

本文引用:张萍心,柴立民,冯桂宇,等.炎症因子对再生障碍性贫血免疫机制的影响研究进展[J].新乡医学院学报,2024,41(3):298-300,封三. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.03.018.

【综述】

炎症因子对再生障碍性贫血免疫机制的影响研究进展

张萍心, 柴立民, 冯桂宇, 李东阳, 孙 嵩, 刘 蔚, 张英凯

(北京中医药大学东直门医院重点实验室,北京 100700)

摘要: 再生障碍性贫血(AA)的发病机制复杂,与造血干细胞缺陷、骨髓微环境异常、免疫功能障碍、体细胞突变等有关,而免疫机制在其中起着重要作用。本文从调节性T细胞减少、凋亡相关因子/凋亡相关因子配体信号通路导致造血干细胞减少及炎症因子刺激微RNAs诱导靶基因表达异常与调节性T细胞功能缺失等方面综述AA的发病机制,以期为临床治疗提供思路与方法。

关键词: 再生障碍性贫血;调节性T细胞;凋亡相关因子/凋亡相关因子配体信号通路;微RNAs

中图分类号: R556.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2024)03-0298-04

Advances in the effect of inflammatory factors on immune mechanism of aplastic anemia

ZHANG Pingxin, CHAI Limin, FENG Guiyu, LI Dongyang, SUN Song, LIU Wei, ZHANG Yingkai

(Key Laboratory of Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: The pathogenesis of aplastic anemia (AA) is complex and associated with hematopoietic stem cell defect, abnormal bone marrow microenvironment, immune dysfunction, and somatic mutation, in which the immune mechanism plays an important role. This article reviews the pathogenesis of AA from the following aspects: regulatory T cell reduction, hematopoietic stem cell reduction caused by factor-related apoptosis/factor-related apoptosis ligand signaling pathway, aberrant target gene expression induced by inflammatory factor-stimulated microRNAs, and regulatory T cell dysfunction, so as to provide ideas and methods for clinical practice.

Key words: aplastic anemia; regulatory T cell; factor-related apoptosis/factor-related apoptosis ligand signaling pathway; microRNAs

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种由多种因素导致的骨髓造血功能衰竭,以骨髓中造血细胞减少和外周血细胞减少为特征,临床以贫血、出血、发热以及感染为主要表现,发病原因涉及物理、化学、生物、环境以及免疫等因素^[1-4]。AA与自身免疫反应相关,骨髓微环境中效应性T细胞激活并浸润,伴随着大量炎症因子的产生,导致造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs)免疫损耗^[5],而造血干细胞异常是造成全血细胞减少的重要因素。目前造血干细胞移植和免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)是AA的主要治疗策略^[6],但是IST治疗后的AA患者中仍有60%无反应或复发,需要进一步治疗^[7]。因此,本文从调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)减少、凋亡相关因子(factor-related apoptosis, Fas)/凋亡相关因子配体(factor-related apoptosis ligand, FasL)信号通路

导致造血干细胞减少、炎症因子刺激微RNAs(microRNAs, miRNAs)诱导靶基因表达异常与AA患者的Treg功能缺失等方面综述其发病机制,以期为临床治疗提供思路与方法。

1 AA中Treg凋亡与免疫紊乱

Treg在诱导和维持免疫稳态和自身免疫耐受中起着重要作用,是通常所称的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞,具有免疫抑制能力,起到平衡免疫系统和抗炎作用^[8]。Treg有2个不同表型:Treg A(幼稚的表型,具有低增殖指数)和Treg B(记忆表型,具有中/高增殖指数,与IST的反应相关)^[9]。Treg B的主要特征是在炎症微环境中高表达Fas,以及对FasL介导的细胞凋亡表现出较高的敏感性^[10]。AA患者外周血中Treg水平降低,但Treg A比例较健康人高,而Treg B比例较健康人低^[11]。白细胞介素(interleukin, IL)-2是Treg的关键生存因子,是一种多效能细胞因子,其通过促进叉头框蛋白p3(forkhead box protein p3, Foxp3)的表达和调节细胞因子的产生来维持Treg的功能^[12]。研究发现,环孢素A联合抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗AA患者后,CD4⁺CD25⁺T细胞水平逐步恢复正常,这可能是通过抑制T细胞表达IL-2受体,并抑制T淋巴细胞构成,

DOI:10.7683/xyxyxb.2024.03.018

收稿日期:2022-11-03

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82174338)。

作者简介:张萍心(1996-),女,河南济源人,博士研究生在读,研究方向:自身免疫性疾病的中医药治疗。

通信作者:柴立民(1974-),男,河北邢台人,博士,教授,副主任医师,博士研究生导师,研究方向:自身免疫性疾病的中医药治疗; E-mail:liminchai@hotmail.com。

从而帮助 AA 患者恢复造血功能^[13]。Foxp3 是一种转录因子,是 Treg 的重要标志物,同时也参与 Treg 的分化^[14]。Foxp3⁺ Treg 是 CD4⁺ T 细胞的一个亚群,对维持和调节免疫反应及自身免疫耐受至关重要。Treg B 中存在 IL-2/信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)5 通路相关基因和细胞周期调控相关基因,高水平的 IL-2 可以刺激 Treg B 高表达抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤 (B-cell lymphoma, Bcl)-2, Bcl-2 磷酸化后被激活,进而拮抗 Fas/FasL 信号转导通路,从而使 Treg 在炎症微环境中保持数量稳定和正常增殖分化,并发挥免疫调控作用。有研究采用重组人粒细胞集落刺激因子联合免疫抑制剂对 AA 并发感染患者进行治疗,结果发现,患者血浆中 Fas mRNA、Bcl-2 mRNA 表达水平下降,说明通过抑制 Fas、Bcl-2 蛋白表达可以达到治疗 AA 的目的^[15]。自身免疫性疾病患者体内 IL-2 水平偏低,因此,采用低剂量 IL-2 治疗可以补充患者血浆中 IL-2 的不足,减少 Treg 稳态紊乱和耐受性破坏,从而对抗炎症反应,因此,Treg 的存活和生长与 IL-2 关系密切^[16]。另有研究报道,AA 患者中 Treg B 细胞数量减少,CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 表达呈降低趋势,导致免疫调控功能异常^[17]。由此可见,AA 患者骨髓病变微环境存在免疫紊乱,导致自身免疫耐受稳态被破坏,诱发异常自身免疫应答反应,造成骨髓细胞免疫损伤,抑制骨髓造血功能。在 AA 患者中,Treg B 数量减少且功能受损,无法有效抑制效应性 T 细胞的活化,因此,增加 AA 患者中 Treg B 数量将有助于维持免疫平衡,以便更好地进行 IST 治疗。总之,Treg 对 AA 患者的治疗至关重要。

2 炎症因子与 Treg 功能缺失

炎症因子是重要的造血调节因子,促炎细胞因子可以通过激活免疫细胞的功能来发挥免疫调节作用^[18]。CD4⁺ 细胞包括辅助性 T 细胞 (Thelper cell, Th)1 细胞 [分泌干扰素 (interferon, IFN)- γ 、IL-2 等]、Th2 细胞 (分泌 IL-6、IL-10 等)、Treg (分泌 IL-10、转化生长因子- β 等)和 Th17 细胞 (分泌 IL-17 等),这些细胞均在自身免疫中起关键作用^[19],其中,Treg 功能缺失与外周血和骨髓中 Treg 数量减少、迁移能力降低以及免疫抑制缺陷有关。miRNAs 可以通过调控 Treg 功能、体内免疫平衡和表型稳态来干预自身炎症免疫应答^[20],能够阻碍 mRNA 的翻译和稳定性,控制炎症、细胞凋亡等过程^[21]。在免疫反应中,miRNAs 通过靶向不同的炎症途径发挥重要作用^[22]。miRNAs 是长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA,基因组 DNA 通过 RNA 聚合酶 II 转录成初级 miRNAs,初级 miRNAs 在细胞质中经过剪切

和加工形成 miRNAs; miRNAs 与目标基因编码的 mRNA 结合形成诱导沉默复合物,导致编码目标蛋白的 mRNA 翻译受到抑制和降解^[23-24]。多种 miRNAs 簇对 Treg 抑制的自身免疫应答反应功能具有调控作用,其中 miR-146a 是最早被发现具有免疫反应调节作用的 miRNAs,广泛表达于 Treg,并与 Treg 的免疫抑制功能密切相关。此外,miR-146a 作为抗炎介质,可以负调控 IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 的表达^[25],阻止 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-6 向 Th17 分化,抑制促炎细胞因子 IFN- γ 的产生。STAT1 是 IFN- γ 受体信号转导下游的关键转录因子,也 miR-146a 的靶基因,参与 IFN- γ 受体信号通路,并正向调节 Th1 细胞分化。miR-146a 缺失会导致 STAT1 基因的异常高表达和激活,并促进促炎细胞因子的产生 (如 IFN- γ 和 IL-17A),抑制抗炎细胞因子 (如 IL-4) 的产生^[26]。此外,STAT1 激活会选择性地抑制细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 的活化,而 SOCS1 是 IFN- γ 受体信号转导通路下游衔接分子 STAT1 磷酸化的重要负调节因子,其活化受到抑制会诱发 Th1 介导的炎症免疫应答反应^[27]。miR-10a 在 Treg 中呈现高表达,其靶基因是转录因子 Bcl-6。Bcl-6 活化后可以刺激炎症因子 IL-17A 的表达和分泌,从而促进 Th17 的增殖和分化。miR-10a 靶向抑制 Bcl-6 基因的翻译和表达,减缓因炎症反应而激活诱导性 Treg 向滤泡性 Treg 表型的转化,抑制 Treg 向 Th17 转分化,进而恢复 Treg 的免疫调控功能,延缓或消除炎症所导致的组织和器官损伤^[28]。Treg 特异性转录因子 Foxp3 与嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS)、核基质结合蛋白 SATB1、干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 等协同调控 Treg 的转录表型和免疫抑制特性。有研究显示,miR-17 表达于 Treg 的 miRNA 上,特异性靶向 EOS 和其他 Foxp3 共调节因子。IL-6 通过激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 诱导 miR-17 转录。高表达的 miR-17 特异性靶向 Foxp3 协同调节因子 EOS、IRF-4 和 SATB1,干扰 Foxp3 的翻译和表达,从而抑制 Treg 的免疫抑制功能,诱导效应 T 细胞分泌炎症细胞因子,启动自身免疫应答,造成组织和器官的损伤^[29]。

以上研究表明,Treg 特异性表达的 miRNAs 对 Treg 的免疫调控具有干预作用,在维持免疫平衡和抑制炎症反应方面发挥重要作用。AA 患者的发病与 miRNAs 表达异常有关,通过调控炎症因子和免疫细胞的功能,有助于减少免疫损伤和炎症反应,为治疗 AA 提供新的方向。

3 炎症因子与造血干细胞损伤

AA 患者骨髓衰竭是由于 HSPCs 丢失所致,而

HSPCs 丢失又是由免疫紊乱和炎症而引起^[30]。HSPCs 的损伤与 Fas/FasL 信号通路介导的细胞凋亡密切相关性,Fas/FasL 信号通路介导的细胞凋亡在 AA 中起重要作用^[31]。Fas 是一种细胞表面受体,通过与天然配体 FasL 相互作用启动细胞凋亡。在正常情况下,Fas/FasL 系统在维持机体代谢平衡中起着重要作用。Fas 广泛存在于多种组织中,而其配体 FasL 的表达仅存在于免疫系统内的细胞,如活化的 T 细胞和自然杀伤细胞。在 AA 患者中,活化的 T 细胞过度增殖并通过细胞凋亡机制破坏骨髓干细胞,影响造血过程,导致全血细胞减少^[32]。细胞毒性 T 细胞通过 IFN- γ 和 TNF- α 增强 Fas 受体的表达,从而促进造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSCs) 的凋亡^[33]。研究表明,Fas 受体在造血祖细胞的增殖和分化过程中均有表达,并在所有造血祖细胞的远端分化过程中起负调节作用^[34]。CD34⁺ 是造血祖细胞的表面标志,研究显示,CD34⁺ 细胞的功能间接代表了造血干细胞的功能,而 AA 的特征之一是 CD34⁺ 细胞凋亡,因此,所有细胞系的成熟造血祖细胞减少或缺失均会导致骨髓细胞减少和全血细胞减少^[35]。AA 患者的 CD8⁺ T 细胞中的 FasL 表达增高,Fas 抗原表达在 CD34⁺ 细胞表面,并通过 Fas/FasL 协同诱导 CD34⁺ 细胞凋亡^[35]。研究发现,AA 患者的效应 T 细胞增多,骨髓来源的 CD8⁺ T 细胞中转化生长因子- β 和 FasL 的表达均增高,表明 AA 患者的 T 细胞与 HSPC 有相关性^[36]。此外,骨髓微环境中不同炎症因子在调节造血过程中起重要作用,其中 IFN- γ 和 TNF- α 在破坏 AA 患者的骨髓干细胞中起主要作用。研究表明,IFN- γ 对造血干细胞具有双重作用^[37]。短期接触 IFN- α 和 IFN- γ 的情况下,HSCs 退出静止状态,开始进入细胞周期进行分裂分化,生成骨髓,这一过程增强了对急性感染的应答;而长期暴露于 IFN 则会导致 DNA 损伤增加,激活凋亡途径,损伤造血干细胞功能和自我更新能力。因此,IFN 在 HSCs 中的作用较为复杂^[38]。IFN- γ 能促进 Fas 介导的造血细胞凋亡,在免疫介导的骨髓衰竭中,活化的携带 FasL 的细胞毒性 T 细胞在局部骨髓环境中扩增,驱动 Fas 上调骨髓中的 HSCs 成分,形成异常免疫反应的关键组成部分,增强 HSCs 中 Fas 表达和 Fas 介导的细胞凋亡,导致 HSCs 损伤^[39]。TNF 与抑制 HSCs 的生长和诱导 HSCs 的凋亡有关,并可间接改变对 HSCs 稳态至关重要的骨髓微环境^[40]。有研究显示,TNF- α 的功能与 IFN- γ 相似,TNF- α 在 AA 患者骨髓内的表达较健康人高,TNF- α 通过刺激效应 T 细胞表达 IFN- γ 来影响 T 细胞分化或活化,进而导致骨髓被破坏^[41]。有研究显示,在急性与慢性刺激下,IL-6 可能对造血产生相反的影响^[42]。因此,骨髓微环境下,不同水平的炎症因子以及 Fas/FasL 系

统在 AA 发病机制中的作用与 HSCs 凋亡密切相关,可导致 AA 并引发骨髓破坏。

4 结论

AA 是一种难治性血液病,其病理生理机制尚不清楚,被广泛接受的机制是免疫系统失调导致的遗传易感宿主的 HSPCs 被自身反应性 T 细胞破坏。炎症细胞因子激活 Fas/FasL 信号转导通路,诱导炎症微环境中对 FasL 敏感的 Treg B 细胞凋亡,最终导致 Treg 数量减少。Treg 特异性表达的 miRNAs 靶向抑制特定靶基因的翻译和表达,干预 Treg 的免疫抑制功能。miRNAs 在调节免疫反应和炎症中起着重要作用,影响机体免疫耐受稳态。因此,Treg 细胞数量减少和功能缺失是 AA 患者对标准 IST 治疗不反应的关键病理机制。调控炎症因子和 miRNAs 的表达可减少炎症反应和免疫损伤,为 AA 患者的治疗提供新的方向。然而,目前 AA 患者的治疗仍存在一些问题,如治疗效果不稳定、治疗成本高等。为了提高 AA 患者临床治疗的有效性,进一步研究 AA 发病的效应靶点和作用机制具有重要意义。

参考文献:

- [1] SHALLIS R M, AHMAD R, ZEIDAN A M. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101 (6): 711-720.
- [2] 王文儒,唐旭东. 基于文献研究的再生障碍性贫血中医行业标准的现状与思考[J]. *中医杂志*, 2021, 62 (5): 445-450.
WANG W R, TANG X D. Literature analysis of traditional Chinese medicine industry standards on aplastic anemia [J]. *J Trad Chin Med*, 2021, 62 (5): 445-450.
- [3] 韩雪,乔晓红. 儿童再生障碍性贫血的病因及流行病学研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2021, 26 (1): 60-63.
HAN X, QIAO X H. Etiology and epidemiological research progress in pediatric aplastic anemia [J]. *J China Pediatr Blood Cancer*, 2021, 26 (1): 60-63.
- [4] 熊婷婷,唐晋清,谢晓恬. 儿童再生障碍性贫血被误诊为免疫性血小板减少症主要原因分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (20): 1573-1577.
XIONG T T, TANG J Q, XIE X T. Main causes of aplastic anemia misdiagnosed as immune thrombocytopenia in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37 (20): 1573-1577.
- [5] GHOLAMPOUR M A, ABROUN S, NIEUWLAND R, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles conditionally ameliorate bone marrow failure symptoms in an immune-mediated aplastic anemia mouse model [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (8): 6055-6067.
- [6] SCHEINBERG P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194 (6): 954-969.
- [7] PIERRI F, DUFOUR C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12 (10): 809-819.
- [8] EGGENHUIZEN P J, NG B H, OOI J D. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7015.
- [9] SCHEINBERG P. Why do Tregs suddenly disappear in aplastic

- anemia[J]. *Blood*,2020,136(7):779-780.
- [10] LIM S P, COSTANTINI B, MIAN S A, *et al.* Treg sensitivity to fasL and relative IL-2 deprivation drive idiopathic aplastic anemia immune dysfunction[J]. *Blood*,2020,136(7):885-897.
- [11] KORDASTI S, COSTANTINI B, SEIDL T, *et al.* Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment[J]. *Blood*,2016,128(9):1193-1205.
- [12] TAHVILDARI M, DANA R. Low-dose IL-2 therapy in transplantation, autoimmunity, and inflammatory diseases[J]. *J Immunol*,2019,203(11):2749-2755.
- [13] 王俊,向健,熊丽. 免疫抑制治疗对小儿重型再生障碍性贫血 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞及相关细胞因子表达的影响[J]. 当代医学,2021,27(12):38-40.
WANG J, XIANG J, XIONG L. Effect of immunosuppressive therapy on the expression of CD4⁺ CD25⁺ T cells and related cytokines in children with severe aplastic anemia[J]. *Contemp Med*,2021,27(12):38-40.
- [14] DONG Y, YANG C, PAN F. Post-translational regulations of foxp3 in Treg cells and their therapeutic applications[J]. *Front Immunol*,2021,12:626172.
- [15] 赵鹏,杨义武,马林通,等. rhG-CSF 联合强烈免疫抑制治疗再生障碍性贫血并发感染的效果[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(9):1358-1362.
ZHAO P, YANG Y W, MA L T, *et al.* Effect of rhG-CSF combined with strong immunosuppression on treatment of patients with aplastic anemia and infection[J]. *Chin J Nosocomiol*,2021,31(9):1358-1362.
- [16] GRABHOFF H, COMDÜHR S, MONNE L R, *et al.* Low-dose IL-2 therapy in autoimmune and rheumatic diseases[J]. *Front Immunol*,2021,12:648408.
- [17] SOLOMOU E E, REZVANI K, MIELKE S, *et al.* Deficient CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T regulatory cells in acquired aplastic anemia[J]. *Blood*,2007,110(5):1603-1606.
- [18] JAHANDIDEH B, DERA KHSHANI M, ABBASZADEH H, *et al.* The pro-inflammatory cytokines effects on mobilization, self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells[J]. *Hum Immunol*,2020,81(5):206-217.
- [19] 王悦,金洋. 类风湿关节炎患者外周血 CD4⁺ T 细胞亚群水平检测临床意义[J]. 中国实验诊断学,2022,26(9):1335-1337.
WANG Y, JIN Y. Clinical significance of peripheral blood CD4⁺ T cell subsets level detection in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Lab Diagn*,2022,26(9):1335-1337.
- [20] O'CONNELL R M, RAO D S, CHAUDHURI A A, *et al.* Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*,2010,10(2):111-122.
- [21] BUDAKOTI M, PANWAR A S, MOLPA D, *et al.* Micro-RNA: the darkhorse of cancer[J]. *Cell Signal*,2021,83:109995.
- [22] ZHONG H, MA M, LIANG T, *et al.* Role of microRNAs in obesity-induced metabolic disorder and immune response[J]. *J Immunol Res*,2018,2018:2835761.
- [23] DOOLEY J, LINTERMAN M A, LISTON A. MicroRNA regulation of T-cell development[J]. *Immunol Rev*,2013,253(1):53-64.
- [24] ÁGUILA S, DE LOS REYES-GARCÍA A M, FERNÁNDEZ-PÉREZ M P, *et al.* MicroRNAs as new regulators of neutrophil extracellular trap formation[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(4):2116.
- [25] LINA S, LIHONG Q, DI Y, *et al.* microRNA-146a and Hey2 form a mutual negative feedback loop to regulate the inflammatory response in chronic apical periodontitis[J]. *J Cell Biochem*,2019,120(1):645-657.
- [26] LI B, WANG X, CHOI I Y, *et al.* miR-146a modulates autoreactive Th17 cell differentiation and regulates organ-specific autoimmunity[J]. *Clin Invest*,2017,127(10):3702-3716.
- [27] LU L F, BOLDIN M P, CHAUDHRY A, *et al.* Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses[J]. *Cell*,2010,142(6):914-929.
- [28] TAKAHASHI H, KANNO T, NAKAYAMADA S, *et al.* TGF- β and retinoic acid induce the microRNA miR-10a, which targets Bcl-6 and constrains the plasticity of helper T cells[J]. *Nat Immunol*,2012,13(6):587-595.
- [29] YANG H Y, BARBI J, WU C Y, *et al.* MicroRNA-17 modulates regulatory T cell function by targeting co-regulators of the foxp3 transcription factor[J]. *Immunity*,2016,45(1):83-93.
- [30] LUZZATTO L, RISITANO A M. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2018,182(6):758-776.
- [31] 唐旭东,丁宇斌,麻柔. 中西医结合治疗成人重型和输血依赖性非重型再生障碍性贫血体会[J]. 北京中医药,2020,39(2):160-163.
TANG X D, DING Y B, MA R. Experience in treating adult severe and blood transfusion-dependent aplastic anemia with integration of traditional Chinese and western medicine[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*,2020,39(2):160-163.
- [32] REHMAN S, SABA N, NAZ M, *et al.* Single-nucleotide polymorphisms of Fas and FasL genes and risk of idiopathic aplastic anemia[J]. *Immunol Invest*,2018,47(5):484-491.
- [33] BRZEŃNIAKIEWICZ-JANUS K, RUPA-MATYSEK J, GIL L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*,2020,16(3):472-481.
- [34] PEARL-YAFE M, STEIN J, YOLCU E S, *et al.* Fas transduces dual apoptotic and trophic signals in hematopoietic progenitors[J]. *Stem Cells*,2007,25(12):3194-3203.
- [35] 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.
- [36] ZHU C, LIAN Y, WANG C, *et al.* Single-cell transcriptomics dissects hematopoietic cell destruction and T-cell engagement in aplastic anemia[J]. *Blood*,2021,138(1):23-33.
- [37] MERLI P, QUINTARELLI C, STROCCHIO L, *et al.* The role of interferon-gamma and its signaling pathway in pediatric hematological disorders[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2021,68(4):e28900.
- [38] DEMERDSH Y, KAIN B, ESSERS M A G, *et al.* Yin and Yang: the dual effects of interferons on hematopoiesis[J]. *Exp Hematol*,2021,96:1-12.
- [39] CHEN J, FENG X, 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.
- [40] WANG J, ERLACHER M, FERNANDEZ-ORTH J. The role of inflammation in hematopoiesis and bone marrow failure; what can we learn from mouse models? [J]. *Front Immunol*,2022,13:951937.
- [41] SUN W, WU Z, LIN Z, *et al.* Macrophage TNF- α licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia[J]. *Blood*,2018,132(26):2730-2743.
- [42] SOLORZANO S, KIM J, CHEN J, *et al.* Minimal role of interleukin 6 and toll-like receptor 2 and 4 in murine models of immune-mediated bone marrow failure[J]. *PLoS One*,2021,16(3):e248343.