

炎症介质与血栓形成和凝血的关系

朱凤磊¹综述, 刘新峰²审校

(1. 中国人民解放军第二军医大学临床学院神经内科; 2. 南京军区南京总医院神经内科, 南京 210002)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 炎症介质; 组织因子; 凝血酶; 蛋白 C; 血栓调节蛋白

[摘要] 近年来研究显示炎症介质与血栓形成和凝血的关系密切, 本文主要介绍高迁移率族蛋白 B1、组织因子、组织因子途径抑制物、蛋白 C 系统、凝血酶、血栓调节蛋白和血栓形成、凝血的关系。通过炎症介质与血栓形成和凝血的关系研究对认识动脉粥样硬化、血栓形成等疾病发病机制, 指导临床治疗提供帮助。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

近年来对炎症介质与血栓的关系研究不断增多, 炎症介质产生后将激活相关血栓形成和抗凝血途径, 作为一种强烈的促栓性刺激, 使凝血系统激活, 可表现为生理性抗凝血机制下调和纤溶反应抑制等。炎症介质与血栓、凝血关系的研究对认识动脉粥样硬化 (atherosclerosis As)、血栓形成等疾病发病机制, 指导临床治疗具有重要意义。本文主要介绍了高迁移率族蛋白 B1、组织因子、组织因子途径抑制物、蛋白 C 系统、凝血酶、血栓调节蛋白和血栓形成、凝血的关系。

1 炎症介质和组织因子

机体在外来因素作用下产生炎症反应, 或在慢性疾病过程中产生相关炎症介质, 这些因素均可以影响炎症介质、组织因子等的产生; 例如人体的慢性衰老过程中, 或者组织受到外来因素损伤, 细胞可生成或释放血管活性胺、促炎细胞因子、脂质和趋化因子、血小板活化因子、肿瘤坏死因子和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 等, 使血栓和凝血形成的路径被激活。近年来研究 HMGB1 是一种高度保守的核蛋白, 广泛分布于哺乳动物细胞, 是一种最丰富的蛋白, 其含有 219 个氨基酸, N 末端富含带正电荷的赖氨酸, C 末端又称酸性尾巴, 富含带负电荷的天门冬氨酸和谷氨酸, 其中酸性尾巴高度保守。HMGB1 分布十分广泛, 在淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等中均有表达, 位于大多数细胞的胞核和胞浆中, 并且分布在神经元细胞的细胞膜上和轴突丝状假足的浆膜上。有学者认为 HMGB1 是决定某些细胞选择凋亡或坏死的一个关键信号, HMGB1 还具有抗凋亡作用; HMGB1 在胞外能使纤溶酶原与组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator t-PA) 结合, 促进纤维蛋白溶酶的产生, 从而在细胞受损和组织重建

中起到重要作用。HMGB1 在炎症反应中既可以作为早期启动因子从坏死细胞中被动释放, 也可作为晚期的炎症介质从巨噬细胞中主动释放并延迟释放; 并可分泌到胞浆乃至胞外, 与白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α 等重要炎症因子相互诱导, 在组织炎症反应和病理过程中起重要作用。随着其晚期促炎作用的发现, 被认为是作为核因子增强转录, 可以介导机体对感染、损伤和炎症产生反应的一种极为重要的细胞因子, 可由坏死细胞直接释放或巨噬细胞受内毒素/脂多糖刺激后释放, 它可以激活内生免疫系统, 多个免疫细胞被激活参与炎症反应, 其促炎反应增强, 并且 HMGB1 可作用于巨噬细胞使其释放更多的促炎细胞因子, 可以参与 As 和凝血。有研究表明 HMGB1 作为炎症介质可以从脑梗死的组织中释放出来, 而抗 HMGB1 单克隆抗体可以明显减轻大鼠中动脉梗死大鼠的梗死体积, 最多可以使梗死体积减少 90%, 甚至在梗死后的缺血再灌注阶段。大鼠的运动功能可以得到明显的改善, 它可以促进神经胶质细胞的产生, 抑制肿瘤坏死因子 α 的表达等^[1-3]。

血管活性胺、促炎细胞因子、脂质和趋化因子、血小板活化因子、肿瘤坏死因子和 HMGB1 等炎症介质活动尚可使核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 表达上调, 而研究表明 NF- κ B 抑制剂可以作为 As 治疗的靶点, 已开展相关研究。炎症介质活动期间, 通过多个炎症介质的作用使组织因子途径激活促使了凝血和血栓形成的发生, 组织因子则处于凝血和血栓形成发生的中心环节。组织因子是一种 46 kDa 的跨膜糖蛋白, 循环系统中促炎因子过量表达可以引起促凝血的蛋白数量增加, 这些蛋白中表达最多的是组织因子, 它又可以促使外源性凝血通道的激活。可见组织因子促进凝血, 引起蛋白酶样促凝物质形成、纤维蛋白沉积, 血小板聚集等均促进血栓形成。组织因子的存在有利于凝血和炎症介质的交互作用, 直接促进了血栓形成。炎症介质诱导凝血的过程中, 释放出细胞因子、选择素、生长因子等从而可以使炎症通过血小板聚集等促进 As 斑块形成发展和血栓形成^[4-7]。

在嗜酸性前体细胞中发现有组织因子的表达, 成熟嗜酸性细胞也持续的表达组织因子, 组织因子存在于嗜酸性细胞的特异性颗粒上。血小板激活因子伴随着粒细胞-巨噬细

[收稿日期] 2008-05-06

[修回日期] 2008-10-12

[作者简介] 朱凤磊, 博士研究生, 主治医师, 讲师, 研究方向为缺血性脑血管病的介入诊断和治疗。联系电话为 15996482606 E-mail 为 ZFL09040531@yahoo.com.cn 通讯作者刘新峰, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为缺血性脑血管病的介入诊断和治疗, 联系电话为 025-80860454 E-mail 为 xflin2@yahoo.com.cn

胞集落刺激因子引起组织因子向嗜酸性细胞表面进行跨膜转移,血小板激活因子-粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子复合物同时可以增加组织因子的转录水平;被激活的嗜酸性细胞表现出了促凝血活性;研究表明组织因子抑制剂可以消除这种促凝血活性^[8-10]。伴随着巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞聚集,使As斑块早期内皮紊乱;在损伤点释放细胞因子、细胞间粘附分子1、血管粘附分子1、E选择素、P选择素等,都是血管壁分泌的炎症介质。C反应蛋白、纤维蛋白原等可对初始炎症介质反应;通过诱导金属蛋白酶和凋亡,炎症介质对斑块稳定性及破裂的可能性起重要的作用,巨噬细胞、组织因子存在于粥样硬化斑块也是As斑块不稳定的特征。组织因子、凝血酶、炎症细胞、纤维蛋白等因素的参与下引起斑块的不稳定,不稳定破裂又激发了凝血瀑布的发生,促进了急性血栓的形成^[11,12]。

2 炎症介质与凝血酶和抗凝血酶

暴露于血循环的组织因子和因子Ⅲa结合,组织因子-因子Ⅲa的合成物催化因子Ⅱ向Ⅱa转化,它们和Ⅱa促凝血酶(因子Ⅱ),及钙形成凝血酶原酶(因子Ⅲ),从而产生凝血酶(因子Ⅱa),凝血酶的重要功能之一是转化纤维蛋白;组织因子和因子Ⅲ的合成物同样能激活因子Ⅱ和因子Ⅱ形成tenase复合物,产生了附加因子Ⅱa从而形成了一个扩大的循环促进血栓形成^[13,14]。目前认为炎症介质的形成可来源于血小板,而炎症介质参与血管内皮组织的损伤,斑块形成即可以由内皮的损伤所引起;血小板的激活引起局部蛋白300释放,它在炎症介质中占了很大的比例。在As病变发展和稳定方面,CD40配体,IL-1β,血小板因子4的关键作用得到了明确,然而,许多血小板源炎症介质的确切功能至今尚不明确^[15]。可见炎症介质引起的凝血系统的激活是以纤维蛋白形成加速、纤维蛋白溶解障碍引起广泛的血管内纤维蛋白的沉积为特征的。

凝血酶是丝氨酸蛋白酶抑制剂和Ⅱa的主要抑制剂。在炎症反应期间,大量的凝血酶产生,抗凝血酶的消耗增多,合成减少使抗凝血酶的水平明显下降。促炎症反应因子同样能减少内皮细胞表面葡萄糖胺聚糖的合成,这同样能降低抗纤维蛋白酶的功能^[16]。所有蛋白酶激活受体的活化均有赖于酶的活性中心,而抗凝血酶可以灭活酶活性中心,因此抗凝血酶能防止参与凝血过程的丝氨酸蛋白酶和靶细胞接触,所以可以限制粘附分子、促炎性细胞因子以及凝血酶原激活因子的表达。抗凝血酶与葡胺聚糖结合,可诱导前列环素形成增加,前列环素可抑制促炎性细胞因子的合成,抑制白细胞与内皮细胞之间相互作用,包括抑制白细胞的粘附和改变血管壁的通透性。抗凝血酶是一个潜在的溶酶体蛋白酶抑制剂,可以减轻炎症反应^[17]。

3 炎症介质与抗凝物质

3.1 组织因子途径抑制物

组织因子途径抑制物能够特异地灭活FⅢa/TF和FⅡ

a因而选择性抑制组织因子途径可抑制凝血过程的启动。以DIC的病理过程中凝血发生为例,动物实验证明组织因子途径抑制物除能抑制DIC外,也具有明显的抗炎效应。在感染性休克时组织因子途径抑制物表现为抑制白细胞活化和IL-6水平的升高,下调肿瘤坏死因子,使动物存活率提高。组织因子途径抑制物不能阻断DIC,但组织因子途径抑制物具有提高动物生存的作用,并且存活下来的没有明显的并发症。组织因子途径抑制物的这些作用是通过结合了内毒素,干扰了内毒素与CD14的结合,从而影响IL-6的产生来实现的^[18,19]。

3.2 蛋白C系统

蛋白C系统不但可以作为凝血过程的重要调控者,而且在炎症介质活动的调控中也具有重要的作用;在炎症介质活动期间蛋白C系统的损害过程中,内皮功能的紊乱显得更加重要;凝血酶可激活蛋白C,凝血酶很容易使内皮细胞膜的表面和血栓调节素结合,血栓调节素是细胞表达的糖蛋白,主要有血管内皮细胞合成,它是蛋白C发挥血栓调节作用的关键辅助因素,血栓调节素可被内皮细胞蛋白C受体扩增;近年来的研究显示,活化蛋白C具有抗凝特性,活化蛋白C、内皮细胞蛋白C受体、血栓调节素不仅参与抗凝而且和炎症介质、纤维蛋白溶解、细胞增殖有关。活化的蛋白C具有明显的抗炎活性。其与单核细胞结合的活化蛋白C能够有效地阻断激动剂引起的细胞内钙波动,并抑制NF-κB介导的信号转导以及有关的mRNA的变化;在内皮细胞中活化的蛋白C能降低细胞表面粘附分子的表达和细胞因子的生成,并使预防细胞凋亡的分子上调^[20-22]。

3.3 血栓调节蛋白

血栓调节蛋白有显著的抗炎活性,血栓调节素的凝血酶粘合区存在于它的内皮细胞生长因子上,此受体的一定区域具有抑制白细胞粘附到激活的内皮细胞上。的确,在多种实验条件下包括内毒素吸入的损伤,缺血再灌注损伤,血栓调节蛋白凝集区的定向消除表现出了白细胞的组织渗透增加,这少部分是由分裂素激活蛋白酶途径和NF-κB激活途径的抑制介导;血栓调节蛋白是一种抗凝蛋白。血栓调节蛋白是由血管内皮细胞合成,并附于内皮细胞表面的单链糖蛋白。血栓调节蛋白与凝血酶以1:1的比例进行特异性结合,引起凝血酶构型改变,形成凝血酶-血栓调节蛋白复合物,在Ca参与下特异地结合蛋白C,并激活之,然后形成凝血酶-血栓调节蛋白-蛋白C复合物(APC)。APC在蛋白S的参与下灭活因子Ⅲa和因子Ⅴa同时抑制纤溶酶原激活抑制物,发挥抗凝和促纤溶作用;当凝血酶与血栓调节蛋白结合后凝血酶的促凝活性丧失,可阻止血小板聚集释放的功能,阻止纤维蛋白形成和激活因子Ⅲ和因子Ⅱ,这在防止血栓形成中有重要的生理意义^[23,24]。

综上所述,炎症介质参与血栓形成和凝血过程的许多环节,不仅从外源性凝血途径发挥作用,尚可以从激活内源性凝血途径起作用,组织因子的产生是启动凝血血栓形成的中心环节,炎症介质导致抗凝物质下调具有重要的意义。随着研究的不断深入将会发现,不同炎症介质的启动会产生一系

列的级联反应,激活一些反应路径,并产生复杂的相互关系,如何确定这些复杂关系,并发现关键的作用环节,为运用合理有效的方法阻断关键的作用环节,将会对治疗As形成、不稳定斑块引起的血栓形成、DIC形成等提供合理、有效的选择治疗方法,为研发新药提供帮助。

[参考文献]

- [1] Keyue Liu, Shuji Mori, Hideo K, et al. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats [J]. *FASEB*, 2007 **21**: 3 904-916
- [2] Sajjad Muhammad, Waleed Barakat, Stoyan Stoyanov, et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage [J]. *J Neuroscience*, 2008 **28**(46): 12 023-031.
- [3] K lune JR, Dhupar R, Cardinal J. HMGB1: endogenous danger signaling [J]. *Mol Med*, 2008 **14** (7): 476-484
- [4] Lotze MT, Tracy KJ. High-mobility group box 1 protein(HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005 **4**(5): 331-342
- [5] Jawie J, Gajda M, Mateuszuk, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB attenuates atherosclerosis in apoE/LDLR - double knockout mice [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2005 **56** (3): 483-489
- [6] Lwaleed BA, Cooper AJ, Voegeli D, et al. Tissue factor: a critical role in inflammation and cancer [J]. *Biol Res Nurs*, 2007 **9** (2): 97-107.
- [7] Chu AJ. Role of tissue factor in thrombosis: Coagulation-inflammation-thrombosis circuit [J]. *Front Biosci*, 2006 **11**: 256-271.
- [8] Moosbauer C, Morgenstem E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure [J]. *Blood*, 2007 **109** (3): 995-1002
- [9] Munuswamy-Ram anujan G, Khan KA, Lucas AR. Viral anti-inflammatory reagents: the potential for treatment of arthritic and vasculitic disorders [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006 **6** (4): 331-343
- [10] Wang JC, Mahmud SA, Thompson JA, et al. The principal eosinophil peroxidase product HOSCN₂ is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states [J]. *Blood*, 2006 **107** (2): 558-565
- [11] Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badieron JJ. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis [J]. *Curr Mol Med*, 2006 **6** (5): 489-499
- [12] Sitzer M, Trostorf F. The unstable carotid stenosis: definition and biological processes [J]. *Han ostaseologie*, 2003 **23** (2): 61-66
- [13] Choi G, Schultz M J, Levi M. The relationship between inflammation and the coagulation system [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006 **136** (9-10): 139-144
- [14] Marcel Levi and Tam van der Poll. Two-Way Interactions Between Inflammation and Coagulation [J]. *TCM Vol*, 2005 **15** (7): 254-259
- [15] Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003 **(12)**: 2 131 - 137.
- [16] Goda Choireq, Marcus J Schultzeq, Marcel Levis, et al. The relationship between inflammation and the coagulation system [J]. *SWISS MED WKLY*, 2006 **136**: 139-144
- [17] Arbogast HP. Thrombin: antithrombotic properties and pharmacological consequences [J]. *Han ostaseologie*, 2004 **24** (3): 179-190
- [18] Golino P, Forte L, De Rosa S. Inhibition of the tissue factor coagulation pathway [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004 **2** (4): 319-327.
- [19] 卜梓斌. 组织因子及组织因子途径抑制物与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16**(3): 249-253
- [20] Ahlback R, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005 **25** (7): 1 311-320
- [21] Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004 **24** (8): 1 374-383
- [22] Jovee DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2001 **276** (14): 11 199-203
- [23] 殷玉宏, 路岩, 姜一农. 高血压患者内皮功能相关分子与颈动脉硬化化的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006 **14** (12): 1 057-060
- [24] Vande Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system [J]. *Biology*, 2004 **24**: 1 374-385

(此文编辑 李小玲)