

• 综述 •

血小板及其衍生物的保存方案和应用进展

潘宗岱¹ 薛静¹ 孙士鹏¹ 刘贵建¹ 苗翠华¹ 杨美慧¹

[摘要] 血小板不仅在止血、凝血中起着重要作用,而且随着研究的深入发现血小板的成分和衍生物还可以应用于疾病的诊断和治疗,在医美方面也有着广泛的应用。随着血小板研究价值的升高,血小板的保存方式也越来越得到重视。本文总结了儿种主要的血小板保存方式的特点,包括短期保存(5 d)、中短期的保存(3周)、长期保存(多年)和成分保存。除短期保存外,其余保存方式还缺乏统一的标准,但随着研究的深入和临床应用,血小板保存需要标准化、自动化、筒便化。选择更为合适且经济的保存方式进行成分保存也会成为趋势。

[关键词] 血小板;成分保存;冻干保存;富血小板血浆;血小板 miRNA

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.015

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Preservation protocols and application progress of platelets and their derivatives

PAN Zongdai XUE Jing SUN Shipeng LIU Guijian MIAO Cuihua YANG Meihui
(Department of Clinical Laboratory, Guang'anmen Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053, China)

Corresponding author: SUN Shipeng, E-mail: shipengsun@gmail.com

Summary Platelets play an important role in hemostasis and coagulation. More and more study found that the components and derivatives of platelets can be used in the diagnosis and treatment of diseases, and they also have broad applications in medical aesthetics. The preservation of platelets showed a critical role in the research and clinical application of platelets. Now, the characteristics of several main platelet preservation methods are summarized: short-term preservation(5 days), medium and short-term preservation(3 weeks), long-term preservation(many years) and component preservation ways. Except for short-term preservation, other preservation methods still lack unified standards. With the deepening of research and clinical application, platelet preservation needs to be standardized, automated and simplified. It will also become a trend to choose a more appropriate and economical way to preserve platelets components.

Key words platelet; component preservation; lyophilization; platelet-rich plasma; platelet miRNA

血小板是由骨髓巨核细胞生成的无核细胞结构,是人体血液的重要组成部分。血小板在血管创伤时能够快速黏附、聚集并释放凝血因子和生长因子,激发凝血、修复受损血管,在止血、血栓和血管修复方面起着重要的作用。临床上输注血小板常用于治疗血小板缺乏的出血和止血,也用于有出血倾向患者的预防性输注。随着对血小板功能研究的深入,血小板的应用不再仅限于补充血小板,用于止血和凝血,血小板成分和衍生物还可应用于临床疾病的诊断、治疗和医美等方面。但血小板常用保存方式保存时间短,长期保存还缺乏统一的标准和成熟的方案,血小板个性化成分保存还未得到重视。本文通过文献综述了血小板保存方法的最

新进展及血小板不同保存方式的优缺点,并提出了血小板个性化成分保存方法的建议,以期科研和临床中的血小板保存提供参考依据和思路。

1 血小板的生物学功能及临床应用

血小板是人体血液的重要组成部分,血小板在止血、炎症、宿主防御、肿瘤生长和转移中起重要作用。血小板不仅参与一期止血,在二期止血的启动过程中也起着重要作用。临床常规的血小板输注可以预防或缓解血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血等血小板减少性疾病的出血;围手术期的血小板输注也可减少术中出血和并发症,降低术后感染概率^[1]。

随着血小板研究的深入,血小板的应用不再仅限于补充血小板用于止血和凝血,血小板成分和衍生物还可应用于疾病的诊断、治疗和医美等方面。

¹中国中医科学院广安门医院检验科(北京,100053)

通信作者:孙士鹏,E-mail:shipengsun@gmail.com

近些年发现由富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)进行反复冻融制成的血小板裂解液(platelet lysate, PL)中存在多种细胞因子和生长因子,可促进细胞的增殖、分化和迁移^[2],如血小板衍生生长因子可促进间充质干细胞、成骨细胞、成纤维细胞、软骨细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞及神经胶质细胞等多种细胞的生长和增殖;转化生长因子- β 参与调节间充质干细胞、成纤维细胞的增殖以及成骨细胞的分化和迁移,可刺激结缔组织再生,促进血管生成,促进细胞外基质和骨基质的合成;表皮生长因子促进伤口部位上皮细胞、成纤维细胞的有丝分裂和迁移,各种因子协同作用可促进创面愈合、组织修复和骨再生^[3]。血小板激活过程中产生的趋化因子、抗菌酶等能抑制金黄色葡萄球菌等细菌滋生,在解决糖尿病足等难愈合性伤口的修复中效果显著^[4],目前已广泛用于骨科、口腔科。国外研究发现 PL 可为神经修复提供微环境,促进神经修复^[5]。郑林等^[6]研究发现,PRP 在损容性皮肤病,包括雄激素性脱发、斑秃、瘢痕、白癜风、萎缩纹及面部年轻化等方面有很好的疗效,说明血小板的保存在医美方面也起着越来越重要的作用。血小板的 RNA 表达谱和蛋白质组在肿瘤的发生、发展过程中可受到肿瘤细胞的不同信号分子或受体影响发生显著变化,如同被进行了教育,因此被称为“肿瘤教育血小板(tumor educated platelet, TEP)”^[7]。Best 等^[8]对多种癌症患者的血小板进行广泛的 RNA 测序,发现了癌症患者的 TEP 中存在 5003 个不同表达的蛋白质编码和非编码 RNA,通过对这些 RNA 进行已知的小血小板标记物的鉴定,结果显示有 1453 个 mRNA 高表达,793 个 mRNA 低表达。根据这些差异 RNA 开发了一种算法鉴别癌症患者与正常人群,准确率可达 96%,可见 TEP-miRNA 的表达可以作为肿瘤诊断和预后的指标。在血管内稳态、炎症和血小板功能表达等方面也有血小板 miRNA 的参与,越来越多的数据表明血小板 miRNA 在止血、血栓形成和不稳定冠状动脉综合征中起重要作用,其表达水平与心血管疾病的发生和发展有关,如心房颤动和外周血管疾病,Fuentes 等^[9]系统地研究了血小板 miRNA (miRNA-223、miRNA-126、miRNA-21、miRNA-24 和 miRNA-197)表达与心血管疾病风险的相关性,发现血小板 miRNA 可作为心血管疾病易感性、诊断、治疗监测和预后判断的生物学标志物。

2 血小板的保存方案

随着血小板的应用和研究价值的增大,血小板的保存价值也随之得到了更多的关注,而且对血小板的保存也不再限于其本身功能和形态,个性化按需保存也会成为趋势。本文综述了血小板各种保存方式的特点,并提出血小板成分及衍生物个性化

成分保存的建议,以期科研和临床中的血小板保存提供参考依据和思路。

2.1 常温震荡保存

血小板在 $(22\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 震荡保存是我国及美国血库协会 AABB 规定的保存方法,现在广泛应用于临床输注用血的保存,但此种方式保存时间短,有效期仅 5 d,随着保存时间的延长不仅有细菌生长的风险,而且血小板的理化指标和各项功能都在不断的衰减变化^[10],因而造成血小板输注效果降低和带来输血不良反应的风险。常温震荡保存不仅保存时间短,而且应用的血小板震荡保存箱占用空间大、储存能力弱、对存储实验室的空间和资金要求比较高,所以常温震荡保存仅应用于储存周期短的临床输注用血的保存,不适用于长期储存。

2.2 $2^{\circ}\text{C}\sim 6^{\circ}\text{C}$ 冷藏保存

在室温下储存血小板期间,血小板代谢变化和微生物污染的风险限制了储存血小板的保质期,而且在储存期间血小板震荡保存箱大大增加了储存成本。血小板 $2^{\circ}\text{C}\sim 6^{\circ}\text{C}$ 冷藏保存提供了一种替代储存方案,因为低温可以有效地减少微生物增殖,减缓血小板储存过程中的代谢。然而上个世纪研究发现血小板在低温条件下($<15^{\circ}\text{C}$)会发生形态变化,从圆盘状变成球状、伸出伪足,而且血小板活化率较高,进入人体循环后很快被吞噬^[11]。由于血小板 4°C 保存储存损伤比较大,输注后在体内存活时间短,在临床输注用血的保存中被淘汰。由醋酸盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、葡萄糖及钾离子、镁离子等主要成分制成的血小板添加液(platelet additive solution, PAS)能在血小板的保存过程中提供并维持充足的血小板代谢底物、改善血小板的缓冲体系、降低血小板代谢中的乳酸、抑制血小板活化等^[12]。随着研发和发展陆续出现了 BRS-A 和 M-so 等 PAS,研究发现由 PAS 代替血浆来保存血小板既可以减少过敏性输血反应的发生^[13],又使得保存时间和保存效果都得到了很大的进步^[14]。国内研究团队在 PAS 中添加海藻糖等低温保护剂也取得比较好的效果^[15],Reddoch-Cardenas 等^[16]研究发现在 PSA 中储存的血小板在 4°C 储存 18 d 后 pH 符合 FDA 标准($\text{pH}=6.71\pm 0.04$),其聚集反应与 $(22\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 震荡保存 5 d 的血小板无明显差异,表明血小板在 4°C 冷藏保存能够延长储存时间。杨江存等^[17]研究发现 22°C 振荡保存 5 d 内的血小板与 4°C 静置冷藏保存的血小板比较, 4°C 静置冷藏保存 21 d 内血小板计数、细胞形态、血小板膜及胞质结构保存更加完好,保存 14 d 内有更好的聚集、止血功能及活性,在代谢变化方面也表现更优。Wood 等^[18]研究发现将常温储存 4 d 的血小板和新鲜血小板在 $2^{\circ}\text{C}\sim 6^{\circ}\text{C}$ 保存 21 d 后,比较两者血小板活化率和输注效果差异无统计

学意义。所以将临过期血小板冷藏保存可以延长血小板保存时间,防止血液浪费。虽然现在 PSA 的研究很多,但还缺乏统一和成熟的配方,我国也没有相应的 PSA 低温保存血小板的使用标准,但目前很多 PSA 配方还是取得了较好的保存效果。在保存血小板时可以根据保存需求选择合适的 PSA,这也为血小板有功能要求较高的中短期储存提供了一个解决方案。

2.3 二甲基亚砜 -80°C 低温保存

由于常温和 4°C 保存血小板的时间较短,不能满足长时间血小板的储存,血液中心应对血小板献血淡季^[19]、稀缺血小板保存和一些需要长时间保存血小板的实验等需要有更好的储存方式,二甲基亚砜(DMSO)低温保存便是一种很好的解决方案。DMSO 是一种含硫的有机化合物,分子量小,可透过细胞膜、可增加血液黏滞性、降低被冻细胞的变相点和延缓冷冻过程、减少冷冻过程中的蛋白质变性、延缓冰晶形成对细胞膜的损伤及减轻细胞脱水皱缩^[20]。DMSO 终浓度达到制备冰冻血小板要求的 $5\%\sim 6\%$ 时,聚集功能的抵制显著,其聚集的强度接近零,且单纯 DMSO 保存效果优于其他配方的低温血小板保存液^[21]。近年来常用 $5\%\sim 6\%$ 的 DMSO 作为血小板低温保存的保护剂。研究发现在 -80°C 保存,可将其保存期从 7 d 延长至 2 年^[22],冷冻保存除可增加血小板的止血功能外,不会影响其存活率,而且冰冻血小板达到与新鲜血小板相同止血效果只需要更少的体积^[23],对容量负荷的冲击更小,可应用于儿童、心衰等心脏负荷代偿能力弱的患者。朱琳等^[24]对全国 196 家采供血机构中使用未洗脱 DMSO 冰冻保存血小板进行统计,总应用量为 290 377 U,最长应用时间为 15 年,未发现血小板输注相关输血不良反应的临床报道。随着冰冻血小板制备技术的发展进步制备冰冻血小板自动化仪器的生产和使用、灭菌技术的应用,DMSO 冰冻血小板的制备更方便、更容易标准化,效果也明显优于手工制备的冰冻血小板^[25]。DMSO 低温保存能够很好保存血小板的活性和功能对于中长期血小板保存提供了一个更好的解决方案。

2.4 冻干保存

冷冻干燥技术是将待保存的物料进行低温冻结,然后抽真空使得物料中的水分升华,从而达到使物料干燥目的,使用冷冻干燥技术保存的血小板又叫冻干血小板。冻干血小板优点很多,首先冻干血小板对于保存温度的要求不高,李文丹等^[26]研究发现冻干血小板在常温、 4°C 、 -20°C 保存 6 个月各项指标无明显差异,而且冻干血小板便于携带、便于病原体灭活、加入复水液可迅速溶解复水化、复水化后可以直接使用。Ohanian 等^[27]研究发现

冻干血小板可保存 3 年,且输注后血小板提升明显,在止血方面也效果显著。虽然冻干血小板存在诸多便利,但是冻干保存的血小板各项指标在复水化之后较新鲜血小板还是有一定差距,血小板回收率仅 $60\%\sim 70\%$,而且聚集功能和血小板活化率也会受到影响。在很多冻干保护液的研究中,新的保护液配方可使血小板回收率提高到 $80\%\sim 90\%$ ^[28],相应的聚集功能和血小板活化率也有很大改善。但是冻干保护剂种类和浓度、冻结过程、复水条件等各种保存工艺的质量控制情况都会影响到复水后血小板的恢复率和功能^[29],现阶段研究文献较多,但是还没有成熟的保存标准。冻干保存主要对象是体积小于 10 mL 的小容量冻干血小板,关于大容量冻干血小板的保存研究较少,主要因为大容量制备困难且大容量保存的冻干血小板的回收率、聚集率、活性均明显降低,而且血小板存在一定的破碎损伤^[29]。而且冻干血小板的制备难度较大、步骤繁琐、仪器要求高、不适合实验室的大规模存储,仅可用于野外或行军等对储存条件要求不高的小容量血小板保存。虽然血小板冻干保存的技术方法的优化距离广泛应用还有很远的要走,但是现在冻干血小板研究不再仅限于血小板止血功能的保存,由于 PRP 的抗菌、促进组织修复和细胞增殖等特点,冻干血小板衍生物的研究越来越多,如冻干 RPR、冻干 PL、冻干浓缩血小板等。由于冻干血小板衍生物易于储存和运输、使用便捷、利于灭菌,而且不用静脉注射可直接应用于患处等特点,广泛应用于骨科、口腔科和医疗美容等方面^[30]。

2.5 PRP -80°C 冰冻保存

PRP 是通过离心的方法从血液中提取的血小板浓缩物,能释放多种高浓度且与体内正常比例相符的生长因子,各种生长因子间能发挥最佳的协同作用,可以有效促进伤口修复^[31],而且 PRP 经反复冻融可以制作 PL^[2]。虽然 PRP 直接冻融产生的 PL 与凝血酶刺激产生的血小板凝胶比较,在细胞因子水平、促进细胞增殖修复、治疗效果等方面均差异无统计学意义^[32],但血小板凝胶中加入的外源性凝血酶具有免疫原性,还存在抑制细胞增殖甚至造成细胞凋亡的风险。因此,只需要反复冻融而无需添加任何外源性的物质制作而成的 PL 安全性要高于血小板凝胶。PRP 在 -80°C 冰冻能够很好地保存其细胞因子和生长因子,且便于制作 PL。临床应用时对 PRP 一次采样分装冰冻不仅可减少采样次数减轻患者痛苦,还可以减少动物源性凝血酶的摄入。有研究人员发现用临床中常温保存的临期单采血小板制备的 PL 也有很好的效果^[33],临期血小板制备 PL 可有效减少血小板的浪费。综上所述,PRP 直接 -80°C 冰冻保存对于仅保存其

PL 功能但无血小板活性和形态要求的情况提供一种思路。

2.6 洗涤血小板保存

洗涤血小板保存主要应用于血小板内的 RNA 的保存和研究。在很多疾病的发生发展过程中血小板 RNA 的表达都会有影响,如 TEP-miRNA 的表达在肿瘤的诊断和预后判断方面有着重要的作用^[34]、血小板 miRNA 对心血管病理生理学和其他疾病具有重要的调节潜力^[35]、在多种疾病的诊断和预后判断方面都有很重要的研究价值^[36-37],血小板 miRNA 表达情况还与心梗、脑卒中等心血管疾病相关^[9],在多种疾病的诊断和预后判断方面都有很重要的研究价值。虽然血小板 miRNA 的研究价值很大,但是现阶段相关研究还是很少需要大量的试验和数据支持。有研究发现在体外储存 1、3 和 5 d 血小板 miRNA 的表达谱发生显著变化,此时血小板 RNA 的保存也显得尤为重要。由于 RNA 特别容易受到 RNA 酶的影响,建议先对研究对象的血小板进行洗涤,提取比较纯净的血小板之后加入 RNA 保存液直接冻存,这种方法虽然不能保存血小板的结构,但是能很好地保存血小板中的 RNA。因为血小板不含细胞核,受到来自基因组 DNA 的干扰非常小;且血小板易于收集、分离和分析,易于在普通临床实验室中标准化;血小板 miRNA 对外界刺激反应迅速能够提供动态 miRNA 信号,对疾病的诊断、发展、预后的判断更好更灵敏度^[35]。所以血小板 RNA 的保存在科学研究中会越来越受到重视。

3 血小板保存方案的建议及展望

血小板不仅在止血、凝血方面起着重要作用,随着研究的深入越来越多潜在价值被发现,血小板成分和衍生物不仅可以用于疾病的诊断和预后判断,而且在疾病治疗和医美方面也起着越来越重要的作用,随之而来的是血小板的保存价值也越来越高。

血小板的保存在时间上可分为短期保存(5 d)、中短期保存(3 周)和长期保存(多年)。短期保存方法(常温震荡保存)可以有效保存血小板的活性和功能但保存时间只有 5 d,常用于输血科、血液中心或对血小板功能形态要求较高但不需要长期保存的情况。中短期保存方法(4℃冷藏保存)也能够很好地保存血小板的活性和功能,保存时间可以延长到 3 周,而且不需要血小板震荡保存箱的使用,可依据保存要求选择合适的 PAS 对血小板进行中短期的保存。长期保存方法(5%~6%浓度 DMSO-80℃低温保存)能够对血小板功能和活性有较好的保存,虽然冻融过程中会有血小板的损耗和部分激活,但是血小板回收率和止血效果都很好,而且现在有较成熟的制作仪器,有利于标准化

的操作,可用于对血小板功能和活性要求较高的长期保存。冻干保存因易于储存和运输、使用便捷现多用于军事和 PRP 的储存。此外,血小板的保存也不再仅限于血小板的形态、功能和活性保存;评价指标也不仅是回收率这么简单;PL 和血小板 miRNA 的保存也是血小板保存的一种新形式。尤其是在一些科学研究工作中要求的血小板保存时间更长,对血小板保存的功能和应用要求也更加精细,所以应选择合适、经济、标准化的血小板保存方法以满足不同应用的需求。

虽然血小板保存方案的研究很多,但是现阶段还缺乏统一的标准、储存和制备环节难于质量控制。如何将现有技术总结归纳后深入研究并制定出统一标准,将血小板的保存规范化、自动化、简便化是接下来我们思考和解决的问题。现在血小板的应用不再限于止血和凝血,在疾病的诊断和治疗方面也起着重要作用。随着研究的深入血小板的保存也不再仅限于血小板形态和功能的保存,按照临床和科研的需求个性化成分保存也将成为未来的一个趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋红周. 术前血红蛋白和血小板对心胸外科围手术期红细胞输注的危险预测[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(6):439-442.
- [2] Mohamed HE, Asker ME, Kotb NS, et al. Human platelet lysate efficiency, stability, and optimal heparin concentration required in culture of mammalian cells [J]. Blood Res, 2020, 55(1):35-43.
- [3] Nguyen VT, Nardini M, Ruggiu A, et al. Platelet Lysate Induces in Human Osteoblasts Resumption of Cell Proliferation and Activation of Pathways Relevant for Revascularization and Regeneration of Damaged Bone[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):5123.
- [4] Jafar H, Hasan M, Al-Hattab D, et al. Platelet lysate promotes the healing of long-standing diabetic foot ulcers: A report of two cases and in vitro study[J]. Helvion, 2020, 6(5):e03929.
- [5] Palombella S, Guiotto M, Higgins GC, et al. Human platelet lysate as a potential clinical-translatable supplement to support the neurotrophic properties of human adipose-derived stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):432.
- [6] 郑林, 陈旭, 李岷. 富血小板血浆在损容性皮肤病中的应用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(3):185-188, 192.
- [7] Asghar S, Waqar W, Umar M, et al. Tumor educated platelets, a promising source for early detection of hepatocellular carcinoma: Liquid biopsy an alternative approach to tissue biopsy[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(6):836-844.
- [8] Best MG, Sol N, Kooi I, et al. RNA-Seq of Tumor-Ed-

- ucated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 666-676.
- [9] Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Platelet miRNAs and cardiovascular diseases [J]. *Life Sci*, 2015, 133: 29-44.
- [10] 姚勇, 张欢欢, 孙振超, 等. 单采血小板保存期内活化状态及相关功能和代谢指标检测及分析[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(2): 120-123.
- [11] 王博, 苏贤, 阎少多. 4℃冷藏贮存血小板体内清除机制研究进展[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(5): 586-591.
- [12] 李文娟, 何芮, 尹湧华, 等. 4℃冷藏保存血小板的储存损伤与应用研究进展[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(8): 926-930.
- [13] Kojima S, Yanagisawa R, Tanaka M, et al. Comparison of administration of platelet concentrates suspended in M-sol or BRS-A for pediatric patients [J]. *Transfusion*, 2018, 58(12): 2952-2958.
- [14] van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications [J]. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45(2): 98-102.
- [15] 李文娟, 孔玉洁, 田力, 等. 海藻糖对 4℃体外保存血小板的影响[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(3): 237-241.
- [16] Reddoch-Cardenas KM, Sharma U, Salgado CL, et al. An in vitro pilot study of apheresis platelets collected on Trima Accel system and stored in T-PAS+ solution at refrigeration temperature (1-6℃) [J]. *Transfusion*, 2019, 59(5): 1789-1798.
- [17] 杨江存, 顾顺利, 孙杨, 等. 4℃冷藏保存血小板计数与形态学变化[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(6): 562-567.
- [18] Wood B, Johnson L, Hyland RA, et al. Maximising platelet availability by delaying cold storage [J]. *Vox Sang*, 2018.
- [19] 陈阳, 郭成城, 邱艳, 等. 影响我国单采血小板献血者招募和保留因素调研分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(4): 245-250.
- [20] Whaley D, Damyar K, Witek RP, et al. Cryopreservation: An Overview of Principles and Cell-Specific Considerations [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 963689721999617.
- [21] 赖东生, 陈岑. 二甲基亚砜(DMSO)对血小板体外聚集功能的影响[J]. *中国输血杂志*, 2004, (6): 446-446.
- [22] Kelly K, Dumont LJ. Frozen platelets [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(1): 23-29.
- [23] Kleinveld D, Sloos PH, Noorman F, et al. The use of cryopreserved platelets in a trauma-induced hemorrhage model [J]. *Transfusion*, 2020, 60(9): 2079-2089.
- [24] 朱琳, 丁国良, 刘永祥, 等. 全国多家采供血机构未洗脱二甲基亚砜冰冻保存血小板应用情况的调查[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(3): 207-211.
- [25] Kelly K, Cancelas JA, Szczepiorkowski ZM, et al. Frozen Platelets-Development and Future Directions [J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(4): 286-293.
- [26] 李文丹, 周谋, 林放, 等. 冻干血小板配备于野战血站的可行性分析[J]. *华南国防医学杂志*, 2021, 35(4): 279-281, 303.
- [27] Ohanian M, Cancelas JA, Davenport R, et al. Freeze-dried platelets are a promising alternative in bleeding thrombocytopenic patients with hematological malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): 256-266.
- [28] 魏淑贞, 施琳颖, 周谋, 等. 冻干血小板保护液优化的实验研究[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(4): 350-355.
- [29] 魏淑贞. 较大容量冻干血小板的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [30] Andia I, Perez-Valle A, Del Amo C, et al. Freeze-Drying of Platelet-Rich Plasma: The Quest for Standardization [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6904.
- [31] Everts P, Onishi K, Jayaram P, et al. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7794.
- [32] 刘广亚, 许育兵, 张喻, 等. 不同冻融条件下血小板裂解液的制备[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(6): 545-548.
- [33] Dessels C, Durandt C, Pepper MS. Comparison of human platelet lysate alternatives using expired and freshly isolated platelet concentrates for adipose-derived stromal cell expansion [J]. *Platelets*, 2019, 30(3): 356-367.
- [34] D'Ambrosi S, Nilsson RJ, Wurdinger T. Platelets and tumor-associated RNA transfer [J]. *Blood*, 2021, 137(23): 3181-3191.
- [35] Wicik Z, Czajka P, Eyileten C, et al. The role of miRNAs in regulation of platelet activity and related diseases—a bioinformatic analysis [J]. *Platelets*, 2022, 33(7): 1052-1064.
- [36] 刘斌, 汤晓莉. 乙型病毒性肝炎患者血小板 miRNA 的表达水平及临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(4): 233-236.
- [37] Sibilano M, Tullio V, Adorno G, et al. Platelet-Derived miR-126-3p Directly Targets AKT2 and Exerts Anti-Tumor Effects in Breast Cancer Cells: Further Insights in Platelet-Cancer Interplay [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5484.

(收稿日期: 2022-07-27 修回日期: 2022-08-24)