

固醇调节元件结合蛋白与炎症的关系研究进展*

盘艳君¹⁾ 王 燕²⁾ 徐健强¹⁾ 吴剑锋¹⁾ 喻思扬³⁾ 曾高峰^{1)**} 赵国军^{4)**}

(¹⁾ 南华大学附属第二医院心血管内科, 衡阳 421001; (²⁾ 南华大学附属第二医院麻醉科, 衡阳 421001;

(³⁾ 中南大学湘雅二医院心血管内科, 长沙 410011; (⁴⁾ 桂林医学院组织胚胎学教研室, 桂林 541004)

摘要 固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)是重要的核转录因子, 其主要作用是通过激活胆固醇、脂肪酸和甘油三酯(TG)合成及摄取的相关基因, 维持体内脂质代谢的平衡. 近年来有研究表明, SREBPs 与炎症关系紧密, 一方面, SREBPs 可以促进炎症的发生和发展, 另一方面, 炎症可以影响 SREBPs 的表达, 造成脂质代谢紊乱. 深入研究 SREBPs 与炎症的关系, 有助于为炎症与脂质代谢紊乱所致相关疾病的防治提供新的方向.

关键词 固醇调节元件结合蛋白, 炎症, 脂质代谢

学科分类号 R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0228

固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)调控体内胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TG)及磷脂等脂质的合成, 对维持体内胆固醇和脂肪酸代谢平衡发挥重要作用^[1]. 大量实验表明, SREBPs 也可参与炎症反应, 同时, 炎症也能够通过调节 SREBPs 影响脂质代谢, 加重脂质代谢紊乱并引起器官损伤, 如动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)^[2]、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[3]和肾纤维化^[4]等. 可见, SREBPs 与炎症密切相关, 本文主要针对 SREBPs 与炎症关系展开综述, 为脂质代谢紊乱与炎症的关系提供新的研究方向.

1 SREBPs 的结构与功能

SREBPs 是位于内质网上的膜连接蛋白, 属于碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(basic-helix-loop-helix-leucine zipper, bHLH-Zip)转录因子家族, 含有 3 个结构域: N 端含有 480 个氨基酸组成的活性结构域, 中间为 80 个氨基酸组成的疏水区, C 端是含 590 个氨基酸的调节结构域^[5]. SREBPs 存在 3 种形式的同分异构体, 即 SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2, 其中 SREBP-1a 和 SREBP-1c 是由同一基因 17p11.2 编码, 通过不同的启动子选择性剪

接而成, 主要在肝脏和肾上腺表达. SREBP-2 则位于 22q13 编码基因, 在器官和组织中广泛表达.

SREBPs 调节胆固醇和脂肪酸的合成与摄取, 维持体内脂质平衡. SREBP-1a 主要调控 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶、乙酰 CoA 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和硬脂酰 CoA 去饱和酶 1 等胆固醇和脂肪酸合成的基因转录^[6]. SREBP-1c 调控 ACC、FAS、ATP 柠檬酸裂解酶、硬脂酰 CoA 去饱和酶及甘油-3-磷酸-酰基转移酶等脂肪合成关键酶基因的表达, 促进脂肪酸和 TG 的合成. SREBP-2 调控胆固醇生物合成途径中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoAR)、法尼酯二磷酸合成酶和鲨烯合成酶等基因的转录, 促进胆固醇的合成和摄取^[7].

* 湖南省自然科学基金资助项目(14JJ5016).

** 通讯联系人.

曾高峰. Tel: 0734-8288055, E-mail: 2379795177@qq.com

赵国军. Tel: 0773-3680365, E-mail: zzhsu@163.com

收稿日期: 2016-09-26, 接受日期: 2016-10-31

2 SREBPs 与炎症的相互作用

研究表明, SREBPs 的表达受胆固醇浓度的影响, 这个调控过程必须有胰岛素敏感蛋白(insulin-sensitive protein, Insigs)和 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)的参与, 形成一个 Insig-SCAP-SREBP 转运体系. 当细胞内胆固醇减少时, SCAP 与 Insig 解离, 释放出 SCAP, 将 SREBP 转运至高尔基体复合体, 在其位点 1 蛋白酶(site-1 protease, S1P)和 S2P 参与下 SREBP 经过两次裂解, 生成具有活性的核 SREBP(nSREBP), nSREBP 进入细胞核内, 激活靶基因的转录, 促进胆固醇的合成^[8]. 近年来发现, 炎症可作用于 SREBPs, 造成脂质代谢紊乱, 导致代谢性疾病的发生发展, 而 SREBPs 也可以促进炎症因子的释放和炎症反应, 二者相互作用, 共同促进疾病的发生与发展.

2.1 炎症促进 SREBP-1 的表达和转录活性

核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是炎症信号传导通路中的关键信号分子, 参与炎症因子的转录和调控. 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在炎症反应中发挥重要作用, 衣霉素诱导的 ERS, 使 NF- κ B 抑制因子磷酸化, 激活 NF- κ B 介导的炎症途径, 另一方面可激活 SREBP-1a, 上调小鼠肝脏脂质的从头合成^[9], 说明炎症与 SREBP-1a 关系密切. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可使骨髓源性单核细胞核内的 NF- κ B 通过与 SREBP-1a 启动子上的 2 个 Sp1 结合位点之间的区域结合, 激活 SREBP-1a, 促进脂肪生成^[10](图 1). 感染人类巨细胞病毒的人成纤维细胞, 通过 PKR 样 ER 调节激酶降低 Insig1 水平, 使 SREBP1-SCAP 与 Insig1 解离, 激活 SREBP-1a, 促进脂质合成^[11]. 这些结果表明, 炎症可促进 SREBP-1a 在组织中的表达.

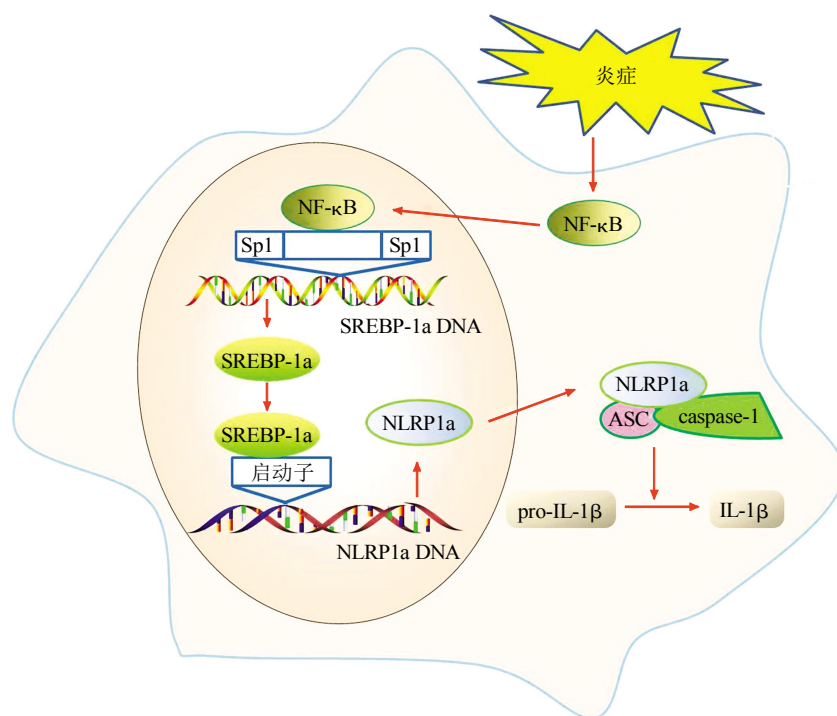


Fig. 1 The relationship between inflammation and SREBP-1a

图 1 炎症与 SREBP-1a 的关系示意图

炎症刺激 NF- κ B, 使其由细胞质转入细胞核内, 与 SREBP-1a DNA 启动子上 2 个 Sp1 结合位点之间的区域结合, 激活 SREBP-1a. 活化 SREBP-1a 在核内与 NLRP1a DNA 上的启动子直接结合, 激活 NLRP1a, 活化的 NLRP1a 进入胞质, 在 ASC 和 caspase-1 共同参与下, 作用于 pro-IL-1 β , 将其裂解为成熟的 IL-1 β , 从而参与炎症反应. NF- κ B: 核因子 κ B; SREBP-1a: 固醇调节元件结合蛋白 1a; Sp1: 固醇调节元件结合蛋白 1a 启动子的结合位点; NLRP1a: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1a; ASC: 凋亡相关点样蛋白; caspase-1: 胱天蛋白酶 1; pro-IL-1 β : 前体白介素 -1 β ; IL-1 β : 白介素 -1 β .

炎症可上调 SREBP-1c 的表达, 影响脂质的生成. 在 KK/H1J 小鼠中炎症因子 TNF- α 通过激活 NF- κ B, 增加 SREBP-1c 和 FAS 的表达, 当 TNF- α 被抑制时, SREBP-1c 和 FAS 的表达也被抑制, 肝脏脂质从头合成减少^[12]. LPS 可通过上调精氨酸酶 2, 激活雷帕霉素靶蛋白复合物 1-核糖体 S6 激酶 1 信号通路, 抑制腺苷酸活化蛋白激酶, 从而促进 SREBP-1c 表达, 使肝脏脂肪生成增多^[13]. 此

外, ERS 也能促进 SREBP-1c 的表达. 研究表明, 肝细胞发生 ERS 时, 细胞内 SREBP-1c 及下游靶基因表达升高, 促使细胞内 TG 水平升高, 肝细胞发生脂变^[14]. 进一步的研究表明, ERS 可通过 PERK/eIF2 α /ATF-4 和 IRE-1/XBP-1 通路, 增加 SREBP-1c、ACC1 和 FAS 的表达, 参与肝脏脂质从头合成^[15](图 2).

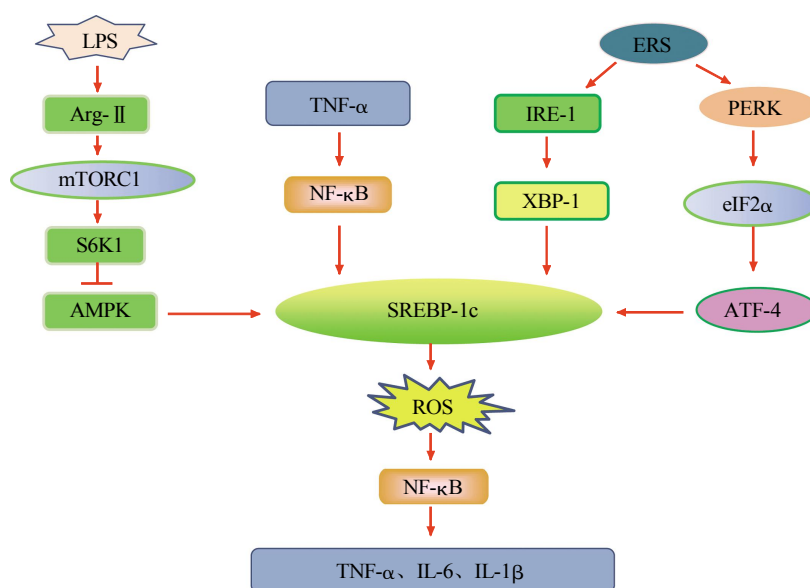


Fig. 2 The relationship between inflammation and SREBP-1c

图 2 炎症与 SREBP-1c 的关系示意图

TNF- α 通过激活 NF- κ B, 增加 SREBP-1c 的表达; LPS 上调 Arg-2, 激活 mTORC1-S6K1 信号通路, 抑制 AMPK, 从而促进 SREBP-1c 表达; ERS 可通过 PERK/eIF2 α /ATF-4 和 IRE-1/XBP-1 通路, 增加 SREBP-1c 的表达. 而 SREBP-1c 又可通过上调 ROS, 激活 NF- κ B 炎症通路, 增加 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的合成. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; NF- κ B: 核因子 κ B; SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白 1c; LPS: 脂多糖; Arg-2: 精氨酸酶 2; mTORC1: 雷帕霉素靶蛋白复合物 1; S6K1: 核糖体 S6 激酶 1; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; ERS: 内质网应激; PERK: PKR 样 ER 调节激酶; eIF-2 α : 真核细胞转录起始因子 2 α ; ATF-4: 活化转录因子 4; IRE-1: 肌醇需酶 1; XBP-1: X 盒结合蛋白; ROS: 活性氧化物; IL-6: 白介素 -6; IL-1 β : 白介素 -1 β .

2.2 炎症促进 SREBP-2 的表达和转录活性

体内胆固醇的稳态与 SREBP-2 关系密切^[16], 炎症可增加胆固醇的合成和摄取^[4], 影响体内胆固醇平衡, 造成脂质代谢紊乱, 加重多种代谢性疾病的发生发展. 研究表明, 炎症通过增加 C57BL/6J 小鼠血管、肝脏及肾脏中 SREBP-2、LDLR 和 HMG-CoAR 的表达, 加重脂质蓄积, 引起血管、肝脏及肾脏损害, 最终导致 AS、NAFLD 及肾脏疾病^[4, 17]. 体外实验发现, 炎症也可增加 THP-1、HepG2 和 HMCs 等细胞中 SCAP/SREBP-2 及其介导的 LDLR 和 HMG-CoAR 表达, 使脂质蓄积增多, 形成泡沫细胞^[4, 17-18], 说明炎症可促进

SREBP-2 表达.

炎症可通过多种途径促进 SREBP-2 的表达. 有研究证实, 炎症可通过激活 mTORC1 促进 SCAP 和 SREBP-2 的表达, 提高其转录水平^[16]. 另外, mTORC1 也能使视网膜母细胞瘤抑制蛋白磷酸化, 增加 SREBP-2 的活化, 上调 LDLR 基因表达^[19]. THP-1 细胞中炎症因子通过提高高尔基体中 α -甘露糖苷酶 II 活性, 促进 SCAP 的表达和糖基化, 导致 SCAP 在内质网和高尔基体之间的转运和循环增加, 使 SREBP-2 裂解产生的 nSREBP-2 增多^[20]; 另外, THP-1 细胞通过 TLR4-MyD88-NF- κ B 途径, 增加 SCAP 和 SREBP-2 表达, 继而

激活 LDLR 和 HMG-CoAR 的表达, 促进 LDL 的摄取和内生性胆固醇的从头合成, 导致泡沫细胞的形成^[21](图 3). 炎症还可通过使神经生长因子和促

神经生长因子增加, 触发 p75 神经营养因子受体经 P38 丝裂原活化蛋白激酶和 caspase-3 介导, 激活 SREBP-2, 调节 LDLR 表达^[22].

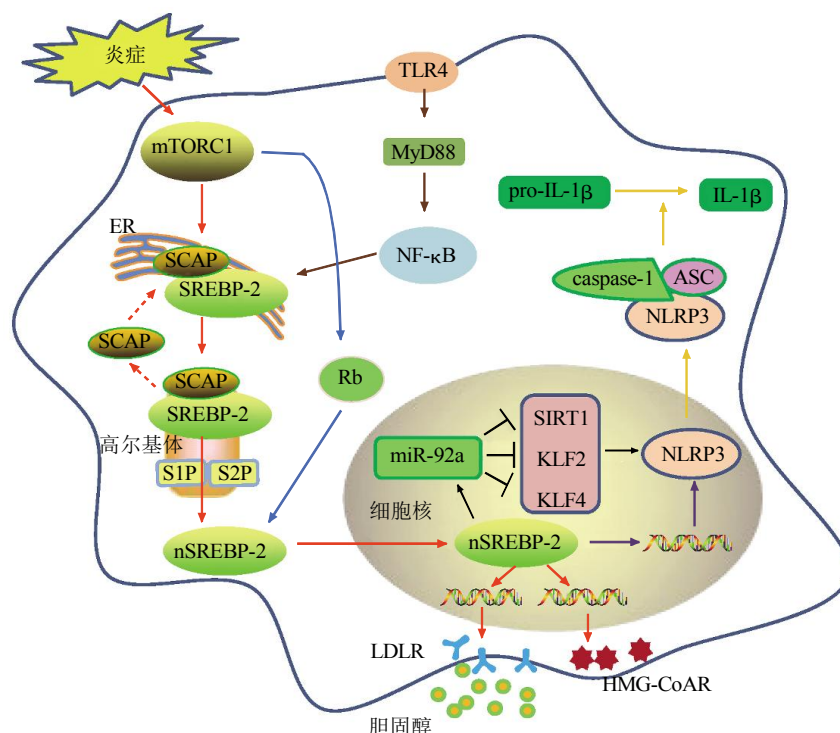


Fig. 3 The relationship between inflammation and SREBP-2

图 3 炎症与 SREBP-2 的关系示意图

炎症激活 mTORC1, 促进 SCAP/SREBP-2 复合体从内质网转运到高尔基体, 经高尔基体内 S1P 和 S2P 蛋白酶两次水解后生成具有活性的 nSREBP-2, 再进入细胞核内, 激活靶基因的转录, 如: LDLR 和 HMG-COAR, 增加胆固醇的摄取和合成, 此外, mTORC1 也能使 Rb 磷酸化增加 SREBP-2 的核转位. TLR4 可通过 MyD88 信号通路激活 NF-κB, 激活的 NF-κB 也可增加 SCAP/SREBP2 从内质网转运到高尔基体, 增加 SREBP-2 的活化. SREBP-2 可直接激活 NLRP3, 也可通过激活 miR-92a, 抑制 SIRT1、KLF2 和 KLF4, 继而激活 NLRP3, 活化的 NLRP3 进入胞质, 在 ASC 和 caspase-1 共同参与下, 作用于 pro-IL-1β 前体, 将其裂解为成熟的 IL-1β, 从而参与炎症反应. mTORC1: 雷帕霉素靶蛋白复合物 1; ER: 内质网; SREBP-2: 固醇调节元件结合蛋白 2; nSREBP: 核 SREBP; SCAP: 固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白; S1P: 位点 1 蛋白酶; S2P: 位点 2 蛋白酶; Rb: 视网膜母细胞瘤抑制蛋白; TLR4: Toll 样受体 4; MyD88: 髓样分化因子 88; NF-κB: 核因子 -κB; LDLR: 低密度脂蛋白受体; HMG-CoAR: 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; miR-92a: MicroRNA-92a; SIRT1: 沉默信息调节蛋白 1; KLF2: Krüppel 样因子 2; KLF4: Krüppel 样因子 4; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; ASC: 凋亡相关点样蛋白; caspase-1: 胱天蛋白酶 1; pro-IL-1β: 前体白介素 -1β; IL-1β: 白介素 -1β.

此外, ERS 也可影响 SREBP-2 的表达. 研究发现, Raw264.7 细胞内纤维连接蛋白过表达, 诱发 ERS, 从而激活 SREBP-2, 使细胞内脂质蓄积, 促进泡沫细胞的形成^[23]. Colgan 等^[24]发现, ERS 通过 PERK 介导 eIF2 磷酸化, 加速 Insig 降解, 使 SREBP-2 的表达上调. 用 ERS 抑制剂 4-PBA 处理细胞时, SREBP-2、HMG-CoAR 和 LDLR 表达下调, HMG-CoAR 介导的胆固醇合成和 LDLR 介导的胆固醇摄取减少^[25].

2.3 SREBP-1 具有促炎作用

炎性体是由多种蛋白质组成的复合体, 包括 NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors, NLRs)、凋亡相关斑点样蛋白和胱天蛋白酶 1, 可将 IL-1β 和 IL-18 前体裂解为成熟的 IL-1β 和 IL-18, 参与机体炎症反应^[26], 其中 NLRP1a 与 SREBP-1a 关系紧密. Im 等^[10]发现, SREBP-1a 缺失小鼠固有免疫受损, NLRP1a 和 IL-1β 表达明显减少, 在 SREBP-1a 缺失巨噬细

胞中转染 SREBP-1a 后, NLRP1a 恢复正常水平. 进一步研究证实, SREBP-1a 可通过与 NLRP1a 启动子结合, 直接激活 NLRP1a 基因的表达, 促进下游炎症因子 IL-1 β 的表达, 发挥促炎作用(图 1). 此外, 我们课题组研究发现, 经 siRNA SREBP-1 处理后 THP-1 巨噬细胞内 NLRP1 及其下游的 IL-1 β 和 IL-18 明显减少, 也提示 SREBP-1 促进 NLRP1 及其下游炎症因子的表达^[27].

SREBP-1c 调节肝脏 ACC1 和 FAS 的表达, 促进肝脏 TG 蓄积. 研究发现, 在大鼠肝细胞中 SREBP-1c 与 TNF α 的表达呈正相关^[28]. 下调 SREBP-1c 表达后, 肝细胞炎症趋化因子配体 2 (CCL2) 表达明显下降, 炎症减轻, 提示 SREBP-1c 可促进炎症反应^[29]. Li 等^[30]在细胞实验中发现, 过表达 SREBP-1c 通过上调活性氧化物, 激活非酯化脂肪酸诱导的 NF- κ B 炎症通路, 增加 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 合成, 进一步加重脂肪肝炎症损伤, 而沉默 SREBP-1c, 则抑制 NF- κ B 途径, 减少炎症因子产生(图 2). 这些结果说明, SREBP-1c 可促进炎症反应.

2.4 SREBP-2 具有促炎作用

目前研究表明, SREBP-2 可通过激活 NLRP3 炎性体发挥促炎作用. Xiao 等^[31]发现, 动脉粥样硬化易发性血流(atheroprone flow)通过活化内皮细胞中的 SREBP-2, 继而直接激活 NLRP3 或通过 NADPH 氧化酶间接诱导 NLRP3 炎性体, 促进 Pro-IL-1 β 裂解为成熟的 IL-1 β , 而 IL-1 β 又可诱导趋化因子和黏附分子的分泌, 促进内皮炎症反应, 加速 AS 的形成. 进一步的研究发现, SREBP-2 可促进 miR-92a 表达, 靶向作用于沉默信息调节蛋白 1、Krüppel 样因子 2 和 Krüppel 样因子 4, 使其表达下调, 进而使 NLRP3 炎性体表达增加^[32](图 3).

3 SREBPs 与代谢性炎症相关疾病

3.1 SREBPs 与 AS

AS 是心脑血管疾病的重要病理生理过程, 脂质异常蓄积和炎症是其特征性病理改变, 机体内胆固醇的稳态主要依赖于 SCAP-SREBPs-LDLR 的负反馈调节. 研究表明, LPS 诱导的炎症, 破坏巨噬细胞和血管平滑肌细胞中 LDL 受体的负反馈调节, 使 SCAP 从 ER 转运到高尔基体的量增加, 促进 SREBP-2 和 SCAP 的过表达, 导致脂质蓄积增多, 促进泡沫细胞的形成^[18]. 在 db/db 小鼠中, 炎症应

激使主动脉的 LDLR、SCAP 和 SREBP-2 表达增加, 使脂质异常蓄积, 促进 AS 的形成^[33]. 因此, 炎症可通过增加 SREBP-2 的表达, 加速 AS 的发生发展. 此外, SREBP-1a 和 SREBP-2 可分别激活炎性体 NLRP1a 和 NLRP3, 促进 IL-1 β 的形成和分泌, 从而诱导趋化因子和黏附分子(例如 MCP-1、ICAM、VCAM 和 E-选择素等)加剧内皮细胞炎症反应, 导致内皮损伤和 AS 形成^[1].

3.2 SREBPs 与 NAFLD

“二次打击”学说是 NAFLD 发病的重要假说. “第一次打击”以甘油三酯、胆固醇蓄积为主, 形成脂肪肝; “第二次打击”是脂肪肝发生炎症反应, 与氧化应激和炎症因子等因素有关. 炎症可通过上调 SREBPs 的表达, 使肝细胞脂质蓄积增加, 促进 NAFLD 的发展. Zhao 等^[17]发现, 在炎症刺激下, HepG2 细胞和 C57BL/6J 小鼠 SREBP-2、LDLR 以及 HMG-CoAR 的 mRNA 和蛋白质表达水平增高, 破坏了 SREBP-2 介导的 LDLR 和 HMG-CoAR 反馈调节, 促进胆固醇的摄取和从头合成, 使肝脏胆固醇蓄积增加, 导致脂肪肝的形成. 研究表明, HepG2 细胞和老年大鼠在 LPS 诱导下产生的炎性体 /IL-1 β , 可通过抑制 PPAR α 的活性, 上调 SREBP-1c 及其靶基因 ACC 和 FASN 的表达, 使肝脏脂质蓄积增加, 促进 NAFLD 的形成^[34]. 因此, 在炎症刺激下, SREBPs 表达增加, 使肝脏脂质合成和摄取增多, 导致了肝脏“二次打击”, 促进 NAFLD 的发展. 此外, SREBP-1c 还可上调活性氧化物, 诱导 NF- κ B 炎症通路, 促进炎症因子的分泌^[30], 可进一步加剧肝脏的“第二次打击”.

3.3 SREBPs 与慢性肾病

脂质代谢紊乱和慢性炎症在慢性肾病的发展中发挥重要作用, 炎症可上调 SREBPs 的表达, 破坏脂质代谢平衡, 促进慢性肾病的发生发展. 研究表明, 炎症可上调体外人系膜细胞、人近曲小管上皮细胞及 C57BL/6J 小鼠肾脏 SCAP、SREBP-2、LDLR 和 HMG-CoAR 的转录和表达, 干扰 HMG-CoAR 介导的脂质合成和 LDLR 介导的脂质摄取, 使系膜细胞、肾小管上皮细胞及小鼠肾脏脂质蓄积, 造成肾损伤和肾纤维化, 导致慢性肾病的发生发展^[4, 25]. Ang-(1-7) 是 ACE2-血管紧张素-(1-7)-MAS 轴的组成部分, 具有抗炎作用. 含 Ang-(1-7)高脂饮食喂养的实验组小鼠炎症程度较对照组降低, 其 SCAP、SREBP-2 和 LDLR 表达下调, 减

少脂质在肾脏中的蓄积并改善肾功能损伤^[35]。

3.4 SREBPs 与 2 型糖尿病

炎症和脂质代谢紊乱是 2 型糖尿病发生发展的重要危险因素, SREBPs 维持体内脂质平衡, 故 SREBPs 表达异常与 2 型糖尿病密切相关。炎症可上调 SREBP-1c, 使其下游基因 FAS 表达增加, 导致脂肪合成增多, 诱发胰岛素抵抗, 促进 2 型糖尿病的发生。Zhang 等^[36]发现, 炎症使体外足细胞 LDLR、SREBP-2 和 SCAP 的表达增加, 促进 SCAP/SREBP-2 复合物从内质网转至高尔基体, 诱导脂质蓄积和足细胞的上皮间充质转变, 使足细胞功能失调, 加速糖尿病肾病的发展。此外, 炎症还可通过增加 db/db 小鼠中 LDLR、SREBP-2 和 SCAP 蛋白的表达, 使小鼠体内脂质重新分布, 增加小鼠外周组织(如主动脉、肝脏、肾脏和肠)的脂质蓄积, 加速糖尿病小鼠的 AS、肾小球硬化症和脂肪肝进展, 促进糖尿病并发症的发展^[33]。

4 总结与展望

SREBPs 在调节体内脂质合成及代谢中发挥重要作用, 其异常表达可导致脂质代谢紊乱, 脂质异常沉积, 引起 AS、NAFLD 和慢性肾病等代谢性疾病。炎症通过影响 SREBPs 的表达, 在这些疾病中发挥“催化剂”的作用。此外, SREBPs 也可诱导炎症反应及炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 等)的释放, 进而参与炎症性疾病的发生发展。炎症与 SREBPs 紧密相关, 但其相互作用机制非常复杂。目前还有很多问题亟待解决, 如: SREBP-1a 的体内表达相对 SREBP-1c 较少, 其对炎症影响有多大? 对胆固醇和脂肪酸合成的意义如何? 不同炎症因子对 SREBP-1a 和 1c 的调节作用是否有差异? 除炎症体外, SREBP-2 是否还能通过其他途径参与炎症性疾病的发生发展? 解决这些问题将有助于我们全面了解 SREBPs 与炎症的相互作用, 将为炎症与脂质紊乱所致相关疾病提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Chen Z, Martin M, Li Z, *et al.* Endothelial dysfunction: the role of sterol regulatory element-binding protein-induced NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2014, **25**(5): 339-349
- [2] 赵国军. NF- κ B-SREBPs 途径介导巨噬细胞胆固醇流出和炎症因子的产生[D]. 湖南: 南华大学, 2013
- [3] Zhao G J. NF- κ B-SREBPs Pathway Mediates Cholesterol Efflux and Inflammatory Cytokines Production in Macrophages [D]. Hunan: University of South China, 2013
- [3] Ahn S B, Jang K, Jun D W, *et al.* Expression of liver X receptor correlates with intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 2014, **59**(12): 2975-2982
- [4] Zhong S, Zhao L, Li Q, *et al.* Inflammatory stress exacerbated mesangial foam cell formation and renal injury *via* disrupting cellular cholesterol homeostasis. *Inflammation*, 2015, **38**(3): 959-971
- [5] Goldstein J L, Rawson R B, Brown M S. Mutant mammalian cells as tools to delineate the sterol regulatory element-binding protein pathway for feedback regulation of lipid synthesis. *Arch Biochem Biophys*, 2002, **397**(2): 139-148
- [6] Bitter A, Nussler A K, Thasler W E, *et al.* Human sterol regulatory element-binding protein 1a contributes significantly to hepatic lipogenic gene expression. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **35**(2): 803-815
- [7] Mcpherson R, Gauthier A. Molecular regulation of SREBP function: the Insig-SCAP connection and isoform-specific modulation of lipid synthesis. *Biochem Cell Biol*, 2004, **82**(1): 201-211
- [8] Soyala S M, Nofziger C, Dossena S, *et al.* Targeting SREBPs for treatment of the metabolic syndrome. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, **36**(6): 406-416.
- [9] Lee J S, Zheng Z, Mendez R, *et al.* Pharmacologic ER stress induces non-alcoholic steatohepatitis in an animal model. *Toxicol Lett*, 2012, **211**(1): 29-38
- [10] Im S S, Yousef L, Blaschitz C, *et al.* Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a. *Cell Metab*, 2011, **13**(5): 540-549
- [11] Yu Y, Pierciey F J Jr, Maguire T G, *et al.* PKR-like endoplasmic reticulum kinase is necessary for lipogenic activation during HCMV infection. *PLoS Pathog*, 2013, **9**(4): e1003266
- [12] Wei J, Zhen Y Z, Cui J, *et al.* Rhein lysinate decreases inflammation and adipose infiltration in KK/HIJ diabetic mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Pharm Res*, 2016, **39**(7): 960-969
- [13] Liu C, Rajapakse A G, Riedo E, *et al.* Targeting arginase- II protects mice from high-fat-diet-induced hepatic steatosis through suppression of macrophage inflammation. *Sci Rep*, 2016, **6**: 20405
- [14] Odegaard J I, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 2013, **339**(6116): 172-177
- [15] 于 贤. 内质网应激在高果糖诱导 HepG2 细胞脂质从头合成中的作用[D]. 河北: 河北医科大学, 2015
- [16] Yu X. The Effect of Endoplasmic Reticulum Stress on de novo Lipogenesis in HepG2 Cells Induced by Fructose[D]. Hebei: Hebei Medical University, 2015
- [16] Zhang Y, Ma K L, Ruan X Z, *et al.* Dysregulation of the low-density lipoprotein receptor pathway is involved in lipid disorder-mediated organ injury. *Int J Biol Sci*, 2016, **12**(5): 569-579
- [17] Zhao L, Chen Y, Tang R, *et al.* Inflammatory stress exacerbates

- hepatic cholesterol accumulation *via* increasing cholesterol uptake and *de novo* synthesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, **26** (5): 875–883
- [18] Ye Q, Lei H, Fan Z, *et al.* Difference in LDL receptor feedback regulation in macrophages and vascular smooth muscle cells: foam cell transformation under inflammatory stress. *Inflammation*, 2014, **37**(2): 555–565
- [19] Ma K L, Liu J, Wang C X, *et al.* Activation of mTOR modulates SREBP-2 to induce foam cell formation through increased retinoblastoma protein phosphorylation. *Cardiovasc Res*, 2013, **100**(3): 450–460
- [20] Zhou C, Lei H, Chen Y, *et al.* Enhanced SCAP glycosylation by inflammation induces macrophage foam cell formation. *PloS One*, 2013, **8**(10): e75650
- [21] Li L C, Varghese Z, Moorhead J F, *et al.* Cross-talk between TLR4-MyD88-NF-kappaB and SCAP-SREBP2 pathways mediates macrophage foam cell formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, **304**(6): H874–884
- [22] Pham D D, Do H T, Bruelle C, *et al.* p75 neurotrophin receptor signaling activates sterol regulatory element-binding protein-2 in hepatocyte cells *via* p38 mitogen-activated protein kinase and Caspase-3. *J Biol Chem*, 2016, **291**(20): 10747–10758
- [23] Du H, Wang Y, Zhang Z, *et al.* Fibronectin overexpression modulates formation of macrophage foam cells by activating SREBP2 involved in endoplasmic reticulum stress. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **36**(5): 1821–1834
- [24] Colgan S M, Tang D, Werstuck G H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress causes the activation of sterol regulatory element binding protein-2. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, **39**(10): 1843–1851
- [25] Sun H, Yuan Y, Sun Z. Update on mechanisms of renal tubule injury caused by advanced glycation end products. *Biomed Res Int*, 2016, **2016**: 5475120
- [26] 喻思扬, 王 燕, 刘 洋, 等. 炎性体在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用及机制. *中国动脉硬化杂志*, 2014, **22**(12): 1281–1286
- Yu S Y, Wang Y, Liu Y, *et al.* *Chinese Journal of Artherosclerosis*, 2014, **22**(12): 1281–1286
- [27] 刘 洋. SREBP-1 途径在 atorvastatin 抑制 NLRP1 炎性体中的作用研究[D]. 湖南: 南华大学, 2015
- Liu Y. The Role of SREBP-1 Pathway on The Inhibitory Effect of Atorvastatin on NLRP1 Inflammation [D]. Hunan: University of South China, 2015
- [28] 彭 亦. 过氧化物酶增殖物激活受体 γ 和固醇调节元件结合蛋白 -1c 在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织中的表达及意义[D]. 湖南: 中南大学, 2011
- Peng Y. Peroxisome Proliferators Activated Receptor γ and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c in Nonalcoholic Fatty Liver Rat Liver Tissue and Significance [D]. Hunan: Central South University, 2011
- [29] 王万东. 干扰固醇调节元件结合蛋白 -1c 表达对细胞炎症趋化因子配体 2 和成纤维细胞生长因子 21 的影响. *中华肝脏病杂志*, 2011, **09**(19): 664–669
- Wang W D. *Chinese Journal of Hepatology*, 2011, **09**(19): 664–669
- [30] Li X, Huang W, Gu J, *et al.* SREBP-1c overactivates ROS-mediated hepatic NF-kappaB inflammatory pathway in dairy cows with fatty liver. *Cell Signal*, 2015, **27**(10): 2099–2109
- [31] Xiao H, Lu M, Lin T Y, *et al.* Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation*, 2013, **128**(6): 632–642
- [32] Chen Z, Wen L, Martin M, *et al.* Oxidative stress activates endothelial innate immunity *via* sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transactivation of microRNA-92a. *Circulation*, 2015, **131**(9): 805–814
- [33] Ma K L, Zhang Y, Liu J, *et al.* Inflammatory stress induces lipid accumulation in multi-organs of db/db mice. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, **47**(10): 767–774
- [34] Chung K W, Lee E K, Kim D H, *et al.* Age-related sensitivity to endotoxin-induced liver inflammation: Implication of inflammasome/IL-1beta for steatohepatitis. *Aging Cell*, 2015, **14**(4): 524–533
- [35] Zheng Y, Tang L, Huang W, *et al.* Anti-inflammatory effects of Ang- (1-7) in ameliorating HFD-induced renal injury through LDLr-SREBP2-SCAP pathway. *PloS One*, 2015, **10**(8): e0136187
- [36] Zhang Y, Ma K L, Liu J, *et al.* Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation and podocyte injuries in diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*, 2015, **52**(6): 1045–1056

Advance in The Relationship Between Sterol Regulatory Element-binding Proteins and Inflammation*

PAN Yan-Jun¹⁾, WANG Yan²⁾, XU Jian-Qiang¹⁾, WU Jian-Feng¹⁾, YU Si-Yang³⁾,
ZENG Gao-Feng^{1)**}, ZHAO Guo-Jun^{4)**}

¹⁾ Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China;

²⁾ Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China;

³⁾ Department of Cardiovascular Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;

⁴⁾ Department of Histology and Embryology, Guilin Medical University, Guilin 541004, China)

Abstract Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) are important nuclear transcription factors, which play critical role in maintaining the balance of lipid metabolism *via* activating the expression of genes associated with the synthesis and uptake of cholesterol, fatty acids and triglycerides (TG). Recently, it has been shown that SREBPs have a close relationship with inflammation. SREBPs can promote the occurrence and development of inflammation. On the other hand, the inflammation can affect the expression of SREBPs, and thereby lead to dyslipidemia. Further research on the relationship between SREBPs and inflammation may provide novel direction for the prevention and treatment of diseases induced by inflammation and dyslipidemia.

Key words sterol regulatory element-binding protein, inflammation, lipid metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0228

* This work was supported by a grant from Natural Science Foundation of Hunan Province (14JJ5016).

**Corresponding author.

ZENG Gao-Feng. Tel: 86-734-8288055, E-mail: 2379795177@qq.com

ZHAO Guo-Jun. Tel: 86-773-3680365, E-mail: zzhsu@163.com

Received: September 26, 2016 Accepted: October 31, 2016