

凝血酶激活的纤溶抑制物的临床应用进展*

张 鑫 综述, 沈志滨[△] 审校

(广东药学院中药学院化学教研室, 广州 510006)

关键词: 凝血酶激活的纤溶抑制物; 心脑血管疾病; 临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.061

中图分类号: R54; R743

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)23-3276-03

心脑血管疾病是近几十年来发病率及病死率较高的疾病,我国因心脑血管疾病死亡的人数占总死亡人数的比例也越来越大,现已作为人类的头号杀手,继而受到众多研究者的广泛关注,成为当今国内外医学研究的重点。凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)是存在于血浆中的一种蛋白酶原,作为凝血和纤溶的联系纽带发挥抑制纤溶的作用。近年来,国外对 TAFI 的研究越来越关注,研究发现 TAFI 对心脑血管疾病等起着至关重要的作用。本文就近年来国外对 TAFI 在疾病中的临床研究作一综述。

1 TAFI 的概述

1.1 TAFI 的发现 TAFI 于 1989 年首次被发现,它是一种由肝脏合成的具有血浆羧肽酶样的单链蛋白质,以酶原形式存在于血浆,活性相对分子质量为 60 000,又被称为血浆羧肽酶原 B、U、R,属于羧基肽酶家族^[1]。Bajzar 等^[2]发现血凝块中凝血酶原的激活可使血凝块的溶解时间延长,推测血浆中可能存在依赖于凝血酶原激活的纤溶抑制物,于是利用纤溶酶原(Plg)-Sepharose 柱层析的方法从血浆中分离、提纯了其酶原蛋白,进一步分析发现 TAFI 通过凝血酶激活后具有羧肽酶活性,发挥纤溶抑制作用。

1.2 TAFI 的性质 TAFI 基因又称为 CPB2 基因,含有 423 个氨基酸残基,包括由 22 个氨基酸组成的信号肽,92 个氨基酸组成的活性肽和 309 个氨基酸组成的具有酶活性的催化域,催化域中 asp257、gly245 和 ser208 组成 TAFI 的活性中心^[3]。TAFI 可以被凝血酶、胰蛋白酶和纤溶酶等激活,活化后具有内在的不稳定性,通常在 37 ℃ 条件下孵育 2 h 失去活性,并且能特异性地分解底物上的精氨酸,生成一个由 92 个氨基酸组成的 MW 为 1 500 的活性肽和一个由 309 个氨基酸组成的 MW 为 35 000 有酶活性的 TAFIa。TAFIa 是能抑制纤维蛋白溶解的以锌为基础的羧肽酶,经凝血酶激活或纤维蛋白溶解酶,通过从部分降解的纤维蛋白 C-末端切去赖氨酸,减少纤溶酶原在纤维蛋白表面的结合,抑纤维蛋白酶的生成,从而起到抑制纤维蛋白溶解的作用。TAFIa 在血液凝固和纤维蛋白溶解的平衡中发挥着重要作用,而且还参与炎症性疾病的调节。

2 TAFI 在心脑血管疾病中的临床研究

2.1 血栓性疾病 止血是一种血栓生成和降解,即凝血和纤溶系统的平衡。在这个系统中易患动脉血栓性疾病,而 TAFI 则是其中的一个重要因素。体外和体内实验的数据表明,激活 TAFI 则可抑制血栓溶解。Brouns 等^[4]为了探讨 TAFI 的活化程度是否与治疗缺血性脑卒中患者的临床疗效和溶栓治疗的安全性密切相关,运用高效液相色谱技术(HPLC)测定了

TAFI 和 TAFIa 的最大血浆浓度,并对溶栓治疗的有效性和安全性进行了评估。最终可知,不论是什么患者或者患者发病的特点,TAFI(max)和 TAFIa 是溶栓治疗过程中治疗效能有效性和安全性评价指标。Rooth 等^[5]通过测定血浆中 TAFI 抗原水平、整体纤溶蛋白溶解潜力(OPF)和部分的整体止血潜力(OHP)进而得出结论,低水平的 OPF 暗示了受损的纤溶蛋白存在于急性缺血性脑卒中的患者中,OHP 将作为标准止血治疗脑卒中患者的一个补充方法。还有学者分别测定了缺血性脑卒中患者的凝血因子Ⅷ、抗磷脂抗体、纤维蛋白原等止血因素,结果发现,缺血性脑卒中患者的 TAFI 水平比正常人高 6 倍^[6],进一步说明 TAFI 在血栓性疾病中重要的生理作用,并为疾病的治疗提供了治疗依据。此外,内脏静脉血栓(SVT)与高凝状态有关,而 TAFI 常有助于高凝状态的形成,因此,Brujine 等^[7]通过测定 SVT 患者的单核多态性与 TAFI 基因之间的联系来研究 SVT 疾病中 TAFI 基因的变化,结果表明,TAFI 基因的遗传变异性与 SVT 疾病密切相关,并且说明了 TAFI 是 SVT 致病机制中的重要因素之一。

2.2 冠心病 在冠心病患者的急性冠状动脉事件发生时,还不清楚哪些生物因素可以预测生物类型急性冠状动脉综合征的临床表现。因此,Tässies 等^[8]探讨了急性冠状动脉综合征中遗传的关键蛋白在纤维蛋白中溶解的类型。结果显示,TAFI 多态性与急性冠状动脉综合征密切相关。而 Gils 等^[9]选取第 1 次患有冠状动脉粥样硬化或是脑血管疾病的年轻患者,通过测定 TAFI 的完全激活肽(TAFI-AP)、未被激活的 TAFI 酶原(TAFIa(i))、TAFI 的活性和 TAFI 基因的改变,结果显示,心血管疾病患者中 TAFIa(i)水平较高,继而增大了年轻人患冠心病的风险。

2.3 高血压 高血压总会伴随着止血异常或血管内皮功能紊乱,而 TAFI 是一种连接凝血和纤溶的糖蛋白,Malyszko 和 Tymcio^[10]研究表明,在高血压患者中,TAFI 水平的升高和高血压患者凝血酶的生成都可能造成动脉粥样硬化的形成。Zhang 等^[11]用 ELISA 来进行 TAFI 水平和凝血酶-抗凝血酶(TAT)复合水平的检测阐明在妊娠期高血压紊乱时 TAFI 的作用,继而得出 TAFI 可能导致患有脉动脉栓塞(PE)的患者的纤维蛋白溶解受损,或者可以作为 PE 疾病的一项敏感指标。

2.4 肾移植 肾移植术后容易发生高血压,血脂异常和心血管疾病的死亡。Malyszko 等^[12]通过对肾移植患者的凝血酶活性的研究发现,高血压患者显示了较高浓度的 TAFI 水平,这说明在高血压肾移植患者中,高水平的 TAFI 和凝血酶的生成

* 基金项目:广东省科技计划基金资助项目(2008B030301035)。

[△] 通讯作者,E-mail:szb8113@yahoo.com.cn。

可能促进纤溶和动脉粥样硬化低的形成。颈总动脉的内膜中层厚度(IMT)与心血管疾病密切相关,止血干扰可能会导致肾移植过程中心血管疾病的发病概率。有研究评价肾移植过程中,低纤溶可能有助于肾移植过程中动脉的重塑,而移植前透析治疗会诱发动脉血管的产生不良变化^[13]。另外,Tomasz 等^[14]对腹膜透析和血液透析患者的 TAFI 的浓度和活性是否存在差异进行了研究,结果表明,腹膜透析患者的 TAFI 活性水平明显高于血液透析的患者,并且只有在腹膜透析患者中纤维蛋白原与 TAFI 两者呈正相关,从而为防止透析过程中出现的死亡提供了重要的依据。

3 TAFI 与其他疾病的关系

3.1 微血管内皮细胞 纤溶酶原系统除了具有纤维蛋白溶解的作用外,还与细胞迁移和血管生成有关。它们共同的机制在于,在部分降解纤维内部或细胞表面,纤溶酶原结合到羧基端赖氨酸残基上,而 TAFI 在体外毛细血管的形成模式大部分都有纤溶酶原的参与。因此,Guimarães 等^[15]通过把人类微血管内皮细胞(hMVECs)接种于血浆凝块的 3D 矩阵中,随后刺激生长因子(bFGF)/肿瘤坏死因子(TNF)- α 的生成,结果证明了无论是在基质还是在细胞表面,TAFI 能调节纤溶酶原系统,从而抑制血管内皮细胞的运动和微血管的形成。

3.2 甲状腺疾病 有几项研究报道宣称,甲状腺功能障碍的患者,其凝固-纤溶系统也存在各种异常,甲状腺功能减退患者的凝固-纤溶系统会受到不同程度的干扰。Cetinkalp 等^[16]研究可知,桥本氏甲状腺功能减退患者的 TAFI 水平升高,这说明在甲状腺功能减退患者中存在纤溶蛋白的不足或血栓形成倾向。

3.3 糖尿病 低纤溶是糖尿病患者的一个共同特点,并且有可能是诱发心血管疾病的一个潜在因素。有学者研究了 2 型糖尿病患者中 TAFI 的水平^[17],研究指出,TAFI 循环水平的增加可能是导致具有胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者低纤溶的主要致病原因。

3.4 其他 TAFI 是一种抗纤溶和抗肝脏炎症活性较强的因子,Paolo 等^[18]证明了肝硬化患者的 TAFI 的缺失是与血浆纤维蛋白的加速溶解有关,从而提出 TAFI 与肝硬化治疗密切相关,进而可作为肝移植的评价指标。Colucci 等^[19]采用了体外实验的方法检测了轻度胱氨酸血症(mHHcy)患者的血浆纤维蛋白溶解能力,最终发现,增强 mHHcy 中 TAFI 的抗纤维蛋白溶解活性将有可能提高血栓形成的风险。有学者发现患有多囊性卵巢综合征(PCOS)妇女的 TAFI 呈上升水平,从而可能导致在 PCOS 中心血管疾病发生的风险^[19]。因此通过阐明 PCOS 的调节机制可为伴随有心血管疾病的 PCOS 提供一个预防性治疗的有力手段。

4 结 论

作为一种新的纤溶抑制物,尽管 TAFI 的生理作用尚不清楚,但却为凝血与纤溶之间提供了重要的联系,特别是与心脑血管疾病联系紧密,可以通过进一步评价与 TAFI 相关指标的临床适用性,并对 TAFI 在这些方面的作用及机制进行更深层次的研究。另外,TAFIa 在微血栓预防和治疗中的应用具有重要的意义,深入研究 TAFIa 能否成为血栓性疾病预防或治疗药物的作用靶点,可为血栓性疾病的溶栓治疗开辟新途径。同时,TAFI 可能涉及多种疾病的病理生理过程,需要通过进一步的体外和体内实验,积累更多的数据和有关知识,深入了解 TAFI 与其他疾病之间存在的广泛的联系,从而为治愈更多的疾病患者提供更加坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, et al. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxy peptidase N[J]. *Clin Chem Clin Biochem*, 1989, 27(5):277.
- [2] Bajzar L. Thrombin activate fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(12):2511.
- [3] Boffa MB, Reid S, Joo E, et al. Characterization of the gene encoding human TAFI[J]. *Biochemistry*, 1999, 38(20):6547.
- [4] Brouns R, Heylen E, Sheorajpanday R, et al. Carboxypeptidase U (TAFIa) decreases the efficacy of thrombolytic therapy in ischemic stroke patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(2):165.
- [5] Rooth E, Wallen H, Antovic A, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its relationship to fibrinolysis and inflammation during the acute and convalescent phase of ischemic stroke[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(4):365.
- [6] Santamaria A, Oliver A, Borrell M, et al. Risk of Ischemic Stroke Associated With Functional Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plasma Levels[J]. *Stroke*, 2003, 34(10):2387.
- [7] Bruijine EL, Darwish Murad S, de Maat MP, et al. Genetic variation in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is associated with the risk of splanchnic vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(2):181.
- [8] Tässies D, Roqué M, Monteagudo J, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor genetic polymorphisms as markers of the type of acute coronary syndrome [J]. *Thromb Res*, 2009, 8(20):617.
- [9] Gils A, Bruijine EL, Guimarães AH, et al. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in arterial thrombosis at a young age: the ATTAC study [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 7(6):919.
- [10] Malyszko J, Tymcio J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with essential arterial hypertension [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(1/2):36.
- [11] Zhang Y, Hu Y, Guo T, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in preeclampsia and gestational hypertension throughout the gestation[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2008, 28(2):140.
- [12] Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hypertensive kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(1):105.
- [13] Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, et al. Renal transplant recipients with coronary artery disease exhibit impairment in fibrinolysis and structural changes in carotid arteries[J]. *Transplant International*, 2005, 18(2):256.
- [14] Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, et al. Patients on

Peritoneal Dialysis But Not on Hemodialysis Have Elevated Concentration and Activity of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor [J]. *Thrombosis Research*, 2001, 104(1):233.

- [15] Guimarães AH, Laurens N, Weijers EM, et al. TAFI and pancreatic carboxypeptidase B modulate in vitro capillary tube formation by human microvascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(10):2157.
- [16] Cetinkalp S, Tobu M, Karadeniz M, et al. The effect of hormone replacement treatment on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity levels in patients with Hashimoto thyroiditis [J]. *Intern Med*, 2009, 48(5):281.
- [17] Yasuko H, Esteban C, Gabazza, et al. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Pa-

tients [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2009, 87(2):660.

- [18] Gresele P, Binetti BM, Branca G, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: Relation with plasma fibrinolysis and survival [J]. *Thrombosis Research*, 2008, 121(6):763.
- [19] Colucci M, Cattaneo M, Martinelli I, et al. Mild hyperhomocysteinemia is associated with increased TAFI levels and reduced plasma fibrinolytic potential [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 6(9):1571.
- [20] Karakurt F, Gumus II, Bavbek N, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels as a clue for prothrombotic state in polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(9):491.

(收稿日期:2010-06-06 修回日期:2010-08-05)

· 综 述 ·

鼻黏膜神经肽在过敏性鼻炎中的作用*

刘 军 综述, 耿宛平[△], 刘强和 审校

(桂林医学院附属医院耳鼻喉科, 广西桂林 541001)

关键词:过敏性鼻炎;鼻黏膜;神经肽

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.062

中图分类号:R765.21

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3278-03

过敏性鼻炎是由 IgE 介导的鼻黏膜特发性高反应性疾病, 本病主要表现为大量水样涕、鼻塞、鼻痒和喷嚏, 这些症状很大程度上影响了人们的生活质量。其发病机制除了 Th2-型细胞因子间相互作用, 神经源性炎症机制也被报道, 现综述如下。

1 神经肽的种类、功能及与过敏性鼻炎的关系

神经肽主要是由各种神经纤维分泌的神经递质, 如无髓鞘 C 类纤维 [P 物质 (SP)、钙基因相关肽、神经激肽 A、促胃液素释放肽]; 副交感神经末梢 (血管活性肠肽、氨基端为组氨酸, 羧基端为甲硫氨酸的肽); 交感神经末梢 (神经肽 Y)。这些神经肽不仅由神经末梢分泌, 也由炎性免疫细胞 (如单核细胞、树突状细胞、嗜酸性细胞和肥大细胞等) 分泌。神经肽起到了感觉神经纤维与轴索反射腺体分泌、炎性细胞趋化作用与血管通透性之间媒介的作用^[1]。神经肽影响平滑肌、微血管和分泌细胞的功能, 能有效的刺激肥大细胞、淋巴细胞和其他白细胞发挥作用。神经肽不仅直接刺激和抑制 T 细胞的活性, 而且可以通过影响专职抗原呈递树突细胞的修复与活性从而对 T 细胞发挥间接作用^[2]。

鼻黏膜由感觉神经、交感神经及副交感神经纤维支配。在过敏和炎症反应中, 神经内分泌和免疫细胞刺激这些神经纤维, 导致神经递质的释放, 即引发鼻高反应性的一系列症状。鼻黏膜的功能受内部及外部因素影响, 神经支配模式对了解鼻的生理功能非常重要, 除了经典的神经递质, 不同的神经肽可能对鼻黏膜起调节作用。

1.1 神经肽 Y(NPY)与过敏性鼻炎的关系 NPY 是一种广泛分布于中枢和外周神经系统的神经肽, 由 36 个氨基酸组成,

它参与多项生理过程的调节, 包括食欲、血压、生理节律等, 是一种强有力的鼻黏膜血管收缩剂。外周血管周围有丰富的 NPY 免疫活性神经纤维的分布。在交感神经细胞胞体和血管周围, NPY 与酪氨酸羟化酶、多巴胺-β-羟化酶共存, 是肾上腺素能神经的标志物。NPY 介导的血管收缩持久且能对抗 α-肾上腺素拮抗剂。NPY 可能通过增强去甲肾上腺素诱导的收缩作用, 或者抑制突触前去甲肾上腺素释放而收缩外周血管。NPY 阳性神经末梢主要位于动脉管壁外膜, 腺体周围亦有 NPY 免疫反应性小动脉。免疫组化和免疫电子显微镜能检测出在人鼻黏膜动脉管壁中交感神经共同传递 NPY 的细节情况^[3]。这些发现表明 NPY 作为一种神经调节剂在调控脉管系统和腺体分泌中发挥重要作用。NPY 从黏膜下促神经分泌神经细胞中分泌出来能反馈抑制 NPY 的继续释放, 当从中间神经元释放出来时, 它可以抑制其他非肾上腺素非胆碱能 (NANC) 促神经分泌神经细胞^[4]。Kanekar 等^[5] 研究认为 NPY 的释放是由嘌呤能受体介导的, 外源性 ATP 或者 UTP 能显著增加 NPY 的释放量。

1.2 降钙素基因相关肽 (CGRP) 与过敏性鼻炎的关系

CGRP 是一种在 1982 年就通过分子生物技术鉴别出来的 37 个氨基酸组成的多肽。CGRP 是目前最有效的微血管扩张物质之一, 它的效价比前列腺素高 10 倍, 比其他经典扩血管剂高 100~1 000 倍 (如乙酰胆碱、腺苷、5-羟色胺、P 物质等)。Udman 等^[6] 使用免疫组化方法观察过敏性鼻炎患者鼻黏膜, 发现包含 CGRP 的神经纤维分布在小血管和浆黏液腺体周围、上皮组织内部与下方。CGRP 调节活体外上皮细胞的功能, 这

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题资助项目(z2007215)。△ 通讯作者, E-mail:dsgxliujun@163.com。