

• 综 述 •      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.033

网络首发    [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210628.1538.004.html\(2021-06-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210628.1538.004.html(2021-06-28))

# 血小板脂质对血小板功能调控及心血管疾病影响的研究进展<sup>\*</sup>

王文婷<sup>1,2</sup>, 杨 琳<sup>1</sup>综述, 薛 梅<sup>1</sup>, 史大卓<sup>1△</sup> 审校  
(1. 中国中医科学院西苑医院国家中医心血管临床医学研究中心, 北京 100091;  
2. 浙江大学医学院附属杭州市胸科医院心血管内科, 杭州 310003)

**[摘要]** 血小板在血栓形成和炎症反应中扮演重要角色,其作用贯穿心血管疾病的始终,血小板脂质与血小板构成和信号转导密切相关。近年来研究发现,血小板脂质广泛参与血小板活化及其促炎效应调控,其为血小板活化供能的主要来源,可诱导血小板形变、脱颗粒,并可提供促凝表面,促进血栓形成。血小板可代谢合成氧化脂质,后者可诱导炎症细胞渗出、迁移,血小板-炎症细胞聚集,促进机体炎症反应。临床研究表明,血小板脂质在心血管疾病危险分层及预后评估中具有重要价值。该文阐述了血小板脂质对血小板功能、炎症反应的影响及其在心血管疾病诊疗中的转化价值,对血小板脂质的深入研究有望挖掘新型血栓炎症介质,为心血管疾病的治疗提供新靶点。

**[关键词]** 血小板脂质;血小板功能;血栓炎症反应;抗血小板治疗;心血管疾病;综述  
**[中图法分类号]** R541.4      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2021)17-3029-07

## Advances in platelet lipidome in the regulation of platelet function and implications for cardiovascular disease<sup>\*</sup>

WANG Wenting<sup>1,2</sup>, YANG Lin<sup>1</sup>, XUE Mei<sup>1</sup>, SHI Dazhuo<sup>1△</sup>  
(1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hangzhou Chest Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

**[Abstract]** Platelets are essential for thrombosis and inflammation, which contributes to the progression of cardiovascular disease. Platelet lipids play important structural and signaling role in platelets. Besides, as a family of bioactive metabolites, platelet lipids have been shown critical in regulating platelet function and its proinflammatory status. Platelet lipids serve as a significant source of energy during platelet activation, promote platelet shape change, degranulation and provide procoagulant surfaces, ultimately exaggerating thrombus formation. Intriguingly, platelets can act as intracellular compartments to process lipids into oxidized metabolites, which might alter their redox status and induce inflammatory response, such as monocytes infiltration, neutrophil migration and platelet-leukocytes aggregation. Moreover, platelet lipids have clinical implications for risk stratification and prognostic evaluation in the setting of cardiovascular disease. This review highlights the intriguing features of platelet lipidome that stimulate thrombotic and inflammatory activities and its translational impact for biomarkers and therapeutic targets. Exploring platelets lipidome may uncover new thromboinflammatory mediators and offer novel therapeutic insights in the management of cardiovascular disease.

**[Key words]** platelet lipidome; platelet function; thromboinflammation; antiplatelet therapy; cardiovascular disease; reviews

血小板在炎症反应和血栓形成方面均扮演重要角色,其作用贯穿心血管疾病的发生、发展<sup>[1]</sup>。血小板黏附于血管内皮细胞基底膜下,通过释放黏附分子、趋化因子等活性因子<sup>[2]</sup>,进一步促使单核细胞向

<sup>\*</sup> 基金项目:国家重点研发计划课题(2019YFC0840608);国家自然科学基金项目(81973686);浙江省自然科学基金项目(LQ21H290001)。  
作者简介:王文婷(1991—),住院医师,博士,主要从事中西医结合抗血小板研究。△ 通信作者,E-mail:shidazhuo@cacms.cn。

血管内皮下迁移,是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生、发展的重要病理过程,同时血小板在粥样斑块破裂、急性血栓形成过程中均起到关键作用<sup>[3]</sup>。目前,尽管抗血小板药物已成为临床心血管疾病防治的基石,可明显降低心血管事件的发生风险,但其用药后仍存在血小板高反应性,与残余血栓事件风险增高密切相关<sup>[4]</sup>。因此,进一步探索血小板活化机制,具有重要的临床意义。

血小板是脂类代谢的独立单元。血小板脂质由血内源性合成或外源性摄入的方式存在于血小板中,是一类功能活跃的小分子代谢物。近年来,液相色谱-质谱技术、脂质芯片等生物技术的迅猛发展推动了血

小板组学领域的形成,为静息、活化态血小板脂质的研究提供了技术支撑<sup>[5]</sup>。研究表明,血小板脂质在能量供应、细胞构建、血小板活化通路中广泛发挥作用,能增强血小板促血栓形成作用;此外,血小板可代谢合成一系列活性脂质,后者可增强血小板促炎效应(图 1),在心血管疾病的发生、发展中具有重要调控作用。本文系统梳理血小板脂质相关基础及临床研究,论述其调控血小板活化、炎性反应及血栓形成的广泛作用,并阐述了其在心血管疾病危险分层、预后评估中的转化价值。血小板脂质研究为深入挖掘血小板活化机制、降低心血管疾病残余血栓风险提供了崭新视角。

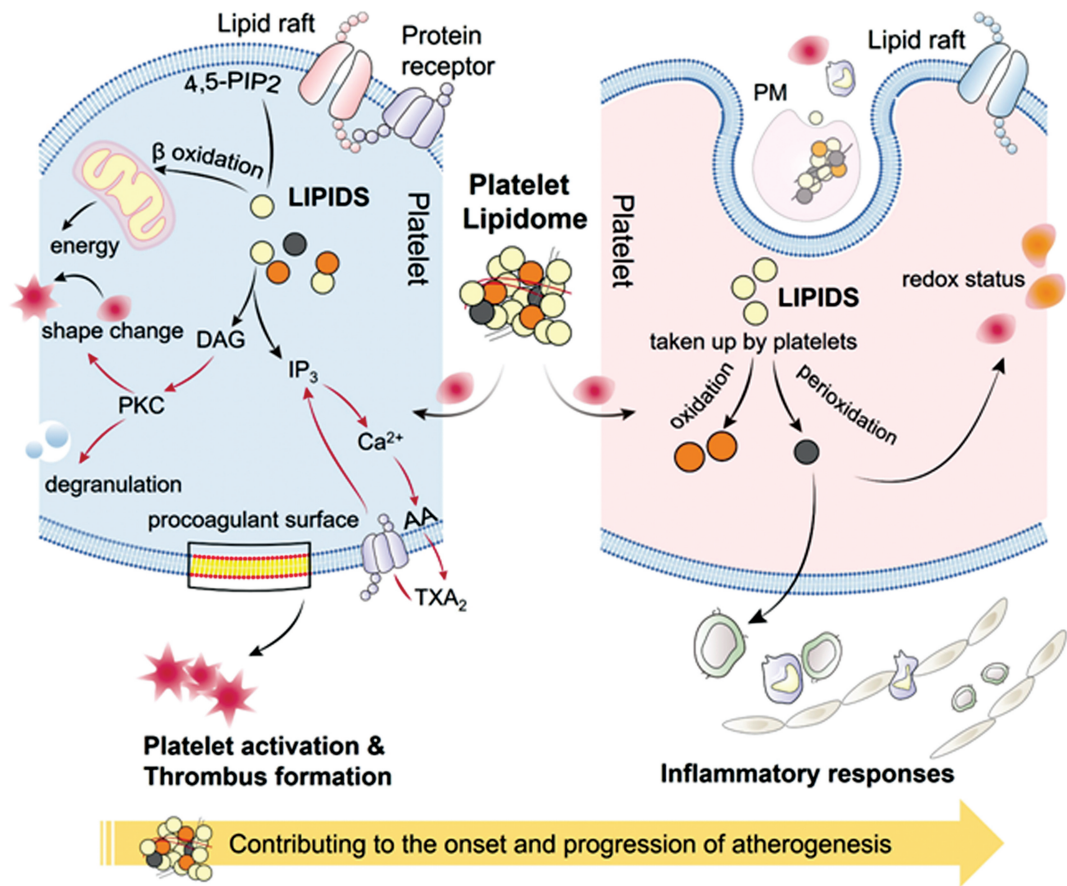


图 1 血小板脂质调控促血栓及促炎效应

1 血小板脂质组成

血小板脂质种类十分庞大。据 SLATTER 等<sup>[6]</sup>报道,健康受试人群的血小板脂质超过 8 000 种,然而不同种类的脂质丰度差异巨大。PENG 等<sup>[7]</sup>率先利用高分辨液相色谱-质谱技术,对 C57BL/6 野生型小鼠血小板脂质进行了定量检测,结果表明血小板脂质约涵盖 400 余类,其浓度值跨越 7 个数量级。现有权威脂质数据库 Human Metabolome Database、Lipid-Maps、LipidHome、METLIN 及美国国立卫生研究院“脂质代谢途径研究计划”对血小板脂质进行了系统分类,包括甘油酯类、磷脂类、脂肪酸类、多聚乙烯类、

孕烯醇酮脂类、糖脂类、固醇酯类及鞘脂类。其中,脂肪酸、甘油酯、磷脂是 3 类丰度较高的脂质,约占血小板脂质总量的 71%<sup>[6]</sup>,见图 2。

2 血小板脂质调控血小板活化

2.1 构建血小板结构

血小板脂质是构建血小板细胞结构的重要物质基础。与机体内其他细胞类似,磷脂是构成血小板细胞膜和细胞器膜的主要成分<sup>[5]</sup>。血小板细胞膜磷脂的主要组分是氨基磷脂(磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺)、卵磷脂和鞘磷脂。生理状态下,血小板磷脂的正常排布能维持血小板细胞膜的“不对称性”。而血小

板膜磷脂发生外向转位,会使细胞膜“不对称性”遭破坏,后者是血小板老化、凋亡及血小板促凝状态激活的重要标志<sup>[8]</sup>。此外,血小板细胞膜含有特殊的结构——血小板脂质筏,约占血小板细胞膜总面积的

10%,主要由鞘脂和胆固醇酯构成。血小板脂质筏作为特殊的细胞膜微结构域,不仅参与血小板黏附和聚集,也与血小板囊泡转运、血小板凋亡等密切相关<sup>[9]</sup>。

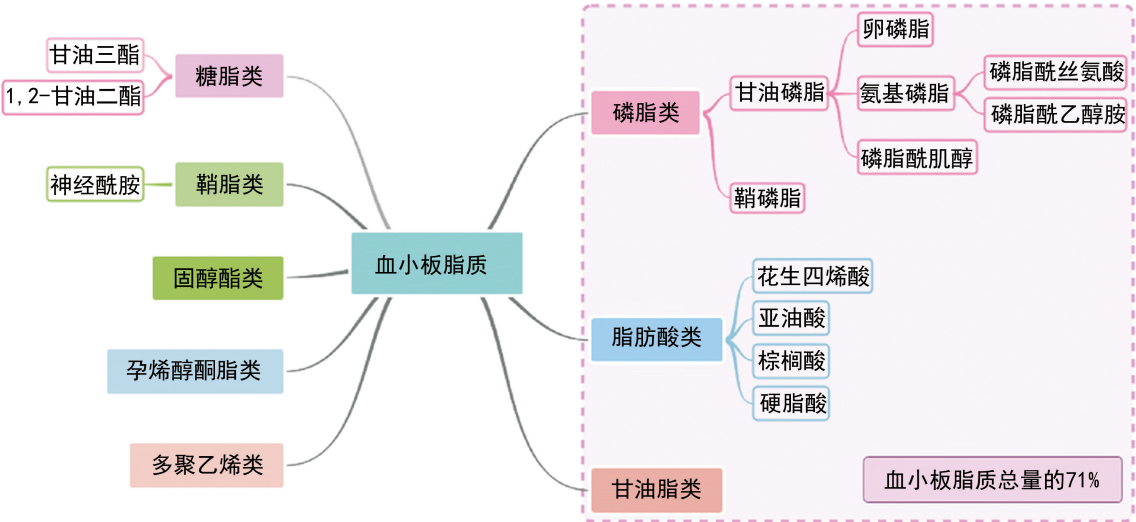


图 2 血小板脂质分类

2.2 促进血小板活化

血小板活化后,血小板脂质含量总体稳定,与血小板活化期间膜稳定性的维持有关。部分中、低丰度的脂质代谢物水平发生了明显变化。PENG 等<sup>[7]</sup>系统对比了 C57BL/6 小鼠静息态血小板和胶原相关肽活化血小板的脂质组,同时利用健康受试者血小板进行了验证,发现血小板活化后,约 20% 的脂质丰度发生了明显改变,其中磷脂酸和脂质中间产物上调最明显。特别地,含量发生明显变化的脂质中多数都含有花生四烯酸侧链,提示了花生四烯酸在血小板活化中的重要地位。此外,活化血小板的脂质的种类也发生了明显变化。SLATTER 等<sup>[6]</sup>利用凝血酶诱导血小板活化,发现在上调的 1 500 余种脂质中,约 86% 的脂质在静息血小板中不存在,为血小板活化态的特征性脂质。

2.2.1 满足活化血小板能量需求

血小板线粒体以脂肪酸和葡萄糖作为三磷酸腺苷合成的原料<sup>[10]</sup>,分别通过氧化磷酸化和糖酵解的方式为血小板供能。与静息态相比,血小板受到活化刺激后,能量需求明显上升<sup>[11]</sup>。静息状态下,葡萄糖酵解合成的三磷酸腺苷是脂肪酸通过 β-氧化合成的 2 倍。RAVI 等<sup>[11]</sup>发现血小板活化后,脂肪酸的供能比例明显上升,在血小板活化后上调的脂质中,脂肪酸和甘油磷脂占据了绝大多数<sup>[6]</sup>。此外,血小板膜“不对称性”的维持也是一个耗能的过程,抑制脂肪酸的 β-氧化会导致血小板无力维持细胞膜“不对称性”,进而使血小板凋亡<sup>[6]</sup>。因此,血小板脂质是血小板生理状态下细胞膜“不对称性”维持的重要能量来源,亦为

血小板活化后明显上升的能量需求提供了物质保障。

2.2.2 调控血小板变形、分泌

血小板活化后,其形态发生了明显改变。STOCKER 等<sup>[12]</sup>发现,静息态血小板呈平坦的圆盘形,活化转为带有伪足、球形的“伸展”结构,为血小板聚集和血栓形成提供了可能。既往观点认为,血小板微管及肌动蛋白是血小板变形的结构基础。最新研究表明,血小板脂质在血小板蛋白形变过程中起重要的辅助作用。血小板活化后能分泌多种激活剂,起到活化正反馈调节作用。此外,血小板分泌功能依赖血小板胞膜脂质的“流动”,使分泌颗粒得以顺利释放<sup>[13]</sup>。

2.2.3 介导血小板活化信号通路

血小板黏附配体或活化激动剂与血小板膜受体结合是血小板活化的始动环节,进而产生“由外向内”信号。经血小板细胞内信号转导,激发“由内向外”信号。“由内向外”信号一方面促进血小板以自分泌方式产生血栓素 A2、二磷酸腺苷等介质放大活化效应,另一方面激活血小板膜糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 促进血小板聚集与血栓形成<sup>[14]</sup>。

血小板脂质在血小板活化通路的多阶段发挥重要作用。一方面,血小板脂质筏参与血小板受体功能调控。据报道,血小板黏附受体 GPⅠb-Ⅸ-V 和 GPⅥ/Fcγ 转移至脂质筏区域是其发挥功能的重要环节;血小板脂质筏为血小板表面受体、激酶、效应蛋白的相互作用提供了反应平台<sup>[15]</sup>。另一方面,血小板磷脂是血小板中含量最丰富的脂质,其作为底物可被催化生成多种信号转导物质,进而调控血小板活化介质的

合成。血小板受凝血酶诱导后,细胞膜磷脂-4,5-二磷酸磷脂酰肌醇[phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP<sub>2</sub>]被水解,形成两种重要的脂质第二信使-1,2-甘油二酯(1,2-diacylglycerol, DAG)与肌醇三磷酸。DAG 可进一步激活蛋白激酶 C,肌醇三磷酸可活化血小板致密小管系统的钙通道从而动员钙离子释放,使血小板细胞质钙离子浓度上升;蛋白激酶 C 和钙离子共同介导血小板变形、聚集、释放等一系列活化反应<sup>[16-18]</sup>。同时,钙离子可导致血小板细胞膜磷脂水解为花生四烯酸,进一步合成活化介质——血栓素 A<sub>2</sub>;血栓素 A<sub>2</sub> 能与 G<sub>q</sub> 蛋白偶联受体结合,激活磷脂酶 C,促进肌醇三磷酸合成和钙离子释放,形成血小板活化的正反馈过程。此外,PIP<sub>2</sub> 在磷脂酰肌醇激酶催化下,合成另一种脂质第二信使——三磷酸磷脂酰肌醇,后者参与二磷酸腺苷介导的血小板活化,调控血小板分泌功能<sup>[18]</sup>。因此,血小板脂质广泛参与血小板活化信号通路转导,为新型抗血小板药物的研发提供了靶点。

### 2.3 提供促凝表面

静息状态下,血小板磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸面向细胞质,卵磷脂和鞘磷脂面向细胞外<sup>[5]</sup>,维持细胞膜“不对称性”。早在 1977 年,ZWAAL 等发现循环中未活化的血小板不具备凝血活性,可能与静息血小板细胞膜表面缺乏磷脂酰丝氨酸有关。随后,BEVERS 等观察到,胶原或凝血酶诱导血小板活化后,诱导血小板氨基磷脂由细胞内转位至细胞外;且发现氨基磷脂暴露于血小板细胞膜表面与血小板促凝活性升高密切相关。目前观点认为,转位至细胞外的血小板氨基磷脂可提供阴性电荷,促进凝血因子 G<sub>1a</sub> 与钙离子连接,进而诱导凝血酶生成,促进血栓形成<sup>[19]</sup>。因此,血小板表面氨基磷脂的暴露是血小板促凝状态形成的标志<sup>[20]</sup>。CLARK 等<sup>[21]</sup>通过脂质组学方法分析健康人群血小板,证实血小板活化后,两种磷脂酰丝氨酸及 5 种磷脂酰乙醇胺向血小板细胞膜侧转位,且氨基磷脂侧链脂肪酸种类与血小板促凝活性有关。因此,血小板氨基磷脂的转位是血小板活化后的特征性表现,为凝血酶合成、血栓形成提供了促凝表面。

### 3 血小板脂质调控血小板促炎效应

血小板是机体内独立的脂质代谢单元。血小板可摄取循环中的脂质,进行氧化和过氧化代谢,合成一系列促炎活性脂质产物,后者不仅影响血小板氧化应激及血小板功能<sup>[22]</sup>,还能进一步促进脂质的摄取和代谢,增强血小板的促炎效应<sup>[23]</sup>。

PIGNATELLI 等<sup>[24]</sup>研究表明,血小板可以通过 N 二磷酸腺苷 H 氧化酶 2(NOX2)介导的氧化应激作用,生成氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)。血小板 oxLDL 不仅可诱导单核

细胞渗出、中性粒细胞迁移,还能促进血小板-白细胞聚集,并在泡沫细胞的生成中发挥重要作用<sup>[25-27]</sup>。血小板自身可通过膜糖蛋白 CD36 与 oxLDL 相互作用<sup>[27]</sup>,CD36 与 oxLDL 特异性连接可诱导血小板活化,上调血小板 P 选择素表达<sup>[28]</sup>。值得一提的是,他汀类药物在降脂作用之外,可抑制血小板 NOX2 活化<sup>[29]</sup>,减少血小板 P 选择素表达<sup>[30]</sup>,明显降低血小板-白细胞聚集水平<sup>[31]</sup>,具有抑制血小板活化、降低血小板-炎性细胞相互作用的效应。

血小板活化后能释放血小板微泡,是血小板与外周细胞相关作用的重要媒介<sup>[32]</sup>。据 RIBEIRO 等<sup>[33]</sup>报道,炎性组织中富含血小板微泡,可介导血小板与免疫细胞之间的相互作用。CHATTERJEE 等<sup>[23]</sup>发现,血小板脂质在微泡中的含量很高。血小板微泡中的脂质成分可以为低活性 C 反应蛋白五聚体转变为具有促炎效应的同分异构体提供反应场所。DUCHEZ 等<sup>[34]</sup>发现血小板微泡可被中性粒细胞内化;其团队进一步通过脂质组学分析表明,血小板微泡合成的脂质 12(S)羟基二十碳四烯酸[12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12(S)-HETE],是介导中性粒细胞内化微泡的关键物质,与血小板促进机体炎性反应密切相关。由此看来,血小板是脂质炎性介质的代谢工厂,亦可通过释放富含脂质炎性介质的微泡,促进机体炎性反应,在动脉粥样硬化形成中扮演重要角色。

### 4 血小板脂质组学研究的临床意义

近年来,学者围绕血小板脂质组学领域逐渐开展了临床研究,不同疾病人群血小板脂质的差异是近年来的研究热点之一。LAAKSONEN 等<sup>[35]</sup>对 356 例冠心病患者及 30 例年龄匹配、无冠心病史的受试者进行横断面研究,发现与既往无冠心病的受试者比较,稳定型冠心病患者血小板膜连接 oxLDL 表达明显升高;其中,与稳定型冠心病患者相比,急性冠状动脉综合征患者血小板膜连接 oxLDL 水平进一步升高;特别地,血小板膜连接 oxLDL 表达与血小板活化程度呈正相关。CHATTERJEE 等<sup>[23]</sup>对 152 例冠心病患者及 15 例健康受试者进行横断面研究,冠心病患者血小板细胞质 oxLDL 水平与健康对照相比明显上升,而此时大部分冠心病患者血浆总胆固醇水平仍在正常范围内。BOUDREAU 等<sup>[36]</sup>通过在体研究发现,血小板可促进 oxLDL 沉积于动脉壁,这提示血小板在动脉粥样硬化形成初期即发挥一定作用。CHANDLER 等观察发现,人动脉血栓中存在富含 oxLDL 的血小板,后者可以被单核细胞吞噬形成噬脂细胞,这些噬脂细胞与动脉粥样硬化斑块中的泡沫细胞十分相似。MEYER 等发现人颈动脉晚期斑块中存在大量血小板,其进一步通过离体实验证实巨噬细胞吞噬血小板后发生活化,诱导基质沉积,促进动脉粥样硬化斑块的发展。由此看来,血小板 oxLDL 参

与动脉粥样硬化初始形成,与斑块发展密切相关;与血浆脂质相比,血小板 oxLDL 也许能更有效地反映动脉粥样硬化斑块进展情况和冠心病的病程。

此外,越来越多研究开始关注血小板脂质在心血管病风险评估、心血管事件预测中的转化价值。STELLOS 等<sup>[37]</sup>通过队列研究发现,血浆神经酰胺(ceramides, cer)-cer(d18:1/16:0)、cer(d18:1/18:0)、cer(d18:1/24:0)、cer(d18:1/24:1)及比值是稳定型冠心病和急性冠状动脉综合征患者心血管死亡的独立预测因子,且不受他汀药物干预的影响。CHATTERJEE 等<sup>[23]</sup>通过血小板脂质组学分析发现,与健康对照组相比,ST 段抬高型心肌梗死患者及稳定型心绞痛患者血小板脂质谱发生了明显变化,其中 cer(d18:1/16:0)、cer(d18:1/18:0)、cer(d18:1/24:0)、cer(d18:1/24:1)水平明显上调,与脂质代谢密切相关的肉毒碱水平也明显上升;此外,与稳定型心绞痛患者比较,ST 段抬高型心肌梗死患者血小板细胞质中链(14:1)及长链(18:2)肉毒碱水平进一步上升。该研究作者认为,血小板肉毒碱联合神经酰胺及肌钙蛋白可作为冠心病生物标志物,有利于冠心病的风险评估和危险分层,指导个体化治疗。

值得一提的是,对血小板脂质代谢通路的研究为治疗新型抗血小板治疗靶点提供了新思路。最近一项研究表明,血小板摄入的 LDL-oxLDL 能通过促进活性氧簇和线粒体过氧化物生成、促进脂质过氧化等过程增强血小板氧化应激,通过促进血小板脱颗粒、整合素活化等途径促进血小板活化和血栓形成,此外还能促进血小板释放趋化因子,增强促炎效应,机制与调控 CXCL12-CXCR7 通路有关<sup>[23]</sup>。故 CXCL12-CXCR7 通路可能作为新的药物靶点,抑制脂质对血小板的促炎、促凝、促氧化应激效应,降低心血管事件风险。

## 5 小结与展望

现有研究表明,血小板脂质在调控血小板功能、促进炎症及血栓形成方面具有重要的调控作用。然而,仍有以下问题亟待深入研究:(1)血小板脂质种类巨大,目前仅对部分血小板脂质的功能较为熟悉,众多丰度较低的脂质效应仍有待挖掘,它们是具有生物效应的代谢分析或仅作为疾病标记物,有待今后研究证实。(2)血小板脂质在血小板活化供能、活化通路调控及促凝表面合成方面发挥重要作用,血小板脂质与血小板的相互作用是否存在更为丰富的模式,有待进一步研究。(3)目前研究显示了脂质、血小板和炎性细胞密切而复杂的关系,然而三者在动脉粥样硬化的发生、发展过程中是如何相互作用的,其机制仍有待进一步研究阐明。

目前,依赖液相色谱-质谱技术可实现血小板脂质组快速、准确、高敏的定量检测。然而,庞大的血小板

脂质组中绝大多数脂质的结构仍有待鉴定,其功能更有待阐明。分析化学技术日新月异的发展,为更多血小板脂质的检测及功能测定提供了可能。随着新一代脂质组学技术的问世,对血小板脂质结构和功能的理解将进一步加深。高分辨扫描方法有助于脂质结构分析,为脂质分类和功能阐释奠定了基础;基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术有利于捕捉血小板脂质合成的时间和空间特征,为脂质功能分析提供了可能<sup>[5]</sup>;此外,脂质组学相关分析软件的开发,为分析数据的可视化提供了更便捷的平台<sup>[38]</sup>,推进了血小板脂质功能分析和临床转化的步伐。

今后,围绕血小板脂质生物效应,以及脂质、血小板和炎性细胞相互作用和相关通路的研究有望完善动脉粥样硬化及血栓形成的发病机制,为心血管疾病的风险评估、诊断、治疗和预后判断提供新的视角。

## 参考文献

- [1] WANG L, TANG C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: current knowledge and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9760.
- [2] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis[J]. *Cytokine*, 2019, 122:154157.
- [3] GURBEL P A, JEONG Y H, NAVARESE E P, et al. Platelet-mediated thrombosis: from bench to bedside[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9):1380-1391.
- [4] MCFADYEN J D, SCHAFF M, PETER K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(3):181-191.
- [5] MCFADYEN J D, PETER K. Platelet lipidomics and function: joining the dots[J]. *Blood*, 2018, 132(5):465-466.
- [6] SLATTER D A, ALDROVANDI M, O'CONNOR A, et al. Mapping the human platelet lipidome reveals cytosolic phospholipase A2 as a regulator of mitochondrial bioenergetics during activation[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(5):930-944.
- [7] PENG B, GEUE S, COMAN C, et al. Identification of key lipids critical for platelet activation by comprehensive analysis of the platelet lipidome[J]. *Blood*, 2018, 132(5):e1-12.
- [8] CLARK S R, THOMAS C P, HAMMOND V

- J, et al. Characterization of platelet aminophospholipid externalization reveals fatty acids as molecular determinants that regulate coagulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15):5875-5880.
- [9] RABANI V, DAVANI S, GAMBERT-NICOT S, et al. Comparative lipidomics and proteomics analysis of platelet lipid rafts using different detergents[J]. *Platelets*, 2016, 27(7):634-641.
- [10] FUENTES E, ARAYA-MATURANA R, URRUTIA F A. Regulation of mitochondrial function as a promising target in platelet activation-related diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136:172-182.
- [11] RAVI S, CHACKO B, SAWADA H, et al. Metabolic plasticity in resting and thrombin activated platelets [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123597.
- [12] STOCKER T J, PIRCHER J, SKENDERI A, et al. The actin regulator coronin-1a modulates platelet shape change and consolidates arterial thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(12):2098-2111.
- [13] CUENCA-ZAMORA E J, FERRER-MARÍN F, RIVERA J, et al. Tubulin in platelets: when the shape matters[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3484.
- [14] MÜNZER P, WALKER-ALLGAIER B, GEUE S, et al. CK2 $\beta$  critically regulates thrombopoiesis and Ca<sup>2+</sup>-triggered platelet activation in arterial thrombosis in vivo[J]. *Blood*, 2017, 130(25):2774-2785.
- [15] KOMATSUYA K, KANEKO K, KASAHARA K. Function of platelet glycosphingolipid microdomains/lipid rafts[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5539.
- [16] TSAI J Y, RÉDEI D, FORGO P, et al. Isolation of phorbol esters from *euphorbia grandicornis* and evaluation of protein kinase C- and human platelet-activating effects of euphorbiaceae diterpenes[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(10):2658-2666.
- [17] VILAHUR G, GUTIÉRREZ M, ARZANAUSKAITE M, et al. Intracellular platelet signalling as a target for drug development[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 111:22-25.
- [18] VALET C, LEVADE M, CHICANNE G, et al. A dual role for the class III PI3K, Vps34, in platelet production and thrombus growth[J]. *Blood*, 2017, 130(18):2032-2042.
- [19] SCHREUDER M, REITSMA P H, BOS M H A. Blood coagulation factor Va's key interactive residues and regions for prothrombinase assembly and prothrombin binding [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(8):1229-1239.
- [20] WHYTE C S, SWIERINGA F, MASTENBROEK T G, et al. Plasminogen associates with phosphatidylserine-exposing platelets and contributes to thrombus lysis under flow [J]. *Blood*, 2015, 125(16):2568-2578.
- [21] CLARK S R, THOMAS C P, HAMMOND V J, et al. Characterization of platelet aminophospholipid externalization reveals fatty acids as molecular determinants that regulate coagulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15):5875-5880.
- [22] OBERMAYER G, AFONYUSHKIN T, BINDER C J. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3):418-428.
- [23] CHATTERJEE M, RATH D, SCHLOTTERBECK J, et al. Regulation of oxidized platelet lipidome: implications for coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(25):1993-2005.
- [24] PIGNATELLI P, CARNEVALE R, PASTORI D, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2[J]. *Circulation*, 2012, 126(1):92-103.
- [25] AHMADSEI M, LIEVENS D, WEBER C, et al. Immune-mediated and lipid-mediated platelet function in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5):438-448.
- [26] WANG N, TALL A R. Cholesterol in platelet biogenesis and activation[J]. *Blood*, 2016, 127(16):1949-1953.
- [27] TIAN K, XU Y, SAHEBKAR A, et al. CD36 in atherosclerosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10):59.
- [28] PIGNATELLI P, CARNEVALE R, PASTORI D, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2[J]. *Circulation*, 2012, 126:92-103.
- [29] AHMADSEI M, LIEVENS D, WEBER C, et al. Immune-mediated and lipid-mediated platelet function in atherosclerosis[J]. *Curr Opin*

- Lipidol, 2015, 26(5):438-448.
- [30] PAWELCZYK M, CHMIELEWSKI H, KACZOROWSKA B, et al. The influence of statin therapy on platelet activity markers in hyperlipidemic patients after ischemic stroke [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(1):115-121.
- [31] SEXTON T R, WALLACE E L, MACAULAY T E, et al. The effect of rosuvastatin on platelet-leukocyte interactions in the setting of acute coronary syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(3):306-307.
- [32] EL-GAMAL H, PARRAY A S, MIR F A, et al. Circulating microparticles as biomarkers of stroke: A focus on the value of endothelial-and platelet-derived microparticles [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):16739-16754.
- [33] RIBEIRO L S, MIGLIARI BRANCO L, FRANKLIN B S. Regulation of innate immune responses by platelets [J]. Front Immunol, 2019, 10:1320.
- [34] DUCHEZ A C, BOUDREAU L H, NAIKA G S, et al. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-II A [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(27):E3564-3573.
- [35] LAAKSONEN R, EKROOS K, SYSI-AHO M, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol [J]. Eur Heart J, 2016, 37(25):1967-1976.
- [36] BOUDREAU L H, DUCHEZ A C, CLOUTIER N, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group II A-secreted phospholipase A2 to promote inflammation [J]. Blood, 2014, 124(14):2173-2183.
- [37] STELLOS K, SAUTER R, FAHRLEITNER M, et al. Binding of oxidized low-density lipoprotein on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndromes and induces platelet adhesion to vascular wall in vivo-brief report [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(8):2017-2020.
- [38] PENG B, KOPCZYNSKI D, PRATT B S, et al. LipidCreator workbench to probe the lipidomic landscape [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2057.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-05-11)

(上接第 3028 页)

- suppressor cells and pancreatic cancer: implications in novel therapeutic approaches [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(11):1627.
- [21] HASNIS E, ALISHEKEVITZ D, GINGIS-VELTSKI S, et al. Anti-Bv8 antibody and metronomic gemcitabine improve pancreatic adenocarcinoma treatment outcome following weekly gemcitabine therapy [J]. Neoplasia, 2014, 16(6):501-510.
- [22] LOHNEIS P, SINN M, BISCHOFF S, et al. Cytotoxic tumour-infiltrating T lymphocytes influence outcome in resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Eur J Cancer, 2017, 83:290-301.
- [23] AYKUT B, CHEN R, MILLER G. Regulatory T cells keep pancreatic cancer at Bay [J]. Cancer Discov, 2020, 10(3):345-347.
- [24] MASUGI Y, ABE T, UENO A, et al. Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8(+) T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival [J]. Mod Pathol, 2019, 32(10):1495-1507.
- [25] SEO Y D, JIANG X, SULLIVAN K M, et al. Mobilization of CD8(+) T cells via CXCR4 blockade facilitates PD-1 checkpoint therapy in human pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13):3934-3945.
- [26] JANG J E, HAJDU C H, LIOT C, et al. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates anti-tumor immunity in pancreatic cancer [J]. Cell Rep, 2017, 20(3):558-571.
- [27] LAKLAI H, MIROSHNIKOVA Y A, PICKUP M W, et al. Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matrix-cellular fibrosis and tumor progression [J]. Nat Med, 2016, 22(5):497-505.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-05-03)