

NF- κ B在肝脏纤维化中的作用

郭锐芳¹, 杨少奇² (1.宁夏医学院 2007级消化内科硕士研究生, 银川 750004; 2.宁夏医学院附属医院 消化内科, 银川 750004)

肝脏纤维化是肝脏对各种原■所致肝损伤的创伤修复愈合反应, 表现为肝内纤维结缔组织增生和沉积。由于肝脏纤维化是慢性肝病在进展为肝硬化时所必经的可逆病理过程, 所以其治疗■益成为人们研究的重点。核■子NF- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是Sen和Baltimore^[1]于1986年发现的一种能够与B细胞免疫球蛋白 κ 轻链基■的增强子 κ B序列特异结合的核蛋白■子, NF- κ B属于NF- κ B/Rel蛋白家族, 具有转录激活功能。它包括p65、p50、p52、c-Rel和RelB 5种NF- κ B/Rel蛋白, 组成同源或异源二聚体, 哺乳动物中最多见的是p50和p65组成的异源二聚体。其与许多靶基■的转录启动有关, 在细胞和生物生长、分泌、细胞系定向等过程中发挥非常重要的作用^[2]。近年的研究表明, NF- κ B是炎症反应中最重要的转录■子。在肝纤维化损伤过程中, NF- κ B既参与调控肝细胞的凋亡和增殖, 又刺激枯否细胞产生各种炎症■子, 扩大肝脏炎症, 同时还促进肝星状细胞的活化^[3,4]。■此, NF- κ B在肝纤维化的发展过程中有重要作用, 该方向的研究将会促进肝脏纤维化治疗的进展。本文就NF- κ B与肝脏纤维化进展的关系作一述评, 以为肝脏纤维化发病的基础研究和临床治疗提供一些依据。

1 NF- κ B对肝星状细胞的作用

肝星状细胞(HSC)是形成肝纤维化的主要细胞, 处于静息状态的肝星状细胞活化进而转化为肌成纤维细胞样细胞是肝纤维化发生的重要步骤, NF- κ B在此过程中有重要作用。

研究表明静止态和新鲜分离的HSC核内缺乏NF- κ B, 而活化的、 α -SMA阳性的HSC则会出现NF- κ B的核转位活性, 同时有诸如细胞间黏附分子ICAM-1、IL-6等基■表达, 表明NF- κ B可能参与了HSC激活的调节^[4]。■外有研究者通过PCR扩增cDNA文库的方法证实在HSC激活的早期伴随有一系列的基■表达^[5], 这一结论也在其他实验获得证实^[6]。随着NF- κ B在激活的HSC中表达的增多, 可进一步激活其下游基■TNF α 、IL-6及细胞间黏附分子(ICAM)等, NF- κ B通过调控它们的转录参与HSC的活化^[7]; 同时活化的NF- κ B可释放炎症细胞■子加重炎症反应, 正反馈放大炎症反应^[8], 这将进一步加快肝纤维化的进展。此外, 有研究表明, 氧化应激能使NF- κ B活性增强进而导致HSC活化, 即能在肝组织内引起氧化应激的物质, 如四氯化碳(CCl₄)、I型胶原、乙醛(是酒精在体内有活性的代谢产物, ■此在酒精性肝纤维化发生中有重要作用)等, 均能通过增强NF- κ B活性使HSC活化、增殖^[9]。在持续激活阶段, HSC在大量合成和分泌胶原等各种细胞外基质的同时还可通过旁分泌作用激活其他尚处于静止状态的HSC, 在这一过程中NF- κ B也起着重要作用: 当处于启动阶段的HSC受到细胞■子、有丝分裂原和CD40配体的刺激后, NF- κ B的活性还可以经典方式迅速增高, 促使HSC中的ICAM21、COX2、IL-6及IL-8基■转录表达相应的产物, 触发或加剧肝脏炎症, 并通过MCP-1、■■基、TGF- β 等炎症介质进一步激活NF- κ B, 维持HSC活化^[10,11], 最终促成肝脏纤维化的发生。

近几年有研究表明, 活化的NF- κ B有抗细胞

通讯作者: 杨少奇 Email: Shaoqiyh@hotmail.com

凋亡的作用。一些凋亡刺激可以使NF- κ B活化^[12]；Wang等^[13]用NF- κ B激活剂IL-1（能激活NF- κ B但不引起凋亡）处理HT1080，发现其能阻断TNF α 导致的细胞凋亡；尤红等^[14]也发现使用中药复方861抑制了HSC中NF- κ B的激活，使HSC凋亡增加。这种作用被认为可能是通过一系列与凋亡蛋白酶相互作用的抗凋亡蛋白（IEX-1L、TRAF1、TRAF1）及凋亡抑制蛋白（c-IAP1、c-IAP2）来实现的^[15]。

2 NF- κ B对肝细胞的作用

Cressman等^[16]发现切除大鼠部分肝脏几分钟后，剩余肝脏中NF- κ B迅速活化，表明NF- κ B在肝脏再生中有重要作用。Yamada等对部分肝脏切除的大鼠进行研究，结果发现缺乏TNF α 受体的大鼠在部分肝切除后肝脏产生的NF- κ B未增加，同时肝脏再生也不明显。提示NF- κ B对肝细胞的增殖作用可能与TNF α 有关^[17]。也有研究表明NF- κ B对肝细胞的增殖作用与IL-6、肝细胞生长因子（HGF）、诱导型一氧化氮合酶等因子有关^[18,19]。

1995年，Beg等^[20]首先发现p65基因缺失的小鼠在胚胎形成的第14~15天时死于大面积肝细胞凋亡。关于NF- κ B抗肝细胞凋亡的机制，Schoemaker^[21]等研究发现NF- κ B的活化可以促使大鼠肝细胞表达凋亡蛋白抑制因子（IAP）家族-cIAP2过度表达，能够抑制肝细胞凋亡；Tharappel等通过对p50（-/-）型大鼠和野生型大鼠研究发现，用或不用药物刺激肝损伤时，野生型大鼠都比p50（-/-）型大鼠肝细胞凋亡少，提示NF- κ B可在持续炎症反应中通过多种细胞因子如TNF α 、IL-6等发挥抗肝细胞凋亡的作用^[22]；Wang等研究表明NF- κ B能够通过激活Bcl-2家族中的Al/Bfl-1而抑制由TNF α 引起的细胞凋亡^[23]。但也有研究提示NF- κ B可能促进肝细胞凋亡^[24]，其可能机制是通过激活Fas（CD95）途径来促进肝细胞的凋亡^[25]。同时正常情况下，肝细胞中几乎检测不到NF- κ B，肝细胞在受内毒素、丝裂原等刺激后，其NF- κ B活化，这将导致炎症介质信号的放大，使肝脏进一步损伤。关于NF- κ B对肝细胞的确切作用及机制也还在进一步研究中。

3 NF- κ B对Kupffer细胞（Kupffer cells, KC）的作用

KC是体内最大的固定巨噬细胞群，脂质过氧化反应产物可以激活KC。研究表明，激活的KC中NF- κ B p65表达明显增强，血清ALT、AST活性也显著增高。此外用N-乙酰-L-半胱氨酸（NAC）抑制NF- κ B激活，可使KC表达NF- κ B减少，此时转氨酶水平下降，ALB和ALB/GLO提高，减轻了肝细胞变性、坏死，降低了肝脏炎症评分。因而认为NF- κ B可以通过调控KC参与肝纤维化过程^[26]。另外发现NF- κ B活性增强后，KC分泌IL-6、IL-1等炎症介质增多，虽然KC还可分泌IL-10、IL-13、IL-4等抑炎因子，但在肝纤维化形成过程中KC分泌的炎症介质数量远多于抑炎介质，这是为肝纤维化形成过程中，KC的NF- κ B被脂质过氧化物等激活，上调了促炎介质基因的表达^[27]。同时刺激肝纤维增生的细胞因子如TGF- β 、TGF- α 、EGF、PDGF等也随之增加，这些因子通过旁分泌途径促进HSC增殖及纤维增生，或通过使变化的基质和基质中的肽类物质相互作用，促进靶细胞活化，引起肝纤维反馈增生和主动性纤维化的形成，因此提示KC中NF- κ B的激活是引起肝炎症损伤的关键^[28,29]。

4 NF- κ B对TGF- β_1 的作用

TGF- β_1 是现已知的最有力量的肝纤维化促进因子，它在肝星状细胞激活及细胞外基质的形成中发挥重要作用。研究证实肝纤维化过程中，NF- κ B在介导TGF- β_1 产生或活化中发挥一定作用，由于TGF- β_1 活化因子组织转谷氨酰胺酶（tTG）基因的启动子中含有NF- κ B结合位点，因而NF- κ B能促进TGF- β_1 表达^[30]；同时有研究表明，TGF- β_1 活化后可以下调p53的表达水平，激活NF- κ B基因上调基因表达^[31]。但另一方面，Bitzer等^[32]研究发现，TNF α 活化的NF- κ B可以诱导Smad7表达，通过与R-Smad的MH2结构域结合，使R-Smad不能与受体结合，同时也可通过与其结合的Smurf来降解TGF- β RI和R-Smad，从而对TGF- β /Smad的信号转导通路起抑制作用^[33]。

5 展望

NF- κ B是一种具有转录激活功能的蛋白质,体外研究发现NF- κ B参与调控肝纤维化过程的多个环节,在肝纤维化的发生与发展中起重要作用^[3]。■而对NF- κ B抑制剂的研究将有助于控制和治疗肝脏纤维化,减低向肝硬化转化的几率,提高患者的生活质量。■前虽然NF- κ B在肝脏纤维化中作用的分子机制正逐步被探明,但仍有诸多问题有待解决:①NF- κ B对肝细胞的确切作用尚未完全明了,■而给靶向治疗及治疗质量控制造成了■难。有研究表明使用NF- κ B抑制剂可以改善LPS诱导的肝功能损害^[34],但■由于NF- κ B对维持肝细胞的存活和增殖是必要的,应用NF- κ B抑制剂可能会造成肝组织的进一步损伤和影响肝细胞增殖,进而影响肝功能的恢复^[35];②TGF- β_1 是现已知最强有力的肝纤维化促进■子, NF- κ B对其既有促进作用,又可通过Smad7发挥抑制作用,■而二者之间的关系及作用机制仍需要进一步研究;③NF- κ B与TGF- β_1 、TNF α 等多种细胞■子及炎症反应的微环境之间形成了一个错综复杂的网络系统,要想以单一方式来逆转肝纤维化的进展是不可能■的,■而对此方面的进一步研究将为特异性地治疗肝纤维化提供新的方向。

参考文献

- [1] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. Cell,1986,46:705-716.
- [2] Luckey SW, Petersen DR. Activation of Kupffer cells during the course of carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in rats[J]. Exp Mol Pathol,2001,71:226-240.
- [3] Porcile C, Piccoli P, Stanzione S, et al. Proteasome inhibitors induce cerebellar granule cell death: inhibition of nuclear factor- κ B activation[J]. Ann N Y Acad Sci,2002,973:402-413.
- [4] Hellerbrand C, Jobin C, Iimuro Y, et al. Inhibition of NF κ B in activated rat hepatic stellate cells by proteasome inhibitors and an IkappaB super-repressor[J]. Hepatology,1998,27:1285-1295.
- [5] Lalazar A, Wong L, Yamasaki G, et al. Early genes induced in hepatic stellate cells during wound healing[J]. Gene,1997,195:235-243.
- [6] Lee KS, Buck M, Houghlum K, et al. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression[J]. J Clin Invest,1995,96:2461-2468.
- [7] Hellerbrand C, Jobin C, Iimuro Y, et al. Inhibition of

- NF κ B in activated rat hepatic stellate cells by proteasome inhibitors and an IkappaB super-repressor[J]. Hepatology,1998,27:1285-1295.
- [8] Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis[J]. Front Biosci,2002,7:d808-826.
- [9] Lee KS, Lee SJ, Park HJ, et al. Oxidative stress effect on the activation of hepatic stellate cells[J]. Yonsei Med J,2001,42:1-8.
- [10] Elsharkawy AM, Wright MC, Hay RT, et al. Persistent activation of nuclear factor-kappaB in cultured rat hepatic stellate cells involves the induction of potentially novel Rel-like factors and prolonged changes in the expression of IkappaB family proteins[J]. Hepatology,1999,30:761-769.
- [11] Schwabe RF, Schnabl B, Kweon YO, et al. CD40 activates NF-kappa B and c-Jun N-terminal kinase and enhances chemokine secretion on activated human hepatic stellate cells[J]. J Immunol,2001,166:6812-6819.
- [12] Mayo MW, Norris JL, Baldwin AS. Ras regulation of NF-kappa B and apoptosis[J]. Methods Enzymol,2001,333:73-87.
- [13] Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS Jr. TNF- α and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappa B[J]. Science,1996,274:784-787.
- [14] 尤红,王宝恩,马雪梅. 中药复方861抑制肝星状细胞NF- κ B活性的体外研究[J]. 中华肝病杂志,2001,2:73-74.
- [15] Kang KH, Lee KH, Kim MY, et al. Caspase-3-mediated cleavage of the NF-kappa B subunit p65 at the NH2 terminus potentiates naphthoquinone analog-induced apoptosis[J]. J Biol Chem,2001,276:24638-24644.
- [16] Cressman DE, Greenbaum LE, Haber BA, et al. Rapid activation of post-hepatectomy factor/nuclear factor kappa B in hepatocytes, a primary response in the regenerating liver[J]. J Biol Chem,1994,269:30429-30435.
- [17] Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, et al. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1997,94:1441-1446.
- [18] Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice[J]. Science,1996,274:1379-1383.
- [19] Fan S, Gao M, Meng Q, et al. Role of NF-kappaB signaling in hepatocyte growth factor/scatter factor-mediated cell protection[J]. Oncogene,2005,24:1749-1766.
- [20] Beg AA, Sha WC, Bronson RT, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kappa B[J]. Nature,1995,376:167-170.
- [21] Schoemaker MH, Ros JE, Homan M, et al. Cytokine regulation of pro- and anti-apoptotic genes in rat hepatocytes: NF-kappaB-regulated inhibitor of apoptosis protein 2 (cIAP2) prevents apoptosis[J]. J Hepatol,2002,36:742-750.
- [22] Tharappel JC, Nalca A, Owens AB, et al. Cell proliferation and apoptosis are altered in mice deficient in the NF-kappaB p50 subunit after treatment with the peroxisome proliferator ciprofibrate[J]. Toxicol Sci,2003,75:300-308.
- [23] Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, et al. NF-kappaB induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bcl-1 to preferentially

- suppress chemotherapy-induced apoptosis[J]. Mol Cell Biol,1999,19:5923-5929.
- [24] Matsuda T, Almasan A, Tomita M, et al. Dengue virus-induced apoptosis in hepatic cells is partly mediated by Apo2 ligand/tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand[J]. J Gen Virol,2005,86:1055-1065.
- [25] Kuhnel F, Zender L, Paul Y, et al. NFkappaB mediates apoptosis through transcriptional activation of Fas (CD95) in adenoviral hepatitis[J]. J Biol Chem,2000,275:6421-6427.
- [26] 赵宗豪, 梅倩, 吴军, 等. 核转录因子- κ B与小鼠肝纤维化关系的实验研究[J]. 安徽医学,2003,5:1-3.
- [27] Wheeler MD, Yamashina S, Froh M, et al. Adenoviral gene delivery can inactivate Kupffer cells: role of oxidants in NF-kappaB activation and cytokine production[J]. J Leukoc Biol,2001,69:622-630.
- [28] Younis HS, Parrish AR, Glenn Sipes I. The role of hepatocellular oxidative stress in Kupffer cell activation during 1,2-dichlorobenzene-induced hepatotoxicity[J]. Toxicol Sci,2003,76:201-211.
- [29] 韩饒海, 李树桐, 主编. 临床肝脏病学[M]. 山东科学技术出版社,2005.176.
- [30] 吴义春, 吴强, 杨雁, 等. 大鼠中晚期纤维化肝组织NF- κ B、TGF- β_1 及其I型受体表达的改变[J]. 安徽医科大学学报,2004,39:324-332.
- [31] Saile B, Matthes N, El Armouche H, et al. The bcl, NFkappaB and p53/p21WAF1 systems are involved in spontaneous apoptosis and in the anti-apoptotic effect of TGF-beta or TNF-alpha on activated hepatic stellate cells[J]. Eur J Cell Biol,2001,80:554-561.
- [32] Bitzer M, von Gersdorff G, Liang D, et al. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA[J]. Genes Dev,2000,14:187-197.
- [33] Kavsak P, Rasmussen RK, Causing CG, et al. Smad7 binds to Smurf2 to form an E3 ubiquitin ligase that targets the TGF beta receptor for degradation[J]. Mol Cell,2000,6:1365-1375.
- [34] Wang X, Li W, Lu J, et al. Lipopolysaccharide suppresses albumin expression by activating NF-kappaB in rat hepatocytes[J]. J Surg Res,2004,122:274-279.
- [35] Yang L, Magness ST, Bataller R, et al. NF-kappaB activation in Kupffer cells after partial hepatectomy[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2005,289:G530-538.

收稿日期: 2008-05-22

• 健康园地 •

什么是干扰素的后续作用?

在治疗期间, 干扰素抑制乙型肝炎病毒复制 (HBV DNA) 的有效率不到30%~37%。这个有效的数据看起来太小了, 再加上其不良反应较大, 需要注射给药等缺点, 使不少人对干扰素治疗缺乏信心。但是大家不知道, 干扰素之所以受到一些医生肯定, 不仅因为它有25%~33%左右的HBeAg血清学转换率, 而且还因为它为干扰素停药后的“后续作用”。科学家通过12年的观察发现, 干扰素停药后, 一些在治疗期间未发生HBeAg血清学转换的患者还可能继续发生血清学转换, 甚至有3%~5%的患者发生表面抗原血清学转换, 真正达到清除乙型肝炎病毒的日的。这就是干扰素的优点。因此, 如果能够耐受干扰素治疗的患者, 可以选择干扰素治疗。