

11 β 羟基类固醇脱氢酶在呼吸系统炎症调控中的作用

马伟慧 湛美正 叶乐平

摘 要 11 β 羟基类固醇脱氢酶是影响组织局部糖皮质激素浓度的关键酶,包括两个同工酶 11 β HSD1 和 11 β HSD2,分别催化有活性的皮质醇和无活性的皮质酮之间的相互转化。在呼吸系统炎症性疾病等病理状态下,肺内各种炎性物质可通过调节 11 β HSD 的表达情况,进而影响糖皮质激素及其受体在肺组织局部的浓度,以此调控机体的炎性反应。同时有研究发现 11 β HSD 的表达与糖皮质激素抵抗现象相关。本文通过综合阐述和分析目前的研究情况,进一步提高对 11 β 羟基类固醇脱氢酶与呼吸系统炎症性疾病之间的认识,为呼吸系统炎症性疾病的治疗提供一些思路。

关键词 11 β 羟基类固醇脱氢酶 糖皮质激素 支气管哮喘

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.007

靶细胞对糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的反应不仅与血浆 GC 水平、细胞内 GC 水平有关,同时和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的密度和结构有关。经典的信号通路是 GC 通过与胞内的 GR 结合,再移入胞核与有关靶基因启动子上的 GC 反应元件结合来调控靶基因。人体内有生物活性的 GC 主要存在形式是碳 11 β 位连接一个羟基的皮质醇 (cortisol); 而无生物活性的皮质酮 (corticosterone, CORT) 在该碳位连接一个酮基。11 β 羟基类固醇脱氢酶 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β HSD) 是调控有活性的皮质醇与无活性的皮质酮之间转换的一类关键酶。在啮齿类动物中,11 β HSD 催化皮质酮与脱氢皮质酮 (dehydrocorticosterone) 之间的转化。研究表明在 11 β HSD 影响下的局部激素代谢障碍可能与呼吸道产生过敏性炎症的病理机制相关^[1]。当存在呼吸系统炎症性疾病时,在各种炎性因子的刺激下,11 β HSD 的表达和活性发生相应的改变,影响细胞内 GC 的浓度以及其在组织局部的抗炎效应。

一、11 β 羟基类固醇脱氢酶概述

11 β 羟基类固醇脱氢酶是一种微粒酶复合体,属于短链脱氢酶/还原酶 (SDR) 蛋白超家族。目前已知 11 β HSD 有两种同工酶 11 β HSD1 和 11 β HSD2。人体内的 11 β HSD1 底物亲和力 (μ mmol 水平) 远远低于

11 β HSD2 (mmol 水平)。11 β HSD1 和 11 β HSD2 仅有约 21% 的核苷酸序列相同,而且由于其外显子的数量和位置的不同,二者所发挥的作用也不同。

11 β HSD1 广泛分布于人体内,主要是糖皮质激素靶器官,在肝脏、脂肪组织、血管组织、脑组织、垂体、淋巴结等组织中均有表达^[2]。11 β HSD1 在单核细胞中的表达已经明确,尤其在单核细胞向巨噬细胞转化的过程中其表达可显著提高^[3]。人 11 β HSD1 位于 1 号染色体,包含 6 个外显子和 5 个内含子, cDNA 全长约 1.4kb, 编码含有 292 个氨基酸的蛋白质。11 β HSD1 具有脱氢酶和还原酶双重活性,在其多肽链上有 2 个糖基化的位点,糖基化抑制剂可削弱 11 β HSD1 的脱氢酶功能,而对还原酶功能没有影响,因此 11 β HSD1 在体内主要起还原酶作用。同时 11 β HSD1 发挥还原酶功能需要辅酶 NADP(H) 参与,在人体内它主要将皮质酮转化为有生物活性的皮质醇,上调组织局部 GC 的浓度,增强组织局部的抗炎作用。

11 β HSD2 主要分布于例如肾脏、胎盘、结肠、附睾和睾丸等盐皮质激素靶组织中^[4]。11 β HSD2 相对分子质量为 41kDa, 编码含有 405 个氨基酸的蛋白质。人类 11 β HSD2 位于 16 号染色体长臂,含有 5 个外显子,约 6.2kb。目前发现人体内的 11 β HSD2 是一种脱氢酶,需要 NAD(H) 作为辅酶参与反应,11 β HSD2 将有生物活性的皮质醇氧化为无活性的皮质酮,可保护组织免受局部过高的 GC 影响^[5],同时可避免过多的皮质醇与盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 结合,对盐皮质激素受体起保护作用。胎盘中的 11 β HSD2 可为正在发育的胎儿提供屏

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目 (LY14H010004); 浙江省“钱江人才计划”基金资助项目 (QJD1402012)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童呼吸科

通讯作者:叶乐平,电子邮箱:yeleping@163.com

障作用抵抗来自母体的高浓度 GC。在近年的一些研究中, 11β HSD2 被视为治疗癌症、炎症调控的新靶点^[6]。

二、 11β 羟基类固醇脱氢酶 1 与呼吸系统炎症调控

11β HSD1 对糖皮质激素的调控作用是双向的,但在人体内 11β HSD1 主要是通过将无生物活性的皮质酮转化为有生物活性的皮质醇,提高局部 GC 浓度来发挥抗炎作用。Coutinho 等^[7]通过向 C57BL/6J 小鼠体内注射关节炎 K/BxN 血清,与野生型小鼠相比,靶向敲除 11β HSD1 基因的小鼠炎性反应出现更早,持续时间更长,炎性反应更明显。同时在巯基乙酸盐诱导的无菌性腹膜炎的小鼠模型中,靶向敲除 11β HSD1 基因的小鼠腹腔炎性细胞明显增多,因此认为 11β HSD1 可抑制急性炎症的发展。部分炎性因子例如 IL-4、IL-13、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等,可通过调节 11β HSD1 的表达水平,增加组织局部 GC 的抗炎作用,在多项研究中得到了证实。Hu 等^[8]研究发现人体内 Th2 型细胞因子例如 IL-4、IL-13 等可促进 11β HSD1 的表达;而 Th1 型细胞因子例如 IFN- γ 则抑制其表达。且在血管平滑肌细胞和支气管平滑肌细胞的研究中发现 IL-1 β 和 TNF- α 能够上调 11β HSD1 的表达,同时 11β HSD2 表达受抑制。Jun 等^[9]将有无鼻过敏史、吸烟史和有无处于药物治疗中作为筛选条件,收集了正常鼻黏膜细胞 45 例,轻度过敏患者鼻黏膜 45 例,中重度持续性过敏性鼻炎患者病例 45 例。通过炎性因子 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-17A 等刺激鼻黏膜上皮细胞,轻度及中重度过敏的鼻黏膜上皮细胞内的 11β HSD1、CYP11B1 和皮质醇表达水平均被上调,同时 11β HSD2 表达下调,增强了鼻黏膜上皮细胞的抗炎作用。也有研究发现 IL-13 可上调 11β HSD1 同时抑制 11β HSD2 在气道平滑肌细胞、气道上皮细胞和周围肺组织的表达,协同地增强抗炎效应,可认为这是气道平滑肌自我保护的一种反馈机制^[10]。 β_2 受体激动剂 (如短效 β 受体激动剂沙丁胺醇) 可增强气道上皮细胞内 11β HSD1 的表达,提升细胞内有活性的皮质醇浓度,减少促炎介质的释放,抑制脂多糖诱导的气道上皮细胞 NF- κ B 的转录活性,减少炎性因子产物^[11]。在临床上将沙丁胺醇应用于哮喘和 COPD 的患者通常有良好的效果,可作为避免长期或全身性应用激素的一种选择。

天然存在的 11β HSD1 抑制剂例如柠檬酸衍生物

甘草次酸、胆汁酸等由于同时抑制 11β HSD1 和 11β HSD2,其应用相对受限。而一些选择性 11β HSD1 抑制剂可应用于 2 型糖尿病、代谢综合征或肥胖患者,但其对呼吸系统疾病的作用有待进一步验证。

三、 11β 羟基类固醇脱氢酶 2 与呼吸系统炎症调控

11β HSD2 是肺内决定 GC 抗炎作用的一个重要因素。 11β HSD2 主要存在于盐皮质激素表达的组织内,可防止 GC 与 MR 长久地结合,允许醛固酮呈浓度依赖性与其特异性受体结合^[12]。在 11β HSD2 缺乏的情况下,大量 MR 虽被激活却缺乏与醛固酮结合的特异性^[13],正常情况下与 GR 结合的 GC 与 MR 相结合,无法发挥抗炎效应,同时醛固酮的增多可导致相应的代谢性症状发生。GC、GR 和 MR 均能够调节皮质酮的活性,而 MR 与皮质酮的亲和力高于 GR。

诸多因素可影响 11β HSD2 的表达和活性。在 ERK1/2 信号通路抑制剂的作用下,人胎盘滋养层细胞的 11β HSD2 蛋白以及 mRNA 表达可达到原来的 3 倍^[14],ERK1/2 信号通路是胎盘 11β HSD2 表达重要的调控因素,对胎肺的生长发育有重要影响。Hedgehog 信号通路激活,GLI2 过表达可上调 11β HSD2 的表达和活性,而 GLI2 敲除则导致 11β HSD2 的表达和活性降低^[15]。在肺泡上皮细胞相关实验中,雌激素、孕激素可抑制 11β HSD2 的活性,增加体内外活性糖皮质激素的水平^[16]。在支气管哮喘等呼吸系统炎症疾病全身应用或吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 治疗有良好的临床疗效,这是目前控制哮喘急性发作较为有效的方法。实验发现人体内和体外培养的肺癌细胞中 11β HSD2 表达均增加,抑制 11β HSD2 可增加组织内有活性的 GC 水平,抑制 COX-2 诱导的 ERK 和 mTOR 信号通路,抑制肿瘤细胞生长,选择性 11β HSD2 抑制剂有望作为一种新型的肺癌治疗药物^[6]。

Suzuki 等^[17]通过在大鼠支气管上皮细胞系进行体内实验,给予内毒素和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 刺激,结果显示 11β HSD2 mRNA 表达下降,内毒素和 TNF- α 均抑制 11β HSD2 酶的活性,增加局部 GC 的浓度,增强局部组织的抗炎效应,并且该效应呈剂量依赖性。同时 GC 本身可刺激细胞内的 11β HSD2 活性增加,降低细胞内的 GC 浓度,从而减轻抗炎反应^[18]。另外有研究发现低浓度的内毒素即能够诱导

肺泡巨噬细胞内一氧化氮合酶的产生,在短时期内释放出的大量一氧化氮下调肺组织中 11β HSD2 的活性及其表达^[19]。由此认为炎症物质可直接影响肺泡上皮细胞中 11β HSD2 的表达。另一方面,炎症可能引起机体的负反馈调节,增加组织局部有活性的 GC 浓度及其在细胞内的浓度。内毒素可以通过抑制 11β HSD2 的活性及其表达上调循环中 GC 的水平,而 GC 本身能够上调细胞内 11β HSD2,两者之间存在相互作用。因此可认为内毒素对 11β HSD2 的调节作用是双向的,但总体表现为下调作用。这便可以解释在细胞和动物实验中内毒素下调 11β HSD2 mRNA 的程度有所不同。

四、 11β 羟基类固醇脱氢酶与糖皮质激素抵抗

目前研究发现糖皮质激素抵抗 (glucocorticoid resistance) 现象的发生除了与 GR - α 降低、GR - α /GR - β 比例失调等因素相关,还与 11β HSD2 的高表达有关^[20],而 11β HSD2 的高表达是否会诱导糖皮质激素抵抗,能否作为糖皮质激素抵抗的标志物仍未明确。呈现糖皮质激素抵抗的促肾上腺皮质激素瘤细胞其 11β HSD2 mRNA 与蛋白表达水平均升高,GR - α 表达下降,提示糖皮质激素抵抗现象与 11β HSD2 高表达有关。同时有研究发现甘珀酸 (carbenoxolone, CBX) 作为一种非选择性 11β HSD 抑制剂,可改善小鼠促肾上腺皮质激素瘤细胞中的糖皮质激素负反馈现象,减少细胞凋亡的发生^[21],提示当 11β HSD2 表达受抑制,糖皮质激素抵抗现象可得到一定程度的改善。

五、展 望

11β HSD1 和 11β HSD2 通过参与皮质醇和皮质酮之间的相互转化,影响肺内活性 GC 的浓度。在炎症状态下细胞内 11β HSD1 表达增加,而 11β HSD2 表现为下调,这是机体在炎症刺激下的一种保护性反应,通过增加组织局部的 GC 及 GR 浓度发挥抗炎作用。目前许多研究提示, 11β HSD 参与人体内许多代谢过程,包括一些毒物和药物的代谢。地塞米松、泼尼松等人工合成的 GC 常用于治疗呼吸系统炎症性疾病,主要是支气管哮喘。与内源性糖皮质激素相同,人工合成的 GC 亦受 11β HSD 的调节,能够与 GR 和 MR 结合发挥相应的作用。而糖皮质激素抵抗现象也被证实与 11β HSD2 的高表达有关,通过调控组织局部的 11β HSD 表达及活性,可能作为未来改善糖皮质激素抵抗现象,治疗支气管哮喘等呼吸系统炎症性疾病的一个靶点,值得

开展更深入的研究。

参考文献

- Hostettler N, Bianchi P, Gennari - Moser C, *et al.* Local glucocorticoid production in the mouse lung is induced by immune cell stimulation[J]. *Allergy*, 2012, 67(2): 227 - 234
- Bisschop PH, Dekker MJ, Osterthun W, *et al.* Expression of 11β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the human hypothalamus[J]. *J Neuroendocrinol*, 2013, 25(5): 425 - 432
- Gathercole LL, Lavery GG, Morgan SA, *et al.* 11β - Hydroxysteroid dehydrogenase 1: translational and therapeutic aspects[J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(4): 525 - 555
- Pizzolo F, Friso S, Morandini F, *et al.* Apparent mineralocorticoid excess by a novel mutation and epigenetic modulation by HSD11B2 promoter methylation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): E1234 - 1241
- Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, *et al.* 11β - HSD1 is the major regulator of the tissue - specific effects of circulating glucocorticoid excess[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(24): E2482 - 2491
- Chang J, Xue M, Yang S, *et al.* Inhibition of 11β - hydroxysteroid dehydrogenase type II suppresses lung carcinogenesis by blocking tumor COX - 2 expression as well as the ERK and mTOR signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127030
- Coutinho AE, Gray M, Brownstein DG, *et al.* 11β - Hydroxysteroid dehydrogenase type 1, but not type 2, deficiency worsens acute inflammation and experimental arthritis in mice[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(1): 234 - 240
- Hu A, Fatma S, Cao J, *et al.* Th2 cytokine - induced upregulation of 11β - hydroxysteroid dehydrogenase - 1 facilitates glucocorticoid suppression of proasthmatic airway smooth muscle function[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(5): L790 - 803
- Jun YJ, Park SJ, Hwang JW, *et al.* Differential expression of 11β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in mild and moderate/severe persistent allergic nasal mucosa and regulation of their expression by Th2 cytokines: asthma and rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(2): 197 - 211
- Josephson MB, Jiao J, Xu S, *et al.* IL - 13 - induced changes in endogenous glucocorticoid metabolism in the lung regulate the proasthmatic response[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(5): L382 - 390
- Randall MJ, Kostin SF, Burgess EJ, *et al.* Anti - inflammatory effects of levalbuterol - induced 11β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in airway epithelial cells[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 236
- Sabbadin C, Armanini D. Syndromes that Mimic an Excess of Mineralocorticoids[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016, 23(3): 231 - 235
- Razzaghy - Azar M, Yau M, Khattab A, *et al.* Apparent mineralocorticoid excess and the long term treatment of genetic hypertension[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165(Pt A): 145 - 150

(下转第 31 页)

许是通过细胞凋亡途径来实现的。

E23K 多态性由于改变了 K_{ATP} 通道的电荷特性,这种改变引起了心肌细胞膜离子流改变,在受到外界损伤时, K_{ATP} 通道不能及时通过正常调控途径启闭而启动保护机制,改变了膜电位的稳态,最终引起细胞凋亡的发生。研究证实,E23K 多态性广泛存在于正常人群中,是否 E23K 是一种疾病状态值得探讨^[10]。而本研究发现,在没有阿霉素损伤的情况下,E23K 突变与野生型的 K_{ATP} 通道过表达的心肌细胞在细胞凋亡蛋白的表达之间没有差异,说明 E23K 本身没有致凋亡作用,而是在受到损伤的条件下, K_{ATP} 通道激活发挥作用时,E23K 多态性所导致的细胞易损伤作用才会表现出来。因此,本研究认为,E23K 多态性并不直接影响细胞凋亡的发生,而是在病理状态下增加了心肌细胞的易损性。

细胞凋亡是由基因调控的细胞程序性死亡途径,多种蛋白参与其中^[13]。其中与促进凋亡相关的蛋白包括 caspase 家族、P53,抗凋亡蛋白主要有 Bcl-2 家族、survivin 等。这些蛋白家族分别参与了不同的细胞凋亡调控途径,发挥不同的作用。不同药物或损伤引起凋亡的途径不尽相同,具体的凋亡机制目前还无定论。目前无法明确阿霉素引起凋亡的具体途径和机制,是否与扩张型心肌病的发生、发展过程所涉及的途径一致也未有定论。本研究发现 E23K 突变使阿霉素诱导的心肌细胞凋亡加重,其具体的途径和机制还有待进一步深入研究。

综上所述, K_{ATP} 通道 kir6.2 亚基 E23K 突变加重阿霉素诱导的细胞凋亡,E23K 突变可能是部分心肌损害发生、发展的易患因素,使心脏在病理情况下更容易发生心肌细胞凋亡。为探讨阿霉素诱导心血管损伤相关疾病的发生、发展过程及临床干预提供了依据。

(上接第 27 页)

- 14 Guan H, Sun K, Yang K. The ERK1/2 signaling pathway regulates 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human trophoblast cells through a transcriptional mechanism[J]. *Biol Reprod*, 2013, 89(4): 92
- 15 Zhu H, Zou C, Fan X, *et al*. Up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression by hedgehog ligand contributes to the conversion of cortisol into cortisone[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(9): 3529-3539
- 16 Luo L, Deng J, Wang DX, *et al*. Regulation of epithelial sodium channel expression by oestradiol and progestogen in alveolar epithelial cells[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 216: 52-62
- 17 Suzuki S, Tsubochi H, Ishibashi H, *et al*. Inflammatory mediators down-regulate 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a human lung epithelial cell line BEAS-2B and the rat lung[J]. *Tohoku*

参考文献

- 1 Obata T, Nakashima M. Opening of ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels enhance hydroxyl radical generation induced by MPP⁺ in rat striatum [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366:180-183
- 2 Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies; diseases of metabolic homeostasis [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(2): 295-306
- 3 Xi HL, Liu JF, Li L, *et al*. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the K_{ATP} channel [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4): 4383-4392
- 4 Lederer WJ, Nichols CG. Nucleotide modulation of the activity of rat heart ATP-sensitive K^+ channels in isolated membrane patches [J]. *J Physiol*, 1989, 419:193-211
- 5 Li N, Wu JX, Ding D, *et al*. Structure of a Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel [J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 101-110
- 6 Budas GR, Jovanovic S, Crawford RM, *et al*. Hypoxia-induced preconditioning in adult stimulated cardiomyocytes is mediated by the opening and trafficking of sarcolemmal KATP channels [J]. *FASEB J*, 2004, 18(9): 1046-1048
- 7 Toib A, Zhang HX, Broekelmann TJ, *et al*. Cardiac specific ATP-sensitive K^+ channel (K_{ATP}) overexpression results in embryonic lethality [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(3): 437-445
- 8 Olson TM, Alekseev AE, Moreau C, *et al*. K_{ATP} channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(2): 110-116
- 9 Reyes S, Terzic A, Mahoney DW, *et al*. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a large-scale community-based study [J]. *Hum Genet*, 2008, 123(6): 665-667
- 10 Reyes S, Park S, Johnson BD, *et al*. K_{ATP} channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response [J]. *Hum Genet*, 2009, 126(6): 779-789
- 11 Kawano H, Okada R, Kawano Y, *et al*. Apoptosis in acute and chronic myocarditis [J]. *Jpn Heart J*, 1994, 35(6): 745-750
- 12 金凯,陈中军,罗华荣. 盐酸阿霉素对大鼠心肌损伤的分子机制研究 [J]. *同济大学学报:医学版*, 2002, 22(3): 191-193
- 13 Toischer K, Rokita AG, Unsold B, *et al*. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload [J]. *Circulation*, 2010, 122(10): 993-1003
(收稿日期:2017-04-25)
(修回日期:2017-05-31)
- J Exp Med, 2005, 207(4): 293-301
- 18 Suzuki S, Koyama K, Darnel A, *et al*. Dexamethasone upregulates 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in BEAS-2B cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(9): 1244-1249
- 19 Tsubochi H, Suzuki S, Kubo H, *et al*. Early changes in alveolar fluid clearance by nitric oxide after endotoxin instillation in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(2): 205-210
- 20 Sai S, Nakagawa Y, Yamaguchi R, *et al*. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 contributes to glucocorticoid resistance in lymphoblastic leukemia cells [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(12): 1644-1648
- 21 Teshima T, Matsumoto H, Okusa T, *et al*. Effects of carbenoxolone on the canine pituitary-adrenal axis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135516
(收稿日期:2017-05-09)
(修回日期:2017-05-27)