

· 综 述 ·

中医药调节核因子- κ B 活化的研究进展叶 蔚¹ 项柏康²

核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是一种具有多向转录调节作用的蛋白质。目前发现,与炎症和免疫反应关系密切的许多细胞因子、黏附分子基因的启动子部位含 κ B 位点。活化的 NF- κ B 能与 DNA 特定的 κ B 位点结合,启动和调节众多参与炎症反应、免疫反应有关基因的转录,调控肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8 等细胞因子和细胞间黏附分子-1(VCAM-1)等黏附分子的表达,在机体的炎症、免疫反应等方面发挥重要作用。近年来,国内外对 NF- κ B 的研究逐渐深入,包括中医药调节 NF- κ B 活化的研究。现作一综述如下。

1 NF- κ B 的组成结构 1986 年 Sen 和 Baltimore 首先报道了在成熟 B 细胞核蛋白提取物中,可能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列特异性结合的蛋白-核转录因子 NF- κ B^[1]。NF- κ B 是由 Rel 蛋白质家族的两位成员组成的。根据结构的不同可将 Rel 蛋白质家族的成员分为两类。第一类由 p105 和 p100 等前体蛋白组成,可通过 ATP 依赖的蛋白水解过程而裂解,变为成熟的 p50 和 p52。第二类由 Rel A(p65)、Rel B、Rel(c-Rel)等蛋白组成。两类成员的功能亦不相同^[2],第一类含有由约 300 个氨基酸组成的 Rel 同源结构域(Rel homology domain, RHD),但缺乏反式激活结构域,无独立激活基因转录的功能;而第二类不仅含有 RHD,还含有 1 个以上的反式激活结构域,具有激活基因转录的功能。

2 NF- κ B 的活化与调节

2.1 NF- κ B 的活化 一般情况下,当细胞未受到适当的刺激时,细胞中的 NF- κ B 与一类被称作 I κ B 的抑制蛋白结合在一起,处于未活化状态,存在于细胞质中。当细胞受到如 TNF- α 、IL-1、脂多糖(LPS)、氧化剂和蛋白激酶激活剂佛波酯(PMA)、植物血凝素(PHA)等细胞外信号刺激时,可激活一个或多个信号传递途径,导致 I κ B 发生磷酸化和降解,NF- κ B 与 I κ B 发生解离,然后 NF- κ B 迅速从细胞质移位到细胞

核,与有关基因的 κ B 位点发生特异性结合,促进有关基因的转录。I κ B 抑制蛋白的功能主要是对 NF- κ B 的活化起抑制作用,其成员包括 I κ B α /MAN-3、I κ B β 、I κ B γ 、Bcl-3、p105 及 p100 等^[3]。

2.2 NF- κ B 活化的调节 体内 NF- κ B 的活化过程调控包括两条途径:(1)经细胞外的正反馈途径^[4]。NF- κ B 活化后,可增强 TNF- α 和 IL-1 β 的基因转录,使 TNF- α 和 IL-1 β 产生和释放增多,进而 TNF- α 、IL-1 β 再次激活 NF- κ B;还可使 IL-6 和 IL-8 产生和释放增多,导致最初的炎症信号进一步放大。(2)经细胞内、外的负反馈途径^[5]。在细胞内,NF- κ B 活化后,在启动炎症介质基因转录的同时,抑制蛋白如 I κ B α 和 p105 的基因转录亦被上调,这是由于这两种基因的启动子均含有 NF- κ B 反应元件,这将有助于将 NF- κ B 限制在细胞质,下调细胞核中 NF- κ B 的活性,从而终止炎症介质的生成。在细胞外也存在负反馈调节。刺激 NF- κ B 活化的因素也可导致反向调节细胞因子如 IL-10、IL-13 等的产生,而它们则通过阻断 NF- κ B 活化来抑制炎症细胞因子的产生。

3 中医药对 NF- κ B 活化的调节 国内外对中医药调节 NF- κ B 活化的研究是近几年才开展起来的,主要是研究中医药对临床各种疾病 NF- κ B 活化的影响。包括中药复方、单味中药和中药单体的研究。

3.1 中药复方 尤红等^[6]将 5mg/ml 的中药复方 861 加入体外培养的大鼠肝星状细胞系作用 48h,研究中药复方 861 对肝星状细胞 NF- κ B 活性的影响,采用凝胶电泳移动抑制法检测 NF- κ B 活性。发现中药复方 861 显著抑制体外培养的肝星状细胞 NF- κ B 活性,可能为治疗肝纤维化中的重要机理之一。赵英恒等^[7]也采用凝胶电泳移动抑制法检测 NF- κ B 结合活性,发现复方利肝冲剂显著抑制体外培养的肝星状细胞 NF- κ B 结合活性,可能为其抗纤维化的重要机制之一。曾锦旗等^[8]用 VII 型胶原酶立体定位法复制出血性中风动物模型,取手术侧海马及皮质分别抽提总蛋白与核蛋白进行 Western blot 反应,测定 NF- κ B 蛋白表达。发现中药脑溢安颗粒剂能促进神经功能恢复,加快血肿吸收;增强 HSP70 表达,抑制 NF- κ B 表达。So HS 等^[9]报道四物汤能通过下调 NF- κ B 来保护 LPS/PMA 诱导的损伤及 C6 神经胶质细胞的 NO

作者单位:1. 杭州市中医院(杭州 310007);2. 浙江中医学院附属医院

通讯作者:叶 蔚, Tel: 0571-85827530, E-mail: yewei7752@163.com

产物。

3.2 单味中药及其制剂 王文花等^[10]用牛血清白蛋白(BSA)大鼠尾静脉注射,建立免疫复合物性肾炎模型,并用黄芪注射液腹腔注射治疗。流式细胞仪检测 NF- κ B 表达率,发现黄芪注射液治疗组 NF- κ B 表达率显著下降,提示 NF- κ B 的过度表达是产生免疫病理损伤的关键;黄芪通过降低 NF- κ B 来抑制免疫反应,发挥治疗作用。肖准等^[11]用牵张刺激离体培养的心肌细胞,造成心肌超负荷,并通过免疫组织化学方法观察丹参对牵张诱导的心肌细胞 NF- κ B 激活的影响,结果提示:牵张心肌细胞 10h 后, NF- κ B 被激活;丹参能抑制牵张诱导的心肌细胞 NF- κ B 的激活。陈建等^[12]以博莱霉素 A5 所致大鼠肺间质纤维化为模型,观察银杏叶制剂(百路达)治疗后的病理、胶原蛋白、NF- κ B 活性、转化生长因子- β mRNA 表达及蛋白水平的变化。结果显示银杏叶制剂(百路达)治疗组 1 周肺泡巨噬细胞 NF- κ B 活性明显降低。

3.3 中药单体

3.3.1 雷公藤提取物 莫碧文等^[13]用雷公藤内酯醇治疗豚鼠哮喘模型,用免疫组织化学染色方法观察 NF- κ B 在豚鼠肺组织中的表达变化,发现 NF- κ B 主要表达在气道壁内的细胞,且雷公藤内酯醇能显著抑制哮喘豚鼠气道壁内细胞 NF- κ B 的表达。肖波等^[14]从 CD28 - NF- κ B 信号传导通路探讨雷公藤多甙(TWP)治疗多发性肌炎(PM)的分子免疫学机制,以蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测 NF- κ B 蛋白表达,发现雷公藤多甙可能通过抑制 CD28 - NF- κ B 信号传导通路从而抑制免疫反应。Sylvester J 等^[15]研究发现雷公藤提取物能通过抑制 NF- κ B 的激活来抑制关节软骨细胞前炎症细胞因子诱导的基质金属蛋白酶基因的表达。Lee KY 等^[16]研究提示雷公藤内酯醇能通过抑制 NF- κ B 的激活,使 A549(wt p53)和 NCI-H1299 (null p53)肺癌细胞对 TRAIL 诱导的凋亡致敏。

3.3.2 汉防己甲素 Liu SJ 等^[17]建立大鼠大脑缺血 - 灌注模型,采用 EMSA 法测定 NF- κ B 及 RT-PCR 法测定 ICAM-1 mRNA 的表达,结果提示汉防己甲素能抑制大鼠缺血 - 灌注模型大脑细胞神经核 NF- κ B 的激活和 ICAM-1mRNA 的表达。Ye J 等^[18]研究提示在汉防己甲素预处理的细胞中,PMA 诱导的 NF- κ B 激活被抑制,而且 50mmol/L 剂量的汉防己甲素能完全抑制 NF- κ B 的激活。Chen F 等^[19]以蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测发现,汉防己甲素能抑制 LPS、PMA 及二氧化硅诱导的肺泡巨噬细胞 NF- κ B 激活。

3.3.3 三七总皂甙 唐旭东等^[20,21]研究三七总皂甙对心肌缺血 - 再灌注时中性粒细胞(PMN)内 NF- κ B 活性变化、ICAM-1 表达及中性粒细胞浸润的影响,并用凝胶电泳迁移率分析检测 NF- κ B 的活性。发现心肌缺血 - 再灌注时能刺激中性粒细胞内 NF- κ B 的活化,活化的 NF- κ B 启动中性粒细胞 ICAM-1 的表达而参与心肌缺血 - 再灌注损伤的发生过程;三七总皂甙能抑制中性粒细胞内 NF- κ B 的活化,减少细胞间黏附分子及中性粒细胞浸润而起到心肌保护的作用。王勇等^[22]以 15% 体表面积Ⅲ度烫伤小鼠为模型,收集腹腔巨噬细胞,用电泳迁移率改变分析法测定 NF- κ B 的活性,反转录 PCR 测 TNF- α mRNA 的表达,发现烫伤后巨噬细胞内 NF- κ B 活性与 TNF- α mRNA 的表达均显著升高,三七总皂甙在一定的浓度范围内呈剂量依赖性地抑制 NF- κ B 活性与 TNF- α mRNA 的表达;以 0.8mg/ml 的剂量最明显,两者变化趋势相类似。

3.3.4 黄芩提取物 俞燕等^[23]研究发现:百日咳菌所致的大鼠感染性脑水肿模型中 NF- κ B 的活性明显增强;黄芩甙对感染性脑水肿的保护作用可能是通过抑制 NF- κ B 异常活化和 I κ B α 降解起作用的。贾延劼等^[24]采用黄芩甙作为主要诱导剂,诱导成年大鼠骨髓基质细胞 6 天。采用间接免疫荧光染色检测神经细胞标记蛋白和 NF- κ B 亚基 P65 的表达,发现黄芩甙可以抑制 NF- κ B 的活化,在骨髓基质细胞诱导分化为神经细胞过程中起到一定的作用。Suk K 等^[25]研究发现,黄芩素能抑制 LPS 诱导的 BV-2 小鼠大脑小胶质细胞 NF- κ B 的激活,从而促进小胶质细胞的凋亡。Chen Y 等^[26]发现黄芩中提取的千层纸黄素 A 能通过抑制 NF- κ B 的激活来抑制 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 基因的表达。

3.3.5 其他 一些研究表明,厚朴酚、姜黄素、丹参酚酸 B 等中药单体均有调节 NF- κ B 激活的作用。

4 展望 活化的 NF- κ B 能启动和调节众多参与炎症反应、免疫反应有关基因的转录,调控大量细胞因子和黏附分子的表达,在机体的炎症、免疫反应等方面发挥重要作用。大量研究也表明,很多疾病的发生与 NF- κ B 的活化关系非常密切,所以寻找一种或一类有效的抑制 NF- κ B 活化的药物意味着寻找治疗的手段;同时,在中医药中寻找这样的药物具有广阔的前景。

参 考 文 献

- 1 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factor interact with the immunoglobulin enhancer sequence. Cell 1986;46:706.
- 2 Chen F, Castranova V, Shi X, et al. New insights into the

- role of nuclear factor-kappa B, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999;45(1):7.
- 3 May MJ, Ghosh S. Rel/NF-kappa B and I kappa B proteins: an overview. *Semin Cancer Biol* 1997;8(2):63.
 - 4 Lee JI, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target. *J Clin Pharmacol* 1998;38:981—983.
 - 5 Koul D, Yao Y, Abbruzzese JL, et al. Tumor suppressor MMAC/PTEN inhibits cytokine-induced NF-kappa B activation without interfering with the I kappa B degradation pathway. *J Biol Chem* 2001;276(14):11402.
 - 6 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. *中华肝脏病杂志* 2001;9(2):73—74.
You H, Wang BE, Ma XM. Herbal compound 861 inhibits NF- κ B binding activity of hepatic stellate cells in vitro. *Chin J Hepatol* 2001;9(2):73—74.
 - 7 赵英恒, 何兴祥. 复方利肝冲剂药物血清对肝星状细胞 NF- κ B 结合活性的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2002;10(1):95—97.
Zhao YH, He XX. Inhibitory effects of Li Gan Compound Granules serum on the NF- κ B combining activation of Kupfer's cells. *World Chin J Digestion* 2002;10(1):95—97.
 - 8 曾锦旗, 黎杏群, 金益强. 脑溢安颗粒剂对出血性中风大鼠缺血皮质区细胞凋亡及 HSP70 与 NF- κ B 表达的影响. *中国中医基础医学杂志* 2002;8(6):20—23.
Zeng JQ, Li XQ, Jin YQ. Effects of traditional Chinese medicine Nao-Yi-An granule on the expression of HSP70 and NF- κ B and apoptosis in ischemia cortex of rat brain after experimental haemorrhagic stroke. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* 2002;8(6):20—23.
 - 9 So HS, Oh J, Chung YT, et al. The water extract of Samul-tang protects the lipopolysaccharide (LPS)/phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)-induced damage and nitric oxide production of C6 glial cells via down-regulation of NF-kappa B. *Gen Pharmacol* 2000;34(5):303—310.
 - 10 王文花, 戴恩来, 崔笑梅. 黄芪注射液对肾炎大鼠皮质细胞 NF- κ B 表达影响的实验研究. *中国中西医结合肾病杂志* 2001;2(8):450—452.
Wang WH, Dai EL, Cui XM. Effect of Huang-qi Injection on expression of NF- κ B in renal cortical cells of nephritis rats. *Chin J Integr Tradit West Nephrol* 2001;2(8):450—452.
 - 11 肖淮, 彭文珍, 王正荣. 丹参抑制牵张诱导的心肌细胞 NF- κ B 激活的观察. *华西药理学杂志* 2000;15(4):257—261.
Xiao Z, Peng WZ, Wang ZR. The blockade of activation of NF- κ B by stretching with Radix salviae miltiorrhizae treatment. *West China J Pharmaceutical Sci* 2000;15(4):257—261.
 - 12 陈建, 何冰, 刘新民, 等. 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2000;20(6):441—443.
Chen J, He B, Liu XM, et al. Experimental study of effect of folium Ginkgo biloba in treating pulmonary interstitial fibrosis in rats. *Chin J Integr Tradit West Med* 2000;20(6):441—443.
 - 13 莫碧文, 王昌明, 刘晓晴, 等. 雷公藤对豚鼠哮喘模型核因子- κ B 表达的作用. *中国药理学通报* 2001;17(5):525—528.
Mo BW, Wang CM, Liu XQ, et al. The effect of tripholide on the expression of nuclear factor- κ B in guinea pig with bronchial asthma. *Chin Pharmacological Bulletin* 2001;17(5):525—528.
 - 14 肖波, 李静, 吴志国, 等. 雷公藤多甙对 CD28 在实验性自身免疫性肌炎发病中作用的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2001;8(4):198—201.
Xiao B, Li J, Wu ZG, et al. The role of CD28 in experimental autoimmune myositis and response to tripterygium wilfordii polycoside treatment. *Chin J Integr Tradit West Med Intensive Critical Care* 2001;8(4):198—201.
 - 15 Sylvester J, Liacini A, Li WQ, et al. Tripterygium wilfordii Hook F extract suppresses proinflammatory cytokine-induced expression of matrix metalloproteinase genes in articular chondrocytes by inhibiting activating protein-1 and nuclear factor-kappa B activities. *Mol Pharmacol* 2001;59(5):1196—1205.
 - 16 Lee KY, Park JS, Jee YK, et al. Triptolide sensitizes lung cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by inhibition of NF-kappa B activation [In Process Citation]. *Exp Mol Med (Korea)* 2002;34(6):462—468.
 - 17 Liu SJ, Zhou SW, Xue CS, et al. Effect of tetrandrine on neutrophilic recruitment response to brain ischemia/reperfusion. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(11):971—975.
 - 18 Ye J, Ding M, Zhang X, et al. On the role of hydroxyl radical and the effect of tetrandrine on nuclear factor-kappa B activation by phorbol 12-myristate 13-acetate. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30(1):65—71.
 - 19 Chen F, Sun S, Kuhn DC, et al. Tetrandrine inhibits signal-induced NF-kappa B activation in rat alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231(1):99—102.
 - 20 唐旭东, 姜建青, 贲常文, 等. 三七总皂甙对心肌缺血—再灌注中性粒细胞浸润的影响及其核转录机制的实验研究. *成都中医药大学学报* 2002;25(3):32—35.
Tang XD, Jiang JQ, Lin CW, et al. Experimental study on effects of total saponins of Panax Notoginseng on activation of NF- κ B and infiltration of PMN in myocardial ischemic-reperfusion injury. *J Chengdu Univ TCM* 2002;25(3):32—35.
 - 21 唐旭东, 姜建青, 贲常文, 等. 三七总皂甙对心肌缺血—再灌

- 注损伤的影响. 中医杂志 2003;44(1):60—63.
- Tang XD, Jiang JQ, Lin CW, et al. The effects of total saponins of *Panax Notoginseng* on myocardial ischemic-reperfusion injury. *J Tradit Chin Med* 2003;44(1):60—63.
- 22 王 勇, 黄文华, 彭代智, 等. 三七总皂甙对烫伤后核因子- κ B 及肿瘤坏死因子的影响. 医药导报 2001;20(5):279—281.
- Wang Y, Huang WH, Peng DZ, et al. The effects of total saponins of *Panax Notoginseng* on NF- κ B activity and TNF- α mRNA expression of peritoneal macrophages after severe scald. *Herald Med* 2001;20(5):279—281.
- 23 俞 燕, 杨于嘉, 毛定安, 等. 黄芩甙对大鼠感染性脑水肿 NF- κ B 活性的影响. 中国当代儿科杂志 2000;2(6):386—389.
- Yu Y, Yang YJ, Mao AD, et al. Influence of baicalin on NF- κ B activity in infectious brain edema of rats. *Chin J Contemp Pediatr* 2000;2(6):386—389.
- 24 贾延劫, 杨于嘉, 宋健辉, 等. NF- κ B 在黄芩甙诱导大鼠骨髓基质细胞分化为神经细胞中的作用. 中国当代儿科杂志 2003;5(1):1—4.
- Jia YJ, Yang YJ, Song JH, et al. Role of NF- κ B in baicalin-induced differentiation of rat bone marrow stromal cells into neurons. *Chin J Contemp Pediatr* 2003;5(1):1—4.
- 25 Suk K, Lee H, Kang SS, et al. Flavonoid baicalin attenuates activation-induced cell death of brain microglia. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305(2):638—645.
- 26 Chen Y, Yang L, Lee TJ. Oroxylin A inhibition of lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 gene expression via suppression of nuclear factor- κ B activation. *Biochem Pharmacol* 2000;59(11):1445—1457.
- (收稿:2004-03-12 修回:2004-06-20)

欢迎订阅《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科协主管, 中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的全国性中西医结合综合性学术期刊。自 1981 年创刊以来, 积极宣传党的中医政策和中西医结合方针, 报道我国中西医结合在临床、科研、预防、教学等方面的经验和成果, 探讨中西医结合思路和方法, 介绍国内外有关本专业的进展。本刊设有: 述评、专题笔谈、临床论著、实验研究、博士之窗、经验交流、学术探讨、思路与方法学、基层园地等栏目。本刊为大 16 开本, 2004 年由 80 页增加至 96 页, 月刊, 国内外公开发行; 全部用铜版纸印刷, 国内定价为 10.00 元/期, 全年定价 120.00 元, 全国各地邮局均可订阅, 国内邮发代号: 2-52; 国外代号: M640。2004 年增刊已出版, 每册定价 30.00 元, 欢迎邮购(本年度刊免邮费; 过期刊请付 10% 的邮费)。

《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE》, 原名《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE》, 由国家中医药管理局主管, 中国中西医结合学会和中国中医研究院主办, 创刊于 1995 年, 是全国唯一的关于中西医结合的综合性英文学术期刊, 为季刊, 大 16 开本, 80 页, 国内外公开发行。国内定价: 25.00 元/期, 全年定价: 100.00 元, 全国各地邮局均可订阅; 国内邮发代号: 82-825; 国外代号: 1521(QR)。亦可直接汇款至本社邮购, 地址: 北京西苑操场 1 号中国中西医结合杂志社, 邮编 100091; 电话: 010-62886827, 传真: 010-62877592。