

文章编号: 1001-6325(2023)01-0196-04

短篇综述

二肽基肽酶 III 在治疗脓毒症中的应用进展

王英臣, 孙立群*

南京医科大学第二附属医院 重症医学科, 江苏 南京 210000

摘要: 脓毒症仍为 21 世纪医学的重要挑战之一。二肽基肽酶 III (DPP3) 是新发现的与脓毒症相关的生物标志物, 在人体内主要降解血管紧张素 II (Ang II), 它不仅可以抑制心脏的收缩功能, 而且还能够降低血管张力, 从而引起心输出量不足、血压降低, 导致脓毒症患者发生休克和多器官功能损害。因此 DPP3 或将成为脓毒症治疗的新靶点。

关键词: 脓毒症; 脓毒性休克; 二肽基肽酶 III (DPP3); 心力衰竭

中图分类号: R459.7 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0196

Progress on application of dipeptidyl peptidase III in the treatment of sepsis

WANG Yingchen, SUN Liqun*

Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Sepsis is still one of the important challenges of medicine in the 21st century. Dipeptide peptidase III (DPP3) is a new biomarker associated with sepsis, which mainly degrades angiotensin II in human body. It can not only inhibit cardiac systolic function, but also reduce vascular tension, resulting in insufficient cardiac output and low blood pressure, resulting in shock and multiple organ dysfunctions in patients with sepsis. Therefore, DPP3 may become a new target for sepsis treatment.

Key words: sepsis; septic shock; dipeptidyl peptidase III (DPP3); heart failure

脓毒症 (sepsis) 是一种炎性反应综合症, 被定义为威胁生命的器官功能障碍, 主要由宿主对感染反应的失调引起, 而脓毒性休克 (septic shock) 又是脓毒症最严重的形式^[1]。对脓毒症患者进行早期全面评估对于提供快速诊断、治疗并且改善患者的预后至关重要^[1]。目前已有多种生物标志物可用于脓毒症的诊断与治疗, 其中最为常用的是降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等等, 但在合并其他疾病时, 其使用可能存在一定的局限性^[2-4]。

二肽基肽酶 III (dipeptidyl peptidase III, DPP3) 是一种细胞溶质锌金属肽酶, 能够参与人体内蛋白

质的代谢^[5]。虽然早在 1967 年 DPP3 就被鉴定和分离, 但是其与血流动力学和心血管系统之间的相关性直到最近才发现, DPP3 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 之间的相关作用也才开始被研究^[6]。本文综述对 DPP3 目前的研究状况、在脓毒症患者中导致心脏抑制、血管扩张的作用机制和可能的治疗前景做一总结, 以期治疗脓毒症提供新的靶点。

1 二肽基肽酶 III (DPP3) 简介和研究进展

1.1 二肽基肽酶 III 的生物学作用

DPP3 首次从牛的垂体中被纯化并提取, 是 49

收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-01-28

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (M2020045); 789 人才项目 (789ZYRC202070317)

* 通信作者 (corresponding author): liqunsun@njmu.edu.cn

家族中的一种细胞溶质锌金属肽酶^[5],半衰期较短,它能够在肽的N端特异性切割含有4~12个氨基酸的二肽,在原核生物和真核生物中普遍表达^[7]。DPP3在人体内可以参与肽的代谢,主要参与心血管介质的降解,尤其是血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AngⅡ)、脑啡肽(enkephalin)和内啡肽(endorphin)。多项研究指出,纯化的DPP3能够催化多种血管紧张素肽的转换,血管紧张素Ⅱ、血管紧张素Ⅲ、血管紧张素Ⅳ、血管紧张素1~5和血管紧张素1~7均能够被DPP3进行有效的水解^[7-8];并且目前已经证实,DPP3具有快速清除血管紧张素的特性^[7]。DPP3参与人体内肽的代谢可以涉及到多种不同的途径,其中包括血压的调节、炎性反应的调节、疼痛的调节,等等。与二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidaseⅣ,DPP4)不同的是,DPP4可以消化胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),是糖尿病的治疗靶点;而DPP3不分解GLP-1,对血糖的控制没有影响^[9]。

1.2 二肽基肽酶Ⅲ(DPP3)在多疾病中的研究进展

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的症状之一是蛋白尿,肾小球蛋白的沉积是肾损伤的一个指标,而应用DPP3进行治疗可以逆转,并且改善了肾小球足突细胞的损伤^[9]。由此可以得出:DPP3是DKD的抑制剂。

通过激活抗氧化途径来控制氧化应激对骨内环境稳定至关重要,而骨丢失主要由破骨细胞活性增加而引起。DPP3能够激活Keap1-Nrf2抗氧化途径,并且DPP3能够在骨骼中表达;成年Dpp3敲除小鼠表现出轻微的生长缺陷,骨髓细胞数量显著增加^[6]。总之,在Dpp3敲除模型小鼠中,缺乏DPP3会导致持续的氧化应激和骨骼改变,使破骨细胞活性增加^[6]。因此,DPP3可能是一个新的骨免疫学参与者和人类骨丢失病理学标志物。

另外,DPP3还能够在乳腺癌中过度表达,并且DPP3的mRNA水平升高与核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)下游基因表达增加和预后不良相关,尤其是雌激素受体阳性乳腺癌,并确定DPP3和Nrf2转录特征是乳腺癌预后和治疗的潜在生物标志物^[10]。

在最近的多项研究中,才开始证明DPP3与脓毒

症之间的关系。研究指出,脓毒症和心源性休克时循环DPP3有明显的升高^[11-13],考虑其主要原因可能是与DPP3在人体内参与降解血管紧张素Ⅱ所致。

2 二肽基肽酶Ⅲ(DPP3)对心血管系统的抑制作用

2.1 二肽基肽酶Ⅲ(DPP3)对小鼠心血管系统的负性作用

在健康小鼠中,DPP3给药引起左心室功能的急剧恶化,并且会引起肾阻力指数的增加,导致肾脏血流动力学受损;停止DPP3给药或对DPP3进行抑制后,左心室功能和循环DPP3水平在120 min内恢复到输注前的最高水平,使急性心力衰竭小鼠模型中的心脏功能和肾脏血流动力学迅速正常化,氧化应激和炎性反应信号传导显着减少^[12]。在小鼠严重心力衰竭的临床前模型中,证明了DPP3的给药与与心脏收缩和肾脏血流动力学受损有关,而对DPP3进行抑制则可恢复心脏的收缩^[11]。因此,DPP3可能成为严重心力衰竭的新的生物标志物和生物靶标。

2.2 二肽基肽酶Ⅲ(DPP3)导致休克的相关机制

健康成年人血液中循环DPP3水平较低^[13],而在血管扩张性休克综合征的昏迷患者、败血症性休克、心源性休克和烧伤患者的血液中发现循环DPP3浓度较高^[11-14]。主要原因在于在心血管系统功能的调节中,RAAS系统又起到了至关重要的作用。而其产物血管紧张素Ⅱ又能够通过提高交感神经的兴奋性,增加儿茶酚胺和血管加压素的释放来提高心率,并且升高血压^[15]。已知DPP3在人体内的主要作用之一是降解血管紧张素Ⅱ,因此在脓毒症患者中发现血管紧张素Ⅱ的水平明显降低。而在休克条件下,血管紧张素Ⅱ水平的上调能够维持足够的组织灌注^[15-16],但循环DPP3水平的不断升高会持续降解血管紧张素Ⅱ,导致患者体内血管紧张素Ⅱ水平不断降低,引起血管扩张,继而引起血容量的相对不足,从而加重心脏负担。早期可以代偿性增加心率以维持足够的器官灌注,但长期以来心脏负荷过重,后期继而引起心力衰竭。心源性休克住院患者,血液中循环DPP3的浓度过高可能会引起显著的负性效应,使已经受损的心脏收缩持续恶化并导致可能会导致难治性休克^[11-12]。于是可以从中得出:DPP3是导致血管张力恶化的一个新因素。

DPP3 除了能够引起血管张力降低、抑制心肌收缩,还可能与急性肾损伤的发生有关。与未患急性肾损伤的患者相比,患有急性肾损伤的患者的 DPP3 水平显著升高^[14]。其次,循环 DPP3 浓度的升高可能与肝功能衰竭有关^[12]。但目前的研究仍然有一定的局限性,DPP3 与急性肾损伤和肝功能衰竭之间的关系仍需要进一步研究。

2.3 二肽基肽酶 III (DPP3) 作为生物标志物的应用前景

在最近的一个研究中发现,脓毒症患者入院后第 1 天循环 DPP3 水平的正常化与序贯器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA 评分)总分的显著改善和较低的 28 d 死亡率相关,脓毒症患者在治疗后循环 DPP3 的减少与后续器官支持需求减少和病死率降低成正相关,并且表明入院时循环 DPP3 水平比血乳酸水平和 PCT 能更好的预测脓毒症患者的短期病死率^[17]。因此,循环 DPP3 在脓毒症患者中的应用具有一定的潜在价值,但仍需要大量的研究来验证此假设。

3 脓毒症患者中以二肽基肽酶 III (DPP3) 为靶点的治疗前景

目前针对脓毒症患者血压过低和休克治疗的基石,是根据预先定义的血流动力学目标,提供积极的液体治疗和血流动力学支持以恢复外周器官的灌注^[18-19],而液体复苏首选的是晶体溶液。及时、有效的液体复苏对于稳定脓毒症诱导的组织低灌注是至关重要的^[18]。但是在进行液体复苏之前要反复评估血流动力学状态,判断患者的液体反应性,来更好的指导脓毒症与脓毒性休克患者的液体治疗,以减少因为盲目补液所导致的容量过负荷的不良结果。另外除液体复苏之外,是血管升压药物的使用,首选药物为去甲肾上腺素^[19-20]。用去甲肾上腺素治疗重症脓毒性休克患者,可有效改善患者的肾功能和血流动力学^[21]。在最近的一些回顾性研究证据中表明在复苏期间早期给予去甲肾上腺素是有效的,并且证明了这一结论:早期去甲肾上腺素与 6 h 的休克控制增加显

着相关^[22]。但是在将这种方法引入临床复苏实践之前,还需要进一步的研究。血管活性药物的使用在脓毒症的治疗中仍然是最重要的措施之一,但仅仅使用血管活性药物是不够的,甚至还会导致有害的影响,并因此影响患者的预后^[23]。

在高浓度 DPP3 的脓毒症患者中,可以使用替代性血管升压药物进行治疗,比如血管紧张素 II 的注射^[14]。血管紧张素 II 有效地增加了对大剂量常规血管升压药无反应的血管扩张性休克患者的血压,并且降低对血管升压药物的需求量。而又因为血管紧张素 II 在临床实践中不易直接测得,因此 DPP3 可能是对输注血管紧张素 II 最有反应的生物标志物,从而间接测得患者体内血管紧张素 II 浓度^[14]。但二者相对应的浓度参考值仍需在后续的实验中进行进一步研究。

在小鼠急性心力衰竭的血流动力学改变中,使用普珠单抗(procizumab, PCZ)对循环 DPP3 具有关键的作用^[12]。事实上,使用 PCZ 对循环 DPP3 的抑制作用与心脏收缩力的增加和肾脏血流动力学的改善有关。循环 DPP3 在血浆中升高时,可能是一种潜在的心肌抑制因子,与严重心力衰竭患者以及心力衰竭小鼠的高死亡率和器官功能障碍有关。PCZ 对脓毒症大鼠高水平循环 DPP3 的抑制恢复了心脏收缩,提高了存活率,表明 PCZ 是脓毒症休克患者的一种可能的治疗选择^[24]。PCZ 的作用机制及其对大动物模型和人类血流动力学的有利影响需要得到证实,以便将其作为一种新的治疗方法在临床实践中进行应用。

4 问题与展望

DPP3 可能是脓毒症新的生物标志物和生物靶标。但目前以 DPP3 为靶点的治疗仍停留在动物实验阶段,尚未在临床上普及应用;并且虽然肝、肾功能损伤的脓毒症患者体内 DPP3 浓度明显升高,但其与肝肾损伤的相关性及机制尚不明确。在今后的研究中可以将 DPP3 与脓毒症患者多器官功能损伤联系起来,为日后以 DPP3 为靶点对脓毒症治疗提供理论支持。

参考文献:

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third

international consensus definitions for sepsis and septic

- shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315: 801-810.
- [2] Kyriazopoulou E, Liaskou-Anyoniou L, Adamis G, *et al.* Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. a randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203: 202-210.
- [3] Peng F, Chang W, Xie JF, *et al.* Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 85: 158-166.
- [4] 文大林,杜娟,陈民佳,等. 联合检测 C 反应蛋白和降钙素原在创伤后脓症患者早期预警中的作用[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40: 178-181.
- [5] Sabljic I, Meštrović N, Vukelić B, *et al.* Crystal structure of dipeptidyl peptidase Ⅲ from the human gut symbiont bacteroides thetaiotaomicron [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0187295. doi: 10.1371/journal.pone.0187295.
- [6] Menale C, Robinson LJ, Palagano E, *et al.* Absence of dipeptidyl peptidase 3 increases oxidative stress and causes bone loss [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34: 2133-2148.
- [7] Jha S, Taschler U, Domenig O, *et al.* Dipeptidyl peptidase 3 modulates the renin-angiotensin system in mice [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295: 13711-13723.
- [8] Cruz-Diaz N, Wilson BA, Pirro NT, *et al.* Identification of dipeptidyl peptidase 3 as the angiotensin-(1-7) degrading peptidase in human HK-2 renal epithelial cells[J]. *Peptides*, 2016, 83: 29-37.
- [9] Komeno M, Pang X, Shimizu A, *et al.* Cardio- and renoprotective effects of dipeptidyl peptidase Ⅲ in diabetic mice[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100761. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100761.
- [10] Lu K, Alcivar AL, Ma J, *et al.* NRF2 induction supporting breast cancer cell survival is enabled by oxidative stress-induced DPP3-KEAP1 interaction[J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 2881-2892.
- [11] Takagi K, Blet A, Levy B, *et al.* Circulating dipeptidyl peptidase 3 and alteration in haemodynamics in cardiogenic shock: results from the OptimaCC trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 279-286.
- [12] Deniau B, Rehfeld L, Santos K, *et al.* Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor; dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 290-299.
- [13] Rehfeld L, Funk E, Jha S, *et al.* Novel methods for the quantification of dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) concentration and activity in human blood samples [J]. *J Appl Lab Med*, 2019, 3: 943-953.
- [14] Dépret F, Amzallag J, Pollina A, *et al.* Circulating dipeptidyl peptidase-3 at admission is associated with circulatory failure, acute kidney injury and death in severely ill burn patients[J]. *Crit Care*, 2020, 24: 168. doi: 10.1186/s13054-020-02888-5.
- [15] Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill [J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35: 213-227.
- [16] Deniau B, Blet A, Santos K, *et al.* Inhibition of circulating dipeptidyl-peptidase 3 restores cardiac function in a sepsis-induced model in rats: a proof of concept study [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0238039. doi: 10.1371/journal.pone.0238039.
- [17] Blet A, Deniau B, Santos K, *et al.* Monitoring circulating dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) predicts improvement of organ failure and survival in sepsis: a prospective observational multinational study[J]. *Crit Care*, 2021, 25: 61. doi: 10.1186/s13054-021-03471-2.
- [18] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47: 1181-1247.
- [19] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20: 3-22.
- [20] Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, *et al.* Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-Day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2020, 323: 938-949.
- [21] 利军保. 去甲肾上腺素对重症脓毒性休克患者肾功能及血流动力学的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5: 57-58.
- [22] Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, *et al.* Early Use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). a randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199: 1097-1105.
- [23] Mebazza A, Motiejunaite J, Gayat E, *et al.* Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20: 332-341.
- [24] Harhay MO, Casey JD, Clement M, *et al.* Contemporary strategies to improve clinical trial design for critical care research: insights from the First Critical Care Clinical Trialists Workshop [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46: 930-942.