

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.027

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.027

血小板在脓毒症中的关键作用

王瑞雪 综述 李国福 审校

(中国医科大学附属盛京医院重症监护病房, 沈阳 110000)

[摘要] 脓毒症是危重症患者死亡的主要原因之一, 由宿主对入侵病原体的有害反应引起的。脓毒症主要涉及炎症反应和凝血激活两个关键的机制, 近年来研究发现血小板不仅在止血和伤口愈合方面发挥着作用, 也在固有性免疫和适应性免疫方面发挥着重要的作用, 同时, 还是局部和全身炎症反应的促进者、组织器官损伤的参与者, 血小板的这些功能使其在脓毒症的发生发展中发挥了关键的作用。

[关键词] 脓毒症; 血小板; 多器官损伤; 抗血小板治疗

Key role of platelets in sepsis

WANG Ruixue, LI Guofu

(Intensive Care Unit, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

Abstract Sepsis is one of the main causes of death in critically ill patients, which is caused by the host's harmful reaction to invasive pathogens. Sepsis mainly involves two key mechanisms: inflammation and coagulation activity. In recent years, studies have found that platelets not only play a role in hemostasis and wound healing, but also plays an important role in innate immunity and adaptive immunity. At the same time, it is also a promoter of local and systemic inflammation and a participant in tissue and organ injury. These functions of platelets play a key role in the occurrence and development of sepsis.

Keywords sepsis; platelet; multiple organ damage; antiplatelet therapy

根据2016年修订的脓毒症国际管理指南, 脓毒症定义为宿主对感染的异常反应引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒性休克是脓毒症的一种, 表现为循环系统和细胞/代谢功能障碍, 病死率较高^[1]。脓毒症在美国每年占750 000人, 病死率约为28.6%, 估计每年费用为170亿美元^[2]。脓毒症发病机制复杂, 涉及炎症失控、凝血功能障碍、免疫紊乱、组织损害等一系列问题。血小板

被认为是处于炎症反应、凝血级联和内皮细胞的十字路口, 是脓毒症中至关重要的介质^[3]。

1 血小板的一般特征

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞质裂解脱落下来的具有生物活性的小的循环核细胞, 包括外囊泡和内囊泡, 内囊泡即血小板颗粒, 包

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-27

通信作者 (Corresponding author): 李国福, Email: 18302494868@163.com

括 α -颗粒、致密颗粒和溶酶体^[4-5]。当血小板激活时,内囊泡通过与质膜融合的方式释放其内容物,外囊泡则直接释放到细胞外与其他细胞间接通信^[6]。 α -颗粒是最丰富的颗粒类型,含有大量的生物活性介质(284个非冗余蛋白),包括P-选择素(CD62P)、血小板因子4(platelet factor 4, PF4)、凝血因子V和高分子质量激肽等^[7]。致密颗粒包含较小的分子,例如ATP、5-HT(5-hydroxytryptamine)等^[4-5];溶酶体颗粒在血小板中含量很少,包含与溶酶体相关的膜蛋白酸性水解酶及组织蛋白酶^[4-5]。血小板外囊泡分为两类,一类是质膜来源的微囊泡,包含血小板功能受体、多种RNA等;另一类是内体起源的细胞外囊泡(又称外泌体),相对较小,包含miRNA等^[8]。

2 血小板减少与脓毒症

血小板计数(PLT)是APACHE II(acute physiology and chronic health evaluation II)和简化急性生理学评分II的评分项目,被认为是脓毒症的一个独立危险因素,血小板进行性下降往往是疾病持续恶化的重要表现^[9]。脓毒症时引起的血液稀释、血小板消耗率升高和血小板破坏导致危重患者血小板减少^[10]。有研究^[11]表明当 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 与细胞因子(transfer factor, TF)水平升高和内皮细胞激活相关,同时伴有白细胞黏附、补体信号增加等,表明血小板减少机体伴有明显的宿主紊乱。Cato等^[12]对145例严重烧伤患者进行回顾性队列研究,证实血小板峰值下降是50 d病死率的有力预测因子,PLT最低值可能与脓毒症有关。目前大量研究也证实血小板减少与脓毒症患者的病死率与器官功能损伤明显相关。

3 血小板的活化与脓毒症

血小板对环境变化高度敏感,并在循环中大量存在,能够对损伤或感染引起的机体变化快速做出反应;脓毒症期间,炎症反应、凝血级联反应及内皮细胞损伤均会引起血小板活化。血小板活化典型的诱导剂是凝血酶、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)^[13]。

微生物也有活化血小板的功能,主要有以下3种机制:1)细菌与血小板受体的直接结合;2)通过血浆蛋白结合微生物;3)血小板与细菌产物的相互作用^[14]。但主要是通过免疫球蛋白

G(immunoglobulin G, IgG)/Fc γ RIIA(Fc gamma receptor IIA)、GPIIb/IIIa(glycoprotein IIb/IIIa)和TXA2等引起血小板活化,Fc γ RIIA的诱导依赖于IgG和GPIIb/IIIa,反馈激动剂ADP和TXA2也对血小板聚集有促进作用^[15]。某些细菌产物对血小板功能的影响并不一致,可能因物种、研究时间、血小板在循环中的位置和脓毒症的发病机制而异。

脓毒症中血小板活化的另一个重要机制是与Toll样受体(TLRs)有关。TLR2和TLR4受体在激活血小板功能中起主要作用,可作为识别受体,在识别病原体特异性配体后激活下游信号转导级联,启动血小板活化和释放反应^[16]。低、高水平的TLR2/1配体和Pam3CSK4刺激均能诱导钙内流和血小板ATP的释放^[16]。TLR2和TLR4,分别识别常见的细菌分子肽聚糖和脂多糖,血小板TLR4和LPS之间的相互作用可能导致脓毒症和肺纤维蛋白沉积的血小板减少^[17]。Zhang等^[18]报道了脂多糖通过TLR4/髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)刺激血小板分泌,增强血小板聚集。血小板TLR2和TLR4激活也可导致中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成。持续性TLR介导的血小板活化还可能导致反复血栓形成,加重缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,是复发事件的潜在途径。除了对致病性刺激作出反应外,TLR还可以识别内源性的“危险”信号,称为损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)期间广泛的血管和心肌损伤导致DAMPs从应激和死亡细胞释放,并且通过TLR识别这些DAMPs可引起强烈的无菌炎症反应^[19]。通过这些TLRS,已经显示出诱导血小板反应。

血小板活化被认为是脓毒症并发症的生物标志物,血小板活化的某些特异性标志物,如髓样细胞可溶性触发受体样转录本-1(soluble trem-like transcript-1, sTLT-1)、CD62P和血小板微粒(platelet microparticles, PMPs)等。sTLT-1是一种仅由血小板和巨核细胞谱系表达的受体,在凝血酶、胶原或脂多糖激活后移到血小板表面^[20]。脓毒症的患者血液中sTLT-1水平显著升高,认为与弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的临床表现相关,因此,sTLT-1水平可作为DIC的早期预测指标^[21]。CD62P是一种存储在血小板 α 颗粒及内皮细胞Weibel-Palade小体中的单链跨膜糖蛋白。血小板激活时,转移到

质膜表面, 促进血小板-内皮细胞-白细胞的黏附, 导致白细胞在内皮上滚动、迁移、活化和聚集^[22]。PMPs表达磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS), 通过与因子Va和X的相互作用提供形成凝血酶原酶复合物的支架, 从而促进凝血^[23]。

4 活化的血小板在脓毒症中的发病机制

血小板活化时分泌大量的促炎物质、细胞因子及血管活性胺等物质, 激活靶细胞, 助长炎症。内皮细胞和白细胞是血小板的主要靶点。血小板一旦活化, 血小板就会改变形态, 从正常的盘状转变为球形的外观, 并有臂状的延伸, 这有助于黏附到内皮和其他细胞上调CD62P、脱颗粒和聚集等受体的表达^[24]。这一过程促进了血小板与内皮、血小板和白细胞的黏附, 导致炎症和血栓的形成和释放, 进一步的白细胞聚集、水肿形成和Nets的产生。在脓毒症的急性期反应中, 血小板被认为是IL-1的主要来源, 是在血小板刺激时mRNA产生的, IL-1在炎症早期发挥重要的作用^[25]。

内皮细胞在宿主对脓毒症的反应中起着关键的作用, 包括炎症、凝血、血管通透性。内皮正常情况下是无黏附、无血栓形成的表面, 在炎症介质的刺激下, 内皮细胞发生了显著的改变, 称为“内皮激活”, 包括细胞黏附分子和TF的表达, vonWille因子的产生、蛋白酶等血管活性因子的表达等。同时, 激活的内皮TLR诱导向内皮促凝表型转变, 从而减少了组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI), 组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)和肝素的合成^[26]。血小板黏附于活化的内皮细胞, 在黏附过程中, 血小板可以被激活, 然后再起作用。血小板活化时可改变血管张力, 并通过增加血管屏障通透性对血管完整性产生有害影响, 并产生细胞病变信号^[27]。TF暴露于血液会导致凝血酶形成, 进而激活血小板并将纤维蛋白原转化为纤维蛋白。活化的血小板反过来也可以加速纤维蛋白的产生^[28]。内皮细胞上还有一个重要的促血栓形成因子是vWF(一种大型多聚体糖蛋白), 可以将炎症细胞和白细胞-血小板结合物募集到内皮上^[29]。大颗粒和超大vWF多聚体是促进血小板聚集的最活跃形式, 由血小板反应蛋白的金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS-13)蛋白水解切割^[30]。有研究^[31]表明:

ADAMTS-13活性在脓毒症期间降低, 并且这种金属蛋白酶的严重缺乏可能是DIC发展的关键点。超大vWF多聚体出现在循环血液中并引起血小板活化和随后的血管内血栓形成, 与脓毒症严重器官功能衰竭相关。

白细胞是血小板的第二个关键靶点, 血小板/白细胞在炎症中起着至关重要的作用。血小板-白细胞结合物是微循环障碍的重要因素^[32]。血小板/白细胞的相互作用是白细胞在炎症中募集、激活和迁移的关键步骤, 也是促进炎症细胞因子IL-1、IL-8、和TNF- α 的产生, 从而进一步促进炎症的发展^[33]。血小板来源的胞外囊泡(platelet extracellular vesicle, PEV)通过将白细胞吸收到病原体侵袭区域促进白细胞与白细胞的相互作用, 诱导特定细胞因子的释放, 促进宿主免疫细胞的激活, PEV还通过趋化因子的释放和促进, 直接募集包括T细胞, B细胞和单核细胞在内的白细胞, 促进炎症的发展^[9]; 血小板-中性粒细胞之间的相互作用是通过两个细胞上的许多受体介导的。其中最显著的相互作用是血小板CD62P结合中性粒细胞P-选择素糖蛋白配体1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)受体, 促进滚动和对内皮的黏附^[34]。血小板与单核细胞的黏附导致信号依赖的转录调控, 从而导致重要的炎症介质和TF的表达^[35]。血小板活化也参与了Nets形成, 血小板表面的TLR4诱导血小板活化与黏附中性粒细胞结合, 导致中性粒细胞活化并形成网^[36]。网状结构是中性粒细胞释放到细胞外空间的网状结构, 它们以DNA为骨架, 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和钙网蛋白交织在一起^[37-38]。Nets具有捕捉微生物并清除的活性, 是机体免疫防御机制的一种类型。同时, 网状网是一把双刃剑, 它也参与了许多疾病的病理生理过程, 损害了人体自身的细胞和组织, 组蛋白、DNA、弹性蛋白酶和网状结构中含有的其他有害分子会对内皮细胞造成损伤, 对血管内皮细胞的损伤导致血管通透性增加, 引起血管充血、水肿和氧化应激, 导致器官损伤^[39]。组蛋白还能诱导血小板活化抑制蛋白C活化, 加速毛细血管血栓形成, 促进DIC的发展^[40]。这些主要发现在肝窦和肺毛细血管, 在这些地方, 捕获细菌的能力最强^[3]。中性粒细胞活化和网状结构的继发性损伤依赖于血小板活化。相反, 血小板聚集进一步加剧了网的形成, 它们共同导致脓毒症的器官损伤。

血小板也影响机体的获得性免疫, 例如T细胞功能, 它们可能通过T细胞分化群40配体(cluster

of differentiation 40 ligand, CD40L)和血小板CD40的相互作用激活血小板, 导致血小板释放正常T细胞表达和分泌的因子(regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted, RANTES), RANTES与内皮细胞结合并介导T细胞募集^[25], 导致免疫反应进一步放大。血小板衍生的可溶性CD40L又促进嗜中性粒细胞产生TF和趋化因子^[41]。

5 血小板与脓毒症多脏器损伤

5.1 血小板与急性肺损伤

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是脓毒症严重的并发症之一, 通常以急性呼吸困难、心动过速、低氧血症伴非心源性肺水肿和全身性炎症为特征。在美国, 脓毒症每年造成75万人死亡, 病死率约为30%, 预计每年的耗费为167亿美元^[42]。据文献^[43]报道ARDS患者肺泡灌洗液中血小板特异性 α 颗粒蛋白浓度升高, 与肺损伤程度呈正相关。中性粒细胞进入肺部是血小板依赖性的, 血小板通过CD62P直接与中性粒细胞黏附, 释放CD40L和TXA2等因子, 进一步促进炎症过程, 增加内皮细胞的黏附分子表达、肌动蛋白聚合和收缩^[44]。Shaver等^[45]通过研究发现脓毒症中循环MPS(microparticles)水平升高与ARDS风险降低独立相关。Morales-Ortiz等^[46]发现在ARDS患者的血浆sTLT-1水平明显高于健康人, 在LPS诱导的急性肺炎模型中, sTLT-1与肺内出血和中性粒细胞无法控制的肺部浸润相关, sTLT-1可能通过调节血小板与内皮细胞的相互作用而参与ARDS的发生发展。

5.2 血小板损伤与急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症脓症患者常见并发症。血小板CD62P, 是缺血性AKI发生的关键, 脓毒症时参与肾脏白细胞的募集, 从而引起炎症级联反应。研究^[3]表明阻断CD62P通过抑制中性粒细胞进入肾脏来保护小鼠免受AKI的影响。还有研究指出AKI的脓症患者MPS增加, 血小板源性MPS水平与BUN和SCr浓度呈正相关^[47], 表明血小板源性的MPS在AKI中发挥着一定的作用。

5.3 血小板损伤与肝损伤

在脓毒症中, 细菌产生的PAMPs与肝内各种类型的细胞(Kupffer细胞、窦上皮细胞和肝细胞)

上存在的TLRs连接。TLR4被认为是对革兰氏阴性菌的反应, 而TLR2主要是对革兰氏阳性菌反应。相反, TLR3和TLR7似乎主要与入侵病毒的反应有关^[48-49]。在脓毒症中, TLRs2、3和7在肝脏中表达十分明显, 表明肝脏功能逐渐恶化。

5.4 血小板与脓毒性心肌病

脓毒症引起的心脏损伤早期是可逆的, 可在7~10 d内得到恢复^[3]。研究^[50]表明血小板来源的外泌体含有类似于吞噬细胞的NADPH氧化酶亚基, 可以帮助产生氧自由基(ROS), 造成心肌损伤; 此外, 它的另一种成分诱导性一氧化氮合酶(iNOS)可以产生NO。NO会损害心脏功能, 例如下调肾上腺素受体, 降低心肌对Ca²⁺的敏感性以及对线粒体的损害等^[51]。与此同时, 外泌体中还含有miR-223, 这是一种与心脏保护相关的miRNA。有研究^[52]发现在脓毒性休克患者的血液中其含量较低, 这也是脓症患者心功能不全和病死率增加的原因。

6 抗血小板治疗在脓毒症中的潜在益处

抑制血小板活化可减少血小板-炎症细胞-内皮细胞反应, 从而阻断“炎症与凝血的级联反应”, 目前抗血小板药物在减轻脓毒症器官损伤程度和改善预后的潜力目前仍是研究的热点。常用的抗血小板药物有P2Y₁₂受体拮抗剂、GPIIb/IIIa受体拮抗剂和环氧化酶抑制剂。

P2Y₁₂受体拮抗剂代表药物有氯吡格雷, 主要通过阻断血小板P2Y₁₂受体与ADP的结合, 阻断后续ADP介导的糖蛋白IIb/IIIa和GPIa/IIa的活化, 抑制血小板活化和聚集^[53]。Liverani等^[54]用小鼠脓毒症模型证明了氯吡格雷具有抑制CD62P和血小板-白细胞-淋巴细胞聚集的能力, 同时还对脓毒症诱导的肺损伤具有保护作用。GPIIb/IIIa受体拮抗剂的代表药物有依替巴肽和阿昔单抗, 通过阻断纤维蛋白原与活化的血小板GPIIb/IIIa受体结合, 抑制血小板聚集^[55]。鼠脓毒症模型研究^[56]表明: 依替巴肽可通过抑制粒酶B的活化和随后的凋亡诱导, 降低败血症小鼠的病死率。环氧化酶抑制剂代表药有阿司匹林, 通过环氧合酶活性部位的丝氨酸残基乙酰化, 使其失去活性, 并减少血小板中TXA₂的产生^[42]。有研究表明阿司匹林能有效降低脓毒症患者的住院病死率(OR=0.60, 95%CI: 0.53~0.68, P=0.05)^[57]。

综上所述, 血小板在脓毒症的发展过程中扮

演着重要的角色, 参与各种机制来促进免疫反应和凝血激活, 对血小板深入的了解将来有可能成为脓毒症新的治疗选择, 改善患者的预后, 降低病死率。

参考文献

- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303-1310.
- Greco E, Lupia E, Bosco O, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2200.
- de Stoppelaar SF, van't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 666-677.
- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions[J]. *Platelets*, 2001, 12(5): 261-273.
- Kerris EWJ, Hoptay C, Calderon T, et al. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis[J]. *J Investig Med*, 2020, 68(4): 813-820.
- Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates[J]. *Blood Rev*, 2009, 23(4): 177-189.
- Aatonen M, Grönholm M, Siljander PR. Platelet-derived microvesicles: multitasking participants in intercellular communication[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(1): 102-113.
- McMorran BJ, Marshall VM, de Graaf C, et al. Platelets kill intraerythrocytic malarial parasites and mediate survival to infection[J]. *Science*, 2009, 323(5915): 797-800.
- Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010: 135-143.
- Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3062-3072.
- Cato LD, Wearn CM, Bishop JRB, et al. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns[J]. *Burns*, 2018, 44(2): 288-297.
- Tunjungputri RN, van de Heijden W, Urbanus RT, et al. Higher platelet reactivity and platelet-monocyte complex formation in Gram-positive sepsis compared to Gram-negative sepsis[J]. *Platelets*, 2017, 28(6): 595-601.
- Yadav VK, Singh PK, Agarwal V, et al. Crosstalk between platelet and bacteria: a therapeutic prospect[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(38): 4041-4052.
- Arman M, Krauel K, Tilley DO, et al. Amplification of bacteria-induced platelet activation is triggered by FcγRIIA, integrin αIIbβ3, and platelet factor 4[J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3166-3174.
- 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.
- Claushuis TAM, Van Der Veen AIP, Horn J, et al. Platelet Toll-like receptor expression and activation induced by lipopolysaccharide and sepsis[J]. *Platelets*, 2019, 30(3): 296-304.
- Zhang G, Han J, Welch EJ, et al. Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway[J]. *J Immunol*, 2009, 182(12): 7997-8004.
- Land WG. The Role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in human diseases: part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2015, 15(2): e157-e170.
- Coxon CH, Geer MJ, Senis YA. ITIM receptors: more than just inhibitors of platelet activation[J]. *Blood*, 2017, 129(26): 3407-3418.
- Esponda O, Morales J, Aguilar A, et al. Clinical studies support a role for trem-like transcript-1 during the progression of sepsis[J]. *Bol Asoc Med P R*, 2010, 102(3): 59-61.
- 陈蕊, 郭振辉. P-选择素与脓毒症[J]. *广东医学*, 2010, 31(23): 3144-3147.
- CHEN Rui, GUO Zhenhui. P-selectin and sepsis[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2010, 31(23): 3144-3147.
- Wang Y, Zhang S, Luo L, et al. Platelet-derived microparticles regulates thrombin generation via phosphatidylserine in abdominal sepsis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1051-1060.
- Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses[J]. *Thromb Res*, 2011, 127(5): 391-394.
- Vardon-Bouines F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3494.
- Etulain J, Schattner M. Glycobiology of platelet-endothelial cell interactions[J]. *Glycobiology*, 2014, 24(12): 1252-1259.
- Khakpour S, Wilhelmssen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(8): 827-846.
- Levi M, van der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 167-179.
- Haberichter SL. von Willebrand factor propeptide: biology and clinical utility[J]. *Blood*, 2015, 126(15): 1753-1761.
- Pickens B, Mao Y, Li D, et al. Platelet-delivered ADAMTS13 inhibits arterial thrombosis and prevents thrombotic thrombocytopenic

- purpura in murine models[J]. *Blood*, 2015, 125(21): 3326-3334.
31. Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 225-239.
 32. Soriano AO, Jy W, Chirinos JA, et al. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(11): 2540-2546.
 33. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction[J]. *Shock*, 2002, 17(4): 263-268.
 34. Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation[J]. *Science*, 2014, 346(6214): 1234-1238.
 35. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(4): 264-274.
 36. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) - formation and implications[J]. *Acta Biochim Pol*, 2013, 60(3): 277-284.
 37. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, et al. Neutrophil extracellular traps: formation and involvement in disease progression[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(3): 208-220.
 38. Zhang F, Zhang Z, Ma X. Neutrophil extracellular traps and coagulation dysfunction in sepsis[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, 29(8): 752-755.
 39. 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.
 40. Hoeksema M, van Eijk M, Haagsman HP, et al. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(3): 441-453.
 41. 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.
 42. Toner P, McAuley DF, Shyamsundar M. Aspirin as a potential treatment in sepsis or acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 374.
 43. Middleton EA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in pulmonary immune responses and inflammatory lung diseases[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1211-1259.
 44. 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.
 45. Shaver CM, Woods J, Clune JK, et al. Circulating microparticle levels are reduced in patients with ARDS[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 120.
 46. Morales-Ortiz J, Rondina MT, Brown SM, et al. High levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-like transcript (TLT)-1 are associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7): 1122-1127.
 47. Tóké-Füzesi M, Woth G, Ernyey B, et al. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(2): 141-147.
 48. Bauer M, Press AT, Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(2): 123-127.
 49. Aravanis CV, Kapelouzou A, Vagios S, et al. Toll-like receptors -2, -3, -4 and -7 expression patterns in the liver of a CLP-induced sepsis mouse model[J]. *J Invest Surg*, 2020, 33(2): 109-117.
 50. Lin H, Wang W, Lee M, et al. Current status of septic cardiomyopathy: basic science and clinical progress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 210.
 51. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 427-437.
 52. Monteiro VVS, Reis JF, de Souza Gomes R, et al. Dual behavior of exosomes in septic cardiomyopathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 101-112.
 53. 钟林翠, 宋景春. 脓毒症时血小板的功能改变及抗血小板治疗的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(2): 196-200. ZHONG Lincui, SONG Jingchun. The research progress for the role of platelet in sepsis and anti-platelet therapy[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2019, 32(2): 196-200.
 54. Liverani E, Rico MC, Tsygankov AY, et al. P2Y12 receptor modulates sepsis-induced inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 961-971.
 55. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(2): 131-138.
 56. Sharron M, Hoptay CE, Wiles AA, et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41549.
 57. Ouyang Y, Wang Y, Liu B, et al. Effects of antiplatelet therapy on the mortality rate of patients with sepsis: a meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2019, 50: 162-168.

本文引用: 王瑞雪, 李国福. 血小板在脓毒症中的关键作用[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(4): 904-909. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.027

Cite this article as: WANG Ruixue, LI Guofu. Key role of platelets in sepsis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 904-909. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.027