

核因子-kB (Nuclear factor-kappa B)在糖尿病并发症中作用机制的研究进展

李玉琢¹, 孙琳²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2021年10月8日; 录用日期: 2021年11月5日; 发布日期: 2021年11月12日

摘要

糖尿病是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和利用缺陷所引起。糖尿病同时也伴随着多种并发症,近年来有研究表明核因子-kB (Nuclear factor-kappa B)在糖尿病并发症中起重要作用。

关键词

NF-kappa B, 糖尿病肾病, 糖尿病视网膜病变, 糖尿病心肌病

Research Progress in the Mechanism of Nuclear Factor-kB (Nuclear Factor-Kappa B) in Diabetic Complications

Yuzhuo Li¹, Lin Sun²

¹Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Oct. 8th, 2021; accepted: Nov. 5th, 2021; published: Nov. 12th, 2021

Abstract

Diabetes is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia caused by multiple causes, which is caused by insulin secretion and utilization defects. Diabetes is also accom-

panied by a variety of complications. Recent studies have shown that nuclear factor-kappa B plays an important role in diabetic complications.

Keywords

NF-Kappa B, Diabetic Nephropathy, Diabetic Retinopathy, Diabetic Cardiomyopathy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着经济水平的提高以及人们生活方式的改变,糖尿病的患病率日益增加,尤其是在我国,糖尿病患者更是屡见不鲜,对于糖尿病及其并发症的防治已经成为亟待解决的问题。核因子-kB (NF-kappa B)是细胞内重要的核转录因子。它参与机体的炎症反应、免疫应答,能调节细胞凋亡、应激反应, NF-kappa B 过度激活,与人类许多疾病如类风湿关节炎、心脏与脑部疾病的炎症变化等相关。而糖尿病并发症的发病机制就涉及上述反应。

2. 核因子-kB (NF-kappa B)

NF-kappa B (核因子激活 B 细胞的 k-轻链增强)是一种蛋白质复合物,其控制 DNA 转录、细胞因子产生和细胞存活。NF-kappa B 信号通路是指哺乳动物的转录因子 NF-kappa B 家族,它由 P50、P52、REL、REL-A 和 REL-B 组成,这些蛋白质二聚化后形成有功能的 NF-kappa B。NF-kappa B 信号通路长期以来被认为是一个典型的炎症信号通路,它的激活可分为典型途径和替代途径[1]:典型途径由 TLRs 和促炎细胞因子如 IL-1 触发,导致 RelA 的激活,替代途径是被 LTb、CD40L、BAFF 和 RANKL 激活,并导致 RelB/p52 复合物的激活。NF-kappa B 的过度激活在氧化应激以及炎症因子的释放中起着不容忽视的作用,而糖尿病众多并发症都与氧化应激和炎症因子有关,因此 NF-kappa B 在糖尿病并发症中扮演着极其重要的角色。

3. NF-kappa B 与糖尿病并发症的关系

3.1. NF-kappa B 与 DN

在糖尿病肾病(Diabetic nephropathy)的发生发展过程中,人们发现了关于它的许多病理机制,比如,失控的氧化应激反应以直接或间接的方式导致严重的肾脏损害[2],持续的氧化应激反应、细胞外基质(Extracellular matrix)的降解受阻,促进了肾小管上皮细胞分化为肌纤维母细胞,导致肾纤维化[2],炎症反应的过度激活也是其发病机制之一。有研究发现,木通皂苷 D (ASD)通过激活 NRF2/HO-1 通路和抑制 NF-kappa B 通路来预防糖尿病肾病小鼠的肾脏损伤,改善肾功能和减轻炎症反应,抑制氧化应激,抑制肾小管细胞凋亡[3],续断水提取物通过抑制巨噬细胞中的 NF-kappa B 和激活 Nrf2/HO-1 途径发挥抗炎和抗氧化活性[4]。与此同时有学者发现,绿原酸通过调节 NF-kappa B 途径减轻肾脏氧化应激和炎症反应[5]。上述研究表明,通过抑制 NF-kappa B 可以显著抑制氧化应激,从而减轻 DN 患者的肾脏损伤。不仅如此,还有一项动物实验表明, NF-kappa B 在糖尿病肾病大鼠的肾脏中表达明显增加,葛根提取物 PTY-2r 显著逆转了这一表达($P < 0.001$) [6],PTY-2r 可能是通过抑制 NF-kappa B 通路,使炎症细胞因子在糖尿病肾

病大鼠肾脏的表达正常化从而保护肾脏。有专家研究了一种有效的 NF-kappa B 抑制剂白藜芦醇对四氧嘧啶诱导的大鼠各种氧化应激标志物和糖尿病肾脏炎症通路的影响, 白藜芦醇治疗组显示出对 NF-kappa B 的显著抑制[7], 它通过抑制氧化应激和 NF-kappa B 的活化对糖尿病有显著的肾脏保护作用。在糖尿病肾病肾脏的系膜细胞中, 多种信号通路过度激活, 包括 NF-kappa B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 C (PKC)通路。有报道称高血糖激活 PKC 是通过激活 NF-kappa B 从而触发一系列炎症级联反应而实现的, 炎症级联反应的激活伴随着大量炎症因子的释放, 进而加速了糖尿病肾病的进展。肾脏纤维化会导致肾小球滤过率降低、肾小管浓缩和稀释障碍、肾脏重吸收功能降低、电解质紊乱等一系列病理生理改变。体外研究表明, 六味地黄丸(LDP)通过抑制 NF-kappa B 信号来预防肾纤维化和保护肾小球系膜细胞, 进而保护肾脏。有学者证明, 地奥司明通过抑制氧化-亚硝化应激和炎性细胞因子介导的 NF-kappa B 途径改善肾功能和减轻肾脏损伤[8], 因此我们可以推测地奥司明对早期糖尿病肾病的预防有益。有报道称, 醛固酮通过上调多种促炎性和促纤维化细胞因子诱导心肌纤维化和血管炎症, 炎症反应被认为是糖尿病肾病的早期发病机制之一, 用醛固酮刺激后动物模型的 NF-kappa B 活性显著增加[9]。由于醛固酮的刺激可以导致 NF-kappa B 活性的增加和血管炎症, 因此以血管炎症为病理特征之一的 DN 病情也会加速。通过上述实验可以发现, NF-kappa B 的过度激活会在很大程度上加速 DN 的进展。

3.2. NF-kappa B 与 DR

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy)的发病机制尚未完全阐明, 包括氧化应激、多元醇和氨基己糖途径活性、线粒体功能障碍和炎症[10]。有动物实验表明, 与对照组相比, 链脲佐菌素处理组大鼠视网膜磷酸化增强, 炎性细胞因子产生增加, 而经过解析素 D1 (RvD1)处理后 NF-kappa B 表达显著降低, 糖尿病大鼠的视网膜病变也明显好转[11], 因此可以推测 RvD1 是通过抑制 NF-kappa B 的磷酸化来抑制 NF-kappa B 信号通路, 从而抑制随后的炎症反应, 减轻糖尿病视网膜的损伤。最近的研究[12] [13]。表明高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)参与糖尿病视网膜病变的发生和发展, NF-kappa B 的激活是通过信号诱导 I κ B- α 蛋白的降解来触发的[14]。当 I κ B 被降解时, NF-kappa B 的复合体随后被释放到细胞核中, 在那里它可以“开启”特定基因与附近的 DNA 结合位点结合并促进自身的表达, 有学者发现, I κ B- α 在不同组大鼠视网膜中的表达存在差异, I κ B- α 在糖尿病大鼠视网膜中低表达, 而 NF-kappa B 在糖尿病大鼠视网膜中高表达, 并受 HMGB1 调控[14]。HMGB1 过表达和高糖在体内外均抑制 I κ B- α 的表达, 促进 NF-kappa B 的表达[14], 因此推测 HMGB1 通过结合 I κ B- α 启动子区域的特异性序列来抑制 I κ B- α 的表达, 进而促进 NF-kappa B 的表达而导致 DR。黄斑水肿是糖尿病视网膜病变患者视力丧失的重要危险因素, 毛细血管周围周细胞的凋亡丢失可能是糖尿病黄斑血管损伤的最早特征, 糖尿病黄斑血管损伤也与内皮功能障碍和原本非常致密的内皮通透性屏障的丧失有关[15]。在人类糖尿病患者的视网膜中, 与对照眼相比, 周细胞中的 NF-kappa B 免疫染色增加[16]。这表明, NF-kappa B 通过在糖尿病患者和动物模型中周细胞以及视网膜细胞中的高表达, 加速了糖尿病视网膜病变的病情进展。综合分析上述实验结果, NF-kappa B 在很大程度上参加了 DR 的发生发展。

3.3. NF-kappa B 与 DM

糖尿病心肌病(Diabetic cardiomyopathy)的发病机制包括氧化应激增加、心脏炎症、胰岛素抵抗、内质网应激等[17], 但是其具体发病机制目前尚不清楚。最近的一项研究表明, NF-kappa B 通路参与了心肌纤维化的发生和发展[18]。糖尿病可诱导细胞外基质的产生和细胞外基质合成和降解的转化失衡, 导致细胞外基质过度积聚, 并可导致心肌纤维化[18]。心肌纤维化是不可逆转的, 现有的抗纤维化药物如吡菲尼酮和尼达尼布都收效甚微, 心肌一旦出现纤维化心肌的收缩和舒张功能便会降低, 心肌结构也会发生

改变, 同样抑制心肌重塑的药物比如 ACEI、ARB 也都没有明显的效果, 心肌纤维化带来的严重后果就是心脏射血分数减少, 当进展到后期时就会出现心衰, 由此可见, 心肌纤维化带来的危害是不能忽视的。在糖尿病大鼠中, 给予虎杖苷治疗显著改善了心肌功能, 并减少了心肌肥厚和间质纤维化的进展。在培养的 H9c2 细胞中, 虎杖苷预处理可剂量依赖性地减轻高糖诱导的心肌细胞损伤, 进一步观察表明, 虎杖苷在体内和体外均能抑制高血糖所致的活性氧水平、NADPH 氧化酶活性和炎性细胞因子的产生, 虎杖苷可抑制高糖刺激的 H9c2 细胞和糖尿病心脏中 NOX4、NOX2 和 NF-kappa B 的表达, 通过上述结果我们可以发现虎杖苷对高血糖所致心肌损伤的保护作用在很大程度上是通过抑制 NADPH 氧化酶和 NF-kappa B 活性来实现的。有研究显示维生素 D 可能不仅通过改善血糖和胰岛素水平, 而且通过下调 AGE 和氨基己糖途径, 降低心肌组织中 NF-kappa B 活性, 从而减轻糖尿病心肌病变, 也有数据表明维生素 D 可以显著降低心肌细胞中 NF-kappa B 的活性[19]。研究显示, 肥胖与炎症、氧化应激诱导的 NF-kappa B 激活和 Toll 样受体(TLR4)激活有关, 心肌细胞中的脂质堆积会损害胰岛素信号, 通过减少心肌对葡萄糖的摄取而进一步加剧心肌脂毒性[19]。葡萄糖是心肌的主要营养和能量物质, 一旦心肌细胞不能利用葡萄糖那么就将面临着严重的代谢紊乱和功能失调进而加重心肌病变。大量脂质沉积在心肌细胞会严重影响心肌细胞的代谢, 从显微镜下可以看到心肌细胞呈虎斑状条纹改变, 心肌细胞的氧化磷酸化途径也会被抑制, 这就使得心肌细胞没有足够的 ATP 和能量供应, 心肌细胞不能完成正常的生理活动, 反而还会有大量乳酸等无氧酵解产物积聚, 最终心肌细胞便会坏死, 而 NF-kappa B 的过度激活则加速了这一过程。综上所述 NF-kappa B 的过度激活在很大程度上导致了糖尿病心肌病。

4. 小结

多种致病因素参与了糖尿病并发症的发生发展, 但其具体的发病机制尚未完全明了。近年的大量研究表明 NF-kappa B 的过度激活在很大程度上加速了糖尿病并发症的进展, 因此 NF-kappa B 有望成为治疗糖尿病并发症的新靶点。关于 NF-kappa B 的深入研究值得我们去共同努力。

参考文献

- [1] Lawrence, T. (2009) The Nuclear factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1, Article No. a1651. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
- [2] Xu, Z.J., Shu, S., Li, Z.J., Liu, Y.M., Zhang, Rui, Y. and Zhang, Y. (2017) Liuwei Dihuang Pill Treats Diabetic Nephropathy in Rats by Inhibiting of TGF- β /SMADS, MAPK, and NF- κ B and Upregulating Expression of Cytoglobin in Renal Tissues. *Medicine*, 96, Article No. e5879. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005879>
- [3] Lu, C., Fan, G., Wang, D. and Akebia Saponin, D. (2020) Ameliorated Kidney injury and Exerted Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Effects in Diabetic Nephropathy by Activation of NRF2/HO-1 and Inhibition of NF- κ B Pathway. *International Immunopharmacology*, 84, Article ID: 106467. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106467>
- [4] Park, J.Y., Park, S.D., Koh, Y.J., Kim, D.-I. and Lee, J.-H. (2019) Aqueous Extract of *Dipsacus asperoides* Suppresses Lipopolysaccharide-Stimulated Inflammatory Responses by Inhibiting the ERK1/2 signaling Pathway in RAW 264.7 Macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 231, 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.010>
- [5] Bao, L., Li, J., Zha, D., Zhang, L., Gao, P., Yao, T., et al. (2018) Chlorogenic Acid Prevents Diabetic Nephropathy by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation through Modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B Pathways. *International Immunopharmacology*, 54, 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.021>
- [6] Shukla, R., Banerjee, S. and Tripathi, Y.B. (2018) Pueraria tuberosa Extract Inhibits iNOS and IL-6 through Suppression of PKC- α and NF- κ B Pathway in Diabetes-Induced Nephropathy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70, 1102-1112. <https://doi.org/10.1111/jphp.12931>
- [7] Borgohain, M.P., Lahkar, M., Ahmed, S., Chowdhury, L., Kumar, S., Pant, R., et al. (2017) Small Molecule Inhibiting Nuclear Factor- κ B Ameliorates Oxidative Stress and Suppresses Renal Inflammation in Early Stage of Alloxan-Induced Diabetic Nephropathy in Rat. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 120, 442-449. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12718>
- [8] Ahmed, S., Mundhe, N., Borgohain, M., Chowdhury, L., Kwatra, M., Bolshette, N., et al. (2016) Diosmin Modulates

- the NF- κ B Signal Transduction Pathways and Downregulation of Various Oxidative Stress Markers in Alloxan-Induced Diabetic Nephropathy. *Inflammation*, **39**, 1783-1797. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0413-4>
- [9] Wombwell, E. and Naglich, A. (2015) The Role of Aldosterone Antagonism Agents in Diabetic Kidney Disease. *Journal of Renal Care e*, **41**, 9-18. <https://doi.org/10.1111/jorc.12085>
- [10] Wang, Y., Fan, L., Meng, X., Jiang, F., Chen, Q., Zhang, Z., *et al.* (2016) Transplantation of IL-10-Transfected Endothelial Progenitor Cells Improves Retinal Vascular Repair via Suppressing Inflammation in Diabetic Rats. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **254**, 1957-1965. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3427-6>
- [11] Yin, Y., Chen, F., Wang, W., Wang, H. and Zhang, X. (2017) Resolvin D1 Inhibits Inflammatory Response in STZ-Induced Diabetic Retinopathy Rats: Possible Involvement of NLRP3 Inflammasome and NF- κ B Signaling Pathway. *Molecular Vision*, **23**, 242-250.
- [12] Thomas, J.O. and Stott, K. (2012) H1 and HMGB1: Modulators of Chromatin Structure. *Biochemical Society Transactions*, **40**, 341-346. <https://doi.org/10.1042/BST20120014>
- [13] Zhao, H., Zhang, J. and Yu, J. (2015) HMGB-1 as a Potential Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Medical Science Monitor*, **21**, 3062-3067. <https://doi.org/10.12659/MSM.894453>
- [14] Liang, W.J., Yang, H.W., Liu, H.N., Qian, W. and Chen, X.-L. (2020) HMGB1 Upregulates NF- κ B by Inhibiting IKB- α and Associates with Diabetic Retinopathy. *Life Sciences*, **241**, Article ID: 117146. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117146>
- [15] May, J.M. (2016) Ascorbic Acid Repletion: A Possible Therapy for Diabetic Macular Edema? *Free Radical Biology and Medicine*, **94**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.019>
- [16] Romeo, G., Liu, W.H., Asnaghi, V., Kern, T.S. and Lorenzi, M. (2002) Activation of Nuclear Factor- κ B Induced by Diabetes and High Glucose Regulates a Proapoptotic Program in Retinal Pericytes. *Diabetes*, **51**, 2241-2248. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2241>
- [17] Tan, Y.Y., Chen, L.X., Fang, L. and Zhang, Q. (2020) Cardioprotective Effects of Polydatin against Myocardial Injury in Diabetic Rats via Inhibition of NADPH Oxidase and NF- κ B Activities. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 378. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03177-y>
- [18] Qi, X., Xu, A., Gao, Y., Shi, Y., Sun, X., Xu, J., *et al.* (2016) Cardiac Damage and Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy Are Ameliorated by Grx1. *Genetics and Molecular Research*, **15**, Article ID: gmr.15039000. <https://doi.org/10.4238/gmr.15039000>
- [19] Derakhshanian, H., Djazayeri, A., Javanbakht, M.H., Eshraghian, M.R., Mirshafiey, A., Jahanabadi, S., *et al.* (2019) Vitamin D Downregulates Key Genes of Diabetes Complications in Cardiomyocyte. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 21352-21358. <https://doi.org/10.1002/jcp.28743>