



扫码阅读电子版

表面活性蛋白 B 在慢性阻塞性肺疾病的研究进展

王燕¹ 徐桂华² 高笑宇³ 孙德俊³

¹内蒙古科技大学包头医学院 014040; ²内蒙古自治区人民医院临床医学研究中心, 呼和浩特 010010; ³内蒙古自治区人民医院呼吸与危重症医学科, 呼和浩特 010010

通信作者: 孙德俊, Email:nmg_sdj@163.com

【摘要】 表面活性蛋白 B (SP-B) 对维持肺泡结构、气道功能和肺功能稳定性具有重要作用, 其稳态或生理特性的改变可导致肺功能异常, 近年来它在慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 中的研究包括基因多态性、蛋白表达以及作用机制正处于探索阶段。研究者通过不同方法、不同取材对 SP-B 与 COPD 的肺功能、气道阻塞以及疾病预后的相关性提出不同观点, 本文主要以 SP-B 在 COPD 的相关研究范围以及最新进展进行综述。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 表面活性蛋白 B; 肺功能

基金项目: 国家自然科学基金 (81560013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.016

Advances in research of SFTPB in chronic obstructive pulmonary disease

Wang Yan¹, Xu Guihua², Gao Xiaoyu³, Sun Dejun³

¹Baotou Medical College, Science and Technology of Inner Mongolia University, Baotou 014040, China; ²Clinical Medical Research Center, the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China; ³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China

Corresponding author: Sun Dejun, Email:nmg_sdj @ 163.com

【Abstract】 Surfactant protein B (SP-B) gene plays an important role in maintaining alveolar structure, airway function and lung function stability. Changes in its homeostasis or physiological characteristics can lead to abnormal lung function. In recent years, its research in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including gene polymorphism, protein expression and mechanism is in the exploratory stage. The researchers proposed different views on the relationship between SP-B and chronic obstructive pulmonary function, airway obstruction and disease prognosis through different methods and different materials. The paper mainly reviews the research scope and recent progress of SP-B in COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Surfactant protein B; Lung function

Fund program: National Natural Science Foundation (81560013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.016

COPD 不仅是全球发病率和病死率主要原因之一, 也成为全球疾病负担的重要原因, 它是以进行性气流受限的气道炎症和阻塞并由肺泡异常导致肺气肿为主要特点的慢性呼吸性疾病。肺功能是诊断 COPD 的客观指标, 而症状评估、气流受限程度以及急性加重频率是评价 COPD 严重程度的重要方式^[1]。COPD 的机制研究不仅局限于气道, 伴有肺气肿的肺泡异常也备受研究者关注。

表面活性蛋白 B (surfactant protein B, SP-B) 基因的缺失、突变导致蛋白表达及功能异常, 是急性呼吸疾病的

重要发病机制之一^[2]。然而研究者发现 SP-B 表达异常与 COPD 的气道功能、肺功能以及疾病严重程度相关联, 并且其基因多态性与 COPD 的相关性研究亦引发争议, 因此 SP-B 在 COPD 作用机制需要进一步探讨。

1 SP-B 分子结构及功能

表面活性蛋白质 (surfactant proteins, SPs) 主要由 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D 构成, SP-A 和 SP-D 主要调节表面活性剂代谢并具有免疫功能, 而 SP-B 和 SP-C 主要维护表面活性剂结构和脂质层稳定性, 特别是 SP-B 负责抵抗

表面张力和防止肺泡塌陷^[8], 维持正常肺功能。SP-B 基因包含 11 个外显子和 10 个内含子, 位于 2 号染色体短臂^[4]。成熟的 SP-B 由外显子 6、7 编码, 最初在 II 型肺泡上皮细胞加工形成相对分子质量为 42 000 的前体蛋白 B (pro-SP-B), 再经氨基端和羧基端修饰成为有功能性的相对分子质量为 18 000 的 SP-B, 分泌后与磷脂在空气/液体界面构成单层表面活性物质降低肺泡表面张力和提高肺顺应性^[3]、改善支气管表面黏膜纤毛运输功能^[5], 是出生后维持肺功能和生存所必需的物质。由于 SP-B 在气道上皮细胞也可合成分泌, 近年来学者们开始探索 SP-B 在小气道中的作用^[2], 并且发现它影响支气管发育^[6]。SP-B 或者 pro-SP-B 表达异常在 COPD 以及其他肺部疾病已有报道, 但是其表达异常与表观疾病的机制仍然不清楚。研究表明, SP-B 异常可能作为 COPD 进展和严重程度的生物标志物并可预测其不利因素^[7]。SP-B 在 COPD 中的作用可能与以下机制有关。

2 SP-B 在 COPD 中的研究

2.1 SP-B 蛋白表达异常与 COPD 相关性

pro-SP-B 需要进一步修饰和完善才能转化为成熟并具有正常功能的 SP-B。肺功能是判断进行性气流受限的主要客观指标, 研究表明 SP-B 与 pro-SP-B 的相对蛋白表达量与 COPD 的气流受限和肺功能相关。希腊 Andriana 在人体外周血清研究发现 COPD 早期复发者 SP-B 蛋白显著升高, 他认为血清 SP-B 水平可能与 COPD 患者的疾病预后有关^[7]。加拿大学者发现 pro-SP-B 在 COPD 患者支气管肺泡灌洗液中降低而在血浆中升高, 并且 BALF 中的 pro-SP-B 降低与肺功能呈正相关, 这也说明 SP-B 的异常修饰导致其正常功能失衡, 可加重 COPD 气流受限程度^[8]。但是也有学者表明其未成熟的前蛋白 pro-SP-B 与心血管疾病^[9]和其他疾病^[10]导致的气流受限密切相关, 这说明人体 SP-B 功能异常不只是 COPD 气流受限的标志物。不仅如此, SP-B 蛋白异常修饰还与吸烟者的第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 的快速下降和气流受限的严重程度显著相关, 这也证明了 SP-B 功能异常可能与吸烟相关^[11]。由以上可知 SP-B 蛋白功能可能与各种疾病引起的气流受限相关, 但是 SP-B 目前在 COPD 中的具体作用机制并未清楚。学者们开始探索 COPD 易感性是否与 SP-B 基因多态性相关。

2.2 SP-B 基因多态性与 COPD 相关性

遗传因素被认为是 COPD 的发病机制之一^[1]。研究者认为 SP-B 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 缺失、变异等可以引起 SP-B 功能异常, 导致肺功能下降。研究者在 COPD 外周血中进行测序发现 SP-B 的 SNP 位点 rs1130866 (1580T.C)、rs2077079 (-18A.C) 和 rs3024791 (-384G.A) 与 COPD 易感性相关, 特别是与肺功能指标 FEV₁ 显著相关^[12-16]。除此之外, 埃及 Ezzeldin 等^[12]和美国 Guo 等^[13]研究还发现 SP-B 的 rs1130866 多态性与吸烟也显著相关, 而 B₋₁₈C 与 COPD 的严重程度相关。Taponen 等^[14]认为是 rs1130866 位点影响人体中的 pro-SP-B N-糖基化以及糖基化的 Thr 变异, 其与肺功能下降和肺

部疾病有关^[14]。与之不同, 国内 Yang 等^[15]和 Zhang 等^[16]研究后认为 SP-B 的 rs1130866 促进 FEV₁ 升高, 是受试者免于 COPD 的保护因素, 而-18C/A 多态性增加了 COPD 恶化的风险^[16]。丹麦 Bækvad-Hansen 等^[17]通过大样本测试发现 SP-B 的 rs1130866、rs2077079 和 rs3024791 基因多态性与 COPD 发病和肺功能降低均无显著相关性^[17]。同样一篇 meta 分析也表明 SP-B 中常见多态性与 COPD 发病风险之间无显著关联, 但是分层分析表明 SP-B 基因多态性可能增加亚洲人群其易感性^[18]。

除了 SP-B 外显子多态性, 内含子 4 变异似乎引起学者们的争论。德国学者 Seifart 等^[19]和他的团队认为 SP-B 内含子 4 变异可能与 COPD 急性呼吸衰竭风险增加有关。国内 Cai 等^[20]研究发现 SP-B 多态性内含子 4 和 C/A-18 可能与汉族婴儿支气管肺发育不良有关, 内含子 4 的 D 等位基因和 C/A-18 的 A 等位基因可以用作疾病易感性的标志物。由此可见, SP-B 基因多态性与 COPD 的易感性存在争议, 需要进一步研究两者的作用机制。

2.3 SP-B 在 COPD 中的作用机制探讨

COPD 发病机制至今尚未完全清楚, 吸烟是其发病的重要危险因素, 而炎症机制在其发生、发展中占主要地位。SP-B 基因多态性、蛋白修饰等导致其功能异常在 COPD 中已有证实, 具体机制研究甚少。有的学者认为炎症可能参与 SP-B 的表达和成熟^[6], 也有学者认为此过程与氧化应激^[21]有关。不同动物炎症模型表明 SP-B 表达在炎症作用下可升高^[22], 也可降低^[6]。SP-B 可能参与炎症和免疫^[23]共同作用。同样 Shiels 等^[24]也表明患者血清 pro-SP-B 的升高与免疫抑制引起的持续炎症密切相关。国内 Li 等^[25]产后早期气管内给予滴注布地奈德有效促进肺泡化和增加 SP-B 表达, 促进肺成熟, 提高肺功能。但是, 布地奈德对肺发育改善机制尚不清楚。细胞水平研究发现, 由脂多糖刺激肺上皮细胞和巨噬细胞释放的细胞因子肿瘤坏死因子可抑制 SP-B 基因下游转录因子 CEBPB 基因的表达^[26], 进一步影响 SP-B 的表达和功能, 导致肺功能异常。也有最新研究认为, 细颗粒物通过氧化应激依赖性炎症^[27]影响 COPD 患者 II 型肺泡中 SP-B 表达, 促进其急性发作。氧化应激因子如香烟诱导的一氧化氮可通过抑制 TTF-1、Sp1 等的结合抑制 SP-B 启动子活性从而降低其表达和功能, 降低肺功能^[22]。SP-B 在 COPD 中的作用机制是复杂的, 但是其功能对 COPD 患者肺功能的影响是明确的, 具体作用机制需要进一步深入大样本研究。

3 展望

SP-B 基因多态性、蛋白水平以及功能与 COPD 相关性颇受争议, 这可能与种族、环境等因素影响有关。COPD 的发病机制十分复杂, 基因与环境相互作用可能对它的发生发展起重要作用^[22]。除 COPD 外, SP-B 与其他肺部疾病如 ARDS、肺蛋白沉积症等也密切相关^[3], 这主要归因于它对肺功能的重要作用。因此, SP-B 在肺部疾病机制研究非常重要, 可能为未来急性或慢性肺病的诊疗提供理论基础和更有价值的方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Köktürk N, Gürgün A, Şen E, et al. The view of the turkish thoracic society on the report of the GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD[J]. *Turk Thorac J*, 2017, 18(2): 57-64. DOI:10.5152/TurkThoracJ.2017.060417.
- [2] Pires-Neto RC, Morales MM, Lancas T, et al. Expression of acute-phase cytokines, surfactant proteins, and epithelial apoptosis in small airways of human acute respiratory distress syndrome[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(1): 111. e9-111. e15. DOI:10.1016/j.jcrc.2012.05.013.
- [3] Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders [J]. *Indian J Exp Biol*, 2013, 51(1): 5-22.
- [4] Vamvakopoulos NC, Modi WS, Floros J. Mapping the human pulmonary surfactant-associated protein B gene (SFTP3) to chromosome 2p12-->p11.2[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1995, 68(1/2): 8-10. DOI:10.1159/000133878.
- [5] Anzueto A, Jubran A, Ohar JA, et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1997, 278(17): 1426-1431.
- [6] Pan J, Zhan C, Yuan T, et al. Effects and molecular mechanisms of intrauterine infection/inflammation on lung development[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 93. DOI:10.1186/s12931-018-0787-y.
- [7] Papaioannou AI, Konstantelou E, Papaporfyriou A, et al. Serum surfactant protein levels in patients admitted to the hospital with acute COPD exacerbation [J]. *Lung*, 2018, 196(2): 201-205. DOI:10.1007/s00408-018-0099-5.
- [8] Um SJ, Lam S, Coxson H, et al. Budesonide/formoterol enhances the expression of pro Surfactant Protein-B in lungs of COPD patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83881. DOI: 10.1371/journal.pone.0083881.
- [9] Magri D, Banfi C, Maruotti A, et al. Plasma immature form of surfactant protein type B correlates with prognosis in patients with chronic heart failure. A pilot single-center prospective study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 394-399. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.105.
- [10] Shao L, Li N, Yao X, et al. Relationship between surfactant proteins B and C and obstructive sleep apnea: is serum SP-B concentration a potential biomarker of obstructive sleep apnea? [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1): 25-31. DOI: 10.1007/s11325-015-1179-x.
- [11] Leung JM, Mayo J, Tan W, et al. Plasma pro-surfactant protein B and lung function decline in smokers[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1037-1045. DOI: 10.1183/09031936.00184214.
- [12] Ezzeldin N, Shalaby A, Saad-Hussein A, et al. Association of TNF-alpha-308G/A, SP-B 1580 C/T, IL-13-1055 C/T gene polymorphisms and latent adenoviral infection with chronic obstructive pulmonary disease in an Egyptian population[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 286-295. DOI: 10.5114/aoms.2012.28556
- [13] Guo X, Lin HM, Lin Z, et al. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population[J]. *Eur Respir J*, 2001, 18(3): 482-490.
- [14] Taponen S, Huusko JM, Petäjä-Repo UE, et al. Allele-specific N-glycosylation delays human surfactant protein B secretion in vitro and associates with decreased protein levels in vivo [J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(6): 646-651. DOI: 10.1038/pr.2013.151
- [15] Yang J, Wang B, Zhou HX, et al. Association of surfactant protein B gene with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1378-1384. DOI:10.5588/ijtld.13.0569
- [16] Zhang S, Zhang X, Li Q, et al. Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2971-2978.
- [17] Bækvad-Hansen M, Nordestgaard BG, Dahl M. Surfactant protein B polymorphisms, pulmonary function and COPD in 10,231 individuals [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(4): 791-799. DOI:10.1183/09031936.00026410.
- [18] Ma T, Liu X, Liu Z. Functional polymorphisms in surfactant protein genes and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(12): 910-917. DOI:10.1089/gtmb.2013.0308.
- [19] Seifart C, Plagens A, Brödje D, et al. Surfactant protein B intron 4 variation in German patients with COPD and acute respiratory failure[J]. *Dis Markers*, 2002, 18(3): 129-136.
- [20] Cai BH, Chang LW, Li WB, et al. Association of surfactant protein B gene polymorphisms (C/A-18, C/T1580, intron 4 and A/G9306) and haplotypes with bronchopulmonary dysplasia in chinese han population[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(3): 323-328. DOI: 10.1007/s11596-013-1118-7.
- [21] Boggaram V, Chandru H, Gottipati KR, et al. Transcriptional regulation of SP-B gene expression by nitric oxide in H441 lung epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(2): L252-L262. DOI: 10.1152/ajplung.00062.2010.
- [22] Kolomaznik M, Zila I, Kopincova J, et al. Changes in lung surfactant proteins in rats with lipopolysaccharide-induced fever[J]. *Physiol Res*, 2014, 63 Suppl 4: S619-S628.
- [23] Belhaj A, Boven C, Dewachter L, et al. Influence of donor lung surfactant-A and-B protein expression on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation: a pilot study[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22: 361-369.
- [24] Shiels MS, Kirk GD, Drummond MB, et al. HIV infection and circulating levels of prosurfactant protein B and surfactant protein D[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(3): 413-417. DOI: 10.1093/infdis/jix510.

[25] Li L, Yang C, Feng X, et al. Effects of intratracheal budesonide during early postnatal life on lung maturity of premature fetal rabbits[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(1): 28-35. DOI:10.1002/ppul.23889.

[26] Bein K, Di Giuseppe M, Mischler SE, et al. LPS-treated macrophage cytokines repress surfactant protein-B in lung epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2):

306-315. DOI:10.1165/rcmb.2012-0283OC.

[27] He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. PM_{2.5}-induced lung inflammation in mice: Differences of inflammatory response in macrophages and type II alveolar cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(10):1203-1218. DOI:10.1002/jat.3482.

(收稿日期:2018-09-18)

· 简讯 ·

国际呼吸杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按汉语拼音排序)

安立	白莉	卜小宁	蔡志刚	操敏	曹彬
曹国强	曹卫军	陈娟	陈沁	陈燕	陈怀永
陈晓阳	陈效友	陈宇清	陈志华	陈智鸿	程齐俭
迟春花	崔朝勃	崔俊昌	邓朝胜	董亮	董霄松
杜先智	杜媛鲲	段争	段宪武	傅炜萍	高秀玲
关伟杰	管希周	郭丽萍	郭岩斐	郝创利	何志义
何忠明	胡洁	胡国栋	胡晓芸	黄华琼	加孜那·托哈依
姜丽岩	蒋萍	蒋进军	金建敏	李靖	李静
李满祥	李芹子	李润浦	李王平	李筱妍	李燕明
李玉苹	梁志欣	刘国梁	刘晓菊	刘先胜	刘毅
龙怀聪	罗群	罗炜	孟莹	母双	穆德广
穆新林	倪松石	欧阳海峰	潘珏	潘频华	潘文森
潘志杰	彭丽	邱小建	邱忠民	曲仪庆	阙呈立
任涛	任新玲	沈宁	施举红	石志红	史凤颖
宋立强	宋宁	苏莉莉	苏欣	孙兵	孙文青
谭杰	汤崑	唐小葵	田庆	王刚	王嘉
王伟	王颖	王臻	王东昌	王关嵩	王桂芳
王洪冰	王建春	王凯	王鹏羽	魏春华	吴立平
吴尚洁	肖奎	肖永龙	谢俊刚	谢永宏	徐金富
徐子平	薛芳	颜伏归	杨冬	杨昆	杨华平
杨俊玲	杨媛华	姚欣	姚小鹏	叶贤伟	印洁
应颂敏	袁开芬	岳红梅	曾雪峰	翟振国	张巧
张嵩	张新	张健全	张立强	张鹏俊	张淑香
张晓雷	张新日	张秀伟	张玉想	张子强	章巍
赵峰	赵海金	赵培革	赵铁梅	赵云霞	郑春燕
钟旭	钟殿胜	周建	周敏	周林福	朱红
朱玲					