

· 综 述 ·

肺表面活性蛋白 D 与慢性阻塞性肺疾病关系

雷 霆 综述, 颜春松 审校

(南昌大学第二附属医院呼吸科, 南昌 330008)

关键词: 肺表面活性蛋白 D; 血清; 肺泡灌洗液; 慢性阻塞性肺疾病**中图分类号:** R563.07**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)12-1609-03

Sp-d 主要由Ⅱ型肺泡细胞和呼吸性细支气管上 clara 细胞分泌,属于胶原凝集素亚族,具有调节免疫和炎症的作用,有助于机体对病原体清除。血清 Sp-d 浓度变化,受到基因叠加作用、编码成熟蛋白的核苷酸多态性及不同的生活方式和环境因素的影响。与健康人比较,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺泡灌洗液和血清 Sp-d 浓度分别降低和升高,此变化与肺组织的损伤和肺功能减低相关,药物干预使健康状态改善,肺泡灌洗液和血清 Sp-d 浓度分别升高和降低,Sp-d 对 COPD 炎症状态监测和预后判断具有重要意义。

肺表面活性蛋白由肺表面活性蛋白 A、B、C、D 4 种蛋白组成,B、D 为脂溶性蛋白,它们对维持肺泡正常张力和气体交换起着重要的作用,A、D 为水溶性蛋白,它们的功能与机体的免疫功能和炎症调节相关^[1]。随着研究的深入,Sp-d 在清除病原体、抑制变应原所致的过敏反应、调节机体免疫等方面所起的作用获得了更多的认识;同时,Sp-d 血清及肺泡灌洗液中浓度变化受多种疾病等因素变化的影响也受到关注,多种研究提示 Sp-d 对 COPD 病情监测和预后判断具有重要意义。现将 Sp-d 结构、分布、功能、入血机制及其与 COPD 各因素关系综述如下。

1 Sp-d 的结构和人体内分布

Sp-d 是一种亲水糖蛋白,分子量为 43 KD,其单体由 4 个区域构成:一个氨基末端富含半胱氨酸区域、一个胶原区域、一个 α -螺旋结构和一个 C 型凝集素区域,C 型凝集素区域被认为是糖识别区^[2]。Sp-d 主要由Ⅱ型肺泡细胞和呼吸性细支气管上 clara 细胞分泌,运用 RT-PCR 和免疫组织化学技术,发现 Sp-d 广泛存在于全身多处黏膜表面,表达 Sp-d 的器官还包括气管、大脑、唾液腺、心脏、前列腺、肾脏和胰腺。表达 Sp-d 的细胞还包括肺泡巨噬细胞、皮肤、食道、小肠、泌尿道的上皮等细胞 Sp-d^[3]。

2 Sp-d 的功能和作用

Sp-d 属于胶原凝集素亚族,哺乳动物 C 型外源凝集素之一,该家族还包括表面活性蛋白 A、甘露糖结合蛋白、黏合素。胶原凝集素可调节人体天然免疫力对细菌和病毒的作用,有助于机体对病原体的清除^[4]。Sp-d 作为重要的免疫调节剂,通过与人体细胞和相关细胞因子的作用,及与病原微生物的作用,来发挥免疫调节和清除病原体的能力,可从以下两方面来概括:

2.1 调节人体的自然免疫力 通过调理素或非调理素途径促进吞噬细胞对微生物吞噬作用,促进吞噬细胞表达具有吞噬功能的受体,如:清道夫受体 A 和甘露糖受体^[4];动物实验表明,Sp-d 可阻止气道内的内毒素入血及抑制系统炎症的发生,减少炎症因子白介素 1、6、8 在肝脏和脾脏的表达,血中浓度降低,从而减少感染对机体的伤害,起着调节全身炎症反应的作用^[5];Jain 等^[6]研究表明,在高浓度氧气(80%)持续作用 14 d 后,与对照组比较,过表达 Sp-d 转基因小鼠组肺泡灌洗液促炎因子和炎症细胞趋化浓度更低,包括:白介素-6、肿瘤坏死因子

α 、单核细胞趋化蛋白-1,而第二相抗氧化剂血氧化酶-1(phase 2 antioxidants hemoxygenase-1)、谷胱甘肽过氧化物酶 2、NAPH 醌还原酶的 mRNA 水平更高,该组小鼠的死亡率和湿肺的发生率较对照组低,Sp-d 可通过调节促炎因子、炎症细胞趋化因子及过氧化物酶系统,保护细胞免受氧化损伤,具有抗氧化作用。

2.2 Sp-d 对病原微生物的作用 Sp-d 可改变抑制脂多糖(LPS)与其受体的结合,从而抑制 LPS 诱导的炎症^[7];Sp-d 通过与病原体表面结合或与病原体微粒配体结合,介导的病原体黏附于巨噬细胞表面,促进巨噬细胞对病原体吞噬作用^[8];抑制由流感病毒 A 导致的血细胞凝集反应,对血细胞凝集反应抑制作用至少比 Sp-a 和 MBL 强 10 倍,与 Sp-d 预孵化过的病毒可丧失致中性粒细胞功能异常的能力^[9]。

此外,Sp-d 通过促进细菌聚集和促进中性粒细胞对病原体摄取,来促进细菌的清除^[10];Sp-d 对博莱霉素所致的肺损伤有保护作用。总的来讲,Sp-d 有提高机体对病原体的清除能力,抑制机体过度的炎症反应,降低病原体和不适的免疫反应对人体的损害作用,这对维持整个肺表面物质的稳定和肺组织的结构是必不可少的^[11]。

3 影响血清 Sp-d 浓度的因素

3.1 基因的叠加作用和多态性 Sp-d 基因位于第 10 号染色体长臂(10q22~10q23.1)^[11],基因存在多效性,Sp-d 与体质指数(BMI)受同组基因调控,Sp-d 负向调节基因组对 BMI 存在正向调节作用,血清 Sp-d 与 BMI、腹围和体质质量呈负向相关性^[12]。随着年龄的增加,血清 Sp-d 浓度有增高趋势,男性平均血清 Sp-d 浓度略高于女性。编码 Sp-d 成熟蛋白氨基端区域(第 11 位氨基酸)的单核苷酸多态性与血清 Sp-d 浓度明显相关,即第 11 位氨基酸存在甲硫氨酸(Met)和丝氨酸(Thr)两种形式,Thr11 变异体被认为与低 Sp-d 浓度密切相关。

3.2 各自不同的生活习惯、疾病、药物对 Sp-d 产生的影响 单卵双生健康吸烟者血清 Sp-d 浓度较不吸烟者高,吸烟可使血清 Sp-d 浓度升高。致敏小鼠吸入变应原可使其血清 Sp-d 浓度在 48 h 内升高,继而下降,与健康人比较,患过敏性疾病的患者基础 Sp-d 明显升高。肺部感染、间质性肺病,可使血清 Sp-d 升高^[11]。此外,血清 Sp-d 浓度与以下疾病严重程度存在相关性:曲菌病、社区获得性肺炎、间质性肺疾病并皮炎、急性肺损伤、特发性肺间质纤维化。与对照组比较,COPD 患者单独吸入激素或同时吸入长效 β -2 受体激动剂,可使血清 Sp-d 浓度显著下降^[13],提示激素可使血清 Sp-d 浓度下降。而也有研究表明,体外Ⅱ型肺泡细胞可在地塞米松的作用下 Sp-d mRNA 增加,激素可使肺泡灌洗液中 Sp-d 浓度升高^[14]。这些提示,血中 Sp-d 浓度的高低,不仅仅与细胞产生的多少有关,还与支气管黏膜和肺泡对 Sp-d 通透能力相关。除肺部疾病外,其他组织与器官的疾病也会使血清 Sp-d 发生变化,但参与的因子及调节途径至今尚不清楚,慢性牙龈炎可使血清 Sp-d

浓度升高^[15],肺外其他疾病的研究报道较少。

3.3 检测试剂不同对 Sp-d 产生的影响 目前,主要运用 ELISA 法来检测血清 Sp-d 的浓度,但此法被认为不准确,有文献报道,运用不同的试剂检测血清 Sp-d,最高与最低浓度可相差近 10 倍,这被认为与所测蛋白和抗体蛋白存在差异性相关^[1]。Sorensen^[16]研究认为,基因叠加作用、编码 Sp-d 氨基端第 11 位氨基酸基因多肽性、各自的生活方式和环境因素对血清 Sp-d 浓度的影响分别占 42%、39%、19%。

4 Sp-d 进入血液的机制

目前尚不完全清楚 Sp-d 进入血液的机制,有人认为,是由于血气屏障的完整性受到破坏漏入血中。而也有研究表明,反映血气屏障完整性的一氧化碳弥散量降低时,血清中 Sp-d 反而升高,提示 Sp-d 入血中途与气体弥散不同,气体弥散能力依赖于肺泡-毛细血管膜的厚度与总面积,而 Sp-d 泄漏入血依赖于分子量的大小、整个肺上皮与内间空隙的大小及分子的水溶性^[17-18],提示 Sp-d 通过肺泡和支气管上皮间隙渗漏入血。另外,内皮可能潜在分泌 Sp-d 入血,其他原因导致非呼吸系统黏膜屏障损伤的也可使 Sp-d 进入血液^[12]。

5 COPD 患者的肺泡灌洗液及血清 Sp-d 浓度变化

COPD 是以不完全可逆性、呈进行性发展的气流受限为特征的疾病^[19]。血清和肺泡灌洗液中 Sp-d 浓度的变化与 COPD 发病、病情进展关系密切。敲除 Sp-d 基因的老鼠肺部出现下列异常表现:巨噬细胞的激活、金属蛋白酶产生增多、肺组织的肺气肿改变^[14,20],提示该动物肺部存在自身免疫功能紊乱。在 COPD 患者中,Sp-d 浓度不仅只受到 COPD 单因素的影响,而是常常受到年龄、吸烟、感染、激素等因素影响。

有研究表明,COPD 患者肺泡灌洗液中 Sp-d 浓度低于健康对照组,而血清中 Sp-d 浓度高于健康对照组^[21]。Sims 研究显示,排除近期吸烟的影响,既往吸烟 COPD 患者肺泡灌洗液 Sp-d 显著低于健康组,COPD IV 期患者灌洗液 Sp-d 浓度低于 II、III 期患者;而吸烟的 COPD 患者与吸烟健康对照组比较,COPD 组肺泡灌洗液 Sp-d 浓度略降低,但差异无统计学意义,提示吸烟对 COPD 患者 Sp-d 分泌影响较大^[14]。运用多变量线型回归模型控制显示,COPD 与肺泡灌洗液中低浓度 Sp-d 存在相关性,这可能与肺泡、细支气管对 Sp-d 通透性增大相关。肺泡灌洗液 Sp-d 浓度减低与 COPD 患者支气管黏膜增生异常进展相关^[22],肺泡灌洗液 Sp-d 可能作为吸烟 COPD 患者患早期肺癌高危因素的指标。

Mutti 等^[21]研究显示,COPD 患者血清 Sp-d 浓度高于健康人,并与吸烟史和吸烟量成正向相关,血清 Sp-d 浓度增高与肺组织的损伤和肺功能减低相关。血清 Sp-d 与 FEV1 呈反向相关,血清 Sp-d 降低的量与 CRQ(慢性呼吸疾病问卷评分)存在显著相关性,即 Sp-d 降低量最大的患者获得最好的健康状态评分,血清 Sp-d 可能是追踪 COPD 患者健康状态的指标^[23]。若 COPD 患者血清 Sp-d 浓度高于不吸烟健康者血清 Sp-d 浓度的 95% 百分位数,在未来 1 年内 COPD 发生急性加重的危险度显著增加^[24]。COPD 患者吸入激素可使肺泡灌洗液 Sp-d 升高,血清 Sp-d 降低,这有利于 COPD 病情缓解^[14],但第一秒用力呼气量无显著改变。排除其他因素影响,COPD 患者肺泡灌洗液 Sp-d 浓度降低,而血清 Sp-d 升高^[25],提示 COPD 疾病本身对肺泡灌洗液与血清中的 Sp-d 浓度的影响相反,肺泡灌洗液和血清 Sp-d 浓度受分泌量和透过肺-支气管黏膜对 Sp-d 通透能力的综合作用影响。

6 结 语

Sp-d 对维持肺泡正常结构及肺部正常免疫功能具有重要

意义。血清 Sp-d 浓度受肺泡上皮细胞通透性的变化影响,随着研究的深入,全身其他多处表达 Sp-d 器官或黏膜对血清 Sp-d 影响会进一步明确;运用 ELISA 法检测,试剂不同可致 Sp-d 浓度大小相差近 10 倍^[1],这使得各种研究之间缺乏可比性,Sp-d 浓度检测方法尚需统一标准。在 COPD 中,免疫相关炎症反应在 COPD 发生和发展中起着关键作用,但目前缺乏一种公认的能够监测 COPD 炎症和疾病状态的指标^[26],COPD 患者血清及肺泡灌洗液中 Sp-d 变化与 FEV1、CRQ、支气管黏膜异常增生等相关,药物干预治疗使患者临床状况好转,伴有 Sp-d 血清浓度升高,肺泡灌洗液浓度降低,以及血清 Sp-d 对 AECOPD 的预测作用,提示 Sp-d 对 COPD 病情监测和预后判断具有重要意义,血清及肺泡灌洗液 Sp-d 浓度变化可能成为 COPD 炎症状态监测及预后预测的指标,Sp-d 与 COPD 炎症状态和临床各因素的关系有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease [J]. *Immunobiology*, 2007, 212(4-5): 381.
- [2] Wetering JK, Golde LMG, Batenburg JJ. Collectins - Players of the innate immune system [J]. *European Journal of Biochemistry*, 2004, 271(7): 1229.
- [3] Madsen J. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues [J]. *Journal of Immunology*, 2000, 164(11): 5866.
- [4] Takahashi H. Pulmonary surfactant proteins A and D: Innate immune functions and biomarkers for lung diseases [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12(5): 589.
- [5] Ikegami M. Intratracheal recombinant surfactant protein D prevents endotoxin shock in the newborn preterm lamb [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(12): 1342.
- [6] Jain, Deepika. Surfactant protein D protects against acute hyperoxic lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(8): 805.
- [7] Yamazoe M. Pulmonary surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory cell responses by altering LPS binding to its receptors [J]. *J Biological Chemistry*, 2008, 283(51): 35878.
- [8] Oriordan DM. Surfactant protein-D interacts with pneumocystis-carinii and mediates organism adherence to alveolar macrophages [J]. *J Clinical Investigation*, 1995, 95(6): 2699.
- [9] Hartshorn KL. Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein-D (Sp-d) against influenza-a viruses [J]. *J Clinical Investigation*, 1994, 94(1): 311.
- [10] Hartshorn KL. Pulmonary surfactant proteins A and D enhance neutrophil uptake of bacteria [J]. *American J Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 1998, 18(6): 958.
- [11] Bridges JP. Pulmonary surfactant proteins A and D are potent endogenous inhibitors of lipid peroxidation and oxidative cellular injury [J]. *J Biological Chemistry*, 2000, 275(49): 38848.
- [12] Sorensen GL. Surfactant protein D of the innate immune defence is inversely associated with human obesity and

- Sp-d deficiency infers increased body weight in mice[J]. Scandinavian J Immunology, 2006, 64(6): 633.
- [13] Sin DD. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008, 177(11): 1207.
- [14] Sims MW. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (Sp-d) levels: a cross-sectional study[J]. Respiratory Research, 2008, 39(9): 545.
- [15] Glas J. Increased plasma concentration of surfactant protein D in chronic periodontitis independent of SFTPD genotype: potential role as a biomarker[J]. Tissue Antigens, 2008, 72(1): 21.
- [16] Sorensen GL. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2006, 290(5): 1010.
- [17] Al-Salmi QA. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease[J]. Chest, 2005, 127(1): 403.
- [18] Janssen R. Study of clara cell 16, KL-6, and surfactant protein-D in serum as disease markers in pulmonary sarcoidosis[J]. Chest, 2003, 124(6): 2119.
- [19] 赵玲珑. 慢性阻塞性肺疾病发病因素的研究进展[J]. 广东医学, 2006, 27(9): 1420.
- [20] Yoshida M. Alveolar macrophages and emphysema in surfactant protein-D-deficient mice[J]. Respiratory, 2006, 246(17): 2205.
- [21] Mutti A. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma[J]. Chest, 2006, 129(5): 1288.
- [22] Sin DD. Surfactant protein D and bronchial dysplasia in smokers at high risk of lung cancer[J]. Chest, 2008, 134(3): 582.
- [23] Sin DD. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study[J]. BMC Pulm Med, 2007, 7: 13.
- [24] Lomas DA. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J, 2009, 34(1): 95.
- [25] Sin DD, Pahlavan PS, Man SFP. Review: surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? [J]. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2008, 2(2): 65.
- [26] Manuel G, Cosio MD, Marina S, et al. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. New England J Med, 2009, 271(45): 12147.

(收稿日期: 2009-08-09 修回日期: 2009-11-17)

• 综 述 •

痤疮的物理治疗

黄 林, 高永良[△], 李 惠

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

关键词: 痤疮; 红蓝光; 强脉冲光; 激光; 光动力学; 射频疗法

中图分类号: R657.1805

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1611-03

痤疮的发生有 4 个关键过程: 毛囊皮脂腺导管过度角化、皮脂分泌增多、痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)增殖以及毛囊炎症。传统治疗方法主要通过口服药物或局部用药来达到减少 *P. acnes* 和抑制皮脂分泌的目的^[1], 但疗程长且部分患者有不良反应发生, 从而导致患者不配合治疗。物理治疗不仅治疗方便、且不良反应小。常用的物理治疗主要有红蓝光疗法、强脉冲光、激光、光动力疗法、射频技术等, 了解每种治疗方法的差异性, 针对不同患者选择合适的物理治疗是临床医师及患者共同的需要。

1 红蓝光

P. acnes 能合成和储存大量卟啉, 卟啉能选择性吸收波长峰值为 415 nm 的蓝光而被激活, 成为高能量不稳定卟啉, 后者产生单态氧, 损伤细菌的细胞膜, 大量的单态氧作用于 *P. acnes* 使其破坏并被清除, 从而起到减轻或消除痤疮炎症皮损的作用。由于蓝光穿透能力较浅, 主要用于治疗轻中度具有炎症性皮损的痤疮患者。目前蓝光一般为每周治疗 2 次, 连续治疗 8 次为一个疗程, 如果不坚持连续治疗则有很高的复发率。近年发展起来的高能窄谱蓝光在轻到中度痤疮患者中的治疗也引起重视。有学者^[2]利用此种光源对 42 例中度痤疮患者每周进

行 2 次治疗, 连续治疗 5 周后, 痤疮皮损减少了 60%, 同时体外实验还表明此种疗法可以减少 *P. acnes* 的数量。

红光对卟啉的作用较蓝光弱, 不过其具有更强的组织穿透力, 不但能刺激巨噬细胞和其他细胞的抗炎症细胞因子, 达到一定的抗炎作用, 而且可以诱导新生胶原的表达, 刺激活化细胞中的纤维母细胞产生生长因子, 从而加速对损伤组织的修复过程。由于能更深入地穿透组织, 红光对深在性的损害疗效较好^[3]。

联合红光的抗炎作用和蓝光的抗菌作用来治疗痤疮疗效更佳。Goldberg 和 Ressel^[4]利用 LED(light-emitting diode, LED)光源, 对 24 例轻到重度对称性面部痤疮患者交替予以 415 nm 蓝光(48 J/cm²)和 633 nm 的红光(96 J/cm²)进行治疗。每周治疗 2 次(每次间隔 3 d), 共进行 8 次治疗, 每次治疗前均对皮肤进行轻度打磨, 在接受治疗后第 2、4、8、12 周进行评估。最后分析结果表明, 在随访的第 4 周, 皮损计数平均减少了 46%($P=0.001$), 在随访的第 12 周皮损平均减少 81%($P=0.001$)。同时结果还表明该治疗对重度痤疮患者效果较好。

2 强脉冲光(IPL)

强脉冲光(IPL)是用于痤疮治疗的另一种不连续性光源。

[△] 通讯作者, 电话: 13908358023; E-mail: gao2418@126.com。