

· 论 著 ·

免疫性血小板减少症患者 P-糖蛋白与淋巴细胞亚群的相关性研究*

王晓燕, 蔡艳霞, 田文洪, 周燕英

(中山大学附属第八医院血液内科, 广东深圳 518033)

摘要:目的 探讨免疫性血小板减少症患者 P-糖蛋白(P-gp)与淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)的相关性研究。方法 选取 2015 年 8 月至 2016 年 9 月该院确诊的免疫性血小板减少症患者 20 例,依据血小板计数分为轻度组和重度组,同期该院体检中心健康体检者 20 例纳入对照组,所有研究对象均采用流式细胞技术检测血浆淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)和 P-gp 水平,采用 Pearson 相关分析法分析血浆 P-gp 与血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的关系,统计分析所有研究对象血浆血小板计数、淋巴细胞亚群和 P-gp 水平。**结果** 重度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于轻度组,差异有统计学意义($t=3.587$ 、 2.957 、 2.315 、 2.646 , $P<0.05$),轻度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=5.479$ 、 2.921 、 4.536 、 7.750 , $P<0.05$)。血浆 P-gp 水平与血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平呈正相关($r=0.683$ 、 0.617 、 0.548 , $P<0.05$)。**结论** 血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平与免疫性血小板减少症患者病情有关,血浆 P-gp 水平与患者免疫功能异常亢进存在密切联系,提示检测其水平变化有助于医师评估患者药物治疗疗效。

关键词:免疫性血小板减少症; P-糖蛋白; 淋巴细胞亚群; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1910-04

Correlation studies of P - glycoprotein and lymphocyte subgroup in patients with immune thrombocytopenia*

WANG Xiaoyan, CAI Yanxia, TIAN Wenhong, ZHOU Yanying

(Department of Hematological, the Eighth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

Abstract: Objective To discuss the correlation of P-glycoprotein(P-gp) and lymphocyte subgroup(CD4⁺、CD8⁺) in patients with immune thrombocytopenia. **Methods** A total of 20 patients with immune thrombocytopenia were selected from August 2015 to September 2016 in the Eighth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University. According to the platelet count, all patients were divided into mild group and severe group, 20 cases of health persons were selected at the same period as the healthy group, flow cytometry technique was used to detect the plasma lymphocyte subsets(CD4⁺、CD8⁺) and P-gp level of all the objects. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between plasma P-gp and plasma CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ level, analyzed all the objects plasma platelet count, P-gp and CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ levels. **Results** Plasma CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ and P-gp level of severe group were significant higher than those of mild group($t=3.587$ 、 2.957 、 2.315 、 2.646 , $P<0.05$), plasma CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ and P-gp level of mild group patients were significant higher than those of healthy group($t=5.479$ 、 2.921 、 4.536 、 7.750 , $P<0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the plasma levels of P-gp and plasma CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ levels were positively correlated($r=0.683$ 、 0.617 、 0.548 , $P<0.05$). **Conclusion** Plasma CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ and P-gp level is associated with immune thrombocytopenia patients condition, plasma levels of P-gp closely links with abnormal immune function in patients with hyperthyroidism, prompting detection the level of change could help doctors to assess patients medication curative effect.

Key words: immune thrombocytopenia; P - glycoprotein; lymphocyte subgroup; correlation

免疫性血小板减少症是临床上常见的内科疾病之一,以血小板减少为主要特征,由体液和细胞免疫异常所致,可导致多部位,如口腔黏膜、牙龈和鼻腔等出血,皮肤瘀斑,以及乏力等症状,严重影响患者的身体健康^[1]。目前,免疫性血小板减少症的治疗多以药物治疗为主,可有效缓解患者的临床症状,但部分患者长期用药后常对药物产生耐药性,从而导致后续治疗疗效欠佳,而多药耐药性(MDR)是该情况的重要原因之一^[2]。有研究显示,P-糖蛋白(P-gp)是人体中的一种糖蛋白,具有保护细胞免受外来有害分子入侵的作用,也是MDR的相关蛋白之一^[3]。对此,本研究通过检测患者血浆P-gp与淋巴细胞亚群水平,探讨二者之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 9 月本院确诊的免疫性血小板减少症患者 20 例,依据血小板计数分为轻度组[12 例,血小板计数为(31~80)×10⁹/L]和重度组[8 例,血小板计数为(10~30)×10⁹/L]。轻度组患者年龄 18~62 岁,体质量指数为 16.37~28.71 kg/cm²,病程 0.3~12.4 年,平均血小板计数为(46.23±10.72)×10⁹/L。重度组年龄 19~61 岁,体质量指数为 16.52~28.88 kg/cm²,病程 0.2~12.8 年,平均血小板计数为(23.72±5.32)×10⁹/L。选取同期体检中心健康体检者 20 例纳入对照组,年龄 20~60 岁,体质量指数为 16.59~28.21 kg/cm²,血小板计数为(116~234)×10⁹/L,平

* 基金项目:深圳市福田区卫生公益科研项目(FTWS2015054)。

作者简介:王晓燕,女,主治医师,主要从事止血、血栓及血液系统恶性疾病的基础和临床研究。

均血小板计数 $(184.25 \pm 62.14) \times 10^9/L$ 。3 组研究对象在性别、年龄、体质量指数等资料上比较, 差异无统计意义 ($P >$

0.05), 具有可比性, 见表 1。

表 1 3 组研究对象一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/cm ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
		男	女			
重度组	8	5(62.50)	3(37.50)	43.26±12.43	24.62±3.28	3.68±1.24
轻度组	12	7(58.33)	5(41.67)	42.16±11.36	24.42±3.36	3.73±1.52
对照组	20	11(55.00)	9(45.00)	44.58±12.86	24.71±3.25	—
χ^2/F		0.897	1.256	1.547	0.077	—
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—

注: — 为无数据。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: 轻度组和重度组均经临床症状、病史、血常规、CT 检查、骨髓检查、实验室检查等证实为免疫性血小板减少症; 对照组无肿瘤、自身免疫性疾病等病史, 且检查前 1 个月内无感染性疾病病史; 患者或其家属签署知情同意书。排除标准: 检查前 1 个月内有免疫抑制剂、激素、抗感染等药物治疗史; 未成年者(年龄小于 18 岁); 拒绝或中途退出本次研究者。

1.3 免疫性血小板减少症诊断标准^[4-5] (1) 泼尼松治疗有效; (2) 切脾治疗有效; (3) 血小板相关抗体 G(PAIG) 增多; (4) 血小板相关补体 3(PAC3) 增多; (5) 血小板寿命缩短。具备上述 5 项中任何 1 项, 且骨髓检查显示巨核细胞数增多或正常, 且有成熟障碍, 连续 3 次检查显示血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$, 影像学检查脾脏不增大或仅轻度增大, 排除继发性血小板减少症, 即可诊断为免疫性血小板减少症。

1.4 方法 所有研究对象入院后进行常规检查(血常规、CT 检查、骨髓检查、实验室检查等), 然后抽取静脉血 10 mL 置入无菌抗凝试管中, 取 4 mL 血液标本设 P-gp 对照管(2 mL) 和设 P-gp 测定管(2 mL, 加 10 μ L 的 IgG2a-藻红蛋白和 10 μ L 的 CD243-藻红蛋白), 每管加 50 μ L 新鲜抗凝血和室温避光静置 30 min 后, 加红细胞裂解液 2 mL 室温静置 7 min 后离心(2 000 r/min, 持续 12 min), 去上清加磷酸盐缓冲液(PBS) 3 mL 清洗 2 次, 再离心去上清加 300 μ L 的 PBS 待检; 取 8 mL 血液标本设淋巴细胞亚群对照管(2 mL), 并设淋巴细胞亚群测定管(6 mL, 加 30 μ L 的 PBS), 加单克隆三色抗体 CD4-FITC/CD8-PE 抗体, 再加 450 μ L 的流式细胞荧光标记并室温下暗室避光孵育 15 min 后, 通过破红仪溶解红细胞, 离心(1 200 r/min, 持续 5 min) 去上清后待检, 上述指标均通过 Coulter Epics-XL 型流式细胞仪进行检测和水平测定, 所有试剂、仪器等均购自美国 Beckman Coulte 公司, 操作均遵从说明书相关规定进行, 统计分析所有研究对象血浆血小板计数、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 F 检验, 2 组间比较采用 SNK-q 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析法分析血浆 P-gp 与血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的关系。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血浆淋巴细胞亚群与 P-gp 水平比较 重度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于轻度组, 差异有统计学意义($t=3.587, 2.957, 2.315, 2.646, P<0.05$), 轻度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($t=5.479, 2.921, 4.536, 7.750, P<0.05$), 重度组患者 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($t=9.254, 5.639, 6.922, 9.476, P<0.05$), 见表 2。

2.2 血浆 P-gp 与血浆淋巴细胞亚群的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, 血浆 P-gp 水平与血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平呈正相关($r=0.683, 0.617, 0.548, P<0.05$), 见图 1~3。

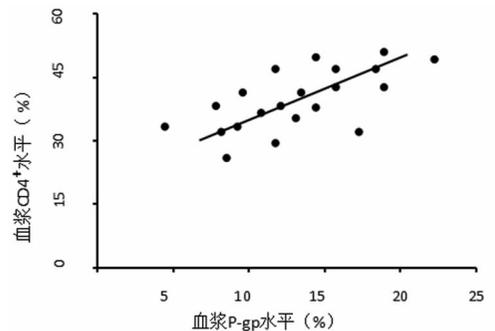


图 1 血浆 P-gp 与血浆 CD4⁺ 的相关分析

表 2 3 组研究对象血浆淋巴细胞亚群与 P-gp 水平比较(%)

组别	n	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	P-gp
重度组	8	47.48±5.25	35.67±4.28	1.46±0.15	16.34±3.21
轻度组	12	39.24±4.89*	30.42±3.62*	1.32±0.12*	13.14±2.22*
对照组	20	30.53±4.01*#	26.47±3.75*#	1.16±0.08*#	8.17±1.42*#
F		18.432	10.384	13.642	19.247
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与重度组比较, * P<0.05; 与轻度组比较, # P<0.05。

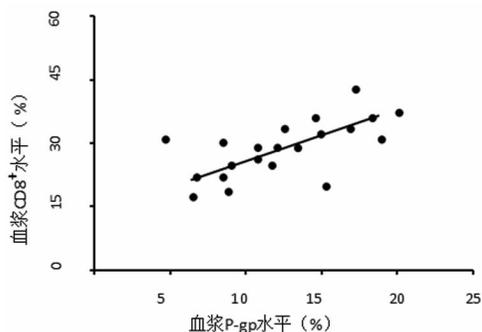


图 2 血浆 P-gp 与血浆 CD8⁺ 的相关分析

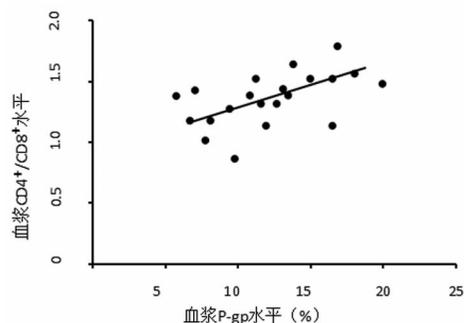


图 3 血浆 P-gp 与血浆 CD4⁺/CD8⁺ 的相关分析

3 讨 论

免疫性血小板减少症主要由机体免疫功能失衡使血小板受破坏或抑制生成所致,其常用的治疗药物为糖皮质激素和免疫抑制剂等,但临床上部分患者可因较长时间反复治疗而出现 MDR,导致疗效不理想^[6-7]。近年来,免疫性血小板减少症的发病逐年增多,如何评估 MDR 对指导治疗有重要的临床价值,不少学者进行了探讨^[8-9]。如有研究显示,P-gp 是其广泛表达于各种组织的一种糖蛋白,具有保护细胞免受外来有害分子入侵的作用,其水平与疾病耐药、复发和预后差等密切相关^[10-12]。而也有部分研究表明,血浆 CD4⁺、CD8⁺ 是人体中常见的 T 淋巴细胞亚群成员,CD4⁺ 细胞是具有辅助、诱导细胞及体液免疫作用的免疫细胞,CD8⁺ 是具有抑制细胞及体液免疫作用的免疫细胞,二者比例变化可有效反映机体的免疫功能状况^[13-15]。

对此,本研究通过检测患者血浆 P-gp 与淋巴细胞亚群水平,发现重度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于轻度组,轻度组患者血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平明显高于对照组,Pearson 相关性分析结果显示,血浆 P-gp 水平与血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平呈正相关,表明血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平与免疫性血小板减少症患者病情有关,血浆 P-gp 水平与患者免疫功能异常亢进存在密切联系。这可能是由于在免疫性血小板减少症发生、发展过程中,机体免疫功能失衡使血浆 CD4⁺、CD8⁺ 比例失衡,导致 CD4⁺ T 细胞异常辅助 T 细胞转变成效应细胞、B 细胞转化成浆细胞及活化巨噬细胞,且 CD8⁺ 对 T 细胞活化、B 细胞产生抗体的抑制调节作用下降,进而影响巨核细胞生成或导致巨核细胞在骨髓内被活化的补体或吞噬细胞破坏,同时激活补体产生血小板自身抗体、结合 C3b 受体等来破坏血小板或抑制其生成;同时 P-gp 由于其具有保护细胞免受外来有害分子入侵的作用,在上述病理过程中可能刺激细胞合成和分泌 P-gp 来排斥血小板与自身抗体结合,进而减少血小板的破坏,且可能由于 P-gp 的表达不断增

加,其运输和调节通道的功能也不断增强,使患者在糖皮质激素和免疫抑制剂等药物治疗中,P-gp 可通过水解 ATP 结合和逆浓度梯度将药物排出细胞外,进而导致药物治疗出现 MDR,从而导致疗效欠佳,同时病情越严重其合成和分泌的 P-gp 也越多,其 MDR 也越明显。因此,提示在免疫性血小板减少症中,医师应检测其水平变化以评估患者的病情及其耐药性等情况,对血浆 P-gp 水平过高者应同时给予药物和 P-gp 抑制剂治疗,以避免后续治疗中 MDR 的出现。

综上所述,血浆 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 P-gp 水平与免疫性血小板减少症患者病情相关,血浆 P-gp 水平与患者免疫功能异常亢进存在密切联系,提示检测其水平变化有助于医师评估患者药物治疗疗效,值得临床作进一步推广。

参考文献

- [1] 任瑞娟,石太新. 儿童原发性免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. 新乡医学院学报,2014,31(12):1051-1054.
- [2] Grainger JD, Young NL, Blanchette VS, et al. Quality of life in immune thrombocytopenia following treatment[J]. Arch Dis Child,2013,98(11):895-897.
- [3] 董佳莉,赵文鹏,罗静,等. P-糖蛋白与系统性红斑狼疮的耐药机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(4):265-268.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(5):382-384.
- [5] 张浩,薛阿利,冯爱梅,等. 环孢素 A 联合硫唑嘌呤治疗对糖皮质激素或脾切除无效的免疫性血小板减少症[J]. 浙江临床医学,2014,16(10):1625-1626.
- [6] Maugeri N, Franchini SL. Circulating platelets as a source of the damage-associated molecular pattern HMGB1 in patients with systemic sclerosis[J]. Autoimmunity,2012,45(8):584-587.
- [7] 张恒,潘敏,陈志刚,等. 原发免疫性血小板减少症患者血小板表面 CD₄₁, CD_{62P} 及 T 淋巴细胞亚群水平变化[J]. 山东医药,2014,54(32):60-62.
- [8] 吴玉霞,黄志惠,袁忠,等. 健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(9):65-68.
- [9] 刘晓帆,黄月婷,刘葳,等. 重组人血小板生成素治疗 92 例成人重型原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. 中华血液学杂志,2015,36(4):312-315.
- [10] 穆艳飞,王彩虹,罗静,等. 系统性红斑狼疮患者 P-糖蛋白与淋巴细胞亚群的相关性研究[J]. 中国药物与临床,2014,14(5):572-575.
- [11] Loo TW, Clarke DM. The transmission interfaces contribute asymmetrically to the assembly and activity of human p-glyco-protein[J]. J Biol Chem,2015,290(27):16954-16963.
- [12] 鲁盈,杨汝春,张华琴,等. 三七皂苷对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞 P-糖蛋白及激素效应的影响[J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(1):38-41.
- [13] 王钢强,李长钢,王国兵,等. 免疫性血小板减少症患者 T 淋巴细胞白细胞相关免疫球蛋白样受体表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(7):521-524.
- [14] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. (下转第 1915 页)

2.3 FOXM1 蛋白的表达与 EGFR-TKI 疗效的关系 所有患者均为 ARMS 法检测 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者,一线采用 EGFR-TKI 治疗,以 PFS 作为其靶向治疗的疗效评价,FOXM1 蛋白表达阳性和阴性表达患者的中位 PFS 分别为 6 个月和 9 个月($P < 0.05$)。见图 3。

3 讨论

根据既往的研究表明,FOXM1 为经典的增殖因子,在细胞周期中参与了多个基因的转录,除了在细胞的 DNA 复制及有丝分裂的过程中起到至关重要的作用,还在细胞的增殖、分化及器官发育等方面起到举足轻重的作用。FOXM1 功能的缺失可能阻碍了细胞的分化,进而会引起细胞发生恶性改变^[8]。既往的数据阐明,FOXM1 不仅参与了肿瘤细胞的各个期别的生长,同时通过对肿瘤细胞增殖的调控,进而在肿瘤的发生及发展进程中发挥作用,其中包括有肿瘤细胞的浸润及转移、新生血管的形成。FOXM1 的高表达不但能够促进肿瘤的形成,并且可以使诸多的恶性肿瘤的临床分期增高,浸润及转移的程度增大,淋巴转移可能性大,从而使治疗和预后效果均减弱。由此可见,对 FOXM1 在恶性肿瘤组织中表达的检测,能够为肿瘤的诊断、治疗与预后提供重要的依据。本研究的 80 例患者中,FOXM1 阳性表达 33 例,阴性表达 47 例,阳性表达率为 41.25% (33/80)。不同年龄、性别、分期及吸烟史的 NSCLC 患者 FOXM1 蛋白的表达差异无统计学意义($P > 0.05$);不同分化程度、淋巴结转移状态的 NSCLC 患者 FOXM1 蛋白的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。FOXM1 蛋白表达阳性和阴性表达患者使用 EGFR-TKI 的中位 PFS 分别为 6 个月和 9 个月,FOXM1 蛋白表达阳性患者的 PFS 较 FOXM1 蛋白表达阴性患者短($P < 0.05$)。

现阶段,越来越多的靶向药物涌入了 NSCLC 的治疗中,由于其高效、低毒,因此靶向药物治疗已成为 NSCLC 治疗的新方向,在肿瘤的增殖过程中细胞信号传导和其他生物学途径可作为 NSCLC 预防和治疗的新靶标,部分研究致力于以 FOXM1 为靶点探索 NSCLC 治疗的新方法。EGFR 信号通路在调控细胞的生长、迁徙、凋亡、浸润及其他许多生理过程中均发挥重要的作用,并已证实多种肿瘤中明显活化^[9]。当受体和配体相互结合后,受体细胞内一部分的酪氨酸残基发生自身磷酸化或转磷酸化,进而激活其下游包括 ERK、PI3K/Akt 等在内的多条信号通路,并最终导致细胞的增殖并抑制程序性细胞死亡^[9]。现已有部分研究发现过表达的 FOXM1 能够促使胰腺癌细胞发生上皮间质转化(EMT)^[10],同时研究还发现 FOXM1 也是影响乳腺癌和肺癌细胞 EMT 过程中的重要因子,极有可能是维持这两种肿瘤间质表型的重要因子。FOXM1 的高表达能促使细胞发生 EMT,细胞呈现间质类型特征,如上皮类型标志物 E-cadherin 的表达降低、细胞的迁移能力增强、间质类型标志物 N-cadherin 的表达水平升高等现象。既往多种研究已经表明 FOXM1 的高表达是诱导肿瘤发生上皮间质转化的重要因素之一。国外部分研究证实了 EMT

是 NSCLC 对 EGFR-TKI 原发耐药的机制之一。由于 FOXM1 的高表达能够促使上皮来源的肿瘤细胞出现 EMT 现象,笔者设想若能证实 FOXM1 的表达在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中存在差异,且这种差异与 EGFR-TKI 的疗效存在密切关系,由此可以通过检测 FOXM1 的表达水平来预测 EGFR-TKI 在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中的疗效及预后。当然,包括 FOXM1 在内的各种相关基因调控作用很有可能是一种复杂的网络调控,各种相关基因之间的关系并不是单纯的点对点的调控模式,而是一种更为错综复杂的网络调控模式。希望随着临床研究的深入发展及探索,以上研究能够为 NSCLC 的临床治疗,特别是靶向药物的治疗指明新的方向。

参考文献

- [1] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893:1-19.
- [2] 曹新广, 吕慧芳, 陈贝贝, 等. Axl 调控的 miRNA 表达在 NSCLC 吉非替尼获得性耐药中的意义[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(5):651-654.
- [3] 王鹏, 刘长庭. 非小细胞肺癌中 microRNA 与 EGFR-TKI 获得性耐药机制的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(3):161-166.
- [4] Mu XL, Li LY, Zhang XT, et al. Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12):4289-4294.
- [5] Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable driver mutations in non-small cell lung cancer[J]. *India J Surg Oncol*, 2011, 2(3):178-188.
- [6] Hsu KH, Chen KC, Yang TY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns[J]. *Thorac Oncol*, 2011, 6(6):1066-1072.
- [7] Zhao Y, Li Z. Interplay of estrogen receptors and FOXA factors in the liver cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418(3):334-339.
- [8] Liu Y, Zhao Y, Skerry B, et al. Foxa1 is essential for mammary duct formation[J]. *Genesis*, 2016, 26(10):1002.
- [9] 冯炜红, 杜学明. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药机制及其治疗方案的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(12):1-4.
- [10] 刘金洋, 葛春林. FoxM1 与胰腺癌相关研究的现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(15):2499-2502.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-08)

(上接第 1912 页)

al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years[J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):875-880.

- [15] 吴功强, 罗秋, 连陈瑾. 重组人血小板生成素联合环孢素 A 治疗难治性 ITP 的疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(6):892-893.

(收稿日期:2017-01-23 修回日期:2017-03-29)