

血小板与动脉粥样样血栓

何继强¹ 摘译, 秦彦文² 审校

(首都医科大学附属北京安贞医院 1. 心内科; 2. 动脉粥样硬化研究室, 北京 100029)

动脉血栓是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)慢性损害发展的急性并发症, 可导致心脏病和中风的发作, 已成为目前发达国家死亡最常见的原因。同纤维蛋白一样, 血小板是阻塞性动脉血栓的主要成分, 但是血小板又参与 As 的形成和进展。因此, 血小板在 As 血栓形成中起到重要作用。如果能明确血小板粘附、活化和聚集的作用机制, 有助于提高

抗血栓治疗能力, 甚至可能阻止 As 的发展。

1 血小板粘附、活化和聚集

血小板膜受体介导血小板粘附于受损血管壁。内皮细胞表面完整性破坏, 蛋白聚糖、胶原、巢蛋白(或网蛋白)、层粘连蛋白和纤连蛋白等主要内膜成分暴露于循环血流中, 从而导致血小板与血管内膜的相互作用。 (下转第 304 页)

(上接第 286 页)

在众多血小板膜糖蛋白受体中,整合素 $\alpha_2\beta_1$ (即 GPI_a-IIa)和 GPIIb/IIIa 可直接与胶原作用。一些细胞外基质成份可与血小板粘附,如纤连蛋白和血管性假性血友病因子(von willebrand factor, vWF)。纤连蛋白是大分子调节蛋白,可通过与血小板膜上 $\alpha_5\beta_1$ 和活化的 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 相互作用促进血小板的粘附和延伸,血小板与纤连蛋白的粘附需要 vWF 及其 GPIIb₃ 受体,这些粘附底物之间的相互协同作用有助于推动血栓形成。

血小板活化始于粘附配体和兴奋性激动剂与其相应血小板膜受体的结合,并且通过酶、底物及协同因子构成的蛋白—蛋白、蛋白—脂质作用引起的细胞内信号反应起放大作用。血小板活化的主要诱导剂是胶原、vWF 和 α 凝血酶等。活化的血小板肌动蛋白聚集导致细胞骨架再重构,致密颗粒

分泌和依赖可溶性配体与整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 结合调节的聚集。血小板内颗粒成分可分泌入胞浆(如 Ca^{2+})或胞外(如 vWF、生长因子和核苷酸),一些膜蛋白也可从胞内到血小板膜表面(如 P 选择素);从而加剧了血小板的活化和聚集。血小板表面暴露出一个有调节功能阴离子磷脂—磷脂酰丝氨酸,为参与凝血级联反应的酶和协同因子聚集为功能复合体提供催化场所。因此,活化血小板的促凝活性可导致凝血酶的生成,促进聚集中形成的纤维蛋白沉积,进而有助于稳定血栓。

聚集是一个放大过程,血小板聚集后很快形成止血栓。这个过程由活化的血小板膜受体与粘附配体结合介导的。活化的一个重要结果是膜受体 $\alpha_{IIb}\beta_3$ (即 GPIIb-IIIa)活化后可与多个配体结合。因为 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 配体多样性,当 vWF 与纤维蛋白原基因同时缺陷时,

(下转第 316 页)

(上接第 304 页)

$\alpha_{IIb}\beta_3$ 仍有有限的形成血栓能力,在这种情况下,纤连蛋白可促进血小板聚集。聚集的稳定性和聚集率增加对缓解血栓引起的动脉阻塞作用是同等重要的。最近发现,在活化的血小板膜上表达的 CD40 配体可通过与 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 结合参与聚集的稳定过程。同时,CD40 配体也加强 As 病理形成,将血小板和 As 斑块发展联系起来。

2 血小板与动脉粥样硬化发展

动脉粥样硬化(As)发病是多因素的,但最重要的两个因素是:脂质沉积(后出现代谢紊乱和氧化)和白细胞局部浸润造成炎症状况。最近人们又重新注意这种观点:血小板粘附到 As 病变处,继之发生活化和聚集可能会影响斑块的进展和稳定性,但血小板参与 As 形成还未完全肯定。

活化的血小板粘附到 As 病变处后通过不同方式影响斑块进展。释放粘附配体,如 P 选择素在其膜上表达,结合周围血浆中的分子,纤维蛋白原、血小板也可作为单核细胞和淋巴细胞募集提供反应场所。最近资料强调,血小板可能会影响 LDL 在细胞内的代谢,表明血小板可能直接参与 As 病变早期特征性变化过程。同样研究显示在 As 斑块内,巨噬细胞通过处理吞噬的血小板内 β 淀粉样前体 C 蛋白,有助于自身活化。这些发现支持:血小板粘附到管壁可直接促进血管慢性损害进展,此病理变化比急性动脉血栓形成提前许多

年。

3 血小板与动脉血栓形成

血小板血栓会造成冠状动脉阻塞,不稳定冠状动脉粥样硬化斑块或冠状血管成形术后血管内膜改变都会导致该事件发生。静脉内使用 GPIIb-IIIa 拮抗剂可减少血运重建术后并发症及提高治疗不稳定型心绞痛和心肌梗死的有效性,表明血小板参与这些疾病形成过程。但临床实验研究发现,口服 GPIIb-IIIa 受拮抗剂会导致一些不良事件发生;同降低介入治疗后的并发症发生相比,GPIIb-IIIa 拮抗剂在治疗急性冠状动脉综合症方面仅中度获益。这些问题反映出在动脉血栓形成中,影响血小板功能的众因素之间复杂的相互作用尚未明确。

据推测,血小板也参与缺血性中风的初始发病过程。但是,尚未见明确的资料证明用特殊的 GPIIb-IIIa 拮抗剂治疗脑血管血栓形成的益处。血小板血栓对肢体动脉血流影响的程度也尚未阐明。许多专家的共识为,血小板血栓形成的原因是由潜在的 As 损害触发,其发病过程与冠心病相似。因此在这种情况下提倡进行抗血小板治疗实验研究,这或许能阐明相关的发病过程。

血栓形成不论是在止血还是在动脉管壁损害性反应中,其主要机制可能相同。但有理由认为,二者血栓形成过程中或许存在细微差异,

(下转第 324 页)

(上接第 316 页)

如果能明确这种差异对于寻找既可治疗血栓形成又不过多影响正常止血功能的途径是很重要的。As 斑块成分不同于正常动脉血管壁,但并非所有损害都有同等致血栓形成能力。不稳定或易碎斑块的一个重要特征可能是引起血小板反应,这或许也与斑块破裂有关。内皮细胞局部功能紊乱可引起组织因子和高反应性胶原暴露,增加血栓形成机率。As 病变处剪切力特别高,主要是因为管腔狭窄引起局部血流速度增加,高剪切力通过 vWF-GpIb 途径引起血小板粘附和活化,明显增加血小板反应性。

血小板对激动剂和抑制剂的反应,对于是否形成阻塞性血栓的影响是很明确的。这种对不同条件下反应的多态性表明:特殊的血小板抑制剂对正常止血和病理血栓形成的作用结果可能是不同的,甚至可能依赖于所作用的血管。血小

板对血管损伤反应(如粘附、聚集等)都受参与反应过程的蛋白基因的调控。研究相关基因的多态性和评价其与血栓事件危险性关系对于寻找药理调控作用靶点有重要意义。

4 结论

血小板参与了慢性 As 病变形成和因急性阻塞动脉引起严重后果的血栓形成过程,血小板具有此作用的重要原因是它们的粘附特性和对各种刺激的反应伴随快速活化能力,同样的特征也参与伤口的生理止血过程。但是,在不同环境状况下,血小板粘附和活化反应是多方面的,可能存在一些与选择性抑制某一通路相关的特殊的药理调控靶点,更多参与 As 血栓的病理形成过程。

[摘译自 Zaverio M. Ruggeri. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*, 2002, 8 (11): 1 227-234.]

(此文编辑 胡必利)