



血小板在肿瘤发展中的作用

卜亚茹

(重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

摘要: 在癌症患者中, 血小板帮助肿瘤细胞逃逸免疫系统的识别和监测, 避免自然杀伤细胞对肿瘤细胞的裂解。当肿瘤细胞在血液循环系统中存活后, 血小板又促进肿瘤细胞转化为侵袭性间充质样表型, 进而促进肿瘤细胞的迁移。肿瘤细胞迁移至靶器官后, 血小板帮助肿瘤细胞转移部位新血管的生成, 支持肿瘤细胞增殖所需的营养和氧气, 以及清除肿瘤微环境中的代谢产物。同时, 使用抗血小板药物又可以延缓肿瘤细胞的转移和扩散。因此, 我们需要了解血小板在肿瘤发展过程中的作用, 将血小板作为癌症筛查和抗肿瘤治疗的靶点。本文将对血小板在肿瘤发展中的作用进行综述, 为癌症筛查和治疗提供新思路。

关键词: 肿瘤细胞; 血小板; 免疫监测; 血管生成

中图分类号: R9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.025.007

本文引用格式: 卜亚茹.血小板在肿瘤发展中的作用[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(025):36-41.

The Role of Platelets in Tumor Development

BU Ya-ru

(Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010)

ABSTRACT: In cancer patients, platelets help tumor cells escape recognition and monitoring by the immune system, further avoiding lysis of tumor cells by natural killer cells. When tumor cells survive in the blood circulation system, platelets promote the transformation of tumor cells into an invasive mesenchymal phenotype, and then promote the migration of tumor cells. After tumor cells migrate to target organs, platelets help the formation of new blood vessels at the site of tumor cell metastasis, support the nutrients and oxygen needed for tumor cell proliferation, and remove metabolites from the tumor microenvironment. At the same time, the use of anti-platelet drugs can delay the metastasis and spread of tumor cells. Therefore, we need to understand the role of platelets in tumor development and use platelets as targets for cancer screening and antitumor therapy. This article reviews the role of platelets in tumor development, and provides new ideas for cancer screening and treatment.

KEY WORDS: tumor cells; platelets; immunization surveillance; angiogenesis

0 引言

血小板是由骨髓巨核细胞脱落下来的无核胞质小块, 受到外界刺激时, 发生聚集、黏附和释放反应, 从而发挥止血作用, 并维持血管的完整性^[1]。血小板不仅具有止血的作用, 还与炎症、动脉粥样硬化形成以及肿瘤的发展有关。肿瘤细胞和血小板之间的相互作用在癌症发展的各个阶段都起着重要作用。活化的血小板不仅加速肿瘤细胞的迁移, 而且释放出血管生成因子, 促进肿瘤细胞在转移部位中新生血管的生成^[2]。肿瘤细胞通过释放含有组织因子和p-选择素糖蛋白配体1 (P-selectin

glycoprotein ligand 1, PSGL1) 的肿瘤微粒来激活血小板。肿瘤细胞的细胞膜还可以表达血小板整合素, 这些整合素可以与血小板结合, 其中肿瘤细胞外泌体整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 和 $\alpha 6 \beta 1$ 与肺转移有关, 而整合素 $\alpha v \beta 5$ 与肝转移有关^[3]。本文将对血小板在肿瘤发展中的作用机制进行综述, 为癌症筛查和治疗提供思路。

1 血小板与肿瘤

1.1 血小板帮助肿瘤细胞逃逸免疫系统的监测

肿瘤细胞有黏附特性, 可以与血小板直

接相互作用。当肿瘤细胞到达血液时，肿瘤细胞分泌凝血酶和血栓烷A2 (Thromboxane, TXA₂) 激活血小板，活化的血小板可以通过整合素、纤维蛋白和p-选择素附着在肿瘤细胞上，形成一层血小板薄膜，使肿瘤细胞免受血液循环系统中的高剪切力和白细胞的攻击，逃逸免疫系统的识别和监测^[4]。血小板分泌趋化因子招募骨髓细胞，将血小板包裹的肿瘤细胞停留在血管壁，保护肿瘤细胞免受血液循环系统中自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 对肿瘤细胞的裂解作用。NK细胞是一种天然的淋巴细胞，能够识别并杀死异常细胞，如肿瘤细胞和被病毒感染的细胞。邻近的血小板还可以抑制激活NK细胞的配体，例如：HLA I类 (HLA class I)，糖皮质激素诱导的TNF相关蛋白 (glucocorticoid-induced TNF-related protein, GITR) 和NF-κB受体激活因子 (the receptor activator of NF-κB, RANK)，并将这些配体转移到肿瘤细胞表面，避免NK细胞对肿瘤细胞的裂解。NK细胞识别缺乏主要组织相容复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的肿瘤细胞，但血小板将MHC转移到肿瘤细胞表面，进一步伪装肿瘤细胞，向NK细胞提供自我信号，使肿瘤细胞逃逸NK细胞的识别，来自血小板的MHCI类复合物还可以抑制NK细胞的抗肿瘤反应性^[5]。肿瘤细胞诱导血小板释放出大量的血小板转化生长因子β (Platelet transforming growth factor β, TGF-β)，具有免疫抑制特性，TGF-β因子减少NKG2D (NK group 2D, NKG2D) 的表达^[6]。NKG2D是一种凝集素样2型激活免疫受体，对NK细胞识别靶细胞有重要作用，NKG2D介导的恶性肿瘤细胞识别是癌症免疫监测的主要机制^[7]。血小板介导NKG2D配体的脱落，影响干扰素的转录，减少干扰素-γ的释放并损害NK细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤作用^[8]。TGF-β通过抑制mTOR的活性阻碍NK细胞发挥其杀伤作用。

1.2 血小板促进肿瘤细胞和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移涉及多个机制，包括细胞黏附的丧失、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解和诱导上皮-间质细胞转移。在ECM降解过程中，肿瘤细胞释放的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 在肿瘤侵袭和迁移过程中起着关键作用，MMP9增强结肠癌细胞的侵袭能力和转移^[9]。上皮-间充质样转移 (epithelial-mesenchymal-like transition, EMT) 是肿瘤远处转移的关键步骤^[10]。在EMT过程中，肿瘤细胞由极化上皮表型转变为去极化迁移表型，同时降低上皮细胞钙黏蛋白的表达，增加神经钙黏素和波形蛋白的浓度，降低肿瘤细胞的黏附性。血小板微粒是血液中含有最多的微粒，可运输miRNA和多种因子促进肿瘤细胞EMT。血小板和肿瘤细胞直接接触，激活肿瘤细胞中的TGFβ/Smad因子和NF-κB通路，导致肿瘤细胞转化为侵袭性间充质样表型，增强癌症的体内转移^[11]。血小板颗粒释放TGF-β，介导卵巢癌中肿瘤细胞转变为EMT表型，激活肿瘤细胞侵袭-转移的级联反应，加速卵巢癌细胞在远处器官的外渗^[12]。血小板释放的血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 通过p38MAPK信号通路上调MMP2/MMP9表达，诱导肿瘤细胞EMT，从而促进胆管癌的侵袭转移^[13]。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 是一种脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶，MAPK家族包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38和c-Jun NH(2)末端激酶 (c-Jun NH(2)-terminal kinase, JNK)，可以调控肿瘤细胞的增殖、分化、生存和凋亡反应^[14]。

肿瘤细胞表达组织因子 (tissue factor, TF)，也称为因子Ⅲ，CD142，或凝血活蛋白，是一种跨膜糖蛋白，与凝血因子Ⅶ (factor

VII, FVII) 酶原结合发生凝血反应。TF激活血浆凝血级联反应,产生凝血酶,凝血酶进而激活血小板,最终形成肿瘤诱导的血小板聚集体(tumour cell-induced platelet aggregation, TCIPA)^[15]。活化的血小板释放ATP,ATP反过来结合并激活内皮细胞P2Y1受体。随后,内皮屏障被打开,肿瘤细胞开始转移,形成转移灶。凝血酶刺激血管内皮细胞呈圆形,导致血管内皮黏附连接处缺失,促进肿瘤细胞的跨内皮迁移^[16]。肿瘤细胞诱导血小板释放出溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),LPA增强肿瘤细胞的侵袭性和血管通透性,增加肿瘤细胞的跨内皮迁移。血小板源LPA与肿瘤细胞表达的LPA受体结合促进乳腺癌溶骨细胞的转移^[17]。血小板表达聚合粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK),是一种整合素依赖性酪氨酸磷酸化蛋白,FAK通过调节MMPs增强结肠癌细胞的侵袭性^[18]。血小板特异性表达糖蛋白VI(Glycoprotein VI, GPIIb/IIIa)受体,与肿瘤细胞表面的半乳糖凝集素-3(galectin-3)结合后,利用免疫受体酪氨酸基激活motif(ITAM)信号通路促进结肠癌和乳腺癌细胞的转移。

1.3 血小板维持肿瘤细胞的增殖信号

肿瘤细胞的持续增殖和重塑,与相互的细胞凋亡不平衡,活化的血小板可以促进肿瘤细胞的增生。凝血酶与蛋白酶激活受体-1(protease-activated receptor-1, PAR-1)结合,诱导血小板活化,活化的血小板通过磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶C(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase C, PI3K/PKC)通路促进乳腺癌细胞的增殖和血管生成。二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)通过P2Y12和P2Y1受体激活血小板,从而促进卵巢癌细胞的增殖^[19]。活化的血小板释放出生长因子,例如:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、PDGF和TGF- β 。PDGF诱导蛋白激酶(protein

kinase, Akt)的磷酸化,促进骨肉瘤细胞的增殖^[20]。PDGF受体在肿瘤细胞的过表达可以增加乳腺癌细胞的转移。在甲状腺癌中,PDGF/PDGF受体相互作用也可促进肿瘤细胞的淋巴转移。TGF- β 使上皮细胞表型转变为间充质细胞表型,加强肿瘤细胞侵袭性和增殖,使用TGF- β 拮抗剂降低乳腺癌肿瘤细胞的转移^[21]。

1.4 血小板促进肿瘤转移部位的血管生成

肿瘤细胞的增殖需要新生血管支持肿瘤组织生长所需的营养和氧气,以及清除肿瘤微环境中的代谢产物。肿瘤组织的血管不规则、不成熟并有众多的血流瘀滞部位,促使血小板黏附在肿瘤内的血管壁上,随后肿瘤细胞来源的ADP通过激活P2Y12受体诱导血小板释放VEGF^[22]。VEGF是分子量为40-kDa的异二聚体糖蛋白,含有半胱氨酸结基序,对内皮细胞具有促有丝分裂和抗凋亡作用,可增加血管通透性,促进血管细胞迁移^[23]。VEGF由不同的成员组成VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E(病毒性VEGF), VEGF-F(蛇毒性VEGF),胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF), VEGF与酪氨酸激酶细胞受体家族(tyrosine kinase cell receptors, VEGFRs)结合^[24]。VEGFR-1和VEGFR-2主要表达在血管内皮细胞,而VEGFR-3表达在淋巴内皮细胞。VEGFR-2具有最强的促血管生成活性,酪氨酸激酶活性高于VEGFR-1^[25]。在肿瘤组织中VEGF与VEGFR-1胞外结构域结合,激活细胞内受体结构域酪氨酸激酶的,使酪氨酸残基磷酸化,激活PI3K/AKT/ERK信号通路,促进血管内皮细胞的迁移。VEGF与VEGFR-2受体结合,通过磷脂酶C(phospholipase-C γ , PLC γ)/蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和Ras/Raf/ERK/MAPK信号通路诱导血管内皮细胞的增殖^[26]。VEGF-2通过激活Akt,刺激内皮细胞中一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的形成和一氧化氮(nitric oxide,

NO)的产生,诱导肿瘤组织中血管的扩张和通透性的增加^[27]。此外,VEGF-2还可以通过PI3K/AKT信号通路抑制血管内皮细胞的凋亡。在肿瘤新生血管生成过程中,内皮细胞的增殖可以通过旁分泌信号途径传递到肿瘤细胞,促进肿瘤血管的生成^[26]。血小板不仅促进肿瘤的血管生成,还可以调节血管的完整性,预防肿瘤出血。血小板通过分泌血管生成素-1(angiotensin-1),Ang-1与Tie-2受体预防肿瘤内出血并稳定肿瘤血管。血小板 α 颗粒释放血小板生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和胰岛素样生长因子,这些因子都可以促进肿瘤细胞的血管生成^[16]。

当肿瘤组织中的血管处于破损状态时,内皮下的胶原蛋白暴露。胶原蛋白促进血小板的活化,活化的血小板释放出趋化因子(C-X-C motif ligand, CXCL)家族^[28]。CXCL蛋白家族成员通过G蛋白偶联受体发出信号的分泌生长因子,与肿瘤组织的生长有关。CXCL1和CXCL8通过与CXCR2特异性结合,协同参与胃癌的血管生成^[29]。CXCL5通过上调AKT/NF- κ B通路介导的FOXO1表达诱导结肠癌肿瘤血管生成^[30]。CXCL12,也被称为基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, sdf-1),是一种细胞外稳态趋化因子,促进结肠癌肿瘤组织的血管生成^[31]。趋化因子CXCL12通过激活ERK/MAPK、Jak/STAT和PI3K/Akt/mTOR信号促进肿瘤细胞的扩散、血管生成和靶器官中的定植^[32]。

2 抗血小板药物抑制肿瘤细胞转移

血小板聚集抑制剂,如替格瑞洛、氯吡格雷和普拉格雷在黑色素瘤和乳腺癌小鼠模型中抑制癌细胞转移扩散。在原位胰腺肿瘤小鼠模型中,每日给药P2Y₁₂抑制剂氯吡格雷降低肿瘤生长速率和转移灶数量^[33]。阿司匹林除了用于解热、镇痛、抗炎抗风湿,还可以延缓结肠

癌的转移并降低死亡率。阿司匹林抑制乳腺癌患者中血小板诱导的血管生成,减弱胰腺癌和结肠癌患者的肿瘤细胞的侵袭和迁移。阿司匹林通过COX介导的NF- κ B和RUNX1诱导肿瘤细胞的凋亡,下调突变基因诱导的DNA损害和细胞内RNA的乙酰化^[34]。阿司匹林还可以通过阻断线粒体钙摄取抑制肿瘤细胞增殖,阻断血小板颗粒释放并中和血小板释放的因子,妨碍肿瘤细胞的生长^[35]。

血小板表达5种整合素,分别是 α 2 β 1、 α 5 β 1、 α 6 β 1、 α v β 3和 α IIb β 3,分别与胶原蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、玻璃连蛋白和纤维蛋白原结合,保证血小板在血管损伤部位的黏附和聚集。其中 α 6 β 1和 α IIb β 3参与血小板肿瘤细胞相互作用和肿瘤细胞的转移,靶向这两种整合素的药物能有效减少实验性转移,血小板整合素可能是新的抗转移靶点^[36]。目前FDA批准的整合素抑制剂有三种,包括阿昔单抗(Reopro)、替罗非班(Aggrastat)和依替非肽(Integrilin),替罗非班和依替巴肽是高选择性、可逆的小分子GP II b/III a抑制剂,而阿昔单抗是针对GP II b/III a受体的嵌合人/小鼠抗体,用来治疗不稳定型心绞痛和预防心脏缺血事件^[37]。GP II b/III a抑制剂不仅结合血小板整合素,也结合肿瘤细胞和内皮细胞上的整合素 α V β 3,以及表达在白细胞上的整合素 α M β 2,阻断整合素可减少内皮细胞的迁移、侵袭和增殖,并可显著减轻大鼠皮下注射黑色素瘤细胞的平均肿瘤体积和抑制肿瘤血管生成^[38-39]。沃拉帕沙通过直接阻断在肿瘤细胞、血小板、成纤维细胞和内皮细胞表达的PARs受体,产生抗肿瘤效果和转移^[40]。

3 结论

血小板通过支持肿瘤细胞生长、存活和

扩散参与了癌症发展的各个步骤。血小板在促进癌症发展的同时，肿瘤细胞还诱导血小板激活和聚集，进而提高癌症血栓形成的风险。因此，靶向血小板为癌症筛选、诊断以及治疗监测提供新的思路。

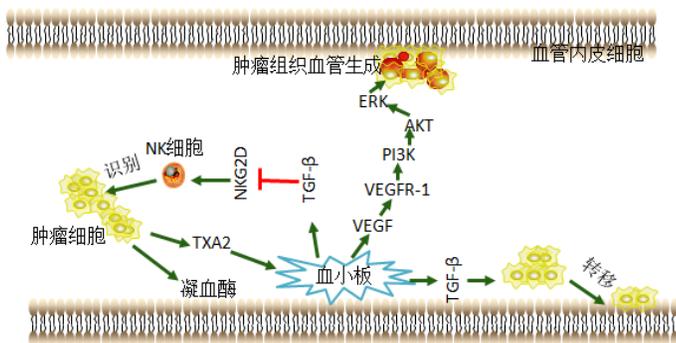


图 1 血小板在肿瘤发展中的作用机制

注：PI3K(磷脂酰肌醇-3-激酶)、AKT(蛋白激酶B)、NK细胞(自然杀伤细胞)、TXA2(血栓烷A2)、TGF-β(血小板转化生长因子-β)、ERK(细胞外调节蛋白激酶)、VEGF(血管内皮生长因子)、VEGFR-1(血管内皮生长因子受体-1)

参考文献

[1] Holinstat M. Normal platelet function[J]. *Cancer Metastasis Rev*,2017,36(2):195–198.

[2] Franco AT, A Corken, J Ware. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*,2015,126(5):582–588.

[3] Ayuko Hoshino,Tang-Long Shen. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. *Nature*,2015,527(7578):329–335.

[4] Schmied, LP Hoglund, S Meinke. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance—possible implications for cancer immunotherapy. *Front Immunol*,2021, 10(12):640578–640585.

[5] Maurer S, L Ferrari de Andrade. NK cell interaction with platelets and myeloid cells in the tumor milieu[J]. *Front Immunol*,2020,23(11):608849–608856.

[6] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor-beta signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):924–940.

[7] Raulet DH. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor[J]. *Annu Rev Immunol*,2013, 3(31):413–441.

[8] Maurer S, Kropp KN, Klein G, et al. Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells[J]. *Onc Immunology*,2018,7(2):1364827–1364836.

[9] Haage A, IC Schneider. Cellular contractility and extracellular matrix stiffness regulate matrix metalloproteinase activity in pancreatic cancer cells[J]. *FASEB J*,2014,28(8):3589–3599.

[10] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, et al. EMT, cell plasticity and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*,2016,35(4):645–654.

[11] 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.

[12] Guo Y, Cui W, Pei Y, et al. Platelets promote invasion and induce epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells by TGF-beta signaling pathway[J]. *Gynecol Oncol*,2019,153(3):639–650.

[13] Pan S, Hu Y, Hu M, et al. Platelet-derived PDGF promotes the invasion and metastasis of cholangiocarcinoma by upregulating MMP2-MMP9 expression and inducing EMT via the p38-MAPK signalling pathway[J]. *Am J Transl Res*,2020,12(7):3577–3595.

[14] Kim EK, EJ Choi. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*,2010,1802(4):396–405.

[15] Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation[J]. *Br J Pharmacol*,2004,143(7):819–826.

[16] Haemmerle M. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities[J]. *Cancer Cell*, 2018,33(6):965–983.

[17] Boucharaba A, Serre CM, Grès S, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer[J]. *J Clin Invest*,2004,114(12):1714–1725.

[18] Jeong KY. Inhibiting focal adhesion kinase: A potential target for enhancing therapeutic

- efficacy in colorectal cancer therapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*,2018,10(10):290–292.
- [19] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):125–140.
- [20] Takagi S, Takemoto A, Takami M, et al. Platelets promote osteosarcoma cell growth through activation of the platelet-derived growth factor receptor–Akt signaling axis[J]. *Cancer Science*,2014,105(8):983–988.
- [21] Rebecca S, Muraoka ND, Carlos L, et al. Blockade of TGF- β inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases[J]. *J Clin Invest*,2002,109(12):1551–1559.
- [22] Bambace NM, Levis JE, Holmes CE. The effect of P2Y-mediated platelet activation on the release of VEGF and endostatin from platelets[J]. *Platelets*, 2010,21(2):85–93.
- [23] Wojtukiewicz M Z. Platelets and cancer angiogenesis nexus[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017,36(2):249–262.
- [24] Takahashi H, M Shibuya. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci (Lond)*,2005,109(3):227–241.
- [25] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)–key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*,2018,59(2):455–467.
- [26] Koch S, C WL. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med Chem Comm*,2012,2(7):6502–6553.
- [27] Cébe–Suarez S, Zehnder–Fjällman A, Ballmer–Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships[J]. *Cell Mol Life Sci*,2006,63(5):601–615.
- [28] Chen X, Chen R, Jin R, et al. The role of CXCL chemokine family in the development and progression of gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2020,13(3):484–492.
- [29] Chen X, Jin R, Chen R, et al. Complementary action of CXCL1 and CXCL8 in pathogenesis of gastric carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2018,11(2):1036–1045.
- [30] Chen C. CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF- κ B pathway in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(3):178–193.
- [31] Khare T, Bissonnette M, Khare S. CXCL12–CXCR4/CXCR7 axis in colorectal cancer: therapeutic target in preclinical and clinical studies[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(14):7371–7387.
- [32] Kruizinga RC, Bestebroer J, Berghuis P, et al. Role of chemokines and their receptors in cancer[J]. *Current Pharmaceutical Design*,2009,15(29):3396–3416.
- [33] Bruno A, Dovizio M, Tacconelli S, et al. Antithrombotic agents and cancer[J]. *Cancers*,2018,10(8):253–275.
- [34] Tao DL. Aspirin and antiplatelet treatments in cancer[J]. *Blood*,2021,137(23):3201–3211.
- [35] Xu XR, Yousef GM, Ni H. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents[J]. *Blood*, 2018,131(16):1777–1789.
- [36] Lavergne M, Janus–Bell E, Schaff M, et al. Platelet integrins in tumor metastasis–do they represent a therapeutic target? [J]. *Cancers(Basel)*,2017,9(10):133–176.
- [37] Estevez, BB Shen, X Du. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2015,35(1):24–29.
- [38] Lonsdorf AS. Engagement of alphaIIb beta3 (GPIIb/IIIa) with alphaV beta3 integrin mediates interaction of melanoma cells with platelets: a connection to hematogenous metastasis[J]. *J Biol Chem*,2012,287(3):2168–2178.
- [39] Trikha, Zhou Z, Timar J, et al. Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and alphaV beta3 integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis[J]. *Cancer Res*,2002,62(10):2824–2833.
- [40] Alexander ET, Minton AR, Hayes CS, et al. Thrombin inhibition and cyclophosphamide synergistically block tumor progression and metastasis[J]. *Cancer Biol Ther*,2015,16(12):1802–1811.