

肿瘤相关免疫性血小板减少的机制研究进展

刘贵敏¹, 朱慧敏^{1,2}, 成志勇¹, 秦伟³

Research Progress on Mechanism of Tumor-Associated Immune Thrombocytopenia

LIU Guimin¹, ZHU Huimin^{1,2}, CHENG Zhiyong¹, QIN Wei³

1. Department of Hematology, Baoding No.1 Hospital, Baoding 071000, China; 2. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 3. Department of Hematology and Endocrinology, The 82nd Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Baoding 071000, China

Corresponding Author: CHENG Zhiyong, E-mail: dzczy@163.com

Abstract: Thrombocytopenia is a common complication during the treatment of malignant tumors. It can lead to insufficient doses of chemotherapy drugs or delayed chemotherapy, shorten patients' survival time, and affect prognosis. Thrombocytopenia has two types: cancer treatment-induced thrombocytopenia and tumor-associated immune thrombocytopenia. The latter is relatively rare, and its pathogenesis may be related to immune dysregulation. Current studies have shown that gene polymorphism and methylation are involved in tumor-associated immune thrombocytopenia. The pathogenesis and treatment of tumor-associated immune thrombocytopenia are discussed in this article.

Key words: Immune thrombocytopenia; Tumor; Mechanism; Treatment

Funding: Hebei Provincial Key Research and Development Program (No. 223777105D); Baoding City Science and Technology Plan Project (No. 2341ZF064)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 血小板减少是恶性肿瘤治疗过程中的常见并发症, 可导致化疗药物剂量不足或化疗延迟, 缩短患者生存期并影响预后。血小板减少包括肿瘤药物相关血小板减少 (CTIT) 和肿瘤相关免疫性血小板减少 (TAIT), 其中后者更为少见, 其发病机制可能与免疫失调有关。目前研究表明, 基因多态性与甲基化参与了肿瘤相关免疫性血小板减少。本文将对肿瘤相关免疫性血小板减少的发病机制及治疗现状进行阐述。

关键词: 免疫性血小板减少症; 肿瘤; 机制; 治疗

中图分类号: R733; R739.8

0 引言

免疫性血小板减少症 (Immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性疾病。肿瘤相关血小板减少是肿瘤治疗过程中常见的血液学不良反应, 其发生率与肿瘤类型、治疗方案、化疗周期等密切相关^[1-3]。肿瘤相关血小板减少分为肿瘤药物相关血小板减少 (Cancer treatment-induced thrombocytopenia, CTIT) 和肿瘤相关免疫性血小板减少 (Tumor-associated immune thrombocytopenia, TAIT),

后者又称继发性ITP。在抗肿瘤治疗患者中, CTIT发生率高达21.8%^[4], 主要与肿瘤治疗药物导致的骨髓抑制有关。而TAIT发病机制复杂, 至今尚未完全阐明, 部分患者疗效欠佳, 预后较差, 且与原发肿瘤密切相关。目前针对TAIT的治疗在疗效和安全性方面均存在一定局限性, 尚未形成理想的治疗策略。本综述旨在全面阐述TAIT发病机制及治疗策略, 以指导临床个体化治疗。

ITP对肿瘤患者构成重大威胁, 尤其是存在基础疾病或合并症的患者。ITP可分为原发性和继发性, 其中继发性ITP (即TAIT) 占绝大多数^[5]。一些实体肿瘤, 特别是胃肠道肿瘤^[6]、生殖系统肿瘤和肾脏肿瘤^[7], 以及易发生骨髓转移的恶性肿瘤如乳腺癌和肺癌, 与继发性ITP的发生密切相关。TAIT发病机制的关键因素可能是免疫系统失调, 导致机体产生针对血小板抗原的自身抗体, 进而破坏血小板。这一过程涉及B细胞和T细胞功能异

收稿日期: 2025-04-14; 修回日期: 2025-07-04

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (223777105D); 保定市科技计划项目 (2341ZF064)

作者单位: 1. 071000 保定, 保定市第一医院血液内科; 2. 075000 张家口, 河北北方学院研究生院; 3. 071000 保定, 中国人民解放军第八十二集团军医院血液内分泌科

通信作者: 成志勇, 男, 主任医师, 博士, 主要从事恶性血液病诊疗研究, E-mail: dzczy@163.com, ORCID: 0000-0003-0206-5468

作者简介: 刘贵敏, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事恶性血液病诊疗研究, ORCID: 0009-0005-8737-6661

常、细胞因子失调以及巨噬细胞的激活和调节异常, 这些因素与其他免疫机制共同作用, 最终导致血小板寿命缩短和生成减少^[8-11]。此外, 肿瘤细胞浸润骨髓可直接损伤造血祖细胞, 进而引发全血细胞减少。放化疗会进一步削弱机体免疫系统, 促进针对血小板的自身免疫反应进展^[11-12]。部分化疗药物(如吉西他滨、丝裂霉素C、奥沙利铂等)可通过骨髓损伤、免疫调节紊乱或抗原-抗体复合物形成导致TAIT。例如, 这些药物可能通过血管损伤或免疫反应引起血小板减少, 约60%的肿瘤患者因此而需要调整化疗方案^[7-8, 12]。TAIT发病机制在造血系统肿瘤和非造血系统肿瘤中存在一定差异: 血液肿瘤多因免疫异常发病, 而非造血系统肿瘤发病机制则更为复杂多样, 下面将分别对二者的发病机制进行详细阐述。

1 造血系统肿瘤

依据起源不同分为淋系肿瘤和髓系肿瘤。慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)等淋系肿瘤合并ITP相对更常见。可能与自身抗体的产生和免疫调节异常密切相关。TAIT在骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)、慢性粒单核细胞白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)等髓系肿瘤中亦有相关报道。

1.1 淋系肿瘤

CLL患者存在免疫功能失调。免疫异常致使患者出现自身免疫性血细胞减少^[13]。有文献报道, 约1%~5%的CLL患者合并ITP, 血小板减少亦是CLL患者预后不良因素, 其在Binet和Rai分期系统归于疾病的晚期, 然而, 血小板减少的原因至今未明^[14-15]。有研究表明, CLL患者TAIT的发生与B淋巴细胞自身抗体的产生介导血小板减少密切相关。同时, 免疫微环境中细胞免疫和固有免疫通过破坏免疫耐受, 同样参与了ITP的发生。另外, 调节性T细胞(Regulatory T cells, Tregs)与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)的比例失衡亦参与疾病的发生、发展, 且与多种细胞因子基因多态性相关^[13]。此外在该类疾病患者中亦发现了微小核糖核酸(microRNA, miRNA)和长链非编码核糖核酸(Long non-coding RNA, lncRNA)表达谱的改变与预后相关^[16-17]。部分缓解期的CLL患者若出现ITP, 提示疾病复发可能。目前研究表明, CLL相关TAIT的预后明显优于骨髓浸润所致的血小板减

少。伊布替尼等靶向药物可能更有效地控制自身免疫并发症的发生, 为CLL患者TAIT的治疗提供了新的选择, 而其有效性、安全性仍需更多研究来证实^[13]。

与CLL类似, 其他类型淋巴瘤同样存在B和T淋巴细胞免疫紊乱, 易并发TAIT。在淋巴瘤患者中, B淋巴细胞过度激活可导致严重的免疫紊乱, 促进抗血小板抗体(如GP II b/III a抗体)的产生^[18]。这些抗体可结合血小板表面抗原, 使血小板被机体免疫系统识别并破坏, 进而导致严重的出血倾向。此外, 抗体包被的血小板还可通过巨噬细胞上的Fcγ受体介导吞噬作用, 同时伴随Treg的减少, 进一步抑制过度免疫, 加剧血小板破坏^[18]。此外, 额外的免疫激活可增强自身免疫反应, 起到加速血小板破坏作用, 同时该免疫异常状态可能长期存在^[19]。淋巴瘤患者晚期常出现骨髓浸润, 破坏正常的造血功能, 抑制巨核细胞的成熟, 加速TAIT进程^[20]。

MM是一种浆细胞恶性增殖性疾病。研究表明, MM患者伴发自身免疫性疾病的风险较高^[21]。恶性克隆性浆细胞产生的单克隆抗体可能参与了抗体介导的外周血小板破坏^[22], 从而导致了TAIT的发生。目前研究表明, 在MM的发病过程中, 可以检测到B细胞发育的骨髓微环境异常, 以及黏附因子和细胞因子功能的改变^[23-24]。

1.2 髓系肿瘤

MDS和CMML是一组起源于造血干细胞的髓系克隆性疾病, 其特征为髓系细胞发育异常和无效造血, 进而导致血细胞减少, 并具有向急性髓系白血病转化的高风险。近年研究表明, 10%~20%的MDS/CMML患者合并自身免疫性疾病(如自身免疫性溶血性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血及ITP等)^[25], 而继发ITP较为罕见, 且缺乏大规模临床研究数据。目前尚不清楚MDS/CMML合并ITP的患者是否具有特定的临床表型或需要特殊治疗。MDS/CMML相关TAIT的发病机制可能与淋系肿瘤相似, 涉及免疫介导的病理生理过程, 包括体液免疫和细胞免疫激活, 或由于针对血小板糖蛋白的自身抗体发生交叉反应或细胞因子失调导致的巨核细胞生成受损。血小板减少对MDS/CMML患者长期生存或进展为急性白血病的影响仍存在争议。与原发性ITP患者相比, TAIT患者的严重出血发生率更高, 但进展为急性白血病的概率更低^[26]。

2 非造血系统肿瘤

非造血系统肿瘤涉及多个系统肿瘤, 包括呼吸

系统肿瘤、消化系统肿瘤、乳腺癌、肾癌等，导致TAIT的发病机制复杂。不同肿瘤类型可能涉及多种发病机制，因此，下文将按发病机制分类进行详细阐述。

2.1 体液免疫及细胞免疫在TAIT发病中的作用

2.1.1 B细胞介导的血小板自身抗体 TAIT的发病机制复杂通常是多种因素共同作用的结果。其中，自身免疫性B细胞及其产生的血小板特异性自身抗体（如抗GPIIb/IIIa和抗GPIb/IX抗体）在血小板的病理性破坏过程中起关键作用^[27]。这些抗体与血小板表面的糖蛋白结合后，可通过巨噬细胞表面的Fcγ受体介导血小板在网状内皮系统中的破坏增加^[28]。B细胞激活因子（Recombinant B-cell activating factor, BAFF）在B细胞的分化和成熟过程中至关重要，其水平升高被认为是ITP发病的关键因素之一^[29]。在非造血系统肿瘤（如肺癌、胃肠道肿瘤、肾脏肿瘤和生殖系统肿瘤）患者中，外周血中BAFF显著升高，且与疾病严重程度、进展及治疗敏感性相关^[29]。同时，B/T淋巴细胞的数量失衡，Treg数量减少，导致持续的病理性免疫反应^[18]。

2.1.2 T细胞介导的血小板破坏 非造血系统肿瘤患者常伴有细胞免疫功能异常，如细胞毒性T细胞的异常增生可激活血小板抗体，导致血小板破坏增多。同时，T细胞和血小板自身抗体协同作用于骨髓巨核细胞，抑制血小板成熟，影响血小板生成。另外，辅助性T细胞亚群（如Th17、Th1、Th2）的失衡也可能加速血小板破坏并促进炎症反应^[30-31]。活化的T细胞会分泌异常的细胞因子，特别是白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-10（IL-10）和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平的升高，进一步加剧免疫激活和血小板破坏^[32-35]。

2.2 遗传多态性和表观遗传修饰在TAIT发病中的作用

近年研究发现，TAIT患者的FcγR受体基因（如FCGR2A和FCGR3A）存在显著的多态性^[18]，这些变异可能影响自身抗体与血小板的结合，进而调节巨噬细胞对血小板的吞噬作用。此类遗传多态性在白种人、黄种人及黑种人群中较为突出，并与ITP的严重程度及慢性化进程密切相关。表观遗传学研究表明，DNA甲基化和组蛋白乙酰化等修饰可通过调控基因表达模式及免疫应答参与ITP的发病机制。在ITP患者中，免疫调节和血小板功能相关基因呈现异常的DNA甲基化模式，提示表观遗传失调可能促进自身免疫反应及血小板减少。肿瘤患者常伴随DNA甲基化异常。例如肿瘤抑制基因因

动子的高甲基化和促增殖基因的低甲基化，可能增强肿瘤活性并加剧免疫功能障碍^[36-37]。此外，组蛋白乙酰化等修饰可能通过影响免疫相关基因的表达，导致免疫系统持续激活或抑制，从而加重自身免疫性血小板破坏^[38]。miRNA，例如miR-142、miR-146、miR-155和miR-181等的异常表达也在ITP病理生理中起重要作用^[39]。这些miRNA同样参与肿瘤进展，例如miR-155在肺癌、淋巴瘤及乳腺癌中过表达，可通过调控免疫应答和炎症反应通路促进肿瘤增殖与转移，其高水平提示预后不良^[40]。miR-181通过抑制抑癌基因加速某些肿瘤（如脉络膜黑色素瘤）的细胞周期进程^[41]。在ITP中，miR-155过表达可增强免疫系统活性，促进抗血小板自身抗体产生；而miR-146a失调会破坏促炎与抗炎信号平衡，加剧血小板破坏。

2.3 免疫检查点抑制剂在TAIT发病中的作用

针对程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡配体1（Programmed cell death protein 1/Programmed death ligand 1, PD-1/PD-L1）以及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）的免疫检查点抑制剂（Immuno-checkpoint inhibitors, ICIs）是多种恶性肿瘤的重要治疗手段^[42-43]。然而，免疫系统过度激活亦可导致自身免疫性疾病，如自身免疫性溶血性贫血、ITP和纯红细胞再生障碍性贫血等。ICI相关血液学不良反应的具体机制尚不完全明确，但可能与T细胞过度活化、免疫检查点功能丧失、造血干细胞损伤、巨核细胞成熟障碍和抗血小板抗体的产生有关^[44]。临床观察发现，弥漫大B细胞淋巴瘤、黑色素瘤及肺癌患者在使用阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和伊匹木单抗等ICIs后可能会出现血小板减少，其发生率在北美（53%）、亚洲（33%），欧洲（14%）人群中存在差异^[45]。其中，PD-1抑制剂诱导的ITP最为常见，而CTLA-4抑制剂相关血小板减少的发生时间最早。大多数ICIs相关的免疫性血小板减少发生在治疗初期，因此，对接受ICIs治疗的患者，尤其是男性、老年人和亚洲患者，应密切监测血小板计数^[46]。

2.4 其他药物因素

奎宁是首个被确认可导致免疫介导性血小板减少的药物，但其发生率很低，仅为26/100万^[47]。许多药物（包括草药、食物和营养补充剂）都可能通过抑制血小板生成和促进血小板破坏导致血小板减少^[46]。化疗药物（如吉西他滨、丝裂霉素C及奥沙利铂等）可通过免疫功能紊乱、骨髓损伤及抗原-

抗体复合物的形成等机制诱发ITP^[12,46,48]。另外,药物诱导的血小板减少可能由药物依赖性抗体介导,此类抗体可促进单核-吞噬细胞系统对血小板的清除^[49-51]。

2.5 TAIT发病的其他因素

胃肠肿瘤患者常合并维生素B12和叶酸缺乏,这两种营养素的不足可能影响血小板生成并加重出血倾向。放化疗可进一步损害营养吸收,加剧维生素缺乏。此外,化疗药物会损伤胃肠道上皮细胞,导致维生素B12和叶酸的吸收减少。慢性炎症反应、体重减轻和恶病质等肿瘤相关并发症亦可增加出血风险,尤其在胃肠道肿瘤患者中,维生素B12和叶酸的吸收障碍可能更为显著^[1]。

3 TAIT的治疗与管理

TAIT为肿瘤患者的手术治疗带来了额外挑战,出血风险评估、血小板监测以及升血小板药物的合理应用是改善手术预后的关键。皮质类固醇是ITP的标准一线治疗药物,同样可应用于肿瘤相关TAIT患者,其通过抑制血小板破坏、调节免疫反应来发挥作用。在皮质类固醇治疗无效或突然出现出血的情况下,可应用静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)。促血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin receptor agonist, TPO-RAs),如罗普司亭、艾曲泊帕,可用于一线治疗反应不佳的患者。利妥昔单抗则通过减少产生抗血小板自身抗体的B细胞数量来发挥治疗作用。白细胞介素35(IL-35)通过其免疫调节,抑制Th1和Th17细胞的活性,减少促炎因子IL-17的产生,从而抑制血小板减少。然而,TAIT患者治疗反应差,易产生耐药等问题^[52],亟需更多靶向机制的新型药物。近来研究显示,布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂在I/II期临床试验中已显示出有明确的结果,在难治性ITP患者中达到了40%的缓解率^[1]。艾加莫德作为Fc片段新生儿(Fc fragment neonatal receptor, FcRn)受体抑制剂,可降低IgG免疫球蛋白的水平,阻断该受体可减少其在循环中的数量,从而保护血小板免受免疫破坏。抗CD38单克隆抗体则通过清除浆细胞显著减少自身抗体的产生^[53]。近年研究表明,索乐匹尼布,一种高选择性脾酪氨酸激酶(Spleen Tyrosine Kinase, SYK)抑制剂,通过调节自身免疫系统减少对血小板的破坏,亦可降低血栓形成风险,为老年肿瘤患者带来希望^[54]。对免疫机制的进一步研究可能会带来更具针对性的治疗,这对肿瘤

患者将更安全有效。严格遵循临床指南和个性化的治疗策略可以改善血小板减少患者的治疗效果和生活质量。

4 总结与展望

TAIT发病机制复杂,部分患者疗效欠佳且预后差,与原发肿瘤密切相关,需要个体化治疗,同时需考虑抗肿瘤和ITP治疗药物之间的相互作用。虽然皮质类固醇、TPO-RA和利妥昔单抗等药物显示一定疗效^[55-56],然而部分患者疗效欠佳可能与调节性T细胞的抑制、免疫抑制性细胞因子(包括转化生长因子- β 和白细胞介素10)分泌及巨核细胞成熟障碍等密切相关^[56]。肿瘤本身会进一步削弱免疫系统增加了治疗难度,因此,需要多学科协作,最大限度地降低风险。总之,TAIT治疗需同时考虑疾病的严重程度、对既往治疗的反应以及恶性肿瘤本身等。未来对免疫机制的进一步研究可产生新的、更有效的治疗方法,这些治疗方法将更好地适应个体患者的需求。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Kos M, Tomaka P, Mertowska P, *et al.* The Many Faces of Immune Thrombocytopenia: Mechanisms, Therapies, and Clinical Challenges in Oncological Patients[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(22): 6738.
- [2] Shimada T, Saito T, Choi I, *et al.* Immune thrombocytopenia associated with solid cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(9): 1495-1498.
- [3] Ayesh Haj Yousef MH, Alawneh K, Zahran D, *et al.* Immune thrombocytopenia among patients with cancer and its response to treatment[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(2): 185-190.
- [4] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(33): 2570-2590. [Chinese Anti-Cancer Association (CACA) Professional Committee of Cancer Clinical Chemotherapy, Chinese Anti-Cancer Association (CACA) Specialty Committee on Cancer Supportive Care. Consensus on the clinical diagnosis, treatment and prevention of cancer treatment-induced thrombocytopenia in China (2023 edition)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2023, 103(33): 2570-2590.]
- [5] Zhao ZW, Kang WM, Ma ZQ, *et al.* Gastric cancer with severe immune thrombocytopenia: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 1024-1028.
- [6] Sakuma M, Takahashi D, Kamei K, *et al.* Drug-free remission of immune thrombocytopenic purpura following resection of perihilar cholangiocarcinoma: a case report[J]. *J Surg Case Rep*, 2024, 2024(9): rjae607.
- [7] Takahashi D, Kamei K, Cockrell DC, *et al.* Secondary Immune

- Thrombocytopenia in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Discussion of the Literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(3): 1349-1356.
- [8] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP)[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 16.
- [9] Nenova IS, Valcheva MY, Beleva EA, *et al.* Autoimmune Phenomena in Patients with Solid Tumors[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58(3): 195-199.
- [10] Grinsztejn E, Perez JA, DeSouza SI. Immunotherapy-Associated Immune Thrombocytopenia: Treatment Paradigms[J]. *Blood*, 2023, 142(Sup1): 2.
- [11] Kuter DJ. Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Patients with non-hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2022, 107(6): 1243-1263.
- [12] 黄梦贞, 王诗轩, 李菲. 慢性淋巴细胞白血病相关免疫性血小板减少的病理机制及治疗进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5): 1671-1675. [Huang MZ, Wang SX, Li F. Immune Thrombocytopenia in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathological Mechanism and Treatment Progress——Review[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 29(5): 1671-1675.]
- [13] Yevstakhevych YL, Vyhovska YI, Yevstakhevych IY, *et al.* Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment[J]. *Exp Oncol*, 2020, 42(4): 318-323.
- [14] O'Connor-Byrne N, Quinn J, Glavey SV, *et al.* Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia associated immune thrombocytopenia following recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *Leuk Res*, 2020, 95: 106390.
- [15] Gordon MJ, Ferrajoli A. Unusual complications in the management of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(Suppl 2): S26-S34.
- [16] Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1435.
- [17] Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1532.
- [18] Tanous O, Dujovny T, Hertze G, *et al.* Immune Thrombocytopenia Secondary to Hodgkin's Lymphoma in Children[J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22(4): 224-226.
- [19] Kurihara Y, Taoka K, Takagi E, *et al.* Treatment of Secondary Immune Thrombocytopenia with Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Report and Literature Review[J]. *Intern Med*, 2021, 60(10): 1583-1588.
- [20] Diogo C, Fernandes C, Cunha S, *et al.* Can you Diagnose Immune Thrombocytopenia in Myeloma? A Case of Thrombocytopenia in a Patient with Multiple Myeloma[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(12): 004981.
- [21] Sarfraz H, Anand K, Liu SJ, *et al.* Multiple myeloma with concurrent immune thrombocytopenic purpura[J]. *Ecancermedicallscience*, 2020, 14: 1012.
- [22] Laganà A, Perumal D, Melnekoﬀ D, *et al.* Integrative network analysis identifies novel drivers of pathogenesis and progression in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(1): 120-130.
- [23] Yamano A, Ozawa T, Endo T, *et al.* Bortezomib Led to Remission of Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Smoldering Multiple Myeloma[J]. *Intern Med*, 2025, 64(11): 1733-1736.
- [24] Jachiet V, Moulis G, Hadjadj J, *et al.* Clinical spectrum, outcome and management of immune thrombocytopenia associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2021, 106(5): 1414-1422.
- [25] Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, *et al.* Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(5): E280-283.
- [26] Shrestha S, Nazy I, Smith JW, *et al.* Platelet autoantibodies in the bone marrow of patients with immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2962-2966.
- [27] Jazeer M, Garusinghe C. Occurrence of Immune Thrombocytopenic Purpura Following Enucleation of a Neuroendocrine Tumor of the Head of the Pancreas[J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47109.
- [28] Ullah MA, Mackay F. The BAFF-APRIL System in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1791.
- [29] Zhang G, Zhang P, Liu H, *et al.* Assessment of Th17/Treg cells and Th cytokines in an improved immune thrombocytopenia mouse model[J]. *Hematology*, 2017, 22(8): 493-500.
- [30] He MM, Lo CH, Wang K, *et al.* Immune-Mediated Diseases Associated With Cancer Risks[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 209-219.
- [31] Krauth MT, Puthenparambil J, Lechner K. Paraneoplastic Autoimmune Thrombocytopenia in Solid Tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(1): 75-81.
- [32] Ghanavat M, Ebrahimi M, Rafieemehr H, *et al.* Thrombocytopenia in Solid Tumors: Prognostic Significance[J]. *Oncol Rev*, 2019, 13(1): 413.
- [33] Adelborg K, Veres K, Horváth-Puhó E, *et al.* Risk and Adverse Clinical Outcomes of Thrombocytopenia among Patients with Solid Tumors-A Danish Population-Based Cohort Study[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(9): 1485-1492.
- [34] Audia S, Mahévas M, Nivet M, *et al.* Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6): e574.
- [35] Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38.
- [36] Gao J, Shi W, Wang J. Research progress and applications of epigenetic biomarkers in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1308309.
- [37] Zaib S, Rana N, Khan I. Histone Modifications and their Role in Epigenetics of Cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(14): 2399-2411.
- [38] Zhao Y, Cui S, Wang Y, *et al.* The Extensive Regulation of MicroRNA in Immune Thrombocytopenia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221093595.
- [39] Stahlhut C, Slack FJ. MicroRNAs and the cancer phenotype:

- profiling, signatures and clinical implications[J]. *Genome Med*, 2013, 5(12): 111.
- [40] Zhang L, He X, Li F, *et al*. The miR-181 family promotes cell cycle by targeting CTDSPL, a phosphatase-like tumor suppressor in uveal melanoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 15.
- [41] 庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 676-680. [Zhuang JL, Zhao JT, Guo XX, *et al*. Clinical Diagnosis and Treatment Recommendations for Immune Checkpoint Inhibitor-related Hematological Adverse Events[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2019, 22(10): 676-680.]
- [42] Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Blood*, 2022, 139(25): 3594-3604.
- [43] 朱文杉, 童娟. 免疫检查点抑制剂所致免疫治疗相关血小板减少症研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2025, 34(3): 189-192. [Zhu WS, Tong J. Progress of immune-related thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *Bai Xue Bing·Lin Ba Liu*, 2025, 34(3): 189-192.]
- [44] Omar NE, El-Fass KA, Abushouk AI, *et al*. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1354.
- [45] Vayne C, Guery EA, Rollin J, *et al*. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2212.
- [46] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 576-583.
- [47] Gal S, Noa M, Ofer M, *et al*. Oxaliplatin immune-mediated thrombocytopenia: Is there a role for premedication or desensitization?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 842-845.
- [48] Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory, testing, and pathogenic mechanisms[J]. *Immunohematology*, 2014, 30(2): 55-65.
- [49] Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, *et al*. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(2): 291-310.
- [50] Pavord S, Scully M, Hunt BJ, *et al*. Clinical features of vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1680-1689.
- [51] Rodeghiero F. Immune thrombocytopenia in myeloid and lymphoid clonal disorders: an intriguing association[J]. *Haematologica*, 2021, 106(5): 1231-1233.
- [52] Chen Y, Xu Y, Li H, *et al*. A Novel Anti-CD38 Monoclonal Antibody for Treating Immune Thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(23): 2178-2190.
- [53] González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, *et al*. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice[J]. *Blood*, 2024, 144(6): 646-656.
- [54] Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, *et al*. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(4): 715-727.
- [55] Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, *et al*. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 963-978.
- [56] Podda GM, Fiorelli EM, Biocchi S, *et al*. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review[J]. *Platelets*, 2022, 33(1): 59-65.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]

作者贡献:

刘贵敏: 撰写及修改论文

朱慧敏、秦伟: 修改论文

成志勇: 确定论文主题和撰写思路、修改论文