再生障碍性贫血致病分子机制研究进展

立新[1,3]，苏力德[2]，奥·乌力吉[1*]，那仁满都拉[4*](1.内蒙古民族大学，内蒙古 通辽 028000；2.内蒙古国际蒙医医院，呼和浩特 010000；3.内蒙古民族大学附属医院，内蒙古 通辽 028000；4.浙江大学医学院公共卫生学院，杭州 310000)

摘要：再生障碍性贫血(aplastic anemia，AA)是一类由多种致病因素共同作用导致的骨髓造血功能衰竭综合征。由于致病因素多、作用机制复杂，目前对 AA 的发病机制尚未形成一致的观点。本文结合了近年来国内外报道 AA 致病机制的研究进展，从造血干/祖细胞缺乏、骨髓微环境异常、免疫功能障碍、遗传因素等方面，全面综述了 AA 发病的最新分子生物学机制，以期为临床预防、诊断及治疗 AA 提供新思路。

关键词：再生障碍性贫血；造血干细胞；骨髓微环境；免疫异常；遗传因素；研究进展

中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2021)17-2150-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.017

引用本文：立新，苏力德，奥·乌力吉，等. 再生障碍性贫血致病分子机制研究进展[J]. 中国现代应用药学，2021，38(17): 2150-2155.

Research Progress on the Molecular Biological Mechanism of Aplastic Anemia

LI Xin[1,3], SU Lide[2], WU Liji·AO[1*], NARANMANDURA Hua[4*](*1.Inner Mongolia University For Nationalities, Tongliao 028000, China; 2.Inner Mongolia International Mongolia Hospital, Hohhot 010000, China; 3.Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China; 4.School of Medicine and Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China*)

ABSTRACT: Aplastic anaemia(AA) is a bone marrow hematopoietic failure syndrome that developed from various pathogenic factors. Due to many pathogenic factors and complex mechanism of action, there is no consensus on the pathogenesis of AA. This article combines the research progress reported at home and abroad in recent years on the pathogenesis of AA, and comprehensively reviews the latest molecular biological mechanisms of the pathogenesis of AA in terms of lack of hematopoietic stem/progenitor cells, abnormal bone marrow microenvironment, immune dysfunction, and genetic factors. It hopes to provide new ideas for clinical prevention, diagnosis and treatment of AA.

KEYWORDS: aplastic anaemia; hemopoietic stem cell; bone marrow microenvironment; immune dysfunction; inheritance factors; research progress

再生障碍性贫血(aplastic anemia，AA)是一种骨髓造血功能衰竭综合征，根据其病情程度分为重症 AA 和轻症 AA。重症 AA 又称急性 AA，临床表现为起病急、贫血呈进行性加剧、严重感染伴内脏出血；轻症 AA 又称慢性 AA，相较于重症 AA，其发病缓和，进程缓慢，贫血、感染及出血程度更轻[1]。AA 患者血象中均可检测到典型的“三低一高”现象，即红细胞、白细胞、血小板减少，淋巴细胞增多[1-2]。

流行病学调查结果显示，AA 的发病率没有显著的性别差异，并且在青少年(10~25 岁)和老年人(>60 岁)中发病率更高[3]。根据世界卫生组织统计，亚洲国家的 AA 发病率是欧美国家 2~3 倍，且亚洲不同国家之间的发病率也有一定差异。

AA 的致病因素较为广泛，药物、化学毒物、电离辐射、病毒感染、免疫异常、遗传等因素均可引起 AA 的发生[4]。传统学说认为，AA 的发病主要与以下 3 种因素异常有关，即造血干细胞(hematopoietic stem cells，HSCs)、骨髓微环境和免疫因素。HSCs 质量下降，数量减少，直接导致 AA 的发生[4]；骨髓微环境出现负性改变，影响造血干/祖细胞正常生长发育，间接诱导 AA 的发生[5]；免疫因素会大量分泌造血负调控因子，加快造血干/祖细胞凋亡，致使 AA 的发生[6]。以上 3 种因素共同作用，导致骨髓造血功能衰竭，出现全血细胞减少和相应的临床表现。

基金项目：国家自然科学基金项目(81673521，81872942)

作者简介：立新，男，博士，副主任蒙药师　Tel: 15847525822　E-mail: lixin2011ok@163.com　*通信作者：那仁满都拉，男，博士，教授，博导　Tel: (0571)88206736　E-mail: narenman@zju.edu.cn　奥·乌力吉，男，博士，教授　Tel: 13804750676　E-mail: wuliji@162.com

目前，临床上治疗 AA 的总体方针分为对症治疗和对因治疗。对症治疗是指通过解决具体 AA 临床症状达到治疗目的，如改善贫血、控制感染、抑制出血倾向等；对因治疗是指针对 AA 发病机制采取治疗措施，例如促进 HSCs 生长、改善骨髓微环境、抑制免疫因素侵袭等，具体治疗手段包括造血干细胞移植(hemopoietic stem cell transplantation，HSCT)和免疫抑制疗法[7](immunosuppressive therapy，IST)。然而，AA 的致病机制具有较大的个体差异性，且患者复发率很高，因此全面阐明 AA 的致病机理，并以此为基础寻找更加有效的治疗方式是目前亟需解决的问题。

本文从造血干/祖细胞数量、骨髓微环境、免疫因素、遗传因素等方面，阐述了 AA 致病机制的研究进展，以期为临床预防、诊断及治疗 AA 提供理论基础和新策略。

1 造血干/祖细胞缺乏

HSCs 具有长期自我更新以及分化形成各类成熟血细胞的功能，而造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells，HPCs)是由 HSCs 在特定的微环境因素调节下，增殖分化而成的各类血细胞的祖细胞[8]。病毒、放射性物质以及化疗药物等外部因素，可通过影响 HSCs/HPCs 的体内稳态，使其丧失自我更新和分化能力，从而导致 AA 的发生[8-9]。

Maciejewski 等[10]发现当使用病毒或药物长期诱导起始细胞(long term culture initiating cells，LTC-IC)后，HPCs 的数量显著降低，其分化及自我更新能力明显受到抑制[10]。Ogawa[11]监测了 15 例重症 AA 患者 HSCs 凋亡水平，发现与新诊断的 AA 患者相比，重症 AA 患者 HSCs 凋亡水平明显上升。Fas 和 FasL 蛋白分别属于肿瘤坏死因子和神经生长因子受体家族成员，Fas 上调表明 $CD34^+$祖细胞凋亡。Timeus 等[12]发现，AA 患者 $CD34^+$细胞上 Fas 抗原的表达显著增加，HSCs 的数量降低[11-12]。

以上研究提示，人体内 HSCs 及 HPCs 缺乏可引起骨髓造血功能障碍，是 AA 发生的重要原因。

2 骨髓微环境异常

骨髓微环境由骨内膜、血管及血管周围细胞组成，与造血调控、干细胞动员及归巢效应密切相关，是 HSCs 赖以生存的基础[13]。Wu 等[14]通过免疫组织化学染色法，检测并分析了正常人与 AA 患者骨髓微环境的细胞成分差异。实验结果显示，AA 患者的骨内膜、血管及血管周围细胞数量远少于正常人，该现象表明 AA 发病与骨髓微环境有关。

骨髓微环境中存在一种多能干细胞，称为间充质干细胞(mesenchymal stem cells，MSCs)，可分化为成骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞[15]。临床上 MSCs 常与 HSCs 联用以提高 HSCT 的成功率，从而加快造血重建[15-16]。MSCs 可通过直接或旁分泌机制分泌大量影响造血功能的细胞因子和生长因子，如白细胞介素(interleukin，IL)-6、IL-11、IL-12 和 fit-3 配体，从而影响 HSCs 的自我更新及分化能力[17]。不仅如此，MSCs 还可分泌趋化分子 CXCL-12，调控 HSCs 的黏附、扩张、迁移及归巢效应，进而分泌细胞间粘附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1)等可溶性介质，与 T 细胞相互作用，调节免疫反应[18]。

研究显示，与正常人相比，AA 患者骨髓间充质干细胞(bone marrowed-mesenchymal stem cells，BM-MSCs)的增殖能力明显降低，且呈现出向脂肪细胞分化的趋势，而脂肪细胞数量的增多会影响 HSCs 的增殖及自我更新能力，导致其数量减少并最终引起骨髓衰竭[19]。此外，BM-MSCs 对细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖具有抑制作用。多项临床研究表明，将 BM-MSCs 与异基因 HSCs 共移植于 AA 患者体内，可极大地改善 AA 患者的造血功能[19-20]。

3 免疫功能障碍

有研究认为，AA 是一种由异常激活的 T 淋巴细胞所介导的自身免疫性骨髓衰竭疾病[21]。Young 等[22]成功构建了免疫介导的骨髓衰竭小鼠模型。与正常小鼠相比，此类小鼠血细胞明显减少，并伴随严重的骨髓发育不良。这提示 AA 的致病机制还可能与免疫功能障碍及其引起的骨髓衰竭相关。

3.1 T 淋巴细胞及其分泌的细胞因子

研究显示，T 细胞亚群异常及负性细胞调节因子水平的变化在 AA 的发生发展中有重要作用[23]。当骨髓和外周血中 $CD8^+$细胞毒性 T 细胞发生异常克隆性增殖时，会使干扰素 γ(interferon γ，IFN-γ)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor，TNF-α)等促炎性细胞因子的分泌增加，从而激活 Fas/FasL 通路，加快 $CD34^+$细胞凋亡，引起 HSCs 的数量降低，

最终导致 AA 的发生[23-24]。

在 AA 的发生发展过程中，T 细胞分泌的促炎因子 IFN-γ 发挥着重要作用。IFN-γ 可通过干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1，IRF-1)抑制细胞基因转录和进入细胞周期，具有一定的细胞毒性[25]；同时 IFN-γ 也是一氧化氮合酶 NOS-II 的有效诱导物，能通过促进一氧化氮(nitric oxide，NO)的合成，进一步加快 CD34⁺细胞凋亡[26]，使 HSCs 的数量降低，见图 1。Lin 等[27]研究表明，IFN-γ 还可诱导 T 淋巴细胞、NK 细胞、巨噬细胞、髓样干细胞及上皮细胞表达程序性死亡受体-配体 1(programmed death-ligand1，PD-L1)，从而与程序性死亡受体 1(programmed death-1，PD-1)结合导致 HSCs 的凋亡。

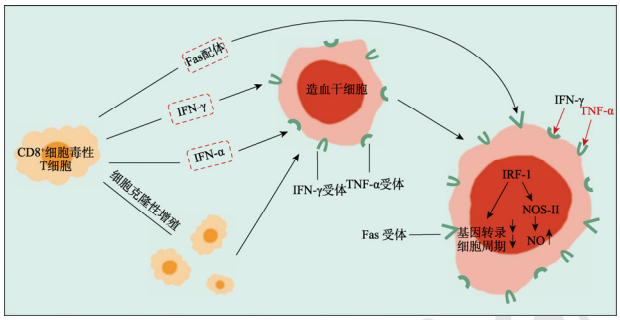

图 1 IFN-γ 诱导 CD34⁺细胞凋亡分子机制图

Fig. 1 Molecular mechanism of apoptosis induced by IFN-γ in CD34⁺ cells

此外，CD4⁺T 细胞也在 AA 的发生发展中扮演着重要的角色。CD4⁺T 细胞分化为 Th1 辅助细胞后可分泌 IFN-γ，激活 Fas/FasL-CD34⁺通路诱导 HSCs 细胞凋亡[28]，进而导致 AA 的发生。CD4⁺T 细胞还可分化为 Th2 细胞、Th17 细胞以及调节性 T 细胞(regulatory cells，Tregs)，它们的数量在正常人与 AA 患者体内也有所区别。Kordasti[29]等对 63 例 AA 患者进行检测，发现其体内 Th1 和 Th2 细胞水平显著高于正常人。进一步数据分析结果显示，重症 AA 患者体内 Tregs 细胞数量显著低于正常人和轻症 AA 患者，而 Th17 细胞数量则相反[30]，表明 CD4⁺T 细胞分化异常可能是 AA 发病的诱因之一。

3.2 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell，DC)是人体内功能最强的抗原提呈细胞，成熟的 DC 细胞能够表达高水平的共刺激因子及黏附因子[31]。共刺激因子水平持续升高，可激活细胞免疫，引起骨髓造血功能衰竭。研究显示，与正常人和轻症 AA 患者相比，重症 AA 患者 DC 细胞表面 CD80/b7-1、CD86/b7-2、CD40 等共刺激因子水平更高，提示 DC 细胞共刺激因子表达异常对 AA 的发生发展同样具有重要作用[32]。

此外，病毒感染 HSCs 后，其 DNA 能够在细胞内翻译生成外源性蛋白。研究表明，病毒介导生成的病毒蛋白被 DC 细胞识别并摄取，加工成肽类与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex，MHC)形成复合物呈现于细胞表面，进而呈递给幼稚 T 细胞，激活效应 T 淋巴细胞的扩增，清除机体内感染的 HSCs，致使机体内 HSCs 数量骤降，导致 AA 的发生[33]。

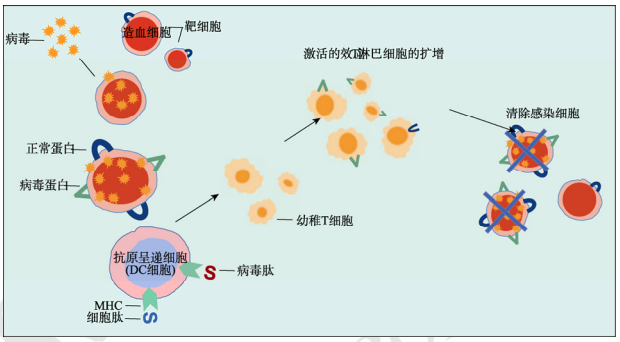

图 2 病毒感染导致 HSCs 死亡分子机制图

Fig. 2 Molecular mechanism of HSCs death caused by viral infection

3.3 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell，NK)是人体内重要的免疫细胞，在机体抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节过程中发挥着重要作用。研究显示，相比于正常人和轻症 AA 患者，重症 AA 患者体内 NK 细胞比例明显降低[34]，而在使用免疫抑制疗法后恢复到正常值。这提示 NK 细胞在 AA 的发生发展中扮演着重要角色，但其具体作用机制尚未阐明，有待进一步研究。

4 遗传因素

4.1 遗传易感性

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)基因，编码了 MHC。有研究报道，AA 发病与 HLA 等基因缺失有关[35]。Zaimoku 等[36]检测了 74 例 AA 患者 HLA 等位基因，发现 AA 患者 HLA 基因亚型 HLA-DRB1*15 和 HLA-DQB1*06 含量明显高于正常人。此外，研究者对 71 例新诊断及 73 例既往治疗的 AA 患者白细胞进行了 HLA-A 等位基因缺失的检测，发现 18 例新诊断和 25 例既往治疗的 AA

患者出现了 HLA-A 等位基因缺失的现象[37]。

另外，流行病学统计显示，与白种人相比，黄种人的 AA 发病率更高。针对以上现象，González-Galarza 等[38]随机检测了 2 类人种 HLA-B*40：02 等位基因，发现黄种人 HLA-B*40：02 等位基因表达水平显著高于白种人。以上研究提示，HLA 等位基因的缺失与 AA 的发生发展密切相关。

4.2 体细胞突变

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH)是 AA 典型并发症之一。PNH 是由携带 PIG-A 基因的体细胞突变造成的非恶性克隆性疾病[39]。Yoshizato 等[40]对 156 例 AA 患者进行了基因靶向检测，其中 56 例患者的体细胞中出现了 1~7 个数量不等的多基因突变，以 BCOR、BCORL1、PIG-A、DNMT3A、ASXL1 等基因突变为主。其中发生 BCOR、BCORL1、PIG-A 等基因突变的 AA 患者对免疫抑制疗法的反应较好，无进展生存时间及总生存期显著延长；而发生 DNMT3A、ASXL1、JAK2/JAK3 等基因突变的 AA 患者对免疫抑制疗法的反应较差，总体生存期较低。以上研究表明，体细胞的基因突变在 AA 的发病、诊断及治疗中也扮演着重要的角色。

4.3 端粒

端粒是一种特殊的核蛋白结构，位于脊椎动物染色体的末端，在染色体定位、复制及调控细胞增殖等方面发挥着重要作用。研究显示，AA 的发生发展与端粒异常及端粒酶缺陷有关。

Sakaguchi 等[41]观察到，由于 CDK6、CDK2、MYB 和 MYC 等细胞周期检查点基因表达降低，导致端粒酶活性降低，因此 AA 患者的端粒长度减少速度要比正常人更快。同时 AA 患者体内端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase，TERT)的突变频率升高，也可使端粒酶活性降低。此外，还有研究者在端粒长度较短的 AA 小鼠中过表达携带 TERT 基因的腺相关病毒载体模型，发现通过对端粒酶的活化可以达到逆转 AA、提高小鼠生存率的目的[42]。以上研究表明，AA 患者的发病可能与端粒酶活性异常有关。

5 药物治疗

目前，临床上对重症 AA 和轻型 AA 的治疗策略及治疗药物并不相同。

对于重症 AA，主要采用免疫抑制剂进行干预治疗，其代表药物有抗胸腺细胞球蛋白(lymphocyte immune globulin，ATG)、抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin，ALG)、环孢素 A 等等。ATG 和 ALG 是一类对细胞毒性 T 淋巴细胞具有抑制作用的特异性抗体[43]。研究显示，ALG 可直接抑制细胞毒性 T 淋巴细胞异常克隆性增殖，阻滞 TNF-α、IFN-γ 和 IL-2 等促炎因子的产生[44]；ATG 可通过 Fas/FasL 途径介导细胞毒性 T 淋巴细胞的凋亡[45]；环孢素 A 可直接作用于 T 淋巴细胞，抑制其功能[46]。针对极重症 AA 患者，以上 3 种药物可联合应用。

艾曲泊帕为一种血小板生成素受体激动剂。美国国立卫生研究院 Young 教授团队研究发现，艾曲泊帕可用于重症 AA 患者的治疗。研究针对 92 例初发重症 AA 患者，在 ATG/ALG+环孢素 A 的基础上，联合应用艾曲泊帕进行治疗[47]。实验结果显示，艾曲泊帕联合使用后能够显著提高疗效。

雄激素为轻症 AA 首选药物，代表药物有司坦唑醇、达那唑、十一酸睾酮等。雄激素在体内可被还原成 5α-双氧睾酮、5β-双氧睾酮和本胆烷醇酮[48]。研究显示，5α-双氧睾酮可促使肾脏分泌促红细胞生成素(erythropoietin，EPO),EPO 刺激 HSCs 分化形成红细胞[49]；而 5β-双氧睾酮和本胆烷醇酮可直接对 HSCs 产生刺激作用，促使其增殖和分化[50]。由于雄激素必须在具有一定量的 HSCs 基础上发挥治疗作用，因此通常对重症 AA 无效。

另研究显示，人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可直接刺激残存 HSCs 和 HPCs，促进骨髓造血功能的恢复[51]，同时减少患者感染发生率，有助于延缓患者生存期，代表药物有莫拉司亭，主要应用于 AA 轻症患者。

6 总结与展望

AA 由于致病因素多、致病机制复杂、患者个体化差异较大等特点，导致其诊断及治疗十分困难。因此，阐明 AA 的致病机制对其预防、诊断、治疗及预后工作意义重大。目前，AA 的临床治疗方法以免疫抑制疗法和造血干细胞移植术为首选，并对轻症 AA 及初发患者效果显著，但对重症 AA 患者及复发患者治疗效果不佳，药物治疗有效率仅为 70%，完全缓解率则只有 10%~20%。

根据 2020 年 8 月 31 日举行的欧洲血液和骨髓移植学会年会(EBMT)会议报道，可将重症及复发 AA 患者治疗策略由 ATG/ALG+环孢素 A 转变

为 ATG/ALG+环孢素 A+艾曲泊帕三药联合应用，从而使药物治疗有效率上升至 94%，完全缓解率也达 58%。目前，艾曲泊帕在美国和日本等国家和地区获批上市，但在中国尚处于临床试验阶段。

本文深入了解 AA 致病机制及药物治疗的最新研究成果，并作出了详细的归纳总结，以期对 AA 预防、诊断、治疗及预后提供理论基础。

REFERENCES

[1] SCHEINBERG P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 450-456.

[2] LONGO D L, YOUNG N S. Aplastic anemia[J]. New England J Med, 2018, 379(17): 1643-1656.

[3] BÄR C, POVEDANO J M, SERRANO R, et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia[J]. Blood, 2016, 127(14): 1770-1779.

[4] LI S S, HSU Y T, CHANG C, et al. Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan-real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database[J]. Ann Hematol, 2019, 98(1): 29-39.

[5] IMI T, KATAGIRI T, HOSOMICHI K, et al. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia[J]. Blood Adv, 2018, 2(9): 1000-1012.

[6] PAGLIUCA S, PEFFAULT DE LATOUR R, VOLT F, et al. Long-term outcomes of cord blood transplantation from an HLA-identical sibling for patients with bone marrow failure syndromes: A report from eurocord, cord blood committee and severe aplastic anemia working party of the European society for blood and marrow transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(11): 1939-1948.

[7] LIU C Y, FU R, WANG H Q, et al. Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 4083-4088.

[8] ROSSELLÓ-TORTELLA M, FERRER G, ESTELLER M. Epitranscriptomics in hematopoiesis and hematologic malignancies[J]. Blood Cancer Discov, 2020, 1(1): 26-31. https://doi.org/10.1158/2643-3249.bcd-20-0032.

[9] WILSON A, LAURENTI E, OSER G, et al. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair[J]. Cell, 2008, 135(6): 1118-1129.

[10] MACIEJEWSKI J P, SELLERI C, SATO T, et al. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells(long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 1996, 88(6): 1983-1991.

[11] OGAWA S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2016, 128(3): 337-347.

[12] TIMEUS F, CRESCENZIO N, DORIA A, et al. Flow cytometric evaluation of circulating $CD34^+$ cell counts and apoptotic rate in children with acquired aplastic anemia and myelodysplasia[J]. Exp Hematol, 2005, 33(5): 597-604.

[13] KUNISAKI Y, BRUNS I, SCHEIERMANN C, et al. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence[J]. Nature, 2013, 502(7473): 637-643.

[14] WU L L, MO W J, ZHANG Y P, et al. Impairment of hematopoietic stem cell niches in patients with aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2015, 102(6): 645-653.

[15] BROXMEYER H. Players in drug-resistant leukemia stem/initiating cells and immunity in patients with CML in context of oxygen levels: Would collecting/processing cells in hypoxia offer additional information? A next frontier of investigation[J]. Blood Cancer Discov, 2020, 1(1): 13-15. https://doi.org/10.1158/2643-3249.bcd-20-0034.

[16] JOUNEAU S, KERJOUAN M, RICORDEL C. Danazol treatment for telomere diseases[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11): 1095.

[17] GAO F, CHIU S M, MOTAN D A, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(1): e2062. Doi: 10.1038/cddis.2015.327.

[18] SILVESTRI G, TROTTA R, STRAMUCCI L, et al. Persistence of drug-resistant leukemic stem cells and impaired NK cell immunity in CML patients depend on *MIR300* antiproliferative and PP2A-activating functions[J]. Blood Cancer Discov, 2020, 1(1): 48-67.

[19] CHAO Y H, TSAI C, PENG C T, et al. Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(10): 1391-1392.

[20] GONZAGA V F, WENCESLAU C V, LISBOA G S, et al. Mesenchymal stem cell benefits observed in bone marrow failure and acquired aplastic anemia[J]. Stem Cells Int, 2017(2017): 8076529.

[21] CHUNCHARUNEE S, WONG R, ROJNUCKARIN P, et al. Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: An Asian multicenter retrospective study[J]. Int J Hematol, 2016, 104(4): 454-461.

[22] YOUNG N S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia[J]. Semin Hematol, 2000, 37(1): 3-14.

[23] PUREV E, TIAN X, AUE G, et al. Allogeneic transplantation using $CD34^+$ selected peripheral blood progenitor cells combined with non-mobilized donor T cells for refractory severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 176(6): 950-960.

[24] SCHEINBERG P, NUNEZ O, WEINSTEIN B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 119(2): 345-354.

[25] GARGIULO L, ZAIMOKU Y, SCAPPINI B, et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-γ-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 129(3): 388-392.

[26] CHEN J C, FENG X M, DESIERTO M J, et al. IFN-γ-mediated hematopoietic cell destruction in murine models of immune-mediated bone marrow failure[J]. Blood, 2015, 126(24): 2621-2631.

[27] LIN F C, KARWAN M, SALEH B, et al. IFN-γ causes

aplastic anemia by altering hematopoietic stem/progenitor cell composition and disrupting lineage differentiation[J]. Blood, 2014, 124(25): 3699-3708.

[28] ZHAO X, FENG X M, WU Z J, et al. Persistent elevation of plasma thrombopoietin levels after treatment in severe aplastic anemia[J]. Exp Hematol, 2018(58): 39-43.

[29] KORDASTI S, MARSH J, AL-KHAN S, et al. Functional characterization of $CD4^{+}$T cells in aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 119(9): 2033-2043.

[30] SCHUSTER F R, HUBNER B, FÜHRER M, et al. Highly skewed T-cell receptor V-beta chain repertoire in the bone marrow is associated with response to immunosuppressive drug therapy in children with very severe aplastic anemia[J]. Blood Cancer J, 2011, 1(3): e8. Doi: 10.1038/bcj.2011.6.

[31] CHENG Y F, XU Z L, ZHANG Y Y, et al. First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy[J]. Clin Transplant, 2018, 32(2). Doi: 10.1111/ctr.13179.

[32] GROSSMAYER G E, MUNOZ L E, GAIPL U S, et al. Removal of dying cells and systemic lupus erythematosus[J]. Mod Rheumatol, 2005, 15(6): 383-390.

[33] LIU C Y, SUN Y Y, SHAO Z H. Current concepts of the pathogenesis of aplastic anemia[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(3): 236-241.

[34] LIU C Y, LI Z S, SHENG W W, et al. Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia[J]. Immunol Investig, 2014, 43(5): 491-503.

[35] AKRAM Z, AHMED P, KAJIGAYA S, et al. Epidemiological, clinical and genetic characterization of aplastic anemia patients in Pakistan[J]. Ann Hematol, 2019, 98(2): 301-312.

[36] ZAIMOKU Y, TAKAMATSU H, HOSOMICHI K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 130(8): 1072. Doi: 10.1182/blood-2016-11-752378.

[37] MARUYAMA H, KATAGIRI T, KASHIWASE K, et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia[J]. Exp Hematol, 2016, 44(10): 931-939.e3.

[38] GONZÁLEZ-GALARZA F F, TAKESHITA L Y, SANTOS E J, et al. Allele frequency net 2015 update: New features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D784-D788.

[39] RISITANO A M, MACIEJEWSKI J P, GREEN S, et al. *In-vivo* dominant immune responses in aplastic anaemia: Molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing[J]. Lancet, 2004, 364(9431): 355-364.

[40] 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.

[41] SAKAGUCHI H, NISHIO N, HAMA A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia[J]. Haematologica, 2014, 99(8): 1312-1316.

[42] ZENG Y, KATSANIS E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 180(3): 361-370.

[43] SCHEINBERG P, NUNEZ O, WEINSTEIN B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 430-438.

[44] ATKINS H L, BOWMAN M, ALLAN D, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: A multicentre single-group phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10044): 576-585.

[45] CHEN Z, DAI T Y, LIN S Y. Case report and review: Hypopituitarism after the ATG treatment for the patient of severe aplastic anemia[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(5): 544-547.

[46] MARSH J C, BACIGALUPO A, SCHREZENMEIER H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. Blood, 2012, 119(23): 5391-5396.

[47] TOWNSLEY D M, SCHEINBERG P, WINKLER T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(16): 1540-1550.

[48] BÄR C, HUBER N, BEIER F, et al. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres[J]. Haematologica, 2015, 100(10): 1267-1274.

[49] NI S Q, ZHAO W, WANG J, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in Chinese children with aplastic anemia: Effects of weight, renal function and stanozolol administration[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(7): 969-975.

[50] CHUHJO T, YAMAZAKI H, OMINE M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy[J]. Am J Hematol, 2008, 83(5): 387-389.

[51] GIUDICE V, BANASZAK L G, GUTIERREZ-RODRIGUES F, et al. Circulating exosomal microRNAs in acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndromes[J]. Haematologica, 2018, 103(7): 1150-1159.

收稿日期：2021-01-08
(本文责编：陈怡心)