

血管内皮损伤标志物血栓调节蛋白与代谢综合征相关性的研究进展

杨舜雯

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月6日

摘要

代谢综合征是导致心脑血管疾病发生的危险因素之一, 严重威胁人类生命健康。研究发现, 血管内皮功能在疾病的发展进程中发挥着至关重要的作用, 因此, 积极监测把控血管内皮功能有望成为代谢综合征疾病防治的新靶点, 本文综述了血管内皮损伤标志物, 即血栓调节蛋白与代谢综合征的关系, 及中医药治疗对血管内皮功能的改善, 旨在为代谢综合征的防治提供参考。

关键词

血管内皮损伤, 血栓调节蛋白, 代谢综合征

Research Progress in the Association of Thrombomodulin, a Marker of Vascular Endothelial Injury, and Metabolic Syndrome

Shunwen Yang

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 6th, 2023

Abstract

Metabolic syndrome is one of the risk factors for the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, which is a serious threat to human life and health. It has been found that vascular endothelial function plays a crucial role in the development of the disease, therefore, active monitoring and control of vascular endothelial function is expected to become a new target for the

prevention and treatment of metabolic syndrome. This article reviews the vascular endothelial damage markers, *i.e.*, the relationship between thrombomodulin and metabolic syndrome, and the improvement of vascular endothelial function by traditional Chinese medicine therapy, which is aimed at providing references for the prevention and treatment of metabolic syndrome.

Keywords

Vascular Endothelial Injury, Thrombomodulin, Metabolic Syndrome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢综合征(MS)是一组以胰岛素抵抗、高脂血症、高血压、腹型肥胖、高尿酸血症等为主要症状的症候群。血管内皮细胞产生和释放内皮源性舒张因子和内皮源性收缩因子对维持循环稳态起至关重要的作用。内皮功能障碍不仅是动脉粥样硬化和未来心血管事件的早期预测因子[1],而且被认为是动脉粥样硬化进展发病机制中的早期事件之一[2]。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)已被研究证实为血管内皮细胞损伤的金标准[3],可在一定程度上预测心脑血管不良事件的发生,而代谢综合征的主要组分已成为多种疾病的高危风险因素,通过多种机制的集合作用诱导血管内皮损伤,导致重大疾病事件如心脑血管等发生,威胁人类生命健康,因此,本文将围绕血栓调节蛋白与代谢综合征疾病事件的相关性作综述如下。

2. 血栓调节蛋白与血管内皮功能

血管内皮细胞是覆盖在血管腔内的一层光滑而连续的单层细胞[4],血管内皮功能及内膜中层厚度(IMT)超声检测可协助临床对冠心病进行有效筛查[5]。血管内皮细胞可调节血管紧张度,维持血管完整性,释放血栓前分子,具有抗凝、抗血小板和抑制纤溶作用,调节细胞粘附、组织生长和代谢、血管生成、炎症反应、止血、血管通透性、血管平滑肌细胞增殖还原平衡以及急性和慢性动脉壁炎症反应的协殖、维持血液流动性等[6][7]。内皮细胞功能障碍对调节止血和血栓、局部血管张力和氧调有重要的意义[8]。

血栓调节蛋白是内皮细胞膜上凝血酶与单链糖蛋白复合物,整合关键的生物过程和生化途径,通过结合凝血酶以中断凝血酶与其促凝血底物的结合,降低凝血活性,增强蛋白C活性,活化蛋白C(APC)与蛋白S一起降解凝血因子VA和VIII,进一步抑制凝血酶的生成,从而发挥抗凝作用,抑制血栓形成[9]。其存在形式可分为固定型和溶剂型,前者存在于细胞膜表面,后者存在于游离血浆和尿液中,即可溶性血栓调节蛋白(sTM),sTM为TM的可溶片段,能反映TM表达水平[10][11]。血管内损伤和炎症是由损伤的内皮介导的促凝血信号传导、坏死的内皮和血细胞衍生的损伤相关分子模式(DAMP)以及DAMP介导的炎症所诱导的复杂生理过程[12]。生理条件下,sTM在血浆检测中含量较低,而当血管内皮细胞受损时,sTM大量释放入血,使血浆中sTM水平升高,而凝血酶与sTM结合减低,蛋白C活性降低,促凝血功能亢进,此时凝血功能障碍,易于形成血栓导致多种疾病[13]。

血栓调节蛋白作为血管内皮损伤的标志物之一,其凝血功能广为人知,然而近年多项研究提示其功能远被低估,研究表明,血栓调节蛋白还可参与先天免疫、炎症、肿瘤和细胞增殖等过程和途径,与动脉粥样硬化、恶性肿瘤、糖尿病肾病、经皮冠状动脉介入治疗、先兆子痫、肺病等密切相关[11],为疾病的防治与治疗提供了新思路。

3. 血栓调节蛋白与代谢综合征

代谢综合征是一组遗传与环境因素共同作用的,多种代谢异常集结于同一个体的临床综合征,其代谢异常包括胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、肥胖或超重、高血压、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、血管内皮功能障碍、微量白蛋白尿等。其中,胰岛素抵抗(IR)是代谢综合征的核心。

在代谢综合征各组分如胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等病理环境下,血管内皮细胞稳态被打破,在病理因素的持续作用下,产生各种损伤因子如 ox-LDL、AGEs 等导致氧化损伤,诱导 ROS 生成,ROS 可作为第 2 信使调节 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、细胞核因子- κ B (NF- κ B) 等信号途径引起内皮损伤[14]。同时, H₂O₂ 是内皮细胞主要产生的 ROS 之一,过量的 H₂O₂ 可诱导内皮炎症, IKK β /NF- κ B 信号通路是连接炎症因子和胰岛素抵抗的最主要信号通路,ROS 水平升高,可使炎症细胞因子 TNF- α 、IL-8 的表达升高[14] [15]。NF- κ B 作为炎症反应中重要的核转录因子,介导内皮细胞内相关调控基因,分泌粘附分子、趋化因子和凝血因子,促进单核细胞等选择性聚集,上调黏附分子的表达,使黏附分子黏附于细胞内皮并向内膜迁移,促进细胞外基质的降解,形成不稳定斑块等作用于动脉粥样硬化发病机制的多个环节[16]。此外,甘油三酯脂蛋白(TRLs)的沉积可损伤内皮并通过内皮缺损、动脉粥样硬化斑块的位置进入动脉内膜,增强单核细胞的募集和附着以诱导产生泡沫细胞。其残留物会加速内皮功能障碍,使得动脉粥样硬化斑块形成[17]。饮食诱导的肥胖可引起血脂异常、胰岛素抵抗和高血压,以损伤内皮功能,研究表明,与皮下脂肪组织(SCF)相比,内脏脂肪组织(VAT)对胰岛素作用的抵抗性更强,内脏脂肪的肥胖,还可通过血管舒张因子一氧化氮(NO)生成减少,血管内皮扩张受限,诱发氧化应激和炎症反应等机制,促进血液中游离脂肪酸的升高,堆积于血管壁导致脂质沉积,最终导致动脉粥样硬化以及心血管疾病事件的发生。由此可见,动脉粥样硬化作为一种常见的慢性炎症性疾病,是心血管疾病的重要病理基础[18]。

高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1)是一种晚期炎症因子,在激活炎症反应中发挥重要的作用, HMGB1 与炎症损伤因子具有相互作用, HMGB1 可通过激活免疫和炎症反应,引起单核细胞、巨噬细胞分泌促炎因子,而促炎因子又可以反过来促进 HMGB1 的分泌,如此形成一个正反馈环路,对炎症后期的维持起到了重要作用[19]。同时, HMGB1 是一种内源性的 DAMPs, DAMPs 作为一类内源性炎症激活分子,在组织受到挤压、牵拉及细胞发生死亡时释放并激活模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)诱导无菌炎症[20]。研究表明,MS 各个组分及其发病机制均与炎症密切相关[21] [22] [23],既往研究发现 HMGB1 在肥胖和胰岛素抵抗的发病过程中发挥重要作用,而关于 HMGB1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的研究证明 HMGB1 基因多态性与 MS 危险因素成分中的高三酰甘油、高血压具有一定相关性[24]。血压增高对血管壁机械阻力的增加会改变血管结构,即血管壁的增生和增厚,并且长时间将导致弥漫性纤维硬化以及动脉粥样硬化[25]。

血栓调节蛋白主要由 5 个结构域组成:发挥抗炎作用的 N-端凝集素样结构域、发挥凝血和纤溶作用的 6 个表皮生长因子样重复序列、富含丝氨酸苏氨酸的区域、跨膜结构域和胞质结构域。其中, N-端凝集素样结构域有强大的抗炎功能,可抑制 NF- κ B 炎症通路激活,干扰中性粒细胞黏附于内皮细胞[11],同时,抑制 NF- κ B 通路可降低活化免疫细胞 HMGB1 的释放,多项研究表明,样本(如血清、血浆、脑脊液、痰液、尿液、粪便和组织)中 HMGB1 的水平可作为人体多系统疾病的生物标志物,用于疾病的检测和诊断疾病,预测对治疗干预的反应和预后结果[26]。由此可见,未来可从血栓调节蛋白的抗炎功能入手干预相关炎症通路,以影响代谢综合征发病。

4. 中医药治疗与血管内皮功能改善

各大医家从不同中医理论角度提出以中医药临床防治代谢综合征。张立平教授指出,代谢综合征的

中医病机关键在于脾失健运、肝失疏泄,最终导致痰瘀互阻[27]。陈恂等指出脾虚在代谢紊乱的疾病转归中起到了关键作用,脾失健运、肝失疏泄贯穿代谢综合征病理变化的始末,并对证属肝郁脾虚的代谢综合征大鼠模型给予柴芪汤灌胃治疗后发现,大鼠的血管内膜厚度降低,胶原纤维和脂滴面积减少,提示柴芪汤可有效改善代谢综合征相关血管内皮损伤[28]。戴从书等取清肺泻肝汤“肝大肺小”的脏局特点、“血浊气涩”的病理特点,以及通腑气、泻浊气、举清气、补肺泻肝之功,对体质属太阴人的代谢综合征患者给予清肺泻肝汤,治疗后,其 NO、eNOs 提高,及 ET-1、iNOs 降低均显著,提高胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能,减轻炎症反应,改善血管内皮功能[29]。

5. 小结与展望

综上所述,多项研究表明代谢综合征各组学成分与血管内皮细胞之间存在着互为因果、恶性循环的关系,其致内皮功能障碍的发生机制在心血管事件的进展过程中发挥重要作用,中医药临床防治也发挥着特色优势。血栓调节蛋白作为血管内皮细胞损伤的金标准,其对代谢综合征的疾病防治与治疗意义重大。但目前血管内皮损伤的相关诊疗还不甚完善,未来可通过广泛开展肱动脉 FMD 检测及血清内皮素、一氧化氮等检测手段尽早干预疾病发展进程。

参考文献

- [1] Daiber, A., Steven, S., Weber, A., *et al.* (2017) Targeting Vascular (Endothelial) Dysfunction: Targeting Vascular (Endothelial) Dysfunction. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 1591-1619. <https://doi.org/10.1111/bph.13517>
- [2] Ghosh, A., Gao, L., Thakur, A., *et al.* (2017) Role of Free Fatty Acids in Endothelial Dysfunction. *Journal of Biomedical Science*, **24**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5>
- [3] 杨晨, 全首祯, 马越云, 等. 血管内皮损伤标志物的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2357-2362.
- [4] 莫丽萍. 血管内皮功能及 IMT 超声检测对冠心病的诊断效果[J]. 中国实用医药, 2021, 16(24): 23-25. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.24.007>
- [5] 肖艳, 陈明. 血管内皮功能检测[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(9): 883-887. <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.09.021>
- [6] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 272-276. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2012.08.023>
- [7] Kaur, R., Kaur, M. and Singh, J. (2018) Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperactivity in Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Insights and Therapeutic Strategies. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- [8] Gimbrone, M.A. and García-Cardena, G. (2016) Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*, **118**, 620-636.
- [9] Ito, T., Thachil, J., Asakura, H., *et al.* (2019) Thrombomodulin in Disseminated Intravascular Coagulation and Other Critical Conditions—A Multi-Faceted Anticoagulant Protein with Therapeutic Potential. *Critical Care*, **23**, Article No. 280.
- [10] 钟延法, 雷朝英, 李元民, 等. 微小 RNA-221 和巨噬细胞迁移抑制因子及血栓调节蛋白与心房颤动并缺血性脑卒中的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(3): 273-276.
- [11] Loghmani, H. and Conway, E.M. (2018) Exploring Traditional and Nontraditional Roles for Thrombomodulin. *Blood*, **132**, 148-158.
- [12] Watanabe-Kusunoki, K., Nakazawa, D., Ishizu, A., *et al.* (2020) Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 575890.
- [13] 高振忠, 王艳, 李争争, 等. 血浆可溶性血栓调节蛋白水平与缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 589-593. <https://doi.org/10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.006>
- [14] 马桂鑫, 赵文文, 陈修平. 血管内皮细胞损伤模型及中药保护作用研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(2): 276-283.
- [15] 吴旭, 季爽, 郭燕, 等. NAC/RvD1 抑制 H₂O₂ 诱导的 COPD 患者气道上皮细胞炎症性黏液高分泌的作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1853-1859. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.002>

- [16] 伏江龙, 杨雪, 万宛若, 等. 中药单体通过 NF- κ B 信号通路防治动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 195-208. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.202201004>
- [17] 鲁艳军. 富含甘油三酯脂蛋白致泡沫细胞的蛋白组学研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [18] 周韵. 氧化应激损伤中 NFKB1 多态性对 NF- κ B 信号通路及细胞凋亡的分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [19] 刘旺华, 李花, 肖献忠. 高迁移率族蛋白 B-1 与炎症关系的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2008(8): 1656-1660.
- [20] 杨琼. 高迁移率族蛋白 1-Toll 样受体 4 对大鼠心肌缺血再灌注损伤后炎症反应的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(3): 8-13.
- [21] Kawai, T., Autieri, M.V. and Scalia, R. (2021) Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, **320**, C375-C391.
- [22] Matulewicz, N. and Karczewska-Kupczewska, M. (2016) Insulin Resistance and Chronic Inflammation. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, **70**, 1245-1258.
- [23] Agita, A. and Alsagaff, M.T. (2017) Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Medica Indonesiana*, **49**, 158-165.
- [24] 吴培福, 余明众, 黄澄渊, 等. 高迁移率族蛋白 1 基因多态性与代谢综合征的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(3): 258-264. <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.03.016>
- [25] 周景莉, 曹向红, 张虹. 代谢综合征对原发性高血压患者颈动脉硬化的影响研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(2): 213-216.
- [26] Kang, R., Chen, R., Zhang, Q., *et al.* (2014) HMGB1 in Health and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **40**, 1-116.
- [27] 王颖, 张立平, 孙宏峰, 等. 柴芪汤治疗肝郁脾虚型代谢综合征患者临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2021, 38(9): 1133-1137.
- [28] 陈恂. 柴芪汤通过细胞自噬改善代谢综合征血管内皮损伤的功效和机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020. <https://doi.org/10.26973/d.cnki.gbjzu.2020.000051>
- [29] 戴丛书, 高钰博, 李光耀, 等. 清肺泻肝汤对代谢综合征慢性炎症和血管内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 105-110. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210131>