

• 综述 •

乙酰化脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸与肺部疾病

范亮,肖心儒,张倩*

南京医科大学第三附属医院呼吸与危重症医学科,江苏 常州 213003

[摘要] 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在代谢过程中能够产生一系列被称为基质因子的生物活性片段,其对ECM的功能至关重要。乙酰化脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸(acetylated proline-glycine-proline, AcPGP)是一种衍生自胶原蛋白的基质因子。AcPGP作用于细胞表面的C-X-C基序趋化因子受体1和2(C-X-C chemokine receptor type 1 and 2, CXCR1/2),表现出复杂的生物学效应,参与调控炎症反应、血管通透性、组织修复与重塑等关键病理生理过程。在肺部,AcPGP失衡与多种呼吸系统疾病密切相关,它不仅是诊断与病情评估的生物标志物,也是治疗的潜在靶点。文章综述肺部AcPGP的调控机制、生物学功能及其在气道炎症、急性肺损伤和肺纤维化等肺部疾病研究领域的新进展。

[关键词] 细胞外基质;基质因子;乙酰化脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸;肺部疾病

[中图分类号] R563

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)10-1528-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN250223

Acetylated proline-glycine-proline in lung diseases

FAN Liang, XIAO Xinru, ZHANG Qian*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

[Abstract] The extracellular matrix (ECM) generates multiple bioactive fragments, termed matrikines, which play pivotal roles in ECM functions. Acetylated proline-glycine-proline (AcPGP) is a matrikine derived from collagen. By binding to the C-X-C chemokine receptor type 1 and 2, AcPGP exhibits complex biological effects such as inflammatory responses, vascular permeability, tissue repair and remodeling. In the lungs, the dys-regulation of AcPGP contributes to a variety of respiratory diseases, and serves not only as a biomarker for diagnosis and assessment but also as a potential therapeutic target. This article reviews the regulatory mechanisms, biological functions of AcPGP in the lungs, and its role in respiratory diseases such as chronic airway inflammation diseases, acute lung injury, and pulmonary fibrosis.

[Key words] extracellular matrix; matrikine; acetylated proline-glycine-proline; lung diseases

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(10): 1528-1536]

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在呼吸系统疾病中扮演着关键角色^[1-2]。ECM主要组分在代谢过程中可产生多种具有生物学活性的小分子片段,是ECM与细胞相互作用的桥梁,称为基质因

子^[3-4]。胶原蛋白是肺组织中含量最丰富的ECM蛋白,其分子结构中富含脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸(proline-glycine-proline, PGP)三肽序列。在胶原蛋白降解过程中,PGP片段从完整胶原分子中释放出来。PGP的N端脯氨酸可以发生乙酰化,转化为结构更稳定且生物学活性更强的乙酰化PGP(acetylated PGP, AcPGP),亦称N-乙酰化PGP(N-acetylated PGP, N- α -PGP)。AcPGP具有诱导中性粒细胞趋化、调节血管内皮通透性等多种生物学活性,是近期研究热点^[5-6]。

[基金项目] 江苏省社会发展项目(BE2020651);常州市科技计划项目(CJ20241117);南京医科大学科技发展基金(NMUB20240038)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qianzhang@njmu.edu.cn (ORCID:0000-0003-4928-3366)

文章综述了AcPGP这一肺部重要基质因子的代谢调控特点与生物学功能,并探讨其在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)与特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)等多种肺部疾病中的研究进展。

1 AcPGP的代谢与调控

1.1 AcPGP的生成

各型胶原蛋白分子中存在大量重复的PGP序列,在完整的胶原分子中,PGP序列位于三螺旋结构内部,游离PGP三肽片段的生成是通过一系列酶促反应实现的(图1)。首先,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如MMP-1、MMP-8和MMP-9切割完整的胶原形成寡肽^[7],随后这些寡肽被脯氨酰内肽酶(prolyl endopeptidase, PE)切割,释放出

PGP片段^[8]。PGP是AcPGP的前体,PGP的N端脯氨酸在活性醛类物质如丙烯醛和乙醛的作用下发生乙酰化,转化为AcPGP^[5,9]。

1.2 AcPGP的降解与负反馈调节

由于具有特殊的脯氨酸回折结构,PGP不易被常规蛋白酶降解,主要由白三烯A4水解酶(leukotriene A4 hydrolase, LTA₄H)通过其氨基肽酶活性降解^[10]。AcPGP结构更稳定,能够抵抗LTA₄H的降解,主要通过血管紧张素I转换酶(angiotensin I converting enzyme, ACE)的N-结构域降解^[11]。PGP与AcPGP作为可溶性小肽可在ECM间隙扩散,其降解主要取决于局部细胞外间质中LTA₄H和ACE浓度,而这与肺血管通透性密切相关。AcPGP能够引起血管内皮通透性增加^[12],这导致肺组织中LTA₄H与ACE浓度升高,PGP和AcPGP降解加速,浓度降低^[11,13]。这一负反馈机制有效确保了PGP与AcPGP不会在健康的肺组织中长期积累。

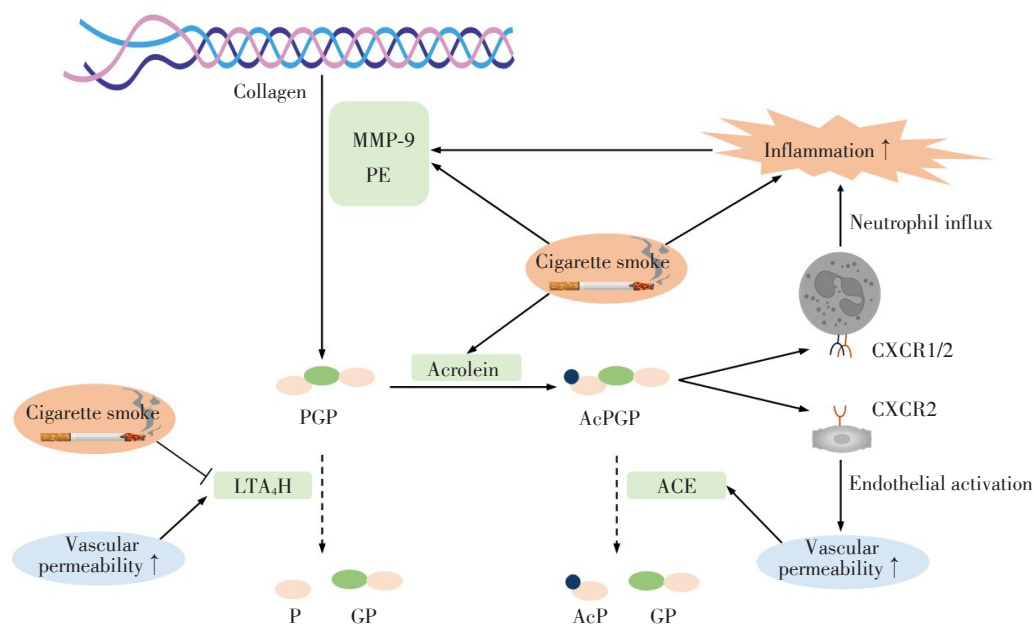


图1 肺部AcPGP的表达与调控
Figure 1 Expression and regulation of AcPGP in the lungs

1.3 AcPGP的主动转运

寡肽转运蛋白2(peptide transporter 2, PEPT2)是一种跨膜转运载体,能够逆浓度转运小肽及肽类药物,在2型肺泡上皮细胞、支气管上皮和小血管内皮表达丰富^[14]。研究发现,在小鼠气管内灌注同位素标记的外源性AcPGP后,支气管肺泡灌洗液(broncho alveolar lavage fluid, BALF)中标记肽的浓度随时间迅速下降,并重新分布到肺外部位,而这一

过程可被PEPT2竞争性抑制剂头孢羟氨苄阻断^[15]。这一研究提示PEPT2可通过介导AcPGP的主动转运调控其局部浓度。

1.4 中性粒细胞-AcPGP正反馈循环

在炎症等病理条件下,MMP、PE以及活性醛类物质持续促进AcPGP生成,超出机体的负反馈调节能力^[5]。AcPGP作为一种强效的中性粒细胞趋化因子,可引起中性粒细胞进一步在炎症部位聚集;

AcPGP还通过增加肺血管通透性,加剧局部中性粒细胞浸润和炎症反应^[16]。此外,通过激活ERK1/2-MAPK通路,AcPGP进一步促进中性粒细胞释放MMP-9等细胞因子^[17],这些效应共同加剧胶原降解和AcPGP持续生成,形成了一个“中性粒细胞-AcPGP-中性粒细胞”的正反馈循环,引起持续性中性粒细胞炎症。

1.5 吸烟与AcPGP失衡

吸烟是导致肺部AcPGP失衡的重要因素。香烟烟雾可以上调MMP-8、MMP-9和PE的表达与活性,增加胶原降解与PGP生成^[18]。同时,香烟烟雾中的有害醛类物质如丙烯醛,不仅促进PGP乙酰化生成AcPGP,还抑制LTA₄H的氨基肽酶活性,减少PGP的降解^[19]。这些效应共同促进了AcPGP在肺部的积累,加剧炎症反应和组织损伤。

2 AcPGP的生物学功能

2.1 AcPGP的结构与功能

经典的ELR⁺CXC趋化因子如CXCL8通过保守的丝氨酸-甘氨酸-脯氨酸(Ser-Gly-Pro,SGP)基序与C-X-C基序趋化因子受体1和2(C-X-C chemokine receptor type 1/2,CXCR1/2)结合。AcPGP的结构和这一配体结合区域高度相似,是已知能够与CX-R1/2结合的最短序列^[16]。由于脯氨酸残基存在顺/反异构,AcPGP以4种异构体的混合形式存在(LL-、LD-、DL-与DD-AcPGP)。核磁共振光谱结构表征发现,LL-AcPGP与CXCL8-CXCR1/2结合区域E²⁹S³⁰G³¹P³²重叠度最高,趋化激活中性粒细胞活性最强;而DD-AcPGP的功能基团与G³¹P³²区域呈相反方向排列,尽管能够与CXCR1/2结合,但并无生物学活性,可能是一种CXCR1/2的抑制剂^[20]。

CXCR1/2在中性粒细胞高表达,在巨噬细胞等免疫细胞表达较丰富,此外在包括支气管上皮细胞、血管内皮细胞、肺泡上皮细胞及成纤维细胞表面均有一定表达。AcPGP通过CXCR1/2表现出复杂的生物学效应,这些效应具有细胞类型特异性^[5,21-22]。

2.2 中性粒细胞

AcPGP通过结合中性粒细胞表面的CXCR1/2,表现出与白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2,MIP-2)等经典的ELR⁺CXC趋化因子类似的中性粒细胞趋化效应^[16]。此外,AcPGP通过激活ERK1/2-MAPK通路促进中性粒细胞释放MMP-9^[17]。AcPGP的趋化作用导致中性粒细胞在炎症部位聚集,并分

泌更多MMP-9等细胞因子^[17],进而产生更多的AcPGP,形成正反馈循环,导致持续性炎症。因此,持续升高的AcPGP是一种中性粒细胞性炎症的新型标志物。

除了趋化促炎作用,在脓毒症模型中发现AcPGP可以作用于免疫细胞表面CXCR2表现出免疫调节效应。AcPGP在体外处理小鼠脾脏细胞与人白细胞后,上调了1型细胞因子干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)和白细胞介素-12(interleukin-12,IL-12)表达,但抑制炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)表达^[23]。脓毒症小鼠模型中,AcPGP促进免疫细胞分泌过氧化氢增强杀菌活性,同时抑制免疫细胞凋亡,减轻肺部炎症^[23]。

2.3 内皮细胞

AcPGP通过CXCR2途径活化内皮细胞Rac1-PAK-ERK信号轴,增加细胞旁通透性。体内与体外研究中,AcPGP诱导局部血管渗漏,显著增加肺血管通透性,而AcPGP拮抗剂RTR能有效减轻脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的肺部渗漏^[12]。除了对内皮细胞的直接影响,AcPGP诱导中性粒细胞趋化,刺激中性粒细胞与上皮细胞分泌MMP-9,进一步破坏屏障功能,增强局部通透性。AcPGP上调人内皮祖细胞迁移、增殖与血管形成,局部应用AcPGP加速动物皮肤切口新生血管形成,阻断CXCR2则显著延迟了伤口愈合^[24]。

2.4 上皮细胞

小鼠及人原代气道上皮细胞,以及多个气道上皮细胞系均高表达CXCR2,气道上皮细胞可以通过CXCR2对AcPGP刺激作出反应。AcPGP通过CXCR2显著增强了人类肺支气管上皮细胞的增殖、径向扩散和板状伪足形成,这是上皮快速修复的关键特征^[25]。此外,AcPGP通过CXCR2刺激支气管上皮细胞释放CXCL8与MMP-9,参与了中性粒细胞炎症^[26]。

2.5 其他类型细胞

巨噬细胞、肺泡上皮细胞、成纤维细胞等多种细胞表达CXCR2,但AcPGP对于此类细胞的作用有待进一步研究。

3 AcPGP与呼吸系统疾病

3.1 COPD

中性粒细胞相关肺损伤是COPD发生发展的关

键环节^[27]。作为趋化因子,AcPGP招募中性粒细胞加重中性粒细胞炎症,促进中性粒细胞释放蛋白酶,并进一步促进了AcPGP生成,这一正反馈过程导致持续的气道炎症与ECM持续破坏,与COPD的发生发展密切相关^[28](图2)。

香烟烟雾刺激可诱导小鼠肺部炎症与BAL中AcPGP水平上调与肺气肿改变,而长期外源性AcPGP刺激可直接诱导肺部中性粒细胞炎症与肺气肿^[26]。AcPGP拮抗剂RTR可有效抑制香烟烟雾或AcPGP诱导的小鼠气道炎症与肺气肿^[26]。SPIROMICS队列研究发现,COPD患者痰液中AcPGP水平增高,与FEV₁/FVC、肺功能GOLD分期、小气道和肺气肿CT定量参数PRM相关,且痰液中AcPGP水平升高还预示短期内COPD急性加重的风险^[29]。然而与痰液不同,循环中AcPGP水平与症状、肺功能及加重风险无关^[29],这可能与循环中高浓度的LTA₄H和ACE有关。循环LTA₄H主要由肝细胞合成,其活性受白蛋白水平影响,提示在评估COPD患者的PGP水平时需考虑肝功能和血浆白蛋白水平^[13]。此外,多种治疗COPD的药物可能通过降低AcPGP水平来减轻炎症和改善肺功能。例如在罗氟司特治疗COPD的临床试验中观察到AcPGP水平下降与肺部炎症减轻^[30]。

这些研究提示AcPGP可作为COPD鉴别诊断、病情严重程度评估和疗效监测的潜在生物标志物,而且AcPGP途径可能是COPD治疗的重要潜在靶点。

3.2 支气管哮喘

气道炎症、气道高反应性和气道重塑是哮喘显著的临床特征,但哮喘是一种具有异质性的慢性气道疾病,其炎症类型多样。在早期的一些研究中未发现AcPGP与哮喘直接相关,在哮喘患者和动物模型BALF中均未发现AcPGP水平升高^[31-32]。在一项屋尘螨诱导的小鼠过敏性哮喘研究中,敲除LTA₄H后导致了BALF中PGP升高与严重的气道高反应,且进一步体外与体内研究证实AcPGP促进气道上皮病理性重塑与高分泌^[25]。此外,对UK cohort和US cohort两个不同队列进行亚组分析发现,中重度哮喘患者痰液AcPGP水平相较健康或轻度哮喘人群升高^[25]。这一研究可能解释了LTA₄H作为炎症介质白三烯B₄(leukotriene B₄, LTB₄)生物合成的限速酶,但其抑制剂在哮喘临床试验中未能取得预期疗效。这可能由于LTA₄H抑制剂阻断了LTB₄的生成,却同时导致PGP及其乙酰化形式AcPGP的积累,从而在局部促进炎症反应,部分抵消了因减少LTB₄而带来的抗炎效果^[33]。

这一研究提示,气道局部AcPGP水平可能有助于鉴别伴有明显的气道重塑与气道高反应的中重度中性粒细胞性哮喘这一特殊亚型(图2)。中性粒细胞性哮喘对传统糖皮质激素治疗反应较差,AcPGP相关治疗策略并可能是此型患者治疗的新靶点。

3.3 ARDS

AcPGP可通过促进中性粒细胞趋化和增加内皮通透性加重肺损伤,这是ARDS的典型病理特征。小鼠气管内滴注LPS诱导的急性肺损伤模型中,BALF中AcPGP水平升高,左旋精氨酸-苏氨酸-精氨酸(L-arginine-threonine-arginine, RTR)处理显著减轻肺中性粒细胞浸润、肺通透性和实质炎症^[34]。另一项研究中ARDS患者血浆在体外可诱导人内皮细胞VE-cadherin磷酸化并破坏内皮屏障功能,这些效应可被RTR阻断^[12]。ARDS患者BALF中AcPGP水平显著高于心源性水肿和非肺疾病机械通气患者。在ARDS和非ARDS人群中,BALF中AcPGP水平与氧合指数显著负相关,与APACHE评分和呼吸机使用天数显著正相关^[34]。

另一方面,在脓毒症等疾病中,AcPGP可能通过免疫调节发挥保护作用。在一项盲肠结扎穿孔小鼠脓毒症模型研究中,AcPGP皮下注射显著提高了脓毒症模型小鼠的存活率,但对CXCR2缺陷小鼠并无保护作用。脓毒症体内、体外实验证实,AcPGP通过产生过氧化氢增强杀菌活性,抑制肺部炎症,并减少免疫细胞凋亡。AcPGP直接增加了白细胞中IFN- γ 水平,并下调促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达^[23],但目前尚无临床研究数据证实(图2)。

3.4 IPF

与炎症性疾病不同,AcPGP在IPF中可能具有保护作用,具体机制尚不明确。外源性AcPGP或卡托普利显著减轻了博来霉素诱导的小鼠肺纤维化,而AcPGP拮抗剂RTR则抵消了这一保护效应^[11]。另一项报道称抑制LTA₄H可以减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化^[35]。在IPF患者的BALF中无法测出AcPGP,但检测到高水平的ACE^[11]与LTA₄H^[36]。近期越来越多的证据支持微血管通透性增加是肺纤维化的重要致病因素^[37],推测IPF患者血管通透性增加引起气道局部LTA₄H与ACE水平增高,进而导致肺组织局部PGP与AcPGP的过度降解,可能参与了肺纤维化发生发展。这一假设与部分临床观察结果相一致,例如IPF患者可以从血管紧张素转换酶抑制剂(ACE inhibitor, ACEI)受益,但是血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)

的疗效则不明确^[38]。

AcPGP对肺纤维化的影响机制尚不明确,推测AcPGP促进上皮增殖与修复,刺激局部炎症与蛋白酶分泌等机制可能对病理性重塑产生抑制。在肺纤维化疾病中,活化的成纤维细胞是病理性ECM沉积的主要效应细胞(图2)。在一项胰腺导管腺癌研究中,激活CXCR2显著抑制癌相关成纤维细

胞α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)与I型胶原蛋白表达^[39]。另一项研究中,甘氨酸-脯氨酸(gly-pro, GP)抑制了Smad2/3的磷酸化,通过抑制TGF-β1-ATF4-丝氨酸/甘氨酸生物合成途径降低胶原蛋白表达^[40]。然而AcPGP对于肺成纤维细胞的直接作用尚未见报道,有待进一步深入研究。

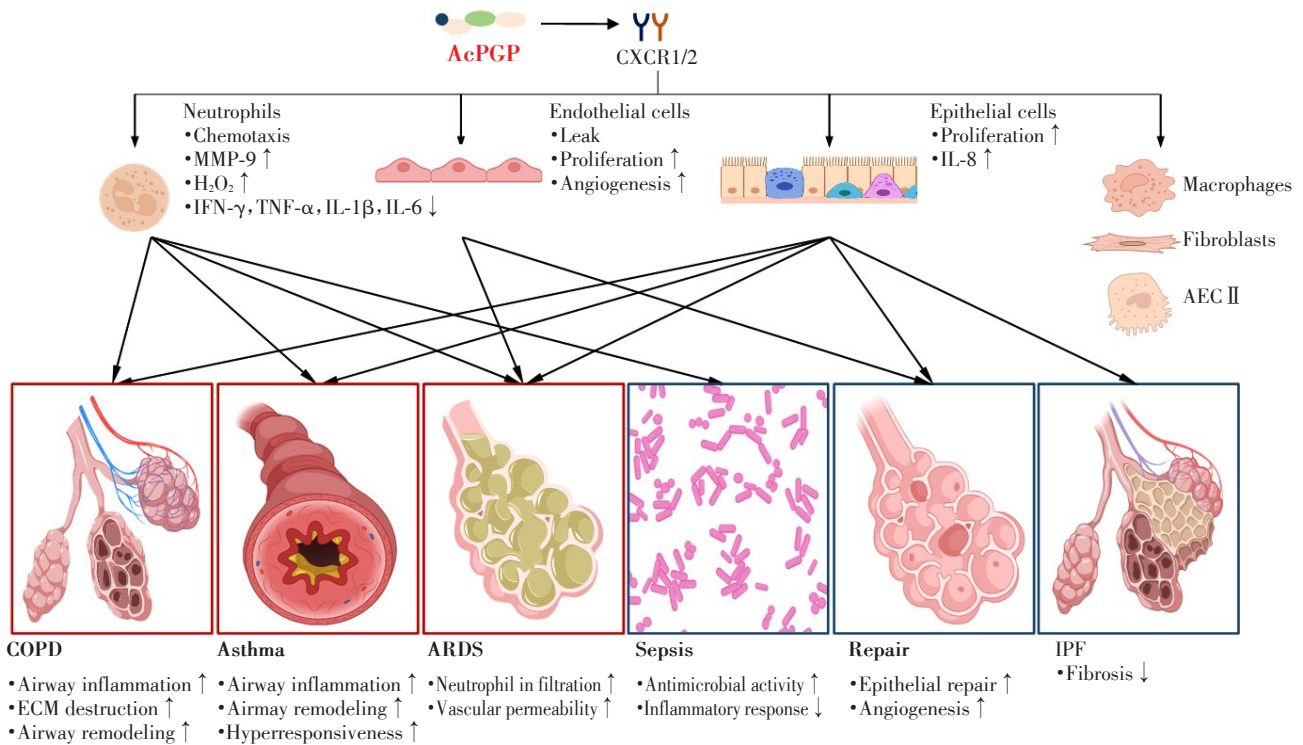


图2 AcPGP与肺部疾病
Figure 2 AcPGP and lung diseases

4 AcPGP相关干预策略

AcPGP为相关呼吸系统疾病治疗提供了新思

路,如调控AcPGP的生成、代谢,以及阻断AcPGP-CXCR1/2信号通路等。现将相关临床干预策略归纳如下,见表1。

表1 AcPGP相关干预策略
Table 1 AcPGP-related intervention strategies

Intervention strategie	Target	Clinical significances
AcPGP generation	MMPs	MMP inhibitors → collagen degradation ↓ → PGP ↓ → inflammation ↓
	PE	ZPP → collagen degradation ↓ → PGP ↓ → inflammation ↓
	Acrolein	Smoking cessation, NAC → Acrolein ↓ → PGP acetylation ↓, LTA ₄ H activity ↑ → AcPGP ↓ → inflammation ↓
AcPGP degradation	LTA ₄ H	LTA ₄ H inhibition → LTB ₄ ↓ → inflammation ↓, while PGP degradation ↓ → PGP/AcPGP ↑ → inflammation ↑. A new generation of highly potent and selective LTA ₄ H inhibitor is in need
	ACE	ACEI → AcPGP degradation ↓ → AcPGP ↑ → pulmonary fibrosis ↓. AcPGP may contribute to the anti-fibrotic effects of ACEI
AcPGP transport	PEPT2	PEPT2 inhibition → AcPGP transport ↓ → local AcPGP ↑ → inflammation ↑
	PGP/AcPGP	PGP/AcPGP antagonist RTR → inflammation ↓
AcPGP-CXCR1/2 signal	CXCR1/2	CXCR1/2 inhibitors → inflammation ↓

4.1 抑制蛋白酶活性

蛋白酶与抗蛋白酶系统失衡与呼吸疾病发生发展密切相关,为COPD等呼吸疾病的治疗提供了新方向^[41-42]。PGP的生成依赖于MMP与PE对胶原蛋白的降解,通过抑制MMP和PE活性减少PGP与AcPGP生成,有助于减轻炎症细胞浸润和ECM降解,是一种潜在的抗炎与肺保护策略。

现有的多种药物表现出MMP、PE等蛋白酶抑制活性,在炎症与肺气肿治疗中展现出巨大潜力^[28],其治疗效应可能与AcPGP及中性粒细胞性炎症有关。例如吸入活性乳酸菌株抑制肺部中性粒细胞性炎症,与抑制MMP-9活性进而减少PGP生成有关^[43]。罗氟司特通过抑制PE活性,降低了COPD患者AcPGP水平,减轻了炎症反应^[30]。苄氧羰基脯氨酸-脯氨酸(ZPP)是一种新型PE抑制剂,在心肌移植后排异模型中减轻了早期中性粒细胞移植侵入,并降低了促炎细胞因子的表达^[44]。

4.2 戒烟与清除活性醛类物质

吸烟是肺部AcPGP失衡的重要驱动因素,尽早戒烟有助于降低气道AcPGP水平以及持续的气道炎症与肺组织破坏^[45]。丙烯醛等活性醛类物质是香烟烟雾中的主要有害成分^[46],活性醛类通过诱导PGP乙酰化并抑制LTA₄H氨基肽酶活性,进而引起AcPGP失衡并参与中性粒细胞性炎症。氧化应激是活性醛类生成的重要驱动因素,在COPD等呼吸疾病的发病机制中起着关键作用^[47]。目前N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)在COPD治疗临床应用中仍有争议^[48],研究表明NAC能够有效清除活性氧和活性醛类,降低吸烟诱导的AcPGP升高及中性粒细胞浸润^[19]。

4.3 阻断AcPGP-CXCR1/2通路

阻断AcPGP-CXCR1/2通路是一种有潜力的抗炎疗法。RTR能够PGP互补结合,是有效的PGP/AcPGP拮抗剂。在大量体外和体内研究中,RTR抑制了香烟烟雾、LPS或外源性AcPGP诱导的肺部中性粒细胞迁移和激活,进一步抑制了肺血管通透性增加、肺部炎症、肺气肿与气道重塑等病理改变。

ZPP不仅是一种PE活性抑制剂,同时能够拮抗AcPGP与CXCR结合,是一种新型的AcPGP-CXCR1/2抑制剂,体外研究中有效抑制LPS诱导的肺部中性粒细胞炎症^[49]。

由于CXCR1/2是ELR⁺CXC趋化因子与AcPGP的共同受体,抑制CXCR1和CXCR2能有效减少中

性粒细胞的迁移和激活^[22,50]。然而,此类新型靶向抗炎药物的临床疗效仍有待进一步验证。在近期一项针对轻中度COPD患者的随机双盲安慰剂对照的IIb期临床研究(NCT03034967)中,与安慰剂组相比,CXCR-2拮抗剂danirixin治疗组未显示出明显的疗效获益^[51]。

4.4 调控AcPGP降解

4.4.1 LTA₄H水解酶抑制剂

LTA₄H通过水解酶活性将白三烯A₃(leukotriene A₃, LTA₃)转化为炎症介质LTB₄,同时通过氨基肽酶活性降解PGP。这种促进与抑制炎症的双重活性提示需要开发保留氨基肽酶活性的新型选择性LTA₄H水解酶抑制剂,在减少LTB₄生成减轻炎症的同时避免PGP/AcPGP堆积^[33]。既往认为中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)降解LTA₄H,但一项最新研究发现,NE切割LTA₄H过程中并未破坏其氨基肽酶结构域,反而因底物结合位点暴露而增强了PGP的降解活性^[52]。这一发现表明,LTA₄H有可能同时抑制水解酶活性和增强氨基肽酶活性,从而更好发挥抗炎作用。

4.4.2 ACEI

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在肺稳态维持和疾病发展中起重要作用^[53]。ACE是RAS的核心组分,经典作用是通过将血管紧张素I(angiotensin I, Ang I)转化为血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)来调节血管收缩和炎症反应。然而ACE是一种多功能酶,体细胞型ACE通过N端和C端两个同源的具有催化活性的结构域,除Ang I外,可水解缓激肽(bradykinin)、AcPGP以及另一乙酰化短肽AcSDKP等多种底物^[54]。ACEI抑制ACE活性,减少Ang II生成,进而抑制肺组织局部RAS失衡,改善炎症、氧化应激和纤维化等病理过程^[55]。ACEI还可以通过抑制ACE介导的AcPGP降解,上调AcPGP水平,进而影响肺部炎症、修复与纤维化改变。这一新机制是对局部RAS系统认识的补充,有助于对ACEI临床效果的全面理解,也为肺纤维化等疾病的治疗提供了新的思路。

4.5 调节AcPGP转运

小肽转运载体2(peptide transporter 2, PEPT2)是肺上皮中广泛分布的一种小肽转运体,对AcPGP进行主动运输,进而降低气道局部AcPGP水平与炎症^[15]。PEPT2的表达与功能受到激素水平、疾病、药物等多种因素调节,进而影响局部AcPGP水平与炎症。如头孢菌素类抗生素通过竞争性抑制PEPT2活性,增

加气道局部 AcPGP 水平,加重炎症^[15]。糖皮质激素如地塞米松或布地奈德抑制了肺泡上皮 PEPT2 功能^[56],其对于 AcPGP 与肺部炎症的影响有待进一步探讨。

5 小 结

AcPGP 是胶原蛋白衍生的一种重要基质因子,通过与多种细胞表面 CXCR1/2 受体结合,在中性粒细胞趋化、免疫调节、内皮活化与血管通透性、上皮修复增殖等病理生理过程中发挥重要作用。在气道炎症、急性肺损伤、肺纤维化等多种呼吸系统疾病诊治中,AcPGP 可作为一种新型生物标志物和潜在干预靶点。然而,AcPGP 在肺纤维化等疾病中的具体机制,及其对肺成纤维细胞等多种细胞的作用仍有待进一步深入研究。

利益冲突声明:

所有作者声明没有利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interest.

作者贡献声明:

所有作者都对本文的撰写作出了贡献。范亮提出主要的概念,负责组织大纲及撰写手稿。肖心儒负责文献综述、资料整理和手稿修改。张倩监督、审阅并批准了文章的最终版本。

Author's Contributions:

All authors contributed to the review article. FAN Liang proposed the main conceptual idea, and organized the framework and drafted the manuscript. XIAO Xinru was responsible for literature review, data organization, and manuscript revision. ZHANG Qian supervised, reviewed and approved the final version of the paper.

[参考文献]

- [1] BURGESS J K, HARMSSEN M C. Chronic lung diseases: entangled in extracellular matrix [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(163): 210202
- [2] BURGESS J K, WEISS D J, WESTERGREN - THORSSON G, et al. Extracellular matrix as a driver of chronic lung diseases [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 70(4): 239-246
- [3] JARIWALA N, OZOLS M, BELL M, et al. Matrikines as mediators of tissue remodelling [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 185: 114240
- [4] CHEN K Q, XU M M, LU F, et al. Development of matrix metalloproteinases-mediated extracellular matrix remodeling in regenerative medicine: a mini review [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2023, 20(5): 661-670
- [5] PATEL D F, SNELGROVE R J. The multifaceted roles of the matrikine Pro-Gly-Pro in pulmonary health and disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(148): 180017
- [6] MINCHAM K T, BRUNO N, SINGANAYAGAM A, et al. Our evolving view of neutrophils in defining the pathology of chronic lung disease [J]. *Immunology*, 2021, 164(4): 701-721
- [7] DE ALMEIDA L G N, THODE H, ESLAMBOLCHI Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 712-768
- [8] GAGGAR A, JACKSON P L, NOERAGER B D, et al. A novel proteolytic cascade generates an extracellular matrix-derived chemoattractant in chronic neutrophilic inflammation [J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5662-5669
- [9] TULEN C B M, OPPERHUIZEN A, VAN SCHOOTEN F J, et al. Disruption of the molecular regulation of mitochondrial metabolism in airway and lung epithelial cells by cigarette smoke: are aldehydes the culprit? [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 299
- [10] SNELGROVE R J, JACKSON P L, HARDISON M T, et al. A critical role for LTA₄H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation [J]. *Science*, 2010, 330(6000): 90-94
- [11] O'REILLY P J, DING Q, AKTHAR S, et al. Angiotensin-converting enzyme defines matrikine-regulated inflammation and fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(22): e91923
- [12] HAHN C S, SCOTT D W, XU X, et al. The matrikine N- α -PGP couples extracellular matrix fragmentation to endothelial permeability [J]. *Sci Adv*, 2015, 1(3): e1500175
- [13] MINCHAM K T, AKTHAR S, PATEL D F, et al. Airway extracellular LTA₄H concentrations are governed by release from liver hepatocytes and changes in lung vascular permeability [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(8): 114630
- [14] WANG C H, CHU C, JI X, et al. Biology of peptide transporter 2 in mammals: new insights into its function, structure and regulation [J]. *Cells*, 2022, 11(18): 2874
- [15] ROBISON S W, LI J D, VIERA L, et al. A mechanism for matrikine regulation in acute inflammatory lung injury [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(7): e140750
- [16] WEATHINGTON N M, VAN HOUWELINGEN A H, NOERAGER B D, et al. A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation [J]. *Nat Med*, 2006, 12(3): 317-323
- [17] XU X, JACKSON P L, TANNER S, et al. A self-propagating matrix metalloproteinase-9(MMP-9) dependent cycle of chronic neutrophilic inflammation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15781
- [18] ŚNIADACH J, KICMAN A, MICHALSKA-FALKOWSKA A, et al. Changes in concentration of selected biomarkers

- of exposure in users of classic cigarettes, E-cigarettes, and heated tobacco products-a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1796
- [19] HARDISON M T, BROWN M D, SNELGROVE R J, et al. Cigarette smoke enhances chemotaxis via acetylation of proline-glycine-proline [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4(7): 2402-2409
- [20] JACKSON P L, NOERAGER B D, JABLONSKY M J, et al. A CXCL8 receptor antagonist based on the structure of N-acetyl-proline-glycine-proline [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(3): 435-442
- [21] LAZENNEC G, RAJARATHNAM K, RICHMOND A. CXCR2 chemokine receptor-a master regulator in cancer and physiology [J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(1): 37-55
- [22] XIE Y S, KUANG W B, WANG D W, et al. Expanding role of CXCR2 and therapeutic potential of CXCR2 antagonists in inflammatory diseases and cancers [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 250: 115175
- [23] KIM S D, LEE H Y, SHIM J W, et al. Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(2): 243-251
- [24] KWON Y W, HEO S C, LEE T W, et al. N-acetylated proline-glycine-proline accelerates cutaneous wound healing and neovascularization by human endothelial progenitor cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43057
- [25] PATEL D F, PEIRÓ T, SHOEMARK A, et al. An extracellular matrix fragment drives epithelial remodeling and airway hyperresponsiveness [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(455): eaaq0693
- [26] RODA M A, XU X, ABDALLA T H, et al. Proline-glycine-proline peptides are critical in the development of smoke-induced emphysema [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(5): 560-566
- [27] LIAO S X, WANG Y W, SUN P P, et al. Prospects of neutrophilic implications against pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease: pharmacological insights and technological advances [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113634
- [28] CHRISTOPOULOU M E, PAPAKONSTANTINO E, STOLZ D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3786
- [29] WELLS J M, XING D Q, VIERA L, et al. The matrikine acetyl-proline-glycine-proline and clinical features of COPD: findings from SPIROMICS [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 254
- [30] WELLS J M, JACKSON P L, VIERA L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of roflumilast effect on proline-glycine-proline and neutrophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(8): 934-942
- [31] O'REILLY P, JACKSON P L, NOERAGER B, et al. N-alpha-PGP and PGP, potential biomarkers and therapeutic targets for COPD [J]. *Respir Res*, 2009, 10(1): 38
- [32] SETLAKWE E L, LEMOS K R, LAVOIE-LAMOUREUX A, et al. Airway collagen and elastic fiber content correlates with lung function in equine heaves [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(3): L252-L260
- [33] RÖHN T A, NUMAO S, OTTO H, et al. Drug discovery strategies for novel leukotriene A4 hydrolase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(12): 1483-1495
- [34] SHARMA N S, LAL C V, LI J D, et al. The neutrophil chemoattractant peptide proline-glycine-proline is associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(5): L653-L661
- [35] LI X H, XIE M D, LU C, et al. Design and synthesis of leukotriene A4 hydrolase inhibitors to alleviate idiopathic pulmonary fibrosis and acute lung injury [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112614
- [36] SUVEIZDYTE K, PATEL D F, PYLE C J, et al. Overzealous degradation of collagen fragment Pro-Gly-Pro by leukotriene A4 hydrolase (LTA₄H) perpetuates fibrosis in IPF [C] // Mechanisms of Lung Injury and Repair. European Respiratory Society, 2022: 127
- [37] PROBST C K, MONTESI S B, MEDOFF B D, et al. Vascular permeability in the fibrotic lung [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1900100
- [38] KREUTER M, LEDERER D J, MOLINA-MOLINA M, et al. Association of angiotensin modulators with the course of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2019, 156(4): 706-714
- [39] AWAJI M, SAXENA S, WU L Y, et al. CXCR2 signaling promotes secretory cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9405-9418
- [40] KIM H, JANG Y, RYU J, et al. The dipeptide gly-pro (GP), derived from *Hibiscus sabdariffa*, exhibits potent antifibrotic effects by regulating the TGF- β 1-ATF4-serine/glycine biosynthesis pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13616
- [41] MCKELVEY M C, BROWN R, RYAN S, et al. Proteases, mucus, and mucosal immunity in chronic lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 5018
- [42] ĆWILICHOWSKA N, ŚWIDERSKA K W, DOBRZYŃ A, et al. Diagnostic and therapeutic potential of protease inhibition [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 88: 101144
- [43] NICOLA T, WENGER N, XU X, et al. A lactobacilli-

- based inhaled live biotherapeutic product attenuates pulmonary neutrophilic inflammation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):7113
- [44] PAYNE G A, SHARMA N S, LAL C V, et al. Prolyl endopeptidase contributes to early neutrophilic inflammation in acute myocardial transplant rejection [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(6):e139687
- [45] WELLS J M, O'REILLY P J, SZUL T, et al. An aberrant leukotriene A4 hydrolase-proline-glycine-proline pathway in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(1): 51-61
- [46] HIKISZ P, JACENIK D. The tobacco smoke component, acrolein, as a major culprit in lung diseases and respiratory cancers: molecular mechanisms of acrolein cytotoxic activity [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 879
- [47] WANG C X, ZHOU J D, WANG J Q, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):248
- [48] ZHOU Y M, WU F, SHI Z, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):8468
- [49] RUSSELL D W, HARDISON M, GENSCHEMER K R, et al. Benzyloxycarbonyl - proline - proline (ZPP): dual complementary roles for neutrophil inhibition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(4):691-696
- [50] MATTOS M S, FERRERO M R, KRAEMER L, et al. CXCR1 and CXCR2 inhibition by ladarixin improves neutrophil-dependent airway inflammation in mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:566953
- [51] LAZAAR A L, MILLER B E, DONALD A C, et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):149
- [52] XU X, LI J D, GREEN T J, et al. Neutrophil elastase-dependent cleavage of LTA₄H alters its aminopeptidase activity in cystic fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(3): 2301512
- [53] MASCOLO A, SCAVONE C, RAFANIELLO C, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the heart and lung: focus on COVID-19 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:667254
- [54] QIU Y Y, WANG Z W, ZHANG X T, et al. A long-acting isomer of Ac-SDKP attenuates pulmonary fibrosis through SRPK1-mediated PI3K/AKT and Smad2 pathway inhibition [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(12):2611-2626
- [55] GAN P X L, LIAO W, LINKE K M, et al. Targeting the renin-angiotensin system for respiratory diseases [J]. *Adv Pharmacol*, 2023, 98:111-144
- [56] TAKANO M, KURIYAMA S, KAMEDA N, et al. Effect of corticosteroids on peptide transporter 2 function and induction of innate immune response by bacterial peptides in alveolar epithelial cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(2):213-219

[收稿日期] 2025-02-28

(本文编辑:戴王娟)

.....

(上接第1527页)

- sponse to radiochemotherapy: deep learning *vs.* machine learning [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):62
- [64] AASMA SHAUKAT. Blood test can detect colorectal cancer in average-risk individuals [R]. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, January 23-25, 2025, San Francisco, CA
- [65] CHEN Q, CAI M, FAN X, et al. An artificial intelligence-based ecological index for prognostic evaluation of colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):763
- [66] NETO P C, MONTEZUMA D, OLIVEIRA S P, et al. An interpretable machine learning system for colorectal cancer diagnosis from pathology slides [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1):56
- [67] ZHAO Z A, FENG X F, REN X Q, et al. Uncertainty-guided cross learning *via* CNN and transformer for semi-supervised honeycomb lung lesion segmentation [J/OL]. *Phys Med Biol*, 2023, 68(24). [2023-12-23]. DOI: 10.1088/1361-6560/ad0eb2
- [68] BHINDER B, GILVARY C, MADHUKAR N S, et al. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4):900-915
- [69] MULENGA M, RAJAMANIKAM A, KUMAR S, et al. Revolutionizing colorectal cancer detection: a breakthrough in microbiome data analysis [J]. *PLoS One*, 2025, 20(1): e0316493
- [70] SPADACCINI M, TROYA J, KHALAF K, et al. Artificial Intelligence-assisted colonoscopy and colorectal cancer screening: where are we going? [J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(7):1148-1155

[收稿日期] 2025-06-17

(本文编辑:唐震)