

血小板与癌症的研究进展*

买志福¹, 杨波^{1,2}, 蔡小玲¹, 哈小琴¹

(1. 兰州军区兰州总医院检验科, 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

摘要:血小板的主要功能已经被认可超过一个世纪,但是越来越多的实验和临床证据证明血小板也是重要的癌症中间介质。癌症的确影响血小板生理特性,激活的血小板通过促进肿瘤生长、血管生成、转移和癌症相关血栓形成而参加癌症发展的每个过程。根据血小板参与癌症进展和众多实验模型以及用抗血小板药物预防癌症的流行病学研究的结果,提出血小板是降低短期癌症风险、癌症传播和癌症死亡率的潜在靶点。因此,血小板对癌症和癌症的发展需要得到进一步的肿瘤界的重视,并且需要越来越多的实验去证实其联合其他抗癌药物的临床效果。

关键词:血小板;癌症;静脉血栓栓塞;抗血小板药物

中图分类号:R730.4 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)05-161-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.045

Research Progress on the Interaction between Platelets and Cancer

MAI Zhi-fu¹, YANG Bo^{1,2}, CAI Xiao-ling¹, HA Xiao-qin¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, China; 2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The main function of platelets has been recognized for more than a century, but more and more experimental and clinical evidence prove that platelets are also an important mediator of cancer. Cancer does affect the physiological characteristics of platelets, and activated platelets participate in every process of cancer development by promoting tumor growth, angiogenesis, metastasis and cancer-associated thrombosis. Based on the results of platelet involvement in cancer progression and numerous experimental models and epidemiological studies of the prevention of cancer with anti-platelet drugs, it was suggested that platelets are potential targets for reducing short-term cancer risk, cancer spread and cancer mortality. Therefore, platelets on the development of platelets on cancer and cancer needs further attention in the tumor field, and more and more experiments are needed to confirm their clinical effect in combination with other anti-cancer drugs.

Keywords: platelets; cancer; venous thromboembolism; antiplatelet drugs

血小板是从骨髓巨核细胞中裂解脱落下来的小的无核血细胞碎片,存在于血液循环中。早在一个世纪前血小板的止血功能已经被人们认识。人们在动物的血液循环中用显微镜观察并证明了血小板在体内止血和促进血栓形成的作用。除了在止血和血栓形成中的主要作用外,血小板对多种疾病的进程有重要影响,这其中就包括癌症。Gasic等^[1]人第一个通过实验提出了血小板在癌症中的作用,他们证明了在鼠模型中,通过静脉注射可以引起血小板减少的神经氨酸酶从而达到抑制癌症的转移。一些血小板减少的鼠模型后来证实了血小板减少可抑制肿瘤生长、血栓形成和转移^[2~4]。许多体内和体外的试验进一步研究了血小板可以通过抑制癌症细胞生长、血管形成、血栓形成以及转移等机制来促进癌症的进展^[5,6]。癌症患者经常会出现血小板数量增多和血小板活化程度增加的情况。另外在癌症患者中血小板经常导

致高凝状态,这就增加了静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险,这是影响癌症进程中的一个主要因素。最后,许多随机化临床实验证明抗血小板药物可能会降低某些癌症的发病率,本文总结了癌症和血小板之间的双向相互作用:癌症可以首先影响血液中血小板数量的增加、激活血小板、引起血小板聚集,之后激活的血小板又可以促进肿瘤细胞的进一步生长、促进肿瘤的血管生成、转移和癌症相关血栓形成,可以说血小板参与癌症发展的每个过程。

1 癌症对血小板的影响 血小板数量会在癌症病人的血液中增加,Tranum等^[7]人首先发现了血小板的数量与癌症的恶性程度有密切关系,此外,在二十世纪60年代,Levin等^[8]人通过研究恶性肿瘤的病人,发现40%的患者存在血小板的数量明显增高,并且数量与癌症的进程有明显的相关性。许多癌症患者在确诊时或确诊前可以观察到血小

* 基金项目:江苏省科技专项基金(SBA2016020050)。

作者简介:买志福(1987—),男,本科,主管技师,研究方向:临床血液学。

通讯作者:哈小琴,博士,主任医师,硕士生导师, E-mail: haxiaoqin2013@163.com。

板计数增高,并且血小板增多症与肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肾癌和胃癌患者低生存率和对手术及化疗的敏感性降低有关。这些数据表明血小板数量在癌症的诊断、发展和治疗过程中发挥着不可忽视的作用。

癌症不仅影响血小板的数量,还可以进一步活化血小板,癌症患者中观察到血小板活化相关标志物可溶性P-选择素、CD40配体水平升高,这说明癌症患者活化的血小板数量明显增高^[9,10]。同样的,胰腺癌和结直肠癌中凝血酶敏感蛋白-1水平也在患者血液中升高,重要的是,活化的血小板才具有一定的生物学作用,其活化水平的增高与癌细胞转移的能力有关^[11]。

在体外研究中肿瘤细胞还可以诱导血小板聚集,这种机制被称为肿瘤细胞诱导血小板聚集(tumor cell-induced platelet Aggregation, TCIPA)。不同类型的癌症细胞如胰腺癌细胞、结直肠癌细胞和肾癌细胞均可观察到TCIPA现象的发生,并且血小板的聚集也可以促进癌症的转移。

2 血小板对癌症的影响 癌症由于自身疾病的多种改变会使得血小板的数量增多并且还会引起血小板聚集以及血小板的活化,这些改变会反过来进一步影响到癌症的增殖、凋亡、血管生成等方面,这些对于癌症的进程、预后有着重要影响。

2.1 血小板对肿瘤生长的作用 近年来,Yan等^[12]人证实了在小鼠卵巢癌模型中,血管外肿瘤微环境中存在大量血小板,这些肿瘤微环境中的血小板可以直接影响或者通过分泌生长因子调节肿瘤细胞,促进癌细胞生长。血小板活化之后,在血小板之中的 α -颗粒就可以释放许多促进生长的物质,如:血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子和血管生成素。在一些体内和体外试验研究中,这些都与肿瘤生长密切相关^[13,14],Wang等^[15]人体外研究证明血小板能通过转化生长因子- β 进一步促进体外卵巢癌细胞的增殖,同样的,他们在体内研究中也观察到血小板活化水平较高的卵巢癌患者与正常血小板人群相比有较高的癌症增殖指数。不光是促进增殖,血小板也可以帮助肿瘤细胞抵抗凋亡,研究发现一些基质细胞可以从外部帮助肿瘤细胞逃避凋亡,这其中就包括血小板。血小板在结肠癌和乳腺癌细胞系中诱导MMP-9的表达和活化,导致细胞外基质重塑增加,细胞外基质释放生长因子,阻止细胞的凋亡^[16];血小板和血小板裂解物还可以抑制白血病细胞系和原代白血病细胞的凋亡^[17]。总的来说血小板促进增殖,抑制凋亡,最终促进肿瘤的生长。

2.2 血小板对癌症血管生成的作用 血管的生成

是从存在的脉管系统中形成新的微血管,这个过程对原发性肿瘤至关重要,它不仅阻止了缺氧和坏死,而且可以传递有助于渗透和扩散的蛋白酶和细胞因子。在血管生成过程中,血小板与血管中的胶原等内皮下血栓前结构接触,导致血流的改变,然后内皮细胞释放血管性血友病因子引起血小板活化^[18],活化的血小板释放有大量血管生成调节功能的物质,这些物质包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子、转化生长因子、内皮生长因子、血管生成素-1以及抗血管生成作用的细胞因子包括:血小板反应蛋白-1、内皮抑制素、血清素、纤溶酶原激活抑制剂-1和血管抑制素-1^[19]。因此,血小板理论上可以刺激或抑制血管生成。但值得注意的是,在大多数研究中,血小板促血管生成效应要大于抑制血管生产效应,Kisucka等^[20]人也有相关的证明,他们观察血小板减少症小鼠,发现血管生成活性显著降低,这表明血小板刺激血管生成的作用大于抑制血管生成作用,但是其抑制作用可能在其他癌症或者在癌症的不同阶段发挥着作用,这值得研究者的注意。

而VEGF是重要的癌症血管生成调节物质。Kut等^[21]在Meta分析中发现与对照组相比,癌症患者血小板中VEGF明显增多,其浓度为413 000pg/ml,而健康对照组为216 000pg/ml。因为血小板中VEGF可预测肿瘤进展,所以这种促血管生成因子可能是癌症检测和监测中潜在的生物标志物,值得进一步的重视。

2.3 血小板对癌症转移的作用 血液循环是癌症扩散、转移的重要途径,癌症通过血液的转移过程包括原发性肿瘤细胞分离、侵入血管腔、血管内迁移、在远端毛细血管中停滞,最后渗入周围组织,然而,由于血液的流动和免疫系统监视,并且正常情况下只有0.1%可以在循环中存活。

血小板在癌症的转移中发挥重要的辅助作用,升高的血小板有助于癌症细胞的转移,血小板增多的肾母细胞癌患者和血小板正常的患者相比,患者转移明显,预后较差^[22],并且进一步的体外和体内模型研究已经阐明了恶性细胞与血小板复杂的作用机制。首先当肿瘤细胞浸润血管时,它激活血小板并诱导肿瘤细胞周围血小板发生聚集。这可以将肿瘤细胞从宿主免疫系统中屏蔽,使肿瘤逃避免疫系统并促进存活。另外,血小板释放促进血管渗透性和外渗微粒,使得肿瘤细胞可以运输到新的位置,最后血小板也会释放VEGF,促进局部肿瘤内的血管生成^[23],血管生成就会进一步帮助肿瘤生长^[24]。相关小鼠黑色素瘤模型研究表明,血小板

的升高可以抑制小鼠细胞免疫和体液免疫的功能,使肿瘤细胞逃逸免疫系统的监视并发生转移^[25],而在骨髓水平,相关证据表明产血小板巨核细胞也可以对前列腺癌和乳腺癌细胞的骨转移起到重要的保护^[26]。

3 血小板对癌症相关血栓的作用 各种研究显示血小板也参加癌症相关的促凝血状态形成,进而发生静脉血栓栓塞(venous thrombus embolism, VTE),这是导致癌症死亡的常见原因,几种血小板相关指标被用来预测癌症患者的VTE风险。首先,相关的研究证明血小板的数量是癌症相关血栓形成的生物标志物,癌症患者研究显示在化疗之前的血小板计数与VTE风险有着密切关系,并且与血栓形成、VTE风险和癌症患者生存率相关。其次,几种血小板标志物的激活被证明与VTE风险有关。在687例最近被诊断或近期复发的癌症患者的相关实验研究中,P-选择素含量的增加可预测VTE形成,在胰腺癌患者的临床研究中也证明了高水平的P-选择素与VTE风险增加有关^[27],维也纳癌症和血栓形成的最近研究报告显示,在癌症患者中,血小板平均体积与VTE风险有关^[28]。

几种血小板参与静脉血栓形成的可能原因已经被提出^[29]。首先,激活的血小板可通过暴露带负电的磷脂呈现促凝血表面,这可诱导纤维蛋白形成和凝结的凝血酶产生。其次,血小板与白细胞间的相互作用和血小板对内皮细胞的黏附对深静脉血栓形成至关重要。最后,血小板可诱导中性粒细胞外陷阱形成,其可促进癌症期间促血栓状态的形成,然而这些原因需要进一步的体内、体外试验去证实,并且进一步以机制为切入点进行相关治疗的研究。

4 抗血小板药物对癌症的治疗 因为血小板在癌症中的特殊作用,人们对日常使用阿司匹林介导的癌症预防产生了兴趣,这是一个长期有争议的话题。阿司匹林可以保护心血管并且抑制血小板功能,已经产生了大量数据。虽然阿司匹林的抗癌症的转移特性是在二十世纪70年代首次提出的^[30],但是另有研究报道阿司匹林并没有这样的效果^[31]。然而,最近大量患者数据集的回顾性分析支持阿司匹林的抗癌作用^[32],抗血小板药物来抗癌这个话题又一次引起人们的关注。一方面,阿司匹林被提议作为新的抗癌症和抗血栓形成策略发展的希望领域,可改善癌症患者的生存率。动物模型提供了可信的结果,但是这些结果应该谨慎解释,因为使用的一些动物模型并不能代表其对于癌症临床的作用,因为其大多数只是评估了单独的阿司匹林的作用,并且很少有针对其副作用的研究,

因此需要更多的双盲、随机对照试验来评估抗血小板药物联合目前化疗药物的使用,并且需要大量的meta分析来为临床提供证据。值得重要的是,使用血小板药物的患者有不可忽视的出血风险,将来评估癌症患者使用抗血小板药物的实验中应该把它的出血等副作用考虑进去,进行综合评估。

另一方面,尽管临床前数据和一些积极的临床试验,抗血小板药物的治疗策略尚未得到癌症生物学的重视。这可能是由于抗血小板药物不具有细胞毒性,因此被肿瘤学界所忽略。然而,这也可能反映了血小板与癌症生物学领域之间缺乏沟通与合作。长久以来,癌症生物学一直以肿瘤为中心,随着越来越重视基质细胞在肿瘤发生、发展和转移中的作用,癌症生物学家正在重新评估非肿瘤细胞在癌变过程中的作用,包括血小板的作用,所以通过抗血小板药物辅助治疗癌症应当得到越来越多重视。

参考文献:

- [1] Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1968, 61(1): 46-52.
- [2] Jin K, Li T, van Dam H, et al. Molecular insights into tumour metastasis: tracing the dominant events[J]. The Journal of Pathology, 2017, 241(5): 567-577.
- [3] 马睿, 任静, 门剑龙. 血栓风险标志物在癌症相关静脉血栓栓塞症监测中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(12): 942-945.
Ma R, Ren J, Men JL. Research progress of thrombus risk markers in the monitoring of cancer-related venous thromboembolism[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2017, 35(12): 942-945.
- [4] Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, et al. Cancer and thrombosis: the platelet perspective[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2017, 4: 147.
- [5] Johnson KE, McAllister SS, Italiano JE, et al. The role of platelets in the tumor microenvironment [M]//Biomarkers of the Tumor Microenvironment: Basic Studies and Practical Applications. Springer: Cham, 2017: 281-302.
- [6] Mezouar S, Mege D, Darbousset R, et al. Involvement of platelet-derived microparticles in tumor progression and thrombosis[J]. Semin Oncol, 2014, 41(3): 346-358.
- [7] Trantum BL, Haut A. Thrombocytosis: platelet kinetics in neoplasia[J]. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1974, 84(5): 615-619.
- [8] Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease[J]. Archives of Internal Medicine, 1964, 114(4): 497-500.

- [9] Wang H, Gao J, Bai M, et al. The pretreatment platelet and plasma fibrinogen level correlate with tumor progression and metastasis in patients with pancreatic cancer[J]. *Platelets*, 2014, 25(5):382-387.
- [10] Zhou Q, Huang F, He Z, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet count in patients with ovarian cancer[J]. *Climacteric*, 2018, 21(1):60-68.
- [11] Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion[J]. *Blood*, 2014, 124(2):184-187.
- [12] Yan MJ, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2016, 1863(3):392-400.
- [13] Roswall P, Bocci M, Bartoschek M, et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(4):463-471.
- [14] Zhang M, Liu T, Xia B, et al. Platelet-derived growth factor D is a prognostic biomarker and is associated with platinum resistance in epithelial ovarian cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2018, 28(2):323-331.
- [15] Wang Z, Huang H. Platelet factor-4 (CXCL4/PF-4): an angiostatic chemokine for cancer therapy[J]. *Cancer Letters*, 2013, 331(2):147-153.
- [16] Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets[J]. *Cell Death and Differ*, 2018, 25(1):27-36.
- [17] Velez J, Enciso LJ, Suarez M, et al. Platelets promote mitochondrial uncoupling and resistance to apoptosis in leukemia cells: a novel paradigm for the bone marrow microenvironment[J]. *Cancer Microenvironment*, 2014, 7(1-2):79-90.
- [18] Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 143(7):819-826.
- [19] Walraven M, Homs MYV, van der Veldt AAM, et al. Platelet function is disturbed by the angiogenesis inhibitors sunitinib and sorafenib, but unaffected by bevacizumab[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2):325-334.
- [20] Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(4):855-860.
- [21] Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2007, 97(7):978-985.
- [22] Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(2):123-134.
- [23] Stegner D, Dütting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis[J]. *Thrombosis Research*, 2014, 133(Suppl 2):S149-S157.
- [24] Rachidi S, Metelli A, Riesenber B, et al. Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGF β axis[J]. *Science Immunology*, 2017, 2(11):eaai7911.
- [25] Leblanc R, Peyruchaud O. The role of platelets and megakaryocytes in bone metastasis[J]. *Journal of Bone Oncology*, 2016, 5(3):109-111.
- [26] Jackson W, Sosnoski DM, Ohanessian SE, et al. Role of megakaryocytes in breast cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(8):1942-1954.
- [27] Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)[J]. *Blood*, 2008, 112(7):2703-2708.
- [28] Mutlu H, Artis TA, Erden A, et al. Alteration in mean platelet volume and plateletcrit values in patients with cancer that developed thrombosis[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2013, 19(3):331-333.
- [29] 宋伟, 明章银. 血小板在静脉血栓形成及诊断中的作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7):889-892.
- Song W, Ming ZY. Research progress on role of platelets in development and diagnosis of venous thrombosis[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2017, 33(7):889-892.
- [30] Kolenich JJ, Mansour EG, Flynn A. Haematological effects of aspirin[J]. *The Lancet*, 1972, 2(7779):714.
- [31] Wood S, Hilgard P. Aspirin and tumour metastasis[J]. *The Lancet*, 1972, 2(7792):1416-1417.
- [32] 曹文, 周小青. 中药有效成分丹参酮 IIA, 三七总苷与阿司匹林抗结直肠癌机制的研究现状及展望[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(1):110-114.
- Cao W, Zhou XQ. Research status and prospects of tanshinone IIA, panax notoginseng saponins and aspirin on anti-colorectal cancer[J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2018, 38(1):110-114.

收稿日期:2018-07-05

修回日期:2018-07-30