

# 广东省中山地区临床初检 RhD 阴性人群中 D 变异体分布及特征分析

陈勇高<sup>a</sup>, 吴少梅<sup>a</sup>, 易冰<sup>b</sup>

(中山市人民医院 a. 输血科; b. 分子诊断中心, 广东中山 528400)

**摘要:** **目的** 研究分析中山地区初检 RhD 阴性人群中 D 变异体血清学和基因分型特征。**方法** 研究共收集 2017 年 12 月~2019 年 2 月中山市人民医院门诊及住院病人的血液样本 24 286 例, 采用微柱凝胶卡法对其中 RhD 阴性样本进行初筛; 再经间接抗人球蛋白试验 (indirect antiglobulin test, IAT) 确认弱 D 或部分 D 变异型; 然后用吸收放散试验对剩余样本进行 Del 表型筛选。同时, 通过聚合酶链反应-序列特异性引物 (polymerase chain reaction-sequence specific primer, PCR-SSP) 技术对初筛 RhD 阴性的样本进行 RHD 等位基因分型以及血清学方法对初筛阴性样本进行 C, c, E 和 e 抗原表型的检测。**结果** 在 24 286 例血液样本中初筛共检出 102 例阴性样本, 中山地区初检阴性比例约为 0.42%。经 IAT 确认试验共鉴定出 7 例弱 D 或部分 D 血液样本 (6.86%), 且基因型表现多样, 但未见亚洲地区常见的弱 D15 和弱 D12 表型。接下来的放散试验检测出 25 例 Del 型, 通过 PCR-SSP 基因分型技术又检出 3 例漏检的 Del 型, Del 型在初检阴性样本中占比 27.45%, PCR-SSP 结果显示该研究中所有 Del 型血液样本等位基因均为 RHD1227A。该研究纳入的 102 例初检阴性血液样本的 RhCcEe 表型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ( $\chi^2=2.625, P>0.05$ ), 表示相应等位基因所占比例在遗传中保持不变。在 Del 型变异体中, 除 Ccee 和 CCee 表型外, 未见其他表型。**结论** 中山地区人群 RhD 变异体有丰富的类型和不同分子机制, 其中 Del 型占比较高, 血清学与基因分型结合可提高 D 变异体的鉴定能力, 防止漏检情况的发生。

**关键词:** RhD 阴性; D 变异体; 弱 D 表型; 部分 D 表型; Del 表型

**中图分类号:** R457.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-152-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.032

## Distribution and Characteristic Analysis of RhD Variants from Preliminary Screening RhD Negative Population in Zhongshan District, Guangdong Province

CHEN Yong-gao<sup>a</sup>, WU Shao-mei<sup>a</sup>, YI Bing<sup>b</sup>

(a. Department of Blood Transfusion; b. Department of Molecular Diagnosis Center, Zhongshan People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528400, China)

**Abstract: Objective** To study serological and genotyping characteristics of RhD gene variants among RhD-negative group in Zhongshan area. **Methods** Applying micro column gel type card to screen Rh-D-negative samples among 24 286 persons from December 2017 to February 2019 in Zhongshan People's Hospital. Then, using indirect anti-globulin method (IAT) to identify partial D phenotype or weak D phenotype, and conducting adsorption and elution test to discern Del phenotype among the above RhD-negative-identified samples. Polymerase chain reaction sequence specific primer (PCR-SSP) technology was used to analyze RhD-negative samples alleles and RhCcEe phenotype. **Results** Among the 24 286 blood samples, 102 negative samples were initially screened by gel cards and the proportion of negative samples was about 0.42%. The IAT confirmation test identified 7 cases of weak D or partial D (6.86%), genotypes were diverse, but weak D15 and weak D12 commonly seen in Asia were not seen. Then performed absorption and release tests on the remaining negative samples to confirm 25 cases of Del variants. PCR-SSP genotyping technology avoided the missed detection of the other 3 cases of Del variants. The Del type accounted for 27.45%, and the genotyping results showed that all the alleles of the Del type blood samples in this study were RHD1227A. In this study, the RhCcEe phenotype distribution of 102 initial negative samples was consistent with Hardy-Weinberg genetic balance ( $\chi^2=2.625, P>0.05$ ), indicating that the corresponding allele ratio remained unchanged in inheritance. However, among Del variants, only CCee and Ccee phenotype were observed, and no other phenotypes were found. **Conclusion**

**基金项目:** 中山市社会发展攻关计划项目 (2017B1057)。

**作者简介:** 陈勇高 (1976-), 男, 本科, 副主任技师, 主要从事输血相关工作, E-mail: chenronggao1976@126.com。

D variants population in Zhongshan area population were various types and in different genetic background. The combination of serology and genotyping can improve the diagnostic ability of RHD variants.

**Keywords:** RhD negative; RHD variants; partial D phenotype; weak D phenotype; Del phenotype

Rh 血型系统,是人类红细胞血型中最复杂最具遗传多态性的一个系统,也是输血医学中除 ABO 血型外最为重要的血型系统。目前已发现 50 多种 Rh 抗原,其中 RhD 抗原的免疫原性最强,因其常常引起溶血性输血反应、新生儿溶血病 (hemolytic disease of the newborn, HDN) 和自身免疫性溶血性贫血等而备受重视。RHD 基因容易发生变异,会产生一系列具有 RhD 阴性特征且易与 RhD 阴性血型相混淆的 D 变异体 (部分 D、弱 D 和 Del 型)<sup>[1]</sup>。本研究通过血清学结合分子生物学方法对中山地区 RhD 变异型及其发生的分子机制进行探究,为指导本地区临床输血和育龄妇女采取恰当的预防新生儿溶血病措施提供更准确的检测结果和科学依据,对输血安全和稀有血型的合理应用都具有十分重要的意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究选取了 2017 年 12 月 ~ 2019 年 2 月中山市人民医院门诊和住院的本地患者 24 286 例。平均年龄  $40.56 \pm 20.61$  岁,基本覆盖了本地区不同年龄阶段的人群。

1.2 试剂与仪器 主要试剂: ABO-RH 血型检测卡 (微柱凝胶法)、抗人球蛋白检测卡 (IgG+C3d) 均购自北京斑珀斯科贸有限责任公司; 单克隆抗 D (IgM+IgG) 购自英国密理博公司; 单克隆抗 D (IgM), 单克隆抗 D (IgG), 单克隆抗 C, c, E, e (IgM) 血型定型试剂购自上海血液生物医药有限公司; 红细胞 IgG 抗体释放剂 (酸放散法) 购自广州展全生物科技有限公司; 基因组 DNA 提取试剂盒、人类红细胞 RhD 基因分型检测试剂盒 (PCR-SSP 法) 购自天津秀鹏生物技术开发有限公司。所有试剂均在有效期内使用,且严格按照说明书操作。常用仪器为 Baso2005-2 离心机,恒温箱等。

### 1.3 方法

1.3.1 RhD 阴性筛查: 采用 ABO-Rh 微柱凝胶血型卡对本院门诊及住院病人的血液样本进行 ABO 血型的鉴定和 RhD 阴性筛选。同时,以 IgM 抗 -E, c, C, c 分型试剂对初检后阴性样本进行表型鉴定。

1.3.2 RhD 变异体血清学确认试验: 使用 IgM, IgG 和 IgM+IgG 抗 -D 单克隆抗体,通过间接抗人球蛋白技术 (indirect antiglobulin test, IAT), 对上述筛选出的 RhD 阴性样本进行确认,有 1 种或 1 种以上抗体示抗 -D 阳性,判定为 D 变异 (弱 D 或部分 D)。随后进行吸收放散试验对 IAT 法确认后的 RhD 阴性样本进行 Del 表型鉴定,步骤为: 将 1ml 在正常离子强度盐水中洗涤过的红细胞与

等体积单克隆 IgG 抗 -D 混合液混合在试管中,置于 37℃ 环境下孵育 1h 后使用酸放散液检测 Del 型。

1.3.3 RHD 基因分型检测和 1 ~ 10 外显子测序: 采用离心柱法从受检者外周血中分离获得基因组 DNA,测定提取 DNA 的浓度和纯度,并置于 -20℃ 保存。再通过人类红细胞 RHD 分型试剂盒 [聚合酶链反应 - 序列特异性引物 (polymerase chain reaction sequence specific primer, PCR-SSP 法)],按照试剂盒说明书进行实验操作,得到的电泳结果与试剂盒的结果分型表比对,判定基因分型结果。RHD 外显子 1~10 测序工作由天津市秀鹏生物科技技术开发有限公司协助完成。

1.4 统计学分析 Rh 血型表型频率和单倍型频率等计数资料采用百分比 (%) 表示,通过 SPSS 26.0 软件对相关数据进行 Pearson  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 RhD 阴性确认和基因分型结果 与抗 D 单克隆抗体凝集强度见表 1。对我院 24 286 例门诊和住院患者血液样本进行检测,凝胶卡法初步筛查出 102 例阴性样本,初检阴性比例为 0.42%。对 102 例样本进行 IAT 确认试验、吸收放散试验和 PCR-SSP 基因分型检测。IAT 确认试验检出弱 D 或部分 D 共 7 例 (6.86%)。再对其余阴性样本进行吸收放散试验,共检出 Del 型 25 例。对所有初检阴性样本进行基因分型试验,结果显示: RHD 全缺失型 58 例 (56.86%), RHD1227A 型 31 例 (30.39%), RHD-CE(2-9)-D 型 7 例 (6.86%), RHD VI type III 型 2 例 (1.96%), RHD1227A/D 型 1 例 (0.98%) 和 3 例 (2.94%) 国内外鲜有报道的等位基因,它们分别为 RHDEXON4:491 A>T, RHD\*01N.47, RHD\*01N.67。在 PCR-SSP 确认 Del 型中,有 3 例为吸收放散试验中漏检样本。Del 型变异占 27.45% (28/102), 其等位基因均是 RHD1227A 型,暂未见其他等位基因。RHD (1 ~ 10) 外显子测序发现了弱 D 型基因测序部分结果见图 1。

2.2 RhD 变异体及 RhCcEe 表型分布 见表 2。对 102 例初检 RhD 阴性样本进行 RhCcEe 表型鉴定,结果显示 ccee 和 Ccee 表型占比分别为 46.08% (47/102) 和 36.27% (37/102), 其余表型占比分别为 CCee 12.75% (13/102), ccEe 2.94% (3/102) 和 CcEe 1.96% (2/102)。对所有样本的 RhCcEe 表型观察频率与理论频率进行卡方检验,差异无统

计学意义 ( $\chi^2=2.625$ ,  $P=0.676$ )。提示本研究所纳入的所有初检 RhD 阴性血液样本的 RhCE 表型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。统计方法主要参照文献 [2]。表 2 可见 67 例 RhD 非变异体样本中, RhCcEe 表型仍主要以 ccee 和 Ccee 为主, 占比分别为 70.15% (47/67) 和 19.40% (13/67), 35 例 RhD 变异体中 CCee, CCee 占比分别为 68.57% (24/35) 和 28.57% (10/35)。Del 型变异体中, 仅见 Ccee 和 CCee, 未见其他表型。经 Fisher 检

验分析得 RhCcEe 表型分布频数在 RhD 变异体与 RhD 阴性样本间差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

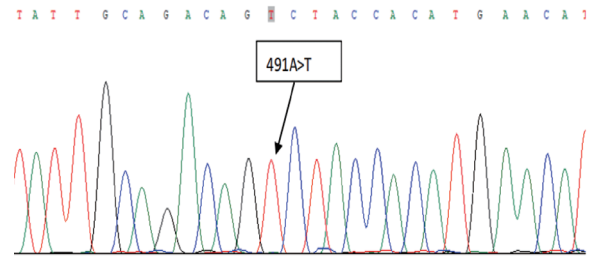


图 1 弱 D RHDEXON4:491A>T 测序结果

表 1 弱 D 或部分 D 与抗 -D 试剂凝集强度表 (IAT 法)

分类	基因型	频数	IgM	IgG	Ig(M+G)	凝集强度
部分 D	D VI type III	2	0	4+	4+	强 (>2+)
	RHDEXON4:491A>T	1	1+	4+	4+	强 (>2+)
弱 D 型	RHD1227A/D	1	0	3+	3+	强 (>2+)
	RHD1227A	3	0	1+	1+	弱 (<2+)

表 2 RHD 初检阴性血清学分类和 RhCcEe 分型交叉表 [n(%)]

RhCcEe 表型	变异体 (n=35)		非变异体 (n=67) (RHD 阴性)	总计
	弱 D/部分 D	DEL		
ccee	0 (0.00)	0 (0.00)	47 (70.15)	47 (46.08)
Ccee	3 (8.57)	21 (60.00)	13 (19.40)	37 (36.27)
CCee	3 (8.57)	7 (20.00)	3 (4.48)	13 (12.75)
ccEe	1 (2.86)	0 (0.00)	2 (2.99)	3 (2.94)
CcEe	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.99)	2 (1.96)
总计	7 (20.00)	28 (80.00)	67 (100.0)	102 (100.0)

### 3. 讨论

RH 基因位于人类第 1 号染色体短臂, 包括 RHD 和 RHCE 两个紧密连锁排列的基因, 它们分别编码 D 抗原以及 C, c, E 和 e 抗原。RHD 基因和 RHCE 基因高度同源 (93.8%), 均有 10 个外显子和 9 个内含子, 且均编码 417 个氨基酸, 即 D 抗原和 CcEe 抗原。由于其独特的基因构造容易发生杂交, 从而导致 RHD 基因丢失, 称为 RhD 阴性单倍体; 或者产生基因变异, 形成一系列影响 D 抗原表达的 RhD 血清学亚型, 即 D 变异体。临床上常规用抗 -D 抗体 (IgM) 对 Rh 血型进行初步筛查, 通常将阴性结果视为 Rh 阴性血型。但这些初检阴性样本中低频存在有一系列 D 变异体, 它们并不是真正意义上的 D 抗原完全阴性, 红细胞上 D 抗原的表达有量或质的改变。随后通过 IAT 和吸收放散法可鉴定弱 D、部分 D 和 Del 表型。由于血清学试验步骤多, 过程繁琐, 且结果判定受人因素较大, 因此常会出现误检漏检等情况。如果对 D 变异体表型鉴定不清, 极有可能导致抗 -D 同种免疫反应的发生。RhD 阴性新生儿、孕妇或其他患者输用 RhD 变异型血液时面临 RhD 同种免疫的潜在危险 [3]; 或者, 初检使用高效价的单克隆抗体, 会出现一些

部分 D 型样本呈现阳性反应, 被误判为 RhD 阳性的情况。由于红细胞表面缺乏一个或数个 D 抗原表位, 当患者妊娠 RhD 阳性胎儿或输 RhD 阳性血时, 会针对自身缺乏的这部分表位产生抗 -D 抗体, 造成溶血性输血反应、新生儿溶血病等严重的临床免疫反应。

近年来随着对 RH 基因结构和 Rh 抗原分子特征的研究, 尤其分子遗传背景逐渐明了, 基于分子生物学基因分型技术在 Rh 血型鉴定中得到越来越广泛的应用 [4]。以往文献报告显示: 相较于高加索人和黑人, 亚洲人群中 RHD 基因的遗传背景更为复杂, 其中 RHD 变异频率远高于其他人种。

部分 D 形成的分子机制主要为错义突变和 RHD-CE-D 融合等位基因形成, 即 RHD 基因中的一部分基因被 RHCE 基因替换形成融合基因而产生。由于 RHD 和 RHCE 基因紧密连锁, 高度同源性且方向相反, 易形成发卡结构而发生交换重组, 并且在遗传学上该融合基因可以稳定遗传 [10]。本研究确认的 2 例部分 D 样本均为 D VI type III, 占 D 抗原弱表现的 28.57%, 占初检阴性样本的 1.96%, 此结果与先前文献报道的结果相近 [5]。

目前 GenBank 记录和文献报道的弱 D 变异种

类已近百种。中国人群中主要以弱 D15 型和弱 D12 型为主,其中弱 D15 型约占 80% 以上<sup>[6]</sup>。本次研究发现中山地区弱 D 变异体的基因型表现多样,5 例弱 D 样本中,存在 3 例等位基因为 RHD1227A 纯合型,1 例为 RHD1227A/D 杂合型,1 例经进一步 RHD (1 ~ 10) 外显子测序确认为第 4 外显子的第 491 号碱基上发生了由 A 突变成 T 的纯合突变,记为 RHDEXON4:491A>T。弱 D 样本中均未见弱 D15 型和弱 D12 型,可能与本次研究中收集的 D 变异体样本量过少有关。

虽然 Rh-Del 表型具有完整的 RHD 基因,但红细胞上 D 抗原的表达极弱,通常需进行吸收放散实验鉴定 Del 型,但因其步骤繁琐,结果判读受主观因素影响较大,不适合大规模的临床应用。所以一直以来,变异在临床上长期被视为 RhD 阴性个体,未被正确认识。但近年来,随着国内外文献报道有 Rh 阴性患者输注 Del 型血液产生抗 -D 抗体的病例<sup>[7]</sup>, Rh-Del 变异体也逐渐被重视。与高加索人相比,Del 型变异在亚洲 RhD 阴性人群中占比较高,先前研究报道的数据分别为:沈阳 (31.3%)<sup>[8]</sup>,武汉 (24.2%)<sup>[9]</sup>,合肥 (27.2%)<sup>[10]</sup>,韩国 (17.9%)<sup>[11]</sup>,泰国 (20%)<sup>[12]</sup>。Del 型中携带的 RHD1227A 等位基因为亚洲人种特有,所以常被称“亚洲型”。本次研究结果显示,Del 型占初检 Rh 阴性样本的 27.45% (28/102),其中 25 例样本由吸收放散试验鉴定出,后续采用 PCR-SSP 基因分型法防止了另外 3 例 Del 样品被漏检。这一结果与中国和亚洲其他地区文献中数据相似。本次所检测的 28 例 Del 变异体均为 RHD1227A 纯合子,RHD1227A 等位基因在中山地区 RhD 阴性人群中占比 31.37% (32/102),其中 1 例为 RHD1227A/D 杂合子,略高于先前针对亚洲人群的文献报告。

对 RhCcEe 表型检测结果显示,本次纳入的 Rh 血型样本表型分布符合群体实际分布和 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。67 例 RhD 阴性样本中,CcEe 表型以 ccee 和 Ccee 的频率最高,其分布情况与先前报道的四川地区汉族人群分布相似<sup>[4]</sup>,提示 RHD 阴性与 ce 单倍体密切相关,其背后的机制有待进一步探究。RhD 变异体与 RhC+ 表型高度相关,28 例 Del 型中 Ccee 占比最多 (75.0%),其次是 CCee (25.0%),未检测出其他表型。先前的文献中也可见类似分布,例如:126 例来自台湾的 Del 型血液样本中,Ccee 占比 84.9% (107/126),CCee 占比 15.1% (19/126)<sup>[13]</sup>,泰国 50 例 Del 型样本中,Ccee 占比 84.0% (42/50),CCee 占比 16.0% (8/50)<sup>[10]</sup>。经研究,Del 变异型与 RhC+ 表型之间的这种关联可以用 C 的抑制作用来解释,其中 C 抗原的表达

可以抑制 D 抗原的表达密度<sup>[14]</sup>。

综上,中山地区人群中 RhD 变异体具有极其丰富的多态性和复杂性,存在一系列 RhD 变异体。仅靠血清学检测难以准确区分 RhD 变异和 RhD 阴性个体,或确定 D 变异的基因型。目前,血清学联合分子生物学方法,有利于提高血型检测结果准确度和规范检测标准化。因此,对本研究中鉴定的各型 RhD 变异体将会进行特殊管理,建立更加细化的输血规则,旨在节约 RhD 阴性血液资源的同时,最大限度保障输血安全及疗效,避免严重并发症的发生。

#### 参考文献:

- [1] STORRY J R, CASTILHO L, DANIELS G, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012)[J]. Vox Sanguinis, 2014, 107(1): 90-96.
- [2] 伍伟健,苏凯,魏波. 一种改良 Rh 血型基因及其单倍体频率估计方法的推导[J]. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(12):1247-1250.  
WU Weijian, SU Kai, WEI Bo. Derivation of a modified method for estimation of gene and haplotype frequencies of Rh blood group system [J]. Chinese Journal of Biologicals, 2009, 22(12):1247-1250.
- [3] 刘静娟,李越,何谦,等. 陕西地区 RhD 阴性儿童患者 Rh 表型分布特征研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(3):66-68.  
LIU Jingjuan, LI Yue, HE Qian, et al. Distribution of RhD phenotypes among RhD-negative children patients in Shaanxi province [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(3):66-68.
- [4] 熊文,邵超鹏,周一炎. 中国人特异性的 RHD 基因定型方法的建立[J]. 中国输血杂志, 2005, 18(1):4-7.  
XIONG Wen, SHAO Chaopeng, ZHOU Yiyuan. RHD genotyping for the Chinese [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2005, 18(1):4-7.
- [5] 李宏,宋宁,邓永福,等. 四川地区汉族人群 Rh(D) 变异体分子机制研究[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(5):368-372.  
LI Hong, SONG Ning, DENG Yongfu, et al. Molecular background of D variants in Sichuan Han people, China [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2010, 23(5):368-372.
- [6] 党盼玉,王文婷,王媛,等. 重大突发公共卫生事件下保障临床输血安全的思考与展望[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 151-153.  
DANG Panyu, WANG Wenting, WANG Yuan, et al. Thought and prospect of safety clinical transfusion under major public health emergency [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 151-153.
- [7] WAGNER T, KORMOCZI G F, BUCHTA C, et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells[J]. Transfusion, 2005, 45(4): 520-526.
- [8] 宋倩,郝一文. RhD 抗原初检阴性供血者及患者 Del 检测的临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50 (5):474-477.
- [9] SONG Qian, HAO Yiwen. Clinical significance of the Del genotype in RhD-negative donors and recipients [J]. Journal of China Medical University, 2021,50(5):474-477.
- [10] 张剑,项杰,饶神宗,等. 128 例 RhD 阴性献血者

- DEL 表型筛查与基因型分析 [J]. 临床血液学杂志, 2019,32(10):780-781,787.
- ZHANG Jian, XIANG Jie, RAO Shenzong et al. Del phenotypic screening and genotype analysis in 128 RhD negative blood donors [J]. Journal of Clinical Hematology, 2019,32(10):780-781,787.
- [10] 吴学忠, 吕蓉, 李素萍, 等. Rh(D) 阴性无偿献血者 Rh 表型及 Del 检测结果与分析 [J]. 临床输血与检验, 2019, 21(1):48-50.
- WU Xuezhong, LÜ Rong, LI Suping, et al. Analysis of Rh phenotype and Del test results of RhD negative blood donors[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2019, 21(1):48-50.
- [11] KIM B, LEE S T, KIM S, et al. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification assay for genotyping major blood group systems including DEL variants in the D-Negative Korean population[J]. Annals of Laboratory Medicine, 2018, 38(1): 32-38.
- [12] SRIJINDA S, SUWANASOPHON C, VISAWAPOKA U, et al. RhC phenotyping, adsorption/elution test, and SSP-PCR: the combined test for D-Elute phenotype screening in Thai RhD-Negative blood donors[J]. ISRN Hematology, 2012(12): 358316.
- [13] WANG Y H, CHEN J C, LIN K T, et al. Detection of RhD(e) in RhD-negative persons in clinical laboratory[J]. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2005, 146(6): 321-325.
- [14] WAGNER F F, FROHMAJER A, FLEGEL W A. RHD positive haplotypes in D negative Europeans[J]. BMC Genetics, 2001, 2(1): 10.

收稿日期: 2021-07-18

修回日期: 2021-09-25

## (上接第 113 页)

- ASIMUGULI Wubuli, CAO Ling. Research progress on risk factors related to severe *Respiratory syncytial virus* infection in children[J]. Beijing Medicine Journal, 2019,41(11):1033-1036.
- [4] ÖNER D, DRYSDALE S B, MCPHERSON C, et al. Biomarkers for disease severity in children infected with *Respiratory syncytial virus*: a systematic literature review[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2020, 222(Suppl 7): S648-S657.
- [5] 陈辉国, 周亚夫, 颜建华, 等. 肺癌 miR-146a 表达及其对细胞增殖、侵袭及迁移的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3):224-229.
- CHEN Huiguo, ZHOU Yafu, YAN Jianhua, et al. Expression of miR-146a in lung cancer and its effect on cell proliferation, invasion and migration [J]. Chinese Clinical Oncology, 2020, 25(3): 224-229.
- [6] 王恩智, 周兴辉, 唐玉霞, 等. miR-145 和 miR-146a 在非小细胞肺癌中的表达及其意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(14):1725-1727.
- WANG Enzhi, ZHOU Xinghui, TANG Yuxia, et al. Expression and significance of miR-145 and miR-146a in non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2020,30(14):1725-1727.
- [7] LIU Zhiyong, QIN Qiang, WU Cheng, et al. Downregulated NDR1 protein kinase inhibits innate immune response by initiating an miR146a-STAT1 feedback loop[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2789.
- [8] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:1274-1277.
- JIANG Zaifang, SHEN Kunling, SHEN Ying. Zhu Futang Practice of Pediatrics [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015:1274-1277.
- [9] 侯洁, 隋翠翠, 张玉霞, 等. 下呼吸道不同基因型呼吸道合胞病毒感染患儿病情及与哮喘的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(11):1743-1747.
- HOU Jie, SUI Cuicui, ZHANG Yuxia, et al. Severity of illness in children with lower respiratory tract infections caused by *Respiratory syncytial virus* with different genotypes and its relationship with asthma [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021,31(11):1743-1747.
- [10] SANTOS L D, ANTUNES K H, MURARO S P, et al. TNF-mediated alveolar macrophage necroptosis drives disease pathogenesis during *Respiratory syncytial virus* infection[J]. The European Respiratory Journal, 2021, 57(6): 2003764.
- [11] 吴意, 金娴, 樊春卉, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染血清特异性抗体 IgM, IgG 和 IgA 表达的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):82-85.
- WU Yi, JIN Xian, FAN Chunhui, et al. Correlation research of serum specific antibody expression of IgM, IgG and IgA in children with *Respiratory syncytial virus* infection [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(2):82-85.
- [12] 徐丹桂, 陈琦, 王锐, 等. 婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎外周血单核细胞 miR-146a 和 miR-155 的表达及与炎症反应关系 [J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28 (3): 316-319.
- XU Dangui, CHEN Qi, WANG Rui, et al. Relationship between the expression of miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells and inflammation response in infants with *Respiratory syncytial virus* pneumonia [J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2020,28(3):316-319.
- [13] 麦朗君, 翟佳羽, 林烈桔, 等. 呼吸道合胞病毒下呼吸道感染患儿外周血 miR-145 表达及与 Th1/Th2 平衡的关系 [J]. 河北医学, 2020, 26(8):1277-1281.
- MAI Langjun, ZHAI Jiayu, LIN Lieju, et al. Expression of microRNA-145 in peripheral blood of children with lower respiratory tract infection of *Respiratory syncytial virus* and its association with Th1/Th2 balance [J]. Hebei Medicine, 2020,26(8):1277-1281.
- [14] WANI J A, MAJID S, KHAN A, et al. Clinico-pathological importance of miR-146a in lung cancer[J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2021, 11(2): 274.
- [15] 王宽锋, 钟红平, 王翠翠, 等. 婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎外周血单核细胞 miR-146 a 和 miR-155 的表达变化 [J]. 河北医药, 2019, 41(22):3380-3384.
- WANG Kuanfeng, ZHONG Hongping, WANG Cuicui, et al. The expression changes of miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells of infants with *Respiratory syncytial virus* pneumonia [J]. Hebei Medical Journal, 2019,41(22):3380-3384.
- [16] YE Xiaolan, ONG Naomi, AN Huazhang, et al. The emerging roles of NDR1/2 in infection and inflammation[J]. Front Immunol, 2020, 11:534.

收稿日期: 2022-01-08

修回日期: 2022-05-17