

# 循环微颗粒在临床疾病诊断及治疗中的研究进展

黄洁, 李承红

江汉大学附属医院(武汉市第六医院)呼吸内科, 湖北 武汉 430025

**关键词:** 微颗粒; 血小板微颗粒; 内皮细胞微颗粒; 多系统; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R 365 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1414-03

微颗粒(microparticles, MPs)是指以出芽的方式,在细胞损伤或激活时,从胞浆膜表面脱落的、大小不等的膜性囊泡<sup>[1]</sup>。近年研究发现 MPs 具有很多生物学活性,并且在多种细胞生理过程中扮演重要角色,包括细胞间生物活性信号传递、免疫调节、凋亡、稳定等<sup>[2]</sup>。MPs 携带来源细胞的表面标志物,可以反映来源细胞的各种复杂功能、损伤或激活状态<sup>[3]</sup>。随着对它的认识不断更新,研究越来越多,已经发现其与许多如血液、循环、呼吸、代谢系统疾病等密切相关,且可能为这些疾病的诊断及治疗开拓新途径<sup>[4-5]</sup>。本文从 MPs 产生机制、分类、生物学功能,并就相关临床系统疾病应用进展等多方面加以综述。

## 1 MPs 产生机制

个体在病理状态下产生的 MPs 数量会明显多于正常生理状态。MPs 形成的确切机制尚未完全明确,但已知 MPs 的释放并不是一种随机现象,而是细胞对于不同环境刺激的良好适应。可发生于细胞的分化、衰老、凋亡,甚至活化等多种生物学过程<sup>[6]</sup>;数量及特性的差异,主要与来源细胞的激活、损伤等不同方式相关<sup>[7]</sup>。MPs 组成包括母细胞来源的特异性胞膜,主要成分如磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)等磷脂及多种膜蛋白;以及胞浆,主要成分是细胞因子、信号分子等蛋白质和核酸(RNA、microRNA、DNA)等<sup>[8]</sup>,这种结构的稳定由三种膜蛋白所控制,包括 flippase、floppase 及脂质 scramblase。当信号刺激来源细胞时,胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度升高,scramblase 和 floppase 的活性增加,但 flippase 活性受到抑制,从而破坏磷脂双分子层结构。PS 从质膜内层横向迁移到外层,在细胞膜表面暴露,同时细胞膜骨架蛋白因  $Ca^{2+}$  依赖性的蛋白酶水解作用而降解,从而以胞吐方式释放 MPs<sup>[9]</sup>。

## 2 MPs 分类及生物学功能

根据细胞来源,MPs 分为血小板微颗粒(platelet microparticles, PMPs)、内皮细胞微颗粒(endothelial microparticles, EMPs)、粒细胞微颗粒(granulocyte microparticles, GMPs)、淋巴细胞微颗粒(lymphocyte microparticles, LMPs)、红细胞来源微

颗粒(erythrocyte microparticles, RBCMPs)等,主要存在于外周血液循环中。

**2.1 PMPs** PMPs 是最早被发现、所占比例最高的 MPs,占总数量的 70%~90%。MPs 表达不同的表面标记抗原,如 CD31、CD41 或 CD42b 等。可以根据其自身大小、膜表面标记物和结合膜联蛋白 V 的能力通过流式细胞仪进行检测<sup>[10]</sup>。病理状态下,PMPs 的数量明显多于正常生理状态,提供阴离子磷脂表面和组织因子(TF),并组装凝血蛋白,PS 是介导这两个复合物形成最有效的阴离子磷脂,因此能够介导凝血过程。

**2.2 EMPs** EMPs 所占 MPs 约 10%。被认为可以特异性标记内皮功能障碍,主要通过内皮细胞的活化或凋亡产生。EMPs 的特异表面抗原,如 CD144、CD31、CD105、CD62e、CD146 和 CD51 等,可以利用流式细胞术定量检测<sup>[11]</sup>。体内实验证实,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎性因子,可以激活内皮细胞,诱导释放微颗粒。来源于凋亡及激活内皮细胞的微颗粒,其表面的 PS 水平有差异,提示存在不同的机制。体外实验证实,EMPs 通过释放大量的炎症因子、过氧化物酶,上调 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达,聚集和激活大量的中性粒细胞,加重炎症反应<sup>[12]</sup>。EMPs 表面表达的相关分子受体赋予它多种复杂的生物活性,在多方面均起到重要作用如血栓形成、炎症反应、血管生成、调节血管张力、细胞凋亡等。

## 3 MPs 与多系统临床疾病相关研究

**3.1 MPs 与血液系统疾病** 最开始,发现 PMPs 明显增多于血小板活化时,研究就集中于其凝血和止血功能。PMPs 可以作为血小板活化的指标,通常选用如抗 CD41 抗体、抗 CD61 抗体和抗 CIM2a 等抗糖蛋白抗体,利用流式细胞仪检测。PMPs 形成后可进一步促进血小板的活化及血栓形成、延伸,更好地完成血小板止血功能;还能联合单核细胞、内皮细胞的作用促进活化血小板,辅助将局部信息向远处传递,促进血栓形成;PMPs 的功能膜及胞浆因子也能促进血栓形成。一项体外研究证实 EMPs 可以促进体外培养的内皮细胞形成凝血酶,EMPs 剂量与血浆的凝血时间成反比<sup>[13]</sup>。Suades 等<sup>[14]</sup>发现在血管损伤部位,MPs 特别是 PMPs 显著增加;并在健康人群中的 PMPs 诱导血栓试验证实了 PMPs 在损伤的管壁参与血小板的黏附和血栓形成。在弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)患者中,MPs 数目增加,并可能介导了 DIC 凝血活化和炎症反应过程<sup>[15]</sup>。慢性特发性血小板

减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 患者红细胞微颗粒 (RMPs) 与 PMPs 增加有关,脾切除可能会导致 RMPs 水平增加;ITP 患者的 MPs 高水平可能会加重血栓形成<sup>[16]</sup>。

3.2 MPs 与循环系统疾病 因为心脑血管疾病相关因素如代谢紊乱、细胞因子、炎症等都可能触发 MPs 的产生,所以 MPs 是否与心脑血管疾病有直接因果关系并不确定,但可以明确的是与其进展密切相关。

高血压发生时,血液的剪切力增加更明显,而且血压升高导致血管内表面粗糙等因素,导致 PMPs 较正常人群明显增加。国内研究发现老年原发性高血压合并冠心病患者 PMPs 数量较老年健康人群明显增加<sup>[17]</sup>。Hsu 等<sup>[18]</sup>发现 EMPs 水平升高会损伤血管内皮,且致血管修复能力下降,并可能是高血压患者肾功能进一步恶化的重要原因。有研究发现缺氧条件下产生的 MPs 可以通过抑制一氧化氮的合成,损伤内皮舒张功能<sup>[19]</sup>。因此认为,MPs 通过损伤内皮参与动脉粥样硬化形成。Csongrádi 等<sup>[20]</sup>提出 PMPs 与动脉粥样硬化的相关指标及危险因素密切相关;PMPs 和血浆 P 选择素水平与颈动脉内膜中层厚度以及空腹血糖、胰岛素及和三酰甘油水平等密切相关。Biasucci 等<sup>[21]</sup>发现,在行经皮冠状动脉介入治疗后,PMPs、EMPs 水平在急性冠脉综合征患者显著高于稳定型心绞痛患者,而在后者中是否合并外周血管疾病并不影响 MPs 水平。进一步提示 PMPs、EMPs 水平可能提示急性冠脉综合征的进展,并可能可以作为其早期标记物。研究发现 PMPs 水平在急性脑梗死患者中明显升高,而且升高水平与脑损伤的严重程度密切相关<sup>[22]</sup>。

3.3 MPs 与呼吸系统疾病 最新流行病学数据显示,慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者合并心血管疾病及血栓性疾病的风险明显增加,心血管疾病是 COPD 死亡的主要原因<sup>[23]</sup>。正因为 MPs 与此类疾病密切相关,近年几项研究也关注到 MPs 可能是 COPD 潜在生物标记物。Takahashi 等<sup>[23]</sup>也提出 EMPs 在 COPD 与非 COPD 患者中数目有显著差异,在稳定 COPD 患者中,EMPs 水平与肺组织破坏程度及气流受限呈明显正相关的,内皮损伤是 COPD 重要的病理生理。一项关于急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的研究发现,在 ARDS 患者中 MPs 水平明显升高,认为 LMPs 可以作为 ARDS 预后重要的生物标记物;在存活者中 LMPs 水平更高,可能与 LMPs 抗炎保护作用有关,但需要进一步证实<sup>[24]</sup>。研究发现在特发性肺动脉高压患者中,CD144EMPs 与肺动脉内膜中层厚度显著正相关,从而提出检测 EMPs 及肺动脉内膜厚度等可以为肺动脉高压患者随访评估的非侵入性检查<sup>[25]</sup>。Maruyama 等<sup>[26]</sup>学者观察 27 例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS),发现在重度 OSAS 患者中 PMPs 水平较正常对照组及轻中度 OSAS 明显升高,且可能与重度 OSAS 患者心血管疾病风险更高相关,在应用持续气道正压通气治疗后,PMPs 会随之下降。

3.4 MPs 与代谢系统疾病 有研究在对比观察 55 名肥胖和超重儿童与 23 名健康对照的循环 EMPs、血压、重量等指标,发现肥胖和超重儿童的 EMPs 明显增加,且其与超重和收缩压、肥胖等呈线性关系<sup>[27]</sup>。Tsimmerman 等<sup>[28]</sup>学者在观察 123

例合并有冠心病、视网膜病变和足部溃疡的 2 型糖尿病患者,发现在合并严重的足部溃疡患者的 MPs 明显升高,主要来源于血小板、内皮细胞;也提出 MPs 可作为反映 2 型糖尿病血管病变及血凝状态的重要生物标志。另外,在糖尿病患者中循环 EMPs 显著升高,提出可作为糖尿病的唯一独立预示指标<sup>[29]</sup>。

3.5 MPs 与其他相关疾病 在早期类风湿性关节炎患者中,MPs 较健康对照组升高,炎症可能是 MPs 释放的重要原因<sup>[30]</sup>。在系统性红斑狼疮患者发现 PMPs 数目增多,PMPs 作为抗原靶点参与免疫复合物形成,并与疾病活动度及血管病变等有密切关系<sup>[31]</sup>。近年研究发现 MPs 与肿瘤相关,对肿瘤细胞的释放,扩散与转移起重要作用<sup>[31]</sup>。Fleitas 等<sup>[32]</sup>学者观察 60 例晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者,采用含铂类的一线化疗 3 周期与健康对照组比较,发现 NSCLC 患者 MPs 水平明显增高,第一次提出 NSCLC 患者 MPs 水平与其生存期相关,EMPs 越高预后越差;循环 MPs 和 EMPs 水平可能可以作为其重要预后指标。有学者也发现在脓毒症患者中 PMPs 数目明显增加,而这可能是对血管反应性保护的一种表现<sup>[33]</sup>。

#### 4 结 语

目前已知 MPs 水平升高,与许多不同病理状态、多系统临床疾病有关。随着先进的检测方法如流式细胞仪、荧光显微镜及光散射方法等不断改进,可以帮助更深入了解 MPs 特征,并扩大 MPs 作为生物标记物的应用范围,有利于疾病诊断及预后评估。

#### 参考文献

- [1] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis [J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): 593 - 606.
- [2] Prakash PS, Caldwell CC, Lentsch AB, et al. Human microparticles generated during sepsis in patients with critical illness are neutrophil-derived and modulate the immune response [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 4001 - 4006.
- [3] Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(8): 1166 - 1174.
- [4] Yang M, Milovanova TN, Bogush M, et al. Microparticle enlargement and altered surface proteins after air decompression are associated with inflammatory vascular injuries [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(1): 204 - 211.
- [5] Roos MA, Gennero L, Denysenko T, et al. Microparticles in physiological and in pathological conditions [J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(7): 539 - 548.
- [6] Manse SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange [J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1047 - 1057.
- [7] Hong Y, Eleftheriou D, Hussain AA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies stimulate release of neutrophil microparticles [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 49 - 62.

- [8] Creutz CE, Hira JK, Gee VE, et al. Protection of the membrane permeability barrier by annexins[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(50):9966-9983.
- [9] Morel O, Morel N, Jesel L, et al. Microparticles: a critical component in the nexus between inflammation, immunity, and thrombosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5):469-486.
- [10] György B, Módos K, Pállinger E, et al. Detection and isolation of cell-derived microparticles are compromised by protein complexes resulting from shared biophysical parameters[J]. *Blood*, 2011, 117(4):e39-e48.
- [11] van Ierssel SH, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, et al. Flow cytometric detection of endothelial microparticles (EMP): effects of centrifugation and storage alter with the phenotype studied[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4):332-339.
- [12] Buesing KL, Densmore JC, Kaul S, et al. Endothelial microparticles induce inflammation in acute lung injury[J]. *J Surg Res*, 2011, 166(1):32-39.
- [13] Abid Hussein MN, Böing AN, Biró E, et al. Phospholipid composition of in vitro endothelial microparticles and their in vivo thrombogenic properties[J]. *Thromb Res*, 2008, 121(6):865-871.
- [14] Helley D, Banu E, Bouziane A, et al. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy[J]. *Eur Urol*, 2009, 59(3):479-484.
- [15] Rahman S, Cichon M, Hoppensteadt D, et al. Upregulation of microparticles in DIC and its impact on inflammatory processes[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(6):e202-e204.
- [16] Sewify EM, Sayed D, Abdel Aal RF, et al. Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immune thrombocytopenic purpura[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(2):e59-e63.
- [17] Deng XL, Cao J. The concentration of platelet microparticles is increased in old patients with essential hypertension complicating with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(14):2602.
- [18] Hsu CY, Huang PH, Chiang CH, et al. Increased circulating endothelial apoptotic microparticle to endothelial progenitor cell ratio is associated with subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68644.
- [19] Tual-Chalot S, Guibert C, Muller B, et al. Circulating microparticles from pulmonary hypertensive rats induce endothelial dysfunction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2):261-268.
- [20] Csongrádi É, Nagy B Jr, Fulop T, et al. Increased levels of platelet activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(4):683-692.
- [21] Biasucci LM, Porto I, Di Vito L, et al. Differences in microparticle release in patients with acute coronary syndrome and stable angina[J]. *Circ J*, 2012, 76(9):2174-2182.
- [22] 陈蓓蕾, 李晓波, 马莉, 等. 急性脑梗死患者血小板微颗粒水平的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20(1):17-20.
- [23] Takahashi T, Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9:303-314.
- [24] Guervilly C, Lacroix R, Forel JM, et al. High levels of circulating leukocyte microparticles are associated with better outcome in acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):R31.
- [25] Narin N, Yilmaz E, Pamukcu O, et al. Are endothelial microparticles early markers of pulmonary hypertension? [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(4):319-325.
- [26] Maruyama K, Morishita E, Sekiya A, et al. Plasma levels of platelet-derived microparticles in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(1):98-104.
- [27] Gündüz Z, Dursun İ, Tülpar S, et al. Increased endothelial microparticles in obese and overweight children [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(11/12):1111-1117.
- [28] Tsimmerman G, Roguin A, Bachar A, et al. Involvement of microparticles in diabetic vascular complications[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(2):310-321.
- [29] Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, et al. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010:250476.
- [30] van Eijk IC, Tushuizen ME, Sturk A, et al. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(7):1378-1382.
- [31] Sellam J, Proulle V, Jünger A, et al. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5):R156.
- [32] Fleitas T, Martínez-Sales V, Vila V, et al. Circulating endothelial cells and microparticles as prognostic markers in advanced non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47365.
- [33] Mostefai HA, Meziani F, Mastronardi ML, et al. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11):1148-1155.