

tional characteristics of serum-purified exosomes from patients with colorectal cancer revealed by quantitative proteomics[J]. Int J Cancer, 2017, 140(4):900-913.

[27] ZHENG X, XU K, ZHOU B, et al. A circulating extracellular vesicles-based novel screening tool for colorectal cancer revealed by shotgun and data-independent acquisition mass spectrometry[J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1):1750202.

[28] WANG N, SONG X, LIU L, et al. Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(5):1701-1709.

[29] KUANG M, PENG Y, TAO X, et al. FGB and FGG derived from plasma exosomes as potential biomarkers to distinguish benign from malignant pulmonary nodules [J]. Clin Exp Med, 2019, 19(4):557-564.

[30] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 523(7559):177-182.

[31] LAI X, WANG M, MCELYEA S D, et al. A microRNA signature in circulating exosomes is superior to exosomal glypican-1 levels for diagnosing pancreatic cancer [J]. Cancer Letters, 2017, 393:86-93.

[32] HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers[J]. Cell, 2020, 182(4):1044-1061.

[33] PAN D, CHEN J, FENG C, et al. Preferential localization of MUC1 glycoprotein in exosomes secreted by non-small cell lung carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):323.

[34] WEERAPHAN C, PHONGDARA A, CHAIYAWAT P, et al. Phosphoproteome profiling of isogenic cancer cell-derived exosome reveals HSP90 as a potential marker for human cholangiocarcinoma[J]. Proteomics, 2019, 19(12):e1800159.

(收稿日期:2020-10-21 修回日期:2021-03-17)

• 综 述 •

血小板在机体病毒防御中的作用机制研究进展*

戈立秀¹, 常艳敏¹, 王丽娜¹, 高巧营¹, 郭晓倩²综述, 张爱民^{1△}审校

1. 天津市南开医院检验科, 天津 300100; 2. 天津医科大学临床医学院, 天津 300276

摘要:血小板具有凝血和抗感染的物质基础, 执行止血、抗炎、免疫调节等功能。血小板是骨髓中巨核细胞胞质脱落下来的小块, 在维持血管完整性和调节止血方面起至关重要的作用。除凝血、止血功能外, 血小板在对抗病毒方面也起重要作用。血小板通过模式识别受体, 如 Toll 样受体、C 型凝集素受体 2 及 NOD 样受体等感知病原体或炎症的存在并做出应答, 其内部颗粒释放出多种炎症介质、趋化因子和细胞因子等抗感染分子, 调节免疫信号通路, 诱导细胞分子的分泌, 直接或间接参与病毒防御。病毒的侵袭导致血小板活化, 活化的血小板直接吞噬病毒, 导致血小板和白细胞聚集体形成, 并通过释放活性氧抑制病原体。此外, 活化的血小板具有抗原提呈作用, 通过募集和协同免疫细胞, 进一步加强机体抗感染能力, 增强白细胞吞噬作用, 以及活性氧的释放介导病毒感染过程中的免疫反应, 在细胞和体液免疫中均发挥重要作用。

关键词:血小板; 病毒; 炎症; 免疫机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.020

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)16-2015-04

文献标志码:A

Research progress on the mechanism of platelet in virus defense*

GE Lixiu¹, CHANG Yanmin¹, WANG Lina¹, GAO Qiaoying¹, GUO Xiaoqian², ZHANG Aimin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China;

2. Clinical Medical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300276, China

Abstract: Platelets have the material basis of coagulation and anti infection, and perform the functions of hemostasis, anti-inflammatory and immune regulation. Platelets are small pieces of bone marrow megakaryocytes, which play an important role in maintaining vascular integrity and regulating hemostasis. In addition to the function of coagulation and hemostasis, platelets play an important role in fighting against virus as well.

* 基金项目:天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2019050)。

△ 通信作者, E-mail:lisage813@126.com。

本文引用格式:戈立秀,常艳敏,王丽娜,等.血小板在机体病毒防御中的作用机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2021,42(16):2015-

Platelets respond to pathogens or inflammation through pattern recognition receptors such as Toll like receptors, C-type lectin receptor 2 and NOD like receptors and so on. Their internal particles release a variety of anti infective molecules such as inflammatory mediators, chemokines and cytokines, regulate immune signaling pathways, induce the secretion of cellular molecules, and directly or indirectly participate in virus defense. The invasion of virus leads to platelet activation. The activated platelets directly phagocytize the virus, which can lead to the formation of platelet and leukocyte aggregates and inhibit pathogens by releasing reactive oxygen species. In addition, activated platelets have antigen presenting function. By raising and cooperating with immune cells, the anti infection ability of the body can be further strengthened, the phagocytosis of leukocytes and the immune response in the process of virus infection mediated by the release of reactive oxygen species can also be enhanced, which plays an important role in cell and humoral immunity.

Key words: platelet; virus; inflammatory reaction; immune mechanism

血小板为人体血液有形成分中最小的细胞,直径为 2~4 μm ,厚 0.2~1.5 μm ,形状不规则,一般呈圆形,有质膜,没有细胞核。在止血、凝血、血管内皮修复、炎症、血栓形成及器官移植排斥等生理和病理过程中起重要作用。当机体感染时,血小板能立刻识别血液循环中的病原体并结合被激活的血小板,释放致密颗粒、 α 颗粒和溶酶体等胞浆颗粒发挥抗病原作用。同时,聚集的血小板能将病原体包裹,防止病原体在血液循环中扩散,并能吞噬、杀伤病原,通过不同的机制破坏或抑制病原菌。血小板具有与不同病毒结合的能力,通过免疫受体感知病毒存在,激活并启动宿主防御。活化的血小板能分泌一些趋化因子,吸引其他免疫细胞,但它们在病毒感染反应中的作用尚不完全清楚,与病毒的相互作用可能对宿主有益或者有风险^[1]。因此,本综述旨在总结目前关于血小板抗病毒的机制。

1 血小板受体识别病毒

1.1 血小板表达的 Toll 样受体(TLR) TLR 能增强对病毒的识别能力。血小板和巨核细胞表达 TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR6、TLR7、TLR8 和 TLR9^[2-3],这些 TLR 在血小板与病毒、细菌、寄生虫和原生动物的结合与清除中起重要作用,其中 TLR3 能特异识别病毒复制的中间产物(双链 RNA),从而激活核转录因子- κB (NF- κB)信号通路和干扰素 β 前体。血小板还能表达多种补体受体(CR),包括 CR2、CR3、CR4、C3aR、C5aR、gC1qR 和 cC1qR^[4],这些补体作为病原体的受体,可直接或间接参与病毒防御,包括细胞溶解、调理菌素作用和趋化性。此外,血小板还能表达趋化因子受体,血小板受体包括四类:CCR1、CCR3、CCR4 及 CXCR4,其相应趋化因子为 C、CC、CXC 及 CX3C,活化的血小板通过受体-趋化信号快速到达感染部位,可直接或间接参与抗感染免疫应答^[5-6]。

1.2 血小板颗粒表达的树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3 捕获非整合素(DC-SIGN)和 C 型凝集素受体 2(CLEC-2) DC-SIGN 和 CLEC-2 参与人类免疫

缺陷病毒(HIV)-1 表面蛋白的识别和结合^[7-8],帮助病毒逃避机体免疫。DC-SIGN 及其信号通路促进血小板与登革热病毒结合,同时登革热病毒感染通过磷脂酰丝氨酸识别途径增强巨噬细胞的吞噬作用而导致血小板减少^[9]。血小板通过触发 P-选择素和磷脂酰丝氨酸表达柯萨奇病毒受体,柯萨奇病毒不在血小板中复制,但该受体的表达可以使柯萨奇病毒与血小板互相作用。同时,P-选择素的表达和磷脂酰丝氨酸作为血小板的主要介质可以导致白细胞聚集,促进巨噬细胞吞噬功能。血小板表达与丙型肝炎病毒相关的糖蛋白 VI 受体及人类血小板抗原(HPA)是分布在血小板膜糖蛋白上的一类具有型特异性的抗原。有研究表明,具有 HPA-1a/1b、HPA-2b 和 HPA-5b 等位基因的人群比含有 HPA-2a 和 HPA-5b 等位基因的人群患丙型肝炎的风险率更高^[10]。

1.3 血小板表达的 NOD 样受体(NLRs) NLRs 是新发现的一类模式识别受体,可识别病毒的病原相关分子模式,在炎症与免疫中发挥重要作用。NLRs 可调控炎性小体的形成,诱导产生白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18,从而参与炎症。NLRs 也可调控抗病毒天然免疫信号通路,如 TLR、RLR、cGAS-STING 信号通路,从而调节抗病毒天然免疫应答^[11]。NOD1 和 NOD2 受体是 NLRs 家族中最早发现的细胞内模式识别受体,它们的结构基本相同,通过与相关信号蛋白结合,激活 MAOK、JNK、NF- κB 等信号通路,促进多种细胞因子分泌,从而参与免疫反应。同时,血小板内 NOD 样受体激活后可增强血小板的反应性,并促进血小板炎症因子的释放^[12]。

2 血小板的促炎活性

血小板吞噬传染性微生物后导致被激活并使内部颗粒脱出,其内部颗粒释放出多种炎症介质、趋化因子和细胞因子等^[13-14],如二磷酸腺苷(ADP)、血栓素 A₂、血清素、细胞因子(IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α 、CD40L)和趋化因子(CXCL1、CXCL4/PF4、CXCL5、CXCL7、CXCL12、CXCL14、CCL5、CCL3),这些血小板衍生趋化因子和细胞因

子刺激单核细胞迁移,增强吞噬功能。血小板致密(δ)颗粒含有核苷酸(ADP 和三磷酸鸟苷)、生物活性胺(组胺和 5-羟色胺)、生物活性离子(Ca^{2+} 和 PO_3^-),而血小板 α 颗粒含有黏附分子、血小板抗微生物蛋白和激肽。 α 颗粒释放抗微生物蛋白和激肽,提供了血小板介导的宿主防御机制,当有感染时,血小板通过释放趋化因子向免疫细胞发送信号,吸引和招募免疫细胞到感染部位进行免疫。血小板除了具有抗病原体活性外,还能吸引和激活吞噬细胞和淋巴细胞,通过激活免疫细胞在防御病原体中起主要作用。血小板的抗感染作用还通过凝血酶、抗菌肽来实现,这赋予了血小板广泛而强大的功能。血小板因子 4 属于 CXC 家族的小细胞因子,是 HIV-1 的抑制剂,可抑制 T 淋巴细胞被 HIV-1 感染。

血小板与中性粒细胞相似,具有直接抗菌功能,这些功能是由血小板抗微生物肽(PMPs)等抗菌分子分泌介导的。血小板活化和脱颗粒过程中,PMPs 被储存在血小板颗粒中,能有效杀死血小板吞噬的病毒。血小板通过结合、吞噬和内化等不同机制与 HIV-1 直接相互作用,在 HIV-1 感染期间,限制病毒传播,并灭活病毒颗粒。有研究发现,抗菌肽具有抗病毒作用,精氨酸-色氨酸重复序列对痘苗病毒产生防御功能^[15],活化血小板释放的防御素(α 和 β)同样具有抗病毒作用,如人体 α -防御素 1-3 和人体 α -防御素 5 是乳头瘤病毒类型的强拮抗剂^[16]。

3 血小板活性氧(ROS)生产

ROS 是机体有氧呼吸的正常代谢产物,是一种可扩散的短寿命分子,包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基,ROS 不仅可以直接损伤 DNA、RNA、蛋白质和脂质等体内重要物质,还参与血小板的活化和聚集。健康人血小板细胞中含有一定水平的 ROS,过氧化氢酶诱导细胞中过氧化氢减少会抑制血小板聚集,而过氧化物酶缺乏会促进血小板活化。有研究表明,活化的血小板具有合成活性氧的能力,如过氧化氢、羟基自由基和过氧亚硝酸盐等,这些活性氧同样也能够改变血小板的功能^[17]。血小板释放的 ROS 具有抗菌作用,并且有助于杀死病原体来保护血小板。有研究表明,ROS 可抑制人巨细胞病毒(HCMV)感染^[18]。

4 血小板吞噬细胞功能

机体感染病毒后,血小板可直接吞噬病毒导致血小板白细胞聚集体形成^[19],P-选择素会加强血小板白细胞聚集体的功能,促进巨噬细胞对血小板与病毒的吞噬。血小板对 HIV 的吞噬作用明确表达了血小板的吞噬活性,在富含血小板的孵育器里培养 HIV,吞噬泡液中发现了 HIV 抗原和开放微管系统,免疫球蛋白标记的病毒核心蛋白 p24 的存在也证实了血小板中存在 HIV^[20]。血小板悬液中发现了流感病毒液,进一步说明了血小板的吞噬作用。通过电子显微

镜观察发现,血小板泡液内含有病毒,表明血小板已迅速吞噬病毒,流感病毒感染期间血小板对流感病毒的吞噬作用可导致血小板减少,这也可能是感染期间血小板清除病毒的机制^[21]。血小板能通过内化病毒颗粒和增强外周血单个核细胞产生干扰素来清除呼吸道合胞病毒^[22]。

5 血小板与其他免疫细胞相互作用

除促炎活性外,血小板还与其他免疫细胞相互作用,血小板被激活后分泌多种趋化因子,吸引中性粒细胞及细胞因子(CD40L 和 IL-1 β),使内皮细胞炎性化,致炎内皮细胞表达一系列黏附分子,如细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、P-选择素和 E-选择素^[23],促进中性粒细胞募集。P-选择素与 P-选择素糖蛋白配体 1 相互作用,并在白细胞表面表达,增强白细胞吞噬作用及促进中性粒细胞产生 ROS 来介导病毒感染过程中的免疫反应。

T 细胞表达的 CD40L 与 B 细胞表达的 CD40 相互作用对体液免疫起至关重要的作用。有研究表明,血小板被激活时表达 CD40L,并与白细胞 CD40 相互作用,增加中性粒细胞产生 ROS,从而增强其吞噬病原体的能力^[6,23]。

HCMV 与血小板受体 TLR2 结合,HCMV 可激活血小板上的 TLR2 并导致血小板活化和脱颗粒,血小板与中性粒细胞结合并激活中性粒细胞,从而导致中性粒细胞介导的免疫反应^[6]。在感染登革热病毒的患者中,血小板和激活血小板的抗原之间也有直接相互作用,活化的血小板与单核细胞结合,有助于增强病原体的免疫反应。

血小板具有抗原提呈作用。血小板在组织相容性复合体(MHC) I 类分子中表达 T 细胞共刺激分子并提呈抗原,并以血小板 MHC I 类分子依赖的方式直接激活幼稚 T 细胞^[24]。血小板还能表达病原体衍生抗原,促进 T 细胞在体内反应,进一步证明了血小板对新抗原的提呈作用。在淋巴细胞性脉络膜炎病毒感染的小鼠模型中^[25],血小板通过促进细胞毒性 T 淋巴细胞的活性清除病毒来预防致死性出血性贫血。

6 结 语

血小板在止血中发挥关键作用,也具有与病毒相互作用和内化的能力,其表面有病毒相关受体,病毒与血小板结合可导致血小板功能障碍,同时有效对抗病毒感染。血小板具有专职免疫细胞的结构和功能特性,可增强白细胞募集和激活,在抗感染中发挥独特作用,同时其合成 ROS、增强固有免疫能力、抗原提呈作用正逐步被揭示。针对血小板上述抗病毒机制可开发新的抗病毒药物,目前对血小板抗病毒机制的研究还有待进一步提高。血小板在抗感染中的独特作用仍是一个新兴概念,随着研究的深入,血小板抗

病毒的研究机制将会逐步完善。

参考文献

- [1] CHABERT A, HAMZEH-COGNASSE H, POZZETTO B, et al. Human platelets and their capacity of binding viruses: meaning and challenges? [J]. *BMC Immunol*, 2015, 16(26): 1186-1192.
- [2] 曹杰, 杨人强. 血小板 Toll 样受体在血栓形成中的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(3): 388-392.
- [3] COGNASSE F, NGUYEN K A, DAMIEN P, et al. The inflammatory role of platelets via their TLRs and siglec receptors[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 83-89.
- [4] MARTEL C, COINTE S, MAURICE P, et al. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18812.
- [5] 李佳, 吴珺, 杨东亮. CXCR3-CXCL9/10/11 参与疾病发病机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(10): 1266-1270.
- [6] HAN X, FUENTE M, NIEMA M T, et al. Complement factor C4a does not activate protease-activated receptor 1 (PAR1) or PAR4 on human platelets [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 5(1): 104-110.
- [7] BOUKOUR S, MASSÉ J M, BÉNIT L, et al. Lentivirus degradation and DC-SIGN expression by human platelets and megakaryocytes[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 426-435.
- [8] SUZUKI-INOUE K, TSUKIJI N. Platelet CLEC-2 and lung development[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4(4): 481-490.
- [9] KAR M, SINGLA M, CHANDELE A, et al. Dengue virus entry and replication does not lead to productive infection in platelets[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(2): 51-58.
- [10] ZHOU S H, LIANG X H, SHAO L N, et al. Association of human platelet antigens polymorphisms with susceptibility to hepatitis C virus infection in Chinese population [J]. *Int J Immunogenet*, 2017, 44(6): 337-342.
- [11] ZHENG C F. The emerging roles of NOD-like receptors in antiviral innate immune signaling pathways[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 169: 407-413.
- [12] NEGRONI A, PIERDOMENICO M, CUCCHIARA S, et al. NOD2 and inflammation: current insights [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 49-60.
- [13] WITTE A, CHATTERJEE M, LANG F, et al. Platelets as a novel source of pro-inflammatory chemokine CXCL14[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1684-1696.
- [14] 褚雅歆, 郭晗, 杨硕, 等. 血小板的促炎症免疫功能与疾病[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(10): 772-774.
- [15] MOHAN K V, RAO S S, ATREYA C D. Antiviral activity of selected antimicrobial peptides against vaccinia virus[J]. *Antiviral Res*, 2010, 86(3): 306-311.
- [16] BUCK C B, DAY P M, THOMPSON C D, et al. Human alpha-defensins block papillomavirus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(5): 1516-1521.
- [17] BEGONJA A J, GAMBARYAN S, GEIGER J, et al. Platelet NAD(P)H-oxidase-generated ROS production regulates alphaIIb beta3-integrin activation independent of the NO/cGMP pathway[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2757-2760.
- [18] TILTON C, CLIPPINGER A J, MAGUIRE T, et al. Human cytomegalovirus induces multiple means to combat reactive oxygen species[J]. *J Virol*, 2011, 85(23): 12585-12593.
- [19] 叶赛, 胡龙龙, 郭方君, 等. v-SNAREs 在血小板胞吞胞吐中的作用[J]. *生命的化学*, 2020, 40(12): 2177-2183.
- [20] YOUSSEFIAN T, DROUIN A, MASSÉ J M, et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation[J]. *Blood*, 2002, 99(11): 4021-4029.
- [21] JANSEN A J, LOW H Z, VAN DEN BRAND J, et al. Platelets can phagocytose influenza virus which may contribute to the occurrence of thrombocytopenia during Influenza infection [J]. *Am Soc Hematology*, 2016, 128(22): 1358-1359.
- [22] KULLAYA V I, DE MAST Q, VAN DER VEN A, et al. Platelets modulate innate immune response against human respiratory syncytial virus in vitro[J]. *Viral Immunol*, 2017, 30(8): 576-581.
- [23] 姜津. 血小板参与免疫反应的研究进展[J]. *现代医学与健康研究*, 2020, 4(2): 171-172.
- [24] CHAPMAN L M, AGGREY A A, FIELD D J, et al. Platelets present antigen in the context of MHC class I [J]. *J Immunol*, 2012, 189(2): 916-923.
- [25] IANNACONE M, SITIA G, ISOGAWA M, et al. Platelets prevent IFN-alpha/beta-induced lethal hemorrhage promoting CTL-dependent clearance of lymphocytic choriomeningitis virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 629-634.

(收稿日期: 2020-12-09 修回日期: 2021-03-25)