

- [17] Liang J, Fu J, Kang H, et al. The Stimulatory effect of TLRs ligands on maturation of chicken bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 155(3):205-210.
- [18] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling [J]. *Nature Rev Immunol*, 2004, 4(7):499-511.
- [19] Roach JM, Racioppi L, Jones CD, et al. Phylogeny of toll-like receptor signaling: adapting the innate response [J]. *PLoS One*, 2013, 1(8):e54156.
- [20] Ruslan M, Jr JC. Innate immune recognition: mechanisms and pathways [J]. *Immunol Rev*, 2000, 173(1):89-97.
- [21] Falgarone G, Jaen O, Boissier MC. Role for innate immunity in rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(1):17-25.
- [22] Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors [J]. *Immunity*, 2010, 32(3):305-315.
- [23] 李静, 宝福凯, 柳爱华, 等. 莱姆病致病机制研究进展 [J]. *生命科学研究*, 2014, 18(2):173-178.
- [24] 汪玉娇, 宝福凯, 柳爱华. Toll 样受体和趋化因子与莱姆关节炎发病的相关性 [J]. *中国热带医学*, 2012, 12(11):1412-1415.
- [25] Bao FK, Fikerig E. The joint-specific expression profile of *Borrelia burgdorferi* in the murine hosts [J]. *Bull Sci Technol*, 2008, 24(6):832-838, 846.
- [26] Dennis VA, Dixit S, O'Brien SM, et al. Live *Borrelia burgdorferi* • 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.042
- feri spirochetes elicit inflammatory mediators from human monocytes via the Toll-like receptor signaling pathway [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(3):1238-1245.
- [27] Liu N, Montgomery RR, Barthold SW, et al. Myeloid differentiation antigen 88 deficiency impairs pathogen clearance but does not alter inflammation in *Borrelia burgdorferi*-infected mice [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(6):3195-3203.
- [28] Oosting M, Hofstede HT, Sturm P, et al. TLR1/TLR2 Heterodimers Play an Important Role in the Recognition of *Borrelia Spirochetes* [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e25998.
- [29] Tanja PO, Erin C, Acosta DI, et al. TRIF mediates Toll-like receptor 2-dependent inflammatory responses to *Borrelia burgdorferi* [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(2):402-410.
- [30] Tschirren B, Andersson M, Scherman K, et al. Polymorphisms at the innate immune receptor TLR2 are associated with *Borrelia* infection in a wild rodent population [J]. *Proc R Soc B*, 2013, 280(1759):364.
- [31] Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al. Phagosomal TLR signaling upon *Borrelia burgdorferi* infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014(4):55.
- [32] Oosting M, Buffen K, van der Meer JW, et al. Innate immunity networks during infection with *Borrelia burgdorferi* [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2014, 25(1):1-12.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-10-14)

各种宫内发育迟缓动物模型的比较*

段 畅, 王曜晖, 高 静, 侯拉梅 综述, 李丽娟[△] 审校
(遵义医学院病理生理教研室, 贵州遵义 563000)

[关键词] 宫内发育迟缓; 动物模型; 代谢性疾病
[中图分类号] R332 [文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0696-04

宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 是指新生儿出生体质量在同龄儿正常体质量的第 10 百分位数以下或低于平均值的 2 个标准差^[1], 是胚胎在母体的子宫内由于各种不利因素而导致发育不良最终出现低出生体质量的现象。因此, IUGR 都是以新生儿低出生体质量的方式表现出来^[2]。据统计, IUGR 的发生率会随着气候条件、地理环境、经济发展水平等因素的不同而改变, 世界范围的整体发生率为 2.75%~15.53%, 在中国, IUGR 的平均发生率大约为 6.39%。

1995 年, Barker 首次提出许多成年疾病具有胚胎发育不良的基础, 即成人疾病的胚胎起源假说 (fetal origins of adult disease, FOAD)^[3]。该假说认为胚胎出现营养不良时, 其代谢及器官的组织结构均可进行相应的调整, 后者可能是成年后某些疾病发生的根源。另有研究进一步表明, IUGR 与其成年后的 2 型糖尿病、肥胖、高血压、非酒精性脂肪肝等密切相关^[4-6]。可见, 从胚胎起源角度来研究上述疾病的发生和发展是当前医学界的一项重要任务。通常选取与人类病理特征相似的动物来复制 IUGR 模型进行相关研究。目前已有多种动物、多种方

法可复制 IUGR 模型, 本文旨在对各种 IUGR 动物模型进行阐述、比较, 分析在研究时如何选择复制 IUGR 的动物及复制的模型方法。

1 IUGR 模型动物的选择

理想的 IUGR 动物模型所选用的动物在生理特征和解剖特点上要与人类尽可能接近; 其次, 复制 IUGR 动物模型要进行多次实验、大量检测。因此, 复制 IUGR 动物模型要求选择的动物经济成本低, 容易复制, 且易于检测。目前, 可用于复制 IUGR 模型的动物主要有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、猪、绵羊、猴、狒狒、鸡、狗等^[7-11], 其中大鼠、小鼠、家兔、猪、绵羊等最常用。

鼠由于繁殖快、数量多、适应性强等特点, 其成本低, 是最常用的实验动物, 也是 IUGR 动物模型研究中利用最早、使用最广泛的动物。Reamon-Buettner 等^[7] 曾经利用鼠成功复制 IUGR 模型。但鼠属于啮齿类动物, 生理结构和胚胎发育过程与人类存在一定程度的差异, 当研究胎盘功能不全等因素引起的 IUGR 时, 用大鼠复制的 IUGR 动物模型便不合适。

羊和猪也是用于复制 IUGR 模型的常见动物。羊和猪的

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260131); 贵州省优秀科技人才省长专项资金项目 [黔省合字 (2011) 58]。 作者简介: 段畅 (1989—), 在读硕士研究生, 主要从事表观遗传学与疾病关系的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (0851) 28609547; E-mail: fdhllj@sohu.com。

体型较大,适于解剖、采样等实验操作。羊和猪在我国农村饲养广泛,某些品种也具有产崽多、性早熟的特点,能够满足实验对样本数量的需求;更重要的是,羊和猪的生理特征与人类具有较好的相似性,其胚胎的生长发育过程和解剖学特点也接近人类。因此,与鼠 IUGR 模型相比,羊和猪的 IUGR 模型更具优势。但是,羊和猪的价格比较昂贵,体型也较大,而且孕期也比较长,因此复制模型的成本较高,复制模型的技术难度较大,复制模型的时间也比较长。

此外,家兔也具有繁殖快、成本低的特点,由于其具有双子宫且胚胎有各自的羊膜腔,使家兔便于在实验中设定窝内对照。因此,家兔也是常用于复制 IUGR 模型的动物。选择猴作为复制 IUGR 模型具有特别的意义,因为猴属于灵长类动物,在形态和机能上与人类最接近,尤其其胎盘结构与人类非常接近,用于研究 IUGR 对疾病的影响,更为合适。但猴的成本太高,且资源稀少并受到使用限制。

模型动物的选择大多没有严格的界限。但选择模型动物时需注意,除了已经明确提出的部分研究不能采用一些动物的情况外,模型动物的选择要根据研究者的研究条件与环境、具体内容、具体要求及研究经费等方面来综合考虑并确定。

2 IUGR 动物模型

2.1 被动吸烟法

被动吸烟法的复制原理与临床情况非常接近,即在动物妊娠期间,将点燃的香烟放入笼中,让其处于被动吸烟状态。吸烟能产生大约 4 000 多种有毒的化学物质,包括氧化性气体、重金属、氰化物等。怀孕期间被动吸烟会对胚胎发育产生比较严重的影响,通过脐带,胚胎也会处于被动吸烟状态。烟毒诱使胚胎的脉管系统发生重塑,如烟毒中的尼古丁会刺激血管收缩,使胎盘血流灌注量降低;烟毒中的一氧化碳进入血液后会降低血液的携氧能力等,可见,烟毒可使胚胎的血液、氧气和营养供应减少,导致 IUGR 发生。另外,烟毒中的一些成分还会干扰细胞的生长及其分化,造成大脑、肝脏等重要器官发生病变,促进 IUGR 发生。根据柯志勇等^[22]的总结分析报告,认为被动吸烟法具有成功率高和仔鼠的成活率高的优势。但是,采用被动吸烟法复制模型时需要连续多日操作,且动物需要安置在一个半封闭的容器内被动吸烟,因此,羊、猪等体型较大的动物所需的吸烟量和空间都相对比较大,吸烟量和吸烟时间不容易掌握,吸烟量过大、时间过长容易导致流产和畸形儿,吸烟量过小、时间过短则作用不明显。目前,孕妇被动吸烟已成为中国的一种严峻形势,研究孕妇被动吸烟对其子代的影响有着非常重要的意义。使用被动吸烟法复制 IUGR 模型主要应用于对子代学习记忆功能、海马功能及肺损伤等方面的相关研究,模型动物的选择以鼠较常见,不适合体积较大的动物。

2.2 子宫动脉结扎法

子宫动脉结扎法是模拟人类子宫胎盘血液灌注量不足而引起 IUGR 的发生机制,通过对动物子宫动脉进行结扎来达到减少子宫胎盘血流灌注量、胎盘营养物质和氧气的供应,最终导致 IUGR 的发生。1964 年, Wigglesworth^[13]首先应用结扎子宫动脉的方法成功复制了 IUGR 动物模型,因此,结扎子宫动脉的方法也被称为 Wigglesworth 法,此后,这种方法被迅速推广。但是这种方法存在死胎率高且 IUGR 发生率低的问题。为了更好地采用子宫动脉结扎法复制 IUGR 模型,潘石蕾等^[14]改良了 Wigglesworth 法,对双侧子宫动静脉进行部分结扎,将 IUGR 发生率提高到 33.33%,并将实验组胎鼠的病死率降低到 4.94%。随后,有学者基于卵巢动脉是子宫动脉一个分支的解剖学特点,解决了子宫动脉结扎法复制 IUGR 动物模型技术要求高、推广困难的问题,成功复制了 IUGR 大鼠模型^[15-16]。尽管子宫动脉结扎法已经有

明显改善,但其技术操作难度仍然比较大,结扎过紧会因血液供应完全中断导致胚胎得不到营养而胎死宫中,结扎过松则 IUGR 发生率不高,因此,这种复制模型的方法总体成功率还不够理想。子宫动脉结扎法复制模型的研究表明,由于子宫胎盘功能不全导致的 IUGR 将影响子代肝脏、胰腺和肾脏的正常发育,造成相关疾病的发生。子宫动脉结扎法主要适合于研究由于子宫胎盘缺氧所造成的对胎盘的结构和功能及胚胎宫内状况改变的影响,可以选择鼠、家兔等啮齿类动物复制模型。

2.3 营养不良法

胚胎的营养供应是影响妊娠结局最重要的环境因素之一,在妊娠期间母体的营养与胚胎的生长发育有密切的关系。营养不良法的模型复制机制主要是通过母体妊娠期间,减少母体对蛋白质、能量、硫胺素、钠等营养物质的摄入量,以此来达到限制母体对胚胎的营养供应、限制胎盘生长、影响胎盘功能发挥的目的,从而影响胚胎的生长发育,最终导致 IUGR 的发生。营养不良法是目前非常常用的一种复制 IUGR 模型的方法,目前,营养不良法主要有低蛋白饮食法和低能量饮食法。Snoeck 等^[17]首先用低蛋白饮食法复制了 IUGR 大鼠模型,采用低蛋白(8%)等热量的饮食对所试动物的生殖力和胎盘的重量无显著影响,但子代的出生体质量降低。除低出生体质量外,妊娠期给予低蛋白饮食还可造成其他损害,如对子代的细胞增殖、胰岛大小和胰岛素水平等均有损害,甚至可发生糖尿病^[18]。郑锐丹等^[19]采用低能量饮食法也成功复制了 IUGR 大鼠模型,该方法在妊娠期间仅给予动物正常饮食的 30%,即获得较为理想的 IUGR 动物模型。目前采用低蛋白饮食法和低能量饮食法均可较好复制出 IUGR 模型,在实际应用中以前者居多。但在国内由于饲料合成技术要求较高导致后者应用较多一些。与其他复制方法相比,营养不良法的 IUGR 发生率较高,且可以产生较多的 IUGR 胎仔,但在对饲料的营养水平和限饲时间的控制上不易掌握。不同的营养水平与不同的限饲时间都会影响 IUGR 的发生及表现程度。经大量学者论证表明,营养不良法比较适用于对胚胎的生长发育、胎盘的功能及妊娠期母体的营养状况之间的关系进行研究,如研究 IUGR 个体发生胎盘表观遗传改变、心血管疾病、胰岛素抵抗、高血脂、肥胖、神经变性病等^[7, 20-23]潜在分子机制。此外,也便于限制某种单一营养素的摄取,研究单一营养素缺乏对机体的影响。营养不良法基本可适用于各种动物,文献报道中主要以鼠为主。

2.4 手术摘除子宫肉阜法

子宫肉阜作为唯一能与胚胎细胞直接接触的母体免疫系统,对胚胎的生长发育有着重要的影响。子宫肉阜在母体怀孕时构成母体的胎盘。手术摘除子宫肉阜会降低胎盘细胞的数量,从而影响胎盘的生长及其功能的发挥,导致胎盘难以输送给胚胎足够的营养物质和氧。Morrison 等^[24]利用羊采用手术摘除子宫肉阜法复制了 IUGR 模型,研究发现新生胚胎的子叶数会随着子宫肉阜数量等因素的变化而变化,而新生胚胎的出生体质量则与胎儿子叶的完整性及其质量成正相关关系。因此,通过手术摘除子宫肉阜复制 IUGR 动物模型是可行的。手术摘除子宫肉阜的方法也比较简单,以羊为例,在母羊交配期前的 10 周左右,切除覆盖在表层的绒毛,并尽量切除肉蒂到子叶之间的肉阜。手术摘除子宫肉阜法对母体的怀孕率有较大影响,子宫肉阜的切除导致怀孕率降低;且母体在手术后恢复的时间增长,实验周期较长。手术摘除子宫肉阜的方法仅适用于体型较大的动物,体型较小的动物不适用于此种方法,因而实验成本亦较高。这种方法复制的 IUGR 模型以绵羊多见,因此,可进行各项手术操作和各种导管的植入,如研究心脏的发育和功能改变的情况,比较适用于研究长期和短期胎盘功能不足对胚胎的影响。

2.5 热应激法 热应激法是复制 IUGR 模型的又一种方法,此种方法较少见。其原理主要是热应激导致的胎盘缩小,母体传输给胎儿的氧和营养均减少,从而造成低血氧和低血糖诱导 IUGR 发生^[25]。一项研究发现,通过提高周围环境的温度并把母羊置于其中而诱导的 IUGR 可导致两种有区别的 IUGR 类型:一种是严重型的 IUGR,患有低氧血症、低血糖症且脑/肝比例增加,胎盘和胎儿体质量分别低于对照组 40% 和 47%;另一种是轻微型的 IUGR,同对照组相比,胎盘和胎儿体质量分别降低 74% 和 77%,而脑/肝比、血氧水平和糖摄入量均正常^[9]。热应激法操作简便,但易导致实验动物本身耐受性低、子代成活率低和并发症多,高温对于研究者自身亦可造成损害。目前,文献报道热应激法多以绵羊来复制 IUGR 动物模型,主要应用于糖代谢紊乱、胎盘功能变化等方面的相关研究。

2.6 自然选择法 自然选择法一般适用于多胎动物。自然选择法就是在自然生产的情况下,选择其中的体质量较低者。多胎动物产仔数量多,其中大多会存在几只体质量较低者。有学者利用自然选择法成功复制了兔和猪的 IUGR 模型^[26-27]。自然选择法选出的 IUGR 动物是自然生产的,排除了药物、烟毒、手术、营养不良等方面的人工影响,使动物免受伤害的同时也提高了成活率。自然选择法复制的 IUGR 模型能更好地接近人类实际临床上的 IUGR;其成本低、操作简便,只需在动物自然生产之后进行体质量的区分即可。自然选择法不仅适用于猪等体型较大的动物,也同样适用于大鼠、小鼠和兔等啮齿类动物。由于通过自然选择法获得的 IUGR 动物数量不多,且其病因可能较为复杂,因此,此种方法目前应用较少。

2.7 其他 IUGR 复制方法 更生霉素腹腔注射法近年来也比较常用^[28]。更生霉素作为一种化疗药物具有胚胎毒性,可抑制细胞的分化及发育,对母体和胚胎均有一定的不良反应。现代室内装修材料、杀虫剂等的使用会损害染色体并引发遗传物质的突变,而更生霉素法比较适用于研究这些物质对孕妇及胎儿的危害。此外,一氧化氮合成酶抑制法、孕母乙醇摄入量、低氧法、血小板活化因子法、糖皮质激素诱导法(如注射倍他米松、丙酸睾酮等)也被一些研究者应用^[8,11,29]。

3 展 望

理想的 IUGR 动物模型要求成本低、操作简单、周期短、成功率高,除此之外尽量与在解剖、病理及临床表现上更接近于人类。目前,IUGR 动物模型的复制方法都存在一定的缺陷,每种方法均有优劣之分,需要在对动物充分了解的基础上,根据实验需求比如取材的需要以及实验室条件的许可范围内选择合适的方法和动物,同时可联合应用其他的复制方法来提高实验的精确度和可信度。此外,在实验研究中,应遵循实验动物的伦理原则^[30],善待动物,减少不必要的伤亡。

参考文献

- [1] 应艳琴,罗小平. 小于胎龄儿生长相关异常及生长激素治疗[J]. 临床儿科杂志,2004,22(8):559-561.
- [2] Mamelle N, Bonid M, Riviere O, et al. Identification of newborns with fetal growth restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(10):717-725.
- [3] 王晟,张中华,孙鹂. 妊娠相关因素对新生儿出生体重影响的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2014,29(2):317-319.
- [4] Valladares-Salgado A, Suarez-Sanchez F, Burquete-Garcia AL, et al. Epigenetics of childhood obesity and diabetes [J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2014, 52 Suppl 1: S88-93.

- [5] Luo K, Chen P, Xie Z, et al. Effect of intrauterine growth retardation on gluconeogenic enzymes in rat liver [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 39(4): 395-400.
- [6] Wolfe D, Gong M, Han G, et al. Nutrient sensor-mediated programmed nonalcoholic fatty liver disease in low birth weight offspring [J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207(4): 308, e1-6.
- [7] Reamon-Buettner SM, Buschmann J, Lewin G. Identifying placental epigenetic alterations in an intrauterine growth restriction (IUGR) rat model induced by gestational protein deficiency [J]. Reprod Toxicol, 2014, 45(6): 117-124.
- [8] Tarrade A, Lecarpentier E, Gil S, et al. Analysis of placental vascularization in a pharmacological rabbit model of IUGR induced by L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor [J]. Placenta, 2014, 35(4): 254-259.
- [9] de Vrijer B, Regnault TR, Wilkening RB, et al. Placental uptake and transport of ACP, a neutral nonmetabolizable amino acid, in an ovine model of fetal growth restriction [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(6): E1114-1124.
- [10] Cox LA, Comuzzie AG, Havill LW, et al. Baboons as a model to study genetics and epigenetics of human disease [J]. ILAR J, 2013, 54(2): 106-121.
- [11] Moonen RM, Kessels CG, Zimmermann LJ, et al. Mesenteric artery reactivity and small intestine morphology in a chicken model of hypoxia-induced fetal growth restriction [J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63(6): 601-612.
- [12] 柯志勇,刘军,丘小汕. 三种宫内发育迟缓大鼠模型方法的比较[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(1):24-26.
- [13] Wigglesworth JS. Experimental growth retardation in the foetal rat [J]. J Pathol Bacteriol, 1964, 88(1): 1-13.
- [14] 潘石蕾,余艳红. 一种新型胎儿宫内生长迟缓大鼠动物模型[J]. 第一军医大学学报,2002,22(4):339-340.
- [15] 颜耀华,李力,俞丽丽,等. 阻断子宫动脉建立 FGR 大鼠模型的研究[J]. 中国实验动物学报,2007,15(1):43-46.
- [16] 毛萌,赵肱,罗蓉. 短暂钳夹子宫卵巢动脉建立大鼠宫内生长迟缓模型[J]. 中国儿童保健杂志,2008,8(3):181-183.
- [17] Snoeck A, Remacle C, Reusens B, et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas [J]. Biol Neonate, 1990, 57(2): 107-118.
- [18] Marcal-Pessoa AF, Bassi-Branco CL, Stoppiglia LF, et al. A low-protein diet during pregnancy prevents modifications in intercellular communication proteins in rat islets [J]. Biol Res, 2015, 48(1): 1-10.
- [19] 郑锐丹,汪无尽,应艳琴,等. 生长追赶宫内发育迟缓大鼠早期糖脂代谢及脂肪细胞功能的改变[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(7):543-547.
- [20] Vladislava Z, Kyungjoon L, Pearson JT, et al. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilizing a rat model of maternal protein restriction [J]. Nutrients, 2014, 7(1): 119-152.
- [21] 李瑶,辛颖. 胰岛素受体底物在宫内发育迟缓大鼠胰腺组织中的表达[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(12):972-

- 975.
- [22] Shahkhalili Y, Moulin J, Zbinden I, et al. Comparison of two models of intrauterine growth restriction for early catch-up growth and later development of glucose intolerance and obesity in rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(1): R141-146.
- [23] 王宏娟, 徐世明, 李中秋, 等. 新生 IUGR 大鼠脑内胰岛素信号通路相关蛋白表达的变化[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(10): 1275-1279.
- [24] Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, et al. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293(1): 306-313.
- [25] Bahr B, Galan HL, Arroyo JA. Decreased expression of phosphorylated placental heat shock protein 27 in human and ovine intrauterine growth restriction(IUGR)[J]. *Placenta*, 2014, 35(6): 404-410.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.043
- [26] Terry L B, Jeffrey PG, Francisco AR, et al. Delayed disaccharidase development in a rabbit model of intrauterine growth retardation[J]. *Pediatr Res*, 2001, 50(4): 520-524.
- [27] Bauer R, Walter B, Zwiener U. Comparison between inulin clearance and endogenous creatinine clearance in newborn normal weight and growth restricted newborn pigs [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2000, 52(4): 367-372.
- [28] 杨速飞, 毛萌. 建立大鼠宫内生长迟缓模型的方法[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(2): 174-175.
- [29] Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 790-798.
- [30] 增振山, 王瑜, 刘福英. 动物实验机构与动物福利关系研究[J]. *医学动物防制*, 2013(1): 35-39

(收稿日期: 2015-06-12 修回日期: 2015-10-13)

Nampt 在肾病炎症-纤维化中的作用机制研究进展*

陈 叶, 王 平 综述, 冯乐平[△] 审校

(桂林医学院生物技术学院, 广西桂林 541004)

[关键词] 烟酰胺磷酸核糖转移酶; 糖尿病肾病; 炎症; 纤维化; 去乙酰化酶; 核因子- κ B

[中图分类号] R363.2+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0699-03

2013 世界糖尿病大会报告称, 目前全球约有 3.82 亿糖尿病患者, 按照既往糖尿病发病规律, 其中约有 30% 的糖尿病患者可能并发糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN), 其中很大一部分患者最终将发展为终末阶段肾病(end stage renal disease, ESRD), ESRD 的病理特点是肾脏的进行性纤维化, 迄今发病机制不清楚, 严重危害人类健康。因此, 揭示 DN 纤维化的发病机制和寻找治疗靶点成为预防和治疗 DN 的重点。病理研究发现, 在肾脏前纤维化过程中, 组织内大量炎症细胞浸润及众多细胞因子、化学因子、趋化因子相互作用, 使肾脏内损伤部位的上皮细胞逐渐向间充质样细胞转变, 成纤维细胞聚集, 并在细胞外产生大量基质性物质, 使组织在修复过程中引起肾脏纤维化失控, 持续纤维化过程导致正常组织结构和功能丧失^[1]。这一规律阐明了肾组织内炎症反应发生先于纤维化的事实, 即肾脏纤维化形成与多种原因和多种信号分子相关, 在这些信号传导途径中, 炎症通路激活是造成肾脏纤维化的共同途径, 炎症过程导致成纤维细胞激活和招募炎症因子, 进而启动和维持纤维化进程^[2]。

烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase transferase, Nampt) 又称内脂素(visfatin) 或前 B 细胞克隆增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF), 在 DN 的炎症-纤维化过程中发挥重要作用。在机体内, Nampt 具有 3 种功能: (1) 其具酶活性的 Nampt 功能, 能够催化烟酰胺和 5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP) 转变为烟酰胺单核苷酸(NMN) 和焦磷酸; (2) 淋巴细胞分泌的 Nampt, 可以协同白细胞介素 7(IL-7) 和干细胞因子(SCF), 共同刺激前 B 细胞

的形成, 即具有炎症因子功能; (3) 脂肪细胞分泌的 Visfatin 能够参与细胞增长, 具有多种细胞因子功能^[3]。近年研究发现, 在组织细胞内, Nampt 能够同时作用依赖于 NAD⁺ 的组蛋白去乙酰化酶(sirtuin type 1, SIRT1) 和核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的两种信号通路。Nampt 通过 LKB/AMPK 途径激活 SIRT1, 参与机体正常能量代谢, 改善胰岛细胞生存状况, 维持机体正常生理功能和缓解胰岛素抵抗^[4]; Nampt 又通过 NAMPT-MAPK(p38, ERK1/2)-NF- κ B 通路, 参与机体的固有免疫, 调节组织炎症反应和糖酵解过程。Nampt 通过这两个关键的信号分子相互协调和相互制约, 来平衡机体糖代谢的胰岛素信号途径和哺乳动物细胞的固有免疫途径, 在一定程度上决定着组织细胞的生理和病理乃至机体的健康与疾病状态^[5]。本文就 Nampt 分别参与 SIRT1 和 NF- κ B 具体作用机制进行综述。

1 NAMPT-MAPK(p38, ERK1/2)-NF- κ B 途径与炎症纤维化

在人类内皮细胞, Nampt 能够充分发挥细胞增长因子作用, 可以在促进内皮细胞增长的同时, 诱导血管生成上调血管内皮生长因子(VEGF) 和血管内皮生长因子受体(VEGFR) 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 分泌, 并增加基质金属蛋白酶(MMP)2/9 水平^[6]。研究表明, 应用 Visfatin 对原代培养的人血管平滑肌细胞(HASMC) 进行刺激, 能够激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)-1/2/NF- κ B/一氧化氮核酶(iNOS) 通路, 最终介导血管炎的发生。运用 ERK-1/2 抑制剂 PD98059 和 NF- κ B 抑制剂 PDTC 作用后, Visfatin 促进 iNOS 合成的作用消失^[7]。巨噬细胞活化是前纤维化形成的一个重要因素, 机体在 DN 状

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81460164)。 作者简介: 陈叶(1987-), 在读硕士研究生, 主要从事糖尿病肾病炎症方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (0773) 5835125; E-mail: lpfeng1226@sina.com。