

血小板活化在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压中的作用研究

王凯丽¹, 白振忠^{2*}

¹青海大学医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月23日; 录用日期: 2022年9月18日; 发布日期: 2022年9月26日

摘要

慢性阻塞性肺疾病是一种以气流持续存在受限的慢性呼吸系统疾病, 存在气道受限不可逆、高患病率、高死亡率等特点, 是我国常见的呼吸系统疾病。当慢性阻塞性肺疾病呈进行性发展时, 往往伴随肺动脉高压的形成, 这严重的危害了患者的生命健康。近年来有研究发现, 体内血小板的活化可影响慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的发生发展, 例如血小板活化因子PAF、PF4、CD62P, 影响血小板活化的因素等。本文就血小板活化对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的影响作一综述, 为临床治疗提供新思路。

关键词

COPD, 肺动脉高压, 血小板活化

The Role of Platelet Activation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Hypertension

Kaili Wang¹, Zhenzhong Bai^{2*}

¹Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 23rd, 2022; accepted: Sep. 18th, 2022; published: Sep. 26th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 王凯丽, 白振忠. 血小板活化在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压中的作用研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8786-8790. DOI: 10.12677/acm.2022.1291268

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease characterized by persistent airflow limitation. It has the characteristics of irreversible airway limitation, high morbidity and high mortality. It is a common respiratory disease in my country. When chronic obstructive pulmonary disease develops progressively, it is often accompanied by the formation of pulmonary hypertension, which seriously endangers the life and health of patients. In recent years, studies have found that platelet activation *in vivo* can affect the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension, such as platelet activating factors PAF, PF4, CD62P, and factors affecting platelet activation. This article reviews the effect of platelet activation on chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension, and provides new ideas for clinical treatment.

Keywords

COPD, Pulmonary Hypertension, Platelet Activation

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

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,因肺结构性异常和气道不可逆性气流受限,常伴有咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状,严重者可伴有肺动脉高压、呼吸衰竭等并发症的发生。当今 COPD 全球患病率高达 3.91%, 将近 4 亿人患有 COPD, 在全球慢性病死亡率中排名第三[1]。我国约有 1 亿人患有 COPD, 且逐渐呈年轻化趋势, 20 岁以上患病率可达 8.6%, 而大于 40 岁的患病率达到了 13.7% [2]。肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是 COPD 常见的并发症, COPD 合并 PH 的患者早期仅可出现血流动力学改变, 而晚期会出现呼吸困难和心功能衰竭等临床表现[3]。因 COPD 长期慢性的低氧血症和气道炎症等造成肺部血管损伤、收缩、形成血栓和重塑, 引起了血管内压力增高, 进展成了 PH [4]。血小板的活化、凝集形成动脉血栓, 导致肺动脉管腔进行性狭窄、闭塞, 加速了 COPD 合并 PH 的形成过程[5]。本文就血小板活化对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的影响作一综述, 为临床诊断和治疗提供新思路。

2. 血小板活化

血小板是无核的小(直径 2~4 μm)血细胞, 在人类健康以及各种病理过程的发展中具有典型的作用, 它们的寿命从 7 到 10 天不等, 最终被脾脏和肝脏清除。血小板生理病理性变化是造成心血管疾病主要因素之一, 其活化的过程是多步骤的, 涉及许多因素, 血小板活化需要由粘附蛋白和可溶性激动剂的血小板受体启动的细胞内信号转导, 活化信号在血小板止血和血栓形成中的功能中起关键作用[6]。血小板的活化可由全身炎症、氧化应激状况或低氧血症等因素影响, 当血小板聚集的级联反应开始时, 会导致其化学介质释放并产生内皮损伤, 反应性血小板细胞含有 α 和 δ 颗粒, α 颗粒储存大量血小板生长因子(platelet growth factor, PGF)、血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)等血管活性物质, 以及许多细胞因子[7]。受伤的

内皮细胞成为血栓形成的焦点, 随后吸引越来越多的血小板并开始释放大量的血管活性物质, 引起肺血管收缩、平滑肌细胞增殖和肺重塑[8]。因此, 血小板通过不同的作用机制参与了 PH 的病理生理过程。

2.1. 血小板因子

血小板激活因子(PAF)是一种广泛活性的磷脂衍生的介质, 可在与 PAF 受体结合后诱导血小板的活化[9]。PAF 由多种细胞类型合成和分泌, 然后通过酶 PAF 乙酰水解酶快速水解和降解为无活性代谢物溶血[10]。PAF 在体内可发挥“信号传递”的作用, 在多种炎症中都具有确定的作用, 除了在血小板聚集和活化中的作用外, PAF 还导致过敏性和非过敏性炎症性疾病, 如过敏反应、败血症、心血管疾病等[11]。PAF 与其血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)参与了 COPD 相关 PH 的炎症反应。崑冰等[12]通过研究对比不同组别患者的血清, 发现当 COPD 合并有 PH 时, 患者血中 PAF 会明显升高, 健康组中 PAF-AH 明显高于疾病组, 疾病组经治疗后 PAF 下降, PAF-AH 升高, 这表明血液中 PAF 可能分别作为致炎因子促进了 COPD 急性加重期及 COPD 相关 PH, 而 PAF-AH 抗炎因子可通过水解 PAF 减弱炎症作用, 两者比例失衡可能参与了 COPD 相关 PH 的形成或加重过程。高笑语[13]等研究发现, 相对于普通 COPD 急性加重期, COPD 合并 PH 急性加重期中患者血清中 PAF 明显升高, 通过抗凝治疗, COPD 合并 PH 急性加重期患者血清中 PAF 的水平浓度可以被明显抑制, 这说明 PAF 可作为评估 COPD 合并 PH 急性加重期的潜在因子。虽大多研究表明血清 PAF 对 PH 的影响明确, 但也有报道称, 两者之间并非线性相关, PAF 在 COPD 相关 PH 的形成中可能存在一定的作用, 但 PH 并不随着体内 PAF 的升高而增加。

血小板因子 4 (PF4)是 CXC 趋化因子家族的成员, 在凝血、炎症和组织修复的相关过程中发挥重要的生理作用, 其在巨核细胞中合成并储存在血小板 α 颗粒中, 是 α 颗粒在血小板活化时释放的最丰富的趋化因子, 具有多种促血栓形成功能[14]。当血小板被激活时, PF4 会以更高浓度从 α 颗粒中释放出来, 尤其是在血管壁损伤附近, 这种过量的 PF4 可以通过将血小板和内皮结合在一起以及通过激活携带组织因子的单核细胞来促进血栓形成[15]。血小板可以通过血小板因子 4, 促进血小板激活和形成血小板聚集, 从而有助于 COPD 的发展, 以及缺氧信号通路的调节, PF4 因子可在 COPD 急性加重期明显增加, 促进血小板异常活化, 加重患者病情变化[16] [17]。目前对于 PF4 在 COPD 合并 PH 疾病中的调节机制尚不明确, 需要大量的实验进行验证。

血小板 P 选择素(CD62P)是一种糖蛋白, 储存在血管内皮细胞和血小板 α 颗粒的 Weibel-Palade 小体中, 活化的 CD62P 是一种在血小板表面表达的跨膜蛋白[18]。在血小板活化过程中, 细胞膜表面 CD62P 的表达显著增加, 同时伴随着血浆可溶性 CD62 表达水平的升高, 在血小板的起始、形成和扩增中起重要作用。研究发现, 血小板活化后 10 分钟达到浓度峰值, 可作为评估血小板活化状态和血栓形成的特异性标志物[19]。COPD 的发展会伴随 CD62P 增高, 在急性发作期, 血清 CD62 表达显著增加, 检测 CD62P 含量, 有助于早期发现和临床干预治疗 COPD 患者可能存在血栓前状态(PTS) [20]。CD62P 的增高参与了 COPD 相关 PH 的发展过程, 王道峰等[21]研究发现, 在合并 PH 及低氧血症的 COPD 患者血清中, CD62P 会明显增高进而促进血小板活化程度, 不仅如此, CD62P 的增高还可加快 COPD 发作的频率。血小板 CD62P 对 COPD 合并 PH 的诊断、病情评估、治疗等都具有一定的临床应用价值及潜力。

2.2. 血小板活化因素

平均血小板体积(MPV)是反映其活性的血小板指数之一, 是一种简单易行的预测血小板功能障碍的方法, 可通过过量生产和小尺寸形成, 或通过大尺寸生产不足。MPV 能为许多病理状况的病程和预后提供重要信息, 如心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病和肿瘤性疾病等[22]。在伴有炎症的呼吸系统疾病中可观察到血小板大小的差异, 如肺结核病中观察到反应性血小板增多症, 其中血小板计数和大小的增加

与炎症强度有关[23]。研究表明,MPV 可作为一个动态变化的指标,在稳定型 COPD 患者中升高,在 COPD 急性加重期患者中明显下降,进而作为评估 COPD 严重程度的指标[24]。最近国外有研究报道,MPV 作为血小板活性的标志物,在 COPD 合并 PH 的患者中增高,且与 PH 严重程度呈正相关,这表明在 COPD 患者的治疗和管理中可以考虑 MPV 的变化[25]。

血小板分布宽度(PDW)是反应血液内血小板体积异质性的指标,以测得的血小板体积大小的变异系数表示,可表明血小板大小的变化并增加血小板的活化[26]。此外,PDW 和 MPV 一样都可以通过常规使用的血细胞计数器轻松检测。有研究发现 PDW 的变化会影响 COPD 的发展,PDW 升高的患者中 FEF 25-75 和 PEF 值显著降低,并增加了 COPD 患者死亡的风险,PDW 的改变可能激活了血小板的功能来促进疾病的发展,例如产生炎症[27]。PDW 的改变可影响 COPD 相关 PH 的发生。韩静等[28]研究发现,对比单纯 COPD 的患者,PDW 在 COPD 合并 PH 的患者中明显升高,且随着患者肺动脉压程度增加,PDW 水平呈明显正相关上升趋势。而在另一项关于 COPD 合并肺心病(PHD)的研究中发现,PDW 在 COPD 合并 PHD 的患者中未明显增高,不能作为预测 COPD 合并 PHD 的指标[29]。PDW 的增高可能影响了 PH 的变化,而未影响 PHD 的幻化,这可能是因为 PHD 虽与 PH 的发生相关,但 PH 的增高不能完全带表肺心病的发生。

3. 结语

综上所述,血小板的活化水平影响了 COPD 的进展也影响了 PH 的发生,通过研究多种血小板活化的因子和因素有助于深入了解 COPD 合并 PH 的危险因素。笔者认为,充分了解及研究血小板活化在 COPD 合并 PH 中的作用,可指导临床进行相关专项治理,进而更好地缓解患者病情变化。

参考文献

- [1] Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M., *et al.* (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **399**, 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6)
- [2] 胡文, 蒋永亮. 2019 年全球慢性阻塞性肺病倡议报告中的中国文献[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(10): 918-922.
- [3] 沈奕播, 聂洪玉, 李琦. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床特征与危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 371-375.
- [4] 王同生, 毛毅敏, 孙瑜霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床特征及高危因素[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1037-1040.
- [5] 张书茵, 姜俭, 邵荣海, 等. 血小板活化水平与慢性阻塞性肺疾病急性发作相关肺动脉高压的临床研究[J]. 中国急救医学, 2022, 42(2): 142-148.
- [6] Estevez, B. and Du, X. (2017) New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*, **32**, 162-177. <https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2016>
- [7] Nunez, A., Marras, V., Harlander, M., *et al.* (2020) Association between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 681-690. <https://doi.org/10.2147/COPD.S240720>
- [8] 吴挺实, 梁勇, 陈钰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血小板活化及氧化应激变化研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2384-2386.
- [9] Chakravarty, V., Anandi, L., Ashiq, K.A., *et al.* (2021) Prolonged Exposure to Platelet Activating Factor Transforms Breast Epithelial Cells. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 634938. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.634938>
- [10] de Castro, S.H., Faria, N.H. and Gomes, M.B. (2007) Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH) Activity in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **88**, 179-184. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000200008>
- [11] Nazy, I., Elliott, T.D. and Arnold, D.M. (2020) Platelet Factor 4 Inhibits ADAMTS13 Activity and Regulates the Multimeric Distribution of Von Willebrand Factor. *British Journal of Haematology*, **190**, 594-598. <https://doi.org/10.1111/bjh.16553>

- [12] 嵩冰, 李萍, 赵霞, 等. 血 PAF、PAF-AH 在 COPD 相关肺动脉高压炎性机制中的作用研究[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(4): 292-295.
- [13] 高笑宇, 刘柯含, 云春梅. 血小板活化因子在慢阻肺合并肺动脉高压中的诊断价值[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(1): 15-19.
- [14] Walker, E.K., Nauman, E.A., Allain, J.P., et al. (2015) An *in Vitro* Model for Preclinical Testing of Thrombogenicity of Resorbable Metallic Stents. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **103**, 2118-2125. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35348>
- [15] Lane, D.A., Ireland, H., Wolff, S., et al. (1984) Detection of Enhanced *in Vivo* Platelet Alpha-Granule Release in Different Patient Groups—Comparison of Beta-Thromboglobulin, Platelet Factor 4 and Thrombospondin Assays. *Thrombosis and Haemostasis*, **52**, 183-187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1661168>
- [16] 吴京凤, 杨媛华, 庞宝森. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血浆血小板因子 4 及 β 凝血球蛋白水平的变化及其意义[J]. 中华医学杂志, 2013(18): 1378-1382.
- [17] Mallah, H., Ball, S., Sekhon, J., et al. (2020) Platelets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Update on Pathophysiology and Implications for Antiplatelet Therapy. *Respiratory Medicine*, **171**, Article ID: 106098. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106098>
- [18] Shen, L., Yang, T., Xia, K., et al. (2020) P-selectin (CD62P) and Soluble TREM-Like Transcript-1 (sTLT-1) Are Associated with Coronary Artery Disease: A Case Control Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 387. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>
- [19] 虞冬晴, 车路. 急性缺血性脑梗死患者 CD62p、CD63 及血小板活化因子表达水平与临床预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(19): 36-38.
- [20] 王志刚, 郑红艳, 林学军. 血浆内皮素-1 和血小板 p-选择素在慢性阻塞性肺疾病中的检测及临床意义[J]. 中国当代医药, 2020, 27(22): 4-7.
- [21] 王道峰, 何世贵, 闻寅, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血小板活化程度分析[J]. 中国临床医学, 2015, 22(6): 746-749.
- [22] Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O.M., Kaminska, J., et al. (2019) Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>
- [23] Feng, Y., Yin, H., Mai, G., et al. (2011) Elevated Serum Levels of CCL17 Correlate with Increased Peripheral Blood Platelet Count in Patients with Active Tuberculosis in China. *Clinical and Vaccine Immunology*, **18**, 629-632. <https://doi.org/10.1128/CVI.00493-10>
- [24] Dixit, D., Bridgeman, M.B., Andrews, L.B., et al. (2015) Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis, Management, and Prevention in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*, **35**, 631-648. <https://doi.org/10.1002/phar.1599>
- [25] Mohamed, M.F., Ali, A., Abbas, A., et al. (2019) Mean Platelet Volume as a Predictor of Pulmonary Hypertension in Patients with Stable COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1099-1108. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176413>
- [26] 刘会敏. 血小板体积、血小板分布宽度及红细胞分布宽度与早发冠心病的关系[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(2): 59-61.
- [27] Bialas, A.J., Pedone, C., Piotrowski, W.J., et al. (2017) Platelet Distribution Width as a Prognostic Factor in Patients with COPD—Pilot Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 2261-2267. <https://doi.org/10.2147/COPD.S131868>
- [28] 韩静, 刘晓宇, 翁军, 等. PDW、BNP 及 LDH 在 COPD 合并 PH 患者中的变化及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1268-1271.
- [29] Bai, Y. and Tao, X.N. (2020) Mean Platelet Volume Combined Red Cell Distribution Width as Biomarker of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Heart Disease. *The Clinical Respiratory Journal*, **14**, 1122-1130. <https://doi.org/10.1111/crj.13248>