

血小板微粒与肿瘤的相关性研究进展

李学斌¹, 辛华^{1*}, 单洪超¹, 胡连涛², 邓文俊², 董新宇²

¹佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

²佳木斯大学基础医学院 黑龙江佳木斯

【摘要】 血液循环系统中存在着大量的微粒, 这些微粒的存在对机体的生命活动产生极其重要的作用, 其中比较重要的就是血小板微粒 (PMPs)。血小板微粒是存在于血液中的一种具有生物活性的微粒, 它在血栓栓子形成、肿瘤细胞的增殖、分化、血管的生成以及癌症的分级中都起到重要作用。为了探究血小板微粒与肿瘤发生过程的相关性, 本文对 PMPs 在肿瘤中的相关作用做以下简要概述。

【关键词】 血小板微粒 (PMPs); 癌症; 肿瘤; 栓塞; 循环系统

【收稿日期】 2022 年 11 月 25 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 13 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijmd.20220323

Progress in the correlation of Platelet micro-particles and tumor

Xuebin Li¹, Hua Xin^{1*}, Hongchao Shan¹, Liantao Hu², Wenjun Deng², Xinyu Dong²

¹The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi

²Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi

【Abstract】 There are a large number of particles in the blood circulatory system. The existence of these particles plays an extremely important role in the life activities of the body. Among them, platelet particles (PMPs) are more important. Platelet micro-particles are a bio-active micro-particle present in the blood, which plays an important role in thromboembolus formation, tumor cell proliferation, differentiation, angiogenesis, and the grading of cancer. In order to explore the correlation between platelet microparticles and tumorigenesis, this paper briefly summarizes the related roles of PMPs in tumors.

【Keywords】 platelet micro-particles (PMPs); cancer; tumor; embolism; circulatory system

肿瘤标志物在肿瘤的鉴别、诊断、治疗、预后等方面一直都起到至关重要的作用, 各种肿瘤标志物的发现, 使肿瘤早期诊断的能力得到极大的提高, 患者的术后生存率也得到很大的提升。PMPs 是血液中具有生物活性的微粒, 在机体中发挥着重要的生物学作用, 同时也作为肿瘤标志物被广泛的研究。研究发现此微粒在促进肿瘤生长等方面也产生了重要的影响。PMPs 作为一种肿瘤标志物, 其在肿瘤发生过程中起到的作用还没有被系统的说明, 本文的目的在于进一步探究血小板微粒与肿瘤发生过程的相关性, 以及对肿瘤发生过程中 PMPs 起到的作用做进一步归纳总结。

1 PMPs

PMPs 于 1967 年首次被沃尔夫发现, 并将这类微粒命名为“血小板尘埃”^[1], 其来源十分广泛, 是血液循环中最丰富的细胞衍生微粒亚型^[2]。随着科研人员更加细致深入的研究发现, PMPs 主要是一类直径在 0.1~1.0 μm 的颗粒样物质^[3,4], 可由血小板在应激后激活以及自身凋亡这两条途径释放进入血液循环系统, 在促进血栓形成、血管新生、炎症调节等方面起着重要的作用, 同时在乳腺癌等肿瘤疾病的早期发现、诊断、治疗、预测及预后有巨大的潜力^[5], 但目前关于 PMPs 形成和释放机制的研究尚未明确。目前, 科研人员普遍认同的观点是: 血小板活

作者简介: 李学斌 (1992-) 男, 汉族, 在读研究生, 初级检验师, 研究方向: 肿瘤标志物的检测与临床应用研究。

*通讯作者: 辛华 (1970-) 女, 汉族, 主任技师, 肿瘤标志物的检测与临床应用研究。

化时, 通过细胞膜信号转导、钙通道开放、钙离子动员和细胞内钙浓度升高, 蛋白质磷酸化, 细胞骨架被破坏等机制与 PMPs 形成与释放有密切关系^[5]。由此又产生两种主流观点, 一种是血小板活化, 被活化的血小板可以使细胞膜骨架向外突出形成伪足或者是芽状突起, 伪足破裂或芽状突起出芽等形式释放 PMPs; 第二种是血小板的凋亡, 而引起血小板凋亡的方式有两种, 一是细胞膜表面的死亡受体(肿瘤坏死因子受体等)与配体结合后诱发血小板凋亡; 二是线粒体受到胞内信号的刺激, 所产生的细胞凋亡蛋白诱导血小板凋亡^[6, 7]。

PMPs 是一种具有生物活性的物质, 被证明可以作为各种疾病的诊断、预后或治疗性等生物学标志物, 同时 PMPs 与多种组织、器官肿瘤的发生, 以及肿瘤进展中也起到至关重要的作用^[5]。此篇文献旨在阐述乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、急性早幼粒细胞白血病等在肿瘤发生过程中与 PMPs 关系。

2 PMPs 在肿瘤中的研究进展

2.1 PMPs 与乳腺癌的关系

乳腺癌是一种具有高度侵袭性癌症, 在女性癌症患者中最常见^[8], 同时也是世界各地女性癌症患者死亡的主要癌症类型, 乳腺癌患者的死亡率仅次于肺癌, 是全球第二大癌症死亡原因^[9]。患者血浆中循环细胞来源的微粒水平的升高已在各种类型的癌症中被报道^[5], 在乳腺癌患者血浆中存在的 PMPs, 通过研究乳腺癌患者体内 PMPs 的水平, 以此来判断 PMPs 是否在乳腺癌发生过程中具有介导炎症发生和血栓形成的能力。

PMPs 采集实验中, 随机抽取 30 例乳腺癌患者(实验组)与 20 例正常人(对照组)的外周血^[5], 通过离心分离得到外周血中的 PMPs, 通过荧光素酶标记技术标记 PMPs, 使用流式细胞术计数外周血中 PMPs。研究发现患者外周血中 PMPs 的含量明显高于正常组 ($p < 0.001$)^[5], 同时, 还分析了实验组组间的 PMPs 含量, 发现实验组组间的 PMPs 的含量也存在着较大的差异性, 且出现转移和淋巴结受累患者的含量最高^[5], 由此可以推断乳腺癌患者的 PMPs 的数量与肿瘤的分级以及肿瘤细胞扩散存在显著的正相关性。随着 PMPs 的水平提升, 乳腺癌患者的止血活性也出现明显的增高情况, 极易发

生血栓形成事件, 即乳腺癌患者发生栓塞的概率远超正常人, 由此提示 PMPs 在乳腺癌的发病、乳腺癌的分期、血栓形成以及预后可能发挥着重要的作用。通过对 PMPs 的深入研究, 可以早发现、早治疗乳腺癌初期患者, 可以极大地提高乳腺癌患者的 5 年生存率, 提升患者术后的生活品质。

2.2 PMPs 与非小细胞肺癌的关系

肺癌是一种极为常见的恶性肿瘤, 占癌症总发病率的 11.4%, 占癌症死亡人数的 18%, 是全球癌症患者死亡的主要原因(数据来源: International Agency for Research on Cancer, descriptive epidemiology of cancer)。其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 85-90%, 放疗和化疗对晚期非小细胞肺癌的治疗仍然很重要, 但 5 年生存率仍低于 15%^[10]。

在对 PMPs 与非小细胞肺癌之间的相关性进行研究时, 共收录了 86 例于 2019 年 10 月至 2020 年 10 月期间因非小细胞肺癌住院的晚期患者的外周血^[11], 在进行血液成分检测时发现, 晚期的非小细胞肺癌患者的 PMPs 的含量出现显著的升高^[12]。在接受治疗前, 患者 PMPs 的含量都处于较高水平状态, 且没有显著性差异。经过手术或者放化疗方式治疗后, 当外周血中 PMPs 的含量 $\geq 80 \mu\text{L}$ 时, 治疗效果越差^[11], 反之, 效果越好, 由此我们发现 PMPs 的含量与治疗效果具有相关性。此项研究首次发现 PMPs 与非小细胞肺癌的疾病进展具有相关性, 由此也揭示了 PMPs 可能是促进了癌症发展的新因素, 并为简洁、实时的动态评估晚期非小细胞肺癌的病程提供了新的理论方法, 同时, 还有助于及时调整非小细胞肺癌的治疗方案, 改善预后, 以及减轻患者治疗癌症时的经济负担^[11]。

2.3 PMPs 与卵巢癌的关系

在我国, 卵巢癌发病率高居我国女性生殖系统肿瘤第三位, 死亡率居女性生殖系统肿瘤第一位^[13], 全世界每年大约有 23 万名女性被确诊为卵巢癌患者, 约有 15 万卵巢癌患者死亡^[14]。此类癌症起病隐匿, 病程发展快, 发现时多数都已处于晚期, 因此, 卵巢癌的早期诊断对于提升患者的 5 年生存率具有重要意义。

卵巢癌患者极易因发生高危脂质血症而导致静脉血栓形成的现象, 其主要原因是 PMPs 的脂质双分子层为凝血蛋白的组成和血凝块的生成提供了平

台, 此研究是第一个将卵巢癌患者和正常受试者血小板的脂质谱进行比对的研究^[15]。在脂质谱中已知的是磷脂酸 (PA), 磷脂酰甘油 (PG) 是促凝剂, 磷脂酰肌醇 (PI) 是抗凝剂。通过比较患者与正常对照组的 PMPs 脂质谱发现, 乳腺癌患者 PMPs 中的 PA、PG 富集, PI 耗尽^[15], 卵巢癌患者的 PMPs 脂质谱的促凝变化比正常对照组的 PMPs 更明显, 脂质谱的变化是导致乳腺癌患者出现血液高凝状态的主要原因。由于高危脂质血症患者极易发生静脉血栓形成, 所以我们有理由相信静脉血栓的形成与高危脂质血症之间存在着重要的联系。PMPs 可以进入到卵巢癌细胞中, 促进了卵巢癌病程的发展, 同时 PMPs 对卵巢癌的分期、分型以及远端转移都有重要的影响。因此, 对 PMPs 的研究可以为卵巢癌的早期预防、肿瘤监测、治疗手段以及预后提供了研究思路。

2.4 PMPs 与胰腺癌的关系

胰腺癌在所有癌症中的恶性率极高, 胰腺癌的死亡率接近其发病率。研究统计了 1992 至 2019 年间美国胰腺癌的发病率与死亡率, 两者均呈现出逐年升高的趋势, 预计 2022 年美国胰腺癌患者人数将达到 62210 例, 因胰腺癌所导致的死亡患者将会达到 49830 例, 死亡患者比例占有所有癌症死亡患者的 8.2%, 数据还统计了 2012-2018 年间胰腺癌患者的五年生存率仅为 11.5% (数据来源于: NATIONAL CANCER CENTER, PDQ®)。因此, 对于胰腺癌的早期诊断和治疗是提高该癌症患者 5 年生存率重要保证。

通过阅读文献我们发现超过三分之一的胰腺癌患者发生静脉血栓栓塞事件^[16], 而发生血栓栓塞事件的通常会伴随着 PMPs 含量的升高, 同时, 我们还发现癌细胞的扩散以及癌症的分级都与 PMPs 呈现出正相关性的关系。胰腺癌细胞通过激活 PMPs^[17], 进而导致血液中的 PMPs 活性特异性升高, 血液循环系统的促凝活性也得到提高, 发生栓塞事件的可能性也极大地升高^[17]。综上所述, 我们可以预测 PMPs 可能是引起胰腺癌患者发生栓塞事件的主要原因, 在肿瘤分期、转移、和分化分级中也起到了重要的作用, 同时也是导致胰腺癌高发率和死亡率的主要原因之一^[17]。通过对 PMPs 与胰腺癌关系的研究, 可以为胰腺癌的早期预防和治疗提供

新的思路, 同时还可以极大的降低癌症患者的死亡率以及提高患者的 5 年的生存率。

2.5 PMPs 与急性早幼粒细胞白血病的关系

急性早幼粒细胞白血病是急性髓系白血病常见亚型, 在发病时有至少 80% 的患者会出现出血功能异常等临床现象^[18]。在一项对 34 例患者做回顾性分析研究中显示, 急性早幼粒细胞白血病患者发生致命性出血事件的概率高达 29%, 还有 12% 的患者会发生严重的血栓栓塞事件^[19]。在血栓栓子形成前, 都有关于血液循环系统中凝血因子增多的报道, 其中在血栓形成中起重要作用的因子就包括了凝血酶、炎性细胞因子等, 而这些因子都可以诱导 PMPs 的形成^[20]。

关于 PMPs 与实体肿瘤的研究均显示了此两者之间是有关联的, 但是, 关于 PMPs 与血液系统肿瘤疾病尤其是与急性髓系白血病的研究很少^[19]。因此, 为了研究 PMPs 与血液系统肿瘤之间的关系, 实验共采集了 62 例髓系白血病患者的血液样本, 将患者按照急性和非急性进行分组, 样本被分成急性早幼粒细胞白血病组和非急性早幼粒细胞白血病组, 其中急性早幼粒细胞白血病组为 16 人, 非急性早幼粒细胞白血病组 46 人, 同时还招募了同期做检查的 28 名正常人做对照组^[19]。分别采集患者以及正常人的外周血, 通过离心获取乏血小板血浆, 使用荧光酶标抗体标记 PMPs, 通过流式细胞术检测 PMPs 的含量。结果显示, 急性早幼粒细胞白血病和非急性早幼粒细胞白血病与对照组之间 PMPs 均具有显著性差异, 急性早幼粒细胞白血病组的与非急性早幼粒细胞白血病组以及对照组之间 PMPs 的含量都具有显著的差异性 ($P < 0.05$)。急性早幼粒细胞白血病的 PMPs 的含量最多, 对照组的 PMPs 的含量最少, 因此可以通过检测 PMPs 的含量进行急性、非急性早幼粒细胞白血病的分型, 另外, PMPs 结构稳定, 且有研究证明 PMPs 与 D-二聚体 (D-dimer, DD) 的含量在急性早幼粒细胞白血病患者的血浆中呈现正相关性, 因此可以联合 DD 提高患者深静脉血栓的诊断准确性^[19]。同时还可以通过检测患者 PMPs 以及联合其他生物标志物 (例如: DD 等) 提高急性早幼粒细胞白血病的检出率, 为早期诊断急性早幼粒细胞白血病提供新的研究方向。

3 结语

综上所述, 通过对乳腺癌、非小细胞肺癌、卵

巢癌、胰腺癌、急性早幼粒细胞白血病等肿瘤疾病的探究, 我们发现血小板微粒在癌症的发展进程中都起到了重要作用, 尤其是在血栓形成过程中所起到的关键作用。肿瘤细胞通过影响 PMPs 的活性, 从而影响肿瘤的生长、血管的生成、血栓的形成, 最终对患者的预后, 以及 5 年生存率都会产生极大地影响。癌症的分级, 肿瘤细胞的增殖、分化、转移等会受到诸多因素的影响, 而 PMPs 作为一种在肿瘤发病过程中会产生重要影响的物质, 也会对机体的循环系统产生影响, 可以促进肿瘤的增殖、转移、分化等临床现象的发生。因此, 我们还需更深层次去探究 PMPs 在肿瘤发生中的重要作用, 这对于癌症的早期诊断、监测、治疗以及预后, 减轻患者的痛苦, 降低患者的医疗支出, 以及提高患者术后生存率等方面都有重要意义。

参考文献

- [1] WOLF P. The Nature and Significance of Platelet Products in Human Plasma[J]. British journal of haematology, 1967,13(3): 269-288.
- [2] SAYED D, AMIN N F, GALAL G M. Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis[J]. Thrombosis Research, 2010,125(5): e228-e233.
- [3] 胡志清, 赵星鹏, 刘坦. 血小板微粒表面 CD62p 在缺血性脑卒中的检测价值[J]. 河南医学研究, 2021,30(33): 6298-6301.
- [4] FREYSSINET J, TOTI F. Formation of procoagulant microparticles and properties[J]. Thrombosis Research, 2010, 125: S46-S48.
- [5] HAGHBIN M, HASHEMI TAYER A, KAMRAVAN M, et al. Platelet-Derived Procoagulant Microparticles as Blood-based Biomarker of Breast Cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2021,22(5): 1573-1579.
- [6] 李庆运, 曾俊玲, 陈煜森. 血小板微粒与缺血性脑卒中诊疗的研究进展[J]. 海南医学, 2020,31(08): 1041-1045.
- [7] 周蕾, 吴冬雨, 姚小梅, 等. 微粒体在缺血性卒中的作用[J]. 中国卒中杂志, 2019,14(6): 619-624.
- [8] LI J, GUAN X, FAN Z, et al. Non-Invasive Biomarkers for Early Detection of Breast Cancer[J]. Cancers, 2020, 12(10): 2767.
- [9] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2022,72(1): 7-33.
- [10] FATHI A T, BRAHMER J R. Chemotherapy for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008,20(3): 210-216.
- [11] LIU T, WANG J, LI T, et al. Predicting disease progression in advanced non-small cell lung cancer with circulating neutrophil-derived and platelet-derived microparticles[J]. BMC Cancer, 2021,21(1).
- [12] LIU T, WANG J, LIU Y, et al. Prediction of the Therapeutic Effects of Pembrolizumab and Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer by Platelet-Derived Microparticles in Circulating Blood[J]. Technology in Cancer Research & Treatment, 2021,20: 1180463643.
- [13] 刘利胜. 新化合物 NEO212 抗卵巢癌作用及其机制研究[D]. 山东师范大学, 2021.
- [14] LIU L, LI H, WANG N, et al. Assessment of plasma cell-free DNA and ST2 as parameters in gestational hypertension and preeclampsia[J]. Hypertension Research, 2021,44(8): 996-1001.
- [15] HU Q, WANG M, CHO M S, et al. Lipid profile of platelets and platelet-derived microparticles in ovarian cancer[J]. BBA Clinical, 2016,6: 76-81.
- [16] MENAPACE L A, PETERSON D R, BERRY A, et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer[J]. Thrombosis and haemostasis, 2011,106(2): 371.
- [17] SINGH R, SOUSOU T, MOHILE S, et al. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010,8(8): 1879-1881.
- [18] IKEZOE T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in hematological malignancies[J]. International Journal of Hematology, 2021,113(1): 34-44.
- [19] 戴益, 许玉玲, 刘莹, 等. 组织因子微粒、内皮细胞微粒

及血小板微粒在急性髓细胞白血病中检测意义[J]. 广西医科大学学报, 2022,39(05): 815-819.

- [20] BALL S, NUGENT K. Microparticles in Hematological Malignancies: Role in Coagulopathy and Tumor Pathogenesis[J]. Am J Med Sci, 2018,355(3): 207-214..

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS