

李亮,孔春芳,金成豪. 血液系统肿瘤中化疗相关血小板减少的机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 113-118.

Li L, Kong CF, Jin CH. Mechanism of chemotherapy-induced thrombocytopenia in hematological malignant tumors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 113-118.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.015

血液系统肿瘤中化疗相关血小板减少的机制研究进展

李 亮[#], 孔春芳[#], 金成豪^{*}

(南昌大学医学院, 江西省人民医院, 南昌 330006)

【摘要】 化疗是目前血液系统肿瘤治疗的主要基石。然而,足疗程、大剂量的化疗药物常引起骨髓造血功能抑制,其中血小板减少较为常见,可导致患者出血风险增加,延误后续治疗,增加治疗费用,甚至危及生命。近年来,越来越多研究发现抗肿瘤药物可通过细胞衰老、细胞凋亡、细胞自噬和铁死亡等途径介导血小板减少。因此,本文就近年来血液系统肿瘤化疗相关血小板减少(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)的机制研究作一综述。

【关键词】 血液系统肿瘤;化疗;血小板减少;机制研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 02-0113-06

Mechanism of chemotherapy-induced thrombocytopenia in hematological malignant tumors

LI Liang[#], KONG Chunfang[#], JIN Chenghao^{*}

(Medical College of Nanchang University, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China)

【Abstract】 Chemotherapy is the main cornerstone of hematological tumor therapy. However, foot therapy and high-dose chemotherapeutic drugs often inhibit bone marrow hematopoiesis, which commonly causes thrombocytopenia and can increase the risk of bleeding, delay follow-up treatment, increase treatment costs, and even endanger life. In recent years, accumulating studies have found that anti-tumor drugs mediate thrombocytopenia through cell aging, apoptosis, autophagy, and ferroptosis. This article reviews the mechanism of chemotherapy-induced thrombocytopenia in hematological malignant tumors.

【Keywords】 hematological malignant tumors; chemotherapy; thrombocytopenia; mechanism research

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

血小板是原始巨核细胞经过逐步发育形成的,在血液循环中存在 5~7 d,主要起止血和血栓形成的调节作用。巨核细胞经过 4 个阶段分化发育,首

先,胞质内合成大量结构蛋白形成成熟的分界膜系统和表面连接管道系统,核内出现有丝分裂染色体数目翻倍使其关键凋亡和抑凋亡功能基因大量复

【基金项目】 国家自然科学基金(81560026)。

【作者简介】 李亮(1997—),男,硕士,研究方向:血液病学。E-mail:1491716860@qq.com

孔春芳(1987—),女,硕士,研究方向:血液肿瘤研究。E-mail:kongchunF@126.com [#]共同第一作者

【通信作者】 金成豪(1964—),男,博士后,研究方向:造血干细胞临床应用研究。E-mail:jinch227@aliyun.com

制,核周区出现中心粒、微管、成熟的 α 颗粒等特征性结构形成成熟巨核细胞^[1];其次,成熟的巨核细胞前中期经过半胱氨酸蛋白酶 3/9 (Caspase-3/9) 的活化和细胞色素 c 的释放,导致线粒体通透性增加,裂解形成血小板前体^[2];最后,可以发现抗凋亡蛋白分解产物,表明促凋亡因子和抑凋亡因子在巨核细胞裂解释放血小板过程有很重要的调控作用^[3]。巨核细胞生长发育不仅受骨髓成熟巨核细胞和血小板数量的负反馈调节,还与血小板生成素(TPO)、血小板生成素受体(C-MPL)、白细胞介素(如 IL-11)、转录因子(GATA-1)等调控因子水平有关,其中 TPO 和 C-MPL 是最主要的调控因子,主要由肝和肾生成^[4],二者结合主要通过激活酪氨酸激酶(JAK)-信号转导子和转录激活子 3(STAT3)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/丝氨酸蛋白激酶(Akt)、Ras-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路传递巨核细胞增殖、分化发育信息,促进血小板形成。Holinstat 等^[5]研究表明除了调节血管中的止血外,血小板在天然免疫以及调节肿瘤生长和血管外渗中也发挥重要作用。同时越来越多的研究发现,血小板基线水平是急性白血病、晚期非小细胞肺癌、恶性 B 细胞淋巴瘤等多种肿瘤的预后因素^[6-8]。所以正确及时发现血液系统肿瘤化疗相关血小板减少(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT),了解其发生机制,有效预防和处理血小板减少将大大降低患者发生不良预后风险,提高患者中位生存期。

1 CIT 在血液系统肿瘤中的机制研究

1.1 细胞衰老

细胞衰老是细胞面对生理和病理多个压力因子做出的适应性调节反应,生理学上主要表现为功能减弱和代谢水平低下,如细胞有丝分裂周期延迟或停滞、复制能力下降和对不利生存因素的反应能力降低等^[9]。细胞衰老本质上是一种防御机制,通过自主去除或药物干预去除受损细胞使组织重塑,是组织发育修复和防止肿瘤形成的有效屏障^[10]。目前研究显示细胞衰老主要通过端粒缩短或 DNA 损伤反应所激发的 p53-p21^{Cip1/Waf1} 途径、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂 2A 基因座失表达引起的复制性衰老、应激刺激丝裂原活化蛋白激酶级联通路(Ras-Raf-MEK-Erk/p38-MAPK)所激发的 p16^{Ink4a}-视网膜母细胞瘤抑制蛋白(p16^{Ink4a}-RB)途径、癌基因诱导衰老和衰老相关分泌表型相关炎性微环境

促进细胞衰老^[11]。因此在连续移植模型中,环磷酸胺处理组小鼠骨髓呈现 p16^{Ink4a} mRNA 和 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)两个衰老生物指标高表达的情况,提示环磷酸胺促进造血干细胞或基质内皮细胞衰老降低其自我复制和分化能力,对骨髓造血功能是个潜在的削弱,继而导致化疗相关的再生障碍性贫血^[12]。有研究显示,骨髓移植大剂量化疗预处理后通过流式细胞和免疫组化技术发现 CD34⁺造血干细胞和骨髓内皮祖细胞明显减少,而骨髓内皮祖细胞作为骨髓微环境不可或缺的部分,在支持造血干细胞和巨核细胞分化发育中具有重要意义,其受损减少是 CIT 的独立危险因素^[13]。因此,曾晓媛等^[14]在体外血小板生成素(thrombopoietin, TPO)刺激化疗后患者骨髓提取的骨髓内皮祖细胞,发现 TPO 实验组骨髓内皮祖细胞高表达 CD34/CD133/CD309,说明 TPO 可以提高其增殖能力,间接修复其支持造血功能。

此外,Chatterjee 等^[15]研究发现烷化剂白消安通过不依赖 p53 的方式上调 p21 引发染色质损伤并诱导再生障碍性造血干细胞的复制性衰老。同时,李艺辉等^[16]用柔红霉素处理 C57BL/6 小鼠,发现小鼠颅骨的骨髓基质细胞与其正常骨髓基质细胞相比,实验组衰老的基质细胞数量明显比对照组增多,伴随 TNF- α 和 IL-6 炎症因子表达水平升高,神经型钙粘附蛋白、 α 平滑肌肌动蛋白、重组人血管生成素-1 和骨桥蛋白相关造血促进分子表达有所下降,导致造血干细胞的集落聚集能力下降和基因组稳定性失衡。在化疗前 T 细胞中衰老标志物表达增加的人身上,化疗诱导疲劳的风险显著增加,未清除的衰老细胞长期存在,可能增加局部和全身炎症的发生风险,这些发现表明衰老细胞会引起某些化疗副作用,为降低抗癌治疗的毒性提供了新的靶点^[17]。例如,博安霉素会诱导细胞衰老和产生衰老相关分泌表型,具有重组肿瘤微环境的能力,长期治疗可能有助于癌症复发和转移,其具体的分子机制还有待于进一步研究^[18]。

1.2 细胞凋亡

近年来,许多研究发现无核血小板和大部分有核细胞一样也会经历细胞凋亡过程^[19-20]。目前凋亡信号通路关键环节是通过内源性或外源性凋亡途径激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 或 7(Caspase-3/7),然后降解细胞生存相关蛋白导致细胞凋亡。外源性细胞凋亡途径依赖于细胞外配

体与受体特异性结合。如肿瘤坏死因子受体与其配体相结合,激活下游信号级联反应导致 Caspase-8 和 Caspase-3 活化。而内源性细胞凋亡是由某些致命性物质持续刺激引起的受体非依赖性过程,如放射、化学毒性物质、细胞内钙离子浓度 Ca^{2+} 和自由基等^[21]。内源性细胞凋亡的关键特征是线粒体的去极化,并且线粒体去极化主要由活性氧、 Ca^{2+} 浓度、MAPK 信号传导途径、Bax 和 Bak 凋亡通路和非依赖 Caspase 的细胞凋亡等促凋亡和抗凋亡因素的调控。例如:白消安处理的血小板显示线粒体膜去极化增加,Bcl-2 表达降低,Bax 和 Caspase-3 激活的表达增加,并呈剂量依赖性,泛胱天蛋白酶抑制剂 (QVD-Oph) 可抑制这些变化改善循环血小板寿命^[22]。转录因子 NF- κ B 的瞬时激活可以赋予细胞侵袭性和致癌潜能所必需的特性,多种癌基因引起的肿瘤在失去 NF- κ B 的反馈调节后显然会演变为癌症,NF- κ B 通路的抑制是治疗肿瘤的一个靶点^[23]。硼替佐米是多发性骨髓瘤治疗方案基石,一种可逆的蛋白酶体抑制剂^[24]。它通过抑制蛋白酶体 26S 亚基活性减少核因子抑制因子的降解,抑制 NF- κ B 通路导致内质网应激、 Ca^{2+} 浓度增加、真核起始因子 2 磷酸化、线粒体膜通透性增加、细胞色素 c 释放进而诱导血小板凋亡^[25]。Bcl-2 抑制剂维奈托克通过靶向结合促存活 Bcl-2 蛋白促进肿瘤细胞凋亡,还可增加血小板中 Ca^{2+} 浓度和 Caspase-3 的活化诱导线粒体去极化^[26]。Paul 等^[27] 研究发现甲氨蝶呤诱导氨基末端激酶 (JNK) 磷酸化,提高 Bad 和 Bax 的表达水平,同时 Bcl-2 的表达水平下降,予 JNK 抑制剂可抑制上述变化,说明甲氨蝶呤可以通过特异性靶向 JNK 途径诱导血小板凋亡,临床上使用硫醇抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸及其衍生物可以减轻甲氨蝶呤诱导的血小板凋亡和氧化损伤。此外血小板凋亡引起的细胞膜上磷脂酰丝氨酸外翻和囊泡形成并释放血小板微颗粒会吸引单核细胞标志跟踪并清除该血小板,进一步降低血小板寿命^[28]。

同时,Yang 等^[29] 通过发现葛根代谢产物与抗凋亡密切相关,可能与激活 PI3K/Akt 信号通路和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 介导的 JAK2/STAT3 有关,可以用来减轻脾损害和 CTX 诱导的造血功能障碍。也有研究发现干细胞因子结合造血干/祖细胞上表达的 c-kit 受体,激活 Akt,中和线粒体凋亡机制,抑制 Caspase 活性可以保护未成熟的巨核细胞

免受化疗药物的影响^[30]。这些结果表明巨核系祖细胞的凋亡是化疗所致血小板减少的主要原因之一,并提示巨核系祖细胞以分化发育为主,成熟产血小板巨核细胞以凋亡形式生成血小板^[1-3]。造血干细胞、未成熟巨核细胞和血小板的凋亡可能参与多种化疗药物引起的血小板减少,我们通过系统分析和比较相关药物介导的凋亡信号通路,可设计靶点通路抑制剂或者凋亡特异基因敲除,使用抗氧化药物减少活性氧蓄积和膜稳定性药物减少细胞的凋亡事件发生。

1.3 细胞铁死亡

铁死亡是一种由 erastin 等小分子诱导的铁依赖性细胞程序性死亡模式,主要过程是在二价铁或酯氧合酶的作用下,伴随铁过载发生 Fenton 反应、还原性谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶-4 的表达量降低导致活性氧蓄积,导致细胞膜上高表达的不饱和脂肪酸脂质过氧化发生细胞铁死亡^[31]。Du 等^[32] 在双青蒿素治疗急性髓系白血病研究中发现双青蒿素能有效诱导 AML 细胞铁死亡,主要通过激活 AMPK/mTOR/p70S6K 信号通路加速溶酶体途径诱导细胞自噬分解铁蛋白,提高细胞内活性铁水平含量,导致细胞内活性氧积累增加膜的不稳定性。Wang 等^[33] 也发现青蒿琥酯可激活伯基特淋巴瘤细胞 ATF4-CHOP-CHAC1 通路,导致内质网应激消耗细胞内的谷胱甘肽,降低其还原能力,细胞发生铁死亡,并且上述效应可被铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 和 liproxstatin-1 抑制得到证明。同时有研究显示在氧化应激条件下,脂质过氧化和铁积累诱导的铁死亡可以通过增加 P-选择素水平和 P-选择素移位来激活血小板,活化的血小板相互粘附、聚集形成疏松的血栓消耗性减少^[34]。血液肿瘤化疗期间可以观察到红细胞破坏导致血红蛋白释放,血红蛋白降解产物氯化血红素通过活性氧驱动的蛋白酶体活性和炎性小体激活可以诱导血小板活化和铁死亡,且抗氧化物质褪黑素可以减轻这两种作用^[35]。同时,血小板内血红素介导的脂质过氧化和铁死亡可能在溶血性疾病中起重要作用,形成一个溶血-血小板铁死亡-溶血恶性循环加重血小板减少^[36]。铁死亡还通过氨基酸转运蛋白的功能障碍、铁稳态的改变和脂质过氧化的积累参与各种慢性肝病的发生发展^[37]。而慢性肝病进展影响 TPO 的分泌减少血小板生成,也可能导致门脉高压和脾肿大影响血小板的分布。Strowitzki 等^[38] 研究发现丙酮酸脱氢

酶激酶同工酶 4 的上调增加了肝细胞对化疗毒性的抵抗力,而其下调则增强了化疗相关的细胞损伤。

目前尚未发现铁死亡在体内造血干细胞中的作用,Hu 等^[39]研究了造血系统中谷胱甘肽过氧化物酶-4 缺乏的小鼠造血干细胞和祖细胞,发现仅在造血系统中缺失谷胱甘肽过氧化物酶-4 对小鼠 HSPC 的数量和功能无显著影响,在体外积累了脂质过氧化后的造血干细胞出现铁死亡。可能是由于铁死亡关键环节脂质过氧化在骨髓微环境中未得到体现,进而影响不到体内造血干细胞数量和功能,具体机制不清,有待进一步研究证实其机制。虽然铁死亡作为一种铁依赖性程序细胞死亡模式,在血液系统肿瘤化疗研究甚少,尚在起步中,但为未来解释 CIT 的发生机制多一种思考。

1.4 细胞自噬

细胞自噬是细胞面对饥饿、氧化、毒性物质和感染等应激事件,通过溶酶体途径识别受损的细胞器和变性的大分子物质,将其降解为小分子物质,减少能量消耗,氨基酸等小分子再利用的一种程序化细胞降解过程^[40]。Feng 等^[41]发现无核血小板和大多数有核细胞一样存在自噬基因转录和 Atg5、Atg7 和 LC3 等自噬相关蛋白,应激或者雷帕霉素以磷脂酰肌醇 3-激酶依赖方式刺激血小板自噬发生,导致血小板聚集和粘附的损害。同时自噬在肿瘤化疗过程中一方面通过自噬相关基因 Beclin-1 表达抑制肿瘤,另一方面肿瘤细胞在营养低下环境中需借助自噬来维持低消耗状态下生存,甚至产生药物耐受性^[42]。本质上促进肿瘤细胞生长和药物耐受是对正常细胞营养物质的争夺,以及化疗带来的感染风险加重血小板应激事件发生,导致血小板自噬。虽然目前还没有肿瘤化疗直接激活血小板自噬的研究,但二者的关联为未来 CIT 研究提供了新的思考。

1.5 其他机制

健康献血者和慢性 B 淋巴细胞白血病患者的外周血淋巴细胞暴露于氟达拉滨可增加 T 细胞活化,其 IFN- γ 水平上升,Th1/Th2 比例失调,是自身免疫性疾病发病机制中的关键细胞因子,可能增加自发免疫性血小板减少的概率^[43]。类似研究^[44]发现慢性淋巴细胞白血病患者外周血在氟达拉滨或嘌呤类似物 2-氯脱氧腺苷体外培养下,与对照组相比可诱导表达共刺激分子 CD154 (CD40 配体),进而增加 CD80 和 CD86 的含量水平,参与 B 细胞存活

和自身免疫,并且使无功能的肿瘤细胞获得抗原提呈能力,加强刺激初始 T 细胞转变效应 T 细胞的能力,从而介导患者细胞和体液免疫功能紊乱,参与其相关免疫性血小板减少的发生^[45]。

大部分抗肿瘤药物对血小板减少的毒性效应不是单一机制形成的,既有直接毒性作用,如化疗药物损伤内皮细胞释放 IFN- γ 和 TNF- α 共同作用刺激下诱导单核细胞吞噬血小板导致血小板减少^[46],也有靶向抑制效应和协同效应。例如,作为靶向抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶的伊布替尼,可以不可逆性拮抗白细胞介素-2 诱导型 T 细胞激酶,减弱 Th2 细胞活化能力,导致 Th1/Th2 比例失衡,这可能促进自身免疫性疾病的发生^[47],同时可阻断 PI3K-Akt-mTOR、myc 通路使凋亡相关蛋白增加和抗凋亡蛋白减少,抑制抗氧化的硫氧还蛋白氧化还原酶 TrxR 活性提高活性氧水平,共同诱导细胞凋亡^[48]。

2 总结及展望

CIT 是肿瘤化疗常见并发症,考虑血液肿瘤的自身特性,相比实体瘤化疗更容易出现血小板减少和程度更加严重,血小板计数又是多种恶性肿瘤的预后因素。本文综述现在目前化疗药物影响血小板减少的机制的研究,不论是对造血微环境和巨核细胞的损伤衰老影响,还是血小板凋亡信号转导、自噬的调控、铁死亡通路的激活和自身免疫损伤,以及尚未明确的血小板破坏机制,都值得大家研究和重视。也许今后可通过设计靶点通路抑制剂或者特异基因敲除,又或者预防性的抗氧化、护肝和去铁辅助治疗减少 CIT 的发生和疾病进展。随着抗肿瘤药物更新换代,未来研究可能揭示化疗药物通过更多种机制介导血小板减少,其相关理论基础和药理研究值得期待。

参考文献:

- [1] Mazzi S, Lordier L, Debili N, et al. Megakaryocyte and polyploidization [J]. *Exp Hematol*, 2018, 57: 1-13.
- [2] De Botton S, Sabri S, Daugas E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes [J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1310-1317.
- [3] Kozuma Y, Kojima H, Yuki S, et al. Continuous expression of Bcl-xL protein during megakaryopoiesis is post-translationally regulated by thrombopoietin-mediated Akt activation, which prevents the cleavage of Bcl-xL [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(6): 1274-1282.
- [4] Sunohara M, Sato I, Morikawa S. Promoter motifs required for c-

- mpl gene expression induced by thrombopoietin in CMK cells [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(11): 119–123.
- [5] Holinstat M. Normal platelet function [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(2): 195–198.
- [6] Yanada M, Borthakur G, Garcia-Manero G, et al. Blood counts at time of complete remission provide additional independent prognostic information in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(10): 1505–1509.
- [7] Spassov B, Vassileva D, Nikolov S, et al. Absolute monocyte and platelet counts may provide additional prognostic information in primary gastric diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab and CHOP [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(4): 785–801.
- [8] Platini H, Ferdinand E, Kohar K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina*, 2022, 58(8): 1069.
- [9] Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 436–453.
- [10] Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, et al. Cellular senescence; aging, cancer, and injury [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1047–1078.
- [11] Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(7): 482–496.
- [12] 田杰, 于沛, 孙文宣, 等. 环磷酰胺对正常小鼠骨髓造血细胞的影响及其作用机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(6): 1316–1321.
- [13] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1465–1473.
- [14] 曾晓媛, 焦莹莹, 李宗鹏, 等. 血小板生成素通过修复化疗后骨髓内皮祖细胞促进巨核细胞造血 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(8): 1134–1140.
- [15] Chatterjee R, Law S. Genomic insult oriented mitochondrial instability and proliferative hindrance in the bone marrow of aplastic mice including stem/progenitor population [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 784–793.
- [16] 李艺辉, 刘喆, 李欢, 等. 化疗引起的骨髓基质细胞损伤对正常造血细胞的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 233–238.
- [17] Demaria M, O'Leary MN, Chang J, et al. Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165–176.
- [18] Chen P, Guo H, Chen J, et al. The chemotherapeutic drug doxorubicin induces cell senescence and senescence-associated secretory phenotype factors, thus acquiring the potential to remodel the tumor microenvironment [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(2): 84–88.
- [19] Kile BT. The role of apoptosis in megakaryocytes and platelets [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2): 217–226.
- [20] Lebois M, Josefsson EC. Regulation of platelet lifespan by apoptosis [J]. *Platelets*, 2016, 27(6): 497–504.
- [21] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495–516.
- [22] Qiao J, Wu Y, Liu Y, et al. Busulfan triggers intrinsic mitochondrial-dependent platelet apoptosis independent of platelet activation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(9): 1565–1572.
- [23] Vlahopoulos SA, Cen O, Hengen N, et al. Dynamic aberrant NF- κ B spurs tumorigenesis: a new model encompassing the microenvironment [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(4): 389–403.
- [24] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5): 480–487.
- [25] Paul M, Kemparaju K, Girish KS. Inhibition of constitutive NF- κ B activity induces platelet apoptosis via ER stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(4): 1471–1477.
- [26] Vogler M, Hamali HA, Sun XM, et al. BCL2/BCL-X (L) inhibition induces apoptosis, disrupts cellular calcium homeostasis, and prevents platelet activation [J]. *Blood*, 2011, 117(26): 7145–7154.
- [27] Paul M, Hemshekhar M, Thushara RM, et al. Methotrexate promotes platelet apoptosis via JNK-mediated mitochondrial damage: alleviation by N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0127558.
- [28] Wakatsuki S, Araki T. Specific phospholipid scramblases are involved in exposure of phosphatidylserine, an “eat-me” signal for phagocytes, on degenerating axons [J]. *Commun Integr Biol*, 2017, 10(2): e1296615.
- [29] Yang S, Wang X, Duan C, et al. A novel approach combining metabolomics and molecular pharmacology to study the effect of Gei Herba on mouse hematopoietic function [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110437.
- [30] Zeuner A, Signore M, Martinetti D, et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4767–4773.
- [31] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [32] Du J, Wang T, Li Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 356–369.
- [33] Wang N, Zeng GZ, Yin JL, et al. Artesunate activates the ATF4-CHOP-CHAC1 pathway and affects ferroptosis in Burkitt's Lymphoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(3): 533–539.

- [34] Chen Z, Jiang J, Fu N, et al. Targeting ferroptosis for blood cell-related diseases [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(3): 244–258.
- [35] NaveenKumar SK, Hemshekhar M, Kemparaju K, et al. Hemin-induced platelet activation and ferroptosis is mediated through ROS-driven proteasomal activity and inflammasome activation; protection by Melatonin [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2303–2316.
- [36] NaveenKumar SK, SharathBabu BN, Hemshekhar M, et al. The role of reactive oxygen species and ferroptosis in heme-mediated activation of human platelets [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(8): 1996–2002.
- [37] Zhou X, Fu Y, Liu W, et al. Ferroptosis in chronic liver diseases: opportunities and challenges [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 928321.
- [38] Strowitzki MJ, Radhakrishnan P, Pavicevic S, et al. High hepatic expression of PDK4 improves survival upon multimodal treatment of colorectal liver metastases [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(7): 675–688.
- [39] Hu Q, Zhang Y, Lou H, et al. GPX4 and vitamin E cooperatively protect hematopoietic stem and progenitor cells from lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 706.
- [40] Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 65–75.
- [41] Feng W, Chang C, Luo D, et al. Dissection of autophagy in human platelets [J]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 642–651.
- [42] Li S, Wang L, Hu Y, et al. Autophagy regulators as potential cancer therapeutic agents; a review [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(8): 720–744.
- [43] Gamberale R, Fernández-Calotti P, Sánchez-Avalos J, et al. The effect of fludarabine on interferon-gamma production by lymphoid cells from healthy donors and patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2006, 91(4): 574–576.
- [44] Citores MJ, Castejon R, Villarreal M, et al. CD154 expression triggered by purine analogues in vitro: correlation with treatment response and autoimmune events in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2010, 38(3): 165–173.
- [45] Zhu H, Xu W, Liu H, et al. Expression of activated molecules on CD5⁺B lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(5): 545–553.
- [46] Michelmann I, Böckmann D, Nürnberger W, et al. Thrombocytopenia and complement activation under recombinant TNF alpha/IFN gamma therapy in man [J]. *Ann Hematol*, 1997, 74(4): 179–184.
- [47] Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3): 421–427.
- [48] Pal D, Vann KR, Joshi S, et al. The BTK/PI3K/BRD4 axis inhibitor SRX3262 overcomes Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma [J]. *iScience*, 2021, 24(9): 102931.

[收稿日期]2022-06-26