

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210623.1449.008.html\(2021-06-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210623.1449.008.html(2021-06-23))

NAD 代谢及其底物酶对巨噬细胞极化及功能的影响*

陈禹成 综述,王孟皓,刘作金[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

[摘要] 巨噬细胞是先天固有免疫系统的重要组成部分,其极化的不平衡常与多种炎症性疾病相关,进而影响肿瘤、缺血再灌注损伤、免疫耐受等领域。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)是能量代谢的关键分子,在糖酵解和氧化磷酸化中起核心作用,其表达水平与巨噬细胞极化密切相关。该文就 NAD 代谢及其底物酶对巨噬细胞极化关系的研究进展进行综述,展望 NAD 作为调控巨噬细胞极化的一个新靶点。

[关键词] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;巨噬细胞极化;沉默调节蛋白;聚腺苷二磷酸核糖聚合酶;白细胞分化抗原 38

[中图法分类号] R392.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)23-4124-05

Effects of NAD metabolism and its substrate enzymes on polarization and function of macrophages*

CHEN Yucheng, WANG Menghao, LIU Zuojin[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Macrophages are the important part of the innate immune system. The imbalance of their polarization is often associated with a variety of inflammatory diseases, thus affects the fields such as tumor, ischemia-reperfusion injury and immune tolerances. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) is a key molecule in energy metabolism, which plays a key role in glycolysis and oxidative phosphorylation. Its expression level is closely related to macrophage polarization. This paper reviews the research progress of the relationship between NAD metabolism and its substrate enzymes on macrophage polarization and looks forward to NAD as a new target for regulating macrophage polarization.

[Key words] nicotinamide adenine dinucleotide; macrophage polarization; silencing regulatory protein; poly adenosine diphosphate ribose polymerase; cluster of differentiation 38

巨噬细胞是先天固有免疫系统的重要组成部分,在炎症和宿主防御中发挥核心作用。在响应各种环境因素或在不同的病理生理条件下,巨噬细胞转化为不同的功能表型,即经典活化性巨噬细胞(CAM 或简称 M1)和选择活化性巨噬细胞(AAM 或简称 M2)^[1]。巨噬细胞极化的不平衡通常与各种炎症性疾病相关,其中, M1 型巨噬细胞主要参与炎症的启动和维持; M2 型巨噬细胞主要参与炎症的消退^[2]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)在糖酵解和氧化磷酸化中起核心作用。其接受糖酵解和三羧酸中间产物的高能电子,然后将电子送入电子传递链(ETC)的复合物 I,驱动氧化磷酸化,氧化磷酸化是三磷酸腺苷(ATP)的主要来源。NAD 也是一种共底物,被蛋白

质的共价修饰和信号酶消耗,其底物酶主要为沉默调节蛋白(SIRT)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARPs)、白细胞分化抗原 38(CD38)。消耗 NAD 的酶释放烟酰胺,烟酰胺可以通过烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)启动的补救合成途径重新转化为 NAD。Preiss-Handler 途径是从饮食中的烟酸和烟酸单核苷酸(NaMN)产生 NAD,而从头合成途径中 NAD 的合成来自色氨酸^[3]。近年来,有研究结果显示, NAD 可以调节巨噬细胞极化^[3]。因此,深入研究 NAD 代谢及其底物酶影响巨噬细胞极化的机制及了解其相互作用,对于阐明炎症性疾病发病机制和发现新的治疗策略至关重要。本文就近年有关 NAD 代谢及其底物酶影响巨噬细胞极化的机制及其相互作用进行综述。

* 基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(cstc2019jcyj-zdxmX0027)。 作者简介:陈禹成(1996-), 硕士,主要从事肝缺血再灌注损伤的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail:300376@hospitail.cqmu.edu.cn。

1 NAD 代谢与巨噬细胞极化的关系

1.1 从头合成途径

从头合成途径又称作犬尿氨酸途径。从色氨酸开始,转化为犬尿氨酸,最终变成喹啉酸,然后喹啉酸通过喹啉磷酸核糖转移酶(QPRT)转化为 NaMN 进入 Preiss-Handler 途径。色氨酸通过吡啶胺-2,3-双加氧酶 1(IDO1)转化成犬尿氨酸是从头合成途径的关键步骤。从头合成途径可能促进抗炎极化状态,阻断从头合成途径使炎症标志物白细胞分化抗原(CD)86 和 CD64 表达升高,抗炎标志物 CD206 和 CD23 表达降低,并增加巨噬细胞产生典型促炎因子[生长调节致癌基因(GRO)- α 、白细胞介素(IL)-17A、IL-12p40、 γ 干扰素(IFN γ)、IL-1 β 、IL-18、IL-2 等]^[3]。

1.2 补救合成途径

NAD 被其底物酶消耗后变为烟酰胺,再经过 NAMPT 催化后变成烟酰胺单核苷酸(NMN),NMN 通过 NMN 腺苷酰转移酶(NMNAT)1、NMNAT2 和 NMNAT3 的催化转变成 NAD 完成循环^[4]。有研究表明,膳食中的单不饱和脂肪酸正向调控 NAD 正是通过补救合成途径达成的^[5]。烟酰胺有明显的抗炎作用,在单侧尿道梗阻过程中,烟酰胺能明显抑制巨噬细胞浸润、降低促炎因子的表达,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β ^[6]。NAMPT 有两种不同的形式,细胞内 NAMPT(iNAMPT)和细胞外 NAMPT(eNAMPT),其中 iNAMPT 是哺乳动物 NAD 抢救生物合成的限速酶^[7]。iNAMPT 的过度表达会导致巨噬细胞对凋亡的抵抗力增强,使巨噬细胞极化向抗炎的 M2 型倾斜,同时导致 M1 型巨噬细胞数量减少,iNAMPT 的抗炎作用可能与其上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)有关^[7-10]。而 eNAMPT 通常被认为是一种促炎因子,其在稳态条件下维持巨噬细胞的 M1 极化,在病理条件下(如白血病)则会成为 M2 型巨噬细胞的细胞因子^[7-8,10]。 α -Mangostin 是从山竹中分离得到的一种具有生物活性的口山酮,是 NAMPT 的抑制剂,其介导的 NAMPT/NAD 的下调有助于减轻巨噬细胞中 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 介导的炎症^[11]。

2 NAD 的底物酶与巨噬细胞极化的关系

2.1 SIRT 与巨噬细胞极化的关系

SIRT 从细菌到人类都是高度保守的,其是 NAD 依赖的蛋白质脱乙酰酶和(或)单二磷酸腺苷(ADP)核糖转移酶。哺乳动物含有 7 个 SIRT(SIRT1~7),它们在催化域和 NAD 结合域上具有很高的序列同源性。然而,每一个成员的亚细胞定位和催化活性方面都不同。SIRT1 和 SIRT2 依赖于细胞周期和细胞类型的方式在细胞核和细胞质之间穿梭,SIRT3~5 是线粒体 SIRT,而 SIRT6 只存在于细胞核中,SIRT7

在细胞核和细胞质中均有分布。细胞核 SIRT 的底物包括组蛋白和非组蛋白,如核转录因子和辅助因子,而细胞质和线粒体 SIRT 在糖酵解、脂肪酸氧化(FAO)、三羧酸循环和其他氧化代谢途径中涉及关键酶的脱乙酰化中发挥重要作用。由于 SIRT 在全身表达,作为细胞能量感受器发挥作用,并调节广泛的生理和代谢过程,其活性的失调与各种代谢性、感染性和神经性疾病有关^[12]。

2.1.1 SIRT1

SIRT1 是 SIRT 家族的创始成员,在维持代谢功能和健康方面起着关键作用^[13]。SIRT1 促进 M2 型极化可能是由 NAMPT-NAD-SIRT1 轴进行调节^[14]。SIRT1 还能使 DNA 上的炎症位点发生甲基化,限制促炎基因过早激活^[15]。有研究表明,SIRT1 升高会导致 IL-10(M2 型巨噬细胞所分泌的抗炎细胞因子)升高,这是因为 SIRT1 信号通路最终激活 IL-10 的转录因子前 B 细胞白血病同源盒基因 1(PBX1),挽救因线粒体复合体 III 缺陷所引起的 IL-10 丢失^[16]。此外,SIRT1 能够调节 IL-4 生成,这可能是 SIRT1 调节巨噬细胞极化的机制之一^[13]。在肝细胞中,SIRT1 能够通过 PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)调节糖酵解和糖异生基因的平衡,并且 SIRT1 能够去乙酰化缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)基因启动子上的组蛋白 H3 赖氨酸 14(H3K14),从而抑制 HIF-1 α 的表达,进而抑制 HIF-1 α 所介导的增强糖酵解通量^[12]、损害巨噬细胞 FAO,从而抑制巨噬细胞 M1 型极化^[9]。小檗碱是一种异喹啉生物碱,在中药中的应用已有数百年的历史,其通过 SIRT1 依赖机制抑制 NF- κ B 信号通路,最终有效抑制巨噬细胞炎症反应^[17]。此外,SIRT1 还是姜黄素的潜在靶点^[18]。

2.1.2 SIRT2

SIRT2 是一种依赖 NAD 的组蛋白去乙酰化酶,在肿瘤发生、基因组不稳定和细胞周期进展中起作用。有研究表明,SIRT2 通过调节巨噬细胞极化来调节肾脏损伤的局部炎症过程,并防止结肠炎的发展^[19]。SIRT2 也能直接与 HIF-1 α 结合,使其去乙酰化和失活,从而促进巨噬细胞 M1 型极化^[12]。并且 SIRT2 同 SIRT1 一样,能使 DNA 上的炎症位点发生甲基化,限制促炎基因过早激活^[15]。在鼠模型中,敲除 SIRT2 不影响免疫细胞发育,对巨噬细胞影响小,但能增强巨噬细胞的吞噬作用^[19-20]。

2.1.3 SIRT3

SIRT3 是一种依赖 NAD 的脱乙酰酶,对代谢状态敏感,介导适应性反应。SIRT3 能够降低活性氧生成,减少细胞自噬,降低核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体活性^[21]。在 SIRT3 敲除的小鼠中使用

viniferin(SIRT3 激活因子),能够抑制 NLRP3 炎症激活为特征的促炎症表型^[22]。当 SIRT2 与 SIRT3 同时敲除时,比起糖酵解巨噬细胞更倾向于 FAO,但并未改变内毒素抗性,其中机制有待进一步探究^[23]。

2.1.4 SIRT6

SIRT6 是一种 NAD 依赖性脱乙酰酶,在 DNA 修复、炎症和脂质调节中起着关键作用。SIRT6 敲除的小鼠表现出严重的代谢缺陷和加速衰老,并且 SIRT6 过表达时会减少巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白摄取^[24]。SIRT6 还通过 H3K9 的去乙酰化来调节葡萄糖稳态,以抑制各种 HIF-1 依赖性糖酵解基因的表达,或许能够抑制巨噬细胞 M1 型极化^[9,12]。

2.2 PARPs 与巨噬细胞极化的关系

PARPs 超家族历史上被分类为一组包含 PARP 结构域的蛋白质,由 17 种结构相关蛋白质组成,其中 6 种拥有明显催化活性,PARP1、PARP2、PARP3、PARP4(也被称为 vault PARP)、端锚聚合酶 1(TANK1,也被称为 PARP5A)及 TANK2(也被称为 PARP5B)。超家族其他成员,PARP6、PARP7(也被称为 TIPARP)、PARP8、PARP9(也被称为 BAL1)、PARP10、PARP11、PARP12、PARP13(也被称为 ZC3HAV1)、PARP14(也被称为 BAL2)、PARP15(也被称为 BAL3)及 PARP16^[25]。PARPs 促进 ADP-核糖基化,这是翻译后修饰(PTM)的基础之一。这种无处不在的 PTM 调控着各种关键的生物学和病理过程,包括 DNA 修复、细胞分化、基因转录、信号转导途径、能量代谢和表观遗传学^[26]。

2.2.1 PARP1 诱导巨噬细胞活化及炎症

PARP1 与巨噬细胞或巨噬细胞样细胞系对病原体相关分子模式(包括脂多糖)的反应机制有关。PARP1 的磷酸化导致 NF- κ B 亚单元 p65/RelA 的 PAR 化,从而诱导 NF- κ B 调节基因的转录^[27]。PARP1 还诱导巨噬细胞中的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)从细胞核释放到细胞质,这需要它的 PAR 化和随后的乙酰化^[28-29]。PARP1 还对其他与巨噬细胞相关的细胞类型,如脂肪肝中的 Kupffer 细胞和受损脑中的小胶质细胞发挥促炎作用^[30-31]。

2.2.2 PARP9 与 PARP14 调控巨噬细胞活化

有研究表明,在体外实验的人原代巨噬细胞中,PARP14 抑制促炎的 IFN γ -转录激活因子 1(STAT1)通路并激活抑炎的 IL-4-STAT6 通路。以 siRNA 沉默 PARP14 可加快被 IFN γ 处理的巨噬细胞产生促炎细胞因子和趋化因子,抑制经 IL-4 处理的细胞生成抗炎因子。而沉默 PARP9 通常效果相反,PARP9 似乎干扰了 PARP14 对 IFN γ -STAT1 通路的抑制作用,从而促进促炎巨噬细胞的激活^[32]。

2.2.3 其他 PARPs 在巨噬细胞中的作用

虽然上述研究报道了 PARP1、PARP9 和 PARP14 如何通过信号通路促进或抑制巨噬细胞的激活,但关于其他 PARPs 在巨噬细胞中有何作用的研究仍然很少。有研究表明,脂多糖可增加小鼠骨髓来源的巨噬细胞中 PARP3、PARP4、PARP7、PARP8、PARP10、PARP11、PARP12 和 PARP13 的 mRNA 表达,但 these PARPs 在巨噬细胞中的功能尚不清楚^[33]。已有研究将 PARP10 和 PARP12 与 NF- κ B 信号联系起来^[34-35]。虽然上述研究提示除 PARP1、PARP9 和 PARP14 以外的 PARPs 在巨噬细胞中可能存在作用,但还需要更多的研究来阐明这些 PARPs 参与巨噬细胞活化与炎症的具体机制。

2.3 CD38 与巨噬细胞极化的关系

CD38 是一种多功能细胞外酶,代谢 NAD 并且调节 NAD、细胞外核苷酸稳态及细胞内钙^[36]。CD38 主要表达在免疫细胞上,以响应细胞因子、内毒素和干扰素的刺激^[37-38]。该酶的表达受一个包含 NF- κ B、视黄酸 X 受体(RXR)、肝 X 受体(LXR)和 STAT 结合位点的启动子区域的调控,并且巨噬细胞在 M1 极化时表达 CD38,这表明它在炎性反应中起着关键作用^[38]。在细胞/组织衰老过程中 NAD 的下降与暴露于衰老相关的分泌表型(SASP)相关的因素有关,SASP 可能会增加这些细胞/组织中 CD38 的表达。衰老细胞的 SASP 条件培养液可以诱导巨噬细胞和内皮细胞表达 CD38。因此,衰老的表型可能驱动 CD38⁺炎症细胞的积累,而 CD38⁺炎症细胞调节 NAD 前体的可获得性,并发挥作用在烟酰胺核苷酸代谢中的重要作用^[39]。

2.4 其他 NAD 依赖且影响巨噬细胞极化的途径

2.4.1 乳酸脱氢酶(LDH)A

LDHA 是一种重要的酶,通过有氧糖酵解途径参与多种肿瘤的生长和能量代谢。LDH 是由 4 个亚基组成的四聚体酶。最常见的两个亚基是 LDHA 和 LDHB,已知的 LDH 同工酶有 5 种:LDH-5, A4; LDH-4, A3B1; LDH-3, A2B2; LDH-2, A1B3; LDH-1, B4。LDH-5 是催化丙酮酸转化为乳酸的最有效的同工酶。在天然产物库中的 480 个化合物中,对 LDHA 酶活性的抑制作用最强的是槲楠素 A,该化合物通过阻断 LDHA 的 NAD 结合位点而起到竞争性抑制剂作用。槲楠素 A 处理的癌细胞,会减少瘤源性乳酸产生,并抑制精氨酸酶 1(Arg-1)表达,进而抑制巨噬细胞 M2 型极化^[40]。

2.4.2 嘌呤能 G 蛋白偶联受体(GPCR)P2Y11

P2Y11 受体是 GPCR P2Y 家族的 1 个非常规成员,目前由 8 个成员组成(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2Y11、P2Y12、P2Y13 和 P2Y14)。P2Y11 受体与磷脂酶 C 和腺苷酸环化酶结合,优先被 ATP 激活。

NAD 是代谢和炎症过程的另一个关键调节因子。IL-10 通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)-NAMPT-NAD 信号轴,在 M2c 分化过程中诱导 P2Y11 上调。NAD 及其直接前体 NMN 可以在 NAMPT 抑制过程中使 P2Y11 受体恢复,可能是通过激活 SIRT1 来实现这一点。并且 P2Y11 受体能增强 Ras 介导的细胞外信号调节激酶 (ERK) 与 IISB 激酶 (IKK) 效应通路的激活诱导的 IL-8 生成^[41]。

2.4.3 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-PGDH)

15-PGDH 是 NAD 依赖性的,能催化前列腺素 E2 (PGE2) 的 15(S) 羟基的氧化,将促炎症的 PGE2 转化为抗炎的 15-酮-PGE2 (PPAR- γ 的内源性配体)。15-PGDH 能在 Kupffer 细胞中激活 PPAR- γ ,而 PPAR- γ 的激活增加了 IL-4 促进了巨噬细胞向抗炎性极化^[9,42]。

3 展 望

巨噬细胞是免疫系统中功能非常复杂的细胞,并且与疾病的发生、发展息息相关。巨噬细胞会根据环境的不同,极化为 M1 型巨噬细胞或者 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞能吞噬并消灭外来的病原体,促进炎症的发展,加速细胞外基质降解与细胞死亡启动 Th1 型免疫应答;M2 型巨噬细胞能促进组织修复和伤口愈合,抑制 T 细胞增殖与活化,调节 Th2 型免疫应答。同时这两种极化状态的作用也互相拮抗,它们极化的不平衡在肿瘤、缺血再灌注损伤当中起着重要作用。因此,NAD 代谢及其底物酶能够调节巨噬细胞极化,干预巨噬细胞在 M1 型极化与 M2 型极化间转换对各类炎症性疾病的治疗与预防有重要意义,进一步深入研究 NAD 代谢及其底物酶影响巨噬细胞极化的详细机制,对解决肿瘤发生及缺血再灌注损伤有着重要作用。

参考文献

[1] MURRAY P J. Macrophage Polarization[J]. *Annu Rev Physiol*,2017,79:541-566.

[2] KONG X,GAO J. Macrophage polarization: a key event in the secondary phase of acute spinal cord injury[J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(5):941-954.

[3] MINHAS P S,LIU L,MOON P K, et al. Macrophage de novo NAD(+) synthesis specifies immune function in aging and inflammation [J]. *Nat Immunol*,2019,20(1):50-63.

[4] CAMERON A M,CASTOLDI A,SANIN D E, et al. Inflammatory macrophage dependence on NAD(+) salvage is a consequence of reactive

oxygen species-mediated DNA damage[J]. *Nat Immunol*,2019,20(4):420-432.

[5] MONTSERRAT-DE LA PAZ S,NARANJO M C,MI LLAN-LINARES M C, et al. Monounsaturated fatty acids in a high-fat diet and niacin protect from white fat dysfunction in the metabolic syndrome[J]. *Mol Nutr Food Res*,2019,63(19):e1900425.

[6] ZHENG M,CAI J,LIU Z, et al. Nicotinamide reduces renal interstitial fibrosis by suppressing tubular injury and inflammation[J]. *J Cell Mol Med*,2019,23(6):3995-4004.

[7] TRAVELLI C,COLOMBO G,MOLA S, et al. NAMPT: a pleiotropic modulator of monocytes and macrophages [J]. *Pharmacol Res*,2018,135:25-36.

[8] BERMUDEZ B,DAHL T B,MEDINA I, et al. Leukocyte overexpression of intracellular NAMPT attenuates atherosclerosis by regulating PPARgamma-dependent monocyte differentiation and function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2017,37(6):1157-1167.

[9] NAMGALADZE D,BRUNE B. Macrophage fatty acid oxidation and its roles in macrophage polarization and fatty acid-induced inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1861(11):1796-1807.

[10] KONG Y Y,LI G Q,ZHANG W J, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase aggravates inflammation and promotes atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2019,40(9):1184-1192.

[11] TAO M,JIANG J,WANG L, et al. a-Mangostin alleviated lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats by suppressing NAMPT/NAD controlled inflammatory reactions[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2018,2018:5470187.

[12] SHAKESPEAR M R,IYER A,CHENG C Y, et al. Lysine deacetylases and regulated glycolysis in macrophages[J]. *Trends Immunol*,2018,39(6):473-488.

[13] HUI X,ZHANG M,GU P, et al. Adipocyte SIRT1 controls systemic insulin sensitivity by modulating macrophages in adipose tissue [J]. *EMBO Rep*,2017,18(4):645-657.

[14] TRAVELLI C,CONSONNI F M,SANGALETTI S, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase

- acts as a metabolic gate for mobilization of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8):1938-1951.
- [15] LI T, GARCIA-GOMEZ A, MORANTE-PALACIOS O, et al. SIRT1/2 orchestrate acquisition of DNA methylation and loss of histone H3 activating marks to prevent premature activation of inflammatory genes in macrophages[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(2):665-681.
- [16] ZHANG S, WEINBERG S, DEBERGE M, et al. Efferocytosis fuels requirements of fatty acid oxidation and the electron transport chain to polarize macrophages for tissue repair[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2):443-456.
- [17] ZHANG H, SHAN Y, WU Y, et al. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF-kappaB signaling pathway in RAW264. 7 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52:93-100.
- [18] FURLAN V, KONC J, BREN U. Inverse molecular docking as a novel approach to study anticarcinogenic and anti-neuroinflammatory effects of curcumin [J]. *Molecules*, 2018, 23(12):3351.
- [19] ZHANG B, MA Y, XIANG C. SIRT2 decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by modulating macrophage polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1238-1242.
- [20] CIARLO E, HEINONEN T, THEROUDE C, et al. Sirtuin 2 deficiency increases bacterial phagocytosis by macrophages and protects from chronic staphylococcal infection[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1037.
- [21] LIU P, HUANG G, WEI T, et al. Sirtuin 3-induced macrophage autophagy in regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(3):764-777.
- [22] KURUNDKAR D, KURUNDKAR A R, BONE N B, et al. SIRT3 diminishes inflammation and mitigates endotoxin-induced acute lung injury [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(1):e120722.
- [23] HEINONEN T, CIARLO E, RIGONI E, et al. Dual deletion of the sirtuins SIRT2 and SIRT3 Impacts on metabolism and inflammatory responses of macrophages and protects from endotoxemia[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2713.
- [24] ARSIWALA T, PAHLA J, VAN TITS L J, et al. Sirt6 deletion in bone marrow-derived cells increases atherosclerosis - Central role of macrophage scavenger receptor 1 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139:24-32.
- [25] RIFFELL J L, LORD C J, ASHWORTH A. Tankyrase-targeted therapeutics: expanding opportunities in the PARP family[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(12):923-936.
- [26] FEHR A R, SINGH S A, KERR C M, et al. The impact of PARPs and ADP-ribosylation on inflammation and host-pathogen interactions[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(5/6):341-359.
- [27] BOHIO A A, SATTOUT A, WANG R, et al. c-Abl-Mediated Tyrosine Phosphorylation of PARP1 Is Crucial for Expression of Proinflammatory Genes[J]. *J Immunol*, 2019, 203(6):1521-1531.
- [28] DITSWORTH D, ZONG W X, THOMPSON C B. Activation of poly(ADP)-ribose polymerase (PARP-1) induces release of the pro-inflammatory mediator HMGB1 from the nucleus[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(24):17845-17854.
- [29] YANG Z, LI L, CHEN L, et al. PARP-1 mediates LPS-induced HMGB1 release by macrophages through regulation of HMGB1 acetylation[J]. *J Immunol*, 2014, 193(12):6114-6123.
- [30] ULLRICH O D A, EYVPOGLU I Y, NITSCH R. Regulation of microglial expression of integrins by poly(ADP-ribose) polymerase-1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(12):1035-1042.
- [31] MUKHOPADHYAY P, HORVATH B, RAJESH M, et al. PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3):589-600.
- [32] IWATA H, GOETTSCH C, SHARMA A, et al. PARP9 and PARP14 cross-regulate macrophage activation via STAT1 ADP-ribosylation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12849.
- [33] CAPRARA G, PROSPERINI E, PICCOLO V, et al. PARP14 controls the nuclear accumulation of a subset of Type I IFN-inducible proteins[J]. *J Immunol*, 2018, 200(7):2439-2454.
- [34] VERHEUGD P, FORST A H, MILKE L, et al. Regulation of NF-kappaB signalling by the mono-ADP-ribosyltransferase ARTD10 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1683. (下转第 4136 页)

- 志, 2019, 36(1): 7-12.
- [6] 柴红燕, 王伟, 商璇, 等. 美国基于实践的遗传咨询师专业培训、认证和评估系统[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(1): 37-43.
- [7] 舒伟, 周庆华, 张慧, 等. 美欧医学遗传学专科和相关专职体系的发展及其对医疗保健的影响[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(3): 396-401.
- [8] FINE B A, BAKER D L, FIDDLER M B. Practice-based competencies for accreditation of and training in graduate programs in genetic counseling[J]. J Genet Couns, 1996, 5(3): 113-121.
- [9] DOYLE D L, AWWAD R I, AUSTIN J C, et al. 2013 Review and update of the genetic counseling practice based competencies by a task force of the accreditation council for genetic counseling[J]. J Genet Couns, 2016, 25(5): 868-879.
- [10] BATY B J, DAVIS C, ERBY L, et al. Genetic counselors with advanced skills: I. Refining a model of advanced training[J]. J Genet Couns, 2020, 29(5): 1-12.
- [11] PREETI B, ASHISH A, SHRIRAM G. Problem Based Learning (PBL)-An Effective Approach to Improve Learning Outcomes in Medical Teaching [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(12): 2896-2897.
- [12] O'DANIEL J M. The prospect of genome-guided preventive medicine: a need and opportunity for genetic counselors[J]. J Genet Couns, 2010, 19(4): 315-327.
- [13] BENSEND T A, VEACH M C, NIENDORF K B. What's the harm? Genetic counselor perceptions of adverse Effects of genetics service provision by non-genetics professionals[J]. J Genet Couns, 2014, 23(1): 48-63.
- [14] 张成. 重视神经肌肉病的临床遗传咨询[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(6): 382-384.
- [15] 陈锦云, 向碧霞, 孙骅, 等. 美国临床基因检测后遗传咨询的原则与实践[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(1): 92-98.
- (收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-07-22)
-
- (上接第 4128 页)
- [35] WELSBY I, HUTIN D, GUEYDAN C, et al. PARP12, an interferon-stimulated gene involved in the control of protein translation and inflammation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(38): 26642-26657.
- [36] HOGAN K A, CHINI C C S, CHINI E N. The multi-faceted ecto-enzyme CD38: roles in immunomodulation, cancer, aging, and metabolic diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1187.
- [37] KANG B N, TIRUMURUGAAN K G, DESHPANDE D A, et al. Transcriptional regulation of CD38 expression by tumor necrosis factor- α in human airway smooth muscle cells: role of NF- κ B and sensitivity to glucocorticoids [J]. FASEB J, 2006, 20(7): 1000-1002.
- [38] MATALONGA J, GLARIA E, BRESQUE M, et al. The Nuclear Receptor LXR Limits Bacterial Infection of Host Macrophages through a Mechanism that Impacts Cellular NAD Metabolism[J]. Cell Rep, 2017, 18(5): 1241-1255.
- [39] CHINI C, HOGAN K A, WARNER G M, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD(+) decline[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513(2): 486-493.
- [40] CHUNG T W, KIM E Y, HAN C W, et al. Machinlin a inhibits tumor growth and macrophage M2 polarization through the reduction of lactic acid[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7): 693.
- [41] GRUENBACHER G, GANDER H, RAHM A, et al. The human g protein-coupled ATP receptor P2Y11 is associated with IL-10 driven macrophage differentiation [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1870.
- [42] YAO L, CHEN W, SONG K, et al. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced acute liver injury [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176106.
- (收稿日期: 2021-04-16 修回日期: 2021-06-22)