

急性早幼粒细胞白血病早期出凝血异常研究进展

田梦瑶, 赵艳秋, 李丹丹, 周晋

哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的治疗在近几年取得明显的进展, 但是诱导阶段早期死亡是非复发 APL 的主要障碍。出血是最常见的发病及死亡原因。原发性纤溶亢进、促凝因子过度释放、血小板异常、分化综合征以及感染诱发的弥散性血管内凝血等是 APL 出凝血异常的主要机制。葱环类药物能加重凝血紊乱, 而全反式维甲酸 (ATRA)/亚砷酸 (ATO) 可通过多种机制改善早期出凝血异常。本文就 APL 早期出凝血异常的临床表现、机制等进行综述, 为临床治疗提供思路。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病; 出凝血异常; 原发性纤溶亢进; 促凝因子; 早期出血死亡

中图分类号: R 773.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1578-04

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是一种伴有特殊分子遗传学背景及临床特征的急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 亚型。其特征在于 17 号染色体与其他染色体形成交互易位, 其中 95% 以上发生于 15 号染色体, 形成特异性的 t(15;17)(q22;q21) 染色体易位以及 PML-RAR α 融合基因, 偶有 5 号染色体、11 号染色体等易位, 形成 NPM-RAR α 、PLZF-RAR α 等融合基因改变^[1]。APL 在生物学、临床、治疗和预后方面与 AML 的其他亚型存在明显差异。过去几十年里, APL 的治疗取得显著而迅速的进展, 早期应用葱环类化疗的时代, APL 是 AML 中最为棘手的亚型, 患者往往死于严重的出血并发症; 然而全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 以及亚砷酸 (arsenic trioxide, ATO) 的临床应用, 使 APL 患者诱导缓解率超过 90%, 长期存活率超过 80%^[2]。

尽管如此, APL 早期仍极为凶险, 早期死亡率为 17% ~ 30%, 大多数与其独特的凝血障碍有关^[3-4]。APL 早期出血性死亡 (early hemorrhagic deaths, EHD) 定义为诊断和开始治疗的前 10 ~ 14 d 内发生的出血相关性死亡, EHD 并不仅仅归咎于诊断和治疗的延迟^[5]。葱环类药物会加重 APL 的凝血病变, 而 ATRA 和 ATO 可改善其凝血功能, 减少 EHD^[6]。对 APL 出凝血异常发病机制的新认识和新的治疗策略将进一步降低 EHD 的发生。

1 APL 早期出凝血异常

1.1 特征性临床表现 凝血功能异常的特征性临床表现以及相关实验室检查是 APL 诊断的必要条件之一, 绝大多数 APL 患者在早期诊断和治疗中都有不同程度出血表现。最常见的出血表现是黏膜部位出血, 如牙龈、鼻、消化道出血, 以及皮肤淤点、紫癜和擦伤部位出血, 偶有血肿^[7]。颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 和败血症相关的弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是 EHD 的主要

原因^[7-8]。

除了不同程度的出血表现外, 约 7% ~ 20% 的 APL 患者可观察到血栓形成, 其频率高于其他类型的 AML^[9]。一项研究对 APL 患者尸检发现, 近 25% 的死亡患者有血栓形成, 而在死前并未发现相关证据^[10]。ATRA 的应用能够明显减少出血, 却并不能降低血栓形成风险。APL 中出血以及血栓并存的表现和 DIC 类似, 但是很少引起多脏器衰竭以及皮肤坏死, 既往更多报道的是血栓形成导致致命的脑血管事件、肺栓塞、心肌梗死等^[9]。

1.2 实验室检查异常 APL 患者常表现为全血细胞减少, 血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 。此外, 有证据表明, 在 AML 中存在血小板功能异常, 但在临床工作中并未常规完善血小板功能试验^[11]。APL 患者凝血相关检查可明显异常, 如凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT) 延长, 但是 APTT 也可表现为正常或缩短^[7]。进一步凝血功能检查可以发现凝血酶原片段 1+2、凝血酶-抗凝血酶复合物、纤维蛋白肽 A 和凝血酶生成增加^[12], 除 V 因子外其余凝血因子均可减少^[13]。纤溶相关检查也有明显改变: 血清纤维蛋白原水平通常减低, D-二聚体和纤维蛋白降解产物 (FDP) 升高, 尿激酶纤溶酶原激活物 (uPA) 及其受体 uPAR、组织纤溶酶原激活物 (tPA) 及其受体膜联蛋白 A2 增加, 抗纤溶酶 α_2 、凝血酶激活纤溶抑制物 (TAFI) 明显减低^[14]。以上表现与 DIC 相似, 但是 APL 患者的 V 因子、蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 水平通常不会降低^[13]。

然而, 以上实验室检查不能作为诊断 APL 的依据, 其异常程度也无法作为预测 EHD 的风险指标^[2]。止血试验在 APL 中作用的数据有限, 但是血栓弹性测量具有潜在价值, 最大血块硬度值 < 30 mm 与死亡风险的增加显著相关^[9]。与出血风险增加相关的指标包括高龄 (> 60 岁), 初诊时高白细胞计数 ($> 10 \times 10^9/L$)、高原始细胞计数 ($> 30 \times 10^9/L$)、低纤维蛋白原水平 (< 1 g/L)、较差的一般状态 (ECOG 体能评分 > 2)、血

清肌酐升高以及原始细胞表达 CD203c^[15-16]。由于 APL 患者血小板功能常活化,因此低血小板计数不作为 APL 出血风险相关因素^[15]。与血栓形成风险增加相关的诊断参数包括白细胞计数升高、BCR3 亚型、原始细胞表达 CD2 或含有 Fms 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复 (FLT3-ITD) 突变^[17]。

2 APL 出凝血异常相关机制

导致 APL 凝血障碍的因素是多方面的,包括异常凝血激活、纤溶亢进;APL 与许多其他白血病一样,骨髓中白血病细胞浸润会导致血小板数量减少以及功能障碍^[11];此外,分化综合征引起的血管通透性改变、多种因素引起的内皮损伤等都与异常出血相关^[18]。

2.1 原发性纤溶亢进 原发性纤溶亢进是 APL 早期出血的重要原因。APL 细胞高表达纤溶酶原激活剂 tPA 以及 uPA^[14],tPA 和 APL 表面的膜联蛋白 II 相互作用可增强纤溶作用^[19]。此外,APL 患者存在获得性抗纤溶酶 $\alpha 2$ 和 TAFI 缺乏,可进一步加剧高纤溶^[14]。

APL 白血病细胞也高表达膜联蛋白 II^[20]。膜联蛋白 II 结合纤溶酶原和 tPA,促进纤溶酶的形成。纤溶酶可分解纤维蛋白,并与凝血因子 V 和 VIII 共同降解纤维蛋白原^[19]。脑内皮细胞中 Annexin II 表达的增加可能是 APL 中 ICH 高发生率的原因之一^[21]。

2.2 促凝因子释放增多 促凝因子释放增多是 APL 出凝血异常的另一重要原因。APL 中,主要的促凝因子包括组织因子(TF)、促凝物质(CP)、微粒以及细胞因子等^[9]。APL 特有的 RAR α 融合基因通过活化 TF 基因启动子促进其高表达^[22]。TF 是一种跨膜蛋白,在细胞凋亡以及死亡时,TF 激活进而与细胞膜磷脂和因子 VII 形成强效促凝复合物。CP 作为另一种重要的促凝因子,在 AML 中高表达,且 APL 中 CP 水平远高于其他 AML 亚型^[23]。CP 和 TF 可以进一步激活 X 因子,启动凝血级联反应,最终导致凝血因子和纤维蛋白原减少,这个过程可以伴有继发性纤维蛋白溶解^[24]。

APL 细胞大量释放组织因子微粒(tissue factor microparticles, TFMP),TFMP 表面存在的 TF 和磷脂酰丝氨酸是 APL 凝血功能异常的重要因子^[25]。APL 细胞、其他白细胞和内皮细胞之间分泌的炎症因子可促进 TF 的表达^[26],同时降低血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)的表达,后者可与凝血酶形成复合物^[27]。这些因素共同作用导致血液高凝状态。

APL 患者存在高水平的凝血活化产物,但仍存在天然抗凝物如蛋白 C 等,纤维蛋白原水平不如脓毒症相关 DIC 那样严重缺乏,此外,出血表现与实验室指标也均提示 APL 中原发性高凝、纤溶亢进与 DIC 是不同的病理过程^[9,13]。

2.3 其他 APL 患者由于骨髓原始细胞对巨核细胞的抑制作用,往往伴随着明显的小血小板减少,但 APL 患者血小板减少程度与出血的严重程度并不平行^[28-29]。可能原因之一是 APL 细胞表面过量的平足蛋白导致血小板大量聚集、消耗,进而导致血栓与出血^[30]。APL 中弹性蛋白酶、纤溶酶增加,进而促进蛋白水解增加、血管性血友病因子(vWF)多聚物分解,导致获得性血管性血友病综合征,造成血小板功能异常^[31],

可通过早期应用 ATRA 得以纠正^[32]。

APL 患者在 ATRA 或 ATO 治疗过程中可能发生分化综合征(differentiation syndrome, DS),通过多种机制影响凝血功能。其机制主要有二:诱导分化过程中大量炎症因子释放,导致的内皮细胞损伤与通透性改变。在分化过程中,APL 细胞可以分泌大量炎症因子^[26],如 IL-1B、IL-6、IL-8 以及 TNF- α ,除了引发凝血激活外,还可以导致全身炎症反应综合征(SIRS),进而损伤内皮细胞、增加血管通透性,甚至诱发 DIC^[33]。DS 过程中分泌的组织蛋白酶 G 能够增强血管通透性、损伤内皮细胞,促进白细胞黏附、淤滞,增加出血风险^[18]。

此外,APL 细胞在 ATRA/ATO 诱导时可以发生一种新的程序性死亡,即 ETosis。在 ETosis 的过程中,细胞核以及核膜破裂,核染色质与各种抗菌肽和酶相互作用,随后细胞膜破裂,将核染色质与抗菌肽/酶作用形成的粘附网释放至细胞外^[34]。在 APL 中,ATRA 诱发的 ETosis 释放染色质与促凝血因子结合,激活凝血蛋白并促进纤维蛋白溶解,还可以导致内皮细胞损伤^[22],ETosis 过程中释放的细胞游离 DNA 也可通过接触激活系统激活凝血^[35]。

3 化疗药物对 APL 凝血功能的影响

3.1 ATRA 对 APL 凝血功能的影响 在 ATRA 时代之前,新诊断的 APL 患者早期出血性死亡风险约为 10% ~ 20%,ATRA 正式应用于 APL 诱导治疗后,这一比例下降到 5%^[4]。ATRA 治疗改善了高凝状态下 APL 患者血浆中 D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶复合物、纤维蛋白原等止血标志物的水平^[36]。ATRA 可显著降低 APL 细胞中 TF 和 CP 的表达抑制凝血激活^[33,37];还可通过增加 APL 细胞中 uPA 和 tPA^[13],以及纤溶酶原激活物抑制剂(PAIs)的表达,抑制纤溶系统^[37]。另有研究报道,ATRA 通过下调 TF 和上调 TM 表达,增加微血管内皮细胞的抗血栓形成能力^[38]。

ATRA 对于血小板功能影响尚存在争议,有研究提示 ATRA 可以改善血小板功能,抑制 AVWS^[32];另有研究发现,ATRA 抑制体内血小板聚集、扩散、凝块回缩、止血及动脉血栓形成^[39]。此外,ATRA 还可以诱发 APL 细胞 ETosis 激活凝血^[34]。

3.2 砷剂对 APL 凝血功能的影响 砷剂在 APL 治疗中疗效肯定,临床应用包括静脉砷剂 ATO 以及口服砷剂复方黄黛片。

与 ATRA 类似,ATO 治疗 APL 机制之一是诱导细胞分化,分化后的成熟中性粒细胞低表达膜联蛋白 II,以此一定程度改善高凝状态。临床研究发现,在开始 ATO 治疗的一周内,大多数 APL 患者的出血症状迅速消失,除 tPA 外血浆凝血、纤溶相关指标外均明显改善^[40]。对于 ATO 与血小板功能研究发现,高剂量的 ATO 抑制血小板聚集^[41],但是治疗剂量的 ATO 对血小板功能并无影响^[42]。

关于口服砷剂复方黄黛片的研究中发现,复方黄黛片中丹参酮 II A 可以改善 DIC 家兔血浆纤维蛋白原水平^[43],抑制血小板聚集,降低血小板消耗,迅速改善血小板减少症^[42]。

3.3 葱环类药物对 APL 凝血功能的影响 与 ATRA 以及 ATO 不同,葱环类药物治疗 APL 机制主要通过细胞毒性作用,

促进细胞凋亡和脂质过氧化,而在这些条件下 TF 的激活大大增强;此外,葱环类药物还能诱导膜联蛋白 II 表达增加、TFMP 释放增加,促进对红细胞、内皮细胞的损伤、血小板计数下降等,这些因素均影响 APL 凝血功能^[44]。相比诱导分化治疗,化疗带来的骨髓抑制作用强而持久,在骨髓抑制期引发的败血症和感染性休克将加剧凝血异常,诱发 DIC^[45]。尽管如今 ATO 联合 ATRA 诱导治疗已经是 APL 的一线治疗,但是患者初发高白细胞血症($>20 \times 10^9/L$)或者发生 DS 均可能需要葱环类药物降白治疗,因此了解葱环类药物对 APL 凝血功能影响机制进而改善治疗中凝血紊乱仍有必要。

4 治疗

改善出血功能,降低 EDH 风险最主要措施是一旦诊断应尽早使用 ATRA/ATO。目前,在诱导过程中最常用的对症治疗手段是血液制品的应用,包括血小板输血、新鲜冷冻血浆和浓缩纤维蛋白原(通常为冷沉淀)^[46]。抗凝药如肝素可以阻断消耗性凝血障碍,还可以抑制 APL 粘附内皮细胞,但是在 ATRA/ATO 治疗过程中并无证据表明肝素可以改善凝血功能。抗纤溶药物可以有效抑制原发性纤溶亢进,但是同时存在血栓风险,不作为推荐使用^[47]。重组因子 VIIa 既往用于治疗新诊断的 APL 患者出血,但是 APL 中本身存在高凝状态,安全性尚不能评估^[48]。

另有证据表明,TM 可能发挥治疗 APL 凝血障碍的作用。关于 TM 的作用机制前文有提到,体外数据显示,TM 可以下调 NB4 细胞表面膜联蛋白 II 的表达,降低纤溶酶活性^[49]。重组 TM 在 APL 中可明显降低诱导过程中 EDH 以及 DS 的发生^[50]。

5 总结与展望

随着 ATRA 与 ATO 的应用,APL 诱导缓解以及长期存活率均得到明显提高,APL 患者非复发的死亡主要为诊断和开始治疗的前 10~14 d 内的死亡。在 APL 早期死亡中,出凝血异常导致的死亡占绝大多数,因此深入了解 APL 出凝血异常的临床表现、机制以及治疗相关药物对凝血功能的影响,对于降低 APL 患者 EHD 有重要意义。如今对 APL 凝血障碍机制认识主要集中于原发纤溶亢进、异常促凝因子释放增多、血小板等因素,血液制品成分输注能一定程度改善凝血异常以及出血表现,及早应用 ATRA/ATO 促分化仍是根本手段,TM 等药物取得一定成效,这些都为我们临床治疗 APL、降低 EDH 提供方向。

参考文献

[1] Rohr SS, Pelloso LAF, Borgo A, et al. Acute promyelocytic leukemia associated with the PLZF-RARA fusion gene; two additional cases with clinical and laboratorial peculiar presentations[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2345-2347.

[2] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2505-2515.

[3] Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death

rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry[J]. *Leukemia*, 2011, 25(7): 1128-1134.

[4] Park JH, Qiao BZ, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid[J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1248-1254.

[5] McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2012, 97(1): 133-136.

[6] Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(8): 1341-1350.

[7] Naymagon L, Moshier E, Tremblay D, et al. Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(10): 2394-2403.

[8] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin [J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(1): 27-37.

[9] David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2018, 164: S82-S88.

[10] Polliack A. Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation[J]. *Am J Clin Pathol*, 1971, 56(2): 155-161.

[11] Psaila B, Bussell JB, Frelinger AL, et al. Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia: a reply to a rebuttal[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(5): 1002-1003.

[12] Kwaan HC, Wang J, Boggio LN. Abnormalities in hemostasis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2002, 20(1): 33-41.

[13] Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia; corrective effect of all-trans retinoic acid treatment[J]. *Leukemia*, 1993, 7(1): 2-9.

[14] Meijers JCM, Oudijk EJD, Mosnier LO, et al. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2000, 108(3): 518-523.

[15] Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(3): 213-219.

[16] Matarraz S, Leoz P, Fernández C, et al. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(8): 1318.

[17] Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 79.

[18] Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2): 157-162.

[19] Cesarman GM, Guevara CA, Hajjar KA. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator (t-PA). II. Annexin

- II-mediated enhancement of t-PA-dependent plasminogen activation [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(33): 21198 - 21203.
- [20] Liu YH, Wang ZY, Jiang M, et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(7): 879 - 884.
- [21] Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): 153 - 163.
- [22] Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Blood*, 1998, 92(1): 143 - 151.
- [23] Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al. A new procoagulant in acute leukemia [J]. *Blood*, 1988, 71(4): 870 - 875.
- [24] Wang J, Weiss I, Svoboda K, et al. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis [J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(2): 382 - 391.
- [25] Ma GB, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(5): 645 - 652.
- [26] Dunoyer-Geindre S, Rivier-Cordey AS, Tsopra O, et al. Effect of ATRA and ATO on the expression of tissue factor in NB4 acute promyelocytic leukemia cells and regulatory function of the inflammatory cytokines TNF and IL-1 β [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(6): 905 - 917.
- [27] Griffin JD, Rambaldi A, Vellenga E, et al. Secretion of interleukin-1 by acute myeloblastic leukemia cells in vitro induces endothelial cells to secrete colony stimulating factors [J]. *Blood*, 1987, 70(4): 1218.
- [28] Rodeghiero F, Mannucci PM, Viganò S, et al. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia [J]. *Blood*, 1984, 63(4): 965.
- [29] Kwaan HC, Weiss I, Tallman MS. The role of abnormal hemostasis and fibrinolysis in morbidity and mortality of acute promyelocytic leukemia [J]. *Semin Thromb Hemostasis*, 2019, 45(6): 612 - 621.
- [30] Lavallée VP, Chagraoui J, MacRae T, et al. Transcriptomic landscape of acute promyelocytic leukemia reveals aberrant surface expression of the platelet aggregation agonist Podoplanin [J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1349 - 1357.
- [31] Oudijk EJ, Nieuwenhuis HK, Bos R, et al. Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(6): 906 - 908.
- [32] Federici AB, Falanga A, Lattuada A, et al. Proteolysis of von Willebrand factor is decreased in acute promyelocytic leukaemia by treatment with all-trans-retinoic acid [J]. *Br J Haematol*, 1996, 92(3): 733 - 739.
- [33] Dubois C, Schlageter MH, de Gentile A, et al. Hematopoietic growth factor expression and ATRA sensitivity in acute promyelocytic blast cells [J]. *Blood*, 1994, 83(11): 3264 - 3270.
- [34] Wartha F, Henriques-Normark B. ETosis: a novel cell death pathway [J]. *Sci Signal*, 2008, 1(21): pe25.
- [35] Kim TY, Gu JY, Jung HS, et al. Elevated extracellular trap formation and contact system activation in acute leukemia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3): 379 - 385.
- [36] Chen C, Huang XL, Wang KL, et al. Early mortality in acute promyelocytic leukemia: potential predictors [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4061 - 4069.
- [37] Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(4): 588 - 593.
- [38] Koyama T, Hirotsawa S, Kawamata N, et al. All-trans retinoic acid up-regulates thrombomodulin and downregulates tissue-factor expression in acute promyelocytic leukemia cells: distinct expression of thrombomodulin and tissue factor in human leukemic cells [J]. *Blood*, 1994, 84(9): 3001 - 3009.
- [39] Luo Q, Wei GY, Wang XM, et al. All-trans retinoic acid impairs platelet function and Thrombus formation and inhibits protein kinase C β phosphorylation [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 19(10): 1655.
- [40] Wang P, Zhang YM, Yang HY, et al. Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia [J]. *Hematology*, 2018, 23(10): 756 - 764.
- [41] Lin KH, Chang YF, Fan CY, et al. Arsenic trioxide-mediated anti-platelet activity: pivotal role of the phospholipase C γ 2-protein kinase C-p38 MAPK cascade [J]. *Transl Res*, 2010, 155(2): 97 - 108.
- [42] Cui W, Wang J, Nie RM, et al. Arsenic trioxide at conventional dosage does not aggravate hemorrhage in the first-line treatment of adult acute promyelocytic leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(4): 344 - 350.
- [43] Wu LC, Lin X, Sun H. Tanshinone II A protects rabbits against LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(10): 1254 - 1259.
- [44] Li HB, Cao FL, Su YH, et al. Daunorubicin induces procoagulant activity of cultured endothelial cells through phosphatidylserine exposure and microparticles release [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(12): 1235 - 1241.
- [45] Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in adults [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(11): 649.
- [46] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia; updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630 - 1643.
- [47] Tallman MS, Abutalib SA, Altman JK. The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia [J]. *Semin Thromb Hemostasis*, 2007, 33(4): 330 - 338.
- [48] 刘葳, 薛峰, 刘晓帆, 等. 重组人凝血因子 VIIa 治疗血液病患者出血的临床疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 410 - 414.
- [49] Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin enhances the antifibrinolytic and antileukemic effects of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(6): 457 - 465.
- [50] Yokoyama H, Takahashi N, Katsuoka Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant soluble thrombomodulin for patients with disseminated intravascular coagulation associated with acute leukemia: multicenter prospective study by the Tohoku Hematology Forum [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(5): 606 - 613.