

Pentraxin-3 的表达在脑卒中的研究进展

邹国英 伏尹 徐国锋 任碧琼

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)05-0472-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.026

出血性脑卒中(Hemorrhagic stroke, HS)起病急骤、病情凶险,具有较高病死率和不良预后率特征,目前还没有令人满意的药物治疗方法。PTX3(Pentraxin-3)是正五聚蛋白超家族中的一员,内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、单核巨噬细胞及树突细胞等均可分泌 PTX3,能反映血管的炎症状态,并与神经和血管再生有关,对脑卒中起功能性修复作用,可能成为治疗 HS 的新靶点。

脑卒中(stroke)是神经内科常见的一类疾病,有较高的病死率及致残率。我国是脑卒中死亡率高发地区,每年死亡近 100 万人,在幸存者中约 3/4 的人留下偏瘫等后遗症,部分患者丧失劳动能力和生活能力。缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)大约占 70%左右,一般起病较慢,症状较轻,目前研究此类的较多。出血性脑卒中(Hemorrhagic stroke, HS)起病急骤、病情凶险,具有较高病死率和不良预后率特征,为目前中老年人致死性疾病之一;病理过程大多为血液溢出入脑实质形成血肿、水肿和细胞死亡,目前还没有令人满意的药物治疗方法^[1],主要是支持治疗,包括气道保护、维护稳定的血流动力学和控制颅内压。因此,利用生物标志物进行早期的诊断及预后的评估在疾病的诊治过程中尤为重要,而且在药物的研发过程中结合生物标志物的检测不仅能利用其评估药物的临床疗效,又有助于发现新的药物靶点。Pentraxin-3(PTX3)就可能成为脑卒中的新靶点。

1 PTX3 的合成

PTX3 是 90 年代早期首次在内皮细胞和成纤维细胞作为细胞因子诱导基因被人们所认识,为正五聚蛋白(pentraxin)超家族成员。根据一级结构的亚单位不同, pentraxin 家族蛋白可分为两类:短链 pentraxin 和长链 pentraxin。前者包括 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清淀粉样蛋白 P(serum amyloid P component, SAP), PTX3 属于后者。PTX3 作为主要来源于心脏和血管的损伤组织急性期反应产物,与来源于肝脏的 CRP 相比更可能作为组织损伤的更敏感、更特异性的生物学预测指标。人类 PTX3 基因位于第 3 号染色体 q25,含有 3 个外显子,被 2 个内含子分隔,第 3 个外显子编码 PTX3 结构域。PTX3 含有 381 个氨基酸,其

中含有 1 个 17 个氨基酸的信号肽。研究发现 PTX3 是一种急性反应蛋白,基本序列高度保守,C 端含有 203 个氨基酸正五聚蛋白样结构域和 N 端 178 氨基酸链,C 端结构域可见与经典短链 pentraxin 蛋白 CRP 相近^[2]。PTX3 启动子包含增强子结合区域,在蛋白质生物合成过程中通过微调最终影响 PTX3 的目标结构。效果最明显的是活化蛋白 1(activator protein-1, AP-1)、核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和选择性启动因子 1(selective promoter factor 1, SP1)^[3]。

以下物质能刺激 PTX3 的合成和释放:(1)促炎细胞因子(IL-1 β , TNF- α);(2)TLR 受体激动剂,即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS);(3)特异性的微生物(lipoarabinomannans, OmpA);(4)一些完整的微生物,常常是几种刺激一起促使 PTX3 的产生。PTX3 还可以成熟的糖基化的的单体形式存储在中性粒细胞特定的乳铁蛋白颗粒中,当细胞被刺激激活后 PTX3 释放到细胞外,形成五聚体^[4],增加中性粒细胞杀菌能力,同时又反馈地抑制过多的中性粒细胞进入宿主的组织,避免传播不必要的炎症反应。正常生理条件下循环血中中性粒细胞细胞凋亡半衰期短,而当炎症刺激时造成 PTX3 的释放,同时延迟中性粒细胞的凋亡。这是保持中性粒细胞数目的自然反馈机制(而非选择性机制),否则患者将导致中性粒细胞耗竭而抗炎功能下降。内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、单核巨噬细胞及树突细胞等均可分泌 PTX3^[5],血管内皮细胞和平滑肌细胞在氧化低密度脂蛋白的炎症信号刺激下产生大量的 PTX3。在动脉粥样硬化斑块的中性粒细胞浸润中 PTX3 表达上调^[6],PTX3 能与许多不同的病原体如真菌、病毒和细菌相互作用。PTX3 能与特定的革兰阴性和革兰阳性细菌作用,如肺炎克雷伯菌外膜蛋白 A 与氧化低密度脂蛋白受体-1、内皮细胞-1 清道夫受体相互作用,通过 Toll 样受体 2 激活吞噬细胞,与 PTX3 结合,从而导致微生物诱导的固有免疫反应放大^[7]。

2 PTX3 的作用机制

根据不同的信号通路可以影响 PTX3 的产生。急性心肌缺血内皮细胞中 TNF- α 和 IL-1 β 容易通过 NF- κ B 途径诱导 PTX3 的表达^[8]。在急性肺上皮细胞炎症中 PTX3 mRNA 不需要通过 NF- κ B 诱导,而是通过 c-Jun N-端激酶(JNK)途径^[9]。此外,内皮细胞阻止不必要的炎症的一个反馈调节通路是高密度脂蛋白 3(HDL3)通过溶性鞘脂 G 蛋白偶联受体激活蛋白激酶通路 PI3K/ Akt 途径^[10]。溶性鞘脂受

基金项目:湖南省卫生计生委基金项目(B2014-103);湖南省第二人民医院重点专科基金(2015)

作者单位:410007 长沙,湖南省脑科医院检验科(邹国英 徐国锋 任碧琼);湖南中医药大学临床医学院检验教研室(伏尹)

体 S1P 是一种由 HDL3 携带的蛋白质粒子,负责选择性的 PTX3 合成。因此,在人类内皮细胞中 PTX3 根据活化剂的不同而出现 2 种完全相反的结果,即(1)炎症效应引起的 TNF- α 和/或 IL-1 β 或(2)通过 S1P / HDL3 引起的抗炎效果。后者进一步增加一氧化氮引起血管舒张、内皮细胞抗凋亡及随后的动脉粥样硬化调节而增加 TGF- β 的表达^[10]。糖皮质激素也以细胞依赖方式调节 PTX3 的表达。在成纤维细胞和内皮细胞中糖皮质激素促进 PTX3 的产生,而在造血细胞中(如树突状细胞和巨噬细胞)则抑制 PTX3 的生成。因此,静脉注射糖皮质激素可增加血液中 PTX3 水平^[11]。

3 目前 PTX3 的临床应用

PTX3 在正常人血浆中水平较低(<2 ng/mL),在炎症状态下急剧增加,常用作炎症疾病的标志物检测。急性胰腺炎早期患者血清 PTX3 变化与 IL-6 一致,但峰值出现得比 CRP 早,能有效地评估急性胰腺炎早期的严重程度及预后^[12]。同时 PTX3 可以作为血管病变的诊断及评估病情的一种新的潜在工具提供了理论基础,目前国内外对于 PTX3 研究最多的是原发或继发性心血管系统疾病。如急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者胸痛出现 6 h 后血浆 PTX3 达到峰值(比 CRP 更早),用于评估心肌坏死和心衰更优于 CRP、CK、TnT、NT-proBNP^[13-14]。常见 PTX3 三个单核苷酸多态性基因多态性(rs2305619、rs3816527 rs1840680)不影响 AMI 的风险,调整年龄和性别分析表明,3 个 PTX3 基因多态性影响血清 PTX3 水平,PTX3 可以作为 AMI 预后评估的标志物^[15]。此外,PTX3 也能预示心血管事件的发生。Kotooka 等^[16]表明,冠状动脉支架急性期(24 h 内)PTX3 增加强烈预测后期的腔损失,从而暗示 PTX3 在动脉狭窄过程中的作用。多种族多民族动脉粥样硬化研究中 2 880 例受试者血浆 PTX3 平均水平为 2.1 ng/mL,高 PTX3 蛋白质水平与右心室体积及其舒张末期容积相关,且预示心血管疾病的风险和右心室形态学变化的危险性^[17]。在左心室射血分数正常的心衰患者高 PTX3 水平(>3.0 ng/mL)较低 PTX3 水平(≤ 3.0 ng/mL)发生心血管事件频率更高^[18]。也有实验数据表明,PTX3 能反映肺损伤的严重程度,而有效的治疗能逆转损伤^[19],证实 PTX3 可作为一潜在的生物标志物。

血清 PTX3 水平还与脓毒症的发展有关,血清 PTX3 水平不仅与 SAPS2 得分明显相关,而且高水平 PTX3 水平的患者 90 d 病死率比低水平患者高 25%,说明血清 PTX3 水平与病情严重程度和病死率相关^[20]。

PTX3 与脑损伤的关系研究较少,有实验结果表明癫痫后在大脑中因海人酸诱导生成 PTX3 可能是针对神经退化而产生一种保护性反应^[21]。严重创伤性脑损伤后血清 PTX3 水平与高病死率独立相关,可能是一个有用的脑损伤标志及其预后评估因子^[22]。

4 PTX3 在脑卒中的表达

在动物实验中缺血性脑卒中 24 h 后小鼠 PTX3 蛋白表

达上调,同侧大脑半球升高到 26 倍,对侧半球升高到 4 倍,而 48 h 后小鼠同侧 PTX3 蛋白表达迅速下调,降低到 5 倍水平,对侧却保持在升高水平。实验表明这些 PTX3 并不是来源于白细胞和巨噬细胞/神经胶质细胞,而是由中枢的 IL-1 驱使其表达上调。虽然外周注射 IL-1 能使血浆 PTX3 水平升高约 1 倍,但并不能影响大脑皮质及纹状体 PTX 的表达。同时这也表明在颅脑无损伤的情况下外周的 PTX3 并不能通过血脑屏障^[23]。可见生理状态下 PTX3 在脑中并不表达,脑梗死发生后会引起炎症介质释放的级联式反应,引起炎症介质的大量释放,如 NF- α 、IL-6、IL-3、IL-8、IL-26 和 IL-10 等常见的细胞因子的释放,并不是脑损伤引起 PTX3 表达上调,而是炎症信号因子驱使其表达。

在临床观察中发现 PTX3 能调节神经和血管再生,对脑卒中起功能性修复作用^[24],可能成为治疗脑卒中的新靶点。Zanier 等^[25]研究表明在蛛网膜下腔出血患者中 PTX3 水平增高并非来自血液,也不是系统性炎症,而是疾病本身,且脑脊液 PTX3 水平与血管痉挛相关。在缺血性脑卒中患者中 PTX3 水平与患者预后有关,水平越高病死率越高,死亡患者有较高的 PTX3 水平^[26]。

5 小结

目前人们虽然对 PTX3 的细胞来源、生物学活性、分子结构以及与多种疾病的关系有了初步的认识,但 PTX3 为一种新近发现的炎症标志物,它与出血性脑卒中的关系以及在疾病发生发展过程中所起的作用仍需进一步研究。通过前述我们已知 PTX3 与血管内皮有关,而脑中并不表达 PTX3。PTX3 与出血性脑卒中的病理发生发展过程关系,到底是与炎症有关,抑或是与血管内皮功能有关,还是与脑本身有关,及 PTX3 与疾病预后的关系等需要更多的临床研究加以阐明,这可能对 HS 的诊断、治疗、严重程度估计以及预后提供一定的帮助,为 HS 的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Katsuki Hiroshi. Exploring neuroprotective drug therapies for intracerebral hemorrhage[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 114(4): 366-378.
- [2] Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component[J]. J Biol Chem, 1997, 272(52): 32817-32823.
- [3] Basile A, Sica A, Daniello E, et al. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation[J]. J Biol Chem, 1997, 272(13): 8172-8178.
- [4] Jaillon S bastien, Peri Giuseppe, Delneste Yves, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps[J]. J Exp Med, 2007, 204(4): 793-804.
- [5] Introna M, Alles V, Castellano M, et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites[J]. Blood, 1996, 87(5): 1862-1872.

- [6] Savchenko As, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions[J]. *J Pathol*, 2008, 215(1): 48-55.
- [7] Jeannin Pascale, Bottazzi Barbara, Sironi Marina, et al. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors [J]. *Immunity*, 2005, 22(5): 551-560.
- [8] Salio M, Chimenti S, De Angelis N, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1055-1064.
- [9] Han Bing, Mura Marco, Andrade F, et al. TNFalpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK[J]. *J Immunol*, 2005, 175(12): 8303-8311.
- [10] Norata Danilo, Marchesi Patrizia, Pirillo Angela, et al. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 925-931.
- [11] Doni Andrea, Mantovani Giovanna, Porta Chiara, et al. Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29983-29992.
- [12] Kusnierz-Cabala Beata, Gurda-Duda Anna, Dumnicka Paulina, et al. Plasma pentraxin 3 concentrations in patients with acute pancreatitis[J]. *Clin Lab*, 2013, 59(9/10): 1003-1008.
- [13] Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans[J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 636-641.
- [14] Latini Roberto, Maggioni P, Peri Giuseppe, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2349-2354.
- [15] Barbati Elisa, Specchia Claudia, Villella Massimo, et al. Influence of pentraxin 3 (PTX3) genetic variants on myocardial infarction risk and PTX3 plasma levels[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53030.
- [16] Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, et al. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 368-374.
- [17] Leary J, Jenny S, Barr Graham, et al. Pentraxin-3 and the right ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Study[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 250-259.
- [18] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000928.
- [19] He Xiaolin, Han Bing, Bai Xiaohui, et al. PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2): 356-364.
- [20] Bastrup-Birk Simone, Skjoedt Ole, Munthe-Fog Lea, et al. Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73119.
- [21] Ravizza T, Moneta D, Bottazzi B, et al. Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration [J]. *Neuroscience*, 2001, 105(1): 43-53.
- [22] Gullo da, Bertotti Mor, Silva Carvalho, et al. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(2): 194-199.
- [23] Rodriguez-Grande B, Swana M, Nguyen LA, et al. The acute-phase protein PTX3 is an essential mediator of glial scar formation and resolution of brain edema after ischemic injury [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2014, 34(3): 480-488.
- [24] Rodriguez-Grande Beatriz, Varghese Lidiya, Molina-Holgado Francisco, et al. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 15.
- [25] Zanier R, Brandi Giovanna, Peri Giuseppe, et al. Cerebrospinal fluid pentraxin 3 early after subarachnoid hemorrhage is associated with vasospasm[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(2): 302-309.
- [26] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, et al. Pentraxin 3: a novel and Independent prognostic marker in ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 581-586.