

【综述】

通信作者:宋景贵(1962-),男,河南新乡人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病;E-mail: songjg62@126.com。

细胞核中调控依赖 NF- κ B 基因的转录。(3)不典型 I κ B α 磷酸化介导的 NF- κ B 信号传导途径:此途径是通过 p38 激活酪蛋白激酶 2(casein kinase 2,CK2),CK2 再将 I κ B α 分子磷酸化,最终导致 I κ B α 降解和 NF- κ B 二聚体释放。NF- κ B 转录调节的连接位点位于许多促炎细胞因子与免疫调节因子的启动区,对诱导炎症反应起重要作用^[7]。被激活的 NF- κ B 可以诱导多种趋化因子、黏附因子的表达,某些因子反过来又激活 NF- κ B,使得炎症反应放大与延续。也有某些因子或刺激对 NF- κ B 起抑制作用,如吡咯喹二硫氨基甲酸(pyrrolidine dithiocarbamate,PDTC)、氮一乙酰半胱氨酸(N acetylcysteine,NAC)或者 I κ B α 、I κ K 自发失活。

2 NF- κ B 与 AS 的关系

AS 是一个由多种因素导致动脉管壁变性和硬化的病理过程。由细胞介导的慢性炎症反应是 AS 形成和发展的重要环节。NF- κ B 作为细胞中重要的转录调节因子,与许多基因特别是免疫相关基因关系尤为密切。NF- κ B 在生理状态下的激活是瞬间现象,伴有免疫应答和应激表现。而病理状态下的激活则导致了各种疾病^[8]。当细胞受到多种刺激(如氧化应激、急性期反应蛋白等)时,均可以活化 NF- κ B,使其从核膜转移到细胞核,并与靶基因启动子上的 κ B 位点结合,进而诱导多种趋化因子和炎症因子的表达(如 TNF、IL-6、IL-10 等)。研究显示,参与 AS 斑块形成过程中炎症反应的相关基因多为 NF- κ B 的靶基因,受 NF- κ B 调控,通过 NF- κ B/I κ B 信号通路调控其转录表达^[9]。例如,人单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemo tactic protein-1,MCP-1)基因中含 2 个 NF- κ B 结合位点,这 2 个位点在调控 MCP-1 的表达中起关键作用,而 MCP-1 可促使单核细胞向内皮下间隙迁移,启动 AS 形成。Brand 等^[10]曾用电泳迁移分析(electrophoretic mobility shift assay,EMSA)证实,在 AS 病变处有活化的 NF- κ B,且其在病变组织中的水平明显高于无病变组织。Wilson 等^[11]曾利用激活 NF- κ B 的 p65 亚单位单克隆抗体对心绞痛患者 AS 斑块进行免疫组织化学研究,发现激活的 NF- κ B 存在于 AS 斑块中,且该指标在不稳定型心绞痛患者中活性更高,这从另一方面也说明,活化的 NF- κ B 与粥样硬化斑块内的炎症反应密切相关,其可能促使斑块不稳定甚至破裂。AS 形成共分为 3 个时期:脂纹形成期、纤维斑块形成期和粥样硬化斑块形成期。炎症递质又促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)的迁移和增殖,导致内膜增厚,中膜变薄,纤维斑块和粥样斑块形成,最终导致 AS。AS 进一步发展,导致基质蛋白酶转录增强,基底膜基质分解,纤维帽变

薄,斑块稳定性降低^[12]。外周血中 NF- κ B 表达水平有可能成为诊断 AS 的标志物及反映斑块稳定性的一个敏感指标。曾在尸检冠状动脉标本中发现,NF- κ B 大量表达于粥样硬化冠状动脉内膜区域,主要出现在泡沫细胞中,且内膜的表达强度要高于中膜。推测 NF- κ B 参与了冠状动脉粥样硬化的发生、发展^[13]。虽然 NF- κ B 对冠状动脉粥样硬化性心脏病影响的研究已经相当成熟,但是其对颈动脉粥样硬化斑块及脑梗死影响的研究仍处于起步阶段,尤其是以人体颈动脉作为研究对象的更为少见。目前动物实验证实,NF- κ B 可促进颈动脉粥样硬化斑块的形成,并导致斑块的不稳定性。NF- κ B 水平骤然升高可提示大脑严重缺血、损伤,甚至脑梗死。还有临床试验表明,他汀类药物具有降脂特性,可以改善内皮细胞功能,维持斑块稳定性,降低 AS 发生率。通过体外实验发现,此种药物可以上调 VSMC 及内皮细胞中的 I κ B α ,抑制 NF- κ B 的激活,进而抑制 VSMC 增殖,提示这可能是其对抗 AS 的作用机制^[14]。NF- κ B 对 AS 的形成和发展也具有保护作用。最初,Beg 等^[15]发现,缺乏 RelA 亚单位的大鼠在胚胎期的死亡主要是因为肝细胞大量凋亡,提示含有 RelA 的 NF- κ B 二聚体可以保护细胞不受凋亡。因为在 AS 形成过程中,VSMC 增殖有利于维持斑块的稳定,而 NF- κ B 具有抗凋亡作用,能够诱导多种抗凋亡因子的表达,如 Bcl-2 家族成员、c-凋亡抑制蛋白 1 等,从而减少 VSMC 死亡^[16]。

3 NF- κ B 与急性脑梗死的关系

AS 及其斑块的形成是急性脑梗死形成的独立危险因素,而 NF- κ B 在 AS 的形成、发展及斑块不稳定性中均起重要作用。在人类脑梗死和动物脑缺血模型的前几个小时,炎症反应均扮演着重要角色。崔海瑛等^[17]研究显示,大鼠脑梗死后 6 h,NF- κ B 阳性细胞开始增多,48 h 达高峰,持续至第 7 天。NF- κ B 的高峰与炎症细胞浸润存在一致性,表明 NF- κ B 参与脑缺血后的炎症反应。也有研究发现,NF- κ B 通过上调细胞间黏附分子-1 的表达而介导循环中的中性粒细胞通过血-脑脊液屏障,触发脑缺血区炎症反应^[18]。NF- κ B 触发的脑缺血后炎症反应是一个级联放大过程,当 NF- κ B 被激活后,能启动大量参与炎症反应的因子,如 IL-1、IL-6、TNF、炎症反应酶类、黏附因子以及活性氧等,促使黏附因子、细胞表面受体、细胞因子等表达。NF- κ B 的激活可以诱导 p63、c-Myc 基因的表达,导致神经细胞凋亡。阻断 NF- κ B 的信号转导通路或抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性则对 AS 引起的急性脑梗死具有保护作用。Carroll 等^[19]曾通过阻碍 NF- κ B 的激活来治疗大脑中动脉栓塞后大鼠,在此研究中发现,梗死前 1 h 治

疗与梗死后 24 h 干预治疗均能缩小梗死范围。TOLL 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是在全身细菌感染和大脑损伤的免疫应答中的信号受体,为 IL-1 受体超家族成员,通过跨膜结构,与相应配体结合后将刺激信号转入细胞内,使得 IκB 降解,NF-κB 转入细胞核,启动免疫应答。NF-κB 是 TLR 下游信号传导通路的枢纽,TLR-NF-κB 通路最突出的生物学功能是促进细胞因子合成和释放。因此,激活 NF-κB 通路后,将引起相应炎症介质的合成和释放。Caso 等^[20]也发现,因缺乏 TLR-2 或者 TLR-4 而导致血清 NF-κB 水平降低的大鼠与野生型大鼠比较,梗死面积明显减少,神经功能恢复也更佳。同时,NF-κB 也可以被多种大脑缺血再灌注后产生的炎症因子激活,如 TNF-α、IL-1β 等。阻断 NF-κB 的信号转导通路或抑制 NF-κB 的 DNA 结合活性则对大脑缺血再灌注脑损伤具有保护作用。但也有研究表明,NF-κB 被激活的早期,其对神经细胞起保护作用。NF-κB 的活化可以诱导神经元凋亡抑制蛋白的表达,保护神经元^[21]。故 NF-κB 在中枢神经系统中具有双重作用:一方面促进急性脑血管病后的炎症释放,对中枢神经系统起保护作用;另一方面,NF-κB 的激活促使胶质细胞分泌炎症细胞因子及一氧化氮、黏附分子等,产生神经毒素,诱导神经细胞凋亡。总之,NF-κB 的产生机制和它在不同时间段对中枢神经系统的作用机制还在研究中。

4 结语和展望

NF-κB 作为一种重要的核转录因子,在调节机体固有免疫和获得性免疫中发挥重要作用。目前 NF-κB 在心血管领域、癫痫、类风湿关节炎、肿瘤等方面已有广泛研究。但是在颈 AS 及急性脑梗死中研究还较少。可以肯定的是,外周血中 NF-κB 的表达对于 AS 的形成、发展及急性脑梗死均具有重要意义。NF-κB 对 AS 和急性脑梗死具有双重作用,在疾病发展的不同时期,其表达有一定的规律性,进一步研究 NF-κB 与 AS 和急性脑梗死之间的作用,有助于判断疾病损伤程度及其发展的时期,为进一步探索认识 AS、急性脑梗死的发病机制及临床防治提供新的思路。

参考文献:

[1] Stephenson D, Yin T G, Smalstig E B, et al. Transcription factor nuclear factor-κappa B is activated in neurons after focal cerebral ischemia[J]. *Cereb Blood Flow Metab*,2000,20(3):592-603.

[2] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (11):7485-7496.

[3] Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-kappa B activity[J]. *Annu Rev Immunol*,2000,18:

621-623.

[4] 崔艳,曹小平.核转录因子-κB 的研究进展[J].川北医学院学报,2014,29(5):510-513.

[5] 赵肖奕,张佳,韩梅.核因子 κB 与动脉粥样硬化之间的关系[J].河北医科大学学报,2007,28(6):453-456.

[6] Ghosh S, Hayden M S. Celebrating 25 years of NF-κB research [J]. *Immunol Rev*,2012,246(1):5-13.

[7] Giorgi V S, Peracoli M T, Peracoli J C, et al. Silibinin modulates the NF-κB pathway and pro-inflammatory cytokine production by mononuclear cells from preeclamptic women [J]. *J Reprod Immunol*,2012,95(1/2):67-72.

[8] 张杨,张望德,侯生才. NF-κB 与动脉粥样硬化[J]. 医学研究杂志,2013,42(2):5-7.

[9] 佟丽,田英,龙石银. NF-κB 信号通路对动脉粥样硬化及药物干预作用[J]. 微量元素与健康研究,2011,28(2):49-51.

[10] Brand K, Page S, Roqler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion [J]. *J Clin Invest*,1996,97(7):1715-1722.

[11] Wilson S H, Best P J, Edwards W D, et al. Nuclear factor-kappa B immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris[J]. *Atherosclerosis*,2002,160(1):147-153.

[12] 肖玲,李汇源,林亚新,等. 颅内动脉粥样硬化斑块内核转录因子与白细胞介素 1β 的表达与斑块稳定性的相关[J]. 卒中与神经疾病,2010,17(6):330-335.

[13] 白玉. NF-κB、ICAM-1 在人冠状动脉粥样硬化斑块中的表达及与动脉粥样硬化进展的关系[D]. 大连:大连医科大学,2009.

[14] Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2003,23(1):58-63.

[15] Beg A A, Sha W C, Bronson R T, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-κB [J]. *Nature*,1995,376(6536):167-170.

[16] 张杨,张望德,侯才生. NF-κB 与动脉粥样硬化[J]. 医学研究杂志,2013,42(2):5-7.

[17] 崔海瑛,张祥建,胡明,等. 生物波调控因子对实验性脑梗死大鼠脑组织 NF-κB 表达的影响[J]. 脑与神经病学杂志,2008,16(4):245-248.

[18] Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiological concept as a basis for clinical therapy [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2004,24(4):351-371.

[19] Carroll J E, Howard E F, Hess D C, et al. Nuclear factor-κB activation during cerebral reperfusion: effect of attenuation with N-acetylcysteine treatment [J]. *Brain Res Mol Brain Res*,1998,56(1/2):186-191.

[20] Caso J R, Pradillo J M, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke[J]. *Stroke*,2008,39(4):1314-1320.

[21] Beni S M, Tsenter J, Alexandrovich A G, et al. CuZn-SOD deficiency, rather than over expression, is associated with enhanced recovery and attenuated activation of NF-kappa B after brain trauma in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2006,26(4):478-490.

(本文编辑:徐刚珍)