

# 核因子 $\kappa$ B、NO 与肺纤维化的研究进展

黄冬冬 孙玉敏

(沧州医学高等专科学校 河北 沧州 061001)

**摘要** 国内外对导致肺纤维化的肺部疾病中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因在 NF- $\kappa$ B 参与诱导活化下,催化合成的一氧化氮(nitric oxide, NO)在肺纤维化过程中发挥细胞保护性及细胞毒性双重作用的研究已取得一些进展。本文主要阐述 iNOS 基因在 NF- $\kappa$ B 诱导活化下合成的 NO 与肺纤维化的关系,从而为 NO 作用的双重性和网络性及 NO 与肺纤维化关系的研究提供一些线索。

**关键词** 核因子  $\kappa$ B NO 肺纤维化 研究进展

中图分类号: R563 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)09-1776-02

## Research Progress on Relationship of Nuclear Factor $\kappa$ B and NO with Pulmonary Fibrosis

HUANG Dong-dong, SUN Yu-min

(Medical College of Cangzhou Cangzhou, 061001, China)

**ABSREACT:** The inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene, which cause pulmonary fibrosis disease, catalyze and synthesize nitric oxide (NO) when NF- $\kappa$  B is involved in the activation. Nitric oxide play a protective role as well as a cytotoxic role during pulmonary fibrosis. Research at home and overseas has made some progress on this dual effect. This article focuses on the association of synthesized NO and pulmonary fibrosis, so as to provide some clues for further research on dual role of NO and its network and relationship with pulmonary fibrosis research.

**Key words:** Nuclear factor  $\kappa$ B; NO; Pulmonary fibrosis; Research

**Chinese Library Classification(CLC):** R563 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)09-1776-02

核因子  $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)是一类能与多种基因启动子或增强子  $\kappa$ B 序列位点发生特异性结合并促进其转录的蛋白质。其在炎症和免疫反应中起枢纽作用。近年来,随着国内外对导致肺纤维化肺部疾病的不断研究,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因在 NF- $\kappa$ B 诱导下,催化合成的一氧化氮(nitric oxide, NO)从而发挥细胞保护及细胞毒双重作用的研究已取得一些进展。但 NO 作用的双重性和网络性及 NO 与肺纤维化关系的研究尚未见系统报道。本文就 iNOS 基因在 NF- $\kappa$ B 诱导活化下合成的 NO 与肺纤维化的关系作一综述。

### 1 NF- $\kappa$ B 的特性及功能

#### 1.1 NF- $\kappa$ B 的生物学功能及调控机制

当细胞受刺激后 NF- $\kappa$ B 进入胞核,与核内基因启动子上的( $\kappa$ B)位点(GGGACTTCC)发生特异性结合,启动有关基因的转录<sup>[1,2]</sup>。在 NF- $\kappa$ B 活化的信号传递途径中,不同 NF- $\kappa$ B/Rel 蛋白二聚体具有识别稍有差异的  $\kappa$ B 序列位点,可增加其对基因表达的不同控制<sup>[3]</sup>。二聚体的不同、细胞类型特异性、不同的亚细胞结构定位、不同 I $\kappa$ B 的相互作用及不同的诱导剂和激活方式等,决定了二聚体对基因调控的特异性。另外 NF- $\kappa$ B 的活化还可以通过细胞外正(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )、负(I $\kappa$ B、IL-10)反馈来调节<sup>[4]</sup>。两种反馈的不协调尤其是负反馈的减弱,可以导致炎症进一步加重。重要的是, I $\kappa$ B 不受 NF- $\kappa$ B 调控,其降解后导致 NF- $\kappa$ B 持续活化,使炎症持续扩大。

#### 1.2 NF- $\kappa$ B 在肺纤维化中的作用

NF- $\kappa$ B 具有广泛生物活性,肺巨嗜细胞、气管肺泡上皮细胞内均含有 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 在内外源性刺激(射线、化疗药物、ROS、TNF- $\alpha$ 、IL-1 等)作用于细胞后,通过一系列激活链锁反应转位于核内活化,参与转录调控多种细胞因子、炎性介质、酶、黏附分子等的基因表达。这些调控合成的分子(如 TGF、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素、ICAM-1、及 iNOS 等)许多参与肺纤维化形成<sup>[5,6]</sup>。其中 iNOS 就是受 NF- $\kappa$ B 调控的一种酶。NF- $\kappa$ B 及 iNOS 基因催化合成的 NO 在肺间质纤维化早期炎症阶段起重要作用,NO 由 iNOS 催化左旋精氨酸合成,肺纤维化早期 iNOS 就已明显上升, iNOS 参与了肺间质纤维化氧自由基损伤。此外, NF- $\kappa$ B 在细胞凋亡中起中心作用<sup>[7]</sup>。总之, NF- $\kappa$ B 及其调控合成的分子与肺内相关细胞共同构成一个细胞分子网络,通过控制炎症反应、调节细胞凋亡来参与肺纤维化的形成。

### 2 NO 的特性及功能

#### 2.1 一氧化氮合酶(NOS)的生物学功能及表达的调控

iNOS 在正常生理情况下不表达,在受到各种刺激(包括炎症刺激)的作用时被激活而产生,先表达 iNOSmRNA,再生成 iNOS,诱导产生大量长期存在的 NO。在肺内 iNOS 主要存在于内皮细胞、巨嗜细胞、中性粒细胞和血管平滑肌细胞中,在前炎症细胞因子、细菌内毒素等的作用下,这些细胞由 NF- $\kappa$ B 诱导活化表达 iNOS<sup>[8]</sup>。

iNOS 基因表达的调节主要在转录水平上进行<sup>[9]</sup>。在未经诱导的细胞内, iNOS 表达水平很低,甚至不表达。早期研究显示某些致炎细胞因子(如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-1 等)和 LPS 可调节巨嗜细胞以及其他细胞 iNOS 表达,但它们的诱导能力在

作者简介: 黄冬冬(1981-),女,硕士,讲师,主要研究方向: 脑缺血,

电话: 15132793808, E-mail: luanma2006@sina.com

(收稿日期: 2011-06-07 接受日期: 2011-06-30)

不同种属之间或不同细胞类型之间存在着很大差异。实验研究也已证实 NF- $\kappa$ B 的活化是诱导 iNOS 基因表达的关键环节<sup>[10]</sup>。此外, iNOS 基因表达的调节也可在转录后机制上进行, 起码在人类, 转录后机制在 iNOS 表达中也起作用。iNOS 的诱导可被各种各样作用于转录和 / 或转录后免疫调节化合物所阻滞<sup>[11]</sup>。

## 2.2 NF- $\kappa$ B 及 iNOS 催化合成的 NO 在肺纤维化中的双重作用

**2.2.1 NO 的细胞毒作用** NO 细胞毒作用的生化基础是 NO 与呼吸链中 Fe-S 基团结合, 形成铁亚硝酸盐复合物, 引起酶中铁的丢失而破坏其活性, NO 通过抑制核苷酸还原酶, 损伤 DNA 合成, NO 与细胞内的谷胱甘肽反应并耗竭谷胱甘肽, 增加了细胞对氧化反应的敏感性<sup>[12]</sup>。NO 与超氧离子反应生成过氧化亚硝酸根离子(ONOO<sup>-</sup>)和过氧化亚硝酸(ONOOH), ONOO<sup>-</sup> 为强氧化剂, ONOOH 可分解成 NO<sub>2</sub> 和 OH<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> 是作用最强的氧自由基。像 NO 一样, ONOO<sup>-</sup> 也能调节细胞凋亡, 也具有细胞毒性。它能损伤细胞 DNA, 抑制线粒体呼吸过程, 导致细胞凋亡, 它通过脂质过氧化过程和对含巯基组分蛋白的氧化作用启动肺泡上皮细胞凋亡, 破坏肺泡表面活性物质, 特别是肺泡上皮细胞的损伤, 使受损细胞直接接触成纤维细胞, 从而使肺间质胶原生成增加, 启动细胞纤维化。此外, ONOO<sup>-</sup> 能消耗谷胱甘肽(一种活跃的“清道夫”), 谷胱甘肽的减少, 更增强了 ONOO<sup>-</sup> 的自由基损伤<sup>[13]</sup>。

**2.2.2 NO 的抗炎作用** 在肺纤维化早期, 大量的 NO 对肺也起到一定的保护作用。NO 的非特异性抗炎作用: 抗菌、病毒、寄生虫, 抑制血小板聚集、粘附<sup>[14]</sup>。NO 对中性粒细胞功能的影响: NO 可能作为一种自分泌或旁分泌介质调节中性粒细胞的粘附、抑制中性粒细胞聚集、趋化反应及释放活性物质等多重功能<sup>[15]</sup>。NO 与细胞内谷胱甘肽反应并激活己糖单磷酸旁路(HMPS)对抵抗 NO 的细胞毒作用有重要意义。

**2.2.3 组织修复阶段 NO 的作用** 肺泡炎症反应和组织损伤后, 肺间质细胞积聚进行组织恢复, 肺成纤维细胞增殖和大量合成胶原纤维是其的重要环节。理论上, 当组织恢复后, 肺成纤维细胞通过凋亡而消失, 即完美的修复结果。而事实上, 成纤维细胞的增殖和凋亡往往不协调, 它的过度增殖导致了肺纤维化<sup>[16]</sup>。肺纤维化以肺泡上皮细胞凋亡导致肺泡结构破坏和肺成纤维细胞增生为特征, 特别是肺泡上皮细胞凋亡可能是疾病的早期事件。NO 作为一种细胞信号分子能介导肺泡上皮细胞、肺成纤维细胞等细胞的增殖和凋亡来参与肺纤维化的形成<sup>[17-18]</sup>。

## 3 结语

NF- $\kappa$ B 通过对细胞因子、粘附分子、趋化因子、炎症介质、蛋白质酶等基因的转录调控, 在肺纤维化的发生发展中发挥了重要作用。NF- $\kappa$ B 调控 iNOS 的转录, 继而释放出大量 NO 是导致肺纤维化的机制之一。在不同环节适度地干预这一途径将会对肺纤维化的临床治疗产生积极的作用, 为肺纤维化的防治提供了新的研究方向。

### 参考文献(References)

- [1] Pearlstein DP, Ali MH, Mugnai PT, et al. Role of Mitochondrial Oxidant Generation in Endothelial Cell Responses to Hypoxia [J]. Arterioscler. Thrombi. Vasc. Boil, 2002, 22(4): 566-573
- [2] Yang Xuemei, Wang Xingsheng, Cui social pregnant. NF-B decoy oligonucleotide inhibition of lung fibroblast collagen mRNA expres-

- sion in the experimental study [J]. Immunology, 2008, 24(3): 322-324
- [3] Senftleben U, Cao Y, Xiao G, et al. Activation by IKK of a Second, Evolutionary Conserved, NF-B Signaling Pathway [J]. Science, 2001, 293(24): 1495-1499
- [4] Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, et al. The I B-NF- B Signaling Module: Temporal Control and Selective Gene Activation [J]. Science, 2002, 298(8): 1241-1245
- [5] Zhao Jing, Wang Xianhua, Wu Xiuzhen and so on. nuclear factor - B and pulmonary fibrosis [J]. China Coal Industry Medical Chi, 2006, 9 (6): 540-542
- [6] Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M, et al. Attenuation of bleomycin-induced neuropathy in mice by monoclonal antibody to interleukin-12 [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 280(6): 1128-1137
- [7] Cleven AH, van England M, Wouters BG, et al. Stromal expression of hypoxia regulated proteins is an adverse prognostic factor in colorectal carcinomas [J]. Cell Oncol, 2007, 29(3): 229-240
- [8] Wright, Jeffrey G, Christman, et al. The Role of Nuclear Factor Kappa B in the Pathogenesis of Pulmonary Diseases: Implications for Therapy [J]. American Journal of Respiratory Medicine, 2003, 2(3): 211-219
- [9] Koizumi T, Ogasawara H, Yamamoto H, et al. Effect of ONO1714, a Specific Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor, on Lung Lymph Filtration and Gas Exchange during End toxemia in Anaesthetized Sheep [J]. American Society of Anesthesiologists, Inc, 2004, 101(1): 59-65
- [10] Giaid, Adel D.M., D.V.M.S., et al. Inducible Nitric Oxide Synthase and Nitrotyrosine in Mice with Radiation-Induced Lung Damage [J]. American journal of clinical oncology-cancer clinical trials, 2003, 26 (4): 67-72
- [11] Sheffler LA, Wink DA, Melillo G, et al. Exogenous nitric oxide regulates IFN-gamma plus lip polysaccharide-induced nitric oxide synthase expression in mouse macrophages [J]. J. Immunol, 1995, 15(5): 886-894
- [12] Lowenstein CJ, Alley EW, Rival P, et al. Macrophage Nitric Oxide Synthase Gene: Two Upstream Regions Mediate Induction by Interferon and Lip polysaccharide [J]. PNAS, 1993, 90(9): 730-734
- [13] Kleinert H, Schwarz PM, Forstermann U, et al. Regulation of the Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase [J]. Biological chemistry, 2003, 384(10-11): 1343-1364
- [14] Ischiropoulos H, Mendiguren I, Fisher D, et al. Role of neutrophils and nitric oxide in lung alveolar injury from smoke inhalation [J]. Am. J. Respir. Crit. Care Med, 1994, 150(2): 337-341
- [15] Berisha H, Pakbaz H, Absood A, et al. Nitric oxide mediates oxidant tissue injury caused by paraquat and xanthine oxidase [J]. Ann. N.Y. Acad. Sci, 1994, 723(6): 422-425
- [16] Lin, Horng-Chyuan MD, Wang, et al. Effect of endogenous nitric oxide on hyperoxia and tumor necrosis factor- [alpha]-induced leukosequestration and proinflammatory cytokine release in rat airways [J]. Critical Care Medicine, 2003, 31(2): 508-516
- [17] Shanley, TP, Zhao B, Macariola DR, et al. Role of nitric oxide in acute lung inflammation: Lessons learned from the inducible nitric oxide synthase knockout mouse [J]. Critical Care Medicine, 2002, 30 (9): 1960-1968
- [18] Genovese T, Cuzzocrea S, Paola RD, et al. Inhibition or knock out of inducible nitric oxide synthase result in resistance to bleomycin-induced lung injury [J]. Respir Res, 2005, 6(1): 58-63