

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-06-0492-03

肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂与动脉粥样硬化

谢 遥, 程晓曙

(南昌大学附属第二医院心内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂; 动脉粥样硬化; 基质金属蛋白酶

[摘要] 目的 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂是肿瘤坏死因子超家族成员。通过与受体 Fn14结合, 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂从多方面参与动脉粥样硬化的发生发展过程, 如促进炎症反应、促进基质金属蛋白酶 9产生、上调血管内皮生长因子表达等。肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂参与动脉粥样硬化疾病如冠心病及其危症糖尿病的发生过程, 他汀类药物通过减少循环中肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂-Fn14量而可能有益于动脉粥样硬化的治疗。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis and Atherosclerosis

XIE Ya-q and CHENG Xiao-Shu

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006 China)

[KEY WORDS] Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis Atherosclerosis Matrix Metalloproteinase

[ABSTRACT] Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TW EAK) is a member of tumor necrosis factor (TNF) super family. Combining with its receptor Fn14, TW EAK can participate in the process of atherosclerosis (As) through several ways including inducing inflammation, augmenting the expression of MMP9, promoting neovascularization and so on. TW EAK is involved in coronary heart disease and its equivalent diabetes mellitus. Statins may play a potential role in the treatment of As by reducing TW EAK-Fn14 complex in blood.

动脉粥样硬化发生机制复杂, 一般认为和脂质斑块沉积、氧化应激、血栓形成、血液切应力变化、炎症等因素有关。肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis TW EAK) 是近年来发现的肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族成员之一, 通过与其受体 Fn14 结合产生多种生物学作用, 如炎症作用、降解基质蛋白、调节免疫、肿瘤发生等。有研究表明 TW EAK 及其受体参与动脉粥样硬化发生发展的部分过程, 现对其相关研究进展作一综述。

1 TW EAK 的分子结构、分布、受体、生物学功能及信号转导机制

1.1 分子结构

TW EAK 是 1997 年由 Chicheportiche 等从人扁桃体和胎肝 cDNA 文库中筛选出的一条长约 1.3 kb 的 cDNA 编码产物, 是一种新的 TNF 超家族成员, 按发现时间次序被命名为 TNF 配体超家族成员 12 (TNFSF12)^[1]。人 TW EAK 基因位于染色体 17p13.1, 编码长度为 249 个氨基酸的 ④型跨膜糖蛋白。人 TW EAK 结构高度保守, 胞外段可被蛋白酶水解成

含 156 位氨基酸的可溶性片段, 即受体结合位点, 该部位以三聚体形式与其受体结合。TW EAK 有膜结合蛋白 (mT-W EAK) 和可溶性 TW EAK (sTW EAK) 两种形式^[2]。

1.2 分布

TW EAK mRNA 在人体大多数组织中丰富表达, 例如心脏、胰腺、结肠、小肠、脑、肺、卵巢以及骨骼肌中, 而在肝脏和肾脏中表达较少, 脾脏、淋巴结、阑尾以及外周血淋巴细胞亦含有丰富的 TW EAK mRNA^[1]。正常人类动脉也可表达 sTW EAK, 但是从粥样硬化的动脉中释放的 sTW EAK 是减少的, 并且有研究表明血清低水平的 sTW EAK 是亚临床动脉粥样硬化的一个标记物^[3]。

1.3 受体

2001 年, TW EAK 受体被克隆并且证实是 Fn14^[4], 这是至今发现的 TNF 受体超家族最小的成员。人类 Fn14 基因也称成纤维细胞因子 (fibroblast growth factor, FGF) 诱导基因 14^[5], 位于染色体 16p13.3 是一种即刻早期应答基因, 当暴露于生长因子、胎牛血清等环境中时可以被直接激活。该基因编码由 129 个氨基酸组成的 iv 型跨膜蛋白。人和小鼠 Fn14 氨基酸序列有 82% 的同源性, 其成熟受体蛋白为一包 102 个高度保守的氨基酸序列。体内研究表明, Fn14 在心脏和肾脏总表达量较高^[6]。Fn14 在粥样硬化的血管中存在, 表明 TW EAK-Fn14 可能在动脉粥样斑块形成中起作用^[7]。经 Toxin B 或 C3 处理主动脉平滑肌细胞, Fn14 mRNA 和蛋白均减少, 而用 Y-27632 处理, 也得到同样结果, 表明 Rho-ROCK 通路能调节 Fn14 的表达, 且 Rho 对 Fn14 的表

[收稿日期] 2010-02-01 [修回日期] 2010-06-15

[基金项目] 国家科技支撑计划 (2008BAI68B02)

[作者简介] 谢遥, 硕士研究生, 研究方向为冠心病。Email 为 xieyao1985lucky@126.com。程晓曙, 主任医师, 研究方向为冠心病防治, Email 为 xiaoshumenfar@126.com。

达有促进作用^[8]。

尽管 Fn14 是至今发现的 TWEAK 唯一的受体,但并非 TWEAK 均依赖于其产生生物学作用,例如最近发现的 TWEAK 特异性结合蛋白 CD163 可以在病理状态下作为 TWEAK 清道夫,或者在缺乏 Fn14/TWEAKR 的细胞中作为 TWEAK 的受体^[9]。

1.4 细胞生物学功能及信号转导机制

TWEAK 和 Fn14 结合后产生多方面的生物学作用,如刺激细胞增殖^[10]、凋亡^[11]、血管生成^[12]以及诱导促炎因子的产生^[13]等。研究表明,TWEAK 能诱导人肾脏细胞表达多种炎症介质,例如 RANTES、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1 等,NF- κ B 激活可以促进这些细胞因子的产生,抗 TWEAK 单克隆抗体可以抑制上述细胞因子的产生。TWEAK 刺激产生的炎症因子可以诱导人类单个核细胞的迁移。TWEAK 能促进肾脏炎症细胞的渗出及肾脏实质细胞的增殖^[14]。TWEAK/Fn14 在急性损伤所致的组织修复^[15]及类风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[16]中也起重要作用。研究表明,TWEAK 与 Fn14 的相互作用是心肌病变及心功能失代偿的一个重要环节,TWEAK 可导致扩张型心肌病以及随之而来的心脏功能失代偿。TWEAK 与心肌伸长及其纤维化有关,但与心肌细胞凋亡无关,TWEAK/Fn14 在心肌重构中起一定作用,并且可能参与扩张型心肌病的发生^[17]。

Donohue 等^[18]发现经 TWEAK 处理的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 能刺激快速短暂的 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 、ERK、JNK 的磷酸化,说明 TWEAK 可以通过不同的信号传导通路向细胞内传递信号。Kumar 等^[19]研究发现缺乏 TAK1 的老鼠胚胎成纤维细胞中 NF- κ B 活性显著被抑制,且 TWEAK 诱导的 $\text{I}\kappa\text{B}$ 激酶活性及其磷酸化和降解过程也被抑制,说明 TAK-1 参与了 TWEAK 诱导 NF- κ B 的激活。TWEAK 通过诱导 Caspase-3、8 及 9 等凋亡蛋白的产生,最终导致细胞凋亡^[20]。

2 TWEAK 和动脉粥样硬化

2.1 TWEAK 的致炎症作用与动脉粥样硬化

研究表明,动脉粥样硬化患者颈动脉 sTWEAK 释放量减少,且动脉粥样斑块中常见 TWEAK 和巨噬细胞、增殖的平滑肌细胞伴随出现^[3]。TWEAK 与 Fn14 结合后,引起单个核细胞增殖和迁移,并刺激多种促炎因子、黏附因子、趋化因子等的产生,这些因子产生级联效应从而扩大炎症作用。TWEAK/Fn14 能激活 NF- κ B,该因子是很多炎症应答基因的关键因子,在动脉粥样硬化发生过程中扮演重要角色。

2.2 TWEAK 与基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 是基质金属蛋白酶 (MMP) 家族中重要的一员,与组织型 MMP 抑制剂 (TIMP) 一起,在降解细胞外基质过程中发挥重要作用。MMP 通过与细胞外基质成分特异结合,降解斑块纤维帽中的胶原纤维,促进斑块破裂和血栓形成,导致急性冠状动脉综合征的发生。通过对动脉粥样硬化患者颈动脉内膜切除组织进行免疫组织化学分析,发现富含泡沫细胞的区域有 TWEAK 和 TWEAKR/Fn14 的表达^[21]。应用抗单克隆抗体技术及流式细胞仪分

析显示 THP-1 细胞表达高基础量的 TweakR/Fn14。用重组人 sTWEAK (rhTWEAK) 处理 THP-1 细胞,发现这些细胞表达 MMP-9 的量与 rhTWEAK 呈剂量依赖关系。该研究还发现,由 TWEAK 诱导的 NF- κ B 激活对于 MMP-9 的产生是必须的,用 PDTC 预处理 THP-1 细胞,发现 MMP-9 的激活被抑制,且该抑制作用与 PDTC 呈剂量依赖关系。上述结果说明 TWEAK 参与了动脉粥样硬化的发展过程,其作用机制可能涉及细胞间基质降解酶的产生,而该物质能通过削弱纤维帽的作用,从而降低斑块的稳定性。

2.3 TWEAK 与新生血管形成

新生血管形成与动脉粥样硬化相互促进。一方面,粥样斑块可以刺激血管生长因子的分泌,促进新生血管形成;另一方面,斑块周围的新生血管可间接介导更多的炎症因子进入斑块而使之变得不稳定,且新生血管破裂可导致局部血栓形成,加大栓塞的几率,导致血管生成的重要因子之一是血管内皮生长因子 (VEGF)。Dai 等^[12]研究发现 TWEAK 能上调 VEGF 的表达,这种效应亦依赖于 NF- κ B 通路的激活,用 PDTC 阻断 NF- κ B 通路能抑制 TWEAK 诱导的 VEGF 的表达。上调的 VEGF 能通过与其受体 (主要是 VEGFR2) 结合,激活关键的信号通路酶,如 MAPK、FAK、Akt、RhoA 等的活性,从而破坏细胞间以及细胞与基质间的联系,并促进细胞增殖等,参与动脉粥样硬化的发生发展^[22]。也有研究认为 TWEAK 是一种内皮细胞生长因子和迁移因子,能增强内皮细胞 FGF-2 和 VEGF-A 的丝裂原活性,因此通过与 VEGF-A 或者 FGF-2 协同作用,TWEAK 可能可以调控病理血管生成^[23]。研究表明,阿托伐他汀可降低低动脉壁 MMP-9 及 NF- κ B 的表达及炎症细胞的浸润,减少弹力纤维的降解,从而抑制实验性大鼠腹主动脉瘤的形成^[24]。

2.4 TWEAK 与他汀类调脂药

他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶而发挥调脂作用。近年来研究表明,他汀类药物除了调脂作用,还存在更多潜在的效应。研究发现,细胞因子造成的前炎症环境可以上调人主动脉平滑肌细胞 (hASMC) Fn14 蛋白的表达,而阿托伐他汀能抑制该过程,表明他汀类药物能下调 Fn14 的表达,进而降低 Fn14 及其配体 TWEAK 结合所致的促炎症应答效应^[8]。这可能是调脂之外,阿托伐他汀治疗动脉粥样硬化的另一个机制,即降低炎症应答水平。Martin-Ventura 等^[25]研究认为阿托伐他汀能降低人主动脉平滑肌细胞中 NF- κ B 以及 MCP-1 的表达。而服用阿托伐他汀的患者体内仅减少 Fn14 并不减少 TWEAK 的表达,表明 MCP-1 的减少与 Fn14 的减少有关。Fn14-TWEAK 可能是动脉粥样硬化新的介导者,阿托伐他汀减少 Fn14 的表达这一结论也为 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗动脉粥样硬化的机制提供了更为丰富的信息^[8]。

2.5 TWEAK 与冠心病等危症

糖尿病被视为冠心病的等危症,糖尿病人群中动脉粥样硬化的患病率较高。内源性高胰岛素血症可以通过促进脂质合成及刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖,胰岛素不足则可通过减低脂质清除及降低血管壁溶酶体脂肪酶系活性而加速

动脉粥样硬化的发生。Kralisch等^[26]研究发现 2型糖尿病患者循环 sTWEAK 浓度降低,并且血浆 sTWEAK 浓度和 2型糖尿病空腹血糖负相关。这与前述的动脉粥样硬化患者中循环血 sTWEAK 降低是一致的。

3 展望

TWEAK 与动脉粥样硬化的相关研究被不断报道,其从多方面参与了动脉粥样硬化的发生。但是 TWEAK 的生物学功能、信号通路,尤其是与动脉粥样硬化的关系,仍在进一步研究之中,干预 TWEAK 在动脉粥样硬化发生过程的相关作用机制可能可以作为冠心病靶向治疗的方法之一。

[参考文献]

- [1] Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 32 401-410
- [2] Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, et al. The facilitator in acute kidney injury TWEAK [J]. *Nephrol*, 2008, **28**: 587-592
- [3] Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Muñoz-García R, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**: 916-922
- [4] Wiley SR, Cassiano L, Loflon T, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis [J]. *Immunity*, 2001, **15**: 837-846
- [5] Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transmembrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 33 166-176
- [6] Feng SL, Guo Y, Factor VM, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas [J]. *Am J Pathol*, 2000, **156**: 1 253-261
- [7] Brown SAN, Hanscom HN, Vu H, et al. TWEAK binding to the Fn14 cysteine-rich domain depends on charged residues located in both the A1 and D2 modules [J]. *Biochem J*, 2006, **397**: 297-304
- [8] Begoña Muñoz-García, Jose Luis Martín-Ventura, Elena Martínez, et al. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques Modulation by atorvastatin [J]. *Stroke*, 2006, **37**: 2 044-053
- [9] Bover LC, Card-Vila M, Kuniyasu A, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications [J]. *J Immunol*, 2007, **178**: 8 183-194
- [10] Aniela Jakubowski, Christine Ambrose, Michael Parr. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation [J]. *J Clin Invest*, 2005, **115**: 2 330-340
- [11] Vince JE, Diep Chau, Bemarl Callus, et al. TWEAK-Fn14 signaling induces lysosomal degradation of a cIAP1-TRAF2 complex to sensitize tumor cells to TNFα [J]. *J Cell Biol*, 2008, **182**: 171-184
- [12] Dai L, Gu L, Ding C, et al. TWEAK promotes ovarian cancer cell metastasis via NF-κappaB pathway activation and VEGF expression [J]. *Cancer Lett*, 2009, **283**: 159-167
- [13] Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, et al. Proinflammatory effects of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, **146**: 540-549
- [14] Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells [J]. *Cytokine*, 2009, **46**: 24-35
- [15] Ebihara N, Nakayama M, Tokura T, et al. Expression and function of fibroblast growth factor-inducible 14 in human corneal myofibroblasts [J]. *Exp Eye Res*, 2009, **89**: 256-262
- [16] Kanijo S, Nakajima A, Kanata K, et al. Involvement of TWEAK/Fn14 interaction in the synovial inflammation of RA [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, **47**: 442-450
- [17] Jain M, Jakubowski A, Cui L, et al. A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure [J]. *Circulation*, 2009, **119**: 2 058-068
- [18] Donohue PJ, Richards CM, Brown SAN, et al. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 594-600
- [19] Kumar M, Makonchuk DY, Li H, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) activates proinflammatory signaling pathways and gene expression through the activation of TGF-beta-activated kinase 1 [J]. *J Immunol*, 2009, **182**: 2 439-448
- [20] Masafumi Nakayama, Kazumi Ishidoh, Nobuhiko Kayagaki, et al. Multiple pathways of tweak-induced cell death [J]. *J Immunol*, 2002, **168**: 734-743
- [21] Se-Hwa Kim, Yoon-Joong Kang, Won-Jung Kim, et al. TWEAK can induce pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 in macrophages [J]. *Circ J*, 2004, **68**: 396-399
- [22] Matsumoto T, Mugiishi A. H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, **13**: 130-135
- [23] Donohue PJ, Richards CM, Brown SA, et al. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 594-600
- [24] 许文平, 邱健, 李志梁, 等. 阿托伐他汀抑制腹主动脉瘤基质金属酶 9 及核因子-κB 表达的实验研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16**: 600-602
- [25] Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month [J]. *Stroke*, 2005, **36**: 1 796-800
- [26] Kralisch S, Ziegenhauer M, Bachmann A, et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease [J]. *Atherosclerosis*, 2008, **99**: 440-444

(此文编辑 文玉珊)