

• 论 著 •

Exocyst 复合物关键亚基 Sec3 蛋白在气道黏液高分泌中的作用研究*

王 齐¹, 周向东^{1△}, 李 琪¹, 钟有清¹, 王远礼¹, 胡基杨²

海南医学院第一附属医院: 1. 呼吸内科; 2. 检验科, 海南海口 570102

摘 要:目的 探讨 Exocyst 复合物关键亚基 Sec3 蛋白在气道黏液高分泌形成过程中的作用。方法 将 60 只大鼠随机分成 3 组: 正常对照组, 烟雾暴露组、烟雾暴露+人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)组。烟雾暴露组大鼠采用烟雾暴露法建立慢性支气管炎病理改变, HNE 攻击形成气道黏液高分泌大鼠模型。取肺组织支气管上皮, 观察气道上皮杯状细胞的增生及黏液分泌情况, 测定 Sec3 和 MUC5AC 蛋白表达。HNE 处理人支气管上皮细胞(16HBE), 分析 HNE 对 16HBE 的 Sec3、p-Sec3 和 MUC5AC 蛋白表达的影响。sh-Sec3 转染 HNE 处理的 16HBE, 分析转染效率, 以及 Sec3 对 HNE 诱导的 16HBE 中 MUC5AC 分泌情况的影响。免疫共沉淀鉴定 Sec3 与 MUC5AC 的相互作用。结果 与正常对照组比较, 烟雾暴露组和烟雾暴露+HNE 组大鼠气道上皮杯状细胞增生及黏液分泌量增加, Sec3 和 MUC5AC 蛋白表达水平升高, 且烟雾暴露+HNE 组变化更明显($P<0.05$); 与 16HBE 组比较, 16HBE+HNE 组的 Sec3、p-Sec3 和 MUC5AC 蛋白相对表达水平升高($P<0.05$), 且呈时间依赖性; 与 16HBE+HNE 组和空质粒转染组比较, sh-Sec3 组 Sec3 蛋白和 mRNA 及 MUC5AC 蛋白相对表达水平降低($P<0.05$); Sec3 蛋白可被 MUC5AC 抗体共沉淀, MUC5AC 蛋白亦可被 Sec3 抗体共沉淀, 且在 HNE 刺激下, 这种相互作用可加强。结论 Sec3 参与气道黏液高分泌过程, 且与 MUC5AC 在体内外环境中均具有相互作用, 介导了 HNE 诱导的 MUC5AC 高分泌。

关键词: 气道黏液高分泌; Exocyst 复合物; Sec3; 人中性粒细胞弹性蛋白酶; 气道黏蛋白 5AC

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.016

中图法分类号: R562.2

文章编号: 1673-4130(2022)03-0326-06

文献标志码: A

The role of the key subunit Sec3 protein of the Exocyst complex in airway mucus hypersecretion*WANG Qi¹, ZHOU Xiangdong^{1△}, LI Qi¹, ZHONG Youqing¹, WANG Yuanli¹, HU Jiyang²

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory,

the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: Objective To investigate the role of Exocyst subunit Sec3 in the airway mucus hypersecretion.

Methods Sixty rats were randomly divided into 3 groups: normal control group, smoke exposure group, smoke exposure+human neutrophil elastase (HNE) group. Rats in the smoke exposure group used smoke exposure to establish pathological changes of chronic bronchial inflammation, and HNE attacked to form a rat model of airway mucus hypersecretion. The bronchial epithelium of lung tissue was taken to observe the goblet cells and mucus secretion in the airway epithelium. The expression of SEC3 and airway epithelial 5AC (MUC5AC) were determined. Human bronchial epithelioid cells (16HBE) were treated with HNE. Then the effect of HNE on the expression of Sec3, p-Sec3 and MUC5AC protein in 16HBE were analyzed. Sh-Sec3 was transfected into HNE-treated 16HBE, and the transfection efficiency was analyzed, then the effect of Sec3 on the hypersecretion of MUC5AC in 16HBE induced by HNE was discussed. Co-immunoprecipitation was used to identify the interaction between Sec3 and MUC5AC. **Results** Compared with normal control group, the remaining two groups had a significant increase in airway epithelial goblet cells proliferation and mucus secretion as well as in expression levels of Sec3 and MUC5AC proteins, and all the changes were more significant in smoke exposure+HNE group than in smoke exposure group ($P<0.05$). Compared with 16HBE group, the relative expression of Sec3, p-Sec3 and MUC5AC protein of 16HBE+HNE group increased with a time-de-

* 基金项目: 海南省卫生和计划生育委员会基金项目(18A200133); 海南医学院第一附属医院青年培育基金项目(HYFYFY201606)。

作者简介: 王齐, 女, 副主任医师, 主要从事慢性气道炎症相关研究。△ 通信作者, E-mail: zxd999@263.cnet。

本文引用格式: 王齐, 周向东, 李琪, 等. Exocyst 复合物关键亚基 Sec3 蛋白在气道黏液高分泌中的作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 327-331.

pendent manner ($P < 0.05$); Compared with 16HBE+HNE group and empty plasmid transfection group, the relative expression of Sec3 protein and mRNA and MUC5AC protein in the sh-Sec3 group were significantly reduced ($P < 0.05$); Sec3 protein and MUC5AC antibody could co-precipitate each other, and this interaction was significantly enhanced under HNE stimulation. **Conclusion** Sec3 participates in the process of airway mucus hypersecretion, and interacts with MUC5AC both in vivo and in vitro, thus mediating the HNE-induced hypersecretion of MUC5AC.

Key words: airway mucus hypersecretion; Exocyst complex; subunit Sec3; human neutrophil elastase; mucin-5 subtype AC

气道黏液高分泌为慢性气道炎性疾病的重要病理特征,且长期气道黏液高分泌状态可引起黏液-纤毛清除功能障碍、肺功能进行性下降,最终导致病情恶化甚至死亡^[1]。黏蛋白是一类具有形成凝胶能力的糖蛋白,其中气道黏蛋白 5AC(MUC5AC)主要分布于气道,参与气道黏液形成^[2]。已有研究表明,MUC5AC 过度生成和分泌是导致气道黏液高分泌的重要原因之一^[3]。另有研究指出,炎症介质、香烟烟雾、冷空气刺激等因素可增加 MUC5AC 的合成,同时亦可促进其胞外极向分泌^[4]。因此猜想,气道黏液高分泌与 MUC5AC 的病理性胞外分泌有关。Exocyst 复合物是介导细胞内蛋白极性胞外分泌的关键因子,广泛分布于组织和器官中,其中 Sec3 稳定定位于分泌活跃区细胞质膜上,常作为细胞分泌位点空间标志物^[5]。患者气道有慢性炎症时,气道上皮杯状细胞数量及 MUC5AC 水平明显高于健康人群,变应原等刺激引发急性发作时,胞质中 MUC5AC 储备量无法在短时间内进一步升高^[6]。故猜想,急性发作引发的气道黏液高分泌可能与胞内分泌活跃区极性诱导 MUC5AC 出胞有关。人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)为目前已知的促气道黏液分泌因子^[7]。本研究采用香烟烟雾暴露法建立慢性支气管炎的病理性改变,然后利用 HNE 攻击,从而形成气道黏液高分泌大鼠模型,同时以人正常支气管上皮细胞作为细胞模型,探讨了 Exocyst 复合物关键亚基 Sec3 蛋白在气道黏液高分泌形成过程中的作用及机制,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物与细胞 SD 大鼠 60 只,SPF 级,成年雄性,体质量 250~300 g,购自河南省实验动物中心,许可证号 SCXK(豫)2017-0001。人支气管上皮细胞(16HBE)购自武汉普诺赛生命科技有限公司,货号 CL-0249。

1.2 仪器与试剂 RPMI-1640 培养基(货号 PM150110)购自武汉普诺赛生命科技有限公司;玉溪牌香烟,焦油量 12 mg,含尼古丁 1.2 mg,含 CO 12 mg,购自红塔烟草集团有限责任公司;HNE(货号 4716)购自上海齐一生物科技有限公司;糖原过碘酸-

雪夫氏(PSA)染色试剂盒(货号 G1281)、总 RNA 提取试剂盒(货号 R1200)、HRP 标记山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G 抗体(货号 SE134)均购自北京索莱宝科技有限公司;兔抗 MUC5AC 单克隆抗体(货号 ab198294)、鼠抗 β -actin 单克隆抗体(货号 ab8226)均购自美国 Abcam 公司;DAB 显色试剂盒(货号 AR1022)购自武汉博士德生物工程有限公司;鼠抗 Sec3 单克隆抗体(货号 sc73353)购自美国 Santa Cruz 公司;反转录试剂盒(货号 205111)购自上海玉博生物科技有限公司;One-Step SYBR 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)试剂盒(货号 QPG-20)购自北京世联博研科技有限公司;ECL 发光液(货号 WBKIS0100)购自上海利翰生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 气道黏液高分泌大鼠模型构建 采用香烟烟雾暴露法建立慢性支气管炎的病理性改变,HNE 攻击形成慢性气道炎症急性发作。适应性饲养大鼠 1 周后,将大鼠随机分为正常对照组、烟雾暴露组、烟雾暴露+HNE 组,每组各 20 只;置于 40 cm×30 cm×20 cm 有机玻璃箱,箱顶部和四周各有 5 个圆形通气孔,直径为 2 cm;点燃香烟后放入玻璃箱,每次 5 支,每天 2 次,持续 12 周;实验前 3 d 烟雾暴露+HNE 组给予香烟烟雾刺激的同时给予 HNE 冲击,生理盐水配置为 100 U/mL 溶液,以超声雾化器雾化吸入,每次 1 h,每天 1 次,诱导急性发作。

1.3.2 PAS 染色 麻醉大鼠后,经肺门至肺边缘进行横切,取支气管肺组织,长约 2~3 mm,4%多聚甲醛固定 48 h;常规脱水、透明、浸蜡,石蜡包埋,制备厚度 5 μ m 切片;按照糖原 PSA 染色试剂盒说明书操作,400 倍下显微镜观察染色情况,随机选取直径在 500~1 000 μ m 的支气管腔区域,测量玫红色染色面积,以其占该区域总面积比例反映气道上皮杯状细胞增生程度;Image ProPlus 软件计算选定区域积分吸光度值,反映黏液分泌量。

1.3.3 免疫组织化学(IHC)染色 取肺组织石蜡切片,脱蜡、水化后,滴加一抗,4 $^{\circ}$ C 过夜孵育;PBS 缓冲液清洗,每次 5 min,共 3 次;滴加生物素标记二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min;PBS 缓冲液清洗,每次 5 min,共 3

次;DAB 显色,苏木素复染,常规脱水、透明,中性树胶封片;显微镜下观察染色情况,以气道上皮细胞膜或细胞质棕黄色或棕褐色颗粒为阳性染色,随机选取 6 个视野,Motic Fluo 软件定量分析,测定吸光度值,反映蛋白相对表达水平。

1.3.4 细胞培养及处理 细胞置于含 10%胎牛血清和 1%青霉素的 RPMI-1640 培养基中,置于 37℃、5%CO₂ 培养箱内培养,每天更换 1 次培养液;细胞密度达 80% 时进行传代,随机分为 16HBE 组和 16HBE+HNE 组;取对数生长期细胞,16HBE+HNE 组给予 HNE(1 000 ng/mL)处理 24 h,16HBE 组以等体积 DMEM 培养基处理,再次置于 37℃、5%CO₂ 培养箱内培养。

1.3.5 细胞转染 将细胞分为 16HBE+HNE 组、空质粒转染组和 sh-Sec3 组,由上海生工生物工程有限公司设计并合成 sh-Sec3 和无义序列,上游序列:5'-GATCCAGTGTAAATCGGTACAT-3',下游序列:5'-ACGTTAAAGTGGTACATGATT-3';将 sh-Sec3 和对照 shRNA 分别加入 Lipofectamine 2000 溶液,每组设置 6 个复孔;72 h 后收集细胞,检测 Sec3 蛋白及 mRNA 相对表达水平。

1.3.6 蛋白免疫印迹实验 取对数生长期细胞,收集于离心管内,预冷 RIPA 裂解液,反应 1~2 s;4℃ 离心 15 min,取上清液;琼脂糖凝胶电泳分离蛋白,湿法转至聚偏二氟乙烯膜;膜封闭液反应 1 h,分别加入 Sec3、p-Sec3、MUC5AC 抗体,稀释比例为 1:500,β-actin 抗体,稀释比例为 1:1 000,室温孵育 2 h;PBS 缓冲液清洗 3 次,每次 5 min;滴加 HRP 标记山羊抗兔 IgG 抗体,稀释比例 1:1 000,室温孵育 2 h;采用 ECL 发光液,暗室曝光,拍照保存,Image J 软件进行半定量分析。

1.3.7 RT-PCR 取对数生长期细胞,提取细胞总 RNA,定量和纯化后,反转录为 cDNA;按照 One-Step SYBR RT-PCR 试剂盒说明书操作,进行 PCR 扩增。Sec3 上游引物:5'-CCAACCGTTGAGGCCACCA-3';下游引物:5'-CCTAGTGGAACGTGGCACT-3'。

MUC5AC 上游引物:5'-ATGACCCTGGTACACACC-3';下游引物:5'-CGTACGTTTACAAACCCTG-3'。GAPDH 为内参,上游引物:5'-GATGCGTGTGCTGAG TATG-3';下游引物:5'-CAGTCATGGGTAACCATGC-3';采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 Sec3 和 MUC5AC 的 mRNA 相对表达水平,实验重复 3 次。

1.3.8 免疫共沉淀 取对数生长期细胞,加入 RIPA 溶液,冰上裂解 30 min;滴加 Sec3 抗体,4℃ 摇床过夜;以 10:1 比例将蛋白样品和 50%琼脂糖蛋白 A 混匀,4℃ 摇床 10 min;混合液中滴加 Sec3 抗体,4℃ 摇床孵育 2~4 h;4℃ 下 3 000 r/min 离心 3 min,弃上清液;裂解缓冲液冲洗 3 次,每次 5 min;加入 2×SDS 上样缓冲液,沸水浴煮沸 5 min;同步骤选用 MUC5AC 抗体,最终进行蛋白免疫印迹试验,分析 Sec3 与 MUC5AC 的相互作用。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较 SNK-*q* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

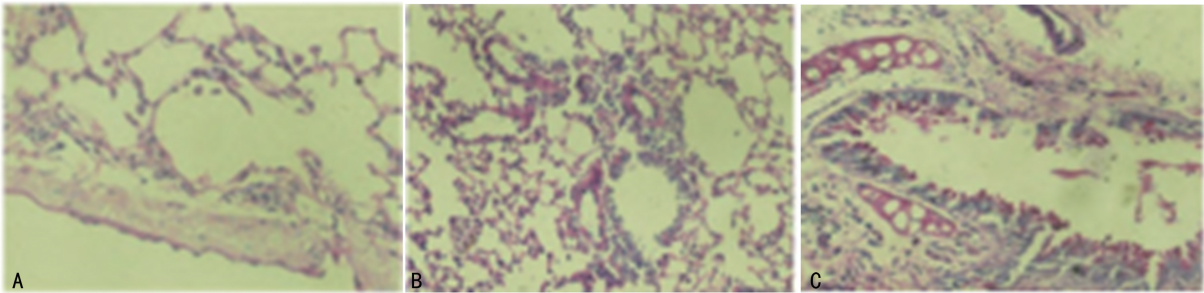
2 结 果

2.1 3 组大鼠气道上皮杯状细胞增生及黏液分泌比较 与正常对照组比较,烟雾暴露组和烟雾暴露+HNE 组大鼠气道上皮杯状细胞增生,黏液分泌量增加,且烟雾暴露+HNE 组变化更明显;与烟雾暴露组比较,烟雾暴露+HNE 组大鼠气道上皮杯状细胞增生,黏液分泌量增加,组间比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1、图 1。

表 1 3 组大鼠气道上皮杯状细胞增生及黏液分泌量比较(*n*=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	杯状细胞增生(%)	黏液分泌量
正常对照组	21.36±10.32	16.27±5.49
烟雾暴露组	34.21±10.83 ^a	21.54±5.57 ^a
烟雾暴露+HNE 组	45.74±11.41 ^{ab}	29.62±5.54 ^{ab}

注:与正常对照组比较,^a*P*<0.05;与烟雾暴露组比较,^b*P*<0.05。

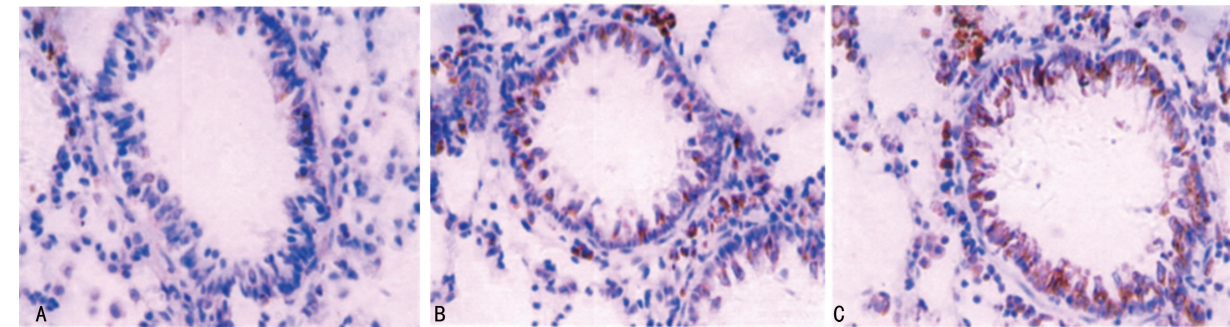


注:A 为正常对照组;B 为烟雾暴露组;C 为烟雾暴露+HNE 组。

图 1 大鼠气道上皮杯状细胞数量及黏液分泌量的 PSA 染色图(×100)

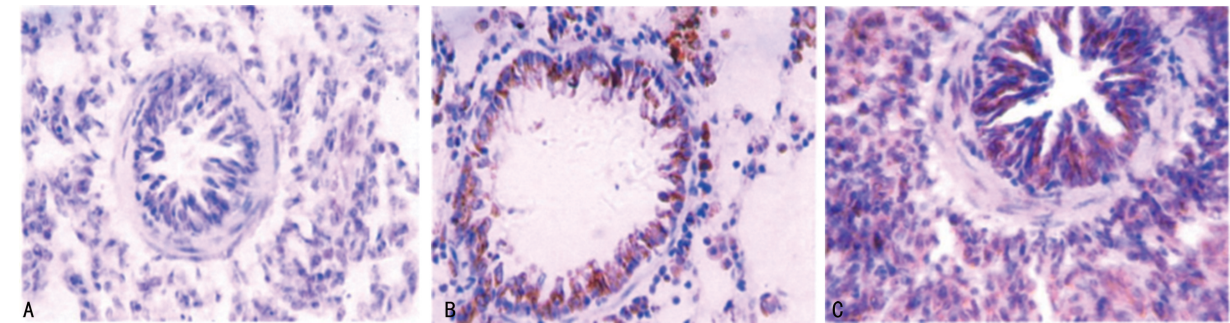
2.2 大鼠气道上皮杯状细胞 Sec3 和 MUC5AC 蛋白的表达 与正常对照组比较,烟雾暴露组和烟雾暴露+HNE 组大鼠气道上皮杯状细胞 Sec3 和 MUC5AC 蛋白相对表达水平明显升高,且烟雾暴露+HNE 组变化更明显($P<0.05$)。见图 2、3。

2.3 HNE 对气道上皮杯状细胞 Sec3、p-Sec3 和 MUC5AC 蛋白表达的影响 与 16HBE 组比较,16HBE+HNE 组气道上皮杯状细胞的 Sec3、p-Sec3 和 MUC5AC 蛋白相对表达水平明显升高($P<0.05$),且呈时间依赖性。见表 2。



注:A 为正常对照组;B 为烟雾暴露组;C 为烟雾暴露+HNE 组。

图 2 大鼠气道上皮杯状细胞 Sec3 蛋白表达的 IHC 染色图(×100)



注:A 为正常对照组;B 为烟雾暴露组;C 为烟雾暴露+HNE 组。

图 3 大鼠气道上皮杯状细胞 MUC5AC 蛋白表达的 IHC 染色图(×100)

表 2 HNE 对气道上皮杯状细胞 Sec3、p-Sec3 和 MUC5AC 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	时间(h)	Sec3	p-Sec3	MUC5AC
16HBE 组	0	0.28±0.04	0.32±0.03	0.38±0.04
	12	0.29±0.03	0.31±0.04	0.37±0.05
	24	0.30±0.05	0.29±0.03	0.35±0.06
	48	0.27±0.04	0.31±0.05	0.36±0.04
16HBE+HNE 组	0	0.30±0.04	0.31±0.04	0.48±0.05
	12	0.58±0.03 ^a	0.63±0.05 ^a	0.61±0.04 ^a
	24	0.81±0.05 ^a	0.85±0.04 ^a	0.78±0.05 ^a
	48	0.93±0.04 ^a	0.97±0.05 ^a	0.92±0.05 ^a

注:与同时间 16HBE 组比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 转染后 Sec3 蛋白和 mRNA 相对表达水平比较 与 16HBE+HNE 组和空质粒转染组比较,sh-Sec3 组细胞 Sec3 蛋白和 mRNA 相对表达水平明显降低($P<0.05$)。见表 3。

2.5 Sec3 对 HNE 诱导的 16HBE 中 MUC5AC 分泌情况的影响 与 16HBE+HNE 组和空质粒转染组比较,sh-Sec3 组细胞 MUC5AC 蛋白相对表达水平明

显降低($P<0.05$),MUC5AC mRNA 相对表达水平也降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.6 免疫共沉淀鉴定 Sec3 与 MUC5AC 的相互作用 利用 Sec3 抗体和 MUC5AC 抗体进行蛋白免疫印迹实验,结果显示 Sec3 蛋白可被 MUC5AC 抗体共沉淀,MUC5AC 蛋白亦可被 Sec3 抗体共沉淀,且在 HNE 刺激下,这种相互作用可明显加强。见图 4。

表 3 转染后 Sec3 蛋白和 mRNA 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	Sec3 蛋白	Sec3 mRNA
16HBE+HNE 组	0.28±0.03	0.31±0.03
空质粒转染组	0.29±0.04	0.27±0.04
sh-Sec3 组	0.13±0.02 ^{ab}	0.15±0.03 ^{ab}

注:与 16HBE+HNE 组比较,^a $P<0.05$;与空质粒转染组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 Sec3 对 HNE 诱导的 16HBE 中 MUC5AC 分泌情况的影响($\bar{x} \pm s$)		
组别	MUC5AC 蛋白	MUC5AC mRNA
16HBE+HNE 组	0.82±0.09	0.78±0.06
空质粒转染组	0.81±0.08	0.77±0.05
sh-Sec3 组	0.35±0.09 ^{ab}	0.76±0.07

注:与 16HBE+HNE 组比较,^a $P<0.05$;与空质粒转染组比较,^b $P<0.05$ 。

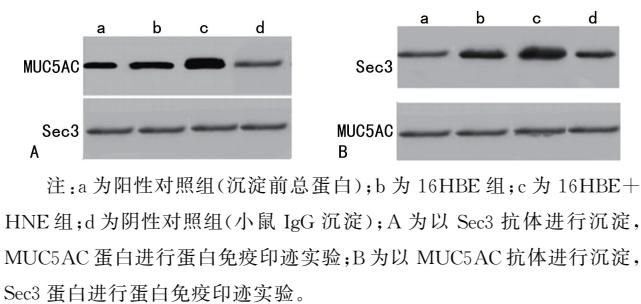


图 4 免疫共沉淀鉴定 Sec3 与 MUC5AC 的相互作用

3 讨 论

慢性呼吸系统疾病为临床常见疾病,且为我国居民死亡的主要原因之一。在大气污染和吸烟等因素影响下,慢性呼吸系统疾病的发病率呈逐年上升趋势^[8]。气道黏液高分泌为呼吸道常见病理改变,尤其在慢性气道炎症疾病急性发作时,气道黏液分泌可表现为异常高分泌^[9]。气道黏液高分泌可致气流受限、肺泡表面活性物质降低、氧自由基产生,参与慢性气道炎症疾病进展,影响预后^[10]。有研究表明,哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性呼吸系统疾病中均有黏蛋白的过度表达,其中 MUC5AC 与气道黏液高分泌的形成密切相关^[11]。另有研究发现,在慢性气道炎症急性发作时,支气管上皮细胞 MUC5AC 的表达上调可能与其胞外分泌有关^[12]。对于大多数真核细胞而言,胞外分泌为极性分泌过程,受 Exocyst 复合物调控。近年研究发现,Exocyst 复合物可在极化上皮细胞中高度表达,在细胞极性建立和协调极化囊泡向特定膜区域运输中发挥重要作用^[13]。但其参与气道黏液高分泌过程的具体机制尚未完全明了。

本研究利用香烟烟雾暴露法构建慢性支气管炎

症的病理性改变,结果大鼠气道上皮杯状细胞增生,黏液分泌量增加,MUC5AC 蛋白表达增加,提示模型构建成功,符合以往报道结果^[14],表明 MUC5AC 高表达参与了慢性支气管炎病理过程。HNE 为中性粒细胞分泌的酶类蛋白质。已有研究证实,HNE 与哮喘、慢性阻塞性肺疾病等多种呼吸系统疾病急性发作密切相关,且为重要的促黏液分泌因子^[15]。本研究利用 HNE 处理慢性支气管炎大鼠模型,结果发现与单纯烟雾暴露比较,HNE 处理后可刺激气道上皮杯状细胞增生,黏液分泌,进一步上调 MUC5AC 蛋白水平,提示模型构建成功,符合以往报道结果^[16],表明 HNE 可刺激气道上皮杯状细胞的 MUC5AC 高分泌。Sec3 为 Exocyst 复合物构成亚基之一,可不完全依赖囊泡转运途径到达细胞质膜分泌位点。研究发现,Sec3 可能是 Exocyst 复合物介导的极性胞外分泌过程关键亚基^[17]。本研究结果显示,慢性炎症大鼠模型中,气道上皮细胞中 Sec3 表达增加;此外,在 HNE 处理的 16HBE 中,Sec3 表达也增加,表明 Sec3 参与气道黏液高分泌过程。HNE 处理 16HBE 后,Sec3 的磷酸化水平升高,表明在 HNE 诱导的高分泌细胞模型中,不仅 Sec3 的总蛋白表达增加,其蛋白活性也增加。同时,经 HNE 处理的 16HBE 中的 MUC5AC 的蛋白表达水平升高,这表明 Sec3 与 MUC5AC 在气道高分泌模型中的表达趋势是一致的。

由于 Exocyst 复合物是介导细胞内蛋白极性的关键因子,Sec3 又是细胞分泌位点空间标志物,并且在极化上皮细胞中高度表达,因此胞外分泌过程均受 Exocyst 复合物的调控,而且 Sec3 可能在上皮细胞胞外分泌过程中发挥重要作用。本研究结果显示,采用 sh-Sec3 转染 16HBE,其 Sec3 蛋白表达水平降低,同时 MUC5AC 的蛋白表达也被抑制,这表明 MUC5AC 蛋白的表达可能受到 Sec3 蛋白的调控;而 MUC5AC 又与气道黏液高分泌形成密切相关,因此可推论出 Sec3 可能参与了气道黏液高分泌的病理形成过程。本研究免疫共沉淀实验结果表明,Sec3 与 MUC5AC 蛋白间存在着较为密切的相互作用,这也为 Exocyst 复合物亚基 Sec3 通过影响 MUC5AC 蛋白表达,进而调控气道黏液高分泌的病理过程提供了新的实验证据。

综上所述,Sec3 参与气道黏液高分泌过程,且与 MUC5AC 在体内外环境中均具有相互作用,介导了 HNE 诱导的 MUC5AC 高分泌。Sec3 有可能作为抑制 MUC5AC 合成,减轻气道黏液高分泌的治疗靶点。

参考文献

[1] 向斌,王伟,郑劲平.慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌

- 研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(20): 1566-1571.
- [2] 钟秀君, 高丹丹, 顾文燕, 等. 黧饮泄肺方对脂多糖诱导的气道黏液高分泌 MUC5AC 表达的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(16): 1256-1260.
- [3] XU S, HUI Y, SHU J, et al. Characterization of the human mucin 5AC promoter and its regulation by the histone acetyltransferase P300[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(3): 1263-1270.
- [4] YE Y, ZHAO J, YE J, et al. The role of autophagy in the overexpression of MUC5AC in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71(8): 169-180.
- [5] YUE P, ZHANG Y, MEI K, et al. Sec3 promotes the initial binary t-SNARE complex assembly and membrane fusion[J]. Nat Commun, 2017, 8(4): 14236.
- [6] SHEN Y C, HUANG S G, KANG J, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease; Chinese expert consensus (English edition) [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 399-407.
- [7] 郭海琴, 马文娟, 韩新鹏, 等. 粒细胞活化、组蛋白去乙酰化酶 2 与重症哮喘关系的临床研究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(12): 890-895.
- [8] 王莹, 周林, 韩京, 等. 2011—2015 年济南市居民呼吸系统疾病死亡流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(3): 389-392.
- [9] MARTIN J G. Airway smooth muscle may drive mucus hypersecretion in asthma[J]. Eur Respir J, 2018, 52(2): 1801166.
- [10] 卢燕鸣, 周文静. 儿童气道黏液高分泌及清除机制[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 175-179.
- [11] 鲍一笑, 张平波. 认识和合理处理儿童气道黏液高分泌[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 171-174.
- [12] YANG D, JIN M, BAI C, et al. Peroxiredoxin 6 suppresses MUC5AC overproduction in LPS-induced airway inflammation through H₂O₂-EGFR-MAPK signaling pathway[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2017, 236(36): 84-90.
- [13] POLGAR N, FOGELGREN B. Regulation of cell polarity by exocyst-mediated trafficking [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(3): 31401.
- [14] 周凤, 李德富, 袁良, 等. 两种不同方法建立的小鼠慢性阻塞性肺疾病模型的比较研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 367-371.
- [15] RAJENDRAN R R, BANERJEE A. Mucus transport and distribution by steady expiration in an idealized airway geometry[J]. Med Eng Phys, 2019, 66(18): 26-39.
- [16] 蔺林, 戴飞, 任国强, 等. 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶体外促进嗜中性粒细胞型鼻息肉中 MUC5AC 合成和释放[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(15): 1873-1876.
- [17] WAN P, ZHENG S M, CHEN L, et al. The exocyst component sec3 controls egg chamber development through notch during drosophila oogenesis [J]. Front Physiol, 2019, 29(10): 345.
- (收稿日期: 2021-06-05 修回日期: 2021-11-28)
- (上接第 325 页)
- [13] 方芳, 邓晓清. 良性阵发性位置性眩晕诊断治疗进展[J]. 中国综合临床, 2015, 31(2): 188-190.
- [14] 和昱辰, 张波, 瞿玮, 血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(8): 806-810.
- [15] DRUMMOND P D. Effect of tryptophan depletion on symptoms of motion sickness in migraineurs[J]. Neurology, 2005, 65(4): 620-622.
- [16] 吴智平, 周波, 陈海波, 等. 高龄良性阵发性位置性眩晕特点及管石复位[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(7): 56-57.
- [17] 郑涛, 田广永, 曹庆硕, 等. 良性阵发性位置性眩晕发病因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2011, 18(3): 129-131.
- [18] 张娜, 陈太生, 董红, 等. 良性阵发性位置性眩晕病因学分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(7): 5.
- [19] 孙利兵, 杨捷, 郑智英, 等. 良性阵发性位置性眩晕的治疗进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 41(4): 213-216.
- [20] VIBERT D, SANS A, KOMPIS M, et al. ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats[J]. Audiol Neurotol, 2008, 13(5): 293-301.
- [21] KO J S, AHN S K, JEON S Y, et al. The association between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and calcium metabolism[J]. Int Adv Otol, 2013, 9(2): 161-166.
- [22] VIDELA G, PATRUCCO L, CRISTIANO E. Idiopathic and secondary benign paroxysmal positional vertigo(BPPV): causes and level of response to treatment [J]. J Neuro Sci, 2005, 238(1): 338-339.
- [23] 夏菲, 王宁宇. 咳嗽对良性阵发性位置性眩晕手法复位疗效的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(1): 3.
- [24] WEBSTER G, SENS P M, SALMITO M C, et al. Hyperinsulinemia and hyper-glycemia: risk factors for recurrence of benign paroxysmal positional vertigo[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2015, 81(4): 347-351.
- (收稿日期: 2021-05-10 修回日期: 2021-10-28)