



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.021

· 继续教育园地 ·

气道葡萄糖与肺部感染的研究进展

程雪 吕琳 于晓慧 孙皎琳 纪文文 刘佳 李婷婷 崔晨 胡婷华 石志红

【摘要】 正常人体气道表面液体(ASL)葡萄糖受到严格控制,比血浆葡萄糖水平低 12.5 倍。血液和细胞间质中的葡萄糖主要通过细胞旁途径被动扩散至气道上皮细胞表面,同时,上皮细胞摄取 ASL 葡萄糖进行代谢,并限制 ASL 葡萄糖聚积。通过剥夺病原体的必要营养从而抑制其生长,可能是机体预防肺部感染的一种自我保护机制。已经证实糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化等多种疾病合并肺部感染与 ASL 葡萄糖水平升高有关。本文总结气道葡萄糖稳态与肺部感染关系的研究进展并提出新思路。通过影响血糖、上皮细胞渗透性、上皮细胞葡萄糖转运及胞内葡萄糖代谢等干预措施降低气道葡萄糖水平,在肺部感染治疗上具有一定的应用前景。

【关键词】 气道表面液体; 气道葡萄糖; 肺部感染

【中图分类号】 R563.1

【文献标识码】 A

气道表面液体(ASL)是呼吸道抵御病原体入侵的第一道防线,维持 ASL 葡萄糖稳态对于发挥其屏障功能具有重要意义。在某些病理情况下(如高血糖、急性或慢性气道炎症等),气道葡萄糖稳态受到破坏,ASL 葡萄糖水平升高可通过影响病原体和宿主增加气道对病原体的易感性,促使肺部感染的发生。目前肺部感染的治疗主要依赖于抗生素的应用,然而,随着近年来病原体耐药性的增加,新的治疗思路及靶点有待进一步研究。现将气道葡萄糖与肺部感染的关系、相关机制及防治措施综述如下。

一、正常气道的葡萄糖稳态

正常状态下,气道微生物群落与葡萄糖水平处于动态平衡。在营养相对贫乏的气道环境中,几乎没有局部病原体的繁殖。ASL 是存在于呼吸道表面的一层衬液,其理化性质对于维持呼吸道表面微环境稳态具有重要意义。

人类血浆中的葡萄糖水平通常 $<5 \text{ mmol/L}$,鼻腔分泌物的葡萄糖水平 $<1 \text{ mmol/L}$,而下呼吸道表面液体中葡萄糖水平为 $(0.4 \pm 0.2) \text{ mmol/L}$,比血浆中的水平低 12.5 倍^[1]。血液和细胞间质中的葡萄糖主要通过细胞旁途径被动扩散至呼吸道上皮细胞表面,同时,上皮细胞摄取葡萄糖进行代谢,从而限制 ASL 葡萄糖聚积,维持葡萄糖稳态^[2]。

葡萄糖的细胞旁流量取决于气道上皮紧密连接的渗透性和跨上皮葡萄糖梯度。气道上皮紧密连接由连接黏附分子、密封蛋白(claudins)和闭合蛋白(occludins)组成,这些蛋白质与细胞骨架蛋白相连,并通过支架蛋白(ZO)-1 相互连接,维持跨上皮细胞阻力,允许特定分子在细胞间进行选择性的通透和弥散^[3]。血液、细胞间质及 ASL 中的葡萄糖通过气道上皮细胞表

面的葡萄糖转运蛋白(GLUTs)和钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLTs)摄取,然后由胞内己糖激酶催化形成葡萄糖-6-磷酸进行利用。随着葡萄糖磷酸化水平升高,细胞内葡萄糖水平维持在较低水平,有助于维持细胞内外葡萄糖水平梯度,促进葡萄糖转运,从而维持 ASL 葡萄糖稳态^[4]。

二、气道葡萄糖稳态和肺部感染

正常人体 ASL 葡萄糖通过气道上皮细胞自身调节维持在较低水平,限制气道病原体增殖。在某些病理情况下(如高血糖、急性或慢性气道炎症),气道葡萄糖稳态受到破坏,ASL 葡萄糖聚积,从而促进病原体繁殖,增加肺部感染的概率。

1. 高血糖

血浆中高糖浓度通过增加跨上皮葡萄糖浓度梯度,促进葡萄糖的细胞旁扩散,导致 ASL 葡萄糖水平的增加。在健康志愿者中,当血糖水平由 $<5 \text{ mmol/L}$ 升高至 $12 \sim 15 \text{ mmol/L}$ 时,鼻腔 ASL 葡萄糖水平由 $<1 \text{ mmol/L}$ 增加至 $(4.8 \pm 2.2) \text{ mmol/L}$ ^[5],下呼吸道 ASL 葡萄糖水平由 $(0.36 \pm 0.27) \text{ mmol/L}$ 升至 $(0.75 \pm 0.39) \text{ mmol/L}$ ^[1]。儿童严重烧伤时,全身血糖水平升高超过特定阈值后使 ASL 葡萄糖水平升高,进而促使细菌性肺部感染、败血症及急性呼吸窘迫综合征的发生^[6]。此外,应激性高血糖也会增加院内感染的风险。观察 ICU 插管患者可发现,其支气管分泌物中葡萄糖水平升高会使随后在分泌物中检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的风险增加 1 倍^[7]。

在气道上皮细胞-细菌共培养模型中,顶端金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌的生长随基侧葡萄糖水平的提升而增加^[8,9]。与体外试验相似,在动物模型中观察到糖尿病小鼠及大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)葡萄糖水平与金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌增殖率存在明显的剂量-反应关系^[9-10]。通过对细菌菌株中影响葡萄糖吸收和代谢的基因进行基因编辑^[11]、药物干预影响气道上皮细胞的渗透性及葡萄糖转运体的分布^[10,12],均可限制 ASL 中细菌的繁殖。

作者单位:710061 西安,西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:石志红, E-mail: docszh@163.com

2. 气道炎症

多种呼吸系统疾病均与气道急性或慢性炎症有关,如病毒性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化等。当正常的葡萄糖稳态被气道炎症破坏时,ASL 葡萄糖水平升高^[2-3,13]。肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 等促炎介质一方面通过降低呼吸道上皮细胞跨上皮阻力,显著降低紧密连接的通透性,增加细胞旁葡萄糖通量;另一方面通过增加 GLUTs 表达,促进气道上皮细胞顶侧葡萄糖摄取,但难以完全抵消增加的葡萄糖通量,最终导致 ASL 葡萄糖水平升高^[14]。

2018 年, Mallia 等^[15]进行了一项前瞻性队列研究,首次发现慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)稳定期患者气道葡萄糖水平高于正常人,且其在急性加重期可进一步升高。痰液葡萄糖水平与痰炎症介质水平、病毒载量及细菌载量显著相关,具有较高葡萄糖水平的气道样本在体外更有利于铜绿假单胞菌的生长。因此,慢阻肺患者气道葡萄糖聚积可能是慢阻肺合并肺部感染的高危因素,降低气道葡萄糖水平可能有利于降低肺部感染的概率,延缓慢阻肺疾病进程。

与之类似,急性病毒性鼻炎、慢性鼻窦炎患者鼻腔葡萄糖水平也显著高于正常人^[16-17]。患有慢性鼻窦炎的糖尿病患者感染铜绿假单胞菌或其他革兰阴性杆菌的风险是未患慢性鼻窦炎患者的 3 倍^[18]。相关研究结果发现,远端气道分泌物中的微生物菌群紊乱与多种慢性气道疾病的发作或进展有关,包括哮喘、支气管扩张、闭塞性支气管炎、特发性肺纤维化等^[19]。然而,气道葡萄糖与这些疾病并发呼吸道感染的关系仍有待进一步研究。

三、气道葡萄糖促使肺部感染的可能机制

1. 葡萄糖为病原体提供生长营养

充足的营养是病原体进行新陈代谢的物质基础,葡萄糖作为主要能源物质之一,与病原体生长繁殖关系较为密切。流感嗜血杆菌是一种与人类上呼吸道共生的致病菌,其通过分解葡萄糖产生醋酸盐、甲酸盐及琥珀酸等代谢产物。当流感嗜血杆菌中葡萄糖的代谢基因失活时,突变株细菌的菌落数量明显减少^[20]。在气道上皮细胞-细菌共培养模型中,基侧葡萄糖水平(5~20 mmol/L)与顶端金黄色葡萄球菌的生长存在显著的相关性^[9,21]。

2. 葡萄糖代谢产物刺激机体表达炎症基因

醋酸盐作为流感嗜血杆菌分解葡萄糖的代谢产物,可促进人肺上皮细胞表达 IL-8 等炎症基因,而醋酸盐代谢基因失活的细菌突变株对气道上皮细胞炎症基因表达的刺激作用显著降低^[20],进一步证实醋酸盐的免疫调节作用。此外,厌氧菌分解碳水化合物的代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)也可作为免疫调节剂影响气道上皮细胞粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达,促进铜绿假单胞菌的生长^[22]。由此可见,气道葡萄糖为细菌提供生长繁殖的原料促使肺部感染的发生,同时细菌分解葡萄糖产生的代谢产物进一步影响细菌的生存环境,促进细菌繁殖,二者的作用是相互的。

3. 高葡萄糖损害机体免疫功能

ASL 是呼吸系统抵抗吸入病原体、毒素、颗粒物的屏障,其

中含有多种抗菌肽及巨噬细胞、中性粒细胞等免疫吞噬细胞,有助于维持呼吸道黏膜的天然免疫功能^[23]。高糖诱导人气道上皮细胞缝隙连接蛋白 43、ZO-1 和 occludins 的表达下调,导致气道上皮的跨上皮电阻(TER)降低,引起气道上皮屏障功能障碍^[24]。

此外,ASL 中过高的葡萄糖通过糖基化天然或获得性免疫蛋白损害宿主免疫,同时糖基化上皮细胞降低细胞对病原体侵袭的抵抗力,进而增加肺部感染的概率^[16]。如前文所述,血浆中高糖浓度通过增加跨上皮葡萄糖浓度梯度,导致 ASL 葡萄糖水平上升。一项体内研究表明,糖尿病小鼠肺中的血管紧张素转化酶 2(ACE2)蛋白水平较非糖尿病小鼠升高^[25]。高血糖可通过糖基化 ACE2 受体^[26],并增加支气管黏膜细胞 ACE2 受体表达^[27],促进新型冠状病毒(SARS CoV-2)进入宿主细胞,导致临床症状的发生。

四、恢复气道葡萄糖稳态的措施

1. 降血糖

糖尿病是发生肺部感染的高危因素,当患者血糖水平得到控制时,糖尿病患者与正常人发生细菌性肺部感染的风险无明显差异^[13]。高血糖动物的气道细菌负荷高于对照动物,二甲双胍可降低高血糖动物 BALF 葡萄糖水平,并显著降低气道内的细菌负荷^[11]。与之相似,达格列净和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)激动剂也可通过抑制糖尿病小鼠高血糖诱导的 ASL 葡萄糖聚积,进而降低细菌增殖^[2,22]。

2. 降低气道上皮紧密连接的渗透性

ZO-1、occludins 和 claudins 是决定细胞旁通透性的主要连接蛋白,根据溶质的大小和电荷选择性控制溶质渗透。二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶减少促炎介质的产生,提高气道上皮细胞 TER,减少细胞旁葡萄糖通量,抑制葡萄糖诱导的铜绿假单胞菌^[12]及金黄色葡萄球菌^[9,21]生长。上皮细胞经二甲双胍预处理后,能够抑制铜绿假单胞菌引起的 claudin-1 和 occludins 丰度降低,因此, claudin-1、occludins 可能是调节气道上皮细胞通透性和抑制细菌生长的重要靶点^[12]。

此外,糖皮质激素^[28]、1,25-二羟维生素 D₃^[29]、PPAR γ 激动剂^[30]、阿奇霉素^[31]、胰岛素^[32]等多种药物均可通过上调气道上皮细胞紧密连接蛋白表达,增加 TER,可能有助于减少葡萄糖聚积。然而,这些药物能否通过增强上皮屏障功能影响人体气道葡萄糖水平,从而对肺部感染的发生、发展及预后产生影响,值得进一步探讨。

3. 增加气道上皮葡萄糖转运

糖尿病大鼠肺泡细胞经异丙肾上腺素处理后,胞内 SGLT-1 水平显著降低,胞膜 SGLT-1 水平升高^[10],进而降低 BALF 葡萄糖水平,抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及铜绿假单胞菌的增殖。根皮苷与异丙肾上腺素的作用恰好相反,其可提高 BALF 葡萄糖水平,促进细菌增殖^[10]。与之相似,胰岛素可诱导气道上皮细胞胞质内的 GLUT-4 储存囊泡向细胞膜移位,促进上皮细胞摄取葡萄糖^[32],维持 ASL 葡萄糖稳态。

4. 增强气道上皮细胞内葡萄糖代谢:在降低 ASL 葡萄糖水平的过程中,葡萄糖转运体和上皮细胞内葡萄糖代谢酶的联合

作用不可或缺。当支气管上皮细胞中参与葡萄糖氧化分解的酶被抑制时,ASL 葡萄糖水平增加^[4,33]。PPAR γ 激动剂也可通过增加细胞内糖代谢限制葡萄糖聚积^[2]。

五、小结及展望

正常状态下,气道葡萄糖维持在较低动态平衡水平。通过剥夺病原体的必要营养抑制其生长,可能是机体预防肺部感染的一种自我保护机制。近年来已证实糖尿病、慢阻肺、囊性纤维化等多种疾病可能通过增加跨上皮细胞葡萄糖浓度梯度、减小跨上皮阻力,增加葡萄糖细胞旁流量,导致 ASL 葡萄糖聚积,增加肺部感染的概率。目前肺部感染的治疗主要依赖于抗生素,随着近年来病原体耐药性增加,新型非抗生素疗法值得进一步探究。气道葡萄糖水平从气道微环境角度提出包含肺部感染发生、发展和治疗整个过程的新思路。预计未来随着科学研究的不断深入,降低气道葡萄糖的干预措施将在肺部感染的治疗中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Baker EH, Clark N, Brennan AL, et al. Hyperglycemia and cystic fibrosis alter respiratory fluid glucose concentrations estimated by breath condensate analysis[J]. J Appl Physiol, 2007, 102(5): 1969-1975.
- [2] Baker EH, Baines DL. Airway Glucose Homeostasis: A New Target in the Prevention and Treatment of Pulmonary Infection[J]. Chest, 2018, 153(2): 507-514.
- [3] Garnett JP, Baker EH, Baines DL. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium[J]. Eur Respir J, 2012, 40(5): 1269-1276.
- [4] Bearham J, Garnett JP, Schroeder V, et al. Effective glucose metabolism maintains low intracellular glucose in airway epithelial cells after exposure to hyperglycemia[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317(5): C983-C992.
- [5] Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, et al. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions[J]. Clin Sci (Lond), 2004, 106(5): 527-533.
- [6] Kraft R, Herndon DN, Mlcak RP, et al. Bacterial respiratory tract infections are promoted by systemic hyperglycemia after severe burn injury in pediatric patients[J]. Burns, 2014, 40(3): 428-435.
- [7] Philips BJ. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients[J]. Thorax, 2005, 60(9): 761-764.
- [8] Pezzulo AA, Gutierrez J, Duschner KS, et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16166.
- [9] Garnett JP, Baker EH, Naik S, et al. Metformin reduces airway glucose permeability and hyperglycaemia-induced Staphylococcus aureus load independently of effects on blood glucose[J]. Thorax, 2013, 68(9): 835-845.
- [10] Oliveira TL, Candeia-Medeiros N, Cavalcante-Araújo PM, et al. SGLT1 activity in lung alveolar cells of diabetic rats modulates airway surface liquid glucose concentration and bacterial proliferation[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 21752.
- [11] Gill SK, Hui K, Farne H, et al. Increased airway glucose increases airway bacterial load in hyperglycaemia[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 27636.
- [12] Patkee WRA, Carr G, Baker EH, et al. Metformin prevents the effects of Pseudomonas aeruginosa on airway epithelial tight junctions and restricts hyperglycaemia-induced bacterial growth[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(4): 758-764.
- [13] Baker EH, Wood DM, Brennan AL, et al. Hyperglycaemia and pulmonary infection[J]. Proc Nutr Soc, 2006, 65(3): 227-235.
- [14] Garnett JP, Nguyen TT, Moffatt JD, et al. Proinflammatory mediators dis-

- rupt glucose homeostasis in airway surface liquid[J]. J Immunol, 2012, 189(1): 373-380.
- [15] Mallia P, Webber J, Gill SK, et al. Role of airway glucose in bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(3): 815-823.
- [16] Philips BJ, Meguer J, Redman J, et al. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(12): 2204-2210.
- [17] Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity[J]. J Clin Invest, 2014, 124(3): 1393-1405.
- [18] Zhang Z, Adappa ND, Lautenbach E, et al. The effect of diabetes mellitus on chronic rhinosinusitis and sinus surgery outcome[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(4): 315-320.
- [19] Martin C, Burgel P, Lepage P, et al. Host-microbe interactions in distal airways: relevance to chronic airway diseases[J]. Eur Respir Rev, 2015, 24(135): 78-91.
- [20] López-López N, Euba B, Hill J, et al. Haemophilus influenzae Glucose Catabolism Leading to Production of the Immunometabolite Acetate Has a Key Contribution to the Host Airway-Pathogen Interplay[J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(3): 406-421.
- [21] Garnett JP, Braun D, McCarthy AJ, et al. Fructose transport-deficient Staphylococcus aureus reveals important role of epithelial glucose transporters in limiting sugar-driven bacterial growth in airway surface liquid[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(23): 4665-4673.
- [22] Åstrand A, Wingren C, Benjamin A, et al. Dapagliflozin-lowered blood glucose reduces respiratory Pseudomonas aeruginosa infection in diabetic mice[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(9): 836-847.
- [23] Webster MJ, Tarran R. Slippery When Wet: Airway Surface Liquid Homeostasis and Mucus Hydration[J]. Curr Top Membr, 2018, 81: 293-335.
- [24] Yu H, Yang J, Zhou X, et al. High glucose induces dysfunction of airway epithelial barrier through down-regulation of connexin 43[J]. Exp Cell Res, 2016, 342(1): 11-19.
- [25] Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 563.
- [26] Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albilid M, et al. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 644095.
- [27] Wakabayashi Y, Nakayama S, Yamamoto A, et al. High D-glucose levels induce ACE2 expression via GLUT1 in human airway epithelial cell line Calu-3[J]. BMC Mol Cell Biol, 2022, 23(1): 29.
- [28] Kielgast F, Schmidt H, Braubach P, et al. Glucocorticoids Regulate Tight Junction Permeability of Lung Epithelia by Modulating Claudin 8[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(5): 707-717.
- [29] Li W, Dong H, Zhao H, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents toluene diisocyanate-induced airway epithelial barrier disruption[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1): 263-270.
- [30] Ogasawara N, Kojima T, Go M, et al. PPAR γ agonists upregulate the barrier function of tight junctions via a PKC pathway in human nasal epithelial cells[J]. Pharmacol Res, 2010, 61(6): 489-498.
- [31] Halldorsson S, Gudjonsson T, Gottfredsson M, et al. Azithromycin Maintains Airway Epithelial Integrity during Pseudomonas aeruginosa Infection[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(1): 62-68.
- [32] Molina SA, Moriarty HK, Infield DT, et al. Insulin signaling via the PI3-kinase/Akt pathway regulates airway glucose uptake and barrier function in a CFTR-dependent manner[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(5): L688-L702.
- [33] Favia M, de Bari L, Lassandro R, et al. Modulation of glucose-related metabolic pathways controls glucose level in airway surface liquid and fight oxidative stress in cystic fibrosis cells[J]. J Bioenerg Biomembr, 2019, 51(3): 203-218.

(收稿日期: 2022-06-19)

(本文编辑: 李昊阳)