

- FDA, 2010, 12(3): 2011 - 2013
- 7 Bergmeijer TO, Janssen PW, Schipper JC, *et al.* CYP2C19 genotype - guided antiplatelet therapy in ST - segment elevation myocardial infarction patients - rationale and design of the patient outcome after primary PCI (POPular) genetics study [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1): 16 - 22, e11
  - 8 Sun B, Li J, Dong M, *et al.* Diversity of platelet function and genetic polymorphism in clopidogrel - treated Chinese patients[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1434 - 1442
  - 9 Price MJ, Nayak KR, Barker CM, *et al.* Predictors of heightened platelet reactivity despite dual - antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(10): 1339 - 1343
  - 10 Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, *et al.* Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(2): 148 - 152
  - 11 Stefano B, Casellato C, Erica B, *et al.* Clinical analysis of the pharmacological interactions of clopidogrel and gender differences: a case - control study[J]. *International Journal of Clinical Medicine*, 2012, 3(6093): 518 - 523
  - 12 刘涛. CYP2C19 基因多态性与冠心病危险因素对氯吡格雷抵抗的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(7): 1265 - 1269
  - 13 Weise A, Prause S, Eidens M, *et al.* Prevalence of CYP450 gene variations in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Lab*, 2010, 56(7 - 8): 311 - 318
- (收稿日期:2015 - 03 - 03)  
(修回日期:2015 - 04 - 05)

# 病毒性肝炎与获得性再生障碍性贫血关系的 病例 - 对照研究 Meta 分析

胡南霞 刘毅 李艳君 丁毅伟 郭宏岗 沈建良 马聪

**摘要** **目的** 探讨病毒性肝炎与获得性再生障碍性贫血的关系。**方法** 通过制定相关的检索策略,网络检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Ovid、中国生物医学文献、CNKI、万方数据库、重庆维普等数据库;检索时间均从建库 ~ 2014 年 1 2 月。纳入所有有关研究病毒性肝炎和获得性再生障碍性贫血病因相关性的病例 - 对照研究,并利用 Newcastle - Ottawa Scale(NOS)文献评价量表对所纳入的文献进行评价。采用 Stata12.0 软件对同质性较好的研究进行 Meta 分析。**结果** 最终有 8 篇病例对照研究纳入 Meta 分析,其中 2 篇可能给纳入文献带来异质性,分别对纳入的 8 篇文献及剔除可能带来异质性的两篇文献后的 6 篇文献进行 Meta 分析,再生障碍性贫血组与对照组的人群比较 Meta 分析结果显示,合并效应量分别为 OR = 2.41 (95% CI: 1.40 ~ 4.41) 和 OR = 2.24 (95% CI: 1.35 ~ 3.71)。均表明有病毒性肝炎病史者发生再生障碍性贫血的危险性是无病毒性肝炎病史者的 2 倍。**结论** 病毒性肝炎与获得性再生障碍性贫血的发生呈正相关,提示病毒性肝炎可能是获得性再生障碍性贫血的一个危险因素。

**关键词** 病毒性肝炎 获得性再生障碍性贫血 病例 - 对照研究 Meta 分析

**中图分类号** R512.6;R556.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.030

**Association between Viral Hepatitis and Acquired Aplastic Anemia: A Meta - analysis of Case - control Study.** *Hu Nanxia, Liu Yi, Li Yanjun, et al. Third Clinical Medical School, Southern Medical University, Guangdong 510630, China*

**Abstract Objective** To evaluate the association between viral hepatitis and acquired aplastic anemia. **Methods** Original literatures for this review were searched with Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Ovid, CBMdisc, CNKI, etc. from database establishment to November 2014. All the case - studies on the association between Viral hepatitis and acquired aplastic anemia were included and assessed by Newcastle - Ottawa quality assessment scale. Meta - analysis was conducted by Stata12.0 software. **Results** A total of 8 case - control studies were submitted to the meta - analysis, including 2 studies may induce heterogeneity. All of the 8 studies and the 6 studies without 2 that may increasing heterogeneity were respectively conducted by the meta - analysis. The results showed that the pooled odds ratio (OR) of aplastic anemia group were 2.41 (95% CI: 1.40 - 4.41) and 2.24 (95% CI: 1.35 - 3.71) compared with the control group. Our results demonstrated that the viral hepatitis might increase the risk of acquired aplastic anemia morbidity nearly 2 - fold compared with control group. **Conclusion** Our analysis shows a positive association between viral hepatitis and acquired aplastic anemia, suggesting that viral hepatitis may be a risk factor for aplastic anemia.

**Key words** Viral hepatitis; Acquired aplastic anemia; Case - control study; Meta - analysis

作者单位:510630 广州,南方医科大学第三临床医学院(胡南霞);100048 北京,中国人民解放军海军总医院血液科(胡南霞、刘毅、郭宏岗、沈建良),检验科(李艳君、丁毅伟、马聪)

通讯作者:沈建良,电子信箱:ngxhyk@163.com;马聪,电子信箱:macong958166@163.com

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) (简称再障) 是全血细胞下降和骨髓造血功能减退或衰竭的血液系统综合征, 大多数原因不明, 可能的诱发因素涉及物理、化学、生物、免疫功能异常等多方面, 临床上容易发生贫血、感染和出血。AA 分为 20% 先天性和 80% 获得性的, 仅 35% 的获得性再生障碍性贫血为继发性的<sup>[1]</sup>。肝炎相关性再生障碍性贫血 (hepatitis associated aplastic anemia, HAAA) 是一种可能继发于传染性病毒性肝炎的获得性再生障碍性贫血, 是肝炎病毒导致骨髓衰竭及全血细胞减少的罕见血液病, 何种肝炎病毒, 至今尚未明确<sup>[2-4]</sup>。这种疾病大概 2% ~ 5% 的病例发生在欧美地区, 4% ~ 10% 发生在病毒性肝炎流行的亚洲地区<sup>[5, 6]</sup>。至 1955 年由 Lorenz 和 Quaiser 首次报道 2 例继发于病毒性肝炎的再生障碍性贫血后, 相继有急性或慢性的甲型 - 庚型肝炎诱发 HAAA 的报道, 1975 年全球报道病例数达到了 200 例<sup>[6-8]</sup>。国内外研究者开展多项研究力图探索二者的具体关系, 但结论并不一致, 甚至有研究发现二者无关, 考虑可能是肝炎病毒以外的其他因素导致的 HAAA<sup>[9-12]</sup>。本研究通过对病毒性肝炎与获得性 AA 的病例 - 对照研究进行 Meta 分析, 尝试从循证医学的角度评价病毒性肝炎和获得性 AA 的相关性, 为 AA 的病因研究及防治工作提供参考。

### 材料与与方法

1. 文献纳入及排除标准: (1) 文献纳入标准: 纳入国内外截止 2014 年 12 月已发表的关于病毒性肝炎与 AA 的病例对照研究。纳入评价的文献必须满足 4 个条件: ①必须为以 AA 为病例、暴露因素为病毒性肝炎的病例对照研究; ②研究目的和设计方案相同或类似; ③已知比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 或能够算出 OR 值及其 95% CI; ④能够检索到全文的中、英文文章。当同一作者或课题组的多篇文献间有重复时, 仅纳入信息量最大、最具代表性的文献。(2) 文献排除标准: ①属于横断面研究的文献、综述、信件等其他非一次文献资料; ②动物实验; ③文章资料数据不全无法分析且联系文章作者未取得回复者、无法获取全文及中、英文之外的语言类文章。

2. 文献检索: 由 2 位以上研究者分别独立以 “Hepatitis, Viral, Human; Anemia, Aplastic; case - control study; risk; Epidemiology” 等为检索关键词, 从 Cochrane Library、PubMed、Embase、Ovid 等数据库检索相关文献, 以 “病毒性肝炎、再生障碍性贫血、病例 - 对照研究、流行病学、危险因素” 等为关键词检索中国生物医学文献、CNKI、万方数据库、重庆维普等数据库, 检索条件无语言限制, 文献检索从建库至 2014 年 12 月, 并对文献中相关的参考文献进行排查, 搜索相关文献, 以 PubMed 检索策略为例: #1: “Hepatitis, Viral, Human” [Mesh]

OR Hepatitis OR “Viral Hepatitis”; #2: “Anemia, Aplastic” [Mesh] OR “Aplastic Anemia” OR “acquired aplastic anemia”; #3: “case - control study” OR “case control study” OR “risk” OR “epidemiological study”; #4: #1 AND #2 AND #3。

3. 文献质量评定: 利用 Newcastle - Ottawa Scale (NOS) 文献评价量表对所纳入的文献进行评价, 由两名研究者独立进行评价, 若存在分歧则向第 3 名研究者咨询, 最终讨论解决。

4. 统计学方法: 所有的文献数据及信息均分别由两位以上研究者独立提取, 遇到分歧讨论直至统一。对符合条件的数据进行 Meta 分析并绘制森林图。异质性检验统计量  $I^2$  表示, 若  $P \geq 0.1$  则示各研究间同质性较好, 可采用固定效应模型进行分析, 但当样本量过小或  $P \leq 0.1$ , Cochrane handbook 依据  $I^2$  值: 0 ~ 25%、25% ~ 50%、50% ~ 75%、75% ~ 100% 将异质性分为 4 个级别: 轻度异质性、中度异质性、较大异质性、极大异质性。存在异质性, 则采用随机效应模型,  $I^2 > 50\%$  时对异质性存在原因进行分析, 确定合并效应量为 OR 和 95% CI。所有数据采用 Stata12.0 软件实现。

5. 偏倚估计: 采用 Stata12.0 软件进行 Egger 直线回归法, 检验有无发表偏倚。若线性回归方程的检验统计量  $t$  对应的  $P > 0.05$ , 截距  $a$  的 95% CI 包括 0, 可推断漏斗图是对称的, 无发表偏倚, 否则为不对称, 有发表偏倚。

6. 敏感度分析: 采用考察单个研究对总合并效应量的影响的方法, 进行敏感度分析, 即检验合并效应结果的稳定性。

### 结 果

1. 文献检索结果: 检索搜集 72 篇相关英文和中文文献, 经过仔细阅读文题、摘要和全文后, 剔除不符合纳入标准的文献, 最终有 8 篇文献符合纳入标准, 病例组均为经过骨髓病理学、血常规、血清学诊断的 AA 患者, 对照组为健康邻居或医院的非 AA 患者。文献检索流程图如图 1。

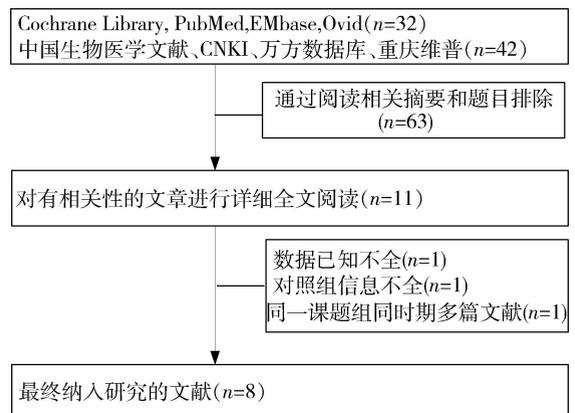


图 1 文献检索流程图

2. 纳入文献的基本特征: 在最终纳入的 8 篇文献中, 6 篇文献显示病毒性肝炎与 AA 有关联, 2 篇显示无关联。文献中 6 篇已知原始数据及 OR 值和 95%

CI, 2 篇仅已知 OR 值和 95% CI, 但其中 1 篇 Baumelou 等<sup>[13]</sup>发表的一篇关于法国的再生障碍性贫血的 1:3 病例对照(1:2 医院对照, 1:1 邻居对照)研究, 研究结果给出的是 1:2 医院对照和 1:1 邻居对照分别的 OR 值和 95% CI, 数据分析时可将其看成两个

独立研究(Baumelou 1:1 邻居对照; Baumelou 1:2 医院对照)。所有纳入分析的各文献仅已知病例组及对照组的年龄、性别构成差异无统计学意义, 各研究的具体年龄及性别构成未见详细描述, 8 篇文献的具体信息见表 1。

表 1 病毒性肝炎与再生障碍性贫血的病例 - 对照研究

研究	时间(年)	国家	对照(来源)	病例数量	对照数量	NOS 评分(分)
Linnet MS, et al. 1989 <sup>[14]</sup>	1975 ~ 1982	美国	1:1 配对, 年龄、性别、种族匹配的健康社区居民	57	57	6
Baumelou E, et al. 1993 <sup>[13]</sup>	1985 ~ 1988	法国	1:3 配对, 2 例病例诊断期间的同医院同时期的年龄、性别、种族匹配的医院非 AA 患者, 1 例年龄、性别匹配的非 AA 邻居	147	395*	6
Maluf EM, et al. 2002 <sup>[15]</sup>	1997 ~ 1999	巴西	1:1 配对, 病例诊断期间的同医院同时期的年龄、性别、种族匹配的医院非 AA 患者(病例组、对照组分别有 8 例、25 例缺失)	117	104	6
林果为, 等 1994 <sup>[12]</sup>	1986 ~ 1989	中国	1:2 配对, 病例诊断期间 9 所医院的性别、年龄和居住地区匹配的非 AA 患者	160	320	5
余永卫, 等 1999 <sup>[16]</sup>	1993 ~ 1998	中国	医院同时期的年龄、性别匹配健康体检的职工和学生	90	100	4
全国再生障碍性贫血协作组 2003 <sup>[17]</sup>	1993 ~ 2002	中国	1:3 配对, 2 例病例诊断期间的同医院同时期的年龄、性别匹配的外科非 AA 患者及 1 名健康的邻居	66	166	7
顾明华, 等 2012 <sup>[18]</sup>	2003 ~ 2007	中国	1:2 配对, 病例诊断期间的同医院同时期的年龄、性别匹配的非 AA 患者	130	260	6
沈英英, 等 2014 <sup>[19]</sup>	2002 ~ 2012	中国	1:4 配对, 病例诊断期间的同医院同时期的年龄、性别匹配的非 AA 患者	220	986	6

各研究病例组及对照组的年龄、性别构成差异无统计学意义; 病毒性肝炎标准: 余永卫等根据血清学检测, 其余均根据在调查表中有相关疾病史; 病例来源: 均为骨髓病理学和血常规确诊的 AA 患者; \* 代表 287 例非 AA 患者, 108 例非 AA 邻居。分析方法: 文献[12]采用单因素条件 Logistic 回归, 文献[13]和[14]采用多因素条件 Logistic 回归, 文献[15]采用多因素非条件 Logistic 回归, 文献[16]采用 Mantel-Haenszel 分析, 文献[17]至[19]采用单、多因素条件 Logistic 回归; 分析指标: 均为 OR 值和 95% CI

3. Meta 分析结果: 纳入的 8 篇文献, AA 组共计 987 人, 对照组共计 2369 人。纳入的 8 篇文献经异质性检验  $P = 0.004$ ,  $I^2 = 64.0\%$ , 各研究间存在异质性(故采用随机效应模型)。AA 组与对照组比较, 研究间方差分量  $\chi^2 = 0.386$ , 合并效应量  $OR = 2.41$  (95% CI: 1.40 ~ 4.14),  $P = 0.002$ , Meta 分析结果差异有统计学意义, 详见图 2A。

4. 异质性来源分析: (1) 利用 Meta 回归法分析可能的异质性来源: 分别对病例对照配对类型、研究报道时间、文章来源国家进行分析, 结果发现仅病例对照的配对研究类型进行回归分析: 研究间方差分量  $\tau^2 = 0.05083$ ,  $P = 0.021$ , 差异有统计学意义, 可将研究间方差分量  $\tau^2$  由 0.386 降至 0.051, 即可解释其 87% 的异质性来源; 研究报道时间进行回归分析及文章来源国家  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义, 详见表 2。

(2) 绘制 Galbraith 图探索具体异质性的来源的文献: 结果如图 3, 发现来自中国的两篇文献为主要异质性来源。一篇是来自余永卫等<sup>[16]</sup>1999 年发表的对广东省佛山市第二人民医院及广西医科大学第一附属医院在 1993 年 1 月(1998 年 1 月病毒性肝炎与 AA 关系的配对病例对照研究。另一篇是沈英英等<sup>[19]</sup>2014 年发表的对再生障碍性贫血的多危险因素 1:4 的病例 - 对照研究。同时笔者对剔除带来异质性的两篇文献后的文献进行异质性分析, 考虑研究间无异质性 ( $P = 0.213$ , 图 4)。  $I^2 = 28.2\%$ , 各研究间可能有中度存在异质性(故采用随机效应模型)。AA 组与对照组比较, 合并效应量  $OR = 2.24$  (95% CI: 1.35 ~ 3.71),  $P = 0.002$ , Meta 分析结果差异有统计学意义, 详见图 2B。

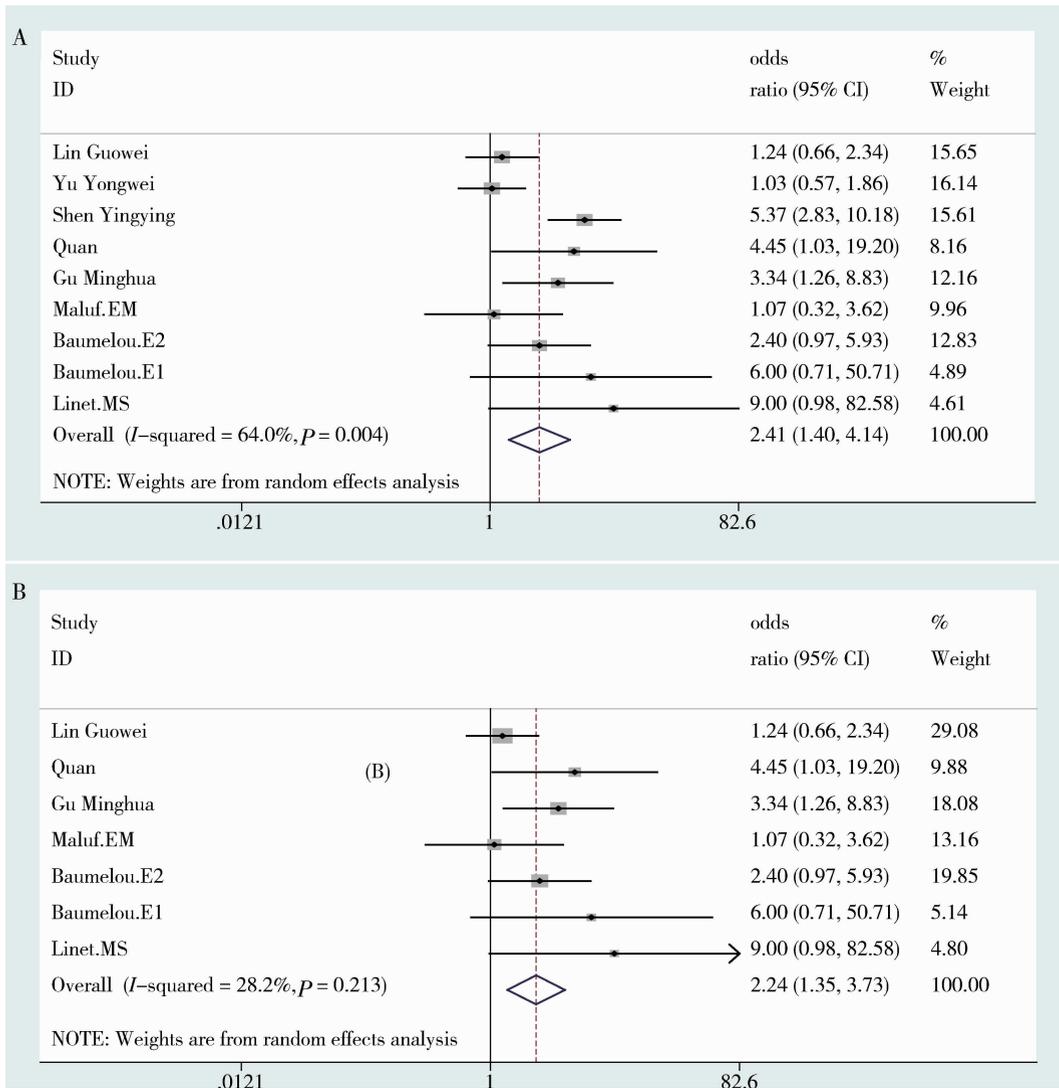


图 2 Meta 分析的森林图

A. 纳入所有 8 篇研究文献的 Meta 分析结果; B. 剔除可能带来异质性的 2 篇文献后的 Meta 分析结果

表 2 Meta 回归分析结果

项目	P	$\tau^2$
配对类型	0.021	0.051
发表时间	0.266	0.222
发表国家	0.486	0.400

5. 敏感度分析: 采用考察单个研究对总合并效应量的影响的方法分别对纳入研究的 8 篇文献的敏感度分析示 OR 的合并值及其 95% CI 均始终大于 1.19, 见图 4A, 剔除带来异质性的两篇文献后的 6 篇文献进行敏感度分析示 OR 的合并值及其 95% CI 均始终大于 1.17, 见图 4B。

6. 发表偏倚分析: 由于本研究纳入样本量较少, 故未绘制漏斗图, Egger 直线回归法结果显示, 纳入研

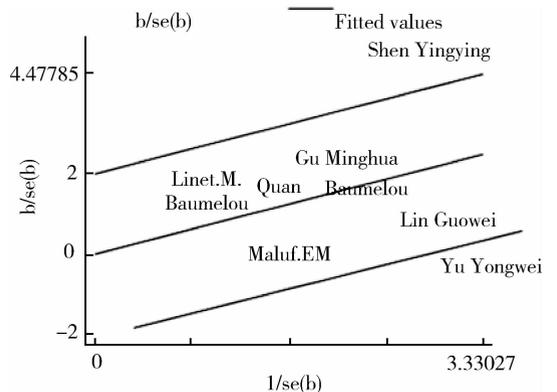


图 3 异质性来源分析 Galbraith 图

究的 8 篇文献和剔除带来异质性的两篇文献后的 6 篇文献均无发表偏倚, 二者截距 a 的 95% CI 分别为

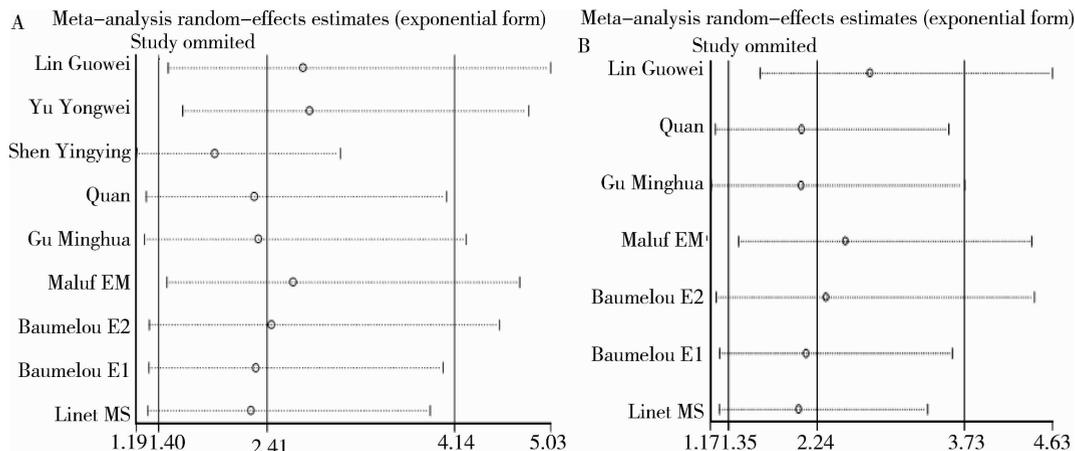


图 4 敏感度分析结果

A. 纳入所有 8 篇研究文献的敏感度分析; B. 剔除可能带来异质性的 2 篇文献后的敏感度分析

[ -1.655066, 4.816105 ] 和 [ -0.063858, 4.260901 ], 均包括 0。检验结果: 所有文献均纳入时, Egger's 检验  $t = 1.16, P = 0.286$ ; 剔除带来异质性的两篇文献后, Egger's 检验,  $t = 2.49, P = 0.055$ 。

### 讨 论

随着病毒学检测技术及 AA 治疗方法的发展, 病毒感染与 AA 的关系受到了人们的广泛关注与重视<sup>[20]</sup>。目前有关甲型 - 庚型肝炎等引发的 HAAA 都有报道, Zeldias 等<sup>[10]</sup>采用 HAV、HBV 和非 A、非 B 肝炎病毒体外均能感染人骨髓单核细胞, 抑制造血细胞的分化、增殖。肝炎病毒导致 AA 可能有以下几方面的原因: ①病毒对造血干细胞直接抑制; ②病毒介导的自身免疫异常后产生造血干细胞相关抗体; ③造血微环境受破坏; ④肝功能受损, 代谢产物体内堆积, 造成对骨髓的抑制作用<sup>[3, 21-23]</sup>。但是研究者对 HAAA 患者进行肝炎病毒的实验指标 (RNA、DNA 及血清抗原、抗体) 的检测发现, 绝大多数患者为阴性, 考虑绝大多数 HAAA 可能由肝炎病毒以外的其他因素所致。

欧洲研究者对 214 例 HAAA 患者的研究发现, 94% 患者的肝炎病毒抗体检测为阴性, 仅 15 例 (6%) 为阳性<sup>[24]</sup>, Safadi 等<sup>[11]</sup>发现 17 例 HAAA 患者的甲型 - 庚型肝炎病毒血清学检测均为阴性, 仅有 2 例有输血史的患者 B19 (微小病毒) DNA 阳性。本研究通过对病毒性肝炎与获得性 AA 的病例 - 对照研究进行 Meta 分析, 尝试从循证医学的角度评价病毒性肝炎与获得性再生障碍性贫血的发生呈正相关, 提示病毒性肝炎可能是获得性再生障碍性贫血的一个危险因素。

最终纳入了 8 篇病例 - 对照文献, 有 5 篇显示病毒性肝炎与 AA 有关联, 各研究病例组与对照组在年龄和性别上匹配, 并保持同一来源, 指标为 OR (95% CI)。Meta 分析过程中, 在 8 篇文献的异质性来源上, 笔者利用 Meta 回归法及绘制 Galbraith 图探索具体异质性的来源。结果示病例 - 对照研究配对类型是主要的异质性来源。由于样本量较少, 考虑配对类型不应该是异质性的最终来源, 而研究组间的配对过程中的其他混杂因素, 如研究组间的具体性别、年龄构成, 是否会造成异质性来源, 由于纳入的研究仅已知组内的性别、年龄构成差异无统计学意义, 而未已知具体构成情况, 导致无法进一步分析与探讨, 但通过绘制 Galbraith 图发现了具体可能带来异质性的两篇研究。并对最初纳入的 8 篇文献及剔除带来异质性的 2 篇文献后的 6 篇文献分别进行了 Meta 分析, 结果示合并的效应值分别为 OR = 2.41 (95% CI: 1.40 ~ 4.41) 和 OR = 2.24 (95% CI: 1.35 ~ 3.71), 表明暴露病毒性肝炎发生 AA 的危险性是未暴露病毒性肝炎发生 AA 的 2.41 倍和 2.24 倍。

由 Meta 分析可得出结论, 病毒性肝炎与 AA 呈正相关, 即病毒性肝炎很可能是 AA 的一个危险因素。利用考察单个研究对总合并效应量的影响的方法分别对纳入的 8 篇文献及剔除带来异质性的两篇文献后的 6 篇文献进行了敏感度分析, 结果显示 OR 的合并值及其 95% CI 均始终大于 1, 结果稳定性较好。偏倚因素的存在可能会影响 Meta 分析结果的真实性, 因此有必要对纳入研究的文献存在偏倚进行分析, 利用 Egger 直线回归法对纳入研究的文献进行发表偏倚的分析, 结果示纳入的文献发表偏倚较小, 至

少潜在倚倚对最终结论无实质性影响,可以进行 Meta 分析。

病毒性肝炎作为获得性 AA 的可疑致病因素,广泛受到国内外重视。目前世界范围内对病毒性肝炎与获得性 AA 的关系仍存在争议,作为病毒性肝炎大国,明确病毒性肝炎与获得性 AA 的关系,是我们必须面对的问题。笔者研究的 Meta 分析结果表明,病毒性肝炎与获得性再生障碍性贫血的发生呈正相关,提示病毒性肝炎可能是再生障碍性贫血的一个危险因素。但由于诸多客观因素制约(如文献来源、提供的信息及控制混杂因素等方面),在一定程度上可能对本研究结论产生影响。需开展进一步控制混杂因素的前瞻性研究,且对病毒性肝炎致获得性 AA 的机制进行实验室研究,更科学、更全面地评价病毒性肝炎与获得性 AA 的关系。

#### 参考文献

- Jain D, Kumar R, Tyagi N, *et al.* Etiology and survival of aplastic anemia: A Study Based on Clinical Investigation[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2012, 26(6): 452 - 458
- Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, *et al.* Aplastic anemia following viral hepatitis; report of two fatal cases and literature review[J]. *Medicine*: Baltimore, 1975, 54(2): 139 - 164
- Khurana A, Dasanu CA. Hepatitis associated aplastic anemia: case report and discussion[J]. *Conn Med*, 2014, 78(8): 493 - 495
- Klinchenko A, Childers WJ. Aplastic anemia following viral hepatitis [J]. *JAAPA*, 2013, 26(10): 39 - 41
- Rauff B, Idrees M, Shah SA, *et al.* Hepatitis associated aplastic anemia: a review[J]. *Virology Journal*, 2011, 8(1): 87 - 92
- Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, *et al.* Hepatitis - associated aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1059 - 1064
- Cengiz C, Turhan N, Yolcu OF, *et al.* Hepatitis associated with aplastic anemia; do CD8(+) kupffer cells have a role in the pathogenesis? [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007, 52(9): 2438 - 2443
- Riaz Shah SA, Idrees M, Hussain A. Hepatitis G virus associated aplastic anemia; a recent case from Pakistan [J]. *Virology*, 2011, 8(1): 30 - 33
- Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia [J]. *Blood*, 1990, 75(8): 1646 - 1653
- Zeldis JB, Mugishima H, Steinberg HN, *et al.* In vitro hepatitis B vi-

- rus infection of human bone marrow cells[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1986, 78(2): 411 - 417
- Safadi R, Or R, Ilan Y, *et al.* Lack of known hepatitis virus in hepatitis - associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(2): 183 - 190
- 林果为, 林佩娣, 杨子文, 等. 病毒性肝炎和再生障碍性贫血发病关系的临床流行病学研究[J]. *中华血液学杂志*, 1994, 15(4): 171 - 173
- 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
- Linet MS, Markowitz JA, Sensenbrenner LL, *et al.* A case - control study of aplastic anemia[J]. *Leuk Res*, 1989, 13(1): 3 - 11
- Maluf EM, Pasquini R, Eluf JN, *et al.* Aplastic anemia in Brazil: Incidence and risk factors[J]. *American Journal of Hematology*, 2002, 71(4): 268 - 274
- 余永卫, 方咏红, 邵虹, 等. 病毒性肝炎与再生障碍性贫血关系的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(4): 213 - 213
- 全国再生障碍性贫血协作组. 再生障碍性贫血危险因素病例对照研究[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(11): 599 - 601
- 顾明华, 高香, 朱静怡, 等. 成人再生障碍性贫血危险因素病例 - 对照研究[J]. *中国工业医学杂志*, 2012, 25(2): 87 - 90
- 沈英英, 陈智, 林圣云, 等. 再生障碍性贫血的多危险因素病例对照研究[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(7): 564 - 569
- Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia[J]. *Current Opinion in Hematology*, 2013, 20(6): 515 - 520
- Wang H, Tu M, Fu R, *et al.* The clinical and immune characteristics of patients with hepatitis - associated aplastic anemia in China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98142
- Ikeda T, Morimoto A, Nakamura S, *et al.* A marked decrease in CD4 - positive lymphocytes at the onset of hepatitis in a patient with hepatitis - associated aplastic anemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(5): 375 - 377
- Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anemia[J]. *Clinical Experimental Immunology*, 2015, 13(2): 31 - 60
- Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, *et al.* Hepatitis - associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party [J]. *British Journal of Haematology*, 2010, 149(6): 890 - 895

(收稿日期: 2015 - 03 - 24)

(修回日期: 2015 - 04 - 07)