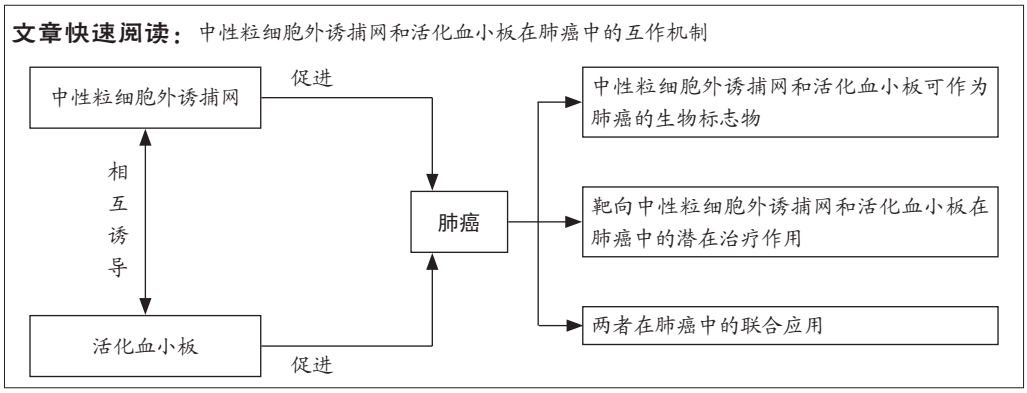
中性粒细胞外诱捕网和活化血小板在肺癌研究中的进展与应用

余代瑶[1, 2]，石 平[2]，杨 兰[1, 2]，李知书[2]，鲁永平[2]

https://doi.org/10.12307/2025.580
采用日期：2025-02-20
修回日期：2025-03-27
在线日期：2025-04-18
中图分类号：
R459.9；R318；R734.2
文章编号：
2095-4344(2026)01-00229-09
文献标识码：A



文题释义：

中性粒细胞外诱捕网：是中性粒细胞激活释放到胞外的网状结构，主要由脱氧核糖核酸、组蛋白以及多种抗菌蛋白(如弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等)组成，具有捕捉和杀灭病原微生物的功能。

血小板活化：指血小板的黏附、释放和聚集等。通常情况下血小板处于静息状态，受到刺激后会被激活，此过程称为血小板的活化，血小板黏附分子的表达和释放增加。

摘要

背景：中性粒细胞外诱捕网和活化血小板共同参与肺癌的侵袭、转移、生长及血管生成过程，与肺癌的发展、预后有着密切的关系。

目的：综述中性粒细胞外诱捕网和活化血小板在肺癌中的作用机制以及在肺癌诊断、预后及治疗中的应用进展。

方法：以“platelet activation，lung neoplasms，extracellular traps，treatment”为英文检索词，以“肺癌，中性粒细胞外诱捕网，血小板活化，P选择素，治疗”为中文检索词，检索PubMed和中国知网数据库。通过阅读文献标题和摘要进行初筛，再根据纳入标准及排除标准进行筛选、整理，最终纳入63篇相关性较高的文献。

结果与结论：①肺癌诱导中性粒细胞外诱捕网的形成和血小板活化；②中性粒细胞外诱捕网和活化血小板共同促进肺癌的生长、转移；③中性粒细胞外诱捕网可作为肺癌诊断、疗效预测及进展监测的新型生物标志物；④靶向中性粒细胞外诱捕网、活化血小板可作为肺癌潜在的治疗手段。

关键词：肺癌；活化血小板；中性粒细胞外诱捕网；生物标志物；诊断

Advances and application of neutrophil extracellular traps and activated platelets in lung cancer research

Yu Daiyao[1, 2], Shi Ping[2], Yang Lan[1, 2], Li Zhishu[2], Lu Yongping[2]

[1]North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; [2]Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628017, Sichuan Province, China

Yu Daiyao, Master candidate, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628017, Sichuan Province, China

Corresponding author: Shi Ping, MS, Master’s supervisor, Chief physician, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628017, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Neutrophil extracellular traps and activated platelets are involved in the invasion, metastasis, growth, and angiogenesis of lung cancer, and are closely related to the development and prognosis of lung cancer.

OBJECTIVE: To review the mechanism of neutrophil extracellular traps and activated platelets in lung cancer and their application in diagnosis, prognosis, and treatment of lung cancer.

METHODS: “Platelet activation, lung neoplasms, extracellular traps, treatment” for English search terms and “lung cancer, neutrophil-extracellular traps, platelet activation, P-selectin, treatment” for Chinese search terms were searched in PubMed and CNKI databases. After reading the title and abstract of the literature, according to the inclusion and exclusion criteria, 63 articles with high relevance were finally included.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Formation of neutrophil extracellular traps and platelet activation were induced by lung tumor. (2) Neutrophil extracellular traps and activated platelets jointly promote the proliferation, growth and metastasis of lung cancer. (3) Neutrophil extracellular traps can be used as a novel

[1] 川北医学院，四川省南充市 637000；[2] 广元市中心医院，四川省广元市 628017

第一作者：余代瑶，女，1997 年生，四川省宜宾市人，汉族，川北医学院在读硕士，主要从事肺癌方面的研究。

通讯作者：石平，硕士，硕士生导师，主任医师，广元市中心医院，四川省广元市 628017

https://orcid.org/0009-0004-9971-1925 (余代瑶)

基金资助：四川省自然科学基金面上项目 (2023NSFSC0329)，项目负责人：石平

引用本文：余代瑶，石平，杨兰，李知书，鲁永平 . 中性粒细胞外诱捕网和活化血小板在肺癌研究中的进展与应用 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):229-237.

biomarker for the diagnosis, prognosis and progression of lung cancer. (4) Targeting neutrophil extracellular traps and activating platelets can be used as potential therapies for lung cancer.
Key words: lung cancer; activated platelet; neutrophil extracellular trap; biomarker; diagnosis

Funding: *Natural Science Foundation of Sichuan Province, No. 2023NSFSC0329 (to SP)*
How to cite this article: *YU DY, SHI P, YANG L, LI ZS, LU YP. Advances and application of neutrophil extracellular traps and activated platelets in lung cancer research. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):229-237.*

0 引言 Introduction

肺癌是一种常见的恶性肿瘤，是全球癌症相关死亡的主要原因[1-2]。通常，肺癌按病理学分类，分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌，分别占 85% 和 15%[3]。由于肺癌早期缺乏特异性，并具有高侵袭性和易转移性的特点，绝大多数患者在就诊时已处于晚期，这导致肺癌是 5 年生存率最差的癌症之一，为 10%-20%[4]。早期发现、早期诊断及个体化治疗是提高肺癌患者生存率的关键，寻求适合肺癌早期诊断的生物标志物和更精准的治疗策略是长期以来追求的目标。近年来对肺癌的深入研究发现，中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps，NETs) 和活化血小板在肺癌的发生发展中起着不可或缺的作用，两者共同促进肺癌的发生、发展及转移，导致患者预后不良。现就 NETs 和活化血小板在肺癌中的研究进展做一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2024 年 12 月检索。

1.1.2 检索文献时限 2004 年 1 月至 2024 年 12 月。

1.1.3 检索数据库 PubMed 数据库，中国知网。

1.1.4 检索词 英文检索词为“platelet activation，lung cancer，extracellular traps，treatment”，中文检索词为“活化血小板，中性粒细胞外诱捕网，肺癌，治疗”。

1.1.5 检索类型 研究原著、综述、学位论文、临床研究。

1.1.6 手工检索 无。

1.1.7 检索文献量 初步检索共获得文献 539 篇。

1.1.8 文献检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例，见**图 1**。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①与主题高度相关的文献；② NETs 或活化血小板在肺癌中的相关研究；③近期发表或者发表于权威期刊的文献。

#1 “Neutrophil extracellular traps” [Title/Abstract]
#2 “Lung cancer” [Title/Abstract]
#3 “Platelet activation” [Title/Abstract]
#4 “Treatment” [Title/Abstract]
#5 #1 AND #2
#6 #1 AND #3
#7 #2 AND #3
#8 #1 AND #4
#9 #3 AND #4

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.2.2 排除标准 ①内容重复或者时间久远的文献；②内容不相关或者关联性不强的文献；③结论不可靠、数据不充分的文献；④无创新性的文献。

1.3 数据的提取 计算机初检得到 539 篇文献，其中英文 496 篇，中文 43 篇，阅读标题、摘要进行初筛，再仔细阅读全文，依据严格的纳入和排除标准，最后纳入 63 篇文献进行综述，其中英文 62 篇，中文 1 篇，见**图 2**。

英文检索词：platelet activation，lung cancer，extracellular traps，treatment；
中文检索词：活化血小板，中性粒细胞外诱捕网，肺癌，治疗
↓
检索 PubMed 数据库和中国知网，检索时限为 2004 年 1 月至 2024 年 12 月
↓
共检索到中英文文献 539 篇，其中英文 496 篇，中文 43 篇
↓
通过阅读摘要和全文进行筛选，最后纳入 63 篇文献进行综述，其中英文 62 篇，中文 1 篇

图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 中性粒细胞外诱捕、活化血小板在癌症中的研究进程 见**图 3**。

2.2 肺癌与 NETs

2.2.1 NETs 概念 中性粒细胞是血液中数量最多的白细胞类型，占健康成人白细胞的 50%-70%，其作为先天免疫防御的第一道防线，通过吞噬作用、脱颗粒和产生 NETs 来发挥作用。2004 年，BRINKMAN 等[5]首次提出了中性粒细胞外捕获网这个概念，即中性粒细胞在各种刺激下从细胞内释放到细胞外的一种以 DNA 为骨架、表面镶嵌多种蛋白的纤维网状结构，见**图 4**。蛋白质分子包括中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、髓过氧化物酶和组蛋白，见**表 1**。NETs 主要通过中性粒细胞的溶解性死亡分泌，这种细胞死亡方式是一种炎性细胞死亡，不同于普通的细胞凋亡和坏死，其特征是多形核细胞的形态学变化，包括染色质解聚、分叶核形态丧失、核膜破坏以及随后的核和细胞质内容物的混合，最后质膜破裂将胞内内容物释放到细胞外环境[6]，见**图 5**。最初，NETs 被发现作为一种感染防御机制，负责捕获和杀死细胞外病原体。后来，随着对 NETs 的深入研究，发现 NETs 在非感染性疾病中也发挥着重要作用，如糖尿病、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、血栓形成、癌症等[7]。NETs 与癌症之间的关联是近年来的研究热点。

表 1 | 中性粒细胞外诱捕网组成成分的功能

组成	功能
DNA	细胞内的遗传物质
组蛋白	组蛋白和双链 DNA 是重要的损伤相关分子模式，诱导促炎信号传导
弹性蛋白酶	刺激黏液分泌，并诱导上皮细胞释放 CXCL8，可能会导致炎症状态
组织蛋白酶 G	能清除病原体，通过修饰趋化因子、细胞因子、细胞表面受体来调节炎症，控制血压并诱导血栓形成
髓过氧化物酶	参与天然免疫反应，催化多种活性氧物种的形成

2.2.2 NETs 在肺癌中的可能作用机制

(1) 肺癌促进 NETs 形成：肿瘤细胞本身可以在没有任何其他刺激的情况下诱导 NETs 的产生。在肿瘤微环境中，癌细胞可以释放多种细胞因子，如白细胞介素 8、高迁移率组蛋白 B1、粒细胞集落刺激

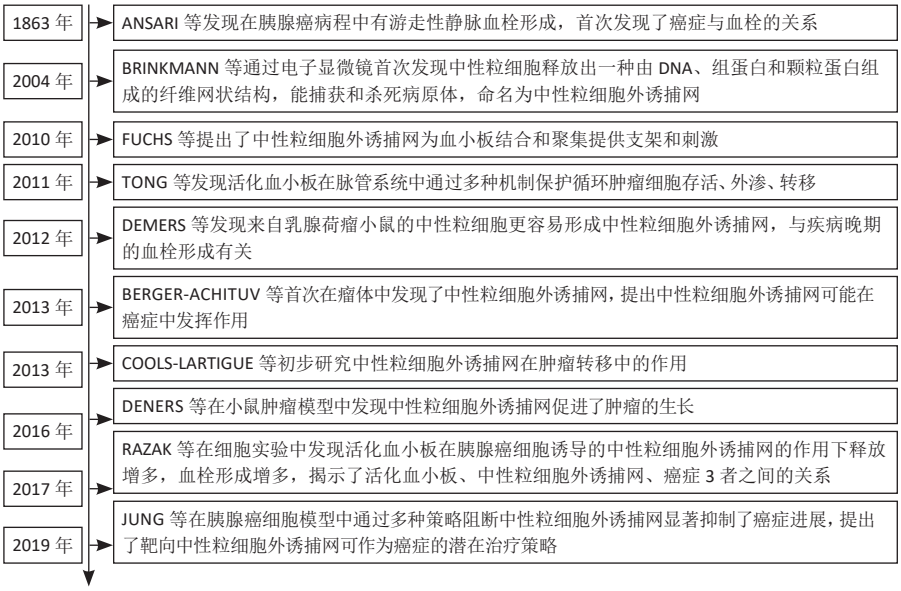


图 3 | 中性粒细胞外诱捕、活化血小板在癌症中的研究进程

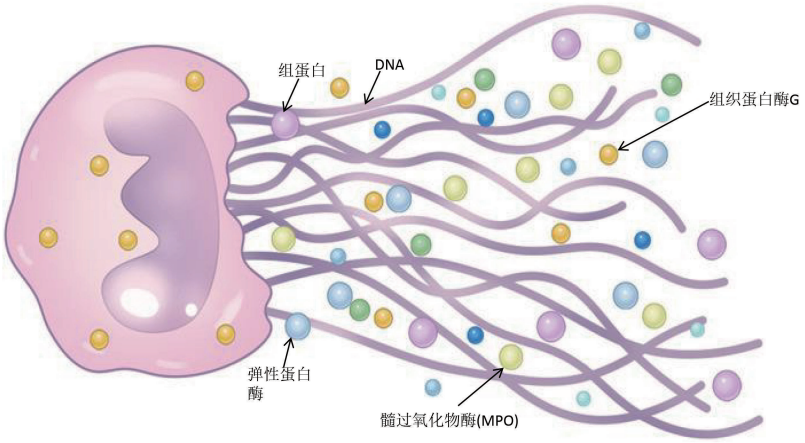
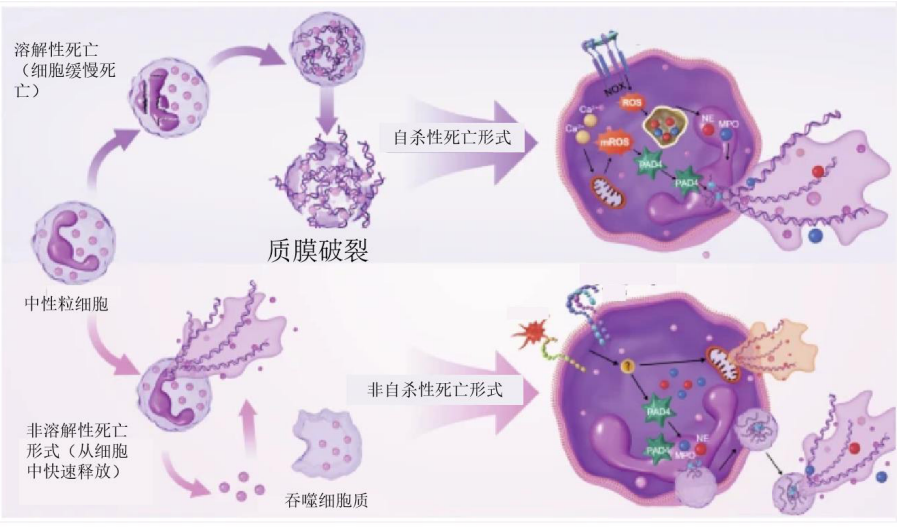


图 4 | 中性粒细胞外诱捕网的形态 [8]



图注：中性粒细胞外诱捕网通过 2 种途径形成：第 1 种是中性粒细胞溶解性死亡，开始于核脱落和核膜的解体，继而衍变成细胞极化丧失、染色质去凝集和质膜破裂；第 2 种是非溶解性死亡，独立于细胞死亡而发生，涉及核染色质的分泌排出，伴随着颗粒蛋白通过脱粒剂的释放。

图 5 | 中性粒细胞外诱捕网的形成过程 [9]

因子、趋化因子配体 1 及趋化因子配体 2 等，从而诱导中性粒细胞释放 NETs。此外，肿瘤细胞分泌的组织蛋白酶 C 激活中性粒细胞膜结合蛋白酶 3、白细胞介素 1β 和核因子 κB，从而上调白细胞介素 6 和 CCL3 表达，组织蛋白酶 C− 中性粒细胞膜结合蛋白酶 3− 白细胞介素 1β 轴诱导了 NETs 的形成 [10]。LI 等 [11] 发现在肺癌小鼠模型中肺癌细胞释放的细胞外 RNA 促进炎症细胞因子白细胞介素 1β 的表达，降低肺上皮细胞中血管细胞黏附分子 1 的表达，进而激活上皮细胞间接诱导 NETs 形成。ZHOU 等 [12] 发现小鼠肺癌细胞主动释放高迁移率组蛋白 1，激活 HMGB1-TLR4-Myd88-p38/ERK 信号通路来诱导 NETs 的形成。此外，癌症相关成纤维细胞衍生的淀粉样蛋白 β 也能与中性粒细胞表面的 CD11b 受体作用以诱导 NETs 形成。

(2) NETs 促进肺癌的发展：NETs 形成后通过各种机制促进肺癌进展。首先，在 NETs 的帮助下，肿瘤细胞可以逃避细胞毒性免疫攻击。NETs 作为一个网状纤维结构，能捕获肿瘤细胞并在其表面形成物理屏障，进而保护肿瘤免受 NK 细胞和 T 细胞毒性免疫攻击 [13]。NETs 还可能通过 PD-1/PD-L1 轴直接引起 T 细胞的耗竭和功能失调，从而允许肿瘤细胞免疫逃逸 [14]。NETs 除了物理保护肿瘤细胞免受 NK 细胞的攻击外，还存在损害 NK 细胞抗肿瘤功能的其他机制。例如，NETs 通过增加转化生长因子 β 的分泌来激活血小板以损害 NK 细胞介导的抗肿瘤功能 [15]。其次，NETs 促进肿瘤的转移 [16]。NAJMEH 等 [17] 通过构建小鼠肺癌模型模拟术后炎症环境，发现在炎症背景下 NETs 上的 β1− 整合素表达上调，这增加了 NETs 对体内癌细胞的黏附，并且当使用脱氧核糖核酸 (DNase) 酶或阻断 β1− 整合素时，癌细胞对 NETs 的黏附减弱，肺癌细胞转移也减少。癌症转移与 NETs 的 DNA 成分有关，YANG 等 [18] 发现跨膜蛋白 CCDC25 作为癌细胞上的 NET-DNA 受体，感受细胞外 DNA 并随后激活 ILK-β-parvin 通路以增强细胞运动迁移，促进癌症转移，而且当敲除 CCDC25 后，NETs 介导的癌细胞转移也消除。WANG 等 [19] 研究发现在非小细胞肺癌细胞系 (A549 和 SK-MES-1) 和肺癌患者组

织中 NETs 表达均增加，长链非编码 RNA MIR503HG 表达下调。MIR503HG 低表达能激活 NF-κB/NOD 样通路来诱导 NLRP3 炎性小体的激活，促进上皮－间充质转化，从而导致癌细胞转移和侵袭。在小鼠模型中，ALBRENGUES 等 [20] 发现在烟草烟雾暴露或鼻腔滴注脂多糖引起的持续性炎症背景下 NETs 生成，其释放的中性粒细胞弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶 9 依次裂解细胞外基质中的层粘连蛋白，经蛋白水解重塑的层粘连蛋白结合在休眠癌细胞上表达整合素 α3β1，激活 FAK-ERK-MLCK-YAP 信号级联反应，从而唤醒癌细胞的觉醒，驱动小鼠肺部的癌症复发。最后，NETs 促进肿瘤的生长 [21]。NETs 释放中性粒细胞弹性蛋白酶激活癌细胞上的 Toll 样受体 4，导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α 上调，诱导线粒体代谢增强，为加速肿瘤生长提供能量 [22]。中性粒细胞弹性蛋白酶也能降解胰岛素受体底物 1，进一步激活磷脂酰肌醇 3 激酶，加强其与血小板衍生生长因子受体之间的相互作用，促进肿瘤的生长 [23]。此外，NETs 中的基质金属蛋白酶 9、组织蛋白酶 G 可以诱导血管内皮生长因子的表达，促进肿瘤的生长和血管生成。在肺癌小鼠模型中，DEMERS 等 [24] 观察到中性粒细胞增加和 NETs 形成增强，并通过免疫染色发现小鼠肺静脉中含有富含血管性血友病因子和纤维蛋白的血栓，而对照小鼠没有观察到血栓的迹象，这表明癌细胞诱导的 NETs 导致血栓形成。总之，肺癌细胞诱导 NETs 形成，NETs 反过来通过多种作用机制促进肺癌的生长、进展、转移，见**表 2**，给患者造成不良的预后。

表 2 | 中性粒细胞外诱捕网 (NETs) 在肺癌中的可能作用机制

作用机制	研究者	参考文献
NETs 抑制肿瘤免疫微环境	TEIJEIRA 等	[13]
	KALTENMEIER 等	[14]
	PENG 等	[15]
NETs 促进肿瘤转移	NAJMEH 等	[17]
	YANG 等	[18]
	WANG 等	[19]
NETs 唤醒休眠的癌细胞	ALBRENGUES 等	[20]
NETs 促进癌细胞及肿瘤血管的生长	YAZDANI 等	[22]
	HOUGHTON 等	[23]
NETs 促进肿瘤相关血栓形成	DEMERS 等	[24]

2.2.3 NETs 作为肺癌的新型标志物 研究表明，肺癌患者血浆中 NETs 水平显著升高，有望作为重要的生物标志物 [25]。RAYES 等 [26] 通过 ELISA 法检测 60 例初治肺癌患者及 15 名健康个体血浆中的循环 NETs 水平，与健康对照组相比，肺癌患者的 NETs 水平明显升高，并且随着肿瘤的分期而升高，表明 NETs 水平是晚期癌症的强预后因素。基于 NETs 相关基因的表达模式，ZUO 等 [27] 通过一致性聚类分析得到了肺腺癌的 2 个 NETs 相关簇。高 NETs 评分聚类与良好的总生存期、丰富的免疫细胞浸润、高免疫评分、高 SROMA 评分和高估计评分以及免疫应答信号通路的高活性相关，低风险的肺腺癌患者具有显著良好的总生存期，NETs 相关风险评分和临床分期可作为肺腺癌患者的独立预后因素。基于 LASSO 算法构建预后特征，筛选出 6 个具有显著预后价值的 NETs 相关基因 (G0S2、KCNJ15、S100A12、AKT2、CTSG 和 HMGB1)。而 FANG 等 [28] 对非小细胞肺癌中 NETs 相关的长链非编码 RNA 进行全方位生物信息学分析，通过利用单变量 Cox 回归筛选出 19 个与总生存期相关的长链非编码 RNA，再利用 Lasso 回归和多因素 Cox 回归筛选出 12 个与非小细胞肺癌患者预后明显相关的长链非编码 RNA。在另一项临床试验中发现肺癌患者外周血中 citH3、cfDNA 明显高于健康对照组，并且 cfDNA 水平与临床分期相关，而早期和晚期肺癌患者 citH3 水平却没有显著差异，通过受试者工作特征曲线证明 citH3、cfDNA、citH3+cfDNA 对肺癌的诊断能力依次升高 [29]。NETs 在肺癌中的表达增加，并且与分期有关，可以被确认为肺癌诊断和监测预后的生物标志物，但有时候也会受到其他多种因素的影响，NETs 可能缺乏特异性。

2.3 **活化血小板与肺癌** 血小板由骨髓巨核细胞产生并释放进入外周血而形成。正常静息状态下，血小板表面光滑，呈双凸碟形，直径为 2–5 μm。传统上，血小板的主要功能为止血和血栓形成。但是，随着对血小板越来越多的研究，发现血小板与癌症的关系密切，其中活化血小板在癌症发生发展过程中扮演着重要角色。早在 1865 年，法国教授 ARMAND TROUSSEAU 就已报道了癌症与静脉血栓形成之间的联系，表明癌症发展与血小板活性和血凝块形成之间存在相互作用 [30]。此后，越来越多的研究表明活化血小板可以参与肿瘤发生的所有阶段，既可以作为保护肿瘤细胞的“防御者”，又可以作为促进癌症进展的积极“参与者”。

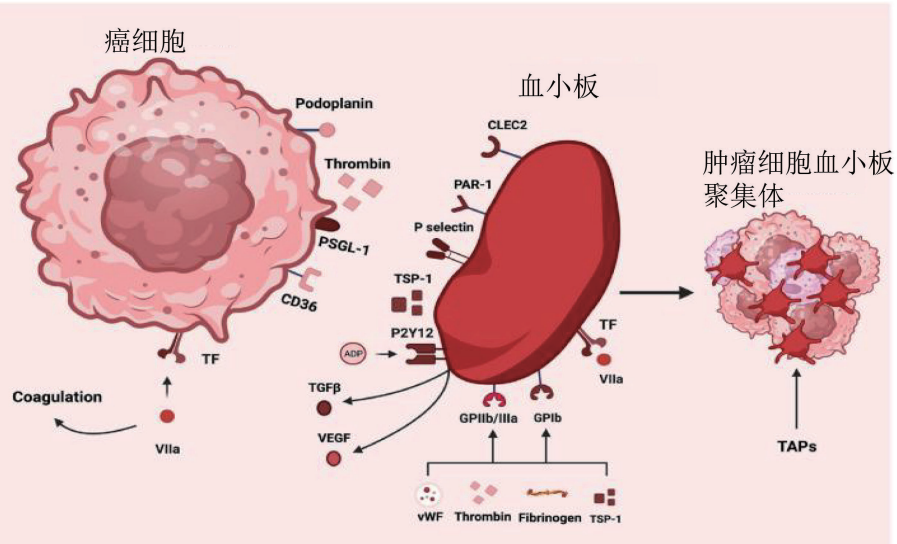
2.3.1 肺肿瘤细胞诱导血小板活化 在肺癌中，肿瘤细胞可以通过多种机制诱导血小板活化。肿瘤细胞可释放多种可溶性递质来激活血小板，如腺苷二磷酸、凝血酶、组织蛋白酶 B、基质金属蛋白酶或血栓素 A2 激活血小板。鬼臼素是一种 I 型跨膜唾液糖蛋白，在肺癌中高表达，通过与血小板表面 C 型凝集素样受体 2 作用来诱导血小板的活化和聚集，促进肺癌的生长，因此鬼臼素可作为一种血小板活化和聚集的关键调节因子 [31]。肺癌细胞高表达组织因子，其作为启动外源性凝血级联反应的重要因子，通过与因子 VIIa 结合来激活下游信号传导，促进凝血酶生成，从而导致血小板活化、纤维蛋白沉积。最近 XIA 等 [32] 报道组织因子在非小细胞肺癌肿瘤生长、转移和侵袭中的作用，表明血浆组织因子水平可作为预测非小细胞肺癌患者预后的有效非侵入性标志物。此外，癌症诱导 NETs 的形成间接激活血小板，从而导致血小板聚集和血栓形成。

2.3.2 活化血小板在肺癌中的作用 血小板活化后聚集在肿瘤细胞表面形成肿瘤细胞－血小板聚集体，并在肿瘤表面形成一层保护网，使循环肿瘤细胞免受血液剪切应力的攻击，从而在血管内停滞和存活 [33]。ZHOU 等 [34] 还提出血小板保护肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击。NK 细胞是细胞毒性免疫细胞，可杀死主要组织相容性复合物 I 类分子表达低或无表达的靶细胞。在 NK 细胞存在的情况下，血小板活化是肿瘤细胞存活所必需的。在肿瘤微环境中，血小板活化后将自身的主要组织相容性复合物 I 类分子转移到循环肿瘤细胞的表面，因此当含有这些分子的循环肿瘤细胞被 NK 细胞识别时，后者将忽略它们，导致免疫逃逸。除此之外，也有学者表明活化血小板释放的转化生长因子 β 下调了 NK 细胞上的人自然杀伤细胞家族 2

成员 D 的表达，以抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性[35]。转化生长因子 β 还降低了 NK 细胞上 CD226 及其配体 CD155 在循环肿瘤细胞表面的表达，从而减少了它们之间的接触。血小板衍生生长因子则直接抑制 NK 细胞的细胞毒性[36]。肿瘤细胞在活化血小板的保护下得以存活，从而为后续的一系列进展提供先决条件。活化血小板能介导肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附，促进肿瘤细胞在血管内的迁移和停滞。血小板表达多种黏附分子，如整合素 (包括 αIIbβ3、αVβ3、α2β1、α6β1 等)、选择素 (P 选择素)、C 型凝集素受体家族蛋白、富含亮氨酸的糖蛋白等，这些黏附分子在血小板活化后大量表达或活性增强，支持循环肿瘤细胞在脉管系统内的阻滞。在循环肿瘤细胞稳定黏附在转移部位的内皮细胞后，血小板继续促进肿瘤细胞的跨内皮迁移、侵袭以及随后的存活和增殖。为了进行转移，肿瘤细胞必须外渗。血小板活化后释放的多种活性递质促进肿瘤细胞外渗，如 ATP、组胺、基质金属蛋白酶、溶血磷脂酸等。此外，上皮 - 间充质转化在外渗中发挥重要作用。血小板活化后分泌转化生长因子 β1，转化生长因子 β1 激活肿瘤细胞中的转化生长因子 β/Smad 通路，同时血小板 - 肿瘤细胞直接接触时 NF-κB 通路也激活，两条通路协同作用，诱导肿瘤细胞表型从上皮细胞向间充质表型转变，赋予肿瘤细胞干细胞样特性，从而增加肿瘤侵袭性和转移性[37]。众所周知，随着肿瘤细胞的生长，它们必须募集新的血管。新生的血管即可以为肿瘤提供氧气营养，又为肿瘤细胞的转移提供通道。血小板 α 颗粒是促血管生成因子的主要储存库，包括血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子和碱性成纤维细胞生长因子[38]，这些因子在血小板活化过程中释放。LI 等[39] 报道与血小板相互作用的肺癌细胞可能通过血管内皮生长因子 / 血管内皮生长因子受体 2 信号通路在肺癌血管生成中发挥关键作用。同时，活化血小板在保持肿瘤血管稳态中也具有重要贡献。在一项荷瘤小鼠研究中，HO-TIN-NOÉ 等[40] 发现血小板耗竭导致肿瘤血管不稳定，在诱导血小板减少后 30 min 开始出现瘤内出血。同时，他们比较了输注静息血小板和脱颗粒血小板预防瘤内出血的能力，发现静息血小板可防止血小板减少症诱导的肿瘤出血，而循环脱颗粒血小板则不能，这表明预防瘤内出血依赖于血小板颗粒内容物的分泌。除了上述作用外，LABELLE 等[41] 提出了血小板引导早期转移性生态位形成，研究表明粒细胞快速募集到肿瘤细胞以形成“早期转移性生态位”需要血小板与肿瘤细胞接触时分泌 CXCL5 和 CXCL7 趋化因子来介导。如果阻断 CXCL5/7 受体 CXCR2 或者血小板和粒细胞的短暂耗竭可防止早期转移性生态位的形成，并显著抑制转移和进展。

血小板和肿瘤细胞表面存在多种多样受体分子，二者相互作用，见**图 6**[42]。

2.3.3 活化血小板相关物质在肺癌中的表达 P- 选择素 (CD62P) 是选择素家族中的一种亚型，主要存在于血小板 α 颗粒和血管内皮细胞的 Weibel-Palade 体中。通常 P- 选择素在静息状态下缺失或持续低表达，当血小板受到刺激活化时，P- 选择素 (CD62P) 通过膜融合迅速转移到血小板表面。因此，P- 选择素常作为血小板活化的标志物。P- 选择素在血小板与肿瘤细胞的结合以及肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附中起重要作用，这些特定过程是肿瘤转移的必经步骤。GONG 等[43] 发现 P- 选择素在肺腺癌中的表达高于肺鳞状细胞癌，癌旁组织高于远处组织；同时，非小细胞肺癌患者外周血中也发现血小板计数和 P- 选择素显著升高；与Ⅰ + Ⅱ期和Ⅲ期患者相比，Ⅳ期患者血小板升高显著。活化的血小板 - 肺腺癌细胞复合物通过 P- 选择素促进血管内皮表面肺腺癌细胞的捕获，由此促进肿瘤细胞的血行转移，这表明血小板活化、P- 选择素表达与非小细胞肺癌特别是肺腺癌的血行转移之间存在相关性。整合素 αIIbβ3 在肺癌细胞中高表达。整合素 αIIbβ3 是血小板膜表面重要的糖蛋白受体家族分子之一，其功能主要是介导多种细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的黏附，在血小板表面以非活性结构状态大量表达。当血小板活化时，整合素 αIIbβ3 由低亲和力状态转变为高亲和力状态，导致血小板之间的聚集[44]。任鹏飞等[45] 证明了血小板衍生生长因子 BB 在非小细胞肺癌中高表达，并且与骨转移有关。血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子是血管生成的关键调节



图注：血小板表面表达多种黏附分子，如整合素 GP Ⅱ b/Ⅲ a、GP Ⅰ b(包括 αIIbβ3、αVβ3、α2β1、α6β1 等)、P- 选择素、CLEC2、富含亮氨酸的糖蛋白等，这些黏附分子在血小板活化后大量表达或活性增强，与肿瘤细胞上 Podoplanin、PSGL-1、TF 等受体相结合，形成肿瘤细胞血小板聚集体。VIIa：凝血因子 VIIa；ADP：二磷酸腺苷；CLEC-2：C 型凝集样受体；CTC：循环肿瘤细胞；P2Y12：嘌呤能受体 P2Y12 重组蛋白；PAR-1：蛋白酶激活受体 1；PSGL-1：P 选择素糖蛋白配体 1；TF：组织因子；TGF-β：转化生长因子 β；TSP-1：血栓反应蛋白 1；vWF：血管性血友病因子；CLEC2：C 型凝集素受体家族蛋白；TAPs：肿瘤细胞血小板聚集体；Podoplanin：平足蛋白；Coagulation：凝血；Thrombin：凝血酶；Fibrinogen：纤维蛋白原。

图 6 | 血小板通过与肿瘤细胞的直接或间接相互作用而被激活[42]

因子。HU 等[46]在一项分析中报道了对于可手术的肺癌患者，碱性成纤维细胞生长因子过表达是预后较差的潜在指标。

2.4 NETs 和活化血小板

2.4.1 NETs 和活化血小板相互作用 活化血小板作为 NETs 的激活物之一，直接诱导 NETs 的形成。血小板活化后将 P- 选择素转移到表面，与中性粒细胞表面受体 P- 选择素糖蛋白配体 1 结合，促进中性粒细胞 - 血小板黏附、中性粒细胞活化及随后的 NETs 释放[47]。活化血小板向中性粒细胞呈递高迁移率组蛋白 1，诱导中性粒细胞自噬并促进 NETs 的形成。在高迁移率组蛋白 1 竞争性拮抗剂存在下，NETs 的形成受阻[48]。NETs 为血小板活化和聚集及血栓形成提供支架。当小鼠注射 NETs 抑制剂时，NETs 降解后没有出现血小板聚集体，这表明 NETs 是血小板活化和血栓形成所必需的底物[49]。JUNG 等[50]提出 NETs 中所含的 DNA 成分是 NETs 相关凝血酶生成和随后癌症相关血栓形成现象的触发因素。血小板的黏附和活化并不完全是由于 NETs 的 DNA 成分，因为用 DNAse Ⅰ对 NETs 进行预处理并没有完全消除血小板的黏附和扩散，这表明 NETs 的蛋白质成分也有助于血小板黏附和活化[51]，如组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和髓过氧化物酶。组蛋白通过激活血小板上 Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 来诱导血小板的活化，并驱动血浆凝血酶生成。中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 通过抑制组织因子通路抑制剂增强组织因子和凝血因子Ⅻ表达，从而促进了凝血过程和随后的血小板活化[52]。髓过氧化物酶与人血小板质膜结合，诱导肌动蛋白细胞骨架重组，胞质内 Ca^{2+} 浓度升高，从而触发 Ca^{2+} 依赖性信号传导过程，导致激动剂诱导的血小板聚集和活化[53]。综上得出，NETs 和血小板之间的相互作用是双向的，活化的血小板是 NETs 的有效诱导剂，而 NETs 反过来可进一步增强血小板的活化，两者之间相互作用共同促进肿瘤的进展。REN 等[47]测试了 NETs 与有或没有血小板活化的肿瘤细胞之间的作用，将 MC38 癌细胞、NETs 与肝缺血再灌注损伤小鼠模型及假手术小鼠模型中分离的血小板共培养，发现与对照假手术小鼠 (无血小板活化) 相比，缺血再灌注损伤小鼠 (血小板被激活) 捕获的肿瘤细胞更多。在肝脏缺血再灌注损伤小鼠模型中，血小板被激活，促进了血小板 - 肿瘤细胞聚集体的形成，促进了 NETs 介导的对血小板 - 肿瘤细胞聚集体的捕获，然后刺激肿瘤细胞的迁移导致最后的远处转移，这表明在血小板活化的帮助下，NETs 介导的肿瘤的侵袭力和转移力增强。考虑到 NETs 和活化血小板在肺癌中起到相辅相成、共同促进的作用，联合标志物诊断可能比单一标志物诊断更有效。在最近一项 100 例急性心肌梗死患者病例对照研究中，HALLY 等[54]使用多变量回归模型评估复合生物标志物 (NETs 和血小板活化的生物标志物) 评分，发现这些复合生物标志物评分是 1 年主要不良心脑血管事件的独立预测因子，与主要不良心脑血管事件的相关性最强，表明联合具有紧密关联但不同生物途径的生物标志物比单独使用任何一种生物标志物更有效。但是目前在肺癌方面未发现将二者联合起来用于肺癌的诊断、预后监测的研究，期望未来能在此领域探索。

2.4.2 NETs 和活化血小板在肺癌临床治疗中的潜力 肺癌的治疗手段多种多样，包括手术切除、化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗等，但肺癌的预后仍较差，生存率较低，这就迫切需要研制治疗肺癌的更高效手段。NETs 和活化血小板促进癌细胞存活、转移及生长。因此开发精确的抗血小板活化治疗方案及选择性靶向 NETs 显得尤为重要，见**表 3**。靶向 NETs 的关键在于抑制 NETs 的形成或增强 NETs 的降解。目前关于靶向 NETs 治疗药物应用较多的是 DNase Ⅰ、PAD4 抑制剂、NE 抑制剂和组织蛋白酶 C 抑制剂。在动物模型中，上述几种药物已被证明都能改善疾病的进展[26]。DNase Ⅰ被 FDA 批准用于治疗囊性纤维化[55]。在肺癌小鼠模型中，使用 NETs 降解剂 DNase Ⅰ或 NE 抑制剂后 NETs 水平显著降低，导致癌细胞的黏附和转移减少[26]。PAD4 是另一种参与 NETs 的必需酶。在小鼠肿瘤模型中，PAD4 的靶向缺失或用 JBI-589 抑制 PAD4 表达，抑制了原发性肿瘤生长和肺转移[56]。蛋白酶 3 抑制剂西维来司他减少了组织蛋白酶 C 诱导的中性粒细胞募集和 NETs 激活，从而进一步抑制肿瘤细胞的 NETs 依赖性定植[57-58]。最近，CHEN 等[59]将利那鲁肽和 PBS 注射到肺癌小鼠模型中，连续注射 2 周后收集血清，通过 ELISA 及光谱仪检测循环 NETs 的浓度，发现注射利那鲁肽肺癌小鼠模型中 NETs 生物标志物髓过氧化物酶、弹性蛋白酶、dsDNA 浓度显著降低，利拉鲁肽可能会减少荷瘤小鼠的 NETs，并发现利那鲁肽联合 αPD-L1 治疗可提高 CD8 T 细胞的抗肿瘤活性。虽然在小鼠肺癌模型中已经证明利拉鲁肽能抑制 NETs 的形成，但在临床上主要用于糖尿病的治疗，而肺癌患者未曾应用，治疗效果未知。从上述 2 项研究中得出靶向 NETs 联合免疫治疗可能作为肺癌的一种新型治疗策略。跨膜蛋白 CCDC25 是癌细胞上的 NET-DNA 受体，激活 ILK-β-parvin 通路以增强细胞运动。在小鼠肿瘤模型中发现 CCDC25 敲除后，NETs 介导的转移随之减弱。靶向 CCDC25 可能是预防癌症转移的一种有吸引力的治疗策略。目前最常用的抗血小板药物为阿司匹林。多项阿司匹林相关临床试验的荟萃分析表明，在 10 年的随访中，癌症发病率和死亡率均有所下降，说明抗

表 3 | 关于靶向中性粒细胞外诱捕网和活化血小板的具体机制

机制	代表抑制剂	疾病类型	研究状态
通过阻断肿瘤细胞释放的趋化因子 / 细胞因子或中性粒细胞表面的受体	蛋白酶 3 抑制剂西维来他钠	乳腺癌	小鼠体内实验
通过抑制中性粒细胞外诱捕网形成途径中的关键参与者来阻断中性粒细胞外诱捕网的生成	PAD4 抑制剂	肺癌	小鼠体内实验
	利那鲁肽	肺癌	小鼠体内实验
通过 DNase 直接破坏中性粒细胞外诱捕网的结构	DNase Ⅰ	肺纤维化	临床试验
通过靶向递质阻断中性粒细胞外诱捕网与癌细胞之间的相互作用	shCCDC25	黑色素瘤	小鼠体内实验
通过靶向活化血小板与内皮细胞之间的作用	αⅡbβ3 受体拮抗剂 (依替巴肽)	乳腺癌	小鼠体内实验
通过靶向血小板与癌细胞，避免血小板活化	CLEC-2 抑制剂	乳腺癌	小鼠体内实验
通过靶向活化血小板释放的次级递质	肝素	黑色素瘤	小鼠体内实验

血小板药物阿司匹林能抑制癌症进展，但是阿司匹林长期给药，出血风险明显增加[60]。平足蛋白 (Podoplanin) 在多种癌症中表达，通过与血小板上 CLEC-2 受体结合诱导血小板活化，并促进血行性癌症转移和癌症相关血栓形成，阻断血小板上的 CLEC-2 不太可能增加癌症患者出血的风险[61]。一项体外研究发现，血小板糖蛋白 IIb/IIIa(GPIIb/IIIa) 和整合素 αvβ3 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的血行转移至关重要。用血小板抑制剂依替巴肽使瘤细胞的侵袭能力减弱。研究发现发现乳腺癌小鼠注射替格瑞洛后可减少转移，提高生存率，对癌细胞的生长没有影响[62]。在一项动物模型实验中，发现 P− 选择素敲除小鼠在肺表面形成的转移病灶比 C57 小鼠少，这表明 P− 选择素的缺乏抑制了癌细胞的转移。肝素已被证明可以阻断血小板上的 P− 选择素与癌细胞之间的相互作用[63]。虽然靶向 NETs 和抗血小板治疗对癌症治疗有利，但不可避免地也会出现相应的不良反应。NETs 是先天免疫的重要组成部分，最初用于限制并杀灭入侵的细菌等病原微生物，抑制或破坏 NETs 的形成可能会损害免疫功能，并增加对细菌感染的风险。感染是癌症患者死亡的重要原因之一，当癌症患者遭受感染风险后，NETs 的抗感染作用和促癌作用哪个更重要仍不清楚。因此开发能够准确靶向肺癌 NETs 而不影响正常免疫功能的治疗方法是至关重要的。血小板的功能主要包括血液凝固、促进伤口愈合、炎症反应、免疫防疫，如果单纯的抗血小板治疗，那么不可避免的会出现出血、感染风险增加、微循环破坏等不良反应，因此寻求精准的靶向位点尤为重要。考虑到靶向 NETs 或者活化血小板出现的不良反应，也有学者提出中药治疗，避免干扰 NETs 和血小板在人体中的有利作用。目前关于这方面的研究集中于动物模型实验，对于临床患者是否有效，尤其在癌症方面，仍然未知，希望未来靶向药物的研究能过渡到临床试验。

3 讨论 Discussion

此文综述了 NETs 和活化血小板在肺癌发生、发展中的作用及相关机制，同时探讨了二者之间的关系，并对目前二者作为癌症治疗策略进行了总结。在肺癌动物模型及临床样本中都发现存在 NETs 和活化血小板相关生物标志物，并且表达量与癌症的分期有关。由于 NETs 在正常人及其他非癌症疾病 (急性感染、糖尿病、自身免疫系统疾病等) 中也存在，检测结果不可避免的会受到干扰，联合检测 NETs 和活化血小板相关生物标志物，对提高肺癌的早期诊断、预后监测，改善患者的生存率具有重要意义。同时，针对 NETs 的靶向治疗在动物模型或体外实验中取得了一定进展，表明靶向 NETs 可作为肺癌治疗的新策略。靶向 NETs 最主要的风险是感染，对于癌症患者也是造成死亡的重要原因，所以是否能用于临床及药物的安全性和疗效性仍然未知。抗血小板治疗也为肺癌治疗提供了一种可能性，但是单纯的抗血小板治疗有增加出血等风险。有学者提出靶向血小板活化多条通路可能会抑制血小板促进肺癌转移过程，同时减少出血的风险。目前，对于 NETs 和活化血小板促进肺癌发生发展的具体机制未完全明确，以及抗 NETs 和活化血小板药物在肺癌治疗中的研究有限，未来还需要更深入探索 NETs 和活化血小板促进肺癌发生发展的复杂机制，探索新的靶点，以期对两者在抑制肺癌的恶性生物学行为及个体化治疗方面有更大的突破，并期待能同时抑制两者活性的药物出现，为肺癌患者的治疗带来新的突破。

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 目前，越来越多的学者关注 NETs、血小板活化在肺癌中的研究，探讨 NETs 及血小板活化影响肺癌进展的机制，揭示了二者可以作为肺癌诊断、疗效评估及治疗手段。虽然当前对 NETs 和活化血小板在肺癌中的研究取得了一定的成果，但仍存在不足之处：①相对于其他癌症，NETs 及血小板活化在肺癌中的研究偏少；②目前研究多集中在单一的 NETs 或活化血小板，二者关联机制的研究尚少；③关于靶向 NETs 和血小板活化的实验大多数基于小鼠模型及细胞实验，仍需要进一步的临床和临床前研究来证明靶向 NETs、血小板活化对肺癌患者的治疗效果。

3.2 作者综述区别与他人他篇的特点 此综述探讨了 NETs 和活化血小板在肺癌中的作用机制及相关生物标志物，然后再研究 NETs 和血小板活化之间的相互作用机制以及二者在肺癌中的治疗应用。希望通过上述综述内容，能将 NETs 和活化血小板相关生物标志物联合检测，以期提高肺癌的诊断、疾病进展监测、疗效评估。此外，也希望能找到靶向 NETs 和抗血小板活化的精准靶点，为肺癌的治疗带来新策略。

3.3 综述的局限性 该综述对近年来 NETs 及活化血小板在肺癌中的研究进展进行了论述，目前 NETs、血小板活化对肺癌的作用机制尚未全面阐明。而且一些研究存在观点陈旧、信息滞后的可能，部分研究提出的可能机制未进行深入探讨。

3.4 综述的重要意义 此综述阐述 NETs 和活化血小板在肺癌发生发展过程中扮演着重要角色，详细分析了二者在肺癌中现有的研究成果及临床前研究的进展，这为深入了解 NETs 和活化血小板在肺癌中的作用机制提供了重要参考，并为后续的研究提供了理论基础。

3.5 课题专家组对未来的建议 ①目前关于 NETs 和活化血小板在肿瘤微环境的具体交互机制非常复杂且尚不完全清楚，希望在未来能持续深入研究二者在肺癌中的相互作用机制，以寻求共同靶点，提高肺癌的治疗效果；②关于 NETs 的生物标志物虽然目前有多种，但是鉴于 NETs 在正常人或其他非肿瘤疾病中也存在，其对于肺癌的诊断可能缺乏敏感性，希望在未来能进行更多的大样本研究及完善 NETs 的检测方法，寻求高效、特异的生物标志物；③ NETs 和活化血小板共同在肺癌中发挥作用，已知 NETs 相关生物标志物 (如 citH3、cfDNA、弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等) 和活化血小板相关生物标志物 (如 CD62P、PAC-1 等) 在肺癌中均具有表达，是否能将二者相关生物标志物联合检测，来提高对肺癌的诊断、预后监测。目前关于二者相关生物标志物联合应用的文献较少，尤其在肺癌方面目前尚未找到相关文献，未来需要在这方面进行进一步的研究；④目前，一些靶向 NETs 或 NETosis 或者 NETs 相关成分的治疗药物已成功进行临床试验，但是在肺癌方面的临床应用缺失，期望未来能将这些药物应用到肺癌中；⑤虽然靶向 NETs 和活化血小板能在癌症

治疗中起到一定的疗效，但也不可避免出现不良反应，比如感染、出血的风险甚至危及生命，因此未来关于其在抗肿瘤方面应寻找更精准的靶点，使不良反应达到最小化；⑥既往研究仅限于动物实验和细胞实验，未来应积极推动相关研究成果向临床引用的转化；⑦ NETs 和活化血小板在肿瘤微环境中都能诱导上皮－间充质转化，同时上皮－间充质转化在癌症转移中发挥着重要作用，期望未来学者能深入了解二者在上皮－间充质转化中的作用机制，寻求肺癌治疗新的突破口；⑧ NETs 和活化血小板在肿瘤免疫微环境中发挥作用，抑制免疫应答，目前在动物模型以证实靶向 NETs 联合免疫治疗能明显减少癌细胞转移，但是在临床上未发现此类联合治疗方案对肺癌有利；而且靶向血小板活化联合免疫治疗在癌症中是否有效仍然未知，这说明靶向 NETs 和活化血小板疗法联合免疫、化疗、手术、放疗治疗可能提高肺癌的治疗效果，期望未来学者关注探讨 NETs 和活化血小板在肿瘤免疫微环境中的作用机制，开发新的联合治疗方案。

作者贡献：余代瑶负责设计论文撰写与修改，杨兰和李知书参与论文撰写，鲁永平和石平负责框架修订、修改和定稿。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.

[2] ZHENG RS, CHEN R, HAN BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2024;46(3):221-231.

[3] FANG R, ZHU Y, KHADKA VS, et al. The Evaluation of Serum Biomarkers for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Diagnosis. Front Physiol. 2018;9:1710.

[4] MILLER KD, SIEGEL RL, LIN CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289.

[5] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-1535.

[6] FUCHS TA, ABED U, GOOSMANN C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231-241.

[7] BERGER-ACHITUV S, BRINKMANN V, ABED UA, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. Front Immunol. 2013;4:48.

[8] LI X, HU L, NAEEM A, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Tumors and Potential Use of Traditional Herbal Medicine Formulations for Its Regulation. Int J Nanomedicine. 2024; 19:2851-2877.

[9] WIGERBLAD G, KAPLAN MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2023;23(5):274-288.

[10] XIAO Y, CONG M, LI J, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation. Cancer Cell. 2021;39(3):423-437.e7.

[11] LI Y, YANG Y, GAN T, et al. Extracellular RNAs from lung cancer cells activate epithelial cells and induce neutrophil extracellular traps. Int J Oncol. 2019;55(1):69-80.

[12] ZHOU X, WU C, WANG X, et al. Tumor cell-released autophagosomes (TRAPs) induce PD-L1-decorated NETs that suppress T-cell function to promote breast cancer pulmonary metastasis. J Immunother Cancer. 2024;12(6):e009082.

[13] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. Immunity. 2020;52(5):856-871.e8.

[14] KALTENMEIER C, YAZDANI HO, MORDER K, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2021;12: 785222.

[15] PENG YP, ZHANG JJ, LIANG WB, et al. Elevation of MMP-9 and IDO induced by pancreatic cancer cells mediates natural killer cell dysfunction. BMC Cancer. 2014;14:738.

[16] COOLS-LARTIGUE J, SPICER J, MCDONALD B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. J Clin Invest. 2013; 123(8):3446-3458.

[17] NAJMEH S, COOLS-LARTIGUE J, RAYES RF, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β1-integrin mediated interactions. Int J Cancer. 2017;140(10):2321-2330.

[18] YANG L, LIU Q, ZHANG X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. Nature. 2020; 583(7814):133-138.

[19] WANG Y, LIU F, CHEN L, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Promote Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis by Suppressing lncRNA MIR503HG to Activate the NF-κB/NLRP3 Inflammasome Pathway. Front Immunol. 2022;13:867516.

[20] ALBRENGUES J, SHIELDS MA, NG D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. Science. 2018;361(6409):eaao4227.

[21] DEMERS M, WONG SL, MARTINOD K, et al. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth. Oncoimmunology. 2016;5(5):e1134073.

[22] YAZDANI HO, ROY E, COMERCI AJ, et al. Neutrophil Extracellular Traps Drive Mitochondrial Homeostasis in Tumors to Augment Growth. Cancer Res. 2019;79(21): 5626-5639.

[23] HOUGHTON AM, RZYMKIEWICZ DM, JI H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. Nat Med. 2010;16(2):219-223.

[24] DEMERS M, KRAUSE DS, SCHATZBERG D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(32):13076-13081.

[25] OKLU R, SHETH RA, WONG KHK, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(Suppl 3):S140-S149.

[26] RAYES RF, MOUHANNA JG, NICOLAU I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects. JCI Insight. 2019;5(16):e128008.

[27] ZUO Y, LENG G, LENG P. Identification and validation of molecular subtype and prognostic signature for lung adenocarcinoma based on neutrophil extracellular traps. Pathol Oncol Res. 2023;29:1610899.
[28] FANG C, LIU F, WANG Y, et al. A innovative prognostic symbol based on neutrophil extracellular traps (NETs)-related lncRNA signature in non-small-cell lung cancer. Aging (Albany NY). 2021;13(13):17864-17879.
[29] WANG M, LV X, WANG Y, et al. Biomarkers of peripheral blood neutrophil extracellular traps in the diagnosis and progression of malignant tumors. Cancer Med. 2024;13(3):e6935.
[30] ANSARI D, ANSARI D, ANDERSSON R, et al. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4(5):325-335.
[31] MIYATA K, TAKEMOTO A, OKUMURA S, et al. Podoplanin enhances lung cancer cell growth in vivo by inducing platelet aggregation. Sci Rep. 2017;7(1):4059.
[32] XIA Q, ZHANG X, CHEN Q, et al. Down-regulation of tissue factor inhibits invasion and metastasis of non-small cell lung cancer. J Cancer. 2020;11(5):1195-1202.
[33] LABELLE M, HYNES RO. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. Cancer Discov. 2012;2(12):1091-1099.
[34] ZHOU L, ZHANG Z, TIAN Y, et al. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. Eur J Med Res. 2023;28(1):385.
[35] WIRTZ D, KONSTANTOPOULOS K, SEARSON PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. Nat Rev Cancer. 2011;11(7):512-522.
[36] LIU Y, ZHANG Y, DING Y, et al. Platelet-mediated tumor metastasis mechanism and the role of cell adhesion molecules. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;167:103502.
[37] TONG H, LI K, ZHOU M, et al. Coculture of cancer cells with platelets increases their survival and metastasis by activating the TGFβ/Smad/PAI-1 and PI3K/AKT pathways. Int J Biol Sci. 2023;19(13):4259-4277.
[38] BRAUN A, ANDERS HJ, GUDERMANN T, et al. Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. Front Oncol. 2021;11:665534.
[39] LI B, ZHU T, WU X, et al. The crosstalk between lung cancer cells and platelets promotes tumor angiogenesis in vivo and in vitro. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(7):3495-3511.
[40] HO-TIN-NOÉ B, GOERGE T, CIFUNI SM, et al. Platelet granule secretion continuously prevents intratumor hemorrhage. Cancer Res. 2008;68(16):6851-6858.
[41] LABELLE M, BEGUM S, HYNES RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(30):E3053-3061.
[42] RASKOV H, ORHAN A, AGERBÆK MØ, et al. The impact of platelets on the metastatic potential of tumour cells. Heliyon. 2024;10(14):e34361.
[43] GONG L, MI HJ, ZHU H, et al. P-selectin-mediated platelet activation promotes adhesion of non-small cell lung carcinoma cells on vascular endothelial cells under flow. Mol Med Rep. 2012;5(4):935-942.
[44] HUANG J, LI X, SHI X, et al. Platelet integrin αIIbβ3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. J Hematol Oncol. 2019;12(1):26.
[45] 任鹏飞，王弦，李晶晶，等. 非小细胞肺癌中 PDGF-BB 表达及其与骨转移的相关性 [J]. 临床与实验病理杂志，2021,37(6):669-673.
[46] HU M, HU Y, HE J, et al. Prognostic Value of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(1):e0147374.
[47] REN J, HE J, ZHANG H, et al. Platelet TLR4-ERK5 Axis Facilitates NET-Mediated Capturing of Circulating Tumor Cells and Distant Metastasis after Surgical Stress. Cancer Res. 2021;81(9):2373-2385.
[48] ZHOU J, YANG Y, GAN T, et al. Lung cancer cells release high mobility group box 1 and promote the formation of neutrophil extracellular traps. Oncol Lett. 2019;18(1):181-188.
[49] FUCHS TA, BRILL A, DUERSCHMIED D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(36):15880-15885.
[50] JUNG HS, GU J, KIM JE, et al. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression. PLoS One. 2019;14(4):e0216055.
[51] ABDOL RAZAK N, ELASKALANI O, METHAROM P. Pancreatic Cancer-Induced Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Contributor to Cancer-Associated Thrombosis. Int J Mol Sci. 2017;18(3):487.
[52] MASSBERG S, GRAHL L, VON BRUEHL ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. Nat Med. 2010;16(8):887-896.
[53] GORUDKO IV, SOKOLOV AV, SHAMOVA EV, et al. Myeloperoxidase modulates human platelet aggregation via actin cytoskeleton reorganization and store-operated calcium entry. Biol Open. 2013;2(9):916-923.
[54] HALLY KE, PARKER OM, BRUNTON-O'SULLIVAN MM, et al. Linking Neutrophil Extracellular Traps and Platelet Activation: A Composite Biomarker Score for Predicting Outcomes after Acute Myocardial Infarction. Thromb Haemost. 2021;121(12):1637-1649.
[55] TARRANT BJ, SNELL G, IVULICH S, et al. Dornase alfa during lower respiratory tract infection post-lung transplantation: a randomized controlled trial. Transpl Int. 2019;32(6):603-613.
[56] ZENG X, LI J, PEI L, et al. Didang decoction attenuates cancer-associated thrombosis by inhibiting PAD4-dependent NET formation in lung cancer. Pulm Circ. 2024;14(4):e12454.
[57] LI M, LIN C, DENG H, et al. A Novel Peptidylarginine Deiminase 4 (PAD4) Inhibitor BMS-P5 Blocks Formation of Neutrophil Extracellular Traps and Delays Progression of Multiple Myeloma. Mol Cancer Ther. 2020;19(7):1530-1538.
[58] ETULAIN J, MARTINOD K, WONG SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. Blood. 2015;126(2):242-246.
[59] CHEN D, LIANG H, HUANG L, et al. Liraglutide enhances the effect of checkpoint blockade in lung and liver cancers through the inhibition of neutrophil extracellular traps. FEBS Open Bio. 2024;14(8):1365-1377.
[60] ROTHWELL PM, PRICE JF, FOWKES FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012;379(9826):1602-1612.
[61] SUZUKI-INOUE K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. Blood. 2019;134(22):1912-1918.
[62] ZHAO F, LI L, GUAN L, et al. Roles for GP IIb/IIIa and αvβ3 integrins in MDA-MB-231 cell invasion and shear flow-induced cancer cell mechanotransduction. Cancer Lett. 2014;344(1):62-73.
[63] QI CL, WEI B, YE J, et al. P-selectin-mediated platelet adhesion promotes the metastasis of murine melanoma cells. PLoS One. 2014;9(3):e91320.

（责任编辑：马征华，邱杨，张楠）