

网络出版时间: 2019-12-18 17:12 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20191217.1516.019.html>

红细胞微粒的促凝血性质与小鼠急性肺损伤的关系

朱跃跃^{1,2}, 卞茂红¹, 谢如锋³

摘要 目的 研究红细胞微粒(RMPs)的促凝血性质以及此性质与小鼠急性肺损伤的关系。方法 RMPs经过分离纯化和计数,然后检测加入去除微粒前后的红细胞上清液及不同浓度RMPs的去微粒血浆的活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶生成实验。动物实验中用ELISA法测小鼠肺泡灌洗液凝血酶-抗凝血酶复合物(TATc)、纤溶酶原(PLG)及纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)含量。取注射 3×10^7 个RMPs数目的实验组及空白对照组小鼠右肺组织进行组织学观察。结果 随着储存时间的延长,RMPs的数量逐渐增加。随着加入RMPs浓度的增高,其去微粒血浆的APTT值略有下降,而PT值没有明显变化。加入红细胞上清及一定浓度范围的RMPs,可以不同程度上缩短延迟时间和达峰时间,而凝血酶生成潜力和峰值都有相当大程度的升高,并具有浓度依赖关系。与对照组相比,注射RMPs的小鼠肺泡灌洗液的TATc明显增加且肺泡组织炎症反应加剧、促凝机制增强。结论 随着储存时间延长,RMPs数目显著增加,RMPs可以促进凝血酶的生成从而促进系统性凝血,这可能与引发输血相关急性肺损伤(TRALI)相关。

关键词 红细胞微粒;凝血;活化部分凝血酶原时间;凝血酶生成;输血相关急性肺损伤

中图分类号 R 446.11+3; R 457.1+3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)01-0089-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.01.019

储存红细胞主要为临床用血做准备,因此对其病理生理作用进行分析,有助于进一步提高输注疗效。近年来,输注红细胞引起的不良反应受到越来越多的关注,有研究报道输血相关急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)已成为输血不良反应中导致死亡的首要因素^[1],有关 TRA-

LI的发生机制目前尚未完全阐述清楚。红细胞在储存过程中会发生一系列生化和形态上如血红蛋白增加、微粒产生等改变,称之为“储存损伤”^[2]。其中微粒是一种由不同类型的细胞如血小板、白细胞、红细胞等释放的一种浆膜囊泡,其直径一般是在 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ 之间^[3]。红细胞微粒(red blood cell-derived microparticles, RMPs)平均大小为 $0.15 \mu\text{m}$,与其他类型微粒类似,其表面含有的磷脂,尤其是磷脂酰丝氨酸(PS),被认为是其具有促凝活性的重要介质之一。RMPs上富含的补体C可通过中性粒细胞表面表达的Fc受体来活化中性粒细胞,而中性粒细胞的活化在TRALI的发病机制中起到了至关重要的作用。

系统性炎症和肺部的凝血活性升高是TRALI的重要临床表现之一。该研究拟通过研究红细胞微粒的促凝血活性,并结合小鼠相关实验,探索其与TRALI发病的相关性。

1 材料与方法

1.1 血液与动物来源 随机抽取250 ml规格的悬浮红细胞作为实验样本(ACD抗凝,4℃保存,有效期35 d),该制品来自上海市血液中心。

6~8周龄的雄性BALB/C小鼠若干只,体重20~25 g,购自上海斯莱克实验动物中心。

1.2 主要试剂与仪器 荧光抗体APC-鼠抗人CD235a、AnnexinV/FITC(美国BD公司);羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE,美国Thermo Scientific公司);小鼠凝血酶-抗凝血酶复合物试剂盒、小鼠纤溶酶原试剂盒、小鼠纤溶酶原激活物抑制因子1(美国abcam公司);流式细胞仪、全自动血凝仪ACL7000(美国Beckman Coulter公司);Fluoroskan Ascent FL 荧光读数仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);凝血酶试剂盒及软件(荷兰Thrombinoscope BV公司)。

1.3 RMPs的分离纯化 RMPs的分离方法参考Jy et al的并加以改良^[4]。分别取保存1、7、14、21、28、35 d的红细胞悬液于50 ml规格离心管中,4℃,3 590 r/min,离心20 min后,取上清液1.5 ml于EP

2019-09-10 接收

基金项目: 上海市自然科学基金(编号:15ZR1438300)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院输血科,合肥 230022

² 六安世立医院输血科,六安 237000

³ 上海市血液中心血液工程学科,上海 200051

作者简介: 朱跃跃,男,主管技师;

卞茂红,男,教授,主任技师,硕士生导师,责任作者, E-mail: mhbian@126.com;

谢如锋,女,教授,主任技师,责任作者, E-mail: xierufeng@sbc.org.cn

管中,4℃、14 770 r/min 下离心 60 min 后,弃去上清后得到 RMPs 沉淀,先吸取 200 μ l 微粒洗液于 EP 管中并吹打混匀,再吸取 800 μ l 微粒洗液,4℃、14 770 r/min 下离心 60 min 后弃去上清液,加入 150 μ l PBS 获得浓缩 10 倍的 RMPs 悬液。

1.4 RMPs 的计数 取 30 μ l 红细胞上清液或 10 μ l 纯化 RMPs 悬液,加入 5 μ l APC-鼠抗人 CD235a 单克隆抗体及 6 μ l CFSE,用 PBS 加至总体积为 100 μ l,室温避光孵育 20 min 后,加入 500 μ l PBS 混匀。最后吸取 500 μ l 至计数管中。立即使用流式细胞仪计数 5 000 个微球。RMPs 数目按照以下公式计算: (包含 RMPs 区域的数目 $\times$ 计数管微球的总数目 $\times$ 稀释倍数) / (设定的计数微球数 $\times$ 体积)。

1.5 活化部分凝血酶原时间 (APTT) 和凝血酶原时间 (PT) 测定 根据 RMPs 计数结果调整 RMPs 悬液体积,加入 100 μ l RMPs 悬液和 300 μ l 相应 14 770 r/min 下离心去微粒血浆,设置所含 RMPs 的浓度分别为 0.5×10^3 、 1×10^3 、 5×10^3 、 10×10^3 、 20×10^3 个/ μ l。上清液组: 100 μ l 红细胞上清液加入 300 μ l 离心后去微粒血浆; 离心组: 用 100 μ l 经 14 770 r/min 离心后的红细胞上清液与 300 μ l 相应经离心后的去微粒血浆混合; 过滤组: 用 0.1 μ m 滤器过滤后的红细胞上清液与 300 μ l 相应经离心后的去微粒血浆混合; 对照组: 100 μ l PBS 加入 300 μ l 离心后去微粒血浆。随后在 ACL7000 全自动血凝仪下检测其 APTT、PT 值。

1.6 凝血酶生成实验 凝血酶生成实验使用自动校正凝血酶曲线法 (calibrated automated thrombogram, CAT), 借助于 Fluoroskan Ascent FL 荧光读数仪。校准孔中加入 80 μ l 标准血浆和 20 μ l 凝血酶校准品,实验孔中加入 80 μ l 上述 APTT 和 PT 实验中的各种血浆和 20 μ l PRP 试剂,每个标本及校准品均设 3 个复孔。根据仪器提示清洗,填充含荧光底物及 Ca^{2+} (FluCa) 后机器自动向各孔中加入 20 μ l FluCa,通过 Thrombinoscope 软件绘制 60 min 内的凝血酶生成曲线。凝血酶生成曲线主要包含 4 个参数: 延迟时间 (lag time)、峰值 (peak)、达峰时间 (time to peak, tt-peak) 和凝血酶生成潜力 (endogenous thrombin potential, ETP)。

1.7 小鼠肺泡灌洗液的收集 所有小鼠在无病原体环境中适应生活 3 d,之后小鼠随机分为对照组和实验组,实验组小鼠尾静脉注射 300 μ l RMPs 悬液 (数目分别为 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 个),对照组小鼠尾静脉注射 300 μ l PBS,2 h 后小鼠脱颈椎安乐

死,仰位固定,把小鼠喉咙处皮肤剪开,用镊子把气管周围组织分离开,气管暴露出来。静脉留置针插入气管上端,然后拿一根线,从气管下穿过,把留置针和气管一起结扎,再拔出针芯,然后注射器吸取一定量的 PBS 推进气管即可进行灌洗,本实验灌洗 3 次, PBS 用量分别为 700、600、600 μ l。将收集的全部肺泡灌洗液在 4℃、3 500 r/min 下离心 15 min,之后将离心后的肺泡灌洗液置 -80℃ 保存以备后用。

1.8 小鼠肺泡灌洗液的凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TATc)、纤溶酶原 (plasminogen, PLG) 及纤溶酶原激活物抑制因子 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 检测 小鼠肺泡灌洗液的 TATc、PLG 及 PAI-1 检测按照相应试剂盒的说明书进行操作。

1.9 小鼠肺组织病理检查 上述输注量为 3×10^7 个 RMPs 的实验组和对照组小鼠脱颈椎安乐死后,经气管注射 4% 多聚甲醛使小鼠肺部充气。之后一侧肺叶结扎切除后浸泡在 4% 多聚甲醛溶液中并在 4℃ 条件下过夜固定,在酒精中连续脱水并嵌入石蜡中。5 μ m 厚的肺组织用于常规苏木精-伊红染色,在奥林巴斯显微镜下进行组织学观察。

1.10 统计学处理 采用统计软件 Graph prism 6.0 进行统计分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组样本间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA),两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RMPs 计数 取 5 份血库保存的红细胞悬液,分别在储存 1、7、14、21、28 及 35 d 取样。RMPs 在流式细胞仪中被标记为 CFSE 阳性和 CD235a 阳性的细胞群。见图 1。随着储存时间的延长, RMPs 数目一直呈上升趋势。在第 28 天时 RMPs 数目显著增加,到保存第 35 天时数目相比第 1 天时增加了 19 倍,差异有统计学意义 ($t = 5.415$, $P = 0.0006$)。见图 2。

2.2 部分 APTT 及 PT 测定 与对照组相比,加入过滤红细胞上清液的去微粒血浆的 APTT 时间明显延长,二者差异有统计学意义 ($t = 3.080$, $P = 0.0116$),各组检测的 PT 值没有明显变化。见图 3。随着向去微粒血浆中添加 RMPs 数目的增加,APTT 值随之减少,在 RMPs 浓度达到 20×10^3 个/ μ l 时,APTT 值下降较为明显。PT 值实验组相比对照组无明显

变化,各浓度之间差异无统计学意义。见图4。

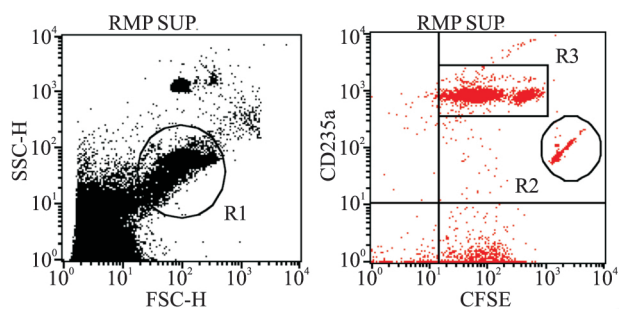


图1 红细胞上清液中 RMPs 计数

R1: 前向散射(FSC)和侧角度散射(SSC)区域表示微粒数目;
R2: 收集5 000个计数微粒; R3: CD235a和CFSE双阳区域表示RM-
Ps数目

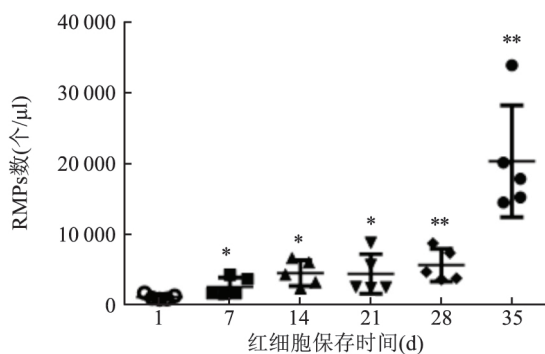


图2 储存1~35 d的红细胞上清中 RMPs 的数目
与第1天比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

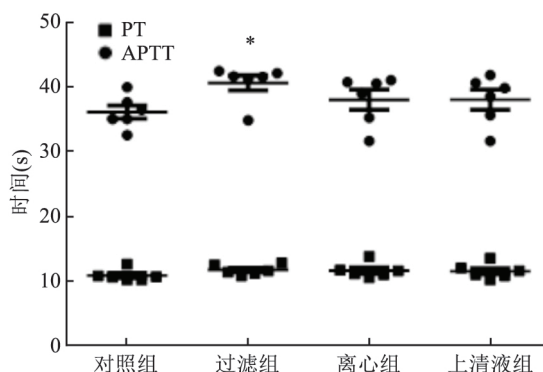


图3 加入不同处理的红细胞上清液的
去微粒血浆的 APTT 及 PT 值
与对照组比较: * $P < 0.05$

2.3 凝血酶生成实验 在延迟时间实验中加入红细胞上清液的实验组与对照组相比时间明显缩短,差异有统计学意义($t = 6.737, P < 0.0001$);达峰时间试验中加入红细胞上清液的实验组相对于对照组在时间上也明显缩短,差异有统计学意义($t = 7.666, P < 0.0001$);与此同时ETP及峰值却明显

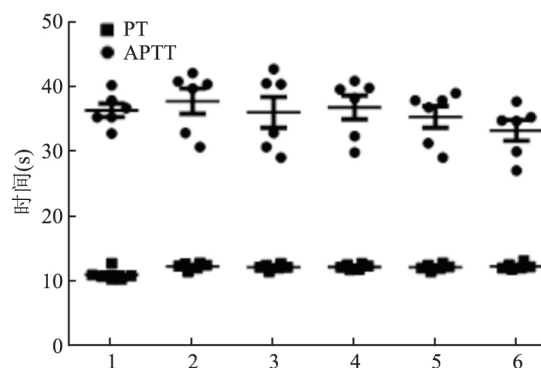


图4 去微粒血浆中加入不同浓度 RMPs 的 APTT 及 PT 值

1: 对照组; 2: 去微粒血浆中加入 0.5×10^3 个/ μl 的 RMPs; 3: 去微粒血浆中加入 1×10^3 个/ μl 的 RMPs; 4: 去微粒血浆中加入 5×10^3 个/ μl 的 RMPs; 5: 去微粒血浆中加入 10×10^3 个/ μl 的 RMPs; 6: 去微粒血浆中加入 20×10^3 个/ μl 的 RMPs

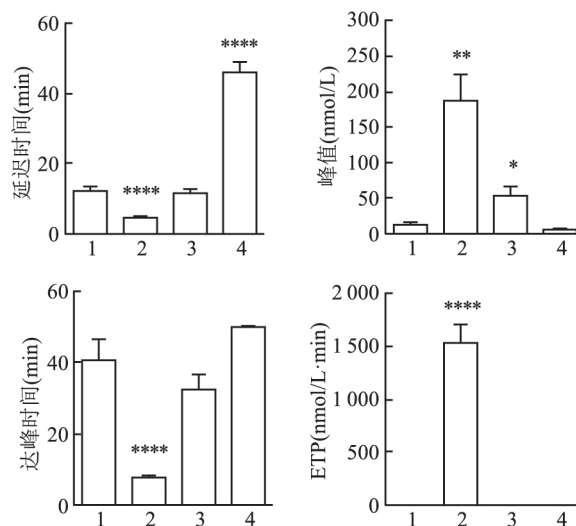


图5 加入不同处理的红细胞上清液的去微粒血浆的
凝血酶生成实验四个参数结果

1. 对照组; 2. 上清液组; 3. 过滤组; 4. 离心组; 与对照组比较:
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$

上升,差异均有统计学意义,分别为($t = 15.65, P < 0.0001$; $t = 4.635, P = 0.0036$)。见图5。当 RMPs 浓度为 5×10^3 个/ μl 时,四种参数的变化最为显著,此时用表示分别是延迟时间为(3.51 ± 0.17) min, 峰值为(327.49 ± 36.28) nmol/L,达峰时间为(5.95 ± 0.16) min,ETP 为(2070.52 ± 207.56) nmol/L · min。之后即使增加 RMPs 的浓度,各参数也没有明显变化,甚至 ETP 还有下降的趋势。见图6。

2.4 小鼠肺泡灌洗液的 TATc、PLG 及 PAI-1 检测结果 小鼠肺泡灌洗液检测指标中,实验组中 TATc、PLG 和 PAI-1 检测值与对照组比较差异均无统计学意义。见图7。

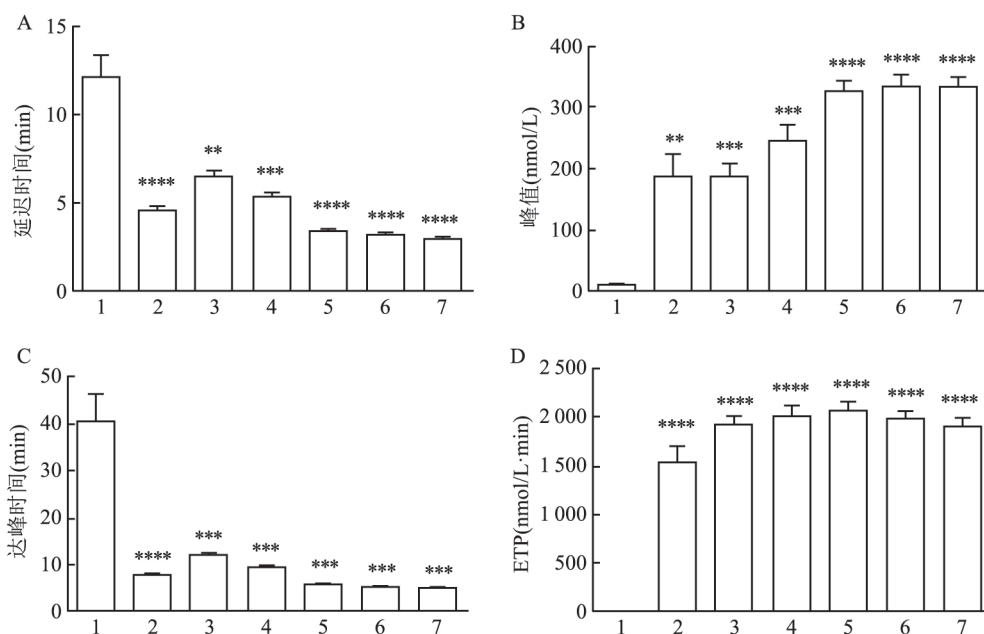


图6 加入不同数目的RMPs的去微粒血浆的凝血酶生成实验四个参数结果

1: 对照组; 2: 去微粒血浆中加入红细胞上清液; 3: 去微粒血浆中加入 0.5×10^3 个/ μ L 的 RMPs; 4: 去微粒血浆中加入 1×10^3 个/ μ L 的 RMPs; 5: 去微粒血浆中加入 5×10^3 个/ μ L 的 RMPs; 6: 去微粒血浆中加入 10×10^3 个/ μ L 的 RMPs; 7: 去微粒血浆中加入 20×10^3 个/ μ L 的 RMPs; 与对照组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

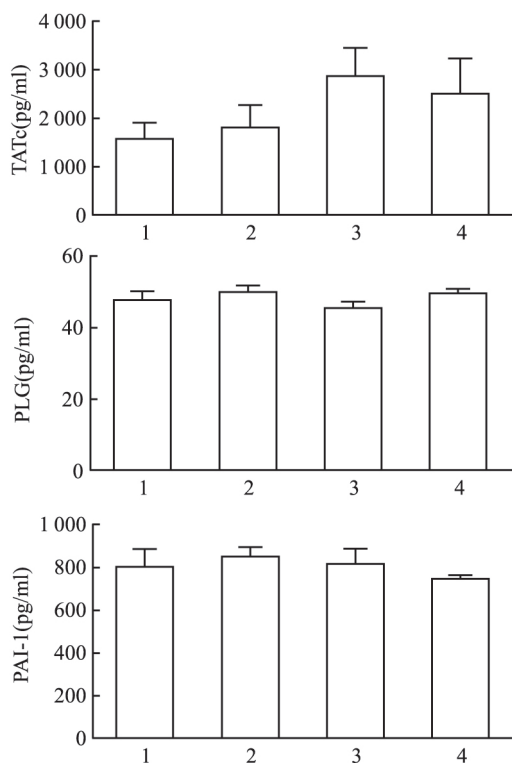


图7 小鼠肺泡灌洗液的TATc、PLG及PAI-1检测结果

1: 对照组; 2: 尾静脉注入 1×10^7 个 RMPs 的小鼠; 3: 尾静脉注入 2×10^7 个 RMPs 的小鼠; 4: 尾静脉注入 3×10^7 个 RMPs 的小鼠

2.5 小鼠肺病理组织切片结果 小鼠肺组织用苏木精-伊红染色来进行组织学检查,与对照组比较,

尾静脉注射 RMPs 的实验组小鼠肺泡壁发生损伤、断裂,细胞浸润增加,肺泡间隙蛋白质、中性粒细胞等大量增加,大量纤维蛋白的沉积,导致血管堵塞以及微循环受损。见图8。

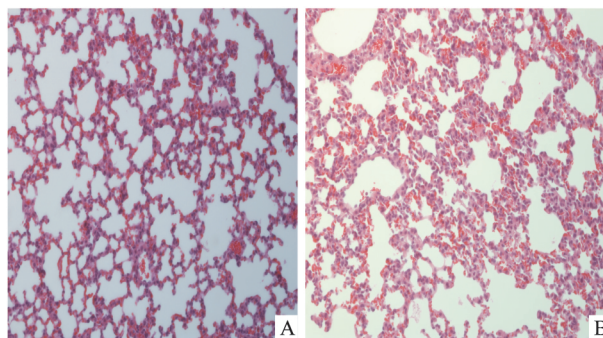


图8 小鼠肺组织病理 HE 染色 $\times 200$

A: 对照组为尾静脉注入 PBS 的小鼠肺组织; B: 实验组为尾静脉注入 3×10^7 个 RMPs 的小鼠肺组织

3 讨论

输注储存的红细胞可能引起包括感染、TRALI 等输血不良反应,尤其是 TRALI 已经成为输血不良反应死亡的首要原因。最近的研究表明长期储存的红细胞悬液中释放的 RMPs 与输血不良反应有较高相关性^[5-7]。

本实验所测 APTT 和 PT 结果表明 RMPs 通过

内源性凝血途径促进凝血,与外源性凝血途径没有直接的关系。有的研究表明 RMPs 通过 FXII 启动内源性凝血途径^[7],也有的研究证明 RMPs 通过 FXI 启动内源性凝血途径^[8]。而 Jy et al^[9]又证实了 RMPs 通过独立与内源性途径之外的途径促进凝血,说明 RMPs 上含有组织因子参与凝血过程,但是也有研究指出在 RMPs 中并没有检测到组织因子^[8]。造成这些不一致结果的原因可能是不同的研究设计方法、微粒分离纯化的方式以及各种各样的预分析因素所致。

本实验可以看出红细胞上清液经过滤处理后,还是具有一定的凝血酶活性,而经过 14 770 r/min 高速离心处理的上清液基本没有凝血酶活性。原因可能是使用的滤器没有滤除体积更小的 RMPs。本研究中,14 770 r/min 高速离心后的红细胞上清液中 RMPs 计数为 $(26 \pm 12) / \mu\text{l}$,约 99.8% 的 RMPs 通过离心被去除,而在前期研究中发现 0.1 μm 滤器过滤红细胞上清液使得约 99.6% 的 RMPs 去除^[10]。当前对 RMPs 的计数主要通过流式细胞仪来进行,但是流式细胞仪只能对直径 > 200 nm 的囊泡精确定量,而 RMPs 的平均直径大小为 150 nm。所以计数 RMPs 时,往往低估了直径较小的 RMPs。在 RMPs 浓度很高的样本中,由于 RMPs 的黏附特性,流式细胞仪不能区分其到底是大的 RMPs 还是聚集的 RMPs,从而也可能低估了 RMPs 的数量^[11]。而事实上微粒 < 200 nm 部分已被证明至少占了 50% 的凝血酶生成能力^[12]。由于微粒计数方面的差异可能是导致关于 RMPs 性质和功能的争论如此之多的另一部分原因。

通过凝血酶生成实验结果来看,RMPs 的浓度在一定范围内可以促进凝血酶的生成,而超过一定浓度后不仅不会促进凝血酶生成,反而会抑制。这可能与 RMPs 的抗凝血活性有关,已经证实了 RMPs 可以结合蛋白 C 的辅因子蛋白 S,进而降低了 FVa 和 FVIIa 活性,抑制了 tenase 和凝血酶原酶活性,从而导致凝血途径的抑制^[13]。

小鼠肺叶病理结果表明输注 RMPs 导致小鼠肺组织内炎症反应加剧及促凝机制增强。这说明 RMPs 能刺激某些细胞因子释放,促进中性粒细胞活化^[10,13],且 RMPs 膜表面携带的 PS 可提供某些凝血因子的结合位点,激活凝血机制导致凝血酶的生成^[14-15],从而加速急性肺损伤的发生。而患者输入保存时间超过 28 d 的红细胞可能会由于大量 RMPs 的存在,使得肺微血管血栓形成,引起缺血性肺损

伤,进而导致 TRALI 等输血不良反应的发生。

尽管红细胞输注是临床上常用辅助治疗手段之一,但输注红细胞同样存在一定的风险性,红细胞制品在储存过程中随着储存天数的增加,其释放的 RMPs 数目显著增加,RMPs 具有的促炎及促凝活性与引发输血患者产生如 TRALI 等不输血不良反应有关。因此,减少红细胞储存损伤,并采取相应的手段减少红细胞制品中的 RMPs 数目,这将对提高临床输血的安全性和有效性有很大的帮助。

参考文献

- [1] Clifford L, Jia Q, Subramanian A, et al. Characterizing the epidemiology of postoperative transfusion-related acute lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1): 12-20.
- [2] Almizraq R, Tchir J D, Holovati J L, et al. Storage of red blood cells affects membrane composition, microvesiculation, and in vitro quality [J]. *Transfusion*, 2013, 53(10): 2258-67.
- [3] Rubin O, Cretaz D, Tissot J D, et al. Microparticles in stored red blood cells: submicron clotting bombs? [J]. *Blood Transfus*, 2010, 8(3): s31-8.
- [4] Jy W, Horstman L L, Jimenez J J, et al. Measuring circulating cell-derived microparticles [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1842-51.
- [5] Belizaire R M, Prakash P S, Richter J R, et al. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4): 648-55.
- [6] Koch C G, Figueroa P I, Li L, et al. Red blood cell storage: how long is too long? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(5): 1894-9.
- [7] Van Der Meijden P E, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIIa [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1355-62.
- [8] Mooberry M J, Bradford R, Hobl E L, et al. Procoagulant microparticles promote coagulation in a factor XI-dependent manner in human endotoxemia [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5): 1031-42.
- [9] Jy W, Johansen M E, Bidot C Jr, et al. Red cell-derived microparticles (RMP) as haemostatic agent [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 110(10): 751-60.
- [10] Xie R, Yang Y, Zhu Y, et al. Microparticles in red cell concentrates prime polymorphonuclear neutrophils and cause acute lung injury in a two-event mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55(2): 98-104.
- [11] Lawrie A S, Albany A, Cardigan R A, et al. Microparticle sizing by dynamic light scattering in fresh-frozen plasma [J]. *Vox Sang*, 2009, 96(3): 206-12.
- [12] Koshier R L, Somajo S, Norström E, et al. Erythrocyte-derived microparticles supporting activated protein C-mediated regulation of blood coagulation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104200.

- [3] Jy W, Ricci M, Shariatmadar S, et al. Microparticles in stored red blood cells as potential mediators of transfusion complications [J]. *Transfusion*, 2011, 51(4): 886–93.
- [4] Rubin O, Delobel J, Prudent M, et al. Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation [J]. *Transfusion*, 2013, 53(8): 1744–54.
- [5] Seghatchian J, Amiral J. Unresolved clinical aspects and safety hazards of blood derived–EV/MV in stored blood components: From personal memory lanes to newer perspectives on the roles of EV/MV in various biological phenomena [J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 55(1): 10–22.

Relationship between procoagulant properties of red blood cell – derived microparticles and acute lung injury in mice

Zhu Yueyue^{1,2}, Bian Maohong¹, Xie Rufeng³

(¹Dept of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Blood Transfusion, Lu'an Civil Hospital, Lu'an 237000; ³Shanghai Institute of Blood Transfusion, Shanghai Blood Center, Shanghai 200051)

Abstract Objective To investigate the procoagulant properties of red blood cell microparticles (RMPs) and the relationship between this property and acute lung injury in mice. **Methods** RMPs were isolated, purified and counted, and then the contents of the activated partial prothrombin time (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin generation test were detected in the plasma of red cell supernatant under the circumstances before and after the removal of the microparticles and different concentrations of RMPs. In animal experiments, the levels of thrombin-antithrombin complex, plasminogen and plasminogen activator inhibitor-1 in mouse alveolar lavage fluid were measured by ELISA. Histological observation of right lung tissue in the experimental group injected with 3×10^7 RMPs and the control group was conducted. **Results** The number of RMPs increased gradually with the prolongation of storage time. As the concentration of RMPs added increased, the APTT value of the degranulated plasma decreased slightly, while the PT value did not change significantly. When erythrocyte supernatant and RMPs with a certain range of concentrations were added to the plasma, the lag time and tt-peak could be shortened to some extent, while the peak and ETP were increased significantly with a concentration dependent manner. Compared with the control group, the TATc of BALF was significantly increased in the experimental group injected with 3×10^7 RMPs, and the alveolar tissue inflammation was intensified and the coagulation promoting mechanism was enhanced. **Conclusion** As the storage time increases, the number of RMPs increases significantly. RMPs can promote thrombin generation and thereby promote systemic coagulation, which may be related to the transfusion-related acute lung injury (TRALI).

Key words RMPs; coagulation; APTT; Thrombin generation; TRALI

(上接第 88 页)

molecules with potential drug ability and excellent binding ability were obtained by virtual screening. All compounds exhibit certain antimicrobial effects on MSSA and MRSA. Among them, compound 5010-0572 showed best activity against MSSA and MRSA, with MIC value of 1 $\mu\text{g/ml}$. Molecular dynamics simulation illustrated that compound 5010-0572 with best antimicrobial effects bound to FtsZ better than compound C592-0444 with lowest antimicrobial effects. **Conclusion** The antimicrobial effects of small molecules targeting FtsZ is closely related to the binding stability with protein. Compound 5010-0572, which has notable antimicrobial activity, may become a leading compound for the development of new antimicrobial agent.

Key words targeting; FtsZ; virtual screening; *S. aureus*; antimicrobial