

• 论 著 •

慢性高原病患者骨髓有核红细胞 Bcl-2 家族基因表达研究*熊 华, 马 婕, 崔 森[△]

(青海大学附属医院血液科, 青海西宁 810001)

摘要: 目的 研究慢性高原病(CMS)患者骨髓有核红细胞凋亡家族相关基因 Bcl-2、Bcl-xl、Bax mRNA 表达水平及临床意义。方法 采用流式细胞术检测 26 例 CMS 患者(CMS 组)和 26 例体检健康者(对照组)骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡率, 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)法检测 Bcl-2、Bcl-xl、Bax 等凋亡相关基因 mRNA 表达水平, 并分析 CMS 患者血红蛋白(Hb)与骨髓有核红细胞凋亡率及凋亡相关基因的相关性。结果 CMS 组骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡率为 2.40%, 对照组骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡率为 2.30%, 两组比较差异无统计学意义($t=0.409, P=0.686$); CMS 组骨髓 CD71⁺有核红细胞中 Bax mRNA 表达水平较对照组下降(0.71 ± 0.01 vs. 1.00 ± 0.05), 两组比较差异有统计学意义($t=13.866, P<0.05$); CMS 组与对照组相比 Bcl-xl、Bcl-2 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$); CMS 患者外周血 Hb、骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡率与 Bax mRNA 间无明显相关性($P>0.05$)。

结论 虽然 CMS 组与对照组相比骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡率比较差异无统计学意义, 但 CMS 组促凋亡基因 Bax mRNA 表达水平较对照组明显下降, 提示骨髓 CD71⁺有核红细胞凋亡可能参与 CMS 疾病的发病机制。

关键词: 慢性高原病; 骨髓; 有核红细胞; 细胞凋亡; Bcl-2 家族

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.006

中图法分类号: R594.3

文章编号: 1673-4130(2020)11-1306-05

文献标识码: A

Study on Bcl-2 family gene expression in bone marrow nucleated erythrocytes of chronic mountain sickness*XIONG Hua, MA Jie, CUI Sen[△]

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To study the expression and clinical significance of Bcl-2, Bcl-xl, Bax mRNA in bone marrow nucleated erythrocytes of patients with chronic altitude sickness (CMS). **Methods** The apoptosis rate of bone marrow nucleated red blood cell CD71⁺ cells was detected by flow cytometry in 26 patients with CMS (CMS group) and 26 healthy controls (control group). The expression levels of Bcl-2, Bcl-xl and Bax mRNA were detected by real-time fluorescent quantitative PCR, and the correlation between Bcl-2, Bcl-xl and Bax mRNA and the hemoglobin (Hb) of CMS were analyzed. **Results** The expression of Bax mRNA in bone marrow nucleated red blood cells of CMS group was lower than that of the control group (0.7067 ± 0.0115 vs. 1.0006 ± 0.0506), the difference was statistically significant ($t=13.866, P<0.05$); Bcl-xl mRNA expression in CMS group was lower than that of the control group (0.8581 ± 0.2727 vs. 1.0560 ± 0.4800), the difference was not statistically significant ($t=1.114, P=0.338$); the expression level of Bcl-2 mRNA in CMS group also decreased compared with the control group (0.9205 ± 0.1451 vs. 1.0176 ± 0.2666), but the difference between the two groups was not statistically significant ($t=0.738, P=0.427$). The apoptosis rate of bone marrow nucleated red blood cells (CD71⁺ cells) in CMS group was 2.40%. Compared with the control group, the apoptotic rate of bone marrow nucleated red blood cells (CD71⁺ cells) was 2.30%, the difference between the two groups was not statistically significant ($t=0.409, P=0.686$). The apoptosis rate of Hb, nucleated red blood cells and Bax mRNA in CMS patients No significant correlation was found between the two

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260300); 青海省科技计划项目(2014-25-922); 青海省高端创新人才千人计划(青人才字[2017]5 号)。

作者简介: 熊华, 女, 主治医师, 主要从事血液学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 13897284366@139.com。

本文引用格式: 熊华, 马婕, 崔森. 慢性高原病患者骨髓有核红细胞 Bcl-2 家族基因表达研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1306-1309.

groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression of Bax mRNA in CMS group is lower than that in control group, which indicates that apoptosis-promoting genes are down-regulated in nucleated erythrocytes of bone marrow of CMS patients, suggesting that apoptosis may be involved in the pathogenesis of CMS diseases. No significant correlation was found between Hb, apoptosis rate of nucleated red cells and Bax mRNA in CMS patients, suggesting that cell proliferation may play a more important role in the pathogenesis of CMS. The role of cell apoptosis needs to be further studied by increasing the sample size.

Key words: chronic mountain sickness; bone marrow; erythroblasts apoptosis; Bcl-2 family gene

慢性高原病(CMS)是一种长期在高海拔环境下机体稳态紊乱所致的慢性疾病状态,并产生一系列生理功能改变。机体长期暴露于低氧环境,处于过度疲劳、睡眠不佳等状态,造成机体各器官功能的减退,甚至发生高原衰退症,其发病机制目前仍未完全明确。通过低氧暴露下机体生理变化的研究,明确了低氧与红细胞过度增加的关系,过去的研究主要关于红细胞增殖机制。近年来对 CMS 患者骨髓单个核细胞凋亡的研究,证明了细胞凋亡在 CMS 发病过程中的作用。骨髓有核红细胞是人体内产生红细胞的重要来源,本研究用流式细胞术、实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)等实验方法检测 CMS 患者骨髓有核红细胞中 Bcl-2 家族部分分子的表达,从而了解 CMS 骨髓红系前体细胞凋亡变化情况,探讨 Bcl-2 家族蛋白在 CMS 患者红细胞过度增生过程中的作用,为临床积累科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 7 月就诊于本院的 26 例 CMS 患者为 CMS 组,均为汉族男性,平均(50.2±11.4)岁,长期居住在海拔 2 500~4 500 m 青藏高原,其诊断符合第六届国际高原医学和低氧生理学术大会(中国西宁,2004 年)推荐的 CMS 诊断标准,平均血红蛋白(Hb)为(221.90±18.04)g/L,CMS 积分为(11.00±1.54)分,并排除急慢性感染、肿瘤、骨髓增殖性肿瘤、免疫相关性疾病、先天性心脏病及其他原因引起的继发性红细胞增多症等。以在同一海拔高度地区居住时间接近,并同期在本院体检的 26 例体检健康者为对照组,均为汉族男性,平均(46.90±13.80)岁,平均 Hb 为(137.07±17.60)g/L,CMS 积分为(2.00±0.72)分,排除心、肺、肾等器官疾病及慢性感染疾病。在性别、年龄、种族等方面两组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究方案征得研究对象的同意并经本院伦理委员会审议通过。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理 (1)选取髂后上棘为穿刺点,采集研究对象骨髓液约 5 mL,收集至肝素抗凝管

中,用 Ficoll 密度梯度分离液(美国 Sigma 公司)分离出骨髓单个核细胞(BMMNCs),制成细胞悬液。(2)经研究对象肘前静脉抽血 4 mL,收集至促凝采血管中,静置 30 min,1 000 g 离心 3 min,留取上清液。

1.2.2 骨髓有核红细胞凋亡检测 在细胞悬液中加入 CD71⁺ 抗体磁珠(德国美天旎公司)4 ℃放置 15 min,然后 400 g 离心 5 min,弃上清,加入 1 mL PBS。重悬沉淀后,400 g 离心 5 min,弃上清,沉淀重悬于 500 μL PBS 中。通过美天旎磁珠分选系统收集 CD71⁺ 阳性细胞,计算 CD71⁺ 细胞数。并将收集到的 1×10^6 个单个核细胞悬浮在 100 μL PBS 中,管中先后加入 APC 标记的 CD71⁺ 单克隆抗体 10 μL、Annexin V-FITC 5 μL、PI 5 μL,避光孵育 5 min,流式细胞术检测,获取 40 000 个细胞测定凋亡。

1.2.3 qPCR 检测 提取总 RNA,使用 Nanodrop 2000 测定总 RNA 浓度。然后进行 cDNA 第一链的合成。后根据天根 SuperReal 荧光定量试剂盒配制 20 μL 反应体系,按反应程序进行 qPCR 反应,反应结束后,统计数据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;指标间相关性分析采用 Pearson 积差相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CMS 组与对照组骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡率比较 CMS 组骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡率为 2.40%,对照组骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡率为 2.30%,两组比较,差异无统计学意义($t=0.409, P=0.686$)。见图 1、2。

表 1 CMS 组和对照组 Bax、Bcl-xL、Bcl-2 mRNA 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Bax	Bcl-xL	Bcl-2
对照组	26	1.00±0.05	1.06±0.48	1.02±0.27
CMS 组	26	0.71±0.01	0.86±0.27	0.92±0.15
<i>t</i>		13.87	1.11	0.78
<i>P</i>		<0.001	0.338	0.472

2.2 CMS 组与对照组骨髓有核红细胞凋亡相关

mRNA 比较 CMS 组患者骨髓有核红细胞 Bax mRNA 表达水平较对照组下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CMS 组骨髓有核红细胞 Bcl-2、Bcl-xL mRNA 表达水平较对照组有下降趋势, 但两组比较, 差异无

统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 相关性分析 通过 Pearson 积差相关分析, 两组 Hb 与凋亡率、Bax mRNA 均无相关性($P > 0.05$), 见表 2。

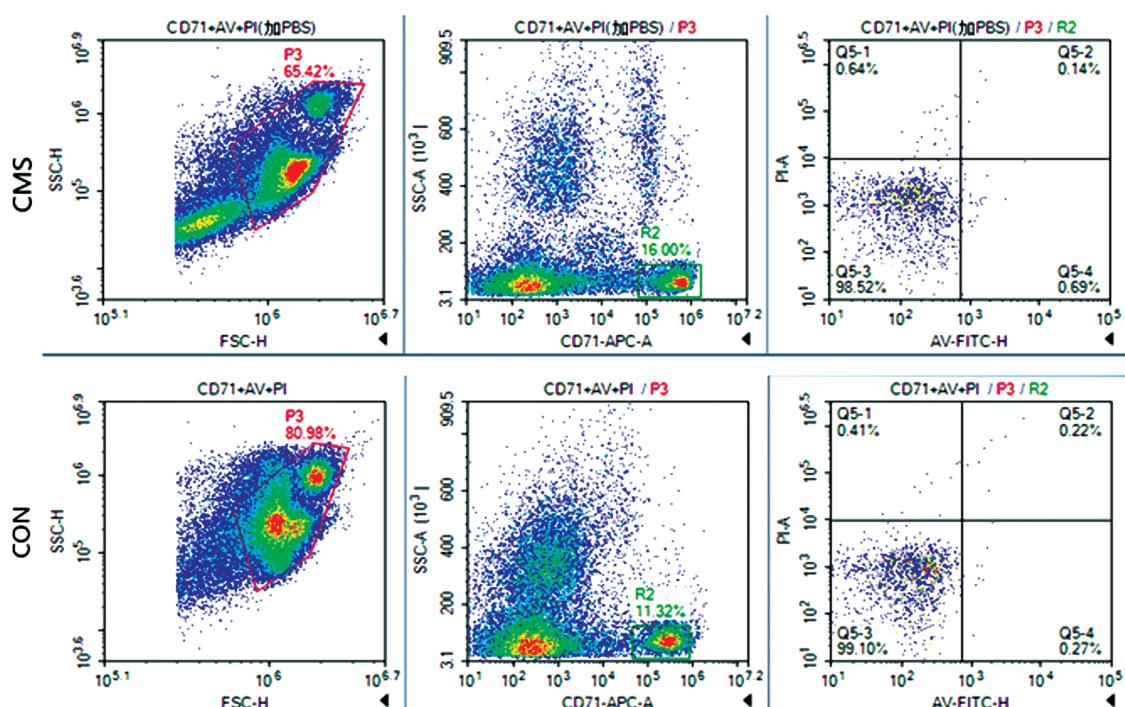


图 1 流式细胞仪检测 CMS 组与对照组骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡

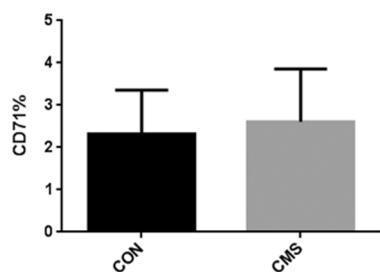


图 2 CMS 组与对照组骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡率比较

表 2 CMS 组患者骨髓 CD71⁺ 细胞凋亡率与凋亡相关 mRNA 水平相关性

指标	CMS 组		对照组	
	r	P	r	P
Hb/Bax	-0.021	0.948	0.102	0.619
Hb/凋亡率	0.431	0.162	0.150	0.464
Bax/凋亡率	0.397	0.201	0.135	0.512

3 讨 论

根据本研究的结果,CMS 组骨髓有核红细胞 Bax mRNA 表达水平较对照组明显下降, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 此结果与邹成林等^[1]、孙敏敏等^[2]研究结果相同, 提示促凋亡蛋白的下降在 CMS 发病机制中具有一定作用。但与其他学者不一致的

研究结果是 CMS 组骨髓有核红细胞 Bcl-2 mRNA 表达水平与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究发现^[3], 大鼠在缺血缺氧状态下, 随着缺氧时间延长, 其脑部 Bcl-2 mRNA 的表达水平与缺氧时间呈正相关关系, 但极度的缺血缺氧会导致 Bcl-2 蛋白的表达水平明显下降。由此可知, 在某些特定条件下, Bcl-2 家族的蛋白水平并不与 mRNA 的表达水平一致, 其原因可能与 Bcl-2 转录调控的多样性及转录后调控有关。现已有研究证实在正常的淋巴系统中, 小淋巴细胞一级淋巴滤泡中 Bcl-2 的蛋白水平很高, 在生发中心 Bcl-2 的 mRNA 水平很高, 但几乎检测不到其蛋白的表达, 证明确实存在转录后调控方式^[4-6], 抑制翻译进行的元件在不影响转录蛋白的情况下, 下调此蛋白的翻译水平。在不同的组织, 不同的细胞中, 可能存在着不同的转录调控模式。

其次, Bcl-2 家族蛋白成员众多, 其他成员如 Bax、Bad、Bik 等可以单独参与细胞凋亡调控, 也可以和 Bcl-2 形成异源或者同源二聚体, 使其抑制细胞凋亡的活性下降, 说明 Bcl-2 在细胞凋亡中的作用不是独立的、单一的。研究显示, 形成同源二聚体的 Bcl-2 和 Bax 促进细胞凋亡, 但形成异源二聚体的 Bcl-2 和 Bax 抑制细胞凋亡, 所以研究 Bcl-2/Bax 比值的高低变化

对细胞凋亡更有意义。这一理论在急性白血病患者凋亡调控基因的相关研究中得以证实^[7]。同样, Bcl-2/Bcl-xl 可以抑制 Bak/Bax, 而 Bad 可以抑制 Bcl-2/Bcl-xl, Bid, Bim 不仅可以抑制 Bcl-2/Bcl-xl, 而且可以激活 Bak/Bax。Bcl-2 家族成员之间的相互作用受到抗体水平和亲和力的影响。并且受到许多细胞因子、转录因子的调控, 其机制错综复杂^[8]。

回顾既往 CMS 细胞凋亡机制相关的研究, 也有很多不同的实验结果。追溯其原因, 其中之一是选取病例的标准、骨髓采集和检测方法的差异。在张朝霞等^[9]研究中, CMS 患者的骨髓组织通过骨髓活检术采集, 用免疫组织化学 SP 法检测骨髓组织中 Bcl-2、Bcl-xl 等蛋白的表达, 与本实验的标本采集来源、实验方法均不同。骨髓活检组织与骨髓液的不同点在于骨髓组织保持了造血组织的天然结构, 有核细胞群集, 其内分布着各类造血细胞、间质细胞, 以及多种蛋白、细胞因子等。Bcl-2 基因的转录调控研究显示许多生长因子和细胞因子可以调控 Bcl-2 的表达。骨髓活检所获取的骨髓组织中内容较丰富, 可能有目前不可知的某些因素对 Bcl-2 的表达存在影响。因此, 骨髓组织中 Bcl-2 家族蛋白的表达, 与本研究单纯研究骨髓有核红细胞的凋亡蛋白变化之间存在一定差异。陈扬扬等^[10]的研究中将骨髓有核红细胞分离出来后进行体外培养, 检测培养后的有核红细胞中凋亡相关蛋白表达, 其结果与本研究的结论不一致, 考虑细胞离体后相对于复杂的机体, 细胞培养仅仅是一种模拟状态, 体外细胞培养很难建立与人体条件接近甚至相似的环境^[11-12], 故体外培养的有核红细胞与骨髓液中的有核红细胞必然存在差异, 这也是结果不同的原因之一。本研究经过多步骤实验, 最终的研究对象是 CD71⁺ 骨髓有核红细胞, 继而测得骨髓有核红细胞的 Bcl-2 家族 mRNA 表达水平。CD71 是有核红细胞表面表达的重要抗原标志之一, 特别是在早幼、中幼红细胞等红系前体细胞中有更高水平的表达, 随着有核红细胞进一步分化成熟 CD71 抗原表达逐渐下降, 成熟红细胞表面无 CD71 抗原表达, 因此用 CD71⁺ 细胞来代表骨髓有核红细胞, 具有特异性, 亦更有价值、更可靠^[13]。相对于体外培养的骨髓有核红细胞, 本研究更接近人体实际情况。

本研究中 CMS 组与对照组外周血 Hb 与骨髓有核红细胞凋亡率及 Bax mRNA 表达水平均无相关性。此结论与前期的部分研究结果有所不同^[14-18], 提示在 CMS 患者发病机制中有核红细胞及成熟红细胞的过度增殖仍可能是其主要的作用机制, 而骨髓有核细胞凋亡可能对红细胞的积累有一定的影响, 今后还

需加大样本量, 建立更加适宜的实验模式, 选取更可靠的实验方法, 继续深入研究。

4 结 论

本研究以高原地区常见病 CMS 患者为研究对象, 具有明显的地域特色。本研究在既往实验结果基础上, 采用流式细胞术及 qPCR 两种不同的实验方法, 测定骨髓 CD71⁺ 细胞(有核红细胞)凋亡率, 结果更接近实际情况。该研究的实验结果与前人研究结果有所不同, 可能与标本采集、研究方法等因素相关。在将来的研究中需要进一步扩大样本量, 运用多种不同的实验方法进行研究, 互相印证, 取长补短, 进而得出更加接近实际情况的结论, 为 CMS 的预防及治疗提供可靠的理论依据, 继而解决高原病所带来的社会问题。

参考文献

- [1] 邹成林,崔森,李占全,等.慢性高原病骨髓细胞环氧化酶 2 和热休克蛋白 70 表达及细胞凋亡研究[J].广东医药,2011,6(31):1409-1412.
- [2] 孙敏敏,崔森,李占全,等.慢性高原病患者骨髓有核红细胞凋亡及 Bcl-2 表达研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(10):4281-4284.
- [3] 周伟,吴圣楣,陈惠金,等.脑缺氧缺血后新生大鼠 Bcl-2 mRNA 的表达[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(4):236-237.
- [4] 孙春玲,国晓瞳,赵园,等.黄芩苷对热应激条件下猪近端肾小管(LLC-PK1)细胞凋亡率及 B 细胞淋巴瘤-2 基因(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白基因(Bax)表达的影响[J].农业生物技术学报,2014,3(12):1553-1560.
- [5] 于振刚,王炳辙,孙开宇.肺鳞癌中 Bcl-2、Bax 蛋白的表达与细胞凋亡的临床意义[J].当代医学,2011,8(3):10-12.
- [6] 谷雅君.淋巴母细胞淋巴瘤组织中 Bcl-2、Bcl-6 和 c-Myc 蛋白表达与基因异常的相关性研究及预后分析[D].天津:天津医科大学,2013.
- [7] 李戈,廖清奎.凋亡调控基因在急性白血病的表达及其临床意义[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2011,6(1):4-7.
- [8] WANG H G, PATHAN N, ETHELLI I M, et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD[J]. Science, 1999, 284(5412):339-343.
- [9] 张朝霞,崔森,李占全,等.慢性高原病患者骨髓组织中 Bcl-2、Bcl-xl 蛋白表达及意义[J].山东医药,2012,52(21):11-13.
- [10] 陈扬扬,崔森,李占全,等.慢性高原病患者骨髓有核红细胞凋亡及 Bcl-xl、Bax、Bad 表达水平研究[J].中华血液学杂志,2012,33(4):326-328.
- [11] 张文丽,孔凡虹,贺文艳,等.细胞培养实验中细胞系鉴定及质量控制重要性探讨[J].标记免疫分析与临床,2017,2(1):84-87.

(下转第 1313 页)

肪储备和热量消耗, ZHANG 等^[16] 的 Meta 分析表明, TG 是老年人营养不良的有效生物标志物, 而营养不良可导致 HDL 功能降低、脂质分布异常及过氧化物水平升高^[17]。上述均说明, HDL 和 TG 可在一定程度上反映患者营养状况。但需注意的是, T2DM 患者糖脂代谢异常, 常导致肥胖, 保证营养状况良好的前提下应合理控制血脂水平。

4 结 论

T2DM 住院患者的营养不良发生率较高, 且受多种因素影响, 应得到临床医师的重视, CONUT 评分法能简便、快速对 T2DM 住院患者营养状况进行筛查, 并及时指导临床采取相应的干预措施, 从而减少患者不良并发症的发生。

参考文献

- [1] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [2] SEURING T, ARCHANGELIDI O, SUHRCKE M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review [J]. Pharmacoeconomics, 2015, 33(8): 11-31.
- [3] SAUER A C, GOATES S, MALONE A, et al. Prevalence of malnutrition risk and the impact of nutrition risk on hospital outcomes: results from nutritionday in the U. S [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(7): 918-926.
- [4] 张燕, 王利仙, 吕晓华, 等. 微型营养评估简表在老年慢性病住院患者营养筛查中的应用 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(2): 107-111.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会营养医师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南(2013) [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(2): 73-88.
- [6] 付万发. 化繁为简——老年人营养不良的评估并不难 [J]. 医学与哲学(B), 2018, 39(11): 11-12.
- [7] IGNACIO D U J, GONZÁLEZ-MADROÑO A, DE-VIL-LAR N G, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population [J]. Nutr Hosp, 2005, 20(1): 38-45.
- [8] YANG Z Z. Predict value of controlling nutritional score on mortality of patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. China Medical Abstracts, 2019, 36(1): 23.
- [9] AGRA B R, GONZÁLEZ F R, VARELA R A, et al. Nutritional status is related to heart failure severity and hospital readmissions in acute heart failure [J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 108-114.
- [10] 张艳, 汪婷, 康冬梅. 老年糖尿病住院患者营养状况及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2842-2844.
- [11] 程彦臻, 陈宏, 杨帆, 等. 广东省超重、肥胖 2 型糖尿病患者慢性并发症及合并症发病情况调查 [J]. 山东医药, 2016, 56(31): 52-54.
- [12] FERNANDEZ-REAL J M, PICKUP J C. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(1): 10-16.
- [13] KAHRAMAN C, KAHRAMAN N K, ARAS B, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and WBC uminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study [J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1): 571-574.
- [14] 卢小艳, 白姣姣, 孙皎, 等. 老年糖尿病住院患者的营养状况评估及相关因素分析 [J]. 老年医学与保健, 2019, 25(1): 79-82.
- [15] HONG X, YAN J, XU L, et al. Relationship between nutritional status and frailty in hospitalized older patients [J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 105-111.
- [16] ZHANG Z, PEREIRA S L, LUO M, et al. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2017, 9(8): 829.
- [17] MOGAREKAR M R, DHABE M G, PALMATE M M. PON1 arylesterase activity, HDL functionality and their correlation in malnourished children [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(4): 321-326.

(收稿日期: 2019-11-14 修回日期: 2020-02-05)

(上接第 1309 页)

- [12] 陈昭烈. 动物细胞培养过程中的细胞凋亡 [J]. 中国生物工程杂志, 1998, 18(6): 16-19.
- [13] 冯婷婷, 冀林华, 刘芳, 等. 慢性高原病患者骨髓 CD71⁺、CD235a⁺ 有核红细胞增殖及凋亡变化 [J]. 山东医药, 2016, 56(37): 56-58.
- [14] 邹春华, 贾树雅, 方洵. 高原红细胞增多症骨髓红系祖细胞凋亡异常的研究 [J]. 高原医学杂志, 2003, 1(13): 9-10.
- [15] MEJÍA O M, PRCHAL J T, LEÓN-VELARDE F, et al. Genetic association analysis of chronic mountain sickness in an Andean high-altitude population [J]. Haematologica, 2005, 90(1): 13-19.

- [16] 崔森, 贾乃镛, 冀林华, 等. 高原红细胞增多症患者血清 sFas 与 sFasL 水平 [J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(5): 268-269.
- [17] FINDLEY H W, GU L, ZHOU M. Expression and regulation of Bcl-2, Bcl-xL and Bax correlate with p53 status and sensitivity to apoptosis in childhood ALL [J]. Blood, 1997, 89(8): 2986-2993.
- [18] 叶冬梅, 李占全, 冀林华, 等. Monge 病患者血清 P53 和 Bcl-xL 蛋白表达水平及意义 [J]. 青海医学院学报, 2007, 28(3): 158-161.

(收稿日期: 2019-11-09 修回日期: 2020-02-05)