

• 综述 •

靶向血小板-免疫细胞相互作用作为心肌梗死后治疗的新策略 ——当前证据和未来展望

韩林宏^{1,2}, 赵玉涵^{1,2}, 王晓英³, 朱彦^{1,2*}

(1. 天津中医药大学, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617; 2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617;
3. 杜兰大学医学院临床神经科学研究中心神经外科系, 美国 新奥尔良 70112)

摘要: 心肌梗死是高发病率和死亡率的致命疾病。血小板是急性心肌梗死后血栓形成和炎症的主要因素。越来越多证据表明, 血小板通过直接或间接途径与免疫细胞相互作用介导炎症、参与死亡组织清除和心脏重塑。本文综述了心肌梗死后血小板与免疫细胞之间相互作用的类型, 并总结了血小板与不同免疫细胞(如中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)相互作用的机制, 尤其是心肌梗死后通过上调表面受体和释放免疫调节介质介导心肌损伤和修复。本文还提出了针对血小板与免疫细胞相互作用的心肌梗死治疗策略, 为探索新的心肌梗死免疫治疗靶点提供参考。

关键词: 心肌梗死; 炎症; 血小板; 免疫细胞; 通信

中图分类号: R967 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)06-1519-08

Targeting platelet-immune cell interaction as a new strategy for post-myocardial infarction current evidence and future prospective

HAN Lin-hong^{1,2}, ZHAO Yu-han^{1,2}, WANG Xiao-ying³, ZHU Yan^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Department of Neurosurgery, Center for Clinical Neuroscience Research, Tulane University School of Medicine, New Orleans 70112, USA)

Abstract: Myocardial infarction (MI) is a fatal disease with high morbidity and mortality. Platelets are major players of thrombosis and inflammation after acute myocardial infarction. There is growing evidence that platelets mediate inflammation, participate in dead tissue removal and heart remodeling through direct or indirect interactions with immune cells post-MI. This paper reviews the type of interactions between platelets and immune cells after myocardial infarction, and summarizes the mechanism of platelet interaction with different immune cells, such as neutrophils, monocytes, and macrophages, to mediate cardiac injury and repair through up-regulation of surface receptors and release of immune regulatory mediators post-MI. Therapeutic strategies targeting the interaction between platelets and immune cells for myocardial infarction is also presented, to provide reference for the exploration of new immune therapy targets for myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction; inflammation; blood platelet; immune cell; communication

收稿日期: 2023-02-08; 修回日期: 2023-03-20.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704502); 国家自然科学基金基金资助项目 (81873037).

*通讯作者 Tel: 15822700439, Fax: 86-22-27429103,

E-mail: yanzhu.harvard@icloud.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0124

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是在冠状动脉粥样硬化基础上产生病变, 继而引发血栓形成所导致的一种缺血性心肌坏死事件^[1], 在全球范围内表现出高发病率和高死亡率。MI可分为ST段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)

与非ST段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)^[2], 临床治疗以经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 与药物溶栓^[3]为主。尽管在早期进行了血运重建, 但发生心源性休克的致死率仍很高^[4]; 血小板在动脉粥样硬化相关并发症二级预防^[5]中的作用是无可争议的, 用于治疗MI的药物干预几乎完全集中在血小板上。临床研究表明, 阿司匹林和其他抗血小板药物可以预防首次MI, 但同时也伴随出血风险的增加^[6], 因此仍需探索新的治疗策略。

血小板因其凝血功能受到临床广泛关注与研究, 但血小板的免疫调节作用可能发挥同样重要的作用^[7,8]。免疫血栓的形成^[9]是凝血与先天免疫之间相互联系的结果, 能够作为控制局部感染的第一道防线, 纤维蛋白形成了免疫血栓性凝块的结构基础, 其组装涉及凝血因子、血小板和白细胞的协同作用。心肌梗死后分别针对血小板^[10]和免疫细胞^[11]的治疗策略已经存在。临床研究表明, 入院时血小板-白细胞聚集体 (platelet-leukocyte aggregates, PLA) 水平升高与接受PCI治疗的STEMI患者发生心肌无复流现象^[12]以及心肌灌注不良^[13]相关, 说明针对血小板-免疫细胞相互作用的治疗具有广阔前景。本文通过对MI后血小板与免疫细胞之间多种相互作用机制以及血小板与免疫细胞互作靶向治疗方法进行综述, 为开发MI后新的免疫调节治疗方式提供参考。

1 心肌梗死与血小板

心肌梗死后的心脏修复涉及精细复杂的调节, 梗死愈合通常分为3个阶段: 炎症期、增殖期和成熟期^[14]。炎症期的特征为细胞因子、趋化因子和免疫细胞快速流入从而清除受损组织, 增殖期表现为肌成纤维细胞增殖和胶原分泌代替死亡组织, 而胶原纤维的交联和免疫细胞的凋亡标志着最后的成熟阶段^[15]。免疫细胞参与MI最初的促炎过程以及随后的抗炎过程, 在伤口愈合与心脏重塑中发挥着重要作用。因此, 免疫调节已经成为一种有前景的治疗策略。在MI发生早期靶向免疫细胞募集, 适当调节炎症反应可能有助于选择性地抑制损伤和促进修复, 改善临床预后^[16,17]。除了在止血和血栓形成中发挥作用外, 作为免疫细胞的血小板同样在MI发病过程中起着至关重要的作用^[18]。MI发生后, 血小板通过表面受体结合或释放介质的方式在炎症损伤部位发挥作用, 与免疫细胞形成多种复合物, 这些复合物被认为是MI的生物标志物^[19]。MI能够诱导骨髓巨核细胞增殖、成熟和血小板生成^[20], 进一步研究血小板与免疫细胞的互作机制能够为MI治疗提供新思路。

2 血小板与免疫细胞相互作用方式

血小板结构复杂, 除表面受体外还包含3种不同类型的分泌颗粒: α 颗粒、致密颗粒和溶酶体。血小板 α 颗粒含有多种蛋白质、趋化因子、细胞因子和生长因子; 致密颗粒中包含ADP、血清素、组胺和钙等小分子; 溶酶体含水解酶^[21]等。心肌梗死后的心脏修复涉及中性粒细胞、血小板、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞的有序招募与清除^[19]。血小板与受损心脏募集的免疫细胞发生相互作用调节炎症反应并影响心脏重塑。血小板可以通过其表面受体直接与免疫细胞结合形成血小板-免疫细胞聚集体, 进而促进免疫细胞的募集和激活, 也可通过分泌趋化因子等介质的方式间接影响免疫细胞, 图1描述了心肌梗死后参与血小板互作的主要免疫细胞。

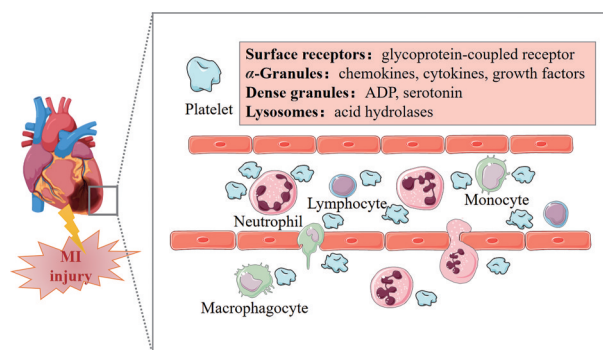


Figure 1 Platelets and major immune cells in myocardial infarction

3 血小板与免疫细胞相互作用机制

3.1 中性粒细胞

血小板与中性粒细胞的相互作用是启动免疫反应的核心。心肌梗死导致过度的中性粒细胞产生及其在缺血心肌中浸润, 此阶段中性粒细胞能够释放大量促炎细胞因子、形成细胞外陷阱和产生高水平的活性氧。

血小板与中性粒细胞之间的相互作用通过多种途径介导。P-选择素 (P-selectin) 通常储存于血小板 α 颗粒中, 血小板活化后P-选择素可迅速表达在血小板膜表面并且与中性粒细胞表面的P-选择素糖蛋白配体1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 结合^[22]形成血小板-中性粒细胞聚集体 (platelet-neutrophil aggregates, PNA), 同时促进中性粒细胞与周围血小板的大量聚集。研究报道, 中性粒细胞可通过巨噬细胞抗原-1 (macrophage-1 antigen, Mac-1) 与血小板膜糖蛋白Iba (glycoprotein Iba, GPIba) 结合^[23]诱导血小板由外向内的信号转导。除了GPIba外, Mac-1还可以与血小板连接黏附分子3 (junctional adhesion molecule 3, JAM-3)、细胞间黏附分子2 (intercellular cell adhesion molecule-2,

ICAM-2) 或通过纤维蛋白原介导与糖蛋白 IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa) 结合, 促进血小板与中性粒细胞产生牢固黏附^[24]。研究指出, 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN) 与 Mac-1 的相互作用是促进中性粒细胞和血小板黏附的新机制^[25]。数据表明, CD40 有助于血小板与中性粒细胞发生牢固黏附和迁移^[26], 其潜在作用机制有两种: 一种是血小板表面 CD40L (CD40 ligand) 与中性粒细胞表面配体 CD40 的直接相互作用; 另一种即可溶性 CD40L 刺激中性粒细胞使 Mac-1 活化, 从而加强中性粒细胞与血小板的互动, 进一步促进中性粒细胞黏附和迁移^[27]。血小板因子 4 (platelet factor-4, PF4) 是血小板分泌的活化颗粒, PF4 作为 CXC 家族趋化因子已被证明对中性粒细胞有多种作用, 研究结果鉴定 PF4 为 Mac-1 的配体^[28], 介导多种免疫调节。研究结果表明, 血小板特异性 *Gai2* 缺失^[29]可减少心肌缺血再灌注后的 PNA 形成, 提示血小板 *Gai2* 不仅调节止血和血栓, 而且对体内缺血/再灌注损伤的发展也尤为重要。血小板 ACKR3/CXCR7 表面表达增强^[30], 能够对冠状动脉疾病患者预后产生影响, 给予血小板表面 CXCR7 激动剂可降低体内 PNA 的形成, 因此, ACKR3/CXCR7 可能成为心血管疾病的治疗新靶点。血小板致密颗粒中储存的高浓度血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 在活化后被释放, 除了止血、血管紧张和发育调节的作用外, 5-HT 还影响多种免疫功能, 研究报道血小板衍生的血清素代谢物 5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) 可与中性粒细胞 G 蛋白偶联受体 35 (glycoprotein-coupled receptor 35, GPR35) 相互作用^[31]促进中性粒细胞迁移。血小板来源的 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 是鞘脂的代谢物, 研究表明 S1P 通过 S1PR3 抑制中性粒细胞在损伤心肌中募集, 从而保护心脏^[32]。

高度活化的中性粒细胞能够释放其 DNA, 形成的染色质网络被称为“中性粒细胞胞外陷阱” (neutrophil extracellular traps, NETs)。血小板在中性粒细胞表面发生黏附和聚集可以触发 NETs 释放, NETs 释放后可反向促进血小板活化和放大炎症反应^[33]。NETs 作为血小板-中性粒细胞轴的关键产物, 在心血管疾病中加剧了心脏损伤。研究表明, 血小板 GPIIb/IIIa 与中性粒细胞表面 SLC44A2 的结合^[34]会导致中性粒细胞胞外陷阱依赖性生产。此外, 活化的血小板将高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 呈递给中性粒细胞, 并使其自噬和 NETs 生成^[35]。这一系列事件可能导致某些类型的血栓炎症损伤, 并为分子干

预指明了新的途径。

血小板-中性粒细胞相互作用的影响不是单向的, 血小板同样受到中性粒细胞的影响。研究报道^[36]在心肌梗死发生后, 中性粒细胞能够通过“采摘”导致巨核细胞过度释放血小板, 从而增加缺血复发的风险。新的机制研究表明, 中性粒细胞来源的组胺 (histamine)^[37]能够减少梗死心脏血小板-中性粒细胞过度相互作用的风险, 这是由于组胺缺乏导致 Akt 磷酸化增强, 血小板活化和聚集程度提高, 并引发中性粒细胞功能障碍。通过对 STEMI 患者血小板进行定量蛋白质组分析发现^[38]中性粒细胞衍生蛋白 S100A8/A9 能够改变 STEMI 患者血小板蛋白质组, 血浆中 S100A8/A9 水平与血小板反应性呈现负相关, 血小板-中性粒细胞相互作用似乎是导致血小板蛋白质组改变的原因。研究发现^[39], 中性粒细胞释放的抗菌肽通过糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI) 受体以及蛋白酪氨酸激酶 Src/Syk 和磷脂酶 c 的下游信号诱导血小板活化, 同时活化的血小板也以多种方式如产生活性氧和形成 NETs 来引起中性粒细胞活化, 从而加强细胞之间的双向相互作用。总之, 循环血小板和中性粒细胞之间的相互作用影响先天免疫功能, 可能有助于调节血管炎症。血小板与中性粒细胞主要相互作用机制如图 2A 所示。

3.2 单核细胞和巨噬细胞 单核细胞在心肌梗死引起的免疫反应中起着清除细胞碎片的关键作用。单核细胞是在免疫防御、炎症和组织重塑过程中有助于先天和适应性免疫的循环白细胞。血小板和单核细胞在 MI 后均被激活并发挥重要作用, 血小板-单核细胞聚集体 (platelet-monocyte aggregates, PMA) 水平被视为急性心肌梗死的早期标志^[40]与治疗新靶点。目前的分析^[41]表明, 血小板-单核细胞聚集的程度可能直接转化为心肌炎症的强度, 血小板与单核细胞的相互作用对中期和长期梗死愈合和重塑过程具有潜在影响。

血小板通过 P-选择素与单核细胞表面 PSGL-1 及 Mac-1 结合实现二者的牢固连接, Mac-1 本身也通过纤维蛋白原介导与血小板表面活化的 GPIIb/IIIa^[19]结合, 还可通过与血小板受体 GPIIb^[23]结合介导血小板与单核细胞相互作用。单核细胞与血小板之间不仅通过 CD40 与 CD40L 相互作用^[26], 血小板内皮细胞黏附分子 -1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31) 属于免疫球蛋白超家族成员, 在白细胞、内皮细胞和血小板表面表达, 最近研究表明^[42], NSTEMI 患者单核细胞 CD31 减少, 血小板 CD31 增加, CD31 参与 PMA 的形成。活化血小板上的黏附受体 EMMPRIN 通过介导血小板和单核细胞激活以及 PMA 形成导致疾病发展^[43], 血小板上的 EMMPRIN 还能通过与 GPVI

结合诱导单核细胞血小板聚集。血小板来源的 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG) 除了具有分子伴侣的作用外, 还具有重要的免疫调节功能: $\beta 2$ -MG 作为单核细胞在炎症反应中的重要调节因子, 通过非典型的 TGF- β 受体信号传导途径促进单核细胞分化^[44]。活化的血小板释放跨膜连接黏附分子-A (junctional adhesion molecule-A, JAM-A), 产生促炎症连接黏附分子-A (soluble junctional adhesion molecule-A, sJAM-A) 和带有 JAM-A 的微粒^[45], 入院时 sJAM-A 水平较高 (>中位数) 的急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者出现再发心肌梗死的风险显著增加 ($P < 0.001$); 凋亡的血小板被 sJAM-A 激活后与单核细胞聚集并被吞噬, 促进了单核细胞分化为巨噬细胞和泡沫细胞, 从而引发炎症。研究发现中性粒细胞携带的人中性粒细胞肽 1 (human neutrophil peptide-1, HNP1) 和血小板衍生的 CCL5 能够形成聚集体, 并通过 CCR5 连接刺激单核细胞黏附^[46]。

循环单核细胞根据其表型分为 3 个亚群: 经典型 ($CD14^{++}CD16^{-}$)、中间型 ($CD14^{++}CD16^{+}$) 和非经典型 ($CD14^{+}CD16^{++}$)。不同亚群的单核细胞形成单核细胞血小板复合物 (monocyte-platelet complexes, MPC) 的能力、参与 MPC 形成的细胞特征以及 MI 患者中 MPC 的变化存在差异, 其中经典单核细胞形成的 MPC 占 MPC 中大多数^[47]。MPC 的动态变化数据可能有助于监测抗血小板治疗的有效性和估计抗血小板治疗的持续时间, 此结果提示, MI 患者的 MPC 可能在这一病理中发挥重要作用, 并可作为 MI 的相关因素。

单核细胞通过黏附和内皮下迁移分化为巨噬细胞, 巨噬细胞作为参与 MI 炎症反应的主要免疫细胞是炎症和先天免疫的关键效应物, 是血管疾病的关键致病驱动因素。巨噬细胞可以吞噬和清除死亡细胞和组织碎片, 因此在炎症过程中发挥重要作用^[48]。

血小板是外周血流中微粒 (microparticles, MPs) 的主要来源, 血小板分泌的 MPs 将生物信息传递给邻近细胞。目前的研究发现血小板和 MPs 衍生的 miR-4306 是冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的独立不良预后因素, 在 CAD 中表达下调。MPs 能有效地将 miR-4306 传递到人单核细胞来源的巨噬细胞中, 并通过 VEGFA/ERK1/2/NF- κ B 信号通路抑制巨噬细胞迁移^[49]。研究发现颈动脉粥样硬化患者的血浆和斑块中天冬酰胺内肽酶 (asparagine endopeptidase, AEP) 水平增加^[50], 活化血小板释放的 AEP 与巨噬细胞和血小板共定位, AEP 在未分化单核细胞和分化单核细胞中进一步下调 M1 标记和上调 M2 标记, 刺激抗炎巨噬细胞表型的发展, 这可能涉及抗炎反应。

血小板与单核细胞和巨噬细胞主要相互作用机制如图 2B 所示。

3.3 淋巴细胞 血小板和淋巴细胞之间既可以通过直接接触产生相互作用, 也能够依靠分泌介质间接影响, 进而对彼此功能进行调节, 血小板能够促进淋巴细胞在损伤血管壁发生募集。血小板-淋巴细胞相互作用影响心肌梗死的进展, 可能成为新的治疗靶点。

在血小板与淋巴细胞的结合过程中, 通过 P-选择素的连接是必要的, GPIIb/IIIa、CD40L^[51] 和 Mac-1 也有助于结合, 由血小板活化引发的血小板-淋巴细胞聚集体 (platelet-lymphocyte aggregates, PLYA) 形成被 P-选择素阻断所消除, 并且倾向于被 GPIIb/IIIa、Mac-1 或 CD40L 的抑制所减少^[52]。一项随机对照试验研究不同抗血小板/他汀类药物联合策略对 ST 段抬高型急性心肌梗死患者心脏重塑的影响, 同时评估 B 型和 T 型淋巴细胞在急性心肌梗死微循环改善中的作用^[53]。研究报道, 血小板 5-HT 能通过淋巴细胞的活化和增殖、细胞因子释放的调节以及通过诱导内皮细胞上选择素的表达将中性粒细胞募集到急性炎症部位来对抗入侵的病原体^[54]。T 细胞与心肌梗死的发病机制有关, STEMI 患者循环血小板的激活可导致调节性 T 细胞亚群增加, 此结果可能经由下调 miR155 表达实现^[55]。因此, 准确描述活化血小板与 T 细胞相互作用的机制可能有助于预防心肌梗死。血小板与淋巴细胞主要相互作用机制如图 2C 所示。

血小板与淋巴细胞比 (PLR) 作为重要的炎症生物标志物, 是心血管疾病主要不良后果的新预测因子, 可预测急性心肌梗死患者的预后。对接受 PCI 的 STEMI 患者的院内和长期预后具有潜在预测作用, 患者 PLR 值越高预后越差^[56]。PLR 可广泛用作鉴定高危患者的有效炎症生物标志物, 并可通过靶向治疗改善 MI 的预后。

全身炎症指数 (SII=血小板 \times 中性粒细胞/淋巴细胞) 是预测 PCI 老年急性心肌梗死患者临床终点的潜在指标^[57], 作为一种易得的实验标志物, 它比传统的冠状动脉介入治疗后的风险因素更好地预测未来的心脏事件。

4 干预血小板与免疫细胞之间相互作用的现有和潜在药物

4.1 血小板表面受体 P2Y₁₂ 是一种表达在血小板上的 G 蛋白偶联受体, P2Y₁₂ 受体激活是血小板参与炎症过程的基础, 其抑制剂常用于临床心血管疾病的二级预防。血小板 α -颗粒的释放和 P-选择素的表面表达依赖于 P2Y₁₂ 的激活, 噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 抑制剂普拉格雷可降低血小板 P-选择素表达和血小板白细胞聚

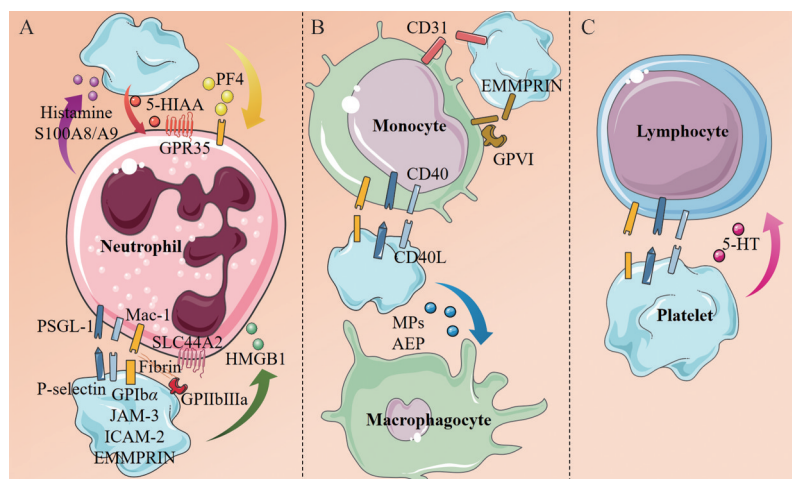


Figure 2 Highlighted interaction mechanism between platelets and different immune cells. A: Key molecules mediating platelet-neutrophil interaction; B: Key molecules mediating platelet-monocyte/microphage interaction; C: Key molecules mediating platelet-lymphocyte interaction. 5-HIAA: 5-Hydroxyindole acetic acid; GPR35: Glycoprotein-coupled receptor 35; PF4: Platelet factor-4; PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand-1; Mac-1: Macrophage-1 antigen; GPIIb: Glycoprotein Iib; JAM-3: Junctional adhesion molecule 3; ICAM-2: Intercellular cell adhesion molecule-2; GPIIb/IIIa: Glycoprotein Iib/IIIa; EMMPRIN: Extracellular matrix metalloproteinase inducer; HMGB1: High mobility group box 1; AEP: Asparagine endopeptidase; CD40L: CD40 ligand; GPVI: Glycoprotein VI; CD31: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1; MPs: Microparticles; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine

集形成^[58,59]。在开发为新的基于血小板的治疗策略过程中,除了 GPIIb/IIIa、GPIIb α 外,GPVI^[7,60]也是一个很有前景的靶点。

4.2 血小板分泌介质 针对血小板释放的促炎细胞因子如转化生长因子- β ^[61] (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素 1^[62] (interleukin-1, IL-1) 的治疗可以有益地调节血小板活化,从而减轻炎症过程。CCL5 和 CXCL4 是储存在血小板分泌 α 颗粒中的趋化因子, CCL5/CXCL4 复合物具有招募单核细胞和中性粒细胞以及诱导 NETs 形成的能力。研究人员设计了一种化合物 MKEY^[63] 来阻断 CCL5-CXCR4 的相互作用, MKEY 治疗后显著减少了中性粒细胞和单核细胞在梗死心肌区域的浸润,防止体内 NETs 的形成,对梗塞结果和心脏功能产生了积极影响,此策略在特异性阻断趋化因子的同时能够维持正常的免疫防御,具有优于直接拮抗趋化因子或其受体的优势。实验研究^[46] 了一种可以干扰 HNP1-CCL5 聚集体的稳定肽能够减弱心肌梗死小鼠模型中单核细胞和巨噬细胞的招募,并显示靶向异构体形成以解决急性或慢性炎症的潜力。血小板致密颗粒中的 5-HT 能够诱导中性粒细胞脱粒,长期血清素再摄取抑制导致小鼠血小板 5-HT 储存的耗尽,显示减少炎症以及心功能保留作用^[64]。

4.3 其他 仿生血小板-单核细胞相互作用作为心脏愈合的一种新的靶向策略^[65],通过开发血小板样蛋白质体 (PLPs) 仿生血小板与循环单核细胞的相互作

用,PLPs 能够增强抗炎药对心脏的靶向作用,从而获得更好的治疗效果。秋水仙碱^[66]用于一系列涉及单核细胞和中性粒细胞中炎症体激活的疾病,现在已知其可预防冠状动脉和脑血管事件,体外研究表明秋水仙碱对血小板有直接作用,秋水仙碱相对安全、低成本的特点可能使其成为治疗冠状动脉疾病的前景药物。

5 展望

心肌梗死后的炎症反应严重影响梗死愈合和心脏重塑,因此靶向梗死后免疫调节可能改善梗死预后^[67]。血小板在促进 MI 后全身和心脏炎症反应中起关键作用,通过表面多种受体及血小板衍生介质包括细胞因子、趋化因子以及免疫调节神经递质等介导与免疫细胞相互作用^[68],从而引发 MI 后炎症,进一步了解血小板与免疫细胞的相互作用机制有助于开发 MI 后潜在免疫调节治疗新策略,并且有望消除传统抗血小板药物的出血风险。相比于抑制血小板活化的传统靶标治疗,血小板与先天免疫系统细胞之间的相互作用受到越来越多的关注,深入研究血小板免疫作用的分子机制对降低 MI 后炎症程度及并发症风险具有临床意义。开发更有效的抗血小板药物,针对免疫过程进行治疗可能成为未来预防 MI 的防治目标。值得注意的是,靶向血小板与免疫细胞相互作用机制的药物开发,除针对已知单一靶标 (图 2) 外,多靶点组合药物如复方中药可能更具优势。如本课题组最近发现的益气活血中

药通过抑制CD62P/PSGL-1介导的血小板-白细胞聚集物的形成,减轻栓塞性脑卒中^[68]就是一个很好的例证。

作者贡献: 韩林宏负责文献检索、文章撰写和绘制插图; 赵玉涵负责文献检索和绘制插图; 朱彦、王晓英负责文章整体构思、布局和文章修改。

利益冲突: 所有作者声明本文不存在任何利益冲突。

References

- [1] Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, et al. Inflammation in coronary microvascular dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 13471.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72: 2231-2264.
- [3] Saito Y, Oyama K, Tsujita K, et al. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond [J]. *J Cardiol*, 2023, 81: 168-178.
- [4] Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review [J]. *JAMA*, 2021, 326: 1840-1850.
- [5] Al-Abdouh A, Abusnina W, Mhanna M, et al. P2Y12 inhibitors versus aspirin monotherapy for long-term secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47: 101292.
- [6] Rodriguez JJ, Baron LE, Munoz OC, et al. Role of monotherapy with a P2Y12 inhibitor for secondary prevention in patients with established atherosclerosis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24: 87-91.
- [7] Chatterjee M, Ehrenberg A, Toska LM, et al. Molecular drivers of platelet activation: unraveling novel targets for anti-thrombotic and anti-thrombo-inflammatory therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7906.
- [8] Yu M, Xiao G, Han L, et al. QiShen YiQi and its components attenuate acute thromboembolic stroke and carotid thrombosis by inhibition of CD62P/PSGL-1-mediated platelet-leukocyte aggregate formation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114323.
- [9] Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-at the frontline of intravascular immunity [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28: 561-569.
- [10] Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 526-548.
- [11] Kologrivova I, Shtatolkinina M, Suslova T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457.
- [12] Ren F, Mu N, Zhang X, et al. Increased platelet-leukocyte aggregates are associated with myocardial no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352: 261-266.
- [13] Huang GY, Yang LJ, Wang XH, et al. Relationship between platelet-leukocyte aggregation and myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Lung*, 2016, 45: 429-433.
- [14] Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immunomicroenvironment in cardiac homeostasis and injury repair [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 79.
- [15] Francis Stuart SD, De Jesus NM, Lindsey ML, et al. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 114-122.
- [16] Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The role of inflammation in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12906.
- [17] Nakkala JR, Yao Y, Zhai Z, et al. Dimethyl itaconate-loaded nanofibers rewrite macrophage polarization, reduce inflammation, and enhance repair of myocardial infarction [J]. *Small*, 2021, 17: e2006992.
- [18] Miao S, Zhang Q, Ding W, et al. Platelet internalization mediates ferroptosis in myocardial infarction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42: 218-230.
- [19] Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease [J]. *Platelets*, 2021, 32: 314-324.
- [20] Fu W, Wang J, Jiang H, et al. Myocardial infarction induces bone marrow megakaryocyte proliferation, maturation and platelet production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510: 456-461.
- [21] Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis [J]. *Circ Res*, 2018, 122: 337-351.
- [22] Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, et al. Neutrophils phagocytose activated platelets *in vivo*: a phosphatidylserine, P-selectin, and $\beta 2$ integrin-dependent cell clearance program [J]. *Blood*, 2009, 113: 5254-5265.
- [23] Morgan J, Saleem M, Ng R, et al. Structural basis of the leukocyte integrin Mac-1 I-domain interactions with the platelet glycoprotein Ib [J]. *Blood Adv*, 2019, 3: 1450-1459.
- [24] Kaiser R, Escaig R, Erber J, et al. Neutrophil-platelet interactions as novel treatment targets in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 824112.
- [25] Heinzmann D, Noethel M, Ungern-Sternberg SV, et al. CD147 is a novel interaction partner of integrin $\alpha M\beta 2$ mediating leukocyte and platelet adhesion [J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 541.
- [26] Gerdes N, Seijkens T, Lievens D, et al. Platelet CD40 exacerbates atherosclerosis by transcellular activation of

- endothelial cells and leukocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 482-490.
- [27] Jin R, Yu S, Song Z, et al. Soluble CD40 ligand stimulates CD40-dependent activation of the $\beta 2$ integrin Mac-1 and protein kinase C ζ in neutrophils: implications for neutrophil-platelet interactions and neutrophil oxidative burst [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e64631.
- [28] Lishko VK, Yakubenko VP, Ugarova TP, et al. Leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, $\alpha M\beta 2$, CR3) acts as a functional receptor for platelet factor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293: 6869-6882.
- [29] Devanathan V, Hagedorn I, Kohler D, et al. Platelet Gi protein *Gai2* is an essential mediator of thrombo-inflammatory organ damage in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 6491-6496.
- [30] Cebo M, Dittrich K, Fu X, et al. Platelet ACKR3/CXCR7 favors antiplatelet lipids over an atherothrombotic lipidome and regulates thromboinflammation [J]. *Blood*, 2022, 139: 1722-1742.
- [31] De Giovanni M, Tam H, Valet C, et al. GPR35 promotes neutrophil recruitment in response to serotonin metabolite 5-HIAA [J]. *Cell*, 2022, 185: 815-830.
- [32] Lu S, She M, Zeng Q, et al. Sphingosine 1-phosphate and its receptors in ischemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 521: 25-33.
- [33] Dolling M, Eckstein M, Singh J, et al. Hypoxia promotes neutrophil survival after acute myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 726153.
- [34] Constantinescu-Bercu A, Grassi L, Frontini M, et al. Activated $\alpha IIb\beta 3$ on platelets mediates flow-dependent NETosis *via* SLC44A2 [J]. *Elife*, 2020, 9: e53353.
- [35] Maugeri N, Campana L, Gavina M, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 2074-2088.
- [36] Petzold T, Zhang Z, Ballesteros I, et al. Neutrophil "plucking" on megakaryocytes drives platelet production and boosts cardiovascular disease [J]. *Immunity*, 2022, 55: 2285-2299.
- [37] Li H, Tang C, Zhu X, et al. Histamine deficiency facilitates coronary microthrombosis after myocardial infarction by increasing neutrophil-platelet interactions [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 3504-3520.
- [38] Joshi A, Schmidt LE, Burnap SA, et al. Neutrophil-derived protein S100A8/A9 alters the platelet proteome in acute myocardial infarction and is associated with changes in platelet reactivity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42: 49-62.
- [39] Pircher J, Czermak T, Ehrlich A, et al. Cathelicidins prime platelets to mediate arterial thrombosis and tissue inflammation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1523.
- [40] Zhou X, Liu XL, Ji WJ, et al. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction: associations with 2-year cardiovascular events [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3466.
- [41] Kossmann H, Rischpler C, Hanus F, et al. Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 7-12.
- [42] Vinci R, Pedicino D, Bonanni A, et al. Monocyte-platelet aggregates triggered by CD31 molecule in non-ST elevation myocardial infarction: clinical implications in plaque rupture [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 741221.
- [43] Von Ungern-Sternberg SNI, Zerneck A, Seizer P. Extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN (CD147) in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 507.
- [44] Hilt ZT, Pariser DN, Ture SK, et al. Platelet-derived $\beta 2M$ regulates monocyte inflammatory responses [J]. *JCI Insight*, 2019, 4: e122943.
- [45] Rath D, Rapp V, Schwartz J, et al. Homophilic interaction between transmembrane-JAM-A and soluble JAM-A regulates thrombo-inflammation: implications for coronary artery disease [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7: 445-461.
- [46] Alard JE, Ortega-Gomez A, Wichapong K, et al. Recruitment of classical monocytes can be inhibited by disturbing heteromers of neutrophil HNP1 and platelet CCL5 [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 317ra196.
- [47] Loguinova M, Pinegina N, Kogan V, et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118: 1969-1981.
- [48] Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1101-1112.
- [49] Yang Y, Luo H, Liu S, et al. Platelet microparticles-containing miR-4306 inhibits human monocyte-derived macrophages migration through VEGFA/ERK1/2/NF- κB signaling pathways [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41: 481-491.
- [50] Lunde NN, Gregersen I, Ueland T, et al. Legumain is upregulated in acute cardiovascular events and associated with improved outcome-potentially related to anti-inflammatory effects on macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 296: 74-82.
- [51] Cognasse F, Duchez AC, Audoux E, et al. Platelets as key factors in inflammation: focus on CD40L/CD40 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 825892.
- [52] Li N, Ji Q, Hjerdahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 874-881.
- [53] Fonseca FaH, Izar MC, Maugeri IML, et al. Effects of four antiplatelet/statin combined strategies on immune and inflammatory responses in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy: design and rationale of the B and T types of lymphocytes evaluation in acute myocardial infarction

- (BATTLE-AMI) study: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18: 601.
- [54] Mauler M, Bode C, Duerschmied D. Platelet serotonin modulates immune functions [J]. *Hamostaseologie*, 2016, 36: 11-16.
- [55] Solomou EE, Katsanaki K, Kalyvioti E, et al. Platelets from patients with myocardial infarction can activate T cells [J]. *Haematologica*, 2021, 106: 288-290.
- [56] Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51: e13386.
- [57] Saylik F, Akbulut T. Systemic immune-inflammation index predicts major cardiovascular adverse events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2022, 119: 14-22.
- [58] Li X, Zhang G, Cao X. The function and regulation of platelet P2Y₁₂ receptor [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37: 199-216.
- [59] Singam NSV, Aladili B, Amraotkar AR, et al. *In-vivo* platelet activation and aggregation during and after acute atherothrombotic myocardial infarction in patients with and without type-2 diabetes mellitus treated with ticagrelor [J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 145: 107000.
- [60] Foster H, Wilson C, Philippou H, et al. Progress toward a glycoprotein VI modulator for the treatment of thrombosis [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 12213-12242.
- [61] Kraemer BF, Martinovic I, Lindemann S. Human platelets release TGFβ₁ in acute myocardial infarction [J]. *Heart Vessels*, 2022, 37: 1962-1970.
- [62] Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: clinical and therapeutic implications [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 309: 16-26.
- [63] Vajen T, Koenen RR, Werner I, et al. Blocking CCL5-CXCL4 heteromerization preserves heart function after myocardial infarction by attenuating leukocyte recruitment and NETosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 10647.
- [64] Mauler M, Herr N, Schoenichen C, et al. Platelet serotonin aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury *via* neutrophil degranulation [J]. *Circulation*, 2019, 139: 918-931.
- [65] Cheng B, Toh EK, Chen KH, et al. Biomimicking platelet-monocyte interactions as a novel targeting strategy for heart healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5: 2686-2697.
- [66] Reddel CJ, Pennings GJ, Chen VM, et al. Colchicine as a modulator of platelet function: a systematic review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 48: 552-567.
- [67] Nederlof R, Reidel S, Szychala A, et al. Insulin-like growth factor 1 attenuates the pro-inflammatory phenotype of neutrophils in myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908023.
- [68] Ponomarev ED. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th1, Th17, and Tregs during tissue inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 406.