

# 血小板-淋巴细胞相互作用与动脉粥样硬化

彭松 综述, 胡厚源 审校

(第三军医大学西南医院心内科, 重庆市 400038)

[关键词] 血小板; 淋巴细胞; 动脉粥样硬化; 血栓

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 血小板和淋巴细胞参与其发生、发展的整个过程。血小板和淋巴细胞之间通过直接接触和分泌可溶性介质的方式发生相互作用, 进而调节彼此功能, 并可形成细胞间聚集体, 同时血小板还可促进淋巴细胞在损伤血管壁的募集。血小板-淋巴细胞相互作用影响动脉粥样硬化的进展, 有可能成为新的治疗靶点。本文主要针对血小板-淋巴细胞的相互作用及其对动脉粥样硬化的影响进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Platelet-Lymphocyte Interaction and Atherosclerosis

PENG Song, and HU Hou-Yuan

(Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Platelet; Lymphocyte; Atherosclerosis; Thrombosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease. Platelets and lymphocytes are involved in the progress of atherosclerosis. Platelets can interact with lymphocytes via direct contact or release soluble mediators and regulate the function of lymphocyte, even form "platelet-lymphocyte" aggregates, and subsequently promote the recruitment of lymphocyte into the injured vessel wall. Platelet-lymphocyte interaction influences the development of atherosclerosis and may be a promising therapeutic target. This review will focus on the platelet-lymphocyte interaction and its relationship with atherosclerosis.

动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病的主要病理基础<sup>[1]</sup>, 其发病机制包括脂质沉积、氧化应激、损伤反应等学说<sup>[2,3]</sup>。近年来的研究表明, 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性、血栓性疾病<sup>[4,5]</sup>。因此, 免疫调节在动脉粥样硬化过程中的作用已成为该领域研究的热点。血小板和淋巴细胞是血栓和免疫炎症过程中的主要细胞成分, 本文将从血小板-淋巴细胞聚集体形成, 血小板对淋巴细胞功能的影响, 及其在动脉粥样硬化病变形成中的作用等方面进行综述。

## 1 血小板-淋巴细胞聚集体的形成

血小板和白细胞可以结合并形成聚集体, 其中

单核细胞、粒细胞与血小板结合的能力强于淋巴细胞<sup>[6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup>的研究发现, 循环血液中与血小板结合的淋巴细胞约占淋巴细胞总数的 3%; 血小板激活主要增加其同自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的结合, 轻度增加其同细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, Tc) 的结合; T 淋巴细胞激活后其辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)、Tc 亚群同血小板的结合均增加; NK 细胞激活后其与血小板的结合仅有轻度增加; 但无论血小板还是 B 淋巴细胞激活, 对它们间的结合都没有明显影响。参与血小板-淋巴细胞聚集体形成的主要配对黏附分子包括: P 选择素与 P 选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)<sup>[8]</sup>、糖蛋白 I b (glycoprotein I b, GP I b) 与 CD11b<sup>[9]</sup>、以及血小板表面的 GP II b/III a 与淋巴

[收稿日期] 2013-11-04

[基金项目] 国家自然科学基金 (NSFC81270362); 国家重大新药创制课题 (2013ZX09103003-001)

[作者简介] 彭松, 硕士研究生, 医师, 研究方向为动脉粥样硬化及其血栓并发症的发病机理与防治, E-mail 为 Pengsong1208@163.com。通讯作者胡厚源, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化及其血栓并发症的发病机理与防治, E-mail 为 houyuanhu@hotmail.com。

细胞表面的 CD11/CD18<sup>[10]</sup>。血小板激活引起的血小板-淋巴细胞结合可被 P 选择素拮抗剂所阻断,而抑制 GP II b/III a、CD11b 和 CD40L 可使结合明显减少;由此推测,P 选择素与 PSGL-1 的相互作用是血小板与淋巴细胞结合的基础,而 GP II b/III a、CD11b、CD40L 对结合有辅助作用<sup>[7]</sup>。血小板-淋巴细胞聚集体的形成可促进淋巴细胞在血管壁的黏附和浸润,从而参与动脉粥样硬化的发生和发展。

2 血小板对淋巴细胞的调节作用

激活的血小板可释放多种可溶性介质,参与调控淋巴细胞的激活、增殖以及细胞因子的分泌,进而对动脉粥样硬化的发生、发展发挥重要影响。

2.1 血小板对 T 淋巴细胞功能的影响

在动脉粥样硬化病变早期的脂质条纹中就可以检测到 T 淋巴细胞的存在,随着病变进展 T 淋巴细胞的数量不断增加,在成熟斑块中 T 淋巴细胞可占到斑块内细胞总数的 10% ~ 20%,其中大部分为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞<sup>[11]</sup>。血小板可释放多种具有促有丝分裂活性的介质,调节 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖,其中血小板来源的趋化因子配体 5 [chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5] 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 可促进其被 CD3 抗体诱导的增殖<sup>[12]</sup>。血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 也可以促进 T 细胞的增殖<sup>[13]</sup>。血小板的主要磷脂代谢产物血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 则可抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖<sup>[14]</sup>。血小板来源的某些因子可对 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖产生更加复杂的影响,如血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 可抑制 CD3 诱导的 T 细胞增殖,却可促进 CD2 诱导的 T 细胞增殖<sup>[15]</sup>。血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) 通过减少 T 细胞生长因子白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 的生成,可抑制 CD3/CD28 抗体诱导的整个 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖,但可促进调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的增殖<sup>[16]</sup>。

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞激活后可以分化为多种亚群,包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Treg 细胞、Th17 细胞,对动脉粥样硬化的病理过程产生较为复杂的影响<sup>[17]</sup>。血小板及其产生的多种因子可调节 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的分化,并可影响各亚群的功能。CCL5 和 MCP-1 可促进 CD3/CD28 抗体激活的 T 淋巴细胞分泌 IL-2,这种促进作用主要源于 T 细胞向 Th1 细胞的分

化<sup>[12]</sup>。Gerdes 等<sup>[18]</sup>运用血小板-淋巴细胞共孵育体系,发现 PF4 也可促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 细胞分化,并分泌 Th1 类细胞因子。血小板释放的其他炎症因子,如 TXA2、PAF、组胺、血清素都具有 Th1 细胞调节效应<sup>[19]</sup>。血小板所富含的转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ ) 则可抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 细胞的分化及其细胞因子的分泌<sup>[20]</sup>,而高浓度 TGF $\beta$  可选择性促进其向 Treg 细胞的分化<sup>[21]</sup>。Gerdes 等<sup>[18]</sup>还发现,PF4 可促进 CD3/CD28 抗体激活的 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Treg 细胞分化,PF4 中和性抗体可明显降低血小板对 Treg 细胞 IL-10 分泌的促进作用。PAF 可促进 Th2 类细胞因子 IL-4 的合成,这种促进作用可能是通过单核细胞实现的非直接效应<sup>[22]</sup>。TGF $\beta$  对 Th2 免疫反应则具有抑制作用;研究显示,阻断 TGF $\beta$  信号通路可以促进 Th2 细胞的分化和 Th2 类细胞因子的合成<sup>[23]</sup>。而且 TGF $\beta$  还可抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞的分化<sup>[24]</sup>。血小板合成的 IL-1 $\beta$  也可以诱导幼稚型 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞的分化,该作用可被 IL-6 所增强,被 TGF $\beta$  所抑制<sup>[25]</sup>。另外,血小板激活时释放的 PF4 也可促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞分化和相关因子的分泌<sup>[26]</sup>。

血小板对 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的功能同样具有调节作用。血小板可通过其表面的 CD40L 促进 Tc 细胞的功能;研究显示,来源于正常小鼠而不是 CD40L 缺陷小鼠的血小板激活可以促进 Tc 细胞的细胞毒活性及干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的分泌<sup>[27]</sup>。另外,Iannacone 等<sup>[28]</sup>采用急性病毒性肝炎小鼠模型,发现血小板耗竭会减少病毒反应性 Tc 细胞在肝内的聚集及组织损伤;输注血小板后这一效应即随之消失。

2.2 血小板对 B 淋巴细胞功能的影响

B 淋巴细胞同样也可存在于动脉粥样硬化病变部位<sup>[29]</sup>,其数量少于 T 淋巴细胞。早期的研究多采用脾切除小鼠,并发现 B 细胞具有抗动脉粥样硬化作用<sup>[30]</sup>;然而,近期研究发现,使用抗 CD20 抗体阻断 B 细胞功能可以减轻小鼠动脉粥样硬化的进展<sup>[31,32]</sup>。在体外,血小板可以通过 CD40L 介导的胞间接触直接刺激 B 细胞的增殖和抗体合成<sup>[33]</sup>。体内实验发现,血小板可促进 B 细胞的表型转换,在腺病毒感染之前耗竭血小板会减少腺病毒特异性 IgG 的合成<sup>[27]</sup>。在 Th 细胞的共同作用下,血小板还可以促进 B 细胞生发中心的形成<sup>[34]</sup>。血小板、B 细胞相互作用主要通过 CD40L-CD40 相互作用而实

现,同时,血小板还可通过分泌可溶性 CD40L<sup>[35]</sup>、释放含有 CD40L 的微粒<sup>[36]</sup>影响 B 细胞的功能。因此,血小板来源的 CD40L 可以在 Th 细胞增殖反应之前即发挥促进 B 细胞增殖和抗体合成的作用,以增强体液免疫,为维持适度的免疫状态提供信号支持。

### 2.3 血小板对 NK 细胞功能的影响

NK 细胞是机体固有免疫的主要承担者,无需预先致敏就具有杀伤作用,它还可分泌大量细胞因子调控获得性免疫。NK 细胞也参与了动脉粥样硬化的病变过程;Selathurai 等<sup>[37]</sup>研究发现,在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠,损耗其 NK 细胞可显著抑制动脉粥样硬化病变的形成,补充 NK 细胞后这种抑制作用即消失。Whitman 等<sup>[38]</sup>发现,在低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠,抑制其 NK 细胞功能同样可以显著减小动脉粥样硬化病变面积。有研究显示,血小板可以抑制 NK 细胞介导的肿瘤细胞清除,提示血小板可抑制 NK 细胞的杀伤能力<sup>[39]</sup>;其主要机制可能是,血小板来源的 TGF $\beta$  通过下调 NK 细胞的自然杀伤细胞 2 族成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 削弱 NK 细胞的颗粒动员、细胞毒性和 INF- $\gamma$  的分泌<sup>[40]</sup>。

## 3 淋巴细胞对血小板功能的影响

循环血液中的血小板在激活的内皮细胞和血管损伤部位滚动、黏附,进而激活、聚集形成血栓,这对于有效止血和维持血管完整性具有重要意义。但越来越多的证据显示,血小板在管壁的黏附和聚集可以启动动脉粥样硬化这一病理过程<sup>[41-43]</sup>。淋巴细胞释放的多种因子可以调节血小板功能。IFN- $\gamma$  可以促进血小板致密颗粒的释放和血小板-白细胞聚集体的形成;IL-2 则可减弱血小板聚集,但可促进其花生四烯酸代谢和  $\alpha$ -颗粒的释放。淋巴细胞膜中的 ATP 酶可以将血小板和其他细胞中的 ATP 转化为二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP),进而促进血小板聚集。另外, IgG 免疫复合物可通过与血小板表面的 IgG 受体结合,而激活血小板并释放血清素。

## 4 血小板-淋巴细胞相互作用对动脉粥样硬化的影响

血小板和淋巴细胞作为血栓和免疫炎症反应

中的重要细胞,在动脉粥样硬化形成过程中具有重要作用。首先,血小板可以促进淋巴细胞在有发生动脉粥样硬化倾向的血管表面黏附、浸润。淋巴细胞在血管壁的募集通过选择素和整合素所介导的一系列过程所实现,包括接触、滚动、黏附和迁移。但相对于单核细胞和中性粒细胞,淋巴细胞的黏附能力较弱。早期研究发现淋巴细胞持续的滚动、黏附只存在于低剪切力 [ $< 8 \text{ Dyne/cm}^2$  (达因/平方厘米)] 情况下<sup>[44]</sup>,即静脉血流条件下。最近的研究表明,淋巴细胞可以在动脉血流条件下黏附到损伤的血管壁和内皮下基质蛋白表面,但这种黏附依赖于血小板辅助<sup>[8,10]</sup>。淋巴细胞可通过其表面的 PS-GL-1 结合 P 选择素 (位于血小板表面),进而在血小板表面接触、滚动。P 选择素和 PSGL-1 的结合诱导整合素  $\alpha_L$  的聚集,并通过细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 促进淋巴细胞的黏附<sup>[45]</sup>。Hu 等<sup>[10]</sup>采用氯化铁诱导小鼠肠系膜动脉血栓模型发现,附壁血栓可显著增加淋巴细胞在管壁的滚动、黏附和浸润,使用 GP II b/III a 受体拮抗剂阻断血小板功能后,淋巴细胞的黏附和浸润被显著抑制,直接证实了血小板对淋巴细胞在损伤血管壁募集的促进作用。值得注意的是,血小板来源的微粒具有结合到白细胞、内皮细胞和内皮下基质的能力,可以促进单核细胞和粒细胞的黏附<sup>[46]</sup>。血小板微粒也可以结合到淋巴细胞表面<sup>[47]</sup>,虽然还没有直接证据,但可以推测血小板微粒对淋巴细胞的募集可能存在同样的促进作用。

自从 1986 年 Jonasson 等报道淋巴细胞存在于动脉粥样硬化斑块中后,大量的研究显示病变局部的淋巴细胞对动脉粥样硬化的发展具有重要影响。在成熟的动脉粥样硬化斑块内, T 淋巴细胞占到斑块内细胞总数的 10% ~ 20%, 其中主要为 CD4<sup>+</sup> T 细胞的亚群 Th1 细胞<sup>[11]</sup>。它可以分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 及 TNF- $\beta$  等细胞因子,引起斑块内细胞的激活,促进血管炎症,从而加速斑块形成。除 Th1 细胞外,动脉粥样硬化斑块内还含有一定数量的 Th2、Th17、Treg 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞和 NK 细胞,它们对动脉粥样硬化的进展发挥着复杂的调控作用,例如 Treg 细胞<sup>[48,49]</sup>、B 细胞<sup>[50]</sup>表现出明显的抗动脉粥样硬化作用, Th17 细胞则具有促动脉粥样硬化作用<sup>[51]</sup>。血小板分泌的多种因子,包括生长因子 (如 PDGF、TGF- $\beta$ )、趋化因子 (PAF、PF4、CCL5) 和细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、CD40L) 等,调节着淋巴细胞的增殖、分化、因子表达等多方面的功能,进而影响着动脉粥样硬



化的发生、发展。例如,激活的血小板释放的趋化因子 CCL5 促进 T 细胞增殖而促进动脉粥样硬化。PF4 则抑制 T 细胞的增殖和因子分泌,可能具有抗动脉粥样硬化作用。另外,血小板还可促进 B 细胞的表型转换和抗体合成,这在动脉粥样硬化中具有保护作用。Ungerer 等<sup>[52]</sup>给予血小板糖蛋白 VI 拮抗剂 Revacept 治疗动脉粥样硬化模型兔后,其大动脉增厚的程度、动脉粥样硬化斑块面积明显减小,病理检测发现巨噬细胞和 T 淋巴细胞的浸润减少,表明抑制血小板激活能够部分抑制动脉粥样硬化病变的发展,可能与血小板-淋巴细胞相互作用受到抑制有关。杨大浩等<sup>[53]</sup>运用流式细胞仪检测发现急性冠状动脉综合征患者静脉血中血小板-淋巴细胞聚集比例显著高于稳定型心绞痛组和健康对照组,且与全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary events, GRACE)积分呈正相关,提示血小板与淋巴细胞的聚集在动脉粥样硬化进展及斑块不稳定中发挥着一定作用。

可见,血小板对于淋巴细胞在损伤动脉管壁的募集、浸润具有重要作用,血小板-淋巴细胞相互作用是淋巴细胞向血管病变部位聚集,进而发挥调节作用的基础。血小板-淋巴细胞间存在着复杂的相互作用,它们直接结合或借助细胞因子、黏附分子、趋化因子等众多效应成分影响彼此的功能,进而在血管病变局部和机体整体水平调控着动脉粥样硬化的诸多环节,影响着动脉粥样硬化性心血管疾病的进展和转归。

5 展 望

当前,对动脉粥样硬化相关性疾病的治疗还不尽如人意,对其发病机制和防治策略的研究有待继续深入。血小板和淋巴细胞之间通过直接和间接的联系调节彼此功能,促进淋巴细胞在血管病变部位的募集,可以认为血小板-淋巴细胞相互作用是血栓、免疫和炎症反应之间的联系纽带之一,对动脉粥样硬化的发生、发展具有重要的调控作用。虽然目前对于血小板和淋巴细胞间相互作用的研究取得了一定成果,但实验资料多来源于细胞和动物层面的研究,这些结果能否反映人类病理生理特点,以及在血管局部复杂微环境下这种相互作用的机制和影响都还有待进一步研究。相信随着对血小板-淋巴细胞相互作用机制、功能的不断揭示,有望从中发现新的干预靶点,为动脉粥样硬化的防治提

供新的思路和方向。

[参考文献]

[1] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2008, 117(4): e25-146.

[2] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) [J]. N Engl J Med, 1976, 295(7): 369-377.

[3] Peluso I, Morabito G, Urban L, et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2012, 12(4): 351-360.

[4] Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(5): 827-838.

[5] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.

[6] Nagasawa A, Matsuno K, Tamura S, et al. The basis examination of leukocyte-platelet aggregates with CD45 gating as a novel platelet activation marker[J]. Int J Lab Hematol, 2013, 35(5): 534-541.

[7] Li N, Ji Q, Hjelm Dahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(4): 874-881.

[8] Spectre G, Zhu L, Ersoy M, et al. Platelets selectively enhance lymphocyte adhesion on subendothelial matrix under arterial flow conditions [J]. Thromb Haemost, 2012, 108(2): 328-337.

[9] Zamora C, Canto E, Nieto JC, et al. Functional consequences of platelet binding to T lymphocytes in inflammation [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(3): 521-529.

[10] Hu H, Zhu L, Huang Z, et al. Platelets enhance lymphocyte adhesion and infiltration into arterial thrombus [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(6): 1 184-192.

[11] Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2002, 91(4): 281-291.

[12] Taub DD, Turcovski-Corrales SM, Key ML, et al. Chemokines and T lymphocyte activation: I. Beta chemokines costimulate human T lymphocyte activation in vitro [J]. Journal Immunol, 1996, 156(6): 2 095-103.

[13] Yang J, Liu X, Nyland SB, et al. Platelet-derived growth factor mediates survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway [J]. Blood, 2010, 115(1): 51-60.

[14] Kabashima K, Murata T, Tanaka H, et al. Thromboxane A2 modulates interaction of dendritic cells and T cells and

- regulates acquired immunity[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (7): 694-701.
- [15] Vivier E, Deryckx S, Wang JL, et al. Immunoregulatory functions of paf-acether: VI. Inhibition of T cell activation via CD3 and potentiation of T cell activation via CD2[J]. *Int Immunol*, 1990, 2(6): 545-553.
- [16] Liu CY, Battaglia M, Lee SH, et al. Platelet factor 4 differentially modulates CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (regulatory) versus CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> (nonregulatory) T cells[J]. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2 680-686.
- [17] 聂大奥, 赵一俏, 靳文, 等. 外周血 T 细胞亚群构成比例与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(6): 532-536.
- [18] Gerdes N, Zhu L, Ersoy M, et al. Platelets regulate CD4<sup>+</sup> T-cell differentiation via multiple chemokines in humans[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(2): 353-362.
- [19] Inoue M, Okazaki T, Kitazono T, et al. Regulation of antigen-specific CTL and Th1 cell activation through 5-hydroxytryptamine 2A receptor[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(1): 67-73.
- [20] Santarlasci V, Maggi L, Capone M, et al. TGF-beta indirectly favors the development of human Th17 cells by inhibiting Th1 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(1): 207-215.
- [21] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [22] Huang YH, Schafer-Elinder L, Owman H, et al. Induction of IL-4 by platelet-activating factor[J]. *Clin Exp Immunol*, 1996, 106(1): 143-148.
- [23] Lievens D, Habets KL, Robertson AK, et al. Abrogated transforming growth factor beta receptor II (TGF beta R II) signalling in dendritic cells promotes immune reactivity of T cells resulting in enhanced atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(48): 3 717-727.
- [24] Hebel K, Rudolph M, Kosak B, et al. IL-1 beta and TGF-beta act antagonistically in induction and differentially in propagation of human proinflammatory precursor CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Journal Immunol*, 2011, 187(11): 5 627-635.
- [25] Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 942-949.
- [26] Singh TP, Huettner B, Koefeler H, et al. Platelet-activating factor blockade inhibits the T-helper type 17 cell pathway and suppresses psoriasis-like skin disease in K5. hTGF-beta1 transgenic mice[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 699-708.
- [27] Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: A communication link between innate and adaptive immune compartments[J]. *Immunity*, 2003, 19(1): 9-19.
- [28] Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage[J]. *Nat Med*, 2005, 11(11): 1 167-169.
- [29] Hamze M, Desmetz C, Berthe ML, et al. Characterization of resident B cells of vascular walls in human atherosclerotic patients [J]. *J Immunol*, 2013, 191(6): 3 006-016.
- [30] Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice[J]. *Journal Clin Invest*, 2002, 109(6): 745-753.
- [31] Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1 579-587.
- [32] Kyaw T, Tay C, Khan A, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis [J]. *Journal Immunol*, 2010, 185(7): 4 410-419.
- [33] Sowa JM, Crist SA, Ratliff TL, et al. Platelet influence on T- and B-cell responses[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(4): 235-241.
- [34] Elzey BD, Grant JF, Sinn HW, et al. Cooperation between platelet-derived CD154 and CD4<sup>+</sup> T cells for enhanced germinal center formation [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(1): 80-84.
- [35] Sahler J, Spinelli S, Phipps R, et al. CD40 ligand (CD154) involvement in platelet transfusion reactions [J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(3): 98-103.
- [36] Sprague DL, Elzey BD, Crist SA, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: unique delivery of CD154 signal by platelet-derived membrane vesicles[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 5 028-036.
- [37] Selathurai A, Deswaerte V, Kanellakis P, et al. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1): 128-137.
- [38] Whitman SC, Rateri DL, Szilvassy SJ, et al. Depletion of natural killer cell function decreases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor null mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(6): 1 049-054.
- [39] Placke T, Orgel M, Schaller M, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer

- immune cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(2): 440-448.
- [40] Kopp HG, Placke T, Salih HR. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7 775-783.
- [41] Lievens D, Zernecke A, Seijkens T, et al. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis[J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4 317-327.
- [42] Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(7): 887-896.
- [43] Langer HF, Bigalke B, Seizer P, et al. Interaction of platelets and inflammatory endothelium in the development and progression of coronary artery disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 131-138.
- [44] Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, et al. Platelets enhance CD4<sup>+</sup> lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(5): 815-821.
- [45] Atarashi K, Hirata T, Matsumoto M, et al. Rolling of Th1 cells via P-selectin glycoprotein ligand-1 stimulates LFA-1-mediated cell binding to ICAM-1[J]. *J Immunol*, 2005, 174(3): 1 424-432.
- [46] von Hundelshausen P, Koenen RR, Weber C. Platelet-mediated enhancement of leukocyte adhesion[J]. *Microcirculation*, 2009, 16(1): 84-96.
- [47] Pap E, Pallinger E, Falus A, et al. T lymphocytes are targets for platelet- and trophoblast-derived microvesicles during pregnancy[J]. *Placenta*, 2008, 29(9): 826-832.
- [48] Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, et al. Depletion of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1 323-334.
- [49] 王治校, 周建华, 毛山, 等. 负向调控调节性 T 细胞对小鼠动脉粥样硬化形成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(8): 627-631.
- [50] Doran AC, Lipinski MJ, Oldham SN, et al. B-cell aortic homing and atheroprotection depend on Id3 [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): e1-12.
- [51] Madhur MS, Funt SA, Li L, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7): 1 565-572.
- [52] Ungerer M, Li Z, Baumgartner C, et al. The GPVI-Fc fusion protein Revacept reduces thrombus formation and improves vascular dysfunction in atherosclerosis without any impact on bleeding times[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71 193.
- [53] 杨大浩, 谭宁, 何鹏程, 等. 血小板-白细胞聚集与急性冠状动脉综合征[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(6): 482-486.
- (此文编辑 曾学清)