

## 遗传性口形红细胞增多症发病机制及诊断

李津杞 钱宝华

海军军医大学附属长海医院输血科,全军儿童溶血性贫血研究创新基地,上海 200433

通信作者:钱宝华,Email:qianbh1963@163.com

基金项目:国家自然科学基金(31070734、81570185、81970165);上海市科委基础研究重点项目(09JC1400100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.018

### Pathogenesis and diagnosis of hereditary stomatocytosis

Li Jinqi, Qian Baohua

Department of Transfusion Medicine, Changhai Hospital Naval Military Medical University, PLA Research & Innovation Base of Pediatric Hemolytic Anemia, Shanghai 200433, China

遗传性口形红细胞增多症(HSt)属于常染色体显性遗传病,由于红细胞膜转运蛋白的遗传缺陷导致 $\text{Na}^+$ 和 $\text{K}^+$ 异常通透,影响细胞水和离子间平衡,从而引起红细胞体积变化,使得红细胞形态似口形。临床上以不同程度的慢性溶血性贫血、黄疸、脾大为特征。迄今为止,报道了6种不同的膜蛋白突变导致体积稳态改变的HSt<sup>[1]</sup>。现将其发病机制及诊断介绍如下。

#### 一、HSt的分类

红细胞膜由磷脂双分子层和镶嵌其中的蛋白质构成,其结构性质和功能主要由50多种跨膜蛋白和10余种骨架蛋白决定的。大多数红细胞跨膜蛋白的功能是转运细胞内外物质,少数跨膜蛋白还可以与骨架蛋白锚定,维持红细胞双凹圆盘状及可变形性。红细胞的双凹圆盘结构可以使其自由地通过微血管和脾窦。稳态时,红细胞膜可渗透低水平的阳离子,维持细胞内外阳离子和水的平衡,防止由渗透压的改变引起细胞肿胀<sup>[2]</sup>。而基因突变导致红细胞膜转运蛋白缺陷、离子通透性增强,形成口形红细胞,目前HSt可分为以下几类。

1. 过度充水型遗传性口形红细胞增多症(OHSt):1961年Lock等首次报道OHSt,患者 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATP酶( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase)活性增高,进而糖酵解增强以提供更多的ATP, $\text{Na}^+$ 流入远多于 $\text{K}^+$ 流出,导致细胞内 $\text{Na}^+$ 含量升高, $\text{K}^+$ 含量降低,红细胞阳离子渗透率比正常人高20~40倍,导致红细胞体积肿胀,平均红细胞体积(MCV)增大(100~150 fl),平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)降低(240~300 g/L),渗透脆性升高。大多数病例可见STOM基因编码人红细胞膜整合蛋白(stomatins, band 7.2)缺失,但它是OHSt的诱因还是结果仍未知<sup>[3]</sup>。

2. 脱水型遗传性口形红细胞增多症(DHSt):DHSt又称遗传性干瘪细胞增多症(HX),首次报道于20世纪70年代,特点是 $\text{K}^+$ 渗漏远远多于 $\text{Na}^+$ 内流,从而导致细胞内 $\text{K}^+$ 含量降

低、胞内低渗、细胞脱水<sup>[3]</sup>。在HSt中,DHSt最为常见,患者伴有大量溶血,严重程度不一。一般来说DHSt患者呈现代偿性溶血性贫血:网织红细胞计数增高、大细胞倾向、轻度黄疸。红细胞的主要特征是阳离子含量损失导致的细胞脱水,伴或不伴MCHC增高<sup>[1,4]</sup>。

3. 冷性充水细胞增多症(CHC):CHC属于温和形HSt,其特征是高胆红素血症和低温下 $\text{K}^+$ 外流。患者有轻度至中度溶血,伴或不伴贫血。患者红细胞在37℃时几乎无异常表现或仅呈轻度阳离子泄漏,但在低温时,阳离子渗透增加、红细胞肿胀。CHC患者红细胞在23℃时阳离子泄漏最少,20℃以下 $\text{K}^+$ 泄漏增加,超过 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase的补偿能力。4℃冷藏后细胞体积变大,并存渗透脆性增高,冷藏过夜后细胞裂解率可达到50%<sup>[5]</sup>。

4. 家族性假性高钾血症(FP):FP通常无临床表现,37℃时MCV正常。但血液储存温度低于37℃时,红细胞内的 $\text{K}^+$ 大量流出,导致血浆中 $\text{K}^+$ 浓度升高,细胞膜破裂,发生溶血<sup>[6]</sup>。因此FP患者献血时,血液低温保存,此时红细胞才会表现溶血。FP与ABCB6基因突变有关,ABCB6突变引起转运过程中的动力学改变,在红细胞中的表现则是低温时 $\text{K}^+$ 泄漏增加,但体温时无表现,形态学无明显异常。临床输血时,若储存血液制品中血浆 $\text{K}^+$ 浓度过高,超过血液制品储存标准,则会对受血者造成伤害。研究发现,杂合子突变在欧洲人群中的频率是1:500,属于常见的单核苷酸多态性,不能说明ABCB6突变就会致病。需要进一步的研究探讨温度低于37℃时,突变的ABCB6使红细胞的阳离子泄漏增加的机制<sup>[6-8]</sup>。

#### 二、生化诊断

HSt通常需要结合临床表现、家族史、外周血涂片检查、红细胞渗透脆性试验、酸化甘油溶血试验(AGLT<sub>50</sub>)、渗透梯度激光衍射法(EKTA)等结果综合诊断。HSt各亚型实验室指标特点如表1<sup>[9]</sup>。

表1 遗传性口形红细胞增多症(HSt)不同亚型特征概述<sup>[9]</sup>

特征	OHSt	DHSt	CHC	FP
细胞形态学	大细胞、口形	口形、靶形	口形	大致正常
HGB	80~100 g/L	120~150 g/L	100~120 g/L	正常
MCV	120~140 fl	98~120 fl	正常	正常或偏高
MCHC	240~280 g/L	350~370 g/L	正常	正常
Ret%	10%~15%	0~10%	0~8%	正常
胞内离子水平	正常Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 转运速率的40倍	不正常,但比OHSt小	低温时K <sup>+</sup> 泄漏	血标本在室温放置数小时后血浆K <sup>+</sup> 升高
糖酵解代谢产物	还原型2,3-DPG、氧化谷胱甘肽、肌酸、硫组氨酸甲基内盐	还原型2,3-DPG	未知	正常
结合珠蛋白	降低	降低	降低	正常
患病率	百万分之一	万分之一	极少	极少
可能致病的突变基因	SLC4A1、RhAG、SLC2A1	PIEZO1、KCNN4	SLC4A1	ABCB6

注:OHSt:过度充水型HSt;DHSt:脱水型HSt;CHC:冷性充水细胞增多症;FP:家族性假性高钾血症;MCV:平均红细胞体积;MCHC:平均红细胞血红蛋白浓度;Ret%:网织红细胞比例;还原型2,3-DPG:还原型2,3-二磷酸甘油酸

患者均具有血管外溶血临床表现,如不同程度的贫血、黄疸、脾肿大。胆结石为常见并发症。目前报告HSt均为显性遗传,故应问诊家族史,同期进行相关指标的家系分析。通常外周血涂片中口形红细胞 $\geq 5\%$ ,但分型需基因诊断支持。OHSt患者可表现渗透脆性增加,而DHSt患者渗透脆性降低或不变<sup>[1]</sup>。理论上HSt患者AGLT<sub>50</sub>缩短。但AGLT<sub>50</sub>特异性差,非遗传性红细胞膜病如自身免疫性溶血性贫血、肾衰竭、妊娠等AGLT<sub>50</sub>也可缩短<sup>[10]</sup>。EKTA是对HSt最有价值的诊断方法,已被国际血液标准化委员会(ICSH)列为HSt诊断的金标准,国内尚未开展使用。该方法对红细胞的变形能力、抗渗透能力、水合状态进行测定,监控红细胞在已知切变力的渗透梯度范围内的变形性,常用3个指数:渗透梯度变形指数(DI)、渗透参数(O)、细胞水合指数(Hyper)。DI反映与膜缺陷相关的细胞变形能力,DI<sub>max</sub>代表红细胞最大变形指数;O<sub>min</sub>代表红细胞变形指数最小时的渗透压,反映膜表面积与体积之比;Hyper代表DI<sub>max</sub>达50%时的渗透压,反映脱水/水合程度。OHSt的O<sub>min</sub>和Hyper右移;DHSt的DI<sub>max</sub>正常,O<sub>min</sub>和Hyper左移,表明红细胞脱水<sup>[9]</sup>。

最近有文献将谷甾醇血症并入HSt,虽然红细胞形态有口形改变,但其致病机制并非一价阳离子转运异常<sup>[11]</sup>。所以鉴别诊断中应注意排除其他口形增多的原发和继发性疾病,如:家族性高密度脂蛋白缺乏症、谷甾醇血症、Rh缺乏综合征、肝胆疾病、心血管疾病、酒精中毒、肿瘤等。DHSt亦可见于血红蛋白C病、镰刀细胞贫血、丙酮酸激酶缺乏症等疾病。由于骨髓涂片中红系增生伴巨核系生成障碍,DHSt易误诊为骨髓增生异常综合征(MDS)<sup>[12]</sup>。因此HSt的诊断通常需分子诊断支持。

### 三、分子诊断

#### (一)OHSt

最初发现OHSt患者有STOM基因突变,认为STOM缺

失是造成口形细胞的主要原因,进一步研究发现突变基因不限于此<sup>[3]</sup>,OHSt还与RhAG、SLC4A1、SLC2A1基因突变有关。

1. RhAG基因突变:RhAG基因编码的Rh相关糖蛋白,在红细胞中与Rh蛋白一起携带D和CE抗原系统,形成Rh复合物——包括糖蛋白B、CD47、细胞黏附分子和带3蛋白。Rh复合物通过CD47-4.2蛋白相互作用,间接与红细胞骨架作用,可以将NH<sub>3</sub>和CO<sub>2</sub>转运到红细胞中,也可以转运NH<sub>4</sub><sup>+</sup>。RhAG最早的功能研究,是发现RhAG与一价铵转运蛋白Mep/Amt家族序列有显著的相似性,通过酵母突变体的互补研究和注射RhAG cRNA的非洲爪蟾卵母细胞对铵类似物(甲基铵)的摄取,证明了RhAG介导铵的转运。目前研究发现,RhAG中两种突变与OHSt相关:Phe65Ser和Ile61Arg,这些突变导致红细胞体积膨胀和MCHC降低,在37℃时大量的Na<sup>+</sup>和K<sup>+</sup>渗漏。突变型RhAG蛋白在爪蟾卵母细胞的表达高于野生型,阳离子通透性增加,表明RhAG蛋白诱导阳离子通道功能性增加<sup>[11]</sup>。

2. SLC4A1基因突变:SLC4A1基因编码带3蛋白。红细胞中最丰富的膜蛋白是带3蛋白,生理条件下,通过电中性机制交换Cl<sup>-</sup>和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>,参与红细胞气体运输。此前,SLC4A1突变多在遗传性球形红细胞增多症中被发现;2005年研究发现SLC4A1突变影响SLC4A1在质膜中的表达,细胞骨架和质膜之间丧失连接,从而导致结构缺陷,单价阳离子泄漏<sup>[13]</sup>。多数情况下,SLC4A1突变位于蛋白质转运位点附近,可通过以下方式改变蛋白质的转运特性:将阴离子转化为非选择性阳离子转运体,可驱散Na<sup>+</sup>和K<sup>+</sup>梯度;或者在仍然工作的阴离子转运体中诱导阳离子电导。OHSt与SLC4A1 Arg730Cys突变有关<sup>[14]</sup>。报道1例DHSt伴红细胞生成障碍患者SLC4A1突变位点为Gly796Arg,将带3蛋白从阴离子转运体突变为阳离子转运体<sup>[11]</sup>。

3. SLC2A1 基因突变: SLC2A1 基因编码的促葡萄糖转运体 GLUT1 是分布最广的葡萄糖转运蛋白, GLUT1 与气孔蛋白结合, 在红细胞和其他组织中能转化为左旋去氢抗坏血酸转运蛋白。已报道三种突变型: 缺失 12 个核苷酸导致跨膜转运蛋白第 7 螺旋中 Gln282\_Ser285del 缺失、同一螺旋中 Gly286Asp 替代及缺失 3 个核苷酸导致 Ile436del。Gln282\_Ser285del 可见红细胞呈棘球形, 后者均可观察到口形红细胞<sup>[14]</sup>。这些突变均使 Na<sup>+</sup> 和 K<sup>+</sup> 从 GLUT1 泄漏, 降低葡萄糖转运, 表现为中度溶血性贫血。Gly286 的缺失可降低蛋白质的构象迁移率, 改变葡萄糖与残基 Gln282 和 Gln283 的配位<sup>[15]</sup>。同时, 气孔蛋白与 GLUT1 和带 3 蛋白形成复合物, 作为调节转运蛋白活性的骨架蛋白, 存在于红细胞中。

## (二) DHS

目前发现与 DHS 相关的基因是 PIEZO1、KCNN4。PIEZO1 基因编码压力感受型机械敏感离子通道 1。KCNN4 基因编码钾钙激活通道亚家族 N 成员 4, 构成 Gardos 通道。

1. PIEZO1 基因突变: 属于压力激活阳离子选择性通道, 转运所有单价阳离子 (如 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>、Cs<sup>+</sup>) 以及二价阳离子 (如 Ba<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>)。PIEZO1 是迄今为止红细胞膜上最大的离子通道之一, 调节人红细胞 ATP 的机械传导<sup>[16]</sup>。目前报道的 PIEZO1 突变大多为错义突变, 其中 Leu2495\_Glu2496dup、Arg2456His 和 Thr2127Met 占有 DHS 患者突变基因的 50% 以上。突变的位点使得 PIEZO 通道活性增强、失活减弱, 通道长时间打开, 导致 K<sup>+</sup> 外流增多, 细胞失水<sup>[17]</sup>。

2. KCNN4 基因突变: KCNN4 编码的 Gardos 通道属于电导 Ca<sup>2+</sup> 依赖性 K<sup>+</sup> 通道, 广泛表达于红细胞膜上。Gardos 通道由 KCNN4 编码的 4 个相同的亚单位组成, 有 6 个跨膜结构域。在细胞中参与生理和病理机制, 如活化的 T 细胞和 B 细胞、巨噬细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞和上皮细胞, 因此, 它被认为是镰状细胞性贫血、哮喘、动脉粥样硬化、肾纤维化和自身免疫等各种疾病治疗的潜在靶点。虽然在成熟的正常红细胞中的功能还未完全阐明, 但普遍认为是红细胞体积变化的主要因素之一<sup>[18]</sup>。稳态时 Gardos 通道不开放; 在外界压力刺激下, 细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加, 与钙调蛋白分子相互作用, 钙调蛋白分子紧密结合在 Gardos 通道的四个亚单位上。钙调蛋白和 Ca<sup>2+</sup> 之间的相互作用导致通道打开, 快速的 K<sup>+</sup> 和水流出导致红细胞脱水、收缩, 这种机制被称为“Gardos 效应”。在 DHS 中, Gardos 通道对 Ca<sup>2+</sup> 激活更敏感, 持续保持通道开放和活跃, 导致 K<sup>+</sup> 流出量增加、红细胞过度脱水<sup>[19-20]</sup>。

PIEZO1 或 Gardos 通道的过度激活均导致红细胞脱水, 推测这两种通道在压力刺激下共同开放, 导致红细胞体积缩小, 很可能是 PIEZO1 相关基因突变导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平增加, 随后激活 Gardos 通道。但是, PIEZO1 对 K<sup>+</sup> 的选择性大于对 Ca<sup>2+</sup> 的选择性, PIEZO1 相关的基因突变使得通道导电状态激活, 通过 PIEZO1 增加 K<sup>+</sup> 泄漏, 与 Ca<sup>2+</sup> 依赖的 Gardos 通道的激活无关。因此需进一步研究 PIEZO1 的离子选择性

与红细胞脱水的相关性<sup>[19-20]</sup>。

## (三) CHC

CHC 由 SLC4A1 基因错义突变引起, 编码带 3 蛋白, 位于阴离子交换蛋白区域。与 HSt 相关的 SLC4A1 突变不同, CHC 相关的 SLC4A1 突变是“功能增益”突变。据报道 SLC4A1 三个位点 Ser731Pro、His734Arg 和 Ser762Arg 的错义突变可导致 CHC, 突变使得带 3 蛋白阴离子交换功能失活, 导致低温时阳离子泄漏增加<sup>[14]</sup>。SLC2A1 突变 (Gly286Asp 和 Ile436del) 也可导致 CHC<sup>[11]</sup>。

## (四) FP

FP 与 ABCB6 基因突变有关, ABCB6 基因编码 ATP 结合亚家族转运蛋白 (ABC), 在人体组织中广泛表达。ABC 转运体结合 ATP 转运细胞膜上的内源性和外源性底物。ABCB6 作为 ABC 转运蛋白 B 亚家族 (MDR/TAP) 的成员, 可以形成同源二聚体, 最著名的是作为耐药基因。ABCB6 表达上调与多种细胞系耐药性的增强相关。2005 年, Weber 首次在斑马鱼的基因表达谱中揭示了红细胞中的 ABCB6。ABCB6 携带 Lan (Langereis) 血型抗原系统, 无症状的 Lan (-/-) 携带者虽有基因突变, 但均为表型正常的红细胞。Lan 血型不匹配会引起新生儿溶血性输血反应和溶血性疾病。据 Kiss 研究, ABCB6 是红细胞成熟最后阶段从网织红细胞释放的糖蛋白。ABCB6 在红系分化中表达上调, 在分化过程中位于成熟红细胞和 CD341 的质膜上。ABCB6 首次功能性研究表明, 在 HEK-293 细胞的体外 FP 模型中, 突变的 ABCB6 比野生型导致阳离子流量增加<sup>[7]</sup>。

## 四、小结

HSt 研究远不如遗传性球形红细胞增多症深入, 仍有诸多问题有待探讨。诊断方面, 形态学上有些 HSt 口形细胞数量并不多而且形态不典型如 DHS, 许多非 HSt 疾病也会出现一定数量的口形细胞, 鉴别诊断 HSt 需要开发更加便利操作的精准诊断方法。治疗方面, 国外治疗指南不建议脾切除治疗, 认为术后血栓风险明显比 HS 风险高; 我们临床观察, 有些 HSt 患者在脾脏仅为中轻度增大时就会伴有血小板明显下降, HSt 与出凝血/血栓的相关原因值得关注与研究。病理机制研究方面有更多需要探讨的问题, 诸如红细胞膜单价阳离子转运组合、电生理的门控机制、上下游离子通道之间调控机制、参与调控的膜蛋白组成与脂筏动态变动、突变体空间构象变化与致病性不一致等问题。

## 参考文献

- [1] Andolfo I, Russo R, Gambale A, et al. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects [J]. Haematologica, 2016, 101 (11): 1284-1294. DOI: 10.3324/haematol.2016.142463.
- [2] Glogowska E, Gallagher PG. Disorders of erythrocyte volume homeostasis [J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37 Suppl 1: 85-91. DOI: 10.1111/ijlh.12357.
- [3] Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration [J]. Blood, 2017, 130 (25): 2699-2708. DOI: 10.1182/blood-2017-04-590810.

- [4] Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:392-399. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.392.
- [5] Flatt JF, Bruce LJ. The Molecular Basis for Altered Cation Permeability in Hereditary Stomatocytic Human Red Blood Cells [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 367. DOI: 10.3389/fphys.2018.00367.
- [6] Bawazir WM, Flatt JF, Wallis JP, et al. Familial pseudohyperkalemia in blood donors: a novel mutation with implications for transfusion practice [J]. *Transfusion*, 2014, 54 (12):3043-3050. DOI: 10.1111/trf.12757.
- [7] Andolfo I, Russo R, Manna F, et al. Functional characterization of novel ABCB6 mutations and their clinical implications in familial pseudohyperkalemia [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (8): 909-917. DOI: 10.3324/haematol.2016.142372.
- [8] Christensen RD, Nussenzeig RH, Yaish HM, et al. Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(8):616-619. DOI: 10.1038/jp.2014.68.
- [9] King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37 (3):304-325. DOI: 10.1111/ijlh.12335.
- [10] Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, et al. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9 (3): 283-296. DOI: 10.1586/17474086.2016.1131608.
- [11] Andolfo I, Russo R, Gambale A, et al. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (1):107-121. DOI: 10.1002/ajh.24929.
- [12] Park J, Jang W, Han E, et al. Hereditary dehydrated stomatocytosis with splicing site mutation of PIEZO1 mimicking myelodysplastic syndrome diagnosed by targeted next-generation sequencing [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65 (7): e27053. DOI: 10.1002/pbc.27053.
- [13] Reithmeier RA, Casey JR, Kalli AC, et al. Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(7 Pt A):1507-1532. DOI: 10.1016/j.bbmem.2016.03.030.
- [14] Arakawa T, Kobayashi-Yurugi T, Alguet Y, et al. Crystal structure of the anion exchanger domain of human erythrocyte band 3 [J]. *Science*, 2015, 350 (6261):680-684. DOI: 10.1126/science.aaa4335.
- [15] Park MS. Molecular Dynamics Simulations of the Human Glucose Transporter GLUT1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0125361. DOI: 10.1371/journal.pone.0125361.
- [16] Cinar E, Zhou S, DeCoursey J, et al. Piezo1 regulates mechano-transductive release of ATP from human RBCs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (38):11783-11788. DOI: 10.1073/pnas.1507309112.
- [17] Gnanasambandam R, Bae C, Gottlieb PA, et al. Ionic Selectivity and Permeation Properties of Human PIEZO1 Channels [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0125503. DOI: 10.1371/journal.pone.0125503.
- [18] Christophersen P, Wulff H. Pharmacological gating modulation of small- and intermediate-conductance Ca(2+)-activated K(+) channels (KCa2.x and KCa3.1) [J]. *Channels (Austin)*, 2015, 9 (6):336-343. DOI: 10.1080/19336950.2015.1071748.
- [19] Bagriantsev SN, Gracheva EO, Gallagher PG. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (46):31673-31681. DOI: 10.1074/jbc.R114.612697.
- [20] Faucherre A, Kissa K, Nargeot J, et al. Piezo1 plays a role in erythrocyte volume homeostasis [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (1):70-75. DOI: 10.3324/haematol.2013.086090.

(收稿日期:2019-10-25)

(本文编辑:刘爽)

## ·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部