

重型再障患者中医证型与外周血 microRNA、淋巴细胞亚群及细胞因子的相关性研究

李 峻 陈 劼 孙雪梅 朱学军 姜鹏君 陈健一 倪海雯 张文曦 夏 雯

(南京中医药大学附属医院、江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的: 从外周血microRNA、淋巴细胞亚群、细胞因子失调水平分析其与重型再生障碍性贫血(SAA)不同中医证型的相关性。方法: 纳入SAA患者60例, 辨证分为热毒壅盛型12例、肾阴虚型18例、肾阴阳两虚型16例、肾阳虚型14例, 另选20例健康者做正常对照组, 采用实时荧光定量PCR方法检测外周血单个核细胞miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达情况, 采用流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群, 酶联免疫吸附法检测血浆干扰素 γ (IFN- γ)、白介素12p70 (IL-12p70)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)水平。结果: SAA热毒壅盛型及肾阴虚型外周血miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达均高于肾阴阳两虚型及肾阳虚型($P<0.05$), 而热毒壅盛型与肾阴虚型之间、肾阴阳两虚型与肾阳虚型之间miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达则没有统计学差异($P>0.05$); 热毒壅盛型、肾阴虚型及肾阴阳两虚型细胞毒T淋巴细胞(Tc细胞)比例均高于肾阳虚型($P<0.05$), 而辅助T淋巴细胞(Th细胞)比例、Th/Tc比值则低于肾阳虚型($P<0.05$), 前三者之间Th、Tc比例、Th/Tc比值则无明显差异($P>0.05$); 热毒壅盛型及肾阴虚型血浆IFN- γ 、TNF- α 、IL-12p70水平均高于肾阴阳两虚型及肾阳虚型($P<0.05$, $P<0.01$), 而TGF- β 1水平则低于肾阴阳两虚型及肾阳虚型($P<0.05$), 热毒壅盛型患者IFN- γ 、TNF- α 水平又高于肾阴虚型($P<0.05$), 而肾阴阳两虚型与肾阳虚型之间各细胞因子水平均无显著差异($P>0.05$)。结论: 重型再障患者热毒壅盛型、肾阴虚型存在更明显的miRNA-155-5p、miRNA-1260b上调及细胞因子紊乱, 其中热毒壅盛型造血负调控因子IFN- γ 、TNF- α 升高更为突出, 而肾阳虚型细胞免疫亢进程度则轻于其他三型, 重型再障患者不同中医证型与miRNA失调、淋巴细胞亚群失衡、细胞因子紊乱之间存在相关性。

关键词 再生障碍性贫血 微小RNA 淋巴细胞亚群 细胞因子 证型

中图分类号 R556.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)09-0025-04

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种以骨髓造血组织为靶器官的T细胞介导的骨髓衰竭性疾病。细胞免疫功能亢进、自身免疫耐受失调是再障发病的主要机制。microRNA(miRNA)是一种保守、非编码的小分子RNA, 能够结合到目标mRNA的3'非翻译区(3'UTR), 使之降解或抑制其翻译, 从而抑制蛋白质的合成, 达到转录后调控基因表达的目的。miRNA有广泛的生物学调控功能, 其中也包括调控哺乳动物的免疫系统。近年来研究表明免疫细胞中表达的miRNA超过100个, 在固有免疫及适应性免疫中发挥重要作用^[1]。miRNA失调可导致多种自身免疫性疾病, 小鼠模型实验中纠正失调的miRNA可起到控制疾病的作用, 因而miRNA可作为疾病诊断的新型标志物和潜在的治疗靶标。我们前期运用miRNA表达谱芯片筛查再障患者外周血单个核细胞miRNA差异表达谱发现重型再障患者具有特异性miRNA差异表达谱, 其中miRNA-155-5p和miRNA-1260b均表达上调。本研究从外周血miRNA、淋巴细胞亚群、细胞因子角

度探讨重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, 简称SAA)不同中医证型与异常免疫指标之间的关系, 以进一步说明SAA辨证分型的客观基础。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为南京中医药大学附属医院2013年8月至2016年7月期间血液科门诊及病房收治的SAA患者, 共60例, 辨证分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚、热毒壅盛4型。其中肾阴虚型18例: 男10例, 女8例; 年龄24~85岁, 中位年龄为54岁。肾阳虚型14例: 男8例, 女6例; 年龄23~86岁, 中位年龄为55岁。肾阴阳两虚型16例: 男7例, 女9例, 年龄26~88岁, 中位年龄为56.5岁。热毒壅盛型12例: 男5例, 女7例; 年龄24~86岁, 中位年龄为55.5岁。4组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。另设正常对照组20例(均为南京中医药大学附属医院健康体检者): 男10例, 女10例; 年龄22~66岁, 中位年龄35.5岁。本研究通过南京中医药大学附属医院伦理委员会批准, 受试者知情同意后进行。

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20131034); 2015年江苏省政府留学奖学金资助项目(苏教外[2015]44号); 2016年江苏省卫生国际(地区)交流支撑计划青年医师自选项目(苏卫国合[2016]155号)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》^[2]中重型再障诊断标准。

1.2.2 中医证候分型标准 按照1989年6月在大连召开的中国中西医结合研究会血液病专业委员会第三届第二次学术座谈会制订的辨证分型标准^[3],并结合本科室经验对患者进行辨证分型。肾阴虚型:潮热盗汗,手足心热,面白颧红,少寐多梦,腰酸腿软,心悸易惊,口干喜饮,出血色鲜,舌嫩红苔薄少津或少苔,脉细数。肾阳虚型:面色㿔白,形寒肢冷,唇甲色淡,气短懒言,腰酸腿软,食少便溏,出血色淡,舌胖大苔白边有齿痕,脉沉弱。肾阴阳两虚型:面色苍白,时冷时热,自汗盗汗,食少纳呆,腰膝酸软,遗精滑泄,舌淡苔薄白或无苔,脉沉细无力或沉细数。热毒壅盛型:起病急,面色苍白,壮热不退或低热持续,皮肤瘀点瘀斑,斑色红紫,鼻衄齿衄,烦躁口渴,便干尿黄,头晕乏力,舌红苔黄,脉洪大数疾。

1.3 排除标准 有其他自身免疫性疾病者,精神病患者,合并有心血管、脑血管、肝、肾和其他造血系统等原发疾病者,妊娠及哺乳期妇女。

2 研究方法

2.1 观察指标及检测方法 分别检测患者及正常对照组外周血miRNA表达、淋巴细胞亚群及细胞因子水平。

2.1.1 实时定量PCR方法检测miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达 采集静脉血4~5mL,枸橼酸钠(EDTA)抗凝,密度梯度离心法提取外周血单个核细胞(PBMC),TRIzol法提取样品RNA,并检测RNA质量,以U6为内参物,进行miRNA-155-5p、miRNA-1260b的实时定量RT-PCR检测,逆转录反应条件:16℃、30min,42℃、40min,85℃、5min;实时PCR反应条件:95℃、10min,40个PCR循环(95℃、10s,60℃、60s)。数据采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。

2.1.2 流式细胞仪检测外周血淋巴细胞亚群 仪器采用Beckman Coulter公司Cytomics FC500流式细胞仪,淋巴细胞亚群检测所用抗体(CD3⁺为总T淋巴细胞,CD4⁺CD8⁺为辅助T淋巴细胞即Th细胞,CD4⁺CD8⁺为细胞毒性T淋巴细胞即Tc细胞,CD19⁺为B淋巴细胞,CD3⁺CD16⁺/CD56⁺为NK细胞)均购自Beckman Coulter公司,自备溶血素及磷酸盐缓冲液(PBS)。采集患者及健康对照者清晨空腹静脉血2mL,肝素抗凝,采集后24h内染色、上机检测,取流式管,加入10μL不同荧光标记的单克隆抗体,加入肝素抗凝的外周血100μL混匀,室温下避光放置20min,加入溶血素2mL,室温下放置20min,500g离心6min,弃去上清液,加入2mL PBS洗涤,离心,弃上清液,500μL PBS重悬细胞,上机检测,采用Beckman Coulter公司的CXP Analysis分析软件进行分析。

2.1.3 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测细胞因子水平 采集EDTA抗凝外周血4mL,2000r/min离心

10min,小心吸取血浆并冻存于-80℃,采用ELISA法检测细胞因子血浆干扰素γ(IFN-γ)、白介素12p70(IL-12p70)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、转化生长因子β1(TGF-β1)水平,检测方法严格按试剂盒说明书操作。

2.2 统计学方法 数据统计分析采用SPSS 18.0软件。计量资料数据用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间样本均数比较采用单因素方差分析,多个样本均数间的两两比较采用Student-Newman-Keuls(SNK)检验,计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确概率检验。

3 研究结果

3.1 各组受试者外周血单个核细胞microRNA表达比较 与正常人相比,热毒壅盛型、肾阴虚型、肾阴阳两虚型、肾阳虚型SAA患者miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达均明显升高($P<0.05$);与肾阳虚型患者相比,热毒壅盛型、肾阴虚型患者miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达升高($P<0.05$);与肾阴阳两虚型相比,热毒壅盛型、肾阴虚型患者miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达亦升高($P<0.05$);热毒壅盛型与肾阴虚型之间、肾阴阳两虚型与肾阳虚型之间miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达均无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1 各组受试者外周血单个核细胞miRNA-155-5p、miRNA-1260b表达比较

组别	例数	miRNA-155-5p	miRNA-1260b
热毒壅盛组	12	1.65±0.92 ^{*#Δ}	2.36±1.51 ^{*#Δ}
肾阴虚组	18	1.48±0.86 ^{*#Δ}	2.28±1.40 ^{*#Δ}
肾阴阳两虚组	16	1.35±0.81 [*]	1.86±1.24 [*]
肾阳虚组	14	1.23±0.78 [*]	1.75±1.14 [*]
正常对照组	20	0.90±0.29	1.10±0.41

注: *与正常对照组比较, $P<0.05$; #与肾阳虚组比较, $P<0.05$; Δ与肾阴阳两虚组比较, $P<0.05$ 。

3.2 各组受试者外周血淋巴细胞亚群比较 与正常人相比,热毒壅盛型、肾阴虚型、肾阴阳两虚型、肾阳虚型患者NK细胞比例均降低($P<0.05$),但四者之间比较无明显差异($P>0.05$);热毒壅盛型、肾阴虚、肾阴阳两虚型患者Th比例、Th/Tc比值均明显低于正常人($P<0.01$),Tc比例均明显高于正常人($P<0.01$),肾阳虚型Th比例、Th/Tc比值亦低于正常人($P<0.05$),而Tc比例则高于正常人($P<0.05$);与肾阳虚型患者相比,热毒壅盛型、肾阴虚型、肾阴阳两虚型Th比例、Th/Tc比值均降低($P<0.05$),而Tc比例则升高($P<0.05$);热毒壅盛型、肾阴虚型、肾阴阳两虚型之间比较Th比例、Th/Tc比值、Tc比例均无统计学差异($P>0.05$);各组间总T细胞、B细胞比例比较无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

3.3 各组受试者血浆细胞因子比较 与正常人相比,热毒壅盛型、肾阴虚型患者血浆IFN-γ、IL-12p70、TNF-α水平均明显升高($P<0.01$),TGF-β1明显下降($P<0.01$);肾阴阳两虚型、肾阳虚型患者IFN-γ、IL-12p70、TNF-α水平也有所升高($P<0.05$),TGF-β1下降($P<0.05$)。与肾阳虚型患者相比,热毒壅盛型

IFN- γ 、TNF- α 水平均明显升高($P<0.01$), IL-12p70亦升高($P<0.05$), TGF- β 1下降($P<0.05$); 肾阴虚型IFN- γ 、IL-12p70、TNF- α 水平均升高($P<0.05$), TGF- β 1则下降($P<0.05$)。与肾阴阳两虚型患者相比, 热毒壅盛型IFN- γ 、TNF- α 水平均明显升高($P<0.01$), IL-12p70亦升高($P<0.05$), TGF- β 1下降($P<0.05$); 肾阴虚型IFN- γ 、IL-12p70、TNF- α 水平均升高($P<0.05$), TGF- β 1则下降($P<0.05$)。与肾阴虚型患者相比, 热毒壅盛型IFN- γ 、TNF- α 水平进一步升高($P<0.05$), 而IL-12p70、TGF- β 1则无显著性差异($P>0.05$)。见表3。

表2 各组受试者外周血淋巴细胞亚群比较

组别	例数	T (%)	B (%)	NK (%)	Th (%)	Tc (%)	Th/Tc
热毒壅盛组	12	76.59 $\pm$ 40.25	12.34 $\pm$ 6.81	9.51 $\pm$ 4.58*	19.28 $\pm$ 12.51**	46.36 $\pm$ 22.65**	0.41 $\pm$ 0.25**
肾阴虚组	18	73.86 $\pm$ 39.51	13.62 $\pm$ 7.12	10.28 $\pm$ 5.12*	20.75 $\pm$ 13.45**	45.58 $\pm$ 24.36**	0.44 $\pm$ 0.27**
肾阴阳两虚组	16	73.48 $\pm$ 36.47	12.28 $\pm$ 6.85	8.69 $\pm$ 4.25*	23.26 $\pm$ 12.62**	42.52 $\pm$ 23.41**	0.55 $\pm$ 0.31**
肾阳虚组	14	72.43 $\pm$ 35.74	10.57 $\pm$ 6.37	9.26 $\pm$ 5.12*	28.42 $\pm$ 15.86*	36.18 $\pm$ 21.27*	0.78 $\pm$ 0.38*
正常对照组	20	70.23 $\pm$ 10.24	11.68 $\pm$ 4.87	17.38 $\pm$ 8.26	39.43 $\pm$ 12.48	29.14 $\pm$ 8.43	1.49 $\pm$ 0.62

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与肾阳虚组比较, # $P<0.05$ 。

表3 各组受试者血浆细胞因子比较

组别	例数	IFN- γ	IL-12p70	TNF- α	TGF- β 1
热毒壅盛组	12	118.32 $\pm$ 68.84*** $\triangle\triangle\blacktriangle$	76.34 $\pm$ 43.72** $\triangle$	986.58 $\pm$ 537.86*** $\triangle\triangle\blacktriangle$	5672 $\pm$ 3324** $\triangle$
肾阴虚组	18	101.54 $\pm$ 62.82** $\triangle$	75.82 $\pm$ 42.18** $\triangle$	863.68 $\pm$ 468.27** $\triangle$	5780 $\pm$ 3830** $\triangle$
肾阴阳两虚组	16	83.72 $\pm$ 51.53*	52.36 $\pm$ 32.31*	723.63 $\pm$ 452.84*	7069 $\pm$ 4023*
肾阳虚组	14	76.34 $\pm$ 45.42*	50.82 $\pm$ 30.25*	682.38 $\pm$ 421.62*	7258 $\pm$ 7890*
正常对照组	20	30.23 $\pm$ 12.50	21.38 $\pm$ 10.36	232.17 $\pm$ 138.28	21005 $\pm$ 10034

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与肾阳虚组比较, # $P<0.05$, ### $P<0.01$;与肾阴阳两虚组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$;与肾阴虚组比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

4 讨论

重型再障根据其临床表现,属于中医“髓劳”“虚劳”“血虚”“血证”等范畴,目前国内中医血液学专家达成共识规范其中医病名为“急髓劳”。对于重型再障中医辨证分型,可分为肾阴虚型、肾阳虚型、肾阴阳两虚型、热毒壅盛型及阴虚火旺型,由于肾阴虚型患者和阴虚火旺型患者临床表现及用药较为相似,我们将这两型合并为同一组。辨证论治是中医论治思想的精华所在,将现代医学理论同中医证本质联系,是实现中西医结合的重要举措。免疫异常是再障发病的关键所在,而临床实践证实中医药辨证治疗再障疗效肯定,近年来国内学者从T细胞亚群、细胞因子、内分泌激素、免疫球蛋白、端粒酶基因表达等方面研究发现慢性再障不同中医证型与之存在一定相关性,我们既往研究也表明,慢性再障肾阴虚型患者较肾阳虚型存在更严重的IFN- γ /T-bet、IL-12/STAT4通路异常活化和Th1偏移,肾阴虚型存在更明显的免疫异常状态^[4]。然而对于重型再障和异常免疫指标之间的相关性,目前报道仍较少。本研究我们发现不同中医证型SAA患者均存在细胞毒性T

细胞比例升高,辅助性T细胞、NK细胞比例降低, Th/Tc比值降低,造血负调控因子IFN- γ 、TNF- α 、IL-12p70表达升高, TGF- β 1水平降低,表明细胞免疫功能亢进、细胞因子紊乱在SAA发病中起到重要的作用。

miRNA作为一种转录后调控基因表达的重要机制,参与绝大多数生物过程,近年来其在免疫细胞分化发育及炎症、自身免疫性疾病、感染、肿瘤发生发展中的作用受到越来越多的重视。我们前期应用microRNA表达谱芯片检测再障患者外周血单个核细胞miRNA表达情况,发现重型再障患者外周血单个核细胞存在特征性的miRNA差异表达谱,其中

miR-155-5p、miR-1260b表达均上调,本研究检测结果和芯片分析一致。miRNA-155是最早鉴别出来的具有调节免疫系统分化和免疫应答(包括天然免疫和适应性免疫)作用的miRNA之一。树突状细胞内源性miRNA-155可促进Th1、Th17极化细胞因子,进而促进炎症T细胞亚群的分化^[5],其可通过靶向抑制细胞因子信号转导抑制蛋白1(SOCS1)表达、促进Th1极化细胞因子IL-12分泌,从而促进Th1细胞分化。miRNA-155包括miRNA-155-5p和miRNA-155-3p两个亚型,目前已证实miRNA-155-5p在免疫反应、炎症、肿瘤发生等过程中发

挥了重要的作用^[6]。AA患者外周血单个核细胞miR-155-5p升高可能在AA Th1/Th17极化激活的免疫发病机制中起到重要作用。生物信息学分析表明,miRNA-1260b和miRNA-155-5p两者预测作用的靶基因均包括ETS1。ETS1转录因子是ETS基因家族的一种,在进化过程中高度保守,它在免疫细胞分化发育、功能调节、自身免疫性疾病发生及肿瘤侵袭过程中具有重要作用。我们研究表明, SAA患者高表达miRNA-155-5p和miRNA-1260b, miRNA-1260b可能与miRNA-155-5p协同作用,通过抑制ETS1表达,进而促进Th17的分化,在AA发病过程中发挥作用。

本研究结果表明,重型再障患者热毒壅盛型、肾阴虚型存在更明显的miRNA-155-5p、miRNA-1260b上调及细胞因子紊乱,其中热毒壅盛型造血负调控因子IFN- γ 、TNF- α 升高更为突出,而肾阳虚型细胞免疫亢进程度则轻于其他三型,重型再障患者不同中医证型与miRNA失调、淋巴细胞亚群失衡、细胞因子紊乱之间存在相关性。本研究从miRNA、淋巴细胞亚群、细胞因子失调角度阐释了SAA不同中医证型

(下转第30页)

免疫反应介导的凝血启动则是病变发展和肾功能减退的重要因素^[13]。因此治疗IgA肾病应以凉血止血、化瘀通络为主。自拟通络宁血汤方中黄芪益气健脾,蝉蜕疏散风热,僵蚕祛风止痛、化痰散结,小蓟凉血止血、祛瘀消肿,白茅根清热利尿,花蕊石化瘀止血,乌梢蛇祛风、通络,茜草活血祛瘀,丹参活血祛瘀、通经止痛,茯苓渗湿解毒。诸药联用可促进气血运行,血脉通畅,使脏腑功能得以恢复,气血营卫协调复生,共奏养血通络、破血逐瘀之效。

本研究结果显示,治疗组治疗后与治疗前以及对照组治疗后相比,24h尿蛋白定量、尿红细胞计数、血清肌酐、IgA、IgG、血液流变学指标均明显降低。由此可见,通络宁血汤治疗肾虚血瘀型IgA肾病能明显改善血尿症状和血液流变学、免疫学指标,值得临床广泛应用。本研究纳入患者中医证型为肾虚血瘀型,下一步拟探讨通络宁血汤对其他证型IgA肾病的临床疗效,并探索其治疗机理。

参考文献

- [1] 钟燕斌,周永恒,刘仕欣,等.三黄益肾胶囊联合糖皮质激素治疗IgA肾病的疗效观察及其对VEGF水平的影响[J].中国中医药科技,2016,23(5):523.
- [2] 唐英,蒋宇锋,邹赞,等.IgA肾病足细胞损伤机制及中医药治疗的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(8):744.
- [3] 王宏安,王银萍,张守琳.补肾健脾、解毒利咽中药治疗IgA肾病29例临床观察[J].中医杂志,2016,57(5):413.
- [4] CHEN X J, YU D J, YU R H, et al. Effect of Chinese herbal therapy on T-lymphocytes of IgA nephropathy patients: a clinical observation[J]. Chinese journal of integrated traditional and Western medicine, 2014, 34(7): 786.
- [5] 中华中医药学会肾病分会.慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志,2006,40(6):8.
- [6] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会.IgA肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J].中国中西医结合杂志,2013,33(5):583.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:162.
- [8] 伍庆华,延丽萍.猪苓汤与小蓟饮子治疗湿热型IgA肾病的临床效果[J].中国医药导报,2016,13(10):104.
- [9] 金周慧,陈月琴,彭文,等.益气养阴方联合蚓激酶胶囊防治IgA肾病气阴两虚型临床观察[J].中华中医药学刊,2011,29(12):2822.
- [10] 宋卫国,赵纪生.博洛克联合洛丁新治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].江西医药,2010,45(7):667.
- [11] 王丽莉,窦丹波,余安胜,等.中药穴位敷贴联合氯沙坦钾治疗脾肾气虚型慢性肾炎蛋白尿35例临床观察[J].江苏中医药,2016,48(8):52.
- [12] SUN L X, YE W L, WEN Y B, et al. Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: an Unusual and Severe Complication Associated with IgA Nephropathy[J]. Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih, 2015, 30(3): 189.
- [13] 王三合,康晓玲,樊平,等.益肾方对IgA肾病细胞因子表达的实验研究[J].陕西中医,2016,37(10):1428.

第一作者:魏华娟(1973—),女,医学硕士,副主任中医师,从事肾病的临床研究工作。yzhx1019@163.com

收稿日期:2017-05-06

编辑:吴宁

(上接第27页)

的物质基础,将为SAA个体化治疗、精准治疗研究提供新的思路。由于本研究仅为单中心研究,病例数尚较少,下一步拟扩大样本数,进行多中心、前瞻性的研究探索。

参考文献

- [1] XIAO C, RAJEWSKY K. MicroRNA control in the immune system: basic principles[J]. Cell, 2009, 136(1): 26.
- [2] 张之南,沈悒.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:157.
- [3] 中国中西医结合血液病专业委员会.再生障碍性贫血分型标准[C].大连:全国中西医结合血液病专业委员会第三届第二次学术会议,1989.
- [4] 李峻,周永明,胡明辉,等.慢性再生障碍性贫血患者中医证型与T-bet/GATA-3相关信号通路、Th亚群的相关性[J].中医杂志,2011,52(4):303.
- [5] O'CONNELL R M, KAHN D, GIBSON W S, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development[J]. Immunity, 2010, 33(4): 607.
- [6] MASHIMA R. Physiological roles of miR-155[J]. Immunology, 2015, 145(3): 323.

第一作者:李峻(1981—),男,医学博士,副主任医师,讲师,主要从事中西医结合诊治血液病的临床与实验研究。leejohnner@sina.com

收稿日期:2017-05-10

编辑:吴宁