

- study of the association between fatigue after stroke and C reactive protein[J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2010, 40(1):9-12.
- [19] Huijts M, Duits A, Staals J, et al. Association of vitamin B<sub>12</sub> deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e30519.
- [20] van de Port IG, Wevers LE, Lindeman E, et al. Effects of circuit training as alternative to usual physiotherapy after stroke: randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2012, 10, 344:e2672.
- [21] Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2012, 26(13-14):1621-1618.
- [22] Zedlitz AM, Fasotti L, Geurts AC. Post-stroke fatigue: a  
· 综 述 ·
- treatment protocol that is being evaluated[J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25(6):487-500.
- [23] Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, et al. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1046-1051.
- [24] Tang WK, Lu JY, Chen YK, et al. Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke? [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(10):1511-1515.
- [25] Tang WK, Lu JY, Mok V, et al. Is fatigue associated with suicidality in stroke? [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(8):1336-1338.

(收稿日期:2013-08-01 修回日期:2013-09-20)

## 前 B 细胞克隆增强因子在急性肺损伤中作用的研究进展

刘 畅,张 虹 综述,周发春<sup>△</sup>校审

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016)

**关键词:**前 B 细胞克隆增强因子;呼吸窘迫综合征,成人;发病机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.048

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)35-4345-03

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中的常见病和多发病,各种因素如肺部感染、脓毒血症、重症急性胰腺炎、创伤、输血<sup>[1]</sup>等均可导致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发生。随着社会进步、医疗条件不断改善以及医疗方法的不断发展,急性肺损伤的病死率较以前明显降低,但仍不容乐观。在美国,2005 年 Rubenfeld 等报道了金恩郡肺损伤项目(KCLIP)对 1999~2000 年金恩郡 18 家医院以及周边郡 3 家医院患者进行前瞻性队列研究的数据:每年每 10 万人中约有 86.2 人发生急性肺损伤,院内病死率为 38.5%,由此估计在美国每年约有 196 000 例急性肺损伤患者,其中 74 500 例死亡<sup>[2]</sup>;最近也有国外学者<sup>[3]</sup>对 2001 年至 2008 年明尼苏达州奥姆斯特德郡 ICU 患者进行回顾性分析发现,ARDS/ALI 的发病率从每年每 10 万人中有 82.4 人逐渐降至 38.9 人,病死率和住院以及 ICU 的入住时间也逐渐降低,但病死率仍无明显改善。在中国,2004 年张淑文课题组回顾性调查 1998 年 5 月至 2003 年 4 月北京地区 8 所三级综合医院 ICU 中 ALI/ARDS 患者的病因、病死率以及影响因素,调查发现 383 例 ALI/ARDS 患者,占同期 ICU 收治危重病患者的 4.5%,ALI/ARDS 的总病死率为 52.0%<sup>[4]</sup>。因此,对急性肺损伤的发病机制和治疗的研究一直都是热点。

前 B 细胞克隆增强因子(pre-B-cell colony enhancing factor, PBEF),又称为内脂素(visfatin),或烟酰胺磷酸核糖转移酶(nampt),是近年来发现的主要由成熟脂肪细胞和激活的炎症细胞分泌,全身多个器官均可表达的炎症因子,与炎症、代谢综合征<sup>[5]</sup>、肿瘤<sup>[6]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[7]</sup>等有密切关系。目前有体外细胞实验研究发现炎症刺激可以使肺泡上皮细胞、肺微动

脉内皮细胞等大量表达 PBEF,而减少 PBEF 的表达则可减轻上述细胞由炎症刺激引起的相关损害,这表明 PBEF 可能涉及包括肺微血管损伤、肺泡上皮细胞损伤、通透性增加等在内在有关 ALI 的多个病理生理过程,同时也有学者通过对犬类、鼠类的不同 ALI 模型进行研究后认为 PBEF 是 ALI 的潜在生物标志<sup>[8]</sup>,因此 PBEF 可能成为研究 ALI 的发病机制和治疗 ALI 的新靶点。现就 PBEF 在 ALI 中的作用作一综述。

### 1 PBEF 概述

1994 年 PBEF 首次从人外周血淋巴细胞 cDNA 文库被鉴定分离,是一相对分子质量为  $52 \times 10^3$  的分泌性蛋白,可促进 B 细胞发育,并且能够促进白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)刺激前 B 细胞集落形成<sup>[9]</sup>。2005 年 Fukuhara 等<sup>[10]</sup>首次发现 PBEF 主要在内脏脂肪组织中表达,并且具有胰岛素样效应。PBEF 主要由激活的炎症细胞<sup>[11]</sup>和内脏脂肪细胞分泌,在全身多个组织器官如骨骼肌、肝脏、肺、胎膜、胰腺等均可表达,人、大鼠、小鼠具有良好的同源性<sup>[9]</sup>。

PBEF 在脂肪细胞中可受地塞米松、雌激素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、生长激素等调控<sup>[12-13]</sup>,而在炎症细胞中的调控则尚未见报道。目前尚未发现 PBEF 的特异性受体,但有研究发现 PBEF 可通过胰岛素受体发挥促血管内皮炎症作用<sup>[14]</sup>。

### 2 PBEF 与 ALI

目前对 ALI 发病机理的认识<sup>[15]</sup>仍是肺血管内皮和肺泡上皮损伤为其中心环节,感染、创伤、炎症因子上调等各种原因导致肺血管内皮、肺泡上皮受损,从而使肺血管通透性增加,肺泡表面活性物质合成减少,大量富含蛋白的液体流入肺间质组织以及肺泡内,造成肺水肿、肺泡塌陷不张,影响肺的通气 and 换

气;另外,中性粒细胞迁移也是 ALL 的一个重要特征:过度和延长的中性粒细胞激活和迁移导致基底膜的破坏和肺泡-毛细血管屏障通透性增加,同时分泌促炎和促凋亡因子破坏临近组织细胞。

2005 年 Ye 等<sup>[8]</sup>以不同方式(内毒素、物理应力、生理盐水灌洗)在犬类、鼠类复制 ALI 模型然后对其肺组织、血液、肺泡灌洗液以及 ALI 患者的肺泡灌洗液、血液进行研究后发现在 ALI 动物的肺组织中 PBEF 表达大量增加,血液和肺泡灌洗液中 PBEF 含量大幅度增加,因此认为 PBEF 可能是 ALI 的潜在生物标志,从此逐渐有学者开始对 PBEF 在 ALI 中的作用进行研究。

**2.1 PBEF 可促进肺泡上皮炎症损伤肺泡上皮,增加肺泡通透性** Li 等<sup>[16-17]</sup>对 A549 细胞(Ⅱ型肺泡上皮细胞)、人小气道上皮细胞和人肺微动脉内皮细胞(human pulmonary artery endothelial cell,HPAEC)研究发现,在 A549 细胞中,TNF- $\alpha$  能明显诱导 PBEF 及 IL-8 的表达和合成及分泌。用 siRNA 对 PBEF mRNA 表达和蛋白合成干扰后,可减轻 A549 细胞 TNF- $\alpha$  诱导的 IL-8 表达和分泌增加以及人小气道上皮细胞 TNF- $\alpha$  诱导的 IL-8 分泌和 PBEF 表达增加,反之 PBEF 的过量表达则可增加 IL-8 的分泌,并且增强 A549 细胞和 HPAEC 的细胞通透性。而 PBEF 对 IL-8 的表达和合成的调节作用是通过其非酶的活性,增加激活蛋白-1 与 IL-8 启动子结合来刺激其活化转录,p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38MAPK)和 Jun 氨基末端激酶(jun N-terminal kinase,JNK)通路则参与了这一过程<sup>[18]</sup>。

**2.2 PBEF 可能损伤微血管内皮细胞,造成肺血管内皮炎症及通透性增加** Ye 等<sup>[19]</sup>在 HPAEC 中也发现,PBEF 参与了凝血酶诱导的肺血管内皮功能障碍,PBEF 沉默可减少凝血酶诱导的跨内皮电阻的减少、胞内  $Ca^{2+}$  浓度和 IL-8 分泌的增加以及对屏障破裂和凝血酶的肌球蛋白轻链磷酸化增强效应。这提示  $Ca^{2+}$  依赖的细胞骨架重排可能是 PBEF 介导的内皮障碍调节的基础,而其他炎症因子如 IL-8 分泌的调节也表示 PBEF 诱导内皮促炎反应的活化。

在人微血管内皮细胞(HMECs)中,PBEF 可通过刺激活性氧(ROS)依赖的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)活化来增强内皮细胞黏附因子 ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)的表达,诱导白细胞向血管内皮细胞黏附,提示 PBEF 对血管内皮细胞有直接促炎作用<sup>[20]</sup>,同时也有其他学者通过实验证实 PBEF 可通过上调 NF- $\kappa$ B 活性增加炎症因子和血管粘附因子的表达来促进血管内皮功能障碍<sup>[21]</sup>,因此 PBEF 在血管内皮功能障碍和血管炎症紊乱的发病机制中可能有潜在作用。

**2.3 PBEF 能减少炎症细胞凋亡并使炎症细胞活化,促进机体炎症反应** 炎症刺激诱导中性粒细胞和单核细胞产生 PBEF,而炎症诱导的中性粒细胞凋亡减少依赖于 PBEF 的存在,并且外源性重组 PBEF(rPBEF)也可抑制未受刺激中性粒细胞的凋亡,而抑制凋亡过程是通过减少 caspase-3 和 caspase-8 的酶活性来实现的<sup>[22]</sup>。还有学者发现外源性 PBEF(ePBEF)可以通过刺激 STAT3 激活剂 IL-6 的分泌诱导 STAT3 磷酸化来抑制内质网应激导致的巨噬细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

另外,ePBEF 也可诱导人外周血单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞等白细胞表达和分泌多种细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 等,并且这种效应是随 ePBEF 浓度的增加而增强

的,而抑制 p38MAPK 通路可消除这一效应;除此以外,ePBEF 还能活化抗原呈递细胞的效应功能,并诱导单核细胞和 B 细胞的趋化现象<sup>[24]</sup>。

**2.4 PBEF、肥胖与 ALI** 随着人们生活水平的不断提高,肥胖的人群日益增多,在美国,根据全国健康和营养检查调查(NHANES 2003~2004)成人肥胖的患病率高达 32.2%<sup>[25]</sup>;在中国 1 项对 14 个省份/自治区的调查显示体质量超重人群比例高达 38.93%,而肥胖人群的比例则占到了 13.94%<sup>[26]</sup>,肥胖不仅仅是心血管疾病的独立危险因素<sup>[27]</sup>,同时也与其他许多疾病相关。

Gong 等<sup>[28]</sup>通过对 1 795 例 ARDS 患者进行分析发现,体质量指数(BMI)与 ARDS 相关:相对于正常 BMI,肥胖更与 ARDS 相关;入院时插管的非 ARDS 患者肥胖者较非肥胖者要接受更高的气道峰压和呼吸末正压,由此说明肥胖者发生 ALI/ARDS 的风险更高。另外,在肥胖或超体质量的代谢综合征人群中,外周血 PBEF 水平较健康人高<sup>[29]</sup>,而之前研究发现 ePBEF 即能活化炎症细胞使之表达和分泌多种细胞因子,因此高 PBEF 水平是否可能是肥胖者高风险发生 ALI/ARDS 的因素之一,外周高水平 PBEF 是否对肺组织有损害作用,仍需进一步的研究来证实。

**2.5 PBEF 与氧化应激损伤** ALI 发生时常常伴有肺内的氧化应激现象,大量的氧化剂产生超过了机体清除的能力,因而进一步加重肺损伤<sup>[30]</sup>。Zhang 等<sup>[31]</sup>通过细菌双杂交系统(bacteriomatch two-hybrid system)鉴定出 3 种能与 PBEF 相互作用的且与氧化应激有关的配体蛋白:NADH 脱氢酶亚基 1(NADH dehydrogenase subunit 1,ND1)、铁蛋白轻链和干扰素诱导的跨膜蛋白 3(interferon induced transmembrane protein 3,IFITM3);另外,在以 IL-1 $\beta$  刺激的 A549 细胞和 HPAEC 中,PBEF 沉默可减少 ROS 的产生,反之 PBEF 过表达则可增加 ROS 的产生,由此猜测这可能与在细胞生物氧化的电子传递过程中 PBEF 结合细胞内 ND1,使其消耗导致 NADH 氧化酶复合物 I 增加从而大量产生 ROS 有关,而使用 NADH 氧化酶复合物 I 抑制剂鱼藤酮则可抑制后者效应也证实了这一猜测。因此,PBEF 可能通过增强氧化应激对细胞产生损伤作用。

### 3 结 语

PBEF 是一涉及代谢综合征、自身免疫性疾病、肿瘤、ALI/ARDS、脓毒血症等多种疾病的细胞因子,但对于在某一疾病中该因子具体作用的研究仍旧缺乏。在 ALI 中,现有体外细胞研究认为 PBEF 可能涉及促进肺泡上皮和微血管内皮细胞炎症损伤细胞,增加细胞通透性、减少炎症细胞凋亡并使炎症细胞活化等多个病理生理过程,说明 PBEF 与 ALI 的发生、发展存在一定关系,但目前尚无研究直接观察和验证 PBEF 在 ALI 中的作用,并且在这些病理生理过程中 PBEF 参与的具体机制包括其受体和通路等仍未完全明了,因此需要通过更多实验来研究 PBEF 在 ALI 中的作用。

### 参考文献:

- [1] Donelan KJ, Anderson KA. Transfusion-related acute lung injury(TRALI): a case report and literature review[J]. S D Med, 2011, 64(3): 85-88.
- [2] Zimmerman JJ, Alchta SR, Caldwell E, et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury[J]. Pediatrics, 2000, 124(1): 875-95.

- [3] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome; a population-based study in Olmsted County, Minnesota[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 59-66.
- [4] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1998-2003 年北京地区重症加强治疗病房急性呼吸窘迫综合征的临床流行病学调查[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 201-204.
- [5] Chang YH, Chang DM, Lin KC, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases; a meta-analysis and systemic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(6): 515-527.
- [6] Bi TQ, Che XM. Nampt/PBEF/visfatin and cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(2): 119-125.
- [7] Brentano F, Schorr O, Ospelt C, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(9): 2829-2839.
- [8] Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 361-370.
- [9] Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(2): 1431-1437.
- [10] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [11] Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase(NAMPT)/pre-B cell colony(PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1200-1211.
- [12] Zhou J, Seidel ER. Estrogens induce visfatin expression in 3T3-L1 cells[J]. *Peptides*, 2010, 31(2): 271-274.
- [13] Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Endocrinol*, 2005, 185(3): R1-8.
- [14] 刘圣文, 乔树宾, 刘东青, 等. 内脏脂肪素促进内皮细胞合成单核细胞趋化蛋白 1 和白介素 6 的实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(40): 2843-2846.
- [15] Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury; epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 243-252.
- [16] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Augmentation of pulmonary epithelial cell IL-8 expression and permeability by pre-B-cell colony enhancing factor[J]. *J Inflamm(Lond)*, 2008, 5: 15.
- [17] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability[J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(1): 19-30.
- [18] Liu P, Li H, Cepeda J, Xia Y, et al. Regulation of inflammatory cytokine expression in pulmonary epithelial cells by pre-B-cell colony-enhancing factor via a nonenzymatic and AP-1-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27344-27351.
- [19] Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D, et al. Pre-B-cell-colony-enhancing factor is critically involved in thrombin-induced lung endothelial cell barrier dysregulation[J]. *Microvasc Res*, 2005, 70(3): 142-151.
- [20] 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.
- [21] Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway[J]. *Int J Obes(Lond)*, 2009, 33(4): 465-472.
- [22] Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9): 1318-1327.
- [23] Li Y, Zhang Y, Dorweiler B, et al. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34833-34843.
- [24] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1748-1758.
- [25] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004[J]. *JAMA* 2006, 295(13): 1549-1555.
- [26] Chen J, Zhao XL, Wu F, et al. Epidemiology of obesity and overweight and relation thereof to the prevalence of hypertension in 14 provinces/municipality in China[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(40): 2830-2834.
- [27] Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? [J]. *Ann Med*, 2006, 38(1): 52-63.
- [28] Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, et al. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome[J]. *Thorax*, 2010, 65(1): 44-50.
- [29] Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(4): 323-326.
- [30] Ward PA. Oxidative stress; acute and progressive lung injury[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1203: 53-59.
- [31] Zhang LQ, Adyshev DM, Singleton P, et al. Interactions between PBEF and oxidative stress proteins—a potential new mechanism underlying PBEF in the pathogenesis of acute lung injury[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(13): 1802-1808.