

• 论著-临床研究 •

产妇抗 CD36 抗体发生率及诱导血小板凋亡的实验研究*

周燕¹ 钟周琳¹ 卢芳¹ 刘金莲¹ 李丽兰¹ 吴国光¹

[摘要] 目的:了解广西南宁地区产妇抗 CD36 抗体的发生率,探讨抗 CD36 抗体对血小板凋亡的影响。方法:对广西南宁地区 303 例产妇血样采用流式细胞术(FCM)筛查血小板同种抗体,采用快速血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定检测技术(F-MAIPA)进行血小板抗体特异性鉴定;对含有抗 CD36 抗体的产妇采用 FCM 技术检测其血小板及单核细胞上的 CD36 抗原表达,并采用 FCM 技术及酶联免疫吸附试验(ELISA)对抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡进行检测。同时对娩出的新生儿监测血小板计数、观察临床表现,记录治疗过程。结果:广西南宁地区 303 例产妇共有 11 例产生抗 CD36 抗体,抗 CD36 抗体发生率为 3.63%,且均为 I 型 CD36 缺失;其中有 2 例含抗 CD36 抗体的产妇血清能诱导血小板凋亡。经临床监测,11 例含抗 CD36 抗体的产妇所娩出的新生儿均出现不同程度的血小板减少、皮肤针尖样皮下出血点,但无颅内出血及其他内脏出血表现,经静脉注射两种球蛋白/类固醇激素治疗后血小板上升至正常范围。结论:广西南宁地区产妇抗 CD36 抗体发生以壮族产妇居多。含抗 CD36 抗体的产妇娩出的新生儿被证实为抗 CD36 介导的新生儿同种免疫血小板减少症。部分抗 CD36 抗体能诱导血小板凋亡,其结构特征有待研究。

[关键词] 抗 CD36 抗体;产妇;血小板凋亡

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.001

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Experimental study on incidence of anti-CD36 antibodies in puerperae and platelet apoptosis induced by anti-CD36 antibodies

ZHOU Yan ZHONG Zhoulin LU Fang LIU Jinlian LI Lilan WU Guoguang

(Nanning Institute of Transfusion Medicine, Nanning, 530007, China)

Corresponding author: WU Guoguang, E-mail: guangwu@szonline.net

Abstract Objective: To detect and analyze the incidence of anti-CD36 antibodies produced by puerperae in Nan-ning, and investigate the effect of anti-CD36 antibody on platelet apoptosis. **Methods:** Anti-CD36 antibodies were detected and identified by flow cytometry(FCM) and fast monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens(F-MAIPA) from 303 puerpera cases in Nanning. The CD36 antigen expression on platelets and monocytes of the puerperae who contained anti-CD36 antibodies were detected by FCM; platelet apoptosis induced by anti-CD36 antibodies were analyzed by FCM and ELISA; the platelet count, clinical manifestation and the treatment of the newborns were monitored. **Results:** Among the 303 puerpera cases, 11 cases who were type I CD36 deficiency were detected anti-CD36 antibodies in their sera, the incidence of anti-CD36 antibody was 3.63%. 2 sera(case 6 and 8) in the 11 cases contained anti-CD36 antibodies could induce platelet apoptosis. All the newborns delivered by 11 cases presented with thrombocytopenia and needle-like subcutaneous haemorrhage, but no intracranial hemorrhage or other visceral hemorrhage. After intravenous immunoglobulin / steroid therapy, platelet count of these newborns was increased to the normal range. **Conclusion:** The occurrence of anti-CD36 antibody from puerperae in Nanning is mainly in Zhuang population. The 11 newborns are approved to be neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by anti-CD36 antibodies. Some anti-CD36 antibodies could induce platelet apoptosis, and its structural characteristics need to be studied.

Key words anti-CD36 antibody; puerpera; platelet apoptosis

CD36 又名血小板糖蛋白 IV (GP IV), 是分子

质量约为 88 000 Da 的高糖蛋白分子,在血小板、单核细胞、内皮细胞、乳腺组织等均有表达。健康人群可以缺失 CD36 抗原,不同地区、不同人群 CD36 抗原缺失率各不相同,如 CD36 缺失在白种人中比较罕见,比例仅为 0~0.33%^[1-2],台湾地区比例约为 1.6%^[3],而非洲人群比例约为 8%^[1]。

*基金项目:南宁市科学研究与技术开发计划科技重大专项(No:20173117);广西自然科学基金面上项目(No:2017GXNSFAA198240);广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养项目(No:G201903046)

¹南宁输血医学研究所(南宁,530007)

通信作者:吴国光, E-mail: guangwu@szonline.net

CD36 抗原缺失可分为两类,一类是 CD36 在血小板及单核细胞上均无表达,称为 I 型 CD36 缺失,另一类是 CD36 仅在血小板上无表达,称为 II 型 CD36 缺失。本课题组前期研究发现广西地区人群 CD36 缺失比例在汉族为 3.59%,壮族为 5.76%,瑶族约为 2.38%^[4]。鉴于 CD36 抗原缺失后通过各种免疫途径产生的抗 CD36 抗体可导致免疫性血小板输注无效、输血后紫癜以及新生儿同种免疫血小板减少症等发生^[5],而鉴定产妇血清中抗 CD36 抗体对诊断新生儿同种免疫血小板减少症极其重要。因此对南宁地区产妇抗 CD36 抗体进行检测,对含有抗体的产妇进行 CD36 抗原表达分析,并对娩出的新生儿进行血小板计数、临床表现及治疗过程的追踪。此外文献报道抗血小板抗体可诱导血小板凋亡的发生,从而参与机体疾病的病理生理过程,如原发性血小板减少性紫癜(ITP)^[6]、药物诱导的血小板减少症等^[7]。本文对抗 CD36 抗体能否诱导血小板凋亡进行研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 1 月—2018 年 12 月进行血小板抗体检测的广西南宁地区产妇共计 303 例,其中汉族 187 例,壮族 91 例,瑶族 4 例,民族不详 21 例;年龄 22~38 岁;经产妇 176 例,初产妇 127 例;均无输血史。每例产妇静脉抽取乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血 4 mL 用于分离血小板,不抗凝血 2 mL 用于血清学检测;产妇丈夫抽取 EDTA 抗凝血 4 mL 用于分离血小板。随机选择 2018 年 7 月—2019 年 12 月南宁中心血站新鲜单采血小板样本(含 CD36 抗原缺失及 CD36 抗原阳性)若干份,每份留取与单采血小板制品无关、且注满血小板经热合的导管 5 cm,约含血小板 2 mL。所有献血者均符合《献血者健康检查要求》,无器质性病变,采集前对每例献血者进行血常规检测,确保血小板计数均在正常值范围,且近期无服用影响血小板功能的药物。单采献血者对本研究知情同意。

1.2 主要试剂与仪器

各种类型的血小板抗原谱细胞均由我实验室制备。CD36 血小板糖蛋白单克隆抗体(Clone FA6-152)、FITC-CD36(Clone FA6-152)、FITC-IgG1(Clone 679.1Mc7)为 Beckman Coulter 公司产品;CD36 血小板糖蛋白单克隆抗体(Clone 131.4)来自美国威斯康辛血液中心惠赠;PE-CD14(Clone M5E2)为 BD 公司产品;羊抗鼠 IgG、HRP-羊抗人 IgG、FITC-羊抗人 IgG 为 Jackson Immuno Research 公司产品,OPD 为 Dako 公司产品。Annexin V 检测试剂盒为 BD 公司产品,人类活化 Caspases-3 ELISA 试剂盒为美国 Abcam 公司产

品。酶标仪(瑞士 TECAN),FACSCalibur 流式细胞仪(美国 Becton Dickinson)。

1.3 血小板同种抗体筛查

采用流式细胞术(flow cytometry,FCM)筛查产妇血清中血小板同种抗体^[8],若为阳性则需进一步鉴定该抗体的特异性。

1.4 血小板同种抗体特异性鉴定

采用快速血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定检测技术(fast monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens,F-MAIPA)鉴定产妇血清中血小板同种抗体,具体步骤参照周燕等^[9]报道进行。对经鉴定含有抗 CD36 抗体的产妇血清保存于-80℃冰箱,备用;待进行抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡的研究。

1.5 CD36 抗原表达分析采用 FCM 技术进行

1.5.1 CD36 在血小板上的表达 首先采用梯度离心法分离产妇血样获得血小板扣,并调整血小板浓度约为 $200 \times 10^9/L$ 。10 μL FITC-CD36 加入 50 μL 血小板悬液中,同型对照加入 10 μL FITC-IgG1,混匀,室温下避光孵育 30 min,后加入 150 μL PBS/ACD/BSA 缓冲液,3000 r/min 离心 3 min,去除上清,重复上述洗涤过程 1 次,后用 500 μL PBS/ACD/BSA 缓冲液重悬血小板,上流式细胞仪分析。

1.5.2 CD36 在单核细胞上的表达 取 100 μL EDTA 抗凝全血分别加入 10 μL FITC-CD36、PE-CD14,同型对照中加入 10 μL FITC-IgG1、PE-CD14,室温下避光孵育 30 min,用 2 mL \times 红细胞裂解液裂解红细胞,经 PBS/ACD/BSA 缓冲液洗涤后,用 500 μL PBS/ACD/BSA 缓冲液重悬细胞,上流式细胞仪分析。

1.6 抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡的研究

1.6.1 Annexin V 的检测 含抗 CD36 抗体的产妇血清 50 μL 与新鲜单采血小板样本 50 μL (CD36 抗原缺失及 CD36 抗原阳性)于 37℃ 共同孵育 30 min 后洗涤、离心,取 10^6 个血小板加入 100 μL Binding Buffer,再加入 5 μL FITC-Annexin V,在室温下避光孵育 20 min,经洗涤后用 Binding Buffer 重悬血小板,上流式细胞仪分析。实验同时以 AB 血清作为对照。

1.6.2 活化 Caspases-3 含量的检测 采用人类活化 Caspases-3 ELISA 试剂盒进行检测,分别设置空白孔、标准品孔及待测样品孔。含抗 CD36 抗体的产妇血清 100 μL 与 CD36 抗原阳性新鲜单采血小板样本 100 μL 于 37℃ 共同孵育 30 min 后洗涤、离心,去除上清,以 PBS/ACD/BSA 重悬血小板后按试剂说明书制备待检样品。在酶标板上标准品孔中加入不同浓度的标准品 50 μL 或在待测样品孔中加入待测样品 50 μL ,再加入 50 μL 抗体混合

物,空白孔除外。封膜后于室温振荡孵育 60 min,洗涤 3 次后加入 TMB 显色液反应 10 min,加入终止液后立即读取吸光度值。实验同时以 AB 血清作为对照。

1.7 新生儿临床表现监测

新生儿血小板计数、临床表现观察及治疗由各送检医院负责记录。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较采用成组设计资料的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板同种抗体筛查

采用 FCM 技术对 303 例产妇血清进行检测,结果显示共有 11 例产妇血清与其丈夫血小板及 CD36 抗原阳性血小板谱细胞有反应,与 CD36 抗原缺失血小板谱细胞无反应,提示含有抗 CD36 抗

体。抗 CD36 抗体发生率为 3.63%。

2.2 血小板同种抗体鉴定

采用 F-MAIPA 技术对 11 例血小板同种抗体筛查阳性的产妇血清进行抗体特异性鉴定,发现在使用 2 种不同克隆号(分别为 FA6-152 及 131.4) CD36 糖蛋白单克隆抗体的情况下,上述 11 例产妇血清与 CD36 抗原阳性血小板谱细胞均为阳性反应,与 CD36 抗原阴性血小板谱细胞为阴性反应,证实 11 例产妇血清中含有抗 CD36 抗体;其中病例 2 和 9 另含有 HLA 抗体。对该 11 例产妇进行民族分类统计,其中有 7 例产妇为壮族,剩余 4 例产妇为汉族,产生抗 CD36 抗体的产妇以壮族产妇居多,见表 1。

2.3 血小板及单核细胞上 CD36 的表达

经 FCM 检测,11 例含有抗 CD36 抗体的产妇血小板及单核细胞上均无 CD36 表达,证实为 I 型 CD36 抗原缺失者,见图 1。

表 1 产生抗 CD36 抗体的产妇检测结果及娩出的新生儿临床表现和治疗

| 序号 | 年龄 / 岁 | 民族 | 产妇结果 | | | 新生儿临床表现及治疗 | | |
|----|--------|----|---------|-----------|----------------|-----------------------|---------|---|
| | | | 免疫史 | CD36 缺失类型 | 抗体特异性 | 血小板计数 | 是否输注血小板 | 治疗 |
| 1 | 24 | 汉 | 孕 1 产 1 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $82 \times 10^9 / L$ | 否 | 一般对症 |
| 2 | 30 | 壮 | 不详 | I 型缺失 | 抗 CD36 + 抗 HLA | $82 \times 10^9 / L$ | 否 | 一般对症 |
| 3 | 31 | 壮 | 孕 3 产 1 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $26 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 4 | 26 | 汉 | 孕 1 产 1 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $51 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 5 | 29 | 壮 | 孕 3 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $70 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 6 | 28 | 壮 | 孕 4 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $50 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 7 | 32 | 壮 | 孕 3 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $34 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 8 | 30 | 汉 | 不详 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $43 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 9 | 33 | 汉 | 孕 4 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 + 抗 HLA | $34 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |
| 10 | 31 | 壮 | 孕 2 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $37 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 2 d) 及甲泼尼龙(2 mg/kg · d, 连用 2 d) |
| 11 | 32 | 壮 | 孕 4 产 2 | I 型缺失 | 抗 CD36 | $113 \times 10^9 / L$ | 否 | IVIG(1 g/kg · d, 连用 3 d) |

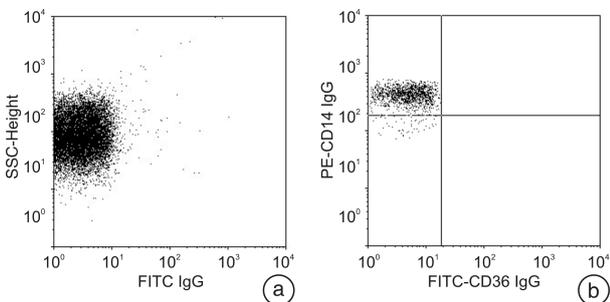


图 1 I 型 CD36 抗原缺失者 CD36 在血小板 (a) 及单核细胞上 (b) 的表达

2.4 抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡的研究

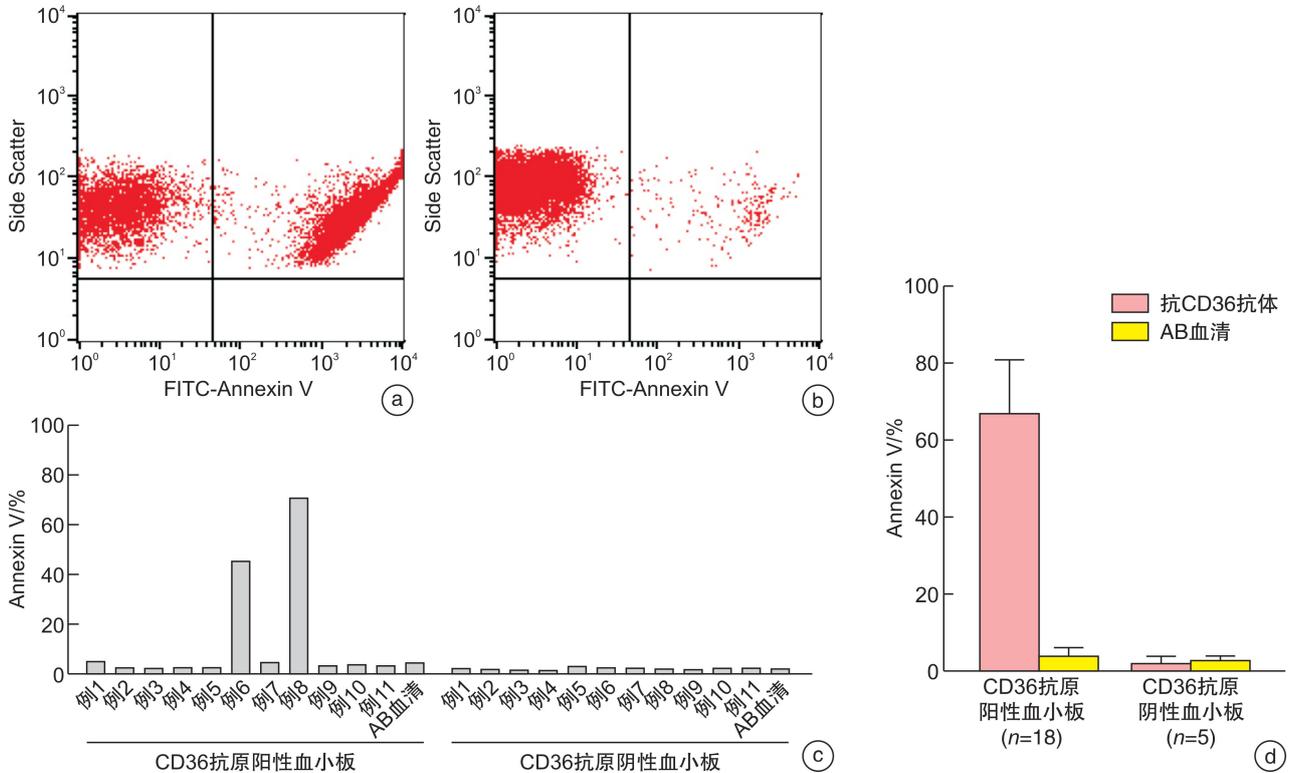
2.4.1 Annexin V 的检测 11 例含抗 CD36 抗体的产妇血清与随机健康人群的 CD36 抗原阳性新鲜单采血小板孵育,仅有 2 例抗 CD36 抗体(例 6

及例 8)能使血小板 Annexin V 表达明显增高,而对 CD36 缺失的新鲜单采血小板则无作用;其余 9 例抗 CD36 抗体均不能使血小板 Annexin V 表达增高。由于例 6 血清数量不足,仅选取例 8 抗 CD36 抗血清与随机 18 例健康人群 CD36 抗原阳性新鲜单采血小板孵育,与随机 5 例 CD36 缺失的新鲜单采血小板孵育,检测 Annexin V 增高比例。与 AB 血清相比,例 8 的抗 CD36 抗体能使 CD36 抗原阳性血小板 Annexin V 表达明显增多,差异有统计学意义($t = 19.24, P < 0.05$)。Annexin V 检测结果见图 2。

2.4.2 活化 Caspases-3 含量的检测 将例 8 的产妇抗 CD36 抗体血清与 CD36 抗原阳性新鲜单采血小板共孵育,后进行活化 Caspases-3 含量的检测。以标准品的吸光度值为 y 轴,对应 Caspases-3 含量

为 x 轴,绘制标准曲线,得出拟合方程 $y = 0.006x + 0.135 (R^2 = 0.9929)$,依据待测样品的吸光度在标准曲线上计算出对应的活化 Caspases-3 浓度。结果显示与抗 CD36 抗体孵育的血小板活化

Caspases-3 为 50.08 pg/mL,与 AB 血清孵育的血小板活化 Caspases-3 为 8.92 pg/mL,说明该份抗 CD36 抗体的确能诱导血小板凋亡。



a, 抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡的流式结果图; b: 对照 AB 血清的流式结果图; c: 11 例抗 CD36 抗体诱导 CD36 抗原阳性血小板及 CD36 抗原缺失血小板凋亡结果; d: 抗 CD36 抗体(例 8)与 AB 血清诱导血小板凋亡的比较, 差异有统计学意义。

图 2 抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡

2.5 新生儿临床表现及治疗

11 例由含抗 CD36 抗体产妇娩出的新生儿出生后立即发现不同程度的血小板计数下降, 躯干四肢出现散在针尖样皮下出血点, 但无颅内出血及大脏器出血表现, 给予一般对症治疗或丙种球蛋白/类固醇皮质激素等治疗, 血小板计数即可上升到正常范围后出院。

3 讨论

检测的 303 例产妇经确认有 11 例产妇含抗 CD36 抗体, 且均为 I 型 CD36 缺失, 抗 CD36 抗体发生率为 3.63%。此外尚有 2 例产妇(例 2 和例 9)还同时存在抗 HLA 抗体。根据一项大数据队列研究显示^[10] 中国人群中由抗 CD36 抗体所致各类免疫性血小板减少性疾病发生率为 3.56%, 而亚洲人群中抗 CD36 抗体发生率约为 3.15%, 不管在中国还是亚洲地区, 在所有能统计和分析的病例中, 抗 CD36 抗体发生率仅次于抗 HLA 抗体, 成为诱导各类血小板免疫异常性疾病的第二大因素。广西地区为壮族人群聚集地, 本组数据中有 187 例

产妇为汉族, 91 例为壮族, 3 例为瑶族, 剩余 22 例民族不详; 而在产生抗 CD36 抗体的 11 例产妇中, 以壮族产妇居多, 证实广西壮族人群中 CD36 抗原缺失比例高于其他民族, 其已成为介导血小板免疫异常性疾病的重要抗原。11 例含有抗 CD36 抗体的产妇中, 均无输血史, 除 2 例产妇孕产史不详, 有 7 例产妇存在多次妊娠史, 剩余 2 例产妇在第 1 胎即发生了同种免疫反应, 提示有多次妊娠史的妇女产生有临床意义抗体的概率大幅增加, 育龄期妇女应防止多次妊娠, 减少抗原暴露被免疫的机会。与此同时, 对该 11 例含有抗 CD36 抗体的产妇娩出的新生儿进行随访, 发现 11 例新生儿出生后均出现血小板减少, 血小板计数在 $26 \times 10^9/L \sim 113 \times 10^9/L$, 出现散在针尖样皮下出血点, 但未发现颅内出血及其他大脏器出血, 结合该 11 例新生儿母亲体内均检测到抗 CD36 抗体, 这些新生儿被确诊为抗 CD36 抗体介导的新生儿同种免疫血小板减少症。明确诊断后, 大部分新生儿仅给予丙种球蛋白/类固醇皮质激素等治疗后血小板计数即可上升

到正常水平。

近年来越来越多研究显示无论是生理还是病理情况下凋亡是血小板在体内清除的重要途径^[11-13],凋亡在维持机体血小板稳定过程中起着越来越重要的作用。血小板凋亡又称为程序性细胞死亡,是机体为维持内环境稳定,由自身遗传基因控制的细胞自主、有序地结束生命周期的过程,涉及一系列基因的激活、表达以及调控等;凋亡不是病理条件下机体损伤的 1 种现象,而是机体为更好地适应生存环境而主动争取的死亡过程^[14]。本研究中的 11 例含抗 CD36 抗体的产妇血清与健康献血员捐献的新鲜单采血小板共孵育,后采用 FITC-Annexin V 标记凋亡的血小板,经流式细胞仪检测发现其中 9 例产妇抗 CD36 抗血清不能诱导 CD36 抗原阳性的血小板凋亡;而剩余 2 例(例 6 和例 8)产妇抗 CD36 抗血清则能诱导 CD36 抗原阳性的血小板凋亡,且与 AB 血清相比,能显著增加血小板凋亡数量,但不能诱导 CD36 缺失的血小板发生凋亡,提示抗 CD36 抗体是通过与 CD36 抗原反应,从而诱导血小板凋亡,加速血小板在体内被清除的过程,参与血小板减少性疾病的病理生理过程。Caspases-3 是凋亡执行蛋白,Caspases-3 一旦被激活则凋亡不可逆转。正常情况下 Caspases-3 以酶原形式存在于胞浆中,在凋亡早期被激活,活化的 Caspases-3 仅存在于凋亡细胞中。经采用人类 Active Caspases-3 ELISA 试剂盒检测,发现与例 8 的抗 CD36 抗体孵育的血小板活化 Caspases-3 含量明显高于对照 AB 血清,提示抗 CD36 抗体的确能促使活化的 Caspases-3 含量增加,从而诱导血小板凋亡的发生,参与血小板清除过程,导致血小板计数下降。然而,本研究也发现,这 11 例抗 CD36 抗体间存在个体差异,仅有 2 例抗 CD36 抗体产生诱导 CD36 抗原阳性的血小板凋亡的现象,推测或许是由于抗体结构或类型的差异,才出现仅有部分抗 CD36 抗体能诱导血小板发生凋亡,对此尚需进一步的实验探讨。

综上,CD36 是一个非常重要的具有免疫原性的抗原,广西壮族妇女通过妊娠途径产生抗 CD36 抗体的高发生率并由此介导新生儿同种免疫血小板减少症,应引起各级医疗卫生机构的临床医师、输血工作者的高度重视,加强对孕产妇 CD36 抗原缺失的检测和临床相关知识的普及,预防抗 CD36 抗体所致的各种血小板免疫异常性疾病的发生。与此同时,深入探索分析 CD36 抗体的结构特征及规律,进一步探讨抗 CD36 抗体诱导血小板凋亡的

机制,为临床提供更多的用于指导抗 CD36 抗体介导的新生儿同种免疫血小板减少症等疾病的诊疗的有益信息,将是我们重要的努力方向。

参考文献

- [1] Le Toriellec E, Muralitharan V, Chadebecq P, et al. New molecular basis associated with CD36-negative phenotype in the sub-Saharan African population[J]. *Transfusion*, 2020, 60(11):2482-2488.
- [2] Liu J, Shao Y, Ding H, et al. Distribution of CD36 deficiency in different Chinese ethnic groups[J]. *Hum Immunol*, 2020, 81(7):366-371.
- [3] Lo SC, Lin KH, Hsieh HH, et al. Genetic variations of CD36 and low platelet CD36 expression—a risk factor for lipemic plasma donation in Taiwanese apheresis donors[J]. *Vox Sang*, 2016, 110(3):236-243.
- [4] 钟周琳, 申卫东, 周燕, 等. 广西地区汉、壮和瑶族人群 CD36 缺失结构实验分析和特征研究[J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(1):14-17.
- [5] 周映君, 韦喜敢, 周吉成, 等. CD36 抗原缺失与血小板输注无效关系的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(5):851-854.
- [6] Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6):620-632.
- [7] De Silva E, Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284:1-11.
- [8] Cohn CS. Platelet transfusion retractoriness; how do I diagnose and manage? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1):527-532.
- [9] 周燕, 李丽兰, 钟周琳, 等. 造血干细胞移植术后抗 CD36 抗体介导的血小板输注无效症和相关病例的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):541-546.
- [10] Wu G, Zhou Y, Li L, et al. Platelet immunology in China: research and clinical applications[J]. *Transfus Med Rev*, 2017, 31(2):118-125.
- [11] Quach ME, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage [J]. *Blood*, 2018, 131(14):1512-1521.
- [12] Lebois M, Josefsson EC. Regulation of platelet lifespan by apoptosis[J]. *Platelet*, 2016, 27(6):497-504.
- [13] Meng X, Liu W, Yang H, et al. Ticagrelor prevents tumor metastasis via inhibiting cell proliferation and promoting platelet apoptosis[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(10):1012-1017.
- [14] 周燕, 吴国光. 血小板凋亡的研究现状及其实验室诊断[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(2):208-212.

(收稿日期:2021-01-11)