

· 综 述 ·

氧化应激激活的信号传导与支气管哮喘的研究进展*

杨 明 综述, 李国平[△] 审校

(泸州医学院附属医院呼吸内一科, 四川 泸州 646000)

关键词: 哮喘; 信号传导; 氧化性应激

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)07-0875-03

支气管哮喘是由多种细胞和细胞因子共同参与的气道慢性炎症反应疾病, 主要特征为血清免疫球蛋白 E(IgE) 水平升高、气道嗜酸性粒细胞浸润、气道黏液分泌增加、气道重塑等。近年研究发现, 哮喘发病与多种细胞信号转导通路有关, 如酪氨酸蛋白激酶/信号传导和转录活化子(JAK/STAT) 信号通路、核转录因子(NF- κ B) 信号通路、磷脂肌醇 3 激酶(PI3K) 信号通路等, 而氧化应激与气道内各种炎症反应有关, 哮喘作为一种气道慢性炎症反应同样存在应激现象。因此, 氧化应激参与哮喘发病的研究开始引起人们的广泛关注, 本文就氧化应激激活的信号传导与支气管哮喘发病作如下综述。

1 氧化应激

体内氧化与抗氧化平衡维持人体正常生理功能, 当人体内活性氧超过抗氧化能力, 人体便会通过氧化应激激活相关细胞因子, 调节相关基因表达, 从而产生相应病理、生理现象。机体内活性氧主要来源于生存环境与细胞新陈代谢, 包括活性氧自由基(ROS), 如超氧离子、羟自由基、 $\cdot$ OH 自由基、过氧化氢、单线态氧等; 活性氮自由基(RNS), 如一氧化氮、二氧化氮、过氧化硝酸盐等, 目前对于 ROS 的研究最为深入全面^[1]。

各种肺部疾病在不同发展阶段, ROS 参与了其发病过程, 与之相关的疾病如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、急性肺损伤、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化等, 在这些疾病中氧化应激参与了肺动脉高压形成、肺血管内皮细胞损伤、气道炎症反应、气道黏液高分泌和气道重构等病理过程^[2]。支气管哮喘是一种反复发作的慢性气道炎症反应, 其炎症反应轻重直接影响哮喘患者病死率, 然而大气污染是哮喘急性加重和发展的的重要因素, 污染的大气中存在大量 ROS, 人体对空气中 ROS 的易感性与机体遗传基因多态性有关, 体内大量 ROS 的产生能介导相应细胞信号通路产生慢性炎症反应, 使哮喘气道反应性增高、黏液分泌增加甚至发生气道重塑^[3]。

2 JAK/STAT 信号传导通路

JAK/STAT 信号转导参与调节机体免疫细胞活化、细胞增殖和分化以及相关细胞因子分泌^[4]。STAT 家族存在于多种类型的细胞和组织中, STAT 是 JAK/STAT 信号转导的核心, STAT 磷酸化后可以通过细胞核膜进入核内, 激活靶基因调节相关基因表达, 产生相应生物学效应^[5]。

2.1 STAT1 与哮喘 STAT1 能通过抑制 Th1 型细胞的细胞因子分泌, 促使 Th2 型细胞优势应答, 促进 IL-5、IL-6、IL-10 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、粒细胞集落刺激因子分泌而

加重哮喘气道炎症反应, 使哮喘气道黏液分泌增加。实验发现, 在豚鼠哮喘模型支气管上皮细胞中存在 STAT1 过度表达和持续活化, 而这种过度表达和持续活化与 ICAM-1 的异常表达和嗜酸性粒细胞的聚集增多有密切关系, 降低或阻断 STAT1 的活化, 能够明显减轻气道炎症反应, 有效控制哮喘症状发作^[6]。

2.2 STAT6 与哮喘 T 淋巴细胞能调节气道各种炎症反应, STAT6 是 Th2 分化的特异转录子, 能调节 Th2 的优势应答, 通过 JAK/STAT 信号转导通路介导细胞因子 IL-4、IL-13 分泌, 使体内生成大量 IgE, 气道反应性增高^[7]。Tomita 等^[8]通过临床实验发现, 无论是在正常组还是哮喘急性加重组或哮喘稳定期组, STAT6 均能在 T 淋巴细胞、肺泡巨噬细胞、气道上皮细胞中被检测到, 同时还发现 STAT6 不仅参与 Th2 细胞因子的调控, 还参与肺泡内巨噬细胞和气道上皮细胞 STAT 诱导的相关基因表达。Wiehagen 等^[9]发现, 通过激活 STAT6, 能够诱导 Th2 功能分化, STAT 缺陷的小鼠, T 细胞发育受限, 可见哮喘发病与 STAT6 有密切关系。

2.3 氧化应激与 JAK/STAT 信号传导 ROS 主要由线粒体生成, 广泛存在于机体内, 而过氧化氢作为 ROS 中的一类物质, 广泛参与了机体氧化应激反应。用过氧化氢处理的成纤维细胞能够引起 STAT1 和 STAT3 激活, 并可以被抗氧化剂抑制, 同时过氧化氢还能够激活 JAK2, 调节基因转录, 使成纤维细胞增生。

相关资料表明, 肺表面活性物质相关蛋白(SP)-A、SP-B 能够维持肺泡和小气道稳定性, 调节特异性免疫反应, 减轻气道炎症反应损伤, SP 基因改变可以使气道阻力增加, 与哮喘的发病有密切联系。Park 等^[10]研究认为使用过氧化氢能够通过 STAT 信号传导途径降低甲状腺转录因子-1 DNA 的结合活性, 抑制 SP-A、SP-B 的表达, 使气道炎症反应明显增加, 引起的相关免疫功能紊乱可能与哮喘发病有关。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B NF- κ B 最初是在 B 细胞激活后被发现, 静息状态下 NF- κ B 与其抑制蛋白 I- κ B 结合, 形成无活性复合物存在于细胞质中。当 NF- κ B 被激活后, 发生核转位与特定基因启动子 κ B 位点序列结合, 调节细胞增殖、分化。同时还参与调控相关细胞因子、趋化因子、黏附因子和炎症反应介质表达, 参与机体各种炎症反应和免疫反应。

3.2 NF- κ B 信号途径与哮喘气道重塑 NF- κ B 维持哮喘气道

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170032)。 作者简介: 杨明(1982—), 在读硕士, 主要从事支气管哮喘发病机制的研究。

[△] 通讯作者, Tel: (0830)3165321; E-mail: lzlgp@163.com。

慢性炎症反应,通过调节多种气道重构因子如生长因子、趋化因子、炎性反应介质等的激活,使成纤维细胞增生引起气道重构。NF- κ B 参与溶血磷脂酸、胎牛血清等诱导的非哮喘患者气道平滑肌细胞(ASMCs)增殖,同时还能参与哮喘血清被动致敏的非哮喘患者 ASMCs 增殖。Cang 等^[11]证实了成纤维细胞生长因子(bFGF)与 NF- κ B 在哮喘模型大鼠气道中的表达呈正相关,bFGF 能激活 NF- κ B 促使气管 ASMCs、成纤维细胞、内皮细胞增生,说明 NF- κ B 参与了哮喘气道重塑过程。

3.3 NF- κ B 与哮喘气道高分泌 哮喘气道中黏液呈高分泌状态,人黏蛋白/黏液素(MUC)5A 和 MUC5B 在气道杯状细胞和黏膜下黏液腺细胞中呈高表达,调节黏液分泌主要来自非神经因素细胞外各种细胞因子和炎性反应介质。对缺乏 NF- κ B 的 P50 亚单位的小鼠,在肺泡灌洗液和血液中发现,IL-5 和嗜酸性粒细胞趋化因子生成减少,与对照组比较,肺组织 MUC5A 表达降低,气道内黏液分泌明显减轻^[12]。Hewson 等^[13]通过腺病毒处理哮喘小鼠,发现腺病毒能够通过气道黏液过度分泌引起哮喘急性加重,其机制主要是通过表皮生长因子介导的 NF- κ B 途径使气道 MUC5AS 基因表达上调。哮喘气道 MUC5AS 基因的过度表达,主要与 IL-1 β 和 IL-17A 介导的 NF- κ B 途径相关,而抑制其途径可以减轻哮喘气道黏液高分泌^[14]。通过转录因子 c-Ets1 抑制 NF- κ B 和 cAMP 反应元件结合蛋白的相互作用,能够明显降低哮喘气道 MUC5AC 的分泌,减轻哮喘症状^[15]。

3.4 氧化应激与 NF- κ B 信号传导 NF- κ B 是氧化应激敏感的转录因子,ROS 可以直接激活 NF- κ B,参与机体 ASMCs 增生过程。Meng 等^[16]利用脂多糖诱导制作小鼠全身急性炎症反应模型,发现通过氧化应激反应其血管平滑肌发生增生,并证实了姜黄素能通过抑制 ROS 介导的 NF- κ B 信号传导途径,抑制增生。NF- κ B 的活化过程中存在 I κ B 激酶(IKK)的活化从而使 I κ B α 磷酸化,IKK 复合物主要有催化亚基(IKK1/IKK α 和 IKK1/IKK β)、调节亚基(NEMO)、IKK γ 及 IKK-相关蛋白^[17]。ROS 能够使 IKK β 首先活化,然后诱导 I κ B α 磷酸化从而激活 NF- κ B 诱导气道炎症反应、气道内 MUC5A 高表达和气道平滑肌的增生。ROS 通过对细胞核和细胞质内 I κ Bs 的降解程度正向或者负向调节 NF- κ B 信号转导^[18]。通过抗氧化剂 L-2-氧代硫氮杂戊环烷-4-羧(OTC)和 α -硫辛酸(LA)作用于长期暴露过敏原小鼠,发现 OTC 与 LA 能通过降低 PI3K 活性,抑制 NF- κ B 信号通路,减少低氧诱导因子(HIF)-1 α 和 HIF-2 α 的释放,从而减少气道慢性炎症反应^[19]。因此,对氧化应激参与的 NF- κ B 通路激活与哮喘的病理、生理过程的研究,将为哮喘发病机制研究开辟一条新思路。

4 PI3K 信号途径

4.1 PI3K 信号途径与哮喘 PI3K 通过调节气道 Th2 型细胞高表达,产生大量细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 等,这些因子能促进 B 细胞成熟,使气道内嗜酸性粒细胞增多、IgE 合成增加,导致气道高反应与气道重塑。使用 PI3K 选择性抑制剂 IC87114 作用于哮喘小鼠,结果与对照组相比,肺泡灌洗液中白细胞总数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞明显减少,IL-4、IL-5、IL-13 和嗜酸性粒细胞趋化因子也相应减少,同时也显著降低了血清 IgE 水平。研究发现,p85a 基因敲除后的小鼠脾脏,其衍生的树突状细胞较野生型树突状细胞产生更多的 IL-12^[20],说明 PI3K 是通过 IL-12 的生成调节 Th1/Th2 平

衡。T 细胞协同刺激因子 CD28 在 T 细胞受体信号传导中能诱导共刺激分子产生,通过 PI3K 途径激活 AKt,活化的 AKt 调节 Th 细胞分化,使 IL-4、NF- κ B、NF-ATc2 水平升高^[21]。哮喘气道重塑的一个重要特征是气道黏膜血管生成,血管内皮生长因子(VEGF)可以诱导内皮细胞黏附因子高表达,引起原有血管重塑。其中转化生长因子(TGF- β 1)能通过 PI3K 途径调节气道 ASMCs 增殖和气道修复,两者共同参与哮喘气道的病变过程。抑制 VEGF 活性后,可以抑制 TGF- β 1 的激活,阻碍 PI3K/Akt 信号通路,从而降低气道 ASMCs 肌细胞增殖^[22]。Jang 等^[23]发现 VEGF 能够通过 PI3K/Akt 途径使 IL-5、IL-9 和 IL-17 产生增加,参与哮喘气道黏液高分泌和气道重塑过程。

4.2 氧化应激与 PI3K 途径 氧化应激参与细胞生长、分化和细胞内信号传导,目前许多研究已经证实了在肿瘤发生发展中,氧化应激能够诱导 VEGF 高表达,而 PI3K/Akt 通路在多种病理、生理情况下能诱导 VEGF 的表达。气道上皮细胞受到各种炎症反应因子刺激生成大量 ROS,ROS 激活 PI3K 途径调节 Th2 细胞优势应答,使相关炎症反应介质和炎症反应细胞聚集活化,气道反应性增高、黏液过度分泌、气道平滑肌增生等^[24]。

5 展望

体内各种炎症反应中存在着氧化应激现象,哮喘作为一种慢性气道炎症反应性疾病同样存在着氧化应激。大量 ROS 和 RNS 生成能直接或间接通过多种细胞信号传导途径参与哮喘的病理、生理过程,当机体在缺乏相应的内源性抗氧化能力下,原有的细胞信号传导系统发生紊乱,氧化还原失衡将介导应激敏感信号传导通路如 JAK/STAT、NF- κ B、PI3K 等激活,从而引发哮喘的发生、发展。通过内源性或外源性提高机体抗氧化损伤分子机制的研究,将为哮喘的治疗开辟一条新思路。

参考文献:

[1] Araneda OF, Tuesta M. Lung oxidative damage by hypoxia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 856918.
[2] Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6: 413-421.
[3] Auerbach A, Hernandez ML. The effect of environmental oxidative stress on airway inflammation[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012, 12(2): 133-139.
[4] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signaling pathways[J]. Growth Factors, 2012, 30(2): 88-106.
[5] O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. Immunity, 2012, 36(4): 542-550.
[6] 李国平, 熊瑛, 刘志刚, 等. 支气管哮喘豚鼠气道上皮细胞信号转导子与转录活化因子 1 表达及其对气道炎症的调控[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(5): 306-310.
[7] Goenka S, Kaplan MH. Transcriptional regulation by STAT 6[J]. Immunol Res, 2011, 50(1): 87-96.
[8] Tomita K, Caramori G, Ito K, et al. STAT6 expression in

- T cells, alveolar macrophages and bronchial biopsies of normal and asthmatic subjects [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2012,9;5.
- [9] Wiehagen KR, Pulko V, Van Keulen V, et al. Retraction: induction of a Th1 response from Th2-polarized T cells by activated dendritic cells; dependence on TCR; peptide-MHC interaction, ICAM-1, IL-12, and IFN- γ [J]. *J Immunol*, 2010,184(11):6555.
- [10] Park SK, Dahmer MK, Quasney MW. MAPK and JAK-STAT signaling pathways are involved in the oxidative stress-induced decrease in expression of surfactant protein genes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30 (2): 334-346.
- [11] Cang CX, Luan B. Expression of basic fibroblast growth factor and nuclear factor- κ B and the effect of budesonide on their expression in rats with asthma [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2009,11(5):393-396.
- [12] Cui J, Chen PB, Yang XF, et al. Effect of the simple acupuncture catgut embedding on the expression of ICAM-1, NF- κ B and airway inflammation in rats with asthma [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2010,30(2):141-145.
- [13] Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and in vitro via NF- κ B and EGFR pathways [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6):1425-1435.
- [14] Fujisawa T, Velichko S, Thai P, et al. Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1 β and IL-17A; the NF- κ B paradigm [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (10): 6236-6243.
- [15] Song KS, Yoon JH, Kim KS, et al. c-Ets1 inhibits the interaction of NF- κ B and CREB, and downregulates IL-1 β -induced MUC5AC overproduction during airway inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2012,5(2):207-215.
- [16] Meng Z, Yan C, Deng Q, et al. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-related TLR4-MAPK/NF- κ B pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013,34(7):901-911.
- [17] Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Aisif SW, Pantano C, et al. Nuclear factor κ B, airway epithelium, and asthma: avenues for redox control [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009,6(3):249-255.
- [18] Siomek A. ANF- κ B signaling pathway and free radical impact [J]. *Acta Biochim Pol*, 2012,59(3):323-331.
- [19] Park SJ, Lee KS, Lee SJ, et al. L-2-Oxothiazolidine-4-Carboxylic acid or α -Lipoic acid attenuates airway remodeling; involvement of nuclear Factor- κ B (NF- κ B), nuclear factor erythroid 2p45-Related factor-2 (Nrf2), and Hypoxia-Inducible factor (HIF) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (7):7915-7937.
- [20] Doi T, Obayashi K, Kadowaki T, et al. PI3K is a negative regulator of IgE production [J]. *Int Immunol*, 2008, 20 (4):499-508.
- [21] So L, Fruman DA. PI3K signalling in B- and T-lymphocytes; new developments and therapeutic advances [J]. *Biochem J*, 2012,442(3):465-481.
- [22] Lee KS, Park SJ, Kim SR, et al. Inhibition of VEGF blocks TGF- β 1 production through a PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Eur Respir J*, 2008,31(3):523-531.
- [23] Jang S, Park JW, Cha HR, et al. Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012,7:1329-1343.
- [24] Riedl MA, Nel AE. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008,8(1):49-56.
- 综 述 ·

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2013-11-28)

微小 RNA 鼻咽癌潜在的诊断标志和治疗靶点

龙表利¹综述,胡国华^{2△}审校

(1. 重庆市大足区人民医院耳鼻喉科 402360 ;2. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 400016)

关键词:鼻咽肿瘤;微 RNAs;生物学标记

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)07-0877-04

鼻咽癌主要为非角化鳞状细胞癌,其恶性程度很高,伴随着局部浸润和早期远处转移。鼻咽癌的病因主要包括 3 个方面,即遗传易感性、环境因素和 EB 病毒 (EBV) 感染,然而,鼻咽癌发病的分子机制仍未完全明确。鼻咽癌对放疗非常敏感,如果肿瘤仅局限于鼻咽部,可以通过放疗治愈。遗憾的是,30%~40% 确诊的患者已经到了晚期,他们往往在治疗 4 年后

出现远处转移或局部复发。因此,迫切需要更深入地研究鼻咽癌的分子机制,寻找早期诊断和预后的生物标志物及开发新的治疗方案。

从体液中检测生物学标志物的方法叫做“体液活检”。最近,这种方法被高度重视,因为细胞内自由核酸类物质 DNA、mRNA 和微小 RNA (miRNA) 作为血液中生物学标志物具有