

Research progress of platelet and sepsis

Fengming Niu^{1,2} Yuanmeng Wu¹ Liping He¹

1. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China
2. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Platelets are anuclear cell debris differentiated from megakaryocytes in bone marrow. They play an important role in coagulation, hemostasis and maintenance of vascular endothelial integrity, and are closely related to the occurrence and development of sepsis. This article reviews the relationship between platelets and sepsis and the mechanism of occurrence and development, and provides new options and methods for the treatment and prognosis of Sepsis.

Keywords

Sepsis; platelet; inflammation

血小板与脓毒症的研究进展

牛逢铭^{1,2} 武袁梦¹ 贺利平¹

1. 内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000
2. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

脓毒症 (Sepsis) 被定义为宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍。血小板是由骨髓中巨核细胞分化来的无核细胞碎片, 其在凝血、止血和维持血管内皮完整性的过程中发挥着重要作用。越来越多的研究表明, 血小板在脓毒症的发生和发展中起着重要的免疫和炎症调节作用。近年来, 血小板的功能状态已被提议作为脓毒症的预后标志物之一。该文就血小板和脓毒症的关系及发生发展机制进行综述, 为脓毒症的治疗及预后提供新的选择和方法。

关键词

脓毒症; 血小板; 炎症

1 引言

脓毒症 (sepsis) 是指宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍, 也就是说当机体对感染的反应损伤了自身组织和器官进而危及生命就称为脓毒症^[1]。脓毒症是临床上最常见的危重疾病之一。据统计, 每年全球大约有7000多万例脓毒症病例, 且发病率仍呈持续上升趋势。脓毒症的高死亡率 (通常为30%至70%) 尤其在重症监护室 (Intensive Care Unit, ICU) 的患者中表现得更加突出, 也成为ICU患者死亡的主要原因之一^[2]。脓毒症的病理生理机制复杂, 涉及免疫系统的广泛失调和多器官功能障碍。血小板在止血、血液凝固、修复血管、炎症反应和免疫调节中

发挥至关重要的作用。近年来, 越来越多的研究表明, 血小板在脓毒症的发展和预后中同样起着重要作用^[3]。

2 血小板

血小板是小的无核细胞碎片, 来源于巨核细胞。造血干细胞在骨髓微环境中分化成巨核细胞, 巨核细胞经过一系列的发育和成熟过程, 最终形成巨大的、多核的细胞^[4]。这些成熟的巨核细胞将其细胞质伸入骨髓血窦, 通过细胞质断裂释放出大量的血小板。生理条件下, 血小板发挥止血、凝血和维持内皮完整性的作用。结构和功能完好的内皮细胞通过分泌一氧化氮 (NO)、前列腺素及其他分子, 抑制血小板在血管内壁的异常粘附和激活。然而, 在脓毒症过程中, 内皮细胞的功能改变导致维持血小板正常状态的分子水平下降。同时, 血小板激活剂 (如血栓素 A₂ 和腺苷二磷酸) 水平升高, 导致血小板的整体活化, 进一步加剧了血管内的凝血反应^[5]。

3 血小板与脓毒症的关系

在脓毒症当中, 血小板和纤维蛋白溶解系统在调节血

【作者简介】牛逢铭 (1998-), 男, 中国河南南阳人, 硕士, 从事脓毒症研究。

【通讯作者】贺利平 (1979-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 博士, 主任医师, 从事脓毒症、呼吸危重症研究。

液凝固、平衡止血和纤维蛋白溶解过程中相互作用，共同维持血液的平衡和流动性以及血管的完整性。这一动态平衡的破坏可能导致血栓或出血相关的疾病。

脓毒症引发的全身性炎症反应会激活凝血系统，导致微血管内血栓广泛形成，影响组织灌注和器官功能。活化的血小板与内皮细胞相互作用，是微血栓形成的重要环节。先天免疫细胞激活后，组织因子（TF）从单核细胞和巨噬细胞释放到循环中，启动凝血途径，形成纤维蛋白。当血小板与感染部位的血液接触时，凝血酶生成和纤维蛋白沉积增加，导致器官（尤其是肾、肝、脑）的缺血性损伤。随着血小板活化的扩散，缺血损伤范围扩大，可能引发器官衰竭。细菌进入血液后，与血小板相互作用，激活并消耗血小板，促进血栓形成，同时限定在损伤部位。早期脓毒症时，血小板计数常增加，但随着消耗超过生成，血小板计数会下降，最终导致血小板减少症。

在脓毒症中，纤维蛋白溶解系统也被激活，血小板通过释放抗纤溶物质（如纤溶酶原激活物抑制剂-1, PAI-1）抑制纤溶酶原激活物，从而抑制纤溶酶的生成，减少纤维蛋白的降解，调节纤维蛋白的溶解过程^[6]。血小板膜表面的受体也可以结合纤溶酶原，增加局部纤溶酶原浓度，提高纤溶酶生成效率。纤溶酶降解纤维蛋白能够溶解血栓，减少血小板的聚集，从而限制血小板在血栓形成部位的过度聚集。纤维蛋白降解产物（Fibrin Degradation Products, FDPs）可以影响血小板的功能，抑制血小板聚集，对凝血系统产生负反馈，调节止血和纤溶平衡。

脓毒症中，补体系统的激活常常伴随血小板功能的改变。补体系统与血小板通过 C3a 和 C5a 等补体片段的作用相互调节。活化的血小板增加 C3a 和 C5a 受体的表达，C3a 和 C5a 受体结合各自的过敏毒素，增加血管通透性，并允许免疫细胞转移到感染的活动部位^[7]。补体片段不仅促进血小板激活，还增强血小板与免疫细胞的相互作用，增加微血管内血栓的形成。

血小板不仅在凝血和免疫调节中发挥重要作用，还在炎症和感染的病理过程中起着关键作用。活化的血小板通过参与血栓形成和炎症反应，促进脓毒症的发生和发展。脓毒症的特征之一是血小板计数下降，反映了血小板在微血栓中的消耗^[8]。严重的小血小板减少症与宿主免疫反应失调、细胞因子水平升高和内皮功能障碍相关，增加了全身血栓和出血的风险。有研究显示，血小板减少症与脓毒症的严重程度相关，并与死亡风险的增加密切相关

因此，血小板有助于脓毒症期间过度的炎症宿主反应，并通过参与炎症和血栓形成促进脓毒症的发生和进展。另一方面，血小板可以抑制炎症并以受体和器官依赖的方式促进组织修复。血小板在促炎和抗炎作用之间的平衡调节至关重要。

4 血小板在脓毒症中可能作用机制

脓毒症相关性 DIC 是一种微血管疾病。在脓毒症期间，

凝血系统被激活，抗凝和纤溶系统被抑制。因此，脓毒症的早期阶段以高凝状态为特征，高凝状态促进微血栓形成，导致微血管功能障碍，广泛的微血栓形成导致血小板严重耗竭，从而导致临床常见的脓毒症相关性血小板减少症，常伴有预后不良。相关作用机制可能如下。

4.1 血小板 - 白细胞聚集

血小板 - 白细胞聚集 (PLA) 指血小板与白细胞（如中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等）通过黏附分子相互作用形成的复合物。此过程在炎症反应、免疫调节以及凝血过程中起着至关重要的作用。在脓毒症患者中，血小板 - 白细胞聚集显著增加，这可能导致炎症反应的失调和微血栓的广泛形成^[9]。过度聚集不仅加剧局部组织的损伤，还可能导致弥散性血管内凝血 (DIC) 等并发症，进一步恶化病情并增加死亡率。

4.2 组织损伤介导的血小板活化

感染通常与组织损伤和细胞破坏密切相关，从而引发炎症反应。组织损伤会加速血小板的活化，这是止血和组织修复过程中的关键步骤^[4]。当血管壁受到损伤时，暴露的基底膜和亚内皮层中的胶原蛋白、纤维蛋白原等黏附蛋白会与血小板表面的受体结合，诱导血小板的活化。增强激动剂诱导的血小板活化和颗粒分泌，加重血小板减少症，延缓其恢复过程。

4.3 抗血小板抗体 / 免疫性血小板减少症

血小板的免疫清除和破坏亦是可能导致血小板减少的机制之一。在正常情况下，免疫系统能够识别自身抗原，并对自体成分保持耐受。但在某些病理情况下，免疫系统会错误地识别血小板表面的抗原为外来物质，从而产生针对血小板的抗体。抗血小板抗体通常是 IgG 型抗体，主要针对血小板表面的糖蛋白，如糖蛋白 IIb/IIIa 和糖蛋白 Ib/IX 复合物等^[10]。这些抗体与血小板表面抗原特异性结合后，导致血小板被巨噬细胞清除或直接破坏，最终导致血小板数量下降。当抗血小板抗体与血小板结合后，带有抗体的血小板通过其表面的 Fc 片段与巨噬细胞表面的 Fc γ 受体结合，这一过程主要在脾脏中发生，巨噬细胞吞噬并破坏血小板，从而导致血小板的减少。

4.4 弥散性血管内凝血 (DIC)

DIC 的特征是凝血系统的广泛激活，导致血液循环中产生了异常大量的凝血酶和纤维蛋白，在这个过程中，会出现血小板聚集增加和凝血因子的消耗。正常情况下，血小板与凝血因子共同作用，形成止血栓以封闭受损血管。然而，在 DIC 中，血管内皮细胞因感染、炎症或损伤暴露出组织因子 (TF)，触发外源性凝血途径，使凝血因子和血小板大量活化^[11]。由于 DIC 中广泛的血栓形成和凝血因子耗竭，血小板参与凝血的速度远远超过骨髓产生的速度，造成“消耗性血小板减少症”。这种血小板的持续消耗不仅发生在局部受损组织处，还发生在全身微循环中，导致血小板数量持续下降^[12]。同时，DIC 的炎症状态往往伴随着补体系统的激活，补体系统的过度激活不仅会促进血小板的聚集，还会通过补体介导的细胞溶解作用 (MAC 复合物) 直接破坏血

小板膜,进一步减少血小板数量。

4.5 血小板生成素 (血小板生成)

TPO 是一种由肝脏和肾脏合成的糖蛋白激素,主要作用是促进骨髓中的巨核细胞分化为血小板。在脓毒症期间通常会看到 TPO 水平的升高,其原因是血小板减少会通过反馈机制增加 TPO 的分泌,以促进更多的血小板生成。同时,血小板和巨核细胞表面的 TPO 受体(如 c-MPL)参与清除循环中的 TPO。脓毒症期间,血小板数量减少,也可能导致 TPO 的清除减少,从而导致 TPO 水平升高^[13]。虽然脓毒症期间 TPO 水平升高,但由于炎症状态下的骨髓抑制、巨核细胞损伤,TPO 的作用效果可能被削弱,导致血小板生成依然不足。这种情况下,即使 TPO 水平增加,血小板数仍然无法快速回升。

综上所述,轻度和中度血小板减少可能是由一种或多种不同机制共同引起的,而严重的小板减少则涉及血小板活化、隔离和破坏的共同机制。

5 脓毒症相关预后指标的分析

脓毒症患者的分层显示:不仅是血小板减少的严重程度,更重要的是血小板减少的持续性性与更差的预后紧密相关。重症血小板减少症与 ICU 入院时的疾病严重程度和死亡率独立相关,并与宿主反应失衡相关^[14]。有研究表明,20-58%的脓毒症患者会发生血小板减少症,其中 10% 会发生严重的小板减少症。报告值的差异可能是与患者异质性、不同的纳入标准、病原体和其他因素相关。

血小板分布宽度 (PDW): PDW 是反映 PLT 活化的重要指标之一,它衡量的是血小板大小的变异性,反映了血小板的异质性。由于 PDW 不受单个血小板的影响,它可以作为炎症性疾病预后的一个重要指标。此外,PDW 也是血小板功能活化的特异性标志物,能够帮助评估血小板在不同病理状态下的功能变化。在脓毒症休克当中,PDW 的变化可能反应了血小板在炎症和凝血过程中的活化和消耗。

平均血小板体积 (MPV): MPV 是反映骨髓巨核细胞增生情况的关键指标之一,其表示单个血小板的平均体积,通常用于评估血小板的大小、生成和活性。当机体中 PLT 减少,反馈机制激活增加血小板生成素 (TPO) 合成,促进骨髓中巨核细胞的增殖和成熟,促使更大体积的新生血小板产生,MPV 水平升高。具体来说,MPV 越大,通常意味着骨髓中巨核细胞的增生和血小板生成越活跃。较大的血小板通常含有更多的分泌颗粒和代谢活性物质,因此在血小板黏附、聚集和释放反应中表现出更高的活性。

MPV 和 PDW 被认为是血小板活化的标志物。高 PDW 和 MPV 值与感染性休克患者的 90 天死亡率紧密相关。相关脓毒症实验动物模型同样证实了这个结论。因此,PDW 和 MPV 可以作为感染严重程度的标志,并且它们在感染期间的死亡率预测中具有独立的预测价值。

6 结语

综上所述,血小板在脓毒症的发病过程中发挥着复杂

作用。除了参与正常的凝血和止血功能外,血小板还通过与纤溶系统、免疫系统等相互作用,参与炎症和血栓形成,调控炎症反应,促进疾病进展。因此,血小板不仅是脓毒症凝血功能紊乱的关键因素,还与全身性炎症、免疫反应及器官功能障碍密切相关。调控血小板的功能和数量,可能成为控制脓毒症凝血异常及其并发症的有效策略。随着研究深入,血小板可能为脓毒症的治疗和预后评估提供新的思路。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. 2016, 315(8): 801-10.
- [2] COHEN J, VINCENT J-L, ADHIKARI N K, et al. Sepsis: a roadmap for future research [J]. 2015, 15(5): 581-614.
- [3] COX D. Sepsis – it is all about the platelets [J]. 2023, 14.
- [4] GREMME T, FRELINGER III A L, MICHELSON A D. Platelet physiology; proceedings of the Seminars in thrombosis and hemostasis, F, 2016 [C]. Thieme Medical Publishers.
- [5] DE STOPPELAAR S F, VAN'T VEER C, VAN DER POLL T J T, et al. The role of platelets in sepsis [J]. 2014, 112(10): 666-77.
- [6] BORGES-RODRIGUEZ M, SHIELDS C A, TRAVIS O K, et al. Platelet inhibition prevents NLRP3 inflammasome activation and sepsis-induced kidney injury [J]. 2021, 22(19): 10330.
- [7] KERRIS E W, HOPTAY C, CALDERON T, et al. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis [J]. 2020, 68(4): 813-20.
- [8] VAYNE C, GUÉRY E-A, ROLLIN J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. 2020, 9(7): 2212.
- [9] GUO L, SHEN S, ROWLEY J W, et al. Platelet MHC class I mediates CD8+ T-cell suppression during sepsis [J]. 2021, 138(5): 401-16.
- [10] VAN DER MEIJDEN P E, HEEMSKERK J W J N R C. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. 2019, 16(3): 166-79.
- [11] GIUSTOZZI M, EHRLINDER H, BONGIOVANNI D, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment [J]. 2021, 50: 100864.
- [12] IBA T, LEVI M, LEVY J H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation; proceedings of the Seminars in thrombosis and hemostasis, F, 2020 [C]. Thieme Medical Publishers.
- [13] MORRELL C N, AGGREY A A, CHAPMAN L M, et al. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells [J]. 2014, 123(18): 2759-67.
- [14] ZHANG Z, XU X, NI H, et al. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients [J]. 2014, 29(5): 885. e1-. e6.