

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190112

血小板生成素及受体 MPL 信号通路在髓系肿瘤中的研究进展

张益敏, 胡晓霞*

海军军医大学附属长海医院血液科, 中国人民解放军血液病研究所, 上海 200433

[摘要] 血小板生成素(TPO)及其受体 MPL 信号通路不仅具有调节巨核细胞及血小板生成的作用,也参与调控造血干、祖细胞的增殖和分化。多项研究发现,TPO 及 MPL 的异常表达会导致下游一系列信号通路异常,与多种髓系肿瘤的发生、发展和预后密切相关。TPO/MPL 改变既可能是疾病的始动因素,也可能继发于其他改变。TPO/MPL 能使白血病细胞休眠于骨髓龛中形成残留病灶,进而使其躲避化疗药物的杀伤。TPO 受体激动剂艾曲泊帕能在改善血小板减少的同时,抑制白血病细胞的活性。本文对 TPO/MPL 信号通路的研究进展作一综述,以期帮助临床寻找治疗髓系肿瘤的新靶点。

[关键词] 血小板生成素;血小板生成素受体;信号通路;急性髓细胞白血病

[中图分类号] R 733.7 **[文献标志码]** A

Research progress of thrombopoietin/MPL signaling pathway in myeloid neoplasms

ZHANG Yi-min, HU Xiao-xia*

Department of Hematology, Changhai Hospital Affiated to Naval Military Medical University, Institute of Hematology of Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200433, China

[Abstract] Thrombopoietin (TPO) and its receptor MPL signaling pathway not only plays an important role in regulating the formation of megakaryocytes and platelets, but also regulates the proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells. Studies have revealed that the aberrant expressions of TPO and MPL gene lead of chinese people's Liberation Army to a series of abnormal signaling pathways, which are closely related to the myeloid neoplasms. The changes of TPO/MPL may be the initiating factor of the diseases, or resulted in disease relapse. TPO/MPL signaling pathway can hide leukemic cells in the bone marrow niche as residual lesion, protecting it from chemotherapy. The TPO receptor agonist, eltrombopag, can attenuate thrombocytopenia and inhibit the proliferation of leukemic cells. This article reviews the research progress of TPO/MPL signaling pathway in order to help the clinic find new targets for the treatment of myeloid tumors.

[Key Words] thrombopoietin; thrombopoietin receptor; signaling pathway; acute myeloid leukemia

20 世纪 90 年代,研究者发现了一种病毒的原癌基因,称之为 v-MPL。v-MPL 参与骨髓增殖白血病病毒(myeloproliferative leukemia virus, MPLV)感染后造血祖细胞的转化。v-MPL 的人类同系物 c-MPL(或 MPL)随后被克隆。作为造血生长因子受体,MPL 由原癌基因 MPL 表达。MPL 的主要配体为血小板生成素(thrombopoietin, TPO)^[1]。生理情况下,MPL 表达于 CD34⁺ 细胞、巨核细胞和血小板,主要通过 TPO/MPL 信号通路发挥作用,参与巨核细胞的增殖、成熟及血小板的生成,以及调

节造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的自我更新和分化^[1]。

TPO 在肝脏中表达最高,在肾脏、平滑肌等器官或组织中不同程度表达。TPO 与靶细胞表面的 MPL 结合后,发生受体同源二聚化,激活 JAK2 和 TYK2 两种激酶(Janus kinase, JAK)。MPL 的近膜区的 2 个保守元件 box1 和 box2 在 JAK2 激酶活化和信号转导 c-myc 基因转录中起重要作用^[2]。受体活化后,多种胞内蛋白发生酪氨酸磷酸化。而 STAT1、STAT3 和 STAT5 的磷酸化是 MPL 信号

[收稿日期] 2019-01-23

[接受日期] 2019-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81470321, 81530047, 81770160),上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划(2017BR012)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81470321, 81530047, 81770160) and Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines in Shanghai (2017BR012)。

[作者简介] 张益敏, 硕士生。E-mail: yiminzhang0803@yahoo.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161666; E-mail: hu_xiaoxia@126.com

通路激活的必要过程^[2]。TPO 信号转导途径还包括 PI3K/Akt 以及蛋白激酶 C 通路^[2]。

多项研究发现,TPO 及 MPL 的异常表达会导致下游一系列信号通路的异常,与多种髓系肿瘤的发生、发展和预后密切相关。TPO/MPL 信号既是疾病的始动因素,也能继发于其他改变。此外,TPO/MPL 能促使白血病干细胞休眠于骨髓龕中形成残留病灶。本文拟对 TPO 及受体 MPL 信号通路在髓系肿瘤中的研究进展进行综述,有望寻找治疗髓系肿瘤的新靶点。

1 TPO/MPL 信号通路与骨髓增殖性肿瘤

Pardanani 等^[3]对比了 1 182 例有骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm,MPN)及其他髓系疾病的患者和 64 名健康人的基因组,结果在近 5%和 1%的骨髓纤维化伴髓样化生和原发性血小板增多症的患者中检出了 MPL515 位点突变。MPL 功能缺失可减轻 JAK2 V617F 突变转基因小鼠 MPN 的严重程度,小鼠血小板增多、中性粒细胞增多、肿瘤干细胞增多及脾脏增大等一系列 MPN 表现均明显减轻,而 TPO 功能缺失仅能轻度减轻这些小鼠的 MPN 症状,说明 MPL 促进 MPN 转化的作用较 TPO 强^[3]。针对 MPL 的抗体、小分子抑制剂等可能会阻止 JAK2 V617F 突变的患者向 MPN 发展^[4]。MPL 在由钙网蛋白(calreticulin,CALR)基因截短突变导致 MPN 的过程中也扮演重要角色^[5]。回顾性研究表明,MPN 患者中 JAK2 V617F 与 MPL 突变可同时存在^[3,6];MPL 突变与真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)向原发性血小板增多症(essential thrombocythemia,ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis,PMF)的转化密切相关^[7-8]。世界卫生组织将 JAK2、MPL、CARL 突变均纳入 MPN 诊断标准^[9],JAK2、MPL、CARL 突变均阴性(“三阴性”,占 10%~15%)患者的预后较差^[10]。MPN 的发生常涉及罕见的细胞因子受体、JAK/STAT 信号通路异常及表观遗传调节基因突变^[11-12]。

2 TPO/MPL 信号通路与急性髓细胞白血病

Corazza 等^[13]在 56%(22/39)的急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia,AML)患者白血病细胞中检测到了 MPL 表达,在 62%(37/60)的急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,

ALL)患者中也检测到 MPL 的表达;表达 MPL 的 AML 患者血浆中 TPO 浓度明显低于不表达 MPL 的 AML 和 ALL 患者,TPO 水平较低与其和 MPL 结合后被清除有关。该结果表明,相较于 ALL,AML 与 TPO/MPL 信号通路可能的相关性更高。

2009 年,Hussein 等^[14]在 12 例急性巨核细胞白血病患者中发现,3 例伴有 MPL 基因 W515L 突变,同时合并 21-三体或 t(9;22)染色体异常,提示 MPL 基因突变可能与 AML 的发生相关。但目前尚未在 AML 患者中发现其他类型的 MPL 基因突变^[15]。Beer 等^[16]认为,对于 MPL 基因突变相关的 MPN 患者,未予以细胞减灭治疗可能是导致其向 AML 转化的重要原因。同时,这类骨髓增殖性疾病向白血病转化还可能与有丝分裂染色体重组过程中发生的 MPL 等位基因缺失有关。MPL 是引起 AML 发生的起始基因,还是继发于其他遗传学改变,进而导致了 TPO/MPL 信号通路改变进而促发 AML,有待进一步研究。

2.1 TPO/MPL 信号通路与急性髓细胞白血病中遗传学异常的关系 2005 年,Heller 等^[17]在一个具有 AML 倾向的家族性血小板疾病家系中发现,RUNX1 基因突变导致 MPL 低表达,引起患者血小板减少,其中约 35%的患者进展为 AML;MPL 基因的启动子上存在多个可与 RUNX1 结合的结构域,提示 RUNX1 可能调控下游的 MPL 基因转录,GATA-1 和 Ets 蛋白参与这一调控过程。研究^[18]分离伴有 t(8;21)染色体异常或 RUNX1-RUNX1T1 融合基因的 AML 患者脐带血中 CD34⁺细胞后,发现其中 Bcl-xl 信号通路上调,该通路上调有利于 CD34⁺细胞的存活和自我更新;进一步发现,这群细胞中 MPL 的表达水平与 Bcl-xl 正相关,提示在 t(8;21)染色体异常的 AML 细胞中,融合基因产物 RUNX1-RUNX1T1 可能上调 TPO/MPL 信号通路,进而激活 Bcl-xl,维持白血病细胞存活及自我更新,拮抗自身固有的 p53 基因诱导的凋亡作用,促进 AML 的发生和发展^[18]。Pulikkan 等^[19]则在 t(8;21)染色体异常的 AML 小鼠中发现,TPO/MPL 信号通路通过激活下游的 PI3K/AKT 途径,促进白血病细胞增殖;将同时表达 RUNX1-RUNX1T1 和 MPL 的 AML 小鼠骨髓细胞移植至健康小鼠体内,用 mTOR 抑制剂雷帕霉素干预后,受体小鼠发展为 AML 的时间明显延迟,说明在 t(8;21)染色体异常的 AML 细胞中,TPO/MPL 信

号通路通过激活下游的 PI3K/AKT/mTOR 途径致病。上述两项研究提示, $t(8; 21)$ 染色体异常的 AML 病理过程中, TPO/MPL 通路下游可能有多条平行的信号转导途径参与其中。

Nishikawa 等^[20] 在异位病毒整合位点 1 (ectotropic viral integration site 1, EVI1) 基因过表达的 AML 小鼠模型中发现, $CD41^+$ (一种巨核系分化的标志分子) 的白血病细胞中 MPL 的表达显著高于 $CD41^-$ 的白血病细胞; 外源性给予 TPO 能激活 TPO/MPL 信号通路, 从而上调 Bcl-xL 途径, 维持 $CD41^+$ 白血病细胞的存活和增殖。另外, 2014 年陈竺院士团队^[21] 将 DNMT3A R882H 突变基因移植到小鼠体内, 移植模型模拟了 DNMT3A 突变对 HSC 的自我更新及髓系分化的调节作用。该研究显示, 携带 DNMT3A R882H 基因突变的小鼠在 12 个月后进展为伴有血小板增多的慢性粒单核细胞白血病; RNA 微阵列分析显示, 模型小鼠 HSC 巨核系 MPL 上调, 而 DNMT3A-R882H 提高了 CDK1 蛋白的表达水平, 增强了细胞周期调控, 导致白血病细胞增殖。另外, 在 1 个 489 例的 AML 队列中, 87 例患者携带 DNMT3A 突变基因, 且 DNMT3A 基因突变是这一队列预后的独立危险因素(携带者总体生存; 风险比 = 1.59, 95% 置信区间 1.15 ~ 2.21; $P = 0.005$)^[22]。值得注意的是, DNMT3A 基因突变 AML 患者的血小板计数显著高于 DNMT3A 基因野生型的患者 ($71 \times 10^9/L$ vs $44 \times 10^9/L$, $P = 0.014$)^[22]。这提示 DNMT3A 基因突变可能影响 TPO/MPL 信号通路, 影响血小板生成和 AML 的发生及预后, 其具体分子机制有待进一步研究。

近期, Gong 等^[23] 将携带 MLL-AF9 融合基因的 AML 小鼠骨髓巨核细胞与 TPO 共培养, 发现白血病细胞中的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 基因上调, TGF- β 的信号转导子 SMAD3 直接与 EGR3 结合并上调其表达, 导致正常 HSC 的增殖缺陷而致病。同时, 体外实验^[24-25] 证实, 血小板与白血病原始细胞可以相互影响。AML 细胞能促进血小板释放血小板生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), 活化血小板, 而血小板可以直接或间接分泌 PDGF、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等介质, 进而黏附于白血病细胞。AML 细胞通过表达的 VEGF 受体, 与血小板分泌的 VEGF

结合而影响白血病细胞增殖^[24-25]。

2.2 TPO/MPL 信号通路与急性髓细胞白血病的转归的关系 Wetzler 等^[26] 检测了 45 例新诊断 AML 患者骨髓原始细胞中 MPL 的 mRNA 表达情况, 其中 27 例 (60%) mRNA 表达, MPL 阳性患者的持续缓解时间明显短于 MPL 阴性患者 (中位数, 6 个月 vs 17 个月, $P = 0.008$)。Trafalis 等^[27] 的一项纳入 108 例中/高危初发 AML 的临床研究发现, 初诊时血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ 患者的预后显著优于血小板计数 $\geq 130 \times 10^9/L$ 的患者, 前者 $CD34^+$ 白血病原始细胞 MPL 基因表达低于后者, 进一步证实了 TPO/MPL 信号通路上调与 AML 不良预后有关。孔佩艳教授研究组^[28] 对 68 例 AML 患者的骨髓标本进行了研究, 包括 33 例初治标本、24 例缓解后标本、35 例复发时标本, 结果发现, 初治 AML 患者化疗前骨髓 TPO 及 MPL 表达水平明显低于复发组而高于缓解后组, 说明 TPO 及 MPL 高表达与 AML 的发生发展相关, 且提示预后不良。Rauch 等^[29] 还发现, 表达于 AML 骨髓原始细胞上的 MPL 能清除血浆中的 TPO, 而 TPO 浓度降低影响正常造血功能, 导致血小板和中性粒细胞减少, 严重时导致 AML 患者死亡。本中心进行的一项回顾性研究纳入 2009 年至 2017 年的初发 AML 患者, 按初诊时外周血中血小板计数分为高血小板组 ($> 40 \times 10^9/L$) 和低血小板组 ($\leq 40 \times 10^9/L$), 结果表明: 中危 (欧洲白血病网定义) 组患者 (174 例) 中, 低血小板组的中位总体生存时间 (67 个月 vs 17 个月, $P = 0.018$) 及中位无进展生存时间 (49 个月 vs 10 个月, $P = 0.013$) 显著优于高血小板组。而流式动态检测骨髓微小残留病结果显示, 接受 1 个疗程诱导化疗达骨髓形态学完全缓解的患者中, 低血小板组中微小残留病灶阴性 (骨髓原始细胞 $< 0.1\%$) 者占比高于高血小板组 (91.9% vs 22.9%, $P < 0.01$); 对于接受 1 个疗程巩固化疗后达骨髓形态学完全缓解的患者, 低血小板组中微小残留病灶阴性者占比同样高于高血小板组 (94.9% vs 17.5%, $P < 0.01$)。上述结果说明初诊时外周血中血小板计数较高的患者预后较差, 且缓解程度较低, 易致 AML 复发。另有研究^[23] 表明, 白血病干细胞龕与 HSC 龕相似, 白血病细胞可休眠于骨髓龕中形成残留病灶, 而能躲避化疗药物的杀伤, 这可能是导致 AML 复发难治的重要原因。在动物实验中, 阻断 TPO/MPL 信号通路能促进 HSC 从成骨细胞龕中移出, 为移植后

的供者源性干细胞提供可植入的“龛位”,进而提高HSC的植入率^[30]。在临床HSC移植中采用这种方法能否提高HSC植入效率,从而提高生存获益,但有待进一步研究。

TPO/MPL信号通路与AML的发生、发展及预后密切相关。在治疗如免疫性血小板减少性紫癜及再生障碍性贫血等血小板减少性疾病时应用TPO受体激动剂艾曲泊帕,可能促使疾病向骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)或AML转化。尽管目前循证医学尚未证实这一风险的存在^[31],但治疗前检测MDS及AML相关基因突变,识别携带高危转化风险的突变基因,从而避免接受TPO受体激动剂治疗仍十分重要^[32]。但也有研究^[33]发现,艾曲泊帕具有抗人白血病细胞的作用,提示TPO/MPL信号通路被激活可能与疾病状态有关。如何在病理状态下干预TPO/MPL信号通路,使其恢复正常生理作用,促进造血细胞的恢复,值得进一步研究。2012年,Roth等^[34]通过体外及体内实验证实,艾曲泊帕能降低白血病细胞中的游离铁含量,使这些细胞的增殖减少(G₁期阻滞)、而髓系分化增加,从而发挥抗白血病作用。这一重要发现提示,艾曲泊帕不仅对治疗AML中血小板减少有效,而且能抑制白血病细胞,降低患者因多次输血而导致的铁过载,但改善预后的临床价值有待在今后大样本的前瞻性研究中证实。最近,Nishimura等^[35]报道了TPO/MPL信号通路在免疫治疗中的新进展,即在T细胞受体(T cell receptor, TCR)转基因的T细胞上,激活该信号通路能介导经典共刺激细胞免疫途径及细胞因子信号通路,同时形成更多免疫突触,进而发挥抗肿瘤作用,为AML的治疗提供了新思路。

3 总结与展望

自TPO及其受体MPL被发现的近30年来,从临床到基础的研究成果不断出现。TPO/MPL信号通路不仅影响正常的HSC、巨核祖细胞和血小板的生成,而且可导致多种髓系肿瘤的发生,导致其应用受到限制^[36]。能否通过TPO/MPL通路,在疾病状态下阻断病理通路而上调生理功能,为治疗提供更多的理论依据,有待进一步研究。

参考文献

[1] HITCHCOCK I S, KAUSHANSKY K. Thrombopoietin

from beginning to end[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2): 259-268.

[2] KAUSHANSKY K. Thrombopoietin and its receptor in normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *Thromb J*, 2016, 14 (Suppl 1): 40. eCollection 2016.

[3] PARDANANI A D, LEVINE R L, LASHO T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*, 2006, 108(10): 3472-3476.

[4] SANGKHAE V, ETHERIDGE S L, KAUSHANSKY K, et al. The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm[J]. *Blood*, 2014, 26(124): 3956-3963.

[5] ELF S, ABDELFAHATTAH N S, CHEN E, et al. Mutant calreticulin requires both its mutant C-terminus and the thrombopoietin receptor for oncogenic transformation[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 368-381.

[6] BEER P A, CAMPBELL P J, SCOTT L M, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort[J]. *Blood*, 2008, 112(1): 141-149.

[7] TEOFILI L, GIONA F, TORTI L, et al. Hereditary thrombocytosis caused by MPLSer505Asn is associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis[J]. *Haematologica*, 2010, 95(1): 65-70.

[8] GIBSON S E, SCHADE A E, SZPURKA H, et al. Phospho-STAT5 expression pattern with the MPL W515L mutation is similar to that seen in chronic myeloproliferative disorders with JAK2 V617F[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(7): 1111-1114.

[9] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2391-2405.

[10] TEFFERI A. Myeloproliferative neoplasms: a decade of discoveries and treatment advances[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1): 50-58.

[11] RUMI E, PIETRA D, PASCUTTO C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2014, 124(7): 1062-1069.

[12] TEFFERI A, GUGLIELMELLI P, LARSON D R, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis[J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2507-2513.

[13] CORAZZA F, HERMANS C, D' HONDT S, et al. Circulating thrombopoietin as an in vivo growth factor for blast cells in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, (107): 2525-2530.

[14] HUSSEIN K, BOCK O, THEOPHILE K, et al. MPLW515L mutation in acute megakaryoblastic leukaemia[J]. *Leukemia*, 2009, 23(5): 852-855.

[15] CHALIGN? R, TONETTI C, BESANCENOT R, et al.

- New mutations of MPL in primitive myelofibrosis: Only the MPL W515 mutations promote a G1/S-phase transition[J]. *Leukemia*, 2008,22(8): 1557-1566.
- [16] BEER P A, ORTMANN C A, STEGELMANN F, et al. Molecular mechanisms associated with leukemic transformation of MPL-mutant myeloproliferative neoplasms[J]. *haematologica*, 2010,12(95): 2153-2156.
- [17] HELLER P G, GLEMBOTSKY A C, GANDHI M J, et al. Low Mpl receptor expression in a pedigree with familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia and a novel AML1 mutation[J]. *Blood*, 2005,105(12): 4664-4670.
- [18] CHOU F S, GRIESINGER A, WUNDERLICH M, et al. The thrombopoietin/MPL/Bcl-xL pathway is essential for survival and self-renewal in human preleukemia induced by AML1-ETO[J]. *Blood*, 2012,4(120): 709-719.
- [19] PULIKKAN J A, MADERA D, XUE L, et al. Thrombopoietin/MPL participates in initiating and maintaining RUNX1-ETO acute myeloid leukemia via PI3K/AKT signaling[J]. *Blood*, 2012,120(4): 868-879.
- [20] NISHIKAWA S, ARAI S, MASAMOTO Y, et al. Thrombopoietin/MPL signaling confers growth and survival capacity to CD41-positive cells in a mouse model of Evil leukemia[J]. *Blood*, 2014,24(124): 3587-3596.
- [21] XU J, WANG Y Y, DAI Y J, et al. DNMT3A Arg882 mutation drives chronic myelomonocytic leukemia through disturbing gene expression/DNA methylation in hematopoietic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,7(111): 2620-2625.
- [22] THOL F, DAMM F, LÜDEKING A, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011,21(29): 2889-2896.
- [23] GONG Y, ZHAO M, YANG W, et al. Megakaryocyte-derived excessive TGF β 1 inhibits proliferation of normal hematopoietic stem cells in acute myeloid leukemia[J]. *Exp Hematol*, 2018, 60:40-46. e2.
- [24] FOSS B, ULVESTAD E, BRUSERUD Ø. Platelet-derived growth factor (PDGF) in human acute myelogenous leukemia: PDGF receptor expression, endogenous PDGF release and responsiveness to exogenous PDGF isoforms by in vitro cultured acute myelogenous leukemia blasts[J]. *Eur J Haematol*, 2001. 4(67): 267-278.
- [25] FOSS B, BRUSERUD O. Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia [J]. *Thromb Haemost*, 2008,1(99): 27-37.
- [26] WETZLER M, BAER M R, BERNSTEIN S H, et al. Expression of c-mpl mRNA, the receptor for thrombopoietin, in acute myeloid leukemia blasts identifies a group of patients with poor response to intensive chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1997,6(15): 2262-2268.
- [27] TRAFALIS D T, POULAKIDAS E, KAPSIMALI V, et al. Platelet production and related pathophysiology in acute myelogenous leukemia at first diagnosis: Prognostic implications[J]. *Oncol Rep*, 2008,19(4): 1021-1026.
- [28] 张 勇, 孔佩艳, 曾东风, 等. 骨髓 TPO 及受体 c-MPL 表达变化在急性髓系白血病化疗中的意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2012,39(5): 511-514.
- [29] RAUCH P J, ELLEGAST J M, WIDMER C C, et al. MPL expression on AML blasts predicts peripheral blood neutropenia and thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2016, 18(128): 2253-2257.
- [30] ARAI F, YOSHIHARA H, HOSOKAWA K, et al. Niche regulation of hematopoietic stem cells in the endosteum[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009,1176: 36-46.
- [31] OLNES M J, SCHEINBERG P, CALVO K R, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2012,367(1): 11-19.
- [32] MUFTIG J, KULASEKARARAJ A G, Marsh J C. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(17): 1674-1675.
- [33] KALOTA A, GEWIRTZ A M. A prototype nonpeptidyl, hydrazone class, thrombopoietin receptor agonist, SB-559457, is toxic to primary human myeloid leukemia cells[J]. *Blood*, 2010,115(1): 89-93.
- [34] ROTH M, WILL B, SIMKIN G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation[J]. *Blood*, 2012, 120(2): 386-394.
- [35] NISHIMURA C D, BRENNER D A, MUKHERJEE M, et al. C-MPL provides tumor-targeted T cell receptor-transgenic T cells with co-stimulation and cytokine signals[J]. *Blood*, 2017,130(25):2739-2749.
- [36] LI H, ZHAO N, LI Y, et al. C-MPL Is a candidate surface marker and confers self-renewal, quiescence, chemotherapy resistance, and leukemia initiation potential in leukemia stem cells[J]. *Stem Cells*, 2018,36(11):1685-1696.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军