

Wnt 通路在哮喘气道重塑中的作用及维生素 D 调控

黄悦 张维溪

摘要 Wnt 信号通路在人体正常的胚胎发育和细胞增殖起着关键作用,可以通过调节细胞周期、促进细胞增生和分化、抑制细胞凋亡等途径,促进哮喘气道重塑进程。近年来,随着对维生素 D 作用的研究发展,维生素 D 与哮喘之间的联系受到广泛关注。有研究表明,维生素 D 可调控 Wnt 信号通路。但其在哮喘中的作用机制尚不明确,现就 Wnt 信号通路的生物学特性、Wnt 信号通路与气道重塑及维生素 D 与 Wnt 信号通路方面做一综述。

关键词 Wnt 维生素 D 气道重塑 支气管哮喘

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.004

支气管哮喘是一种慢性气道炎性疾病,临床表现为胸闷、喘息、呼吸困难及咳嗽。气道重塑是哮喘的典型病理生理特征,在哮喘早期即可发生,如何预防或缓解气道重塑将成为治疗哮喘的重要靶点。而 Wnt 信号转导通路在哮喘气道重塑中起着一定的作用。维生素 D 作为一种可由自身合成的激素,在正常人体生长发育中起着重要的作用。近年来研究发现维生素 D 在哮喘预防及治疗中的作用亦不容小觑。然而,维生素 D 对哮喘的调节机制尚不明确,本文就维生素 D 与 Wnt 信号转导通路的潜在关系进行阐述,为维生素 D 预防及治疗哮喘提供依据。

一、Wnt 信号通路的生物学特性

Wnt 信号传导通路是一条古老的,进化保守的信号传导通路。早期研究表明,影响果蝇生长发育的突变体,无翼(wg)与诱导小鼠乳腺肿瘤基因 int-1 同源,统一命名为 Wnt^[1-3]。在哺乳动物中,Wnt 配体家族由 19 种不同的配体组成,并根据是否依赖 β -catenin 的激活转录,分为经典 Wnt/ β -catenin 通路及非经典 Wnt 通路^[4]。

在经典 Wnt/ β -catenin 通路中, β -catenin 作为黏附连接蛋白,与细胞骨架粘连中至关重要,且其转移至核内,即可发挥其对转录过程的调节作用^[5]。Wnt 信号的激活通过结合卷曲蛋白受体(FZD1 -

10),利用低密度脂蛋白相关蛋白 LRP5/6 信号转导,致 β -catenin 破坏复合物失活,从而使 β -catenin 在胞质中积累并进入细胞核^[6,7]。非经典 Wnt 信号转导通路的激活依赖于特定 Wnt 配体与 FZD 受体的结合,不同于经典途径的是,它独立于 LRP5/6 共受体。非经典的 Wnt 信号转导涉及平面细胞极性(PCP 途径),钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(Ca^{2+} /CAMKII)信号转导和(或)各种较不明确的下流效应分子的细胞内信号转导分子的激活。近年来,越来越多实验发现了 Wnt 信号通路在肺部疾病发生、发展的作用,如哮喘、COPD、肺动脉高压及特发性肺纤维化等^[8,9]。本文主要就哮喘进行阐述。

二、Wnt 信号通路与气道重塑

支气管哮喘是一种慢性气道炎性疾病,气道重塑是其主要病理生理特征,且在疾病早期即可出现,表现为气道平滑肌增厚、气道基膜增厚、细胞外基质沉积、炎症细胞浸润和腺体增生肥大^[10]。Kwak 等^[11]研究表明,哮喘患者痰液中 Wnt7 α 表达量较正常人明显升高,而在哮喘小鼠中,Wnt/ β -catenin 表达量增加,若抑制 Wnt/ β -catenin 通路,小鼠上皮纤维化及胶原累积明显减少,气道重塑程度明显降低。

在哮喘气道重塑过程中,气道平滑肌的增殖与重构起着至关重要的作用。有研究表明,Wnt 通路中的一些信号转导组分可激活 GSK3 β 信号介导的哮喘气道平滑肌(ASM)重构^[12]。Kumawat 等^[13]研究显示,从哮喘患者中分离的气道平滑肌细胞 Wnt-5 α 的表达量显著高于正常组,且受气道平滑肌表达胶原和纤维蛋白所需的 TGF- β 所诱导。有研究表明,使用 ICG-001,干扰 β -catenin/CPB 结合,可强烈且剂量依赖性的抑制平滑肌的生长,抑制由 TGF- β 1 诱导

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY15H010006);浙江省科学技术厅开放项目(2016C33182);浙江省卫生高层次创新人才基金资助项目

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童变态反应(过敏)与免疫专科

通讯作者:张维溪,教授,博士生导师,电子信箱:Zhangweixi12@163.com

的细胞外基质的生成。在卵清蛋白(OVA)致敏的哮喘小鼠模型中, β -catenin 靶基因的表达对 OVA 刺激敏感,ICG-001 局部治疗可以预防此变化。有趣的是,ICG-001 剂量依赖性地减少了重复 OVA 激发后的气道平滑厚度,但对气道周围胶原沉积,黏液分泌或嗜酸性粒细胞浸润没有影响^[14]。此外,在他们气道平滑肌细胞的研究中发现,在收缩的平滑肌细胞中,Wnt-11 优先表达,并在 TGF- β 1 诱导肌细胞成熟后,Wnt-11 表达量明显上调。抑制 Wnt-11 的表达后,TGF- β 1 诱导的平滑肌- α -肌动蛋白表达明显被抑制^[15]。

然而,Reuter 等^[16]研究指出,Wnt-11 过表达可减轻哮喘小鼠气道炎性和气道高反应性,并在体外实验中证明,抑制 β -catenin 降解,可导致 DC 依赖型 T 细胞活化受损。

三、维生素 D 与 Wnt 信号通路

维生素 D 是一种脂溶性维生素,其在生物体内的主要活性成分为 $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。维生素 D 参与调节体内固有免疫及适应性免疫过程^[17]。有研究显示,维生素 D 受体缺失小鼠中,血清 IgE 水平明显高于野生型小鼠,足量的维生素 D 血清浓度有利于维持血清低 IgE 环境^[18]。故有实验证明,维生素 D 缺乏不仅对生长发育过程产生影响,且在不同的过敏性疾病如哮喘、特应性皮炎和食物过敏等起重要作用^[19]。在对哮喘疾病的研究中,Hollams 等^[20]对高危儿童维生素 D 与哮喘前 10 年的前瞻性研究,发现婴儿期及学龄前期(0.5 岁、2~3 岁)的维生素 D 缺乏增加了之后哮喘、喘息及过敏症状的发生率。最新研究表明,维生素 D 也可通过影响肠道菌群的组成与分布及气道抗病毒能力等,进而影响哮喘的发生、发展^[21,22]。

维生素 D 缺乏可增加哮喘患病率,Kim 等^[23]通过对韩国 80 名 6~14 岁儿童的血清维生素 D 及肺功能的调查,发现儿童哮喘患者血清维生素 D 浓度明显低于正常儿童血清维生素 D 浓度,且维生素 D 浓度每下降 1ng/ml ,哮喘患病率即增加 0.79 倍。此外有研究发现,维生素 D 浓度与呼出气一氧化氮(FeNO)、第 1 秒用力呼出量(FEV_1)、用力肺活量及哮喘严重程度相关^[24-26]。

然而,维生素 D 调控哮喘发生、发展的具体机制尚不明确。 $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 为维生素 D 的活化形式,在体内各个系统中都起到重要的作用。Youngtae 等^[27]在小鼠胸腺肿瘤原始细胞的研究中,通过向

FVB/N 小鼠左侧乳房脂肪中原位种植胸腺肿瘤干细胞,分别予以普通饲料、维生素 D 缺乏饲料及维生素 D 补充饲料喂养,普通饲料组予以腹腔注射 $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$,与维生素 D 缺乏饲料喂养组比较, $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 注射组与维生素 D 补充饮食组肿瘤生长速度明显降低, β -catenin 表达量降低,且在乳腺肿瘤干细胞培养中, $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路降低增殖率及肿瘤球形成。通过向肿瘤干细胞中转染过表达 β -catenin 的质粒,发现可抵抗其抑制肿瘤球体形成的作用。Gröschel 等^[28]通过对 CB-17 严重免疫缺陷小鼠分别予以低浓度维生素 D 饲料及高浓度维生素 D 饲料进行饲养,发现饲喂高维生素 D 的小鼠结肠中,促进 β -catenin 降解的 ROR2 的表达水平上调,而 β -catenin 和 TCF4 蛋白表达降低。而腺瘤细胞系(LT97)细胞培养中, $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可增加其细胞分化,并降低核 β -catenin 及 Wnt 靶基因 BCL-2 表达水平,有研究显示, $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可促进 DKK-1 及 DKK-4 的基因表达,从而抑制 Wnt 通路^[29]。

维生素 D 受体(VDR)为 $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的核受体,为核受体超家族的成员,是一种配体调节的转录因子,可与靶基因的特定序列结合并调节其表达^[29]。Al-Hendy 等^[30]通过利用不同浓度 $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 培养基分别培养人子宫肌瘤细胞系(HuLM)及人原代子宫肌瘤细胞(PUF cells),发现 β -catenin、Wnt-4 及 Wnt 诱导的分泌性蛋白 1(Wisp1)表达均下降。然而,沉默人子宫平滑肌细胞系(UtSMC)的 VDR 基因后,其 Wnt-4、 β -catenin 表达量增加,且正常子宫肌细胞的增殖率增加,并促使细胞外基质的生成及纤维化进展。Lim 等^[31]通过人角质细胞及人卵泡真皮乳头细胞(DP cells),利用 DKK-1 处理后,VDR 及 β -catenin 表达量呈剂量依赖性降低。此外,有研究表明, $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可通过促进 VDR 与 β -catenin 结合及诱导 E-钙黏蛋白的表达抑制 Wnt/ β -catenin 通路^[29]。然而,在哮喘气道重塑中,维生素 D 是否通过 Wnt 信号转导通路调控哮喘的发生、发展还有待研究。

四、展 望

Wnt 信号通路通过促进平滑肌增殖与收缩、上皮纤维化、胶原沉积等促进哮喘气道重塑的发生。维生素 D 作为可由自身合成的类激素维生素,可通过调节免疫功能、增强气道抗病毒能力等改善或延缓哮喘的发生、发展。然而,大量临床试验证明,维生素 D

缺乏可促进哮喘的发生,且在哮喘儿童中亦存在大量维生素 D 缺乏者,并增加其哮喘急性发作可能及哮喘控制不佳等情况。但维生素 D 在哮喘中的作用机制尚不明确。旁观其他各系统疾病,维生素 D 被证实与 Wnt 信号通路有关,可能作为未来改善支气管哮喘气道重塑的治疗靶点,值得进一步研究。

参考文献

- Sharma RP, Chopra VL. Effect of the Wingless (wg1) mutation on wing and haltere development in drosophila melanogaster[J]. Dev Biol, 1976, 48(2):461-465
- Nusse R, van Ooyen A, Cox D, et al. Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15[J]. Nature, 1984, 307(5947):131-136
- Nusse R, Brown A, Papkoff J, et al. A new nomenclature for int-1 and related genes: The Wnt gene family[J]. Cell, 1991, 64(2):231
- Baarsma HA, Königshoff M, Gosens R. The Wnt signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets[J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1):66-83
- Yao L, Zhao H, Tang H, et al. Blockade of b-catenin signaling attenuates toluene diisocyanate-induced experimental asthma[J]. Allergy, 2017, 72: 579-589
- McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, et al. Multifaceted roles of GSK-3 and Wnt/beta-catenin in hematopoiesis and leukemogenesis: opportunities for therapeutic intervention[J]. Leukemia, 2014, 28(1):15-33
- Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10:468-477
- Baarsma HA, Königshoff M. 'Wnt - er is coming': Wnt signalling in chronic lung diseases[J]. Thorax, 2017, 72(8), 746-759
- Van R, Mikels A, Nusse R. Alternative Wnt signaling is initiated by distinct receptors[J]. Sci Signal, 2008, 1(35):re9
- WX Zhang, CC Li. Airway remodeling: a potential therapeutic target in asthma[J]. World J Pediatr, 2011, 7(2):124-128
- Kwak HJ, Park DW, Seo J, et al. The Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates the development of airway remodeling in patients with asthma[J]. Exp Mol Med, 2015, 47(12): e198
- Yang M, Du Y, Xu Z. Functional Effects of Wnt1-Inducible signaling pathway protein-1 on bronchial smooth muscle cell migration and proliferation in OVA-induced airway remodeling[J]. Inflammation, 2016, 39(1):16-29
- Kumawat K, Menzen MH, Bos IS, et al. Noncanonical Wnt-5A signaling regulates TGF- β -induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells[J]. FASEB J, 2013, 27(4):1631-1643
- Koopmans T, Crutzen S, Menzen MH, et al. Selective targeting of CREB-binding protein/ β -catenin inhibits growth of and extracellular matrix remodelling by airway smooth muscle[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(23):3327-3341
- Kumawat K, Koopmans T, Menzen MH, et al. Cooperative signaling by TGF- β 1 and WNT-11 drives sm- α -actin expression in smooth muscle via Rho kinase-actin-MRTF-A signaling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(3):L529
- Reuter S, Martin H, Beckert H, et al. The Wnt/beta-catenin pathway attenuates experimental allergic airway disease[J]. J Immunol, 2014, 193(2):485-495
- Ariganjoye R. Pediatric hypovitaminosis D[J]. Global pediat Health, 2017, 4: 2333794X16685504
- Jamaal J, Veronika W, Margherita TC. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B cell intrinsic and extrinsic mechanisms[J]. J Immuno, 2016, 198(3):1164-1171
- Miraglia DG, Allegorico A. The role of vitamin D in allergic diseases in children[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50: S133-135
- Hollams EM, Lima JJ, Mougey E, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2):472-481
- Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: findings from the ethnically diverse vitamin D antenatal asthma reduction trial (VDAART)[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2):482-491
- Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro[J]. Antiviral Res, 2017, 137:93-101
- Kim Y, Seo SC, Yoo Y, et al. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? [J]. Environmen Health Toxicol, 2017, 32:e2017005
- Tromp IIM, Franco OH, van DH, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations, asthma and eczema in childhood: The generation R study [J]. Clin Nutr, 2018, 37(1):169-176
- Han YEF, Forno E, Celedón JC, et al. Vitamin D insufficiency and asthma in a US Nationwide Study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3):790-796
- Ali AM, Selim S, Abbassi MM, et al. Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: A randomized trial [J]. Ann Allergy Asthma Immuno, 2017, 118(5):557-563
- Youngtae J, Srilatha S, Aruna VK, et al. Inhibition of mouse breast tumor initiating cells by calcitriol and dietary vitamin D [J]. Mol Cancer Therapeu, 2015, 14(8):1951-1961
- Gröschel C, Aggarwal A, Tennakoon S, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the Wnt pathway in non-malignant colonic cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 155(Pt B):224-230
- Pendásfranco N, Aguilera O, Pereira F, et al. Vitamin D and Wnt/beta-catenin pathway in colon cancer: role and regulation of DICKKOPF genes[J]. Anticancer Res, 2008, 28:2613-2624
- Al-Hendy A, Diamond MP, Boyer TG. Vitamin D3 inhibits Wnt/ β -catenin and mTOR signaling pathways in human uterine fibroid cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4):1542-1551
- Lim YY, Kim SY, Kim, HM, et al. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia[J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39(3):368-375

(收稿日期:2018-03-20)

(修回日期:2018-03-27)