

糖皮质激素非基因组效应及其信号转导机制*

王霞^{1,2)} 李萍²⁾ 周元国¹⁾ 陈星云^{1)**}

¹⁾第三军医大学大坪医院野战外科研究所分子生物学中心, 重庆 400042;

²⁾四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要 糖皮质激素具有多种重要的生理和药理作用, 其经典作用途径为“基因组机制”, 通过调节基因转录发挥作用. 近年来, 其“非基因组机制”在生理和药理学方面的作用越来越受重视. 在这一作用途径中, 可能有多种受体、激酶、信号分子的参与, “基因组机制”和“非基因组机制”间还可能存在交互调节, 对非基因组机制进行深入研究有利于糖皮质激素的临床合理应用.

关键词 糖皮质激素, 糖皮质激素受体, 非基因组效应

学科分类号 R392, Q57

糖皮质激素 (glucocorticoid, Gc) 是由肾上腺皮质分泌的甾体激素, 糖皮质激素具有调节免疫、代谢、渗透压、生长发育等多种生理和药理作用, 并参与行为和认知过程的调节. 一般认为, 糖皮质激素通过经典的基因组机制发挥作用, 即脂溶性的糖皮质激素可以自由地或经转运蛋白的帮助通过各种组织的细胞膜, 与存在于细胞浆内非活性形式的糖皮质激素受体结合, 导致糖皮质激素受体构象发生改变, 与其分子伴侣蛋白 (如 HSP90) 解离, 解离后受体上的核定位序列得以暴露, 这使得配基结合的受体能够进行核转位和二聚体化, 随后与靶基因启动子附近的特异序列激素反应元件 (glucocorticoid responsive element, GRE) 或负性糖皮质激素反应元件 (negative GRE, nGRE) 相结合, 进而调节基因的转录, 抑制或增强基因的表达, 从而发挥其生理和 / 或药理作用. 糖皮质激素通过基因组机制发挥作用时, 需要一定的时间进行基因的转录和蛋白质的合成, 因此发挥效应所需的时间较长. Verrey (1998 年) 研究表明: 激素发挥基因组效应至少需要 1 h, 而且可以被转录或翻译抑制剂所阻断, 如放线菌酮 D.

但是, 糖皮质激素介导的某些效应可在极短的时间内发生 (几秒种到数分钟), 并且转录抑制剂或蛋白质合成抑制剂均不能阻断糖皮质激素的这种快速效应, 提示这种效应的发挥不需要通过基因的转录和蛋白质的合成, 而是通过一种有别于传统的“基因组机制”的“非基因组机制”发挥作用的. 虽然目前对“基因组机制”已经有了较深入的了解,

但对“非基因组机制”的了解大多只停留在快速效应现象上, 对于其具体机制则了解相对较少. 由于“基因组机制”和“非基因组机制”的概念并不是十分明确, 因此, 这种通过直接调节基因转录的“基因组机制”被称为“转录机制”, 而不直接调节基因转录的“非基因组机制”则被称为“非转录机制”, “非转录机制”只是不直接调节基因的转录, 糖皮质激素通过“非基因组机制”发挥效应时有可能间接调节基因的转录^[1,2].

1 糖皮质激素“非基因组效应”的标准

对于糖皮质激素的“非基因组效应”, 目前并没有明确的标准, 如果根据“非转录机制”的概念, 那么可以根据是否直接通过调节基因转录和蛋白质合成进行判断, 但由于上述标准的实用性不强, 因此目前惯例的做法是把符合下面条件中的一条或数条糖皮质激素效应称为“非基因组效应”^[1,3,4]:

a. 效应发生的时间太短, 难以进行 RNA 和蛋白质的合成 (糖皮质激素刺激后数秒到数分钟内发生); b. 即使在有 RNA 和蛋白质合成抑制剂存在的情况下, 也可以发生的效应; c. 采用偶合不能通过细胞膜分子的糖皮质激素, 也可以发生的效应; d. 在缺少细胞核或不能进行 RNA 和蛋白质合成的细胞内 (如红细胞、精子、培养的胚胎海马神经元^[5]),

*国家自然科学基金资助项目 (30300423).

** 通讯联系人. Tel: 023-68757465, Fax: 023-68817159

E-mail: chen-xingyun@sohu.com

收稿日期: 2005-10-13, 接受日期: 2005-11-24

也可以发生的效应; e. 糖皮质激素与不具有激活转灵活性的突变受体结合后仍能发挥的效应.

2 糖皮质激素的非基因组效应

2.1 免疫系统

糖皮质激素是强效的免疫抑制剂, 通常认为, 其免疫抑制作用是通过其转录调节机制实现的. 最近的研究发现, 糖皮质激素也可以通过非基因组机制发挥免疫调节作用, 糖皮质激素可通过减弱 lck-cd4 和 fyn-CD3 的偶联而抑制这些激酶向 T 细胞复合体募集^[6], 同时, 糖皮质激素可以通过非基因组机制快速抑制人中性粒细胞脱颗粒^[7].

2.2 心血管系统

糖皮质激素可通过非基因组机制快速增加内皮细胞一氧化氮合酶活性, 增加大脑缺血局部的血流, 减小梗死面积^[8]. 此外, 糖皮质激素还可通过此机制减轻心脏缺血再灌注损伤后血管的炎症反应并减小心肌梗死面积^[9].

2.3 神经细胞

2.3.1 腹腔神经节细胞. 体外细胞培养实验表明, 在低 Ca^{2+} / 高 Mg^{2+} 条件下, 糖皮质激素可在 2 min 内使豚鼠腹腔神经节神经元细胞膜电位发生超级化, 该效应可被 Gc 胞浆可溶性受体拮抗剂阻断. 牛血清白蛋白-Gc 复合物具有相同的生物学效应, Gc 造成的膜电位超级化可以降低或消除神经元的自发放电.

2.3.2 豚鼠海马 CA_1 区神经元. Gc 可以稳定抑制 CA_1 区神经元细胞由 -80 mV 到 -10 mV 去极化过程中激发的 Ca^{2+} 通道电流峰值, 其 IC_{50} 为 298 nm. Gc 降低了 Ca^{2+} 内流的激活和灭活速度, 而电压依赖性并无改变. Gc 主要抑制 w-contoxin(CgTX)敏感型或 N- 型 Ca^{2+} 通道的电流.

2.4 生殖行为

内源性 Gc 是蝾螈生殖行为的有效抑制剂. 当注射 Gc 后几分钟内, 蝾螈的生殖行为即受到抑制. 进一步研究发现, 给与 Gc 后, 蝾螈髓质神经元的自发放电减少或消失, 它也抑制了拥抱反射和与拥抱反射有关的神经元放电. Gc 的作用在给药后 3 min 内出现, 随后的 20~30min 内越来越强. 这种快速作用, 时间过短, 与 Gc 的经典作用模式不符.

3 糖皮质激素“非基因组效应”的分子机制

对于糖皮质激素发挥“非基因组效应”的分子机制, 目前还不十分清楚, 但研究表明, PI3K、

蛋白激酶 AKT、Lck/Fyn、jnk、p38、PKC、离子通道、第二信使 cAMP、IP₃ 等参与了其信号转导. 值得注意的是, 靶细胞采取那条信号途径主要是由细胞类型所决定, 而且多种类型的蛋白质参与了糖皮质激素的“非基因组效应”^[4,10], 综合起来, 糖皮质激素大致通过三种途径激活多种细胞信号转导通路发挥“非基因组效应”: a. 通过与特异性的糖皮质激素膜受体作用; b. 通过与细胞膜的物理化学作用; c. 通过与细胞浆中经典糖皮质激素受体的特异性作用. 糖皮质激素发挥“非基因组效应”的这三种机制之间不是相互孤立, 三种机制之间在某些水平上存在一定的交互调节.

3.1 特异性糖皮质激素膜受体

越来越多的证据显示, 多种细胞膜上存在糖皮质激素受体, 根据已经发现的糖皮质激素膜受体的特点, 我们提出了糖皮质激素核受体基因编码的膜受体 (nuclear receptor gene encoded membrane receptor, NmGR) 和非核受体基因编码的膜受体 (non-nuclear receptor gene encoded membrane receptor, nNmGR) 的概念, 核受体基因编码的膜受体是指编码膜受体的基因与编码核受体的基因相同, 只是转录水平或翻译水平修饰不同而产生了不同的转录翻译产物, 而非核受体基因编码的膜受体则是指编码膜受体的基因与编码核受体的基因不同. Losel 等^[4]也提出了类似的分类方法, 将膜受体分为膜形式的经典受体和非经典形式的膜受体.

3.1.1 核受体基因编码的膜受体 (NmGR). 早在 20 世纪 70 年代, Szego 就提出了在细胞膜中存在糖皮质激素膜受体介导部分激素效应, 且这种受体存在于多种组织和细胞的假设. 但由于技术和观念上的原因, 使得膜受体的研究进展十分缓慢. 虽然到目前为止, 关于膜受体仍有很多问题有待解决, 但已有越来越多的证据支持 Szego 的假设——存在糖皮质激素膜受体. 糖皮质激素膜受体是糖皮质激素发挥特异的非基因组效应的重要途径之一, 近年来的一系列研究提示糖皮质激素膜受体可能是由编码其核受体的同一基因编码的, 只是转录和翻译过程中的加工过程和核受体有所不同.

已有大量证据显示, 细胞膜上存在经典糖皮质激素受体的特殊形式. 1987 年, Gametchu 发现在小鼠 T 淋巴细胞瘤细胞 S-49 细胞膜存在类糖皮质激素受体抗原, 使用糖皮质激素可诱导 S-49 细胞发生溶解反应. 这也是第一次为糖皮质激素应用于临床治疗淋巴瘤提供了理论依据. 如果淋巴瘤细胞

缺乏 NmGR, 糖皮质激素就无法诱导瘤细胞的溶解反应, 从而难以发挥杀伤瘤细胞的作用. 因此白血病患者 NmGR 的含量与糖皮质激素治疗肿瘤作用呈正相关.

除了 S-49 细胞外, Grote (1993 年) 和 Gametchu (1993 年) 还分别在大鼠肝细胞、人白血病细胞系 CCRF-CEM 发现了 NmGR. 这些膜受体的分子质量在 42 ku 到 150 ku 之间, 与经典核受体的 94 ku 分子质量存在明显的差别, 提示这种膜受体可能是核受体发生翻译后修饰的产物.

Bartholome 等^[1]采用针对糖皮质激素核受体 150~176 个氨基酸的单克隆抗体, 通过流式细胞免疫荧光标记技术在健康个体外周血的单个核细胞膜上检测到了糖皮质激素膜受体.

3.1.2 非核受体基因编码的膜受体(nNmGR).

1996 年, Koukouritaki 等^[2]研究发现使用 0.1 μmol 的地塞米松处理 Ishikawa 人子宫内膜细胞 15 min 后, 会出现 cAMP 依赖途径的肌动蛋白聚合动力的快速改变. 同时, Koukouritaki 等还发现使用糖皮质激素处理 24 h 后亦能观察到同样的肌动蛋白聚合动力改变现象. 使用糖皮质激素受体拮抗剂 RU486 可以完全阻断糖皮质激素处理 24 h 后的这种效应, 但 RU486 完全不能影响糖皮质激素处理 15 min 的效应. 这些研究结果提示这种快速变化并非由经典的糖皮质激素核受体所介导, 在细胞膜上可能存在着特异糖皮质激素结合位点来引发激素的快速效应.

目前, 在不同的组织和细胞, 已经确定了不同糖皮质激素的膜结合位点. 如在鸡、小鼠和大鼠肝细胞膜上已经确定了可的松的特异性结合位点^[13~15]. 并且在大鼠肝细胞膜上同时存在两种不同亲和力的可的松结合位点, 其中高亲和力的连结位点具有低结合容量, 而低亲和力的连结位点具有高结合容量, 使用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳对大鼠高亲和力的可的松连结位点进一步分析, 显示它包含一个 52 ku 和一个 57 ku 的蛋白亚基, 并且其结合亲和力与经典的糖皮质激素受体明显不同. 另外, 在小鼠肝细胞膜, 大鼠的肝、肾和脑的细胞膜以及小牛肾上腺皮质细胞膜上还确定了特异皮质酮的结合位点^[16~18]. 这些结合位点对于糖皮质激素膜受体的研究具有重要意义, 但需要注意的是目前发现的部分糖皮质激素的膜特异性结合位点, 通常是由于类固醇激素本身具有的疏水性所引起的与细胞膜之间的非特异性结合, 这种非特异的结合与糖皮质激

素的非基因组效应并不一定有必然的联系, 而且即使这些结合位点与配体结合, 产生第二信使, 进而出现信号流, 在没有明确假想的膜受体确实存在之前, 仍不能认为这与膜结合有必然的关系.

目前已在一些生物中确定了类固醇激素非核受体基因编码的特异膜受体.

1991 年, Orchinik 等在两栖动物棘皮蝾螈脑部的突触细胞膜上发现了一个 ^3H 标记的皮质酮高亲和力和结合位点, 进一步研究发现, 这个结合位点对肾上腺皮质激素的亲和力与肾上腺皮质激素对雄性求偶行为的快速抑制效应之间存在线性关系, 也就是说这个糖皮质激素结合位点参与了雄性求偶行为的快速调节作用. 对这个结合位点的进一步研究分析中发现, 它具有 G 蛋白偶联受体的典型特征. 配体结合竞争研究结果显示类鸦片类物质, 如强啡肽, U50488, 纳络酮等, 可取代结合在蝾螈神经细胞膜的 ^3H 标记皮质酮. 随后的动力学研究结果证实这些类鸦片类物质与 ^3H 标记的皮质酮的结合位点之间是直接的、非变构的相互作用, 因此确定蝾螈神经细胞膜 ^3H 标记的皮质酮结合位点是类鸦片类物质受体. 另外, 研究者在对蝾螈部分纯化的糖皮质激素膜受体的生物化学特性研究中发现, 它是一个近似分子质量为 63 ku, 等电点为 5.0 的糖蛋白. 这与经典的糖皮质激素受体是一个分子质量为 94 ku 的蛋白质明显不同. 二栖动物蝾螈糖皮质激素膜受体的确定为其他生物也存在介导非基因组效应的糖皮质激素膜受体提供了强烈的证据.

尽管目前尚无特异糖皮质激素受体被成功克隆, 但上述研究结果都提示可能存在非核受体基因编码的人糖皮质激素特异性膜受体, 同时不能排除糖皮质激素通过与其他物质受体发挥其非基因组效应.

3.2 与细胞膜的物理化学作用

糖皮质激素的非基因组效应分为非特异和特异的非基因组效应两种, 糖皮质激素与细胞膜的物理化学作用就属于非特异的糖皮质激素的非基因组效应. 早在 1974 年, Edwardson 和 Bennett^[19]就报道了糖皮质激素可直接引起下丘脑突触小体细胞膜发生效应. 这是由于类固醇激素本身具有的亲脂性, 使其可在细胞膜脂质中发生蓄积, 从而通过影响膜的流动性或是影响膜蛋白的功能, 如对离子通道或膜受体蛋白的影响, 产生非特异的快速效应, 这种快速效应无需受体的介导, 且引发这种效应往往需要的激素浓度较高(通常需要 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上). 而糖皮

质激素发挥特异的非基因组效应需要的激素浓度通常只需要 nmol/L 浓度水平, 远远低于非特异效应所需的激素水平. 并且研究发现这种快速效应的程度与激素浓度之间存在剂量关系.

近年来的研究还发现, 细胞膜磷脂微环境的改变对某些蛋白质的功能具有调节作用, 糖皮质激素可通过代谢和直接嵌入方式影响细胞膜磷脂微环境, 因此可能通过这种方式对其自身的作用进行调节.

3.3 细胞浆中经典糖皮质激素受体介导的“非基因组效应”

糖皮质激素可减弱 Lck/Fyn 的磷酸化, 抑制这些激酶向 T 细胞复合体募集, 从而快速发挥免疫抑制效应, 而在糖皮质激素核受体缺乏的 Jurkat 细胞中或者采用药理剂量的糖皮质激素受体拮抗剂 RU486 证实, 糖皮质激素的这种 Lck/Fyn 激酶抑制效应是核受体依赖性的, 提示糖皮质激素的这种快速免疫抑制效应是由经典受体介导的^[6].

糖皮质激素可改善缺血心脏和大脑的局部血流, 减小心肌和脑梗塞面积, 这一作用可被糖皮质激素受体阻断剂 RU486 和 PI3K 激酶抑制剂阻断, 提示这种保护作用是通过经典受体和 PI3K 激酶途径实现的^[8,9].

4 糖皮质激素“基因组机制”与“非基因组效应”的交互调节

基因组效应和非基因组效应间存在着许多不同点, 如时间差异, 基因组与非基因组效应的药物拮抗体或激动剂存在明显不同等, 但是他们之间存在交互调节. 快速效应和慢速效应的交互调节最常见的信号分子可能是 cAMP, 活化的腺苷环化酶作用于 ATP, 生成 cAMP, 影响蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 途径. 使 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 发生磷酸化, 最终活化丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径, 然后可能导致甾体激素受体辅后化因子 1 (steroid receptor coactivator-1, SRC1) 发生磷酸化, 磷酸化 CREB 和 SRC1 一起共激活核类固醇受体, 调节基因的转录.

大剂量地塞米松可引发快速的非基因组效应来稳定大鼠肝溶酶体膜, 影响膜结构的完整性^[20]. β -葡萄糖苷酸酶是溶酶体膜完整与否的分子标志物, 当膜出现破坏时, 它表达增加. 静脉注射 3 mg/kg 塞地米松 10 min 后, β -葡萄糖苷酸酶释放减少

38%, 在 24 h 后也观察到相类似的抑制作用, RU486 可抑制 24 h 后的慢抑制效应, 但不能拮抗快速抑制效应. 因此这种现象可能是由两种机制所带来的, 即快速的非基因组效应和慢速的受体介导的基因组效应. 另外研究还发现钙离子不仅参与非基因组效应, 同时也参与基因组效应, 也是两者相互对话常见的信号分子.

基因组效应和非基因组效应不是总可以被直接区分的, 两者之间是相当复杂, 累加的, 甚至两者之间可能存在一种协同作用, 共同来调节生物反应的多样性.

5 糖皮质激素“非基因组效应”的研究进展

与核受体家族的其他家族成员已经取得的较多研究成果比较, 糖皮质激素膜受体的研究工作显得尚不够深入. 由于糖皮质激素具有重要的生理作用, 对个体的生长发育不可或缺, 因此对糖皮质激素的研究较其他甾体激素存在较多困难, 如很难通过基因敲除的方法去除核受体的干扰, 研究假想的膜受体. 目前为了排除核受体的干扰, 证实细胞膜上存在激素受体, 研究者们采取了使用共价偶联的方法使激素不能进入细胞与胞内受体结合, 用以研究激素的快速效应已经取得了较多的研究成果, 但这种方法存在交叉污染, 抗原量较少时灵敏度较低的问题. 另外, 在糖皮质激素的研究工作中往往采用人工合成的激素, 如地塞米松等, 而不是使用糖皮质激素的天然皮质醇作为研究工具, 我们都知道地塞米松等人工合成的激素在体内只与糖皮质激素受体相结合, 而皮质醇除与糖皮质激素受体相结合外, 还具有与盐皮质激素相结合的特性, 皮质醇的某些快速效应有可能通过盐皮质激素受体介导, 因此目前使用地塞米松作为糖皮质激素效应的研究工具取得的某些研究结果是否可靠是个值得商榷的问题^[21].

虽然目前尚对于非基因组效应的拮抗体或激动剂缺乏深入了解, 但已经知道 G 蛋白抑制剂 PTX、NO 合成抑制剂、PKA 和 PKC 特异的抑制剂可阻断部分非基因组效应, 但它们不能阻断所有的快速效应, 这一点与糖皮质激素核受体拮抗剂 RU486 完全不同, 之所以不能够找到一种特异的非基因组效应拮抗剂或激动剂, 可能是因为不同细胞类型的信号转导途径并不相同, 并且对介导非基因组效应的物质基础 (受体? 非特异性作用?) 缺乏深刻的认识. 鉴于糖皮质激素非基因组效应的生理和药理作

用越来越引起人们的重视, 对此效应的分子机制进行深入的研究, 必将推动糖皮质激素更合理有效的临床应用。

参 考 文 献

- 1 Simoncini T, Andrea R G. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *European Journal of Endocrinology*, 2003, **148** (3): 281~292
- 2 Florian P L, Liao J K. Nontranscriptional actions of the glucocorticoid receptor. *J Mol Med*, 2003, **81** (3): 168~174
- 3 Losel R M, Falkenstein E, Feuring M, *et al.* Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev*, 2003, **83** (3): 965~1016
- 4 Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4** (1): 46~56
- 5 Xiao L, Qi A, Chen Y. Cultured embryonic hippocampal neurons deficient in glucocorticoid (GC) receptor: a novel model for studying nongenomic effects of GC in the neural system. *Endocrinology*, 2005, **146** (9): 4036~4041
- 6 Lowenberg M, Tuynman J, Bilderbeek J, *et al.* Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood*, 2005, **106** (5): 1703~1710
- 7 Liu L, Wang Y X, Zhou J, *et al.* Rapid non-genomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation. *Inflamm Res*, 2005, **54** (1): 37~41
- 8 Limbourg F P, Huang Z, Plumier J C, *et al.* Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *J Clin Invest*, 2002, **110** (11): 1729~1738
- 9 Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang E, *et al.* Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 2002, **8** (5): 473~479
- 10 Watson C S, Gametchu B. Proteins of Multiple classes may participate in nongenomic steroid actions. *Exp Biol Med*, 2003, **228** (11): 1272~1281
- 11 Bartholome B, Spies C M, Gaber T, *et al.* Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after *in vitro* stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *The FASEB J*, 2004, **18** (1): 70~80
- 12 Koukouritaki S B, Theodoropoulos P A, Margioris A N, *et al.* Dexamethasone alters rapidly actin polymerization dynamics in human endometrial cells: evidence for nongenomic actions involving cAMP turnover. *J Cell Biochem*, 1996, **62** (2): 251~261
- 13 Trueba M, Guantes J M, Vallejo A I, *et al.* Characterization of cortisol binding sites in chicken liver plasma membrane. *Int J Biochem*, 1987, **19** (10): 957~962
- 14 Trueba M, Vallejo A I, Rodriguez I, *et al.* Evidence for the presence of specific binding sites for corticoids in mouse liver plasma membranes. *J Membr Biol*, 1989, **108** (2): 115~124
- 15 Ibarrola I, Andres M, Marino A, *et al.* Purification of a cortisol binding protein from hepatic plasma membrane. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1284** (1): 41~46
- 16 Ibarrola I, Ogiza K, Marino A, *et al.* Steroid hormone specifically binds to rat kidney plasma membrane. *J Bioenerg Biomembr*, 1991, **23** (6): 919~926
- 17 Trueba M, Ibarrola I, Ogiza K, *et al.* Specific binding sites for corticosterone in isolated cells and plasma membrane from rat liver. *J Membr Biol*, 1991, **120** (2): 115~124
- 18 Trueba M, Ibarrola I, Vallejo A I, *et al.* Characterization of specific binding sites for corticosterone in mouse liver plasma membrane. *Membr Biochem*, 1989, **8** (4): 229~239
- 19 Edwardson J A, Bennett G W. Modulation of corticotrophin-releasing factor release from hypothalamic synaptosomes. *Nature*, 1974, **251** (5474): 425~427
- 20 Hinz B, Hirschelmann R. Rapid non-genomic feedback effects of glucocorticoids on CRF-induced ACTH secretion in rats. *Pharm Res*, 2000, **17** (10): 1273~1277
- 21 Schacke H, Docke W D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*, 2002, **96** (1): 23~43

Non-genomic Effects of Glucocorticoid and The Mechanism of Its Signal Transduction*

WANG Xia^{1,2}, LI Ping², ZHOU Yuan-Guo¹, CHEN Xing-Yun¹**

⁽¹⁾Molecule Biology Center, The Daping Hospital Research Institute of Field Surgery, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China;

⁽²⁾Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Glucocorticoid modulates multiple important physiological and pharmacological processes, in addition to the classic genomic model of glucocorticoid action. Recent evidence suggests more and more important role of nontranscriptional effects. Receptors, kinases and signal molecules may be involved in nongenomic pathway. Despite the many differences between genomic and nongenomic pathways, cross-talks between each other might occur. Therefore, the research of nongenomic mechanism will make for the reasonable clinical application of glucocorticoid.

Key words glucocorticoid, glucocorticoid receptor, nongenomic effect

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30300423).

**Corresponding author. Tel: 86-23-68757465, Fax: 86-23-68817159, E-mail: Chen-xingyun@sohu.com

Received: October 13, 2005 Accepted: November 24, 2005