

血小板在肿瘤进展中的作用

孙文兵 孔 健

[作者简介] 孙文兵,主任医师、教授、博士研究生导师。从事肝胆胰脾疾病的临床治疗、科学的研究和教育教学工作 30 年。现任首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科西区主任,并兼任中国医师协会肝脏外科委员会委员、国家自然科学基金评审专家、中华肝胆外科杂志编委等职。是国内知名的肝胆外科专家,在肝胆胰脾外科领域有多方面的创新性思想和技术性改良,在一定程度上丰富和完善了现代肝胆外科学。目前担任 3 项国家自然科学基金等多项课题的负责人,是制定我国原发性肝癌消融治疗规范指南的专家组成员之一。近 10 年来,先后在国内外期刊发表学术论文 139 余篇,其中 SCI 收录论文 28 篇,总影响因子 59.1,主编专著 5 部。获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各 1 项,获全军科技进步三等奖 1 项。2002 年被解放军总后勤部评为科技新星,2009 年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才。

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.001

血小板起源于骨髓巨核细胞的亚细胞碎片,在生理和病理过程中发挥多种作用,包括止血、维护血管完整性、血管新生、炎性反应、非特异性免疫、创伤愈合和肿瘤发生、发展等^[1]。血小板最关键的生物学作用是充当创伤愈合的第一反应者,创伤后,细胞外基质蛋白和细胞内容物暴露,血小板受体识别基质蛋白,进而诱发血小板激活、黏附和聚集。激活后,血小板形态改变并且脱颗粒,释放各种生长因子和生物活性脂类入血。各种生理、病理反应、药物均可调节血液循环中血小板的数量。近年来,血小板在肿瘤细胞血型播散中的作用备受关注。研究证实肿瘤患者存在血小板增多症和血小板激活,并与低生存率密切相关。本文针对血小板在肿瘤细胞生长、侵袭和转移中的作用及抗血小板药物在肿瘤治疗中的应用简述如下。

一、血小板对肿瘤预后的影响

1872 年,Riess 等率先描述了肿瘤患者中血小板数量明显升高。Jurasz 等^[2]发现了恶性肿瘤和血栓之间的相关性。Billroth^[3]提出血小板不仅影响肿瘤生长,还与肿瘤转移播散密切相关,并指出栓子中包含有肿瘤细胞,当栓子碎片崩解并阻塞远处的血管时,可导致肿瘤转移。Gasic 等^[4]阐述了抗血小板血清或神经氨酸酶引起的血小板减少能够降低小鼠

肿瘤转移。之后的研究进一步阐明肿瘤可诱使血小板聚集,其与小鼠肺转移灶的数量相关^[5]。如果肿瘤细胞不能诱使血小板聚集,其转移灶也不能够诱导血小板增多症。近期大量研究证实,血小板增多症与多种肿瘤生存时间呈负相关,如乳腺癌、肺癌、结肠癌、食管癌、胃癌、肾移行细胞癌、子宫内膜癌、卵巢癌、黑色素瘤和恶性胶质瘤,表明血小板增多症是肿瘤预后的负面因素^[6]。同时,血小板与淋巴细胞比率也用于肿瘤患者诊断和判断预后^[7~11]。

二、肿瘤细胞诱使血小板聚集 (tumor cell-induced platelet aggregation, TCIPA)

TCIPA 在肿瘤细胞与血小板相互作用中发挥关键作用。TCIPA 的具体机制包括肿瘤细胞诱使血小板产生二磷酸腺苷 (ADP)、MMP-2 和血栓素 A₂ (TXA₂) 等。肿瘤细胞可通过产生凝血酶、组织蛋白酶 B、MMP-2 和 MMP-14 激活血小板^[12]。一些组织因子含有肿瘤细胞所释放的微粒,也可引起血小板聚集和激活。血小板和肿瘤细胞之间的相互作用是通过介导黏附和聚集的血小板受体和配体来完成的。这些受体和配体包括 GPIb-IX-V 和 GPIIb/IIIa 等,并在 MCF7 乳腺癌细胞、B16 黑色素瘤细胞和肺腺癌细胞得以证实^[13, 14]。另外,纤维蛋白原可桥接血小板 GPIIb/IIIa 和肿瘤细胞整合素 avβ3 的连接。同时血小板 P-选择素能够黏附到肿瘤细胞表面黏蛋白。近期研究也表明,血小板 Toll 样受体 4 在 TCIPA 和肿瘤转移中发挥中心作用^[15]。

三、血小板在肿瘤进展中的作用及机制

血小板参与肿瘤细胞生长、转移和血管新

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81572957, 81502650);北京市石景山区医学重点学科建设项目(2013001)

作者单位:100043 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆胰脾外科

通讯作者:孙文兵,电子信箱:cyhswb@qq.com

生^[16~18],其机制主要包括以下几个方面:(1)促进肿瘤血管新生,维持肿瘤血管完整性:血小板激活后释放储存在 α -颗粒中的促血管新生蛋白,如血管内皮生长因子(VEGF),引起内皮细胞生长、生存和增殖,进而促进血管新生和肿瘤细胞生存^[19]。血小板还可释放其他因子,如一磷酸鞘氨醇(S1P)和溶血磷脂酸(LPA),分别在防止血管渗漏和维持内皮细胞完整性中发挥重要作用^[20]。血小板还释放5-羟色胺,用于调节血管紧张度^[21]。因此,通过调节血管紧张度和渗透性,血小板影响肿瘤细胞迁出到远处部位,并可预防肿瘤内部出血。(2)促进肿瘤细胞生长、侵袭和迁移:血小板可释放转化生长因子- β 1(TGF- β 1),促进肿瘤细胞上皮-间充质细胞转化,进而增加细胞活力、侵袭和播散能力^[22]。血小板经受血流剪切力时,释放包含细胞质蛋白和因子受体的微粒,转移给附近的肿瘤细胞并增加其基质金属蛋白酶(MMP)的表达,促进肿瘤细胞黏附于内皮细胞,从而增强了其侵袭能力。血小板来源的选择素可辅助维持血型转移过程中肿瘤细胞与血管内皮细胞之间短暂的相互作用,进而促进肿瘤细胞自血循环中向血管外迁出^[23]。血小板可存储肿瘤起源的蛋白,如粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和TGF- β 1,这些因子会在远处转移灶释放,进而促进肿瘤细胞生长和生存^[24]。(3)辅助肿瘤细胞逃逸宿主免疫反应:血小板可通过与纤维蛋白原形成复合物或瞬间转移MHC I类分子复合物到肿瘤细胞表面,使肿瘤细胞免受自然杀伤细胞(NK)细胞监视^[25]。血小板还可分泌TGF- β 1抑制NK细胞的细胞毒作用和干扰素- γ (IFN- γ)的产生^[26]。肿瘤细胞可模拟血小板表达正常细胞表面受体,如蛋白活化酶受体(PARs)、血小板内皮细胞黏附因子-1(PECAM-1)和 α IIb β 3等,进而促使肿瘤细胞在血管中停滞,帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[27]。(4)刺激破骨细胞活性,促进肿瘤骨转移:血小板激活后可刺激破骨细胞生成,分泌前列腺素E₂增加细胞核因子 κ B受体活化因子配体护骨素的表达,进而导致骨重塑^[28]。血小板 α IIb β 3受体在破骨细胞发挥功能和肿瘤细胞进入骨组织中发挥重要作用^[29]。血小板还可通过释放LPA激活肿瘤细胞释放白介素-6(IL-6)和白介素-8(IL-8),进而加强骨吸收和促进肿瘤细胞骨转移^[30]。

四、抗血小板药物在肿瘤治疗中的应用

根据抑制血小板黏附、聚集和释放反应的途径不

同,抗血小板药可分为以下几种:①环氧化酶抑制剂:是目前应用最广泛的抗血小板聚集药物,通过选择性抑制TXA₂合成,阻止血管收缩和血小板聚集,如阿司匹林、磺吡酮等;②TXA₂受体阻断剂和TXA₂合成酶抑制剂:如利多格雷、匹可托安等;③血小板ADP受体拮抗剂:如噻氯匹定、氯吡格雷;④血小板GP II b/III a受体拮抗剂:如阿昔单抗、替罗非班等;⑤血小板GP I b受体拮抗剂、血小板血清素受体拮抗剂及血小板凝血酶受体拮抗剂等;⑥增加血小板内环腺苷酸(cAMP)的药物,如前列环素(PGI₂)、前列腺素E₁及衍生物、双嘧达莫、西洛他唑等。目前在肿瘤治疗中应用最为广泛的是阿司匹林。

阿司匹林可改善慢性乙型肝炎小鼠的预后,降低肝细胞癌发生率,还可通过NF- κ B信号通路抑制骨肉瘤的生长和转移。近年来,大量临床研究表明,抗血小板治疗能够减少肿瘤转移和延长患者生存期。一项大型的随机对照研究显示,每天口服阿司匹林(≥ 75 mg/d)能够预防肿瘤远处转移和降低肿瘤病死率。一项前瞻性队列研究显示,诊断为PI₃K3CA变异型的结直肠癌患者常规口服阿司匹林(325mg/d)能够延长生存期。阿司匹林可降低接受放化疗的直肠癌患者的肿瘤分期,并延长其5年无进展生存期和总体生存期。韩国的一项全国性队列研究显示,长期口服低剂量阿司匹林(100mg/d)可降低胃癌发生率。另一项队列研究提示,诊断为高风险的前列腺癌患者长期口服阿司匹林能明显降低前列腺癌特异的病死率,其中,低剂量(81mg/d)阿司匹林与更高剂量(>163mg/d)差异无统计学意义。阿司匹林还能够降低肝细胞癌的发生风险和基于慢性肝脏疾病的病死率。

总之,血小板可通过TCIPA在肿瘤生长、血管新生、转移和逃避宿主免疫反应中发挥重要作用。在肿瘤的综合治疗中,可应用抗血小板药物抑制血小板激活进而减少肿瘤转移,抗血小板药物或许可以考虑联合应用手术、局部治疗、放化疗来增加其治疗肿瘤的疗效,但仍需大量的临床研究来证实。

参考文献

- Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a causal or causal relationship: revisited [J]. Cancer Metastasis Reviews, 2014, 33(1):231~269
- Jurasz P, Alonso-Escalano 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
- Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics: a hand-

- book for students and practitioners [M]. London: The New Sydenham Society, 1878
- 4 Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1968, 61(1):46–52
 - 5 Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, et al. Platelet–tumor–cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease [J]. International Journal of Cancer, 1973, 11(3):704–718
 - 6 Buergy D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor–platelet interaction in solid tumors [J]. International Journal of Cancer, 2012, 130(12):2747–2760
 - 7 Aldemir MN, Turkeli M, Simsek M, et al. Prognostic value of baseline neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios in local and advanced gastric cancer patients [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(14):5933–5937
 - 8 Zhang H, Xia H, Zhang L, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil–lymphocyte vs platelet–lymphocyte ratio in primary operable patients with non–small cell lung cancer [J]. American Journal of Surgery, 2015, 210(3):526–535
 - 9 Koh CH, Bhoo–Pathy N, Ng KL, et al. Utility of pre–treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer [J]. British Journal of Cancer, 2015, 113(1):150–158
 - 10 Chen Q, Dai Z, Yin D, et al. Negative impact of preoperative platelet–lymphocyte ratio on outcome after hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Medicine, 2015, 94(13):e574
 - 11 Azab B, Mohammad F, Shah N, et al. The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long–term survival in colorectal cancer [J]. Cancer Biomarkers, 2014, 14(5):303–312
 - 12 Yan M, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2015, Epub ahead of print
 - 13 Alonso – Ecolano D, Strongin AY, Chung AW, et al. Membrane type – 1 matrix metalloproteinase stimulates tumour cell – induced platelet aggregation: role of receptor glycoproteins [J]. British Journal of Pharmacology, 2004, 141(2):241–252
 - 14 Honn KV, Chen YQ, Timar J, et al. Alpha IIb beta 3 integrin expression and function in subpopulations of murine tumors [J]. Experimental Cell Research, 1992, 201(1):23–32
 - 15 Yu LX, Yan L, Yang W, et al. Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell – released high – mobility group box1 protein [J]. Nature Communications, 2014, 5:5256
 - 16 Stanger BZ, Kahn ML. Platelets and tumor cells: a new form of border control [J]. Cancer Cell, 2013, 24(1):9–11
 - 17 Miyashita T, Tajima H, Makino I, et al. Metastasis – promoting role of extravasated platelet activation in tumor [J]. Journal of Surgical Research, 2015, 193(1):289–294
 - 18 Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis [J]. Current Opinion in Hematology, 2013, 20(5):451–456
 - 19 Battinelli EM, Markens BA, Kulenthirarajan RA, et al. Anticoagulation inhibits tumor cell – mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response [J]. Blood, 2014, 123(1):101–112
 - 20 Zaslavsky A, Baek KH, Lynch RC, et al. Platelet – derived thrombospondin – 1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis [J]. Blood, 2010, 115(22):4605–4613
 - 21 Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel – Hett S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro – and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released [J]. Blood, 2008, 111(3):1227–1233
 - 22 Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial – mesenchymal – like transition and promotes metastasis [J]. Cancer Cell, 2011, 20(5):576–590
 - 23 Qi C, Li B, Guo S, et al. P – selectin – mediated adhesion between platelets and tumor cells promotes intestinal tumorigenesis in Apc (Min/+) mice [J]. International Journal of Biological Sciences, 2015, 11(6):679–687
 - 24 Kerr BA, Miocinovic R, Smith AK, et al. Comparison of tumor and microenvironment secretomes in plasma and in platelets during prostate cancer growth in a xenograft model [J]. Neoplasia, 2010, 12(5):388–396
 - 25 Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression [J]. Breast Cancer Research, 2013, 15(4):207
 - 26 Kopp HG, Placke T, Salih HR. Platelet – derived transforming growth factor – beta down – regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity [J]. Cancer Research, 2009, 69(19):7775–7783
 - 27 Timar J, Tovari J, Raso E, et al. Platelet – mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance [J]. Oncology, 2005, 69(3):185–201
 - 28 Gruber R, Karreth F, Fischer MB, et al. Platelet – released supernatants stimulate formation of osteoclast – like cells through a prostaglandin/RANKL – dependent mechanism [J]. Bone, 2002, 30(5):726–732
 - 29 Bakewell SJ, Nestor P, Prasad S, et al. Platelet and osteoclast beta3 integrins are critical for bone metastasis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(24):14205–14210
 - 30 Boucharaba A, Serre CM, Gres S, et al. Platelet – derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer [J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(12):1714–1725

(收稿日期:2015–11–20)

(修回日期:2015–11–22)