

们的整体结果提示在四环素耐药粪肠球菌中抗生素的敏感性与生物膜的形成无相关性,四环素耐药基因 tetM、tetL 和 tetS 与生物膜形成无相关性。

本研究发现四环素耐药粪肠球菌中 esp+ 分离株更有可能表现出强或中等的生物膜形成,这与之前的几项研究一致,这些研究表明该毒力基因和粪肠球菌生物膜形成之间联系^[5-6, 10-13]。本研究提示 gelE 基因与粪肠球菌强阳性生物膜形成成反比;这与先前的研究结果中 gelE 可能有利于粪肠球菌生物膜的发展不一样,但也有另一些研究则发现,在粪肠球菌中, gelE 的存在与生物膜的形成没有相关性^[3]。此为本实验中还发现四环素耐药粪肠球菌中 asal、hyl 和 cylA 与粪肠球菌生物膜的形成有相关性;此前有报道称, cylA 与尿道分离的粪肠球菌生物膜形成有关^[4]。因此四环素耐药粪肠球菌中 esp、asal、hyl 和 cylA 等毒力基因与生物膜形成密切相关。

总之,目前的研究表明四环素耐药粪肠球菌容易形成生物膜,生物膜形成阳性率与四环素中介菌株比较无差别。四环素耐药粪肠球菌中抗生素的敏感性与生物膜的形成无相关性,四环素耐药粪肠球菌生物膜形成能力与四环素耐药基因 tetM、tetL 和 tetS 基因无相关性。esp、asal、hyl 和 cylA 与四环素耐药粪肠球菌生物膜形成显著性相关。

参考文献

[1] A Dhand, L Lee, S Lobo, et al. Characteristics of Tedizolid Non-

susceptible Enterococcal Clinical Isolates[J]. Open Forum Infectious Diseases, 2017, 4 (Suppl 1) : S646-S647.

- [2] RE Mendes, HS Sader, LR Duncan, et al. Analysis of MIC Relationship Between Tedizolid, Linezolid and Vancomycin Tested Against *S. aureus* and Enterococcal Clinical Isolates from US and European Hospitals (2014-2015) [J]. Open Forum Infectious Diseases, 2016, 3 (suppl_1) : 1829.
- [3] Zheng JX, Wu Y, Lin ZW, et al. Characteristics of and Virulence Factors Associated with Biofilm Formation in Clinical Enterococcus faecalis Isolates in China[J]. Front Microbiol, 2017 (8) : 2338.
- [4] Bai B, Hu K, Li H, et al. Effect of tedizolid on clinical enterococcus isolates: in vitro activity, distribution of virulence factor, resistance genes, and Multilocus Sequence Typing[J]. FEMS Microbiol Lett, 2018, 365 (5) : 364.
- [5] 高岚美,潘玉红,邹红,等.中段尿培养 215 株肠球菌耐药性分析 [J]. 海峡预防医学杂志, 2016, 22 (1) : 105-107.
- [6] 陈胜会,董亮,张秀红,等.血培养分离肠球菌属细菌的分布及耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16 (11) : 1004-1007.
- [7] 廖云凤,罗鹏,孙珊. 2015 年重庆市粪肠球菌和屎肠球菌耐药性监测结果分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (12) : 1585-1588.
- [8] 罗瑞香,朱静,王海滨. 2011—2014 年屎肠球菌和粪肠球菌临床分布特点及耐药性分析 [J]. 感染、炎症、修复, 2016, 17 (2) : 95-97.
- [9] 龚子桓,张莉,宋健,等.微生物制剂源粪肠球菌的分离鉴定及耐药性分析 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 60 (20) : 139-141.
- [10] 顾欣,商军,张文刚,等.猪源分离粪肠球菌的耐药性及基因型分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42 (3) : 225-229.
- [11] 刘永安,储岳峰,马丽娜,等.一株松鼠猴源粪肠球菌的分离鉴定及耐药性分析 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 60 (17) : 185-188.
- [12] 方根成,郝雪华, FANGGencheng, 等. 47 株粪肠球菌的耐药性分析 [J]. 河南预防医学杂志, 2016, 27 (5) : 339-344.
- [13] 郑永青,王昱良. 消化内科患者感染粪肠球菌的毒力基因检测及耐药性研究 [J]. 临床消化病杂志, 2017, 29 (1) : 17-21.

GPR30 在炎症中作用的研究进展

陈仰纯^{1,2} 钱红燕² 石柱秀²

【摘要】GPR30 是一种新发现的 G 蛋白偶联雌激素受体,其与配体结合后, G 蛋白结构解离为 G α 和 G $\beta\gamma$,可激发酪氨酸激酶等下游激酶,在机体生理状态参与细胞的生长、迁移、凋亡,也参与了炎症性肠炎、肿瘤、牙周炎、多发性硬化症、帕金森病、动脉粥样硬化、脑缺血性发作等多种疾病的炎症反应。GPR30 具有减少炎症介质产生和促进免疫细胞反应的双面作用,可能与研究的疾病模型、组织细胞类型不同有关,其在疾病中与炎症相关的具体作用仍存在许多

争议。

【关键词】雌激素;雌激素受体;炎症;GPR30;GPER;炎症性肠炎

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A

【文章编号】1674-9316 (2018) 16-0140-03

doi:10.3969/j.issn.1674-9316.2018.16.070

The Functions of GPR30 in Inflammation

CHEN Yangchun^{1,2} QIAN Hongyan² SHI Guixiu² 1 The First Clinical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian 350122, China; 2 Department of Rheumatology and Clinical Immunology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen Fujian 361003, China

作者单位:1 福建中医药大学第一临床学院,福建福州 350122;2 厦

门大学附属第一医院风湿免疫科,福建厦门 361003

通信作者:石柱秀

[Abstract] GPR30 is a newly discovered G protein coupled estrogen receptor. The G protein structure dissociates into $G\alpha$ and $G\beta\gamma$ after binding to GPR30 ligand, which can stimulate downstream kinase like adenylate cyclase kinase. GPR30 participates not only in the body's physiological state like cell growth, migration and withering but also in pathological processes especially the inflammatory response in the inflammatory bowel diseases, tumor, periodontitis, multiple sclerosis, Parkinson's disease, atherosclerosis, cerebral ischemic attack and so on. GPR30 might mediate an inflammatory or anti-inflammatory effect. The mechanism of GPR30 in inflammation is still controversial.

[Keywords] estrogen; estrogen receptor; inflammation; GPR30; GPER; IBD

雌激素是人体重要的类固醇激素,影响生殖、代谢、心血管、肿瘤和神经等系统^[1]。目前雌激素除了有两种经典核受体(estrogen receptor, ER) ER α 与ER β ,还有一种新型G蛋白偶联受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER),又称G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)^[2]。雌激素的多种功能与结合不同受体后引发的下游信号通路有关^[3]。人类内皮细胞上GPR30被激活后能减少炎症介质肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)介导的促炎症细胞粘附分子产生,从而抑制炎症反应^[3-4];但也有报道认为GPR30能促进炎症下游信号通路活化^[5]。目前关于GPR30的综合效应研究尚不透彻,在炎症过程中的作用仍存在争议,本文旨在总结近期GPR30在炎症中的研究进展。

1 GPR30参与信号转导与功能

人类GPR30基因主要位于7号染色体,外显子基因序列编码了375个氨基酸,该基因经过磷酸化或转录后修饰等翻译后修饰成为有功能的蛋白。GPR30是一种七次跨膜的信号蛋白,和经典ER共同表达在神经小胶质细胞、血管内皮等多种组织细胞上,分布广泛而无特异性^[6]。其主要功能区位于细胞膜内,也可在细胞核、高尔基体或内质网^[7],可结合雌二醇(17 beta-estradiol, E2)、糖皮质激素、盐皮质激素和维生素D受体等^[6]。当GPR30与配体结合后,G蛋白三聚体结构解离形成 $G\beta\gamma$,激活酪氨酸激酶使其磷酸化,后者激活基质金属蛋白酶,从而快速活化ERK等信号通路相关激酶^[7]。G蛋白解离形成 $G\alpha$ 可激活腺苷酸环化酶(adenyl cyclase, AC),诱使细胞信号第二信使如环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、钙离子表达增加,激活ERK等信号通路,或通过ERK1/2信号通路增强线粒体自噬功能^[8]。上述GPR30的多种作用方式存在交叉的信号通路,介导独立的快速细胞内信号转导。GPR30也具有调节基因表达的功能,例如提高细胞周期调控蛋白A、D1、E,

通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, EGFR)改变基因表达^[6]。

2 GPR30参与不同疾病的炎症反应

2.1 GPR30与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种非特异性炎症性疾病,目前最具代表性的是克罗恩病(Crohn's disease, CD)及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),这两者与免疫系统过度活化相关。CD与辅助性T细胞1(T helper 1 cell, TH1)介导的炎症因子IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-18、TNF- α 和IFN- γ 的产生过多有关^[4]。曾有研究报道了细胞内雌激素受体是通过调节SOCS3和STAT3信号通路激活肠道炎症反应^[9]。近期报道发现在IBD结肠非炎症组织中GPR30蛋白整体水平较正常对照组升高,但在有炎症的结肠组织部位较非炎症部位含量低^[4]。考虑GPR30可能与炎症性肠病炎症的发生和进展有关,将影响疾病严重程度。

2.2 GPR30与心脑血管疾病

在大脑球部缺血鼠模型中,前脑皮质和海马区的GPR30蛋白表达升高,GPR30激动剂G1和雌激素E2均能减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的小胶质细胞的炎症反应,降低缺血发作时组织内炎症因子IL-1 β 和TNF- α 水平;而用GPR30的拮抗剂G15刺激及敲除GPR30基因后,这种抗炎保护作用消失^[10]。

动脉粥样硬化本身也是一种炎症过程^[11]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)通过GPR30直接激活鸟苷酸环化酶和甲腺基环化酶诱导自身释放一氧化氮(nitric oxide, NO),或改变GPR30介导的细胞内钙离子浓度变化,激活ERK1/2或AKT下游信号通路,间接诱导NO释放增加,最终抑制VSMCs的活化、迁移和凋亡。GPR30激动剂G1能减缓C反应蛋白(C reaction protein, CRP)诱导的炎症反应,减少VSMCs表达细胞间粘附分子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-8、p选择素。在精神压力或炎症状态下,心脏组织中肥大细胞数目增加,同时糜酶与血管紧张素肽II表达均升高,GPR30及其激动剂G1能抑制血清中肥大细胞的活化,并呈剂量依赖关系;而特异性抑制GPR30后,对炎症细胞抑制作用削弱^[12]。GPR30也可抑制在脐静脉炎症状态下前列腺素产生及作用^[13]。然而近期也有研究显示抑制或沉默VSMCs中GPR30后,氧化型辅酶II氧化酶1(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox1)的产生和分泌减少,使Nox1促进活性氧簇(reactive oxygen species,

ROS) 系统表达效能减低^[7]。因此 GPR30 对 VSMCs 炎症的相关信号机制研究仍有待进一步研究^[14]。

2.3 GPR30 与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中炎症因子 (IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 的升高及固有免疫的激活是该病的主要炎症改变^[15]。有研究发现 PD 患者血清及肠道肿瘤组织中炎症介质均升高。在 PD 小鼠模型中, 雷诺昔芬通过与 GPR30 结合发挥抑炎作用, 影响炎症通路 NF- κ B, 降低 NO 及炎症因子 IL-6 及 IL-1 β 的水平, 从而抑制 PD 的慢性炎症进展。GPR30 参与雌激素在 PD 炎症中的抗炎、免疫调节、神经保护作用^[15-16]。

2.4 GPR30 与口腔炎症

牙周慢性炎症时, 口腔组织内会释放细胞因子如 IL-1 β 、IL-17, IL-1 β 调控 GPR30 表达增多, 从而活化了 NF- κ B 和 PI3K 多条信号通路^[5]。但也有报道认为 GPR30 在牙龈炎症中能刺激骨保护素的分泌, GPR30 起抗炎和保护作用, 并参与了 ERK 和 p38 下游信号通路活化^[17]。

2.5 GPR30 与肿瘤内炎症

GPR30 在人体的肝癌、乳腺癌等大部分肿瘤中主要是抑癌作用^[18]。80% ~ 90% 肝癌患者的肝脏组织存在持续的纤维化且以巨噬细胞为主要炎症细胞的慢性炎症形成。GPR30 表达量在人类肝脏肿瘤组织中比肝脏非肿瘤组织及非癌症患者肝脏组织低; GPR30 消除小鼠模型中免疫细胞及炎症因子如 IL-6 产生增多以及纤维化加速, 也促进肝癌形成^[19]。在人类肺部肿瘤细胞系体外培养发现 GPR30 能起到抑制细胞增殖及促进凋亡作用, 使用 GPR30 激动剂 G1 能增强这种结果, 相反其抑制剂 G15 能抑制上述效应^[20]。

3 总结

目前研究发现 GPR30 参与肿瘤、心血管、帕金森、多发性硬化症等疾病的抗炎效应, 减弱靶组织中的炎症活动, GPR30 的缺失可导致炎症加重。另有部分报道认为 GPR30 促进了炎症的进展, 如 GPR30 参与 IL-1 β 介导的口腔牙周组织细胞慢性炎症, 并参与激活 MAPK、NF- κ B 和 PI3K 多条信号通路。GPR30 在疾病炎症中的作用仍存在许多争议, 可能与研究的疾病模型、组织细胞类型有关, 从而出现不同作用效果, 仍需更多的研究进一步探索 GPR30 作用机制。

参考文献

[1] 李倩, 温俊平, 陈刚. 雌激素对中枢能量代谢的影响及其机制

的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(3): 263-268.

- [2] 赵晨晖, 余腾骅, 涂刚. 雌激素受体 GPER 在乳腺癌中的研究现状[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(12): 1248-1252.
- [3] 王健, 徐杰, 安雪青, 等. 雌激素活化 GPER 介导的 IL-6/STAT3 通路促进乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(4): 340-345.
- [4] 曾俊祥, 潘秀军, 沈立松. 炎症性肠病血清学标志物的研究进展[J]. 检验医学, 2018, 33(2): 170-176.
- [5] 许丽华, 许尧生, 杨冬茹. 辅助性 T 细胞亚群与牙周炎的免疫损伤机制[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(1): 98-102.
- [6] 茅昌飞, 唐金海, 孙大伟, 等. BPA 激活 GPER-EGFR-ERK1/2 信号通路诱导乳腺癌细胞增殖[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1024-1027.
- [7] 刘帅, 胡磊, 杨明. G 蛋白偶联雌激素受体 1 介导的环境雌激素效应研究进展[J]. 生态毒理学学报, 2016, 11(1): 52-60.
- [8] 赵笛, 赵丕文, 陈梦. GPER 介导植物雌激素类中药活性成分药效作用途径的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(12): 2303-2307.
- [9] Villa A, Rizzi N, Vegeto E, et al. Estrogen accelerates the resolution of inflammation in macrophagic cells[J]. Sci Rep, 2015(5): 15224.
- [10] Zhao T Z, Ding Q, Hu J, et al. GPER expressed on microglia mediates the anti-inflammatory effect of estradiol in ischemic stroke[J]. Brain Behav, 2016, 6(4): e00449.
- [11] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 79(2): 141-152.
- [12] Zhao Z, Wang H, Lin M, et al. GPR30 decreases cardiac chymase/angiotensin II by inhibiting local mast cell number[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 459(1): 131-136.
- [13] Chakrabarti S, Davidge S T. Analysis of G-Protein Coupled Receptor 30 (GPR30) on Endothelial Inflammation[J]. Methods Mol Biol, 2016(1366): 503-516.
- [14] 马应旭, 李向平. 雌激素受体 GPR30 心血管保护作用研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(5): 865-868.
- [15] 袁廷伟, 孙芳玲, 蒋莹, 等. 炎症在帕金森病中的作用[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(7): 640-644.
- [16] Cote M, Bourque M, Poirier A A, et al. GPER1-mediated immunomodulation and neuroprotection in the myenteric plexus of a mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2015(82): 99-113.
- [17] Manokawinchoke J, Ritprajak P, Osathanon T, et al. Estradiol induces osteoprotegerin expression by human dental pulp cells[J]. Odontology, 2016, 104(1): 10-18.
- [18] 阮妹琴, 代晓燕. 新型雌激素受体 GPR30 激活 HER2-ERK1/2 促进乳腺癌 MCF-7 细胞迁移和侵袭[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1168-1171.
- [19] Wei T, Chen W, Wen L, et al. G protein-coupled estrogen receptor deficiency accelerates liver tumorigenesis by enhancing inflammation and fibrosis[J]. Cancer Lett, 2016, 382(2): 195-202.
- [20] Kurt A H, Celik A, Kelleci B M. Oxidative/antioxidative enzyme-mediated antiproliferative and proapoptotic effects of the GPER1 agonist G-1 on lung cancer cells[J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 3177-3182.