DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.029

· 综述 ·

肿瘤治疗所致血小板减少症相关巨核细胞分化发育异常及中医药干预策略的研究进展

鲁佳慧[1,2,3],陈猛[1,2],张莹[1,2*]
[1]天津中医药大学第一附属医院,天津 300381
[2]中医国家临床医学研究中心,天津 300381
[3]天津中医药大学,天津 301617

摘要:肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)是抗肿瘤治疗常见的血液学不良反应,其发生与造血干祖细胞(HSPCs)损伤、巨核细胞(MK)分化成熟障碍、骨髓生态位破坏及外周免疫性血小板清除等多环节异常有关。不同治疗方式可作用于血小板生成的不同阶段:化疗主要通过耗竭 HSPCs、抑制血小板生成素(TPO)-Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路及破坏骨髓血管龛影响 MK 的增殖与成熟;放疗则通过诱导脱氧核糖核酸(DNA)损伤、氧化应激和内皮功能障碍,削弱造血系统的重建能力;部分靶向药物及抗肿瘤药物还可通过抑制巨核生成相关激酶或诱导药物依赖性抗体,加重血小板生成不足或外周清除增加。骨髓、脾脏和肺构成的多器官巨核生成网络,为认识 CTIT 提供了整体视角。中医药具有多成分、多靶点优势,可通过调控 GATA 结合蛋白 1/2(GATA1/2)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)以及 JAK/STAT 等信号通路,促进造血恢复、MK 分化成熟及血小板生成。综述 CTIT 相关 MK 分化异常、多器官生态位损伤及中医药干预策略,为分层防治和转化研究提供参考。

关键词:肿瘤治疗所致血小板减少症;巨核细胞;造血干祖细胞;分子机制;骨髓微环境;中药干预
中图分类号:R285.5

Research progress on abnormal megakaryocyte differentiation and development associated with cancer treatment-induced thrombocytopenia and TCM intervention strategies

LU Jiahui[1,2,3], CHEN Meng[1,2], ZHANG Ying[1,2*]
[1]First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China
[2]National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China
[3]Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Cancer treatment-induced thrombocytopenia (CTIT) is a common hematological adverse event during antitumor therapy. Its development is associated with abnormalities at

基金项目:天津市教委科研计划项目(2025ZD061)
*通信作者
利益冲突:作者均声明无利益冲突
伦理批件:不需要
知情同意:不需要
引用本文:鲁佳慧,陈猛,张莹. 肿瘤治疗所致血小板减少症相关巨核细胞分化发育异常及中医药干预策略的研究进展[J]. 再生医学研究, 2026, 1(4): 256-271. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.029.

Fund program: Tianjin Municipal Education Commission Research Plan Project (2025ZD061)
* Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: Not required.
Informed consent: Not required.
Cite this article: Lu JH, Chen M, Zhang Y. Research progress on abnormal megakaryocyte differentiation and development associated with cancer treatment-induced thrombocytopenia and TCM intervention strategies[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(4): 256-271. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.029.

multiple levels, including damage to hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs), impaired megakaryocyte (MK) differentiation and maturation, disruption of the bone marrow niche, and immune-mediated peripheral platelet clearance. Different therapeutic modalities affect distinct stages of platelet production. Chemotherapy mainly impairs MK proliferation and maturation by depleting hematopoietic progenitors, inhibiting the thrombopoietin (TPO)-Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway, and disrupting the bone marrow vascular niche. Radiotherapy compromises hematopoietic reconstitution through DNA damage, oxidative stress, and endothelial dysfunction. In addition, some targeted agents and antitumor drugs may aggravate insufficient platelet production or enhanced peripheral platelet clearance by inhibiting kinases involved in megakaryopoiesis or inducing drug-dependent antibodies. The bone marrow, spleen, and lung together constitute a multi-organ megakaryopoiesis network, providing an integrated perspective for understanding CTIT. Traditional Chinese medicine, characterized by multi-component and multi-target regulatory effects, may modulate pathways such as GATA binding protein 1/2 (GATA1/2), phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), mitogen-activated protein kinases/extracellular regulated protein kinases (MAPK/ERK), and JAK/STAT, thereby promoting hematopoietic recovery, MK differentiation and maturation, and platelet production. This review summarizes MK differentiation abnormalities, multi-organ niche injury, and traditional Chinese medicine intervention strategies associated with CTIT, aiming to provide a reference for stratified prevention and treatment as well as translational research.

Key words: Cancer treatment-induced thrombocytopenia; Megakaryocytes; Hematopoietic stem and progenitor cells; Molecular mechanisms; Bone marrow microenvironment; Traditional Chinese medicine intervention

肿瘤治疗所致血小板减少症(cancer treatment-induced thrombocytopenia,CTIT)是抗肿瘤治疗常见的血液学不良反应,严重时可增加出血风险,导致治疗延迟、减量甚至中断。目前临床多采用血小板输注及促血小板生成药物等支持治疗,虽已取得一定疗效,但相当比例的患者仍存在治疗抵抗与长期输血依赖,现有方案难以覆盖从造血干祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)耗竭到产板终末阻滞的全谱系损伤。巨核细胞(megakaryocyte,MK)是血小板生成的直接来源,其分化发育异常是本病发生的重要环节。不同肿瘤治疗方式可通过损伤 HSPCs、抑制 MK 成熟、破坏骨髓微环境及诱导免疫异常等途径导致血小板减少。近年来,骨髓、脾脏和肺共同参与血小板生成的“多器官巨核生成网络”为认识该病提供了新视角。中医药具有多成分、多靶点和整体调节特点,在促进 MK 分化成熟、改善造血微环境及调节免疫稳态方面具有潜在优势。本文围绕 CTIT 中 MK 分化异常及中医药干预策略进行综述,以期为临床防治和相关研究提供参考。

1　MK 发育分化的分子机制

MK 发育分化是造血系统中高度有序且受精密调控的连续生物学过程,其过程分为多条不同的路径,产生不同的 MK 亚群。其中最经典的路径由 HSPCs 的谱系命运决定,依次经历定向分化、增殖扩增、多倍体化成熟、终末成熟与产板 4 个核心阶段[1]。各阶段均形成了特征性的分子调控网络,涵盖特异性转录因子及关键信号通路,共同构成 MK 发育谱系完整且精细的机制网络,为其生理功能的实现提供了分子基础。

1.1　定向分化期:HSPCs 向巨核-红系祖细胞定向(megakaryocyte-erythroid progenitor, MEP)分化

HSPCs 向 MEP 定向分化是 MK 发育的起始环节,其核心在于多潜能造血细胞向巨核谱系发生偏移。该过程主要受转录因子网络与细胞因子信号共同调控,其中 GATA 结合蛋白(GATA-binding protein,GATA)家族、Runt 相关转录因子 1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)以及血小板生成素

(thrombopoietin, TPO)信号轴发挥关键作用。

在谱系决定过程中,GATA2、RUNX1、ETS 相关转录因子(ETS-related gene, ERG)、Friend 白血病整合因子 1(Friend leukemia integration 1, FLI1)及 T 细胞急性淋巴细胞白血病蛋白 1(T-cell acute lymphocytic leukemia protein 1, TAL1)等转录因子共同维持 HSPCs 的多潜能状态。随着巨核分化启动,GATA2 表达逐渐下降,GATA1 表达上调,并与 RUNX1 等因子协同激活血小板因子 4(platelet factor 4, PF4)、前血小板碱性蛋白(pro-platelet basic protein, PPBP)等 MK 相关基因,从而促进细胞向巨核谱系分化[2-3]。与此同时,TPO 与血小板生成素受体(myeloproliferative leukemia protein, MPL)结合后,可激活 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,并放大已有的谱系选择信号[4-5]。因此,HSPCs 向巨核谱系定向分化依赖内源性转录程序与外源性 TPO 信号的协同作用。

1.2 增殖期:MEP 向增殖型 MK 分化

MEP 完成巨核谱系定向后,进入以细胞数量扩增为主要特征的增殖阶段。该阶段的核心任务是为后续多倍体化和终末成熟提供足够的 MK 储备,其过程受到促增殖信号与稳态调控机制的共同影响。MYC 转录因子是驱动 MK 扩增的重要转录调控因子,可促进细胞周期相关基因表达,增强巨核祖细胞(megakaryocytic progenitors, MkPs)的增殖能力。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路可进一步增强 MYC 的表达及转录活性,从而形成“PI3K/AKT-MYC”促增殖调控轴,维持增殖期 MK 的扩增状态[6]。

与此同时,MK 增殖并非单纯的数量扩张,还需要受到负向调控以避免异常增殖。生长因子非依赖性 1B 转录抑制因子(growth factor independent 1B transcriptional repressor, GFI1B)在该阶段具有重要稳态维持作用,可通过调节细胞骨架、整合素信号及无翅型 MMTV 整合位点家族/β-连环蛋白(wingless-related integration site family/β-catenin, Wnt/β-catenin)信号通路,限制 MkPs 过度增殖,并为后续多倍体化过程提供条件[7-9]。

因此,MK 增殖期本质上是促增殖信号与稳态约束机制共同维持的动态平衡过程。该平衡对于保证 MK 正常扩增及后续成熟具有重要意义。

1.3 多倍体化期:增殖型 MK 向多倍体成熟 MK 转化

多倍体化是 MK 发育过程中最具特征性的事件,为后续血小板生成提供物质基础。JAK2/STAT3 通路是调控 MK 多倍体化的重要信号轴。该通路不仅参与早期 MkPs 的生成与扩增,还可促进细胞逐步退出经典细胞周期,进入核内有丝分裂状态,从而推动 MK 由增殖阶段向多倍体成熟阶段转化[10]。在转录调控层面,GATA1 与 RUNX1 是启动多倍体化的重要分子。二者可协同抑制肌球蛋白重链 10(myosin heavy chain 10, *MYH10*)基因的表达,使细胞无法完成正常胞质分裂,进而促进核内有丝分裂和多倍体 MK 形成[11]。因此,多倍体化期的关键在于细胞周期程序转换及胞质分裂受限,其中 JAK2/STAT3、GATA1/RUNX1 及 MYH10 共同构成该阶段的重要调控节点。

1.4 终末成熟与产板期:多倍体 MK 向血小板释放

完成多倍体化后,MK 进入终末成熟与产板阶段。该阶段的核心任务是形成完善的分界膜系统,完成细胞骨架重排,并延伸前血小板突起,最终释放成熟血小板。核因子红系 2(nuclear factor erythroid 2, NFE2)是调控 MK 终末成熟和血小板生成的重要转录因子,可通过促进 β1 微管蛋白编码基因(tubulin beta 1 class VI, TUBB1)等细胞骨架相关基因的表达,参与微管组装、胞质重塑及前血小板形成[12]。当 NFE2 功能受损时,MK 虽可完成多倍体化,但终末成熟和血小板释放明显受阻;β1-微管蛋白异常亦可导致前血小板形成障碍及血小板形态异常[13-14]。进一步证实了细胞骨架重构是多倍体

细胞转化为产板细胞的关键执行环节。

DNA 甲基转移酶可通过调节 Notch 受体 1（Notch receptor 1，Notch1）等相关基因的甲基化状态影响血小板生成[15]。组蛋白去乙酰化酶则可通过调控染色质结构及细胞骨架蛋白乙酰化水平，参与 MK 终末分化和前血小板形成[16]。由此可见，终末成熟与产板期主要依赖 NFE2 介导的转录调控、细胞骨架重塑及表观遗传调节共同完成，是 MK 由高倍体成熟细胞转化为功能性产板细胞的关键阶段。

尽管 MK 的发育与分化在内源性转录程序及信号通路调控下呈现出高度有序的阶段性特征，但这一过程并非完全由细胞内在机制所决定。越来越多的研究表明，MK 的定向分化、增殖扩增、多倍体化及终末成熟，均依赖于骨髓微环境提供的外源性调控信号与结构支持。

2　组织生态位：骨髓–脾–肺的“多器官巨核生成网络”

2.1　骨髓生态位

骨髓是稳态条件下 MK 发育和血小板生成的主要场所。骨髓微环境由内皮细胞、间充质基质细胞及免疫细胞等共同构成，这些细胞通过血管龛结构、细胞因子分泌及细胞间相互作用，调控 MK 增殖、定位、多倍体化成熟及血小板释放[17-18]。血管龛是骨髓生态位中调控 MK 成熟和产板的关键结构。骨髓内皮细胞具有功能异质性，其中动脉内皮细胞可分泌干细胞因子（stem cell factor，SCF），参与维持造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSCs）稳态和骨髓重建能力[19]。血窦内皮细胞则与成熟 MK 的血管旁定位和血小板释放密切相关。成熟 MK 通常迁移至血窦附近，通过形成前血小板突起并穿越内皮屏障，将血小板释放入循环，因此血管龛完整性直接影响产板效率。

瘦素受体阳性间充质基质细胞是骨髓内重要的造血支持细胞，可分泌 SCF 等因子，维持 HSCs 稳态，并支持限制性造血祖细胞（hematopoietic progenitor cells，HPCs）的存活与扩增[20]。同时，基质细胞产生的 C–X–C 基序趋化因子配体 12（C–X–C motif chemokine ligand 12，CXCL12），以及其表达的血管细胞黏附分子 1（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM–1）等黏附分子，有助于 HSPCs 和 MkPs 在骨髓内归巢、黏附及空间定位，为 MK 后续分化成熟提供稳定微环境。

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）家族及其受体（VEGF receptor，VEGFR）形成 VEGF–VEGFR 轴，参与 MK 发育的多个环节。VEGFA–VEGFR1 可促进 MK 成熟和多倍体化，并通过上调 CXCR4 促进 MK 向血管龛迁移；VEGFA–VEGFR2 主要参与巨核谱系早期细胞的增殖、存活和分化；VEGFC–VEGFR3 则对 MK 多倍体化具有负向调控作用[21]；这些信号共同将骨髓血管微环境与 MK 分化成熟过程连接起来。

免疫细胞也参与骨髓生态位调节，尤以巨噬细胞作用较为突出。M2 型巨噬细胞可分泌转化生长因子–β等因子，激活 JAK2/STAT5 及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（mitogen–activated protein kinase/extracellular signal–regulated kinase，MAPK/ERK）通路，促进 MK 增殖、多倍体化及血小板生成[22]；M1 型巨噬细胞则可通过肿瘤坏死因子–α（tumor necrosis factor–α，TNF–α）等促炎因子抑制 MK 分化成熟。PI3K/AKT 通路参与巨噬细胞极化调控，其失活可促使巨噬细胞向 M1 型偏移，导致 MK 成熟障碍和血小板减少[23]。此外，M1 型巨噬细胞对血小板的吞噬能力较强，也可影响外周血小板数量[24]。

综上，骨髓生态位通过血管龛、基质细胞和免疫细胞共同维持 MK 发育及血小板生成，其核心机制包括 SCF/CXCL12 等造血支持信号、VEGF–VEGFR 介导的迁移与成熟调控，以及巨噬细胞极化相关的免疫调节。

2.2　脾脏生态位

除骨髓这一稳态产板的核心场所外，脾脏作为重要的次级造血器官，在特定病理条件下可发挥代偿性血小板生成功能。脾脏中储存有一定数量的未成熟 MK 及 MkPs[25]，为其在应激状态下迅速启动

产板反应提供了细胞基础。在感染、出血等应激情况下,HSPCs 可从骨髓迁移至脾脏,并在局部微环境支持下发生髓外造血,导致脾脏与骨髓中巨核生成及血小板生成均显著增强[26];因此,脾脏的代偿性产板并非单纯释放既有血小板,而是包括造血细胞募集、巨核谱系扩增及血小板生成在内的连续过程。炎症信号是激活脾脏应激性巨核生成的重要因素。感染相关病原信号可通过 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)及下游炎症通路改变脾脏造血微环境,促使 MK 分化成熟并加快血小板生成和释放[27]。总体而言,脾脏生态位主要通过 HSPCs 募集、髓外巨核生成和炎症应答,在骨髓产板不足时提供补偿性血小板来源。

2.3 肺生态位

肺不仅是气体交换器官,也是血小板生成的重要补充场所。循环中的成熟 MK 及其胞质片段可进入肺毛细血管床,依托肺部密集而狭窄的毛细血管网络完成滞留、变形和前血小板延伸。肺循环产生的血流剪切力能够促进 MK 胞质分裂及血小板脱落,从而参与血小板生成。此外,肺内还存在一定数量的 HPCs,可在特定条件下返回骨髓并参与造血重建,提示肺兼具终末产板场所和造血细胞储备功能[28]。除血流动力学作用外,肺内皮细胞还通过细胞黏附和分子信号调控血小板释放。MK 表面的糖蛋白 Ib(glycoprotein Ib,GPIb)可与内皮细胞表达的血管性血友病因子(von Willebrand factor,vWF)相互作用,促进 MK 与肺血管内皮黏附及前血小板形成。由于肺内皮细胞具有较高的 vWF 表达水平,该信号轴可能有助于提高肺部产板效率[29]。因此,肺生态位主要通过毛细血管结构、血流剪切力及内皮细胞信号共同参与 MK 终末成熟和血小板释放。

3 不同肿瘤治疗方式所致血小板减少症的发生机制

MK 分化及血小板生成依赖内在转录调控、细胞因子信号与多器官生态位的协同作用。不同肿瘤治疗方式可作用于 MK 分化发育的不同阶段,并通过损伤 HSPCs、干扰 MK 增殖与成熟、破坏骨髓生态位或诱导免疫性血小板清除,最终导致 CTIT。由于化疗、放疗、靶向治疗及免疫相关机制的作用环节并不完全相同,现分别阐述如下。

3.1 化疗相关血小板减少症

3.1.1 HSPCs 与巨核祖细胞的急性损伤及巨核重建

化疗引起的早期骨髓抑制首先累及处于活跃增殖状态的 HPCs 及 MkPs,其损伤程度与药物暴露强度及不同造血细胞的增殖特征有关[30]。在人原代 MK 分化体系中,多种细胞毒性药物主要诱导分化早期 MkPs 发生凋亡,而 SCF 可通过干细胞因子受体(stem cell factor receptor,c-Kit)/AKT 信号抑制线粒体凋亡及半胱天冬酶(caspase)活化,保护未成熟 MK 免受化疗诱导的凋亡[31]。卡铂处理大鼠骨髓细胞后还可引起 DNA 片段化增加、细胞存活率下降及造血集落形成能力受损,进一步说明化疗可直接破坏早期造血和巨核生成细胞储备[32]。与快速增殖的 HPCs 和 MkPs 相比,多数长期重建型 HSCs 处于相对静息状态,因而对 5-氟尿嘧啶等细胞周期依赖性药物表现出一定耐受性,但反复或高强度治疗仍可造成 DNA 损伤并削弱其长期造血重建能力[33]。骨髓损伤后,存活的 HSCs 可退出静息状态并进入应激性造血,通过自我更新和向下游祖细胞分化补充受损的造血细胞群[34]。在 5-氟尿嘧啶诱导的骨髓抑制模型中,HSCs 在早期减少后可出现 TPO 依赖性反弹;但血小板恢复并非仅由 HSCs 数量增加所致,还与骨髓微环境中血管生成素 1(angiopoietin-1,Ang1)/酪氨酸激酶受体 2(tyrosine kinase receptor 2,Tie2)等信号变化有关[35],提示化疗后血小板重建是造血细胞内在修复与生态位调节共同参与的过程。

HSCs 具有明显的功能异质性,其中 MK 偏向性 HSCs 位于造血层级上游,并预先表达部分巨核谱系相关基因,为应激状态下快速启动巨核生成提供细胞基础[36]。谱系示踪研究[37]进一步发现,5-氟尿嘧啶引起骨髓清除后,MK 偏向性 HSCs 可以绕过部分中间祖细胞阶段、直接向 MK 分化。

因此，化疗后早期巨核生成呈现“增殖型 HPCs 和 MkPs 迅速耗竭”与“存活 HSCs 启动应急性巨核重建”并存的特点，二者之间的平衡决定了血小板减少的严重程度及短期恢复能力。

3.1.2　MK 分化、增殖及多倍体化障碍　除减少 MkPs 来源外，化疗药物还可直接作用于已进入巨核谱系的细胞，干扰其增殖、分化及终末产板过程。正常情况下，TPO 与 MPL 结合后激活 JAK2/STAT3 等信号，维持 MK 增殖、存活和成熟[10]；该信号受抑后，即使造血细胞已完成巨核谱系定向，仍可能因后续扩增和成熟不足而导致血小板生成减少。

卡铂是相关机制研究较为充分的化疗药物。Wu 等[38]选用人 MK 白血病细胞系 MEG-01 作为体外巨核分化及产板功能研究模型，发现卡铂处理后骨髓 MK 数量及外周血小板计数下降，JAK2 表达和 STAT3 活化受到抑制；外源性补充 TPO 仍未能有效恢复 JAK2/STAT3 信号，提示卡铂不仅减少 MK 数量，还可损伤 TPO 信号的细胞内传导环节。该作用使 MK 对促血小板生成信号的反应减弱，进而限制其增殖和分化。同时卡铂还可诱导 MEG-01 细胞发生明显的 S 期阻滞，并增加细胞凋亡[38]。S 期阻滞表明 MK 正常的细胞周期进程受到干扰，可能影响其由增殖状态向核内有丝分裂和成熟阶段的转换；但现有研究未直接检测 MK 倍性，因此尚不能据此确认卡铂已直接导致多倍体化障碍。与单纯的细胞增殖减慢相比，凋亡增加还会进一步缩短 MK 存活时间，减少能够进入终末成熟阶段的细胞数量。

MK 必须抑制过度激活的线粒体内源性凋亡通路，才能顺利形成前血小板并完成血小板释放。研究[39]发现，依托泊苷等细胞毒药物可引起 MK 线粒体损伤、caspase 活化和细胞死亡；在造血系统中敲除促凋亡蛋白 BCL-2 拮抗剂/杀伤因子 1（BCL2 antagonist/killer 1，BAK）和 BCL-2 相关 X 蛋白（BCL2-associated X protein，BAX）后，小鼠对卡铂诱导的血小板减少表现出明显抵抗，说明内源性凋亡通路过度激活是化疗损伤 MK 及产板功能的重要机制。因此，化疗所致 MK 凋亡不仅影响细胞数量，还可能阻断细胞骨架重塑、前血小板形成和血小板脱落等终末产板环节。不同化疗药物及联合方案对 MK 的影响并不完全一致。体外研究[40]显示，紫杉醇与卡铂在MEG-01细胞中的作用可呈现一定拮抗效应，紫杉醇可能部分减轻卡铂对巨核前体细胞增殖的抑制。该结果提示，化疗相关血小板减少的程度不仅取决于单一药物毒性，还与药物组合、给药顺序和 MK 所处发育阶段有关，但相关结论仍需更多体内及临床研究验证。

综上，化疗可通过抑制 TPO-JAK2/STAT3 信号、扰乱细胞周期并过度激活内源性凋亡通路，损害 MK 的增殖、分化、存活和终末产板功能。上述机制分别对应正常 MK 发育中的增殖扩增、细胞周期转换及前血小板形成阶段。

3.1.3　化疗对骨髓生态位的破坏　除直接损伤 HSPCs 和 MK 外，化疗还可通过破坏骨髓血管龛与基质生态位，间接影响 MK 分化成熟及血小板生成。正常情况下，成熟 MK 定位于骨髓血窦附近，并在 CXCL12 丰富网状细胞和血窦内皮细胞的共同作用下形成跨内皮突起，将前血小板释放至血窦腔内[41-42]。因此，血窦结构完整性及血管旁定位是 MK 终末成熟和产板的重要条件。

血管龛是化疗损伤骨髓生态位的重要靶点。5-氟尿嘧啶处理可导致骨髓血窦血管明显退化、骨髓组织低细胞性及局部出血；血管再生与造血恢复在时间上相互伴随，而抑制血管再生相关的 Tie2 信号可延缓造血重建，提示血管龛修复是化疗后造血恢复的重要环节[43]。此外，在5-氟尿嘧啶体外损伤模型[44]中，骨髓内皮祖细胞中 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2，6-二磷酸酶 3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2，6-bisphosphatase 3，PFKFB3）表达升高，并通过促进叉头框蛋白 O3A（forkhead box O3A，FOXO3A）及其下游细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A（cyclin-dependent kinase inhibitor 1A，p21）和 Fas 细胞表面死亡受体（Fas cell surface

death receptor, FAS)等促凋亡分子表达,同时激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)相关信号,导致内皮祖细胞凋亡增加、迁移和成管能力下降,并削弱其造血支持功能。

化疗亦可损害骨髓基质细胞的信号和黏附支持功能。高剂量依托泊苷暴露可诱导基质细胞活性氧生成,并通过基质金属蛋白酶-2(matrix metallopeptidase-2, MMP-2)依赖的方式激活转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/SMAD家族成员3(SMAD family member 3, Smad3)信号,从而改变基质细胞功能及骨髓微环境[45]。另有研究[46]显示,依托泊苷处理后骨髓基质细胞表面VCAM-1表达降低,其支持淋系和髓系造血细胞增殖的能力随之减弱。慢性依托泊苷暴露还可降低基质细胞MMP-2及CXCL12水平,削弱其对CXCR4阳性造血细胞的趋化支持能力[47]。这些变化可影响HSPCs的黏附、归巢和微环境定位,并从造血源头减少巨核谱系细胞的持续补充。

CXCL12/CXCR4信号还直接参与成熟MK向血管龛迁移。研究[48]表明,增强骨髓内CXCL12梯度可增加MK与血管的接触并提高血小板生成,而MK远离血管龛时外周血小板数量随之下降。据此推测,化疗所致CXCL12分泌下降、血窦内皮损伤及黏附信号减弱,可能同时干扰MK向血管龛定位和跨内皮产板。但目前这一连续机制主要由不同实验研究共同支持,还需在化疗相关血小板减少模型中直接验证。

临床样本研究也为骨髓内皮损伤参与化疗后巨核生成障碍提供了依据。血液系统恶性肿瘤患者接受大剂量化疗后,其骨髓内皮祖细胞数量、迁移能力和成管能力均下降;经TPO处理后,内皮祖细胞增殖及其功能有所恢复,且与MK共培养时可增加MK数量[49]。因此TPO除直接作用于巨核谱系外,还可能通过修复骨髓内皮功能改善巨核生成。

3.2 放疗相关血小板减少症

放疗主要通过DNA损伤、氧化应激及骨髓生态位破坏影响HSPCs和MK发育。除全身照射外,临床放疗中血小板减少的发生还与照射部位、骨髓受照剂量及受照体积密切相关。成人功能性造血骨髓相当一部分位于骨盆,因此盆腔、脊柱及长骨近端等含骨髓区域接受照射时,更容易出现血液学毒性;骨髓平均剂量和低剂量受照体积增加均可加重造血抑制[50]。

3.2.1 HSPCs损伤与造血源头抑制

放疗首先可通过损伤HSPCs影响血小板生成的源头。HSCs通常位于相对低氧的骨髓微环境中,以维持静息状态和长期自我更新能力,对活性氧水平变化较为敏感[51]。辐射可显著增加活性氧生成,引起HSCs数量减少,并降低其自我更新和向下游巨核谱系分化的能力[52]。

3.2.2 MK发育障碍与骨髓生态位损伤

辐射损伤MK后可释放PF4。PF4是巨核生成的负性旁分泌调节因子,可抑制MK集落形成;动物实验[53]显示,PF4缺失或阻断PF4信号可减轻辐射后血小板减少并加快血小板恢复,提示PF4可能参与放疗相关血小板减少的持续和恢复延迟。放疗相关血小板减少除源于造血细胞直接损伤外,还与骨髓血管生态位破坏密切相关。辐射可诱导血管内皮细胞凋亡并降低VEGF表达,削弱内皮细胞对MK的趋化和黏附支持,使MK难以迁移至血管生态位完成前血小板形成和血小板释放,最终导致血小板生成减少及恢复延迟[54]。

3.3 靶向治疗相关血小板减少症

靶向治疗相关血小板减少主要与药物对巨核生成关键信号分子的抑制有关。与传统化疗引起广泛细胞毒性不同,部分靶向药物可通过抑制特定激酶,直接干扰HSPCs向巨核谱系分化、MkPs扩增及成熟血小板生成。第三代表皮生长因子受体酪氨酸

激酶抑制剂阿比维替尼除作用于其抗肿瘤靶点外，还对酪氨酸激酶和 JAK3 具有较强抑制作用，而上述激酶均参与 MK 生成。研究[55]显示，阿比维替尼可抑制 MK 集落形成单位的生成，降低 $CD34^+$ HSPCs 来源巨核前体的增殖能力，并进一步损伤 MK 分化和血小板生成功能。因此，靶向治疗所致血小板减少可表现为由特定激酶信号受抑引起的巨核谱系启动、细胞扩增及终末产板障碍。

3.4　抗肿瘤药物诱导的免疫性血小板减少

除直接抑制造血和 MK 分化外，部分抗肿瘤药物还可通过免疫机制引起血小板快速破坏，形成药物诱导的免疫性血小板减少症（drug－induced immune thrombocytopenia，DITP）。该类血小板减少通常由药物依赖性抗体介导：药物可改变血小板膜糖蛋白的抗原构象，或促进抗体与血小板表面抗原结合，继而通过单核－巨噬细胞系统加速血小板清除，部分情况下亦可直接导致血小板损伤。

奥沙利铂是较常见的相关抗肿瘤药物，其所致 DITP 通常表现为用药后突发、孤立且严重的血小板减少。研究[56-57]发现，针对血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa（platelet glycoprotein IIb/IIIa，GPIIb/IIIa）、血小板膜糖蛋白 Ib/IX（platelet glycoprotein Ib/IX，GPIb/IX）及血小板膜糖蛋白 Ia/IIa（platelet glycoprotein Ia/IIa，GPIa/IIa）等形成的药物依赖性抗体是其重要致病因素；此外，半抗原相关抗体应答、自身抗体形成及免疫复合物介导的血小板破坏也可能参与其发生。

与以骨髓抑制和 MK 生成障碍为主的血小板减少不同，DITP 的主要特征是外周血小板清除迅速增加。因此，其病理机制主要对应多器官巨核生成网络中的脾脏和单核－巨噬细胞系统，而非 MK 分化轴的直接抑制。严重或持续的外周血小板消耗可进一步诱发代偿性巨核生成，但若骨髓造血同时受到抗肿瘤药物损伤，则代偿性产板可能不足，从而加重血小板减少。

4　中医药干预 MK 分化及多器官巨核生成网络的策略

中药单体、提取物及复方制剂可作用于 MK 发育的不同阶段，通过调节 GATA1/2、TPO－MPL－JAK2、PI3K/AKT、MAPK/ERK 及 JAK/STAT 等信号，促进 HSPCs 和 MkPs 存活、MK 分化与多倍体化，并改善骨髓微环境。与单一靶点药物相比，中医药干预呈现多成分、多环节协同的特点，但目前多数证据来源于细胞和动物实验，直接针对 CTIT 的临床证据仍相对有限。根据其主要作用环节，可将现有研究概括为造血源头恢复、MK 分化成熟、骨髓－脾脏生态位调节及临床复方应用 4 个方面。

4.1　促进造血源头恢复与巨核祖细胞扩增

HSPCs 和 MkPs 的损伤是 CTIT 的重要起始环节。部分中药活性成分可通过促进早期造血细胞存活与谱系分化，增加后续 MK 来源。人参二醇型皂苷（panaxadiol saponins component，PDS－C）可上调 MK 中 GATA1、GATA2 的表达、磷酸化水平及 DNA 结合活性，同时增强上游 AKT1 和 MAPK14 等蛋白激酶相关基因表达，从而促进 HSPCs 增殖及巨核谱系分化[51]。其作用并不局限于 MK，还可促进红系和其他造血细胞恢复，提示 PDS－C 可能通过改善化疗后整体造血抑制，间接增加 MK 来源[58]。

黄芪多糖（astragalus polysaccharide，APS）在辐射诱导的骨髓抑制模型中可促进造血集落形成单位扩增，并加快血小板恢复。其促巨核生成作用具有一定的非 TPO 依赖性，在未明显升高内源性 TPO 水平的情况下，仍可促进 MkPs 增殖与成熟。体外研究[59]进一步显示，APS 可激活 PI3K/AKT 通路，抑制线粒体依赖性 caspase－3 过度活化，从而减少早期 MK 凋亡并延长其分化和产板时间窗。

狗脊水提取物（aqueous extract of Cibotium rhizome，AECR）含多糖、酚酸及多酚类成分[60-62]。在辐射诱导的血小板减少模型中，AECR 可增加骨髓和脾脏 $CD41^+$ 细胞比例，提高骨髓 MK DNA 倍性，并上调 PI3K/AKT、MAPK 及 JAK/STAT 通路相

关蛋白，以及 TAL1、前 B 细胞白血病同源盒 1（PBX homeobox 1，PBX1）和 Meis 同源盒 1（Meis homeobox 1，MEIS1）等造血转录因子，同时抑制 *MYB* 原癌基因转录因子（*MYB* proto-oncogene transcription factor，c-Myb）表达[63]。上述结果提示，AECR 不仅作用于早期造血细胞扩增，还可进一步推动 MK 分化和成熟。

4.2 促进 MK 分化、多倍体化与终末产板

MK 由谱系定向向多倍体化和终末成熟转换，是血小板生成的关键过程。多种中药成分可通过调节分化转录因子、细胞周期及细胞骨架相关信号促进这一过程。

人参皂苷化合物 K（compound K，CK）可上调 CD41、CD61 和 CD42a 等 MK 分化标志物，促进多倍体 MK 形成[64]。其可激活 ERK/早期生长反应蛋白 1（early growth response 1，EGR1）信号，并调节白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-3 和 IL-6 等细胞因子的表达，同时激活 NOD 样受体家族含 Pyrin 结构域蛋白 3（NLR family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体和 caspase-1。适度炎症小体及 caspase 活化可能参与 MK 终末成熟和细胞骨架重塑，但过度凋亡则可能损害产板，因此 CK 的作用更可能表现为对炎症及细胞死亡程序的适度调节[65]。

肿节风总黄酮（total flavonoids of Sarcandra glabra，TFFSG）主要含槲皮素、山奈酚及其衍生物等黄酮类成分[66]。在阿糖胞苷和 5-氟尿嘧啶所致血小板减少模型中，TFFSG 可增加 MK 数量和高倍体比例，并促进外周血小板恢复[67]。其作用不仅涉及 MK 本身，还与骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）功能改善有关。TFFSG 可激活 MEK/ERK 通路，增强 MK 对 BMSCs 来源外泌体的摄取，从而促进分化成熟和多倍体化[68]；同时可下调磷酸化 c-Jun N 端激酶（phosphorylated c-Jun N-terminal kinase，p-JNK）及磷酸化 c-Jun 蛋白（phosphorylated c-Jun，p-c-Jun）表达，减轻 JNK 通路异常激活所致的 MK 成熟障碍[69]。

甲基补骨脂可促进 IL-1β 释放，并通过 IL-1 受体 1（IL-1 receptor 1，IL-1R1）-MEK/ERK 信号增强 MK 分化和血小板生成[70]。补骨脂素 A 则可绕过 TPO-MPL 通路，直接结合 FMS 样酪氨酸激酶 3（FMS-like tyrosine kinase 3，FLT3）并激活 PI3K/AKT 信号，在人慢性髓性白血病细胞系 K562 细胞和 MEG-01 细胞及辐射、MPL 缺失动物模型中促进 MK 增殖成熟和血小板恢复[71]。这种非 TPO 依赖性机制可能对 TPO 信号受损或反应不足状态具有研究价值，但其在肿瘤治疗相关 TPO 抵抗中的作用仍需直接验证。

花生衣来源的原花青素 A1（proanthocyanidin A1，PS-1）可激活 JAK2/STAT3 通路，促进人巨核母细胞白血病细胞系 Dami 细胞增殖和分化。在卡铂诱导的血小板减少模型中，PS-1 可减轻骨髓 MK 损伤并促进血小板再生[72]，其作用机制与卡铂抑制 JAK2/STAT3 信号形成一定对应。姜黄素可激活 ERK1/2 和 JNK 通路，上调 CD41、CD61、CD42b、GATA1 和 NFE2 等分化及终末成熟相关分子，增加多叶核和高倍体 MK 比例；在白消安诱导的血小板减少模型中，亦可促进骨髓造血和外周血小板恢复[73]。

4.3 对骨髓-脾脏-肺多器官巨核生成网络的调节

骨髓生态位由间充质基质细胞、血管内皮细胞及免疫细胞等共同构成，其功能稳定是维持 HSPCs 存活、MK 分化成熟及血小板释放的重要基础。现有研究表明，人参皂苷 Rg1 和红景天苷（salidroside，SAL）可分别作用于骨髓基质和血管相关细胞，对造血微环境产生一定调节作用。人参皂苷 Rg1 主要通过改善骨髓基质细胞功能调节造血微环境。在 *D*-半乳糖诱导的衰老模型中，人参皂苷 Rg1 可减轻骨髓间充质基质细胞的氧化应激和炎症反应，提高其增殖能力及 SCF 分泌水平[74]。此外，人参皂苷 Rg1 还可通过 NRF2 和 PI3K/AKT 信号减轻 BMSCs 衰老[75]。由此证明，人参皂苷 Rg1 可能通过恢复基质细胞的造血支持功能，改善 MK 分化所需的微环境。人参皂苷 Rg1 还具有一定的血管生态位调节

潜力。体外研究显示,其可促进 BMSCs 向内皮样细胞分化,并调节 VCAM-1、vWF 及血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin,VE-cadherin)等内皮和黏附相关分子的表达[76],同时可促进内皮细胞 VEGF 表达[77]。

SAL 则主要作用于骨髓来源内皮祖细胞,通过 AKT/雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin,mTOR)/p70 核糖体 S6 激酶(70-kDa ribosomal protein S6 kinase,p70S6K)及 MAPK 信号促进内皮祖细胞增殖、迁移和管腔形成,并减轻氧化应激诱导的凋亡,同时调节 VEGF、VEGFR2 及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)等血管生成相关分子[78]。因此,SAL 可能通过保护内皮祖细胞和促进血管修复,间接改善 MK 血管旁定位及血小板释放所需的骨髓血管环境。

总体而言,人参皂苷 Rg1 和 SAL 分别从基质支持和血管内皮修复两个层面显示出调节骨髓生态位的潜力。但现有研究多来源于衰老、氧化损伤或体外模型,尚未在 CTIT 模型中直接证实其能够恢复骨髓血窦完整性、促进 MK 成熟及血小板释放。目前与脾脏造血生态位关联较为直接的中药单体是人参皂苷 Rg1。在环磷酰胺诱导的骨髓抑制模型中,人参皂苷 Rg1 可提高脾脏 c-Kit$^+$HSPCs 的增殖活性,并促进其由脾脏经循环向骨髓迁移;脾切除后,人参皂苷 Rg1 促进骨髓及外周造血恢复的作用明显减弱,提示其疗效部分依赖脾脏髓外造血及骨髓-脾脏间的细胞交流[79]。人参皂苷 Rg1 可同时降低脾脏重量和总细胞数,减轻环磷酰胺诱导的过度髓外造血,表明其作用更可能是调节脾脏造血反应及造血细胞重新分布,而非单纯增强脾脏产板。

4.4　中医药促进血小板恢复的临床应用证据

与单体成分和提取物相比,复方制剂的临床研究[80]更能体现中医药整体调节优势。在接受吉西他滨联合顺铂化疗的患者中,预防性使用复方花生衣颗粒后,化疗第 10 天起血小板计数及最低值高于对照组,第 14 天血小板减少发生率下降,提示其可能降低化疗相关血小板减少的发生风险和严重程度。另一项纳入 80 例患者的随机对照研究[81]显示,在常规升血小板治疗基础上联合复方花生衣颗粒,可提高总体有效率、缩短血小板恢复时间并减少重组人 IL-11 用量,且未明显增加不良反应。

参草颗粒的临床研究相对较多。一项纳入 200 例铂类化疗患者的前瞻性对照研究[82]显示,参草颗粒干预后患者血小板计数及血清 TPO 水平均高于对照组。另一项纳入 92 例接受亚叶酸钙、氟尿嘧啶和伊立替康联合化疗方案(folinic acid, fluorouracil and irinotecan,FOLFIRI)的胃肠道肿瘤患者的随机、安慰剂对照研究[83]显示,参草颗粒组化疗后血小板最低值高于安慰剂组〔$(100.65\pm63.16)\times10^9$/L *vs.* $(60.21\pm37.22)\times10^9$/L,$P<0.05$〕,且血小板减少持续时间和重组人 IL-11 使用时间均有所缩短。一项消癌平注射液的随机、多中心研究[84]纳入 140 例非小细胞肺癌或胃癌患者,治疗第 21 天,消癌平组血小板计数高于对照组($P<0.05$),其中非小细胞肺癌亚组差异更明显($P<0.01$),而胃癌亚组未见显著差异。该结果提示其疗效可能受到肿瘤类型及化疗方案影响。

加味当归补血汤在既往发生过化疗相关血小板减少的实体瘤患者中显示出一定的二级预防作用。一项纳入 90 例患者的随机对照研究[85]显示,两组后续化疗周期中血小板减少严重程度存在显著差异($\chi^2=29.514$,$P<0.001$)。但另一项乳腺癌前瞻性研究[86]中,经典当归补血汤未能显著降低辅助化疗相关骨髓抑制及血小板减少的发生率。两项结果不一致,可能与处方组成、患者人群及干预目的不同有关。四仙方的小样本随机研究[87]显示,治疗第 14 天血小板恢复至≥100×10^9/L 的患者比例,四仙方组为 73.7%,常规治疗组为 37.5%($P=0.022\,6$)。

在妇科肿瘤患者中,长庚升血小板方的观察性研究[88]纳入了 18 例可评价患者,多数为复发性卵巢癌并接受含卡铂方案化疗。使用中药后,后续化疗周期血小板最低值由 16.5×10^9/L 升高至 32.0×10^9/L

（P=0.002），化疗间隔由 30.5 d 缩短至 24 d，研究期间未观察到血小板增多、临床出血或血栓栓塞事件。

值得注意的是，并非所有研究均得到阳性结果。一项随机、双盲、安慰剂对照研究[89]显示，个体化中药组与安慰剂组Ⅲ～Ⅳ级血小板减少发生率分别为 1.8% 和 3.6%，差异无统计学意义（P=0.13）。因此，中医药疗效可能受到处方组成、证候选择、肿瘤类型、化疗方案及基线血小板水平等多种因素影响。

5 小结与展望

CTIT 是 HSPCs 损伤、MK 分化成熟障碍、骨髓生态位破坏及外周免疫清除等多因素共同作用的结果。不同治疗方式损伤环节不同，因此明确其病理类型是分层干预的基础。骨髓、脾脏和肺共同参与巨核生成与血小板释放，但目前研究仍偏重骨髓，对脾源性造血、肺内产板及跨器官调控认识不足。中医药具有多成分、多靶点优势，可通过调节 GATA1/2、PI3K/AKT、MAPK/ERK、JAK/STAT 等通路，促进造血恢复、MK 分化成熟和血小板生成，并改善多器官造血微环境。尽管中药复方显示出一定潜力，但现有研究仍存在基础与临床脱节、评价指标单一及研究异质性较大等问题。未来应围绕不同治疗机制开展分层研究，构建人源 MK、骨髓类器官及多器官共培养模型，结合单细胞测序、空间转录组和器官成像等技术，阐明中药对 MK 分化、生态位重塑及跨器官产板的调控作用；临床上应开展标准化、多中心随机对照研究，推动中医药干预 CTIT 向机制明确、证候分层和精准治疗方向发展。

参考文献

1 Jacobsen SEW, Nerlov C. Haematopoiesis in the era of advanced single-cell technologies[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(1): 2-8. doi: 10.1038/s41556-018-0227-8.

2 Subramanian S, Thoms JAI, Huang Y, *et al.* Genome-wide transcription factor-binding maps reveal cell-specific changes in the regulatory architecture of human HSPCs[J]. Blood, 2023, 142(17): 1448-1462. doi: 10.1182/blood.2023021120.

3 Wang C, Hu M, Yu K, *et al.* An intricate regulatory circuit between FLI1 and GATA1/GATA2/LDB1/ERG dictates erythroid *vs.* megakaryocytic differentiation[J]. Mol Med Rep, 2024, 29(6): 107. doi: 10.3892/mmr.2024.13231.

4 Hitchcock IS, Hafer M, Sangkhae V, *et al.* The thrombopoietin receptor: revisiting the master regulator of platelet production[J]. Platelets, 2021, 32(6): 770-778. doi: 10.1080/09537104.2021.1925102.

5 Besancenot R, Roos-Weil D, Tonetti C, *et al.* JAK2 and MPL protein levels determine TPO-induced megakaryocyte proliferation *vs* differentiation[J]. Blood, 2014, 124(13): 2104-2115. doi: 10.1182/blood-2014-03-559815.

6 Wang H, He J, Xu C, *et al.* Decoding human megakaryocyte development[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(3): 535-549.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.11.006.

7 Beauchemin H, Shooshtarizadeh P, Vadnais C, *et al.* Gfi1b controls integrin signaling-dependent cytoskeleton dynamics and organization in megakaryocytes[J]. Haematologica, 2017, 102(3): 484-497. doi: 10.3324/haematol.2016.150375.

8 Beauchemin H, Moroy T. Multifaceted actions of GFI1 and GFI1B in hematopoietic stem cell self-renewal and lineage commitment[J]. Front Genet, 2020, 11: 591099. doi: 10.3389/fgene.2020.591099.

9 Shooshtarizadeh P, Helness A, Vadnais C, *et al.* Gfi1b regulates the level of Wnt/beta-catenin signaling in hematopoietic stem cells and megakaryocytes[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1270. doi: 10.1038/s41467-019-09273-z.

10 Liu H, Wang L, Liu J, *et al.* Efficient generation of megakaryocyte progenitors and platelets from HSPCs via JAK2/STAT3 signaling[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(23): e2500612. doi: 10.1002/advs.202500612.

11 Saultier P, Cabantous S, Puceat M, *et al.* GATA1 pathogenic variants disrupt MYH10 silencing during megakaryopoiesis[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(9): 2287-2301. doi: 10.1111/jth.15412.

12 Rost MS, Shestopalov I, Liu Y, *et al.* Nfe2 is dispensable for early but required for adult thrombocyte formation and function in zebrafish[J]. Blood Adv, 2018, 2(23): 3418-

3427. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021865.

13 Palma-Barqueros V, Bury L, Kunishima S, *et al.* Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2021, 5(24): 5453-5467. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004057.

14 Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, *et al.* TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2014, 92(4): 276-282. doi: 10.1111/ejh.12252.

15 Chattapadhyaya S, Haldar S, Banerjee S. Microvesicles promote megakaryopoiesis by regulating DNA methyltransferase and methylation of Notch1 promoter[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2619-2630. doi: 10.1002/jcp.29166.

16 Miccio A, Wang Y, Hong W, *et al.* NuRD mediates activating and repressive functions of GATA-1 and FOG-1 during blood development[J]. EMBO J, 2010, 29(2): 442-456. doi: 10.1038/emboj.2009.336.

17 Psaila B, Lyden D, Roberts I. Megakaryocytes, malignancy and bone marrow vascular niches[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(2): 177-188. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04571.x.

18 Wang J, Ye S, Zhong H. The role of bone marrow microenvironment in platelet production and their implications for the treatment of thrombocytopenic diseases[J]. Hematology, 2017, 22(10): 630-639. doi: 10.1080/10245332.2017.1333274.

19 Xu C, Gao X, Wei Q, *et al.* Stem cell factor is selectively secreted by arterial endothelial cells in bone marrow[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2449. doi: 10.1038/s41467-018-04726-3.

20 Comazzetto S, Murphy MM, Berto S, *et al.* Restricted hematopoietic progenitors and erythropoiesis require SCF from leptin receptor^{+} niche cells in the bone marrow[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(3): 477-486. e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.11.022.

21 Yang J, Wang L, Ma D. Effects of vascular endothelial growth factors and their receptors on megakaryocytes and platelets and related diseases[J]. Br J Haematol, 2018, 180(3): 321-334. doi: 10.1111/bjh.15000.

22 Deutsch VR, Tomer A. Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside[J]. Br J Haematol, 2013, 161(6): 778-793. doi: 10.1111/bjh.12328.

23 Zhao H, Zhang Y, Xing T, *et al.* M2 macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis by upregulating PI3K-AKT pathway activity[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 234. doi: 10.1038/s41392-021-00627-y.

24 Casari M, Siegl D, Deppermann C, *et al.* Macrophages and platelets in liver fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1277808. doi: 10.3389/fimmu.2023.1277808.

25 Long MW, Williams N. Differences in the regulation of megakaryocytopoiesis in the murine bone marrow and spleen[J]. Leuk Res, 1982, 6(5): 721-728. doi: 10.1016/0145-2126(82)90089-3.

26 Valet C, Magnen M, Qiu L, *et al.* Sepsis promotes splenic production of a protective platelet pool with high CD40 ligand expression [J]. J Clin Invest, 2022, 132(7): e153920. doi: 10.1172/JCI153920.

27 Hua T, Yao F, Wang H, *et al.* Megakaryocyte in sepsis: the trinity of coagulation, inflammation and immunity[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 442. doi: 10.1186/s13054-024-05221-6.

28 Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Caudrillier A, *et al.* The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors [J]. Nature, 2017, 544(7648): 105-109. doi: 10.1038/nature21706.

29 Huang D, Wang G, Ke Z, *et al.* Megakaryocytes in pulmonary diseases[J]. Life Sci, 2022, 301: 120602. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120602.

30 Fornari C, Oplustil O'Connor L, Pin C, *et al.* Quantifying drug-induced bone marrow toxicity using a novel haematopoiesis systems pharmacology model[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2019, 8(11): 858-868. doi: 10.1002/psp4.12459.

31 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. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4303.

32 Abd-Allah ARA, Al-Majed AA, Al-Yahya AA, *et al.* *L*-carnitine halts apoptosis and myelosuppression induced by carboplatin in rat bone marrow cell cultures (BMC)[J]. Arch Toxicol, 2005, 79(7): 406-413. doi: 10.1007/s00204-004-0643-3.

33 Mohrin M, Bourke E, Alexander D, *et al.* Hematopoietic stem cell quiescence promotes error-prone DNA repair and mutagenesis[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(2): 174-185. doi: 10.1016/j.stem.2010.06.014.

34 Batsivari A, Haltalli MLR, Passaro D, *et al.* Dynamic responses of the haematopoietic stem cell niche to diverse stresses[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(1): 7-17. doi: 10.1038/s41556-019-0444-9.

35 Li X, Slayton WB. Molecular mechanisms of platelet and stem cell rebound after 5-fluorouracil treatment[J]. Exp Hematol, 2013, 41(7): 635-645.e3. doi: 10.1016/j.exphem.2013.03.003.

36 Sanjuan-Pla A, Macaulay IC, Jensen CT, *et al.* Platelet-biased stem cells reside at the apex of the haematopoietic stem-cell hierarchy[J]. Nature, 2013, 502(7470): 232-236. doi: 10.1038/nature12495.

37 Li J, Liu J, Li YE, *et al.* Differentiation route determines the functional outputs of adult megakaryopoiesis[J]. Immunity, 2024, 57(3): 478-494.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2024.02.006.

38 Wu Y, Chen H, Hong W, *et al.* Carboplatin-induced thrombocytopenia through JAK2 downregulation, S-phase cell cycle arrest and apoptosis in megakaryocytes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6290. doi: 10.3390/ijms23116290.

39 Josefsson EC, James C, Henley KJ, *et al.* Megakaryocytes possess a functional intrinsic apoptosis pathway that must be restrained to survive and produce platelets[J]. J Exp Med, 2011, 208(10): 2017-2031. doi: 10.1084/jem.20110750.

40 Guminski AD, Harnett PR, DeFazio A. Carboplatin and paclitaxel interact antagonistically in a megakaryoblast cell line-a potential mechanism for paclitaxel-mediated sparing of carboplatin-induced thrombocytopenia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2001, 48(3): 229-234. doi: 10.1007/s002800100279.

41 Wagner N, Mott K, Upcin B, *et al.* CXCL12-abundant reticular (CAR) cells direct megakaryocyte protrusions across the bone marrow sinusoid wall[J]. Cells, 2021, 10(4): 722. doi: 10.3390/cells10040722.

42 Zhan H, Kaushansky K. Megakaryocytes as the regulator of the hematopoietic vascular niche[J]. Front Oncol, 2022, 12: 912060. doi: 10.3389/fonc.2022.912060.

43 Shao L, Sottoriva K, Palasiewicz K, *et al.* A Tie2-Notch1 signaling axis regulates regeneration of the endothelial bone marrow niche[J]. Haematologica, 2019, 104(11): 2164-2177. doi: 10.3324/haematol.2018.208660.

44 Lyu Z, Tang S, Xing T, *et al.* The glycolytic enzyme PFKFB3 determines bone marrow endothelial progenitor cell damage after chemotherapy and irradiation[J]. Haematologica, 2022, 107(10): 2365-2380. doi: 10.3324/haematol.2021.279756.

45 Wang L, Clutter S, Benincosa J, *et al.* Activation of transforming growth factor-beta1/p38/Smad3 signaling in stromal cells requires reactive oxygen species-mediated MMP-2 activity during bone marrow damage[J]. Stem Cells, 2005, 23(8): 1122-1134. doi: 10.1634/stemcells.2004-0354.

46 Gibson LF, Fortney J, Landreth KS, *et al.* Disruption of bone marrow stromal cell function by etoposide[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 1997, 3(3): 122-132.

47 Clutter SD, Fortney J, Gibson LF. MMP-2 is required for bone marrow stromal cell support of pro-B-cell chemotaxis[J]. Exp Hematol, 2005, 33(10): 1192-1200. doi: 10.1016/j.exphem.2005.06.022.

48 Niswander LM, Fegan KH, Kingsley PD, *et al.* SDF-1 dynamically mediates megakaryocyte niche occupancy and thrombopoiesis at steady state and following radiation injury[J]. Blood, 2014, 124(2): 277-286. doi: 10.1182/blood-2014-01-547638.

49 曾晓媛,焦营营,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. doi: 10.12122/j.

issn. 1673-4254. 2020. 08. 10.

Zeng XY, Jiao YY, Li ZP, *et al.* Thrombopoietin promotes megakaryopoiesis via protecting bone marrow endothelial function in patients undergoing chemotherapy for hematological malignancies[J]. Nanfang Yike Daxue Xuebao, 2020, 40(8): 1134-1140. doi: 10.12122/j. issn. 1673-4254. 2020. 08. 10.

50 El Mjabber R, Alami R, Naim A, *et al.* Bone marrow-sparing pelvic radiotherapy: clinical evidence, dosimetric constraints, and clinical outcomes[J]. Cureus, 2026, 18(1): e101210. doi: 10.7759/cureus.101210.

51 Ludin A, Gur-Cohen S, Golan K, *et al.* Reactive oxygen species regulate hematopoietic stem cell self-renewal, migration and development, as well as their bone marrow microenvironment[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(11): 1605-1619. doi: 10.1089/ars.2014.5941.

52 Zhang J, Han X, Zhao Y, *et al.* Mouse serum protects against total body irradiation-induced hematopoietic system injury by improving the systemic environment after radiation[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 382-392. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2018. 12. 021.

53 Lambert MP, Xiao L, Nguyen Y, *et al.* The role of platelet factor 4 in radiation-induced thrombocytopenia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(5): 1533-1540. doi: 10.1016/j. ijrobp. 2011. 03. 039.

54 Chen F, Shen M, Zeng D, *et al.* Effect of radiation-induced endothelial cell injury on platelet regeneration by megakaryocytes[J]. J Radiat Res, 2017, 58(4): 456-463. doi: 10.1093/jrr/rrx015.

55 Huang J, Huang X, Li Y, *et al.* Abivertinib inhibits megakaryocyte differentiation and platelet biogenesis[J]. Front Med, 2022, 16(3): 416-428. doi: 10.1007/s11684-021-0838-5.

56 Taleghani BM, Meyer O, Fontana S, *et al.* Oxaliplatin-induced immune pancytopenia[J]. Transfusion, 2005, 45(5): 704-708. doi: 10.1111/j. 1537-2995. 2005. 04373. x.

57 Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, *et al.* Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin[J]. Am J Hematol, 2006, 81(3): 193-198. doi: 10.1002/ajh.20516.

58 Sun X, Zhao Y, Qian S, *et al.* Ginseng-derived panaxadiol saponins promote hematopoiesis recovery in cyclophosphamide-induced myelosuppressive mice: potential novel treatment of chemotherapy-induced cytopenias[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(3): 200-206. doi: 10.1007/s11655-017-2754-8.

59 Li L, Xu W, Yi C, *et al.* Astragalus polysaccharide has a protective effect on hematopoiesis in an irradiated mouse model and decreases apoptosis in megakaryocytes[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 15. doi: 10.3892/mmr.2020.11653.

60 Heng YW, Ban JJ, Khoo KS, *et al.* Biological activities and phytochemical content of the rhizome hairs of *Cibotium barometz* (Cibotiaceae)[J]. Ind Crop Prod, 2020, 153: 112612. doi: 10.1016/j. indcrop. 2020. 112612.

61 Huang D, Zhang M, Chen W, *et al.* Structural elucidation and osteogenic activities of two novel heteropolysaccharides obtained from water extraction residues of Cibotium barometz[J]. Ind Crop Prod, 2018, 121: 216-225. doi: 10.1016/j. indcrop. 2018. 04. 070.

62 Wang L, Xu H, Yu L, *et al.* Simultaneous separation and analysis of five compounds in cibotium barometz by micellar electrokinetic chromatography with large-volume sample stacking: separations[Z]. 2021: 8, 147.

63 Chen W, Zhu L, Wang L, *et al.* A novel antithrombocytopenia agent, rhizoma cibotii, promotes megakaryopoiesis and thrombopoiesis through the PI3K/AKT, MEK/ERK, and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14060. doi: 10.3390/ijms232214060.

64 Han J, Wang Y, Cai E, *et al.* Study of the effects and mechanisms of ginsenoside compound K on myelosuppression[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(5): 1402-1408. doi: 10.1021/acs. jafc. 8b06073.

65 Hwang S, Park M, Koo AJ, *et al.* Compound K promotes megakaryocytic differentiation by NLRP3 inflammasome activation[J]. Biomolecules, 2024, 14(10): 1257. doi: 10.3390/biom14101257.

66 Chu J, Krishnan P, Lim K. A comprehensive review on the chemical constituents, sesquiterpenoid biosynthesis and bi-

ological activities of *Sarcandra glabra*[J]. Nat Prod Bioprospect, 2023, 13(1): 53. doi: 10.1007/s13659-023-00418-8.

67 卢晓南, 张洁, 严小军, 等. 肿节风总黄酮对化疗所致血小板减少模型小鼠骨髓 SDF-1 和 CXCR-4 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 433-437. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2018.04.010.

Lu XN, Zhang J, Yan XJ, *et al.* The effect of total flavonoids from Sarcandra glabra on the expression of SDF-1 and CXCR-4 in bone marrow of chemotherapy-induced thrombocytopenia model mice[J]. Zhongyao Xinyao Yu Linchuang Yaoli, 2018, 29(4): 433-437. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2018.04.010.

68 刘慧珍, 卢晓南, 柳歌, 等. 肿节风总黄酮影响骨髓间充质干细胞及其外泌体促进巨核细胞分化的作用及机制[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(11): 1618-1626. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2025.11.003.

Liu HZ, Lu XN, Liu G, *et al.* The effect and mechanism of total flavonoids from Sarcandra glabra on promoting megakaryocyte differentiation by bone marrow mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles[J]. Shiyong Yixue Zazhi, 2025, 41(11): 1618-1626. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2025.11.003.

69 尚广彬, 陈中, 张钟康, 等. 肿节风总黄酮调节 MAPK/JNK 信号通路促进巨核细胞分化成熟[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 459-465. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2023.04.004.

Shang GB, Chen Z, Zhang ZK, *et al.* Regulation of MAPK/JNK signaling pathway by total flavonoids from Sarcandra glabra promotes differentiation and maturation of megakaryocytes[J]. Zhongyao Xinyao Yu Linchuang Yaoli, 2023, 34(4): 459-465. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2023.04.004.

70 Lai J, Li Y, Ran M, *et al.* Xanthotoxin, a novel inducer of platelet formation, promotes thrombocytopoiesis via IL-1R1 and MEK/ERK signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114811. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114811.

71 Wang L, Zhang T, Yang X, *et al.* Multimodal discovery of bavachinin A: a natural FLT3 agonist for treating thrombocytopenia[J]. Phytomedicine, 2025, 140: 156597. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156597.

72 Wang R, Hu X, Wang J, *et al.* Proanthocyanidin A1 promotes the production of platelets to ameliorate chemotherapy-induced thrombocytopenia through activating JAK2/STAT3 pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153880. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153880.

73 Mortazavi Farsani SS, Sadeghizadeh M, Gholampour MA, *et al.* Nanocurcumin as a novel stimulator of megakaryopoiesis that ameliorates chemotherapy-induced thrombocytopenia in mice[J]. Life Sci, 2020, 256: 117840. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117840.

74 Hu W, Jing P, Wang L, *et al.* The positive effects of Ginsenoside Rg1 upon the hematopoietic microenvironment in a *D*-Galactose-induced aged rat model[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 119. doi: 10.1186/s12906-015-0642-3.

75 Wang Z, Wang L, Jiang R, *et al.* Ginsenoside Rg1 prevents bone marrow mesenchymal stem cell senescence via NRF2 and PI3K/Akt signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 174: 182-194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.007.

76 He W, Wu W, Wu Y, *et al.* Ginsenoside-Rg1 mediates microenvironment-dependent endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells *in vitro*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(1): 1-11. doi: 10.1080/10286020.2010.535519.

77 Leung KW, Pon YL, Wong RNS, *et al.* Ginsenoside-Rg1 induces vascular endothelial growth factor expression through the glucocorticoid receptor-related phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and beta-catenin/T-cell factor-dependent pathway in human endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(47): 36280-36288. doi: 10.1074/jbc.M606698200.

78 Tang Y, Vater C, Jacobi A, *et al.* Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-derived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signalling pathways[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(9): 2440-2456. doi: 10.1111/bph.12611.

79 Liu H, Chen F, Liu R, *et al.* Ginsenoside Rg1 improves

bone marrow haematopoietic activity via extramedullary haematopoiesis of the spleen〔J〕. J Cell Mol Med, 2015, 19(11): 2575-2586. doi: 10.1111/jcmm.12643.

80 朱伟杰. 花生衣颗粒对吉西他滨联合顺铂方案所致血小板减少症干预效果的临床观察〔D〕. 安徽中医药大学, 2025.
Zhu WJ. Clinical observation on the intervention effect of peanut shell granules on thrombocytopenia induced by gemcitabine combined with cisplatin regimen〔D〕. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2025.

81 陈彦,查名宝,娄悦,等. 复方花生衣颗粒治疗化疗相关性血小板减少症疗效研究〔J〕. 辽宁中医杂志,2026,53(6): 105-108. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2026.06.028.
Chen Y, Zha MB, Lou Y, *et al*. Study on the therapeutic effect of compound peanut shell granules on CIT〔J〕. Liaoning Zhongyi Zazhi, 2026, 53(6): 105-108. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2026.06.028.

82 Yu C, Jiang Z, Hou A, *et al*. Shen-Cao granules formulated based on traditional Chinese medicine alleviates bone marrow suppression caused by platinum-based anticancer reagents〔J〕. Medicine (Baltimore), 2017, 96(19): e6818. doi: 10.1097/MD.0000000000006818.

83 Yu C, Liu W, Mu Y, *et al*. Effects of Shen Cao granules on chemotherapy-induced thrombocytopenia in gastrointestinal cancer patients: a randomized controlled trial〔J〕. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 1534735419829568. doi: 10.1177/1534735419829568.

84 Qi S, Li X, Dong Q, *et al*. Chinese herbal medicine (Xiaoaiping) injections for chemotherapy-induced thrombocytopenia: a randomized, controlled, multicenter clinical trial〔J〕. J Altern Complement Med, 2019, 25(6): 648-655. doi: 10.1089/acm.2018.0470.

85 Yang Y, Ge W, Luo W, *et al*. Effects of Chinese herbal medicine on the secondary prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia in malignant solid tumors, a randomized clinical trial〔J〕. Phytomedicine, 2025, 144: 156871. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156871.

86 Hong J, Chen X, Huang J, *et al*. Danggui Buxue decoction, a classical formula of traditional Chinese medicine, fails to prevent myelosuppression in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a prospective study〔J〕. Integr Cancer Ther, 2017, 16(3): 406-413. doi: 10.1177/1534735416675952.

87 Li F, Yu M, Jiang N, *et al*. Si xian formula (SXF) alleviates carboplatin-induced bone marrow microenvironment damage and promotes thrombocytopenia recovery by regulating gut microbiota and bone marrow metabolites: a correlative study〔J〕. Front Pharmacol, 2026, 17: 1689477. doi: 10.3389/fphar.2026.1689477.

88 Wu Y, Chen H, Lai C, *et al*. Use of Chinese herbal medicine improves chemotherapy-induced thrombocytopenia among gynecological cancer patients: an observational study〔J〕. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4201325. doi: 10.1155/2018/4201325.

89 Mok TSK, Yeo W, Johnson PJ, *et al*. A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity〔J〕. Ann Oncol, 2007, 18(4): 768-774. doi: 10.1093/annonc/mdl465.

(责任编辑:张卓)