

Progress on von Willebrand factor and its lyase and cerebral microvessel disease

Lili Liu Zhijie Dou*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common condition that seriously threatens the health of the Chinese population. It usually has an insidious onset. Its common pathogenic mechanisms include chronic cerebral ischemia and hypoperfusion, endothelial dysfunction, disruption of the blood-brain barrier, obstruction of interstitial fluid reflux, inflammatory response, and genetic factors. Moreover, there are interactions among these different mechanisms. Von Willebrand factor (VWF) plays an important role in thrombosis and the recruitment of inflammatory cells. Its lyase, ADAMTS13, reduces thrombosis and inflammatory recruitment by cleaving ultra-large-molecular-weight VWF. Therefore, research on treatment strategies targeting the regulation of VWF levels or enhancement of the activity of its lyase ADAMTS13 may become popular in the treatment of cerebral small vessel disease. This article reviews the relevant mechanisms.

Keywords

cerebral small vessel disease; von Willebrand factor; ADAMTS13; thrombosis; inflammation

血管性血友病因子及其裂解酶与脑小血管病的研究进展

刘丽丽 窦志杰*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

CSVD是严重威胁我国民众健康的常见病症,它通常起病隐匿,其常见的发病机制包含慢性脑缺血与低灌注、内皮功能障碍、组织间液回流受阻、血脑屏障受损、炎症反应等;而且以上机制之间还存在相互影响的关系。VWF在血栓形成和炎症细胞募集中起重要作用。其裂解酶ADAMTS13通过裂解超大分子量VWF,以此减少血栓形成及炎症募集。故研究调节VWF水平或增强其裂解酶ADAMTS13活性为靶点的治疗策略在脑小血管病治疗或许将成为热门,本文将对其机制进行综述。

关键词

脑小血管病; 血管性血友病因子; 血管性血友病因子裂解蛋白酶; 血栓形成; 炎症

1 引言

脑小血管病(CSVD),是指因各类病因作用于脑内小动脉及其远端分支,包括毛细血管、微动脉、微静脉等而导致的包含临床症状、影像特征以及病理表现的综合征。其形成通常与慢性脑缺血与低灌注、内皮功能损坏等因素相关,且上述机制之间还存在相互影响的关系。CSVD具有严重的身体危害性,会导致患者生存质量显著降低。根据以往的临床经验来看,CSVD通常起病隐匿,患者就诊延误。鉴于此,探索CSVD的早期诊断和治疗方法极为必要^[1]。

在“免疫血栓形成”这一新概念被引入之前,血栓形成和免疫反应传统上被认为是两种不同的途径的观点占据

主导地位^[2]。血管损伤时血管性血友病因子(VWF)与血小板结合力增强,提升凝血因子VIII活性,产生大量凝血酶,进一步激活血小板致血栓形成,还能在血管炎症部位募集白细胞,参与炎症发展。其裂解酶ADAMTS13能够把过度活跃的大分子VWF裂解为较小且活性较低的多聚体,从而抗栓、抗炎^[3]。故本文结合CSVD其相关的最新研究进展,进一步去综述CSVD与VWF及其裂解酶ADAMTS13之间的关联机制,期望对CSVD的早期发现、危险因素干预、临床靶向治疗提供理论上的参考。

2 CSVD的定义与分类

因各种病理变化,导致影像表现改变,引发认知、运动、情感和排便障碍等症状,这类病变被称为CSVD^[1]。依据主要影像学特征,可将本病划分为近期皮质下小梗死(RSSI)、推测源于血管因素的脑白质高信号(WMH)、推测为血管源性的腔隙、血管周围间隙(PVS)、脑微出血(CMB)及脑萎缩^[1]。现阶段,影像技术在CSVD的诊断中得到广

【作者简介】刘丽丽(1998-),女,中国黑龙江黑河人,在读硕士,从事脑血管病研究。

【通讯作者】窦志杰(1969-),女,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事脑血管病研究。

泛应用；同时，结合症状和相关的生物标志物检测，能够显著提高诊断准确性，为后续治疗提供依据。

3 CSVD 的病理生理机制

CSVD 患者通常伴有全脑功能紊乱、NVU 功能异常，后者在本病的发生发展中扮演着重要角色。现代医学研究表明，NVU 由神经元和多种类型的细胞（如血管内皮细胞、星形胶质细胞等）所构成，而这些细胞之间存在着紧密的相互作用，它们协同合作，例如调控营养物质与液体向细胞间质的转运，调节脑部的血流供应，维持髓鞘的正常状态并在受损时进行修复，以及及时清除细胞代谢产生的废物等。以保障细胞能够正常行使其生理功能，维持神经系统的稳定与健康^[4]。本病的形成主要是慢性脑缺血与低灌注、炎症反应、遗传等因素相关因素导致 NVU 功能异常，而这些因素之间存在相互影响的关系。

4 VWF、ADAMTS13 的病理生理机制

VWF 在血栓形成和炎症细胞募集中起重要作用。VWF 包含三个模块：D(D¹-D3,D4)，A(A1-A2-A3) 和 C(C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK)^[5]。ADAMTS13 是具有多个结构域的蛋白，包含金属蛋白酶结构域 (M)、崩解素样结构域 (D)、血小板反应蛋白 1 型结构域 (T)、富含半胱氨酸的结构域 (C)、间隔结构域 (S)，后面依次连接 7 个血小板反应蛋白 1 型重复序列 (T2-8) 和两个 CUB 结构域^[5]。它主要生理功能是裂解超大分子量 VWF (UL-VWF)，以此减少血栓形成^[5]。

在血管损伤情况下，血浆中 VWF 因子通过 A3 区与受损内皮下胶原结合。同时，由于受到血流剪切力的影响，VWF 多聚体结构展开，这个过程中还会伴随着 A2 区 ADAMTS13 蛋白酶裂解位点的暴露。接着该裂解酶基于 CUB 结构域与 VWF 因子的 A3 区结合，进而影响 A2 区 842、843 位氨基酸间肽键，进一步将 VWF 因子切成无黏附活性小片段，由此起到抗血栓作用^[6-7]。近年来，有学者指出人体中 VWFA2 区 C1669 和 C1670 之间的二硫键，可有效抑制 VWFA2 区剪切^[8]。随着医学研究的持续深入，迄今为止已发现 4 种白细胞蛋白酶在 VWFA2 区的剪切过程中发挥着关键作用^[9]，但具体的剪切位点和潜在机制，仍有待进一步深入研究。

VWF 因子在血栓形成和炎症反应中均有重要作用，能促使白细胞粘附；同时，在高剪切力条件下，该因子还通过与 UL-VWF 的血小板结合促进白细胞锚定、滚动^[10]。近年来，有研究发现高反应性 UL-VWF 有较强的促凝血和促炎特性，参与了血栓的形成；而 ADAMTS13 可将其降解为小的片段，从而抑制其促炎特性。炎症与凝血因子活化途径多有重合，除血小板外，ADAMTS13 可能是炎症与血栓形成的另一关键纽带^[11]。

5 VWF 与 CSVD 影像学标志物

5.1 VWF 与 WMH

WMH 也被称为白质病变或脑白质疏松^[12]，在磁共振成像 (MRI) 的 T2 加权成像 (T2WI) 上呈现出高信号，同

时也在液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 上呈现出高信号，而在 T1 加权成像 (T1WI) 序列中，则显示为等信号或低信号。基于病变位置的不同，可将其划分为两类，即：脑室周围 WMH 和深部 WMH；大多数情况下，其表现为双侧对称^[13]。目前，脑白质高信号 (WMH) 的发病机制尚不明确。主流学说有：因低灌注引发的缺血缺氧、血脑屏障遭到破坏、氧化应激与炎症反应等^[14]。VWF 损害血脑屏障导致有害的血浆成分和免疫细胞透过脑实质，通过神经炎症和直接的神经营毒性作用破坏血脑屏障和白质病变^[15]。

有研究表明严重 WMH 组患者的 VWF 因子水平明显高于非严重组^[16]，VWF 与 WMH 严重程度成正相关，是影响 CSVD 病情严重程度的独立危险因素。研究表明^[17]，这种因子在常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死 (CADASIL) 病人的血清中高表达，根本原因是这类病人血管内皮细胞受损，促进了 VWF 的释放。综上显示，WMH 越严重，VWF 升幅越大。

5.2 VWF 与腔隙性脑梗死

腔隙在核磁共振下呈皮质下圆形或卵圆形，有脑脊液样信号，T1WI 低信号，T2WI 高信号，FLAIR 中心低、外周高信号环，直径 3 ~ 15mm^[1]。腔隙性梗死 (LI) 常见病因为小动脉硬化、内皮功能障碍等。血管内皮损伤时，VWF 在内皮细胞中大量形成，其可加速血小板的黏附和聚集，在血栓的发生发展中发挥重要作用。

有研究探索了 VWF 与 LI 的关系，LI 组患者 vwf 的参数差异有统计学意义^[18]。一项 meta 分析结果显示，与无梗死病人相比，LI 患者血液中 VWF 含量更高^[19]。

5.3 VWF 与 CMB

CMB 在 FLAIR、T1WI 以及 T2WI 上均无法显示，然而在 T2 星梯度回波序列 (T2*-GRE) 上，或者磁敏感加权成像 (SWI) 上可见质地均匀、边界清晰且信号缺失的病灶。脑微出血的主要发病机制包括高血压和脑淀粉样血管病 (CAA) 导致血管壁破坏、炎症与免疫反应使血管壁发生免疫损伤^[1]。

有项研究也提出 CMB 的发生与 VWF 含量关系密切。相较于单纯急性期脑梗死病人相比，同时伴有 CMB 的病人 VWF 水平更高^[20]。另一项研究中证明了较高的 VWF 水平和较低的 ADAMTS13 活性与 WMH 和 SI 相关，与 CMB 无关^[21]。虽然暂无直接研究表明 VWF 与 CMB 有直接关系，但 VWF 反映的血管内皮功能异常及凝血状态改变，可能会影响血管壁的完整性和通透性，在一定程度上与 CMB 的发生存在潜在联系。

5.4 VWF 与 EPVS

PVS 与脑脊液信号的成分和生理功能类似，通常以线样、圆形或卵圆形在 MRI 上呈现。临床上，其在 T1WI 和 FLAIR 呈低信号，在 T2WI 则恰好相反，通常直径不超过 3mm。当其扩大时，称为扩大的血管周围间隙 (EPVS)^[1,22]，EPVS 可能影像代谢废物的清除、毒素积累、组织缺氧和损伤，最终形成恶性循环^[22]。目前相关研究较少，还需对相关机制进一步研究。

6 以 VWF 和 ADAMTS13 为靶点的 CSVD 治疗策略

VWF 能促进血小板聚集,还可以参与炎症反应过程,这都与脑小血管病的发病机制相互关联,当前,以 ADAMTS13 作为靶点来治疗脑小血管病的研究数量有限。急性缺血性脑卒中 (IS) 和慢性脑血管病患者体内的 ADAMTS13 水平均低于健康人群。这表明血清中 ADAMTS13 低表达是 IS 发病的一个危险因素^[23]。

在 IS 小鼠模型中,敲除 ADAMTS13 基因后,小鼠出现微血管阻塞等问题;而补充重组 ADAMTS13 后,其神经功能提升,延迟给药也有效果且不增加出血风险^[23]。但这些尚处动物研究阶段,需开展临床试验验证其能否作为治疗靶点。故 ADAMTS13 凭借其抗血栓形成和抗炎的特性,极有希望成为神经保护领域的潜在治疗靶点。为 CSVD 的疾病管理提供帮助,如通过药物干预 VWF 的合成、释放或促进 ADAMTS13 表达等。

参考文献

- [1] 胡文立,杨磊,李譔婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识2021[J].中国卒中杂志,2021,16(07):716-726.
- [2] Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5620314. doi:10.1155/2017/5620314.
- [3] 冯云,李学银,肖娟,等.ADAMTS13与临床疾病的联系[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(05):577-581.
- [4] Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96(1):17-42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- [5] Yang J, Wu Z, Long Q, et al. Insights Into Immunothrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Front Immunol*. 2020;11:610696. Published 2020 Dec 2. doi:10.3389/fimmu.2020.610696.
- [6] Okano E, Ko S, Kanehiro H, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver dysfunction. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(98):316-320.
- [7] Kume Y, Ikeda H, Inoue M, et al. Hepatic stellate cell damage may lead to decreased plasma ADAMTS13 activity in rats. *FEBS Lett*. 2007;581(8):1631-1634. doi:10.1016/j.febslet.2007.03.029.
- [8] Turner N, Nolasco L, Tao Z, Dong JF, Moake J. Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1396-1404. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01959.x.
- [9] Raife TJ, Cao W, Atkinson BS, et al. Leukocyte proteases cleave von Willebrand factor at or near the ADAMTS13 cleavage site. *Blood*. 2009;114(8):1666-1674. doi:10.1182/blood-2009-01-195461.
- [10] Peigne V, Azoulay E, Coquet I, et al. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care*. 2013;17(6):R273. Published 2013 Nov 18. doi:10.1186/cc13115.
- [11] Chauhan AK, Kisucka J, Brilla, et al. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(9): 2065-2074.
- [12] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, Kalaria RN. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *J Neurochem*. 2018;144(5):617-633. doi:10.1111/jnc.14271.
- [13] Lee KO, Woo MH, Chung D, et al. Differential Impact of Plasma Homocysteine Levels on the Periventricular and Subcortical White Matter Hyperintensities on the Brain. *Front Neurol*. 2019;10:1174. Published 2019 Nov 7. doi:10.3389/fneur.2019.01174.
- [14] 侯赋成,殷梅.脑白质病变的病理学及发病机制的研究进展[J].临床神经病学杂志,2018,31(04):310-313.
- [15] Gao Y, Li D, Lin J, et al. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:961661. Published 2022 Aug 12. doi:10.3389/fnagi.2022.961661.
- [16] 陈宏权,陈云森,王磊等.缺血性脑小血管病与血生物标志物相关研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(12):1251-1254.
- [17] Pescini F, Donnini I, Cesari F, et al. Circulating Biomarkers in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):823-833. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.027.
- [18] 李伟,张咪娟,王琰,等.血小板活化因子和血管内皮活性标志物与腔隙性脑梗死的关系[J].华西医学,2019,34(10):1143-1147.
- [19] tewart Wiseman, Fergal Marlborough, Fergus Doubal, David J. Webb, Joanna Wardlaw. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:64-75.
- [20] 高萍.急性期脑梗死伴有脑微出血患者血液中vWF及s-CD40L表达分析[D].河北大学,2017.
- [21] Sun W, Luo Y, Zhang S, et al. The Relationship Between ADAMTS13 Activity and Overall Cerebral Small Vessel Disease Burden: A Cross-Sectional Study Based on CSVD. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:738359. Published 2021 Oct 8. doi:10.3389/fnagi.2021.738359
- [22] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462-1473. doi:10.1093/cvr/cvy113.
- [23] Xu H, Cao Y, Yang X, et al. ADAMTS13 controls vascular remodeling by modifying vWF reactivity during stroke recovery [J]. *Blood*, 2017, 130(1): 11-22. DOI: 10.1182/blood-2016-10-747089.