

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.030

血管性血友病的研究进展

高洪臣¹, 丘木水²综述, 于晓洁^{1△} 审校

吉林大学第一医院:1. 检验科;2. 心脏外科, 吉林长春 130021

关键词:血管性血友病; 血管性血友病因子; 治疗

中图分类号:R554. +1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)06-0839-06

血管性血友病(vWD)是临床上一种常见的出血性疾病,可分为先天性和获得性,最初由 ERIK VON WILLEBRAND 在 1926 年描述。先天性 vWD 的发病机制是患者的血管性血友病因子(vWF)基因突变,导致血浆 vWF 数量减少或质量异常^[1]。获得性 vWD 是指无自幼出血和家族性出血病史,但由于各种获得性因素如产生 vWF 自身抗体或 vWF 清除过多等导致血浆 vWF 数量减少或质量降低所引起的获得性出血性疾病。由于 vWD 的类型不同,出血等临床症状差异较大,而实验室检查较为复杂,通常要结合病史与临床症状进行综合判断。本文对 vWD 的发病机制、诊断及治疗等方面进行详细回顾性总结,以期临床医生能进一步认识该疾病,从而指导临床。

1 vWF 的生物学作用及病理生理基础

vWF 是一种在内皮细胞和巨核细胞中产生的大型多聚体血浆糖蛋白。从 12 号染色体转录的 vWF 的初始合成发生在内皮细胞和巨核细胞中,作为重复结构域序列的 2 813 个氨基酸的前多肽前体,前 22 个氨基作为信号肽启动翻译后加工,然后将信号肽切割,使前肽单体二聚化^[2]。vWF 富含半胱氨酸,一种中性但极性的氨基酸,以促进其高级结构所必需的多聚化和二硫键桥接。多聚化可以组合不同数量的前 vWF 亚基,从而产生多聚体的异质混合,包含 2~60 个甚至更多的前 vWF 亚基;翻译后糖基化、唾液酸化、硫酸化和折叠发生在内质网和高尔基体中;组装后,对校准前 vWF 二聚体至关重要的前肽结构域(D1~D2,741 个氨基酸)被切割成成熟的含 2 050 个氨基酸的 vWF。一旦合成,vWF 被运输以储存在巨核细胞和血小板的 α 颗粒中,并被包装到内皮细胞内的 Weibel-Palade 小体中。此外,体外实验还证实了

vWF 多聚体通过肝脾巨噬细胞在循环中清除,该过程与多聚体的大小无关^[3],而与巨噬细胞的低密度脂蛋白(LDL)相关蛋白质和剪切力有关^[4]。

vWF 分子包含 A1、A3、C1 和 D 4 个不同功能的亚单位,通过与不同物质结合发挥相应的生物学作用(表 1)。而 vWD 的发病机制也因是否为遗传性(图 1)或者获得性而有所不同。其中遗传性 vWD 主要发病机制是 vWF 基因突变,进行 vWF 基因检测有助于 vWD 的分型及鉴别诊断。与所有检测一样,基因检测并非没有缺陷,即使在健康人群中,vWF 基因也存在相当大的变异性^[5]。相对的,获得性 vWD 的发病机制无非是各种获得性因素引起 vWF 质量或数量的减少(表 2),最终导致相应的临床症状。

vWF 首先通过在血管损伤部位与暴露的内皮下基质(主要是胶原蛋白)结合;其次通过血小板糖蛋白(GP) I b 受体将血小板锚定到该部位,使血小板黏附/聚集;最后与凝血因子 VIII(FVIII)结合,充当 FVIII 的血浆载体和稳定剂,保护其免于降解并输送到血管损伤部位,在初级和次级止血中起着至关重要的作用^[6-7]。

健康人血浆 vWF 水平约为 10 mg/L,vWF 水平受 ABO 血型、月经周期阶段以及身体压力^[8]和炎症的影响。年龄已被证明会影响健康成人和 1 型 vWD 成人的 vWF 抗原(vWF:Ag)和血管性血友病因子瑞斯托菌素辅因子活性(vWF:RCo)水平。有研究表明,vWF:Ag 每 10 年增加 2 IU/dL,vWF:RCo 每 10 年增加 3.0~3.5 IU/dL^[9]。另外由于 vWF 是一种急性期反应物,会随着损伤、手术、妊娠和口服避孕药的使用而增加。因此,vWF 测定值的判读必须谨慎进行,通常需要进行多次评估^[10]。

表 1 vWF 分子亚单位的生物学作用

亚单位	结合物质	机制	生物学作用
A1	GP I b/IX/V 肝素	Ca ⁺ 、激活血小板糖蛋白(GP) II a/III b 抑制 vWF 结合 GP I b	促进血小板聚集 抑制血小板聚集
A3	I、II、III、IV、V、VI 胶原	机制不明	促进血小板黏附
D	I、II、III、IV、V、VI 胶原	机制不明	促进血小板黏附
D	凝血因子 VIII(FVIII)	免受血浆中多种蛋白酶的灭活	稳定 FVIII
C1	GP II b/III a		促进血小板黏附

△ 通信作者, E-mail:523572387@qq.com.

表 2 获得性 vWD 发病机制

主要发病机制	原理	代表疾病
自身抗体的产生	特异性和非特异性抗体增加	vWF 量的减少或失活
特异性抗体	识别血小板 GPIIb 与 vWF 的结合部位	淋巴细胞增生性疾病
非特异性抗体	影响胶原结合活性	SLE
vWF 选择性吸附增加	与 vWF 或 FVIII-vWF 结合形成免疫复合物被清除	结缔组织病、硬皮病等
vWF 的蛋白水解增强	高表达 GPIIb, 大量吸附 vWF	骨髓增生性疾病
机械性破坏	纤溶酶对 vWF 蛋白水解增强等	尿毒症
	机械性破坏	瓣膜性心脏病

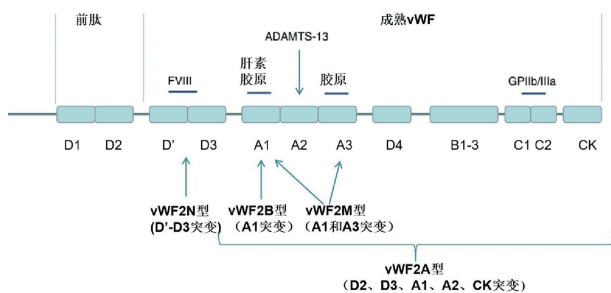


图 1 vWD 的发病机制

2 vWD 的临床表现与分型

仅基于异常实验室参数的 vWD 患病率约为 1%，而临床患病率（仅考虑那些有出血症状的患者）可能更接近 0.1%^[11]。遗传性 vWD 主要为常染色体显性遗传，少数为隐性遗传^[12]。vWD 的主要症状包括皮肤黏膜出血，如鼻出血、易擦伤、小伤口长时间出血、月经大出血以及手术出血，尤其是拔牙时。vWD 患者还可能出现胃肠道出血，复发性胃肠道出血是 vWD 一种独特、难以治疗的症状，常与血管发育不良有关。3 型 vWD 患者可能会出现与血友病患者相似的有关节出血^[13]。目前已开发了许多标准化出血评估

工具（BAT），以实现对外出血症状的客观评估，可用于筛查可能患有 vWD 的患者^[14]。

正确的 vWD 分类的直接临床意义是因为特定类型的 vWD 患者表现出不同的遗传模式，并且可能需要不同的治疗方法。该病分为 3 种主要类型^[14]：1 型 vWD 的特征是血浆 VWF 数量部分缺乏，占大多数（约 75%）。1 型包括 1C 型，一种由 vWF 清除率增加定义的亚型。2 型 vWD 包括所有具有损害 vWF 功能一个或多个方面质量缺陷的患者（约 25%）。根据潜在的 vWF 质量缺陷的性质，将 2 型 vWD 进一步分为 4 个亚型，分别为 2A、2B、2M 和 2N 型（表 3）。最后，罕见的 3 型 vWD（每百万个体中有 1 个）的特征是 vWF 数量完全缺乏。获得性 vWD 则与某些基础疾病相关，主要包括多发淋巴细胞增生性疾病、骨髓增生性疾病、恶性肿瘤、心血管疾病和自身免疫性疾病等。此外相关药物也可能导致获得性 vWD，包括抗凝剂、抗血小板剂、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗菌药物、乙醇、丙戊酸、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂药物、维生素 E、羟乙基淀粉和右旋糖酐等。

表 3 vWD 分型

分型	突变结构域	发病机制	多聚物	遗传
1 型		vWF 部分数量的缺乏	多聚物分布正常	AD
2 型	A1、A2、D 等	vWF 部分质量异常		
2A	A2 区 R1579W 11628T ^[15]	vWF 不能从内皮细胞分泌 易被血浆 vWF 裂解蛋白酶破坏	HMWM 缺乏	AD、AR
2B	A1 区 R1306W、R1308W、V1316M、R1341Q ^[16]	vWF 基因 A1 区错义突变，对血小板膜 GPIIb 亲和性增加，vWF 可自发性与血小板结合，易被清除	中高分子量多聚物常消失	AD
2M	A1 ^[15]	vWF 基因 GPIIb 区突变，导致对血小板膜 GPIIb 亲和性降低	多聚体分析正常	AD、AR
2N	vWF 基因 D 区或 D3 区	与 FVIII 结合部位突变，导致对 FVIII 亲和力降低	多聚物分布正常	AR
3 型	基因的完全或部分缺失、无义突变、Splicing 突变和移码突变，少数患者为错义突变的纯合子或复合杂合子 ^[16]	血浆 vWF 数量完全缺乏	HMWM 消失	AR

注：AD 为常染色体显性；AR 为常染色体隐性。

3 vWD 的诊断

不同分型 vWD 的发病机制及其治疗方案不尽相同，因此找到最理想的检测方法来对 vWD 进行诊断

和分型至关重要。目前的检测方法可大致分为 3 大类，包括筛查试验、确诊试验和分型试验，但归结于 vWD 的高度异质性和每种试验方法的局限性，迄今

为止没有任何一个试验方案可以检测出 vWD 的所有分型。

3.1 vWD 的筛查试验 筛查试验,如全血细胞计数、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间在大多数 vWD 患者中可能是正常的,因此用处较小。vWD 患者出血时间除部分 1 型外,普遍延长。APTT 的延长反映 vWD 中 FⅧ减少,常见 2N 型和 3 型,但通常只有 FⅧ显著减少才有 APTT 延长,此时为了排除凝血因子抗体和(或)狼疮抗凝物质等,需要进行纠正试验。

一项回顾性研究表明,血小板功能分析仪膜孔关闭时间筛查 vWD 的灵敏度为 98%,特异度为 40%,程序简单易行,分析时间短,能避免标本处理可能发生的 vWD 误诊,是良好的筛查方法^[17];但在血小板贮存池病或其他遗传性出血性疾病的诊断方面,该试验的实用意义并不大^[18]。除 2N 型 vWD 外,严重 1 型和 3 型 vWD 患者的血小板功能分析仪膜孔关闭时间检测结果异常,然而轻、中度的 1 型和部分 2 型 vWD 患者的检测结果也可正常。

3.2 vWD 的确诊试验 确诊试验主要包含 vWF:Ag、FⅧ的活性(FⅧ:C)测定,vWF:RCo 以及 vWF:RCo/vWF:Ag 比值。(1)vWF:Ag:具有 vWF 量缺陷的患者,其血浆 vWF:Ag 水平可减低;vWF:Ag、vWF:RCo 或 FⅧ水平低于 50 IU/dL 的患者,如果无法检测到 vWF:Ag,则分类为 3 型;如果 vWF:RCo/vWF:Ag 或 FⅧ/vWF:Ag 比值 ≤ 0.6 ,则分类为 2 型,如果两个比值均 > 0.6 ,则分类为 1 型^[19]。(2)FⅧ:C 测定:FⅧ的分泌和血浆半衰期取决于 vWF。血浆 FⅧ水平常与 vWF:Ag 水平平行。2N 型 vWD 患者除 FⅧ水平较低外,vWF 水平正常或较低。FⅧ/vWF:Ag 比值可帮助识别 2N 型,因为该组的 FⅧ/vWF:Ag 比值小于 0.6。由于血友病 A 患者的比例相似,且 FⅧ降低,应进行进一步检测,以区分 2N 型和血友病 A 型。(3)vWF:RCo:利用瑞斯托菌素诱导的 vWF 和 GP I b 之间的相互作用,从而导致血小板凝集。当将足够的瑞斯托菌素(> 1 mg/mL)添加到洗涤过的血小板和患者贫乏血浆的血小板悬浮液中时,血小板凝集的程度和速率取决于 vWF 的水平。由于功能性检测是 vWF 活性最常见的检测,vWF:RCo 检测结合 vWF:Ag 传统上被认为是诊断 vWD 的第一步。(4)vWF:RCo/vWF:Ag 比值:用于区分 1 型和 2 型 vWD,其中 2 型的特征是 vWF:RCo/vWF:Ag 比值小于 0.7^[20]。通常,当 vWF:Ag 水平低于 30 IU/dL 时,当 vWF:RCo/vWF:Ag 比值大于 0.7 时,通常诊断为 1 型 vWD^[21]。除了区分 1 型和 2 型 vWD 之外,该比值对诊断至关重要,因为一些 2 型 vWD 患者的 vWF:RCo 和 vWF:Ag 正常,但比值异常。如果 vWF:RCo/vWF:Ag 比值正常,符合 1 型 vWD 的诊断,去氨加压素试验或 vWF 前肽(pp)/vWF:Ag 比

值可用于评估 1C 型,因为在快速清除的情况下 vWFpp/vWF:Ag 比值可能是正常的^[22]。

3.3 vWD 的分型试验 分型试验对 vWD 的诊断分型具有重要意义,可以在确诊试验的基础上对 vWD 进行进一步精确分型,主要包括 vWF 血小板结合试验(vWF:PB)、vWF 胶原结合试验(vWF:CB)、低剂量瑞斯托霉素诱导的血小板聚集试验(LD-RIPA)、vWF 凝血因子 FⅧ结合试验(vWF:FⅧB)、vWF 基因测序、vWF 多聚体分析等。(1)vWF:PB:用低剂量瑞斯托霉素(0.3~0.6 mg/L)测定 vWF 结合经甲醛固定的血小板的能力,使用标记抗体测定 vWF 结合血小板的水平。健康人及 1 型、2A 型、2M 型、2N 型、3 型 vWD 患者的 vWF 在此条件下不与或很少与血小板结合,只有 2B 型 vWD 患者的 vWF:PB 增加,而血小板-vWD 型 vWD 患者的 vWF:PB 正常。(2)vWF:CB:反映 vWF 结合胶原蛋白的能力,vWF 与多种不同类型的胶原蛋白结合并依赖于 HMWM。由于与 I 型和 III 型胶原蛋白的结合特别依赖于 HMWM,因此测试这种结合可以作为多聚体分析的替代方法。值得注意的是,1 型 vWD 患者也有胶原结合缺陷的描述,并且与更严重的表型相关。胶原结合或多聚体分析应在怀疑患有 2A、2B、2M 型的患者中进行,在 2A 和 2B 型中 vWF:CB 和多聚体异常,而 vWF:CB 和多聚体正常诊断为 2M 型^[23]。(3)vWF:FⅧB:反映患者的 vWF 与外源性 FⅧ的结合能力。该试验是通过酶标板捕获患者的 vWF,洗去结合的内源性 FⅧ,然后加入已知水平的外源性重组 FⅧ(rFⅧ)。2N 型 vWD 患者循环中的 vWF 不能与 FⅧ正常结合,从而使血浆 FⅧ水平降低。(4)vWF 多聚体分析:该试验是一种定性分析技术。使用十二烷基硫酸钠蛋白电泳,随后用放射性标记的多克隆抗体/组合单克隆抗体分析凝胶中各种 vWF 多聚体。另一种是用免疫印迹法,其将蛋白转移到电泳薄膜上,通过免疫荧光法鉴定 vWF 多聚体。多聚体可见“低分辨率”(区分大、中和小分子多聚体)和“高分辨率”(可将小分子多聚体条带细分成 3~8 条卫星条带)。低分辨率凝胶系统只有 2A 型、2B 型和血小板-vWD 型出现异型多聚体分布;而 1 型、2M 型和 2N 型多聚体正常。2A 型的特点是缺乏 HMWM。2A/II D 亚型的特征在于 vWF 单体的二聚化受损,这是由于位于 vWF 的 C 末端 CK 结构域的几个突变^[24]。(5)LD-RIPA:在富含血小板的血浆中加入低剂量(< 0.6 mg/L)瑞斯托霉素,观察血小板聚集反应。2B 型 vWD 患者可能因 vWF 与血小板结合增加而继发血小板减少,导致过早清除。瑞斯托霉素诱导的血小板聚集已被用于区分 2A 型和 2B 型。(6)vWF 基因测序:人类 vWF 基因于 1985 年被克隆。它由 52 个外显子组成,在 12 号染色体上跨越 178 kb。尽管最近在新一代测序方面取得了进展,但该检测目前尚未普遍应用。2A 变

异型突变多集中在 vWF2A 域段。多数 2B、2M、2N 型突变多集中在 cDNA 的特定区域段,而多数 1 型 vWD 患者的基因突变不明。尽管基因检测在诊断 1 型 vWD 中的作用仍不清楚,但它在临床上可用于确认 2 型 vWD(例如 2B 型和 2N 型)的诊断,尤其是区分轻度 A 型血友病和血小板型 vWD。此外,分子分析还可用于 3 型 vWD 家庭的咨询和产前诊断。2B 型突变的位置和生化性质及其影响可能很复杂。vWF A1 结构域跨越了 vWF 蛋白的 1 260~1 479 个氨基酸,由 vWF 基因的第 28 外显子编码。GP I ba 在 aa 1244~1481 结合 vWF;功能研究表明,不同残基的不同突变,有时同一残基的不同氨基酸替换,可导致与 PLT 的不同结合亲和力和不同表型。A1 环外的突变也可诱导 A1 环依赖的 vWF/PLT 结合,并产生 2B 型 vWD 表型。此外,各种 vWF 突变可影响对 ADAM-TS13 的切割能力,从而产生一系列止血表型^[25]。

4 vWD 的治疗

从预防角度上来说,vWD 患者应避免服用阿司匹林以及含有阿司匹林的药物(包括华法林和肝素在内的血液稀释药物、含有 ω -3 的鱼油胶囊和非甾体类抗感染药物)。对 vWD 患者的自我护理教育建议是保持充足的水摄入量,选择健康的食物,并保持理想的体质量。如果发生鼻出血,建议患者坐直,保持冷静,应直接按压鼻梁。当 vWD 患者出现严重的鼻出血或施压后 20~30 min 仍未停止、血尿或便血、持续数小时或过度出血、骨折、需要缝合或无法止血的伤口、头部受伤、关节或肌肉出血或剧烈疼痛时应寻求医疗护理^[26]。对于 vWD 患者,治疗的总体目标是纠正止血的双重缺陷,即由于低 FVIII 水平导致的异常血小板黏附-聚集和内在凝血。治疗的总体方案是用合成药物去氨加压素(DDAVP)、氨甲环酸(TA)等非替代治疗促使内源性 vWF/FVIII 生成,用含有血浆衍生的 vWF/FVIII 产品或不含 FVIII 的血浆衍生或重组 vWF(rvWF)浓缩物进行外源性替代^[27]。

4.1 非替代治疗 DDAVP 是一种血管加压素的合成类似物,主要通过触发内皮细胞分泌存储的 vWF,因此可用于暂时升高血浆 vWF 水平,是 vWD 中使用最广泛的治疗方法。DDAVP 可以皮下给药(通常剂量 0.3 μ g/kg)、静脉给药(通常剂量 0.3 μ g/kg,溶于 100 mL 生理盐水中输注 20 min)或作为鼻喷雾剂(通常成人剂量 300 μ g,儿童剂量 150 μ g)。皮下和静脉给药制剂在给药后 30~60 min 使 vWF 和 FVIII 水平增加 2~4 倍,并且可以每 12~24 小时重复一次。2~3 d 后出现快速反应(对连续剂量的反应减弱)。鼻内制剂具有不同的吸收,并导致更温和的水平增加。DDAVP 的不良反通常轻微(心动过速,潮红,头痛),但经常发生。由于其抗利尿作用,存在低钠血症和液体超负荷的风险。由于这种风险在最小的儿童

中最大,因此不建议在 2 岁以下的儿童中使用。不推荐将 DDAVP 用于患有活动性心血管疾病、癫痫发作、先兆子痫的女性以及需要持续反应的 1C 型 vWD 患者^[28]。

vWD 类型的最佳有效治疗取决于准确的诊断与分型,并非所有 vWD 患者对 DDAVP 都有反应。静脉或皮下注射 DDAVP 可从血管内皮细胞释放内源性 vWF 和 FVIII 进入循环^[29],是 1 型轻度 vWD 患者的首选治疗方法,1C 型 vWD 患者的特点是 DDAVP 过早清除,因此必须对这些患者进行鉴定,因为他们可能会在 2~4 h 表现出初始反应,然后降至基线水平。在 2N 型 vWD 患者中,该药物通常可纠正 FVIII 缺乏,但无法纠正 vWF 结合内源性 FVIII 的能力。因此,由于该部分的血浆半衰期较短,DDAVP 无法在适当的时间内维持止血 FVIII:C 水平^[30]。DDAVP 通常是 2B 型 vWD 患者的禁忌证,因为缺陷型 vWF 的增加会导致 vWF 与血小板结合增加,导致血小板减少症恶化。尽管许多 2A 型和 2M 型 vWD 患者使用 DDAVP 可能会改善轻微症状,但 vWF 水平通常没有足够的升高,无法用于手术或大出血。此外,大多数接受 DDAVP 治疗的患者由于快速耐药而从重复剂量中受益较少。

TA 已广泛用于治疗 vWD。它可以口服(通常剂量 15~25 mg/kg,每日 3 次),或静脉给药(通常剂量 15 mg/kg,每日 3 次)。它通过与纤溶酶原的赖氨酸结合位点结合来抑制纤维蛋白溶解而起止血作用。可以单用 TA,对轻度的黏膜出血有一定的止血作用,也可与 DDAVP 或 FVIII-vWF 浓缩剂合用,治疗中度或重度的出血。女性 vWD 患者月经过多时,还可以给予雌激素类药物。雌激素类药物能促进子宫内膜增生,修复出血创面,从而起止血作用。

4.2 替代治疗 (1)FVIII-vWF 浓缩剂:目前含有 FVIII 和 vWF 的血浆产品是 DDAVP 禁忌或无效患者的首选治疗药物。在接受外科手术或侵入性手术的患者中,使用所有经批准的血浆衍生的 vWF/FVIII 产品进行短期预防显示出良好的效果。使用 vWF/FVIII 产品时,需要注意的是,一旦输注,FVIII 的半衰期比 vWF 长。除了外源性注入的 FVIII,注入的 vWF 将稳定内源性 FVIII,这会导致 FVIII 水平积累,从而发生静脉血栓栓塞。在具有其他血栓形成危险因素的患者中,单独使用 vWF 的替代产品可能更可取^[23]。(2)rvWF:基因重组的 vWF 制剂中只含有 rvWF,不含 FVIII,在生产过程中保留了 HMWM。最近的一项 3 期试验报告说,rvWF 在预防择期外科手术出血方面也有效^[31]。重要的是,rvWF 产品具有良好的耐受性,尽管其 HMWM 富集,但没有证据表明血栓形成或发生微血管并发症。在为 vWD 患者制订临床治疗计划时,需记住 rvWF 不含大量 FVIII。因此,对于血浆 FVIII:C 水平降低的 vWD 患者,应考虑在使用首剂

rvWF 的同时使用 rFⅧ, 以确保在有大量出血的 vWD 患者中立即达到止血的 FⅧ:C 水平。如果不同时输注 rFⅧ, 在 rvWF 治疗后大约需要 6 h, 3 型 vWD 患者的血浆 FⅧ:C 水平才会升高 >40 IU/dL^[32]。

在正常的富血小板血浆中, 估计有 15%~20% 的总 vWF 储存在血小板 α-颗粒中, 血小板-vWF 在血管损伤部位血小板活化后局部高水平分泌。众所周知, 一些 vWD 患者即使在注射 vWF 浓缩液、血浆 vWF 水平恢复正常后, 仍可能出现持续出血。有报道表明, 血小板输注可能有助于减轻这种耐药性出血表型^[33]。需要进一步的研究来充分定义血小板-vWF 的生物学重要性, 特别是它在耐药出血表型 vWD 中的作用。

5 小 结

近年来, 研究人员对 vWD 发病机制所涉及的生物学机制的理解以及在 vWD 的诊断和治疗选择方面取得了重要进展。然而, vWD 的诊断和分类无疑继续给临床医生带来重大挑战。为了解决一些重要的悬而未决的问题, 2021 年一个代表 ASH、ISTH、NHF 和 WFH 的合作小组已发表最新的关于 vWD 的循证指南^[13]。随着人们对 vWD 的重视及研究程度不断加深, 新一代 vWF 基因测序方面已取得一定进展。大医治未病, 从基因层面诊断及治疗 vWD 或将是未来一个重要的研究方向。

参考文献

[1] CONNELL N T, JAMES P D, BRIGNARDELLO P R, et al. Von Willebrand disease: proposing definitions for future research[J]. Blood Advances, 2021, 5(2):565-569.

[2] LANCELLOTTI S, SACCO M, BASSO M, et al. Mechanochemistry of von Willebrand factor[J]. Biomol Concepts, 2019, 10(1):194-208.

[3] CASTRO N L, DIENAVA V I, HERCZENIK E, et al. Shear stress is required for the endocytic uptake of the factor Ⅷ-von Willebrand factor complex by macrophages [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(9):1929-1937.

[4] RASTEGARLARI G, PEGON J N, CASARI C, et al. Macrophage LRPI contributes to the clearance of von Willebrand factor[J]. Blood, 2012, 119(9):2126-2134.

[5] BELLISSIMO D B, CHRISTOPHERSON P A, FLOOD V H, et al. VWF mutations and new sequence variations identified in healthy controls are more frequent in the African-American population[J]. Blood, 2012, 119(9):2135-2140.

[6] PEYVANDI F, GARAGIOLA I, BARONCIANI L. Role of von Willebrand factor in the haemostasis[J]. Blood Transfus, 2011, 9(2):s3.

[7] ABDULREHMAN J, ZIEMBA Y C, HSU P, et al. Diagnosis of von Willebrand disease: an assessment of the quality of testing in North American laboratories [J]. Haemophilia, 2021, 27(6):e713-e720.

[8] BROWN M C, WHITE M H, FRIEDBERG R, et al. Elevated von Willebrand factor levels during heavy menstrual bleeding episodes limit the diagnostic utility for von Willebrand disease[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(4):e12513.

[9] SAMPSON M E, CHENG D, RECHT M, et al. The effect of age at diagnosis of type 1 von Willebrand disease on diagnostic laboratory values: a paediatric perspective[J]. Haemophilia, 2021, 27(3):e412-e414.

[10] TIMM A, FAHRENKRUG J, JORGENSEN H L, et al. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations[J]. Eur J Haematol, 2014, 93(1):48-53.

[11] JAMES P D, GOODEVE A C. Von Willebrand disease [J]. Genet Med, 2011, 13:365-376.

[12] 黄彦军, 杨林花, 张建华. 血管性血友病的诊断和治疗进展[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6):4.

[13] CONNELL N T, FLOOD V H, BRIGNARDELLO-PEETERSEN R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease[J]. Blood Advances, 2021, 5(1):301-325.

[14] RYDZ N, JAMES P D. The evolution and value of bleeding assessment tools[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10:2223-2229.

[15] SADLER J E, GRALNICK H R. Commentary: a new classification of von Willebrand disease[J]. Blood, 1994, 84:676-679.

[16] NICHOLS W C, GINSBERG D. Von Willebrand disease [J]. Medicine, 1997, 76:1-20.

[17] ARDILLON L, TERNISIEN C, FOUASSIER M, et al. Platelet function analyser(PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year real-world experience [J]. Haemophilia, 2015, 21(5):646-652.

[18] QUIROGA T, GOYCOOLEA M, MUNOZ B, et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with mucocutaneous haemorrhages of hereditary nature: comparative study in 148 patients[J]. J Thromb Haemost, 2002, 2(6):892-989.

[19] MICHAEL S J, MILLER C H, BYAMS V R, et al. Occurrence rates of von Willebrand disease among people receiving care in specialized treatment centres in the United States[J]. Haemophilia, 2021, 27(3):445-453.

[20] JAMES P D, CONNELL N T, AMEER B, et al. ASH ISTH NHF WFH Guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease[J]. Blood Adv, 2021, 5(1):280-300.

[21] LAI S W, CHANG C Y, CHENG S N, et al. A Comparative evaluation of an automated functional assay for von Willebrand factor activity in type 1 von Willebrand disease[J]. Int J Gen Med, 2021, 14:5167-5174.

[22] STUFANO F, BOSCARINO M, BUCCIARELLI P, et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(1):36-42.

- [23] WEYAND A C, FLOOD V H. Von Willebrand disease: current status of diagnosis and management[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(6):1085-1101.
- [24] MORENO-CASTAO A B, RAMOS A, Pino M, et al. Diagnostic challenges in von Willebrand disease. Report of two cases with emphasis on multimeric and molecular analysis[J]. Platelets, 2021, 32(5):697-700.
- [25] OTHMAN M, FAVALORO E J. 2B von Willebrand disease diagnosis: considerations reflecting on 2021 multiso-ciety guidelines[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(8):e12635.
- [26] MCNICHOLAS A, SHARMAN, ROWE E L, et al. Adolescent with von Willebrand disease type 3 spontaneous abdominal hemorrhage[J]. J Emerg Nurs, 2021, 47(4):661-668.
- [27] FRANCHINI M, SEIDIZADEH O, MANNUCCI P M. Prophylactic management of patients with von Willebrand disease [J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 20406207211064064.
- [28] CONNELL N T, FLOOD V H, BRIGNARDELLO-PE
- TERSON R, et al. ASH ISTH NHF WFH guide-lines on the management of von Willebrand disease[J]. Blood Adv, 2021, 5(1):301-325.
- [29] 王一铭, 李白, 刘玉峰. 儿童重型遗传性血管性血友病 2 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(9):4.
- [30] LAVIN M, O'DONNELL J S. How I treat low von Willebrand factor levels [J]. Blood, 2019, 133(8):795-804.
- [31] GILL J C, CASTAMAN G, WINDYGA J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease[J]. Blood, 2015, 126(17):2038-2046.
- [32] PEYVANDI F, MAMAIEV A, WANG J D, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17:52-62.
- [33] MCGRATH R T, MCRAE E, SMITH O P, et al. Platelet von Willebrand factor[J]. Br J Haematol, 2010, 148(6):834-843.

(收稿日期:2022-05-13 修回日期:2023-01-11)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.031

白细胞介素-37 的抗炎机制及其在新型冠状病毒感染中的研究进展

杨逸露¹ 综述, 吴显劲^{1,2△} 审校

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 广东省惠州市中心人民医院检验中心, 广东惠州 516008

关键词: 白细胞介素-37; 新型冠状病毒感染; 抗炎作用

中图分类号: R364.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0844-05

白细胞介素(IL)-37 是 IL-1 家族的新成员, 于 2000 年由基因数据库的硅质研究首次发现。与其他家族成员一样, 人 IL-37 基因也位于染色体 2 上, 它由 6 个外显子组成, 并通过选择性剪接分为 IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d 和 IL-37e 这 5 种不同的亚型, 除 IL-37a 有一个 N 端信号肽(由第 3 外显子编码)外, 大多数 IL-37 亚型不包含典型的信号肽, 而 IL-37b 是结构最完整、分子量最大的亚型^[1]。但与 IL-1 家族中的促炎因子不同的是, IL-37 是一种具有强大抗炎作用的细胞因子。现阶段已有许多研究表明, 在炎症的发生、发展过程中, IL-37 对机体的固有免疫和适应性免疫均起到抑制作用。IL-37 在哮喘、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、高血压及肥胖患者体内都有较高水平的表达^[2-5]。新型冠状病毒感染(COVID-19)是由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)感染引起以呼吸系统症状为主的局部或全身的炎症综合征, 给全球造成了严重的公共卫生安全问题, 威胁着全人类的健康。经研究表明, COVID-19 的严重程度与细胞因子风暴密切相关, 激增的

细胞因子和趋化因子可能是导致患者严重肺损伤的主要原因^[6-7]。本文将现有的 IL-37 抗炎机制及其与 COVID-19 患者体内各细胞因子相关性研究作一综述。

1 IL-37 的抗炎作用机制

IL-37 可通过细胞内和细胞外两种途径发挥其抗炎作用。在细胞外, IL-37 通过与细胞表面的受体 IL-18R α 结合, 传导信号发挥抗炎作用。在细胞内, IL-37 前体经 Caspase-1 剪切为成熟 IL-37, 与 Smad3 相互结合并转至细胞核, 进入细胞核中抑制促炎基因的转录。

1.1 细胞外途径 细胞外的 IL-37 与细胞表面的 IL-18 受体 α (IL-18R α) 和 IL-1 受体 8(IL-1R8) 形成复合物。起初推断 IL-37 可作为 IL-18R α 的受体拮抗剂, 阻断 IL-18 与 IL-18R α 结合后向细胞内传导的促炎信号, 但随后研究人员发现, IL-37 与 IL-18R α 结合的亲和力仅为 IL-18 与其亲和力的 1/50, 且人重组 IL-37 剂量的递增对 IL-18 刺激的自然杀伤(NK)细胞产生干扰素(IFN)- γ 没有影响; 相反的是, 相较于高水平

△ 通信作者, E-mail: 360846172@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230224.1534.002.html>(2023-02-28)