

外周全血细胞计数在儿童神经母细胞瘤预后中的意义

张宪伟¹, 孙 杭¹, 梁雪红², 方拥军²

(¹南京医科大学附属儿童医院检验科,²血液科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:分析儿童神经母细胞瘤(neuroblastoma,NB)化学治疗前血常规结果与预后生存,探索其中能提示和判断疾病预后的敏感指标。方法:本院初次确诊 NB 的 63 例患儿,同时结合入院化疗前首次血常规结果中的白细胞(white blood cell,WBC)、淋巴细胞绝对值(lymphocyte,LYMPH)、中性粒细胞绝对值(neutrophilic granulocyte,NEUT)、红细胞(red blood cell RBC)、血红蛋白(hemoglobin,HGB)、血小板(platelet,PLT),并行生存情况随访,进行 Kaplan-Meier 生存分析和 COX 比例风险模型回归分析。结果:PLT $\leq 200 \times 10^9/L$ 患儿总体生存率低于 PLT $> 200 \times 10^9/L$ 患儿($P < 0.05$),RBC $\leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 患儿总体生存率低于 RBC $> 4.0 \times 10^{12}/L$ 患儿($P < 0.05$),HGB ≤ 110 g/L 患儿总体生存率低于 HGB > 110 g/L 患儿($P < 0.05$)。而 WBC、LYMPH、NEUT 对预后风险评估意义不明显($P > 0.05$)。K-M 生存分析:PLT $\leq 200 \times 10^9/L$ 、RBC $\leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 、HGB ≤ 110 g/L 是独立评价 NB 患儿预后不良的指标($P < 0.05$)。而 WBC、LYMPH 和 NEUT 对 NB 患儿预后生存的判断意义不明显($P > 0.05$)。结论:血常规检测简便易行,化疗前血细胞分析结果对 NB 患儿初步预后判断有一定意义,结合血常规结果制定化疗方案,对预后改善有一定意义。

[关键词] 神经母细胞瘤;白细胞计数;血小板;生存分析

[中图分类号] R739.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1463-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171121

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是外胚叶神经上皮一部分神经嵴细胞在分化成肾上腺髓质和交感神经节细胞过程中发生的肿瘤,通常由不成熟相对未分化的神经元祖细胞组成。NB 是常见的好发于幼儿期的交感或副交感神经节的异质性恶性实体肿瘤,占幼儿恶性肿瘤的 7%~8%^[1],其年发病率为 0.3/10 万~5.5/10 万,仅低于白血病和中枢神经系统肿瘤。NB 恶性程度高,治疗难度大,复发率高,长期生存率非常低。近几年,随着系统规范化的治疗、靶向治疗及自体外周造血干细胞移植,高危患者生存率有所上升,但 IV 期 NB 患者 5 年生存率仅为 33%^[2]。按照危险程度而制定的化疗方案有助于提高 NB 的总体生存率。

影响 NB 预后的因素有很多,病理类型、分期、N-myc、年龄及特定的分子生物学标志。最近研究表明:遗传学和分子生物学指标如 17q+、1p-、TrkB、miR-93 TrkA、PHOX2B、AEG-1、CD44 等与 NB 预后有关^[3-8],但这些指标检测操作复杂、费用昂贵,临床应用受到限制,且这些指标研究的只是细胞的特定遗传标志,不能反映整个机体的免疫功能状态。

特定的预后指标对于指导临床选择不同的治疗方案起着至关重要的作用,如果能够结合一些简单、易行的预后指标,有助于临床应用。

已有文献报道特定时期的血常规结果对急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、转移性乳腺癌临床及预后具有重要意义^[9],外周白细胞计数与预后密切相关。本研究将分析初诊 NB 患儿的外周血常规结果,并与预后进行分析,观察外周血细胞计数中白细胞(white bloodcell, WBC)、淋巴细胞绝对值(lymphocyte, LYMPH)、中性粒细胞绝对值(neutrophilic granulocyte, NEUT)、红细胞(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)是否能成为 NB 判断预后的新指标。

1 对象和方法

1.1 对象

2005—2014 年南京医科大学附属南京儿童医院初诊为 NB 的 63 例患儿,其中男 33 例,女 30 例,临床分期依据国际 NB 分期方法(International Neuroblastoma Stage System, INSS)^[10]。根据临床分期和危险分组,接受不同的规范化治疗方案。患者的临床资料包括姓名、性别、初诊发病年龄、疾病分型和分期、治疗方法、入院日期。纳入观察的指标为患儿化疗前首次血常规检查中的 WBC、LYMPH、NEUT、RBC、HGB、PLT。本观察组排除在外院接受过放疗、化疗、手术的患儿。

1.2 方法

全部患者以确诊时间为起点,至患者死亡、失访或最近 1 次随访时间生存为终点。随访截止日期为 2015 年 1 月 31 日。随访方法包括电话、门诊、床边、死亡病例查阅。生存时间为从确诊日期至因 NB 死亡的日期。随访结果包括患儿生存、疾病死亡、失访。以患儿生存、中途失访为删失病例。本组 63 例,进行了 1~120 个月不间断随访,中位随访时间为 36 个月,持续随访 56 例,失访 7 例。在访患儿中生存 39 例,死亡 17 例。

1.3 统计学方法

数据应用 SPSS 19.0 软件包,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 比例风险模型。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 国际通用的预后因素

本组男女性别比为 1.1:1,与现有报导相符^[6]。发病年龄 3~98 个月,中位年龄为 36 个月。根据儿童肿瘤组(Children's Oncology Group)对 NB 危险分级方法^[10],将患儿分为年龄 ≤ 18 个月组和年龄 > 18 个月组。年龄 ≤ 18 个月 16 例,1、3、5 年累积生存率为 92.3%、92.3%、92.3%;年龄 > 18 个月 47 例,中位生存时间 57 个月,1、3、5 年累积生存率为 90.4%、69.4%、49.4%(表 1),年龄因素对本组患儿的预后意义不明显($P > 0.05$)。

根据 INSS 分期法将在访病例分为低危组(I~III 期)和高危组(IV 期)。I~III 期低危组 32 例,1、3、5 年累积生存率为 100.0%、91.1%、84.1%;IV 期高危组共 31 例,中位生存时间 57 个月,1、3、5 年累积生存率为 89.3%、58.4%、31.5%。两组生存率比较有显著差异($P < 0.05$),临床分期是判断预后的独立危险因素。这与现有文献报道符合^[11-12](表 1)。

2.2 本实验选取预后因素

根据患儿的生存状态(以死亡为状态变量的值)和预后观察因子的数值绘制 ROC 曲线,通过 SPSS 软件统计结果,灵敏度和特异性最高的值为 $WBC = 10.17 \times 10^9/L$, $RBC = 3.90 \times 10^{12}/L$, $HGB = 108 \text{ g/L}$, $PLT = 172 \times 10^9/L$, $NEUT = 5.37 \times 10^9/L$, $LYMPH = 3.28 \times 10^9/L$ 。并结合文献报道选取预后观察因子的 cut-off 值。根据 Njolstad 等^[13]报道肿瘤患者白细胞增高定义为 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$, WHO 对于贫血的定义,儿童(6 个月~6 岁)贫血的诊断标准为 $HGB < 110 \text{ g/L}$ 、

$RBC < 4.0 \times 10^{12}/L$ 。国内文献报道血小板减少定义为 $PLT < 100 \times 10^9/L$,本组中仅有 3 例低于 $100 \times 10^9/L$,本文旨在探讨 PLT 的相对减少对患儿预后的不良影响,选取正常儿童血小板的均值 $PLT = 200 \times 10^9/L$ ^[14]以期引起临床诊疗的重视。本实验以 $WBC = 10.0 \times 10^9/L$ 、 $HGB = 110 \text{ g/L}$ 、 $PLT = 200 \times 10^9/L$ 、 $NEUT = 5.5 \times 10^9/L$ ^[29]、 $RBC = 4.0 \times 10^{12}/L$ 、 $LYMPH = 3.5 \times 10^9/L$ ^[9] 进行分组。对每个预后因子在 K-M 生存分析时均分为 2 组(表 2),以小于或等于各因子 cut-off 值的病例为 1 组(赋值 1)、大于 cut-off 值的病例为 2 组(赋值 2)。

2.3 Kaplan-Meier 预后生存分析

根据预后因子分组比较各组总体生存率。 $PLT \leq 200 \times 10^9/L$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 80.0%、42.0%、0%,中位生存时间 36 个月, $PLT > 200 \times 10^9/L$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 98.1%、82.0%、72.4%,两组总体生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。 $RBC \leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 92.1%、61.8%、47.1%,中位生存时间 47 个月, $RBC > 4.0 \times 10^{12}/L$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 96.9%、84.9%、84.9%,两组总体生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。 $HGB \leq 110 \text{ g/L}$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 90.0%、61.1%、29.6%,中位生存时间 47 个月, $HGB > 110 \text{ g/L}$ 患儿 1、3、5 年累积生存率为 100%、90.4%、90.4%,两组总体生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。 WBC 、 $LYMPH$ 、 $NEUT$ 分组的总体生存率差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。通过患儿总体生存率比较发现 $PLT \leq 200 \times 10^9/L$ 、 $RBC \leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 、 $HGB \leq 110 \text{ g/L}$ 是 NB 患儿预后不良的独立影响因素(表 1)。

对 63 例进行 K-M 生存曲线分析比较: $PLT \leq 200 \times 10^9/L$ 、 $RBC \leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 、 $HGB \leq 110 \text{ g/L}$ 患儿的预后不良,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。 $PLT \leq 200 \times 10^9/L$ 、 $RBC \leq 4.0 \times 10^{12}/L$ 、 $HGB \leq 110 \text{ g/L}$ 是 NB 患儿预后不良的独立判断指标。 WBC 、 $LYMPH$ 、 $NEUT$ 对患儿预后生存的影响不明显($P > 0.05$,表 2)。

2.4 COX 比例风险模型对预后观察因子回归分析

对预后观察因子进行赋值量化:年龄 ≤ 18 个月=1, > 18 个月=2;分期: I~III 期=1, IV 期=2;其他因子赋值结果同表 2。将所有的观察因子包括年龄、分期、 WBC 、 $LYMPH$ 、 $NEUT$ 、 RBC 、 HGB 、 PLT 引入 COX 比例风险模型,定 $\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.1$,采用逐步前进法进行分析,结果显示 $HGB \leq 110 \text{ g/L}$ 是影响 NB 患儿预后的独立危险因素($P < 0.05$)。

表 1 NB 患儿不同预后因子生存率的比较

因子	例数	总体生存率(%)			中位生存时间 (95%CI, 月)	χ^2 值	P 值
		1 年	3 年	5 年			
年龄(月)						3.322	0.068
≤ 18	16	92.3	92.3	92.3	—		
> 18	47	90.4	69.4	49.4	57(33.6~80.4)		
分期						8.401	0.004
I~III	32	100	91.1	84.1	—		
IV	31	89.3	58.4	31.5	57(36.8~77.2)		
PLT($\times 10^9/L$)						9.778	0.002
≤ 200	11	80.0	42.0	0	36(26.1~45.9)		
> 200	52	98.1	82.0	72.4	—		
RBC($\times 10^{12}/L$)						8.346	0.004
≤ 4.0	27	92.1	61.8	47.1	47(33.7~60.3)		
> 4.0	36	96.9	84.9	84.9	—		
HGB(g/L)						9.559	0.002
≤ 110	33	90.0	61.1	29.6	47(32.9~61.1)		
> 110	30	100	90.4	90.4	—		
WBC($\times 10^9/L$)						0.091	0.763
≤ 10	57	94.3	74.3	57.6	—		
> 10	6	100	75.0	75.0	—		
NEUT($\times 10^9/L$)						0.091	0.763
≤ 5.5	57	94.3	74.3	57.6	—		
> 5.5	6	100	75.0	75.0	—		
LMYPH($\times 10^9/L$)						0.558	0.445
≤ 3.5	43	92.2	72.4	60.0	—		
> 3.5	20	100	85.6	55.5	—		

表 2 不同观察因子预后生存分析

预后因子	赋值	χ^2 值	P 值	HR(95%CI)
PLT	$\leq 200 \times 10^9/L=1; > 200 \times 10^9/L=2$	9.778	0.002	0.232(0.085~0.632)
RBC	$\leq 4.0 \times 10^{12}/L=1; > 4.0 \times 10^{12}/L=2$	8.346	0.004	0.234(0.080~0.683)
HGB	$\leq 110 \text{ g/L}=1; > 110 \text{ g/L}=2$	9.559	0.002	0.170(0.048~0.605)
WBC	$\leq 10.0 \times 10^9/L=1; > 10.0 \times 10^9/L=2$	0.091	0.763	0.735(0.097~5.551)
NEUT	$\leq 5.5 \times 10^9/L=1; > 5.5 \times 10^9/L=2$	0.091	0.763	0.735(0.097~5.551)
LMYPH	$\leq 3.5 \times 10^9/L=1; > 3.5 \times 10^9/L=2$	0.558	0.455	0.675(0.237~1.921)

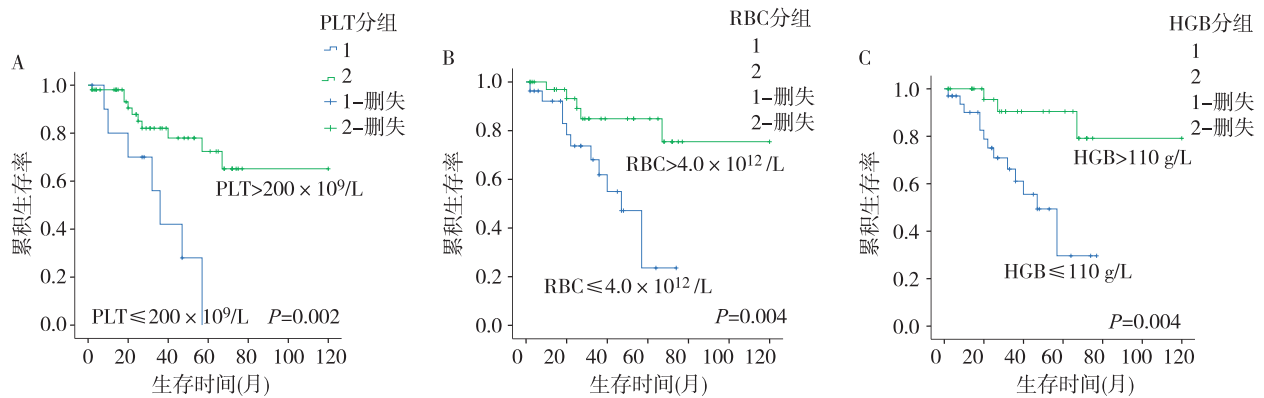
3 讨 论

通过对 63 例患儿初诊 NB 外周血常规与预后分析, PLT、RBC 和 HGB 计数与预后密切相关, 而 WBC 及分类与预后关联不明显。

WBC 及分类在实体肿瘤中的预后意义不如血液肿瘤那样明显。NB 患儿 I~IV 期的 WBC 均值无差异。死亡组和生存组的 WBC 均值差异均不明显。恶性肿瘤可产生并释放集落刺激因子(G-CSF)引起“白细胞增多症”^[15], 同时瘤体的消耗及 NB 细胞的

骨髓侵犯会抑制骨髓造血。近 35% 的 NB 患者诊断时已经产生脑、肝、肺、骨髓等部位的远端转移, 骨髓是仅次于肝脏的易发生转移的部位, 一旦发生转移预后极差^[16]。NB 的 WBC 变化不明显可能是刺激机制和抑制机制共同作用的结果, 其与预后关系亦不确定。

通过 K-M 单因素生存分析和 COX 回归显示化疗前 NB 患儿 PLT 计数减少是 NB 预后的独立危险因素。NB 患儿的 PLT 计数均值 I~IV 期呈现先升高后降低的表现(I 期=309 $\times 10^9/L$, II 期=374 $\times 10^9/L$, III



A:PLT 分组的生存分析比较;B:RBC 分组的生存分析比较;C:HGB 分组的生存分析比较。

图 1 不同预后因子的生存曲线

期=381×10⁹/L,Ⅳ期=306×10⁹/L),肿瘤发生和发展的过程中产生集落刺激因子(GSF)、血小板衍生因子(PDGF)、血管内皮生长因子、IL-6 刺激了 PLT 的产生^[17,20],可能与本病 I~Ⅲ期 PLT 升高有关。随着肿瘤细胞增多、瘤体增大而引起 PLT 减少,其机制可能有:①NB 细胞产生的血小板活化因子(PAF)会活化血小板,引起肿瘤细胞诱导的血小板聚集(tumour cell-induced platelet aggregation,TCIPA)^[21],最终通过凝血和纤溶系统导致血小板的持续降低;②实体肿瘤自身可以产生大量的凝血酶,而且肿瘤细胞对机体细胞的刺激,肿瘤继发感染,肿瘤组织坏死,以及肿瘤释放入外周循环的黏蛋白都会导致机体产生大量的凝血酶引起血小板聚集;③肿瘤细胞可以刺激血小板颗粒释放 ADP 导致 TCIPA^[22];④肿瘤细胞会刺激某些血小板受体的表达,如血小板膜糖蛋白(GPIb-IX-V, GP II b/Ⅲ a),P-选择蛋白(P-selectin),而且血小板本身也会上调这些蛋白的表达^[23,26]。本组中 PLT≤200×10⁹/L 组 11 例中 7 例死亡,PLT>200×10⁹/L 组 52 例中 37 例存活,PLT 对生存和死亡的判断效率为 66.7%,判断效率均高于年龄(49.2%)与分期(58.7%)。根据本研究分析 NB 患儿一旦出现 PLT≤200×10⁹/L 预后较差。虽然一般血小板计数<100×10⁹/L 才认为是血小板减少,但本组中病死率在 PLT 200×10⁹/L 左右有着明显的差异,可见 PLT 对预后生存的意义具有隐蔽性,极易在临床诊疗过程中被忽视。临床上早期诊疗评估中应高度重视 PLT 降低,可以在以后的研究中增加病例观察^[27]。

肿瘤患者常并发贫血,贫血是许多实体肿瘤的独立预后不良因素^[28]。本组 RBC 均值 I~Ⅳ期(I 期=4.86×10¹²/L,Ⅱ期=4.65×10¹²/L,Ⅲ期=4.00×10¹²/L,Ⅳ期=3.78×10¹²/L)和 HGB 均值 I~Ⅳ期(I 期=129.3 g/L,Ⅱ期=121.9 g/L,Ⅲ期=103.6 g/L,Ⅳ期=98.5 g/L)呈现

下降趋势。贫血可使组织氧合障碍,刺激血管新生因子高表达,促使肿瘤发生发展,降低化疗敏感性,增加化疗后输血概率,损伤器官功能,降低生活质量,增加术后病死率^[29]。大量报道将其统称为“肿瘤相关性贫血”,本研究通过患儿总体生存率、K-M 单因素分析及 COX 回归,均提示伴发贫血的 NB 患儿的预后不良。本组 I~Ⅲ期的 32 例中有 8 例存在贫血,提示要对预后良好组中的贫血患儿采用更为合理的化疗方案。

年龄和分期是现在国际通用的评价 NB 预后的指标,结合外周血常规数据可以更好地提示预后不良病例。相比现有的基因和免疫学方法,血细胞分析结果更易推广。RBC、PLT、HGB 的判断效率均高于年龄(49.2%),与分期(58.7%)的判断效率相近。RBC、PLT、HGB 可能是 NB 预后评价的易行指标。

血细胞计数和分类已经成了一种普遍的预后观察指标,而且血细胞分析反映患者整体免疫功能状态。利用 PLT、RBC 和 HGB 结合现有的预后指标可以更好地发现 I~Ⅲ期中隐藏的高危患者,进而对现有的 NB 疾病分期和危险程度的分组进一步优化,也可以进一步优化高危患者的诊疗方案,减少病死率以提高长期生存率。

[参考文献]

[1] Newman EA, Nuchtern JG. Recent biologic and genetic advances in neuroblastoma: Implications for diagnostic, risk stratification, and treatment strategies[J]. Semin Pediatr Surg, 2016, 25(5): 257-264
 [2] Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (27): 3008-3017
 [3] Theissen J, Oberthuer A, Hombach A, et al. Chromosome

- 17/17q gain and unaltered profiles in high resolution array-CGH are prognostically informative in neuroblastoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(8): 639-649
- [4] Van Wezel EM, Decarolis B, Stutterheim J, et al. Neuroblastoma messenger RNA is frequently detected in bone marrow at diagnosis of localised neuroblastoma patients [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 149-158
- [5] Ho R, Minturn JE, Simpson AM, et al. The effect of P75 on Trk receptors in neuroblastomas [J]. *Cancer Lett*, 2011, 305(1): 76-85
- [6] Fabbri E, Montagner G, Bianchi N, et al. MicroRNA miR-93-5p regulates expression of IL-8 and VEGF in neuroblastoma SK-N-AS cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 2866-2872
- [7] Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(6): 397-411
- [8] Liu HY, Liu CX, Han B, et al. AEG-1 is associated with clinical outcome in neuroblastoma patients [J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11: 115-121
- [9] De Angulo G, Yuen C, Palla SL, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies [J]. *Cancer*, 2008, 112(2): 407-415
- [10] Pohl A, Erichsen M, Stehr M, et al. Image-defined risk factors correlate with surgical radicality and local recurrence in patients with neuroblastoma [J]. *Klin Padiatr*, 2016, 228(3): 118-123
- [11] Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8483-8489
- [12] Zhang Y, Huang D, Zhang W, et al. Clinical characteristics of infant neuroblastoma and a summary of treatment outcome [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 5356-5362
- [13] Njolstad TS, Engerud H, Werner HM, et al. Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(2): 410-415
- [14] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 395-396
- [15] 徐博异, 王亚哲, 栾 斌. 血常规与 C-反应蛋白对小儿上呼吸道感染早期病原学检测的临床应用 [J]. *中外医疗*, 2014, 17(8): 1-2.
- [16] 李庆华, 谭清武. 恶性肿瘤致白细胞增多症 [J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(7): 1348-1349
- [17] Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24(1): 65-86
- [18] Brockmann MA, Giese A, Mueller K, et al. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(3): 335-342
- [19] Erdemir F, Kilciler M, Bedir S, et al. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 2007, 79(2): 111-116
- [20] Haddad LB, Laufer MR. Thrombocytosis associated with malignant ovarian lesions within a pediatric/adolescent population [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2008, 21(5): 243-246
- [21] Karachaliou N, Pilotto S, Bria E, et al. Platelets and their role in cancer evolution and immune system [J]. *Transl Hung Cancer Res*, 2015, 4(6): 713-720
- [22] Chen X, Li Q, Kan XX, et al. Extract of *Caulis Spatholobi*, a novel blocker targeting tumor cell-induced platelet aggregation, inhibits breast cancer metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3215-3224
- [23] Rijkers M, van der Meer PF, Bontekoe IJ, et al. Evaluation of the role of the GPIb-IX-V receptor complex in development of the platelet storage lesion [J]. *Vox Sang*, 2016, 111(3): 247-256
- [24] Fan GQ, Qin RR, Li YH, et al. Endothelial cells microparticle-associated protein disulfide isomerase promotes platelet activation in metabolic syndrome [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83231-83240
- [25] Alonso-Escolano D, Strongin AY, Chung AW, et al. Membrane type-1 matrix metalloproteinase stimulates tumor cell-induced platelet aggregation: role of receptor glycoproteins [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(2): 241-252
- [26] Riedl J, Kaider A, Marosi C, et al. Decreased platelet reactivity in patients with cancer is associated with high risk of venous thromboembolism and poor prognosis [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 90-98
- [27] Nenova IS, Valcheva MY, Beleva EA, et al. Autoimmune phenomena in patients with solid tumors [J]. *Folia Med*, 2016, 58(3): 195-199
- [28] Qiu MZ, Xu RH, Ruan DY, et al. Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(6): 633-641
- [29] Ibrahim UA, Yusuf AA, Ahmed SG. The pathophysiologic basis of Anaemia in patients with malignant diseases [J]. *Gulf J Oncol*, 2016, 1(22): 80-89