

11 β -HSD1 在炎症反应、 肝癌的发生发展与免疫中作用的研究进展

雷星煜¹, 冯雪松¹, 晁旭^{1,2*}

1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 西安 712000

摘要: 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1) 在与代谢有关的炎症疾病, 以及免疫中可通过调节糖皮质激素 (GC) 的合成发挥抗炎或促炎作用。11 β -HSD1 的整体表达和活性可受促炎细胞因子的诱导, 这一过程依赖于 NF- κ B 信号通路并由其基因 (*HSD11B1*) P1 和 P2 启动子的利用水平最终决定。此外, 11 β -HSD1 在肝细胞癌中通过降低葡萄糖摄入和糖酵解抑制肝细胞癌的增殖, 并通过调节 GC 的水平参与胸腺中 T 细胞的发育和血管生成。了解 11 β -HSD1 在炎症疾病、癌的发生发展、免疫中的分子调控机制有利于探究相关疾病的发生发展。

关键词: 11 β -羟基类固醇脱氢酶 (11 β -HSD1); 炎症反应; 癌的发生发展; 免疫

中图分类号: R34 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.05.0837

Progress on the role of 11 β -HSD1 in inflammation, development of hepatocellular carcinoma and immunity

LEI Xingyu¹, FENG Xuesong¹, CHAO Xu^{1,2*}

1. College of Basic Medicine Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046;

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712000, China

Abstract: The 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1) with anti-inflammatory or pro-inflammatory effects in inflammatory diseases is related to metabolism, as well as in the immune response through regulation of glucocorticoid (GC) synthesis. The expression and functional activity of 11 β -HSD1 are potentially induced by pro-inflammatory cytokines, this process relies on the NF- κ B signaling pathway and is ultimately determined by the utilization levels of *HSD11B1* P1 and P2 promoters. In addition, 11 β -HSD1 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma by reducing glucose intake and glycolysis in hepatocellular carcinoma, and thus plays a role in the development of T cells in thymus and the form of angiogenesis by regulating the level of GC. Understanding the molecular regulatory mechanism of 11 β -HSD1 in inflammatory diseases, carcinogenesis, development and immune response is conducive to exploring the occurrence and development of related diseases.

Key words: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1); inflammation; carcinogenesis; immunity

收稿日期: 2022-12-12 修回日期: 2023-03-21

基金项目: 陕西省中医药管理局科研项目 (2021-zz-JC001); 陕西省教育厅一般项目 (20JK0588)

* 通信作者 (corresponding author): 172665861@qq.com

内源性糖皮质激素 (glucocorticoids, GC) 对各种生理过程至关重要,包括代谢、发育和炎症反应。 11β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase 1, 11β -HSD1) 作为糖皮质激素的调节酶,可以使皮质醇、治疗性糖皮质激素与可的松、非活性的糖皮质激素间转化,因此, 11β -HSD1 有望在调节代谢和炎症反应中发挥关键作用。

1 11β -HSD1 作用机制概述

11β -HSD1 酶的活性依赖于共定位酶己糖-6-磷酸脱氢酶 (hexose 6 phosphate dehydrogenase, H6PD) 提供的还原型辅酶 II (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)。在没有 H6PD 的情况下, 11β -HSD1 作为一种脱氢酶,使皮质醇失活^[1]。在炎症反应中, 11β -HSD1 被证明是 TNF 刺激基因 6 (TNF-stimulated gene 6, TSG-6) 表达所必需的,*HSD11B1* 缺陷的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 失去了对 TSG-6 的诱导,进而阻止了炎症条件下间充质干细胞对免疫的抑制功能^[2]。 11β -HSD1 的活性可由肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF α) 等炎症因子上调,这种上调是由 *HSD11B1* 的 P2 启动子介导的,并依赖于 NF- κ B 信号通路^[3],相反,P1 启动子可抑制 11β -HSD1 的整体表达和活性。炎症因子诱导 11β -HSD1 表达水平的改变也与癌的发生发展有关^[4-5]。

2 11β -HSD1 的结构

11β -HSD1 是人染色体 1q32.2 上 *HSD11B1* 基因的产物,它是一个 34-ku 的糖蛋白,具有 N 端跨膜结构域,与分子的其他部分参与将其锚定在内质网膜和核膜上。它在腔内催化结构域的取向是由跨膜结构域胞质侧的两个赖氨酸和腔内侧提供负电荷的两个谷氨酰胺提供的负电荷决定的。人类 11β -HSD1 的糖基化被认为可以稳定蛋白质,但并不是活性所必需的,因而在某些物种中 11β -HSD1 没有糖基化位点^[6]。

3 11β -HSD1 在炎症反应中的研究进展

3.1 11β -HSD1 在与代谢有关的炎症反应中的作用

11β -HSD1 是内质网膜上一种发光的定向酶,

它在体内广泛表达,它的功能是将不活跃的的可的松转化为活性的皮质醇,这一功能可调节组织糖皮质激素水平,这对于维持稳态,调节代谢和炎症反应发挥着重要作用。例如, 11β -HSD1 可通过调节皮肤中活性 GC 来抑制特异性皮炎^[7],降低皮肤发痒和敏感性。高雄激素性多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者^[8]常同时存在雄激素过量、高胰岛素血症和全身炎症反应, 11β -HSD1 的表达和活性可增加局部皮质醇浓度,并伴随着 NF- κ B 信号通路的显著激活^[9],激活的 GR-NF κ B 信号轴可能在触发慢性炎症反应最终导致卵巢和子宫功能障碍中发挥重要作用^[10]。妊娠是一种已知的促炎状态,伴随着循环糖皮质激素水平升高。妊娠 WNIN 大鼠母体内镁的限制与后代晚年糖皮质激素应激的增加有关,导致这一现象的原因是镁的限制增加了胎盘中的炎症细胞因子,诱导 11β -HSD1 的表达^[11],增加的糖皮质激素应激和促炎细胞因子似乎通过胎盘传递给胎儿,这很可能是导致后代晚年肥胖增加和相关代谢紊乱的原因。

3.2 11β -HSD1 对急性炎症反应下脑能量代谢的影响

尽管糖皮质激素具有强大的抗炎作用,但长期升高的糖皮质激素水平会损害认知,并在大脑中促炎。*HSD11B1* 的缺陷减弱了海马体对 LPS 及促炎细胞因子的促炎反应,同时增强大脑中糖酵解通量^[12],然而目前尚不清楚 11β -HSD1 在大脑中的促炎反应是通过盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 还是糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的高亲和力。急性炎症反应通常与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴的激活有关,在慢性和急性关节炎中,小鼠垂体中 11β -HSD1 表达活性上调,从而导致糖皮质激素负反馈的增加,引起 HPA 轴活性的异常^[13],这一过程与 11β -HSD1 受促炎因子的刺激有关。

3.3 11β -HSD1 在小肠急性免疫应激中的作用

糖皮质激素是对应激源释放的激素,表现出许多活动,包括免疫调节和抗炎活动。微生物群是在应激性状态下调节肾上腺外糖皮质激素类固醇生成的一个重要因素^[14],可能有助于调节肠道糖皮质激素的生成。在小肠中,急性免疫应激导致促炎细胞因子白细胞介素-1 受体 (interleukin-1, IL-1 β)、白细

胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 的增加,同时通过 11 β -HSD1 促进肠道糖皮质激素的合成和增加,而 *HSD11B1* 的转录水平则依赖于微生物的调节^[15]。因此,肠道中微生物群通过调节 11 β -HSD1 的表达增加糖皮质激素的合成对于维持肠道免疫稳态有重要作用。

4 *HSD11B1* 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的表达和研究进展

4.1 *HSD11B1* 对肝细胞癌的影响

TNF α 是参与炎症反应、免疫、细胞内稳态和肿瘤进展的关键细胞因子,它在建立炎症反应和癌之间的联系中起着重要作用,有助于肿瘤生长和转移所必需的组织结构的发展^[16]。TNF α 可通过 p38 MAPK 信号通路诱导 11 β -HSD1 在人肝细胞和肝癌细胞中的表达。肝癌细胞中 11 β -HSD1 的过表达降低了体外葡萄糖摄取和糖酵解,进而减少了肝癌的肝内转移、体内血管生成和肿瘤生长^[17]。因此,基于 11 β -HSD1,某些关键的炎症因子,信号通路和糖代谢对于干扰肝癌的进展有重要的作用。

4.2 *HSD11B1* 在肝细胞癌中的表达及共表达基因网络的研究

结合本课题组研究,与正常组织相比,*HSD11B1* 在肝细胞癌中低表达,且与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 重组蛋白 (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)、细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4, CYP3A4)、细胞色素 P450 2D6 蛋白 (cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6, CYP2D6) 这几个肝癌相关基因产物有强相关性。PPAR γ 的上调与预后不良、细胞增殖、低水平的补体和免疫浸润水平相关,这可能解释了高表达水平的 PPAR γ 有助于逃避 HCC 的免疫系统^[18]。肝癌中一些促炎细胞因子,如 TNF α 、IL-1 β 介导的细胞信号通路可以降低 CYP3A4、CYP2D6 蛋白表达,与正常肝组织相比,HCC 患者的肿瘤肝组织中 CYP3A4、CYP2D6 水平受到抑制,而 HCC 患者肿瘤肝组织中 CYP3A4 的抑制与 CYP3A4 介导的药物代谢的显著降低相关^[19-20]。因此,猜测 *HSD11B1* 的在肝细胞癌中的表达可能受促炎因子调控与肝癌患者预后、肝细胞增

殖、免疫浸润等相关。

5 11 β -HSD1 在免疫中的研究进展

5.1 11 β -HSD1 诱导的免疫 T 细胞逃逸

胸腺稳态的维持是一种微妙的相互作用,涉及激素、神经递质和局部微环境蛋白,以及糖类,作用于胸腺细胞和基质细胞。这些相互作用的干扰可能导致胸腺细胞发育的改变。已知的糖皮质激素参与胸腺稳态,半乳糖凝集素-3 缺陷小鼠的血清和胸腺样本中 11 β -HSD1 的表达增加,这一现象使类固醇生成机制稳态失衡,导致局部和全身 GC 产生增加进而下调胸腺细胞亚群的胸腺细胞增殖能力,使 CD4⁺CD8⁺ 双阳性胸腺细胞的凋亡百分比增加,导致胸腺萎缩^[21]。此外, T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 的激活增加了野生型 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞中 11 β -HSD1 的表达,并 (轻微) 提高了酶活性^[22]。这说明,胸腺细胞中功能性 11 β -HSD1 的激活使 T 细胞能够自主产生糖皮质激素,并为其提供了一种内在的手段来控制 T 细胞的发育、选择和功能。

5.2 巨噬细胞中 11 β -HSD1 对血管生成的影响

在 *Hsd11b* MKO 小鼠中,巨噬细胞是 11 β -HSD1 缺陷导致的促血管生成表型的关键细胞类型^[23]。研究表明,11 β -HSD1 介导的糖皮质激素的重新激活抑制了体外和体内的血管生成^[24]。然而,依然需要进一步的研究来确定血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号是否 (或如何) 参与了 *Hsd11b1* MKO 小鼠的血管生成增加。

5.3 11 β -HSD1 与先天免疫间的联系

虽然大多数皮肤病受益于局部类固醇的使用,但在酒渣鼻病变中观察到糖皮质激素合成表达异常。先天免疫系统的异常反应,包括 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和抗菌肽,已在酒渣鼻的病理学中被提出。先天免疫受体 TLRs 信号的刺激增加了表皮角质形成细胞中 11 β -HSD1 的表达,其中, Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 刺激诱导的 11 β -HSD1 导致角质形成细胞的皮质醇增加,进而导致糖皮质激素合成异常的酒渣鼻病变^[25]。这表明 11 β -HSD1 的表达可受先天免疫因素的影响调控糖皮质激素的合成。

5.4 11 β -HSD1 与免疫细胞浸润的相关性

结合本课题组的研究,11 β -HSD1 的表达与多种免疫细胞的浸润水平呈现负相关性,因此,结合上文,11 β -HSD1 在肝细胞癌中的低表达促进肝癌的进展同时也伴随着免疫细胞较高水平的浸润,但目前尚不清楚这种免疫细胞浸润对于肝癌的作用。

6 问题和展望

11 β -HSD1 表达于多种组织,综上所述,11 β -HSD1 主要受一些促炎细胞因子的调控影响 GC 的合成,在一些与代谢有关的炎性反应与免疫中发挥抗炎或促炎以及维持免疫稳态的作用。结合本课题组的研究,与正常组织相比,11 β -HSD1 在肝细胞癌中低表达,并通过抑制糖类摄入和糖酵解抑制肝

癌。11 β -HSD1 同时与一些肝癌相关的基因产物有强相关性,这些相关性可能说明 11 β -HSD1 与肝细胞增殖、免疫浸润,患者预后与药物代谢有关。尽管现有的研究说明 11 β -HSD1 在肝癌中的低表达可促进肝癌的进展,然而,对于 11 β -HSD1 在肝癌中如何受炎性因子和先天免疫受体 TLR 的调控进而影响肝癌细胞增殖、免疫细胞浸润水平的变化还尚不明确,与此同时,与 11 β -HSD1 关联的调控基因也有待挖掘。因而,本课题组将针对此问题深入研究。总之,了解 *HSD11B1*/11 β -HSD1 的分子调控机制对于了解与炎性反应有关的代谢疾病发生,癌的发生发展以及免疫系统的变化,从而进一步针对 11 β -HSD1 开展靶向治疗有着不可忽视的作用。

参考文献:

- [1] Chedid MF, Do NF, de Oliveira FS, *et al.* Interaction of HSD11B1 and H6PD polymorphisms in subjects with type 2 diabetes are protective factors against obesity: a cross-sectional study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 78. doi:10.1186/s13098-019-0474-2.
- [2] Huang P, Li Y, Xu C, *et al.* HSD11B1 is upregulated synergistically by IFN γ and TNF α and mediates TSG-6 expression in human UC-MSCs [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6:24. doi:10.1038/s41420-020-0262-7.
- [3] Ballegeer M, Van Looveren K, Timmermans S, *et al.* Glucocorticoid receptor dimers control intestinal STAT1 and TNF-induced inflammation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128:3265-3279.
- [4] Han D, Yu Z, Zhang H, *et al.* Microenvironment-associated gene HSD11B1 may serve as a prognostic biomarker in clear cell renal cell carcinoma: a study based on TCGA, RT-qPCR, Western blotting, and immunohistochemistry[J]. *Bioengineered*, 2021, 12:10891-10904.
- [5] Verma M, Kipari T, Zhang Z, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 deficiency alters brain energy metabolism in acute systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69:223-234.
- [6] Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: a growing multi-tasking family[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 526:111210. doi: 10.1016/j.mce.2021.111210.
- [7] Lee NR, Kim BJ, Lee CH, *et al.* Role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the development of atopic dermatitis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10:20237. doi: 10.1038/s41598-020-77281-x.
- [8] Oróstica L, Astorga I, Plaza-Parrochia F, *et al.* Proinflammatory environment and role of TNF- α in endometrial function of obese women having polycystic ovarian syndrome[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40:1715-1722.
- [9] Hu M, Zhang Y, Guo X, *et al.* Perturbed ovarian and uterine glucocorticoid receptor signaling accompanies the balanced regulation of mitochondrial function and NF κ B-mediated inflammation under conditions of hyperandrogenism and insulin resistance[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116681. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116681.
- [10] 李博然, 马璐璐, 申乐, 等. NF- κ B 信号通路在子宫内异位疼痛中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38:4. doi:10.3969/j.issn.1001-6325.2018.10.022.
- [11] Thomas AE, Inagadapa P, Jeyapal S, *et al.* Maternal magnesium restriction elevates glucocorticoid stress and inflammation in the placenta and fetus of WNIN rat dams [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 181:281-287.
- [12] Verma M, Kipari T, Zhang Z, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 deficiency alters brain energy metabolism in acute systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*,

- 2018,69;223-234.
- [13] Sattler J, Tu J, Stoner S, *et al.* Role of 11 β -HSD type 1 in abnormal HPA axis activity during immune-mediated arthritis[J]. *Endocr Connect*, 2018,7:385-394.
- [14] Vagnerová K, Vodička M, Hermanová P, *et al.* Interactions between gut microbiota and acute restraint stress in peripheral structures of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the intestine of male mice[J]. *Front Immunol*, 2019,10:2655. doi: 10.3389/fimmu.2019.02655.
- [15] Ergang P, Vagnerová K, Hermanová P, *et al.* The gut microbiota affects corticosterone production in the murine small intestine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22:4229. doi: 10.3390/ijms22084229.
- [16] Wu Y, Zhou BP. TNF-alpha/NF-kappaB/Snail pathway in cancer cell migration and invasion[J]. *Br J Cancer*, 2010,102:639-644.
- [17] Liu X, Tan XL, Xia M, *et al.* Loss of 11 β HSD1 enhances glycolysis, facilitates intrahepatic metastasis, and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016,7:2038-2053.
- [18] Wang C, Yu S, Qian R, *et al.* Prognostic and immunological significance of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in hepatocellular carcinoma based on multiple databases [J]. *Transl Cancer Res*, 2022,11:1938-1953.
- [19] Flannery PC, Abbott KL, Pondugula SR. Correlation of PPM1A downregulation with CYP3A4 repression in the tumor liver tissue of hepatocellular carcinoma patients [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45: 297-304.
- [20] Khamis ZI, Pang X, Cui Z, *et al.* Cytochrome P450-2D6: a novel biomarker in liver cancer health disparity [J]. *PLoS One*, 2021, 16: e257072. doi: 10.1371/journal.pone.0257072.
- [21] Oliveira-de-Abreu E, Silva-Dos-Santos D, Lepletier A, *et al.* Lack of galectin-3 disrupts thymus homeostasis in association to increase of local and systemic glucocorticoid levels and steroidogenic machinery [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018,9:365. doi: 10.3389/fendo.2018.00365.
- [22] Rocamora-Reverte L, Reichardt HM, Villunger A, *et al.* T-cell autonomous death induced by regeneration of inert glucocorticoid metabolites [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2948. doi: 10.1038/cddis.2017.344.
- [23] Zhang Z, Coutinho AE, Man TY, *et al.* Macrophage 11 β -HSD-1 deficiency promotes inflammatory angiogenesis [J]. *J Endocrinol*, 2017,234:291-299.
- [24] Wu J, Miller E, Davidson C, *et al.* Enhanced angiogenesis by 11 β HSD1 blockage is insufficient to improve reperfusion following hindlimb ischaemia [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 795823. doi: 10.3389/fcvm.2021.795823.
- [25] Shimada-Omori R, Yamasaki K, Koike S, *et al.* TLR3 augments glucocorticoid-synthetic enzymes expression in epidermal keratinocytes; implications of glucocorticoid metabolism in rosacea epidermis [J]. *J Dermatol Sci*, 2020,100:58-66.

勘误与更正

本刊 2023 年第 43 卷第 2 期第 233-240 页的文章(庞瑞洋等,AHR 抑制剂 CH223191 提高辐照小鼠骨髓移植效果)中,图 3E 的凋亡流式结果第二张图凋亡比例“29.3”应为“19.3”,图 4D 的 RFP 流式结果第二张图应添加 RFP 阳性比例“95.1”。特此补充更正。正确全文请见本刊官网(<http://jeyxylc.pumc.edu.cn>)。