

超敏 C 反应蛋白与纤维蛋白原在脑动脉粥样硬化中的研究进展*

周心怡, 许艳红, 向兰花, 全姗姗, 李 芳 综述, 刘协红[△] 审校

(长沙医学院检验系, 湖南长沙 410219)

关键词: 超敏 C 反应蛋白; 纤维蛋白原; 动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.044

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0820-02

动脉粥样硬化是一种以胆固醇等脂质代谢紊乱为主要特征的病理过程^[1], 表现为脂质和坏死组织的聚聚, 是一种退行性病变。早期动脉粥样硬化内皮细胞损伤机制^[2], 巨噬细胞和 T 细胞聚集在动脉内膜, 随后某些炎症介质在血浆中的水平上升。血液中的 LDL 于动脉壁沉积并氧化, 内皮细胞在氧化型 LDL 的刺激下表达单核细胞趋化蛋白 1, 已经黏附在内皮细胞的血单核细胞迁移至皮下, 继而分化为巨噬细胞, 吞噬氧化型 LDL 后转变为泡沫细胞。有研究表明, 研究脑梗死的动脉粥样硬化斑块与 C 反应蛋白、血脂和纤维蛋白原有密切关系^[3-5]。本文主要对超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原在早期脑动脉粥样硬化的相关性作一综述。

1 纤维蛋白原

纤维蛋白原, 又称血纤维蛋白或血纤维蛋白, 是一种纤维凝血蛋白, 是由肝脏合成的一种急性相血浆糖蛋白, 它游离于血浆中由 3 对不同的肽链(A α B β γ)组成纤维状, 相对分子质量为 340×10^3 。在机体受损伤或炎症时其浓度成倍增高。纤维蛋白原作为凝血因子, 在凝血酶和钙离子以及其他相关物质的作用下形成纤维蛋白单体, 单体间交联形成纤维蛋白参与血液凝固。在凝血酶和凝血因子 XIII 的作用下, 纤维蛋白原可形成纤维蛋白凝块, 后者在纤溶酶作用下分解参与血液凝固途径; 体内纤维蛋白的增高预示着纤维溶解系统的降解作用减弱, 反而更加有利于对动脉粥样硬化的判别与诊断。在纤溶酶的作用下, 纤维蛋白原可以降解成 XYED 等片段, 早期的降解片段 XY 有抗凝血酶的作用。体内纤维蛋白原的降解减少可导致体内纤维蛋白原的含量升高^[6], 纤维蛋白原在一系列的凝血酶引起的酶促反应下, 生成纤维蛋白单体, 而后纤维蛋白开始聚合, 并且通过分子间相互作用形成双股的粗纤维。

最新研究发现, 调控 T 细胞效应因子中的溶解性纤维蛋白原 2(sFGL2)可诱发肾移植的急性排斥反应, 其作用机制可概括为: 肾小管上皮细胞受刺激产生 sFGL2、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等而使外周血细胞凋亡。并且在血管中, sFGL2 因能够产生 CASP-3、CASP-8、CASP-9 等基因而显著性的被认为肾小管上皮细胞损伤的重要因素^[7]。进一步研究还在继续, 但综合其研究再结合动脉粥样硬化病例可以得出的结论是纤维蛋白的亚型所产生的某些细胞因子以及其相关性基因而使内皮细胞受到损伤, 从而加速了动脉粥样硬化的形成。纤维蛋白原是脑梗死、心血管病的独立危险因素, 其水平升高与心脑血管意外密切相关^[8]。一项对 10 975 例对象跟踪随访 6 年的研究表明, 纤维蛋白原升高可预测缺血性卒中, 尤其在青、中年男性人群(20~65 岁)^[9]。

纤维蛋白(原)、纤维蛋白原降解物(FDP)的致 As 作用与以下活性有关^[10]。(1)纤维蛋白(原)、FDP 具有化学趋向性, 可调节炎症细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的迁移。纤维蛋白原通过结合与细胞间黏附因子-1(ICAM-1)进而激活 Akt 和 p38, 从而促进 VSMCs 的迁移;(2)纤维蛋白原可通过三个整合素位点与炎症细胞的整合素受体结合而发生相互作用, 如血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)、成纤维细胞、巨噬细胞(macrophage, MP)和 VSMCs 等都能特定的结合于纤维蛋白原基序上引起整合素依赖性细胞黏附, 并激活细胞信号转导通路;(3)纤维蛋白(原)降解产物是多种细胞的有丝分裂原, 包括 VECs、VSMCs、成纤维细胞等, 纤维蛋白原的 VSMCs 增值作用为钙离子依赖性, 并通过细胞内蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)途径介导;(4)纤维蛋白(原)可刺激 VSMCs 合成胶原、内皮素;(5)血液中高水平的纤维蛋白原可增加血液黏度, 不但损伤 VECs, 而且在 As 的晚期, 加快了动脉粥样硬化斑块形成的栓塞以及破裂等后续进展。(6)血浆高纤维蛋白原水平导致粥样斑块帽的渗透性改变和斑块帽变薄, 增加斑块破裂的危险性。此外, 也有人认为, 纤维蛋白原可能与泡沫细胞的形成有关。

2 C 反应蛋白

C 反应蛋白是一种非特异性的急性时相蛋白, 在机体受到某种刺激或者当组织受损时, 作为一种病情提示因子, 并且也因最早发现其与肺炎球菌的 C 多糖相结合而得名, 它是由 5 个相同的亚单位以非共价键结合而成的环状五球体, 它由肝细胞合成, 在人的血清、脑脊液、胸腹腔积液等多种体液中均可测出。C 反应蛋白作为一种蛋白受体, 通过与相应的配体结合, 比如细菌、真菌及其他的异物刺激机体, 激活单核巨噬细胞提呈的抗原, 增强白细胞的吞噬作用而产生效应。而在动脉粥样硬化斑块中, 能够检测到 C 反应蛋白的水平。

最近研究发现, C 反应蛋白是由两者特殊的单聚体所构成, 这两者单聚体在对于解释动脉粥样硬化的形成过程中具有重要意义, 但具体的作用机制尚未完全开发。通过采用酶联免疫法和乳胶增强免疫散射或透射比浊技术, 使得 C 反应蛋白的检测能力进步到 0.15 mg/L^[11], 而酶联免疫法甚至可以检测到 0.007 mg/L 浓度的 C 反应蛋白^[12], 故称 hs-CRP。大量临床研究证实, hs-CRP 是诊断和预测心血管事件发生、和进一步发展的有效指标^[13]。

hs-CRP 主要是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物。现如今, hs-CRP 在心血管疾病、动脉栓塞疾病中所检测出来的浓度以及其敏感度对病情的预测和治疗

* 基金项目: 长沙医学院大学生创新性课题资助项目(201317)。

[△] 通讯作者, E-mail: liuxiehong.2009@163.com。

作者简介: 周心怡, 女, 本科在读, 主要从事临床生物化学与检验的研究。

具有越来越重要的意义。hs-CRP 导致 AS 的作用如下^[14]:(1)促进细胞黏附分子的表达:循环的单核细胞在血管内膜聚集并黏附到血管内皮,是导致动脉粥样硬化早期发生的特征和关键步骤;ICAM-1 及血管细胞黏附分子 VCAM-1 在这过程中起了关键的作用;(2)增强单核细胞的趋化:MCP-1 是单核细胞的主要趋化因子。徐艳杰等^[15]用免疫组化的方式证实单核细胞上存在 C-反应蛋白受体 CD64 及 CD32,并用抗蛋白受体的单克隆抗体完全消除了 C 反应蛋白诱导的趋化作用。所以,这些研究有力地证明了 C 反应蛋白对募集细胞起了重要作用;(3)参与泡沫细胞的形成:血中分离单核细胞并培养转化为巨噬细胞,在经过 C 反应蛋白处理之后,可见吞饮作用;(4)激活补体途径:在动脉硬化壁中,单核巨噬细胞及平滑肌细胞可在局部生成 C 反应蛋白和补体蛋白,由此在动脉粥样硬化壁上引发一系列的炎症反应,而部分的炎症反应导致了动脉硬化斑块的不稳定;(5)影响凝血纤溶系统活性:hs-CRP 与血小板表面糖蛋白结合促使血液凝固加快,凝血活性增高及纤溶降低是血栓形成的重要基础。综合上述作用机制,可归纳在动脉粥样硬化斑块形成的过程中。

有研究表明,hs-CRP 直接参与了炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病,也是心血管疾病最强有力的预示因子与危险因子之一^[16]。炎症以及组织感染或者是异物入侵机体都会引起循环系统中各种血浆蛋白的含量增加,其中 hs-CRP 作为一种正相急性反应蛋白,其水平的增高预示炎症程度的高低。因此,血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化及急性脑梗死的发生、严重程度及预后密切相关。有研究发现,血清 hs-CRP 作为一个高敏感性炎症标志物,是表面健康人群发生心血管病危险的独立预测因子,优于其他危险因子^[17]。后续的多个大型前瞻性研究结果证实了 hs-CRP 与心、脑血管事件的发生及预后有关^[18],在优化早期心血管疾病的一级预防中有非常重要的意义。

有研究显示,在脑梗死以及其他血管类疾病的患者,其 hs-CRP 明显增高;hs-CRP 不受性别和食物的影响,也因其检测方法的改善以及检测范围的提升,使得它能够代替血脂而作为心血管疾病的一种特异性病情提示因子。

近年来,随着动脉粥样硬化的发病率增加;hs-CRP 作为其敏感因素参与其中,表明了 hs-CRP 与脑梗死发病、进展过程以及结果解释息息相关。流行病学调查发现,hs-CRP 水平升高者比健康人发生急性脑梗死的概率大 2 倍,发生心肌梗死的概率是健康者的 3 倍。而目前就纤维蛋白原与 hs-CRP 两者共同在脑动脉粥样硬化中所起用的研究甚少,大部分只是谈及了两者与颈动脉粥样硬化的相关性。在关于纤维蛋白原与 hs-CRP 在脑动脉粥样硬化的研究中,hs-CRP 对脑动脉的影响机制是:组织受到某些刺激或发生炎症反应,或者有外伤、烧伤等刺激时,hs-CRP 沉积在血管壁内,改变天然低密度脂蛋白(LDL)的活性,使来源于平滑肌细胞、巨噬细胞而形成的泡沫细胞摄取 LDL。大量由巨噬细胞以及平滑肌细胞而形成的泡沫细胞聚集,使得原本能够正常合成和分泌细胞因子从而起到抗凝血作用的内皮细胞功能紊乱,对血栓的形成和扩展有促进作用,进而促使脑梗死以及其他心血管疾病的发生。

而本综述是根据纤维蛋白原以及 hs-CRP 各自的特殊结构,从上文提及的几个作用机制着手对脑动脉粥样硬化的研究;而不是仅仅局限于 hs-CRP 的对泡沫细胞形成的影响;而纤维蛋白原的作用也不局限于促进血小板的聚集而影响动脉

粥样硬化的程度。

3 总 结

本综述从以往对脑动脉粥样硬化的研究出发,结合近年来的研究,发现纤维蛋白原与 hs-CRP 在脑动脉粥样硬化的研究进展中,两者对动脉粥样硬化的共同点是形成泡沫细胞。因此,对于今后关于脑动脉粥样硬化的研究时,可以从纤维蛋白原和 hs-CRP 的共同作用出发,并且也可以为临床提供相关性研究。

参考文献

- [1] 王位,黎红华. 动脉粥样硬化与脑梗死危险因素[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(1):109-111.
- [2] 谭迎,田迪,冯岚等. 中华老年心脑血管病杂志[M]. 中国现代医生,2012(14):95-97.
- [3] 刘丽君. 颈内动脉粥样硬化斑块与脑梗死的相关性[J]. 中国冶金工业医学杂志,2011,28(1):89.
- [4] Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(1): 1-11.
- [5] 关秀茹,马学华,姜英. 超敏 C-反应蛋白与血脂检测在冠心病中的联合应用[J]. 哈尔滨医科大学学报,2006,40(1):51-52.
- [6] 朱杰,吴国友,于小妹,等. 冠心病患者血小板参数的变化及其临床意义[J]. 心脑血管病防治,2009,9(1):13-14.
- [7] Zhao Z, Yang C, Wang L. The regulatory T cell effector soluble fibrinogen-like protein 2 induces tubular epithelial cell apoptosis in renal transplantation [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(2):193-201.
- [8] 张俊,袁勇,朱明亮. 脑动脉粥样硬化性脑血栓形成患者梗死体积和神经功能评分与多种危险因素的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2013,20(3):169-171.
- [9] 哈丽君,杨金翘,王宝珍,等. 新生儿感染性疾病超敏 C-反应蛋白检测及其意义[J]. 陕西医学杂志,2013(5):618-620.
- [10] 吴学炜,陈长江,张学东. 免疫学与生化方法检测 C 反应蛋白相关性分析[J]. 河南科学,2012(8):1039-1041.
- [11] 高波. 超敏 C 反应蛋白在新生儿感染性疾病的应用进展[J]. 儿科药理学杂志,2012,18(9):51-55.
- [12] 唐明照,吴吕燕,韦冠齐. 超敏-C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征 [J]. 内科,2013,8(1):66-67.
- [13] Saludes V, González V, Planas R, et al. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(13): 3431-3442.
- [14] 张弘娟,邵春香,郭文玲. 超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原与缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014(1):89-91.
- [15] 徐艳杰,程晓曙. C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. 生命科学, 2012,5(5):450-455.
- [16] 孙玉艳. 超敏 C 反应蛋白对新发心、脑血管事件预测价值的研究 [J]. 中国综合临床,2012,28(5):557-560.
- [17] 谭必春. 急性脑梗死患者血清内皮素和超敏 C-反应蛋白的变化与病情的关系[J]. 当代医学,2013,20(31):100-101.
- [18] 叶强,雷寒,郑文武,等. 脂多糖通过 LDLr 诱导巨噬细胞泡沫化:炎症应激下巨噬细胞泡沫化的另一条通路[J]. 中国药理学通报, 2013,29(8):1064-1070.