

- 病中的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(2): 177-181.
- [14] Rosanò L, Cianfrocca R, Masi S, et al. Beta-arrestin links endothelin a receptor to beta-catenin signaling to induce ovarian cancer cell invasion and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(8): 2806-2811.
- [15] Lin CH, Shen ML, Kao ST, et al. The effect of sesamin on airway fibrosis in vitro and in vivo[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(1): 141-150.
- [16] Lovgren AK, Kovacs JJ, Xie T, et al.  $\beta$ -arrestin deficiency protects against pulmonary fibrosis in mice and prevents fibroblast invasion of extracellular matrix[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(74): 74ra23.
- [17] Sun WY, Song Y, Hu SS, et al. Depletion of  $\beta$ -arrestin2 in hepatic stellate cells reduces cell proliferation via ERK pathway[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(5): 1153-1162.
- [18] 孙慧伶, 葛宇黎, 陈永平.  $\beta$ -arrestin 在小鼠肝纤维化模型中的表达及其意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(10): 773-775.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.045
- [19] Ciesla A, Kusmider M, Faron-Górecka A, et al. Intrahepatic expression of genes related to metabotropic receptors in chronic hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(31): 4156-4161.
- [20] Nakaya M, Chikura S, Watari K, et al. Induction of cardiac fibrosis by  $\beta$ -blocker in G protein-independent and G protein-coupled receptor kinase 5/ $\beta$ -arrestin2-dependent signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2012, 287(42): 35669-35677.
- [21] Tilley DG. G protein-dependent and G protein-independent signaling pathways and their impact on cardiac function[J]. Circ Res, 2011, 109(2): 217-230.
- [22] Ibrahim IA, Nakaya M, Kurose H. Ezrin, radixin, and moesin phosphorylation in NIH3T3 cells revealed angiotensin II type 1 receptor cell-type-dependent biased signaling[J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(1): 1-9.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2015-02-25)

## 低氧条件下铁调素表达的研究进展

乔 倩<sup>1</sup>综述, 耿 惠<sup>2</sup>△审校

(1. 青海大学医学院, 西宁 810001; 2. 青海大学附属医院血液科, 西宁 810001)

[关键词] 铁调素; 缺氧; 铁代谢; 铁稳态

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2134-03

铁调素(hepcidin, Hpc)是调控体内铁稳态的关键的铁调节激素。它是由肝脏合成并分泌到血液循环中的富含 25 个氨基酸的抗菌多肽(2 789, 4)。Hpc 最初是在血液和尿液中以抗菌肽的形式被发现的。Hpc 在生物体内检测是含有 25 个氨基酸的多肽形式(hpcidin-25)和 2 种较小的同种型(hpcidin-22 和 hpcidin-20), 但只有 hpcidin-25 已被证实参与铁代谢的调节。尽管 Hpc 在体外具有抗菌作用, 但在生理条件下低浓度的 Hpc 不能发挥上述抗菌活性, 也就是说发挥抗菌肽作用的浓度比生理状态下的浓度要高<sup>[1]</sup>。Hpc 是铁稳态的中央调节因子, 它可以通过 Hpc-膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)轴, 调控肠道铁的吸收和巨噬细胞铁的释放, 这一功能是通过诱导 FPN 细胞内吞和降解而实现的<sup>[2]</sup>。

### 1 Hpc 与铁代谢的关系

**1.1 Hpc 对铁稳态的调节** Hpc 是调节铁稳态的关键物质, 可在铁的动态平衡中发挥有效作用, 它的变化会引起铁含量超负荷和铁缺乏。因此, 对它的研究得到了科学界的广泛重视, 并成为研究机体铁代谢的一个重要领域。

Hpc 对铁代谢的调节主要通过 FPN 实现, FPN 是目前在哺乳动物中发现的唯一的细胞铁输出蛋白, 在肝脏、十二指肠上皮细胞、网状内皮组织巨噬细胞的细胞膜上均有表达<sup>[3]</sup>。具体机制为: Hpc 与细胞表面的 FPN 结合, 形成 Hpc-FPN 复合物, 诱导了 FPN 的泛素化及 Hpc-FPN 复合物的降解。从而抑制小肠吸收细胞和巨噬细胞的铁释放进入血液, 使血清铁水平降低。FPN 的降解具体又可分为 Hpc 依赖的降解途

径和非 Hpc 依赖的降解途径。前者因为 Hpc 与 FPN 的结合导致了胞质蛋白激酶 Jak2 与 FPN 的结合, 一旦与 Jak2 结合上, FPN 发生磷酸化和内化, 内化的 FPN 在溶酶体内被降解。而后者中铜蓝蛋白活性的丧失会导致 FPN 的内化, 细胞表面 FPN 可以被泛素化进而导致其在溶酶体内内化和降解<sup>[4]</sup>。实验证据证实了 Hpc 这种作用机制: Hpc 基因的破坏导致了细胞膜上 FPN 的堆积和随后表达的铁超载<sup>[5]</sup>, Hpc 表达的增加导致血清铁和铁的吸收降低。研究表明: FPN 缺陷的小鼠在小肠细胞、巨噬细胞和肝细胞中积累了大量的铁, 这一结果证明 FPN 在这些细胞的铁代谢中起着关键的作用。总之, Hpc 通过限制铁的吸收和巨噬细胞铁的释放来调控铁稳态。

**1.2 Hpc 的转录调控** 作为体内铁代谢的中央调节因子, Hpc 的表达也被改变铁的动态平衡的因素所调节, 包括体内铁储备的变化、贫血、缺氧、炎症和红细胞生成。口服和肠外铁的摄入会提高 Hpc 的水平, 另一方面, 铁缺乏的状态会降低 Hpc 的水平<sup>[5]</sup>。

**1.2.1 铁储备变化调控 Hpc 表达** 体内肝铁储存和血液循环中与转铁蛋白结合的铁(Tf-Fe<sub>2</sub>)通过不同的信号影响肝脏 Hpc 的表达<sup>[6-7]</sup>。转铁蛋白受体-1(transferrin receptor-1, TfR1), 转铁蛋白受体 2(TfR2)和遗传性血色病铁蛋白(hemochromatosis iron protein, HFE)组成的肝细胞复合体可感受血液循环中的转铁蛋白。TfR2 和 HFE 的缺陷通过胞外的信号调节激酶: ERK/MAPK 途径和 BMP/SMAD 途径来下调

Hepc 的表达。胞内铁储备通过骨形态发生蛋白 (bone morphogenic protein, BMP) 以自分泌或旁分泌的形式调控 Hepc 的表达, 包括 BMP6 在内的 BMPs 已经被证实体内影响 Hepc 的生成。例如 BMP 基因敲除的大鼠模型导致严重的超铁负荷<sup>[8]</sup>。这些细胞外信号分子作用于肝细胞 BMP 受体进一步激活细胞内 SMAD 信号通路来增加 Hepc 的转录。Hepc 调节蛋白 (hemojuvelin, HJV) 作为 BMP 蛋白的辅助受体, 因为不同的 Hepc 的调控途径会聚于该膜结合蛋白, 所以其在 Hepc 表达中尤为关键。在低铁储备情况下, 膜锚定的 HJV 被蛋白裂解酶-2 所裂解, 跨膜丝氨酸蛋白酶 6 (TMPRSS6) 基因编码蛋白裂解酶-2, 从而降低 BMP 途径的活性来抑制 Hepc 的产生<sup>[9]</sup>。

**1.2.2 红细胞生成调控 Hepc 的表达** 红细胞生成需要大量的原料铁, 因此红细胞生成成为 Hepc 产生的抑制剂。临床研究及动物实验表明血清 Hepc 和 mRNA 水平均由下游 EPO 管理<sup>[10-11]</sup>, 虽然红细胞生成影响 Hepc 的机制不明, 早期的证据表明有两种蛋白通过产生红细胞前体来调控 Hepc 的表达。一种是生长分化因子 15 (growth differentiation factor, GDF15), 它可以抑制 Hepc 的表达且在  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者中表达增高<sup>[12]</sup>; 另一个因子是扭转原肠胚形成同系物 1 (twisted gastrulation protein, TWGSI), 它和 GDF15 通过抑制 BMP/SMAD 信号在体外抑制 Hepc 的表达<sup>[13]</sup>。

**1.2.3 炎症调控 Hepc 的表达** 炎症刺激通过增加白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 进而提高 Hepc 的表达。IL-6 与其受体结合激活 JAK/STAT 信号通路, 导致 STAT 磷酸化, 进而促使转录激活因子 STAT3 结合到 Hepc 基因的启动子区并激活转录<sup>[14]</sup>。

## 2 缺氧和铁代谢

既往研究表明, 当人类进入低氧环境时, 会影响膳食中铁的吸收, 增加红细胞生成。随着海拔高度的增加氧分压下降, 贫血或局部组织缺氧时, 激活一系列缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)/缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE) 系统。在常氧条件下, HIF-1 $\alpha$  由脯氨酰羟化酶 (prolylhydroxylase, PHD) 羟基化, 然后结合希佩尔-林道 (von Hippel-Lindau, VHL) 蛋白最终导致泛素化和蛋白酶体降解。在缺氧条件下, 羟化酶的活性被抑制, 导致 HIF-1 $\alpha$  积累, 与大多数低氧反应基因的低氧反应元件 (hypoxia responsive element, HRE) 结合。与 HIF-1 $\alpha$  类似, HIF-2 $\alpha$  的稳定性也通过 PHD 受氧分压的调节, 并在促红细胞生成素 (EPO) 表达的缺氧信号中起着主导作用<sup>[15]</sup>。HIF-2 诱导肾脏和肝脏分泌 EPO (取决于缺氧的严重程度), 导致血清 EPO 水平增加和红细胞生成增加, 后者则导致肝脏抑制 Hepc 的分泌<sup>[16]</sup>。HIF-2 直接调控肝脏和肾脏 EPO 合成的调节, 但是通过刺激骨髓造血活动来间接调节 Hepc 的表达<sup>[17]</sup>。

## 3 缺氧和 Hepc 的表达

Nicolas 等<sup>[18]</sup>于 2002 年率先提出缺氧抑制 Hepc 的表达, 他在氧浓度为 0.1%~2% 的条件下培养 HepG2 细胞, 发现与氧浓度为 20% 的常氧条件下培养细胞相比 Hepc mRNA 的表达明显下降。相似的, 大鼠在低氧氧舱 (模拟海拔 5 500 m) 缺氧 48 h 后 Hepc 的表达也下降。Hintze 等<sup>[19]</sup>也报道在 1% 氧浓度下培养大鼠肝脏 HepG2 细胞, Hepc mRNA 表达与在氧浓度为 20% 下培养肝脏细胞相比下降。但是连接缺氧和 Hepc 表达下调的具体分子机制尚不清楚。

Vdker<sup>[20]</sup>研究表明肝细胞特异性 HIF-1 $\alpha$  基因敲除的大鼠与野生型大鼠相比, 饮食中铁缺乏可以下调 Hepc 表达。这就

表明: HIF-1 $\alpha$  可能是 Hepc 信号的负性调控因子。另外肝细胞特异性 VHL 基因敲除的大鼠有较高的 HIF-1 水平, 但降低 Hepc 增加了肝脏 FPN 的水平。这就更进一步表明 HIF 系统是 Hepc 表达的负性调节因子。有研究表明, Hepc 的启动子区域存在 HIF/HRE 信号通路负调控靶点, HIF 信号通路直接或间接通过上游介质参与 Hepc 的表达调控, 这与之前的研究相似。通常情况下 HIF 系统是基因表达的正性调控因子, 但是 HIF 系统的负性转录调控也并不是前所未有的。

缺氧时 HJV 被剪切为可溶性的 HJV 从而抑制 BMP / BRE 信号通路, 进而降低 Hepc 启动子的活性<sup>[21]</sup>。有一种假说<sup>[22]</sup>是 HJV 调节 Hepc 不论 HJV 是锚定于细胞膜上还是可溶性的 HJV (SHJV), 膜锚定 HJV 参与 BMP/SMAD 的正调控, 而 SHJV 作为虚拟受体抑制此通路导致 Hepc 表达下降。

一些研究表明<sup>[23]</sup>缺氧对 Hepc 的调控通过 HJV/BMP 轴和缺氧调控的蛋白裂解酶-2 (也称跨膜丝氨酸蛋白酶 6, TM-PRSS6) 和弗林蛋白酶实现。也有研究认为缺氧没有引起 HIF-1 $\alpha$  或 HIF-1 $\beta$  基因敲除大鼠中 Hepc 表达上调; 缺氧引起了 HepG2 细胞中 Hepc 的表达下调, 但与 HIF-1 $\alpha$  无关。因此缺氧/HIF-1 $\alpha$  信号通路与 Hepc 表达调控之间的关系有待进一步研究。

Sonnweber 等<sup>[24]</sup>研究表明缺氧时导致 Hepc 显著减少并且血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF-BB) 增加, 他们推断 PDGF-BB 与 Hepc 的下调有关, 可能是通过 PDGF-BB 下调转录的蛋白表达因子 CREB 和 CREB-H, 抑制 Hepc 的转录。缺氧抑制 Hepc 的表达通过 PDGF-BB 的新兴通路, 导致循环铁更多地用于红细胞的生成。

但是 Lundgrin 等<sup>[25]</sup>在研究埃塞俄比亚南部的阿姆哈拉族和奥罗莫族 Hepc 水平发现: 高海拔 (3 700 m) 的阿姆哈拉族与低海拔 (1 200 m) 的阿姆哈拉族相比, 其血浆 Hepc 水平更高; 而高海拔 (4 000 m) 的奥罗莫族 Hepc 水平与低海拔 (1 500 m) 的奥罗莫族 Hepc 水平相比, 二者无明显差异。这与之前的研究是有冲突的。Lundgrin 等得出结论: 在持续低氧时阿姆哈拉族或奥罗莫族 Hepc 水平并未得到抑制, 可能是因为红细胞生成是稳定的, 由于低血红蛋白水平、EPO 水平和体内铁储存增高导致低铁需求并未抑制 Hepc 表达。

## 4 小 结

Hepc 是当前公认的参与维持机体铁稳态和调节铁代谢的关键物质。调节 Hepc 的通道主要是铁依赖性 HFE/TfR2 通道、炎性反应引起的 JAK/STAT3 通道和转化因子超家族的 BMP/SMAD 信号通路。为低氧状态下红细胞增殖及慢性高原病的发病机制提供了一系列的理论依据, 进而为慢性高原病的防治提供了更多的新方法和途径。

## 参考文献

- [1] Zhao N, Zhang AS, Caroline AE. Iron regulation by hepcidin[J]. J Clin Invest, 2013, 123(6): 2337-2343.
- [2] Aslam MF, Frazer DM, Faria N, et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice[J]. FASEB J, 2014, 28(8): 3671-3678.
- [3] 长春康, 张曦, 肖超, 等. Hepc 的表达与调节机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(4): 1030-1033.
- [4] De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin and ferroportin: the new players in iron metabolism[J]. Semin Liver Dis, 2011, 31(3): 272-279.

- [5] Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice[J]. *Blood*, 2005, 105(12):4861-4864.
- [6] Ramos E, Kautz L, Rodriguez R, et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4):1333-1341.
- [7] Corradini E, Meynard D, Wu Q, et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):273-284.
- [8] Enns CA, Ahmed R, Wang J, et al. Increased iron loading induces Bmp6 expression in the non-parenchymal cells of the liver independent of the BMP-signaling pathway[J]. *Plos One*, 2013, 8(4):7811-7819.
- [9] Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, et al. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis[J]. *Blood*, 2010, 115(18):3817-3826.
- [10] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin [J]. *Haematologica*, 2010, 95(3):505-508.
- [11] Liu QD, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12):4635-4644.
- [12] Tarkun P, Mehtap O, Geduk A, et al. Serum hepcidin and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(3):228-235.
- [13] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells[J]. *Blood*, 2009, 114(1):181-186.
- [14] Huang H, Constante M, Layoun A, et al. Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli[J]. *Blood*, 2009, 113(15):3593-3599.
- [15] Shah YM, Xie L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3):630-642.
- [16] Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(1):1-13.
- [17] Mastrogiannaki M, Matak P, Mathieu JR, et al. Hepatic HIF-2 down-regulates hepcidin expression in mice through epo-mediated increase in erythropoiesis [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6):827-834.
- [18] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7):1037-1044.
- [19] Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia[J]. *Adv Hematol*, 2011(4):510304.
- [20] Volker H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors[J]. *Blood*, 2013, 122(1):41-53.
- [21] Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic protein as regulators of iron metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34(5):77-94.
- [22] Przybyszewska J, Zekanowska E. The role of hepcidin and haemojuvelin in the pathogenesis of iron disorders in patients with severe malnutrition[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2014, 21(2):336-338.
- [23] Maurer E, Gutschow M, Stirnberg M, et al. Matriptase-2 (TMPRSS6) is directly up-regulated by hypoxia inducible factor-1: identification of a hypoxia-responsive element in the TMPRSS6 promoter region[J]. *Biol Chem*, 2012, 393(6):535-540.
- [24] Sonnweber T, Nachbaur D, Schroll A, et al. Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB[J]. *Gut*, 2014, 63(12):305-317.
- [25] Lundgrin EL, Janocha AJ, Koch CD, et al. Plasma hepcidin of ethiopian highlanders with steady-state hypoxia [J]. *Blood*, 2013, 122(11):1989-1991.

(收稿日期:2014-09-18 修回日期:2015-02-19)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.046

## Nampt 与糖尿病肾病炎症-纤维化关系的研究进展

王 平<sup>1</sup>, 陈 叶<sup>1</sup>综述, 冯乐平<sup>2</sup>审校

(桂林医学院:1. 基础医学院;2. 生物技术学院 541004)

[关键词] 尼克酰胺磷酸核糖转移酶;糖尿病肾病;炎症;作用机制

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2136-04

作为糖尿病最严重的微血管并发症之一,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大约可累及约 40% 的糖尿病患者<sup>[1]</sup>。糖尿病患者发生肾脏损害时,会出现持续性蛋白尿,病情日趋

严重,继而发展至终末期肾衰竭,是糖尿病患者死亡的危险因素之一,严重威胁人类健康。DN 的发病机制复杂多样,包括糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、细胞因子、血管损伤、免疫