

- [6] Yoneda A, Kurokawa T. A sensitive sandwich ELISA to measure (1→3)-β-d-glucan levels in blood[J]. J Immunol Methods, 2011, 365(1/2):158-165.
- [7] Graham LM, Tsoni SV, Willment JA, et al. Soluble dectin-1 as a tool to detect beta-glucans[J]. J Immunol Methods, 2006, 314(1/2):164-169.
- [8] Brown GD, Herre J, Williams DL, et al. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans[J]. J Exp Med, 2003, 197(9):1119-1124.
- [9] Sander I, Fleischer C, Borowitzki G, et al. Development of a two-site enzyme immunoassay based on monoclonal antibodies to measure airborne exposure to (1→3)-beta-D-glucan[J]. J Immunol Methods, 2008, 337(1):55-62.
- [10] Tamura H, Tanaka S, Ikeda T, et al. Plasma (1→3)-beta-D-glucan assay and immunohistochemical staining of (1→3)-beta-D-glucan in the fungal cell walls using a novel horseshoe crab protein (T-GBP) that specifically binds to (1→3)-beta-D-glucan[J]. J Clin Lab Anal, 1997, 11(2):104-109.
- [11] Milton DK, Alwis KU, Fiset L, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay specific for (1→6) branched, (1→3)-beta-D-glucan detection in environmental samples[J]. Appl Environ Microbiol, 2001, 67(12):5420-5424.
- [12] 闻平, 郭月芳. (1,3)-β-D-葡聚糖 ELISA 检测方法建立及初步临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18(5):1-2.
- [13] Yoshida K. Recent advances of serodiagnosis for systemic fungal infections[J]. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2006, 47(3):135-142.
- [14] 熊祝嘉, 徐英春. 半乳甘露聚糖用于侵袭性曲霉感染实验诊断的研究现状[J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(1):52-54.
- [15] Ochiai M, Ashida M. A pattern-recognition protein for beta-1,3-glucan. The binding domain and the cDNA cloning of beta-1,3-glucan recognition protein from the silkworm, Bombyx mori[J]. J Biol Chem, 2000, 275(7):4995-5002.
- [16] Zhang R, Cho HY, Kim HS, et al. Characterization and properties of a 1,3-beta-D-glucan pattern recognition protein of Tenebrio molitor larvae that is specifically degraded by serine protease during prophenoloxidase activation[J]. J Biol Chem, 2003, 278(43):42072-42079.
- [17] Perovic-Ottstadt S, Adell T, Proksch P, et al. A (1→3)-beta-D-glucan recognition protein from the sponge Suberites domuncula. Mediated activation of fibrinogen-like protein and epidermal growth factor gene expression[J]. Eur J Biochem, 2004, 271(10):1924-1937.
- [18] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8):697-700.

(收稿日期:2013-06-02)

• 综 述 •

Hedgehog 信号通路在肝脏疾病中的研究进展^{*}

傅海涛, 杨 敏 综述; 仲人前[△] 审校

(第二军医大学长征医院实验诊断科, 上海 200003)

关键词: Hedgehog; 信号通路; 肝脏疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)23-3188-04

刺猬(Hh)因子信号通路在胚胎发育,器官形成以及发育过程中具有十分重要的作用。近年来在肝脏疾病的研究中发现, Hh 信号通路在受到损伤因素作用后可被激活, 该信号通路活化后可以参与包括促进肝祖细胞的增殖, 肝内炎症细胞的聚集, 肝纤维化以及血管形成等多个过程, 上述这些变化都与急慢性肝脏疾病的发生、发展有重要关系。因此, 进一步深入研究 Hh 信号通路在急、慢性肝脏疾病中的作用机制, 有望为临床提供治疗肝脏疾病的有力证据。

1 Hh 概述

Hh 基因是在 1980 年首先由 Nusslein-Volhard C 等在对筛选可能引起果蝇突变的基因时发现^[1]。Hh 是一种分节极性基因, 因突变的果蝇胚胎呈多毛团状, 酷似受惊刺猬而得名。它是一种能够编码一系列分泌蛋白的基因家族, 在果蝇中调控着许多发育事件, 如: 翅膀、体节、腿和眼睛的发育等。哺乳动物中存在 3 个 Hh 的同源基因: 音猬因子(SHH)、印度刺猬因子(IIHH)和沙漠刺猬因子(DHH)^[2-3], 分别编码 SHH、IHH 和 DHH 蛋白。Hh 蛋白家族成员均由两个结构域组成: 氨基

端结构域(Hh-N)及羧基端结构域(Hh-C), 其中, Hh-N 具有 Hh 蛋白的信号活性, 而 Hh-C 则具有自身蛋白水解酶活性及胆固醇转移酶功能。Hh-C 的胆固醇转移酶活性可以将胆固醇分子与 Hh-N 的羧基端进行共价结合, Hh 蛋白前体在内质网中通过自身催化分裂成 Hh-N 及 Hh-C 两部分, 虽然 Hh-C 没有信号活性, 但是它可以促进自身蛋白酶解作用。体外研究证实, Hh-C 片段在从内质网转移到蛋白媒体后被迅速降解^[4]。在酰基转移酶 skinny(SKI)的作用下, Hh-N 氨基端的半胱氨酸发生棕榈酰化。Hh 蛋白只有通过这些翻译后的修饰过程才能获得完全功能。

2 Hh 信号通路组成

Hh 信号通路包含 Patched(Ptch)、Smoothered(Smo)及通路下游的类运动蛋白(Cos2)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Fu)、Fu 抑制剂(SuFu)、蛋白激酶 A(PKA)、Hedgehog 相互作用蛋白(Hhip)、在果蝇中为 Ci, 哺乳动物中 Gli1、Gli2、Gli3 等多种蛋白^[5]。Ptch 是 12 次跨膜蛋白, 在人类有 2 个同源基因—Ptch1 和 Ptch2, 能与 Hedgehog 结合; Smo 为 7 次跨膜蛋白, 与

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072479); 卫生部卫生公益性行业科研专项基金资助项目(201202004)。 作者简介: 傅海涛 (1988~), 男, 在读硕士研究生, 主要从事自身免疫性疾病发病机制的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: rqzhong@hotmail.com。

G 蛋白偶联型受体同源,负责细胞内信号传导及靶基因活性。Gli 蛋白家族成员是较大的多功能的转录因子,属于 C2H2 型锌指结构蛋白。其中 Ci/Gli/Fu 起正调控作用,Cos2、PKA 起负调控作用。Hhip 是仅存在于脊椎动物体内高度保守的 Hh 配体相互作用蛋白,作为抑制因子的 Hhip 能够与 Ptc 竞争性的结合 Hh 配体,使 Hh 配体丧失激活 Hh 信号通路的功能。

3 Hh 信号通路的传导过程

在能够产生 Hh 配体的细胞中,有信号活性的 Hh-N 单体经跨膜蛋白 Dispatched(DISP)和分泌蛋白 SCUBE2 的协同作用下被释放到胞外^[6-7],DISP 是一种多重跨膜蛋白,来自于耐药结节化细胞分化(RND)转运蛋白家族,它能够直接结合到 SHH 的胆固醇部分,与脊椎动物特异的 SCUBE2 一起将 SHH 释放到细胞外,SCUBE2 是一种分泌型糖蛋白,能结合到胆固醇分子其他位点^[6-7]。在脊椎动物以及果蝇中,硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)硫酸化后可以调节 SHH 在细胞之间的传播^[8],也有报道称 HSPG 可以在细胞表面稳定 Hh 配体使之与 Ptc 结合^[9]。关于 Hh 配体在细胞与细胞之间的扩散机制,人们已经提出相应的假说,包括关于细胞外水泡颗粒的传播途径^[10],以及在脊椎动物中关于丝状伪足的传播途径^[11]。

在没有 Hh 配体的时候,Ptc 能够抑制 Smo 蛋白,从而抑制下游通路,Gli 蛋白在细胞质内被各种激酶(PKA、GSK3 β 、CSK)磷酸化后,进入蛋白酶体而被截断,并以羧基端被截断的形式进入核内,抑制下游靶基因的转录。Hh 配体通过自分泌或者旁分泌等途径与靶细胞膜上的 Ptc 受体结合后,解除其对 Smo 的抑制作用,进而促使 Gli 蛋白与 PKA 及一些未知因子与微管形成大分子复合物,使得全长 Gli 蛋白进入核内激活下游靶基因转录^[12]。其他因素也可以改变 Gli 表达情况,例如胰岛素样生长因子(IGF)可以抑制 Gli 磷酸化,促进 Gli1 在细胞中的稳定存在,转化生长因子 β (TGF- β)可以促进 Gli 的聚集等。

4 Hedgehog 信号通路肝脏疾病

在正常成人肝组织中,Hh 信号通路的活性原本是被抑制的。原因如下:(1)在正常成人肝组织中几乎检测不到有 Hh 配体的产生^[13];(2)肝窦状细胞能够表达大量的 Hhip,从而抑制 Hh 信号通路的激活^[14-15];(3)随着肝上皮细胞的成熟,Hh 信号通路逐渐得到抑制,有研究表明,肝细胞所表达的 Ptc 要比肝祖细胞少,而高祖细胞表达的 Ptc 的量又要比多功能肝细胞要少^[16]。而当肝脏损伤后,Hh 表达明显升高。有人将小鼠 70% 的肝切除后,检测 Hh 配体以及 Hh 信号通路的激活情况,该实验表明,肝切除造成的损伤可诱导 Hh 配体大量表达并且激活 Hh 信号通路。此外,他们通过特异性抑制剂抑制 Hh 信号通路后发现,肝脏的再生速度得到了抑制^[17]。其他一些伤害性的刺激,也可促进肝脏的修复作用,从而产生大量的 Hh 配体,如非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及原发性胆汁性肝硬化等。通过上述内容,初步了解到 Hh 信号通路在肝脏发育、损伤以及损伤后修复过程中的重要作用,现就具体疾病探讨 Hh 信号通路的调控作用。

4.1 肝癌 肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,因为其发病快,病死率高在近年来受到重视。乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染是肝癌发病的主要原因。肝癌的发病机制十分复杂,目前研究发现 Hh 信号通路在肝癌的发生、发展中也发挥着重

要作用,主要集中在 SHH、Ptc、Smo、Gli 以及拮抗剂环靶明上。一些研究发现,与邻近的非肿瘤细胞相比,肝癌细胞中 SHH、Ptc-1、Gli1 以及 Smo 的表达水平明显升高^[18-19]。Jeng 等^[20]的研究发现,利用环靶明来抑制 Hh 信号通路,不仅可降低肝癌细胞中 Gli1 mRNA 的表达水平,而且可抑制肿瘤的生长,促进其细胞凋亡。随着环靶明药物浓度升高,其抑制作用更加明显。但是有关环靶明的有效剂量、最高耐受剂量以及对人体的不良反应等问题还需要进一步研究。对肝癌细胞系的研究表明,肝癌细胞中可以检测到 Hh 目的基因,运用 SHH 中和抗体抑制 Hh 信号通路后,可以减少 Hh 目的基因的表达,抑制细胞生长并且诱导细胞凋亡^[21]。通过上述表明,Hh 信号通路参与了肝癌的发生、发展。因此,通过特异性抑制剂抑制 Hh 信号通路将成为治疗肝癌的新途径。

4.2 肝纤维化 肝星状细胞(HSC)是肝纤维化时细胞外基质产生和沉积的主要来源细胞,同时它也是造成肝纤维化的关键所在。正常情况下,HSC 处于静止状态,当肝脏受到炎症或者刺激损伤时,HSC 激活,而 Hh 信号通路可以促进静止型 HSC 转变为激活型。激活型 HSC 可以表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、波形蛋白及结蛋白,成为肌纤维样母细胞。有研究报道,在活化的 HSC 中,不仅可以表达 Hh 配体,促使 Hh 信号通路激活,而且该通路的活化可以为 HSC 提供生存环境^[22]。有研究指出,SHH 是一种自分泌生长因子,它可以促进 HSC 的生长^[22]。由此推断,Hh 信号通路的异常激活是肝纤维化重要机制之一。

在一些动物模型中,短暂的 Hh 信号通路活化有助于肝脏的损伤修复^[17],但是长时间强烈的 Hh 信号通路的激活则促进了肝硬化的形成^[23]。Guy 等^[24]的研究表明,肝脏损伤的严重性与 Hh 信号通路的活化水平相关,且 Hh 信号通路的激活可刺激肝脏祖细胞的生长,募集肝内炎症细胞,产生并且募集成纤维细胞,来促进肝纤维化。另外一项研究显示,在实验组小鼠给予一种 Hh 信号通路的抑制剂 GDC-0449 后,可以明显降低肝纤维化程度^[25]。由此推测,Hh 信号通路可能是肝硬化发生、发展的重要机制之一。对 Hh 信号通路的调控,以及靶向性的抑制 Hh 信号通路,可能为治疗肝硬化开辟一条新的途径。

4.3 原发性胆汁性肝硬化(PBC) PBC 是一类由自身免疫介导的,以肝内胆管进行性非化脓性破坏性炎症为特征的慢性胆汁淤积性疾病,可进一步发展为肝纤维化,肝硬化。肝内胆管损伤后可以促进损伤的胆管细胞(BDC)产生修复反应。胆管上皮细胞(BEC)损伤后可以诱导多种因子来促进胆管细胞、成纤维细胞的增殖。Jung 等^[26]研究表明,在 BEC 损伤重建过程中,Hh 信号通路被激活,并且其相应的 Hh 配体、Ptc、Gli 等表达升高,用免疫组织化学的方法可以发现增殖的胆管细胞中 IHH 配体浓度很高,这一发现很有可能说明某些特定的损伤可以激活肝脏中的 Hh 信号通路。根据 Greenbaum^[27]提出的胆汁阻塞模型,在胆管结扎或者胆汁淤积造成肝脏损伤后,会造成胆管扩张。HSC 在肝损伤后能够产生并且释放 SHH,可以使 BEC 产生间质细胞的许多标志,从而促进胆管上皮间质转化这个过程。也有很多报道指出 Hh 信号通路可以抑制细胞的凋亡。在研究胆管细胞凋亡过程中发现了肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)及其死亡受体-DR4 和 DR5,它们是凋亡起始过程的主要物质^[28-29],还发现了 Bcl-2、Mcl-1

家族,它们被认为是抗凋亡因子^[30]。BEC 是 Hh 敏感细胞,有报道称 Hh 配体可以减少 BEC 的凋亡^[31]。

迄今为止,Hh 信号通路在 PBC 中的研究甚少,但是从目前的研究成果来看,Hh 信号通路的激活可以促进早期 PBC 患者向肝纤维化、肝癌的方向进展,但是其具体机制目前尚不清楚,因此,需要进一步深入研究。

4.4 NAFLD NAFLD 与肥胖关系密切,随着生活水平的提高,肥胖在世界范围内普遍流行,患有 NAFLD 的患者只有少数进展为脂肪性肝炎、肝硬化甚至是肝癌。近来研究表明,在 NAFLD 中,强烈而且持续的 Hh 信号通路的激活可以促进 NAFLD 进展为脂肪性肝炎、肝硬化^[23]。有人在确诊为 NAFLD 的患者中,利用交叉免疫组织化学方法检测肝穿标本,提出 Hh 信号通路的活化程度与肝脏损伤程度相关^[24]。有研究证实,在 NAFLD 患者中,肝内自然杀伤 T 淋巴细胞可以调控 Hh 配体产生,并且促进肝纤维化产生^[32]。另有文献报道多种与肥胖有关的肿瘤^[33],包括肝细胞癌与 Hh 信号通路的失调有关。由此可推测,Hh 信号通路对 NAFLD 的进展起到十分重要的作用。

5 展 望

急、慢性肝脏疾病的发生、发展往往受到多种调控因素的作用,其中,Hh 信号通路的异常调控与肝脏疾病关系密切。它对肝脏的发育以及肝脏疾病的发生、发展有着重要作用,因此,对 Hh 信号失调参与肝脏疾病发生、发展这一机制的进一步研究,有助于肝脏疾病的诊断、治疗及预后判断。

虽然 Hh 信号通路参与了肝纤维化、肝癌等疾病的发生、发展,但其具体环节还不十分清楚,进一步深入了解 Hh 信号通路与肝脏疾病之间的关系,针对该信号通路的生物工程靶向治疗方案可能成为一种新的突破。

参考文献

- [1] Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*[J]. *Nature*, 1980, 287(5785): 795-801.
- [2] Hirose Y, Itoh T, Miyajima A. Hedgehog signal activation coordinates proliferation and differentiation of fetal liver progenitor cells[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(15): 2648-2657.
- [3] Ma G, Xiao Y, He L. Recent progress in the study of Hedgehog signaling[J]. *J Genet Genomics*, 2008, 35(3): 129-137.
- [4] Chen X, Tukachinsky H, Huang CH, et al. Processing and turnover of the Hedgehog protein in the endoplasmic reticulum[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(5): 825-838.
- [5] Javelaud D, Pierrat MJ, Mauviel A. Crosstalk between TGF- β and hedgehog signaling in cancer[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 2016-2025.
- [6] Tukachinsky H, Kuzmickas RP, Jao CY, et al. Dispatched and Scube mediate the efficient secretion of the cholesterol-modified hedgehog ligand[J]. *Cell reports*, 2012, 2(2): 308-320.
- [7] Creanga A, Glenn TD, Mann RK, et al. Scube/you activity mediates release of dually lipid-modified hedgehog signal in soluble form[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1312-1325.
- [8] Wojcinski A, Nakato H, Soula C, et al. DSulfatase-1 fine-tunes Hedgehog patterning activity through a novel regulatory feedback loop[J]. *Dev Biol*, 2011, 358(1): 168-180.
- [9] Palma V, Carrasco H, Reinchisi G, et al. SHH activity and localization is regulated by perlecan[J]. *Biol Res*, 2011, 44(1): 63-67.
- [10] Rojas-Ríos P, Guerrero I, González-Reyes A. Cytoneme-mediated delivery of hedgehog regulates the expression of bone morphogenetic proteins to maintain germline stem cells in *Drosophila*[J]. *PLoS Biol*, 2012, 10(4): e1001298.
- [11] Sanders TA, Llagostera E, Barna M. Specialized filopodia direct long-range transport of SHH during vertebrate tissue patterning[J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 628-632.
- [12] Omenetti A, Choi S, Michelotti G, et al. Hedgehog signaling in the liver[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2): 366-373.
- [13] Omenetti A, Popov Y, Jung Y, et al. The hedgehog pathway regulates remodelling responses to biliary obstruction in rats[J]. *Gut*, 2008, 57(9): 1275-1282.
- [14] Choi SS, Omenetti A, Witek RP, et al. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(6): 1093-1106.
- [15] Choi SS, Witek RP, Yang L, et al. Activation of Rac1 promotes hedgehog-mediated acquisition of the myofibroblastic phenotype in rat and human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 278-290.
- [16] Sicklick JK, Li YX, Melhem A, et al. Hedgehog signaling maintains resident hepatic progenitors throughout life[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(5): 859-870.
- [17] Ochoa B, Syn WK, Delgado I, et al. Hedgehog signaling is critical for normal liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1712-1723.
- [18] Che L, Ren J, Yuan YH, et al. Expression of genes related to Sonic Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinomas[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2008, 40(6): 616-623.
- [19] Cheng WT, Xu K, Tian DY, et al. Role of hedgehog signaling pathway in proliferation and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(3): 829-836.
- [20] Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, et al. Blockade of the sonic hedgehog pathway effectively inhibits the growth of hepatoma in mice: An in vivo study[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(6): 1158-1162.
- [21] Huang S, He J, Zhang X, et al. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(7): 1334-1340.
- [22] Yang L, Wang Y, Mao H, et al. Sonic hedgehog is an autocrine viability factor for myofibroblastic hepatic stellate cells[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(1): 98-106.
- [23] Syn WK, Jung Y, Omenetti A, et al. Hedgehog-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and fibrogenic repair in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4): 1478-1488. e8.
- [24] Guy CD, Suzuki A, Zdanowicz M, et al. Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 1711-1721.
- [25] Philips GM, Chan IS, Swiderska M, et al. Hedgehog signaling antagonist promotes regression of both liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in a murine model of primary liver cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23943.
- [26] Jung Y, McCall SJ, Li YX, et al. Bile ductules and stromal cells Express hedgehog ligands and/or hedgehog target genes in prima-

ry biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2007, 45(5):1091-1096.

[27] Greenbaum LE. Hedgehog signaling in biliary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2008, 118(10):3263-3265.

[28] Kurita S, Mott JL, Almada LL, et al. GLI3-dependent repression of Dr4 mediates hedgehog antagonism of TRAIL-induced apoptosis[J]. Oncogene, 2010, 29(34):4848-4858.

[29] Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, et al. Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(31):10895-10900.

[30] Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, et al. mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis[J]. Oncogene, 2007, 26(42):6133-6140.

[31] Omenetti A, Yang L, Li YX, et al. Hedgehog-mediated mesenchymal-epithelial interactions modulate hepatic response to bile duct ligation[J]. Lab Invest, 2007, 87(5):499-514.

[32] Syn WK, Agboola KM, Swiderska M, et al. NKT-associated hedgehog and osteopontin drive fibrogenesis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2012, 61(9):1323-1329.

[33] Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, et al. Dysregulation of the hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(4):748-757.

(收稿日期:2013-06-21)

• 综 述 •

维生素 D 抗癌作用机制研究进展*

包安裕 综述, 李 艳[△] 审校

(武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060)

关键词: 维生素 D; 肿瘤; 机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 23. 040 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)23-3191-03

维生素 D 是与人体健康密切相关的脂溶性维生素, 主要生理功能是维持钙磷平衡, 调节骨代谢。近年来, 维生素 D 预防和治疗肿瘤、改善肿瘤预后的研究受到广泛关注, 成为肿瘤学研究和维生素 D 功能研究的一大热点。本文综述了有关维生素 D 及其代谢物对抗肿瘤的分子机制, 从维生素 D 诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、调节免疫细胞功能、维生素 D 与肿瘤相互作用等方面详细阐述了维生素 D 抗癌的分子机制, 全面揭示了维生素 D 在抗癌方面的功效及原理, 从而为维生素 D 用于肿瘤预防和治疗提供系统、全面的理论基础。

1 维生素 D 的代谢及功能概述

维生素 D 是一类脂溶性维生素, 与人体健康关系最相关的是维生素 D₂ 和维生素 D₃。人体的维生素 D 主要由人体自身合成和动物性食物中获取。经光照转化和食物吸收的维生素 D 进入血液循环, 与维生素 D 结合蛋白 (DBP) 结合后运送至肝脏, 在肝细胞内被 25-羟化酶 (CYP27A1 编码) 作用后生成 25-羟基维生素 D^[1], 即 25(OH)D, 这是稳定的维生素 D 代谢物, 被用作评价人体的维生素 D 状态。25(OH)D 与 α 球蛋白结合并转移至肾脏后被 1 α -羟化酶 (CYP27B1 编码) 再次羟化, 形成具有生物活性的 1, 25-二羟维生素 D, 即 1, 25(OH)₂D, 生物活性比 25(OH)D 高 500~1 000 倍, 其结合受体的能力也较高。

1, 25(OH)₂D 发挥生物学功能主要通过与维生素 D 受体 (VDR) 相结合后启动或抑制靶基因的转录。在肿瘤细胞内, 1, 25(OH)₂D 与高亲和力的特异性受体 VDR 结合后, 再与视黄醛 X 受体 (RXR) 形成异源二聚体后, 即可与靶基因上游的维生素 D 反应元件 (VDRE) 结合形成转录调控复合体, 从而激活或抑制下游靶基因的转录、表达, 从而达到抑制肿瘤细胞的作用^[1-2]。

维生素 D 及其代谢物可以通过调控基因转录的途径发挥

抗癌作用, 主要方式是通过基因调控的方式抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞分化; 此外, 维生素 D 及其代谢物对细胞的调节还存在着非基因途径, 即与膜相关蛋白结合, 通过调节电压敏感性钙通道, 引起细胞内游离钙增多, 引起各种各样的生物反应^[3]。

2 维生素 D 调节肿瘤细胞增殖与凋亡的信号通路

大多数研究认为, 维生素 D 发挥抗癌效应的靶细胞是肿瘤细胞或从即将转变为肿瘤细胞的正常细胞。Colston 等^[4]首次发现, 1, 25(OH)₂D 处理的白血病细胞生长受到抑制, 并且生长抑制的程度与 1, 25(OH)₂D 浓度呈剂量依赖效应。类似地, 在结肠癌^[5]、乳腺癌^[6]、前列腺癌^[7]中也发现维生素 1, 25(OH)₂D 具有抑制癌细胞生长的作用。维生素 D 代谢物发挥抑制细胞生长的作用大多数依赖维生素 D 受体 (VDR)。研究发现, 在敲除 VDR 基因的鼠表皮角质形成细胞和 SaOS-2 骨肉瘤细胞中, 1, 25(OH)₂D 不能发挥出抑制肿瘤细胞生长的作用。此外, 在前列腺癌细胞 ALVA-31 中, 使用反义寡核苷酸降低细胞 VDR 表达水平, 能显著弱化 1, 25(OH)₂D 的抑制细胞生长的作用; 相反地, 在几种前列腺癌细胞中过表达 VDR 能显著增强 1, 25(OH)₂D 抑制细胞生长的效果^[8-9]。尽管如此, 维生素 D 代谢物发挥抑制细胞生长的作用并非一定需要依赖 VDR。Costa 等^[10]在 MCF-7 细胞中通过 siRNA 敲除 VDR 基因, 使 VDR 几乎不表达, 但是这种处理未能阻止 1, 25(OH)₂D 抑制 MCF-7 细胞生长的效果, 这说明维生素 D 或其代谢物发挥细胞生长抑制功能还存在着不依赖 VDR 的其他途径。

除了直接抑制肿瘤细胞生长外, 维生素 D 代谢物 1, 25(OH)₂D 还可直接调控控制细胞生长的基因表达。例如, 1, 25(OH)₂D 可以上调编码细胞周期依赖的激酶抑制剂 p21 的基因 CDKN1, 从而上调 p21 的表达量达到抑制细胞增殖的效

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助 (财社[2010]305)。
[△] 通讯作者, E-mail: yanlitf@gmail.com。
作者简介: 包安裕 (1981~), 男, 主治医师, 主要从事肿瘤分子诊断与个体化治疗工作。