

## 肝 X 受体通过细胞核受体辅抑制因子依赖途径 抑制细胞因子诱导的 C 反应蛋白基因的表达

Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Collins A, Tontonoz P, Hsueh WA, Tangirala RK

C 反应蛋白(CRP)是人类急性期反应蛋白,可独立预测健康人群及心血管病患者未来心血管事件的发生。研究表明 CRP 可促进动脉粥样硬化的形成。肝 X 受体(LXR)活化配体是细胞核激素受体超家族成员,在多种动物模型中可抑制巨噬细胞炎症基因表达及减轻动脉粥样硬化病变。已知两种合成的 LXR 配体 T0901317 和 GW3965 可抑制人类肝细胞中白细胞介素 1 $\beta$ /白细胞介素 6 诱导的 CRP mRNA 及蛋白水平的表达。通过 RNA 小片段干扰法敲除 LXR $\alpha/\beta$  可完全阻断 T0901317 对细胞因子所诱导的 CRP 基因转录的影响。CRP 启动子区 5' 端缺失短期转染试验表明,转录起始位点上游- 125 到- 256 区介导了 LXR 配体对 CRP 转录的抑制作用。通过特异性小片段 RNA 干扰法敲除细胞核受体辅抑制因子可增加细胞因子诱导的 CRP mRNA 表达及启动子活性,逆转 LXR 介导的对 CRP 基因转录的抑制作用。染色质免疫沉淀作用分析表明一般情况下内源性 CRP 启动子区存在细胞核受体辅助抑制因子,LXR 配体可抑制这一辅助因子的清除,从而抑制了 CRP 基因转录。在应用 LXR 配体处理的 C57B16/J 小鼠肝细胞中,脂多糖诱导的 CRP 基因表达及血清淀粉样 P 成分基因表达均降低,但在 LXR $\alpha/\beta$  敲除鼠中却未发现这种变化。本研究首次发现了 LXR 配体对炎症基因的调节机制,应用 LXR 激动剂抑制 CRP 表达可作为预防动脉粥样硬化发生发展的新治疗策略。

(原载 Circ Res, 2006, 99 (12): e88-99. 夏妍 编译,文玉珊 编校)