

PARP-1 抑制对 PM2.5 致人支气管上皮细胞炎症反应的保护作用*

黄庆, 张晶晶, 张遵真[△]

四川大学华西公共卫生学院 环境卫生与职业医学系(成都 610041)

【摘要】 目的 研究抑制多聚二磷酸腺苷核糖多聚酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)是否能缓解/逆转细颗粒物(PM2.5)诱导的炎症反应。**方法** 以不同质量浓度(0~1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)PM2.5处理正常人支气管上皮细胞(human bronchial epithelium cell line, HBE 细胞)24 h,台盼蓝拒染法测定细胞活力,采用200、400、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ PM2.5进行后续实验;设PM2.5(600 $\mu\text{g}/\text{mL}$)单处理组、PARP-1抑制剂4-氨基-1,8-萘二胺(4-AN)(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)单处理组、4-AN+PM2.5组、溶剂(DMSO)对照组,免疫印迹法检测PARP-1、核因子 $\kappa\text{-B}$ (NF- κB)的p65亚基和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达水平,硝酸酶还原法检测一氧化氮(nitric oxide, NO)水平。**结果** PM2.5 200、400、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 单独处理HBE细胞时,细胞存活率随着PM2.5质量浓度增高而下降,PARP-1、p65核转位、iNOS和NO水平升高,400、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ PM2.5处理组与DMSO对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);4-AN预处理可拮抗PM2.5诱导的PARP-1表达与p65核转位升高,同时炎症介质NO与催化合成NO的iNOS水平显著下降(与PM2.5单处理组比较,差异有统计学意义, $P<0.05$),并恢复至正常水平(与4-AN单处理组和对照组比较差异无统计学意义, $P>0.05$)。**结论** 抑制PARP-1可以明显缓解PM2.5对HBE细胞的致炎作用,其机制与下调NF- κB 核转位进而阻断炎症介质表达有关。

【关键词】 多聚二磷酸腺苷核糖多聚酶-1(PARP-1) PM2.5 炎症 NF- κB

The Protective Effect of Inhibition of PARP-1 on Inflammation Induced by PM2.5 in Human Bronchial Epithelial Cell Line HUANG Qing, ZHANG Jing-jing, ZHANG Zun-zhen[△]. Department of Environmental Health and Occupational Medicine, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhangzunzhen@163.com

【Abstract】 Objective To explore whether the inhibition of poly ADP-ribose polymerase-1(PARP-1) could attenuated inflammation induced by fine particulate matter (PM2.5) in human bronchial epithelial cell line. **Methods** Cell viability was detected by Trypan Blue assay after incubated with PM2.5 for 24 h. PM2.5 doses no more than 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were utilized in the following experiments. In order to observe how PARP-1 would effect the expression of nuclear factor- κB p65 and inducible nitric oxide synthase (iNOS), cells were respectively treated with 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ PM2.5, 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 4-amino-1,8-naphthalimide (4-AN), 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ PM2.5 + 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 4-AN or DMSO. Western blot assay was used to estimate the protein expression of PARP-1, p65 in nuclear and iNOS in cytoplasm. Nitric acid enzyme reduction assay was used to determine the production of nitric oxide (NO). **Results** As the PM2.5 concentration increased, the cell viability decreased, while the expression of PARP-1, p65, iNOS and NO increased significantly ($P<0.05$). After pretreatment of 4-AN for 24 h, the expression of PARP-1, p65, iNOS and NO almost decreased to the normal level ($P>0.05$). **Conclusion** Inflammation triggered by PM2.5 could be attenuated by the inhibition of PAPR-1, which involved the block of transcriptional activity of NF- κB for inflammatory mediator.

【Key words】 Poly ADP-ribose polymerase-1 (PARP-1) PM2.5 Inflammation NF- κB

炎症是机体应对有害刺激的自动防御机制,但过度炎症反而会损伤机体、导致疾病^[1]。大量流行病学研究显示,细颗粒物(PM2.5)已成为呼吸系统炎症的重要致病因子^[2],除了使哮喘、支气管炎、肺

炎的新发病例数明显增加,还会诱导慢性呼吸系统炎症病情恶化,难以治愈^[3]。核因子 κB (NF- κB)是启动多种炎症介质[细胞因子、细胞间黏附分子、一氧化氮(NO)等]基因表达的关键转录因子^[4]。研究人员观察到被誉为“DNA损伤分子感受器”的多聚二磷酸腺苷核糖多聚酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)在多种器官组织炎症反应

* 国家自然科学基金(No. 81372945)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhangzunzhen@163.com

中表达活跃^[5],并且能促进 NF- κ B 对炎症介质的转录活性^[6]。后续研究发现,抑制乳腺癌细胞的 PARP-1 可以显著降低 NF- κ B 与 DNA 的结合能力^[7];抑制平滑肌细胞的 PARP-1 可降低 NF- κ B 的核转位水平并阻断炎症介质的表达^[6]。由此可知,通过抑制 PARP-1 来降低 NF- κ B 转录活性极可能成为抗炎治疗的有效新策略。

大量研究表明,NF- κ B 诱导炎症介质的表达是 PM2.5 引起炎症反应的主要机制^[8],但细胞在应对 PM2.5 刺激过程中,NF- κ B 的转录活性和下游炎症介质的表达是否受到 PARP-1 的调控尚不清楚。为了探讨 PARP-1 抑制剂治疗 PM2.5 所致气道炎症的可行性,同时进一步阐明 PM2.5 引起呼吸系统炎症的生物学机制,本研究以 PM2.5 的主要靶细胞人支气管上皮(HBE)细胞为研究对象,以临床评估呼吸道炎症的小分子炎症介质为观察指标,选择 PARP-1 抑制剂 4-氨基-1,8-萘二胺(4-AN),探讨抑制 PARP-1 是否能够缓解 PM2.5 诱导的炎症反应,从而为呼吸系统炎症的治疗提供实验证据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

DMEM 细胞培养基、胰酶(Gibco);台盼蓝(Sigma);4-AN(Alexis Biochemicals);PARP-1 鼠抗人抗体、NF- κ B-p65 兔抗人抗体与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)兔抗人抗体(武汉博士德生物工程有限公司); β -actin 鼠抗人抗体、羊抗兔抗体与羊抗鼠抗体(Sant Cruz);NO 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所)。氮吹仪(OA-SYS,Organomation);酶联免疫检测仪(Multiskan GO,Thermo Scientific)。

1.2 PM2.5 样品的采集和提取

用武汉天虹 TH150C 中流量采样器,装载玻璃纤维滤膜(Pall, Art. No. 61664),按 100 L/min 的流量采集 PM2.5。采样地点位于成都市中心某建筑楼顶,采样时间为 2014 年 12 月。采样由四川省疾病预防控制中心按照国标操作。

拆开滤膜包装,用洁净的手术剪沿对折线将滤膜平均剪成 4 份,小心放入 50 mL 带盖离心管中,无颗粒物的一面贴于管壁,向离心管中缓慢加入 40 mL 去离子水使滤膜完全浸润,盖紧盖子;将离心管放入超声波清洗机超声 3 次,每次 30 min;超声时为了控制水温不超过 25 $^{\circ}$ C,水中放入冰块与冰袋并于每次超声完毕后更换。最后取出滤膜,使用 8 层纱布真空抽滤去除残余的滤膜纤维,含有 PM2.5

的滤液经旋转蒸发除水,再通过氮气吹干残余水分,得到 PM2.5。称量 PM2.5 固体粉末质量,紫外照射 1 h 后溶解于灭菌二甲基亚砜(DMSO),储备液质量浓度为 100 mg/mL,-20 $^{\circ}$ C 避光保存,每次使用时涡旋震荡混匀。

1.3 细胞培养

HBE 细胞由四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室惠赠。细胞采用开放式单层贴壁培养于 37 $^{\circ}$ C、饱和湿度为体积分数 5%的 CO₂ 培养箱中。用含 15% 胎牛血清、青霉素 100 IU/mL、链霉素 100 μ g/mL 的 DMEM 高糖培养基培养细胞。细胞常规传代培养,以 0.25% 胰酶/0.025% EDTA 消化对数生长期且状态良好的细胞用于后续实验。

1.4 实验方法

1.4.1 台盼蓝染色法检测细胞活力 将 HBE 细胞按每孔 3×10^5 接种于 12 孔板,贴壁培养 24 h 后弃去培养基,以不含血清的培养基配置质量浓度为 0、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1 000 μ g/mL 的 PM2.5 悬液染毒,每个质量浓度设 3 个平行孔,染毒 24 h 后,胰酶消化细胞收集于 EP 管中,PBS 清洗 3 次,每管加入 500 μ L PBS 重悬细胞。将细胞悬液与质量分数 0.4% 台盼蓝液按体积比 9 : 1 混合均匀,于细胞计数板上计数 500 个细胞。计算细胞存活率[细胞存活率(%) = 活细胞数/总细胞数 $\times 100\%$]。结合文献报道^[9],选择接近人体暴露剂量的 PM2.5 浓度组进行后续实验。

1.4.2 免疫印迹法检测 PARP-1、NF- κ B-p65 与 iNOS 的表达 通过 Western blot 法检测 HBE 细胞在 PM2.5 的应激状态下 PARP-1、NF- κ B-p65 和 iNOS 的表达情况。将 HBE 细胞按每孔 1×10^6 接种于 6 孔板,贴壁培养 24 h 后弃去培养基,以不含血清的培养基配置质量浓度为 200、400、600 μ g/mL 的 PM2.5 染毒并设溶剂对照(DMSO 组)。24 h 染毒结束后使用细胞刮刀收集细胞,PBS 清洗 2 次。按浆核蛋白提取试剂盒说明书步骤分别提取浆蛋白与核蛋白,BCA 法检测蛋白含量。按每孔 50 μ g 蛋白上样,在 80 V 恒压下于 50 g/L 的浓缩胶中浓缩蛋白,100 V 恒压下于 100 g/L 的分离胶中分离蛋白,按常规操作方法转膜和封闭。按 1 : 500 稀释一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,洗膜 3 次,每次 10 min;再按 1 : 6 000 稀释二抗,室温孵育 1 h,洗膜 3 次,每次 10 min。ECL 化学曝光法显影成像,Gelpro Analyzer 4.0 分析。PARP-1、NF- κ B-p65 选用内参蛋白 lamina B, iNOS 选用内参蛋白 β -actin。

以各条带与内参蛋白条带灰度值的比值为目的蛋白表达量。将 DMSO 组的蛋白的表达量设为 1, 计算各组相对于 DMSO 组的蛋白表达量。

1.4.3 硝酸酶还原法检测 HBE 细胞产生 NO 的水平 将 HBE 细胞按每孔 3×10^5 接种于 12 孔板, 贴壁培养 24 h 后弃去培养基, 以不含血清培养基配置质量浓度为 200、400、600 $\mu\text{g/mL}$ 的 PM2.5 染毒 24 h, 同时设溶剂对照(DMSO), 每个浓度设 3 个平行。染毒结束后收集细胞培养液, 离心, 每个样本取 20 μL 上清按试剂盒说明书步骤检测 NO 水平。

1.4.4 PARP 抑制剂 4-AN 对 PARP-1、NF- κ B-p65、iNOS/NO 表达的影响 HBE 细胞培养与接种同 1.4.2, 设 ① 溶剂(DMSO)对照组、② 4-AN (10 $\mu\text{mol/L}$)单处理组、③ PM2.5 (600 $\mu\text{g/mL}$)单处理组、④ 4-AN+PM2.5 组(10 $\mu\text{mol/L}$ 4-AN 预处理 HBE 细胞 24 h 后, 再使用 600 $\mu\text{g/mL}$ PM2.5 染毒), 细胞经处理 24 h 后, Western blot 检测 PARP-1、NF- κ B-p65 与 iNOS 的表达, 硝酸酶还原法检测 NO 的产生水平, 操作步骤同前。

1.5 统计学方法

实验均重复 3 次。方差齐的两组数据采用 Student's *t* 检验; 方差齐的多组数据采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 方差不齐的数据则

采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PM2.5 对 HBE 细胞活力的影响

结果见图 1。随着 PM2.5 染毒剂量的升高, 细胞存活率明显下降, 200~1000 $\mu\text{g/mL}$ 组的细胞存活率与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。选择 200、400、600 $\mu\text{g/mL}$ PM2.5 进行后续实验。

2.2 PM2.5 和(或)4-AN 对 HBE 细胞 PARP-1、NF- κ B-p65 和 iNOS 表达的影响

如图 2~图 5 所示。随着染毒剂量的升高, 细胞核内 PARP-1 的表达和 NF- κ B-p65 的核转位水

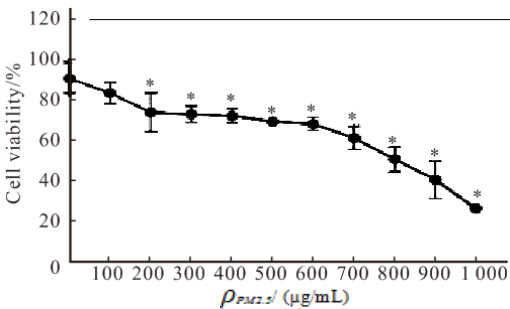


图 1 PM2.5 对 HBE 细胞活力的影响

Fig 1 Effect of PM2.5 on the cell viability of HBE cell line

* $P < 0.05$, vs. 0 $\mu\text{g/mL}$ (control group)

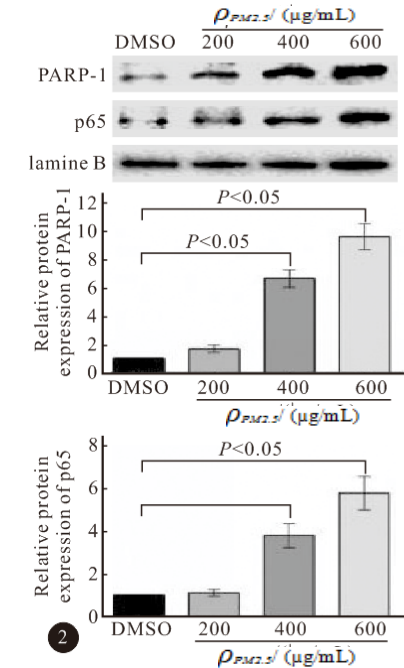


图 2 PM2.5 对 HBE 细胞 PARP-1、NF- κ B-p65 表达的影响

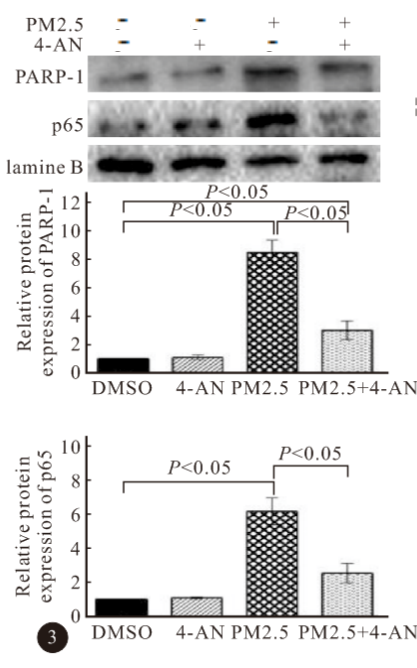


图 3 4-AN 预处理后 PM2.5 对 HBE 细胞 PARP-1、NF- κ B-p65 表达的影响

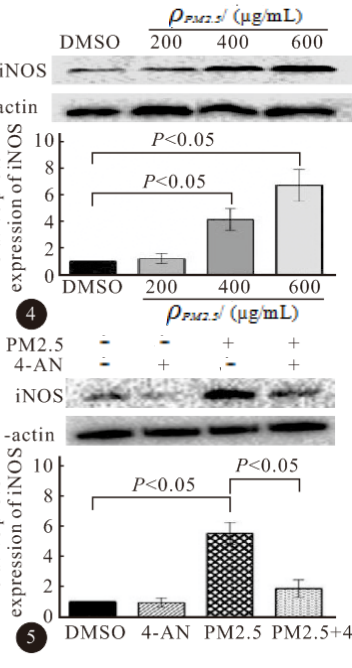


图 4 PM2.5 对 HBE 细胞 iNOS 表达的影响

图 5 4-AN 预处理后 PM2.5 对 HBE 细胞 iNOS 表达的影响

Fig 2 Effects of PM2.5 on the protein expressions of PARP-1 and NF- κ B-p65

Fig 3 Effects of PM2.5 on the protein expressions of PARP-1 and NF- κ B-p65 after pretreatment of 4-AN

Fig 4 Effects of PM2.5 on the protein expression of iNOS

Fig 5 Effects of PM2.5 on the protein expression of iNOS after pretreatment of 4-AN

平上升,细胞浆内的 iNOS 表达也相应增加,400、600 $\mu\text{g/mL}$ PM2.5 处理组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 4-AN 预处理 HBE 细胞 24 h 后再以 600 $\mu\text{g/mL}$ 的 PM2.5 染毒,此时细胞核内 PARP-1 的表达与 NF- κB -p65 的核转位均下降,细胞浆内的 iNOS 的水平也降低,与 PM2.5 单处理组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但与 DMSO 对照组和 4-AN 单处理组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 PM2.5 和(或)4-AN 对 HBE 细胞 NO 水平的影响

以 DMSO 组 NO 水平为 100%,计算各组相对于 DMSO 组的 NO 水平。如图 6 所示,随着染毒剂量的升高,NO 的水平增加,400、600 $\mu\text{g/mL}$ 处理组与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。在使用 4-AN 抑制 PARP-1 后(图 7),PM2.5+4-AN 组产生的 NO 水平下降,与 PM2.5 单处理组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但与 DMSO 对照组和 4-AN 单处理组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

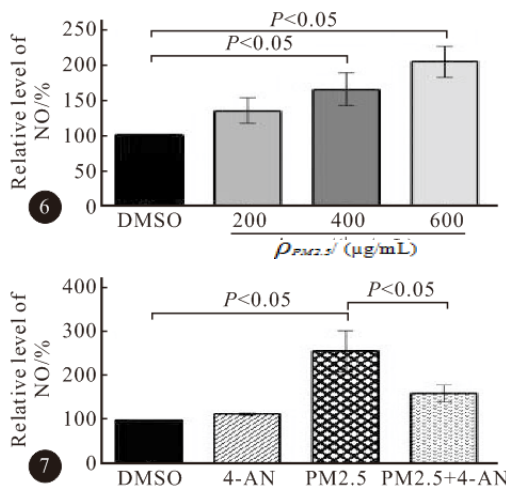


图 6 PM2.5 对 HBE 细胞 NO 产生的影响

图 7 4-AN 预处理后 PM2.5 对 HBE 细胞产生 NO 的影响

Fig 6 Effect of PM2.5 on the production of NO in HBE cell line

Fig 7 Effect of PM2.5 on the production of NO after pretreatment of 4-AN

3 讨论

PARP-1 是 PARP 家族最具代表性的细胞核酶,当细胞核内 DNA 损伤时,PARP-1 迅速活化并与 DNA 断裂处结合,催化尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸分解为尼克酰胺和 ADP 核糖^[10]。ADP 核糖可与多种蛋白分子结合,并在 PARP-1 催化下不断累加,这个过程被称为多聚 ADP 核糖基化,是一种特

殊的翻译后修饰。通过多聚 ADP 核糖基化,PARP-1 可调控许多细胞生物学过程,如:转录因子活性调节、DNA 修复、RNA 干扰及细胞分化等^[10]。多聚 ADP 核糖基化在应激状态下尤为常见,早在上世纪 90 年代,研究人员就观察到 PARP-1 在败血症、动脉粥样硬化等疾病过程中表达活跃,推测 PARP-1 可能是影响炎症反应的重要因子^[7],后续研究进一步发现 PARP-1 可对 NF- κB 唯一具有转录活性的 p65 亚基进行多聚 ADP 核糖基化修饰,进而影响其转录^[6]。一方面,在多种动物和细胞模型实验中发现抑制 PARP-1 可显著下调 NF- κB 核转录活性;另一方面,有研究显示,依托泊苷或紫外线处理原代成纤维细胞时,PARP-1 的抑制对 NF- κB 的转录活性没有影响^[11]。这可能是因为不同组织来源细胞的 PARP-1 数量和活性存在差异,此外应激源的类型和性质也可能会影响 PARP-1 对 NF- κB 的调控。PM2.5 是成分复杂的大气污染物,抑制 PARP-1 能否通过下调 NF- κB 的转录活性来拮抗 PM2.5 引起的支气管炎目前尚无报道,PM2.5 导致炎症的生物学机制也有待进一步探索。因此,本研究以人支气管上皮细胞为研究对象,首次在体外探讨抑制 PARP-1 在治疗 PM2.5 诱导的支气管炎的可行性,具有潜在的应用价值。

我们首先通过台盼蓝染色法检测了 PM2.5 对 HBE 细胞活力的影响,结果显示在 PM2.5 作用于 HBE 细胞后,细胞核内的 PARP-1 表达水平、NF- κB -p65 核转位水平以及胞浆中 iNOS 和 NO 表达水平均显著上升,表明 PARP-1 参与了 PM2.5 引起的炎症反应。为了进一步验证在 PM2.5 刺激下,PARP-1 是否能调控 HBE 细胞的 NF- κB 转录活性,我们使用经典的第三代 PARP 抑制剂 4-AN 抑制 PARP-1,结果显示, NF- κB -p65 核转位水平与 iNOS/NO 的表达显著降低。这说明在 HBE 细胞中,由 PM2.5 诱导活化的 PARP-1 和 NF- κB 之间存在相互作用,并且 NF- κB 诱导炎症介质 iNOS/NO 的表达具有 PARP-1 依赖性。

在应激状态下,应激源通过 NF- κB 介导 iNOS 的表达,短时间内诱导生成大量的 NO,不仅直接损伤细胞和组织,还通过细胞间信号传递募集炎症细胞,增加血管壁通透性以促进炎症细胞的游走和水肿的形成,引发或加重炎症反应^[12]。支气管上皮是应对呼吸道刺激的第一道生理屏障,HBE 细胞在应激源作用下可被诱导表达 iNOS/NO^[13]。NO 除了促进炎症细胞的趋化和活化,还因含有一个未配对

电子而具有自由基活性,可直接损伤 DNA^[14];DNA 损伤又可促进 PARP-1 继续活化,PARP-1 过度活化将大量损耗 ATP,引起离子泵功能失效,导致细胞肿胀直至破裂坏死,扩大炎症范围^[15]。由此可见,抑制 PARP-1 对炎症的治疗具有重要意义。本研究表明,在 PM_{2.5} 暴露下,于细胞水平上抑制 PARP-1 可以阻断炎症介质的表达从而预防炎症信号的传递,阻止炎症反应的扩大;但 PARP-1 抑制剂是否能缓解甚至逆转 PM_{2.5} 对呼吸系统组织或器官造成的炎症,尚需在动物模型进行验证。

值得提出的是,参与 DNA 修复是 PARP-1 的重要生物学功能之一,抑制 PARP-1 可能会引起基因组不稳定或提前衰老。然而近期研究发现降低 PARP 活性可以延长线虫的寿命^[16];衰老大鼠长期接受 PARP 抑制剂可使心血管功能得到改善进而增强体力^[17]。目前已有多个 PARP-1 抑制剂作为抗癌药物进入临床实验阶段,取得可喜结果的同时暂未观察到与基因组不稳定的不良结局^[18]。这些研究证据提示人体对 PARP-1 抑制剂有良好的耐受性,用于炎症治疗也指日可待。

综上所述,本研究结果提示,抑制 PARP-1 可以明显缓解 PM_{2.5} 对人支气管上皮细胞的致炎作用,其机制与下调 NF- κ B 核转位进而阻断炎症介质表达有关。PARP-1 抑制剂具有巨大的临床应用前景,有望成为一种优选的抗炎药物。

参 考 文 献

- [1] FERRERO-MILIANI L, NIELSEN OH, ANDERSON PS, *et al.* Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 beta generation. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(2): 227-235.
- [2] 谢元博, 陈 娟, 李 巍. 雾霾重污染期间北京居民对高浓度 PM_{2.5} 持续暴露的健康风险及其损害价值评估. *环境科学*, 2014, 35(1): 1-8.
- [3] BARNETT AG, WILLIAMS GM, SCHWARTZ J, *et al.* Air pollution and child respiratory health—a case-crossover study in Australia and new Zealand. *Am J Resp Crit Care*, 2005, 171(11): 1272-1278.
- [4] RUIZ-ORTEGA M, ESTEBAN V, EGIDO J. The regulation of the inflammatory response through nuclear factor-kappa B pathway by angiotensin IV extends the role of the renin angiotensin system in cardiovascular diseases. *Trends Cardiovas Med*, 2007, 17(1): 19-25.
- [5] BA X, GARG NJ. Signaling mechanism of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in inflammatory diseases. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 946-955.
- [6] ZERFAOUI M, ERRAMI Y, NAURA AS, *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1 is a determining factor in crml-mediated nuclear export and retention of p65 NF-kappa B upon TLR4 stimulation. *J Immunol*, 2010, 185(3): 1894-1902.
- [7] VEUGER SJ, HUNTER JE, DURKACZ BW. Ionizing radiation-induced NF-kappa B activation requires PARP-1 function to confer radioresistance. *Oncogene*, 2009, 28(6): 832-842.
- [8] RUI W, GUAN L, ZHANG F, *et al.* PM-induced oxidative stress increases adhesion molecules expression in human endothelial cells through the ERK/AKT/NF-kappaB-dependent pathway. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(1): 48-59.
- [9] DING X, WANG M, CHU H, *et al.* Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol Lett*, 2014, 228(1): 25-33.
- [10] GIBSON BA, KRAUS WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2012, 13(7): 411-424.
- [11] HASSA PO, COVIC M, HASAN S, *et al.* The enzymatic and DNA binding activity of PARP-1 are not required for NF-kappa B coactivator function. *J Biol Chem*, 2001, 276(49): 45588-45597.
- [12] RICCIARDOLO FLM, STERK PJ, GASTON B, *et al.* Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*, 2004, 84(3): 731-765.
- [13] JIANG J, MALAVIA N, SURESH V, *et al.* Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. *Resp Res*, 2009, 10(3): 1-8.
- [14] FOLKES LK, O'NEILL P. DNA damage induced by nitric oxide during ionizing radiation is enhanced at replication. *Nitric Oxide*, 2013(34): 47-55 [2015-12-04]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860313001328>. doi: 10.1016/j.niox.2013.04.005.
- [15] CHIARUGI A, MOSKOWITZ MA. Cell biology: PARP-1—a perpetrator of apoptotic cell death? *Science*, 2002, 297(5579): 200-201.
- [16] MOUCHIROUD L, HOUTKOOPER RH, MOULLAN N, *et al.* The NAD(+)/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell*, 2013, 154(2): 430-441.
- [17] PACHER P, VASLIN A, BENKO R, *et al.* A new, potent poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor improves cardiac and vascular dysfunction associated with advanced aging. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(2): 485-491.
- [18] CURTIN NJ, SZABO C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(6): 1217-1256.

(2016-01-14 收稿, 2016-08-07 修回)

编辑 吕 熙