

# 浅谈血小板在癌症进展中的动态作用

黄炎伟 张晓春 谢萍萍  
(山西医科大学汾阳学院,山西 吕梁 032299)

**摘要:**癌症作为威胁人类健康的重大疾病,其发生和发展涉及多个复杂的过程。近年来,随着研究的深入,人们逐渐认识到血小板在癌症进展中扮演着重要角色。血小板作为血液中的重要成分,不仅参与止血和血栓形成,还与肿瘤细胞的生长、迁移和免疫逃逸等过程密切相关。因此,探讨血小板在癌症进展中的动态作用,对于深入理解癌症的发病机制以及开发新的治疗策略具有重要意义。在癌症的发生过程中,血小板通过与肿瘤细胞的相互作用,促进肿瘤的生长和转移。一方面,血小板参与肿瘤血管生成,为肿瘤提供必要的营养和氧气支持;另一方面,血小板还能形成保护性的血小板-肿瘤细胞聚集体,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击,从而在体内扩散和转移。此外,血小板还能释放多种生物活性物质,如生长因子、趋化因子等,这些物质能够调控肿瘤微环境,进一步推动癌症的进展。随着研究的深入,人们对于血小板在癌症中的作用有了更为全面的认识。然而,目前仍有部分问题亟待解决。因此,本文将对血小板在癌症进展中的动态作用进行叙述,以期为未来的研究提供新的思路 and 方向。

**关键词:**血小板;癌症;动态作用

中图分类号:R730.2

文献标识码:B

文章编号:3006-0036(2024)03-0018-04

DOI: 10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.03.005

## Discussion on the Dynamic Role of Platelets in Cancer Progression

Yanwei Huang, Xiaochun Zhang, Pingping Xie

(Fenyang College, Shanxi Medical University, Lvliang, Shanxi 032299)

**Abstract:** Cancer, as a major disease threatening human health, involves multiple complex processes in its occurrence and development. In recent years, with the deepening of research, people have gradually realized that platelets play an important role in cancer progression. Platelets, as important components in the blood, are not only involved in hemostasis and thrombosis, but also closely related to the growth, migration, and immune escape of tumor cells. Therefore, exploring the dynamic role of platelets in cancer progression is of great significance for a deeper understanding of the pathogenesis of cancer and the development of new treatment strategies. During the occurrence of cancer, platelets promote tumor growth and metastasis by interacting with tumor cells. On the one hand, platelets participate in tumor angiogenesis, providing necessary nutrition and oxygen support for tumors; On the other hand, platelets can also form protective platelet tumor cell aggregates, helping tumor cells evade immune system attacks and thus spread and metastasize in the body. In addition, platelets can also release various bioactive substances, such as growth factors, chemokines, etc., which can regulate the tumor microenvironment and further promote the progression of cancer. With the deepening of research, people have gained a more comprehensive understanding of the role of platelets in cancer. However, there are still some issues that need to be addressed urgently. Therefore, this article will describe the dynamic role of platelets in cancer progression, in order to provide new ideas and directions for future research.

**Keywords:** platelets; cancer; dynamic action

血小板是除红细胞外第二丰富的血细胞类型;它们是从成熟的巨核细胞脱落且短命(7-10天)的细胞片段。血小板主要以其在止血和病理性血栓形成中的重要作用而闻名。然而,血小板在其他病理生理过程中也发挥着关键作用,包括炎症、组织修复以及肿

瘤生长和转移。近年来,血小板已被证明与肿瘤动态相互作用,以促进肿瘤细胞的存活和增殖<sup>[1]</sup>。1964年,首次在恶性肿瘤患者中发现血小板增多症。从那时起,越来越多的临床证据表明,癌症患者血小板计数升高与预后不良之间存在密切关系。许多临床前研

**作者简介:**黄炎伟,硕士,研究方向为肿瘤反应;张晓春,硕士,研究方向为肿瘤反应;谢萍萍,硕士,研究方向为肿瘤反应。

究进一步揭示了血小板和肿瘤细胞之间的直接和间接串扰,这维持了肿瘤细胞的增殖、转移、免疫逃逸和化疗耐药性。例如,血小板可以与肿瘤细胞表面结合形成微聚集体,从而建立一个物理屏障,保护肿瘤细胞免受免疫细胞攻击。血小板还释放活性可溶性因子,例如TGF- $\beta$ 和血小板因子4(PF4),促进肿瘤细胞侵袭和转移。这种细胞间通讯反过来刺激肿瘤细胞分泌各种细胞因子,如IL-6和CCL5,以诱导额外的血小板产生并分泌各种促血管生成、促转移和肿瘤细胞增殖的刺激因子。因此,进一步深入理解血小板对肿瘤进展和转移的分子机制和动态作用,有助于我们开发它们在诊断、预后和监测治疗反应中的应用,以及开发精确的抗血小板策略以进行安全有效的临床癌症治疗。

## 1 肿瘤细胞对血小板的调节作用

在卵巢癌、肺癌和胃癌中,血行转移和复发患者的血小板增多症发病率较高,特别是在卵巢癌IV期,血小板增多症的发病率可高达65%。这表明,血小板计数的增加可能是某些癌症的预测因素,也是监测肿瘤进展的一种方法<sup>[2]</sup>。

在卵巢癌中,肿瘤诱导的血小板增多主要归因于肿瘤细胞产生IL-6,IL-6被释放到血液中,刺激肝脏中血小板生成素(TPO)的产生。随后,TPO结合存在于巨核细胞上的TPO受体c-Mpl,以刺激它们在骨髓内的生长和成熟。成熟的巨核细胞随后形成血小板前体延伸,最终出芽形成血小板。除了IL-6,肿瘤细胞和基质细胞也分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、CCL5和PF4到肿瘤微环境中,并刺激血小板的产生。

研究表明,肿瘤细胞分泌的刺激因子,如血小板激动剂二磷酸腺苷(ADP)和IgG,或功能蛋白和RNA,可导致血小板蛋白质组和转录组特征的显著变化,增加血小板的促凝血、促血管生成和促转移特性<sup>[3]</sup>。循环中的血小板也能够主动吸收肿瘤衍生的蛋白质和mRNA,导致血小板的血小板衍生生长因子(PDGF)、

TGF- $\beta$ 和基质金属蛋白酶1(MMP1)水平升高。

血小板含量和结构的改变可诱导血小板过度活跃或活化。血小板聚集研究表明,转移性卵巢癌、胰腺癌和乳腺癌患者的血小板对ADP、肾上腺素和胶原蛋白等激动剂的反应,聚集率明显高于健康供体的血小板。更重要的是,血小板的激活可能导致癌症相关血栓形成,如果不治疗,可能导致患者血栓栓塞死亡。然而,尽管在理解血小板与肿瘤细胞的相互作用方面取得了重大进展,但对血小板如何响应肿瘤信号以改变其活性或生物行为的分子机制仍知之甚少。

## 2 血小板对肿瘤细胞的直接作用

血小板-肿瘤细胞的直接接触触发血小板活化和肿瘤细胞表面周围的微聚集体形成,这保护肿瘤细胞免受免疫识别。最近的几项研究表明,与血小板接触的癌症细胞可以以膜融合依赖性或非依赖性吞噬方式吞噬整个血小板。血小板粘附受体CD42a可以再循环到A549细胞的细胞膜,这可能有助于转移性病变中癌症细胞粘附到血管壁。

此外,在从患者分离的循环前列腺癌细胞中,这些细胞对血小板的吸收导致脂质、RNA和蛋白质从血小板转移到癌细胞,增强其干性和增殖能力。这些发现表明,肿瘤细胞可以通过吸收、呈递或利用血小板衍生的脂质、核酸和蛋白质来逃避免疫系统,增强其增殖和转移能力。

## 3 血小板支持肿瘤微环境

血小板还可以以非接触的方式释放许多促生存、促血管生成和免疫调节因子,以构建和维持原发性和转移性肿瘤微环境。

在原发性肿瘤中,血小板通过分泌表皮生长因子(EGF)维持肿瘤细胞增殖。此外,血小板衍生的TGF- $\beta$ 和血清素(5-HT)通过阻碍T细胞功能和促进M1巨噬细胞向M2表型的转变,促进免疫抑制微环境。血小板还通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)促进血管生成,通过分泌TGF- $\beta$ 促进肿瘤细胞上皮-间质转化(EMT)。血小板衍生生长因子(PDGF)可以募集癌症

相关的成纤维细胞,导致细胞外基质过度沉积,从而阻碍免疫细胞的肿瘤内浸润。

在循环中,血小板微聚集物可以覆盖循环肿瘤细胞(CTC),以保护它们免受血液剪切应力和免疫监测。在肿瘤细胞诱导的血小板微聚集物形成过程中产生的凝血酶诱导纤维蛋白网络的产生,以稳定血小板微聚集体在CTC表面的结合。此外,解整合素金属蛋白酶10(ADAM10)和ADAM17以及血小板分泌的TGF- $\beta$ 还抑制自然杀伤(NK)细胞的活性。

在远处的器官部位,血小板促进肿瘤细胞与血管内皮的粘附,并有助于跨内皮外渗形成实体转移灶。微聚集体中血小板上的表面粘附分子,如P-选择素,可以结合内皮细胞上存在的粘蛋白,促进肿瘤细胞在血管内皮处的停滞。从血小板释放的三磷酸腺苷(ATP)随后与内皮细胞上的P2Y2受体相互作用,以增加内皮间隙,促进CTC的外渗。同时,血小板分泌的溶血磷脂酸(LPA)可以结合肿瘤细胞上存在的LPA受体1,从而增强其侵袭能力。此外,循环血小板可以吸收肿瘤衍生因子,并将其释放到转移灶中,以促进癌细胞增殖。

#### 4 血小板促进肿瘤免疫逃逸

血小板与其他非肿瘤细胞和细胞外基质一起形成肿瘤细胞增殖的“土壤”,有助于肿瘤逃避免疫监测并抑制抗肿瘤免疫反应。肿瘤微环境中的血小板会破坏抗肿瘤适应性免疫反应,免疫排斥与CAF活性和肿瘤组织内CAF介导的细胞外基质沉积有关。血小板分泌的不同PDGF亚型可以促进CAF的募集、增殖和激活。

血小板还可以通过降低抗原呈递效率来抑制免疫反应。它们可以使单核细胞分化为功能缺陷的树突状细胞(DC),后者具有较低的抗原吸收能力,并阻断DC成熟因子Gp96的活性,损害抗原交叉呈递过程和随后的幼稚T细胞活化。此外,血小板分泌的可溶性因子也可以抑制DC激活,减少I型免疫反应的启动。血小板还可以通过表面P-选择素或分泌的TGF-

$\beta$ 直接或间接损害T细胞受体(TCR)触发的T细胞活化和增殖。血小板也表达PD-L1并上调PD-L1在肿瘤细胞上的表达以诱导细胞毒性CD8+T细胞耗竭。

有趣的是,在对抗PD-L1治疗仍有反应的PD-L1阴性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,检测到大量血小板浸润,PD-L1在肿瘤内血小板上的表达可能解释了免疫检查点阻断对PD-L1阴性肿瘤的治疗效果。血小板诱导的PD-L1在肿瘤细胞中表达的上调部分依赖于PDGF和VEGF的分泌。同样,肿瘤细胞可以从血小板中获得RGS18蛋白,该蛋白促进HLA-E的表达,阻碍NK细胞介导的免疫存活。此外,血小板衍生的微粒可以通过表面P-选择素选择性地结合调节性T细胞,防止调节性T淋巴细胞活化为产生IL-17和产生IFN- $\gamma$ 的细胞。血小板衍生的TGF- $\beta$ 、血清素和PGE2也是诱导巨噬细胞和中性粒细胞免疫抑制分化的强效免疫抑制剂。

#### 5 血小板促进转移

血小板通过将原代肿瘤细胞动员到血管周围区域并赋予它们EMT表型来促进肿瘤转移,这是肿瘤细胞转移的典型标志。血小板对肿瘤细胞的粘附激活了肿瘤细胞中的Wnt- $\beta$ -catenin和NF- $\kappa$ B信号通路,增强了EMT相关基因(如Snail1和Vim6)的转录。血小板释放的细胞外囊泡(PEV)还可以将12-脂氧合酶转移到癌细胞中,产生12S-羟基二十碳四烯酸,从而促进EMT。值得注意的是,如果没有来自血小板衍生信号的连续刺激,许多接受EMT的肿瘤细胞将恢复到上皮状态。在高度血管化的肿瘤区域中发现的高丰度血小板可以解释为什么这些区域中的肿瘤细胞通常比血液灌注较少区域中的细胞具有更明显的间充质特征。

当肿瘤细胞进入血液时,血小板会做出第一反应。在实验性转移性肿瘤模型中,在将肿瘤细胞静脉注射到健康小鼠后,会发生肿瘤细胞诱导的血小板聚集(TCIPA)。这些微聚集体不仅提供了保护肿瘤细胞免受免疫监测和血液剪切应力损伤的物理屏障,而且

还促进了肿瘤细胞的侵袭表型。反过来,微聚集体中的肿瘤细胞分泌可溶性介质,如IgG和HMGB1,它们可以分别结合血小板表面受体FcγRIIa和TLR4,诱导进一步的血小板活化并增强聚集。

肿瘤细胞在循环中存活下来后,转移的下一步是将肿瘤细胞停留在远处器官的血管内。血小板或血小板衍生的微粒可以通过将表面粘附受体如CD61转移到肿瘤细胞膜来增强肿瘤细胞粘附到血管内皮的能力。血小板还可以通过直接桥接内皮与循环肿瘤细胞来促进肿瘤细胞的内皮阻滞。血小板上的GPIb-IX-V受体和血管内皮上暴露的血管性血友病因子(vWF)之间的相互作用对这一过程至关重要。此外,血小板能够介导已经粘附的肿瘤细胞与CTC之间的物理相互作用。

一旦肿瘤细胞粘附在内皮上,下一个挑战就是穿过内皮屏障进入组织空间。几项研究表明,从肿瘤细胞活化的血小板中释放的ATP可以作用于内皮细胞上的P2Y2受体,破坏内皮细胞间连接以增强渗透性。血小板还释放CXCL5、CXCL7和溶血磷脂酸,直接募集粒细胞,促进肿瘤细胞的跨内皮迁移。

## 6 血小板促进化疗耐药性

对于促进肿瘤的生长和进展,血小板已被证明可以保护肿瘤细胞免受化疗药物的细胞毒性。例如,在用顺铂、卡铂和紫杉醇治疗的人类卵巢癌中,血小板释放物的存在促进了肿瘤干细胞的存活,这表明血小板可以保护癌细胞免受化疗作用。在体外用吉西他滨处理的人胰腺导管腺癌细胞中,血小板释放的腺苷通过与肿瘤细胞的P2Y12受体结合来减少细胞对化疗药物的摄取,从而显示出对肿瘤细胞的保护作用。

此外,研究发现血小板衍生的微粒在体外将miRNA转移到急性单核细胞白血病细胞中,降低了肿瘤细胞对化疗药物柔红霉素的敏感性。类似地,在卵巢癌的小鼠肿瘤模型中,用从健康小鼠分离的静止血小板输注保护肿瘤免受多烯紫杉醇诱导的细胞死亡。总之,这些发现表明,血小板衍生因子可以靶向对抗

化疗耐药性。

## 7 结论

血小板有助于肿瘤的生长、进展、存活和扩散,突出了其作为诊断和预后生物标志物以及治疗靶点的潜力。对肿瘤细胞-血小板相互作用的更深入了解将显著推动癌症特异性抗血小板药物和技术的发展,这些药物和技术将有助于肿瘤的诊断、预后和治疗。

### 参考文献:

- [1]张旭,关勇宇,刘芳,等.环状RNA对自噬和癌症进展的影响[J].中国细胞生物学学报,2023,45(06):936-942.
- [2]徐锐云,杨雪花,邢艳飞.癌症患者术后癌症进展恐惧现状及影响因素分析[J].医学理论与实践,2024,37(06):1046-1048.
- [3]周宵,季林香,元建军,等.癌症患者及其家庭陪护者癌症进展恐惧、反刍与PTSD症状的关系:基于配对数据的分析[J].中国临床心理学杂志,2022,30(03):658-662.
- [4]李渊,王欣鑫,陈世勇,等.小核仁RNA宿主基因17在癌症进展中的作用研究进展[J].解放军医学杂志,2022,47(09):932-940.
- [5]王少兰,杜旭江,韩曼,等.核受体PXR参与癌症进展及化疗耐药性的作用浅析[J].山西医科大学学报,2021,52(07):931-937.
- [6]新型癌症疗法靶标出现人体血液中发现促肿瘤代谢物[J].上海医药,2020,41(17):42.
- [7]陈溯源,木司塔巴·木台力甫,李冬雪,等.黏附性G蛋白偶联受体F1在胰腺导管腺癌中的表达及其促进癌症进展的机制研究[J].上海交通大学学报(医学版),2024,44(01):23-34.
- [8]周晋萌.KAT2A介导的CTBP1琥珀酰化通过阻断其对CDH1转录活性的抑制从而促进前列腺癌进展研究[D].北京协和医学院,2023.
- [9]周悦思,曲家良,韩英伦.从三羧酸循环代谢异常中探寻癌症进展与治疗新思路[J].中国细胞生物学学报,2023,45(03):428-435.
- [10]陆敏建,韦小梅,刘鑫.分化型甲状腺癌~(131)I隔离治疗患者癌症进展恐惧现状及影响因素分析[J].中国临床护理,2022,14(09):575-579.