

平足蛋白在脓毒症中作用机制的研究进展

张致远 于菁 张楠 温宗梅

同济大学附属上海市肺科医院麻醉科,上海 200433

通信作者:温宗梅,Email:wzm1103@126.com

【摘要】 平足蛋白(PDPN)是一种小分子I型跨膜黏蛋白样糖蛋白,表达于淋巴管内皮细胞、肾小球足细胞、I型肺泡上皮细胞和某些肿瘤细胞等细胞表面,参与胚胎发育、免疫应答、炎症和癌症等多种生理和病理过程。C型凝集素样受体2(CLEC2)主要表达于血小板上,作为其唯一配体的PDPN可与CLEC2相互作用,在调控脓毒症的发病机制方面受到广泛关注。本文回顾分析近年来关于PDPN与脓毒症的研究,系统阐述PDPN参与脓毒症的可能机制以及针对PDPN治疗脓毒症的一些潜在措施,为深入研究PDPN和脓毒症的关系以及探索脓毒症的发生机制和临床干预措施提供理论依据。

【关键词】 平足蛋白; C型凝集素样受体2; 脓毒症

基金项目: 国家自然科学基金(82170107)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211012-01473

Research progress on the mechanism of role of podoplanin in sepsis

Zhang Zhiyuan, Yu Jing, Zhang Nan, Wen Zongmei

Department of Anesthesiology, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wen Zongmei, Email: wzm1103@126.com

【Abstract】 Podoplanin (PDPN) is a small transmembrane mucin-like glycoprotein which is expressed on the surface of lymphatic endothelial cells, glomerular podocytes, type-I alveolar epithelial cells and some tumor cells. PDPN plays crucial function in variety of physiological and pathological processes such as embryonic development, immunoreaction, inflammation and cancer. C-type lectin-like receptor 2 (CLEC2) is mainly expressed on the platelet which specific ligand is PDPN. The interaction between PDPN and CLEC2 has received extensive attention. In this review, we summarized recent researches on the role of in sepsis and elaborated the possible mechanisms and some potential therapies for sepsis by targeting PDPN, which may provide theoretical basis for the mechanism and treatment of sepsis.

【Key words】 Podoplanin; C-type lectin-like receptor 2; Sepsis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170107)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211012-01473

脓毒症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,常由创伤、手术、重症胰腺炎等引起^[1-2]。时至今日,脓毒症仍是世界范围内的重大健康问题,并与高病死率相关。脓毒症具有复杂的病理生理机制,尽管早期液体复苏、抗菌药物以及血管活性药物等支持治疗手段能够降低脓毒症患者的病死率,但由于缺乏对脓毒症病理机制的全面了解,目前临床上尚无能有效治疗脓毒症的药物。平足蛋白(podoplanin, PDPN)是一种相对分子质量为38 000的I型跨膜黏蛋白样糖蛋白。以往PDPN作为一种肿瘤标志物被广泛研究,近年来研究显示,PDPN通过调节炎症反应从而在脓毒症的病理过程中发挥重要作用。本文就PDPN在脓毒症中作用机制的研究进展进行综述。

1 PDPN的结构和分布

PDPN是由162个氨基酸残基组成的I型黏蛋白样跨膜糖蛋白,表达于淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LECs)、肾小球足细胞、I型肺泡上皮细胞和某些肿瘤细胞等细胞表面^[3],其结构包含高度糖基化的胞外结构域、疏水跨膜结构域和短胞内结构域3个部分^[4]。因PDPN缺乏酶基序,其生物学功能的实现只能靠与其他蛋白的相互作用完成。胞外结构域是PDPN发挥生物学功能的关键结构,其结

构内包含4个刺激血小板聚集结构域(platelet AGgregation-stimulating, PLAG),这些PLAG可与血小板表面的C型凝集素样受体2(C-type lectin-like receptor 2, CLEC2)相互作用,引起血小板活化和聚集^[5],而PDPN也是目前已知的CLEC2唯一的内源性配体。PDPN的胞内结构域由9个氨基酸(人类为RKMS157GRYS161P)组成,前两个膜旁碱性残基可与ERM(Ezrin, Radixin, Moesin)蛋白家族中的埃兹蛋白(Ezrin)和膜突蛋白(Moesin)结合,将具有糖蛋白结构的PDPN锚定在肌动蛋白细胞骨架上,从而参与细胞极性的形成^[4]。

2 PDPN的生理与病理作用

PDPN参与了器官的发育和成熟过程。PDPN基因敲除后,小鼠胚胎表现出明显的发育缺陷,出现心血管畸形和肺泡功能障碍,导致小鼠出生后死亡^[6-7]。表达于LECs上的PDPN与血小板表面CLEC2结合后,血小板被激活并释放转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β),TGF-β不仅促进血管和淋巴管的分离^[8],还促进肺间皮细胞分化为肺泡管肌成纤维细胞,从而产生弹性纤维使肺部保证适度充气,因此PDPN缺乏可导致肺泡功能障碍^[8]。此外,在胚胎发育过程中PDPN对脑部血管完整性的维持也有一定作用,PDPN与血小板CLEC2受体结合可诱导血小板活

化、聚集,防止脑血管破裂和出血^[9]。PDPN 还可以调节体内的免疫反应,在抗原呈递树突状细胞的迁移^[10]、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的发育^[11]以及维持淋巴结内高内皮微静脉的完整性中起重要作用^[11-13]。

以往的研究显示, PDPN 在血管瘤、骨肉瘤、恶性间皮瘤、生殖细胞肿瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤等多种肿瘤中表达上调^[4],且与肿瘤的发生和转移关系密切。肿瘤细胞表面的 PDPN 既可以通过胞外段结合 CLEC2,促进肿瘤细胞诱导的血小板聚集,进而引起肿瘤的侵袭和转移^[12],也可通过其短胞内段与 ERM 家族蛋白连接并激活 ERM,从而发生上皮间质转化^[12],促进肿瘤的迁移与转移。

近年来的研究聚焦到了 PDPN 对炎症的调控过程,其机制是多方面的。PDPN 通过影响大脑小胶质细胞的炎症表型,从而调控创伤性脑损伤后的脑组织炎症^[13]。表达于小鼠炎性肺泡巨噬细胞上的 PDPN 与血小板 CLEC2 受体结合后,通过抑制炎症细胞因子的释放可减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[14-15];此外, PDPN 被证实参与了一些炎症性自身免疫性疾病的发生发展,如多发性硬化、类风湿关节炎以及系统性硬化症等^[4]。近年来越来越多的研究报道了 PDPN 在调控脓毒症炎症及其器官损伤方面的作用。

3 PDPN 与脓毒症关系密切

根据 2016 年美国 and 欧洲重症医师学会对脓毒症及脓毒性休克的重新定义,脓毒症是感染引起的机体反应异常和器官功能损伤^[16],2020 年发表于《Lancet》上的调查报道显示,脓毒症可导致全球每年 1 200 万人死亡,占全球死亡人数的 1/5^[17]。脓毒症病死率高,发病机制复杂,可致机体炎症反应失控、免疫功能异常,而实现对炎症和免疫功能的有效调节可能成为突破脓毒症的关键所在。目前公认血小板在先天性免疫和适应性免疫中起到了关键作用^[18]。而 CLEC2 是主要表达于血小板的受体,作为其唯一配体的 PDPN 与 CLEC2 相互作用,在调控脓毒症的发病机制方面受到广泛关注,有研究指出 PDPN-CLEC2 轴是脓毒症时调节免疫细胞募集和活化的新型抗炎轴^[19]。

4 PDPN 调控脓毒症的可能作用机制

4.1 巨噬细胞表面 PDPN 通过 CLEC2 信号通路激活血小板:目前对于血小板功能的认识不再局限于血栓与止血,血小板是天然免疫和适应性免疫的重要介质^[20]。血小板活化后可分泌大量促炎和促血栓介质,引起炎症级联反应,活化的血小板被认为在脓毒症进程中发挥关键作用^[21]。研究表明, PDPN-CLEC2 轴可以独自介导脓毒症过程中的血小板活化,这一过程是由巨噬细胞表面表达的 PDPN 和血小板表面的 CLEC2 相互作用而完成的。巨噬细胞由单核细胞分化而来,外界病原菌入侵机体时它可以通过识别、吞噬、抗原呈递、极化转化等作用杀灭病原菌,而巨噬细胞在活化血小板、诱导炎症因子的释放中也发挥了关键作用^[22]。表达 PDPN 的巨噬细胞与血小板上的 CLEC2 受体结合后可引起血小板胞质内段的免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor

tyrosine-based activation motif, ITAM)发生磷酸化^[23],磷酸化后的酪氨酸可招募带有 SH2 结构域的蛋白酪氨酸激酶,通过磷酸化启动信号转导通路,从而导致血小板的活化^[23-24],并介导了巨噬细胞在脓毒症中的重要作用。

4.2 PDPN-CLEC2 轴控制感染后的细胞因子风暴:细胞因子风暴是一种不受控制的全身炎症反应,甚至可能导致机体死亡,感染、全身性疾病、过敏性休克等均可引起细胞因子风暴^[25]。脓毒症发生发展中可引起“瀑布样”细胞因子的激活和释放,由此介导组织损伤。在对脓毒症患者的研究中发现,白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高与严重脓毒症患者不良预后相关^[26],而 TNF- α 、IL-6 和可溶性 TNF 受体水平升高与患者早期血流动力学的恶化相关^[27]。发表于《Science》的研究指出,控制细胞因子风暴的发生可能是治疗脓毒症的关键所在^[28]。Rayes 等^[19]利用小鼠 LPS 模型研究了 PDPN-CLEC2 轴对 LPS 刺激后细胞因子和趋化因子表达的变化;CLEC2 敲除小鼠的血清 TNF- α 和 IL-6 含量较野生型显著增加,此外,单核细胞趋化因子配体 2(C-C motif chemokine 2, CCL2)、中性粒细胞趋化因子配体(C-X-C motif chemokines, CXCL1, CXCL2)在 CLEC2 敲除小鼠中也有升高;研究还显示,给予小鼠抗 PDPN 抗体 mAb8.1.1 腹腔注射后, CCL2、CXCL1、CXCL2、IL-6 和 IL-10 的表达均显著增加,说明 PDPN-CLEC2 轴可通过减轻脓毒症中的细胞因子风暴发挥内源性保护作用。

4.3 PDPN-CLEC2 轴参与保护性免疫血栓的形成:PDPN 在血小板炎性血栓的形成中也起关键作用。PDPN 识别 CLEC2 受体介导血小板活化,被活化后的血小板能释放多种细胞因子和趋化因子以促进血小板聚集和保护性免疫血栓形成,维持脓毒症血液早期的一种高凝状态,并限制病原菌生长和侵袭^[29]。在对系统性鼠伤寒沙门氏菌感染的小鼠模型的研究中发现,小鼠肝脏内有血栓形成并持续数周,该过程由 Toll 样受体 4/ γ -干扰素(Toll-like receptor 4/interferon- γ , TLR4/IFN- γ)信号通路依赖的炎症级联反应触发引起,这种级联反应与 PDPN-CLEC2 轴有关,而与血小板胶原受体糖蛋白 VI(glycoprotein VI, GPVI)介导的血小板活化无关^[30]。IFN- γ 释放的增加可引起肝实质及血管周围表达 PDPN 的单核细胞和库普弗细胞(Kupffer 细胞)数量增加,由于感染、菌血症、炎症和细胞迁移到肝脏的联合作用,使血管内皮细胞受损,以便血小板暴露于这些表达 PDPN 的细胞表面,导致血小板通过 PDPN-CLEC2 轴被激活以及血栓形成,而血小板上 CLEC2 受体的缺失则显著抑制了这一过程^[30],表明 PDPN-CLEC2 轴在保护性免疫血栓形成中起关键作用。

4.4 PDPN-CLEC2 轴调节感染部位的炎症细胞浸润:巨噬细胞上表达的 PDPN 不仅通过 CLEC2 受体调节血小板的活化,而且还可调节巨噬细胞向感染部位的浸润和 TNF- α 的分泌。盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)诱导脓毒症小鼠模型的研究显示, PDPN 可诱导巨噬细胞向感染腹膜的募集, PDPN 特异性敲除后,向感染腹膜招募的巨

噬细胞计数及其比例有所降低,中性粒细胞募集则无明显差异^[19]。此外, Bourne 等^[31]发现,在小鼠腹膜炎期间,使用重组 CLEC2-Fc 交联 PDPN 可减少炎症组织中的巨噬细胞积聚,从而限制炎症环境。血小板 CLEC2 导致巨噬细胞 PDPN 胞内结构域丝氨酸残基磷酸化的丧失和肌动蛋白细胞骨架的重组,这两个过程都与 PDPN 从细胞内储存物快速转移到巨噬细胞表面有关,增加了 PDPN 与 ERM 蛋白和 CD44 的相互作用,促进巨噬细胞从炎症部位迁移至局部淋巴结。由此得知,一方面, PDPN 通过调节巨噬细胞向感染部位的募集,增加巨噬细胞对腹腔内病原菌的吞噬,进而降低腹腔内细菌的负荷;另一方面,也可防止巨噬细胞在炎症部位的过度浸润与蓄积,限制过度炎症导致的一系列器官损伤。

5 PDPN 与脓毒症相关器官损伤

5.1 PDPN 与脓毒性肺损伤:根据 2016 年国际专家组对脓毒症的重新定义,已不再强调单纯的全身炎症反应综合征,而是以器官功能障碍为核心,所以脓毒症导致器官损伤的机制及其保护方向成为研究的热点。而肺是脓毒症患者最先受累的器官,若脓毒症不被控制可继续发展为 ALI 和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),危及患者生命。姜江等^[15]建立了 PDPN 敲除小鼠 LPS 诱导的 ALI 模型,与野生型小鼠相比, PDPN 敲除小鼠出现了更为严重的肺组织损伤,表现为水肿、出血和炎症细胞浸润,其支气管肺泡灌洗液中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性与白细胞计数也明显增加,说明 PDPN 在脓毒性肺损伤中扮演着重要角色。Lax 等^[14]进一步发现,血小板 CLEC2 保护作用的实现并非依赖于表达在肺泡上皮细胞的 PDPN,而是通过结合肺泡巨噬细胞上的 PDPN 以降低巨噬细胞炎症蛋白 2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)和角质形成细胞趋化因子的分泌,进一步限制中性粒细胞向肺泡的浸润,从而保护 LPS 诱导的小鼠肺损伤。由此可见,靶向 PDPN-CLEC2 轴可能是治疗脓毒性肺损伤的新思路。

5.2 PDPN 与脓毒性肝损伤:肝功能障碍和衰竭是脓毒症患者的严重并发症,直接导致疾病进展和患者死亡^[32]。脓毒症期间,肝脏受到炎症细胞因子、微血栓和病原体的损伤,很容易出现肝功能不全和肝衰竭,肝功能损伤常发生在脓毒症早期^[33],且可通过增强炎症反应^[34]和激活凝血^[35]而促进其他器官的功能障碍,是患者死亡的独立危险因素^[36],而在脓毒症早期保护肝功能可防止肝损伤进展为肝功能衰竭,从而提高患者生存率。因血小板是脓毒症早期补体抑制剂的主要来源,补体系统在促进白细胞浸润、吞噬和细胞溶解方面具有重要作用。抑制补体系统的激活可能会保护脓毒症早期的肝功能。Xie 等^[37]利用大肠埃希菌诱导的脓毒症小鼠模型证实血小板通过抑制补体激活而保护肝功能,这种作用是由循环单核细胞表达的 PDPN 所介导的。在脓毒症早期阶段 8 h 内,表达于循环单核细胞上的 PDPN 通过与血小板上的 CLEC2 结合,可诱导血小板释放补体抑制剂,保护肝脏免受补体攻击,减轻肝脏随后的炎症损伤。而在上述研究提到的系统性鼠伤寒沙门菌感染 7 d 的小鼠模

型中,表达于邻近部位巨噬细胞上的 PDPN 通过与血小板上 CLEC2 相互作用促进小鼠肝脏内免疫性血栓的形成和维持^[30]。由此可知,不同类型的感染均可导致 PDPN 的表达细胞特异性,而 PDPN 在肝脏中的具体表达调控机制还有待深入研究。

5.3 PDPN 与其他器官损伤:综上所述, PDPN 在脓毒性肺损伤和肝损伤中扮演着重要角色,但 PDPN 与脓毒症相关其他器官损伤关系的研究较少。而 PDPN-CLEC2 轴在脓毒症相关炎症及器官损伤的调控机制方面已成为当下研究的热点。目前已知, PDPN-CLEC2 轴对脓毒症引起的炎症损伤是保护性的,可通过促进微血栓形成和维持血管内皮完整性发挥保护作用,但对于无菌性炎症 PDPN-CLEC2 轴则可能起到促进作用^[38]。有研究显示, PDPN 参与了对小鼠急性心肌梗死后不同阶段的炎症反应和心室重构的调控作用,使用 PDPN 中和抗体或抑制剂干预 PDPN 和 CLEC2 相互作用后,小鼠的左心室功能得到明显改善^[39]。PDPN-CLEC2 轴也促进了小鼠缺血性脑卒中后的炎症反应^[40],而尿液标本里可溶性 PDPN 的含量可作为反映肾缺血/再灌注损伤的指标之一^[41]。由此可见, PDPN 对器官损伤的调控是多方面的,但 PDPN 对脓毒症相关肾、脑、心脏等器官损伤的报道较少,因此, PDPN 在脓毒症所致器官损伤中的作用值得进一步研究。

6 针对 PDPN 的脓毒症潜在治疗策略

根据 PDPN 参与脓毒症可能的相关机制,可以通过靶向调节 PDPN-CLEC2 轴来改善脓毒症。而 CLEC2 介导的血小板活化途径独立于经典的 GPIIb/IIIa 途径,降低患者出血风险可能成为针对 PDPN-CLEC2 轴治疗脓毒症的独特优势之一。山楂凝集素(maackia amurensis lectin, MASL)通过作用于 PDPN 分子上的 $\alpha 2, 3$ -唾液酸残基而抑制肿瘤的生长和转移^[42],在癌症的治疗中得到应用^[43]。MASL 还能作用于关节软骨细胞上的 PDPN 分子,通过抑制基质金属蛋白酶和炎症细胞因子的产生减少关节软骨的破坏,因而应用于关节炎的治疗中^[43]。MASL 能抵抗胃肠道消化,方便口服给药,且毒性作用小,具有明显的应用前景。此外,体外细胞实验表明,抗 PDPN 抗体 mAb8.1.1 可减少经 LPS 处理的骨髓源性巨噬细胞对 TNF- α 的分泌。而体内注射抗 PDPN 抗体则抑制了免疫细胞向感染腹膜的浸润^[19]。另外,选择性地调节炎症系统对于防止失控的菌血症至关重要,抗 PDPN 抗体在不诱导腹腔出血的情况下调节脓毒症期间的炎症反应和免疫细胞浸润。因此,抗 PDPN 抗体可能代表了一种新的调节炎症反应和免疫细胞浸润的方式,也为脓毒症和其他相关器官损伤的治疗提供了新的可能。

7 总结与展望

人类对脓毒症的研究已经有几十年,但由于缺少对脓毒症发病机制的了解,脓毒症患者的病死率依然很高。目前,越来越多的证据表明 PDPN 在脓毒症的发生发展中具有重要作用。PDPN-CLEC2 轴不仅参与了脓毒症相关免疫血栓的形成,还可通过控制细胞因子风暴、调节免疫细胞浸润以及诱导补体抑制剂释放等途径限制脓毒症的进一步恶

化。然而, PDPN 参与脓毒症发病的确切机制仍需进一步的研究和完善。一方面, 目前尚不清楚 PDPN-CLEC2 轴是否通过平行机制限制脓毒症的器官损伤与临床严重程度, 如 PDPN-CLEC2 轴对血小板活化的调控、对炎症细胞聚集和细菌捕获的影响以及 PDPN-CLEC2 轴通过巨噬细胞依赖机制对炎症反应的调控。另一方面, 还有多种表达 PDPN 的细胞参与其中, 包括上皮细胞、间质细胞和 LECs。CLEC2 和 PDPN 调节巨噬细胞功能的多种机制及多种表达 PDPN 细胞的共同作用存在是目前研究的热点, 需要更多深入的研究, 为脓毒症的发病机制及其治疗措施提供更多理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19 (2): 117-125. DOI: 10.1089/sur.2017.278.
- [2] 张笑婷, 纪文焘, 薄禄龙, 等. 脓毒症基础研究的进展及未来方向 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 919-921. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00132.
- [3] Suzuki-Inoue K, Tsukiji N, Shirai T, et al. Platelet CLEC2: roles beyond hemostasis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44 (2): 126-134. DOI: 10.1055/s-0037-1604090.
- [4] Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, et al. Podoplanin in inflammation and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3): 707. DOI: 10.3390/ijms20030707.
- [5] Takemoto A, Miyata K, Fujita N. Platelet-activating factor podoplanin: from discovery to drug development [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36 (2): 225-234. DOI: 10.1007/s10555-017-9672-2.
- [6] Mahtab EA, Wijffels MC, Van Den Akker NM, et al. Cardiac malformations and myocardial abnormalities in podoplanin knockout mouse embryos: correlation with abnormal epicardial development [J]. *Dev Dyn*, 2008, 237 (3): 847-857. DOI: 10.1002/dvdy.21463.
- [7] Mahtab EA, Vicente-Steijn R, Hahurij ND, et al. Podoplanin deficient mice show a RhoA-related hypoplasia of the sinus venosus myocardium including the sinoatrial node [J]. *Dev Dyn*, 2009, 238 (1): 183-193. DOI: 10.1002/dvdy.21819.
- [8] Suzuki-Inoue K, Tsukiji N. Platelet CLEC2 and lung development [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4 (4): 481-490. DOI: 10.1002/rth2.12338.
- [9] Lowe KL, Finney BA, Deppermann C, et al. Podoplanin and CLEC2 drive cerebrovascular patterning and integrity during development [J]. *Blood*, 2015, 125 (24): 3769-3777. DOI: 10.1182/blood-2014-09-603803.
- [10] Tal O, Lim HY, Gurevich I, et al. DC mobilization from the skin requires docking to immobilized CCL21 on lymphatic endothelium and intralymphatic crawling [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (10): 2141-2153. DOI: 10.1084/jem.20102392.
- [11] Fuertbauer E, Zaujec J, Uhrin P, et al. Thymic medullar conduits-associated podoplanin promotes natural regulatory T cells [J]. *Immunol Lett*, 2013, 154 (1-2): 31-41. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.07.007.
- [12] Nakashima Y, Yoshinaga K, Kitao H, et al. Podoplanin is expressed at the invasive front of esophageal squamous cell carcinomas and is involved in collective cell invasion [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104 (12): 1718-1725. DOI: 10.1111/cas.12286.
- [13] Fei MX, Wang HD, Zhou ML, et al. Podoplanin influences the inflammatory phenotypes and mobility of microglia in traumatic brain injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523 (2): 361-367. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.003.
- [14] Lax S, Rayes J, Wichaiyo S, et al. Platelet CLEC2 protects against lung injury via effects of its ligand podoplanin on inflammatory alveolar macrophages in the mouse [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313 (6): L1016-L1029. DOI: 10.1152/ajplung.00023.2017.
- [15] 姜江, 荣光, 谢展利, 等. 肺泡上皮细胞平足蛋白参与调控内毒素介导的急性肺损伤 [J]. *南通大学学报 (医学版)*, 2019, 39 (2): 81-84. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2019.02.001.
- [16] Kempker JA, Martin GS. Using sepsis-3 to identify infected patients with high mortality risk [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (6): 573-575. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30118-4.
- [17] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [18] Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (4): 264-274. DOI: 10.1038/nri2956.
- [19] Rayes J, Lax S, Wichaiyo S, et al. The podoplanin-CLEC2 axis inhibits inflammation in sepsis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 2239. DOI: 10.1038/s41467-017-02402-6.
- [20] Kapur R, Semple JW. The nonhemostatic immune functions of platelets [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53 Suppl 1: S2-S6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.04.002.
- [21] 刘艳存, 柴艳芬, 姚咏明. 巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 247-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.020.
- [22] Vardon-Boune F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
- [23] Suzuki-Inoue K, Osada M, Ozaki Y. Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (2): 219-229. DOI: 10.1111/jth.13590.
- [24] Navarro-Núñez L, Langan SA, Nash GB, et al. The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC2 [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109 (6): 991-998. DOI: 10.1160/TH13-01-0060.
- [25] Obuchowska A, Standylo A, Obuchowska K, et al. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytosis lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (8): 1202. DOI: 10.3390/biom11081202.
- [26] Copeland S, Warren HS, Lowry SF, et al. Acute inflammatory response to endotoxin in mice and humans [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12 (1): 60-67. DOI: 10.1128/CDLI.12.1.60-67.2005.
- [27] Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181 (1): 176-180. DOI: 10.1086/315214.
- [28] Weber GF, Chousterman BG, He S, et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis [J]. *Science*, 2015, 347 (6227): 1260-1265. DOI: 10.1126/science.aaa4268.
- [29] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
- [30] Hitchcock JR, Cook CN, Bobat S, et al. Inflammation drives thrombosis after Salmonella infection via CLEC2 on platelets [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (12): 4429-4446. DOI: 10.1172/JCI79070.
- [31] Bourne JH, Beristain-Covarrubias N, Zuidschermoude M, et al. CLEC2 prevents accumulation and retention of inflammatory macrophages during murine peritonitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 693974. DOI: 10.3389/fimmu.2021.693974.
- [32] 林慧, 梁琦强, 蔡旗旗, 等. 脓毒症相关性肝损伤的高危因素及临床特点分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 186-191. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201118-00627.
- [33] Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis [J]. *PLoS Med*, 2012, 9 (11): e1001338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001338.
- [34] Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50 (6): 2022-2033. DOI: 10.1002/hep.23264.
- [35] Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 23. DOI: 10.1186/s40560-016-0149-0.
- [36] Kramer L, Jordan B, Druml W, et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients: a prospective multicenter study [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (4): 1099-1104. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0.
- [37] Xie ZL, Shao BJ, Hoover C, et al. Monocyte upregulation of podoplanin during early sepsis induces complement inhibitor release to protect liver function [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (13): e134749. DOI: 10.1172/jci.insight.134749.
- [38] Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, et al. Mice with a deficiency in CLEC2 are protected against deep vein thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 129 (14): 2013-2020. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742999.
- [39] Cimini M, Garikipati VNS, de Lucia C, et al. Podoplanin neutralization improves cardiac remodeling and function after acute myocardial infarction [J]. *JCI Insight*, 2019, 5 (15): e126967. DOI: 10.1172/jci.insight.126967.
- [40] Meng DY, Ma XH, Li H, et al. A role of the podoplanin-CLEC2 axis in promoting inflammatory response after ischemic stroke in mice [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39 (2): 477-488. DOI: 10.1007/s12640-020-00295-w.
- [41] Kasinath V, Yilmam OA, Uehara M, et al. Urine podoplanin heralds the onset of ischemia-reperfusion injury of the kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 (5): F957-F965. DOI: 10.1152/ajprenal.00538.2018.
- [42] Ochoa-Alvarez JA, Krishnan H, Shen YQ, et al. Plant lectin can target receptors containing sialic acid, exemplified by podoplanin, to inhibit transformed cell growth and migration [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e41845. DOI: 10.1371/journal.pone.0041845.
- [43] Krishnan H, Miller WT, Blanco FJ, et al. Src and podoplanin forge a path to destruction [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24 (1): 241-249. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.07.009.

(收稿日期: 2021-10-12)