

血小板对单核吞噬细胞系统调控机制的研究进展

张上上¹, 张媛莉^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524001; 2. 广东医科大学附属医院重症医学科, 广东湛江 524001)

摘要: 除了参与止血、维持血管完整性外, 血小板还被视为免疫调节细胞。活化血小板可通过多种机制调控单核-吞噬细胞系统(MPS)炎症表达, 在宿主免疫中起重要作用。血小板通过分泌胞外囊泡及生物活性物质, 当MPS将其摄取后以间接方式调节炎症表达; 此外活化血小板可通过多种膜受体发生结构及数目的变化, 进而以直接接触方式调节MPS功能。该文综述了血小板调控MPS的机制。

关键词: 血小板; 单核-吞噬细胞系统; 血小板胞外囊泡; 膜表面受体

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0499-06

Advance in regulatory mechanism of platelet on mononuclear phagocyte system

ZHANG Shang-shang¹, ZHANG Yuan-li^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital Of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Platelets are also recognized as immune-modulatory cells in addition to participating in haemostasis and maintaining the integrity of blood vessels. Activated platelets can regulate the expression of inflammation in the mononuclear phagocytic system (MPS) through a variety of mechanisms, which plays an important role in host immunity. Platelets can secrete extracellular vesicles and bioactive substances, which can be taken up by MPS to regulate inflammatory expression indirectly. Also, Activated platelets can have changes in structure and quantity through multiple membrane receptors, and then regulate the function of MPS via direct cell-to-cell contact. This paper reviews the mechanism of platelets to regulate the MPS.

Key words: platelets; mononuclear phagocyte system; platelets extracellular vesicles; membrane surface receptors

血小板是参与止血、维持血管壁完整性的无核细胞碎片。目前, 研究者们已清楚认识到血小板的非止血作用, 如直接与细菌结合形成免疫性血栓, 限制细菌在血流中播散; 招募和刺激多种免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞, 增强其清除病原体、炎症细胞因子释放。因此, 血小板具有免疫调节功能已形成共识。单核-吞噬细胞系统(MPS)是主要的免疫效应细胞系统, 由单核细胞、组织巨噬细胞及树突细胞(DCs)组成, 具有抗感染、参与免疫应答、维持稳态等作用^[1]。大量研究发现血小板可通过膜表面受体及分泌胞外囊泡调控MPS功能, 因此血小板具有用于判断疾病进展和病情转归标志物的潜质。为总结血小板调控MPS的机制, 本文综述如下。

1 血小板非直接接触调节MPS功能

1.1 血小板分泌胞外囊泡(PEVs)调节MPS

PEVs来源于内小体系统或从胞膜出芽的亚细胞结构单位, 前者生成的EVs被称为外泌体, 后者被称为微粒或微囊泡, 两者直径、内含物有所差异, 研究表明几乎所有细胞均可分泌EVs, 因其具有病理情况下数量增加、直接参与多种病理生理过程如凝血酶形成、携带信息影响靶细胞功能等特性而受到研究者的关注^[2]。PEVs内含物的种类与其受到的活化信号相关, 包括多种蛋白、脂肪酸、non-coding RNA、mRNA^[3]。

1.1.1 miRNA-126-3p miRNA是约19~24个核苷酸成长度的非编码RNA, miRNA具有特异性转录后调控效应。既往研究发现, PEV可将核酸、转录因子及线粒体转至中性粒细胞并影响其基因表达^[4]。受此启发, Laffont等^[5]发现巨噬细胞内吞包裹miRNA-126-3p的PEV后, 4个预测靶基因ATF3、ATP1B1、ATP9A、RAI14的mRNA表达量下降, 除此之外

收稿日期: 2021-02-27; 修订日期: 2021-05-06

作者简介: 张上上(1993-), 男, 在读硕士研究生

通信作者: 张媛莉(1970-), 女, 博士, 主任医师, E-mail: zhangyuanly@126.com

TNF α 、CCL4(C-C motif chemokine ligand 4)、CSF-1表达下调,吞噬功能增强,向巨噬细胞转染 miRNA-126-3p sponge可逆转上述效应,值得注意的是,研究者认为吞噬能力的显著增加与 miRNA-126-3p无直接相关,这是因为与吞噬功能相关的基因不受到 miRNA-126-3p 直接调控,miRNA-126-3p 可能通过影响某种基因的表达间接影响吞噬功能。

1.1.2 CLEC5A 急性病毒感染可激活血小板和白细胞,引起以细胞因子风暴为特征的严重炎症反应,因此血小板在某些病毒发病过程中起重要作用。登革病毒主要通过伊蚊传播,可引起登革热、登革出血热和登革休克综合征。研究发现,登革病毒既活化巨噬细胞产生促炎细胞因子^[6],亦激活血小板分泌大量 EVs^[7],对其致炎机制研究发现,CLEC5A是登革病毒的模式识别受体,作为1种表达在髓系细胞膜表面的C型凝集素,其活化伴随NALP3炎症小体的产生、大量促炎因子TNF- α 、IL-6的分泌^[8-9],然而阻断CLEC5A对感染致死量病毒的小鼠仅有部分保护作用,这证明存在其他因素参与登革病毒的发病机制^[8]。Sung等^[10]研究发现,登革病毒通过激活血小板膜CLEC2引起EVs释放,这部分EVs通过CLEC5A/TLR2活化巨噬细胞产生TNF- α 、IL-6,同时阻断CLEC5A/TLR2不但能减轻炎症,还可以减轻病毒感染引起的血管通透性增加、增加实验小鼠的存活率,该研究确定了CLEC2与CLEC5A/TLR2可作为登革病毒感染治疗的潜在靶点,同时进一步证实了血小板与巨噬细胞之间存在由胞外囊泡介导的紧密联系。

1.1.3 CD40L 血小板活化或凋亡时释放的EVs含有CD40L、P-selectin、GPIIb、GPIIb-IIIa,这一特性使得PEVs带有与血小板相似的促炎、促凝功能^[11]。Bei等^[12]发现,金黄色葡萄球菌超抗原样蛋白-5(SSL5)激活血小板释放PEVs与单核细胞形成聚集,SSL5-PEVs以剂量和时间依赖的方式刺激单核细胞表达和释放炎症介质,包括IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1及基质金属蛋白酶-9(MMP-9),SSL5-PEVs增强单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)诱导的单核细胞迁移,阻断CD40L显著减少SSL5-PEVs诱导的炎症介质释放和迁移,此外,SSL5-PEVs与中间型单核细胞结合更多,该现象的具体机制需要更为深入的研究加以阐明。

1.2 血小板分泌趋化因子调节MPS

1.2.1 CCL5 趋化因子CCL5又称RANTES,是趋化性细胞因子CC亚族成员,该蛋白来源广泛,多数组织在炎症因子IL-1 β 或TNF- α 的刺激下可释放CCL5。CCL5主要由血小板、CD8⁺T、嗜酸性粒细胞、成纤维

细胞分泌^[13],引导白细胞以多种方式迁移到炎症病灶中,对多种病理过程起调节作用^[14]。血小板CCL5主要储存在 α -颗粒,活化分泌时至细胞外^[15]。Hwaiz等^[16]发现血小板源性CCL5作用肺泡巨噬细胞,促进肺泡巨噬细胞分泌CXCL2有效地诱导中性粒细胞募集,导致脓毒症肺损伤。Alard等^[17]发现,血小板CCL5与中性粒细胞HNP1形成稳定的蛋白质异构体,干扰该异构体可以抑制单核细胞的粘附作用,该研究为治疗单核细胞参与的慢性炎症提供了潜在的靶点。除了在炎症初始阶段发挥作用,CCL5在炎症后期亦发挥重要作用。Aswad等^[18]发现CCL5在炎症消退期可与巨噬细胞非典型趋化因子受体D6结合,激活D6^{+/+}巨噬细胞JNK和MAPK通路,使其炎症表达重编程,主要表现为减少LPS刺激的TNF- α 和IL-12释放。

1.2.2 CXCL4 趋化因子CXCL4别称血小板因子4(PF4),与CXCR3结合激活多种分子内通路,在动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发挥重要作用^[19-20]。Sachais等^[21]发现PF4基因敲除(PF4^{-/-})小鼠动脉粥样硬化减少。Gleissner等^[22]研究提示PF4诱导巨噬细胞分化,导致动脉粥样硬化保护受体CD163下调,表达血红素氧合酶-1能力下降。此外,有研究表明,脑血管疾病患者血小板来源分泌体PF4较健康对照组明显升高^[23]。值得注意的是,CXCL4包含1个在c端的3种氨基酸的结构上有所不同的亚型,被称为CXCL4L1^[24]。CXCL4L1在诱导单核细胞分化方面有所差异^[25]。除此以外,CXCL4通过与CCL5形成异构体,增加CCL5招募单核细胞的能力,注射CXCL4-CCL5血凝剂的抑制剂MKEY后中风后脑梗死区域减小,巨噬细胞浸润减少^[26]。

1.3 血小板裂解物调节MPS

目前获取治疗目的树突状细胞最广泛的方法之一是从外周血单核细胞分化成为树突状细胞,该方法依赖于GM-CSF和IL-4^[27]。自20世纪90年代中期以来,这种单核细胞衍生的DC越来越多地被用于癌症的免疫治疗,且被证实可以提高患者的生存时间和抗肿瘤免疫功能^[28-29]。此外,越来越多的研究发现,DCs在免疫耐受诱导中的作用,使用耐受性DCs(TolDCs)作为免疫抑制细胞的趋势正在上升,这种TolDCs可用于移植、自身免疫性和慢性炎症性疾病^[30-31]。但目前生产用于临床的DCs必须符合GMP标准(Good Manufacturing Practice),即要求在生产过程中避免在培养基中使用动物血清如胎牛血清,一方面是基于伦理学保障幼体动物权益的要求,另一方面胎牛血清与

人血清相比具有潜在的非特异性免疫调节作用,胎牛血清中存在的大量蛋白质可作为1个重要的异源抗原,被DC摄取并影响抗原提呈功能^[32]。因此,建立适合DCs生长的培养基成为迫切的需要。曾有研究将过期的血小板制品反复冻融使血小板裂解释放生长因子,所提取的裂解物能替代胎牛血清在细胞培养基中的地位,并被广泛利用于间充质细胞的培养^[33-35]。受此启发,Švajger等^[36]对血小板裂解物影响单核细胞分化为DCs潜力的效果进行评估,发现血小板裂解物可以激活与DCs分化和成熟相关的关键信号蛋白,所生成的DCs表现出形态正常,生存能力和内吞细胞的能力正常。为进一步评估血小板裂解物在培养成熟DCs方面的价值,Tešić等^[37]将其与传统的无血清培养法进行比较,这部分DCs形态、表型及内吞能力相近,与淋巴结归巢能力相关的CCR7表达量更高,然而刺激T细胞向CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞分化的能力远不如传统无血清培养法,而且刺激Th1极化型T细胞产生IFN- γ 、诱导CD8⁺T细胞活化的能力亦有所缺陷,因此应用血小板裂解物培养DCs用于抗肿瘤细胞免疫疫苗仍有待评估,未来亦需要进一步完善实验方案。

2 血小板直接接触调节MPS

血小板膜表面存在大量功能受体,这些受体在血小板活化时可发生结构及数目的改变,从而调节白细胞的功能。

2.1 GPIb-IX

血小板GPIb-IX是介导血小板与vWF联结的特征性粘附受体,有助于止血和血栓形成。除此之外,还能与白细胞膜表面整合素Mac-1相结合。Corken等^[38]发现GPIb-IX缺陷小鼠的血小板-单核细胞复合体数目较野生型小鼠明显减少,盲肠结扎穿刺法诱导脓毒症24 h后其血清TNF- α 及来源于单核细胞的炎症因子如巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)、MCP-1较野生型升高,因此血小板可能通过膜GPIb-IX抑制单核细胞炎症表达。

然而,Carestia等^[39]研究呈现相反的结果,血小板使单核细胞向M1型巨噬细胞分化倾斜,这部分巨噬细胞分泌TNF- α 及吞噬细菌能力增强,在感染后短时间内输注血小板可提高脓毒症血小板减少组小鼠细菌清除率和存活率,阻断GPIb-IX-Mac-1轴可消除上述效应,研究者认为血小板能通过GPIb-IX向单核细胞传递信息使其向促炎型巨噬细胞进行分化,这种生物学行为有助于在机体感染时清除细菌,需要特别注

意的是,血小板与单核细胞进行体外共培育时,可以吸收单核细胞释放的促炎细胞因子TNF- α 、IL-6及抗炎细胞因子IL-10,这可能解释了脓毒症血小板减少小鼠血清TNF- α 和IL-6水平升高这一现象^[40]。综上所述,GPIb-IX是血小板调节MPS的重要结构,但该双向效应的具体机制仍有待探究。

2.2 GPIIb-IIIa

血小板聚集及血栓形成需要膜GPIIb/IIIa受体与纤维蛋白原结合,GPIIb和GPIIIa需以Ca²⁺依赖性二聚体形式结合才能发挥其功能。Kastrup等^[41]发现炭疽杆菌可引起模拟血流模型的血小板聚集,研究人员将其解释为血小板聚集可能为炭疽杆菌提供免受免疫细胞吞噬或者限制血流细菌扩散。据此,研究者们推测血小板在血管中巡逻、以某种特定的方式感知并定位至血流中的细菌,而这种生物学行为可能通过KCs实现,因为肝窦每分钟可过滤体内1/3血流,而肝窦内存在大量KCs,这一结构可形成有效拦截血流细菌的天然屏障。后来Jenne等^[42]发现用LPS刺激小鼠4 h后,肝脏内血小板与KCs粘附显著增加,后续研究用激光共聚焦显微镜观察到,在正常情况下,肝血窦内的血小板通过GPIIb α 与KCs膜表面vWF形成“touch-and-go”,该结构使血小板与KCs短暂的对接,形成肝血窦独有的血小板巡逻现象,vWF为循环中的血小板创造了理想的“着陆垫”,蜡状芽孢杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌入侵时可被KCs捕获,并触发行血小板从“touch-and-go”粘附转换由GPIIb-IIIa介导的紧密粘附结构,从而包裹细菌,限制细菌从KCs中逃逸,该研究展示了血小板在血流中协同KCs捕获细菌的机制^[43]。值得注意的是,研究者后续并没有对KCs的吞噬、炎症介质释放等功能的变化展开探究,因此仍有必要设置科学的实验完善该学说。

2.3 P-selectin(CD62P)

P-selectin是属于1型跨膜糖蛋白,静息状态下主要储存于血小板 α -颗粒,血小板活化后P-selectin从胞内转移至胞膜,因此将其视为血小板活化程度的1种标志物。研究表明,炎症状态下活化血小板P-selectin可以与中性粒细胞及单核细胞膜表面P选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)相接触,通过ERK1/2 MAPK通路引起其细胞膜整合素构象改变,最终介导其穿过血管到达间质^[44]。

有研究显示,血小板可激活外周血单核细胞的抗原交叉呈递功能,并促使单核细胞分化为成熟的生理性树突细胞,该过程伴随P-selectin-PSGL-1“黏附突触”的形成、细胞内钙流动、NF κ B的核定位及细胞外

信号调节激酶(ERK)磷酸化^[45]。血液中自然产生的树突细胞占循环白细胞比例少于1%,现阶段为满足研究和临床治疗需要,通常使用超过生理浓度的细胞因子培养7 d以产生足量树突细胞,然而,这种体外细胞因子刺激产生的树突状细胞生物学完整性缺失,用于免疫治疗的效果较差。该研究证实血小板参与树突细胞的非细胞因子依赖性成熟路径,未来需要对这种树突细胞的功能进一步评估。除此之外,Ivano等^[46]研究显示活化血小板可通过P-selectin促使单核细胞快速释放组织因子(TF),该过程不依赖新TF蛋白的合成,即使去除血小板激活剂,已被激活的血小板也能触发TF释放,而且血小板激动剂、释放物均不能单独触发单核细胞释放TF,因此作者认为P-selectin-PSGL-1对于这一效应是必要的。

2.4 CD40L

CD40L是在活化血小板膜上高表达的跨膜蛋白,血小板CD40L与其他细胞膜表面CD40结合可启动广泛的生物效应,包括炎症和淋巴细胞的成熟^[47]。Nishat等^[48]研究结果显示,凝血酶活化的血小板释放CD40L增强骨髓来源树突细胞对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的吞噬能力,促进树突细胞成熟标志物CD80上调,炎症因子TNF- α 、IL-12、IL-6表达升高,吞噬功能被Cytochalasin D阻断,表明吞噬能力的增强与细胞骨架的重排有关。相反,Singh等^[49]研究发现,与血小板体外共培育的单核细胞分化为功能缺陷型树突细胞,即表现为膜表面CD206、CD80、CD86、CCR7、树突状细胞特异性细胞间粘附分子-3-抓取非整合素表达下降,抗原摄取能力降低,活化幼稚CD4⁺和CD8⁺T细胞以及分泌IL-12p70的能力也降低,这导致树突细胞对HIV抗原的1型免疫应答能力降低,研究者认为用氯吡格雷、普拉格雷等抗血小板药物可阻断生成功能缺陷树突细胞,以达到增强对HIV免疫控制的目的。

2.5 actin

髓系细胞触发受体(TREM)家族主要表达于中心粒细胞、单核细胞、巨噬细胞膜表面,由TREM-1、TREM-2、TREM-3组成,是模式识别受体中的一大类。过去20年间,TREM-1的促炎效应受到广泛关注,并被证实为脓毒症治疗的1个新靶点^[50]。Yang等^[51]研究结果显示,血小板可增强LPS引起的巨噬细胞IL-1 β 表达,而竞争性抑制TREM-1可阻断该效应,因此可以确定血小板上分布着1种天然的TREM-1配体,但具体是何种物质尚未明了。据此,Fu等^[52]进行了深入研究,结果显示血小板膜肌动蛋白(actin)可与

TREM-1相互结合,激光共聚焦显微镜观察到脓毒症小鼠血小板actin与巨噬细胞TREM-1共定位;此外,重组肌动蛋白不能增强trem1^{-/-}小鼠的炎症应答,对野生型小鼠的炎症增强作用可被TREM-1抑制剂LP17抑制,且呈剂量依赖关系,脓毒症小鼠肺部组织切片亦提示actin-TREM-1共定位的存在。该研究确定了血小板actin是TREM-1的新配体,当发生感染时血小板可通过该途径扩大炎症反应。

3 结语

临床上多种疾病的转归与血小板有关,如感染导致的脓毒症血小板减少患者死亡风险增加,这部分患者体内面临严重的免疫状态失调^[53]。MPS作为主要的免疫效应细胞系统,血小板对其功能强有力的调控显得尤为重要。

事实上,尽管大量细胞及动物研究已经证明活化的血小板通过招募和激活单核-吞噬细胞系统,影响其功能表达,但鉴于体内环境的复杂性,在临床上确定两者相互作用与疾病进展和结局的相关性仍具有挑战性。循环系统中的miRNA以单链的形式存在,容易被核酸酶降解,但其特有的转录后调控效应深受研究者青睐,因此筛选合适的miRNA并利用血小板外囊泡作为稳定载体,靶向调节炎症细胞将会是极有前景的研究方向。

参考文献:

- [1] GORDON S, PLÜDDEMANN A. The mononuclear phagocytic system: generation of diversity [J]. Front Immunol, 2019, 10:1893.
- [2] THERY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV 2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1):1535750.
- [3] KERRIS E W J, HOPTAY C, CALDERON T, et al. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis [J]. J Invest Med, 2020, 68(4):813-820.
- [4] DUCHEZ A C, BOUDREAU L H, NAIKA G S, et al. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(27):E3564-3573.
- [5] LAFFONT B, CORDUAN A, ROUSSEAU M, et al. Platelet microparticles reprogram macrophage gene expression and function [J]. Thromb Haemost, 2016, 115(2):311-323.
- [6] WU M F, CHEN S T, HSIEH S L. Distinct regulation of den-

- gue virus-induced inflammasome activation in human macrophage subsets [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20:36.
- [7] HOTTZ E D, LOPES J F, FREITAS C, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation [J]. *Blood*, 2013, 122(20): 3405-3414.
- [8] CHEN S T, LIN Y L, HUANG M T, et al. CLEC5A is critical for dengue-virus-induced lethal disease [J]. *Nature*, 2008, 453 (7195):672-676.
- [9] HUANG Y L, CHEN S T, LIU R S, et al. CLEC5A is critical for dengue virus-induced osteoclast activation and bone homeostasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(9):1025-1037.
- [10] SUNG P S, HUANG T F, HSIEH S L. Extracellular vesicles from CLEC2-activated platelets enhance dengue virus-induced lethality via CLEC5A/TLR2 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2402.
- [11] BURNOUF T, GOUBRAN H A, CHOU M L, et al. Platelet microparticles: detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine [J]. *Blood Rev*, 2014, 28(4):155-166.
- [12] BEI J J, LIU C, PENG S, et al. Staphylococcal SSL5-induced platelet microparticles provoke proinflammatory responses via the CD40/TRAFF6/NF κ B signalling pathway in monocytes [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(3):632-645.
- [13] MARQUES R E, GUABIRABA R, RUSSO R C, et al. Targeting CCL5 in inflammation [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(12):1439-1460.
- [14] MARRA F, TACKE F. Roles for chemokines in liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3):577-594.e571.
- [15] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis [J]. *Cytokine*, 2019, 122:154157.
- [16] HWAIZ R, RAHMAN M, SYK I, et al. Rac1-dependent secretion of platelet-derived CCL5 regulates neutrophil recruitment via activation of alveolar macrophages in septic lung injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(5):975-984.
- [17] ALARD J E, ORTEGA-GOMEZ A, WICHAPONG K, et al. Recruitment of classical monocytes can be inhibited by disturbing heteromers of neutrophil HNP1 and platelet CCL5 [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(317):317ra196.
- [18] ASWAD M, ASSI S, SCHIF-ZUCK S, et al. CCL5 promotes resolution-phase macrophage reprogramming in concert with the atypical chemokine receptor d6 and apoptotic polyphosphonuclear cells [J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1393-1404.
- [19] ALTARA R, MANCA M, BRANDÃO R D, et al. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(7): 463-478.
- [20] KASPER B, PETERSEN F. Molecular pathways of platelet factor 4/CXCL4 signaling [J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90: 521-526.
- [21] SACHAIS B S, TURRENTINE T, DAWICKI MCKENNA J M, et al. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE $^{-/-}$ mice [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(5):1108-1113.
- [22] GLEISSNER C A, SHAKED I, ERBEL C, et al. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 203-211.
- [23] GOETZL E J, SCHWARTZ J B, MUSTAPIC M, et al. Altered cargo proteins of human plasma endothelial cell-derived exosomes in atherosclerotic cerebrovascular disease [J]. *FASEB J*, 2017, 31(8):3689-3694.
- [24] DE SUTTER J, VAN DE VEIRE N R, STRUYF S, et al. PF-4var/CXCL4L1 predicts outcome in stable coronary artery disease patients with preserved left ventricular function [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31343.
- [25] GOUWY M, RUYTINX P, RADICE E, et al. CXCL4 and CXCL4L1 differentially affect monocyte survival and dendritic cell differentiation and phagocytosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166006.
- [26] FAN Y, XIONG X, ZHANG Y, et al. MKEY, a Peptide inhibitor of CXCL4-CCL5 heterodimer formation, protects against stroke in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003615
- [27] CHAPUIS F, ROSENZWAIG M, YAGELLO M, et al. Differentiation of human dendritic cells from monocytes *in vitro* [J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27(2):431-441.
- [28] ANGUILE S, SMITS E L, LION E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (7):e257-267.
- [29] ANGUILE S, SMITS E L, BRYANT C, et al. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(4):731-753.
- [30] BELL G M, ANDERSON A E, DIBOLL J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):227-234.
- [31] SVAJGER U, ROZMAN P. Tolerogenic dendritic cells: molecular and cellular mechanisms in transplantation [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(1):53-69.
- [32] HAASE C, EJRNAES M, JUEDES A E, et al. Immunomodulatory dendritic cells require autologous serum to circumvent nonspecific immunosuppressive activity *in vivo* [J]. *Blood*, 2005, 106(13):4225-4233.
- [33] HEMEDA H, GIEBEL B, WAGNER W. Evaluation of human platelet lysate versus fetal bovine serum for culture of mesenchymal stromal cells [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(2):

- 170-180.
- [34] BURNOUF T, STRUNK D, KOH M B, et al. Human platelet lysate: Replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? [J]. *Biomaterials*, 2016, 76: 371-387.
- [35] SHIH D T, BURNOUF T. Preparation, quality criteria, and properties of human blood platelet lysate supplements for ex vivo stem cell expansion [J]. *N Biotechnol*, 2015, 32(1): 199-211.
- [36] ŠVAJGER U. Human platelet lysate is a successful alternative serum supplement for propagation of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(4):486-499.
- [37] TEŠIĆ N, PEKLE SIMONIĆ I, ROŠKAR K, et al. Dendritic cells generated in the presence of platelet lysate have a reduced type 1 polarization capacity [J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(3):215-231.
- [38] CORKEN A, RUSSELL S, DENT J, et al. Platelet glycoprotein Ib-IX as a regulator of systemic inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5):996-1001.
- [39] CARESTIA A, MENA H A, OLEXEN C M, et al. Platelets promote macrophage polarization toward pro-inflammatory phenotype and increase survival of septic mice [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(4):896-908 e895.
- [40] XIANG B, ZHANG G, GUO L, et al. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2657.
- [41] KASTRUP C J, BOEDICKER J Q, POMERANTSEV A P, et al. Spatial localization of bacteria controls coagulation of human blood by 'quorum acting' [J]. *Nature chemical biology*, 2008, 4(12):742-750.
- [42] JENNE C N, WONG CH, PETRI B, et al. The use of spinning-disk confocal microscopy for the intravital analysis of platelet dynamics in response to systemic and local inflammation [J]. *PloS one*, 2011, 6(9):e25109.
- [43] WONG C H, JENNE C N, PETRI B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8):785-792.
- [44] ZUCHTRIEGEL G, UHL B, PUHR-WESTERHEIDE D, et al. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(5):e1002459.
- [45] HAN P, HANLON D, ARSHAD N, et al. Platelet P-selectin initiates cross-presentation and dendritic cell differentiation in blood monocytes [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(11):eaaz1580.
- [46] IVANOV I I, APTA B H R, BONNA A M, et al. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13397.
- [47] PAMUKCU B, LIP G Y, SNEZHITSKIY V, et al. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease [J]. *Ann Med*, 2011, 43(5):331-340.
- [48] NISHAT S, WUESCHER L M, WORTH R G. Platelets enhance dendritic cell responses against staphylococcus aureus through CD40-CD40L [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(9): e00186-18.
- [49] SINGH M V, SUWUNNAKORN S, SIMPSON S R, et al. Monocytes complexed to platelets differentiate into functionally deficient dendritic cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2020: 1-14.
- [50] YANG C, ZHAO J, LIN L, et al. Targeting TREM-1 signaling in the presence of antibiotics is effective against streptococcal toxic-shock-like syndrome (STSLs) caused by *Streptococcus suis* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, 5:79.
- [51] YANG C, CHEN B, ZHAO J, et al. TREM-1 signaling promotes host defense during the early stage of infection with highly pathogenic *Streptococcus suis* [J]. *Infect Immun*, 2015, 83(8):3293-3301.
- [52] FU L, HAN L, XIE C, et al. Identification of extracellular actin as a ligand for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 signaling [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:917.
- [53] CLAUSHUIS T A, VAN VUGHT L A, SCICLUNA B P, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients [J]. *Blood*, 2016, 127(24):3062-3072.