

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.040

非折叠蛋白反应与阿尔茨海默病*

邓蒙生,刘春燕,郝亚楠 综述,殷菲 审校[△]
(重庆理工大学药学与生物工程学院,重庆 400054)

[关键词] 非折叠蛋白反应;阿尔茨海默病;内质网应激

[中图分类号] R749.1+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)18-2563-04

阿尔茨海默病(AD)是一种年龄相关的神经退行性疾病,给患者带来了巨大的心理和身体上的负担。由于人们生活方式的不断改变,AD的患病人数飞速上涨,已成为威胁人类健康的一重大疾病,根据 Alzheimer's Disease International 网站给出的统计数据,2015 年全球有 4 680 万患者,到 2030 年将增长到 7 470 万,而 2050 年可能上涨到惊人的 1.31 亿。目前就其发病机制存在多种假说,包括胆碱能假说、基因假说、金属离子假说、 β -淀粉样蛋白(A β)级联假说、Tau 蛋白过度磷酸化假说和突触功能障碍假说等。其中被广泛接受的是 A β 级联假说^[1]和 Tau 蛋白过度磷酸化引起神经纤维缠结假说^[2]。近年来,越来越多的研究结果证实,AD 的形成与神经元内质网应激(ERS)引起的非折叠蛋白反应(UPR)存在诸多联系,提示 UPR 可能会成为 AD 防治的新靶点。本文就 UPR 与 A β 代谢和 Tau 蛋白磷酸化的相关研究进展进行综述。

1 UPR

在所有人类基因组编码的蛋白质当中,分泌性蛋白大约占 20%。这些分泌性蛋白在到达它们的最终目的地之前都需要先进入折叠组装的场所——内质网。内质网不仅是蛋白质折叠组装的“容器”,它同时还提供了众多的分子伴侣,帮助蛋白质折叠、成熟。蛋白质在合成过程当中极易出错,大约有 1/3 的新生蛋白质会在转录、翻译、折叠或成熟过程中出现错误,而在翻译过程中或者在翻译后数分钟之内被降解掉。UPR 正是由于在内质网腔内聚集的错误折叠或未折叠蛋白过多,细胞为促进蛋白正确折叠或降解错误折叠蛋白而激发的重新寻求内稳态的过程^[3],涉及内质网与细胞核、核糖体和高尔基体等多种细胞器的信号传递,它有利于细胞内环境的稳定;但若 ERS 过度或反应机制失调则可能导致错误折叠蛋白在细胞内过度堆积,干扰细胞正常功能,进而引起细胞凋亡,导致疾病的发生^[4],即 UPR 是一种细胞对抗 ERS 的自身保护机制,它既可以使蛋白质合成减少以减轻 ERS,有利于细胞内环境的稳定,也可以激活凋亡信号通路而使细胞走向凋亡。

UPR 主要由存在于内质网膜上起应激传感器作用的 3 个信号分子组成,一是双链 RNA-依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、二是跨膜蛋白活化转录因子 6(ATF6)、三是肌醇需求酶 1(IRE1)。

正常情况下葡萄糖调节蛋白 78(GRP78,又称 BIP)结合在 PERK 上使之处于沉默状态。当 ERS 时,大量未折叠蛋白与 BIP 结合,从而导致其与 PERK、IRE1 分离^[5],使得 PERK 启动二聚化或磷酸化而激活,传递到下游使真核起始因子 2 α (eIF2 α)51 位点丝氨酸磷酸化,阻止蛋白合成,减轻内质网压

力。但持续的应激可激活上游基因,绕过 eIF2 α 依赖的蛋白质翻译抑制作用^[6],诱导细胞凋亡。

ATF6 作为 ERS 感受器,当内质网蛋白质折叠受阻后,ATF6 与 BIP 蛋白分离,进入高尔基体被位点 1 蛋白酶(S1P)和位点 2 蛋白酶(S2P)切割成活性形式^[7],随后进入细胞核内,与定位于 UPR 靶基因启动子区的 ERS 反应元件(ERSEs)结合,促进分子伴侣 BIP、GRP94、蛋白质二硫键异构酶(PDI)、转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)和转录因子 X 盒结合蛋白 1(XBP-1)的表达^[8]。

由于 IRE1 的二聚化位点与 BIP 结合域有部分重叠,当 BIP 从 IRE1 上释放后,二聚化位点游离,导致 IRE1 二聚化和磷酸化。自身激活的 IRE1 进一步被切割,其羧基端片断被运输到细胞核内,将 XBP-1 的 mRNA 上 26 个位于内含子的核苷酸切除,改变其开放阅读框,使之成为有活性的 sXBP1,进而促进内质网分子伴侣和 P58^{IPK} 表达。P58^{IPK} 结合并抑制 PERK,使细胞进入新的稳态。但如果应激持续存在,将会解除 PERK 介导的蛋白质翻译抑制作用^[9]。IRE1 还可能通过影响 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化水平而影响 Bcl-2 蛋白表达从而调节细胞凋亡^[10]。

2 UPR 与 AD

Hoozemans 等^[11-12]证实,UPR 渗透于 AD 发病的每一个阶段中,AD 患者 BIP 的表达量、PERK 的磷酸化水平都远远高于健康人,提示 UPR 可能在 AD 的进程中起着重要的作用。

2.1 A β 与 UPR A β 是淀粉样前体蛋白(APP)经 β 和 γ 分泌酶切割后形成的一段大小为 40~42 个氨基酸的短肽,在 AD 的发病进程中 A β 会不同程度的聚集,形成单体、低聚物、纤维等结构,这也是 AD 病理进程中的一个重要标志^[13]。尽管 A β 的作用机制还不十分清楚,但是现有的实验结果表明,ERS 引起的 UPR 与 APP 的代谢及 A β 的神经毒性密切相关^[14]。

在 AD 进程中 ERS 会扰乱 APP 加工及转运过程,开始 BIP 可与 APP 相互作用,帮助其维持正确的构象或调节其加工,但用衣霉素(TM)、毒胡萝卜素(TG)、布雷菲德菌素 A(brefeldin A)处理细胞后发现 APP 从细胞核周围迁移到细胞膜上^[15]。UPR 下游蛋白 XBP-1 会影响 ADAM10 的表达,在 AD 模型脑内可以观察到 XBP-1 的 mRNA 水平明显高于对照组^[16],同时 APP/PS1 和 5xFAD 转基因小鼠上 XBP-1 介导的 ADAM10 表达比正常老鼠强两倍^[17]。研究发过表达 APP 的人神经母细胞瘤细胞内的 A β 生成量增加使细胞变得更容易诱发 ERS,而用 γ -分泌酶抑制剂(L-685458)处理后这种倾向明显减轻^[18],敲除 SK-N-SH 细胞的 PERK 基因后 eIF2 α 的

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373459);重庆市杰出青年基金项目(cstc2014jcyjqq10003);重庆市研究生创新基金资助的项目(CYS16216)。 作者简介:邓蒙生(1991—),在读硕士研究生,主要从事药理学研究。 [△] 通信作者,E-mail:fyin@cqut.edu.cn。

磷酸化水平降低、BIP 的表达减少, A β 的毒性增强; 同时 UPR 被激活后 APP 被降解, 但淀粉蛋白前 β 位分泌酶 (BACE1) 蛋白水平及 PS1 水平明显减少, A β 水平明显增加^[19]。同时在 PERK 单倍剂量不足的老年痴呆转基因模型鼠 (5XFAD 鼠 (Tg6799 line)) 中发现 eIF2 α 的磷酸化水平降低^[20]; BACE1 的磷酸化降低^[21], 从而影响 APP 的加工过程, 提示 UPR 可能通过影响 APP 剪切影响 A β 切生成。

另外 A β 本身与 UPR 也有密不可分的联系。Chafekar 等^[22]指出, 用 A β 的低聚物孵育人成神经细胞瘤细胞 (SK-N-SH) 引起 UPR, 同时与用 TM 与 A β 处理细胞后进行对比, 发现二者具有相同的毒性机制; 在培养的神经元中加入外源性的 A β , 也使得内质网内的 Ca²⁺ 大量释放到细胞质中引起钙内稳态失衡^[23], 从而促进分子伴侣 BIP 的表达、PERK 的磷酸化、eIF2 α 的磷酸化、ATF6 的活化。且不仅 A β 的上调是与 GRP78 密切相关^[24], 同时 A β 短时间 (作用 6 h) 处理神经元就能检测到 PERK 通路被激活^[25-26]。同时有证据表明: A β 低聚物可能通过 PERK-eIF2 α 通路影响内质网和细胞微管骨架、影响内质网相关功能而引起 UPR^[27]。

2.2 Tau 蛋白与 UPR Tau 蛋白是一种微管相关蛋白 (MAP), 其作用是稳定微管 (微管是重要的细胞骨架系统, 参与维持神经元形态、轴索形成和树突状进程) 及帮助神经元突触延伸。磷酸化的 Tau 蛋白反复解聚再聚合是神经元突触延伸的必须过程。在 AD 患者脑内过度磷酸化的 Tau 蛋白总是自聚集为配对螺旋样纤维 (PHF) 再发展为 NFTs。对 AD 患者进行尸检, 在其脑内能发现 UPR 信号分子磷酸化与磷酸化的 Tau 蛋白共同存在^[12], 这些提示 UPR 可能与 Tau 蛋白异常磷酸化相关。

Hoozemans 等^[12]发现在已经形成的神经纤维缠结中检测不到磷酸化的 PERK, 但在 Tau 蛋白过度磷酸化的神经元中却大量存在; 在 TgTauP301L 转基因小鼠海马中发现磷酸化的 Tau 蛋白与磷酸化的 PERK 是明显增强的, 且有免疫共定位现象^[28]。且在转入 Tau 蛋白基因 (P301L) 动物模型上发现 21 个月大的老鼠皮层中 PERK、IRE1 α 及 eIF2 α 的磷酸化水平均明显增加; 而 PERK 抑制剂可以通过减少 Tau 蛋白磷酸化起到神经营养作用^[29]; 用诱导物诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化之后 UPR 信号分子的磷酸化也会增加^[28]; 冈田酸 (OA) 一种蛋白磷酸酶抑制剂, 可以诱导 Tau 蛋白过度磷酸化, 同时也可以引发 UPR, 与此同时还可以使 PERK 磷酸化、eIF2 α 磷酸化、IRE1 对 Xbp-1 mRNA 拼接及 CHOP 蛋白 mRNA 水平上调^[30]。在 AD 患者脑内糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、磷酸化的 PERK 是共同增加且有共定位的现象^[12], 而 GSK-3 β 是主要的 Tau 蛋白激酶, 它可以促进 Tau 蛋白磷酸化^[31]。即 UPR 通过激活 GSK-3 β 促进 Tau 蛋白磷酸化。

反过来, Tau 蛋白也可以激活 UPR 其机制如下: 可溶性的 Tau 蛋白损害内质网相关的蛋白降解 (ERAD) 并激活 UPR, 在 rTg4510 (这种小鼠表达人 P301L 突变的 4R0N Tau 蛋白) 转基因小鼠上可溶性 Tau 蛋白的积累与 PERK 的磷酸化是同时进行的。在 rTg4510 转基因小鼠上发现 Tau 蛋白与 ERAD、泛素蛋白酶体相关的两个蛋白缬酪肽包含蛋白 (VCP 又称 P97)、E3 泛素连接酶 (HRD1 又称 SYVN1) 存在共沉淀^[32]; 此时能检测到 CD3 δ (一种通过 ERAD 降解的蛋白) 大量积累, 提示 ERAD 功能受到损害, 即可溶性 Tau 蛋白或 A β 产生毒性, 通过 HRD1、VCP/p97 损害 ERAD, 当 ERAD 正常功能受到影响时, 内质网未折叠蛋白增多, 从而引发 UPR。而 UPR 又激

活 GSK-3 β 促进 Tau 蛋白磷酸化^[33]。

3 A β 和 Tau 蛋白通过 UPR 相互作用

通过研究发现, 在 AD 患者体内 A β 和磷酸化的 Tau 存在共定位^[34]。UPR 发生通过各种途径使得 A β 产生增加, 而 A β 可以通过刺激突触外的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 提高细胞内钙水平^[35], 打破细胞内钙稳态导致 UPR 发生, 此时 GSK-3 β 被激活, Tau 蛋白磷酸化水平急速上升, 且 Tau 蛋白聚集会损害 ERAD 导致 ERS 又激活 UPR; 生成的 A β 又可以反过来打破内质网钙稳态而导致 ERS, 促进 UPR 进程, 形成恶性循环。此外, A β 和 Tau 蛋白之间存在协同作用, Tau 蛋白能够结合 A β 形成可溶性复合体, 生成稳定的复合物^[36], 此复合物可通过提高 GSK-3 β 活性促进 Tau 蛋白磷酸化并作为 A β 积聚的作用位点, 加速 A β 生成沉淀^[37]。总之, A β 与 Tau 蛋白通过 UPR 被链接起来, 当神经元内发生不可逆的 UPR 时, 二者相互促进, 并最终导致神经元凋亡。其相互作用方式及可能的细胞信号转导途径, 见图 1。

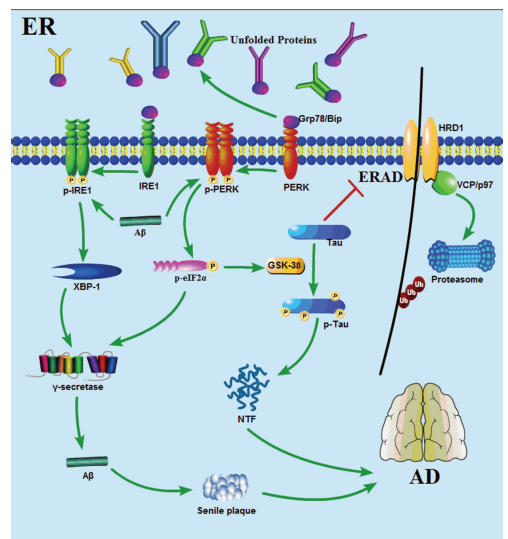


图 1 A β 和 Tau 蛋白与 UPR 的关系

4 展 望

ERS 及其下游 UPR 在 AD 中的作用越来越被人们重视, 它可能是 AD 发病的原因之一^[38-39]。体外实验证实 A β 低聚物孵育神经元可引起 Tau 蛋白过度磷酸化, A β 介导的神经毒性与 Tau 蛋白过度磷酸化通过 UPR 而被串联起来^[40]。提示这一重要的生理过程中存在许多潜在的、新的预防和治疗 AD 的作用靶点和药物。首先是化学分子伴侣, 它可以帮助蛋白质的正确折叠、正确构象的维持, 减少 A β 的生成^[41]。常见的分子伴侣 4-苯基丁酸 (4-PBA) 牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA) 被广泛用于抑制 UPR^[15,30]; 其次是影响 ER Ca²⁺ 迁移, 内质网 Ca²⁺ 稳态失衡是 ERS 的重要标志^[23], 有文献报道 Rhanadine 受体拮抗剂 (RyR) 丹曲林 (Dantrolene) 可以通过抑制 Ca²⁺ 外流、PERK 的激活^[41], 从而减少 A β 的生成^[42]; 同时也有一些经典的药物被用于这方面, 比如最近在体外实验中发现丙泊酚被认为可以抑制内质网内 Ca²⁺ 外流, 从而减少细胞凋亡^[43]。以上提示, 刺激蛋白质正确折叠, 维持蛋白质的正确构象和抑制 ERS 可能是防治 AD 的有效手段之一。

近年来 ERS 信号转导及其与 AD 关系的研究很多, UPR 作为细胞应激后的反应, 既有保护作用, 又有致凋亡作用, 在不同疾病中的角色各不相同。但总体上来说, 都是通过上调与蛋白质折叠有关的分子伴侣、使 eIF2 α 磷酸化从而减少蛋白质的

合成而发挥保护作用。但当 ERS 持续发生时,为了避免更大程度的组织损伤,内质网负荷过重的部分细胞会走向凋亡,UPR 可能在疾病进展中起到一定作用,但具体机制仍需进一步详细阐述。如何有效调控具有保护作用的 UPR 机制可以作为研究重点,能够调控 UPR 进程的化合物,或者干扰 UPR 对 A β 生成或 Tau 蛋白磷酸化的途径,都能够进一步影响 AD 的发展,从而为 AD 的早期防治提供新的思路和靶点。

参考文献

- [1] van Groen T, Kiliaan AJ, Kadish I. Deposition of mouse amyloid beta in human APP/PS1 double and single AD model transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(3): 653-662.
- [2] Takashima A. Toxic tau aggregation in AD[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 822(1): 3-9.
- [3] Smith HL, Mallucci GR. The unfolded protein response: mechanisms and therapy of neurodegeneration[J]. *Brain*, 2016, 139(8): 2113-2121.
- [4] Hetz C, Mollereau B. Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(4): 233-249.
- [5] 李明, 丁健, 缪泽鸿. 未折叠蛋白反应的信号转导[J]. *生命科学*, 2008, 20(2): 246-252.
- [6] Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response[J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74(74): 739-789.
- [7] Cunard R. Endoplasmic reticulum stress in the diabetic kidney, the good, the bad and the ugly[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(4): 715-740.
- [8] Michalak M, Gye MC. Endoplasmic reticulum stress in periimplantation embryos[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2015, 42(1): 1-7.
- [9] Yan W, Frank CL, Korth MJ, et al. Control of PERK eIF2 α kinase activity by the endoplasmic reticulum stress-induced molecular chaperone P58IPK [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(25): 15920-15925.
- [10] Di Meo S, Reed TT, Venditti P, et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(22): 1245049.
- [11] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(2): 165-172.
- [12] Hoozemans JJ, van Haastert ES, Nijholt DA, et al. The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1241-1251.
- [13] Viola KL, Klein WL. Amyloid beta oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2): 183-206.
- [14] Ghribi O. The role of the endoplasmic reticulum in the accumulation of beta-amyloid peptide in Alzheimer's disease [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(1): 119-133.
- [15] Wiley JC, Meabon JS, Frankowski H, et al. Phenylbutyric acid rescues endoplasmic reticulum stress-induced suppression of APP proteolysis and prevents apoptosis in neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9135.
- [16] Lee JH, Won SM, Suh J, et al. Induction of the unfolded protein response and cell death pathway in Alzheimer's disease, but not in aged Tg2576 mice[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(5): 386-394.
- [17] Reinhardt S, Schuck F, Grosgen S, et al. Unfolded protein response signaling by transcription factor XBP-1 regulates ADAM10 and is affected in Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2014, 28(2): 978-997.
- [18] Chafekar SM, Zwart R, Veerhuis R, et al. Increased Abeta1-42 production sensitizes neuroblastoma cells for ER stress toxicity[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(5): 469-474.
- [19] Liu B, Zhu Y, Zhou J, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes amyloid-beta peptides production in RGC-5 cells [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19(6): 827-835.
- [20] Devi L, Ohno M. PERK mediates eIF2 α phosphorylation responsible for BACE1 elevation, CREB dysfunction and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2272-2281.
- [21] Rozpedek W, Markiewicz L, Diehl JA, et al. Unfolded protein response and PERK kinase as a new therapeutic target in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(27): 3169-3184.
- [22] Chafekar SM, Hoozemans JJ, Zwart R, et al. Abeta 1-42 induces mild endoplasmic reticulum stress in an aggregation state-dependent manner[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(12): 2245-2254.
- [23] Resende R, Ferreira E, Pereira C, et al. ER stress is involved in Abeta-induced GSK-3 β activation and tau phosphorylation[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(9): 2091-2099.
- [24] Barbero-Camps E, Fernandez A, Baulies A, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates amyloid beta neurotoxicity via mitochondrial cholesterol trafficking[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(7): 2066-2081.
- [25] Fonseca AC, Oliveira CR, Pereira CF, et al. Loss of proteostasis induced by amyloid beta peptide in brain endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(6): 1150-1161.
- [26] Hong Y, Wang X, Sun S, et al. Progesterone exerts neuroprotective effects against Abeta-induced neuroinflammation by attenuating ER stress in astrocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 33(1): 83-89.
- [27] Lai CS, Preisler J, Baum L, et al. Low molecular weight Abeta induces collapse of endoplasmic reticulum[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 41(1): 32-43.
- [28] Ho YS, Yang X, Lau JC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces tau pathology and forms a vicious cycle: implication in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(4): 839-854.
- [29] Radford H, Moreno JA, Verity N, et al. PERK inhibition prevents tau-mediated neurodegeneration in a mouse mod-

- el of frontotemporal dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5):633-642.
- [30] van der Harg JM, Nolle A, Zwart R, et al. The unfolded protein response mediates reversible tau phosphorylation induced by metabolic stress[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 28(5):e1393.
- [31] Llorens-Martin M, Jurado J, Hernandez F, et al. GSK-3beta, a pivotal kinase in Alzheimer disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7(1):46.
- [32] Abisambra JF, Jinwal UK, Blair LJ, et al. Tau accumulation activates the unfolded protein response by impairing endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(22):9498-9507.
- [33] Stoveken BJ. Tau pathology as a cause and consequence of the UPR[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(36):14285-14287.
- [34] Tu S, Okamoto S, Lipton SA, et al. Oligomeric Abeta-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9(1):48.
- [35] Mairet-Coello G, Courchet J, Pieraut S, et al. The CAMKK2-AMPK kinase pathway mediates the synaptotoxic effects of Abeta oligomers through Tau phosphorylation[J]. *Neuron*, 2013, 78(1):94-108.
- [36] Miller Y, Ma B, Nussinov R. Synergistic interactions between repeats in tau protein and Abeta amyloids may be responsible for accelerated aggregation via polymorphic states[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(23):5172-5181.
- [37] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6):1953-1958.
- [38] Placido AI, Pereira CM, Duarte AI, et al. The role of endoplasmic reticulum in amyloid precursor protein processing and trafficking: implications for Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9):1444-1453.
- [39] Doyle KM, Kennedy D, Gorman AM, et al. Unfolded proteins and endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disorders[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(10):2025-2039.
- [40] Ferreiro E, Pereira CM. Endoplasmic reticulum stress: a new playER in tauopathies[J]. *J Pathol*, 2012, 226(5):687-692.
- [41] Kraskiewicz H, FitzGerald U. InterFERing with endoplasmic reticulum stress[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(2):53-63.
- [42] Wu SJ, Hsieh TJ, Kuo MC, et al. Functional regulation of Alu element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(7):1921-1927.
- [43] Nakajima A, Tsuji M, Inagaki M, et al. Neuroprotective effects of propofol on ER stress-mediated apoptosis in neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 725(1):47-54.

(收稿日期:2016-12-08 修回日期:2017-03-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.041

基于肠道微生态的慢性肾脏病治疗*

谭玲玲¹, 黄梅¹, 马欣¹综述, 樊均明^{2,3,△}审校

(1. 西南医科大学附属医院肾内科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院中医医院肾内科, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学附属医院中西医结合研究中心, 四川泸州 646000)

[关键词] 肠道微生态; 慢性肾脏病; 治疗

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)18-2566-03

肾脏是代谢和排出人体血液中大量代谢废物的重要器官, 终末期肾脏功能的损伤导致血液中集聚了大量尿毒症毒素。研究发现细菌源性的尿毒症毒素与慢性肾脏病(CKD)及其心血管并发症的进展密切相关, 因此干预细菌代谢、调整肠道微生态可能是CKD治疗的重要靶点。目前通过肠道途径减少细菌源性尿毒症毒素的措施主要包括干预肠道细菌生长及减少尿毒症毒素吸收的各种措施。本文就目前通过调节肠道微生态治疗CKD的研究进行综述。

肠道是人体营养物质消化吸收的重要场所, 其作用的发挥有赖于肠道菌群。正常人体肠道内寄居着约500种、浓度约 10^{11} /mL的微生物群, 包括拟杆菌属、普氏菌属等11种菌属, 其中拟杆菌属及厚壁菌属涵盖了肠道菌群的90%以上^[1]。肠

道菌群的菌群谱具有明显的个体化特征, 被称为人体的第二道指纹。正常情况下, 肠道菌群与机体处于一种共生的状态, 即肠道菌群参与着机体营养物质的消化吸收、能量代谢、免疫反应等生理活动; 机体为肠道菌群寄居的场所, 二者相辅相成, 一旦肠道菌群发生结构及功能紊乱, 将引起机体各系统疾病, 如消化系统、免疫系统、泌尿系统、代谢性疾病等等。近年来, 肠道菌群与CKD的关系受到了广泛的关注。本文依据国内外研究, 探讨肠道微生态与CKD治疗的相关性。

1 肠道菌群与CKD之间的关系

1.1 肠道菌群紊乱加重肾脏损伤 内毒素(LPS)是革兰阴性细菌细胞壁的脂多糖成分, 是一种强有力的促炎、促免疫介质, 正常情况下不会引起宿主的损害。当肠道屏障破坏时, 肠壁通

* 基金项目: 四川省科技厅资助项目(14ZC0027); 四川省教育厅科研创新团队项目(17TD0046); 泸州市项目计划[2015LZCYD-SO4(15/15)]。作者简介: 谭玲玲(1993—), 在读硕士研究生, 主要从事肾脏病学研究。△ 通信作者, E-mail: junmingfan@163.com。