

重型/极重型再生障碍性贫血患者 红细胞寿命研究

叶蕾 郭洁 井丽萍 彭广新 周康 李洋 李园
李建平 樊慧慧 宋琳 张凤奎 张莉

【摘要】 目的 研究重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者的红细胞寿命。方法 回顾性分析2016年11月至2017年4月128例SAA/VSAA患者临床资料,以同期13例健康志愿者为正常对照。采用测定内源性一氧化碳呼气试验法检测红细胞寿命,观察SAA/VSAA患者红细胞寿命是否改变及免疫抑制治疗(IST)对红细胞寿命的影响。结果 51例初诊未治SAA/VSAA患者红细胞平均寿命为(50.69±21.43)d,较正常对照者[(111.85±31.55)d]明显缩短($t = -6.611, P < 0.001$)。77例IST组患者红细胞平均寿命为(87.14±39.28)d,其中获得完全治疗反应(CR)、获得治疗反应(HR)、未获治疗反应(NR)患者红细胞平均寿命分别为(106.15±32.12)、(92.00±38.60)、(50.44±21.56)d。获得HR患者红细胞平均寿命较初诊和NR者明显延长($t = 7.430, P < 0.001$; $t = 4.846, P = 0.002$),与正常健康对照者接近($t = -1.743, P = 0.085$);获得CR患者红细胞平均寿命与正常对照者差异无统计学意义($t = -0.558, P = 0.579$)。单因素分析未发现影响初诊SAA/VSAA患者红细胞寿命的因素。获得HR的患者与NR患者相比,血清IL-2受体[4.3(1.2~9.7)×10⁵ U/L对6.5(3.7~44.1)×10⁵ U/L, $z = -2.733, P = 0.006$]及IL-6[2.6(2.0~17.7)ng/L对6.1(2.0~14.4)ng/L, $z = -2.968, P = 0.003$]明显减低。初诊组51例患者中38例后续接受IST并评价3个月疗效。采ROC曲线分析治疗前患者红细胞寿命对IST疗效的预测作用,其界值为60 d(敏感性和特异性分别为37.5%和86.4%)。9例治疗前红细胞寿命>60 d患者6例获得HR,29例治疗前红细胞寿命≤60 d患者10例获得HR,差异无统计学意义($P = 0.128$)。结论 SAA/VSAA患者红细胞寿命缩短,IST后可改善或恢复正常。淋巴细胞因子水平升高可能与SAA/VSAA红细胞寿命缩短有关。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 红细胞寿命; 免疫抑制治疗

The life span of red blood cell in patients with severe/very severe aplastic anemia Ye Lei, Guo Jie, Jing Liping, Peng Guangxin, Zhou Kang, Li Yang, Li Yuan, Li Jianping, Fan Huihui, Song Lin, Zhang Fengkui, Zhang Li. Anemia Therapeutic Centre, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Email: choli@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the life span of red blood cells (RBC) in patients with severe/very severe aplastic anemia (SAA/VSAA). **Methods** Clinical data of 128 SAA/VSAA patients from November 2016 to April 2017 were retrospectively analyzed, and 13 healthy volunteers in the same period was used as normal control. The endogenous Breath Carbon Monoxide (CO) test was used to detect the life span of RBC in SAA/VSAA patients, and the effect of immunosuppressive therapy (IST) on the life span of RBC in these patients was explored. **Results** The mean life span of RBC in 51 untreated SAA/VSAA patients was (50.69±21.43) d, which was significantly shorter than that in normal controls [(111.85±31.55) d] ($t = -6.611, P < 0.001$). The mean life span of RBC in 77 patients treated with IST was (87.14±39.28) d. The mean life span of RBC in complete responses (CR), hematologic response (HR) and non-response (NR) patients were (106.15±32.12) d, (92.00±38.60) d and (50.44±21.56) d, respectively. The life span of RBC in patients with HR was significantly longer than that in newly diagnosed and NR patients ($t = 7.430, P < 0.001$; $t = 4.846, P = 0.002$), which was similar to that in the normal controls ($t = -1.743,$

$P=0.085$). There was no statistical significance between CR patients and the normal controls in the mean life span of RBC ($t=-0.558$, $P=0.579$). No factor affecting the RBC life span was found in univariate logistical regression analyses in the newly diagnosed SAA/VSAA patients. The serum levels of IL-2R and IL-6 were much lower in HR patients than NR patients [IL-2R: 4.3×10^5 U/L vs 6.5×10^5 U/L, $z=-2.733$, $P=0.006$; IL-6: 2.6 (2.0-17.7) ng/L vs 6.1 (2.0-14.4) ng/L, $z=-2.968$, $P=0.003$]. Of the 51 newly diagnosed patients, 38 received IST and their 3-month curative effect was evaluated. Receiver operator characteristics (ROC) curve was used to analyze the predictive effect of RBC life span of untreated patients on the efficacy of IST before treatment. The cut-off point was 60 days with sensitivity of 37.5% and specificity of 86.4%. In 9 cases with life span of RBC > 60 d before IST, 6 cases acquired HR, while in 29 cases with life span of RBC \leq 60 d before IST, 10 cases acquired HR, the difference was not statistically significant ($P=0.128$). **Conclusion** The life span of RBC in SAA/VSAA patients was shortened, which can be improved even recovered to the normal after IST. Elevated cytokines might play a role in the pathophysiology of the shortened RBC life span in SAA/VSAA.

【Key words】 Anemia, aplastic; Life span of red blood cells; Immunosuppression

红细胞寿命是指红细胞在循环血液中的存活时间。正常人红细胞寿命为70~140 d,平均为115 d^[1-2],衰老红细胞由网状内皮系统非随机清除。重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)包括红细胞在内的三系血细胞绝对数量的减少源于极度的骨髓造血衰竭^[3],而其成熟红细胞寿命是否改变以及免疫抑制治疗(IST)对红细胞寿命有何影响却少有报道。本研究中,我们采用无创测定内源性一氧化碳(CO)的呼气试验对51例初诊未治和77例免疫抑制治疗(IST)后的SAA/VSAA患者的红细胞寿命进行了检测,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:以2016年11月至2017年4月于中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心就诊的128例SAA/VSAA患者为研究对象,男80例,女48例,中位年龄23(6~66)岁。AA诊断参照国际粒细胞减少与AA研究组1987年标准^[4],严重程度分型参照Camitta等1976年标准^[5]和Bacigalupo等1988年标准^[6]。肝炎相关性AA(HAAA)定义为与肝炎同时或在肝炎患病6个月内发生的AA,血清转氨酶水平至少达200 U/L^[7]。患者治疗前均明确诊断及分型,并经仔细询问病史、查体、常规细胞遗传学检查、Ham试验及流式细胞术检测嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)表达排除低增生性骨髓增生异常综合征(MDS)及阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。40岁以下患者常规进行彗星试验、丝裂霉素试验等除外先天性骨髓造血衰竭。51例为初诊未治且未接受红细胞输注患者,为初诊组;77例为IST后至少6个月、可评价IST疗效的患者,为IST组。

以13例健康志愿者为正常对照,男3例,

女10例,中位年龄36(28~47)岁,中位HGB 134(117~158)g/L。

2. 红细胞寿命测定:采用测定内源性CO呼气试验方法检测红细胞寿命,RBCS-01型红细胞寿命测定仪为深圳先亚生物科技有限公司产品。采气时间限定在8:00至12:00,采气前24 h内禁止受检者吸烟,采气时受检者保持空腹、静息状态。采气流程:受检者首先深吸气,屏气20 s,随之含住密封铝箔肺泡气收集袋的单向导气管并深呼吸;收纳受检者呼出气的同时以手动气泵采集同室空气样本,上机测定CO浓度,并计算红细胞寿命。

3. 细胞因子测定:取SAA/VSAA患者外周血5 ml,应用固相、夹心法化学发光免疫法检测IL-2受体(IL-2R)、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 水平,试剂盒购自德国西门子公司,严格按照试剂盒说明进行操作。

4. 治疗方法:初诊组患者检测红细胞寿命前未接受任何治疗。IST组患者治疗方法包括:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(r-ATG)+环孢素A(CsA)治疗6例(7.8%),猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白(p-ALG)+CsA治疗67例(87.0%),环磷酰胺(CTX)+CsA治疗1例(1.3%),单用CsA治疗3例(3.9%)。具体用法:r-ATG $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1~5天;p-ALG $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1~5天;CTX $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1~4天;CsA以 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分2次口服起始,ATG/ALG输注结束后第1天开始,维持CsA血清谷浓度150~250 $\mu\text{g/L}$ 。获得治疗反应前予G-CSF、红细胞输注及血小板输注等支持治疗,红细胞寿命测定时间与末次输血时间至少间隔2周。

5. 疗效判定及随访:疗效评定参照英国血液学

标准委员会标准修订,并增加良好部分治疗反应(GPR)标准,具体参照文献[8]。完全治疗反应(CR)、GPR、部分治疗反应(PR)均为获得治疗反应(HR)。IST后每3个月进行血细胞分析、骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查及外周血细胞锚连蛋白等检测评定疗效,随访截至2017年10月1日。

6. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件进行统计分析。一氧化碳浓度及红细胞寿命以均数±标准差表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较。其他连续变量以中位数(范围)表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。分类变量采用卡方检验或Fisher精确概率法进行比较。采用Spearman相关分析比较细胞因子与红细胞寿命的相关性。应用ROC曲线探索初诊患者红细胞寿命预测IST治疗反应的界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征:128例SAA/VSAA患者中,男80例,女48例,中位年龄23(6~66)岁。初诊组51例、IST组77例。77例IST组患者疗效反应:CR 40例(51.9%)、GPR 11例(14.3%)、PR 17例(22.1%)、未获得治疗反应(NR)9例(11.7%)。两组患者一般临床特征比较见表1。

2. 初诊SAA/VSAA患者红细胞寿命:见表2。未经输血支持的51例初诊SAA/VSAA患者红细胞寿命为(50.69±21.43)d,与正常对照红细胞寿命[(111.85±31.55)d]相比较明显缩短($t = -6.611$, $P < 0.001$)。中位缩短61.20(50.69~111.85)d,约为正常对照红细胞寿命的45.3%。

3. IST对SAA/VSAA患者红细胞寿命的影响:

77例IST组患者红细胞寿命为(87.14±39.28)d。HR患者红细胞寿命为(92.00±38.60)d,较初诊组患者明显延长($t = 7.430$, $P < 0.001$),而与正常对照组相近($t = -1.743$, $P = 0.085$);其中CR者红细胞寿命为(106.15±32.12)d,与正常对照者一致($t = -0.558$, $P = 0.579$);GPR者为(74.09±39.19)d,PR者为(70.29±39.28)d,分别较初诊患者红细胞寿命延长23.4d和19.6d;未获得治疗反应(NR)患者红细胞寿命为(50.44±21.56)d,与初诊患者相比差异无统计学意义($t = -0.032$, $P = 0.975$),与HR患者相比则明显缩短($t = -4.846$, $P = 0.002$)(表2)。

表2 初诊及免疫抑制治疗(IST)后重型/极重型再生障碍性贫血患者红细胞寿命比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	红细胞寿命(d)
正常对照组	13	111.85±31.55
初诊组	51	50.69±21.43
IST组	77	87.14±39.28
获得治疗反应	68	92.00±38.60
CR	40	106.15±32.12
GPR	11	74.09±39.19
PR	17	70.29±39.28
未获得治疗反应	9	50.44±21.56

注:CR:完全治疗反应;GPR:良好部分治疗反应;PR:部分治疗反应

4. SAA/VSAA患者红细胞寿命缩短的原因:单因素分析结果见表3。初诊组51例患者性别(男/女)、年龄(≤ 14 岁/ > 14 岁)、病因(HAAA/原发性AA)、严重程度分型(SAA/VSAA)、外周血细胞参数及是否伴发PNH克隆等因素对红细胞寿命均无明显影响。相关性分析结果显示,初诊SAA/VSAA患者血清IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等细胞

表1 128例重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者一般临床特征

临床特征	初诊组(51例)	IST组(77例)	统计量	P 值
性别(例,男/女)	32/19	48/29	0.002	0.963
年龄[岁, M (范围)]	26(6~63)	20(6~66)	-0.550	0.582
儿童[例(%)]	6(11.8)	13(16.9)	0.636	0.425
HAAA[例(%)]	4(7.8)	2(2.6)		0.215
严重程度分型[例(%)]			15.581	<0.001
SAA	24(47.1)	62(80.5)		
VSAA	27(52.9)	15(19.5)		
HGB[g/L, M (范围)]	79(47~118)	111(42~161)	-6.649	<0.001
ANC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	0.22(0~0.90)	1.80(0.25~9.87)	-9.179	<0.001
ALC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	1.16(0.03~3.18)	1.81(0.46~5.08)	-3.359	0.001
ARC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	11.7(0.6~65.9)	63.2(5.0~206.2)	-12.419	<0.001
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	10(0~27)	96(3~354)	-8.946	<0.001

注:IST:免疫抑制治疗;儿童:年龄 ≤ 14 岁;HAAA:肝炎相关性再生障碍性贫血;ALC:淋巴细胞绝对值;ARC:网织红细胞绝对值

因子水平与红细胞寿命均无明显相关性(r_s 分别为-0.183、-0.132、0.085、0.183、-0.011, P 值分别为0.213、0.372、0.565、0.213、0.943)。

表3 影响初诊重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者红细胞寿命的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

因素	例数	红细胞寿命(d)	t 值	P 值
性别			-1.083	0.284
男	32	48.19±18.70		
女	19	54.89±25.36		
年龄			-1.163	0.250
≤14岁	6	41.17±23.16		
>14岁	45	51.96±21.14		
病因			-0.867	0.390
HAAA	4	41.75±18.46		
原发性AA	47	51.45±21.66		
诊断分型			-0.312	0.756
SAA	24	49.71±16.95		
VSAA	27	51.56±25.04		
HGB			-1.110	0.273
<80 g/L	29	47.79±18.49		
≥80 g/L	22	54.50±24.71		
ARC			-1.465	0.150
<10×10 ⁹ /L	23	45.11±17.88		
≥10×10 ⁹ /L	28	55.21±23.29		
ALC			-0.243	0.809
<1.0×10 ⁹ /L	17	49.65±16.79		
≥1.0×10 ⁹ /L	34	51.21±23.63		
PLT			-0.124	0.902
<10×10 ⁹ /L	27	50.33±18.26		
≥10×10 ⁹ /L	24	51.08±24.92		
伴发PNH克隆			0.906	0.369
是	10	56.20±20.10		
否	41	49.34±21.76		

注:HAAA:肝炎相关性再生障碍性贫血;ARC:网织红细胞绝对值;ALC:淋巴细胞绝对值;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症

5. HR 与否血清细胞因子水平比较:见表4,HR的68例较NR的9例患者血清IL-2R和IL-6水平明显减低(P 值均<0.05),IL-8、IL-10和TNF- α 水平差异无统计学意义(P 值均>0.05)。

6. 治疗前患者红细胞寿命与IST疗效的关系:初诊组51例患者中38例后续接受IST并评价3个月疗效,其中HR 16例(42.1%),NR 22例(57.9%)。

应用ROC曲线分析治疗前患者红细胞寿命不同界值对IST疗效的预测作用,其cut-off值为60 d,曲线下面积为0.693(95%CI 0.525~0.861, $P=0.044$),阳性预测值和阴性预测值分别为66.7%和65.6%,敏感性和特异性分别为37.5%和86.4%。38例患者中9例治疗前红细胞寿命>60 d,IST后3个月HR 6例,NR 3例;29例治疗前红细胞寿命≤60 d,IST后3个月HR 10例,NR 19例,两组构成比差异无统计学意义($P=0.128$)。

讨 论

除了由于血小板明显减少可能合并出血外,AA患者贫血的发生通常被认为缘于残存造血细胞减少,骨髓造血衰竭。本研究我们采用检测内源性CO生成的呼气试验研究初诊和IST后获得不同血液学反应的SAA/VSAA患者红细胞寿命,结果表明初诊SAA/VSAA患者残存造血生成的红细胞寿命明显缩短,IST后6个月HR者红细胞寿命可恢复正常。本研究我们首次详细报道了SAA/VSAA患者红细胞寿命和IST疗效的关系,有助于更为详尽理解SAA/VSAA病理生理机制和红细胞动力学变化。

早在1918年Ashby就通过差异凝集实验发现正常人红细胞寿命约为120 d^[9]。此后,多种的红细胞寿命测定方法陆续研发,包括¹⁵N-甘氨酸^[10]、⁵¹Cr^[11]、生物素^[12]等红细胞标记直接测定法,根据血红蛋白更新速率测算的CO呼气试验^[13-14]及基于网织红细胞绝对值的红细胞寿命快速测算方法^[15]等间接测定法。这些不同方法测定或推定的正常人红细胞寿命与Ashby结果相似。然而,除CO呼气试验外,其他方法测定红细胞寿命多耗时长、需多次采集血液样本、含有放射性同位素以及基于机体生理状况和骨髓造血长时间稳定计算,因此难以适用于包括SAA在内的急性、重症疾病患者。CO呼气试验无创、快捷、经济、与红细胞标记法结果高度吻合^[14],可满足不同生理和病理状态下红细胞寿命测定,本研究我们即采用该方法进行红细胞寿命检测。

表4 重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者免疫抑制治疗获得治疗反应与否血清细胞因子水平比较[M(范围)]

组别	例数	IL-2受体(×10 ⁵ U/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)	TNF- α (ng/L)
获得治疗反应组	68	4.3(1.2~9.7)	2.6(2.0~17.7)	6.5(5.0~34.6)	5.0(5.0~221.0)	7.6(4.0~57.1)
未获得治疗反应组	9	6.5(3.7~44.1)	6.1(2.0~14.4)	11.2(5.0~40.1)	5.0(5.0~12.4)	8.6(4.0~39.8)
z 值		-2.733	-2.968	-1.667	-1.912	-0.450
P 值		0.006	0.003	0.096	0.056	0.653

文献报道显示,采用⁵¹Cr标记法在慢性再生障碍性贫血(CAA)患者中测得的红细胞半寿期均较正常对照缩短^[16-18],大多轻度缩短,少数患者红细胞半寿期正常。迄今尚缺乏SAA/VSAA患者红细胞寿命相关研究资料。本研究显示,在初诊未输血的SAA/VSAA患者中,红细胞寿命为(50.69±21.43)d,较正常对照[(111.85±31.55)d]明显缩短($t=-6.611$, $P<0.001$),中位缩短61.20(50.69~111.85)d,约为正常对照红细胞寿命的45.3%。该结果与前期文献报告AA患者红细胞半寿期缩短结果相一致,而寿命缩短程度似乎更为明显。鉴于本研究纳入患者均为初诊SAA/VSAA,且采用与以往不同的检测方法,其红细胞寿命是否确实较非重型AA患者者更短需应用相同检测方法纳入不同患者进一步验证。

我们对51例初诊SAA/VSAA患者疾病特征与红细胞寿命的关系进行了研究,对包括人口学和血液学多种参数进行单因素分析,未发现与红细胞寿命相关的变量。提示初诊SAA/VSAA患者红细胞寿命缩短可能与AA基本病理生理过程相关,为疾病本身特征性改变,与性别、年龄、病因等因素无关。而从属于疾病严重程度、微小PNH克隆等特性之间红细胞寿命亦无差异,可能与纳入患者相对均一和样本量较小有关。ROC曲线分析显示红细胞寿命与IST疗效预测作用界值为60d,敏感性和特异性分别为37.5%和86.4%。以治疗前红细胞寿命60d为分界比较不同红细胞寿命分组对IST后3个月疗效影响,9例治疗前红细胞寿命>60d,IST后3个月HR 6例,NR 3例;29例红细胞寿命≤60d,IST后3个月HR 10例,NR 19例($P=0.128$)。可能与样本量较小相关,宜进一步增加样本量验证治疗前红细胞寿命是否可预测IST疗效。

AA患者红细胞寿命缩短的机制不清。研究显示,CAA红细胞寿命缩短与红细胞在脾脏破坏过多^[17]及红细胞膜结构的内在质量、膜蛋白的含量、分布改变继而使红细胞膜的稳定性、形态和变形性改变,导致红细胞寿命缩短直接相关^[19]。本研究结果显示,IST后HR患者较NR患者血清IL-2R和IL-6水平明显减低。提示红细胞寿命可能与淋巴细胞因子水平异常改变有关,这与慢性病贫血炎症细胞因子增多引致红细胞寿命缩短机制相一致。Gardenghi等^[20]研究发现,在热杀伤布氏杆菌诱导的炎性贫血小鼠模型,单核巨噬细胞吞噬红细胞现象较正常对照小鼠明显常见,以脾脏噬血细胞现象表现最为明显。在其他许多类型的炎性状态下也都

观察到这种单核巨噬细胞系统吞噬红细胞现象增加、红细胞寿命缩短^[21-22]。细胞因子激活单核巨噬细胞系统,使红细胞被过多吞噬、分解,红细胞寿命可缩短40%,被认为与炎性贫血的发生有关^[21,23]。我们认为AA是兼有炎性贫血特征的骨髓造血衰竭,其贫血的发生是以骨髓红系造血减少为基本改变、红细胞寿命缩短参与共同作用的结果。本研究结果显示,IST后HR患者除外周血三系血细胞参数明显升高提示恢复自身骨髓造血外,随着多种细胞因子水平下降红细胞寿命也明显延长或恢复正常,支持这种假设。

IST后SAA/VSAA患者红细胞寿命可改善或恢复正常,表明AA残存造血干祖细胞所生成的红细胞内在质量并无明显异常。在本研究中,HR患者红细胞寿命和IL-6等细胞因子水平都较NR患者明显改善。并且疗效质量与红细胞寿命改善程度相关,获得CR者红细胞寿命恢复正常,GPR者明显改善,而NR者与初诊患者一致,仍明显缩短。提示在现有标准治疗方案下,SAA/VSAA患者IST疗效的获得可能与病患个体异常免疫能否得以有效控制相关。鉴于红细胞寿命缩短与炎症细胞因子激活单核巨噬细胞有关,因而,检测这一参数IST前后变化可能反映AA异常免疫是否得以控制。

总之,以内源性CO的呼气试验方法研究红细胞寿命结果表明,AA患者红细胞寿命缩短,经IST可改善或恢复正常;淋巴细胞因子水平升高可能与AA红细胞寿命缩短有关。AA是兼有炎性贫血特征的骨髓造血衰竭。

参考文献

- [1] Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c [J]. Blood, 2008, 112 (10):4284-4291. DOI: 10.1182/blood-2008-04-154112.
- [2] Mock DM, Matthews NI, Zhu S, et al. Red blood cell (RBC) survival determined in humans using RBCs labeled at multiple biotin densities [J]. Transfusion, 2011, 51 (5):1047-1057. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02926.x.
- [3] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Blood, 2006, 108(8):2509-2519. DOI: 10.1182/blood-2006-03-010777.
- [4] [No authors listed]. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. Blood, 1987, 70(6):1718-1721.
- [5] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality [J]. Blood, 1976, 48(1):63-70.
- [6] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow

transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party[J]. Br J Haematol, 1988, 70(2):177-182.

[7] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia[J]. Blood, 1993, 81(6):1471-1478.

[8] 刘丽媛, 王慧君, 张莉, 等. 一线应用免疫抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素治疗儿童重型再生障碍性贫血[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11):749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.11.008.

[9] Ashby W. The span of life of the red blood cell; a resume [J]. Blood, 1948, 3(5):486-500.

[10] Shemin D, Rittenberg D. The life span of the human red blood cell[J]. J Biol Chem, 1946,166(2):627-636.

[11] Rogers SE, Edmondson D, Goodrick MJ, et al. Prestorage white cell reduction in saline-adenine-glucose-mannitol red cells by use of an integral filter: evaluation of storage values and invivo recovery[J]. Transfusion, 1995, 35(9):727-733.

[12] Mock DM, Lankford GL, Matthews NI, et al. Accelerated removal of antibody-coated red blood cells from the circulation is accurately tracked by a biotin label[J]. Transfusion, 2012, 52(5):1097-1105. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03397.x.

[13] Coburn RF, Williams WJ, Kahn SB. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia [J]. J Clin Invest, 1966, 45(4):460-468. DOI: 10.1172/JCI105360.

[14] Ma YJ, Zhang HD, Ji YQ, et al. A modified carbon monoxide breath test for measuring erythrocyte lifespan in small animals [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:7173156. DOI: 10.1155/2016/7173156.

[15] Krzyzanski W, Brier ME, Creed TM, et al. Reticulocyte-based estimation of red blood cell lifespan[J]. Exp Hematol, 2013, 41(9):817-822. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.05.001.

[16] Rakhmatullaev AR, Karitskaia GK. [Erythrocyte longevity in hypoplastic anemia patients undergoing splenectomy as part of combined treatment][J]. Ter Arkh, 1987, 59(9):98-101.

[17] 刘访杰, 瞿全, 赵艳津. 再生障碍性贫血患者切脾治疗前后的红细胞寿命的观察[J]. 临床血液学杂志, 1993, 6(3):117-119.

[18] 张之南, 郑庆棠, 周前, 等. 51Cr标记法测定红细胞寿命的临床应用[J]. 中华血液学杂志, 1987, 8(12): 729-731.

[19] 张圣明, 李建华, 李广宙, 等. 慢性再生障碍性贫血患者红细胞寿命测定及膜蛋白的形态学观察[J]. 潍坊医学院学报, 1996, 18(1):1-4.

[20] Gardenghi S, Renaud TM, Meloni A, et al. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 in the recovery from anemia in mice injected with heat-killed Brucella abortus[J]. Blood, 2014, 123(8):1137-1145. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521625.

[21] Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation [J]. J Exp Med, 2011, 208(6):1203-1214. DOI: 10.1084/jem.20102538.

[22] Mitylmg BL, Singh JA, Furne JK, et al. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases[J]. Am J Hematol, 2006, 81(6): 432-438.

[23] Kim A, Fung E, Parikh SG, et al. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin [J]. Blood, 2014, 123(8):1129-1136. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521419.

(收稿日期:2017-09-25)
(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2018年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	本刊编辑部