

· 综 述 ·

血小板与白细胞相互作用介导的肿瘤炎症微环境及其中医药治疗策略

李白坤¹,朱继民²,李庆林³

(1. 安徽中医药大学中医学院,安徽 合肥 230012;2. 安徽中医药大学中西医结合学院,安徽 合肥 230012;3. 安徽中医药大学科研实验中心,安徽 合肥 230038)

[摘要]血小板和白细胞相互作用促使肿瘤组织持续不断地招募炎症细胞和炎症因子,启动肿瘤特异性信号通路,促进组织损伤和异常修复反应,造成炎症微环境的恶性循环,为肿瘤组织创造有利生存环境的同时,也增强其不断侵袭和转移的能力。中医认为肿瘤的病因病机主要是因虚致痰、瘀、毒,痰、瘀、毒既是病理产物又是致病因子,故扶正解毒、活血化瘀为临床治疗肿瘤的根本治则治法。血小板和白细胞相互作用介导并增强肿瘤炎症微环境,进而增强肿瘤的增殖、侵袭与转移能力。基于扶正解毒法和活血化瘀法干预肿瘤炎症微环境取得了一定的效果。但血小板与肿瘤细胞介导的炎症微环境对肿瘤进展的作用机制,癌毒的物质基础及其与肿瘤炎症微环境的具体关系,扶正解毒和活血化瘀法干预肿瘤炎症微环境的具体机制,均有待进一步阐明。

[关键词]炎症微环境;血小板;白细胞;中医药疗法

[中图分类号]R273 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.023

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由细胞成分与非细胞成分组成的一个复杂体系,炎症微环境是 TME 的重要组成部分,对肿瘤细胞的生长、发展及转移具有重要作用^[1]。血小板和白细胞相互作用介导的炎症微环境在肿瘤进展中的作用也日益受到重视^[2]。肿瘤炎症微环境与中医的“癌毒”理论相似。中医药具有多途径多靶点的特点,在调控 TME 中具有明显优势^[3]。现就血小板和白细胞介导的肿瘤炎症微环境对肿瘤发生和进展的影响进行综述,并探讨炎症微环境和“癌毒”的相关性,为临床中西医防治肿瘤提供参考。

1 血小板和白细胞相互作用介导肿瘤炎症微环境

1.1 炎症与肿瘤的关系 恶性肿瘤迁延难愈,肿瘤细胞破坏了机体抗感染的天然免疫力,形成一个利于增殖的微环境以维持伤口和组织重塑^[2]。肿瘤相关炎症对肿瘤细胞的生长和进展起重要作用^[2-4]。早在 1863 年就有学者观察到肿瘤组织中存在炎症细胞,而慢性炎症可以维持肿瘤细胞的增殖^[5]。正常组织移植到肿瘤的炎症微环境下能被诱导发生癌

变,癌变组织也能被正常微环境诱导休眠、分化、死亡或者逆转成正常组织^[6]。慢性炎症和肿瘤是相互交织的过程,不少肿瘤的形成都经历了由可控性炎症转为不可控炎症的过程,最终将 TME 塑造成适合肿瘤生长的微环境^[6]。肿瘤发病率高的器官通常与微生物产物密切接触或直接与微生物接触^[7]。

1.2 血小板和白细胞相互作用介导的炎症微环境特点

1.2.1 肿瘤炎症微环境的特点 肿瘤炎症微环境中富含炎症细胞及其炎症递质,炎症反应信号通路持续激活^[8]。TME 中的中性粒细胞、巨噬细胞和髓性抑制细胞及其分泌的细胞因子、趋化因子和生长因子等,均能诱导炎症反应,产生的炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),又可以促使核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)及信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)炎症通路活化和基因突变,扩大炎症反应,促进肿瘤形成与增长。活化的 NF- κ B 及 STAT3 又增加炎症因子的分泌。如此形成叠加效应,使肿瘤持续发展。

1.2.2 血小板增强 TME 的炎症程度 研究^[9]显示,血小板和白细胞相互作用介导一系列的炎症生理和病理过程。生理条件下,静息内皮细胞能保持血小板处于静息状态;但内皮细胞损伤时内皮下基质的蛋白质暴露于管腔,可激活血小板。活化的血

基金项目:国家自然科学基金项目(81673650);安徽省高等学校省级自然科学研究重点项目(KJ2019A0460);新安医学教育部重点实验室开放基金项目(2020xayx05)

作者简介:李白坤(1979-),女,博士研究生,副教授

通信作者:李庆林(1968-),男,博士,教授,博士研究生导师, qinglin_lee@hotmail.com

小板一方面能够招募更多的血小板,聚集和密封伤口;另一方面与白细胞相互作用,引起白细胞的募集、激活、外渗、表型转换和一系列效应功能的改变,进一步增强包括免疫抑制在内的肿瘤炎症环境程度^[10]。

1.2.3 血小板与白细胞作用的途径与特点 血小板表达的P-选择素能与白细胞表面表达的P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)结合,促进二者的黏附。PSGL-1在介导血小板和白细胞黏附的同时,还可转导细胞外的促白细胞活化信号,促进两者稳固黏附。这种直接的相互作用可促进血小板和白细胞的相互激活,并触发血小板颗粒释放血小板因子4、趋化因子配体12(chemokine C-X-C motif ligand 12, CXCL12)、TNF相关激活蛋白、血栓素A2等,进而调节白细胞的多种效应功能,如炎症反应。这些因子在营造利于肿瘤生存环境的同时,还促进血小板之间以及血小板和白细胞之间的黏附^[9-11]。

1.3 血小板和白细胞相互作用介导的炎症微环境促进肿瘤发生发展

1.3.1 促进肿瘤发生 血小板可调节免疫细胞的功能。在肿瘤形成过程中,多种免疫细胞被招募到肿瘤原发灶,促进了血小板与白细胞的相互作用。肿瘤细胞与免疫细胞相互作用,可将髓系细胞诱导成细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)或调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),不同的表型决定了其在抗肿瘤免疫反应中的不同功能。髓系细胞还通过表达多种细胞因子、趋化因子、生长因子、蛋白水解酶和清道夫受体等,调节组织的生长、稳态、修复和重塑。而血小板能通过增强白细胞外渗和调节细胞因子释放,协调髓系细胞功能^[9]。

血小板可调节肿瘤相关炎症递质。IL-1、IL-17和TNF- α 是几种重要的参与肿瘤发展的非细胞递质。IL-1 β 可诱导血小板-白细胞形成聚集体,增强巨核细胞和血小板功能,促进血栓前环境的形成,导致与肿瘤相关的血栓性疾病。在肿瘤发生发展中,IL-17一方面促进血管新生、肿瘤细胞增殖和免疫抑制,另一方面也可激活CTL、自然杀伤细胞和中性粒细胞,促进Th1表型和干扰素的产生^[12-13]。而血小板可通过分泌CXCL4限制Th17细胞分化以维持T细胞稳态^[14],通过分泌P-选择素抑制Tregs产生IL-17^[15]。TNF- α 是调节与炎症相关免疫反应中的关键多功能细胞因子,在炎症过程中,血小板一方面可减少巨噬细胞释放TNF- α ,另一方面可使单核细胞呈CD16阳性表型,增加TNF- α 产生^[16],加

重肿瘤炎症微环境的发展。

血小板可调节肿瘤相关趋化因子。CC趋化因子配体2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)、IL-8和CXCL12等是与肿瘤炎症微环境密切相关的重要趋化因子。CCL2可直接刺激肿瘤细胞发生增殖、存活和迁移,影响血管生成等。CCL2主要由内皮细胞和平滑肌细胞产生,而活化的血小板能增强上述两种细胞表达CCL2^[17]。IL-8是T细胞、中性粒细胞和嗜碱性细胞的趋化因子。单核细胞与血小板黏附是炎症条件下的常见现象,黏附可导致NF- κ B发生核转移,并触发单核细胞表达IL-8^[18]。肿瘤细胞上高表达的细胞表面受体CXCR4能介导CXCL12信号,而血小板可被CXCL12激活,活化后的血小板又能产生CXCL12,这对单核细胞分化以及血管新内膜形成具有重要意义^[17-19]。

1.3.2 促进肿瘤细胞侵袭和转移 血小板促进肿瘤免疫抑制微环境形成。平足蛋白(podoplanin, PDPN)是一种I型唾液酸跨膜糖蛋白,选择性表达于淋巴内皮细胞;C型凝集素样受体2(C-type lectin-like receptor 2, CLEC-2)为表达于血小板表面的一种II型跨膜蛋白,是PDPN的内源性受体。活化的血小板通过分泌CLEC-2,一方面与PDPN相互作用,另外一方面还能与肿瘤细胞黏附,并诱导肿瘤相关血栓的形成,进一步增强肿瘤免疫抑制微环境的形成^[20]。

血小板促进肿瘤转移微环境形成。活化的血小板通过招募单核/巨噬细胞产生血管内皮生长因子和组织蛋白酶,促进肿瘤细胞的外渗、侵袭和建立早期转移灶。由血小板储存和释放的转化生长因子 β 能增强肿瘤侵袭力,血小板通常出现在肿瘤侵袭的前沿^[21]。垂死肿瘤细胞释放的高迁移率蛋白1(high mobility group box protein 1, HMGB1)可与血小板的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)相互作用,介导血小板-肿瘤细胞相互作用^[22]。血小板-肿瘤细胞形成复合物后会进一步招募粒细胞,然后一起协助肿瘤细胞形成早期转移性病灶^[23];血小板-肿瘤细胞复合物也可通过血小板衍生趋化因子CCL5和CCL8招募单核细胞进入早期转移灶^[24]。

2 中医药靶向肿瘤炎症微环境的治疗策略

国医大师周仲瑛教授认为肿瘤以癌邪为患,提出“癌毒”学说,认为“癌毒”是在脏腑功能失调、气血亏虚瘀滞的基础上,导致癌病的特异性致病因子,具有损伤正气、多变难消、迁延难愈的特点^[25]。李平认为元气化生异常是肿瘤发生的根本原因,癌毒内

生是元气异常化生的结果,正气亏虚为瘤毒内生的基础条件,络脉病变与瘤毒内生伴随出现^[26]。肿瘤炎症微环境募集大量炎症细胞并产生大量炎症因子,如同“瘤毒”,痰、瘀、毒等瘤毒构成的病理环境实际类似于促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移的炎症微环境^[27]。

2.1 扶正解毒法干预肿瘤炎症微环境 《素问·刺法论》曰:“正气存内,邪不可干。”机体正气不足,而后邪气踞之,导致气滞血瘀。肿瘤患者免疫系统功能低下的微环境,相似于中医“正气虚损”为主的环境。瘤毒耗损正气,迁延难愈,破坏人体的阴阳平衡。扶正解毒主要通过调节机体免疫微环境,提高机体免疫功能,祛除机体内环境失衡而生成的瘤毒。

如熟地黄多糖可提高机体免疫力,抑制 STAT3 活化,促使肿瘤细胞凋亡^[28]。研究^[29]发现,清热解毒法(中药单体黄芩素、穿心莲内酯)能通过抑制炎症微环境下诱导型一氧化氮合酶介导的 ezrin-SNO,下调 ezrin 牵拉张力,发挥抑制非小细胞肺癌细胞侵袭、转移的作用。消癌解毒方(由白花蛇舌草、僵蚕、蜈蚣、太子参等药物组成)可与 TLR4 协同作用于 TLRs/NF- κ B 信号通路,抑制 NF- κ B 的异常持续活化,促进肝癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖^[30]。该方还能抑制 IL-6/STAT3 信号通路,上调 Caspase-3 表达水平,促进 CT26 小鼠移植瘤细胞凋亡^[31]。

2.2 活血化瘀法干预肿瘤炎症微环境 《血证论》云:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕,瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形。”肿瘤的生长常伴有微循环障碍和血液高凝状态。高凝状态既可以使包裹在异常增生组织中的肿瘤细胞接触药物的面积和浓度减少,又利于肿瘤组织着床,形成癌栓。

中医治疗恶性肿瘤常运用活血化瘀的方药。活血化瘀药多属辛温之品,善于走散通行,可使血脉通畅,瘀滞消散,即《素问·阴阳应象大论》所谓“血实者宜决之”之意。活血化瘀类中药不仅可增加血管活性,还可以加速凝血酶的失活,抑制血小板的黏附聚集等,从而改善肿瘤组织局部的高凝状态。

其中血小板活性的调节是活血化瘀药的重要靶点,且血小板和白细胞的相互作用进一步介导和加重了肿瘤炎症微环境形成。研究^[32]显示,鸡血藤甲醇提取物能够抑制补体系统的过度激活,抑制血小板的凝聚,防止瘤栓形成。三七的活性成分对人乳腺癌细胞诱导的血小板聚集能力有一定的抑制作用,而且随着浓度的增高其抑制力更加显著^[33]。活血化瘀类药物主要通过抑制血小板和 TME 的交互

作用,从而减轻 TME 的炎症程度,并降低肿瘤组织周围的黏性和侵袭力等。

3 展望

炎症相关因子在肿瘤发生发展中的作用越来越受到重视,肿瘤炎症微环境与肿瘤之间的恶性循环加速了肿瘤恶化。越来越多的研究表明,血小板及其与白细胞的相互作用在塑造肿瘤炎症微环境中起着重要作用。靶向治疗肿瘤炎症微环境已成为中医药治疗恶性肿瘤研究的重要方向。

在中医辨证论治的基础上,施以扶正解毒的治法调理脏腑功能,能有效改善肿瘤炎症微环境,凸显其抗肿瘤效果。然而,由于血小板和白细胞相互作用机制的复杂性,尽管血小板在止血、血栓形成和血管炎症中的作用已较为明确,但是其在肿瘤炎症微环境中的作用,以及其介导的炎症微环境对肿瘤生长、转移的作用机制,还没有完全阐明,在某些领域甚至处于初步探索阶段。瘤毒的物质基础及其与肿瘤炎症微环境的具体关系,扶正解毒对肿瘤炎症微环境的干预效果,以及这种干预作用的机制均尚未明确。

因此,今后应聚焦血小板和白细胞在肿瘤炎症微环境中的作用及其与瘤毒的相关性,进一步开展基础实验研究和临床试验研究,探究血小板和白细胞相互作用的潜在机制及其对瘤毒的影响,剖析扶正解毒的干预效果及其作用机制,阐明血小板和白细胞相互作用对肿瘤发生与转移的作用,为中医药靶向治疗肿瘤微环境提供科学参考。

参考文献:

- [1] HE X Y, XIANG C, ZHANG C X, et al. P53 in the myeloid lineage modulates an inflammatory microenvironment limiting initiation and invasion of intestinal tumors [J]. Cell Rep, 2015, 13(5): 888-897.
- [2] 王爱云, 曹玉珠, 韦忠红, 等. 血小板促进肿瘤生长与转移机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(8): 1045-1049.
- [3] 李卫东, 花宝金. 中医药调控肿瘤微环境“稳态”影响肿瘤复发转移的机制初探 [J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1891-1894.
- [4] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机 [J]. 中医杂志, 2015, 56(20): 1720-1724.
- [5] KAISER U, LOEFFLER K U, NADAL J, et al. Polarization and distribution of tumor-associated macrophages and COX-2 expression in basal cell carcinoma of the ocular adnexae [J]. Curr Eye Res, 2018, 43(9): 1126-1135.
- [6] DOLBERG D S, BISSELL M J. Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo [J]. Nature, 1984, 309(5968): 552-556.

- [7] RITTER B, GRETEN F R. Modulating inflammation for cancer therapy [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1234-1243.
- [8] 陈楠楠, 戴德. 慢性炎症在恶性肿瘤中的作用研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2020, 17(14): 169-172.
- [9] KRAL J B, SCHROTTMAIER W C, SALZMANN M, et al. Platelet interaction with innate immune cells [J]. *Transfus Med Hemother*, 2016, 43(2): 78-88.
- [10] CARRIER M, LE GAL G, TAY J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(4): 653-663.
- [11] AHN K C, JUN A J, PAWAR P, et al. Preferential binding of platelets to monocytes over neutrophils under flow [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(1): 345-355.
- [12] ASADZADEH Z, MOHAMMADI H, SAFARZADEH E, et al. The paradox of Th17 cell functions in tumor immunity [J]. *Cell Immunol*, 2017, 322: 15-25.
- [13] FABRE J, GIUSTINIANI J, GARBAR C, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1433.
- [14] SHI G, FIELD D J, KO K A, et al. Platelet factor 4 limits Th17 differentiation and cardiac allograft rejection [J]. *J Clin Investig*, 2014, 124(2): 543-552.
- [15] DINKLA S, VAN CRANENBROEK B, VAN DER HEIJDEN W A, et al. Platelet microparticles inhibit IL-17 production by regulatory T cells through P-selectin [J]. *Blood*, 2016, 127(16): 1976-1986.
- [16] RIBEIRO L S, BRANCO L M, FRANKLIN B S. Regulation of innate immune responses by platelets [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1320.
- [17] GLEISSNER C A, Von HUNDELSHAUSEN P, LEY K. Platelet chemokines in vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1920-1927.
- [18] HOTTZ E D, MEDEIROS-DE-MORAES I M, VIEIRA-DE-ABREU A, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue [J]. *J Immunol*, 2014, 193(4): 1864-1872.
- [19] CHATTERJEE M, Von UNGERN-STERNBERG S N, SEIZER P, et al. Platelet-derived CXCL12 regulates monocyte function, survival, differentiation into macrophages and foam cells through differential involvement of CXCR4-CXCR7 [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(11): e1989.
- [20] 盛敏佳. PDPN 与 CLEC-2 促进血小板介导的小鼠黑色素瘤肺转移的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [21] MIYASHITA T, TAJIMA H, MAKINO I, et al. Metastasis-promoting role of extravasated platelet activation in tumor [J]. *J Surg Res*, 2015, 193(1): 289-294.
- [22] YU L X, YAN L, YANG W, et al. Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell-released high-mobility group box1 protein [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5256.
- [23] PLANTUREUX L, MÈGE D, CRESCENCE L, et al. The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(2): 291-303.
- [24] GIL-BERNABÉ A M, FERJANCIC S, TLALKA M, et al. Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice [J]. *Blood*, 2012, 119(13): 3164-3175.
- [25] 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(20): 1711-1715.
- [26] 唐冠豪, 苏丽, 李平. 基于“稳化生、扶正气、清瘤毒、调病络”理念治疗晚期恶性肿瘤探讨 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(5): 45-47.
- [27] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(20): 1720-1724.
- [28] 董静, 孙阳, 吴勃岩, 等. 熟地黄多糖诱导肝癌细胞凋亡及对 STAT3 信号通路的影响 [J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(6): 351-357.
- [29] 张晓龙. 清热解毒法调控 ezrin-SNO 依赖的胞内张力抗 NSCLC 侵袭、转移的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [30] 吴勉华, 李栋. 消癌解毒方加入脂多糖及 CD284 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 TLRs/NF- κ B 信号转导通路 TLR4 等 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12): 3047-3051.
- [31] 石文静, 谭佳妮, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对 CT26 荷瘤小鼠 IL-6/STAT3 信号通路的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(6): 1289-1292, 1345.
- [32] 姜林, 孔庆志. 活血化痰药抗肿瘤作用的实验研究概况 [J]. *湖北中医杂志*, 2008, 30(8): 63-64.
- [33] 可燕, 蒋嘉烨, 王现珍, 等. 三七根及花总皂苷抗肿瘤细胞诱导的血小板聚集研究 [J]. *中药材*, 2010, 33(1): 96-99.

(收稿日期: 2020-07-31)