RPL35A 基因突变相关先天性纯红细胞再生障碍性贫血诊治研究

秦雪艳，谢晓恬*
（同济大学附属同济医院儿科，上海 200065）

摘要：目的 探讨儿童核糖体蛋白 L35A（ribosomal protein L35A，*RPL35A*）基因突变所致先天性纯红细胞再生障碍性贫血（Diamond-Blackfan anemia，DBA）（*RPL35A*-DBA）的临床表现及基因型特征。**方法** 收集近 15 年国内外既往资料基本完整的儿童 *RPL35A*-DBA 相关文献，归纳、比较和分析其中病例的临床表现、基因测序结果及药物疗效等特征。**结果** 共收集儿童 *RPL35A*-DBA 病例资料 50 例。统计分析儿童 *RPL35A*-DBA 主要特征为：①年龄、性别：90% 的病例 1 岁以内起病，中位发病年龄为 3 个月；诊断年龄较滞后，平均为 2 周岁；男女发病率无显著差异（$P > 0.05$）。②造血系统病变：主要表现为中重度贫血，54%（27/50）依赖输血，且多数（68%，34/50）伴粒细胞减少，而血小板水平均正常。③基因突变：大缺失型（$n = 22$）较非大缺失型（$n = 28$）表型更严重，造血系统异常、免疫缺陷、智力障碍、颅面畸形及骨骼发育不良等发生率显著增高（$P < 0.05$）。④药物治疗：主要治疗药物为糖皮质激素（glucocorticoid，GC），并需酌情予成分输血结合祛铁疗法，必要时需行异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）。**结论** *RPL35A*-DBA 多于患儿生后早期起病，基因缺失程度与临床表现严重程度密切相关。对于部分病例，GC 疗效显著，但需最低维持剂量，严重者需行 allo-HSCT。对 *RPL35A*-DBA 可疑病例，应及时进行基因检测，有助早期明确诊断和进行有效临床干预。

关键词：核糖体蛋白 L35A 基因突变；先天性纯红细胞再生障碍性贫血；先天性骨髓衰竭性疾病；早期诊治；药物治疗
中图分类号：R725.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）07-0763-006
引用：秦雪艳，谢晓恬. *RPL35A*基因突变相关先天性纯红细胞再生障碍性贫血诊治研究[J]. 世界临床药物，2024，45（7）：763-768. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.011

A study on the diagnosis and treatment of Diamond-Blackfan anemia associated with *RPL35A* gene mutation

QIN Xueyan, XIE Xiaotian*
（*Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical manifestations and genotype characteristics of Diamond-Blackfan anemia（DBA）caused by mutations in the ribosomal protein L35A（*RPL35A*）gene（*RPL35A*-DBA）in children. ***Method*** Relevant literature on pediatric *RPL35A*-DBA with relatively complete data in the past 15 years at home and abroad was collected to summarize, compare, and analyze the clinical manifestations, gene sequencing results, and drug efficacy of these cases. ***Result*** A total of 50 cases of *RPL35A*-DBA in children were collected. The main characteristics of pediatric *RPL35A*-DBA were as follows. Age and gender: 90% of cases started within 1 year old, with a median onset age of 3 months. The diagnosis age was relatively late, with an average of 2 years old. There was no significant difference in the incidence rate between men and women（$P>0.05$）. Hematopoietic disorders: the main manifestation was moderate to severe anemia, with 54%（27/50）relied on blood transfusion, and most（68%, 34/50）accompanied by granulocytopenia, while platelet levels were normal. Gene mutation: the phenotype of the large deletion type（$n=22$）was more severe than

收稿日期：2024-06-01
作者简介：秦雪艳，硕士，主治医师，研究方向：儿童血液肿瘤。
通信作者：谢晓恬，教授，博士生导师，主任医师，研究方向：儿童血液肿瘤。

that of the non-large deletion type (n=28), and the incidence of hematopoietic system abnormalities, immune deficiency, intellectual disability, craniofacial deformity, and skeletal dysplasia were significantly increased (P<0.05). Drug therapy: the main treatment drug was glucocorticoid (GC), and component blood transfusion combined with iron removal therapy should be given as appropriate. If necessary, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) should be performed. ***Conclusion*** *RPL35A*-DBA is more common in children with early onset after birth, and the degree of gene deficiency is closely related to the severity of clinical manifestations. For some cases, GC is effective, but the minimum maintenance dose is required, and allo-HSCT should be performed for severe cases. For suspected cases of *RPL35A*-DBA, timely genetic testing should be conducted to aid in early diagnosis and effective clinical intervention.

Key words: ribosomal protein L35A gene mutation; Diamond-Blackfan anemia; congenital bone marrow failure disease; early diagnosis and treatment; medication

先天性纯红细胞再生障碍性贫血（Diamond-Blackfan anemia，DBA）是一种以骨髓内红细胞（red blood cell，RBC）生成障碍为主要表现的、较罕见的先天性骨髓衰竭性疾病，患者多伴各类出生缺陷和继发恶性肿瘤倾向。研究显示，DBA 由核糖体蛋白（ribosomal protein，RP）相关基因的杂合等位基因变异所致[1—2]。虽然 DBA 存在显著临床表现异质性，但目前仍未明确显示基因突变类型与临床表型的相关性。

现收集、分析既往文献中 *RPL35A* 基因突变所致 DBA（*RPL35A*-DBA）患儿的临床资料，在归纳流行病学、造血系统损害、常见畸形及功能缺陷等先天异常发生率及其严重程度基础上，统计、对比并分析其基因缺失类型与临床表现严重程度相关性，以及药物疗效与临床要点等，旨在提高临床对儿童 *RPL35A*-DBA 的认识，提高早期诊断率，增强干预疗效，亦有助于开展病例家族等高危人群的针对性筛查，为促进 DBA 后续研究提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照第 6 届 Daniella Maria Arturi 国际年会专家共识 DBA 诊断标准[3—4]，要点如下。①主要诊断标准：a. 起病年龄＜ 1 岁；b. 纯大细胞性贫血，粒细胞、血小板（platelet，PLT）水平正常；c. 网织红细胞（reticulocyte，Ret）减少；d. 骨髓增生正常，而 RBC 绝对值减少。②主要支持标准：有经典型 DBA 致病基因突变阳性家族史。③次要支持标准：a. RBC 内腺苷脱氨酶活性升高；b. 有经典型 DBA 躯体畸形；c. 血红蛋白（hemoglobin，HB）水平升高；d. 合并存在其他先天性骨髓衰竭性疾病证据。

诊断层次及其判断条件为：①经典型 DBA：满足全部 4 条主要诊断标准。②非经典 DBA：相关基因突变和任意 1 条主要诊断标准，或具有阳性家族史和相关基因突变。③拟诊 DBA：满足 3 条主要诊断标准及阳性家族史，或同时满足 2 条主要诊断标准和 3 条次要诊断标准，或有阳性家族史并满足 3 条次要诊断标准。

1.2 循证研究

分别以“Diamond-Blackfan anemia”和“*RPL35A*”、“*RPL35A*”和“先天性纯红细胞再生障碍性贫血”为关键词，通过 PubMed、万方及中国知网等数据库，检索自 2010 年至今的儿童 *RPL35A*-DBA 相关研究，共计 27 篇。剔除重要信息缺失或重复报道后，余资料相对完整文献[5—10]6 篇，其中中英文各 3 篇。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件分析研究数据。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 P ＜ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 主要特征

归纳前述 50 例儿童 *RPL35A*-DBA 主要特征规律，详见表 1，其中重度贫血为 HB ＜ 60 g/L，中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count，ANC）减少为 ANC ＜ 1.5×10^9/L。

2.2 起病特征

①发病年龄：*RPL35A*-DBA 起病年龄较早，最早为出生时，范围为 0 ～ 60 个月，中位发病年龄为 3 个月，90% 的病例 1 岁以内起病。②首发症状：贫血所致面色苍白、精神萎靡以及喂养困难。③诊断年龄：明显滞后，范围为 3 个月～ 5 岁，平均 2 周岁。④性别分布：男性 22 例，女性 28 例，比例为 1 ： 1.27，无性别差异[11]。⑤种族分布：不同种族发病率相似。

2.3 遗传信息

与其他类型 DBA 相同，*RPL35A*-DBA 为常染色体显性遗传，但本组资料显示仅约 36%(18/50) 存在明显家族遗传史，而多数为散发病例 64%(32/50)。

RPL35A 基因突变可分为大缺失型（整个 *RPL35A* 基因缺失）及非大缺失型（包括基因缺失或框架内插入和删除，无义、错义、剪接位点以及小移码等）。本组资料包含大缺失型 22 例 (44%)、非大缺失型 28 例 (56%)；大缺失型仅见于欧美地区 (48%)，尚未见于亚洲地区；约 40% ～ 45%DBA 表现为常染色体显性遗传，偶见常染色体隐性遗传，但多数 (55% ～ 60%) 为散发病例[11—12]。

2.4 造血系统病变

①红系：主要表现为中重度贫血，HB 为 49(20 ～ 86) g/L。大细胞或正细胞正色素性贫血，Ret 明显减少，半数以上 (54%，27/50) 依赖输血。在大缺失型病例中，依赖输血和 ANC 减少者显著多于非大缺失型 (P ＜ 0.05)，见表 1。②多数伴粒细胞减少 (68%，34/50)，PLT 水平均在正常范围内。③骨髓检查典型表现为骨髓造血细胞增生正常，红系明显减少，粒细胞系和巨核细胞系增生正常，无病态造血。④演化趋势：1 例病例血栓栓塞斑块导致右心室流出道梗阻；1 例病例继发肾母细胞瘤。

2.5 常见功能障碍

①免疫缺陷：在大缺失型病例中，11 例有反复感染史，其中 8 例为先天性免疫功能缺陷，包括免

表 1 50 例儿童 *RPL35A*-DBA 的临床特征与基因缺失程度相关性

Table 1 The correlation between clinical characteristics and gene deletion degree of *RPL35A*-DBA in 50 children

项目	全组	大缺失型 (n=22)	非大缺失型 (n=28)	χ^2值	P值
例数/n(%)	50(100)	22(44.00)	28(56.00)	–	–
平均起病年龄/个月	3.0	2.0	6.0	–	–
男性/n(%)	22(44.00)	7(31.82)	15(53.57)	2.366	0.124
HB/g·L^{-1}	22～89	22～60	45～89	–	–
重度贫血/n(%)	45(90.00)	21(95.45)	24(85.71)	1.299	0.254
依赖成分输血/n(%)	27(54.00)	18(81.82)	9(32.14)	12.239	＜0.05
ANC减少/n(%)	34(68.00)	21(95.45)	13(46.43)	13.608	＜0.05
免疫缺陷/n(%)	10(20.00)	8(36.36)	2(7.14)	6.577	＜0.05
智力发育障碍/n(%)	15(30.00)	13(59.09)	2(7.14)	15.832	＜0.05
身材矮小/n(%)	24(48.00)	11(50.00)	13(46.43)	0.063	0.802
骨骼畸形/n(%)	11(22.00)	9(40.91)	2(7.14)	8.186	＜0.05
颅面畸形/n(%)	12(24.00)	11(50.00)	1(3.57)	14.560	＜0.05

疫球蛋白水平降低、淋巴细胞亚群数量分布异常或疫苗接种反应低下等；在非大缺失型病例中，反复感染史、先天性免疫功能缺陷者分别仅为4例、1例（$P<0.05$），见表1。②智力障碍：在大缺失病例中，可见13例（59%）智力障碍；在非大缺失型病例中，仅2例（7%）智力障碍（$P<0.05$），见表1。

2.6 伴发躯体畸形

畸形率发生率约为54%（27/50），与DBA整体致畸率一致[13]。身材矮小较多见（48%，24/50），其次为颅面畸形（24%，12/50）与骨骼发育不良（22%，11/50），少数出现泌尿道、心脏等脏器畸形等。在大缺失型病例中，骨骼、颅面畸形者显著多于非大缺失型病例（$P<0.05$），见表1。

2.7 治疗方案

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）是目前可治愈DBA造血衰竭的唯一手段。此外，DBA目前的其他主要疗法归纳如下。

2.7.1 糖皮质激素（glucocorticoid，GC）

与其他类型DBA相似，GC亦为*RPL35A*-DBA的首选治疗药物，一般推荐患儿＞1岁后予以治疗，有效率可达80%以上[3]。本组资料的GC治疗有效率为32%（16/50），低于DBA整体激素治疗反应率（70%～80%）[3]。尤其是在大缺失型的治疗中，GC均未见疗效；非大缺失型治疗有效率亦仅为57.1%（16/28）。

2.7.2 输血及祛铁治疗

RBC输注是1岁以内DBA患儿、GC无效或不能耐受allo-HSCT者的主要治疗措施。RBC输注的治疗量一般为10～15 ml/kg，将HB水平维持在90 g/L以上，以免影响患儿生长发育。但长期输血治疗可致铁负载相关重要脏器功能损害，故需定期检测血清铁蛋白水平，及时予祛铁治疗，建议祛铁治疗可在输注悬浮RBC 15次后或患儿满2岁后开始；推荐地拉罗司一日20 mg/kg起始，缓慢加量，最大剂量为一日40 mg/kg[3—4]。

2.7.3 环孢素（cyclosporine，CS）A

单用泼尼松无效者可联合CSA治疗，起始剂量为一日3～5 mg/kg，病监测血药浓度和肝肾功能，连续6个月无效逐步减停。研究显示，对泼尼松治疗无反应而接受泼尼松联合CSA治疗的患儿血常规有所改善[8]；有输血依赖性DBA者接受CSA治疗，可产生RBC生成反应和贫血逆转[14]。

2.7.4 其他药物治疗

2007年，Pospisilova等[14]报道1例DBA患者应用*L*-亮氨酸后HB、Ret水平逐渐改善；近期，学者将作用于转化生长因子-β通路的新药sotatercept注射至*RPL11*和*RPS19*缺乏的DBA斑马鱼突变体胚胎中，可恢复其HB水平[15]。因此，*L*-亮氨酸、sotatercept有望成为DBA临床治疗的新选择。

3 讨论

DBA是一种罕见的遗传性骨髓衰竭综合征（inherited bone marrow failure syndrome，IBMFS），发病率仅约为每百万活产中5～10例[13]。目前，范科尼贫血、先天性角化不良（congenital dyskeratosis，DC）、Shwachman-Diamond综合征、先天性无巨核细胞性PLT减少症（congenitalamegakaryocytic thrombocytopenia，CAMT）及DBA是IBMFS最主要的5种类型，均有骨髓造血功能衰竭、多发畸形及继发恶性肿瘤倾向这三大临床共性特征，其中DBA是唯一表现为骨髓造血功能病变仅限于红系增生衰竭的类型，故外周血RBC、HB及Ret等水平的明显低下是其主要血液系统临床表现[16]。

DBA可由*RPS19*、*RPS24*、*RPS17*、*RPL5*、*RPL11*以及*RPL35A*等多种RP基因突变或片段缺失所致，其中*RPL35A*基因位于3q29。*RPL35A*参与28S与5.8S核糖体RNA加工过程，对60S大亚基的生理功能、细胞正常增生及存活均有重大意义。当*RPL35A*发生突变时，可发生60S大亚基生成缺

陷，从而导致骨髓红系造血功能衰竭[17]。2008 年，*RPL35A* 即被首次报道与 DBA 相关[16]，但因较罕见，故临床认识有限，*RPL35A*-DBA 发病机制亦有待进一步研究。此外，DBA 亦缺乏基因缺失类型与临床表型相关性的对比研究。由此，笔者参照了目前国际对于罕见病及既往其他主要类型 IBMFS（DC、SDS、CAMT）的询证探索方法[18—22]。

本研究首次全面揭示了不同基因缺失类型与临床表现严重性明显相关。本组资料中，大缺失型在起病年龄（早期）、贫血严重程度（依赖输血）、高伴发畸形率及 GC 有效率（较低）等方面，均与非大缺失型存在显著差异。*RPL35A*-DBA 起病年龄较早，最早为出生时；首发症状为贫血所致面色苍白、精神萎靡等；诊断年龄明显滞后，平均 2 周岁；无性别差异，不同种族发病率相似；约 40% ～ 45%DBA 表现为常染色体显性遗传，偶见常染色体隐性遗传，多数为散发病例；GC 疗法有效，部分患儿红系造血功能恢复正常，但需探索个体化有效的最低剂量以长期维持。

归纳相关文献[1—3]推荐的 DBA 的 GC 具体疗法如下：常规剂量泼尼松一日 2 mg/kg，有效者治疗后 1 ～ 2 周内即可出现 Ret 水平升高，HB 水平上升至 100 g/L，稳定后可开始减量，应在 8 ～ 12 周内缓慢减量，直至最小有效剂量。逐渐减量目标为达一日≤ 0.5 mg/kg，目标 HB 为 80 ～ 100 g/L。但最低有效维持量存在显著个体差异，且多数有效者存在 GC 依赖倾向，故不可完全停药。患者仍在进行中等以上剂量的激素治疗时，应避免使用活病毒疫苗。治疗尝试进行 4 周，若无反应则应中止。需注意的是，在婴儿中使用类固醇可引发严重不良反应，尤其是早产儿长期应用激素可能出现生长延迟、神经肌肉发育不良或运动神经延迟等。因此，多数专家推荐在 6 ～ 12 个月龄前应避免使用类固醇治疗，在此期间可予输血治疗进行替代。

4 结论

综上所述，*RPL35A*-DBA 多于患儿生后早期起病，基因缺失程度与临床表现严重程度密切相关。对于部分病例，GC 疗效显著，但需最低维持剂量，严重者需行 allo-HSCT。对 *RPL35A*-DBA 可疑病例，应及时进行基因检测，有助早期明确诊断和有效临床干预。

参考文献：

[1] Liu Y, Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia[J]. Leukemia, 2024, 38(1): 1-9.

[2] Wlodarski MW, Vlachos A, Farrar JE, *et al*. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement[J]. Lancet Haematol, 2024, 11(5): e368-e382.

[3] Vlachos A, Ball S, Dahl N, *et al*. Diagnosing and treating diamond blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference[J]. Br J Haematol, 2008, 142(6): 859-876.

[4] 竺晓凡. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(3): 170-172.

[5] 郑杰, 吴润晖, 苏雁, 等. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血基因型与表型及疗效的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(8): 576-579.

[6] 陈玉梅, 阮敏, 邹尧, 等. 21例先天性纯红细胞再生障碍性贫血核糖体蛋白基因突变分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(6): 1414-1418.

[7] 缪艳. 下一代测序技术在儿童罕见血液病中的应用[D]. 上海: 上海交通大学, 2021.

[8] Wan Y, Chen X, An W, *et al*. Clinical features, mutations and treatment of 104 patients of Diamond-Blackfan anemia in China: a single-center retrospective study[J]. Int J Hematol, 2016, 104(4): 430-439.

[9] Gianferante MD, Wlodarski MW, Atsidaftos E, *et al*. Genotype-phenotype association and variant characterization in Diamond-Blackfan anemia caused by pathogenic variants in *RPL35A*[J]. Haematologica, 2021, 106(5): 1303-1310.

[10] Noel CB. Diamond-Blackfan anemia *RPL35A*: a case

report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 185-190.
[11] Gadhiya K, Wills C. Diamond blackfan anemia[M]. Florida: StatPearls Publishing, 2023: 3.
[12] Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, *et al*. Incidence of neoplasia in diamond blackfan anemia: a report from the Diamond-blackfan anemia registry[J]. Blood, 2012, 119(16): 3815-3819.
[13] Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012[J]. Int J Hematol, 2013, 97(1): 20-29.
[14] Pospisilova D, Cmejlova J, Hak J, *et al*. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine[J]. Haematologica, 2007, 92(5): e66-e67.
[15] Ear J, Huang H, Wilson T, *et al*. RAP-011 improves erythropoiesis in zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia through antagonizing lefty1[J]. Blood, 2015, 126(7): 880-890.
[16] Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, *et al*. The genetic landscape of Diamond-Blackfan anemia[J]. Am J Hum Genet, 2018, 103(6): 930-947.
[17] Farrar JE, Nater M, Caywood E, *et al*. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, *RPL35A*, in Diamond-Blackfan anemia[J]. Blood, 2008, 112(5): 1582-1592.
[18] Li F, Li W, Qiao X, *et al*. Clinical features of dyskeratosis congenita in mainland China: case reports and literature review[J]. Int J Hematol, 2019, 109(3): 328-335.
[19] 李威, 谢晓恬. 中国儿童先天性角化不良的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(8): 591-594.
[20] Han X, Lu S, Gu C, *et al*. Clinical features, epidemiology, and treatment of Shwachman-Diamond syndrome: a systematic review[J]. Bio Med Central Pediatr, 2023, 23(1): 503.
[21] 韩雪, 沈陶, 顾昶娟, 等. 中国儿童Shwachman-Diamond综合征的临床诊治循证研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(8): 939-946.
[22] 陈春英, 谢晓恬. *MPL*基因突变相关先天性无巨核细胞性血小板减少症临床诊治循证研究[J]. 世界临床药物, 2023, 44(4): 355-361.

（编辑：虞 瑛）

广 告 索 引

封二 石药集团恩必普有限公司
封三 山东罗欣药业集团股份有限公司
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
718页：公益广告