

• 综 述 •

电子烟对血小板的影响研究进展

宋潘兴¹综述,杨建波^{2△}审校(1. 西南医科大学医学检验技术 2020 级,四川 泸州 646000;2. 西南医科大学
附属医院核医学科,四川 泸州 646000)

[摘要] 吸烟对人体有害,其增加了心血管疾病的患病风险。长期吸烟是动脉粥样硬化和血栓形成的主要危险因素。当人体暴露于香烟烟雾中,血管内皮受到损伤、外部凝血途径被激活、血小板活化,这是心血管疾病的病理生理事件。人们误以为电子烟可以减少对人体的伤害,于是越来越多的吸烟者开始选择电子烟,尤其是青少年。然而,电子烟对血小板的影响尚未被充分研究。该文通过对近 10 年的文献分析总结,就电子烟对血小板功能的影响进行综述,希望为心血管疾病的发病机制提供更多的证据。并且呼吁人们应当减少使用电子烟,选择更健康的方式戒烟。

[关键词] 吸烟; 电子烟; 血小板; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.22.030

中图法分类号:R1

文章编号:1009-5519(2024)22-3936-05

文献标识码:A

Research progress on the effect of e-cigarettes on platelets

SONG Panxing¹, YANG Jianbo^{2△}

(1. Clinical Laboratory Technology, Grade 2020, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] Smoking is harmful to the human body, it is worth noting that it increases the risk of cardiovascular disease. Long-term smoking is a major risk factor for atherosclerosis and thrombosis. When the human body is exposed to cigarette smoke, vascular endothelium is damaged, the external coagulation pathway is activated, and platelets are activated, which is a pathophysiological event of cardiovascular disease. People mistakenly think that e-cigarettes can reduce the harm to the human body, so more and more smokers begin to choose e-cigarettes, especially teenagers. However, the effect of e-cigarettes on platelets has not been fully studied. This article reviews the effects of e-cigarettes on platelet function through the analysis and summary of the literature in the past 10 years, hoping to provide more evidence for the pathogenesis of cardiovascular disease. It also calls on people to reduce the use of e-cigarettes and choose a healthier way to quit smoking.

[Key words] Smoking; E-cigarette; platelet; Review

吸烟是全球非传染性疾病的主要发病原因,同时也是心血管疾病(CVD)和肺病的主要风险因素,是可预防的主要死亡原因,它所带来的健康问题一直都是大家极为关注的公共卫生难题之一。2017 年 10 月 27 日,在世界卫生组织国际癌症研究机构发布的致癌物清单中,烟草被列为一类致癌物^[1]。

电子烟被认为是传统燃烧卷烟(TCC)的可能替代品,因为其不会直接燃烧有毒物质。近年来,为迎合大众口味,电子烟增加了各种风味,不仅吸引了众

多吸烟者,在非吸烟者、妊娠女性,甚至年轻人中广泛流行,令人震惊。WHO 在 2021 年烟草报告中提出,根据 2015—2018 年的数据和预测,电子烟的使用量预计将从短暂的下降期(2019—2020 年)中恢复,并在全球范围内继续增长^[2]。美国食品药品监督管理局和美国疾病控制与预防中心对 2022 年的调查数据显示,在美国中学生中,约有 11.3%使用各种烟草制品,其中 14.1%为高中生,33.3%为初中生^[3]。

据调查,人们选择使用电子烟的主要原因之一是

认为其对周围人的伤害和对自我的伤害较小,另一方面是认为电子烟可以帮助戒^[4]。目前尚不明确电子烟的不利影响是否小于 TCC,但其类似于 TCC,也会产生有毒物质,如尼古丁、颗粒物和挥发性有机化合物^[5]。吸烟产生的氧化应激对血管功能和血小板激活的不良影响已被证实,并与动脉粥样硬化的发生和发展有关,最终导致高血压、脑卒中和外周动脉疾病等^[6]。血小板反应性增强是急性心肌梗死和卒中中等缺血性事件增强的主要驱动因素,流行病学和临床研究也报道了电子烟的使用与不良心血管后果有关^[7]。由此推断,电子烟可通过影响血小板而参与 CVD 的发生。目前,我国使用电子烟的人数估计超过 1 000 万^[8],电子烟对血小板的影响尚缺乏系统研究和认识。因此,本文结合近年来电子烟的研究证据,对电子烟影响血小板相关内容进行归纳和综述。

1 电子烟

1.1 电子烟的结构和成分 电子烟是一种模仿香烟的电子产品,具有与香烟相同的外观、烟雾、味道和手感。电子烟由 4 个主要部分组成:烟液烟液、加热系统、电源和滤器口。通过加热和雾化烟液,电子烟产生一种具有特定气味的气溶胶,供使用者吸入。

电子烟烟液包含尼古丁、丙二醇和甘油,在加热过程中会产生羰基化合物,是影响健康的主要有毒成分。此外,醛类、酮类及蒸汽中的挥发性化合物如重金属和一氧化碳也会对健康产生负面影响,如影响呼吸道、眼睛、心血管系统、神经系统和免疫系统等,尤其对处于生长发育阶段的青少年和胎儿更为不利^[9]。此外,市面上大部分电子烟还可检测出多种苯类物质、醇类物质、亚硝胺和甜味剂,长期使用会对全身各器官系统产生不良影响^[10]。

1.2 电子烟对各器官系统的不良影响 长期使用电子烟导致的每日自由基暴露量高于空气污染水平,化合物成分及其气溶胶会使心率、血压增高,引起氧化应激、血管内皮功能障碍、血栓形成,这是 CVD 发生的重要因素^[11]。SNODERLY 等^[12]首次通过活体成像证明电子烟的使用会改变免疫功能状态,促进炎症发生。当电子烟雾被吸入肺部后,沉积物会损伤肺部 Clara 细胞,使呼吸道失去保护作用产生一系列呼吸道疾病如慢性阻塞性肺疾病、呼吸道感染、哮喘等^[13]。当牙齿暴露在电子烟雾中,牙周细胞的凋亡、增殖、分化、迁移和附着能力被抑制,组织修复能力受损,牙周健康受到影响^[14]。亲代使用电子烟引起的 DNA 损伤会通过基因修饰表达传给子代,造成子代在大脑发育、生殖能力上的异常^[15]。小鼠被电子烟雾染毒后出

视网膜组织结构^[16]、角膜上皮结构和结膜杯状细胞的损伤^[17]。此外,电子烟烟雾引起的氧化应激和炎症反应还会导致血脂异常、肝脏发生“非酒精性肝硬化”^[18],烟雾的某些成分还会引起肠道菌群失调^[19]。

2 血小板的功能

血小板是一种特殊的效应细胞,没有细胞核,源自骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落,能对血管损伤部位迅速作出反应,其主要参与体内止血和血栓的形成,具体表现为以下几方面:(1)参与血凝块的形成。血小板在靠近血管壁的地方流过,当血管受到损伤时,血小板被激活,其表面特定的受体如 GP1b/V/IX 复合物及 GPVI 和 α II β I 受体与内皮下细胞外基质黏附,形成最初的凝块和血栓,此黏附引起血小板内的信号转导,刺激血小板由最初的圆形或盘状变平。活化的血小板通过整合素受体 α II b β 3 进一步介导血小板之间的相互作用,开始从循环中吸收新的血小板,促进越来越多的血小板聚集^[20]。(2)血小板颗粒分泌。血小板被认为含有 3 种类型的颗粒。第 1 种被称为致密颗粒,在血小板被初步激活后,致密颗粒通过 SNARE 复合物(例如 VAMP8)与血小板的质膜融合,并将其内的血小板因子,如 5-羟色胺、二磷酸腺苷等释放到细胞外的血管空间,以促进血栓的生长^[21]。第 2 种颗粒被称为 α 颗粒,每个血小板含有 60~80 个 α 颗粒, α 颗粒含有许多较大的蛋白质,这些蛋白质通过颗粒分泌释放到血小板表面或进入循环系统,例如 P-选择素附着在血小板表面,以连接血小板和血管内其他细胞。第 3 种颗粒是溶酶体颗粒,在蛋白质降解中起重要作用^[22]。(3)参与类二十烷酸和前列腺素的形成。血小板被活化后,血小板磷脂膜中的游离脂肪酸如花生四烯酸在环氧化酶-1 和 12 脂氧化酶的作用下被氧化成具有活性的前列腺素——前列腺素 E2 和血栓素 A2,这 2 种前列腺素在血小板表面都有 G 蛋白偶联受体,从而进一步激活血小板,增强血小板的聚集^[23],促进血栓的形成。(4)其他功能。血小板具有多种动态功能,还可介导炎症和免疫反应。血小板可表达 9 种 Toll 样受体,这些受体的表达模式也因性别而异,它们是否有利于血小板在对抗病毒、细菌甚至肿瘤方面发挥免疫功能,还有待进一步研究^[24]。此外,有研究发现血小板具有自噬功能,自噬的平衡存在对血小板的适当止血和血栓形成能力是重要的,若此平衡被打破,机体将出现疾病状态^[25]。

3 电子烟对血小板功能的影响

3.1 电子烟对血小板黏附功能的影响 在血小板黏

附过程中起主要作用的有:血小板膜上的 GP I b/IX/V 复合物、内皮下成分和血浆。LYYTINEN 等^[26]为了研究健康志愿者吸入电子烟对血栓形成的影响,做了随机双盲交叉设计实验,发现暴露在含尼古丁的电子烟环境中,纤维蛋白原增加,血小板黏附功能增强,血栓加重。另有研究发现,在接触电子烟蒸汽提取物后,健康者血小板的黏附受体 CD41、CD42b 和 CD62p 的表达显著上调,这与暴露时间和尼古丁的含量无关。由于 P-选择素的表达对细颗粒物很敏感,因此他们认为电子烟可增强血小板的黏附功能,并且影响这一变化的主要成分是颗粒物而非尼古丁^[27]。

3.2 电子烟对聚集功能的影响 当血小板发生黏附后,其他血小板会在趋化作用下聚集在此,而在此过程中的关键成分为 GP II B/GP III A^[28]。为了解电子烟对血小板聚集功能的影响,RAMIREZ 等^[29]进行了动物模型实验,实验发现暴露于电子烟中的小鼠血清 GP II B/GP III A 水平高于暴露在清洁空气中的小鼠。HOM 等^[27]使用光学聚集、流式细胞仪和 ELISA 法来评估暴露于电子烟蒸汽中的血小板功能变化发现,暴露在电子烟蒸汽中,血小板的聚集率显著增加,并且与尼古丁浓度和暴露时间无关,证明了影响血小板的聚集因素主要是颗粒物而非尼古丁。RICHARDSON 等^[30]发现,电子烟中添加的调味剂不会对血小板聚集有直接影响。以上研究表明,电子烟中的颗粒物成分可增强血小板的聚集功能。

3.3 电子烟对血小板分泌功能的影响 血小板发生变形后,会刺激血小板颗粒分泌功能,以正反馈调控血小板的活性。QASIM 等^[31]通过小鼠试验发现,与清洁空气对照组比较,暴露于电子烟的血小板呈高活性,具体表现为由激动剂腺苷二磷酸和 U46619 诱导的腺苷三磷酸分泌增加,血小板表面的 P-选择素表达增加,这表明电子烟烟雾会上调血小板颗粒的分泌功能。

3.4 电子烟对内皮功能的影响 血小板或者血小板成分可以与血管内皮细胞结合,以降低血管内皮细胞的脆性,起到支持作用。FETTERMAN 等^[32]比较了使用香料添加剂烟草吸烟者内皮细胞、不使用香料添加剂烟草的吸烟者内皮细胞和非吸烟者的内皮细胞,检测细胞死亡、活性氧的产生、促炎标志物白细胞介素-6 的表达和一氧化氮的产生,发现低浓度香料的添加剂会诱导炎症的发生和内皮细胞产生一氧化氮的减少,这证实了香料添加剂会影响内皮细胞健康,导致内皮细胞功能障碍。MOBARREZ 等^[33]也发现含有尼古丁的电子烟蒸汽会导致内皮细胞功能障碍和

血小板受损,且与电子烟烟液中尼古丁含量有关。此外,电子烟会增加血管内皮细胞的毒性和氧化应激,损伤内皮细胞健康,导致暴露在电子烟烟液和烟雾中的小鼠表现出更高水平的炎症、血小板活化和血栓形成^[34]。由于电子烟的烟液中含有大量的尼古丁和香料添加剂,因此电子烟的使用与内皮细胞损伤有关,进而影响血小板的支持功能。

4 血小板活化促进 CVD 的发生

电子烟等尼古丁电子输送系统一旦被开发出来,就以“更安全”为噱头被宣传为传统烟草的替代品。激进的营销策略,以及制造商的误导性声明,在很大程度上促使人们相信电子烟是无害的。事实上,电子烟并非无害,类似于传统烟草,大多电子烟含有尼古丁,容易让人上瘾。而长期暴露于电子烟环境中,其中的细颗粒成分促进血小板的活化、黏附、聚集和炎症变化^[27],尼古丁也可增强血小板活化标志物,促进血栓形成,导致血管堵塞,引起心绞痛、心源性休克甚至猝死等^[35],这是 CVD 发病的重要因素。有研究发现,在双重吸烟(传统烟草和电子烟都使用)患者中,电子烟的使用与自述 CVD 增加有关^[36];此外,与传统吸烟和不吸烟相比,长期(>1 年)吸电子烟与更高的血小板反应性有关^[37],但原因尚不清楚。

5 结语和展望

综上所述,电子烟中的各种有毒成分不仅会损伤内皮细胞的损伤,同时会促进血小板的活化,主要表现为血小板的黏附、聚集和分泌功能增强,促进血栓形成,是 CVD 发生的危险事件。由此证明电子烟并不像目前声称的那样安全,在电子烟对人体健康影响还不是很明确的时候,最好还是减少使用,或者使用更为安全、健康、科学的方法戒烟。此外,大家应呼吁提高公众对电子烟负面影响的认知,特别是年轻人及从未吸烟但试图尝试电子烟的人。希望越来越多的研究能为电子烟的监管提供科学的指导,以限制电子烟设备的使用。

但是电子烟并不是百害而无一利,可以朝功效型电子烟方面发展,例如将止咳平喘的配方(如消炎、抑菌、镇静)添加到电子烟烟液中,将电子烟作为功效成分递送器具,这为功效型电子烟的开发提供了参考^[38]。未来关于电子烟探索的主要方向依旧是电子烟对使用者和被动使用者的危害,以及电子烟装置的改进方式,是否有望将功补过。

参考文献

[1] GUYTON K Z, RUSYN I, CHIU W A, et al.

- Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(4): 614-622.
- [2] Tedros Adhanom Ghebreyesus. WHO report on the global tobacco epidemic[J]. *World Health Organization*, 2021, 26(1): 14-15.
- [3] COOPER M, PARK-LEE E, REN C, et al. Notes from the field: e-cigarette use among middle and high school students-united states [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(40): 1283-1285.
- [4] FEENEY S, ROSSETTI V, TERRIEN J. E-Cigarettes-a review of the evidence-harm versus harm reduction [J]. *Tob Use Insights*, 2022, 29, 15: 1179173X221087524.
- [5] SZUMILAS P, WILK A, SZUMILAS K, et al. The effects of e-cigarette aerosol on oral cavity cells and tissues: a narrative review[J]. *Toxics*, 2022, 10(2): 174-178.
- [6] FRIED N D, GARDNER J D. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1234-H1239.
- [7] WANG Y, ZHU Y, CHEN Z, et al. Association between electronic cigarettes use and whole blood cell among adults in the USA-a cross-sectional study of national health and nutrition examination survey analysis[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(59): 88531-88539.
- [8] 王辰, 肖丹, 池慧. 《中国吸烟危害健康报告 2020》概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(10): 937-952.
- [9] 上海市医学会呼吸专科分会烟草病学组. 电子烟的健康危害及对策[J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(9): 817-825.
- [10] 杨文武, 况利平, 皇晓燕, 等. 电子烟中有毒有害物质研究进展[J]. *云南化工*, 2023, 50(9): 27-32.
- [11] 黄光业, 杨婉纯, 宋红佳, 等. 电子烟对心血管系统影响的研究进展[J]. *心血管病防治知识*, 2023, 13(3): 89-96.
- [12] SNODERLY HT, ALKHADRAWI H, PANCHAL D M, et al. Short-term exposure of female BALB/c mice to e-cigarette aerosol promotes neutrophil recruitment and enhances neutrophil-platelet aggregation in pulmonary microvasculature[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2023, 86(8): 246-262.
- [13] 许晓军, 陈晓阳. 电子烟对气道 Clara 细胞功能损害的研究[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(18): 193-197.
- [14] 沈忆芬, 刘超, 汤颖等. 电子烟暴露对牙周健康影响的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2021, 48(3): 347-353.
- [15] 张帆, 陈茗悦, 曹玉洁, 等. 电子烟生殖发育毒性的研究进展[J]. *上海预防医学*, 2023, 35(1): 83-88.
- [16] 年申, 乔妮妮, 罗阿丽, 等. 电子烟对小鼠视网膜组织及超微结构影响的研究[J]. *国际眼科杂志*. 2021, 21(2): 222-227.
- [17] 年申, 乔妮妮, 罗阿丽, 等. 电子烟对小鼠角膜上皮和结膜杯状细胞的影响[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020, 22(3): 166-171.
- [18] 张峻. 传统香烟及电子烟和非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 江苏: 扬州大学, 2020.
- [19] 刘丽娟, 郭紫薇, 陈晶泽, 等. 电子烟烟雾气体染毒对 C57BL/6 小鼠肠道菌群的影响[J]. *医学信息*. 2020, 33(6): 72-75.
- [20] GAULE T G, AJJAN R A. Fibrin(ogen) as a therapeutic target: opportunities and challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6916.
- [21] HOLINSTAT M. Normal platelet function [J]. *Cancer metastasis rev*, 2017, 36(2): 195-198.
- [22] ABDIN R, ZHANG Y, JIMENEZ J J. Treatment of androgenetic alopecia using PRP to target dysregulated mechanisms and pathways [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 16, 9: 843127.
- [23] KAMARUDDIN N A, HAKIM ABDULLAH M N, TAN J J, et al. Vascular protective effect and its possible mechanism of action on selected active phytochemicals: a review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3311228.
- [24] HOLINSTAT M, TOURDOT B E. Coronary heart disease risk factors take a disproportional toll on women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 750-754.
- [25] SCHWERTZ H, MIDDLETON E A. Autoph-

- agy and its consequences for platelet biology [J]. *Thromb Res*, 2023, 231: 170-181.
- [26] LYTTINEN G, BRYNEDAL A, ANESATER E, et al. Electronic cigarette vaping with nicotine causes increased thrombogenicity and impaired microvascular function in healthy volunteers; a randomised clinical trial [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(2): 255-264.
- [27] HOM S, CHEN L, WANG T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations [J]. *Platelets*, 2016, 27(7): 694-702.
- [28] SENA C M, GONÇALVES L, SEIÇA R. Methods to evaluate vascular function; a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine [J]. *EPMA J*, 2022, 13(2): 209-235.
- [29] RAMIREZ J E M, KARIM Z A, ALARABI A B, et al. The juul e-cigarette elevates the risk of thrombosis and potentiates platelet activation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020 Nov, 25(6): 578-586.
- [30] RICHARDSON A, KRIVOKHIZHINA T, LORRICKIEWICZ P, et al. Effects of electronic cigarette flavorants on human platelet aggregation ex vivo [J]. *Toxicol Rep*, 2022, 9: 814-820.
- [31] QASIM H, KARIM Z A, SILVA-ESPINOZA J C, et al. Short-term e-cigarette exposure increases the risk of thrombogenesis and enhances platelet function in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e009264.
- [32] FETTERMAN J L, WEISBROD R M, FENG B, et al. Flavorings in tobacco products induce endothelial cell dysfunction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): 1607-1615.
- [33] MOBARREZ F, ANTONIEWICZ L, HEDMAN L, et al. Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 301: 93-100.
- [34] NAVAS-ACIEN A, MARTINEZ-MORATA I, HILPERT M, et al. Early cardiovascular risk in e-cigarette users; the potential role of metals [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2020, 7(4): 353-361.
- [35] NOCELLA C, BIONDI-ZOCCAI G, SCIARRETTA S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(9): 1477-1481.
- [36] OSEI AD, MIRBOLOUK M, ORIMOLOYE OA, et al. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers [J]. *Am J Med*, 2019, 132(8): 949-954.
- [37] METZEN D, M'PEMBELE R, ZAKO S, et al. Platelet reactivity is higher in e-cigarette vaping as compared to traditional smoking [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 343: 146-148.
- [38] 巩效伟, 杨琰茗, 张霞, 等. 含功效成分电子烟对动物模型止咳平喘作用研究 [J]. *昆明理工大学学报(自然科学版)*, 2021, 46(3): 110-117.

(收稿日期: 2024-01-16 修回日期: 2024-08-03)