

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20194145

· 综述 ·

血小板活化及其相关免疫反应在脓毒症中的作用

江贵军, 吕菁君

(武汉大学人民医院急诊科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 血小板活化在脓毒症发生及发展过程中具有重要作用。在脓毒症期间, 血小板被激活后可引起内皮细胞损伤, 并促使中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)以及微血栓的形成, 加重脓症患者体内凝血功能紊乱及炎症反应失调, 最终导致患者发生多器官功能障碍(MODS)。感染时, 血小板还参与机体的先天性免疫反应及获得性免疫反应过程, 通过与免疫介质相互作用, 血小板在积极防卫病原体入侵、扩散的同时, 也可能因免疫过度而使病情加重, 甚至引起脓毒性休克。本文主要介绍血小板活化在脓毒症发生、发展过程中的作用, 同时重点突出血小板参与的免疫反应在机体感染时的作用。

[关键词] 血小板活化; 脓毒症; 炎症反应; 免疫反应

[中图分类号] R459.7 R631

The role of platelet activation and related immune response in sepsis

JIANG Gui-jun, LV Jing-jun (Department of Emergency Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] Platelet activation plays an important role in the occurrence and development of sepsis. During sepsis stage, platelet activation can cause endothelial cell damage, promote the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) and microthrombosis, aggravate coagulation dysfunction and inflammatory response disorder, and ultimately lead to multiple organ dysfunction syndrome(MODS) in septic patients. During the infection, platelets also participate in the process of congenital immune response and acquired immune response, through the interaction with immune mediators, platelets can actively defend the invasion and spread of pathogens, but also may aggravate the disease and even cause septic shock due to overactive immune response. This paper mainly introduces the role of platelet activation in the occurrence and development of sepsis, and highlights the role of platelet-mediated immune response in anti-infection of human body.

[Key words] platelet activation; sepsis; inflammatory response; immune response

血小板活化在脓毒症发生及发展过程中具有重要作用。在脓毒症期间, 血小板被激活后可引起内皮细胞损伤, 并促使中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)以及微血栓的形成, 加重脓症患者体内凝血功能紊乱及炎症反应失调, 最终导致患者发生多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。另外, 在感

染时, 血小板还参与机体的先天性免疫反应及获得性免疫反应过程, 通过与免疫介质相互作用, 血小板在积极防卫病原体入侵、扩散的同时, 也可能因免疫过度而使病情加重, 甚至引起脓毒性休克。本文主要介绍血小板活化在脓毒症发生、发展过程中的作用, 同时重点突出血小板参与的免疫反应在机体感染时的作用。

[收稿日期] 2018-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金(No:81372020); 武汉大学人民医院引导基金(No:RMYD2018Z15)

[作者简介] 江贵军(1994-), 男(汉族), 湖北省鄂州市人, 硕士研究生, 主要从事急诊与重症医学研究。

[通信作者] 吕菁君 E-mail:lvjingjun@whu.edu.cn

1 背景

脓毒症是指病原体经血液播散后引起全身性感染的一类症候群,神经内分泌途径、代谢性途径及免疫性途径等共同参与了脓毒症的发生和发展,其中免疫反应失调是该病的重要病理基础之一^[1-2]。作为一种病理机制复杂和病死率较高的疾病,“脓毒症3.0”将其定义为“宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍”^[3]。当病原体侵袭机体时,凝血系统在感染部位激活以及局部微血管血栓形成均起着防卫作用,从而限制感染通过“免疫相关性血栓形成”进一步损伤机体^[4]。局部感染时,血小板释放炎症因子和招募炎症细胞,并且黏附在细菌和上皮细胞表面,最终形成微血栓,防止感染蔓延,但是在脓毒症患者体内,机体的这种保护机制被过度激活,导致患者体内炎症反应失衡,最终引起MODS^[5]。脓毒症期间,炎症-凝血反应和损伤的内皮细胞都会引起血小板激活,激活的血小板与炎症介质以及内皮细胞的相互作用又可以进一步加重全身炎症反应和凝血功能异常,从而形成“炎症-血小板活化-炎症”的恶性循环,最终导致患者出现严重的微循环障碍和器官功能损伤^[6]。另外,我们通常只注重血小板在早期止血过程的作用,而忽视了血小板其他方面的功能,近几年研究^[7-10]表明,血小板在免疫反应过程中也具有重要作用。血小板在机体止血和凝血过程中所起的作用毋庸置疑,但在脓毒症期间,很少发生因血小板减少而导致出血的情况,这种出血性并发症导致脓毒症患者死亡的病例相当少见,因此研究者们更加关注血小板在免疫应答过程中的作用^[11],血小板参与的免疫应答也许是导致脓毒性休克的主要原因^[12]。

2 血小板活化在脓毒症中的作用

2.1 血小板的活化机制 脓毒症期间,血小板既可以通过经典途径激活,也可以通过多种特殊通路活化。首先,在经典途径中,凝血酶、血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 是激活血小板最常见的诱导物,当它们与血小板表面的相应受体结合后便开始启动下游的信号转导,最终引起血小板激活^[3,13-14]。在上述三种诱导物中,凝血酶和 TXA2 是最强效的血小板激活物,它们无需依赖血小板颗粒的分泌作用,

而是通过分别与血小板膜上的蛋白酶激活受体及 TXA2 受体结合,进而直接诱导血小板激活和聚集^[13-14]。血小板活化后,其胞质内的致密颗粒释放出无机多磷酸,这种磷酸物质可以通过激活凝血因子Ⅻ进而激活凝血酶^[15],可见凝血酶与血小板活化之间存在正反馈作用,促使血液中血小板大量激活。ADP 则主要与血小板膜上的 G 蛋白偶联受体 P2Y12 相结合,并且高剂量的 ADP 将诱导血小板颗粒的分泌作用并释放内源性的 ADP,从而引起血小板不可逆性的聚集^[16]。随后 P2Y12 受体与 G_i 蛋白偶联,抑制腺苷酸环化酶的活性,从而降低细胞内 cAMP 以及受血管扩张剂刺激的磷酸蛋白的水平,这一反应将促进血小板表面糖蛋白Ⅱb (glycoprotein Ⅱb, GP Ⅱb) 和血小板表面糖蛋白Ⅲa (glycoprotein Ⅲa, GP Ⅲa) 形成 GP Ⅱb/Ⅲa 复合物。GP Ⅱb/Ⅲa 复合物通过构型改变而暴露纤维蛋白原受体的结合位点,促进血小板-纤维蛋白原复合体的形成,导致血小板聚集,最终形成牢固的止血栓^[17]。脓毒症期间,除上述经典的活化机制以外,血小板还可以通过其他途径激活,如血小板与内皮细胞的相互作用就是其中一个非常重要的机制。微血管和内皮细胞功能障碍是脓毒症的标志之一,随着内皮细胞的损伤和凋亡,内皮下胶原暴露,血管性血友病因子 (von Willebrand Factor, vWF) 也从内皮细胞中释放出来,随后分别与血小板膜上的糖蛋白受体 GPVI 以及糖蛋白受体 GP I b α -IX-V 结合,进而促进血小板的激活^[4]。Cognasse 等^[18] 研究显示,在脓毒症期间,血小板活化还存在着另一种重要机制,该过程需要 Toll 样受体 (toll like-receptors, TLRs) 参与完成。此研究证明,TLR2 及 TLR4 表达于血小板表面,并且充当着一种识别受体,当它们与特异性病原菌配体结合后,便会激活下游的信号转导级联反应,从而引起血小板的活化和释放。

2.2 血小板活化与 NETs NETs 是存在于中性粒细胞胞外的一种网状结构,它以 DNA 为框架,由组蛋白、髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 以及肌钙网蛋白等成分相互编织而成^[19-20],组成 NETs 框架的 DNA 不仅包括细胞核来源的 DNA,还有小部分来源于线粒体 DNA^[21]。在脓毒症期间,细菌细胞壁上的脂多糖会促使血小板通过 TLR2 受体与中性粒细胞黏附在一起,从而促进 NETs 的形成。另外,研究者们还将血小板表面 TLR4 受抑制的小鼠和白细胞表面 TLR4 受抑制的小鼠分别与正常对照组比较,结果显示血小板

TLR4 受抑制的小鼠较正常对照组的 NETs 水平明显降低,而白细胞 TLR4 受抑制的小鼠较正常对照组无明显变化,表明血小板表面的 TLR4 受体对 NETs 的形成也具有重要的协同作用^[19]。近年研究^[13]表明,血小板表面的 TLR2 及 TLR4 激活后不仅可以引起血小板的活化和释放,还可以直接促进 NETs 形成,而血小板在相互聚集后也可以间接促使 NETs 形成,最终它们共同导致脓毒症患者靶器官损伤。NETs 具有两面性,一方面,在机体感染初期,NETs 具有杀菌作用,因此它是机体的一种免疫防卫机制;但另一方面它还参与了包括脓毒症在内的许多疾病的病理过程,并损伤机体自身的细胞和组织^[22]。NETs 对机体总的影响是由多种因素决定的,其中 NETs 的持续性激活,反馈抑制通路障碍以及 NETs 产生过剩都是其引起器官功能损伤的主要病理机制。虽然体内 NETs 水平过高也会影响免疫系统,尤其对获得性免疫应答影响最大,但其在脓毒症中的致病机制主要是通过促进全身炎症反应而引起微循环损伤和 MODS^[23]。脓毒症期间“NET-血小板-血栓”动态轴是导致血管内凝血以及微血管功能障碍的重要因素,而抑制 NETs 的形成可以减轻脓毒症患者微循环障碍和 MODS^[24]。一项小型队列研究^[25]发现,在监测脓毒性休克患者体内 NETs 水平时,患者循环中 NETs 的水平越高,患者的序贯性器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)也就越高,MODS 表现也越明显,表明 NETs 的形成与脓毒症患者病情进展密切相关。值得注意的是,在血小板表面受体中,除上述 TLR4 和 TLR2 受体以外,蛋白酶激活受体、GP I b α -IX-V、GP II b/III a 和 GPII 等受体,以及多种细胞因子或分子物质(如 P-选择素、血小板第 4 因子、vWF 和 TXA2)也参与了 NETs 形成^[26],而这些受体、细胞因子和分子物质都参与了血小板的活化机制,可见血小板活化与 NETs 的形成密切相关。

2.3 血小板活化与炎症反应 血小板活化后释放出大量具有调节细胞功能的因子。如血小板胞质中存在着许多致密性颗粒,这种致密颗粒中包含大量的 ADP、ATP、钙离子、肾上腺素及其他分子物质^[27],当血小板活化时,这些分子被释放出来,而释放出来的这些分子物质又会进一步促进其他血小板的活化、聚集和分泌作用,最终导致级联放大效应。此外,这些分子可以招募大量中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞以及其他炎症细胞,并且促进它们的激

活和分泌^[28]。如血小板活化后其细胞质中 α -颗粒会释放出血小板第 4 因子(platelet factor 4, PF4),这是一种中性粒细胞趋化因子,它能够将中性粒细胞招募至炎症部位并加重组织损伤^[29]。Liverani 等^[30]研究首次证明,在脓毒症期间, δ -蛋白激酶 C (protein kinase C-delta,PKC δ)在血小板活化过程以及血小板-中性粒细胞相互作用中具有重要作用,研究者们对两组大鼠分别进行假手术和盲肠结扎穿孔术以诱导脓毒症,手术完成后,分别在两组大鼠气管内给予 PKC δ 抑制剂,并在手术后 24 h 收集两组大鼠的肺组织、支气管肺泡灌洗液和血液标本,结果发现,血小板 PKC δ 的活性增加会促使血小板活化,而抑制 PKC δ 的活性可以减弱脓毒症诱导的血小板活化、分泌和聚集,并且使用 PKC δ 抑制剂可降低血小板减少症的发生,另外 PKC δ 抑制剂还可以抑制局部和全身血小板活性,减少中性粒细胞从血液向肺组织渗透,进而减轻脓毒症引起的肺损伤。通过监测脓毒症大鼠体内 PF4 水平,研究者们还发现脓毒症大鼠在血浆和支气管肺泡灌洗液中的 PF4 水平与正常对照组相比明显升高。另一项研究发现,缺乏 PF4 的小鼠在发生急性肺损伤时,其肺功能下降并不明显,而正常小鼠在发生急性肺损伤后肺功能明显下降^[31],说明 PF4 是加重肺损伤的重要因素。另外,PF4 还可以促进中性粒细胞的黏附、脱颗粒、趋化及吞噬作用,并引起白细胞内活性氧蓄积,最终导致内皮损伤^[32]。此外,活化后的血小板会在其表面表达 P-选择素,随后 P-选择素再与中性粒细胞表面的 P-选择素糖蛋白配体-1 结合,从而促使中性粒细胞趋向并黏附于血管内皮上,加重血管内皮的损伤^[33]。然而,Claushuis 等^[34]研究表明,在肺炎所致的脓毒症中,血小板表面的糖蛋白受体 GPII 在肺炎克雷伯菌及其毒素刺激下被激活,随后通过促进白细胞活化及血小板-白细胞复合物的形成,增强白细胞吞噬作用,进而促进脓毒症期间的局部宿主防御。可见血小板参与的炎症反应在感染初期可以限制感染的扩散,是宿主自身的一种防御机制,但随着感染的加重和炎症介质释放的增多,血小板被大量激活,从而导致炎症反应失衡,引起全身炎症反应并导致机体出现微循环障碍和组织器官的损伤。

3 血小板相关免疫反应在脓毒症中的作用

3.1 血小板与先天性免疫反应 尽管通常认为止

血和血栓形成才是血小板最主要的功能,但其实血小板还具有许多其他的功能,其中最重要的就是免疫功能。如除在凝血块的形成过程中起重要作用外,血小板在损伤部位和炎症组织中被激活后,还可以防止潜在病原体的入侵,充当第一道防御机制^[35]。血小板作为一线细胞被招募到炎症和感染部位,并且在启动血管内免疫反应过程中发挥至关重要的作用^[32]。此外,血小板还可以通过释放抗微生物介质、物理诱捕、包围入侵菌等手段直接对抗病原菌,从而防止病原菌通过血流播散^[35-36]。研究^[7-8]表明,血小板能够协调招募各种各样的免疫细胞,并指导它们的效应程序,而且血小板发挥这种功能通常需要以形成紧密的血小板-病原体捆绑复合物为前提。可见,循环中的血小板具有巡逻并识别病原体的作用,一旦发现病原体入侵,血小板会与病原体捆绑在一起,并把具有吞噬作用的细胞招募过来,使其在感染播散之前将病原菌吞噬分解,从而提高机体的整体免疫力。Gaertner 等^[37]发现,在微速摄影显微镜下观察,循环中的多核中性粒细胞在遇到血小板-病原体捆绑复合物时会停留下来,在血小板的协助下拘禁并吞噬入侵血液的病原体。如在肝中,肝微血管内的血小板可以巡查并识别病菌,并将识别到的病原菌牢牢地捆绑在表面,与此同时,血小板还提供中性粒细胞黏附结合位点,当中性粒细胞通过该黏附位点与血小板结合后,便可以将血小板捆绑的病菌吞噬分解^[7]。血小板这一功能不仅显著地促进了中性粒细胞的活化,还将引起 NETs 的形成,在机体产生获得性免疫反应之前抵抗外来病原体的侵袭。总之,血小板在机体先天性免疫反应过程中发挥着至关重要的作用。

3.2 血小板与获得性免疫反应 当脓毒症患者血液中的特异性抗体识别出微生物携带的抗原或其释放的毒素后,便会与之结合,形成循环免疫复合物(immunologic complexes, IC),而 IC 与细胞免疫之间的病理联系需要通过 FcγRIIA 受体介导完成, FcγRIIA 受体是唯一由人类血小板表达的一种 Fcγ 受体,其亲和力比较低,也是血液中表达最为丰富的 Fcγ 受体^[9]。研究^[38-39]证明,转基因小鼠血液中的 FcγRIIA 受体兴奋后可以导致小鼠出现休克反应,这种休克反应的发生与体内中性粒细胞的活化及血小板活化因子的释放密切相关。Duerschmied 等^[10]研究证实,在无血管损伤的情况下,IC 诱导的全身炎症反应同样可以引起血小板活化。该研究不仅明确了血小板活化在细胞免疫过程的重要作用,还证

明了从血小板颗粒中释放的血清素参与了脓毒性休克的发病机制,研究者们甚至认为血小板释放的血清素比活化的中性粒细胞更早促进休克反应,与早些年所报道^[40]的血清素具有激活中性粒细胞的作用是一致的,因为在中性粒细胞被激活之前,血小板释放的血清素或许就已经启动了休克反应机制。此外,最近有研究^[12]发现,在机体发生脓毒性休克时,血小板会向肺部及大脑迁移,随后在微血管中停留下来并完成脱颗粒作用,但在脱颗粒后血小板又会重新回到循环中去,这意味着在涉及抗体的获得性免疫反应中,血小板的寿命比我们所预料的更长,推翻了之前的研究^[41-43]结论,过去我们一直认为血小板在脱颗粒后便会被立即清除,但事实却并非如此。总而言之,研究者们已证实血小板在 IC 相关性全身炎症反应过程中具有重要地位,并且 FcγRIIA 信号肽以及血清素的释放在此类炎症反应中起主导作用^[44],因此,血小板所参与的获得性免疫反应也许是导致脓毒症发展及脓毒性休克发生的重要原因。

4 总结

作为一种机制复杂、发病率及病死率较高的感染性疾病,脓毒症的发生和发展涉及到多个系统的功能障碍,尤其以血液系统、免疫系统和循环系统最为突出,而血小板的激活几乎是引起各系统功能障碍的导火索。脓毒症期间,血小板活化后将发挥双重作用,一方面,活化的血小板可以通过激活凝血系统以及参与适当的炎症反应和免疫应答来限制病原体在血液中播散,并协助吞噬细胞将病原体吞噬分解^[7-8,35-37];另一方面,血小板活化后也可以通过多种途径引起凝血功能紊乱、炎症反应失衡和免疫反应过度,进而加重患者器官功能损伤,最终导致 MODS 及脓毒性休克^[23,38-39]。基于研究者们近年来在脓毒症发病机制方面的研究成果,我们可以从新的角度去探索脓毒症患者的治疗方法:(1)是否可以通过抑制血小板活化逆转失控的宿主反应。在脓毒症动物模型中,抗血小板药物能够显著减轻全身炎症反应以及脓毒症引起的肺损伤^[45]。在脓毒症患者中,那些使用了抗血小板药物(如阿司匹林)的患者预后明显改善,原因是抗血小板药物不仅可以抑制血小板的活化和聚集,改善循环高凝状态,还可以发挥抗炎和抑制 NETs 形成的作用^[46]。另外,抗血小板药物还可以降低 C 反应蛋白、P-选择素以及血小板-白细胞聚合物,有利于脓毒症的预防和治

疗^[47]。因此,抑制血小板的活化将有可能成为治疗脓毒症的关键^[48]。(2)是否可以通过抑制 PF4 的活性,从而减弱脓毒症诱导的血小板活化、分泌和聚集,缓解脓症患者全身性炎症反应并纠正凝血功能紊乱,减轻因中性粒细胞从血液渗入肺组织而引起的肺损伤。Lord 等^[49]研究证实,与基底膜聚糖、丝甘蛋白聚糖或肝素等分子进行预孵育处理后的 PF4 可以抑制正常 PF4 介导的血小板活化作用,并且 PF4 对硫酸乙酰肝素的亲和力更高,对血小板活化的抑制能力更强。因此,研究出可用于临床的 PF4 拮抗药和外源性硫酸乙酰肝素制剂将有利于脓毒症的治疗。(3)是否可以通过阻断 IC 与血小板表面的 FcγRIIA 结合,进而减轻免疫反应过度引起的组织器官损伤。Yeung 等^[50]研究首次证实了血小板型 12-脂氧合酶(platelet 12-lipoxygenase, p12-LOX)是 FcγRIIA 免疫介导血小板活化过程中的重要环节,并且 p12-LOX 的抑制剂能显著抑制 FcγRIIA 介导的血小板活化作用。因此,研究出适用于临床的 FcγRIIA 抑制剂或 p12-LOX 抑制剂都将使脓症患者获益。随着对脓毒症发病机制研究的不断深入,未来一定可以找到更好的方法控制脓毒症的进展,最终改善脓毒症患者的预后。

[参 考 文 献]

- [1] Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 463 - 475.
- [2] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840 - 851.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [4] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 34 - 45.
- [5] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 66 - 72.
- [6] Schrottmaier WC, Kral JB, Badrnya S, et al. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 478 - 489.
- [7] Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation[J]. *Science*, 2014, 346(6214): 1234 - 1238.
- [8] Guidotti LG, Inverso D, Sironi L, et al. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells[J]. *Cell*, 2015, 161(3): 486 - 500.
- [9] Bruhns P, Jönsson F. Mouse and human FcR effector functions[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 25 - 51.
- [10] Duerschmied D, Suidan GL, Demers M, et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice[J]. *Blood*, 2013, 121(6): 1008 - 1015.
- [11] Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. Bench-to bedside review: Platelets and active immune functions - new clues for immunopathology? [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): 236.
- [12] Hampton T. Platelets' role in adaptive immunity may contribute to sepsis and shock[J]. *JAMA*, 2018, 319(13): 1311 - 1312.
- [13] de Stoppelaar SF, vant'Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 666 - 677.
- [14] Mederle K, Meurer M, Castrop H, et al. Inhibition of COX-1 attenuates the formation of thromboxane A2 and ameliorates the acute decrease in glomerular filtration rate in endotoxemic mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(4): F332 - F340.
- [15] Mutch NJ. Polyphosphate as a haemostatic modulator[J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(1): 18 - 24.
- [16] Thomas MR, Storey RF. Effect of P2Y12 inhibitors on inflammation and immunity[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 490 - 497.
- [17] Rywaniak J, Luzak B, Podsedek A, et al. Comparison of cytotoxic and anti-platelet activities of polyphenolic extracts from *Arnica montana* flowers and *Juglans regia* husks[J]. *Platelets*, 2015, 26(2): 168 - 176.
- [18] Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The inflammatory role of platelets via their TLRs and siglec receptors[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 83.
- [19] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 463 - 469.
- [20] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532 - 1535.
- [21] Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 146 - 153.
- [22] McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(3): 324 - 333.
- [23] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134 - 147.
- [24] McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular co-

- agulation during sepsis in mice[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1357–1367.
- [25] Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, et al. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148142.
- [26] Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(1): 153–162.
- [27] Mitrugno A, Rigg RA, Laschober NB, et al. Potentiation of TRAP-6-induced platelet dense granule release by blockade of P2Y12 signaling with MRS2395[J]. *Platelets*, 2018, 29(4): 383–394.
- [28] Xu X, Sun B. Platelet granule secretion mechanisms: Are they modified in sepsis? [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 845–850.
- [29] Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5): 918–930.
- [30] Liverani E, Mondrinos MJ, Sun S, et al. Role of protein kinase C-delta in regulating platelet activation and platelet-leukocyte interaction during sepsis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195379.
- [31] Bdeir K, Gollomp K, Stasiak M, et al. Platelet-specific chemokines contribute to the pathogenesis of acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(2): 261–270.
- [32] Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 449–458.
- [33] Secor D, Swarbreck S, Ellis CG, et al. Ascorbate inhibits platelet-endothelial adhesion in an in-vitro model of sepsis via reduced endothelial surface P-selectin expression[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(1): 28–33.
- [34] Claushuis TAM, de Vos AF, Nieswandt B, et al. Platelet glycoprotein VI aids in local immunity during pneumonia-derived sepsis caused by gram-negative bacteria[J]. *Blood*, 2018, 131(8): 864–876.
- [35] Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(6): 426–437.
- [36] Wong CH, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 785–792.
- [37] Gaertner F, Ahmad Z, Rosenberger G, et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria [J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1368–1382.
- [38] Pincetic A, Bournazos S, DiLillo DJ, et al. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8): 707–716.
- [39] Meyer T, Robles-Carrillo L, Davila M, et al. CD32a antibodies induce thrombocytopenia and type II hypersensitivity reactions in FcGR2A mice[J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2230–2238.
- [40] Palmer DS, Aye MT, Ganz PR, et al. Adenosine nucleotides and serotonin stimulate von Willebrand factor release from cultured human endothelial cells[J]. *Thromb Haemost*, 1994, 72(1): 132–139.
- [41] Celi A, Furie B, Furie BC. PADGEM: an adhesion receptor for leukocytes on stimulated platelets and endothelial cells[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1991, 198(2): 703–709.
- [42] Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al. PADGEM protein: A receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes[J]. *Cell*, 1989, 59(2): 305–312.
- [43] Houg AK, Maggini L, Clement CY, et al. Identification and structure of activated-platelet protein-1, a protein with RNA-binding domain motifs that is expressed by activated platelets [J]. *Eur J Biochem*, 1997, 243(1–2): 209–218.
- [44] Cloutier N, Allaëys I, Marcoux G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(7): E1550–E1559.
- [45] Liverani E, Rico MC, Tsygankov AY, et al. P2Y12 receptor modulates sepsis-induced inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 961–971.
- [46] Wang Y, Ouyang Y, Liu B, et al. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review [J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 28–36.
- [47] Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(2): 131–138.
- [48] Toner P, McAuley DF, Shyamsundar M. Aspirin as a potential treatment in sepsis or acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 374.
- [49] Lord MS, Cheng B, Farrugia BL, et al. Platelet factor 4 binds to vascular proteoglycans and controls both growth factor activities and platelet activation[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(10): 4054–4063.
- [50] Yeung J, Tourdot BE, Fernandez-Perez P, et al. Platelet 12-LOX is essential for FcγRIIa-mediated platelet activation[J]. *Blood*, 2014, 124(14): 2271–2279.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:江贵军,吕晋君. 血小板活化及其相关免疫反应在脓毒症中的作用 [J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(3): 271–276. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671–9638. 20194145.

Cite this article as: JIANG Gui-jun, LV Jing-jun. The role of platelet activation and related immune response in sepsis[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(3): 271–276. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671–9638. 20194145.