

- 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<sup>△</sup> 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- $\kappa$ 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>。近年研究发现, 在组织细胞内, Nampt 能够同时作用依赖于 NAD<sup>+</sup> 的组蛋白去乙酰化酶(sirtuin type 1, SIRT1) 和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ 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<sup>[4]</sup>; Nampt 又通过 NAMPT-MAPK(p38, ERK1/2)-NF- $\kappa$ 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<sup>[5]</sup>。本文就 Nampt 分别参与 SIRT1 和 NF- $\kappa$ B 具体作用机制进行综述。

### 1 NAMPT-MAPK(p38, ERK1/2)-NF- $\kappa$ 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<sup>[6]</sup>。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- $\kappa$ 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- $\kappa$ B 抑制剂 PDTC 作用后, Visfatin 促进 iNOS 合成的作用消失<sup>[7]</sup>。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。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: (0773) 5835125; E-mail: lpfeng1226@sina.com。

态时,大量巨噬细胞聚集可以加剧肾脏的纤维化损伤,而删除巨噬细胞能够保护或明显减轻肾纤维化作用<sup>[8]</sup>。由链脲菌素(STZ)诱导糖尿病动物模型表明,Nampt 能够通过 JNK 和 NF- $\kappa$ B 途径促进单核细胞 IL-1 和 IL-6 的表达,从而加速单核细胞向巨噬细胞转化<sup>[9]</sup>。在前纤维化间充质细胞和纤维母细胞产生基质过程中,前纤维化因子转化生长因子(TGF- $\beta$ s)在这一过程中起着关键作用,抑制 TGF- $\beta$ s 或阻止 TGF- $\beta$ s 激活的 Smad 转录因子信号通路具有明显的抗纤维化作用,即激活 TGF- $\beta$ s 具有明显的前纤维化效应,减少 TGF- $\beta$ s 表达则减少这种效应<sup>[10]</sup>。Nampt 在慢性肾病患者内皮功能障碍过程中,可以激活多种促进炎症-纤维化因子,如应用 Nampt 处理细胞可以增加促纤维化因子的合成,包括增加 TGF- $\beta$ 1、纤溶酶原激活抑制因子-1(PAI-1)和 I 型胶原蛋白的表达,应用细胞松弛素 B 预处理可以阻止 Nampt 的这种效应<sup>[11]</sup>。Nampt 还能够纤维母细胞内激活 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白 1(AP-1)诱导的 IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-3,以及可以诱导单核细胞的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达,以上这些发现均支持 Nampt 可能作为前炎症因子和作为炎症进行靶分子治疗的证据<sup>[12]</sup>。

Song 等<sup>[11]</sup>应用 Nampt 处理肾小球系膜细胞(GMCs)发现,Nampt 能够增加 GMCs 细胞膜的葡萄糖转运子-1(GLUT-1)蛋白表达,结果使细胞外的葡萄糖大量迅速地被吸收进入细胞内,这种作用可以被 Nampt 的特异抑制剂 FK866 所阻断,证明了 Nampt 促进细胞吸收葡萄糖的作用机理,而过多地增加葡萄糖吸收可以引起系膜细胞外基质蛋白沉积,是诱导 DN 的另一主要原因,糖尿病状态高血糖环境恰恰能够刺激肾脏实质细胞内产生大量 Nampt 蛋白,这一点已经被研究所证实。细胞内产生的 Nampt 不断地刺激肾脏细胞吸收葡萄糖,会重新加重肾小球硬化症和肾小管损伤<sup>[13]</sup>。GLUT-1 合成途径的激活与 VEGF 的增加和细胞外基质蛋白(ECMP)合成密切相关,GLUT-1 介导葡萄糖细胞内转运,增加细胞内葡萄糖主要通过糖酵解参与葡萄糖代谢,产生的二脂酰甘油(DAG)和激活蛋白激酶 C(PKC),将刺激产生更多 TGF- $\beta$  和 GLUT-1,这种 TGF- $\beta$  介导的事件也包括了自身诱导的级联反应,激活更多的前纤维化因子 CTGF 和 TGF- $\beta$  受体产生,并通过 MAPK 引发更多 GLUT-1 合成和通过 Smads 途径进一步合成 ECMP。此外,血管紧张素 2(Ang II)引起的系膜血管紧张素受体 1 型(AT1)增强,可以促发 DAG/PKC 和额外的 GLUT-1 合成,AT1 结合也可以增加表皮生长因子蛋白(EGFP)、胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR),从而再次激发 ERK 和合成更多的 GLUT-1<sup>[14]</sup>。通过上述 Nampt 对诸多炎症细胞、炎性因子和多重炎症通路的刺激作用,最终导致在氧化应激状态下,DN 肾脏内的同一细胞将会受到多种不利因素的重复伤害。此外 Nampt 还可以激活 IL6/STAT3、p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 MAPK)等细胞信号分子<sup>[15]</sup>,并通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 途径诱导炎症反应和组织纤维化形成<sup>[16]</sup>。说明 Nampt 作为炎性因子和细胞增长因子在肾脏纤维化的炎性通路中发挥着重要作用,可能成为炎性因子的关键靶分子。

## 2 Nampt-NAD<sup>+</sup>-Sirt1 途径与炎症纤维化

Nampt 作为烟酰胺转化为烟酰胺单核苷酸(NMN)的关键酶,能够通过依赖于 NAD<sup>+</sup> 的 SIRT1 的作用构成 Nampt-NAD<sup>+</sup>-SIRT1 途径,作用于多种底物(如组蛋白、P53 肿瘤抑制因子、转录因子 FOXO、过氧化物酶体增殖活化受体  $\gamma$  辅助活化因子(PGC-1 $\alpha$ )和 DNA 损伤的关键调节子 KU70 等),参与调节糖异生、抑制糖酵解、增加胰岛素敏感性和促进胰岛素分泌等,在 DNA 损伤修复、细胞周期控制、抑制细胞凋亡、有

机体的能量代谢、线粒体功能保护、炎症反应、抵抗氧化应激和延长细胞寿命方面起着重要作用<sup>[17-18]</sup>。SIRT1 能够通过抗氧化和抗炎作用抵抗棕榈酸对肾脏造成的脂毒性,通过减少纤维化、抗凋亡、诱导自噬、减轻血管紧张素的反应和调节血压来发挥保护肾脏作用<sup>[19]</sup>。SIRT1 与 DN 肾脏纤维化的发生、发展密切相关,在细胞纤维化过程中,Smad3 是 TGF- $\beta$  纤维路径中的一个关键转录因子,TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路在肾脏组织纤维化过程中起重要作用,SIRT1 能够通过去乙酰化作用修饰 Smad3 分子。增加肾脏组织细胞 SIRT1 表达,可以使 Smad3 乙酰化程度降低,从而阻断 TGF- $\beta$ /Smad3 信号途径,结果是无论在 STZ 所诱导的 DN 鼠模型,还是单侧输尿管梗阻(UUO)模型,其肾脏组织纤维化程度明显减轻。说明 SIRT1 可能作为一个潜在的治疗慢性 DN 的药物<sup>[20]</sup>。在 GMCs 细胞内,SIRT1 能够通过激活核因子 E2 p45 相关因子 2(Nrf2)/和细胞核内的抗氧化反应元件(ARE),通过抗氧化途径明显减少由晚期糖基化终末产物(AGEs)引起的纤维连接蛋白(FN)和 TGF- $\beta$ 1 表达,从而阻止 AGEs 诱导的糖尿病肾纤维化<sup>[21]</sup>。

SIRT1 广泛参与 NF- $\kappa$ B 参与氧化应激、低氧调节、自噬和炎症反应,研究表明,糖尿病大鼠肾脏 SIRT1 表达量明显降低,乙酰化的 NF- $\kappa$ Bp65 和炎症因子的水平明显上升,在给予 SIRT1 激动剂后,随着 SIRT1 表达量的上升,炎症因子表达逐渐降低<sup>[22]</sup>。在 DN 过程中,随着炎症的进展,糖酵解和大量炎症因子(如 NO、ROS、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ )参与,厌氧诱导因子-1(HIF-1)被激活,SIRT1 进一步受到抑制,此时 SIRT1 在细胞中无论在 mRNA 水平,还是在蛋白水平的表达均明显下降,AMPK 几乎消失,系统性减少的 SIRT1 表达可以激活巨噬细胞的聚集,并在肾脏组织中浸润,最终导致机体对低氧所致的反应性应答能力降低,引起慢性肾脏损伤<sup>[23]</sup>。相反,过度地 SIRT1 的表达可以阻止巨噬细胞的招募和炎症的发生,SIRT1 基因沉默后,NF- $\kappa$ B 明显被激活,而组织炎症终止需要通过激活 SIRT1 抑制 NF- $\kappa$ B 信号途径发挥作用。在急性炎症过程中,NF- $\kappa$ B 糖酵解能激活巨噬细胞,而 SIRT1 则是终止这一氧化呼吸过程的开关<sup>[24]</sup>。结果清楚地反映出:NF- $\kappa$ B 信号途径在机体的炎症反应中发挥主要作用,而 SIRT1 则是细胞能量代谢和细胞生存的关键分子,二者的相互制约是维持机体生理平衡的基础,最近有一些药物的设计就是以平衡 NF- $\kappa$ B 和 SIRT1 信号分子的关系作为药物的靶点<sup>[25]</sup>。

## 3 展 望

DN 严重危害人类健康。然而,人们对 DN 肾脏纤维化的发病机制一直缺乏认识,Nampt 作为氧化性 NAD<sup>+</sup> 合成的关键酶,又在一定条件下发挥着前炎性因子的作用,其可能在 DN 的炎症-纤维化过程中发挥重要作用。上述文献表明:Nampt 在分别调节机体内 NF- $\kappa$ B 和 SIRT1 两大信号通路的过程中,可能决定着机体细胞生理和病理的发生和发展方面。因此,进一步研究 Nampt 的表达规律、代谢途径和生理功能,对于揭示 DN 纤维化的发病机制和其他因素引起的进行性肾脏纤维化将大有裨益。

## 参考文献

- [1] Zhang W, Weimin YU, Ren X. Inflammation in diabetic nephropathy[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2012(5): 146-154.
- [2] Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. Front Endocrinol, 2013, 4(1): 1-15.
- [3] Imai SI. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a

- link between NAD biology, metabolism, and diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(1): 20-28.
- [4] Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 804-816.
- [5] Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- $\kappa$ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 1939-1948.
- [6] Sun Z, Lei H, Zhang Z. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF), a cytokine with multiple physiological functions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5): 433-442.
- [7] Romacho T, Azcutia V, Vázquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2455-2463.
- [8] Wang Y, Harris DC. Macrophages in renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 21-27.
- [9] Yun MR, Seo JM, Park HY. Visfatin contributes to the differentiation of monocytes into macrophages through the differential regulation of inflammatory cytokines in THP-1 cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(4): 705-715.
- [10] Meng XM, Chung AC, Lan HY. Role of the TGF- $\beta$ /BMP-7/Smad pathways in renal diseases [J]. *Clin. Sci (Lond)*, 2013, 124(4): 243-254.
- [11] Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5): F1485-1494.
- [12] Busso N, Karababa M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD[J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2267.
- [13] Benito-Martin A, Ucerro AC, Izquierdo MC, et al. Endogenous NAMPT dampens chemokine expression and apoptotic responses in stressed tubular cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(2): 293-303.
- [14] Heilig CW, Deb DK, Abdul A, et al. GLUT1 Regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(1): 39-49.
- [15] Bae YH, Bae MK, Kim SR, et al. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 206-211.
- [16] Oita RC, Ferdinando D, Wilson S, et al. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt-and MAPK-independent, NF $\kappa$ B-dependent manner [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(4): 619-630.
- [17] Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis[J]. *Science*, 2009, 324(5927): 651-654.
- [18] Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(5): 315-325.
- [19] Kitada M, Kume S, Koya D. Role of sirtuins in kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(1): 75-79.
- [20] Huang X, Wen D, Zhang M, et al. Sirt1 Activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 115(5): 996-1005.
- [21] Huang K, Huang J, Xie X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- $\beta$ 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65(3): 528-540.
- [22] Kitada M, Takeda A, Nagai T, et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011(1): 59-61.
- [23] Lim JH, Lee YM, Chun YS, et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(6): 864-878.
- [24] Cyr AR, Domann FE. The redox basis of epigenetic modifications: from mechanisms to functional consequences [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(2): 551-589.
- [25] Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, et al. Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(6): 443-461.

(收稿日期: 2015-08-17 修回日期: 2015-10-10)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.044

## 脑小血管疾病与阿尔茨海默病的相关研究\*

柯莉综述, 晏勇<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

[关键词] 脑小血管病; 阿尔茨海默病; 淀粉样  $\beta$  蛋白

[中图分类号] R743.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0701-04

随着人类平均寿命延长和全球人口老龄化, 老年痴呆已成

为各国最重要的健康问题。阿尔茨海默病 (Alzheimer's dis-

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81271222)。 作者简介: 柯莉 (1990-), 在读硕士研究生, 主要从事神经内科疾病的诊治研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13983989050; E-mail: yyanpro@163.com。