

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.18.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 18-0056-07

实验研究·论著

脾多肽对化疗所致血小板减少症雌鼠的 疗效及促血小板生成的机制研究*

王如玥¹, 谢飞², 王欣², 李红玉¹

(兰州大学 1. 生命科学学院, 2. 药学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 研究脾多肽注射液对化疗所致血小板减少症的作用及其血小板生成机制。**方法** 将85只健康昆明雌鼠随机分为正常组、模型组、重组人血小板生成素(rhTPO)阳性对照组、脾多肽注射液低剂量组、脾多肽注射液高剂量组。模型组、给药组第1天单次腹腔注射70 mg/kg 卡铂复制血小板减少症模型, 正常组注射生理盐水。第2天起, 不同药物连续干预15 d, 并于化疗前以及化疗后第2~16天隔天尾部取血计数血小板; 化疗后第8天采用瑞氏-吉姆萨染色骨髓巨核细胞, 显微镜观察其形态和数量, 采用流式细胞术检测骨髓巨核细胞百分率, 酶联免疫吸附试验检测血清干细胞因子(SCF)、促血小板生成素(TPO)水平。**结果** 各组雌鼠化疗前及化疗后2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d、14 d、16 d血小板计数比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点血小板计数变化有差异($F=22.413, P=0.000$); ②各组血小板计数有差异($F=6.822, P=0.006$); ③各组血小板计数变化趋势有差异($F=6.326, P=0.008$)。镜下观察巨核细胞细胞核及胞体较其他细胞大, 且随着巨核细胞的成熟, 核多为不规则形态, 胞质愈丰富。细胞染色后, 深紫色部分为核, 浅紫色部分为胞质。模型组骨髓巨核细胞数量和百分率低于正常组($P<0.05$), rhTPO阳性对照组高于模型组($P<0.05$), 脾多肽注射液高剂量组高于模型组($P<0.05$)。模型组SCF、rhTPO水平高于正常组($P<0.05$), 脾多肽注射液高剂量组SCF水平低于模型组($P<0.05$), rhTPO阳性对照组rhTPO水平低于模型组($P<0.05$)。**结论** 60 mg/(kg·d)脾多肽注射液能有效改善卡铂化疗所致雌鼠血小板减少症, 可能与调节血清SCF因子恢复至正常水平及上调骨髓巨核细胞数量有关。

关键词: 血小板减少症; 脾多肽注射液; 化学治疗; 巨核细胞; 细胞因子; 小鼠

中图分类号: R558.2

文献标识码: A

The therapeutic effect of lienal polypeptide on female mice model of chemotherapy-induced thrombocytopenia and the mechanism of thrombopoiesis*

Ru-yue Wang¹, Fei Xie², Xin Wang², Hong-yu Li¹

(1. School of Life Sciences, 2. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To reveal the effects of lienal polypeptide injection on thrombocytopenia induced by chemotherapy and the mechanism of thrombopoiesis. **Methods** A total of 85 healthy Kunming mice were randomly divided into normal group, model group, positive control (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) group, and low-dose and high-dose lienal polypeptide group. The normal group was injected with normal saline, and the other groups were given a single dose of 70 mg/kg carboplatin via intraperitoneal injection to establish the chemotherapy-induced thrombocytopenia model. From the following day, different groups of mice were treated with corresponding drugs for 15 consecutive days. The blood was taken from the tail vein to determine the platelet count before

收稿日期: 2021-09-02

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金(No: 20JR10RA602)

[通信作者] 李红玉, E-mail: lihy@lzu.edu.cn; Tel: 13519640428

chemotherapy and every other day from the 2nd to 16th day after chemotherapy. On the 8th day after chemotherapy, bone marrow megakaryocytes were observed and counted under the Wright-Giemsa stain. The percentages of megakaryocytes were detected by flow cytometry. The serum levels of stem cell factor (SCF) and thrombopoietin (TPO) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The platelet count of female mice in each group before chemotherapy and 2 d, 4 d, 6 d, 8 d, 10 d, 12 d, 14 d, and 16 d after chemotherapy was compared and analyzed via the repeated measures ANOVA. The results demonstrated that there were differences in platelet count at different time points ($F = 22.413$, $P = 0.000$) and among the groups ($F = 6.822$, $P = 0.006$), and that there were differences in the change trends of platelet count among the groups ($F = 6.326$, $P = 0.008$). Under the microscope, megakaryocytes have larger nuclei and the size of megakaryocytes was greater than other cells. As megakaryocytes became mature, most of the nuclei were irregular in shape, and the cytoplasm was abundant. After staining, the dark purple part characterized the nucleus and the light purple part characterized the cytoplasm. The number and percentage of bone marrow megakaryocytes in the model group were lower than those of the normal group ($P < 0.05$), and those in the positive control group and high-dose lienal polypeptide group were both higher compared with the model group ($P < 0.05$). The levels of SCF and rhTPO in the model group were higher than those in the normal group ($P < 0.05$), and the level of SCF in the high-dose lienal polypeptide group was lower than that in the model group ($P < 0.05$). Besides, the level of rhTPO in the positive control group was lower than that in the model group ($P < 0.05$). **Conclusions** Lienal polypeptide injection at a dose of 60 mg/(kg·d) is effective for ameliorating the thrombocytopenia induced by carboplatin chemotherapy in female mice, which may be related to the normalization of the serum level of SCF and the up-regulation of bone marrow megakaryocytes.

Keywords: thrombocytopenia; lienal polypeptide injection; chemotherapy; megakaryocytes; cytokines

化学治疗药物(简称化疗)干预是临床上治疗癌症常用方案之一,但不可避免地给患者带来一系列严重的不良反应。化疗引起的血小板减少症是众多不良反应之一,其与剂量限制性毒性骨髓抑制紧密相关^[1]。当血小板减少严重时需中断化疗,可能危及患者生命^[2]。目前,国内治疗血小板减少症的主要方法为输注血小板,其主要药物为重组细胞因子白细胞介素 11(rhIL-11)、重组人血小板生成素(rhTPO)^[3]。然而输注血小板不仅疗效改善持续时间短,还会增加输血过敏反应的风险^[4]。重组细胞因子因作用机制不同,应用也受到多方面限制,如:rhIL-11具有心血管毒性^[5];rhTPO使患者产生中和性抗体,可能导致药效下降^[6]。因此,现有方案并不能完全满足化疗需降低血小板减少风险的需求,寻找安全有效的新药物、新方案具有极高的应用价值。脾多肽注射液是一种提取自小牛脾脏的天然多肽类药物,其成分为分子量<6 kD的多肽、游离氨基酸、核酸和总糖。临床中脾多肽注射液用于改善肿瘤患者的免疫功能,减少不良反应^[7]。有研究显示脾多肽注射液能够缓解化疗后的骨髓抑制并恢复患者的骨髓造血功能^[8]。因此,评估脾多肽注射液对化疗所致血小板减少症的疗效并进一步研究其相关机

制至关重要。

1 材料与方法

1.1 实验动物

85 只 SPF 级昆明雌性小鼠[实验动物生产许可证号:SCXK(甘)2015-0001,实验动物使用许可证号:SYXK(甘)2018-0002],6~8 周龄,体重(20±2)g,适应性饲养 1 周,由兰州大学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂

重组人血小板生成素 rhTPO(沈阳三生制药有限公司,批号:201804016),卡铂(山东齐鲁制药有限公司,批号:WB2J1611029),脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司,批号:20170926),血小板稀释剂、1%草酸铵水溶液、瑞氏-吉姆萨复合染液、牛血清白蛋白 BSA(北京索莱宝科技有限公司),红细胞裂解液、PE-大鼠抗小鼠 CD41 抗体(美国 BD Biosciences 公司),小鼠干细胞因子 ELISA 试剂盒、小鼠血小板生成素 ELISA 试剂盒(武汉华美生物工程公司)。

1.3 主要仪器

PH100-2A41L-A 型普通生物学光学显微镜(上海凤凰光学仪器六厂),血球计数板(上海求精生

化试剂仪器有限公司), CT15E 型高速离心机、CF16RX II 型低温高速离心机(日本 HITACHI 株式会社), BX53 型正置荧光显微镜(日本奥林巴斯株式会社), LSRFortessa 流式细胞分析仪(美国 BD Biosciences 公司), 680 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.4 方法

将雌鼠随机分为对照组、模型组、rhTPO 阳性对照组[3000 u/(kg·d)]、脾多肽注射液低剂量组[6 mg/(kg·d)]及脾多肽注射液高剂量组[60 mg/(kg·d)],分别为 20 只、20 只、20 只、5 只和 20 只。其中,脾多肽给药剂量以雌鼠与人等效剂量换算获得^[9]。

1.4.1 血小板计数 各组分别选取 5 只雌鼠。化疗第 1 天,正常组腹腔注射 0.3 mL 生理盐水,其他 4 组单次腹腔注射 0.3 mL 卡铂(70 mg/kg),复制血小板减少症模型^[10];次日起, rhTPO 阳性对照组、脾多肽注射液低剂量组、脾多肽注射液高剂量组腹腔注射 0.3 mL 相应药物,正常组和模型组腹腔注射等量 0.3 mL 生理盐水,均 1 次/d,连续 15 d。各组从化疗前 1 天(第 0 天)开始隔日尾静脉采血,光学显微镜下计血小板数。

1.4.2 实验动物分组及干预 分别选取对照组、模型组、rhTPO 阳性对照组和脾多肽注射液高剂量组 15 只雌鼠。化疗第 1 天,正常组腹腔注射 0.3 mL 生理盐水,其他 3 组单次腹腔注射 0.3 mL 卡铂(70 mg/kg),复制血小板减少症模型^[10]。第 2 天起, rhTPO 阳性对照组及脾多肽注射液高剂量组腹腔注射 0.3 mL 相应药物,正常组和模型组腹腔注射 0.3 mL 生理盐水,1 次/d,连续 6 d。

1.4.3 骨髓巨核细胞计数 化疗第 8 天,每组抓取 5 只雌鼠,取单侧股骨,预冷 2 mL PBS 并分次冲洗髓腔至颜色发白,将获得骨髓细胞收集至 EP 管中。以 2 900 r/min 离心 5 min,收集骨髓细胞,加入等量 50% 卵清稀释液,轻柔混匀,吸取骨髓稀释液,置于载玻片上,涂片,自然干燥后,瑞氏-吉姆萨复合染液染色,显微镜下 100 倍计数全片骨髓巨核细胞。

1.4.4 骨髓巨核细胞百分率的检测 化疗第 8 天各组收集雌鼠骨髓细胞,以 2 900 r/min 离心 5 min,弃上清液,加入裂解液除去红细胞^[11]。洗涤后通过

白蛋白梯度分离法^[12]富集骨髓巨核细胞,镜检可见浓缩 2~3 倍的巨核细胞。然后用预冷 2 mL PBS 洗涤富集后的骨髓巨核细胞 2 次, PE-大鼠抗小鼠 CD41 抗体对巨核细胞进行染色,室温避光孵育 20 min 后洗涤,重悬细胞转至流式管中上机检测^[13]。

1.4.5 血清细胞因子水平的检测 化疗第 8 天各组摘取雌鼠眼球采血,4℃静置过夜,以 3 200 r/min 离心 5 min,收集血清,酶联免疫吸附法检测雌鼠血清细胞因子 SCF 和 TPO 的水平。根据标准品质量浓度在酶标仪 450 nm 处读取光密度值,绘制标准曲线并计算血清细胞因子含量。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,进一步两两比较用 Tukey HSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时间点雌鼠血小板计数比较

各组雌鼠化疗前及化疗后 2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d、14 d 和 16 d 血小板计数比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点血小板计数有差异($F = 22.413, P = 0.000$);②各组血小板计数有差异($F = 6.822, P = 0.006$);③各组血小板计数变化趋势有差异($F = 6.326, P = 0.008$)。由于脾多肽注射液低剂量组较模型组在化疗后的给药周期内未显著提高血小板计数,故本研究用脾多肽注射液高剂量组开展后续研究。见表 1。

2.2 各组雌鼠化疗后骨髓巨核细胞数量比较

镜下观察巨核细胞形态特征,其细胞核及胞体较其他细胞大,且随着巨核细胞的成熟,核多为不规则形态,胞质愈丰富。细胞染色后,深紫色部分为核,浅紫色部分为胞质(见图 1)。正常组、模型组、rhTPO 阳性对照组和脾多肽注射液高剂量组的骨髓巨核细胞数量分别为(402.67 ± 79.51)个、(122.67 ± 42.08)个、(437.33 ± 101.51)个和(304.00 ± 34.92)个,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F = 16.246, P = 0.000$)。进一步两两比较,模型组低于正常组($P < 0.05$), rhTPO 阳性对照组、脾多肽注射液高剂量组高于模型组($P < 0.05$)。

表 1 各组不同时间点雌鼠血小板计数比较 ($n=5, \times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	0 d	2 d	4 d	6 d	8 d	10 d	12 d	14 d	16 d
正常组	1.13 ± 0.04	1.09 ± 0.05	1.05 ± 0.07	1.06 ± 0.09	1.18 ± 0.11 ^②	1.09 ± 0.07 ^②	0.98 ± 0.10 ^②	0.99 ± 0.07 ^②	1.16 ± 0.07 ^②
模型组	1.18 ± 0.04	1.13 ± 0.05	1.19 ± 0.07	0.95 ± 0.09 ^①	0.72 ± 0.11 ^①	0.5 ± 0.07 ^①	0.47 ± 0.10 ^①	0.67 ± 0.07 ^①	0.87 ± 0.07 ^①
rhTPO 阳性对照组	1.25 ± 0.03	1.15 ± 0.04	1.09 ± 0.6	1.24 ± 0.07 ^②	1.13 ± 0.09 ^②	0.95 ± 0.06 ^{①②}	0.89 ± 0.08 ^{①②}	0.82 ± 0.05 ^①	1.21 ± 0.06 ^②
脾多肽注射液低剂量组	1.19 ± 0.04	1.17 ± 0.05	1.17 ± 0.07	1.04 ± 0.09	0.68 ± 0.11 ^①	0.57 ± 0.07 ^①	0.59 ± 0.10 ^①	0.72 ± 0.07 ^①	0.92 ± 0.07 ^①
脾多肽注射液高剂量组	1.15 ± 0.06	1.22 ± 0.09	1.23 ± 0.13	0.93 ± 0.16	0.90 ± 0.20	0.72 ± 0.13 ^{①②}	0.82 ± 0.18 ^②	0.92 ± 0.11 ^②	1.10 ± 0.13 ^②

注: ①与 0 d 比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

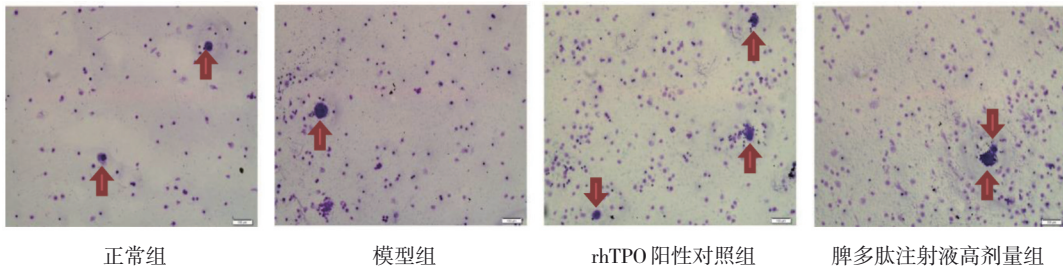


图 1 4 组雌鼠骨髓巨核细胞涂片 (瑞氏-吉姆萨染色 $\times 100$)

2.3 各组雌鼠化疗后骨髓巨核细胞占比比较

正常组、模型组、rhTPO 阳性对照组和脾多肽注射液高剂量组雌鼠骨髓巨核细胞百分率分别为 $(15.3 \pm 1.87)\%$ 、 $(9.02 \pm 1.88)\%$ 、 $(15.4 \pm 2.50)\%$ 及 $(12.9 \pm 1.07)\%$, 经单因素方差分析, 差异有统计

学意义 ($F = 12.420, P = 0.000$)。进一步两两比较, 模型组低于正常组 ($P < 0.05$), rhTPO 阳性对照组高于模型组 ($P < 0.05$), 脾多肽注射液高剂量组高于模型组 ($P < 0.05$)。该结果与骨髓巨核细胞计数观察结果变化趋势相似。见图 2。

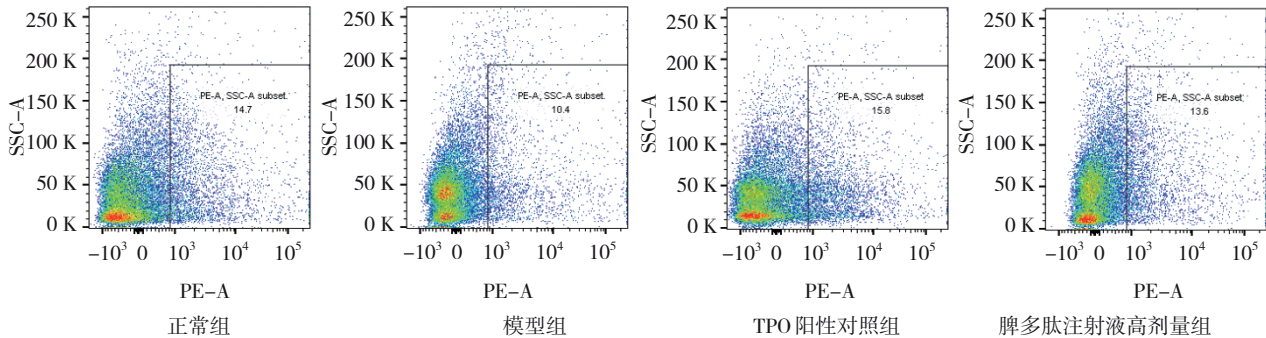


图 2 4 组雌鼠骨髓巨核细胞百分率的流式细胞图

2.4 各组雌鼠化疗后血清细胞因子水平比较

各组雌鼠血清细胞因子 SCF、rhTPO 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 模型组高于正常组 ($P < 0.05$), 脾多肽注射液高剂量组 SCF 水平低于模型 ($P < 0.05$), rhTPO 阳性对照组 rhTPO 水平低于模型组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 4 组雌鼠化疗后血清细胞因子水平比较

($n=5, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	SCF	rhTPO
正常组	16.86 ± 3.92	4.10 ± 2.23
模型组	32.94 ± 10.4	9.88 ± 0.4
rhTPO 阳性对照组	26.57 ± 5.11	5.65 ± 1.67
脾多肽注射液高剂量组	18.17 ± 1.58	7.79 ± 0.17
F 值	5.994	3.854
P 值	0.006	0.036

3 讨论

血小板在止血和血管修复中发挥重要作用,血小板数量过低可能导致患者致命性出血^[14]。在临床上化疗会导致癌症患者血小板减少,甚至增加出血风险^[15]。例如,卡铂、吉西他滨或紫杉醇等化疗药物在治疗中可能会导致血小板减少,这一剂量限制性毒性对化疗效果造成很大影响^[16-17]。为了确保化疗顺利进行,临床中化疗时不得不根据患者出血和血小板计数情况,给予细胞因子药物或输注血小板^[18]。脾多肽注射液广泛应用于肿瘤化疗的辅助治疗,不仅能够调节机体免疫力,增加化疗患者的耐受性,还对化疗患者的骨髓起保护作用^[19]。研究表明,脾多肽注射液能有效改善化疗后肺癌患者的血细胞计数情况^[20],提示脾多肽可能具有改善血小板减少的作用。本研究评估脾多肽对卡铂化疗后雌鼠血小板计数的作用情况。结果表明,70 mg/kg 卡铂第 8~16 天成功复制了稳定的血小板减少症模型。同时,60 mg/(kg·d)脾多肽注射液干预后,于第 10~16 天显著上调了雌鼠的血小板数量,说明该剂量下的脾多肽注射液能够改善血小板减少。

巨核细胞是骨髓中能够产生血小板的常见大型多倍体细胞,由骨髓中的造血干细胞发育而来^[21]。骨髓巨核细胞经过成熟以及血小板前体的形成和释放,最终让血小板释放至外周血中^[22]。当化疗药物引起骨髓抑制时,与血小板生成途径相关的干细胞、祖细胞及巨核细胞会受到不同程度的破坏,从而导致血小板的生成途径减少^[23-24]。有研究发现脾多肽能够增加化疗后雌鼠骨髓有核细胞的数量,改善化疗导致的骨髓抑制^[25]。因此,笔者通过骨髓巨核细胞的检测,进一步研究脾多肽对化疗后雌鼠血小板减少症的作用机制。化疗第 8 天,显微镜观察骨髓巨核细胞发现,模型组雌鼠骨髓巨核细胞数量显著减少,这与用卡铂复制大鼠血小板减少症模型后,巨核细胞于第 9 天显著减少的结果相似^[26]。巨核细胞数量的减少可能与卡铂导致的造血干细胞增殖显著减少有关^[27]。高剂量脾多肽干预后,模型鼠骨髓巨核细胞数量增加。采用流式细胞术检测巨核细胞在骨髓有核细胞中的百分率,试验结果与镜下观察结果相似。这进一步提示了脾多肽可能与化疗后骨髓巨核细胞数量

的增加有关,从而改善了血小板生成障碍。

细胞因子与血小板生成途径密切相关,其在促进造血细胞增殖和分化上具有重要作用^[28]。骨髓微环境中,TPO 能够刺激巨核细胞增殖分化^[29]。SCF 参与维持造血干细胞、祖细胞的存活,促进造血干细胞、祖细胞增殖,以及巨核细胞的增殖^[30-31]。因此笔者进一步研究了脾多肽对血清细胞因子的影响。结果发现,卡铂化疗诱导的雌鼠 SCF 水平升高。有研究表明,当外周血细胞数量减少时,细胞因子的水平上升^[32],上述报道与本研究结果相似。脾多肽注射液干预后,SCF 水平降低并趋向于正常组水平。这提示脾多肽注射液可能通过参与调节化疗后雌鼠血清中的 SCF 含量,保护血小板的生成途径不被破坏。细胞因子 SCF 已被证明能够通过激活 Akt,中和线粒体凋亡机制,抑制 Caspase 活性,保护体外未成熟的巨核细胞免受化疗药物诱导的凋亡^[33]。有研究报道,血小板生成素进入血液循环系统后,通过与血小板膜表面或者与骨髓巨核细胞膜表面的血小板生成素受体结合,以较低浓度维持巨核细胞以及血小板的正常水平^[34]。因此,各组化疗后给药至第 8 天,模型组由于血小板和巨核细胞生成减少,TPO 清除率降低,导致化疗模型组 TPO 水平高于正常组,而阳性对照组由于血小板数量和巨核细胞数量较模型组显著升高,TPO 水平较模型组降低。同时,脾多肽注射液高剂量组较模型组巨核细胞数量显著增加,但血小板数量无显著增加,这可能是造成脾多肽注射液高剂量组 TPO 水平与模型组无差异的原因之一。

综上所述,相较于其他致血小板减少的化疗药物,卡铂由于可以破坏骨髓中的造血干细胞,从而导致血小板减少的周期可能更长,且更难治疗。而脾多肽可以通过参与调节血清 SCF 水平,保护巨核系免受骨髓抑制损伤,缓解卡铂所致血小板减少。这显示了脾多肽在辅助化疗时拮抗血小板减少的优势。笔者发现脾多肽注射液通过调节化疗后雌鼠血清 SCF 水平,增加化疗后骨髓巨核细胞数量,缓解卡铂诱导的血小板减少,为脾多肽在临床中的应用提供数据支持。

参 考 文 献 :

- [1] CAIRO M S. Dose reductions and delays: limitations of myelosuppressive chemotherapy[J]. *Oncology* (Williston Park N. Y.), 2000, 14(9): 21-31.
- [2] HITRON A, STEINKE D, SUTPHIN S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(4): 312-319.
- [3] 陈莉, 林澜澜, 林珅, 等. rhTPO与IL-11治疗化疗相关血小板减少症的成本效果分析[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(19): 2445-2449.
- [4] KATO H, NAKAYAMA T, URUMA M, et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history[J]. *Vox Sanguinis*, 2015, 108(3): 243-250.
- [5] LIU N W, HUANG X, LIU S, et al. Elevated bnp caused by recombinant human interleukin-11 treatment in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2019, 27(11): 4293-4298.
- [6] 白春梅, 邹晓阳, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗化疗诱导的重度血小板减少症的临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(5): 49-52.
- [7] WANG Z, LIU J. The effectiveness and safety of lienal polypeptide combined with chemotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer patients in real world[J]. *Medicine* (Baltimore), 2021, 100(4): e24272.
- [8] ZHOU J, NIU G P, PEI Y F, et al. The effect and clinical efficacy of lienal polypeptide injection combined with FOLFOX chemotherapy regimen in colon cancer patients[J]. *Oncology Letters*, 2016, 12(5): 3191-3194.
- [9] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用量换算[J]. *畜牧兽医科技信息*, 2010(5): 54-55.
- [10] 杨洋, 支德娟, 汤伟, 等. 重组双体化促血小板生成素模拟拟人血清白蛋白融合蛋白(HSA-TMP-TMP)体内生物活性与药理学研究[J]. *药物生物技术*, 2016, 23(4): 304-307.
- [11] XU Y, HU M J, CHEN S L, et al. Tannic acid attenuated irradiation-induced apoptosis in megakaryocytes[J]. *Experimental Cell Research*, 2018, 370(2): 409-416.
- [12] SHIVDASANI R A, SCHULZE H. Culture, expansion, and differentiation of murine megakaryocytes[M]. *New York: Current Protocols in Immunology*, 2005.
- [13] QI J Q, YOU T, PAN T T, et al. Downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α contributes to impaired megakaryopoiesis in immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(10): 1875-1886.
- [14] LEE E J, LEE A I. Thrombocytopenia[J]. *Prim Care*, 2016, 43(4): 543-557.
- [15] AL-SAMKARI H, CONNORS J M. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy[J]. *Blood Advances*, 2019, 3(22): 3770-3779.
- [16] MAARTEN J, PATRICIA M, SUMITRA S, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: Results from a retrospective hospital-based cohort study[J]. *Drug Safety*, 2011, 34(12): 1151-1160.
- [17] VADHAN-RAJ S, VERSCHRAEGEN C F, BUESO-RAMOS C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 132(5): 364-368.
- [18] 徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 51-58.
- [19] 陈露, 段方方, 王留晏, 等. 脾多肽对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓造血功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 94-98.
- [20] 谢军, 王中民. 脾多肽注射液对肺癌患者化疗后骨髓抑制和T淋巴细胞亚群的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22): 80-81.
- [21] CUNIN P, NIGROVIC P A. Megakaryocytes as immune cells[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019, 105(6): 1111-1121.
- [22] JAVARAPPA K K, TSALLOS D, HECKMAN C A. A multiplexed screening assay to evaluate chemotherapy-induced myelosuppression using healthy peripheral blood and bone marrow[J]. *SLAS Discov*, 2018, 23(7): 687-696.
- [23] MACHLUS K R, ITALIANO J E. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation[J]. *Journal of Cell Biology*, 2013, 201(6): 785-796.
- [24] CRIGHTON G L, ESTCOURT L J, WOOD E M, et al. Platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: conclusions from clinical trials and current controversies[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(3): 541-560.
- [25] 梁旭, 张珂, 王航宇, 等. 脾多肽对环磷酰胺诱导雌鼠骨髓抑制的保护作用[J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(4): 275-281.
- [26] 谭亚军, 王涛, 王富友, 等. 卡铂致大鼠血小板减少症模型的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(7): 636-638.
- [27] CHEN J C. Animal models for acquired bone marrow failure syndromes[J]. *Clinical Medicine & Research*, 2005, 3(2): 102-108.
- [28] BROWN G, MOONEY C J, ALBERTI-SERVERA L, et al. Versatility of stem and progenitor cells and the instructive actions of cytokines on hematopoiesis[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2015, 52(4): 168-179.
- [29] BESANCENOT R, ROOSWEIL D, TONETTI C, et al. Jak2 and mpl protein levels determine TPO-induced megakaryocyte proliferation vs differentiation[J]. *Blood*, 2014, 124(13): 2104-2115.
- [30] LENNARTSSON J, RÖNNSTRAND L. Stem cell factor receptor/c-kit: from basic science to clinical implications[J]. *Physiological Reviews*, 2012, 92(4): 1619-1649.

- [31] BROUDY V C, LIN N L, KAUSHANSKY K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro[J]. *Blood*, 1995, 85(7): 1719-1726.
- [32] HAN J H, WANG Y, ENBO C, et al. Study of the effects and mechanisms of ginsenoside compound K on myelosuppression[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(5): 1402-1408.
- [33] 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 Research*, 2007, 67(10): 4767-4773.
- [34] YANG C, LI Y C, KUTER D J. The physiological response of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to thrombocytopenia in the rat[J]. *British Journal of Haematology*, 1999, 105(2): 478-485.
(李科 编辑)

本文引用格式: 王如玥, 谢飞, 王欣, 等. 脾多肽对化疗所致血小板减少症雌鼠的疗效及促血小板生成的机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(18): 56-62.

Cite this article as: WANG R Y, XIE F, WANG X, et al. The therapeutic effect of lienal polypeptide on female mice model of chemotherapy-induced thrombocytopenia and the mechanism of thrombopoiesis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(18): 56-62.