

血小板受体作为抗血小板治疗靶点的研究进展*

Research progress of platelet receptor as antiplatelet therapeutic target

舒雪梅¹ 郭涛¹

[关键词] 抗血小板药物;血小板受体

Key words antiplatelet agents;platelet receptors

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.004

[中图分类号] R558 [文献标志码] A



专家简介:郭涛,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科主任医师、博士生导师。担任中国医师协会血液科医师分会委员、中华血液学会血栓与止血学组委员、武汉市血液学会主任委员,中国研究型医院协会生物治疗学组常务委员。《临床血液学杂志》,《血栓与止血学杂志》,《国际输血及血液学杂志》及《临床急诊杂志》编委。

血小板在血栓形成过程中发挥着重要的作用。作用于血小板黏附、聚集等过程的抗血小板药物能有效地抑制体内血栓形成,预防和治疗急性冠脉综合征和缺血性卒中中,抑制动脉粥样斑块破裂后的血栓形成,预防支架血栓形成。抗血小板治疗的作用靶点很多,本文主要对血小板上二磷酸腺苷受体,蛋白激酶受体,膜糖蛋白受体,血栓烷 A₂ 受体等受体及其拮抗剂的临床研究进展进行综述。

1 血小板的功能及血小板膜受体的类型

血小板的黏附、聚集、释放在动脉内血栓形成的过程中发挥着至关重要的作用。在正常的止血过程中,由于内皮细胞受损,内皮下的胶原暴露,血小板表面的糖蛋白(GP) I b/V/IX 通过 vWF 与内皮下的胶原结合,血小板表面的 GPVI 也可直接与胶原结合,从而激活血小板的黏附过程,随后血小板膜表面的 GP II b/III a 通过纤维蛋白与血小板之间相互连接,也可与 vWF 相互作用,从而促使血小板黏附聚集过程的发生和加强。在血小板黏附聚集发生的同时,血小板受刺激后也会将储存在致密体、 α -颗粒或溶酶体内的物质排出或临时合成释放一些颗粒,比如 ADP、5-羟色胺、vWF、纤维蛋白原、TXA₂、凝血酶敏感蛋白等,这些颗粒作用于血小板表面相应的受体,从而进一步加强血小板的活化聚集等过程^[1]。在一些危险因素及病理状态,

比如高脂血症、糖尿病、怀孕、年龄、化疗、感染负担、人体免疫缺陷病毒(HIV)、血浆中 vWF 增高及系统性红斑狼疮等^[2]影响下,会导致血小板过度的活化和聚集,从而促使血栓的形成。针对血小板表面受体的拮抗剂通过抑制相应的过程,从而发挥抑制血栓形成的作用。按照药物作用的血小板受体靶点不同可分为以下几类:(一)二磷酸腺苷受体拮抗剂(ADPR-A):①P₂Y₁受体拮抗剂:目前比较突出的主要有 MRS2500、BPTU;②P₂Y₁₂受体拮抗剂,代表药物氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷、替格瑞洛;(二)血小板膜糖蛋白受体拮抗剂:①GP II b/III a受体拮抗剂:阿昔单抗、依替非巴肽、替罗非班;②GPVI受体拮抗剂:Revacept(可溶性 dimeric GP VI-Fc fusion protein);③GP I b受体拮抗剂:目前研究的主要有蛇毒衍生拮抗剂 Anfiatide 和人源化抗糖蛋白 I b 单克隆抗体(h6B4-Fab);(三)蛋白酶激活受体-1(PAR-1)拮抗剂:目前比较突出的有 vorapaxar(SCH530348);(四)血栓素 A₂(TXA₂)受体拮抗剂:目前正在研究的有 Terutroban(S18886);(五)钙离子依赖型凝集素样受体 2(CLEC-2);(六)免疫受体酪氨酸激活基序受体(ITAM receptors)。详见表 1。

2 现有的抗血小板药物的局限性

目前临床常用的抗血小板药物仍存在以下一些缺陷:①出血风险:尽管所有的抗血小板药物都具有公认的益处,但它们都有重要的局限性,即增加出血风险^[3]。阿司匹林和氯吡格雷二联疗法不

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81974008)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉,430022)

通信作者:郭涛,E-mail:guotao1968@163.com

表 1 血小板膜受体

血小板膜受体	受体类型	配体
ADP 受体	P2Y ₁₂ 受体 P2Y ₁ 受体	ADP
膜糖蛋白受体	GP II b/III a 受体	纤维蛋白原、假性血友病因子(vWF)、纤维连接蛋白等
	GPVI 受体	胶原
	GP I b/IX/V 受体	vWF、凝血酶
	GP I a/II a 受体	胶原
蛋白酶激活受体	PAR-1 受体 PAR-4 受体	凝血酶
血栓素 A ₂ 受体	血栓素 A ₂ 受体	血栓素
5-羟色胺受体	5-羟色胺受体	5-羟色胺
钙离子依赖型凝集素样受体 2(CLEC-2)	CLEC-2	平足蛋白(Podoplanin)
免疫受体酪氨酸激活基序受体(ITAM receptors)	Fc 受体 γ 链(FcR γ) Fc γ 受体 II a(Fc γ R II a)	Ig Ig

可逆的抑制血小板聚集,在抑制血栓形成的同时也抑制了正常的止血过程,导致出血风险的增加^[4]。
②药物耐药性:氯吡格雷是前体药物,必须在肝脏内通过 CYP2C19 转化成活性代谢物才能与血小板 P2Y₁₂ 受体结合^[5]。不同个体内这些酶的差异性引起了氯吡格雷抵抗,除此之外,GP II b/III a、GP I a/II a 和 P2Y₁₂ 受体的遗传多态性也可引起药物抵抗^[6]。

3 抗血小板受体及相应受体拮抗剂的研究进展

3.1 血小板 ADP 受体

3.1.1 血小板 P2Y₁ 受体及其拮抗剂 P2Y₁ 受体是嘌呤能 G 蛋白偶联受体中的一员,ADP 可与 P2Y₁ 受体结合,通过偶联 Gi 蛋白(G 蛋白亚型),从而触发谷氨酸释放,而谷氨酸在血栓形成中起着至关重要的作用,从而起到促进血小板聚集的作用。有两种变构拮抗剂可分别结合在 P2Y₁ 受体的两个不同区域:①MRS2500 可识别 P2Y₁ 受体的 7 个跨膜束中的一个结合位点,并可与 ECL2 环表面结合。但其形状和位置与之前确定的 P2Y₁₂ 受体结构中的核苷酸结合位点不同,可完全阻断 ADP 诱导的血小板聚集,有效降低动脉血栓形成。②BPTU 主要通过疏水作用与由螺旋 I、II、III 和 ECL1 的芳香和疏水残基形成的相对较浅的变构口袋结合,通过稳定胞外螺旋束导致脂质序列的增加,显著减少血小板聚集。这两种拮抗剂都能稳定受体内的离子锁从而抑制 P2Y₁ 受体激活^[7-8]。

3.1.2 血小板 P2Y₁₂ 受体及其拮抗剂 P2Y₁₂ 受体是 G 蛋白偶联受体,ADP 及一些 ADP 类似物与 P2Y₁₂ 受体结合,通过偶联 Gai2(G 蛋白亚型)从而抑制腺苷酸环化酶的作用,然而 ADP/P2Y₁₂R 对腺苷酸环化酶的抑制可能对血小板聚集起间接作用。前列环素等抑制血小板功能的物质通过激活腺苷酸环化酶增加环磷酸腺苷水平起到抗血小板的作用,ADP/P2Y₁₂R 通过抵消这些作用,间接起到促进血小板聚集的作用^[9]。P2Y₁₂

受体拮抗剂在临床的使用已日渐成熟,氯吡格雷与阿司匹林联合应用以预防支架置入术后血栓形成,其效果已在大量临床试验中得到证实^[10-11]。替格瑞洛(ticagrelor)是一种新型口服的、可逆的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,本身就具有活性,不受肝酶细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP2C19) 基因型的影响^[12]。坎格雷洛(cangrelor)是三磷酸腺苷(ATP)化学结构类似物,与替格瑞洛一样本身具有活性,作用可逆。与目前所有可用的 ADP 受体拮抗剂不同,它通过静脉给药,可快速(几乎立即)产生血小板抑制作用,其生物学半衰期为 36 min,血小板功能在 1 h 内恢复正常,所以它在 ST 段抬高型心肌梗死的 PCI 治疗中具有独特的优势,尤其是在高危、恶心呕吐及插管的患者中^[13]。

3.2 血小板膜糖蛋白受体

3.2.1 GP II b/III a 受体 GP II b/III a 是血小板表面最丰富的整合素,每个血小板表面约有 5 万~8 万个。黏附蛋白与 GP II b/III a 受体的结合是由精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列介导的。该序列最初在纤维连接蛋白中被识别,但随后在纤维蛋白原、vWF 因子和玻璃连接蛋白中被证实。含有 RGD 序列的多肽能够抑制 GP II b/III a 与纤维蛋白原之间的相互作用,从而起到抗血小板聚集的作用^[14]。GP II b/III a 受体拮抗剂是目前作用最强的抗血小板药物。阿昔单抗(abciximab)、依替非巴肽(eptifibatide)和替罗非班(tirofiban)等是目前被批准用于临床的药物,但仅限于在静脉内使用^[15]。由于出血风险的增加,许多介入心脏病学家对 GP II b/III a 抑制剂的使用持谨慎态度,一项研究表明^[16]虽然 GP II b/III a 受体拮抗剂在非 ST 段抬高型心梗的治疗中有一定作用,但仅在血栓形成风险远大于出血风险时才有收益。

3.2.2 GPVI 受体 GPVI 受体是免疫球蛋白(Ig)超家族的一员,属于 I 型跨膜蛋白受体。GPVI 协同 Fc 段受体 γ 链 FcR γ 形成信号复合体^[17]。这一

信号复合体通过与胶原结合激活血小板参与血栓形成的过程。目前常用的抗血小板药物能有效降低心血管不良事件的发生率,但它们同时也抑制了正常的血小板功能,增加了出血的风险。Revacept(可溶性 dimeric GPIIb/IIIa-Fc fusion protein)是现在主要的新型 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂,它直接作用于损伤内皮中的胶原蛋白,能有效的抑制胶原诱导的聚集,但并不抑制凝血酶或 ADP 诱导的聚集,对正常的凝血及止血功能无影响,可以有效减少出血等并发症^[18]。动脉粥样硬化患者在使用双联抗血小板治疗的基础上添加 Revacept,可以改善抗动脉粥样硬化血栓形成,而不会增加出血风险。相比之下,GPIIb/IIIa 联合 GPIIb/IIIa 抑制剂对血小板黏附的强抑制可能是无益的^[19]。

3.2.3 GPIIb 受体 GPIIb 是富含亮氨酸重复序列的糖蛋白复合物,属于 I 型跨膜蛋白受体,通过二硫键和 GPIIb 相连,二者所构成的 GPIIb 异二聚体与 GPIIc、GPV 之间在非共价键的作用下存在于血小板表面^[17]。GPIIb/IIIa 复合物是血小板表面主要的黏附受体。血管受损后内皮下胶原暴露,vWF 首先与胶原纤维结合,引起 vWF 变构,然后血小板上的 GPIIb 与变构的 vWF 结合,从而使血小板黏附于内皮下胶原纤维上^[20]。Anfiatide 是一种来源于蛇毒的 GPIIb 受体拮抗剂,通过抑制 GPIIb 与变构的 vWF 结合,从而产生抗血小板的作用。一项动物研究表明^[21],Anfiatide 是一种安全的 GPIIb 受体拮抗剂,对脑缺血和再灌注损伤具有保护作用,有望成为治疗缺血性脑卒中的候选药物。Anfiatide 可能通过抑制 TLR4/RhoA/ROCK 信号通路来维持血脑屏障的完整性,从而减轻缺血性脑损伤后的脑损害^[22]。

3.3 蛋白激酶受体-1(PAR-1)

PAR 是 G 蛋白偶联受体,由一种能裂解受体胞外环的蛋白水解酶构成,到目前为止发现的人的 PAR 有 4 种,分别是 PAR-1、PAR-2、PAR-3 和 PAR-4,其中只有 PAR-1 和 PAR-4 在人血小板上表达。与 PAR-4 相比,PAR-1 在更低凝血酶浓度存在下就能介导血小板的活化。凝血酶作用于 PAR-1 后,出现各种表型效应,包括 TXA₂ 的产生、ADP 的释放、5-羟色胺和肾上腺素的释放、p-选择素和 CD40 配体的激活和动员,最后是血小板的活化^[23]。目前最突出的 PAR-1 受体拮抗剂有 vorapaxar(SCH530348),其通过选择性的抑制凝血酶介导的血小板活化作用,抑制血小板的激活和聚集,理论上不影响正常的凝血及止血功能。一项临床试验研究表明^[24],虽然新的 PAR 受体拮抗剂一直被期待是不增加出血风险且预防动脉血栓事件的药物,但临床研究发现它同样增加出血的风险,尤其增加了脑卒中患者颅内出血的风险。在

双重抗血小板治疗的基础上使用 vorapaxar 可增加出血风险,在急性冠脉综合征研究中,出血风险更是高得令人望而却步^[25]。目前,其他的 PAR-1 受体拮抗剂的研究已经停止,vorapaxar 是唯一一种被批准用于外周动脉疾病的新型抗血小板药物^[26]。

3.4 血栓素 A₂(TXA₂)受体

TXA₂ 受体(TP)是 G 蛋白偶联受体超家族的成员之一。人类 TP 有 2 个高度相关的亚型,即 α 和 β 亚型。在大多数组织中,2 种亚型都表示,但是血小板只能表达 TP α 。TP 可以与多种 G 蛋白结合,在血小板上,TP 通过 G_{12/13} 介导的 RhoA 信号的刺激诱发肌球蛋白轻链磷酸化,从而导致血小板形状改变,随后激活 G_q-PLC β 信号导致血小板的聚集^[27]。TP 拮抗剂相对于阿司匹林具有一定的药理优势,不仅可以阻断 TXA₂ 对血小板的作用,还可以抑制前列腺素、HETE_s(羟基十二碳酸)等其他 TP 配体的有害作用^[28]。目前比较突出的药物是 terutroban(S18886),是一种口服、选择性的 TXA₂ 受体拮抗剂,具有潜在的血管益处,可以改善内皮功能,减少血管损伤诱导的细胞增殖,减少动脉粥样硬化斑块的大小^[29]。但对于治疗良好、颈内动脉狭窄 < 70% 且有缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作史的患者而言,terutroban 对其颈动脉粥样硬化斑块的进展并无益处^[30]。

3.5 钙离子依赖型凝集素样受体 2(CLEC-2)

钙离子依赖型凝集素样受体 2(calcium-dependent lectin-like receptor 2,CLEC-2)是近年发现的血小板表面受体,相对分子质量(Mr)约 32 000,是一种 II 型跨膜受体。蛇毒蛋白 Rhodocytin 和唾液酸样糖蛋白 Podoplanin 分别是目前被鉴定出的 CLEC-2 的外源性和内源性配体。配体与受体相互作用后,通过 Src 及 Syk 依赖的酪氨酸激酶途径活化下游分子,最终激活 PLC γ 2,产生第二信使的生理效应,引起血小板活化聚集。研究表明 CLEC-2 与配体的相互作用和血栓性疾病、肿瘤转移和进展以及血小板捕获 HIV-1 并呈递给靶细胞等过程密切相关。因此,阻断两者相互作用可能成为治疗上述疾病的新靶点^[31-32]。

3.6 免疫受体酪氨酸激活基序受体(ITAM receptors)

免疫受体酪氨酸激活基序是特定免疫受体胞质区的蛋白序列基序,包含 2 个酪氨酸残基和 1 个保守序列 YxxL/IX6-12 YxxL/I(x 代表任意氨基酸),它在激活白细胞的信号转导过程中起重要作用。人类血小板表达的免疫受体酪氨酸激活基序受体(ITAM receptors)包括 Fc 受体 γ 链(FcR γ)和 Fc γ 受体 IIa(Fc γ R IIa),这 2 种受体分别对信号转导以及人类血小板对抗原抗体复合物和聚集 IgG 的反应至关重要。ITAM 受体不仅在血小板和白

细胞的免疫受体信号转导中起关键作用,而且在血小板黏附聚集过程的信号转导中也起重要作用^[32]。FcR γ 与GPVI形成信号复合体介导胶原诱导的血小板激活^[17],Fc γ R II a与GP I b/IX/V复合物或整合素 α II b β 3结合介导血小板的激活。因此,阻断上述2种受体的信号转导可能成为抗血栓治疗的新靶点^[32-33]。

4 总结与展望

抗血小板药物是心脑血管疾病及其他血栓性疾病治疗及预防的基石,但药物在抑制病理性血栓形成的同时,也会抑制正常的止血功能,所以不可避免会增加出血并发症的可能。出血与止血的平衡难以把握。现今就迫切需要既能抗血小板聚集又不增加出血风险的药物,血小板上的众多受体,如以上所述的一些新型抗血小板靶点,比如PAR-1受体、GPVI受体、GP I b受体、ITAM受体、CLEC-2等很有可能使这一期望成真。

参考文献

- [1] Yun SH, Sim EH, Goh RY, et al. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:9060143.
- [2] Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, et al. Thrombosis and platelets: an update[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38:785-791.
- [3] Andre P. Intracellular signaling as a potential target for antiplatelet therapy[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 210:339-367.
- [4] Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241:87-96.
- [5] Ford NF. The Metabolism of Clopidogrel; CYP2C19 Is a Minor Pathway [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56:1474-1483.
- [6] Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward[J]. *Indian Heart J*, 2014, 66:530-534.
- [7] Yuan S, Chan HCS, Vogel H, et al. The Molecular Mechanism of P2Y1 Receptor Activation[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55:10331-10335.
- [8] Zhang D, Gao Z, Zhang K, et al. Two disparate ligand-binding sites in the human P2Y1 receptor[J]. *Nature*, 2015, 520:317-321.
- [9] Cattaneo M. P2Y12 receptors: structure and function [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13:S10-S16.
- [10] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:494-502.
- [11] Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9:154-169.
- [12] Adamski P, Buszko K, Sikora J, et al. Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:11746.
- [13] Mehta SR. Cangrelor: a new CHAMPION for percutaneous coronary intervention [J]. *Lancet*, 2013, 382:1960-1962.
- [14] Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein II b-III a antagonists [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72:672-682.
- [15] Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141:e89S-e119S.
- [16] Reddy S, Mathew M, Patel N, et al. Analyzing the Efficacy and Cost-effectiveness of Anti-platelet Therapy in Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Decision Analysis [J]. *Cureus*, 2019, 11:e5321.
- [17] Gardiner EE, Andrews RK. Platelet Receptor Expression and Shedding: Glycoprotein I b-IX-V and Glycoprotein VI [J]. *Transfus Med Rev*, 2014, 28:56-60.
- [18] Ungerer M, Rosport K, Bültmann A, et al. Novel Anti-platelet Drug Revacept (Dimeric Glycoprotein VI-Fc) Specifically and Efficiently Inhibited Collagen-Induced Platelet Aggregation Without Affecting General Hemostasis in Humans [J]. *Circulation*, 2011, 123:1891-1899.
- [19] Schupke S, Hein-Rothweiler R, Mayer K, et al. Revacept, a Novel Inhibitor of Platelet Adhesion, in Patients Undergoing Elective PCI-Design and Rationale of the Randomized ISAR-PLASTER Trial [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119:1539-1545.
- [20] Firbas C, Siller-Matula JM, Jilma B. Targeting von Willebrand factor and platelet glycoprotein Ib receptor [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8:1689-1701.
- [21] Li T, Fan M, Hou S, et al. A novel snake venom-derived GPIIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischaemic stroke and reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172:3904-3916.
- [22] Gong P, Li R, Jia H, et al. Anfibatide Preserves Blood-Brain Barrier Integrity by Inhibiting TLR4/RhoA/ROCK Pathway After Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rat [J]. *J Mol Neurosci*, 2019 Sep 3. doi:10.1007/s12031-019-01402-z. [Epub ahead of print].
- [23] Cho JR, Rollini F, Franchi F, et al. Unmet needs in the management of acute myocardial infarction: role of novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10:177-188.
- [24] Farag M, Patel H, Gorog DA. Adjunctive therapies to reduce thrombotic events in patients with a history of myocardial infarction: role of vorapaxar [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3801-3809.

- [25] Bliden K, Chaudhary R, Kuliopulos A, et al. Effects of vorapaxar on clot characteristics, coagulation, inflammation, and platelet and endothelial function in patients treated with mono- and dual-antiplatelet therapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2019 Aug 24. doi: 10.1111/jth.14616. [Epub ahead of print].
- [26] Patelis N, Kakavia K, Maltezos K, et al. An Update on Novel Antiplatelets in Vascular Patients [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24:4558–4563.
- [27] Smyth EM. Thromboxane and the thromboxane receptor in cardiovascular disease [J]. *Clin Lipidol*, 2010, 5: 209–219.
- [28] Cong Y, Wang L, Peng R, et al. Timosaponin A_{III} induces antiplatelet and antithrombotic activity via G_q-mediated signaling by the thromboxane A₂ receptor [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38757.
- [29] Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Corti R, et al. Atherosclerosis regression and TP receptor inhibition; effect of S18886 on plaque size and composition—a magnetic resonance imaging study [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1557–1561.
- [30] Bots ML, Ford I, Lloyd SM, et al. Thromboxane prostaglandin receptor antagonist and carotid atherosclerosis progression in patients with cerebrovascular disease of ischemic origin; a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2014, 45:2348–2353.
- [31] Suzuki-Inoue K, Fuller GL, García A, et al. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2 [J]. *Blood*, 2006, 107: 542–549.
- [32] Estevez B, Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32:162–177.
- [33] Qiao J, Al-Tamimi M, Baker RI, et al. The platelet Fc receptor, FcγR IIa [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268:241–252.

(收稿日期:2019-11-18)

(上接第 12 页)

- [18] Liu K, Chen Y, Zeng Y, et al. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; a randomized, controlled clinical study [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20: 1679–1685.
- [19] Wang J, Yi Z, Wang S, et al. The effect of decitabine on megakaryocyte maturation and platelet release [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106:337–343.
- [20] Zhou H, Hou Y, Liu X, et al. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113:1021–1034.
- [21] Zhou H, Qin P, Liu Q, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94:1374–1381.
- [22] Yue H, Yaqiong T, Jia C, et al. Low-Dose Decitabine for Patients With Thrombocytopenia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; A Pilot Therapeutic Study [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 249–251.

(收稿日期:2019-12-05)