

血小板 P 选择素及 CD40/CD40L 在动脉粥样硬化中的研究进展

原达¹ 朱国斌²

(1. 山西医科大学研究生院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二临床医学院心内科, 山西 太原 030001)

【摘要】 血小板是炎症反应的关键介质,活化的血小板可表达 P 选择素、CD40 及 CD40L,激活内皮细胞且促进白细胞的募集和活化,加速动脉粥样硬化病变。现就近年来血小板表面 P 选择素、CD40/CD40L 在动脉粥样硬化中的促炎作用及其相关防治靶点的研究进展做一综述。

【关键词】 血小板;动脉粥样硬化;P 选择素;CD40/CD40L;炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.016

Platelet-Related P-Selectin and CD40/CD40L in Atherosclerosis

YUAN Da¹, ZHU Guobin²

(1. Shanxi Medical University Graduate School, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Second Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 Platelets are recognized as key mediators of inflammation. Activated platelets express P-selectin and CD40/CD40 ligand on the membrane surface, then activate endothelial cells and promote the recruitment and activation of white blood cells, finally accelerate the progression of atherosclerosis. This article summarizes the research progress of platelet-related P-selectin and CD40/CD40L in atherosclerosis and related prevention and treatment targets in recent years.

【Key words】 Platelet; Atherosclerosis; P-selectin; CD40/CD40L; Inflammatory

大量研究证实,炎症反应与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生、发展及其并发症密切相关。血小板具有血栓形成和免疫调节的双重作用,其活化后通过表面膜受体的表达及脱颗粒作用,释放多种活性物质,广泛参与 AS 的形成和易破裂斑块的发展^[1-2]。血小板活化后释放趋化因子 CCL5、单核细胞趋化因子-1(MCP-1,又名 CCL2)和血小板因子 4 刺激白细胞募集,同时分泌炎症介质如可溶性 CD40 配体(sCD40L)、5-羟色胺、白介素(IL)-1 β 激活内皮细胞(endothelial cells, ECs)和白细胞,另一方面活化后的血小板膜表面表达 P 选择素(P-selectin, P-sel)、糖蛋白(GP I b α /GP VI 和 GP II b/III a)、Toll 样受体 2/4 以及共刺激分子 CD40L,介导血小板-白细胞和血小板-ECs 的相互作用,促进炎症反应。血小板膜表面 P-sel、CD40L 分别与白细胞上的 P 选择素糖蛋白配体 1(PSGL-1)、CD40 结合后形成血小板-白细胞聚集体(platelet-leukocyte aggregates, PLA),增强炎症反应,活

化 ECs,促进白细胞招募、活化,加速 AS 的形成^[3-4]。现对血小板 P-sel 和 CD40/CD40L 在 AS 中的炎症作用进一步描述与概括。

1 血小板 P-sel

P-sel,又称 CD62P,是 SELP 基因编码的,表达于活化血小板及 ECs 表面的跨膜糖蛋白,属于黏附分子选择素超家族成员。静息情况下,P-sel 主要储存在血小板 α 颗粒和 ECs 的 Weibel-Palade 小体(Weibel-Palade body, WPB)中,细胞膜表面不表达或低表达,炎症损伤或激动剂作用下血小板活化脱颗粒仅数分钟便可高表达于膜表面或以可溶性 P 选择素(soluble P-selectin, sP-sel)脱落^[4]。

1.1 P-sel 与 AS

在 AS 及炎症中,ECs 表面 P-sel 与白细胞 PSGL-1 结合在白细胞的初始黏附中发挥直接作用,而血小板 P-sel 介导 PLA 形成,可加速白细胞在受损或炎症 ECs 上血小板沉积部位的初始黏附^[4],另外 PLA 小体可诱

导 ECs 中 WPB 的释放,导致 ECs 上 P-sel 增多。研究发现相比于 ECs 的 P-sel,血小板 P-sel 在 AS 的发展和加速中发挥更为重要作用。Burger 等^[5]对 6 周大小的载脂蛋白 E 基因敲除 ($ApoE^{-/-}$) $Selp^{-/-}$ 和 $ApoE^{-/-}$ $Selp^{+/+}$ 小鼠骨髓行致死剂量辐射后移植重组获得四组基因型动物,36 周后观察发现 ECs 表达 P-sel 的小鼠有较大的病变,ECs 及血小板同时表达 P-sel 的小鼠比只有 ECs 表达 P-sel 的小鼠病变大 30%,且钙化率更高。Zhang 等^[6]发现转人 SELP 基因的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠 ($ApoE^{-/-}$ $Selp^{-/-}$ TgSELP^{+/+}) 的主动脉斑块病变比基因敲除鼠 $Selp$ 的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠 ($ApoE^{-/-}$ $Selp^{-/-}$) 更大,骨髓重组并在西式饮食 15 周后发现,ECs 和血小板同时表达 P-sel 小鼠的主动脉斑块明显大于其他三组,其他三组则表现为斑块大小相等。此外,相较 ECs 的 P-sel,血小板 P-sel 在动脉损伤后新内膜的形成中发挥主要作用,针对白细胞-血小板的治疗策略可有效抑制再狭窄。

1.2 血小板 P-sel 与 AS

在 AS 中,血小板 P-sel 与白细胞 PSGL-1 结合形成 PLA 小体,一方面激活白细胞、ECs,上调细胞表面黏附分子表达,加强白细胞滚动,另一方面释放趋化因子、细胞因子等产物,诱导单核细胞趋化至血管壁炎症部位,并分化为巨噬细胞,促进 AS 形成^[7]。Huo 等^[8]的研究首次阐明血小板 P-sel 在 AS 形成中的直接作用,向 $ApoE^{-/-}$ 小鼠多次注射表达 P-sel 的血小板,观察到 PLA 形成的同时血小板源性趋化因子 CCL5、CXCL4 向白细胞、ECs 表面传递,同时有更多的白细胞与血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 结合,这表明活化血小板通过表达 P-sel 介导形成 PLA 的同时向单核细胞/白细胞和血管壁传递血小板源性趋化因子及促炎因子,参与 AS 的形成。另外,PLA 中血小板亦可传递血小板源髓样相关蛋白-14 (MRP-14) 至单核细胞,研究发现外周 AS 疾病患者血小板 MRP-14 及其 mRNA 显著增多,且与 PLA 呈正相关,并于电镜下观测到 PLA 小体的单核细胞中有免疫荧光标记的血小板源 MRP-14,靶向抑制血小板 MRP-14 可下调单核细胞肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 和 CCL2 的表达;进一步用重组 MRP-14 刺激血小板后发现 MRP-14 可剂量依赖性地增加血小板 P-sel 的表达^[9]。可见,血小板 MRP-14 可通过增加 P-sel 的表达导致单核细胞-血小板聚集物的形成,同时靶向血小板 MRP-14 可为 AS 的抗炎治疗提供新思路。

在血栓形成中,血小板 P-sel 主要介导血小板在

ECs 表面的初始“滚动”,GP I b、GP II b/III a 主要在血小板的稳定黏附中起作用^[4],但 P-sel 对 GP II b/III a-纤维蛋白原的结合有稳固作用,有利于形成更大的血小板聚集体^[10]。使用 P-sel 单抗可抑制剪切力诱导的血小板聚集,并对 GP II b/III a 单抗的抑制有叠加作用。此外,血小板 P-sel 与白细胞结合后亦可发挥促凝作用,可诱导白细胞释放组织因子、白细胞微粒及炎症因子激活凝血途径,促进纤维蛋白原沉积和血栓形成^[11]。

此外,中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 在 AS 和血栓形成中发挥重要作用,阻断 P-sel 与 PSGL-1 相互作用可抑制由凝血酶激活的血小板与中性粒细胞结合引起的 NETosis (NET 的形成过程),这一途径可能是治疗 NET 相关 AS 疾病的潜在治疗靶点^[12-13]。

2 血小板 CD40/CD40L

CD40L 及其受体 CD40 属于 TNF 和 TNF 受体家族的一对共刺激分子,在免疫调节和炎症反应中发挥关键作用。CD40L 是一种 II 型包膜糖蛋白,主要表达于活化的 CD4⁺T 细胞,在血小板上也有表达,其在细胞外区域包含一个保守的 TNF 同源结构域,可实现三聚化并和受体结合,CD40 主要表达于抗原提呈细胞及血管壁细胞表面,此外血小板表面亦有 CD40 表达。CD40L 储存在 α 颗粒中,血小板活化后迅速释放到膜表面,被细胞外蛋白酶剪切下来形成 sCD40L,循环中 > 95% 的 sCD40L 来自血小板^[14-15]。

2.1 CD40/CD40L 与 AS

在单核细胞中,CD40-TRAF6 通路发挥促 AS 作用,而 CD40-TRAF2/3/5 通路主要维持正常免疫功能。动物实验发现,基因敲除 CD40 或抗体抑制 CD40L 后,可在有 AS 倾向的低密度脂蛋白受体基因敲除 ($LDLR^{-/-}$) 或 $ApoE^{-/-}$ 小鼠中形成炎症程度较低的较小 AS 病变。CD40 与肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 1/2/3/5/6 结合后启动不同的调节因子和效应因子,导致斑块向有利表型转化主要依赖于阻断 CD40-TRAF6 通路,Lutgens 等^[16]发现白细胞中缺乏 CD40-TRAF6 通路的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠斑块仅表现为少量的脂质条纹及少量的白细胞浸润和基质金属蛋白酶 2/9,外周白细胞特别是 Ly6C⁺ 单核细胞的数量及黏附功能均下降,其中 Ly6C⁺ 单核细胞属于促炎效应细胞,较易进入动脉壁并分化为巨噬细胞;少数浸润动脉壁的单核细胞分化为产生 IL-10 的抗炎 M2 型巨噬细胞,且细胞内仅含少量核因子 κB 抑制蛋白 α (I κ B α)。这表明阻断 CD40-TRAF6 通路的抗 AS 作用与巨噬细胞

分化为抗炎 M2 表型及抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号有关。目前认为 CD40-TRAF2/3/5 通路是维持正常免疫所必需的,在 AS 中发挥平衡的作用^[16-17],而单独的 CD40-TRAF5 通路具有抗 AS 作用(图 1A)^[18]。另有学者认为 CD40L 诱导的 AS 与 CD40 无关,主要通过巨噬细胞分化抗原-1 (Mac-1) 作用引起^[19]。抑制 CD40L-Mac-1 相互作用不仅抑制 AS 的炎症反应,同时可避免完全抑制 CD40L 后带来的免疫抑制和血栓栓塞效应^[20]。

2.2 血小板 CD40/CD40L 与 AS

在血小板中,CD40L 和 CD40 均有促 AS 作用,另外 sCD40L 可与血小板上 CD40、GP II b/III a 和 α 5 β 1 结合促血栓形成。给 ApoE^{-/-}小鼠注射缺乏 CD40L 或 CD40 的血小板,不仅斑块明显减小且斑块内巨噬细胞浸润、凋亡及斑块内出血显著减少^[21-22]。血小板 CD40L 通过诱导 ECs 分泌趋化因子 IL-8、CCL2,并使其表达黏附分子 E 选择素、血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子 1,增强白细胞、血小板对 ECs 的黏附力;另一方面,CD40L 介导 PLA 的形成,加速白细胞活化并通过 CCL2 募集至血管壁,加速 AS^[21]。同样,血小板 CD40 通过激活 ECs 表达血管细胞黏附分子-1、血小板内皮细胞黏附分子-1、血管内皮细胞钙黏蛋白及 P-sel,促进白细胞的黏附、活化及分泌 IL-1 β ,加强血管壁炎症反应^[22]。血小板 CD40L 及 CD40 在 PLA 的形成中均发挥重要作用。Lievens 等^[21]研究发现当血小板缺乏 CD40L 或白细胞缺乏 CD40 时,PLA 形成显著减少,同时在胶原上血小板 CD40L 缺陷的血栓上 P-sel 暴露减少,并推测 CD40/CD40L 相互作用形成 PLA 可能是血小板 P-sel 依赖的。Gerdes 等^[22]的研究则证明血小板 CD40 也是通过间接影响血小板 P-sel 的表达介导 PLA 的形成,这与 Jin 等^[23]的研究一致。此外血小板 CD40L 通过影响 T 细胞亚群分布干扰效应 T 细胞/调节性 T 细胞平衡来加速 AS 病变,用 CD25 耗尽注射缺乏 CD40L 血小板的 ApoE^{-/-}小鼠调节性 T 细胞后,则其抗 AS 作用消失^[21]。

在 AS 中血小板 CD40L 依赖的血栓形成主要在胶原暴露的晚期发挥作用,缺乏 CD40L 的 ApoE^{-/-}小鼠血小板在胶原上的聚集明显受损,而在血管性血友病因子的黏附与 CD40L^{+/+} ApoE^{-/-}小鼠表现相似^[21]。CD40L 通过血小板 CD40 可引起 α 颗粒和致密颗粒释放,导致 P-sel、GP II b/III a 表达增加以及典型的形态学改变。CD40L 可通过 CD40 依赖的不同途径激活血

小板,一方面通过 CD40/TRAF2/Rac1/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路加剧血小板活化和聚集,突变形式的 sCD40L 和 CD40^{-/-}小鼠血小板无法引起这种反应,另一方面 sCD40L 亦可触发血小板中 NF- κ B 的强烈激活,抑制 I κ B α 可逆转 CD40L 诱导的 I κ B α 磷酸化,但不影响 p38 MAPK 磷酸化,同样抑制 p38 MAPK 对 I κ B α 磷酸化也无影响^[24-25]。Kojok 等^[26]的研究结果则证明 CD40L 激活血小板 NF- κ B 是 CD40 依赖性的,通过 CD40L/CD40/TAK1/NF- κ B 信号启动血小板并增强血小板的聚集,阻断血小板膜上的另外两种可与 CD40L 结合的受体 α 5 β 1 或 GP II b/III a 后,对 I κ B α 的磷酸化并无影响。此外,在高剪切应力下,CD40L 可通过 KGD 整合素序列直接与血小板 GP II b/III a 结合,增强血小板的聚集和血栓的稳定性^[27]。Kuijpers 等^[28]通过体外刺激 ApoE^{-/-}小鼠血小板胶原受体 GP VI 后发现,与缺乏 CD40 的血小板相比,缺乏 CD40L 会引起 GP II b/III a 的激活和 P-sel 表达减少,进一步用 CD40L 刺激血小板,在缺乏 CD40L 和 CD40 血小板中,均可引起 PI3K-Akt 信号通路中胶原诱导的 Akt 磷酸化增强以及更大的血小板聚集体形成,基因缺失或抑制 PI3K- β 可抑制这一增强现象,而靶向 NF- κ B 酶抑制剂 α (IKK α) 阻断非经典 NF- κ B 通路并未减弱 CD40L 增强血小板聚集的作用;尽管靶向 IKK β 和 I κ B α 阻断经典 NF- κ B 通路表现出对血小板聚集的抑制作用,但该学者认为添加抑制剂会影响血小板的 Ca²⁺ 信号从而减弱血小板聚集。这表明 CD40L 在 AS 稳定血栓的形成作用中,至少部分是依赖于 GP II b/III a 的激活而与 CD40 无关(图 1B)。此外 CD40L 可与血小板表面整合素 α 5 β 1 结合导致血小板活化,促进血栓形成^[29]。CD40L 可同时与 CD40 和 α 5 β 1 结合形成 CD40L-CD40-整合素复合物,在 CD40/CD40L 信号通路中发挥关键作用,缺乏整合素结合位点的 CD40L 突变体可拮抗 CD40/CD40L 相互作用^[30]。

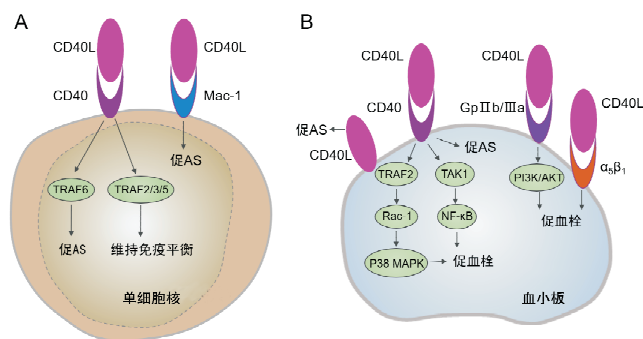


图 1 A: CD40L 在单核细胞中的促 AS 通路;
B: 血小板 CD40/CD40L 的促 AS 通路

3 诊断与治疗

3.1 sP-sel

sP-sel 不仅是血小板活化及血栓的标志物,也是炎症的标志物,大量的临床研究表明 sP-sel 在 AS 及炎症性疾病中处于高表达状态。近期的一项单中心前瞻性队列研究发现经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)前 sP-sel 浓度是术后双联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)期间高残余血小板反应性的独立危险因素,而 PCI 后血小板高反应性患者有更高的心血管不良事件及支架内血栓发生^[31-32]。

3.2 sCD40L

sCD40L 水平在冠心病危险因素吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸血症、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死的患者中均升高,同时也可用来预测急性冠状动脉综合征的未来不良事件。此外,他汀类药物、抗高血压药和抗血小板药,已被认为是 sCD40L 水平的潜在调节剂,对急性冠状动脉综合征患者的预后积极影响^[33]。早期的体外试验发现 sCD40L 可降低 ECs 一氧化氮水平,导致内皮依赖性血管舒张功能障碍,近期 Aslan 等^[34] 在一项 152 例冠状动脉微血管疾病患者的研究中,发现与对照组相比,患者血清 sCD40L 水平与超敏 C 反应蛋白呈正相关,推测冠状动脉微血管疾病患者血清中较高的 sCD40L 浓度可能与炎症激活有关。目前认为冠状动脉微血管疾病是心肌缺血的三种经典机制之一,也有学者认为是 AS 累及冠状小、微动脉的一种早期病变。Gergei 等^[35] 研究了 sCD40L 作为心血管全因死亡率标志物的潜在作用,发现只在冠状动脉疾病患者和射血分数保留性心力衰竭的亚组分析中,才能显示 sCD40L 水平与心血管短期死亡率之间的显著相关性。

3.3 治疗

最近的一项临床试验发现使用 P-sle 单抗 inclacumab 可显著降低非 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 后的肌钙蛋白 I 和肌酸激酶水平,且在 PCI 前 3 h 给药可获得最佳效果^[36],这为通过靶向 P-sle 来减少心肌损伤提供了强有力证据,但仍需大量临床数据支持。CD40/CD40L 相互作用在免疫调节和血栓稳定性中发挥重要作用,单纯地阻断 CD40L 或 CD40 会导致血栓栓塞和免疫抑制事件发生,有学者将 TRAF6 抑制剂合并到重组高密度脂蛋白纳米颗粒中靶向于单核/

巨噬细胞可降低 AS 的发生,在 ApoE^{-/-}小鼠和灵长类动物中均未观察到活性纳米颗粒的毒性作用^[17]。此外,血小板 CD40 在动脉损伤后新生内膜形成中起关键作用,可作为预防 PCI 后再狭窄的治疗靶点^[23]。

4 展望及总结

AS 是一种炎症性疾病, TNF- α 驱动的炎症过程在其中发挥重要作用,研究发现,在衰老相关炎症中, TNF- α 通过对巨核细胞转录重编辑的调控和血小板线粒体功能的影响,促进血小板反应性增高和血栓形成,可见血小板在 AS 炎症中的重要角色^[37]。血小板是联系炎症、免疫和血栓三者间的桥梁,血小板 P-sle 和 CD40/CD40L 在 AS 形成及血栓形成中发挥重要作用,同时循环中 sP-sel、sCD40L 可作为 AS 的生物标志物。目前的研究主要集中在 ECs 的 P-sle 和白细胞 CD40/CD40L 以及相关信号通路,且靶向治疗也仅在动物实验和小规模临床试验中得到验证。对于血小板 P-sle 和 CD40/CD40L 及它们与白细胞、ECs 之间的关系在 AS 疾病中的充分研究,不仅有益于降低炎症和血栓残余风险,同样也可预防抗炎治疗所带来的免疫抑制和血栓栓塞等并发症提供帮助。

参考文献

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [2] Morrell CN, Pariser DN, Hilt ZT, et al. The platelet napoleon complex-small cells, but big immune regulatory functions[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 125-144.
- [3] Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 827-838.
- [4] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3378-3384.
- [5] Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2661-2666.
- [6] Zhang N, Liu Z, Yao L, et al. P-selectin expressed by a human SELP transgene is atherogenic in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1114-1121.
- [7] Linden MD, Jackson DE. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(11): 1762-1766.
- [8] Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E[J]. *Nat Med*, 2003, 9(1): 61-67.
- [9] Dann R, Hadi T, Montanont E, et al. Platelet-derived MRP-14 induces monocyte activation in patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(1): 53-65.
- [10] Merten M, Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates[J]. *Circulation*, 2000, 102(16): 1931-1936.

- [11] Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-select and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(24):2166-2179.
- [12] Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288:9-16.
- [13] Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice[J]. *Blood*, 2015, 126(2):242-246.
- [14] Hassan GS, Merhi Y, Mourad W. CD40 ligand; a neo-inflammatory molecule in vascular diseases[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(5):521-532.
- [15] Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(8):669-677.
- [16] Lutgens E, Lievens D, Beckers L, et al. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2):391-404.
- [17] Lameijer M, Binderup T, van Leent MMT, et al. Efficacy and safety assessment of a TRAF6-targeted nanoimmunotherapy in atherosclerotic mice and non-human primates[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(5):279-292.
- [18] Missiou A, Rudolf P, Stachon P, et al. TRAF5 deficiency accelerates atherogenesis in mice by increasing inflammatory cell recruitment and foam cell formation[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6):757-766.
- [19] Zirlik A, Maier C, Gerdes N, et al. CD40 ligand mediates inflammation independently of CD40 by interaction with Mac-1[J]. *Circulation*, 2007, 115(12):1571-1580.
- [20] Wolf D, Hohmann JD, Wiedemann A, et al. Binding of CD40L to Mac-1's I-domain involves the EQLKKSKTL motif and mediates leukocyte recruitment and atherosclerosis—But does not affect immunity and thrombosis in mice[J]. *Circ Res*, 2011, 109(11):1269-1279.
- [21] Lievens D, Zerneck A, Seijkens T, et al. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4317-4327.
- [22] 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(3):482-490.
- [23] Jin R, Xiao AY, Song Z, et al. Platelet CD40 mediates leukocyte recruitment and neointima formation after arterial denudation injury in atherosclerosis-prone mice[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(1):252-263.
- [24] Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation[J]. *Circ Res*, 2003, 92(9):1041-1048.
- [25] Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, et al. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12):2424-2433.
- [26] Kojok K, Akoum SE, Mohsen M, et al. CD40L priming of platelets via NF- κ B activation is CD40- and TAK1-dependent[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(23):e03677.
- [27] André P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism[J]. *Nat Med*, 2002, 8(3):247-252.
- [28] Kuijpers MJ, Mattheij NJ, Cipolla L, et al. Platelet CD40L modulates thrombus growth via phosphatidylinositol 3-Kinase β , and not via CD40 and I κ B kinase α [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6):1374-1381.
- [29] Simic D, Bogdan N, Teng F, et al. Blocking α 5 β 1 integrin attenuates sCD40L-mediated platelet activation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(6):607-614.
- [30] Takada YK, Yu J, Shimoda M, et al. Integrin binding to the trimeric interface of CD40L plays a critical role in CD40/CD40L signaling[J]. *J Immunol*, 2019, 203(5):1383-1391.
- [31] Golukhova EZ, Grigoryan MV, Ryabinina MN, et al. Body mass index and plasma P-selectin before coronary stenting predict high residual platelet reactivity at 6 months on dual antiplatelet therapy[J]. *Cardiology*, 2018, 139(2):132-136.
- [32] Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(27):1762-1771.
- [33] Tousoulis D, Androulakis E, Papageorgiou N, et al. From atherosclerosis to acute coronary syndromes: the role of soluble CD40 ligand[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(5):153-164.
- [34] Aslan G, Polat V, Bozcali E, et al. Evaluation of serum sST2 and sCD40L values in patients with microvascular angina[J]. *Microvasc Res*, 2019, 122:85-93.
- [35] Gergei I, Kälsch T, Scharnagl H, et al. Association of soluble CD40L with short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291:127-131.
- [36] Stähli BE, Gebhard C, Duchatelle V, et al. Effects of the P-Selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention according to timing of infusion: insights from the SELECT-ACS trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11):e004255.
- [37] Davizon-Castillo P, McMahon B, Aguila S, et al. TNF- α -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging[J]. *Blood*, 2019, 134(9):727-740.

收稿日期:2021-02-22