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

陈春英，谢晓恬*
（同济大学附属同济医院儿科，上海 200065）

摘要：目的 探索 *MPL* 基因突变相关先天性无巨核细胞性血小板减少症（congenital amegakaryocytic thrombocytopenia，CAMT）的临床特征。**方法** 参照罕见病研究常用询证方式，归纳典型病例，收集自 2010 年起所有国内外 46 篇文献中共计 85 例临床数据，统计分析 CAMT 的临床特征和诊治效果。**结果** CAMT 主要特征为：女性占比高于男性（1.67 ∶ 1），起病年龄较早（平均 12.1 个月），诊断年龄滞后（平均 46 个月）；以皮肤、黏膜出血为主，但 22 例颅内出血，其中 4 例宫内颅内出血；均存在不同程度外周血小板计数下降：1.0×10^9/L ～ 83.0×10^9/L；均存在 *MPL* 基因突变，其中纯合子 52 例，复合杂合子 33 例；存在显著全血细胞减少趋势；血浆血小板生成素（thrombopoietin，TPO）水平显著增高，均值 1 505.8 pg/ml；非造血系统异常表现达 52%。唯一根治疗法为异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT），TPO 受体激动剂为缺乏 allo-HSCT 条件患儿的替代药物。**结论** CAMT 在新生儿期或婴儿早期发病，缺乏其他特殊表现，易被误诊，需谨慎对待鉴别要点。几乎所有 CAMT 均可能进展为三系血细胞减低，并呈现典型再生障碍性贫血表现。艾曲波帕及罗米司亭可作为 allo-HSCT 的替代治疗药物。

关键词： *MPL* 基因突变；先天性无巨核细胞性血小板减少症；遗传性骨髓衰竭综合征；早期诊断；药物治疗
中图分类号： R725.5　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188（2023）04-0355-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.010

Evidence-based study on the clinical diagnosis and treatment of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia associated with *MPL* gene mutation

CHEN Chunying, XIE Xiaotian*
（*Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical characteristics of MPL mutation-related congenital amegakaryocytic thrombocytopenia（CAMT）. ***Methods*** Typical cases of CAMT were summarized by referring to the common confirmation method used in rare disease research. A total of 85 cases of clinical data from 46 literatures at home and abroad were collected since 2010. Statistical analysis was performed to show the clinical characteristics and diagnosis and treatment effect of CAMT. ***Results*** The main characteristics of CAMT were summarized as follows. The proportion of female patients was higher than that of male patients（1.67 ∶ 1）, the onset age was earlier（average 12.1 months）, and the diagnosis age was delayed（average 46 months）. These cases mainly presented with skin and mucous membrane hemorrhage, but 22 cases had intracranial hemorrhage, of which 4 cases had intrauterine intracranial hemorrhage. All patients had decreased peripheral blood plaques（1.0×10^9/L – 83.0×10^9/L）. *MPL* gene mutation was presented in all patients, including homozygous 52 cases and complex heterozygous 33 cases. There was a significant trend of pancytopenia. The plasma thrombopoietin（TPO）level was significantly increased, with an average of 1 505.8 pg/ml. Non-hematopoietic system abnormalities up to 52%. The only radical treatment is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation（allo-HSCT）, and TPO agonists are alternative drugs for children lacking allo-HSCT condition. ***Conclusion*** The onset of CAMT in the neonatal period or early infant

收稿日期：2021-11-12；**修回日期：**2023-03-28
作者简介：陈春英，主治医师，硕士，研究方向：儿童血液疾病。
通信作者：谢晓恬，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：儿童血液疾病。
基金项目：上海市先进适宜技术推广项目（2013SY073）

without other special manifestations, so it is easy to be misdiagnosed. Almost all CAMTs may progress to triple hemocytosis with typical aplastic anemia. Aitripopal and romisteine can be used as drugs to replace allo-HSCT.

Key words: *MPL* gene mutation; congenital amegakaryocytic thrombocytopenia; hereditary bone marrow failure syndrome; early diagnosis; drug therapy

先天性无巨核细胞性血小板减少症（congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, CAMT）是一种罕见的常染色体隐性遗传病[1—3]，是遗传性骨髓衰竭综合征（inherited bone marrow failure syndromes，IBMFS）主要类型之一[4—6]。患儿在新生儿或婴儿早期即可发生因骨髓巨核细胞缺失所致的严重血小板计数（platelet count，PLT）降低，发生明显出血倾向，并可在数年内进展为三系血细胞减少和再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）[7—8]。

CAMT由血浆血小板生成素（thrombopoietin，TPO）受体的*MPL*基因异常突变导致骨髓巨核细胞对TPO反应缺失和外周血小板减少或缺乏而引起，故可命名为*MPL*基因突变相关CAMT（CAMT-*MPL*）[7—9]。由于CAMT主要表现为生命早期血小板减少和出血倾向，缺乏其他特殊表现，故常被误诊为免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP），接受糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIg）治疗无效[5,7]。

现参照目前全球罕见病研究的常用询证方式[5,10—11]，在总结经治病例基础上，收集近10余年公开发表的、资料基本完整可供分析的病例报道，经统计归纳和资料汇总，提出较客观和全面的描述，为临床提供CAMT表现特征、诊断要点、演变规律及治疗进展等，帮助提高对CAMT的认识及早期诊断率，报道如下。

1 资料与方法

1.1 CAMT诊断条件

根据目前文献[7—9]，归纳CAMT临床特征与诊断条件如下：①外周PLT降低，可伴不同程度出血倾向。②骨髓巨核细胞明显减少或缺乏。③可具有家族遗传史。④TPO水平明显升高。⑤具有致病意义的*MPL*基因突变。⑥呈现逐渐进展为骨髓三系造血细胞减少的趋势。⑦可伴有非造血系统组织结构或功能异常。

1.2 询证资料收集

检索目前国内外主流医学数据库，包括万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网、中国学位论文数据库，国际Web of Science、PubMed、Embase和The Cochrane Library等，分别以“先天性无巨核细胞性血小板减少症”“先天性骨髓衰竭综合征”“血小板减少症”“CAMT”“CAMT＝*MPL*”和“c-*MPL*基因突变”等为关键词，共获取自2010年至今的国内外46篇相关文献，选择其中存在c-*MPL*基因突变、临床数据较完整、可供分析的CAMT病例，及前述的我科经治病例，共计85例，归纳其流行病学、临床表现、血液学检查、主要基因突变表型和其与临床表型相关性、主要疗法与疗效，及药物治疗的方法、意义及潜在价值[1—3,7—8,12—24]。

1.3 统计学方法

因本文为收集既往资料数据进行归纳与分析，故主要以计算临床特征的百分率为主，以体现疾病特征。

2 结果

2.1 年龄与性别特征

85例CAMT病例中，男32例（37.6%），女53例（62.4%），男：女＝1：1.67。除1例未提供年龄信息外，余84例中平均起病（出血倾向）年龄为12.1个月（0～144个月），其中宫内颅内出血7例（8.3%）；新生儿期出血39例（46.4%），其中出生即可见出血34例（40.5%）；1个月至1岁内10例（11.9%）。由27例提供具体诊断时间信息资料可见，平均诊断年龄为46个月，自起病至确诊间隔时间平

均为 20.3 个月。

2.2 临床表现

2.2.1 自发性出血

共 74 例资料明确显示出血症状及主要部位，其中皮肤 63 例（85.1%），鼻衄或牙龈等黏膜出血 22 例（29.7%），消化道出血 5 例（6.8%），颅内出血 22 例（29.7%）。前述 7 例宫内发病者均为颅内出血，其中 1 例因预后极差而于第 22 周终止妊娠[9]。

2.2.2 PLT 水平

85 例均存在不同程度外周 PLT 水平下降，1.0×10^9/L ～ 83.0×10^9/L（平均 20.8×10^9/L，中位数 16×10^9/L）。共 45 例（52.9%）述出生时即有 PLT 水平下降，其中 39 例显示具体 PLT 为 1.0×10^9/L ～ 68.0×10^9/L（中位数 16.1×10^9/L，平均值 14.5×10^9/L）。

2.2.3 家族遗传史

多数病例有家族史，其中 35 例（41.2%）出自父母近亲婚配，共 22 例患儿属于 9 个家庭中的同胞或堂亲或表亲[8,15,21]。

2.2.4 TPO 水平

本组资料中共 52 例显示血浆 TPO 水平，其中仅 1 例处于正常范围，余 51 例 TPO 均值为 1 505.8 pg/ml（中位数 1 470 pg/ml），超过正常值范围（120±76 pg/ml）10 倍以上。

2.2.5 检测 c-*MPL* 基因突变与临床分型

本组患儿均检测到明确 c-*MPL* 基因突变，常见主要突变类型为 c.127C ＞ T、c.378delT、c.305G ＞ C、c.235_236delCT、c.79 ＋ 2T ＞ A、c.883G ＞ C、c.506T ＞ A、c.304C ＞ T、c.268C ＞ T、c.355C ＞ T、c.268C ＞ T 等，其中纯合子 52 例（61.2%）、复合杂合子 33 例（38.8%）。

目前根据基因突变类型所致 c-*MPL* 基因功能丧失程度可将 CAMT 分为两型[8—9]：Ⅰ型为严重型，其 c-*MPL* 基因功能完全丧失，特征是持续存在严重 PLT 降低，并迅速进展为骨髓衰竭，常见基因突变类型为 c.127C ＞ T、c.378delT、c.305G ＞ C、c.235_236delCT 以及 c.79 ＋ 2T ＞ A 等；Ⅱ型为温和型，其 c-*MPL* 基因保留部分功能，特征是在 1 岁内血小板可短暂升高并接近正常水平，全血细胞减少或骨髓衰竭延迟发生。本组 85 例资料中有 68 例明示疾病分型，其中Ⅰ型 25 例（36.8%），Ⅱ型 43 例（63.2%）。

2.2.6 全血细胞减少趋势

随着 CAMT 患儿年龄增长，逐渐进展为二系或三系全血细胞减少，并达到 AA 诊断标准[4—6]。本研究共 80 例资料显示全血常规和骨髓检查结果，其中 36 例（45.0%）发病时即已出现至少两系血细胞减少（包括前述经治病例）；余 44 例（55.0%）仅一系骨髓血细胞（巨核细胞）增生减低，但在后者中有 29 例提供的后续随访复查骨髓或血象的结果资料显示，仅 1 例在随访 10 余年中仍仅有单纯 PLT 降低[8]，余 28 例均逐渐进展为多系血细胞减少，其平均时间为 34.9 个月（1 ～ 144 个月，中位数 24 个月）。在此过程中，所有 CAMT Ⅰ型和Ⅱ型均呈 PLT 进一步下降。

2.2.7 非造血系统异常表现

本组共有 46 例资料述及非造血系统损害情况，其中 24 例（52.2%）明确显示存在相关异常表现，其中多数累及头部区域，大脑结构或发育异常 8 例（17%），如脑囊肿、脑软化、基底节丘脑及小脑发育不良等（其中 6 例有既往颅内出血史），5 例伴有精神运动发育迟滞；眼睛和眼眶异常 9 例（19.5%），包括 7 例斜视和 4 例眼球需颤（其中 4 例有既往颅内出血史）；以及面部异常 2 例（如内眦赘皮、耳前皮赘等）。少见畸形包括皮肤 3 例（湿疹 2 例、色素减退 1 例）、口腔 2 例［高颚和（或）小悬雍垂］及泌尿生殖系统异常 1 例。未见基因突变类型或定位与非血液学异常间相关性。

2.3 治疗方案

2.3.1 血小板输注

本组病例中共 65 例资料述及血小板输注，其中 55 例（83.3%）有血小板输注史，其中大多数病例为新诊断时处于严重血小板减少症阶段，也有部分为

疾病进展至 AA 阶段的短暂输注，11 例（16.9%）存在血小板输注依赖。

2.3.2 异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）

allo-HSCT 是 CAMT 的唯一根治疗法[7—9]。本组 85 例中有 67 例接受 allo-HSCT 治疗，除 3 例随访信息不全外，有 56 例患儿存活（83.5%）。统计归纳其中 52 例提供明确供体类型与疗效信息结果如表 1。其中全相合无关供体的成活率反而低于 1 个位点不相合无关供体（76% *vs* 100%），提示 allo-HSCT 成活率受供体类型之外的其他多种因素影响。

表 1 52 例 allo-HSCT 供体类型与疗效相关性

Table 1 Correlation between donor types and therapeutic effects of allo-HSCT in 52 cases

供体来源	病例/例	存活/例	存活率/%	死亡/例
全相合亲属供体	12	12	100	0
半相合亲属供体	7	7	100	0
全相合无关供体	25	19	76	6
1个位点不相合无关供体	8	8	100	0
供体类型明确病例总数	52	46	88.5	6

2.3.3 显效药物治疗

根据 CAMT 的发病机制为 TPO 受体的 c-*MPL* 基因突变功能缺失，故目前已有采用 TPO 受体激动剂 —— 艾曲波帕、罗米司亭等研究，初步疗效显著。Pecci 等[15] 的报道中 3 例纯合突变 CAMT 患儿，在接受罗米司亭治疗后三系血细胞显著上升，PLT 回升尤为显著，在平均 6.5 年的随访中，血液学和临床表现维持较好的水平，无自发性出血及严重感染，也未见明显罗米司亭不良反应（表 2）。

2.3.4 其他无效治疗汇总

CAMT 易被误诊为 ITP。本组病例中有 42 例（49.4%）曾被误诊为 ITP，其中有 31 例（36.5%）和 18 例（21.2%）分别接受 IVIg 或糖皮质激素误治，均无疗效；亦有 3 例曾接受重组人白介素 -11 治疗，未能见效；更有 4 例曾被误诊为获得性 AA，并分别接受抗胸腺细胞球蛋白和环孢菌素 A 治疗，亦均告无效。

3 讨论

CAMT 是由位于 1 号染色体（1p34）编码的 TPO 受体基因 *MPL* 异常突变，导致骨髓巨核细胞对 TPO 反应缺失，失去正常分化增殖能力，从而出现外周血小板减少或缺乏导致的一种疾病[9]。此外，*MPL* 基因还表达于骨髓造血前体细胞，对于骨髓多能干细胞的增殖与分化也具有重要意义。故 *MPL* 基因突变不仅累及巨核细胞和血小板，也将导致多系血细胞增殖抑制和骨髓造血功能衰竭[18,25]。临床资料显示，几乎所有 CAMT 均可能进展为三系血细胞减低，并出现典型 AA 症状，为 IBMFS 的主要类型之一[6—9]。本组 80 例资料证实，在诊断 CAMT 时已有 45%（36 / 80）存在二系或三系血细胞减低，在原先仅有 PLT 水平降低的 29 例后续随访资料中，28 例最终发展为多系血细胞减少。

另外，不同类型基因突变与 *MPL* 基因功能缺失和临床严重程度存在一定相关性。本文资料验证了 CAMT 存在严重性（Ⅰ型）及温和型（Ⅱ型）两种类型，Ⅰ型的 *MPL* 功能完全丧失，导致 PLT 水平持续偏低，快速进展为全血细胞减少症，而Ⅱ型的

表 2 3 例 CAMT 经罗米司亭治疗前后血象对比

Table 2 Comparison of hemograms in 3 cases of CAMT after treatment of romiplate

	病例1		病例2		病例3		平均值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Hb/g·L^{-1}	78	134	125	127	82	97	95	119.3
WBC/×10^{9}·L^{-1}	5.4	6.6	8.4	8.7	9.5	10.5	7.77	8.6
ANC/×10^{9}·L^{-1}	0.3	1.7	2.4	2.9	1.7	2.6	1.47	2.4
PLT/×10^{9}·L^{-1}	3	94	28	86	20	65	17	81.7

MPL 残余功能可使早期病情温和，PLT 水平可有短暂增加，病情进展缓慢[8]。根据目前收集到的 68 例数据，Ⅰ型与Ⅱ型之比约为 1 ∶ 2(36% *vs* 63%)。

虽然 CAMT 起病年龄较早（平均 12.1 个月），新生儿期出血 39 例 (46.4%)，但诊断年龄明显滞后（平均 46 个月），自起病至确诊间隔时间平均为 20.3 个月。本文经收集文献[7—9]病例资料，参照相关标准，归纳如下：①外周 PLT 水平降低，新生儿期或婴儿早期发病率高。②骨髓巨核细胞明显减少。③具有家族遗传史。④血浆 TPO 水平明显增高。⑤ *MPL* 基因突变。⑥具有进展为骨髓三系造血细胞减少之趋势。⑦可伴有非造血系统组织结构或功能异常。其中①～③提示遗传性巨核细胞增生不良，④和⑤分别具有辅助和确诊价值，⑥和⑦对于年长儿具有诊断和鉴别诊断参考意义。

本组资料显示，CAMT 在新生儿期或婴儿早期发病，表现为血细胞减少和出血倾向，但缺乏其他特殊表现。由于 CAMT 与 ITP 发病机制完全不同，接受足量糖皮质激素或 IVIg 治疗，不仅可能导致医源性损伤，甚至由于 CAMT 存在较高的颅内出血发生率，误诊、误治导致严重后果。笔者参考了新版国内外 ITP 诊断标准[26—27]，结合自身经验，归纳 CAMT 与 ITP 主要鉴别要点，见表 3。

表 3 CAMT 与儿童 ITP 显著差异与鉴别要点归纳
Table 3 Significant differences and identifications between CAMT and ITP in children

鉴别要点	CAMT	ITP
疾病性质	常染色体隐性遗传	抗体介导的自身免疫性疾病
诊断线索	家族遗传史	前驱感染/疫苗接种史等
基因检测	*MPL*基因突变	无特殊异常
性别差异	女性多见	无明显差异
颅内出血	多见	罕见
巨核细胞	明显减少或缺乏	增生活跃、伴成熟障碍
TPO水平	明显增高	无明显异常
病变范围	常见多系血细胞异常	局限于血小板减少
其他畸形	多见大脑或面部异常	无特殊畸形
显效药物	TPO受体激动剂	糖皮质激素/IVIg

由于 CAMT 早期即可出现多系血细胞减少，或存在 AA 发展趋势，故与范科尼贫血 (Fanconi anemia，FA)、先天性角化不良 (congenital dyskeratosis，DC) 和 Shwachman-diamond 综合征 (Shwachman-diamond syndrome，SDS)，被认为是 4 种最常见的 IBMFS[4—6]。本研究资料显示，CAMT 缺乏其他 IBMFS 具有的特殊显著先天畸形，如 FA 患者骨骼和内脏畸形、DC 患者皮肤黏膜、指趾甲畸形三联征，及 SDS 患者生命早期严重胰腺外分泌酶缺乏和中性粒细胞减少所致的难治性脂肪性腹泻或重症感染等。此外，FA、DC 及 SDS 分别存在染色体断裂实验 (chromosome breakage experiment，CBT)、端粒酶及相关基因和 *SBDS* 基因等特殊遗传学异常，均可作为 CAMT 与其他类型 IBMFS 的鉴别要点[6,11,28—29]，见表 4。

所有 IBMFS 均需与获得性 AA 作缜密鉴别。与 CAMT 或其他 IBMFS 相比，获得性 AA 存在下列特征[4—6,30]：①起病年龄明显滞后（＞3 周岁）。②不存在前述 FA、DC、SDS 及 CAMT 等 IBMFS 常见先天躯体畸形或功能障碍。③无家族遗传史。④不

表 4 CAMT 与其他 IBMFS 鉴别要点归纳
Table 4 Identifications between CAMT and other IBMFS

项目	CAMT	FA	DC	SDS
遗传模式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传	X性联遗传、常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
性别分布	女性多见	不限	男性为主	不限
早期表现	出血倾向	躯体脏器畸形	皮肤色素沉着、黏膜白斑、指(趾)甲发育不良	脂肪性腹泻、感染
皮肤病变	紫癜瘀斑	色素沉着	色素沉着	紫癜少见
主要畸形	大脑/头面部	多种畸形	多种畸形	骨骼为主
巨核细胞	明显减少	减少	减少	不定
遗传学检测	*MPL*	CBT	端粒酶及相关基因	*SBDS*

存在前述各类IBMFS存在的特殊先天遗传学异常。⑤部分获得性AA患儿可迅速发展为重型AA，而IBMFS多病情进展缓慢。

与其他类型的IBMFS相同，allo-HSCT是CAMT-*MPL*的唯一根治疗法。本文资料显示，移植后长期生存率可达88.5%，供体选择原则和临床技术目前已基本成熟。但缺乏allo-HSCT治疗条件者，如无合适供体、缺乏客观条件或状态尚不符合移植条件等，需考虑有效药物干预，目前已有两种TPO受体激动剂——艾曲波帕及罗米司亭。艾曲波帕为非肽类TPO类似物，通过结合*MPL*跨膜区H499残基，激活并增强信号转导及转录激活因子3/5、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B及促分裂原活化的蛋白激酶通路，促进巨核细胞增殖和成熟[31—32]。罗米司亭是由美国安进公司开发的一种促血小板生成剂，为一种新型重组蛋白，可特异性结合并激活c-*MPL*，从而显著提高PLT水平[15,31]。目前，上述两种药物均已应用于临床CAMT的治疗，初步结果显示获得显著疗效和安全性[8,15]。

4 结论

综上，不同类型基因突变与*MPL*基因功能缺失和临床严重程度存在一定相关性。几乎所有CAMT均可能进展为三系血细胞减低，并呈现典型AA表现，被视为IBMFS的主要类型之一。CAMT在新生儿期或婴儿早期发病，表现为血细胞减少和出血倾向，但缺乏其他特殊表现，故易被误诊为ITP，需谨慎对待鉴别要点。艾曲波帕及罗米司亭可作为替代allo-HSCT的有效药物干预。

参考文献：

[1] Mahadeo KM, Tewari P, Parikh SH, *et al*. Durable engraftment and correction of hematological abnormalities in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia following myeloablative umbilical cord blood transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2015, 19(7): 753-757.

[2] Lo C, Alvarez E, Ohgami RS, *et al*. Case report: clinical variation in children with thrombopoietin receptor(c-*MPL*) mutations: report of 2 cases[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(1): 67-70.

[3] 凌玥, 许翠萍, 孙岚岚, 等. 1例先天性无巨核细胞血小板减少症患儿行造血干细胞移植的护理[J]. 中西医结合护理, 2022, 8(9): 196-198.

[4] Young NS. Aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656.

[5] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, *et al*. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the marrow failure study group of the pediatric haemato－Oncology Italian Association (AIEOP)[J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 55(1): 40-47.

[6] 谢晓恬. 儿童骨髓衰竭性疾病诊治研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(4): 193-197.

[7] Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(6): 673-681.

[8] Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-*MPL*: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia caused by *MPL* mutations－heterogeneity of a monogenic disorder－comprehensive analysis of 56 patients[J]. Haematologica, 2021, 106(9): 2439-2448.

[9] 张亚楠, 张茜. 先天性巨核细胞增生不良性血小板减少症的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(2): 155-158.

[10] 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): 36-39.

[11] Li FX, Li W, Qiao XH, *et al*. Clinical features of dyskeratosis congenita in mainland China: case reports and literature review[J]. Int J Hematol, 2019, 109(3): 328-335.

[12] Even-Or E, NaserEddin A, Dinur Schejter Y, *et al*. Haploidentical stem cell transplantation with post－transplant cyclophosphamide for osteopetrosis and other nonmalignant diseases[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(2): 434-441.

[13] 赵天奕, 陈苗. 先天性无巨核细胞血小板减少症合并升结肠及回盲部炎性病变一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(9): 762-765.

[14] Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J, *et al*. MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2018, 2(6): 586-596.

[15] Pecci A, Ragab I, Bozzi V, *et al*. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim[J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(1): 63-75.

[16] Newman LA, Luter MA, Davis DB, *et al*. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a case series indicating 2 founder variants in the Mississippi band of Choctaw Indians[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(7): 573-575.

[17] Seo A, Ben-Harosh M, Sirin M, *et al*. Bone marrow failure unresponsive to bone marrow transplant is caused by mutations in thrombopoietin[J]. Blood, 2017, 130(7): 875-880.

[18] Bör Ö, Turhan AB, Yarar C. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with severe neurological findings[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(8): 936-939.

[19] Eshuis-Peters E, Versluys AB, Stokman MF, *et al*. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia type Ⅱ presenting with multiple central nervous system anomalies[J]. Neuropediatrics, 2016, 47(2): 128-131.

[20] Yldrm AT, Güneş BT, Oymak Y, *et al*. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: three case reports from patients with different clinical diagnoses and somatic abnormalities[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(3): 337-341.

[21] Rao AAN, Gourde JA, Marri P, *et al*. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a case report of pediatric twins undergoing matched unrelated bone marrow transplantation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(4): 304-306.

[22] Ok Bozkaya İ, Yaralı N, Işık P, *et al*. Severe clinical course in a patient with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia due to a missense mutation of the c-*MPL* gene[J]. Turk J Hematol, 2015, 32(2): 172-174.

[23] Woods G, Bajwa RPS, Rose MJ. Reduced intensity transplantation for congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: report of a case and review of the literature [J]. Pediatr Transplantation, 2014, 18(1): E31-E34.

[24] Varghese LN, Zhang JG, Young SN, *et al*. Functional characterization of c-*MPL* ectodomain mutations that underlie congenital amegakaryocytic thrombocytopenia[J]. Growth Factors, 2014, 32(1): 18-26.

[25] Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R, *et al*. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective *MPL*-mediated signaling[J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3802-3814.

[26] 吴润晖, 刘雅莉, 高举, 等. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(10): 820-823.

[27] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, *et al*. American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.

[28] Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-diamond syndrome: molecular mechanisms and current perspectives[J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(2): 281-290.

[29] Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia[J]. Blood Rev, 2017, 31(3): 93-99.

[30] Savaşan S. Acquired aplastic anemia what have we learned and what is in the horizon[J]. Pediatr Clin N Am, 2018, 65(3): 597-606.

[31] 曹珊珊, 关月, 张筱芳, 等. 血小板生成素受体激动剂致不良反应的文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1): 34-38.

[32] 刘建新, 江滨. 艾曲波帕在血小板减少中的临床应用[J]. 中国实用内科杂, 2019, 39(8): 724-727.

(编辑：虞 瑛)