

再生障碍性贫血发病机制的研究进展

杨洁茹 王化泉 邵宗鸿

天津医科大学总医院血液科 300052

通信作者:邵宗鸿, Email: shaozonghong@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81370607、81170472);天津市科技重大专项与工程(18ZXDBSY00140)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.022

Advances in the pathogenesis of aplastic anaemia

Yang Jieru, Wang Huaquan, Shao Zonghong

Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Shao Zonghong, Email: shaozonghong@sina.com

再生障碍性贫血(AA)的发病机制涉及免疫紊乱、造血干/祖细胞(HSPC)受累和异常的造血微环境,其中最主要的机制是T细胞免疫亢进损伤自身HSPC,从而使正常造血衰竭。本文将最新进展综述如下。

一、免疫异常

AA由免疫介导最直接的证据是强化免疫抑制治疗(IST)后血细胞计数的恢复。

1. T淋巴细胞:

大量证据表明AA患者HSC的损伤来自于T细胞。AA患者CD4⁺/CD8⁺细胞比值减低, Th1和Th17细胞增加及调节性T细胞(Treg)减少^[1]。

(1)CD8⁺T细胞:CD8⁺T细胞在AA发病机制中的关键作用得到了各种临床和实验证据的支持。来自AA患者骨髓和外周血的淋巴细胞能够在体外抑制造血。活化的循环CD8⁺T细胞被鉴定为抑制AA患者造血功能的淋巴细胞亚群。未经治疗的AA患者CD8⁺T细胞的体外共培养增强了来自正常个体的CD3⁺骨髓细胞的凋亡,并抑制CD34⁺细胞的集落形成。AA患者体内扩增的T细胞诱导自身HSPC死亡。CD8⁺细胞诱导75%的自体骨髓单核细胞死亡,CD8⁺T细胞克隆以HLA-DRB1限制性方式发挥对自体CD34⁺细胞的细胞毒性^[2-3]。

通过TCR V-β流式细胞术、互补决定区3(CDR3)特异性扩增和测序以及光谱分型检测TCR CDR3大小的偏斜,对TCR库系统分析,AA患者T细胞检测到分子克隆和克隆扩增。在AA中检测到具有高度限制性TCR多样性的CD8细胞毒性T细胞(CTL)(寡克隆T细胞)^[4]。我们发现重型AA(SAA)患者CD8⁺HLA-DR⁺T细胞中穿孔素、颗粒酶B、TNF-β和FasL的表达增加。SAA患者的CD8⁺HLA-DR⁺T细胞共培养后,来自正常个体的CD3⁺骨髓细胞的凋亡增强^[5]。CD8⁺T细胞的异常组蛋白H3乙酰化量明显升高,与AA病情相关^[6]。

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是TNF家族的成员,可诱导细胞凋亡。我们发现,SAA患者TRAIL和TRAIL-R2的表达显著降低。CTL中TRAIL的表达与穿孔素和颗粒酶B的表达呈负相关,与SAA患者CTL凋亡也呈负相关。TRAIL途径是SAA患者异常CTL活化的原因^[7]。

(2)CD4⁺T细胞、Th17细胞:Th1和Th17细胞增加与Treg的降低之间的广泛失衡是AA患者的普遍特征^[1]。Giannakoulas等^[8]报道,未治疗或难治的AA患者产生IFN-γ和IL-2的Th1细胞的比例显著较高,而Th2细胞与对照组无明显差异。缓解期患者Th1细胞比例增加,Th2细胞平行上升,IFN-γ/IL-4比例正常。谱型分析和高通量测序表明,AA患者中的Th1细胞类似于CD8⁺T细胞,克隆能力受到限制。这表明Th1细胞受抗原驱动扩增。功能上,这些占主导地位的CD4⁺T细胞克隆分泌IFN-γ和TNF-α,能够裂解自体CD34⁺细胞并抑制其造血集落形成。AA患者骨髓和外周血中Th17细胞增加,同时Th17细胞的数量多少与疾病活动度相关,Th17细胞群也与Treg群呈负相关。大多数AA患者的血浆中IL-17没有升高,SAA患者血浆中几乎检测不到IL-17。在免疫介导的骨髓衰竭的小鼠模型中^[4],使用抗IL-17抗体早期,耗尽Th17细胞,增加了Treg的数量,降低了IFN-γ水平并降低了骨髓衰竭的严重程度,表明Th17可能在AA的早期发展阶段起作用。总的来说,Th1和Th17细胞的增加可能是AA的发病机制,特别是SAA。Th1细胞的扩增很可能是抗原驱动的,Th17细胞可直接或间接调节Th1细胞。

(3)Treg:AA患者活化和静息Treg数量均减少,分泌细胞因子的非Treg增加。AA患者中的Treg功能受损,不能抑制正常效应T细胞^[4]。AA中Treg数量的减少与疾病严重程度相关,相反Treg数量增加预示对IST有更好的反应。SAA患者中CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}Treg的减少可能导致T淋巴细胞的过度功能,从而导致SAA中的造血功能衰竭。

我们发现SAA的Treg和CTLA-4的表达显著低于正常

对照组。SAA中穿孔素的表达显著高于对照组,而Treg中CD39、CD73和GITR的表达未显示两组之间有明显差异。这些数据显示CTLA-4可能是SAA中Treg异常的原因。

(4)记忆T细胞:我们研究了IST前后SAA患者记忆T细胞的数量和功能。结果显示,SAA患者外周血和骨髓淋巴细胞中CD4⁺效应T细胞的百分比降低。SAA患者中CD4⁺与CD8⁺记忆T细胞亚群(CD4⁺/CD8⁺ TM)的比例也较低。在新诊断的患者中,骨髓淋巴细胞中外周血和CD8⁺中枢记忆T细胞中CD8⁺效应T细胞的百分比显著较高。此外,与正常对照组相比,SAA患者记忆T细胞中穿孔素和颗粒酶B的中位表达更高。在IST之后,记忆T细胞的数量和功能恢复到正常水平。

2. 其他免疫细胞:

(1)骨髓树突状细胞(DC):与健康对照组相比,AA患者的循环DC,特别是髓系DC(mDC)增加,而非浆细胞样树突状细胞(pDC),mDC/pDC的比例相应增加^[10-11]。共刺激分子CD86在这些患者的mDC上高表达。SAA患者的骨髓中未成熟和活化的mDC均增加。mDC活化需要高水平的PKM2水平^[12]。

骨髓mDC的失衡促进Th0细胞向Th1细胞的转化。mDC分泌IL-12、IL-12是Th0细胞转化为Th1细胞的主要刺激物,因此推断AA的发病机制与未知抗原导致的mDC的数量增加和功能增强有关。受刺激的mDC导致Th1细胞和细胞毒性T淋巴细胞的功能亢进,从而最终导致造血细胞的凋亡。活化mDC和T细胞的抗原尚不清楚。我们通过对AA患者mDC的蛋白质组学研究,发现PKM2、cofilin蛋白和G-6-PD可能是mDC功能亢进的原因^[9]。

(2)NK细胞:AA患者中NK细胞和细胞活性受损,在IST后NK细胞毒性基本恢复^[13]。NK细胞活性的受损可能继发于内源性穿孔素基因突变或自身粒细胞抑制^[14]。在一项关于AA患者的研究,NK细胞数量及活性与疾病严重程度不一致,目前不清楚NK细胞缺乏是骨髓衰竭的原因还是结果^[3,15]。

应激诱导的NKG2D配体的异常表达,例如ULBP1、ULBP2和ULBP3与AA相关^[16]。体外研究显示,具有异常NKG2D配体表达的AA HPC容易被携带NKG2D的自身淋巴细胞损伤,这些细胞包括NK、CD8⁺αβT、γδT细胞和一小部分CD4⁺T细胞^[12]。总之,这些研究发现表明NKG2D介导的免疫驱动NK、NKT和T细胞活化,至少部分会涉及AA的发病机制^[3]。

我们发现AA患者总NK细胞的减少和NKp46/NCR1的高表达可能是SAA患者免疫系统功能亢进的原因^[17]。SAA未治疗的患者与正常对照相比,NK细胞和CD56^{dim} NK亚群的TIM-3表达较低,并且与SAA的全血细胞减少的严重程度相关。免疫抑制治疗(IST)后,TIM-3表达恢复到正常水平。此外,IST后SAA缓解患者NK细胞中TIM-3 mRNA水平显著增加。NK细胞TIM-3的低表达可能导致NK细胞功能障碍,并参与SAA的骨髓衰竭^[18]。

3. 细胞因子:

(1)IFN-γ和TNF-α:AA患者血清和骨髓中IFN-γ和TNF-α水平升高^[2]。IFN-γ可直接或间接作用于HSC:一旦与IFN-γ受体结合,IFN-γ就会调节STAT和SOCS2通路,从而影响干细胞的增殖和存活。此外,IFN-γ上调FAS表达,从而使细胞更容易发生凋亡。最近的数据表明^[11],IFN-γ可能与TPO形成异二聚体从而损害HSC,从而导致TPO-cMPL信号传导受损。间接地,IFN-γ作用于表达IFN-γ受体的巨噬细胞和基质细胞,影响HSC静止并对HPC产生影响。IFN-γ基因中的多态性位点可能增加对AA的易感性及其严重性,并可能影响对IST的反应。AA患者产生TNF-α的淋巴细胞增加,并且TNF-α的水平与IST相关。这些细胞因子在AA中增加表明炎症过程正在进行中^[1]。

IFNG可以由CD4⁺T细胞,CD8⁺T细胞和NKT细胞产生,所有这些细胞在AA患者中都增加。NKT或NKT样细胞(大颗粒淋巴细胞,LGL)的紊乱与单个或多个血细胞减少症相关。LGL分泌可溶性Fas受体,其在AA患者的血清中升高。此外,Fas受体在AA患者的CD34⁺细胞中过表达,与HSC细胞凋亡的易感性一致。骨髓中局部增加的IFN-γ和增加的细胞凋亡易感性的组合可能对HSC造成损伤,从而产生AA的临床表现。

(2)IL-18:在AA患者的血清中IL-18蛋白水平显著升高,并且在治疗后降低^[19]。IL-18在T和NK细胞中被鉴定为IFN-γ诱导因子^[19]。IL-18活化和诱导IFN-γ产生和其他1型细胞因子对病原体产物的反应,从而促进Th1极化和Th1极化^[20-21]。IL-18是AA发病的标志物。高水平的IL-18更可能反映异常的免疫应答和IFN-γ信号传导。然而,小鼠模型中观察到IL-18缺乏并未改善骨髓衰竭,因此高水平的IL-18可能在AA中调节免疫应答或造血中不起主要作用^[13]。

(3)T-bet蛋白:与健康对照组相比,AA患者的T-bet蛋白水平升高^[22]。AA中IFN-γ产生增加是由增加的T-bet蛋白与IFN-γ启动子近端位点结合从而介导IFN-γ基因转录。这些效应与Itk和PKC-θ的T-bet的激活有关。如果PKC-θ被阻断,T-bet蛋白水平和细胞内IFN-γ水平恢复正常。

(4)TGF-β1:TGF-β1的基因型,特别是509 TT基因型,在AA患者中增加^[23]。Rizzo等^[3]研究表明,AA患者血清和骨髓基质细胞培养物中TGF-β1水平较低。TGF-β1有其多态性,例如-590C/T rs1800469以及P10L C/T rs1800470,虽然对AA的易感性没有作用,但是可能对IST的反应有关。

(5)转化生长分化因子-15(GDF-15):GDF-15在红细胞生成和铁调节中起重要作用。我们发现AA患者GDF15水平升高^[24]。

二、干细胞异常

部分AA的患者存在HSPC的内在异常^[2]。目前对于伴有HSC质异常的AA是否与单倍量异常的AA是否是一种疾病还存在争议。

干细胞至少以3种不同方式受损^[1]:被杀死、被抑制或被诱导,进行对称而非不对称分裂:如果两个子细胞分化,HSC

池将被耗尽。目前我们不知道这些机制中的哪一个在AA中占主导地位。

AA患者HSC受损是内源性的还是外源性的? 鉴于几种基因的突变可以引起遗传性AA, 似乎获得性AA总可能是遗传性AA。同一基因中的一个突变可能导致遗传的AA, 其他突变或者其他基因突变, 可能会使HSC更容易发展为后天AA。尽管骨髓基质在AA发病机制具有一定作用, 如同充质干细胞的生理免疫调节活性可能在AA中受损, 但AA患者可以在同种异基因移植后恢复, 同时保留他们自己的骨髓基质; 来自AA骨髓的基质细胞可形成功能性HSC 龛位。有大量证据表明AA HSC 受损核心问题出在HSC本身。来自AA患者的CD34⁺细胞的转录组分析显示, 细胞因子/趋化因子信号传导, 应激反应和防御/免疫应答有关的基因表达增加, 而细胞周期进展增强基因的表达降低。

AA患者HSC受损是可逆还是不可逆的? 临床经验表明, AA患者可以在没有移植的情况下从AA中恢复, 即没有供应同种异体HSC; 至少在这些情况下, 要么并非所有HSC都被杀死, 要么损伤是可逆的。

1. 克隆性造血: 突变克隆不一定是恶性的。在AA中, 缺乏GPI锚链蛋白或缺乏HLA表达的粒细胞良性克隆群体是常见的。健康人具有微小数量PIGA突变的白细胞, 并且染色体克隆嵌合体存在于许多正常组织中。AA的克隆性进展是骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓性白血病(AML)的发展, 通常以非整倍性为特征, 尤其是染色体7的全部或部分丢失^[25]。

通过新一代测序, 在具有特定基因突变的白细胞中检测到克隆性。在大多数靶向基因组研究中, 在约50个“候选”基因(MDS和AML常见突变基因)中检测突变。这些突变是获得性的, 不是遗传性的, 存在于HSC及其后代中^[26]。这种克隆存在于约三分之一的AA患者中, 但与MDS和AML相比是数量少。含有突变的这些基因可以在多年的时间内保持稳定^[27], 并且突变的克隆很少会推动进展为癌^[28-29]。

2. AA/阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH): PNH是一种骨髓衰竭综合征, 这些患者具有来自携带PIGA基因中的体细胞突变的HSPC的细胞克隆扩增^[1]。获得性AA很少见, PNH则更为罕见。虽然AA和PNH存在明显的不同, 但在二者在许多患者中存在重叠, 并且鉴于这两种疾病的罕见性这不是巧合。PNH和AA之间的第一个联系是临床现象可能会随着时间的推移从一个转移到另一个。后来, AA患者的PNH发展被认为是IST的“并发症”: 更可能的是, IST使得AA患者存活并自行发展PNH^[1]。另一个有趣的联系是发现对补体具有高度敏感性的红细胞, 在AA患者中并不罕见^[1]。现在已知在PIGA中的体细胞突变与骨髓造血衰竭(BMF)共存: 事实上, PNH的发展是因为PIGA突变干细胞能够逃脱PIGA正常干细胞所受的损害。根据这一观点, 在正常受试者中发现了GPI缺陷型PIGA突变粒细胞: 它们可能来自突变HSC或来自HSC下游的HPC。基于国际登记处的大型数据集, 大约一半的PNH患者先前有AA病史。

PNH与AA如此不同, 以至于它必须在临床病理学中保持其独特的地位; 但从发病机理的角度来看, 大多数PNH患者是AA患者的一个子集^[1]。

3. 6pLOH: 已经在11%~13%的AA患者中发现获得性杂合性缺失, 通常涉及6p基因座, 是在AA中检测到的第二最常见的突变。获得性6pLOH是AA的特征和相对特异性, 因为它在一般人群中极为罕见(患病率约为0.09%)。6pLOH涉及HLA基因座, 导致一种HLA单倍型的表达丧失。缺失的HLA等位基因偏向于特定等位基因, 包括HLA-A*02:01, A*02:06, A*31:01和B*40:02。假设是自身抗原通过这些I类HLA表达, 并且HSPC通过6pLOH表达这种HLA的表达可能会逃避免疫攻击。因此, 具有PIGA和6pLOH的克隆将AA中的克隆性与健康HSPC的自身定向细胞毒性T细胞破坏模型联系^[2]。

美国的一项研究报道了3例6pLOH的病例^[23]。13%的AA病例中证实了6pLOH(+)成分的存在, 后续研究的证据表明HLA基因是AA中6pLOH的遗传靶标。首先, HLA基因座通常涉及AA中发现的所有6pLOH。其次, 一些AA患者携带具有不同断点的多个6pLOH(+)亚克隆, 但在所有情况下, 6pLOH参与HLA基因座并且以靶向相同亲本HLA等位基因的方式发生。此外, 特定的I类HLA等位基因在6pLOH(+)病例中过量表达, 并且在缺失的单倍型中始终存在。最后, 6pLOH中缺失的HLA等位基因对特定HLA类型的显著偏倚以及AA与那些HLA类型的显著关联, 强烈表明AA中重现的6pLOH是与AA的发病机制紧密相关的现象, 而不是在该过程中的继发事件。基于这些观察结果, 有充分的理由认为, 在6pLOH(+)AA病例中, HSPC的自身免疫是由靶向通过特定I类HLA分子呈递的抗原的CTL介导的, 并且在AA中发现6pLOH(+)细胞。

4. 端粒异常: 大约三分之一的AA患者的白细胞中端粒明显缩短。端粒复合物(TERT或TERC)突变的患者染色体端对端融合和非整倍性增加, 表明端粒酶在预防MDS和白血病方面发挥重要作用^[2]。端粒酶复合物基因TERC、TERT的突变导致端粒长度维持缺陷, 导致造血细胞存活和增殖能力不足, 最终导致HSC库减少^[31-33]。端粒稳定性与AA有关。端粒缩短导致细胞增殖停滞和最终细胞凋亡^[35]。我们研究表明, SAA患者的端粒缩短并且POT1表达降低。SAA患者中高浓度的TNF- α 和IFN- γ , 可能是通过POT1和ATR引发细胞凋亡^[34]。端粒长度缩短或侵蚀程度与AA的严重程度、复发风险、总体存活率和克隆进化风险(通过获得新的细胞遗传学异常)与MDS等病症相关^[36]。

5. AA/MDS/AML: AA、PNH、MDS存在联系^[2]。大约10%的AA患者会发生MDS或AML, 25%~64%的AA患者会发生PNH^[37-38]。MDS和PNH之间的骨髓形态有广泛的重叠。MDS中存在BMF并不是一个新概念。AA和低增生MDS之间的鉴别诊断很难。如果在早期检查骨髓, 则诊断为AA; 如果出现某些克隆的情况下进行检查, 诊断将是MDS^[1]。

Yoshizato 等^[1]全基因组测序表明,三分之一的AA患者可以发现典型的髓系白血病突变。DNMT3A 和 ASXL1 突变在AA 和MDS 是常见的。这些突变的存在会导致更快地进展为MDS/AML,更短的总体存活率和对IST 的反应差。PIGA 和BCOR/BCORL1 突变在MDS 和AML 中少见,并且克隆大小趋于保持稳定或随时间降低。与DNMT3A 和ASXL2 相比,这些“有利突变”与死亡率降低相关。体细胞DNMT3A 和ASXL1 也存在健康的老年人中,被认为是具有不确定潜能的克隆性造血。这些发现提出了连接MDS 和AA 的第二个理论模型:控制这些异常克隆的免疫监视可能导致HSPC 的“旁观者”破坏。通过IST,去除了对恶性克隆的抑制,克隆可能最终导致MDS/AML^[1]。这说明这部分AA 早期就存在恶性克隆,骨髓衰竭是在此基础上的继发改变,与我们通常所定义的AA 不是同一种疾病。

三、造血微环境异常

1. 造血龛:骨髓壁龛是骨髓中解剖学上不同的空间,提供维持和支持HSC 的信号。成骨细胞生态位由静息HSC 附近的成骨细胞组成的。小鼠成骨细胞的破坏导致HSC 数量减少和造血功能受损。AA 患者的骨髓样本(骨内膜、血管和血管周围细胞)的数量是减少的,表明AA 患者可能对这些龛位造成损害^[2]。

2. 造血生长因子:TPO 和TPO 信号转导在血细胞生成中发挥重要作用,特别是对于HSC 稳态、增殖和存活^[39]。缺乏c-mpl 基因(其编码TPO 受体)的敲除小鼠模型HSC 显著缺陷,表明TPO 是HSC 稳态的组成部分,IST 后TPO 水平下降。IFN- γ 与TPO 形成异二聚体从而损害HSC,从而导致TPO-cMPL 信号传导受损。

四、小结

获得性AA 是一种自身免疫性疾病,它的发病机制主要围绕免疫异常、干细胞异常和造血微环境异常这三个方面,特别是T 淋巴细胞的数量和结构异常,以及其亚群和所分泌的细胞因子的异常。除此之外,端粒异常、造血微环境异常以及各种免疫细胞等对于AA 的影响尚不完全明确,应该加强对AA 机制的进一步研究,从而为指导临床治疗提供有效依据。

参考文献

- [1] Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2018, 182(6):758-776. DOI: 10.1111/bjh.15443.
- [2] Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(4):581-594. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.03.001.
- [3] Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 180(3):361-370. DOI: 10.1111/cei.12605.
- [4] Park M, Park CJ, Cho YW, et al. Alterations in the bone marrow microenvironment may elicit defective hematopoiesis: a comparison of aplastic anemia, chronic myeloid leukemia, and normal bone marrow [J]. Exp Hematol, 2017, 45:56-63. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.09.009.
- [5] Xing L, Liu C, Fu R, et al. CD8+HLA-DR+ T cells are increased in patients with severe aplastic anemia [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3):1252-1258. DOI: 10.3892/mmr.2014.2344.
- [6] Qi W, Yan L, Liu C, et al. Abnormal histone acetylation of CD8+ T cells in patients with severe aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2016, 104(5):540-547. DOI: 10.1007/s12185-016-2061-8.
- [7] Liu C, Zheng M, Zhang T, et al. TRAIL in CD8+ T cells from patients with severe aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2017, 106(4):490-499. DOI: 10.1007/s12185-017-2279-0.
- [8] Zonghong S, Meifeng T, Huaquan W, et al. Circulating myeloid dendritic cells are increased in individuals with severe aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2011, 93(2):156-162. DOI: 10.1007/s12185-010-0761-z.
- [9] Giannakoulas NC, Karakantza M, Theodorou GL, et al. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients [J]. Br J Haematol, 2004, 124(1):97-105.
- [10] Klechevsky E, Liu M, Morita R, et al. Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines [J]. Hum Immunol, 2009, 70(5):281-288. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.02.004.
- [11] Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(3):151-161. DOI: 10.1038/nri746.
- [12] Liu C, Zheng M, Wang T, et al. PKM2 Is Required to Activate Myeloid Dendritic Cells from Patients with Severe Aplastic Anemia [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:1364165. DOI: 10.1155/2018/1364165.
- [13] Liu C, Li Z, Sheng W, et al. Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia [J]. Immunol Invest, 2014, 43(5):491-503. DOI: 10.3109/08820139.2014.888448.
- [14] Solomou EE, Gibellini F, Stewart B, et al. Perforin gene mutations in patients with acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2007, 109(12):5234-5237. DOI: 10.1182/blood-2006-12-063495.
- [15] Sutton KS, Shereck EB, Nemecek ER, et al. Immune markers of disease severity and treatment response in pediatric acquired aplastic anemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(3):455-460. DOI: 10.1002/pbc.24247.
- [16] Hanaoka N, Nakakuma H, Horikawa K, et al. NKG2D-mediated immunity underlying paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and related bone marrow failure syndromes [J]. Br J Haematol, 2009, 146(5):538-545. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07795.x.
- [17] Fu R, Liu H, Zhang J, et al. Expression of NK-Activating Receptor-NKp46/NCR1 on NK Cells in Patients with Severe Aplastic Anemia [J]. Clin Lab, 2015, 61(9):1221-1229.
- [18] Zhang T, Yuan X, Liu C, et al. Decreased TIM-3 expression of

- peripheral blood natural killer cells in patients with severe aplastic anemia [J]. *Cell Immunol*, 2017, 318:17-22. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.03.003.
- [19] Wu Z, Giudice V, Chen J, et al. Interleukin-18 plays a dispensable role in murine and likely also human bone marrow failure [J]. *Exp Hematol*, 2019, 69:54-64.e2. DOI: 10.1016/j.exphem.2018.10.003.
- [20] Paulukat J, Bosmann M, Nold M, et al. Expression and release of IL-18 binding protein in response to IFN- γ [J]. *J Immunol*, 2001, 167(12): 7038-7043. DOI: 10.4049/jimmunol.167.12.7038.
- [21] Mühl H, Kämpfer H, Bosmann M, et al. Interferon- γ mediates gene expression of IL-18 binding protein in nonleukocytic cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(3):960-963. DOI: 10.1006/bbrc.1999.2064.
- [22] Solomou EE, Keyvanfar K, Young NS. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia [J]. *Blood*, 2006, 107(10):3983-3991. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4201.
- [23] Serio B, Selleri C, Maciejewski JP. Impact of immunogenetic polymorphisms in bone marrow failure syndromes [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(6):544-552.
- [24] Shao Y, Wang H, Liu C, et al. Transforming growth factor 15 increased in severe aplastic anemia patients [J]. *Hematology*, 2017, 22(9):548-553. DOI: 10.1080/10245332.2017.1311462.
- [25] Moore CA, Krishnan K. Aplastic Anemia [M]. [Update 2018 Nov 14]. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>
- [26] Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2016, 128(3):337-347. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636381.
- [27] Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
- [28] Dumitriu B, Feng X, Townsley DM, et al. Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia [J]. *Blood*, 2015, 125(4):706-709. DOI: 10.1182/blood-2014-10-607572.
- [29] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878.
- [30] Afable MG 2nd, Wlodarski M, Makishima H, et al. SNP array-based karyotyping: differences and similarities between aplastic anemia and hypocellular myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2011, 117(25):6876-6884. DOI: 10.1182/blood-2010-11-314393.
- [31] Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure [J]. *Blood*, 2008, 111(9):4446-4455. DOI: 10.1182/blood-2007-08-019729.
- [32] Han B, Liu B, Cui W, et al. Telomerase gene mutation screening in Chinese patients with aplastic anemia [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(2):258-260. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.11.001.
- [33] Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14):1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa042980.
- [34] Wang T, Mei SC, Fu R, et al. Expression of Shelterin component POT1 is associated with decreased telomere length and immunity condition in humans with severe aplastic anemia [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:439530. DOI: 10.1155/2014/439530.
- [35] Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(6):711-720. DOI: 10.1111/ejh.13153.
- [36] Calado RT, Young NS. Telomere diseases [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24):2353-2365. DOI: 10.1056/NEJMra0903373.
- [37] Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Development of clinical paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in children with aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(6):954-958. DOI: 10.1111/bjh.14790.
- [38] Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Piyawattanasakul N, et al. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76(6):502-509. DOI: 10.1111/j.0902-4441.2005.t01-1-EJH2467.x.
- [39] Alvarado L, Huntsman HD, Cheng H, et al. Heterodimerization of TPO and IFN γ impairs human hematopoietic stem/progenitor cell signaling and survival in chronic inflammation [J]. *Blood (Annual Meeting Abstracts)*, 2017, 130: Suppl 4.

(收稿日期:2018-12-23)

(本文编辑:刘爽)