

## 非肿瘤疾病中SERPINA3/Serpina3c介导的细胞信号轴的研究进展

覃梦岚<sup>1</sup>, 朱素梅<sup>1</sup>, 黎芳<sup>1,2</sup>, 梁健钦<sup>1,2</sup>, 丘琴<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 广西中医药大学中药制剂共性技术研发重点实验室, 南宁 530200)

**摘要** SERPINA3/Serpina3c是一种丝氨酸(或半胱氨酸)肽酶抑制剂,可抑制组织蛋白酶G活性,发挥抗炎作用。目前对SERPINA3/Serpina3c功能的了解大多数来自于癌变背景下的研究,认为它参与基因表达、细胞周期、凋亡、信号转导和癌变等多种细胞生物学过程。近年来,SERPINA3/Serpina3c在非肿瘤疾病中的研究也越来越多。本文系统分析了SERPINA3/Serpina3c的研究热点和趋势,综述了SERPINA3/Serpina3c在非肿瘤疾病对细胞信号轴的调控机制,为SERPINA3/Serpina3c在非肿瘤疾病中的分子机制研究提供思路。

**关键词** SERPINA3; Serpina3c; 信号通路; CiteSpace; 文献计量分析

**中图分类号**: R363 **文献标志码**: A **文章编号**: 1005-930X(2024)04-0621-08

**DOI**: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.04.020

### The research progress of SERPINA3/Serpina3c mediated cell signaling axis in non-tumor diseases

QIN Menglan<sup>1</sup>, ZHU Sumei<sup>1</sup>, LI Fang<sup>1,2</sup>, LIANG Jianqin<sup>1,2</sup>, QIU Qin<sup>1</sup>. (1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Key Laboratory of Common Technology of Traditional Chinese Medicine Preparation, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

**Abstract** SERPINA3/Serpina3c is a serine (or cysteine) peptidase inhibitor that inhibits cathepsin G and exerts anti-inflammatory effects. At present, most of the understanding of the functions of SERPINA3/Serpina3c comes from studies in the context of carcinogenesis. SERPINA3/Serpina3c is involved in various cellular biological processes such as gene expression, cell cycle progression, apoptosis, signal transduction, and carcinogenesis. In recent years, the study on SERPINA3/Serpina3c in non-tumor diseases is increasing. This article systematically analyzes the research hotspots and trends of SERPINA3/Serpina3c, reviews its regulatory mechanisms on the cell signaling axis in non-tumor diseases, and provides some ideas for the molecular mechanism research of SERPINA3/Serpina3c in non-tumor diseases.

**Keywords** SERPINA3; Serpina3c; signal pathway; CiteSpace; bibliometric analysis

蛋白酶及其内源性抑制剂的平衡对于维持人体内环境的平衡至关重要。丝氨酸蛋白酶抑制剂(SERPINS)是蛋白酶抑制剂的重要家族,调节多种生理过程,包括纤维蛋白溶解、凝血、细胞外基质(ECM)重塑、细胞生长成熟、炎症和免疫反应等。SERPINA3/Serpina3c是丝氨酸(或半胱氨酸)肽酶抑制剂家族的成员。SERPINA3水平的升高与某些癌症患者的预后较差有关,它可作为结肠癌、乳腺

癌、肺癌和胃癌的诊断因子或生物标志物。目前对SERPINA3功能的了解大多数来自于癌变背景下的研究,在癌症中SERPINA3参与癌细胞增殖、侵袭、转移、诱导血管生成、抗凋亡、能量代谢重编程、免疫逃逸、基因突变等过程<sup>[1]</sup>。在非肿瘤疾病(如阿尔茨海默病(AD)、动脉粥样硬化(AS))中,SERPINA3/Serpina3c参与调节细胞生物学过程,机制上与SERPINA3/Serpina3c介导的多条细胞信号通路有

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81960872);广西自然科学基金资助项目(No. 2020GXNSFAA238035)

[通信作者] 梁健钦, E-mail: 80004622@qq.com

[收稿日期] 2024-03-25

关,但目前尚无相关研究结果的文献综述。因此,本文通过 CiteSpace 对 SERPINA3/Serpina3c 相关文献进行计量分析,展示 SERPINA3/Serpina3c 的研究内容和发展趋势,再通过整理和分析 SERPINA3/Serpina3c 在非肿瘤疾病中的现有文献证据,归纳 SERPINA3/Serpina3c 参与调控的细胞信号轴,为开展 SERPINA3/Serpina3c 在非肿瘤疾病中的分子机制研究提供思路。

## 1 SERPINA3/Serpina3c 的研究趋势分析<sup>[2]</sup>

### 1.1 数据来源及文献筛选

在 Web of Science Core Collection 数据库中进行检索。时间从 2002 年 1 月至 2024 年 3 月,检索条件为“Serpina3c (Topic) or SERPINA3 (Topic) or serpin family A member 3 (Topic)”。共检索到 112 篇文章,剔除 Correction、Editorial Material、Letter、Meeting Abstract、Review 及物种不属于“*Homo sapiens* (人)、*Mus musculus* (小鼠)、*Rattus norvegicus* (大鼠)”的文献,仅 84 篇文献可纳入后续数据分析。

### 1.2 数据可视化

将文献以纯文本格式导出、命名。通过 CiteSpace(version 6.3.R1)数据转换器将数据转化为软件可识别的格式。设置软件参数:时间跨度为 2002—2024 年,时间切片为 1,节点类型为关键词(Keyword),切片阈值 Top N 设为 50,图谱修剪方式选择 pathfinder、pruning sliced networks 和 pruning the merged network。对纳入的文献进行可视化分析,绘制知识图谱,图谱中节点大小代表频次,直径越大代表该节点频次越高,节点间连线代表共现频次,线条越粗代表出现频次越高,关系越密切。

为了掌握 SERPINA3/Serpina3c 领域内各个研究主题之间的关联,进一步理解领域内知识结构体系和当前研究热点,本文对关键词进行共现分析。从图 1 可见,高频关键词主要为 alpha 1 antichymotrypsin、alpha 1 antitrypsin、alzhheimers disease、association、gene expression、cancer、inflammation、biomarker 等。

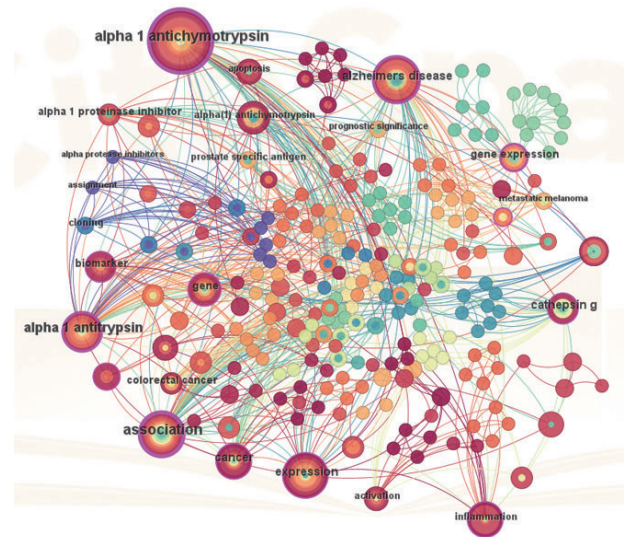


图 1 关键词共现分析图

为了解主要研究方向和内容,接着对关键词进行聚类分析。如表 1 所示,9 个聚类的标签均有明显区别,提示在不同阶段 SERPINA3/Serpina3c 的研究方向和内容均有不同,特别是 9# 聚类属于近年新出现的新方向;各聚类团的轮廓值 0.742~1.000,提示各聚类(不同研究方向和内容)之间有良好的相似性;平均引用年份表示该聚类文章的平均年份,本领域 9 聚类文章的平均年份 2008—2022 年,时间跨度短,在 2022 年出现新的研究方向。

表 1 关键词聚类分析结果

聚类号	文献量	轮廓值	平均年份	聚类名称(标签)
0	43	0.872	2015	dia-ms、lung cancer、glycobiomarker、animal model、liver metastasis
1	42	0.742	2014	endometrial cancer、apoptosis、glioblastoma stem-like cells、g2/m checkpoint、β-catenin
2	32	0.915	2009	atherosclerosis、radial glia、glioblastoma、pattern、antitrypsin
3	30	0.911	2012	activation; cathepsin g、g csf、overexpression、alpha (1) antitrypsin deficiency
4	29	0.857	2013	intracranial aneurysm、angiogenesis、physiopathology、serpin
5	19	0.934	2013	epigenetics; alpha (1) antichymotrypsin、placenta、gene expression、creutzfeldt jakob disease
6	18	0.973	2021	hfd、myoma、alpha 1 antichymotrypsin、monoclonal tumors、extracellular matrix
7	14	0.944	2016	exome sequencing、gene、hereditary predisposition、ap1s3 mutations、founder variant
8	11	1.000	2008	gene regulation、nur77 transcription factor、genome-wide scan、nbre、SERPINA3
9	10	0.905	2022	cathepsin c、heart failure、biomarkers、emt、stat3

## 2 SERPINA3/Serpina3c的表达及其调控

*SERPINA3* 基因位于人 14 号染色体 q 臂 (14q32.13) 的 *serpin* 基因簇的末端亚簇内, 蛋白由 423 个氨基酸组成, 分子量为 48 ku。小鼠 *Serpina3c* 基因则位于小鼠 12 号染色体 (12E 和 12 53.46cM) 内, 蛋白由 417 个氨基酸组成, 分子量为 47 ku。在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中 *Serpina3c* 蛋白与 *SERPINA3*、*SERPINA4* (别名 Kallistatin) 的同源性分别为 60.10%、45.80%, 说明 *SERPINA3* 是鼠 *Serpina3c* 的人类同源物。

从前面研究热点分析中可见, *SERPINA3* 基因表达是研究热点之一。*SERPINA3* 在不同物种中的表达有较大差异。按照表达的位置不同, *SERPINA3* 可分为分泌型、胞浆型、核型。血浆中 *SERPINA3* 是一种重要的分泌型急性期反应蛋白, 在组织中细胞外区域的 *SERPINA3* 也属于分泌型。胞浆型 *SERPINA3* 则主要定位在神经胶质瘤、黑色素瘤、肺腺癌、结肠癌等细胞的细胞质中。核型 *SERPINA3* 常表达在肿瘤细胞核, 核定位可能归因于在癌细胞中 *SERPINA3* 的生物合成或从循环中结合 *SERPINA3* 向细胞核转移。

在表达调控方面, 通常认为, 受到各种细胞因子 (如 IL-6、TNF- $\alpha$ ) 刺激后, *SERPINA3* 基因表达在肝细胞、巨噬细胞、内皮细胞和上皮细胞以及活化的星形胶质细胞中<sup>[3]</sup>。实际上, 雌激素受体 (ER)/配体复合物、糖皮质激素受体 (GR)/配体复合物、NF- $\kappa$ B/AP1、p-STAT3 与 *SERPINA3* 结合位点结合后影响 *SERPINA3* 的表达<sup>[1]</sup>。

## 3 SERPINA3/Serpina3c的生理功能

*SERPINA3* 作为多种丝氨酸蛋白酶的抑制剂, 广泛参与细胞生物学过程<sup>[4]</sup>。*SERPINA3* 主要靶点是组织蛋白酶家族 (比如组织蛋白酶 C、组织蛋白酶 G), 通过抑制组织蛋白酶 G, *SERPINA3* 能抑制炎症、凝血、ECM 重塑和细胞凋亡<sup>[5]</sup>。因此, *SERPINA3* 在 1965 年首次被鉴定时就命名为  $\alpha$ 1-抗糜蛋白酶 ( $\alpha$ 1-antichymotrypsin, AACT/ACT)。除了蛋白酶抑制作用外, *SERPINA3* 还在调节胰腺分泌功能和促进脂肪生成中发挥作用。此外, *SERPINA3* 通过 N 端糖基化介导入核, 并与 DNA 结合, 参与细胞增

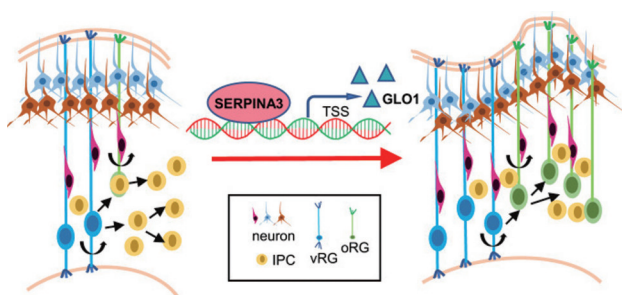
殖、侵袭、凋亡等生物学过程。

## 4 非肿瘤疾病中 SERPINA3/Serpina3c介导的信号通路

### 4.1 神经退行性疾病

$\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\text{A}\beta$ )<sub>42</sub> 是淀粉样蛋白前体蛋白的水解片段, 与 *SERPINA3* 共定位, 在 AD 患者大脑中呈高表达<sup>[6]</sup>。多态性 *SERPINA3* (如 *SERPINA3*-R124C、*SERPINA3*-I308T) 作为一种伴侣蛋白与  $\text{A}\beta$ <sub>42</sub> 相互作用, 加速  $\text{A}\beta$ <sub>42</sub> 原纤维的形成<sup>[7-9]</sup>, 是神经退行性病变的致病因素。因此认为 *SERPINA3* 参与了 AD 的发病机制。此外, *SERPINA3* 还与进展型多发性硬化症有关, 在多发性进展型硬化症患者的脑脊液中 *SERPINA3* 水平显著升高, 其可作为多发性 AD 相关病症的生物标志物<sup>[10]</sup>。

**4.1.1 SERPINA3/乙二醛酶 I (GLO1) 信号轴促进神经胶质细胞增殖** 大脑新皮质的扩张和折叠与人类的智力和认知有关。这种扩张的关键是形成皱褶, 让大脑皮质表面积得到扩大。*SERPINA3* 参与大脑新皮质扩展和皱褶形成, 机制上是过表达的 *SERPINA3* 通过与 GLO1 启动子结合来促进外侧径向神经胶质细胞 (oRG, 也称为基底径向神经胶质) 的增殖, 增加上层神经元的数量, 进而诱导新皮质折叠, 增加神经元丰度, 并提高小鼠认知能力<sup>[11]</sup>, 见图 2。



TSS: 转录起始位点; IPC: 神经前体细胞; vRG: 顶端径向胶质细胞。

图2 SERPINA3靶向GLO1参与脑皮层折叠的机制图<sup>[11]</sup>

**4.1.2 Nur77/SERPINA3 信号轴调控 SERPINA3 表达** Nur77 是核受体超家族的成员之一, 作为一种转录因子与靶基因启动子区的 Nur77 应答元件 (NBRE) 结合, 参与多种生物过程, 包括 T 细胞发育、炎症反应、类固醇激素合成和肝脏葡萄糖代谢。体外和体内研究证实, *SERPINA3* 是 Nur77 的靶

基因,Nur77能够与SERPINA3启动子区结合增加细胞内源性SERPINA3的表达水平<sup>[12]</sup>。推测Nur77/SERPINA3信号轴参与了AD的发展,但需要进一步验证。

### 4.2 心血管疾病

**4.2.1 LncRNA GAS5/miR-137/SERPINA3 参与凋亡、纤维化** SERPINA3是miR-137的靶基因,SERPINA3表达可被miR-137负调控<sup>[13]</sup>,在心肌缺血/再灌注(I/R)损伤中发挥保护神经元的作用。同时,在心肌梗死(MI)模型中,lncRNA GAS5作为一种竞争性内源性RNA抑制miR-137的表达<sup>[14]</sup>。推测lncRNA GAS5靶向miR-137调节SERPINA3表达从而加剧心肌I/R损伤,在心肌I/R损伤中发挥关键作用<sup>[15]</sup>,见图3。



图3 LncRNA GAS5/miR-137/SERPINA3轴对凋亡、纤维化的假设机制<sup>[15]</sup>

**4.2.2 Nur77/Serpina3c 信号轴抑制细胞增殖参与心肌细胞重塑** MI慢性期的特点是心肌细胞肥大和纤维化重塑,糖代谢重编程在MI后纤维化中起着重要的调控作用。研究发现,Serpina3c通过促进核受体亚家族4A成员1(Nr4a1,别名Nur77)的乙酰化(Ac)来抑制成纤维细胞中烯醇酸酶1(ENO1)的转录,防止糖酵解过度激活,抑制成纤维细胞的增殖和分化,并调节小鼠MI后的心肌细胞重塑<sup>[16]</sup>,见图4。提示Serpina3c是预防和治疗MI后心力衰竭的潜在靶点。

**4.2.3 Serpina3c/JNK 信号轴抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖** AS以慢性炎症和斑块内脂质积聚为特征,可导致MI和中风。VSMC的异常增殖是AS发展的关键步骤。研究表明,在高脂饮食(HFD)诱导小鼠AS的过程中Serpina3c表达下调,Serpina3c在AS发展中显示保护作用,机制上可能是Serpina3c在凝血酶/凝血酶受体PAR1系统中通过

ERK1/2和JNK信号负向调节VSMC增殖,Serpina3c扮演一种新型凝血酶抑制剂的角色<sup>[17]</sup>。

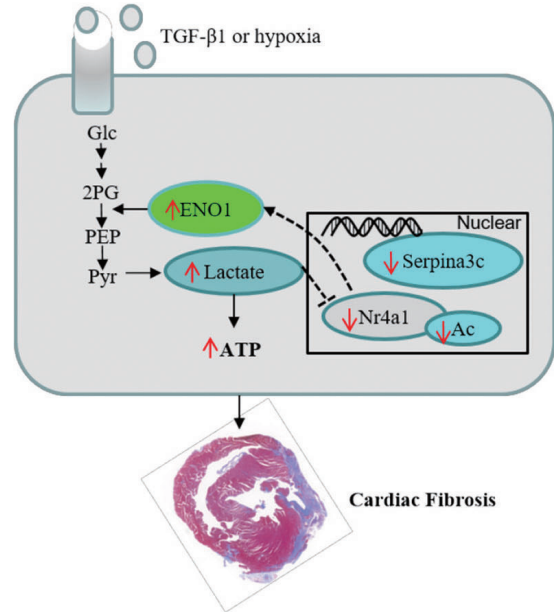


图4 Serpina3c/Nur77轴对MI后心脏重塑的机制图<sup>[16]</sup>

### 4.3 炎症疾病

如前所述,SERPINA3被归类为炎症急性期的蛋白,在新出现的炎症急性期期间,观察到血浆中SERPINA3蛋白水平升高,类似于C反应蛋白浓度的变化。在没有发生大规模组织损伤的情况下,SERPINA3蛋白水平较快地恢复到基线值。提示SERPINA3蛋白水平与炎症发展呈正相关关系,SERPINA3可能利于炎症的控制,但是作用机制尚未清楚。

**4.3.1 LAMB3/integrin α3β1/FAK/SERPINA3 信号轴促进炎症因子分泌** 层粘连蛋白是一种重要的ECM成分,参与ECM重塑事件,与炎症性肠病(IBD)有关。层粘连蛋白332由LNα3、LNβ3和LNγ2链组成,并分别由LAMA3、LAMB3、LAMC3基因编码。在炎症状态下,肠上皮细胞和结肠中LAMB3表达上调,并与克罗恩病(CD)的不良临床结果相关;敲除LAMB3抑制了促炎细胞因子的表达。机制上是在TNF-α刺激下,P65转录激活LAMB3表达,随后LAMB3通过整合素α3β1(ITGA3、ITGB1)/FAK途径上调SERPINA3表达,最终提高肠道促炎症因子水平,见图5。提示LAMB3/integrin α3β1/FAK/SERPINA3可作为IBD潜在的治疗靶点<sup>[18]</sup>。

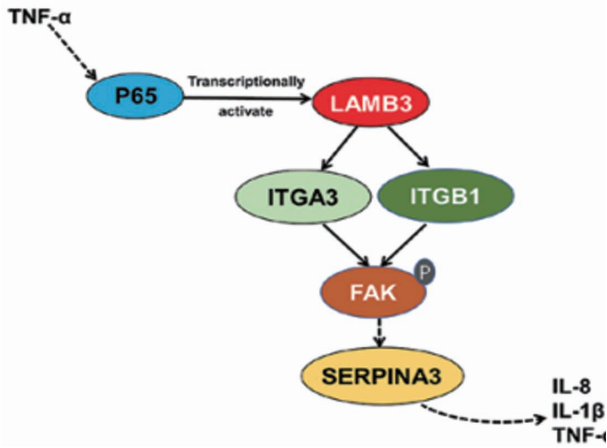


图5 LAMB3/integrin  $\alpha\beta1$ /FAK/SERPINA3 信号轴调控炎症因子分泌<sup>[18]</sup>

**4.3.2 SERPINA3/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号轴抑制细胞凋亡** Serpina3n/SERPINA3 与炎症性疾病有关。在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)人和小鼠的膀胱组织中, Serpina3n/SERPINA3 表达降低; 过表达 SERPINA3 可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 进而抑制人正常膀胱细胞(HBLEpCs)凋亡, 促进生长, 从而减轻 CYP 诱导的 IC/BPS<sup>[19]</sup>。

**4.3.3 ApoA4/Serpina3c/Nur77 信号轴参与抗炎**

人载脂蛋白 A4(ApoA4)是一种主要由小肠肠细胞合成的脂蛋白, 存在于高密度脂蛋白、胆固醇和乳糜微粒中, 在血脂运输和代谢, 特别是在胆固醇逆转过程中起重要作用。ApoA4 具有多种功能, 参与脂质和葡萄糖的代谢过程以及抗炎反应。SERPINA3 是核受体 NR4A1 的靶基因, ApoA4 通过 NR1D1 和 NR4A1 转录诱导肝细胞 SERPINA3 表达, 意味着 ApoA4 可能在 SERPINA3 相关疾病中发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。

**4.4 肾脏疾病**

识别早期慢性肾脏疾病(CKD)患者是困难的, 而预测急性肾损伤(AKI)及其向 CKD 转变更具挑战性。在 AKI 患者尿中检测到 SERPINA3(uSERPINA3)<sup>[21]</sup>。同时, 在 AKI 向 CKD 转变的大鼠肾脏中, 尿 Serpina3c(uSerpina3c)水平进行性升高, uSERPINA3 水平与肾纤维化呈正相关关系, 并可用于区分 III/IV 和 V 类狼疮肾炎<sup>[22]</sup>。以上研究提示, 在尿液中出现 SERPINA3 暗示了一种病理生理状态的出现, 尿液中 SERPINA3 可能成为 AKI 的潜在生物标志物。

此外, 在继发性甲状旁腺功能亢进的 CKD 患者

中, 由于甲状旁腺激素(PTH)水平升高引起钙代谢失调, 诱发高钙血症, 进而导致神经损伤。高钙血症 CKD 动物肾组织 SERPINA3 蛋白表达水平上升, 盐酸西那卡塞(CIN, 一种用于治疗 CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进症的药物)能够通过下调肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2) 表达来抑制 Kruppel 样因子 2 (KLF2) 泛素化, KLF2 水平上调可靶向 SERPINA3 并抑制其表达, 从而减轻 CKD 中高钙血症驱动的神经损伤<sup>[23]</sup>, 见图 6。

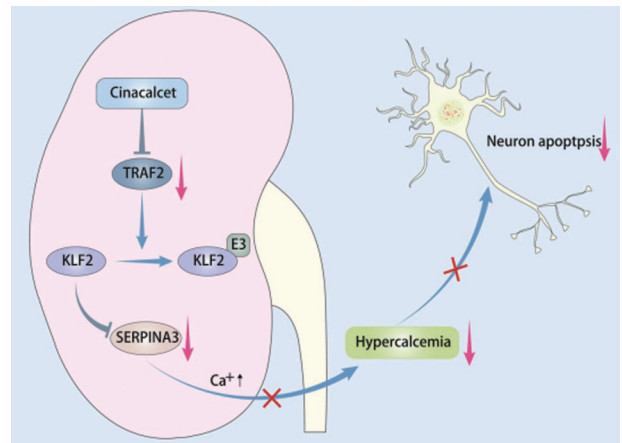


图6 TRAF2/cIAP1/KLF2/SERPINA3 信号轴对高钙血症 CKD 的影响<sup>[23]</sup>

以上例子提示, uSerpina3 或肾组织中 SERPINA3 高表达对肾脏疾病来说可能是一种危险因素, 然而在糖尿病肾病(DN)中观察到的结果却相反。DN 是主要的糖尿病微血管并发症之一, 也是 CKD 和终末期肾脏病(肾衰竭)的重要原因, 与糖尿病肾小管损伤密切相关。研究认为, SERPINA3 是一种保护性免疫分子, 在 DN 小管中的表达上调, 高表达 SERPINA3 可能有利于通过抑制肥大细胞的增殖和活化以及下调糜蛋白酶的活性来预防肾小管损伤<sup>[24]</sup>, 见图 7。

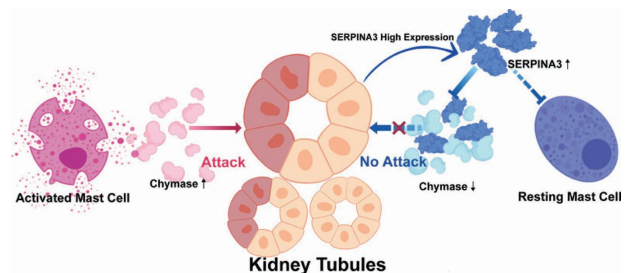


图7 肾小管 SERPINA3 对糜蛋白酶损伤的保护机制图<sup>[24]</sup>

### 4.5 脂肪生成、代谢相关疾病

脂肪生成和脂肪分解的动态平衡在脂肪组织发育中起到重要作用。脂肪组织代谢紊乱是多种疾病的危险因素,例如代谢综合征、胰岛素抵抗、糖尿病、癌症和心血管疾病。Serpins 家族某些基因与脂肪细胞分化、肥胖及胰岛素抵抗相关, SERPINA3/Serpina3c 就是其中之一,它在脂肪组织中高度表达。

**4.5.1 Serpina3c/JNK/AKT/FOXO1/PDX-1 信号轴促进胰岛素分泌** 众所周知,糖尿病是一种由胰腺胰岛素分泌缺陷和胰腺β细胞功能障碍引起的慢性进行性代谢紊乱。高脂肪饮食(HFD)会破坏正常的胰岛结构,不但导致胰岛素抵抗,还通过释放炎症介质改变脂肪组织脂质代谢,引起全身性的慢性低度炎症。SERPINA3 与糖尿病前期有着密不可分的联系<sup>[25]</sup>。SERPINA3 在胰腺中表达,通过 JNK/AKT/FOXO1/PDX-1 轴在高脂肪环境中促进胰岛素分泌并保护胰岛功能;敲除 *Serpina3c* 则增加胰腺的炎症反应<sup>[26]</sup>。

**4.5.2 Serpina3c/Wnt/β-catenin/Foxo1/TLR4 信号轴抑制肝细胞脂肪生成** 非酒精性脂肪肝(NAFLD)是一种以脂肪变性为特征的慢性肝病,包括简单的脂肪变性到更严重的疾病形式,例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NASH 发病机制是肝细胞中脂质过度积聚,导致肝细胞脂毒性并诱导细胞死亡。Serpina3c 通过抑制 Wnt/β-catenin 通路,促进脂肪生成,维持正常脂肪功能<sup>[27]</sup>。在 NAFLD 小鼠(HFD 的 *Apoe*<sup>-/-</sup> 小鼠模型)中,敲除 *Serpina3c* 使 NAFLD 小鼠表现出更严重的肝脏脂肪变性。机制上是敲除 *Serpina3c* 增加肝脏甘油三酯含量和脂质代谢基因(*SREBP1c* 和 *SCD1*)的表达,同时增加了 β-catenin、Foxo1 和 TLR4 蛋白的表达,促进肝脏炎症和纤维化,还通过增加受体相互作用蛋白 3(RIP3)、磷酸化混合谱系激酶结构域样(p-MLKL)和高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的表达促进坏死,见图 8。这说明肝脏中高表达的 *Serpina3c* 可通过 β-catenin/Foxo1/TLR4 信号轴阻止肝细胞坏死,防止 NAFLD 发展成为更严重的 NASH<sup>[28]</sup>。

**4.5.3 Serpina3c/IGF-1/ERK 信号轴促进前脂肪细胞有丝分裂** 在分化脂肪细胞中,敲除 *Serpina3c* 通过减弱前脂肪细胞(3T3-L1 细胞)的有丝分裂克隆扩增来减少脂肪生成<sup>[29]</sup>,机制上是 *Serpina3c* 抑制整合素 α5,从而减少整合素 β3 的磷酸化,破坏整合素介导的胰岛素生长因子 1(IGF-1)信号传导和 ERK、AKT 激活,见图 9。

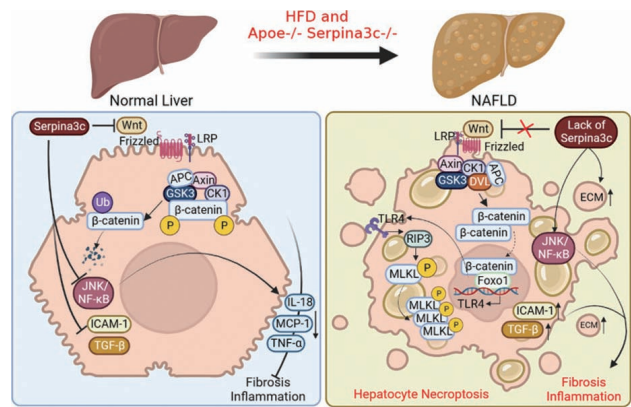


图 8 Serpina3c/Wnt/β-catenin/Foxo1/TLR4 信号轴调节脂肪生成的机制图<sup>[28]</sup>

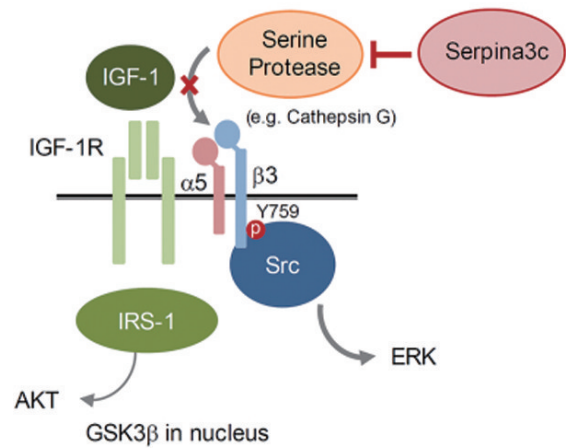


图 9 Serpina3c/IGF-1/ERK 信号轴调节脂肪生成的机制图<sup>[29]</sup>

**4.5.4 Serpina3c/Cathepsin G/Integrin/AKT 信号轴抑制脂肪组织炎症** 肥胖与慢性炎症有关,慢性炎症可能导致胰岛素抵抗及 2 型糖尿病。白色脂肪组织(WAT)炎症在病态肥胖中起着积极作用。在热量过剩的环境中,脂肪组织增加,会引发慢性、低度炎症和脂肪细胞死亡,最终导致胰岛素抵抗。研究显示,敲除 *Serpina3c* 导致小鼠代谢表型受损(更严重的肥胖、更低的代谢率、更严重的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗)<sup>[30]</sup>; *Serpina3c* 过表达则保护小鼠免受饮食诱导的肥胖和代谢紊乱的影响,减少脂肪组织中的炎症和细胞凋亡。机制上是 *Serpina3c* 作为抑制组织蛋白酶 G 活性,阻断组织蛋白酶 G 介导的整合素 α5/β1 的构象转变,然后整合素 α5/β1 抑制 AKT 介导的磷酸化 JNK(p-JNK)的水平,从而抑制脂肪细胞中的炎症并促进胰岛素敏感性,见图 10。以上研究说明 *Serpina3c*/Cathepsin G/Integrin/AKT 途径在调节脂肪组织炎症中的作用,靶向脂肪组织 *Serpina3c* 信号轴是治疗肥胖和代谢性疾病的潜在策略。

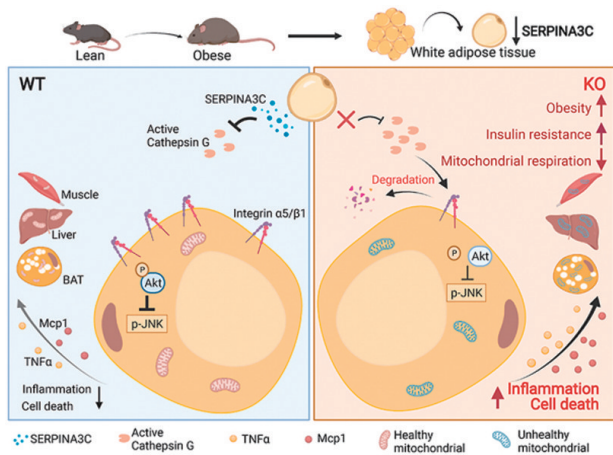


图10 Serpina3c/Cathepsin G/Integrin/AKT 信号轴抑制脂肪炎症的机制图<sup>[30]</sup>

### 5 小结及展望

文献分析结果显示,2002—2005年该靶点的关注热度明显增高。为厘清SERPINA3/Serpina3c研究的知识基础和研究前沿,进行文献共被引网络聚类分析,对主要研究内容进行总结归纳。如表1所示,在关键词聚类分析结果中,最大的聚类(最主要的研究方向)是0#,该数据群包括43篇论文,平均引用年份是2015年,标签词提示研究主题是SERPINA3/Serpina3c的筛选和鉴定(DIA-MS法),多数是在肺癌、肝癌(转移)背景下的研究。这也就不难理解为何目前所掌握的SERPINA3/Serpina3c蛋白的功能的知识大多数源于癌变背景下的研究。此外,近年出现2个聚类(分别是6#、9#),数据群分别包括18篇、10篇论文,平均引用年份分别是2021年、2022年,标签词主要包括cathepsin c、heart failure、biomarkers、hfd(高脂肪饮食)、stat3、上皮细胞—间充质转化(EMT),可见心脏疾病、炎症背景下的SERPINA3/Serpina3c研究逐渐成为新的研究方向。接着为把握SERPINA3/Serpina3c研究的热点,对关键词进行共现分析。2002年至今,主要的研究热点为SERPINA3(鉴定、分子功能)、AD、肿瘤、炎症、基因表达与疾病相关性、生物标志物。结合聚类分析结果,AD、肿瘤背景下SERPINA3功能和机制研究是早期热点,心脏疾病、炎症背景下的SERPINA3功能和机制研究将是新热点。

事实上,SERPINA3/Serpina3c的确与多种非肿瘤疾病的病理学相关。在神经退行性疾病(AD、多发性硬化症)中,SERPINA3高表达与疾病进展呈正相关关系,SERPINA3高表达介导的GLO1信号轴可促进神经胶质细胞增殖,利于大脑新皮质扩展和皱褶形成。在心血管疾病(I/R、MI、AS)中,SERPINA3通过JNK/Nur77信号轴抑制细胞增殖,调节心

肌细胞重塑。在炎症疾病(IBD、IC/BPS、AKI)中,SERPINA3通过Wnt通路抑制细胞凋亡,促进炎症因子分泌。在代谢相关疾病(糖尿病、NAFLD、肥胖)中,主要通过FOXO1轴促进胰岛素分泌,抑制脂肪生成,抑制脂肪组织炎症。但是目前对SERPINA3在疾病中的作用和机制的了解还十分有限。

综上,本文分析了2002年至今SERPINA3/Serpina3c领域的研究方向和热点,证据显示非肿瘤疾病中SERPINA3/Serpina3c的功能和机制研究是未来的研究方向和热点。在神经退行性疾病、心血管疾病、肾脏疾病、代谢相关疾病中,SERPINA3/Serpina3c介导多个信号轴,从而影响细胞的增殖、凋亡、炎症反应等生物学过程。SERPINA3有望成为上述非肿瘤疾病治疗的高潜力靶点。

### 参考文献:

- [1] SOMAN A, ASHA NAIR S. Unfolding the cascade of SERPINA3: inflammation to cancer[J]. Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer, 2022, 1877(5): 188760.
- [2] 朱素梅,覃仕娜,覃淼,等. 基于CiteSpace的2016—2021年国内外中药质量标志物研究文献的计量学分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2575-2588.
- [3] LANNAN E A, GALLIHER-BECKLEY A J, SCOLTOCK A B, et al. Proinflammatory actions of glucocorticoids: glucocorticoids and TNF $\alpha$  coregulate gene expression in vitro and in vivo[J]. Endocrinology, 2012, 153(8): 3701-3712.
- [4] BAKER C, BELBIN O, KALSHEKER N, et al. SERPINA3 (aka alpha-1-antichymotrypsin)[J]. Frontiers in bio-science: a journal and virtual library, 2007, 12: 2821-2835.
- [5] CHELBI S T, WILSON M L, VEILLARD A C, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases[J]. Human molecular genetics, 2012, 21(9): 1968-1978.
- [6] TYAGI E, FIORELLI T, NORDEN M, et al. Alpha 1-anti-chymotrypsin, an inflammatory protein overexpressed in the brains of patients with Alzheimer's disease, induces tau hyperphosphorylation through c-Jun N-terminal kinase activation[J]. International journal of Alzheimer's disease, 2013, 2013: 606083.
- [7] AKBOR M M, KUROSAWA N, TANAKA M, et al. Polymorphic SERPINA3-R124C reduces pathogenesis of its wild type by shortening the lifetime of oligomeric A $\beta$ [J]. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 2021, 85(8): 1861-1868.
- [8] AKBOR M M, KUROSAWA N, NAKAYAMA H, et al. Polymorphic SERPINA3 prolongs oligomeric state of amyloid beta[J]. PLoS one, 2021, 16(3): e0248027.
- [9] HOSSEINIAN S, AREFIAN E, RAKHSH-KHORSHID

- H, et al. A meta-analysis of gene expression data highlights synaptic dysfunction in the hippocampus of brains with Alzheimer's disease[J]. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 8384.
- [10] FISSOLO N, MATUTE-BLANCH C, OSMAN M, et al. CSF SERPINA3 levels are elevated in patients with progressive MS[J]. *Neurology (R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2021, 8(2): e941.
- [11] ZHAO J Y, FENG C, WANG W W, et al. Human SERPINA3 induces neocortical folding and improves cognitive ability in mice[J]. *Cell discovery*, 2022, 8(1): 124.
- [12] ZHAO Y J, LIU Y X, ZHENG D X. Alpha 1-antichymotrypsin/SerpinA3 is a novel target of orphan nuclear receptor Nur77[J]. *The FEBS journal*, 2008, 275(5): 1025-1038.
- [13] LOK S I, VAN MIL A, BOVENSCHEN N, et al. Post-transcriptional regulation of  $\alpha$ -1-antichymotrypsin by microRNA-137 in chronic heart failure and mechanical support[J]. *Circulation heart failure*, 2013, 6(4): 853-861.
- [14] CHEN F H, ZHANG L X, WANG E W, et al. LncRNA GAS5 regulates ischemic stroke as a competing endogenous RNA for miR-137 to regulate the Notch1 signaling pathway[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, 496(1): 184-190.
- [15] LIU Z B, HOU L L, LIU Y, et al. LncRNA GAS5 exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury through regulating serpinA3 by targeting miR-137[J]. *International journal of cardiology*, 2020, 306: 9.
- [16] JI J J, QIAN L L, ZHU Y, et al. Kallistatin/Serpina3c inhibits cardiac fibrosis after myocardial infarction by regulating glycolysis via Nr4a1 activation[J]. *Biochimica et biophysica acta molecular basis of disease*, 2022, 1868(9): 166441.
- [17] QIAN L L, JI J J, GUO J Q, et al. Protective role of serpinA3c as a novel thrombin inhibitor against atherosclerosis in mice[J]. *Clinical science*, 2021, 135(3): 447-463.
- [18] LIU F Y, XU W M, WANG Y S, et al. LAMB3 promotes intestinal inflammation through SERPINA3 and is directly transcriptionally regulated by P65 in inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory bowel diseases*, 2024, 30(2): 257-272.
- [19] FANG W L, SONG Q X, LV T T, et al. SerpinA3n/serpinA3c alleviates cyclophosphamide-induced interstitial cystitis by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signal[J]. *International urology and nephrology*, 2023, 55(12): 3065-3075.
- [20] ZHANG Y P, HE J, ZHAO J, et al. Effect of ApoA4 on SERPINA3 mediated by nuclear receptors NR4A1 and NR1D1 in hepatocytes[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 487(2): 327-332.
- [21] SÁNCHEZ- NAVARRO A, MURILLO- DE- OZORES A R, PÉREZ-VILLALVA R, et al. Transient response of serpinA3 during cellular stress[J]. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for experimental biology*, 2022, 36(3): e22190.
- [22] SÁNCHEZ- NAVARRO A, MEJÍA- VILET J M, PÉREZ-VILLALVA R, et al. SerpinA3 in the early recognition of acute kidney injury to chronic kidney disease (CKD) transition in the rat and its potentiality in the recognition of patients with CKD[J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 10350.
- [23] CAO Y C, XIONG Y Q, SUN H M, et al. Neurorescuing effect of Cinacalcet against hypercalcemia-induced nerve injury in chronic kidney disease via TRAF2/cIAP1/KLF2/SERPINA3 signal axis[J]. *Cell biology and toxicology*, 2023, 39(5): 1-17.
- [24] FAN Z Y, GAO Y, JIANG N, et al. Immune-related SERPINA3 as a biomarker involved in diabetic nephropathy renal tubular injury[J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 979995.
- [25] TAKAHASHI E, UNOKI-KUBOTA H, SHIMIZU Y, et al. Proteomic analysis of serum biomarkers for prediabetes using the Long-Evans Agouti rat, a spontaneous animal model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of diabetes investigation*, 2017, 8(5): 661-671.
- [26] JI J J, QIAN L L, ZHU Y, et al. SerpinA3c protects against high-fat diet-induced pancreatic dysfunction through the JNK-related pathway[J]. *Cellular signalling*, 2020, 75: 109745.
- [27] GUO J Q, QIAN L L, JI J J, et al. SerpinA3c regulates adipose differentiation via the Wnt/ $\beta$ -catenin-PPAR $\gamma$  pathway[J]. *Cellular signalling*, 2022, 93: 110299.
- [28] QIAN L L, JI J J, JIANG Y, et al. SerpinA3c deficiency induced necroptosis promotes non-alcoholic fatty liver disease through  $\beta$ -catenin/Foxo1/TLR4 signaling[J]. *FASEB journal*, 2022, 36(5): e22316.
- [29] CHOI Y, CHOI H, YOON B K, et al. SerpinA3c regulates adipogenesis by modulating insulin growth factor 1 and integrin signaling[J]. *iScience*, 2020, 23(3): 100961.
- [30] LI B Y, GUO Y Y, XIAO G, et al. SERPINA3C ameliorates adipose tissue inflammation through the Cathepsin G/Integrin/AKT pathway[J]. *Molecular metabolism*, 2022, 61: 101500.

本文引用格式:

覃梦岚, 朱素梅, 黎芳, 等. 非肿瘤疾病中SERPINA3/Serpina3c介导的细胞信号轴的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(4): 621-628. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.04.020

QIN M L, ZHU S M, LI F, et al. The research progress of SERPINA3/Serpina3c mediated cell signaling axis in non-tumor diseases [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(4): 621-628. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.04.020