

· 综 述 ·

血小板相关生物活性物质在胃癌转移中的研究进展*

周 阳 综述, 孙轶华[△] 审校

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150000)

摘要:胃癌是全球第五大常见癌症,晚期胃癌患者病死率约为 70%。由于胃癌的晚发性和症状非特异性,大部分胃癌患者就诊时即已发展至晚期阶段,且已发生转移。血小板在肿瘤转移过程中发挥着重要作用。在肿瘤微环境中,活化后的血小板可通过旁分泌和直接接触的方式与肿瘤细胞相互作用,提高转移过程中肿瘤细胞的存活率,并分泌众多支持肿瘤生长和血管生成的生物活性物质,为肿瘤细胞创造良好的转移前微环境。

关键词:血小板; 胃癌; 肿瘤微环境; 肿瘤转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.028

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2020)19-2418-05

文献标识码:A

Research progress of platelet-related bioactive substances in gastric cancer metastasis*

ZHOU Yang, SUN Yihua[△]

(Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China)

Abstract: Gastric cancer is the fifth most common cancer in the world, and the mortality rate of patients with advanced gastric cancer is about 70%. Due to the late onset and non-specific symptoms of gastric cancer, the majority of patients with gastric cancer have already developed to the advanced stage at the time of consultation and the tumors have metastasized. Platelets play an important role in tumor metastasis. In the tumor microenvironment, activated platelets can interact with tumor cells through paracrine and direct contact to improve the survival rate of tumor cells in the process of metastasis, and secrete a large number of bioactive substances supporting tumor growth and angiogenesis, thus creating a good pre-metastasis microenvironment for tumor cells.

Key words: blood platelet; gastric cancer; tumor microenvironment; tumor metastasis

肿瘤微环境是决定肿瘤恶性程度的重要因素,血小板作为肿瘤微环境的一部分,可被肿瘤微环境中异常表达或暴露的凝血因子、肿瘤相关蛋白酶和腺苷二磷酸(ADP)等物质所激活,进而引起血小板的聚集和血小板相关生物活性物质的释放^[1-2]。血小板所释放的生物活性物质种类繁多,包括脂类物质、趋化因子和生长因子等。本文将重点讨论这些生物活性物质在胃癌转移中的作用。

1 血小板的基本结构和功能

血小板由成熟的巨核细胞(即骨髓前体细胞)在骨髓中产生并释放,是一种细小的亚细胞碎片,直径 2~5 μm,厚度 0.5 μm,平均血小板体积为 6~10 fL。血小板主要由表面结构、骨架结构、特殊膜系统和细胞器区四部分组成。血小板的表面结构包括糖萼蛋白和细胞膜。糖萼蛋白被称为细胞外衣,是血小板多种膜受体所在区域。细胞膜主要为糖蛋白,参与血小

板黏附聚集反应。骨架结构包括微管和微丝,前者维持血小板基本形状,后者可参与血小板的收缩和伪足的形成。特殊膜系统包括开放管道系统和致密管道系统,参与血小板与血浆的物质交换以及血小板的释放反应。细胞器区包括致密颗粒、溶酶体颗粒和 α 颗粒。当血小板被激活后,颗粒中所包含的水解酶、腺苷三磷酸(ATP)、ADP、黏附蛋白、凝血因子、纤溶因子和生长因子等被释放,这些因子可在炎症、血栓形成、肿瘤生长和动脉粥样硬化等方面发挥其重要作用^[3-5]。

2 血小板相关生物活性物质对胃癌的影响

2.1 脂质类

2.1.1 溶血磷脂酸(LPA) LPA 是一种结构简单的水溶性甘油磷脂,可通过激活细胞表面特定的 G 蛋白偶联受体(GPCR)调控细胞的生长发育。LPA 可由多种细胞分泌,其中血小板是血液循环中 LPA 的主

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81772253)。

[△] 通信作者, E-mail: syh200415@163.com。

本文引用格式:周阳,孙轶华. 血小板相关生物活性物质在胃癌转移中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2418-2422.

要来源^[6]。且随着对 LPA 研究的不断深入,有研究者发现 LPA 在癌症转移及预后方面同样发挥着积极作用。

近期有研究报道,被胃癌细胞激活的血小板可提高血管通透性,增强肿瘤细胞迁移能力,为肿瘤细胞的转移创造有利条件。肿瘤表面黏附性 GPCR CD97 与血小板表面糖蛋白相结合使血小板活化,活化后的血小板可分泌 ATP 与 LPA。ATP 可降低血管内皮细胞间的连接紧密程度,使内皮屏障断裂,提高血管通透性,促进肿瘤细胞完成跨内皮迁移。CD 97 与溶血磷脂酸受体(LPAR)形成嵌合受体 CD 97-LPAR, LPA 与肿瘤表面嵌合受体 CD97-LPAR 结合后,通过 G 蛋白亚单位 $G_{\alpha 12/13}$ 激活 RHO-GTP 信号通路,从而诱导肿瘤细胞发生上皮间充质转换(EMT)^[7]。此外,REN 等^[8]证明,LPA 还可以通过刺激胃癌细胞 SGC-7901 表面的 LPA 受体 2(LPA2),激活 Notch1 信号通路,从而调控 SGC-7901 迁移侵袭能力。

腹膜是易发生胃癌转移的器官之一,血浆和腹水中的 LPA 可能是诊断胃癌伴腹膜癌的标志物,较高水平的 LPA 与胃癌患者预后不良有关。胃癌合并腹膜转移的患者血浆中 LPA 水平明显高于经胃癌根治术治疗后的胃癌患者和健康志愿者。胃癌患者在接受化疗后血浆和腹水中的 LPA 水平明显下降,血浆和腹水中低水平的 LPA 可作为有效化疗的指标。另外,与血浆 LPA 水平低于 20 000 ng/mL 的患者相比,血浆 LPA 水平高于 20 000 ng/mL 的胃癌患者总体生存率明显降低^[9]。

2.1.2 1-磷酸鞘氨醇(S1P) S1P 是一种存在于血小板中具有生物活性的鞘磷脂,是人血浆和血清中的正常组成部分^[10]。S1P 主要通过激活其特异性受体发挥相关功能,S1P 的特异性受体共有 5 种,分别是 S1P1/Edg-1、S1P2/Edg-5、S1P3/Edg-3、S1P4/Edg-6、S1P5/Edg-8。不同类型的癌细胞表面会表达不同类型的 S1P 受体,不同类型的 S1P 受体被 S1P 激活后会诱导细胞发生不同的生物学行为^[11]。为了解不同类型的 S1P 受体在胃癌细胞中的分布以及血小板源性 S1P 对胃癌细胞的影响,YAMASHITA 等^[12]研究者选取不同的胃癌细胞系进行实验研究,结果表明,仅有胃癌细胞系 MKN45 弱表达 S1P1,所有胃癌细胞系均可不同程度地表达 S1P2,在胃癌细胞系 MKN1、HGC-27 中 S1P3 表达较强,无胃癌细胞系可表达 S1P4 和 S1P5。S1P3 表达较强的胃癌细胞在受到 S1P 刺激后细胞迁移能力增强,而 S1P2 表达较强的胃癌细胞 MKN74 在受到 S1P 刺激后迁移能力下降,S1P 可明显抑制 MKN74 的迁移。

另外,鞘氨醇激酶(SphK)可催化鞘氨醇(Sph)生成 S1P,SphK1 的激活可提高胃癌细胞的迁移能力,促进胃癌的发生和发展,SphK/S1P 信号轴可能将成为胃肠疾病的新兴治疗靶点^[13]。WANG 等^[14]通过

体外实验发现,SphK1 基因敲除可明显抑制胃癌细胞 MKN1 和 KATO3 的增殖、迁移和侵袭,并阻断胃癌细胞生长周期,诱导 MKN1 和 KATO3 细胞发生凋亡。除 SphK/S1P 信号轴外,S1P/S1P1 信号轴激活后同样具有促进胃癌细胞生长的作用。S1P1 信号的激活增强了肿瘤细胞表达髓源性抑制细胞(MDSCs)相关趋化因子的能力,促进 MDSCs 向肿瘤细胞迁移。MDSCs 在肿瘤微环境中过度表达炎症因子 IL-1 β ,IL-1 β 通过减弱小鼠体内免疫细胞抗肿瘤能力,从而促进胃癌的发生、发展^[15]。这些研究均表明,S1P 引发的多种效应可能与胃癌细胞表面所表达的 S1P 受体种类有关,S1P 受体的表达和 S1P 信号轴的激活可能对胃癌细胞的生物学行为具有重要影响,因此针对 S1P 受体和 S1P 信号轴的干预治疗可能预防胃癌转移的发生。

2.2 趋化因子类

2.2.1 基质细胞源性因子-1 α (SDF-1 α) 血小板可将 SDF-1 α ,即 CXCL12 作为 α -颗粒分泌因子的一部分储存于血小板中。巨核细胞和血小板表面表达的 CXC 亚家族受体 4(CXCR4)是 CXCL12 的主要受体,CXCR4 与 CXCL12 的相互作用可调节巨核细胞生成和外周血循环中血小板的功能^[16]。

此外,CXCL12/CXCR4 信号轴还可以调控一系列与肿瘤细胞迁移相关的信号通路。EGFR/ERK/Akt 的快速磷酸化被证实参与了 CXCL12/CXCR4 诱导的胃癌细胞迁移。而使用 SRC 酶抑制剂 PP2 后则抑制了胃癌细胞迁移以及胃癌细胞内 EGFR、ERK 和 Akt 通路的激活。提示 CXCL12/CXCR4 可通过 SRC 激活 EGFR/ERK/Akt 信号通路进而诱导胃癌细胞迁移^[17]。除 ERK/AKT 通路外,CXCL12/CXCR4 还可以激活 MAPK-ERK、PI3K-Akt-NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶等信号通路,调节肿瘤细胞的迁移^[18]。与 CXCL12/CXCR4 信号轴具有相同作用的还有 CXCL12/CXCR7 信号轴,CXCL12/CXCR7 信号轴的激活可明显增强胃癌细胞系 SGC-7901 的增殖、侵袭、黏附、血管生成和血管内皮生长因子(VEGF)的分泌^[19-20],并介导胃癌细胞向淋巴结和肝脏的转移。XIN 等^[21]通过比较 CXCL12⁺CXCR7⁺、CXCL12⁺CXCR7⁻、CXCL12⁻CXCR7⁺ 和 CXCL12⁻CXCR7⁻ 4 种类型的胃癌细胞后发现,CXCL12⁺CXCR7⁺ 双阳性的胃癌细胞更容易发生淋巴结和肝脏转移。与未发生胃癌转移的淋巴结和肝脏相比,在已发生转移的淋巴结和肝脏转移灶中 CXCL12 的表达水平明显升高;同时,在转移灶中的胃癌细胞 CXCR7 表达呈强阳性,表达强度高于原发性胃癌组织本身;结果经 Pearson 相关分析后表明,在胃癌淋巴结和肝转移灶中 CXCL12 的阳性表达率与胃癌组织中 CXCR7 的阳性表达率具有明显相关性。

CXCR7 和 CXCR4 作为 CXCL12 的共同受体,均

可形成同型二聚体和异型二聚体。当 CXCR7 和 CXCR4 在胃癌细胞表面同时表达时,两种受体均可被 CXCL12 激活^[19]。这些发现为胃癌的靶向治疗提供了新的思路,但 CXCL12/CXCR7/CXCR4 的关系及 CXCL12 对胃癌细胞的调控机制还有待进一步探讨。

2.2.2 趋化因子 5 (CCL5/RANTES) CCL5/RANTES 是一种促炎因子,也是多种白细胞(如中性粒细胞和单核细胞)的趋化因子和激活剂。白细胞常浸润于肿瘤微环境中,是肿瘤发生和发展的关键调节因素^[22]。当血小板被肿瘤细胞激活,血小板分泌的 CXCL5 可募集单核细胞和嗜酸性粒细胞到肿瘤微环境中,进而刺激肿瘤的血管生成和肿瘤细胞的生长,从而促进肿瘤转移。循环中的肿瘤细胞与血小板-白细胞异质聚集体结合后,促进了脉管系统中肿瘤细胞的停滞和与血管内皮细胞的相互作用,增强肿瘤细胞的外渗和对转移靶器官的侵袭^[22-23]。

CCL5 还可以作为胃癌分期和预后的指标。胃癌患者血清中 CCL5 水平明显高于健康志愿者,且血清中 CCL5 水平与肿瘤细胞分化、肿瘤侵袭深度、淋巴结转移和晚期肿瘤分期相关^[24]。当 CCL5 血清水平高于 70 671 pg/mL 时,胃腺癌患者总生存期明显下降。对胃癌组织中 CCL5 受体的表达及 CCL5 基因多态性的进一步研究,可能有助于明确 CCL5 在胃癌分子靶向治疗中的潜在作用^[25]。

2.3 生长因子类

2.3.1 胰岛素样生长因子-1(IGF-1) IGF-1 主要由肝脏产生,是一种肽激素,血浆中 IGF-1 的水平可随着生长激素的释放而增加。IGF-1 也存在于血小板 α -颗粒中,并且其受体 IGF-1R 在血小板质膜上高水平表达^[26]。现已证明,IGF-1 可调控胃癌细胞发生 EMT,使用 IGF-1 处理胃癌细胞后可使胃癌细胞中丝氨酸-精氨酸蛋白激酶 1(SRPK1)、生存素蛋白(Survivin)、神经型钙黏附蛋白(N-cadherin)、基质金属蛋白酶 2(MMP2)和 Slug 等上皮间质转化(EMT)标志物的表达量增加,并且其表达量随着 IGF-1 水平的升高而升高,敲除 SRPK1 或 Survivin 可抑制胃癌细胞 EMT 的发生^[27-28]。

有研究表明,胃癌细胞表面 IGF-1R 的表达与胃癌 TNM 分期、胃癌淋巴结转移、胃癌远处转移等呈正相关,IGF-1R 高表达胃癌患者的预后情况较差^[29]。OH 等^[30]通过层次聚类分析发现了两种不同分子亚型的胃癌,间质表型(MP)和上皮表型(EP)。MP 亚型的胃癌患者生存率较差,对化疗的耐受性较高;而 EP 亚型的胃癌患者生存率较高,且对化疗的耐受性较低。IGF1/IGF1R 通路在 MP 亚型肿瘤中被高度激活。更重要的是,MP 亚型胃癌细胞对 IGF1/IGF1R 通路的抑制比 EP 亚型更为敏感。在未来,IGF-1/IGF-1R 信号通路可能会成为胃癌治疗的关键靶点^[30]。

2.3.2 转化生长因子- β RACHIDI 等^[31]利用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定正常野生型小鼠血清中转化生长因子- β (TGF- β)水平后,为小鼠注射抗血小板抗体,结果发现小鼠血清中 TGF- β 水平明显下降。随后为小鼠输注新鲜血小板,随着小鼠体内血小板数量的回升,血清中 TGF- β 水平也得到大幅度的提高,证明血小板是体循环中 TGF- β 的主要来源。

胃癌患者常伴随着血小板数量的增高和血小板的异常活化与聚集。肿瘤微环境中的骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)可通过旁分泌可溶性细胞因子或 Exo 促进胃癌细胞的生长和转移。被 BM-MSCs 和肿瘤细胞激活后的血小板可通过释放 TGF- β 诱导 BM-MSCs 转化为癌症相关成纤维细胞(CAFs),进一步增强了 BM-MSCs 促进胃癌生长和转移的能力^[32]。TAKEMOTO 等^[33]通过使用 Bio-Plex 悬浮阵列系统检测肿瘤细胞和血小板共培养后上清液中可溶性因子水平发现,TGF- β 1 和血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)水平明显高于其他可溶性因子。为了检查肿瘤细胞对 TGF- β 1 的反应性,使用纯化的 TGF- β 1 处理肿瘤细胞后,肿瘤细胞中 EMT 标志物水平升高,提示肿瘤细胞 EMT 的诱导依赖于活化血小板释放的 TGF- β 。

除此之外,TGF- β 还可以促进肿瘤细胞发生无氧糖酵解,提高肿瘤细胞的转移能力。TGF- β 可上调葡萄糖转运体 1(GLUT 1)、己糖激酶 2(HK2)、果糖-2,6-二磷酸酶 3(PFKFB3)等关键酶编码基因的表达,提高肿瘤细胞的糖酵解率,导致肿瘤微环境中乳酸的堆积。乳酸可抑制人毒性 T 淋巴细胞(CTLs)的增殖和 CTLs 相关细胞因子的产生,使 CTLs 活性降低,使肿瘤细胞发生免疫逃逸^[34]。

2.3.3 其他 除 IGF-1、TGF- β 外,活化的血小板还可以释放大量的生长因子,如 VEGF、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和表皮生长因子(EGF)等^[23]。这些生长因子不仅有助于胃癌细胞生长,还能促进肿瘤新生血管的形成和肿瘤细胞的血行转移^[2]。

3 小结与展望

血小板与胃癌细胞之间存在着复杂的双向调控关系。肿瘤细胞可刺激肝脏产生血小板生成素(TPO)造成患者体内血小板数量升高。同时,癌细胞通过直接和间接作用激活血小板并诱导其聚集。随后,被胃癌细胞激活的血小板分泌多种细胞因子,这些细胞因子与胃癌细胞及胃癌微环境中的其他细胞相互作用,可增强肿瘤细胞迁移、侵袭能力,并刺激肿瘤细胞对化疗产生耐药性。因此,针对于血小板的靶向治疗可以有效提高肿瘤化疗过程中肿瘤细胞的敏感性。支持抗血小板药物或血小板靶向特异性抑制剂的开发和使用,有助于制订新的策略预防癌症的发生,并避免原发性癌细胞通过血液转移至其他器官。

参考文献

- [1] CEDERVALL J, HAMIDI A, OLSSON A K. Platelets, NETs and cancer[J]. *Thromb Res*, 2018, 164 (Suppl 1): S148-S152.
- [2] PALACIOS-ACEDO A L, MÈGE D, CRESCENCE L, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1805.
- [3] CONTURSI A, SACCO A, GRANDE R, et al. Platelets as crucial partners for tumor metastasis: from mechanistic aspects to pharmacological targeting[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(19): 3491-3507.
- [4] ASGHAR S, PARVAIZ F, MANZOOR S. Multifaceted role of cancer educated platelets in survival of cancer cells[J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 42-50.
- [5] MATOWICKA-KARNA J, KAMOOCKI Z, POLIŃSKA B, et al. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 401623.
- [6] LEBLANC R, HOUSSIN A, PEYRUCHAUD O. Platelets, autotaxin and lysophosphatidic acid signalling: win-win factors for cancer metastasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(15): 3100-3110.
- [7] WARD Y, LAKE R, FARAJI F, et al. Platelets promote metastasis via binding tumor CD97 leading to bidirectional signaling that coordinates transendothelial migration[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(3): 808-822.
- [8] REN Z, ZHANG C, MA L, et al. Lysophosphatidic acid induces the migration and invasion of SGC-7901 gastric cancer cells through the LPA2 and Notch signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 67-78.
- [9] ZENG R, LI B, HUANG J, et al. Lysophosphatidic acid is a biomarker for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer and correlates with poor prognosis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(11): 641-648.
- [10] DECOUTURE B, BECKER P H, THEROND P, et al. Evidence that MRP4 is only partly involved in SIP secretion during platelet activation[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(6): 1116-1118.
- [11] WANG P, YUAN Y, LIN W, et al. Roles of sphingosine-1-phosphate signaling in cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 295.
- [12] YAMASHITA H, KITAYAMA J, SHIDA D, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: differential regulation on the migration and proliferation[J]. *J Surg Res*, 2006, 130(1): 80-87.
- [13] SUKOCHEVA O A, FURUYA H, NG M L, et al. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling pathway in inflammatory gastrointestinal disease and cancers: a novel therapeutic target[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 207: 107464.
- [14] WANG Z, QU H, GONG W, et al. Up-regulation and tumor-promoting role of SPHK1 were attenuated by miR-330-3p in gastric cancer[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(11): 1164-1176.
- [15] ZHOU Y, GUO F. A selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonist SEW-2871 aggravates gastric cancer by recruiting myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Biochem*, 2018, 163(1): 77-83.
- [16] CHATTERJEE M, GAWAZ M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1 α): basic mechanisms and clinical implications[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(11): 1954-1967.
- [17] CHENG Y, QU J, CHE X, et al. CXCL12/SDF-1 α induces migration via SRC-mediated CXCR4-EGFR crosstalk in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2103-2110.
- [18] COJOC M, PEITZSCH C, TRAUTMANN F, et al. Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis[J]. *Oncol Targets Ther*, 2013, 6: 1347-1361.
- [19] SHI A, SHI H, DONG L, et al. CXCR7 as a chemokine receptor for SDF-1 promotes gastric cancer progression via MAPK pathways[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6/7): 745-753.
- [20] MA D M, LUO D X, ZHANG J. SDF-1/CXCR7 axis regulates the proliferation, invasion, adhesion, and angiogenesis of gastric cancer cells[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 256.
- [21] XIN Q, ZHANG N, YU N B, et al. CXCR7/CXCL12 axis is involved in lymph node and liver metastasis of gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(17): 3053-3065.
- [22] OLSSON A K, CEDERVALL J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer[J]. *Platelets*, 2018, 29(6): 569-573.
- [23] GAY L J, FELDING-HABERMANN B. Contribution of platelets to tumour metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 123-134.
- [24] DING H, ZHAO L, DAI S, et al. CCL5 secreted by tumor associated macrophages may be a new target in treatment of gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77: 142-149.
- [25] SIMA A R, SIMA H R, RAFATPANAH H, et al. Serum chemokine ligand 5 (CCL5/RANTES) level might be utilized as a predictive marker of tumor behavior and disease prognosis in patients with gastric adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(4): 476-480.
- [26] GLIGORIJEVIC N, ROBAJAC D, NEDIC O. Enhanced platelet sensitivity to IGF-1 in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(10): 1213-1219.
- [27] WANG H, WANG C, TIAN W, et al. The crucial role of SRPK1 in IGF-1-induced EMT of human gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72157-72166.
- [28] LI C, LI J, WU D, et al. The involvement of survivin in insulin-like growth factor 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37

(1):1091-1096.

- [29] GAO Y, CUI J, XI H, et al. Association of prognosis with insulin-like growth factor receptor type I expression in gastric cancer patients; a meta-analysis[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2015, 18(10):1051-1055.
- [30] OH S C, SOHN B H, CHEONG J H, et al. Clinical and genomic landscape of gastric cancer with a mesenchymal phenotype[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):1777.
- [31] RACHIDI S, METELLI A, RIESENBERG B, et al. Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGF β axis[J]. Sci Immunol, 2017, 2(11):eaai7911.
- [32] WANG Q, LI Z, SUN L, et al. Platelets enhance the ability of bone-marrow mesenchymal stem cells to promote

cancer metastasis[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:8251-8263.

- [33] TAKEMOTO A, OKITAKA M, TAKAGI S, et al. A critical role of platelet TGF- β release in podoplanin-mediated tumour invasion and metastasis[J]. Sci Rep, 2017, 7:42186.
- [34] HUA W, TEN DIJKE P, KOSTIDIS S, et al. TGF β -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(11):2103-2123.

(收稿日期:2020-02-22 修回日期:2020-06-11)

• 综 述 •

计算机模拟在临床医学检验实习教学中的应用与进展*

陈 萍 综述, 段发兰, 陈 武[△] 审校

(湖北医药学院附属东风医院检验医学教研室, 湖北十堰 442008)

摘 要: 近年来计算机和网络技术得到了飞速的发展, 医学检验的方法、技术和范畴也发生了巨大的改变。如何运用计算机模拟, 包括虚拟仿真、人机交互、多媒体和互联网, 激发学生学习自主性和积极性, 建立“以学生为主体”的临床实习教学模式, 提高教学质量和教学效率, 适应医学检验技术的快速发展是目前关注的焦点。为此该文对医学检验技术临床实习教学中的问题、计算机模拟教学的应用与进展进行了探讨。

关键词: 计算机模拟; 医学检验技术; 临床实习; 教学方式

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.029

中图法分类号: G434

文章编号: 1673-4130(2020)19-2422-04

文献标识码: A

Application and progress of computer simulation in practice teaching of clinical laboratory medicine*

CHEN Ping, DUAN Falan, CHEN Wu[△]

(Teaching and Research Office of Laboratory Medicine, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China)

Abstract: The computer and network technology have developed rapidly in recent years. At the same time, the methods, techniques and scope of laboratory medicine also change dramatically. The current focus is how to use computer simulation, including virtual reality, human-computer interaction, multi-media and internet, to assist clinical practice teaching process and to stimulate students' learning autonomy and enthusiasm, so as to establish "students as the main body" teaching mode, improve teaching quality and efficiency, and adapt to the rapid development of laboratory medicine technology. This review investigates the current problems in clinical practice teaching of laboratory medicine, as well as the application and progress of computer simulation education.

Key words: computer simulation; laboratory medicine technology; clinical practice; teaching method

近年来,随着检验医学学科的发展,临床实验室的自动化程度越来越高,细胞和分子生物学检验项目

成倍增长,计算机和网络技术广泛应用^[1]。传统单一的“以教师为主体”的临床实习教学模式难以适应科

* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB680);湖北省十堰市科学技术研究与开发项目(17Y51);湖北医药学院药护学院教学研究重点项目(YHJ2016018)。

[△] 通信作者, E-mail: cwy_100@163.com。

本文引用格式:陈萍,段发兰,陈武. 计算机模拟在临床医学检验实习教学中的应用与进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19):2422-2425.