

炎症因子——核因子- κ B 对糖尿病心肌病的影响

涂焰明 吴 铿

【摘要】 糖尿病心肌病是糖尿病性心脏病的特异性病变,糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、细胞凋亡、微血管病变、心肌纤维化等都参与其发生发展,而炎症反应可能在其中发挥重要作用。核因子 κ -B(NF- κ B)作为炎症信号通路的关键因子,参与了多种炎症因子转录的调控,从而对糖尿病心肌病产生影响。该文阐述了炎症因子 NF- κ B 在糖尿病心肌病理生理中的作用以及对 NF- κ B 通路的阻断策略。

【关键词】 心肌病;糖尿病;核因子- κ B;炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.01.009

糖尿病心肌病(DC)作为一个独立的临床疾病,它的发病机制仍然未能完全阐明,糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、细胞凋亡、微血管病变、心肌纤维化等都参与其中。研究表明,炎症反应可能在糖尿病心肌病的发展中发挥重要作用^[1,2]。众多炎症因子如巨噬细胞趋化性蛋白-1(MCP-1),细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、白细胞介素(IL-6)等与糖尿病心肌病有密切关系。核因子- κ B(NF- κ B)是炎症信号通路的关键因子,它参与了多种炎症因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等转录的调控。近年来关于 NF- κ B 对 DC 的作用以及阻断 NF- κ B 通路的研究得到关注^[3,4]。

1 NF- κ B 的结构和功能

NF- κ B 首先在 B 淋巴细胞中发现的一种关键转录因子,它能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子序列特异结合,并参与了许多病理和生理性过程,包括免疫应答、细胞凋亡、致癌作用以及炎症反应等。NF- κ B 家族包括 5 种亚单位: NF- κ B1(p50/p105)、NF- κ B2(p52/p100)、Rel A(P65)、Rel B 和 c-Rel,其中以 P50/P65 异源二聚体最常见。NF- κ B 存在于几乎所有类型的组织和细胞中,并参与许多炎症反应的信号转导。在静息细胞中 NF- κ B 处于非活化状态,它与 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)以三聚体

形式存在于细胞质中。经典途径是通过 TNF α , IL-1或脂多糖(LPS)等的诱导,并且运用大量不同的信号转接器激活 κ B 抑制激酶(IKK),继之通过 IKK β 导致 I κ B 泛素化和蛋白体降解,从而磷酸化经典 I κ BS 信号接收区域中的丝氨酸残基,这导致了 NF- κ B 的二聚体的释放,并转移到细胞核中,诱导靶基因的转录。非经典途径依赖 NF- κ B 诱导激酶(NIK)诱导 IKK α 激活,IKK α 磷酸化 P100 NF- κ B 亚单位,这导致 P100 到 P52 蛋白体的修饰,这个过程导致了针对特定的 κ B 位点的 P52-RelB 基因二聚体的活化^[5]。研究显示,许多非 REL 亚单位如 RPS3、Akt1、CD40、Akirin、AEG-1、SIRT6、Nurr1、GCN5 等在细胞核中对 NF- κ B 起着调节作用^[6]。

2 NF- κ B 与 DC

2.1 NF- κ B 与糖脂代谢紊乱

糖尿病患者体内高血糖与蛋白质产生非酶糖化反应生成糖基化终产物(AGEs),它们与细胞膜上的特异性受体结合,释放大量活性氧(ROS),促使 NF- κ B 进入细胞核,继而启动 TNF- α 等炎症因子的转录,导致心血管内皮细胞损伤和平滑肌细胞增殖,促进了 DC 的发生。高血糖作为一个独立的危险因素,可直接引起心肌损害和导致 DC。多项研究证明,葡萄糖具有促炎、促血栓形成、增加氧化应激和促炎症因子生成的作用。Dasu 等^[7] 研究显示,高糖能快速激活蛋白激酶 C(PKC)和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(NADPH 氧化酶),诱导 Toll 样受体(TLRs)的表达,从而促进细胞内 ROS 产生及 NF- κ B 活化,导致炎症的产生。心肌内脂肪代谢产物的积聚,可形成脂毒性物质,直接加剧 DC

基金项目:广东省自然科学基金(粤科基办字 2011)3 号

作者单位:524001 湛江,广东医学院(涂焰明),广东医学院附属医院心血管内科(吴 铿)

通信作者:吴 铿,Email:zjwukeng@hotmail.com

的病变。胰岛素缺乏时,脂肪组织分解明显增加,心脏组织游离脂肪酸(FFA)水平增高,损害心脏的收缩和舒张功能。Jiao 等^[8]研究证实,FFA 主要通过 IKK β 炎性信号通路刺激脂肪细胞分泌炎性细胞因子和趋化因子(MCP-1、2、3)、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP1 α)、多药耐药相关蛋白-1 (MRP-1、MRP-2)。过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)属于细胞核激素受体超家族,主要参与脂质代谢和内环境稳定,与糖尿病、炎症疾病等密切相关。Gadang 等^[9]研究显示,苦瓜子增强了 PPAR- γ 在脂肪组织的表达,并下调 NF- κ B 的活性,从而抑制炎症的产生。上述研究表明,心肌糖脂代谢紊乱通过 NF- κ B 通路参与了 DC 发生发展。

2.2 NF- κ B 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是机体的一种异常病理生理状态,也是 DC 发病机制的重要环节。研究资料表明,胰岛素抵抗时炎性因子水平往往会出现升高^[10]。对胰岛素抵抗研究较多的有 3 种途径:IKK/NF- κ B 通路、c-jun 氨基末端激酶(JNK)通路和细胞因子信号抑制物 3(SOCS-3)通路。研究发现,IKK β 可通过至少 2 个途径影响胰岛素信号转导:首先,直接引起 IRS-1 丝氨酸残基的磷酸化;其次,还可引起 I κ B 的磷酸化,进而活化 NF- κ B,从而刺激炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等的表达而间接引起胰岛素抵抗的发生。IKK 的活性增加能使 NF- κ B 被激活,因此,IKK 被激活后导致胰岛素抵抗的机制可能部分是通过 NF- κ B 的活化介导。Barma 等^[11]证实,通过 PKC 可激活 NF- κ B 通路,从而引起胰岛素抵抗。另外, ω -3 脂肪酸能有效地抑制 NF- κ B 通路,揭示了饮食、胰岛素抵抗及 NF- κ B 之间的潜在关系^[12]。

2.3 NF- κ B 与氧化应激

氧化应激是指 ROS 产生过多或发生代谢障碍并超过内源性抗氧化防御系统对其的消除能力时,过剩的 ROS 参与氧化生物大分子的过程,其最终导致细胞脂质过氧化并致使溶酶体、线粒体损伤。ROS 包括活性氧自由基及在细胞内外环境中能产生自由基的各种物质,如超氧阴离子自由基(O $_2^{\cdot-}$)和羟自由基(OH \cdot)、H $_2$ O $_2$ 等。氧化应激是细胞损伤的主要原因。糖基化终产物(AGEs)修饰的蛋白质和脂质与平滑肌细胞、内皮细胞、单核细胞表面的 AGEs 受体结合,使 NF- κ B 和激活蛋白-1 基因表达增加,导致大量的 ROS 产生^[13]。Kim 等^[14]证实,脂肪因子 visfatin 可通过 ROS 诱导 NF- κ B 的激活,

从而增强炎症因子的表达。NF- κ B 的激活可以导致氧化应激的增加,并引起 2 型糖尿病鼠线粒体功能障碍及心功能不全^[15]。

2.4 NF- κ B 与细胞凋亡

细胞凋亡是一个多基因严格控制的过程,如 Bcl-2 家族、caspase 家族、癌基因如 c-2 myc、抑癌基因 p53 等。NF- κ B 作为一类核内的炎性转录因子家族,精密地调控着炎性反应和凋亡信号。细胞内 ROS 水平增高可通过共价修饰 NF- κ B 中一些氨基酸残基如半胱氨酸、苏氨酸、组氨酸残基,直接激活 NF- κ B。ROS 可通过激活 PKC,磷酸化 I κ B,从而活化 NF- κ B^[16]。某些因素作用下激活 IKK,可促使 NF- κ B 激活进入细胞核内,与凋亡相关基因如原癌基因、c-myc 等结合,促进基因转录,诱导细胞凋亡。NF- κ B 促凋亡和抗凋亡的双重性可能与多种因素有关,如刺激因素、活化程度、活化成分及靶基因等。根据细胞类型和刺激物的不同,NF- κ B 不仅能促进凋亡也能抑制凋亡。NF- κ B 激活可促进 TNF- α 、IL-1、6、10 等炎性因子的产生,而这些促炎因子又刺激 NF- κ B 的不断活化,并增强 caspase 3 的活性,导致凋亡增加。而抑制 NF- κ B 可明显减少凋亡^[17]。在调节凋亡的过程中 NF- κ B 可能是一个下游调节因素,很多介质都是通过它来发挥调节作用。

2.5 NF- κ B 与心肌纤维化

心肌纤维化是指在心肌梗死、高血压或心肌病等状态下心肌间质成纤维细胞增殖,细胞外基质(主要是 I 型和 III 型胶原纤维)沉积异常增加,使心肌结构重塑与功能改变。心肌间质重构及纤维化是 DC 的特征性病理表现,导致糖尿病心肌纤维化的机制较多,包括:高血糖、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、内皮素(ET)、转化生长因子-B1(TGF-B1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、结缔组织生长因子(CTGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶抑制剂(TIMPS)、心肌细胞凋亡和 TNF- α 等^[18]。已经明确参与糖尿病心肌纤维化的调控因素有 RAAS、ET、NO、AGEs、MMPs、TGF- β 1 等。大量 AGEs 可刺激 TNF- α 表达和释放增加,TNF- α 又可诱导 NF- κ B 表达及 MMP-9 的释放,炎症反应也可增加 MMP-9 的表达,MMP-9 过度表达又可促进 TNF- α 活化,从而形成恶性循环。Wu 等^[19]研究显示,雌激素可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B 途径抑制血管紧张素 II 诱导的成

纤维细胞的分化和增殖,从而抑制心肌纤维化。Kumar 等^[20]研究显示,NF- κ B 抑制剂 PDCT 可通过抑制 NF- κ B 通路减少细胞外基质的沉积及细胞黏附分子的表达,从而减轻心肌纤维化。这些研究都表明 NF- κ B 通路参与了心肌纤维化的形成。

2.6 NF- κ B 与微血管病变

糖尿病心肌存在弥漫性心肌壁内小血管病变,而心肌壁外冠状动脉则完全正常(除外合并冠心病者),这是 DC 的病理特点之一。微血管病变在 DC 发病中起重要作用,包括血管结构和功能的异常,主要表现为微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚。AGEs 可诱导 ROS 的产生,激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,从而引起炎症介质的产生及血管内皮细胞增殖,引起心血管病变^[21]。高血糖能引起内皮功能紊乱,促使单核细胞和白细胞的吸附并向内膜下迁移,AGEs 在局部聚集,进而激活 NF- κ B,造成局部血管炎症反应。Picchi 等^[22]研究也表明,高血糖可引起 AGEs 的形成及 PKC 的激活,从而激活 NF- κ B 导致微循环病变。上述微血管病变会导致冠状动脉血流储备的下降,心肌灌注减少,心肌细胞对缺血缺氧耐受阈值降低,严重时甚至导致心肌细胞凋亡。同时,内皮依赖的血管舒张功能受损以及微血管痉挛均会加重糖尿病心肌损害,导致 DC 的发生。

3 NF- κ B 的阻断策略

阻断 NF- κ B 途径有:抑制 IKK 从而抑制 NF- κ B 的活性;通过 IKBa 抑制 NF- κ B 活性;抑制蛋白酶小体的活性抑制 NF- κ B 活性;对 NF- κ B 的调控抑制 NF- κ B 活性;其他抑制 NF- κ B 活性的策略。咖啡、海产品、吡格列酮、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、他汀类及植物类药物等均可通过上述途径阻断 NF- κ B 通路^[23]。水杨酸通过抑制 IKK 活性来抑制 NF- κ B 的激活,从而改善胰岛素抵抗及葡萄糖耐量的异常^[24]。植物有效成份如柚皮苷可抑制高糖诱导的 ROS 产生,从而抑制 NF- κ B 的活化,进一步抑制细胞间黏附分子和血管内皮细胞黏附分子的表达,从而抑制炎症反应^[25]。

4 展望

炎症反应贯穿于 DC 的发生发展,NF- κ B 通路在其中发挥着重要作用。可利用阿司匹林、他汀类降脂药物、ACEI 和血管紧张素 II 受体拮抗剂、中药等来抑制 NF- κ B 活化,发挥抗炎作用,从而防止 DC 的发生发展。而 NF- κ B 的活化不仅起致炎作用,还

发挥抗炎作用^[26],因此,在针对 NF- κ B 的干预时尽量保留其在疾病发生过程中有益的一面,选用高选择性药物阻断 NF- κ B,使其成为治疗 DC 新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2007,50(9):1977-1986.
- [2] Westermann D, Walther T, Savvatis K, et al. Gene deletion of the kinin receptor B1 attenuates cardiac inflammation and fibrosis during the development of experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2009,58(6):1373-1381.
- [3] El-Seweid MM, Sadik NA, Shaker OG. Role of sulfurous mineral water and sodium hydrosulfide as potent inhibitors of fibrosis in the heart of diabetic rats [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011,506(1):48-57.
- [4] Min W, Bin ZW, Quan ZB, et al. The signal transduction pathway of PKC/NF-kappa B/c-fos may be involved in the influence of high glucose on the cardiomyocytes of neo-natal rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009,8:8.
- [5] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009,1(4):a000034.
- [6] Wan F, Lenardo MJ. The nuclear signaling of NF-kappaB: current knowledge, new insights, and future perspectives [J]. *Cell Res*, 2010,20(1):24-33.
- [7] Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation[J]. *Diabetes*, 2008,57(11):3090-3098.
- [8] Jiao P, Chen Q, Shah S, et al. Obesity-related upregulation of monocyte chemotactic factors in adipocytes: involvement of nuclear factor-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathways[J]. *Diabetes*, 2009,58(1):104-115.
- [9] Gadang V, Gilbert W, Hettiarachchy N, et al. Dietary bitter melon seed increases peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in adipose tissue, down regulates the nuclear factor- κ B expression, and alleviates the symptoms associated with metabolic syndrome[J]. *J Med Food*, 2011,14(1-2):86-93.
- [10] Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance[J]. *Mol Med*, 2008,14(3-4):222-231.
- [11] Barma P, Bhattacharya S, Bhattacharya A, et al. Lipid induced overexpression of NF-kappaB in skeletal muscle cells is linked to insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1792(3):190-200.
- [12] Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects[J]. *Cell*, 2010,142(5):687-698.

- [13] Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing[J]. Z Gerontol Geriatr, 2007, 40(5):349-356.
- [14] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(5):886-895.
- [15] Mariappan N, Elks CM, Sriramula S, et al. NF-kappaB-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(3):473-483.
- [16] Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(10):2030-2037.
- [17] Hamid T, Gu Y, Ortines RV, et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation[J]. Circulation, 2009, 119(10):1386-1397.
- [18] 黄娅茜, 王 宪, 孔 炜. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2010, 41(1):31-36.
- [19] Wu M, Han M, Li J, et al. 17beta-estradiol inhibits angiotensin II-induced cardiac myofibroblast differentiation[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 616(1-3):155-159.
- [20] Kumar S, Seqqat R, Chigurupati S, et al. Inhibition of nuclear factor kappaB regresses cardiac hypertrophy by modulating the expression of extracellular matrix and adhesion molecules[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(1):206-215.
- [21] Yoon SJ, Yoon YW, Lee BK, et al. Potential role of HMG CoA reductase inhibitor on oxidative stress induced by advanced glycation endproducts in vascular smooth muscle cells of diabetic vasculopathy[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(11):802-811.
- [22] Picchi A, Capobianco S, Qiu T, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: A review[J]. World J Cardiol, 2010, 2(11):377-390.
- [23] Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, et al. Inhibiting NF-kappaB activation by small molecules as a therapeutic strategy[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799(10-12):775-787.
- [24] de Vries-van der Weij J, Toet K, Zadelaar S, et al. Anti-inflammatory salicylate beneficially modulates pre-existing atherosclerosis through quenching of NF-kappaB activity and lowering of cholesterol[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1):241-246.
- [25] 熊 莺, 王广发, 张俊艳, 等. 柚皮苷抑制高糖诱导的脐静脉内皮细胞与单核细胞的黏附作用[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2):321-325.
- [26] Pereira SG, Oakley F. Nuclear factor-kappaB1: regulation and function[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(8):1425-1430.

(收稿:2011-08-15 修回:2011-09-22)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 27 页)

- [23] Kruger AL, Peterson S, Turkseven S, et al. D-4F induces heme oxygenase-1 and extracellular superoxide dismutase, decreases endothelial cell sloughing, and improves vascular reactivity in a rat model of diabetes[J]. Circulation, 2005, 111(23):3126-3134.
- [24] Peterson SJ, Husney D, Kruger AL, et al. Long-term treatment with the apolipoprotein A1 mimetic peptide increases antioxidants and vascular repair in type I diabetic rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 322(2):514-520.
- [25] Zhang Z, Qun J, Cao C, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide D-4F promotes human endothelial progenitor cell proliferation, migration, adhesion through eNOS/NO pathway[J]. Mol Biol Rep, 2011 Sep 25. [Epub ahead of print]
- [26] Peterson SJ, Kim DH, Li M, et al. The L-4F mimetic peptide prevents insulin resistance through increased levels of HO-1, pAMPK, and pAKT in obese mice[J]. J Lipid Res, 2009, 50(7):1293-1304.
- [27] Buga GM, Frank JS, Mottino GA, et al. D-4F decreased brain arteriole inflammation and improves cognitive performance in LDL receptor-null mice on a Western diet[J]. J Lipid Res, 2006, 47(10):2148-2160.
- [28] Bloeden LT, Dunbar RL, Duffy D, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients[J]. J Lipid Res, 2008, 49(6):1344-1352.

(收稿:2011-10-08 修回:2011-11-21)

(本文编辑:金谷英)