

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.10.14

新型冠状病毒肺炎患者血小板参数特征及其生理病理意义*

闫瑞振¹, 张静会¹, 田瑞丽¹, 魏志斌¹, 毛索南措^{2,3}, 岳福仁¹, 宗晓龙^{3,4} (1. 天津市宝坻区人民医院检验科, 天津 301800; 2. 天津医科大学临床医学院, 天津 300270; 3. 天津医科大学第二医院检验科, 天津 300201; 4. 天津市心血管病离子与分子机能重点实验室, 天津 300201)

摘要:新型冠状病毒肺炎(COVID-19)致病机理尚未完全阐明。重症 COVID-19 患者多表现为高炎症、高凝状态, 抗炎、抗凝治疗是临床集束化治疗的重要组成部分。血小板兼具生理止血和免疫调节功能, 在炎症-血栓正反馈调节网络中处于核心位置。诸多临床研究发现血小板计数、血小板反应性、血小板微粒、血小板-白细胞聚集物等参数与 COVID-19 严重程度和预后存在关联。研究发现, 血小板直接或间接参与 COVID-19 的病理进程, 抗血小板治疗有望成为 COVID-19 的辅助治疗手段。该文对 COVID-19 患者血小板参数特征进行综述, 并探讨其潜在的病理生理意义和临床应用价值。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 炎症; 血栓; 血小板; 巨核细胞; 抗血小板治疗

中图分类号: R446

文献标志码: A

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情暴发以来, 相关研究进展迅速, 但其致病机理尚未完全阐明。当前普遍认为, 炎症与血栓交互作用是驱动 COVID-19 进展加重的关键病理机制^[1-3], 尸检发现免疫细胞浸润和微血栓形成是受损肺组织的典型病理特征^[4]。血小板是源自巨核细胞的无核细胞碎片, 其在生理止血、血管新生、组织修复和免疫调节等方面发挥重要作用^[5]。越来越多的证据显示, 血小板能够通过多种机制参与 COVID-19 的发生发展, 实验室血小板参数对 COVID-19 分级诊断和预后评估表现出潜在价值。本文对 COVID-19 患者血小板参数特征进行综述, 并探讨其可能的病理生理意义和潜在的治疗价值。

1 血小板与 SARS-COV-2 感染

血小板来源于巨核细胞, 其体积微小(2~5 μm), 无细胞核, 循环血小板游走于血管内皮表面, 主要发挥生理止血功能。诸多研究表明, 血小板同时具有免疫调节功能, 其直接或间接地参与机体对病原微生物的免疫应答过程^[6]。病毒感染常伴随血小板减少和出血倾向, 在血小板内已经检测到流感病毒、登革热病毒、HIV、肝炎病毒, 可见血小板与多种病毒存在相互作用^[7]。

COVID-19 的致病病原体为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-COV-2), SARS-COV-2 属 β 冠状病毒属, 是蛋白质包裹的单链 RNA 病毒。截止目前, 有两项研究报道在部分患者的血小板胞浆内检测到 SARS-COV-2 病毒^[8,9]。Manne

等^[9]在 2 例新冠肺炎患者的血小板中检测到 SARS-COV-2 病毒 N1 基因的转录表达, Zaid 等^[8]在 11 例 COVID-19 患者(包括 9 例轻症、2 例重症)离体血小板中检测到 SARS-COV-2 病毒 RNA(检测靶点为 E 基因)。但 Bury 等^[10]提取 24 例 COVID-19 患者的血小板, 并未检测到 SARS-COV-2 病毒 RNA。可见, SARS-COV-2 感染血液系统并不是 COVID-19 的普遍事件。

血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是 SARS-COV-2 进入宿主细胞的功能受体, Zhang 等^[11]通过 RT-PCR 和 Western blot 实验在血小板和巨核细胞中检测到 ACE2 及跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)表达, 进一步功能实验表明血小板能感受 SARS-COV-2 刺激, 经 ACE2 下游 MAPK 通路发生活化。但同类研究^[9-10]未检测到血小板有 ACE2 mRNA 和相应蛋白质表达, 一项多组学研究^[12]结果显示, 所有血细胞群中 ACE2 mRNA 含量均低于检测下限。总之, SARS-COV-2 能否直接感染血小板, 以及其进入血小板的机制和可能的病理生理作用仍有待进一步研究。

2 血小板参数与 COVID-19 的关联

2.1 血小板计数 血小板计数减少(thrombocytopenia, TCP)是病毒感染的常见现象, 一项纳入 24 项研究包括 5 637 例患者的荟萃分析显示, 住院 COVID-19 患者 TCP 发生率为 12.4%(95%CI: 7.9%~17.7%), 且 TCP 与 COVID-19 严重程度和预后相关($OR = 3.49$; 95%CI: 1.57~7.78)^[13]。多因素研究提示, TCP 是 COVID-19 进展加重的独立危险因素

* 基金项目: 天津市卫生健康科技项目(KJ20092); 天津医科大学第二医院青年科研基金(2019ydey28)。

作者简介: 闫瑞振, 1983 年生, 女, 主管技师, 大学本科, 主要从事临床检验血液学及血栓与止血研究。

通信作者: 宗晓龙, 副主任技师, E-mail: freedomzxl@163.com; 岳福仁, 副主任技师, E-mail: yuefr1972@126.com。

素^[14]。国内学者^[15]提出,病毒性脓毒症可能是严重 COVID-19 的主要病理机制。TCP 与脓毒症不良结局密切相关,进行性血小板减少与脓毒症 28 天预后密切相关^[16]。与之类似,Chen 等^[17]对 271 例 COVID-19 患者回顾研究发现,迟发性血小板减少(出现症状 14 d 后 $PLT < 125 \times 10^9/L$)与较长的住院时间和较高的死亡率相关。

COVID-19 并发 TCP 的机制可能是多元的。首先,重症 COVID-19 患者表现为高炎症、高凝状态,因此 TCP 可能首先归因于血小板消耗过多。其次,病毒感染会导致巨核细胞凋亡,尽管目前没有确凿证据证实 SARS-COV-2 会感染造血系统,但小样本量研究发现 COVID-19 患者骨髓巨核细胞成熟障碍,产板型巨核细胞减少,类似于特发性血小板减少(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)的骨髓象^[17]。有意思的是,一系列病例报道提出 COVID-19 与 ITP 发病或复发存在关联^[13],提示 TCP 也可能归因于抗病毒抗体与造血细胞或血小板的交叉反应。以上研究提示,COVID-19 继发 TCP 时,临床应给予重视并考虑血小板减少程度和动态变化,同时应进行必要的鉴别诊断,以启动针对性治疗。

2.2 血小板反应性 血小板减少、凝血酶原时间延长、D-二聚体升高是严重 COVID-19 的实验室参数特征,提示重症患者处于高凝状态^[18]。研究发现,COVID-19 患者血小板活性水平上调,血小板活化标志物 CD62P、CD63 表达上调,血浆血栓素 B2(thromboxane B2, TxB2)、可溶性 CD40L(soluble CD40 ligand, sCD40L)水平升高,重症病例气管抽吸物血小板 4 因子(platelet factor 4, PF4)含量升高^[19-22]。与上述研究结果一致,蛋白质组学和 RNA 测序结果也支持 COVID-19 时血小板高反应性^[12,23]。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是血液常规参数,可作为血小板活化的替代标志物,大血小板含有更多的致密颗粒、能够释放更多的血栓素 A2,具有更强的促凝活性^[24]。研究显示,MPV 与 COVID-19 合并血栓事件和死亡率相关^[22]。需要指出,当前实验室间 MPV 检测结果可比性仍不明确,一定程度限制了该指标在临床的推广应用。

血小板-白细胞聚集物(platelet-leukocyte aggregates, PLAs)是血小板活化的标志物,换言之,血小板活化后一个重要结果是在粘附分子介导下与中性粒细胞或单核细胞接触聚集。研究显示,活化血小板能够诱导中性粒细胞形成中性粒细胞胞外诱捕网(netrophil extracellular nets, NETs),后者被发现是 COVID-19 患者血栓的主要组成成份^[2]。组织因子(tissue factor, TF)是外源凝血途径的启动因子,TF 大量释放是弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的关键病理机制^[25]。Hottz 等^[26]研究发现,重症 COVID-19 患者血小板-单核细胞聚集物水平上调,且与单核细胞 TF 表达量呈正相关,离体实验证实 COVID-19 患者血小板能够经 P 选择素和 $\alpha IIb/\beta 3$ 信号通路诱导单核细胞 TF 表达上调。随着越来越多的证据支持血小板高反应性与 COVID-19 的关联,抗血小板治疗有望成为 COVID-19 的辅助治疗手段。

2.3 血小板微粒 除细胞间直接接触外,血小板与免疫细胞通讯的另一种重要方式是释放血小板微粒(platelet micro-

particles, PMPs)。PMPs 含有大量源自亲代血小板的炎症介质,包括 IL-1 β 以及热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)、高迁移率蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB-1)等损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)分子^[6]。Zaid 等^[8]研究发现,COVID-19 患者血浆 PMPs 数量显著高于健康对照,提示病毒感染伴随血小板活化和 PMPs 释放。然而,该研究同时发现重症患者 PMPs 水平显著低于轻症人群。这一方面可能归因于重症组血小板计数较低,另一方面作者发现 PMPs 水平与炎症指标 CRP 呈负相关,提示炎症环境下组织器官对 PMPs“截获”增多。与之类似,来自脓毒症的研究发现,死亡病例 PMPs 水平显著低于生存组^[27],脓毒症休克患者通常伴随血小板计数和功能的三重耗竭^[28]。

炎症会导致血小板数量和功能波动,而新生血小板代偿性加速释放能够维持机体血小板数量和功能稳态,这也能够解释一些早期横断面研究观察到重症 COVID-19 患者炎症指标和血小板数量同步升高^[29-30],而一些表现为炎症持续放大、宿主反应失调的 COVID-19 死亡病例通常伴随进行性血小板减低^[31]。炎症诱导血小板新生的经典通路为 IL-6/MPO 信号轴^[32],新近研究^[33]发现,在炎症环境下, PMPs 能够渗入骨髓,诱导巨核细胞发育和血小板生成。因此,重度感染继发血小板减少,可能既是 PMPs 减少的原因也是 PMPs 减少的结果。此外, PMPs 对损伤组织具有天然归巢能力,因此成为靶向给药的候选载体。Li 等^[34]用装配有抗 IL-1 β 中和抗体的 PMPs 治疗急性心肌梗死,发现 PMPs 能够靶向小鼠心脏损伤部位,保护心肌细胞,该策略对肺损伤是否有效值得进一步研究。

2.4 巨核细胞 巨核细胞是由造血干细胞分化而来的产血小板细胞,其胞体巨大,每个巨核细胞可产生约 2 000 个血小板。2017 年 Lefrançois 等^[35]应用活体荧光成像技术在小鼠肺脏微血管中观测到大量巨核细胞,这些细胞在肺血管中游走并释放血小板,肺部产生的血小板约占全身血小板的 50%。既往研究显示,肺部疾病,包括肺癌^[36]和弥漫性肺损伤^[37]与肺组织巨核细胞增多存在关联。进行性肺损伤导致呼吸衰竭是 COVID-19 的主要死因,尸检发现 COVID-19 病例肺组织巨核细胞数量可增多至 10 倍以上^[38]。

巨核细胞胞浆释放血小板后,仅残留一细胞核,称为裸核型巨核细胞。Roncati 等^[39]发现,COVID-19 患者肺部和骨髓裸核型巨核细胞增多,提示巨核细胞发育和血小板生成加速。单细胞转录组学研究^[12]对此提供了进一步的证据,该研究发现在 COVID-19 病程中,循环巨核细胞比例显著升高且与炎症水平正相关。此外,巨核细胞干扰素受体基因 *IFITM3*、*IFIT2* 和 *IFITM2* 在炎症期表达上调,提示巨核细胞能够响应干扰素介导的抗病毒反应,具有 *IFITM3* 纯合子突变个体的巨核细胞更容易受登革热病毒感染^[40]。

综合上述证据,COVID-19 患者肺组织及循环巨核细胞增多可能是炎症刺激下的一种免疫反应,而这种反应失调导致大量新生血小板释放至内皮损伤部位,进而导致血栓形成。巨核细胞可能在 COVID-19 发病机制中扮演重要角色,但当前尚缺乏便捷的方法用于巨核细胞的常规检测,实

验技术的开发对该领域进步至关重要。

3 小结与展望

巨核细胞和血小板的免疫细胞属性日趋明确,二者在 COVID-19 病理进程中反应失调会表征为血小板参数的异常变化。本文梳理了血小板相关参数与 COVID-19 疾病的关联,探讨其生物学原理和潜在的临床应用方向(见表 1)。需

要指出,文中所列参数除 PLT、MPV 和 PLR 外,多数在医学实验室尚未常规开展,因此,引证证据多来源于小样本探索性研究。这些参数在临床应用之前,仍需获得高质量证据的进一步支持。从检测技术角度来看,尽管流式细胞术、测序技术和蛋白质组学技术已相当成熟,但其检测成本较高不适合用于常规检测,而基于 ELISA 或免疫磁珠技术检测血小板分泌蛋白可能具有更大的开发应用前景。

表 1 血小板参数与 COVID-19 的关联及潜在应用方向

血小板参数	检测方法	样本	主要结果/结论	潜在应用方向
PLT ^[8,13-14,17,19]	血细胞计数	外周血	重症 vs 非重症: ↓ 死亡 vs 生存: ↓	分级诊断,病情监测,预后评估
PLR ^[8]	血细胞计数	外周血	重症 vs 非重症: ↓	分级诊断
MPV ^[22]	血细胞计数	外周血	MPV 与 COVID-19 血栓事件或全因死亡率相关 (OR = 2.17, 95% CI: 1.22 ~ 4.15)	血栓风险预警 预后评估
PLAs ^[9,19,26]	流式细胞术	外周血	COVID-19 vs 健康对照: ↑ 死亡 vs 生存: ↑	分级诊断,预后评估
PMPs ^[8,19]	流式细胞术	乏血小板血浆	COVID-19 vs 健康对照: ↑	抗血小板治疗监测
sCD40L ^[8,20-22]	ELISA	离体血小板	COVID-19 vs 对照: ↑	病情监测
TxB2 ^[8,22]	免疫磁珠	或血浆		抗血小板治疗监测
PF4 ^[8]				
血清素 ^[8]				
PDGF ^[19,20]				
sP 选择素 ^[21,22]				
血小板聚集率 ^[9]	光学比浊法	离体血小板	COVID-19 vs 对照: ↑	抗血小板治疗监测
转录组 ^[9]	RNA 测序	离体血小板	COVID-19 vs 健康对照: 2 256 ~ 3 090 个差异基因	病生理机制研究
蛋白质组学和代谢组学 ^[23]	LC-MS/MS	血清	基于组学数据诊断模型对鉴别重症与非重症的 AUC = 0.957	结合机器学习算法构建诊断模型
循环巨核细胞 ^[9]	单细胞测序	外周血	COVID-19 vs 对照: ↑	病生理机制研究
巨核细胞 ^[28,39]	尸检/活检	肺组织	COVID-19 vs 对照: ↑	血栓风险预警、肺损伤评分

注:PLT,血小板计数;PLR,血小板淋巴细胞比值;PMPs,血小板微粒;PLAs,血小板-白细胞聚集体;sCD40L,可溶性 CD40 配体;TxB2,血栓素 B2;PF4,血小板 4 因子;PDGF,血小板衍生长因子;LC-MS/MS,液相色谱串联质谱。

4 参考文献

[1] Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(2): 545-567.

[2] Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy[J]. *Circulation*, 2020, 142(12): 1176-1189.

[3] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(10): 581-589.

[4] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1135-1140.

[5] Portier I, Campbell RA. Role of platelets in detection and regulation of infection[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 70-78.

[6] 宗晓龙, 李真玉, 谷雅君, 等. 血小板参与免疫炎症反应的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(4): 313-320.

[7] Li C, Li J, Ni H. Crosstalk between platelets and microbial pathogens[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1962.

[8] Zaid Y, Puhm F, Allaey I, et al. Platelets can associate with SARS-CoV-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19[J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1404-1418.

[9] Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1317-1329.

[10] Bury L, Camilloni B, Castronari R, et al. Search for SARS-CoV-2 RNA in platelets from COVID-19 patients[J]. *Platelets*, 2021, 32(2): 284-287.

[11] Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 120.

[12] Bernardes JP, Mishra N, Tran F, et al. Longitudinal multi-omics analyses identify responses of megakaryocytes, erythroid cells, and plasmablasts as hallmarks of severe COVID-19[J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1296-1314.e9.

[13] Zong X, Gu Y, Yu H, et al. Thrombocytopenia is associated with COVID-19 severity and outcome: an updated meta-analysis of 5 637 patients with multiple outcomes[J]. *Lab Med*, 2021, 52

- (1): 10-15.
- [14] Bi XJ, Su ZX, Yan HX, *et al.* Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count[J]. *Platelets*, 2020, 31(5): 674-679.
- [15] Li H, Liu L, Zhang D, *et al.* SARS-CoV-2 and viral Sepsis: observations and hypotheses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1517-1520.
- [16] 宗晓龙, 韩悦, 李婉秋, 等. 血小板数量动态变化对脓毒症预后预测价值的初步探讨[J]. *天津医药*, 2020, 48(10): 982-986.
- [17] Chen W, Li Z, Yang B, *et al.* Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2): 179-184.
- [18] 滕毅, 乔卿华, 仲爱芳, 等. 新型冠状病毒肺炎疾病进展相关实验室标志物的应用[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(6): 412-413.
- [19] Taus F, Salvagno G, Canè S, *et al.* Platelets promote thromboinflammation in SARS-CoV-2 pneumonia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(12): 2975-2989.
- [20] Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, *et al.* Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(1): 55-66.
- [21] Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(8): e575-e582.
- [22] Barrett TJ, Lee AH, Xia YH, *et al.* Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7): 945-947.
- [23] Shen B, Yi X, Sun Y, *et al.* Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 59-72.e15.
- [24] Salamanna F, Maglio M, Landini MP, *et al.* Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) [J]. *Platelets*, 2020, 31(5): 627-632.
- [25] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1): 1-16.
- [26] Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, *et al.* Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1330-1341.
- [27] Puskarich MA, Cornelius DC, Bandyopadhyay S, *et al.* Phosphatidylserine expressing platelet microparticle levels at hospital presentation are decreased in Sepsis non-survivors and correlate with thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2018, 168: 138-144.
- [28] Fogagnolo A, Taccone FS, Campo G, *et al.* Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: a proof-of-concept study [J]. *Platelets*, 2020, 31(5): 652-660.
- [29] Huang CL, Wang YM, Li XW, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [30] Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [31] Koupenova M, Freedman JE. Platelets and COVID-19: inflammation, hyperactivation and additional questions [J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1419-1421.
- [32] Kaser A, Brandacher G, Steurer W, *et al.* Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin; role in inflammatory thrombocytosis [J]. *Blood*, 2001, 98(9): 2720-2725.
- [33] French SL, Butov KR, Allaeys I, *et al.* Platelet-derived extracellular vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3011-3023.
- [34] Li ZH, Hu SQ, Huang K, *et al.* Targeted anti-IL-1 β platelet microparticles for cardiac detoxing and repair [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(6): eaay0589.
- [35] Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, *et al.* The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors [J]. *Nature*, 2017, 544(7648): 105-109.
- [36] Huang WZ, Zhao S, Xu W, *et al.* Presence of intra-tumoral CD61 + megakaryocytes predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(4): 323-331.
- [37] Mandal RV, Mark EJ, Kradin RL. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 327-331.
- [38] Valdivia-Mazeyra MF, Salas C, Nieves-Alonso JM, *et al.* Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature [J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(3): 487-496.
- [39] Roncati L, Ligabue G, Nasillo V, *et al.* A proof of evidence supporting abnormal immunothrombosis in severe COVID-19: naked megakaryocyte nuclei increase in the bone marrow and lungs of critically ill patients [J]. *Platelets*, 2020, 31(8): 1085-1089.
- [40] Campbell RA, Schwertz H, Hottz ED, *et al.* Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3 [J]. *Blood*, 2019, 133(19): 2013-2026.

(收稿日期: 2021-03-22)

(本文编辑: 王海燕)