

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.030

急性髓系白血病伴血小板计数减少的研究进展*

程文亮,李 荣,赵德华 综述,葛晓军[△]审校

遵义医科大学第二附属医院检验科,贵州遵义 563000

摘 要:急性髓系白血病(AML)细胞与机体血小板之间的相互作用是导致血小板功能紊乱并加剧肿瘤进展的重要原因,这一病理过程主要通过 AML 细胞分泌细胞因子异常活化血小板、血小板表达膜糖蛋白掩护 AML 细胞逃逸、血小板分泌细胞因子下调免疫杀伤细胞实现。该文从 AML 伴血小板计数减少对机体的影响出发,重点叙述 AML 细胞与血小板之间相互作用的病理与分子机制,阐明血小板计数减少及相关参数恢复对机体的影响,并对基于血小板的靶向和模拟药物进行总结,旨在为临床工作者探索新的临床治疗靶点提供理论依据。

关键词:急性髓系白血病; 血小板计数减少; 掩护作用; 免疫细胞; 分子机制

中图法分类号:R733.71;R558+.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2292-05

Research progress in acute myeloid leukemia with thrombocytopenia*

CHENG Wenliang, LI Rong, ZHAO Dehua, GE Xiaojun[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,
Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) cells and the platelets in platelet dysfunction is the interaction between the most important reason and tumor progression, the main pathological process by AML cells secreted cytokines abnormal expression of activated platelets, platelet membrane glycoproteins cover AML cells secrete cytokines and escape, platelet lowered immune killer cells. In this paper, from the AML with platelet count to reduce the influence of the body, described the AML cells and platelets pathology and molecular mechanism of interaction between, clarify the platelet count decreased and recovery of related parameters influence on the body, and to summarize drugs targeting based on platelets and simulation, aiming at clinical workers provides the theoretical foundation to explore new clinical therapeutic targets.

Key words: acute myeloid leukemia; platelet count decreased; shielding effect; immune cell; molecular mechanism

急性髓系白血病(AML)是造血系统中的恶性肿瘤,伴随疾病进展往往会出现血小板异常减少和功能紊乱,导致不良预后。血小板是由成熟的巨核细胞的细胞膜内陷并包裹部分细胞质脱离而形成的,在机体中发挥止血、促血管生成、介导炎症与免疫反应的作用^[1]。发生白血病时,AML 细胞与血小板之间通过释放细胞因子、介导膜糖蛋白结合、作用免疫细胞或基质细胞、促进肿瘤微环境形成等影响肿瘤的进展及预后^[2]。有研究表明,血小板计数及其相关参数的恢复对判断 AML 的预后有价值,让无创、动态、全面监测肿瘤进展成为可能^[3]。因此,很多学者将血小板作为未来诊断和治疗 AML 的潜在靶点,使基于血小板的肿瘤靶向药物和模拟药物不断被开发,或可能成为 AML 精准医疗的新方向。本文就 AML 与血小板的最新研究进展进行综述,特别阐明 AML 细胞与血小板之间的作用机制,以期对未来新型药物的探

索提供理论依据。

1 AML 伴血小板计数减少对机体的影响

血小板的主要功能是参与机体的止血。AML 并发血小板计数减少(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$)时常表现为皮肤黏膜异常出血:包括双下肢皮肤黏膜异常出血、口腔黏膜和舌系带周围黏膜异常出血、肠道黏膜异常出血等。当 AML 并发血小板危象(血小板计数 $<20 \times 10^9/L$)时则会引发致命性颅内出血^[3]。此外,处于 AML 环境中的血小板常伴有异常活化,介导癌性血栓形成。在儿童 AML 中发生血栓事件的概率为急性淋巴细胞白血病(ALL)的 3 倍,且半数以上为中枢神经系统血栓,造成广泛脑梗死。而在 M3 型 AML 患者中,血小板计数减少及功能紊乱则会导致弥散性血管内凝血(DIC),这是 30%~60%该型患者早期死亡的主要原因^[4]。有研究表明,AML、ALL 及淋巴瘤患者均存在不同程度的血小板计数和功能异

* 基金项目:遵义市科技局、遵义医科大学联合基金项目[遵市科合 HZ 字(2019)35 号]。

[△] 通信作者, E-mail: gxj_199421@163.com。

常,并且较血小板减少性紫癜患者更明显,提示血液肿瘤细胞可能会直接或间接参与凋亡血小板或损伤其功能^[5]。

2 血小板计数减少及其相关参数恢复对 AML 的意义

2.1 血小板计数减少对 AML 治疗及预后的影响 目前针对 AML 的治疗除了少数患者骨髓配型移植成功外,仍然主要聚焦于化疗和放疗。而化疗药物的应用会导致患者骨髓巨核细胞分化发育受到抑制、血小板黏附聚集功能受阻及血小板凋亡蛋白表达较多等因素的共同作用而加剧血小板计数减少^[6]。临床上通常采用输注血小板和应用止血药物来规避这一危害,然而,有效的对症支持治疗并不能从根本上杜绝这种情况发生。近年来,促血小板生成素、重组人白细胞介素-11、艾曲波帕和一些中药等在化疗后血小板计数减少白血病患者中的应用取得了良好疗效,且不良事件发生率更低,患者耐受性更好^[7-8]。

针对并发感染的 AML 的研究发现,炎症-凝血网络形成在 AML 的发生和发展中有重要作用,并指出血小板体积分布宽度(PDW)的增高与疾病严重程度呈正相关,是 M2 型 AML 较差总生存期(OS)的独立预测因子^[9]。而 PDW 反映血小板体积与数量之间的关系,其升高一般由消耗性血小板计数减少引起。因此,血小板计数减少对 AML 的治疗和预后具有深远意义,其所涉及的机制或可能成为潜在的临床治疗靶点。

2.2 血小板相关参数恢复对 AML 治疗及预后的意义 在血小板计数减少加剧 AML 进展的同时,其相关参数的恢复也预示肿瘤良好的转归。WACLAW-ICZEK 等^[10]研究发现,AML 细胞可以通过旁分泌重塑造血微环境,阻止正常造血干细胞向祖细胞过渡而抑制下游细胞产生,有效诱导治疗可改变这一病理过程,使干细胞向祖细胞正常分化,即血小板计数明显恢复可间接支持治疗的有效性。而有研究发现,外周血中高血小板计数($\geq 312 \times 10^9/L$)是低、中危 AML-完全缓解(CR)1 期患者 OS 和无复发生存期(RFS)的独立预测指标^[11-12]。值得注意的是,有研究指出,不同 AML 化疗方案其血小板的恢复速度不同,去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷、阿克拉霉素+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子方案优于阿糖胞苷+柔红霉素、高三尖杉酯碱+阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子+高三尖杉酯碱+阿糖胞苷方案,并且越早达到 CR 状态,患者 OS 和 RFS 越高^[13]。另外,平均血小板体积、降钙素原、大型血小板比例、网织血小板、PDW、血小板因子-4(PF-4)的恢复也被证实是 AML 缓解的指标^[14]。因此,基于对血小板相关参数的监测可有效评估 AML 的疗效。

3 AML 细胞与血小板之间的相互作用

3.1 AML 细胞引起血小板功能异常 FOSS 等^[15]

研究指出,AML 患者血小板功能存在缺陷,包括血小板聚集异常、PF-4 活性异常、血小板释放反应和血栓素 B2 产生功能障碍、血小板体积异常、致密颗粒异常、血栓收缩异常和出血时间延长等。这可能是由于 AML 患者体内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、丙酮酸激酶和己糖激酶等有关血小板无氧酵解的酶缺乏,以及化疗药物对这些酶的损害所致。XU 等^[16]研究指出,白血病细胞致血小板异常活化的原因如下:(1)白血病细胞侵入骨髓或其他身体组织和器官后,引起血管内皮细胞受损、内皮下基质暴露和血管性血友病因子增加,可激活血小板;(2)白血病细胞释放促凝分子,引起凝血酶生成增多、抗凝血活性降低,从而进一步激活血小板;(3)白血病细胞表面过表达黏附分子,增强白血病细胞与内皮细胞的相互作用,诱导血小板活化;(4)化疗药物通过破坏内皮细胞直接或间接激活血小板;(5)细胞因子和趋化因子水平在白血病患者体内均升高,引起血小板继续活化。此外,AML 细胞及其细胞系 HL-60 通过抑制血小板聚集来改变血小板功能^[15]。在体外研究中,AML 细胞被证实可增加血小板衍生长因子(PDGF)和可溶性 CD62P 的分泌,并且介导血小板异常活化^[17]。ZHANG 等^[5]研究发现,AML 患者 Caspase-3、Bax mRNA 和蛋白的相对表达均高于健康人,可直接导致血小板功能障碍和凋亡。

3.2 血小板对 AML 细胞的掩护逃逸作用 在肿瘤发生初期,AML 细胞与血小板相遇并诱导其聚集(或通过 CD62P 被募集),释放二磷酸腺苷使其活化,二者最终通过肿瘤去整合素和金属蛋白酶 9(ADAM9)蛋白、整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 及 $\alpha II \beta 3$ 、血小板膜糖蛋白 GP II b III α 、CD62P 和纤维蛋白原铰链为复合物^[18]。有学者指出,血小板膜糖蛋白 GP II b 833-840 区域可特异性结合 AML 的 NB4 和 HL-60 细胞系的三磷酸腺苷(ATP)5B 靶位,并通过靶向药物阻断这种结合可明显抑制 AML 进展^[19]。动物模型显示,肿瘤细胞可以“驯化”血小板,被驯化后的血小板对肿瘤细胞的刺激作用相对于正常血小板更强^[20]。铰链复合物中的血小板表达程序性死亡受体-配体 1(PD-L1),同时激活肿瘤细胞核因子 κB (NF- κB)、转化生长因子 β (TGF- β)/Smad 和非受体酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路表达 PD-L1,以此参与调节 AML 细胞的免疫逃逸。血小板通过分泌溶血磷脂酸刺激 AML 细胞释放金属蛋白酶(MMP)2、MMP7、MMP9 而加速细胞外基质降解,促进 AML 细胞从原发部位分离和侵袭^[18]。当 AML 细胞离开肿瘤微环境(TME)进入循环时,循环肿瘤细胞表达巨核细胞基因与血小板表面标志物“伪装”成血小板,也会通过纤维蛋白沉积逃避自然杀伤(NK)细胞监视,并加强血小板在其表面聚集^[21],此时,血小板则将主要组织相容性复合物 I 转移至 AML 细胞,干扰 NK 细胞的识

别,从而“掩护”其逃避杀伤^[22]。铰链复合物所形成的癌栓可作为保护层将 AML 细胞与免疫系统隔离,同时也保护其免受血流切力损伤。另一方面,血小板的 CD62P 与中性粒细胞的 P 选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)相互作用,影响中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)的形成,并通过 NETs 的沉积加重 AML 细胞与肝、肺微血管的黏附,介导肿瘤的浸润和侵袭。NETs 则直接唤醒休眠中的肿瘤,促进 TME 向促肿瘤方向变化^[20,23]。随着化疗及放疗次数增多,多数 AML 患者产生耐药性。有研究表明,血小板通过上调白血病细胞内的细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B(Akt)磷酸化水平,降低白血病细胞对化疗药物的敏感性,从而掩护肿瘤继续进展^[24]。

3.3 血小板对 AML 细胞的促生长作用 血小板可通过分泌细胞因子调控肿瘤生长。FOSS 等^[25] 研究认为,血小板通过黏附、释放可溶性介质(PDGF 等)和(或)活化创建或调节局部和全身细胞因子网络,从而影响 AML 母细胞的增殖和组成细胞因子分泌。如血小板 α 颗粒会释放大量生长因子,包括 TGF- β 、血管内皮生长因子(VEGF)和 PDGF,可促进白血病细胞异常造血,参与肿瘤血管生成,并通过膜糖蛋白 GP VI 维持肿瘤血管的完整性。在实体瘤中,血小板膜糖蛋白 GP I b α 被证实能促进肿瘤侵袭、转移^[26],但在血液系统恶性肿瘤中是否存在这一现象尚不明确。

3.4 血小板分泌细胞因子抑制免疫杀伤细胞 有研究显示,血小板分泌的 VEGF 可直接抑制成熟树突状细胞(DC)的抗原提呈能力,而分泌的 5-羟色胺(5-HT)则降低 DC 的共刺激分子表达水平,最终导致 DC 刺激 T 淋巴细胞能力的减弱^[1,18,20]。此外,血小板分泌的 TGF- β 和前列腺素 E_2 共同参与介导 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞转化,刺激巨噬细胞释放白细胞介素 10、12,抑制 T 淋巴细胞活性,并降低机体的抗肿瘤反应,促进肿瘤的发生和发展。而 TGF- β 则可直接参与下调自然杀伤细胞群 2D(NKG2D)并诱导 NK 细胞凋亡。

3.5 血小板对 AML 细胞的抑制杀伤作用 作为免疫细胞,活化后的血小板产生的 CD40L 与 DC 相互作用,刺激其成熟并增强抗原提呈能力,诱导激活 T 淋巴细胞。血小板则被赋予吞噬作用并参与吞噬肿瘤细胞,这种相互作用机制可能依然依赖于 CD62P/PSG-1 的调节^[21]。血小板也会通过释放囊泡(5-HT、CXC 趋化因子配体 4、趋化因子配体 5 等)募集并激活 CD4⁺ T 淋巴细胞释放干扰素- γ (INF- γ),刺激辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 细胞增殖分化,并通过 CD62P 抑制 Treg 生成白细胞介素 17,从而遏制肿瘤进展。CCL5 参与上调 CD8⁺ Th 细胞的细胞毒性,通过 CD40L 诱导激活内皮细胞募集 CD8⁺ T 淋巴细胞,增强其分泌 INF- γ 的能力^[27]。有报道证实,血小板可增强 CD8⁺ T 淋巴细胞迁移至肿瘤的能力,但对

CD8⁺ T 淋巴细胞的杀伤毒性无影响^[28]。除此之外,储存在血小板致密体中的 ATP 和 5-HT 通过受体下调参与人 HL-60 和 K562 AML 细胞系的凋亡。血小板的分泌因子 VEGF、PF-4 和 PDGF 则参与多种细胞的凋亡,其中包括正常骨髓细胞和不表达 PDGF 和 VEGF 受体的 AML 母细胞^[15]。血小板通过 ADAM10 和 ADAM17 蛋白将 NKG2D 转移至肿瘤细胞,完成对肿瘤细胞的杀伤。另外,血小板裂解液因含有更低水平的 TGF- β ,可通过强化嵌合抗原受体 T 淋巴细胞增殖来杀伤肿瘤细胞。

3.6 AML 细胞与血小板相互作用的分子机制 针对 AML 转录组测序的探究,LIU 等^[29] 报道了 1 060 个差异基因,其中 706 个上调基因主要定位于血小板活化、癌症、AMP 依赖的蛋白激酶信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-Akt 信号通路,354 个下调基因则与 TNF 信号通路、Rap1 信号通路、晚期糖基化产物-晚期糖基化终末产物受体(Age-RAGE)信号通路和细胞凋亡明显相关,表明 AML 细胞与血小板之间的复杂作用可通过调控基因表达来实现。基于进一步探究 AML 细胞中血小板相关基因的转录分析发现,AML 患者 CSF1R、TNFSF15 和 CLEC10A 基因下调与血小板计数减少相关,同时,外周血中高水平血小板计数($>100 \times 10^9/L$)相对于低水平血小板计数($<100 \times 10^9/L$)患者而言,KMT2A 基因的重排阳性率和复发率更低^[17]。BAO 等^[30] 报道了血小板基因 ATF4 通过 MPAK 通路参与 AML 的进展,且老年患者该基因表达较年轻患者下调(ATF4 的上调据报道可促进造血干细胞的存活),揭示了老年 AML 患者治愈率与复发率更高的原因。另有研究指出,PDGF-D 基因与肿瘤细胞的关系:(1)PDGF-D 通过 PI3K/Akt 信号通路诱导 PDGFR- β 和蛋白激酶 B 活化来抑制肿瘤细胞凋亡^[31];(2)PDGF-D 通过 mTOR 信号通路增强肿瘤细胞的黏附性和侵袭性;(3)PDGF-D 通过上调 NF- κ B 信号通路调控肿瘤细胞的生长与凋亡;(4)PDGF-D 启动 Notch 信号通路,增强肿瘤的侵袭性。

有研究表明,多种血小板 miRNA 在 TME 中上调,如 miR-21、miR-155 等,其中 miR-21、miR-28、miR-288 的表达上调与促进肿瘤增殖侵袭相关,miR-17-92 则以促进肿瘤细胞 DNA 甲基环来诱导恶性进展^[32-33]。GIRARDOT 等^[34] 研究表明,血小板 miR-28 通过靶向骨髓增殖性肿瘤(MLP)的 3'非翻译区来抑制 MLP 的表达,进而通过 E2F 转录因子 6 基因、促分裂素原活化蛋白激酶 MAPK1/ERK2 通路调控 MLP 细胞的增殖与凋亡。此外,有报道提示,血小板 miR-125a-5p、miR-125b-5p 和 miR-199-5p 的高表达与 AML 的耐药性相关^[5]。血小板对 AML 细胞的作用具有双重性,但介导肿瘤杀伤的作用显示更为微弱,就整体而言仍呈现促进肿瘤进展和转移的趋势。随着测序技术的发展,越来越多 AML 中的血小板差异基因

被揭示,作为一种潜在的肿瘤标志物,差异靶点的探索可为进一步建立新的 AML 治疗方案提供思路。

4 基于血小板特征的新型药物探索

基于对 AML 细胞与血小板之间作用关系的研究,许多新型的治疗方案也在开发中:如基于 AML 细胞表达 PSGL-1 并募集内皮 P-选择素和 E-选择素。WALENKAMP 等^[35]利用细菌蛋白 Staphylococcal-superantigen-like5 与 HL-60 细胞表面的 PSGL-1 快速竞争性结合,有效阻断了白血病 HL-60 与内皮细胞的相互作用,遏制了肿瘤侵袭;基于肿瘤细胞对血小板的高亲和性,闫会仙^[36]构建了一种血小板膜包被、共载多西紫杉醇和二氢卟吩 e6 的纳米载药体系,并成功靶向杀伤了肿瘤细胞;基于血小板分泌囊泡募集 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的特性,SHANG 等^[37]通过血小板囊泡膜包裹长春花素的高磷量子点制备了一种纳米复合载药体系,该载药体系不仅可以有效靶向杀伤肿瘤细胞,而且还减少了游离长春花素对骨髓的抑制;基于肿瘤细胞与血小板的特殊活化作用,LI 等^[38]利用 DNA 折叠技术靶向递送肿瘤特异性凝血酶与小分子化疗药物并有效诱导肿瘤凋亡;基于 TME 募集血小板的特性,XU 等^[39]利用人血清清蛋白设计了一种纳米颗粒 Ptx@AlbSNO,通过响应 TME 并释放血小板抑制剂一氧化氮和化疗药物紫杉醇,有效抑制了肿瘤活化血小板和分泌 TGF- β 的能力,实现了抑制肿瘤生长和远处转移的目的。

5 小结与展望

综上所述,血小板与 AML 细胞之间复杂的作用机制对机体产生了严重的不良影响,尤其是血小板通过分泌细胞因子、介导膜糖蛋白结合、下调免疫细胞等方面改变了二者的生物学行为,加剧肿瘤进展。同时,血小板可通过直接或间接激活免疫细胞来介导 AML 细胞凋亡,因此,对于血小板的功能需要综合 AML 的分型、分层和进展来判断。基于这些研究所开发的血小板药物在肿瘤的治疗中取得了明显疗效,但目前在该领域仍有一些困难与挑战:(1)临床中尚缺少简单、全面且高效检测血小板功能的方法;(2)AML 细胞与血小板之间作用机制的探索仍较局限,对于 AML 患者中血小板膜糖蛋白的损伤及损伤后影响凝血功能的机制值得进一步探究;(3)目前基于血小板药物的开发主要聚焦于实体瘤,对 AML 治疗的探索仍有巨大空白。因此,本课题组对未来血小板的研究与应用提出以下展望:(1)流式细胞术检测血小板。作为一种检测血小板功能和活性的新技术,流式细胞术可完成血小板参数、膜蛋白抗体、活化标记蛋白的变化等多个项目检测,分析不同血小板亚群的生物学作用,具有灵敏度、准确度高,以及偏倚、变异系数低的优势,将项目标准化后能够更精准地反映 AML 伴血小板计数减低患者中血小板的参数。在联合微流控芯片技术后可分析不同剪切率条件下血小

板功能反应性的差异,有助于 AML 及出血并发症的早期诊断和抗血小板药物的个性化用药分析。(2)血小板相关标志物可作为新型肿瘤标志物。本文综述了血小板计数、血小板膜糖蛋白、血小板因子、VEGF、PDGF、PDW、血小板平均体积、网织血小板等血小板参数指标及 CSF1R、TNFSF15、CLEC10A、KMT2A、PDGF-D 和 miR-21、miR-28、miR-288、miR-17-92、miR-199-5p 等血小板相关分子靶点与 AML 的进展及预后的相关性,因此,将血小板相关标志物作为某种新型肿瘤标志物,联合 AML 细胞学、分子学和免疫学等标志物构建多因素预测模型,有望为 AML 的筛查、分层和预后提供新的参考。(3)血小板膜糖蛋白损伤可作为研究新方向。本课题组前期研究发现,AML 伴血小板计数减少患者中,血小板膜糖蛋白 GP II b-III a、GP I b-IX-V 的表达较健康人降低,活化指标 CD62P 的表达水平较健康人升高。在进一步探索 AML 不同危险分层中血小板膜糖蛋白的表达时,呈现血小板膜糖蛋白的损伤与异常活化随危险分层加剧而加重的趋势,这与本文综述的相关报道一致。同时,本课题组还发现,这种异常损伤和活化与肿瘤细胞和凝血功能指标 D-二聚体的高表达均呈正相关,这可能是 AML 伴发 DIC 的关键证据,但所涉及机制尚未阐明,因此可作为未来血小板研究的新方向。(4)针对 AML 的血小板靶向药物开发。血小板作为载药体系,具有较好的生物相容性、肿瘤靶向性、载药能力及较低的免疫原性,已广泛应用于肿瘤靶向药物递送疗法。但目前对于治疗 AML 的血小板靶向药物报道较少,且设计复杂。而用于实体瘤的血小板靶向药物或能为 AML 的药物开发提供良好的模板与设计思路,有望为 AML 的精准治疗提供更大的收益。

参考文献

- [1] MANDEL J, CASARI M, STEPANYAN M, et al. Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (7): 3868.
- [2] DIB P R B, QUIRINO-TEIXEIRA A C, MERIJ L B, et al. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(4): 1157-1182.
- [3] VAGO L, GOJO I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1552-1564.
- [4] DE LIMA M C, DA SILVA D B, FREUND A P F, et al. Acute myeloid leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate[J]. J Pediatr (Rio J), 2016, 92(3): 283-289.
- [5] ZHANG L, LIU J, QIN X, et al. Platelet-acute leukemia interactions[J]. Clin Chim Acta, 2022, 536: 29-38.
- [6] 胡晓亮. 白血病化疗相关药物所致血小板减少症治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(5): 488-490.

- [7] DAI J F, XIA R X. Effect of rhTPO and rhIL-11 on thrombocytopenia after chemotherapy in leukemia[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2022, 30(3): 711-717.
- [8] ARGENZIANO M, TORTORA C, PAOLA A D, et al. Eltrombopag and its iron chelating properties in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Oncotarget, 2021, 12(14): 1377-1387.
- [9] 唐国峰, 董雪燕, 陈伟, 等. 体重指数和血小板分布宽度在成人急性髓系白血病 M2 型患者预后中的意义[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(2): 24-28.
- [10] WACLAWICZEK A, HAMILTON A, ROUAULT-PIERRE K, et al. Mesenchymal niche remodeling impairs hematopoiesis via stannocalcin 1 in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3038-3050.
- [11] 文晓玲. 初诊急性髓系白血病首次完全缓解后血小板计数增高的预后价值[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [12] 庞艳彬, 范丽霞, 赵松颖, 等. 首次诱导治疗后的血小板计数与急性髓系白血病无复发生存期的关系[J]. 广东医学, 2018, 39(5): 717-720.
- [13] 王立新. 初治急性髓系白血病患者化疗后血小板动态变化及其临床意义[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(2): 23-25.
- [14] 杨健, 邹永妮. 血小板参数、凝血功能与炎性表达在急性白血病感染患者的检测价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(4): 602-603.
- [15] FOSS B, BRUSERUD O. Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1): 27-37.
- [16] XU Q, LIU W J. Platelet changes in acute leukemia[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 1473-1479.
- [17] DEAK D, GORCEA-ANDRONIC N, SAS V, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1): 68.
- [18] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 125.
- [19] 王婷. 人血小板糖蛋白 GP II B 833-840 表位在血小板与肿瘤细胞互作中的作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [20] LI Y, WANG H, ZHAO Z, et al. Effects of the interactions between platelets with other cells in tumor growth and progression[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1165989.
- [21] PEREIRA-VEIGA T, SCHNEEGANS S, PANTEL K, et al. Circulating tumor cell-blood cell crosstalk: biology and clinical relevance[J]. Cell Rep, 2022, 40(9): 111298.
- [22] WARD M P, EKANE L, ANORRIS L, et al. Platelets, immune cells and the coagulation cascade: friend or foe of the circulating tumour cell[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 59.
- [23] PLACKE T, ÖRGEL M, SCHALLER M, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells[J]. Cancer Res, 2012, 72(2): 440-448.
- [24] 胡雅彬, 邵联波, 赵路, 等. 血小板活化白血病细胞 L1210 中 AKT 及 ERK 信号通路并降低其对多种药物的敏感性[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1489-1494.
- [25] FOSS B, TRONSTAD K J, BRUSERUD Ø. Connexin-based signaling in acute myelogenous leukemia (AML) [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1798(1): 1-8.
- [26] 孟星君. 血小板膜糖蛋白 GPIb α 在肿瘤转移中的作用机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [27] CACIC D, HERVIG T, REIKVAM H. Platelets for advanced drug delivery in cancer[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2023, 20(5): 673-688.
- [28] 邓茹. 血小板调节 CD8⁺ T 细胞迁移及促进 CTL 杀伤效应研究[D]. 北京: 军事科学院, 2022.
- [29] LIU G H, LONG J W, CHEN Y Y, et al. Acute promyelocytic leukemia with FIP1L1::RARA fusion gene: the clinical utility of transcriptome sequencing and bioinformatic analyses[J]. Front Oncol, 2023, 12: 1049473.
- [30] BAO J Z, ZHAO X H, LU J H, et al. Platelet transcriptome profiles provide potential therapeutic targets for elderly acute myelocytic leukemia patients [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 388.
- [31] 丁杰, 李小毛. 血小板衍生长因子-D 基因与肿瘤的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1624-1626.
- [32] LENG Q R, DING J, DAI M Y, et al. Insights into platelet-derived microRNAs in cardiovascular and oncologic diseases: potential predictor and therapeutic target [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 879351.
- [33] 孟凡萱, 崔久嵬. 血小板: 肿瘤诊断与治疗的新兴靶点[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(1): 10-19.
- [34] GIRARDOT M, PECQUET C, BOUKOUR S, et al. MiR-28 is a thrombopoietin receptor targeting microRNA detected in a fraction of myeloproliferative neoplasm patient platelets[J]. Blood, 2010, 116(3): 437-445.
- [35] WALENKAMP A M E, BESTEBROER J, BOER I G J, et al. Staphylococcal SSL5 binding to human leukemia cells inhibits cell adhesion to endothelial cells and platelets[J]. Cell Oncol, 2010, 32(1/2): 1-10.
- [36] 闫会仙. 血小板膜包覆共载 Ce6 和 DTX 的树状大分子纳米制剂的构建及其抗肿瘤作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [37] SHANG Y H, WANG Q H, WU B, et al. Platelet-membrane-camouflaged black phosphorus quantum dots enhance anticancer effect mediated by apoptosis and autophagy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(31): 28254-28266.
- [38] LI S P, JIANG Q, LIU S L, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(3): 258-264.
- [39] XU Y, LIU J W, LIU Z Y, et al. Blockade of platelets using tumor-specific no-releasing nanoparticles prevents tumor metastasis and reverses tumor immunosuppression[J]. ACS Nano, 2020, 14(8): 9780-9795.