

PARP-1 在支气管哮喘中的作用研究进展

刘 乐 霍如婕 田新瑞

摘 要 随着支气管哮喘发生率的持续上升,及现有药物治疗效果不佳的哮喘患者的数量显著增多,了解哮喘的发病机制、寻找更加有效的治疗方法对支气管哮喘的防治有重大的现实意义。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]是广泛存在于真核细胞细胞核的 DNA 损伤修复酶,其活化参与并促进了支气管哮喘的发生、发展。本文综述了 PARP-1 在哮喘发病机制中的作用,总结了 PARP-1 抑制剂对于支气管哮喘防治的可行性,为哮喘的控制与治疗提供新思路。

关键词 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 哮喘 气道炎症 气道重塑 抑制剂

中图分类号 R562.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.004

支气管哮喘是常见的慢性呼吸道疾病,以反复发作的喘息、气促、胸闷、咳嗽为临床表现,其特征是气道炎症、气道高反应性和气道重塑。哮喘影响着全球约 3 亿人,对社会造成巨大影响^[1]。近年来,随着分子生物学技术的不断发展,人们发现聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]在哮喘的发生、发展过程中起着重要的调控作用,通过药物抑制或基因敲除的方法抑制 PARP-1 活性,有助于缓解炎症反应和气道重塑过程,并且在激素治疗效果不佳的哮喘患者中,抑制 PARP-1 对哮喘起到良好的控制作用,这预示着 PARP-1 及其信号通路有望成为哮喘治疗的潜在新靶点^[2]。本文就 PARP-1 在支气管哮喘中的作用研究进展进行综述,以期对哮喘的控制与治疗提供新思路。

一、PARP-1 的结构和功能

PARP 是存在于真核细胞细胞核的 DNA 损伤修复酶,迄今已发现 PARP 家族成员多达 18 个亚型,其中 PARP-1 在真核细胞内含量最高,对其结构和功能的研究也最为深入。PARP-1 位于人类 1q41~42 染色体,是一种高度保守的多功能酶,由 1014 个氨基酸组成,相对分子质量为 116kD。PARP-1 由氨基末端 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)、中央自动修饰域(automodification domain, AMD)和羧基末端催化结构域(catalytic domain, CAT)3 个结构域组成^[3]。

PARP-1 活性较低,可被 DNA 损伤激活。PARP-1 被激活后可催化 ADP-核糖单位从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)转移到靶基因调控蛋白,如组蛋白和转录因子,这种翻译后蛋白质修饰称为多聚 ADP-核糖基化修饰[poly(ADP-ribosyl)ation, PARylation]。这种修饰在细胞生理学和应激反应中发挥重要作用^[4]。然而,当 DNA 损伤严重时,PARP-1 被过度激活,使 NAD⁺ 过度消耗,进而导致 ATP 消耗,最终使细胞发生裂解而引起炎症等反应。此外,PARP-1 还参与甲基化、磷酸化和乙酰化等其它蛋白质翻译后修饰及广泛的生物学进程,包括染色质重塑、免疫、调节肿瘤生成、细胞分化、增殖和死亡^[5]。

二、PARP-1 与哮喘的相关性

PARP-1 被发现与人类哮喘之间存在相关性。Tezcan 等^[6]研究发现,有野生型 PARP-1 762V 等位基因的受试者患哮喘的风险比缺乏等位基因的受试者高 5 倍,而 PARP-1 762AA 等位基因使哮喘发病风险降低 3.4 倍,这一发现确定了 PARP-1 的多态性。Ghonim 等^[7]研究发现,PARP-1 在哮喘患者的肺和外周血单个核细胞被激活。这些数据表明 PARP-1 与人类哮喘之间存在密切联系,也表明 PARP-1 基因多态性代表了哮喘保护或易感性因素之一,并且进一步推测利用 PARP-1 的多态性来降低易感基因的活性进而降低对哮喘的易感性是合理的。

三、PARP-1 在哮喘炎症中的作用及机制

支气管哮喘是由多种炎性细胞和炎性介质参与的气道慢性炎症性疾病。PARP-1 活化与哮喘相关的炎症过程密切相关。PARP-1 激活后可通过调节

基金项目:山西省重点研发计划(国际合作)项目(201903D421066)

作者单位:030001 山西医科大学第二临床医学院呼吸与危重症医学科

通信作者:田新瑞,主任医师,博士生导师,电子信箱:tianxr@126.

com

CD4⁺T 细胞、诱导嗜酸性粒细胞募集、促进单核细胞向树突状细胞(dendritic cells, DCs)分化而参与哮喘的炎症过程^[8]。

1. 调节 CD4⁺T 细胞:CD4⁺T 细胞在哮喘的发病机制中起重要作用。哮喘是一种免疫失衡性炎症性疾病,与 Th2 表达的增加和 Th1 表达的降低有关^[9]。研究发现,PARP-1 维持 Th2 型炎症,可促进 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生,加重哮喘气道高反应性及气道痉挛,特别是在过敏性哮喘中。而在 PARP-1 基因缺失的哮喘小鼠模型中,Th1 细胞因子(IL-2 和 IL-12)的产生显著增加,表明 PARP-1 缺失使 Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜,有利于抗过敏反应^[10]。

PARP-1 还可通过调节 CD4⁺T 细胞中转化生长因子 β 受体(transforming growth factor- β receptor, TGF- β R)和叉头状转录因子 P3(forkhead box protein-3, FOXP3)的表达进而抑制 CD4⁺T 细胞向 Treg 细胞分化,从而使促炎性细胞因子释放增加,加重气道炎症。而抑制 PARP-1 后则通过增强 TGF- β R 和 FOXP3 的表达增加 Treg 细胞的百分比,从而减轻炎症反应^[11]。

2. 诱导嗜酸性粒细胞募集:嗜酸性粒细胞在哮喘患者的气道和痰中增加,可促进机体细胞因子的表达,故可作为评估慢性气道炎症的指标。PARP-1 可通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、转录激活蛋白 6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT-6)及 GATA 结合蛋白 3(GATA-binding protein 3, GATA-3)促进嗜酸性粒细胞的募集,进而促进气道炎症反应。

PARP-1 可通过不同途径激活 NF- κ B 参与哮喘的炎症反应。NF- κ B 是 PARP-1 调控炎症的中心途径,是炎症介质如细胞因子、趋化因子、黏附分子和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的主要转录启动子^[12]。活化的 PARP-1 触发 I- κ B 激酶 γ (I- κ B kinase γ , IKK γ)SUMO 化修饰和泛素化,继而激活 IKK 对 I- κ B 的磷酸化,触发 NF- κ B 核易位,使得 NF- κ B 被激活。PARP-1 还可以与 NF- κ B 家族的成员相互作用,促进转录复合物的形成。此外,PARP-1 与组蛋白乙酰转移酶 p300 相互作用,p300 对 PARP-1 的乙酰化可促进 NF- κ B 转录^[13]。研究表明,PARP-1 直接或间接促进 NF- κ B 的激活。在过敏性气道炎症中,基于 NF- κ B 信号转导受气道中氧化/抗氧化失衡的影响,并且 NF- κ B 通过促进 GATA-3 和细胞间黏

附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达使炎性细胞大量渗出,以及诱导 Th2 分化从而使 Th2 型细胞因子释放进而促进嗜酸性粒细胞募集,最终加重气道炎症。Sethi 等^[11]推测,PARP-1 可能通过激活 NF- κ B 在哮喘气道炎症中发挥核心作用。后续研究发现,抑制 PARP-1 可降低 NF- κ B 的核转位水平并阻断炎症介质的表达^[14]。由此可知,通过抑制 PARP-1 来降低 NF- κ B 的转录活性可成为对抗哮喘的炎症反应的有效新策略。

PARP-1 是维持 STAT-6 完整性的必要条件。STAT-6 作为细胞因子信号转导的关键介质,主要参与 Th2 细胞介导的免疫反应、免疫球蛋白类别转换、黏液产生、嗜酸性粒细胞趋化因子的产生,以及 GATA-3 表达的调节^[7]。研究发现,PARP-1 通过影响 STAT-6-GATA-3-IL-5 轴使暴露于过敏原的动物肺部嗜酸性粒细胞募集,促进气道炎症。Sethi 等^[15]进一步研究证实,抑制 PARP 可通过调节 IL-4/STAT-6/GATA-3/IL-5 轴减轻 OVA 引发的急性和慢性气道炎症^[15]。因此,通过抑制 PARP-1 进而破坏其对 STAT-6 完整性的维持可减轻哮喘炎症反应。

3. 促进单核细胞向树突状细胞(dendritic cells, DCs)分化:DCs 是存在于呼吸道的初级抗原递呈细胞,在激活 Th2 细胞和过敏性哮喘的发生中起关键作用。PARP-1 是人类单核细胞向 DCs 分化的必要条件。抑制 PARP-1 可降低单核细胞中 DCs 特异性标志物 CD86 和 CD83 的表达,降低 DCs 的数量及抗原递呈功能,从而抑制单核细胞向 DCs 分化,最终抑制 Th2 细胞的激活和过敏性哮喘的发生^[16]。

四、PARP-1 在哮喘气道重塑中的作用及机制

气道重塑是哮喘不可逆性气道阻塞的关键致病因素,典型特征包括上皮损伤、上皮下游胶原沉积、杯状细胞增生和化生、气道平滑肌肥大增生和血管生成。这些改变被认为是导致哮喘患者气道高反应性、气道阻塞、气流受限和肺功能进行性下降的原因^[17]。研究发现,PARP-1 活性仅与气道炎症相关,而与气道重塑的典型特征杯状细胞化生无关。单次气管内灌注 IL-13 可导致肺杯状细胞化生表现,但不改变 PARP-1 活性^[11]。研究表明,PARP-1 并非参与气道重塑的必要条件。而与上述研究相反,有研究发现,抑制 PARP-1 可阻碍哮喘中过敏原诱导的黏液产生和气道高反应性,减低平滑肌层的厚度和杯状细胞的相对数量,减少上皮下游胶原沉积从而阻碍气道重

塑^[18-20]。研究证实,抑制 PARP-1 可阻碍哮喘气道重塑,反过来也说明 PARP-1 参与了气道重塑过程。

嗜酸性粒细胞产生的转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 可通过诱导上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 促进哮喘气道重塑。研究发现,抑制 PARP-1 可通过减少嗜酸性粒细胞数量从而减少 TGF- β 释放,进而阻碍气道重塑。在 EMT 过程中,上皮细胞失去其特征(如极性和细胞黏附性)并获得间充质细胞的特征(如迁移和分泌)^[21]。TGF- β 通过下调上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白的表达,上调间充质细胞标志物 N-钙黏蛋白、纤连蛋白 (fibronectin1, FN-1)、波形蛋白和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的表达促进 EMT。进一步研究发现,PARP-1 通过影响三元复合物(连同 SNAIL1 和 p65 NF- κB) 形成,并通过与 FN-1 启动子区域结合进而促进 EMT。表明 PARP-1 可能通过调节 EMT 过程来调控哮喘的气道重塑^[22]。

可见 PARP-1 的活化诱导哮喘的气道重塑,而抑制 PARP-1 在一定程度上阻碍了气道重塑过程。因此,抑制 PARP-1 对于防治哮喘气道重塑的进展具有重要意义。

五、PARP-1 抑制剂在哮喘中的作用

基于 PARP-1 参与调控哮喘气道炎症和气道重塑过程,而抑制 PARP-1 改善了过敏原诱发的哮喘样反应。因此,PARP-1 可作为哮喘治疗的新靶点。然而,目前国内利用 PARP-1 抑制剂作用于哮喘的报道较少。因此,笔者总结了 PARP-1 抑制剂,包括奥拉帕尼、3-ABA、TIQ-A 和 5-AIQ 对于哮喘的作用,下面将具体阐述其作用机制。

1. 奥拉帕尼:研究发现,奥拉帕尼可有效阻断 HDM 致敏小鼠气道嗜酸性粒细胞增多和气道高反应性。这些效应与奥拉帕尼调节 NF- κB , gata-3/IL-4 及 STAT-6/IL-5 表达从而减少 Th2 细胞因子的产生,以及调节 CD4⁺T 细胞功能和 Treg 细胞的增加有关^[23]。此外,奥拉帕尼还可通过抑制波形蛋白调节炎症小体介导的 NLRP3/IL-1 β /MMP9/TGF- β 通路,使黏液产生和肺内胶原沉积减少。已有研究表明,组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 是炎症小体的负调控因子。抑制 HDAC2 的表达可通过 NLRP3/IL-1 β 信号通路增强 TGF- β 的活化,进而促进气道重塑。在慢性 OVA 暴露后 HDAC2 的表达显著降低,在糖皮质激素治疗后 HDAC2 的表达未恢复,而

在奥拉帕尼用药后恢复了 HDAC2 的表达,进而通过抑制 NLRP3/IL-1 β 信号通路阻碍气道重塑,表明奥拉帕尼比激素治疗更有效^[15]。

2. 其他:在 OVA 致敏哮喘小鼠前,使用 3-ABA 可使炎性细胞迁移减少,iNOS 表达受到抑制,从而减轻肺部炎症,在 PARP-1 缺陷小鼠模型中证实了这些结果^[24]。TIQ-A 可使 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生减少,进而降低气道高反应性、抑制酸性粒细胞浸润及黏液产生,证明 TIQ-A 对气道炎症和气道重塑有潜在的保护作用^[25]。5-AIQ 和 3-ABA 可降低咳嗽和呼吸困难的严重程度,延缓呼吸道症状的出现,还能够预防肺或肺泡灌洗液中生化指标的变化,如髓过氧化物酶和丙二醛活性、酪氨酸硝基化和血清亚硝酸盐水平以及 TNF- α 的产生。此外,5-AIQ 和 3-ABA 可通过抑制 STAT-6 活性以及降低嗜酸性粒细胞的有效趋化剂 CCL11 mRNA 的水平来减少嗜酸性粒细胞的募集,还可减少杯状细胞增生和胶原沉积^[20]。表明 5-AIQ 和 3-ABA 可通过减轻哮喘症状、改善生化指标、减轻气道炎症和气道重塑来控制哮喘的发生、发展。

六、展望

PARP-1 与哮喘的发病密切相关。PARP-1 通过调控哮喘炎症和气道重塑过程参与哮喘的发生、发展。多项临床研究强调了 PARP 抑制剂对于哮喘防治的有效性,并且对激素治疗效果不佳的哮喘也有良好的控制作用。然而,现有的 PARP-1 抑制剂多在实验研究阶段,研发毒性不良反应可控的药品应用于临床,对于哮喘患者至关重要。因此,积极探究 PARP-1 参与哮喘的发病机制,寻找临床有效的 PARP-1 抑制相关药物,对于哮喘的控制与治疗具有重要意义。

参考文献

- 1 Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma [J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800
- 2 Zaffini R, Gotte G, Menegazzi M. Asthma and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: a new therapeutic approach [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 281-293
- 3 Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(10): 610-621
- 4 Meira M, Sievers C, Hoffmann F, et al. PARP-1 deregulation in multiple sclerosis [J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2019, 5(4): 2055217319894604
- 5 Alemasova EE, Lavrik OI. Poly(ADP-ribose)ylation by PARP1: reaction mechanism and regulatory proteins [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(8): 3811-3827
- 6 Tezcan G, Gurel CB, Tutluoglu B, et al. The Ala allele at

- Val762Ala polymorphism in poly (ADP - ribose) polymerase - 1 (PARP - 1) gene is associated with a decreased risk of asthma in a Turkish population[J]. J Asthma, 2009, 46(4): 371 - 374
- 7 Ghonim MA, Pyakurel K, Ibba SV, *et al.* PARP is activated in human asthma and its inhibition by olaparib blocks house dust mite - induced disease in mice[J]. Clin Sci, 2015, 129(11): 951 - 962
 - 8 罗超, 喻鹏久. PARP - 1 在肺部炎症性疾病中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(2): 141 - 149
 - 9 Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, *et al.* Asthma from immune pathogenesis to precision medicine [J]. Semin Immunol, 2019, 46: 101294
 - 10 Pazzaglia S, Pioli C. Multifaceted role of PARP - 1 in DNA repair and inflammation: pathological and therapeutic implications in cancer and non - cancer diseases[J]. Cells, 2019, 9(1): 41
 - 11 Sethi GS, Dharwal V, Naura AS. Poly(ADP - Ribose)Polymerase - 1 in lung inflammatory disorders: a review [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1172
 - 12 Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, *et al.* NRF2 and NF - κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders; molecular mechanisms and possible therapeutic approaches [J]. Redox Biol, 2019, 21: 101059
 - 13 Mishra V, Banga J, Silveyra P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation; therapeutic strategies and pharmacological targets[J]. Pharmacol Ther, 2018, 181: 169 - 182
 - 14 罗超, 吴伟斌, 林欣雨, 等. 米诺环素对脂多糖诱导的肺微血管内皮细胞炎症损伤的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(9): 656 - 662
 - 15 Sethi GS, Sharma S, Naura AS. PARP inhibition by olaparib alleviates chronic asthma - associated remodeling features via modulating inflammasome signaling in mice[J]. IUBMB Life, 2019, 71(7): 1003 - 1013
 - 16 Echeverri T LC, Ghonim MA. PARP - 1 is critical for recruitment of dendritic cells to the lung in a mouse model of asthma but dispensable for their differentiation and function[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 1656484
 - 17 Banno A, Reddy AT, Lakshmi SP, *et al.* Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma[J]. Clin Sci, 2020, 134(9): 1063 - 1079
 - 18 Ghonim MA, Pyakurel K, Ibba SV, *et al.* PARP inhibition by olaparib or gene knockout blocks asthma - like manifestation in mice by modulating CD4⁺ T cell function[J]. J Transl Med, 2015, 13: 225
 - 19 Durante M, Sgambellone S, Lanzi C, *et al.* Effects of PARP - 1 deficiency and histamine H(4) receptor inhibition in an inflammatory model of lung fibrosis in mice[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 525
 - 20 Zaffini R, Di Paola R, Cuzzocrea S, *et al.* PARP inhibition treatment in a nonconventional experimental mouse model of chronic asthma [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016, 389(12): 1301 - 1313
 - 21 Sun Z, Ji N, Ma Q, *et al.* Epithelial - mesenchymal transition in asthma airway remodeling is regulated by the IL - 33/CD146 axis [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1598
 - 22 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial - mesenchymal transition and implications for cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2): 69 - 84
 - 23 Dharwal V, Naura AS. PARP - 1 inhibition ameliorates elastase induced lung inflammation and emphysema in mice[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 150: 24 - 34
 - 24 Brady PN, Goel A, Johnson MA. Poly(ADP - Ribose) Polymerases in host - pathogen interactions, inflammation, and immunity[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2018, 83(1): e00038 - 18
 - 25 Oumouna M, Datta R, Oumouna - Benachour K, *et al.* Poly(ADP - ribose) polymerase - 1 inhibition prevents eosinophil recruitment by modulating Th2 cytokines in a murine model of allergic airway inflammation: a potential specific effect on IL - 5[J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6489 - 6496
- (收稿日期: 2021 - 11 - 06)
(修回日期: 2022 - 01 - 03)
-
- (上接第 12 页)
- 24 Rahaghi FN, Argemí G, Nardelli P, *et al.* Pulmonary vascular density: comparison of findings on computed tomography imaging with histology[J]. Eur Respir J, 2019, 54(2): 1900370
 - 25 Pistenmaa CL, Nardelli P, Ash SY, *et al.* Pulmonary arterial pruning and longitudinal change in percent emphysema and lung function; the genetic epidemiology of COPD study [J]. Chest, 2021, 160(2): 470 - 480
 - 26 Ohno Y, Iwasawa T, Seo JB, *et al.* Oxygen - enhanced magnetic resonance imaging versus computed tomography; multicenter study for clinical stage classification of smoking - related chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(10): 1095 - 1102
 - 27 Fuseya Y, Muro S, Sato S, *et al.* Complementary regional heterogeneity information from COPD patients obtained using oxygen - enhanced MRI and chest CT[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0203273
 - 28 Ohno Y, Yui M, Yoshikawa T, *et al.* 3D oxygen - enhanced MRI at 3T MR system: comparison with thin - section CT of quantitative capability for pulmonary functional loss assessment and clinical stage classification of COPD in smokers[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 53(4): 1042 - 1051
 - 29 Kirby M, Eddy RL, Pike D, *et al.* MRI ventilation abnormalities predict quality - of - life and lung function changes in mild - to - moderate copd: longitudinal tincan study [J]. Thorax, 2017, 72(5): 475 - 477
 - 30 Matin TN, Rahman N, Nickol AH, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: lobar analysis with hyperpolarized ¹²⁹Xe MR imaging [J]. Radiology, 2017, 282(3): 857 - 868
 - 31 Myc L, Qing K, He M, *et al.* Characterisation of gas exchange in COPD with dissolved - phase hyperpolarised xenon - 129 MRI[J]. Thorax, 2021, 76(2): 178 - 181
 - 32 Macneil JL, Capaldi D, Westcott AR, *et al.* Pulmonary imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease using multiparametric response maps[J]. Radiology, 2020, 295(1): 227 - 236
 - 33 Kaireit TF, Voskrebenezv A, Gutherlet M, *et al.* Comparison of quantitative regional perfusion - weighted phase resolved functional lung (preful) MRI with dynamic gadolinium - enhanced regional pulmonary perfusion MRI in COPD patients[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(4): 1122 - 1132
 - 34 Ruppert K, Qing K, Patrie JT, *et al.* Using hyperpolarized xenon - 129 MRI to quantify early - stage lung disease in smokers[J]. Acad Radiol, 2019, 26(3): 355 - 366
- (收稿日期: 2021 - 12 - 15)
(修回日期: 2021 - 12 - 22)