

血小板与动脉粥样硬化

陈 煜综述 李 剑 施海明审校

【摘要】 动脉粥样硬化受多种遗传因素和外界因素的影响,其发病机制与血栓形成、脂质浸润及损伤炎症反应等有关。研究证实,血小板参与动脉粥样硬化的形成,但其机制尚未阐明,可能与血小板激活引起炎症反应、血小板释放细胞因子、血小板介导内皮黏附以及相关脂蛋白调节有关。

【关键词】 动脉粥样硬化;血小板;载脂蛋白 E;细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.005

动脉粥样硬化是一种以中等和大动脉斑片状内膜下增厚(动脉粥样化)为特征的病变,主要表现为动脉内膜下脂质沉积,并伴有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,最终逐步发展形成动脉粥样硬化性斑块。临床上以主动脉、冠状动脉及脑动脉多见,常导致管腔闭塞或管壁破裂出血等严重后果,已成为引起心、脑血管疾病的主要原因之一。动脉粥样硬化受多种遗传因素和外界因素的影响^[1],其发病机制主要涉及血栓形成、脂质浸润和损伤炎症反应,许多研究证实,血小板在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用,本文就近年来的相关研究作一综述。

1 血小板与炎症反应

血小板不仅具有促进血栓形成的作用,而且是炎症和动脉粥样硬化的重要关联体。被激活后的血小板通过表达和释放炎症介质,诱导白细胞的炎症作用,促进内皮细胞活化及变性,形成动脉粥样硬化和血管血栓性病变^[2]。Koenen 等^[3]研究认为,血小板衍生的趋化因子可以介导炎症反应,引起白细胞对血管的损伤,使血管出现功能障碍,促进血管内膜增厚导致动脉粥样硬化。进一步研究证实,血小板活化后可以大量表达基质细胞衍生因子-1,后者可以诱导 CD34⁺ 干细胞分化成为巨噬细胞和泡沫细胞,导致白细胞向血管内皮细胞趋化,单核细胞向血管内膜下渗出形成泡沫细胞,引起动脉粥样硬化^[4]。此外,血小板还可通过促进树突状细胞

的循环,影响其功能,参与调节动脉粥样硬化的免疫反应。

2 血小板与细胞因子释放

在动脉粥样硬化的病程进展中,存在血小板和多种细胞因子相互作用的失衡。血小板的致密颗粒、 α 颗粒、溶酶体、管道系统、胞质等可以释放或表达多种细胞因子,如趋化因子、血小板因子 4、P-选择素等;细胞因子类似物,如白细胞介素-1 β 、细胞表面分化抗原 40 配体等。这些物质相互作用,并与相应蛋白结合,调节血栓形成、炎症发生和血管重构^[5]。

血小板释放的趋化因子通过 P-选择素作用,可触发单核细胞黏附于炎症粥样硬化斑块的血管内膜,加速动脉粥样硬化的形成^[6]。血小板因子 4 能促进体内动脉粥样硬化病变的发展^[7],其机制可能与以下因素有关:诱导单核细胞分化为巨噬细胞;抑制细胞表面低密度脂蛋白受体降解,加重低密度脂蛋白在细胞内的滞留^[8];提高巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取率。Woller 等^[9]发现,被激活释放出的血小板因子 4 与单核细胞结合后,释放大量的活性氧,产生细胞毒性,导致内皮细胞的程序性凋亡,造成内皮细胞损伤。提示血小板因子 4 可通过氧化应激引起相关血管病变,如动脉粥样硬化或缺血-再灌注损伤。此外,血小板因子 4 能通过独特的巨噬细胞转录途径,将单核细胞分化成巨噬细胞^[10],并抑制巨噬细胞上的血红蛋白清道夫受体(CD163),使其不能正常上调具有保护作用的血红蛋白加氧酶-1 的水平,从而引起动脉粥样硬化^[11]。

白细胞介素-1 β 是一种典型血小板源性的内皮

作者单位:200040 上海,复旦大学中西医结合研究所(陈 煜);
200040 上海,复旦大学附属华山医院内科(李 剑 施海明)

细胞激活物,广泛分布于静止状态的血小板及内皮细胞表面。血小板激活时,白细胞介素-1 β 的前信使核糖核酸通过与血小板膜糖蛋白 II b/III a 的结合,在信使核糖核酸结合蛋白的调节下,依赖于 P38 丝裂原活化蛋白激酶途径产生白细胞介素-1 β 前体,并进一步加工生成具有生物活性的白细胞介素-1 β ^[12]。后者通过刺激妊娠相关血浆蛋白 A mRNA 的表达,促进内皮血管细胞黏附分子、内皮细胞间黏附分子及单核细胞趋化蛋白-1,调节单核细胞向炎症内皮趋化过程以及动脉粥样硬化的生成^[13]。

血小板释放的 CD40 配体亦可以导致内膜的炎症反应。CD40 配体与血管内皮细胞的 CD40 结合后,使内皮白细胞介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 的合成和分泌增加,两者均是作用于中性粒细胞和单核细胞的主要趋化因子。同时,血小板 CD40 配体能提高 E 选择素、血管细胞黏附分子-1 和内皮细胞间黏附分子-1 的受体表达,这些分子能够介导中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞对炎症时血管壁的黏附。Chandler 等^[14]发现,CD40 配体依赖血小板膜糖蛋白 II b/III a 介导的黏附作用,参与血小板源性炎症介质因子的释放。通过阻断血小板膜糖蛋白 II b/III a 降低血小板 CD40 配体的表达,使血浆中游离的 CD40 配体水平下降,可减少血管凝血和内皮组织炎症活动。Chakrabarti 等^[15]研究发现,缺氧可以加强 CD40 配体对内皮细胞和单核细胞的炎症反应,诱导氧化应激,使活性氧的产生以及内皮细胞间黏附分子-1 的合成增加,并激活应激反应蛋白,启动内皮损伤。

3 血小板与内皮细胞黏附

完整非活化状态的内皮细胞可以阻止血小板与细胞外基质的黏附。内皮细胞通过环氧化酶 2、前列环素、前列腺素等的合成,调节血小板反应性^[16,17]。Aoki 等^[18]发现,在血液流动高剪切力的作用下,可诱导激活血小板,引起鞘氨醇-1-磷酸在内皮细胞内的大量蓄积,并使内皮细胞表面的鞘氨醇-1-磷酸受体 mRNA 水平表达上调,从而通过鞘氨醇-1-磷酸途径增强血小板与内皮细胞的黏连作用。Woodfin 等^[19]研究证实,通过特异性抗血小板内皮细胞黏附分子-1 抗体的干预,可抑制白细胞的迁移。提示血小板内皮细胞黏附分子-1 可促进白细胞的迁移,造成白细胞外渗,诱发动脉粥样硬化。研究发现,血小板内皮细胞黏附分子-1 可能是通过

α II b β 3 信号传导增强激发整合素的活化从而导致细胞迁移^[20]。

血小板分别通过细胞膜糖蛋白 I b-V-IX、细胞膜糖蛋白 VI 黏附血管性血友病因子和胶原,导致血小板活化以及血小板膜糖蛋白 II b/III a、血小板膜糖蛋白 I a/II a 的变形和释放,同时在 α II b β 3 受体的作用下,诱导更多的血小板聚集,参与动脉粥样硬化的发展演变。Vischer 等^[21]研究发现,血管性血友病因子参与白细胞与内皮细胞的相互作用,并通过血小板构建炎症、血栓、动脉粥样斑块三者之间的重要联系。David 等^[22]证实血管性血友病因子还可通过血小板膜糖蛋白 I b-V-IX 复合体触发血小板膜糖蛋白 GP I b β ,参与血小板膜激活及其形态的改变。

4 血小板与脂蛋白调节

动脉粥样硬化与胆固醇、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B/E 呈正相关性。Pawelczyk 等^[23]研究发现,高脂血症患者中血小板的组成和功能会发生相应的改变,这可能与循环系统中脂蛋白会影响血小板的表型变化有关。载脂蛋白 E 作为极低密度脂蛋白、乳糜微粒和高密度脂蛋白的主要成分,参与胆固醇的逆向转运,将胆固醇从肝外组织转移至肝脏。在建立载脂蛋白 E(-/-)小鼠模型中,发现小鼠的血清总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白含量显著升高,主动脉内膜出现散在的脂质沉积,具有明显的动脉粥样硬化症状^[24]。Buga 等^[25]对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠注射 L-4F(一种载脂蛋白 A-I 的模拟肽)后,发现反映血小板活性的相关指标如血栓素 A₂、前列腺素 D₂/E₂ 以及 12-羟基 5,8,10,14-二十碳四烯酸的水平明显下降。这提示通过调节部分脂蛋白的水平可以降低高脂血症时血小板与血浆氧化脂质结合后的高反应性状态,证明高脂血症与血小板的过度反应有关。

Assinger 等^[26]在对高密度脂蛋白胆固醇的研究中发现,正常生理情况下,高密度脂蛋白胆固醇由于自身的抗炎和抗氧化特性,可以抑制低密度脂蛋白胆固醇被氧化修饰,阻止氧化低密度脂蛋白的促炎作用,有效清除包括次氯酸等在内的部分氧化剂,减少组织细胞因氧化效应造成的损伤,拮抗动脉粥样硬化进展。然而,吞噬次氯酸后的高密度脂蛋白胆固醇转变成一种促炎物质,能瞬时提高细胞内钙浓度,引起血小板聚集,这种效应呈剂量依赖

关系;同时,其还可直接阻断血小板脂蛋白结合域的血小板反应蛋白以及清道夫受体 CD36,成为诱导产生动脉粥样硬化易感因子之一。

此外,在动脉粥样硬化形成的过程中,氧化低密度脂蛋白可使与巨噬细胞清道夫受体结合而被摄取形成的巨噬源性泡沫细胞、吞噬脂质而形成的肌源性泡沫细胞坏死崩解,形成糜粥样坏死物,导致粥样斑块形成。Daub 等^[27]研究发现,负载氧化低密度脂蛋白的血小板,相比单纯携带外源性低密度脂蛋白或氧化低密度脂蛋白以及不携带氧化低密度脂蛋白的血小板,可以诱导内皮细胞表达更多的内皮细胞间黏附分子-1,从而促进血小板与内皮细胞的黏附作用。同时,此类负载氧化低密度脂蛋白的血小板能诱导 CD34⁺ 祖细胞发展成为泡沫细胞,并抑制内皮细胞的再生,提示氧化低密度脂蛋白可以明显促进动脉粥样硬化和血管炎症的发生。

总之,血小板功能异常在动脉粥样硬化的形成中起着关键作用。如果能有效缓解或者控制血小板的致斑块作用,将为防治动脉粥样硬化提供一条新的思路。

参 考 文 献

- [1] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(2): 515-581.
- [2] Badimon L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(Suppl 1): 30-39.
- [3] Koenen RR, Weber C. Platelet-derived chemokines in vascular remodeling and atherosclerosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 163-169.
- [4] Stellos K, Seizer P, Bigalke B, et al. Platelet aggregates-induced human CD34⁺ progenitor cell proliferation and differentiation to macrophages and foam cells is mediated by stromal cell derived factor 1 in vitro[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 139-145.
- [5] King SM, McNamee RA, Hough AK, et al. Platelet dense-granule secretion plays a critical role in thrombosis and subsequent vascular remodeling in atherosclerotic mice[J]. *Circulation*, 2009, 120(9): 785-791.
- [6] von Hundelshausen P, Koenen RR, Sack M, et al. Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium[J]. *Blood*, 2005, 105(3): 924-930.
- [7] Sachais BS, Turrentine T, Dawicki McKenna JM, et al. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE^{-/-} mice[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(5): 1108-1113.
- [8] Lambert MP, Wang Y, Bdeir KH, et al. Platelet factor 4 regulates megakaryopoiesis through low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) on megakaryocytes[J]. *Blood*, 2009, 114(11): 2290-2298.
- [9] Woller G, Brandt E, Mittelstädt J, et al. Platelet factor 4/CXCL4-stimulated human monocytes induce apoptosis in endothelial cells by the release of oxygen radicals[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 936-945.
- [10] Gleissner CA, Shaked I, Little KM, et al. CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 4810-4818.
- [11] Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, et al. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 203-211.
- [12] Lindemann S, Krämer B, Seizer P, et al. Platelets, inflammation and atherosclerosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(Suppl 1): 203-211.
- [13] Conover CA, Harrington SC, Bale LK. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(3): 213-220.
- [14] Chandler AB, Earhart AD, Speich HE, et al. Regulation of CD40L (CD154) and CD62P (p-selectin) surface expression upon GP II b-III a blockade of platelets from stable coronary artery disease patients[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(1): 44-52.
- [15] Chakrabarti S, Rizvi M, Pathak D, et al. Hypoxia influences CD40-CD40L mediated inflammation in endothelial and monocytic cells[J]. *Immunol Lett*, 2009, 122(2): 170-184.
- [16] Navarrete CM, Pérez M, de Vinuesa AG, et al. Endogenous N-acyl-dopamines induce COX-2 expression in brain endothelial cells by stabilizing mRNA through a p38 dependent pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(12): 1805-1814.
- [17] Iniguez MA, Cacheiro-Llaguno C, Cuesta N, et al. Prostanoid function and cardiovascular disease [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(3): 201-209.
- [18] Aoki S, Osada M, Kaneko M, et al. Fluid shear stress enhances the sphingosine 1-phosphate responses in cell-cell interactions between platelets and endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(4): 1054-1057.
- [19] Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, et al. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1[J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6246-6257.
- [20] Jones CI, Garner SF, Moraes LA, et al. PECAM-1 expression and activity negatively regulate multiple platelet signaling pathways[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(22): 3618-3624.

- [21] Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(6):1186-1193.
- [22] David T, Strassel C, Eckly A. The platelet glycoprotein GPIb beta intracellular domain participates in von Willebrand factor induced-filopodia formation independently of the Ser 166 phosphorylation site[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(5):1077-1087.
- [23] Pawelczyk M, Baj Z, Chmielewski H, et al. The influence of hyperlipidemia on platelet activity markers in patients after ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(2): 131-137.
- [24] Yuan Z, Su Z, Miyoshi T, et al. Quantitative trait locus analysis of circulating adhesion molecules in hyperlipidemic apolipoprotein E-deficient mice[J]. Mol Genet Genomics, 2008, 280(5): 375-383.
- [25] Buga GM, Navab M, Imaizumi S, et al. L-4F alters hyperlipidemic (but not healthy) mouse plasma to reduce platelet aggregation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(2):283-289.
- [26] Assinger A, Schmid W, Eder S, et al. Oxidation by hypochlorite converts protective HDL into a potent platelet agonist[J]. FEBS Lett, 2008, 582(5): 778-784.
- [27] Daub K, Seizer P, Stellos K, et al. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation[J]. Semin Thromb Hemost, 2010,36(2): 146-156.
- (收稿:2010-11-29 修回:2011-01-25)
(本文编辑:朱 映)

~~~~~  
(上接第 140 页)

- [16] Gold MR, Linde C, Abraham WT, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure [J]. Heart Rhythm, 2010, Dec 23. [Epub ahead of print]
- [17] Kies P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(9):1111-1114.
- [18] Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden cardiac death in heart failure? [J]. Circ Res, 2004, 95(8):754-763.
- [19] Berger T, Hanser F, Hintringer F, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005, 16(6):611-617.
- [20] Huysduynen BHV, Swenne CA, Bax JJ, et al. Dispersion of repolarization in cardiac resynchronization therapy[J]. Heart Rhythm, 2005, 2(12):1286-1293.
- [21] Alonso C, Ritter P, Leclercq C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate variability in patients with chronic systolic heart failure and intraventricular conduction delay[J]. AmJ Cardiol, 2003, 91(9):1144-1147.
- [22] Sredniawa B, Lenarczyk R, Musialik-Lydka A, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2009, 32 (Suppl 1): S90-S93.
- [23] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure[J]. N Engl J Med, 2005,352(15):1539-1549.
- (收稿:2011-01-25 修回:2011-03-24)  
(本文编辑:金谷英)