

肺泡表面活性物质相关蛋白 A 的研究进展

姚 灵 李南方 姚晓光 努尔古丽

摘 要 肺泡表面活性物质相关蛋白 A (SP-A) 是肺泡表面活性物质中含量最丰富的一种多聚体胶原糖蛋白,属于 C 型凝集素家族,在维持肺稳态中发挥重要作用,参与多种肺部疾病的发生、发展。本文将总结阐述 SP-A 的分子结构、编码基因、生理功能及 SP-A 与肺部疾病的关系。

关键词 肺泡表面活性物质相关蛋白 A 肺部疾病 生物标志物

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.008

肺泡表面活性物质是分布在肺泡气液交界面的脂蛋白复合物,是维持肺稳态的重要物质,主要由肺泡上皮 II 型细胞 (alveolar epithelial type II cells, AT II) 在成熟肺的终末肺泡结构中分泌,其产生、储存、分泌、再循环和分解代谢在人出生时就建立了动态平衡。肺表面活性物质相关蛋白 (surfactant protein, SP) 约占肺泡表面活性物质的 10%,包括疏水性蛋白 SP-B、SP-C 和亲水性蛋白 SP-A、SP-D,是维持肺泡表面活性物质稳定和发挥正常生理功能的基础物质。其中肺泡表面活性物质相关蛋白 A (surfactant protein A, SP-A) 是肺泡表面活性物质中含量最丰富的蛋白,其在调节免疫、降低炎症反应及维持正常肺功能方面起重要作用,同时参与多种肺部疾病的发生、发展。

一、SP-A 的分子构成

SP-A 是一个大分子蛋白,其一级结构包括 4 个功能区域,分别为氨基末端结构域、胶原区、颈区和糖类识别结构域。2 个 SP-A1 分子和 1 个 SP-A2 分子相互缠绕形成的三聚体。成熟的 SP-A 是 6 个三聚体通过氨基末端结构域的二硫键组成花束样结构的大分子蛋白。

二、SP-A 的编码基因与表达调控

目前研究报道的大多数物种只有一个 SP-A 基因。然而,人类 SP-A 编码基因位于 10 号染色体长臂,由两个转录方向相反并且连锁不平衡的功能基因

SFTPA1、SFTPA2 和一个假基因组成。SFTPA1、SFTPA2 这两个功能基因长度约 4.5kb,构成的核苷酸序列约 94% 同源,它们的蛋白质产物 SP-A1、SP-A2 约 96% 的氨基酸同源,其主要区别在于胶原样区有不同的氨基酸;此外,信号肽序列、糖类识别结构域也有所不同。SP-A 分子结构上的差异可能导致功能上的差异,SP-A1 和 SP-A2 在各种相关细胞因子的产生、表面活性剂分泌的调节、肺泡巨噬细胞吞噬等方面具有不同作用。

人类功能基因序列及其剪接变异体的差异,导致一些转录及翻译的差异,从而控制 SP-A1 和 SP-A2 蛋白表达水平。目前已有若干 SP-A 的调控区域被研究证实,如 5'端、近端启动子的 300 个碱基对、转录起始位点的上游等。SP-A 5'和 3'UTR 区包含多个调控元件对 SP-A1 和 SP-A2 表达及它们的遗传变异体进行调控。此外,一些细胞特异性转录因子和小分子也可与人 SP-A 的启动子调控序列相互作用影响 SP-A 的表达。这增加了遗传的复杂性,反映了在进化过程中 SP-A 基因调控功能的重要性和其在特定的生理病理情况下对蛋白表达水平的影响。

三、SP-A 生理作用

SP-A 在肺泡中的主要功能是帮助形成具有高度表面活性的管状髓鞘结构,调节磷脂的合成、分泌和再循环,降低磷脂表面张力,并可对抗肺损伤时释放的血浆蛋白对肺表面活性物质起抑制作用;也可与微生物和微粒子特异性结合,增强吞噬细胞的吞噬和杀菌能力,抑制多种细胞因子和炎症介质的合成与释放,抑制 T 淋巴细胞增生和肺部的过敏反应,并以此调控肺泡水平的免疫反应。SP-A 维持肺泡结构稳定及免疫功能对于维持肺稳态至关重要。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2017D01C129)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆维吾尔自治区高血压研究所

通讯作者:李南方,教授,博士生导师,电子信箱:lnanfang2016@ sina.com

四、SP - A 与肺部疾病关系

1. SP - A 与肺炎:目前大量研究发现 SP - A 与多种病原体导致的肺部炎性疾病密切相关。SP - A 可与金黄色葡萄球菌细胞外黏附蛋白 Eap 结合,增强巨噬细胞吞噬和杀菌功能,减轻金黄色葡萄球菌肺炎的严重程度,并且能通过降低肠中 caspase - 3 和 Bax/Bcl - 2 的表达及 NF - κ B 信号通路的激活,减轻金黄色葡萄球菌肺炎对肠损伤的影响^[1]。Ledford 等^[2]发现提示 SP - A 对于肺炎支原体膜有具有较高的亲和力,可通过干扰 EGFR 介导的信号转导,减少因肺炎支原体膜刺激而产生的黏蛋白,减轻炎症反应。反之,铜绿假单胞菌的 IV 型菌毛可抵抗 SP - A 的抗菌作用。有动物研究表明,当 H9N2 亚型禽流感病毒和传染性支气管炎病毒共同感染时血清 SP - A 水平明显下降^[3]。因此,SP - A 能与多种细菌、病毒及真菌结合,增强吞噬细胞的吞噬作用及免疫应答,清除各种病原体和凋亡坏死的细胞,下调过敏及炎症反应,反之,肺炎中各种细菌、病毒也可通过多种途径对抗和降低 SP - A 水平及其功能,从而降低固有免疫,这可能也是肺炎发生和加重的重要原因之一。

2. SP - A 与急性肺损伤:急性肺损伤过程中,低氧及炎症反应使肺泡毛细血管通透性增加,板层体和肺泡上皮细胞功能异常。Zhu 等^[4]研究发现板层体及肺泡上皮细胞损伤可导致小鼠肺组织中 SP - A 表达降低。而 SP - A 表达降低又导致急性肺损伤加重。近年来研究发现利拉鲁肽及瘦素可通过 TTF - 1 信号通路上调 AT II 细胞中 SP - A 的表达^[4]。Guilamat - Prats 等^[5]研究发现外源性给予 AT II 细胞可增加 SP - A 分泌,减少巨噬细胞活化,从而减轻急性肺损伤的严重程度。这些发现提示 SP - A 与急性肺损伤的发生、发展密切相关,可作为急性肺损伤的严重程度的标志物,并可为急性肺损伤的治疗提供新的可能。

3. SP - A 与哮喘:哮喘是以可逆气流阻塞为特征的慢性气道炎症。SP - A 可增强肺泡巨噬细胞的吞噬作用和趋化作用,抑制炎症因子和氧化中间产物的产生,并能与树突状细胞相互作用以介导适应性免疫应答,减轻哮喘的炎症反应。Dy 等^[6]研究发现 SP - A 还能与哮喘恶化相关的肺炎支原体特异性结合,减少气道黏液分泌,减轻肺部炎症,并能抑制肺炎支原体诱导的嗜酸细胞过氧化物酶释放,降低其对细小气道上皮完整性的损害。Lugogo 等^[7]研究显示,肥胖哮喘患者 SP - A 水平降低,外源性补充 SP - A 可有

效减少肺组织嗜酸粒细胞趋化因子和肿瘤坏死因子分泌及改善肺功能下降。目前研究表明对于哮喘患者 SP - A 表达的检测不仅局限于支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 及血清中, Soares 等^[8]在测量呼出气体中小气道蛋白质生物标志物中发现 SP - A 与成人哮喘患者的气道关闭和小气道功能障碍表型相关。而 Larsson 等^[9]的研究结果显示哮喘患者暴露于桦树花粉后,呼出粒子中 SP - A 水平比较差异无统计学意义。以上研究表明 SP - A 在哮喘的发生、发展过程中起重要作用,呼出空气颗粒中 SP - A 是可能作为无创研究小气道生物学的新标志物,但研究结果尚有争议。

4. SP - A 与慢性阻塞性肺疾病:慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以进行性发展、不完全可逆气流受限为主要特征的慢性炎症性疾病。研究显示 SP - A 通过介导炎症反应、降低气道阻力及维持肺功能稳定,参与 COPD 的发生、发展, BALF 及血清 SP - A 水平可作为 COPD 诊断及预后的潜在生物学标志物^[10]。然而,关于 COPD 患者 SP - A 的表达水平在不同研究、不同样本中结果并不统一。近年来研究发现呼出气体冷凝物 (exhaled breath condensate, EBC)、小气道呼出颗粒物浓度等技术可无创性评估测定 SP - A 水平的新手段。Lin 等^[11]研究发现, COPD 患者中 EBC 中 SP - A 水平降低,导致气道阻力增高, FEV₁ 降低,肺功能下降。Lärstad 等^[12]研究发现 COPD 患者小气道呼出颗粒物中 SP - A 水平降低,并与 COPD 严重程度呈负相关。以上研究结果表明作为气道炎症和气道阻力潜在生物学标志物的 SP - A 与 COPD 发生、发展密切相关,且 EBC 及小气道呼出颗粒中 SP - A 水平,可能作为评估肺功能及识别、监测 COPD 无创的新的生物学标志物。

5. SP - A 与肺癌:肺癌是恶性肿瘤死亡的主要原因,研究和了解肺癌进展的潜在生物学和分子机制至关重要。SP - A 能增强巨噬细胞的趋化性和吞噬功能,使免疫细胞增殖和细胞表面蛋白表达增加,调控 M1 抗肿瘤相关巨噬细胞的极化,募集和激活 NK 细胞,以及参与炎症的细胞因子调控和细胞外基质重塑过程,抑制肺癌进展^[13]。近年来研究显示 SP - A 与肺癌的发生、发展密切相关,可能是肺癌的潜在生物学标志物^[14]。Beck 等^[15]发现 SP - A 是犬肺上皮肿瘤敏感且特异的生物学标志物,与 TTF - 1 或 napsin A 联合使用,可提高对肺原发肿瘤和肺转移癌的检

测。Jin 等^[16]研究发现在原发性肺腺癌中 SP - A 的诊断特异性为 94.87%, 敏感度为 60.46%, 检测 SP - A 水平在原发性肺腺癌中的表达有助于判断原发性肺腺癌的预后。Kaczmarek 等^[17]研究发现检测血清 SP - A 水平有助于非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的诊断。此外, Jie 等^[18]研究发现 SP - A 的表达与 EGFR 高突变密切相关, 可为肺腺癌 EGFR - TKI 药物治疗的选择提供线索。根据目前研究报道, SP - A 可抑制肺癌的进展, 可作为肺恶性肿瘤诊断及预后评价的潜在生物学标志物, 为肺癌患者的诊断、治疗、预后评价提供新的线索。

6. SP - A 与特发性肺纤维化: 特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是以肺泡上皮细胞的损伤及功能异常为特征的慢性、不可逆且预后不良的弥漫性肺纤维化疾病。SP - A 表达水平与 II 型肺泡上皮细胞损伤和增生密切相关, 有研究表明 IPF 患者 BALF 及血清 SP - A 水平高于非 IPF 的间质性肺病, 两者均对 IPF 患者的鉴别诊断及生存预测有重要意义^[19]。一些研究表明间质性肺病合并多发性肌炎/皮肤炎、ANCA 相关血管炎、结缔组织疾病等患者血清中 SP - A 水平亦可升高^[20~22]。因此, 血清 SP - A 水平被认为对诊断 IPF 具有良好的敏感度且与疾病进展或病死率密切相关, 但特异性较差, 可作为 IPF 预后评价的潜在生物学标志物。

7. SP - A 与阻塞性睡眠呼吸暂停: 阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是以上气道完全或不完全塌陷导致反复发作的夜间低氧和高碳酸血症为特征的最常见的睡眠障碍疾病。研究表明 SP - A 的分泌受外界氧浓度和呼吸运动的影响, 氧含量增加和呼吸动度的增加可促进 SP - A 的分泌。SP - A 水平降低可导致炎症反应增加、肺容积及肺功能降低和气道阻力增加。研究发现 OSA 患者中血清 SP - A 水平降低且与 OSA 的严重程度呈负相关^[23]。Lu 等^[24]研究发现 OSA 患者中 BALF 和血清 SP - A 水平均降低, 炎症反应加重且与 OSA 严重程度呈负相关。

五、展 望

综上所述, 血清、BALF 和肺组织中的 SP - A 表达水平已被发现是多种肺部疾病诊断及预后评价的潜在生物学标志物。近年来研究发现呼出冷凝气及小气道呼出颗粒物中 SP - A 水平, 或许可作为提高肺部疾病诊断和预后评价准确性方便快捷无创的新手段, 但仍需进一步研究证实。SP - A 在维持肺稳态

中的重要作用不仅仅局限于降低肺泡表面张力及调控炎症、免疫反应, 其还可调控细胞增殖、修复和凋亡, 但其分子生物学机制尚不明确, SP - A 基因变异及基因调控对 SP - A 表达以及肺部疾病易感性的影响, 以及外源性的补充 SP - A 是否能为肺部疾病的治疗提供新的线索, 有待于进一步研究探索。

参考文献

- Du X, Meng Q, Sharif A, *et al.* Surfactant proteins SP - A and SP - D ameliorate pneumonia severity and Intestinal Injury in a murine model of staphylococcus aureus pneumonia [J]. Shock, 2016, 46 (2): 164 - 172
- Ledford JG, Voelker DR, Addison KJ, *et al.* Genetic variation in SP - A2 leads to differential binding to Mycoplasma pneumoniae membranes and regulation of host responses [J]. J Immunol, 2015, 194 (12): 6123 - 6132
- Huang Q, Wang K, Pan L, *et al.* Co - infection of H9N2 subtype avian influenza virus and infectious bronchitis virus decreases SP - A expression level in chickens [J]. Vet Microbiol, 2017, 203: 110 - 116
- Zhu T, Li C, Zhang X, *et al.* GLP - 1 Analogue liraglutide enhances SP - A expression in LPS - Induced acute lung injury through the TTF - 1 signaling pathway [J]. Mediat Inflamm, 2018, 2018: 3601454
- Guillamat - Prats R, Puig F, Camprubi - Rimblas M, *et al.* Intratracheal instillation of alveolar type II cells enhances recovery from acute lung injury in rats [J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37 (6): 782 - 791
- Dy ABC, Tanyaratsrisakul S, Voelker DR, *et al.* The emerging roles of surfactant protein - A in asthma [J]. J Clin Cell Immunol, 2018, 9 (4): 553
- Lugogo N, Francisco D, Addison KJ, *et al.* Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein a levels: mechanisms and implications [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (3): 918 - 926
- Soares M, Mirgorodskaya E, Koca H, *et al.* Particles in exhaled air (PEXA): non - invasive phenotyping of small airways disease in adult asthma [J]. J Breath Res, 2018, 12 (4): 046012
- Larsson P, Lärstad M, Bake B, *et al.* Exhaled particles as markers of small airway inflammation in subjects with asthma [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2017, 37 (5): 489 - 497
- Nida, Lone KP. Plasma surfactant protein - A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34 (4): 934 - 939
- Lin X, Wu Z, Fan Y, *et al.* Correlation analysis of surfactant protein A and surfactant protein D with lung function in exhaled breath condensate from lung cancer patients with and without COPD [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (4): 4948 - 4954
- Lärstad M, Almstrand AC, Larsson P, *et al.* Surfactant protein A in exhaled endogenous particles is decreased in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a pilot study [J]. PLoS One, 2015, 10 (12): e0144463

- 13 Kaczmarek M, Lagiedo M, Masztalerz A, *et al.* Concentrations of SP - A and HSP70 are associated with polarization of macrophages in pleural effusions of non - small cell lung cancer[J]. Immunobiology, 2018, 223(2): 200 - 209
- 14 曹慧玲,刘师兵,刘晓冬,等. 支气管肺癌黏膜 Cath D、SP - A 和 GLUT - 1 的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(3): 70 - 73
- 15 Beck J, Miller MA, Frank C, *et al.* Surfactant protein A and napsin A in the immunohistochemical characterization of canine pulmonary carcinomas: comparison with thyroid transcription factor - 1[J]. Vet Pathol, 2017, 54(5): 767 - 774
- 16 Jin L, Liu Y, Wang X, *et al.* Immunohistochemical analysis and comparison of napsin A, TTF1, SPA and CK7 expression in primary lung adenocarcinoma[J]. Biotech Histochem, 2018, 93(5): 364 - 372
- 17 Kaczmarek M, Lagiedo M, Masztalerz A, *et al.* Concentrations of SP - A and HSP70 are associated with polarization of macrophages in pleural effusions of non - small cell lung cancer[J]. Immunobiology, 2018, 223(2): 200 - 209
- 18 Jie L, Li XY, Zhao YQ, *et al.* Genotype - phenotype correlation in Chinese patients with pulmonary mixed type adenocarcinoma: relationship between histologic subtypes, TTF - 1/SP - A expressions and EGFR mutations[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(3): 176 - 181
- 19 Wang K, Ju Q, Cao J, *et al.* Impact of serum SP - A and SP - D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta - analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(23): e7083
- 20 Chen F, Lu X, Shu X, *et al.* Predictive value of serum markers for the development of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a comparative and prospective study[J]. Intern Med J, 2015, 45(6): 641 - 647
- 21 Takahashi F, Miura E, Shibukawa K, *et al.* Monitoring with serum SP - A, SP - D, and KL - 6 in a patient with interstitial pneumonia complicated with ANCA - associated glomerulonephritis [J]. CEN Case Rep, 2014, 3(1): 5 - 9
- 22 Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease - associated interstitial lung disease[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 181 - 200
- 23 Liang S, Li N, Heizhati M, *et al.* What do changes in concentrations of serum surfactant proteins A and D in OSA mean? [J]. Sleep Breath, 2015, 19(3): 955 - 962
- 24 Lu D, Abulimiti A, Wu T, *et al.* Pulmonary surfactant - associated proteins and inflammatory factors in obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2018, 22(1): 99 - 107

(收稿日期:2019 - 01 - 05)

(修回日期:2019 - 03 - 11)

(上接第 19 页)

- 9 Mandlik V, Kehrer A, Jiga L, *et al.* Prefabrication and free transfer of a tissue engineered composite flap - an experimental model in the rat[J]. Clin Hemorheol Microcirculat, 2016, 64(3): 319
- 10 Antonic V, Hartmann B, Balks P, *et al.* Extracorporeal shockwave therapy as supplemental therapy for closure of large full thickness defects—Rat full - thickness skin graft model[J]. Wound Med, 2018, 20(3): 1 - 6
- 11 Zhang X, Yan X, Wang C, *et al.* The effect of autologous endothelial progenitor cell transplantation combined with extracorporeal shock - wave therapy on ischemic skin flaps in rats[J]. Cytotherapy, 2014, 16(8): 1098 - 1109
- 12 Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells[J]. Cell, 1975, 6(3): 331 - 343
- 13 Pham PV, Vu NB, Dao TT, *et al.* Production of endothelial progenitor cells from skin fibroblasts by direct reprogramming for clinical usage[J]. In Vitro Cell Deve Biol - Animal, 2017, 53(3): 1 - 10
- 14 Bi H, Jin Y. Current progress of skin tissue engineering: seed cells, bioscaffolds, and construction strategies[J]. Burns Trauma, 2013, 1(2): 63 - 72
- 15 Larouche D, Cantin - Warren L, Desgagné M, *et al.* Improved methods to produce tissue - engineered skin substitutes suitable for the permanent closure of full - thickness skin injuries[J]. BioRes Open Access, 2016, 5(1): 320 - 329
- 16 Ornelas - Flores M, García - López J, Melgarejo - Ramírez Y, *et al.* Implantation of a heterologous dermo - epidermal skin substitute in a patient with deep dermal burn that enhances biomechanical and functional recovery: case report[J]. Burns Open, 2018, 2(3): 144 - 153
- 17 Rademacher F, Simanski M, Gläser R, *et al.* Skin microbiota and human 3D skin models[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(5): 489 - 494
- 18 Bhardwaj N, Chouhan D, Mandal BB. Tissue engineered skin and wound healing: current strategies and future directions [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(24): 3455
- 19 Komi DEA, Khomtchouk K, Maria PLS. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms[J]. Cli Rev Allergy Immunol, 2019, 2: 1 - 15
- 20 Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care[J]. Burns Trauma, 2018, 6(1): 4

(收稿日期:2019 - 03 - 22)

(修回日期:2019 - 04 - 15)