

• 综 述 •

α 1-抗胰蛋白酶最新研究进展*

宋 帅 综述, 杨广民[△] 审校

(吉林省人民医院医学检验中心, 吉林长春 130021)

摘 要:目的 α 1-抗胰蛋白酶是人体内重要的蛋白酶抑制剂, 几乎占据了血浆总蛋白酶抑制能力的 90% 以上, α 1-抗胰蛋白酶参与肺炎、急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、肝硬化等疾病的发生发展过程。本文对 α 1-抗胰蛋白酶的 latest 研究进展进行综述, 阐述 α 1-抗胰蛋白酶的理化性质及生理功能, 对 α 1-抗胰蛋白酶与肺炎、肝脏及胃癌相关疾病发生发展的关系、临床应用和治疗等方面展开探讨。随着 α 1-抗胰蛋白酶产品的不断研制, 在临床研究和应用将更加深入。

关键词: α 1-抗胰蛋白酶; 肺炎; 急性肺损伤; 肝硬化; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.021

中图法分类号: R392.1; R-1

文章编号: 1673-4130(2018)11-1356-05

文献标识码: A

α 1-抗胰蛋白酶(α 1-antitrypsin)是一种主要由肝细胞滑面内质网联合高尔基复合体共同参与合成的血浆蛋白, 主要参与血浆蛋白酶活性的负性调节, 抑制蛋白酶过度活化引发的组织损伤, 因此被称为 α 1 蛋白酶抑制剂^[1-2]。其主要功能有: (1)抑制多种丝氨酸的内切肽酶, 包括中性粒细胞弹性蛋白酶、凝血酶、类胰蛋白酶、纤溶酶、糜蛋白酶、胶原酶、尿激酶等; (2)抑制炎症反应中各个关键环节, 如各种炎症介质的合成和释放过程、炎症细胞因子的生成等; (3)明显抑制多形核白细胞(PMN 细胞)的激活, 还能发挥清除过氧化物和自由基等细胞毒性物质的功能, 最终可以减轻蛋白酶激活造成的肺基地组织基质的损伤^[3-4], 保护组织细胞, 促进受损组织细胞的再生和修复。蛋白酶激活受体被阻断后, 炎症反应、免疫调节反应等相关的细胞因子基因转录和表达受限, 涉及到炎症反应、免疫应答反应、细胞的凋亡坏死, 甚至基因调控失调形成肿瘤等过程^[5-6]。本文就近年来 α 1-抗胰蛋白酶在肺和肝脏中相关疾病的主要作用机制等研究综述如下。

1 α 1-抗胰蛋白酶的理化性质和生理功能

α 1-抗胰蛋白酶是一种具备穿越微血管, 通过毛细血管内皮间隙进入组织, 相对分子质量为 54 的单链糖蛋白。除了肝细胞合成分泌外, 单核细胞、组织细胞、巨噬细胞等细胞, 甚至某些肿瘤细胞也可以合成。机体在应激情况下合成增加, 属于急性反应期蛋白。主要分布在血浆, 血浆水平参考值为 $(2.89 \pm 0.51) \text{ g/L}$, 体内经过 5~6 d 后水平减半($T_{1/2}$ 半衰期), 体内水平根据不同的蛋白酶负性调节表型, 表现出明显的差异性^[7]。酸碱度影响其活性, 研究结果显示, 在中性

或偏弱碱性环境下此酶发挥最大生物活性, 其活性随着 pH 值的降低而降低, 当 pH 值降低至 4.5 时基本失活^[2,8]。

α 1-抗胰蛋白酶的蛋白酶负性调节机制是通过启动自身自毁模式来完成, 这个模式包含两个过程。一是 α 1-抗胰蛋白酶-蛋白酶共价复合物, 通过酶的作用缓慢分解过程。二是单核吞噬细胞系统的细胞能识别 α 1-抗胰蛋白酶-蛋白酶复合物上相应部位的信号分子, 将其非特异性吞噬而清除, 因此, 血清中其水平降低。因 α 1-抗胰蛋白酶与蛋白酶活性中心的结合模式和蛋白酶-底物的结合模式相似, 所以在酶抑制过程中, 与目标酶结合形成 α 1-抗胰蛋白酶-蛋白酶共价复合物, 启动蛋白酶裂解程序^[9]。

2 α 1-抗胰蛋白酶与肺炎

胰蛋白酶-抗胰蛋白酶系统对于多种肺部炎症性疾病起到关键作用, 如过敏性肺炎、吸入性肺炎、慢性阻塞性肺疾病等。损伤因子作用下, 诱导肺部上皮细胞产生胰蛋白酶和糜蛋白酶等, 进一步激活 PAR-1 和 PAR-2 诱导白细胞介素 8(IL-8)等炎症相关基因的表达, 蛋白酶和氧化应激激活 PKC 信号和核因子- κ B(NF- κ B)诱导炎症基因表达, 最终蛋白酶体系相对或者绝对增强, 这种平衡机制被破坏, 继而引发组织损伤^[10-12]。在吸入性肺炎发生过程中, 肝脏和肺部的关系研究也是十分重要的一个方面。在炎症反应的急性期, 抗胰蛋白酶作为一种急性反应性蛋白其水平会明显升高, 相关基因表达也会增加, 发挥抗炎和免疫调节作用。另一方面, 针对抗蛋白酶活性下降, 这种下降不仅仅是数量方面的不足, 也存在功能性不足, 在肺气肿以及慢性阻塞性肺疾病病理变化进程中, α 1-

* 基金项目: 吉林省卫生技术创新项目(2016J014)。

[△] 通信作者, E-mail: jlygm@163.com。

本文引用格式: 宋帅, 杨广民. α 1-抗胰蛋白酶最新研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1356-1360.

抗胰蛋白酶的缺乏是疾病发生发展的关键环节。因此,在临床治疗中,引入外源性 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(可以通过生物医学过程获得),加强负性调节系统,纠正蛋白酶/抗蛋白酶体系的失衡,增强抗氧化、抗应激的能力,减轻肺部的纤维化,有助于损伤组织的修复^[13]。

2.1 过敏性肺炎 有机粉尘是一种复杂的有机和无机成分的混合物,目前发现有 40 多种是过敏性肺炎的最主要的免疫原,其颗粒直径常小于 5 μm ,直径大于 5 μm 的颗粒多沉积于上呼吸道或大支气管。当反应原微粒进入肺泡内的数量达到一定时,肺间质内的肺巨噬细胞(尘细胞)、浆细胞和肥大细胞被激活产生大量过敏介质,引发肥大细胞脱颗粒效应,产生强烈免疫反应。有机粉尘来源广泛,动植物的成分甚至雾霾均含有机粉尘,吸入人体造成呼吸系统损伤,暴露于有机粉尘是呼吸道症状和呼吸系统疾病发展的危险因素,持续的急性和慢性接触有机粉尘将导致支气管炎、哮喘、中毒综合征等肺部炎症性疾病^[14-15]。过敏性肺炎的发生机制较为复杂,蛋白酶/抗蛋白酶体系的失衡是关键环节,NATARAJAN 等^[16]研究表明,家禽尘提取物诱导炎性基因表达在肺上皮细胞通过胰蛋白酶和弹性蛋白酶样活性和氧化应激的产生。蛋白酶活性激活 PAR-1 和 PAR-2 诱导 IL-8 的表达,进而通过信号分子诱导其他炎性细胞的激活。蛋白酶和氧化应激激活 PKC 信号和 NF- κ B 诱导炎性基因表达。PKC 激活后的信号转导事件和调控炎性基因诱导的基因调控机制仍有待阐明。了解有机粉尘暴露导致过敏性肺炎的机制,将有助于探索有机粉尘新的干预措施,为下一步利用抗胰蛋白酶治疗奠定基础。

2.2 吸入性肺炎以及急性肺损伤 吸入性肺炎是指意外吸入酸性物质,如动物脂肪、食物、胃内容物以及其他刺激性液体和挥发性的碳氢化合物后,引起的化学性肺炎,严重者可发生呼吸衰竭或呼吸窘迫综合征。胃内容物吸入是指胃内容物进入声带以下气道,轻者几乎无症状发作,重者可导致病死率较高的急性肺损伤^[17]。急性肺损伤多是各型休克、严重创伤、细菌感染等多因素共同作用所引发的肺部急性病变,严重者还会诱发急性呼吸窘迫综合征以及多器官功能衰竭等病症,病理生理改变主要有严重低氧血症、弥漫性肺部浸润以及肺顺应性下降等。急性肺损伤发生过程中,炎性细胞聚集,释放出 IL、肿瘤坏死因子、缓激肽等,损伤肺部微血管内皮细胞和 I 型及 II 型肺泡上皮细胞,组织水肿伴有肺泡内透明膜形成,降低了肺泡气体交换的效率,引发低氧血症和恶性循环过程,病情进一步加剧恶化。在临床上,胃内容物的吸入是急性肺损伤主要的直接原因。虽然吸入性肺炎有时候造成的伤害难以预料,如严重创伤和 ICU 患者意识丧失状态下,甚至急诊麻醉下都是高风险情况。吸入后对机体产生的有害影响也取决于不同的情形,

如 TSAI 等^[18]最近研究发现,ICU 病房胃食管反流的患者危险发生概率增加,甚至导致慢性阻塞性肺疾病。

经口由气管滴入胃内容物诱导吸入性肺炎模型中发现 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶水平明显升高, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶作为一种肝源性应激性蛋白,在肝脏的急性期反应中水平升高尤为明显,表现出广泛的抗炎作用和免疫调节活性^[19-20]。进一步研究发现,胃内容物诱导的急性肺损伤引起肝脏急性期反应的特点是增加 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 mRNA 的表达, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶上调,促进改善肺组织的防御功能,凸显了肝脏通过合成分泌 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶参与对肺组织保护过程^[21-22]。进一步研究肝脏反应与局部肺部炎症反应二者的关系将有助于新的治疗方法的探索。随后的相关研究利用动物实验的方法,对上述结果进行验证,结果发现,通过注射 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶能够有效提升体内抗蛋白酶活性,此消彼长,弹性蛋白酶的活性被抑制,从而减轻由内毒素造成的肺组织损伤,使得肺泡表面活性物质免于被破坏的风险,从而降低动脉血氧分压,降低静脉血分流,减轻肺水肿等问题。通过雾化吸入的方式给药,能够有效抑制绿脓杆菌肺部感染后的肺内炎症反应,降低急性期病死率^[23-24]。

2.3 慢性阻塞性肺疾病和肺气肿 慢性阻塞性肺疾病是全球上最常见的慢性肺部疾病之一。嗜烟者多发,长时间接触香烟烟雾后逐渐发病,它的特点是症状逐渐加重。许多患者没有诊断为慢性阻塞性肺疾病,直到他们的症状相当恶化或急性发作,导致严重呼吸道炎症^[25]。慢性阻塞性肺疾病的健康损害对患者个人和社会都有很大的影响,因此,早期诊断和防止患者暴露于危险因素非常重要。

相关研究显示,基于性别、年龄、生态条件、社会经济状况、吸烟习惯等不同,慢性阻塞性肺疾病患病率为 1.8%~32.0%^[26-27],病理变化以气道重塑、炎性细胞浸润为特征,慢性阻塞性肺疾病的发生是慢性炎症反应的有害颗粒或气体在肺部和气道发挥炎症因子的作用,表现为气流受限是由肺气肿引起的弹性反冲丧失和小气道慢性炎症和重塑引起的。蛋白酶和抗蛋白酶失衡以及氧化应激被认为是慢性阻塞性肺疾病/肺气肿的病理生理学机制。研究表明此疾病的发生与 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏有密切的相关性, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶症是一种常见的常染色体显性遗传性疾病引起的突变对 SERPINA1 基因(14 号染色体),可能是临床上慢性阻塞性肺疾病和(或)肺气肿相同病变机制。研究发现患者体内 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶在血浆水平偏低,导致负责肺实质破坏,中性粒细胞弹性蛋白酶的局部降解大大减少。它是由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺陷的变异,无功能 SERPINA1 基因完全没有蛋白质的表达^[28-29]。在以上前提下,加之吸烟导致的氧化应激反应,转录因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)调节抗氧化防

御系统不能正常发挥作用,进一步诱导了肺部上皮细胞的凋亡^[30-31],导致肺气肿以及慢性阻塞性肺疾病。

3 α 1-抗胰蛋白酶与肝脏疾病

α 1-抗胰蛋白酶缺乏者与肝病的关系比较复杂,除了患者先天遗传基因的缺陷之外,还与环境因素、其他无关的遗传因素共同作用有关。肝硬化患者因为遗传代谢的缺陷致使血清中缺乏正常的 α 1-抗胰蛋白酶,但是病理性的 α 1-抗胰蛋白酶则大量积压在肝脏内部,引发炎症破坏,激活肝脏内储脂细胞,产生大量胶原纤维企图修复肝组织,但是反而导致了肝硬化的发生。因为恶性肿瘤细胞合成糖蛋白增多,同时被恶性肿瘤破坏的组织将其内部的糖蛋白释放到血液中,血液当中的 α 1-抗胰蛋白酶水平会有明显的升高。此外,恶性肿瘤和 α 1-抗胰蛋白酶水平的升高也与 IL-1 有关。因为当恶性肿瘤增长时,巨噬细胞动员会随之增多,IL-1 的分组也会增加并随血液流到肝脏和肝细胞表面的受体结合,增加肝脏细胞 α 1-抗胰蛋白酶合成相关基因的转录和表达。

血清 α 1-抗胰蛋白酶作为一种广谱的蛋白酶抑制剂,发挥防御功能,维持机体内部环境稳定。在疾病情况下,作为治疗的主要药物其来源是一个值得关注的问题。HepG2 细胞株最先取自于高加索地区 15 岁肝母细胞瘤患者的肿瘤组织,后经培养和传代,已经建立形成稳定的细胞系。该细胞系可分泌 α 1-抗胰蛋白酶、清蛋白、血清 α 2-巨球蛋白等,由于来源的肝癌组织类型为肝母细胞瘤,因此,适合用于肝细胞代谢方面的研究^[32]。HepG2 细胞的 cDNA 转染 α 1-抗胰蛋白酶细胞群产生稳定高表达 α 1-抗胰蛋白酶。免疫印迹分析表明,血浆和细胞产生 α 1-抗胰蛋白酶蛋白具有相同的相对分子质量和糖基化或糖基化形式。重组 α 1-抗胰蛋白酶与天然来源的 α 1-抗胰蛋白酶相比,其热稳定性和抑制胰蛋白酶活性功能在同一水平^[33-34]。

PIZZ 基因负责转录翻译生成 α 1-抗胰蛋白酶。PIZZ 突变会造成蛋白序列的错误折叠,积压于滑面内质网,不能正常分泌。这样一来, α 1-抗胰蛋白酶缺乏蛋白链自身的合成并不减少,缺陷 α 1-抗胰蛋白酶分子因没有正确分层折叠,空间构象发生了改变,无法穿越高尔基复合体的扁平囊泡形成分泌泡结构。带有缺陷的 α 1-抗胰蛋白酶分子原材料的堆积致使肝细胞肿胀,损伤细胞。大多数错误折叠的 α 1-抗胰蛋白酶会被降解,若是在蛋白合成期间增加时,会引发如急性感染、肝脏损坏等疾病。

虽然诊治婴儿 α 1-抗胰蛋白酶缺乏性肝病仍然是一个世界性难题,但是目前的研究成果已为该病的诊治提供了依据。对新生儿和婴儿期疑似有 α 1-抗胰蛋白酶缺乏性肝病的症状,如长时间或反复的转氨酶升高、胆汁淤积与粪便颜色改变而治疗效果不好的患儿,应尽早进行肝组织活检、基因检测明确 SERPI-

NA1 是否突变,一旦发现 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症合并胆道闭锁,早期即可开始治疗干预,明显改善临床和预后^[35-37]。

4 α 1-抗胰蛋白酶与胃癌

有研究发现,胃癌患者胃液 α 1-抗胰蛋白酶的水平明显高于健康人群和良性胃部疾病患者群^[38],检测胃液 α 1-抗胰蛋白酶水平有助于鉴别胃癌^[39]。胃癌患者胃液中存在高水平 α 1-抗胰蛋白酶的具体原因尚不明确,可能原因是癌变细胞大量增殖的时候,为了防止体内单核巨噬细胞系统的杀伤,通过拮抗外源性蛋白分解酶的破坏作用,癌症并发的组织细胞炎性和坏死、溶酶体蛋白酶类活性的激发继发刺激胃癌细胞合成 α 1-抗胰蛋白酶增加^[39-41]。但该研究病例较少,有待进一步研究。

5 结 论

本文通过对 α 1-抗胰蛋白酶的结构与功能、作用原理、与疾病发生发展的关系和临床应用等方面进行阐述,总结了 α 1-抗胰蛋白酶的最近研究进展。胰蛋白酶-抗胰蛋白酶系统对多种肺部炎症性疾病起到关键作用。在 α 1-抗胰蛋白酶与肝脏疾病中,某些有关 α 1-抗胰蛋白酶疾病的诊治还有待进一步研究。如婴儿 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的诊治仍是世界性的难题,应尽早干预治疗。关于胃癌患者胃液中存在大量 α 1-抗胰蛋白酶的具体原因尚不明确,有待进一步研究。目前,开展 α 1-抗胰蛋白酶水平检测的单位还较少, α 1-抗胰蛋白酶相关疾病的诊断率也不高。因此,广泛开展准确的、快速的 α 1-抗胰蛋白酶水平检测及有关 α 1-抗胰蛋白酶的疑难诊治是今后的研究重点。

参考文献

- [1] 秦莉. α 1 抗胰蛋白酶缺乏症的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(9): 1111-1114.
- [2] 王方. 重视 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的诊断[J]. 中国临床医生, 2015, 43(2): 10-14.
- [3] MOHAMMAD A, SEGELMARK M. Primary systemic vasculitis with severe α 1-antitrypsin deficiency revisited [J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(3): 242.
- [4] BALDUYCK M, ODOU M F, ZERIMECH F, et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: modalities, indications and diagnosis strategy[J]. Rev Mal Respir, 2014, 31(8): 729-745.
- [5] XIE L, DUAN Z, LIU C, et al. Protease-activated receptor 2 agonist increases cell proliferation and invasion of human pancreatic cancer cells[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1): 239-244.
- [6] 张超贤, 郭李柯, 秦咏梅, 等. α 1-抗胰蛋白酶和组织因子途径抑制物基因多态性的交互作用及其与大肠癌侵袭和转移的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 326-334.
- [7] JUNG C H, KIM Y H, LEE K, et al. Retarded protein folding of the human Z-type α 1-antitrypsinvariant is sup-

- pressed by Cpr2p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(1):191-195.
- [8] MCCARTHY C, SALDOVA R, O'BRIEN M E, et al. Increased outer arm and core fucose residues on the N-Glycans of mutated alpha-1 antitrypsin protein from alpha-1 antitrypsin deficient individuals[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(2):596-605.
- [9] 王婧雯, 王秋颖, 徐建国. 慢性阻塞性肺疾病稳定期合并 2 型糖尿病患者血清 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹力蛋白酶水平[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(3):510-511.
- [10] ROMBERGER D J, HEIRES A J, NORDGREN T M, et al. Proteases in agricultural dust induce lung inflammation through PAR-1 and PAR-2 activation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(4):388-399.
- [11] GOTTIPATI K R, BANDARI S K, NONNENMANN M W, et al. Transcriptional mechanisms and protein kinase signaling mediate organic dust induction of IL-8 expression in lung epithelial and THP-1 cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(1):11-21.
- [12] BOGGARAM V, LOOSE D S, GOTTIPATI K R, et al. Gene expression profiling of the effects of organic dust in lung epithelial and THP-1 cells reveals inductive effects on inflammatory and immune response genes[J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(4):281.
- [13] 蔡祖花, 王凤山, 张天民. 胰蛋白酶抑制剂的临床研究概况[J]. *中国生化药物杂志*, 2000, 21(3):157-159.
- [14] 李振军, 陈菲, 樊一筭, 等. 氧化型 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶对 HBE 细胞释放炎症因子的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11):2054-2059.
- [15] VIEGAS S, FAÍSCA V M, DIAS H, et al. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2013, 76(4/5):230-239.
- [16] NATARAJAN K, GOTTIPATI K R, BERHANE K A, et al. Proteases and oxidant stress control organic dust induction of inflammatory gene expression in lung epithelial cells[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):137.
- [17] RAGHAVENDRAN K, NEMZEK J, NAPOLITANO L, et al. Aspiration-induced lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4):818-826.
- [18] TSAI C L, LIN Y H, WANG M T, et al. Gastro-oesophageal reflux disease increases the risk of intensive care unit admittance and mechanical ventilation use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study[J]. *Crit Care*, 2015, 19:110.
- [19] MC ELVANEY N, CRYSTAL R, J, WEIBEL E R, et al. *The lung: Scientific foundations*[M]. New York: Lippincott-Raven, 1997.
- [20] AHYI A N, QUINTON L J, JONES M R, et al. Roles of STAT3 in protein secretion pathways during the acute-phase response[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(5):1644-1653.
- [21] HILLIARD K L, ALLEN E, TRABER K E, et al. The lung-liver axis facilitates pulmonary innate immunity and hepatoprotection during pneumonia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(3):378-390.
- [22] AYALA P, MENESES M, OLMOS P, et al. Acute lung injury induced by whole gastric fluid: hepatic acute phase response contributes to increase lung antiprotease protection[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):71.
- [23] 祝慈芳, 朱威, 揭志军, 等. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶的制备及其防治急性肺损伤的疗效[J]. *中国生物制品学杂志*, 2004, 17(1):39-41.
- [24] QAMAR A A, BURKE S K, LAFLEUR J D, et al. The ability of serum from alpha1-antitrypsin-deficient patients to inhibit PRT-201, a recombinant human type I pancreatic elastase[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2012, 59(1):22-28.
- [25] 王嘉, 孙武装, 于卫芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病血清中性粒细胞弹性蛋白酶和 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶的检测及其意义[J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(17):1285-1289.
- [26] JO A, DENDULURI S, ZHANG B, et al. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases[J]. *Genes & Diseases*, 2014, 1(2):149-161.
- [27] SEYAMA K, NUKIWA T, TAKABE K, et al. Siyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine 53(TTC)). A new alpha 1-antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(19):12627-12632.
- [28] LEE J H, BRANTLY M. Molecular mechanisms of alpha1-antitrypsin null alleles s[J]. *Respir Med*, 2000, 94(Suppl C):S7-11.
- [29] LARA B, TERESA MARTINEZ M, BLANCO I A, et al. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation QOMadrid[J]. *Respir Res*, 2014, 15:125.
- [30] BERGHAUSER PONT L M, KLEIJN A, KLOEZEMAN J J, et al. The HDAC inhibitors scriptaid and LBH589 combined with the oncolytic virus delta24-RGD exert enhanced Anti-Tumor efficacy in patient-derived glioblastoma cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0127058.
- [31] YAMADA K, ASAI K, NAGAYASU F, et al. Impaired nuclear factor erythroid 2-related factor 2 expression increases apoptosis of airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease due to cigarette smoking[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16:27.
- [32] 叶立红, 邵晨, 张红雷, 等. 慢性乙型肝炎合并 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症 1 例[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(5):348-349.
- [33] ROSS D, BROWN T, HARPER R, et al. Production and characterization of a novel human recombinant alpha-1-antitrypsin in PER. C6 cells[J]. *J Biotechnol*, 2012, 162(2/3):262-273.
- [34] JABERIE H. Fakhraddin naghbal, recombinant production of native human a-1-antitrypsin protein in the liver HepG2 cells 1[J]. *Biotechnol Lett*, 2016, 38(10):1683-1690.

[35] 卢华君,赵忠艳. 儿童 α1-抗胰蛋白酶缺乏症 1 例[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(4):354-355.

[36] 张彦良,曾娟,单志伟,等. α1-抗胰蛋白酶缺乏症 1 例并文献复习[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(12):1147-1148.

[37] 杨莹,刘艳,黄志华. α1-抗胰蛋白酶缺乏症合并胆道闭锁 1 例报告及文献复习[J]. 临床儿科杂志,2016,34(8):610-613.

[38] HSU P I, CHEN C H, HSIEH C S, et al. Alpha 1-antitrypsin precursor in gastric juice is a novel biomarker for gastric cancer and ulcer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(3):876-883.

[39] HSU P I, CHEN C H, HSIAO M, et al. Diagnosis of gastric malignancy using gastric juice alph1-antitrypsin[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(2):405-411.

[40] TAHARA E, ITO H, TANIYAMA K, et al. Alpha 1-antitrypsin, alph1-antichymotrypsin, and alpha 2-macroglobulin in human gastric carcinomas: a retrospective immunohistochemical study[J]. Human Pathol, 1984, 15(10):957-964.

[41] ZELVYTE I, SJOGREN H O, JANCIAUSKIENE S. Effects of native and cleaved forms of 1-antitrypsin on ME 1477 tumor cell functional activity[J]. Cancer Detect Prev, 2002, 26(4):256-265.

(收稿日期:2018-01-13 修回日期:2018-03-23)

• 综 述 •

端粒酶逆转录酶对神经系统疾病调控的研究进展*

李爽综述,赵娜[△]审校

(华北理工大学实验动物中心,河北唐山 063210)

摘 要: 端粒酶逆转录酶(TERT)作为端粒酶的核心组分之一,具有逆转录酶活性,调节端粒酶活性。同时,研究发现 TERT 具有神经保护效应,如在老年痴呆、脑缺血缺氧损伤、脑肿瘤等疾病中发挥调节作用。本文通过对 TERT 在神经系统疾病中的研究进展进行总结,旨在为深入研究 TERT 神经保护作用提供依据,便于寻找治疗神经系统疾病的新靶点。

关键词:端粒酶逆转录酶; 老年痴呆; 脑缺血缺氧; 胶质瘤
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.022 **中图法分类号:**R-1;R392.2
文章编号:1673-4130(2018)11-1360-04 **文献标识码:**A

端粒酶作为一种反转录酶,能够添加 5' TTA GG G3' 重复序列到端粒末端,维持端粒长度,在癌症、细胞老化以及细胞损伤修复中发挥重要作用。端粒酶由端粒酶逆转录酶(TERT)、RNA 模板和其他相关蛋白组成,其活性成分 TERT 除了在端粒酶系统中发挥传统的功能外,还在神经元细胞中具有重要作用^[1]。近期研究表明,TERT 对细胞和脑损伤的动物模型具有神经保护效应。同时,TERT 参与神经元线粒体的活性氧减少和 DNA 保护过程^[2]。因此,探讨神经系统疾病中 TERT 的调控机制有助于深入了解神经系统疾病的发病机制,并为寻找潜在的神经治疗靶点提供参考。本文就 TERT 在几种重要神经系统疾病的调节机制的最新研究进展作一综述。

1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病又称老年痴呆,作为一种中枢神经系统退行性疾病,特征为老年斑、淀粉样蛋白(Aβ)沉积、tau 蛋白磷酸化导致的神经纤维缠结^[3]。目前全球超过 3 500 万人口深受其害^[1],其发病率随年龄的

增加而增高,成为仅次于心脑血管疾病和癌症的高发性疾病。

端粒酶在哺乳动物大脑中扮演相当重要的角色,并参与阿尔茨海默病的病理过程。研究发现,在氧化应激的情况下,TERT 从细胞核移向线粒体,以减少活性氧类(ROS)水平、DNA 损伤以及凋亡^[4]。在阿尔茨海默病患者(Braak 5 期)脑部海马区和氧化应激的神经元线粒体中,TERT 广泛存在,提示 TERT 通过定位于线粒体发挥神经保护作用。体外实验表明,相对于野生型鼠神经元,病理性 Tau 诱导的 TERT^{-/-}鼠神经元的 ROS 和氧化损伤水平都出现了增强。表达 TERT 的海马神经元无法检测到病理性 Tau,同样,表达高水平病理性 Tau 的神经元也无法检测到 TERT 的表达,表明 TERT 能够阻止病理性 Tau 在神经元的聚集^[1]。胚胎鼠海马神经元经 Aβ 处理并抑制 TERT 表达,细胞死亡增加,氧化应激水平上升,线粒体功能出现紊乱。相反,TERT 的过表达能提高 Aβ 处理细胞的抗凋亡能力^[5]。研究证实 TERT 在阿

* 基金项目:河北省 2017 年医学科学研究重点课题计划(20170891);华北理工大学 2015 年博士科研启动基金项目(28762399)。
[△] 通信作者,E-mail:zhaona0581@163.com。
本文引用格式:李爽,赵娜.端粒酶逆转录酶对神经系统疾病调控的研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(11):1360-1363.