

阿司匹林抵抗的真性红细胞增多症及原发性血小板增多症患者临床特征及凝血状态分析*

王子卿¹ 胡晓梅² 李芋锦³ 刘为易² 杨二鹏³ 明静² 肖海燕² 全日城²

[摘要] 目的:探讨阿司匹林抵抗的真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)患者的临床特点及凝血功能。方法:收集2019年6月—2021年4月于中国中医科学院西苑医院血液科门诊就诊的骨髓增殖性肿瘤患者63例(PV 21例,ET 42例),按照花生四烯酸抑制率,将患者分为阿司匹林抵抗(AR)组(43例)与阿司匹林敏感(AS)组(20例),对2组患者临床特征(性别、年龄、阿司匹林是否规律服用、合并症、基因突变、血细胞计数)和凝血功能进行分析。结果:63例患者AR发生率为68.3%(43/63),其中ET患者AR发生率显著高于PV患者(81.0% vs 42.9%, $P < 0.05$)。与AS组比较,AR组女性、不规律口服阿司匹林、有驱动基因突变患者所占比例显著增多($P < 0.05$),血红蛋白与红细胞比容显著降低($P < 0.05$),血小板计数与血小板压积显著升高($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,女性患者($OR = 5.657, 95\%CI 1.368 \sim 23.390$)和有驱动基因突变的患者($OR = 7.250, 95\%CI 1.420 \sim 37.028$)发生AR的风险更高($P < 0.05$)。凝血状态方面,与AS组比较,AR组纤维蛋白降解产物显著降低($P < 0.05$),R值与K值显著缩短($P < 0.05$), α 角、MA值及CI显著升高($P < 0.05$),其余指标差异无统计学意义。结论:ET患者AR发生率明显高于PV患者。女性和有驱动基因突变的患者发生AR的风险较高。与发生AS的PV和ET患者比较,发生AR的PV和ET患者处于相对高凝状态。

[关键词] 真性红细胞增多症;原发性血小板增多症;阿司匹林抵抗;临床特征;凝血功能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.009

[中图分类号] R558.3 [文献标志码] A

Analysis of clinical characteristics and coagulation status in patients with aspirin resistant polycythemia vera and essential thrombocythemia

WANG Ziqing¹ HU Xiaomei² LI Yujin³ LIU Weiyi² YANG Erpeng³
MING Jing² XIAO Haiyan² QUAN Richeng²

(¹Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; ²Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; ³Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: QUAN Richeng, E-mail: quanrc@126.com

Abstract Objective: To explore the clinical characteristics and coagulation function of patients with aspirin-resistant polycythemia vera(PV) and essential thrombocythemia(ET). **Methods:** A total of 63 patients with myeloproliferative neoplasms from June 2019 to April 2021 in our hospital were collected, including 21 cases of PV and 42 cases of ET. According to the inhibition rate of arachidonic acid, patients were divided into aspirin resistance(AR) group(43 cases) and aspirin sensitive(AS) group(20 cases). The clinical characteristics(gender, age, whether aspirin was taken regularly, comorbidities, gene mutations, blood cell count) and coagulation function of patients in the two groups were analyzed. **Results:** The incidence of AR in 63 patients was 68.3%(43/63). The incidence of AR in patients with ET was significantly higher than that in patients with PV(81.0% vs 42.9%, $P < 0.05$). Compared with the AS group, the proportion of women, irregular oral aspirin, and driver gene mutations in the AR group was significantly increased($P < 0.05$), hemoglobin and hematocrit were significantly reduced($P < 0.05$), and the platelet count and platelet crit were significantly increased($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that female patients($OR = 5.657, 95\%CI 1.368 \sim 23.390$) and patients with driver gene mutations($OR = 7.250, 95\%CI 1.420 \sim 37.028$) had a higher risk of AR($P < 0.05$). In terms of coagulation status, compared with the AS group, fibrinogen degradation product in AR group was significantly reduced($P < 0.05$), and R value was significantly decreased, K value was significantly shortened($P < 0.05$), α angle, MA value and CI were significantly increased($P < 0.05$). There was no significant difference in other indicators. **Conclusion:** The incidence of AR in ET patients is significantly higher than that in PV patients. Women and patients with driver gene

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82174360);中国中医科学院科技创新工程(No:CI2021A01702、CI2021A01707);中国中医科学院西苑医院国家自然科学基金培育项目(No:XY20-10)

¹北京中医药大学研究生院(北京,100029)

²中国中医科学院西苑医院血液科

³中国中医科学院研究生院

通信作者:全日城,E-mail:quanrc@126.com

mutations have a higher risk of AR. Compared with PV and ET patients with AS, PV and ET patients with AR are in a relatively hypercoagulable state.

Key words polycythemia vera; essential thrombocythemia; aspirin resistance; clinical features; coagulation function

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)和原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)是骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)常见的两种亚型。MPN 是一系或多系成熟血细胞过度克隆性增殖的恶性血液疾病,以一种或多种外周血细胞增多为主要临床特征,常伴有肝脾肿大、血栓形成、出血倾向及髓外造血^[1]。血栓是 MPN 常见的并发症,据报道超过 30% 的 MPN 患者会发生血栓事件,与血栓相关的致死率占总死亡率的 35%~70%^[2]。因此,抗血栓形成在 MPN 的治疗中尤为重要。阿司匹林作为临床中常用的抗血小板聚集药物广泛应用于 MPN 患者的血栓预防, NCCN 指南也将阿司匹林作为 PV、ET 的基础治疗来抗血小板聚集。近年来,有研究表明许多患者对阿司匹林的疗效反应存在个体差异,临床中有相当一部分患者即使长期规律口服阿司匹林,仍发生血栓事件,这可能归因于阿司匹林对血小板的抑制作用不足,也称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)^[3],这在一定程度上影响了临床疗效。临床中监测阿司匹林疗效的实验室检查较多,血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)可通过量化血小板聚集在整体血凝块形成中所起的作用来评价抗血小板治疗效果,花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的 AA 抑制率<50% 为 AR, AA 抑制率≥50% 为阿司匹林敏感(aspirin sensitive, AS)^[4]。为进一步评价 PV 和 ET 患者阿司匹林的治疗效果,并探讨阿司匹林抵抗的 PV 和 ET 患者的临床特征及凝血状态,现做如下研究。

1 资料与方法

1.1 资料

2019 年 6 月—2021 年 4 月就诊于中国中医科学院西苑医院的 PV 和 ET 患者 63 例,其中 PV 21 例, ET 42 例;男 28 例,女 35 例;中位年龄 54(20~75)岁。

1.2 诊断标准

参照世界卫生组织(WHO)(2016)关于 PV 和 ET 的诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准

①符合 PV 和 ET 诊断标准;②年龄在 18~75 岁,性别不限;③口服阿司匹林治疗(0.1 g/d,总时间>3 个月);④自愿受试,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①阿司匹林不耐受的患者;②合并出血性疾病或症状的患者;③严重肝肾功能不全的患者;④合

并其他恶性肿瘤的患者;⑤合并急性心脑血管疾病的患者;⑥在接受检查前 3 个月内服用过其他影响凝血功能药物的患者。

1.5 AR 与 AS 评价标准

根据 TEG 检测结果,参照 Englyst 的评价标准^[4],AA 诱导的 AA 抑制率<50% 为 AR, AA 抑制率≥50% 为 AS。

1.6 观察指标

性别、年龄、阿司匹林是否规律服用、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、脾大、动静脉血栓疾病史)、基因突变、血细胞计数、凝血功能。

1.7 TEG 及 AA 抑制率检测

清晨空腹状态下,采集患者静脉血 2 mL 加入含有枸橼酸钠的抗凝管中,送中国中医科学院西苑医院检验科,采用美国 HAEMSCOPE 公司 TEG (R)5000 型血栓弹力图仪进行检测。具体检测方法为:将 1 mL 已混匀的全血注入含有高岭土试剂瓶中激活,上下颠倒混匀 5 次,取 0.36 mL 置入测定杯中,混合 0.02 mL 氯化钙,另加 0.01 mL 巴曲酶活化纤维蛋白稳定因子(XⅢ因子),再加入 0.01 mL AA,混匀后开始检测,电脑收集 TEG 图像和参考值,2 h 内完成测定。记录的参数包括凝血反应时间(R 值):主要反映凝血因子功能;凝血酶形成时间(K 值):反映血凝块形成的速率,以纤维蛋白的功能为主;凝血块形成速度(α 角):反映血凝块形成速率,主要受纤维蛋白原、凝血酶和血小板数量及质量的影响;最大振幅(MA 值):主要反映血小板数量和功能状态;综合凝血指数(CI):综合反映样本在各种条件下的出血和凝血风险。记录最大血块强度,由计算机软件计算血小板抑制率。AA 抑制率(%)=(AA 诱导的血凝块强度—纤维蛋白的凝块强度)/(凝血酶诱导的凝块强度—纤维蛋白的凝块强度)×100%。

1.8 基因检测

基因检测采用二代基因测序技术:清晨采集静脉血 5 mL,4℃ 保存于试管中,主要步骤为:①外周血单个核细胞提取;②全基因组 DNA 标本制备;③DNA 浓度和纯度的测定;④全基因组测序文库建立;⑤文库捕获;⑥上机测序;⑦数据信息分析;⑧遗传解读。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或非参数检验,采用多因素非条件 Logistic 回归分析

AR 相关危险因素;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PV 和 ET 患者 AR 发生率比较

63 例患者中,发生 AR 的患者有 43 例,AR 发生率为 68.3%,AA 抑制率平均值为 11.1%;发生 AS 的患者有 20 例,AA 抑制率平均值为 62.0%。其中,PV 和 ET 患者 AR 发生率分别为 42.9%(9/21)与 81.0%(34/42),ET 患者 AR 发生率显著高于 PV 患者($\chi^2 = 9.377, P < 0.01$)。

2.2 AR 组和 AS 组患者的临床特征比较

与 AS 组患者比较,AR 组患者女性比例显著增多,规律服用阿司匹林的患者比例及驱动基因三阴性(JAK2、CALR、MPL 均未见突变)患者比例显著减少,血红蛋白、红细胞比容显著降低,血小板计数、血小板压积显著升高($P < 0.05$);而年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、血栓事件、冠心病、脾大、JAK2 突变、白细胞计数、中性粒细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 患者发生 AR 影响因素的 Logistic 回归分析

以有无 AR 作为因变量,将性别、阿司匹林是否规律服用、驱动基因是否为三阴性、血红蛋白、红细胞比容、血小板计数、血小板压积这 7 个影响因素进行 Logistic 回归分析,最终性别和驱动基因是否为三阴性进入回归方程。结果显示,与男性和驱动基因三阴性的患者比较,女性($OR = 5.657, 95\% CI 1.368 \sim 23.390, P < 0.05$)和有驱动基因突变的患者($OR = 7.250, 95\% CI 1.420 \sim 37.028, P < 0.05$)发生 AR 的风险更高,见表 2。

2.4 AR 组和 AS 组患者的凝血状态比较

与 AS 组患者比较,AR 组患者的纤维蛋白降解产物(FDP)显著降低,R 值与 K 值显著缩短, α 角显著增大,MA 值及 CI 显著升高($P < 0.05$),而 D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原浓度(Fbg)、抗凝血酶 III 活性(AT-III)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 AR 组和 AS 组患者的临床特征比较

项目	AR 组 (43 例)	AS 组 (20 例)	P
性别/例(%)			0.005
男	14(32.6)	14(70.0)	
女	29(67.4)	6(30.0)	
年龄/例(%)			0.252
>60 岁	13(30.2)	9(45.0)	
<60 岁	30(69.8)	11(55.0)	
阿司匹林/例(%)			0.017
0.1 g/d	26(60.5)	18(90.0)	
不规律	17(39.5)	2(10.0)	
高血压/例(%)	11(25.6)	9(45.0)	0.123
糖尿病/例(%)	1(2.3)	1(5.0)	0.538
高脂血症/例(%)	8(18.6)	6(30.0)	0.342
血栓事件/例(%)	11(25.6)	7(35.0)	0.441
冠心病/例(%)	5(11.6)	2(10.0)	1.000
脾大/例(%)	10(23.3)	5(25.0)	1.000
驱动基因突变/例(%)			0.017
三阴性	5(11.6)	8(40.0)	
非三阴性	38(88.4)	12(60.0)	
非驱动基因突变/例(%)			0.337
有	16(37.2)	10(50.0)	
无	27(62.8)	10(50.0)	
JAK2 突变/例(%)	33(76.7)	12(60.0)	0.171
白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	8.12 ± 5.23	8.25 ± 2.84	0.312
中性粒细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	5.97 ± 5.04	5.88 ± 2.78	0.497
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	150.26 ± 26.35	178.15 ± 28.52	0.001
红细胞比容/%	561.67 ± 227.38	392.85 ± 185.82	0.004
血小板/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	1.58 ± 7.37	0.52 ± 0.09	0.002
血小板压积/%	0.57 ± 0.20	0.37 ± 0.16	0.001

表 2 患者发生 AR 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	SE 值	Wald 检验	OR(95%CI)	P
性别					
男	—	—	—	1.000	—
女	1.733	0.724	5.726	5.657(1.368~23.390)	0.017
驱动基因突变					
三阴性	—	—	—	1.000	—
非三阴性	1.981	0.832	5.670	7.250(1.420~37.028)	0.017

表 3 AR 组与 AS 组患者的凝血状态比较

 $\bar{x} \pm s$

项目	AR 组(43 例)	AS 组(20 例)	P
凝血全项			
D-二聚体/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.23±0.11	0.86±1.88	0.103
PT/s	12.00±0.75	12.68±4.14	0.338
PTA/%	96.97±7.75	95.84±19.17	0.338
INR	1.05±0.07	1.10±0.40	0.134
APTT/s	32.01±3.77	32.07±6.92	0.965
TT/s	19.23±1.43	18.70±2.39	0.274
Fbg/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.51±0.57	2.70±0.75	0.335
FDP/($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2.04±0.19	3.72±5.02	0.017
AT-III/%	98.87±8.96	95.22±11.68	0.180
TEG			
R/min	5.54±1.07	6.79±1.88	0.002
K/min	1.55±0.55	2.93±1.71	<0.001
α 角/°	67.80±6.91	55.36±12.40	<0.001
MA/mm	67.24±8.01	57.84±10.50	<0.001
CI	1.38±2.09	-1.88±3.27	<0.001

3 讨论

MPN 是以一种或多种外周血细胞增多为主要临床特征的克隆性恶性血液疾病,常易继发肝脾肿大、血栓形成、骨髓纤维化^[1]。血栓形成是 MPN 最常见的并发症之一,据报道大约有 30% 的 PV 患者和 29% 的 ET 患者会发生血栓事件^[2],虽然临床中阿司匹林作为常用的抗血小板聚集药物广泛应用于 MPN 患者的血栓预防,但 AR 已成为影响其疗效的重要因素^[6]。国外有研究表明,MPN 患者 AR 发生率为 26.5%~31%^[7-8],同样有研究提示吸烟史、红细胞分布宽度、年龄、纤维蛋白原、合并冠心病可能为 AR 的影响因素^[9-10]。但 MPN 患者的阿司匹林治疗效果在国内尚未见报道。

本研究采用 TEG 检测 AA 抑制率,方法成熟,结论可靠。本研究中 MPN 患者 AR 发生率为 68.3%,高于 Gremmel 等^[7]和 Gillet 等^[8]的研究,这两项研究的对象为长期规律口服阿司匹林的 MPN 患者,且 Gremmel 等^[7]的研究包含原发性骨髓纤维化患者(占 24%),本研究 30% 的患者未规律口服阿司匹林,可能会导致此差异。ET 患者 AR 发生率明显高于 PV 患者,提示 ET 患者服用阿司匹林治疗效果较差,这可能与 ET 患者除了血小板计数升高外,其血小板功能也发生了改变有关^[11]。发生 AR 的患者中,女性、不规律口服阿司匹林、有驱动基因突变患者比例升高,血红蛋白、红细胞比容降低,血小板计数、血小板压积升高,Logistic 回归分析显示女性和有驱动基因突变的患者发生 AR 的风险更高。Gremmel 等^[7]研究表明发生 AR 的 MPN 患者的血小板计数显著高于未发生 AR 的患者,与本研究结果一致。但 Gillet 等^[8]

研究认为就性别、年龄、病理、突变和血小板计数而言,MPN 中 AR 患者和 AS 患者间差异无统计学意义。有研究表明,与 JAK2、CALR、MPL 突变的 ET 患者相比,三阴性患者畸形巨核细胞的数量最少,提示其血小板功能较为良好^[12],本研究结果显示三阴性患者发生 AR 的风险较低,可能与此相关。Tefferi 等^[13]研究认为三阴性 ET 患者的血栓发生率较低,年龄分布更年轻,也与本研究相互佐证。本研究结果表明在 PV 和 ET 患者中,相对于 AS 组,AR 组患者 TEG 的 R 值与 K 值时间缩短, α 角增大,MA 值及 CI 显著升高,因此,与 AS 患者比较,AR 患者处于相对高凝状态。但本研究样本量小,研究结果仍有待在大规模的临床随机对照试验中进行验证。

阿司匹林是一种非选择性的环氧合酶(cyclooxygenase,COX)抑制剂,主要通过 COX-1 发生不可逆的乙酰化反应,导致 COX-1 失活,从而阻断 AA 的代谢,并减少其代谢产物血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)生成,最终抑制血小板聚集^[14-15]。目前,AR 发生的机制暂未有明确定论,主要原因有剂量不足、药物依从性差、药物之间相互作用、单核苷酸多态性、炎症、代谢综合征、血小板更新速度加快、COX-2 的影响等^[16-18]。正常情况下,COX-2 很少在大多数细胞中表达,但炎症可刺激其大量生成,而阿司匹林对 COX-2 的抑制作用弱于 COX-1,COX-2 增加,阿司匹林则不能完全抑制血栓素生成,其抗血小板聚集作用也随之减弱^[19]。此外,有研究表明在 MPN 患者中,AR 可能由于血小板群的罕见缺陷引起,允许 AA 诱导的血小板聚集,也可能是由于血小板更新率高,阿司

匹林半衰期短,连续 2 次服用阿司匹林之间产生的血小板可能未曾接触过阿司匹林,从而保持不被抑制^[8]。Perrier-Cornet 等^[15]通过改用 2 次/d 口服阿司匹林治疗方案,相较于 1 次/d 方案,AR 患者的比例显著下降,表明与阿司匹林剂量相比,阿司匹林的给药频率对 AR 的降低具有更好的影响,然而,这些结果仍有待在稳健设计的随机双盲临床研究中进行评估。

综上所述,ET 患者 AR 发生率明显高于 PV 患者;女性和有驱动基因突变的 PV 和 ET 患者发生 AR 的风险较高;与发生 AS 的 PV 和 ET 患者比较,发生 AR 的 PV 和 ET 患者处于相对高凝状态。

参考文献

- [1] Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2017, 129(6):667-679.
- [2] Martin K. Risk factors for and management of MPN-associated bleeding and thrombosis[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(5):389-396.
- [3] Jing Y, Yue X, Yang S, et al. Association of aspirin resistance with increased mortality in ischemic stroke[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(3):266-270.
- [4] Olechowski B, Ashby A, Mariathas M, et al. Is arachidonic acid stimulation really a test for the response to aspirin? Time to think again? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(1):35-46.
- [5] Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 Suppl 5:v85-v99.
- [6] 刘苗苗, 郭涛. 骨髓增殖性肿瘤血栓事件的治疗现状[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):9-12.
- [7] Gremmel T, Gisslinger B, Gisslinger H, et al. Response to aspirin therapy in patients with myeloproliferative neoplasms depends on the platelet count[J]. *Transl Res*, 2018, 200(10):35-42.
- [8] Gillet B, Ianotto JC, Mingant F, et al. Multiple Electrode Aggregometry is an adequate method for aspirin response testing in myeloproliferative neoplasms and differentiates the mechanisms of aspirin resistance [J]. *Thromb Res*, 2016, 142:26-32.
- [9] 李斌, 张丽敏, 孙越红, 等. 急性缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗的风险因素分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(17):2100-2103, 2111.
- [10] 陈翔, 李广站, 王玉琴, 等. 脑梗死患者抗血小板药物抵抗高危因素分析[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2020, 40(4):377-379.
- [11] 雷瑚仪, 韩素芳. 阿司匹林对老年原发性血小板增多症血小板活化及血液流变学的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(11):94-96.
- [12] Pich A, Riera L, Francia DCP, et al. JAK2 V617F, CALR, and MPL mutations and bone marrow histology in patients with essential thrombocythaemia [J]. *Acta Haematol*, 2018, 140(4):234-239.
- [13] Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis [J]. *Blood*, 2014, 124(16):2507-2513, 2615.
- [14] 周梦迪, 陈昱, 李勇, 等. 血清 FABP3 水平与冠状动脉病变及阿司匹林抵抗的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(4):348-352.
- [15] Perrier-Cornet A, Ianotto JC, Mingant F, et al. Decreased turnover aspirin resistance by bidaily aspirin intake and efficient cytochrome reduction in myeloproliferative neoplasms [J]. *Platelets*, 2017, 29(7):723-728.
- [16] 郭平平, 陈晓霞, 王晓蓉, 等. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3):321-328.
- [17] 荆鹿超, 孙瑞红. 阿司匹林抵抗机制的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(10):657-660.
- [18] 庞军, 吴强, 张征, 等. 中国人群血小板抵抗与血小板糖蛋白受体基因相关性的荟萃分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1):10-14.
- [19] Yalcinkaya E, Celik M. Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance [J]. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(3):292-293.

(收稿日期:2021-06-08)

更 正

本刊 2020 年第 33 卷第 5 期 316—319 页《小剂量利妥昔单抗靶向控制循环 B 淋巴细胞治疗难治性自身免疫性溶血性贫血》一文,第一作者程朗、通信作者何广胜及第二、四、六等同一单位作者的所属单位更改为:南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院。特此说明!

《临床血液学杂志》编辑部