REVIEW ARTICLE

Platelets in Immunothrombosis and Thromboinflammation: Clinical and Therapeutic Perspectives

Nazanin Heidari[1]
Alireza Mohseni[2]
Soheil Azizi[3]
Jalal Naghinezhad[2]

[1] High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services, Sari, Iran
[3] Associate Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services, Sari, Iran

(Received August 1, 2026; Accepted August 26, 2026)

Abstract

Background and purpose: In the classical view, platelets were regarded primarily as anucleate cellular fragments responsible for maintaining hemostasis and preventing blood loss. This restricted view has been fundamentally revised by growing evidence that platelets function as highly responsive immune and inflammatory effectors at the interface of coagulation, innate immunity, and vascular biology. In this context, immunothrombosis and thromboinflammation have emerged as key biological frameworks for understanding how platelet activation can simultaneously contribute to host defense and drive pathological vascular injury. Activated platelets interact dynamically with neutrophils, monocytes, endothelial cells, and other circulating or tissue-resident immune cells, promoting leukocyte recruitment, endothelial activation, tissue factor expression, and the formation of platelet–leukocyte aggregates. Importantly, platelet-derived signals can promote neutrophil extracellular trap (NET) formation, while NETs themselves provide a highly thrombogenic scaffold that amplifies platelet activation and coagulation, creating self-reinforcing inflammatory–thrombotic circuits. Platelets also release cytokines, chemokines, granule-derived mediators, and extracellular vesicles that can reshape local immune and vascular responses beyond the site of initial platelet activation. These mechanisms are increasingly implicated in the pathogenesis of sepsis, acute respiratory distress syndrome, ischemic stroke, atherosclerosis and atherothrombosis, and other inflammatory and vascular disorders. From a clinical perspective, the expanding recognition of platelet–immune interactions provides a framework for interpreting platelet activation not simply as a consequence of vascular injury, but as a potential driver and biomarker of disease progression. This review examines the molecular and cellular mechanisms through which platelets orchestrate immunothrombosis and thromboinflammation, with particular emphasis on platelet–leukocyte crosstalk, NETosis, endothelial dysfunction, and extracellular vesicle signaling. Finally, we discuss emerging diagnostic and therapeutic strategies aimed at selectively disrupting pathological platelet–immune circuits while preserving essential hemostatic functions, highlighting opportunities for more precise interventions in thromboinflammatory disease.

Keywords: platelets, immunothrombosis, thromboinflammation, sepsis, neutrophil extracellular traps, HMGB1, extracellular vesicles

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 273-289 (Persian).

Corresponding Author: Alireza Mohseni - School of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences (E-mail: Mohseni2024@gmail.com) & **Jalal Naghinezhad**- School of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences(Email: jalalalinaghinezhad@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۰ شهریور سال ۱۴۰۵ (۲۸۹-۲۷۳)

پلاکت‌ها در ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب: چشم‌اندازهای بالینی و درمانی

نازنین حیدری[۱]
علیرضا محسنی[۲]
سهیل عزیزی[۳]
جلال نقی نژاد[۲]

چکیده

در نگاه کلاسیک، پلاکت‌ها سلول‌های بی‌هسته‌ای تلقی می‌شدند که نقش اصلی آن‌ها به حفظ هموستاز و جلوگیری از خونریزی محدود بوده است. با این حال، طی دو دهه اخیر، شواهد فزاینده نشان داده‌اند که پلاکت‌ها بازیگرانی فعال در نقطه تلاقی انعقاد، التهاب، ایمنی ذاتی و عملکرد عروقی هستند و نقشی محوری در پدیده‌هایی مانند ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب ایفا می‌کنند. این تغییر نگرش، درک ما از سازوکارهای بیماری‌زایی طیف گسترده‌ای از اختلالات، از جمله سپسیس، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، سکته مغزی ایسکمیک، بدخیمی ها، آترواسکلروز و آتروترومبوز را گسترش داده است. پلاکت‌های فعال شده از طریق تعامل مستقیم با نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، تشکیل تجمعات پلاکت–لکوسیت، فعال‌سازی اندوتلیوم و تقویت پاسخ‌های التهابی و انعقادی را تنظیم می‌کنند. همچنین، تعامل دوسویه پلاکت–نوتروفیل می‌تواند تشکیل تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) را تحریک کند؛ در حالی که NETs نیز با ایجاد بستری ترومبوژنیک، فعال‌سازی پلاکت‌ها و انعقاد را تشدید کرده و چرخه‌ای خود تقویت شونده از التهاب و ترومبوز ایجاد می‌کنند. افزون بر این، پلاکت‌ها با آزادسازی کموکاین‌ها، میانجی‌های التهابی و وزیکول‌های خارج سلولی، قادرند رفتار سلول‌های ایمنی و اندوتلیوم را در سطح سیستمیک و موضعی تعدیل کنند. این تعاملات پیچیده، پلاکت را از یک عنصر صرفاً هموستاتیک به یک تنظیم کننده مهم پاسخ‌های ایمنی–عروقی تبدیل کرده‌اند. در این مقاله، نقش پلاکت‌ها در ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب با تأکید بر تعامل پلاکت–لکوسیت، NETosis، فعال‌سازی اندوتلیوم، ترومبواینفلامیشن و پیام‌رسانی وزیکول‌های خارج سلولی بررسی می‌شود. همچنین، پیامدهای بالینی این مسیرها، ظرفیت آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی و رویکردهای درمانی نوین برای مهار انتخابی ترومبوالتهاب، ضمن حفظ عملکرد ضروری هموستاتیک پلاکت‌ها، مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه های کلیدی: پلاکت، ایمونو–ترومبوز، ترومبوالتهاب، سپسیس، HMGB1،NET، وزیکول‌های خارج‌سلولی

مولف مسئول: جلال نقی زاده: ساری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران، ساری، ایران **Email:** jalalalinaghinezhad@gmail.com
علیرضا محسنی –ساری، دانشکده پیرا پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران، ساری، ایران **Email:** Mohseni2024@gmail.com
۱. موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیرا پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیرا پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۵/۱۷ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۶/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

پلاکت‌ها مدت‌ها صرفاً به‌عنوان اجزای مسیر هموستاز دیده می‌شدند، اما شواهد امروز نشان می‌دهد که آن‌ها بخشی از سیستم ایمنی ذاتی و تنظیم کننده پاسخ التهابی نیز هستند. مفهوم ترومبوالتهاب نشان می‌دهد که انعقاد و التهاب در بسیاری از بیماری‌ها دو فرایند مجزا نیستند، بلکه شبکه‌ای هم‌افزا را تشکیل می‌دهند که در آن پلاکت نقش مرکزی را دارد. در این چارچوب، ایمونوترومبوز به‌عنوان یک پاسخ دفاعی میزبان تعریف می‌شود که هدف آن محدودسازی انتشار عامل آسیب‌زا است، اما اگر از کنترل خارج شود می‌تواند به ترومبوز پاتولوژیک، اختلال میکرو-سیرکولیشن و آسیب اندام منجر شود. این نگاه جدید باعث شده است که پلاکت‌ها از "نشانگر " صرف به "بازیگر " در بیماری‌های عروقی و التهابی تبدیل شوند(۶-۱).

اهمیت این باز تعریف در بالین بسیار زیاد است. در سپسیس، سندروم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، سکته ایسکمیک، آترواسکلروز و حتی برخی بیماری‌های اتوایمیون، پلاکت‌ها با لکوسیت‌ها و اندوتلیوم، برهم‌کنش‌های پیچیده ای دارند که به شکل‌گیری مسیرهای پرو-التهابی و پرو-ترومبوتیک منجر می‌گردند. در برخی بیماری‌ها، کاهش شمارش پلاکت یا تغییر در شاخص‌های پلاکتی حتی پیش از بروز تابلوی بالینی کامل دیده می‌شود و می‌تواند ارزش پیش‌آگهی داشته باشد(۱۱-۷). از این رو، در این مطالعه مروری، نقش پلاکت در ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب، کاربردهای بالینی و افق‌های درمانی آینده بررسی می‌شود.

نقش پلاکت از هموستاز تا ایمنی

در مدل کلاسیک، پلاکت‌ها سلول‌هایی بودند که پس از آسیب عروقی فعال می‌شدند، به زیراندوتلیوم می‌چسبیدند و با اگریگاسیون و ایجاد پلاک هموستاتیک، از خونریزی جلوگیری می‌کردند. اما یافته‌های جدید نشان داده‌اند که پلاکت‌ها فراتر از این تعریف عمل می‌کنند و قادرند سیگنال‌های التهابی را حس کرده و پاسخ دهند، با سلول‌های ایمنی تعامل برقرار کنند و در برنامه‌ریزی مجدد محیط عروقی به‌صورت فعال عمل نمایند. در واقع، پلاکت یک فرگمنت غیرفعال نیست، بلکه سلولی بی‌هسته اما پرقدرت از نظر سیگنالینگ است که می‌تواند بر ترشح سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، ترافیک لکوسیتی و فعالیت اندوتلیوم اثر بگذارد(۲، ۳، ۱۱).

در شرایط فیزیولوژیک، این ویژگی‌ها به حفظ تعادل کمک می‌کنند. اما در شرایط التهابی یا عفونی، می‌تواند فعال شوند و اگریگه پلاکت-لوکوسیت، فعال‌سازی نوتروفیل‌ها، افزایش نفوذپذیری اندوتلیال و ترومبوز میکروواسکولار را به دنبال داشته باشند. مطالعات جدید درباره نحوه رفتار پلاکت در بیماری‌های عروقی و التهابی تأکید می‌کنند که "فعال‌سازی پلاکتی " یک پدیده یکنواخت نیست، بلکه شامل فنوتیپ‌های مختلفی است که هرکدام اثر متفاوتی بر ترومبوز و التهاب دارند(۴، ۱۰، ۱۲). همین نکته، علت پیچیدگی یافته‌ها در بالین را توجیه می‌کند.

چارچوب مفهومی از ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب

ایمونوترومبوز به فرایندی اشاره دارد که در آن سیستم انعقادی به‌عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی فعال می‌شود تا از انتشار عامل عفونی یا آسیب‌زا جلوگیری کند. در این پاسخ، شبکه‌ای از برهم‌کنش‌های میان پلاکت‌ها، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، اندوتلیوم و مسیرهای انعقادی شکل می‌گیرد که در حالت طبیعی نقش محافظتی دارد، اما در حالت غیرکنترل شده به التهاب پایدار و ترومبوز پاتولوژیک می‌انجامد. ترومبوالتهاب اصطلاحی نزدیک به ایمونوترومبوز است و بر هم‌زمانی التهاب، انعقاد و آسیب عروقی تأکید می‌کند(۱۵ - ۱۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

در چنین چارچوبی، پلاکت‌ها عامل کلیدی محسوب می‌شوند و می‌توانند با الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) فعال شوند، با اندوتلیوم تعامل داشته باشند و لکوسیت‌ها را به کانون آسیب جذب نمایند. از سوی دیگر، این پاسخ‌ها به‌وسیله مدیاتورهایی مانند P-سلکتین، HMGB1، ترومبین، کمپلمان و تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) تقویت می‌شوند. در بیماری‌هایی مانند سپسیس یا سکته ایسکمیک، این چرخه مثبت بین پلاکت و سلول‌های ایمنی می‌تواند منجر به ایجاد میکروترومبوزها و اختلال عملکرد عضو شود(۸، ۹، ۱۱، ۱۹ - ۱۶). بنابراین، دانستن نقش پلاکت در این شبکه، برای طراحی استراتژی‌های درمانی آینده ضروری است.

شبکه برهم‌کنش‌های پاتوبیولوژیک پلاکت-لوکوسیت-اندوتلیوم

یکی از مهم‌ترین محورهای ترومبوالتهاب، برهم‌کنش میان پلاکت و لکوسیت است. پلاکت‌های فعال شده می‌توانند با نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها کمپلکس‌های هتروتایپیک تشکیل دهند و از این طریق مسیرهای چسبندگی، کموتاکسی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، بیان فاکتور بافتی و نتوزیس را تقویت کنند. مرورهای کلاسیک و جدید نشان می‌دهند که برهم‌کنش پلاکت-لکوسیت در بیماری‌های عروقی، التهاب مزمن، عفونت و ترومبوز نقش محوری دارد. این تعاملات از طریق مولکول‌هایی مانند P-سلکتین/PSGL-1، CD40/CD40L و مدیاتورهای محلول صورت می‌گیرد(۱۰، ۲۲ - ۲۰).

نوتروفیل‌ها در این شبکه جایگاه ویژه‌ای دارند. پلاکت‌ها با تحریک نوتروفیل، تولید NET را افزایش می‌دهند و NETها نیز با فراهم‌سازی یک اسکلت ساختاری برای تجمع فاکتورهای انعقادی، ترومبوز را پایدارتر می‌سازند. مونوسیت‌ها نیز با بیان فاکتور بافتی و ترشح سایتوکاین‌ها به این چرخه دامن می‌زنند. در سطح اندوتلیال، آسیب یا فعال‌سازی اندوتلیوم باعث افزایش مولکول‌های ادهیشن، کاهش ضدانعقادهای طبیعی و تشدید نفوذپذیری می‌شود. در نتیجه، شبکه پلاکت-لوکوسیت-اندوتلیوم یکی از بنیادی‌ترین ساختارهای پاتوبیولوژیک در بیماری‌های ترومبو-التهابی است(۱، ۳، ۱۰، ۱۱).

P-سلکتین، HMGB1 و NET به عنوان سه مدیاتور کلیدی

در میان مدیاتورهای مرتبط با فعال‌سازی پلاکتی، HMGB1 جایگاه بسیار مهمی یافته است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که HMGB1 در پلاکت‌ها و میکروپارتیکل‌های مشتق از پلاکت وجود دارد و می‌تواند به‌عنوان یک مدیاتور اصلی در ایمنی اینتراوسکولار و ترومبوز عمل کند. HMGB1 از طریق مسیرهای سیگنالینگ ذاتی مانند گیرنده شبه تول ۴ (TLR4) و گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (RAGE)، می‌تواند فعال‌سازی پلاکت، تعامل با لکوسیت‌ها و آسیب اندوتلیال را تقویت کند. از این‌رو، HMGB1 نه‌تنها نشانگر التهاب، بلکه یک هدف بالقوه درمانی است(۹، ۲۳، ۲۴). P-سلکتین نیز یکی از مولکول‌های کلاسیک فعال‌سازی پلاکت و اندوتلیوم است. افزایش P-سلکتین سطحی یا P-سلکتین محلول نشان دهنده فعال شدن پلاکتی و اندوتلیالی است و در بسیاری از وضعیت‌های ترومبو-التهابی مشاهده می‌شود. این مولکول، با تسهیل اتصال پلاکت به نوتروفیل و مونوسیت، به تشکیل اگریگه‌های لکوسیت-پلاکت کمک می‌کند. از سوی دیگر، NET ها سومین مدیاتور مهم این شبکه است. مطالعات نشان داده‌اند که NET ها در ترومبوز ناشی از سپسیس، سکته و سایر بیماری‌های التهابی نقش کلیدی دارند و پلاکت یکی از محرک‌های مهم نتوزیس است(۴، ۱۰، ۲۰، ۲۱). در واقع، محور پلاکت-NET یک لوپ فیدبک پاتولوژیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌سازد که می‌تواند ترومبوز و آسیب بافتی را تشدید کند.

پلاکت‌های پروکواگولانت، زیر جمعیتی با اهمیت ویژه

تمام پلاکت‌ها از نظر عملکردی یکسان نیستند و شدت و نوع تحریک می‌تواند به شکل‌گیری فنوتیپ‌های متفاوتی منجر شود. پلاکت‌های پروکواگولانت زیرجمعیتی از پلاکت‌ها هستند که در پاسخ به تحریک شدید و پایدار، به‌ویژه در شرایطی که افزایش شدید ورود کلسیم داخل سلولی رخ می‌دهد، دچار تغییرات عملکردی و غشایی متمایزی می‌شوند. یکی از ویژگی‌های اصلی این فنوتیپ، از دست رفتن عدم تقارن طبیعی فسفولیپیدهای غشایی و قرارگرفتن فسفاتیدیل‌سرین (phosphatidylserine; PS) در سطح خارجی غشا است. این تغییر، سطحی با ظرفیت بالاتر برای تجمع و سازمان دهی کمپلکس‌های انعقادی فراهم می‌کند و در نتیجه، تشکیل ترومبین و تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را تسهیل می‌کند(۲، ۲۷ - ۲۵).

در این فرآیند، تغییرات غشایی با تغییرات دیگری مانند افزایش کلسیم داخل سلولی، تغییرات ساختاری سلول، از دست رفتن یا کاهش برخی ویژگی‌های معمول پلاکت فعال و در برخی شرایط، ایجاد یک فنوتیپ با ظرفیت بالای حمایت از واکنش‌های انعقادی همراه می‌شود. بنابراین، پلاکت پروکواگولانت صرفاً یک پلاکت «بیش‌تر فعال شده » نیست، بلکه یک حالت عملکردی متمایز است که در آن ظرفیت سطح پلاکت برای پشتیبانی از تولید ترومبین افزایش می‌یابد. این ویژگی باید از فعال سازی کلاسیک پلاکت که عمدتاً با تغییر شکل، آزادسازی گرانول‌ها، فعال شدن اینتگرین‌ها و افزایش چسبندگی و تجمع پلاکتی شناخته می‌شود، تفکیک شود. به بیان دیگر، فعال‌سازی معمول پلاکت بیش‌تر بر چسبندگی، سیگنال‌دهی و تجمع پلاکتی متمرکز است، در حالی که فنوتیپ پروکواگولانت با ایجاد یک سطح غشایی مناسب برای واکنش‌های انعقادی و تقویت تولید ترومبین مشخص می‌شود(۲، ۲۵، ۲۷، ۲۸).

این تمایز از نظر پاتوفیزیولوژیک اهمیت دارد، زیرا یک پلاکت می‌تواند فعال شود بدون این که الزاماً به فنوتیپ پروکواگولانت کامل تبدیل شود. در مقابل، تحریک شدید می‌تواند بخشی از پلاکت‌ها را به سمت این حالت تخصصی‌تر سوق دهد و در نتیجه، ظرفیت تولید ترومبین و تثبیت لخته را افزایش دهد. از این رو، افزایش فعالیت یا تجمع پلاکتی لزوماً معادل افزایش فنوتیپ پروکواگولانت نیست و ارزیابی این فنوتیپ به شاخص‌های اختصاصی‌تر تغییرات غشایی و عملکرد پروکوآگولانت نیاز دارد.

با وجود این، نقش پلاکت‌های پروکواگولانت صرفاً به تشدید ترومبوز محدود نمی‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تشکیل این زیر جمعیت ممکن است در شرایط خاص بخشی از تنظیم فضایی و زمانی هموستاز باشد و با سازمان‌دهی ساختار ترومبوز، به محدود کردن انتشار لخته کمک کند. بنابراین، این فنوتیپ را باید یک پاسخ وابسته به زمینه دانست که در شرایط فیزیولوژیک می‌تواند در کنترل هموستاز مشارکت داشته باشد، اما در محیط‌های پاتولوژیک ممکن است به افزایش ظرفیت ترومبوژنیک و ترومبو-التهاب کمک کند(۱۳). از منظر درمانی، هدف‌گیری انتخابی مکانیسم‌های ایجاد فنوتیپ پروکواگولانت، در صورت اثبات ایمنی و اثربخشی، می‌تواند در آینده رویکردی دقیق‌تر از مهار گسترده عملکرد پلاکتی باشد؛ با این حال، این مفهوم در حال حاضر عمدتاً در مرحله مکانیستی و پیش بالینی قرار دارد و نباید به‌عنوان یک راهبرد درمانی تثبیت شده معرفی شود.

اهمیت وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از پلاکت

وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از پلاکت (PEVs) در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این وزیکول‌ها که از غشای پلاکت منشأ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌گیرند، حامل پروتئین‌ها، لیپیدها و RNAهای زیست فعال‌انـد و می‌تواننـد سـیگنال‌های التهـابی، انعقـادی و ترمیمی را بـه سـلول‌های هـدف منتقـل کننـد. مطالعـات جدید نشان داده‌اند کـه PEVهـا در هموسـتاز، ترومبـوز، التهـاب، بازسـازی عروقـی و تـرمیم زخـم نقـش دارنـد. بنـابراین، آن‌هـا تنهـا بقایـای سـلولی نیسـتند، بلکـه مدیاتورهای فعال ارتباط بین‌سلولی محسوب می‌شوند(۷، ۲۹).

اهمیت بالینی PEV ها در دو سطح اسـت. نخسـت، آن‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای پویـای فعـال سـازی پلاکتی و آسیب اندوتلیال مطرح شـوند. دوم، در آینـده ممکن است به‌عنوان حامل‌های طبیعی برای هدایت دارو یا پزشکی بازساختی به کار روند. البته چالش‌های مهمی همچـون استانداردسـازی روش‌هـای جداسـازی، تعیـین زیرجمعیت‌ها، و تفسیر پاتوفیزیولوژیـک همچنـان بـاقی است. در بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و سپسیس نیز نقش PEV ها در حال روشن‌تر شدن است(۷، ۲۹، ۳۰).

نقش پلاکت‌ها در مدل‌های بالینی ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب

ایمونوترومبوز یک فرآیند واحد و یکسان در همـه بیماری‌ها نیست، بلکه حاصل برهم‌کنش وابسته به زمینـه میان پلاکت‌ها، اندوتلیوم، لکوسـیت‌ها، سیسـتم انعقـاد و محـیط التهـابی هـر بیمـاری اسـت. بنـابراین، اگـر چـه فعال‌سـازی پلاکـت و تشـکیل ترومبـوز در بسـیاری از شرایط یـک وجـه مشـترک دارنـد، محرک‌هـای اولیـه، سلول‌های غالب، میانجی‌های مولکولی و پیامدهای بافتی می‌توانند تفاوت قابل توجهی داشته باشند. در ادامه، این تفاوت‌هـا در سپسـیس، ARDS، COVID-19، سـکته ایســکمیک، آترواترومبــوز و ســرطان به‌صــورت بیماری‌اختصاصی بررسی می‌شوند.

سپسیس و ARDS

سپسـیس یکـی از نمونـه‌های مهـم ایمونوترومبـوز سیسـتمیک اسـت کـه در آن عفونـت و پاسـخ ایمنـی نابهنجـار، فعـال شـدن هم‌زمـان انـدوتلیوم، پلاکت‌هـا و سیستم انعقاد را ایجاد می‌کننـد. برخلاف آترواترومبـوز کـه معمـولاً در بسـتر یـک ضـایعه آترواسـکلروتیک موضعی شـکل می‌گیـرد، در سپسـیس اخـتلال عملکـرد اندوتلیال و فعال شدن گسترده سیسـتم ایمنـی می‌تواننـد به‌طور هم‌زمـان در بسـترهای عروقـی متعـدد رخ دهنـد. آسیب اندوتلیال، از دست‌رفتن یکپارچگی سد عروقـی، فعال شدن انعقاد و تشکیل میکروترومبوزهای منتشـر، در کنار اختلال میکروسیرکولاسـیون، از ویژگی‌هـای مهـم این فرآیند هستند(۱، ۸).

در سپسـیس، پلاکت‌هـای فعـال بـا نوتروفیل‌هـا و مونوسیت‌ها اگریگه تشکیل می‌دهند، نتوزیس را تقویت می‌کنند و مسیرهای پروکواگولانـت را فعـال می‌سـازند. هم‌زمان، آسیب اندوتلیال و اختلال سد عروقی، زمینه را برای ادم و نقص عملکرد ارگان فراهم می‌کند. مطالعات صــورت گرفتــه در مــورد نقــش پلاکت‌هــا و مگاکاریوسیت‌ها در سپسـیس و ARDS نشـان می‌دهنـد که دانش جامع از سپسیس بدون در نظر گرفتن پلاکـت ممکن نیست. بنابراین، ارزیابی شمارش پلاکت، میانگین حجم پلاکت‌ها (MPV)، فراکسیون پلاکت های نـارس (IPF) و سایر شاخص‌های مرتبط، می‌تواند به طبقه‌بندی بیماران کمک کند(۱، ۲، ۸، ۳۱).

در ARDS، اگـر چـه التهـاب سیسـتمیک می‌توانـد وجود داشته باشد، محور ایمونوترومبوتیـک بـیش‌تـر در بسـتر آسـیب شـدید ریـوی و میکروسیرکولاسـیون ریـه برجسته می‌شود. آسـیب اپی‌تلیـال و انـدوتلیال، افـزایش نفوذپـذیری مـویرگی و تجمـع نوتروفیل‌هـا در ریـه، محیطی ایجاد می‌کنند که در آن پلاکت‌ها با نوتروفیل‌ها و انــدوتلیوم ریــوی بــرهم‌کنش کــرده و تشــکیل میکروترومبـوز و آسـیب عروقـی را تقویـت می‌کننـد. بنابراین، در ARDS، برخلاف سپسیس که یک اخـتلال سیستمیک و چندعضوی غالب اسـت، محـور پلاکـت–نوتروفیــــل–انــــدوتلیوم ریــــوی و اخــــتلال میکروسیرکولاسیون اهمیت ویژه‌ای دارد(۸، ۳۲، ۳۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

شواهد مربوط به این مکانیسم‌ها عمدتاً از مطالعات آزمایشگاهی، مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی مشاهده‌ای حاصل شده‌اند. این مطالعات از نقش زیستی پلاکت‌ها در ترومبو-التهاب سپسیس و ARDS حمایت می‌کنند، اما هنوز مشخص نیست که کدام مسیر پلاکتی را می‌توان به‌طور ایمن و مؤثر در بیماران مهار کرد. از این رو، پیشنهاد هدف‌گیری مسیرهایی مانند P-selectin یا تعامل پلاکت–نوتروفیل باید در حال حاضر به‌عنوان یک راهبرد پژوهشی و ترجمانی، نه یک درمان اثبات شده، تلقی شود. همچنین، به دلیل نقش پلاکت‌ها در حفظ هموستاز و یکپارچگی عروقی، مهار گسترده عملکرد پلاکت می‌تواند خطر خونریزی یا اختلال در پاسخ‌های محافظتی عروقی را افزایش دهد.

بیماری کروناویروس ۱۹ (Coronavirus Disease 19; COVID-19)

کووید -۱۹، به‌عنوان یکی از برجسته‌ترین نمونه‌های بالینی ایمونوترومبوز شناخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران با اشکال شدید، فعال‌سازی پلاکتی، افزایش بیان پی-سلکتین (P-selectin)، تشکیل تجمعات پلاکت–لکوسیت و تولید تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (neutrophil extracellular traps; NETs)ها به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهد و با میکروترومبوز ریوی و آسیب چند عضوی ارتباط دارد. برخلاف ترومبوز کلاسیک، در COVID-19 تعامل میان التهاب، اندوتلیوم و پلاکت‌ها نقش مرکزی دارد و همین موضوع باعث شده است مفهوم «ترومبوالتهاب» در این بیماری اهمیت ویژه‌ای پیدا کند. همچنین افزایش مارکرهایی مانند D-dimer، P-selectin محلول و میکروزیکول‌های پلاکتی با شدت بیماری و پیش آگهی نامطلوب ارتباط نشان داده‌اند(۱، ۳۴).

سکته ایسکمیک و بیماری‌های مغزی عروقی

در سکته ایسکمیک، ایمونوترومبوز عمدتاً در بستر آسیب یا پارگی پلاک آترواسکلروتیک، فعال شدن پلاکت و تشکیل ترومبوز شریانی رخ می‌دهد و پیامد مستقیم آن انسداد یا کاهش جریان خون مغزی است. در این شرایط، پلاکت‌ها با اندوتلیوم آسیب دیده و اجزای ماتریکس زیراندوتلیال برهم‌کنش کرده و با فعال‌سازی گیرنده‌های پلاکتی، تجمع پلاکتی و تقویت تولید واسطه‌های التهابی، تشکیل ترومبوز را تسهیل می‌کنند(۳۵).

نوتروفیل‌ها و NETs لایه دیگری به این فرآیند اضافه می‌کنند. تعامل پلاکت–نوتروفیل می‌تواند تشکیل NETs را تقویت کند و NETs نیز با فراهم‌کردن یک چارچوب پروترومبوتیک و به دام انداختن سلول‌ها و عوامل انعقادی، به پایداری ترومبوز کمک کنند. این ویژگی می‌تواند در مقاومت برخی ترومبوزها نسبت به لیز و در محدود شدن موفقیت بازپرفیوژن اهمیت داشته باشد(۱۱، ۲۳، ۳۹ - ۳۶). بنابراین، در سکته ایسکمیک، برخلاف سپسیس و ARDS که میکروترومبوز منتشر و اختلال میکروسیرکولاسیون غالب است، ترومبوز شریانی موضعی و تعامل پلاکت با اندوتلیوم آسیب دیده و لکوسیت‌ها محور اصلی فرآیند است.

شواهد موجود برای نقش پلاکت‌ها در ترومبوز شریانی و اهمیت درمان ضد پلاکتی از پشتوانه بالینی قابل توجهی برخوردار است، در حالی که بسیاری از پیشنهادهای مربوط به هدف‌گیری P-selectin، HMGB1 یا NETs هنوز عمدتاً بر مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و مطالعات اولیه انسانی متکی هستند. بنابراین، این اهداف را نمی‌توان در حال حاضر معادل درمان‌های استاندارد ضد پلاکتی دانست و اثربخشی و ایمنی آن‌ها نیازمند شواهد مداخله‌ای قوی‌تر است.

آترومبوز و بیماری‌های قلبی عروقی

در آترواسکلروز و آتروترومبوز، تعامل میان پلاکت‌ها، نوتروفیل‌ها و اندوتلیوم یکی از اجزای مهم ارتباط التهاب و ترومبوز است(۴۰). شواهد آزمایشگاهی و تجربی نشان می‌دهند که پلاکت‌های فعال شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌توانند با افزایش چسبندگی و به‌کارگیری لکوسیت‌ها، تقویت التهاب عروقی و ایجاد شرایط مساعد برای بی‌ثباتی پلاک و ترومبوز ثانویه مشارکت کنند. مطالعات انسانی مشاهده‌ای نیز وجود ارتباط میان تجمعات پلاکت–لکوسیت و برخی شاخص‌های فعال‌سازی پلاکتی با وضعیت بیماری عروقی را گزارش کرده‌اند(۱۰، ۱۸، ۴۳ - ۴۰). با این حال، این مطالعات عمدتاً ارتباطی هستند و به‌تنهایی نمی‌توانند مشخص کنند که تغییرات مشاهده شده علت مستقیم پیشرفت آترواسکلروز یا پیامد آن هستند.

در این زمینه، PEVs نیز به‌عنوان نشانگرهای بالقوه فعالیت پلاکتی و ارتباط پلاکت–اندوتلیوم مورد توجه قرار گرفته‌اند. برخی مطالعات مشاهده‌ای و آزمایشگاهی ارتباط PEVs با شاخص‌های بیماری قلبی‌عروقی یا عملکرد اندوتلیال را گزارش کرده‌اند؛ با این حال، ناهمگونی روش‌های جداسازی و اندازه‌گیری PEVs و نبود استانداردسازی کامل، کاربرد آن‌ها را به‌عنوان نشانگر بالینی تثبیت شده محدود می‌کند. همچنین، مطالعات آزمایشگاهی و تجربی HMGB1 مشتق از پلاکت را به‌عنوان یکی از میانجی‌های بالقوه ارتباط التهاب و ترومبوز مطرح کرده‌اند، اما میزان اهمیت مستقل این مسیر در بیماری قلبی عروقی انسان هنوز به مطالعات بالینی بیش‌تری نیاز دارد(۹، ۲۹، ۳۰). در مجموع، شواهد موجود از مشارکت پلاکت‌ها در محور ترومبو–التهابی آترواسکلروز و آتروترومبوز حمایت می‌کنند، اما قدرت شواهد برای اجزای مختلف این محور یکسان نیست. نقش پلاکت در ترومبوز شریانی از پشتوانه بالینی بسیار قوی‌تری برخوردار است، در حالی که PEVs، HMGB1 پلاکتی و برخی مسیرهای نوظهور عمدتاً بر شواهد مکانیستی، آزمایشگاهی یا مشاهده‌ای متکی هستند. این تفاوت در سطح شواهد اهمیت دارد، زیرا نمی‌توان همه این مسیرها را در یک سطح از آمادگی برای کاربرد تشخیصی یا درمانی قرار داد. از منظر آینده، شناسایی فنوتیپ‌های پلاکتی و تعیین مسیر غالب ترومبو–التهابی می‌تواند زمینه را برای انتخاب مداخلات متناسب با ویژگی‌های فنوتیپی و مکانیسم غالب بیماری فراهم کند؛ با این حال، چنین رویکردی هنوز نیازمند اعتبار سنجی بالینی است.

ترومبوز مرتبط با سرطان

ترومبوز وریدی یکی از عوارض مهم سرطان است و پلاکت‌ها در ایجاد و تقویت محیط پروترومبوتیک تومور نقش دارند. شواهد آزمایشگاهی و حیوانی نشان می‌دهند که سلول‌های توموری می‌توانند پلاکت‌ها را فعال کنند و از طریق آزادسازی میانجی‌های پیش انعقادی و تقویت تعاملات پلاکت–لکوسیت، تشکیل ترومبوس را تسهیل کنند (جدول شماره ۱)(۴۶ - ۴۴).

نقش پلاکت‌ها در سرطان به ترومبوز محدود نمی‌شود. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که پلاکت‌ها می‌توانند از سلول‌های توموری در گردش محافظت کرده، بر تعامل آن‌ها با اندوتلیوم اثر بگذارند و در مراحل مختلف فرآیند متاستاز مشارکت کنند. این یافته‌ها از نظر مکانیستی از وجود یک محور «پلاکت–سرطان» حمایت می‌کنند، اما میزان تعمیم این نتایج به پیامدهای بالینی انسانی و این که کدام مسیرهای پلاکتی واقعاً اهداف درمانی قابل‌استفاده هستند، همچنان نیازمند شواهد مداخله‌ای و مطالعات بالینی است(۴۹ - ۴۷). بنابراین، شواهد موجود از نقش زیستی پلاکت‌ها در ترومبوز مرتبط با سرطان و ارتباط آن‌ها با زیست‌شناسی متاستاز حمایت می‌کنند، اما سطح شواهد برای این دو پیامد یکسان نیست.

ارتباط پلاکت‌ها با خطر ترومبوتیک از شواهد بالینی بیش‌تری برخوردار است، در حالی که بسیاری از مکانیسم‌های پیشنهادی مربوط به متاستاز همچنان عمدتاً بر مطالعات پیش بالینی استوارند. این تمایز از نظر ترجمه درمانی اهمیت دارد و نشان می‌دهد که اهداف پلاکتی جدید نباید صرفاً بر اساس شواهد مکانیستی به‌عنوان درمان‌های اثبات شده معرفی شوند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

جدول شماره ۱: نمای جامع نقش پلاکت‌ها در ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب در بیماری‌های اصلی، مکانیسم‌ها، نشانگرهای قابل اندازه‌گیری و اهداف درمانی

بیماری / وضعیت بالینی	مکانیسم غالب ایمونوترومبوتیک	نقش اصلی پلاکت‌ها	مبانجی‌ها و مارکرهای کلیدی	شاخص‌های قابل‌اندازه‌گیری	اهداف درمانی بالقوه و سطح شواهد
سپسیس	فعال شدن سیستمیک اندوتلیوم و سیستم ایمنی، اختلال سد عروقی، فعال شدن انعقاد و تشکیل میکروترومبوز منتشر	تشکیل تجمعات پلاکت–لکوسیت، تعامل با نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها، تقویت NETosis و مسیرهای پروکواگولانت	P-selectin، NETs، D-dimer، TF، سیتوکین‌های التهابی، تجمعات پلاکت–لکوسیت	شمارش پلاکت، MPV، IPF، D-dimer، شاخص‌های انعقادی، P-selectinمحلول	ضدپلاکتی‌ها: شواهد بالینی محدود و وابسته به زمینه؛ P-selectinو محور پلاکت–نوتروفیل :عمدتاً شواهد پیش‌بالینی و ترجمانی، نیازمند توجه به خطر خونریزی
ARDS	آسیب اپی‌تلیال و اندوتلیال ریوی، افزایش نفوذپذیری مویرگی، تجمع نوتروفیل‌ها و اختلال میکروسیرکولاسیون ریوی	تعامل با نوتروفیل‌ها و اندوتلیوم ریوی و تقویت میکروترومبوز و آسیب عروقی	P-selectin، NETs، میانجی‌های التهابی، مارکرهای آسیب اندوتلیال	شمارش پلاکت، MPV، IPF، شاخص‌های اکسیژناسیون، D-dimer، مارکرهای آسیب اندوتلیال	مهار/P-selectin تعامل پلاکت–نوتروفیل: عمدتاً شواهد آزمایشگاهی و حیوانی، هنوز درمان استاندارد محسوب نمی‌شود.
COVID-19 شدید	التهاب سیستمیک، اختلال اندوتلیال، فعال‌شدن پلاکت و لکوسیت و میکروترومبوز، به‌ویژه در بستر ریوی	فعال‌شدن پلاکتی، تشکیل تجمعات پلاکت–لکوسیت، تقویت NETosis و ترومبوالتهاب	P-selectin، NETs، D-dimer، میکروووزیکول‌های پلاکتی، مارکرهای اندوتلیال	D-dimer، شمارش پلاکت، MPV، P-selectinمحلول، PEVs، شاخص‌های انعقادی و التهابی	ضدانعقاد: پشتوانه بالینی وابسته به شدت و شرایط بیمار؛ :P-selectin/NETsشواهد ترجمانی و مداخله‌ای در حال تکامل
سکته ایسکمیک	آسیب یا پارگی پلاک آتروواسکلروتیک، فعال‌شدن پلاکت و تشکیل ترومبوز شریانی موضعی	چسبندگی و تجمع روی سطوح ترومبوژنیک، فعال‌سازی گیرنده‌های پلاکتی و تعامل با لکوسیت‌ها	P-selectin، NETs، GPVI، HMGB1، تجمعات پلاکت–لکوسیت	شمارش پلاکت، MPV، شاخص‌های فعال‌سازی پلاکتی، D-dimer، تصویربرداری عروقی و شاخص‌های بازپرفیوژن	درمان ضدپلاکتی: شواهد بالینی قوی و استاندارد؛ P-selectin، HMGB1 و :NETs عمدتاً پژوهشی/پیش‌بالینی
آترومبوز و بیماری‌های قلبی عروقی	التهاب دیواره عروق، بی‌ثباتی پلاک، تماس خون با سطوح ترومبوژنیک و تشکیل ترومبوز شریانی	تقویت چسبندگی لکوسیت‌ها، التهاب عروقی، فعال‌شدن انعقاد و تشکیل ترومبوس پس از بی‌ثباتی پلاک	P-selectin، PEVs، HMGB1پلاکتی، تجمعات پلاکت–لکوسیت، NETs	شمارش پلاکت، MPV، PEVs، مارکرهای فعال‌سازی پلاکتی، شاخص‌های اندوتلیال و التهابی	ضدپلاکتی‌ها:پشتوانه بالینی قوی؛ PEVs و :HMGB1عمدتاً نشانگر یا هدف پژوهشی با شواهد مشاهده‌ای و آزمایشگاهی
ترومبوز مرتبط با سرطان (CAT)	فعال‌سازی سیستم انعقاد و پلاکت توسط سلول‌های توموری، التهاب سیستمیک و تعامل تومور–پلاکت–لکوسیت	فعال‌شدن توسط سلول‌های توموری، تشکیل تجمعات پلاکت–تومور و پلاکت–لکوسیت و تقویت محیط پروترومبوتیک	Tissue factor، P-selectin، PEVs، NETs، D-dimerو میانجی‌های مشتق از تومور	شمارش پلاکت، MPV، D-dimer، PEVs، تجمعات پلاکت–لکوسیت، شاخص‌های انعقادی	ضد انعقادها: شواهد بالینی قوی برای CAT ؛ هدف‌گیری مستقیم پلاکت: P-selectin/ عمدتاً ترجمانی و نیازمند شواهد مداخله‌ای بیش‌تر
پیشرفت و متاستاز سرطان	تعامل سلول‌های توموری در گردش با پلاکت‌ها، اندوتلیوم و لکوسیت‌ها و ایجاد یک نیچ محافظ و پروترومبوتیک	پوشش و محافظت از سلول‌های توموری در گردش، تسهیل چسبندگی به اندوتلیوم و حمایت از فرار ایمنی و کلونیزاسیون متاستاتیک	P-selectin، integrins، TGF-β، ATP، COX-1/TxA_2، PEVs	تعداد/فعالیت پلاکت، PEVs، تجمعات پلاکت–تومور، مارکرهای فعال‌سازی پلاکتی و شاخص‌های بار توموری	مهار مسیرهای پلاکتی :عمدتاً دارای شواهد پیش‌بالینی؛ ارزش درمانی مستقیم برای پیشگیری از متاستاز هنوز اثبات نشده است

در مجموع، اگر چه پلاکت‌ها در تمام این شرایط در پیوند میان التهاب و ترومبوز مشارکت دارند، بستر و مسیر غالب ایمونوترومبوز در هر بیماری متفاوت است. در سپسیس، فعال شدن سیستمیک اندوتلیوم، پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها و اختلال میکروسیرکولاسیون به میکروترومبوز منتشر و آسیب چندعضوی منجر می‌شود. در ARDS، این تعامل عمدتاً در میکروسیرکولاسیون ریوی و در ارتباط نزدیک با آسیب اندوتلیال و تجمع نوتروفیل‌ها برجسته است. در COVID-19، التهاب ناشی از عفونت ویروسی و اختلال اندوتلیال، محور پلاکت–لکوسیت – NET را در بستر عروق ریوی تقویت می‌کند. در مقابل، در سکته ایسکمیک و آترومبوز، آسیب یا بی‌ثباتی پلاک و تماس پلاکت با سطوح ترومبوژنیک عروقی، همراه با مشارکت نوتروفیل‌ها و NETها، بیش‌تر به ترومبوز شریانی موضعی منجر می‌شود. در سرطان نیز محرک‌های توموری، فعال‌سازی پلاکت و تعامل پلاکت–لکوسیت در ایجاد یک محیط پروترومبوتیک نقش دارند و برخی از همین تعاملات می‌توانند در زیست‌شناسی متاستاز نیز مشارکت کنند. بنابراین، نمی‌توان یک مسیر واحد را برای ایمونوترومبوز در همه بیماری‌ها فرض کرد؛ بلکه اهمیت نسبی پلاکت، اندوتلیوم، لکوسیت‌ها و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

میانجی‌های مولکولی باید بر اساس زمینه بیماری و بستر عروقی تفسیر شود.

شاخص‌های پلاکتی به‌عنوان شاخص‌های آزمایشگاهی و نشانگرهای بالقوه

شاخص‌های پلاکتی حاصل از شمارش کامل خون و آنالیز خودکار پلاکت‌ها، ابزارهایی نسبتاً در دسترس و کم‌هزینه برای ارزیابی کمّی ویژگی‌های پلاکتی هستند؛ با این حال، باید میان شاخص‌های هماتولوژیک پلاکتی و مارکرهای اختصاصی فعال شدن پلاکت تمایز قائل شد. شاخص‌هایی مانند شمارش پلاکت، MPV، PDW، PCT و IPF مستقیماً فعال شدن پلاکت را اندازه‌گیری نمی‌کنند؛ بلکه عمدتاً اطلاعاتی درباره تعداد، اندازه، ناهمگونی و گردش یا تولید پلاکت‌ها ارائه می‌دهند. بنابراین، تغییر در هر یک از این شاخص‌ها به‌تنهایی نباید معادل فعال شدن پلاکت یا وجود ایمونوترومبوز تلقی شود.

تغییرات قابل اندازه‌گیری و ارزش بالینی آن‌ها

تغییرات پلاکتی را می‌توان به سه گروه اصلی، شاخص‌های کمی و هماتولوژیک، شاخص‌های مرتبط با تولید و گردش پلاکت و نشانگرهای مولکولی یا عملکردی فعال شدن پلاکت، تقسیم کرد. شمارش پلاکت (platelet count) تعداد پلاکت‌های در گردش را نشان می‌دهد، در حالی که MPV، PDW و PCT به‌ترتیب اطلاعاتی درباره اندازه متوسط پلاکت، ناهمگونی اندازه و توده حجمی پلاکت‌ها ارائه می‌کنند. IPF نیز عمدتاً بازتابی از سهم پلاکت‌های نابالغ و در نتیجه دینامیک تولید و آزادسازی اخیر پلاکت‌ها از مغز استخوان است. در مقابل، نشانگرهایی مانند P-selectin و برخی آزمون‌های عملکردی پلاکت، اطلاعات نزدیک‌تری به وضعیت فعال شدن و تعامل پلاکت با لکوسیت‌ها و اندوتلیوم فراهم می‌کنند. بنابراین، این شاخص‌ها از نظر زیستی معادل یکدیگر نیستند و نباید همه آن‌ها به‌عنوان «مارکر فعال سازی پلاکتی » تفسیر شوند.

از نظر بالینی، ارزش تشخیصی این شاخص‌ها به توانایی آن‌ها در افتراق یا شناسایی یک وضعیت بیماری مربوط است. ارزش پیش آگهی به ارتباط مستقل آن‌ها با شدت بیماری، عوارض یا پیامدهای بالینی آینده اشاره دارد و ارزش پایشی به توانایی یک شاخص در انعکاس تغییرات وضعیت بیمار یا پاسخ به مداخله در طول زمان مربوط می‌شود. در حال حاضر، شواهد برای بسیاری از شاخص‌های پلاکتی، به‌ویژه MPV، PDW، PCT و IPF، بیش‌تر از مطالعات مشاهده‌ای و ارتباطی حاصل شده‌اند و افزایش یا کاهش آن‌ها به‌تنهایی برای تشخیص ایمونوترومبوز یا پیش‌بینی قطعی پیامد بیمار کافی نیست. در مقابل، نشانگرهای مولکولی مانندP-selectin از نظر زیستی به فعال‌شدن پلاکت نزدیک‌تر هستند، اما کاربرد روتین آن‌ها نیز به استانداردسازی روش اندازه‌گیری و تعیین ارزش افزوده آن‌ها نسبت به شاخص‌های بالینی موجود نیاز دارد. بنابراین، این شاخص‌ها در حال حاضر بهتر است به‌عنوان نشانگرهای بالقوه برای طبقه‌بندی خطر، توصیف فنوتیپ پلاکتی و پایش پژوهشی بیماری، نه به‌عنوان ابزارهای مستقل و قطعی تشخیص یا انتخاب درمان، در نظر گرفته شوند. MPV میانگین حجم پلاکت‌های در گردش را نشان می‌دهد. از نظر فیزیولوژیک، تغییر MPV می‌تواند با تفاوت در اندازه و سن پلاکت‌ها و افزایش ورود پلاکت‌های جوان‌تر به گردش خون همراه باشد. اگر چه پلاکت‌های بزرگ‌تر ممکن است از نظر متابولیک و هموستاتیک فعال‌تر باشند و افزایش MPV در برخی شرایط التهابی و ترومبوتیک با شدت بیماری ارتباط نشان داده است، این شاخص یک مارکر اختصاصی فعال‌سازی پلاکت محسوب نمی‌شود و تفسیر آن باید در کنار شمارش پلاکت و زمینه بالینی انجام شود. PDW میزان ناهمگونی اندازه پلاکت‌های در گردش را منعکس می‌کند و از این نظر می‌تواند تغییرات جمعیت پلاکتی، از جمله تفاوت در سن و اندازه پلاکت‌ها، را نشان دهد. افزایش PDW در برخی بیماری‌های التهابی و عروقی با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

شدت بیماری یا پیامدهای نامطلوب‌تر همراه گزارش شده است؛ با این حال، این ارتباط‌ها عمدتاً زمینه وابسته‌اند و افزایش PDW به‌تنهایی شواهدی مستقیم از فعال شدن پلاکت یا ایمونوترومبوز فراهم نمی‌کند. PCT سهم حجمی پلاکت‌ها از حجم کل خون را برآورد می‌کند و تحت تأثیر شمارش پلاکت و حجم متوسط پلاکت قرار دارد. از این رو، PCT بیش‌تر بیانگر توده یا حجم کلی پلاکت‌های در گردش است تا وضعیت فعال‌سازی آن‌ها، باشد. برخی مطالعات تغییر PCTرا با شدت بیماری‌های التهابی یا ترومبوتیک مرتبط دانسته‌اند، اما شواهد موجود برای استفاده از آن به‌عنوان یک نشانگر اختصاصی ایمونوترومبوز محدود است. IPF نسبت پلاکت‌های نابالغ موجود در گردش خون را برآورد می‌کند و از این طریق اطلاعاتی درباره فعالیت ترومبوپوئتیک مغز استخوان و آزادسازی اخیر پلاکت‌ها ارائه می‌دهد. افزایش IPF می‌تواند در شرایط افزایش مصرف یا تخریب پلاکت‌ها با افزایش تولید جبرانی پلاکت همراه باشد و در برخی مطالعات، افزایش آن پیش از بروز ترومبوسیتوپنی آشکار گزارش شده است. از این منظر، IPF ممکن است به‌عنوان شاخص بالقوه تغییر زود هنگام در دینامیک تولید و گردش پلاکت مطرح باشد؛ با این حال، این ویژگی به‌معنای آن نیست که IPF یک مارکر مستقیم فعال‌شدن پلاکت یا یک پیش‌بینی کننده قطعی ایمونوترومبوز است. ارزش تشخیصی یا پیش آگهی آن نیز به نوع بیماری، زمان نمونه‌گیری و روش آزمایش وابسته است.

از نظر زیستی، IPF عمدتاً پلاکت‌های تازه وارد به گردش خون را منعکس می‌کند که به دلیل باقی ماندن مقادیر بیش‌تری ازRNA درون‌سلولی نسبت به پلاکت‌های بالغ قابل شناسایی هستند. بنابراین، افزایش IPF در شرایطی که مصرف، تخریب یا از دست رفتن پلاکت‌ها افزایش یافته است، می‌تواند نشان دهنده افزایش فعالیت ترومبوپوئتیک مغز استخوان و پاسخ جبرانی برای تولید و آزادسازی پلاکت‌های جدید باشد(۱۳). گزارش افزایش IPFپیش از افت قابل توجه شمارش پلاکت در برخی شرایط، مبنای مطرح شدن آن به‌عنوان یک شاخص بالقوه زودهنگام تغییر در تولید و گردش پلاکت است؛ با این حال، این مشاهده در همه بیماری‌ها و شرایط بالینی به‌طور یکسان تأیید نشده و IPF را نمی‌توان به‌عنوان یک پیش‌بینی کننده قطعی ترومبوسیتوپنی یا ایمونوترومبوز در نظر گرفت. بنابراین، ارزش زود هنگام IPF باید در چارچوب بیماری، روند زمانی شمارش پلاکت و سایر یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی تفسیر شود.

در مقابل، مارکرهای اختصاصی‌تر فعال‌شدن پلاکت، مانند P-selectin و سایر شاخص‌های مولکولی یا عملکردی فعال‌سازی، اطلاعات متفاوتی ارائه می‌کنند و به فرآیندهای نزدیک‌تر به فعال شدن پلاکت و تعامل آن با اندوتلیوم و سلول‌های ایمنی مربوط هستند (۱۵). برای مثال، بیان سطحی یا آزادسازی P-selectin پس از فعال شدن پلاکت می‌تواند در برهم‌کنش پلاکت–لکوسیت و شکل‌گیری پاسخ‌های ایمونوترومبوتیک مشارکت داشته باشد (۱۴). بنابراین، این مارکرها از نظر مفهومی نباید با شاخص‌هایی مانند MPV، PDW، PCT یا IPF که عمدتاً ویژگی‌های کمی و دینامیک جمعیت پلاکتی را توصیف می‌کنند، یکسان در نظر گرفته شوند.

در مجموع، شمارش پلاکت، MPV، PDW، PCT و IPF را بهتر است شاخص‌های قابل اندازه‌گیری از وضعیت و دینامیک پلاکتی، نه معادل مستقیم فعال سازی پلاکت، دانست. برخی از این شاخص‌ها ممکن است در مطالعات مشاهده‌ای با شدت بیماری، التهاب یا پیامدهای ترومبوتیک ارتباط داشته باشند، اما ارزش آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی، پیش‌آگهی یا پایش ایمونوترومبوز هنوز به اعتبارسنجی بیش‌تر در مطالعات استاندارد و طولی نیاز دارد(۱۶، ۵۰).

راهبردهای درمانی آینده

درمان ضدپلاکتی یکی از ارکان اصلی پیشگیری و درمان ترومبوز شریانی و آتروترومبوز است و نباید به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

آسپرین محدود شود. آسپرین با مهار برگشت‌ناپذیر سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1) در پلاکت و کاهش تولید ترومبوکسان A_2، فعال شدن و تجمع پلاکتی را مهار می‌کند و همچنان یکی از درمان‌های پایه در بیماری‌های آترواسکلروتیک محسوب می‌شود. در مقابل، مهارکننده‌های گیرنده P2Y12، از جمله کلوپیدوگرل، پراسوگرل و تیکاگرلور، با مهار سیگنالینگ ADP وابسته به گیرنده P2Y12، فعال شدن و تقویت تجمع پلاکتی را کاهش می‌دهند و در شرایط بالینی مختلف، به‌ویژه در سندرم‌های کرونری حاد و پس از مداخلات کرونری، نقش مهمی دارند. انتخاب میان این داروها و شدت مهار پلاکتی باید بر اساس نوع بیماری، خطر ایسکمیک و خطر خونریزی انجام شود(۸، ۹، ۱۱، ۲۳، ۵۱).

گروه دیگری از درمان‌های ضدپلاکتی، مهارکننده‌های گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa هستند که مرحله نهایی تجمع پلاکتی را از طریق جلوگیری از اتصال فیبرینوژن و سایر لیگاندها به این گیرنده مهار می‌کنند. این داروها، از جمله آبتیکسیماب، اپتیفیباتاید و تیروفیبان، در مقایسه با آسپرین و مهارکننده‌های P2Y12کاربرد محدودتر و عمدتاً مداخله‌ای در شرایط منتخب کرونری دارند و با توجه به خطر خونریزی، استفاده از آن‌ها نیازمند انتخاب دقیق بیمار است. بنابراین، درمان ضدپلاکتی یک طیف دارویی با اهداف مولکولی متفاوت است و انتخاب درمان به زمینه بالینی و توازن میان خطر ترومبوز و خونریزی وابسته است(۵۲).

با وجود اثربخشی بالینی این درمان‌ها، مهار گسترده عملکرد پلاکتی الزاماً تمام اجزای ایمونوترومبوز را هدف قرار نمی‌دهد. از این رو، رویکردهای جدیدتر بر مسیرهای اختصاصی‌تر مانند محور P-selectin/PSGL-1، سیگنالینگ HMGB1 یا تعدیل فنوتیپ پروکواگولانت پلاکت متمرکز شده‌اند. با این حال، این اهداف باید از درمان‌های ضدپلاکتی استاندارد تفکیک شوند، زیرا شواهد مربوط به بسیاری از آن‌ها هنوز عمدتاً مکانیستی، آزمایشگاهی، حیوانی یا در مراحل اولیه بالینی است. PEVs نیز به‌عنوان یک حوزه پژوهشی نوظهور مطرح شده‌اند. برخی مطالعات امکان استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از پلاکت را به‌عنوان حامل طبیعی برای انتقال دارو یا مولکول‌های زیست‌فعال بررسی کرده‌اند؛ با این حال، این رویکرد هنوز در مرحله تحقیقاتی قرار دارد و چالش‌هایی مانند استانداردسازی تولید، خلوص، دوز، پایداری، توزیع زیستی و ایمنی باید پیش از هر گونه کاربرد درمانی گسترده برطرف شوند. بنابراین، PEVs و سایر اهداف نوظهور را نمی‌توان در حال حاضر هم‌تراز درمان‌های ضدپلاکتی دارای پشتوانه بالینی قرار داد.

در مجموع، درمان ضدپلاکتی استاندارد بر مهار مسیرهای شناخته شده فعال شدن و تجمع پلاکت استوار است، در حالی که نسل جدید رویکردهای ایمونوترومبوتیک در تلاش است مسیرهای اختصاصی‌تر و وابسته به فنوتیپ بیماری را هدف قرار دهد. در آینده، شناسایی فنوتیپ غالب پلاکتی، مسیر ایمونوترومبوتیک فعال و میزان خطر خونریزی می‌تواند به انتخاب مداخلات متناسب‌تر کمک کند؛ با این حال، این رویکرد شخصی‌سازی شده هنوز به اعتبارسنجی بالینی نیاز دارد.

این نسخه کامنت داور را مستقیم‌تر پوشش می‌دهد چون علاوه بر آسپرین، P2Y12 و GP IIb/IIIa را معرفی می‌کند، مکانیسم کلی و جایگاه درمانی آن‌ها را توضیح می‌دهد و سپس درمان‌های آزمایشی مانند P-selectin، HMGB1 و PEVs را از درمان‌های اثبات شده جدا می‌کند.

چالش‌های بالینی

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، چند مانع مهم همچنان باقی است. نخست، ترومبوالتهاب یک مفهوم ناهمگون است و در سپسیس، سکته، آترواسکلروز و ARDSبه‌طور یکسان بروز نمی‌کند. دوم، بسیاری از داده‌های HMGB1، PEV ها و شاخص‌های پلاکت در حال بررسی هستند و برای تبدیل شدن به پیشنهادات

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

بالینی نیاز به کارآزمایی‌های مداخله‌ای دارند. سوم، روش‌های اندازه‌گیری PEV ها، IPF و برخی شاخص‌های فعال‌سازی پلاکتی هنوز استاندارد نشده‌اند و بین مراکز، تفاوت وجود دارد(۴، ۸، ۱۶، ۳۰، ۵۰).

چالش دیگر، درک دوگانگی عملکرد پلاکت است. پلاکت‌ها از یک سو می‌توانند ترومبوز و آسیب ارگان را تشدید کنند، و از سوی دیگر برای مهار عفونت، حفظ یکپارچگی عروقی و ترمیم بافتی نیز ضروری‌اند و مهار آن‌ها باید دقیق و اختصاصی صورت گیرد(۲، ۸، ۱۶، ۲۳). از این‌رو، درمان‌های آینده باید مبتنی بر زمان مناسب مداخله، فنوتیپ بیمار، و ارزیابی خطر خونریزی باشند. این موضوع به‌ویژه در ICU، پزشکی نوزادان و سکته اهمیت دارد.

بحث

پلاکت‌ها در دیدگاه نوین از ایمونوترومبوز و ترومبوالتهاب، نه‌تنها به‌عنوان عناصر هموستاتیک، بلکه به‌عنوان تنظیم کننده‌های فعال ارتباط میان التهاب، اندوتلیوم، لکوسیت‌ها و سیستم انعقاد شناخته می‌شوند. تعامل پلاکت‌ها با نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و اندوتلیوم، همراه با مشارکت مسیرهایی مانند P-selectin، HMGB1، NETs و وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از پلاکت، می‌توانند در شکل‌گیری و تداوم ترومبو-التهاب در سپسیس، ARDS، COVID-19، سکته ایسکمیک، آتروترومبوز و ترومبوز مرتبط با سرطان نقش داشته باشد. با این حال، قدرت شواهد برای این مسیرها یکسان نیست؛ در حالی که نقش پلاکت‌ها در ترومبوز شریانی و مبنای استفاده از درمان‌های ضدپلاکتی از پشتوانه بالینی قابل توجهی برخوردار است، شواهد مربوط به بسیاری از نشانگرها و اهداف نوظهور، از جمله PEV ها، HMGB1 پلاکتی، P-selectin و NET ها، همچنان عمدتاً از مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی یا مشاهده‌ای حاصل شده‌اند.

چندین پرسش مهم همچنان بدون پاسخ باقی مانده است، کدام فنوتیپ پلاکتی در هر بیماری بیش‌ترین ارتباط را با پیامد بالینی دارد؟ آیا شاخص‌های پلاکتی یا تجمعات پلاکت–لکوسیت می‌توانند فراتر از همبستگی، ارزش پیش‌بینی کننده مستقل و قابل اعتماد ایجاد کنند؟ کدام مسیرهای پلاکتی را می‌توان بدون مختل کردن هموستاز به‌طور انتخابی هدف قرار داد؟ و آیا مداخلات ضدپلاکتی یا ضدترومبو-التهابی می‌توانند بر اساس فنوتیپ بیمار به‌صورت دقیق‌تر انتخاب شوند؟ پاسخ به این پرسش‌ها نیازمند مطالعات آینده‌نگر و چند مرکزی، استانداردسازی روش‌های اندازه‌گیری شاخص‌هایی مانند PEV ها و P-selectin، و اعتبارسنجی نشانگرهای ترکیبی در جمعیت‌های بالینی مشخص است.

از منظر ترجمانی، اولویت آینده باید حرکت از شناسایی ارتباطات به سمت اثبات رابطه علّی و تعیین قابلیت مداخله‌پذیری باشد. مطالعات مداخله‌ای باید مشخص کنند که آیا هدف‌گیری انتخابی محورهای پلاکت–نوتروفیل، P-selectin، NETs یا سایر مسیرهای ایمونوترومبوتیک می‌تواند بدون افزایش قابل توجه خطر خونریزی، پیامدهای بالینی را بهبود بخشد. همچنین، ادغام شاخص‌های پلاکتی با داده‌های انعقادی، التهابی، اندوتلیالی و بالینی می‌تواند به شناسایی زیرگروه‌هایی از بیماران کمک کند که بیش‌ترین احتمال سود از مداخلات هدفمند را دارند. بنابراین، آینده این حوزه احتمالاً نه در مهار گسترده پلاکت‌ها، بلکه در شناسایی و هدف‌گیری انتخابی فنوتیپ‌ها و مسیرهای پلاکتی بیماری اختصاصی نهفته است.

References

1- Almskog LM, Ågren A. Thromboinflammation vs. immunothrombosis: strategies for overcoming anticoagulant resistance in COVID-19 and other hyperinflammatory diseases. Is ROTEM helpful or not? Front Immunol 2025; 16: 1565298. PMID: 40636660.

2- Denorme F, Campbell RA. Procoagulant platelets: novel players in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

thromboinflammation. Am J Physiol Cell Physiol 2022; 323(4): C951-C958. PMID: 35916751.

3- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13(1): 34-45. PMID: 23222502.

4- Schrottmaier WC, Assinger A. The concept of thromboinflammation. Hamostaseologie 2024; 44(1): 21-30. PMID: 37816369.

5- Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. Circ Res 2018; 122(2): 337-351. PMID: 29348254.

6- Li C, Li J, Li Y, Lang S, Yougbare I, Zhu G, et al. Crosstalk between platelets and the immune system: old systems with new discoveries. Adv Hematol 2012; 2012: 384685. PMID: 22924037.

7- Fan Z, Gan Y, Hu Y. The potential utilization of platelet-derived extracellular vesicles in clinical treatment. Platelets 2024; 35(1): 2397592. PMID: 39247724.

8- Leung G, Middleton EA. The role of platelets and megakaryocytes in sepsis and ARDS. J Physiol 2024; 602(22): 6047-6063. PMID: 39469614.

9- Maugeri N, Manfredi AA. Platelet HMGB1 steers intravascular immunity and thrombosis. J Thromb Haemost 2024; 22(12): 3336-3345. PMID: 39245469.

10- Pircher J, Engelmann B, Massberg S, Schulz C. Platelet-neutrophil crosstalk in atherothrombosis. Thromb Haemost 2019; 119(8): 1274-1282. PMID: 31096273.

11- Wang Y, Mulder IA, Westendorp WF, Coutinho JM, van de Beek D. Immunothrombosis in acute ischemic stroke. Stroke 2025; 56(2): 553-563. PMID: 39767626.

12- Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. Circ Res 2013; 112(11): 1506-1519. PMID: 23690457.

13- Farhid F, Rezaeeyan H, Habibi R, Kamali Yazdi E, Hamblin MR, Naghinezhad J. When the victim becomes the villain: platelets as drivers of immune dysregulation in ITP. J Transl Autoimmun 2025; 11: 100309. PMID: 41728291.

14- Naghinezhad J, Moradpanah S, Khodakarim N, Hamblin MR, Rezaeeyan H. Nanodrug-based modulation of platelet–leukocyte interactions in ovarian cancer: a new frontier in targeted therapy. Cancer Nanotechnol 2025; 16(1): 37. PMID: 41445119.

15- Naghinezhad J, Mohajerian A, Ahadi S, Khodakarim N, Hamblin MR, Rezaeeyan H. When GPVI goes rogue: pathogenesis and therapeutic horizons in ITP. Expert Rev Mol Med 2026; 28: e20. PMID: 41889914

16- Tong X, Yang S, Sun J, Jia Q, Fan H, Li Z. Platelet parameters as potential biomarkers for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2025; 14(1): 222. PMID: 41434115.

17- Sennett C, Pula G. Trapped in the NETs: multiple roles of platelets in the vascular complications associated with neutrophil extracellular traps. Cells 2025; 14(5): 357. PMID: 40770648.

18- Farhid F, Heydari F, Hamblin MR, Masoudifar S, Sahebkar A, Naghinezhad J. Intercellular mitochondrial transfer and mitochondrial transplantation in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

cardiovascular disease. Can J Cardiol 2026; 42(8): 1220-1235. PMID: 41933708.

19- Heydari F, Chermehini NY, Safari Z, Hamblin MR, Naghinezhad J. Targeting glycoprotein VI (GPVI) in cancer: mechanistic insights and therapeutic strategies to suppress metastasis and thrombosis. Cancer Nanotechnol 2026; 17(1): 48. PMID: 41899041.

20- Mereweather LJ, Constantinescu-Bercu A, Crawley JTB, Salles II. Platelet-neutrophil crosstalk in thrombosis. Int J Mol Sci 2023; 24(2): 1265. PMID: 36674782.

21- Stark K. Platelet-neutrophil crosstalk and netosis. Hemasphere 2019; 3(Suppl): 36-40. PMID: 33008515.

22- Patrignani P, Dovizio M. Inside platelet-leukocyte cross-talk. Blood 2012; 119(16): 3649-3650.

23- Kaiser R, Gold C, Stark K. Recent advances in immunothrombosis and thromboinflammation. Thromb Haemost 2025; 125(12): 1181-1194. PMID: 41571736.

24- Fang X, Zhou X, Zhou X, Cheng Z, Hu Y. HMGB1-platelet interactions: mechanisms and targeted therapy strategies. Thromb Haemost 2026; 126(4): 346-358. PMID: 41767506.

25- Chu Y, Guo H, Zhang Y, Qiao R. Procoagulant platelets: generation, characteristics, and therapeutic target. J Clin Lab Anal 2021; 35(5): e23750. PMID: 33811402.

26- Millington-Burgess SL, Harper MT. Maintaining flippase activity in procoagulant platelets is a novel approach to reducing thrombin generation. J Thromb Haemost 2022; 20(4): 989-995. PMID: 34964380.

27- Reddy EC, Rand ML. Procoagulant phosphatidylserine-exposing platelets in vitro and in vivo. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 15. PMID: 32195277.

28- Heydari F, Zendehdel H, Varkiani MM, Fahmi S, Derakhshani M, Anvari S, et al. Guided immunotherapy for residual solid tumor: integrating platelets and CAR T cells to reduce post-surgical recurrence. Biomark Res 2026; 14(1): 78. PMID: 41737975.

29- Muttiah B, Ng SL, Lokanathan Y, Ng MH, Law JX. Beyond blood clotting: the many roles of platelet-derived extracellular vesicles. Biomedicines 2024; 12(8): 1791. PMID: 39200271.

30- Lou C, Cai X. The emerging roles of platelet-derived extracellular vesicles in disease. Ann Med 2025; 57(1): 2499029. PMID: 41021169.

31- Enz Hubert RM, Rodrigues MV, Andreguetto BD, Santos TM, de Fátima Pereira Gilberti M, de Castro V, et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. Sci Rep 2015; 5: 8019. PMID: 25614855

32- Hua T, Zhang G, Yao Y, Jia H, Liu W. Research progress of megakaryocytes and platelets in lung injury. Ann Med 2024; 56(1): 2362871. PMID: 38832669

33- Yang J, Zhou X, Qiao X, Shi M. Friend or foe: the role of platelets in acute lung injury. Front Immunol 2025; 16: 1547823. PMID: 40681305.

34- Batista VL, Martins JR, Queiroz-Junior CM, Hottz ED, Teixeira MM, Costa VV. Mechanisms of thromboinflammation in viral infections – a narrative review. Viruses 2025; 17(9): 1299. PMID: 41470089.

35- Denorme F, Vanhoorelbeke K, De Meyer SF. von Willebrand factor and platelet

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

glycoprotein Ib: a thromboinflammatory axis in stroke. Front Immunol 2019; 10: 2884. PMID: 31867006.

36- Yu J, Li D, Chen J, Liu Y, Zhang W, Zhong Y, et al. Association between cumulative changes in the Wells score and the risk of stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke: results from the REMISE study. Front Neurol 2025; 16: 1529671. PMID: 40636652.

37- Luo H, Guo H, Zhou Y, Fang R, Zhang W, Mei Z. Neutrophil extracellular traps in cerebral ischemia/reperfusion injury: friend and foe. Curr Neuropharmacol 2023; 21(10): 2079-2096. PMID: 36397634.

38- Yin N, Wang W, Pei F, Zhao Y, Liu C, Guo M, et al. A neutrophil hijacking nanoplatform reprograming NETosis for targeted microglia polarizing mediated ischemic stroke treatment. Adv Sci (Weinh) 2024; 11(17): e2305877. PMID: 38372622.

39- Li L, Stegner D. Immunothrombosis versus thrombo-inflammation: platelets in cerebrovascular complications. Res Pract Thromb Haemost 2024; 8(1): 102344. PMID: 38390087.

40- Heydari F, Hamblin MR, Naghinezhad J. From inflammation to targeted therapy: leveraging neutrophil, platelet, RBC, and macrophage biology for nanocarrier in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2026; 28(1): 26. PMID: 41892019.

41- Liang X, Xiu C, Liu M, Lin C, Chen H, Bao R, et al. Platelet-neutrophil interaction aggravates vascular inflammation and promotes the progression of atherosclerosis by activating the TLR4/NF-κB pathway. J Cell Biochem 2019; 120(4): 5612-5619. PMID: 30362171.

42- Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. Cell Tissue Res 2018; 371(3): 567-576. PMID: 29224197.

43- Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(12): 2357-2361. PMID: 20884876.

44- Heydari F, Fahmi S, Alqassimi S, Mansuri N, Al-Samawi RI, Mozaffari F, et al. Platelet-derived mitochondrial transfer in cancer metastasis: mechanisms, functional consequences, and translational opportunities. Clin Exp Metastasis 2026; 43(5): 43. PMID: 42036621.

45- Heydari F, Feli M, Maleknia M, Habibi Z, Sohrabi A, Hamblin MR, et al. Beyond remission: the cardiotoxic and thrombotic shadow of AML chemotherapy. Cardiovasc Toxicol 2026; 26(3): 31. PMID: 41933817.

46- Naghinezhad J, Zarifi N, Soleymani S, Kandovan MN, Chermehini NY, Hamblin MR, et al. Smart DNA hydrogels for post-surgical hemostasis and tumor recurrence prevention: bridging bioengineering and clinical translation. Cancer Nanotechnol 2025; 17(1): 4. PMID: 41306367.

47- Alshehri FS, Alloghbi A, Alshalani A, Sabah HA, Whyte CS. Cancer-associated thrombosis (CAT); mechanisms and treatment options. Thromb J 2025; 23(1): 116. PMID: 41617962.

48- Zhang Y, Zeng J, Bao S, Zhang B, Li X, Wang H, et al. Cancer progression and tumor hypercoagulability: a platelet perspective. J Thromb Thrombolysis 2024; 57(6): 959-972. PMID: 38811487.

49- Naghinezhad J, Kamali Yazdi E, Mohajerian A, Yousefi Chermehini N,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

Ghanavati P, Motamedi H, et al. The tumor-platelet-immune interface: driving metastasis, pre-metastatic niche formation, and therapeutic vulnerabilities. Expert Rev Mol Med 2026; 28: e21. PMID: 41988465.

50- Er I, Arpa M. Immature platelet fraction as a sensitive biomarker in neonatal sepsis: diagnostic performance preceding thrombocytopenia. Children (Basel) 2025; 12(7): 917. PMID: 40854661.

51- Vogel S. HMGB1 in platelets: a viable therapeutic target? J Thromb Haemost 2024; 22(12): 3392-3394. PMID: 39627800.

52- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2011; 58(25): e212-e260. PMID: 22075469.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]