

# 肿瘤细胞诱导的血小板聚集在肿瘤转移中的作用及鸡血藤治疗的应用展望

孙立东<sup>1</sup>, 李琦<sup>2</sup>, 尹婕<sup>3</sup>, 王娅杰<sup>2</sup>, 杨庆<sup>2</sup>, 陈颖<sup>2</sup>, 李玉洁<sup>2</sup>, 翁小刚<sup>2</sup>, 蔡维艳<sup>2</sup>, 朱晓新<sup>2\*</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;

3. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

**[摘要]** 肿瘤转移是肿瘤患者的首要死因。抗转移治疗药物匮乏是肿瘤治疗的瓶颈问题。研究表明,肿瘤细胞诱导的血小板聚集(TCIPA)是肿瘤-血小板相互作用的基础,其密切调节着肿瘤血行转移的各个进程,具有平衡双向调控的特色:一方面,肿瘤能够诱导血小板向其聚集从而保护肿瘤细胞的生存以及免疫逃逸;另一方面,激活的血小板反向促进着肿瘤细胞的血行运输及远隔转移灶的形成等过程。鸡血藤为一味经典的活血化瘀中药,多部中医药古籍中都记载了其具有显著的“去瘀血、生新血”等作用,且该药物大多作用于血液,以改善血凝状态为特征。近年来,有更多的报道研究发现其可通过调节血液微环境,发挥抗肿瘤转移的药效作用。在此背景下,本综述总结归纳了血小板-肿瘤相互作用的病理特点和调控机制,并探讨了以鸡血藤为代表的活血化瘀中药在抗TCIPA治疗中的潜在价值,旨在引起人们对这一治疗思路的高度重视,对TCIPA研究进展形成体系化的认识,并对未来抗肿瘤药物研发提供策略和方向。

**[关键词]** 肿瘤细胞诱导的血小板聚集(TCIPA); 肿瘤转移; 鸡血藤; 抗转移药物治疗

**[中图分类号]** R22;R24;R273;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181427

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180425.1859.023.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-26 17:16

## Effect of Tumor Cell-induced Platelet Aggregation in Tumor Metastasis and Application of Spatholobi Caulis

SUN Li-dong<sup>1</sup>, LI Qi<sup>2</sup>, YIN Jie<sup>3</sup>, WANG Ya-jie<sup>2</sup>, YANG Qing<sup>2</sup>, CHEN Ying<sup>2</sup>,  
LI Yu-jie<sup>2</sup>, WENG Xiao-gang<sup>2</sup>, CAI Wei-yan<sup>2</sup>, ZHU Xiao-xin<sup>2\*</sup>

(1. Academy of Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. School of Chinese Materia Medica, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**[Abstract]** Due to the limitation of metastatic inhibitory therapies, metastasis has become the main cause of cancerous death clinically. Currently, increasing evidences have proved that the tumor cell-induced platelet aggregation (TCIPA) is the basis model for the interaction of metastatic tumor cells and platelets. By disturbing the physiological coagulation balance and maintaining the bidirectional pro-tumoral properties in hemato-microenvironment, TCIPA also functionally determines a series of crucial cascades for metastasis. On one hand, the formation of platelet aggregates surrounding tumor cells supports their survival and protects them against host immuno-elimination; on the other hand, activated platelets could in turn promote the tumor cell transportation along

**[收稿日期]** 20180112(015)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81303272);中国中医科学院中药“一带一路”合作专项(GH2017-01);中国中医科学院中药研究所自主选题项目(ZXKT17010)

**[第一作者]** 孙立东,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:sld\_galaxy@163.com

**[通信作者]** \*朱晓新,博士,研究员,从事中药药理学与药物代谢动力学研究,E-mail:xxzhu@icmm.ac.cn

the bloodstream and finally enhance the colony formation within the distant organs. *Spatholobi Caulis* is a kind of classic traditional Chinese medicines of promoting blood circulation to remove blood stasis. Its effect in improving the hypercoagulable state has been recorded in lots of ancient Chinese medical books. In recent years, more and more reports have shown that it plays a key role in anti-tumor metastasis by regulating the blood microenvironment. In light of this, our review summarized the pathological characteristics and the regulation mechanism of platelet-tumor interaction. Additionally, we also discussed the potential value of anti-platelet drugs represented by *Spatholobi Caulis*, in order to provide the comprehensive anti-metastatic strategy. We wrote this review to highlight the significance and the systematic recognition of anti-TCIPA therapy. Moreover, we would provide a direction for the research and development of anti-metastatic drugs in the future.

[ **Key words** ] tumor cell-induced platelet aggregation (TCIPA); tumor metastasis; *Spatholobi Caulis*; anti-metastatic treatment

## 1 肿瘤细胞诱导的血小板聚集 (TCIPA)

TCIPA 在 19 世纪中叶首次被提出<sup>[1]</sup>:肿瘤细胞能够通过诱导血小板活化,使血小板激活并聚集在肿瘤细胞周围形成血小板-肿瘤细胞复合物,这一过程称为 TCIPA。大量的临床现象和实验发现<sup>[2-9]</sup>,这种肿瘤细胞诱导的血小板活化不仅影响机体凝血、纤溶的过程,而且还影响肿瘤的侵袭和转移。

**1.1 TCIPA 的促肿瘤生物学效应** 在实验研究中,TCIPA 呈现出显著的“双向性”特征。

一方面,肿瘤细胞能够主动诱导血小板数目的增多和功能的活化,被异常激活的血小板会释放众多的组织因子,造成血栓,进而形成并维持患者血液的高凝状态。目前研究显示,肿瘤细胞可通过物理接触的方式,以 P 选择素受体-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 和平足蛋白 (podoplanin) 与血小板膜表面的 P 选择素 (P-selectin) 和 C 型凝集素受体 2 (C-type lectin-like receptor 2, CLEC-2) 相应结合,从而形成血小板的聚集<sup>[10-12]</sup>。血小板致密颗粒中的二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 是血小板聚集过程中的介质,能够与血小板表面的 P2Y1 和 P2Y12 受体蛋白相结合,激活血小板<sup>[13-14]</sup>。此外,凝血酶能通过蛋白酶激活受体 (protease-activated receptors, PARs),增强血小板聚集的能力<sup>[15-16]</sup>。除了物理接触外,肿瘤细胞还可通过体液接触的途径激活血小板,如分泌组织因子 (tissue factor, TF)<sup>[17]</sup>,TF 所产生的凝血酶,可以通过 PARs 诱导 TCIPA 的形成。

另一方面,异常活化的血小板能够通过肿瘤细胞的物理结合和生物屏蔽等效应,反向作用于肿瘤细胞<sup>[18]</sup>,并且密切参与了肿瘤细胞转移过程的每一个环节<sup>[19-20]</sup>。肿瘤转移是一个多步骤构成,多分子协同参与的复杂系统性事件,涉及多种细胞因子、

黏附分子、细胞外基质以及其他血细胞间的相互作用。而血小板在肿瘤细胞的侵袭入血管、肿瘤细胞随血液运行、肿瘤细胞的定植并形成克隆灶等一系列过程中均扮演着重要的角色<sup>[21]</sup>。肿瘤-血小板双向调节作用见图 1。

**1.1.1 有利于肿瘤细胞侵袭入血管** 血小板的聚集可导致内皮细胞收缩,其次,血小板受肿瘤细胞激活后,血小板中包含于  $\alpha$  颗粒和致密颗粒中的众多组织因子会被释放出膜外,如 5-羟色胺,三磷酸腺苷 (ATP) 和组胺可增加血管通透性;血小板衍生生长因子 (platelet derivative growth factor, PDGF) 的释放,能够对肿瘤细胞产生趋化作用,有利于肿瘤细胞向血管外迁出。同时血小板活化后分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),能降解基底膜中的主要成分 IV 型胶原,是肿瘤转移过程必不可少的关键步骤。

**1.1.2 有利于肿瘤细胞的免疫逃逸** 肿瘤转移是典型的小概率/低效率病理事件<sup>[22]</sup>。大多数循环肿瘤细胞会被血液剪切迅速破坏,并且会受到免疫系统的识别和攻击。因此,在肿瘤细胞从原发灶侵袭入血管 24 h 后,只有 <0.01% 循环肿瘤细胞能够存活。而在形成的血小板-肿瘤细胞复合体中,血小板如同保护层,将肿瘤细胞掩盖遮蔽,赋予了肿瘤细胞逃避免疫监视的能力,特别是避免了自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[23]</sup>。除了 NK 细胞外,血小板还涉及调节其他免疫细胞。有研究表明 TCIPA 可影响树突细胞的成熟,而树突细胞是免疫细胞与肿瘤细胞间信号呈递的重要分子。此外,血小板还能保护肿瘤细胞免受血流高剪切力对其的损害。

**1.1.3 有利于肿瘤细胞的黏附及出血管** 血行转移中的肿瘤细胞迁出血管的第一步便是与血管内皮

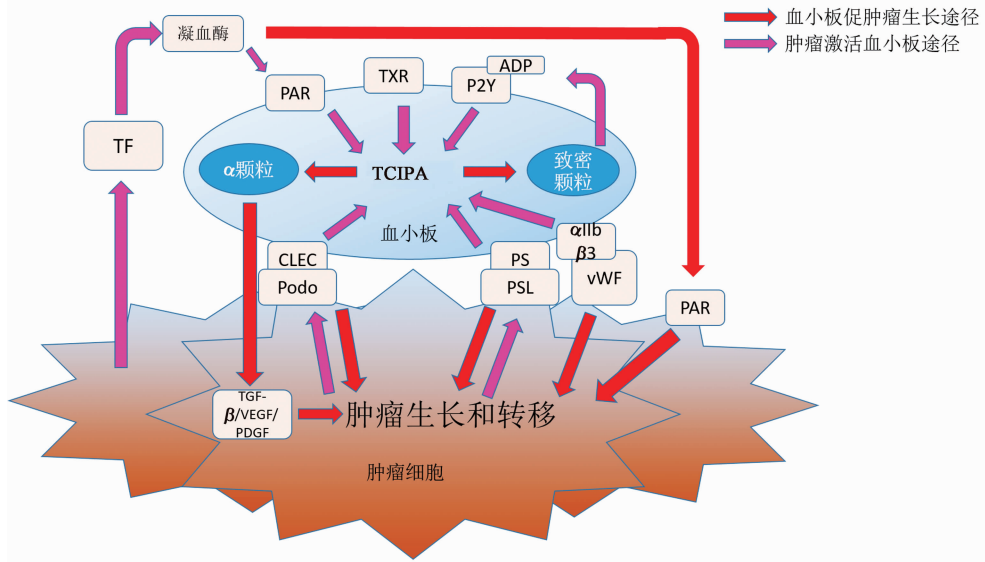


图 1 肿瘤-血小板双向调节作用

Fig.1 Tumor-platelet bidirectional interaction

细胞产生黏附。在此过程中,主要通过黏附分子介导肿瘤细胞与血小板、内皮细胞发生相互作用。血小板可以通过影响内皮细胞黏附分子等多种方式参与,如通过激活内皮细胞,相关的黏附分子表达水平会得以提高。整个过程中,起到主要作用的是血小板 P-selectin。P-selectin 特异性的表达于活化的血小板表面,是血小板活化的金指标,是 TCIPA 进程中肿瘤与血小板相互作用的核心黏附分子,密切参与了肿瘤-血小板复合物的形成,并调控着肿瘤-血小板血栓的黏附和定植<sup>[24]</sup>。被异常激活的血小板表面的 P-selectin 能够黏附在肿瘤细胞上,内皮细胞来源的 P-selectin 与血小板来源的 P-selectin 同样重要,它们对肺癌、肝癌细胞转移都有着促进作用。P-selectin 含量的上升是恶性肿瘤风险提高的标志<sup>[25]</sup>。以其为靶点的药物干预能够明显的抑制肿瘤的转移进程<sup>[26]</sup>。

## 2 血小板促肿瘤生物学效应新进展

**2.1 血小板是肿瘤血液微环境的重要参与者** 以往学者通常认为肿瘤组织只是相对均一的癌细胞的集合,但在近年来对肿瘤认识的不断深入,肿瘤组织均一性的观念被打破。肿瘤组织内所包含的周细胞、内皮细胞、成纤维细胞,以及免疫相关细胞等多种细胞类型共同构成了肿瘤组织微环境,肿瘤细胞通过和其周围细胞的相互作用不断改造其周围的微环境状态,以达到促进其自身生长,侵袭以及转移的良好条件<sup>[27]</sup>。同样,肿瘤与血小板的关系不仅仅是二者的相互作用,更重要的是,TCIPA 所形成的肿

瘤-血小板复合物,恰恰是血小板为肿瘤细胞提供的一个适宜其生长的微环境。

## 2.2 促肿瘤细胞上皮间质转分化 (EMT) 发生发展

多数肿瘤细胞来源于上皮组织,因此肿瘤侵袭和转移进程的完成,依赖于肿瘤细胞的极性转化过程,这一过程称之为 EMT。一旦肿瘤细胞发生 EMT,转移的下一步便是侵入局部组织并进入血流。有研究表明<sup>[28]</sup>,血小板衍生生长因子  $\beta$  (platelet derived growth factor $\beta$ , PDGF $\beta$ ) 能够激活 MC38 结肠癌细胞转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad 和核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 信号通路,促进 EMT 的发生发展从而加剧了小鼠体内的转移情况。而抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导或是阻断血小板中 TGF- $\beta_1$  的表达则能有效的防止肺转移的发生。

## 2.3 增强肿瘤细胞干性特征

肿瘤干细胞是由一组异构的肿瘤细胞组成,具有自更新能力。而最新的研究发现,在血小板与乳腺癌 EP5 细胞共同培养 24 h 后,能够诱导 EP5 细胞出现肿瘤干细胞相关基因的表达特征,并且进一步证明了血小板能够通过 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导乳腺癌细胞和结肠癌细胞出现明显的 EMT,促进转移的发生<sup>[28]</sup>。

## 3 抗 TCIPA 治疗的研究现状及中药鸡血藤的治疗应用

肿瘤和血小板之间的相互作用,不仅在疾病进程里,发挥了驱动性的核心作用,更由于其发挥的核心作用而成为肿瘤转移治疗的突出性靶点。其中,阿司匹林作为经典的解热镇痛和非甾体类抗炎

药,其抗血小板和抗凝功能也得到了广泛的使用<sup>[29]</sup>。实验研究表明,日常服用阿司匹林能够有效降低癌症致死风险,降低癌症扩散转移的可能性,延长患者生存期<sup>[30-32]</sup>。虽然以阿司匹林为代表的抑制 TCIPA 的药物具有较好的使用前景,但是在临床使用中仍然存在多种缺陷。如抗 TCIPA 药物应用单一匮乏、阿司匹林特异性较差、副作用明显、耐药性增强等问题均会影响这一类非特异性血小板抑制剂的最终的药效。因此,特异性作用于血小板与肿瘤细胞复合物的药物得到了越来越多的关注<sup>[33]</sup>。

中医里认为肿瘤属于“癥瘕”、“积聚”等范畴,从病因病机分析古代不少医家认为血瘀是其形成的基础,因而活血化瘀是中医治疗肿瘤的重要治则之一。药理实验证明活血化瘀中药对血小板有较大影响。它能够抑制血小板活性、改善血液流变性、抑制瘤栓形成,降低肿瘤细胞在血液循环中的存活性,从而达到防治肿瘤血行转移的目的,积极改善肿瘤患者的病情和预后。

鸡血藤为豆科植物密花豆的干燥藤茎,是常用的活血化瘀中药之一,首载于《本草纲目拾遗》,具有活血补血、舒经活络的功效<sup>[34]</sup>。鸡血藤作为活血化瘀药,对肿瘤细胞诱导的血小板凝集有抑制作用,它不仅显著抑制肿瘤细胞诱导的血小板聚集作用,且聚集者复解聚明显,进而达到抗肿瘤转移作用。因此,鸡血藤所属的活血化瘀中药治疗恶性肿瘤多年来一直倍受关注,是许多中西医肿瘤专家的研究热点。

张浩等<sup>[35]</sup>发现鸡血藤醇提取物剂量依赖性地抑制腺苷二磷酸(ADP),花生四烯酸(arachidonic acid, AA),胶原多种激动剂引起的血小板的活化和聚集;李才堂等<sup>[36]</sup>实验研究同样证明鸡血藤提取物具有抑制 ADP,凝血酶等诱导的大鼠血小板的聚集,从而减少血栓的形成,改善血液的高凝状态;尹小明等<sup>[37]</sup>实验证明,鸡血藤总黄酮较浸膏组和非黄酮组分具有更显著性的抗 AA 诱导的血小板聚集作用,提示出鸡血藤活性成分集中于黄酮类组分当中。另有实验证实,鸡血藤提取物能有效地抑制肿瘤细胞所诱导的血小板聚集,并能够显著降低乳腺癌细胞 4T1 的转移率,其研究表明发挥作用的药效机制可能与抑制 P-selectin,糖蛋白 VI(glycoprotein VI, GP VI),整合素  $\alpha$  II B(integrin alpha- II B, ITG $\alpha$ 2B)分子 mRNA 水平的表达有关<sup>[38]</sup>。

临床遣药组方常使用活血化瘀“药对”来增强抗癌疗效。固本抑瘤 II 号方是具有益气活血、解毒

消肿功效的抗肿瘤中药组方。方中含有以黄芪、鸡血藤为主的益气活血类中药。临床中对乳腺癌、胰腺癌、肝癌均有较好的疗效<sup>[39-40]</sup>。实验研究表明固本抑瘤 II 号方能够通过提高 NK 细胞, B 淋巴细胞活性,增强巨噬细胞的吞噬功能,从而提高荷瘤小鼠的特异性免疫及非特异性免疫功能<sup>[41]</sup>;且 II 号方具有显著的延长荷瘤小鼠生存时间的作用。实验结果与临床疗效相符合,证实了固本抑瘤 II 号方的疗效。对其进行拆方研究分析发现,固本抑瘤 II 号在体外实验中能够抑制 A549 细胞生长,且与顺铂(diammine dichloro platinum, DDP)合用有一定的化疗增效作用<sup>[42]</sup>。其中行气活血组药物抑瘤和增效作用与全方接近,提示行气活血组中药可能为全方抗肿瘤作用及化疗增效作用的有效组分。另外,体外拆方实验还发现<sup>[43]</sup>,该方活血药鸡血藤黄酮类成分可诱导细胞产生非凋亡性死亡。

#### 4 活血化瘀中药鸡血藤以血小板为靶点治疗肿瘤转移的前景展望

中医认为,恶性肿瘤属于“癥瘕积聚”范畴,系气血失调、气滞血瘀、肿大成积、留而不去所致。临床研究发现肿瘤患者大多存在血瘀现象,治疗上常用活血化瘀等治则。

鸡血藤作为一种活血化瘀的传统药物与阿司匹林同样作用于血液、血小板以及血液内环境中,以改善血凝状态为特征,具有安全性高、药理活性明确等特点,但是由于鸡血藤抗肿瘤研究起步较晚,仍有大量的研究空白和缺少更确切的科学依据。在未来的研究中有如下问题需要解决。首先,鸡血藤的药物研究仍然大量停留在经典细胞毒作用的药效研究上,对于调节 TCIPA 或肿瘤细胞血液微环境尚没有深入研究和探索。第二,鸡血藤中含有大量化学成分,乙醇提取物中即包含黄酮类化合物、酚类化合物、甾醇类化合物以及三萜类化合物等,各成分相互作用,关系复杂。因此,药效物质基础的确定是进一步揭示鸡血藤抗肿瘤作用机制的前提。第三,虽然有部分实验表明鸡血藤具有抗肿瘤活性,但仍处于相当浅表的阶段,并未深入至肿瘤转移的各个具体环节中,而且具体的作用机制仍不明确,尚需进一步探讨。

#### [参考文献]

- [1] Gasic G J, Gasic T B, Stewart C C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1968, 61(1): 46-52.

- [ 2 ] Wojtkiewicz M Z, Hempel D, Sierko E, et al. Thrombin-unique coagulation system protein with multifaceted impacts on cancer and metastasis [ J ]. *Cancer and Metastasis Rev*, 2016, 35(2) : 213-233.
- [ 3 ] Goubran H A, Burnouf T. Platelets, coagulation and cancer; multifaceted interactions [ J ]. *Am Med J*, 2012, 3(2) : 130-140.
- [ 4 ] Varki A. Trousseau's syndrome; multiple definitions and multiple mechanisms [ J ]. *Blood*, 2007, 110 ( 6 ) : 1723-1729.
- [ 5 ] Blom J W, Doggen C J, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [ J ]. *JAMA*, 2005, 293(6) : 715-722.
- [ 6 ] Lima L G, Leal A C, Vargas G, et al. Intercellular transfer of tissue factor via the uptake of tumor-derived microvesicles [ J ]. *Thrombosis Res*, 2013, 132 ( 4 ) : 450-456.
- [ 7 ] Varon D, Shai E. Role of platelet-derived microparticles in angiogenesis and tumor progression [ J ]. *Discovery Med*, 2009, 8(43) : 237-241.
- [ 8 ] Goubran H A, Burnouf T, Radosevic M, et al. The platelet-cancer loop [ J ]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24 ( 5 ) : 393-400.
- [ 9 ] Nash G F, Turner L F, Scully M F, et al. Platelets and cancer [ J ]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(7) : 425-430.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] Franco A T, Corken, A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer [ J ]. *Blood*, 2015, 126(5) : 582-588.
- [ 12 ] Karim Z A, Vemana H P, Alshbool F Z, et al. Characterization of a novel function-blocking antibody targeted against the platelet p2y1 receptor [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3) : 637-644.
- [ 13 ] Boukerche H, Berthier-Vergnes O, Penin F, et al. Human melanoma cell lines differ in their capacity to release ADP and aggregate platelets [ J ]. *Br J Haematol*, 1994, 87(4) : 763-772.
- [ 14 ] Dorsam R T, Kunapuli S P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation [ J ]. *J Clin Invest*, 2004, 113(3) : 340-345.
- [ 15 ] Wojtkiewicz M Z, Hempel D, Sierko E, et al. Protease-activated receptor signalling, endocytic sorting and dysregulation in cancer [ J ]. *J Cell Sci*, 2007, 120(6) : 921-928.
- [ 16 ] Arora P, Ricks T K, Trejo J. Protease-activated receptors ( PARs )-biology and role in cancer invasion and metastasis [ J ]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2015, 34(4) : 775-796.
- [ 17 ] Geddings J E, Hisada Y, Boulaftali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice [ J ]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(1) : 153-166.
- [ 18 ] Lechner D, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombosis; a role for microparticles and tissue factor [ J ]. *Semin Thromb Hemost*, 2008, 34(2) : 199-203.
- [ 19 ] Mezouar S, Frère C, Darbousset R, et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis; experimental and clinical evidences [ J ]. *Thromb Res*, 2016, 139:65-76.
- [ 20 ] Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, et al. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies [ J ]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114 ( 1 ) : 118-127.
- [ 21 ] Goubran H A, Stakiw J, Radosevic M, et al. Platelet-Cancer interactions [ J ]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3) : 296-305.
- [ 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: doi: 10. 1038/ incomm6256.
- [ 23 ] Menter D G, Tucker S C, Kopetz S, et al. Platelets and cancer; a casual or causal relationship; revisited [ J ]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1) : 231-269.
- [ 24 ] Coupland L A, Chong B H, Parish C R. Platelets and p-selectin control tumor cell metastasis in an organ-specific manner and independently of NK cells [ J ]. *Cancer Res*, 2012, 72(18) : 4662-4671.
- [ 25 ] TAN B H, Fladvad T, Braun T P, et al. P-selectin genotype is associated with the development of cancer cachexia [ J ]. *Embo Mol Med*, 2012, 4(6) : 462-471.
- [ 26 ] Hariri G, ZHANG Y, FU A, et al. Radiation-guided p-selectin antibody targeted to lung cancer [ J ]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(5) : 821-830.
- [ 27 ] Peterson J E, Zurakowski D, Italiano J E, et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets [ J ]. *Am J Hematol*, 2010, 85(7) : 487-493.
- [ 28 ] Labelle M, Begum S, Hynes R O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis [ J ]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5) : 576-590.
- [ 29 ] 肖志彬, 刘小雷, 成日青, 等.  $\beta$ -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响 [ J ]. *中国实*

- 验方剂学杂志,2016,22(1):148-152.
- [30] Alexander S, Stone P, White S, et al. Evaluation of central serotonin sensitivity in breast cancer survivors with cancer-related fatigue syndrome [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2010,40(6):892-898.
- [31] Asanuma K, Wakabayashi H, Okamoto T, et al. The thrombin inhibitor, argatroban, inhibits breast cancer metastasis to bone[J]. *Breast Cancer*, 2013, 20(3): 241-246.
- [32] Cook N R, Lee I M, Gaziano J M, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the women's health study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005,294(1):47-55.
- [33] Dorsch M P, Lee J S, Lynch D R, et al. Aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease with and without a history of myocardial infarction[J]. *Ann Pharmacother*,2007,41(5):737-741.
- [34] 邓家刚,梁宁,周程艳. 鸡血藤药效及作用机理研究进展[J]. *广西中医药*,2006,29(6):1-3.
- [35] 张浩,王芳. 鸡血藤醇提物的体外抗血小板聚集与离体血管舒张作用研究[J]. *中国药房*,2013,24(35): 3271-3273.
- [36] 李才堂,王小青,康明,等. 丰城鸡血藤总黄酮抗血小板聚集及抗血栓作用研究[J]. *中国现代应用药学*, 2015,32(11):1316-1318.
- [37] 尹小明,赵诗云,饶丽华,等. 鸡血藤不同成分抗 AA 诱导的血小板聚集作用的实验研究[J]. *实验与检验医学*,2016,34(4):422-424.
- [38] CHEN X, LI Q, KAN X X, et al: Extract of *Caulis Spatholobi*, a novel blocker targeting tumor cell induced platelet aggregation, inhibits breast cancer metastasis [J]. *Oncol Rep*,2016,36(6):3215-3224.
- [39] 张青,王笑民,迟惠昌,等. 固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注治疗晚期胰腺癌的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*,2007,27(5):400-403.
- [40] 张青,迟惠昌,于洁,等. 固本抑瘤 II 号配合化学药物动脉灌注治疗中晚期肝癌 58 例临床研究[J]. *中医杂志*,2007,48(3):235-237.
- [41] 张甘霖,王笑民,李萍,等. 固本抑瘤 II 号对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2007,25(3):489-492.
- [42] 张甘霖,李萍,王笑民,等. 固本抑瘤 II 号及其拆方对 A549 抑瘤及与化疗联合用药的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*,2007,13(1):35-38.
- [43] 杨亨,王笑民,陈信义,等. 固本抑瘤 II 号及其拆方含药血清诱导 MCF7 细胞自噬的研究[J]. *中华中医药杂志*,2012,27(4):920-923.

[责任编辑 周冰冰]