

组织因子与冠状动脉疾病

吴红军 综述, 曾秋棠 审校

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 病理生理学; 组织因子的致病机制; 综述; 动脉粥样硬化; 冠状动脉疾病

[摘要] 在冠状动脉疾病的发生发展过程中, 凝血系统异常发挥了重要作用。组织因子是一种跨膜糖蛋白, 为凝血因子 a 在细胞表面的受体和辅因子, 是凝血过程的启动因子, 是决定斑块形成血栓的重要因素之一。研究发现, 组织因子与动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征和冠状动脉介入治疗后的急性亚急性血栓形成以及再狭窄发生有密切关系。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

在动脉粥样硬化的临床后果中, 血栓形成起了重要的作用, 且动脉粥样硬化斑块破裂或腐蚀引起的血栓形成是导致急性冠状动脉综合征(包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗死和猝死)的基础机制^[1,2]。形成的血栓性质一般是混合物, 除了包含血小板外还包含有大量的纤维蛋白, 这表明在斑块血栓形成中凝固级联反应起了重要作用。组织因子(tissue factor, TF)是凝固级联反应启动的关键因子, 而且最近有研究表明 TF 是动脉粥样硬化斑块形成血栓的关键因素^[1,3]。

1 组织因子的分布与生理学特性

组织因子是一个由 263 个氨基酸残基组成的跨膜单链糖蛋白, 分子量约为 47 kDa。其中氨基端 219 个氨基酸残基位于细胞膜外, 紧随其后的 23 个氨基酸残基则穿过细胞膜, 其余 21 个氨基酸残基位于细胞质内。正常情况下, 组织因子位于血管壁外膜细胞, 包绕血管的成纤维细胞, 肝、脾、肾等器官的纤维囊, 及皮肤外层的表皮细胞、肾小球上皮细胞、脑皮质、心肌细胞、肺泡巨噬细胞、胃肠道壁、部分生殖泌尿道和子宫内膜基质细胞中, 而在血管中膜或内膜层却很稀少^[4]。因此在正常情况下组织因子不存在于循环中或不与循环血液接触, 只有当血管壁的完整性遭到破坏时 TF 才暴露于循环血液, 通过激活凝固级联反应发挥止血作用。

组织因子通过与因子 I / a 结合而启动血液凝固级联反应^[4,5]。而且 TF 依靠其与细胞膜的紧密结合发挥“锚”作用, 使生理性凝血过程局限于损伤部位, 而不从血液凝固的起始部位向远处播散。TF 启动血液凝固的过程是, 当细胞表面表达的 TF 暴露于血浆蛋白时, TF 就会与其有高亲和力的因子(factor I, F I)相粘连。游离的因子 a(F I a)和/或已形成的 TF-I a 复合物可激活 TF-F I 复合物转变成 TF-

a 复合物, 而且 TF-I a 复合物可进一步激活游离 F I。这些机制被称为 TF 介导 F I 自身激活。TF-I a 复合物可迅速催化因子 II 的激活。另外, TF-I a 能以较低的速率激活因子 II 激活的因子 II 在辅因子 III 的存在下可激活因子 II 转变成因子 II a, 这些过程最终导致凝血酶产生^[6]。凝血酶进而催化纤维蛋白原转变成纤维蛋白并聚合成纤维蛋白血块。即 TF 可同时激活凝血因子 II 和 III 启动内、外源性两种凝血酶联放大反应^[6,7], 在血栓形成过程中起着重要作用。但是在生理浓度时 TF 和 F I 单独存在都不具有促凝活性。

组织因子除了参与凝固级联反应外还有其它生物学功能。TF 表达于心肌细胞, 在胚胎发生时起重要作用, 且可促进肿瘤血管生成与血源性转移、细胞粘附和细胞迁移^[8]。有实验证明, 体内存在一种 TF 的生理抑制剂即组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI), 主要由血管内皮细胞合成, 起调节 TF 活性的作用。TFPI 不仅抑制复合物 TF-I a, 而且对因子 II a 发挥直接抑制作用^[9,10]。

2 组织因子与动脉粥样硬化

在来自不同动脉部位的动脉粥样硬化斑块中均可检测出 TF。从人颈动脉内膜切除的标本和定向冠状动脉切除的标本中, 均可发现 TF 蛋白和 TF mRNA 在动脉粥样硬化斑块中过量表达^[1,5]。动脉粥样硬化血管中 TF 和 TFPI 比正常血管中的 TF 和 TFPI 升高^[11]。动脉粥样硬化斑块内的 TF 位于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、单核细胞、巨噬细胞或泡沫细胞、细胞外基质以及覆盖动脉粥样硬化斑块的內皮细胞^[5]。有研究发现, TF 可被各种致动脉粥样硬化和动脉损伤的药物和生理介质如肿瘤坏死因子, 以及动脉损伤、血流动力学因素等所诱导或上调表达。另外, 人动脉粥样硬化斑块中表达 TFPI 可降低 TF 的活性^[12]。

在动脉粥样硬化损害的早期阶段和进展阶段, VSMC 和巨噬细胞均有 TF 表达^[5], 说明动脉粥样硬化损害的所有阶段均有 TF 过量表达。在斑块坏死核心的细胞外基质中可发现丰富的 TF 蛋白和 TFPI 表达, TF 来源于巨噬细胞释放出的膜凋亡颗粒^[3]。在稳定斑块转变成不稳定斑块过程中, 凋亡

[收稿日期] 2002-11-14 [修回日期] 2003-04-28

[作者简介] 吴红军, 男, 1971 年出生, 湖北省汉川人, 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科硕士研究生, 从事介入心脏病学研究; 电话: 027-85745404, E-mail: Whjun92@hotmail.com。曾秋棠, 男, 1964 年出生, 教授, 博士研究生导师。

通过促进脂核内的 TF 活性而发挥作用。然而,在切除的冠状动脉粥样硬化损害标本中,发现斑块中的巨噬细胞、平滑肌细胞和细胞外基质,尤其是富含胆固醇晶体的区域均有 TF 抗原表达^[5]。因而不能把 VSMC 和内皮细胞的作用排除。

动脉粥样硬化斑块中的 TF 有助于斑块的凝固活性和血栓形成^[2,4,13]。在离体灌注系统里,人动脉粥样硬化斑块中 TF 含量与血栓形成相关^[6]。在动脉粥样硬化斑块中,脂核内 TF 染色比斑块的其它部分强,在该区域发现血小板和纤维蛋白沉积水平比其他部位高^[1],而且脂核内血栓形成的潜力是斑块细胞部分的 6 倍^[14]。这表明斑块是否易于形成血栓与脂核 TF 含量直接相关。当斑块破裂时,TF 与循环血液接触,启动凝固级联反应,继而血栓形成。

3 组织因子与急性冠状动脉综合征

从冠心病患者切除的冠状动脉内斑块标本中,发现取自不稳定型心绞痛和心肌梗死病人斑块中的 TF 浓度与活性比取自稳定型心绞痛病人斑块中的更高^[1,15]。另外,仅在 TF 阳性表达的斑块中发现血栓,而且在不稳定型心绞痛病人中纤维蛋白沉积多数位于有大量 TF 阳性表达的巨噬细胞渗入的周围^[16]。表明 TF 在急性冠状动脉综合征的进展中发挥了重要作用。

研究发现缺血性心脏病病人血浆 TF 水平显著高于正常对照。而急性心肌梗死和不稳定型心绞痛病人中循环可溶性 TF 水平比稳定型心绞痛和对照组病人中的可溶性 TF 水平显著升高^[15,17,18]。然而,如果用血浆内可溶性 TF 水平反应 TF 介导凝固性激活的潜力则不一定是上述情况。急性冠状动脉综合征经过成功治疗,除了那些曾有过不稳定型心绞痛的急性心肌梗死病人 TF 水平在发病 2 周后仍升高以外,一般 TF 水平显著降低^[15]。而且,那些曾有过不稳定型心绞痛的急性心肌梗死病人 TF 水平比那些突然发生梗死病人 TF 水平更高^[19]。这反映冠状动脉血栓可以反复发作。另外,急性冠状动脉综合征患者血浆中游离 TFPI 水平和活性比对照组或者稳定型心绞痛患者高^[18],但异常表达 TF 的各种细胞的 TFPI 表达则存在缺陷或延迟。

以上结果表明,急性冠状动脉综合征患者处于高凝状态。循环中的 TF 来源尚不清楚,但冠状动脉粥样硬化斑块和循环单核细胞上 TF 表达升高可能是其来源之一。

4 组织因子与冠状动脉介入治疗

经皮冠状动脉腔内成形术是治疗冠状动脉狭窄的重要方法,许多革新包括冠状动脉内支架植入术和抗凝治疗使血管成形术更有效也更安全。但是,在血管成型术或冠状动脉内支架植入术后第 1 个月内,仍有发生急性亚急性血栓形成的危险。球囊成形术导致斑块破裂和剥离,血管损伤的程度与凝血酶产生的程度相关联。球囊损伤后整个动脉壁迅速诱导 TF mRNA,使 TF 活性增高^[20]。当血管壁内的促凝物质 TF 暴露于循环血液中的凝血因子时,特别在新生内膜形成后,可加速血栓形成^[14],从而导致血管成形术后急性或亚急性血管闭塞,引发严重临床后果。有临床研究证实,稳定型

或不稳定型冠心病患者经过冠状动脉介入治疗,4 h 后冠状动脉中的可溶性 TF 水平升高,24 h 后凝血酶-抗凝血酶复合物水平升高^[21]。而且凝血酶可上调 VSMC 中 TF mRNA 水平^[7]。另外,在培养的 VSMC 中,凝血酶、血小板源生长因子、血管紧张素 ① 也可增高 TF 表面活性^[7,21]。用凝血酶抑制剂水蛭素可降低股动脉和猪冠状动脉球囊成形术后 TF 的上调^[20],从而降低凝固性,防止血栓形成。

球囊成形术后再狭窄是限制血管成形术远期疗效的主要因素之一。再狭窄的主要原因是内膜过度增生,其病理学过程包括细胞增生、细胞迁移、基质分化、血栓形成和血管重塑。内膜增生可能继发于动脉损伤后血栓形成,这在那些作过血管成形术后的患者新生内膜形成进展中有特殊的临床重要性,即球囊扩张后由血管损伤诱导延长促凝活性的同时伴有再狭窄的发生^[7]。另外,球囊损伤时,中膜的平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)迅速表达 TF,而且在新生内膜形成过程中 TF 聚集在 SMC^[9]。Ghrib 等近来报道,动脉球囊损伤后动脉成型 SMC 上 TF 和 TFPI 表达比收缩型 SMC 上 TF 和 TFPI 表达更高^[4]。Asada 等也报道球囊损伤兔动脉后,内膜 SMC 上表达的 TF 在富含纤维蛋白血栓形成和随后的内膜增殖中起重要作用^[22]。而且,鼠动脉新生内膜里的 SMC 过量表达 TF,它在离体或在体通过自分泌方式加速再内皮化和增加 SMC 迁移^[6,23],其中在离体通过依赖凝聚性和独立于凝聚性途径发生上述反应,这些均有助于内膜增厚^[23]。还有研究报道,球囊损伤正常兔和鼠动脉会使中膜和外膜 TF mRNA 迅速增加(1 h 或 2 h),伴有中膜的 TF 活性持续 24 h 升高,而且在随后的几周 SMC 也持续表达 TF,直至形成新生内膜^[5]。Gertz 等研究证实,在兔股动脉和猪冠状动脉中行球囊成形术诱导的新生内膜,TF 表达可持续至成形术后 1 月^[20]。这表明 SMC 诱导的 TF 在血栓形成、细胞生长、血管重塑和动脉粥样硬化的进展中起显著作用^[5]。与血小板源生长因子促进内膜增殖相比,TF-F_a 复合物还可刺激动脉 SMC 迁移^[22]。有实验报道,使用重组 TFPI 可以有效防治动脉球囊损伤后的急性血栓形成和内膜增殖^[6,22]。然而, Giesen 等发现球囊首次损伤正常的鼠动脉后,中膜 TF 染色强阳性仅持续 24 h^[2]。尽管在首次损伤后 2 周进行第 2 次球囊扩张前后新生内膜有丰富的 TF 表达,但是并不伴有腔内 TF 活性增加,在 2 次球囊损伤后仅有少量血小板-纤维蛋白微血栓复合物。对这种现象可能的解释是,TF 迅速与拮抗剂如 TFPI 形成复合物,使激活的 TF 没有固定到动脉壁且被迅速冲走,或是由于激活了纤维蛋白的溶解活性^[2]。

以上研究表明,介入治疗后 TF 不仅影响急性血栓形成,且促进动脉粥样硬化、冠状动脉再狭窄或延长凝血酶产生。因此,冠状动脉成形术后冠状动脉循环内表达的 TF 有可能作为后期再狭窄的预测因子之一。

5 结语

总之,在动脉粥样硬化疾病中血栓形成起了关键作用,而且血栓形成造成急性冠状动脉综合征患者的发病率和病死率升高。现已明确,在冠状动脉粥样硬化和冠状动脉介入

治疗的患者中,TF 表达升高起了显著的致病作用。那些可诱导 TF 表达的因素能启动动脉粥样硬化血栓形成的并发症。因此,研究抑制 TF 的药物在动脉粥样硬化、冠心病以及冠状动脉介入治疗后再狭窄中的作用及机制是有必要的。

[参考文献]

- [1] Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, Bramucci E, Ferrario M, Coppola R, et al. Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques. *Blood*, 2001, **98** (9): 2 726-729
- [2] Giesen PL, Fyfe BS, Fallon JT, Roque M, Mendlowitz M, Rossikhina M, et al. Intimal tissue factor activity is released from the arterial wall after injury. *Thromb Haemost*, 2000, **83** (4): 622-628
- [3] Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques; a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation*, 1999, **99** (3): 348-353
- [4] Ghrib F, Brisset AC, Dupouy D, Terrisse AD, Navarro C, Cadroy Y, et al. The expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in aortic smooth muscle cells is upregulated in synthetic compared to contractile phenotype. *Thromb Haemost*, 2002, **87** (6): 1 051-056
- [5] Hatakeyama K, Asada Y, Marutsuk K, Kataoka H, Sato Y, Sumiyoshi A. Expression of tissue factor in the rabbit aorta after balloon injury. *Atherosclerosis*, 1998, **139** (2): 265-271
- [6] Roque M, Reis ED, Fuster V, Padurean A, Fallon JT, Taubman MB, et al. Inhibition of tissue factor reduces thrombus formation and intimal hyperplasia after porcine coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (7): 2 303-310
- [7] Herkert O, Diebold I, Brandes RP, Hess J, Busse R, Gorlach A. NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2002, **105** (17): 2 030-036
- [8] Müller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Schmidt F, et al. Angiotensin II (AT1) receptor blockade reduces vascular tissue factor in a rat model of angiotensin II-induced cardiac vasculopathy. *Am J Pathol*, 2000, **157** (19): 111-122
- [9] Cavusoglu E, Chen I, Rappaport J, Mammur Jd. Inhibition of tissue factor gene induction and activity using a hairpin ribozyme. *Circulation*, 2002, **105** (19): 2 282-287
- [10] 王国平,倪娟,邓仲端. 氧化型低密度脂蛋白抑制人内皮细胞组织因子通路抑制子 mRNA 的表达. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 288-291
- [11] Thiruvkraman SV, Guha A, Roboz J, Taubman MB, Nemerson Y, Fallon JT. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin labeled factors a and b. *Lab Invest*, 1996, **75** (4): 451-461
- [12] Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, Simari RD. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity. *Circulation*, 1998, **98** (11): 1 051-057
- [13] 李黔宁, 应大君, 戴光明, 郑健, 肖道虹, 邓志宽, 等. 形成三螺旋 DNA 的寡核苷酸抑制内皮细胞组织因子基因的表达. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 190-194
- [14] Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Artiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 1997, **95** (3): 594-599
- [15] Soejima H, Ogawa H, Suefuiji H, Kaikita K, Takazoe K, Miyamoto S, et al. Comparison of effects of losartan versus enalapril on fibrinolysis and coagulation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (12): 1 408-411
- [16] Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Takeya M, Takahashi K, Saito T, et al. Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (10): 2 232-237
- [17] Marco J, Ariens RAS, Fajadet J, Bossi IM, Marco I, Bernies M, et al. Effect of aspirin and ticlopidine on plasma tissue factor levels in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2000, **85** (5): 527-531
- [18] Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Nishiyama K, Misumi K, et al. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation*, 1999, **99** (22): 2 908-913
- [19] Misumi K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Suefuiji H, Nishiyama K, et al. Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (1): 22-26
- [20] Gertz SD, Fallon JT, Gallo R, Taubman MB, Banai S, Barry WL, et al. Heparin reduces tissue factor expression in neointima after balloon injury in rabbit femoral and porcine coronary arteries. *Circulation*, 1998, **98** (6): 580-587
- [21] Mizuno O, Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Fukazawa H, Kurosaki K, et al. Assessment of coagulation and platelet activation in coronary sinus blood induced by transcatheter coronary intervention for narrowing of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*, 2000, **85** (2): 154-160
- [22] Asada Y, Hara S, Tsuneyoshi A, Hatakeyama K, Kisanuki A, Marutsuka K, et al. Fibrin-rich and platelet-rich thrombus formation on neointima: recombinant tissue factor pathway inhibitor prevents fibrin formation and neointimal development following repeated balloon injury of rabbit aorta. *Thromb Haemost*, 1998, **80** (3): 506-511
- [23] Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models: thrombosis and progression of advanced atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **101** (22): 2 651-657