

闫峰,罗玉敏,朱玲玲,等. 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 在细胞稳态调节中作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 141-146.

Yan F, Luo YM, Zhu LL, et al. The role of Wip1 in cell homeostasis regulation [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(2): 141-146. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.02.022

野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 在细胞稳态调节中作用的研究进展

闫峰^{1,2,3}, 罗玉敏¹, 朱玲玲⁴, 范明^{2,3,4*}

(1.首都医科大学宣武医院脑血管病研究室,北京 100052; 2.首都医科大学脑重大疾病研究中心,北京 100069; 3.北京脑重大疾病研究院,北京 100069; 4.中国人民解放军军事科学院军事医学研究院,北京 100029)

【摘要】 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)是蛋白磷酸酶 2c 家族中的一员,由 *PPM1D* 基因编码,在多种应激反应中发挥了重要的作用。大量前期研究发现 Wip1 不仅可以作为 p53 的靶分子,其还与多种转录调节因子之间存在相互作用。比如其与 p53,p38/MAPK 等构成负反馈环路调节细胞的稳态。因此 Wip1 在抑制细胞凋亡,调节细胞周期,促进 DNA 损伤修复以及抑制炎症等方面发挥了重要的作用。本综述将从以上方面对 Wip1 的作用进行总结。

【关键词】 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1;细胞稳态;凋亡;细胞周期

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2020) 02-0141-06

The role of Wip1 in cell homeostasis regulation

YAN Feng^{1,2,3}, LUO Yumin¹, ZHU Lingling⁴, FAN Ming^{2,3,4*}

(1. Cerebrovascular Diseases Research Institute, Xuan Wu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100052, China. 2. Center for Brain Disorders Research, Capital Medical University, Beijing 100069. 3. Beijing Institute of Brain Disorders, Beijing 100069. 4. Institute of Military Cognition and Brain Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100029)

【Abstract】 Wild-type p53 induced phosphatase 1 (Wip1) is encoded by *Ppm1d*, a member of the protein phosphatase type 2C (PP2C) phosphatase family and has an important role in several stress signaling pathways. Many previous studies have shown that Wip1 has a role in regulating transcription factors as well as being a p53 target. For example, Wip1 is crucial for cellular homeostasis by creating a negative feedback loop with p53, p38/MAPK, and other factors. Thus, Wip1 plays a vital role in the regulation of the cell cycle and inhibiting apoptosis, DNA repair, and inflammation. In this review, we will discuss the function Wip1 related to these functions.

【Keywords】 Wip1; cell homeostasis; apoptosis; cell cycle

野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)是蛋白磷酸酶 2C (protein phosphatase type 2C, PP2C) 激酶家族中的一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,其由 *PPM1D* 基因编码,位于染色体的 17q22-23 位,在干细胞、中性粒细胞、骨髓来源的巨噬细胞和 T 淋巴细胞广泛表达。与众多的磷酸酶通过磷酸化或者去磷酸化发挥催化作用不同,目前的研究还没有报道 Wip1 的活性可以通过翻译后的修饰进行调节,大家公认的

[基金项目]首都医科大学培育基金(PYZ2018061)。

[作者简介]闫峰(1984—),男,博士,研究方向:脑保护。E-mail:yanfeng@ccmu.edu.cn

[通信作者]范明(1954—),男,博士,教授,研究员,博士生导师,研究方向:脑保护。E-mail:fanmingchina@126.com

对于 Wip1 的调节方式主要是通过其表达量的变化而实现的^[1]。

顾名思义,对于 Wip1 最早的研究是发现其在机体遭受电离辐射后,可以作为 p53 的一个靶基因参与损伤应答,随着研究的深入以及研究方向的扩大,研究人员发现应激状态下 Wip1 还可以被多种刺激诱导表达,包括电离辐射、紫外线照射、过氧化氢、炎症因子等刺激可以使 Wip1 可以直接绑定到多种关键的信号分子上,使其靶分子去磷酸化从而发挥抗凋亡、细胞周期停滞和 DNA 损伤修复的作用,对细胞增殖、细胞周期、衰老、应激反应细胞的凋亡和自噬进行关键的调节;而在正常状态下, Wip1 也起着调节 DNA 损伤修复的作用,使细胞可以正常的新陈代谢,使机体维持在一个正常的平衡状态下。而且在众多疾病模型的研究中发现了 Wip1 在 DNA 损伤应答、肿瘤增殖调节以及免疫反应中都具有非常的重要作用^[2-3]。目前报道的 Wip1 下游靶基因主要包括 p53、ATM、p38MAPK、NF- κ B、mTOR 等,通常我们认为 Wip1 作为负反馈环路中的一个重要分子参与到细胞稳态的调节中。Wip1 被诱导后负向调节 DNA 损伤相关信号通路,降低 p53 的活性,使很多 DNA 损伤修复的相关蛋白表达增加,抑制细胞凋亡的发生^[4]。在本篇综述中,将主要对其在肿瘤发生及炎症反应中的调控作用进行综述。

1 Wip1 在抗凋亡中的作用

肿瘤作为威胁人类健康的一类主要疾病,对其研究也愈发深入。在近些年中的研究中发现多种人类的肿瘤细胞中都出现了 Wip1 过表达的现象,包括直肠癌、乳腺癌、胃癌等^[5-7]。细胞的凋亡在维持 DNA 正常复制和 DNA 正常传递给子代的过程中发挥着重要的作用,它可以避免将发生突变的、有害的 DNA 传递给子代。而在肿瘤的形成过程中,往往会出现细胞凋亡功能的异常,进而促进了肿瘤的增殖。p53 作为一个重要的调控凋亡的分子,已有大量研究证明其在多种肿瘤细胞中都发生了突变。而 Wip1 作为 p53 的负反馈调节凋亡过程的典型分子,他可以通过直接与 p53 相互作用,使其去磷酸化,进而通过影响上下游相关蛋白的表达起到抑制凋亡,促进细胞存活的作用。已有多篇文献报道了 Wip1 通过影响 p53 的功能在肿瘤细胞存活中发挥重要作用^[8-9]。Yang 等^[10]在临床工作中发

现了在非小细胞肺癌的发生过程中, Wip1 调节的 p38MAPK/p53/p16 通路在其中发挥了重要作用。在人类常见的肿瘤细胞系 SKOV3 中使用 Wip1 的 siRNA 可以明显的增加 SKOV3 细胞的凋亡相关蛋白表达和 p38MAPK 的磷酸化,有可能成为人类卵巢癌潜在的治疗途径^[11]等。与大多数的研究结果都显示 p53 可以正向调控 Wip1 的表达不同,有研究显示 p53/Wip1/miR-16 三者之间存在一个环路, p53 可以通过诱导 miR16 的表达从而抑制 Wip1 的表达,影响细胞的衰老和凋亡^[12]。这个现象既可以说明通过增加 miR16 的水平而抑制 Wip1 有可能在抑制肿瘤组织的再生过程中会发挥重要作用,但是同时也说明对于 Wip1 表达的调控要更加精细的进行。基因表达分析结果显示,包括 MMP-9 和 CXCR4 等转移基因在高表达 Wip1 的成神经管细胞瘤中的表达出现了上调,促进了癌细胞的增殖和侵袭。同时有研究发现, Wip1 单独过表达或者与 SHH 信号通路共同被激活时可以明显的促进成神经管纤维瘤的存活和增殖,这说明 Wip1 与 SHH 信号通路间存在着重要的串联通路,此通路可以作为抑制 Wip1 表达,治疗成神经管细胞瘤的一个可能的方案^[13]。

2 Wip1 在 DNA 损伤修复及细胞周期中的作用

众所周知,细胞生命活动的绝大部分时间是处在细胞周期的间期,这个时期是细胞合成 DNA 和各种酶类的重要时期。如果 DNA 发生损伤可以迅速阻止细胞周期进程并促进细胞中的 DNA 修复。有文献报道显示 Wip1 抑制后可以显著抑制细胞周期,促进 G2 期停滞期间受损 DNA 的修复^[14]。在另一项癌症候选药物 Mdm2 拮抗剂的筛选研究中发现抑制 Wip1 可以影响 Mdm2 的功能增加细胞的衰老和细胞在 G2/M 期的积累^[15]。以上的研究说明了 Wip1 在细胞周期调控中的重要作用,也是 Wip1 影响肿瘤发生的理论基础之一。同时有研究发现在非应激状态下, Wip1 介导的细胞周期停滞现象可以增加有丝分裂的成功率,避免细胞因有丝分裂失败造成的死亡,这也为肿瘤细胞逃避有丝分裂检查点创造了条件,客观上促进了肿瘤细胞的增殖^[16]。鉴于 Wip1 在正常细胞以及应激后的重要作用,在合适的时间点对其进行调控显得尤为重要。韩国的研究人员发现,正常细胞有丝分裂的末期 APC/C^{cdh1} 可以通过影响 Wip1 稳定性来调节细胞周期,这对

于维持细胞正常的有丝分裂具有重要的意义^[17]。即使是在正常的情况下,细胞也是在不断地经受着 DNA 损伤的挑战,细胞通过复杂的 DNA 损伤修复机制来不断的修复损伤,从而保证遗传信息的完整和正确。蛋白质的磷酸化在 DNA 损伤修复复杂的机制中充当着关键的角色。 γ H2AX 是 DNA 双链损伤和 DDR 信号通路的一个标签,在 DNA 损伤的修复过程中发挥了重要作用,它可以招募 Mdc1, Rad51 等参与损伤修复的分子到 DNA 双链的损伤处共同参与修复过程。免疫荧光染色发现 Wip1 可以与 γ H2AX 在染色质共定位,同时生化方面的研究发现 Wip1 可以使 γ H2AX 去磷酸化从而降低其水平,减少其对于 DNA 损伤修复元件的募集。在应激状态下, Wip1 的缺失会造成 γ H2AX 水平的增加,而过表达 Wip1 可以降低其水平,且这种影响是以 ATM 依赖的方式进行的。后续的研究发现 Wip1 对于 γ H2AX 的作用不止是影响 DNA 损伤修复元件的募集,并且可以阻止细胞进入 G2/M 期细胞周期检查点。在肿瘤发展中, γ H2AX 也发挥着关键作用,更说明了 Wip1 作用的关键^[18]。而在 Macurek 等^[19]的研究中使用先进的实验技术和严格的实验流程细致的观察了 Wip1 在细胞周期中的动态变化,他们证明了 Wip1 在细胞周期的 G1 和 S 期处在较高的水平,而在有丝分裂期处在较低的水平。其在有丝分裂末期是通过 APC/C 和其启动子 Cdc20 控制 Wip1 泛素依赖的蛋白酶体降解途径降低了 Wip1 的表达水平。

干细胞作为组织损伤后修复过程中新生细胞的重要来源,越来越受到研究人员的重视,体外培养的干细胞可能作为多种疾病新的治疗手段,使之前无法治愈或预后不良的疾病被攻克成为可能,适度的激活干细胞可以补充受损组织,恢复组织功能;而过度的激活干细胞则有可能带来肿瘤的风险,因此对于其状态的控制至关重要。已经有研究发现在肠癌中 Wip1 高表达在肠干细胞中, Wip1 可能通过抑制干细胞中 p53 的功能而启动了肠癌的发生^[20]。而在对神经干细胞的研究中发现,在 Wip1 缺失的小鼠脑组织的本应该聚集大量神经干细胞的 SVZ 区出现明显的神经干细胞减少^[21],这有可能会对神经元损伤后的修复造成一定的影响。有研究发现在造血干细胞中 Wip1 具有较高的表达水平,但是其表达量随着年龄的增加而减少。与在其他细胞中不同的是, Wip1 在造血干细胞中发挥作用

一方面通过 p53 介导,另一方面可以独立于 p53 通路,通过 mTORC1 介导的造血干细胞增殖^[22],该实验部分揭示了干细胞衰老的机制。MdmX 是一个 p53 的负反馈调节因子,上调 MdmX 可以启动负反馈回路,其可以与 Mdm2 形成复合体,使 p53 泛素化增加,降低其蛋白水平。由于其对于 p53 的负反馈作用, MdmX 可以在应激状态下调对于 DNA 损伤的应答,其有可能与 Wip1 有协同作用,或者二者之间存在着某种联系。研究结果显示 Wip1 一方面可以直接去磷酸化 MdmX 的 403 丝氨酸位点,另一方面以间接方式抑制 MdmX342 和 376 位丝氨酸的磷酸化,提高 MdmX 的水平;过表达 Wip1 可以减低 pS403-MdmX 的水平,反过来与 Wip1 正常组相比, Wip1 敲除可以降低 MdmX 的水平。由此证明了 Wip1 与 MdmX 协同作用,降低了 p53 的功能,促进肿瘤组织的生长^[23]。由此可见对于 Wip1 表达的调控可能会影响到疾病的最终走向。

3 Wip1 对细胞炎症反应的调节

近期的多项研究结果显示, Wip1 对炎症的调节起着关键作用。对于 Wip1 在炎症中作用的研究多数实验直接使用 LPS 刺激后观察模型反应。多项研究已经证实了在炎症反应中具有重要作用的分子—NF- κ B 是 Wip1 的一个靶分子。在 IL-1 或者 TNF- α 刺激下,过表达或者敲低 Wip1 可以减少或者增加 NF- κ B 的活性。进一步的研究结果显示 Wip1 调节 NF- κ B 的活性是通过磷酸化其 536 位的丝氨酸而实现的,与其抑制分子 I- κ B α 无关;并且不依赖于 p38MAPK 通路,在使用 p38MAPK 的抑制剂 SB202190 后并不能挽救由于 Wip1 缺失造成的 p65 的 536 位丝氨酸水平的升高^[24]。而在对噬中性粒细胞的研究中发现, Wip1 通过 p38MAPK-STAT1 通路影响骨髓前体细胞向嗜中性粒细胞的成熟分化,并且此作用是 p53 非依赖性的^[25],这说明 Wip1 对于免疫细胞的调节在不同的细胞或者不同的发育阶段所介导的通路是不同的。在一项使用 Wip1 敲除的动物制作肠缺血再灌注模型的研究中发现相比较于野生动物, Wip1 敲除的动物会表现出更为严重的肠缺血再灌注损伤。进一步的研究发现, Wip1 的敲除导致肠缺血再灌注后中性粒细胞浸润增加,并且趋化因子 CXCL-1、CXCL-2、炎症因子 TNF- α 、IL-17 等促炎物质表达明显增加,并且他们发现缺血再灌注损伤的加重是由于 Wip1 敲除后中

性粒细胞分泌更多的 IL-17 所引起的。在同时进行的一项临床实验中发现,在活跃期的炎症肠病人外周血液和肠固有上皮细胞中的 Wip1 较健康人群均明显下降,平行进行的 DSS 诱导的小鼠肠炎模型中也得到了相同的结果,而且 Wip1 敲除的小鼠炎症性损伤更加严重^[26],这都可以说明 Wip1 在肠炎中的抑制作用。

越来越多的研究表明,炎症在多种中枢神经系统疾病中起着关键的作用,例如老年痴呆、外伤性脑损伤、高原脑水肿等。有学者观察了 Wip1 在中枢神经系统炎症反应中的作用。在 2013 年, Tan 等^[27]使用尾静脉注射 LPS 的方法诱导大鼠全身炎症反应后发现脑组织中 Wip1 的表达水平显著升高,同时他们还观察到星形胶质细胞被明显激活,二者之间存在着一定的联系;而在体外实验中使用 siRNA 敲低原代培养的星形胶质细胞中的 Wip1 后可以观察到 TNF- α 表达水平显著增加。进一步的研究结果显示, Wip1 的缺失加重了 LPS 刺激后血脑屏障的破坏,紧密连接相关蛋白表达下降,除 TNF- α 外, IL-1 β 、IL-12 和 IL-6 等促炎因子表达水平明显升高, Sonic hedgehog (SHH) 信号通路被 Wip1 的过表达或者低表达所影响,因此作者认为 Wip1 缺失导致的促炎因子的升高和 SHH 信号通路的变化是血脑屏障通透性增加的主要原因^[28]。在从视网膜细胞诱导分化的星形胶质细胞离体实验中发现,使用 LPS 刺激后, Wip1 和 NF- κ B 的表达出现了明显的上调并且共同定位在星形胶质细胞中,使用 Wip1 siRNA 预处理可以增加 LPS 刺激后 NF- κ B P65 的入核,并且促炎因子释放;而使用抑制剂抑制 NF- κ B 可以明显的降低 Wip1 在原代星形胶质细胞中的转录。在视神经损伤的动物模型中也发现了同样的

现象。视神经损伤后星形胶质细胞中的 Wip1 的表达明显增加,并且 NF- κ B p65 亚基的磷酸化显著升高,炎症因子释放增多^[29]。联系前面的实验 NF- κ B 调节 Wip1 的表达,说明 Wip1 与 NF- κ B 之间可能同样存在一个负反馈的环路从而相互影响^[30]。本课题组在前期研究中也发现在将腹腔注射 LPS 的小鼠放置在模拟高原低氧的极端环境中, Wip1 的缺失会导致脑组织和外周循环中的炎症因子较野生动物明显升高,并且通过免疫组化的方法发现脑组织中定居的免疫分子小胶质细胞被大量激活,加重了认知和行为功能的损伤,说明 Wip1 在高原低氧炎症诱导的脑损伤中的重要作用^[31]。但之前大量的研究均是使用 LPS 刺激机体或者细胞所诱导的炎症反应,在病理生理状态下的炎症反应发生机制与 LPS 刺激后的炎症反应发生机制不完全相同,因此 Wip1 对于现实病理生理状态下炎症反应的调节还有待进一步研究。

4 总结

虽然近年来对于 Wip1 在应激后的研究取得了一定的进展,其可以被多种应激刺激诱导表达,并且多种信号通路参与到对其表达的调控中(图 1),但是仍有很多方面需要进行深入的研究。Wip1 在不同通路中的调节作用与其时空表达具有密切关系。例如 Wip1 在正常组织中可以调节细胞的稳态,在一定范围内促进细胞的增殖,但其过表达后会表现出明显致癌的倾向;另一方面 Wip1 缺失后导致机体炎症反应的增加,而目前对于炎症反应的研究显示其与机体老化进程有着密切的联系。如何调整 Wip1 的表达,使其有益的功能最大化,又可以避免肿瘤的形成还存在着巨大的未知。并且目

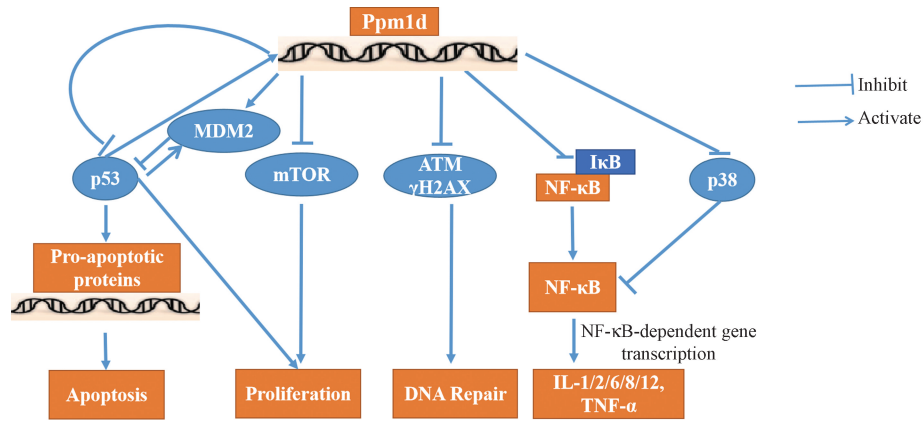


图 1 Wip1 在调节细胞稳态作用中的靶点及信号通路

Figure 1 Targets and signaling pathways of Wip1 in regulating cell homeostasis

前的研究结果显示 Wip1 与 p53, p38MAPK 和 NF- κ B 等分子均构成负反馈环路,其水平的变化会影响多个环路相关蛋白的表达,而受到影响的蛋白发生变化后还会再次作用于 Wip1,这种负反馈环路的存在强调了 Wip1 对于细胞稳态的调节作用,但也对希望将其功能发挥到最大构成了相当大的挑战。研究发现 ER α 被可以直接绑定到 Wip1 的启动子区域,从而调节 Wip1 的表达,在肿瘤中的生长过程中发挥作用,但是研究人员发现单纯过表达 Wip1 并不会导致肿瘤的发生^[32]。因此 Wip1 可能本身并不是一种直接的致癌基因,而是通过它在多个目标分子上的功能为肿瘤的发展提供了便利。此外现阶段对于 Wip1 酶活性的研究还有待加强。其本质作为一种酶类,表达量和酶活性的变化均可能对其在病理生理过程中的作用产生巨大的影响。因此对 Wip1 表达水平及活性的严格控制,对于其在细胞中发挥重要的功能至关重要。一旦解决好这两方面的调控,将 Wip1 促进细胞增殖的功能发挥出来,使之成为一个有效的药物靶点,可以使目前治疗困难的多种疾病获得巨大的进展。

参考文献:

- [1] Lowe J, Cha H, Lee MO, et al. Regulation of the Wip1 phosphatase and its effects on the stress response [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 1480-1498.
- [2] Akamandisa MP, Nahta R, Castellino RC. *PPM1D/Wip1* in medulloblastoma [J]. *Oncoscience*, 2016, 3(7-8): 186-187.
- [3] Shen XF, Zhao Y, Jiang JP, et al. Phosphatase Wip1 in immunity: an overview and update [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 8.
- [4] Ma X, Han J, Wu Q, et al. Involvement of dysregulated Wip1 in manganese-induced p53 signaling and neuronal apoptosis [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 235(1): 17-27.
- [5] Emelyanov A, Bulavin DV. Wip1 phosphatase in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(34): 4429-4438.
- [6] Du J, Shen X, Zhao Y, et al. Wip1-deficient neutrophils significantly promote intestinal ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(1): 100-108.
- [7] Bai F, Zhou H, Fu Z, et al. NF- κ B-induced WIP1 expression promotes colorectal cancer cell proliferation through mTOR signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 402-410.
- [8] Esfandiari A, Hawthorne TA, Nakjang S, et al. Chemical inhibition of wild-type p53-induced phosphatase 1 (Wip1/PPM1D) by GSK2830371 potentiates the sensitivity to MDM2 inhibitors in a p53-dependent manner [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3): 379-391.
- [9] Oghabi Bakhshaiesh T, Majidzadeh-A K, Esmaeili R. Wip1: A candidate phosphatase for cancer diagnosis and treatment [J].

- DNA Repair (Amst), 2017, 54: 63-66.
- [10] Yang S, Dong S, Qu X, et al. Clinical significance of Wip1 overexpression and its association with the p38MAPK/p53/p16 pathway in NSCLC [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 719-723.
- [11] Feng Y, Liu F, Du Z, et al. Wip1 regulates SKOV3 cell apoptosis through the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3651-3657.
- [12] Issler MVC, Mombach JCM. MicroRNA-16 feedback loop with p53 and Wip1 can regulate cell fate determination between apoptosis and senescence in DNA damage response [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185794.
- [13] Wen J, Lee J, Malhotra A, et al. Wip1 modulates responsiveness to Sonic Hedgehog signaling in neuronal precursor cells and medulloblastoma [J]. *Oncogene*, 2016, 35(42): 5552-5564.
- [14] Leem J, Kim JS, Oh JS. Wip1 phosphatase suppresses the DNA damage response during G2/prophase arrest in mouse oocytes [J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(4): 798-805.
- [15] Sriraman A, Radovanovic M, Wienken M, et al. Cooperation of Nutlin-3a and a Wip1 inhibitor to induce p53 activity [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31623-31638.
- [16] Rayter S, Elliott R, Travers J, et al. A chemical inhibitor of PPM1D that selectively kills cells overexpressing PPM1D [J]. *Oncogene*, 2008, 27(8): 1036-1044.
- [17] Jeong HC, Gil NY, Lee HS, et al. Timely degradation of Wip1 phosphatase by APC/C activator protein cdh1 is necessary for normal mitotic progression [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(8): 1602-1612.
- [18] Sakai H, Fujigaki H, Mazur SJ, et al. Wild-type p53-induced phosphatase 1 (Wip1) forestalls cellular premature senescence at physiological oxygen levels by regulating DNA damage response signaling during DNA replication [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(6): 1015-1029.
- [19] Macurek L, Benada J, Müllers E, et al. Downregulation of Wip1 phosphatase modulates the cellular threshold of DNA damage signaling in mitosis [J]. *Cell cycle*, 2013, 12(2): 251-262.
- [20] Barker N, Ridgway RA, van Es JH, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer [J]. *Nature*, 2008, 457(7229): 608-611.
- [21] Lupo G, Gioia R, Nisi PS, et al. Molecular mechanisms of neurogenic aging in the adult mouse subventricular zone [J]. *J Exp Neurosci*, 2019, 13: 1179069519829040.
- [22] Chen Z, Yi W, Morita Y, et al. Wip1 deficiency impairs haematopoietic stem cell function via p53 and mTORC1 pathways [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6808.
- [23] De Polo A, Vivekanandan V, Little JB, et al. MDMX under stress: the MDMX-MDM2 complex as stress signals hub [J]. *Transl Cancer Res*, 2016, 5(6): 725-732.
- [24] Bagaev AV, Garaeva AY, Lebedeva ES, et al. Elevated pre-activation basal level of nuclear NF- κ B in native macrophages accelerates LPS-induced translocation of cytosolic NF- κ B into the cell nucleus [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4563.

[25] Liu G, Hu X, Sun B, et al. Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil development through p38 MAPK-STAT1 [J]. *Blood*, 2013, 121(3): 519-529.

[26] Zhang Q, Zhang C, Chang F, et al. Wip 1 inhibits intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 63-70.

[27] Tan X, Zhang J, Jin W, et al. Wip1 phosphatase involved in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 959-966.

[28] Zhen H, Zhao L, Ling Z, et al. Wip1 regulates blood-brain barrier function and neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide via the sonic hedgehog signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 31-37.

[29] Zhong H, Cui L, Xu F, et al. Up-regulation of Wip1 involves in neuroinflammation of retinal astrocytes after optic nerve crush via NF-κB signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(9): 709-715.

[30] Xu F, Chen L, Zhao X, et al. Interaction of Wip1 and NF-κB regulates neuroinflammatory response in astrocytes [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(11): 1011-1019.

[31] Li D, Zhang L, Huang X, et al. Wip1 phosphatase plays a critical neuroprotective role in brain injury induced by high-altitude hypoxic inflammation [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(3): 292-298.

[32] Goloudina AR, Kochetkova EY, Pospelova TV, et al. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31563-31571.

[收稿日期]2019-06-05

(上接第 140 页)

[39] Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(4): 357-374.

[40] Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, et al. Prenatal androgen excess negatively impacts body fat distribution in a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(10): 1579-1585.

[41] Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, et al. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1206-1210.

[42] Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, et al. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation [J]. *Obes Res*, 2003, 11(2): 279-286.

[43] Forsdike RA, Hardy K, Bull L, et al. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes [J]. *J Endocrinol*, 2007, 192(2): 421-428.

[44] Birch RA, Padmanabhan V, Foster DL, et al. Prenatal programming of reproductive neuroendocrine function: fetal androgen exposure produces progressive disruption of reproductive cycles in sheep [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1426-1434.

[45] Hackbart KS, Cunha PM, Meyer RK, et al. Effect of glucocorticoid-induced insulin resistance on follicle development and ovulation [J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(6): 153.

[46] Huang Y, Yu Y, Gao J, et al. Impaired oocyte quality induced by dehydroepiandrosterone is partially rescued by metformin treatment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122370.

[47] Tessaro I, Modina SC, Franciosi F, et al. Effect of oral administration of low-dose follicle stimulating hormone on hyperandrogenized mice as a model of polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8: 64.

[48] Palioura E, Palimeri S, Piperi C, et al. Impact of androgen and dietary advanced glycation end products on female rat liver [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3): 1134-1146.

[49] Lee BH, Indran IR, Tan HM, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the hsd3b2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 382-394.

[收稿日期]2019-07-30