

血小板: 动脉粥样硬化的诱导者和推动者

项 荣^{1,2*} 郭红山¹ 孙开琪¹⁽¹中南大学生物科学与技术学院细胞生物学系, 长沙 410013;²中南大学湘雅二医院, 长沙 410011)

摘要 动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程, 已有很多理论从不同的角度来解释动脉粥样硬化的发病机制, 但任何一种学说都不能全面地解释其发病机制。在动脉粥样硬化的形成与发展中, 内皮细胞、白细胞、血小板和内膜平滑肌细胞作为主要参与者, 通过与细胞因子、生长因子等作用, 组成一个复杂的网络结构, 诱发动脉粥样硬化的发生、发展。血小板在动脉粥样硬化形成过程中的重要作用也日益被人们所认知并接受。在动脉粥样硬化形成的初级阶段, 血小板在一定程度上诱导了斑块的形成, 而在晚期的并发症中也起了重要作用。本文侧重总结了血小板与动脉粥样硬化进程的重要关系, 以为推动动脉粥样硬化的早期诊断和抗血小板治疗提供重要的理论依据。

关键词 动脉粥样硬化; 血小板; 炎症; 抗血小板治疗

1 血小板诱发动脉粥样硬化形成的机理

动脉粥样硬化的裂痕是一种动脉内膜层的局部不对称性加厚, 是由多种细胞、结缔组织、脂质和一些碎屑组成的。血小板在血液凝固、维持内环境稳定以及血栓性疾病的致病过程中发挥了重要作用。血管损伤后, 血小板聚集在此区域, 吸引其他血小板以促进凝血, 并形成止血栓来防止出血。富集血小板的血栓一般多集中形成在破损或被侵蚀的斑块表面, 造成血流部分或完全堵塞, 因此血小板与动脉粥样硬化斑块的相互作用促进了血栓的形成。血小板可以和内皮细胞以及白细胞一起诱发动脉粥样硬化的形成, 并参与了动脉粥样硬化晚期并发症的形成^[1-4]。其中, 血小板诱导动脉粥样硬化的形成过程^[5]主要包括以下几个方面。

1.1 血小板的激活

研究表明血小板是炎症介质的来源之一, 经过炎症触发激活的血小板是动脉粥样硬化血栓的重要组成部分^[6]。血小板的激活在动脉粥样硬化的各个阶段都可以发生, 而在早期则最为显著。在这一时期, 造成血小板激活的主要因素有: 动脉粥样硬化中活性氧的产生和血管内皮细胞抗血栓特性的减弱, 以及促血栓和促炎症因子的剧增。另外, 血小板亦可通过 GPIb(糖蛋白 Ib)与内皮细胞血小板选择蛋白受体、血浆 von Willebrand 因子(vWF)相互作用而被激活^[7], 并由 vWF 介导来粘附到受损血管壁, 而 vWF 也正是心血管危险的特征性标记分子^[8,9], 这就暗示了激活的血小板与动脉粥样硬化之间有千丝万缕的联系。

1.2 激活的血小板的释放

在血小板被激活的同时, 释放储存在致密体, α -颗粒中的许多生物活性物质来实现其相关功能。研究发现血小板释放反应的剧烈程度可以通过次级二磷酸腺苷(ADP)介导的聚集反应程度来衡量, 而次级 ADP 介导的聚集反应又可以通过血小板因子-4(PF-4)、血小板因子-3(PF-3)和血清素等因子来衡量^[10]。被释放的物质除了来自血小板颗粒外, 也有可能来自临时合成并及时释放的物质, 如血栓烷 A_2 (TXA₂)。已经发现有两种途径来实现此释放过程: TXA₂ 途径和磷脂酶 C 途径^[11]。

血小板在激活的同时还释放出多种粘附和促炎症因子, 其中 α -颗粒因含有大量的粘附和愈合蛋白分子而成为其中最重要的一种^[12]。 α -颗粒是血小板参与止血、血栓形成等多种生理、病理过程的重要分子基础, 在一些研究当中可以作为动脉粥样硬化的评价指标之一^[13]。而在血脂异常并伴有低高密度脂蛋白胆固醇的病人血样中经常会发现有 β -血小板球蛋白(β -TG)和血小板因子-4(PF-4)^[14]。而且研究证明由 PF-4 引发的单核细胞和其他淋巴细胞的趋化性增强了氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)对血管壁细胞如内皮细胞和平滑肌细胞的粘附; 血小板源性生长因子(PDGF)可以诱发单核细胞表面抗原的增生, 在一定程

收稿日期: 2010-01-04 接受日期: 2010-08-27

国家自然科学基金(No.30800476), 教育部博士点基金新教师项目(No.200805331129)和国家级大学生创新性课题(No.YA09048)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0731-82650418, Fax: 0731-82650230, E-mail:

shirlesmile@yahoo.com.cn

度上加速了动脉粥样硬化的形成,是刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移的主要生长因子;另外,研究发现冠心病人的血液中趋化因子 RANTES(一种可以调节活化正常 T 细胞表达和分泌的因子)含量明显高于正常人,并已证实趋化因子 RANTES 参与了冠心病及其并发症发生^[15];除此之外,由大量的血小板粘附颗粒和促炎症因子组成的血小板微粒,也可经活化的血小板释放入血,并和活化的血小板一起参与了众多的炎症反应。

研究表明,动脉粥样硬化的病理表现与肝硬化、类风湿性关节炎、肾小球硬化、纤维化和慢性胰腺炎等慢性炎症纤维增生性疾病类似,也具有炎症病理的基本表现形式。炎症有加速脂蛋白促动脉粥样硬化形成的作用,而活化的血小板通过释放多种促炎症因子来参与炎症的形成,从而促进内皮细胞的粘附和加速炎症的发生来诱发动脉粥样硬化斑块的形成^[16,17]。

1.3 血小板的聚集

血小板与血小板之间的相互粘着,称为血小板聚集。这一过程需要纤维蛋白原、钙离子及血小板膜上的糖蛋白 IIb/IIIa 等参与。血小板激活之后,许多活化的血小板便结合在一起,同时也释放了血小板功能物质,如 ADP 后,在电镜下可以观察到血小板的形态发生改变,糖蛋白 IIb/IIIa 受体部位暴露。血小板通过形成糖蛋白 IIb/IIIa 二聚体的形式聚集形成初级止血栓,并由血小板颗粒中的物质来结合到纤维蛋白原等蛋白上,这样便可以刺激更多的血小板来参与其聚集反应。此外,生理性和病理性致聚剂可引起血小板内第二信使的变化,通过一系列信号转导过程而导致血小板的聚集。聚集的血小板可吸附血浆中的多种凝血因子,如凝血因子 I、V、XI 等,使聚集处的凝血因子浓度升高,可在一定程度上诱发动脉粥样硬化斑块的形成。而且,血小板的聚集能进一步加剧后续的炎症反应^[18]。

血小板的激活、释放以及聚集,是动脉粥样硬化形成的重要病理基础。同时,血小板作用于动脉粥样硬化相关细胞,推动动脉粥样硬化的发展。

2 血小板推动动脉粥样硬化发展的机理

血小板能推动动脉粥样硬化的发展,其作用机理主要包括有:活化的血小板的循环;活化的血小板与血管内皮的粘附;内皮细胞的激活;血小板分泌细胞因子以及血管平滑肌细胞的增殖。

2.1 活化的血小板的循环

血小板的激活伴随着其形态、生理状态和膜成分的改变。这些改变将增加内源性血小板蛋白和血浆蛋白的表达。一系列的血小板止血等生物学功能也归因于其膜成分的改变。受刺激后活化的血小板可通过结合 vWF、纤维蛋白原、粘连蛋白、凝血蛋白等来参与血小板粘附和聚集^[19]。聚集的血小板加速血液变为血凝块,成为推动动脉粥样硬化斑块形成与发展的“帮凶”。

2.2 活化的血小板与血管内皮的粘附

血管内皮细胞功能异常是动脉粥样硬化形成的必要条件。活化的血小板通过释放多种粘附分子参与血管内皮的粘附。血小板与内皮细胞的相互作用可以通过以下两条途径实现:一是活化的血小板能通过其分泌的糖蛋白 IIb-IIIa、血小板选择素和内皮细胞的细胞间粘附分子-1(ICAM-1)等的介导主动粘附到内皮细胞上;二是未活化的血小板被活化的内皮细胞“捕获”而粘附到内皮细胞上。众多血小板分子,如糖蛋白 IIb-IIIa、CD40 分子、CD40 配体分子(CD40L)、血小板选择素以及血小板微粒都参与此过程^[20]。由此可见,血小板通过多种途径作用于血管内皮细胞,使异常的内皮细胞在动脉粥样硬化的发展中“使坏”。

2.3 内皮细胞的激活

CD40 分子是内皮细胞激活的主要“开关”,并且在各种体细胞中都有广泛表达。内皮细胞的激活与血小板的激活不同,主要通过 T 细胞传递 CD40L 分子而激活。CD40L 通过激活后,可以在包括 T 细胞和血小板等许多细胞的表面表达。在内风湿性关节炎,动脉粥样硬化等慢性炎症病变中,血管内皮细胞、单核(或)巨噬细胞、成纤维细胞等的 CD40 分子过激活,也会导致促炎症因子和粘附分子的急剧表达。血小板在血管内皮炎症和动脉粥样硬化中的异常激活将引起血浆 CD40L 水平的增高。实验表明,阻断 CD40L 分子的表达可以治疗如动脉粥样硬化等炎症性疾病。血小板表达的 CD40L 分子,广泛分布于人体的大小血管中,故是引起血栓的危险信号^[21,22]。过量的 CD40L 分子可成为我们身体里面自由移动的“炸弹”,激活内皮细胞来参与动脉粥样硬化的发生。

2.4 血小板分泌细胞因子

血小板可通过血小板选择素/血小板选择素糖蛋白配体-1与白细胞以及淋巴细胞相互作用来诱导相应细胞的激活和炎症因子,包括肿瘤坏死因子

(TNF)、白细胞间介素、淋巴因子、单核因子、干扰素、集落刺激因子以及转化生长因子等的释放^[23]。血小板与多种细胞的特定受体结合并由此激活 JAK-STAT、NF- κ B 和 Smad 等信号传导通路, 通过细胞粘附, 细胞渗透和细胞凋亡来触发抗炎症反应^[24]。血小板结合到白细胞和内皮细胞后也可诱发单核细胞转变成巨噬细胞, 对动脉粥样硬化的形成, 发展以及斑块的延伸在一定程度上起了决定作用^[25]。血小板与相应细胞因子相互作用的潜在机制也部分解释了动脉粥样硬化的形成与发展。

2.5 血管平滑肌细胞的增殖

血管平滑肌细胞的过度增殖是动脉粥样硬化的一个显著特征。动脉内膜受损后, 血小板粘附聚集于受损处, 脱颗粒释放出 PDGF, 在趋化血小板和粒细胞聚集的同时, 刺激血管平滑肌细胞迁移至内膜增殖。血管平滑肌细胞的过度增殖, 将反过来诱导内皮细胞的大量凋亡, 导致血管内皮功能异常, 异常的内皮细胞为动脉粥样硬化的产生提供了“温床”, 而大量增殖的平滑肌细胞也会进一步使血管变窄, 加剧动脉粥样硬化的发展^[26]。

越来越多的证据表明, 血小板在动脉粥样硬化的形成与发展过程中, 起着至关重要的作用, 是动脉粥样硬化的诱导者和推动者。

3 展望

血小板的功能和动脉粥样硬化的发生与发展密切相关, 但其分子机制尚未完全明了, 仍有待更进一步研究。临床资料显示, 动脉粥样硬化患者血小板功能多数亢进, 同时也对各种致敏因素敏感, 因此抗血小板聚集药物是动脉粥样硬化治疗中不可缺少的手段。

研究人员发现用抗 CD40L 的单克隆抗体的类似药物来阻断 CD40 与 CD40L 之间的相互作用, 可有效地抑制血小板的激活, 这就提示抗 CD40L 单抗对动脉粥样硬化的临床治疗将具有良好的应用前景^[27]。

血小板活化因子(PAF)为一重要的炎症介质, 在诸多血液循环障碍疾病中起了重要的病理生理作用, 而传统中药红花成分中有拮抗 PAF 的作用, 故常用于治疗动脉粥样硬化、脑血栓等多种血液循环障碍性疾病, 目前已将其研发为一新型心脑血管药物上市, 其市场前景也相当被看好^[28]。

阿司匹林作为抗血小板疗法的基石, 能够抑制血小板激活后触发的血栓烷 A₂ 的合成, 而血栓烷 A₂ 是

血小板聚集的一种重要介质。另一主要抗血小板药物为噻吩并吡啶类药物氯吡格雷, 它可阻止血小板 P2Y₁₂(血小板激活过程中的一种二磷酸腺苷受体)介导的血小板激活及聚集。临床研究证实, 在阿司匹林中加用氯吡格雷能进一步降低急性冠脉综合症和动脉粥样硬化患者血栓形成事件的风险, 故此联合抗血小板方案已在临床上得到广泛应用^[29]。随着血小板与动脉粥样硬化的关系的逐渐明了, 抗血小板的治疗势必为动脉粥样硬化的治疗带来新的曙光。

参考文献(References)

- 1 管阳太. 动脉粥样硬化血栓形成与脑卒中的抗血小板治疗. 上海医学 2009; 32(4): 271-5.
- 2 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352(16): 1685-95.
- 3 Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. Microcirculation 2005; 12(3): 247-58.
- 4 Gawaz M, Stellos K, Langer HF. Platelets modulate atherogenesis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells. J Thromb Haemost 2008; 6(2): 235-42.
- 5 Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-26.
- 6 Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357(24): 2482-94.
- 7 Huo Y, Ley KF. Role of Platelets in the Development of Atherosclerosis. TCM 2004; 14(1): 18-22.
- 8 Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. Blood 2009; 114(6): 1158-65.
- 9 Fuchs I, Frossard M, Spiel A, Riedmüller E, Laggner AN, Jilka B. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. J Thromb Haemost 2006; 4(12): 2547-52.
- 10 Tedgui A, Mallat Z. Platelets in Atherosclerosis: A New Role for β -Amyloid Peptide beyond Alzheimer's disease. Circ Res 2002; 90(11): 1145-6.
- 11 谷春芳, 李文肖. 糖尿病血管病变与血小板功能的研究现状. 中国慢性病预防与控制 2007; 15(3): 295-6.
- 12 Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 2001; 12(5): 261-73.
- 13 吕新全, 沈晓君, 韩桂英, 祁长荣, 王化玲. 血小板 α -颗粒膜蛋白-140 与动脉粥样硬化的关系. 郑州铁路职业技术学院学报 2001; 13(3): 59-60.
- 14 骆雷鸣, 李妍涵, 王金惠, 刘静, 薛浩, 曾强, 等. 低密度脂蛋白胆固醇血症对血小板胞浆游离钙及释放反应的影响. 中国实用内科杂志 2007; 127(18): 608-10.
- 15 王广, 王莹, 毛节明, 朱昀. 冠心病患者血浆趋化因子 RANTES 水平增高. 心肺血管病杂志 2006; 25(3): 176-7.
- 16 Memon RA, Stapraus L, Noor M. Infection and inflammation induce LDL oxidation *in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(6): 1536-42.

- 17 Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL2trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Inter Med* 2000; 247(3): 359-70.
- 18 缪薇, 朱榆红. 动脉粥样硬化发病机制和药物干预的研究现状. *医学综述* 2009; 15(3): 401-4.
- 19 Nieuwenhuis HK, van Oosterhout JJ, Rozemuller E, van Iwaarden F, Sixma JJ. Studies with a monoclonal antibody against activated platelets: Evidence that a secreted 53,000-molecular weight lysosome-like granule protein is exposed on the surface of activated platelets in the circulation. *Blood* 1987; 70(3): 838-45.
- 20 Palomo I, Toro C, Alarcon M. The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis. *Mol Med Rep* 2008; 1(2): 179-84.
- 21 Pluvinet R, Olivar R, Krupinski J, Herrero-Fresneda I, Luque A, Torras J, *et al.* CD40: an upstream master switch for endothelial cell activation uncovered by RNAi-coupled transcriptional profiling. *Blood* 2008; 112(9): 3624-37.
- 22 Phipps RP. CD40: Lord of the endothelial cell. *Blood* 2008; 112(9): 3531-2.
- 23 Chen J, Chen L, Wang G, Tang H. Cholesterol-dependent and independent CD40 internalization and signaling activation in cardiovascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(9): 2005-13.
- 24 Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(6): 539-52.
- 25 Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl. 1): 203-11.
- 26 Chervu A, Moore WS. An overview of intimal hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171(5): 433-47.
- 27 Mirabet M, Barrabés JA, Quiroga A, Garcia-Dorado D. Platelet pro-aggregatory effects of CD40L monoclonal antibody. *Mol Immunol* 2008; 45(4): 937-44.
- 28 陈琼, 顾仁樾, 周瑞. 藏红花对冠心病心绞痛患者血流变学的作用. *辽宁中医杂志* 1997; 24(8): 372-3.
- 29 马培奇. 抗血小板新药普拉格雷. *上海医药* 2009; 30(9): 407-8.

Platelets: the Initiator and Promoter of Atherosclerosis

Rong Xiang^{1,2*}, Hong-Shan Guo¹, Kai-Qi Sun¹

(¹Department of Cell Biology, School of Biological Science and Technology, Central South University, Changsha 410013, China; ²The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract Atherosclerosis is a complex pathological process, and a variety of theories have been proposed to explain the pathogenesis from different perspectives. However, none of these theories can explain the pathogenesis of atherosclerosis clearly. Endothelial cells, leukocytes, platelets and intimal smooth muscle cells are the major participants in the development of this disease. Together with cytokines, growth factors etc, they compose a complicated network-structure, which leads to the occurrence and development of atherosclerosis. Moreover, platelet and its significant role in the atherosclerosis pathogenesis have drawn more and more attention. In the initial stage of atherosclerosis, platelets induce the formation of atherosclerosis plaques, while they also contribute to the complications of atherosclerosis in the later stage. This article focuses on summarizing the relationship between platelets and atherosclerosis, so as to provide some vital theoretical foundations for the early diagnosis and anti-platelet therapy of atherosclerosis.

Key words atherosclerosis; platelet; inflammation; anti-platelet treatment

Received: January 4, 2010 Accepted: August 27, 2010

This work was supported by National Natural Science Foundation of China(No.30800476), the Ph.D. Programs Foundation of Ministry of Education of China(No.200805331129) and the National College of Innovative Projects(No.YA09048)

*Corresponding author. Tel: 86-731-82650418, Fax: 86-731-82650230, E-mail: shirlesmile@yahoo.com.cn