

微囊泡与急性冠脉综合征关系的研究进展

虞宇楠 宋浩明

【摘要】 微囊泡是机体各种细胞在正常或病理状态下释放的具有膜结构的小囊泡。微囊泡可通过多种途径激活凝血和炎症反应,并影响血管内皮细胞功能。而近年来研究表明,凝血及炎症反应和血管内皮的损伤在急性冠脉综合征的发生、发展过程中发挥了重要作用。目前的多项临床研究结果提示微囊泡与急性冠脉综合征的发生、发展密切相关,并且血浆微囊泡水平可能成为监测急性冠脉综合征临床干预效果的有效指标。

【关键词】 微囊泡;急性冠脉综合征;凝血;内皮功能

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.007

微囊泡(microvesicle, MV)是机体各种细胞在正常或病理状态下从细胞质膜上脱落而释放的膜性小囊泡,直径通常在 30~1 000 nm。研究发现, MV 参与了多种心血管疾病的发生、发展,包括冠状动脉粥样硬化、血管炎、高血压等^[1-6]。本文对 MV 的主要病理生理机制及其在急性冠脉综合征发生、发展和干预措施中的作用作一综述。

1 MV 概述

1.1 MV 的来源

在正常生理状态下,血小板是 MV 的来源^[1];当其他细胞如内皮细胞、血管平滑肌细胞、红细胞、单核细胞、淋巴细胞等发生激活或凋亡时,在细胞因子、凝血酶、内毒素、缺氧和剪切力等触发因素下也可产生 MV^[2]。目前认为 MV 的产生和释放主要有 2 种不同的机制:(1)直径 30~100 nm 的 MV 以外泌体形式释放。多泡体(multivesicular body, MVB)通过与细胞膜融合,囊腔中微小囊泡以“逆出芽”的方式形成外泌体,外泌体通过胞吐作用释放到细胞环境中;(2)直径 100~1 000 nm 的 MV 则在相关刺激作用下,细胞质膜直接形成小的突起,进而形成芽泡并最终从质膜脱落形成^[3]。

1.2 MV 与靶细胞的作用方式

MV 与靶细胞主要作用方式包括:(1)MV 表面配体与靶细胞的受体结合,激活或者抑制靶细胞内的转导通路,如内皮细胞源性微囊泡表达细胞间黏附因

子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),与单核细胞整合素受体结合,促进组织因子介导的凝血反应;(2)MV 形成时包裹有母细胞的成分如蛋白质、mRNA、微小 RNA(miRNA)等,然后传递到靶细胞中,使其具有新的生物学功能;(3)将母细胞的受体转移到靶细胞而呈现相关受体表型,如血小板可将携带黏附因子的 MV 传递给靶细胞,增加对纤维蛋白、内皮细胞的黏附能力;(4)转移完整的细胞器或致病因子,如 MV 以载体的形式将病毒传递给其他细胞^[2,4]。

2 MV 与急性冠脉综合征的病理生理关系

急性冠脉综合征的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,在此基础上继发完全或不完全闭塞性血栓形成。在此过程中,内皮功能损伤可能是重要机制。

2.1 凝血

血小板源性微囊泡(PMV)表面带有负电荷的磷脂酰丝氨酸可为激活的凝血因子 II、V a、和 X a 提供结合位点,促进凝血酶产生^[7]。凝血酶是具有多种功能的丝氨酸蛋白酶,可以将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,激活循环中的血小板,同时还可以与内皮细胞、单核细胞、T 淋巴细胞等细胞作用,加速凝血过程^[8]。PMV 还可通过磷脂酰丝氨酸结合内皮下基质,促进血小板黏附^[2]。Sossdorf 等^[9]通过测定循环中 PMV 变化与凝血酶浓度关系来验证 PMV 是否具有促凝血活性,研究结果显示循环 PMV 与凝血酶生成峰显著相关。

单核/巨噬细胞源性 MV(MMV)主要是携带组

组织因子的 MV。MMV 通过其表面暴露的 P-选择素糖蛋白配体-1 与激活血小板表面的 P-选择素结合^[2],促进血小板聚集。另外,携带组织因子的 MV 与激活的血小板融合能促进蛋白质和脂质向血小板表面聚集。因此,MV 不仅通过启动凝血级联反应直接促凝血,而且能通过激活血小板间接地调控凝血。Del Conde 等^[10]研究发现,MMV 含有的组织因子和 P-选择素糖蛋白配体-1 的量比原始细胞分别多 80% 和 120%。

内皮细胞源性 MV(EMV)表面的 ICAM-1 与单核细胞的 $\beta 1$ 整合素结合促进组织因子介导的凝血反应,而且 EMV 表达血管假性血友病因子具有促血小板聚集作用,除上述因子外,EMV 表达的血管细胞黏附因子、E-选择素、血小板-内皮细胞黏附因子等都能与血小板相互作用,促进其聚集。另外研究表明 EMV 表面有大量的阴离子磷脂,可激活因子 VII 从而启动凝血级联反应,导致血栓形成^[11]。Gross 等^[12]研究发现,唾液中的 MV 浓度大约是血液中的 5 倍,而摘除了唾液腺的小鼠伤口愈合时间明显较正常延迟,证明了 MV 具有一定的促凝血作用。由此看来,MV 可通过多种途径直接或间接调控凝血反应。

2.2 内皮细胞功能

PMV 可向内皮细胞传递花生四烯酸,使得 ICAM-1 水平上调,促进单核细胞的黏附。另外,PMV 还通过花生四烯酸转化为血栓素 A_2 ,产生促炎、致血管收缩作用^[2]。这些作用刺激血小板和内皮细胞,诱导环氧合酶的表达和前列腺素的生成和释放。有研究表明,PMV 可以提高花生四烯酸诱导的兔主动脉收缩和乙酰甲胆碱诱导的肺动脉收缩效应,而且这种效果能被血栓素受体拮抗剂和血栓素合成酶抑制剂抑制,从而更加证明 PMV 可通过这些途径影响内皮功能^[13]。另有研究表明,PMV 可能还能通过激活及调控炎症反应影响内皮的功能。

EMV 也可直接导致内皮功能的损伤;EMV 通过减少一氧化氮(NO)的释放可以减弱乙酰胆碱介导的血管舒张,并刺激过氧化物的产生影响内皮功能;从急性心肌梗死患者体内提取的 EMV 能使血管内皮依赖性舒张反应敏感性降低;EMV 在内皮细胞中浓度越高、作用时间越长,内皮细胞增殖率越低,相对应的内皮细胞凋亡率越高,内皮细胞的

自我修复功能受损,加重了内皮细胞的损害^[14-16]。吴志宏等^[17]将不同浓度的 EMV 与内皮细胞作用后发现,当 EMV 浓度达到一个阈值时,内皮细胞的通透性受损,低于这个值时,内皮细胞可以通过自我修复来保持自身功能的完整性。高阈值的 EMV 可导致细胞间隙增宽、通透性增加,从而破坏了内皮细胞功能的完整性。

多种病理情况下,血循环中白细胞源性 MV 浓度显著升高。白细胞与内皮细胞作用决定了炎症过程中免疫反应的发生,因而白细胞源性 MV 对血管内皮细胞的功能非常重要,特别是 MMV。Liu 等^[18]研究发现,MMV 至少可通过 2 种途径影响内皮细胞功能:(1)在未酯化胆固醇升高的基础上,单核/巨噬细胞可产生 MV(UCMV)。当巨噬细胞无法分解脂核时,细胞通过其他途径处理未酯化胆固醇,包括运输入线粒体内由胆固醇 27-羟化酶(CYP27A1)处理,以维持胆固醇的正常代谢。在实验中,通过使上述途径过载,导致线粒体功能障碍、细胞凋亡和 MV 的释放,从而产生生物活性危险信号激活内皮细胞。相对应,降低高脂血症动物组织内的胆固醇水平能减少白细胞向血管内皮的黏附。MV 释放后进一步通过免疫反应及促内皮功能障碍,导致粥样硬化和其他病理变化的发生;(2)另一种通道是单核细胞在内毒素刺激下产生 MV(LPS-MV),与 UCMV 不同,LPS-MV 的产生依靠细胞的激活,而不是靠细胞凋亡的刺激。LPS-MV 能刺激内皮细胞表达 ICAM-1、血管细胞黏附因子-1 和 E-选择素。另外,LPS-MV 内包含白细胞介素-1 和多种炎性小体,可通过一系列途径导致内皮功能障碍。研究发现,破坏单核细胞内某种炎性小体能减弱 LPS-MV 的活性,而阻断内皮细胞上白细胞介素-1 受体同样可以减弱依赖 MV 的细胞黏附因子的活性。

T 淋巴细胞源性的 MV 可减少内皮细胞 NO 的产生,增加氧化应激,此过程主要依赖磷脂酰肌醇激酶、胞外信号调节激酶、核因子 κB 3 条途径^[2]。对平滑肌细胞来源的 MV 研究较少,有报道称粥样斑块中存在着大量凋亡平滑肌细胞产生的 MV,而且这些 MV 与组织因子活性密切相关,MV 含量直接决定了斑块的稳定性^[13]。

不同细胞来源的 MV 在不同条件下可通过多种互相独立而又密切相关的途径影响内皮细胞

功能。

2.3 炎症反应

炎症反应过程中,首先单核细胞和中性粒细胞黏附到内皮细胞表面,然后中性粒细胞迁徙、聚集,引发炎症反应。PMV 可促进内皮细胞黏附分子的表达和细胞因子的释放,促进中性粒细胞等炎症细胞的黏附。此外,PMV 跨细胞传递的趋化因子可促进单核细胞与内皮细胞的相互作用^[19]。炎症反应一方面可以刺激 EMV 产生,而 EMV 反过来也可以促进炎症反应进一步发展。EMV 表面表达多种黏附因子如 ICAM-1、E-选择素能促进白细胞聚集而发挥促炎作用^[11]。另外,EMV 能够促进浆细胞样树突细胞的成熟,进而释放炎症介质,促进炎症反应^[20]。

3 MV 与急性冠脉综合征的临床关系及干预

据报道,年轻男性吸烟人群血浆中 PMV 水平较不吸烟人群有下降趋势,而 EMV 和 MMV 水平显著升高。这说明吸烟不仅影响 MV 的释放,而且该作用与产生 MV 的细胞种类密切相关。在 ST 段抬高型急性心肌梗死患者的梗阻血管中,白细胞和内皮细胞源性的 MV 水平相比外周血中大量增加,而恢复灌注后再次检测发现 MV 水平明显下降^[21]。Bernal-Mizrachi 等^[22]研究了 84 例严重冠状动脉疾病患者,发现 EMV 水平普遍升高,进一步行冠脉造影发现 EMV 升高水平与冠状动脉狭窄范围和严重程度呈正相关。而且,左前降支狭窄时比右冠状动脉狭窄更具有高水平的循环 EMV。Mallat 等^[23]观察了不稳定型心绞痛和心肌梗死患者发病后 30 d 的病情变化,并分别测定发病后 8 d 的血 MV 水平,发现都异常升高,期间,不稳定型心绞痛患者反复发生心肌缺血,而心肌梗死患者发生了支架置入术后再狭窄。上述一系列临床研究表明血浆中 MV 水平可能作为血栓不稳定、持续存在和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后再狭窄的预测指标。

急性冠脉综合征的治疗手段总体包括再灌注治疗及药物治疗等。Nomura 等^[24]观察到急性冠脉综合征患者服用抗栓药物西洛他唑后血中 PMV 水平下降。高血压伴急性冠脉综合征患者在服用氯沙坦联合辛伐他汀后循环内 PMV 和 EMV 降低。阿托伐他汀可明显降低 PCI 术后 24 h 内循环 EMV 和 ICAM-1 的水平,表明他汀类药物不仅有调控血脂的作用,还可通过抑制内皮细胞炎症反应,降低

循环血中的 EMV 水平^[25]。血浆 MV 水平可以成为监测急性冠脉综合征临床干预效果的有效指标。

4 展望

大量研究表明,MV 在凝血、内皮功能障碍、炎症反应等病理过程中有着重要作用,这些病理改变促进了动脉粥样硬化形成及斑块稳定性的破坏。临床研究也发现了急性冠脉综合征患者血中 MV 水平异常。MV 不仅能反映急性冠脉综合征的存在,也可能是促其进展的重要因素。目前,MV 的产生及作用机制大多是由体外实验证实的,体内 MV 的产生、作用机制尚未完全明确。此外,MV 与急性冠脉综合征究竟孰因孰果,还是两者相辅相成,仍有待深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Rautou PE, Mackman N. Del-etion of microvesicles from the circulation[J]. Circulation, 2012,125(13): 1601-1604.
- [2] 任 宁,陈涛涛,郭绪昆.微囊泡的主要生理机制及其与冠心病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(29):91-92.
- [3] 梁宏伟,陈 熹,曾 科,等.一种细胞间通信的新的信号分子——Microvesicle 运输的 microRNA[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(6): 417-423.
- [4] 王喜梅,杨跃进,吴永健.微囊泡在组织再生中的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(13):1993-1995.
- [5] 宋君秋,刘明林,刘艳霞.细胞间信息传递的新途径:微囊泡及其在心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2010, 41(5): 376-378.
- [6] 陈 蕾,于 波,候静波.微颗粒和冠心病的关系[J]. 国外医学心血管病分册, 2005, 32(5): 273-275.
- [7] Xiong J, Miller VM, Li Y, et al. Microvesicles at the crossroads between infection and cardiovascular diseases[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(2):124-132.
- [8] 王 昊,王园园,徐东刚.凝血酶及其蛋白激酶受体在动脉粥样硬化中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2): 91-93.
- [9] Sossdorf M, Kong V, Gummert J, et al. Correlations between platelet-derived microvesicles and thrombin generation in patients with coronary artery disease[J]. Platelets, 2008, 19(6):476-477.
- [10] Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation[J]. Blood, 2005, 106(5):1604-1611.
- [11] 李红坤,陆永光.内皮细胞微粒与冠心病关系的研究进展[J]. 广西医学杂志, 2013, 35(1): 104-106.
- [12] Gross PL. Salivary microvesicles clot blood[J]. Blood, 2011, 117(11): 2989.
- [13] 熊石龙,郑 磊,王 前.细胞微粒调节血管功能的作用[J].

- 临床研究, 2007, 24(9):H1610-H1612.
- [14] Brodsky SV, Zhang F, Nletfi A, et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(5):H1910-H1915.
- [15] Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimi T, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction [J]. Circulation, 2001, 104 (22): 2649-2652.
- [16] Mezentsev A, Merks RM, O'Riordan E, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(3): H1106-H1114.
- [17] 吴志宏, 郑敏哲, 李 辉, 等. 细胞膜微粒对内皮细胞凋亡影响的研究[J]. 中国骨与关节外科, 2011, 4(2):141-145.
- [18] Liu ML, Williams KJ. Microvesicles: potential markers and mediators of endothelial dysfunction [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19(2):121-127.
- [19] 李 倩, 辛晓敏, 金英玉. 细胞微粒整体特征的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(19):2572-2575.
- [20] Angelot F, Seilles E, Büchle S, et al. Endothelial cell-derived microparticles induce plas-macytoid dendritic cell maturation: potential implications in inflammatory diseases[J]. Haematologica, 2009, 94(11): 1502-1512.
- [21] Morel O, Pereira B, Avemus G, et al. Increased levels of procoagulant tissue factor-bearing microparticles with in the occluded coronary artery of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: role of endothelial damage and leukocyte activation[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(2): 636-641.
- [22] Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes [J]. Am Heart J, 2003, 145 (6): 962-964.
- [23] Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulation blood of patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2000, 101(8): 841-843.
- [24] Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and platelet-derived microparticles in patients with diabetes[J]. Thromb Haemost, 1998, 80(3): 388-392.
- [25] Huber J, Vales A, Mitulovic G, et al. Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(1):101-107.

(收稿:2014-04-24 修回:2014-05-20)

(本文编辑:金谷英)



马上扫一扫

《国际心血管病杂志》欢迎您!