

细胞衍生微粒与疾病

刘成海¹, 胡厚源²

(1.解放军第 115 医院心内科, 西藏林芝市 860000; 2.第三军医大学西南医院心内科, 重庆市 400038)

[关键词] 细胞衍生微粒; 生物活性; 疾病

[摘要] 细胞衍生微粒产生于细胞激活或凋亡的过程中, 来源包括血小板、内皮细胞、白细胞、红细胞等。它们不仅是介导细胞间传递多种生物活性物质的载体, 而且在许多疾病的发生、发展过程中扮演重要角色, 如心血管疾病、感染性疾病、肿瘤和糖尿病等。本文主要从细胞衍生微粒的特性及其与疾病的关系作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Cell-derived Microparticles and Disease

LIU Cheng-Hai¹, and HU Hou-Yuan²

(1. Department of Cardiology, 115th Hospital of People's Liberation Army, Linzhi, Tibet 860000, China; 2. Department of Cardiology, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Cell-derived Microparticle; Biological Activity; Disease

[ABSTRACT] The cell-derived microparticles are produced in the process of cell activation or apoptosis, and the sources include platelets, endothelial cells, leukocytes, erythrocytes and so on. They not only are carrier mediated inter-cellular transfer of many kinds of bioactive substance, but also play an important role in the occurrence and development of many diseases, such as cardiovascular disease, infection disease, tumor and diabetes and so on. The characteristics of cell-derived microparticles and their relationship with the disease are reviewed in this paper.

细胞衍生微粒 (cell-derived microparticle) 是一种来源于细胞的超微囊性结构, 主要由细胞激活或凋亡过程中产生。健康人血液中存在一定量的微粒, 在发生心血管疾病、感染性疾病、肿瘤和糖尿病时, 患者血液中的微粒显著增加, 提示微粒在许多疾病发生、发展过程中具有重要的作用。本文从细胞衍生微粒的形成、清除、生物学特性, 以及在疾病中的作用等方面作一综述。

1 细胞衍生微粒的概况

1967 年, Wolf 首次鉴别出细胞衍生微粒, 它是一种膜性囊泡, 直径范围在 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ ^[1]。微粒由细胞膜和细胞质 (酶和细胞骨架蛋白) 组成, 含有大量的蛋白、RNA 和脂质。微粒含有不同磷脂及生物活性的脂质, 主要是由刺激因素的类型和母体细胞来

源决定的。微粒还具有母体细胞来源的细胞因子及受体的特性。微粒在病理条件下的产生, 主要是由于各类细胞受到持续不断的化学、物理激活后, 通过胞吐作用方式释放到血液循环中; 微粒在健康的个体中也可产生, 与细胞凋亡有关。早期认为, 微粒是不具有生物功能的细胞产物。随着科学技术的发展, 流式细胞仪及功能检测成为研究微粒特性、功能的一种重要技术方法, 从而, 迎来了研究微粒的春天。近年来, 研究已发现, 微粒具有广泛的生物活性, 并且在细胞间信息的传递、免疫、凋亡和内环境稳态中扮演了重要的角色^[2]。

1.1 细胞衍生微粒的形成及机制

缺氧、运动、心血管应激、剪切力及高脂饮食等因素能刺激细胞衍生微粒快速产生, 并大量释放到血液中, 以及唾液、尿液等体液中, 但微粒的形成在两者之间其意义有着明显的差异性, 微粒在循环中

[收稿日期] 2015-12-13

[修回日期] 2016-03-09

[作者简介] 刘成海, 硕士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化及其血栓并发症的发病机制与防治, E-mail 为 1097528357@qq.com。胡厚源, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化及其血栓并发症的发病机制与防治, E-mail 为 houyuanhu@hotmail.com。

具有预示和诊断疾病的重要作用。微粒形成机制与细胞骨架重排和磷脂酰丝氨酸(externalization)外露有关。(1)细胞骨架的重新排列。细胞骨架的重新排列与肌动蛋白微丝动态出现有关。例如,细胞松弛素(cytochalasin D)和微丝解聚剂B(latrunculin B)抑制肌动蛋白的聚合作用后,增加了来自血小板、巨核细胞和T淋巴细胞中微粒的形成^[3]。钙蛋白酶(calpain)是一种 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶,具有分裂细胞骨架蛋白的作用,包括踝蛋白(talin)和 α -肌动蛋白(α -actin),抑制钙蛋白酶能减弱来自血小板及中性粒细胞中微粒的形成^[4]。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶2(caspase 2)与来自内皮细胞形成微粒有关^[5]。(2)磷脂酰丝氨酸的外露。磷脂酰丝氨酸正常情况下存在细胞膜的内侧。磷脂酰丝氨酸不对称性分布受到3种不同酶的调节,分别为内翻酶(flippase)、外翻酶(floppase)与爬行酶(scramblase)。内翻酶促进了磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺转位,形成ATP依赖性电化学梯度指向膜的内侧并固有性表达;外翻酶也以ATP依赖性形式催化磷脂酰丝氨酸运输到细胞膜外侧;最后,爬行酶以非ATP依赖性形式推动磷脂酰丝氨酸在膜叶和跨膜蛋白16F之间移动^[6]。

1.2 细胞衍生微粒的清除及机制

细胞衍生微粒能在循环中保持动态平衡,与其清除有关联。微粒在机体内的清除主要通过肝、脾和肺完成^[7]。其清除机制相对形成机制少有报道。研究发现,巨噬细胞能吞噬微粒^[8],被认为是体内清除微粒的主要途径。磷脂酰丝氨酸外露会将信号传递给清道夫受体,结果会导致胞吞和微粒内化作用增强,从而促进微粒的清除。另外,IgM也能调节巨噬细胞结合和摄取微粒。也有研究发现,血小板微粒可被脑内皮细胞和脐静脉内皮细胞吞噬,说明内皮细胞在吞噬微粒中具有重要作用^[9]。Del-1(developmental endothelial locus-1)是一种细胞外基质蛋白,表达于内皮细胞,抑制Del-1或敲除Del-1小鼠都能阻止内皮细胞摄取微粒;同时,在敲除Del-1小鼠血浆中,发现微粒数量是显著增加的^[10]。

2 细胞衍生微粒与疾病

细胞衍生微粒具有载体、细胞间传递信息的功能。微粒可通过其表面活性分子的作用来激活细胞受体,调节细胞反应及性质^[11];微粒可通过转染mRNA和miRNA到靶细胞来影响其基因的表达;微

粒也可以通过直接转移活性物质来调节细胞的功能^[12]。基于以上的认识,人们逐渐注意到细胞衍生微粒在疾病中扮演了重要的角色,并逐渐证明了其在疾病中的作用关系。

2.1 细胞衍生微粒与心血管疾病

细胞衍生微粒在心血管疾病中扮演的作用,与微粒具有促凝血、参与血栓形成、导致内皮功能紊乱等有关。在心血管疾病中细胞衍生微粒水平是增加的,特别是血小板微粒和内皮细胞衍生微粒。血小板微粒具有促凝血和参与血栓形成的作用,主要是由于其表面带有负电荷的磷脂酰丝氨酸或其他磷脂提供了与活化的凝血因子结合的位点^[13]。与激活血小板的促凝血活性相比,血小板微粒是其作用的50~100倍^[14]。组织因子的作用是启动凝血过程,且其主要位于微粒的表面。富含组织因子的微粒能结合激活的血小板,并导致血小板膜融合,同时也加强组织因子的聚集。另外,体外研究发现,单核细胞衍生微粒和内皮细胞衍生微粒以组织因子依赖的方式促进血液凝固。内皮细胞衍生微粒被认为是诊断内皮细胞功能损伤和相关心血管疾病的标志物^[15]。有研究发现,在心肌梗死的病人中,微粒诱导内皮功能紊乱与损伤内皮一氧化氮(nitric oxide, NO)信号通路转导有关^[16]。NO信号通路在血管新生中具有重要的作用,微粒通过抑制NO信号通路转导来影响血管新生。来源于动脉粥样硬化斑块中的微粒能携带成熟肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)转化成金属蛋白酶(ADAM 17),此酶具有清除TNF和受体TNF-R1、TNF-R2的作用。并且这些微粒与人细胞培养后能增强释放TNF,以及过表达TNF,同时,与人脐静脉内皮细胞系培养后,也增强释放TNF-R1,说明了TACE⁺微粒在动脉粥样硬化斑块损伤部位调节了炎症平衡^[17]。

2.2 细胞衍生微粒与感染性疾病

细胞衍生微粒(如内皮细胞、血小板、单核细胞衍生微粒)在败血症病人中表现出不同的类型,与败血症病因(如化脓性链球菌、葡萄球菌、肺炎球菌、肠球菌)有关^[18-19]。大肠杆菌的脂多糖就能刺激人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)产生促凝血的微粒。并且,在大肠杆菌感染的病人中,微粒水平的升高与全身炎症反应综合征和溶血性尿毒症综合征密切相关^[20]。这可能与微粒由感染细胞或细菌毒力因子刺激细胞产生后,在原有损害的基础上引起器官二次损伤有关。

Mastronardi 等^[21]研究发现,用败血症休克病人的微粒注射到老鼠,可导致实验老鼠炎症、硝化及氧化应激相关酶系统的改变。疟疾感染也能促进来源于血小板、红细胞、巨噬细胞微粒的形成,从而引起系统炎症反应和血液凝固^[22]。艾滋病病毒(HIV)从感染、传播以及逃逸经典的疫苗途径都与微粒有关,来源于 CCR5(C-C chemokine receptor type 5)阳性细胞的微粒能转移 CCR5 到缺乏 CCR5 的 PBMC,从而引起单核细胞对艾滋病病毒感染的敏感^[23]。因此,微粒在艾滋病发展过程中也具有重要的作用。

2.3 细胞衍生微粒与肿瘤

上世纪 70 年代,微粒在肿瘤病人中的出现就受到重视,并且发现其在肿瘤病人中水平是升高的^[24]。肿瘤细胞保留大量非癌变细胞的功能,且能提高微粒的释放,或许这是其保护肿瘤细胞逃离死亡的方式之一。Caspase 3 是正常细胞生理过程中与凋亡最相关的一种凋亡酶。有研究发现,在培养活细胞培养基中微粒携带大量 Caspase 3。而抑制微粒释放的结果是导致 Caspase 3 在细胞内聚集,最后,引起细胞凋亡。肿瘤细胞已显示出对各种化疗药物的抗药性。一个有趣的发现是,来自于对化疗不敏感细胞的微粒含有高水平化疗药物(如阿霉素)^[25]。同样的研究也表明,对顺铂不敏感细胞释放的微粒,其含有的顺铂超过敏感细胞 2.5 倍^[26]。这说明了肿瘤细胞的抗药性与释放微粒形成的多重抗药性的机制可能有关。肿瘤细胞也能逃离免疫监视,此与肿瘤细胞释放微粒富含补体抑制蛋白 CD46(能使补体 C3b 和 C4b 失活)有关。另一方面,肿瘤细胞释放微粒富含免疫调节分子(如 FasL)和潜伏蛋白 I,它们可抑制免疫系统及白细胞的增殖^[27]。因此,肿瘤细胞不仅能免受补体的攻击,还能逃离免疫监视。

2.4 细胞衍生微粒与糖尿病

多项研究表明,糖尿病病人中微粒水平比非糖尿病病人有显著提高,内皮细胞衍生微粒是非糖尿病病人的 2 倍。微粒水平也与糖尿病并发症紧密相关,例如,糖尿病合并冠心病的内皮细胞衍生微粒水平是显著增高的;在糖尿病视网膜病变中血小板微粒的水平也是增高的,且增加了视网膜病变的严重程度^[28]。在 2 型糖尿病病人中,来源于 CD14⁺单核细胞、CD41a⁺及 CD42⁺血小板的微粒水平是增高的^[29]。另外,1 型及 2 型糖尿病病人血液循环中都存在大量的微粒^[30];但是微粒的表型及促凝的特性受到糖尿病类型及血糖控制水平的影响。在 2 型糖

尿病患者中,仅 PS⁺微粒的数量是显著增加的;而在 1 型糖尿病患者中,PS⁺和 CD41⁺血小板微粒、CD51⁺内皮细胞微粒的水平都显著增加。糖尿病的高凝血状态启动和维持与提高组织因子阳性血小板微粒的水平相关,从而促进血栓形成。这些研究说明,控制好糖尿病病人的血糖水平,就可能减少促凝、促炎的微粒释放,从而能更好的防止及治疗疾病。

3 结 语

随着科学技术的迅猛发展,人们对细胞衍生微粒的认识也逐渐深入。本文主要阐述了微粒与疾病发生存在着密切关联。笔者认为微粒不仅是疾病监测的标志物,而且在体内具有广泛的生物活性作用,成为监测及防治疾病的靶点;另一方面由于微粒来源广泛,大小不同及形成机制等差异,以及各个实验室在微粒样本采集、离心、储存等处理过程中和抗体选择的不同、流式细胞仪分辨率的影响,都一定程度上制约了微粒的研究,有待建立更加统一的检测标准,这样才能为更好研究微粒与疾病的关系及作用奠定基础,从而促进临床工作,使相关病人获益。

[参考文献]

- [1] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma [J]. Br J Haematol, 1967, 13(3): 269-288.
- [2] Prakash PS, Caldwell CC, Lentsch AB, et al. Human microparticles generated during sepsis in patients with critical illness are neutrophil-derived and modulate the immune response[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(2): 401-406.
- [3] Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles[J]. Blood, 2009, 113(5): 1112-121.
- [4] Nolan S, Dixon R, Norman K, et al. Nitric oxide regulates neutrophil migration through microparticle formation[J]. Am J Pathol, 2008, 172(1): 265-273.
- [5] Sapet C, Simoncini S, Lloriod B, et al. Thrombin-induced endothelial microparticle generation: identification of a novel pathway involving ROCK-II activation by caspase-2[J]. Blood, 2006, 108(6): 1868-876.
- [6] Suzuki J, Umeda M, Sims PJ, et al. Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F[J]. Nature, 2010, 468(7325): 834-838.

- [7] Ayers L, Nieuwland R, Kohler M, et al. Dynamic microvesicle release and clearance within the cardiovascular system: triggers and mechanisms[J]. *Clin Sci*, 2015, 129(11): 915-931.
- [8] Distler JH, Huber LC, Hueber AJ, et al. The release of microparticles by apoptotic cells and their effects on macrophages[J]. *Apoptosis*, 2005, 10(4): 731-741.
- [9] Willekens FL, Werre JM, Kruijt JK, et al. Liver Kupffer cells rapidly remove red blood cell-derived vesicles from the circulation by scavenger receptors[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 2 141-145.
- [10] Dasgupta SK, Le A, Chavakis T, et al. Developmental endothelial locus-1 (Del-1) mediates clearance of PMPs by the endothelium[J]. *Circulation*, 2012, 125(13): 1 664-672.
- [11] Inzhutova AI, Larionov AA, Petrova MM, et al. Theory of intercellular communication in the development of endothelial dysfunction[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 153(2): 201-205.
- [12] Vasina EM, Cauwenberghs S, Feijge MA, et al. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(9): e211.
- [13] George FD. Microparticles in vascular diseases [J]. *Thromb Res*, 2008, 122(Suppl 1): S55-S59.
- [14] Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(3): 425-434.
- [15] Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, et al. Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(4): 1 210-219.
- [16] Benameur T, Andriantsitohaina R, Martinez MC. Therapeutic potential of plasma membrane-derived microparticles [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(1): 49-57.
- [17] Canault M, Leroyer AS, Peiretti F, et al. Microparticles of human atherosclerotic plaques enhance the shedding of the tumor necrosis factor-alpha converting enzyme/ADAM17 substrates, tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptor-1[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(5): 1 713-723.
- [18] Oehmcke S, Morgelin M, Malmstrom J, et al. Stimulation of blood mononuclear cells with bacterial virulence factors leads to the release of pro-coagulant and pro-inflammatory microparticles [J]. *Cell Microbiol*, 2012, 14(1): 107-119.
- [19] Perez-Casal M, Thompson V, Downey C, et al. The clinical and functional relevance of microparticles induced by activated protein C treatment in sepsis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(4): R195.
- [20] Stahl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome[J]. *Blood*, 2011, 117(20): 5 503-513.
- [21] Mastronardi ML, Mostefai HA, Meziani F, et al. Circulating microparticles from septic shock patients exert differential tissue expression of enzymes related to inflammation and oxidative stress[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7): 1 739-748.
- [22] Couper KN, Barnes T, Hafalla JC, et al. Parasite-derived plasma microparticles contribute significantly to malaria infection-induced inflammation through potent macrophage stimulation[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(1): e1 000 744.
- [23] Mack M, Kleinschmidt A, Bruhl H, et al. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection[J]. *Nat Med*, 2000, 6(7): 769-775.
- [24] Friend C, Marovitz W, Henie G, et al. Observations on cell lines derived from a patient with Hodgkin's disease [J]. *Cancer Res*, 1978, 38(8): 2 581-591.
- [25] Shedden K, Xie XT, Chandaroy P, et al. Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells: association with gene expression and chemosensitivity profiles [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4 331-337.
- [26] Safaei R, Larson BJ, Cheng TC, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(10): 1 595-604.
- [27] Stepien E, Kablak-Ziembicka A, Czyz J, et al. Microparticles, not only markers but also a therapeutic target in the early stage of diabetic retinopathy and vascular aging [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(7): 677-688.
- [28] Nomura S, Suzuki M, Katsura K, et al. Platelet-derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 116(2): 235-240.
- [29] Morel O, Hugel B, Jesel L, et al. Sustained elevated amounts of circulating procoagulant membrane microparticles and soluble GPV after acute myocardial infarction in diabetes mellitus[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 91(2): 345-353.
- [30] Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: endothelial microparticle profiles[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31(5): 485-493.

(此文编辑 曾学清)

中国动脉粥样硬化研究纪事(十一)

杨永宗, 刘录山

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 杨永宗, 南华大学病理生理学教授, 博士研究生导师, 享受国务院特殊津贴专家,《中国动脉硬化杂志》名誉主编。曾任中国病理生理学会理事, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主任委员, 国际动脉粥样硬化学会中国分会主席。长期从事动脉粥样硬化病因发病学和动脉粥样硬化防治的实验研究。在国内外发表学术论文 200 多篇, 5 次获得省部级科技成果奖。主编《动脉粥样硬化性心血管病基础与临床》(第二版)和《Advances in Atherosclerosis Research》专著两部。

刘录山, 博士, 教授, 博士研究生导师。动脉硬化化学湖南省重点实验室副主任, 南华大学心血管疾病研究所副所长。中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员兼秘书长, 国际动脉粥样硬化学会中国分会理事兼秘书长, 中国细胞生物学会医学细胞生物学分会委员。湖南省新世纪 121 人才工程和湖南省“225”工程高层次卫生人才人选。《中南医学科学杂志》编委,《Nutrition & Metabolism》特邀审稿人、《中国动脉硬化杂志》编委。长期从事《病理生理学》、《分子生物学》和《心血管病理生理学》等教学。主要研究方向是动脉粥样硬化病因发病学与防治基础。主持和完成国家自然科学基金 2 项, 湖南省自然科学基金、湖南省“十一五”教育科学规划课题等多项。在《Mol Cell Biochem》、《Int J Mol Med》、《Artif Cell Blood Substit Biotechnol》等杂志发表论文 50 余篇。



进入 21 世纪, 动脉粥样硬化和其它生命科学领域研究一样, 全面进入细胞和分子生物学研究时代。动脉粥样硬化研究一方面取得重要进展, 另一方面新的理论与技术问题不断涌现, 使得动脉粥样硬化研究呈现出勃勃生机。中国动脉粥样硬化研究无论是基础还是临床都成为热点领域之一, 相关研究论文呈现井喷式增长(图 1)。

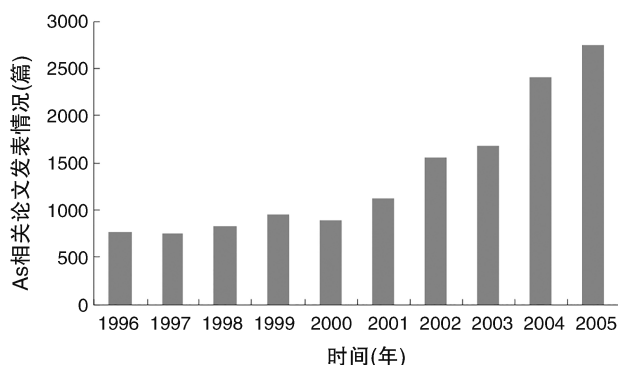


图 1. 以动脉粥样硬化为主题词, 在 CNKI 中检索到 1996~2005 年论文发表数量情况。

1 学术研究

2004 年, 时任专业委员会主任委员杨永宗教授就当时中国动脉粥样硬化病理生理学研究近况进行了综述^[1], 主要包括 4 个方面。(1) 动脉粥样硬化模型的复制, 正向小型化发展: 引进了载脂蛋白 E 基因敲除鼠模型; 大量维生素 D 加喂高脂饲料建立动脉粥样硬化大鼠模型、炎症免疫相关模型, 以及基因工程型模型等。(2) 动脉粥样硬化病因学研究: 主要集中在载脂蛋白基因多态性、脂蛋白脂肪酶等相关基因多态性、动脉粥样硬化遗传易感性、家族性高胆固醇血症, 以及动脉粥样硬化的危险因素等方面。(3) 动脉粥样硬化的发病学研究: 主要以氧化型低密度脂蛋白氧化损伤设想为主导, 研究损伤血管内皮、刺激平滑肌细胞增殖、致血管壁细胞凋亡等; 此外, 在泡沫细胞形成、血液因素致动脉粥样硬化作用和斑块稳定性方面也做了大量工作。(4) 抗动脉粥样硬化因素研究: 除了继续探索高密度脂蛋白、过氧化体增殖物激活型受体、L 精氨酸-一氧化氮酶等因素的抗动脉粥样硬化作用外, 还发

现 ATP 结合盒转运体 A1、溶血卵磷脂和小凹蛋白 1 等因素的抗动脉粥样硬化作用。杨永宗教授在文章最后指出,中国在动脉粥样硬化病理生理学的研究进步很大,但离完全阐明动脉粥样硬化病因发病学的目标还有较大路程。

由于此阶段,动脉粥样硬化研究工作出现井喷式增长态势,因此很难用简单的文字来做一个全景式描述。在这里我们主要选取了此阶段具有特征性或代表性的研究内容做一个概述。

临床病理尸检发现,很多冠心病患者死亡原因并不是因为动脉粥样硬化斑块严重堵塞血管所致,死者斑块体积并未超过血管腔横截面积的 50%,但观察到多个斑块破裂,并在破裂斑块处出现血栓形成。由此设想动脉粥样硬化斑块破裂是临床急性冠状动脉综合征发生的罪魁祸首。为认识破裂斑块的病理形态学特征,研究斑块破裂机制,需要建立合适的动脉粥样硬化斑块破裂的动物模型,以识别易损斑块与稳定斑块的特点成为动脉粥样硬化研究的一个重要课题。山东大学张运院士等在动脉粥样硬化斑块破裂方面进行了一系列的研究,在国际上首次建立了动脉粥样硬化易损斑块的力学模型,所在实验室成功构建了斑块易损、出血和破裂的兔、小鼠、仓鼠、大鼠动物模型,成为国际上易损斑块动物模型最完善和最系统的实验室之一,为易损斑块的机制和干预研究提供了适宜对象^[2-5]。上述有关易损斑块动物模型的研究,在国内外学术界产生了重要影响。美国生理学杂志发表述评指出“这些模型提出了未来可能预测冠心病事件高危患者的令人兴奋的新方法。应用本文动物模型,通过检测血液和动脉壁的变化,可能发现易损斑块的生物标记物,为今后的临床研究奠定了基础”^[6]。Hopkins 教授^[7]在评价上述动物模型时指出:“这些模型中血管湍流所导致的内皮细胞激活可能加速动脉粥样硬化形成和血栓形成的易感性”,“这些模型对于理解常见信号通路的普遍意义”。此外张运院士团队还阐明了斑块易损的炎症机制,建立了以斑块体积应变和冠状动脉循环炎症和凝血因子浓度梯度预测易损斑块的新方法和易损斑块的影像学检测方法,筛选出可预防斑块破裂的多个新的基因和药物治疗法,建立了包括基因学、分子标记以及影像学的早期综合预警指标^[8-14]。

在此期间,基于脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化发生中的重要作用,细胞内脂质代谢及其调控也是国内动脉粥样硬化研究的热点之一。南华大学杨永宗和廖端芳教授结合自身的长期研究和他人研

究成果,在国际上首次提出荷脂细胞胆固醇流出“四个体系、一个中心、偶联转运、网络调控”的工作模式(图 2)^[15-16];即小凹蛋白 1 胞内转运体系、三磷酸腺苷结合盒 A1 跨膜转运体系、高密度脂蛋白受体(清道夫受体 B1)跨膜转运体系、高密度脂蛋白-载脂蛋白 A1 胞外转运体系和小凹转运中心。以小凹为转运枢纽,小凹蛋白 1 胞内转运体系首先将胆固醇从胞内转运到细胞膜,贮存于小凹;位于小凹中心的清道夫受体 B1 跨膜转运体系和三磷酸腺苷结合盒 A1 跨膜转运体系随后将胆固醇交给高密度脂蛋白-载脂蛋白 A1 胞外转运体系;4 个转运体系之间进行网络调控。荷脂细胞外向转运胆固醇的能力是决定动脉粥样硬化进程与转归的关键,该工作模式为动脉粥样硬化性疾病的发生发展及治疗提供一个简明的工作思路。

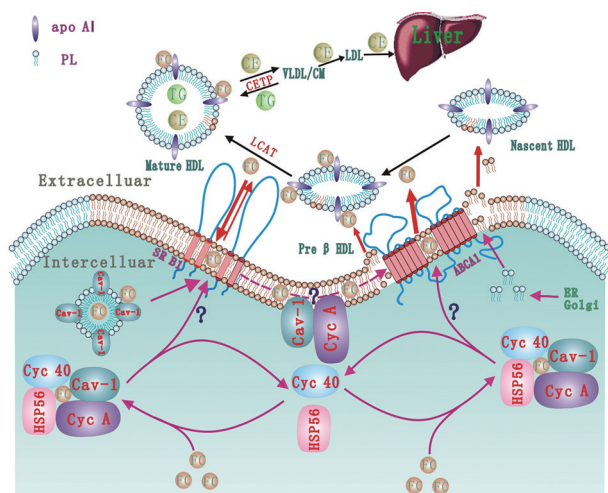


图 2. 荷脂细胞胆固醇跨膜转运模式图。

2 学术交流与学会建设

2.1 第六届全国脂蛋白和动脉粥样硬化学术会议上杨永宗教授当选为中国病理生理学会第五届动脉粥样硬化专业委员会主任委员

由中国生物化学及分子生物学会脂蛋白专业委员会和中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会联合举办的第六届全国脂蛋白和动脉粥样硬化学术会议(按会议序列,为第六次全国动脉硬化性疾病学术会议),于 2001 年 7 月 10 日~14 日在山东省威海市举行(图 3),来自全国高等医药院校、科研院所和部队单位的 90 名代表出席了此次会议。山东省生物化学和分子生物学会及山东省病理生理学会承办了这次会议。

大会收到综述文章、基础和临床科研论文共计 153 篇,大会就趋化因子与动脉粥样硬化、动脉粥样硬化研究中的功能基因组学和 DNA 阵列技术、基因治疗研究、氧化型高密度脂蛋白研究进展、过氧化物增殖物激活受体与动脉粥样硬化和载脂蛋白 A I 的两性 α -螺旋结构与它的新功能研究、泡沫细胞与 ACAT 的表达调控及相应的信号转导等进行了交流。本次会议交流最大亮点就是国内科研人员已开始将先进的分子生物学研究技术广泛用于动脉粥样硬化研究的各个领域。

本次会议的另一重要事项就是中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会进行了换届选举,第四届专业委员会主任委员蔡海江教授主持了此项工作。因年龄原因,已连续担任了四届专业委员会主任委员的蔡海江教授卸任。经第四届专业委员会提名,到会代表一致通过,选举杨永宗教授为中国病理生理学会第五届动脉粥样硬化专业委员会主任委员,范乐明、胡维诚、杨向红、阮秋蓉、韦立新和徐仓宝为委员。会议对蔡海江教授作为学会主要创建者之一,及学会成立后作为主任委员,为学会发展和促进国内外学术交流所做的出色工作表示崇高敬意。

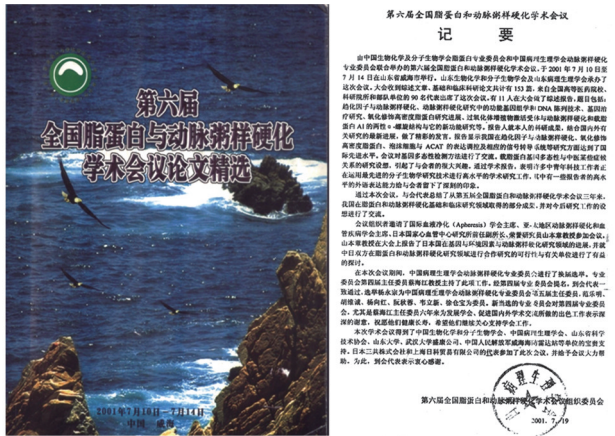


图 3. 2001 年 7 月 10 日~ 14 日,山东威海,第六届全国脂蛋白和动脉粥样硬化学术会议及纪要。

2.2 第七次全国动脉硬化性疾病学术会议上杨永宗教授继续担任《中国动脉硬化杂志》第三届编辑委员会主编

2002 年 8 月 18 日~24 日,在湖南衡阳召开了第七次全国动脉硬化性疾病学术会议暨中国动脉硬化杂志编辑委员会三届一次全会(按会议序列)(图 4)。经专业委员会讨论决定并报中国病理生理

学会同意,组建了《中国动脉硬化杂志》第三届编辑委员会,杨永宗教授继续担任第三届编辑委员会主编,此后分别在 2005 年延吉会议和 2007 年武夷山会议上对第三届编委会进行了编委增补。



《中国动脉硬化杂志》第三届编辑委员会
(2002 - 08 - 03)

名誉主编: 蔡海江
主 编: 杨永宗
副 主 编: 唐朝枢 陈保生 廖端芳 叶 平 胡必利
秘 书 长: 胡必利(兼)
编 委(按姓名拼音字母顺序排列):
陈 琪 陈 媛 陈生弟 陈文地 陈孝曙 范乐明 高广道 高钰琪 葛均波
顾 瑛 关永源 何作云 胡维诚 黄达德 霍 勇 金惠铭 李建军 李立明
李元建 林曙光 凌文华 凌亦凌 刘秉文 刘德文 刘乃丰 卢 建 欧阳静
潘敬远 阮秋蓉 阮秋蓉 沈卫峰 宋剑南 栗秀初 徐玉林 王 彪 王家富
王建枝 王士雯 王树人 韦立新 温进坤 沃兴德 吴可贵 吴立玲 吴其夏
吴清平 吴伟康 夏辉明 肖献忠 徐仓宝 杨宝峰 杨向红 杨英珍 尹卫东
詹思延 张 运 张道友 赵克森 赵水平 周 新 朱广瑾 朱晓东
特邀编委: 陈富生 范江霖
注:姓名右上角标*者为常务编委

图 4. 2002 年 8 月 18 日~24 日,衡阳,第七次全国动脉硬化性疾病学术会议及《中国动脉硬化杂志》第三届编辑委员会。

2.3 中国动脉粥样硬化研究策略研讨会

2004 年 8 月 2 日~4 日,中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会和《中国动脉硬化杂志》编辑部在新疆乌鲁木齐联合召开了中国动脉粥样硬化研究策略研讨会(图 5)。



图 5. 2004 年 8 月 2 日~4 日,新疆乌鲁木齐,中国动脉粥样硬化研究策略研讨会。

2.4 第八次全国动脉硬化性疾病学术会议上杨永宗教授当选为国际动脉粥样硬化学会中国分会第一届理事会理事长

由中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会、国际动脉粥样硬化学会(IAS)中国分会和中国动脉硬化杂志编辑部联合主办、北京维信康医药资讯有限公司资助协办的第八次全国动脉硬化性疾病学术会议于2005年8月19日~24日在吉林省延吉市举行(图6)。会议签到代表194人,会议还邀请日本国动脉粥样硬化学会主席、IAS中国分会学术顾问、京都大学 Kita 教授和《中国动脉硬化杂志》特邀编委、日本筑波大学范江霖教授到会进行学术交流。学术会议共进行3天,举行了9场大会专题报告。共有25位知名专家向到会代表做26个专题报告,他们结合自己的实际研究工作论述相应学科前沿状态和进展情况。除专题报告外,还有28位代表分二个会场报告交流自己的最新研究成果和论文。本次会议的一个特色与亮点是针对学术前沿热点的不同认识,会议组织了一场学术辩论会,就血液高密度脂蛋白胆固醇浓度与动脉粥样硬化的关系以及注射高密度脂蛋白防治动脉粥样硬化等问题展开学术辩论。

在这次学术会议期间,召开了《中国动脉硬化杂志》第三届编委会第四次会议,新聘请了13位专家为《中国动脉硬化杂志》编委;召开了国际病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会五届三次会议,增选了19位专家为第五届动脉粥样硬化专业委员会委员。国际动脉粥样硬化学会中国分会虽然于1994年申报获批,但由于种种原因一直未建立理事会。在此次会议上,会员大会选举了23位专家为国际动脉粥样硬化学会中国分会理事,国际动脉粥样硬化学会中国分会第一届理事会正式成立,杨永宗教授担任第一届理事会理事长。

2.5 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会官网正式开通

随着互联网技术的快速发展,网站已经成为展现学术团体风采、进行学术交流与宣传的新平台。第五届专业委员会顺应形势发展,在2002年开始酝酿网站建设筹备工作,并在南岳会议上正式决定由南华大学心血管疾病研究所与《中国动脉硬化杂志》编辑部联合着手进行官方网站的申报和建站工作。经过大量的申报和筹备工作,2005年学会官方网站《中国动脉硬化网》正式开通,网址为 www.athero.org.cn(图7)。



中国病理生理学会第五届动脉粥样硬化专业委员会

主任委员: 杨永宗

副主任委员: 范乐明 胡维诚 黎健 姜志胜 杨向红 叶平

秘书长: 姜志胜

委员:

陈琪 范乐明 胡必利 胡大一 胡维诚 刘国庆 金惠铭 姜志胜 黎健 廖端芳 欧阳静萍 齐永芬 阮长耿 阮秋蓉 宋剑南 王贵学 王家富 韦立新 杨向红 杨永宗 叶平 赵志刚 张运 朱依纯 邹云增

国际动脉粥样硬化学会中国分会第一届理事会

理事长: 杨永宗

副理事长: 阮长耿 胡大一 陈琪 廖端芳 刘国庆 王拥军

秘书长: 姜志胜

理事:

陈琪 范建高 范乐明 胡大一 胡必利 胡维诚 霍勇 刘国庆 姜志胜 黎健 廖端芳 李建军 阮长耿 阮秋蓉 王家富 王拥军 吴宗贵 韦立新 杨向红 杨文英 杨永宗 叶平 张运

图6. 2005年8月19日~24日,吉林延吉第八次全国动脉硬化性疾病学术会议。

第五届第二次

动脉粥样硬化专业委员会纪要

2002年8月21日晚8点,中国动脉粥样硬化专业委员会在南岳衡山灵芝山庄召开了一次全体委员会议,参加会议的有委员韦立新、阮秋蓉、杨向红、杨永宗、范乐明、胡维诚、徐昌宝在国外未能出席。会议由主任委员杨永宗主持。

会议讨论了三个议题,议题内容及相关决议如下:

第一,总结了第二次中国动脉硬化疾病会议优秀论文评选工作,根据各位专家的评分,授予一等奖3名,二等奖8名;

第二,讨论了中国病理生理学会心血管专业委员会提出的2004年联合会的建议,各委员一致表示赞同;

第三,讨论了“中国动脉硬化专业网”网站的建立与建设问题,该网站网址为 www.chinartery.com,由动脉粥样硬化专业委员会与《中国动脉硬化杂志》编辑部 and 南华大学心血管研究所联合筹建和管理,也希望得到中国病理生理学会的指导和支待。

2002年9月1日



图7. 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会官方网站“中国动脉硬化网”筹办与正式开通。

3 代表性学术成果——“血瘀证与活血化瘀研究”获得2003年度国家科技进步奖一等奖

在中国传统医学中,没有动脉粥样硬化一词,

但根据动脉粥样硬化性疾病的临床表现主要将其归于血瘀证范畴。血瘀证与活血化瘀研究一直是传统中医药学和中西医结合研究中最为活跃的领域。自 20 世纪六七十年代以来,中国中医研究院西苑医院血瘀证与活血化瘀研究课题组在继承传统中医的基础上,注重创新和发展,经过三代人、前后 40 余年的连续攻关,在血瘀证基础理论、活血化瘀方药治疗冠心病和介入治疗后再狭窄作用机制、血瘀证诊断和疗效判定标准及防治冠心病和动脉粥样硬化新药研制开发等研究方面皆取得突出成果,推动了中医药现代化研究的进程,带动了中医药学基础和临床研究的发展。该成果被评为 2003 年度国家科学技术进步一等奖(图 8)。成果主要完成人:陈可冀、李连达、翁维良、王阶、刘建勋、史大卓、钱振淮、林成仁、张问渠、周绍华、徐铭渔、徐浩、高凤辉、张金妹、涂秀华。这是中医药学界自 1984 年设立国家级科技成果奖励以来以来,第一次获此殊荣,也是迄今为止与动脉粥样硬化密切相关领域的最高级别国家成果奖励。研究人员系统研究了血瘀证的科学内涵、活血化瘀疗效机制,为心脑血管病以活血化瘀为主治疗和向其他学科辐射奠定了理论基础。他们首先倡导用活血化瘀方药治疗冠心病,获得可靠疗效,并向全国推广。他们创建多种血瘀证动物模型和实验方法,对多种活血化瘀中药进行了多靶点、多层次、多学科的深入研究,推进了活血化瘀中药的现代化,并在全国掀起活血化瘀研究的高潮。该项成果实现了在理论研究、治疗方法、临床研究方法、实验技术平台等“血瘀证与活血化瘀研究”的五大创新^[17]。



图 8. “血瘀证与活血化瘀研究”获 2003 年度国家科学技术进步一等奖。

4 经典学术著作-《动脉粥样硬化性心血管病-基础与临床》出版

自 1980s 以来,国际和国内动脉粥样硬化基础与临床研究取得了突飞猛进,新的学说和学术观点不断被提出,新的技术和药物被应用于临床诊断与治疗,并取得了良好的效果,但也有大量理论与临床问题亟待解决。为此从 2003 年开始,时任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主任委员、南华大学杨永宗教授邀请阮长耿、唐朝枢、范乐明和陈纪言等国内从事动脉粥样硬化基础和临床研究的知名学者,编写出版了《动脉粥样硬化性心血管病-基础与临床》(2004 年,科学出版社)(图 9)。动脉粥样硬化研究领域的老前辈、中国医学科学院基础医学研究所余铭鹏教授为该书作序。全书分为基础篇、临床篇和进展篇共 35 章,110 万字。基础篇,介绍动脉粥样硬化的基本理论,包括该疾病的病理学、病因学、流行病学、发病学说、实验室检测及动物模型复制等。临床篇,既包括动脉粥样硬化性疾病的普遍诊疗技术,也重点介绍若干主要动脉粥样硬化性疾病的诊疗措施,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病的影像学诊断、血管内超声、动脉粥样硬化性心脏病治疗药物、血脂异常的治疗、动脉粥样硬化性心血管病介入治疗、冠状动脉粥样硬化性心脏病外科治疗、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死等。进展篇,着重介绍近十年动脉粥样硬化病因发病学领域中若干重要热点课题的研究进展,力求反映动脉粥样硬化研究的基本现状。

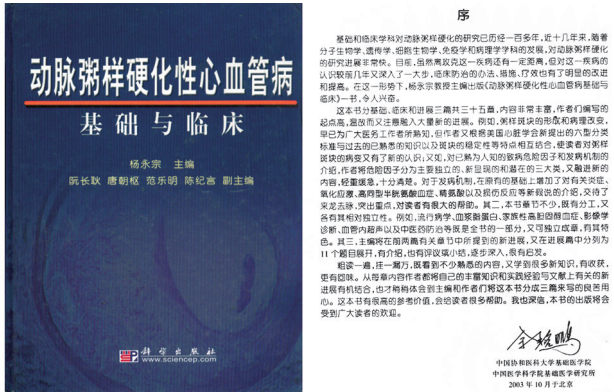


图 9. 杨永宗教授主编《动脉粥样硬化性心血管病-基础与临床》出版。

[参考文献]
[1] 杨永宗. 中国动脉粥样硬化病理生理学研究近况[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(4): 481-489.

- [2] Ni M, Chen WQ, Zhang Y. Animal models and potential mechanisms of plaque destabilization and disruption [J]. Heart, 2009, 95:1 393-398.
- [3] Chen WQ, Zhang Y, Zhang M, et al. Establishing an animal model of unstable atherosclerotic plaques [J]. Chin Med J(Engl), 2004, 117:1 293-298.
- [4] Zhang L, Liu Y, Lu X, et al. Intraplaque injection of Ad5-CMV.p53 aggravates local inflammation and leads to plaque instability in rabbits [J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8B): 2 713-723.
- [5] Lin HL, Xu XS, Lu HX, et al. Pathological mechanisms and dose dependency of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43: 272-280.
- [6] Karalliedde LD, Kappagoda CT. The challenge of traditional Chinese medicines for allopathic practitioners [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297:1 967-969.
- [7] Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis [J]. Physiol Rev, 2012, 93:1 317-542.
- [8] Chen WQ, Zhang L, Liu YF, et al. Prediction of atherosclerotic plaque ruptures with high-frequency ultrasound imaging and serum inflammatory markers [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293: 2 836-844.
- [9] Ni M, Zhang M, Ding SF, et al. Micro-ultrasound imaging assessment of carotid plaque characteristics in apolipoprotein-E knockout mice [J]. Atherosclerosis, 2008, 197: 64-71.
- [10] Chen WQ, Zhang M, Ji XP, et al. Usefulness of high-frequency vascular ultrasound imaging and serum inflammatory markers to predict plaque rupture in patients with stable and unstable angina pectoris [J]. Am J Cardiol, 2007, 100: 1 341-346.
- [11] Wang Y, Li L, Tan HW, et al. Transcoronary concentration gradient of sCD40L and hsCRP in patients with coronary heart disease [J]. Clin Cardiol, 2007, 30: 86-91.
- [12] Ding S, Zhang M, Zhao Y, et al. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke [J]. Am J Med Sci, 2008, 336: 27-31.
- [13] Zhang PF, Su HJ, Yao GH, et al. Plaque volume compression ratio, a novel biomechanical index, is independently associated with ischemic cerebrovascular events [J]. J Hypertens, 2009, 27: 348-356.
- [14] Chen WQ, Zhong L, Zhang L, et al. Oral Rapamycin attenuates inflammation and enhances stability of atherosclerotic plaques in rabbits independent of serum lipid levels [J]. Br J Pharmacol, 2009, 156: 941-951.
- [15] 严鹏科, 廖端芳, 杨永宗. Caveolin-1 表达对血管平滑肌细胞胆固醇逆转运的调节作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(5): 379-383.
- [16] 廖端芳, 杨永宗. 荷脂细胞胆固醇外向转运的工作模式 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(6): 621-626.
- [17] 陈可冀, 李连达, 翁维良, 等. 血瘀证与活血化瘀研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1-2.
- (此文编辑 朱雯霞)