

Advances in Cg A in sepsis-induced organ dysfunction

Wei Dang¹ Junli Li^{2*}

1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

2. Department of Pediatrics, Pediatrics of People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Sepsis is a systemic inflammatory response caused by a suspected or confirmed infection that can lead to multiple organ failure with a high mortality rate. The mechanism of sepsis-induced organ failure is extremely complex, covering many aspects, including abnormal immune response, significant changes in hemodynamics, and severe damage of endothelial function. Chromogranin A is a glycoprotein secreted by neuroendocrine cells, involved in the regulation of immunity, vasomotor and other functions. In recent years, studies have found to closely associate with the occurrence of sepsis and organ injury. This paper aims to review the progress of Cg A in sepsis-induced organ dysfunction, explore the underlying mechanism of action, and summarize its application prospects in clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Sepsis; Chromogranin A; organ dysfunction

Cg A 在脓毒症诱导的器官功能障碍中的研究进展

党伟¹ 李俊利^{2*}

1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

2. 内蒙古自治区人民医院儿科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

脓毒症是由疑似或确诊感染引起的全身性炎症反应, 可导致多脏器功能衰竭, 具有较高的死亡率。脓毒症诱发器官衰竭的机制极为复杂, 涵盖了免疫反应异常、血流动力学显著改变以及内皮功能严重损伤等多个方面。嗜铬粒蛋白A (Chromogranin A, Cg A) 是一种神经内分泌细胞分泌的糖蛋白, 参与调节免疫、血管舒缩等功能。近年来, 研究发现与脓毒症的发生和器官损伤密切相关。本文旨在综述Cg A在脓毒症诱导的器官功能障碍中的研究进展, 探讨其潜在的作用机制, 并总结其在临床诊断与治疗中的应用前景。

关键词

脓毒症; 嗜铬粒蛋白A; 器官功能障碍

1 引言

嗜铬粒蛋白A (Chromogranin A, Cg A) 的分子结构复杂且功能广泛, 包含多个关键区域, 这些区域通过与钙离子、激素及其他信号分子的相互作用, 在神经内分泌调节、免疫反应、血管舒张及激素分泌中扮演关键角色。在脓毒症中, Cg A的剪接变体和表达水平的变化与炎症介质的释放、免疫系统的过度反应以及血管内皮的损伤密切相关, 使其可能

成为脓毒症诊疗过程中新的生物标志物和治疗靶点。

2 Cg A 的分子结构

Cg A的分子量约为48-50 kDa, 具体分子量可能会因物种和不同的剪切形式而有所变化。它由约439个氨基酸残基组成, 具有一个相对较大的分子结构, 有多个结构域构成, 包含一个主要的内分泌激素前体和几个功能性区域。Cg A的N端包含一个富含碱性氨基酸的区域, 这使其能够与其他内分泌激素如肾上腺素、去甲肾上腺素以及胰岛素结合, 有助于Cg A发挥作用。Cg A中间部分含有多个功能性序列, 这些序列可以被酶切并转化为多个生物活性肽, 具有多种生物学功能, 包括促进免疫、激素调节等。它们在神经内分泌传递和免疫调节中起着至关重要的作用。Cg A的C端包含一个包含酸性氨基酸的区域, 有助于Cg A与细胞内其他蛋

【基金项目】内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0122)。

【作者简介】党伟(1997-), 男, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 在读硕士, 从事儿童重症研究。

【通讯作者】李俊利(1981-), 男, 硕士, 中国内蒙古呼和浩特人, 主任医师, 从事儿童重症研究。

白质结合以及调控储存、分泌功能^[1-3]。

3 Cg A 在脓毒症中的作用机制

3.1 Cg A 与免疫反应的调节

脓毒症的发生和发展主要由于免疫系统的异常反应。Cg A 通过刺激免疫细胞（如巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞）释放促炎细胞因子（如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1、诱导型一氧化氮合酶 2 等），从而激活免疫系统^[1]。Lan Q 等人研究表明^[4]，Cg A 可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK）信号通路抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3, NLRP3）炎症小体参与脓毒症的炎症反应，从而降低促炎因子的释放、减轻氧化应激以及保护线粒体功能。虽然 Cg A 在初期阶段会加剧炎症反应，但在脓毒症发展的后期，它却能通过负反馈机制抑制免疫系统的过度激活，进而通过调节免疫细胞的功能和平衡免疫系统，协助免疫系统恢复其正常运作，从而防止免疫耐受现象的出现^[5-6]。

3.2 Cg A 在脓毒症的血流动力学和代谢调节中的作用

脓毒症常伴随血管扩张及低血压现象，导致相关器官灌注不足。Cg A 通过与钙离子的相互作用，调节血管平滑肌的收缩与舒张功能，进而影响全身血流动力学及局部血管反应^[7]。并且 Goetze J 等人发现^[8]，Cg A 的衍生肽可以直接作用于血管平滑肌和交感神经系统，降低血压和血管阻力。但 Cg A 水平的明显上升可能会降低血管对血压波动的适应能力，从而对脓毒症患者的血流动力学产生不利影响，进一步加剧低血压和器官灌注不足的情况。

脓毒症可引发多器官代谢紊乱，特别是肝脏、肾脏及肌肉的代谢功能受损。Cg A 在体内发挥着调节代谢的重要作用，可能通过调节脂肪酸代谢、血糖稳态及胰岛素敏感性^[9-11]，对能量平衡产生影响，在脓毒症所导致的代谢紊乱中起到关键作用。靶向 Cg A 的神经内分泌调节机制，能有效减轻脓毒症诱发的交感神经亢进，进而降低心血管系统负荷，优化循环功能，恢复正常的内分泌功能，改善患者的应激反应和代谢紊乱。

4 Cg A 与脓毒症诱导的器官功能损害

4.1 Cg A 在心脏功能障碍中的机制

Cg A 在心脏的应激反应中发挥重要作用。当心脏受到损伤或在心力衰竭等情况下，Cg A 的水平通常升高，并通过调节交感神经系统和内分泌系统的活动，影响心脏功能。其中，Cg A 的衍生物在应激反应中起着重要作用，可能加剧心脏功能的损伤。钙离子在心肌细胞的收缩和舒张过程中扮演着关键角色，肌钙蛋白在心肌收缩过程中通过调节肌球蛋白和肌动蛋白的相互作用，实现心脏的泵血功能，而 Cg A 的分泌可调节心肌细胞内钙离子的水平，进一步影响心脏

的收缩功能。医学研究表明，在心力衰竭的情况下，Cg A 通过诱导炎症介质的释放，激活局部免疫反应，可能加重心脏损伤。并且慢性心力衰竭患者体内 Cg A 水平增加幅度与心力衰竭的严重程度相关。除此之外，Cg A 还可能通过促进自由基的产生，参与心脏的氧化应激反应，进一步损害心肌细胞^[12-13]。

4.2 Cg A 在脑损伤中的机制

当发生脑损伤后，Cg A 通过其衍生肽抑制促炎性因子（如 TNF- α 、IL-1 β ）的释放，减轻小胶质细胞激活，限制炎症级联反应。Wang F 等人研究发现^[14]Cg A 的衍生物 Cg A₄₇₋₆₆可以降低血脑屏障（BBB）通透性，通过增强紧密连接蛋白表达、维持内皮细胞功能，防止血液中炎症因子和毒性物质进入脑组织，减少脓毒症导致的 BBB 损伤。除此之外，Cg A 能够调节 Bcl-2 关联 X 蛋白单克隆抗体（monoclonal antibody to Bcl-2 associated X protein, Bax）蛋白表达平衡，抑制凋亡效应因子胱天蛋白酶-3（Caspase-3）的活化，从而保护脑组织免受损伤。这一机制预示着它可能成为治疗脓毒症性脑损伤的新靶点^[15]。

4.3 Cg A 在肾脏功能障碍中的机制

Cg A 是神经内分泌细胞分泌的蛋白之一，参与多种激素的合成和释放，如去甲肾上腺素、肾上腺素、神经肽 Y 等。Cg A 的升高通常与肾脏功能障碍相关，尤其在肾脏损伤、慢性肾病（CKD）等情况下，Cg A 通过调节交感神经和肾上腺轴的活动，可能加剧肾脏的损伤反应。当肾脏功能障碍时，一方面，Cg A 通过调节血管张力及肾脏局部血流，加剧肾脏缺血与损伤，进而影响肾脏滤过功能；另一方面，Cg A 可增加自由基产生，导致肾脏细胞氧化损伤，并激活 NF- κ B、MAPK 等下游信号通路，进一步加剧肾脏炎症与纤维化。

Cg A 在炎症反应中的作用也已被广泛研究。在慢性肾病和急性肾损伤中，Cg A 通过上调炎症因子（如细胞因子、趋化因子）的分泌，促进氧化应激，可能引发或加剧肾脏的炎症反应，导致肾小管间质纤维化、肾小管损伤等病理改变。其中 Cg A 可通过调节转化生长因子- β （TGF- β ）等纤维化相关因子，促进肾小管和间质的纤维化，导致肾功能的逐渐下降。除此之外，Cg A 及其衍生肽对细胞的增殖、凋亡及基质重构等过程有一定的影响，可能在肾脏损伤的修复和纤维化中发挥作用^[16-17]。

5 未来的研究方向与挑战

Cg A 在脓毒症中具有免疫调节作用，过高的 Cg A 水平可能导致免疫抑制，增加二次感染的风险。通过靶向 Cg A 降低免疫抑制作用，恢复机体的免疫功能，可能有效改善脓毒症患者的预后。Cg A 通过调节细胞因子（如 TNF- α 、IL-6 等）的释放在脓毒症的炎症反应中发挥重要作用。靶向 Cg A 或其降解产物可以抑制这些促炎因子的释放，从而

减轻脓毒症的全身性炎症反应，缓解器官损伤。Cg A 的降解产物，如神经肽 Y、胃泌素等，已被发现参与脓毒症中的炎症反应和免疫调节。开发针对这些降解产物活性的小分子抑制剂或抗体，直接干预 Cg A 的合成与分泌，可以降低其在脓症患者体内的水平，削弱其对免疫系统的负面调控作用。但是脓毒症的治疗往往需要抗生素和免疫调节剂的联合应用。靶向 Cg A 的治疗可以与现有的抗生素和免疫调节药物结合使用，增强免疫功能，减轻炎症反应，从而提高治疗效果。氧化应激是脓毒症中的重要病理机制，Cg A 可能通过促进氧化应激反应加剧细胞损伤。结合抗氧化剂和 Cg A 靶向治疗，可能有助于减轻脓毒症中的细胞损伤，改善器官功能。

脓毒症往往并发多器官功能衰竭，特别是肾脏。Cg A 通过加速肝脏及肾脏纤维化过程，可能加剧脓毒症相关的器官损害。研发针对 Cg A 的抗纤维化疗法，有望减轻脓毒症导致的器官损伤，加速器官功能复原。

Cg A 在脓毒症诱导的器官功能障碍中的作用已经逐渐被揭示，其通过多途径参与免疫反应、血管舒缩及器官损伤过程。其作为脓毒症的生物标志物具有潜力，为了深入验证 Cg A 在脓毒症中的作用，并探索开发 Cg A 在脓毒症中的靶向治疗策略，可以通过抑制 Cg A 的分泌或降解产物，调节免疫系统和炎症反应、恢复内分泌功能、减少器官纤维化等多途径进行。结合现有的治疗手段，如抗生素、免疫调节剂及抗氧化剂的联合治疗，已经显示出能够明显改善脓毒症病人的预后^[18-19]，尽管理论上有许多优势，实际应用中仍需要通过临床试验验证 Cg A 作为脓毒症生物标志物和治疗靶点的有效性和安全性，未来还需开展更多的相关基础与临床研究。

参考文献

- [1] Ioannidis M, Mahata SK, van den Bogaart G. The immunomodulatory functions of chromogranin A-derived peptide pancreastatin. *Peptides*. 2022;158:170893. doi:10.1016/j.peptides.2022.170893
- [2] Curnis F, Colombo B, Corti A. Quantification of Chromogranin A and Its Fragments in Biological Fluids. *Methods Mol Biol*. 2023;2565:343-359. doi:10.1007/978-1-0716-2671-9_23
- [3] Moulant AJ, Bevan S, White JH, Hendy GN. Human chromogranin A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression. *J Biol Chem*. 1994;269(9):6918-6926.
- [4] Lan Q, Chen J, Yang Y. Chromofungin mitigates free fatty acids-induced endothelial inflammation via inhibition of NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3 mediated by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *Biotechnol Appl Biochem*. Published online October 2, 2024. doi:10.1002/bab.2676
- [5] Li H, Yang DH, Zhang Y, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chin Med*. 2022;17(1):73. Published 2022 Jun 17. doi:10.1186/s13020-022-00616-5
- [6] Jie F, Yang X, Yang B, Liu Y, Wu L, Lu B. Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113317. doi:10.1016/j.biopha.2022.113317
- [7] Luo L, Liu S, Zhang D, et al. Chromogranin A (CGA)-derived polypeptide (CGA47-66) inhibits TNF- α -induced vascular endothelial hyper-permeability through SOC-related Ca²⁺ signaling. *Peptides*. 2020;131:170297. doi:10.1016/j.peptides.2020.170297
- [8] Goetze J P, Hilsted L M, Rehfeld J F. Chromogranin A in cardiovascular endocrinology[J]. *Acta Physiologica*, 2021, 231(4): e13615. DOI:10.1111/apha.13615
- [9] Iyer DR, Venkatraman J, Tanguy E, Vitale N, Mahapatra NR. Chromogranin A and its derived peptides: potential regulators of cholesterol homeostasis [published correction appears in *Cell Mol Life Sci*. 2023 Nov 6;80(12):348. doi: 10.1007/s00018-023-04990-7]. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(9):271. Published 2023 Aug 29. doi:10.1007/s00018-023-04908-3
- [10] Garg R, Agarwal A, Katekar R, Dadge S, Yadav S, Gayen JR. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes. *Amino Acids*. 2023;55(5):549-561. doi:10.1007/s00726-023-03252-x
- [11] Srivastava N, Hu H, Vomund AN, et al. Chromogranin A Deficiency Confers Protection From Autoimmune Diabetes via Multiple Mechanisms. *Diabetes*. 2021;70(12):2860-2870. doi:10.2337/db21-0513
- [12] Ottesen AH, Christensen G, Omland T, Røsjø H. Glycosylated Chromogranin A: Potential Role in the Pathogenesis of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):478-488. doi:10.1007/s11897-017-0360-x
- [13] Kim HN, Yang DH, Park BE, et al. Prognostic impact of chromogranin A in patients with acute heart failure. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(4):337-343. doi:10.12701/yujm.2020.00843
- [14] Wang F, Zeng Y, Liu X, et al. Chromogranin A-derived peptide CGA47-66 protects against septic brain injury by reducing blood-brain barrier damage through the PI3K/AKT pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;605:162-170. doi:10.1016/j.bbrc.2022.03.046
- [15] Pan S, Lv Z, Wang R, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1328729. Published 2022 Aug 24. doi:10.1155/2022/1328729

- [16] Mir SA, Biswas N, Cheung W, et al. Chromogranin A pathway: from pathogenic molecule to renal disease. *J Hypertens.* 2020;38(3):456-466. doi:10.1097/HJH.0000000000002295
- [17] Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(3):119-146. doi:10.1089/ars.2016.6665
- [18] Hsu CH, Reyes LF, Orihuela CJ, et al. Chromogranin A levels and mortality in patients with severe sepsis. *Biomarkers.* 2015;20(3):171-176. doi:10.3109/1354750X.2015.1046932
- [19] Schneider F, Clère-Jehl R, Scavello F, et al. Chromogranin A and Its Fragments in the Critically Ill: An Expanding Domain of Interest for Better Care. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2178. Published 2022 Oct 12. doi:10.3390/pharmaceutics14102178