

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.028>

PDPN/CLEC-2 活化血小板与疾病相关性的研究进展

徐芳 综述 包宇实 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 血小板表面C型凝集素样受体2(C-type lectin-like receptor-2, CLEC-2)与其内源性配体平足蛋白(podoplanin, PDPN)相互作用后, 诱导血小板活化, 在促进血栓形成、协助肿瘤细胞转移、调节炎症反应、调节肺部发育、参与人早孕期母-胎界面的表达与调控等方面起重要作用。

[关键词] 血小板; 平足蛋白; C型凝集素样受体-2; 血栓形成; 高凝

Research progress in the relationship between PDPN/CLEC-2 activated platelets and diseases

XU Fang, BAO Yushi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Platelet surface C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2) induces platelet activation after interacting with its endogenous ligand podoplanin (PDPN), and plays an important role in promoting thrombosis, assisting tumor cell metastasis, regulating inflammatory response, regulating lung development, and participating in the expression and regulation of maternal-fetal interface during early pregnancy.

Keywords platelet; podoplanin; C-type lectin-like receptor-2; thrombosis; hypercoagulability

血栓栓塞是临床进展快且危及生命的高风险疾病, 与血小板活化、血管壁损伤、血液流速减慢以及血液高凝状态有关。血小板表面C型凝集素样受体2(C-type lectin-like receptor-2, CLEC-2)在血小板的活化聚集^[1]、肿瘤细胞的转移^[2-3]、血栓的形成^[4]以及HIV病毒在体内的扩散^[5]中均起重要作用。平足蛋白(podoplanin, PDPN)作为CLEC-2唯一的内源性配体在炎症调节^[6]、淋巴管分化^[7]、肺泡成熟^[8]、维持肾小球滤过屏障完整性^[9]以及血小板活化等方

面中有一定作用。PDPN/CLEC-2活化血小板在血栓形成及一些疾病进展方面发挥作用。

1 CLEC-2

CLEC-2属于钙离子依赖型凝集素受体, 也属于非典型的C型凝集素样受体。CLEC-2 mRNA表达在肝脏细胞和多种造血细胞, 如单核细胞、NK细胞、树突细胞及粒细胞等; 而CLEC-2蛋白在

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-23

通信作者 (Corresponding author): 包宇实, Email: baogemstone@163.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省自然科学基金项目 (H201337)。This work was supported by the Nature Scientific Foundation of Heilongjiang Province, China (H201337).

人类血小板、巨核细胞系、肝窦内皮细胞以及肝脏Kupffer细胞中均发现其表达^[10]。研究^[11]还发现CLEC-2在血小板以及巨核细胞内的表达具有相对特异性,但是在其他类型细胞内低水平表达。

人CLEC-2是分子质量为32 kD的II型跨膜蛋白,基因定位于第12号染色体上。人和小鼠的CLEC-2在结构上具有一定程度的相似性,也有由保守的半胱氨酸残基组成的C型凝集素样结构域(C-type lectin-like domain, CTLD)和免疫受体酪氨酸激酶活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)^[12]。CLEC-2是由跨膜区(41个氨基酸)和胞质尾区(31个氨基酸)组成,而胞质尾区包括YXXL序列(含有酪氨酸残基)、丝氨酸序列、苏氨酸序列3个重要结构,其中YXXL序列是CLEC-2信号转导的关键部位^[13]。CLEC-2有外源性配体和内源性配体,外源性配体包括蛇毒Rhodocytin和HIV病毒。CLEC-2唯一的已知内源性配体是PDPN, PDPN和CLEC-2相互作用能活化血小板,其诱导血小板活化的方式与CLEC-2和外源性配体Rhodocytin的作用机制相似^[10,14]。

2 PDPN

PDPN最早发现于人和鼠的肺以及小鼠的外周淋巴组织T依赖区域的基质细胞表面,随后在鼠的肾小球足突细胞表面发现其表达,因具有维持肾小球滤过膜通透性和调节足突细胞形态的功能而被命名为平足蛋白^[15]。PDPN可在多种细胞中表达,如淋巴内皮细胞、肾足突细胞、炎性巨噬细胞、I型肺泡细胞以及多种恶性肿瘤细胞等。

人PDPN是由163个氨基酸组成的分子质量为38 kD的I型唾液酸跨膜糖蛋白,基因定位于第1号染色体上,由胞内域结构(9个氨基酸)、跨膜结构和胞外域结构[富含丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)残基]构成^[16]。其中胞内域C端有2个潜在的磷酸化位点,而胞外域中的EDXXVTPG片段被认为是刺激血小板聚集域(platelet-aggregation-stimulating, PLAG), PLAG区有3个重复序列(PLAG1~3), PLAG3区的Thr52(第52位氨基酸)是潜在的氧连接型糖基化位点,唾液酸通过 α -2,3键连接在半乳糖上,经O-聚糖唾液酸化后诱导血小板活化^[17-18]。研究^[19]发现:还存在一个与PLAG3高度同源的PLAG4区,该区的突变或缺失可以减少PDPN和CLEC-2的结合。近年来, PDPN在诱导血小板聚集这方面的功能受到了大家的关注。

3 PDPN/CLEC-2 诱导血小板活化

PDPN/CLEC-2相互作用激活血小板是通过酪氨酸(Src)家族激酶信号通路实现的。PDPN经糖基化修饰后在Src家族激酶诱导下与血小板表面的CLEC-2的YXXL域相互作用来进行信号转导。经典的ITAM含有两个酪氨酸残基(YXXL),而CLEC-2含有一个YXXL,所以2个磷酸化的CLEC-2受体通过串联的SH2结构域进行桥接形成二聚体,有利于与配体的结合,从而使信号有效传递^[10]。经上述通路激活非受体型酪氨酸激酶(Syk),导致GPVI从血小板表面脱落,另外一方面ITAM区域的蛋白水解,引起下游T细胞活化连接蛋白(LAT)、接头蛋白(SLP-76)、Bruton酪氨酸激酶(Btk)等磷酸化,最终激活人磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C γ 2(PLC γ 2)磷酸化,并使其聚集至细胞膜^[14,20]。磷酸化的PLC γ 2分解PIP2(4,5-二磷酸磷脂酰肌醇)为DAG(甘油二酯)和IP3(1,4,5-三磷酸肌醇),IP3与IP3受体结合后使钙离子释放进入细胞质,钙离子通过激活ATP酶,分解ATP,为血小板的收缩、变形提供能量,活化的血小板还释放活性物质如ADP、血栓素A2(TXA2),并形成凝血酶,最终激活GPIIb/IIIa,使之与纤维蛋白结合^[3,21-22],促进血小板聚集。

4 PDPN/CLEC-2 促进血小板活化参与疾病的发生与进展

4.1 PDPN/CLEC-2 促进血栓形成

凝血的关键步骤是血小板在血管损伤部位的活化聚集,血小板过度活化形成血液的高凝状态,促进血栓形成。在血管损伤部位,多个血小板受体与配体相互作用产生的信号被整合,以确保在流动条件下有效的血小板附着和血栓形成。目前有学者提出PDPN/CLEC-2可能与血栓形成相关^[23]。

早期研究^[24]表明: PDPN在胶质母细胞瘤表面表达上调,原发胶质母细胞瘤细胞表面的PDPN诱导血小板聚集并且增加静脉血栓栓塞的风险, PDPN⁺脑肿瘤患者比PDPN⁻患者拥有更低的小血小板数量和更高的D-二聚体含量,而且PDPN染色强度明显与肿瘤标本血管内血小板聚集水平增加有关。PDPN⁺的原发胶质母细胞瘤细胞可以通过CLEC-2激活血小板,从而诱导血小板聚集增加血栓风险,抗PDPN抗体可以阻断这一过程^[25]。高表达PDPN的人纤维肉瘤细胞HT1080^[24]、人胶质瘤细胞LN319^[26]等,能直接诱导血小板聚集,并且在

抗PDPN单克隆抗体作用下可抑制血小板聚集。

应用CLEC-2敲除的小鼠建立下腔静脉狭窄的模型,小鼠体内血栓形成受限,而将野生型血小板输注到血小板特异性CLEC-2基因敲除小鼠体内,可恢复血栓形成。有血栓形成的小鼠在下腔静脉狭窄48 h后下腔静脉壁中PDPN的表达水平明显升高,CLEC-2缺乏以及抑制CLEC-2配体PDPN能够使狭窄6 h后下腔静脉壁血小板聚集减少,靶向治疗CLEC-2或者PDPN,可以抑制下肢深静脉血栓形成^[27]。分析CLEC-2缺陷型血小板在全血灌注系统中胶原层表面形成血栓的能力时发现:CLEC-2缺陷型血小板在血液流动下对胶原黏附性未发生改变,但随后血小板聚集能力受到损害^[28],黏附的血小板难以牢固附着聚集,证实CLEC-2对血液流动情况下形成血小板聚集体的稳定性是必不可少的,CLEC-2的缺乏会破坏血小板聚集体的稳定性,从而抑制血栓形成。

目前针对人PDPN的单克隆抗体已经相继问世,最早制备的PDPN单克隆抗体D2-40用于免疫组织化学可发现肿瘤的淋巴转移;NZ-1,18H5和SZ168针对PDPN胞外不同的结构域可以体外抑制肿瘤细胞表面PDPN与血小板相互作用^[15,29]。PDPN和CLEC-2可以作为治疗血栓性疾病的新靶点。另外在研究血小板CLEC-2与血栓形成的关系时发现:CLEC-2缺陷型血小板对经典的血小板激动剂如胶原、凝血酶受体-4、ADP等仍能正常应答,不影响血小板生理止血功能^[30],也不会延长出血时间,相比于其他的小血小板抑制剂CLEC-2受体拮抗剂具有出血风险小的优势。

4.2 PDPN/CLEC-2 促进肿瘤细胞的血液转移和淋巴转移

PDPN/CLEC-2与肿瘤细胞转移的关系密切,PDPN在多种肿瘤细胞中表达并与患者的预后相关。PDPN表达强度随着口腔鳞状细胞癌细胞异形增生程度增加而增加,推测口腔上皮细胞中PDPN表达可预测其恶性转化的风险^[31]。乳腺癌患者淋巴管内皮细胞PDPN的缺失能显著抑制肿瘤的淋巴管生成,从而减少远处转移,但是并不影响原发性肿瘤的生长^[32]。研究^[33]表明PDPN表达越高,非小细胞型肺癌尤其是肺鳞癌预后越不佳,提示PDPN促进肿瘤淋巴管转移影响患者预后。

将小鼠的血小板和PDPN⁺肿瘤细胞分别进行荧光染色后混合,发现野生型血小板在PDPN⁺肿瘤细胞周围成团聚集,而CLEC-2基因敲除小鼠血小板组几乎无聚集现象,这些结果表明PDPN

与CLEC-2的相互作用能够诱导血小板聚集,进而促进肿瘤细胞转移^[34]。PDPN与CLEC-2结合后,诱导血小板活化,活化的血小板在肿瘤细胞周围聚集,通过覆盖肿瘤细胞来增加肿瘤细胞的存活率和侵袭能力,使肿瘤细胞免受血流的剪切应力以及来自免疫细胞的伤害。活化的血小板可以释放蛋白水解酶,直接降解基底膜结构,增加血管通透性;同时血小板还释放多种生长因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子、溶血磷脂酸等,直接破坏血管的完整性;活化的血小板释放血小板微粒(platelet microparticles, PMPs),可表达多种生物活性物,为肿瘤的生长提供营养;PDPN⁺的肿瘤细胞聚集后能够进一步引起细胞内肌动蛋白聚合反应。因此,PDPN/CLEC-2通过活化血小板、协助黏附、逃避宿主免疫攻击、促进肿瘤细胞聚集、调节肌动蛋白细胞骨架等机制,协助肿瘤细胞的血管外渗和远处转移^[3]。

研究^[32,35]发现:淋巴管内皮细胞中表达的PDPN可通过促进肿瘤淋巴管的生成来促进肿瘤细胞经淋巴结转移。PDPN在人乳腺癌MCF7细胞中表达可以促进体内肿瘤淋巴管的生成和肿瘤细胞向淋巴结区域的转移而扩散。口腔鳞状细胞癌^[36-37]具有高度局部侵袭性及颈部淋巴结转移,淋巴管内皮细胞表达PDPN可以诱导新的淋巴管形成,并通过新生成的淋巴管进行远处转移。

4.3 PDPN/CLEC-2 调节炎症反应

在炎症刺激下,骨髓来源的巨噬细胞表达的PDPN显著上调,并暴露在血管破裂处,诱导血小板活化和血栓形成。炎性巨噬细胞表达的PDPN及血小板表面CLEC-2相互作用能够调节脓毒症模型小鼠的免疫细胞浸润和炎症反应,PDPN激活血小板的CLEC-2是抗炎作用的基础,血小板表面CLEC-2的缺失增加了LPS所致脓毒症的严重程度,加重多器官功能损害,加重急性炎症反应,所以PDPN/CLEC-2对炎症反应具有保护作用。另一方面,在炎症刺激下,炎性巨噬细胞及Th17 T细胞上PDPN的表达上调,巨噬细胞TNF- α 的分泌轻度增加^[6],抗体阻断PDPN/CLEC-2结合后,促炎细胞因子和趋化因子增加,但是免疫细胞募集到感染部位过程受抑制,从而使感染扩散。在炎症过程中,PDPN/CLEC-2轴还可以维持淋巴管的完整性,防止内皮微静脉中的血液-淋巴管混合。血小板CLEC-2在正常情况下不与PDPN相互作用,但是在病理状态下和胚胎发育过程中相互作

用, Payne等^[27]发现: 在低氧诱导的无菌炎症过程中, 静脉壁上PDPN的表达上调, 他们用CLEC-2缺陷型小鼠和抗PDPN抗体建立下腔静脉狭窄的模型, 证明上调的PDPN与CLEC-2相互作用促进了静脉血栓形成。

4.4 PDPN/CLEC-2 调节肺发育

表达于I型肺泡上皮细胞的PDPN通过PDPN/CLEC-2途径活化血小板, 释放1-磷酸-鞘氨醇, 在胚胎期可以促进血液和淋巴管分离, 并维持淋巴管的完整性; 活化的血小板释放TGF- β , 刺激肺间皮细胞分化为表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的肺肌成纤维细胞, 进一步促进肺泡正常发育^[8]。PDPN或者CLEC-2缺乏的小鼠出生时会有呼吸衰竭和肺发育异常, 研究^[8]发现小鼠肺泡隔内几乎没有 α -SMA阳性的肺肌成纤维细胞, 从而导致肺泡弹性纤维缺失和肺部形态畸形。

4.5 PDPN/CLEC-2 参与其他疾病的进展

研究^[38]证实PDPN/CLEC-2参与多种疾病的发生及发展过程。滋养细胞表达的PDPN与蜕膜组织中血小板表面CLEC-2相结合, 促进母胎界面血管生成。CLEC-2的表达受人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)和雌激素的双重调控, CLEC-2及PDPN在早孕期母-胎界面的绒毛及蜕膜组织中均有较高的表达。自然流产绒毛组织中CLEC-2表达较低, PDPN表达较高, 而在蜕膜组织中, CLEC-2和PDPN的表达与正常妊娠无明显差别, 推测CLEC-2及PDPN在绒毛组织中的异常表达可能与流产的发生有关。

CLEC-2还是人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)的一种附着因子, 血小板捕获和转移HIV-1, 成为病毒在受感染人类中传播的潜在重要因素^[5,28]。有研究^[39]证实血小板通过PDPN/CLEC-2信号通路在小鼠皮肤伤口愈合过程中调节角质形成细胞的迁移, 对创口的愈合具有治疗的潜力。此外, PDPN/CLEC-2轴通过相互作用, 诱导骨髓成纤维网状细胞分泌CCL5, 加速骨髓巨核细胞的增殖, 促进血小板形成^[40-41]。

5 结语

PDPN与CLEC-2相互作用活化血小板, 在促进血栓形成、协助肿瘤细胞转移、调节炎症反应、调节肺部发育、参与人早孕期母-胎界面的表达与调控等方面有至关重要的作用, PDPN/

CLEC-2活化血小板是其作用机制的启动基础, 对PDPN/CLEC-2的生理及病理作用的进一步研究以及探讨它在多种疾病扮演着不同角色有重大意义。PDPN和CLEC-2可能作为潜在的抗血栓栓塞以及抗肿瘤转移等药物的作用靶点, 为血栓栓塞等疾病的治疗带来新希望。

参考文献

- Gitz E, Pollitt AY, Gitz-Francois JJ, et al. CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles[J]. *Blood*, 2014, 124(14): 2262-2270.
- Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125.
- Suzuki-Inoue K. Roles of the CLEC-2-podoplanin interaction in tumor progression[J]. *Platelets*, 2018, [Epub ahead of print].
- Martyanov AA, Kaneva VN, Pantelev MA, et al. CLEC-2 induced signalling in blood platelets[J]. *Biomed Khim*, 2018, 64(5): 387-396.
- Chaipan C, Steffen I, Tsegaye TS, et al. Incorporation of podoplanin into HIV released from HEK-293T cells, but not PBMC, is required for efficient binding to the attachment factor CLEC-2[J]. *Retrovirology*, 2010, 7: 47.
- Rayes J, Lax S, Wichaiyo S, et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2239.
- Hur J, Jang JH, Oh IY, et al. Human podoplanin-positive monocytes and platelets enhance lymphangiogenesis through the activation of the podoplanin/CLEC-2 axis[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8): 1518-1529.
- Tsukiji N, Inoue O, Morimoto M, et al. Platelets play an essential role in murine lung development through CLEC-2/podoplanin interaction[J]. *Blood*, 2018, 132(11): 1167-1179.
- Suzuki K, Fukusumi Y, Yamazaki M, et al. Alteration in the podoplanin-ezrin-cytoskeleton linkage is an important initiation event of the podocyte injury in puromycin aminonucleoside nephropathy, a mimic of minimal change nephrotic syndrome[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 362(1): 201-213.
- 王浩, 骆雷鸣. 血小板C型凝集素样受体2与血栓性疾病研究进展[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(3): 189-191.
WANG Hao, LUO Leiming. Advances in platelet C-type lectin-like receptor 2 and thrombotic diseases[J]. *Pract Geriatr Mar*, 2016, 30(3): 189-191.
- Tamura S, Suzuki-Inoue K, Tsukiji N, et al. Podoplanin-positive periarteriolar stromal cells promote megakaryocyte growth and proplatelet formation in mice by CLEC-2[J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1701-1710.
- 吴利俊, 刘杰. 钙离子依赖型凝集素样受体2(CLEC-2)研究进

- 展[J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(1): 102-105.
- WU Lijun, LIU Jie. The research progress of calcium-dependent lectin-like receptor (CLEC-2)[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2013, 40(1): 102-105.
13. Suzuki-Inoue K. CLEC-2/podoplanin and thromboinflammation[J]. Blood, 2017, 129(14): 1896-1898.
14. Navarro-Núñez L, Pollitt AY, Lowe K, et al. Platelet adhesion to podoplanin under flow is mediated by the receptor CLEC-2 and stabilised by Src/Syk-dependent platelet signalling[J]. Thromb Haemost, 2015, 113(5): 1109-1120.
15. 徐梦乔, 赵益明. 血小板新型受体CLEC-2和平足蛋白在肿瘤转移中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(12): 844-844.
- XU Mengqiao, ZHAO Yiming. Research progress of new platelet receptor CLEC-2 and podoplanin in tumor metastasis[J]. Cancer Res Prev Treat, 2017, 44(12): 840-844.
16. 董熠, 李管歌, 姚颀, 等. 平足蛋白在肿瘤发生发展中的研究现状[J/OL]. 肿瘤学杂志, 2018, 25(4): 345-348.
- DONG Yi, LI Guange, YAO Yi, et al. Research progress of PDPN in carcinogenesis and development of cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2018, 25(4): 345-348.
17. Pan Y, Yago T, Fu J, et al. Podoplanin, requires sialylated, O-glycans for stable expression on lymphatic endothelial cell and for interaction with platelets[J]. Blood, 2014, 124(24): 3656-3665.
18. Kaneko MK, Kato Y, Kitano T. Conservation of a platelet activating domain of Aggrus/Podoplanin as a platelet aggregation inducing factor[J]. Gene, 2006, 378: 52-57.
19. Sekiguchi T, Takemoto A, Takagi S, et al. Targeting a novel domain in podoplanin for inhibiting platelet-mediated tumor metastasis[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 3934-3946.
20. Pollitt AY, Poulter NS, Gitz E, et al. Syk and Src family kinases regulate C-type lectin receptor 2 (CLEC-2)-mediated clustering of podoplanin and platelet adhesion to lymphatic endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2014, 289(52): 35695-35710.
21. Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, et al. Podoplanin in inflammation and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): E707.
22. 吴鸿. 血小板活化过程中的钙离子信号[J]. 生理科学进展, 2012, 43(6): 417-421.
- WU Hong. Calcium signaling in platelet activation[J]. Progress in Physiologil Sci, 2012, 43(6): 417-421.
23. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Pabinger I, et al. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis[J]. Thromb Res, 2018, 164(Suppl 1): S34-S39.
24. Nakazawa Y, Takagi S, Sato S, et al. Prevention of hematogenous metastasis by neutralizing mice and its chimeric anti-Aggms/podoplanin antibodies[J]. Cancer Sci, 2011, 102(11): 2051-2057.
25. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism[J]. Blood, 2017, 129(13): 1831-1839.
26. Kato Y, Kaneko MK, Kuno A, et al. Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation using a novel antipodoplanin antibody reacting with its platelet-aggregation-stimulating domain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(4): 1301-1307.
27. Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, et al. Mice with deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis[J]. Blood, 2017, 129(14): 2013-2020.
28. May F, Hagedorn I, Pleines I, et al. CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis[J]. Blood, 2009, 114(16): 3464-3472.
29. 赵星鹏. 抗人平足蛋白(podoplanin, PDPN)单克隆抗体的制备, 鉴定与应用的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- ZHAO Xinpeng. A study on the preparation, identification and application of anti-podoplanin antibodies[D]. Suzhou: Soochow University, 2016.
30. Hitchcock JR, Cook CN, Bobat S, et al. Inflammation drives thrombosis after Salmonella infection via CLEC-2 on platelets[J]. J Clin Invest, 2015, 125(12): 4429-4446.
31. Deepa AG, Bindu Janardanan-Nair, Varun BR. Podoplanin expression in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma[J]. J Clin Exp Dent, 2017, 9(12): 1418-1424.
32. Chen Y, Keskin D, Sugimoto H, et al. Podoplanin+ tumor lymphatics are rate limiting for breast cancer metastasis[J]. PLoS Biol, 2018, 16(12): e2005907.
33. 谢立蓂, 鲍旭辉, 林晨, 等. Podoplanin在非小细胞肺癌中的表达[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 49(2): 357-359.
- XIE Limin, BAO Xuhui, LIN Chen, et al. Expression of podoplanin in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Peking University. Health Sciences, 2016, 49(2): 357-359.
34. 盛敏佳. PDPN与CLEC-2促进血小板介导的小鼠黑色素瘤的肺转移的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- SHEN Minjia. PDPN and CLEC-2 interaction promotes platelet mediated murine melanoma pulmonary metastasis[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
35. 蔡东焱. 血小板和过表达PDPN的CAFs在乳腺癌发展中的作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- CAI Dongyan. The function and mechanism of platelets and PDPN overexpressing cancer-associated fibroblasts in the development of breast cancer[D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
36. Agnihotri NS, Astekar M. The role of novel prognostic markers PROX1 and FOXC2 in carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. J Exp Ther Oncol, 2018, 12(3): 171-184.
37. Arimoto S, Hasegawa T, Takeda D, et al. Lymphangiogenesis and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2018, 38(11): 6157-6162.

38. 薛丽容. CLEC-2与podoplanin 在人早孕期母胎界面的表达与调控[D]. 苏州: 苏州大学, 2010.
XUE Lirong. Expression and regulation of CLEC-2 and Podoplanin at human maternal-fetal interface in the first-trimester pregnancy[D]. Suzhou: Soochow University, 2012.
39. Asai J, Hirakawa S, Sakabe J, et al. Platelets regulate the migration of keratinocytes via podoplanin/CLEC-2 signaling during cutaneous wound healing in mice[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 101-108.
40. Nakamura-Ishizu A, Takubo K, Kobayashi H, et al. CLEC-2 in megakaryocytes is critical for maintenance of hematopoietic stem cells in the bone marrow[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(12): 2133-2146.
41. Tamura S, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y, et al. Peri-arteriolar megakaryopoietic microenvironment via reciprocal CLEC-2/PDPN axis in bone marrow[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2019, 60(7): 834-842.

本文引用: 徐芳, 包宇实. PDPN/CLEC-2活化血小板与疾病相关性的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 977-982. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.028

Cite this article as: XU Fang, BAO Yushi. Research progress in the relationship between PDPN/CLEC-2 activated platelets and diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 977-982. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.028