

# SLC3A2 在慢性阻塞性肺病中的表达及其与炎症的关系

武小杰<sup>1</sup> 李伟<sup>2</sup> 毛莉娜<sup>1</sup> 杨硕<sup>1</sup>

武汉市第一医院 <sup>1</sup>呼吸与危重症医学科;<sup>2</sup>内分泌科,湖北武汉 430022

**摘要** 目的:探讨溶质转运载体家族 3 成员 2(SLC3A2)在慢性阻塞性肺病(COPD)发生机制中的作用。方法:收集 72 例 COPD 稳定期患者纳入 COPD 组,另选取 67 例同期健康体检者为对照组。采集 2 组外周静脉血,通过密度梯度离心和红细胞裂解的方法分离出中性粒细胞,采用蛋白免疫印迹法检测外周血中性粒细胞 SLC3A2 水平,酶联免疫吸附(ELISA)法检测血浆中白介素(IL)-8 水平,同时收集 2 组的肺功能指标,包括第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)。分析 SLC3A2 与 IL-8、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 预计值的相关性。结果:COPD 组外周血中性粒细胞的 SLC3A2 及 IL-8 水平高于对照组( $P$  均  $<0.01$ ),SLC3A2 与 IL-8 呈正相关( $r=0.45, P<0.01$ ),与 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 预计值呈负相关( $r=-0.42, -0.45, P$  均  $<0.01$ )。结论:SLC3A2 可能通过炎症反应参与 COPD 的发生,SLC3A2 有可能成为 COPD 临床的炎症标志物和治疗的靶点。

**关键词** 慢性阻塞性肺病;溶质转运载体家族 3 成员 2;氨基酸代谢;炎症机制

**中图分类号** R563.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240504

**Expression of SLC3A2 in chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with inflammation** WU Xiao-jie<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, MAO Li-na<sup>1</sup>, YANG Shuo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine; <sup>2</sup>Endocrinology, Wuhan No. 1 Hospital, Hubei Wuhan 430022, China

Corresponding author: YANG Shuo, E-mail: 244135490@qq.com

**Abstract** Objective: To investigate the role of solute carrier family 3 member 2 (SLC3A2) in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods: A total of 72 patients with stable COPD were included in the COPD group, and 67 healthy subjects served as the control group. Peripheral venous blood was collected from both groups, and neutrophils were isolated by density gradient centrifugation and red cell lysis. SLC3A2 levels in peripheral blood were detected by Western blotting and interleukin-8 (IL-8) in plasma was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). At the same time, the pulmonary function indexes, including forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC) were determined. The correlation between SLC3A2 and IL-8, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>% predicted values was analyzed. Results: The levels of SLC3A2 and IL-8 in peripheral blood neutrophils in COPD group were higher than those in control group (all  $P < 0.01$ ). SLC3A2 was positively correlated with IL-8 ( $r=0.45, P < 0.01$ ), and negatively correlated with FEV<sub>1</sub>/FVC and FEV<sub>1</sub>% predicted values ( $r=-0.42, -0.45, P < 0.01$ ). Conclusion: SLC3A2 may participate in the occurrence of COPD by inflammatory response, and SLC3A2 may become a clinical inflammatory marker and a therapeutic target.

**Key words** Chronic obstructive pulmonary disease; Solute carrier family 3 member 2 protein; Amino acid metabolism; Inflammatory pathogenesis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续气流受限为特征的疾病<sup>[1]</sup>。气道慢性炎症是 COPD 的重要特征,通过影响肺实质和外周气道,导致不可逆的进行性气流受限,与 COPD 的发病和进展有关。其特征是中性粒细胞和 T 淋巴细胞数量增加,以及炎症介质(包括细胞因子和趋化因子)的增加<sup>[2]</sup>。

支链氨基酸及其代谢物异常存在于多种炎症性疾病,并在其发病过程中起到重要的调控作用<sup>[3]</sup>,支

链氨基酸的表达异常与 COPD 的炎症和病情进展相关<sup>[4]</sup>。溶质转运载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)是支链氨基酸进入细胞发挥生物功能所依赖的氨基酸转运体的重要组成蛋白,参与支链氨基酸在细胞中的转运,进而激活胞内多种信号通路蛋白并触发病理改变。SLC3A2 通过影响支链氨基酸而介导炎症反应<sup>[5]</sup>。本研究观察 COPD 稳定期患者外周血中性粒细胞 SLC3A2 和血浆中白介素(interleukin, IL)-8 的表达,探讨 SLC3A2 与炎症的关系。

基金项目:武汉市卫健委科研项目(WX21Q07)

通信作者:杨硕, E-mail: 244135490@qq.com, 湖北省武汉市硚口区中山大道 215 号

资料与方法

1. 研究对象:选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月武汉市第一医院呼吸与危重症医学科门诊确诊的 COPD 患者 72 例,均为男性,年龄 51 ~ 75 岁。纳入患者符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[6]</sup>中关于 COPD 的诊断标准。排除 COPD 合并心血管疾病、严重感染、恶性肿瘤、肝肾功能不全、糖尿病、严重感染、精神类疾病患者。另选取同期健康体检者 67 例为对照组,均为男性,年龄 46 ~ 75 岁。本研究经医院医学研究伦理委员会批准(武卫一院伦审[2021] 21 号),所有研究对象签署知情同意书。

2. 方法:禁食 8 h 后,于次日清晨收集 2 组外周血 20 mL,加入到抗凝管内。采用密度梯度离心和红细胞裂解的方法分离出中性粒细胞。采用蛋白免疫印迹法(western blotting, WB)检测 SLC3A2 的水平,采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测炎症因子 IL-8 水平,试剂盒均购自武汉云克隆科技有限公司,操作步骤按照说明书执行。采用肺功能仪(上海泰益医疗仪器设备有限公司 System-7 型)检测第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。

3. 统计学分析:采用 R 语言软件(version 4.2.3)进行数据处理和统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示;组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。不同指标间的相关分析采用 spearman 秩相关分析法。采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:COPD 组和对照组平均年龄分别为(62.1 ± 6.7)岁、(61.9 ± 6.6)岁,吸烟指数分别为(20.4 ± 1.6)包年、(21.5 ± 2.1)包年,体重指数(body mass index, BMI)分别为(23.35 ± 2.56) kg/m<sup>2</sup>、(22.61 ± 2.72) kg/m<sup>2</sup>。年龄、吸烟指数、BMI 比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。

2. 外周血中性粒细胞 SLC3A2 和血浆 IL-8 水平的表达:2 组外周血中性粒细胞 SLC3A2 的表达见图 1。COPD 组外周血中性粒细胞 SLC3A2 水平高于对照组[(0.69 ± 0.12) vs. (0.58 ± 0.04)],外周血浆中 IL-8 的表达水平高于对照组[(59.51 ± 2.2) pg/mL vs. (21.63 ± 2.47) pg/mL,  $P$  均  $< 0.01$ ],见图 2a、b。

3. FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEV<sub>1</sub>% 预计值的水平比较:COPD 组 FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEV<sub>1</sub>% 预计值水平低于对

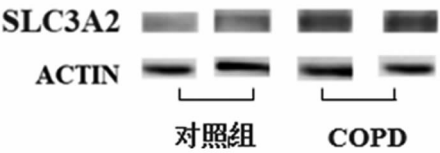


图 1 2 组外周血中性粒细胞 SLC3A2 的表达

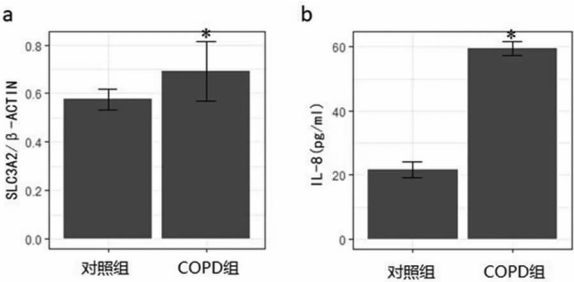


图 2 2 组外周血 SLC3A2 和 IL-8 的水平比较(a 为 SLC3A2/ $\beta$ -ACTIN,b 为 IL-8; \*  $P$  均  $< 0.01$ )

照组( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 1。

表 1 2 组 FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEV<sub>1</sub>% 预计值的水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                        | 对照组<br>( <i>n</i> = 67) | COPD 组<br>( <i>n</i> = 72) | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|------------|
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 80.28 ± 6.52            | 52.76 ± 7.02               | < 0.01     |
| FEV <sub>1</sub> % 预计值    | 90.85 ± 9.35            | 54.04 ± 9.19               | < 0.01     |

4. 2 组外周血中性粒细胞 SLC3A2 水平和 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 预计值、血浆 IL-8 的相关性: Spearman 相关分析发现,外周血中性粒细胞 SLC3A2 水平与血浆 IL-8 呈正相关( $r = 0.45, P < 0.01$ ),与 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 预计值呈负相关( $r = -0.42, -0.45, P$  均  $< 0.01$ ),见图 3。

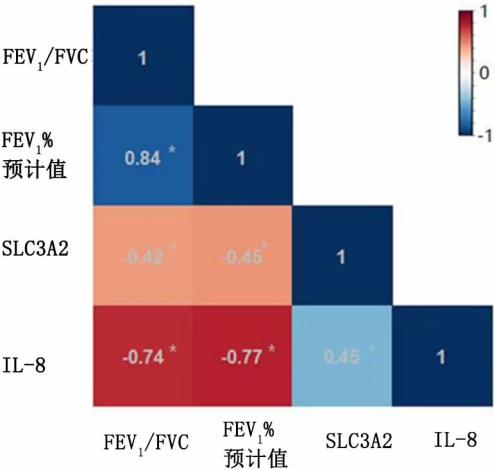


图 3 2 组外周血中性粒细胞 SLC3A2 水平与 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 预计值、血浆 IL-8 的相关性分析(\*  $P < 0.01$ )

讨 论

气道慢性炎症是 COPD 的发病基础,炎症形成的原因涉及一些分子、蛋白以及与之相关的机制<sup>[7]</sup>。然而,在 COPD 的发生发展中涉及的炎症机制至今尚未完全阐明。近年来,随着代谢组学的发展,支链氨基酸在疾病中的作用引起更多关注。研究表明,COPD 患者支链氨基酸的异常代谢可影响炎症因子分泌进而促进 COPD 的发生和发展<sup>[8]</sup>。前期研究发现支链氨基酸的异常表达与炎症水平相关,支链氨基酸进入细胞发挥生理作用需要依赖于 SLC3A2<sup>[4,5]</sup>,SLC3A2 的异常表达可通过影响氨基酸代谢参与炎症反应。因此,氨基酸代谢的调控物 SLC3A2,在上游调控支链氨基酸代谢,能更早的反应机体的炎症水平。

本研究发现,COPD 患者外周血中性粒细胞的 SLC3A2 表达水平高于对照组,由于 SLC3A2 可通过调节氨基酸代谢影响炎症因子的表达,进一步检查发现 COPD 患者外周血浆中 IL-8 的表达高于对照组,且 SLC3A2 的表达水平与 IL-8 呈正相关。有报道,SLC3A2 通过影响 THP-1 细胞中支链氨基酸如亮氨酸的运输,增强哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1 的活性,再激活核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体,促进炎症因子的分泌,而厚朴酚通过抑制 SLC3A2 的表达,可以减轻炎症反应<sup>[9,10]</sup>。本研究提示 SLC3A2 的表达水平可以反应机体的炎症状态,其机制与 SLC3A2 调节、支链氨基酸代谢后的调控通路相关。

气道上皮是肺部防御系统的第一屏障,而气道炎症是 COPD 主要的病理表现。外界环境如吸烟等通过刺激气道细胞产生炎症因子破坏气道上皮细胞,导致气道损伤/重构,引起气流受限<sup>[11,12]</sup>。有研究报道,稳定期 COPD 患者的外周血中 IL-8 的表达水平较健康人群升高,且 COPD 患者的外周血 IL-8 水平与肺功能呈负相关<sup>[13]</sup>。COPD 患者中的炎症因子水平与气道的重构相关,而调节炎症因子水平的介质如 SLC3A2,是否与气道的重构程度如肺功能相关,目前尚未见报道。本研究发现,SLC3A2 与肺功能 FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEV<sub>1</sub>% 预计值呈负相关,由于 SLC3A2 与炎症水平相关,因此,SLC3A2 可以通过影响炎症因子水平的表达,而更早期的反应气道重构如肺功能。而针对 SLC3A2 的干预可以减低 COPD 患

者体内和气道的炎症水平,从而改善肺功能。

本研究探讨 SLC3A2 在 COPD 中的作用,发现 SLC3A2 与 COPD 的炎症水平和肺功能相关,SLC3A2 能更早地反映 COPD 患者体内的炎症水平,而干预 SLC3A2 可为 COPD 的治疗提供新的理论依据。

参 考 文 献

- 1 Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health CPH) study: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717.
- 2 Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138 (1): 16-27.
- 3 Zaric BL, Radovanovic JN, Gluvic Z, et al. Atherosclerosis linked to aberrant amino acid metabolism and immunosuppressive amino acid catabolizing enzymes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 551758.
- 4 武小杰, 李伟, 毛莉娜. 支链氨基酸有效预测慢性阻塞性肺病急性加重 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30 (3): 243-246.
- 5 Nachev M, Ali AK, Almutairi SM, et al. Targeting SLC1A5 and SLC3A2/SLC7A5 as a Potential Strategy to Strengthen Anti-Tumor Immunity in the Tumor Microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624324.
- 6 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2014, 6 (2): 67-80.
- 7 Van Eeckhoutte HP, Donovan C, Kim RY, et al. RIPK1 kinase-dependent inflammation and cell death contribute to the pathogenesis of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (4): 2201506.
- 8 Aghapour M, Raee P, Moghaddam SJ, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58 (2): 157-169.
- 9 Kahlhofer J, Teis D. The human LAT1-4F2hc (SLC7A5-SLC3A2) transporter complex: physiological and pathophysiological implications [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 133 (5): 459-472.
- 10 Zhuan Li, Songming C, Xiang He, et al. SLC3A2 promotes tumor-associated macrophage polarization through metabolic reprogramming in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (6): 2306-2317.
- 11 Rao W, Wang S, Duleba M, et al. Regenerative metaplastic clones in COPD lung drive inflammation and fibrosis [J]. *Cell*, 2020, 181 (4): 848-864.
- 12 Guo P, Li R, Piao TH, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1565-1575.
- 13 Ferraro M, Di Vincenzo S, Sangiorgi C, et al. Carbocysteine modifies circulating miR-21 IL-8 sRAGE and fAGEs levels in mild acute exacerbated COPD patients: a pilot study [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (2): 218.

(2024-05-07 收稿 2024-06-10 修回)