

• 综 述 •

血小板在恶性肿瘤中的作用*

李 娟 综述, 罗以勤[△] 审校

(安徽医科大学附属医院省立医院检验科, 安徽合肥 230000)

关键词: 血小板; 肿瘤转移; 血管生成

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 20. 035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)20-2713-04

肿瘤的生长、侵袭、转移和新生血管的形成是一个复杂得多步骤过程, 受到多种作用因子和细胞的共同作用^[1]。恶性肿瘤的发生和发展往往伴随着血小板数量的增多和/或活性的明显升高, 二者呈正相关性^[2]。并且证实了通过抗血小板药物或抗凝血剂可强有力地抑制血小板-肿瘤细胞的联系。血小板和肿瘤细胞之间的相互作用又可以促进肿瘤细胞捕获内皮细胞并促进肿瘤细胞的生存, 进而促进转移。一旦血小板激活时, 血小板-肿瘤细胞和肿瘤细胞-内皮细胞可能为肿瘤细胞提供刺激生长因子和细胞因子^[3]。这些相应的作用因子和受体不仅来源于肿瘤细胞自身分泌和携带, 还有赖于与其相互作用细胞的分泌。血小板的增高程度与肿瘤的病理分期、淋巴结和脏器转移相关, 并且这种转移机制可能因肿瘤类型而有所不同, 但是增高的血小板在肿瘤生长、转移和血管生成等方面均起着重要作用。本文就血小板在肿瘤中的作用相关研究进展综述如下。

1 血小板的结构和生理作用

血小板的致密小体中含有大量的二磷酸腺苷(ADP)、血清素、去甲肾上腺素, 当血小板聚集时可以大量的释放进一步募集其他血小板和白细胞扩大聚集反应。 α 颗粒中储存了大量的血管生成调节因子, 具有调节新生血管的作用, 从而完成组织的修复或缺血组织的血管重建。血小板的这些主要组成成分与血小板受体在止血、凝血、炎症以及维持血管的完整性中发挥着重要作用。

2 肿瘤患者血小板的相关特点

2.1 血小板数目的增多 早在 19 世纪, Riess 就报道了血小板计数升高与恶性肿瘤有关。肿瘤患者尤其恶性肿瘤患者血小板数目较健康人明显升高, 常达到 $(3 \sim 4) \times 10^9$ 。不同的肿瘤类型血小板数目增高的程度不同, 但随着肿瘤 TNM 分期的增高, 其血小板增高的发生率也越多, 表明在恶性肿瘤的进展期、播散期及晚期, 血小板增多更常见^[3]。而产生这个现象的相关因素有很多, 如肿瘤细胞可以产生血小板生成样激素、免疫反应、组织和血小板破坏所致的代偿性血小板增多、失血和营养不良等, 而增多的血小板又可以通过释放血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)等具有强烈的有丝分裂活性的物质来激惹肿瘤细胞的生长^[4]。

2.2 血小板聚集能力的增强 研究证明这种与肿瘤相关增多的血小板, 聚集能力也大大增强了, 可以更大程度地促进了血栓的生成, 从而使肿瘤细胞由于机械阻力易于滞留于毛细血管。继而在继发脏器中着床存活, 最终形成转移^[5]。这种肿瘤诱发的血小板聚集(TCIPA)由于肿瘤类型的不同存在着不同

的机制, 但是共同点在于血小板通过聚集在肿瘤细胞周围使得其获得了巨大的生存优势。其中(GP)-Ib-IX, GP II b/III a, 血栓烷 A2(TXA2) 和 ADP 为主要的激活通路, 实验证明通过利用它们一些相应的抑制因子 7E3, SZ-1 或者 ADP 酶等对血小板进行预处理, 使得 TCIPA 过程得到了显著的抑制^[6]。

在 TCIPA 过程中, 血小板和肿瘤细胞两者都起到了促进作用。在血小板方面, 除了血小板在生理性条件下引起血小板聚集的几种机制, 在肿瘤的微环境中, 血小板可能受到持续性的刺激作用, 导致 ADP 和 TXA2 等与血小板聚集相关的物质不断的释放而使得血小板的聚集性进一步加强。此外, 在 TCIPA 过程中, 肿瘤细胞可以发生模拟血小板的现象使这些肿瘤细胞具有一些血小板的功能^[7], 如它本身也可以释放血栓烷 A2 与血小板表面血栓烷受体作用激活血小板; 还可以释放 ADP 和凝血酶来介导血小板聚集以及从不同肿瘤细胞脱落的浆膜微泡也可以引起血小板的聚集和活化等。

3 血小板与肿瘤的转移

恶性肿瘤的主要特征就是肿瘤的转移, 它是一个复杂得多步骤过程, 肿瘤的远处转移取决于肿瘤细胞与宿主微环境以及靶组织三者之间的相互作用。所以微循环中的血小板在肿瘤转移的过程中起到了关键性的作用。

3.1 血小板对肿瘤细胞的保护作用 血小板可以帮助肿瘤细胞在血液生存, 血液中的肿瘤细胞通过释放组织因子、凝血酶等激活血小板, 二者可凝聚形成微血栓, 使得血小板成为肿瘤细胞表面的防护膜从而帮助肿瘤细胞逃脱血流动力学引起的损伤。血小板在与肿瘤相互作用过程中释放的转化生长因子- β 可以下调自然杀伤细胞(NK)表面受体 NKG2D 的表达来抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性, 加之血小板膜上的主要组织相容性复合体-I(MHC-I)类分子, 当 NK 识别的 MHC-I 类抗原与之接触后产生抑制信号, 抑制 NK 细胞的杀细胞毒性^[8], 使得肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击。此外, 在研究血小板-肿瘤细胞之间的相互作用中发现肿瘤细胞膜表面表达了与血小板膜表面相似的黏附分子和受体。因此这种类似血小板的行为可能与肿瘤细胞逃避宿主的免疫系统的监视相关^[9]。

3.2 血小板与肿瘤细胞的黏附 当肿瘤细胞在脱离原位点进入到血流后, 在血液的高剪切力和 NK 细胞杀伤的环境中能够生存下来, 还需要血小板与肿瘤细胞之间必须有较高的黏附能力。黏附的过程是由肿瘤细胞膜和血小板膜表面表达的众多黏附分子介导。肿瘤细胞进入血液后会向微环境中释放各种细胞因子如组织因子、凝血酶和基质金属蛋白酶等激活血小板表达 P-选择素和整合素 α II b β 3。而肿瘤细胞随着恶性化的

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(11040606M209)。 作者简介: 李娟, 女, 研究生, 主要从事肿瘤的基因诊断研究。 [△] 通讯作者, E-mail: luoyiqin2003@163.com。

进程,可表达较高水平的 P-选择素和整合素 α II b β 3 的配体,使得血小板能够迅速地结合在肿瘤细胞周围形成微血栓。血小板表面的黏附分子中血小板糖蛋白 GP II b III a、GP I b α 复合物和 P 选择素是参与肿瘤与血小板相互黏附的不可缺少的黏附分子。GP II b III a 复合物是血小板膜上特有且含量最丰富的糖蛋白。体外模型也已经证明了它在肿瘤-血小板黏附中的重要性,抗血小板膜 GP II b III a 单克隆抗体可以明显阻断二者的黏附和聚集。GP I b α 复合物在肿瘤-血小板黏附中的具体机制尚不清晰,但在 Jain 等^[10]的研究中发现,接种了黑色素瘤细胞的小鼠中若缺乏血小板 GP I b α 时,其发生肺转移率降低 15 倍;还有在敲除血小板 GP I b α 基因的小鼠,经尾静脉注射肿瘤细胞后,其肺部肿瘤克隆形成明显减少,这都证明了 GP I b α 可能有助于肿瘤的转移。P 选择素储存在血小板的 α -颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中,当血小板活化后出现于血小板表面,介导肿瘤细胞沿血小板表面滚动,使肿瘤细胞聚集至血小板表面。同样的,还可以募集其他的小血小板和白细胞聚集于此。实验证明,P 选择素的缺乏会在一定程度上抑制黑色素瘤的转移。此外,在 P 选择素调节的肿瘤和血小板相互作用过程中,肿瘤细胞与血小板分泌的 TXA2 与 TXA2 受体(TP)结合促进肿瘤细胞克隆的形成来加速肿瘤的生长^[11]。

3.3 血小板对肿瘤细胞的侵袭和生长的作用 随着肿瘤细胞与血小板黏附之后,肿瘤转移的关键步骤就是肿瘤细胞的迁移、侵袭和在血管内的截流。随着血小板的参与,肿瘤细胞的迁移和侵袭能力得到了显著的增加。这与血小板膜表面分子的激活和血小板内容物对肿瘤周围的微环境的释放息息相关。在肿瘤细胞迁移过程中,侵蚀血管基底膜是很重要的一步。而激活的血小板正是通过释放一些蛋白水解酶如明胶酶、类肝素酶和多种基质金属蛋白酶(MMPs)直接来降解血管的结构成分。Grzegorz 等^[12]发现,被胶原或凝血酶活化的血小板释放出能够降解明胶的 MMP2。MMP2 被激活后,不仅能够辅助降解细胞外基质,而且还能够促进血小板的黏附和聚集^[13]并释放更多的血管生成调节因子。除了血小板释放的作用因子对血管的直接作用之外,它还可以间接激活其他的蛋白酶类或者肿瘤细胞、内皮细胞来发挥同样的作用^[14]。此外,血小板还可在肿瘤细胞和毛细血管内皮细胞或内皮下基膜部形成粘连桥,促进肿瘤细胞的侵袭与转移。

最近有文献表明血小板微粒体(PMPs)与恶性肿瘤细胞的侵袭与生长直接相关^[15]。当血小板被激活并暴露在高剪切力的血流中时,释放出的颗粒表达的多种膜受体和胞质里的多种成分即 PMPs。PMPs 通过表达多种蛋白和趋化因子的受体,发挥相应的作用。如增加血小板与纤维蛋白原黏附的亲合力,刺激细胞因子的释放,激活细胞内信号通路,促进血管生成,并参与组织再生和癌症转移等^[15]。此外,PMPs 表达的产物能够转移到周围的细胞表面,包括恶性肿瘤细胞,有助于增强肿瘤细胞的侵袭能力^[16]。PMPs 在体外已经被证明可以诱导脐静脉内皮细胞的增殖和形成管状样结构,因而也可以表明 PMPs 在血管新生中发挥着同样的作用^[17]。Ohtsuka 等^[18]的最近的研究也发现 PMPs 释放的趋化因子在动脉粥样硬化的患者中增强了如内皮细胞等的血管生成相关的细胞的黏附能力和生成新生血管的能力。这同样表明了 PMPs 强大的促黏附和促血管生成能力。最近前列腺癌的研究中上调 MMP-2 的表达使得肿瘤的侵袭力显著增高^[19],而 PMPs 具有强大的促 MMP-2 生成的能力。可见,PMPs 是肿瘤细胞与血小板作用过程中的一个重要方面,可能成为未来新的抗肿瘤进展的作

用靶点。

3.4 血小板与肿瘤血管新生 当肿瘤在原发或者继发部位生长到一定大小时,就需要新生血管来满足对营养的需求。而血小板在血管生成中的作用与在肿瘤血管生成中作用具有很多相似之处,都是由血小板内的血管生成调节因子、膜表面受体和分泌的蛋白酶等多方面的协调作用的结果。在正常的生理状态下,血管生成是个高度调控的过程,短期内开启,之后完全受抑制。在创伤修复过程中,血小板会释放多种促血管生成因子来促进伤口的修复。而随后这些促血管生成因子会被血小板所释放的血管生成抑制因子所中和,以免其不受控制的血管生成^[20]。但是在肿瘤血管的生成过程中不同于生理性血管的生成之处在于,促进因子的作用持续地占有主导地位。肿瘤生长相关的实验模型的研究中发现了类似的结果,在荷瘤小鼠体内,其血小板在肿瘤生长的早期就有血管内皮生长因子(VEGF)、碱性生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子(PDGF)甚至血小板反应蛋白-1(TSP-1)和血小板 IV 因子(PF-4)的高表达^[21-23],并且骨髓巨核细胞还可以加速分化来增加循环中的血小板以应对来自肿瘤细胞血管生成调节因子的吸收^[22],这也暗示着肿瘤与造血系统之间的相关性(cross-talk)^[20]。因此,荷瘤小鼠的血小板相比于非荷瘤小鼠的血小板能够更大程度的刺激血管生成^[24]。

血小板可以储存和表达 30 多种重要的血管生成调节蛋白,是目前公认的血清中促血管生成蛋白 VEGF 的主要来源。同时 VEGF 也是目前公认的促血管生成最有效的因子之一。有研究发现,在某些肿瘤类型中,血小板源性 VEGF 比血清中的 VEGF 水平能够更好的预测肿瘤的进展^[25]。此外, α 颗粒里还含有 b-FGF 和 PDGF 等促血管生成因子;抑制血管生成因子有 PF4、内皮抑素、血管抑素等。血小板 α 颗粒中血管生成调节因子的释放受到了严格的调节机制,VEGF 和内皮抑素的释放受到了血小板膜上的蛋白水解酶激活受体-1 和-4(PARs1 和 4)的调节。PARs1 激动剂激活血小板后引起含有 VEGF 的 α 颗粒的释放,而用 PARs4 激动剂激活血小板后引起了含有内皮抑素的释放^[26]。根据这两种受体亲和力的不同,有学者推测内皮损伤早期,随着凝血酶的释放,高亲和力的 PARs1 受体先激活,使得血小板释放促血管生成因子的释放来修复损伤;随着凝血酶浓度的不断升高,低亲和力的 PARs4 被激活,使得血小板释放血管生成抑制因子来结束血管的生成,恢复血管稳态。此外,ADP 的受体 P2Y1 和 P2Y12 也被报道出可以调节血管生成因子的释放,但其 VEGF 的释放量少于凝血酶调节机制的释放量^[27]。MMPs 促进和调节血管生成的初始阶段,包括溶解基底膜和周围的相关血管的基质以及内皮细胞迁移,增殖,和管腔的形成^[28]。

血小板中包含了多种调节血管生成的蛋白分子的事实强调了它们在肿瘤的发展和生长中潜在的重要作用。然而,为了使得这些蛋白分子分泌到肿瘤组织中,血小板还需要在肿瘤血管中被激活。因此许多研究人员通过运用肿瘤组织的共聚焦显微镜观察到软组织肉瘤的血管中活化的血小板,并检测到血凝标记物。其中引起人们注意的有组织因子、凝血酶和 ADP 等。与正常的血清相比,肿瘤组织中组织因子浓度和凝血酶的浓度均得到显著的增加。组织因子(TF)是重要的膜蛋白,是由肿瘤内皮细胞表达的。当它与 V II / V II a 因子结合以后可以引发血小板凝集反应,并导致血小板活化因子凝血酶的形成^[29],有助于肿瘤血管内的血小板活化,并且通过对不同类型的肿瘤细胞转染 TF 基因,导致了 VEGF 分泌的上调,这也就

表明了 TF 具有调节肿瘤血管生成的特性^[30]。TF 在肿瘤中的高表达在多种肿瘤类型中得到了证实,例如前列腺癌、膀胱癌、恶性神经胶质瘤、小细胞癌,食道癌等,并且一些实体瘤中发现,不仅内皮细胞表达 TF,而且肿瘤细胞本身也表达 TF。有实验证明利用血小板分泌的 bFGF 或 VEGF 可以诱导人脐静脉内皮细胞表达 TF。这也暗示着活化后的血小板通过分泌 bFGF 或 VEGF 又可以反过来促进肿瘤内皮细胞进一步表达 TF。此外,肿瘤细胞中的血小板活化因子还有凝血酶和 ADP。因此,在肿瘤组织血管中,肿瘤细胞可能通过表达这些血小板活化因子促进血小板的活化和聚集,再进一步导致血小板颗粒释放血管生成调节因子来作用于肿瘤本身,促进肿瘤的生长和血管生成。

4 小 结

综上所述,在肿瘤的发生发展中血小板所表现出的多面性和重要性已越来越受到学者们的重视,这其中包括了肿瘤微环境中的血小板的表型和功能与正常机体内的血小板的区别;血小板内所含颗粒的分泌机制,以及分泌的作用因子对肿瘤进展的影响;还包括血小板胞质内的目前已知和未知的成分,血小板膜表面的受体在肿瘤发展中的作用机制。此外,对血小板与肿瘤相关性的已知机理的深入研究和未知方向的发现也是研究的焦点。虽然对这些的认识还处于初级阶段,但其未来的研究前景是很有价值的。目前,也出现了很多的抗血小板药物,来阻断血小板和肿瘤细胞的相互作用,试图将抗血小板治疗与肿瘤的其他疗法相结合,来达到更好地效果。因此,希望通过未来的继续研究能不断丰富我们的认识且为临床更好地抑制、诊断和治疗肿瘤提供理论依据和潜在的药物靶点。

参考文献

- [1] Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies; the fetal interplay between platelets and metastasizing cancer cells[J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3427-3436.
- [2] Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 123-134.
- [3] Amano H, Ito Y, Suzuki T, et al. Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12): 2318-2324.
- [4] Brockmann MA, Giese A, Mueller K, et al. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(3): 335-342.
- [5] Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(8): 1247-1255.
- [6] Lian L, Li W, Li ZY, et al. Inhibition of MCF-7 breast cancer cell-induced platelet aggregation using a combination of antiplatelet drugs[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 675-680.
- [7] Kuo YC, Su CH, Liu CY, et al. Transforming growth factor-beta induces CD44 cleavage that promotes migration of MDA-MB-435s cells through the up-regulation of membrane type 1-matrix metalloproteinase[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(11): 2568-2576.
- [8] Placke T, Örgel M, Schaller M, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. [J]. *Cancer Res*, 2012, (72): 440-448.
- [9] Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5):

- 576-590.
- [10] Jain S, Zuka M, Liu J, et al. Platelet glycoprotein Ib alpha supports experimental lung metastasis. [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(21): 9024-9028.
- [11] Matsui Y, Amano H, Ito Y, et al. Thromboxane A2 receptor signaling facilitates tumor colonization through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 700-707.
- [12] Radomski A, Jurasz P, Alonso-Escolano D, et al. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(6): 882-893.
- [13] Santos-Martinez MJ, Medina C, Jurasz P, et al. Role of metalloproteinases in platelet function[J]. *Thromb Res*, 2008, 121(4): 535-542.
- [14] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 141(1): 52-67.
- [15] Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): 61-69.
- [16] Varon D, Hayon Y, Dashevsky O, et al. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(Suppl 1): S98-99.
- [17] Shai E, Varon D. Development, cell differentiation, angiogenesis—microparticles and their roles in angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 10-14.
- [18] Ohtsuka M, Sasaki K, Ueno T, et al. Platelet-derived microparticles augment the adhesion and neovascularization capacities of circulating angiogenic cells obtained from atherosclerotic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2): 275-282.
- [19] Dashevsky O, Varon D, Brill A. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(8): 1773-1777.
- [20] Pietramaggiore G, Scherer SS, Cervi D, et al. Tumors stimulate platelet delivery of angiogenic factors in vivo: an unexpected benefit[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(6): 1609-1616.
- [21] Cervi D, Yip TT, Bhattacharya N, et al. Platelet-associated PF-4 as a biomarker of early tumor growth[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1201-1207.
- [22] Klement GL, Yip TT, Cassiola F, Kikuchi L, et al. Platelets actively sequester angiogenesis regulators [J]. *Blood*, 2009, 113(12): 2835-2842.
- [23] Zaslavsky A, Baek KH, Lynch RC, et al. Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4605-4613.
- [24] Pietramaggiore G, Scherer SS, Cervi D, et al. Tumors stimulate platelet delivery of angiogenic factors in vivo: An unexpected benefit[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(6): 1609-1616.
- [25] Hegde PS, Jubb AM, Chen D, et al. Predictive impact of circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 929-937.
- [26] Duvernay M, Young S, Gailani D, et al. Protease-activated receptor (PAR) 1 and PAR4 differentially regulate factor V expression from human platelets[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(4): 781-792.
- [27] Bambace NM, Levis JE, Holmes CE. The effect of P2Y-mediated platelet activation on the release of VEGF and endostatin from platelets[J]. *Platelets*, 2010, 21(2): 85-93.
- [28] Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1):

103-120.
[29] van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, et al. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside[J]. Blood, 2012, 19(4): 924-932.
[30] Ribeiro FS, Sim? o TA, Amo?do ND, et al. Evidence for increased
• 综 述 •

expression of tissue factor and protease-activated receptor-1 in human esophageal cancer[J]. Oncol Rep, 2009, 21(6): 1599-1604.
(收稿日期: 2013-02-05)

低密度脂蛋白受体、脂蛋白脂酶基因多态性在缺血性脑血管病发病机制中作用的研究进展

苏 晓^{1,2}, 郑 伟²综述, 胡晓芳^{2△}审校

(1. 辽宁医学院研究生学院, 辽宁锦州 121000; 2. 沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110016)

关键词: 低密度脂蛋白受体; 脂蛋白脂酶; 基因多态性; 缺血性脑血管病
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.036 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)20-2716-03

缺血性脑血管病(ICVD)是一种复杂得多因素疾病,高发病率和高病死率是其突出特征。有研究显示,高三酰甘油和胆固醇水平、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒和药物滥用是临床上引发缺血性脑血管病的危险因素^[1,2]。有研究进一步显示,遗传背景和缺血性脑血管病的发生密切相关^[3]。

缺血性脑血管病主要包括短暂性脑缺血发作和脑梗死。脑梗死包括动脉粥样硬化性血栓性脑梗死、心源性脑栓塞和腔隙性脑梗死^[4]。因血脂异常与动脉粥样硬化密切相关,大脑内部或外部的血脂异常或代谢紊乱可能是缺血性脑血管病发生的始动因素,在缺血性脑血管病的发生中发挥关键作用^[5]。低密度脂蛋白受体(LDLR)的主要功能是参与低密度脂蛋白(LDL)的分解代谢,维持血浆胆固醇水平恒定。脂蛋白脂酶(LPL)催化乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)中的三酰甘油水解,二者均是调控血脂代谢的关键效应分子,其基因多态性可能正是通过影响血脂代谢水平来参与缺血性脑血管病的发生。本文从基因水平,就低密度脂蛋白受体(LDLR)、脂蛋白脂酶(LPL)基因多态性在缺血性脑血管病发病机制中作用的研究进展综述如下。

1 LDLR 基因多态性与缺血性脑血管病的联系

1.1 LDLR 生物学功能

LDLR是由836个氨基酸组成的36面体结构蛋白。LDL有五大结构域:配体结合结构域,主要功能是通过ApoB100、ApoE两种配体结合富含胆固醇的脂蛋白,如LDL、VLDL、 β -VLDL等;EGF前体结构域和含糖基结构域,对LDLR起支撑作用;跨膜结构域,富含疏水氨基酸残基,属于跨膜蛋白,起固系于细胞膜中的抛锚作用。

LDLR广泛分布于肝,动脉壁平滑肌细胞、肾上腺皮质细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等处,以肝细胞的LDLR活性最大。其主要功能是参与LDL的分解代谢,维持血浆胆固醇水平恒定。LDLR通过受体介导途径将体内2/3的LDL吸收入肝和肝外组织,经代谢而清除:LDLR通过ApoB100识别LDL与其结合,LDL颗粒被吞饮,然后进入溶酶体。在溶酶体内,LDL水解释放出游离胆固醇供细胞利用,而LDLR则可再循环。通过此途径,LDLR亦可将其其他含ApoB100、E的脂蛋白如VLDL、 β -VLDL内吞入细胞使其获得胆固醇,用于细胞增殖和类固醇激素及胆汁酸盐的合成。余下1/3的LDL通过一条“清扫者”通路被清除,在这一非受体通

路中,巨噬细胞与LDL结合,吸收LDL中的胆固醇,变成“泡沫”细胞。因此,LDL能够进入动脉壁细胞,并带入胆固醇^[6]。

1.2 LDLR 的调控机制

LDLR通过调控血脂相关成分代谢,来参与缺血性脑血管病的发生的作用机制。LDLR数量、结构及功能异常或缺陷时,体内有功能的LDLR减少或缺乏,可导致血浆LDL和VLDL通过受体介导途径清除受阻,使血浆胆固醇水平成倍增加并在组织内过度淤积。同时非受体通路作用增强,更多的巨噬细胞与LDL结合形成“泡沫细胞”,当泡沫细胞坏死崩解后,形成糜粥样坏死物,粥样硬化斑块形成,当此过程发生在脑,将最终导致脑梗死。

LDLR基因存在多种轻微变异的等位基因,这些轻微变异可能影响DNA序列中的酶切位点,使LDLR数量或蛋白结构发生改变,导致酶功能缺陷,不再能与LDL结合或阻止LDL进入细胞内,最终引起血浆胆固醇水平显著上升^[7]。已有报道指出LDLR等位基因的多态性和血胆固醇的水平相关联。限制性片段长度(RFLPs)研究结果显示,PvuⅡ(+)等位基因和较低的血胆固醇的水平相关联,PvuⅡ的RFLP位于LDLR基因第15内含子中,此酶切位点(CAGCTG)是由于外显子16连接点5'端约第600个碱基CAGCCG序列发生C→T转变产生。这样的序列改变可能在基因的启动子内影响转录速度,或改变了基因编码区的氨基酸,影响了受体和ApoB的亲合力,从而影响了血胆固醇的水平。Ahny等报告AvaⅡ(+)和NcoⅠ(+)位点RFLP与女性的高胆固醇及高LDL-C水平有关。雌激素对高密度脂蛋白(HDL)代谢和胆固醇逆向转运产生有利影响^[8]。由于胆固醇水平在5.2 mmol/L的基础上每增加1%,冠状动脉疾病的危险性增加2%,所以,LDLR基因变异导致血浆胆固醇水平明显增高时,大大增加了脑动脉粥样硬化的风险,从而使脑梗死的发生率增加。

人们发现,LDLR的370T纯合子的存在会使缺血性脑血管病风险增加3倍,此基因突变可能改变了蛋白质-蛋白质相互作用,如凝血因子或Notch3蛋白质的相互作用,导致大脑毛细血管血栓前状态或大脑动脉血管平滑肌细胞的过度增殖状态^[9]。研究发现,LDLR与肺耐药蛋白一起调节体内血浆FVⅢ水平:首先硫酸乙酰肝素蛋白多糖将循环FVⅢ携带到细胞表面上,随后,肺耐药蛋白和LDLR将硫酸乙酰肝素蛋白多糖介导的大量的FVⅢ在质膜内化。这双重受体系统基因缺陷