

血小板及其来源的细胞外囊泡在恶性肿瘤中的临床价值

陈悦¹, 章洁洁², 方梦坤², 肖梦琴³, 高广涛², 许佩佩²

(1. 江苏大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008; 3. 南京医科大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008)

摘要: 血小板的主要功能是参与止血、维持血管完整性、促进血栓形成。近年来,越来越多的研究证据显示,血小板在肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移等过程中也发挥着关键作用。并且这些功能与血小板活化后释放的细胞外囊泡密切相关。血小板活化后释放的细胞外囊泡是一种非均匀的纳米级小泡,包括微粒和外泌体,均表现出原细胞的特性,可携带遗传物质(微小RNA、信使RNA等)、酶、蛋白质和小分子,介导细胞间物质转运的通讯。基于此,血小板与恶性肿瘤之间的相互作用,引起了研究者的关注。全文就血小板及其来源的细胞外囊泡与恶性肿瘤的相关性研究进行综述,旨在揭示两者既能作为肿瘤的新型标志物的潜力,又能在肿瘤治疗领域发挥巨大的潜能。

关键词: 血小板; 细胞外囊泡; 外泌体; 微粒; 肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2023)01-0073-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.01.A012

Clinical Value of Platelets and Their Extracellular Vesicles in Malignant Tumors

CHEN Yue¹, ZHANG Jie-jie², FANG Meng-kun², XIAO Meng-qin³, GAO Guang-tao², XU Pei-pe²

(1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Jiangsu University, Nanjing 210008, China;

2. Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 3. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

Abstract: The main function of platelets is to participate in hemostasis, maintain vascular integrity, and promote thrombosis. In recent years, studies have shown that platelets also play an important role in tumor growth, proliferation, invasion, metastasis and other processes. These functions are closely related to extracellular vesicles released after platelet activation, which are heterogeneous nanoscale vesicles, including microparticles and exosomes. Platelet-derived extracellular vesicles behave like protocells carrying genetic materials (micRNA, messenger RNA, etc.), enzymes, proteins and small molecules to mediate communication and intercellular material transport. Therefore, the interaction between platelets and malignant tumors has attracted the attention of researchers. This article reviews the relationship of platelets and platelet-derived extracellular vesicles with malignant tumors and their potentials as new tumor markers and therapeutic targets for cancer treatment.

Key words: platelets; extracellular vesicle; exosome; microvesicle; tumor

近年来,研究人员利用血小板和它衍生的活性物质,诊断和治疗恶性肿瘤取得了巨大的成果,相关研究报道也在逐年增加。本文将主要综述当前血小板及其来源的细胞外囊泡与肿瘤的关系以及两者在

发挥肿瘤治疗上的潜能的最新进展。

1 血小板在恶性肿瘤中的临床价值

1.1 血小板概述

血小板(platelet, PLT)来源于造血系统,是由骨

收稿日期:2022-05-31;修回日期:2022-08-01

基金项目:国家自然科学基金(82170224)

通信作者:许佩佩, E-mail: xu_peipei0618@163.com

髓系的巨核细胞形成的小而无核的功能复杂细胞,相关研究证实,虽然血小板缺乏细胞核,但其内却携带着蛋白质与核酸,包括信使 RNA、前体信使 RNA、长链非编码 RNA^[1]。血小板的传统功能是在生理情况下,帮助内皮细胞维持初级止血和血管内的血液流动。在病理情况下,当血管损伤后,血小板就会在血液中被激活,与内皮下暴露的细胞外基质黏附,形成血小板血栓,这是组成闭塞性血栓的必要成分^[2]。此外,血小板有其他非传统的功能,比如调节炎症、进行细胞及组织间通讯。通讯功能是由血液中的细胞外囊泡实现,而循环中 95% 的细胞外囊泡来自血小板,这些囊泡可能含有遗传物质(微小 RNA、信使 RNA 等)、酶、蛋白质和小分子。因此,血小板通过细胞外囊泡与肿瘤细胞进行的物质转运而影响肿瘤细胞的生物学行为^[3]。

1.2 血小板参与恶性肿瘤转移的机制

既往研究证实,肿瘤微环境、上皮-间质转化、肿瘤干细胞等理论均可以解释血小板与肿瘤的相互作用。两者相互作用有以下几种机制:第一,当肿瘤细胞脱离原发肿瘤进入血液时,肿瘤细胞会立即激活血小板,从而形成肿瘤微环境中的重要组成部分。在肿瘤微环境中,血小板将肿瘤细胞包裹在血栓里,使肿瘤细胞免受血流的剪切力和自然杀伤细胞(NK 细胞)的攻击,并通过分泌趋化因子来招募骨髓细胞,导致肿瘤细胞-血小板栓子在血管壁阻滞^[4]。第二,血小板分泌的生长因子赋予肿瘤细胞一种间充质样表型,也就是上皮细胞可逆性地转化为间充质细胞。这种表型可以帮助肿瘤细胞在远处器官定植^[5]。第三,血小板分泌的生长因子刺激肿瘤细胞向微转移灶增殖。这一过程有助于肿瘤起源细胞的产生,同时也促进肿瘤的转移和侵袭。

1.3 血小板在恶性肿瘤诊治中的临床应用

血小板在肿瘤领域中的应用十分广泛。一方面,血小板参数可以作为肿瘤诊断和评估临床病理特征的指标,包括血小板分布宽度(platelet distribution-width,PDW)、血小板平均体积(mean platelet volume,MPV)、血小板比积(plateletocrit,PCT)等^[6-7],临床医生可以提前筛选出肿瘤患者,实施早发现、早诊断的措施。另一方面,血小板衍生出的活性物质,比如血小板来源的生长因子 B (platelet-derived growth factor B,PDGFB)^[8]及其受体- β (platelet-derived growth fac-

tor receptor-beta,PDGFR β)^[9]、鞘氨醇-1-磷酸盐(sphingosin-1-phosphate,S1P)等,其中 S1P^[10]是由神经酰胺转化为鞘氨醇,并被鞘氨醇激酶磷酸化形成的一种高效的生物活性脂类,血小板则是 S1P 的功能循环载体。他们参与恶性肿瘤的发生发展,既能为肿瘤微环境的构成添砖加瓦,又能促进肿瘤细胞迁移。这为恶性肿瘤的治疗提供了新的思路。我们将从以下三方面来说明血小板在恶性肿瘤诊治中的临床应用。

1.3.1 血小板参数作为恶性肿瘤的预后指标

血小板参数可以作为新型的肿瘤标志物,既有助于肿瘤的筛查,又可以监测用药后的疗效。Sun 等^[6]采用 Harrell's 发现高 MPV 和低 PDW/PCT 都是胆道癌患者总生存期(overall survival,OS)的独立预后因素。也有学者^[7]研究了多种血小板参数用于判断肾细胞癌的预后,他们采用了回顾性分析法,将 89 例根治性或部分切除的肾细胞癌患者纳入研究。结果显示血小板 MPV/PCT 比值低是无进展生存期(progress-free survival,PFS)($P=0.044$)和 OS($P=0.015$)的独立危险因素。不仅如此,在头颈部肿瘤、晚期非小细胞肺癌、子宫内膜癌等肿瘤的研究中,也同样证明了该结论^[11-13]。Lim 等^[14]选择对 237 例同时合并恶性胸腔积液的 IV 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者进行了研究,为了研究血小板-淋巴细胞的比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)是否可以作为预测肿瘤预后指标,作者比较高 PLR 组和低 PLR 组的临床病理特征,对影响 OS 的因素进行了多因素分析,结果显示高 PLR 是 OS 较短的显著危险因素之一($P<0.001$)。与此同时,Lim 等^[14]还发现高 PLR 与野生型表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)的 NSCLC 患者的较短生存期相关。

1.3.2 血小板相关指标作为恶性肿瘤转移的预测指标

周细胞是血管组成成分之一。内皮细胞构成血管的内壁,周细胞(别称血管平滑肌细胞或壁细胞)则是包裹在血管的表面。周细胞的功能多样,生理条件下,它可以诱导内皮细胞生长发展的信号。在病理条件下,周细胞被认为是调节血管生成过程的重要贡献者,如糖尿病视网膜病变和肿瘤血管生成。在肿瘤中,周细胞可以提供必要的能源来维持血管和内皮细胞的生存^[15]。Zhang 等^[8]研究显示,PDGFB 可以

通过促进周细胞的募集,进一步维持肿瘤微环境中的血管完整性。此外 PDGFB 缺陷的血小板可以通过增强肿瘤细胞进入循环的次数,从而促进转移。在肿瘤进展的早期阶段,周细胞数量的减少导致血管完整的稳定性降低,使肿瘤细胞更容易进入循环;而且 PDGFB 缺陷的血小板还可以使血管功能降低,造成原发肿瘤缺氧,致使大量上皮细胞向间充质细胞转化,同样也可以促进肿瘤细胞向远处转移定植。这一发现为肿瘤的治疗提供了新思路。

还有一些学者^[9]发现 PDGFR β 信号可以促进乳腺癌的脑转移。在人的原发性乳腺肿瘤中,PDGFB mRNA、蛋白质在其中表达,与乳腺癌的脑转移预后有关,由此表明在诊断原发性肿瘤组织时,可以筛选出 PDGFB 的表达。此外,他们的研究还表明,可以使用 PDGFB 抑制剂治疗高表达 PDGFB 的乳腺癌患者,不仅很有可能减少肿瘤负荷,还可以提高联合治疗的疗效。Campanella 等^[10]研究表明,循环中的血小板通过提供肿瘤启动子和促血管生成因子等介质来影响胶质母细胞瘤的微环境。在这些介质中,SIP 发挥了独特的作用,它既可以促进细胞增殖和存活,又可以协调胶质母细胞瘤干细胞、内皮细胞、血小板和肿瘤微环境的关系。因此这一理论将我们的视野从局部的脑肿瘤拓宽到整个人体的生理系统。

2 血小板来源细胞外囊泡在恶性肿瘤的临床价值

2.1 血小板来源的细胞外囊泡概述

研究表明细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是正常生理和病理中细胞间通讯的重要介质,可以促进相邻或远处的细胞间物质交换。EVs 主要包括微囊泡和外泌体^[16],微囊泡有时称为外体或者微粒,起促凝活性与细胞内通讯作用。而外泌体则发挥着细胞外通讯功能^[17]。EVs 含有多种蛋白质、脂类、核酸等物质,包括 DNA、mRNA 以及非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)。血小板中多种转录组是由不同的 mRNA 和 ncRNA 组成^[18],血小板来源的细胞外囊泡(platelet extracellular vesicles, PEV)的转录组也是如此,并且具有特定的生物学功能和重要的临床应用价值。虽然血小板和 PEV 的功能相似,但 PEV 发挥着更为广泛的应用,例如,血小板无法穿过组织

屏障,而 PEV 则可以进入淋巴、骨髓和滑膜液。因此,血小板来源的物质可以通过 PEV 到达更远更广泛的组织。不仅如此,PEV 中 RNA 的含量相较于其他来源的细胞具有更高的丰度,例如 PEV 中有微小 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA 以及环状 RNA 等^[1]。

2.2 PEV 参与恶性肿瘤细胞进展的机制

PEV 可以将细胞因子或者 microRNA 等生物活性分子传递给受体细胞,从而调节肿瘤的生长。例如 PEV 中的 ncRNA 在肿瘤的进展中发挥着重要作用,高表达的肿瘤抑制蛋白 CXXC 型锌指蛋白 4 基因(CXXC4)可通过 MIR100HG 抑制 CDK18-ERK1/2 轴,来调控促进 CD3⁺T 细胞的增殖,从而增强对胃癌细胞的免疫作用^[19]。另外,在非小细胞肺癌中^[20],细胞周期素依赖性激酶 16(CDK16)通过泛素化和蛋白降解途径降低抑癌基因 p27 的表达,既促进肿瘤细胞的增殖,又抑制其凋亡。此外,部分学者^[21]发现环状 RNA UBAP2(circUBAP2)在卵巢癌的组织 and 细胞系中高表达,并与其 TNM 分期呈正相关;更重要的是 circUBAP2 通过海绵样吞噬 microRNA-144,从而促进卵巢癌的增殖和迁移能力。肿瘤的生长离不开周围血管的支持,因为血管不仅为肿瘤提供营养、氧气、免疫细胞,还可以清除细胞代谢的废物^[22]。例如通过血管上酪氨酸激酶受体 Axl 及其配体蛋白 Gas6 可以诱导 PEV 在内皮细胞上被吞噬^[23]。研究还发现 PEV 可以将 miRNA-Let-7a 传递到内皮细胞中,抑制血小板反应蛋白-1(thrombospondins-1, THBS-1)mRNA 的 3'UTR,从而促进血管生成^[24]。

肿瘤的远处转移是肿瘤致死率上升的一个重要因素。Yao 等^[25]研究证实了 PEV 将原肌球蛋白 3(tropomyosin 3, TPM3) mRNA 传递到乳腺癌细胞,使得乳腺癌细胞迁移表型增强。除此之外,在癌症生物学中有一个潜在的重要免疫检查点——PEV 表面的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)。PEV 既是 PS 丰富的来源,又是免疫细胞 PS 受体的配体。在肿瘤微环境中,暴露的 PS 可被肿瘤和免疫细胞表达的酪氨酸激酶家族(tyrosine kinase family)中的 Tyro3、AXL、MerTK(TAM)和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白家族(T cell/transmembrane immunoglobulin and mucin, TIM)受体识别激活,从而抑制免疫细胞的固有免疫和适应性免疫反应,最终触发增强肿瘤细胞

增殖的信号^[26]。

2.3 PEV 在恶性肿瘤诊治的临床应用

研究表明 CD31、CD62p(p-选择素)、血小板因子 4(platlet factor 4, PF4)和糖蛋白 II b/III a 等可以作为血小板衍生的细胞外囊泡的标记。因此,可以利用此探索 PEV 与恶性肿瘤之间的密切关系以及临床应用。

2.3.1 CD31、PF4 在恶性肿瘤诊治的临床应用

Vockova 等^[27]利用套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)小鼠模型,发现 CD31 正向调控 MCL 细胞在体内的移植、生长和扩散。与亲代 MCL 细胞系相比,CD31 过表达的 MCL 克隆在体内更具有生物学侵略性,比如累及结外/髓外(E/E)的数量更多,以及系统移植-异种移植的动物有更低的总存活率。研究结果显示从恶性积液中获得 MCL 细胞的 CD31 表达水平最高。这表明 CD31 的高表达有助于 MCL 细胞在 E/E 组织中的扩散、移植或者存活。在晚期肺腺癌(lung adenocarcinoma, LAC)恶性胸腔积液(malignant pleural effusions, MPE)中,Mulet 等^[28]研究了 PF4 含量的高低与预后的关系。众所周知, MPE 是 LAC 的致命并发症。T 淋巴细胞则是抑制肿瘤进展的最有效的抗肿瘤效应细胞。他们的研究结果表明,血小板来源的微粒,特别是 PF4,可以负性调控胸膜转移中 T 淋巴细胞的激活和细胞毒性,更有助于肿瘤进展。因此 PF4 是预测 LAC 合并 MPE 患者预后的一种新的生物标志。

2.3.2 P-选择素在恶性肿瘤诊治的临床应用

P-选择素在肿瘤转移中发挥重大作用。它直接介导肿瘤细胞与血小板的异性聚集,形成血小板-肿瘤细胞栓。同时,也可以介导肿瘤细胞在内皮上的停留和黏附,随后协助肿瘤细胞穿过血管壁侵入组织。然而,如今的 p-选择素不再是一种简单的黏附受体。在 Schwarz 等^[29]研究中发现 p-选择素可以启动细胞内信号,有助于 α -致密颗粒的分泌和聚集。例如低分子肝素,一方面阻断血浆凝血级联,另一方面干扰 p-选择素,达到抑制肿瘤细胞的效果。在 Cariello 等^[30]研究中发现,缺乏 p-选择素的细胞不仅可通过调节细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)、细胞周期蛋白 E1(CCNE1)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)等介质参与细胞周期进展过程中基因的表达,而且抑制血小板与结肠癌细胞之间的相互作用,因此可降低肿瘤的生长

速度。

2.3.3 外泌体在恶性肿瘤诊治的临床应用

Vismara 等^[31]比较了 PEV 与 4 种不同类型的乳腺癌细胞 [MDA-MB-231 细胞、SKBR3 细胞、MCF-7 细胞(三者均来源于胸膜扩散)和 BT474 细胞(来源于导管)]结合和对其调节的能力,不同类型的乳腺癌细胞与 PEV 的相互作用的形式有所差别,研究发现前 3 种类型的乳腺癌细胞与 PEV 结合可触发细胞内 Ca^{2+} 的信号。尤其是在 MDA-MB-231 细胞中,PEV 能够诱导出显著的功能反应,例如肿瘤的迁移和侵袭性的增强。最近有学者发现,血小板分泌的外泌体中有高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box 1, HMGB1)^[32]。它可以保护肿瘤细胞存活,使其免受阿霉素的毒性。同时,外泌体 miRNAs 传递的耐药信息引起了人们的广泛关注。Li 等^[33]就外泌体 miRNAs 在奥西替尼耐药中的机制针对 NSCLC 进行了研究,发现外泌体 miRNAs 通过激活旁路通路(RAS-MAPK 通路和 PI3K 通路)参与了奥西替尼耐药机制。当奥西替尼耐药发生后,外泌体来源的 miR-184 和 miR-3913-5p 表达水平显著升高,因此两者可以成为奥西替尼耐药的预测标志物。

3 关于利用血小板治疗恶性肿瘤的策略

血小板通过释放血小板衍生微粒,帮助构建肿瘤微环境,支持肿瘤过度生长。同时分泌外泌体,干扰循环中自然杀伤细胞的识别,协助循环肿瘤细胞逃避免疫监视,进而促进肿瘤转移。因为血小板与肿瘤之间有千丝万缕的关系,所以可利用血小板来治疗肿瘤。

3.1 常见药物应对恶性肿瘤的策略

可应用抗血小板的药物来治疗肿瘤,例如环氧化酶抑制剂(阿司匹林)、P2Y₁₂受体抑制剂(替卡格雷、氯吡格雷)、磷酸二酯酶抑制剂(西洛他唑、双嘧达莫)。应用以上药物对抗肿瘤皆是因为这些药物所调控的靶点有相同之处。例如,在乳腺癌患者中,阿司匹林可抑制肿瘤细胞中 Akt 通路,可致 IL-8 分泌减少进而使肿瘤细胞的侵袭行为受到抑制^[34]。氯吡格雷首要作用机制是减少血小板 P2Y₁₂依赖的血小板-白细胞的相互作用。但有部分研究发现,氯吡格雷也可以通过抑制血小板释放炎症标志物来发挥

抗肿瘤作用。比如 Servais 等^[35]建立了一个与结肠炎相关肿瘤的小鼠模型,结果显示氯吡格雷可抑制肿瘤前期的血清淀粉样蛋白,并降低结肠炎的严重程度,从而延迟病变进展和腺癌的形成。另外,值得一提的是,肿瘤细胞来源的 IgG 和 Fc γ R II a 在血小板上的相互作用可导致血小板激活^[36]。若阻断两者之一,将进一步抑制血小板活化,因此可消除血小板激活与肿瘤发展之间的恶性循环。

3.2 新型药物应对恶性肿瘤的策略

3.2.1 scFvGP II b/III a-MMAE

Yap 等^[37]研发了一种新型抗癌抗体-药物结合物(ADC),即 scFvGP II b/III a-MMAE,它是由一种单链抗体(scFv)对抗血小板整合素 GP II b/III a (scFvGP II b/III a),并与高效化疗微管抑制剂——甲基 auristatin E (MMAE)相连接。它具有独特的激活血小板靶向功能。在相关小鼠的三阴性乳腺癌转移模型中检测其治疗效果,结果显示原发肿瘤明显消退,不但可以预防肿瘤转移,而且无系统性的副作用。

3.2.2 Ptx@AlbSNO

血小板参与肿瘤生长过程的策略,主要为模拟纳米载体递药、与纳米粒结合(受体-配体介导的血小板搭便车策略、PM 涂层的纳米载体仿生策略)以及工程化血小板靶向等(血小板载药回输、PM 修饰后回输)^[38]。Xu 等^[39]设计了一种肿瘤微环境响应型一氧化氮(NO)释放纳米颗粒 Ptx@AlbSNO。体内研究表明,NO 和 Ptx 的共传递可以抑制原发肿瘤的生长。Ptx@AlbSNO 一方面能够有效地抑制肿瘤中激活的血小板和 TGF- β 的分泌,另一方面增强瘤内免疫细胞浸润,逆转免疫抑制的肿瘤微环境。因此血小板可通过促进髓系抑制细胞的功能,积极参与炎症诱导的肿瘤启动。

3.2.3 GPVI、Vadimezan-aPDL1

肿瘤一旦发生转移性播散,则表明患者的预后不佳,这也是肿瘤相关性死亡的主要原因。糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI)是一种血小板特异性的胶原蛋白和纤维蛋白受体,通过免疫受体-酪氨酸基激活基序信号,触发血小板激活,从而调节多种功能。在 Mammadova-Bach 等^[40]对小鼠的研究中,GPVI 通过与半乳糖凝集素-3 的结合,可以促进结肠癌和乳腺癌细胞的转移。若进行 GPVI 的功能性抑制,则会导致肿瘤组织出血,进一步增强化疗药物在原发

肿瘤内的疗效。因此,在人体内靶向 GPVI 可能代表了一种新的肿瘤抗转移策略。除此之外, Li 等^[41]开发了一种将肿瘤血管系统的扰乱剂(Vadimezan)与载抗程序性细胞死亡配体-1 (anti-programmed cell death-ligand 1, aPD-L1)的血小板结合起来的靶向肿瘤转移策略。Vadimezan 诱导肿瘤的血管内皮细胞凋亡,导致肿瘤所在部位出血坏死。在这种环境中一边进行着 aPD-L1 工程血小板的运输,一边激活在肿瘤部位传递的有效载荷 aPD-L1-血小板衍生微粒(platelet-derived microparticles, PMPs),继而引发免疫反应。这种方式很好地利用了血小板在生理活动中的动态作用。

4 结语与展望

根据近几年的研究表明,血小板在肿瘤细胞的发展过程中起着重要的作用,相关学者通过利用两者之间的作用机制来抑制肿瘤细胞的生长或消灭肿瘤细胞,通过延缓肿瘤细胞的生长周期等方式,达到治愈的目的。随着我们对于血小板的了解逐步加深,研究人员希望能发现血小板在肿瘤细胞增殖、转移的过程中更深层次的作用,并且利用其作用机制,影响肿瘤细胞的发展。因此,加深对于血小板的探索和研究,对于癌症的治愈有着极其重要的影响。

参考文献:

- [1] 张骞,卓海龙,张阳阳,等. 储存血小板源细胞外囊泡中非编码 RNA 表达谱及其潜在临床意义等[J]. 军事医学, 2021, 45(2): 124-130.
Zhang Q, Zhuo HL, Zhang YY, et al. Expression profile of non-coding RNA in extracellular vesicles of stored platelets and its potential clinical significance [J]. Military Medical Sciences, 2021, 45(2): 124-130.
- [2] Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, et al. Thrombosis and platelets: an update[J]. Eur Heart J, 2017, 38(11): 785-791.
- [3] Holinstat M. Normal platelet function[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(2): 195-198.
- [4] Welsh JD, Muthard RW, Stalker TJ, et al. A systems approach to hemostasis: 4. How hemostatic thrombi limit the loss of plasma-borne molecules from the microvasculature [J]. Blood, 2016, 127(12): 1598-1605.

- [5] 王雅冬,史小荣.血小板分布宽度在恶性肿瘤中的研究进展[J].临床与病理杂志,2020,40(10):2746–2750.
Wang YD, Shi XR. Research progress of platelet distribution width in malignant tumors [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2746–2750.
- [6] Sun L, Wei Y, Chen Y, et al. Comparison of the prognostic value of platelet-related indices in biliary tract cancer undergoing surgical resection[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2): 528–540.
- [7] Lin YC, Jan HC, Ou HY, et al. Low preoperative mean platelet volume/platelet count ratio indicates worse prognosis in non-metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3676.
- [8] Zhang Y, Cedervall J, Hamidi A, et al. Platelet-specific PDGFB ablation impairs tumor vessel integrity and promotes metastasis[J]. Cancer Res, 2020, 80(16): 3345–3358.
- [9] Thies KA, Hammer AM, Hildreth BE 3rd, et al. Stromal platelet-derived growth factor receptor- β signaling promotes breast cancer metastasis in the brain [J]. Cancer Res, 2021, 81(3): 606–618.
- [10] Campanella R, Guarnaccia L, Cordiglieri C, et al. Tumor-educated platelets and angiogenesis in glioblastoma: another brick in the wall for novel prognostic and targetable biomarkers, changing the vision from a localized tumor to a systemic pathology[J]. Cells, 2020, 9(2): 294.
- [11] Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, et al. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 83(1): 97–101.
- [12] Chen H, Wu Q, Zhang Y, et al. Nomograms based on the novel platelet index score predict postoperative prognosis in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(3): 689–697.
- [13] Jank BJ, Haas M, Dunkler D, et al. Analysis of perioperative platelet indices and their prognostic value in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy: a retrospective cohort study [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1858.
- [14] Lim JU, Yeo CD, Kang HS, et al. Elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4721.
- [15] Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance [J]. Neuro Oncol, 2005, 7(4): 452–464.
- [16] Sedgwick AE, D'Souza-Schorey C. The biology of extracellular microvesicles[J]. Traffic, 2018, 19(5): 319–327.
- [17] Antwi-Baffour S, Adjei J, Aryeh C, et al. Understanding the biosynthesis of platelets-derived extracellular vesicles [J]. Immun Inflamm Dis, 2015, 3(3): 133–140.
- [18] Rowley JW, Oler AJ, Tolley ND, et al. Genome-wide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes [J]. Blood, 2011, 118(14): e101–e111.
- [19] Li P, Ge D, Li P, et al. CXXC finger protein 4 inhibits the CDK18-ERK1/2 axis to suppress the immune escape of gastric cancer cells with involvement of ELK1/MIR100HG pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 10151–10165.
- [20] Wang H, Liu H, Min S, et al. CDK16 overexpressed in non-small cell lung cancer and regulates cancer cell growth and apoptosis via a p27-dependent mechanism[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 399–405.
- [21] Sheng M, Wei N, Yang HY, et al. CircRNA UBAP2 promotes the progression of ovarian cancer by sponging microRNA-144[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(17): 7283–7294.
- [22] Żmigrodzka M, Witkowska-Piłaszewicz O, Winnicka A. Platelets extracellular vesicles as regulators of cancer progression-an updated perspective[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5195.
- [23] Happonen KE, Tran S, Mörgelin M, et al. The Gas6-Axl protein interaction mediates endothelial uptake of platelet microparticles[J]. J Biol Chem, 2016, 291(20): 10586–10601.
- [24] Anene C, Graham AM, Boyne J, et al. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(8): 2633–2643.
- [25] Yao B, Qu S, Hu R, et al. Delivery of platelet TPM3 mRNA into breast cancer cells via microvesicles enhances metastasis[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(12): 2159–2169.
- [26] Park M, Kang KW. Phosphatidylserine receptor-targeting therapies for the treatment of cancer[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(7): 617–628.
- [27] Vockova P, Molinsky J, Klanova M, et al. CD31/PECAM-1 impacts engraftment, growth and spread of mantle cell lymphoma cells and positively correlates with extramedullary involvement[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(4): 861–867.
- [28] Mulet M, Zamora C, Porcel JM, et al. Platelet factor 4 regulates T cell effector functions in malignant pleural effusions[J]. Cancer Lett, 2020, 491: 78–86.
- [29] Schwarz S, Gockel LM, Naggi A, et al. Glycosaminoglycans as tools to decipher the platelet tumor cell interaction: a focus on P-selectin[J]. Molecules, 2020, 25(5): 1039.

- [30] Cariello M, Piccinin E, Zerlotin R, et al. Adhesion of platelets to colon cancer cells is necessary to promote tumor development in xenograft, genetic and inflammation models[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16):4243.
- [31] Vismara M, Zarù M, Negri S, et al. Platelet-derived extracellular vesicles regulate cell cycle progression and cell migration in breast cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(1):118886.
- [32] Wang JD, Wang YY, Lin SY, et al. Exosomal HMGB1 promoted cancer malignancy[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(4):877.
- [33] Li X, Chen C, Wang Z, et al. Elevated exosome-derived miRNAs predict osimertinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):428.
- [34] Johnson KE, Ceglowski JR, Roweth HG, et al. Aspirin inhibits platelets from reprogramming breast tumor cells and promoting metastasis[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(2):198–211.
- [35] Servais L, Wéra O, Dibato Epoh J, et al. Platelets contribute to the initiation of colitis-associated cancer by promoting immunosuppression[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):762–777.
- [36] Miao S, Shu D, Zhu Y, et al. Cancer cell-derived immunoglobulin G activates platelets by binding to platelet FcγR II a[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):87.
- [37] Yap ML, McFadyen JD, Wang X, et al. Activated platelets in the tumor microenvironment for targeting of antibody-drug conjugates to tumors and metastases[J]. *Theranostics*, 2019, 9(4):1154–1169.
- [38] 李珊, 陈子豪, 吕明, 等. 靶向血小板与肿瘤细胞相互作用药物的现状和未来[J]. *药理学学报*, 2021, 56(2):360–367.
- Li S, Chen ZH, Lyu M, et al. Current status and future of drugs targeting platelets-tumor cells interactions[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2021, 56(2):360–367.
- [39] Xu Y, Liu J, Liu Z, et al. Blockade of platelets using tumor-specific NO-releasing nanoparticles prevents tumor metastasis and reverses tumor immunosuppression[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8):9780–9795.
- [40] Mammadova-Bach E, Gil-Pulido J, Sarukhanyan E, et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3[J]. *Blood*, 2020, 135(14):1146–1160.
- [41] Li H, Wang Z, Chen Z, et al. Disrupting tumour vasculature and recruitment of aPDL1-loaded platelets control tumour metastasis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2773.

《中国肿瘤》关于作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。