评估未来事件的风险,并指导治疗^[3]。既往研究表明,胱抑素 C(CysC)与 HF 的发生、严重程度、发展及预后存在相关性^[4]。本文对 CysC 的生物学功能及其与 HF 的相关性作一综述,为 CysC 的临床应用提供依据。

一、CysC 的生物学功能

CysC 是有核细胞以恒定速率产生的一种 13.3 kDa 的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,血液中的浓度不受体重或蛋白质摄入量的影响,通过抑制蛋白酶(组织蛋白酶 B、L、K、S、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶等)来协调组织蛋白酶的生物活性,参与蛋白水解过程。由于 CysC 分子量较小,易透过肾小球,几乎全部被肾

作者单位:550025 贵阳,贵州医科大学(黄剑桥);贵州医科大学附属医院急诊科(谢兴宇)

通讯作者:谢兴宇, E-mail: gzykdx18@163.com

- [12] Centuori SM, Gomes CJ, Trujillo J, et al. Deoxycholic acid mediates non-canonical EGFR-MAPK activation through the induction of calcium signaling in colon cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(7):663-70.
- [13] Thi TN, Lian S, Trong TU, et al. Lithocholic Acid Stimulates IL-8 Expression in Human Colorectal Cancer Cells Via Activation of Erk1/2 MAPK and Suppression of STAT3 Activity[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2958-2967.
- [14] Torres J, Bao X, Iuga AC, et al. Farnesoid X receptor expression is decreased in colonic mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis and colitis-associated neoplasia[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(2):275-282.
- [15] Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Immunological Mechanisms in Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3062.
- [16] Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile Acids Activated Receptors Regulate innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1853.
- [17] Fu T, Coulter S, Yoshihara E, et al. FXR Regulates Intestinal Cancer Stem Cell Proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1098-1112.
- [18] Qiao P, Li S, Zhang H, et al. Farnesoid X receptor inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via the miR-135A1/CCNG2 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4):2067-2078.
- [19] Hotta M, Sakatani T, Ishino K, et al. Farnesoid X receptor induces cell death and sensitizes to TRAIL-induced inhibition of growth in colorectal cancer cells through the up-regulation of death receptor 5[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4):824-831.

- [20] Peng Z, Chen J, Drachenberg CB, et al. Farnesoid X receptor represses matrix metalloproteinase 7 expression, revealing this regulatory axis as a promising therapeutic target in colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(21):8529-8542.
- [21] Garibay D, Zaborska KE, Shanahan M, et al. TGR5 Protects Against Colitis in Mice, but Vertical Sleeve Gastrectomy Increases Colitis Severity[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(5):1593-1601.
- [22] Biagioli M, Carino A, Cipriani S, et al. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(2):718-733.
- [23] Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(6):1149-1154.
- [24] Ferrer-Mayorga G, Gomez-Lopez G, Barbachano A, et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(8):1449-1462.
- [25] Zhang Y, Lu R, Wu S, et al. Vitamin D Receptor Protects Against Dysbiosis and Tumorigenesis via the JAK/STAT Pathway in Intestine[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(4):729-746.

(收稿日期:2020-06-17)

(本文编辑:张一冰)