

尼古丁影响机体代谢的分子机制研究进展

雷自立¹ 迟作华² 杨艳红^{2*}

¹广东药科大学中医药研究院, 广东省代谢病中西医结合研究中心, 广州 510006;

²广东药科大学附属第一医院/临床医学院, 广州 510080)

摘要 吸烟可以引起糖脂代谢紊乱及导致胰岛素抵抗等, 而戒烟可以增加体重, 但吸烟影响机体代谢的具体分子机制仍不清楚。该文对香烟主要成分尼古丁通过AMPK信号通路、炎症及凋亡相关信号通路等影响机体代谢的分子机制进行了归纳与总结, 为今后进一步研究尼古丁在代谢性疾病防治中的作用提供科学依据。

关键词 尼古丁; AMPK信号通路; 胰岛素抵抗; 炎症; 凋亡

Advances in Researches of Molecular Mechanisms of Nicotine Affecting Metabolisms

LEI Zili¹, CHI Zuohua², YANG Yanhong^{2*}

¹Institute of Chinese Medicinal Sciences, Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

²The First Affiliated Hospital/School of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

Abstract Smoking can cause disorders of glucose and lipid metabolism, and lead to insulin resistance. Smoking cessation can increase body weight, but the molecular mechanisms of smoking affecting metabolism is still unclear. In this review, the molecular mechanisms of nicotine affecting metabolism through AMPK signaling pathway, inflammation and apoptosis-related signaling pathways were summarized and discussed, which would provide scientific basis for further research on the role of nicotine in the prevention and treatment of metabolic diseases in the future.

Keywords nicotine; AMPK signaling pathway; insulin resistance; inflammation; apoptosis

吸烟对健康的危害已是一个全球性问题, 全世界每年大约有500万人死于与烟草相关的疾病, 预计到2030年将有800多万人死于吸烟导致的相关疾病^[1]。吸烟早已被认为是导致心脑血管疾病、呼吸系统疾病和癌症的主要原因之一。吸烟影响糖脂代谢的证据越来越多, 吸烟可以导致2型糖尿病(type 2 diabetes

mellitus, T2DM)、肥胖、脂代谢紊乱、动脉粥样硬化及胰岛素抵抗等^[2-4]。在戒烟过程中也存在一些问题, 如短期内体重增加、糖尿病症状加重等^[3,5]。目前尚缺乏足够的证据表明, 戒烟的药物治疗是安全有效的, 而且关于糖尿病患者戒烟治疗的研究仍需要进一步探讨。尽管70%的吸烟者表达了戒烟的愿

收稿日期: 2018-11-28 接收日期: 2019-03-20

国家自然科学基金(批准号: 81803912、31671520)、广东省中医药局科研项目(批准号: 20182079)、广东省教育厅特色创新类项目(自然科学)广东药科大学“创新强校工程”资助项目(批准号: 2017KTSCX102)和广州市越秀区科技计划项目(批准号: 2018-WS-011、2017-WS-004)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-34055880, E-mail: 1764941457@qq.com

Received: November 28, 2018 Accepted: March 20, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81803912, 31671520), the Scientific Research Project of the Administration of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province (Grant No.20182079), the Characteristic Innovation Project (Natural Science) of the Education Department of Guangdong Province and the “Innovation Strong School Project” of Guangdong Pharmaceutical University (Grant No.2017KTSCX102), and the Science and Technology Project of Yue-Xiu District of Guangzhou (Grant No.2018-WS-011, 2017-WS-004)

*Corresponding author. Tel: +86-20-34055880, E-mail: 1764941457@qq.com

网络出版时间: 2019-09-30 10:18:53 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190930.1018.004.html>

望, 但目前的治疗成功率仅15%^[6]。鉴于吸烟导致的糖脂代谢性疾病越来越高的发病率, 香烟主要成分尼古丁对代谢的影响及其分子机制已成为目前的研究热点之一。本文对尼古丁影响机体代谢的分子机制进行了阐述和分析, 为今后研究戒烟在糖脂代谢性疾病防治中的作用提供更多的理论支持。

1 尼古丁通过AMPK信号通路影响代谢

机体维持能量平衡主要取决于能量摄取、能量消耗以及营养分配, 下丘脑是中枢神经系统内的一个区域, 在调节能量平衡中起主要作用。下丘脑弓状核表达促食欲神经肽相关蛋白(orexigenic neuropeptides agouti-related protein, AgRP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和厌食性阿片黑素皮质激素前体(proopiomelanocortin, POMC)等; 除了控制食物摄取外, 下丘脑还通过自主神经系统调节棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产热以及外周组织中的葡萄糖和脂质代谢, 在能量平衡的调节过程中起着重要作用^[7]。

腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是下丘脑调节能量平衡的重要因子, 这是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 包含 α 、 β 和 γ 3个亚基, 其中 α (1、2)亚基含有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构域。AMPK通过 α 亚基的Thr172磷酸化而激活, 该过程是由AMP诱导的^[8], β (β 1、 β 2)和 γ (γ 1、 γ 2、 γ 3)为调节亚基, 能够磷酸化 α (1、2)亚基Thr172位点的几种上游激酶(AMPKK), 包括LKB1(liver kinase B1)、钙调素依赖性激酶(calcium calmodulin-dependent kinase kinase, CaMKK)和转化生长因子- β 激活激酶-1(transforming growth factor- β -activated kinase-1, TAK-1)^[9]。AMPK通路是将激素和代谢物等外围信号与神经元网络整合起来调节能量平衡的经典通路, 通常在增加能量产生、减少能量消耗等条件下被激活, 激活后, AMPK在下丘脑通过调节线粒体脂肪酸氧化和细胞内活性氧水平来促进进食, 下调下丘脑弓状核中神经肽的表达, 并抑制甲状腺诱导的BAT中的产热。同时, 活化的AMPK也是脂肪酸生物合成的重要调节因子, 通过乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的磷酸化和失活抑制脂肪的合成^[7]。研究表明, 下丘脑AMPK与摄食、BAT产热、白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的褐变以及肌肉代谢、肝功能和葡萄糖稳态有关,

有几种具有潜在抗肥胖和抗糖尿病作用的药物, 如尼古丁、二甲双胍和利拉鲁肽, 通过AMPK信号通路发挥作用^[10-11]。

尼古丁共同调节了大部分由AMPK信号通路调控的过程, 尼古丁可以上调POMC的表达、激活POMC神经元减少进食, 除了对下丘脑进食回路的作用外, 尼古丁还调节大鼠的外周代谢, 通过激活交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)增加BAT的热生成, 并增加解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达, 最终导致体重下降^[7,12-13]。尼古丁戒断会增加下丘脑NPY和AGRP的表达, 这是尼古丁戒断后增加进食的机制, 因此, 戒烟者通常表现为短期内体重增加, 这也成了很多人继续吸烟的“好理由”^[7,12-13]。AMPK的调节是组织特异性的, 通常在脑和外周组织之间相反, 例如, AMPK激活促进骨骼肌中的脂肪酸氧化和葡萄糖摄取, 肝脏AMPK激活抑制脂肪酸和胆固醇的合成, 而在下丘脑中激活AMPK可以导致摄食增加和能量消耗减少^[7,10]。总的来说, AMPK信号通路有潜力调控能量平衡的两边, 即通过代谢途径调控进食和能量消耗, 下丘脑AMPK信号传导成为药物开发的一个重要目标。AMPK对能量代谢的调控以及尼古丁对AMPK信号通路的影响见图1。

值得注意的是, 吸烟除降低体重外, 还可以导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症^[14-15]。尼古丁导致胰岛素抵抗的机制到目前为止并不完全清楚, 有文献报道, 尼古丁选择性地激活脂肪细胞中的AMPK α 2, 进而磷酸化MKP1(MAP kinase phosphatase-1)334位点的丝氨酸, 启动MAPK-1的降解^[16]。尼古丁依赖的MKP1降解可以诱导p38和JNK(c-Jun amino-terminal kinase)的异常激活, 导致IRS1(insulin receptor substrate 1)307位点丝氨酸磷酸化增加, 磷酸化的IRS1导致其自身降解、Akt抑制以及胰岛素介导的抑制脂肪分解作用受损^[16]。因此, 尼古丁可以增加脂肪分解, 导致体重减轻, 但是这种增加也提高了循环游离脂肪酸的水平, 从而在胰岛素敏感组织中引起IR^[16]。到目前为止, 关于尼古丁在胰岛素抵抗中的作用在临床和动物研究的结果是矛盾的。临床研究报告指出, 尼古丁会严重损害2型糖尿病患者和吸烟者的胰岛素敏感性, 但不会损害健康受试者的胰岛素敏感性^[17]。动物研究表明, 大鼠慢性暴露于尼古丁, 通过 α 7-nAChR-STAT3途径增强胰岛素敏感性^[17]。这可能是由于临床研究受到更

多因素的影响, 并且香烟烟雾中除尼古丁外还含有大约4 000种其它化合物, 使实验结果复杂化, 尼古丁的作用浓度和时间也可能影响尼古丁对胰岛素敏感性的影响, 因此, 需要在更多大样本临床实验和不同的动物模型上提供更多的尼古丁对胰岛素敏感性影响的证据。

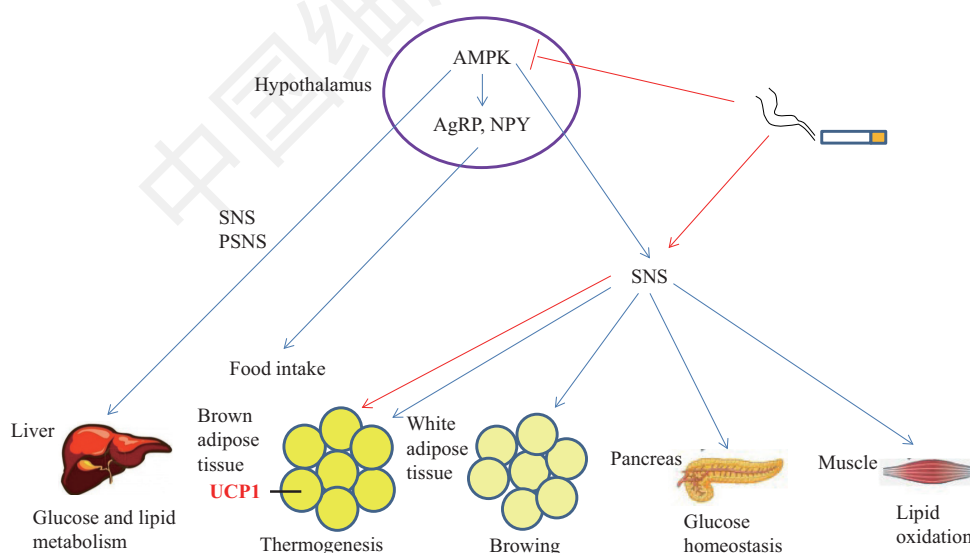
脂肪的积累取决于脂肪合成和分解之间的平衡, 脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和ACC(acetyl CoA carboxylase)是调节这一平衡的两种主要的酶。脂肪细胞表达尼古丁乙酰胆碱受体, 尼古丁对脂肪细胞释放细胞因子和游离脂肪酸有直接影响^[18]。AMPK在脂肪酸的代谢中起着重要作用, 例如, 肝脏和骨骼肌中AMPK的激活导致ACC的磷酸化和抑制, 从而催化乙酰辅酶A向丙二酰辅酶A的转化, 这是脂肪酸生物合成的限速步骤, AMPK还通过抑制HMG-CoA还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)降低肝脏中胆固醇合成^[19]。有证据表明, 尼古丁在脂肪细胞中以LKB1依赖的方式激活AMPK, 抑制ACC和FAS, 从而抑制脂肪的生成和氧化^[9]。

2 尼古丁通过炎症信号通路影响代谢

炎症是感染和损伤的保护性反应, 但炎症发挥作用通常对正常组织有一定损伤, 特别是人们越来越

认识到炎症是导致胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱的重要原因之一^[20]。例如, 炎症性关节炎患者患2型糖尿病和心血管疾病的风险大大增加^[21-22], 此外, 低度炎症在肥胖病人血糖的改变中起着重要作用^[23-24]。

吸烟对免疫系统的影响比较复杂, 既可以诱导炎症, 也可能抑制炎症, 香烟烟雾作用于机体后, T细胞可能被诱导增殖并分泌介导重要生物学功能的细胞因子, 根据T细胞分泌的特异性细胞因子, T细胞炎症反应可分为T-helper(Th)1、Th2和Th17型炎症, 例如, Th1极化细胞主要产生干扰素 γ (IFN γ), 而Th2极化细胞主要产生IL-4, 香烟烟雾抑制某些Th1反应, 同时促进Th2炎症的产生^[25]。例如, 将树突状细胞急性暴露于香烟烟雾提取物中会抑制细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对其的激活, 并导致IL-12和IL-23细胞因子的分泌减少, IL-12的作用是刺激生成Th1极化的T细胞, IL-23的作用是刺激生成Th17极化的T细胞^[25-26]。但也有报道表明, 香烟烟雾提取物可以作为Th1免疫的诱导物, 增强病毒诱导的小鼠肺部的炎症^[25,27]。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的两个主要成员, 肠道免疫系统失调参与了这两种疾病的发生, 尼古丁可以降低几种促炎白细胞因子(IL-1 β 、IL-2、



AgRP: 促食欲神经肽相关蛋白; NPY: 神经肽; SNS: 交感神经系统; PSNS: 副交感神经系统; UCP1: 解偶联蛋白1。蓝色箭头: AMPK调控; 红色箭头: 尼古丁调控; 红色 \perp : 尼古丁抑制。

AgRP: orexigenic neuropeptides agouti-related protein; NPY: neuropeptide Y; SNS: sympathetic nervous system; PSNS: parasympathetic nervous system; UCP-1: uncoupling protein-1. Blue arrow: regulated by AMPK; red arrow: regulated by nicotine; red \perp : inhibited by nicotine.

图1 AMPK对能量代谢的调控以及尼古丁对AMPK信号通路的影响(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 Regulation of AMPK on energy metabolism and effects of nicotine on AMPK signaling pathway (modified from reference [10])

IL-8、IL-17a、TNF- α)的产生量,增加促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)和皮质醇的浓度,对UC患者有益;CD是Th1或Th17细胞免疫失衡的结果,促炎细胞因子(IL-17、TNF- α 、IFN- γ)水平升高,尼古丁慢性刺激可以通过nAChR(nicotinic acetylcholine receptor)途径增加Th1模式,与较差的预后有关,动物模型研究证明,尼古丁在IBD中的影响取决于炎症疾病的定位,对结肠的保护作用与小肠相反^[28]。吸烟对免疫的最终效应取决于多种因素,包括烟草的剂量和类型、暴露的途径和时间长短等,这些看似矛盾的结果可能是制备香烟烟雾提取物的技术不同、作用的动物模型不同以及其他因素共同作用的结果。尼古丁在炎症中的作用示意图2。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种炎症相关的多因素导致的疾病,由动脉壁中脂质滴和多种免疫细胞(包括巨噬细胞、T和B淋巴细胞)的积累引起^[29]。肥胖可以导致血脂异常和胰岛素抵抗,在动脉粥样硬化斑块形成和发展过程中起着重要作用,而吸烟在脂肪组织中引起脂肪细胞分化和脂肪分解等多种病理效应,是动脉粥样硬化斑块形成的重要危险因素^[30]。尼古丁与高亲和力nAChR结合时,可以上调单核细胞/巨噬细胞中CD36的表达量,促进巨噬细胞吞噬脂质颗粒,尼古丁还可以刺激巨噬细胞分泌TNF- α 和IL-1 β 等炎性细胞因子,在内皮下形成促炎微环境,从而促进斑块的形成和发展^[30]。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别不同的病原微生物,在天然免疫中起着重要作用^[31]。TLR4通常识别细胞表面LPS和髓样分化因子2(myeloid

differentiation factor 2, MD2),与相应的配体结合后激活下游的信号分子,例如骨髓分化因子MyD88、TRIF(TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β)、TRAM(TRIF-related adaptor molecule)等,MyD88激活下游的一系列分子,进而激活NF- κ B,转入细胞核中,诱导细胞因子IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等的表达^[32-33]。肥大细胞和TLRs协同增强内皮细胞的动脉粥样硬化炎症反应,组胺通过H1R,结合TLR2或TLR4配体,协同扩增内皮细胞中COX-2和IL-6的表达,导致PGI₂、PGE₂和IL-6的过度产生,尼古丁以协同方式增强组胺和LPS诱导的COX-2和TLR4在内皮的表达,并且组胺可以诱导NACHR α 1表达^[34]。尼古丁上调TLR4的表达和肺泡巨噬细胞中IL-8和LTB₄的释放,此外,尼古丁不仅诱导COX-2的表达及其酶活性,还增加PGE₂和TXA₂的释放,这些变化与动脉粥样硬化斑块中血管生成的增强有关,尼古丁通过H1R TLR2/TLR4-COX2轴促进动脉粥样硬化的炎症反应^[34]。

3 尼古丁通过凋亡信号通路影响代谢

尼古丁对凋亡信号通路也显示出相互矛盾的影响,对不同细胞的存活和增殖产生不同的影响。尼古丁主要通过促进肿瘤细胞增殖以及通过创造有利于肿瘤的环境保护它们免受凋亡而促进肿瘤的发生,nAChR在尼古丁诱导肿瘤发生中起重要作用^[35]。nAChR配体门控穿过质膜离子通道受体,由同源或异源聚合物的5种亚基组成(α 1~ α 10、 β 1~ β 4、 γ 、 δ 及 ϵ)^[28,36],其中 α 7nAChR是尼古丁的主要受体亚型,广泛分布于中性粒细胞、巨噬细胞、B和T细胞、内

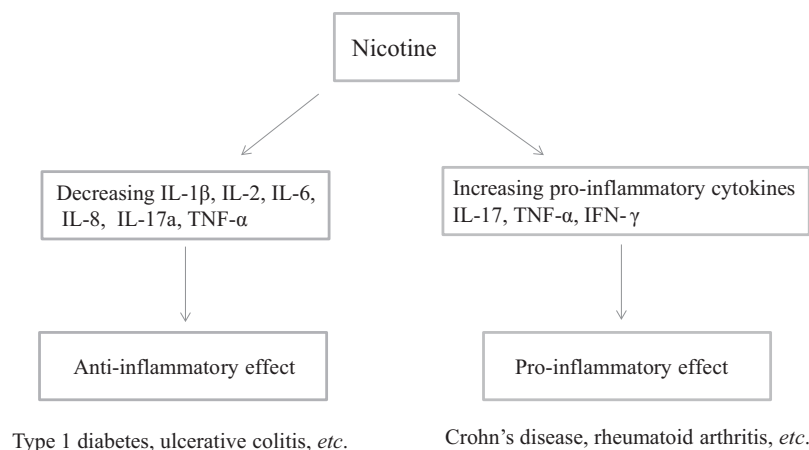


图2 尼古丁对炎症因子的影响(根据参考文献[28]修改)

Fig.2 Effects of nicotine on inflammatory cytokines (modified from reference [28])

皮细胞、肠细胞、树突状细胞和小胶质细胞等, 已证明 $\alpha 7$ nAChR在T细胞凋亡、调节性T(Treg)细胞抑制效应、B细胞的发育和抗体分泌以及巨噬细胞下调促炎细胞因子合成等方面具有关键作用^[28]。同源 $\alpha 7$ nAChR通过刺激兴奋性神经递质(5-羟色胺、去甲肾上腺素及肾上腺素等)的合成和释放, 促进肿瘤的增殖、迁移、血管生成和转移, 同时抑制细胞凋亡^[37]。

尼古丁在代谢性疾病中通常表现为促进凋亡。成骨细胞凋亡在骨质疏松症的发病中起到了重要作用, 细胞凋亡是一个受严格调控的生物学过程, 由活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度生成引起的氧化应激(oxidative stress, OS)与这种细胞程序性死亡相关, 尼古丁可以通过激活细胞内的代谢途径导致ROS形成, 并损伤成骨细胞生成OS, 被认为是骨质疏松症中成骨细胞骨生成受损的关键启动因子^[38-39]。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)是在糖基化过程中形成的稳定产物, 蛋白质的AGE修饰可影响其生物活性或稳定性, 最有效的糖基化剂之一是甲基乙二醛(methylglyoxal, MG), 它是糖酵解的代谢副产物, 具有很强的修饰蛋白质胺基的能力, 产生AGE修饰的蛋白质, 导致细胞功能受损。乙二醛酶1(glyoxalase, Glo1)是MG的主要解毒酶, 通过谷胱甘肽有效地防止MG的积累, 从而抑制糖基化反应^[39-42]。尼古丁通过抑制Glo1, 促进MG-H1(hydroimidazolone)的积累, 诱导 H_2O_2 在细胞内显著积累, MG-H1同时通过诱导转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TG2)下调依赖的NF- κ B脱敏触发线粒体凋亡途径, 这一凋亡信号通路是吸烟者骨质疏松症发生过程中的重要事件^[39]。尼古丁在肿瘤的发生发展中促进肿瘤细胞的增殖并抑制肿瘤细胞凋亡, 但在骨质疏松症的发病中起到促进凋亡的作用, 这可能是由于尼古丁在不同因素的共同作用下激活了不同的信号传导通路。例如, 在肿瘤的发生发展过程中, 尼古丁通过与 $\alpha 7$ nAChR结合参与激活了Ras/Raf/ERK1等通路, 在促进肿瘤细胞增殖的同时抑制了凋亡^[37], 而在骨质疏松的发病中, 尼古丁主要通过激活氧化应激以及糖基化反应诱导凋亡。尼古丁对凋亡信号通路影响见图3。

非酒精性脂肪肝是常见的肝脏疾病, 与代谢综合征、糖尿病和肥胖相关, 包括单纯性脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 可以发展为肝硬化和肝癌^[43]。脂肪变性可

引起肝脏对额外的代谢和环境压力做出应答, 导致进一步的肝脏病变, “两次打击”假说认为, 第一次“打击”时, 甘油三酯(triglycerides, TG)在肝细胞中蓄积, 然后在第二次“打击”时, 例如高脂饮食、香烟烟雾、肥胖及糖尿病等环境和代谢应激物的作用下, 向炎症、氧化应激和凋亡进展, 导致肝纤维化^[44]。肝细胞凋亡是非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver diseases, NAFLD)的一个重要组织学特征, 与进行性炎症和纤维化相关, 并且可能通过检测脂肪细胞凋亡的个体易感性把单纯脂肪变性患者和NASH患者区分开^[45]。尼古丁对肝脂肪变性严重程度的影响与氧化应激增加、肝细胞凋亡、肝纤维化相关关键基因的表达及AMPK失活等有关^[44]。

吸烟者患T2DM的风险增加^[46-47], 自由基和氧化应激在糖尿病并发症例如视网膜病变、糖尿病肾病和神经病变等的发生发展中起了重要作用, 尼古丁能够产生ROS, 从而增强氧化应激, 并导致大鼠胰岛细胞凋亡^[47]。胰岛 β 细胞由于分泌活性高, 易受内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激的影响, 是导致1型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)和T2DM β 细胞丢失的原因之一, 在T1DM中, 促炎症细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等影响线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 引起内质网功能障碍, 导致 β 细胞死亡^[48-49]。烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 和 $\beta 2$ 亚基是小鼠胰岛中最丰富表达的亚基, 其次是 $\alpha 3$ 和 $\alpha 5$ 亚基, 用2种不同生理和药理学浓度的尼古丁和胆碱激活 $\alpha 7$ 亚基受体, 可以减弱ER应激, 改变Bcl-2家族蛋白的活性, 减少细胞因子诱导的胞浆钙离子浓度升高, 从而减少线粒体细胞色素C的释放和caspase-3的激活, 而降低细胞因子诱导的 β 细胞凋亡, 有望减轻糖尿病患者 β 细胞的丢失^[49]。

4 尼古丁通过其他信号通路影响代谢

尼古丁的作用靶点比较广泛, 机制比较复杂, 除上述信号通路外, 还涉及了其他一些信号通路。尼古丁可以激活Wnt/ β -catenin信号通路, 导致人支气管上皮细胞中发生上皮-间充质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 在慢性阻塞性肺病、肺部肿瘤等的发生发展过程中起到重要作用^[50-51]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的主要并发症之一, DN的一个特点表现为肾小球系膜的

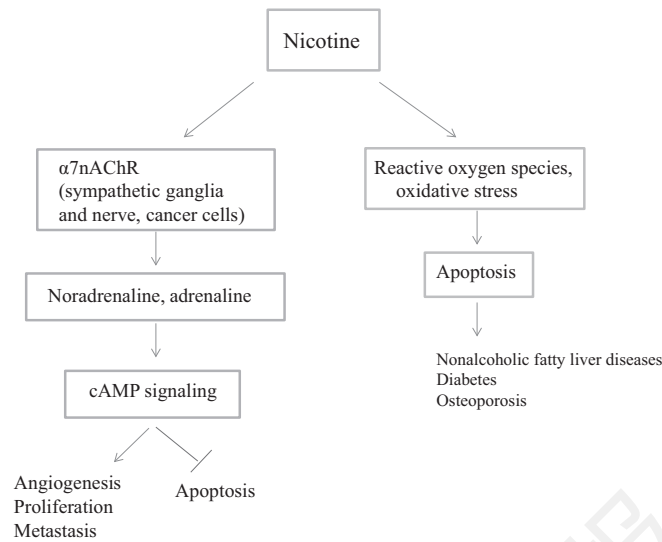


图3 尼古丁对凋亡的影响(根据参考文献[37]修改)

Fig.3 Effects of nicotine on apoptosis (modified from reference [37])

扩张,是肾小球硬化的前兆,尼古丁在高糖环境下可激活Wnt/ β -catenin途径促进肾小球系膜细胞增殖和纤维连接蛋白的产生^[52]。

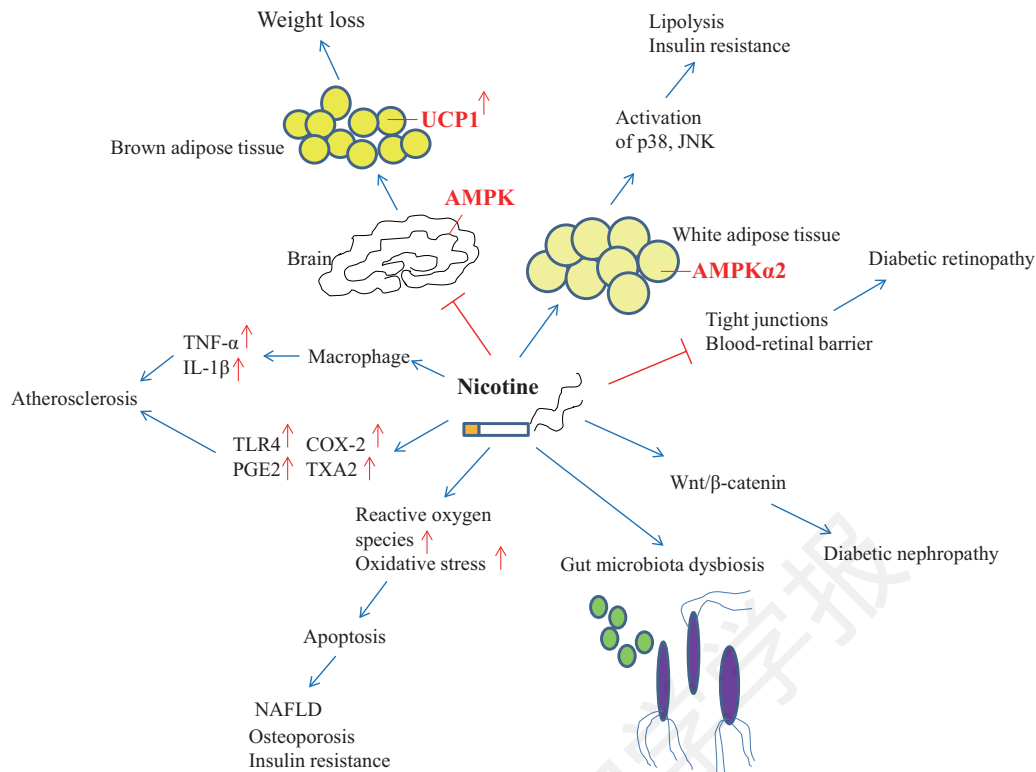
糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种常见的微血管并发症,其特点是血管渗漏,可能进展为糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),其显著病理特征是血视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破裂导致黄斑区视网膜增厚。高血糖/低氧微环境在BRB破裂中起着重要作用,低氧张力可导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIF)激活^[53]。尼古丁由于其高脂溶性可以迅速地穿过生物屏障,研究表明,它可以减少细胞紧密连接(tight junctions, TJ)的形成^[54],尼古丁通过增加BRB的渗透性损害其完整性,此外,它还通过激活HIF-1 α /HIF-2 α 、VEGF/VEGFR和ERK1/2通路来增强低氧环境,导致DME的发生发展^[53]。

肠道菌群是近年来的研究热点,与多种生理病理状态相关,关于尼古丁对肠道菌群影响的研究不多。吸烟者和喝咖啡的人患帕金森病(Parkinson's disease, PD)的风险较低,其中一个解释是香烟和咖啡都以减轻肠道炎症的方式改变肠道微生物群的组成,这反过来又会导致肠神经中 α -突触核蛋白的错误折叠减少,降低PD的风险^[55-56]。研究表明,尼古丁对肠道菌群的影响有性别差异,在尼古丁处理的雄性小鼠中,细菌碳水化合物代谢途径的差异变化与较低的体重增加是一致的,氧化应激反应和DNA修

复基因也特别富集在尼古丁处理的雄性肠道微生物群,粪便代谢组显示雌性和雄性小鼠的多种神经递质,如谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸均有不同程度的改变,表明尼古丁对肠道菌群、功能性细菌基因和粪便代谢组的影响具有性别依赖性^[57]。最近的一个横断面研究表明,在肠道菌群组成分析中,与从不吸烟者相比,吸烟者体内拟杆菌门比例增加,而硬壁菌门和蛋白菌减少,而以前吸烟者和从不吸烟者之间没有差异^[58]。

5 结语和展望

综上所述,尼古丁作用靶点广泛,在代谢病的发生发展过程中起到了多种重要作用,其分子机制比较复杂,涉及到AMPK信号通路、炎症、凋亡、胰岛素抵抗、细胞连接及肠道菌群等各个方面(图4),但很多具体分子机制并未完全阐明。尼古丁在炎症信号通路既表现出促进炎症发生又表现出抑制炎症发生,在凋亡及胰岛素抵抗方面均表现出双向作用,这可能是由于尼古丁在不同的组织、细胞表现出不同的作用,具体机制还需要进一步的研究。考虑到尼古丁的多作用靶点和戒烟过程中的特殊表现,今后还需要在尼古丁作用信号转导通路上发现关键性靶点并进行针对性调控,例如寻找治疗吸烟病人和正在接受尼古丁替代疗法的戒烟病人胰岛素抵抗的药物靶点和减肥药新靶点,对代谢性疾病的防治具有重要理论和临床意义。



蓝色箭头: 激活; 红色箭头: 上调; 红色⊥: 抑制。

Blue arrow: activation; red arrow: upregulation; red ⊥: inhibition.

图4 尼古丁调节机体代谢的分子通路

Fig.4 Molecular pathways of metabolism regulated by nicotine

参考文献 (References)

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
- Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, *et al.* Cigarette smoking, smoking cessation, and long-term risk of 3 major atherosclerotic diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 498-507.
- Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res* 2017; 184: 101-7.
- Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, *et al.* Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001; 156(2): 373-8.
- Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 10-7.
- Brynildsen JK, Lee BG, Perron IJ, Jin S, Kim SF, Blendy JA. Activation of AMPK by metformin improves withdrawal signs precipitated by nicotine withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(16): 4282-7.
- Martínez de Morentin PB, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, *et al.* Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2012; 61(4): 807-17.
- López M, Tena-Sempere M. Estradiol effects on hypothalamic AMPK and BAT thermogenesis: A gateway for obesity treatment? *Pharmacol Ther* 2017; 178: 109-22.
- An Z, Wang H, Song P, Zhang M, Geng X, Zou MH. Nicotine-induced activation of AMP-activated protein kinase inhibits fatty acid synthase in 3T3L1 adipocytes: a role for oxidant stress. *J Biol Chem* 2007; 282(37): 26793-801.
- López M. EJE PRIZE 2017: Hypothalamic AMPK: a golden target against obesity? *Eur J Endocrinol* 2017; 176(5): R235-46.
- López M. Hypothalamic AMPK and energy balance. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(9): e12996.
- Nogueiras R, Diéguez C, López M. Come to where insulin resistance is, come to AMPK country. *Cell Metab* 2015; 21(5): 663-5.
- Stojakovic A, Espinosa EP, Farhad OT, Lutfy K. Effects of nicotine on homeostatic and hedonic components of food intake. *J Endocrinol* 2017; 235(1): R13-31.
- Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, Kerege A, Playdon M, Samek AM, *et al.* Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes* 2012; 61(12): 3156-66.
- Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes* 2012; 61(12): 3078-80.
- Wu Y, Song P, Zhang W, Liu J, Dai X, Liu Z, *et al.* Activation of AMPKα2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance *in vivo*. *Nat Med* 2015; 21(4): 373-82.
- Xu TY, Guo LL, Wang P, Song J, Le YY, Viollet B, *et al.* Chronic exposure to nicotine enhances insulin sensitivity through α7 nicotinic acetylcholine receptor-STAT3 pathway. *PLoS One* 2012; 7(12): e51217.

- 18 Liu RH, Mizuta M, Matsukura S. The expression and functional role of nicotinic acetylcholine receptors in rat adipocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310(1): 52-8.
- 19 Vazirian M, Nabavi SM, Jafari S, Manayi A. Natural activators of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and their pharmacological activities. *Food Chem Toxicol* 2018; 122: 69-79.
- 20 Sindhu S, Akhter N, Kochumon S, Thomas R, Wilson A, Shenouda S, *et al.* Increased expression of the innate immune receptor TLR10 in obesity and type-2 diabetes: association with ROS-mediated oxidative stress. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45(2): 572-90.
- 21 Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12): 2114-7.
- 22 Ursini F, Russo E, Ruscitti P, Giacomelli R, De Sarro G. The effect of non anti TNF targeting biologics and small molecules on insulin resistance in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev* 2018; 17(4): 399-404.
- 23 Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 98-107.
- 24 Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-45.
- 25 Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012; 91(2): 142-9.
- 26 Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol* 2008; 181(2): 1536-47.
- 27 Kang MJ, Lee CG, Lee JY, Dela Cruz CS, Chen ZJ, Enelow R, *et al.* Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(8): 2771-84.
- 28 Gomes JP, Watad A, Shoenfeld Y. Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacol Res* 2018; 128: 101-9.
- 29 Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: A perspective. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 29(6): 363-71.
- 30 Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and adipose tissue: The emerging role in progression of atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 3102737.
- 31 Shizuo Akira, Satoshi Uematsu, Osamu Takeuchi. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124 (4): 783-801.
- 32 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140(6): 805-20.
- 33 Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature* 2009; 458(7242): 1191-5.
- 34 Barua RS, Sharma M, Dileepan KN. Cigarette smoke amplifies inflammatory response and atherosclerosis progression through activation of the H1R-TLR2/4-COX2 axis. *Front Immunol* 2015; 6: 572.
- 35 Wang C, Niu W, Chen H, Shi N, He D, Zhang M, *et al.* Nicotine suppresses apoptosis by regulating $\alpha 7nAChR/Prx1$ axis in oral precancerous lesions. *Oncotarget* 2017; 8(43): 75065-75.
- 36 Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol* 2008; 154(8): 1558-71.
- 37 Schuller HM. Regulatory role of the $\alpha 7nAChR$ in cancer. *Curr Drug Targets* 2012; 13(5): 680-7.
- 38 Park KJ, Lee CH, Kim A, Jeong KJ, Kim CH, Kim YS. Death receptors 4 and 5 activate Nox1 NADPH oxidase through riboflavin kinase to induce reactive oxygen species-mediated apoptotic cell death. *J Biol Chem* 2012; 287(5): 3313-25.
- 39 Marinucci L, Balloni S, Fettucciari K, Bodo M, Talesa VN, Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing glyoxalase I-dependent MG-H1 accumulation leading to TG2-mediated NF- κ B desensitization: Implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med* 2018; 117: 6-17.
- 40 Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(12): 3631-43.
- 41 Schumacher D, Morgenstern J, Oguchi Y, Volk N, Kopf S, Groener JB, *et al.* Compensatory mechanisms for methylglyoxal detoxification in experimental & clinical diabetes. *Mol Metab* 2018; 18: 143-52.
- 42 Al-Balas QA, Hassan MA, Al-Shar'i NA, Al Jabal GA, Almaaytah AM. Recent advances in glyoxalase-I inhibition. *Mini Rev Med Chem* 2018; 19(4): 281-91.
- 43 Schwenger KJP, Bolzon CM, Li C, Allard JP. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria. *Eur J Nutr* 2018; 58(5): 1771-84.
- 44 Sinha-Hikim AP, Sinha-Hikim I, Friedman TC. Connection of nicotine to diet-induced obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cellular and mechanistic insights. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 23.
- 45 Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(3): 299-310.
- 46 Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res* 2017; 184: 101-7.
- 47 Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Banerjee A, Das D, *et al.* Possible involvement of iNOS and TNF- α in nutritional intervention against nicotine-induced pancreatic islet cell damage. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1727-38.
- 48 Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29(1): 42-61.
- 49 Klee P, Bosco D, Guérardel A, Somme E, Toulotte A, Maechler P, *et al.* Activation of nicotinic acetylcholine receptors decreases apoptosis in human and female murine pancreatic islets. *Endocrinology* 2016; 157(10): 3800-8.
- 50 Wang C, Xu X, Jin H, Liu G. Nicotine may promote tongue squamous cell carcinoma progression by activating the Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signaling pathways. *Oncol Lett* 2017; 13(5): 3479-86.
- 51 Zou W, Zou Y, Zhao Z, Li B, Ran P. Nicotine-induced epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(4): L199-209.
- 52 Lan X, Wen H, Aslam R, Shoshtari SSM, Mishra A, Kumar V, *et al.* Nicotine enhances mesangial cell proliferation and fibronectin production in high glucose milieu via activation of Wnt/ β -catenin

- pathway. *Biosci Rep* 2018; 38(3). pii: BSR20180100.
- 53 Maugeri G, D'Amico AG, Rasà DM, La Cognata V, Saccone S, Federico C, *et al.* Nicotine promotes blood retinal barrier damage in a model of human diabetic macular edema. *Toxicol In Vitro* 2017; 44: 182-9.
- 54 Abbruscato TJ, Lopez SP, Mark KS, Hawkins BT, Davis TP. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. *J Pharm Sci* 2002; 91(12): 2525-38.
- 55 Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8): 976-9.
- 56 Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P. Linking smoking, coffee, urate, and Parkinson's disease: a role for gut microbiota? *J Parkinsons Dis* 2015; 5(2): 255-62.
- 57 Chi L, Mahbub R, Gao B, Bian X, Tu P, Ru H, *et al.* Nicotine alters the gut microbiome and metabolites of gut-brain interactions in a sex-specific manner. *Chem Res Toxicol* 2017; 30(12): 2110-9.
- 58 Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee EJ, Chang Y, Ryu S, *et al.* Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med* 2018; 7(9): pii: E282.

中国细胞生物学学报