

HPA 基因多态性和交互作用与新生儿血小板减少症的关联研究

高润光^{1*}, 杨坤², 李北¹, 岳晓静¹, 张晓科¹, 毕美霞³

1. 焦作市妇幼保健院检验科, 焦作 454002;

2. 焦作市妇幼保健院新生儿科, 焦作 454002;

3. 焦作市中医院检验科 PCR 实验室, 焦作 454000;

摘要: **目的** 探讨血小板特异性抗原(HPA)基因多态性和交互作用与新生儿血小板减少症(NT)的关联, 为 NT 的发病机制研究提供实验依据。**方法** 收集 2022 年 01 月至 2023 年 10 月在新生儿科住院治疗的 NT 患者 105 例为 NT 组, 同期未诊断为 NT 的患儿 124 例为对照组, 采集外周血, 用扩增阻滞突变系统 PCR (ARMS-PCR) 法检测患儿 HPA 基因型, 熔解曲线法分析扩增产物特异性。多因子降维分析(GMDR)软件 GMDR 0.7 评估 HPA 系统基因-基因交互作用在 NT 中的风险。**结果** NT 组和对照组的妊娠合并症发生率、新生儿窒息发生率、血小板抗体阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$); 性别、出生体质量、胎龄、不良孕史、肺部感染、新生儿败血症、出血、凝血异常、黄疸等相关指标在两组分布无统计学意义($P > 0.05$); HPA1~6, 15 共七对等位基因位点频率分布在 NT 组和对照组中差异无统计学意义($P > 0.05$); HPA 多态性 1 阶~7 阶交互作用模型中第 2 阶(HPA-3, 15)模型的均衡检验准确度(0.7821)最高, 交叉验证一致性(10/10)最大, 且有统计学意义($P = 0.001$)。3、4 阶模型次之, 均衡检验准确度为 0.7695, 交叉验证一致性为 9/10, 有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 2 阶、3 阶、4 阶交互作用有统计学意义。其中 2 阶模型的均衡检验准确度(0.7821)最高, 交叉验证一致性(10/10)最大, HPA-3 和 HPA-15 在 NT 的发生中存在交互作用。

关键词: 新生儿血小板减少症; 血小板特异性抗原; 基因; 交互作用

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)03-0106-07

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.03.003

Association of HPA gene polymorphism and interaction with neonatal thrombocytopenia

Gao Runguang¹, Yang Kun², Li Bei¹, Yue Xiaojing¹, Zhang Xiaoke¹, Bi Meixia³

1. Department of Laboratory Medicine, Jiaozuo Women's and Children's Hospital, Jiaozuo 454002, China;

2. Department of Neonatology, Jiaozuo Women's and Children's Hospital, Jiaozuo 454002, China;

3. Department of Laboratory Medicine, Jiaozuo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaozuo 454000, China

Abstract: **Objective** To explore the interaction between the polymorphism of human platelet antigens (HPA) and neonatal thrombocytopenia (NT), and to provide experimental basis for the study of the pathogenesis of NT. **Methods** A total of 105 patients with NT who were hospitalized in the Department of Neonatology (from January 2022 to October 2023) were included in the NT group, and 124 children with undiagnosed NT were included in the control group. Peripheral blood was collected and genotyping of HPA was performed via amplification refractory mutation system PCR (ARMS-PCR) and the specificity of the amplified products was analyzed by melting curve detection analysis with real time quantitative PCR. Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) software GMDR 0.7 was used to assess the risk of gene-gene interactions in NT for HPA systems. **Results** There were significant

基金项目: 河南省焦作市科技局科技计划项目(202154159)

* 通讯作者: 高润光, E-mail: 382859318@qq.com

differences in pregnancy complication incidence, neonatal asphyxia incidence and anti-platelet antibody positive rate between NT group and control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in gender, birth weight, gestational age, adverse pregnancy history, pulmonary infection, neonatal septicemia, hemorrhage, coagulation abnormality and neonatal jaundice between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the frequency distribution of HPA1-6, 15 pairs of alleles between NT group and control group (all $P > 0.05$). Among the HPA polymorphism 1-7 interaction models, the second-order (HPA-3, 15) model had the highest testing balance accuracy (0.7821) and the best CV consistency (10/10), which was statistically significant ($P = 0.001$). The third and fourth order models were second only to the second-order (HPA-3, 15), with a balanced test accuracy of 0.7695 and a cross validation consistency of 9/10, which was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The second, third and fourth order models were related to the occurrence of NT, and the second order model was the best model, suggesting a potential interaction between HPA-3 and HPA-15 in the occurrence of NT.

Key words: Neonatal thrombocytopenia; Human platelet antigens; Gene; Interaction

新生儿血小板减少症(neonatal thrombocytopenia, NT)是新生儿常见的血液系统疾病,总发病率约为3%~7.5%,入住新生儿重症医学科(neonatal intensive care unit, NICU)的新生儿发病率可达8%~22%^[1],多发于早产儿、低体重儿或母亲患有妊娠期疾病的足月儿,可致新生儿出血等一系列症状^[2-3]。血小板特异性抗原(human platelet antigen, HPA)存在于血小板膜糖蛋白上,参与血小板功能的发挥,有其独特的群体遗传多态性和免疫原性^[4]。迄今已经发现并鉴定出了41个抗原,其中HPA-1、2、3、4、5、6、15为双等位基因,其余29个为单个低频抗原,绝大多数为单核苷酸突变造成的氨基酸置换,HPA多态性也由此产生^[5]。HPA的多态性引起的同种抗体不仅是新生儿同种免疫性血小板减少症的主要病因,也是血小板相关疾病遗传易感的重要因素^[6]。国内关于NT的研究多集中在临床分析,是因为NT病因的复杂性及其多为新生儿常见疾病的并发症,如无重要脏器出血,临床更关注原发病的治疗。本研究探讨HPA基因多态性和交互作用与NT的关联,为深入认识HPA在NT发病中的作用提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2022年01月至2023年10月在焦作市妇幼保健院就诊的NT患者105例为NT组,同期未诊断为NT的患儿124例为对照组。收集患儿入院或血常规检测时的EDTA抗凝外周血,-80℃冰箱保

存。择期抽提全血DNA并-20℃冰箱保存。临床资料:患儿基本信息(胎龄、性别、出生体质量),母亲信息(既往生产史、是否有妊娠合并症、多胎情况),出生史(宫内窘迫、出生窒息、胎膜早破、羊水污染、脐带绕颈),并发症和治疗(是否出血、宫内感染、肺部感染、败血症、其它感染),呼吸机支持(有创或无创通气)。本研究经焦作市妇幼保健院医学伦理委员会论证并批准(审查编号:2021-KY-54-159)。

1.2 纳入和排除标准

NT组均符合NT诊断标准,对照组为同期足月或早产新生儿(伴或不伴其他疾病)。NT患者为早产儿、低体重儿、呼吸窘迫综合征及其它疾病,同期未诊断为NT的对照组患儿也选取患有相应疾病的NICU住院患儿。纳入标准:①外周血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;②发病日龄在出生后28d以内的新生儿;③病历资料完整。排除标准:家属拒绝配合者。本研究涉及的疾病诊断参照《实用新生儿学》第5版^[7],早产儿:孕周 ≥ 28 周至 < 37 周;极早产儿:孕周 ≥ 22 周至 < 28 周。新生儿窒息:胎儿娩出过程或娩出后各种原因引起的缺氧或呼吸循环障碍。新生儿败血症:各种病原体包括细菌、病毒、原虫等致病菌侵入新生儿血液循环引起的全身炎症反应。低体重儿和超低体重儿:出生体重低于2500g或低于1500g。

1.3 仪器和试剂

人全血DNA提取试剂盒(上海之江产品,货号Z-ME-0038),TB Green® Premix Ex Taq II PCR扩增

试剂(TaKaRa 公司产品,货号 RR820A),核酸提取仪(上海之江,型号 EX3600 Plus),实时荧光定量 PCR 仪(苏州雅睿 MA6000),血小板计数用全自动血细胞分析仪(SYSMEX XN1000),HPA 分型引物由武汉金开瑞生物工程公司合成,血小板抗体用固相凝集法检测(长春博德公司产品)。

1.4 HPA-1、2、3、4、5、6、15 基因分型

采集患儿外周血 1 mL,EDTA 抗凝,提取基因组 DNA,根据数据库和文献公布的 HPA-1、2、3、4、5、6、15 基因序列^[8],用扩增阻滞突变系统 PCR(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)法检测上述 HPA 基因型,熔解曲线法分析扩增产物特异性。所用引物见表 1。

1.5 统计学方法

用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。连续计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性数据用频数和率表示。满足正态分布和方差齐性的两组独立样本的定量资料比较用 *t* 检验,定性资料的组间比较采用卡方检验。基因计数法计算 HPA 基因型频率,采用卡方检验验证是否符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$ 为符合), $MP = 2ab(1-ab)$ (*a*、*b* 分别指 *a* 和 *b* 基因频率)。用多因子降维分析(generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR)软件 GMDR 0.7 评估 HPA 系统基因-基因交互作用在新生儿血小板减少中的风险。GMDR 分析结果中有均衡检验准确度(testing balance accuracy)和交叉验证一致性(CV consistency)

两个重要参数,均衡检验准确度是该模型将检验样本中的个体正确判断为高危或低危的比例,结果在 0.500~1.000 之间。交叉验证一致性是指所有可能性的交互模型在 10 次交叉验证的过程中被选为最佳模型的次数。最后选择交叉验证一致性和均衡检验准确度最高的模型作为最佳模型。交互作用模型图中一个格子代表一种交互组合,颜色越深组合风险越大,正向得分高,组合风险大。如果出现上述两个参数的最大值在两个作用模型中,根据统计简约法原则选择自变量数目最少的模型作为最佳模型^[9]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NT 患儿和对照组一般临床资料

两组患儿出生体质量、胎龄、入院诊断、并发症、CRP(C-reactive protein)、PLT(platelet)等临床和实验指标的比较,见表 2。

2.2 HPA 多态性在 NT 组和对照组中的分布

HPA1~6, 15 共七对等位基因位点频率分布结果显示:七对等位基因在 NT 组和对照组中分布频率差异无统计学意义,且均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),见表 3。

2.3 HPA 多态性在 NT 中的交互作用模型

HPA 多态性 1 阶-7 阶交互作用模型中第 2 阶(HPA3, 15)模型的均衡检验准确度(0.7821)最大,

表 1 ARMS 法 HPA 基因分型引物

HPA	上游引物	下游引物
HPA-1	a ACTTACAGGCCCTGCCTCT	GTGCAATCCTCTGGGGACT
	b ACTTACAGGCCCTGCCTCC	
HPA-2	a CCCCCAGGGCTCCTGAC	CCAGCGACGAAAATAGAGG
	b CCCCCAGGGCTCCTGAT	
HPA-3	GAAAGACCTGGGAAGGCGG	a GGGGGAGGGGCTGGGGA
		b GGGGGAGGGGCTGGGGC
HPA-4	a GCTGGCCACCCAGATGCG	GCTGTCTGGCGTCTGGAG
	b GCTGGCCACCCAGATGCA	
HPA-5	a GTCTACCTGTTTACTATCAAAG	TCTCATGGAAAATGGCAGTA
	b GTCTACCTGTTTACTATCAAAA	
HPA-6	a GACGAGTGCAGCCCCCG	GCGGACACAGGAGAAGTC
	b GACGAGTGCAGCCCCCA	
HPA-15	a CAAATTCTTGGTAAATCCTGG	GACCTTATGATGACCTATTC
	b CAAATTCTTGGTAAATCCTGT	

表2 NT组和对照组一般临床资料 [n(%)]

项目		NT组(n=105)	对照组(n=124)	χ^2/t 值	P
性别	男	54(51.40)	57(45.90)	0.68	0.245
	女	51(48.50)	67(63.80)		
出生体质量	<1 500 g	10(9.50)	15(14.30)	2.99	0.394
	1 500~2 500 g	48(45.70)	45(42.90)		
	2 500~4 000 g	40(38.00)	50(47.60)		
	>4 000 g	7(6.60)	14(13.30)		
胎龄	早产儿	38(36.20)	31(25.80)	3.38	0.066
	极早产儿	4(3.80)	1(0.80)	3.49	0.062
不良孕史		25(23.80)	35(33.30)	0.57	0.449
妊娠合并症		26(24.80)	6(4.80)	18.77	<0.001
新生儿窒息		28(26.70)	11(8.90)	12.74	<0.001
肺部感染		11(10.50)	5(4.00)	3.63	0.057
新生儿败血症		5(4.80)	1(0.80)	3.49	0.062
呼吸窘迫综合征		32(30.50)	21(16.90)	5.86	0.015
出血		5(4.70)	1(0.80)	3.49	0.062
凝血异常		4(3.80)	2(1.60)	1.08	0.300
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)		3.28 \pm 2.80	2.68 \pm 1.57	0.98	0.331
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)		52 \pm 16	164 \pm 52	9.98	<0.001
血小板抗体阳性		29(27.60)	11(8.90)	13.86	<0.001
新生儿黄疸		14(13.30)	11(10.40)	1.16	0.281

表3 HPA基因多态性在NT组和对照组中的分布

HPA	等位基因	等位基因数[n(%)]		χ^2	P	OR	95%CI	H-W平衡 P NT组/对照组	MP NT组/对照组
		NT组	对照组						
HPA-1	a	208(99.05)	245(98.8)	0.70	0.79	1.27	0.21~7.69	0.953/0.961	0.01/0.01
	b	2(0.95)	3(1.20)						
HPA-2	a	200(95.20)	234(94.40)	0.18	0.68	1.20	0.52~2.75	0.862/0.884	0.02/0.02
	b	10(4.80)	14(5.60)						
HPA-3	a	148(70.50)	173(69.80)	0.03	0.87	1.04	0.69~1.55	0.284/0.293	0.36/0.34
	b	62(29.50)	75(30.20)						
HPA-4	a	209(99.50)	246(99.20)	0.19	0.66	1.70	0.15~18.87	0.964/0.972	0.01/0.01
	b	1(0.50)	2(0.80)						
HPA-5	a	204(97.10)	239(96.40)	0.06	0.81	1.14	0.39~3.33	0.941/0.956	0.03/0.02
	b	6(2.90)	9(3.60)						
HPA-6	a	209(99.50)	246(99.20)	0.19	0.66	1.70	0.15~18.87	0.962/0.972	0.01/0.01
	b	1(0.50)	2(0.80)						
HPA-15	a	150(71.40)	174(70.20)	0.09	0.77	1.06	0.71~1.59	0.273/0.284	0.37/0.36
	b	60(28.60)	74(29.80)						

交叉验证一致性(10/10)最好,且有统计学意义($P=0.001$)。3、4阶模型次之,均衡检验准确度为0.7695,交叉验证一致性为9/10,有统计学意义($P<0.05$),表明这三个交互作用模型在NT组和对照组

间差异有统计学意义。见表4。

2.4 HPA系统基因-基因交互作用模型图

2阶[HPA-3 HPA-15]二因子交互作用模型图中,[HPA-3aaHPA-15aa]和[HPA-3abHPA-15ab]组

表 4 HPA 多态性在 NT 中的交互作用模型

交互作用模型	训练平衡准确度	均衡检验准确度	符号检验 P	交叉验证一致性
1 阶 HPA-15	0.5230	0.3569	0(P=1.000)	7/10
2 阶 HPA-3 HPA-15	0.7861	0.7821	10(P=0.001)	10/10
3 阶 HPA-2HPA-3HPA-15	0.7844	0.7695	10(P=0.001)	9/10
4 阶 HPA-1HPA-2HPA-3HPA-15	0.7844	0.7695	10(P=0.001)	9/10
5 阶 HPA-1HPA-2HPA-3HPA-4HPA-15	0.7415	0.5954	8(P=0.068)	10/10
6 阶 HPA-1HPA-2HPA-3HPA-4HPA-5HPA-15	0.6877	0.4877	8(P=0.079)	9/10
7 阶 HPA-1HPA-2HPA-3HPA-4HPA-5HPA-6HPA-15	0.6872	0.4485	8(P=0.089)	10/10

合的正向得分分别为 26.0 和 11.4, 见图 1。3 阶 [HPA-2 HPA-3 HPA-15] 三因子交互作用模型图中, [HPA - 2aaHPA - 3aaHPA - 15aa] 和 [HPA - 2aaHPA - 3abHPA - 15ab] 组合的正向得分分别为 20.6 和 10.8, 见图 2。4 阶 [HPA-1 HPA-2 HPA-3 HPA-15] 四因子交互作用模型图中, [HPA-1aaHPA-2aaHPA-3aaHPA - 15aa] 和 [HPA-1aaHPA-2abHPA-3aaHPA-15aa] 组合的正向得分为 20.6 和 5.4, 见图 3。

3 讨论

NT 是与多因素相关的复杂疾病, 应关注基因-基因、不同基因型携带者相应疾病间的相互作用^[10], 本研究中 NT 组与对照组 HPA 基因频率均符合 H-W 平衡, NT 组未见单个 HPA 基因频率分布异常, 表明单因素在 NT 中的影响弱。HPA 抗原所在的血小板膜糖蛋白是血小板与免疫系统发生联系的重要分子^[11], 本研究中 NT 组血小板抗体阳性率显著高于对照组 ($\chi^2=13.86, P<0.05$), 表明 HPA 系

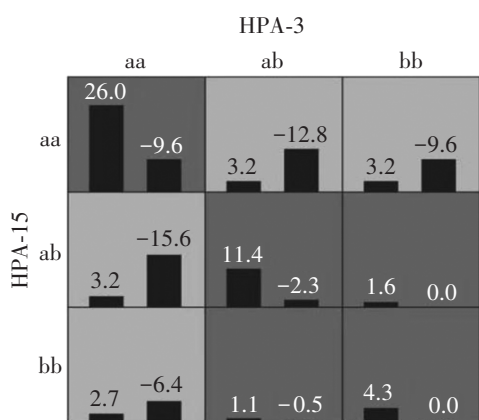


图 1 HPA-3 HPA-15 二因子交互作用模型图

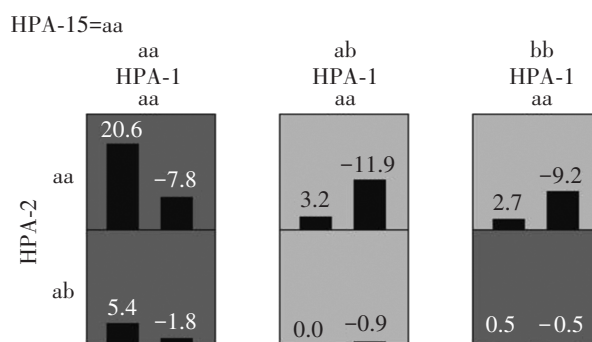


图 3 HPA-1 HPA-2 HPA-3 HPA-15 四因子交互作用模型图

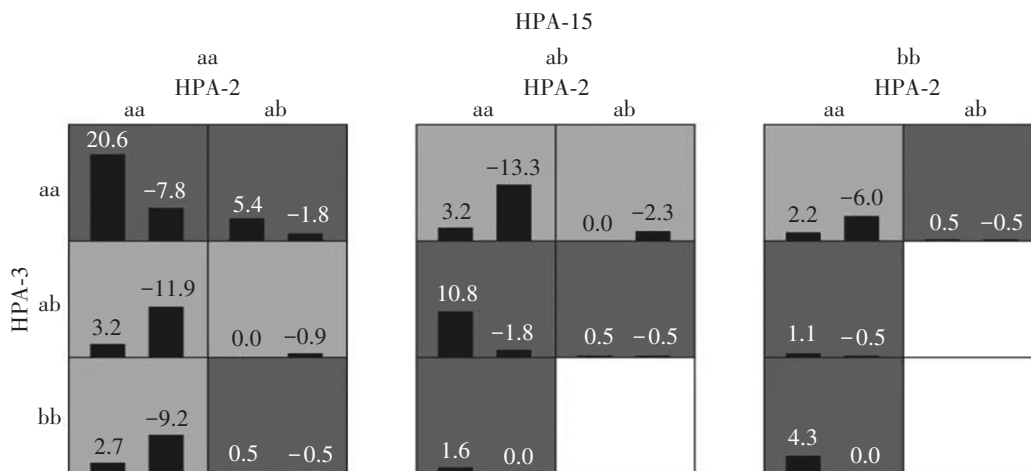


图 2 HPA-2 HPA-3 HPA-15 三因子交互作用模型图

统与NT密切相关,是探讨HPA交互作用与NT关联的依据。不同种族间由HPA相应抗体引起的免疫性血小板减少的发病率和抗体种类有很大不同^[12-13],因此应关注HPA多态性在NT中的作用。国内外研究集中在产妇和新生儿HPA特异抗体的筛查以期给出不同地区或种族常见的抗体种类^[14-15],而NT发生的分子机制研究较少。本研究探讨HPA基因多态性与NT的关系,用多因子降维分析(GMDR)软件评估HPA基因间交互作用与新生儿血小板减少症的关联。研究显示:七阶HPA基因交互作用模型中,2阶、3阶、4阶存在交互作用且与NT的发生密切相关,其中2阶模型的均衡检验准确度(0.7821)最高,交叉验证一致性(10/10)最大,表明HPA-3和HPA-15在NT的发生中存在交互作用。

新生儿期血小板功能是低反应性且骨髓代偿能力差,研究表明早产儿、低体重儿更容易发生血小板减少^[3],本研究中NT组和对照组的早产儿和低体重儿所占比例无统计学差异,说明早产和低体重并不是该病的独立危险因素,而HPA基因交互作用分析中发现:HPA-3和HPA-15在NT的发生中存在交互作用,两等位基因是aa和ab型时正负向得分分别为26.0/-9.6和11.4/-2.3。NT病因复杂,分子机制研究较多的是同种免疫所致的血小板减少,即胎儿/新生儿同种免疫性血小板减少症(fetal/neonatal allo-immunue thrombocytopenia, FNAIT),FNAIT是胎儿或新生儿携带与母亲不相容的HPA或人类白细胞I类抗原(HLA-I),母体产生的血小板抗体进入胎儿或新生儿体内引起的血小板免疫性破坏^[16],临床症状从无症状血小板减少至轻度皮肤出血或内脏出血,最严重者为首内出血,导致死亡或神经功能障碍^[17-18],高加索人群中80%的FNAIT由抗-HPA-1a抗体引起,日本以抗HPA-5b多见^[19],而FNAIT在我国的发病率和常见致病抗体的流行病学资料匮乏。本研究中NT组和对照组的HPA基因多态性结果与本地区类似研究无差异^[20],而HPA-3和HPA-15同为杂合型(交互作用正负向得分分别为:11.4、-2.3)的病例数与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),有研究表明血小板膜表面糖蛋白数量与NT和FNAIT的发生及血小板减少程度相关^[21],是否与复杂程度有关需进一步研究。HPA以糖蛋白的形式存在于血小板表面且在血小板表面表达量差异

很大,HPA-1所在的GPⅢa(CD61)表达量最大,HPA-5所在的GPⅠa/Ⅱa含量次之^[22]。除HPA-1a和HPA-5b外,没有相应的单克隆抗体,较难进行血清学鉴定,HPA分型主要是分子分型^[23-24]。鉴于HPA多态性的种族差异,各地区应有相应的HPA多态性资料,NT的流行病学资料不仅要有临床资料,也要有患儿及其父母的HPA分子分型。

本研究的局限性和下步研究方向:第一,NT病因复杂,发病机制可为血小板破坏增加、生成减少或两种机制共同存在,发病机制研究需要更大样本含量和合理的分类。本研究仅分NT组和对照组,下步研究可根据NT组中血小板数量分组,探讨NT患者HPA基因复杂程度与血小板数量的关系。第二,本研究NT组和对照组仅做了HPA分型的分析,未做HLA分型。虽然作为血小板独有的抗原系统HPA是NT和FNAIT研究的重点,但是也不能忽略HLA在NT中的作用。第三,本研究样本量小,有待更大样本量的研究验证。

结论:本研究是应用基因-基因交互作用模型对NT发病的分子机制研究的初步探讨。多因子降维分析的七阶HPA基因交互作用模型中,2阶、3阶、4阶存在交互作用且与NT的发生密切相关,其中2阶模型的均衡检验准确度(0.7821)最高,交叉验证一致性(10/10)最大,表明HPA-3和HPA-15在NT的发生中存在交互作用,为进一步研究HPA多态性在NT发病中的作用提供了实验依据。

作者贡献声明 高润光负责实验设计、数据统计分析和论文撰写;杨坤负责临床数据收集分析;李北、岳晓静、张晓科、毕美霞负责样本采集保存和检测分析

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gunnink S F, Vlug R, Fijnvandraat K, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome[J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(3): 387-395.
- [2] Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and allommune thrombocytopenia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(2): 120-127.
- [3] Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, et al. Neonatal thrombocytopenia—causes and outcomes following platelet transfusions[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(7): 1045-1052.

- [4] Wiedmeier SE, Henry E, SolaVisner MC, et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system [J]. *J Perinatol*, 2009, 29(3): 130-36.
- [5] Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(3): 441-446.
- [6] Kristine M, Christopher JP, Stacy D, et al. Clinical and laboratory predictors of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia [J]. *Transfusion*, 2022, 62(11): 2213-2222.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿科学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [8] 申卫东, 李丽兰, 廖燕, 等. 多重 PCR-SSP 技术应用于 HPA-1-17bw 基因分型研究和广西壮族人群 HPA 多态性的分布 [J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(1): 8-14.
- [9] 范伟, 沈超, 郭志荣. 基于模型的多因子降维方法在基因-基因/环境交互作用分析中的应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(11): 1305-1310.
- [10] Zhou E, Wang K, Guo Y. Research progress in neonatal alloimmune thrombocytopenia: A narrative review [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(6): 77-81.
- [11] Norton T, Newberry D, Jnah A. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: A concise review [J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(2): 115-121.
- [12] Jovanovic S, Lilic M, Vavic N, et al. Genotyping of eight platelet antigen system in Serbian blood donors: foundation for platelet apheresis registry [J]. *Transfus Med Hemother*, 2021, 48(4): 228-233.
- [13] 陈语嫣, 龚祖康, 林文珍. 中国地区汉族人类血小板抗原基因多态性研究 [J]. *基因学与应用生物学*, 2017, 36(2): 433-444.
- [14] 热娜古丽, 李玉娇, 居敏, 等. 孕妇血清 HPA-1a 抗体水平对新生儿血小板减少症的预测价值 [J]. *山东医学*, 2020, 60(26): 61-63.
- [15] 张军, 王彩莲, 陈丽, 等. 皖北地区 1025 例孕妇抗-HPA 抗体的初步研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(5): 611-617.
- [16] Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz. New developments in fetal and alloimmune thrombocytopenia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(2): 120-127.
- [17] Baker JM, Shehata N, Bussel J, et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review [J]. *J Perinatol*, 2019, 39(10): 1329-1339.
- [18] de Vos, T W, Porcelijn L, Hofstede-van Egmond S, et al. Clinical characteristics of human platelet antigen (HPA)-1a and HPA-5b alloimmunised pregnancies and the association between platelet HPA-5b antibodies and symptomatic fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(4): 595-603.
- [19] de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, et al. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(1): 102704.
- [20] 孙学兰, 杨志美, 张婧婧, 等. 豫北地区汉族无偿献血者血小板特异性抗原多态性研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(2): 602-606.
- [21] 江彤, 陈少峰, 孙晓荣, 等. GP II b/III a 在新生儿血小板减少症中的表达及临床意义 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(5): 488-493.
- [22] Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection [J]. *Vox Sang*, 2004, 87(Suppl 1): 82-86.
- [23] Barg A, Bonstein L. New horizons in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2023, 49(4): 402-408.
- [24] 孔小娇, 王红梅, 段生宝, 等. 血小板 HPA-3, HPA-15 基因分型微滴式数字 PCR 检测体系的构建 [J]. *中国输血杂志*, 2024, 37(1): 1-8.

(收稿日期: 2024-04-17)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)