

# 正五聚蛋白-3 在急性缺血性脑卒中中的研究进展

刘冲 胡海杰 张艳

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2021)01-0117-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.027

脑缺血会引起多种促炎介质的表达。血清正五聚蛋白-3 (PTX3) 作为缺血性脑卒中的一种新兴的炎症介质, 参与动脉粥样硬化和血管生成的调节、促进血脑屏障的完整性和脑水肿的缓解, 并促进神经的修复等。这些发现可为今后缺血性脑卒中的深入研究提供新的方向。

缺血性脑卒中是世界上常见死亡和残疾的原因之一。脑缺血后会激起炎症介质的级联式的反应, 补体系统激活参与疾病的发生发展, 从而导致大脑组织损伤。炎症因子的过多释放与脑缺血的进展相关性很大。近年来生物标志物可能成为临床医生有用的工具和治疗靶点。PTX3 是较早认识的长链正五聚蛋白, 是 1 个典型的急性期炎症因子。与 C 反应蛋白 (CRP) 比较, PTX3 生物结构更为稳定, 便于检验, 能更快速地反映出局部的炎症<sup>[1]</sup>。本研究对 PTX3 的作用做一综述, 希望为其他临床工作者提供思路。

## 1 PTX3 的生物学特性

正五聚蛋白属于保守的蛋白质家族, 是免疫应答的关键效应物, 其结构式是由 5 个相同的亚基构成的环状五聚体, 可分为短链蛋白和长链蛋白两种类型。常见经典的短链蛋白以 CRP 和血清淀粉样蛋白 P (SAP) 为代表, 主要在肝脏中产生, 作为全身炎症的反映<sup>[2]</sup>。PTX3 是长链正五聚蛋白, 人 PTX3 基因定位于 3 号染色体 q25 区, 由树突状细胞 (DC)、脂肪细胞、单核细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、滑膜细胞、血管内皮细胞、粒细胞、上皮细胞等不同类型的细胞分泌<sup>[3]</sup>。PTX3 可以在不同的炎症信号下由不同的细胞类型产生, 它在先天性免疫、炎症、调节血管生成、细胞外基质重塑和动脉粥样硬化的演变中起到十分重要的作用<sup>[4]</sup>。越来越多的证据表明 PTX3 可能比肝源性 CRP 更好地反映局部炎症<sup>[5]</sup>。

## 2 PTX3 在急性缺血性脑卒中中的作用

### 2.1 维持血脑屏障 (BBB) 完整性

血脑屏障 (BBB) 的功能是保护中枢神经系统 (CNS) 免受各种有害物质的伤害<sup>[6]</sup>。正常条件下星形胶质细胞可以通过释放营养因子向内皮细胞提供一定的营养支持, 以维持血脑屏障稳态。在缺血条件下营养支持的破坏以及有害因

素的产生会导致血脑屏障渗漏<sup>[7]</sup>。新的数据证明胶质-血管相互作用也很关键。研究者在大鼠脑缺血模型中发现缺血区周围的反应性星形胶质细胞表达 PTX3, 增高了紧密连接蛋白的水平, 降低了内皮细胞的通透性<sup>[8]</sup>。急性缺血条件下有害因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 的释放会下调 ZO-1、claudin-5 的表达, 从而破坏 BBB 的完整性<sup>[9]</sup>。PTX3 在体外结合血管内皮生长因子也能降低内皮细胞的通透性。说明二者的结合抵消了急性期 VEGF 对 BBB 破坏功能。简而言之, 缺血区周围的星形胶质细胞产生 PTX3, 然后通过调控血管内皮生长因子相关机制支持血脑屏障的完整性, 这可能是缺血性脑卒中后维持血脑屏障功能的一种代偿机制。

### 2.2 促进血管重塑

血管生成是脑缺血受损后自我修复、重塑的重要机制, 虽然 PTX3 在血管生成方面仍具争议性, 但研究发现 PTX3 在脑缺血后调控血管生成方面起关键性作用。Rajkovic Ivana 等人建立了小鼠脑缺血模型, 测量了脑缺血 28 d 后的血管直径; 与 PTX3 敲除小鼠 (PTX3-KO) 比较, 野生型小鼠 (WT) 的半影区和核心区的血管直径显著增加, PTX3-KO 小鼠的血管密度和血管 VEGFR2 表达水平也显著降低<sup>[10]</sup>。此外, 体外实验发现 PTX3 能显著诱导细胞的增殖。培养物的形态学评估表明, 细胞形成管状结构证明了 PTX3 能有效地促血管生成的作用<sup>[11-12]</sup>。然而, PTX3 的过度表达也能抑制新生血管形成。据细胞培养体内外研究显示, 内皮细胞在高密度循环血管生成细胞 (CACs) 中释放 PTX3, PTX3 具有自分泌抗血管生成作用。PTX3 的抗血管生成作用是因为纤维原细胞生长因子 (FGF) 的受损, 这是由于 PTX3 和 FGF2 的 N 端片段之间的分子相互作用引起的<sup>[13-14]</sup>, 说明 PTX3 是缺血性脑卒中后血管生成和重塑的关键驱动因素。虽然 PTX3 具有双重性, 考虑到整体上发挥的修复作用, 更多的学者认为 PTX3 间接促进血管生成, 并非抗血管生成。

### 2.3 促进脑血流 (CBF) 的恢复

脑缺血后脑血流量的恢复是脑功能修复的关键。Rajkovic Ivana 等人实验中发现 CBF 在 PTX3-KO 小鼠没有恢复, 28 d 后在 WT 小鼠中恢复到基线水平<sup>[10]</sup>。这些数据表明 CBF 在 PTX3-KO 小鼠脑缺血后长期受损。此外, WT 小鼠的缺血半球出现血管重塑, 而 PTX3-KO 小鼠没有。血管直径随着 CBF 的恢复而增加, 新生血管的增加也可能是 CBF 增加的原因之一。实验还发现, 在脑缺血 28 d 后血管相关整合素  $\beta 1$ , ECM 蛋白 (col IV) 和层粘连蛋白以及血管周围星形胶质细胞的表达水平均因 PTX3 的缺乏而降低, 提示 PTX3 调节的脑血管 ECM 重塑可能是脑卒中后 CBF 恢

基金项目: 哈医大一院科研创新基金资助项目 (编号为 2019M10)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院住院处神经内科四病房 [刘冲 胡海杰 张艳 (通信作者)]

复的关键步骤。这些发现首次证明 PTX3 促进实验性脑缺血后 CBF 的长期持续恢复,揭示了其有益的临床潜力。

#### 2.4 促进胶质瘢痕形成和脑水肿消退

由于神经系统的损伤,反应性胶质细胞增生就会形成紧密重叠的胶质瘢痕,将受损区域与周围组织相隔离,以限制损伤扩散,有利于血管功能的恢复。有研究发现 PTX3-KO 小鼠脑缺血周围 52% 被星形细胞瘢痕覆盖,而 WT 小鼠几乎完全覆盖<sup>[15]</sup>。PTX3-KO 小鼠梗死周围胶质纤维酸性蛋白阳性(GFAP+)细胞明显受损,显示严重的胶质瘢痕和水肿形成。实验进一步研究脑缺血后 PTX3 是否影响 GFAP+ 星形胶质细胞,发现与 WT 小鼠的同侧半球比较,PTX3-KO 小鼠的同侧半球 GFAP 染色显著减少,而且脑水肿消退延迟。可见脑缺血后由促炎信号诱导的 PTX3 是胶质瘢痕形成和水肿消退的关键效应因子,突出了炎症因子在脑损伤恢复中的潜在作用。

#### 2.5 促进神经的修复

有研究表明,血清中 PTX3 是脑缺血后神经调节的关键成分<sup>[12,16]</sup>。在脑缺血后的第 6 d,PTX3 能促进神经细胞的生长,尤其是海马区神经的生成。与 WT 小鼠比较,PTX3-KO 小鼠同侧半球的神经元数量显著减少。这些发现表明 PTX3 可以支持神经元的长期存活、减少脑缺血后神经元的丢失<sup>[10,17]</sup>。在脑缺血急性期炎症与白细胞介素 1(IL-1)的调节有关。早期 IL-1 表达增加,导致神经毒性。相关研究已经证明 IL-1 可以诱导 PTX3 生成<sup>[18]</sup>。为了证实在体内的观察结果,体外测试 PTX3 对神经发生的影响,发现神经球的数量也明显增加。然而 IL-1 敲除培养物中却没有这种作用,说明内源性 IL-1 对 PTX3 的神经源性作用是必要的<sup>[19]</sup>。IL-1 在炎症后期和脑修复中可能有一些有益的作用。了解 IL-1 在脑缺血后不同阶段的作用可以帮助我们选择性地阻断 IL-1 作用的有害急性效应,同时在恢复期发挥其潜在的修复作用<sup>[20]</sup>。

#### 2.6 参与动脉粥样硬化的演变

PTX3 已经在人类颈动脉和冠状动脉病变中被检测到<sup>[21]</sup>。随着动脉粥样硬化病变从早期脂肪条纹进展到更晚期病变,PTX3 水平逐渐增高。研究 PTX3 与动脉粥样硬化进展的关系,尤其在冠状动脉疾病中的实验最多。PTX3 可由血管平滑肌细胞产生,并在内皮细胞和单核细胞中上调组织因子的表达,从而参与动脉粥样硬化斑块的形成和发展<sup>[22]</sup>。尚有研究表明,PTX3 在调节免疫反应的抗炎和促炎信号中均发挥作用。实验数据表明老年急性缺血性卒中患者与对照组比较,血浆 PTX3 水平明显上升,同时还发现 PTX3 水平与炎症标志物和脂质水平呈正相关,说明 PTX3 有促炎作用<sup>[23]</sup>。Shiraki Aya 等人实验证明 PTX3 对动脉粥样硬化和心肌梗死有一定的保护作用,PTX3 是一种新的巨噬细胞活性调节因子,提示具有抗炎作用<sup>[13,24]</sup>。炎症条件下中性粒细胞作为 PTX3 早期的来源,而晚期的释放则是由巨噬细胞和血管内皮细胞维持。PTX3 正是通过调节心血管系统的炎症反应平衡来实现对心血管的保护<sup>[25]</sup>。

### 3 结束语

综上所述,PTX3 在脑缺血后不仅能促进血脑屏障的完

整性、脑水肿的缓解以及神经的修复,还在动脉粥样硬化和血管生成中起着重要的作用;另一方面,PTX3 的过度表达同样会抑制血管生成、促进炎症发生。PTX3 作为先天免疫反应的调节剂或放大器,具有双重作用。PTX3 激活的最终效应可能由时间、空间和环境信号的微调决定。因此,需要进一步开展基础和临床研究,以便系统地揭示 PTX3 在急性缺血性脑卒中中的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Kizilgul M, Beysel S, Ozcelik O, et al. Pentraxin 3 as a new cardiovascular marker in adrenal adenomas[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(6): 662-668.
- [2] De Oliveira T, Souza DG, Teixeira MM, et al. Tissue dependent role of PTX3 during Ischemia-Reperfusion injury[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(7): 1461.
- [3] Casula M, Montecucco F, Bonaventura AA, et al. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99(12): 1-12.
- [4] Yf A, Aizaki Y, Noma H, et al. Plasma pentraxin 3 is associated with progression of radiographic joint damage, but not carotid atherosclerosis, in female rheumatoid arthritis patients: 3-year prospective study[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(6): 959-966.
- [5] Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al. The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(4): 794.
- [6] Haddad-Tóvolli R, Dragano NR, Ramalho AF, et al. Development and function of the Blood-Brain barrier in the context of metabolic control[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11(4): 224.
- [7] Xie L, Yang SH. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions[J]. *Brain Res*, 2015, 1623(10): 63-73.
- [8] Shindo A, Maki T, Mandeville ET, et al. Astrocyte-Derived pentraxin 3 supports Blood-Brain barrier integrity under acute phase of stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1094-1100.
- [9] Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6): 1977-1982.
- [10] Rajkovic I, Wong R, Lemarchand E, et al. Pentraxin 3 promotes long-term cerebral blood flow recovery, angiogenesis, and neuronal survival after stroke[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(12): 1319-1332.
- [11] Zhai X, Liang P, Li YL, et al. Astrocytes regulate angiogenesis through the jagged1-Mediated notch1 pathway after status epilepticus[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 5893-5901.
- [12] Rodriguez-Grande B, Varghese L, Molina-Holgado F, et al. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 15.
- [13] Shiraki A, Kotooka N, Komoda H, et al. Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2016, 5(1): 290-295.

(下转第 126 页)