



血小板脂质代谢* ——参与器官功能和疾病发生的途径

杨莉^{1)**} 苏桃^{2,3)**} 陈哲^{2,3)***} 陈临溪^{2,3)***}

(¹) 长江大学附属第一医院药学部, 荆州 434000; (²) 南华大学药学院药理学教研室, 衡阳 421001;

(³) 湖南环境生物职业技术学院, 衡阳 421001)

摘要 血小板是止血与血栓形成的关键效应细胞, 其内部活跃且复杂的脂质代谢网络在细胞活化、信号转导及功能调控中扮演着核心角色, 对于研究疾病的病理生理机制至关重要。目前表明, 血小板中磷脂代谢、鞘脂代谢等多条代谢途径, 深刻影响着血小板的聚集、释放及炎症反应。本综述系统地阐述了关键血小板脂质代谢通路及其功能动态调控, 脂质代谢调节血小板生成、衰老、活化等过程, 进一步解析了血小板脂质代谢与其他细胞相互作用, 揭示了血小板脂质代谢与生殖系统、骨关节系统、中枢神经系统及肠道微生物群的关系, 探讨了血小板脂质代谢与糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、免疫血小板减少症及代谢综合征、血栓性疾病等的密切关联, 梳理了相关药物对血小板脂质代谢的影响, 包括中药及天然产物。最后, 本文展望了脂质代谢靶向干预应用前景及面临的挑战, 以期为进一步理解血小板病理生理机制, 发现新的疾病特异性脂质标志物和药物靶点, 制定疾病的治疗策略提供新的视角与理论依据。

关键词 血小板, 脂质代谢, 相互作用, 疾病, 药物

中图分类号 Q255, Q493

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0173

CSTR: 32369.14.pibb.20260173

血小板来源于巨核细胞, 被视为无核的、功能单一的止血细胞。然而, 近年研究发现, 血小板拥有复杂且活跃的代谢系统, 尤其是脂质代谢系统, 对其从静息状态到活化状态的转变至关重要^[1]。血小板脂质组是一大类疏水性和两亲性小分子家族, 在血小板的结构、代谢和信号功能中扮演着核心角色^[2]。例如, 血小板活化会导致其中约20%的脂质组发生显著改变, 主要影响含有花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的种类^[3]。随着脂质组学、代谢流分析等技术的发展, 对血小板脂质代谢网络的认知不断深化。例如, 对静息和活化状态下的血小板进行全面的脂质组学分析, 由凝血酶激活血小板导致了血小板脂质组的显著变化, 溶血磷脂酰肌醇、氧化脂类如血栓素B2(thromboxane B2, TXB2)、羟基十七碳三烯酸(hydroxyheptadecatrienoic acid, HHT)、羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE)等显著上调, 而溶血磷脂酰乙醇胺、多不饱和脂肪酸和磷脂酰肌醇则下调^[4]。脂质代谢的异常与动

脉粥样硬化、急性冠脉综合征、糖尿病等疾病的发生发展密切相关^[5-7]。这些发现强调了血小板脂质代谢紊乱在疾病发生中的关键作用。随着研究的深入, 靶向血小板脂质代谢的特定调节因子, 已成为开发兼具抗血栓和抗炎作用的治疗靶点的重要方向。本文围绕血小板脂质代谢的核心途径、调控机制、功能效应、相互作用及其在疾病中的意义进行综述。

* 湖南省自然科学基金区域联合基金(2024JJ7432), 郴州国家可持续发展议程创新示范区建设专项(2023sfq05), 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心慢病管理研究项目(GWJJMB202510021162), 国家自然科学基金(82404631), 湖南省自然科学基金(2024JJ5346), 中国博士后科学基金(2023M741607)和南华大学博士科研启动基金(5525QD034)资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

陈哲 Tel: 0734-8281587, E-mail: chenazhe@usc.edu.cn

陈临溪 Tel: 0734-8281587, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

收稿日期: 2026-04-04, 接受日期: 2026-06-12

1 血小板脂质代谢的核心途径与关键分子

1.1 血小板脂质组的组成与功能

血小板膜结构十分复杂,膜上富含多种脂质,包括磷脂类、鞘脂类、固醇酯类和脂肪酸类等。最丰富的磷脂是氨基磷脂即磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺,以及鞘磷脂(sphingomyelin, SM)。磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)位于外叶,而氨基磷脂面向细胞质。质膜上的氨基磷脂转运是血小板活化、老化和凋亡的关键过程。血小板脂质组的组成并非一成不变,其动态修饰与多种血栓炎症性心血管疾病的发生发展密切相关^[1]。血小板脂质代谢的失衡也与2型糖尿病、肥胖和肝脏疾病等代谢紊乱紧密相连^[8]。

1.2 血小板关键脂质代谢通路及其功能动态调控

血小板活化时,其膜磷脂代谢被迅速激活,生成一系列关键的信号脂质,引发聚集和分泌过程。磷脂酶C(phospholipase C, PLC)和磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)是此过程中的核心酶。胞质型PLA2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2)被激活后,催化膜磷脂释放AA,继而在环氧合酶(cyclooxygenase, COX)等参与下生成前列腺素(prostaglandin, PG)、血栓素、羟基和二羟基脂肪酸,包括白三烯(leukotriene, LTs),琥珀酸受体(G protein-coupled receptor 91, GPR91)被激活后可促进cPLA2的磷酸化,从而增加游离AA^[9]。血小板活化后,PLC水解膜磷脂产生二酰甘油和肌醇三磷酸,后者增加细胞内钙离子浓度,从而触发血小板活化^[1]。此外,磷脂酶D途径也参与其中,它水解PC生成磷脂酸,可进一步转化为二酰甘油,或自身作为信号分子发挥作用^[3]。这些由磷脂代谢产生的信号脂质,如血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)和12-HETE,正反馈增加血小板聚集^[9-10]。膜联蛋白A7(annexin A7, ANXA7)在依赖于血小板膜糖蛋白VI(platelet glycoprotein VI, GPVI)的血小板激活过程中发挥着作用;缺乏ANXA7, TXA2和12(S)-HETE生成显著减少^[11]。研究显示,酰基甘油激酶(acylglycerol kinase, AGK)通过其激酶活性,促进整合素激活蛋白(Talin-1)Ser425磷酸化,影响整合素 α IIb β 3(integrins α IIb β 3, α IIb β 3)介导的双向信号通路,从而增强血小板活化和动脉血栓形成^[12]。

鞘脂代谢在调节血小板应激反应和细胞间通讯中发挥关键作用。SM在酸性鞘磷脂酶(acid

sphingomyelinase, ASM)等酶的作用下水解,产生神经酰胺(ceramides, Cers)和PC,后者可参与血小板凋亡样过程和促凝微粒的释放^[1]。血小板活化时,ASM迅速转位至细胞外膜,其产生的Cers能促进膜微域(如脂筏)的重组,这有利于整合素 α IIb β 3的激活和下游信号复合物的组装,从而增强血小板的聚集能力^[1]。Cers可被进一步代谢为鞘氨醇,最终在鞘氨醇激酶的作用下生成1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P),血小板可快速合成S1P并大量储存,在活化时迅速释放^[13]。sphk2缺陷小鼠的血小板显示出激动剂诱导的TXA2释放缺陷,抑制TXA2的形成可抑制凝血酶介导的血小板源性S1P的释放^[1]。释放的S1P通过自分泌或旁分泌方式与其G蛋白偶联受体结合,调控血小板活化,引发促炎和抗炎反应,影响血管和疾病^[13]。因此,靶向S1P可能为未来治疗提供新策略。

脂筏是血小板膜的一部分,与细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的释放有关,是富含胆固醇和鞘脂的膜的微结构域。cPLA2参与了蛋白酶激活受体4和GPVI触发后产生的一种独特的类固醇的生成过程^[2]。获得性血小板功能障碍也可能与脂质组变化有关。实验表明,除了糖酵解之外,一碳代谢作为一个中心枢纽,能够将代谢物分布到不同的代谢途径中,以促进血小板的激活^[14]。血小板活化时脂质发生的显著改变,可能进一步改变重塑脂筏的微环境,影响信号蛋白的聚集和激活^[4]。因此,脂筏对于血小板的高效活化和血栓形成至关重要。

AA主要通过COX-1途径代谢,首先转化为前列腺素H₂(prostaglandin H₂, PGH₂),随后在血栓烷合酶作用下生成TXA2。此外,琥珀酸以及两种合成的非代谢型GPR91激动剂能促进12-HETE和TXA2的合成,从而增强血小板聚集^[9]。研究发现,由非典型趋化因子受体3/趋化因子受体7(atypical chemokine receptor 3/C-X-C chemokine receptor 7, ACKR3/CXCR7)产生的独特调节作用,使AA、12-HHT、TXA2及通过12-脂肪氧化酶(12-lipoxygenase, 12-LOX)生成的12-HETE均有所减少,影响了致动脉粥样硬化的脂质的生成^[10]。上述研究揭示了AA代谢网络的复杂性和可调控性,为开发新型抗血栓策略提供了思路。脂质代谢通路如图1所示。

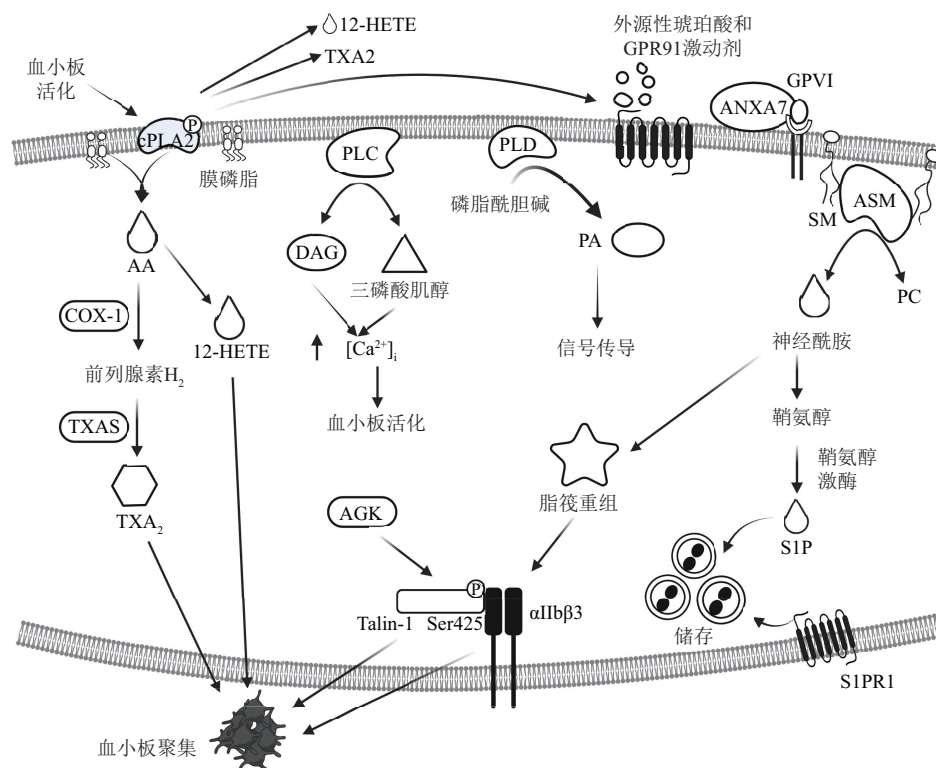


Fig. 1 Key lipid metabolic pathways in platelets and their functional regulation

图1 血小板关键脂质代谢通路及其功能调控

cPLA2: 胞质型磷脂酶A2 (cytosolic phospholipase A2); AA: 花生四烯酸 (arachidonic acid); COX-1: 环氧合酶1 (cyclooxygenase-1); TXAS: 血栓素A合酶 (thromboxane A synthase); TXA₂: 血栓素A₂ (thromboxane A₂); 12-HETE: 12-羟基二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acid); PLC: 磷脂酶C (phospholipase C); DAG: 二酰甘油 (diacylglycerol); [Ca²⁺]_i: 细胞内钙离子浓度 (intracellular Ca²⁺ concentration); PLD: 磷脂酶D (phospholipase D); PA: 磷脂酸 (phosphatidic acid); AGK: 酰基甘油激酶 (acylglycerol kinase); Talin-1: 整合素激活蛋白; αIIbβ3: 整合素αIIbβ3 (integrins αIIbβ3); GPR91: 琥珀酸受体 (G protein-coupled receptor 91); ANXA7: 膜联蛋白A7 (annexin A7); GPVI: 血小板膜糖蛋白VI (platelet glycoprotein VI); SM: 鞘磷脂 (sphingomyelin); ASM: 酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase); PC: 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine); S1P: 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate); S1PR1: 1-磷酸鞘氨醇受体1 (sphingosine 1-phosphate receptor 1)。

2 脂质代谢调控血小板生理功能

2.1 脂质代谢与血小板生成

血小板脂质组在一定程度上受乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl-coA carboxylase, ACC) 驱动的从头脂质合成的调节, 对于血小板的生成和功能至关重要^[3]。骨髓中瘦素受体基质细胞通过合成C-X-C基序趋化因子配体14 (C-X-C motif chemokine ligand 14, CXCL14), 重塑巨核细胞的脂质代谢来促进血小板的形成, 增加脂肪酸转运蛋白的表达, 使巨核细胞可利用更多的循环多不饱和脂肪酸^[15]。此外, 血小板的高反应性和高脂血症显著影响动脉粥样硬化的形成, 天然低密度脂蛋白与氧化型低密

度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 的结合会引发轻微的血小板激活, 并可能使血小板对其他血小板激动剂产生敏感性^[16]。通过改变血小板SM的含量可以提高血小板输注效率, 从而改善血小板制品的质量^[17]。因此, 脂质代谢与血小板生成之间的关系为相关疾病的治疗提供了新的视角。

2.2 脂质代谢与血小板衰老

血小板在储存期间的脂质代谢变化以及脂肪酸代谢的不足, 可能限制血小板的保存寿命和功能^[18]。在体内, 血小板的生成也受到脂质代谢的严格调控。此外, 较大的血小板通常具有更高的酶活性和代谢活性, 血栓形成潜力也更高, 血小板参

数如平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 在血脂异常患者中显著升高, 并与特定的脂质参数呈正相关, 这可能是脂质代谢紊乱加速血小板衰老或促进更具反应性血小板亚群生成的表现^[19]。因此, 脂质代谢影响着血小板的生成与衰老。

2.3 脂质代谢与血小板活化

血小板被激活后, 可释放多种脂质, 以旁分泌方式与炎症细胞相互作用^[1]。据报道, 登革病毒感染期间, 活化的血小板会与单核细胞聚集, 并部分依赖血小板产生的巨噬细胞移动抑制因子等信号, 诱导单核细胞内脂滴的生物合成, 进而促进前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎症介质的分泌, 血小板黏附也是血小板介导单核细胞脂质代谢调节的重要环节^[20]。在代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 中, 血小板参与免疫细胞招募和细胞因子诱导的肝损伤, 脂毒性导致肝脏血小板聚集、黏附和活化, 从而启动免疫炎症反应^[21], 血小板中线粒体的脂肪酸氧化能力降低, 抑制氧化磷酸化复合物 II/III/IV 亚基的表达和活性, 减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产生, 并诱导线粒体活性氧类产生^[22]。血小板来源的细胞外囊泡 (platelet-derived extracellular vesicles, pEVs) 可将功能受损的线粒体从血小板转移至肝细胞, 导致脂滴结合线粒体形成功能障碍和脂滴代谢异常, 影响肝细胞脂质代谢, 导致脂质过度积累^[22-23]。这提示, 通过特异性抑制 pEVs 的产生和释放, 或者通过靶向 pEVs 并抑制其摄取, 可能缓解代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 的进展。磷脂成分及固醇调节元件结合蛋白 1 与肝脂肪生成有关^[24]。这些机制显示, 血小板通过脂质代谢产物和囊泡进行细胞间通讯在血栓炎症性疾病中的核心作用。CXCR7 激动剂调节了肝素诱导的血小板减少症的血小板和中性粒细胞活化, 以及血栓炎症性脂质的产生^[10]。高脂血症时, 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 及相关途径介导由高脂肪饮食和 oxLDL 引起的血小板过度活跃引起的血栓形成前状态^[7]。与之相反, 载脂蛋白 C3 是脂蛋白衍生的促血栓血小板功能抑制剂^[25]。脂质组变化部分受 ACC 驱动的新生脂肪生成调节, 它涉及血小板的各种病理状况^[3]。

据报道, 内质网-脂滴-线粒体相互作用调控动

物脂质代谢^[26], 脂滴与线粒体的转运可能是双向的^[27]。在肺损伤小鼠模型中, 血小板向白细胞的线粒体转移, 可导致增加白细胞黏附到损伤的微血管内皮^[28]。研究发现, 富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 参与减少线粒体膜的极化并增加脂质积累^[29], 推测血小板的线粒体转移可能与脂质代谢相关。综上, 血小板通过其脂质代谢产物, 在血小板活化、线粒体及脂滴的相互作用、免疫炎症及相关疾病中发挥作用。

3 血小板通过脂质代谢与其他细胞相互作用

血小板的聚集还涉及血小板与细胞的相互作用, 如中性粒细胞、单核细胞和 T 细胞^[1]。血小板黏附和来自登革病毒感染血小板的巨噬细胞迁移抑制因子的联合信号传导可诱导单核细胞中的脂滴生物生成和 PGE2 合成^[30]。登革病毒感染中, 病毒激活的血小板与单核细胞聚集, 并引发单核细胞内脂滴的生物合成, 促进炎症介质分泌^[20]。因而, 血小板可与白细胞的相互作用影响炎症及免疫反应。

在人类免疫缺陷病毒 1 型感染中, 与无血小板的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 相比, 血小板-NK 细胞聚集物表现出过度活化, 脂滴积累增多, 过度活跃的血小板以及血小板-NK 细胞复合体的形成, 会导致疾病的发展以及免疫系统的炎症反应^[31]。另外, 血小板通过释放细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 与其他血细胞进行作用。血小板衍生的 EVs 携带蛋白质、核酸和脂质等, 传递给内皮细胞、基质细胞和免疫细胞, 从而促进血管生成、免疫抑制和重塑肿瘤微环境^[32]。oxLDL 通过血小板表面的 CD36 等受体激活血小板, 继而释放血小板因子 4 等物质影响脂蛋白代谢和泡沫细胞形成^[16]。细胞间黏附分子 1 和单核细胞衍生的细胞微泡可作为早期动脉粥样硬化血栓预后的生物标志物^[33]。

综上所述, 血小板通过脂质代谢和脂质信号分子, 在协调不同血细胞功能、驱动血栓炎症反应中处于重要地位, 特别是血小板与白细胞相互作用, 在血栓炎症反应中发挥重要作用。

4 血小板通过脂质代谢与器官功能相互影响

4.1 血小板脂质代谢与生殖系统

研究表明, 向公羊附睾内注射 PRP, 能通过增强抗氧化能力、改善线粒体功能和促进脂质重塑等

方式显著改善精子质量, 可能归因于 PRP 提供的更高 ATP 分泌量^[34]。抗磷脂综合征典型表现为生殖损害, 可能与患者体内的血小板活化增强, PLA2 活性升高有关^[35]。白细胞与血小板相互作用是脂氧素 A4 最重要的合成途径之一, 脂氧素 A4 水平不足会导致母体血管重塑异常, 对胎儿生长和妊娠维持产生负面影响, 高水平脂氧素 A4 可能致早孕流产, 其水平在妊娠晚期升高, 促进血管重塑和胎盘分离^[36]。揭示了血小板及脂质对生殖系统组织代谢和功能的调节潜力。

4.2 血小板脂质代谢与骨关节系统

在骨骼方面, 骨髓微环境中可以通过脂质代谢来促进血小板生成^[15]。此外, 他汀类药物会改变血小板的脂质组学特征, 可能对急性冠脉综合征患者血小板功能和止血有影响, 间接影响骨骼系统的血管供应和代谢^[5]。血小板衍生的 S1P 通过 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子 3 促成骨细胞中白介素-1 β 生成^[37], 也可通过磷脂酰肌醇 3 激酶、丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶和核因子 κ B 通路促成骨细胞中白介素-6 表达^[38]。金钱草通过前列腺素 E1 (prostaglandin E1, PGE1) 及 PGE2 对滑膜血小板聚集有双重影响, 在滑膜疾病中有治疗潜力^[39]。血小板来源微颗粒显著促进了间充质干细胞向软骨的归巢, 促进了软骨再生^[40]。这提示, 血小板脂质代谢可能通过旁分泌或内分泌方式, 影响骨关节的炎症、修复与代谢过程。

4.3 血小板脂质代谢与中枢神经系统

据报道, 血浆脂解作用增强以及血浆和脑脊液中信号脂质如血小板活化因子的改变, 提示脂质代谢与能量稳态改变可能与慢性偏头痛的异常相关^[41]。阿尔茨海默病中, 载脂蛋白 E ϵ 4 (apolipoprotein E ϵ 4, APOE ϵ 4) 携带者的血小板和淋巴细胞存在生物能应激状态, APOE ϵ 4 介导 PPAR 和维生素 D 受体/类视黄醇 X 受体信号下调, 可能导致 APOE ϵ 4 携带者淋巴细胞中炎症通路上调^[42]。来自三文鱼和酸奶的磷脂可以通过调节血小板活化因子受体, 降低星形胶质细胞的活化、减少活性氧类生成和细胞外 β 淀粉样蛋白累积, 对神经表现出抗炎保护特性^[43]。此外, 血小板在细胞应激下将线粒体转移到巨噬细胞, 在脊髓损伤模型中, 能够通过调节能量和脂质代谢, 导致神经再生和髓鞘再生, 最终促进运动功能恢复^[44]。这些发

现揭示了血小板脂质代谢作为外周与中枢神经系统相同的代谢途径, 在头痛、神经退行性疾病和神经损伤中具有重要意义。

4.4 血小板脂质代谢与肠道微生物群的交互作用

血小板反应性与肠道微生物群的关联大多涉及脂质代谢, 尤其是类花生酸家族, 包括前列腺素和白三烯, 发现了“类固醇激素生物合成”脂质代谢途径^[45]。有文献综述了肠道菌群衍生物三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 通过脂质代谢、泡沫细胞形成、内皮功能障碍 (通过炎症、氧化应激和焦亡)、血小板高反应性增强以及血管内皮组织因子的上调和激活诱导动脉粥样硬化和血栓形成^[46]。此外, 饮食干预可以调节这种交互作用。例如, 橄榄渣的极性脂质提取物含有血小板活化因子抑制剂, 可以减少动物的动脉粥样硬化, 提示通过调整饮食方面微生物代谢来改善血小板功能具有潜在价值^[47]。这表明肠道微生物与血小板脂质代谢紧密相关, 可为疾病的防治提供新思路。

综上所述, 血小板通过脂质代谢影响着血小板的活化与聚集等进而影响器官功能, 这些器官系统大多与炎症反应、线粒体功能、能量代谢以及脂质重塑密切相关。血小板脂质代谢在不同的器官中均发挥着重要作用, 具有重要意义。

5 血小板脂质代谢异常与疾病的关联及相关药物研究

5.1 糖尿病患者血小板脂质代谢及功能变化

2 型糖尿病患者的血小板常表现为过度活化, MPV 和血小板分布宽度在 2 型糖尿病患者中增加^[6], 可能作为糖尿病血管病变的早期检测和预测的生物标志物。白藜芦醇在减少脂质过氧化方面发挥作用, 其诱导的血小板代谢抑制和 TXA2 释放减少可能导致 2 型糖尿病患者血小板功能和血栓形成的降低^[48]。血小板衍生的脂质类物质能够诱导胰岛细胞的脂质代谢来促进胰岛素分泌, 且 20-HETE 为促进 β 细胞功能的主要因素, 20-HETE 水平会随着年龄的增长而下降^[49]。

5.2 血小板脂质代谢在代谢相关的脂肪性肝病及胆汁酸代谢中的作用

MAFLD 是肝脏对肝细胞内脂质过度积累的炎症反应, 血小板参与免疫细胞募集和细胞因子诱导

的肝损伤, 抗血小板药物可能中断这种级联并预防及改善 MASH^[21]。在 MAFLD 中, 肠道菌群通过多种途径在调节肝脏氧化应激中发挥重要作用, 如改变胆汁酸结构影响脂质代谢的信号级联反应, 调节 TMAO 代谢, 激活血小板功能等而影响 MASH 进展的致病因素^[50]。研究表明, 通过血小板中特异性抑制 pEVs 的生成和释放或摄取, 可能缓解 MASH 的进展^[22]。在原发性干燥综合征合并血小板减少症的患者中, 胆汁酸代谢紊乱可能与血小板生成或破坏异常有关^[51]。此外, 血小板有助于调节脂肪组织代谢和肝功能, 还与代谢紊乱的发展有关^[8]。血小板是否及如何感应胆汁酸信号, 从而影响血栓形成或代谢性疾病进程, 值得深入探索。

MAFLD 小鼠肝脏中, 伴随 S1P 水平升高的血管生成被诱导, 且 S1P 促进肝脏纤维化, 靶向 S1P 成为治疗 MAFLD 中肝纤维化的新型治疗策略^[52]。S1P 通过可诱导肝细胞癌的晚期肿瘤表型, 参与肝细胞癌转移^[53]。提示 S1P 与肝脏疾病有关联, 在其他疾病中还可能作为生物标志物。据报道, S1P 是脓毒症患者 28 d 死亡的独立影响因素, 可有效预测患者预后^[54]。雌激素受体阳性乳腺癌中 S1P 是一种可能的治疗策略, 即使是在激素治疗耐药患者中也适用^[55]。此外, S1P 是判断结肠癌患者术后差的生物标志物^[56], 或可以作为诊断早期结直肠癌的生物标志物^[57]。针对 S1P 代谢酶和/或信号通路的研究可能有助于克服或至少缓解多种脑部疾病^[58]。

5.3 血小板脂质代谢与免疫性血小板减少症及代谢综合征的关联

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 的部分患者同时患有动脉粥样硬化甚至梗死^[59]。ITP 患者中高脂血症、其他代谢疾病包括心、脑动脉粥样硬化或梗死、高血压、2 型糖尿病的比例很高。高脂血症与 ITP 的严重出血和治疗难治性有关, 而他汀类药物可以减轻出血严重程度, 促进 ITP 治疗, 同时改善 ITP 患者的高脂血症^[59]。代谢组学分析发现, 与新诊断的 ITP 患者相比, 慢性 ITP 患者在与之相关的代谢途径中存在显著异常, 尤其是鞘脂代谢、鞘脂信号通路、硫胺素代谢和色氨酸代谢, 阿托伐他汀显著提高了皮质类固醇抵抗性 ITP 患者骨髓内皮祖细胞的数量和功能, 提示脂质代谢在 ITP 的发生发展中扮演着重要角色, 并发现了一种潜在的预测 ITP 治疗反应的生物标志物^[60]。

5.4 血小板脂质代谢与血栓性疾病的关联

疫苗诱导的免疫性血栓性血小板减少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) 的患者脂质特征与胰岛素抵抗表型的相似性表明可能存在代谢敏感性, VITT 的血栓形成潜力高于标准静脉血栓栓塞症^[61]。此外, 在新型冠状病毒感染患者的血小板脂质组中观察到醚磷脂显著减少和神经节苷脂水平升高, 这可能与病毒传播和血栓并发症的发生有关^[62]。综上, 血小板脂质代谢在器官系统及疾病中对血小板血栓的影响及其作用机制存在差异 (表 1)。

Table1 Impact and mechanisms of platelet lipid metabolism on platelet and thrombosis in organ systems and diseases

表1 血小板脂质代谢在器官系统及疾病中对血小板和血栓的影响及其机制

器官系统及疾病	血小板脂质代谢对血小板和血栓的影响	作用机制	参考文献
骨关节运动系统	促进血小板生成	表达瘦素受体的细胞通过产生 CXCL14 调节巨核细胞的脂质代谢来促进血小板生成	[15]
高脂血症	血小板过度活化, 引起血栓	PPAR α 在血小板中被上调, 并通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶 B、脂肪酸 β 氧化和 NAD (P) H 氧化酶途径引起血栓形成前状态	[7]
心血管疾病	抑制血栓风险	载脂蛋白 C3 通过调节蛋白激酶 B 和血管扩张刺激蛋白信号通路、干扰肌动蛋白细胞骨架重塑, 介导抗聚集作用, 因此可能抑制血栓形成的风险	[25]
MAFLD	血小板激活	肠道微生物群通过调节 TMAO 代谢刺激血小板聚集和活化, 调节肝脏氧化应激	[50]
2 型糖尿病	血小板过度活化	MPV 和血小板分布宽度增加, 此变化可能与较高的血栓形成潜力相关, MPV 是血小板反应性的标志物	[63]
ITP	减少严重出血	高脂血症与 ITP 的严重出血和治疗难治性有关, 他汀类药物可减轻血小板减少症和出血严重程度	[59]

			续表1
器官系统及疾病	血小板脂质代谢对血小板和血栓的影响	作用机制	参考文献
血栓性疾病-VITT	活化血小板	磷脂酰丝氨酸和Cers类物质升高, 同时缩醛磷脂和酰基肉碱类物质减少, 使VITT的血栓形成潜力高于标准静脉血栓栓塞症	[61]
血栓性疾病-COVID-19	形成血栓	血小板中醚磷脂显著减少和单唾液酸二己糖神经节苷脂水平升高, 可能与血栓并发症的发生有关	[62]

CXCL14: C-X-C基序趋化因子配体14; PPAR α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α); MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease); TMAO: 三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide); MPV: 平均血小板体积 (mean platelet volume); ITP: 免疫血小板减少症 (immune thrombocytopenia); VITT: 疫苗诱导的免疫性血栓性血小板减少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia); Cers: 神经酰胺 (ceramides); COVID-19: 新型冠状病毒感染 (coronavirus disease 2019)。

5.5 血小板脂质代谢相关药物研究

替格瑞洛已被证明可改变血小板细胞质膜以及脂筏的脂质成分^[64]。他汀类药物可显著改变冠状动脉疾病患者的血小板脂质组^[5]。传统中药制剂如活血通瘀胶囊可调节脂质代谢抑制阿司匹林抵抗大鼠的血小板聚集和血栓形成^[65] (图2)。此外, 一些天然化合物如咖啡酸, 通过脂质代谢延长血小板的保存期限并保持其疗效^[66]。食用富含血小板活化因子抑制剂的饲料养殖的低脂鱼, 对于超重成年人调节止血和血栓有益^[47] (图3)。当前抗栓治疗的局限在于如何平衡靶点选择性与出血风险, 药物抵抗问题不容忽视。研究血小板脂质代谢网络,

对于未来克服现有药物的局限性至关重要。12-LOX 选择性抑制剂 ML355 能减少血栓且不延长止血期, 其可能代表一类新的抗血小板治疗^[67-68]。1-氨基环苯双磷酸在体外强效且选择性地抑制 ASM, 能减少肿瘤细胞中血小板和 ASM 引起的粘连^[69]。分泌型 PLA2 与脂质密切相关, 有潜力成为肿瘤中有价值的生物标志物及治疗靶点, 但其促癌作用或抑癌作用并非统一^[70]。多糖蛋白复合物可同时作用于 P2Y 嘌呤受体 12 (P2Y purinoceptor 12, P2Y12)、COX-1 和蛋白酶激活受体 1, 具有良好的抗血小板作用, 未引发凝血病或细胞毒性^[71]。血小板中线粒体介导的功能变化可能揭示出血性创

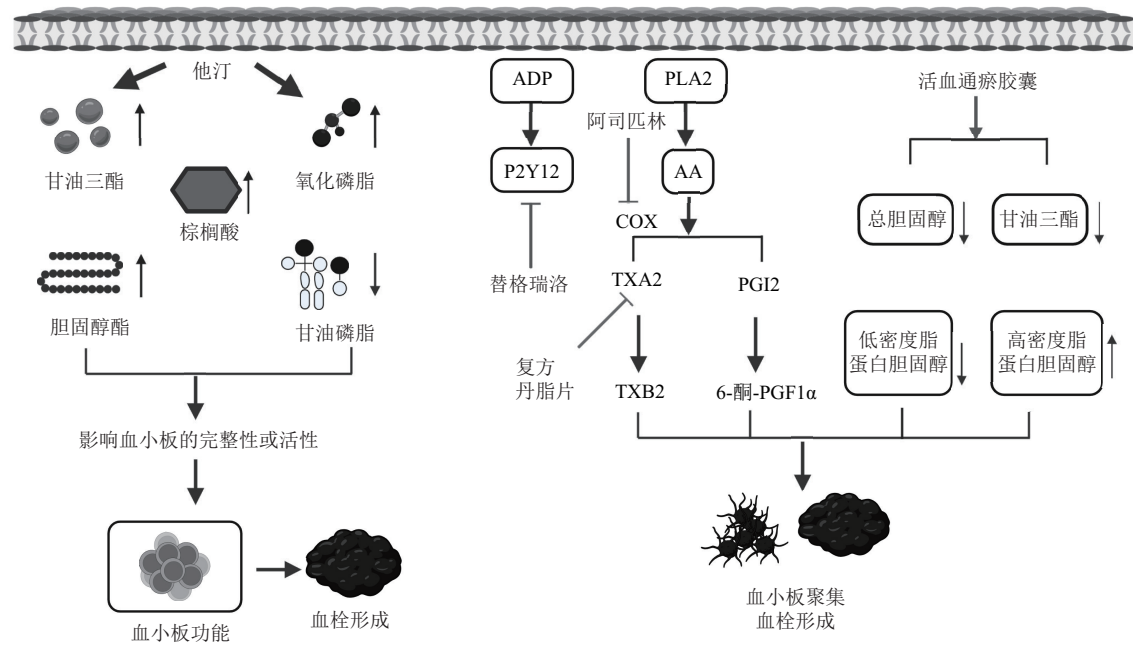


Fig. 2 Interaction between platelet lipid metabolism and drugs—statins and traditional Chinese medicine preparations
图2 血小板脂质代谢与药物的相互作用——他汀类药物及传统中药制剂
ADP: 二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate); PLA2: 磷脂酶A2 (phospholipase A2); P2Y12: P2Y嘌呤受体12 (P2Y purinoceptor 12); AA: 花生四烯酸 (arachidonic acid); COX: 环氧化酶 (cyclooxygenase); TXA2: 血栓素 A2 (thromboxane A2); TXB2: 血栓素 B2 (thromboxane B2); PGI2: 前列环素 (prostacyclin); 6酮PGF1 α : 6-酮-前列腺素F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α); $\perp$: 抑制。

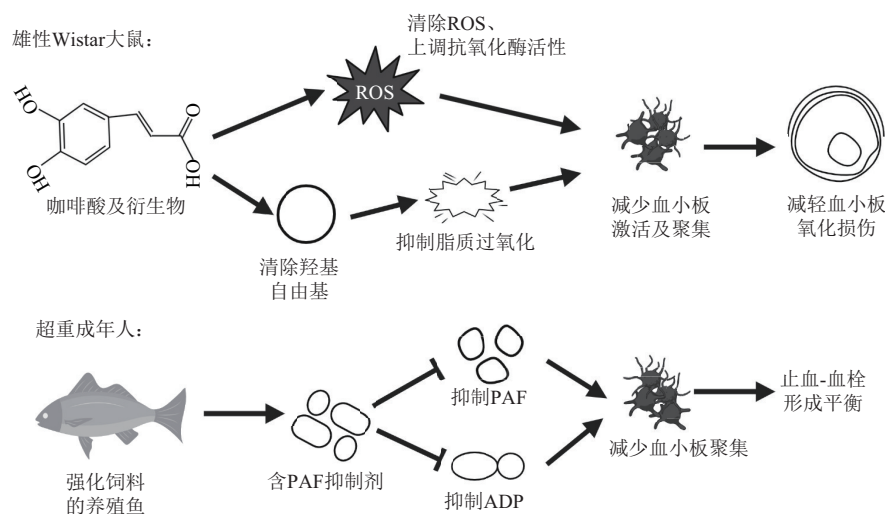


Fig. 3 Interaction between platelet lipid metabolism and drugs—natural compounds and food categories

图3 血小板脂质代谢与药物的相互作用——天然化合物及食品类

PAF: 血小板活化因子 (platelet-activating factor); ADP: 腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。

伤患者管理中新治疗靶点^[72]。HETE磷脂的含量增加是抗磷脂综合征患者血小板中的PLA活性的潜在标志物^[35]。研究表明,沙格雷酯和/或瑞舒伐他汀治疗可能在高脂血症致肾病患者中改善慢性肾病的进展^[73]。复方丹脂片可能抑制TXA₂水平、血小板聚集和血栓形成,而对大鼠脑缺血损伤具有保护作用,且不会增加出血风险,提示其可作为传统抗血小板药物的补充或替代^[74]。综上提示,靶向血小板脂质代谢的药物研发正从基础科学向临床转化,未来可研究脂质代谢物作为血小板活性的潜在标志物。以12-LOX抑制剂为代表的药物,以及以PLA或ASM为靶点的新型药物具有抗血栓潜力,抗血栓治疗靶向脂质代谢通路为未来治疗提供了方向。

多种天然活性成分能够通过干预脂质代谢关键环节来调节血小板功能。例如,红景天苷调节脂质代谢和减弱血小板聚集而具有抗动脉粥样硬化作用^[75]。褐藻糖胶可通过调节血脂来降血脂、抗动脉粥样硬化,抗凝血和调节血小板活化来预防血栓形成,促进血栓溶解^[76]。此外,多不饱和脂肪酸,特别是 ω -3脂肪酸系的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,可调节血小板稳态,降低血栓风险^[77]。因而,在天然产物中寻找有治疗作用的活性成分,是未来药物研发的一个重要方向。

6 总结与展望

血小板不仅是止血与血栓形成的关键效应细

胞,也参与免疫调节,且对脂质代谢功能状态调控发挥重要作用。本文综述了脂质代谢与血小板从静息到活化、聚集乃至分泌与炎症免疫的全过程息息相关,与其他细胞及器官疾病均有着密切联系。血小板脂质代谢的失调与血栓形成与炎症反应密切相关,涉及动脉粥样硬化、糖尿病、血栓与炎症性疾病发生发展的重要环节,并深刻影响心血管、肝脏及免疫系统的稳态。然而,血小板与脂质代谢的研究仍面临诸多挑战。如胰岛素会抑制血小板的活性,或是接触胰岛 β 细胞时血小板受到有限且可能短暂的激活,血小板可能参与对高血糖水平的全身反应或直接与胰腺 β 细胞相互作用^[49],此外,脂质代谢改变与胰岛素抵抗有关^[78]。提示未来可探究糖尿病患者中,胰岛素变化如何影响血小板脂质代谢,血小板脂质代谢如何参与调节胰岛素平衡。脂滴与线粒体的转运可能是双向的,提示可能为复杂动态网络,与能量代谢密切相关。另外,脂滴-线粒体相互作用调控脂质代谢,而自噬在肝脏是保护功能还是促进肝病的发生目前存在分歧。乙醇诱导的自噬作为保护机制,可能是通过选择性降解受损线粒体和过量脂滴来实现,从而减弱酒精诱发的肝损伤^[79]。推测线粒体的自噬与脂滴相互作用或可作为未来研究方向,期望精准靶向脂质分子或进行自噬定量评估,为疾病提供治疗策略。关于SIP在大脑中的神经保护/神经毒性作用的对比性发现,鞘氨醇-1-磷酸裂解酶1受抑时Cers发挥作用,但另

发现 Cers 水平并未升高^[58], 提示可能是具有代偿通路的复杂网络, 可对多靶点干预开展进一步研究。

解析血小板脂质代谢网络及其与免疫细胞等代谢的相互影响, 以及深入研究血小板脂质代谢与其他细胞、器官功能的交互机制, 有助于发现新的疾病特异性脂质标志物和药物靶点。未来可对以脂质代谢作为靶点的药物进行结构修饰, 从而提高选择性或可为安全性及有效性提供研究方向。还可探索如何将药物精准递送至循环血小板从而更安全有效, 以及通过综合患者的血小板脂质组学数据、遗传背景和临床信息, 为患者定制最有效的个体化抗栓治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Manke M C, Ahrends R, Borst O. Platelet lipid metabolism in vascular thrombo-inflammation. *Pharmacol Ther*, 2022, **237**: 108258
- [2] Chicanne G, Darcourt J, Bertrand-Michel J, *et al*. What can we learn from the platelet lipidome?. *Platelets*, 2023, **34**(1): 2182180
- [3] Piroton L, de Cartier d'Yves E, Bertrand L, *et al*. Platelet lipidomics and *de novo* lipogenesis: impact on health and disease. *Curr Opin Hematol*, 2024, **31**(5): 217-223
- [4] Cebo M, Calderón Castro C, Schlotterbeck J, *et al*. Untargeted UHPLC-ESI-QTOF-MS/MS analysis with targeted feature extraction at precursor and fragment level for profiling of the platelet lipidome with *ex vivo* thrombin-activation. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **205**: 114301
- [5] Harm T, Frey M, Dittrich K, *et al*. Statin treatment is associated with alterations in the platelet lipidome. *Thromb Haemost*, 2023, **123**(6): 585-596
- [6] Liu W, Zhu J, Cheng J, *et al*. Relationship between platelet index and lipid metabolism, coagulation function, and inflammation in diabetic patients. *Clin Lab*, 2024, **70**(1): 119-124
- [7] Li L, Zhou J, Wang S, *et al*. Critical role of peroxisome proliferator-activated receptor α in promoting platelet hyperreactivity and thrombosis under hyperlipidemia. *Haematologica*, 2022, **107**(6): 1358-1373
- [8] Kolczyńska-Matysiak K, Kassouf T, Stegner D, *et al*. Platelets in the regulation of glucose and lipid metabolism—functions beyond the maintenance of vascular integrity are being revealed. *FEBS J*, 2025, **292**(19): 4992-5007
- [9] Tang X, Fuchs D, Tan S, *et al*. Activation of metabolite receptor GPR91 promotes platelet aggregation and transcellular biosynthesis of leukotriene C₄. *J Thromb Haemost*, 2020, **18**(4): 976-984
- [10] Cebo M, Dittrich K, Fu X, *et al*. Platelet ACKR3/CXCR7 favors antiplatelet lipids over an atherothrombotic lipidome and regulates thromboinflammation. *Blood*, 2022, **139**(11): 1722-1742
- [11] Manke M C, Geue S, Coman C, *et al*. ANXA7 regulates platelet lipid metabolism and Ca²⁺ release in arterial thrombosis. *Circ Res*, 2021, **129**(4): 494-507
- [12] Zhang P, Jiang H, Yang M, *et al*. AGK potentiates arterial thrombosis by affecting talin-1 and α IIb β 3-mediated bidirectional signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, **43**(6): 1015-1030
- [13] Tolksdorf C, Moritz E, Wolf R, *et al*. Platelet-derived S1P and its relevance for the communication with immune cells in multiple human diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(18): 10278
- [14] Ghatge M, Flora G D, Nayak M K, *et al*. Platelet metabolic profiling reveals glycolytic and l-carbon metabolites are essential for GP VI-stimulated human platelets-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, **44**(2): 409-416
- [15] Xue Y, Merchant S, Reyes A, *et al*. Leptin Receptor⁺ cells create a perisinusoidal niche for thrombopoiesis in the bone marrow by synthesizing CXCL14. *bioRxiv*, 2026. DOI: 10.64898/2026.01.27.702029
- [16] Li N. Platelets as an inter-player between hyperlipidaemia and atherosclerosis. *J Intern Med*, 2024, **296**(1): 39-52
- [17] Xu J, Chen J, Guo B, *et al*. Platelet lipidome characteristics of adverse reactions associated with irradiated aphaeresis platelets transfusion in children. *Clin Lab*, 2026, **72**(2): 1-2
- [18] Shi J, Wang W, Xu J, *et al*. Regulation of lipid metabolism: a new strategy for platelet storage. *Platelets*, 2025, **36**(1): 2465321
- [19] Hariharan P, Shanmugam S G, Priyathesini N, *et al*. Study of platelet parameters among dyslipidaemic patients. *Cureus*, 2025, **17**(12): e98636
- [20] Barbosa-Lima G, Hottz E D, de Assis E F, *et al*. Dengue virus-activated platelets modulate monocyte immunometabolic response through lipid droplet biogenesis and cytokine signaling. *J Leukoc Biol*, 2020, **108**(4): 1293-1306
- [21] Dalbeni A, Castelli M, Zoncapè M, *et al*. Platelets in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 842636
- [22] Liao T L, Chen D Y, Hsieh S L, *et al*. Platelet-derived mitochondria regulate lipid metabolism in nonalcoholic steatohepatitis through extracellular vesicles. *Hepatology*, 2025, **82**(3): 722-738
- [23] 林钊, 邵光杰, 徐明. 血小板源性线粒体转移的研究进展及应用前景. *中国药理学通报*, 2025, **41**(11): 2020-2027
- [24] Lin D, Tai G J, Xu M. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, **41**(11): 2020-2027
- [25] Rong X, Wang B, Palladino E N, *et al*. ER phospholipid composition modulates lipogenesis during feeding and in obesity. *J Clin Invest*, 2017, **127**(10): 3640-3651
- [26] Schrottmaier W C, Kral-Pointner J B, Mussbacher M, *et al*. Elevated levels of apolipoprotein C3 impair platelet function and reduce thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2026, **24**(5): 1840-1857
- [27] 王明宇, 庞卫军, 蔡瑞. 内质网-脂滴-线粒体互作调控动物脂质代谢的研究进展. *农业生物技术学报*, 2024, **32**(8): 1923-1938
- [28] Wang M Y, Pang W J, Cai R. *J Agric Biotechnol*, 2024, **32**(8): 1923-1938
- [29] 江后辉, 胡继佳, 丁国华. 脂滴与线粒体接触在细胞应激中的

- 研究进展. 武汉大学学报: 医学版, 2023, **44**(8): 1011-1017
- Jiang H H, Hu J J, Ding G H. Med J Wuhan Univ, 2023, **44**(8): 1011-1017
- [28] 唐昊, 祁海峰, 王耀丽, 等. 血小板线粒体调节肺毛细血管屏障功能的实验研究. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2016, **9**(3): 258-262
- Tang H, Qi H F, Wang Y L, *et al.* Chin J Lung Dis Electron Ed, 2016, **9**(3): 258-262
- [29] Trivanovic D, Volkmann N, Stoeckl M, *et al.* Enhancement of immunosuppressive activity of mesenchymal stromal cells by platelet-derived factors is accompanied by apoptotic priming. Stem Cell Rev Rep, 2023, **19**(3): 713-733
- [30] Dib P R B, Quirino-Teixeira A C, Merij L B, *et al.* Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. J Leukoc Biol, 2020, **108**(4): 1157-1182
- [31] Deng M, Biao R, Jiang M, *et al.* Over-activation and dysfunction of platelet-NK cell aggregates in HIV-infected individuals. J Transl Med, 2025, **23**(1): 584
- [32] Locatelli C, Ferrario N, Fortunato O, *et al.* Platelets and platelet-derived extracellular vesicles: their role in lung cancer dissemination and premetastatic niche formation. Front Immunol, 2025, **16**: 1703974
- [33] Fareez I M, Seng W Y, Zaki R M, *et al.* Molecular and epigenetic basis of extracellular vesicles cell repair phenotypes in targeted organ-specific regeneration. Curr Mol Med, 2022, **22**(2): 132-150
- [34] Dayan Cinkara S, Badıllı N, Güngör İ H, *et al.* Morpho-functional and biochemical improvements in ram spermatozoa following intraepididymal platelet-rich plasma administration. Reprod Biol, 2025, **25**(3): 101045
- [35] Heimerl S, Höring M, Burkhardt R, *et al.* Platelet lipidomics indicates enhanced thrombocyte activation in patients with antiphospholipid syndrome *in vivo*. J Thromb Haemost, 2025, **23**(5): 1689-1697
- [36] Szczuko M, Palma J, Kikut J, *et al.* Changes of lipoxin levels during pregnancy and the monthly-cycle, condition the normal course of pregnancy or pathology. Inflamm Res, 2020, **69**(9): 869-881
- [37] Hu S L, Huang C C, Tseng T T, *et al.* S1P facilitates IL-1 β production in osteoblasts *via* the JAK and STAT3 signaling pathways. Environ Toxicol, 2020, **35**(9): 991-997
- [38] Hu S L, Huang C C, Tzeng T T, *et al.* S1P promotes IL-6 expression in osteoblasts through the PI3K, MEK/ERK and NF- κ B signaling pathways. Int J Med Sci, 2020, **17**(9): 1207-1214
- [39] Li X Z, Li H M, Zhang S N, *et al.* A biolabel research based on metabolomics reveals the therapeutic potentials of *Herba Lysimachiae* in synovial diseases: the dual effects on synovial platelet aggregation by prostaglandin E1/E2. J Chromatogr B, 2021, **1174**: 122726
- [40] Liang C, Huang J, Luo P, *et al.* Platelet-derived microparticles mediate the intra-articular homing of mesenchymal stem cells in early-stage cartilage lesions. Stem Cells Dev, 2020, **29**(7): 414-424
- [41] Castor K, Dawlaty J, Arakaki X, *et al.* Plasma lipolysis and changes in plasma and cerebrospinal fluid signaling lipids reveal abnormal lipid metabolism in chronic migraine. Front Mol Neurosci, 2021, **14**: 691733
- [42] Wilkins H M, Wang X, Menta B W, *et al.* Bioenergetic and inflammatory systemic phenotypes in Alzheimer's disease APOE ϵ 4-carriers. Aging Cell, 2021, **20**(5): e13356
- [43] Hans S, Stanton J E, Sauer A K, *et al.* Polar lipids modify Alzheimer's disease pathology by reducing astrocyte pro-inflammatory signaling through platelet-activating factor receptor (PTAFR) modulation. Lipids Health Dis, 2024, **23**(1): 113
- [44] Wang H, Hu H, Li Y, *et al.* A conjugation delivery system of macrophages and platelet phagocytes promotes regeneration after spinal cord injury. Adv Sci, 2026, **13**(10): e13474
- [45] Vadaq N, Schirmer M, Tunjungputri R N, *et al.* Untargeted plasma metabolomics and gut microbiome profiling provide novel insights into the regulation of platelet reactivity in healthy individuals. Thromb Haemost, 2022, **122**(4): 529-539
- [46] Li Z, He X, Fang Q, *et al.* Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and ischemic stroke. Biomolecules, 2024, **14**(11): 1463
- [47] Antonopoulou S, Detopoulou M, Petsini F, *et al.* Consumption of a Mediterranean lean fish enriched with platelet-activating factor inhibitors extracted from olive pomace favorably modulates hemostasis and thrombosis in healthy adults with overweight. Food Funct, 2025, **16**(20): 8061-8076
- [48] Michno A, Gruzewska K, Ronowska A, *et al.* Resveratrol inhibits metabolism and affects blood platelet function in type 2 diabetes. Nutrients, 2022, **14**(8): 1633
- [49] Karwen T, Kolczynska - Matysiak K, Gross C, *et al.* Platelet-derived lipids promote insulin secretion of pancreatic β cells. EMBO Mol Med, 2023, **15**(9): EMM202216858
- [50] Termite F, Archilei S, D'Ambrosio F, *et al.* Gut microbiota at the crossroad of hepatic oxidative stress and MASLD. Antioxidants (Basel), 2025, **14**(1): 56
- [51] Xiang Z, Yang L, Yang J. Untargeted metabolomics reveals differential serum metabolites and metabolic pathways in patients with primary Sjögren syndrome and thrombocytopenia. J Peking Univ Health Sci, 2025, **57**(6): 1042-1050
- [52] Osawa Y, Kawai H, Nakashima K, *et al.* Sphingosine-1-phosphate promotes liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. PLoS One, 2024, **19**(5): e0303296
- [53] Zeng Y, Yao X, Chen L, *et al.* Sphingosine-1-phosphate induced epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma *via* an MMP-7/syndecan-1/TGF- β autocrine loop. Oncotarget, 2016, **7**(39): 63324-63337
- [54] 刘晶晶, 周高生, 赵华. 内皮损伤生物标志物在脓毒症患者 28 天死亡中的预测价值分析. 巴楚医学, 2025, **8**(4): 38-43
- Liu J J, Zhou G S, Zhao H. Bachu Med J, 2025, **8**(4): 38-43
- [55] Ikarashi M, Tsuchida J, Nagahashi M, *et al.* Plasma sphingosine-1-phosphate levels are associated with progression of estrogen receptor-positive breast cancer. Int J Mol Sci, 2021, **22**(24): 13367
- [56] 练维, 张宏萍, 陆娟, 等. 磷酸神经鞘氨醇在人结肠癌中的表达

- 及其判断结肠癌预后的研究. 中国卫生检验杂志, 2016, **26**(2): 256-259
- Lian W, Zhang H P, Lu J, *et al.* Chin J Heal Lab Technol, 2016, **26**(2): 256-259
- [57] 江梦颖, 刘鹭雯, 何怡青, 等. 血清S1P检测在结直肠癌早期诊断中的临床价值. 检验医学, 2023, **38**(4): 307-312
Jiang MY, Liu YW, He YQ, *et al.* Lab Med, 2023, **38**(4): 307-312
- [58] van Echten-Deckert G. The role of sphingosine 1-phosphate metabolism in brain health and disease. Pharmacol Ther, 2023, **244**: 108381
- [59] Han S, Lu H, Yu Y, *et al.* Hyperlipidemia in immune thrombocytopenia: a retrospective study. Thromb J, 2023, **21**(1): 102
- [60] Li Y, Sun T, Chen J, *et al.* Metabolomics profile and machine learning prediction of treatment responses in immune thrombocytopenia: a prospective cohort study. Br J Haematol, 2024, **204**(6): 2405-2417
- [61] Stevens H, McFadyen J D, Mellett N A, *et al.* Beyond platelet activation: dysregulated lipid metabolism in defining risk and pathophysiology of VITT. Res Pract Thromb Haemost, 2025, **9**(1): 102677
- [62] Goracci L, Petito E, Di Veroli A, *et al.* A platelet lipidomics signature in patients with COVID-19. Platelets, 2023, **34**(1): 2200847
- [63] Eskin F P, Patir P, Yilmaz U, *et al.* The relationship between the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and platelet volume indices with diabetic retinopathy. Cureus, 2025, **17**(2): e79822
- [64] Rabani V, Montange D, Meneveau N, *et al.* Impact of ticagrelor on P2Y1 and P2Y12 localization and on cholesterol levels in platelet plasma membrane. Platelets, 2018, **29**(7): 709-715
- [65] Li Q, Deng G, Xu H, *et al.* Zhilong Huoxue Tongyu capsule ameliorates platelet aggregation and thrombus induced by aspirin in rats by regulating lipid metabolism and microRNA pathway. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, **27**(6): 854-862
- [66] Rajanand M C, Ananthakrishna A B, Rajashekaraiah V. Caffeic acid alleviates oxidative stress and prolongs the shelf-life of rat platelets. Biopreserv Biobank, 2026, **24**(1): 41-51
- [67] Tourdot B E, Holinstat M. Targeting 12-lipoxygenase as a potential novel antiplatelet therapy. Trends Pharmacol Sci, 2017, **38**(11): 1006-1015
- [68] Adili R, Tourdot B E, Mast K, *et al.* First selective 12-LOX inhibitor, ML355, impairs thrombus formation and vessel occlusion *in vivo* with minimal effects on hemostasis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, **37**(10): 1828-1839
- [69] Naser E, Kadow S, Schumacher F, *et al.* Characterization of the small molecule ARC39, a direct and specific inhibitor of acid sphingomyelinase *in vitro*. J Lipid Res, 2020, **61**(6): 896-910
- [70] 贺森, 张文波, 蒋鹏程. 磷脂酶A2在消化系统肿瘤发生发展中的作用研究进展. 医学研究与战创伤救治, 2024, **37**(11): 1221-1227
He S, Zhang W B, Jiang P C. J Med Res Combat Trauma Care, 2024, **37**(11): 1221-1227
- [71] Poniedzialek B, Rosińska J, Rzymiski P, *et al.* Polysaccharide-protein complex from coelomic fluid of *Dendrobaena veneta* earthworm exerts a multi-pathway antiplatelet effect without coagulopathy and cytotoxicity. Biomed Pharmacother, 2022, **151**: 113205
- [72] Jávör P, Rárosi F, Horváth T, *et al.* Mitochondrial dysfunction in trauma-related coagulopathy: is there causality? Study protocol for a prospective observational study. Eur Surg Res, 2023, **64**(2): 304-309
- [73] Xu J, Pei Z, Yu M, *et al.* Combinational use of antiplatelet medication sarpegrelate with therapeutic drug rosuvastatin in treating high-cholesterol diet-induced chronic kidney disease in ApoE-deficient mice. Biomed Res Int, 2020, **2020**: 1809326
- [74] Cheng T F, Zhao J, Wu Q L, *et al.* Compound Dan Zhi tablet attenuates experimental ischemic stroke *via* inhibiting platelet activation and thrombus formation. Phytomedicine, 2020, **79**: 153330
- [75] Fei S F, Tong D B, Jia F. Antiatherosclerotic effect and molecular mechanism of salidroside. Rev Cardiovasc Med, 2023, **24**(4): 97
- [76] Wang K, Xu X, Wei Q, *et al.* Application of fucoidan as treatment for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Ther Adv Chronic Dis, 2022, **13**: 20406223221076891
- [77] Djuricic I, Calder P C. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: an update for 2021. Nutrients, 2021, **13**(7): 2421
- [78] Morita I, Tanimoto K, Akiyama N, *et al.* Chronic hyperinsulinemia contributes to insulin resistance under dietary restriction in association with altered lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, **312**(4): E264-E272
- [79] Khambu B, Wang L, Zhang H, *et al.* The activation and function of autophagy in alcoholic liver disease. Curr Mol Pharmacol, 2017, **10**(3): 165-171

Platelet Lipid Metabolism*

— a Pathway Involved in Organ Function and Disease Development

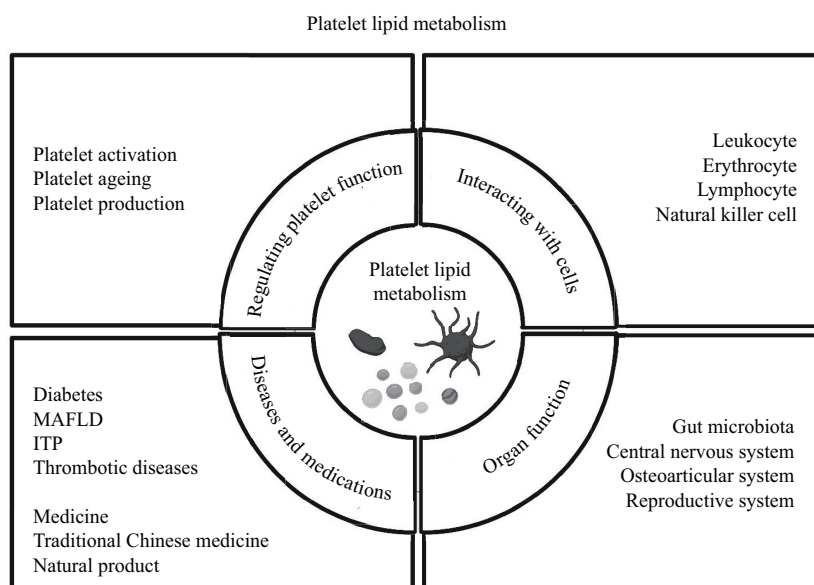
YANG Li^{1)**}, SU Tao^{2,3)**}, CHEN Zhe^{2,3)***}, CHEN Lin-Xi^{2,3)***}

⁽¹⁾Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, China;

⁽²⁾Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang 421001, China;

⁽³⁾Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421001, China)

Graphical abstract



Abstract Platelets play a crucial role in hemostasis and thrombosis. They have a complex and active metabolic system, particularly regarding lipid metabolism. The active and intricate lipid metabolism within platelets plays a central role in platelet activation, signal transduction, and functional regulation, making it crucial for studying the pathophysiological mechanisms of diseases. The platelet membrane structure is highly complex and it contains various lipids, including phospholipids, sphingolipids, cholesteryl esters, and triglycerides, *etc.* Current research

* This work was supported by grants from the Project of Regional Joint Fund of Provincial Natural Science Foundation of Hunan (2024JJ7432), Chenzhou National Sustainable Development Agenda Innovation Demonstration Areas Construction Provincial Special Funding (2023sfq05), Chronic Disease Management Research Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center (GWJJMB202510021162), The National Natural Science Foundation of China (82404631), the Provincial Natural Science Foundation of Hunan (2024JJ5346), China Postdoctoral Science Foundation (2023M741607), and Scientific Research Foundation for PhD, University of South China (5525QD034).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

CHEN Zhe. Tel: 86-734-8281587, E-mail: chenzhe@usc.edu.cn

CHEN Lin-Xi. Tel: 86-734-8281587, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

Received: April 4, 2026 Accepted: June 12, 2026

has elucidated multiple metabolic pathways in platelets, such as phospholipid and sphingolipid metabolism, which profoundly influence platelet aggregation, release, and inflammatory responses. Upon activation, platelets release various lipids that interact with inflammatory cells in a paracrine manner. This review systematically describes the key lipid metabolism in platelets and its dynamic functional regulation. Lipid metabolism regulates processes such as platelet production, aging, and activation. This review emphasizes the interaction between lipid droplets and mitochondria, which is closely related to platelet activation. For instance, platelet-derived extracellular vesicles can transfer dysfunctional mitochondria from platelets to hepatocytes, leading to the dysfunction of lipid droplet-bound mitochondria and abnormal lipid droplet metabolism, thereby affecting hepatic lipid metabolism. The review summarizes interactions between platelet lipid metabolism and other cells, including leukocytes, erythrocytes, and lymphocytes. However, there are few studies on the interactions between platelets and cells through lipid metabolism, and the direct evidence is scarce. Further research is recommended in the future. It further explores the relationships between platelet lipid metabolism and the reproductive system, musculoskeletal system, the central nervous system, and the gut microbiota. Additionally, it reviews the close associations between platelet lipid metabolism and diseases such as diabetes, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, immune thrombocytopenia, metabolic syndrome, and thrombotic disorders (thromboembolic diseases). For example, antiphospholipid syndrome (APS), typically characterized by reproductive impairment, may be associated with enhanced platelet activation and elevated phospholipase A2 activity in patients with APS. Moreover, lipid metabolism in the bone marrow microenvironment can promote platelet production. Under cellular stress, platelets transfer mitochondria to macrophages; in the spinal cord injury model, this process can regulate energy and lipid metabolism, leading to nerve and myelin regeneration and ultimately promoting the recovery of motor function. These findings indicate that modulating energy and lipid metabolism can influence platelet function, suggesting that targeting platelet lipid metabolism may provide a direction for disease treatment. Furthermore, the review covers the research on platelet lipid metabolism and related drugs, including traditional Chinese medicines and natural products. As the first selective 12-lipoxygenase (12-LOX) inhibitor to enter clinical trials, ML355 will facilitate future research on the biology of 12-LOX and its effects on regulation of platelet activity, hemostasis, and thrombosis, and promote the discovery of structure-based drugs. However, research on platelets and lipid metabolism still faces numerous challenges. For example, lipid droplet-mitochondria interaction in the liver regulates lipid metabolism. Meanwhile, there is controversy over whether autophagy serves a protective function or promotes the occurrence of liver disease. It is speculated that the interaction between mitochondrial autophagy and lipid droplets may be a future research direction. The precise regulatory mechanism of lipid metabolism and how to develop novel antithrombotic and anti-inflammatory drugs with high specificity and low side effects by targeting lipid metabolism remain current challenges. In summary, this review provides a comprehensive overview of platelet lipid metabolism, its interactions with other cells, and its roles in organ function and diseases. This contributes to the discovery of new disease-specific lipid biomarkers and drug targets. Future research could focus on structural modifications of drugs targeting lipid metabolism to enhance selectivity, offering directions for improving safety and efficacy, and developing the most effective individualized treatment plans for patients.

Key words platelet, lipid metabolism, interaction, disease, drug

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0173

CSTR: 32369.14.pibb.20260173