

论著·基础研究

瞬时受体电位香草素 1 型对高脂饮食诱导的小胶质细胞代谢的调控

沙旭栋, 王晨飞, 鲁佳, 虞志华

上海交通大学医学院药理学与化学生物学系, 上海 200032

[摘要] **目的**·利用转录组以及脂质组分析技术研究瞬时受体电位香草素 1 型 (transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) 通道的激活对高脂饮食诱导的小胶质细胞代谢的调控作用。**方法**·以 8 周龄 C57BL/6J 小鼠 (WT) 和 *Trpv1*^{-/-} (KO) 小鼠为实验动物, 高脂饲料 (high-fat diet, HFD) 分别喂养 3d、7d、8 周诱导造模 (WT 和 KO 组, *n*=3; WT-HFD 和 KO-HFD 组, *n*=4)。通过免疫荧光试验测量 WT-HFD 和 KO-HFD 组小鼠大脑中 TRPV1 通道的表达以及细胞定位。通过 RNA 测序和液相色谱-质谱法确定 WT-HFD 和 KO-HFD 组小鼠的大脑表型。**结果**·与 WT 组小鼠相比, WT-HFD 组小鼠体内小胶质细胞 *Trpv1* mRNA 的表达水平显著增加。与 WT-HFD 组小鼠相比, KO-HFD 组小鼠的脑脂质代谢、线粒体功能、葡萄糖转移以及糖酵解相关基因的表达水平下调。脂质组分析显示, 虽然 KO-HFD 组小鼠的脑组织中脂质积累, 但是 *Trpv1* 基因敲除减弱了 HFD 诱导的小胶质细胞活化, 此外, TRPV1 激动剂辣椒素在体外减弱棕榈酸诱导的线粒体膜电位去极化。**结论**·TRPV1 通过线粒体驱动的燃料可用性机制调节小胶质细胞的脂质和葡萄糖代谢。

[关键词] 瞬时受体电位香草素 1 型; 小胶质细胞; 代谢; 脂质; 线粒体

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.12.004 **[中图分类号]** R964 **[文献标志码]** A

Regulation of high-fat diet-induced microglial metabolism by transient receptor potential vanilloid type 1

SHA Xudong, WANG Chenfei, LU Jia, YU Zhihua

Department of Pharmacology and Chemical Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective**·Transcriptomic and lipidomic analysis techniques were used to investigate the role of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel activation in the regulation of high-fat diet-induced microglial metabolism. **Methods**·Eight-week-old C57BL/6J mice (WT) and *Trpv1*^{-/-} (KO) mice were used as experimental animals, and fed high-fat diet (HFD) for 3 days, 7 days, and 8 weeks to induce modelling (WT and KO groups, *n* = 3; WT-HFD and KO-HFD groups, *n* = 4). TRPV1 channel expression and cellular localisation were measured by immunofluorescence in the brains of mice in the WT-HFD and KO-HFD group. RNA sequencing and liquid chromatography-mass spectrometry were performed to determine the brain phenotype of mice in the WT-HFD and KO-HFD groups. **Results**·The expression level of *Trpv1* mRNA in microglia was significantly increased in mice in the WT-HFD group compared to mice in the WT group. The expression levels of genes related to brain lipid metabolism, mitochondrial function, glucose transfer, and glycolysis were down-regulated in the KO-HFD group of mice compared with the WT-HFD group of mice. Lipidomic analysis showed that although lipids accumulated in the brain tissue of mice in the KO-HFD group, *Trpv1* knockdown attenuated HFD-induced microglia activation, and in addition the TRPV1 agonist capsaicin attenuated palmitate-induced depolarisation of mitochondrial membrane potential *in vitro*. **Conclusion**·Together, these findings suggest that TRPV1 regulates lipid and glucose metabolism in microglia via fuel availability driven by a mitochondrial mechanism.

[Key words] transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1); microglia; metabolism; lipid; mitochondria

虽然大脑只占体质量总量的 2%, 但其能量需要占总能量的 20%。中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 通过响应外周循环信号的变化调节能量代谢^[1]。神经胶质细胞占 CNS 总质量的 50% 以上,

[基金项目] 国家自然科学基金 (82173791); 上海市自然科学基金 (23ZR1436600)。

[作者简介] 沙旭栋 (1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: ahmushaxudong@163.com。

[通信作者] 虞志华, 电子信箱: yuzhuhua@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82173791); Shanghai Science and Technology Commission Fund Grant (23ZR1436600)。

[Corresponding Author] YU Zhihua, E-mail: yuzhuhua@shsmu.edu.cn。



并参与体质量稳态和肥胖的调节^[2-3]。据报道^[4], 饮食诱导的肥胖会引起小胶质细胞激活, 并且高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 会导致下丘脑炎症。小胶质细胞是中枢神经系统中高度运动的免疫细胞, 可持续监测大脑环境, 然而支持小胶质细胞监测功能的营养代谢物质仍然未知。

作为一种非选择性阳离子通道, 瞬时受体电位香草素 1 型 (transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) 通道为感觉系统中疼痛和炎症的关键组成部分, 可被辣椒素、毒液毒素以及树脂毒素激活^[5-6]。温度高于 43 °C、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、脂氧合酶产物、N-花生四烯酰多巴胺, 以及单酰基甘油都可以内源性激活 TRPV1 通道。

TRPV1 通道存在于大脑的各个组分, 包括神经元和神经胶质细胞。据报道, TRPV1 通道通过突触前的激活机制调节突触传递^[7-9]。神经行为研究表明, TRPV1 通道与精神和神经系统疾病有关, 包括癫痫、抑郁以及焦虑^[10]。此外, TRPV1 通道在小胶质细胞 (驻留在大脑中的免疫细胞) 中发挥多种功能, 如小胶质细胞死亡^[11]、吞噬作用^[12]、迁移^[13]、细胞因子产生^[14] 以及活性氧的产生^[15]。此外, 激活 TRPV1 通道可调控皮质小胶质细胞的活化, 并通过增加小胶质细胞的囊泡脱落间接增强神经元谷氨酸传递。大脑中 TRPV1 通道是小胶质细胞和神经元之间通信的关键, 可以检测潜在的有害刺激^[6]。

据报道^[16], 辣椒素可以通过诱导 TRPV1 通道激活增加 Ca^{2+} 内流诱导的自噬形成, 从而减少 *ApoE*^{-/-} 小鼠的脂质储存以及动脉粥样硬化病变。此外, 据报道^[17], 辣椒素作为 TRPV1 通道激动剂, 诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度升高促进沉默调节蛋白 1 (sirtuin1) 活性从而触发白色脂肪组织的褐变, 并通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 共激活剂的表达来增强代谢活性。然而, TRPV1 是否在 HFD 诱导的小胶质细胞活化和相关过程中发挥作用仍不确定。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Trpv1^{-/-} (KO) 小鼠由重庆医科大学附属第一医院黄玮博士惠赠。8 周龄的雄性和雌性 C57BL/6J 小鼠 (SLAC 实验室, 上海) 饲养在温度受控的环境中,

保持 12 h 光照/黑暗循环。野生型 (WT) 和 KO 小鼠均提供标准食物 (specific carbohydrate diet, SCD) 或高脂肪食物 (high-fat diet, HFD) (45% 脂肪; Research diet, Rodent Chow #D12451), 除非另有说明。在 SCD 或 HFD 期间的不同时间点收集小鼠脑组织。

1.2 RNA 测序分析

mRNA 的亲纯化、扩增以及测序库的构建参照继往文献^[18]。样品在平台上测序, 得到图像文件, 并生成 FASTQ 格式的原始数据。在数据匹配分析中, 参考基因组和基因注释文件, 从基因组网站下载。参考基因组索引由 Bowtie2 (2.2.6) 建立, 过滤后的读数用 TopHat2 (2.0.14) 映射到参考基因组上, 默认错配为 ≤ 2 , 计算映射读数的排列区域分布。对于 mRNA 的分析, 使用 HTSeq (0.9.1) 统计, 将每个基因上的阅读数值作为该基因的原始表达量进行比较; 使用 FPKM 进行标准化表达。用 DESeq (1.30.0) 分析与筛选条件有差异表达的基因: 表达差异倍数 $|\log_2 \text{fold change}| > 1$, 显著 P 值 < 0.05 。使用 R 语言 Pheatmap (1.0.8) 软件包对样本的所有不同基因进行双向聚类分析。根据同一基因在不同样品中的表达水平和同一样品中不同基因的表达模式, 用欧氏方法计算距离, 用完全联系法进行聚类, 得到热图。将所有基因映射到基因本体 (Gene Ontology) 数据库中的术语, 并计算每个术语中差异富集的基因数量。在全基因组的基础上, 通过超几何分布计算出差异富集基因的显著富集的术语。

1.3 代谢物分析

利用 Q Exactive™ 混合四极杆-轨道阱™ 质谱仪进行液相色谱-质谱分析, 该质谱仪配有 Ion Max™ 源和加热电喷雾电离 [heated electrospray ionization (HESI-II) probe] 探针, 与 Dionex UltiMate™ 3000 超高效液相色谱系统 (Thermo Fisher Scientific, 美国) 联用。在分析之前, 将样品重悬于 100 μL 水中, 每个样品 1 μL 注入 SeQuant® ZIC®-pHILIC 2.1 mm \times 150 mm (5 μm 粒径) 柱 (EMD Millipore, 美国)。缓冲液 A 由 20 mmol/L 碳酸铵和 0.1% 氢氧化铵组成, 缓冲液 B 为乙腈。色谱梯度以 0.15 mL/min 的流速运行, 具体如下: 0~20 min 从 80% 到 20%B 的线性梯度; 20~21 min, 从 20% 到 80%B 的线性梯度; 21~

28 min, 保持在80%B。质谱仪在全扫描、极性切换模式下运行, 喷雾电压设置为3.0 kV, 加热毛细管保持在275 °C, HESI-II探针保持在350 °C。MS数据采集在70~1 000 *m/z* 范围内进行, 分辨率设置为70 000, 自动增益控制目标为106, 进样的最大时间为80 ms。使用Xcalibur™ QuanBrowser 2.2软件(Thermo Fisher Scientific, 美国)进行相对定量, 质量公差为5 ppm (1 ppm=1×10⁻⁶), 并参考内部化学标准库。

1.4 加权基因共表达网络分析

为了确定与 *Trpv1* 基因敲除相关的基因组, 进行了加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)^[19]。应用WGCNA包建立共表达网络^[20]。根据功率和尺度独立性之间的关系, 选择1个模块来建立所有数据集的无尺度拓扑结构。计算给定模块的模块内连通性得分以及连通性轨迹的平均值。通过Metascape (<https://metascape.org>)^[21]将给定模块中的基因富集到GO以及京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 的路径中, 并使用Cytoscape V3.8.0^[22]对所选网络进行可视化。

1.5 线粒体膜电位的分析

用10 μmol/L 辣椒素或1 μmol/L capsaicin 预处理小胶质细胞30 min, 然后用250 μmol/L 棕榈酸

(Cat. SYSJ-KJ002, 鲲鹏科技) 处理8 h。用10 μg/mL 5, 5', 6, 6'-四氯-1, 1', 3, 3'-四乙基苯并咪唑-羰化碘 (JC-1, 碧云天) 在37 °C下监测小胶质细胞的线粒体膜电位30 min。用TCS SP8激光共聚焦扫描显微镜 (Leica, 德国) 观察和捕捉荧光。

1.6 小胶质细胞分离和qPCR

麻醉小鼠, 从大脑中解剖出皮质, 并在hank平衡盐溶液缓冲液中手动分离。用1 mg/mL的木瓜蛋白酶制备单细胞悬液。对于小胶质细胞的分离, 用生物素结合的抗CD11b抗体 (Cat#13-0112-82, Invitrogen) 孵化细胞, 然后用Dynabeads生物素黏合剂 (Cat#11047, Invitrogen) 分离CD11b⁺细胞。用TRIzol (Cat#R0016, Beyotime) 提取总RNA。用BioDrop评估总RNA后, 用PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit (Cat#6210A, Takara) 合成cDNA, 引物序列见表1。应用LightCycler 480II (Roche) 以及BeyoFast™ SYBR Green qPCR Mix (2×, High Rox) (Cat#D7265, Beyotime) 在20 μL的反应中进行30 ng 稀释cDNA的实时PCR。循环参数: 95 °C保持步骤, 2 min; 然后60个循环, 95 °C 15 s, 60 °C 20s, 72 °C 30s; 55 °C 30s, 进行熔解分析, 温度从60 °C升至95 °C。使用2^{-ΔΔCp}方法将基因表达量与GAPDH归一化。

表1 用于qRT-PCR的引物序列 (5'→3')

Tab 1 Primer sequences used for qRT-PCR (5'→3')

Oligonucleotide	SOURCE	IDENTIFIER
mouse trpv1 FWD: TGGCTCATATTTGCCTTCAG mouse trpv1 REV: CAGCCCTAGGAGTTGATFGA	Sango Biotech	N/A
mouse ucp2 FWD: GCTGGTGGTTCGGAGAT mouse ucp2 REV: TGAAGTGCCAAGGGAGG	Sango Biotech	N/A
mouse tnfr-α FWD: CAGGAGGGAGAACAGAACTCCA mouse tnfr-α REV: CCTGGTTGGCTGCTT	Sango Biotech	N/A
mouse il-1β FWD: GGAGGTGGTATAGCCGGTAT mouse il-1β REV: TGGGTAATCCATAGAGCCAG	Sango Biotech	N/A
mouse gapdh FWD: TGATGGCAACAATCTCCAC mouse gapdh REV: CGTCCCGTAGACAAAATGGT	Sango Biotech	N/A

1.7 免疫荧光试验以及图像分析

小鼠麻醉后用0.9%的氯化钠灌注。左脑半球在4%多聚甲醛 (paraformaldehyde fix solution, PFA) 中固定过夜, 在冷冻前分别用20%以及30%的蔗糖梯度脱水过夜。从海马的喙部前部到尾部收集左脑的20 μm 冠状切片。用含10%山羊血清的0.01 mol/L 磷

酸盐缓冲液将冷冻的组织切片封闭1 h, 然后在4 °C下用兔抗Iba1 (1: 200; Wako Pure Chemical Industries, Ltd, 日本)、兔抗GFAP (1: 1 000, Glostrup, 丹麦)、兔抗NeuN (1: 100, Merck Millipore, 美国) 或小鼠抗TRPV1 (1: 200, Neuromab, 美国) 孵育过夜。然后用0.01 mol/L PBS

清洗脑片, 并与相应的 Alexa Fluor® 488 或 555 结合的二抗 (1 : 500, Invitrogen, 美国) 孵化 2 h。使用 TCS SP8 共焦激光扫描显微镜获取荧光图像。对所有样品进行预扫描, 确保共聚焦设置低于饱和度。将右脑半球的皮质和海马分离出来, 并在液氮中冷冻, 方便后续进行其他生化分析。

Iba-1 和 GFAP 阳性细胞的激活程度以相对荧光面积计算, 与 WT SCD 组进行归一化, 而 NeuN 阳性细胞则以相对荧光密度计算, 与 WT SCD 组进行归一化^[23-25]。

1.8 统计学方法

用 Prism 软件进行统计分析。符合正态分布的连续数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验数据的高斯分布, 然后用单因素方差分析和 Dunnett 的事后检验进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *Trpv1* 敲除对脂质代谢通路的影响

进行 RNA 测序 (RNA-seq), 以确定 HFD 或 SCD 喂养的 WT 和 KO 小鼠大脑的表型。使用加权基因共表达网络分析来识别 HFD 或 SCD 对 *Trpv1* 敲除小鼠的分子网络的影响 (图 1A)。在 KO-HFD 组中, 有 3 个模块被确定为调控异常, 其中包括 2 个下调模块 (粉色和蓝色) 和 1 个上调模块 (黑色) (图 1A)。富集分析显示: 粉红色模块基因中的胆固醇生物合成、细胞蛋白质分解代谢过程、线粒体功能、自噬和内吞作用 (图 1B~D), 黑色模块基因中的内质网中的蛋白质加工、蛋白激酶活性以及内在凋亡信号通路受损 (图 1E~G)。此外, 与 KO 组相比, KO-HFD 组神经元和突触组织等突触相关通路的功能下调 (图 1H~J)。上述结果表明, HFD 饮食下 *Trpv1* 的基因缺失导致脂质代谢、线粒体功能、内吞作用以及神经元和突触功能的失调。

2.2 *Trpv1* 敲除减少了 HFD 对脑脂质组的多种影响

为了深入了解 *Trpv1* 基因敲除对小鼠大脑表型的影响, 使用液相色谱-高分辨质谱检测 HFD 或 SCD 喂养的 WT 和 KO 小鼠的脑脂质组^[26]。分析结果显示, 脑脂质组主要由磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine,

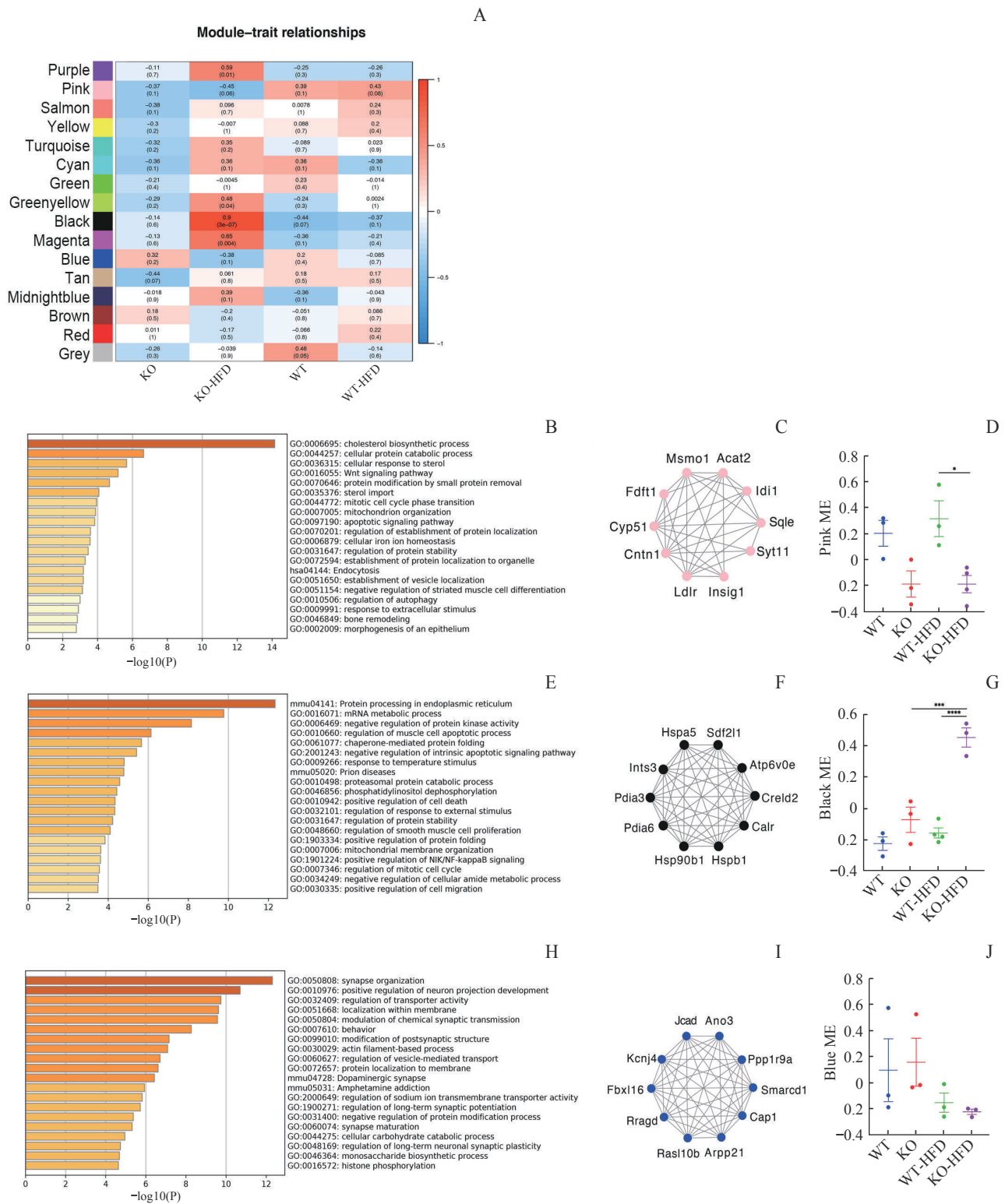
PE)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS)、磷脂酰甘油 (phosphatidylglycerol, PG) 以及心磷脂组成。与 WT 组相比, WT-HFD 组的 PC 水平下降, 而 PS 和 PG 水平上升; 同时, KO 和 KO-HFD 小鼠的 PC、PS 以及 PG 水平没有明显变化 (图 2A)。此外, 与 KO 小鼠相比, KO-HFD 小鼠的三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 的水平明显增加 (图 2A)。聚合分级聚类分析显示, WT-HFD 和 KO-HFD 小鼠的脑脂质组有显著差异 (图 2B)。WT-HFD 小鼠的 TAG 亚族有明显变化, 峰值为 42 : 4 和 44 : 3 (图 2C), 表明内质网和线粒体的 TAG 生物合成被激活^[27]。与 WT 小鼠相比, WT-HFD 小鼠的 PC、PE 和 PG 的酰基链长度明显拉长, 而 KO-HFD 组与 KO 组相比, PC 和 PE 的酰基链长度没有明显变化 (图 2D~G)。磷脂的酰基链来自于脂肪酸链的延长, 通过脑细胞的活性生物合成, 由乙酰辅酶催化, 通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶途径调节^[28-29]。脑脂质组分析显示, 在 WT-HFD 小鼠中, 酰基链长度的延长和甘油磷脂的代谢都增加。

2.3 *Trpv1* 敲除减少 HFD 对脑转录组的影响

结合转录组、脂质组进行综合分析, 发现 WT-HFD 小鼠的甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 生物合成和花生四烯酸代谢发生了明显的变化, KO-HFD 小鼠的甘油磷脂代谢和 GPI 生物合成也发生了相应变化 (图 3A)。

火山图显示: 与 WT 小鼠相比, KO 小鼠的大脑中有 38 个基因下调, 11 个基因上调了 4 倍或更多 (图 3B)。在差异表达的基因中, 13 个 GO 和 KEGG 途径被富集 (图 3B)。此外, 与 WT-HFD 小鼠相比, KO-HFD 小鼠的大脑中有 17 个基因下调, 63 个基因上调 4 倍或更多 (图 3C), 共有 13 个 GO 和 KEGG 途径被富集 (图 3C)。

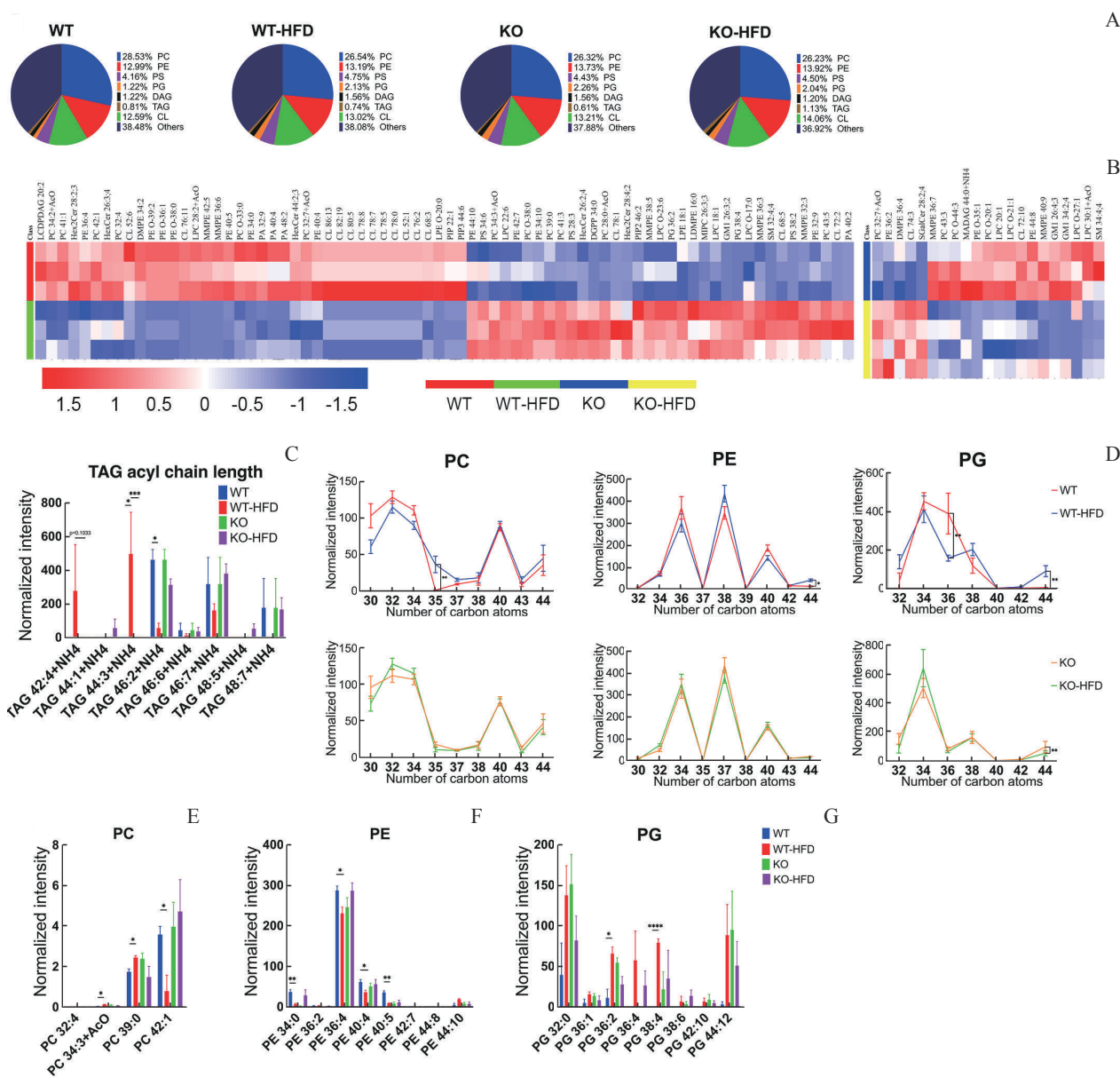
富集在 KEGG 途径中的基因的平均倍数变化见图 3D~I, 其中包括甘油磷脂代谢 (图 3D)、花生四烯酸代谢 (图 3E)、抗原处理和表达 (图 3F)、GPI 生物合成 (图 3G)、亚油酸代谢 (图 3H) 和 α -亚油酸代谢 (图 3I)。与 WT-HFD 小鼠相比, 与甘油磷脂代谢有关的基因 (*Pla2g10*, *Pla2g4b*, *Pla2g2f*, *Pla2g4c*, *Pla2g2d*, *Pla2g2c*, *Dgkg*, *Dgkk*, *Lpin3*, *Plpp4* 和 *Ptdss2*) 在 KO-HFD 小鼠中普遍下调 (图 3D)。此外,



Note: A. Modules of WT, KO, WT-HFD, and KO-HFD mice ($n=3$ mice in WT and KO group, $n=4$ mice in WT-HFD and KO-HFD group). B/E/H. Top 20 pathways of GO and KEGG enrichment analysis of the pink, black and blue module. C/F/I. Network plot of the top 10 genes in pink, black and blue module. D/G/J. Trajectory of the module eigengenes in pink, black and blue module. One-way ANOVA was applied. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, **** $P = 0.000$.

图 1 高脂饮食喂养前后 WT 和 *Trpv1* 敲除的小鼠的 WGCNA

Fig 1 WGCNA in WT and genetic *Trpv1* deletion mice before and after high fat feeding



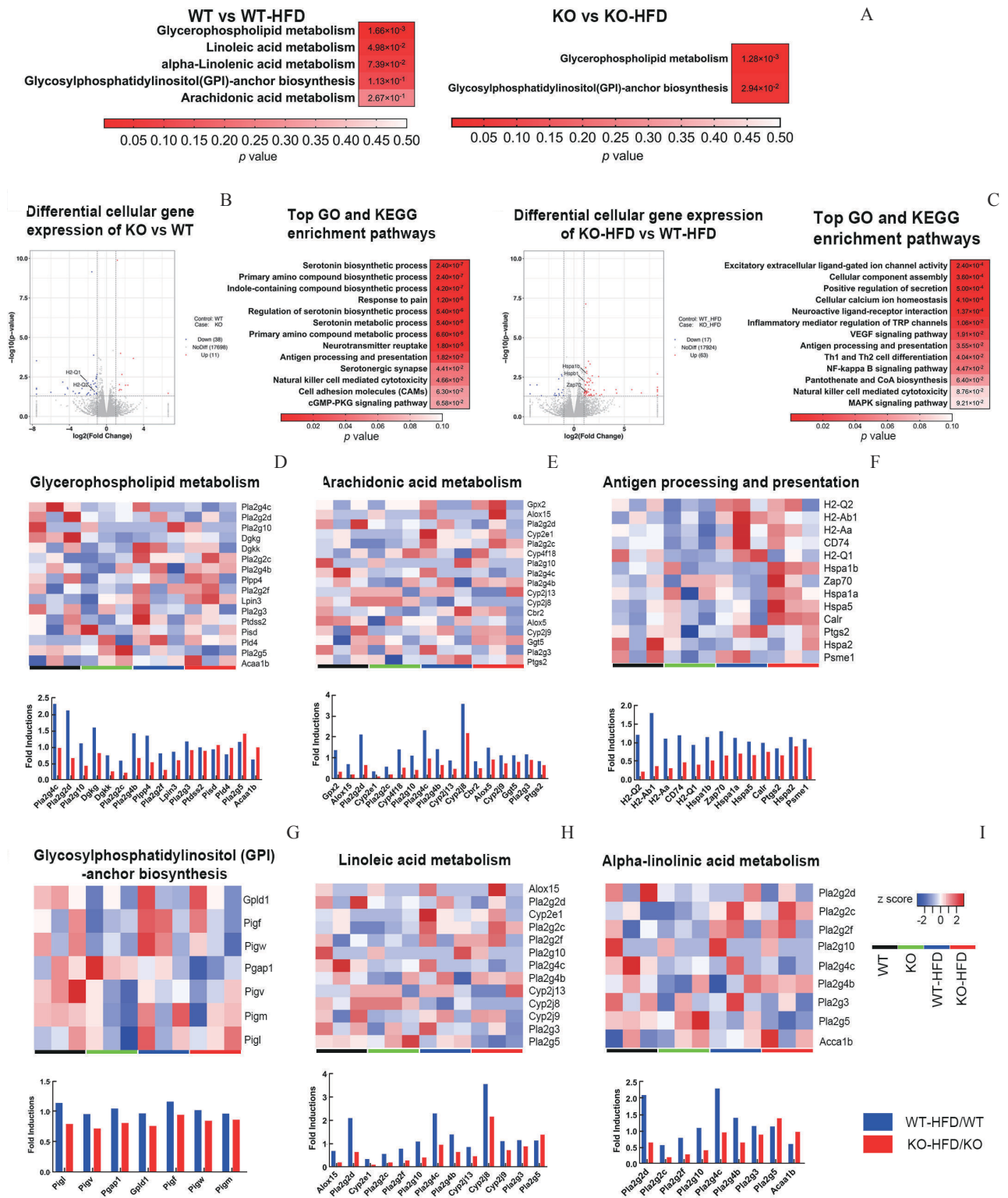
Note: A. The composition of lipidome profiling of brain cells. B—C. Lipidome profiling of WT-HFD compared to WT and KO-HFD compared to KO mice brain. D. Distribution of PC, PE, and PG chain lengths of WT and KO mice induced by HFD treating. E—G. Distribution of PC, PE, and PG species of WT and KO mice induced by HFD treating. Data present the $\bar{x} \pm s$ (WT, WT-HFD, KO, $n = 3$; KO-HFD, $n = 4$). Statistical test: two-sided Student's t-test, two-way ANOVA followed by the Dunnett's post hoc test. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P = 0.000$.

图2 高脂饮食改变 *Trpv1* 敲除的小鼠脑内的脂质组成

Fig 2 HFD induced liposome switch of brain cells with *Trpv1* deficiency

与WT-HFD小鼠相比,与花生四烯酸、PG和白三烯的生物合成有关的基因 (*Pla2g10*、*Pla2g4b*、*Pla2g3*、*Pla2g2d*、*Pla2g4c*、*Pla2g2c*、*Ptgs2*和*Alox5*) 在KO-HFD小鼠中与WT-HFD小鼠相比有所下降 (图3E)。与WT-HFD小鼠相比,与抗原处理和呈递有关的基因 (*Hspa1b*、*Hspala*、*Hspa2*、*Hspa5*、

Psm1、*Calr*、*Zap70*、*Ptgs2*、*H2-Q1*、*H2-Q2*、*H2-Aa*、*H2-Ab1*、*Hspa1b*和*CD74*) 表达降低 (图3F)。同时,在KO-HFD小鼠中,GPI生物合成 (图3G),以及亚油酸和 α -亚麻酸的代谢 (图3H、I) 减弱,这表明与WT-HFD小鼠相比,KO-HFD小鼠脂质代谢下调。



Note: A. Top lipidome enriched KEGG pathways of WT-HFD compared to WT mice and KO-HFD compared to KO mice. B/C. Gene expression changes, top GO and KEGG pathways enriched pathways of KO compared to WT mice and KO-HFD compared to WT-HFD mice. D—I. Heat maps of KO compared to WT mice and KO-HFD compared to WT-HFD mice.

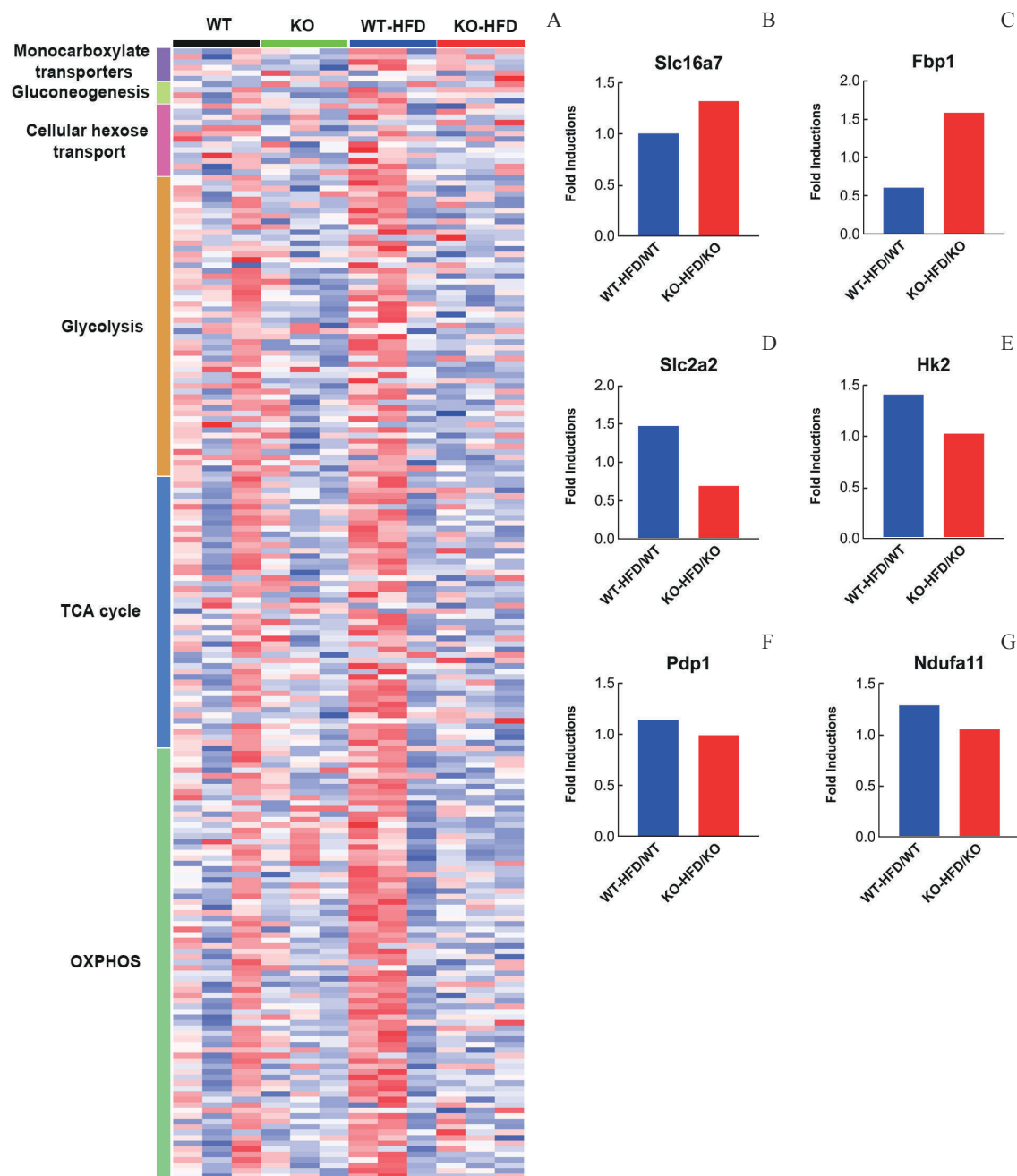
图3 *Trpv1* 敲除缓解高脂饮食对小鼠大脑转录组的多种影响

Fig 3 Genetic *Trpv1* deletion reduced HFD-induced multiple effects on brain transcriptome

细胞内ATP的短缺会通过增强细胞的糖原生成和乳酸穿梭进行弥补,而不是促进葡萄糖运输、糖酵解、三羧酸(tricarboxylic acid, TCAC)循环和氧化磷酸化(图4A)。RNA-seq分析显示,*Slc16a7*(图4B)和*Fbp1*(图4C)与KO-HFD小鼠的糖原生成和乳酸穿梭的增加有关,然而与WT-HFD组相比,促进葡萄糖转运器I类成员表达有关的基因,如*Slc2a2*

(图4D)、*Hk2*(图4E),以及与TCA循环和氧化磷酸化(图4F、G)表达有关的基因,在KO-HFD组中下调。这些结果表明,*Trpv1*基因敲除会导致葡萄糖代谢失调。

RNA-seq分析的结果显示:*Trpv1*基因敲除削弱了葡萄糖的转移和糖酵解,并在转录水平上下调了HFD引起的脂质代谢。



Note: A. The expressions of genes involved in monocarboxylate transporters, gluconeogenesis, glucose transporter, lactate shuttle, glycolysis, TCA cycle, and oxidative phosphorylation of WT and KO mice treated on SCD or 7 d HFD (red, increase; blue, decrease). B—G. The bar graphs show the fold induction of those genes within the class in WT-HFD versus WT mice (blue), and KO-HFD versus KO mice (red). All replicates within a class were averaged to obtain fold induction. Color key on the bottom of the figure indicated the group of samples.

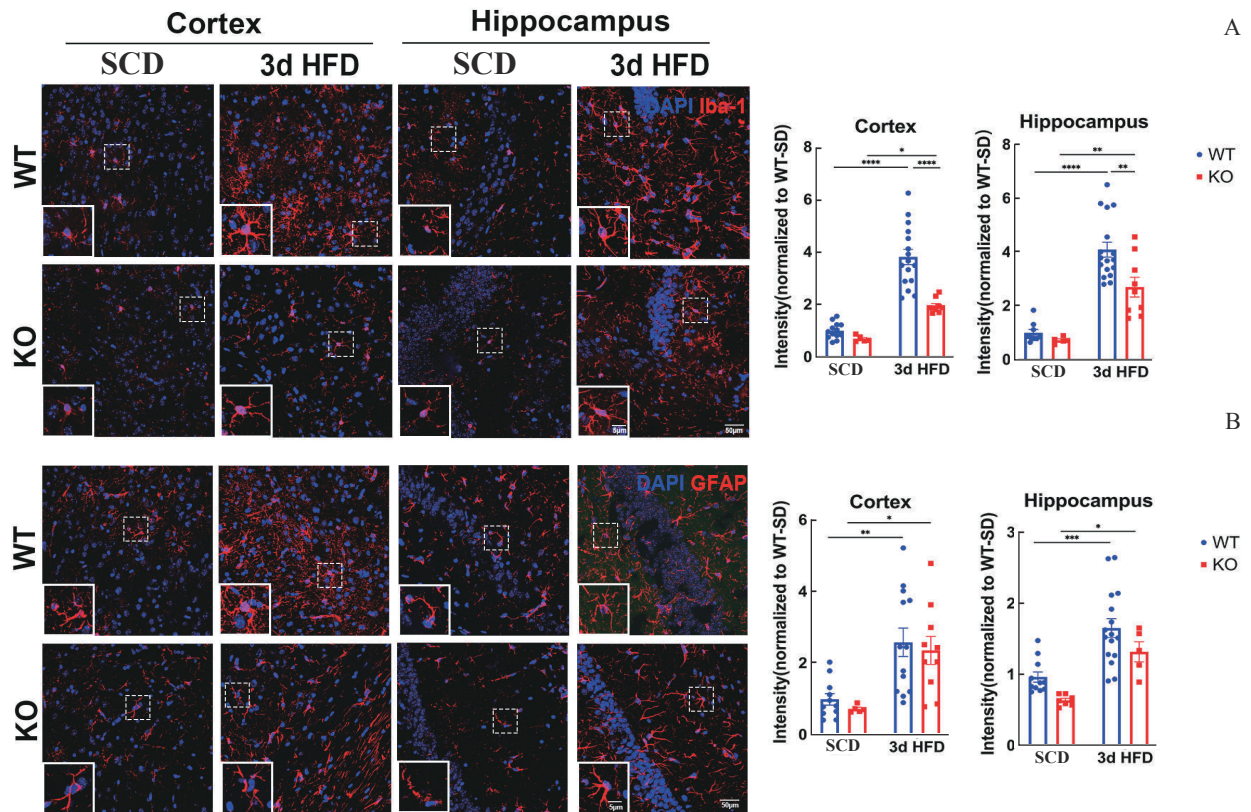
图4 *Trpv1* 敲除缓解高脂饮食对大脑代谢途径的多种影响

Fig 4 Genetic *Trpv1* deletion reduced HFD-induced multiple effects on metabolic pathways of the brain

2.4 *Trpv1* 敲除可改善 HFD 短期喂养的小鼠的小胶质细胞激活

为了研究 TRPV1 在 HFD 诱导的胶质细胞激活中的作用, 我们比较了 WT 和 KO 小鼠脑组织中活性的小胶质细胞和星形胶质细胞的比例 (图 5)。结果显示, 在 SCD 组中, WT 和 KO 小鼠的大脑皮质和海马组织中的 Iba-1⁺ 小胶质细胞和 GFAP⁺ 星形胶质细胞的

免疫反应性没有差异 (图 5A、B)。在 HFD 喂养 3 d 后, WT 小鼠的 Iba-1⁺ 小胶质细胞和 GFAP⁺ 星形胶质细胞的免疫反应性比 SCD 明显上升 (图 5A、B)。与 WT-HFD 组相比, KO-HFD 组大脑皮质和海马组织中 Iba-1⁺ 活性小胶质细胞的比例下降了约 50% (图 5A), 而 GFAP⁺ 星形胶质细胞没有明显差异 (图 5B)。



Note: A/B. Iba-1⁺ active microglia and GFAP⁺ reactive astrocytes of WT or TRPV1 KO mice fed on 3-day HFD. Data represent $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P = 0.000$. Scale bar: 50 μm .

图5 *Trpv1* 敲除可改善高脂饮食诱导的小胶质细胞活化

Fig 5 Genetic *Trpv1* deletion ameliorates HFD-induced microglia activation

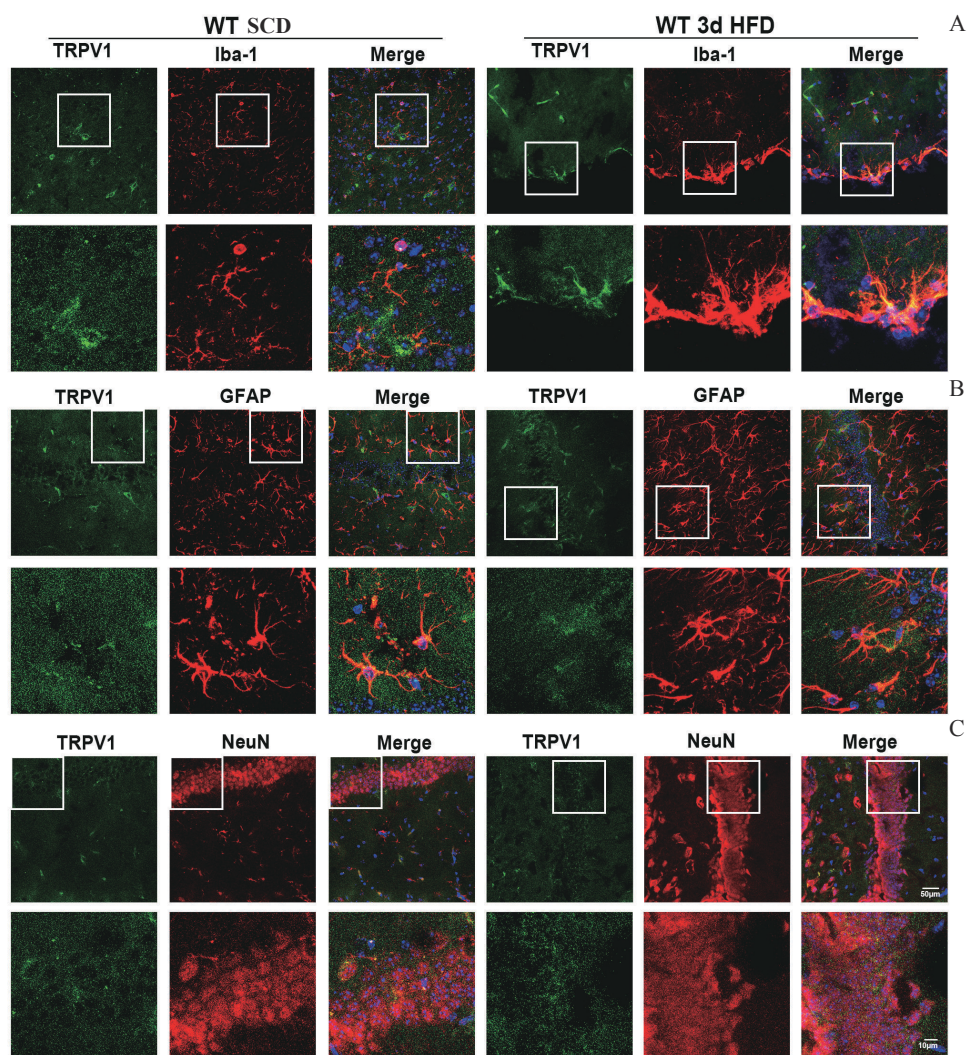
2.5 在 HFD 喂养的小鼠的脑组织中, TRPV1 在活跃的小胶质细胞中上调

脂质组和转录组的分析表明, TRPV1 通道参与了 HFD 引起的脂质代谢和神经炎症。因此, 为了确定哪些细胞类型有助于 TRPV1 表达的增加, 我们进行了进一步的分析。在喂食 HFD 3 d 的小鼠脑部切片上进行 TRPV1 与不同细胞特异性标记物的联合免疫染色。在 SCD 小鼠中, TRPV1 仅在 Iba1⁺ 小胶质细胞中轻微表达 (图 6A), 但在一些活跃的 Iba1⁺ 小胶质细胞中强烈表达 (图 6A)。除了在活跃的小胶质细胞中检测到的强表达外, TRPV1 还在喂养 SCD 或 HFD 3 d 的小鼠的一些 GFAP⁺ 星形胶质细胞中表达 (图

6B)。在喂食 SCD 或 HFD 的小鼠脑片中, TRPV1 和 NeuN⁺ 神经元的共定位是罕见的 (图 6C)。

2.6 TRPV1 通过线粒体去极化调节 HFD 诱导的小胶质细胞激活

从 WT 和 KO 小鼠的脑组织中分离出小胶质细胞。与 KO-HFD 小鼠相比, 7d HFD WT 小鼠的小胶质细胞中的 *Trpv1* mRNA 的表达量明显增加 (图 7A)。在 HFD 喂养 3d 或 7d 的小鼠中, 线粒体功能中起关键作用的解偶联蛋白 2 (*Ucp2*) 的 mRNA 表达明显增加, 并在 HFD 喂养 8 周内恢复到喂养 SCD 小鼠的水平, 而 KO 小鼠在喂养或不喂养 HFD 时没有变化 (图 7B)。肿瘤



Note: A—C. Co-staining of TRPV1 and Iba1, TRPV1 and GFAP, TRPV1 and NeuN in SCD and 3-day HFD mice. Nuclei were stained in blue with DAPI. Scale bar: 50 μm ; Scale bar: 10 μm .

图 6 高脂饮食的小鼠大脑内的小胶质细胞和星形胶质细胞激活且上调表达 TRPV1

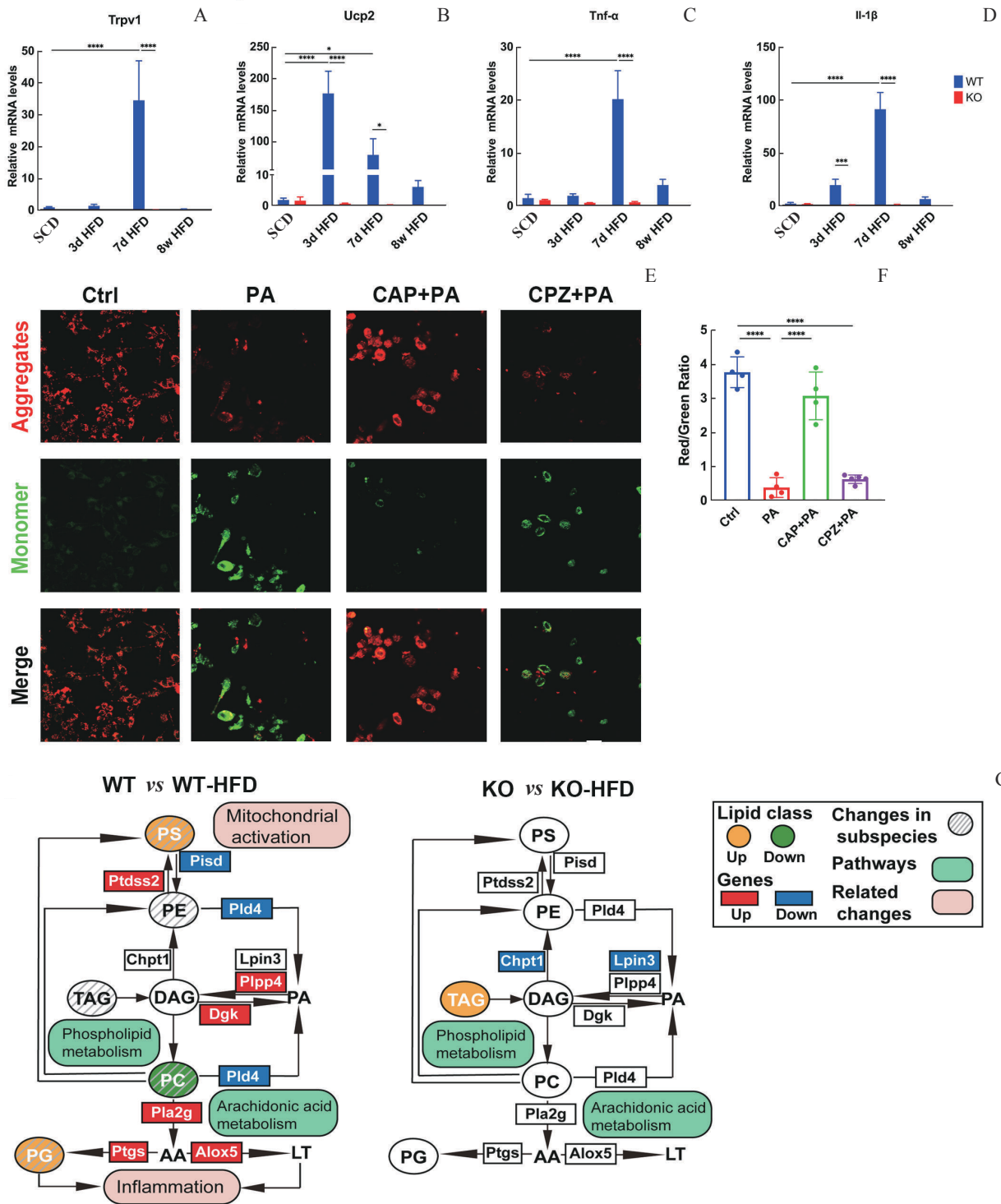
Fig 6 Up-regulation of TRPV1 in active microglia and reactive astrocytes of HFD mice brains

坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *Tnf- α*) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , *Il-1 β*) 的 mRNA 水平在 HFD 喂养 7d 的小鼠中也显著增加, 然后在 HFD 喂养 8 周的 WT 小鼠中又恢复到正常水平 (图 7C、D)。然而, 在 HFD 喂养或不喂养的 KO 小鼠中, *Tnf- α* 和 *Il-1 β* 的 mRNA 水平没有明显变化 (图 7C、D)。这些数据表明 *Trpv1* 敲除减弱了 HFD 诱导的小胶质细胞激活。

在 250 $\mu\text{mol/L}$ 棕榈酸刺激小胶质细胞 8 h 后, 使用阳离子羧花青染料 JC-1 作为线粒体功能的指标评估线粒体的膜电位。TRPV1 激动剂辣椒素减弱了棕榈酸诱导的线粒体膜电位的去极化, 但 TRPV1 拮抗剂辣椒西平没有作用 (图 7E、F)。

为了揭示参与甘油磷脂代谢的信号通路, 进行了脂质组和转录组的联合分析。图 7G 展示了参与甘油

磷脂代谢途径的相关基因。甘油磷脂代谢途径中相关基因的表达改变可能是引起甘油磷脂含量升高的原因。在 HFD 喂养的 WT 小鼠中, 脂质代谢加速, 其中包括 PS 和 PG 的增加, 以及 *Alox5* 的表达上调, 而 TRPV1 的缺失减弱了这一过程。在 WT 小鼠中, PS 在内质网的线粒体相关膜中合成, 然后转运到线粒体, 在线粒体内膜上脱羧为 PE, 由 PS 脱羧酶催化, 该酶由 *Pisd* 编码。*Pisd* 在 WT-HFD 小鼠中下调, 但在 KO-HFD 小鼠中上调 (图 7G)^[30]。与 WT 小鼠相比, WT-HFD 小鼠的 PS 增加, 而 KO-HFD 和 KO 小鼠之间没有差异。PS 的上调与 MAM 激活有关。研究^[31-32]证明, MAM 的激活和 *Pisd* 的下调与线粒体的激活相关。*Alox5* 的上调会导致白三烯的产生, 白三烯已被发现参与周围神经炎症 (图 7G)^[33]。



Note: A—D. The mRNA levels of *Trpv1*, *Ucp2*, *Tnf-α*, and *Il-1β* in isolated cortical microglia (CD11b⁺ cells) from WT and KO mice mixed gender fed on SCD, 3 d HFD, 7 d HFD, or 8-week HFD (*n*=3). E/F. Mitochondrial membrane potential was detected by fluorescence microscopy (*n*=3). G. Indications of quantified lipid classes and acyl chains (circles) and genes (rectangles) of WT and KO mice by HFD. Data represent $\bar{x} \pm s$. **P* < 0.05, *****P* = 0.000. Scale bar: 50 μ m.

图7 *Trpv1* 敲除可减轻高脂饮食诱导的神经炎症和线粒体激活

Fig 7 Genetic *Trpv1* deletion attenuate HFD-induced neuroinflammation and mitochondrial activation

3 讨论

WGCNA 显示, *Trpv1* 敲除与 HFD 喂养的小鼠大

脑中脂质代谢、线粒体功能、内吞作用以及神经元和突触功能失调有关。脂质组学分析显示, HFD 喂养的 *Trpv1* 基因敲除小鼠大脑中脂质堆积。在转录水平

上, HFD喂养的 *Trpv1* 敲除小鼠与葡萄糖转移和糖酵解的减少、脂质代谢的下调和小胶质细胞激活的减弱相关。相反, TRPV1 激动剂辣椒素减弱了棕榈酸刺激的线粒体膜电位去极化。

辣椒素诱导的 TRPV1 激活增加了 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 的表达, 同时通过 Ca^{2+} 、钙神经蛋白和蛋白激酶 A 依赖的机制减少了 HFD 喂养的 *ApoE*^{-/-} 小鼠血管平滑肌细胞中脂质的表达^[34]。TRPV1 的激活增加了 UCP2 的表达, 降低了 WT 小鼠的血清三酰甘油和肝脏脂肪水平, 而 KO 小鼠则没有^[35]。在巨噬细胞衍生的泡沫细胞中, TRPV1 激动剂通过肝脏 X 受体 α 依赖性转录上调 ABCA1 和 ABCG1 水平, 促进胆固醇外流, 从而减弱动脉粥样硬化的发展^[36]。在本研究中, 脑脂质组分析显示, WT 小鼠的脂质代谢加速, 而 KO 小鼠喂食 HFD 则没有 (图2)。

TRPV1 激活可以增加葡萄糖转运体 4 的表达水平和葡萄糖的摄取, 从而降低血糖水平^[37]。此外, TRPV1 还能调节饮食引起的肥胖、胰岛炎症、胰岛素抵抗和瘦素抵抗, 从而在葡萄糖代谢中发挥重要作用^[38-39]。

作为脑部免疫细胞, 小胶质细胞可以被激活并进行表型转换, 包括释放炎症因子和在同质化破坏过程中的形态变化^[40]。小胶质细胞的激活参与了许多生理和病理功能, 包括吞噬和细胞因子的释放^[41]。本研究中, HFD 喂养 7 d 诱导皮质小胶质细胞的表型转换, 其特点是产生促炎症细胞因子 (图7)。TRPV1 通道已被广泛认为是感觉系统中疼痛和炎症的一个关键组成部分。HFD 诱导的下丘脑神经炎症与下丘脑的小胶质细胞激活相吻合, 其特点是炎症信号和小胶质细胞的形状变化。这些事件发生在体质量变化之前, 表明小胶质细胞的激活可能是代谢变化的上游事件。

根据 RNA-seq 数据, HFD 会导致 WT 小鼠的急性神经炎症, 而 *Trpv1* 的敲除会导致炎症减轻。此外, HFD 可导致中枢神经系统中与抗原处理和表达有关的基因下调 (图3F), 正如最近在外周组织中的报道^[42-44]。除此之外, *Trpv1* 敲除缓解 HFD 诱导的中枢神经系统的糖代谢和脂质代谢过程, 其中脂质代谢过程的改变也在脂质组水平上观察到 (图2)。

用辣椒素干预的小胶质细胞导致裂解的 caspase-3 表达增强, 线粒体释放的细胞色素 c 增加。在体内,

在黑质内注射辣椒素通过 TRPV1 产生小胶质损伤^[11]。线粒体 TRPV1 调控小胶质细胞迁移。TRPV1 的激活引发线粒体内 Ca^{2+} 和线粒体去极化的增加, 从而导致小胶质细胞的趋化活性和线粒体产生的活性氧增强^[13]。据报道, TRPV1 刺激控制小胶质细胞的激活, 并通过增加小胶质细胞的细胞外脱落小泡, 间接增强神经元的谷氨酸传递^[6]。

研究^[4]发现, 高脂血症可导致中枢神经系统的小胶质细胞激活。而 YOSHIDA 等^[45]发现 TRPV1 在促炎症信号通路中起着关键作用, 因为 TRPV1 缺失的小鼠对高脂血症刺激的促炎症反应减弱了。这些发现表明, TRPV1 在几种神经免疫性疾病的小胶质细胞和星形胶质细胞的激活中起着重要作用^[14,46-49]。作为对 TRPV1 信号转导缺陷的回应, 大脑中的细胞保持耐受状态, 对病原体的免疫反应下降。因此, *Trpv1* 的敲除可能减弱 HFD 诱导的神经炎症, 特别是在小胶质细胞中, 正如本研究证实的 *Trpv1* 在转录水平上对神经炎症的影响。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明没有竞争性利益。

All authors declare that they have no competing interests.

伦理批准和动物权利声明/Ethics Approval and Animal Right

实验动物和流程由上海交通大学医学院动物实验伦理委员会批准。本研究涉及的所有动物实验均已通过中国上海交通大学医学院动物伦理委员会的审核批准 (审批号 A-2023-123)。所有实验过程均遵照 GBT 35892—2018 指南进行。

All experimental animal protocols in this study were reviewed and approved by the Animal Care and Use Committee of the Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China (Approval Letter No. A-2023-123), and all experimental animal protocols were carried out by following the guidelines of GBT 35892—2018.

作者贡献/Authors' Contributions

虞志华负责实验设计; 沙旭栋参与实验设计, 负责数据分析、撰写论文。王晨飞, 鲁佳参与实验设计, 负责数据分析。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

YU Zhihua was responsible for the experimental design; SHA Xudong participated in the experimental design and was responsible for data analysis and writing the paper. WANG Chenfei and LU Jia participated in the experimental design and were responsible for data analysis. All authors have read the final manuscript and agreed to the submission.

• Received: 2023-04-17

• Accepted: 2023-11-09

• Published online: 2023-12-28

参·考·文·献

- [1] SANDOVAL D A, OBICI S, SEELEY R J. Targeting the CNS to treat type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(5): 386-398.
- [2] HORVATH T L, SARMAN B, GARCÍA-CÁCERES C, et al. Synaptic input organization of the melanocortin system predicts diet-induced hypothalamic reactive gliosis and obesity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(33): 14875-14880.
- [3] VALDEARCOS M, DOUGLASS J D, ROBBLEE M M, et al. Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1356.
- [4] KIM J D, YOON N A, JIN S, et al. Microglial UCP₂ mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 952-962. e5.
- [5] CATERINA M J, SCHUMACHER M A, TOMINAGA M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [6] MARRONE M C, MORABITO A, GIUSTIZIERI M, et al. TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15292.
- [7] GIBSON H E, EDWARDS J G, PAGE R S, et al. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons[J]. *Neuron*, 2008, 57(5): 746-759.
- [8] MARINELLI S, MARZO V, BERRETTA N, et al. Presynaptic facilitation of glutamatergic synapses to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra by endogenous stimulation of vanilloid receptors[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(8): 3136-3144.
- [9] DOYLE M W, BAILEY T W, JIN Y H, et al. Vanilloid receptors presynaptically modulate cranial visceral afferent synaptic transmission in nucleus tractus solitarius[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(18): 8222-8229.
- [10] EDWARDS J G. TRPV1 in the central nervous system: synaptic plasticity, function, and pharmacological implications[J]. *Prog Drug Res*, 2014, 68: 77-104.
- [11] KIM S R, KIM S U, OH U, et al. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates microglial cell death *in vivo* and *in vitro* via Ca²⁺-mediated mitochondrial damage and cytochrome c release[J]. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4322-4329.
- [12] HASSAN S, ELDEEB K, MILLNS P J, et al. Cannabidiol enhances microglial phagocytosis via transient receptor potential (TRP) channel activation[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2426-2439.
- [13] MIYAKE T, SHIRAKAWA H, NAKAGAWA T, et al. Activation of mitochondrial transient receptor potential vanilloid 1 channel contributes to microglial migration[J]. *Glia*, 2015, 63(10): 1870-1882.
- [14] SAPPINGTON R M, CALKINS D J. Contribution of TRPV1 to microglia-derived IL-6 and NFκB translocation with elevated hydrostatic pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(7): 3004-3017.
- [15] SCHILLING T, EDER C. Importance of the non-selective cation channel TRPV1 for microglial reactive oxygen species generation[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 216(1/2): 118-121.
- [16] GAO W, SUN Y H, CAI M, et al. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 231.
- [17] BASKARAN P, KRISHNAN V, REN J, et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(15): 2369-2389.
- [18] WEI T J, WANG Y X, XU W R, et al. KCa_{3.1} deficiency attenuates neuroinflammation by regulating an astrocyte phenotype switch involving the PI3K/AKT/GSK3β pathway[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104588.
- [19] ZHANG B, HORVATH S. A general framework for weighted gene co-expression network analysis[J]. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2005, 4: Article17.
- [20] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559.
- [21] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [22] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [23] FALK T, YUE X, ZHANG S L, et al. Vascular endothelial growth factor-B is neuroprotective in an *in vivo* rat model of Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 496(1): 43-47.
- [24] KORDOWER J H, EMBORG M E, BLOCH J, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease[J]. *Science*, 2000, 290(5492): 767-773.
- [25] ARENA E T, RUEDEN C T, HINER M C, et al. Quantitating the cell: turning images into numbers with ImageJ[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2017, 6(2): 10. 1002/wdev. 260.
- [26] TRIEBL A, TRÖTZMÜLLER M, HARTLER J, et al. Lipidomics by ultrahigh performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry and its application to complex biological samples[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1053: 72-80.
- [27] DIRCKS L, SUL H S. Acyltransferases of *de novo* glycerophospholipid biosynthesis[J]. *Prog Lipid Res*, 1999, 38(5/6): 461-479.
- [28] TRACEY T J, STEYN F J, WOLVETANG E J, et al. Neuronal lipid metabolism: multiple pathways driving functional outcomes in health and disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 10.
- [29] LEPROPRE S, KAUTBALLY S, OCTAVE M, et al. AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation[J]. *Blood*, 2018, 132(11): 1180-1192.
- [30] VANCE J E. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells[J]. *Traffic*, 2015, 16(1): 1-18.
- [31] MONNI M, CORAZZI L, MIGLIORATI G, et al. Respiratory state and phosphatidylserine import in brain mitochondria *in vitro*[J]. *J Membrane Biol*, 2000, 173(2): 97-105.
- [32] THOMAS H E, ZHANG Y, STEFELY J A, et al. Mitochondrial complex I activity is required for maximal autophagy[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(9): 2404-2417. e8.
- [33] SHAHID R A, VIGNA S R, LAYNE A C, et al. Acinar cell production of leukotriene B₄ contributes to development of neurogenic pancreatitis in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(1): 75-86.
- [34] MA L Q, ZHONG J, ZHAO Z G, et al. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3): 504-513.
- [35] LI L, CHEN J, NI Y X, et al. TRPV1 activation prevents nonalcoholic fatty liver through UCP₂ upregulation in mice[J]. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*, 2012, 463(5): 727-732.
- [36] ZHAO J F, CHING L C, KOU Y R, et al. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF-α-induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor A[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 925171.
- [37] TANG W, FAN Y Y. SIRT6 as a potential target for treating insulin resistance[J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116558.
- [38] LEE E, JUNG D Y, KIM J H, et al. Transient receptor potential vanilloid type-1 channel regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8): 3182-3192.
- [39] RAZAVI R, CHAN Y, AFIFIYAN F N, et al. TRPV⁺ sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes[J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1123-1135.
- [40] GUILLEMOT-LEGRIS O, MUCCIOLI G G. Obesity-induced

- neuroinflammation: beyond the hypothalamus[J]. Trends Neurosci, 2017, 40(4): 237-253.
- [41] KETTENMANN H, HANISCH U K, NODA M, et al. Physiology of microglia[J]. Physiol Rev, 2011, 91(2): 461-553.
- [42] FERNANDES E S, BRITO C X L, TEIXEIRA S A, et al. TRPV1 antagonism by capsaizepine modulates innate immune response in mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 506450.
- [43] MANES T D, WANG V, POBER J S. Divergent TCR-initiated calcium signals govern recruitment versus activation of human alloreactive effector memory T cells by endothelial cells[J]. J Immunol, 2018, 201(11): 3167-3174.
- [44] HUANG W X, YU F, SANCHEZ R M, et al. TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 68-77.
- [45] YOSHIDA A, FURUBE E, MANNARI T, et al. TRPV1 is crucial for proinflammatory STAT3 signaling and thermoregulation-associated pathways in the brain during inflammation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26088.
- [46] CHEN Y, WILLCOCKSON H H, VALTSCHANOFF J G. Influence of the vanilloid receptor TRPV1 on the activation of spinal cord glia in mouse models of pain[J]. Exp Neurol, 2009, 220(2): 383-390.
- [47] HO K W, WARD N J, CALKINS D J. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system[J]. Am J Neurodegener Dis, 2012, 1(1): 1-14.
- [48] KONG W L, PENG Y Y, PENG B W. Modulation of neuroinflammation: role and therapeutic potential of TRPV1 in the neuro-immune axis[J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 354-366.
- [49] LEONELLI M, MARTINS D O, BRITTO L R G. TRPV1 receptors are involved in protein nitration and Müller cell reaction in the acutely axotomized rat retina[J]. Exp Eye Res, 2010, 91(5): 755-768.

[本文编辑] 徐 敏

学术快讯

上海交通大学医学院附属新华医院肛肠外科研究团队揭示结直肠癌进展的关键机制和靶向治疗新策略

2023年10月2日,上海交通大学医学院附属新华医院杜鹏、刘辰莹联合美国希望之城国家医疗中心(Beckman Research Institute of City of Hope Comprehensive Cancer Center) Ajay Goel课题组在 *Advanced Science* 期刊在线发表题目为 *ELK4 promotes colorectal cancer progression by activating the neoangiogenic factor LRG1 in a noncanonical SP1/3-dependent manner* 的研究论文。该研究通过基于基因组学和蛋白质组学的方法,发现转录因子 ELK4 与转录因子 SP1/SP3 相互作用,以血清应答因子 (serum response factor, SRF) 非依赖性方式调控病理理性血管新生因子亮氨酸丰富 α 2-糖蛋白 1 (leucine-rich α -2 glycoprotein 1, LRG1) 基因转录,促进结直肠癌的发生和进展;研究结果为结直肠癌的靶向治疗提供了新的作用靶点。研究人员还基于 ELK4-SP1/3 转录调控的下游靶基因集 (ELK4-SP1/3 complex-regulated gene set, ESGS),开发了结直肠癌预后预测模型,发现其对结直肠癌患者预后判断具有较好的准确性。