



王洪涛, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副研究员, 血液与健康全国重点实验室PI。长期聚焦巨核细胞生成调控机制与血小板再生应用研究, 同时推动相关科研成果转化。以第一或通信作者(含共同)身份在 *Cell Stem Cell*(F1000; *Cell Stem Cell* 杂志同期评述)、*Nat Immunol*(封面文章)、*Cell Rep Med* 等学术期刊发表多篇SCI论文, 获得5项国家发明专利授权, 成果2次入选“中国血液学十大研究进展”。主持国家级青年人才、国家自然科学基金、天津市杰出青年基金等多个项目。



王霏, 博士, 现任血源生物科技(天津)有限公司首席科学家, 系国家级创业创新人才。其在多个生物医学领域具有深厚造诣, 在 *Cell*、*Nature* 等国际顶级期刊发表论文近50篇, 累计引用超过7 000次。从事多能干细胞研究逾20年, 期间发明并发展了多项具有原创性的定向分化技术。

血小板临床转化研究进展

姚舜^{1, 2#} 杨咏琪^{1, 2#} 刘翠翠^{1, 2, 3} 周家喜^{1, 2} 王霏^{3*} 王洪涛^{1, 2, 3*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; ²天津医学健康研究院, 天津 301600; ³血源生物科技(天津)有限公司, 天津 300459)

摘要 血小板作为机体重要的无核细胞, 不仅在止血过程中发挥核心作用, 还在免疫调控与组织修复中扮演关键角色。临床上, 血小板输注是治疗血小板减少及相关疾病的重要手段。然而, 该疗法仍面临供给不足、保存期短、免疫排斥及潜在感染风险等多重挑战。为突破这些瓶颈, 研究重心正逐步转向基于人诱导多能干细胞(hiPSCs)的体外血小板再生策略。借助细胞因子定向诱导及仿生生物反应器等技术, 血小板的规模化与GMP合规化生产已取得显著进展, 并进入临床验证阶段。除输注替代外, 再生血小板在毛囊再生、创面愈合等组织修复领域也展现出良好应用前景。同时, 凭借高效靶向性和优异的生物相容性, 血小板及其衍生物亦被广泛开发为新型药物递送载体。该文将系统综述血小板在输注替代、再生修复及药物递送三大方向的最新研究进展, 尤其

收稿日期: 2025-09-15 接受日期: 2025-11-14

医科院创新工程项目(批准号: 2021-I2M-1-073)、国家自然科学基金面上项目(批准号: 32271161)和天津市杰青项目(批准号: 24JCJQC00110)资助的课题
*共同第一作者

*通信作者: Tel: 15910852701, E-mail: feiwang975@163.com; Tel: 18020019635, E-mail: wanghongtao@ihcams.ac.cn

Received: September 15, 2025 Accepted: November 14, 2025

This work was supported by the CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2021-I2M-1-073), the National Natural Science Foundation of China General Program (Grant No.32271161), and the Tianjin Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars (Grant No.24JCJQC00110)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors. Tel: +86-15910852701, E-mail: feiwang975@163.com; Tel: +86-18020019635, E-mail: wanghongtao@ihcams.ac.cn

聚焦于基于hiPSC的体外再生血小板(iPSC-PLTs)在规模化生产、功能验证和临床应用中的突破与挑战,重点分析其成药性瓶颈与应对策略,并展望功能定制化血小板产品的未来发展,以期推动这一新型细胞治疗产品从基础研究加速迈向临床转化。

关键词 血小板;人多能诱导干细胞;体外再生血小板;药物递送系统;富血小板血浆

Advances in the Druggability and Clinical Translation of Platelets

YAO Shun^{1,2#}, YANG Yongqi^{1,2#}, LIU Cuicui^{1,2,3}, ZHOU Jiaxi^{1,2}, WANG Fei^{3*}, WANG Hongtao^{1,2,3*}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China; ³HaemoCure Inc, Tianjin 300459, China)

Abstract Platelets, as essential anucleate cells of the body, play a central role not only in hemostasis but also in immune regulation and tissue repair. Clinically, platelet transfusion remains a key therapeutic approach for treating thrombocytopenia and related disorders. However, this therapy is still constrained by multiple challenges, including limited supply, short storage lifespan, immune rejection, and potential infection risks. To overcome these bottlenecks, research has increasingly shifted toward *in vitro* platelet regeneration strategies based on hiPSCs (human induced pluripotent stem cells). With advances such as cytokine-directed induction and biomimetic bioreactors, large-scale and GMP-compliant platelet production has been achieved and is now progressing into clinical validation. Beyond transfusion substitution, hiPSC-derived platelets (iPSC-PLTs) have also shown promising applications in tissue repair, including hair follicle regeneration and wound healing. Moreover, due to their strong targeting ability and excellent biocompatibility, platelets and their derivatives are being actively explored as novel drug delivery vehicles. This review provides a systematic overview of recent advances in platelet research across transfusion replacement, regenerative repair, and drug delivery, with a particular focus on the breakthroughs and challenges of iPSC-PLTs in large-scale production, functional validation, and clinical application. This review further analyze the translational bottlenecks and corresponding strategies, and highlight future prospects for developing functionally customized platelet products, aiming to accelerate the clinical translation of this innovative cell therapy.

Keywords platelet druggability; hiPSCs (human induced pluripotent stem cells); *in vitro* generated platelets; drug delivery systems; PRP (platelet-rich plasma)

血小板是由骨髓成熟巨核细胞产生的无核血液成分。健康人体外周血中血小板浓度通常维持在 $(100\sim350)\times10^6/\text{mL}$,每日约有 10^{11} 个新生血小板生成以维持这一稳态^[1]。作为血液系统中体积最小的细胞成分,血小板在循环中的寿命约为7~10天,最终主要由脾脏和肝脏清除^[2]。血小板在止血与血栓形成过程中发挥核心作用。临床上,急性失血、血液系统疾病及恶性肿瘤等多种病理状态常导致血小板减少^[3]。由于其免疫原性低、可耐受辐照,且采集和输注技术成熟,血小板输注已成为治疗血小板减少症的重要手段^[4]。除止血外,血小板还兼具免疫调控和组织修复等功能^[5-7],在伤口愈合、骨关节炎等疾病治疗

中已显示出显著疗效^[8]。其中,因制备简便且具良好生物相容性,富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)已成为血小板非输注治疗中应用最广泛的形式^[9]。此外,与传统给药方式相比,血小板作为活性细胞具有优异的靶向性、可控释放以及较低副作用等优势,被广泛探索作为新型药物递送载体^[10-11]。基于这些特性,血小板及其衍生物的应用正逐步从单一的止血防治拓展至多种疾病的创新治疗。

尽管血小板治疗前景广阔,但其临床应用仍受制于来源不足、质量不一及保存期短等问题^[12]。供血依赖导致资源有限,而自体血小板在血小板减少或慢性疾病患者中数量常常不足,供者差异和制备

工艺也会影响疗效^[13]。为破除这些瓶颈,研究者正探索新的替代来源,其中以人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)为代表的干细胞因具备无限供给潜力,并可通过基因工程优化功能、降低免疫排斥,被认为是推动血小板疗法持续发展和临床转化的有力途径^[14-15]。

本综述系统总结了血小板在输注替代、再生修复与药物递送三大领域的研究进展与转化应用,强调了其在再生医学和细胞治疗中的独特优势,深入剖析了hiPSC体外再生血小板制品临床转化所面临的瓶颈与挑战,并对功能定制化再生血小板药物的未来发展进行了展望。

1 血小板在输注中的应用

血小板在止血过程中发挥着不可替代的核心作用。临床中血小板减少可能引发致命性出血等严重后果^[16-17]。因而血小板输注在诸如白血病、再生障碍性贫血、急性失血等血小板减少疾病及心血管手术体外循环等治疗场景中发挥着不可替代的作用^[18-19]。基于此血小板的持续稳定供应成为维系临床止血治疗的关键前提。

1.1 供血者来源血小板输注的局限性

目前临床输注用血小板完全依赖健康志愿者捐献,但这一方式存在来源有限、储存期短、易受污染及免疫排斥等突出问题。具体而言:其一,血小板捐献量与临床需求长期失衡,且随着人口老龄化加速,年轻献血者比例逐年下降,供应缺口日益扩大;其二,血小板产品存在固有缺陷,其体外储存期仅4~5天,严重限制了远距离转运和长期保存的可行性^[20];其三,血小板需在室温条件下储存,该环境为细菌滋生提供了有利条件,其临床应用中仍存在血源相关性感染或新发感染的潜在风险^[8];其四,免疫相关并发症的发生率较高。据已有研究报道,约5%~15%的受血者在输注后会发同种免疫性血小板输注无效(alloimmune platelet transfusion refractoriness, allo-PTR)^[21]。

目前输注用血小板面临多重挑战,已难以完全满足临床需求。因此,开发安全、稳定的可替代血小板来源已成为输血医学领域亟待突破的关键问题。

1.2 体外再生血小板的替代输注应用

健康供者来源的血小板在来源、安全性及免疫排斥等方面的局限性促使研究者转向对体外再生血

小板进行探索。人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞,主要包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[22]。其中,ESCs来源于人类胚胎内细胞团,而iPSCs则通过特定转录因子或化学小分子诱导体细胞重编程获得。利用这些干细胞在体外分化生成iPSC来源血小板(iPSC-derived platelets, iPSC-PLTs),不仅可规避供者血小板在感染风险、免疫排斥等方面的固有限制,还能通过可控培养实现规模化生产,因此被视为临床输注血小板的重要替代来源^[23]。

1.2.1 再生血小板的诱导策略 体外再生血小板的诱导主要模拟巨核细胞及血小板体内分化过程,其起始于多能干细胞向造血中胚层的定向分化,随后经造血干祖细胞阶段的增殖与谱系特化,最终分化为巨核细胞并释放血小板。同时,现有研究发现该过程受NOTCH^[24]、TGF- β ^[25]等信号通路及MSX2^[26] RUNX1^[24]等转录因子的调控。

基于对体外再生血小板调控机制的深入研究,国内外团队已建立了定向诱导与转分化两种主要策略(图1)。其一是细胞因子定向诱导体系:以hPSCs在不同分化阶段的谱系需求为依据,通过精确添加并协同调控功能性细胞因子来实现血小板生成。研究显示,在中胚层诱导及造血干/祖细胞分化阶段,骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的联合应用可有效启动生血-内皮转换及造血干祖细胞分化;进入巨核细胞分化阶段后,以血小板生成素(thrombopoietin, TPO)和干细胞因子(stem cell factor, SCF)为核心,辅以多种白细胞介素调控细胞增殖,并联合芳香烃受体拮抗剂与Rho激酶抑制剂,即可在无饲养层条件下实现巨核细胞的高效分化与血小板释放^[27-29]。

其二是细胞转分化诱导体系:通过外源转录因子导入或关键基因过表达直接调控细胞命运,使多能干细胞直接向巨核细胞分化。GHEVAERT团队^[30]发现,同时在hPSCs中外源表达GATA1、FLI1与TAL1三个核心转录因子,可驱动细胞发生巨核谱系正向编程,促使其定向分化为巨核细胞。ETO团队^[31-33]则

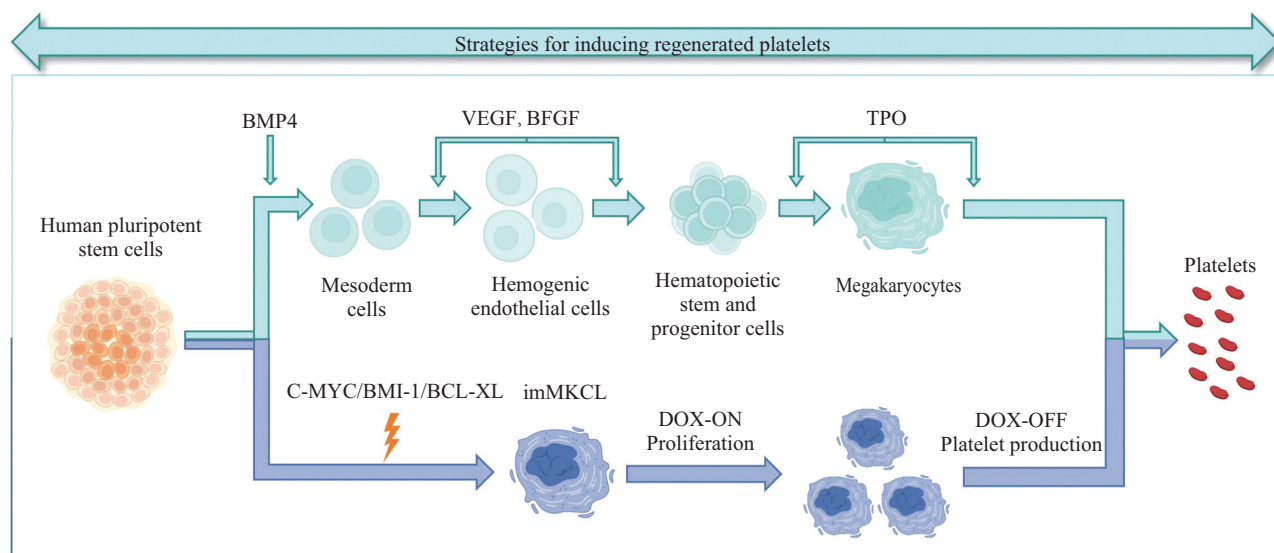


图1 再生血小板诱导策略

Fig.1 Strategies for inducing regenerated platelets

通过在hPSCs来源的造血祖细胞中依次导入*c-MYC*、*BMI-1*与*BCL-XL*基因,成功建立永生化巨核祖细胞系(imortalized megakaryocyte progenitor cell line, imMKCLs),并借助多西环素(DOX)调控实现“增殖(DOX-ON)-成熟(DOX-OFF)”模式切换,从而实现巨核细胞的可控扩增与稳定产板。

尽管上述两种诱导体系为体外血小板的初步制备提供了理论基础,但在实际应用层面仍存在诸多挑战,包括巨核细胞增殖效率有限、血小板生成量不足以及功能稳定性欠佳。作为血小板的“亲代细胞”,巨核细胞的扩增潜能、成熟同步性和产板稳定性直接决定了体外生产的规模化水平。因此,如何在现有体系基础上进一步增强巨核细胞的扩增能力的同时提升其定向成熟效率和持续产板能力是突破规模化生产瓶颈的关键方向。与此同时,转录组测序研究证实,成人巨核细胞可分为高产板潜能亚群、微环境支持亚群及免疫功能亚群三类功能亚群^[34-35]。同时也有研究发现不同的巨核细胞分化路径能产生不同功能偏向的巨核细胞亚群^[36]。这些发现提示,利用巨核细胞的异质性特征并基于亚群功能差异促进其向高效产板方向分化也可能成为优化体外血小板诱导体系的重要思路。

1.2.2 再生血小板的规模化制备 随着体外再生血小板分化策略的逐步成熟,如何进一步提升巨核细胞的产板能力,实现血小板的规模化生产已成为研究核心。ETO团队^[14]通过活体成像发现,骨髓内

高活性产板的巨核细胞依赖特定湍流微环境,其湍流能量是调控血小板释放的关键物理因素。基于此,研究人员开发了垂直往复运动搅拌生物反应器(vertical reciprocating motion bioreactor, VerMES),能够精准模拟骨髓内的湍流特征,显著提升了血小板体外生产效率。实验数据显示,在8 L规模下,该体系可产出逾1 000亿个血小板,且其超微结构与功能活性与供体来源血小板无显著差异。

除湍流外,其他力学因素同样可以促进血小板的生成。刘翠翠等^[37]证实,剪切力可直接激活巨核细胞内与产板相关的信号通路,从而促进血小板释放。基于此,他们开发了旋转细胞培养系统(rotary cell culture system, RCCS),该系统既能模拟微重力环境以适应巨核细胞体外生长特性,又可优化培养体系中营养与氧气的传质效率,从而增强巨核细胞扩增与成熟能力,并显著提高血小板产量,为规模化生产体系的进一步优化提供了重要启示。

在实现规模化生产的同时,iPSC-PLTs的临床转化还需严格遵循药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)。GHEVAERT团队^[38]针对体外血小板生产构建了GMP体系:首先在流程设计阶段,通过故障模式与影响分析(failure mode and effects analysis, FMEA)等专业风险评估工具,对关键环节进行风险识别与管控;其次在生产执行阶段尽量实现生产自动化,通过引入自动化细胞培养系统减少人工干预环节;最后在质控环节进行多点检测,

于细胞接种、扩增等关键节点实时监控,确保全过程的可控与安全。

基于上述生物反应器技术以及GMP标准化生产体系,不仅在一定程度上解决了iPSC-PLTs制备中的规模化瓶颈,也使其具备了临床转化的条件,为后续临床前评估和临床应用探索奠定了基础。

1.3 再生血小板在输注中的临床前评估及临床应用

1.3.1 临床前研究 要推动体外再生血小板实现临床转化,必须通过系统的临床前评估验证其安全性与有效性。ETO团队^[39]通过诱导癌基因表达构建永生化巨核细胞祖细胞系,并对其所产生的血小板进行了多维度的安全性和有效性评价。

在安全性方面,已有研究表明iPSC-PLTs具备临床应用的基本条件。免疫学评估显示,iPSC-PLTs不会显著激活受体T淋巴细胞,提示其输注后引发同种异体免疫反应的风险较低。在肿瘤生成风险方面,软琼脂克隆形成实验未发现残留未分化iPSCs的异常增殖潜能。而在NOD/SCID小鼠长期移植实验中,也未观察到畸胎瘤或其他异常增殖灶,从而初步排除了致瘤风险。

在体外功能评估中,iPSC-PLTs的关键生物特征与供体来源血小板高度一致。iPSC-PLTs表面的CD41a、CD42b等功能相关分子表达稳定,未出现受体剪切现象。同时,聚集实验和血块收缩实验均证明其具备止血功能。此外,透射电镜结果显示,尽管iPSC-PLTs的直径略大于供体血小板,但在颗粒分布、膜结构完整性等超微特征上保持一致,该差异未影响功能发挥。

体内有效性评估结果则进一步验证了iPSC-PLTs的功能性:研究结果显示,荧光素标记的iPSC-PLTs在小鼠和兔模型中的半衰期与供体血小板无显著差异,且主要分布于外周循环系统,未在脏器中出现异常聚集或清除。同时研究进一步证实,在小鼠尾断与兔肝损伤模型中,iPSC-PLTs输注能有效缩短出血时间、减少失血量,止血效果可与供体血小板相当。

为推动iPSC-PLTs的临床转化,其临床前研究应系统遵循国家药品监督管理局相关法规及《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则》等技术要求。基于本团队在巨核细胞异质性^[34-35,40]及三维旋转培养体系^[37]方面的研究积累,我们认为临床前评估应重点关注以下方面:首先,在质量研究中,应建立与

体内生理血小板关键功能属性(如CD41/CD42b表达率、促凝活性、对多种激动剂的聚集反应等)相对照的系统化评价策略。建议结合流式细胞术、成像流式细胞术等高通量分析手段,对产品中血小板及其前体细胞的尺寸分布、倍性状态及关键标志物进行群体水平统计,以验证批间一致性和功能成熟度。其次,在安全性评价中,需建立高灵敏度的残留未分化iPSC检测方法,并开展基于免疫人源化小鼠模型的长期致瘤性试验以及免疫原性实验;目前,国际上该领域发展迅速,日本京都大学ETO团队^[41]基于imMKCLs技术的自体iPSC-PLTs产品已率先完成首个人体临床试验(iPLAT1),证明了其初步安全性。国内虽尚无产品进入临床阶段,但多家科研机构与企业正积极攻克规模化生产和成本控制等关键问题,相关非临床研究数据亦在快速积累中,显示该领域正接近临床转化的关键节点。

综上,临床前研究从安全性、体外功能与体内药效多角度证实了iPSC-PLTs的成药潜力,为其进入临床奠定了基础。

1.3.2 临床研究 基于前述临床前对iPSC-PLTs安全性、有效性的评估,ETO团队^[41]已开展首个自体iPSC-PLTs输注的临床试验:该研究针对1例确诊为再生障碍性贫血且合并allo免疫性血小板输注无效的患者,首先建立患者特异性永生化巨核细胞祖细胞系主细胞库,并构建符合药GMP的iPSC-PLTs规模化生产体系。随后采用剂量递增方案,依次向受试者输注 1×10^{10} 、 3×10^{10} 及 1×10^{11} 三个剂量级别的iPSC-PLTs。安全性评估结果显示,在最后一次给药后长达1年的随访周期内,患者未出现与输注相关的显著不良反应,初步证实自体iPSC-PLTs输注的临床安全性;疗效相关评估虽未观察到外周血血小板计数的显著升高,但通过流式细胞术检测发现,外周血中存在具有体内循环能力的大尺寸iPSC-PLTs,该现象一方面提示临床常规细胞计数仪可能因尺寸识别阈值限制未能完全捕获iPSC-PLTs,另一方面直接证实自体iPSC-PLTs可在患者体内实现有效循环,初步验证其体内存活能力。与此同时,患者输血后体内D-二聚体浓度轻微增加,提示输注体外再生血小板可能导致轻微凝血的发生。

该临床试验不仅是iPSC-PLTs从实验室走向临床的关键突破,也从实践层面验证了体外再生血小板生产体系的可行性,为后续临床研究提供了重要

参考。但需注意的是,该研究中同样观察到D-二聚体轻微升高现象,也提示仍需继续关注 iPSC-PLTs 的临床安全性及对其潜在副作用的长期监测。

1.4 再生血小板在输注中应用的瓶颈与展望

尽管 iPSC-PLTs 已取得初步临床突破,但仍存在多重瓶颈。成本方面,目前 GMP 级细胞因子成本较高,人工操作比例过高,加之巨核细胞产板效率偏低,导致单批次生产成本远高于供体血小板。安全性方面,尽管动物实验已基本验证其安全,但癌基因导入的潜在致癌风险及残留未分化 iPSCs 的致瘤风险尚未完全排除。有效性方面,目前输注 iPSC-PLTs 并未显著提升外周血血小板计数,其临床疗效仍需进一步验证。

未来 iPSC-PLTs 有望通过降低成本,完善安全评估体系等真正实现大规模临床应用,具体而言:首先是通过研发低成本无血清培养基并推动核心细胞因子的国产化替代以降低生产成本。其次可通过利用巨核细胞的异质性提高高产板潜能亚群从而提升体外产板效率。同时推动血小板的自动化生产,实现从细胞诱导到血小板纯化的全流程标准化,从而显著减小批间差异性。此外,应建立完善的临床前长期安全性评估体系,加强对残留未分化细胞和潜在病原体的监测。最后可加快通用型 HLA 缺失血小板的研发与临床转化。通过上述这些多维度优化有望实现体外再生血小板的安全、高效、低成本生产,最终解决临床输注用血小板供应紧张的问题。

2 血小板在治疗中的应用

血小板的临床应用并非局限于常规血小板输注治疗,由于血小板 α 颗粒中包含多种生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等。血

小板在激活后可释放多种细胞因子,从而在非输注类治疗领域同样展现出重要的应用价值(图2)^[42]。

2.1 治疗用富血小板血浆的临床应用

在临床中,血小板的治疗潜能通过多种制剂形式实现,这些制剂因制备工艺、成分组成的差异适用于不同的场景。其中,富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)因制备简便且可批量获取,成为非输注类治疗领域中应用最广泛的应用形式^[43-44]。

2.1.1 PRP在毛囊再生中的应用 当前雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)等脱发性疾病发病率居高不下^[45]。现有药物治疗需长期维持,不仅易引发头皮刺激等不良反应,且停药后复发率较高。而植发手术因依赖供区毛囊资源,存在术后感染及毛囊成活率波动等问题。血小板因富含多种生长因子,为脱发性疾病的治疗提供了新的思路。CERVELLI 等^[46]的研究表明,局部注射 PRP(0.1 mL/cm²),经3次治疗(每次间隔1个月)后,患者目标区域的平均毛发数量增加18.0根,总毛密度平均提升 27.7 根。TAKI-KAWA 等^[47]的研究则显示,患者每2~3周接受3 mL PRP局部治疗,经过12周随访评估,不仅头发数量显著增加,还观察到头皮胶原纤维合成增强、成纤维细胞增殖及毛囊周围血管新生的显著改善。综上,PRP凭借其富集的生长因子与明确的临床疗效,为脱发性疾病提供了一种安全、有效的新型治疗选择,也进一步印证了血小板在非输注治疗领域的广阔应用潜力。

2.1.2 PRP在慢性创面修复中的应用 临床实践中,慢性创面(如糖尿病足溃疡、压疮)一直是难以解决的治疗难题^[48]。传统换药治疗仅提供基础性的创面防护,无法为修复过程提供持续的生长信号,导致创面愈合周期往往长达数月甚至数年。外科植皮术虽可加速创面闭合,但受限于供皮区资源不足、植皮成活率不稳定,且易造成供区瘢痕形成。血小板因

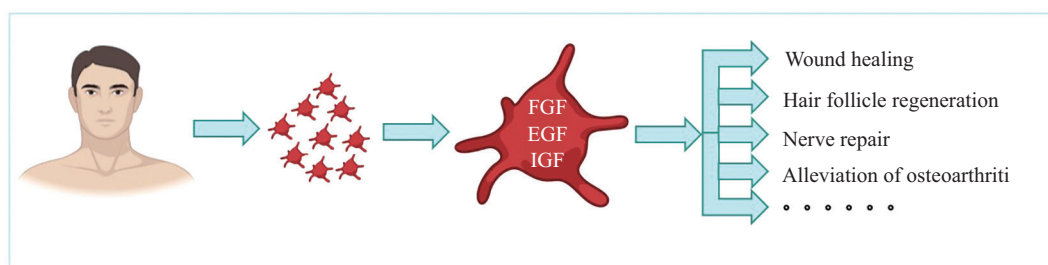


图2 血小板治疗应用场景

Fig.2 Therapeutic applications of platelets

富含多种生长因子,为慢性创面修复提供了新型治疗思路,相应的临床研究也在逐步展开。LAN等^[49]临床研究显示,经过12周PRP治疗后,受试者创面愈合达到I级的比例为84.8%,显著高于对照组的69.0%;但值得注意的是,PRP的疗效存在一定个体差异,部分患者治疗后并未表现出明显改善。QU等^[50]通过纳入20项随机对照试验及5项观察性研究的荟萃分析发现,PRP治疗能够显著提高下肢糖尿病溃疡的完全闭合率,缩短创面闭合时间,并有效降低创面面积与深度。由此可见,PRP在加速创面愈合、优化治疗结局方面具有明确优势,为解决慢性创面修复难题提供了安全而有效的方案,但其临床应用仍受个体差异影响。

2.1.3 其他修复性应用 除脱发与慢性创面外,PRP在其他修复性治疗领域同样显示出潜力。例如,在周围神经损伤修复方面,一项包含50例腕管综合征患者的临床研究表明,PRP注射可显著减轻疼痛并改善患者症状^[51];在骨组织修复方面,一项涉及254例移位型跟骨骨折患者的研究显示,联合应用PRP能显著促进骨折愈合并改善治疗效果^[52]。同时,不同形式的血小板制品也被开发用于临床,如富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)^[53-54]和血小板衍生细胞外囊泡(platelet-derived extracellular vesicles, p-EVs)^[55],他们都展现出重要作用。

然而,尽管成人供体来源的血小板制品已开展了大量临床试验,但其固有缺陷仍限制了其大规模应用。一方面,传统血小板制品依赖供体捐献,难以满足日益增长的临床需求,且保存期较短,导致供应常常不足^[8];另一方面,不同供体间血小板质量和生长因子含量差异显著,直接影响治疗效果的稳定性^[6]。这些问题共同推动研究者探索更稳定的新型血小板应用形式。

2.2 再生血小板在治疗应用的研究进展

鉴于PRP面临的来源短缺、个体差异等问题,人多能干细胞来源血小板因不仅可规避供者来源血小板固有的感染风险、免疫排斥等问题,还能通过可控化培养实现规模化生产,是较理想的血小板替代来源。除此以外,黄柏铭等^[57]的研究证实iPSC-PLTs在特定场景中的功能活性显著优于PRP:功能层面,iPSC-PLTs的修复效能显著优于成人PRP,体外实验表明,经iPSC-PLTs处理的成纤维细胞划痕愈合率显著高于成人PRP组;在糖尿病小鼠创面模型中,

iPSC-PLTs处理组的创面闭合时间亦显著短于成人PRP组。分子特征层面,与PRP相比,iPSC-PLTs高表达*IGF2*、*FGF18*、*MFAP2*等发育支持相关基因,低表达*SELP*、*LTBP1*等凝血及免疫相关基因。蛋白质组学分析进一步显示,iPSC-PLTs高表达*IGF2*等修复相关蛋白及*FBLN1*等发育相关蛋白,这也从分子机制层面部分解释了其优于PRP的功能活性。ETO团队^[58]亦证实,在糖尿病全层皮肤缺损模型中,iPSC-PLTs处理组的创面愈合率显著高于PRP组,且新生血管数量较PRP组明显增多。综上,iPSC-PLTs不仅可解决传统血小板制品的来源受限及个体差异问题,更能凭借更优异的功能活性,为难治性损伤的治疗提供更高效率的策略。

总体来看,血小板的治疗性应用正从PRP等供者来源血小板逐步迈向iPSC-PLTs等体外生产的血小板。相比于PRP,iPSC-PLTs不仅解决了来源受限和个体差异的问题,还展现出了更优的修复效能,并有望通过开发HLA缺失型产品实现更广泛的通用性。此外,目前iPSC-PLTs的研究主要集中在创面修复领域,未来需在进一步拓展其在其他疾病中的应用,同时优化iPSC向巨核细胞的分化效率,建立细胞和基因治疗监管核心要求的质控体系,推动其从基础研究迈向临床转化,最终为临床提供更安全、高效的血小板治疗。

3 血小板来源的靶向药物递送系统

除了在组织修复中的应用外,血小板因其独特的生物学特性,也被广泛探索为药物递送平台。传统药物载体常面临细胞毒性高、生物相容性差、体内循环时间短及靶向效率低等问题。利用细胞作为药物递送载体是提高治疗效果与安全性的重要策略。除广泛应用于临床输注和再生医学外,血小板也因其独特特性被认为是一种安全高效的药物递送平台,在肿瘤、心血管疾病及感染等多种疾病治疗中展现出巨大潜力^[59]。

3.1 血小板的独特载药特性

血小板因其循环周期长、生物相容性佳、靶向效率高等特点,被公认为药物靶向递送的理想载体。其微小的结构尺寸有助于穿透血管屏障和致密组织。作为载体,血小板的长循环特性不仅源于自身较长的寿命,还得益于表面CD47蛋白的保护作用,可有效逃避免疫清除并减少药物降解^[60]。同时,

血小板独特的结构与生物学特性为药物装载和靶向释放奠定了基础。其开放管道系统(open canalicular system, OCS)可实现双向物质交换^[61],在激活状态下能够释放多种胞内颗粒(如 α 颗粒、致密颗粒)及细胞外囊泡(extracellular Vesicles, EVs)^[62-63]。更为关键的是,血小板具备天然的靶向性。其表面糖蛋白Ib(GPIb)可与血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)结合,介导对损伤血管内皮的定向黏附^[64];而活化后的血小板表面P-选择素表达上调,与循环肿瘤细胞上的P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)或CD44分子结合形成细胞聚集体,协助肿瘤细胞实现免疫逃逸^[65]。除此之外,血小板还易于获取,并能实现响应性释放^[60-63]。以上这些机制共同确保血小板能够高效抵达靶组织并与靶细胞发生相互作用,从而显著提高局部药物浓度。

3.2 血小板衍生载药系统

随着研究的深入,血小板来源的药物递送系统不断发展,依据其载药方式和结构特征主要分为三类:基于完整血小板的载药系统、基于血小板膜仿生的载药系统以及基于血小板细胞外囊泡的载药系统。这些策略已在动物模型中实现了包括大分子蛋白、小分子化学药物及核酸药物在内的多类药物递送,并显示出良好的治疗效果(图3)。

3.2.1 全血小板载药 基于活化血小板可释放胞内颗粒的特性,研究者开发了多种药物导入方式,包括电穿孔^[66]和脂质融合法等。RAO等^[67]通过电穿孔将金纳米棒(AuNRs)装载至血小板中,构建的复合物在激光照射下能够靶向杀伤肿瘤细胞,并在头颈鳞癌小鼠模型中展现出良好抗肿瘤效果。然而,电穿孔可能对血小板本身造成较大损伤。后续研究发

现,血小板可通过OCS吞噬细菌,这一现象启发了利用其天然内吞作用进行载药的思路^[67-68]。在与药物或病毒颗粒共孵育后,血小板能够将其摄取并储存在 α 颗粒中,激活后再释放,从而被肿瘤细胞摄取并诱导凋亡,在黑色素瘤、淋巴瘤及肺癌模型中均取得了显著疗效^[68-70]。近年来,脂质体膜融合技术被证明是一种高效且低损伤的策略。俞计成与顾臻团队^[71]利用聚乙二醇(PEG)介导的膜融合,将包封多柔比星(DOX)并表面偶联IL-15的脂质体与血小板膜快速融合,构建血小板-药物共轭物,形成协同治疗体系,并在黑色素瘤小鼠模型中展现出良好疗效。该方法能够在短时间内同时实现胞质载药与表面修饰,效率高且对血小板损伤较小。

除了通过内部装载实现药物释放外,研究者还尝试将药物共价修饰于血小板膜表面^[72]。HU等^[73]开发的工程化血小板(DePLTs)即为代表性成果:通过将针对BRD4、PD-L1等靶蛋白的配体与血小板表面HSP90共价结合,使其在肿瘤微环境中实现特异性降解目标蛋白,从而在乳腺癌小鼠模型中显著抑制了复发与术后转移。另有研究通过将尿激酶锚定于血小板表面,实现其对血栓的精准递送,不仅延长了药物作用时间,还有效降低了再栓塞发生率,同时减少了全身出血风险^[74]。综上所述,血小板的天然载药特性为构建靶向细胞治疗系统提供了独特优势,并在癌症及其他重大疾病的治疗中展现出广阔的应用前景。

3.2.2 血小板膜仿生载药 尽管完整血小板具备天然的载药能力,但其在稳定性方面仍存不足,这推动了基于血小板膜的仿生策略发展。随着纳米技术的迅速发展,全球已有90余种纳米药物获批上市,其

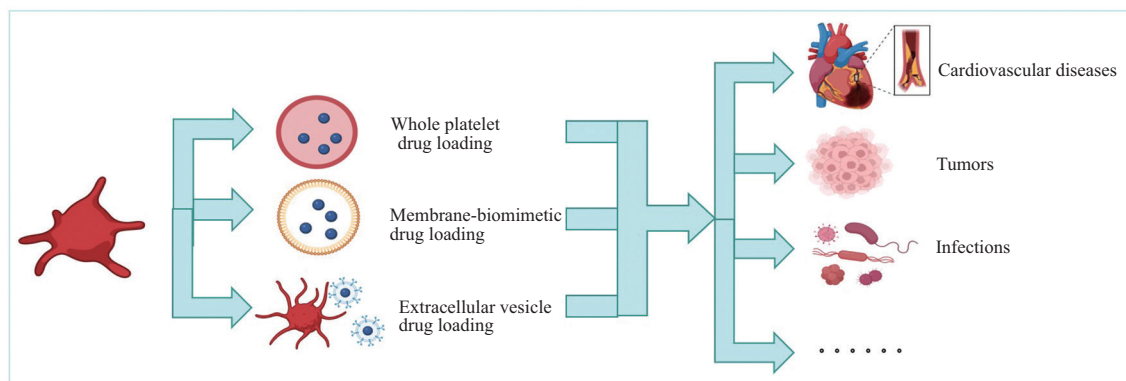


图3 血小板药物递送策略

Fig.3 Platelet-based drug delivery strategies

中大多数为抗肿瘤药物^[75], 然而, 裸露的纳米颗粒易被网状内皮系统识别并清除, 同时可能引发免疫激活。血小板膜包被可显著克服这一缺陷^[76]。尽管血小板膜不含完整细胞器, 但保留了关键表面蛋白(如CD47), 其修饰后的纳米颗粒能够模拟体内细胞特性, 有效逃避巨噬细胞清除, 延长循环时间, 并在癌症等病灶部位实现更高的药物富集^[77]。目前常用的制备方法是通过冻融或渗透压法提取血小板膜, 再经挤出或超声技术均匀包覆于纳米载体表面, 从而实现生物伪装^[61]。

血小板膜仿生载药系统已在多种疾病模型中展现出治疗潜力, 包括实体肿瘤^[78]和动脉粥样硬化^[79]。例如, 血小板膜包被的纳米颗粒(PNP-R848)能够靶向递送Toll样受体激动剂R848, 从而激发强效抗肿瘤免疫应答。膜结构不仅增强了R848与肿瘤微环境的相互作用, 还显著提升了其抗肿瘤活性。在结直肠癌模型中, 瘤内注射PNP-R848可强烈激活局部免疫, 导致肿瘤完全消退, 并赋予机体持久的抗复发保护; 在侵袭性乳腺癌模型中, 该治疗同样显著延缓了肿瘤进展并抑制了肺转移^[80]。在心血管疾病研究中, 装载阿霉素的血小板膜纳米颗粒经静脉输注可有效减轻主动脉瓣狭窄小鼠模型中的瓣膜钙化^[81]; 而负载雷帕霉素的聚乙二醇修饰血小板膜纳米粒子亦能显著缓解动脉粥样硬化^[82]。此外, 近年来有大量研究尝试将血小板膜与其他细胞类型的膜(如干细胞膜、肿瘤细胞膜)融合, 以赋予载体多功能特性, 从而进一步拓展其在多种疾病中的应用潜力^[83-85]。

3.2.3 血小板细胞外囊泡载药 与膜仿生纳米颗粒相比, 血小板衍生细胞外囊泡(platelet-derived extracellular vesicles, p-EVs)凭借其更小的尺寸和更高的穿透力, 展现出另一类独特优势^[86]。细胞外囊泡是细胞分泌的纳米级膜性囊泡, 包括微囊泡和外泌体。凭借与母细胞相似的脂质-蛋白膜组成, EVs能够将生物活性物质精准递送至靶细胞, 兼具天然治疗功能和药物递送潜力^[87]。在血液中, p-EVs含量最为丰富^[88]。与全血小板相比, p-EVs在药物递送方面具有多重优势。其表面保留了血小板特异性膜标志物(如CD41、CD62P), 可介导药物在炎症及肿瘤部位的靶向递送^[89]; 另外, 其纳米级尺寸更有利于长循环及穿透生物屏障(如滑膜、淋巴结、骨髓), 实现对深部组织的精准递药^[90]; 此外, 与干细胞等其他来源的EVs

相比, p-EVs可更便捷地进行大规模获取与制备。更为重要的是, p-EVs具有独特的“归巢能力”, 能够自动识别并黏附于肿瘤或炎症部位的受损血管壁。血小板释放的EVs可通过功能性膜蛋白(如GPIIb α 、整合素 α IIb β 3和P-选择素)与肿瘤细胞相互作用, 从而促进肿瘤细胞的生物学行为^[91]。

基于这些特性, p-EVs在肿瘤及其他疾病治疗中展现出广阔应用前景^[92-93]。在乳腺癌模型中, 与游离的多柔比星(DOX)相比, DOX负载的p-EVs显示出更强的肿瘤杀伤效果; 在动脉粥样硬化小鼠模型中, 递送NLRP3炎症小体抑制剂的p-EVs能显著减轻动脉斑块形成, 降低局部炎症和抑制免疫细胞浸润^[94]; 在急性肺损伤小鼠模型中, 负载抗炎分子TPCA-1的p-EVs可靶向肺部炎症部位, 抑制炎症因子表达与炎性细胞浸润, 从而缓解细胞因子风暴^[95]。

3.3 血小板药物载体的临床转化: 应用现状与挑战

血小板凭借其天然靶向性、免疫逃逸能力、良好生物相容性及成熟的临床制备基础, 有效克服了传统合成药物递送系统的不足, 在精准医学中展现出广阔的应用前景。值得关注的是, 一项正在进行的I期临床试验(NCT04877178)初步结果显示, 采用自体血小板纳米靶向载药技术治疗晚期非小细胞肺癌的患者中, 客观缓解率达到43.8%, 中位无进展生存期延长至8.9个月, 疗效显著优于传统化疗方案, 且毒性反应明显降低。患者普遍反映治疗过程几乎无痛苦, 未出现恶心、呕吐等常见化疗相关副作用。尽管取得了初步突破, 但血小板来源药物载体仍主要停留在临床前研究阶段。这主要源于多方面限制: 其一, 安全性尚待深入评估, 血小板的促血栓与促炎特性可能带来加重动脉粥样硬化或诱发血栓形成的风险^[96]; 其二, 制备工艺复杂、规模化能力有限, 导致产量不足、成本高昂^[97]; 其三, 载药效率偏低, 难以满足临床所需剂量^[98]; 其四, 膜包被纳米颗粒易因尺寸效应在肝、脾等器官中异常蓄积, 可能产生毒性^[99]; 此外, 储存稳定性差和个体差异显著也进一步限制了临床推广。

为推进血小板药物载体尽快向临床转化, 未来研究需从以下几个方面着力: 首先, 应通过系统质控措施确保安全性, 重点规避促血栓和促炎风险; 其次, 开发高效简便的制备技术, 提高p-EVs及血小板膜载药平台的产量与纯度, 实现大规模生产并提升载药效率; 再次, 优化血小板源性载药平台的表面修

饰与药物释放调控策略, 实现更精准的靶向递送; 最后, 应建立完善的临床前安全性与有效性评价体系, 并推动多中心临床试验, 以积累更具说服力的临床数据。综上, 血小板药物载体作为一种新型治疗平台, 有望突破传统药物递送系统的瓶颈, 推动肿瘤及多种重大疾病的精准治疗, 但其真正实现临床应用仍需跨越安全性、规模化及个体差异等关键障碍。

4 总结与展望

综上所述, 血小板已从传统输注制品扩展至再生修复及药物递送等多个领域。血小板作为血液中重要的无核细胞, 不仅在维持止血与凝血平衡中发挥核心生理功能, 还具备免疫调节、靶向归巢和长效循环等多重生物学特性。因此, 基于血小板的生物学疗法在输注替代、再生修复及药物递送等领域均展现出广阔应用前景。然而, 其真正转化为临床可用的治疗产品仍面临诸多挑战。目前, 血小板的临床应用面临来源紧缺、储存安全隐患、免疫性输注无效反应以及个体疗效差异大等挑战, 因此迫切需要开发安全稳定的新型替代产品。

近年来, 基于 hiPSCs 的体外再生血小板研究已在规模化生产、GMP 合规体系及临床安全验证方面取得关键进展。首个人体试验初步证实其临床安全性, 为解决血小板供应难题提供了可行方向。未来, 体外再生血小板的研究将聚焦于通过技术创新降低生产成本、提升产板效率并完善安全性评价体系, 推动其向安全、高效、经济的临床转化迈进。值得注意的是, 再生血小板不仅在输注替代中展现潜力, 在组织修复等非输注领域亦具备应用前景, 但同样面临来源不稳定、个体异质性及规模化生产等共性难题。

突破血小板临床转化的核心在于建立稳定的细胞来源, 克服异质性影响, 并实现符合 GMP 要求的规模化工厂工艺。根本出路在于发展体外规模化生产技术, 并推动功能定制化血小板的“按需制造”, 以满足精准医疗的需求。我们前期研究已揭示巨核细胞与血小板存在功能异质性亚群。未来将进一步解析巨核细胞异质性及其对血小板生成的调控机制, 为提升体外血小板产量和质量提供理论支撑^[34-35,40]。与此同时, 亟需建立标准化、符合 GMP 要求的生产流程与质量控制体系, 加速干细胞来源血小板的临床转化。随着再生医学与精准医疗的不断发展, 血

小板有望从传统的血液成分转变为一种创新型生物治疗产品, 为多种难治性疾病提供全新解决方案, 最终实现从基础研究到临床应用的跨越。

参考文献 (References)

- [1] GREMMEL T, FRELINGER A L, 3RD, MICHELSON A D. Platelet physiology [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50(8): 1173-86.
- [2] PHASE D C. An electron microscopic study of red bone marrow [J]. *Blood*, 1956, 11(6): 501-26.
- [3] THACHIL J, WARKENTIN T E. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients [J]? *Br J Haematol*, 2017, 177(1): 27-38.
- [4] VAN DER MEIJDEN P E J, HEEMSKERK J W M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 166-79.
- [5] NICOLAI L, PEKAYVAZ K, MASSBERG S. Platelets: orchestrators of immunity in host defense and beyond [J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 957-72.
- [6] GAWAZ M, VOGEL S. Platelets in tissue repair: control of apoptosis and interactions with regenerative cells [J]. *Blood*, 2013, 122(15): 2550-4.
- [7] LEVOUX J, PROLA A, LAFUSTE P, et al. Platelets facilitate the wound-healing capability of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer and metabolic reprogramming [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 283-99.e9.
- [8] CECERSKA-HERYĆ E, GOSZKA M, SERWIN N, et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.003.
- [9] COLLINS T, ALEXANDER D, BARKATALI B. Platelet-rich plasma: a narrative review [J]. *EFORT Open Rev*, 2021, 6(4): 225-35.
- [10] GOMES F G, ANDRADE A C, WOLF M, et al. Synergy of human platelet-derived extracellular vesicles with secretome proteins promotes regenerative functions [J]. *Biomedicines*, 2022, doi: 10.3390/biomedicines10020238.
- [11] FANG M, LIU R, FANG Y, et al. Emerging platelet-based drug delivery systems [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, doi: 10.1016/j.biopha.2024.117131.
- [12] STRONCEK D F, REBULLA P. Platelet transfusions [J]. *Lancet*, 2007, 370(9585): 427-38.
- [13] PRODGER C F, RAMPOTAS A, ESTCOURT L J, et al. Platelet transfusion: alloimmunization and refractoriness [J]. *Semin Hematol*, 2020, 57(2): 92-9.
- [14] ITO Y, NAKAMURA S, SUGIMOTO N, et al. Turbulence activates platelet biogenesis to enable clinical scale *ex vivo* production [J]. *Cell*, 2018, 174(3): 636-48.e18.
- [15] NAKAMURA S, TAKAYAMA N, HIRATA S, et al. Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(4): 535-48.
- [16] VAN DER MEIJDEN P E J, HEEMSKERK J W M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 166-79.

- [17] GARRIDO COLMENERO C, ANEIROS FERNÁNDEZ J. Diffuse reticulate purpura in a boy with anorexia nervosa [J]. *CMAJ*, 2015, 187(18): E514.
- [18] KAUFMAN R M, DJULBEGOVIC B, GERNESHEIMER T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the aabb [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3): 205-13.
- [19] ESTCOURT L J, BIRCHALL J, ALLARD S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 365-94.
- [20] 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, doi:10.3390/ijms21207794.
- [21] BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, BLOOD TRANSFUSION TASK FORCE. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1): 10-23.
- [22] YAMANAKA S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 523-31.
- [23] TIAN Z, YU T, LIU J, et al. Introduction to stem cells [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2023, doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.02.012.
- [24] LI Y, JIN C, BAI H, et al. Human notch4 is a key target of runx1 in megakaryocytic differentiation [J]. *Blood*, 2018, 131(2): 191-201.
- [25] WANG H, WANG M, WANG Y, et al. Msx2 suppression through inhibition of tgfb signaling enhances hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 147.
- [26] ZHANG L, WANG H, LIU C, et al. Msx2 initiates and accelerates mesenchymal stem/stromal cell specification of hpscs by regulating twist1 and prame [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(2): 497-513.
- [27] ZHANG B, WU X, ZI G, et al. Large-scale generation of megakaryocytes from human embryonic stem cells using transgene-free and stepwise defined suspension culture conditions [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(4): e13002.
- [28] LIU Y, WANG Y, GAO Y, et al. Efficient generation of megakaryocytes from human induced pluripotent stem cells using food and drug administration-approved pharmacological reagents [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(4): 309-19.
- [29] FENG Q, SHABRANI N, THON J N, et al. Scalable generation of universal platelets from human induced pluripotent stem cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3(5): 817-31.
- [30] MOREAU T, EVANS A L, VASQUEZ L, et al. Large-scale production of megakaryocytes from human pluripotent stem cells by chemically defined forward programming [J]. *Nat Commun*, 2016, doi: 10.1038/ncomms11208.
- [31] TAKAYAMA N, NISHIMURA S, NAKAMURA S, et al. Transient activation of c-myc expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(13): 2817-30.
- [32] HABERICHTER S L. Von willebrand factor propeptide: Biology and clinical utility [J]. *Blood*, 2015, 126(15): 1753-61.
- [33] OGURO H, IWAMA A, MORITA Y, et al. Differential impact of ink4a and arf on hematopoietic stem cells and their bone marrow microenvironment in bmi1-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2247-53.
- [34] WANG H, HE J, XU C, et al. Decoding human megakaryocyte development [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 535-49, e8.
- [35] LIU C, WU D, XIA M, et al. Characterization of cellular heterogeneity and an immune subpopulation of human megakaryocytes [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(15): e2100921.
- [36] LI J J, LIU J, LI Y E, et al. Differentiation route determines the functional outputs of adult megakaryopoiesis [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 478-94, e6.
- [37] YANG Y, LIU C, LEI X, et al. Integrated biophysical and biochemical signals augment megakaryopoiesis and thrombopoiesis in a three-dimensional rotary culture system [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(2): 175-85.
- [38] LAWRENCE M, EVANS A, MOREAU T, et al. Process analysis of pluripotent stem cell differentiation to megakaryocytes to make platelets applying european gmp [J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1): 27.
- [39] SUGIMOTO N, NAKAMURA S, SHIMIZU S, et al. Production and nonclinical evaluation of an autologous ipsc-derived platelet product for the iplat1 clinical trial [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(23): 6056-69.
- [40] LIU C, HUANG B, WANG H, et al. The heterogeneity of megakaryocytes and platelets and implications for *ex vivo* platelet generation [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(12): 1614-20.
- [41] SUGIMOTO N, KANDA J, NAKAMURA S, et al. Iplat1: the first-in-human clinical trial of ipsc-derived platelets as a phase 1 autologous transfusion study [J]. *Blood*, 2022, 140(22): 2398-402.
- [42] CECERSKA-HERYĆ E, HERYĆ R, WIŚNIEWSKA M, et al. Regenerative potential of platelets in patients with chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(10): 1831-40.
- [43] PAICHITROJJANA A, PAICHITROJJANA A. Platelet rich plasma and its use in hair regrowth: a review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, doi: 10.2147/DDDT.S356858.
- [44] EPPLEY B L, WOODDELL J E, HIGGINS J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 114(6): 1502-8.
- [45] GENTILE P, CALABRESE C, DE ANGELIS B, et al. Impact of the different preparation methods to obtain autologous non-activated platelet-rich plasma (a-prp) and activated platelet-rich plasma (aa-prp) in plastic surgery: Wound healing and hair regrowth evaluation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21020431.
- [46] CERVELLI V, GARCOVICH S, BIELLI A, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (aa-prp) injection on pattern hair loss: Clinical and histomorphometric evaluation [J]. *Biomed Res Int*, 2014, doi: 10.1155/2014/760709.
- [47] TAKIKAWA M, NAKAMURA S, NAKAMURA S, et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth [J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(12): 1721-9.
- [48] SMITH J, RAI V. Platelet-rich plasma in diabetic foot ulcer healing: Contemplating the facts [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, doi: 10.3390/ijms252312864.
- [49] LI L, CHEN D, WANG C, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(4): 495-505.
- [50] QU W, WANG Z, HUNT C, et al. The effectiveness and safety of platelet-rich plasma for chronic wounds: a systematic review and

- meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(9): 2407-17.
- [51] MALAHIAS M A, NIKOLAOU V S, JOHNSON E O, et al. Platelet-rich plasma ultrasound-guided injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: a placebo-controlled clinical study [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(3): e1480-e8.
- [52] WEI L C, LEI G H, SHENG P Y, et al. Efficacy of platelet-rich plasma combined with allograft bone in the management of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective cohort study [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(10): 1570-6.
- [53] MIRON R J, ZUCCELLI G, PIKOS M A, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review [J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(6): 1913-27.
- [54] FAN Y, PEREZ K, DYM H. Clinical uses of platelet-rich fibrin in oral and maxillofacial surgery [J]. *Dent Clin North Am*, 2020, 64(2): 291-303.
- [55] JOHNSON J, LAW S Q K, SHOJAEE M, et al. First-in-human clinical trial of allogeneic, platelet-derived extracellular vesicles as a potential therapeutic for delayed wound healing [J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(7): e12332.
- [56] TANIGUCHI Y, YOSHIOKA T, SUGAYA H, et al. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population [J]. *J Exp Orthop*, 2019, 6(1): 4.
- [57] HUANG B, LI L, YAO S, et al. Enhanced regenerative and developmental potential of embryonal and stem cell-derived platelets compared to adult platelets [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(8): 102297.
- [58] KOSAKA K, TAKAYAMA N, PAUL S K, et al. Ipsc-derived megakaryocytes and platelets accelerate wound healing and angiogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 364.
- [59] ZHU Y, XU L, KANG Y, et al. Platelet-derived drug delivery systems: pioneering treatment for cancer, cardiovascular diseases, infectious diseases, and beyond [J]. *Biomaterials*, 2024, doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122478.
- [60] SEMPLE J W, ITALIANO J E, FREEDMAN J. Platelets and the immune continuum [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(4): 264-74.
- [61] SELVADURAI M V, HAMILTON J R. Structure and function of the open canalicular system-the platelet's specialized internal membrane network [J]. *Platelets*, 2018, 29(4): 319-25.
- [62] ITALIANO J E, JR, RICHARDSON J L, PATEL-HETT S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1227-33.
- [63] FRENCH S L, BUTOV K R, ALLAEYS I, et al. Platelet-derived extracellular vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3011-23.
- [64] CHIANG T M, KANG A H. A synthetic peptide derived from the sequence of a type I collagen receptor inhibits type I collagen-mediated platelet aggregation [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(8): 2079-84.
- [65] MENTER D G, TUCKER S C, KOPETZ S, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 231-69.
- [66] YARMUSH M L, GOLBERG A, SERŠA G, et al. Electroporation-based technologies for medicine: principles, applications, and challenges [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2014, doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-104622.
- [67] RAO L, BU L L, MA L, et al. Platelet-facilitated photothermal therapy of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(4): 986-91.
- [68] LI Y T, NISHIKAWA T, KANEDA Y. Platelet-cytokine complex suppresses tumour growth by exploiting intratumoural thrombin-dependent platelet aggregation [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep25077.
- [69] XU P, ZUO H, CHEN B, et al. Doxorubicin-loaded platelets as a smart drug delivery system: an improved therapy for lymphoma [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 42632.
- [70] NISHIKAWA T, TUNG L Y, KANEDA Y. Systemic administration of platelets incorporating inactivated Sendai virus eradicates melanoma in mice [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(12): 2046-55.
- [71] ZHAO Z, YANG Y, SHENG T, et al. Platelet-drug conjugates engineered via one-step fusion approach for metastatic and post-operative cancer treatment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, 63(37): e202403541.
- [72] PARK J, ANDRADE B, SEO Y, et al. Engineering the surface of therapeutic "living" cells [J]. *Chem Rev*, 2018, 118(4): 1664-90.
- [73] CHEN Y, PAL S, LI W, et al. Engineered platelets as targeted protein degraders and application to breast cancer models [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, doi:10.1038/s41587-024-02494-8.
- [74] WANG S, WANG R, MENG N, et al. Engineered platelets-based drug delivery platform for targeted thrombolysis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 2000-13.
- [75] LI B, SHAO H, GAO L, et al. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2130-61.
- [76] CHOI B, PARK W, PARK S B, et al. Recent trends in cell membrane-cloaked nanoparticles for therapeutic applications [J]. *Methods*, 2020, doi: 10.1016/j.ymeth.2019.12.004.
- [77] GAO W, XIAO L, MU Y, et al. Targeting macrophage endocytosis via platelet membrane coating for advanced osteoimmunomodulation [J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105196.
- [78] GENG M, DU H, WEI X, et al. Engineered platelets-based nano-aircraft system for precise tumor chemo-immunotherapy with graded drug delivery and self-recognized tumor targeting [J]. *Sci Bull*, 2025, 70(9): 1462-77.
- [79] LI Y, LI X, CHEN T, et al. A programmable platelet theranostic platform for adaptive multi-stage delivery and synergistic immunotherapy in atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6445.
- [80] BAHMANI B, GONG H, LUK B T, et al. Intratumoral immunotherapy using platelet-cloaked nanoparticles enhances antitumor immunity in solid tumors [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1999.
- [81] GENG B, CHEN X, CHI J, et al. Platelet membrane-coated alterbrassicene nanoparticle inhibits calcification of the aortic valve by suppressing phosphorylation p65 nf-kb [J]. *Theranostics*, 2023, 13(11): 3781-93.
- [82] SONG Y, HUANG Z, LIU X, et al. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice [J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 13-24.
- [83] HU S, WANG X, LI Z, et al. Platelet membrane and stem cell exosome hybrids enhance cellular uptake and targeting to heart injury [J]. *Nano Today*, 2021, 39: 101210.

- [84] LIU Y, SUKUMAR U K, KANADA M, et al. Camouflaged hybrid cancer cell-platelet fusion membrane nanovesicles deliver therapeutic micrnas to presensitize triple-negative breast cancer to doxorubicin [J]. *Adv Funct Mater*, doi: 10.1002/adfm.202103600.
- [85] LI Q, HUANG Z, WANG Q, et al. Targeted immunomodulation therapy for cardiac repair by platelet membrane engineering extracellular vesicles via hitching peripheral monocytes [J]. *Biomaterials*, 2022, doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121529.
- [86] YAO C, WANG C. Platelet-derived extracellular vesicles for drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(17): 5758-68.
- [87] XU G, JIN J, FU Z, et al. Extracellular vesicle-based drug overview: research landscape, quality control and nonclinical evaluation strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 255.
- [88] SPAKOVA T, JANOCKOVA J, ROSOCHA J. Characterization and therapeutic use of extracellular vesicles derived from platelets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi:10.3390/ijms22189701.
- [89] GASECKA A, BÖING A N, FILIPIAK K J, et al. Platelet extracellular vesicles as biomarkers for arterial thrombosis [J]. *Platelets*, 2017, 28(3): 228-34.
- [90] PUHM F, BOILARD E, MACHLUS K R. Platelet extracellular vesicles: beyond the blood [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 87-96.
- [91] ZOU J, HE J, WANG X, et al. Glycoprotein ib-regulated micro platelet ghost for biosafe distribution and photothermal oncotherapy [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 341-60.
- [92] WANG J, YIN B, LIAN J, et al. Extracellular vesicles as drug delivery system for cancer therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics160810.
- [93] WU Y W, LEE D Y, LU Y L, et al. Platelet extracellular vesicles are efficient delivery vehicles of doxorubicin, an anti-cancer drug: preparation and *in vitro* characterization [J]. *Platelets*, 2023, 34(1): 2237134.
- [94] MA Q, FAN Q, HAN X, et al. Platelet-derived extracellular vesicles to target plaque inflammation for effective anti-atherosclerotic therapy [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 445-53.
- [95] MA Q, FAN Q, XU J, et al. Calming cytokine storm in pneumonia by targeted delivery of tpca-1 using platelet-derived extracellular vesicles [J]. *Matter*, 2020, 3(1): 287-301.
- [96] SCHROTTMAIER W C, MUSSBACHER M, SALZMANN M, et al. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2020, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.018.
- [97] KUNDE S S, WAIRKAR S. Platelet membrane camouflaged nanoparticles: biomimetic architecture for targeted therapy [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120395.
- [98] JOHNSON J, WU Y W, BLYTH C, et al. Prospective therapeutic applications of platelet extracellular vesicles [J]. *Trends Biotechnol*, 2021, 39(6): 598-612.
- [99] FANG R H, GAO W, ZHANG L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48.