

## · 指南与共识 ·

# 遗传代谢病所致贫血的诊疗专家共识

北京医学会罕见病分会,  
中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组,  
中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组及生化学组,  
中华预防医学会儿童保健分会,  
标记免疫分析与临床编辑委员会

**摘要:**遗传代谢病是一大类复杂的单基因病,由于代谢通路异常导致物质代谢紊乱,可以引起单系统或多系统损害。血液系统疾病涉及红细胞、白细胞和血小板功能和数量的异常,其中贫血最常见,新生儿到老年均可发病。现有研究发现,多种遗传代谢病可导致贫血,致病机制不同,一些疾病引起铁、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸代谢异常,另一些造成红细胞膜、代谢相关酶或血红蛋白合成异常,引起不同类型不同程度的贫血。为了提高临床医生对遗传代谢病所致贫血及血液系统疾病的认识,早期诊断、精准治疗、改善预后,国内多学科专家共同讨论,结合国内外经验及指南,以巨幼细胞性贫血、溶血性贫血、铁粒幼细胞性贫血和小细胞低色素性贫血四类贫血相关的遗传代谢病的病因、发病机制、临床表现和治疗为重点,制定了本共识,以期指导优化临床诊治实践。

**关键词:**贫血; 维生素; 代谢; 营养; 遗传代谢病; 共识

**中图分类号:**R722.11 **文献标识码:**A

## The Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Anemia Caused by Inherited Metabolic Disorders

Rare Diseases Committee of Beijing Medical Association;  
Division of Genetics and Metabolism, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health;  
Society of Clinical Genetics and Biochemistry, Institute for Adolescence Medicine, Chinese Medical Doctor Association;  
Society of Child Health, Chinese Preventive Medicine Association;  
Editorial Board of Labeled Immunoassays and Clinical Medicine

**Abstract:** Inherited metabolic disorders are a large class of complex monogenic diseases, which can cause damage to one or multiple systems due to metabolic disturbance induced by abnormal metabolic pathways. Diseases of the blood system involve abnormalities in the function and counts of red blood cells, white blood cells and platelets. Anemia is the most common manifestation, and it could occur from newborn to elderly people. Current studies have found that many inherited metabolic disorders could lead to anemia, with different pathogenic mechanisms. Some diseases cause abnormal metabolism of iron, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid, while others lead to abnormal synthesis of erythrocyte membrane, metabolizing related enzymes or hemoglobin. Different diseases have resulted in different types and degrees of anemia. This Expert Consensus is focused on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of inherited metabolic disorders related to megaloblastic anemia,

DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.10.002

收稿日期: 2021-09-16; 修回日期: 2021-10-10

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2017YFC1001700)

执笔人: 张尧, 田亚平, 何玺玉, 王琳, 杨艳玲。

通讯作者: 杨艳玲。

hemolytic anemia, sideroblastic anemia, and microcytic hypochromic anemia in order to improve clinicians' understanding of anemia and blood diseases caused by inherited metabolic disorders, and improve the early diagnosis, precise treatment and outcome. The domestic multidisciplinary group of experts made full discussions based on domestic and international experience and guidelines and reached the consensus to guide the optimization of clinical diagnosis and treatment practice.

**Key words:** Anemia; Vitamin; Metabolism; Nutrition; Inherited metabolic disorders; Consensus

遗传代谢病是一大类复杂的单基因病,可导致单脏器或多系统损害。血液系统异常是遗传代谢病的常见表现,如贫血、血小板减少、白细胞或中粒细胞减少、全血细胞减少、细胞形态异常、凝血功能障碍、肝脾肿大和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等<sup>[1-2]</sup>。不同类型的遗传代谢病患者在不同时期血象改变不同,而且常伴随其他脏器的损害。如甲基丙二酸血症患者常有大细胞性贫血、代谢性酸中毒及脑病,异戊酸血症患者急性期可有全血细胞减少及代谢危象,戈谢病患者常有血小板减少、贫血、肝脾肿大等。遗传代谢病导致的贫血可以隐匿起病,也可以急性发病,容易被误诊为营养不良、感染、中毒、脓毒症、再生障碍性贫血、肿瘤或自身免疫性疾病等,以致延误治疗<sup>[3-5]</sup>。

贫血是遗传代谢病患者最常见、最容易发现的临床症状和检验异常,可能是疾病的首发症状或诊断的关键线索,需结合生化、影像、病理及基因分析逐步明确病因,针对病因进行个体化饮食、药物、移植治疗,以阻止疾病进展,精准康复,提高患者及其家庭的生活质量。

为规范遗传代谢病所致贫血的诊断和治疗,改善患者预后,减少残障及死亡率,北京医学会罕见病分会、中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组、中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组及生化学组和中华预防医学会儿童保健分会就遗传代谢病与贫血的诊断、治疗和预防策略进行讨论,参考国内外的经验及指南,达成共识。

## 1 贫血的病因与分类

贫血病因复杂,多种先天性及后天性疾病可导致贫血。需要详细调查病史、饮食习惯、结合化验特点及评估脏器功能等检查,分析病因,鉴别诊断,正确治疗<sup>[1]</sup>。

根据病因,贫血分为三类(表1)。第一类为红细胞生成障碍,多种因素导致红细胞生成减少,如营养性贫血、再生障碍性贫血。第二类为红细胞破坏过多引起的溶血性贫血,如遗传性球形红细胞增多症。第三类为红细胞丢失增多所致失血性贫血。

遗传代谢病引起的贫血类型及程度与病因、合并症及营养状况有关,与其他疾病导致的贫血类似,根据红细胞形态,贫血分为大细胞(巨幼细胞性贫血)、正细胞和小细胞性贫血;按照贫血发病的急缓,可分为急性、慢性和间歇性贫血,根据血液中血红蛋白水平降低程度的不同,分为轻、中、重和极重度贫血<sup>[1]</sup>。

## 2 不同类型的贫血与遗传代谢病

遗传代谢病遗传方式多种多样,包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X连锁遗传和线粒体基因遗传病,其中以常染色体隐性遗传病最为常见。如果染色体缺失或重复区域含有编码某种代谢相关蛋白的基因,也会导致遗传代谢病。遗传代谢病临床表型异质性较高,可以损害单个脏器或多个系统,以神经系统损害最为常见,贫血是其中一些疾病的主要或伴随表现。维生素B<sub>12</sub>、叶酸代谢障碍患者常表现为大细胞性贫血。红细胞核苷酸代谢异常、卟啉病、磷酸戊糖代谢通路中多种酶的缺陷表现为溶血性贫血<sup>[1-2]</sup>。

遗传代谢病所致贫血的遗传异质性及个体差异显著,如遗传性铁粒幼细胞贫血有X-连锁、常染色体隐性遗传或线粒体基因遗传等多种遗传方式,由于骨髓无效红细胞生成、血红素合成障碍及铁利用不良而导致贫血,骨髓中出现大量的环形铁粒幼细胞,临床特点相似,血象检查可见大小不同的红细胞(小细胞性、正常细胞性或大细胞性),可表现为单纯性贫血,亦可合并其他系统症状<sup>[1-2]</sup>。

### 2.1 红细胞生成障碍性贫血

#### 2.1.1 维生素B<sub>12</sub>吸收、转运和代谢

遗传性维生素B<sub>12</sub>、叶酸或硫胺素代谢障碍导致红细胞脱氧尿苷向胸苷转化障碍,DNA合成减速,胞核成熟延迟,可引起大细胞性贫血。但是,营养障碍及多种非遗传性疾病引起获得性叶酸或维生素B<sub>12</sub>缺乏,如长期素食、慢性胃肠疾病、肝胆疾病或药物干预,维生素B<sub>12</sub>摄入不足或消耗增多,哺乳期母亲营养不良或患慢性疾病可导致婴儿维生素B<sub>12</sub>、叶酸缺乏,引起继发性大细胞性贫血<sup>[1]</sup>,应注意鉴别诊断。

表 1 贫血的病因、分类及疾病举例

病因及分类		疾病举例
红细胞生成障碍		
先天性	原发性贫血	先天性造血功能衰竭性疾病:如先天性纯红细胞性再生障碍性疾病
	继发性贫血	有机酸代谢病,如:甲基丙二酸血症 维生素代谢病,如:叶酸吸收不良 铁代谢病,如:铁粒幼细胞性贫血 线粒体病,如:Pearson 综合征 溶酶体病,如:戈谢病
后天性	造血原料缺乏	铁缺乏 维生素 B <sub>12</sub> 缺乏 叶酸缺乏 低蛋白性营养不良
	非造血原料缺乏	肾性贫血 内分泌疾病,如:甲状腺功能减低症 炎症性贫血 白血病 恶性肿瘤 造血功能衰竭(获得性再生障碍性贫血) 中毒
溶血(红细胞破坏增多)		
先天性	红细胞膜异常	遗传性球形红细胞增多症
	酶缺陷	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症
	血红蛋白病	地中海贫血
后天性	免疫性溶血	免疫性血管炎,自身免疫性溶血性贫血
	非免疫性溶血	血栓性微血管病,运动后的机械性红细胞破坏
失血(红细胞丢失增多)		
先天性	凝血功能障碍	血友病及先天性其他凝血因子缺乏
	血管病变	巨大血管瘤,消化道畸形
后天性	止血功能障碍	血小板减少性紫癜
	外伤	
	中毒	凝血功能障碍自发出血,如:鼠药中毒

(1) 维生素 B<sub>12</sub> 吸收和转运障碍 如内因子缺乏、转钴胺素 II(transcobalamin II, TC II) 缺乏,常导致神经精神疾病,引起智力运动发育迟缓或倒退、厌食、反复口腔炎、肝脾肿大,一些患者血、尿甲基丙二酸和(或)总同型半胱氨酸增高<sup>[6-7]</sup>。

①内因子缺乏症:遗传性内因子缺乏症是由于 GIF 基因(OMIM 609342)缺陷导致维生素 B<sub>12</sub> 转运和吸收障碍,为常染色体隐性遗传病。内因子由胃壁细胞合成,在十二指肠内与维生素 B<sub>12</sub> 结合形成内因子-维生素 B<sub>12</sub> 复合物,于回肠远端在肠黏膜细胞刷状缘与钴胺素受体结合通过胞内吞的方式转入细胞内,并在溶酶体内与维生素 B<sub>12</sub> 分离。游离的维生

素 B<sub>12</sub> 从细胞进入血液循环与 TCII 结合,转运至各种细胞<sup>[6-7]</sup>。遗传性内因子缺乏症常于婴幼儿期发病,表现为恶性巨幼细胞性贫血、白细胞减少、高胆红素血症和智力落后等。肌注维生素 B<sub>12</sub> 可纠正贫血,改善症状<sup>[6-7]</sup>。

②TC II 缺乏症:TC II 是一种血浆球蛋白,由 TCN2 基因编码,是维生素 B<sub>12</sub> 的主要转运蛋白<sup>[6]</sup>。TC II 缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,临床特征为发育落后、腹泻、巨幼细胞性贫血、全血细胞减少症、神经精神异常,由于婴儿早期免疫功能低下,常有反复感染等。肌注维生素 B<sub>12</sub> 可改善症状,治疗贫血。

③Imerslund-Grasbeck 综合征:是由于维生素 B<sub>12</sub>的选择性吸收不良导致的维生素 B<sub>12</sub>缺乏和近端肾小管蛋白的重吸收受损所致,分为 I 型和 II 型,分别由 *CUBN* 和 *AMN* 基因致病性变异所致,为常染色体隐性遗传病。临床特征是婴幼儿期巨幼红细胞性贫血,伴血清维生素 B<sub>12</sub>减少和后期发生的轻度小分子蛋白尿,也可出现发育迟缓、食欲不振、疲劳、嗜睡或反复感染等维生素 B<sub>12</sub>缺乏所致的继发性症状<sup>[8]</sup>。补充维生素 B<sub>12</sub>可改善贫血,并且可改善因维生素 B<sub>12</sub>缺乏所致的神经精神症状。

(2)细胞内维生素 B<sub>12</sub>代谢障碍 维生素 B<sub>12</sub>在体内以多种形式存在。腺苷钴胺素是甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的辅酶,甲基钴胺素是蛋氨酸合成酶和蛋氨酸合成酶还原酶的辅酶。由于代谢缺陷的不同,细胞内维生素 B<sub>12</sub>代谢障碍可导致三种生化表型(甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症、单纯型甲基丙二酸血症或单纯同型半胱氨酸血症)。与腺苷钴胺素代谢相关的基因包括 *MMUT*、*MMAA*、*MMAB* 和部分 *MMADHC*,疾病表现为单纯型甲基丙二酸血症<sup>[2,9]</sup>。与腺苷钴胺素和甲基钴胺素代谢相关的基因包括 *MMACHC*、*HCFC1*、*PRDX1*、*THAP11*、*ZNF143*、*LMBRD1*、*ABCD4* 和部分 *MMADHC*,疾病表现为甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症<sup>[2,9]</sup>。与甲基钴胺素代谢相关的基因包括 *MTR* 和 *MTRR*,表现为单纯同型半胱氨酸血症。除 *HCFC1* 基因缺陷为 X-连锁遗传病外,其他维生素 B<sub>12</sub>代谢障碍均为常染色体隐性遗传病。患者常表现为复杂的多脏器损害,如贫血、急性或慢性脑病、肾功能不全、肝损害 and 视神经损害等。治疗以维生素 B<sub>12</sub>、左卡尼汀为主,对于维生素 B<sub>12</sub>无效型或反应不良的单纯型甲基丙二酸血症患者,需限制天然蛋白质,补充特殊配方奶粉或氨基酸粉<sup>[2,9]</sup>。

#### 2.1.2 叶酸摄入和利用不足

叶酸吸收、转运和代谢途径的酶缺陷也可引起巨幼红细胞性贫血。如遗传性叶酸吸收不良患儿,常表现为间歇性贫血,在感染时贫血加重<sup>[10-11]</sup>。

(1)遗传性叶酸吸收障碍 是一种罕见的容易治疗的常染色体隐性遗传病,由于 *SLC46A1* 基因编码的质子偶联叶酸转运子功能异常导致肠道叶酸吸收障碍,并且叶酸无法透过血脑屏障转运进入脑内。典型表现为婴儿期起病的巨幼细胞性贫血、口腔炎、癫痫、智力运动落后、周围神经病、免疫力低下,容易感染,常有颅内钙化,脑脊液 5-甲基四氢叶酸显著降低,一些患者伴同型半胱氨酸血症。补充亚叶酸后

患者贫血及神经系统症状可明显好转,但颅内钙化不可逆<sup>[10-11]</sup>。

(2)二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHPR)缺乏症 编码 DHPR 的基因 *QDPR* 负责将二氢叶酸转化为四氢叶酸,为嘌呤、胸苷酸和某些氨基酸的合成提供甲基<sup>[12]</sup>。DHPR 缺乏症患者脑脊液甲基四氢叶酸水平降低,常表现为巨幼细胞性贫血、精神运动发育迟滞、癫痫、脑萎缩,补充亚叶酸可改善贫血,并有助于控制癫痫发作。

2.1.3 尿苷单磷酸合成酶(uridine monophosphate synthetase, UMPS)缺乏症

又称为遗传性乳清酸尿症,是一种常染色体隐性遗传病,致病基因为 *UMPS*。UMPS 缺陷导致乳清酸产生过量,嘧啶核苷酸生成减少,细胞分裂受损,引起贫血及脑损害,尿有机酸分析显示乳清酸增高<sup>[13]</sup>。患儿多于出生后数周或数月出现巨幼细胞性贫血,个别患儿无贫血,表现为喂养困难、生长迟缓和神经运动发育迟缓,铁剂、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 治疗无效。尿苷三乙酸酯(Xuriden)已在美国获批,有助于改善患者的血液学参数,降低尿乳清酸浓度。

2.1.4 硫胺素反应性巨幼细胞性贫血(thiamine-responsive megaloblastic anemia, TRMA)

硫胺素反应性巨幼细胞性贫血综合征也称为罗杰斯(Rogers)综合征或硫胺素代谢功能障碍综合征 1 型,病因为 *SLC19A2* 基因编码的硫胺素转运蛋白 1 缺陷,为常染色体隐性遗传病。典型临床表现为巨幼细胞性贫血、非自身免疫性糖尿病和感音神经性耳聋三联征,可累及神经、内分泌、血液、心血管和消化等多系统,严重患者发生出血性或缺血性脑卒中。本病一线治疗为注射或口服硫胺素,一些患者在新生儿期出现糖尿病和贫血,需要注射胰岛素、反复输血。耳聋通常在病程最后出现,需要植入人工耳蜗或助听器辅助听力治疗<sup>[14]</sup>。

#### 2.1.5 甲羟戊酸尿症

甲羟戊酸尿症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由于编码甲羟戊酸激酶的基因 *MVK* 缺陷导致甲羟戊酸激酶缺乏症,胆固醇和类异戊二烯的合成障碍,甲羟戊酸蓄积,是一种自身炎症性疾病。患者的临床表型异质性显著,常有特殊面容、神经运动发育迟缓、进行性小脑共济失调及反复发热危象,常于婴儿早期发病,伴肝脾肿大、淋巴结肿大、关节痛和皮疹;部分患儿伴血液系统异常,表现为贫血、白细胞增多、血小板减少等,常被误诊为先天性感染或骨髓增生异常综合征。血液及尿液中甲羟戊酸浓度显

著升高,血浆胆固醇浓度正常或轻度降低<sup>[15]</sup>。治疗上,可通过免疫治疗缓解症状,一线治疗药物是非甾体类抗炎药,二线治疗包括口服糖皮质激素及生物制剂,对严重的难治性患者可选择造血干细胞移植<sup>[16]</sup>。

#### 2.1.6 先天性骨髓造血衰竭

先天性骨髓造血衰竭是一组严重遗传病,因多个调控基因变异影响造血细胞 DNA 修复、端粒生物学及核糖体生物转化,导致造血功能异常,引起血细胞减少、骨髓异常增生、髓系白血病等,主要疾病有范可尼贫血、先天性角化不良、Diamond Blackfan 贫血和 Shwachman Diamond 综合征<sup>[17-18]</sup>。

(1)范可尼贫血 迄今已知有 22 个基因(*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1*、*BRCA2* 等)致病变异造成 DNA 修复异常,绝大多数呈常染色体隐性遗传,2% 的患者为 X 连锁遗传方式。患者可在新生儿或儿童期因全血细胞减少发现先天性造血障碍,导致范可尼贫血。此外,患者可能在不同年龄出现多系统异常,如身材矮小、牛奶咖啡斑、小头畸形、肾结构异常、性腺发育异常、生育能力下降及脑结构异常。通过淋巴细胞染色体断裂分析及范可尼贫血相关基因测序可以进行诊断和分型。早期造血干细胞移植可以治愈部分病例<sup>[18]</sup>。

(2)先天性角化不良 是由于染色体端粒酶异常所致,病因为 *DKC1*、*TERC*、*TERT*、*NOLA2*、*NOLA3* 或 *WRAP53* 致病变异。患者通常表现为早发性再生障碍性贫血、小脑发育不良、小头畸形、发育迟缓。部分病例呈现指甲发育不良、皮肤花边网状色素沉着和口腔白斑三联征,通过淋巴细胞流式细胞术和荧光原位杂交检测端粒异常及突变基因分析可进行遗传诊断。一些患者造血干细胞治疗疗效良好,但是部分病例出现较重的移植后并发症。免疫抑制剂效果不佳<sup>[17]</sup>。

(3)Diamond Blackfan 贫血 已知 19 个核糖体蛋白调控基因与 Diamond Blackfan 贫血发病相关,多数由于基因单倍体剂量不足致病,染色质纺锤体功能和核糖体生物转化异常,影响大小核糖体亚单位的结构和功能。患者通常在新生儿期到一岁内出现贫血,同时合并多种畸形,如拇指异常、身材矮小。与范可尼贫血不同,因具有特异的先天缺陷,可在表现骨髓衰竭之前被确诊。在患者临床表型出现前,可见红细胞发育不全。此外,红细胞腺苷脱氨酶升高为本病的特异性表现,基因分析可以帮助确诊。大约 20% 的 Diamond Blackfan 贫血患者可自行缓

解。常规治疗包括皮质类固醇或输血。对于全血细胞减少的严重患者,可进行造血干细胞治疗<sup>[19]</sup>。

(4)Shwachman Diamond 综合征 Shwachman Diamond 综合征为常染色体隐性遗传病,病因为 *SBDS* 基因致病变异,患者通常在婴儿期表现为胰腺外分泌功能不全合并吸收不良和中性粒细胞减少症,后期可发展为再生障碍性贫血、骨髓异常增生或髓系白血病。患者常表现为低出生体重、身材矮小、干骺端骨发育不良、认知异常和免疫功能缺陷。胰腺功能可能会随着年龄的增长而改善。血清胰蛋白酶原和淀粉酶水平降低是本病较特异的表现,基因分析可以帮助确诊。对于合并进行性全血细胞减少症的严重患者,建议进行造血干细胞移植治疗<sup>[20]</sup>。

#### 2.1.7 难治性缺铁性贫血

是一种常染色体隐性遗传病,血象特征为缺铁性小细胞低色素性贫血,由于编码跨膜丝氨酸蛋白酶 6 基因 *TMPRSS6* 变异引起铁调素异常升高。铁调素升高,加快了膜铁转运蛋白 1 的降解,小肠上皮细胞和巨噬细胞向血液中输送铁减少,导致缺铁性小细胞低色素性贫血<sup>[21-22]</sup>。典型患者于新生儿期后出现顽固性小细胞低色素性贫血,多为轻中度贫血,儿童患者贫血程度普遍较成年患者重。患者铁调素水平正常或增高,可与营养性缺铁性贫血鉴别。注射铁剂、铁调素拮抗剂及促红细胞生成素对部分患者有效。*TMPRSS6* 抑制剂可刺激铁的吸收和铁的释放,从而增加全身铁的可用性<sup>[21-22]</sup>。

#### 2.1.8 遗传性铁粒幼细胞性贫血

血红素合成和代谢过程中多种酶的缺陷可引起遗传性铁粒幼细胞性贫血,多数患者表现为单纯贫血和骨髓含环形铁粒幼细胞增多。

(1)X 连锁铁粒幼细胞贫血 由于 *ALAS2* 基因致病性变异导致红细胞特异性 5-氨基乙酰丙酸合酶缺陷,铁利用障碍,是最常见的遗传性铁粒幼细胞性贫血,为 X 连锁遗传病。患者多于 20 岁左右出现贫血,维生素 B<sub>6</sub>(吡哆醇)是 5-氨基乙酰丙酸合酶的辅酶,90% 的患者对维生素 B<sub>6</sub> 治疗有效<sup>[1-2]</sup>。

(2)线粒体病 铁粒幼细胞性贫血是线粒体病患者最常见的血液系统异常,有核红细胞线粒体内血红素合成障碍,血红素合成调节蛋白的铁硫簇形成不足或者红系前体中线粒体蛋白生成缺陷,阻碍了细胞内铁利用,导致铁在线粒体中滞留和蓄积。多种核基因(*SLC25A38*、*GLRX5*、*HSPA9*、*YARS2* 或 *FECH*)或线粒体基因致病性变异可引起铁粒幼细胞性贫血,可表现为非综合征形式及综合征形式。其中综合征形

式的疾病如肌病、乳酸酸中毒和铁粒幼细胞贫血(myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia, MLASA)。线粒体DNA大片段缺失导致的Pearson综合征常于婴幼儿期发病,发生重度铁粒幼细胞贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、胰腺功能不全、乳酸酸中毒和生长迟滞。Kearns-Sayre综合征多在20岁以下发病,表现为眼肌麻痹、视网膜色素变性、心脏传导阻滞、小脑共济失调、脑脊液蛋白升高和/或铁粒幼细胞贫血<sup>[23-24]</sup>。

线粒体病病因诊断困难,需通过临床表型、影像、病理、线粒体基因(白细胞、尿液脱落细胞、组织)、核基因、生化和免疫组化、线粒体呼吸链酶活性分析等明确病因。目前治疗方案有限,B族维生素、吡哆醇(SLC25A38缺陷)、左卡尼汀、N-乙酰半胱氨酸、辅酶Q<sub>10</sub>、丙酮酸钠、 $\alpha$ -硫辛酸、肌酸、生物素、精氨酸、牛磺酸等药物对部分患者有效,但个体差异明显,对于Pearson综合征患者可考虑造血干细胞移植。对有铁粒幼细胞贫血的线粒体病患者需慎用铁剂<sup>[25]</sup>。

## 2.2 溶血性贫血

溶血性贫血是由于红细胞过早破坏导致红细胞寿命缩短,当红细胞破坏大于生成时出现溶血性贫血。溶血性贫血病因分为内源性和外源性两类疾病,外源性溶血性贫血病因通常为获得性疾病,如免疫、物理或化学因素等外力作用破坏红细胞;内源性疾病是由于红细胞膜、血红蛋白和红细胞胞内酶的遗传缺陷所致<sup>[1]</sup>。

### 2.2.1 葡萄糖-6-磷酸酶脱氢酶(glucose-6-phosphatase dehydrogenase,G-6-PD)缺乏症

G-6-PD缺乏症又称蚕豆病,是人类最常见的遗传性红细胞酶缺陷病,为X连锁不完全显性遗传病,我国广东、广西、福建、海南、贵州等南方省市发病率较高。G-6-PD存在于红细胞表面,在磷酸戊糖旁路途径中催化6-磷酸葡萄糖脱氢,生成6-磷酸葡萄糖酸和二氢烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,后者在谷胱甘肽还原酶的催化下,将氧化型谷胱甘肽转化为还原型谷胱甘肽。G-6-PD缺乏时谷胱甘肽合成减少,红细胞氧化损伤,易因变形性降低而引起溶血。患者可无症状或症状轻微,常因误食蚕豆或某些药物诱发病,导致急性重症发作性溶血,少数呈慢性非球形红细胞性溶血性贫血,一些患儿发生新生儿高胆红素血症和核黄疸。对存在阳性家族史、病程中有急性血管内容血表现、有进食蚕豆或服药等诱因的患者,应考虑本病。患者红细胞G-6-PD酶活性降低,

G-6-PD基因存在致病性变异,可通过新生儿筛查早期发现,避免诱因,对症治疗<sup>[26]</sup>。

### 2.2.2 丙酮酸激酶(pyruvate kinase,PK)缺乏症

编码丙酮酸激酶的基因PKLR致病性变异导致红细胞丙酮酸激酶缺乏症,是引起溶血性贫血的常见原因,为常染色体隐性遗传病。丙酮酸激酶缺乏会降低红细胞ATP的产生,红细胞变形能力下降,也会引起细胞内钾和水的丢失。丙酮酸激酶缺乏可导致胎儿贫血和非免疫性胎儿水肿、新生儿或慢性贫血、高胆红素血症。这些症状与叶酸需求增加相关,因此提倡儿童、孕妇和溶血危象患者补充叶酸。输血及营养支持治疗有助于改善患者贫血,严重患者需考虑造血干细胞移植治疗<sup>[27]</sup>。

### 2.2.3 谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase,GSS)缺乏症

红细胞GS缺乏是最常见的谷胱甘肽代谢病,由于GSS基因突变引起,为常染色体隐性遗传病。根据病情严重程度,分为轻、中或重度。轻度患者唯一的症状是轻度溶血性贫血。中度患者通常在新生儿期出现轻度至中度溶血性贫血、重度和慢性代谢性酸中毒、黄疸。重度患者合并进行性脑损害,引起智力发育落后、癫痫发作、瘫痪、共济失调和意向性震颤等。5-氧合脯氨酸尿症是本病重要的生化诊断线索,但是轻型患者可正常或一过性增高。因此,代谢性酸中毒和贫血并存时,应进行尿液有机酸及基因分析。治疗以纠正酸中毒、左卡尼汀、维生素C和维生素E为主<sup>[28]</sup>。

### 2.2.4 嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase,PNP)缺乏症

PNP缺乏症是一种原发性免疫缺陷病,以反复感染、神经症状和自身免疫性疾病为特征,由于PNP基因突变引起,为常染色体隐性遗传病。患儿通常从婴儿期到5~6岁反复感染,对水痘、麻疹、巨细胞包涵体病毒和牛痘等病毒的易感性增加,易发生严重的念珠菌和化脓性感染。三分之二的患者合并脑损害,引起痉挛性瘫痪、共济失调、震颤、发育迟缓及智力落后。三分之一的患者合并自身免疫性疾病,最常见的是自身免疫性溶血性贫血,也可见特发性血小板减少性紫癜和中性粒细胞减少症。骨髓移植治疗可以改善与此病相关的免疫系统问题,但不能改善神经症状<sup>[29]</sup>。

### 2.2.5 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶( $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase, $\gamma$ -GCS)缺乏症

$\gamma$ -GCS 缺乏症是涉及  $\gamma$ -谷氨酰循环酶的 4 种疾病之一。其他 3 种疾病是 5-氧丙啉尿症(一种严重或广泛的谷胱甘肽合成酶缺乏症)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶缺乏症和前面提到的 GS 缺乏症。除  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶缺乏症外,所有患者均伴有溶血性贫血。 $\gamma$ -GCS 是催化谷胱甘肽合成的第一步和限速步骤。 $\gamma$ -GCS 缺乏症是由于 *GCLC* 基因变异导致,为常染色体隐性遗传病。 $\gamma$ -GCS 缺乏会导致红细胞谷胱甘肽和  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸水平降低,主要血液异常是轻度溶血性贫血,少数患者合并肝脾大、发育迟缓、脊髓小脑变性、周围神经病变和肌病等。需避免食用蚕豆和磺胺类、乙酰水杨酸、苯巴比妥等药物,减少溶血的发生<sup>[30]</sup>。

#### 2.2.6 地中海贫血

地中海贫血又称海洋性贫血,我国南方发病率较高,由于一种或多种珠蛋白肽链合成受阻或完全抑制导致血红蛋白成分组成异常,引起慢性溶血性贫血。根据肽链合成障碍的不同,病因分为  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta\beta$ -、 $\beta$ +、 $\gamma$ -、 $\delta$ -、 $\gamma\delta\beta$ -、A2F、血红蛋白-Lepore 综合征和遗传性持续性胎儿血红蛋白增高<sup>[31-33]</sup>。

$\beta$ -地中海贫血是临床常见的引起遗传性溶血性贫血的病因,通常分为重型、轻型和中间型。轻型者一般无症状或轻度贫血。中间型多于幼童期出现中度贫血。重型呈慢性进行性溶血性贫血,3~12 个月发病,面色苍白,肝脾大,发育不良,常有轻度黄疸,症状随年龄增长而日益明显,免疫功能低下。长期重度贫血导致骨髓代偿性增生,骨骼变大,髓腔增宽,出现地中海贫血特殊面容。当并发含铁血黄素沉着症时,引起心力衰竭等脏器损害。 $\alpha$ -地中海贫血则分为静止型、轻型、中间型和重型。静止型  $\alpha$ -地中海贫血无症状。轻型  $\alpha$ -地中海贫血无症状或轻度贫血。中间型  $\alpha$ -地中海贫血多于幼童期出现贫血,逐渐加重。重型  $\alpha$ -地中海贫血病情严重,可导致胎儿水肿综合征,常发生流产或死胎。静止型和轻型的  $\alpha$ -地中海贫血不需治疗,重型的  $\beta$ -地中海贫血予定期输血治疗,还可考虑造血干细胞移植治疗和基因治疗。我国多个儿童及成人干细胞移植中心异基因造血干细胞移植治疗重型地中海贫血技术成熟,目前正在探索地中海贫血的基因治疗<sup>[31-33]</sup>。

#### 2.2.7 遗传性卟啉病

遗传性卟啉病是一组严重的代谢病,已知多种类型,遗传方式不同,其中先天性红细胞生成性卟啉症是最常见的皮肤卟啉病。目前较为明确的是分别由于 *FECH*、*ALAS2* 和 *CLPX* 基因缺陷所致常染色体隐性遗传卟啉病。不同类型患者体内所产生卟

啉或其前体物质的种类、蓄积部位以及排泄途径各异,临床表现不同,多数以皮肤光过敏和神经精神症状为主要表现,典型患者表现为严重残毁性光敏皮损、溶血性贫血、脾肿大和多毛症。*FECH* 基因突变引起红细胞生成性原卟啉病,部分患者骨髓及血液中可见环形铁粒幼细胞。多数早发型患者因继发感染或贫血夭折。可通过检测尿液或血液中的卟啉和卟啉前体及基因分析明确病因。对于遗传性卟啉病尚无特效治疗方法,脾切除和皮质类固醇治疗可改善贫血,降低光敏程度<sup>[34-35]</sup>。

#### 2.2.8 肝豆状核变性

又称为威尔逊氏病,病因为 *ATP7B* 基因致病变异,是一种常染色体隐性遗传病,铜沉积在肝、脑、肾、角膜等组织,引起急性或慢性肝病、锥体外系损害、Coombs 试验阴性的溶血性贫血、肾小管功能损害、血尿、蛋白尿和代谢性骨病等症状。患者血清铜蓝蛋白降低,24 h 尿铜增加,角膜 K-F 环,一些患者头颅磁共振扫描可见双侧豆状核、尾状核、中脑、小脑对称性长 T1 长 T2 信号。治疗以低铜饮食、锌剂及促进铜排出的药物(如青霉胺)为主<sup>[36]</sup>。

#### 2.2.9 遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症是由于红细胞膜蛋白缺陷导致的溶血性疾病,以溶血性贫血、黄疸、脾大及胆石症为主要临床表现。北欧和北美地区发病率最高,约 1/2 000<sup>[37]</sup>。遗传方式多种,约 75% 为常染色体显性遗传,25% 为常染色体隐性遗传。已知致病基因分别为 *ANK1*、*SPTB*、*SPTA1*、*SLC4A1* 及 *EPB42*,其中 *ANK1* 变异最常见。治疗上,可给予叶酸、输血及脾切除等对症支持治疗<sup>[38]</sup>。

#### 2.2.10 卵磷脂:胆固醇酰基转移酶缺乏症

卵磷脂:胆固醇酰基转移酶(lecithin:cholesterol acyltransferase, *LCAT*)缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由于 *LCAT* 基因缺陷导致血浆卵磷脂:胆固醇酰基转移酶活性缺陷,高密度脂蛋白与胆固醇代谢障碍。典型临床表现为角膜弥漫性混浊、靶细胞溶血性贫血、蛋白尿伴肾衰竭<sup>[39]</sup>。目前尚无特异治疗方法,酶替代治疗尚处于实验阶段,主要治疗方法是低脂饮食、角膜移植、透析、肾移植等对症支持治疗<sup>[40]</sup>。

#### 2.3 失血性贫血

多种原因造成出血后红细胞减少或血红蛋白降低,称为失血性贫血。根据失血发生的急缓,分为急性失血性贫血与慢性失血性贫血。急性失血性贫血的常见原因为外伤或术后出血,消化道出血(如食管

静脉曲张破裂、消化道溃疡)、出血性疾病(如血友病、血小板减少性紫癜)、内脏破裂(如肝脾破裂、动脉瘤破裂)亦可导致急性失血。慢性失血性贫血的病因复杂,如慢性胃肠疾病、反复鼻出血、肺结核、支气管扩张、出血性毛细血管扩张症、肿瘤或肠道寄生虫病等<sup>[1]</sup>。

失血性贫血的症状与失血量、出血部位、失血速度、病因等因素有关。急性大量失血患者可有口渴、恶心、乏力、晕眩、肢冷、昏迷及休克等症状,慢性失血性贫血主要表现为缺铁性贫血,常有头晕、乏力、心悸、烦躁不安、食欲不振、皮肤黏膜变得苍白、肝脾肿大等症状,失血严重时死亡<sup>[1]</sup>。

失血性贫血的治疗需以原发病治疗为主,尽快止血,针对个体情况给予手术、输血、药物及营养支持,纠正贫血,对症治疗。预后与病因、贫血的严重程度等因素有关。一般来说,失血性贫血患者经过及时、正规有效的治疗后能够治愈。但是,如果原发病严重,治疗困难,预后不良<sup>[1]</sup>。

### 3 小结

综上所述,遗传代谢病是导致贫血的一组主要遗传病,遗传异质性及个体差异显著,患者可表现为多种不同类型的贫血,常合并代谢紊乱及多脏器损害,致死、致残率很高。因此,对于贫血的患者须提高警惕,通过详细的病史调查、体格检查、营养评估、普通检验、生化代谢、影像及基因分析等鉴别诊断,防止误诊和漏诊,提高诊治效率,个体化治疗,改善患者预后。在精确的基因诊断基础上,对患者及其家族成员进行遗传咨询,指导产前诊断,可减少疾病再发风险。

#### 执笔专家:

张尧(北京大学第一医院),田亚平(中国人民解放军总医院),何奎玉(中国人民解放军总医院第五医学中心),王琳(首都儿科研究所附属儿童医院),杨艳玲(北京大学第一医院)

#### 专家组成员(按姓氏拼音排序):

陈瑶(北京大学人民医院),陈永兴(河南省儿童医院),陈晓红(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院),董小丽(四川省成都第一中心医院),段彦龙(国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院),方合志(温州医科大学检验医学院),郭艺(重庆医科大学附属儿童医院),郭庆寅(河南中医药大学第一附院),何奎玉(中国人民解放军总医院第五医学中心),华瑛(北京大学第一医院),黄新文(浙江大学医学院附属儿童医院),孔元原(首都医科大

学附属北京妇产医院),金丽琴(浙江省人民医院),李东晓(河南省儿童医院),陆妹(厦门大学附属妇女儿童医院厦门市妇幼保健院),陆玮(复旦大学附属儿童医院),吕建新(杭州医学院),孟岩(中国人民解放军总医院第一医学中心),欧晓娟(首都医科大学附属北京友谊医院),师晓东(首都儿科研究所附属儿童医院),宋元宗(暨南大学附属第一医院),唐湘凤(中国人民解放军总医院第六医学中心),田亚平(中国人民解放军总医院),王海军(河南省儿童医院),王琳(首都儿科研究所附属儿童医院),王朝霞(北京大学第一医院),吴静(郑州大学第一医院),吴本清(中国科学院大学深圳医院),武师润(山西医科大学第一医院),熊昊(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院),杨艳玲(北京大学第一医院),张会丰(河北医科大学第二医院),张尧(北京大学第一医院),张知新(中日友好医院),赵卫红(北京大学第一医院),赵玉英(山东大学齐鲁医院),郑宏(河南中医药大学第一附属医院),郑荣秀(天津医科大学总医院),庄太凤(首都医科大学附属北京妇产医院),周文浩(复旦大学附属儿童医院)

#### 参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:1831-1818.
- [2] 陆国辉,张学. 产前遗传病诊断[M]. 第2版. 广州:广东科技出版社,2020:843-846.
- [3] 刘怡,刘玉鹏,张尧,等. 中国1003例甲基丙二酸血症的复杂临床表型,基因型及防治情况分析[J]. 中华儿科杂志,2018,56(6):414-420.
- [4] 李溪远,华瑛,丁圆,等. 3例非典型异戊酸血症患儿临床及基因型研究[J]. 临床儿科杂志,2014,32(12):1107-1111.
- [5] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会儿科学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国戈谢病诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志 2015,53(4):256-261.
- [6] ÜNAL S, KARAHAN F, ARIKO Ğ LU T, et al. Different presentations of patients with transcobalamin II deficiency: a single-center experience from Turkey [J]. Turk J Haematol, 2019, 36(1): 37-42.
- [7] RUAN J, HAN B, ZHUANG J, et al. Hereditary intrinsic factor deficiency in China caused by a novel mutation in the intrinsic factor gene—a case report [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 221.
- [8] GURLEK GOKCEBAY D, AKPINAR TEKGUNDUZ S, CAVDARLI B. Imerslund-Gräsbeck Syndrome presenting with microangiopathic hemolytic anemia in a child [J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(6): 103880.
- [9] 杨艳玲,莫若,陈哲晖. 甲基丙二酸血症的多学科综合治疗与防控[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(9):647-652.

- [10] LI H, WANG D, WU H, et al. SLC46A1 contributes to hepatic iron metabolism by importing heme in hepatocytes [J]. *Metabolism*, 2020, 110: 154306.
- [11] 张尧, 王娟, 李东晓, 等. 伴广泛颅内钙化的遗传性叶酸吸收障碍二例分析及文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(12): 931-935.
- [12] OPLADEN T, LÓPEZ-LASO E, CORTÈS-SALADELAFONT E, et al. International working group on neurotransmitter related disorders (iNTD). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 126.
- [13] AL ABSI H S, SACHAROW S, AL ZEIN N, et al. Hereditary orotic aciduria (HOA): A novel uridine-5-monophosphate synthase (UMPS) mutation [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2021, 26: 100703.
- [14] OISHI K, DIAZ G A. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. 2003 Oct 24 [updated 2017 May 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- [15] PRASAD C, SALVADORI M I, RUPAR C A. Severe phenotypic spectrum of mevalonate kinase deficiency with minimal mevalonic aciduria [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4): 756-759.
- [16] SZYMANSKI A M, DAVILA SALDANA B, FERREIRA C R, et al. Mevalonic aciduria: Does stem cell transplant fully cure disease? [J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(1): e13604.
- [17] ALTER B P. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and post transplant [J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2257-2264.
- [18] FIESCO ROA, GIRI N, MCREYNOLDS L, et al. Genotype-phenotype associations in fanconi anemia: a literature review [J]. *Blood Rev*, 2019, 37: 100589-100602.
- [19] ASPESI A, MONTELEONE V, BETTI M, et al. Lymphoblastoid cell lines from Diamond Blackfan anaemia patients exhibit a full ribosomal stress phenotype that is rescued by gene therapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12010.
- [20] MYERS KC, BOLYARD AA, OTTO B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4): 866-870.
- [21] GINZBURG Y Z. Hpcidin-ferroportin axis in health and disease [J]. *Vitam Horm*, 2019, 110: 17-45.
- [22] AL-JAMEA L H, WOODMAN A, HEIBA N M, et al. Genetic analysis of TMPRSS6 gene in Saudi female patients with iron deficiency anemia [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 14(1): 41-50.
- [23] SOLANKI A, RAJENDRAN A, MOHAN S, et al. Mitochondrial DNA variations and mitochondrial dysfunction in Fanconi anemia [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227603.
- [24] TESAROVA M, VONDRACKOVA A, STUFKOVA H, et al. Sideroblastic anemia associated with multisystem mitochondrial disorders [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(4): e27591.
- [25] MURAYAMA K, SHIMURA M, LIU Z, et al. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases [J]. *J Hum Genet*, 2019, 64: 113-125.
- [26] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症新生儿筛查、诊断和治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 411-414.
- [27] GRACE R F, BARCELLINI W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults [J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1241-1249.
- [28] SOYLU USTKOYUNCU P, MUTLU F T, KIRAZ A, et al. A rare cause of neonatal hemolytic anemia: glutathione synthetase deficiency [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): e45-e49.
- [29] FEKRVAND S, YAZDANI R, ABOLHASSANI H, et al. The first purine nucleoside phosphorylase deficiency patient resembling IgA deficiency and a review of the literature [J]. *Immunol Invest*, 2019, 48(4): 410-430.
- [30] ALMUSAFRI F, ELAMIN H E, KHALAF T E, et al. Clinical and molecular characterization of 6 children with glutamate-cysteine ligase deficiency causing hemolytic anemia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 65: 73-77.
- [31] 何志旭, 金姣. 地中海贫血的规范化管理 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(3): 168-172.
- [32] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组.  $\alpha$ -地中海贫血的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 235-242.
- [33] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组.  $\beta$ -地中海贫血的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 243-251.
- [34] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国卟啉病诊治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(14): 1051-1056.
- [35] MIZAWA M, MAKINO T, NAKANO H, et al. Erythropoietic protoporphyria in a Japanese population [J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(7): 634-639.
- [36] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 310-319.
- [37] KILIC M A, OZDEMIR G N, TAHTAKESEN T N, et al. Clinical features and outcome of children with hereditary spherocytosis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021. doi: 10.1097/MPH.
- [38] WU C, XIONG T, XU Z, et al. Preliminary study on the clinical and genetic characteristics of hereditary spherocytosis in 15 Chinese children [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 652376.
- [39] SAEEDI R, LI M, FROHLICH J. A review on lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(7-8): 472-475.
- [40] SHAMBUREK R D, BAKKER-ARKEMA R, AUERBACH B J, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 356-367.