

Nur77 和 GRP78 与糖尿病心肌缺血再灌注损伤的关系研究

张明¹ 王敬萍^{1,2}

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西省心血管病医院心内科, 山西 太原 030024)

【摘要】与非糖尿病人群相比,糖尿病心肌梗死患者在接受血管再通术后愈后较差。糖尿病心肌缺血再灌注损伤(IRI) 敏感性增加是上述现象产生的原因之一。研究发现,核受体 77(Nur77)与葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)均参与了心肌 IRI 中的细胞凋亡过程,并且与糖尿病心肌 IRI 敏感性增加有关,而上述作用的产生与两者在细胞内的易位相关。此外,Nur77 与 GRP78 还可改善糖尿病糖脂代谢紊乱,有望成为减轻糖尿病心肌 IRI 的干预靶点。现通过对上述机制的阐述,为未来改善糖尿病心肌梗死患者愈后寻找潜在的治疗方向。

【关键词】核受体 77;葡萄糖调节蛋白 78;心肌缺血再灌注损伤;糖尿病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.003

Relationship Between Nur77 and GRP78 and Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Diabetic Patients

ZHANG Ming¹, WANG Jingping^{1,2}

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China)

【Abstract】 Compared with non-diabetic patients, diabetic patients with myocardial infarction have worse recovery after receiving revascularization. Increased sensitivity of myocardial ischemia-reperfusion injury (IRI) in diabetic patients is one of the reasons for the above phenomenon. Studies have found that nuclear receptor 77 (Nur77) and glucose-regulated protein 78 (GRP78) are involved in the process of apoptosis in myocardial IRI and are related to increased sensitivity of myocardial IRI in diabetic patients, with their translocation in cell. In addition, Nur77 and GRP78 can also improve glucose and lipid metabolism disorders in diabetes, which is expected to be an intervention target for reducing myocardial IRI in diabetics. The purpose of this article is to find a potential treatment direction to improve the recovery of diabetic patients with myocardial infarction in the future by elaborating the above mechanism.

【Key words】 Nur77; GRP78; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Diabetes

近年来,尽管溶栓、介入以及搭桥等血管再通术已经成为急性冠脉综合征的重要治疗手段,但缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI) 现象的存在影响了上述治疗效果。

不仅如此,糖尿病与急性心肌梗死预后不良相关,死亡率明显增加^[1]。糖尿病心肌 IRI 的敏感性增加是上述现象产生的原因之一^[2]。尽管糖尿病致心肌 IRI 敏感性增加的具体分子机制目前还不甚明了,但已知的与心肌 IRI 相关的病理过程如:钙过载、氧化应激、内质网应激、细胞凋亡、蛋白激酶激活和炎症反应等,都可能在糖尿病心肌 IRI 中发挥了重要作用。

研究证明,核受体 77(nuclear receptor 77, Nur77)

与葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78)均在心肌 IRI 后的细胞凋亡中发挥着重要调节作用,且两者均与糖尿病心肌 IRI 敏感性增加存在一定关联。此外,糖尿病代谢紊乱是心肌 IRI 敏感性增加的原因之一^[3],而 Nur77 与 GRP78 有望通过改善上述紊乱,减轻糖尿病心肌 IRI。以下就 Nur77 与 GRP78 的上述作用进行综述。

1 Nur77 的结构与功能

1.1 Nur77 的结构

在结构上,Nur77 由 N 末端交易域、DNA 结合域和 C 末端配体结合域三部分组成,可分别与蛋白激酶、转录因子及转录共调节子结合而发挥作用,并且

其内含多个可调节的磷酸化位点,使其能够广泛参与细胞的生长、发育,维持内环境稳态和其他生物学过程^[4-6]。

1.2 Nur77 的亚细胞定位与功能

功能上,Nur77 最早作为细胞核中调节基因表达的转录因子被发现,然而随着研究的深入,Nur77 的非基因组活性的研究越来越受到关注。不仅如此,人们发现 Nur77 非基因组活性与其在细胞内的定位相关。在 IRI 等刺激下,Nur77 可从细胞核转移到线粒体外膜,进而引发凋亡基质释放入胞内触发细胞凋亡^[7]。更为重要的是,线粒体似乎不是 Nur77 的唯一目的地,Nur77 在离开细胞核后还可到达内质网,调节内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[8-9]。由此可见,Nur77 可通过其在细胞内分布的变化,参与调节与心肌 IRI 相关的细胞凋亡、ERS 等多个病理过程。此外,Nur77 还可抑制心肌纤维化和心力衰竭的发展^[10]。

2 GRP78 的结构与功能

2.1 GRP78 的结构

GRP78 属于热休克蛋白 70 家族中一员,由一个 N 端 ATP 酶结构域和一个 C 端肽结合结构域构成。前者具有 ATP 酶活性,可为蛋白质合成提供能量,而后者可与相关肽类结合,进而参与体内某些重要复合物的形成。

2.2 GRP78 的亚细胞定位与功能

早期研究证实,在 ERS 背景下,GRP78 通过参与未折叠蛋白质反应和钙稳态的调节,维持内质网(ER)内环境稳态^[11]。随后的研究发现,当 IRI 等引起的 ERS 过重或时间过长触发固有免疫引起炎症,乃至导致不可逆的细胞凋亡时,GRP78 亦可通过位移至线粒体、细胞膜参与上述病理过程的调节^[12-13]。提示 GRP78 在 ERS 下的细胞稳定作用与其亚细胞定位变化相关,这为后续研究 GRP78 在糖尿病心肌 IRI 中的作用打开了新视角。

3 Nur77、GRP78 与糖尿病

3.1 Nur77 与糖尿病代谢紊乱

糖尿病背景下,胰岛素抵抗及长时间高糖环境对残存胰岛 β 细胞的损害,会进一步加重糖尿病代谢紊乱,而 Nur77 可调节糖、脂代谢,对抗上述紊乱的发生。研究证实,Nur77 不仅在细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程发挥重要调节作用,而且参与机体的糖、脂代谢调节^[14-15]。此外,Nur77 还可通过调控胰岛 β 细胞的增殖,帮助残存 β 细胞抵抗氧化应激损害,甚至调节胰岛素分泌^[16-18],改善相关代谢紊乱。

3.2 GRP78 与糖尿病代谢紊乱

由前述可知,GRP78 在 ERS 下的未折叠蛋白质反

应中扮演了极为重要的角色,可减轻 ERS 并促进 ER 内环境稳态的恢复。随后发现,GRP78 还可减轻糖尿病胰岛素抵抗,改善相关代谢紊乱^[19]。与之一致的是,Contreras 等^[20]研究证实,肥胖患者体内 GRP78 的过表达可减轻 ERS,在降低褐色脂肪组织胰岛素抵抗的同时改善了机体糖代谢。

3.3 糖尿病代谢紊乱与心肌 IRI 敏感性增加

众所周知,冠心病位居糖尿病并发症首位,而糖尿病糖、脂代谢紊乱是其心血管并发症产生的主要原因之一^[21]。心肌细胞对能量需求较大,而在糖尿病背景下,严重的糖、脂代谢紊乱导致心肌细胞葡萄糖利用障碍,脂肪酸 β -氧化成为心肌的主要供能方式。在糖尿病心肌 IRI 过程中,心肌能量代谢异常会造成胞内脂肪酸的蓄积,进一步加重心肌 IRI,提示糖尿病背景下的心肌能量代谢紊乱与糖尿病心肌 IRI 敏感性增加有着密切联系^[3]。

综上所述,Nur77 与 GRP78 可减轻糖尿病糖、脂代谢紊乱,而该紊乱又与糖尿病心肌 IRI 敏感性增加相关。由此可以设想:在糖尿病背景下,Nur77 与 GRP78 可通过减轻糖、脂代谢紊乱,改善缺氧条件下的心肌能量代谢,拮抗糖尿病代谢紊乱引起的心肌 IRI 敏感性增加。虽然 Nur77、GRP78 通过上述作用减轻糖尿病心肌 IRI 的设想仍有待证明,但是 Nur77 和 GRP78 作为糖尿病心肌 IRI 的潜在治疗靶点值得深入研究。

4 Nur77、GRP78 与糖尿病心肌 IRI 的关系

4.1 Nur77 与糖尿病心肌 IRI 的关系

细胞凋亡根据其机制不同可以划归成“外源性”和“内源性”两大类。其中,“外源性”途径是指特定受体被激活后,大量含有死亡结构域的蛋白质与之结合而触发细胞凋亡;而“内源性”途径是指在 IRI 等损伤刺激下,信号蛋白可易位和整合到线粒体外膜上使其通透性增高,促进了凋亡刺激物异常释放入胞质内引发凋亡^[22]。

研究发现,Nur77 是心肌 IRI 后细胞凋亡产生的重要信号分子之一,且 Nur77 促凋亡作用的产生与其细胞内分布变化有关。Cheng 等^[7]研究证实,在心肌 IRI 过程中,Nur77 由细胞核位移至线粒体,触发了线粒体相关的细胞凋亡,使心肌 IRI 凋亡增加;敲除 Nur77 后心肌 IRI 凋亡较前减少。

由上述可知,是 Nur77 亚细胞定位的变化,而不是其表达量的增加,使其在心肌 IRI 中发挥着促凋亡的作用。不仅如此,Nur77 在上述心肌 IRI 中的促凋亡作用与糖尿病心肌 IRI 敏感性增加有着密切联系。相

关研究证明^[23],糖尿病心肌 IRI 敏感性增加与 IRI 中氧化应激增加有关,而 Nur77 的线粒体易位介导了上述过程的发生。但是,糖尿病心肌 IRI 中 Nur77 易位至线粒体后引发心肌凋亡增加的具体机制仍不清楚,这也为接下来的研究提供了探索方向。

4.2 GRP78 与糖尿病心肌 IRI 的关系

ER 对于细胞的重要性不言而喻,其功能的正常运转依赖于 ER 以及细胞内环境的稳态:包括 Ca^{2+} 稳态、蛋白质处理的稳态等,但这些稳态极易受内外源因素的影响。IRI 等刺激可打破上述稳态的平衡,引起 ER 内蛋白质折叠功能过载、离子紊乱、脂质合成受损等稳态失衡,进而激发 ERS。此时,细胞会通过一系列反应恢复 ER 内环境的平衡,但如果 ERS 过激也会引发不可逆转的病理过程而造成 IRI 后组织损伤加重^[24]。研究发现,过度的 ERS 会诱发心肌 IRI 中心肌细胞的凋亡,而且 ERS 的加剧也是糖尿病心肌 IRI 敏感性增加的主要原因之一^[25-26]。

研究证明,GRP78 可减少心肌 IRI 中的细胞凋亡而发挥保护作用:在心肌再灌注损伤的背景下,GRP78 过度表达并有部分 GRP78 易位到细胞膜表面,与膜上相关受体结合,通过抑制活性氧积累而减轻心肌细胞凋亡^[12]。除了细胞膜外,GRP78 还可位移至线粒体内,减轻有害刺激引发的心肌损害^[13]。由上述可以看出,GRP78 可通过其亚细胞定位的改变发挥心肌保护作用。

此外,GRP78 在糖尿病心肌 IRI 中亦扮演重要角色。虽然之前相关的研究较少,但最近有研究发现,在糖尿病心肌 IRI 中,下调 GRP78 可减少 ERS 引发的心肌细胞凋亡^[27]。可以看出,与在正常心肌 IRI 中相反,GRP78 在糖尿病心肌 IRI 中发挥着促凋亡作用,进而可能参与了糖尿病心肌 IRI 敏感性的增加。但是 GRP78 介导上述作用与其亚细胞定位变化是否相关及具体的作用机制尚不清楚,仍有待进一步探索。

5 回顾与展望

通过以上对 Nur77、GRP78 与糖尿病心肌 IRI 关系的研究进展进行逐一综述,可以得出以下结论:Nur77、GRP78 均在心肌 IRI 相关的细胞凋亡过程中发挥重要作用,且两者可能间接参与了糖尿病心肌 IRI 敏感性增加;上述作用的发挥与两者在缺血缺氧刺激下细胞内的易位密切相关,且这种易位途径可能是多样的。此外,Nur77 与 GRP78 还可改善糖尿病代谢紊乱,进而减轻糖尿病代谢紊乱所致的糖尿病心肌 IRI 敏感性增加,虽然目前无研究直接证明上述作用,但是可作为潜在的研究方向进一步探索。

在以上论述过程中,仍有部分疑问有待进一步研

究证实。在心肌 IRI 中,Nur77 由核易位至线粒体可触发凋亡^[7]。已有研究发现,Nur77 到达线粒体后可与 B 淋巴细胞瘤-2 基因结合而触发凋亡^[28],但是,在心肌 IRI 中 Nur77 的促凋亡作用与上述通路有无关系,且上述通路是否参与了糖尿病心肌 IRI 敏感性增加仍属未知。除此以外,由前文可知:GRP78 与 Nur77 都可位移至线粒体发挥调节作用,且有研究发现:GRP78 亦与线粒体上的 B 淋巴细胞瘤-2 基因存在着相互联系^[29],那么 Nur77、GRP78 之间是否存在相互作用的可能?如果存在,那么该通路在心肌 IRI 中,甚至糖尿病心肌 IRI 敏感性增加中又有怎样的作用也有待探索。

总之,通过以上论述 Nur77、GRP78 与糖尿病心肌 IRI 的关系,得出了一系列结论并对未来相关研究的方向进行了展望。目前研究 Nur77、GRP78 与糖尿病心肌 IRI 的关系仍处于起步阶段,但通过了解本文中阐述的相关研究进展,有理由相信,两者在糖尿病心肌 IRI 中扮演着重要角色,这也为未来改善糖尿病心肌梗死患者愈后奠定了理论基础。

参考文献

- [1] Wang D, Hu X, Lee SH, et al. Diabetes exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulation of microRNA and up-regulation of O-GlcNAcylation[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018,3(3):350-362.
- [2] Badalzadeh R, Mokhtari B, Yavari R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus[J]. *J Physiol Sci*, 2015,65(3):201-215.
- [3] Palomer X, Barroso E, Zarei M, et al. PPARbeta/delta and lipid metabolism in the heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1861(10):1569-1578.
- [4] Hou Z, Mao J, Lu Y, et al. rApoptin induces apoptosis in human breast cancer cells via phosphorylation of Nur77 and Akt[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,498(1):221-227.
- [5] Dai Y, Jin W, Cheng L, et al. Nur77 is a promoting factor in traumatic brain injury-induced nerve cell apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,108:774-782.
- [6] Wang C, He H, Dou G, et al. Ginsenoside 20(S)-Rh2 induces apoptosis and differentiation of acute myeloid leukemia cells: role of orphan nuclear receptor Nur77[J]. *J Agric Food Chem*, 2017,65(35):7687-7697.
- [7] Cheng Z, Volkens M, Din S, et al. Mitochondrial translocation of Nur77 mediates cardiomyocyte apoptosis[J]. *Eur Heart J*, 2011,32(17):2179-2188.
- [8] Hedrick E, Lee SO, Kim G, et al. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) as a drug target for renal cell adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2015,10(6):e128308.
- [9] Gao H, Chen Z, Fu Y, et al. Nur77 exacerbates PC12 cellular injury in vitro by aggravating mitochondrial impairment and endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Rep*, 2016,6:34403.
- [10] You X, Guo ZF, Cheng F, et al. Transcriptional up-regulation of relaxin-3 by Nur77 attenuates beta-adrenergic agonist-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. *J Biol Chem*, 2018,293(36):14001-14011.
- [11] Sieber J, Wiedner N, Ostrosky-Frid M, et al. Lysine trimethylation regulates 78-kDa glucose-regulated protein proteostasis during endoplasmic reticulum stress[J]. *J Biol Chem*, 2017,292(46):18878-18885.

- [12] Bi X, Zhang G, Wang X, et al. Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 protects heart from ischemia/reperfusion injury through Akt activation[J]. *Circ Res*, 2018,122(11):1545-1554.
- [13] Li Z, Liu Y, Dai X, et al. TSA protects H9c2 cells against thapsigargin-induced apoptosis related to endoplasmic reticulum stress-mediated mitochondrial injury[J]. *Saudi Pharm J*, 2017,25(4):595-600.
- [14] Qin D, Yang Y, Pu Z, et al. NR4A1 retards adipocyte differentiation or maturation via enhancing GATA2 and p53 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(10):4709-4720.
- [15] Zhan Y, Chen Y, Zhang Q, et al. The orphan nuclear receptor Nur77 regulates LKB1 localization and activates AMPK[J]. *Nat Chem Biol*, 2012,8(11):897-904.
- [16] Reynolds MS, Hancock CR, Ray JD, et al. β -Cell deletion of Nr4a1 and Nr4a3 nuclear receptors impedes mitochondrial respiration and insulin secretion[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016,311(1):E186-E201.
- [17] Zong C, Qin D, Yu C, et al. The stress-response molecule NR4A1 resists ROS-induced pancreatic beta-cells apoptosis via WT1[J]. *Cell Signal*, 2017,35:129-139.
- [18] Tessem JS, Moss LG, Chao LC, et al. Nkx6.1 regulates islet beta-cell proliferation via Nr4a1 and Nr4a3 nuclear receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(14):5242-5247.
- [19] Ye R, Jung DY, Jun JY, et al. Grp78 heterozygosity promotes adaptive unfolded protein response and attenuates diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2010,59(1):6-16.
- [20] Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance[J]. *Cell Rep*, 2014,9(1):366-377.
- [21] 王静娜,侯瑞田,史亦男,等. 糖尿病心肌病发病机制及病理改变研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2016,37(4):412-415.
- [22] Huang LH, Li J, Gu JP, et al. Butorphanol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis in mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(6):1819-1824.
- [23] Xu A, Liu J, Liu P, et al. Mitochondrial translocation of Nur77 induced by ROS contributed to cardiomyocyte apoptosis in metabolic syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014,446(4):1184-1189.
- [24] Fang SJ, Li PY, Wang CM, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by neuregulin-1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Peptides*, 2017,88:196-207.
- [25] Yang W, Wu F, Luo T, et al. CCAAT/enhancer binding protein homologous protein knockdown alleviates hypoxia-induced myocardial injury in rat cardiomyocytes exposed to high glucose[J]. *Exp Ther Med*, 2018,15(5):4213-4222.
- [26] Chang P, Zhang M, Zhang X, et al. B-type natriuretic peptide attenuates endoplasmic reticulum stress in H9c2 cardiomyocytes underwent hypoxia/reoxygenation injury under high glucose/high fat conditions[J]. *Peptides*, 2019,111:103-111.
- [27] Shi Z, Fu F, Yu L, et al. Vasonatin peptide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats and underlying mechanisms[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015,308(4):H281-H290.
- [28] Banta KL, Wang X, Das P, et al. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) residues essential for Bcl-2's apoptosis-inducing interaction with Nur77/Nor-1 orphan steroid receptors[J]. *J Biol Chem*, 2018,293(13):4724-4734.
- [29] Zhou H, Zhang Y, Fu Y, et al. Novel mechanism of anti-apoptotic function of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) endocrine resistance factor in breast cancer, through release of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) from Bcl-2-interacting killer (BIK)[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(29):25687-25696.

收稿日期:2019-12-30

我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部