

综述

硫酸胆固醇的生理功能及其在相关疾病中的作用

蒋悦庭¹, 倪佳英¹, 郭沈睿¹, 李 茵¹, 庄雨佳¹, 王 锋^{1,2}

1. 上海交通大学基础医学院免疫与微生物学系, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所, 上海 200025

[摘要] 硫酸胆固醇 (cholesterol sulfate, CS) 是人体中重要的类固醇硫酸酯, 由胞浆磺基转移酶 (sulfotransferase, SULT) 2B1b 催化合成, 发挥多种重要的生理作用。其广泛分布于人体, 如皮肤、肾上腺、肝脏、肺、脑和子宫内膜等。CS 在表皮中参与角质层角化套膜的形成和角质细胞分化标志物的表达, 从而调节表皮脱屑和屏障功能; 在免疫系统胸腺细胞形成的过程中 CS 抑制 T 细胞受体信号的传递, 并且 CS/胆固醇比例直接影响 T 细胞的胸腺选择, 由此参与成熟 T 细胞受体组库的塑造; CS 通过减少氧化应激、维持线粒体膜稳定和增加能量储备调节脑代谢和发挥神经保护效应。此外, CS 还通过调节功能蛋白的活性参与多种疾病的发生发展过程。催化 CS 脱硫的类固醇硫酸酯酶 (steroid sulfatase, STS) 基因发生缺失突变直接导致了 X 连锁鱼鳞病 (X-linked ichthyosis, XLI) 的发生; CS 通过促进 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 聚集参与阿尔茨海默病的发生发展; CS 通过抑制肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 的活化来调控糖异生, 其衍生物有望用于治疗 2 型糖尿病; CS 在多种癌症中均有异常表达, 可与基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase-7, MMP-7) 相互作用诱导癌细胞的聚集和转移。现阶段的研究重点是在病理生理条件下揭示其具体的分子机制, 并由此设计可行的临床治疗方案。

[关键词] 硫酸胆固醇; 角质细胞; T 细胞信号; 糖代谢; 癌症

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.03.015 **[中图分类号]** R392.11 **[文献标志码]** A

Physiological function of cholesterol sulfate and its role in related diseases

JIANG Yue-ting¹, NI Jia-ying¹, GUO Shen-rui¹, LI Han¹, ZHUANG Yu-jia¹, WANG Feng^{1,2}

1. Department of Immunology and Microbiology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medicine Sciences, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Institute of Immunology, Shanghai 200025, China

[Abstract] Cholesterol sulfate (CS), synthesized by sulfotransferase (SULT) 2B1b, is an important steroid sulfate and plays important physiological roles in the human body. It is widely distributed in human body, such as skin, adrenal gland, liver, lung, brain and endometrium. CS participates in the formation of cornified envelopes and the expression of keratinocyte differentiation markers in the epidermis, thereby regulating epidermal desquamation and barrier function. CS inhibits T cell signaling during thymocyte development in the immune system, and CS/Cholesterol ratio directly affects thymic selection for T cells, thereby participating in the shaping of T cell receptor repertoire. CS regulates brain metabolism and exerts neuroprotective effects by reducing oxidative stress, maintaining mitochondrial membrane stability and increasing energy reserves. In addition, CS also contributes to the development of many diseases by regulating the activity of functional proteins. The deletion and mutation of steroid sulfatase (STS) gene, which catalyzes the desulfurization of CS, directly leads to the occurrence of X-linked ichthyosis. CS is involved in the development of Alzheimer's disease by promoting the aggregation of amyloid β -protein (A β). CS regulates gluconeogenesis by inhibiting the activation of hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α). Thus CS is expected to treat type 2 diabetes. CS has abnormal expression in a variety of cancers, and can interact with matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) to induce the aggregation and metastasis of cancer cells. The main challenges and research priorities at this stage are to reveal specific molecular mechanisms under different physiological and pathological conditions and to design feasible clinical treatments.

[Key words] cholesterol sulfate (CS); keratinocyte; T cell signaling; glycometabolism; cancer

硫酸胆固醇 (cholesterol sulfate, CS) 是人体血浆中一种主要的类固醇硫酸酯, 是由胆固醇分子第 3 位上的氢原子被硫氧基取代后形成的^[1]。其广泛分布于人体, 如皮肤、肾上腺、肝脏、肺、脑和子宫内膜等^[2-4], 可通过

尿液、粪便和皮肤途径排出体外^[5]。胆固醇和 3-磷酸酰基-5-磷酸硫酸在胞浆磺基转移酶 (sulfotransferase, SULT) 2B1b 的催化下合成 CS, 而类固醇硫酸酯酶 (steroid sulfatase, STS) 催化 CS 脱硫, 以获得游离态的

[基金项目] 国家重点研发计划 (SQ2018YFA090045-01); 国家自然科学基金 (81771739); 上海市科学技术委员会基础研究项目 (18JC1414100); 上海高水平地方高校创新团队 (SSMU-ZDCX20180101)。

[作者简介] 蒋悦庭 (1997—), 女, 本科生; 电子信箱: syrxn@sztu.edu.cn。

[通信作者] 王 锋, 电子信箱: wangfeng16@sztu.edu.cn。

[Funding Information] National Key Research and Development Program of China (SQ2018YFA090045-01); National Natural Science Foundation of China (81771739); Basic Research Project of Shanghai Municipal Commission of Science and Technology (18JC1414100); Innovative Research Team of High-Level Local Universities in Shanghai (SSMU-ZDCX20180101)。

[Corresponding Author] WANG Feng, E-mail: wangfeng16@sztu.edu.cn。



类固醇, 此循环可调节类固醇含量^[6]。SULT是一类酶的超家族, 其中SULT2主要参与中性类固醇和甾醇的硫酸化^[7-8]。SULT2可分为2个亚家族SULT2A1和SULT2B1, 其中SULT2B1又由2个亚型SULT2B1a和SULT2B1b组成^[9], SULT2B1b选择性催化胆固醇转化为CS^[2]。

CS参与多种生理过程(如调控角质细胞分化、参与皮肤屏障形成、调节T细胞信号传递和脑代谢等), 并在某些疾病甚至癌症的发生发展中都发挥着重要的作用。本文就CS的生理功能及其在相关疾病中的作用进行综述。

1 CS的生理功能

1.1 调控角质细胞分化和参与皮肤屏障形成

角质细胞在表皮的基底层增生, 经历棘层、颗粒层、透明层, 经过终末分化、程序性死亡而形成角质层, 作为第一道免疫保护屏障^[10-11]。

1.1.1 促进角化套膜形成 角质细胞在角化过程中可产生大量的脂质, 如胆固醇、CS、磷脂和葡萄糖神经酰胺等^[12], 这些脂质都可以作为信号分子调节角质层的形成。在角质层中, 大量的兜甲蛋白(loricrin)、内披蛋白(involucrin)和其他结构蛋白互相交联形成角化套膜, 衬于细胞膜下, 使皮肤维持一定的机械强度, 也为胞间的脂质提供正确结合点^[12]。Feingold等^[12]发现, 角质细胞中的脂肪酸和胆固醇可增加SULT2B1b的表达, 从而进一步增加CS的含量, 促进角化套膜的形成。

1.1.2 促进角质细胞分化标志物表达 Feingold等^[12]发现, CS能增加角质细胞分化标志物如内披蛋白、聚丝蛋白(filaggrin)、兜甲蛋白和转谷氨酰胺酶1(transglutaminase 1, TGM1)的表达, 促进角质细胞的分化。内披蛋白是角质细胞早期分化的一种标志^[13]。Hanley等^[13]发现, 在CS存在的条件下, 角质细胞中内披蛋白的mRNA和蛋白水平增加了2~3倍; 进一步实验发现, CS可调节内披蛋白的基因转录, 这一过程需要内披蛋白基因上完整的激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)位点, 而该位点基因突变会使CS失去对内披蛋白基因转录的诱导性。CS可提高Fos相关抗原-1(Fos-related antigen 1, Fra-1)、Fra-2和JunD的mRNA和蛋白水平, 这三者属于与AP-1位点结合的AP-1蛋白家族。因此, CS可能通过增加AP-1蛋白的水平, 然后AP-1蛋白与AP-1位点结合来刺激内披蛋白基因的表达, 从而调控角质细胞分化。

Denning等^[14]在小鼠实验中发现, 基底层原始的角

质细胞经CS处理后, 聚丝蛋白和兜甲蛋白的表达显著增加, 两者都是与颗粒层相关的分化标志物, 意味着角质细胞逐渐进入颗粒层分化阶段。这一实验结果与CS在颗粒层中含量最高的现象相一致。

TGM1是一种钙离子依赖性的酶, 在分化末期能催化角化套膜的形成。Kawabe等^[15]证明CS在人体角质细胞中起到了TGM1基因转录激活因子的作用。此外, Kuroki等^[16]证明蛋白激酶C η (protein kinase C η , PKC η)也可诱导TGM1的转录, 提示CS可通过激活PKC的途径进一步增加TGM1的转录, 以促进角质细胞的晚期分化。

1.1.3 维持皮肤屏障完整性 角质细胞从表皮的颗粒层开始合成聚丝蛋白^[17]。聚丝蛋白随着角质细胞迁移过程逐渐被降解为游离氨基酸, 在保湿和维持皮肤屏障完整性方面发挥重要作用^[18]。聚丝蛋白原启动子受到维甲酸相关孤儿核受体 α (retinoid acid-related orphan receptor α , ROR α)的调控, CS通过增加角质细胞中ROR α 的表达来促进聚丝蛋白的生成^[17]。此外, 在角质层中, 角质细胞产生的大量脂质(如CS)可以形成层状膜结构, 防止水和电解质的过度流失, 这是维持皮肤正常渗透性的基础^[12]。

1.2 调节T细胞信号传递和胸腺选择

适应性免疫反应需要通过抗原多肽结合T细胞受体(T cell receptor, TCR), 特异性地激活T细胞来发挥作用。研究^[19]表明, CS对T细胞的信号传递和胸腺选择有重要生理影响。首先, CS抑制TCR的信号传递。CS通过干扰胆固醇与TCR β 亚基结合, 干扰胆固醇介导的TCR的多聚体形成, 抑制CD3的磷酸化信号, 从而调节T细胞的活化。其次, CS/胆固醇比例直接影响T细胞的胸腺选择。CS含量增加会抑制双阳性细胞被阳性选择的能力, 导致其凋亡。在Sult2b1基因敲除的雄性小鼠体内, 当CS含量下降时, 胸腺T细胞表现为对自身抗原H-Y的高敏感性, 由此减少外周成熟H-Y特异性T细胞数量。因此, CS可在胸腺选择过程中通过调节TCR信号, 改变识别自身抗原的成熟T细胞受体组库。对此, 我们推测在一些自身免疫性疾病中, CS可以通过调控T细胞信号, 导致免疫受体组库和免疫微环境发生变化, 由此影响疾病的发生发展。

1.3 调节脑代谢和发挥神经保护效应

CS也存在于脑组织中, 其中小脑的CS含量最高^[20]。氧化应激、线粒体功能障碍和能量代谢障碍均会破坏中枢神经细胞的结构和功能^[4]。Prah等^[4]发现, 在小鼠神

经细胞 HT-22 中, CS 可减少谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 诱导的活性氧的产生, 并可破坏 HT-22 的线粒体膜电位, 从而抵抗 HT-22 的凋亡; 此外, CS 可增加 Akt 磷酸化和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达, Akt 和 Bcl-2 均为重要的抗凋亡因子。此研究表明以 CS 为底物的硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 可通过 Akt/Bcl-2 通路发挥抗凋亡作用, 故推断 CS 的神经保护作用可能与 DHEAS 的生成有关。另外, Prah 等^[4] 还发现 CS 可增加星形胶质细胞的线粒体氧化磷酸化、ATP 和糖原储备, 有利于神经细胞在低血糖等极端条件下维持基本功能。

2 CS 在相关疾病中的作用

2.1 X 连锁鱼鳞病

X 连锁鱼鳞病 (X-linked ichthyosis, XLI) 是 X 染色体连锁隐性遗传性鱼鳞病的重要类型, 有 85%~90% 的 XLI 患者存在大量基因缺失, 其中 STS 基因缺失导致基因缺陷的比例最高^[21]。由于 STS 的基因缺陷, XLI 患者皮肤角质层脂类中 CS 的含量可达正常人群皮肤的 10 倍以上; 异常增多的 CS 导致皮肤异常脱屑和表皮屏障功能障碍^[22-23]。其具体机制是 CS 一方面抑制了丝氨酸蛋白酶的活性, 导致过度角质化; 另一方面, 角质层中 CS 和胆固醇的比例失调, 破坏了渗透性屏障, 刺激了表皮增生^[7]。同时 CS 直接抑制胆固醇合成过程的关键酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, HMG-CoAR) 的活性, 使胆固醇合成受限, 导致角质层扁平细胞膜结构破坏, 最终引起屏障功能障碍^[7, 24]。在此过程中, 钙离子借助缺损的屏障进入角质层的下层, 在角质细胞间形成钙桥; 钙离子充足时可与 CS 的硫酸基团结合, 在邻近的角质层扁平细胞层间形成稳固的连接, 从而延缓脱屑^[25]。

2.2 阿尔茨海默病

β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的聚集是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病机制之一^[26]。它是由淀粉样前体蛋白依次经 β 分泌酶 (β -secretase) 和 γ 分泌酶 (γ -secretase) 分解得到, 主要包括 A β_{40} 和 A β_{42} ^[27]。以往研究^[28] 表明, 胆固醇对 A β 的形成有重要作用。胆固醇具有疏水性, 可以与 A β 上的疏水区域相结合来促进 A β 的聚集^[29]。CS 是胆固醇的衍生物, 与其有相似的结构, 故同样能与 A β_{40} 结合。因此, 有研究^[29] 表明, CS 和胆固醇在高浓度条件下都能形成囊泡

结构, 这种结构提供了与 A β 作用的蛋白质-囊泡界面: 磷脂头部基团电荷与 A β 存在静电作用, 促进囊泡膜与 A β 的结合, 增加了 A β 的局部浓度, 有利于 A β 聚集的“成核生长”; 囊泡结构可显著促进 A β_{40} 聚集速率, 但 CS 比胆固醇的作用更强, 且 CS 浓度越高, A β_{40} 聚集越快。

2.3 糖尿病

CS 和 SULT2B1b 是控制葡萄糖代谢的重要调节因子。2 型糖尿病的特点之一是空腹血糖高, 主要是由于葡萄糖来源的增加, 其中主要因素是肝糖异生增加^[30]。肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 是糖异生通路中的关键因子之一。CS 和 SULT2B1b 通过抑制乙酰辅酶 A 合成酶 (acetyl coenzyme A synthetase, AceCS) 的表达来抑制 HNF4 α 的乙酰化和核转位, 导致其无法正常发挥作用^[31]。同时, HNF4 α 也可以促进 SULT2B1b 的表达, 对肝的糖异生有负反馈调节作用^[30]。Bi 等^[30] 合成了抗水解的 CS 衍生物疏基胆固醇, 发现它可以显著降低空腹血糖水平, 有望成为治疗 2 型糖尿病的药物。

2.4 癌症

2.4.1 参与肿瘤的发生发展过程 CS 与 SULT2B1b 在不同癌症中的作用不同, 具体机制有待进一步研究。如在人体子宫颈癌、鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌和前列腺癌组织中 CS 的含量升高, 在小鼠卵巢癌和乳腺脂肪垫肿瘤的肺转移灶内也同样如此^[32-34], 但 CS 可能通过刺激 PKC η 介导的分化途径来抑制皮肤癌的发展^[16]。研究^[35] 表明, SULT2B1b 在晚期转移性前列腺癌中含量最低, 与前列腺癌的进程呈负相关。SULT2B1b 能促进前列腺癌的发展, 它既可以上调醛固酮类还原酶家族 1 成员 C3 (aldo-keto reductase family 1 member C3, AKR1C3) 的含量, 从而诱导上皮细胞-间质转化, 导致晚期前列腺癌的侵袭性增加^[36], 又可以增强癌细胞对肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的抵抗性^[37-38]。SULT2B1b 还可以诱导肝癌细胞的转移^[39], 促进结直肠癌细胞的生长和侵袭^[40], 但是也有研究^[41] 发现它能维持胃上皮功能从而抑制胃癌的发生, 并减少转移性非小细胞肺癌的迁移^[42]。

2.4.2 诱导癌细胞聚集与转移 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是锚定在细胞膜外的锌内肽酶家族, 可调节癌细胞表面蛋白并降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 在肿瘤侵袭和转移过程中发挥重要作用^[43]。其中, MMP-7 在多种癌细胞中高表达, 如前列腺癌、结肠癌、胃癌、肺癌和乳腺癌等^[43]。

由于CS在细胞膜的脂筏上,可将结合的MMP-7嵌入脂筏并固定于细胞膜表面^[44-45]。MMP-7发生构象改变使其活性位点远离脂双层,有利于蛋白酶与底物的结合^[46]。Ishikawa等^[47]发现,与CS结合的MMP-7可催化细胞膜表面的肝细胞生长因子激活因子1型抑制因子(hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1, HAI-1)为可溶形式,可溶性的HAI-1有诱导癌细胞聚集的作用。

此外,MMP-7与CS的相互作用也可改变MMP-7对ECM中选择性底物的亲和力^[44]。研究^[44]推测,细胞可能通过控制CS在细胞表面的密度来调节MMP-7降解ECM的能力。在CS存在的条件下,MMP-7降解细胞周围ECM中的层黏连蛋白332(laminin 332, LN332)和纤维连接蛋白(fibronectin)的速率显著增加,而降解酪蛋白(casein)的速率降低。CS对LN332和纤维连接蛋白也有亲和力,可将这2个选择性底物交联到MMP-7来促进蛋白酶活性。当LN332和纤维连接蛋白降解增加时其细胞黏附作用减弱,导致癌细胞呈游离状态。游离的癌细胞会在MMP-7诱导下相互聚集,进而发生癌细胞的转移。

CS、MMP-7和HAI-1均有可能成为癌症的潜在治疗靶点。例如由于CS与MMP-7的选择性底物也有亲和力,可以考虑研究与CS结合的MMP-7抑制剂,从而更有效地抑制MMP-7与CS结合物的活性,达到治疗目的。

3 结语

本文综述了CS的多种重要生理作用和在相关疾病中的作用,提示调控CS含量和其代谢通路中关键酶的拮抗剂、激活剂可能在相关疾病的预防及治疗上发挥重要作用。如:CS对角质细胞分化和皮肤屏障都有重要作用,而过量的CS又会导致XLI;CS可在胸腺选择过程中通过调节TCR信号改变识别自身抗原的成熟T细胞受体组库,故CS对免疫的调节作用有治疗自身免疫性疾病的可能性;CS可通过调控HNF4 α 而抑制糖异生,故CS衍生物疏基胆固醇有望用于治疗2型糖尿病;CS可诱导癌细胞聚集与转移,故MMP-7与CS结合物的抑制剂有治疗癌症的前景等。因此,如何选择性干预CS,及其对不同组织器官和系统的影响等值得进一步深入探讨。

参·考·文·献

- [1] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 65076, Cholesterol sulfate[EB/OL]. [2021-01-02]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol-sulfate>.
- [2] Koizumi M, Momoeda M, Hiroi H, et al. Expression and regulation of cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in human endometrium[J]. Fertil Steril, 2010, 93(5): 1538-1544.
- [3] Zenri F, Hiroi H, Momoeda M, et al. Expression of retinoic acid-related orphan receptor α and its responsive genes in human endometrium regulated by cholesterol sulfate[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 128(1/2): 21-28.
- [4] Prah J, Winters A, Chaudhari K, et al. Cholesterol sulfate alters astrocyte metabolism and provides protection against oxidative stress[J]. Brain Res, 2019, 1723: 146378.
- [5] Strott CA, Higashi Y. Cholesterol sulfate in human physiology: what's it all about?[J]. J Lipid Res, 2003, 44(7): 1268-1278.
- [6] Sánchez-Guijo A, Oji V, Hartmann MF, et al. Simultaneous quantification of cholesterol sulfate, androgen sulfates, and progesterone sulfates in human serum by LC-MS/MS[J]. J Lipid Res, 2015, 56(9): 1843-1851.
- [7] Elias PM, Williams ML, Choi EH, et al. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(3): 353-361.
- [8] Nagata K, Yamazoe Y. Pharmacogenetics of sulfotransferase[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2000, 40: 159-176.
- [9] Her C, Wood TC, Eichler EE, et al. Human hydroxysteroid sulfotransferase SULT2B1: two enzymes encoded by a single chromosome 19 gene[J]. Genomics, 1998, 53(3): 284-295.
- [10] Eckhart L, Tschachler E, Gruber F. Autophagic control of skin aging[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 143.
- [11] Eckhart L, PLJMZeeuwen. The skin barrier: epidermis vs environment[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(8): 805-806.
- [12] Feingold KR, Jiang YJ. The mechanisms by which lipids coordinately regulate the formation of the protein and lipid domains of the stratum corneum: role of fatty acids, oxysterols, cholesterol sulfate and ceramides as signaling molecules[J]. Dermatolendocrinol, 2011, 3(2): 113-118.
- [13] Hanley K, Wood L, Ng DC, et al. Cholesterol sulfate stimulates involucrin transcription in keratinocytes by increasing Fra-1, Fra-2, and Jun D[J]. J Lipid Res, 2001, 42(3): 390-398.
- [14] Denning MF, Kazanietz MG, Blumberg PM, et al. Cholesterol sulfate activates multiple protein kinase C isoenzymes and induces granular cell differentiation in cultured murine keratinocytes[J]. Cell Growth Differ, 1995, 6(12): 1619-1626.
- [15] Kawabe S, Ikuta T, Ohba M, et al. Cholesterol sulfate activates transcription of transglutaminase 1 gene in normal human keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 1998, 111(6): 1098-1102.
- [16] Kuroki T, Ikuta T, Kashiwagi M, et al. Cholesterol sulfate, an activator of protein kinase C mediating squamous cell differentiation: a review[J]. Mutat Res, 2000, 462(2/3): 189-195.
- [17] Hanyu O, Nakae H, Miida T, et al. Cholesterol sulfate induces expression of the skin barrier protein filaggrin in normal human epidermal keratinocytes through induction of ROR α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 428(1): 99-104.
- [18] Presland RB. Function of filaggrin and caspase-14 in formation and maintenance of the epithelial barrier[J]. Dermatol Sinica, 2009, 27: 1-14.
- [19] Wang F, Beck-García K, Zorzin C, et al. Inhibition of T cell receptor signaling by cholesterol sulfate, a naturally occurring derivative of membrane cholesterol[J]. Nat Immunol, 2016, 17(7): 844-850.
- [20] Ivanisevic J, Epstein AA, Kurczy ME, et al. Brain region mapping using global metabolomics[J]. Chem Biol, 2014, 21(11): 1575-1584.
- [21] Diociaiuti A, Angioni A, Pisaneschi E, et al. X-linked ichthyosis: clinical and molecular findings in 35 Italian patients[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(10): 1156-1163.
- [22] 郑晓草,王剑巧,曹先伟. X-连锁鱼鳞病[J]. 皮肤科学通报, 2020, 37(1): 36-41.
- [23] Fernandes NF, Janniger CK, Schwartz RA. X-linked ichthyosis: an oculocutaneous genodermatosis[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(3): 480-485.
- [24] Cañueto J, Ciria S, Hernández-Martín A, et al. Analysis of the STS gene in 40 patients with recessive X-linked ichthyosis: a high frequency of partial deletions in a Spanish population[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(10): 1226-1229.

- [25] Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders[J]. *Clin Dermatol*, 2012, 30(3): 311-322.
- [26] Kelly JW. Alternative conformations of amyloidogenic proteins govern their behavior[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 1996, 6(1): 11-17.
- [27] 沈怡君. A β 蛋白在阿尔兹海默病中的损伤机制以及研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(1): 127-129.
- [28] di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(5): 284-296.
- [29] Elbassal EA, Liu HY, Morris C, et al. Effects of charged cholesterol derivatives on A β 40 amyloid formation[J]. *J Phys Chem B*, 2016, 120(1): 59-68.
- [30] Bi YH, Shi XJ, Zhu JJ, et al. Regulation of cholesterol sulfotransferase SULT2B1b by hepatocyte nuclear factor 4 α constitutes a negative feedback control of hepatic gluconeogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(7): e00654-17.
- [31] Shi XJ, Cheng QQ, Xu LY, et al. Cholesterol sulfate and cholesterol sulfotransferase inhibit gluconeogenesis by targeting hepatocyte nuclear factor 4 α [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(3): 485-497.
- [32] Paine MRL, Kim J, Bennett RV, et al. Whole reproductive system non-negative matrix factorization mass spectrometry imaging of an early-stage ovarian cancer mouse model[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154837.
- [33] Johnson CH, Santidrian AF, LeBoeuf SE, et al. Metabolomics guided pathway analysis reveals link between cancer metastasis, cholesterol sulfate, and phospholipids[J]. *Cancer Metab*, 2017, 5: 9.
- [34] Turanli B, Karagoz K, Bidkhorji G, et al. Multi-omic data interpretation to repurpose subtype specific drug candidates for breast cancer[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 420.
- [35] Yang J, Broman MM, Cooper PO, et al. Distinct expression patterns of SULT2B1b in human prostate epithelium[J]. *Prostate*, 2019, 79(11): 1256-1266.
- [36] Park S, Song CS, Lin CL, et al. Inhibitory interplay of SULT2B1b sulfotransferase with AKR1C3 aldo-keto reductase in prostate cancer[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(2): bqz042.
- [37] Vickman RE, Crist SA, Kerian K, et al. Cholesterol sulfonation enzyme, SULT2B1b, modulates AR and cell growth properties in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(9): 776-786.
- [38] Vickman RE, Yang J, Lanman NA, et al. Cholesterol sulfotransferase SULT2B1b modulates sensitivity to death receptor ligand TNF α in castration-resistant prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(6): 1253-1263.
- [39] Yang XM, Du XC, Sun L, et al. SULT2B1b promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of the β -catenin/MMP7 pathway in hepatocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(4): 495-500.
- [40] Hu L, Yang GZ, Zhang Y, et al. Overexpression of SULT2B1b is an independent prognostic indicator and promotes cell growth and invasion in colorectal carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(9): 1005-1018.
- [41] Hong WT, Guo FH, Yang MJ, et al. Hydroxysteroid sulfotransferase 2B1 affects gastric epithelial function and carcinogenesis induced by a carcinogenic agent[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 203.
- [42] Hu RK, Huffman KE, Chu M, et al. Quantitative secretomic analysis identifies extracellular protein factors that modulate the metastatic phenotype of non-small cell lung cancer[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(2): 477-486.
- [43] Samukange V, Yasukawa K, Inouye K. Effects of heparin and cholesterol sulfate on the activity and stability of human matrix metalloproteinase 7[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(1): 41-48.
- [44] Yamamoto K, Miyazaki K, Higashi S. Cholesterol sulfate alters substrate preference of matrix metalloproteinase-7 and promotes degradations of pericellular laminin-332 and fibronectin[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(37): 28862-28873.
- [45] Yamamoto K, Miyazaki K, Higashi S. Pericellular proteolysis by matrix metalloproteinase-7 is differentially modulated by cholesterol sulfate, sulfatide, and cardiolipin[J]. *FEBS J*, 2014, 281(15): 3346-3356.
- [46] Prior SH, Fulcher YG, Koppiseti RK, et al. Charge-triggered membrane insertion of matrix metalloproteinase-7, supporter of innate immunity and tumors[J]. *Structure*, 2015, 23(11): 2099-2110.
- [47] Ishikawa T, Kimura Y, Hirano H, et al. Matrix metalloproteinase-7 induces homotypic tumor cell aggregation via proteolytic cleavage of the membrane-bound Kunitz-type inhibitor HAI-1[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(50): 20769-20784.

[收稿日期] 2020-02-17

[本文编辑] 包玲

