

- Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 116-122.
- [14] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 858-867.
- [15] Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128(2): 282-286.
- [16] Meune C, Reichlin T, Irfan A, et al. How safe is the outpatient management of patients with acute chest pain and mildly increased cardiac troponin concentrations? [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(5): 916-924.
- [17] 欧阳维富, 江稳强, 周茂华, 等. 高敏感心肌钙蛋白 I 对急性心肌梗死的预后价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(24): 98-102.
- [18] Kavsak PA, Wang X, Ko DT, et al. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(10): 1809-1815.
- [19] James SK, Lindahl B, Armstrong P, et al. A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 93(2/3): 113-120.
- [20] Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 224-229.
- [21] Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6): 365-370.
- [22] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 552-574.
- [23] Apple FS, Pearce LA, Smith SW, et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 930-937.
- [24] Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations[J]. *Am J Med*, 2013, 126(9): 781-.
- [25] Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 209-218.
- [26] Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 31-40.
- [27] Scharnhorst V, Krasznai K, Van 't Veer M, et al. Variation of cardiac troponin I and T measured with sensitive assays in emergency department patients with noncardiac chest pain[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(8): 1208-1214.
- [28] Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5): 839-847.
- [29] 吴豫, 赵伟国, 唐古生, 等. 循环心肌钙蛋白 I 自身抗体对五种常用肌钙蛋白 I 检测系统负性干扰分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(7): 749-753.

(收稿日期: 2016-01-17 修回日期: 2016-03-22)

• 综 述 •

循环纤维细胞与肺部疾病相关性研究进展

郑博洋, 丁家伟 综述, 徐益恒, 邵文琳[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院检验科/云南省分子诊断研究中心, 昆明 650101)

关键词: 循环纤维细胞; 特发性肺纤维化; 急性肺损伤; 哮喘

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)16-2289-04

循环纤维细胞是一类来源于骨髓存在于外周血中的间充质祖细胞, 主要表达成纤维细胞、单核细胞以及造血祖细胞的表面标志, 可以迁移定居于组织中进一步分化为纤维细胞和肌成纤维细胞, 生成和分泌胶原蛋白和其他基质蛋白, 参与组织损伤、修复和重建^[1]。近年来大量实验研究结果表明, 循环纤维细胞的数量、迁移以及分化与炎症和大量胶原沉积为特征

的肺部疾病密切相关。

1 循环纤维细胞

1994 年, 人们首次在创伤修复的实验模型中发现了循环纤维细胞。在受伤后 24 h 内, 外周血液中出现一种独特的梭形细胞, 表达 I 型胶原和 CD34, 占有外周血单个核细胞的 0.1%。进一步研究发现, 这些细胞是骨髓来源的间充质干细

[△] 通讯作者, E-mail: 2820582685@qq. com。

胞,具有独特的生长特性和表面表型,主要表达单核细胞、造血祖细胞以及成纤维细胞表面标志,命名为循环纤维细胞。循环纤维细胞可以迁移定居到损伤组织部位,进一步分化成熟为效应成纤维细胞或肌成纤维细胞,具有分泌细胞外基质的功能^[1]。此外,循环纤维细胞还表达其他的细胞标记物,包括趋化因子受体和黏附分子^[2-3]。循环纤维细胞通过产生细胞外基质蛋白如 I 型胶原、III 型胶原和波形蛋白,以及分泌基质金属蛋白酶参与组织重塑^[4]。目前鉴定循环纤维细胞公认的标准是同时具有胶原生成和血源性标记,即 collagen 1 和 CD45 双阳性或 collagen 1 和 CD34 双阳性。循环纤维细胞主要参与组织损伤修复和炎性纤维化过程,在损伤修复过程中促进细胞外基质(ECM)沉积,在局部炎症纤维增生性疾病中急剧增加。最新研究证实循环纤维细胞在各种局灶性和弥漫性纤维化疾病进程中发挥重要作用,与特发性肺纤维化、急性肺损伤、哮喘等肺部疾病的发生、发展及预后关系密切^[5]。

2 循环纤维细胞与肺部疾病

2.1 循环纤维细胞与特发性肺纤维化 特发性肺纤维化是一种不明原因的进行性发展肺间质纤维化疾病,其主要特征是胶原过度沉积,正常肺组织散布在间质纤维化、蜂窝肺和成纤维细胞灶之间,患者出现限制性通气功能障碍,预后较差,生存期约为 3 年^[6]。在纤维化过程中,活化的成纤维细胞主要有 3 个来源:(1)肺泡组织成纤维细胞;(2)肺泡上皮细胞,通过上皮细胞间质转化;(3)外周循环血液中骨髓来源的循环纤维细胞^[7]。目前有研究发现,循环纤维细胞可以预测患者肺纤维化早期病死率。

通过对肺纤维化患者和肺纤维化动物模型研究发现循环纤维细胞可以表达多种趋化因子受体,包括 CXCR4、CCR7 和 CCR2,这些受体可以介导细胞迁移^[5,8-10]。激活不同受体介导的信号转导通路可以增加循环血液中和肺组织中纤维细胞数量,促进肺组织纤维灶的面积扩大^[11]。2009 年,Moeller 等^[12]发现特发性肺纤维化患者稳定期循环纤维细胞数量明显升高,急性发作期数量进一步增加。该项研究首次提出循环纤维细胞数量的测定可以成为评估肺纤维化程度的有效生物指标,同时也可用于监测疾病的进展。通过免疫荧光和共聚焦显微镜技术也发现了特发性纤维化患者肺组织中循环纤维细胞数量显著升高,而在正常的肺组织中则没有发现循环纤维细胞。有学者进一步研究发现,特发性肺纤维化患者循环纤维细胞数量增多的同时,外周血和支气管肺泡灌洗液中的趋化因子 CXCL12 也同样增加,表明循环纤维细胞有可能通过 CXCR4/CXCL12 通路促进特发性肺纤维患者肺部成纤维细胞/肌纤维母细胞的数量增加^[13]。

Aono 等^[14]最近发现循环纤维细胞表达血小板源性生长因子(PDGF)受体,PDGF 作为循环纤维细胞强大的趋化因子直接促进循环纤维细胞迁移,特别是 PDGF-BB 和 PDGFR- β 生物轴可能在循环纤维细胞迁移到肺组织的过程中发挥关键作用,是导致肺纤维化的主要因素。因此,PDGFR 的抑制剂可以干预循环纤维细胞的迁移过程,有可能成为特发性肺纤维化治疗的一种新靶点。

2.2 循环纤维细胞与急性肺损伤 急性肺损伤是各种直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成肺间质及肺泡弥漫性水肿,导致患者出现呼吸窘迫和顽固性低氧血症。急性肺损伤以肺容积减少、肺顺应性降低、通气/血流比例失调为主要病理生理特征,其发展至严重阶段(氧合指数 <200)被称为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。急性肺损伤/ARDS 患者的预后较差,病死率高达 40%以上^[15]。

急性肺损伤的病理变化主要分为两个阶段:第一阶段是炎症渗出阶段,主要表现为出现肺泡水肿液,中性粒细胞渗出和透明膜形成;第二阶段是纤维增生阶段,主要表现为肺泡间成纤维细胞堆积和胶原沉积,这是肺损伤后的正常损伤修复反应,如果这个时候修复无效或失控,则纤维增生持续,最终发展为肺纤维化。损伤肺部持续纤维化增生预示疾病恶化,预后不良^[16]。

循环纤维细胞在创伤愈合过程中可产生大量的 ECM 成分、细胞因子和生长因子,在组织损伤修复过程中发挥重要作用^[17-18]。在肺部损伤发生后,循环纤维细胞可迁移至损伤肺部增殖分化为肌成纤维细胞,并表达平滑肌肌动蛋白(α -SMA),同时分泌大量纤维素渗出物填充肺泡^[19-20]。

Quesnel 等^[21]发现急性肺损伤患者支气管肺泡灌洗液中含有表达 CD45⁺ 和 collagen 1⁺ 循环纤维细胞,而健康人的支气管肺泡灌洗液中几乎检测不到循环纤维细胞。急性肺损伤患者肺泡纤维细胞的数量与病死率密切相关,可以作为急性肺损伤的一个预后指标。同时研究发现急性肺损伤患者的支气管肺泡灌洗液中培养得到的细胞强表达 CD45 和脯氨酰基-4-羟化酶,弱表达 CD34,说明急性肺损伤的危重患者循环纤维细胞可以聚集到损伤肺部,循环纤维细胞的存在可能与预后不良有关^[21]。而 DiK^[22]也认同以上观点,认为观察急性肺损伤患者的循环纤维细胞数量可以作为一种纤维化倾向的预示。

大量研究表明纤维细胞从骨髓释放经循环血液到达急性肺损伤肺部是通过多种趋化因子的信号通路完成的,主要包括 CXCL12/CXCR4, CCL2/CCR2, CCL19/CCR7, CCL21/CCR7, CCL3/CCR5 等^[23]。CXCR4 是小鼠和人骨髓干细胞迁移至受损组织的主要趋化因子受体,损伤组织高水平的 CXCL12 是吸引表达 CXCR4 骨髓细胞迁移至损伤组织的主要机制^[24]。急性肺损伤后低氧、炎症等因素会导致肺组织 CXCL12 表达增加,募集表达 CXCR4 的循环纤维细胞迁移到肺部, CXCL12/CXCR4 可能是循环纤维细胞的主要募集信号通路。

2.3 循环纤维细胞与哮喘 哮喘是一种异质性的慢性气道炎症疾病,可自发缓解或经治疗缓解,但复发率高^[25]。大多数哮喘患者表现为激活的 T 淋巴细胞、CD14⁺ 单核细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞的炎性浸润支气管黏膜,损伤上皮细胞结构和功能,导致气道组织结构的重建。反复的气道炎症和修复最终导致支气管上皮细胞下基底膜内血管增生,成纤维细胞和肌成纤维细胞堆积,ECM 分子沉积,支气管平滑肌细胞增生,气道壁增厚,肺功能不可逆下降^[26]。研究证实过敏性哮喘患者与过敏原接触后过敏反应刺激上皮细胞产生大量的趋化因子和生长因子,募集大量的 CD14⁺ 单核细胞、Th2 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞到支气管黏膜,在 24 h 内上皮基底膜开始出现新的肌成纤维细胞,肌成纤维细胞的出现与炎症浸润密切相关。Schmidt 等^[27]发现过敏性哮喘患者在吸入过敏原 2~24 h 气道内出现一定数量的 CD34⁺ pro-collagen 1 mRNA⁺ 纤维细胞,24 h 内分化为表达 α -SMA 的肌成纤维细胞,说明循环纤维细胞是肌成纤维细胞的主要来源。在哮喘小鼠实验模型中发现,当血液循环中输入标记的循环纤维细胞后,发现其在哮喘诱发的同时就进入支气管。实验中还发现,在转化生长因子- β (TGF- β)或内皮素-1 (ET-1) 的影响下,循环纤维细胞自身 CD34 的表达减少, α -SMA 的表达增加,说明可分化为肌成纤维细胞。其他研究者也在未经治疗的过敏性哮喘患者支气管上皮细胞下基底膜内检出 CD34⁺ CD45⁺ α -SMA⁺ 细胞,并在患者肺泡炎症浸润区发现同一类型细胞,也证明循环纤维细胞可转分化为肌成纤维细胞促进了新的 ECM 分子在上皮细胞

下沉积。哮喘患者支气管重建过程中,生成过量的 ECM 形成纤维灶的主要细胞是肌成纤维细胞,而骨髓来源的循环纤维细胞是肌成纤维细胞的主要来源。所以,循环纤维细胞通过抗原提呈、促血管生成等参与了哮喘的炎症反应阶段,也通过转化为肌成纤维细胞分泌 ECM 参与了哮喘的纤维修复阶段。

2.4 循环纤维细胞与其他肺部疾病 根据文献报道,循环纤维细胞也参与其他肺部疾病如闭塞性细支气管炎、间质性肺疾病的发生发展过程。闭塞性细支气管炎是一种由于细支气管及其周围炎症和纤维化导致的肺细支气管闭塞性疾病,患者表现为进行性呼吸困难^[28-29]。Lapar 等^[30]发现肺移植后发生闭塞性细支气管炎综合征时循环纤维细胞数量升高,并且 CD45 和 COL-1 表达强度明显增加,循环纤维细胞数量的增加与肺移植后闭塞性细支气管炎综合征的发生密切相关。说明循环纤维细胞可以作为一种新型的闭塞性细支气管炎综合征的生物标志物,可以成为肺移植后闭塞性细支气管炎综合征患者的治疗靶点。间质性肺疾病基本病理特点是弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化,渐进性的肺纤维化最终导致患者肺功能减退和呼吸衰竭。成纤维细胞聚集以及肌成纤维细胞的活化是肺间质疾病主要的致病环节。Fujiwara 等^[31]发现循环纤维细胞数量在间质性肺病患者显著增加,尤其是特发性间质性肺炎、间质性肺炎与胶原血管病发生的时候,同时,肺间质疾病患者血浆趋化因子 CCL2 和 CXCL12 水平较对照组显著增加,本研究结果进一步揭示了循环纤维细胞在间质性肺疾病发展中的作用,为循环纤维细胞应用于间质性肺病的病情监测和预后判断提供了实验基础。

3 小 结

循环纤维细胞是一种循环血液中的间充质祖细胞,具有增生与多能分化的潜能。循环纤维细胞在炎症刺激作用下可通过各种不同趋化因子和细胞因子介导从外周血迁移进入受损的肺组织,在损伤组织分化为肌成纤维细胞合成 ECM,发挥生理性损伤修复和病理性的纤维化作用,参与多种肺部疾病炎症和纤维化过程。

目前,循环纤维细胞参与不同肺部疾病的作用机制尚未完全阐明,因此尚需深入研究循环纤维细胞的活化、游走、分化和合成分泌功能等生物学特性,进一步研究循环纤维细胞在肺部疾病进程中不同阶段的作用机制和表型,研究循环纤维细胞应用于肺部疾病的监测和预后价值,研究调控循环纤维细胞到靶器官的趋化以及自身向效应细胞的分化作用对于减轻炎症反应和减少胶原蛋白沉积的影响,为未来利用循环纤维细胞监测和治疗肺部疾病提供一种新手段。

参考文献

- [1] Ebihara Y, Masuya M, Larue AC, et al. Hematopoietic origins of fibroblasts: II. In vitro studies of fibroblasts, CFU-F, and fibrocytes[J]. Exp Hematol, 2006, 34(2): 219-229.
- [2] Metz CN. Fibrocytes: a unique cell population implicated in wound healing[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(7): 1342-1350.
- [3] Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(4): 598-606.
- [4] Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, et al. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes[J]. J Immunol, 1998, 160(1):

- 419-425.
- [5] Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis[J]. J Clin Invest, 2004, 114(3): 438-446.
- [6] Lynch JP, Saggarr R, Weigt SS, et al. Usual interstitial pneumonia[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27: 634-651.
- [7] Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2008, 233: 109-122.
- [8] Moore BB, Kolodtsick JE, Thannickal VJ, et al. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury[J]. Am J Pathol, 2005, 166(3): 675-684.
- [9] Moore BB, Murray L, Das A, et al. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 35(2): 175-181.
- [10] Tourkina E, Bonner M, Oates J, et al. Altered monocyte and fibrocyte phenotype and function in scleroderma interstitial lung disease: reversal by caveolin-1 scaffolding domain peptide[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2011, 4(1): 15-19.
- [11] Kleaveland KR, Moore BB, Kim KK. Paracrine functions of fibrocytes to promote lung fibrosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8(2): 163-172.
- [12] Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(7): 588-594.
- [13] Andersson-Sjöland A, De Alba CG, Nihlberg K, et al. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(10): 2129-2140.
- [14] Aono Y, Kishi M, Yokota Y, et al. Role of PDGF/PDGFR axis in the trafficking of circulating fibrocytes in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mot Biot, 2014, 51(6): 793-801.
- [15] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients[J]. Crit Care Med, 2007, 35(3): 755-762.
- [16] Martin C, Papazian L, Payan MJ, et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients[J]. Chest, 1995, 107(1): 196-200.
- [17] Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(4): 619-630.
- [18] Fibroblasts MR, Source M. Function and role in disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(4): 666-671.
- [19] Shimabukuro DW, Sawa T, Gropper MA. Injury and repair in lung and airways[J]. Crit Care Med, 2003, 31(8 Suppl): S524-S531.
- [20] Phan SH. Biology of fibroblasts and myofibroblasts[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5: 334-337.
- [21] Quesnel C, Nardelli L, Piednoir P, et al. Alveolar fibroblasts in acute lung injury: biological behaviour and clinical

- cal relevance[J]. Eur Respir J, 2010, 35(6):1312-1321.
- [22] Dik WA. Acute lung injury: can the fibrocyte of Today turn into the fibroguide of the future? [J]. Crit Care Med, 2012, 40(1):300-301.
- [23] Herzog EL, Bucala R. Fibrocytes in health and disease [J]. Exp Hematol, 2010, 38(7):548-556.
- [24] Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. Immunol Rev, 2010, 177:175-184.
- [25] Hartert TV, Peebles RS. Epidemiology of asthma: the year in review[J]. Curr Opin Pulm Med, 2000, 6(1):4-9.
- [26] Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma[J]. Am Rev Respir Dis, 1985, 131(4):599-606.
- [27] Schmidt M, Sun G, Stacey MA, et al. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma[J]. J Immunol, 2003, 171(1):380-389.
- [28] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report—2003[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(6):625-635.
- [29] Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy[J]. Eur Respir J, 2008, 32(4):832-843.
- [30] Lapar DJ, Burdick MD, Emaminia A, et al. Circulating fibrocytes correlate with bronchiolitis obliterans syndrome development after lung transplantation: a novel clinical biomarker[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(2):470-477.
- [31] Fujiwara A, Kobayashi H, Masuya M, et al. Correlation between circulating fibrocytes, and activity and progression of interstitial lung diseases[J]. Respiriology, 2012, 17(4):693-698.
- (收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-27)
- 综 述 •

血小板微粒在血栓性疾病中的诊断价值

杨正亮, 金 红, 李 琪, 陈宏娟 综述, 闫海润[△] 审校
(牡丹江医学院红旗医院检验科, 黑龙江牡丹江 157011)

关键词: 血小板微粒; 血栓性疾病; 血栓形成

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.034

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)16-2292-03

在血栓形成过程中, 血管内皮细胞的受损起着非常重要的作用。内皮受损后暴露的胶原激活人体的凝血因子引起血小板聚集, 引发凝血过程。血小板在活化的同时释放血小板微粒, 血小板微粒具有促凝功能。目前, 血小板微粒的检测方法主要是通过流式细胞技术, 具有非常高的精确度。血小板微粒在冠心病、脑梗死、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等多种血栓性疾病的发病及病程发展过程中都发挥着重要作用。现就血栓形成过程、血小板微粒的生理功能、血小板微粒的检测方法以及血小板微粒在血栓性疾病形成过程中的作用进行论述。

1 血栓的形成过程

在人体血液中存在凝血与抗凝血两大系统。人体正常的生理状态下, 游离在血液中的凝血因子持续被有限地激活, 激活的凝血因子产生凝血酶, 然后催化纤维蛋白原形成少量的纤维蛋白并在心血管内膜上沉积。与此同时, 这些沉积的纤维蛋白又持续被激活的纤维蛋白溶解系统所溶解。被激活的凝血因子在发挥作用后又不断被单核巨噬细胞吞噬。这种凝血系统和纤维蛋白溶解系统在血液中所维持的动态平衡, 既维持了血液潜在的可凝固性, 又保证了血液的流体状态^[1]。但是, 在一些能够触发血液凝固的影响因素作用下, 以上动态平衡很快被打破, 一旦触发了人体的凝血机制, 就会导致血栓形成^[2]。

2 血小板微粒的生理功能

1967 年, Wolf 率先报道了血小板微粒的存在, 并且将它定义为“血小板尘埃”^[3]。血小板微粒是从血小板质膜中脱落而来的细小颗粒, 有完整血小板膜蛋白以及膜脂质等结构^[4], 主要在血栓的形成、促炎性反应以及调节血管功能方面

发挥作用^[5-6]。

血小板微粒包含着一个特殊的蛋白质子集, Kim 等^[7]用异硫氰酸荧光素(FITC)标记血小板微粒的膜联蛋白 V, 然后把一部分用 FITC 标记的血小板微粒膜蛋白 V 再用细胞膜红色荧光探针(DiI-C18)标记, 通过标记的 DiI-C18 可以表明一些血小板微粒是由幼稚的血小板衍生而来。此外, 用 GP II b 抗体标记所有血小板衍生的微粒, 发现被 GP II b 抗体标记的微粒比被 DiI-C18 标记的微粒占的比例要高, 这表明血小板微粒由幼稚和成熟的血小板衍生而来。

血小板微粒是无生物学活性的细胞代谢物^[8], 但最近研究发现血小板微粒也可能在炎症、血栓形成以及血管收缩功能中发挥重要作用^[9]。血小板微粒浓度增高提示血液处于高凝状态, 发生静脉血栓的风险明显增高, 患者的预后不良^[10]。此外, 血小板微粒是血液循环中组织因子的主要载体, 组织因子是血栓形成的主要刺激物。Ramacciotti 等^[11]在鼠静脉血栓模型中发现微粒的浓度与组织因子活性有密切的联系。含有组织因子的微粒很可能成为一种有用的血栓形成特异性生物标志物。最近的研究发现微粒可携带 RNA 和 DNA。在人体外, 微粒可携带细胞核 RNA 和 DNA, 也可以携带细胞质 RNA 和 DNA, 尤其是相对分子质量低的 RNA。微粒可以将相对分子质量低的 RNA 从内皮祖细胞转运到内皮细胞, 来刺激血管的生成^[12]。

在血小板微粒的生理功能中, 最具有特征性的是血小板微粒可以通过提供阴离子磷脂表面和组织因子参与血液凝固。研究表明, 血管壁受损伤后, 血管内皮细胞脱落而导致内皮组