

本书由菏泽市中医医院博士专项基金资助出版



医药学院 610212045020

张子彦 主编

# 遗传性 血液病学

YICHUANXING

XUEYEBINGXUE



科学技术文献出版社  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

本书由菏泽市中医医院博士专项基金资助



医药学院 610212045020

# 遗传性血液病学

主 编 张子彦



科学技术文献出版社  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

## 图书在版编目(CIP)数据

遗传性血液病学/张子彦主编. —北京:科学技术文献出版社,2012.6  
ISBN 978-7-5023-7045-9

I. ①遗… II. ①张… III. ①遗传病:血液病 IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 205921 号

## 遗传性血液病学

策划编辑:丁坤善 责任编辑:洪 雪 责任校对:赵文珍 责任出版:王杰馨

出 版 者 科学技术文献出版社  
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038  
编 务 部 (010)58882938,58882087(传真)  
发 行 部 (010)58882868,58882866(传真)  
邮 购 部 (010)58882873  
官 方 网 址 <http://www.stdp.com.cn>  
淘宝旗舰店 <http://stbook.taobao.com>  
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销  
印 刷 者 北京博泰印务有限责任公司  
版 次 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷  
开 本 787×1092 1/16 开  
字 数 468 千  
印 张 21  
书 号 ISBN 978-7-5023-7045-9  
定 价 65.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

# 前 言

近 10 余年来,随着分子生物学、遗传学、免疫学等基础医学的迅速发展,医学理论和临床诊断治疗手段日新月异,人们对血液系统疾病的认识日益丰富和深入。与遗传因素密切相关的遗传性血液疾病病种繁多,常见的如血友病、血红蛋白病等给人类带来巨大危害。一些新的遗传病不断被发现,对这些疾病的深入研究,给患者带来了福音。同时,对相关基因和蛋白功能的研究,也为其他疾病的诊断及治疗提供了资料。

随着我国人民生活水平的逐步提高和医学科学的飞速发展,人们的健康需求不断增加,各学科的相互交叉渗透与融合也日益明显。遗传性血液疾病不仅涉及血液学和医学遗传学,而且与分子生物学、免疫学、病理学、药理学、儿科学、计划生育学等学科密切相关。遗传性血液疾病的研究在我国也得到了重视,对许多遗传病的发病机制、诊断有了深入认识,许多医院建立了相关遗传病的诊疗中心和网站,遗传咨询和优生优育工作得到很大发展。但由于我国人口众多,相应的遗传性疾病患者数量也较多,虽然没有精确的统计学数据,但根据相关文献统计报道,有些少见的疾病实际上并不少见。相对而言,由于遗传病的种类繁多、遗传方式和表型不一,诊断及鉴别诊断困难,各级医院临床医师对这类疾病的认识程度不等,遗传性疾病的发病机制研究、诊断及治疗水平与国外相比,尚有一定差距。许多患者由于不能得到及时的诊断和治疗,错过最佳治疗时机,导致终身痛苦,给家庭和社会带来沉重负担,因此,加强对遗传性血液疾病的研究具有重大的社会意义。为此,本书参考国内外最新文献,系统地介绍了遗传性血液疾病,如红细胞系统、白细胞系统、原发性免疫缺陷、血小板及其他出凝血系统的遗传性疾病,内容主要包括发病机制、临床表现、诊断和治疗新进展等,为从事相关工作的人员提供参考。

由于科学飞速发展,编者水平所限,编著时间仓促,内容不妥错误之处还敬望读者提出,以便改进。

编 者

# 目 录

## 第一篇 遗传性红细胞系统疾病

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 第一章 造血功能异常所致贫血                  | 3  |
| 第一节 先天性再生障碍性贫血                  | 3  |
| 第二节 纯红细胞再生障碍性贫血                 | 8  |
| 第三节 先天性红细胞生成异常性贫血               | 11 |
| 第四节 先天性角化不良                     | 14 |
| 第五节 Pearson 综合征                 | 16 |
| 第二章 铁代谢异常所致贫血                   | 19 |
| 第一节 铁的代谢                        | 19 |
| 第二节 遗传性血色病                      | 21 |
| 第三节 遗传性二价金属转运体缺乏症               | 28 |
| 第四节 新生儿血色病                      | 28 |
| 第五节 遗传性无转铁蛋白血症                  | 28 |
| 第六节 非洲铁过多                       | 29 |
| 第七节 无铜蓝蛋白血症                     | 29 |
| 第八节 遗传性高铁蛋白血症/白内障综合征            | 30 |
| 第三章 DNA 合成障碍所致贫血                | 33 |
| 第一节 叶酸和维生素 B <sub>12</sub> 代谢异常 | 33 |
| 第二节 巨幼细胞性贫血                     | 35 |
| 第三节 Imerslund-Grasbeck 综合征      | 37 |
| 第四节 遗传性运钴胺素 I 缺乏症               | 37 |
| 第五节 遗传性运钴胺素 II 缺乏症              | 38 |
| 第六节 遗传性运钴胺素 III 缺乏症             | 38 |



|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 第七节 乳清酸尿症 .....                 | 38  |
| 第四章 遗传性红细胞膜疾病 .....             | 41  |
| 第一节 遗传性球形红细胞增多症 .....           | 44  |
| 第二节 遗传性椭圆形红细胞增多症 .....          | 49  |
| 第三节 东南亚卵圆形红细胞增多症 .....          | 51  |
| 第四节 刺状红细胞增多症 .....              | 52  |
| 第五节 口形红细胞增多症及相关疾病 .....         | 54  |
| 第五章 红细胞酶疾病 .....                | 57  |
| 第一节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 .....        | 60  |
| 第二节 丙酮酸激酶缺乏症 .....              | 67  |
| 第三节 嘧啶-5'-核苷酸酶缺乏症 .....         | 71  |
| 第四节 己糖激酶缺乏症 .....               | 72  |
| 第五节 葡萄糖磷酸异构酶缺乏症 .....           | 72  |
| 第六节 磷酸果糖激酶缺乏症 .....             | 73  |
| 第六章 珠蛋白合成异常的贫血 .....            | 75  |
| 第一节 血红蛋白病 .....                 | 75  |
| 第二节 地中海贫血 .....                 | 82  |
| 第七章 血红蛋白代谢异常疾病 .....            | 101 |
| 第一节 血红蛋白生物合成途径及其调节 .....        | 101 |
| 第二节 急性卟啉病 .....                 | 103 |
| 第三节 皮肤卟啉病 .....                 | 106 |
| 第四节 遗传性高铁血红蛋白血症 .....           | 109 |
| <b>第二篇 遗传性白细胞系统疾病</b>           |     |
| 第八章 中性粒细胞疾病 .....               | 115 |
| 第一节 May-Hegglin 异常 .....        | 115 |
| 第二节 Kostmann 综合征 .....          | 115 |
| 第三节 Shwachman-Diamond 综合征 ..... | 117 |
| 第四节 Alder-Reilly 异常 .....       | 119 |
| 第五节 髓过氧化物酶缺乏症 .....             | 119 |



## 第九章 单核吞噬细胞系统疾病..... 122

### 第一节 慢性肉芽肿病..... 122

### 第二节 Chediak-Higashi 综合征 ..... 124

## 第十章 原发性免疫缺陷病..... 128

### 第一节 总论..... 128

### 第二节 原发性体液免疫缺陷病..... 137

### 第三节 原发性 T 细胞免疫缺陷病 ..... 149

### 第四节 重症联合免疫缺陷病..... 156

### 第五节 其他免疫缺陷病..... 163

### 第六节 原发性补体缺陷..... 173

## 第十一章 脂质贮积病..... 182

### 第一节 戈谢病..... 182

### 第二节 Fabry 病 ..... 185

### 第三节 尼曼-皮克病 ..... 190

### 第四节 神经节苷脂贮积病..... 191

### 第五节 岩藻糖苷贮积病..... 194

### 第六节 Krabbe 病 ..... 195

### 第七节 异染性脑白质营养不良..... 196

### 第八节 Farber 病 ..... 198

### 第九节 Batten 病 ..... 198

## 第三篇 遗传性出血性疾病

## 第十二章 总论..... 207

### 第一节 凝血蛋白..... 207

### 第二节 血液凝固机制..... 209

### 第三节 抗凝系统..... 211

### 第四节 纤溶系统..... 212

## 第十三章 遗传性血管异常性出血性疾病..... 213

### 第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症..... 213

### 第二节 血管性血友病..... 218



|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第十四章 遗传性血小板疾病             | 227 |
| 第一节 血小板结构                 | 227 |
| 第二节 血小板酶与受体               | 229 |
| 第三节 血小板在止血过程中的作用          | 230 |
| 第四节 遗传性血小板疾病              | 231 |
| 第十五章 遗传性凝血因子缺陷性疾病         | 251 |
| 第一节 血友病 A                 | 251 |
| 第二节 血友病 B                 | 270 |
| 第三节 遗传性凝血酶原缺乏症            | 274 |
| 第四节 遗传性凝血因子 V 缺乏症         | 277 |
| 第五节 遗传性凝血因子 VII 缺乏症       | 278 |
| 第六节 遗传性凝血因子 X 缺乏症         | 279 |
| 第七节 遗传性凝血因子 XI 缺乏症        | 280 |
| 第八节 遗传性凝血因子 XIII 缺乏症      | 282 |
| 第九节 遗传性凝血因子 V 和 VIII 联合缺乏 | 283 |
| 第十节 依赖维生素 K 的凝血因子联合缺乏     | 284 |
| 第十一节 接触因子缺乏症              | 284 |
| 第十二节 纤维蛋白原异常症             | 286 |
| 第十六章 遗传性抗凝功能异常            | 293 |
| 第一节 遗传性抗凝血酶缺陷症            | 293 |
| 第二节 遗传性蛋白 C 缺陷症           | 296 |
| 第三节 遗传性蛋白 S 缺陷症           | 298 |
| 第四节 因子 V Leiden 突变        | 299 |
| 第五节 遗传性肝素辅因子 II 缺陷症       | 300 |
| 第六节 遗传性异常纤溶酶原血症           | 301 |
| 第七节 $\alpha_2$ 纤溶酶抑制物缺陷症  | 301 |
| 第八节 凝血酶调节蛋白缺陷症            | 302 |
| 第九节 纤溶酶原激活物抑制剂-1 缺乏症      | 302 |
| 第十节 遗传性富组氨酸糖蛋白增多症         | 303 |
| 第十一节 高同型半胱氨酸血症            | 303 |
| 第十七章 先天性血栓性血小板减少性紫癜       | 307 |
| 附录                        | 313 |

# 第一篇

遗传性红细胞系统疾病





## 第一章

# 造血功能异常所致贫血

## 第一节 先天性再生障碍性贫血

先天性再生障碍性贫血又称范可尼贫血(Fanconi anemia, FA),是肾脏近端小管非选择性功能缺陷性疾病。该综合征由 Fanconi 1927 年首次报告。目前报道病例已超过 1000 例,国内先后报道 20 余例。发病无种族或地区差异,一家中可见兄弟姐妹多人发病。

### 【遗传基础】

1. 遗传异质性和互补群 利用体细胞融合杂交技术和 FA 细胞对交联剂异常敏感的特征研究 FA 的遗传异质性,称互补分析(complementation assay)。将来源于不同 FA 患者的 EB 病毒活化的 B 淋巴细胞系融合杂交,检查杂交细胞的 FA 样缺陷。如果杂交细胞这一缺陷得到纠正,称为互补,代表两株 FA 细胞存在不同的基因缺陷,属于不同互补群。如果杂交细胞这一缺陷不能被纠正,称为不互补,代表两株 FA 细胞存在相同基因缺陷,属于同一互补群。通过互补分析发现,FA 有 8 个互补群,分别为:FA-A、FA-B、FA-C、FA-D1、FA-D2、FA-E、FA-F、FA-G。

2. FA 基因 FA 的不同互补群可能代表不同的基因,其中的 6 种基因:FANCC(Fanconi anemia, complementation group C)、FANCA、FANCD、FANCE、FANCF、FANCG 已被克隆。

(1) FANCC: FANCC 是第一个被识别和克隆的基因,位于染色体 9q22.3, cDNA 长约 2.3kb,含 14 个外显子,编码一个含有 558 个氨基酸的蛋白质。FANCC 的 mRNA 不受 DNA 交联剂和氧化剂的影响,因此持续广泛表达,而 FANCC 在蛋白水平受细胞周期调控。FANCC 蛋白质主要位于细胞浆中。将 FACA 蛋白质导入核内反而使 FANCC 蛋白质失去了纠正 FANCC 细胞缺陷的功能,说明其位于胞浆是 FANCC 发挥作用所必需的。过表达 L544P 突变的 FANCC 蛋白质可使正常细胞呈 FA 细胞特征,提示胞浆中有 FANCC 结合蛋白,免疫沉淀 FANCC 蛋白质也支持此观点。FAC 反义寡核苷酸也可使正常的细胞呈 FA 样表现,提示 FANCC 有保护细胞免受烷化剂和交联剂损害的功能。突变方式有框移突变



(frameshift mutation)、剪接位点突变(splice site mutation)、错义突变(missense mutation)、链终止突变(chain termination mutation)等,分布于不同的 DNA 区域。目前发现的突变有 LEU554PRO; ARG185TER; IVS4, A-T, +4; GLN13TER; ARG548TER; 1-bp INS, 1806A; 1-bp DEL, 322G; LEU496ARG。含有 IVS4 或外显子 14 突变的患者造血系统发生异常和发展为 AML 的年龄均比较早,平均分别为 10.8 岁和 15.9 岁。

(2)FANCA: FANCA 基因位于染色体 16q24.3, cDNA 长约 5.4kb, 开放阅读框架为 4348bp, 含 43 个外显子, 编码一个有 1455 个氨基酸的蛋白质, 其结构不同于任何已知的蛋白质。Northern 杂交分析表明, FANCA mRNA 在不同组织细胞内表达水平不同。在小鼠胚胎发育阶段, FANCA mRNA 广泛表达于组织, 但某些 FANCC 表达组织(如胃肠)却不表达。目前发现的突变以缺失为主, 有 274-bp DEL; 4-bp DEL, NT1155; 156-bp DEL, NT1515; 113-bp DEL, NT938; 1-NT DEL, 1615G; 1-NT DEL, 3559G; EX12-31DEL; 1-bp DEL, 1609T; TRP171TER; 5-bp DEL, NT3720 等。

(3)FANCG: FANCG 基因位于染色体 9p13, cDNA 长度约 2.5kb, 开放阅读框架为 1869bp, 编码相对分子量为 70kD 的蛋白质。FANCG 对烷化剂和紫外线不敏感, 而对博来霉素(bleomycin)异常敏感, 所以 FANCG 细胞缺陷受其影响。目前发现的突变以插入和缺失为主, 有 GLU105TER; IVS13, G-C, -1; IVS3, G-C, +1; GLN356TER; IVS8AS, A-G, -2; IVS11DS, G-C, +1; 10-bp DEL, NT1794; 7-bp DEL 等。

(4)FANCF: FANCF 基因位于染色体 11p15, 编码一个有 374 个氨基酸的蛋白质, 其蛋白功能尚不清楚。目前发现的突变有核苷酸 230~252 位 23bp 缺失, 349~395 位 47bp 缺失, 484~485 位 2bp 缺失, 及 GLN6TER; TYR109TER 等。

(5)FANCE: FANCE 基因位于染色体 6p22-p21, 编码一个有 536 个氨基酸的蛋白质, 具有 2 个核定位信号, 功能尚不清楚。目前发现的突变有 GLN119TER; ARG141TER; IVS5AS, G-A, -8。

(6)FANCD2: FANCD2 基因位于染色体 3p25.3, 长度约 200kb。研究人员对 4 种 FA-D 细胞系进行突变扫描发现, 相同突变存在于两种细胞系, 在另外两种细胞系内不存在。把具有突变特征的 FANCD 基因命名为 FANCD2, 其他为 FANCD1。FANCD2 基因位于染色体 3p25.3, 编码一个有 1451 个氨基酸的蛋白质, 与其他已知蛋白质无同源性。FANCD2 有一个核定位信号, 但不同于其他 FA 基因, FANCD2 在低等原核生物中也有高度同源。目前发现的突变有 ARG1236HIS; SER126GLY AND 13-bp INS; ARG302TRP; GLN320TER; EX17 DEL。FANCD1 基因位于染色体 13q12.3。

### 【发病机制】

FA 的发生是一个复杂的病理过程, FA 细胞内氧代谢异常和 DNA 损伤识别或修复缺陷是 FA 发生的关键。由于 DNA 的异常启动了相关的病理机制: ①DNA 交联修复缺陷; ②细胞周期调控异常; ③对凋亡反应的异常等多方面。

1. DNA 交联修复缺陷 FA 细胞对能产生链内和链间交联的双功能交联剂, 如丝裂霉素



C(mitomycin C, MMC)、二环氧丁烷(diepoxybutane, DEB)、氮芥、环磷酰胺、顺铂等敏感。链内交联可阻断 DNA 复制、RNA 转录,从而影响细胞生存和功能。FA 细胞经双功能交联剂作用后可出现特异的细胞缺陷,如染色体畸变(断裂和重排)、细胞周期转换延迟和  $G_2$  期停滞(导致细胞 DNA 合成减少)、细胞死亡。

2. 细胞周期调控异常  $G_2$  期停滞/延长为 FA 细胞的基本特征, $G_2$  期细胞聚积不仅发生在人第一个细胞周期中,也可发生于人第二、第三细胞周期中。这一现象为氧代谢缺陷致 DNA 损伤或分裂原诱发 DNA 断裂的结果,而不是原发的细胞学障碍;另外,MMC 等也可引起 FA 成纤维细胞  $G_2$  期停滞。FA 细胞的氧超敏性, $G_2$  期染色质放射敏感性、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)过度产生等均与  $G_2$  期停滞/延长有关。

(1)FA 细胞对氧的超敏性:FA 细胞表现出对氧的异常敏感性,表现在以下几方面:

1)FA 细胞生长和环境氧浓度有关:体外在 20% 的氧浓度环境下生长很差,而在 5% 的氧浓度下生长良好。

2)染色体断裂和氧分压有直接相关性:氧分压越高,染色体越容易断裂。

3)8-羟基-2-脱氧鸟嘌呤(8-hydroxy-2'-desoxyguanosine, 8-OHdG)形成是 DNA 氧化损伤较敏感的生物标记,FA 患者尿中 8-OHdG 明显增加。

4)致突变研究中,氧依赖性 FA 细胞突变增加。除基因组 DNA 外,线粒体 DNA 与 FA 细胞的氧化敏感性有关(线粒体内含约 1% 的 DNA)。

FA 的氧敏感性涉及控制氧反应产物(reactive oxygen species, ROS)过度产生的复杂系统或耐受氧诱导损害的能力,FA 细胞可通过抗氧化剂的作用来保护自己不受 DEB 损伤。目前已证明这些变化均为继发的结果,而非原发的突变 FA 基因的作用。除线粒体外,细胞内产生 ROS 很大程度上是由于细胞色素 P450 酶系统;FAC 蛋白可直接与 P450 还原酶结合,这一复合物涉及 FAC 的氨基末端区和 P450 还原酶的胞内区、膜近端区。另外, P450 的抑制可以减少 FA 细胞染色体断裂。

(2)放射敏感性:FA 成纤维细胞和淋巴细胞对电离辐射并无超敏性,而  $G_2$  期 FA 造血细胞受放射后染色体畸变增加。

3. 凋亡反应异常 FA 患者的许多特征提示细胞易衰老,对凋亡敏感。体外培养的 FA 成纤维细胞超微结构研究显示许多异常,如多核、核碎裂、染色质分布不规则、核染色质间桥等,随传代增加,FA 成纤维细胞丧失了交联 DNA 修复的能力。由于基因组的不稳定或改变,细胞出现衰老的表现。细胞周期停滞和增生活性的丧失是衰老的 FA 成纤维细胞的标志。由于 DNA 修复减弱及其高突变性导致部分细胞突变,使这部分细胞逃脱衰老,成为肿瘤发生的前提。FA 细胞凋亡存在量和质的异常,常常不能成功地启动凋亡,而是死于流产的凋亡和(或)坏死。

FA 细胞凋亡机制较复杂,可能有:①FA 细胞凋亡是氧化刺激或 DNA 损伤的继发反应,在双功能交联剂(如顺铂)诱导的  $G_2$  期停滞和细胞死亡的过程中均涉及凋亡;②FA 细胞对于干扰素的超敏性是凋亡增加、干细胞消耗的另一种机制,其中涉及 TNF 及 TNFR(TNF 受体)家族的许多成员;③FA 细胞端粒缩短加速是细胞衰老、凋亡的另一机制;④FA 细胞凋亡可能与抗凋



亡基因 bcl-2 无关,在 FA 原始淋巴细胞中 bcl-2 表达水平无明显异常;⑤p53 抑癌基因的参与。

4. FA 造血和细胞生长因子 体外长期培养证明,FA 骨髓前体细胞存在增殖和分化的能力,但这些长期培养始动细胞较健康人减少。因此,FA 患者的造血缺陷不仅仅是干细胞池缩小,还可能成熟、分化障碍。患者血和骨髓单个核细胞在体外生成爆式红系集落形成单位(burst forming unit-erythroid, BFU-E)、红细胞克隆形成单位(erythroid colony-forming units, CFU-E)的情况可分为 6 种:①无红系祖细胞生长,骨髓增生重度减低;②仅 BFU-E 不生长,骨髓增生重度减低;③BFU-E 减少,骨髓增生减低或重度减低;④CFU-E 和 BFU-E 均低于正常,骨髓增生减低;⑤BFU-E 稍减少;⑥BFU-E 和 CFU-E 正常或稍减少。

体内及体外培养均观察到 FA 患者细胞因子产生的异常。

(1)TNF- $\alpha$  过度产生,这是一种对 DNA 损伤的应激反应。

(2)在体外,FA 祖细胞对于干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ )具有超敏性。FA-C 细胞表达 Fas 基因和干扰素应答因子(interferon response factor 1, IRF-1)(均为 IFN- $\gamma$  诱导凋亡的效应基因)的比例明显高于正常细胞;这样 Fas 途径在较低的 IFN- $\gamma$  水平下即可启动,IFN- $\gamma$  对 FA 细胞的作用可通过阻断 Fas 抗体来去除。黏病毒抗性蛋白 A(myxovirus resistance protein A, MxA)是胞浆内具有明显抗病毒作用的 GTP 酶,是一种 IFN 诱导基因,IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  均可诱导其产生。已证明 MxA 在 FA-A、FA-B、FA-C、FA-D 细胞系中均为活化状态,遗传学纠正的 FA-C 细胞该基因被抑制;而 FA 细胞并不表达其他 IFN 诱导基因,说明 FA 细胞对 IFN- $\gamma$  超敏的现象为原发性的。ROS 和 TNF- $\alpha$  可诱导 IFN- $\alpha$  产生。

(3)FA-A 和 FA-D 原始淋巴细胞和成纤维细胞白介素 6(interleukin 6, IL 6)产生减少。

## 【临床表现】

FA 为常染色体隐性遗传疾病,多数于 5~10 岁发病,发病率为  $(1\sim3)/10^7$ ,基因携带率为  $1/3000$ ,男:女=1.5:1,临床表现主要包括骨髓衰竭、各种发育异常及肿瘤易感性。

1. 骨髓衰竭 98% 的患者 40 岁以前出现血液学异常,38% 的患者以血小板减少发病(随访 20 年后有 84% 的患者发展为全血细胞减少),53% 的患者以全血细胞减少发病,少部分患者以贫血、中性粒细胞减少发病。部分患者发病时即为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)或急性白血病,尤其是急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)。

贫血多为大细胞性或正细胞性,外周血象显示全血细胞减少,网织红细胞减少,血中偶见幼稚红细胞或幼稚粒细胞。部分患者红细胞寿命缩短,血红蛋白 F(HbF)增高。骨髓象类似于获得性再障:增生低下、脂肪化、造血细胞减少、非造血细胞增多。

根据血液学特点及治疗反应将 FA 分为 6 个临床亚型:①重型再生障碍性贫血,依赖输血,雄激素无效或未接受雄激素治疗;②重型再生障碍性贫血,依赖输血,正接受雄激素治疗,但疗效不佳;③中、重度再生障碍性贫血,不依赖输血,雄激素治疗有效;④中、重度再生障碍性贫血,不依赖输血,未接受雄激素治疗或雄激素治疗无效;⑤有骨髓衰竭的特征,如轻度贫血、粒细胞减少、血小板减少,大红细胞, HbF 增高,病情稳定,不需输血和雄激素治疗;⑥血象正常, HbF 正常或轻度异常,不需输血和雄激素治疗。



2. 各种发育异常 患者发育较差,多合并显著的多发性先天畸形,如皮肤色素沉着,肾和脾脏萎缩,拇指或桡骨不发育、缺如或多指,生殖系统发育不全(女性月经来潮较晚,月经不规则,绝经早,妇科肿瘤多;男性性腺、尿道发育不全),小头颅,小眼球,智力多低下。

3. 有发生 MDS 或 AML 的倾向 就诊时约 13% 的患者为 MDS 或 AML,40 岁之前发生 MDS 或 AML 的危险性为 52%,有克隆性细胞遗传学异常的患者转变为 MDS 或 AML 的危险性明显高于染色体核型正常者(35%:3%)。FA 患者发生实体瘤的危险性随年龄增大而增加,实体瘤异质性很大,最常累及女性生殖系统或胃肠道。因此,FA 常被划分为遗传性的癌前综合征。

### 【治疗】

治疗方案包括药物治疗、造血干细胞移植和基因治疗。

1. 药物治疗 主要针对血液学改变以及危及生命的各种并发症。骨髓发生再生障碍的治疗主要是雄激素和支持治疗,约 50% 的患者雄激素治疗有效,有效时间为几个月至 20 年不等。治疗是否有效与骨髓状况有关,骨髓仍有造血功能或中度全血细胞减少者往往有效。大多数患者需要连续用药,少部分患者治疗有效,停药后仍可维持疗效。但由于 FA 是一种先天性遗传病,因而疗效难以持久,不能根治本病。近年来,造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF),如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)的应用取得满意效果。

2. 骨髓移植 骨髓移植是目前治愈 FA 的唯一手段,包括同基因骨髓移植、异基因骨髓移植和无关供者骨髓移植。出现全血细胞减少、需雄激素治疗或输血维持者应选择异基因骨髓移植。有健康 HLA 相合的同胞供者采用异基因骨髓移植,两年生存率可达 66%;无同胞供者,可选择 HLA 相合的无关供者,与免疫缺陷性疾病相比,无关供者移植效果差,长期生存率低。

由于常规的移植前预处理对 FA 来说毒性太大,死亡率很高,所以一般采用剂量较低的预处理方案。由于 FA 细胞对烷化剂极度敏感,行骨髓移植预处理时若选用烷化剂(如环磷酰胺)可减少剂量,仍可获得造血重建和长期生存。

3. 基因治疗 FA 相关基因的克隆使基因治疗成为可能。目前 FA 基因治疗主要是在体外将正常的 FA 基因导入患者的造血干/祖细胞,然后回输给患者,从而纠正患者的遗传缺陷。体外用逆转录载体将正常的 FANCC 基因导入 FANCC 患者的造血干/祖细胞中,结果纠正了患者造血细胞对 MMC 的高敏性,并发现纠正了的 FANCC 造血细胞具有生长和扩增优势,使正常细胞逐步替代有缺陷的造血细胞,从而促使造血恢复。

4. 其他 FA 继发的白血病多为 AML,治疗困难,预后差。由于 DNA 修复缺陷,对化疗敏感性增加,因此化疗相关毒性增加,化疗剂量应相对减少。抗氧化剂治疗亦有报道。

(晏春根)



## 第二节 纯红细胞再生障碍性贫血

纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)是一组以骨髓红系造血障碍,外周血网织红细胞和成熟红细胞减少为特征性疾病。白细胞和巨核细胞系统则基本正常。临床上可分为先天性 PRCA 和获得性 PRCA。后者又可分为获得性一过性 PRCA(或称急性造血功能停滞)和获得性持续性 PRCA(或称慢性获得性 PRCA)。以下介绍先天性 PRCA。

先天性纯红细胞再生障碍性贫血又称 Diamond-Blackfan 贫血(Diamond-Blackfan anemia, DBA),为一种以选择性红系再生障碍和先天畸形为特征的遗传性疾病,于 1938 年首次由 Diamond 和 Blackfan 报道,迄今报道的病例数已超过 480 例。

### 【发病机制】

本病发病机制不明。在体外培养中,DBA 患者骨髓红系祖细胞(BFU-E 及 CFU-E)显著减少或缺如,红系祖细胞有内在性质的异常,对多种调控红系祖细胞分化与增殖的造血细胞生长因子(hematopoietic growth factors, HGF)反应性降低。有的 DBA 患者发生白细胞和(或)血小板减少及白血病。有学者对 28 名抗糖皮质激素的 DBA 患者进行了 13 年的治疗随访,检测外周血细胞计数及骨髓检查和活检,并进行了长期培养起始细胞(long-term culture-initiating cell, LTC-IC),分析测定发现 75% 的患者发生中、重度全面的骨髓造血不良,克隆形成细胞的产生明显减少,提示严重而顽固的 DBA 患者的缺陷不仅局限于红系造血,也可能存在三系造血不良。

DBA 患者促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)与促红细胞生成素受体(EPO-R)基因表达及其蛋白质结构均无异常,亦不存在抗 EPO-R 抗体,但尚不能完全除外 DBA 存在 EPO 与 EPO-R 结合后信号传递异常。与同等贫血程度的其他良性贫血(如缺铁性贫血等)患者比较,DBA 患者血清 EPO 水平升高更为显著,此变化对于保护体内残存的红系祖细胞避免过多过快凋亡可能具有重要的生理意义。在体外,SCF 能增加 DBA 患者红系祖细胞集落的形成,但对编码干细胞因子(stem cell factor, SCF)及其受体 c-kit 基因的研究没有发现明显的分子学异常。上述研究结果提示,可能存在细胞内信号传导途径或红系分化早期起作用的传递分子缺陷,这与体外 EPO 缺乏时红系祖细胞凋亡增多的结果是一致的。

最近发现了一系列与调控红系造血祖细胞定向分化与增殖的相关基因,如干细胞白血病(stem cell leukemia, SCL)基因及 GATA 基因等。SCL 蛋白与 E 蛋白均含有特征性碱性-螺旋-环-螺旋(basic-helix-loop-helix, bHLH)结构,二者通过与 Id2 蛋白结合形成异源二聚体而发挥红系造血调控作用。目前研究证实,DBA 患者并不存在 SCL 基因与 GATA 基因表达及其蛋白产物结构异常,但 E 蛋白表达显著低下,而 SCF 体外可以纠正这一缺陷,这从分子水平上揭示 SCF 可能通过促进 SCF/E 蛋白异源二聚体形成而发挥其刺激 DBA 红系造血作用。E 蛋白异常与 DBA 红系造血缺陷间的关系有待更进一步研究。研究也发现,另一个早期起作用的红系生长因子 IL-9 加入到 SCF、IL-3 及 EPO 中,能明显增加对 SCF 有反应的 DBA 患者



体外 BFU-E 的生长,但单独加入 IL-9 没有反应,因此 IL-9 可能协同 SCF 起作用。

部分患者对糖皮质激素治疗有反应,提示可能存在免疫学异常,研究发现可溶性 Fas 配体 (sFasL) 在大部分 DBA 患者增高,可能在某种特定条件下细胞毒细胞通过 Fas 介导途径杀伤红系细胞,而导致血清 sFasL 增高,提示 DBA 患者细胞毒细胞处于激活状态,其原因尚不清楚。

近来发现约 25% 的 DBA 患者存在核糖体蛋白 S19 (ribosomal protein S19, RPS19) 基因突变,其余 2% 的患者存在 RPS24 基因突变,命名为 DBA3,在染色体 8p23.3-p22 存在另一个突变,命名为 DBA2。RPS19 基因定位于染色体 19q13.2,长 11kb,含有 6 个外显子,目前发现的突变有 ARG94TER; ARG62TRP; TRP33TER; ARG84TER; 1-BP DEL, 329G; LEU45GLN AND 2-BP INS, 160CT; VAL15PHE; THR55MET; GLY127GLN。RPS24 基因定位于染色体 10q22-q23,目前发现的突变有 GLN106TER, ARG16TER, 内含子 1 与外显子 2 交界区的插入/缺失突变。

### 【临床表现】

DBA 为罕见病,35% 的患儿出生时即表现有贫血,90% 以上的患儿在 1 岁以内确诊。婴幼儿患者一般不伴有外周血白细胞和血小板减少,但随着年龄增长,少数患者可呈现不同程度的白细胞和(或)血小板减少。其他的症状包括发育不良、顽固性腹泻、厌食,出生时低体重或早产,40% 以上的患者合并先天畸形,如拇指畸形(半脱位、两叉、三指节畸形、鱼际扁平伴有或不伴有桡动脉搏动缺失)、颜面部畸形(腭裂或高弓形腭、眼距过宽伴鼻梁扁平、斜视、上睑下垂、白内障)、泌尿生殖器官畸形或多器官畸形。畸形的发生及严重程度无性别差异。半数以上患者胎儿血红蛋白水平增高,平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV) 高于正常值。DBA 患者易并发恶性肿瘤,如急性白血病、恶性淋巴瘤等。

### 【诊断与鉴别诊断】

DBA 患者骨髓增生良好但红系细胞显著减少甚至缺如,部分患者有巨幼样变,其他骨髓细胞系无异常。红细胞寿命正常,血红蛋白 F 增高,红细胞 i 抗原增加,腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA) 活力增高,胎儿型酶增多,血清 EPO 含量增高,尿中 EPO 排出量亦增加,且多于其他贫血,血清铁及血清铁饱和度增加,血胆红素和粪胆原排泄正常。

诊断标准:①出生 1 岁以内即出现正细胞性(或大细胞性)正色素性贫血;②网织红细胞计数减少;③骨髓增生活跃,伴选择性红系前体细胞明显减少;④白细胞计数正常或稍降低;⑤血小板数正常或稍增高。

典型病例不难诊断,应注意与 FA、慢性溶血性贫血并发 B19 微小病毒感染、Pearson 综合征及软骨-毛发发育不良综合征(cartilage-hair hypoplasia syndrome)相鉴别,其中 DBA 与 FA 鉴别诊断尤为重要(表 1-1)。

