

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.041

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.041>

血小板分布宽度在恶性肿瘤中的研究进展

王雅冬¹ 综述 史小荣² 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院妇科, 太原 030001)

[摘要] 恶性肿瘤可以引起血小板的活化, 从而使血小板黏附在肿瘤细胞上, 通过一系列反应, 介导恶性肿瘤的生长、侵袭及转移, 还促进恶性肿瘤内血管的生长。而血小板分布宽度是血小板活化的指标之一, 已有研究证实血小板分布宽度与鼻咽癌、喉癌、胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤之间存在显著相关性, 对恶性肿瘤有一定的辅助诊断及预后预测价值。

[关键词] 血小板分布宽度; 恶性肿瘤; 血小板活化

Research progress of platelet distribution width in malignant tumors

WANG Yadong¹, SHI Xiaorong²

(1. First Clinical Medical College; 2. Department of Gynecology, First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Malignant tumors can lead to platelets activation, allowing platelets to adhere to tumor cells. Through a series of reactions, it mediates the growth, invasion and metastasis of malignant tumors, and also promotes the growth of blood vessels in malignant tumors. The platelet distribution width is one of the indicators of platelet activation. It has been confirmed that there is a significant correlation between platelet distribution width and malignant tumors such as nasopharyngeal carcinoma, laryngeal cancer, gastric cancer, breast cancer, etc. And it has certain auxiliary diagnosis and prognostic value for malignant tumors.

Keywords platelet distribution width; malignant tumors; platelet activation

血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)是血小板活化的指标之一, 反映血小板容积大小的离散程度。PDW值越大, 代表血小板大小差异越大。血小板活化后大小、形状发生改变, PDW也随之改变, 因此可以作为血小板活化的观察指标。血小板是肿瘤微环境中的重要部分, 它可以促进肿瘤的生长、转移和血管生成。目前许多抑制血小板作用的治疗已广泛应用于临床。血

小板相关检验参数PDW与恶性肿瘤的研究也在不断进行中, 本文将对PDW在恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

1 PDW 检测方法原理

1.1 PDW 检测方法

抽取受试者外周静脉血后测定血小板体积,

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-21

通信作者 (Corresponding author): 史小荣, Email: sxrqlj123456888@163.com

根据血小板体积大小绘制出以体积大小为横坐标, 不同体积血小板的相对频率为纵坐标的血小板直方图。在血小板直方图中, 假设峰值高度为100%, 选取在20%频率水平上的分布宽度就可以获得PDW值。

1.2 PDW 检测原理

近年来, 血液细胞检测通常采用全自动血液分析设备进行, 其计数方法通常有电阻抗法和光学法两种。电阻抗法是通过检测一个通道内血细胞的大小来区别, 血小板和红细胞的界定单位存在交叉区域, 当小红细胞比较多时, 会影响血小板参数的准确性, 使得血小板数假性增高^[1]。光学法通过荧光染料对细胞内核酸染色, 并将光信号转变为电脉冲从而得到细胞的信息。该方法对血小板的鉴别能力强, 可避免如红细胞碎片、小红细胞和大血小板等因素的干扰^[2]。

2 PDW 在恶性肿瘤中的临床研究

2.1 PDW 与恶性肿瘤发生的相关性研究

在恶性肿瘤中往往可以检测到显著增高的PDW值。比如在超过100例的鼻咽癌^[3]、喉癌^[4]、乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、甲状腺癌^[7]及结直肠癌^[8]患者的临床研究中, 研究者通过与健康组或良性病变组进行对照, 得出了恶性肿瘤患者血清中PDW值显著增高的结论。Ulutas等^[9]纳入83例胰腺癌患者和85例年龄和性别相匹配的健康参与者, 对其术前数据进行分析发现: 胰腺癌患者血清中PDW和CA199显著增高, 且PDW和CA199的灵敏度(79%和78%)和特异度(85%和91%)相似。

有的学者则认为降低的PDW值可以预测恶性肿瘤的发生。Cheng等^[10]研究显示: 与健康对照相比, 胃癌患者血液中检测到更低的PDW值。蒋慧云等^[11-12]研究发现: 与良性子官内膜病变组相比, 子官内膜癌患者组的PDW值显著降低。尿路上皮乳头状瘤或膀胱癌患者的PDW与健康对照组相比明显降低, 且膀胱癌患者的PDW低于尿路上皮乳头状瘤患者, 差异具有统计学意义^[13]。

肿瘤细胞可以诱导血小板聚集并激活血小板, 而活化的血小板引起血小板参数PDW发生改变。肿瘤细胞可以通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)信号转导直接激活血小板, 这个过程叫做肿瘤细胞诱导血小板聚集(tumor cell induced platelet aggregation, TCIPA)。肿瘤细胞释放血小板介质如ADP、凝血酶、血栓烷

A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)和肿瘤相关蛋白酶诱发活化血小板内二级介质的激活和释放^[14]。其中ADP可与血小板表面 $P2Y_1$ 和 $P2Y_{12}$ 受体结合, 诱导血小板 α -颗粒的活化和脱颗粒^[15]。 TXA_2 通过与 $TP\alpha$ 或 $TP\beta$ 受体结合, 激活血小板将花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化为前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2)等, PGE_2 又可以结合血小板表面EP受体进一步激活血小板^[16]。凝血酶通过GPCR在结合血小板表面蛋白酶激活受体(protease-activated receptors, PAR)激活血小板^[17]。另一种是通过免疫受体酪氨酸的活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)序列进行的信号转导。血小板糖蛋白VI(platelet glycoprotein VI, GP VI)和C型凝集素样2受体(C-type lectin-like 2 receptor, CLEC-2)都是仅在血小板和巨核细胞表达的膜糖蛋白, 且GP VI被认为是与暴露的胶原蛋白上的血小板活化有关的主要信号转导受体。血小板上的GP VI与胶原相互作用后, 引发 α -颗粒和致密颗粒的活化和释放^[18]。

血小板一旦活化, 表面会形成凹陷从而增大活化面积。肌动蛋白的各个单元再次聚合成各种新的形状, 形成丝状伪足、片状伪足、气球状或其他形状, 形状的不同取决于血小板所受外力、所识别的细胞外信号及生理信号^[17]。伪足大小和形状的变化都会引起PDW的变化^[19-20]。

2.2 PDW 与恶性肿瘤进展的相关性研究

关于PDW与恶性肿瘤的分期、分化程度、淋巴浸润及远处转移, 各研究结果不尽相同。

PDW增高与恶性肿瘤的进展显著相关。Arıcıgil等^[3]发现PDW增高与鼻咽癌的远处转移显著相关, 但PDW在早期患者(I~II期)和晚期患者(III~IV期)之间无显著差异。Huang等^[21]通过对271名乳腺癌患者术前1周的血液样本中PDW进行研究, 通过ROC曲线获得PDW最佳截断值为16.8%, 发现PDW的增加与乳腺癌的肿瘤大小、分子亚型、分化程度和癌症分期(TNM)之间存在显著相关性。Song等^[22]通过对495例接受根治性手术的食管鳞状细胞癌患者术前各项数据进行logistic回归分析, 得出较高的PDW值($PDW \geq 13.4\%$)可以独立预测肿瘤浸润深度、淋巴结转移、病理分期和神经浸润, 差异有统计学意义。

也有许多学者得出相反的结论。Cui等^[23]发现随着非小细胞肺癌的TMN分期的升级, PDW值降低, 差异具有统计学意义。子官内膜癌患者随着FIGO分期增加, 术前PDW中位值呈现逐渐下降趋

势;有淋巴结转移、深肌层浸润、淋巴脉管间隙受累、宫颈浸润、附件转移患者术前PDW中位值较低^[11]。Liu等^[13]研究发现:PDW水平降低与膀胱癌患者血小板计数增加、肿瘤体积增加、更高的TNM分期以及肌层浸润显著相关。

同时也有许多研究发现PDW与恶性肿瘤进展并无相关性。Fu^[4,24]等的研究显示:PDW与喉癌的T分期, N分期和临床分期无显著相关性。Kurtoglu等^[12]发现PDW与子宫内膜癌的淋巴脉管浸润、手术分期无相关性。Li等^[25]在研究中并未发现I, II和III期骨肉瘤患者中PDW值具有显著差异。

血小板在肿瘤细胞侵袭转移过程中起重要作用,主要通过诱导血管生成、促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、增强循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)的存活能力实现^[26-27]。肿瘤细胞使血小板活化后, α -颗粒释放多种因子,其中最重要的如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF大部分来源于血小板,它诱导血小板与内皮细胞黏附、增加血管通透性,促进血管的生成,进而促进肿瘤的生长和转移^[17]。EMT是经过一系列复杂的生物和化学变化,导致细胞失去其分化的上皮样状态并获得更多的间质样表型的过程。间质细胞相比上皮细胞,具有迁移和侵入组织的能力。血小板产生的转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)有助于EMT转化,进一步促进卵巢癌细胞的转移潜能^[16]。实验^[28]表明:血小板源性生长因子-D(platelet derived growth factor-D, PDGF-D)可通过上调基质金属蛋白酶2/9(matrix metalloproteinase-2/-9, MMP-2/MMP-9)和诱导EMT来促进子宫内膜癌的生长和侵袭。血小板和纤维蛋白原可以保护脉管系统中的肿瘤细胞免受NK细胞的清除。血小板和肿瘤细胞的外衣表现出活跃的表型,分泌大量血小板衍生因子,如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)或TGF- β 1; TGF- β 1诱导C型凝集素样NKG2D受体的下调,这导致NK细胞中的抗肿瘤活性降低;此外,血小板通过直接接触将主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex I, MHC I)类分子赋予肿瘤细胞膜,从而减轻NK细胞的反应性和对肿瘤细胞的细胞毒性^[29]。

2.3 PDW与恶性肿瘤预后的有关研究

在乳腺癌^[21]、喉癌^[24]、鼻咽癌^[30]、食管癌^[22]及大肠癌^[31]的研究中,PDW增加与较差的预后显著相关。273例肝细胞癌患者的生存曲线^[32]显

示:PDW升高的肝细胞癌患者的生存时间明显短于PDW正常的患者($P=0.001$);Cox回归分析表明PDW是整体生存的独立预后因素。220例黑色素瘤患者的生存曲线^[33]发现:PDW较高的黑色素瘤患者的生存时间明显短于PDW正常的患者($P<0.001$);Cox回归分析显示PDW升高是整体生存的独立预后因素。

而在有关非小细胞性肺癌^[23]和胃癌^[34]的研究中,PDW的降低与较差的生存率相关。在有关膀胱癌^[13]的研究中,与PDW >11.95 的患者相比,PDW ≤ 11.95 的膀胱癌患者的无病生存率较差,但是差异尚无统计学意义。

2.4 恶性肿瘤治疗前后PDW值的对比研究

恶性肿瘤手术治疗和辅助化疗对PDW影响的研究不多,但结果较为一致。Wang等^[35]发现手术对血小板计数、血小板压积、平均血小板体积或PDW的值没有影响。辅助化疗显著降低了血小板计数和血小板压积,但对平均血小板体积或PDW的值没有影响。整个治疗过程(外科手术结合辅助化疗)显著降低了血小板计数和PDW的值,而对血小板压积或平均血小板体积没有影响。Qian等^[36]得到了与Wang等^[35]相似的结果,他们发现大肠癌手术和辅助化疗各自对PDW没有影响,但在整个治疗过程中(外科手术结合辅助化疗)PDW显著降低。

3 结语

PDW与恶性肿瘤之间存在一定相关性。在临床实践中,恶性肿瘤的有关抗血小板治疗已得到广泛应用,如果血小板相关参数PDW也可以应用到临床,将有助于恶性肿瘤的识别、诊断、预后判断以及治疗监测等。但目前有关恶性肿瘤中PDW的研究结果还没达成统一,其原因可能为:选取的研究对象较局限,未能包含各个阶段的肿瘤患者;肿瘤部位和类型不同,转移方式和速度也不同;样本量小,无法排除混杂因素,如不同病理类型、不同种族、不同人群等;以及尚未发现的可以引起PDW变化的其他因素。

除恶性肿瘤外,许多非肿瘤性疾病中PDW也表现了较显著的差异。有研究表明类风湿关节炎^[37]、系统性红斑狼疮^[38]患者的PDW明显高于正常组。Cetin等^[39]的研究显示PDW增加对ST段抬高型心肌梗死的年轻患者有一定预测价值。与正常对照组和单纯糖尿病组相比,糖尿病视网膜

病变组的PDW显著增加^[40]。

目前仍有许多疾病如高胆固醇血症^[41]、子宫内膜异位症^[42]等也引起血小板活化, 但却缺乏与PDW的相关研究数据。因此, 我们仍需要对肿瘤、非肿瘤疾病与血小板活化以及PDW之间进一步研究。同时, 还需要更多的多样本、多中心、分层研究进一步证实PDW在恶性肿瘤诊断和治疗中的价值, 特别是恶性肿瘤的早期预测价值以及治疗过程中的监测价值。

参考文献

1. 李可成. 全自动血液分析仪检测血小板的影响因素[J]. 中国卫生产业, 2019, 16(1): 179-180.
LI Kecheng. Factors affecting platelet detection by fully automatic blood analyzer[J]. China Health Industry, 2019, 16(1): 179-180.
2. 李琳, 何超, 张磊, 等. 不同方法检测血小板的准确性探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(5): 697-698.
LI Lin, HE Chao, ZHANG Lei, et al. Discussion on the accuracy of different methods for detecting platelets[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(5): 697-698.
3. Arıncıl M, Dünder MA, Yücel A, et al. Can platelet and leukocyte indicators give us an idea about distant metastasis in nasopharyngeal cancer?[J]. Prague Med Rep, 2017, 118(1): 49-59.
4. Fu S, Liu L, Zhang X, et al. Platelet indices in laryngeal cancer[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(3): 675-680.
5. Fu S, Yun ZY, Cui MM, et al. Cancer antigen 15-3, platelet distribution width, and fibrinogen in combination to distinguish breast cancer from benign breast disease in non-conclusive mammography patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 67829-67836.
6. Yun Z Y, Li N, Zhang X, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer[J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62600-62605.
7. Yu YJ, Li N, Yun ZY, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer[J]. Neoplasma, 2017, 64(4): 594-598.
8. Zhu X, Cao Y, Lu P, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2018 Aug 7, 8(1): 11814.
9. Ulutas KT, Sarici IS, Arpacı A. Comparison of platelet distribution width and CA19-9 in resectable pancreas cancer[J]. Med Arch, 2018, 72(3): 210-213.
10. Cheng S, Han F, Wang Y, et al. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 163.
11. 蒋慧云, 李小毛, 王佳, 等. 术前血小板分布宽度在子宫内膜癌诊断预测中的价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7): 150-152.
JIANG Huiyun, LI Xiaomao, WANG Jia, et al. Evaluation of Preoperative Platelet Distribution Width in Endometrial Cancer Patients[J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, v.34(7): 150-152.
12. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, et al. Platelet indices may be useful in discrimination of benign and malign endometrial lesions, and early and advanced stage endometrial cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(13): 5397-400.
13. Liu L, Zhao Y, Cui J, et al. Evaluation of platelet distribution width as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder neoplasm[J]. Future Oncol, 2019, 15(33): 3797-3807.
14. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis[J]. Pharmacol Ther, 2016 Jan, 157: 112-9.
15. Cho MS, Noh K, Haemmerle M, et al. Role of ADP receptors on platelets in the growth of ovarian cancer[J]. Blood, 2017, 130(10): 1235-1242.
16. Serhan K, Gartung A, Panigrahy D. Drawing a link between the thromboxane A₂ pathway and the role of platelets and tumor cells in ovarian cancer[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2018, 137: 40-45.
17. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, et al. Platelets and cancer angiogenesis nexus[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(2): 249-262.
18. Yun SH, Sim EH, Goh RY, et al. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 9060143.
19. 李月, 代震宇, 张德纯. 血小板分布宽度作为新型血小板活化特异性标志物的评价[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(2): 200-202.
LI Yue, DAI Zhengyu, ZHANG Dechun. Evaluation on platelet distribution width as a novel specific marker of platelet activation[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(2): 200-202.
20. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation[J]. Hippokratia, 2010, 14(1): 28-32.
21. Huang Y, Cui MM, Huang YX, et al. Preoperative platelet distribution width predicts breast cancer survival[J]. Cancer Biomark, 2018, 23(2): 205-211.
22. Song Q, Wu JZ, Wang S, et al. Elevated preoperative platelet distribution width predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15234.
23. Cui MM, Li N, Liu X, et al. Platelet distribution width correlates with prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3456.
24. Zhang H, Liu L, Fu S. Higher platelet distribution width predicts poor prognosis in laryngeal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 48138-48144.
25. Li H, Wang Y, Liu Z, et al. Lack of association between platelet indices and disease stage in osteosarcoma at diagnosis[J]. PLoS One, 2017,

- 12(4): e0174668.
26. Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12): 1091-1099.
 27. Leblanc R, Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes[J]. *Blood*, 2016, 128(1): 24-31.
 28. Wang Y, Qiu H, Hu W, et al. Over-expression of platelet-derived growth factor-D promotes tumor growth and invasion in endometrial cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 4780-4794.
 29. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125.
 30. Xie X, Zeng X, Cao S, et al. Elevated pretreatment platelet distribution width and platelet count predict poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 106089-106097.
 31. Song X, Zhu H, Pei Q, et al. Significance of inflammation-based indices in the prognosis of patients with non-metastatic colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45178-45189.
 32. Yue CX, Liu YX, Yun ZY, et al. Decreased platelet distribution width predicts a worse prognosis in patients undergoing surgical resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(3): 361-366.
 33. Li N, Diao Z, Huang X, et al. Increased platelet distribution width predicts poor prognosis in melanoma patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2970.
 34. Zhang X, Cui MM, Fu S, et al. Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20213-20219.
 35. Wang JJ, Wang YL, Ge XX, et al. Prognostic values of platelet-associated indicators in resectable lung cancers[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819837261.
 36. Qian W, Ge XX, Wu J, et al. Prognostic evaluation of resectable colorectal cancer using platelet-associated indicators[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 571-580.
 37. 孙丽君, 李芳, 闫永龙, 等. 血小板活化因子及血小板参数在类风湿关节炎中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2009, 49(3): 70-71.
SUN Lijun, LI Fang, YAN Yonglong, et al. Expression and significance of platelet activating factor and platelet parameters in rheumatoid arthritis[J]. *Shandong Medical Journal*, 2009, 49(3): 70-71.
 38. 余士银, 车定琴. 通过血小板3项参数的改变对系统性红斑狼疮病情的观察[J]. *临床血液学杂志(输血与检验版)*, 2011, 24(6): 739-740.
YU Shiyin, CHE Dingqin. Observation of systemic lupus erythematosus through changes of three parameters of platelets[J]. *Journal of Clinical Hematology. Blood Transfusion and Laboratory Medicine Edition*, 2011, 24(6): 739-740.
 39. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, et al. Platelet distribution width and plateletcrit: novel biomarkers of ST elevation myocardial infarction in young patients[J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(10): 1005-1012.
 40. 马芳芳, 张奕霞. 血小板活化因子及血小板四参数在糖尿病视网膜病变中的变化及临床意义[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(2): 164-166.
MA Fangfang, ZHANG Yixia. Changes and clinical significance of platelet activation and four platelet parameters in diabetic retinopathy[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2017, 37(2): 164-166.
 41. 陈乐闻. 高胆固醇血症对血小板活化功能的影响及机制探讨[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
CHEN Lewen. Effect of hypercholesterolemia on platelet activation and its mechanism[D]. Shanghai: Fudan University, 2014.
 42. 丁鼎. 血小板在子宫内膜异位症发生发展中的作用[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
DING Ding. Role of platelets in the development of endometriosis[D]. Shanghai: Fudan University, 2013.

本文引用: 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.041

Cite this article as: WANG Yadong, SHI Xiaorong. Research progress of platelet distribution width in malignant tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2746-2750. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.041