

核因子- κ B 在心室重构中的研究进展

吴建利 综述 李家富 冯健 审校

(泸州医学院附属医院心血管内科, 四川 泸州 646000)

Progress of Nuclear Factor- κ B Participating in Ventricular Remodeling

WU Jianli, LI Jiafu, FENG Jian

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan, China)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0756-04

中图分类号: R364.3⁺1

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.025

摘要: 心室重构是多种损伤因素作用于心脏,引起心脏的代谢、结构及功能改变,它不仅是一种心脏损伤的结果,也是引起心律失常、心力衰竭、猝死等心血管疾病的基础。而核因子- κ B 是一个转录因子蛋白家族成员,通过多种信号路径,参与机体炎症、氧化应激反应、组织损伤、细胞分化和凋亡等过程的基因调控,目前有大量研究表明核因子- κ B 在心室重构中有重要作用,现就核因子- κ B 参与心室重构的研究进展做一综述。

关键词: 核因子- κ B; 心室重构; 炎症反应; 氧化性应激

Abstract: A variety of injury factors affect the heart, and lead to ventricular remodeling, changes in metabolism rates, structure and function of the heart. Ventricular remodeling is not only the result of injuries, but also the reason of arrhythmia, heart failure, sudden cardiac death and other cardiovascular disease. Nuclear factor- κ B is a member of the family of transcription factor protein, and through a variety of signal pathways and is involved in gene regulation, such as inflammation, oxidative stress reaction and tissue injury, cell differentiation and apoptosis. Several studies have shown that nuclear factor- κ B plays an important role in ventricular remodeling. This is a review concerning the progress of nuclear factor- κ B participating in ventricular remodeling.

Key words: nuclear factor- κ B; ventricular remodeling; inflammation; oxidative stress reaction

核因子- κ B(NF- κ B)是 Sen 等^[1]从 B 淋巴细胞核抽提物中发现的一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列特异性结合的核蛋白,因而称 NF- κ B。自发现以来,大量研究表明 NF- κ B 通过响应于多种受体接收的信号,参与机体炎症、氧化应激反应、组织损伤、细胞分化和凋亡等过程的基因调控。心室重构作为心脏疾患发展过程中的重要一环,是由多因素作用、多信号传导通路共同参与的结果,越来越多的研究表明 NF- κ B 介导的炎症反应与氧化应激起着非常重要的作用。

1 NF- κ B 的结构、信号转导及功能

NF- κ B 是一个转录因子蛋白家族成员,包含的 5 个亚单位可分为两组^[2]。一组是 Rel(c-Rel)、p65(RelA、NF- κ B3)和 RelB,它们无前体形式,都含有 N 端 Rel 同源区(RHD)和 C 端的反式激活结构域

(TD),RHD 负责与 DNA 结合、二聚体化和核易位,而 TD 则与转录活化相关。另一组是 p50(NF- κ B1)和 p52(NF- κ B2),只有 RHD 而缺乏 TD,因此,p50 和 p52 同源二聚体并不能激活基因转录^[3,4],而是作为一种抑制分子存在。任意两个亚基可形成的同源或异源二聚体,与靶基因上特定的序列结合而调节基因转录,最常见的 NF- κ B 二聚体是 p65 与 p50 组成的异源二聚体。

在正常生理状态下,NF- κ B 的抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B)(I κ B)通过 C 末端特定的锚蛋白重复序列结合 NF- κ B,并覆盖核定位序阻止 NF- κ B 由胞质向核内转移;而氧化损伤、促炎因子过表达等引起 NF- κ B 转位的胞外信号通过结合 B 淋巴细胞抗原受体、T 淋巴细胞抗原受体、Toll 样受体、白介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子受体等膜受体,经过经典途径

或者补救途径,激活 I κ B 激酶复合体 (IKK),使 I κ B 磷酸化并与 NF- κ B 解离,暴露 NF- κ B 核定位位点,游离的 NF- κ B 迅速移入核内,与特异性 κ B 序列结合,介导相关基因转录、表达。活化的 NF- κ B 入核后可快速诱导 I κ B 基因转录,表达的 I κ B 可入核与 NF- κ B 作用,诱导 NF- κ B 与 DNA 解离、出核。除此之外,胞质中未降解的 I κ B 亦可直接入核与 NF- κ B 作用。

NF- κ B 最早发现存在于淋巴细胞^[1],后逐渐在其他组织细胞中发现它的存在,主要通过调控 IL 相关基因、编码黏附因子相关基因等基因高效表达,细胞分泌大量炎症因子、黏附因子,调节免疫细胞黏附、吞噬、杀伤、降解等功能。

2 心室重构

正常生理状态下,心脏细胞合成并分泌适量的细胞外基质及相关降解酶、降解酶抑制物,如胶原蛋白 I/II/III/IV、基质金属蛋白酶 (MMPs) 与基质金属蛋白酶抑制物 (TIMPs),并维持在一定平衡状态下参与正常的心脏功能。

心室重构是多种损伤因素作用于心脏,通过不同的机制:神经内分泌功能失调、心脏超负荷、心肌代谢障碍等,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 过度激活,高血压、肺动脉高压,心肌梗死、缺氧、缺血-再灌注损伤等^[5-6],使心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质在基因表达改变的基础上发生变化,继而引起心脏的代谢、结构及功能改变,它是心血管疾病的共同病理过程。它不仅是一种心脏损伤、损伤后代偿的结果,也是引起心律失常、心力衰竭、猝死等心血管疾病的基础。

3 NF- κ B 与心室重构

目前大量研究表明在病理情况下,刺激因子通过激活不同的心脏细胞信号传导通路,参与心肌细胞的肥大及心肌成纤维细胞增生、过度表达,导致心室重构。Wong 等^[7]在心力衰竭终末期的心肌纤维化区域发现环氧合酶-2 与 NF- κ B 大量表达,提示炎症与氧化性应激在心室重构中有着密切关联,故下文主要阐述 NF- κ B 在心室重构中的研究。

3.1 NF- κ B 介导的炎症反应与心室重构

TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、细胞间黏附分子-1 等细胞因子参与炎症反应过程中的各个方面。而早在上个世纪末,就发现炎症反应在心室重构发生发展中起着重要的作用,在慢性压力后负荷诱导的心肌肥厚模型中发现多种炎症因子表达增高^[8],心脏质量指数与血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的浓度关系呈显著正相关^[9],而使用 I κ B 磷酸化抑制剂后发现 TNF- α 、IL-6、IL-8、MCP-1 均减少^[10]。

TNF- α 可通过诱导激活 NF- κ B,介导作为心室重构的重要参与者的转化生长因子 β_1 过度表达^[11],经

Smad-2、Smad-3、Smad-7 依赖的信号路径参与心肌成纤维细胞分化和 I 型胶原蛋白合成^[12-14],细胞间质增多。在心室重构过程中,由 MMPs 与 TIMPs 参与细胞间质的降解,最终导致心室壁变薄、心室的扩张、心脏功能的下降,而 MMPs 与 TIMPs 的表达与 NF- κ B 之间密切相关^[15],通过调控 NF- κ B 的活化或抑制,可实现对 MMPs 和 TIMPs 表达的调控^[5-6,16-17],例如,使用 NF- κ B 特异性阻断剂可减少 MMPs 的表达,延缓左心室重构,改善心脏功能^[5]。

在细胞信号转导蛋白中,丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族含有 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、胞外信号调控激酶 (ERK)、p38 三条通路,有调控细胞生长及调节下游激活子蛋白-1、NF- κ B 蛋白表达的作用^[18-19]。血管紧张素 II (Ang II) 经 JNK、p38 路径激活 NF- κ B,显著升高 IL-6、IL-1 β ^[18,20-21],并可激活 MMPs,阻断 Ang II 受体后可明显抑制 NF- κ B 的活性及 MMPs 的表达,减轻心室重构。除了 Ang II,盐皮质激素也通过介导 NF- κ B 活性参与炎症反应促进心室重构,而阻断盐皮质激素受体后发现 I κ B α 蛋白降解受抑制,NF- κ B 核转位减少^[22]。

除了 MAPK 外,还有信号传导及转录激活因子 (STAT) 信号通路,与 NF- κ B 的活性有关,IL-10 是一种下调炎症反应的细胞因子,研究发现经 IL-10 处理后的高压力负荷诱导的左心室肥厚模型中,STAT3 信号通路被抑制,且 NF- κ B 的活性下降^[23]。

3.2 NF- κ B 参与的氧化性应激与心室重构

近来多项研究^[24-25]均表明,氧化性应激也是引起心肌纤维化进而导致心脏结构、功能异常的重要因素之一。NF- κ B 的生理功能除可介导炎症反应,还能通过共有的信号通路参与氧化性应激反应,而氧化产物同样可刺激 NF- κ B 的活化,上调炎症反应。

活性氧簇 (ROS) 是参与氧化性应激的物质,可诱导心室重构。心肌梗死、缺血/再灌注损伤、糖尿病、Ang II 水平过高等因素均可通过增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 [NAD(P)H] 氧化酶的合成升高 ROS 在心肌中的水平^[26],谷氧还蛋白、硫氧还蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶-1 (GPX-1) 等作为抗氧化蛋白酶,在抗 ROS 中起着非常重要的作用^[17],NF- κ B 能增加氧化性应激组织的抗氧化酶的合成^[27],这在心力衰竭模型中得到了证实:GPX-1 和 NAD(P)H 氧化酶大量表达,同时 NF- κ B 活性明显增加^[16],其中的机制可能为在 NF- κ B 活化后,诱导心室重构并最终导致心力衰竭,心肌缺血缺氧后 NAD(P)H 氧化酶表达增加,产生大量 ROS,刺激心脏细胞上调 GPX-1 以拮抗氧化损害。

在缺氧时,NF- κ B 活化,促进左心室重塑,同时诱导一氧化氮合酶表达,合成一氧化氮,这种现象能被

Ang II 1 型受体阻断剂抑制^[6], 揭示在缺氧情况下 RAAS 激活, 作用于心脏后并上调 Ang II 1 型受体, 引起炎症、氧化性应激反应。

O_2^- 具有强氧化性, 已证实盐皮质激素, 如醛固酮, 可使细胞线粒体氧化性应激增强, 增加 O_2^- 生成^[22], 并上调心房钠尿肽、脑钠肽、MMP-2 和 MMP-9 的表达, 而通过阻断 ERK 信号通路可抑制 NF- κ B 活化, 减少 ROS 对其损害^[17]。

核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 作为机体重要的抗氧化性应激转录调节因子, 通过激活相关抗氧化基因转录表达, 上调 II 相解毒酶和抗氧化蛋白, 保护机体^[28]。有研究报道在抑制 NF- κ B 表达的同时可活化 Nrf2^[29-30], 激活 Nrf2 的同时介导 NF- κ B 的降解^[31], 提示二者之间可能存在共同的信号交联: 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)。而最近的一项研究发现细菌脂多糖可通过抑制 PI3K/Akt 的磷酸化介导 NF- κ B 活化, 在脂多糖刺激的小鼠小胶质瘤细胞系中, β -羟基异戊酰紫草酮可通过抑制依赖 PI3K/Akt 的 NF- κ B 的活化及介导 Nrf2 诱导人血红素加氧酶 1 生成, 减少炎症因子及其调控基因的表达^[32], 进一步表明 PI3K/Akt 可能就是 NF- κ B 与 Nrf2 信号传导通路之间的重要枢纽, 通过 PI3K/Akt 的磷酸化可上调 Nrf2 并下调 NF- κ B。

3.3 NF- κ B 通过其他方式参与心室重构

在心肌梗死后的区域会出现新生血管形成侧支循环, 并借此减轻心室重构, 而这其中的机制可能是: 通过 Akt 信号路径活化 NF- κ B, 促进血管内皮细胞生长因子、Bcl-2、survivin 等促细胞生长及抑制细胞凋亡细胞因子的产生, 诱导新生血管形成^[24], 改善梗死区域的缺血、缺氧状态, 阻遏心室重构进程。

3.4 抑制 NF- κ B 活性对机体的危害

抑制 NF- κ B 活性对炎症、氧化性应激诱导的损害有阻遏作用, 但抑制治疗对心血管的远期影响, 乃至整个生命体的影响将会如何呢?

研究发现 p65 基因敲除可导致实验体死亡, 具体原因不明^[33]; p50 基因敲除则使实验体因免疫缺陷产生多感染病灶^[15], 且存在动脉粥样硬化的形成与进展的风险^[34]。而 Karola 等利用高表达 IkB 腺病毒, 在心肌梗死区域行早期局部注射, 观察 7 周后发现可明显抑制 NF- κ B 的活性, 保护心脏, 但未提到对实验体的负面影响^[35]。故就目前的干预手段而言, 局部干预对机体的危害可能相对较小。

4 展望

综上, NF- κ B 介导的炎症、氧化性应激诱导的心室重构严重危害人类的生命健康, 通过抑制 NF- κ B 的活化、解离、核转位, 阻断下游信号表达, 可明显减轻心肌细胞肥大, 减少心肌成纤维细胞及间质增生, 延缓

心室重构, 保护心脏功能。而目前对 NF- κ B 参与的炎症反应与氧化性应激之间的信号交叉通路研究、单纯抑制 NF- κ B 活化对机体的远期危害、抑制 NF- κ B 活性的技术手段尚未完全研究透彻, 尚需进行大量的研究。而通过对炎症、氧化性应激的信号通路的深入研究, 可能寻找到治疗心室重构的新靶点, 对抑制 NF- κ B 活性的进一步研究使局部治疗手段可能成为未来心脏病变患者在临床介入防治心室重构的新选择。

[参考文献]

- [1] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism[J]. *Cell*, 1986, 47(6): 921-928.
- [2] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1066-1071.
- [3] Haudek SB, Bryant DD, Giroir BP. Differential regulation of myocardial NF kappa B following acute or chronic TNF-alpha exposure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33(6): 1263-1271.
- [4] Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, et al. Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation[J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1291-1297.
- [5] Wakatsuki S, Suzuki J, Ogawa M, et al. A novel IKK inhibitor suppresses heart failure and chronic remodeling after myocardial ischemia via MMP alteration[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12(12): 1469-1476.
- [6] Yamashita C, Hayashi T, Mori T, et al. Angiotensin II receptor blocker reduces oxidative stress and attenuates hypoxia-induced left ventricular remodeling in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(12): 1219-1230.
- [7] Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure[J]. *Circulation*, 1998, 98(2): 100-103.
- [8] 刘芬, 马依彤, 杨毅宁, 等. 小鼠慢性压力后负荷心肌肥厚过程中细胞因子的变化[C]. 北京: 亚洲实验动物学会联合会 (AFLAS) 第三次会议暨中国实验动物学会 (CALAS) 第八届学术年会论文集, 2008.
- [9] 李春跃, 王文礼, 薛明明, 等. 压力超负荷性心肌肥厚形成过程中细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 24: 3736-3738.
- [10] Okazaki Y, Sawada T, Nagatani K, et al. Effect of nuclear factor-kappaB inhibition on rheumatoid fibroblast-like synoviocytes and collagen induced arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(8): 1440-1447.
- [11] Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(19): 1286-1292.
- [12] Bujak M, Ren G, Kweon HJ, et al. Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2127-2138.
- [13] Ma Y, Chen B, Liu D, et al. MG132 treatment attenuates cardiac remodeling and dysfunction following aortic banding in rats via the NF-kappaB/TGFbeta1 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(10): 1228-1236.
- [14] Wei LH, Huang XR, Zhang Y, et al. Smad7 inhibits angiotensin II-induced hypertensive cardiac remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(4): 665-673.
- [15] Kawamura N, Kubota T, Kawano S, et al. Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF-alpha-induced cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(3): 520-529.
- [16] Takenaka H, Kihara Y, Iwanaga Y, et al. Angiotensin II, oxidative stress, and extracellular matrix degradation during transition to LV failure in rats with hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(6): 989-997.

- [17] Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H984-H993.
- [18] Takemoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, et al. Increased JNK, AP-1 and NF-kappa B DNA binding activities in isoproterenol-induced cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(11): 2017-2030.
- [19] Reddy VS, Prabhu SD, Mummidi S, et al. Interleukin-18 induces EMMPRIN expression in primary cardiomyocytes via JNK/Sp1 signaling and MMP-9 in part via EMMPRIN and through AP-1 and NF-kappaB activation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): H1242-H1254.
- [20] Kawano S, Kubota T, Monden Y, et al. Blockade of NF-kappaB ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(4): 689-698.
- [21] Thalhamer T, McGrath MA, Harnett MM. MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 409-414.
- [22] Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2011, 123(4): 400-408.
- [23] Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor-kappaB [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 418-429.
- [24] Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Zhan L, et al. Glutaredoxin-1 overexpression enhances neovascularization and diminishes ventricular remodeling in chronic myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34790.
- [25] Xing Y, Niu T, Wang W, et al. Triterpenoid dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide protects against maladaptive cardiac remodeling and dysfunction in mice; a critical role of Nrf2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44899.
- [26] Gao L, Man GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 9-20.
- [27] Bar-Shai M, Carmeli E, Ljubuncic P, et al. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(2): 202-214.
- [28] Zhu H, Itoh K, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(14): 3029-3036.
- [29] Shen G, Jeong WS, Hu R, et al. Regulation of Nrf2, NF-kappaB, and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11-12): 1648-1663.
- [30] 李慧. NF-κB 通路负调控 Keap1-Nrf2 通路及其分子机制研究[D]. 天津: 天津大学, 2009.
- [31] Cheung KL, Kong AN. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention[J]. *AAPS J*, 2010, 12(1): 87-97.
- [32] Jayasooriya RG, Lee KT, Lee HJ, et al. Anti-inflammatory effects of beta-hydroxyisovalerylshikonin in BV2 microglia are mediated through suppression of the PI3K/Akt/NF-κB pathway and activation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 82-89.
- [33] Frantz S, Hu K, Bayer B, et al. Absence of NF-kappaB subunit p50 improves heart failure after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2006, 20(11): 1918-1920.
- [34] Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, et al. Inhibition of NF-kappaB activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(8): 1176-1185.
- [35] Trescher K, Bernecker O, Fellner B, et al. Adenovirus-mediated overexpression of inhibitor kappa B-alpha attenuates postinfarct remodeling in the rat heart [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(5): 960-967.

收稿日期: 2015-05-16

生长分化因子 15 与心力衰竭的相关研究进展

崔圆 孙宏超 侯维娜 金大鹏 综述 侯瑞田 金凤表 审校
(承德医学院附属医院心内科, 河北 承德 067000)

Research Progress on Growth Differentiation Factor-15 Associated with Heart Failure

CUI Yuan, SUN Hongchao, HOU Weina, Jin Dapeng, HOU Ruitian, JIN Fengbiao
(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0759-05 中图分类号: R541.6 文献标志码: A
DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.026

摘要: 心力衰竭是心血管疾病的终末阶段, 其相关生物标志物研究已受到广泛关注。随着对生长分化因子 15 病理生理学的研究, 发现其与心力衰竭密切相关。现通过对生长分化因子 15 生物学特性、在心力衰竭中的作用机制及与心力衰竭诊断、治疗、预后等相关性方面进行综述, 进一步了解其可能作为新的生物标志物, 对临床工作有一定指导作用。

关键词: 生长分化因子 15; 心力衰竭; 生物标志物; 相关性

作者简介: 崔圆 (1988—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心力衰竭临床相关研究。Email: 1109765002@qq.com

通信作者: 侯瑞田, 主任医师, 主要从事心血管病临床相关研究。Email: hrt65@sohu.com