

织因子)。同时,糖尿病患者的血小板上 $\text{Fc}\gamma\text{R II A}$ 受体表达增加并参与血小板活化。

四、抗血小板治疗在糖尿病中的应用

随着对血小板活化以及由此引起的血栓形成在心血管急性事件过程中关键作用的深入认识,抗血小板治疗越来越得到重视。而对于存在显著的血栓前状态和血小板过度活化的糖尿病患者而言,抗血小板治疗的重要性也逐渐得到公认^[18]。基于临床试验资料,美国糖尿病协会(ADA)建议肠溶阿司匹林作为糖尿病患者并发心血管事件危险因素的一级预防以及糖尿病患者并发大血管疾病(心肌梗死、卒中或短暂性缺血事件、周围血管疾病或心绞痛)的二级预防策略。美国医师健康研究和 HOT 研究证实,阿司匹林作为一级预防可显著降低糖尿病患者心肌梗死发病率。对于二级预防,一项荟萃分析发现,抗血小板治疗可使糖尿病亚组死亡、卒中和心肌梗死事件的发生率降低 25%。

五、展望

糖尿病大血管和微血管并发症的发生、发展是糖尿病致死、致残的主要原因,血小板过度活化在其中发挥关键作用。糖尿患者血小板处于过度活化状态,存在明显的血栓前状态特性,同时也承受着发生血栓事件的巨大风险。因此,对于糖尿病血管并发症的防治,除了关注高血糖、胰岛素抵抗、炎症反应和内皮功能损伤之外,也应该对血小板过度活化给予足够重视。通过有效抑制血小板过度活化,改善糖尿病患者存在的血栓前状态,进一步降低其血栓形成事件的发生率,对糖尿病及其血管病变的防治具有重要意义。深入探讨高血糖状态下血小板过度活化的分子机制并构建抗血小板靶向治疗策略则是我们未来需要努力的方向。祖国传统医药,特别是活血化瘀方药在抑制血小板过度活化及血栓形成方面具有自己的特色,尤其是其多靶点效应^[19]。为探求高效安全的抗血小板药物提供了可能,但需要我们进行更加深入和全面的研究。

参考文献

- Ni H. The platelet "sugar high" in diabetes[J]. *Blood*, 2012, 119 (250): 5949 - 5951
- Ferreiro FJ, Gomez - Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2010, 7 (4): 251 - 259
- Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardio-

- vascular disease[J]. *Circulation*, 2008, 118 (22): 2286 - 2297
- Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, *et al.* Hyperglycemia: a prothrombotic factor? [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (8): 1663 - 1669
- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition[J]. *J Intern Med*, 2007, 262 (2): 157 - 172
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (24): 2482 - 2494
- Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, *et al.* Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective[J]. *Int J Endocrinol*, 2011, 2011: 742719
- Linden MD, Tran H, Woods R, *et al.* High platelet reactivity and antiplatelet therapy resistance [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38 (2): 200 - 212
- Tang WH, Stitham J, Gleim S, *et al.* Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (11): 4462 - 4476
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (Suppl 1): S67 - S74
- Randriamboavojoy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (4): 528 - 530
- Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF - 1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (12): 2123 - 2130
- Hers I. Insulin - like growth factor - 1 potentiates platelet activation via the IRS/PI3K pathway[J]. *Blood*, 2007, 110 (13): 4234 - 4252
- Kutlucan A, Bulur S, Kr S, *et al.* The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23 (5): 388 - 390
- Cucuianu M, Coca M. Thrombotic tendency in diabetes mellitus: Revisiting and revising a study initiated 30 years ago[J]. *Rom J Intern Med*, 2012, 50 (2): 107 - 115
- Schneider DJ, Hardison RM, Lopes N, *et al.* Association between increased platelet P - selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes: a BARI2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) substudy[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (5): 944 - 949
- Colas R, Sassolas A, Guichardant M, *et al.* LDL from obese patients with the metabolic syndrome show increased lipid peroxidation and activate platelets[J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (11): 2931 - 2940
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Challenges and perspectives of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18 (33): 5273 - 5293
- 陈可冀. 活血化瘀方药降低心血管风险的可能性探索[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (5): 389

(收稿日期:2013 - 06 - 19)

(修回日期:2013 - 07 - 09)

糖尿病、血栓前状态与血小板过度活化

王景尚 殷惠军 陈可冀

糖尿病患者易并发动脉粥样硬化,存在明显的“血栓前状态”特性,同时具有发生血栓事件的高危风险^[1,2]。血栓形成引起的血管并发症是糖尿病患者致死、致残的主要原因。血小板功能异常是“血栓前状态”的特性之一,同时在血栓形成中发挥至关重要的作用^[1]。这些异常的血小板通过导致血小板表型的过度活化,进而在糖尿病血管并发症的发生发展中发挥关键作用。因此,深入探讨糖尿病血小板过度活化的分子机制对于构建抗血小板靶向治疗策略,有效进行糖尿病血管病变的一级、二级预防具有重要意义。

一、正常的小血小板活化与血小板过度活化

血小板参与正常机体的止血、凝血过程,并在维持血管内皮完整性中发挥重要作用。正常的小血小板活化是生理性止血的关键。血小板活化时可发生形态和功能有序的各种改变,同时也体现了血小板所特有的一些生理性质,即变形、黏附、聚集、释放等功能。当血管内皮细胞的完整性受到破坏(如内皮受损或动脉硬化)并暴露其内膜下的胶原组织时,血小板就通过变形、黏附于胶原组织上。进一步在某些刺激因素的作用下,血小板相互黏着,聚集成团。血小板过度聚集引起膜破裂并释放血小板内容物而达到活化状态,发挥血栓形成达到止血的作用。

然而,当循环血液中处于静息状态的血小板受到生物或物理因素刺激后,其胞质内的颗粒膜糖蛋白释放与质膜融合,质膜表面的糖蛋白发生量的重排和构象变化,从而使其成为活化血小板。血小板过度活化后黏附、聚集和释放作用均明显增强,参与体内如血栓形成、炎症和免疫应答、动脉粥样硬化及肿瘤发生转移等多种病理生理过程,同时也与糖尿病、尤其是其血管并发症的发生发展过程密切相关。

二、糖尿病与血栓前状态

“血栓前状态”是指在血栓形成之前,机体所呈

现出的一种易于形成血栓的病理状态。它是指多种因素引起的机体抗凝、凝血以及纤溶系统功能失调并伴有血管内皮功能障碍的一种病理过程,常伴有血小板等相关因子的改变以及易致血栓形成的血液流变学变化^[3]。血栓形成是糖尿病血管事件发生发展的关键环节,然而从血管事件防治角度来讲,一级预防显得尤为重要,因为一旦事件发生,后果往往比较严重。而糖尿病血管事件一级预防的着眼点就应该基于“血栓前状态”。

糖尿病患者存在明显的“血栓前状态”特性和血栓形成倾向。临床研究表明,2型糖尿病患者发生心肌梗死的风险较非糖尿病患者高3~5倍,且无心肌梗死病史的糖尿病患者与既往存在心肌梗死的非糖尿病患者具有相同风险。2型糖尿病患者存在包括胰岛血糖素、糖脂代谢异常和高血压在内的一系列血管危险因素^[4,5]。同时,研究发现糖尿病患者存在明显的“血栓前状态”,具体表现为血管内凝血酶及血浆凝固性增加,纤溶能力下降,血管内皮细胞抗血栓形成能力下降及功能障碍以及血小板高反应性,其中血小板高反应性是关键。根据Virchow血栓形成理论,糖尿病血管病变的血栓形成机制主要与血管内皮损伤、凝血-纤溶系统异常、血液流变学改变和血小板过度活化等因素有关。其中,血小板过度活化在血栓的形成和发展中至关重要^[6]。

三、糖尿病血小板过度活化

早在1965年就已有研究者发现糖尿病患者的血小板聚集性显著增强。此后大量基础和临床研究表明,血小板在高血糖状态下处于过度活化状态并在糖尿病血管病变中发挥关键作用。血小板黏附、聚集于内皮损伤部位,释放生长因子,促进平滑肌增殖,导致动脉粥样硬化进而引起糖尿病大血管病变。同时,血小板的高黏附、高聚集状态造成微循环淤滞,导致组织缺氧进而引起糖尿病微血管病变。高糖状态下血小板通过多种信号途径导致其黏附、聚集和活化功能增强而达到过度激活表型,其中,高血糖以及由此引起的胰岛素分泌或功能异常是关键环节。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81202777)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管中心

通讯作者:殷惠军,电子邮箱: huijunyin@aliyun.com

1. 高血糖:高血糖不仅是糖尿病的特征之一,而且也是引起糖尿病患者血栓前状态的独立和重要因素,无论是短期或长期高血糖都是糖尿病血管病变的危险因素^[7]。研究发现,2 型糖尿病患者血小板黏附分子表达显著增加,糖尿病患者血小板活化标志物(CD31、CD49b、CD62P 和 CD63)表达较非糖尿病患者显著升高,而经血糖控制 3 个月后,血小板活化标志物表达显著降低。此外,接受冠状动脉造影的 2 型糖尿病患者 P-选择素的表达与糖化血红蛋白和快速血糖水平密切相关,提示改善血糖水平可降低血小板活性。

高血糖可通过多种机制使血小板黏附、聚集和释放功能失调进而引起过度活化状态^[8,9]:(1)长期高血糖可诱导血小板表面蛋白的非酶糖基化,减少血小板膜的流动性,进而增加其黏附能力。改变血小板构型(表现为血小板内颗粒增多、致密、集中),从而增加血小板的聚集性。(2)通过葡萄糖的渗透效应激活血小板 GP II b/III a 和 P 选择素的表达,增强血小板的黏附和聚集功能。(3)促进血小板活化介质——蛋白激酶 C 活化。(4)促进循环中低密度脂蛋白糖基化进而增加血小板 Ca^{2+} 的释放。 Ca^{2+} 作为一个重要的第二信使,参与包括形态改变、分泌、聚集和血栓素形成在内的一系列血小板功能的调控。(5)通过增加促凝血因子(如组织因子、von Willebrand 因子)的浓度促进凝血,并通过增加纤溶酶原激活物抑制剂的浓度而抑制纤维蛋白溶解。此外,由于一氧化氮(NO)可通过增加胞质环磷鸟苷水平而减少纤维蛋白与血小板的合成、抑制血小板黏附于受损的血管内皮及其血管内皮下的沉积、抑制血小板表面膜蛋白表达以及血小板对 Ca^{2+} 摄取,进而发挥抑制血小板活化和聚集的作用。有研究发现,糖尿病患者血小板一氧化氮合酶活性降低,NO 合成减少,从而参与了糖尿病血管并发症的病理过程。

2. 胰岛素缺乏和抵抗:糖尿病患者分为两类,占 5%~10% 的 1 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞的自身免疫破坏导致胰岛素分泌绝对不足,占 90%~95% 的 2 型糖尿病由于胰岛素抵抗和胰岛素分泌反应的不适当代偿引起,通常表现为胰岛素的相对缺乏^[10]。胰岛素功能不足是糖尿病发生发展的基础,也是血小板功能异常的关键^[11]。血小板上有胰岛素受体和胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1)的表达^[12]。在血小板其他效应中,胰岛素可增加前列环素 2(PGI_2)受体的表达,诱导纤溶酶原激动剂释放。IGF-1 表达于

血小板 α 颗粒,同时其功能性受体在血小板表面高表达,从而可以放大血小板的应答反应。血小板上 IGF-1 的激活,可导致 IGF 受体磷酸化以及胰岛素受体底物-1(IRS-1)和 IRS-2 的酪氨酸磷酸化,进而与磷脂酰肌醇 3 激酶亚基 p85 结合,导致蛋白激酶 B 磷酸化,从而参与包括调节血小板活性在内的胰岛素和 IGF-1 多种细胞反应^[13]。同时,胰岛素抵抗可引起细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,导致血小板脱颗粒和聚集增加。由内皮细胞释放的 NO 和 PGI_2 可阻止血小板活化,而因胰岛素抵抗引起血小板功能异常所涉及的非胰岛素受体底物途径中,血小板对 NO 和 PGI_2 的反应性均降低,这与血小板活性增强相关。

胰岛素可减少血小板对多种激动剂的反应。血小板具有一个功能型胰岛素受体,其可与胰岛素结合并可发生自身磷酸化。当胰岛素与其受体结合后,胰岛素抑制 P2Y₁₂ 信号通路进而降低血小板活性。同时,胰岛素可增加血小板表面 PGI_2 受体表达,通过维持血小板对 PGI_2 的敏感度发挥抗血小板活化的作用。因此,血小板上胰岛素受体数量减少以及结合力降低可能是糖尿病患者血小板过度活化的重要因素。

3. 与糖尿病相关的代谢状态:与 2 型糖尿病相关的代谢状态,包括肥胖、血脂异常和全身炎症反应增强均可促进血小板活化。肥胖是 2 型糖尿病患者常见特征之一。肥胖本身就与胰岛素抵抗相关,可引起血小板反应性增强。然而,肥胖患者存在的其他因素也可引起血小板功能异常,包括:①血小板数量增多和血小板平均体积增大,这与血小板反应性相关且参与包括卒中和急性冠状动脉综合征动脉血栓形成过程;②血浆瘦素水平升高与血小板聚集性增强相关;③细胞质 Ca^{2+} 浓度升高可显著提高血小板反应性;④增加氧化应激。总之,由肥胖引起的这些代谢异常最终导致血小板过度活化^[14-16]。

2 型糖尿病患者易出现血脂异常,典型表现为甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇水平降低。高甘油三酯是已知引起血小板活性升高的典型临床诱因。富含甘油三酯的低密度脂蛋白颗粒不仅能够引起血小板活化,而且能够影响机体的凝血级联反应并使纤维蛋白溶解功能受损,从而出现动脉粥样硬化血栓形成倾向^[17]。高密度脂蛋白水平降低与内皮功能异常密切相关,这也增加了糖尿病患者动脉血栓形成的风险。

4. 全身炎症反应与糖尿病相关:研究表明,糖尿病患者较健康对照组炎症因子、血小板活化和凝血因子(可溶性 CD40 配体、可溶性 P 选择素、IL-6 和组