

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.025

## 白血病与血管生成拟态\*

刘坤梅<sup>1</sup>, 申政磊<sup>2</sup>综述, 曾 云<sup>1△</sup>审校

(1. 昆明医科大学第一附属医院/云南省血液病研究中心, 昆明 650032;

2. 昆明医科大学第三附属医院血液科, 昆明 650100)

**[摘要]** 在肿瘤获取氧气的途径中, 血管生成拟态(VM)近年来被受学者的关注。VM 的价值在于与肿瘤恶性程度、级别、侵袭性、分期及肿瘤干细胞等紧密联系, VM 涉及细胞包括肿瘤细胞、内皮细胞、肿瘤干细胞、间质细胞等。现就骨髓活组织中能否找到 VM 样结构、白血病的 VM 形成是否与内皮转化相关、白血病中是否存在与实体肿瘤一样形成 VM 的细胞等相关问题进行探讨。

**[关键词]** 白血病; 血管生成拟态; 实体瘤

**[中图法分类号]** R733.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)32-4177-03

目前研究显示, 肿瘤细胞获取氧气通过以下 3 个途径: (1)经典的肿瘤细胞供血途径, 血管内皮的变化基本与缺氧息息相关。(2)肿瘤细胞为克服自身缺氧而发生的适应性改变——血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)。(3)介于二者之间的机制, 包括马赛克血管生成, 血管生成共选择等。其中 VM 理论近年来受到学者关注, 现研究证明其对传统肿瘤血管生成理论的一个重要补充, 不仅解释了经典血管生成理论难以解释的一些问题, 也为解决抗肿瘤血管新生疗效不佳进而寻找新的抑制肿瘤血管治疗提供了思路。目前, 针对白血病与 VM 的文献还较少。本课题组从 2014 年对白血病中与 VM 相关问题进行探讨, 现就白血病与 VM 的研究进展综述如下。

## 1 VM 概述

1999 年 MANIOTIS 等<sup>[1]</sup>在对人眼葡萄膜黑色素瘤微循环的研究中发现恶性黑色素瘤细胞通过自身变形并与细胞外基质(EMC)相互作用, 形成一种可输送血液的管道、可模拟血管壁结构的系统, 从而重塑肿瘤的微循环, 这些形成的系统可与宿主血管相连通, 并使肿瘤获得血液供应, 此现象被命名为 VM, 进而提出一种不依赖机体内皮细胞衬覆的肿瘤血供模式。VM 的提出对以内皮依赖性血管是肿瘤微循环惟一方式的传统观念提出了挑战, 同时也是研究肿瘤相关血管生成的重要补充。目前在恶性黑色素瘤、上皮样肉瘤及腺泡型横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤、胸膜间皮肉瘤、炎性乳腺癌、前列腺癌及卵巢癌、肝癌等中都发现存在 VM<sup>[2-6]</sup>。其特征是: (1)血管壁主要由肿瘤细胞构成; (2)血管腔内层不是由内皮细胞构成, 而是一层过碘酸雪夫反应(PAS)染色呈阳性基底膜样结构;

(3)内皮特异标记的免疫组织化学检测[凝血因子Ⅷ(FⅧ)、CD31、CD34、KDR 和荆豆素(Ulex)等]呈阴性反应; (4)肿瘤干细胞(CSC)可能参与了 VM 的形成。与 VM 的发生及调控相关的因素包括缺氧、迁移诱导蛋白(Mig-7)、蛋白激酶受体 A2(EphA2)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、环磷酸腺苷(cAMP)等。

VM 的价值在于其与肿瘤的恶性程度、肿瘤的级别、侵袭性、分期及 CSC 等紧紧联系在一起。MANIOTIS 等<sup>[1]</sup>发现无论是普通的黑色素瘤细胞或者是低侵袭性的黑色素瘤细胞, 在设置相同的体外环境中都不会形成侵袭性黑色素瘤细胞所形成的 VM 网络结构, 而高侵袭性的黑色素瘤细胞在体外环境中则可形成。一些在肝细胞癌、平滑肌肉瘤、胃肠道间质瘤等肿瘤中多有相似的结论。在研究恶性胶质瘤中, 发现 VM 的形成过程与 CSC 有着密切联系。国内学者检测了肝癌干细胞标志物 CD133 和 CD34 在肝癌 VM 形成中的表达, 发现肿瘤细胞可以通过自身变形形成 VM, 并且在形成 VM 的癌细胞表达 CD133 和 CD34 高于未形成 VM 的细胞<sup>[7]</sup>, 作者认为此发现间接说明了在形成 VM 的肝癌细胞中, CSC 高表达。可以看到, VM 涉及的细胞包括肿瘤细胞、内皮细胞、CSC、间质细胞等。

## 2 白血病与 VM

目前, 在白血病中有关 VM 的研究极少, 原因是: (1)白血病是全身弥漫性肿瘤, 主要累及骨髓、外周血等血液循环丰富的部位, 髓外形成包块、病灶的情况相对较小。(2)白血病细胞为悬浮细胞, 其寄生在血液中, 分布相对较广, 缺氧的概率远远小于局限生长的实体瘤细胞。(3)“种子和土壤”假说在血液疾病发

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360089); 云南省应用基础研究计划项目(昆医联合专项, 2015FB072); 云南省联合专项基金资助项目[2017FE468(-035), 2017FE468(-031)]; 云南省卫生科技计划资助项目(2016NS047, 2018NS0129)。 作者简介: 刘坤梅(1992-), 在读硕士研究生, 主要从事血液系统恶性肿瘤的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: zengyun\_fyy@sina.com.cn。

展、研究中一直占据经典地位,这些年研究中心和方向始终放在种子上;而对土壤的研究和相关报道严重不足<sup>[8-10]</sup>。(4)白血病种类多、分型复杂、细胞个体差异大,想要在繁多的白血病类型中寻找共同的特征难度大。(5)白血病是干/祖细胞疾病,大家广泛认同肿瘤细胞遗传、细胞表型、细胞类别等方面特征决定其转移能力,而肿瘤特异转移器官的微环境对于肿瘤扩散的影响认识不足。(6)白血病细胞模型构建、三维培养、共培养体系难度大。

**2.1 骨髓等活检标本中存在 VM 样结构的可能性** 众所周知,骨髓活检标本中与 VM 相关的结构主要包括基质结构(间质和 PAS 样物质)、微血管密度(MVD)、幼稚前体细胞异常定位(ALIP)和前 ALIP, CD133<sup>+</sup>的细胞(包括 CD133<sup>+</sup>的白血病细胞、内皮祖细胞)等<sup>[11]</sup>。本课题组前期研究发现,在急性早幼粒细胞白血病(APL)及其他急性白血病(AL)患者骨髓组织中,可以发现经典内皮血管的 MVD 明显增加<sup>[12]</sup>,这与目前主流观点认为肿瘤细胞促进血管生成相一致。目前,针对 VM 的研究主要集中在实体肿瘤(包括黑色素瘤,乳腺癌,胶质瘤等),活检标本中基本采用 CD133<sup>+</sup>细胞来验证 VM 结构,认为 CD133<sup>+</sup>的肿瘤细胞是形成 VM 的关键成分,进而将其与 CSC 联系起来,认为 CSC 参与了 VM 的形成,并认为这是造成恶性肿瘤难以治疗的因素之一。骨髓内 CD133<sup>+</sup>的细胞包括 CD133<sup>+</sup>的白血病细胞和内皮祖细胞(EPO),有研究观察了 CD133<sup>+</sup>细胞在骨髓标本中的表达,分析比对 CD133<sup>+</sup>的白血病细胞和 EPO 的表达情况,发现在 AL 骨髓中 CD133 阳性表达主要在白血病细胞上(80%);而表达 CD133 的 EPC 细胞也明显增多,尤其是在慢性粒细胞白血病(CML)中<sup>[13]</sup>;但最为关键的是这种表达在免疫组织化学切片中无法区分是 VM 还是经典血管通路,因为 AL 细胞基本以弥漫性分布,即便是靠近骨小梁的位置,也很少有局限性的病灶出现。ALIP 认为是由白血病前体细胞组成的,是白血病复发进展的根源,某种程度上相当于白血病细胞 niche,该类细胞间的微循环关系理论上应该与 VM 相关。有研究对 AL 缓解标本中 ALIP 结构中细胞之间及细胞周围进行观察,未发现 PAS 染色阳性的微血管结构。目前在活检标本中发现与 VM 样结构最接近的是 2014 年 COGLE 等<sup>[6]</sup>通过 NSG 小鼠动物模型和 30 例急性粒细胞白血病(AML)患者尸体肝组织中出现了白血病细胞浸润;并利用种属特异性抗体,鉴定出一组与门静脉内皮细胞相关的白血病细胞,作者把它们命名为血管组织相关的白血病细胞(vascular tissue-associated AML cells, V-AML),其表型主要为 mCD31<sup>+</sup>hCD45<sup>+</sup>,约占全部门静脉内皮细胞的 2%,更为重要的是通过 mCD31<sup>+</sup>

免疫磁珠分选 AML 小鼠肝组织中 V-AML 细胞,发现 96% 含有 FLT3-ITD 融合基因,从而提示 AML 的来源。通过 FISH 发现 V-AML 细胞与内皮细胞间存在一定的核型融合(0~1%);通过比对 AML 细胞,发现 V-AML 细胞稳定表达 CD105 抗原(一种反映内皮功能活化及血管新生的标记),该类 V-AML 细胞的增殖活性较 noV-AML 细胞强 4 倍以上,提示 V-AML 细胞在 AML 病情变化中有重要作用。但该类细胞仅仅只是与内皮相关,自身并未形成管腔样结构,只是黏附于形成血管的内皮细胞附近,故不是 VM 样结构<sup>[14]</sup>。综上所述,作者认为在 AL 骨髓组织中存在 VM 样结构可能性很小。

**2.2 VM 本质上是肿瘤细胞内皮转化** 目前研究显示,在实体瘤中形成 VM 的细胞主要是 CD133<sup>+</sup>的肿瘤细胞,这些细胞的来源有以下可能:(1)从肿瘤细胞的产生/表达角度来看,相关文献显示肿瘤细胞产生高表达 MMP 类物质,MMP 活化后可促进 EMC 中的成分层黏连蛋白 5 $\gamma$ 2(Laminin-5 $\gamma$ 2)水解成片段,这些片段沉积于肿瘤外环境中为 VM 形成提供空间结构;肿瘤细胞出现多潜能胚胎细胞表型,或出现多种与内皮细胞表型有关的基因表型可能是 VM 模拟血管变形的重要分子基础。肿瘤细胞分泌细胞黏附分子促进 VM 管壁形成;同时肿瘤细胞在生长过程中还分泌一些 EMC(PAS 阳性物质、IV 胶原)参与构成 VM 的基底膜样结构;肿瘤细胞之间的黏附是 VM 形成的必要条件,其中 EphA2 与 VE-cadherin 二者共同聚集在细胞与细胞之间的黏附点,促进了构成 VM 周围肿瘤细胞彼此之间的黏附<sup>[15-17]</sup>。(2)从 CSC 角度来看,研究显示 CSCs 能分化为肿瘤间质细胞等非肿瘤细胞,同时也可分化为异质性的子代肿瘤细胞,这种转分化能力对于肿瘤组织中非宿主血管内皮来源的肿瘤血管新生具有重要作用。这种转分化能力不但具有普遍性,而且具有异质性。有学者在 CD133<sup>+</sup>胶质母细胞瘤细胞、乳腺癌、卵巢癌、肾癌研究均表明 CSCs 在特定条件下可能转分化为肿瘤来源的内皮细胞;而在胶质瘤中发现并不是所有的 CSCs 都能够转分化为血管内皮细胞,在胶质母细胞瘤中将 CSCs 分为 CD133<sup>+</sup>/CD144<sup>-</sup>、CD133<sup>+</sup>/CD144<sup>+</sup>、CD133<sup>-</sup>/CD144<sup>+</sup>和 CD133<sup>-</sup>/CD144<sup>-</sup> 4 个亚群,其中 CD133<sup>+</sup>/CD144<sup>+</sup> 只能转分化为 EPC 再进一步分化为成熟的内皮细胞,而 CD133<sup>+</sup>/CD144<sup>-</sup> 细胞亚群能够转分化为肿瘤源性内皮细胞<sup>[18]</sup>。在缺氧的三维培养中,神经胶质瘤干细胞明显表达内皮细胞标志 CD31、CD34、KDR 和 vWF,分化成血管内皮样细胞并形成管样结构<sup>[19]</sup>。体外培养的成胶质细胞瘤干细胞,部分能分化成平滑肌样细胞,形成血管样结构,并表达内皮相关基因包括 E-phA2、Neuropilin-239 和 Laminin52<sup>[20]</sup>。上述研究显示,

CD133<sup>+</sup> 细胞是 VM 形成主要细胞。可能答案是 CD133<sup>+</sup> 是 EPC 分化为内皮细胞过程中最主要的影响因素,是 EPC 最主要的特征;无论是肿瘤细胞或 CSC,形成 VM 样的前提条件是发生可塑性的内皮分化,CD133 表达的增强正是内皮分化的直接体现。

**2.3 白血病细胞中是否存在 VM 的细胞** 缺氧是形成 VM 最根本因素,因为 VM 正是肿瘤细胞为克服缺氧环境而主动塑造的一种供血通道。针对白血病细胞形成 VM 样结构的根本原因是供氧不足,因为白血病细胞弥散分布在血液中,显然这种概率较实体瘤而言相对较低。有研究探讨骨髓间充质干细胞(BMSCs)在形成 MVD 时,对比分析了 13 例 AL 及 23 例达到 CR 的骨髓标本,发现 AL 来源的 BMSCs 分泌更多的基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )与胰岛素生长因子-1(IGF-1);AL 来源的 CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> BMSCs 能形成 VM,这种能力通过 PI3/r-GTP 激酶途径起作用,如果阻断该途径就可抑制 VM 形成。研究发现 CSC 有 EPC 作用,可分化成内皮样细胞,能够自我更新、分化和无限增殖,进而形成管腔样结构来运输营养物质<sup>[21-22]</sup>。

为寻找白血病细胞是否具备形成 VM 的能力,有研究从所有可能表达 CD133 的细胞进行三维培养,发现 CD133<sup>+</sup> 和 CD133<sup>-</sup> 的白血病细胞、CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> 和 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> 白血病干细胞、CD33<sup>+</sup> PML/RAR $\alpha$ <sup>+</sup> 的 APL 细胞均不具备形成 VM 样结构的能力,而 EC、CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> BMSCs、EPC 可以形成管腔样结构<sup>[23]</sup>。那么是不是白血病中不存在这种类型的细胞呢?有研究通过在 EPC 培养环境中培养 AML 细胞发现白血病细胞本身所具有的造血细胞表型出现下降,而内皮样表型逐渐增强,进而产生表型为 CD45<sup>neg</sup>、CD105<sup>+</sup> acLDL+ VEGFR2+ UEA1+ 的内皮样细胞,作者把该类细胞命名为白血病衍生的内皮克隆单位形成细胞(leukemia-derived endothelial colony-forming cells, L-ECFC)。与正常内皮细胞和 EPC 比较,L-ECFC 在 Matrigel 胶三维培养中更容易形成管腔样结构,CD14、CD115 等髓系标志和全髓标志 CD45 降低,而 CD105、UEA-1、CD146 和 VEGFR2 等标志增强<sup>[24-25]</sup>;作者比对了肝组织中 V-AML、L-ECFC、noV-AM 3 种细胞的致白血病效应,发现(3~10)  $\times 10^3$  mCD31<sup>+</sup> V-AML 细胞、3  $\times 10^4$  noV-AML 细胞不会导致 NSG 小鼠发生白血病;而当把一定数量的 L-ECFC 回输白血病 NSG 小鼠体内后,其又会恢复为白血病表型,进而引发白血病的发生。由此可知,白血病中也存在类似 VM 机制的变化,不同之处在于没有实体肿瘤那么明显,而是隐藏在调控白血病细胞生长的 niche 中。

综上所述,本研究认为 VM 某种程度上是肿瘤细

胞为克服缺氧而适应其周围环境产生变化的一种表现形式,其本质与肿瘤细胞可塑性内皮分化密切相关,深入探讨其本质对阐明白血病细胞的微环境 niche 具有重要意义。

## 参考文献

- [1] MANIOTIS A J, FOLBERG R, HESS A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(3):739-752.
- [2] WEISBERG E, LIU Q, NELSON E, et al. Using combination therapy to override stromal-mediated chemoresistance in mutant FLT3-positive AML: synergism between FLT3 inhibitors, dasatinib/ multi-targeted inhibitors and JAK inhibitors[J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2233-2244.
- [3] DOAN P L, CHUTE J P. The vascular niche: home for normal and malignant hematopoietic stem cells[J]. *Leukemia*, 2012, 26(1):54-62.
- [4] GUERROUAHEN B S, AL-HIJI I, TABRIZI A R. Osteoblastic and vascular endothelial niches, their control on normal hematopoietic stem cells, and their consequences on the development of leukemia[J]. *Stem Cells Int*, 2011, 20(11):375-385.
- [5] POULOS M G, GARS E J, GUTKIN M C, et al. Activation of the vascular niche supports leukemic progression and resistance to chemotherapy[J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(11):976-986.
- [6] COGLE C R, GOLDMAN D C, MADLAMBAYAN G J, et al. Functional integration of acute myeloid leukemia into the vascular niche[J]. *Leukemia*, 2014, 28(10):1978-1987.
- [7] 周腾, 许戈良, 龚卫东, 等. CD133 和 CD34 在肝细胞癌血管生成拟态形成中的表达及意义[J]. *国组织工程研究*, 2012, 16(32):6006-6010.
- [8] PITT L A, TIKHONOVA A N, HU H, et al. CXCL12-producing vascular endothelial niches control acute t cell leukemia maintenance[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(6):755-768.
- [9] COGLE C R, BOSSE R C, BREWER T, et al. Acute myeloid leukemia in the vascular niche[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2):552-560.
- [10] CHEN J Y, LAI Y S, TSAI H J, et al. The oncometabolite R-2-hydroxyglutarate activates NF- $\kappa$ B-dependent tumor-promoting stromal niche for acute myeloid leukemia cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 31(6):324-328.
- [11] KFOURY Y, SCADDEN D T. Cellular thrust and parry in the leukemic niche[J]. *Blood*, 2014, 124(18):2760-2771.
- [12] 耿丛丛, 申政磊, 何文娟, 等. 急性白血病患者骨髓内皮祖细胞的变化与微血管密度的关系[J]. *昆明医科大学学报*, 2013, 34(4):59-62.

of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(5):769-776.

- [18] MIKOLASEVIC I, ORLIC L, FRANJIC N, et al. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease—Where do we stand? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7236-7251.
- [19] LEE H W, PARK S Y, KIM S U, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157358.
- [20] SHI K Q, TANG J Z, ZHU X L, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(6):1149-1158.
- [21] SEKI K, SHIMA T, OYA H, et al. Assessment of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(9):882-889.
- [22] PETTA S, WONG V W, CAMMÁ C, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1145-1155.

- [23] BOURSIER J, DE LEDINGHEN V, STURM N A, et al. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3):527-537.
- [24] PUIGVEHÍ M, BROQUETAS T, COLL S, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(10):1746-1753.
- [25] CHAN W K, NIK MUSTAPHA N R, WONG G L, et al. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(1):76-85.
- [26] SUZUKI K, YONEDA M, IMAJO K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(9):979-983.
- [27] ALKHOURI N, SEDKI E, ALISI A, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2013, 33(1):79-85.

(收稿日期:2018-03-28 修回日期:2018-06-11)

(上接第 4179 页)

- [13] LAI C Y, SCHWARTZ B E, HSU M Y. CD133<sup>+</sup> melanoma subpopulations contribute to perivascular niche morphogenesis and tumorigenicity through vasculogenic mimicry[J]. *Cancer Res*, 2015, 72(19):5111-5118.
- [14] BOETTCHER S N, GEROSA R C, Radpour R, et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis[J]. *Blood*, 2014, 124(9):1393-1403.
- [15] LIU T, SUN B, ZHAO X, et al. USP44<sup>+</sup> cancer stem cell subclones contribute to breast cancer aggressiveness by promoting vasculogenic mimicry[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 14(9):2121-2131.
- [16] SHLUSH L I, ZANDI S, MITCHELL A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia[J]. *Nature*, 2016, 506(7488):328-333.
- [17] SHLUSH L I, MINDEN M D. Preleukemia: the normal side of cancer[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 22(2):77-84.
- [18] SHLUSH L I, ZANDI S, ITZKOVITZ S, et al. Aging, clonal hematopoiesis and preleukemia: not just bad luck? [J]. *Int J Hematol*, 2015, 34(18):123-131.
- [19] SHLUSH L I, CHAPAL-ILANI N, ADAR R, et al. Cell

lineage analysis of acute leukemia relapse uncovers the role of replication-rate heterogeneity and microsatellite instability[J]. *Blood*, 2014, 120(3):603-612.

- [20] KODE A, MANAVALAN J S, MOSIALOU I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts[J]. *Nature*, 2015, 506(7487):240-244.
- [21] LI Q, BOHIN N, WEN T, et al. Oncogenic nras has bimodal effects on stem cells that sustainably increase competitiveness[J]. *Nature*, 2013, 504(7478):143-147.
- [22] TABE Y, KONOPLEVA M. Advances in understanding the leukaemia microenvironment [J]. *Br J Haematol*, 2015, 164(6):767-778.
- [23] 张吉刚, 张丹丹, 左艳华, 等. 肿瘤血管化拟态分子形成机制的研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2015, 42(4):439-446.
- [24] 宫跃敏, 程涛. 白血病微环境对正常造血的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(1):74-77.
- [25] 孙洁文, 胡成龙, 章骏, 等. 骨髓造血微环境对造血干细胞自我更新的调控[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6):571-574.

(收稿日期:2018-03-25 修回日期:2018-06-11)