

肝炎相关再生障碍性贫血的认识与再思考

吴迪炯 叶宝东 林圣云 沈建平 周郁鸿



〔作者简介〕 吴迪炯,医学博士,副主任医师,硕士生导师。美国“希望之城”国家医学中心访问学者,从事中西医结合血液病临床及基础研究。兼任美国血液病学会会员、中华中医药学会血液病分会青年委员、中国老年医学学会血液学分会血小板疾病学组委员、浙江省抗癌协会血液淋巴瘤专业委员会委员、浙江省血液免疫专业委员会委员、浙江省医师协会血液科医师分会青年委员会副主任委员、浙江省血液免疫专家委员会青年委员;中华中医药学会青年人才托举工程、浙江省“551”卫生人才培养对象。主持国家自然科学基金资助项目 2 项、浙江省自然科学基金资助项目 2 项;以第一或通讯作者身份发表学术论文 53 篇 (SCI 收录 13 篇);担任主编或编委出版书籍 3 部;执笔《中医肿瘤科临床诊疗指南·急性髓系白血病》指南。

摘 要 肝炎相关再生障碍性贫血属于特殊类型的再生障碍性贫血,典型患者可表现为肝炎后的全血细胞减少。近年来,针对肝炎相关再生障碍性贫血的发病模式和临床特征有了新的认识和发现,疾病的发生更接近“肝炎-再生障碍性贫血综合征”的表现,表现为肝脏细胞和骨髓细胞同时或先后被杀伤性 T 淋巴细胞所杀伤。临床治疗方案的选择,需要综合考虑患者年龄、疾病严重程度,以及是否有合适供者,以期最大程度提高疗效。

关键词 肝炎相关 再生障碍性贫血 肝炎-再生障碍性贫血综合征 诊治

中图分类号 R246.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.001

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA, 以下简称再障) 是一种造血功能衰竭性疾病,临床常表现为全血细胞减少,伴有贫血及严重出血、感染风险。关于再障发病的确切机制仍未完全阐明,除了骨髓造血微环境和造血干细胞缺陷,目前的研究仍然认为 T 淋巴细胞免疫功能亢进所致的造血干/祖细胞损伤是其关键环节^[1]。

尽管我们对疾病的发病机制有了一定的了解,但对于再障发病的病因仍有很多未解之处。除了既往比较明确的有药物 (例如氯霉素)、辐射等因素外,大多数患者的病因仍不明确。在对再障的认识过程中,有一种现象被研究者所重视,那就是部分患者在肝功能异常后 2~3 个月出现了进行性的全血细胞计数减少,而且骨髓衰竭程度较为严重,疾病预后差,这种病症表现逐渐被定义为肝炎相关再障 (hepatitis associated aplastic anemia, HAAA) 或称为肝炎后再障^[2]。本文就目前已有的文献数据,系统回顾和分析对

HAAA 的认识及发展,希望对该疾病有进一步全面的认识,并有助于临床治疗策略的选择。

一、HAAA 的认识过程

HAAA 最早作为概念被提出是在 1945 年,临床观察到患者因毒性药物暴露 [三硝基甲苯 (TNT)] 后出现了肝脏毒性损伤,继发出现再障^[3]。而在此后的观察中,研究者逐渐认识到患者的造血功能衰竭仍是免疫介导所致。在肝炎病毒尚无法有效检测的 19 世纪 60 年代,认为存在着一种传染性的肝病,因为病毒血症而导致了造血细胞的免疫损伤^[4]。直到 1972 年,乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 检测逐渐推广,研究者发现部分 HAAA 的发病与 HBV 的活化有关,但也同时发现,有些患者并没有甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)、HBV 感染的情况^[5,6]。患者外周血 T 淋巴细胞介导的骨髓造血集落形成损伤是导致疾病发生的可能机制^[7]。

到 20 世纪 90 年代,随着丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 检测的开展,研究者认为 HCV 可能是部分非 HAV、HBV 感染患者发生 HAAA 的致病原因。而对于 HCV 的检测,更强调病毒核糖核酸 (ribose nucleic acid, RNA) 的测定,而非抗体;有研究认为, HAAA 患者存在体液免疫异常,抗体检测存在假阴性

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (82174138, 81774092); 浙江省中医药科学研究基金资助项目 (2020ZB085); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金资助项目 (JDXZ2015109)

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院血液科

通信作者:吴迪炯,电子信箱:wudijiong@zcmu.edu.cn

可能^[8]。此后的近 20 年,研究者不断筛选分析可能导致 HAAA 的病毒,除了发现可能致病的 MCV、EB 病毒(Epstein - Barr virus, EBV)、微小病毒 B19(parvovirus B19)、人类疱疹病毒 6 型(human herpesvirus type 6, HHV6)外,研究认为多数的 HAAA 仍是血清学阴性的^[9-13]。

二、HAAA 的临床特点

HAAA 多发于男童和青年男性,在肝炎患者中的发生率为 0.05%~0.90%,在 AA 中占 3.2%(欧洲和北美洲为 2%~5%,东亚约为 10%)^[14]。临床诊断 HAAA 需要满足肝炎诊断的同时符合骨髓衰竭的再障诊断(排除其他引起全血细胞计数减少的疾病,包括骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化等)。从病理学表现来看,HAAA 患者在发病过程中可见肝脏大量淋巴细胞的浸润,组织出血坏死,肝细胞凋亡,而骨髓中同样可见造血组织减少及淋巴细胞活化^[15]。肝炎的表现一般为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高正常基线值 3 倍以上,血清碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)和胆红素(BIL)也可升高^[16]。可以是急性、慢性、轻度、暂时、自限性或暴发性肝炎,但多数 HAAA 的发生通常是暴发性的^[2]。相较于一般特发性的再障,HAAA 患者骨髓衰竭程度更为严重,极重型再障的比例更高,同时外周血 CD8⁺/CD4⁺ 倒置更为显著,并且,除了细胞免疫异常,HAAA 患者常伴有体液免疫的异常,免疫球蛋白(Ig)水平明显降低^[17,18]。

从既往 HAAA 的发病模式来看,患者骨髓衰竭一般发生于肝炎后 2~3 个月,然而,近年来有文献报道,骨髓衰竭同样可以发生在肝炎之前^[19]。1 例患者在初始诊断非重型再障后 1 个月,在排除药物性肝脏损伤的情况下,出现了病毒血清学阴性的急性肝衰竭(AST 1324U/L,ALT 3054U/L,ALP 322U/L, γ -GT 212U/L,BIL 9mg/dl),继而骨髓衰竭加重进展为重型再障,肝脏穿刺支持肝炎病理诊断,强免疫抑制治疗[马源抗胸腺细胞球蛋白抗体联合环孢菌素(immunosuppressive therapy, IST)]后肝功能恢复,血象逐渐正常^[19]。此外,关于 HAAA 病程变化特点的认识,同样有文献报道 HAAA 可表现为中度再障,甚至存在自愈的可能性^[20]。而关于 HAAA 的复发,目前文献报道较少,研究认为其模式可能区别于普通再障。HAAA 在疾病复发时,会再次表现为严重肝功能不全后 2~3 个月内出现骨髓衰竭,并对原免疫抑制治疗仍有应答反应^[21-23]。由此可见,肝炎相关再障是一

种具有特殊发病机制的骨髓衰竭性疾病,两者间的关系不一定是严格的因果关系,可能是免疫损伤同时或先后攻击了肝脏及骨髓造血细胞。而肝脏作为胚胎发育早期的造血器官,可能与骨髓细胞共享了部分被免疫攻击的抗原,导致肝功能和骨髓造血相继或同时受损^[24]。“肝炎相关再障”以“肝炎-再障综合征”定义似乎更符合临床表现特征。

三、肝炎病毒相关性再障和再障合并病毒性肝炎的再认识

临床上要诊断血清学阴性的肝炎相关再障,需要常规筛查相关病毒抗体、病毒 RNA/DNA 的表达情况;若均为阴性,结合病史肝功能异常及骨髓衰竭,疾病诊断相对容易。然而,临床上相对棘手的是患者在诊断 HAAA 的同时,伴有病毒性肝炎的证据,那么是否考虑是该病毒相关的 HAAA? 治疗上又该如何考虑? 回顾既往有关病毒性肝炎相关 HAAA 的文献,其实并没有直接证据证实就是肝炎病毒引起的肝功能损伤以及骨髓衰竭,尤其是对于慢性病毒感染的患者而言。

有研究报道了庚型肝炎病毒(hepatitis G virus, HGV)相关再障,然而从流行病学来看,HAAA 与非 HAAA 比较,HGV 的阳性率与是否接受过输血显著相关,并且在未输血的两群患者间差异无统计学意义,提示无法用 HGV 的表达来判定 AA 就是 HGV 相关^[25]。另有研究者比较了血清学阴性 HAAA 与合并 HBV 的 AA 患者的临床特征,发现血清学阴性 HAAA 患者发病年龄更小(18 岁 vs 28 岁)、重型和极重型 AA 的比例高于后者(90.0% vs 54.5%),并且血清学阴性患者对于治疗的反应时间更短(2.5 ± 1.2 个月 vs 4.5 ± 2.3 个月),同样提示合并 HBV 感染的 AA 与一般的 HAAA 并不一致,而对于合并 HCV 感染的 AA 患者,HCV 甚至可能是提高 ATG 为基础 IST 治疗的积极因素^[26,27]。在 HAAA 中,伴肝炎病毒可能不是导致发病的直接因素,但确有可能加重了疾病的免疫异常和骨髓衰竭,治疗中兼顾抗病毒治疗可能有利于造血恢复,但对于存在潜在造血抑制的药物则不宜使用,如干扰素^[2,28,29]。

四、血清学阴性 HAAA 的一线治疗策略

1. 异基因造血干细胞移植:目前指南对于重型再障的一线治疗推荐还是免疫抑制治疗和造血干细胞移植,需要结合患者的年龄、是否有合适的干细胞供者,以及患者的经济能力综合考虑^[1]。既往文献表明,患者启动治疗前疾病的严重程度、年龄以及网织

红细胞绝对值是重型再障 IST 应答反应的有效预测因子^[30]。对于极重型甚至暴发性再障 (fulminant aplastic anemia, FAA, 中性粒细胞为 0, 持续 2 周以上) 比例明显较高的 HAAA 而言, 基本的观点认为造血干细胞移植是治疗 HAAA 的优先推荐^[31]。此外, 尽管 HAAA 患者在发病时合并存在阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 克隆的发生率明显低于普通特发性再障 (8.9% vs 18.1%), 但在 HAAA 疾病随访中, 其 PNH 克隆仍可能进行性增加至约 18.9%^[32]。基于此, 干细胞移植似乎是治疗 HAAA 更为合适的选择。由于肝炎相关再障发生率较低, 研究多以单中心、小样本报道为主, 2010 年开展的一项欧洲的大样本量 HAAA 接受干细胞移植治疗研究结果提示, HAAA 与其他特发性 AA 一样, 同样强调早期治疗和推荐骨髓来源干细胞; 而年龄是影响移植的关键因素: 对于年龄 < 20 岁, 同胞供者的移植生存率为 88%; 而对于年龄 ≥ 20 岁的 HAAA 患者, 同胞和替代供者的生存率均为 69% 左右^[14]。

在移植预处理方案的选择上, 基本上还是以福达拉滨或大剂量环磷酰胺为基础的方案为主, 并且前者 (福达拉滨) 在非肝炎相关再障的应用中具有更好的安全性和有效性, 包括福达拉滨联合环磷酰胺、抗胸腺球蛋白抗体 (anti-thymoglobulin antibody, ATG) 的方案, 具有较好的可推广性^[33]。尽管考虑疾病肝炎相关, 患者干细胞移植后继发肝窦阻塞综合征的发生率并不高, 文献报道 37 例 HAAA 患者中仅发生 1 例, 100 天内 2 级及以上急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 的累积发生率为 11.1%, 2 年广泛慢性移植物抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGVHD) 的累积发生率为 8.2%^[34]。

2. 免疫抑制治疗: 以 ATG 为基础的 IST 治疗, 同样是重型再障障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 的一线治疗方案。对于 HAAA, 尤其是在儿童患者当中, 无论是采用 IST 或干细胞移植治疗, 两者的整体生存比较差异并无统计学意义, 长期生存率可达 85% 以上^[14,26]。总体看来, 影响 HAAA 患者 IST 疗效的要素仍然是治疗的及时性以及残存造血的水平。极重型再障 (中性粒细胞 < $0.2 \times 10^9/L$) 患者 3 个月的治疗反应率为 24%, 显著低于重型再障 (中性粒细胞 ≥ $0.2 \times 10^9/L$) 的 57.9%。在暴发性再障中, HAAA 的占比约为 10% ~ 20%, 该类患者 IST 的 6 个月的总体疗效仅为 40%^[31]。因此, 相对而言, 选择

ATG 治疗可能更适合于非极重型及非暴发性的 HAAA 患者, 而单用 CsA 可能适合于非重型 HAAA。从治疗时机来看, 早期 IST 治疗可能会顾虑的是患者肝功能情况, 然而从临床观察来看, 早期的 IST 并不加重肝功能损伤, 反而有助于肝功能的恢复^[19]。对于年龄 > 50 岁的 HAAA 患者, 参考获得性再障的指南建议, IST 同样可能更为合适^[1]。

综上所述, 肝炎相关再障属于特殊类型的再障类型, 有别于普通获得性再障。而从 HAAA 的临床特征来看, 肝炎相关再障的发生不一定与肝炎存在因果关系, 而可能是一种综合征的表现, 表现为肝脏细胞和骨髓细胞同时或先后被毒性 T 淋巴细胞所杀伤。针对 HAAA 的具体启动机制, 仍有待于进一步研究予以证实, 包括深入疾病的遗传学背景的研究。而对于 HAAA 临床治疗方案的选择, 需要综合考虑患者年龄、疾病严重程度, 以及是否有合适供者, 以期最大程度地提高疗效。

参考文献

- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 187-207
- 王莉, 林青. 肝炎相关再生障碍性贫血的研究进展 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2015, 42(5): 339-342
- Stump RL, Monaco AR, Sievers RF. A fatal case of aplastic anemia preceded by toxic hepatitis following exposure to TNT [J]. *Public Health Bulletin (Wash D C)*, 1945, 291: 85-98
- Pitcher CS, Spence EM. Fatal marrow aplasia complicating infectious hepatitis [J]. *Br Med J*, 1963, 1(5324): 171-172
- Nakamura S, Sato T, Maeda T, *et al.* Viral hepatitis B and aplastic anemia [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1975, 116(1): 101-102
- Sandberg T, Lindquist O, Norkrans G. Fatal aplastic anaemia associated with non-A, non-B hepatitis [J]. *Scand J Infect Dis*, 1984, 16(4): 403-404
- Aoyagi K, Ohhara N, Okamura S, *et al.* Aplastic anemia associated with type A viral hepatitis - possible role of T-lymphocytes [J]. *Jpn J Med*, 1987, 26(3): 348-352
- Pol S, Driss F, Devergie A, *et al.* Is hepatitis C virus involved in hepatitis-associated aplastic anemia? [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(6): 435-437
- Pardi DS, Romero Y, Mertz LE, *et al.* Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection; a report of two cases and a review of the literature [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(3): 468-470
- Nijhawan S, Joshi A, Shende A, *et al.* EBV-associated hepatitis with aplastic anemia [J]. *J Assoc Physicians India*, 2005, 53: 1079
- Schenke C, Alejandre-Alcazar MA, Holter W, *et al.* Aplastic anemia following hepatitis associated with human herpesvirus 6 [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(4): 527-529
- Lau YL, Srivastava G, Lee CW, *et al.* Epstein-Barr virus associated aplastic anaemia and hepatitis [J]. *J Paediatr Child Health*, 1994, 30(1): 74-76

- 13 Kemme S, Stahl M, Brigham D, *et al.* Outcomes of severe seronegative hepatitis – associated aplastic anemia: a pediatric case series[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72(2): 194 – 201
- 14 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]. *Br J Haematol*, 2010, 149(6): 890 – 895
- 15 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
- 16 Bhattacharyya M, Oakervee H, Dalley C, *et al.* Hepatitis – associated aplastic anaemia treated successfully with antilymphocyte globulin[J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27(5): 331 – 333
- 17 尤亚红, 孟宪彬, 李星鑫, 等. 肝炎相关再生障碍性贫血患者长期随访研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(4): 1130 – 1135
- 18 Foon KA, Mitsuyasu RT, Schroff RW, *et al.* Immunologic defects in young male patients with hepatitis – associated aplastic anemia[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100(5): 657 – 662
- 19 Alashkar F, Fohring D, Duhrsen U, *et al.* Cytopenia first – hepatitis second: an unusual sequence in aplastic anemia[J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(6): 778 – 781
- 20 Lapinski J, Nolfi – Donegan D, Cooper JD, *et al.* Atypical outcomes for hepatitis – associated acquired aplastic anemia; 2 case studies and review of the literature[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(5): 195 – 199
- 21 Muta T, Tanaka Y, Takeshita E, *et al.* Recurrence of hepatitis – associated aplastic anemia after a 10 – year interval[J]. *Intern Med*, 2008, 47(19): 1733 – 1737
- 22 Al Nahdi N, Wiesinger H, Sutherland H, *et al.* Recurrent idiopathic acute hepatitis – associated aplastic anemia/pancytopenia fourteen years after initial episode[J]. *Ann Hepatol*, 2010, 9(4): 468 – 470
- 23 Shannon K, Koehne W, Heyman MB, *et al.* Relapsing post – hepatitis aplastic anemia. Immunosuppressive therapy[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1990, 29(1): 25 – 29
- 24 Vladan PC, Bhaskar B, Bojana BBC, *et al.* JAK – STAT and AKT pathway – coupled genes in erythroid progenitor cells through ontogeny[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 116
- 25 Kiem HP, Myerson D, Storb R, *et al.* Prevalence of hepatitis G virus in patients with aplastic anemia[J]. *Blood*, 1997, 90(3): 1335 – 1336
- 26 Chen HF, Xu BX, Shen HS, *et al.* Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in the treatment of seronegative hepatitis associated aplastic anemia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 1299 – 1305
- 27 Feng YH, Yen CJ, Huang WT, *et al.* Clinical response of antilymphocyte globulin – based treatment in patients in taiwan with aplastic anemia: positive hepatitis C antibody may represent a response predictor[J]. *Int J Hematol*, 2004, 79(2): 133 – 137
- 28 Bozkaya H, Yurdaydin C, Toruner M, *et al.* Remission of severe aplastic anemia associated with hepatitis B virus infection after viral clearance: potential role of lamivudine[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(8): 1782 – 1785
- 29 Bronowicki JP, Lorient MA, Thiers V, *et al.* Hepatitis C virus persistence in human hematopoietic cells injected into SCID mice[J]. *Hematology*, 1998, 28(1): 211 – 218
- 30 Vaht K, Goransson M, Carlson K, *et al.* Low response rate to ATG – based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia – A Swedish nationwide cohort study[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(6): 613 – 620
- 31 Liu J, Lu XY, Cheng L, *et al.* Clinical outcomes of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia patients with absolute neutrophil count of zero[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 492 – 497
- 32 Yang W, Zhao X, Peng G, *et al.* Time and residual hematopoiesis are crucial for PNH clones escape in hepatitis – associated aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(10): 2435 – 2441
- 33 Yang D, Yang J, Hu X, *et al.* Aplastic anemia preconditioned with fludarabine, cyclophosphamide, and anti – thymocyte globulin[J]. *Ann Transplant*, 2019, 24: 461 – 471
- 34 Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, *et al.* Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis – associated aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(6): 711 – 717

(收稿日期: 2021 – 09 – 13)

(修回日期: 2021 – 09 – 23)

(接第7页)

- 18 International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP Publication 105, radiological protection in medicine[M]. Oxford: Pergamon Press, 2008
- 19 郑钧正, 鲍秀兰, 吴毅, 等. 北京市 X 线诊断检查所致公众剂量的估算及评价[J]. *辐射防护*, 1987, 7(5): 321 – 334
- 20 Zheng JZ, Sun FY, Jia DL, *et al.* Estimation and assessment of population doses from diagnostic X – ray procedures in Beijing[J]. *Proc. CAMS and PUMC*, 1988, 3(1): 12 – 19
- 21 Zheng JZ. Dose levels of medical exposure from diagnostic X – ray procedures in Beijing, China[J]. *Health Physics*, 1989, 56(6): 957 – 958
- 22 Zheng JZ. Annual per caput effective dose equivalent of Beijing inhabitants from diagnostic X – ray procedures[J]. *Health Physics*, 1990, 59(6): 939 – 940
- 23 郑钧正, 岳保荣, 李述唐, 等. 我国“九五”期间 X 射线诊断的医疗照射频率水平[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 20(专刊): s14 – s18
- 24 高林峰, 姚杰, 郑钧正, 等. 上海市 2007 年 X 射线诊断的医疗照射频率及其分布[J]. *环境与职业医学*, 2009, 26(6): 532 – 536
- 25 王彬, 郑钧正, 高林峰, 等. 上海市医用 X 射线 CT 的应用频率及其分布研究[J]. *辐射防护*, 2013, 33(2): 65 – 73
- 26 郑钧正, 高林峰, 卓维海, 等. 上海市放射诊疗发展趋势与医疗照射防护研究[J]. *辐射防护*, 2014, 34(5): 265 – 273, 280
- 27 梁婧, 张庆召, 朱卫国, 等. 2016 年我国 X 射线诊断频度调查的组织和实施[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39(5): 321 – 324
- 28 施建军. 日语中汉字词汇的使用现状及其历史变迁[J]. *对外传播*, 2016, (10): 58 – 60
- 29 张纪涛. 日语汉字和中文汉字的异同[M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2002
- 30 孙文. 汉日同形词对比研究的回顾与展望[J]. *励耘语言学刊*, 2012, (2): 257 – 264
- 31 中共中央党校. 习近平新时代中国特色社会主义思想基本问题[M]. 北京: 人民出版社、中共中央党校出版社, 2020
- 32 中国社会科学院语言研究所词典编辑室. 现代汉语词典(第六版)[M]. 北京: 商务印书馆, 2012

(收稿日期: 2020 – 05 – 11)

(修回日期: 2021 – 12 – 17)