

• 论 著 •

再生障碍性贫血患者外周血 miR-155-5p、 miR-1260b 水平及临床意义

李娟娟¹, 徐启革^{2△}, 张 森³

青岛市胶州中心医院: 1. 内分泌血液内科; 2. 病理科; 3. 呼吸内科, 山东青岛 266300

摘要: **目的** 探讨再生障碍性贫血(AA)患者外周血微小核糖核酸 miR-155-5p、miR-1260b 水平及临床意义。 **方法** 将该院 2014 年 1 月至 2019 年 8 月收治的初诊 AA 患者 108 例纳入研究作为观察组。另外, 选取同期于该院体检的健康志愿者 102 例作为健康组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平。比较 2 组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平, 观察组中的重型 AA 与非重型 AA 患者二者的表达水平。采用 Cox 回归分析 AA 患者死亡的影响因素。 **结果** 观察组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于健康组($P < 0.05$), 重型 AA 患者二者水平均高于非重型 AA 患者($P < 0.05$)。临床分型为重型 AA, 并发感染、出血, 正细胞正色素性贫血、白细胞计数、网织红细胞均值、淋巴细胞与非造血细胞比值、基线血小板计数, 外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平, 治疗无效均是 AA 患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。 **结论** AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平升高, 与疾病严重程度、预后均相关。

关键词: 再生障碍性贫血; miR-155-5p; miR-1260b; 预后; 死亡

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.023

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2024)05-0624-05

文献标志码: A

Levels of miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood of patients with aplastic anemia and their clinical significance

LI Juanjuan¹, XU Qige^{2△}, ZHANG Miao³

1. Department of Endocrinology and Hematology; 2. Department of Pathology;

3. Department of Respiratory Medicine, Jiaozhou Central Hospital

of Qingdao, Qingdao, Shandong 266300, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels and clinical significance of microRNA miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood of patients with aplastic anemia (AA). **Methods** A total of 108 newly diagnosed AA patients admitted to the hospital from January 2014 to August 2019 were enrolled in the study as the observation group. In addition, 102 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the healthy group. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the levels of miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood. The levels of miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood of the two groups were compared, and the expression levels of both in severe AA and non-severe AA patients in the observation group were observed. Cox regression was used to analyze the influencing factors of death in AA patients. **Results** The levels of miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood of the observation group were higher than those of the healthy group ($P < 0.05$). The levels of miR-155-5p and miR-1260b in severe AA patients were higher than those in non-severe AA patients ($P < 0.05$). The clinical classification of severe AA, complicated with infection, bleeding, normocytic normochromic anemia, white blood cell count, reticulocyte mean value, lymphocyte to non-hematopoietic cell ratio, baseline platelet count, peripheral blood miR-155-5p and miR-1260b levels, and ineffective treatment were all risk factors for the death of AA patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of miR-155-5p and miR-1260b in peripheral blood of AA patients increase, which are related to the severity and prognosis of the disease. .

Key words: aplastic anemia; miR-155-5p; miR-1260b; prognosis; death

再生障碍性贫血(AA)是一种因骨髓微环境和骨髓造血干细胞受损导致骨髓造血功能衰竭、全身血细

胞数量减少的自身免疫性疾病,以青壮年多见,在我国发病率为万分之 0.74^[1]。AA 患者常出现感染、贫血、出血等症状,根据疾病严重程度分为重型 AA 及非重型 AA,重型 AA 起病急,病情严重,疾病发展迅速,非重型 AA 疾病严重程度容易控制,但部分患者久治无效,病程长达数十年,严重威胁患者生命健康和生活质量^[2]。相关报道指出,AA 发病机制主要为免疫机制异常^[3]。miR-155-5p、miR-1260b 均与 AA 的发生有关^[4-5],通过有效的治疗可降低二者血清水平。本课题组推测外周血外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平与疾病严重程度及预后有关,但相关报道较少。为验证此推测,指导临床治疗,本研究选取 108 例 AA 患者和 102 例健康志愿者进行试验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2014 年 1 月至 2019 年 8 月收治的初诊 AA 患者 108 例纳入研究作为观察组,男 55 例,女 53 例,年龄 21~57 岁,平均(36.7±6.3)岁,病程 7 d 至 13 个月,平均(7.3±1.0)个月。其中,重型 AA 53 例,非重型 AA 55 例。观察组所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)^[6]中 AA 的诊断标准。另外,选取同期于本院体检的健康志愿者 102 例作为健康组,男 52 例,女 50 例,年龄 22~56 岁,平均(37.6±6.3)岁。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等原发疾病;(2)伴有心、肝、肾等重要脏器恶性肿瘤;(3)慢性高钠血症、应激性高血糖、糖尿病;(3)酗酒;(4)妊娠、哺乳期妇女。观察组和健康组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准(伦理编号:201401A01)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平检测 观察组在纳入本研究次日(未接受治疗前)及治疗后,健康组在纳入本研究次日进行标本采集。于清晨空腹状态下取肘部静脉血 5 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMNC),于-80℃冻存。采用总 RNA 抽提试剂(Trizol,北京索莱宝科技有限公司,批号 120617115,规格 100 mL)提取 PBMNC 中的总核糖核酸(RNA),采用紫外分光光度法(上海美谱仪器有限公司,型号为 UV-1800)检测总 RNA 的纯度与水平。取 20 μL 总 RNA,采用多聚胸腺嘧啶、T 重复寡核苷酸[Oligo(dT)]利用反转录酶(厂家:北京赛尔瑞成生命科学技术有限公司,中国北京,批号:121025189A,规格:100 μL)反转录成互补脱氧核糖核酸(cDNA),反转录反应条件为 16℃ 30 min,42℃ 40 min,85℃ 5 min。再以 cDNA 为模板用实时荧光定量聚合酶链反应

(qPCR)检测 miR-155-5p、miR-1260b 水平(PCR 扩增仪由美国应用生物系统公司提供,型号为 7300 型),miR-155-5p 引物:上游为 5'-GTGGGTACTGCTATTCGTGCT-3',下游为 5'-GTCCGTGACGTGGCGTAG-3';miR-1260b 引物:上游为 5'-GGCCTACCTACCACGTC-3',下游为 5'-GTCCGTGTGGTG-GACTCG-3';U6 引物:上游为 5'-GGTCGGCTGCACAGATACGA-3',下游为 5'-CGGTTCACTAATTTCGTGTGCT-3'。qPCR 反应条件如下,95℃ 10 min;95℃ 10 s,60℃ 60 s,共 40 个 PCR 循环。以 U6 为内参物,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-155-5p、miR-1260b 的相对表达水平。

1.2.2 治疗方法 (1)输血支持:输注红细胞、血小板,参照文献[7]。(2)分型治疗:非重型 AA 患者予以环孢素 A(江苏九阳生物制药有限公司,批号 131014HB,规格 100 mg:50 mL)联合雄激素(十一酸睾酮注射液,浙江仙琚制药股份有限公司,批号 1307135682A,规格 2 mL:0.25 g)治疗;重型 AA 患者年龄≤35 岁者采用人类白细胞抗原(HLA)相合同胞供者造血干细胞移植治疗,若 HLA 不匹配则采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)[赛诺菲(北京)制药有限公司,中国北京,批号 36190812AC,规格 5 mL:25 mg]联合环孢素 A 维持治疗,年龄>50 岁者采用 ATG 联合环孢素 A 维持治疗,年龄>35~50 岁者可采用与年龄≤35 岁或年龄>50 岁者相同的治疗方案,所有患者维持治疗期间若符合条件接受无关供者造血干细胞移植治疗^[8]。(3)维持治疗:患者均续予以司坦唑醇(广西南宁百会药业集团有限公司,批号 131012A,规格 2 mg)联合环孢素 A 治疗 6 个月。随访 1 年。

1.3 观察指标 所有患者均通过电话、门诊复查等方式随访,截至 2022 年 12 月份。比较观察组与健康组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平;比较重型 AA 患者、非重型 AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平;统计随访期间观察组死亡例数,计算病死率。病死率=死亡例数/观察组总例数×100.00%;比较死亡患者与存活患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平;分析 AA 患者死亡的影响因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理。符合正态分布且方差齐的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Cox 回归分析观察组患者死亡的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组、观察组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平比较 观察组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于健康组(1.3 ± 0.2 vs. 1.0 ± 0.1 、 1.8 ± 0.3

vs. 1.0±0.2, *t* = 28.924、21.255, *P* < 0.05)。观察组治疗后外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均低于治疗前(1.2±0.1 *vs.* 1.3±0.2、1.4±0.3 *vs.* 1.8±0.3, *P* < 0.05)。

2.2 重型 AA 患者、非重型 AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平比较 重型 AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于非重型 AA 患者(1.4±0.1 *vs.* 1.2±0.2、2.0±0.2 *vs.* 1.58±0.2, *t* = 5.706、10.854, *P* < 0.05)。

2.3 观察组治疗效果观察 观察组治疗期间 4 例死亡,40 例显效(治疗后 Hb 上升幅度 ≥ 30 g/L)、29 例有效(治疗后 Hb 上升但上升幅度 < 30 g/L),35 例无

效(治疗后 Hb 未上升甚至下降)。

2.4 外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平与 AA 患者死亡的关系 AA 患者死亡 45 例(其中治疗期间死亡 4 例、随访期间死亡 41 例),病死率为 42.86%。死亡患者与存活患者的性别、年龄、骨髓增生程度比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);死亡患者中重型 AA 患者比例高于非重型 AA 患者(*P* < 0.05),死亡患者并发感染、出血比例,淋巴细胞与非造血细胞比值,治疗前外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于存活患者(*P* < 0.05),死亡患者的白细胞计数、网织红细胞均值、基线血小板计数均低于存活患者(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 AA 患者死亡与存活的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

可能因素	死亡(<i>n</i> = 45)	存活(<i>n</i> = 63)	χ^2/t	<i>P</i>
性别				
男	24(53.33)	31(49.21)	0.179	0.672
女	21(46.67)	33(50.79)		
年龄(岁)	39.40 ± 7.22	38.40 ± 7.35	0.702	0.484
病程(个月)	7.28 ± 1.20	7.05 ± 1.29	0.940	0.349
临床分型				
重型 AA	33(73.33)	20(31.75)	18.166	<0.001
非重型 AA	12(26.67)	43(68.25)		
并发感染				
是	19(42.22)	1(1.59)	28.725	<0.001
否	26(57.78)	62(98.41)		
并发出血				
是	17(37.78)	0(0.00)	28.246	<0.001
否	28(62.22)	63(100.00)		
正细胞正色素性贫血				
是	15(33.33)	0(0.00)	24.387	<0.001
否	30(66.67)	63(100.00)		
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	1.7 ± 0.3	2.3 ± 0.4	7.782	<0.001
网织红细胞均值(%)	0.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1	29.040	<0.001
淋巴细胞与非造血细胞比值(%)	63.6 ± 10.7	34.1 ± 7.4	16.819	<0.001
骨髓增生程度				
骨髓增生活跃	1(2.22)	9(14.29)	0.193	0.645
骨髓增生减低	27(60.00)	32(50.79)		
骨髓重度减低	17(37.78)	22(34.92)		
基线血小板计数(×10 ⁹ /L)	31.0 ± 6.0	100.4 ± 12.0	35.472	<0.001
治疗前外周血 miR-155-5p 水平	1.5 ± 0.2	1.1 ± 0.2	8.931	<0.001
治疗前外周血 miR-1260b 水平	2.2 ± 0.4	1.5 ± 0.3	9.211	<0.001
治疗无效				
是	30(66.67)	5(7.94)	41.334	<0.001
否	15(33.33)	58(92.06)		

单因素分析显示,临床分型为重型 AA,并发感染、出血、正细胞正色素性贫血、白细胞计数、网织红细胞均值、淋巴细胞与非造血细胞比值、基线血小板计数,治疗前外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平、治

疗无效均与 AA 患者死亡有关($P<0.05$),将这些因素纳入多因素分析,发现上述因素及治疗后 miR-155-5p、miR-1260b 水平均是 AA 患者死亡的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 Cox 回归分析 AA 患者死亡的危险因素

项目	单因素分析			多因素分析		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
临床分型(重型 AA vs. 非重型 AA)	0.007	4.228	2.608~6.371	0.010	4.225	2.677~6.341
并发感染(是 vs. 否)	0.012	7.166	5.242~8.879	0.012	7.160	5.698~8.824
出血(是 vs. 否)	0.001	5.902	3.569~7.926	0.008	5.941	3.353~7.841
正细胞正色素性贫血(是 vs. 否)	0.021	5.674	3.182~7.633	0.019	5.706	3.155~7.682
白细胞计数	<0.001	0.615	0.142~0.983	<0.001	0.532	0.154~0.969
网织红细胞均值	0.034	0.678	0.460~0.857	0.033	0.748	0.442~0.837
淋巴细胞与非造血细胞比值	0.029	5.425	3.142~7.371	0.027	5.472	3.125~7.348
基线血小板计数	<0.001	0.473	0.034~0.896	<0.001	0.471	0.112~0.869
治疗前外周血 miR-155-5p 水平	<0.001	6.396	4.368~8.463	<0.001	6.418	4.430~8.551
治疗前外周血 miR-1260b 水平	<0.001	7.220	5.672~9.188	<0.001	7.226	5.670~9.120
治疗后外周血 miR-155-5p 水平	0.012	7.122	5.375~8.869	0.013	7.180	5.235~9.079
治疗后外周血 miR-1260b 水平	0.020	6.517	4.754~8.106	0.016	6.511	4.668~8.541
无效(是 vs. 否)	0.007	4.239	3.234~5.586	0.002	4.239	3.029~5.544

3 讨 论

AA 病因的复杂性和疾病本身的难治性导致该病病死率高^[9]。尽管随着医疗与科技的进步,重型 AA 病死率得到有效控制,由 90%降至 30%以下^[10],但仍对人类的生命健康有严重威胁。本研究中观察组病死率为 42.86%,高于吴鸿飞等^[11]报道的 7.9%,可能与患者治疗方案、随访时间等差异有关。对 AA 患者死亡风险进行准确预测十分必要,但目前尚无公认的预测指标。

本研究结果显示,观察组外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于健康组,提示 AA 患者 miR-155-5p、miR-1260b 水平升高。miR-155 是一个明星分子,参与机体免疫、造血、炎症等多种生命活动^[12]。辅助性 T 细胞(Th)是 T 细胞的一个亚群,Th 活化过程中,若 miR-155 表达增加,会促使 Th0 分化为 Th1,导致 Th1/Th2 失衡,T 细胞功能异常^[13]。另有研究发现,在未分化的 CD34⁺造血干细胞中 miR-155 呈现高表达,它严密调控人类造血干细胞髓系和红系细胞的分化,是维持机体正常造血功能的调节器^[14]。miR-155-5p 是 miR-155 的一个亚型,相关研究证实 miR-155-5p 在免疫反应等过程中充当重要角色^[15]。本研究中 AA 患者 miR-155-5p 水平上升可能在 Th1/Th2 极化以及调控造血干细胞中发挥重大作用。miR-1260b 被认为具有类似癌基因的功能,可通过抑制 Wnt 信号通路中具有抑癌作用的基因从而促进肾

细胞癌的发展^[16]。AA 患者 miR-155-5p、miR-1260b 高水平可能通过协同作用调控 T 细胞凋亡,使 T 细胞功能下降,降低对 B 细胞的抑制作用,B 细胞功能亢进而产生的大量自身抗体可能会引起自身免疫病,从而促进 AA 患者骨髓造血障碍,加重其疾病严重程度,增大死亡风险。本研究还发现,观察组重型 AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平高于非重型 AA 患者,死亡患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平高于存活患者,提示 AA 患者外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平与病情及预后有关,重型 AA 中二者水平更高。李峻等^[17]的研究显示,重型 AA 和非重型 AA 患者 miR-155-5p、miR-1260b 水平均高于对照组人群,而且重型 AA 患者水平更高。相关研究结果显示,miR-1260 水平可影响恶性肿瘤患者的生存率^[18]。本研究结果与上述报道的结果一致,提示外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平可用于评价 AA 患者的病情、预测其死亡风险。另外,本研究还显示治疗前后外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平均是 AA 患者死亡的危险因素,与上述报道及分析一致^[17-18]。

本研究结果中,正细胞正色素性贫血、白细胞计数、网织红细胞均值水平、淋巴细胞与非造血细胞比值、基线血小板计数、并发感染、出血、无效均是 AA 患者死亡的影响因素,与既往相关研究报道一致^[19-21]。正细胞正色素性贫血意味着骨髓造血功能受损;白细胞减少可引起感染,从而增加 AA 患者死

亡的风险;网织红细胞均值降低意味着骨髓造血功能被抑制、病情重,可增加死亡风险;淋巴细胞与非造血细胞比值升高,T 淋巴细胞功能亢进,导致造血组织损伤;AA 患者出血与血小板计数减少、血小板功能下降有关,加重贫血症状、增加出血和死亡风险;AA 患者并发感染会进一步抑制骨髓造血功能,造血干细胞增殖受到抑制,一些病毒、细菌侵袭感染导致中粒细胞难以生存,死亡风险升高;无效患者可因病情控制不理想导致死亡风险增高。

综上所述,临床分型为重型 AA,并发感染、出血,正细胞正色素性贫血、白细胞计数、网织红细胞均值、淋巴细胞与非造血细胞比值、基线血小板计数,外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平,治疗无效均是 AA 患者死亡的影响因素。外周血 miR-155-5p、miR-1260b 水平可作为 AA 患者严重程度及预后评估的指标。另外,由于本试验持续时间长、所选病例时间较早等,患者的治疗方案与 2022 版《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南》^[22]有出入,会影响研究结果,后续应更新治疗方案探讨该问题,以期更好地服务于临床。

参考文献

[1] 张梦雪,王小钦,王虹. 免疫抑制疗法与造血干细胞移植治疗成人获得性重型再生障碍性贫血的成本-效果分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(1):45-48.

[2] YE L,ZHANG F,KOJIMA S. Current insights into the treatments of severe aplastic anemia in China [J]. Int J Hematology,2020,112(3):292-299.

[3] PAGLIUCA S,GURNARI C,AWADA H,et al. Immunogenomics of aplastic anemia;the role of HLA somatic mutations and the HLA evolutionary divergence [J]. Blood,2020,136(1):20-21.

[4] 吴黄,朱光荣. 自拟补阴温阳汤治疗重型再生障碍性贫血疗效及对外周血炎症因子、T 淋巴细胞亚群和 microRNA 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(15):1603-1607.

[5] LI Y,YU J,WANG F,et al. MiR-150-5p regulate T cell activation in severe aplastic anemia by targeting Bach2 [J]. Cell Tissue Res,2021,384(2):423-434.

[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,2007:103-134.

[7] 魏晴,王娟. 临床输血指南[M]. 北京. 科学出版社,2013: 82-85.

[8] 付蓉,刘春燕. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 版)解读[J]. 临床血液学杂志,2017,30(6):821-825.

[9] GRAOARKE E M,PATEL B A,GUTIERREZ-RODRIGUES F,et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic a-

naemia [J]. Br J Haematol,2021,192(3):605-614.

[10] AHMED P,CHAUDHRY Q U N,SATTI T M,et al. Epidemiology of aplastic anemia:a study of 1 324 cases [J]. Hematology,2020,25(1):48-54.

[11] 吴鸿飞,谢新生,万鼎铭,等. Haplo-HSCT 治疗重型再生障碍性贫血 40 例的疗效观察[J]. 中华器官移植杂志,2019,40(3):153-157.

[12] ZHOU X,ZHANG J,LIU J,et al. MicroRNA miR-155-5p knockdown attenuates angiostrongylus cantonensis-induced eosinophilic meningitis by downregulating MMP9 and TSLP proteins[J]. Int J Parasitol,2021,51(1):13-22.

[13] 彭友华,张予晋,罗美俊子,等. MiR-155 靶向抑制 GA-TA3 调节银屑病血液 Th1/Th2 比例[J]. 中国皮肤性病杂志,2020,34(9):20-24.

[14] 刘娇,王大明,安泰学,等. 异基因造血干细胞移植后发生移植抗宿主病患者血清分泌体 miRNAs 敏感生物标志物的表达分析[J]. 中国组织工程研究,2019,23(21):144-151.

[15] 赵增艳,韦彩雯,张源,等. HIV-1 感染者外周血 T 细胞 miR-155 水平与免疫激活和耗竭的关系研究[J]. 实用医学杂志,2021,37(23):2989-2992.

[16] ZHAO X S,HAN B,ZHAO J X,et al. MiR-155-5p affects Wilms' tumor cell proliferation and apoptosis via targeting CREB1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2021,25(22):6826.

[17] 李峻,陈劼,刘月皎,等. 再生障碍性贫血患者外周血单核细胞 microRNA 的差异表达及生物信息学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(5):661-666.

[18] GHAFOUR A A,ODEMIS D A,TUNCER S B,et al. High expression level of miR-1260 family in the peripheral blood of patients with ovarian carcinoma [J]. J Ovarian Res,2021,14(1):131.

[19] SAVAGE S A,VIARD M,O' HUGIN C. et al. Genome-wide association study identifies HLA-DPBI as a significant risk factor for severe aplastic anemia[J]. Am J Hum Genet,2020,106(2):264-271.

[20] DENG S,LIN S,SHEN J,et al. The relationship between interferon-gamma (INF-γ) single nucleotide polymorphism +874(T/A) and occurrence risk of aplastic anemia;a meta-analysis [J]. Hematology,2020,25(1):85-90.

[21] 钟敏,苏群豪,胡敏,等. 新发重型再生障碍性贫血患者外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞及其细胞因子表达观察[J]. 山东医药,2019,59(9):78-80.

[22] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志,2022,43(11):881-888.