

EGR-1在肝损伤中的作用

祁慧, 薛斌

■背景资料

EGR-1作为一种早期生长转录因子, 广泛参与细胞的生长、增殖、分化及凋亡的调节, 在多种疾病(如动脉粥样硬化、肿瘤)的发生发展中起了重要作用。

祁慧, 薛斌, 南京大学医学院 江苏省南京市 210093
国家自然科学基金资助项目, No. 30700394
江苏省分子医学生物技术重点实验室开放基金资助项目, No. NMB09KF03

作者贡献分布: 本综述由祁慧完成; 薛斌审校。

通讯作者: 薛斌, 讲师, 210093, 江苏省南京市汉口路22号, 南京大学医学院, 南京大学模式动物研究所, 江苏省医学分子技术重点实验室, xuebin@nju.edu.cn

电话: 025-83596845 传真: 025-83596845

收稿日期: 2011-04-26 修回日期: 2011-06-03

接受日期: 2011-06-15 在线出版日期: 2011-06-28

Role of early growth response 1 in liver injury

Hui Qi, Bin Xue

Hui Qi, Bin Xue, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.30700394; and the Open Fund of Jiangsu Key Laboratory of Molecular and Medical Biotechnology, No. NMB09KF03

Correspondence to: Bin Xue, Medical School of Nanjing University, Model Animal Research Center of Nanjing University, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Medicine, 22 Hankou Road, Nanjing 210093, Jiangsu Province, China. xuebin@nju.edu.cn

Received: 2011-04-26 Revised: 2011-06-03

Accepted: 2011-06-15 Published online: 2011-06-28

Abstract

Liver injury is a sophisticated pathophysiological process caused by many factors. Currently, the role of early growth response 1 (EGR1) in liver injury is still controversial. Some studies show that EGR1 can amplify the systemic inflammatory response and promote apoptosis in galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver injury and alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced intrahepatic cholestasis as well as other non-liver injuries, while some other studies indicate that EGR1 protects the liver from CCl₄ exposure by regulating the expression of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, and tumor necrosis factor- α -regulated genes that have hepatoprotective function.

Key Words: Liver injury; Early growth response 1; Bidirectional regulation

Qi H, Xue B. Role of early growth response-1 in liver

injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(18): 1914-1921

摘要

肝损伤是多因素引起的复杂病理生理变化, 早期生长转录因子-1(EGR-1)在肝损伤中的利弊作用目前仍存在争议。相关研究证实在半乳糖胺/脂多糖诱导的急性肝损伤和异硫氰酸酯(ANIT)诱导的肝内胆汁淤积症小鼠模型中以及机体非肝脏系统的损伤中, EGR-1能够不断加剧肝细胞炎症, 促进凋亡。然而, 另有一些研究发现EGR-1可以通过调节TNF- α 、iNOS、COX-2、NF- κ B p65等因子, 在CCl₄所致肝损伤中起到保护作用。本文就EGR-1在肝损伤中调节的双向作用及其机制进行简要概述。

关键词: 肝损伤; 早期转录生长因子-1; 双向调节

祁慧, 薛斌. EGR-1在肝损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(18): 1914-1921

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1914.asp>

0 引言

肝脏是一种多功能器官, 在新陈代谢, 合成物质, 解毒等方面起了十分重要的作用。各种病因所致肝损伤的发病率在逐年上升。近十年来肝病领域的最大进展为针对各种肝病的病因治疗, 早期诊断和治疗可显著延缓疾病进展, 防止肝硬化和肝癌的发生, 改善患者的生存期和生活质量。了解肝病的发病机制有助于探寻潜在的特异性治疗靶点^[1]。目前国内外已有相当的文献报道早期转录生长因子-1(early growth response 1, EGR-1)与肝损伤之间的关系。我们主要对EGR-1与肝损伤的关系的研究进展进行综述。

1 肝损伤的病因研究及分类

肝损伤是多种原因引起肝脏疾病的共同表现, 是一种由多因素介导的复杂的生物学过程, 病毒感染、药物、自身免疫性损伤、机体其他部位损害、有毒物质(如CCl₄等)等均可以引起肝损伤^[2-4]。肝损伤的结果可致肝细胞死亡, 甚至肝

■同行评议者

宣世英, 教授, 山东省青岛市市立医院肝病内科

衰竭的发生. 临床上肝衰竭的病死率可达80%, 根据病程可以分为急性肝损伤和慢性肝损伤.

研究表明, 药物是引起急性肝损伤最常见的原因, 多种药物均可引起药物性肝损伤^[5,6]. 其中异质性药物性肝损伤(idiosyncratic drug-induced liver injury, DILI)虽然发病率低, 但是一旦发生常常引起严重且致命的急性肝损伤, 故成为近年来的研究热点. 一项前瞻性、以法国人口为基础的研究估计居民中年平均发病率为 $13.9 \pm 2.4/10$ 万, 以此推测美国每年大概有44 000人发生DILI^[7]. Shiga等^[8]通过对CCl₄诱导的小鼠模型研究发现, CCl₄主要通过形成大量自由基、代谢产物与细胞内重要大分子不可逆共价结合、脂质过氧化等机制引起肝细胞损伤.

慢性肝损伤的共同特征是纤维化, 目前普遍认为肝脏纤维化是成功治疗慢性肝病之后的一个易经常反复的动态过程, 而区分肝纤维化的数量和疾病分期有益于评估抗纤维化的效果^[9,10]. 目前有研究表明机体非肝脏系统的损伤可继发引起肝损伤. 在CCl₄和缺血再灌注等动物模型中发现, TNF- α 、IL-1、IL-6等细胞因子参与了肝细胞损伤, 并且相关研究证实这些细胞因子在炎症、创伤和其他类型所致的肝损伤中发挥了主导作用^[11-13]. 作为炎症因子之一的TNF- α , 当肝脏组织存在炎症反应时, 由肝内Kupffer细胞分泌合成. TNF- α 升高后加强肝细胞毒性, 促进炎症因子的释放^[14-16]. 目前研究发现, 在酒精性肝炎和肝硬化中, TNF- α 及其诱导产生的细胞因子IL-6、IL-8、IL-18水平明显升高与肝损伤和不良预后密切相关^[17]. 相关研究结果认为, 在卡介苗加脂多糖诱导的肝损伤中, FR167653可以抑制Kupffer细胞释放TNF- α 和IL-1, 进而发挥减轻肝损伤的作用^[18]. Aldeguler等^[19]发现由IL-6受体活化的细胞内信号蛋白分子可以刺激肝脏合成急性反应蛋白、引起肝脏再生. Feng等^[20]通过对药物性肝损伤的动物模型研究发现, IL-10可以通过使NF- κ B和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)依赖的IL-8和嗜中性粒细胞浸润增加进而加速肝损伤进程.

2 EGR-1结构与功能

EGR-1通常作为一个单体结合到DNA上来激活转录, 早期因其在肝脏再生中的信号调节作用被提出来. EGR-1是一种分子大小在80 000-82 000 Da的核磷蛋白质, 由533个氨基酸

组成. 其分子结构主要包括1个位于末端的转录激活结合域和1个DNA结合域, 主要由3个锌指结构组成, 此外, 在转录激活域和DNA结合域之间还有一个转录抑制区域, 主要作为阻遏蛋白-神经生长因子交互蛋白A1和2(NGFI-A binding proteins 1 and 2, NAB1, 2)的结合位点^[21].

EGR-1作为锌指结构家族中的成员, 是一个广泛表达的转录因子, 在许多细胞类型中可被多种多样的生长、分化刺激因子诱导表达^[22-24]. 大量研究报道证明, EGR-1可对细胞生长、增殖、分化及凋亡进行调节, 同时, 多种疾病如动脉粥样硬化、癌症等均与EGR-1的调节作用相关^[25-27]. 目前大量研究证实EGR-1的表达与多种癌症发生相关, Susilowati等^[28]发现中间链球菌溶素通过钙/活化的T淋巴细胞核因子途径诱导EGR-1基因表达, 与中间葡萄球菌引起的人胆管细胞癌的发病机制相关; Shin等^[29]发现在肿瘤微环境中, EGR-1对于TNF- α 引起的金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的转录过程起了至关重要的作用. EGR-1对于细胞增殖的作用也在多种疾病中被阐述, Fukuda等^[30]发现大量刺激因素如剪切力、低氧、动脉损伤以及血管紧张素II通过激活EGR-1表达增加, 可引起血管平滑肌增殖相关疾病, 同时吸烟可通过激活EGR-1的表达引起血管增殖相关性疾病. 另有研究表明, 在大鼠的小脑细胞颗粒神经元细胞中, EGR-1, 而不是c-Jun、FOXO1/3a和B/c-Myb, 通过转录激活BIM基因的表达来介导细胞凋亡, 因此EGR-1对于神经细胞的凋亡是必不可少的^[31].

EGR-1因其广泛的生物学作用越来越受到人们的重视. 目前大量研究证实可以通过多种通路引起EGR-1表达增加或者降低进而起到相关调控作用. Zhou等^[32]通过对体外肝星形细胞的研究发现, 瘦素可以通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)或者磷脂酰肌醇激酶/苏氨酸激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling, PI-3K/Akt)信号通道来诱导EGR-1的表达和激活. Hoffmann等^[33]通过基因组微阵列分析发现, EGR-1是JNK-MKK7最主要的诱导产物, IL-1刺激引起的EGR-1 mRNA和蛋白在缺乏JNK或者c-Jun的细胞中表达受损. 在Yu等^[34]的研究中发现, TGF- β 可以正向调节EGR-1与骨桥蛋白启动子的结合, 同时p38MAPK、JNK和ERK参与骨桥蛋白介导的EGR-1表达的上调. 大量研究证实, CD44作为一种跨膜糖蛋白, 既可以正向

■研究前沿

异质性药物性肝损伤(DILI)虽然发病率低, 但是一旦发生常常引起严重且致命的急性肝损伤, 故成为近年来的研究热点.

■相关报道

Michele等通过对CCl₄诱导的肝损伤小鼠模型研究发现,在给予急性CCl₄暴露环境下,野生型和EGR-1(-/-)小鼠均出现纤维化过程,并且在EGR-1(-/-)小鼠中纤维化反应加重;随后小鼠给予慢性CCl₄持续暴露环境下,两种基因型小鼠均出现显著纤维化,但是在EGR-1(-/-)小鼠中纤维化反应显著加重,同时在EGR-1(-/-)小鼠中发现爆发卵圆形细胞免疫反应。该报道首次揭示了EGR-1在CCl₄所致肝纤维化和卵圆形细胞免疫中的新角色-负性调节蛋白。

调节也可以负向调节细胞增殖^[35-37]。Zhang等^[38]通过对CD44抑制细胞增殖过程的研究发现,CD44显著抑制细胞增殖的同时下调了EGR-1基因表达和EGR-1靶蛋白周期蛋白D1和D2,并且使用药物抑制因子抑制P13K/Akt通道既减少EGR-1表达又降低细胞增殖,而在表达CD44的细胞中低磷酸化Akt表现出负性调节Akt激活作用,最终得出CD44抑制Akt激活、下调EGR-1表达同时抑制细胞增殖。林杰等^[39]通过回顾性分析认为,缺血后处理对肝脏缺血再灌注损伤有保护作用。发挥作用的可能机制,主要是通过对氧自由基、钙超载、中性粒细胞、细胞因子、细胞凋亡、线粒体等几个方面的作用来实现。FTY720{2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propanediol hydrochloride}是一种新合成的免疫抑制剂,是将冬虫夏草提取物中具有免疫抑制作用的成分ISP-1进行结构改造而制备^[40]。大量研究证实FTY720通过选择性抑制外周淋巴细胞在次级免疫器官中的分布,同时选择性的诱导淋巴细胞凋亡而发挥免疫调节作用^[41,42]。Man等^[43]通过对缺血再灌注肝脏和正常肝脏模型对比研究发现,FTY720还可以通过激活细胞存活Akt通路并且通过Raf-激酶通路下调EGR-1来减弱缺血再灌注损伤。

3 EGR-1在肝损伤中的作用

3.1 EGR-1对于肝损伤的不利作用

3.1.1 EGR-1在慢性肝损伤中的作用: EGR-1作为调节炎症基因表达的转录因子,在许多急慢性炎症疾病的动物模型中起到一个致病性的作用。已有实验研究通过给予野生型小鼠和EGR-1基因敲除小鼠喂养含乙醇食物6 wk,发现慢性乙醇中毒后, EGR-1有利于增加脂多糖介导的TNF- α 的表达,而缺乏EGR-1时,可以阻碍慢性酒精中毒导致的脂肪肝形成,并且增加了对脂多糖的敏感性^[44]。Pritchard等^[45]研究发现慢性酒精中毒后, EGR-1可以通过增加由脂多糖诱导的TNF- α 而发挥作用,在其他组织损伤模型中,如肺组织的缺血再灌注损伤, EGR-1可以协调复杂的应激反应。同时, EGR-1也可以调控众多炎症介质的表达,包括细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),巨噬细胞炎症蛋白2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2),以及促纤维化基因,比如TFG- β ,血小板源性生长因子A以及纤

维母细胞生长因子。Luyendyk等^[46]通过研究诱导胆汁阻塞性啮齿类动物模型,发现慢性胆汁淤积性肝损伤主要和肝脏纤维蛋白原不足相关,而肝细胞内EGR-1的表达增加以及可诱导编码EGR-1基因表达的促炎性趋化因子(如MCP、角质形成细胞相关蛋白、MIP)的增加可使纤维蛋白原缺乏,进而引起肝细胞炎症和肝细胞损害。刘洋等^[47]研究发现砷暴露时间越长,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) mRNA及蛋白表达越低, NF- κ B mRNA及蛋白表达越高,二者存在反馈抑制通路; PPAR γ -NF- κ B信号传导通路参与砷暴露致肝纤维化形成机制。

3.1.2 EGR-1在急性肝损伤中的作用: 目前已经有通过半乳糖胺/脂多糖来研究EGR-1在急性肝损伤中的作用^[48], 暴露在半乳糖胺/脂多糖4.0-5.5 h之后,野生型鼠出现肝细胞损伤、细胞死亡以及广泛区域出血等现象,同时也增加血清中的丙氨酸转氨酶的活性;相反,在EGR-1敲除的小鼠中,肝功能有明显的下降。该研究还证明了在暴露在半乳糖胺/脂多糖1 h后, TNF- α 、MIP-2、MCP-1、炎症蛋白-2、单核细胞趋化因子-1和ICAM-1的mRNA和蛋白的表达在两种基因型(野生型和EGR-1基因敲除型)中并没有差异,但是随着时间的推移,这些基因在EGR-1敲除型鼠中的肝脏内表达明显降低;同时相比野生型鼠,在暴露半乳糖胺/脂多糖4 h后从肝窦溢出的中性粒细胞进入肝实质细胞数在EGR-1敲除型鼠中有所下降。野生型鼠暴露在半乳糖胺/脂多糖4.0-5.5 h后,发现了细胞凋亡酶-3和晚期脱氧核苷酸转移酶介导dUTP缺口末端标记阳性的细胞核,同时这些凋亡标志物在EGR-1敲除型鼠中推迟出现。这些研究结果都表明在半乳糖胺/脂多糖诱导的急性肝损伤中, EGR-1在不断加剧的肝细胞炎症,凋亡以及随之而来的死亡中起了十分重要的作用。Ding等^[49]通过ANIT诱导的肝内胆汁淤积症小鼠模型研究发现, EGR-1信号通道被激活, CINC-1(cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1)和MIP-2随后被激活并导致嗜中性粒细胞在肝脏中的聚集, TNF- α 和IL-6也同时激活,嗜中性粒细胞也被激活,导致的脂质过氧化和丙二醛(malondialdehyde, MDA)增加,共同造成肝损伤,而诱导型一氧化碳合成酶和CO可能在ANIT诱导的急性肝内胆汁淤积型肝损伤中起到保护性作用。

3.1.3 EGR-1在非肝脏系统引起的肝损伤中的

作用: 另有研究表明, 机体非肝脏系统的损伤亦可以导致EGR-1的表达升高进而引起肝损伤, Prince等^[50]通过对EGR-1(-/-)型和野生型小鼠作为对照, 分别处以单纯出血性休克, 出血性休克后复苏处理和伪程序控制对照, 进行实验分析发现, 在野生型小鼠中出血性休克1 h引起肝脏中EGR-1 mRNA短暂的迅速的表达, 2.5 h后蛋白质和DNA结合活性明显增加, 在恢复循环4 h后EGR-1 mRNA不再表达, 而EGR-1蛋白和DNA结合活性一直持续保持. EGR-1(-/-)型小鼠中肝脏炎症因子表达水平相比较野生型对照小鼠降低, 其中肝脏IL-6 mRNA表达降低42%, 粒细胞集落刺激因子降低39%, 细胞内黏附分子-1降低43%; 同时与野生型对照相比, 在出血性休克后复苏EGR-1(-/-)型小鼠中呈现系统性炎症反应和肝细胞损伤减轻. EGR-1在出血性休克复苏过程中一直高效增加, 最终发现其作为一种近端信号转导机制, 通过放大系统性炎症反应来应对机体休克. 晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)作为一种免疫蛋白超家族的成员, 主要介导糖化终末产物修饰蛋白之间的相互作用^[51]. 目前大量研究认为RAGE依赖的信号通道与心脏、肺、肝脏和大脑的缺血再灌注损伤相关^[52-54]. Xu等^[55]通过研究发现, 巨噬细胞在低氧环境中参与血管皮坏和组织损伤, RAGE调节低氧暴露条件下的巨噬细胞中的EGR-1的上调, 部分是通过由RAGE配体激活的蛋白激酶C β II, ERK1/2和c-Jun NH2-终末激酶信号通路. Zeng等^[56]通过缺血再灌注损伤 δ 小鼠模型研究发现, EGR-1是RAGE下游一个靶目标蛋白, RAGE可接到引起EGR-1表达升高, 董广璐等^[57]的研究表明在HepG2, SMMC-7721和HL-7702细胞中, 射线通过诱导EGR-1基因表达而诱导了细胞周期和细胞凋亡的变化; 射线诱导的EGR-1基因表达水平可能与射线诱导的细胞凋亡成正相关; S期肿瘤细胞可能易发生射线诱导的细胞凋亡.

3.2 EGR-1在肝损伤中的保护作用 Pritchard等^[58]研究发现相比较其在其他炎症介导的组织损伤模型中, 通过调节TNF- α 、iNOS、COX-2、NF- κ B p65等因子, EGR-1在CCl₄所致的肝损伤中发挥了保护效应. Bohm等^[59]通过对部分肝脏切除的小鼠模型研究发现, 肝细胞再生被大量的生长因子和细胞因子所调控, 其中包括了TNF- α 、iNOS、IL-6、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、lymphotoxin等因子表达水

平的变化, 但是这些因子是如何作用如何调控肝再生过程仍然有待深入研究. 目前Friedle等^[60]通过对微神经角质细胞的研究首次发现, EGR-1可通过P2X7受体激活发挥炎症相关基因的表达调控作用, 并且认为P2X7可能利用了MAPK-EGR-1通道来发挥对微胶质细胞炎症的特异作用, 促进神经细胞的存活. 这为我们研究EGR-1在肝脏保护机制的研究提供了参考方向. 另已经有相关研究^[58]采用野生型和EGR-1(-/-)型小鼠给予CCl₄注射诱导的肝损伤模型, 通过在给予CCl₄注射后18、48和72 h分别记录肝损伤基因、炎症基因及肝保护基因的表达和信号事件, 通过对这些事件的监测发现: 在CCl₄诱导的肝损伤模型中, EGR-1作为肝保护通道的重要调节因子, 相比较野生型小鼠, 肝损伤峰值在EGR-1(-/-)型小鼠中更高, EGR-1(-/-)型小鼠中被增大的损伤与TNF- α 的mRNA及蛋白表达下降, Akt的磷酸化作用减少及肝血窦中NF- κ B p65的细胞核定位下降有关. 可诱导表达的一氧化碳合成酶和环氧酶-2、TNF- α 调节基因具有肝保护功能, 相比野生小鼠, 在EGR-1(-/-)型小鼠中其功能发挥被减弱. 而肝细胞表达的诱导型一氧化碳合成酶对于各种肝损伤模型中的肝脏修复至关重要, 因为诱导型一氧化碳合成酶可以从L-精氨酸中产生NO, NO的产生和肝细胞在肝再生的初级阶段中从静止到增殖的转换有关. 另外, 有相关研究表明^[61], EGR-1调节了执行受伤组织愈合反应中相关基因的表达, 其作为一个在CCl₄诱导肝损伤所致的纤维化和卵圆细胞反应中的负性调节因子, 在急性CCl₄暴露诱导的肝损伤模型中, 野生型和EGR-1基因敲除型小鼠中都引起了肝脏中纤维化的前期反应, 在EGR-1基因敲除型中, 纤维化反应更严重, 而在随后的慢性CCl₄暴露环境中, 肝脏纤维化在两种基因型小鼠中都明确发生, 但在EGR-1敲除型小鼠中更加严重, 同时伴随迅速的卵圆细胞激活反应, 表明相比野生型小鼠, EGR-1基因敲除型小鼠发生了更加严重的肝损伤和(或)减少的肝细胞增殖. 另外, EGR-1对于肝损伤的保护作用还体现在对于细胞周期的影响. 在毒性物质所致肝损伤中, 诱导肝细胞的细胞周期可以保护肝脏避免长期的组织损伤, 目前已经有相关研究表明在CCl₄所致的肝损伤中, EGR-1对于促进细胞周期的进入(从G₀期到G₁期)以及G₁/S期的转换是必需的, 可见EGR-1也由于对细胞周期及时的诱导和发展而起到了部分肝保护的作用^[62]. Lee等^[63]通过肝

■创新盘点

本综述主要就EGR-1在不同原因所致肝损伤中所扮演的角色进行概括分析, 比较不同信号转导通路条件下诱导EGR-1基因表达, 进而对多种靶基因发挥调节作用, 得出细胞体内对EGR-1调控的立体性、多面性, 在分子水平对不同疾病的发病机制进行深入探索.

■应用要点

本综述从多角度阐述了EGR-1在不同刺激条件下对肝损伤所发挥的作用,综合EGR-1对多炎症因子的多途径调控,提出了EGR-1对于肝损伤的双重调节效应,探索EGR-1调控的相关靶分子机制将可能对肝损伤患者的药理或基因水平的治疗提供新方向。

癌细胞研究发现,在给予HGF的细胞中EGR-1、VEGF和IL-8表达水平上调,而在EGR-1(-/-)细胞中HGF诱导的VEGF和IL-8表达上调作用被抑制,EGR-1还有利于HGF介导血管生成,这可能成为肝细胞癌治疗的有价值的手段。

4 EGR-1在肝损伤中双重作用的机制

研究认为大量细胞外刺激均可以诱导EGR-1的表达,进而引起进一步的生长、增殖、分化或者凋亡。普遍认为EGR-1引起肝损伤主要是因其能够不断加剧的肝细胞炎症,促进肝细胞凋亡。然而其潜在的促损伤机制仍有很多未知。目前有相关研究表明,EGR-1可以在T淋巴细胞刺激下迅速被诱导且主要在T辅助淋巴细胞2型(T helper type 2, Th2)中表达,通过染色体免疫共沉淀法发现EGR-1在T淋巴细胞刺激下可以结合到IL-4启动子上进而证实了EGR-1与T淋巴细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)刺激引起的急性期IL-4转录相关^[64]。而另一些研究发现在三硝基苯磺酸诱导引起的结肠炎中诱导IL-13可以通过EGR-1途径激发TGF- β 依赖的组织纤维化^[65]。TGF- β 可以刺激胶原蛋白合成和积累,异常的TGF- β 信号表达与病理性器官纤维化相关。Chen等^[66]通过对纤维母细胞研究发现,作为TGF- β 新的细胞内靶目标,EGR-1对于纤维母细胞中胶原蛋白基因的刺激表达是必需的,表明EGR-1参与由TGF- β 引起的纤维化反应。但是EGR-1是否通过相同的通路参与肝脏的纤维化发生过程仍需进一步研究证实。Peng等^[67]研究发现,EGR-1可以特殊的结合到邻近PRL-1启动子P1(-99)区域上,对于有丝分裂原刺激引起的PRL-1基因表达上调起了重要作用,同时进一步说明了EGR-1的激活是肝再生和有丝分裂原刺激细胞的早期反应事件,参与调节一系列的即刻基因表达,有利于肝脏再生过程。Park等^[68]通过对肝癌细胞研究发现,HS-1200,一种鹅去氧胆酸衍生物,可以通过控制EGR-1基因的表达进而调节肝癌细胞的凋亡、影响细胞周期,其可能的分子机制仍不完全清楚,但是在EGR-1(-/-)肝癌细胞中,P53, P21^{WAF1/CIP1}, P27^{KIP1}和COX-2表达受抑制。

目前已有研究表明EGR-1参与肝细胞癌的发生。类固醇5 α -还原酶1(steroid 5 α -reductase 1, 5 α -R1)广泛存在于肝脏中,对于一些激素依赖型的肿瘤的发生发展起重要作用。Rui等^[69]的研究发现,HGF通过上调EGR-1的表达进而刺激5 α -R1的表达,表明由HGF引起的类固醇代谢

调节可能是女性肝细胞癌发生的一种机制。近来有研究表明EGR-1在慢性CCl₄所致肝损伤中起了刹车机制作用,即EGR-1减轻纤维化反应,发挥肝保护作用,这与之前大量研究所得出的EGR-1传统角色相矛盾,过去大量报道证实了在博来霉素诱导的皮肤、肺以及单侧输尿管梗阻诱导的肾脏纤维化过程中,EGR-1(-/-)减少纤维化以及纤维化标志物。通过对比分析发现,对于化学诱导的纤维化过程中EGR-1不同组织特异性表现可能与肝脏在毒素代谢方面的作用相关。

首先,在肝损伤模型中,EGR-1(-/-)与升高的血浆肝功能酶活性、坏死、凋亡趋势相一致,且TNF以及相关肝保护基因如一氧化碳合成酶基因、环氧酶2基因、致癌蛋白基因表达均减少,进而大量组织残骸及肝星状细胞被激活引起延迟修复反应,并随着CCl₄暴露延长加重肝脏纤维化;其次,该实验发现MCP-1,作为EGR-1调控的巨噬细胞化学诱导物,在急性CCl₄诱导的肝损伤模型中,其表达在EGR-1(-/-)中相比野生型下降,故而减少巨噬细胞在肝脏中的聚集进而推迟了损伤炎症反应和随之而来的修复反应(即在CCl₄暴露引起肝损伤后巨噬细胞招募是损伤修复的重要部分,而EGR-1(-/-)破坏该反应);最后,在CCl₄暴露的肝损伤模型中还发现了大量卵圆形细胞激活,而单纯的CCl₄暴露不足以引起卵圆形细胞的激活。卵圆形细胞仅在发生严重肝损伤时剩余的肝脏细胞增殖不足以迅速恢复肝功能或者(和)增殖细胞因子被抑制时被激活,参与肝脏再生过程。

在暴露于CCl₄早期时组织损伤的异常反应在EGR-1(-/-)小鼠中可能与减少的肝脏炎症因子相关,而减少的炎症因子与一系列加剧肝损伤和减慢肝脏修复反应的事件相关,这些累计的肝脏异常损伤修复事件加剧了肝脏纤维化并且激活了卵圆形细胞。在这些模型中,削弱的炎症反应和组织修复能力加剧了肝脏纤维化,所以维持早期正常的炎症反应而不是去除炎症反应,对于正常的组织修复过程至关重要,连续的诱导和处理炎症反应是正常执行肝脏修复反应的重要前提,EGR-1对于炎症过程的调节十分重要^[61]。但是目前对于EGR-1促进肝功能恢复可能涉及的信号通路目前研究还很少,人们已经发现EGR-1既可以通过影响TNF- α 、iNOS、COX-2、NF- κ B p65、P53、P21、IL-8等基因的表达间接参与肝脏纤维化调节,又可以通过对胶原蛋白基因等的刺激直接参与纤维化过程。

另外, 已有相关研究证实了在不同的刺激条件下EGR-1对cyclin D1、cyclin A等周期蛋白的影响, EGR-1通过对细胞周期调控进而发挥促进肝功能恢复作用, 然而关于其具体调节信号通路的研究报道目前还很少。

5 结论

EGR-1在肝损伤的过程中扮演了重要角色, 大量研究表明EGR-1对于肝损伤的免疫机制的调控起了重要作用, 利用EGR-1在各种病因所致肝损伤过程中的不同调控作用, 深入研究EGR-1自身的调控相关因素可能更有利于研究肝损伤的机制, 进一步确认有关EGR-1调控的相关靶分子机制将可能提供对肝损伤患者的药理学或基因水平的治疗新方向。

6 参考文献

- 王绮夏, 华静, 马雄. 肝脏疾病研究进展. 胃肠病学 2009; 14: 652-655
- Lee CH, Wang JD, Chen PC. Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing radix bupleuri in 639,779 patients with hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2011; 6: e16064
- Oya Y, Watanabe N, Kobayashi Y, Owada T, Oki M, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kishimoto T, Nakajima H. Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in MRL-lpr/lpr mice. *Int Immunol* 2011; 23: 335-344
- Stirnemann G, Kessebohmer K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13080
- Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 202-211
- Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 337-347
- Hisamochi A, Kumashiro R, Sata M. Do the national survey results reflect the state of drug-induced liver injury in a single local city in which there is no hospital having Members of the Board of Councilors of the Japan Society of Hepatology? Results of a questionnaire survey conducted in a local city. *Hepatol Res* 2011; 41: 225-232
- Shiga A, Kakamu S, Sugiyama Y, Shibata M, Makino E, Enomoto M. Acute toxicity of pierisin-1, a cytotoxic protein from *Pieris rapae*, in mouse and rat. *J Toxicol Sci* 2006; 31: 123-137
- Germani G, Hytioglou P, Fotiadu A, Burroughs AK, Dhillon AP. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 82-90
- Mair M, Blaas L, Osterreicher CH, Casanova E, Eferl R. JAK-STAT signaling in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2011; 17: 2794-2811
- Tipoe GL, Leung TM, Liong EC, Lau TY, Fung ML, Nanji AA. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces liver inflammation, oxidative stress and fibrosis in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury in mice. *Toxicology* 2010; 273: 45-52
- Zhu RZ, Xiang D, Xie C, Li JJ, Hu JJ, He HL, Yuan YS, Gao J, Han W, Yu Y. Protective effect of recombinant human IL-1Ra on CCl₄-induced acute liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2771-2779
- Robinson SM, Mann DA. Role of nuclear factor kappaB in liver health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 691-705
- 赵红燕, 史立君, 齐荣. TGF-β1和TNF-α及IL-6与酒精性肝病的关系. 国际消化病杂志 2009; 29: 148-150
- Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444
- Thomas P, Lazure DA, Moussa R, Bajenova O, Burke PA, Ganguly A, Forse RA. Identification of two novel LPS-binding proteins in Kupffer cells: implications in TNF-alpha production. *J Endotoxin Res* 2006; 12: 352-357
- Kanzler S, Galle PR. Apoptosis and the liver. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 173-184
- Yao HW, Yue L. Effect and mechanisms of FR167653, a dual inhibitor of TNF-alpha and IL-1, on BCG plus LPS induced-liver injury. *Inflamm Res* 2005; 54: 471-477
- Aldegue X, Debonera F, Shaked A, Krasinkas AM, Gelman AE, Que X, Zamir GA, Hiroyasu S, Kovalovich KK, Taub R, Olthoff KM. Interleukin-6 from intrahepatic cells of bone marrow origin is required for normal murine liver regeneration. *Hepatology* 2002; 35: 40-48
- Feng D, Wang Y, Xu Y, Luo Q, Lan B, Xu L. Interleukin 10 deficiency exacerbates halothane induced liver injury by increasing interleukin 8 expression and neutrophil infiltration. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 277-284
- Thiel G, Cibelli G. Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr-1. *J Cell Physiol* 2002; 193: 287-292
- Cabodi S, Morello V, Masi A, Cicchi R, Broglio C, Distefano P, Brunelli E, Silengo L, Pavone F, Arcangeli A, Turco E, Tarone G, Moro L, Defilippi P. Convergence of integrins and EGF receptor signaling via PI3K/Akt/FoxO pathway in early gene Egr-1 expression. *J Cell Physiol* 2009; 218: 294-303
- Fan Y, Zou W, Green LA, Kim BO, He JJ. Activation of Egr-1 expression in astrocytes by HIV-1 Tat: new insights into astrocyte-mediated Tat neurotoxicity. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011; 6: 121-129
- Calogero A, Porcellini A, Lombardi V, Fabbiano C, Arcella A, Miscusi M, Ponti D, Ragone G. Sensitivity to cisplatin in primary cell lines derived from human glioma correlates with levels of EGR-1 expression. *Cancer Cell Int* 2011; 11: 5
- Hamada N, Miyata M, Eto H, Ikeda Y, Shirasawa T, Akasaki Y, Miyauchi T, Furusho Y, Nagaki A, Aronow BJ, Tei C. Loss of clusterin limits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via reduced expression of Egr-1 and TNF-α. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 209-216
- Sauer L, Gitenay D, Vo C, Baron VT. Mutant p53 initiates a feedback loop that involves Egr-1/EGF receptor/ERK in prostate cancer cells. *Oncogene* 2010; 29: 2628-2637
- Ramana CV, Cheng GS, Kumar A, Kwon HJ, En-

■同行评价

本文选题新颖, 思路清晰, 系统阐述了EGR-1在肝损伤中的作用, 具有一定的科学性。

- elow RI. Role of alveolar epithelial early growth response-1 (Egr-1) in CD8+ T cell-mediated lung injury. *Mol Immunol* 2009; 47: 623-631
- 28 Susilowati H, Okamura H, Hirota K, Shono M, Yoshida K, Murakami K, Tabata A, Nagamune H, Haneji T, Miyake Y. Intermedilysin induces EGR-1 expression through calcineurin/NFAT pathway in human cholangiocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 57-61
- 29 Shin SY, Kim JH, Baker A, Lim Y, Lee YH. Transcription factor Egr-1 is essential for maximal matrix metalloproteinase-9 transcription by tumor necrosis factor alpha. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 507-519
- 30 Fukuda N. Cigarette smoking induces vascular proliferative disease through the activation of Egr-1. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 207-208
- 31 Xie B, Wang C, Zheng Z, Song B, Ma C, Thiel G, Li M. Egr-1 transactivates Bim gene expression to promote neuronal apoptosis. *J Neurosci* 2011; 31: 5032-5044
- 32 Zhou Y, Jia X, Zhou M, Liu J. Egr-1 is involved in the inhibitory effect of leptin on PPARgamma expression in hepatic stellate cell in vitro. *Life Sci* 2009; 84: 544-551
- 33 Hoffmann E, Ashouri J, Wolter S, Doerrie A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Wagner EF, Troppmair J, Mackman N, Kracht M. Transcriptional regulation of EGR-1 by the interleukin-1-JNK-MKK7-c-Jun pathway. *J Biol Chem* 2008; 283: 12120-12128
- 34 Yu HW, Liu QF, Liu GN. Positive regulation of the Egr-1/osteopontin positive feedback loop in rat vascular smooth muscle cells by TGF-beta, ERK, JNK, and p38 MAPK signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 451-456
- 35 Blacking TM, Waterfall M, Argyle DJ. CD44 is associated with proliferation, rather than a specific cancer stem cell population, in cultured canine cancer cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 141: 46-57
- 36 Henry JC, Park JK, Jiang J, Kim JH, Nagorney DM, Roberts LR, Banerjee S, Schmittgen TD. miR-199a-3p targets CD44 and reduces proliferation of CD44 positive hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 120-125
- 37 Hsu KH, Tsai HW, Lin PW, Hsu YS, Shan YS, Lu PJ. Osteopontin expression is an independent adverse prognostic factor in resectable gastrointestinal stromal tumor and its interaction with CD44 promotes tumor proliferation. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3043-3052
- 38 Zhang LS, Ma HW, Greyner HJ, Zuo W, Mummert ME. Inhibition of cell proliferation by CD44: Akt is inactivated and EGR-1 is down-regulated. *Cell Prolif* 2010; 43: 385-395
- 39 林杰, 曾仲. 缺血后处理对肝脏缺血再灌注的保护机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1799-1803
- 40 Kiuchi M, Adachi K, Kohara T, Minoguchi M, Hanano T, Aoki Y, Mishina T, Arita M, Nakao N, Ohtsuki M, Hoshino Y, Teshima K, Chiba K, Sasaki S, Fujita T. Synthesis and immunosuppressive activity of 2-substituted 2-aminopropane-1,3-diols and 2-aminoethanols. *J Med Chem* 2000; 43: 2946-2961
- 41 Chen S, Bacon KB, Garcia G, Liao R, Pan ZK, Sullivan SK, Nakano H, Matsuzawa A, Brinkmann V, Feng L. FTY720, a novel transplantation drug, modulates lymphocyte migratory responses to chemokines. *Transplant Proc* 2001; 33: 3057-3063
- 42 Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, Bruns C, Prieschl E, Baumrucker T, Hiestand P, Foster CA, Zollinger M, Lynch KR. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-21457
- 43 Man K, Ng KT, Lee TK, Lo CM, Sun CK, Li XL, Zhao Y, Ho JW, Fan ST. FTY720 attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in normal and cirrhotic livers. *Am J Transplant* 2005; 5: 40-49
- 44 McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q, Millward CA, Croniger CM, Nagy LE. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology* 2005; 128: 2066-2076
- 45 Pritchard MT, Nagy LE. Ethanol-induced liver injury: potential roles for egr-1. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 146S-150S
- 46 Luyendyk JP, Kassel KM, Allen K, Guo GL, Li G, Cantor GH, Copple BL. Fibrinogen deficiency increases liver injury and early growth response-1 (Egr-1) expression in a model of chronic xenobiotic-induced cholestasis. *Am J Pathol* 2011; 178: 1117-1125
- 47 刘洋, 吴君, 闫超, 刘芙蓉. PPARγ、NF-κB的表达与砷暴露致大鼠肝纤维化的相关性. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3848-3856
- 48 Pritchard MT, Roychowdhury S, McMullen MR, Guo L, Arteel GE, Nagy LE. Early growth response-1 contributes to galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1124-G1133
- 49 Ding Y, Zhao L, Huang ZH, Mei H, Peng HM. [Role of early growth response factor-1 signal pathway in acute intrahepatic cholestatic hepatic injury in rats]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 215-219
- 50 Prince JM, Ming MJ, Levy RM, Liu S, Pinsky DJ, Vodovotz Y, Billiar TR. Early growth response 1 mediates the systemic and hepatic inflammatory response initiated by hemorrhagic shock. *Shock* 2007; 27: 157-164
- 51 Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX, Nagashima M, Lundh ER, Vijay S, Nitecki D. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem* 1995; 270: 25752-25761
- 52 Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, Murikinati S, Yang H, Tracey KJ, Bendszus M, Rossetti G, Nawroth PP, Bierhaus A, Schwaninger M. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J Neurosci* 2008; 28: 12023-12031
- 53 Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 917108
- 54 Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Stopping the primal RAGE reaction in myocardial infarction: capturing adaptive responses to heal the heart? *Circulation* 2008; 117: 3165-3167
- 55 Xu Y, Toure F, Qu W, Lin L, Song F, Shen X, Rosario R, Garcia J, Schmidt AM, Yan SF. Advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling and up-regulation of Egr-1 in hypoxic macrophages. *J Biol Chem* 2010; 285: 23233-23240
- 56 Zeng S, Dun H, Ippagunta N, Rosario R, Zhang QY, Lefkowitz J, Yan SF, Schmidt AM, Emond JC. Receptor for advanced glycation end product (RAGE)-dependent modulation of early growth response-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Hepatol*

- 2009; 50: 929-936
- 57 董广璐, 邢丽娜, 刘晓滨, 刘伟, 金茜, 张淑云. Egr-1基因表达及其在射线诱导的肝癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2923-2927
- 58 Pritchard MT, Cohen JJ, Roychowdhury S, Pratt BT, Nagy LE. Early growth response-1 attenuates liver injury and promotes hepatoprotection after carbon tetrachloride exposure in mice. *J Hepatol* 2010; 53: 655-662
- 59 Böhm F, Köhler UA, Speicher T, Werner S. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO Mol Med* 2010; 2: 294-305
- 60 Friedle SA, Brautigam VM, Nikodemova M, Wright ML, Watters JJ. The P2X7-Egr pathway regulates nucleotide-dependent inflammatory gene expression in microglia. *Glia* 2011; 59: 1-13
- 61 Pritchard MT, Nagy LE. Hepatic fibrosis is enhanced and accompanied by robust oval cell activation after chronic carbon tetrachloride administration to Egr-1-deficient mice. *Am J Pathol* 2010; 176: 2743-2752
- 62 Pritchard MT, Malinak RN, Nagy LE. Early growth response (EGR)-1 is required for timely cell-cycle entry and progression in hepatocytes after acute carbon tetrachloride exposure in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G1124-G1131
- 63 Lee KH, Kim JR. Hepatocyte growth factor induced up-regulations of VEGF through Egr-1 in hepatocellular carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 685-692
- 64 Lohoff M, Giaisi M, Köhler R, Casper B, Krammer PH, Li-Weber M. Early growth response protein-1 (Egr-1) is preferentially expressed in T helper type 2 (Th2) cells and is involved in acute transcription of the Th2 cytokine interleukin-4. *J Biol Chem* 2010; 285: 1643-1652
- 65 Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Young CA, Watanabe T, Geissler EK, Schlitt HJ, Kitani A, Strober W. Induction of IL-13 triggers TGF-beta1-dependent tissue fibrosis in chronic 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis. *J Immunol* 2007; 178: 5859-5870
- 66 Chen SJ, Ning H, Ishida W, Sodin-Semrl S, Takagawa S, Mori Y, Varga J. The early-immediate gene EGR-1 is induced by transforming growth factor-beta and mediates stimulation of collagen gene expression. *J Biol Chem* 2006; 281: 21183-21197
- 67 Peng Y, Du K, Ramirez S, Diamond RH, Taub R. Mitogenic up-regulation of the PRL-1 protein-tyrosine phosphatase gene by Egr-1. Egr-1 activation is an early event in liver regeneration. *J Biol Chem* 1999; 274: 4513-4520
- 68 Park SE, Lee SW, Hossain MA, Kim MY, Kim MN, Ahn EY, Park YC, Suh H, Kim GY, Choi YH, Kim ND. A chenodeoxycholic derivative, HS-1200, induces apoptosis and cell cycle modulation via Egr-1 gene expression control on human hepatoma cells. *Cancer Lett* 2008; 270: 77-86
- 69 Rui C, Li C, Xu W, Zhan Y, Li Y, Yang X. Involvement of Egr-1 in HGF-induced elevation of the human 5alpha-R1 gene in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem J* 2008; 411: 379-386

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)