

正五聚蛋白3与肺部感染相关性研究新进展

董艳芳

延安大学, 榆林市第一医院, 陕西 榆林

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月8日; 发布日期: 2022年8月15日

摘要

肺作为人体最大的呼吸器官与外界进行气体交换, 可直接与病原体及其他有害刺激性气体接触。肺部感染作为呼吸系统常见病、多发病, 近些年其发病率及死亡率上升趋势显著。可溶性识别分子正五聚蛋白3 (PTX3)是早期发现的一种急性期反应蛋白, 是天然免疫反应中体液反应的重要组成部分, 是机体抵御外界微生物入侵的第一道防线, 在预防肺部感染中发挥重要作用。近年来也有研究显示, PTX3在肺部感染治疗中发挥一定作用。本文将对PTX3在肺部感染研究中新进展作一综述。

关键词

PTX3, 肺部感染, 先天免疫, 肺损伤

Recent New Progress in Research on the Correlation between Pentraxin 3 and Pulmonary Infection

Yangfang Dong

Yulin First Hospital, Yan'an University, Yulin Shaanxi

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 8th, 2022; published: Aug. 15th, 2022

Abstract

As the largest respiratory organ in the human body, the lungs exchange gas with the outside world and can directly contact pathogens and other harmful irritating gases. Pulmonary infection is a common and frequently-occurring disease of the respiratory system, and its morbidity and mortality have increased significantly in recent years. The soluble recognition molecule Pentraxin 3 (PTX3) is an acute phase response protein discovered early. It is an important part of the humoral response in the natural immune response and the body's first line of defense against the invasion

of external microorganisms, playing an important role in infection. In recent years, studies have also shown that PTX3 plays a role in the treatment of pulmonary infections. This article will review the new progress of PTX3 in pulmonary infection research.

Keywords

Pentraxin 3, Pulmonary Infection, Congenital Immunity, Injury of Lungs

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

正五聚蛋白超家族是一种高度保守的多聚体糖蛋白, 依据其分子量大小及结构的不同, 可分为长正五聚蛋白及短五聚蛋白(CRP、SAP 为典型代表)。PTX3 是 30 年前发现的一种新基因, 是发现最早的长正五聚蛋白, 又被称之为 TSG-14 (肿瘤坏死因子刺激基因 14) [1]。人类 PTX3 基因定位于 3q25 号染色体上, 由 2 个内含子及 3 个外显子组成, 其 C 端结构域 178 个氨基酸肽链与 SAP 同源, N 端 203 个氨基酸区域与 CRP 同源[2]。PTX3 蛋白具有复杂的四元结构, 其特征是两个四聚体通过共价键连接为八聚体结构, 具有更多的功能活性[3]。PTX3 识别配体和其独特的四元结构和蛋白糖基化状态有关, 并最终决定其生物学功能。虽然 PTX3 与短五聚蛋白具有高度同源性, 但在来源细胞和诱导产生方面有很大差异。CRP 和 SAP 主要由肝脏在 IL-6 的刺激下产生, 而 PTX3 可通过 Toll 样受体激动剂、炎症细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 等)、微生物组成成分如脂多糖(LPS)或外膜蛋白 A (AOmpA)等刺激, 诱导局部炎症细胞及固有免疫细胞进行分泌表达。适应性免疫细胞不表达。PTX3 可预先储存于成熟 NE 中, 在微生物及炎症信号的刺激下可迅速释放提供机体抵御病原体。目前关于 PTX3 在成熟 NE 中的表达尚存在争议。有研究表明 LPS 可刺激刚分离的成熟 NE 表达 PTX3mRNA [4]。也有研究发现未成熟的 NE 前体在骨髓分化过程中表达 PTX3 转录本并合成蛋白, 而成熟的外周血 NE 不能表达 PTX3mRNA [5]。

2. PTX3 的生物学功能

PTX3 能激活经典的补体途径; 促进吞噬细胞识别外来的病原体; 参与细胞外基质的沉积; 组织的修复及重建等[6]。具体表现在: PTX3 可与多种微生物结合, 包括真菌、细菌和病毒, 并参与抵抗选定的病原体。不依赖钙离子结合 C1q 激活经典补体途径。PTX3 结合 FH 和 FHL-1 以抑制补体过度激活[7]。作为调理素, 以 Fc γ 受体和补体依赖的方式促进吞噬, 放大对细菌和病毒的中和反应[8]。PTX3 还可通过调节补体级联和与 P 选择素结合调节 NE 的募集来调节感染[9]或无菌组织损伤[10]引起的炎症。最后, PTX3 通过促进纤维蛋白溶解、血管生成和基质沉积参与组织重塑[8]。同时, 脾脏 B 辅助性 NE 产生的 PTX3 结合脾边缘区 B 细胞, 促进 IgM 到 IgG 之间的转换, 将天然免疫系统和适应性免疫系统联系起来[11]。在健康人群血清中其含量极低, 一般小于 2 ng/ml, 在炎症刺激下数小时内可升高至正常值得数千倍。

3. PTX3 与肺部感染相关作用机制

3.1. PTX3 与肺部细菌感染的相关性

肺炎链球菌是肺部感染中最常见的致病菌。肺炎球菌毒素溶血素通过 JNK MAPK 信号通路负责

PTX3 上调表达[12]。PTX3 也可正调节其炎症反应, 增强诱导其他细胞因子的表达。PTX3 的缺失对小鼠的急性肺炎球菌炎症和死亡具有保护作用。铜绿假单胞菌(PA)主要引起结构性肺病的慢性肺部感染。重组 PTX3 治疗可减少囊性纤维化小鼠中 PA 的定植及肺部炎症。最新研究表明 PA DnaK (热休克蛋白 70 的同系物)通过 TLR4 依赖的核因子 κ B 和细胞外信号调节激酶通路刺激 PTX3 的表达[13]。已有研究表明, PTX3 在转基因小鼠的肺炎克雷伯菌(Kpn)感染中发挥双刃剑作用, 这取决于细菌的载量和过表达 PTX3 数量[14]。在该研究中 PTX3 被证明可以调节炎症因子的分泌, 通过抑制或促进 NE 募集识别病原体机制有关。PTX3 也有助于针对 Kpn 外膜蛋白 A 的先天免疫应答。最新研究证明, PTX3 通过补体依赖的调理吞噬及炎症调节作用机制发挥抵抗 Kpn 的感染[13]。为评估 PTX3 在 Kpn 感染进展中的重要性, 我们使用两种不同感染模型调查死亡率。野生型和 Ptx3^{-/-}小鼠经鼻或腹腔接种 Kpn, 观察 5 天。在两种感染模型中, Ptx3^{-/-}小鼠的死亡率均高于野生型小鼠, 经鼻感染 72 小时后, Ptx3^{-/-}小鼠的死亡率为 100%, 而野生型小鼠的死亡率为 17%; 经腹腔感染 60 小时后, Ptx3^{-/-}小鼠的死亡率为 100%, 而野生型小鼠的死亡率为 42%。充分表明 PTX3 缺乏与 Kpn 感染中不良预后相关。之前的研究表明, PTX3 缺乏与烟曲霉、PA、大肠杆菌和福氏志贺氏菌感染后的更高细菌载量、更严重的结局和死亡率有关[15] [16]。而最新研究也表明 PTX3 缺乏与更高的 Kpn 感染易感性相关。因此, 可证明 PTX3 在抵抗细菌感染中通过不同的通路发挥了重要作用, 并与其预后密切相关。

3.2. PTX3 与肺部真菌感染的相关性

真菌在环境中无处不在, 对于免疫抑制缺陷患者具有极大的威胁, 其中曲霉菌属和隐球菌属是最常见的两种病原体。在 PTX3 基因敲除小鼠的真菌感染模型中, 显示出病原体对 DC 识别能力和 Th1 免疫应答减弱, 进一步表现出更严重的感染症状[17]。在曲霉菌肺炎小鼠模型中, 通过静脉或腹腔注射重组 PTX3 可显著降低小鼠的真菌负荷, 并增强巨噬细胞的吞噬功能[17]。一项大鼠模型试验中, 用醋酸可的松诱导免疫功能低下状态, 服用 PTX3 可以清除呼吸道真菌感染, 提高肺部感染的存活率[18]。一些体外实验证实, PTX3 可与纤维凝胶蛋白(FCN)1、FCN2 和甘露糖结合凝集素结合, 形成蛋白质复合物, 增加补体沉积, 促进真菌清除[19]。也有实验表明, 酵母多糖可促进小鼠腹腔巨噬细胞 PTX3 的表达, 而 PTX3 可通过凝集素-1 依赖途径促进其聚集和吞噬[20]。近年来虽有多项证据表明 PTX3 单核苷酸多态性(SNPs)与免疫抑制人群对多种真菌疾病感染的高风险相关, 但最新研究表明 PTX3 基因变异也与免疫功能正常患者的侵袭性肺曲霉病风险相关[21], 但仍需对大量人群进一步调查研究。因此, PTX3 在抗真菌疾病的先天免疫中发挥非冗余作用。

3.3. PTX3 与肺部病毒感染的相关性

针对流感及巨细胞病毒, PTX3 基因敲除小鼠表现出更高的易感性, 重组 PTX3 可通过与病毒结合降低细胞内病毒载量, 并通过激活 TLR9/MyD88 和 IL-12 的表达与 IRF3 结合, 发挥治疗作用[22]。Schirinzi 等观察到急诊住院患者在 COVID-19 病程早期 PTX-3 升高[23]。也有研究证实 SARS-CoV-2 在代表呼吸道上皮细胞的两个细胞系 Calu-3 和 A549 中强烈诱导或扩增 PTX3 转录本表达[24]。PTX3 成为 covid-19 住院患者中 28 天死亡率一个强有力的独立预测因子, 优于传统的炎症标志物[24]。不受控制的补体激活已被证明在 COVID-19 疾病发病机制中起重要作用, 并代表了一个治疗的靶点。新冠肺炎的高水平 PTX3 反映了对异常的负调控的失败。PTX3 以及更广泛的体液固有免疫在抵抗 SARS-CoV-2 和疾病发病机制中的实际作用值得进一步研究。PTX3 在某些病毒感染中具有潜在的治疗作用, 其作用机制有待进一步探究。

4. PTX3 与急性肺损伤

炎症是具有血管系统的活性组织对损伤因子所发生的防御反应, 具有杀灭病原体、限制感染及修复

损伤等作用, 但需要精确调控的过程, 否则过度炎症反应会造成组织损伤, 严重时可危及生命, 如 ALI 就是炎症反应失衡的后果。ALI 发生过程中炎症因子升高, 继而引起 PTX3 分泌增多, PTX3 的升高进一步增加组织因子活性, 彼此影响在病程的发生、发展起重要作用。在严重急性呼吸综合征(SARS)小鼠模型中, PTX3 在冠状病毒诱导的急性肺损伤中起到保护作用, 但在 COVID-19 患者中其保护作用或有害作用尚不清楚, 由于 SARS-CoV2 和 SARS-CoV 的病毒基因组和致病性非常相似, 可以合理地设想 PTX3 可能在抵抗病毒过程中发挥类似的保护作用[25], 但仍需进一步研究。SARS-CoV2 与肺泡内壁中肺细胞表达的血管紧张素转换酶 2 相互作用可能介导内皮细胞活化, 从而导致肺损伤[26]。大量肺栓塞和深静脉血栓形成的高发病率表明凝血病在 COVID19 死亡中起着关键作用, 其血清 PTX3 水平与血浆 D-二聚体水平升高有关, 这意味着 PTX3 可能参与 COVID-19 患者的凝血功能紊乱[27]。目前已证实的作用机制为 PTX3 与内皮细胞功能障碍和对一氧化氮、P-选择素的抑制。NO 信号通路在维持内皮细胞功能、调节血小板聚集、粘附和血栓形成中起着核心作用。PTX3 抑制 NO 合成导致内皮功能障碍、血管内稳态失衡和血栓前状态[28]。P-选择素是启动白细胞和内皮细胞粘附的关键因素[29], 而 P-选择素表达失调导致病理性炎症和深静脉血栓形成。PTX3 通过与 P-选择素相互作用, 促进血管炎症反应和内皮功能障碍。同时, PTX3 也可能通过激活组织因子(T.F.)影响凝血功能。T.F.是 FVII/VIIa 的高亲和力受体和辅助因子。TF-FVIIa 复合物是血液凝固的主要起始物, 在止血中起着至关重要的作用。通过增加内皮细胞、激活的单核细胞和单核细胞衍生的树突状细胞中的 T.F.表达, PTX3 可能具有亲血栓活性, 并在血栓形成中发挥作用[30] [31]。此外, 先天性和适应性免疫对感染的不受控制的激活会导致过度炎症反应, 通过影响肺组织和血管, 导致 ALI 发病机制、休克和多器官衰竭[32]。因此, 检测血清 PTX3 水平有助于在入院早期识别较严重的患者, 以及在急性肺损伤中发挥的潜在治疗作用仍需进一步探索。

5. 总结

PTX3 作为炎症因子成为近些年研究的热点。参与调节多种病理生理反应, 在抵抗病原体进展中起重要作用。大量研究证实 PTX3 较 CRP 有更高的灵敏性, 有望成为更具有临床应用价值的炎症反应标志物, 在 ALI、肺部感染等疾病早期辅助诊断及预后评估方面发挥积极作用, 并可能成为潜在的治疗靶点。目前仍需大样本临床试验来证明 PTX3 水平与肺部相关疾病的关系, 并明确 PTX3 在各类疾病中的诊断阈值, 其临床应用仍需更深入的研究来验证。

参考文献

- [1] Lee, G.W., Goodman, A.R., Lee, T.H., *et al.* (1994) Relationship of TSG-14 Protein to the Pentraxin Family of Major Acute Phase Proteins. *The Journal of Immunology*, **153**, 3700-3707.
- [2] Breviario, F., D'Aniello, E.M., Golay, J., *et al.* (1992) Interleukin-1-Inducible Genes in Endothelial Cells. Cloning of a New Gene Related to C-Reactive Protein and Serum Amyloid P Component. *Biological Chemistry*, **267**, 22190-22197. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)41653-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)41653-5)
- [3] 彭婉君, 赵彬彬, 武婧, 等. 可溶性识别分子 PTX3 的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(1): 115-121.
- [4] Imamura, M., Kawasaki, T., Savchenko, A.S., *et al.* (2007) Lipopolysaccharide Induced Expression of Pentraxin 3 in Human Neutrophils and Monocyte-Derived Macrophages. *Cellular Immunology*, **248**, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.003>
- [5] Jaillon, S., Peri, G., Delneste, Y., *et al.* (2007) The Humoral Pattern Recognition Receptor PTX3 Is Stored in Neutrophil Granules and Localizes in Extracellular Traps. *Journal of Experimental Medicine*, **204**, 793-804. <https://doi.org/10.1084/jem.20061301>
- [6] Bottazzi, B., Bastone, A., Doni, A., *et al.* (2006) The Long Pentraxin PTX3 as a Link among Innate Immunity, Inflammation, and Female Fertility. *Journal of Leukocyte Biology*, **79**, 909-912. <https://doi.org/10.1189/jlb.1005557>
- [7] Kopp, A., Strobel, S., Tortajada, A., *et al.* (2012) Atypical Hemolytic Uremic Syndrome-Associated Variants and Autoantibodies Impair Binding of Factor h and Factor h-Related Protein 1 to Pentraxin 3. *The Journal of Immunology*,

- 189, 1858-1867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200357>
- [8] Garlanda, C., Bottazzi, B., Magrini, E., *et al.* (2018) PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiological Reviews*, **98**, 623-639. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2017>
- [9] Bottazzi, B., Doni, A., Garlanda, C., *et al.* (2010) An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annual Review of Immunology*, **28**, 157-183. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101305>
- [10] Lech, M., Römmele, C., Gröbmayer, R., *et al.* (2013) Endogenous and Exogenous Pentraxin-3 Limits Postischemic Acute and Chronic Kidney Injury. *Kidney International*, **83**, 647-661. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.463>
- [11] Chorny, A., Casas-Recasens, S., Sintes, J., *et al.* (2017) Correction: The Soluble Pattern Recognition Receptor PTX3 Links Humoral Innate and Adaptive Immune Responses by Helping Marginal Zone B Cells. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1559. <https://doi.org/10.1084/jem.2015028204172017c>
- [12] Koh, S.H., Shin, S.G., Andrade, M.J., *et al.* (2017) Long Pentraxin PTX3 Mediates Acute Inflammatory Responses against Pneumococcal Infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493**, 671-676. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.133>
- [13] Asgari, F., Supino, D., Parente, R., *et al.* (2021) The Long Pentraxin PTX3 Controls Klebsiella Pneumoniae Severe Infection. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 666198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666198>
- [14] Soares, A.C., Souza, D.G., Pinho, V., *et al.* (2006) Dual Function of the Long Pentraxin PTX3 in Resistance against Pulmonary Infection with Klebsiella Pneumoniae in Transgenic Mice. *Microbes and Infection*, **8**, 1321-1329. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.017>
- [15] Ciancarella, V., Lembo-Fazio, L., Paciello, I., *et al.* (2018) Role of a Fluid-Phase PRR in Fighting an Intracellular Pathogen: PTX3 in Shigella Infection. *PLOS Pathogens*, **14**, e1007469. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007469>
- [16] Schaeffer, E.M. (2015) Re: The Humoral Pattern Recognition Molecule PTX3 Is a Key Component of Innate Immunity against Urinary Tract Infection. *The Journal of Urology*, **193**, 151-152. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.018>
- [17] Garlanda, C., Hirsch, E., Bozza, S., *et al.* (2002) Non-Redundant Role of the Long Pentraxin PTX3 in Anti-Fungal Innate Immune Response. *Nature*, **420**, 182-186. <https://doi.org/10.1038/nature01195>
- [18] Marra, E., Sousa, V., Gaziano, R., *et al.* (2014) Efficacy of PTX3 and Posaconazole Combination in a Rat Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **58**, 6284-6286. <https://doi.org/10.1128/AAC.03038-14>
- [19] Ma, Y.J., Doni, A., Hummelshøj, T., *et al.* (2009) Synergy between Ficolin-2 and Pentraxin 3 Boosts Innate Immune Recognition and Complement Deposition. *Biological Chemistry*, **284**, 28263-28275. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.009225>
- [20] Diniz, S.N., Nomizo, R., Cisalpino, P.S., *et al.* (2004) PTX3 Function as an Opsonin for the Dectin-1-Dependent Internalization of Zymosan by Macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, **75**, 649-656. <https://doi.org/10.1189/jlb.0803371>
- [21] Tang, T., Dai, Y., Zeng, Q., *et al.* (2020) Pentraxin-3 Polymorphisms and Pulmonary Fungal Disease in Non-Neutropenic Patients. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1142. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5454>
- [22] Qin, S., Chen, X., Gao, M., *et al.* (2017) Prenatal Exposure to Lipopolysaccharide Induces PTX3 Expression and Results in Obesity in Mouse Offspring. *Inflammation*, **40**, 1847-1861. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0626-1>
- [23] Schirinzi, A., Pesce, F., Laterza, R., *et al.* (2021) Pentraxin 3: Potential Prognostic Role in SARS-CoV-2 Patients Admitted to the Emergency Department. *Infect*, **82**, 84-123. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.027>
- [24] Brunetta, E., Folci, M., Bottazzi, B., *et al.* (2021) Macrophage Expression and Prognostic Significance of the Long Pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nature Immunology*, **22**, 19-24. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x>
- [25] Naqvi, A.A.T., Fatima, K., Mohammad, T., *et al.* (2020) Insights into SARS-CoV-2 Genome, Structure, Evolution, Pathogenesis and Therapies: Structural Genomics Approach. *BBA Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
- [26] Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., *et al.* (2020) Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, **395**, 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [27] Tong, M., Xiong, Y., Zhu, C., *et al.* (2021) Elevated Serum Pentraxin-3 Levels Is Positively Correlated to Disease Severity and Coagulopathy in COVID-19 Patients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **13**, e2021015. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2021.015>
- [28] Incalza, M.A., D'Oria, R., Natalicchio, A., *et al.* (2018) Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated with Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Vascular Pharmacology*, **100**, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- [29] Lam, F.W., Da, Q., Guillory, B., *et al.* (2018) Recombinant Human Vimentin Binds to P-Selectin and Blocks Neutrophil Capture and Rolling on Platelets and Endothelium. *The Journal of Immunology*, **200**, 1718-1726.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700784>
- [30] Napoleone, E., di Santo, A., Peri, G., *et al.* (2004) The Long Pentraxin PTX3 Up-Regulates Tissue Factor in Activated Monocytes: Another Link between Inflammation and Clotting Activation. *Journal of Leukocyte Biology*, **76**, 203-209. <https://doi.org/10.1189/jlb.1003528>
- [31] Kasuda, S., Sakurai, Y., Tatsumi, K., *et al.* (2019) Enhancement of Tissue Factor Expression in Monocyte-Derived Dendritic Cells by Pentraxin 3 and Its Modulation by C1 Esterase Inhibitor. *International Archives of Allergy and Immunology*, **179**, 158-164. <https://doi.org/10.1159/000496744>
- [32] Cecconi, M., Forni, G., Mantovani, A., *et al.* (2020) Ten Things We Learned about COVID-19. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1590-1593. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06140-0>