

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.018

急性冠脉综合征的血小板活化标志物:病理生理机制与临床转化^{*}段 婧^{1,2}, 高 磊³, 黄健彬²综述, 张冬颖⁴, 蔡国强^{1,2△} 审校

1. 重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016; 2. 重庆市垫江县人民医院重症医学科, 重庆 408300;

3. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016; 4. 重庆市第四人民医院心内科, 重庆 400016

摘 要:急性冠脉综合征的病理核心是冠状动脉粥样硬化斑块破裂继发血栓形成, 而血小板活化在此过程中扮演着至关重要的角色。以 P-选择素(CD62P)、血小板膜糖蛋白 II b(CD41)、血小板膜糖蛋白 III a(CD61)、血小板膜糖蛋白 GPIX(CD42a)、血小板膜糖蛋白 GP I b α (CD42b) 及血小板-白细胞聚集体为代表的一系列活化标志物, 已成为揭示血小板功能状态、连接病理机制与临床表型的关键桥梁。该文重点梳理了上述血小板活化标志物在急性冠脉综合征中的生物学功能及临床研究进展, 着重叙述了这些标志物在辅助诊断、风险分层与治疗反应监测中展现出的应用潜力, 同时也总结了当前转化应用所面临的核心挑战。尽管现有研究初步肯定了这些血小板活化标志物的价值, 但其临床应用仍存在明显局限, 主要体现在高级别循证证据的缺乏和统一的临床解读标准尚未建立。未来应在以下几方面进行进一步探索。第一是开展多中心、大样本的前瞻性队列研究, 以确立其独立的预后价值与临床效益; 第二是需深入探索血小板活化与炎症交互作用的精细机制, 并结合多组学方法寻找新的干预靶点; 第三是推动检测技术的标准化与自动化, 最终目标是将其整合于精准医疗实践, 实现更个体化的风险评估与治疗策略优化, 从而改善患者预后。

关键词:急性冠脉综合征; 血小板活化; P-选择素; 血小板膜糖蛋白; 血小板-白细胞聚集体**中图分类号:**R541.4; R446.11**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2026)15-2130-08**Platelet activation markers in acute coronary syndrome: pathophysiological mechanisms and clinical translation^{*}**Duan Jing^{1,2}, Gao Lei³, Huang Jianbin², Zhang Dongying⁴, Cai Guoqiang^{1,2△}

1. The First Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Dianjiang People's Hospital, Chongqing 408300, China; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. Department of Cardiology, the Fourth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400016, China

Abstract: The core pathology of acute coronary syndrome consists of coronary atherosclerotic plaque rupture followed by secondary thrombosis, and platelet activation plays a vital role in this pathological process. A panel of activation markers represented by P-selectin (CD62P), platelet membrane glycoprotein II b (CD41), platelet membrane glycoprotein III a (CD61), platelet membrane glycoprotein GPIX (CD42a), platelet membrane glycoprotein GP I b α (CD42b) and platelet-leukocyte aggregates act as critical bridges to reflect platelet functional status and link pathophysiological mechanisms with clinical phenotypes. This review systematically sorts out the biological functions and clinical research advances of the above platelet activation markers in acute coronary syndrome, elaborates on their application potential in auxiliary diagnosis, risk stratification and therapeutic response monitoring, and summarizes the core challenges restricting their clinical translation. Existing studies preliminarily confirm the clinical value of these platelet activation markers; however, prominent limitations remain for their clinical application, mainly including insufficient high-level evidence-based medical evidence and the absence of unified clinical interpretation criteria. Further explorations should be carried out in the following directions. First, multicenter, large-sample prospective cohort studies need to be conducted to verify their independent prognostic value and clinical efficacy. Second, elaborate mechanisms underlying the crosstalk between platelet activation and inflammation require in-depth investigation, and multi-omics approaches can be adopted to identify novel therapeutic targets. Third, standardization and automation of detection techniques should be promoted. The ultimate goal is to integrate these markers into precision medicine prac-

^{*} 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2025MSXM126); 重庆市垫江县科技局科研项目(djkjxm2024shmskjcxyw004)。[△] 通信作者, E-mail: 185161439@qq.com。

引用格式: 段婧, 高磊, 黄健彬, 等. 急性冠脉综合征的血小板活化标志物: 病理生理机制与临床转化[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15):

ti ce, realize more individualized risk assessment and optimization of therapeutic strategies, and accordingly improve patients' prognosis.

Key words: acute coronary syndrome; platelet activation; P-selectin; platelet membrane glycoprotein; platelet-leukocyte aggregate

急性冠脉综合征(ACS)是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,形成血栓,进而导致急性心肌缺血的临床综合征^[1]。其核心病理机制在于斑块破裂后触发的血小板活化与血栓形成,这一过程是疾病进展的关键并直接影响临床结局^[2]。因此,斑块的不稳定性、内皮功能障碍与血小板动力学之间的复杂相互作用,提示深入研究该机制对优化 ACS 诊疗策略具有重要意义。

血小板活化标志物是评估血小板功能及活化状态的关键参数,在 ACS 的病理生理进程中扮演着重要角色。与血小板活化密切相关的生物标志物包括 P-选择素(CD62P)、血小板膜糖蛋白 II b(CD41)、血小板膜糖蛋白 III a(CD61)、血小板膜糖蛋白 GP IX(CD42a)、血小板膜糖蛋白 GP I b α (CD42b)及血小板-白细胞聚集体(PLA),其中 PLA 主要包含血小板-单核细胞聚集体(PMA)、血小板-淋巴细胞聚集体(PlyA)和血小板-粒细胞聚集体(PGA)。本文系统综述了上述血小板活化标志物在 ACS 中的研究进展,评估其临床应用价值,并对未来研究方向予以展望。

1 CD62P 在 ACS 中的作用

1.1 CD62P 的病理生理功能 CD62P 是在活化血小板和内皮细胞表面表达的关键黏附分子。血小板被激活后,CD62P 迅速易位至膜表面,通过与白细胞上的 P-选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)结合,不仅介导白细胞在内皮上的滚动与初始黏附,更是参与形成 PLA 的始动环节,为后续稳固黏附提供平台^[3]。更重要的是,CD62P-PSGL-1 信号轴能通过肉瘤致癌因子酪氨酸激酶和丝裂原活化的蛋白激酶通路,上调白细胞整合素的亲和力,增强其与细胞间黏附分子-1(ICAM-1)/血管细胞黏附分子(VCAM-1)的稳固黏附,从而促进白细胞穿越血管壁进入斑块内。该过程同时触发肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和活性氧等炎症介质释放,加剧局部炎症反应,并降低斑块稳定性^[4]。此外,CD62P 还可诱导单核细胞和巨噬细胞表达组织因子(TF),激活外源性凝血途径,形成炎症-血栓正反馈环路。CD62P 通过多维度机制,将血小板活化、白细胞募集、炎症爆发及凝血激活等多个病理环节串联成一个自我强化的级联反应。与血小板内其他颗粒膜蛋白[如溶酶体膜相关糖蛋白-3(CD63)]相比,CD62P 的转位速度最快、数量最多,是检测即刻血小板活化的首选标志物。

1.2 CD62P 在 ACS 中的诊断价值与预后评估 CD62P 作为 ACS 早期辅助诊断标志物已有较为充分的证据积累。该标志物在 ACS 的诊断和预后预测方面具有独立于传统的心肌肌钙蛋白和心电图表现的临床意义。若将 CD62P 检测与心肌肌钙蛋白和

心电图检测联合,可提高对 ACS 的阴性预测值,辅助 ACS 和急性心肌梗死(AMI)的鉴别诊断^[5]。然而,其独立诊断价值有限。CD62P 水平升高缺乏心血管特异性,CD62P 水平在肺栓塞、脓毒症、自身免疫性疾病及糖尿病等多种疾病中亦可升高。因此,CD62P 更适合作为鉴别诊断或联合诊断的辅助工具,而非替代心肌肌钙蛋白,作为独立诊断 ACS 的指标。

一项长期随访研究表明,CD62P 水平升高与 ACS 患者的不良心血管结局密切相关^[6]。一项纳入 733 例患者的研究(中位随访 9.7 年)表明,CD62P 水平与主要不良心血管事件(MACE)发生风险呈正相关,处于最高四分位数组的患者风险显著增加^[7]。Kayikcioglu 等^[8]研究发现,溶栓治疗后 CD62P 水平持续处于高水平者,其再灌注失败和复发性缺血事件的发生风险显著升高,这提示 CD62P 水平的动态变化可能比单次测定更能反映患者预后情况。此外,CD62P 阳性血小板衍生微粒水平与 AMI 患者的冠状动脉粥样硬化负荷及远期死亡、再梗死、紧急血运重建等终点事件相关^[9]。然而,值得注意的是,证实 CD62P 在调整了混杂因素后对 ACS 患者预后情况仍具有独立预测价值的研究证据有限,且现有研究未能证实其相较于传统指标有明确的优势。目前,CD62P 对 ACS 患者预后中的预测价值在“未充分进行抗栓治疗”或“治疗后 CD62P 仍持续处于高水平”的人群中更为显著,而在经规范双抗治疗的患者中,其独立预测效能会显著减弱。未来研究应聚焦于明确 CD62P 在当代强效抗栓治疗背景下的残余风险预测能力,探索 CD62P 水平动态变化轨迹与预后的剂量-反应关系,并将 CD62P 与其他血小板相关标志物[如白细胞分化抗原 40 配体(CD40L)、白细胞分化抗原 63(CD63)]联合评估,构建多维度血小板活化图谱。

1.3 靶向 CD62P 的治疗干预探索 鉴于 CD62P 在炎症反应与血栓形成中的核心作用,该分子已被视为抗栓治疗的新型靶点^[10]。最具代表性的是重组人源化单克隆抗体 inclacumab。一项纳入 544 例非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者的前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验显示,术前单次输注 inclacumab 可显著减少围术期心肌损伤,且安全性良好^[11]。此外,小分子抑制剂 PSI-697 被证明可以在体外有效地阻断 CD62P 介导的细胞黏附过程,在抗血栓、抗病毒引发的炎症等方面展现出治疗价值^[12]。然而,该治疗策略的临床转化面临多重挑战。(1)脱靶效应:CD62P 与 PSGL-1 的相互作用也参与调节其他生理过程,如造血干细胞归巢与动员等,干预该轴在治疗疾病的同时,可能干扰正常的组织修复、免疫监视或干细胞稳态;(2)治疗窗口狭窄:在 ACS 急性期,

炎症反应与血栓形成过程已被充分启动,干预时机可能已晚;(3)代偿机制与耐药风险:单一抑制 CD62P 可能因信号通路冗余或代偿机制而导致疗效不足或耐药,开发联合用药方案是潜在的出路,但也增加了研发的复杂性。因此,未来的研究方向应超越“水平高低”的简单关联,致力于精准分层与个性化应用。未来或可筛选出“CD62P 高表达表型”的 ACS 患者(如合并糖尿病或慢性炎症状态者)进行靶向治疗,以实现获益最大化。

2 CD41 和 CD61 在 ACS 中的作用

2.1 CD41 和 CD61 的结构和功能 CD41 与 CD61 构成 α IIb β 3 复合物,作为血小板聚集的“最终共同通路”,其功能具有多维度性。首先,CD41 与 CD61 可介导血小板聚集的核心。在激动剂(如二磷酸腺苷、凝血酶)激活下, α IIb β 3 发生由内向外的构象变化,暴露出高亲和力的纤维蛋白原或血管性血友病因子(vWF)结合位点,从而桥接相邻血小板,形成牢固的血栓。其次,CD41 与 CD61 还参与炎症反应调节过程。除介导聚集外,该复合物还能通过与巨噬细胞-1 抗原(Mac-1)相互作用,参与调控中性粒细胞在血栓形成、动脉粥样硬化等炎症相关疾病中的募集与活化^[13]。此外,还具有遗传决定的血栓倾向。编码该受体的基因多态性[如血小板抗原 1a/1b(PIA1/A2)]可影响受体功能,与个体间血小板反应性差异及心肌梗死风险相关,为血栓性疾病的遗传易感性提供了分子基础^[14]。最后,其具有双向信号传导枢纽。CD41 与 CD61 的胞内段与骨架蛋白(如踝蛋白)结合,在稳固血小板黏附、扩大活化信号中起关键作用^[15]。

2.2 CD41/CD61 在 ACS 中的诊断与风险分层价值 临床研究提示,ACS 患者血小板表面的 CD41/CD61 表达异常上调,与血小板高反应性及血栓风险升高相关^[16]。此外,血小板活化后释放的表面携带 CD41⁺/CD61⁺的细胞外囊泡(EVs)也参与动脉粥样硬化与血栓形成过程^[17]。其水平升高与更严重的心肌缺血损伤相关,并可预示更高的再梗死及死亡发生风险^[18]。目前,直接将 CD41/CD61 作为独立诊断 ACS 标志物的高质量证据尚不充分,且存在检测标准化、强效 P2Y12 抑制剂(如替格瑞洛、普拉格雷)影响等挑战。然而,其编码基因的多态性,尤其是 CD61 亚基的 PIA1/A2 多态性,在风险分层中显示出一定价值。一项荟萃分析发现,PIA2 等位基因与年轻(年龄 ≤ 45 岁)心肌梗死患者风险增加相关,但结论存在争议^[14]。有研究未能证实该关联。考虑可能存在种族差异、基因-环境交互作用等原因。基于当前证据,PIA1/A2 多态性尚未被任何权威指南推荐用于 ACS 常规风险分层。

2.3 靶向 CD41/CD61 的治疗干预:血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)受体拮抗剂 以 CD41/CD61 为靶点的 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂(包括阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽)可阻断激动剂诱导的血小板聚集的“最终通路”^[19]。大量随机对照试验及荟萃分析一

致证实,在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围术期应用 GP IIb/IIIa 拮抗剂可显著减少血栓并发症发生风险(如无复流、支架内血栓)并改善短期预后。对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,尤其在前壁心肌梗死等高危亚组中,早期使用有助于促进冠状动脉血流恢复、限制梗死面积,并可能降低 30 d 病死率^[20-21]。有大型临床试验也表明,口服 GP IIb/IIIa 拮抗剂(如西拉非班)不仅未能增加临床净获益,反而提升了出血及死亡风险^[22]。因此,在当前以强效口服 P2Y12 抑制剂为主流的治疗时代,GP IIb/IIIa 拮抗剂已非常规用药,而是更精准地用于血栓负荷重、存在无复流风险或对口服药物反应不佳的特定患者,同时需警惕其出血风险。

当前研究前沿主要聚焦于:(1)开发起效与代谢更快的“短效”拮抗剂;(2)探索新的给药途径,例如对 STEMI 高血栓负荷患者经冠状动脉远端注射替罗非班等 GP IIb/IIIa 抑制剂,比静脉给药更能减少微血管阻塞和梗死面积^[23];(3)结合 OCT 等影像学检查与血小板功能检测,实现个体化用药。随着新型口服 P2Y12 抑制剂的普及,GP IIb/IIIa 拮抗剂在当代 ACS 治疗中,更多地被视为一种“补救性”或“选择性用于高危患者”的用药策略。

3 CD42a 和 CD42b 在 ACS 中的作用

3.1 CD42a 和 CD42b 的结构与功能 CD42a 与 CD42b 是血小板糖蛋白复合物糖蛋白 I b-IX-V (GP I b-IX-V)的核心组成部分,主要介导血小板与 vWF 结合,在血管损伤处启动血小板黏附并调控后续活化,触发血小板形态改变、颗粒释放及聚集^[24]。在斑块破裂等高剪切应力状态下,GP I b-IX-V 与 vWF 的结合增强,同时激活磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路,引起钙动员与血小板活化,进而活化 GP IIb/IIIa 并促使血小板稳定聚集。此外,该复合物可募集凝血酶、凝血因子 XI 和凝血因子 XII 等凝血因子增强凝血过程。CD42b 与白细胞表面的 Mac-1 结合后激活白细胞,并释放 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子放大炎症反应。同时,解整合素-金属蛋白酶 17(ADAM17)切割的 GP I b α 生成的可溶性片段能刺激单核细胞,加剧系统性炎症。

3.2 CD42a/CD42b 在 ACS 中的诊断与风险评估价值 CD42a 与 CD42b 表达异常可反映血栓相关病理状态。有研究显示,在辅助诊断方面,ACS 患者血清中 EVs 表面的 CD42a 与 CD62P 水平显著升高。将 EV、CD42a 与 CD62P 结合形成的综合指标在区分 STEMI 患者与健康对照时诊断效能与心肌肌钙蛋白相当^[25]。在血栓形成评估中,冠状动脉内血栓的 CD42a 免疫染色阳性率可能反映血栓的“新鲜度”,为判断血栓形成阶段提供参考^[26]。同时,有研究表明,血液 CD42b⁺微粒是 NSTEMI 患者发生主要出血事件的独立预测因子。这凸显其在评估血栓与出血风险中的双重价值,但此发现亟待在不同队列中验证^[27]。并且,该复合物的激活见于多种血管损伤和炎

症状态,其水平在 ACS 中的升高是“因”还是“果”,能否提供超越传统标志物的增量信息,仍缺乏大规模前瞻性研究证实。

3.3 靶向 CD42b 的治疗干预探索 鉴于 GP I b-IX-V 在血小板初始黏附中的关键作用,其已成为抗血小板药物研发的新靶点,理论上可在不完全阻断 GP II b/III a 通路的前提下抑制病理性血栓形成,从而降低出血风险。目前进展最快的药物之一是靶向 CD42b 的抗血小板肽。在一项针对 NSTEMI 患者的多中心、随机双盲 I b/II a 期临床试验中得到验证。该试验发现,在标准双联抗血小板治疗的基础上加用此肽可剂量依赖性地抑制血小板聚集,且未增加大出血风险,但并未明显改善临床结局^[28]。这提示单纯的 GP I b-IX-V 抑制可能不足以在当代双联抗血小板治疗背景下带来额外临床净获益。综上所述,CD42a 与 CD42b 在 ACS 中展现出多方面的临床转化潜力。然而,目前将其表达变化与 MACE 直接关联的证据仍不充分,其作为治疗靶点的有效性与安全性也需更大规模的临床试验予以明确。

4 PMA 在 ACS 中的作用及研究进展

4.1 PMA 的形成机制及其多效功能 PMA 的形成依赖于血小板和单核细胞的活化状态。活化的血小板通过 CD62p 与单核细胞上的 PSGL-1 结合,从而促进 PMA 的生成。PMA 可诱导产生血小板衍生生长因子(PDGF),并上调 GP II b/III a,增强血小板聚集,有助于在血管损伤部位形成止血栓^[29]。同时,PMA 通过 PSGL-1 信号诱导单核细胞表达 TF,形成 TF/VI a 复合物,从而激活凝血系统^[30]。并且,PMA 还加强了血小板、白细胞与内皮细胞间的相互作用,促进它们在局部损伤部位的聚集与活化,进而推动血栓形成和内膜炎症。

在炎症环境中,PMA 可刺激单核细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 等因子,放大全身炎症反应,并向斑块部位募集更多单核细胞。这些细胞分化为巨噬细胞和泡沫细胞,最终形成的微血栓参与微血管功能障碍与缺血-再灌注损伤^[31]。有意思的是,PMA 也具有免疫调节功能,例如诱导 B 细胞产生抗炎因子 IL-10。这种复杂性在动脉粥样硬化等疾病中尤为突出,并且促炎与抗炎信号的平衡影响着疾病进展^[32]。因此,PMA 水平升高不仅反映血小板活化,也标志着一个持续的、与血栓形成紧密交织的炎症过程。

4.2 PMA 在 ACS 中的诊断与预后评估价值 ACS 患者 PMA 水平可反映疾病的严重程度及全身炎症状态。在临床诊断方面,PMA 展现出作为早期生物标志物的潜力。ACS 患者的 PMA 水平显著高于非心源性胸痛者或健康人群。尤为重要的是,这种高表达在 AMI 症状出现后的极早期(4 h 内)即可被检测到^[33]。甚至有研究指出,该指标在出现可疑症状 2 h 内便可升高^[34]。一项病例对照研究也支持,PMA 及其相关整合素分子(如 Mac-1)在 ACS 中显著上调^[35]。这些研究表明,PMA 的最大优势在于其“超早

期升高”,理论上可弥补心肌钙蛋白的“盲区”。然而,当前证据主要来自小样本、单中心研究,缺乏大规模、前瞻性、多中心研究验证。此外,PMA 水平升高并非 ACS 特有,其水平在脓毒症、新型冠状病毒感染、糖尿病肾病中亦可升高。因此,现有证据总体上支持其更适合作为 ACS 潜在的辅助诊断标志物,而非独立诊断指标。

PMA 水平升高反映体内持续的高凝与高炎症状态,与 ACS 患者的不良预后密切相关。研究发现,在 100 例接受初次 PCI 治疗的 STEMI 患者中,PMA 水平升高与未来 2 年发生心血管事件的风险增加相关^[36]。另一项横断面病例对照研究则发现,PMA 水平与全球急性冠状动脉事件注册风险评分(GRACE 风险评分)存在关联,提示其可用于患者的风险分层^[37]。此外,PMA 在预测抗栓治疗反应方面也显示出潜力。一项针对接受氯吡格雷治疗患者的研究发现,PMA 水平较高的患者,其治疗后血小板反应性仍较高,提示 PMA 可能反映“高残余血小板反应性”状态,与临床上的“氯吡格雷抵抗”表型相关^[38]。然而,该研究未随访临床结局,因此 PMA 是否能够指导抗栓药物调整并改善预后尚属未知。PMA 在 ACS 患者预后评估中的价值具有坚实的病理生理学基础,但临床证据等级仍处于“提示性”而非“确定性”阶段。现有研究普遍支持 PMA 水平升高与患者不良预后相关,但效应量大小、独立预测性及增量价值在不同研究间存在异质性。未来需要开展大样本、多中心、长期随访的前瞻性队列研究并明确 PMA 的预后价值是否独立于现有风险评分[GRACE 评分、心肌梗死溶栓治疗(TIMI)风险评分]及生物标志物。目前,PMA 尚不推荐用于 ACS 的常规预后评估,但作为研究工具在机制探索和新型标志物开发中具有重要价值。

5 PlyA 和 PGA 在 ACS 中的作用和研究进展

5.1 PlyA 和 PGA 的形成机制与病理生理作用 PlyA 和 PGA 是反映止血与免疫系统相互作用的关键标志物。内皮损伤后,活化的血小板表面的 CD62p 与白细胞上的 PSGL-1 结合,促进 PGA 和 PlyA 形成^[39]。PGA 可诱发中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),NETs 通过促炎症、促凝机制加剧微血管阻塞、心肌损伤及斑块不稳定性^[40]。同时,中性粒细胞来源的活性氧物质、弹性蛋白酶和髓过氧化物酶可直接损伤内皮细胞和心肌细胞,并氧化脂蛋白、激活补体、募集炎症细胞,从而可能引发急性炎症反应。

另一方面,血小板 CD40L 与淋巴细胞 CD40 结合促进 PlyA 形成,后者调节 T 细胞活化和 Th17 分化。Th17 分泌促炎性细胞因子 IL-17A,快速动员和激活中性粒细胞,从而建立和放大炎症反应。活化的 T 细胞还分泌干扰素- γ (IFN- γ),刺激单核/巨噬细胞和内皮细胞表达组织因子等促凝物,间接促进血栓形成^[41]。

这些聚集体凸显了血小板在免疫调节中的核心

作用,能强化炎症微环境、促进免疫细胞在损伤部位的募集与活化,并通过增强促凝状态参与血栓形成。因此,PlyA 和 PGA 兼具促血栓和免疫调节的双重功能。

5.2 PlyA、PGA 在 ACS 中的诊断与病情评估价值 与 PMA 相比,PlyA 和 PGA 在 ACS 中的临床研究证据更为有限,且多数为小样本探索性研究。现有的研究显示,循环中 PlyA 的增多与高血栓风险及强化炎症反应相关^[42]。但缺乏在 ACS 患者中直接评估 PlyA 的大样本临床研究。现有证据主要来自心肌缺血-再灌注损伤的动物模型及小规模体外实验。这些实验模型显示,PlyA 可促进血小板活化和炎症反应,阻断 CD40-CD40L 相互作用可减轻心肌损伤面积^[43-44]。但动物模型与临床 ACS 患者之间存在显著差异(如动物模型中无动脉粥样硬化背景、抗血小板药物使用情况不同),因此这些发现向临床的转化需谨慎。

相比之下,针对 PGA 的临床研究提供了更直接的证据。Song 等^[45]发现,接受 PCI 治疗的 ACS 患者体内的 PGA 水平显著升高,且其水平升高程度与心肌肌钙蛋白水平、Killip 心功能分级及冠状动脉病变支数呈正相关。但该研究未报告 PGA 作为诊断指标的效能,也未与 PMA 或 CD62P 进行比较,因此 PGA 是否具有独立于其他血小板活化标志物的增量诊断价值尚不明确。当前 PGA 和 PlyA 在 ACS 诊断中的临床证据等级较低,属于“探索性”而非“验证性”阶段。与 PMA 相比,PGA 和 PlyA 并未显示出明显的诊断优势。PGA 和 PlyA 更适合作为机制研究的工具,而非临床诊断标志物。未来若要将 PGA/PlyA 推向临床,需在大样本、多中心前瞻性队列中验证其独立诊断价值。同时,目前尚无直接将 PlyA 或 PGA 水平与 ACS 患者远期 MACE(心血管死亡、心肌梗死、卒中)相关联的高质量前瞻性队列研究。

5.3 PlyA、PGA 在 ACS 中的治疗潜力 针对 PGA/PlyA 形成通路的干预策略主要聚焦于以下靶点。

5.3.1 靶向 NETs 的形成或清除 DNase I (降解 NETs 的 DNA 骨架)在动物模型中可减少心肌缺血-再灌注损伤、改善微血管灌注,但尚未进入临床试验^[46]。肽基精氨酸脱亚胺酶 4 抑制剂(抑制 NETs 形成过程)在动脉粥样硬化小鼠模型中显示出斑块稳定效应,但存在感染风险增加的理论担忧^[47]。

5.3.2 靶向 CD40-CD40L 通路 抗 CD40L 单抗在动物模型中可减少 PlyA 形成、减轻动脉粥样硬化进展,但因其易引发血栓栓塞而终止开发。新一代抗 CD40L 抗体 KJ04、CDP7657 等可通过工程化 Fc 区域消除 Fc γ 受体结合以规避血栓风险,但仍处于临床前或早期临床试验阶段^[48]。

5.3.3 靶向 PSGL-1 Qu 等^[49]构建的蜉抗凝血肽-金黄色葡萄球菌超抗原样蛋白 5(TAP-SSL5)融合蛋白通过结合 PSGL-1 抑制白细胞黏附,同时抑制活化凝血因子 X 发挥抗凝作用。在小鼠动脉粥样硬化模

型中,TAP-SSL5 治疗 12 周后斑块面积减少 48%,并下调多种炎症细胞因子表达,证实了靶向 PSGL-1 的抗炎抗栓双重效应。然而,该融合蛋白尚未进入 ACS 临床试验。

目前,PlyA 和 PGA 作为治疗靶点的前景目前仍处于“概念验证”阶段,距临床应用有较大距离。在预后评估方面,现有证据几乎为空白,亟须开展设计严谨的前瞻性队列研究。

6 临床转化面临的其他挑战

6.1 分析前质量控制与技术标准化 血小板体外易被激活,采血操作、抗凝剂选择、样本转运与处理等分析前环节是影响检测结果可比性的关键。建立并执行涵盖全流程的标准操作程序是控制变异的基础。

6.2 药物干扰的解读与转化 药物作用是影响检测结果不可忽视的临床现实。ACS 患者常规使用的双联抗血小板药物及他汀类药物,会显著抑制 CD62P、PLA 的水平及 GP II b/III a 的活性,而 CD41/CD61、CD42a/CD42b 等基础膜蛋白的表达量通常不受影响。用药后测得的活化标志物反映的是“药物抑制后的残余活性”,可能掩盖初始病理状态,导致假阴性并削弱其与初始病情的相关性。但治疗后仍持续高水平可能提示“高残余血小板反应性”或药物抵抗,其本身具有预后价值。因此,在临床解读与研究中,必须将用药史作为核心变量,并重视治疗前后的动态变化,将“干扰”转化为评估治疗反应与残余风险的信息。

6.3 临床决策价值量化 血小板活化标志物的核心价值在于为现有的诊断体系提供病理生理层面的增量信息,以优化风险分层与治疗决策。它们直接反映即时的血栓形成与炎症活性,与反映心肌坏死结局的传统指标形成互补。然而,其确切的临床决策价值仍需通过大规模前瞻性研究,定量评估其加入现有风险模型后对风险重分类及患者预后的改善程度。

6.4 成本效益分析 以流式细胞术为主的检测方法虽成本较高且不便即时应用,但其提供的多维血小板功能信息具有特异性。全血细胞计数中的平均血小板体积等指标虽成本低,但特异性和敏感性有限。从实际应用来看,流式细胞术虽需依托较为昂贵的设备,但随着各级医院检验能力的提升,许多区县级医院已逐步配备相关仪器并开展相应检测项目。在操作层面,该检测对人员技术要求并不高,整体流程已趋于标准化。若能通过该检测实现治疗方案的精准调整,从整体医疗支出与预后改善角度考量,可能具备良好的成本效益潜力。

7 总结与展望

本文系统梳理了 CD62P、CD41/CD61、CD42a/CD42b 及 PLA(PMA、PlyA、PGA)等血小板活化相关标志物在 ACS 中的作用机制与临床研究进展,发现上述标志物从血小板颗粒释放、聚集效应通路、高剪切力黏附及血小板-免疫细胞交互等不同维度全面反映了血小板活化状态及其与炎症网络的交叉对话,

在早期辅助诊断、预后风险评估、治疗反应监测及新型抗栓靶点开发中均展现出潜在价值。然而,现阶段该领域仍面临四大核心挑战:(1)检测方法学标准化缺失,不同研究在抗凝剂选择、样本处理时间、流式细胞术设门策略及阳性阈值设定上存在显著差异,导致结果可比性差;(2)药物干扰下的结果解读困境,ACS 患者常规使用的双联抗血小板及他汀类药物可显著抑制相关标志物表达,用药后测得的“残余活性”可能掩盖初始病理状态,而目前尚缺乏针对不同用药背景的标准化解读阈值;(3)缺乏大规模、前瞻性、多中心临床验证,现有研究多为小样本、单中心设计,且多数未评估标志物加入现有风险模型后的净重分类改善指数与综合判别改善指数,证据等级不足以支持指南推荐;(4)靶向干预的安全性及有效性未明,部分针对性的靶点候选药物在 ACS 患者中的长期安全性和临床净获益仍有待验证。

展望未来,该领域的发展趋势可概括为 4 个方向:(1)推进方法学标准化,建立多中心共识。这需由专业学会牵头制定统一的标准操作流程及跨中心质控体系。(2)开展大样本、前瞻性、注册登记研究。以硬终点评估各标志物对现有风险模型的增量预测价值,为进入临床指南提供高级别证据。(3)整合多组学技术,解析血小板-炎症网络的时空异质性。借助单细胞测序、高维流式细胞术等手段发现新型驱动分子。(4)基于标志物指导的个体化抗栓治疗策略。以“高残余血小板反应性”为筛选指标探索强化抗栓的获益-风险比,同时识别低反应性患者以避免过度抗栓,最终实现从经验治疗向标志物驱动治疗的转变。综上所述,血小板活化标志物从机制探索到临床落地需跨越标准化、验证、成本和安全 4 道门槛。未来,多组学整合、即时检测设备及标志物驱动的个体化抗栓策略将是该领域最具突破潜力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 段婧:提出研究设想,撰写论文初稿;高磊、黄健彬:收集与整理文献;张冬颖、蔡国强:提出研究设想并对论文进行修改与最终审定。

参考文献

- [1] Rao S V, O' Donoghue M L, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes; a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2025, 151(13): e771-e862.
- [2] Kraler S, Mueller C, Libby P, et al. Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(29): 2866-2889.
- [3] Dhakal B, Mandhapat A, Eradi P, et al. Total synthesis of a PSGL-1 glycopeptide analogue for targeted inhibition of P-selectin[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(25): 17414-17427.
- [4] Li T, Yang Y, Li Y, et al. Platelets mediate inflammatory monocyte activation by SARS-CoV-2 spike protein[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e150101.
- [5] Body R, Pemberton P, Ali F, et al. Low soluble P-selectin may facilitate early exclusion of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(7/8): 614-618.
- [6] Wang L, Tang C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: current knowledge and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9760.
- [7] Tscharré M, Vogel B, Tentzeris I, et al. Prognostic impact of soluble P-selectin on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2): 340-347.
- [8] Kayikcioglu M, Can L, Mete-Erdem N, et al. Soluble P-selectin and the success of thrombolysis in acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2001, 79(2/3): 223-229.
- [9] Hartopo A B, Mayasari D S, Puspitawati I, et al. Circulating platelet-derived microparticles associated with post-discharge major adverse cardiac events in ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020(1): 6721584.
- [10] Ziogos E, Chelko S P, Harb T, et al. Platelet activation and endothelial dysfunction biomarkers in acute coronary syndrome: the impact of PCSK9 inhibition[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(7): 636-646.
- [11] Tardif J C, Tanguay J F, Wright S R, et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(20): 2048-2055.
- [12] Wang C, Wang S, Ma X, et al. P-selectin facilitates SARS-CoV-2 spike 1 subunit attachment to vesicular endothelium and platelets[J]. *ACS Infect Dis*, 2024, 10(8): 2656-2667.
- [13] Simon D I, Chen Z, Xu H, et al. Platelet glycoprotein Ib α is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18)[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(2): 193-204.
- [14] Ahmed M A M, Ali E W, Alimairi G M. Platelet glycoprotein IIIa P1A1/P1A2 polymorphism modulates the risk of myocardial infarction in non-diabetics[J]. *J Clin Med Res*, 2024, 16(2/3): 75-80.
- [15] Liu J, Lu F, Ithychanda S S, et al. A mechanism of platelet integrin α IIb β 3 outside-in signaling through a novel integrin α IIb subunit-filamin-actin linkage[J]. *Blood*, 2023, 141(21): 2629-2641.
- [16] Zarà M, Campodonico J, Cosentino N, et al. Plasma exosome profile in ST-elevation myocardial infarction patients with and without out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8065.
- [17] Deng H, Qiu W, Zhang Y, et al. Extracellular vesicles in atherosclerosis cardiovascular disease: emerging roles and mechanisms[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1611557.
- [18] Zarà M, Baggiano A, Amadio P, et al. Circulating small extracellular vesicles reflect the severity of myocardial damage in STEMI patients[J]. *Biomolecules*, 2023, 13

(10):1470.

- [19] Samsudeen H, Shrinivasan V P D. Examining the efficacy, safety, and future prospects of tirofiban in managing myocardial infarction among diabetic patients[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 21(2):e250124226177.
- [20] Kereiakes D J, Henry T D, DeMaria A N, et al. First human use of RUC-4: a nonactivating second-generation small-molecule platelet glycoprotein II b/III a (integrin α II b β 3) inhibitor designed for subcutaneous point-of-care treatment of ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(17):e016552.
- [21] De Luca G, Verburg A, Hof A V, et al. Current and future roles of glycoprotein II b-III a inhibitors in primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(9):2023.
- [22] Kalhor P, Nowrouzi P, Ghahari P, et al. Can eptifibatide rewrite the NSTEMI story? (eptifibatide *vs.* standard care for NSTEMI; a 5-year analysis of major adverse cardiovascular events)[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2025, 106(7):3928-3938.
- [23] Tokdil H, Ohtaroglu Tokdil K, Durmaz E, et al. Impact of different glycoprotein II b/III a inhibitor infusion routes on infarct size and microvascular obstruction in patients with high thrombotic risk ST elevation myocardial infarction[J]. *Acta Cardiologica*, 2025, 80(1):51-60.
- [24] Huang L, Shao B. New insights of glycoprotein I b-IX-V complex organization and glycoprotein I ba in platelet biogenesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2024, 31(6):294-301.
- [25] Burrello J, Bolis S, Balbi C, et al. An extracellular vesicle epitope profile is associated with acute myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17):9945-9957.
- [26] Iwata H, Sata M, Ando J, et al. Impact of primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis; temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome[J]. *Heart*, 2010, 96(10):748-755.
- [27] Montoro-García S, Shantsila E, Tapp L D, et al. Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2):313-322.
- [28] Zheng B, Li J, Jiang J, et al. Safety and efficacy of a platelet glycoprotein I b inhibitor for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction; a phase I b/II a study[J]. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2021, 41(10):828-836.
- [29] 李慧媛, 杨仁池. 血小板的免疫调控功能及其在相关疾病中的作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2023, 43(9):654-662.
- [30] Fu G, Deng M, Neal M D, et al. Platelet-monocyte aggregates; understanding mechanisms and functions in sepsis[J]. *Shock*, 2021, 55(2):156-166.
- [31] Kleinbongard P, Heusch G. A fresh look at coronary microembolization[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(4):265-280.
- [32] Wang M, Li X, Wang Q, et al. TLT-1 promotes platelet-monocyte aggregate formation to induce IL-10-producing B cells in tuberculosis[J]. *J Immunol*, 2022, 208(7):1642-1651.
- [33] Pluta K, Porębska K, Urbanowicz T, et al. Platelet-leukocyte aggregates as novel biomarkers in cardiovascular diseases[J]. *Biology*, 2022, 11(2):224.
- [34] Lippi G, Salvagno G L, Montagnana M, et al. Venous stasis and routine hematologic testing[J]. *Clin Lab Haematol*, 2006, 28(5):332-337.
- [35] Shahraki H, Gheydari M E, Mohammadi M H, et al. Mac-1 alongside platelet-monocyte aggregates as potential markers in acute coronary syndrome; a case-control study[J]. *Cell J*, 2024, 26(7):454-464.
- [36] Zhou X, Liu X L, Ji W J, et al. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction; associations with 2-year cardiovascular events[J]. *Medicine*, 2016, 95(18):e3466.
- [37] Zeng S, Zhou X, Ge L, et al. Monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in patients with unstable angina[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(4):439-446.
- [38] Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, et al. Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(1):102-111.
- [39] Mandel J, Casari M, Stepanyan M, et al. Beyond hemostasis; platelet innate immune interactions and thromboinflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3868.
- [40] Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases; recent experimental and clinical insights[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9):1228-1241.
- [41] Maciak K, Dziedzic A, Szymański J, et al. Human B-cells can form hetero-aggregates with blood platelets; a novel insight into adaptive immunity regulation in multiple sclerosis[J]. *J Mol Biol*, 2025, 437(2):168885.
- [42] Manganaro J E, Emanuel K, Lamberty B G, et al. Pink1/Parkin deficiency alters circulating lymphocyte populations and increases platelet-T cell aggregates in rats[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):23861.
- [43] Ren F, Mu N, Gao M, et al. Role of JNK signalling pathway and platelet-lymphocyte aggregates in myocardial ischemia-reperfusion injury and the cardioprotective effect of ischemic postconditioning in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):5237-5242.
- [44] Starz C, Härdtnr C, Mauler M, et al. Elevated platelet-leukocyte complexes are associated with, but dispensable for myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):61.
- [45] Song N P, Zhen X W, Li L D, et al. Plasma calprotectin was associated with platelet activation and no-reflow phenomenon in acute coronary syndrome[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):443.

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.019

铁死亡相关基因及其机制在肿瘤中的研究进展^{*}

涂伟¹, 陈佳茂¹综述, 王志增^{2△}审校

1. 重庆大学附属涪陵医院医学检验科, 重庆 408000; 2. 重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心, 重庆 400030

摘要:铁死亡是一种与凋亡截然不同的程序性细胞死亡方式, 其核心特征表现为铁依赖及脂质过氧化物的异常积累, 在肿瘤的发展和治疗过程中具有重要作用。深入探讨铁死亡的分子机制并调控其关键通路, 可能为临床肿瘤治疗提供新的策略。该文从铁死亡相关基因的分子机制着手, 系统综述了脂代谢调控基因[如酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)]、抗氧化防御基因[如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)]及转录因子[如核因子 E2 相关因子 2(NRF2)]在肿瘤发生发展及治疗应答中的功能与交互网络, 揭示了这些基因通过调控铁死亡敏感性, 进而影响肿瘤细胞的增殖转移及耐药性, 并发现其与肿瘤微环境的相互作用呈现出“双刃剑”效应。此外, 结合生物信息学多组学分析总结了铁死亡相关基因在肿瘤预后预测与靶向治疗中的潜在价值。尽管铁死亡相关研究日趋完善, 但在临床肿瘤治疗的应用仍面临诸多挑战, 如作用网络的复杂性、肿瘤异质性以及现有生物信息学分析缺乏实验验证等问题。未来应进一步整合机制研究与精准治疗策略, 推动临床转化应用。

关键词:铁死亡相关基因; 肿瘤治疗; 肿瘤微环境; 生物信息学多组学分析

中图分类号:R730.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)15-2137-09

Research progress of ferroptosis-related genes and their mechanisms in tumors^{*}

Tu Wei¹, Chen Jiamao¹, Wang Zhizeng^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory Medicine, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China; 2. Center for Intelligent Laboratory and Molecular Medicine, Chongqing University School of Medicine, Chongqing 400030, China

Abstract: Ferroptosis is a kind of programmed cell death that is completely different from apoptosis. Its core features are iron dependence and abnormal accumulation of lipid peroxides, which play an important role in the development and treatment of tumors. Exploring the molecular mechanism of ferroptosis and regulating its key pathways may provide new strategies for clinical cancer treatment. This article starts with the molecular mechanism of ferroptosis related genes. This article systematically reviews the role of lipid metabolism regulatory genes [such as acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 4(ACSL4)], antioxidant defense genes [such as glutathione peroxidase 4 (GPX4), solute carrier family 7 member 11(SLC7A11)] and transcription factors [such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2(NRF2)] in tumor development and treatment. These genes affect the proliferation, metastasis and drug resistance of tumor cells by regulating ferroptosis sensitivity, and the interaction with the tumor microenvironment presents a "double-edged sword" effect. In addition, combined with bioinformatics multi-omics analysis, the potential value of ferroptosis-related genes in tumor prognosis prediction and targeted therapy was summarized. Although studies related to ferroptosis are improving, the application of ferroptosis in clinical cancer therapy still faces many challenges, such as the complexity of the action network, tumor heterogeneity, and the lack of experimental verification of the existing bioinformatics analysis. In the future, mechanistic research and precision treatment strategies should be further integrated to promote clinical translation and application.

Key words: ferroptosis-related gene; cancer treatment; tumor microenvironment; bioinformatics multi-omics analysis

铁死亡是一种区别于凋亡、坏死等经典细胞死亡形式的程序性细胞死亡方式, 其显著特征是发生过程

中缺乏细胞染色质凝集等凋亡标志性事件。研究发现, 化合物 erastin 和 RAS 选择性致死分子 3(RSL3)

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82472380)。

[△] 通信作者, E-mail: wzhzeng@cqu.edu.cn。

引用格式: 涂伟, 陈佳茂, 王志增. 铁死亡相关基因及其机制在肿瘤中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2137-2145.