

• 论 著 •

初治急性髓系白血病患者 MDR1 和 BAALC 基因的表达情况 及其与预后的关系分析

高 莉, 杨 静

(雅安市人民医院血液肿瘤科, 四川雅安 625000)

摘 要:目的 分析初治急性髓系白血病(AML)患者多药耐药蛋白 1(MDR1)和脑和急性白血病胞质(BAALC)基因的表达情况及其与预后的关系。方法 选取 100 例成人初治 AML 患者为研究对象,均接受蒽环类药物诱导化疗联合阿糖胞苷等治疗,检测 MDR1 和 BAALC 基因表达水平,分析其表达水平与 AML 患者临床特征、遗传学分型、治疗疗效及预后的关系。结果 MDR1 基因和 BAALC 基因高、低表达患者白细胞、血红蛋白、血小板等临床特征比较差异不显著($P>0.05$)。不同染色体危险度分层患者 MDR1 基因表达水平比较有显著差异($P<0.05$),BAALC 基因表达水平比较无统计学意义($P>0.05$)。经化疗干预后,MDR1 基因高表达患者 CR 率 60.78%显著低于 MDR1 基因低表达 87.76%($P<0.05$),BAALC 基因高表达患者 CR 率 67.31%略低于 MDR1 基因低表达 81.25%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。MDR1 基因高、低表达患者中位 OS 及 OS 率对比,差异有统计学意义($P<0.05$);BAALC 基因高、低表达患者中位 OS 及 OS 率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与 BAALC 基因表达相比,初治 AML 患者中,MDR1 基因表达对评估治疗疗效及预后的价值更高,临床可联合 MDR1 和 BAALC 基因检测以提高初治 AML 患者的预测准确性。

关键词:急性髓系白血病; 多药耐药; 脑和急性白血病胞质; 基因表达; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)13-1786-04

Expression of MDR1 and BAALC genes and its relationship with prognosis in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia

GAO Li, YANG Jing

(Department of Hematology Oncology, People's Hospital of Yaan City, Yaan, Sichuan 625000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of multidrug resistance protein 1 (MDR1) and brain and acute leukemia cytoplasm (BAALC) genes and its relationship with prognosis in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 100 adults with newly diagnosed AML were enrolled in the study. All patients were treated with anthracyclines induced chemotherapy combined with cytarabine. The expression levels of MDR1 and BAALC genes were detected, and the relationships with the clinical characteristics of patients with AML, genetic type, therapeutic effect and prognosis were analyzed. **Results** There was no significant differences in white blood cells, hemoglobin and platelet between patients with high and low expression of MDR1 gene and BAALC gene ($P>0.05$). There were significant differences in the expression level of MDR1 gene between patients with different chromosome risk stratification ($P<0.05$) but there was no significant difference in the expression level of BAALC gene ($P>0.05$). After chemotherapy intervention, CR of patients with high expression of MDR1 gene was significantly lower than patients with low expression of MDR1 gene (60.78% vs. 87.76%) ($P<0.05$), CR of patients with high expression of BAALC gene was slightly lower than patients with low expression of MDR1 gene (67.31% vs 81.25%) ($P>0.05$). Comparison of median overall survival (OS) and overall survival (OS) in patients with high and low expression of MDR1 gene. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparison of median overall survival (OS) and overall survival (OS) in patients with high and low expression of BAALC gene. There was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with the expression of BAALC gene, the value of expression of MDR1 gene is higher in evaluating the curative effect in patients with newly diagnosed AML. Combined detection of MDR1 and BAALC genes can improve the accuracy in predicting the prognosis of patients.

Key words: acute myeloid leukemia; multidrug resistance; brain and acute leukemia cytoplasm; gene expression; prognosis

急性髓系白血病(AML)是一组起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病,具有高度异质性和克隆性,与遗传学的改变密切相关,是成人急性白血病中最常见的类型,其发病基础是基因突变引起细胞增殖、分化、凋亡途径的改变^[1]。AML 伴有严重的凝血功能障碍,极易引发致命性出血,虽然近年来随着医疗水平及治疗方法的不断改进,根据患者实际情况进行危险度分级及分层治疗,AML 患者的完全缓解(CR)率、无病生存期及总生存(OS)率均较以往显著改善,但其早期病死率仍较

高^[2-3]。目前,临床对在 AML 患者中发现了多种基因突变,如核仁磷酸蛋白(NPM1)突变、FMS 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复(FLT3)等,加深了该病的分子生物学认识,而近几年的研究发现,多药耐药蛋白 1(MDR1)、脑和急性白血病胞质(BAALC)基因表达与 AML 治疗疗效及预后具有一定的相关性,但相关研究仍处于探索阶段^[4-5]。本研究纳入了 100 例 AML 患者,旨在分析 MDR1 和 BAALC 基因的表达情况及与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 1 月至 2015 年 1 月本院血液科收治的 100 例成年 AML 患者纳入本研究,全部患者经细胞形态学、组织化学染色及流式细胞免疫学分型首次确诊为 AML,均符合 2007 年《血液病诊断和疗效标准》(第 3 版)确定的 AML 诊断标准^[6],所有患者及其家属对本研究知情且同意,本研究经本院伦理委员会批准。排除标准:诊断为慢性髓细胞白血病;难以耐受本研究蒽环类药物联合阿糖胞苷(3+7)的化疗方案;合并精神疾病或认知功能障碍;伴发恶性肿瘤及其他严重的器质性病变;临床病历资料与随访资料不全。其中男 59 例、女 41 例,年龄 19~53 岁,平均(32.42±10.70)岁;其中按 FAB 标准进行分型诊断 M1 29 例、M2 29 例、M3 16 例、M4 15 例、M5 7 例、M6 4 例,其中正常核型 AML 67 例,异常核型 AML 33 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 (1)诱导化疗方案选择蒽环类药物:去甲氧柔红霉素 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d 或高三尖杉脂碱 4 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d 或米托蒽醌 6~8 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d 或吡柔比星 20 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d 或柔红霉素 35~45 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d 联合阿糖胞苷 100~200 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d;(2)巩固治疗方案选择:同(1)中蒽环类药物或中剂量阿糖胞苷,治疗 3~6 个疗程。参考遗传学危险度分层和患者实际情况选择异基因造血干细胞移植或自体造血干细胞移植或单纯化疗。

1.2.2 基因检测 收集抗凝骨髓标本,应用 Trizol 试剂(赛默飞世尔科技,10296010 型)溶解提取的单个核细胞,按试剂盒说明提取总 RNA,经紫外分光光度计(瑞士梅特勒-托利多公司,UV5 型)测定 A260/A280 比值以鉴定纯度与浓度,-80 ℃冰箱冻存。设计 MDR1 和 BAALC 基因引物序列,见表 1,均未见非目的基因扩增。构建荧光定量 PCR 标准模板,荧光定量 PCR 分别扩增 MDR1 和 BAALC 基因 mRNA,其基因扩增体系与条件相同。含 AMV/TIL 5×反应缓冲液 10 μL 的反应体 50 μL,0.2 mmol/L dNTP 混合物,特异上下游引物各 50 pmol,MgSO₄ (25 pmol/L)2 μL,1 pmol/LAMV 反转录酶、Tfi DNA 聚合酶均为(5 U/μL)1 μL,无核酸酶水、总 RNA 1 μL。

反应条件:42 ℃ 30 min,反转录后 95 ℃ 3 min,变性 10 s,55 ℃ 30 s,72 ℃ 60 s,5 个循环后 95 ℃ 变性 5 s,60 ℃ 30 s,30 个循环。反应结束后软件自动计算 mRNA 的拷贝数。因各样本总 RNA 浓度可能存在一定差异,计算结果采用 2^{-ΔCT} (ΔCT=CT 测-CTGAPDH)表达基因表达水平。

表 1 MDR1 和 BAALC 基因引物序列		
基因	上游引物	下游引物
MDR1	5'-CAAGATCCTCCTGCTG-	5'-GAACCACTGCT-
	GATGA-3'	TCGCTTTCTG-3'
BAALC	5'-CCATCGAGCCCCGC-	5'-CGAGAGCTGGACCCGG-
	TACT-3'	GAGACA-3'

1.3 分析指标 分别采用 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达量的中位数作为区分二者基因表达水平高低的界值,并进行分组。多元参数统计分析 MDR1 和 BAALC 基因表达水平与 AML 患者临床特征、FAB 分型、遗传学分型及临床治疗疗效的关系;追踪随访,分析 MDR1 和 BAALC 表达水平与患者无病生存率、OS 的关系。

1.4 统计学处理 选用统计学软件 SPSS19.0 分析和处理研究数据,计数资料采取率(%),中位数表示,组间比较采用 χ² 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;长期无病生存时间采用 Kaplan-meier 检验行统计分析;*P*<0.05 为有差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达量界值 100 例初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因中位表达水平依次为 0.018(0.001~25.882)、0.014(0~43.160),两者呈正相关关系(*r*=0.349,*P*<0.05)。以此表达量为界值将患者 MDR1 和 BAALC 基因分为高表达和低表达,其中 51 例 MDR1 基因高表达,52 例 BAALC 基因高表达。

2.2 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达与临床特征的关系 MDR1 基因和 BAALC 基因高、低表达患者白细胞、血红蛋白、血小板、外周血幼稚细胞、骨髓幼稚细胞比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 MDR1 和 BAALC 基因表达与临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

表达水平	<i>n</i>	白细胞(×10 ⁹ /L)	血红蛋白(g/L)	血小板(×10 ⁹ /L)	外周血幼稚细胞(%)	骨髓幼稚细胞(%)
AML 基因高表达	51	55.59±50.49 ^a	80.40±25.60 ^a	52.93±45.42 ^a	54.40±27.21 ^a	61.47±20.70 ^a
AML 基因低表达	49	48.47±43.18	83.95±26.74	55.26±46.33	50.64±29.20	57.38±21.69
BAALC 基因高表达	52	49.56±51.01 ^b	82.53±27.84 ^b	56.22±41.04 ^b	56.37±32.19 ^b	63.56±22.01 ^b
BAALC 基因低表达	48	53.23±50.30	79.25±29.22	67.36±40.27	60.54±30.25	71.23±23.30

注:与 AML 基因低表达比较,各指标从左至右,^a*t*=0.756、0.687、0.254、0.666、0.965,*P*>0.05;与 BAALC 基因低表达对比,各指标从左至右,^b*t*=0.362、0.574、1.369、0.667、1.693,*P*>0.05。

2.2 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达与遗传学分型的关系 100 例患者按染色体危险度分层包括低危 15 例、中危 59 例及高危 26 例,不同危险度分层患者 MDR1 基因表达水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05),BAALC 基因表达水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

2.3 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达与治疗疗效的关系 100 例患者经化疗干预后,CR 率为 74.00%(74/100)。MDR1 基因高表达患者 CR 率为 60.78%(31/51)显著

低于 MDR1 基因低表达 87.76%(43/49),差异有统计学意义(χ²=10.75,*P*<0.05);BAALC 基因高表达患者 CR 率为 67.31%(35/52)略低于 MDR1 基因低表达 81.25%(39/48),但差异无统计学意义(χ²=2.52,*P*>0.05)。

2.4 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达与预后的关系 随访截止至 2017 年 1 月 31 日。MDR1 基因高表达患者中位 OS 为 213 d,OS 率为 68.63%(35/51),MDR1 基因低表达组初治 AML 患者中位 OS 为 417 d,OS 率为 87.76%(43/

49),MDR1 基因高表达与低表达患者 OS 率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.33,P<0.05$),见图 1。BAALC 基因高表达患者中位 OS 为 221 d,OS 率为 73.08%(38/52),BAALC 基因低表达组初治 AML 患者中位 OS 为 365 d,OS 率为 83.33%(40/48),BAALC 基因高表达与低表达患者 OS 率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.53,P>0.05$),见图 2。

表 3 初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达与染色体危险度分层的关系

染色体危险度分层	n	MDR1 基因表达水平	BAALC 基因表达水平
低危	15	0.009(0.001~0.302)	0.022(0.000~0.688)
中危	59	0.026(0.601~25.882)	0.038(0.007~43.160)
高危	26	0.016(0.001~7.313)	0.029(0.013~6.227)
H		7.03	1.55
P		0.016	1.121

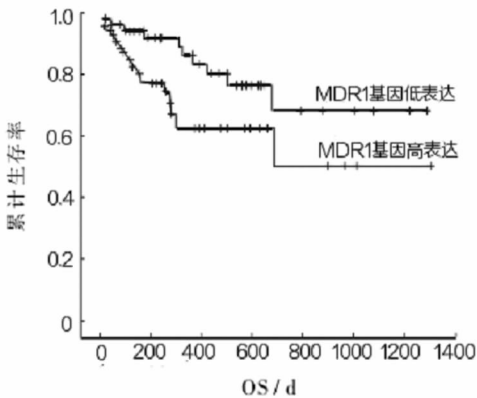


图 1 MDR1 基因高表达水平 OS 曲线

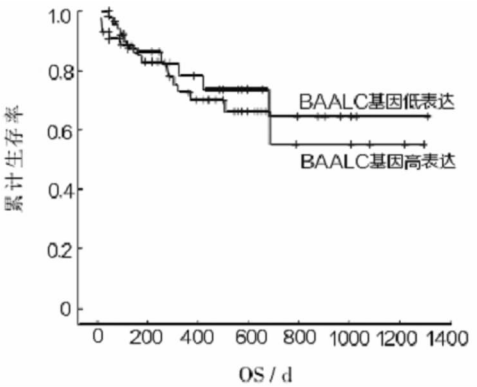


图 2 BAALC 基因高表达水平 OS 曲线

3 讨 论

临床分析认为 AML 具有高度的异质性,治疗具有难治性、复发性的特点,临床亚型、生物学特性及疾病特征均可影响临床化疗、骨髓移植等的疗效及预后发展,对于初治 AML 患者而言,目前已报道的预后影响因素包括年龄、FAB 分型、免疫分型、染色体异常、多药耐药等,但其对于 AML 的预后预测与评估仍难以满足临床需要^[7]。目前国内外均已证实,AML 的发生和发展与多种相关基因表达失常或(和)抑癌基因失活有关,研究相关基因突变或异常高表达与 AML 预后的关系对于指导临床分层治疗 AML 具有十分重要的意义^[8]。

MDR1 是影响人类肿瘤耐药性的重要基因,MDR1 转录激

活和药物诱导可促使 AML 细胞多药耐药(MDR)的形成,尤其是其表达产物 P-糖蛋白(P-gp)可通过进入细胞的治疗药物泵出细胞外而降低细胞内药物的浓度,并可对其他结构与作用机制的不同药物产生交叉耐药性,影响治疗效果,因此,MDR 是临床治疗 AML 最棘手的问题之一^[9]。此外,临床实验证实多种恶性肿瘤均会导致患者 MDR1 基因表达异常,因此除 AML 外,临床可通过分析 MDR1 基因表达水平作为预测恶性肿瘤的治疗效果的辅助指标^[10]。BAALC 基因是近期发现的与正常核型 AML 的预后密切相关的一个重要指标,该基因定位于染色体 8q22.3,正常情况下主要在神经外胚层组织中表达,而来自骨髓的 CD34+祖细胞亦可表达 BAALC mRNA,因此有学者认为其是一种神经与造血细胞共表达的基因^[11]。有临床报道认为近 70%的正常核型 AML 患者存在 BAALC 基因显著高表达,且 BAALC 表达量与 AML 患者的预后关系密切^[12]。

实时荧光定量 PRC 方法是目前研究基因表达最准确的方法之一,其定量准确、特异性强和重复性好。本研究通过建立实时荧光定量 PRC 检测 100 例初治 AML 患者 MDR1 和 BAALC 基因表达,以 MDR1 和 BAALC 基因中位表达量为界值将患者分为 MDR1 基因高、低表达和 BAALC 基因高、低表达,结果 MDR1 基因和 BAALC 基因高、低表达患者白细胞、血红蛋白、血小板、外周血幼稚细胞、骨髓幼稚细胞比较差异不显著,提示 MDR1 和 BAALC 基因表达水平与患者临床特征并无显著相关性。但不同染色体危险度分层患者 MDR1 基因表达水平比较有显著差异,BAALC 基因表达水平比较无显著差异,提示相比于 BAALC 基因表达,MDR1 基因表达水平可较灵敏地反映 AML 患者染色体危险度。韦祁等^[13]的临床研究结果显示 MDR1 基因高、低表达水平患者的染色体危险度分层、化疗疗效及预后的差异显著,认为多态性 MDR1 基因高表达是初治 AML 预后差的指标之一,与本研究结果相符。经化疗干预后,MDR1 基因高表达患者 CR 率 60.78%显著低于 MDR1 基因低表达 87.76%,BAALC 基因高表达患者 CR 率 67.31%略低于 MDR1 基因低表达 81.25%,但差异不显著,表明 MDR1 和 BAALC 基因表达水平均可影响 AML 患者的治疗效果,其中 MDR1 的影响程度较大。李静等^[14]的研究报道指出,受血清 Wilms 瘤基因(WT1)的影响,MDR1 基因可诱导肿瘤细胞 P-gp 蛋白过度表达,从而对化疗药物泵入细胞产生抑制作用,进而影响治疗效果。而杨向东等^[15]的动物实验分析结果证实了这一点。在预后方面,本组 MDR1 基因高、低表达患者中位 OS 为 213、417 d,OS 率为 68.63%、87.76%,差异明显;而 BAALC 基因高、低表达患者中位 OS 为 221d、365d,OS 率为 73.08%、83.33%,亦具有一定差异,表明 MDR1 和 BAALC 基因高表达可预测患者预后不良,尤其是 MDR1 预测价值更高。Hutchinson 等^[16]强调 MDR1 基因的表达产物对细胞免疫力会产生影响,诱导细胞排斥进入细胞内的抗肿瘤性药物,因此会多细胞产生不同程度的抗癌药的耐受性^[17]。因此,MDR1 基因及 P-gp 高表达是国内外公认的预后不良的分子标示之一^[18]。本研究纳入例数有限,且由于治疗效果及预后可能受多种因素的影响,因此相关结论仍需进一步论证。

综上,MDR1 基因、BAALC 基因表达对评估初治 AML 患者的临床治疗疗效及预后有较高的应用价值,尤其是检测 MDR1 基因表达可显著提高疗效及预后等的预测准确性。

参考文献

- [1] 郝芊萌,魏旭东,尹青松,等. CHAG 预激方案诱导缓解治疗 14 例初治急性髓系白血病患者疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(1): 68-69.
- [2] 刘川,丁周志. 儿童原发性免疫性血小板减少症的发病机制及分型论治新进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(1): 163-167.
- [3] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in Standard-Risk AML[J]. N Engl J Med, 2016, 374(5): 422-433.
- [4] Ayaz G, Batar B, Kanigur G, et al. The association of MDR1 C3435T and G2677T/A polymorphisms with plasma platelet-activating factor levels and coronary artery disease risk in Turkish population[J]. Gene, 2013, 527(1): 301-305.
- [5] 刘秉珊,郭绪涛,查洁,等. 急性髓系白血病 MDR1 和 BAALC 基因表达水平及其预后意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(21): 1691-1695.
- [6] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 103-116.
- [7] 张杨,闫振宇,陈乃耀. 对伊马替尼耐药的慢性髓细胞白血病的诊治进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(6): 1050-1054.
- [8] 李琳,陈玉清,牛晓娜,等. 实时荧光定量 PCR 检测急性髓细胞白血病患者 MDR1 和 WT1 基因表达[J]. 临床医学, 2013, 33(6): 4-6.
- [9] Cianfriglia M. Targeting MDR1-P-glycoprotein (MDR1-Pgp) in immunochemotherapy of acute myeloid leukemia (AML)[J]. Ann Ist Super Sanita, 2013, 49(2): 190-208.
- [10] 唐雪娟,任莉. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的临床分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 113-115.
- [11] 宋丽,孟繁军,隋爱华. 急性白血病患者骨髓细胞 BAALC 基因表达及意义[J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(2): 112-114.
- [12] Zhou JD, Yang L, Zhang YY, et al. Overexpression of BAALC: clinical significance in Chinese de novo acute myeloid leukemia[J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 386.
- [13] 韦祁,董慧娟,梁家宝,等. 初治急性髓系白血病患者中 MDR1 和 Nrf2 基因的表达研究[J]. 生物医学工程与临床, 2015, 19(6): 623-628.
- [14] 李静,刘京,王立立,等. 血清 WT1 和 MDR1 基因表达与多发性骨髓瘤疾病程度相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(33): 6533-6536.
- [15] 杨向东,史哲新,姚芳,等. 蝎毒多肽对白血病干细胞 MDR1mRNA 和 P-gp 表达的影响[J]. 中医药学报, 2016, 44(1): 36-40.
- [16] Hutchinson AT, Malik A, Berkahn MB, et al. Formation of assemblies on cell membranes by secreted proteins: molecular studies of free λ light chain aggregates found on the surface of myeloma cells[J]. Biochem J, 2013, 454(3): 479-489.
- [17] Tajeja N, Manasanch EE, Korde N, et al. Smoldering multiple myeloma: present position and potential promises[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(1): 1-12.
- [18] 何海兰,季丽娟,李琦智,等. 槲皮素对阿霉素诱导 HL-60 细胞 MDR1 基因表达的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 70-76.

(收稿日期: 2017-03-04 修回日期: 2017-05-06)

(上接第 1785 页)

献血者献血动机、情感需要等信息,向献血者提供更人性化、更优质、更贴心的服务,使献血者有被尊重、被关爱、被需要的感觉,从而有助于完成献血者的保留及固定献血者的招募工作,保障血液资源充足和用血安全^[11-13]。

参考文献

- [1] 陶长余,章士军,陈郁. 2005-2014 年我国梅毒发病率趋势分析及预测[J]. 职业与健康, 2015, 31(21): 3026-3027.
- [2] 胡霞,方绪永,俞诚,等. 2008-2013 年景德镇市梅毒流行病学分析[J]. 医学信息, 2015, 29(37): 64.
- [3] 孙家志,陈辉莲. 北海市无偿献血者梅毒血清学分析[J]. 中华预防医学杂志, 2007, 41(z1): 173.
- [4] 赵颖,何毅,张星剑,等. 成都市 2005-2011 年无偿献血者梅毒检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(8): 771-772.
- [5] 李慧文,苗雅娟. HBsAg 快速检测试剂在无偿献血非固定采血点粗筛的应用[J]. 中国输血杂志, 2000, 13(1): 28.
- [6] 王玲玲,邱筱椿. 上饶市无偿献血者血液检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(2): 162-163.
- [7] 刘建,费安芳. 遵义地区无偿献血者 ALT 筛查情况分析[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(11): 1127-1128.
- [8] 江素君,赵依萍,朱敏霞,等. TP 快速筛查对血液安全效果的分析[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(8): 912-913.
- [9] 雷皖秋. 金标试纸条联合快速检测 HBsAg/TP 法在无偿献血中的应用探讨[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(6): 461-466.
- [10] 刘宜仲,陈晓燕,黄守民,等. 无偿献血前梅毒抗体快速筛查应用探讨[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(2): 122-124.
- [11] 王艳平. 与时俱进有效沟通-浅谈采血护士与献血者的语言交流[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(36): 498-498.
- [12] 黄道斌,李纪平,罗凌飞,等. 献血工作中的有效沟通[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(3): 253-254.
- [13] 赵轶伦,林振平,陈家应,等. 基于文献计量的无偿献血动机分析[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(8): 854-856.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-01)