

## 急性髓系白血病潜在关键基因表达谱的生物信息学分析\*

董 谦<sup>1</sup>, 龚娜英<sup>2</sup>, 陈 康<sup>1</sup>, 王伟佳<sup>1△</sup>1. 广东省中山市人民医院, 广东中山 528403; 2. 广东省深圳市人民医院  
转化医学协调创新中心, 广东深圳 518116

**摘要:**目的 利用 GEO 数据库通过生物信息学分析方法探讨急性髓系白血病(AML)发病的潜在关键基因和信号通路。**方法** 以“acute myeloid leukemia”为检索关键词在 GEO 数据库查找符合要求的基因表达微阵列芯片数据,运用 R 语言 Limma 程序包进行差异表达基因的筛选,并用 DAVID 工具对筛选出的基因进行 GO 富集和 KEGG 信号通路途径分析,从中选取一些差异有统计学意义的差异表达基因,使用 STRING 数据库数据处理数据模型构建蛋白质-蛋白质作用网络,通过 Cytoscape 软件处理蛋白质网络图数据,筛选出核心基因,再进行 GO 富集和 KEGG 信号通路途径分析,对核心基因进行注释分析。**结果** 共筛选出 269 个差异表达基因,其中含 192 个上调基因,77 个下调基因。综合 DAVID 富集分析的结果,筛选出 5 个潜在关键基因(GNA11、GNA12、GNAS5、GNAS 和 PLCB2)。**结论** GNA11、GNA12、GNAS5、GNAS 和 PLCB2 差异表达基因可能与 AML 发病机制密切相关,可为 AML 的发病机制、肿瘤标志物的筛选提供理论基础。

**关键词:**急性髓系白血病; 生物信息学; 基因本体分析; 差异表达基因

中图法分类号:R733.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1828-05

**Bioinformatics analysis of the expression profiles of acute myeloid leukemia and potential key genes\***

DONG Qian<sup>1</sup>, GONG Naying<sup>2</sup>, CHEN Kang<sup>1</sup>, WANG Weijia<sup>1△</sup>1. People's Hospital of Zhongshan, Zhongshan, Guangdong 528403, China;  
2. Translation Medicine Collaborative Innovation Centre, People's Hospital of  
Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518116, China

**Abstract: Objective** To identify key genes in acute myeloid leukemia (AML) and investigate their potential pathways by using bioinformatics analysis methods through GEO database. **Methods** Using "acute myeloid leukemia" as the key word, the microarray data of gene expression meeting the requirements were searched in Gene Expression Omnibus (GEO) database. Differentially expressed genes between AML and normal controls were selected using the R language Limma package. GO enrichment and KEGG signaling pathway analysis of the selected genes were performed by the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID). Some differentially expressed genes with statistical differences were selected, and the protein-protein interaction network was constructed by using STRING data processing model. The protein network data was processed by Cytoscape software, and the core genes were selected. Then GO enrichment and KEGG signaling pathway analysis were performed to annotate the core genes. **Results** A total of 269 differentially expressed genes were selected, including 192 up-regulated genes and 77 down-regulated genes. Based on the results of DAVID enrichment analysis, five potential key genes were screened out (GNA11, GNA12, GNB5, GNAS and PLCB2). **Conclusion** GNA11, GNA12, GNB5, GNAS and PLCB2 might closely related to the pathogenesis of AML, which could provide a theoretical basis for screening tumor markers of pathogenesis of AML.

**Key words:** acute myeloid leukemia; bioinformatics; gene ontology analysis; differentially expressed gene

急性髓系白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤,表现为髓系起源的白血病细胞在骨

\* 基金项目:中山市卫生健康局医学科研项目(2019A020550)。

作者简介:董谦,女,主管技师,主要从事感染性疾病检测研究。△ 通信作者,E-mail:wwj0760@163.com。

本文引用格式:董谦,龚娜英,陈康,等.急性髓系白血病潜在关键基因表达谱的生物信息学分析[J].检验医学与临床,2021,18(13):1828-

髓和外周血中克隆性增殖<sup>[1]</sup>。在我国,AML 的发病率为 1.62/100 000,占成人急性白血病的 60%~70%。目前,通过规范的联合化疗、造血干细胞移植及生物治疗等手段,AML 的治愈率可达 50%,但存在易复发的问題,有 30%的患者病情不能完全缓解,且预后较差<sup>[2]</sup>。临床上,AML 主要按照世界卫生组织 2016 年的标准,通过细胞形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学方法(MICM)进行诊断和分型,其中细胞遗传学-分子生物学检测结果是对患者治疗方案选择和预后判断的重要指标之一。但是目前仍有部分 AML 未发现有重现性遗传学异常,新的分子生物标志物可能有助于使 AML 患者更好地进行风险分层,并帮助确定预后较差的患者。因此,探究与 AML 相关的新的基因、分子标志物、分子治疗靶点等对研究 AML 的发病机制、预防和治疗具有重要意义。

随着高通量测序技术的发展,基因芯片技术是一项能够快速检测差异表达基因的可靠技术,通过这项技术,可将检测到的差异表达基因存储在公共数据库。因此,在这些数据的基础上,可以为新的研究寻找大量有价值的线索。本研究利用生物信息学方法,通过挖掘 NCBI 的基因表达数据库(GEO 数据库)中与 AML 疾病研究进展有关的芯片数据,利用在线工具和软件进行生物学分析,以期找到 AML 发病中的潜在关键基因和信号通路,为研究疾病的发病机制、肿瘤标志物的筛选提供理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 数据集的获取和分析** GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)包含的基因表达数据资源在全球范围内最全面,是一个公共功能基因组数据存储库。笔者以关键词“acute myeloid leukemia”在 GEO 数据库中检索,选择研究类型:Expression profiling by array,限制种属类型:Homo sapiens,在 GEO 数据库中查找出多个在 AML 患者的骨髓细胞和健康人骨髓细胞中的基因表达谱数据集。在结果中筛选包含 AML 疾病组与健康组对照实验数据的数据集。

**1.2 差异表达基因的筛选** GEO 数据库的 GEO2R<sup>[3]</sup>是一个基于 R 语言程序的微阵列芯片数据集分析工具。利用 GEO2R 在线工具(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)对从 GEO 数据库筛选出的 GSE79605 和 GSE90062 两个数据集中的基因进行差异表达基因筛选。实验条件和样本类型相同的多个基因数据集可通过 GEOR 工具分析,从而筛选出差异表达基因。根据 log FC 值(FC 为差异倍数)对基因进行分类,log FC<0 的差异表达基因为下调基因,log FC>0 的 DEGs 为上调基因。设定筛选条件:采用 *t* 检验,以  $P<0.05$  和  $|\log FC|\geq 0$  为变化阈值。再通过 Venn 制图工具,筛选出两个数据集中共同差异表达基因,并绘制交集图。

**1.3 共同表达基因的生物功能和信号通路途径分析** 在线生物信息学分析工具 DAVID<sup>[4]</sup>(<https://david.ncifcrf.gov/>)收集了大量基因生物功能和信号传导通路研究信息,可对大规模的基因进行富集分析,注释其生物学功能和信号通路途径。将两个数据集中共同差异表达基因上传,通过基因本体论(GO)数据库(<https://geneontology.org/>)进行生物功能富集分析(以  $P<0.05$  设定为显著富集的临界值)和 KEGG 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行信号通路富集分析(以  $P<0.05$  设定为纳入标准),以此识别差异表达基因的生物功能。

**1.4 蛋白质相互作用网络的构建与分析** STRING 数据库中收录了大量已知和预测的蛋白质相互作用数据,利用这些数据资料编辑绘制蛋白质相互作用网络。将共同差异表达基因谱上传至 STRING 建立的蛋白质-蛋白质相互作用网(PPI)。下载网络数据使用 Cytoscape 中的 STRING app 检测这些 DEGs 之间的潜在相关性(最大交互作用体数=0,置信度评分 0.4)。使用 Cytoscape 中的 MCODE app 对 PPI 网络中的模块进行检测,以此筛选出核心基因。

**1.5 核心基因的生物功能和信号通路富集再分析** 应用 DAVID 数据库对筛选出的核心基因进行再次的生物信息学分析,结合 GEO 数据库附带的临床信息对核心基因进行分析,筛选出 AML 的发病机制、诊断、预后的潜在关键基因。代谢通路富集分析 KEGG,应用统计学检验,设置筛选条件: $P<0.05$ ,求出在差异表达基因中显著性富集的通路。

## 2 结果

**2.1 芯片数据集** 笔者从 GEO 数据库中筛选出 GSE79605 和 GSE90062 两个基因芯片数据。GSE79605 是基于 Agilent-014850 全人类基因组微阵列 4x44K G4112F 的芯片平台 GPL6480,包括两个 AML 患者骨髓组织和两个健康人骨髓组织;GSE90062 是基于 Affymetrix 人类基因表达阵列芯片平台 GPL15207,其中包括 3 个 AML 患者骨髓组织和 3 个健康人骨髓组织。

**2.2 GSE79605 和 GSE90062 中共同的差异表达基因筛选** 本研究共纳入 5 个 AML 患者骨髓组织和 5 个健康人骨髓组织。通过 GEO 的 GEO2R 在线工具,笔者从 GSE79605 提取了 1 134 个上调基因和 717 个下调基因;从 GSE90062 中提取了 2 404 个上调基因和 2 004 个下调基因。共检测到 269 个共同差异表达基因,其中有 192 个上调基因(log FC>0),77 个下调基因(log FC<0)。见图 1。

**2.3 共同差异表达基因的生物功能及信号通路途径分析结果** 269 个共同差异表达基因由 DAVID 软件分析,GO 分析结果显示,(1)对于分子功能:在锌离子结合中上调的差异表达基因显著富集;(2)对于细胞成分,上调的差异表达基因在细胞表面、线粒体、突触

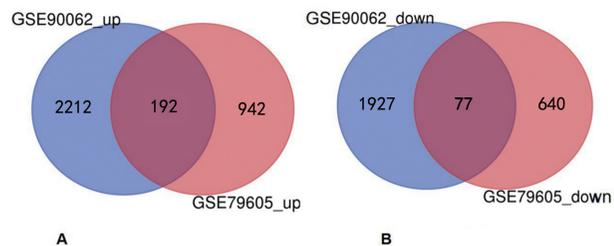
前显著富集,下调的差异表达基因在细胞外的外来体、溶酶体膜、细胞间连接显著富集;(3)对于生物过程,上调的差异表达基因在 G 蛋白偶联受体信号通路、蛋白质加工、平滑肌细胞迁移的调节、机械性刺激的探测及乳腺导管形态发生方面特别丰富;下调的差异表达基因在细菌防御反应、神经元投射发展、MAP 激酶活性负调控方面富集,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

KEGG 信号途径分析结果显示,在癌症通路、Rap1 信号通路、血小板激活等方面上调的差异表达基因尤为富集,而下调的差异表达基因无明显信号通路,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.4 PPI 网络构建与分析结果** 利用 STRING 在线工具对上调的差异表达基因构建 PPI,使用 Cytoscape 检测 PPI 中 DEGs 之间的潜在相关性,并通过 MCODE app 对 PPI 网络中的模块进行检测,以此筛选出核心基因分别为 GNB5、GNA11、GNAS、PLCB2、GNA12、PRKCD、ADORA2B、F2RL3、LPAR5、GCA、MNDA、PLAC8、CTSA。

**2.5 核心基因生物信息学分析结果** 根据生物功能

富集再分析,这 13 个差异表达核心基因的生物功能主要富集于 G 蛋白  $\beta$ /亚单位复合物结合(GNA11、GNA12、GNAS),信号传感器活动(GNA11、GNA12、GNAS、PLCB2),三磷酸鸟苷(GTP)酶活性(GNA11、GNA12、GNAS)和 GTP 的结合(GNA11、GNA12、GNAS),见表 3。通过 KEGG 信号通路再富集分析,结果表明,GNA11、GNA12、GNAS、GNB5 和 PLCB2 这 5 个基因在癌症通路中显著富集,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



注:A 表示两个数据集上调的差异表达基因,B 表示在两个数据集中下调的差异表达基因;左圆代表 GSE90062 数据集,右圆代表 GSE79605 数据集,中间部分代表共同差异表达基因。

图 1 GSE79605 和 GSE90062 芯片数据集中共同差异表达基因筛选交集图

表 1 共同差异表达基因的生物功能富集分析结果

类别	ID	功能	基因	n	P
上调基因					
MF	GO:0008270	锌离子结合	ZMYND11,PPARA,PTGR2,ZCCHC24,FHL1 等	18	0.010 496 808
CC	GO:0009986	细胞表面	TMEM206,LRRC8A,PDGFA,CLSTN1,IGSF3 等	9	0.015 249 382
	GO:0005739	线粒体	HAUS3,PTGR2,ALDH5A1,STXBPI,HLCS 等	15	0.029 741 502
	GO:0098793	突触前	STXBPI,ADGRL1,CLN8	3	0.044 301 658
BP	GO:0050982	机械性刺激的探测	JUP,PKD1	2	0.031 753 505
	GO:0007186	G 蛋白偶联受体信号通路	GNA11,GNA12,GNB5,RGS16	4	0.032 273 065
	GO:0016485	蛋白质加工	CASP7,TYSND1,PTCH1	3	0.033 465 853
	GO:0060603	乳腺导管形态发生	PTCH1,NTN1	2	0.042 114 204
	GO:0014910	平滑肌细胞迁移的调节	PLXNA1,PDGFA	2	0.042 114 204
下调基因					
CC	GO:0070062	细胞外的外来体	PTPRJ,BID,TALDO1,MRAS,HP 等	25	0.000 096 212
	GO:0005765	溶酶体膜	TCIRG1,HMI3,BLOC1S1,CTSA,ACPP 等	7	0.000 691 234
	GO:0005911	细胞间连接	PTPRJ,PDLIM7,PRKCD,MYADM,LIN7A	5	0.004 554 788
BP	GO:0031175	神经元投射发展	BLOC1S1,MKL1,EHD1,GBA	4	0.008 406 617
	GO:0043407	MAP 激酶活性负调控	PTPRJ,PRKCD,GBA	3	0.009 848 766
	GO:0042742	细菌防御反应	LYST,HP,PRKCD,PLAC8,SYK	5	0.003 145 623

表 2 差异表达基因的信号通路富集分析结果

ID	通路	基因	n	P
hsa05200	癌症的通路	JUP,F2RL3,CCND1,ADCY9,LPAR5,PDGFA 等	12	0.001 005 132
hsa04015	Rap1 信号通路	IGF1R,ADORA2B,MRAS,PLCB2,VASP	5	0.015 534 802
hsa04611	血小板激活	PLA2G4A,PLCB2,VASP,SYK	4	0.021 941 249

表 3 核心差异表达基因的生物功能富集分析结果

类别	ID	功能	基因	n	P
MF	GO:0031683	G 蛋白 β/亚单位复合物结合	GNA11,GNA12,GNAS	3	0.000 063 211
	GO:0004871	信号传感器活动	GNA11,GNA12,GNAS,PLCB2	4	0.000 175 295
	GO:0003924	GTP 酶活性	GNA11,GNA12,GNAS	3	0.008 765 825
	GO:0005525	GTP 结合	GNA11,GNA12,GNAS	3	0.031 725 932
CC	GO:0005886	质膜	ADORA2B,GNA11,GNB5,GNAS,PRKCD,GCA	6	0.002 207 093
BP	GO:0030819	cAMP 生物合成过程的正向调控	ADORA2B,GNAS	2	0.018 517 991

### 3 讨 论

随着新一代芯片测序技术的发展,出现越来越多收录测序数据的数据库及数据挖掘和分析的手段。当前的生物医学研究中,数据分析技术在研究生物学信号通路、代谢机制及人类疾病的诊断、治疗、预后判断中,作用不可小觑。本研究应用生物信息学分析方法,针对基因表达微阵列芯片数据集进行挖掘,对从 GEO 数据库筛选出的两个 GSE79605 和 GSE90062 基因数据集进行数据分析,以期探索可作为研究 AML 发病机制、肿瘤标志物筛选的潜在关键基因。

在本研究中,从 GSE79605 和 GSE90062 两个数据集中共获得 192 个上调共同差异表达基因和 77 个下调共同差异表达基因。根据生物功能富集分析结果显示:上调的 DEGs 在锌离子结合中显著富集,并且在细胞表面、线粒体、突触前显著富集,在 G 蛋白偶联受体信号通路、平滑肌细胞迁移的调节、蛋白质加工、机械性刺激的探测及乳腺导管形态发生方面特别丰富;通过 KEGG 信号通路途径分析发现上调的 DEGs 主要在癌症通路、Rap1 信号通路、血小板激活等方面发挥作用。下调的 DEGs 在细胞外的外来体、溶酶体膜、细胞间连接显著富集,在细菌防御反应、神经元投射发展、MAP 激酶活性负调控方面特别丰富。对上调的 DEGs 使用 Cytoscape 中的 MCODE app 对 PPI 网络中的模块进行检测,以此筛选出 13 个核心基因:GNB5、GNA11、GNAS、PLCB2、GNA12、PRKCD、ADORA2B、F2RL3、LPAR5、GCA、MND4、PLAC8、CTSA。最后,笔者通过 DAVID 重新对 13 个核心基因进行生物功能富集分析,结果显示,这些差异表达基因在 G 蛋白 β/亚单位复合物结合(GNA11、GNA12、GNAS),信号传感器活动(GNA11、GNA12、GNAS、PLCB2),GTP 酶活性(GNA11、GNA12、GNAS)和 GTP 的结合(GNA11、GNA12、GNAS)等生物功能中显著富集。信号通路途径再分析表明,GNA11、GNA12、GNAS、GNB5 和 PLCB2 在癌症通路中显著富集。

G 蛋白是一组具有酶活性的蛋白质,参与多种生物代谢和信号传递活动,主要参与 GTP 的结合、水解,在各种跨膜信号系统中作为调节剂或传感器发挥作用。其由 α、β 和 γ 3 个亚基组成,根据 α 亚基氨基酸的序列不同可以将 G 蛋白分为 Gs、Gi、Gq 和 G12 4

类<sup>[5]</sup>,GNA11、GNA12、GNAS 均为 G 蛋白的 α 亚基的编码基因,GNA11 为 Gq 一类,GNA12 为 G12 一类,GNAS 为 Gs 一类。G 蛋白的作用受体 G 蛋白偶联受体与肿瘤的增殖作用密切相关。G 蛋白偶联受体和激动剂结合后与 G 蛋白发生作用,在 G 蛋白的参与下,传递来自细胞外的各种信号,比如激素、趋化因子、生长因子等,与下游效应分子作用,从而影响肿瘤的发生、发展<sup>[6]</sup>。

VAN RAAMSDONK 等<sup>[7]</sup>研究发现,黑色素细胞肿瘤中,有 83% 的瘤细胞中出现 GNA11 突变,在内分泌、胃肠、阑尾癌中也有报道 GNA11 表达异常<sup>[8]</sup>,但其在白血病中鲜有报道。GNA12 编码的 G 蛋白 α 亚基具有致癌潜力,激活的 GNA12 在体内外也促进前列腺和乳腺癌细胞的侵袭,其表达在许多肿瘤中上调<sup>[9]</sup>,但鲜见其与白血病相关的研究报道。有研究发现,多种实体瘤中可见 GNAS 的表达异常<sup>[10-12]</sup>,但血液病中 GNAS 的异常表达较为罕见,但 BEJAR 等<sup>[13]</sup>和 HEO 等<sup>[14]</sup>在骨髓异常增生综合征患者骨髓研究中证明 GNAS 存在异常表达。

PLCB2 编码蛋白质 PLC-β<sub>2</sub>,该蛋白可以传导归巢信号,参与造血干细胞的归巢过程<sup>[15]</sup>,PLCB2 的异常表达影响造血干细胞归巢,也可能导致血液病的发生,但 PLCB2 的表达异常在乳腺癌中多见<sup>[16-17]</sup>,目前还鲜见其在血液病中的相关报道。

综上所述,对 AML 骨髓组织进行生物信息学分析鉴定,共获得 269 个共同差异表达基因,从中筛选出 13 个核心基因。这些核心基因中的 GNA11、GNA12、GNAS 等上调基因参与编辑 G 蛋白,与 G 蛋白偶联受体作用参与细胞的生物调节过程,G 蛋白的异常与肿瘤的发生、发展密切相关,且目前鲜见 GNA11、GNA12、GNAS、GNBS 和 PLCB2 与 AML 关系的研究。所以在 AML 的发病机制、肿瘤标志物的筛选研究中,GNA11、GNA12、GNAS、GNBS 和 PLCB2 有望成为新的潜在基因、分子标志物、分子治疗靶点。

### 参 考 文 献

[1] 田晨,李越洋,胡冬至.急性髓系白血病靶向治疗研究进展[J].中国实验血液学杂志,2018,26(4):1253-1256.

- [2] 陈熙劭,张皓旻,杨波,等.急性髓系白血病患者预后不良相关基因的多组学分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(2):331-338.
- [3] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 41(D1):D991-D995.
- [4] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1):1-13.
- [5] 闫晓彩,黄燕萍. G-蛋白结构及信号传导机制研究进展 [J]. *医学综述*, 2000, 7(10):470-471.
- [6] 许云吉,王松,梁庆模. G 蛋白偶联受体与肿瘤发生发展相关性研究现状 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(9):712-716.
- [7] VAN RAAMSDONK C D, GRIEWANK K G, CROSBY M B, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(23):2191-2199.
- [8] PARISH A J, NGUYEN V, GOODMAN A M, et al. GNAS, GNAQ, and GNA11 alterations in patients with diverse cancers [J]. *Cancer*, 2018, 124(20):4080-4089.
- [9] UDAYAPPAN U K, CASEY P J. C-JUN contributes to transcriptional control of GNA12 expression in prostate cancer cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(4):612-622.
- [10] 龚虹云,宋启斌,胡伟国,等. GNAS1 T393C 多态性与晚期非小细胞肺癌生存的相关性研究 [J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(1):20-24.
- [11] 姜华,李元,陈一戎. GNAS1 基因 T393C 多态性与肾透明细胞癌临床分期和病理分级的关系 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(5):525-527.
- [12] 唐娟,张惠箴,蒋智铭. 骨的纤维结构不良克隆性分析 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(6):10-13.
- [13] BEJAR R, STEVENSON K, ABDEL-WAHAB O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *New Engl J Med*, 2011, 364(26):2496-2506.
- [14] HEO S G, HONG E P, PARK J W. Genetic risk prediction for normal-karyotype acute myeloid leukemia using whole-exome sequencing [J]. *Gen Inform*, 2013, 11(1):46.
- [15] ADAMIAK M, SUSZYNSKA M, ABDEL-LATIF A, et al. The involvement of hematopoietic-specific PLC- $\beta_2$  in homing and engraftment of hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2016, 12(6):613-620.
- [16] BERTAGNOLO V, GRASSILLI S, VOLINIA S, et al. Ectopic expression of PLC- $\beta_2$  in non-invasive breast tumor cells plays a protective role against malignant progression and is correlated with the deregulation of miR-146a [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(5):708-721.
- [17] BRUGNOLI F, GRASSILLI S, LANUTI P, et al. Up-modulation of PLC- $\beta_2$  reduces the number and malignancy of triple-negative breast tumor cells with a CD133+/EpCAM+ phenotype: a promising target for preventing progression of TNBC [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):617.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2021-02-11)

(上接第 1827 页)

- DIELLA A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):137-142.
- [5] CULLIS J O, FITZSIMONS E J, GRIFFITHS W J, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3):331-340.
- [6] BABUSHOK D V. A brief, but comprehensive, guide to clonal evolution in aplastic anemia [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1):457-466.
- [7] 夏红灯,胡天钰,史德宝,等. 铁代谢指标对缺铁性贫血的诊断性能评估 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(9):1465-1468.
- [8] WANG L, LIU H. Pathogenesis of aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2019, 24(1):559-566.
- [9] PESLAK S A, OLSON T, BABUSHOK D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(12):70-74.
- [10] BODDU P C, KADIA T M. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(2):103-110.
- [11] CHAO Y H, LIN C W, PAN H H, et al. Increased apoptosis and peripheral blood mononuclear cell suppression of bone marrow mesenchymal stem cells in severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9):27247.
- [12] MELGUIZO-SANCHIS D, XU Y, TAHEEM D, et al. iPSC modeling of severe aplastic anemia reveals impaired differentiation and telomere shortening in blood progenitors [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):128.
- [13] LANIER J B, PARK J J, CALLAHAN R C. Anemia in older adults [J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(7):437-442.
- [14] CHIRUMBOLO S, BJØRKLUND G, SBOARINA A, et al. The role of basophils as innate immune regulatory cells in allergy and immunotherapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(4):815-831.
- [15] PENG Y Y, UPRICHARD J. Ferritin and iron studies in anaemia and chronic disease [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(1):43-48.

(收稿日期:2020-09-27 修回日期:2021-01-29)