

暴露,活化的细胞膜表达组织因子启动了凝血过程。聚集在血循环中的组织因子可在几秒钟内促进血栓形成,而聚集在血管壁上的组织因子则需要几小时。近年来认为,微粒是血循环中组织因子的主要提供者,其释放在启动凝血过程中起了很重要的作用。由细胞活化或凋亡产生的微粒含有活化的组织因子,它提供的磷脂表面富含磷脂酰丝氨酸,为凝血酶原复合物的聚集提供了一个催化表面,参与凝血反应血栓形成。

3.3 EMP 的生成和促凝作用的扩大化

脓毒症时,内皮细胞在促炎因子作用下释放的 EMP 表达大量组织因子,并可同时诱导单核细胞表达组织因子,大量表达的组织因子可转移到血小板上启动凝血过程。在脓毒症和严重创伤病理过程中,具有促凝作用的微粒不仅来源于内皮细胞,还可来源于血小板、红细胞、粒细胞或单核细胞。在临床病理条件下,凝血酶、细胞因子、氧化应激等均会导致 EMP 增多。脑外伤时血脑膜屏障破坏,脑组织和血管接触,内皮细胞特异性活化,来源于内皮细胞的 EMP 大量释放到脑脊液中,引发凝血系统的活化,脑细胞大量凋亡^[12]。人类在接受内毒素注射 2~3 h 后,体内可检测到的来源于单核细胞的微粒高于正常值 2 倍,这些微粒与组织因子结合后具有促凝活性,在启动 DIC 和持续提高血液中组织因子含量方面发挥重要作用^[13]。

4 EMP 与炎性反应

4.1 EMP 与细胞因子间的相互作用

EMP 表达 von Willebrand 因子、选择素,可趋化白细胞和血小板向血管损伤部位聚集。发生脓毒症时,活化的内皮细胞释放可表达组织因子和 P 选择素糖蛋白配体 1 (PSGL-1) 的 EMP。PSGL-1 可趋化白细胞到达内皮细胞表面,同时聚集表达 PSGL-1 (来源于白细胞)的微粒。由 TNF- α 刺激产生的 EMP 表达胞间黏附分子 1,后者可与单核细胞上的整合素结合,导致组织因子依赖性凝血途径激活。EMP 表面其他黏附分子也可进一步加固血小板与 EMP 的连接,如血管细胞黏附分子 1、血小板内皮细胞黏附分子 1、E 选择素、F 选择素和玻璃粘连蛋白受体^[14]。EMP 促进细胞间相互活化作用,发挥和扩大了生物学效应。

4.2 EMP 在炎性反应中的作用扩大化

EMP 参与脓毒症和严重创伤病理过程中炎性反应调控:(1)由 EMP 释放的花生四烯酸促进内皮

细胞表达 CD54;(2)EMP 与血液中性多核细胞构成微沉淀物,扩大了氧化反应^[5];(3)EMP 同时上调单核细胞(CD11a-CD18、CD11b-CD18)的表达,促进白细胞和内皮细胞间的相互作用。

来源于血小板或白细胞的微粒诱导内皮细胞或单核细胞释放 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、趋化因子 1 等细胞因子。严重创伤过程中,血液中白细胞来源的微粒结合细胞黏附素,形成细胞-微粒的微聚体,促使白细胞-血小板-内皮细胞间发生相互作用,增强白细胞受刺激时的黏附性。

来源于内皮细胞和白细胞、具有促炎作用的微粒,为血小板活化因子受体提供了大量的磷脂来源。发生脓毒症时,大量的内毒素入血,氧自由基形成,细胞因子大量释放,一方面激活吞噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞等释放磷脂酶 A2 (PLA2);另一方面也产生大量带有活性 PLA2 的微粒。活化的 PLA2 以微粒提供的磷脂为底物产生大量溶血卵磷脂和游离脂肪酸,溶血卵磷脂继而转化为血小板活化因子^[15]。这一系列代谢产物具有强烈的生物活性作用,进一步导致血管内皮损伤,血管通透性增加,引起组织、细胞损伤及微循环障碍,形成恶性循环。

5 EMP 与内皮功能——血管张力的调节

微粒具有调节血管张力的作用。来源于糖尿病患者淋巴细胞的微粒可减少内皮细胞 NOS 的表达^[16],导致内皮功能障碍。NO 在调节内皮细胞各种功能中起着重要作用,并参与内皮细胞、血液各成分、血管平滑肌细胞的相互作用。内皮功能障碍时,内皮细胞 NOS 功能改变和 NO 生物利用度降低,NO 与活性氧之间的平衡被打破。实验证明 EMP 可减弱乙酰胆碱介导的血管舒张,减少小鼠主动脉 NO 的释放,增加其过氧化物的产生,这些效应与 EMP 的浓度呈正相关^[17]。也有研究认为,微粒是通过激活抑制性 NF- κ B 来促进扩血管介质 NO 和前列腺环素的大量生成,导致血管活性降低^[18]。

此外,一系列研究均表明 EMP 不仅是内皮功能障碍的标记物,还能加重内皮功能损害^[9]。脓毒症过程中,大量 EMP 自身氧化产物花生四烯酸可以诱导环氧化酶 2 的表达,产生前列腺环素,扩张血管并抑制血小板活化。

新近研究表明,从脓毒症早期患者体内分离出的 EMP,能增强脓毒症大鼠动脉对 5 羟色胺的反应,并且已证实这一作用的机制是抑制 SQ29548 对

血栓素 A2 (TXA2) 受体的拮抗, 并促进环氧化酶 1 介导 TXA2 生成。由此认为脓毒症早期生成的 EMP 能增强血管对血管活性物质的收缩活性, 防止低血压的发生, 对脓毒症并发 MOF 有一定的保护作用^[19]。上述矛盾的结果值得进一步研究。

6 创伤脓毒症中 EMP 的调控方法

采用重组人 APC 治疗脓毒症能降低 19% 的死亡风险。研究证实 APC 能诱导人脐静脉内皮细胞释放表面带有内皮细胞蛋白 C 受体 (EPCR) 的 EMP^[2], 形成的 APC-EPCR-EMP 复合物能活化内皮细胞表达蛋白酶活化受体 1, 降低细胞凋亡率, 减轻炎症反应, 调节促凝和抗凝之间的平衡, 在创伤脓毒症的治疗中发挥重要作用^[20]。

应用抗 TNF 抗体治疗严重脓毒症能降低患者病死率, 并降低其他病例如克罗恩病患者血液中促凝性微粒的含量; 同时减少患者血液中的病理性微粒, 改善预后。

调节氧化应激反应, 尤其是在病理过程中, 能够减少 EMP 含量, 降低其致病性。应用抗氧化剂 (维生素 C、十二碳五烯酸) 能减少血液中血小板微粒、EMP、单核细胞微粒的含量。其他关于阻断神经激素 (血管紧张素 II、肾上腺素能)、抑制氧化低密度脂蛋白、降低血糖等方面的调控, 均能减少血液中促凝微粒或组织因子。

此外, ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 基因的表达能改变质膜的磷脂成分, 破坏膜磷脂不对称分布的动态平衡^[21], 促进微粒的释放。动物实验证实, 剔除编码跨膜磷脂转移的基因 ABCA1, 可明显减少微粒的释放^[22]。通过调节 ABCA1 的表达来修复细胞膜, 调整跨膜磷脂的转移, 也可能为治疗微粒相关性疾病提供一条途径。

7 小结

在严重创伤和脓毒症中, 内皮细胞的活化和凋亡所产生的 EMP 可反映其来源内皮细胞的功能状态, 并发挥多种重要的生物学作用。这一方面是机体本身的调控机制; 另一方面, 在促凝作用或促炎症反应等作用上的扩大化和失控化, 则导致疾病的进一步恶化。然而, 在严重感染、严重创伤合并炎症反应或感染等疾病中, 患者体内释放微粒受到多种因素的影响, 检测结果差异性很大^[23]。同时体内清除机制, 如活化的巨噬细胞对微粒的吞噬作用, 大量释放的 PLA2 对微粒的降解作用, 微粒与内皮细胞受

体抗体的黏附, 以及各类细胞微粒聚合物的形成等, 这些因素均可能影响微粒的检测结果。因此, EMP 的产生机制、内部成分、生物学活性的作用机制以及检测方法等有待进一步研究。

参考文献

- [1] Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, et al. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb Res*, 2003, 109(4):175-180.
- [2] Pérez-Casal M, Downey C, Fukudome K, et al. Activated protein C induces the release of microparticle-associated endothelial protein C receptor. *Blood*, 2005, 105(4):1515-1522.
- [3] Miguet L, Paeaud K, Felden C, et al. Proteomic analysis of malignant lymphocyte membrane microparticles using double ionization coverage optimization. *Proteomics*, 2006, 6(1):153-171.
- [4] Martinez MC, Tesse A, Zobairi F, et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3):H1004-1009.
- [5] Ogura H, Tanaka H, Koh T, et al. Enhanced production of endothelial microparticles with increased binding to leucocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma*, 2004, 56(4):823-831.
- [6] Mortaza S, Martinez MC, Baron-Menguy C, et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Crit Care Med*, 2009, 37(6):2045-2050.
- [7] Soriano AO, Jy W, Chirinos JA, et al. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2005, 33(11):2540-2546.
- [8] Peterson DB, Sander T, Kaul S, et al. Comparative proteomic analysis of PAI-1 and TNF-alpha-derived endothelial microparticles. *Proteomics*, 2008, 8(12):2430-2446.
- [9] Mezentsev A, Merks RM, O'Riordan E, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3):H1106-1114.
- [10] Yu JL, Rak JW. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(11):2065-2067.
- [11] 曲冬. 脓毒症患者凝血功能改变及治疗对策. *中国医刊*, 2008, 43(11):20-23.
- [12] Morel N, Morel O, Petit L, et al. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J Trauma*, 2008, 64(3):698-704.
- [13] Aras O, Shet A, Bach RR, et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood*, 2004, 103(12):4545-4553.
- [14] Roldán V, Marin F, Blann A. Soluble E-selectin, interleukin-6 and tissue factor in two cases of meningococcal septicaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004, 15(2):179-182.
- [15] Birts CN, Barton CH, Wilton DC. A catalytically independent physiological function for human acute phase protein group IIA phospholipase A2: cellular uptake facilitates cell debris removal. *J Biol Chem*, 2008, 283(8):5034-5045.
- [16] Martin S, Tesse A, Hugel B, et al. Shed membranes particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial gene expression. *Circulation*, 2004, 109(13):1653-1659.
- [17] Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol*

Heart Circ Physiol, 2004, 286(5):1910-1915.

[18] Tesse A, Martinez MC, Hugel B, et al. Upregulation of proinflammatory proteins through NF-kappaB pathway by shed membrane microparticles results in vascular hyporeactivity. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(12):2522-2527.

[19] Mostefai HA, Meziani F, Mastronardi ML, et al. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(11):1148-1155.

[20] Pérez-Casal M, Downey C, Cutillas-Moreno B, et al. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects. Haematologica, 2009, 94(3):387-394.

[21] Landry YD, Denis M, Nandi S, et al. ATP-binding cassette transporter A1 expression disrupts raft membrane microdomains through its ATPase-related functions. J Biol Chem, 2006, 281(47):36091-36101.

[22] Combes V, Coltel N, Alibert M, et al. ABCA1 gene deletion protects against cerebral malaria; potential pathogenic role of microparticles in neuropathology. Am J Pathol, 2005, 166(11):295-302.

[23] Chamouard P, Desprez D, Hugel B, et al. Circulating cell derived microparticles in Crohn's disease. Dig Dis Sci, 2005, 50(3):574-580.

(收稿日期:2009-11-11)
(本文编辑:莫愚)

读者 · 作者 · 编者

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

本刊对大家较熟悉的以下常用词汇,允许直接使用英文缩写,即在文中首次出现时可不标注中文。

脱细胞真皮基质(ADM)	血红蛋白(Hb)	一氧化氮合酶(NOS)
丙氨酸转氨酶(ALT)	重症监护病房(ICU)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)
天冬氨酸转氨酶(AST)	白细胞介素(IL)	动脉血氧分压(PaO ₂)
腺苷三磷酸(ATP)	角质形成细胞(KC)	磷酸盐缓冲液(PBS)
碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)	半数致死烧伤面积(LA50)	血小板计数(PLT)
集落形成单位(CFU)	内毒素/脂多糖(LPS)	红细胞计数(RBC)
每分钟放射性荧光闪烁计数值(cpm)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
细胞外基质(ECM)	最低抑菌浓度(MIC)	超氧化物歧化酶(SOD)
表皮生长因子(EGF)	多器官功能障碍综合征(MODS)	血氧饱和度(SO ₂)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能衰竭(MOF)	转化生长因子(TGF)
成纤维细胞(Fb)	核因子κB(NF-κB)	辅助性T淋巴细胞(Th)
胎牛血清(FBS)	一氧化氮(NO)	肿瘤坏死因子(TNF)

注:缩写按英文首字母排序

本刊编辑部

· 消息 ·

本刊在重庆市第九届期刊好作品评比中获奖多项

重庆市第九届期刊好作品评比结果揭晓。本刊固定栏目“专家论坛”再次荣获自然科学类“好栏目”奖。在自然科学类“好稿”评比中,本刊论文获奖情况如下。

一等奖

《猪脱细胞真皮与自体皮复合移植的临床应用及远期疗效》(2008年第1期),第一作者:陈炯,编辑:王旭

二等奖

《螯抗内毒素因子模拟肽 REMP2 体外中和内毒素及抗菌活性的研究》(2008年第2期),第一作者:高宏富,编辑:张红
《胎猪皮肤前体组织异种移植研究》(2008年第6期),第一作者:黄正根,编辑:罗勤

三等奖

《优化抗生素联合应用的研究》(2008年第2期),第一作者:张丽华,编辑:莫愚
《整合素 β₁ 在微粒皮混合移植中的异位表达及定量分析》(2008年第6期),第一作者:林恒,编辑:莫愚

编辑部将向以上作者寄发相关证书,以示表彰和鼓励。感谢作者、读者对本刊的厚爱,欢迎大家继续踊跃投稿。

本刊编辑部