

[8] Kiviniemi T, Karjalainen P, Niemela M, et al. Bivalirudin use during percutaneous coronary intervention in patients on chronic warfarin therapy. *Thromb Res*, 2014, 133: 695–696.

[9] Lahtela H, Karjalainen PP, Niemela M, et al. Are glycoprotein inhibitors safe during percutaneous coronary intervention in patients on chronic warfarin treatment? *Thromb Haemost*, 2009, 102: 1227–1233.

[10] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor–based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 137: 263–272.

[11] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013, 34: 719–728.

[12] Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*, 2011, 90: 1191–1200.

[13] Flores–Rios X, Couto–Mallon D, Rodriguez–Garrido J, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY–HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2: 19–26.

[14] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non–ST–segment–elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009, 119: 1873–1882.

[15] Authors TF, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541–2619.

[16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本). *中华心血管病杂志*, 2012, 40: 271–277.

[17] American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST–elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: e78–140.

[18] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST–Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: e139–228.

(收稿日期: 2016–06–16)
(编辑: 王宝茹)

综述

血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展

蔡玮婷、彭瑜综述，张钰审校

摘要 目前血小板在动脉粥样硬化中的作用逐渐受到人们重视，研究发现血小板相关参数，包括血小板计数、平均血小板体积 (MPV) 和由活化血小板释放的可溶性介质与动脉粥样硬化有关。趋化因子 CXCL4 及 CXCL12 均在动脉粥样硬化的形成过程中起着重要作用。此外，血小板表面糖蛋白 II b/ III a 受体，GP1ba，P–选择素，CD40/CD40L 在内皮细胞、白细胞和影响动脉粥样硬化的基质分子之间的相互作用中同样起着关键作用。目前针对预防动脉粥样硬化药物治疗的运用，进一步阐明血小板、炎症和动脉粥样硬化之间的作用机制。本文就血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展做一综述。

关键词 综述；动脉粥样硬化；趋化因子类；血小板聚集抑制剂

动脉粥样硬化是引起冠状动脉 (冠脉) 疾病 (CAD) 发病和死亡的主要原因，主要机制涉及不平衡的脂质代谢和不良免疫反应从而导致动脉壁的慢性炎症。多种细胞形态和大量的介质被认为在加剧或改善动脉粥样硬化中起着一定作用，并且将他们认为潜在的 治疗目标。但在人体内血小板与动

脉粥样硬化之间的相关性，仍然存在争议^[1]。以下就血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中的作用做一综述。

1 血小板相关参数

包括循环血小板计数及平均血小板体积在内的血小板相关参数与心血管疾病事件具有相关性。一项早期研究^[2]，监

作者单位 :730000 甘肃省兰州市, 兰州大学附属第一医院 心血管内科 甘肃省心血管疾病重点实验室
作者简介: 蔡玮婷 硕士研究生 研究方向为冠心病的抗血小板治疗 Email:cwt0317@163.com 通讯作者: 张钰 Email: zhangycu@163.com
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000–3614 (2016) 08–0816–03 doi:10.3969/j.issn.1000–3614.2016.08.022

测 500 例健康、中年男性血小板计数及二磷酸腺苷 (ADP) 反应水平并随访 13 年, 结果显示循环血小板计数升高与冠心病死亡风险增加具有相关性, 而非致命性冠脉事件之间没有相关性。此外该研究还发现, 血小板存在对 ADP 高反应性的患者具有较高的死亡风险。在 ARIC 试验^[3] (社区中动脉粥样硬化疾病的风险试验), 对 15 000 例冠脉健康的患者随访超过 5 年, 结果发现高血小板计数患者有较高的冠心病发病率, 但与冠心病死亡率及非致死性事件发生率之间没有显著相关性。生活习惯和营养方式也是影响动脉粥样硬化的重要因素, 饮食不仅影响胆固醇水平, 而且还影响血小板计数。在 Moli-Sany 研究^[4] 中, 15 000 例健康的意大利人依据他们平日的饮食类型进行分层研究, 地中海饮食与较低的血小板计数相关。有研究表明平均血小板体积 (MPV) 可反映血小板活性情况。一项包括 24 项试验共 6 000 例患者的 Meta 分析, 发现 MPV 是预测心血管风险的因素。其与急性心肌梗死 (AMI)、冠脉造影后再狭窄的发病率相关^[5], 还有报道显示 MPV 在高血压、高血脂、炎症中增高, 他汀类药物可降低其水平^[6]。

2 可溶性免疫介质和趋化因子

血小板活化导致可溶性免疫介质的释放, 这一过程在细胞质中进行, 释放的可溶性免疫介质储存在 α 颗粒、致密颗粒, 或是白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表面。这些炎症相关因子均参与了动脉粥样硬化的发生、发展过程。

2.1 CXCL4

CXCL4 由血小板释放, 是趋化因子 50 名成员家族中第一个可被克隆的趋化因子。有研究证实 CXCL4 可用于早期或晚期颈动脉粥样硬化病变的检测, 并且 CXCL4 与动脉粥样硬化的组织学及临床严重程度相关。CXCL4 在野生型 ApoE^{-/-} 小鼠中缺乏, 如果将 CXCL4 移植到 ApoE^{-/-} 小鼠骨髓中, 其会通过减少巨噬细胞渗透性进而减少动脉粥样硬化病变的发生^[7]。缺乏巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF), CXCL4 诱导的巨噬细胞显示出与众不同的转录, 这种类型的巨噬细胞被称为 M4, 并与动脉粥样硬化具有相关性^[8]。最近的研究发现^[9], 氧化低密度脂蛋白颗粒与 CXCL4 结合, 使巨噬细胞增强了对脂质的摄取, 导致泡沫细胞形成, 进而影响动脉粥样硬化的形成。

2.2 CXCL12

CXCL12 是一个重要并被充分研究的趋化因子, 该趋化因子由多种细胞类型表达, 储存在血小板 α -颗粒中。CXCL12 通过与 CXCR4 和 CXCR7 结合, 调节体内内皮细胞和平滑肌祖细胞的平衡。运用 CXCL12 这一特性, 已经有研究者预想将其应用于心肌梗死和动脉损伤治疗中^[10]。其在动脉粥样硬化中的作用依赖于特定细胞类型和病理生理环境^[11]。全基因组关联研究^[12] 中发现: 心肌梗死与在 CXCL12 基因附近的染色体 (10q11) 的单核苷酸多态性 (SNP) 相关, 且心肌梗死和 CXCL12 的高血浆水平有关。

3 血小板黏附受体和协同刺激分子

3.1 糖蛋白 IIb/IIIa 受体和 GPIb α

已在小鼠模型中证实, 活化的血小板通过细胞表面表达的黏附分子, 与活化的内皮细胞结合在一起。整合糖蛋白 IIb/IIIa (α IIb β 3) 在血小板黏附中起着重要作用, 其小鼠中没有完全抑制血小板黏附于 apoE^{-/-} 小鼠体内的颈动脉中, 其作用的发挥也需要大量活性血管性血友病因子

(vWF) 受体 GPIb α 的参与。其活性受到抑制或任意一方的遗传缺陷均会造成因单核细胞聚集大量减少而形成的动脉粥样硬化^[13]。是否 GP IIb/IIIa 抑制剂能够减少动脉粥样硬化血小板白细胞复合物的形成目前仍存在有争议。

3.2 内皮细胞血管性血友病因子

目前为止, 对人类血管性血友病因子和其受体复合物与动脉粥样硬化之间的关系尚不明确。vWF 诱导血小板向有动脉粥样硬化倾向部位趋化, 进而影响高胆固醇血症。在一项关于年轻人 (平均年龄 37 岁) 的研究^[14] 中发现, 人体完全缺乏 vWF 并没有免受动脉粥样硬化的威胁。通过超声检查发现, 与健康对照组相比, 斑块和内中膜中层厚度均无明显差异。

3.3 P-选择素

一旦内皮细胞和血小板被激活, P-选择素将被上调并介导血小板和白细胞在内皮细胞上的作用。血管内皮细胞的炎症反应激活血小板并诱导其表达趋化因子 (CX3CL1) 受体 CX3CR1。通过表达 CX3CL1 引发 P-选择素暴露于黏附的血小板上, 继而使白细胞在动脉的局部聚集^[15]。除此之外, 内皮细胞 P-选择素, 血小板 P-选择素还可促进动脉粥样硬化的病变形成。血小板 P-选择素通过辅助血小板-白细胞复合体形成以及促进炎症性血小板介质在内皮细胞表面沉积来增强对单核细胞的趋化作用^[16]。一种 P-选择素阻遏型单克隆抗体已经在非 ST 段抬高性心肌梗死患者身上进行试验, 但对心肌细胞坏死作用甚微。这种药物正准备应用在慢性外周动脉硬化性疾病^[17]。

3.4 CD40-CD40L

CD40 配基 (CD154, CD40L) 是肿瘤坏死因子 (TNF) 家族的一种跨膜蛋白并且是一种最具特征的共同刺激分子。CD40L 激活 CD40 从而刺激动脉粥样硬化免疫应答^[18]。CD40 和 CD40L 是由许多类型细胞表达的, 但 CD40L 作为一种裂解产物主要来源于激活的血小板。机体 CD40L 的缺乏或是造血 CD40 的缺乏会减少动脉粥样硬化病变的大小, 可通过细胞内的配体 TRAF6 能够诱导形成一个稳定的斑块^[19]。如果已激活的野生型血小板被注入到 apoE^{-/-} 小鼠中与 CD40L 缺乏的血小板相比, 动脉粥样硬化的斑块是增加的^[19]。

4 抗血小板药物的临床应用

动脉粥样硬化血栓形成是影响心、脑血管和外周动脉的全身系统性疾病。血小板在动脉粥样硬化血栓形成和发展中起着重要作用, 目前双联抗血小板治疗 (阿司匹林和 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂) 是急性冠脉综合征 (ACS) 患者接受经皮冠脉介入治疗 (PCI) 前后的主要治疗方法。双联抗血小板治疗目的是减少缺血及支架内血栓事件的发生。国内外已有大量有关抗血小板药物在临床应用的研究, 目前临床应用最广泛的 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂是氯吡格雷, 在 CREDO 研究^[20] 发现, 接受 PCI 的患者联合应用阿司匹林和氯吡格雷一年的长期结果下显示, 死亡、心肌梗死 (MI) 及卒中的联合终点事件减少 27%。长期的氯吡格雷治疗 (12 个月) 对炎症反应是否存在影响, 所造成的影响随着时间的推移是否能够趋于稳定, 这一问题在 ELAPSE 研究^[21] 试验中得出了结论: 氯吡格雷以及其他 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂, 尽管可以抑制血小板的聚集, 但是可以导致血小板的激活和不可避免的炎症副作用。该药存在需要代谢活化、起效慢、药物抵抗率高、对 P₂Y₁₂ 受体不可逆性抑制、停药后血小板功能恢复时间长等缺点。替格瑞洛是一种

新型直接起效的可逆性 P₂Y₁₂ 受体抑制剂, 克服了氯吡格雷的局限性, 达到快速起效, 更强更均一抑制血小板功能。在 PLATO 研究^[22]中, 替格瑞洛瑞罗优于氯吡格雷, 减少 ACS 的主要不良心血管事件(MACE), 心血管死亡风险下降 1.1%, 改善 ACS 患者的预后。此外 PLATO 研究结果显示, 氯吡格雷组与替格瑞洛组支架内血栓发生率分别为 1.9% 比 1.3% (风险比 0.67, 95% 可信区间 0.50~0.91, $P=0.004$)。抗血小板抗凝治疗是 ACS 治疗策略的重中之中, 然而, 策略的某些方面, 极具国际影响力的欧美两大最新指南却不尽相同^[23]。因此在临床中, 我们需要结合指南、共识以及患者的不同情况进行有针对性的个体化抗血小板治疗。

5 小结与展望

综上所述, 人们发现动脉粥样硬化是多种炎症因子参与的炎症性疾病, 其已经成为严重威胁人类健康的疾病^[24]。目前我们认为血小板在动脉粥样硬化中的作用, 主要来自于动脉粥样硬化的动物模型, 对人类动脉粥样硬化的了解还是非常局限的。很多研究并没有告诉我们, 是否抗血小板药物在心血管死亡, 卒中和心肌梗死中起到了减少斑块破裂的有效作用, 还需今后的研究进一步探索, 其可能在稳定斑块及减小斑块大小或仅仅在抑制血栓及出血中起到了一定的作用。随着对血小板在动脉粥样硬化中所起作用的认识的不断深入, 抗血小板药物在临床的应用已得到了推广, 并针对不同患者进行个体化抗血小板治疗, 进而改善动脉粥样硬化的并发症发生及预后。

参考文献

- [1] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*, 2011, 17: 1410-1422.
- [2] Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation*, 1991, 84: 613-617.
- [3] Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997, 96: 1102-1108.
- [4] Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *J Blood*, 2014, 123: 3037-3044.
- [5] Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 148-156.
- [6] Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets*, 2008, 19: 111-114.
- [7] Koenen RR, von Hundelshausen P, Nesmelova IV, et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat Med*, 2009, 15: 97-103.
- [8] Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, et al. CXCL4 down regulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages. *Circ Res*, 2010, 106: 203-211.
- [9] Shi G, Field DJ, Ko KA, et al. Platelet factor 4 limits Th17 differentiation and cardiac allograft rejection. *J Clin Invest*, 2014, 124: 543-552.
- [10] Chatterjee M, Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1 α): Basic mechanisms and clinical implications. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 1954-1967.
- [11] Döring Y, Pawig L, Weber C, et al. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease. *Front Physiol*, 2014, 5: 212-212.
- [12] Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S, Voight BF, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nature Genetics*, 2009, 41: 334-341.
- [13] Massberg S, Schürzinger K, Lorenz M, et al. Platelet adhesion via glycoprotein IIb integrin is critical for atheroprotection and focal cerebral ischemia: an in vivo study in mice lacking glycoprotein IIb. *Circulation*, 2005, 112: 1180-1188.
- [14] Srámek A, Bucciarelli P, Federici AB, et al. Patients with type 3 severe von Willebrand disease are not protected against atherosclerosis: results from a multicenter study in 47 patients. *Circulation*, 2004, 109: 740-744.
- [15] Schulz C, Konrad I, Sauer S, et al. Effect of chronic treatment with acetylsalicylic acid and clopidogrel on atheroprotection and atherothrombosis in ApoE-deficient mice in vivo. *J Thromb Haemost*, 2008, 99: 190-195.
- [16] Japp AG, Chelliah R, Tattersall L, et al. Effect of PSI-697, a novel P-selectin inhibitor, on platelet-monocyte aggregate formation in humans. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e006007.
- [17] Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selection antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2048-2055.
- [18] Dirk L, Eijgelaar WJ, Biessen EAL, et al. The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis. *Thromb Haemost*, 2009, 102: 206-214.
- [19] Lievens D, Von HP. Platelets in atherosclerosis. *J Thromb Haemost*, 2011, 106: 827-838.
- [20] Aronow HD, Steinhilbl SR, Brennan DM, et al. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J*, 2009, 157: 369-374.
- [21] Saw J, Madsen EH, Chan S, et al. The ELAPSE (Evaluation of Long-Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti-Inflammatory Effects) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1826-1833.
- [22] James S, Åkerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*, 2009, 157: 599-605.
- [23] 陈纪林, 郭远林. 急性冠状动脉综合征抗血小板治疗欧美指南之异同. *中国循环杂志*, 2015, 3: 201-203.
- [24] 张小娟, 任满意, 曹晓青, 等. 趋化因子受体 6 基因敲除对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响. *中国循环杂志*, 2014, 29: 300-303.

(收稿日期: 2015-11-11)

(编辑: 曹洪红)