

## 血栓与止血领域精准医学发展现状与趋势

王兆铖

### Current state and trend of precision medicine in thrombosis and hemostasis Wang Zhaoyue

Corresponding author: Wang Zhaoyue, Key Lab of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: zwang11@sina.com

随着人类基因组计划的完成以及近十年来基因组测序技术、蛋白质组学技术与大数据科学的迅速发展,人们已发现了某些肿瘤与其他疾病的基因改变并开发出一批靶向药物或治疗方法;同时根据个体基因差异与环境因素的影响,制定出个性化治疗方案。这使得某些肿瘤与遗传性疾病成为可治之症。美国国家研究委员会于 2011 年首先提出精准医学(precision medicine)的概念,2015 年美国奥巴马宣布启动精准医学新计划<sup>[1]</sup>。这将极大地提高疾病诊断与防治的针对性和有效性。精准医学涉及基础与临床的多个学科,本文仅介绍精准医学在血栓与止血领域的发展现状与趋势。

#### 一、抗凝药物与抗血小板药物的个体化治疗

动脉与静脉血栓性疾病患者均需按不同情况选用抗栓药物进行治疗或预防,但不同患者对药物治疗的效果及反应往往有明显的差异,这除了与患者年龄、体重、病情、食物、合并用药等因素有关外,某些基因的多态性也起着重要的作用。随着药物基因组学的发展,相关基因多态性检测已应用于临床,使个体化治疗成为可能,从而提高了药物治疗的效果并减少了出血危险。

1. 华法林的个体化治疗:华法林是目前最常用的抗凝药物,主要用于静脉血栓栓塞(VTE)的治疗以及心房颤动与心脏机械瓣膜置换后血栓的预防。华法林的最大缺点是治疗窗很窄,而且个体对药物的反应差异很大,有效剂量可相差 10 倍以上,临床上需监测国际正常化比值(INR),只有维持 INR 2~3 才能达到治疗效果并防止出血。华法林是维生素 K 环氧化物还原酶竞争性抑制剂,通过阻断维生素 K 依赖性凝血因子的 $\gamma$ -羧基化而发挥抗凝作用。这个作用受维生素 K

环氧化物还原酶复合体亚单位 1 基因(VKORC1)的影响。VKORC1 基因启动子区 G1439A 多态性影响转录活性,1439A 基因型的转录活性低,维生素 K 环氧化物还原酶的合成减少,导致对华法林的敏感性增高。临床上 1639G 基因型患者所需的治疗剂量为 1639A 基因型患者的 3 倍<sup>[2]</sup>。另一方面,华法林在肝脏主要经细胞色素 P450 酶系统中的 CYP2C9 代谢,后者的基因多态性与酶的活性有关。CYP2C9\*1 型作用较强。CYP2C9\*2 型与 CYP2C9\*3 型患者对华法林代谢缓慢,使 INR 值增高,容易发生出血等不良反应。多个变量模式的分析显示,这两种基因的多态性<sup>[3]</sup>在影响华法林剂量的原因。基因分型可指导临床用药。美国基因抗凝分类研究组将 1 015 例 VTE 或心房颤动患者分别按照基因型与临床判断决定华法林剂量,结果两组达 INR 治疗比值的时间无明显差异,但基因型组的出血事件发生率明显低于临床组<sup>[4]</sup>。欧洲抗凝药物基因组学研究组的研究提示,按基因型确定剂量比标准剂量更易达到所需的 INR 值,很少发生 INR $\geq$ 4 的情况<sup>[5]</sup>。国内学者研究发现,30.2%、7.0%、2.8%、3.6%华法林个体剂量差异分别和 VKORC1-1639G>A、CYP2C9 1075A>C、CYP4F2 rs2108622、EPHX1 rs2292566 基因多态性有关<sup>[6]</sup>。目前基因分型的研究结果尚不完全一致,但对特殊人群(老年、联合抗血小板药物治疗、有出血史)有可能提高治疗效果并减少出血危险。

2. 抗血小板药抵抗的药物基因组学:抗血小板药主要用于防治心血管疾病与血栓栓塞,最常用的药物为阿司匹林和氯吡格雷。患者对抗血小板药的反应有很大的个体差异,表现为对体外血小板聚集未能充分抑制和(或)未达到预期治疗效果。这种现象称为抗血小板药抵抗,后者受多种因素的影响,至少部分原因与遗传因素有关。

(1) 氯吡格雷抵抗:氯吡格雷抵抗相当常见,4%~30%的患者服药后血小板仍呈高反应性或仍发生血栓事件。氯吡格雷在体外无抗血小板作用,在体内肝脏细胞色素 P450 酶系统多种酶(主要为 CYP2C19)的作用下,经两次代谢,15% 转变成有活性的硫醇代谢物,另外 85% 经羧酸酯酶(CES1)降解为无活性的羧酸衍化物。血液中有活性的氯吡格雷代谢物与血小板表面 P2Y<sub>12</sub> 受体不可逆性结合,抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集与活化。在 CYP2C19 基因变异中,CYP2C19\*2 是在 5 号外显子产生 1 个新的裂解位点,使编码的蛋白合成提前终止与功能缺失,CYP2C19\*17 可促进转录过程<sup>[7]</sup>。临床研究显示,CYP2C19\*2 携带者服用氯吡格雷后血小板仍呈活化状态,聚集反应强,心脏缺血置入冠脉支架患者血栓事件的发生率比 CYP2C19\*1 携带者增高 3 倍<sup>[8]</sup>,但在房颤与非 ST 段升高的心肌梗死患者未证实相同的结

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.020

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:王兆铖,Email:zwang11@sina.com

果。此外,有人提出CYP2C19\*17患者对氯吡格雷敏感性增高,容易发生出血,但也有不同的报告。造成结果矛盾的原因可能是一些研究只做了单项基因多态性检测,没有考虑到多种多态性同时存在时相互抵销的作用<sup>[9]</sup>。

氯吡格雷在十二指肠吸收,受ABCB1基因编码的多药耐药蛋白1(MDR1)调节,后者将吸收的氯吡格雷转送至肠腔排泄。ABCB1基因有C3435T多态性,3435T增加MDR1的表达与氯吡格雷的排出,降低药物在体内的水平。急性冠脉综合征与经皮冠脉介入治疗患者如为3435T等位基因纯合子,用氯吡格雷治疗后发生各种事件(包括血管原因的死亡、心肌梗死与卒中)的危险性较对照组高72%<sup>[10]</sup>。

近年来临床已开始应用新一代P2Y<sub>12</sub>抑制剂普那格雷(Prasugrel)与替格瑞洛(Ticagrelor)。与氯吡格雷相比,大部分普那格雷分子能转变为有抗血小板活性的成分,但仍可受CYP2C19\*2与CYP2C19\*17等基因多态性影响。替格瑞洛的分子结构为非噻唑吡啶类药物,能直接可逆性地抑制血小板活化,不受细胞色素P450酶系统的影响。因此,对伴有CYP2C19\*2等位基因的心血管疾病患者需要用替格瑞洛代替氯吡格雷。Roberts等<sup>[11]</sup>报告,CYP2C19\*2等位基因阳性心血管疾病患者用替格瑞洛治疗后不出现血小板高活性的现象,而30%用氯吡格雷治疗的患者呈现持续的血小板高活性状态。Xie等<sup>[12]</sup>最近报告,冠心病患者接受支架置入时检测CYP2C19基因多态性可以降低支架血栓、心肌梗死的发生率。

(2)阿司匹林抵抗:阿司匹林不可逆地抑制花生四烯酸代谢途径的环氧化酶1(Cox1),通过减少血栓烷A<sub>2</sub>生成而抑制血小板活化。实验室检查与临床分析显示,6%~60%的患者有阿司匹林抵抗,其中大多数是依从性差、未持续服药所致。阿司匹林可抑制99%以上的血小板Cox1,但少数患者表现Cox1非依赖性途径的抵抗并有家族性特点,提示与基因变化有关。但国内研究显示,COX-1基因C50T、COX-2基因G765C多态性与阿司匹林抵抗的发生无明显相关性,也不影响阿司匹林对血小板的反应性<sup>[13]</sup>。全基因组相关分析(GWAS)可检测到丁酰胆碱酯酶基因多态性(rs6445035),该酶存在于血浆与红细胞内,可水解阿司匹林。rs6445035多态性增强了酶的活性,可部分解释阿司匹林抵抗的原因。此外,血小板PEAR1基因多态性以及糖蛋白(GP)Ib、IIb与IIIa基因多态性也可能影响阿司匹林对血小板功能的抑制作用<sup>[9]</sup>。

## 二、血栓与止血领域的靶向药物治疗

靶向治疗是在细胞分子水平上针对已经明确的致病位点的药物治疗,其优点是特异性高、不良反应较少。

1. 新一代抗凝治疗:肝素类与华法林用于防治血栓栓塞性疾病已有60年的历史,但这些药物都是影响某一凝血途径的多个凝血因子,安全范围较窄,个体差异大,易产生出血等不良反应。新的抗凝药物靶向作用于单个凝血因子并具有可预测的量效关系,已被FDA批准用于深静脉血栓栓塞的防治以及非瓣膜心房颤动卒中的预防。

(1)因子Xa直接抑制剂:利伐沙班、阿哌沙班与依度沙班是口服给药的因子Xa直接抑制剂,不依赖抗凝血酶,可直接与因子Xa活性部位结合。这类药物在口服后1~4h血浓度即可达到高峰,比华法林(2~8h)能更早发挥抗凝作用。口服的因子Xa直接抑制剂另一优点是药代动力学稳定,不受食物或其他药物干扰,出血危险性减小,不需要常规的抗凝活性监测。利伐沙班比低分子肝素能更有效地预防手术后深静脉血栓(DVT)的发生,终点事件(DVT、肺栓塞与各种原因死亡)减少了49%,而出血危险未见增加<sup>[14]</sup>。

(2)达比加群酯:达比加群酯是口服给药的凝血酶直接抑制剂,在体内迅速经脂酶水解后转变为活性形式,能竞争与可逆地结合凝血酶。达比加群酯对血浆游离的以及与纤维蛋白结合的凝血酶均有灭活作用,减少了纤维蛋白凝块形成与血小板聚集,但不影响出血时间与INR值。大量随机对照的临床研究表明,达比加群酯比华法林可减少颅内出血、肺栓塞与心肌梗死的发生率,与低分子肝素相比同样有效,使用更加方便,安全范围较宽,不需要实验室监测<sup>[14]</sup>。

新一代的抗凝药物具有特异性高与安全方便的优点。美国胸科医师协会(ACCP)2016年第10版指南明确建议DVT或肺栓塞的非肿瘤患者使用达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班而不用维生素K拮抗剂<sup>[15]</sup>。

2. 血小板膜糖蛋白IIb-IIIa阻滞剂:血小板活化时血小板膜GP IIb-IIIa的构形改变,暴露出纤维蛋白原受体,与纤维蛋白原结合,最终导致血小板聚集和血栓形成。阻断纤维蛋白原受体的作用就可以直接、完全地阻断血小板聚集,抑制血栓的形成。这些药物包括抗GP IIb-IIIa复合物单克隆抗体(如阿昔单抗)、合成多肽(如埃替非巴肽)和一些与RGD结构类似的小分子非肽物质(如替罗非班)。抗GP IIb-IIIa复合物主要用于预防经皮冠状动脉手术或急性心肌梗死溶栓后的血管再闭塞,可提高闭塞血管的血流完全恢复率并减少心血管事件的发生率<sup>[16]</sup>。

3. 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的靶向治疗:TTP的发病机制是由于血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)先天性或免疫性缺乏,使血浆中超大分子的血管性血友病因子(VWF)不能降解为正常分子量的VWF,增强与血小板结合能力,促进血小板聚集、血栓形成与微血管病性溶血。血浆置换使TTP的病死率从90%降低至15%,是目前的主要治疗方法。VWF分子结构的A1区与血小板GP I b结合;抗VWF分子A1区的单克隆抗体可变区单抗caplacizumab可以阻断VWF与血小板GP I b结合,其安全性与有效性已在获得性TTP的动物(狒狒)实验中得到证实。最近Peyvandi等<sup>[17]</sup>报告,血浆置换与caplacizumab联合治疗可使TTP患者的恢复时间缩短39%,血小板计数迅速升高至正常范围,仅少数人有轻度出血表现。此外,N-乙酰-半胱氨酸(N-Acetylcysteine)有水解大分子VWF的作用。Cabanillas等<sup>[18]</sup>报告了1例经血浆置换、糖皮质激素与利妥昔单抗治疗后仍多次复发的顽固性TTP患者,在接受N-乙酰-半胱氨酸治疗后获得完全缓解。这些研究为TTP提供了新

的治疗方法。

### 三、遗传性血栓与止血疾病的基因研究与基因治疗

1. 血友病的基因治疗:血友病是一种由于因子Ⅷ或因子Ⅸ缺乏导致的遗传性出血性疾病,目前主要通过输注因子Ⅷ或因子Ⅸ制剂治疗与预防出血。血友病是单基因疾病,理想的办法通过基因治疗使患者自身获得生成凝血因子的能力,从而达到彻底治愈血友病的目的。长期以来,国内外学者做了大量基础与临床研究,采用逆转录病毒载体、慢病毒载体、腺病毒载体与腺相关病毒载体,将相关的基因转入各种靶细胞。血友病A的基因治疗在动物实验中已获得完全成功,在血友病B患者也取得重要进展:患者血液中表达的凝血因子Ⅸ达到治疗水平并持续2年以上,且未产生凝血因子Ⅸ抑制物<sup>[19]</sup>。目前的主要问题是病毒的衣壳蛋白可能导致抗体产生,表达的凝血因子也可能产生相应的抗体<sup>[20]</sup>。此外,凝血因子Ⅶ缺乏的基因治疗最近在小鼠与犬的实验中也获得成功<sup>[21]</sup>。

2. 遗传性血小板病的基因研究与基因治疗:遗传性血小板病是一类少见而复杂的出血性疾病,包括血小板膜糖蛋白缺陷、血小板贮存颗粒缺乏、血小板信号转导和血小板凝血活性异常。以往人们只对 Bernard-Soulier 综合征与血小板无力症等少数疾病的分子机制有所了解。近十余年来,随着分子技术及基因诊断技术的发展,多种遗传性血小板疾病的分子机制已逐渐阐明,如灰色血小板综合征的NBEAL2基因突变、血小板减少症的ANKRD 5'-UTR基因突变、Scott综合征的TMEM16F基因突变以及一种新的常染色体显性遗传性巨大血小板减少症的ACNT1基因突变。某些疾病的发生需两种基因变异同时存在。人们还确定了MYH9相关疾病不同类型与基因异常的位置有关<sup>[22]</sup>。这对于遗传性疾病的诊断与治疗具有重要的意义。遗传性血小板病的治疗以血小板替代治疗为主,少数严重出血的患者可考虑骨髓移植,基因治疗尚处于启动阶段。Wiscott-Aldrich综合征(WAS)动物实验已获得成功。Mukherjee等<sup>[23]</sup>采用逆转录病毒载体治疗了10例WAS患者,有2例表现为血小板增多,同时出血、湿疹与感染症状得到改善。

3. 血栓性疾病的转基因治疗:血栓的发生与血管-凝血-纤溶系统的多种成分有关。有人设想通过基因治疗提高保护性因子的浓度,重新恢复促血栓与抗血栓因子之间的平衡而达到防治血栓的目的。前列环素合成酶、一氧化氮合酶、血栓调节蛋白(TM)、组织因子途径抑制物(TFPI)与组织型纤溶酶原激活酶(t-PA)等作为目标基因的转基因治疗尚处于动物实验阶段。

4. 新的基因治疗技术:近年来基因治疗技术有了很多突破性的新进展。在因错义突变出现提前的裂解位点与翻译错误时,可用合成的短反义核苷酸封闭,从而恢复基因功能。对外显子-内含子连接位点前的单碱基无义突变导致的mRNA降解,可用Ataluren(PTC124)恢复基因功能,该药物已被欧盟批准用于杜氏肌萎缩症<sup>[24]</sup>。CRISPR/Cas9基因编辑技术利用RNA引导的核酸内切酶Cas9,通过RNA-DNA

杂合来特异性地切割基因组序列实现对特定DNA片段的敲除或加入,已在某些病毒感染与肿瘤的治疗上获得成功。这些新的基因治疗技术也可能用于血栓与止血领域某些遗传性疾病的基因治疗<sup>[25]</sup>。最近韩春雨研究团队利用格氏嗜盐碱杆菌的Argonaute结合单链DNA,通过切割靶DNA来实现DNA引导的基因组编辑<sup>[26]</sup>,进一步提高了基因技术的特异性与敏感性,是我国具有独立知识产权的一项重大创新。

### 四、结语

精准医学以遗传和基因组的信息为基础,综合患者的基因变异、环境以及生活方式,制定特异与个体化的治疗和预防方法,其目的是达到疗效最大化和不良反应最小化,并减轻患者的痛苦和经济负担。但目前能做到精准医疗的疾病并不多,很多疾病的发病原理与基因改变有待进一步探索,部分疾病仍缺乏特效药物。精准医学的费用昂贵,目前我国还很少能自主生产有关的仪器设备与药物。我国已将精准医学列为重点项目,以进一步促进我国医学事业的发展。血液系统(包括血栓与止血)的单基因遗传性疾病是基因治疗的热点。心脑血管疾病是当前医学最重要的问题之一,不同人种的相关基因多态性以及药物治疗的敏感性有明显差异<sup>[8]</sup>,但目前国人的资料还很少。加强新的基因检测技术、CRISPR基因编辑与靶向药物研究,将对疾病诊断、治疗与预防水平的提高具有重大意义。

### 参考文献

- [1] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (9):793-795. doi: 10.1056/NEJMp1500523.
- [2] Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25 (1):33-41. doi: 10.1016/j.tcm.2014.09.001.
- [3] The international Warfarin pharmacogenetics consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (8):753-764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329.
- [4] Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24):2283-2293. doi: 10.1056/NEJMoa1310669.
- [5] Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24):2294-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386.
- [6] 张海燕, 罗万慰, 方焕荣, 等. VKORC1、CYP2C9、CYP4F2、EPHX1基因多态性对华法林剂量的影响[J]. *中国药房*, 2012, 23(34):3201-3205. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2012.34.12.
- [7] Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(2):236-242. doi: 10.1038/clpt.2008.20.
- [8] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following

- percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (8):916-922. doi: 10.1093/eurheartj/ehp041.
- [9] Beitelshes AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8:43-61. doi: 10.2147/PGPM.S52900. eCollection 2015.
- [10] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9749):1312-1319. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.
- [11] Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9827):1705-1711. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5.
- [12] Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):3736-3740. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.014.
- [13] 池万章, 易兴阳, 周强, 等. 脑梗死患者阿司匹林抵抗及相关基因多态性研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2013, 13(6):429-432. doi: 10.3969/j.issn.1009-816X.2013.06.02.
- [14] Green B, Mendes RA, Van der Valk R, et al. Novel anticoagulants - an update on the latest developments and management for clinicians treating patients on these drugs [J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, Mar 29. doi: 10.1111/jop.12441.
- [15] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [16] De Felice F, Tomassini F, Fiorilli R, et al. Effect of abciximab therapy in patients undergoing coronary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock [J]. *Circ J*, 2015, 79(7):1568-1574. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0053.
- [17] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6):511-522. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.
- [18] Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-Acetylcysteine for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: more evidence of a promising drug [J]. *Am J Ther*, 2015 Dec 29.
- [19] Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25):2357-2365. doi: 10.1056/NEJMoa1108046.
- [20] George LA, Fogarty PF. Gene therapy for hemophilia: past, present and future [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(1):46-54. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.10.002.
- [21] Marcos-Contreras OA, Smith SM, Bellinger DA, et al. Sustained correction of FVII deficiency in dogs using AAV-mediated expression of zymogen FVII [J]. *Blood*, 2016, 127(5):565-571. doi: 10.1182/blood-2015-09-671420.
- [22] Noris P, Balduini CL. Inherited thrombocytopenias in the era of personalized medicine [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2):145-148. doi: 10.3324/haematol.2014.122549.
- [23] Mukherjee S, Thrasher AJ. Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects [J]. *Gene*, 2013, 525(2):174-181. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.098.
- [24] Ryan NJ. Ataluren: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(14):1709-1714. doi: 10.1007/s40265-014-0287-4.
- [25] Pellagatti A, Dolatshad H, Yip BH, et al. Application of genome editing technologies to the study and treatment of hematological disease [J]. *Adv Biol Regul*, 2016, 60:122-134. doi: 10.1016/j.jbior.2015.09.005.
- [26] Gao F, Shen XZ, Jiang F, et al. DNA-guided genome editing using the *Natronobacterium gregoryi* Argonaute [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, May 2. doi: 10.1038/nbt.3547.

(收稿日期:2016-04-18)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部