

·综述 General review·

P-选择素与动脉内支架置入术后的再狭窄

陈嘉应, 郭富强

【摘要】 血管内介入治疗常遇到的问题是血管内皮损伤、血栓形成和内膜增生所致的管腔再狭窄。在此过程中,细胞黏附分子(CAMs)可能起到重要作用,P-选择素是黏附分子选择素家族的重要成员,它主要表达在活化的血小板/内皮细胞表面,通过启动细胞初始黏附,并参与血管内介入治疗后早期炎症及管壁重构过程。

【关键词】 动脉狭窄; 支架; 再狭窄; P-选择素

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-01-0067-03

The relationship between P-selectin and intra-arterial restenosis after stenting CHEN Jia-ying, GUO Fu-qiang. Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: GUO Fu-qiang

【Abstract】 In endovascular interventional treatment the problem commonly encountered is the arterial restenosis due to vascular endothelial injury, thrombosis and intimal hyperplasia. In the process of arterial intimal hyperplasia, cell adhesion molecules may play an important role. The P-selectin, which is a significant element in adhesion molecules selectin family, is mainly expressed on the activated platelet and endothelial cell surface, and through starting cellular initial adhesion it is involved in early inflammation and wall reconstruction process after endovascular interventional treatment. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 67-69)

【Key words】 arterial stenosis; stent; restenosis; P-selectin

动脉内支架置入后所致的内膜创伤、内皮下胶原和血小板黏附蛋白的暴露,激活血小板形成白色血栓来填封损伤部位,并促进炎症的发生;炎症细胞、内皮细胞和血小板又可释放大量的细胞因子、生长因子,促进平滑肌细胞向损伤部位迁移增殖,而导致新生内膜增生和血管壁重构,最终引起支架内再狭窄。细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)是由细胞产生的介导细胞与细胞间或细胞与细胞外基质之间相互作用的一类膜表面糖蛋白分子,它参与细胞的信号传导与活化、细胞的伸展和移动、细胞的生长和分化以及炎症、血栓形成等一系列重要的生理和病理过程^[1]。作为 CAMs 重要成员,P-选择素(P-selectin)可能在介导损伤早期炎症细胞和内皮细胞的相互作用及动脉内膜增生过程中发挥重要作用。

1 P-选择素的生物学特性

P-选择素是 CAMs 选择素家族中分子质量最大

的、富含半胱氨酸、高度糖化的整合蛋白,其分子骨架由一条多肽链构成,相对分子质量为 140×10^3 ,长度大约为 40 nm,又称为血小板活化依赖性颗粒外膜蛋白(platelet activation-dependent granular external member, PADGEM)^[2],具有 1 个 N 端凝集素区域、1 个表皮生长因子作用区域、9 个重复的蛋白调整带、1 个跨膜带和 1 个短的胞质内部分。P-选择素合成和储存于内皮细胞内分泌型 Weibel-Palade 颗粒和血小板 α -颗粒内,当血小板被活化伸出伪足时,细胞骨架发生重组,血小板膜糖蛋白产生改变,其中 α -颗粒膜与质膜融合,使 P-选择素暴露于血小板质膜表面,而成为血小板活化的重要标志^[3]。

2 P-选择素的配体

P-选择素病理生理效应发挥依赖于其与配体的有机结合和相互作用。P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)是一种高度唾液酸化的跨膜黏蛋白,为一种二硫键结合的黏蛋白,相对分子质量为 220 000,是 P-选择素的主要配

体,表达于血液中所有的中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞^[4]。PSGL-1 是 P-选择素参与血小板活化的重要配基,也是中性粒细胞及淋巴细胞等活化与黏附过程中的重要因子,可通过细胞骨架变化,增强其与 P-选择素的结合黏附作用。这些作用对细胞滚动黏附,以及血流中白细胞趋集到血管内皮表面尤为重要^[3]。

3 P-选择素与动脉支架置入术后再狭窄的关系

3.1 P-选择素与血小板活化

支架放置过程中,血管内皮损伤处血小板活化是血栓形成的重要环节。血小板含有 3 种颗粒:α-颗粒、致密体和溶酶体,在正常血液循环中,血小板处于静息状态,受到生理或物理刺激因子作用时,血小板发生活化、伸出伪足并释放胞内颗粒内容物。随着颗粒内容物的释放,颗粒膜蛋白要整合到活化血小板质膜内,成为活化血小板的标志^[4]。P-选择素,存在于静止血小板内 α-颗粒膜上,当血小板受刺激活化时,P-选择素可随 α-颗粒内容物的释放,与质膜融合,存在于活化血小板的质膜表面。由于 P-选择素只存在于活化血小板的表面,因此,血小板膜表面的 P-选择素可作为判断血小板活化的直接标志。

3.2 P-选择素介导白细胞与血小板/内皮细胞相互作用

适度的黏附分子表达及其细胞黏附,是机体生命活动以及防御机制所必不可少。然而,在病理状态下的细胞黏附及紊乱,则可能是导致机体异常或病理损伤的关键因素^[5-6]。例如炎症状态下的内皮细胞与白细胞过度黏附作用,可导致白细胞明显激活并释放大炎症介质,引发和促进随后的一系列病理生理过程,这些均是造成包括血栓性疾病等脏器持续或复加损伤的重要原因^[7]。作为血小板/内皮细胞活化标志和细胞初始黏附的启动受体,P-选择素可通过存在于白细胞表面受体 PSGL-1,介导血小板、内皮细胞及白细胞间的细胞黏附,以及白细胞沿血管壁内皮滚动,从而启动和促进血栓形成及局部白细胞黏附聚集^[8]。

研究发现,P-选择素及其配体缺陷的小鼠可出现明显的白细胞滚动障碍,而 P-选择素所具有的凝集素-EGF 功能结构域,可增加 P-选择素与循环中白细胞表面 PSGL-1 的接触面,充分调节血流中白细胞的初始黏附和炎症过程^[9]。以上说明,P-选择素与 PSGL-1 对血小板/内皮细胞与白细胞相互作用

至关重要。

3.3 P-选择素与血栓形成

在血栓形成过程中,P-选择素与 PSGL-1 介导血小板与单核细胞/巨噬细胞等白细胞的黏附作用,促使这些白细胞表达释放组织因子 TF,随即与血中 FVIIa 结合形成 FVIIa/TF 复合物,启动血栓形成过程中的凝血反应^[10]。凝血过程的启动,亦可通过介导白细胞与内皮细胞的相互反应,活化的白细胞能释放活性氧,直接或间接地激活或损伤血管内皮^[11]。此外还能释放组织蛋白酶和弹性蛋白酶,水解组织因子途径抑制物,进一步激活血小板和凝血因子 V,从而加速血栓形成过程。

研究发现,小鼠血栓模型通过 P-选择素或 PSGL-1 基因剔除等技术处理后,小鼠的纤维蛋白形成和血栓块明显减少,证实了 P-选择素及其配体在血栓中的作用^[12-13]。继而利用抗 P-选择素单抗或 PSGL-1 蛋白嵌合体等干预手段,均发现产生了良好的防治效果^[14-16]。

同时研究表明,P-选择素可以促进单核细胞释放组织因子,增加纤维蛋白的沉积,从而加速血栓的形成和炎症反应^[17]。

3.4 P-选择素与血管内膜增生

血管受损后,P-选择素暴露于血小板质膜表面,通过与单核细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞表面的配体结合,在血小板和白细胞相互作用的过程中起着重要作用^[18]。用载脂蛋白 E 和 P-选择素双重缺陷的小鼠骨髓移植治疗载脂蛋白 E 单一缺陷的小鼠,结果可使内膜损伤显著的减小,实验表明 P-选择素在内膜增生过程中的重要性^[19]。另外,应用单克隆抗体技术阻断 P-选择素后,也可使得内膜增生显著下降^[20]。其他应用基因敲除技术的动物实验也证明了这一点^[21]。

P-选择素能诱导白细胞在血管内皮细胞上滚动黏附聚集,增强白细胞与血管内皮细胞间的黏附,促进炎症的发生和发展;所以,可以认为在支架放置术所致血管内皮损伤后,P-选择素在血小板活化、血栓形成、内膜增生所致后期管腔再狭窄的过程中起了中心环节作用。

[参考文献]

- [1] Marino M, Scuderi F, Mannella F, et al. TGF-beta 1 and IL-10 modulate IL-1 beta-induced membrane and soluble ICAM-1 in human myoblasts[J]. J Neuroimmunol, 2003, 134: 151 - 157.

- [2] Daub K, Lindemann S, Langer H, et al. The evil in atherosclerosis: adherent platelets induce foam cell formation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33: 173 - 178.
- [3] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2001, 103: 491 - 495.
- [4] Xu J, Cai J, Suresh M, et al. Equine PSGL-1 modifications required for P-selectin binding[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2009, 131: 33 - 43.
- [5] Bouganis T, Shapira Y, Sagie A, et al. Platelet reactivity in patients with a history of obstructive prosthetic valve thrombosis [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1760 - 1763.
- [6] Alberti S, Angeloni G, Tamburrelli C, et al. Platelet-leukocyte mixed conjugates in patients with atrial fibrillation[J]. *Platelets*, 2009, 20: 235 - 241.
- [7] Andre P. P-selectin in haemostasis[J]. *Br J Haematol*, 2004, 126: 298 - 306.
- [8] 靳康, 阙红卫. P-选择素对心肌缺血再灌注损伤的介导作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15: 238 - 240.
- [9] Vandendries ER, Furie BC, Furie B, et al. Role of P-selectin and PSGL-1 in coagulation and thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92: 459 - 466.
- [10] Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment[J]. *J Cardiol*, 2008, 51: 2 - 17.
- [11] 赵亚鹏, 金佩佩, 王学锋, 等. P-选择素及其细胞黏附与血栓形成[J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 1: 22 - 26.
- [12] Sullivan VV, Hawley AE, Farris DM, et al. Decrease in fibrin content of venous thrombi in selectin-deficient mice [J]. *J Surg Res*, 2003, 109: 1 - 7.
- [13] Theoret JF, Bienvenu JG, Kumar A, et al. P-selectin antagonism with recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 (rPSGL-Ig) inhibits circulating activated platelet binding to neutrophils induced by damaged arterial surfaces[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298: 658 - 664.
- [14] Myers DD Jr, Henke PK, Wroblewski SK, et al. P-selectin inhibition enhances thrombus resolution and decreases vein wall fibrosis in a rat model[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36: 928 - 938.
- [15] Sperandio M, Smith ML, Forlow SB, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates L-selectin-dependent leukocyte rolling in venules[J]. *J Exp Med*, 2003, 197: 1355 - 1363.
- [16] Falati S, Liu Q, Gross P, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin[J]. *J Exp Med*, 2003, 197: 1585 - 1598.
- [17] Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 332 - 336.
- [18] Li M, Zhang Y, Ren H, et al. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbits model [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194: 348 - 356.
- [19] Phillips JW, Barringhaus KG, Sanders JM, et al. Single injection of P-selectin or P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody blocks neointima formation after arterial injury in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2003, 107: 2244 - 2249.
- [20] Bienvenu JG, Tanguay JF, Chauvet P, et al. Relationship between platelets and neutrophil adhesion and neointimal growth after repeated arterial wall injury induced by angioplasty in pigs [J]. *J Vasc Res*, 2001, 38: 153 - 162.
- [21] Bienvenu JG, Tanguay JF, Theoret JF, et al. Recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-1-Ig reduces restenosis through inhibition of platelet-neutrophil adhesion after double angioplasty in swine[J]. *Circulation*, 2001, 103: 1128 - 1134.

(收稿日期:2010-06-01)