

# 血小板与衰老相关疾病的研究进展

李 静<sup>1</sup>, 王卓亚<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月14日

## 摘 要

衰老是随年龄增长出现的生理及心理机能衰退的不可逆过程。研究表明, 血小板是许多病理生理过程的重要参与者。血小板随增龄发生变化, 加速衰老进展, 与衰老相关疾病的发生和发展密切相关, 但目前血小板与衰老及相关疾病之间的关系尚不明确。因此, 深入了解血小板在衰老及其相关疾病中的变化尤为重要。本综述将对血小板与衰老及其相关疾病的研究进展作一综述, 旨在为延缓衰老相关疾病的发生和发展提供新的诊疗策略。

## 关键词

血小板, 衰老, 糖尿病, 心血管疾病, 阿尔茨海默病

# Research Progress on Platelet and Aging-Related Diseases

Jing Li<sup>1</sup>, Zhuoya Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Aging is an irreversible process of physical and psychological decline with age. Studies have shown that platelets are important participants in pathophysiological processes. Platelets change with aging, accelerate the aging process and are closely related to the occurrence and development of aging-related diseases. However, the specifics of the relationship between platelet and aging-related diseases are still not fully understood. Therefore, in-depth understanding of altered

\*通讯作者。

platelets in aging and age-related diseases has become particularly important. This review provides an overview of the research progress on platelets, aging and aging-related diseases, aiming to providing new diagnosis and treatment strategies for delaying the occurrence and development of aging-related diseases.

## Keywords

Platelet, Aging, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, Alzheimer's Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

人类老龄化和年龄相关疾病已经成为全国面临的巨大挑战和经济负担, 未来几十年老龄化人口将显著增长, 人口老龄化的主要挑战是年龄相关疾病的增加。然而目前对衰老及其相关疾病的认识仍有不足。血小板作为外周血简单易获得的指标越来越受到关注。研究表明, 血小板随增龄发生变化, 同时衰老相关因素也会调控血小板, 加速衰老。但目前血小板与衰老及其相关疾病之间的关系尚存在争议。因此, 本文将从炎症和氧化应激两个方面阐述血小板与衰老的相关机制, 并对血小板的数量及功能变化与衰老及其相关疾病的最新研究进展进行综述, 旨在为延缓衰老相关疾病的发生和发展提供新的诊疗策略。

## 2. 血小板和衰老

### 2.1. 生理状态下血小板数量随衰老的变化

大量研究表明, 血小板计数(platelet count, PC)存在年龄、性别和种族的不同, 但年龄是健康人 PC 的主要决定因素[1]。研究表明[2] [3] [4], 世界不同种族的老年人 PC 较低。Dayal 等[5]将 4 个月与 18 个月大的小鼠 PC 相比, 发现 18 个月大的小鼠 PC 增加。管博文等[6]发现血小板升高接近 30%, 尚未有研究报道老年小鼠 PC 下降。以上结果提示在 PC 方面老年小鼠可能与老年人存在差异。有研究数据显示[1], PC 与年龄呈线性负相关。然而, 有研究发现 20~60 岁受试者 PC 保持稳定, 大于 60 岁老年人 PC 下降较快, 说明衰老过程中 PC 下降并非呈线性[2]。大量研究表明 PC 随增龄而减少, 但衰老过程中 PC 下降的机制尚不清楚, 有研究认为, 衰老过程中造血干细胞储备的减少可能是血小板生成减少的原因[7], 其他研究认为血小板减少是造血干细胞群体向巨核细胞偏向转变的结果[8]。然而, 这些只是假设, 还需要进一步研究以确定与衰老相关的血小板数量变化的机制。

### 2.2. 生理状态下血小板超微结构的变化

血小板虽无核, 却含有功能完整的细胞成分, 包含三种不同颗粒( $\alpha$  颗粒、致密颗粒和溶酶体颗粒)、线粒体、小管系统、自噬体和多种 RNA 等结构。不同的生理状态和衰老相关疾病都会影响血小板的超微结构。田举[9]通过透射电镜观察发现, 老年组较年轻组血小板膜形状变得不规则、表面粗糙、破裂, 伪足和突起变得细长且增多, 颗粒减少, 线粒体肿胀、空泡化, 小管系统扩张和自噬体数量增加, 表明随增龄血小板超微结构发生变化, 尤其是大于 65 岁老年人血小板结构改变较为明显。血小板颗粒成分是血小板释放活性物质的重要结构, 可推测随增龄血小板功能也会发生改变。

## 2.3. 衰老过程中炎症、氧化应激与血小板

关于衰老的机制有端粒学说、自由基学说、表观遗传学说、DNA 损伤学说、自噬学说、细胞因子学说等。衰老过程的一个标志是炎症和氧化应激增加[10], 在衰老过程中影响着血小板活化和聚集。衰老与许多由血小板储存、合成和释放的凝血因子、纤溶途径的血小板相关成分改变有关, 如血浆中的  $\beta$ -血栓球蛋白、血小板因子 4、纤维蛋白原、血管性血友病因子、纤溶酶原激活抑制剂-1 都随增龄而增加, 均由活化的血小板释放。

### 2.3.1. 炎性衰老、免疫衰老与血小板

衰老多种机制(端粒学说、表观遗传修饰、自噬)也会导致衰老过程中炎症的加剧。Franceschi 等[11]首次将与年龄相关的慢性促炎症状态称为炎性衰老。衰老与多条炎症信号通路密切相关, 表现为促炎因子的增加。老年人常呈慢性低度炎症状态, 慢性炎症过程也会加速衰老。越来越多的证据表明, 血小板是参与炎症和感染过程的关键细胞[12]。血小板存在完整的翻译体系可合成炎症因子。活化的血小板通过 P-选择素/P-选择素糖蛋白配体 1 作用于单核细胞, 血小板  $\alpha$  颗粒分泌趋化因子, 推动单核细胞合成促炎症产物。Davison 等[13]发现老年人和小鼠的血小板整合素  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 水平升高, 且老年人的血小板与白细胞聚集增加。Davison 还表明, 衰老过程中肿瘤坏死因子  $\alpha$  系统水平升高会促进巨核细胞重编程、血小板线粒体功能障碍、血小板高反应性, 使血小板促凝潜能增加和血栓形成, 使用单克隆抗 TNF- $\alpha$  抗体可降低老年小鼠体内血小板反应性。因此, 研究表明血小板中促炎因子和抑炎因子失衡与增龄密切相关。

免疫系统随增龄也发生改变。Walford 提出免疫衰老的概念, 反映了细胞和血清学免疫反应中与年龄相关的变化。老年小鼠器官衰老, CD4/CD8 比值下降, 与老年人相似, 免疫力下降, 易患各种疾病[6]。血小板作为免疫效应器参与先天和适应性免疫细胞的合作, 血小板 - 免疫细胞相互作用可以有效地增强免疫细胞功能, 在某些情况下, 可构成宿主防御机制的先决条件。血小板不仅是在激活时脱颗粒的储存囊泡, 还以特定的方式衍生免疫调节剂。研究显示,  $\beta$ 2-微球蛋白(beta-2-microglobulin,  $\beta$ 2M)是一种全身性衰老因子, 血小板以  $\beta$ 2M 依赖的方式调节年龄相关的单核细胞免疫分化, 随着年龄的增长, 血小板衍生的  $\beta$ 2M 有助于心脏巨噬细胞组成,  $\beta$ 2M 缺失会下调炎症和上调修复性细胞因子在功能上改变单核细胞, 修复性和促纤维化的单核细胞分化导致年龄相关的心肌纤维化, 导致心脏功能下降, 表明血小板衍生的  $\beta$ 2M 在年龄相关的免疫稳态中起重要作用[14]。因此, 推测保持适当的免疫稳态可能比严格预防炎症更重要。虽然人类无法改变增龄带来的免疫变化, 但可以通过改变生活方式降低或延迟疾病的发生可能。比如保持良好的习惯(规律饮食、适度运动), 保持良好心态, 在平时也应该避免各种不良生活方式, 才能维持自身的免疫稳态。

### 2.3.2. 衰老、氧化应激与血小板

Harman 首先提出了衰老自由基理论, 衰老的氧化应激假说是基于细胞氧化还原平衡的老化改变, 伴有与年龄相关的免疫系统失调。随着衰老过程中氧化应激的增加, 血小板内活性氧升高, 增加血小板活化。Dayal 等[5]报道, 老年小鼠的血小板中过氧化氢和超氧化物歧化酶增加, 表明衰老小鼠的血小板高反应性与血小板超氧化物生成增加有关。而谷胱甘肽过氧化物酶缺乏促进血小板依赖性血栓形成[15]。以上研究表明, 衰老相关的血小板反应性增加可能由抗氧化剂和促氧化剂失衡所致。也有研究表明[16], 随着衰老活性氧产生增加会激活巨核细胞和血小板中的雷帕霉素复合物 1, 这反过来又会促进巨核细胞和血小板生成以及血小板活化。有研究报道[17], 线粒体是产生超氧化物的另一种途径, 活性氧可能通过损伤线粒体而在衰老中起核心作用。

### 3. 衰老相关疾病中的血小板

衰老是许多疾病的主要危险因素, 老年人的增加伴随着衰老相关疾病患者数量的增加。PC 随增龄而减少, 但血小板反应性通常会增加, 这将导致患有血小板相关疾病的风险增加, 同时衰老相关疾病也影响着血小板。

#### 3.1. 血栓形成与血小板

血栓形成和炎症相互关联, 其中关键是血小板。老年人血栓形成风险增加的部分原因是血小板活化增加。在衰老过程中血小板活化、聚集和分泌增强, 可致高龄者血小板过度激活以及发展到血栓前状态。研究发现高血小板计数与颈动脉、脑动脉血栓形成的风险有关[18]。Johnsen 等[19]发现, 静脉血栓栓塞症诊断时测得的血小板计数增加与发生大出血的风险较高有关。活化的血小板通过多种直接和间接机制作为诱导和放大血栓形成的平台。人类血小板具有丰富的动态功能, 血小板活化后与单核细胞和红细胞相互作用, 促血栓形成和促炎介质的释放增加。衰老过程中炎症反应增加导致血栓形成倾向升高, 同时随年龄增长产生的活性氧也会使血小板活化并促进静脉血栓形成。Schwertz 等[20]首次证明了人类血小板具有逆转录酶活性, 调节血小板形态和蛋白质合成, 导致体内外的血栓形成; 抑制逆转录酶活性可使白噬蛋白合成增加, 调节血小板活化和血栓形成[21]。因此, 随着人类寿命和老年人的比例增加, 老年人血栓性疾病的负担可能会变得更大。

#### 3.2. 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)与血小板

一项针对 300 名参与者的横断面研究, 根据空腹血糖水平分为非糖尿病组、空腹血糖受损组、糖尿病组, 发现三组间 PC 无显著性差异[22]。国内最新研究也发现 T2DM 组 PC 较对照组无显著性差异[23], 这与金红玉等[24]人的研究结论相一致。但也有研究表明, T2DM 患者 PC 显著低于健康对照组[25]。最新研究发现[26], 周围神经传导功能较差和 T2DM 存在神经病变的患者 PC 低于健康对照组, 表明 PC 可能是预测糖尿病慢性并发症 - 糖尿病周围神经病变的潜在生物标志物, 同时利用 ROC 曲线分析表明 PC 有助于诊断 T2DM 微血管病变[27]。因此, 关于在糖尿病患者中 PC 如何变化尚存在争议。

糖尿病被认为是一种血小板反应性增强的“促血栓状态”。糖尿病可通过高糖状态、胰岛素抵抗和氧化应激影响血小板功能: 首先, 血糖升高可使血小板表面蛋白糖基化, 削弱膜的流动性增加血小板粘附[28]。高血糖可能具有直接的渗透作用, 暴露于高渗透压会激活血小板膜受体蛋白和 P-选择素的表达[29]。此外, 急性和慢性高血糖也会诱导体内蛋白激酶 C 活化, 触发血小板活化, 长期血糖升高, 血管内皮细胞会受损, 激活凝血途径致高凝和纤溶亢进形成血栓[30]。其次, 胰岛素是血小板过度活跃的天然拮抗剂, T2DM 患者的胰岛素抵抗不仅会降低血小板对前列环素 I<sub>2</sub> 和一氧化氮等抗凝剂的敏感性, 还会减少前列环素和一氧化氮分泌[31]。最后, 高血糖可导致活性氧和活性氮产生增加, 导致氧化应激, 氧化应激通过激活血小板和促进血小板聚集增加血小板内钙浓度。此外, 糖尿病患者的血小板高反应性还与各种代谢状况有关, 如肥胖、血脂异常、全身炎症增加等[9] [32]。然而, 糖尿病中血小板过度活跃的机制仍存在争议, 尚需要大量实验研究对糖尿病中血小板过度活跃的机制给予详细阐述, 将对糖尿病及相关并发症的早期诊断和监测具有重要意义。

#### 3.3. 心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)与血小板

随着年龄的增加, CVD 是最常见的死亡原因。血小板在心血管事件中起重要作用, 但 PC 与 CVD 之间的关系尚无统一定论。国内外研究发现冠心病患者与健康人群间 PC 无统计学意义[33] [34] [35]。然而有证据表明 PC 与冠心病发生风险有关。通过选取冠心病患者与健康人群比较, 发现冠心病患者 PC 明

显高于健康对照组[36] [37]。而且冠脉单支病变、多支病变组 PC 明显高于健康人群, PC 与冠脉狭窄程度呈正相关[38]。刘盼等[39]发现冠心病患者 PC 明显低于健康对照组; 同时将冠心病患者进行年龄分组发现小于 60 岁组与大于 60 岁组 PC 差异有统计学意义, 即随着年龄增加, PC 逐渐下降。基于以上的分析, 仍然需要更多的研究阐明 PC 和 CVD 之间的关联。

李海芹[40]发现冠心病患者血小板活化因子水平升高, 可促进血小板活化, 增加血小板聚集, 可致冠脉狭窄风险增加。一项回顾性分析研究对 60 例接受阿司匹林治疗的老年冠心病患者随访 6 个月评估心血管不良事件发生情况, 发现 22 % 的患者发生了心血管不良事件, 并得出血小板聚集率过表达可能是老年冠心病患者心血管不良事件发生的独立预测因素[41]。血栓事件急性发作会引发急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS), 血小板及其活化是了解 ACS 发病的基石。血小板可成为 ACS 患者长期预后的一个独立预测因素[42]。血小板活化和随后形成的富含血小板的冠状动脉血栓是 CVD 发病率和死亡率升高的部分原因[13]。在分子水平上, 血小板粘附在受损的血管内皮细胞并激活, 可影响血小板聚集和与其他细胞和分子的粘附, 另一方面, 血小板激活会释放储存在血小板颗粒中的多种分子, 使血小板与其他细胞相互作用, 引起炎症血栓事件和 CVD [43]。有研究表明, 血小板 - 中性粒细胞的相互作用可作为 CVD 治疗新靶点[44]。在老年人中, 血小板活化促进血栓形成, 从而增加 CVD 的风险。年龄相关血小板活化增加与 CVD 患者血小板抗氧化剂的减少有关[45], 抗氧化能力降低导致血小板活化。此外, 还发现 80~100 岁的高龄患者抗氧化水平出现适应性增加。因此, 还需要进一步的研究来确定衰老和一种或多种与年龄相关的共病是如何导致促氧化剂和抗氧化剂失衡的。

### 3.4. 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)与血小板

AD 是一种进行性神经退行性疾病, 是痴呆的最常见原因。AD 的大脑改变开始于痴呆症状前 10~20 年。因此, 在临床表现出现之前识别诊断标志物对 AD 早期诊断尤为重要。研究发现, 涂层血小板是胶原蛋白和凝血酶激发形成的血小板子集, AD 早期阶段高促凝活性的涂层血小板数量升高, 同时涂层血小板水平与 AD 严重程度呈负相关[46]。然而, 有研究发现[47], AD 患者 PC 无显著性差异。在遗传水平上也未检测到 PC 与 AD 存在任何显著的遗传相关性[48]。因此, PC 与 AD 之间的关系仍需多中心大样本研究进一步阐述。

最初通过量化 AD 组血小板聚集水平、P-选择素的表达和血小板 - 白细胞复合物水平增加, 表明 AD 患者的血小板活化程度升高[49]。越来越多的证据表明, AD 患者血小板处于激活状态, 血小板黏附、聚集、释放增强。AD 的主要特征是  $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid beta,  $A\beta$ )沉积。血小板在血小板膜上暴露淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP), 并在  $\alpha$  颗粒中包含从 APP 生成  $A\beta$  所需的必需酶。血小板在外周血中分泌超过 90% 的  $A\beta$ , 通过淀粉样蛋白途径处理 APP 以释放神经毒性肽, 这些肽沉积在大脑并在血管附近积聚。脑血管中  $A\beta$  积聚会导致慢性神经炎症状态, 加剧血小板活化。研究表明, 随着年龄的增长血小板中  $A\beta$  含量升高, 且生成  $A\beta$  所需的酶活性改变[50]。最新的研究发现血小板可通过破坏血脑屏障将  $A\beta$  从外周转运到大脑, 使  $A\beta$  在大脑中沉积, 加速 AD 进展[51]。而且, AD 患者的血小板 APP 比率降低, 一项荟萃分析显示血小板 APP 比率越低, 疾病就越严重[52]。APP 比率降低和生成  $A\beta$  所需的酶活性改变将导致  $A\beta$  产生增多, 加剧血小板活化, 进一步促进活性氧的产生。此外, 血小板整合素  $\alpha IIb\beta 3$  和膜糖蛋白 VI、线粒体功能障碍也被证实在血小板介导的  $A\beta$  聚集中起重要作用[53] [54]。

## 4. 结论

综上所述, 随增龄血小板数量及功能发生变化, 进一步促进衰老及其相关疾病的进展。血小板可被视为一种无创、简单易获取的外周指标, 可为衰老相关疾病的诊治提供新途径。但血小板与衰老及相关

疾病之间的关系尚存在争议。因此, 仍需要研究继续探索衰老及其相关疾病与血小板之间的详细机制, 从而为延缓衰老相关疾病的发生和发展提供有效的诊疗方案。

## 参考文献

- [1] Balduini, C.L. and Noris, P. (2014) Platelet Count and Aging. *Haematologica*, **99**, 953-955. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.106260>
- [2] Vázquez-Santiago, M., Ziyatdinov, A., Pujol-Moix, N., et al. (2016) Age and Gender Effects on 15 Platelet Phenotypes in a Spanish Population. *Computers in Biology and Medicine*, **69**, 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.12.023>
- [3] 张海洁, 兰周燕, 石祥, 等. 不同年龄段汉族健康人群外周血细胞参数检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(18): 2519-2520+2525.
- [4] Troussard, X., Vol, S., Cornet, E., et al. (2014) Full Blood Count Normal Reference Values for Adults in France. *Journal of Clinical Pathology*, **67**, 341-344. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201687>
- [5] Dayal, S., Wilson, K.M., Motto, D.G., et al. (2013) Hydrogen Peroxide Promotes Aging-Related Platelet Hyperactivation and Thrombosis. *Circulation*, **127**, 1308-1316. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000966>
- [6] 管博文, 卢延华, 苏路路, 等. 老年和青年 C57BL/6J 小鼠外周血及免疫细胞分型测定分析[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 24-28.
- [7] Biino, G., Santimone, I., Minelli, C., et al. (2013) Age- and Sex-Related Variations in Platelet Count in Italy: A Proposal of Reference Ranges Based on 40987 Subjects' Data. *PLOS ONE*, **8**, e54289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054289>
- [8] Rundberg, N.A., Soneji, S., Adolfsson, S., et al. (2016) Human and Murine Hematopoietic Stem Cell Aging Is Associated with Functional Impairments and Intrinsic Megakaryocytic/Erythroid Bias. *PLOS ONE*, **11**, e0158369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158369>
- [9] 田举. 年龄、疾病对富血小板血浆活性成分影响及其制备的优化[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [10] Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., et al. (2018) Oxidative Stress, Aging, and Diseases. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- [11] Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., et al. (2000) Inflamm-Aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **908**, 244-254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- [12] Finsterbusch, M., Schrottmaier, W.C., Kral-Pointner, J.B., et al. (2018) Measuring and Interpreting Platelet-Leukocyte Aggregates. *Platelets*, **29**, 677-685. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1430358>
- [13] Davizon-Castillo, P., McMahon, B., Aguila, S., et al. (2019) TNF- $\alpha$ -Driven Inflammation and Mitochondrial Dysfunction Define the Platelet Hyperreactivity of Aging. *Blood*, **134**, 727-740. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000200>
- [14] Hilt, Z.T., Ture, S.K., Mohan, A., et al. (2019) Platelet-Derived  $\beta$ 2m Regulates Age Related Monocyte/Macrophage Functions. *Aging*, **11**, 11955-11974. <https://doi.org/10.18632/aging.102520>
- [15] Jin, R.C., Mahoney, C.E., Coleman, A.L., et al. (2011) Glutathione Peroxidase-3 Deficiency Promotes Platelet-Dependent Thrombosis *in Vivo*. *Circulation*, **123**, 1963-1973. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000034>
- [16] Yang, J., Zhou, X., Fan, X., et al. (2016) mTORC1 Promotes Aging-Related Venous Thrombosis in Mice via Elevation of Platelet Volume and Activation. *Blood*, **128**, 615-624. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-672964>
- [17] 贾彦军, 赵续影, 魏珍珍. 白藜芦醇对小鼠血小板氧化应激和衰老指标及储存时间的影响[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(2): 137-141.
- [18] Warny, M., Helby, J., Birgens, H.S., et al. (2019) Arterial and Venous Thrombosis by High Platelet Count and High Hematocrit: 108,521 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **17**, 1898-1911. <https://doi.org/10.1111/jth.14574>
- [19] Johnsen, H.S., Braekkan, S.K., Morelli, V.M., et al. (2021) Platelet Count and Risk of Major Bleeding in Venous Thromboembolism. *Platelets*, **32**, 444-452. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1769052>
- [20] Schwertz, H., Rowley, J.W., Schumann, G.G., et al. (2018) Endogenous LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element-1) Reverse Transcriptase Activity in Platelets Controls Translational Events through RNA-DNA Hybrids. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 801-815. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310552>
- [21] Schwertz, H. and Rondina, M.T. (2018) Do Platelets LINE up for Aging? *Aging*, **10**, 3054-3055.

- <https://doi.org/10.18632/aging.101636>
- [22] Bhatta, S., Singh, S., Gautam, S., *et al.* (2019) Mean Platelet Volume and Platelet Count in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose. *Journal of Nepal Health Research Council*, **16**, 392-395. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v16i41.1502>
- [23] 赵玲, 杨伏猛, 娄焕堃, 等. 血小板参数和血小板聚集功能检测对 2 型糖尿病治疗后监测的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1162-1165.
- [24] 金红玉, 王志成, 吴晓燕. 不同年龄段 2 型糖尿病患者血小板参数水平的研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(22): 3312-3314.
- [25] 李鸿燕, 张丽敏, 王永和. 血小板参数、血糖及血脂检测在 2 型糖尿病微血管病变防治中的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2152-2154.
- [26] Qian, Y., Zeng, Y., Lin, Q., *et al.* (2021) Association of Platelet Count and Plateletcrit with Nerve Conduction Function and Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 1835-1844. <https://doi.org/10.1111/jdi.13535>
- [27] 刘文姝, 裴先锋. 血小板计数、血浆 D 二聚体、抗凝血酶水平与白蛋白/肌酐比值对 2 型糖尿病微血管病变的诊断价值[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(4): 653-654+657.
- [28] Watala, C., Golański, J., Boncler, M.A., *et al.* (1998) Membrane Lipid Fluidity of Blood Platelets: A Common Denominator That Underlies the Opposing Actions of Various Agents That Affect Platelet Activation in Whole Blood. *Platelets*, **9**, 315-327. <https://doi.org/10.1080/09537109876564>
- [29] Keating, F.K., Sobel, B.E. and Schneider, D.J. (2003) Effects of Increased Concentrations of Glucose on Platelet Reactivity in Healthy Subjects and in Patients with and without Diabetes Mellitus. *American Journal of Cardiology*, **92**, 1362-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.033>
- [30] 张琳, 李燕英, 孟琦, 等. 老年 2 型糖尿病与血小板、凝血及纤溶功能的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(11): 62-67.
- [31] Vinik, A.I., Erbas, T., Park, T.S., *et al.* (2001) Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **24**, 1476-1485. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>
- [32] Lainampetch, J., Panprathip, P., Phosat, C., *et al.* (2019) Association of Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin 6, and C-Reactive Protein with the Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Rural Thais. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 9051929. <https://doi.org/10.1155/2019/9051929>
- [33] Lassale, C., Curtis, A., Abete, I., *et al.* (2018) Elements of the Complete Blood Count Associated with Cardiovascular Disease Incidence: Findings from the EPIC-NL Cohort Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3290. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21661-x>
- [34] 董明治, 吴敏芳. 血液检验指标在诊断冠心病患者中的临床运用价值探讨[J]. 中外医疗, 2020, 39(17): 186-188.
- [35] 刘渊, 崔艳. 冠心病患者血液检验相关指标临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(7): 875-877+881.
- [36] 罗云杰, 成守金. 血小板、心肌肌钙蛋白联合检测对冠心病患者临床诊治的意义[J]. 江西医药, 2021, 56(11): 2035-2037.
- [37] 宋博凡, 努热曼古丽·阿布都克热木, 高彦琳, 等. 血小板与淋巴细胞比值与冠心病患者冠脉斑块稳定性的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(20): 54-57+84.
- [38] 王萌. 血清脂蛋白 a、载脂蛋白 A1、B 及血小板参数在冠心病患者中的检测价值观察[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(11): 1204-1205.
- [39] 刘盼, 朱光泽. 平均血小板体积/血小板计数比值与冠心病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 263-265.
- [40] 李海芹. 血清 LP-PLA2、血小板活化因子、血小板源性生长因子在冠心病患者中的表达及意义[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(4): 663-664+669.
- [41] 张翥, 陶亮亮, 刘品刚, 等. 老年冠心病患者血小板聚集率与心血管不良事件的关系[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 2924-2927.
- [42] Psarakis, G., Farmakis, I., Zafeiropoulos, S., *et al.* (2022) Predictive Role of Platelet-Associated Indices on Admission and Discharge in the Long-Term Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*, **73**, 453-460. <https://doi.org/10.1177/000331972111052134>
- [43] Khodadi, E. (2020) Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules. *Cardiovascular Toxicology*, **20**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09555-4>
- [44] Kaiser, R., Escaig, R., Erber, J., *et al.* (2021) Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 824112.

- <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.824112>
- [45] Jain, K., Tyagi, T., Patell, K., *et al.* (2019) Age Associated Non-Linear Regulation of Redox Homeostasis in the Anucleate Platelet: Implications for CVD Risk Patients. *eBioMedicine*, **44**, 28-40. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.022>
- [46] Prodan, C.I., Ross, E.D., Stoner, J.A., *et al.* (2011) Coated-Platelet Levels and Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. *Neurology*, **76**, 247-252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182074bd2>
- [47] 刘远新, 刘涛. 阿尔茨海默病样三重转基因小鼠血小板的功能改变及机制探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(6): 17-21.
- [48] Tirozzi, A., Izzi, B., Noro, F., *et al.* (2020) Assessing Genetic Overlap between Platelet Parameters and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 02127. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02127>
- [49] Sevush, S., Jy, W., Horstman, L.L., *et al.* (1998) Platelet Activation in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, **55**, 530-536. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.4.530>
- [50] Chen, L., Xu, S., Wu, T., *et al.* (2019) Abnormal Platelet Amyloid- $\beta$  Precursor Protein Metabolism in SAMP8 Mice: Evidence for Peripheral Marker in Alzheimer's Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 23528-23536. <https://doi.org/10.1002/jcp.28921>
- [51] Wu, T., Chen, L., Zhou, L., *et al.* (2021) Platelets Transport  $\beta$ -Amyloid from the Peripheral Blood into the Brain by Destroying the Blood-Brain Barrier to Accelerate the Process of Alzheimer's Disease in Mouse Models. *Aging*, **13**, 7644-7659. <https://doi.org/10.18632/aging.202662>
- [52] Shi, Y., Gu, L., Wang, Q., *et al.* (2020) Platelet Amyloid- $\beta$  Protein Precursor ( $A\beta$ PP) Ratio and Phosphorylated Tau as Promising Indicators for Early Alzheimer's Disease. *The Journals of Gerontology: Series A*, **75**, 664-670. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz005>
- [53] Donner, L., Feige, T., Freiburg, C., *et al.* (2021) Impact of Amyloid- $\beta$  on Platelet Mitochondrial Function and Platelet-Mediated Amyloid Aggregation in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 9633. <https://doi.org/10.3390/ijms22179633>
- [54] Donner, L., Toska, L.M., Krüger, I., *et al.* (2020) The Collagen Receptor Glycoprotein VI Promotes Platelet-Mediated Aggregation of  $\beta$ -Amyloid. *Science Signaling*, **13**, Article No. aba9872. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aba9872>