

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.011

· 综述 ·

克隆造血在再生障碍性贫血与低增生骨髓增生异常综合征鉴别中的意义

秦洪成, 温贤浩 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0042-06

Significance of Clonal Hematopoiesis in Identification of Aplastic Anemia and Hypoplastic Myelodysplastic Syndrome

Qin Hongcheng, Wen Xianhao (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 患者中诊断骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 通常是一个难题, MDS 的诊断是基于骨髓形态发育异常的病态造血, 但约 10% 的 MDS 患者也存在少骨髓细胞, 被称为低增生骨髓增生异常综合征 (hypoplastic-MDS, h-MDS), 儿童最常见的是难治性血细胞减少 (refractory cytopenia, RCC)。AA 患者存在克隆造血 (clonal hematopoiesis, CH), 1/3 存在 MDS 相关基因突变, 部分患者经免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 后会进展为阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 和急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)/MDS。虽然部分 h-MDS 患者对 IST 有效, 但如何能在早期识别出 AA 患者中的 h-MDS 是有必要的。基于形态学的结果, 加入细胞遗传学、分子生物学等检测如核型分析、荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)、下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 等技术或许可以从 AA 中更容易诊断出 h-MDS。

1 AA 中存在 CH

外周血细胞来自于骨髓造血干细胞, 造血干细胞很少分裂, 由此可以减少 DNA 复制时可能发生的基因突变, 平均每个造血干细胞每 10 年发生 (1.3±0.2) 个外显子突变, 少数突变可使其获得增殖和自我更新优势, CH 就是这些具有分子遗传学突变特征的干细胞通过多系造血分化形成携带重现性生物学标志的终末分化成熟血细胞^[1]。随着患者年龄增长, CH 发生率逐渐增高, <40 岁人群罕见, >65 岁可高达 10%, 人群中 12.5% 均携

带克隆造血, >85 岁甚至超过 50%, 被称为年龄相关的克隆造血^[2]。但是存在 CH 并不一定患克隆性疾病, 例如部分动脉粥样硬化患者在外周血也可检测到具有 CH 的细胞。有研究显示, 携带 CH 的巨噬细胞加速炎症反应, 促进了心血管疾病的发展, 同样克隆进化也并不意味着克隆疾病的发生, CH 在健康人体内是可兼容的^[3-6]。

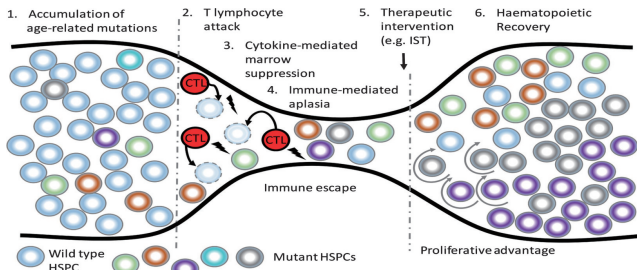
然而, 有研究表明 70%~80% 的 AA 伴有 CH^[7], 甚至超过 60% 的儿童也存在^[8], 其中有一部分患者在接受 IST 治疗后会演变为 PNH 和 AML/MDS, 特别是 IST 治疗后没有获得完全缓解的患者, 10 年后继发性 MDS/AML 的发生率在 AA 患者中可达 15%~20%^[9]。由于 h-MDS 和遗传性骨髓衰竭性疾病的存在, 实际比例可能更低。一项随访 5 年的儿童 AA 研究显示, 进展为 AML/MDS 的发生率仅为 2%^[10]。但 AA 不属于克隆性疾病, 其发病机制主要是免疫攻击造血干细胞导致骨髓衰竭。研究表明大约 10%^[7] 的 AA 患者最常见的 CH 细胞遗传学改变是 -7/7q-、+8 和 13q-, 以及 +6、+15 和 +21, 结合 SNP 和 NGS, 最常见的体细胞突变是 PNH 克隆、父源性 6 号染色体单亲二体 (paternal uniparental disomy of chromosome 6, 6pUPD) 和涉及髓系肿瘤的 DNMT3A、ASXL1、BCOR/BCOR1 等基因, 但这些等位基因负荷通常低于 10%, 且儿童发生髓系肿瘤相关基因突变的频率相对较低。-7/7q- 预后较差, +8 和 13q- 较好, 包括对 IST 的反应和演变为 MDS/AML 的风险; PIG-A 突变和 BCOR/BCOR1 相对预后也较好, 而 DNMT3A、ASXL1 较差, 此外, 不常见的 TET2、RUNX1、TP53 基因突变也提示预后较差^[11-13]。目前关于存在 CH 的 AA 患者可能演变为 MDS/AML 的机制尚不清楚, 特别是 ASXL1 基因突变是 AA 转化为 MDS

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目, 编号 2021MSXM065。

作者简介: 秦洪成 (1995.10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事儿童血液肿瘤性疾病研究, E-mail: 1229868908@qq.com。

通信作者: 温贤浩 (1974.01-), 女, 硕士, 副教授, 主要从事儿童血液肿瘤性疾病研究, E-mail: 2210779430@qq.com。

的危险因素^[14]。有一种假说被称为瓶颈效应,认为是 IST 后骨髓由少量的干细胞填充,然而具有 *DNMT3A*、*ASXL1* 等基因突变的细胞更容易在此环境中被选择出来(见图 1)^[15]。但可以确定的是,AA 患者存在 CH,但不是所有患者都会发展为 MDS/AML,而具有髓系肿瘤基因突变的克隆一定有驱动肿瘤发生的作用。



在 AA 中,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)介导的对造血干细胞和祖细胞(HSPCs)的攻击导致进化“瓶颈”。不同颜色的圆圈表示预先存在的与年龄相关的基因突变。(1)作为克隆选择的底物,免疫原性较低或对 CTL 介导的细胞凋亡;(2)细胞因子介导的骨髓抑制;(3)具有更强抵抗力的细胞在自身免疫环境中有相对的生长优势,从而导致突变 HSPCs 的免疫逃逸;(6)在造血恢复期间,增强 HSPCs 复制潜力的遗传事件(由圆形箭头表示)导致突变克隆的扩增

图 1 再生障碍性贫血的克隆造血

2 AA 与 h-MDS 的鉴别

AA 是一种由 T 细胞介导的造血干/祖细胞破坏引起的以全血细胞减少为主要表现的骨髓衰竭性疾病,各年龄均可发病,有儿童及老年两个高峰^[16-17]。MDS 是一种起源于骨髓造血干细胞的恶性克隆增殖引起的血液肿瘤,其特征是细胞减少、髓系的异常增生、无效造血和高风险转化为 AML^[18],儿童最常见的类型是 RCC^[19]。10%~20%^[20]成人 MDS 表现为骨髓细胞减少,被称为 h-MDS,但儿童比例远大于成人。有研究显示,>75% 儿童 RCC 表现为低骨髓细胞^[21]。由于都存在低骨髓细胞,如何在 AA 中诊断 h-MDS 是困难但重要的。h-MDS 有着与 AA 一样的 T 细胞对于造血干细胞的免疫打击的特点^[22],所以对于 h-MDS,IST 是可行的。并且与其他 MDS 比较,h-MDS 和 RCC 的缓解率更高,但对于 MDS 是不能治愈的,当需行造血干细胞移植时,预处理方案也有差异^[23-24]。许多对 IST 产生反应的 AA 患者仍然是血细胞减少的,即使获得完全缓解,复发也是常见的。世界卫生组织(WHO)对 MDS 的分类中确立了 MDS 相关的细胞遗传学异常^[18],然而在无髓系肿瘤证据的 AA 患者中也能检测到 MDS 相关基因突变,进一步模糊了二者的界限。

2.1 细胞形态学

骨髓细胞学和活检对于血液病的诊断是必不可少的,在分子检测、基因测序等技术还未普及的时候是主要诊断依据。

AA 与 h-MDS 的骨髓有许多相似的地方,与 AA 相比,h-MDS 的环状铁粒母细胞、骨髓母细胞、巨核细胞异

常、粒细胞发育异常明显增高,但红系发育不良和轻中度的髓系发育不良在低骨髓细胞的情况下经常与 AA 的诊断是一致的,相反,巨核细胞异常和严重粒细胞异常对 MDS 却具有高度特异性^[17,25]。一项纳入 76 例成人和 42 例儿童的最初诊断为 AA 患者的骨髓活检研究得出相似的结论,小巨核细胞、双核和多核巨核细胞的出现,以及粒细胞生成障碍在 AA 中是罕见的^[25]。此外,AA 中骨髓母细胞(T 细胞免疫攻击的细胞)被分离出来的患者也很少,故被认为鉴别 h-MDS 和 AA 没有意义^[25]。h-MDS 原始细胞增多,淋巴细胞减少是不同于 AA 的^[26-27]。有研究纳入儿童 AA 与 RCC 也发现两者骨髓活检有一定重叠,AA 造血细胞增生低下程度更重(<5%),特别是红系,但是红系也可出现轻度病态造血,所以不能作为鉴别的依据。粒系和巨核系严重减少甚至缺失(尤其是巨核系),RCC 三系病态造血明显且常出现两系以上,红系和巨核系异常定位于骨小梁旁,粒系常见核左移现象,小巨核细胞的出现和红系成熟障碍均支持 RCC 的诊断^[20,28-29],而分布不均的红系伴稀疏分布粒系也是 RCC 的表现^[30],但有研究指出小巨核细胞可以出现在与 RCC 无关的血小板减少患者中^[31]。

2.2 免疫学

AA 发病机制主要为 T 细胞免疫打击,而部分 h-MDS 患者采用 IST 治疗有效,提示免疫攻击在 h-MDS 中具有积极作用。

有研究表明,关于 CTL 对于造血干细胞的免疫抑制能力,h-MDS 明显高于 MDS,但 AA 似乎更严重,并且 MDS 一般是寡克隆的 CTL 升高,而 AA 主要是多克隆的^[32]。在儿童 RCC 中,克隆性的 T 细胞的比例占 40%^[33],这可以解释 h-MDS 既有 AA 的免疫机制参与又有 MDS 的肿瘤效应。h-MDS 患者 CD3⁺CD16⁺/CD56⁺NK 细胞和 CD3⁺/CD57⁺T-LGL 细胞比例明显高于 AA,CD19⁺B 淋巴细胞、CD8⁺T 细胞比例明显低于 AA^[33],h-MDS 患者骨髓中 CD34 和 P53 阳性细胞计数水平明显高于 AA,而 Treg 细胞在 AA 中耗竭得更严重^[16,20,34]。RCC 中也可见 P53 细胞高于 AA,但 CD34 阳性细胞在儿童 AA 与 RCC 中均无表达增加^[20,34]。也有发现 RCC 的血小板生成素和白细胞介素(IL)-17 水平明显低于 AA^[31]。AA 与 RCC 的 Th1 细胞和 Th2 细胞活化比例均是升高的,故不能作为鉴别的依据,但明显不同于非 h-MDS 和 AML^[35],而与 RCC 相比,AA 的 B 细胞和 NK 细胞比例较高,嗜碱粒细胞和浆细胞样树突状细胞减少^[36]。有研究发现 60%~70% 的 RCC 对 IST 治疗有反应,可能和 PNH 克隆的存在有关^[30]。

3 克隆造血

随着细胞染色体、基因检查的发展,比如常规核型分析、FISH、SNP、NGS 等的应用,更能在细胞遗传、分子层面揭示了血液疾病的发病机制。AA 患者中存在 CH

的现象,通过这些方法也许能更好地鉴别 AA 与 h-MDS。

3.1 常规核型分析、FISH、流式细胞学

常规核型分析研究分裂中期染色体的结构和数目变异情况。FISH 根据碱基配对原则,通过探针与 DNA 结合对目标 DNA 定性、定量和相对定位分析。由于 AA 患者低骨髓细胞,FISH 可以弥补核型分析的一些缺陷,两者结合可以提高 AA 患者骨髓中检测到染色体和基因异常的准确性,流式细胞学通过对细胞理化性质的分析从整个群体中分选出特定的细胞亚群。

40%~60% MDS 患者具有染色体核型异常,常见 -5/5q-、-7/7q-、+8、20q-和-Y,而 +8、20q-和-Y 也可见于 AA^[37]。但只有 1%~4% 的 AA 患者可以检测到细胞遗传学异常^[15],这无疑增加了诊断的不确定性,但频率明显低于 MDS,而 h-MDS 与非 h-MDS 之间没有细胞遗传学异常的差别^[25]。有研究表明,-7/7q-、+8、13q-常见于 AA,+6、+15 和 +21 也有出现,而有关髓系肿瘤的 5q-、20q-则少见^[15]。但也有报道 +Y、10q-的少数病例^[11]。值得注意的是,13q-虽被 WHO 列入为 MDS 的诊断依据列表^[18],但对于 IST 的反应和病程,似乎对 AA 有更好的预后,并且孤立的 13q-经常伴随 PNH 克隆的出现^[38]。有对 MDS 患者通过核型分析和 FISH 发现染色体异常检出率为 54.9%和 53.2%^[39],涉及上述 3 条或更多染色体的复杂核型异常常见,但对于 AA 患者更常见的是单一的核型异常。而在儿童 RCC 中,大部分核型是正常的,因此与 AA 鉴别更有难度,有研究显示高达 86% 的 RCC 核型是正常的^[40],最常见的核型异常是-7,其次为+8 和 +21,也有-7q 的出现,而+6 却经常出现在儿童 AA 中,另外,5q-在儿童是完全不存在的^[28]。一项日本的研究也发现在 65 例儿童 RCC 中有 5 例携带-7^[41]。

PNH 克隆通过流式细胞学可以检测到 CD55、CD59 的细胞亚群,这群细胞是由于 X 染色体上的 *PIG-A* 基因突变所致,PNH 克隆也经常出现在 AA 和 MDS 患者中而没有典型的临床症状^[42-43]。除可以运用 NGS 检测到与 *PIG-A* 基因相关的 PNH 克隆外,有研究显示 RCC 与 AA 比较可以检测到两种或多种的免疫表型异常,常见红细胞表面代表转铁蛋白受体的 CD71 和代表血小板反应蛋白受体的 CD36^[36]。

3.2 SNP

SNP 主要指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性,较传统的核型分析有更高的分辨率,可以检测到中期独立拷贝数异常和补充基因杂合性缺失、单亲二倍体等不能通过传统细胞遗传学检测得到的结果。

有研究发现克隆染色体畸变在 h-MDS 中比 AA 中更常见,其中 h-MDS 出现染色体的微缺失或微复制远高于 AA,在 AA 中染色体杂合拷贝中性缺失最容易累及 6 号染色体^[44],在儿童中也可以得到相同的结论^[8],而 h-MDS 未发现此异常^[45],因此有区分 AA 与 h-MDS 的价

值。AA 中常见的染色体异常是涉及 6pUPD 或杂合拷贝中性缺失,甚至可以说是 AA 的特异性改变,比例为 11%~13%^[12],导致人类白细胞抗原基因缺失,此现象可能导致了造血干细胞逃避了细胞毒 T 淋巴细胞的攻击^[44,46-47],证实了 AA 与免疫机制的关系,而 MDS 中只有 1%^[48]。

3.3 NGS

NGS 又称高通量测序或深度测序,使用探针对特定的目标区域进行测序,能对数十万到数百万个 DNA 分子进行序列测定,可以检测到低于 1% 的突变,还能同时检测多个基因,相比普通细胞遗传学,是更敏感和可靠的检测克隆标志的方法。

一项纳入 150 例 AA 的研究^[11]中,19% 的患者检测到典型的 MDS 和其他髓系恶性肿瘤中的体细胞突变,主要突变(排除 *PIG-A*)依次为 *ASXL1*、*DNMT3A* 和 *BCOR*,有体细胞突变的 AA 更可能演变为 MDS,并且无 MDS 相关突变相比于有 MDS 形态学和分子学证据的 AA,基因突变中位克隆更小。另有相似的研究发现,最常见的突变基因依次为 *BCOR/BCORL1*、*DNMT3A*、*PIG-A* 和 *ASXL1*,AA 突变的平均等位基因负担明显低于 MDS,并且相比于 MDS,*PIG-A*、*BCOR* 和 *BCORL1* 突变在 AA 中是过度表达,而 *TET2*、剪接因子基因、*JAK2*、*RUNX1* 和 *TP53* 突变是低表达的,提示了 AA 不同于 MDS 的克隆选择机制^[7],而 PNH 克隆虽然常出现于 AA 与 MDS 中,但在 h-MDS 中出现的频率也是介于二者之间^[22,25]。有研究显示,41.0%^[49]和 37.5%^[50] 的儿童 RCC 中也能检测到 PNH 克隆,但克隆大小通常均 <1%。而另一项 237 例 MDS 的研究^[51]则发现,76% 的患者至少有 1 种突变,常见 *SF3B1*、*ASXL1*、*STAG2*、*TET2*、*RUNX1*、*U2AF1/2* 和 *DNMT3A*,其中 h-MDS 中剪接因子基因(*SF3B1*、*U2AF1/2* 等)的突变较少见,且体细胞突变平均数也较低。另一项包含 507 例患者的大型队列发现了和 *T-LGL* 有关的 *STAT3* 基因突变分别存在于 7.0% 和 2.5% 的 MDS 和 AA 中,且在 MDS 中与 7 号染色体的异常有关^[52-53]。

有研究比较 AA 与 h-MDS 发现,AA 患者的 *BCOR/BCORL1* 突变高于 h-MDS,而其余如 *DNMT3A*、*ASXL1*、*TET2* 等均低于 h-MDS,特别是剪接因子相关基因(*SF3B1*、*SRSF2*、*U2AF1/2* 和 *ZRSR2*)和 RNA 解旋酶相关基因(*DDX41*、*DDX54* 和 *DHX29*)明显低于 h-MDS^[54]。AA 出现克隆细胞遗传学异常也明显低于 h-MDS,基因突变也低于 h-MDS,并且大多数 AA 只会涉及 1 个基因突变,h-MDS 会涉及 ≥2 个,这与核型分析和 FISH 提示 AA 多见单一核型异常,MDS 更容易出现 ≥3 条复杂核型异常的染色体的结论相对应,而两组常见突变基因是 *ASXL1* 和 *TET2*^[55]。

而另外一项对儿童与青年研究发现,AA 基因突变(*MPL*、*DKC1* 和 *TP53*)不同于 MDS(*GATA2*、*RTEL1*、*RUNX1*、*SBDS*、*TINF2*、*TP53*、*FANCA*),AA 的突变频率也

低于 MDS, 其中 *DKC1*、*SBDS*、*FANCA* 分别提示先天性角化不良、Shwachman-Diamond 综合征和 Fanconi 贫血, 均为继发性 MDS, 且在一些造血功能改善或恢复的先天性角化不良患者中观察到克隆性造血增加^[56]。CH 也会出现在遗传性骨髓衰竭性疾病中, 患者除表现为 AA 外, 进展为 MDS/AML 的风险也高于正常人群。一项对于接受造血干细胞移植的 7 例 MDS 患者均至少携带 1 个 *TP53* 突变^[57]。另外 *GATA2* 基因突变最常见, 且只在儿童中出现^[58], 也证明了 *GATA2* 基因突变是儿童 MDS 最常见的原发性儿童 MDS 的病因^[59-60], 2/3 的 MDS 和-7 核型异常患儿携带这种突变^[60]。另一个儿童原发 MDS 常见的基因突变是 *SAMD9/9L*, 欧洲儿童 MDS 组的一项研究表明, *SAMD9/9L* 突变也占儿童 MDS 很大比例, 接近 8%^[61]。而 *SAMD9/9L* 基因突变中也可经常出现 7q-, 这与 MDS 的易感性有关^[62]。相似的, 1 号染色体的杂合拷贝中性缺失也经常出现在 *MPL* 基因突变中^[63]。

综上所述, 在 AA 患者诊断 h-MDS (包括 RCC) 是具有挑战性的, 二者的骨髓形态学有许多相似的特征, 环状铁粒母细胞、骨髓母细胞、巨核细胞异常、红系和巨核系的异常定位等对于鉴别均有提示作用, 然而对于细胞形态学的鉴定是具有主观差别的, 当骨髓细胞很少时更是加大了鉴别困难。核型分析、FISH 在染色体层面揭示了不同的地方, 但在儿童和成人中, -7、+8、+6 在二者间经常同时存在也模糊了二者的诊断, 流式细胞术可以检测到二者共同出现的 PNH 克隆, 而 SNP 和 NGS 的应用从基因层面展现了 AA 与 h-MDS 的区别, 在成人 AA 中过度表达的 *PIG-A*、*BCOR/BCORL1* 和只在儿童 RCC 存在的 *GATA2*、*SAMD9/9L* 也为二者的鉴别有提示意义, 儿童先天性骨髓衰竭疾病导致的继发性 MDS 通过基因检测也可诊断。只靠细胞形态学鉴别 AA 和 h-MDS 是不够的, 补充遗传学、分子生物学的方法无疑会提高诊断的准确率, 但如果没有骨髓形态异常, 体细胞突变也不能作为二者的鉴别依据。

参考文献:

- [1] KARNER K, GEORGE T I, PATEL J L. Current aspects of clonal hematopoiesis: implications for clinical diagnosis [J]. Annals of laboratory medicine, 2019, 39(6): 509-514.
- [2] ZINK F, STACEY S N, NORDDAHL G L, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly [J]. Blood, 2017, 130(6): 742-752.
- [3] JUNG C, EVANS M A, WALSH K. Genetics of age-related clonal hematopoiesis and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Curr Opin Cardiol, 2020, 35(3): 219-225.
- [4] GRENIER-PLEAU I, TYRYSKIN K, LE T D, et al. Blood extracellular vesicles from healthy individuals regulate hematopoietic stem cells as humans age [J]. Aging cell, 2020, 19(11): e13245.
- [5] KANDARAKOV O, BELYAVSKY A. Clonal hematopoiesis, cardiovascular diseases and hematopoietic stem cells [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(21): 7902.
- [6] ASADA S, KITAMURA T. Clonal hematopoiesis and associated diseases: a review of recent findings [J]. Cancer science, 2021, 112(10): 3962-3971.
- [7] YOSHIZATO T, DUMITRIU B, HOSOKAWA K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 35-47.
- [8] BABUSHOK D V, PERDIGONES N, PERIN J C, et al. Emergence of clonal hematopoiesis in the majority of patients with acquired aplastic anemia [J]. Cancer genetics, 2015, 208(4): 115-128.
- [9] SUN L, BABUSHOK D V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2020, 136(1): 36-49.
- [10] ROGERS Z R, NAKANO T A, OLSON T S, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study [J]. Haematologica, 2019, 104(10): 1974-1983.
- [11] KULASEKARARAJ A G, JIANG J, SMITH A E, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2014, 124(17): 2698-2704.
- [12] OGAWA S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2016, 128(3): 337-347.
- [13] PESLAK S A, OLSON T, BABUSHOK D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 70.
- [14] HUANG J, GE M, LU S, et al. Mutations of *ASXL1* and *TET2* in aplastic anemia [J]. Haematologica, 2015, 100(5): e172-e175.
- [15] STANLEY N, OLSON T S, BABUSHOK D V. Recent advances in understanding clonal haematopoiesis in aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2017, 177(4): 509-525.
- [16] MARCHESI R F, VELLOSO E, GARANITO M P, et al. Clinical impact of dysplastic changes in acquired aplastic anemia: a systematic study of bone marrow biopsies in children and adults [J]. Ann Diagn Pathol, 2020, 45: 151459. doi: 10.1016/j.anndiagpath. 2019. 151459.
- [17] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [18] GALAVERNA F, RUGGERI A, LOCATELLI F. Myelodysplastic syndromes in children [J]. Current opinion in oncology, 2018, 30(6): 402-408.
- [19] IWAFUCHI H, ITO M. Differences in the bone marrow histology between childhood myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia and refractory cytopenia of childhood without multilineage dysplasia [J]. Histopathology, 2019, 74(2): 239-247.
- [20] 竺晓凡. 儿童难治性血细胞减少 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 834-836.
- [21] FATTIZZO B, SERPENTI F, BARCELLINI W, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes: just an overlap syndrome? [J]. Cancers, 2021, 13(1): 132.
- [22] 何广胜, 吴雪梅. 再生障碍性贫血中克隆性造血——我们向

- 何处去[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(6): 842-845.
- [23] DURRANI J, MACIEJEWSKI J P. Idiopathic aplastic anemia *vs* hypocellular myelodysplastic syndrome [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2019, 2019(1): 97-104.
- [24] BONO E, MCLORNAN D, TRAVAGLINO E, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2019, 33(10): 2495-2505.
- [25] CHA C H, PARK C J, CHI H S, et al. CD34 and p53 immunohistochemical stains differentiate hypocellular myelodysplastic syndrome (hMDS) from aplastic anemia and a CD34 immunohistochemical stain provides useful survival information for hMDS [J]. Ann Lab Med, 2014, 34(6): 426-432.
- [26] ZHANG H F, HUANG Z D, WU X R, et al. Comparison of T lymphocyte subsets in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes [J]. Life Sci, 2017, 189: 71-75.
- [27] IWAFUCHI H. The histopathology of bone marrow failure in children [J]. Journal of clinical and experimental hematopathology, 2018, 58(2): 68-86.
- [28] WANG J, WU X R, QIN X, et al. Differences in the bone marrow histopathology between pediatric acquired aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood [J]. Chinese journal of pathology, 2020, 49(7): 699-703.
- [29] HASEGAWA D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children [J]. International journal of hematology, 2016, 103(4): 360-364.
- [30] ELMAHDI S, HAMA A, MANABE A, et al. A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood [J]. Pediatric blood & cancer, 2016, 63(4): 652-658.
- [31] GIUDICE V, FENG X, LIN Z, et al. Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8CD57 T cells frequently reveals T-cell receptor V β oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anemia [J]. Haematologica, 2018, 103(5): 759-769.
- [32] AALBERS A M, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M M, BAUMANN I, et al. T-cell receptor V β skewing frequently occurs in refractory cytopenia of childhood and is associated with an expansion of effector cytotoxic T cells: a prospective study by EWOG-MDS [J]. Blood cancer journal, 2014, 4: e209.
- [33] PARK S H, CHI H S, CHO Y U, et al. Clinical relevance of p53 immunohistochemical stain in the differential diagnosis between pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood [J]. Annals of laboratory medicine, 2016, 36(2): 174-176.
- [34] KARANTANOS T, DEZERN A E. Biology and clinical management of hypoplastic MDS: MDS as a bone marrow failure syndrome [J]. Clinical haematology, 2021, 34(2): 101280.
- [35] FENG X M, XU H Z, ZHANG J Y, et al. Expressive changes of CD4⁺T cell subset transcription factors in patients with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia and their clinical significances [J]. Journal of experimental hematology, 2014, 22(4): 1038-1042.
- [36] AALBERS A M, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M M, BAUMANN I, et al. Bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in refractory cytopenia of childhood [J]. Haematologica, 2015, 100(3): 315-323.
- [37] GREENBERG P L, STONE R M, AL-KALI A, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(1): 60-87.
- [38] HOLBRO A, JOTTERAND M, PASSWEG J R, et al. Comment to “favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO ‘MDS-U’ designation” [J]. Haematologica, 2013, 98(4): e46-e47.
- [39] WANG N, XU H, LI Q, et al. Monosomal karyotypes apart from complex karyotypes independently predict the outcome of myelodysplastic syndrome patients using a fluorescence in situ hybridization panel and conventional cytogenetics [J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(4): 519-529.
- [40] JING Y, LIN S, JIANG F, et al. Karyotype analysis and fluorescence in situ hybridization detection of 122 patients with myelodysplastic syndrome [J]. Chinese journal of medical genetics, 2016, 33(2): 221-226.
- [41] HASEGAWA D, CHEN X, HIRABAYASHI S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification [J]. British journal of haematology, 2014, 166(5): 758-766.
- [42] FATTIZZO B, IRELAND R, DUNLOP A, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia [J]. Leukemia, 2021, 35(11): 3223-3231.
- [43] LUZZATTO L, KARADIMITRIS A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): novel therapies for an ancient disease [J]. British journal of haematology, 2020, 191(4): 579-586.
- [44] BETENSKY M, BABUSHOK D, ROTH J J, et al. Clonal evolution and clinical significance of copy number neutral loss of heterozygosity of chromosome arm 6p in acquired aplastic anemia [J]. Cancer Genet, 2016, 209(1-2): 1-10.
- [45] AFABLE M N, WLODARSKI M, MAKISHIMA H, et al. SNP array-based karyotyping: differences and similarities between aplastic anemia and hypocellular myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2011, 117(25): 6876-6884.
- [46] YOSHIZATO T, DUMITRIU B, HOSOKAWA K, et al. Chronological analysis of clonal evolution in acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2014, 124(21): 253.
- [47] KATAGIRI T, SATO-OTSUBO A, KASHIWASE K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2011, 118(25): 6601-6609.
- [48] MOHAMEDALI A M, GÄKEN J, AHMED M, et al. High concordance of genomic and cytogenetic aberrations between peripheral blood and bone marrow in myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. Leukemia, 2015, 29(9): 1928-1938.
- [49] DE WINTER D, LANGERAK A W, TE MARVELDE J, et al. The variable biological signature of refractory cytopenia of childhood (RCC), a retrospective EWOG-MDS study [J].

- Leukemia research, 2021, 108: 106652.
- [50] NAZHA A, SEASTONE D, RADIVOEVITCH T, et al. Genomic patterns associated with hypoplastic compared to hyperplastic myelodysplastic syndromes [J]. Haematologica, 2015, 100(11): e434-e437.
- [51] YAO C Y, HOU H A, LIN T Y, et al. Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS) [J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63177-63188.
- [52] JEREZ A, CLEMENTE M J, MAKISHIMA H, et al. *STAT3* mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients [J]. Blood, 2013, 122(14): 2453-2459.
- [53] TERAMO A, BARILÁ G, CALABRETTO G, et al. Insights into genetic landscape of large granular lymphocyte leukemia [J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 152. doi: 10.3389/fonc.2020.00152.
- [54] NEGORO E, NAGATA Y, CLEMENTE M J, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia [J]. Blood, 2017, 130(17): 1953-1957.
- [55] ZHANG X, LIST A F, LANCET J E, et al. Clinicopathological features and mutational analysis of patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2016, 128(22): 1993.
- [56] PERDIGONES N, PERIN J C, SCHIANO I, et al. Clonal hematopoiesis in patients with dyskeratosis congenital [J]. American journal of hematology, 2016, 91(12): 1227-1233.
- [57] LINDSLEY R C, SABER W, MAR B G, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation [J]. New England journal of medicine, 2017, 376(6): 536-547.
- [58] KEEL S B, SCOTT A, SANCHEZ-BONILLA M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients [J]. Haematologica, 2016, 101(11): 1343-1350.
- [59] SAHOO S S, KOZYRA E J, WLODARSKI M W. Germline predisposition in myeloid neoplasms: unique genetic and clinical features of *GATA2* deficiency and *SAMD9*/*SAMD9L* syndromes [J]. Clinical haematology, 2020, 33(3): 101197.
- [60] BRUZZESE A, LEARDINI D, MASETTI R, et al. *GATA2* related conditions and predisposition to pediatric myelodysplastic syndromes [J]. Cancers, 2020, 12(10): 2962.
- [61] SAHOO S S, PASTOR LOYOLA V, PANDA P K, et al. *SAMD9* and *SAMD9L* germline disorders in patients enrolled in studies of the European Working Group of MDS in childhood (EWOG-MDS): prevalence, outcome, phenotype and functional characterization [J]. Blood, 2018, 132(Suppl 1): 643.
- [62] DAVIDSSON J, PUSCHMANN A, TEDGÅRD U, et al. *SAMD9* and *SAMD9L* in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies [J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1106-1115.
- [63] TSAI F D, LINDSLEY R C. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes [J]. Blood, 2020, 136(14): 1615-1622.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-09-06 修回日期:2022-02-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.012

• 综述 •

电压门控离子通道相关癫痫研究进展及奥卡西平的治疗选择

赵宾洋, 李听松 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0047-05

Progress of Voltage-Gated Ion Channel-Related Epilepsy and Treatment Options of Oxcarbazepine

Zhao Binyang, Li Tingsong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

癫痫的本质为脑神经元过度异常同步化放电, 钠离子、钾离子及钙离子等相关电压门控离子通道是调节神经元兴奋性的基础, 并在此过程中发挥着重要作用, 编码上述离子通道的基因突变可影响神经元正常生理功

能从而导致癫痫发作。癫痫的病因可分为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性及不明原因性, 其中遗传性因素是儿童期癫痫的主要病因, 约占 24%, 常见突变基因为 *PRRT2*、*SCN1A*、*KCNQ2* 和 *SLC2A1*^[1]。目前由于二

作者简介: 赵宾洋 (1993.12-), 女, 硕士, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: zhaoby_ped@163.com。

通信作者: 李听松 (1978.05-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: li.tingsong@cqmu.edu.cn。