

NF- κ B 在眼科领域的研究进展

楼红,李志坚

基金项目:2013年哈尔滨市应用技术与开发项目(No. 2013RFXJ004)

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学第一附属医院眼科医院

作者简介:楼红,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:李志坚,男,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼。lzj6515@sina.com

收稿日期:2016-10-08 修回日期:2017-01-05

Research progress of NF- κ B in the field of ophthalmology

Hong Lou, Zhi-Jian Li

Foundation item: Application Technology Research and Development Project of Harbin in 2013 (No. 2013RFXJ004)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Jian Li. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lzj6515@sina.com

Received:2016-10-08 Accepted:2017-01-05

Abstract

• Nuclear factor - kappa B (NF - κ B) is a nuclear transcription factor with multi-directional and multi-effect regulation, existing in almost all cells. It participates in the regulation of physiological and pathological processes, such as cell proliferation, differentiation, adhesion, apoptosis, inflammation and immune response, and plays an important role in body growth and development, inflammation, immune response, tumor growth and other aspects. In recent years, studies have indicated that NF- κ B occupies an important place in the pathogenesis of eye related diseases, especially in ocular surface disease, cataract, glaucoma, uveitis, ocular fundus diseases and so on. There is a possibility that inhibition of NF- κ B activation may become a novel target for the treatment of eye diseases. This paper will review the research reports of NF - κ B in the field of ophthalmology.

• **KEYWORDS:** nuclear factor - kappa B; eye diseases; regulation

Citation: Lou H, Li ZJ. Research progress of NF- κ B in the field of ophthalmology. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(2):266-269

摘要

核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种几乎存在于所有细胞中具有多向、多效调控作用的核转录因子。它可参与调控细胞的增生、分化、黏附、凋亡、炎症反应和免疫应答等生理病理过程,在机体的生长发育、炎症反应、免疫应答和肿瘤生长等方面发挥重要的作用。近些年的研究表明,NF- κ B 在眼科相关疾病的发病机制中占有重要的地位,尤其是眼表疾病、白内障、青光眼、葡萄膜炎、眼底疾病等,针对 NF- κ B 活化的抑制可能成为眼科疾病治疗的新型靶点。本文将对 NF- κ B 在眼科领域的研究报道进行综述。

关键词:核转录因子 κ B;眼科疾病;调控

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.18

引用:楼红,李志坚. NF- κ B 在眼科领域的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(2):266-269

0 引言

核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是由 Sen 等^[1]在 1986 年首先从 B 淋巴细胞提取物中检测到的一种核蛋白,被发现能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强 κ B 序列(5'-GGGACTTCC-3') 特异结合而调控 κ 链基因的表达,因而命名为核转录因子 κ B。近来研究证实,NF- κ B 是一种具有多向、多效调控作用的核转录因子,可与多种细胞因子、黏附分子等基因启动子或增强子序列 κ B 位点发生特异性结合而促进这些基因的转录和表达,与细胞的增生、分化、黏附、凋亡、炎症反应和免疫应答等生理病理过程密切相关,在机体的生长发育、炎症反应、免疫应答和肿瘤生长等方面起着重要的作用^[2]。近些年的研究表明,NF- κ B 在眼科相关疾病的发生、发展及转归中占有重要的角色,诸如眼表疾病、白内障、青光眼、葡萄膜炎、眼底疾病等。随着有关 NF- κ B 与眼科相关疾病的研究报道越来越多,针对 NF- κ B 活性的抑制可能成为眼科疾病治疗的新型靶点。

1 NF- κ B 的蛋白家族及结构

NF- κ B 系统是由 NF- κ B 家族及其抑制物 I κ B(inhibitor kappa B) 家族共同组成,几乎存在于所有细胞中。NF- κ B 是由 Rel 蛋白家族成员组成,该家族成员以同源或异源二聚体的形式存在,其 N 端均含有一段约 300 个氨基酸的同源结构域(RHD),包含二聚化结构域、DNA 结合域和核定位序列(NLS)。而 NF- κ B 与 DNA 结合所必需

的是 NLS^[3]。在哺乳动物细胞中包括五种 NF- κ B/Rel 家族成员: NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52)、RelA (p65)、RelB、C-Rel^[4]。不同的 NF- κ B 通过 Rel 家族成员以一定的组合两两结合而形成,如 p50/p65、p50/p52 和 p50/p50 等,其中 p50/p65 发现最早,分布及作用最广泛,远超过其他二聚体在细胞内的含量及与 κ B 基序的亲合力,在转录调控中起着重要作用,所组成的异源二聚体是最经典的 NF- κ B 二聚体,通常被称为 NF- κ B。

2 NF- κ B 的功能

NF- κ B 的最主要功能是对炎性介质基因转录和表达的调控,如在炎症反应全过程和免疫反应早期的多种炎性介质是许多炎性介质基因转录和表达的必备调控因子。现已证实,许多炎性介质诸如细胞因子(如 IL-1、IL-2、IL-8、TNF- α 、TNF- β)、生长因子(如 GM-CSF、G-CSF、M-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IFN- β 、黏附分子(如 ICAM-1、VCAM-1)、补体 C3 等基因调控区的启动子和增强子含有 NF- κ B 固定核苷酸 κ B 序列的 DNA 结合位点,NF- κ B 活化后能与 κ B 序列的 DNA 特异性结合,从而启动基因的转录和表达^[5]。同时 NF- κ B 能调控参与炎症反应放大与持续(即级联瀑布效应)的多种酶(如 iNOS、COX-2)基因的表达^[2]。NF- κ B 对上述基因表达的有效调控以影响机体的炎症反应,调控 B、T 细胞的增生和分化,在体液与细胞免疫中具有重要的作用。此外,NF- κ B 与细胞凋亡也紧密相关^[6]。在细胞凋亡中,NF- κ B 具有双重作用:(1) NF- κ B 可直接上调凋亡抑制因子、锌指蛋白 A20、TNF 受体相关因子等抗凋亡基因的表达^[7]; (2) NF- κ B 在某些情况下可促进细胞凋亡^[8]。Chen 等^[9]的研究显示,NF- κ B 亚单位的类型与数量可决定细胞凋亡的方向,当 p65 过表达时 NF- κ B 抑制细胞凋亡,当 c-Rel 过表达时 NF- κ B 促进细胞凋亡。NF- κ B 基因的持续性激活在肿瘤细胞的抗凋亡机制中具有重要的作用。

3 NF- κ B 与眼科疾病

3.1 NF- κ B 与结膜疾病 结膜炎 (conjunctivitis) 是结膜与外界环境的各种外来刺激、微生物及致敏源等相接触,引起结膜组织的炎症反应。Sakai 等^[10]发现在过敏状态下的大鼠和人类结膜成纤维细胞与上皮细胞中,NF- κ B 可被肥大细胞受刺激后释放的 TNF- α 所诱导发生活化,引起 IL-8 和 RANTES 的产生与释放而发生炎症反应。提示 NF- κ B 是一种引起结膜细胞中活化因子和过敏反应中强化因子释放的主要转录因子。Guzman 等^[11]研究证实,苯扎氯铵可引起鼠结膜上皮中 NF- κ B 的活化而介导一些免疫副作用,如引起促炎细胞因子的释放与促进主要组织相容性复合物 (MHC) II 的表达,进而加重结膜的过敏性炎症反应和促进白细胞浸润;而局部使用 NF- κ B 抑制剂又可阻止鼠结膜免疫耐受性的破坏作用和改善伴随的眼部过敏反应。这些研究结果为过敏性结膜炎的治疗关键在于抑制 NF- κ B 活化的理论提供了依据。

3.2 NF- κ B 与角膜疾病 角膜位于眼球的最前面,与外界直接接触,受损害的机会颇多。自身无血管,抗体少,抗

感染力差,营养供给也不及其他器官,一旦有微生物侵入,则极易发生感染。Ye 等^[12]研究表明,扁柏醇能保持 NF- κ B 的一种抑制蛋白 (IkB α) 在人角膜上皮细胞中的一定水平使 NF- κ B p65 亚基无法向核内转移,有效抑制 NF- κ B 信号通路的活化,进而抑制 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 的表达,从而改善角膜炎症反应。提示抑制 NF- κ B 信号通路的活化可能缓解干眼综合征的眼表炎症如角膜炎而起到有效的保护作用。Yin 等^[13]研究发现,强烈的紫外线照射可诱导 NF- κ B 的活化,促进促炎细胞因子如 TNF- α 的产生,进而损伤鼠角膜的上皮细胞和基质细胞,加重角膜的损伤。这一研究可得,NF- κ B 可能在紫外线诱导角膜损伤的发病机制中发挥重要的作用。可见 NF- κ B 活化的抑制可能成为治疗角膜疾病的作用靶点。

3.3 NF- κ B 与白内障 白内障 (cataract) 是指晶状体的透明度下降或颜色改变出现混浊,导致光学成像质量下降,使视力发生障碍的眼科疾病。它是当今世界范围内居首位的致盲性眼病^[14]。现已公认,氧化损伤是白内障形成的主要危险因素和始动环节^[15]。其病理学基础主要表现在两方面:晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 的凋亡和晶状体蛋白改变,而 LECs 的凋亡又是晶状体蛋白改变的因素之一。Jia 等^[16]研究证实,葡萄籽原花青素提取物 (GSPE) 能明显减少过氧化氢所致的氧化损伤,可能是通过抑制 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 蛋白的活化表达来保护晶状体上皮细胞,进而抑制糖尿病性白内障 (DC) 的发生及发展。提示抑制 NF- κ B 的活化可在一定程度上抑制 DC 的发生及发展。经研究证实,蓝莓花青素具有抗脂质过氧化能力、还原能力和清除自由基能力,其抗氧化活性极强^[17]。它与 GSPE 均是一类多酚类化合物,可能成为 NF- κ B 抑制剂,从而抑制与氧化应激有关的白内障的形成与发展。

3.4 NF- κ B 与青光眼 青光眼 (glaucoma) 是一组共有特征性慢性进行性视神经损害和视野缺损并伴随不可逆性病理改变的眼病,病理性眼压的升高是其主要危险因素。小梁细胞内含多种细胞因子受体,可分泌细胞外基质 (ECM)、基质金属蛋白酶 (MMP) 及组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 等多种成分,维持正常的小梁结构与功能,进而保持通畅的房水外引流。一旦其发生功能障碍可加大小梁网房水的外流阻力,从而使眼压升高而引发青光眼。朱玉广等^[18]研究发现,小梁网细胞 NF- κ B 通路可被氧化应激激活,使小梁细胞 MMPs/TIMPs 的表达失衡,进而导致小梁网 ECM 的重塑,使房水引流阻力增加可导致眼压的升高引发青光眼;而氧化应激导致的小梁细胞 NF- κ B 的活化表达能被 NF- κ B 的特异抑制剂吡咯二硫氨基甲酸 (PDTC) 有效地抑制,进一步证实 NF- κ B 通道在青光眼眼压升高的过程中起着重要作用。其他研究表明,NF- κ B 通路的激活与眼压升高导致青光眼有重要关系^[19-20]。目前青光眼的治疗以降低眼压为主,方式包括药物治疗、激光治疗及手术治疗,治疗效果却不佳。因此,抑制 NF- κ B 通路的激活为达到青光眼降低眼压的治疗目标提供了新的可能。

3.5 NF- κ B 与葡萄膜炎 葡萄膜炎 (uveitis) 是受基因和环境因素的一种复杂性疾病,多病因不明,发病机制极复杂,主要的发病因素是自身免疫反应和炎症反应^[21]。它多发于青壮年,常反复发作,易合并全身性自身免疫性疾病,无法预防,治疗难度大。有研究证明,NF- κ B 与葡萄膜炎的炎症反应紧密相关,抑制其活性可能成为葡萄膜炎的新治疗靶点^[22]。Hsu 等^[23]研究实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)鼠模型认为,NF- κ B 的活化可被蛋白酶体抑制剂硼替佐米抑制,使一些关键炎症介质包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IL-17、TNF- α 和 MCP-1 的表达受到抑制,进而改善 EAU 导致的眼部炎症反应,可知降低眼内炎症反应与 NF- κ B 活性的抑制和许多炎症介质表达水平的减弱有紧密的关联。Kubota 等^[24]在内毒素诱导的葡萄膜炎(EIU)鼠模型研究中证实,白藜芦醇通过抑制氧化损伤和 NF- κ B 的活化来抑制炎症因子如 ICAM-1 及 MCP-1 的表达,从而抑制 EIU 引起的炎症反应对眼部正常结构和组织的破坏。由此可得,抑制 NF- κ B 的活化是控制葡萄膜炎引起炎症反应的关键。

3.6 NF- κ B 与眼底疾病

3.6.1 NF- κ B 与糖尿病性视网膜病变 糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的病理变化为基底膜变厚,周细胞丢失,微动脉瘤形成,硬性渗出及出血斑,视网膜新生血管和玻璃体出血。Choudhuri 等^[25]经研究 DR 中 NF- κ B 的活化和下游上调血管内皮生长因子(VEGF)的关系认为,NF- κ B 的活性增强可上调血清 VEGF 而促进其表达,尤其在增殖性糖尿病性视网膜病变中更明显,加重 DR 的微血管病变和其他眼部症状。Lou 等^[26]研究证实,泛素-蛋白酶体途径(UPP)对 DR 的致病机制是与增加活性氧(ROS)的产生和 NF- κ B 的表达有密切关系,而这与 ROS/PARP 和 NF- κ B 炎症因子通路有关联;同时 UPP 抑制剂通过反抑制 ROS/PARP 和 NF- κ B 炎症因子通路而减少 ROS 的产生和 NF- κ B 的表达,延缓 DR 的进展。可见 NF- κ B 炎症因子通路对 DR 的发生与发展有密切关系。另有研究报道,NF- κ B 的过度活化与 DR 的视网膜神经节细胞损伤密切相关^[27],则抑制 NF- κ B 的活化作为 DR 药物治疗的作用靶点是可行的。

3.6.2 NF- κ B 与视网膜缺血再灌注损伤疾病 视网膜缺血再灌注(retinal ischemia reperfusion, RIR)损伤是主要见于青光眼、DR、缺血性视神经病变等视网膜血管阻塞导致的缺血性疾病,表现为很多患者在血液再通后,视网膜严重损伤,视力进一步下降,其机制尚不明确。有学者提出氧自由基是导致 RIR 损伤的主要因素^[28]。另有研究证实,NF- κ B 的活化与 RIR 损伤中氧自由基的产生有关^[29]。刘莹等^[30]研究 RIR 损伤鼠模型认为,原花青素很可能通过抑制氧自由基的活性而间接性抑制 NF- κ B 的活性,阻断 NF- κ B 诱导细胞因子表达的反应链,保护视网膜,从而起到防护大鼠 RIR 损伤的作用。提示蓝莓花青素具有极强的清除自由基与抗氧化活性能力,可能通过抑制 NF- κ B 的活性而成为一种治疗 RIR 损伤的潜在药物。

3.6.3 NF- κ B 与视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤

(retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤,发病率约为 1/15000 ~ 1/20000,约占所有儿科恶性肿瘤的 4%^[31-32]。Kumar 等^[33]研究结果显示,诃子鞣酸能诱导 RB 细胞 G₁ 期的阻滞,从而抑制 NF- κ B 和诱导 RB 细胞的凋亡,延缓 RB 的进展。Li 等^[34]研究发现,缺氧可明显激活 NF- κ B 的活性,而一旦 NF- κ B 受到抑制,有增殖、侵袭和迁移能力的 Y79 视网膜母细胞瘤细胞也会被抑制,可见缺氧可显著改变有侵袭和迁移能力的 Y79 细胞,NF- κ B 可能是缺氧通过下调 HIF-1 α 和侵袭相关分子诱导的这些细胞生物学反应的主要介质之一,可为 RB 的临床诊断和治疗方案提供潜在的靶点和可能的治疗策略。

4 展望

大量研究证实,NF- κ B 的活化与众多眼科疾病的发生、发展及转归密切相关,通过抑制 NF- κ B 的活性起到保护作用。NF- κ B 作为治疗人类眼科疾病的一个靶向基因,在眼科疾病中的具体机制及治疗价值仍有待更深入的研究。在临床治疗方面,研制开发高效并高特异性的 NF- κ B 抑制剂将成为人类紧迫且意义非凡的新目标。

参考文献

- 1 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986;46(5):705-716
- 2 Xiao W. Advances in NF- κ B signaling transduction and transcription. *Cell Mol Immunol* 2004;1(6):425-435
- 3 Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF- κ B system: a treasure trove for drug development. *Nature Rev Drug Discov* 2004;3(1):17
- 4 Schroeter CH, Schaub B, Gold DR, et al. Nuclear factor kappa B activation in human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res* 2004;56(2):212-218
- 5 Grigoryev DN, Finigan JH, Hassoun P, et al. Science review: searching for gene candidate in acute lung injury. *Crit Care* 2004;8(6):440-447
- 6 Harada C, Okumura A, Namekata K, et al. Role of monocyte chemotactic protein-1 and nuclear factor kappa B in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74(3):249-256
- 7 Campbell KJ, Perkins ND. Regulation of NF- κ B function. *Biochem Soc Symp* 2006;(73):165-180
- 8 Shishodia S, Aggarwal BB. Nuclear factor- κ B activation: a question of life or death. *J Biochem Mol Biol* 2002;35(1):28-40
- 9 Chen X, Kandasamy K, Srivastava RK. Differential roles of RelA (p65) and c-Rel subunits of nuclear factor kappa B in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling. *Cancer Res* 2003;63(5):1059-1066
- 10 Sakai O, Tamada Y, Shearer TR, et al. Involvement of NF- κ B in the production of chemokines by rat and human conjunctival cells cultured under allergenic conditions. *Curr Eye Res* 2013;38(8):825-834
- 11 Guzman M, Sabbione F, Gabelloni ML, et al. Restoring conjunctival tolerance by topical nuclear factor- κ B inhibitors reduces preservative-facilitated allergic conjunctivitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):6116-6126
- 12 Ye J, Xu YF, Lou LX, et al. Anti-inflammatory effects of hinokitiol on human corneal epithelial cells: an *in vitro* study. *Eye (Lond)* 2015;29(7):964-971
- 13 Yin J, Huang Z, Wu B, et al. Ultraviolet B irradiation induces NF- κ B activation and tumor necrosis factor- α production in mouse

- cornea. *Yan Ke Xue Bao* 2007;23(2):100-106
- 14 Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification; a problem reduced but not yet eradicated. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):555-562
- 15 Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative Stress, lens gap junctions, and cataracts. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(2):339-353
- 16 Jia Z, Song Z, Zhao Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extract protects human lens epithelial cells from oxidative stress via reducing NF- κ B and MAPK protein expression. *Mol Vis* 2011;17:210-217
- 17 李颖畅, 孟宪军. 蓝莓花色苷抗氧化活性的研究. *食品与发酵工业* 2007;33(9):61-64
- 18 朱玉广, 王杰, 朱艳, 等. 氧化应激介导的 NF- κ B 信号通路对猪小梁细胞 MMPs/TIMPs 表达的作用研究. *山东大学学报(医学版)* 2012;50(5):51-54
- 19 Itakura T, Peters DM, Fini ME. Glaucomatous MYOC mutations activate the IL-1/NF- κ B inflammatory stress response and the glaucoma marker SELE in trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2015;21:1071-1084
- 20 Chi W, Chen H, Li F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF- κ B pathway in acute glaucoma. *J Neuro Inflammation* 2015;12:137
- 21 Lin P, Suhler EB, Rosenbaum JT. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology* 2014;121(1):365-376
- 22 Iwata D, Kitaichi N, Miyazaki A, et al. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis with nuclear factor- κ B inhibitor dehydroxy methyl epoxyquinomicin in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):2077-2084
- 23 Hsu SM, Yang CH, Shen FH, et al. Proteasome inhibitor bortezomib suppresses nuclear factor- κ B activation and ameliorates eye inflammation in experimental autoimmune uveitis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:847373
- 24 Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, et al. Prevention of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis with Resveratrol by Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor- κ B Activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3512-3519
- 25 Choudhuri S, Chowdhury IH, Das S, et al. Role of NF- κ B activation and VEGF gene polymorphisms in VEGF up regulation in non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Mol Cell Biochem* 2015;405(1-2):265-279
- 26 Lou DW, Zheng Z, Wang H, et al. UPP mediated Diabetic Retinopathy via ROS/PARP and NF- κ B inflammatory factor pathways. *Curr Mol Med* 2015;15(8):790-799
- 27 Zhao H, Zhang J, Yu J. HMGB-1 as a Potential Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Med Sci Moint* 2015;21:3062-3067
- 28 Banine. Gallium-desferrioximine protects the cat retina against injury after ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2000;28(3):315-323
- 29 游志鹏, 陈捷. 葛根素对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中 NF- κ B 表达的抑制及视网膜的保护作用. *中国现代医学杂志* 2006;16(18):2725-2728
- 30 刘莹, 张花治, 白丽君, 等. 原花青素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜结构及核转录因子- κ B 表达的影响. *中国中医药信息杂志* 2013;22(5):32-34
- 31 Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control* 2004;11(5):317-327
- 32 de Moura LR, Marshall JC, Di Cesare S, et al. The effect of imatinib mesylate on the proliferation, invasive ability, and radiosensitivity of retinoblastoma cell lines. *Eye(Lond)* 2013;27:92-99
- 33 Kumar N, Gangappa D, Gupta G, et al. Chebulagic acid from Terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF- κ B and induces apoptosis in retinoblastoma cells. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:319
- 34 Li P, Li Z. Effects of NF- κ B and hypoxia on the biological behavior of Y79 retinoblastoma cells. *Int Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1725-1730