

去的盲目性,在宫颈癌早期诊断和治疗中具有很重要的意义<sup>[15]</sup>。

醋酸肉眼检查用于宫颈癌筛查的价值与巴氏细胞学检查相当,且对高度病变的检出率高于 PAP,特别适合农村大面积人群的筛查。检测方法用 5% 醋酸棉球覆宫颈表面,1 min 后在白色光源的灯光下肉眼观察宫颈变化,低度病变为淡而浅的白色病变,边界模糊,高度病变为厚的边界清楚的白色病变。PAP 检查一直是用于筛查宫颈癌的有效方法,但这种方法的开展必须有一定实验室条件作保证,普查工作量大,细胞阅片眼睛易疲劳,经验不足及人为错误,假阴性、假阳性是不可避免的。而醋酸肉眼检查方法相对简单,较少依赖设施,检查结果立即可得,减少就诊次数,特别是大面积筛查减少后续随访次数,提高了依从性。醋酸肉眼检查为最基本的筛查方案,适用于贫穷落后、卫生资源缺乏的地区。该法优点是操作人员易培训、费用低廉、快速可行,适用于大规模人群的筛查。同时醋酸检查时醋酸棉球浸覆宫颈,对宫颈、阴道异常分泌物进行清洗,由于醋酸有一定的杀菌作用,可以维持阴道的酸碱度,预防和治疗阴道炎<sup>[16]</sup>。

## 6 小 结

HPV DNA 基因分型与 TCT 结合检测灵敏度极高,可将 98% 以上的宫颈高度病变及癌变筛出,从而最大限度地降低漏诊率,对判断宫颈病变发展趋势、积极处理癌前病变、阻断病程、预防宫颈癌的发生均有重要作用。

VIA 联合 VILI 检查方法主要在印度、南美和非洲的一些地区用于宫颈癌的筛查,中国山西子宫颈癌筛查也运用了 VIA 和 VILI 检查方法<sup>[17]</sup>。肉眼观察(VIA、VILI)筛查的敏感度低于 HPV DNA 和 TCT 检查。但目前在我国广大农村地区推广实行以 HPV DNA、TCT 为基础的宫颈癌筛查尚不现实,其原因是经济水平较差决定了多数妇女不可能接受此种昂贵的筛查;当前中国农村地区还无法提供足够多的有经验的细胞学技术人员或细胞病理学家,无法建立有充分质控基础的细胞学检测体系。因此 VIA 和 VILI 具有简单、廉价、易掌握等优点,更适合在农村地区或经济欠发达地区推广应用。另外,由于多数妇女易于接受此种筛查方式,可以通过缩短筛查的间隔时间而弥补其自身敏感度较低的缺陷<sup>[18]</sup>。

## 参考文献

- [1] 李清秀,钟巧莹.两种宫颈癌筛查方法的对比研究[J].广东医学,2009,30(8):1127-1128.
- [2] 徐仙凤.TCT在宫颈病变筛查中的应用[J].浙江创伤外科,2008,13(3):266-267.
- [3] 薛苏华.宫颈巴氏涂片与液基细胞薄层技术(TCT)的制片染色比较[J].哈尔滨医药,2009,29(5):64-65.

- [4] 麻林爱,王爱娇.3 627 例液基细胞学检查宫颈病变结果分析[J].中国乡村医药杂志,2009,16(9):55-56.
- [5] 董丽娟.TCT在宫颈癌前病变诊断中的应用[J].山东医药,2010,50(10):71.
- [6] 舒红,李中魁,高霁峰,等.宫颈细胞学涂片 27 404 例临床病理分析[J].中国现代医学杂志,2008,18(19):2841-2843.
- [7] 金英杰,王小敏,陈玲.宫颈上皮内瘤样病变筛查 10 050 例及临床诊疗分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(5):513-515.
- [8] 李修顺.3 387 例宫颈 TCT 检查临床病理分析[J].中国实用医药,2009,4(25):38-40.
- [9] 孙丽娟.宫颈癌筛查的必要性[J].中国现代医药杂志,2009,11(2):106-107.
- [10] Denny LA, Wright TC. Human papillomavirus testing and screening[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005, 19(4):501-506.
- [11] Andersson S, Dillner L, Elfgrén K, et al. A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005, 84(10):996-1001.
- [12] 张新武.宫颈癌常用筛查技术应用现状[J].武警医学,2009,30(3):167-169.
- [13] 楼海珍.液基细胞学检查联合人乳头瘤病毒检测在宫颈癌筛查中的临床应用价值[J].浙江预防医学,2010,22(3):55-56.
- [14] 郭艳利,游珂,耿力,等.不典型鳞状细胞和低度鳞状上皮内病变中高危型人乳头瘤状病毒检测的作用[J].北京大学学报:医学版,2006,38(5):480.
- [15] 张宏仙.醋白试验(VIA)+碘试验(VILI)配合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用[J].中国民族民间医药杂志,2009,18(24):102.
- [16] 刘金红,张春花.醋酸肉眼检查在宫颈癌筛查中的作用[J].河南医学研究,2008,17(4):351-353.
- [17] 杨玲,章文华,李爱玲,等.山西子宫颈癌筛查方法比较的可行性研究[J].中国肿瘤,2000,9(9):391-392.
- [18] 李凌,李隆玉,乔志强,等.肉眼观察(VIA、VILI)在中国农村地区宫颈癌筛查中的应用评价[J].实用癌症杂志,2008,23(6):599-604.

(收稿日期:2010-09-25)

# CHOP 在内质网应激介导凋亡中的作用

李 剑 综述,罗子国<sup>△</sup>审校(重庆医科大学生命科学研究院电镜室,重庆 400016)

【关键词】 内质网; 应激; 细胞凋亡; CCAAT 增强子结合蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)02-0208-04

细胞凋亡(apoptosis)又称为程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD),是机体细胞在正常生理或病理状态

下及在相关基因调控下发生的一种细胞主动性死亡方式。它是机体用来去除老化细胞及具有潜在性异常生长细胞的一种

重要机制,是确保机体正常发育、维持机体正常生理过程所必需的。细胞增殖和凋亡的调控途径与许多疾病(如感染性疾病、艾滋病、自身免疫性疾病、神经性/神经发育性疾病,特别是肿瘤发生等)的病因和发病机制有关。目前人们研究的放化疗等各种抗肿瘤治疗机制也多集中在诱导肿瘤细胞的凋亡方面。例如,放射线诱导鼻咽癌细胞凋亡、红色发光二极管(RLED)诱导 Hela 细胞凋亡具有潜在的抗肿瘤性质,三氧化二砷通过线粒体途径诱导凋亡治疗急性早幼粒白血病等<sup>[1-2]</sup>。细胞凋亡的经典途径有死亡受体途径和线粒体途径。除此之外,还存在内质网(endoplasmic reticulum, ER)途径,即 ER 应激启动的凋亡途径。与途径相关的重要凋亡信号分子很多,CCAAT/增强子结合蛋白(CHOP)就是其中最重要的成员之一。ER 介导凋亡是近些年才发现的一种新的凋亡途径,现就其在 ER 应激介导凋亡中的作用作一综述。

## 1 ER 途径诱导凋亡

### 1.1 ER 及 ER 应激

ER 广泛存在于真核细胞中,是细胞内重要的细胞器,参与蛋白质合成、折叠和寡聚化,还参与脂类代谢、类固醇代谢的合成、钙的储存等。研究表明,ER 应激在细胞凋亡中具有非常重要的作用。ER 应激是指由于某种原因导致细胞 ER 生理功能发生紊乱、钙稳态失衡、错误折叠或未折叠的蛋白质在 ER 腔内聚集的一种亚细胞器的病理状态,它是使错误的蛋白质恢复正确构象并能够进一步加工所必需的步骤,是一种细胞自我保护的机制<sup>[3]</sup>。

### 1.2 未折叠蛋白反应

ER 通过激活未折叠蛋白反应<sup>[4]</sup>(unfolded protein response, UPR)来抵抗由内质网受体(ERS)引起的细胞损伤,恢复细胞功能。通过 UPR 主要导致 4 种结果,包括:翻译作用的减弱,以减轻早期蛋白生成的负荷和晚期未折叠蛋白的堆积;上调某些蛋白的编码基因和某些与未折叠蛋白翻译恢复相关的基因<sup>[5]</sup>;ER 相关性降解<sup>[6]</sup>;最后,如果 ER 应激状态持续存在,ER 功能就会受到严重损伤,并发生凋亡。也就是说,UPR 通过减少 ER 内的错误折叠或未折叠蛋白质的合成维持细胞的正常功能,但是如果损伤持续或太过严重,内环境稳态不能及时恢复,ERS 则引起细胞凋亡,信号由促生存向促凋亡转换。ER 的这种作用既能修复早期或受损较轻的细胞,又能清除过度损伤的细胞,为维持机体的生理平衡和内环境稳态起到重要作用<sup>[7]</sup>。

UPR 是由一个 ER 分子伴侣葡萄糖调节蛋白/免疫球蛋白重链结合蛋白(glucose-regulated protein 78/binding immunoglobulin protein, GRP78/BIP)和 3 个 ER 应激感受蛋白所介导的保护性应激反应。这 3 个蛋白分别是 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)、激活转录因子(activating transcription factor 6, ATF6)和需肌醇酶-1(inositol-requiring enzyme 1, IRE-1),它们都含有一个与重链结合蛋白(BIP)作用的氨基末端<sup>[8]</sup>。正常情况下,PERK、ATF6、IRE-1 分别与分子伴侣 GRP78/BIP 结合,处于无活性状态;当 ERS 存在时,堆积未折叠蛋白使 GRP78/BIP 从 3 种跨膜应激感受蛋白上解离,并结合未折叠蛋白。解离后的感受蛋白被活化并通过各自的途径启动 UPR,减少未折叠或错误折叠蛋白在 ER 内的累积,逐渐恢复 ER 的功能,是一个促生存效应过程。PERK、ATF6 以及 IRE-1 信号不仅能够启动 ERS 的生存途径,而且过强或持续时间过长的 ERS 可通过这 3 个信号通路激活下游的凋亡信号分子 CHOP/生长抑制和 DNA 损伤诱导基因(GADD)153<sup>[9]</sup>。

## 2 核转录因子 CHOP

ER 既含有凋亡抑制因子如 GRP78、GRP150,也含有促进

凋亡的因子如 Caspase-12, CHOP/GADD153。ERS 过强时,促凋亡机制占主导,能够独立地诱导细胞凋亡,其主要机制之一就是诱导 CHOP 表达<sup>[10]</sup>。

### 2.1 CHOP 的结构

CHOP/GADD153 是 ER 应激特异的转录因子<sup>[5]</sup>,属于碱性亮氨酸锌指结构(bZIP)蛋白样转录因子蛋白家族中的一员。bZIP 蛋白至少包括三大亚族群,一是环磷酸腺苷(cAMP)应答 cAMP 反应元件结合转录因子(CREB)/ATF;二是与细胞增生有关的碱性磷酸酶-1(AP-1)复合物,由即刻早期反应 Jun、Fos 相关蛋白组成;三是包括 CHOP 内的 C/EBPs<sup>[11]</sup>。C/EBPs 是一类具有亮氨酸拉链结构的转录因子,均含有一个转录激活功能域(氨基末端)和一个与 DNA 结合及形成二聚体的 bZIP 结构域(羧基末端),表达于多种组织中,对调节细胞分化具有十分重要的作用<sup>[12]</sup>。所有 C/EBP 家族成员的羧基末端具有很强的同源性,但 CHOP 碱性结构域缺乏与其他 C/EBP 家族蛋白很高的保守性共同序列,这意味着 CHOP 缺乏直接与 DNA 结合的活性<sup>[13]</sup>。

### 2.2 CHOP 与凋亡

CHOP 广泛表达于哺乳动物机体细胞,其编码的蛋白与多种细胞功能活动(如增殖、分化、凋亡等)相关。Cheng 等<sup>[14]</sup>通过灌喂乙醇实验发现,CHOP 缺失型小鼠的肝细胞凋亡现象与野生型小鼠相比明显减少,另外一些与凋亡相关的基因也出现了变化,如 CHOP 野生型小鼠中下调的 Jun D 与 Bcl-xl 和 Gadd45 的上调。所有这些都证明 CHOP 基因在 ER 应激诱导细胞凋亡中具有重要作用,但其分子机制并不清楚。

### 2.3 CHOP 介导凋亡的途径

从目前的研究可以知道,正常情况下,CHOP 表达十分低下,在 ER 应激反应时,IRE-1、PERK 和 ATF6 的活化均对 CHOP 产生诱导,促使 CHOP 的激活,其表达显著增加,从而诱导细胞凋亡。那么它们通过什么途径对 CHOP 产生诱导呢?

#### 2.3.1 IRE-1-CHOP 诱导细胞凋亡

IRE-1 是一种 ER 膜 I 型跨膜蛋白,具有丝/苏氨酸蛋白激酶和位点特异的核酸内切酶活性。IRE-1 介导的 X 盒结合蛋白 1(XBP1)剪接诱导的 UPR 能够促进细胞的生存,但它的过表达也会促进细胞的凋亡。活化的 IRE-1,其胞质的酶结构域招募接头分子肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF-receptor-associated factor 2, TRAF2),并与凋亡信号调节激酶 1(ASK1)共同形成 ER 外膜上的 IRE-1-TRAF2-ASK1 复合物,该复合物可激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)<sup>[15-16]</sup>和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAP)<sup>[6]</sup>。磷酸化 p38 MAP 激酶的转录活化域丝氨酸 78/81 后可诱导 CHOP 的表达<sup>[5-6]</sup>。

#### 2.3.2 ATF6-CHOP 介导凋亡

ATF6 是细胞 ER 膜上的 II 型跨膜蛋白,属于 ATF/CREB 转录因子家族成员。N 端是含 b-ZIP 的转录激活功能域,细胞核定位信号;C 端是位于 ER 腔内应激响应结构域<sup>[17]</sup>。ERS 促使 BiP 从 ATF6 上解离后,胞质侧 ATF6 N 端结构域也从 ER 膜上脱离并形成 50 ku 的活性片段。Wang 等<sup>[18]</sup>利用硒的作用引起 ERS,并检测到 50 ku ATF6 的剪切激活,激活的 ATF6 进入细胞核与核转录因子(NF)-Y 结合,二者以同源或异源二聚体结构与启动子 ERSE(ER stress response element)元件结合,该复合物进而诱导包括 CHOP 在内的 ER 应激基因的转录表达。

#### 2.3.3 PKR 样内质网激酶(PERK)-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP 途径介导凋亡

PERK、ATF6 以及 IRE-1 都能够诱导 CHOP 的转录,然而 PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 是 CHOP 蛋白表达所必需的<sup>[19]</sup>。PERK 信号通路的激活在 ERS 早期通过抑制蛋白质的合成对细胞起保护作用,促进细胞的生存,随着 ERS 时间的延长,

PERK 通过诱导 CHOP 的表达而促进细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。虽然 IRE-1、PERK 和 ATF6 的激活是各自独立的,但是在 UPR 的过程中却存在广泛的交流。这 3 条信号通路都可以诱导 CHOP 转录,其中 PERK 通路最重要。

PERK 也是 ER I 型跨膜蛋白,属丝/苏蛋白激酶,与 GRP78 解离后 PERK 通过胞质内结构域的自身二聚化和磷酸化而激活,激活的 PERK 使真核翻译起始因子 eIF2 $\alpha$  的第 51 位丝氨酸发生磷酸化,磷酸化的 eIF2 $\alpha$  不能接受 eIF3 对 GTP-GDP 的交换作用,从而减缓或暂停了蛋白质的合成<sup>[3]</sup>。除此作用外,PERK 通路还能诱导某些基因的表达,比如,在应激条件下磷酸化的 eIF2 $\alpha$  可以诱导激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4) 的表达以及下游一些基因的表达。ATF4 是 CREB 家族成员,它可以促进 CHOP 的活化,进而引起细胞的代谢和凋亡<sup>[20]</sup>。

**2.3.4 CHOP 的下游机制** 目前的研究仅是对 CHOP 的上游调节机制有了一定了解,但其下游的调节机制还不明确。TRB3 是一个新的 ER 应激诱导基因,是哺乳动物 tribbles 家族 3 个成员(TRB1、TRB2、TRB3)中研究最为清楚的一个,在 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、MAPK 和 ATF4/CHOP 通路的信号转导以及调控中起到了重要作用<sup>[21]</sup>。ERS 诱导 TRB3 的表达要晚于 CHOP,抑制 CHOP 后又会影响 TRB3 的表达。因此 TRB3 可能参与了 CHOP 诱导的细胞 ER 凋亡途径,而且 TRB3 可以与 CHOP 结合抑制其转录活性,TRB3 和 CHOP 之间形成一个反馈作用调节二者的表达<sup>[22]</sup>。TRB3 可反馈调节 CHOP,降低 CHOP 的促凋亡功能从而使细胞恢复正常状态,但是长时间的应激条件又会导致 TRB3 的高表达,促进细胞的凋亡。Hegedus 等<sup>[23]</sup>研究发现,TRB3 是一个激酶类似蛋白,它具有激酶结构域,却缺乏激酶的激活结构域,因此能够直接与丝/苏氨酸蛋白激酶 AKT 结合,抑制 AKT 激酶中 Thr308 和 Ser473 的磷酸化而抑制其活性。AKT 是重要的抗凋亡信号分子,因此 CHOP 可能是通过诱导 TRB3 的表达进而抑制 AKT 的活性,促进细胞凋亡<sup>[3]</sup>。

除此之外,Bcl-2 家族成员定位于 ER 膜上并影响 ER 的稳态,它的过表达能够抑制 ERS 引起的细胞凋亡,而 Bax 和 Bak 的减少均可保护由 ERS 引起的细胞凋亡。ER 应激通过 UPR 激活 CHOP 蛋白,CHOP 可以上调促凋亡基因 Bax/Bak,下调抗凋亡基因 Bcl-2。另外,过表达的 CHOP 会导致胞质内 Bax/Bak 向线粒体转移,并引起定位于 ER 膜上的 Bax/Bak 构象改变,最终破坏 ER 膜的完整性,使 Ca<sup>2+</sup> 向胞质外流<sup>[5]</sup>。Bcl-2 蛋白表达的减少会增加线粒体对促凋亡因子的敏感性<sup>[24]</sup>,导致胱抑素 C 由线粒体膜间隙释放到胞质。活化的 caspase-12 会激活 Caspase-9 前体,最终启动 Caspase 级联<sup>[25]</sup>,说明 CHOP 诱导的凋亡信号最终转入线粒体内进行整合与放大引起凋亡<sup>[5]</sup>。本课题组的前期实验证实,双氢青蒿素通过上调促凋亡基因 Bax、下调抗凋亡基因 Bcl-2 诱导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡<sup>[24,26]</sup>,其上游机制并不明确,但近期实验结果证实其 CHOP 蛋白表达明显升高(数据待发表)。

### 3 结 语

综上所述,CHOP 表达升高是 ERS 的标志,它在 ER 应激和细胞凋亡的联系中起到重要作用,是一个举足轻重的中间信号分子,可通过多种途径诱导细胞凋亡。已有研究发现,CHOP 不仅与肿瘤细胞的凋亡有关联,而且其诱导的凋亡也参与其他一些疾病的发生和发展。比如,Namba 等<sup>[27]</sup>发现在 CHOP 敲出的老鼠中大肠炎会有所改善,表明 CHOP 会加剧大肠炎的发展。Motoyoshi 等<sup>[28]</sup>研究表明,CHOP 可能通过诱

导 caspase-11 的表达而对炎性反应起间接调控作用。

总之,CHOP 在 ER UPR 诱导的细胞凋亡中起着非常重要的作用,它的发现也为肿瘤的治疗提供了新的作用靶点。作为 ER 应激途径的中间信号分子,CHOP 广泛影响其下游蛋白的表达和作用,进一步研究 CHOP 对包括肿瘤在内的多种疾病的发生、发展及治疗具有重大意义。深入研究 ER 功能,对于完善细胞损伤和凋亡理论有重要意义,可为临床疾病的研究和治疗提供新的理论依据,有助于进一步认识疾病的本质,对 ER 功能的详尽研究将会推动生命科学领域的发展。

### 参考文献

- [1] Zhang L, Xiong Z, Li ZJ, et al. Effects of red light emitting diode on apoptosis of HeLa cells and suppression of implanted HeLa cells growth in mice[J]. J Radiat Res, 2009, 50:109-117.
- [2] Kroemer G, De Thé H. Arsenic Trioxide, a novel mitochondriotoxic anticancer agent? [J]. J National Cancer Institute, 1999, 91:743-745.
- [3] 美丽英, 许彩民, 潘华珍. 内质网应激介导的细胞凋亡[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(11):1136-1141.
- [4] Guérin R, Arseneault G, Dumont S, et al. Calnexin is involved induced by ER stress in the fission yeast[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19:4404-4420.
- [5] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic stress[J]. Cell Death Differ, 2004, 11:381-389.
- [6] Gotoh T, Mori M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26:1439-1446.
- [7] Sundar Rajan S, Srinivasan V, Balasubramanyam M. Endoplasmicreticulum(ER) stress and diabetes[J]. Indian J Med Res, 2007, 125:411-424.
- [8] Dale EB, Rammohan VR, Patrick M, et al. Cell death in the nervous system[J]. Nature, 2006, 443:796-802.
- [9] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death [J]. Physiol Rev, 2007, 87:99-163.
- [10] 吴涛, 季光, 郑培勇, 等. 内质网应激与肝细胞凋亡[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(23):2507-2515.
- [11] Ubeda M, Vallejo M, Habener JE. CHOP enhancement of gene transcription by interaction with Jun/Fos AP-1 complex proteins[J]. Mol Cell Boil, 1999, 19:7589-7599.
- [12] Wang XZ, Kuroda M, Sok J, et al. Identification of novel stress-induced genes downstream of chop[J]. EMBO J, 1998, 17:3619-3630.
- [13] Nobumichi O, Takayuki H, Masatoshi K, et al. Critical and functional regulation of CHOP(C/EBP homologous protein)through the N-terminal portion[J]. J Biol Chem, 2007, 282:35687-35694.
- [14] Cheng J, Shai RM, Chan C, et al. Role of CHOP in hepatic apoptosis in the murine model of intragastric ethanol feeding[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2005, 29:1496-1503.
- [15] Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats [J]. Genes Dev, 2002, 16:1345-1355.

[16] Nagai H, Noguchi T, Takeda K, et al. Pathophysiological roles of ASK1-MAP kinase signaling pathways[J]. J Biochem Mol Biol, 2007, 40: 1-6.

[17] Thuerauf DJ, Morrison L, Glembotski CC. Opposing roles for ATF6 beta in endoplasmic reticulum stress response gene induction[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 21078-21084.

[18] Wang Y, Shen J, Arenzana N. Activation of ATF6 and ATF6 DNA binding site by the endoplasmic reticulum stress response[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 27013-27020.

[19] Diane RF, Constantinos K. The PERK/Eif2a/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5: 723-728.

[20] Pillai S. Birth pangs; the stressful origins of lymphocytes [J]. J Clin Invest, 2005, 115: 224-227.

[21] 周颖, 张令强, 贺福初. TRB3——信号通路中一个新的脚手架蛋白[J]. 生命的化学, 2007, 27(4): 294-296.

[22] Nobumichi O, Satoshi Y, Takayuki H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death[J]. EMBO J, 2005, 24: 1243-1255.

[23] Hegedus Z, Czibula S, Kiss-Toth E. Tribbles, novel regu-

lators of cell function; evolutionary aspects[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63: 1632-1641.

[24] 高小玲, 罗子国. 双氢青蒿素诱导前列腺癌 PC-3 细胞凋亡及其机制研究[J]. 中草药, 2010, 41(1): 9-13.

[25] Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response [J]. Cell Death Differ, 2006, 13(3): 374-384.

[26] 李庆春, 罗子国. 双氢青蒿素对前列腺癌裸鼠种植瘤生长及 VEGF 表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(22): 2583-2586.

[27] Namba T, Tanaka KJ, Ito Y, et al. Positive role of CCAAT/Enhancer-binding protein homologous protein, a transcription factor involved in the endoplasmic reticulum stress response in the development of colitis[J]. Am J Pathol, 2009, 174: 1786-1798.

[28] Motoyoshi E, Masataka M, Shizuo A, et al. C/EBP homologous protein (CHOP) is crucial for the induction of caspase-11 and the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced inflammation[J]. J Immunol, 2006, 176: 6245-6253.

(收稿日期: 2010-12-08)

## 补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮的相关性

张 岩, 杨 琴, 连丽峰 综述, 于本章 审校 (山东省东营市胜利油田中心医院检验科 257034)

**【关键词】** 补体 C1q; 系统性红斑狼疮; 自身抗体

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)02-0211-02**

补体分子 C1q 是补体经典激活途径中的启动蛋白, 具有调节各种免疫细胞反应的能力。它不但启动了机体防御病原体的第一道防线, 而且参与清除自身衰老和凋亡细胞等在体内的堆积, 在调控炎症反应、维持自身免疫耐受等方面发挥重要作用。现将补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的相关性作一综述。

### 1 补体 C1q 及其功能

补体 C1 是由一个 C1q 分子和两个 C1r 和两个 C1s 组成大分子蛋白复合体。C1q 是最大的补体成分, 由 C1q 结合于抗原抗体免疫复合物而启动激活的途径被称为补体活化经典途径, C1q 起识别作用, C1r 和 C1s 发挥催化作用。C1q 包含两个功能域: 具有识别功能的球状头部 (gC1q) 和胶原样结构的尾部 (cC1q)。C1q 通过 cC1q 与 C1r、C1s 结合而形成 C1 巨分子 (C1qC1r2C1s2), 通过其 gC1q 识别并结合构成免疫复合物 (immune complex, IC) 的 IgM 的 CH3 区或 IgG 中的 CH2 区, 从而激活 C1, 激活的 C1r2C1s2 迅速从 C1q 的胶原样区域脱落, 而 C1q 仍保留与 IC 的结合状态形成 C1q2IC 大分子, 进而启动经典激活途径, 参与机体抗微生物防御反应和免疫调节作用。

机体内存在多种 C1q 受体 (C1qR), C1q 与 C1qR 结合, 调节多种免疫细胞的功能。其中受国内外学者普遍认可的是 gC1qR 和 cC1qR。gC1qR 是一个高度酸性的蛋白, 除了红细胞, 几乎所有的哺乳动物细胞都有 gC1qR。它除了结合 C1q 外, 还能够结合许多病毒蛋白和细菌蛋白。Peerschke 和 Ghebrehiwet<sup>[1]</sup> 认为 gC1qR 在机体感染和炎症反应中发挥重要作

用, 但其具体功能还有待进一步研究。cC1qR 存在于细胞内质网中, 它最初的功能被认为是在内质网中作为新生蛋白的伴侣分子, 并且调控胞内 Ca<sup>2+</sup> 的稳态。目前认为, 凋亡细胞的“发泡”结构有 cC1qR 的聚集, 这可能是内质网成分转运到膜上, 结合 C1q 后有助于机体对凋亡细胞吞噬之故<sup>[2]</sup>。

C1q 的来源主要是在肝外, 如小肠上皮细胞、脾、骨髓基质细胞都可以产生 C1q<sup>[3]</sup>, 巨噬细胞也可以产生大量的 C1q, 这有助于减少自身物质在体内的堆积。凋亡细胞的快速清除不仅可以防止细胞内容物的泄漏, 而且对于维持机体正常的免疫应答至关重要。Ogden 等<sup>[4]</sup> 的研究表明, 补体成分 C1q 可以直接促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬。研究表明, 经 C1q 调理的凋亡细胞, 可以更为有效地被 iDC (树突状细胞) 摄取, 而且吞噬了 C1q 调理的凋亡细胞不会诱发机体产生炎症反应, 这将有利于维持自身免疫耐受<sup>[5-6]</sup>。C1q 可通过直接结合凋亡细胞, 即通常钙质网表达在正常细胞的内质网, 当细胞凋亡后转移到细胞表面, C1q 便可与之结合。然后 C1q 可通过 DC (树突状细胞) 表面的 C1q 受体来促进凋亡细胞的吞噬。在这个过程中不存在补体经典途径的激活, C1q 起到了“桥梁”的作用。Nauta 等<sup>[7]</sup> 的研究结果与此一致。同时他们在 DC 细胞膜上检测到一定量的 CR1, 因此推断 C1q 调理 DC 吞噬凋亡细胞的机制可能是通过 CR1 来实现的。此外还可以通过产生 C3 调理素介导凋亡细胞的吞噬, 即 IgM 与凋亡细胞结合, C1q 再识别 IgM, 从而活化经典途径。在没有抗体的情况下, 有些抗原和凋亡细胞也可以结合 C1q 从而触发补体的活化<sup>[2]</sup>。经典途径的激活产生大量的 C3 片段, 如 C3a, iC3b, C3a 能够趋