

阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者 血栓易发因素的初步研究

杜亚丽 龙章彪 谢海雁 庄俊玲 韩冰

【摘要】 目的 探讨阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者易发血栓的可能因素。方法 回顾性分析142例PNH患者的临床资料,对3个已知血栓相关基因位点[PROC c.574_576del(rs199469469)、PROC c.565C>T(rs146922325)和THBD c.-151G>T(rs1698852)]采用Sanger法进行DNA序列检测,以性别、年龄相匹配的100名健康志愿者为正常对照。结果 142例患者中,合并血栓者21例(14.8%),其中2例为动脉血栓,19例为静脉血栓,血栓组患者的中位年龄为35(20~67)岁,与非血栓组[40(7~79)岁]比较差异无统计学意义($P=0.687$);两组患者的男女比例、PNH临床分类、HGB、WBC、PLT、LDH水平差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。血栓组RBC、粒细胞CD59⁻、红细胞CD59⁻及嗜水气单胞菌溶素变异体阴性细胞(Flear⁻)百分率均高于非血栓组(P 值分别为0.015、0.005、0.004和0.026)。PNH患者组与正常对照组、PNH血栓组与非血栓组之间蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ、活化蛋白C抵抗、血脂、狼疮抗凝物等常见易栓因素差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。PNH患者中,rs199469469位点突变1例(0.704%)、rs16984852位点突变2例(1.408%)、无一例发生rs146922325位点突变,所有突变者均无血栓形成;正常对照组3个位点突变率分别为2.424%、0.873%和0.974%。PNH患者组与正常对照组、PNH血栓组与非血栓组之间各位点突变率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。结论 RBC与PNH克隆大小是PNH患者发生血栓的独立危险因素。PNH患者与正常人、PNH合并血栓患者与未合并血栓患者相比,常见遗传性和后天获得性易栓因素、常见的静脉血栓3个易感基因的突变率差异均无统计学意义。

【关键词】 血红蛋白尿,阵发性; 血栓形成; 临床特点; 易栓症

The preliminary research in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with thrombosis Du Yali, Long Zhangbiao, Xie Haiyan, Zhuang Junling, Han Bing. Department of Hematology, Peking Union Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the high risk factors of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). It has been reported that in Chinese patients with venous thrombosis, the mutation frequency in PROC c.574_576 del (rs199469469), PROC c.565C>T (rs146922325) and THBD c.-151G>T (rs1698852) was higher than that of normal controls, indicating its importance in thrombophilia pathogenesis. **Methods** 142 patients with PNH diagnosed between 2009 and 2015 were enrolled in the study. Clinical data were analyzed and thrombophilia risk factors, such as the level of protein C, protein S, antithrombin III, APC resistance, blood fat, phospholipid antibody, were evaluated. Samples from patients and 100 normal controls were detected for the mutations of PROC c.574_576 del (rs199469469), PROC c.565C>T (rs146922325) and THBD c.-151G>T (rs1698852) by Sanger sequence. **Results** Of the 142 PNH patients, 21 (14.8%) patients had at least 1 episode of thrombotic event. Only 2 patients had arterial thrombosis and 19 patients had venous thrombosis. The median age of patients with thrombosis was 35 years old, similar to those without episode (40 years old, $P=0.687$). The ratios of males and females were 1.33 in thrombosis group and 1.57 in non-thrombosis group ($P=0.728$), respectively. Patients with thrombosis had the same disease pattern compared with those without episode. Although there was no difference in the level of hemoglobin, WBC and PLT count, and LDH level between patients with

thrombosis and those without episode, patients with thrombosis showed higher RBC, higher percentage of CD59⁻ granulocytes and RBC, and Flaer⁻ granulocytes compared with those without episode. The routine thrombophilia screening tests did not show any difference either between PNH patients and normal controls, or between patients with or without thrombosis. There were two mutations in rs199469469 and rs16984852 sites in patients with PNH, but the mutated patients did not have any thrombosis. Mutation rs146922325 was found in PNH patients. The mutation rate was similar between PNH patients and normal controls, thrombotic PNH and non-thrombotic PNH ($P>0.05$). **Conclusions** Compared with non-thrombotic patients, PNH thrombotic patients have bigger PNH clone and higher RBC count. There are no differences among the routine thrombophilia factors and the three known venous eligible genes either between PNH patients and normal controls or between thrombotic and non-thrombotic PNH patients.

【Key words】 Hemoglobinuria, paroxysmal; Thrombosis; Clinical manifestations; Thrombophilia

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是由于造血干细胞PIG-A基因突变,使糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚连蛋白链缺失,导致细胞对补体攻击敏感而被破坏溶解的一种溶血性疾病^[1]。一项对全球PNH登记患者的调查研究显示,1 610例PNH患者中血栓发生率高达16%,远高于普通人群^[2-3];在已知的PNH患者死亡原因中,血栓事件所占比例高达40%~67%,严重影响了PNH患者的生存时间和生活质量^[4-5]。PNH有血栓形成倾向,但PNH易发血栓的机制仍尚未明确。目前认为,血细胞表面锚连蛋白缺失所致的反复溶血、一氧化氮(NO)过度消耗及血小板异常活化是导致PNH患者血栓形成的主要原因^[6]。

以往研究显示,中国发生静脉血栓患者中,PROC、THBD基因的一些位点[PROC c.574_576del (rs199469469)、PROC c.565 C>T (rs146922325)、THBD c.-151G>T (rs1698852)]的突变频率较未发生血栓人群高,且与血栓的发生有着重要的关联:PROC c.574_576del和PROC c.565C>T突变者发生血栓的相对危险度分别为2.71(95% CI 1.68~4.36)和7.13(95% CI 3.49~14.56),THBD基因5'端c.-151G>T突变者发生血栓的相对危险度为2.80(95% CI 1.88~4.29)^[7-9]。本研究中,我们对我院近期收治的PNH患者进行分析,检测其常见的遗传及获得性易栓因素,并对上述血栓相关基因进行检测,旨在明确PNH患者可能的易栓因素。

病例与方法

1. 病例资料:收集自2009年12月1日至2015年8月1日在我院就诊的142例PNH患者临床资料,PNH诊断参照文献[10]标准,所有患者临床表现符合PNH且外周血粒细胞嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)阴性细胞百分率 $\geq 1.0\%$ 。血栓均通过B

超及(或)血管造影等影像学证据确诊。以性别、年龄相匹配的100名健康志愿者为正常对照。本研究符合赫尔辛基宣言要求,通过我院伦理委员会审核,所有患者及正常对照者均签署知情同意书。

2. 实验室检查:常规检测D-二聚体、蛋白C(发色底物法,正常参考范围为70%~140%)、蛋白S(凝固终点法,正常参考范围为76%~135%)、抗凝血酶Ⅲ(发色底物法,正常参考范围为83%~128%)、活化蛋白C(APC)抵抗(正常参考范围为 >2.1)、血脂(高、低密度脂蛋白正常范围分别为0.93~1.81 mmol/L、 <3.37 mmol/L)、抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物(LA-DRVVT法,正常参考范围为 ≤ 1.2)等常见易栓因素指标。

3. DNA测序:在美国国家生物技术信息中心(NCBI)的基因数据库中查询PROC和THBD基因序列并确定目的基因位点及相邻碱基序列。根据所获目的基因信息使用在线引物设计软件Primer 3.0进行引物序列设计,分别设计出用于检测不同位点突变的扩增引物序列和测序引物序列(表1)。因PROC两个基因突变c.574_576del和c.565C>T位置十分靠近,所以对这两个位点的扩增、测序使用相同引物(rs146922325)。提取患者及正常对照者的外周血单个核细胞DNA,测定DNA浓度和纯度,经PCR扩增并纯化,达标者用于Sanger法检测DNA序列。

4. 随访:随访截至2015年8月1日,中位随访时间为26(0.5~71)个月。所有患者每1~3个月到院复查血常规、肝肾功能等指标,每半年或1年复查易栓指标和PNH克隆指标。无一例患者失访。

5. 统计学处理:使用SPSS 20.0软件进行统计分析。其中经正态性检验符合正态分布的连续型变量组间比较使用双侧两独立样本的 t 检验;非正态分布的计量资料的组间比较进行两独立样本的

双侧 Wilcoxon 秩和检验;二分类数据使用 Pearson 卡方或 Fisher 精确检验,独立危险因素通过 Logistics 回归进行分析。取检验水平 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PNH 患者的临床资料:全部 142 例 PNH 患者中,男女比为 1.54:1,中位年龄 39(7~79)岁。其中血栓组患者 21 例(14.8%),男女比为 1.33:1,中位年龄 35(20~67)岁;非血栓组 121 例(85.2%),男女比为 1.57:1,中位年龄 40(7~79)岁。血栓组与非血栓

组患者临床资料比较见表 2,两组性别、年龄构成差异均无统计学意义。血栓患者中 2 例为动脉血栓(心肌梗死、肺栓塞合并脑梗死各 1 例);19 例为静脉血栓,其中腹腔静脉血栓 15 例、颈静脉窦血栓 2 例、上下肢深静脉血栓 1 例,1 例患者同时合并有腹腔血栓和下肢深静脉血栓。21 例血栓组患者中 13 例(61.9%)年龄 ≤ 40 岁,16 例(76.2%)发生腹腔血栓。PNH 患者明确血栓的中位时间为 PNH 确诊后 7(0.5~67)个月,14 例(66.7%)明确血栓时间在 PNH 诊断后的 12 个月之内。有 5 例发生多部位血栓,仅 1 例同一部位出现反复血栓。从临床表现看,血栓

表 1 扩增引物和测序序列

引物名称	引物序列(5'→3')	退火温度(℃)	扩增产物长度(bp)
PCR 引物			
rs146922325	上游引物:TACAATGAGCCTTCAAGAAG	56	499
	下游引物:GCCAGGATGGACTCAGTGAT	62	
rs16984852	上游引物:AGGGCAGGGTTTACTCATCC	66	500
	下游引物:GACTGGCATTGAGGAAGGTC	66	
DNA 测序引物			
rs146922325	测序引物:CTAAGTATCATTGGTTCCTT	54	
rs16984852	测序引物:CCAGGACCCCAAGCATGTTA	54	

表 2 142 例阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)血栓组和非血栓组患者临床资料比较

临床特征	血栓组(21 例)	非血栓组(121 例)	P 值
PNH 临床分类[例数(%)]			0.140
经典型 PNH	7(33.3)	50(41.3)	
合并其他骨髓衰竭性疾病	14(66.7)	62(51.2)	
亚临床型 PNH	0	9(7.5)	
性别[例数(%)]			0.730
男	12(57.1)	74(61.2)	
女	9(42.9)	47(38.8)	
年龄[例数(%)]			0.486
≤ 40 岁	13(61.9)	64(52.9)	
> 40 岁	8(38.1)	57(47.1)	
网织红细胞比值(%)	4.26(0.87~10.74)	4.21(0.63~17.85)	0.690
RBC($\times 10^9/L$)	3.03 \pm 0.77	2.52 \pm 0.88	0.015
WBC($\times 10^9/L$)	3.79(1.65~9.53)	3.38(1.11~9.48)	0.320
HGB(g/L)	85(44~121)	78(28~247)	0.120
PLT($\times 10^9/L$)	69(17~623)	110(5~1 026)	0.280
LDH(U/L)	1 175(317~2 930)	1 103(122~5 364)	0.260
粒细胞 CD59 ⁺ 百分率(%)	91(4~99)	78(0~99)	0.005
红细胞 CD55 ⁺ 百分率(%)	63(0~96)	37(0~95)	0.004
Flaer ⁺ 细胞百分率(%)	92(4~99)	83(1~99)	0.020
D-二聚体(mg/L)	9.57 \pm 14.00	0.56 \pm 0.41	0.030
蛋白 C(%)	101(73~115)	118(80~191)	0.200
蛋白 S(%)	83.80 \pm 28.77	101.46 \pm 31.26	0.090
抗凝血酶 III(%)	117.40 \pm 16.82	135.25 \pm 18.74	0.060
活化蛋白 C 抵抗	2.9(2.5~3.1)	3.1(2.7~3.3)	0.090
狼疮抗凝物	1.08(0.94~1.70)	1.04(0.10~1.28)	0.480

注:Flaer:嗜水气单胞菌溶素变异体;非正态分布数据用中位数(范围)表示,正态分布数据用均数 \pm 标准差表示

组经典型PNH、合并其他骨髓衰竭性疾病和亚临床型PNH的构成比例与非血栓组比较差异无统计学意义。血栓组患者的RBC、粒细胞CD59⁻、Flaer⁻及红细胞CD59⁻百分率均高于非血栓组(P 值分别为0.015、0.005、0.004和0.026)。血栓组HGB、WBC、中性粒细胞绝对计数及PLT与非血栓组比较差异均无统计学意义。所有患者蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ、APC抵抗、血脂、狼疮抗凝物等常见易栓因素指标均在正常范围之内,与正常对照组比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);血栓组与非血栓组比较差异亦均无统计学意义(P 值均 >0.05)。血栓组D-二聚体明显高于非血栓组[(9.57±14.00)mg/L对(0.56±0.41)mg/L, $P=0.030$]。

随访期间142例患者中2例死亡,均为血栓组患者,占血栓患者的9.5%,占全部病例的1.41%。其中1例死于反复感染,另1例死于消化道恶性肿瘤。按有无血栓进行分组,经Logistics回归分析发现RBC[OR=1.030(95%CI 1.002~1.049), $P=0.037$]和PNH克隆大小[OR=2.000(95%CI 1.044~3.835), $P=0.033$]皆为血栓发生的危险因素。

2. DNA测序结果:检出1例rs199469469位点AAG缺失杂合突变(图1A),突变率为0.704%;2例患者rs16984852位点GT点突变(图1B),突变率为1.408%;未发现rs146922325位点突变,存在突变的3例患者均来自非血栓组,血栓组患者未发现以上3个位点的突变。正常对照中3个位点突变率分别为

2.424%、0.974%、0.873%。经Fisher精确检验,PNH患者组与正常对照组各位点突变率差异均无统计学意义(P 值分别为0.190、0.620和0.130);PNH血栓组与非血栓组各位点突变率差异亦均无统计学意义(rs199469469:0对4.762%, $P=0.570$; rs16984852:0对9.524%, $P=0.420$; rs146922325:0对0, $P=1.000$)。

讨 论

PNH是常见的易栓症之一,但PNH患者容易发生血栓的原因至今仍不明确。我们试图从临床特征、常见的血栓危险因素、已经获取的可能的血栓易感基因的分布等方面,进一步探索PNH血栓可能的原因。

我们首先分析了PNH患者血栓组与非血栓组的临床特点。同文献[4, 11]报道类似,PNH发病年龄相对较低,血栓组和非血栓组在性别、年龄上差异无统计学意义。血栓组与非血栓组相比粒细胞CD59⁻、Flaer⁻及红细胞CD59⁻百分率均明显增高,提示更大的PNH克隆易发血栓。Hoekstra等^[12]研究显示PNH克隆水平每增高10%,血栓发生的相对危险性增加1.64倍,且PNH克隆大小是PNH患者发生血栓的独立危险因素。有报道显示PNH克隆 $>50\%$ 患者组血栓发生率高于PNH克隆 $<50\%$ 组($P<0.01$)^[13]。具有较大的PNH克隆患者,溶血的比例更高,发生溶血时,游离血红蛋白会产生氧化应激反应直接对血管内皮细胞产生损伤作用,导致炎症反应的內皮下细胞暴露释放组织因子(TF)和血管性血友病因子(VWF)而产生凝血作用。同时,溶血时释放大量游离血红蛋白,产生氧化应激反应消耗掉大量NO。NO有舒张平滑肌而抑制血小板聚集的功能,NO缺乏时会增加凝血复合物的稳定性降低其可溶性,进而易发血栓^[6]。因此,PNH克隆大小是血栓形成的一个危险因素^[12, 14]。与之相对应的,有文献报道PNH克隆大小与LDH水平有线性关系,LDH $>1.5\times$ 正常上限(ULN)患者较LDH $\leq 1.5\times$ ULN组患者发生血栓的概率更大^[11, 14]。但我们的研究提示,血栓组LDH水平虽高于非血栓组,但差异无统计学意义。可能与我们的例数有限或组间差异较大有关。尽管血栓组与非血栓组相比,具有更大的PNH克隆,但两组经典型PNH、合并其他骨髓衰竭性疾病及亚临床型PNH的比例并无明显差异,提示血栓形成可能与PNH临床分类关系并不大,即

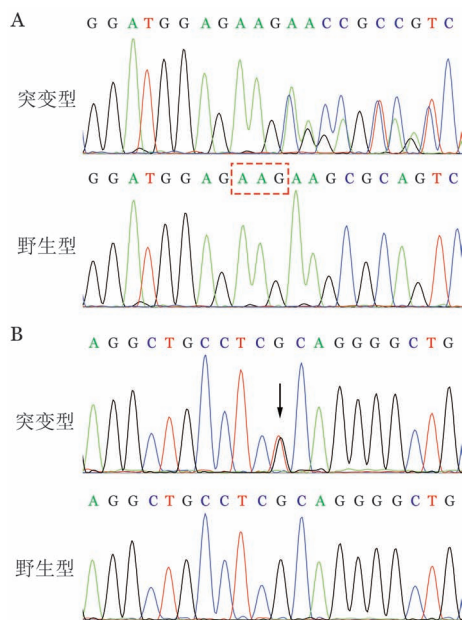


图1 阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者rs199469469位点(A)及rs16984852位点(B)测序结果(箭头所示为突变位点、虚线框所示为缺失位点)

使一些以再生障碍性贫血表现为主要的患者,也可以出现血栓。D-二聚体是反映血栓的重要参数,尽管其受其他因素的影响。本研究结果显示血栓组D-二聚体水平明显高于非血栓组,与文献[15]结果一致。血栓组RBC高于非血栓组,且经Logistics回归分析提示RBC和PNH克隆皆为血栓发生的独立危险因素。已有大量研究表明,红细胞数量增多是血栓尤其是动脉血栓形成的高危因素^[16],本研究结果提示RBC可能与血栓形成相关。而WBC、PLT可能与血栓形成无明显相关性。目前认为,除前述因素外,PNH患者易发生血栓的可能机制还可能与血小板异常活化有关^[17]。虽然PNH患者的CD55、CD59锚连蛋白缺陷血小板可以被补体系统攻击而破坏掉,但因余下部分未被清除的正常血小板对补体作用的敏感性增强,并且患者无CD55、CD59缺陷血小板活化功能代偿性增加,活化的血小板通过释放丝氨酸蛋白酶和微粒与中性粒细胞相互作用,并协同活化X因子而激活凝血系统,进而产生凝血作用而导致血栓发生^[6]。但也有研究者认为PNH患者因补体系统的长期攻击作用会导致血小板的数量和反应活性降低^[18-19]。我们的数据显示血栓组和非血栓组的PLT差异无统计学意义($P=0.282$),因此,如果血栓形成有血小板的因素参与,PLT可能不是主要因素,而主要与血小板异常活化后的活性提高有关。

21例血栓组患者中,40岁及以下者高达13例(61.9%),而普通人群静脉血栓的高发年龄为70~80岁^[3],提示PNH患者发生血栓的年龄可能低于普通人群发生血栓年龄。PNH患者并无特殊用药现象,只是在随访过程中发现部分患者有服用激素且因不及时规律随访致使激素减量至停药不及时现象。PNH患者明确血栓的中位时间为PNH确诊后的7(0.5~67)个月,且主要集中在PNH诊断后的12个月之内(66.7%)。因此我们推测PNH诊断12个月之内是血栓高发期,应该予以高度重视。

以往有研究发现PNH血栓患者的抗磷脂抗体水平高于正常人群^[7],但我们常规易栓全套实验室的筛查,并未发现PNH患者蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ、APC抵抗、血脂、磷脂抗体等常见指标明显异常。因此我们认为,PNH患者可能并不存在其他易栓症患者中先天及后天常见的危险因素。

本组患者血栓发生率高于以往的报道^[20],这可能与我们的收治的PNH往往为出现各种合并症(包括血栓)的患者有关。本组血栓患者多为静脉血栓,

既往对中国人易发静脉血栓的因素研究发现,与抗凝系统相关基因的多态性和突变与血栓发生密切相关^[8]。这些多态性和突变虽然并不能使抗凝物质含量低于正常值,但是会使相应抗凝物质活性明显低于无突变对照组,这可能也是血栓发生的原因之一,但目前尚无在PNH患者中进行验证的报道。本研究我们选择了既往发现的与凝血、抗凝系统密切相关的3个基因位点对PNH患者和正常对照进行DNA序列检测,检出4例患者发生突变和多态性,但并未发现血栓组和非血栓组基因突变水平差异存在统计学意义,提示这些在其他静脉血栓中相对常见的突变和多态性在PNH患者中并不常见,可能不是PNH患者易发血栓的重要因素。我们还将对PNH血栓患者的DNA标本进行全基因组测序,以从基因分子层面对PNH易发血栓的机制进行更加全面的分子研究。

总之,我们的研究结果提示,PNH克隆的大小是PNH血栓的独立危险因素[OR=2.000(95% CI 1.044~3.835), $P=0.033$],目前常见的易栓的先天及后天获得性危险因素可能并不是PNH患者血栓的危险因素。目前发现的静脉血栓患者的易感基因突变可能也不是PNH血栓的易感因素。除临床特征外,还需进一步寻找PNH可能的分子发病机制。

参考文献

- [1] Mortazavi Y, Merk B, McIntosh J, et al. The spectrum of PIG-A gene mutations in aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA/PNH): a high incidence of multiple mutations and evidence of a mutational hot spot [J]. *Blood*, 2003, 101 (7):2833-2841. doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-07-2095>.
- [2] Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry [J]. *Haematologica*, 2014, 99(5):922-929. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
- [3] ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 (5): 931-938. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.014.
- [4] Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology [J]. *Lancet*, 1996, 348 (9027): 573-577.
- [5] de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories [J]. *Blood*, 2008, 112 (8):3099-3106. doi: 10.1182/blood-2008-01-133918.
- [6] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2013, 121 (25):4985-4996. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.

- [7] Tang L, Wang HF, Lu X, et al. Common genetic risk factors for venous thrombosis in the Chinese population [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(2):177-187. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.12.013.
- [8] Tang L, Guo T, Yang R, et al. Genetic background analysis of protein C deficiency demonstrates a recurrent mutation associated with venous thrombosis in Chinese population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35773. doi: 10.1371/journal.pone.0035773.
- [9] Tang L, Lu X, Yu JM, et al. PROC c.574_576del polymorphism: a common genetic risk factor for venous thrombosis in the Chinese population [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10:2019-2026. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04862.x.
- [10] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(3):276-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.024.
- [11] Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(4):309-319. doi: 10.1111/ejh.12346.
- [12] Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(4):696-706. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.019.
- [13] Hall C, Richards S. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. *Blood*, 2003, 102(10):3587-3591. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0009>.
- [14] Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry [J]. *Int J Hematol*, 2013, 97:749-757. doi: 10.1007/s12185-013-1346-4.
- [15] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study [J]. *Blood*, 2014, 124(2):196-203. doi: 10.1182/blood-2014-01-548065.
- [16] Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5(3):177-184. doi: 10.1007/s11739-009-0319-3.
- [17] Gralnick HR, Vail M, McKeown LP, et al. Activated platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Br J Haematol*, 1995, 91(3):697-702. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05371.x.
- [18] Devine DV, Siegel RS, Rosse WF. Interactions of the platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with complement. Relationship to defects in the regulation of complement and to platelet survival in vivo [J]. *J Clin Invest*, 1987, 79(1):131-137. doi: 10.1172/JCI112773.
- [19] Dixon RH, Rosse WF. Mechanism of complement-mediated activation of human blood platelets in vitro: comparison of normal and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria platelets [J]. *J Clin Invest*, 1977, 59(2):360-368. doi: 10.1172/JCI108648.
- [20] 葛美丽, 李星鑫, 邵英起, 等. 70例成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 774-778. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.034.

(收稿日期:2015-09-12)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液 PBS

胎牛血清 FBS

血红蛋白 HGB

红细胞计数 RBC

白细胞计数 WBC

血小板计数 PLT

中性粒细胞绝对计数 ANC

核因子-κB NF-κB

聚合酶链反应 PCR

逆转录-聚合酶链反应 RT-PCR

酶联免疫吸附实验 ELISA

辅助性T淋巴细胞 Th

丙氨酸转氨酶 ALT

天冬氨酸转氨酶 AST

谷氨酰转氨酶 GGT

碱性磷酸酶 ALP

乳酸脱氢酶 LDH

凝血酶原时间 PT

部分激活的凝血活酶时间 APTT

EB病毒 EBV

巨细胞病毒 CMV

乙型肝炎病毒 HBV

丙型肝炎病毒 HCV

人类免疫缺陷病毒 HIV

自然杀伤细胞 NK细胞

白细胞介素 IL

干扰素 IFN

肿瘤坏死因子 TNF

红细胞生成素 EPO

血小板生成素 TPO

干细胞生长因子 SCF

粒细胞集落刺激因子 G-CSF

粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF

巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF

粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM

细胞毒性T淋巴细胞 CTL

噻唑蓝实验 MTT实验

弥漫性血管内凝血 DIC

磁共振成像 MRI

正电子发射断层扫描 PET

乙二胺四乙酸 EDTA

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

SDS-PAGE

二甲基亚砜 DMSO

荧光原位杂交 FISH

美国国家综合癌症网络 NCCN

国际预后积分系统 IPSS

常见不良反应事件评价标准 CTCAE