

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.028

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1052.005.html\(2022-08-26\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1052.005.html(2022-08-26))

## 先天性铁粒幼细胞贫血相关基因及诊治研究进展\*

韩 潇,张 诚,张 曦综述,文 钦<sup>△</sup>审校

(陆军军医大学新桥医院血液病医学中心/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室/  
全军血液病中心/重庆市医学重点学科,重庆 400037)

**[摘要]** 铁粒幼细胞贫血(SA)是一组遗传性和获得性骨髓疾病,表现为红细胞前体细胞的线粒体中病理性铁积累。先天性铁粒幼细胞贫血(CSA)是由血红素生物合成、铁-硫簇合成和线粒体蛋白质合成过程中相关基因突变引起的罕见疾病。随着基因组学和二代测序的发展,CSA 的分子遗传学基础有较多更新。该综述重点分析这些疾病的相关基因、机制及其指导下的临床精准治疗。

**[关键词]** 先天性铁粒幼细胞贫血;基因;遗传学

**[中图法分类号]** R556.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4100-07

## Research advances on related genes, diagnosis and treatment of congenital sideroblastic anemia \*

HAN Xiao, ZHANG Cheng, ZHANG Xi, WEN Qin<sup>△</sup>

(Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital of Army Military Medical University/State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury/PLA Blood Disease Center/Chongqing Key Discipline of Medicine, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** Sideroblastic anemia (SA) is a group of inherited and acquired bone marrow diseases, which is manifested by the pathological iron accumulation in the mitochondria of red blood cell precursors. Congenital sideroblastic anemia (CSA) is a rare disease caused by the related genes mutations during the processes of heme biosynthesis, iron-sulfur cluster synthesis and mitochondrial protein synthesis. With the development of genomics and next-generation sequencing, the molecular genetics foundation of CSA have more updates. This review focuses on analyzing the related genes and mechanisms of these diseases and the clinical precision treatment under these guidances.

**[Key words]** congenital sideroblastic anemia; genes; genetics

铁粒幼细胞贫血(SA)是由于多种病因引起的血红素合成障碍和铁利用不良所致的一组异质性疾病。其特征是骨髓红系明显增生,细胞内、外铁明显增加,幼红细胞线粒体内铁沉积并出现较多的环形铁粒幼细胞(RS),伴有红系无效造血以及出现不同程度的小细胞低色素性贫血或双相性贫血<sup>[1]</sup>。目前主要分为遗传性铁粒幼细胞贫血(CSA)和获得性铁粒幼细胞贫血。CSA 是在血红素生物合成、铁硫[Fe-S]簇(ISC)生物合成、线粒体蛋白合成过程中所涉及到的相关基因突变所致,临床表现重叠,贫血常常是其唯

一表现,可发生在产前、出生时、儿童期甚至成年后,具体取决于个体致病基因的突变模式以及其他因素<sup>[2]</sup>。随着定位克隆、人类基因组计划、固态基因分型技术和二代测序(NGS)的出现,目前超过 2/3 的 CSA 病例可归因于(特定)基因突变。本综述重点分析 CSA 的相关致病基因,以及针对相关基因的精准治疗。

### 1 血红素生物合成途径异常

#### 1.1 ALAS2 突变与 XLSA

CSA 最常见类型为 X 连锁铁粒幼细胞贫血(XL-

\* 基金项目:重庆市技术创新与发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0147)。 作者简介:韩潇(1990—),主治医师,硕士,主要从事白血病、贫血相关疾病的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:qiqi105@sina.com。

SA), 约占 CSA 的 40%, 由位于 Xp11.21 染色体上的 ALAS2 基因突变引起并表现出 X 连锁遗传模式。目前, 人类基因突变数据库(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)中登记的 117 种 ALAS2 突变中大多位于第 5 至 11 外显子的高度保守区, 多为错义或无义突变<sup>[1]</sup>。患者贫血严重程度、发病年龄及其对补充吡哆醇的反应因 ALAS2 蛋白结构中氨基酸改变的位置和类型的不同有很大差异。XLSA 的发病机制与 ALAS2 表达水平的降低、催化底物或辅因子亲和力的缺陷以及 ALAS2 的蛋白质加工有关, 补充吡哆醛 5'-磷酸(PLP)可能有助于减轻这些损害。但产生过早终止密码子的无意义突变和使 ALAS2 蛋白失去稳定性的突变均会导致吡哆醇的无反应性, 启动子中的调控突变导致 ALAS2 基因转录调控的受损, 也是吡哆醇难治性患者的病因<sup>[3]</sup>。对于维生素 B6 难治性 SA 患者, 可进行异基因造血干细胞移植(HSCT)<sup>[4]</sup>。由于 X 染色体失活后的获得性偏斜, 女性 XLSA 患者发生严重贫血的年龄较晚, 而去甲基化药物——阿扎胞苷通过重新激活沉默的野生型 ALAS2 等位基因可改善女性 XLSA 的疾病表型, 因此, 阿扎胞苷(AZA)可尝试治疗维生素 B6 无效的女性 XLSA 患者<sup>[5]</sup>。目前, 亦有体外研究报告, CRISPR/Cas9 基因编辑技术可纠正 ALAS2 突变基因, 有望成为新的靶向基因修复技术从而治疗本病<sup>[6]</sup>。

### 1.2 SLC25A38 突变

CSA 第二常见类型为 SLC25A38 突变引起的常染色体隐性遗传, 该基因位于 3p22.1, 编码线粒体内膜的类红细胞特异性蛋白。突变类型包括无义、移码、剪接体和错义突变<sup>[7]</sup>。目前, 已报道了大约 47 个 SLC25A38-CSA 突变, 大多系纯合突变。通常在出生时或幼儿期已有严重的输血依赖性小细胞低色素性贫血和铁过载, 尽管认为 SLC25A38-CSA 是一种非综合征, 但也有发育或智力障碍的相关报道<sup>[8]</sup>。治疗方法包括定期输血与去铁治疗, HSCT 是目前唯一可治愈本病的方法<sup>[9]</sup>。由于该突变可引起甘氨酸转运减低, 在斑马鱼 Slc25a38-CSA 的模型中, 甘氨酸和叶酸联合给药具有一定疗效<sup>[10]</sup>, 然而, 在人类中未能得到证实。

### 1.3 STEAP3/TSAP6 突变

STEAP3/TSAP6 编码有效转铁蛋白依赖性铁摄取所需的铁还原酶, 从而将成熟红细胞中的  $\text{Fe}^{3+}$  还原为  $\text{Fe}^{2+}$ 。在 TSAP6/Steap3 敲除的小鼠模型中, 由于铁还原酶活性降低和红系成熟异常, 其贫血与缺铁相

关, 而与珠蛋白合成缺陷无关<sup>[11]</sup>。报道的第一个人类 STEAP3/TSAP6 杂合突变(exon 3: c. 300 C>A; p. Cys100Stop)为 3 例同胞兄妹, 均表现为输血依赖的低色素性贫血、骨髓铁粒幼细胞和腺体功能障碍<sup>[12]</sup>, 突变基因遗传自父亲。STEAP3/TSAP6 是一个表达的数量性状基因座(e-QTL), “正常”等位基因在父亲中的表达水平明显高于受影响的子女<sup>[12]</sup>。由于遗传自父亲的突变等位基因和遗传自母亲的弱表达等位基因相结合, STEAP3/TSAP6 突变导致子女严重贫血。LIU 等<sup>[13]</sup>研究发现, STEAP3 中存在多个突变, 在体外表现出铁还原酶活性受损, 但它们对红细胞表型几乎没有影响。因此, 对于无症状患者无须治疗, 有临床表现患者或许可补铁对症, 亦可尝试 CRISPR/Cas9 基因编辑技术。

### 1.4 FECH 突变

FECH 是血红素生物合成途径最后一种限速酶, 已报道了 220 多种 FECH 基因突变, 包括错义、无意、剪接和移码突变。FECH 功能减低或丧失导致原卟啉 IX(PPIX)在红细胞、皮肤、肝脏等器官中沉积, 同时血红素生成受阻导致贫血, 称为红细胞生成性原卟啉症(EPP)<sup>[14]</sup>。患者除表现为铁粒幼细胞性贫血外, 皮肤中沉积的原卟啉被蓝光激发, 引起单氧自由基反应可产生神经源性疼痛, 原卟啉累及肝胆系统引起胆结石及胆汁淤积性肝损害<sup>[15]</sup>。目前主要是预防及对症治疗, 补铁治疗可能改善 X 连锁原卟啉症(XLP)的肝损伤和光敏性; 预防光照、增加肤色和增强对自由基的抗氧化防御, 可将 PPIX 的致病作用降至最低; 因长期缺乏光照, 需适当补钙或维生素 D 防止骨质疏松; 对于肝损害患者, 尽量减少其他肝功能损害的相关因素。在严重肝病中, 肝移植后可序贯骨髓移植<sup>[16]</sup>。

## 2 Fe-S 簇(ISC)生物合成缺陷

### 2.1 ABCB7 突变与 XLSA/A

伴共济失调的 X-连锁铁粒幼细胞性贫血(XLSA/A)是一种罕见的 CSA, 由 ABCB7 基因突变引起, 编码 ISC 组装所需的线粒体 ATP 结合亚家族转运蛋白(ABCB7), 突变导致 ABCB7 转运功能减弱或丧失, 使铁滞留在在线粒体中, 从而形成铁粒幼细胞。目前, 已报道了 6 个家系 XLSA/A, 均为错义突变, 患者均为男性, 且常在 2 岁内发病, 常见症状包括运动发育迟缓, 轻度铁粒幼细胞性贫血、共济失调、构音障碍、眼球震颤、斜视和早发性共济失调。一些携带者(即女性杂合子)骨髓中有环形铁粒幼细胞, 但均无神

经系统症状<sup>[17]</sup>。目前,这种疾病尚未报道全身铁过载现象。研究发现 ABCB7 转运体可增强 FECH 活性,通过与 FECH 和 ABCB10 的相互作用而参与血红素合成<sup>[18]</sup>。由于细胞中 ISC 依赖的酶活性水平下降,导致 ALAS2 翻译受损,同时导致细胞内各种代谢机制改变,如 DNA 修复、糖酵解、脂肪酸合成、嘌呤分解代谢和核糖体生物合成改变等,ABCB7 基因不仅在骨髓中高度表达,而且在小脑中也高度表达,这很可能被认为是 ABCB7 缺乏症患者诱发共济失调的原因<sup>[17]</sup>。患者基本无输血依赖,而口服吡哆醇亦不能改善贫血,目前主要以对症治疗及康复训练为主,尚无确切方案可治愈该病。

## 2.2 GLRX5 突变

GLRX5 基因位于 14q32.13,编码形成线粒体中的抗氧化蛋白 GLRX5,该蛋白在 ISC 和辅酶 A (CoA)生物合成中均必不可少<sup>[19]</sup>。GLRX5 突变影响 ISC 的生成,随之与铁调节蛋白 1 (IRP1)结合减少,IRP1 活性减弱,进一步影响与 ALAS2 mRNA 的 5'端的铁反应元件(IRE)的结合,并下调 ALAS2 mRNA 的转录水平,同时,ISC 生物合成受损还会可逆地抑制 FECH 活性<sup>[20]</sup>,从而导致血红素合成受损和细胞质铁消耗受到抑制。至今,已发现 10 余种 GLRX5 突变,主要为错义或无意义突变,主要为神经系统症状和代谢性相关疾病,并非有血液学表现。而与 CSA 相关的三个病例均出现贫血和铁过载,而骨髓中环状铁粒幼细胞比例相对较少( $<40\%$ )<sup>[20]</sup>。与 GLRX5 相关的 ISC 合成障碍相关的神经系统表型,多以对症治疗,如抗癫痫、康复训练,其发病机制中可能存在潜在的替代途径,需进一步研究来确定。同时,通过减少铁依赖性有毒活性氧物质的形成,铁螯合可以改善部分贫血。

## 2.3 HSPA9 突变

HSPA9 突变是 ISC 合成中最常见突变,位于 5q31.1,已在 11 个家族中发现了该突变,包括移码、缺失、错义和无意义突变<sup>[21]</sup>。目前多认为该疾病是常染色体隐性遗传,但也有些家族为假显性遗传。在其遗传家族中,常有一个非编码单核苷酸多态性 (SNP) (rs10117T) 的严重反式等位基因,导致 HSPA9 mRNA 表达下降。虽然有数据表明该变异是其致病因素,但少数患者具有更普遍的 rs10117T 等位基因反式的无效或严重错义突变。表明 T 等位基因本身具有不确定性。可能受遗传背景影响,也有可能是 rs10117T 与其他功能显著的多态性变异处于连锁不

平衡。群体中出现的任何无效等位基因都有可能成为这种表达变异的反式,功能丧失后而出现铁粒幼细胞表现<sup>[22]</sup>。由于这两个基因在酵母中都是必需的,因此尚未描述具有纯合无效等位基因的患者。先证者表现为全血细胞减少、慢性溶血性贫血<sup>[23]</sup>,大多数患者症状不重,多为对症支持治疗。

## 2.4 HSCB 突变

HSCB 基因位于 22q12.1,其编码的 HSCB 蛋白是一种与线粒体 HSPA9 蛋白、GLRX5 蛋白一同作用促进 ISC 生物合成的线粒体分子伴侣蛋白。CRISPR 等<sup>[24]</sup>将 HSCB 确立为线粒体 Fe-S 相关的 CSA 基因,HSCB 基因变异后降低 HSCB 的表达,从而引起 ISC 生物发生、细胞呼吸和红细胞生成和分化障碍;尤其是对于斑马鱼 HSCB 变体胚胎和 HSCB 缺陷型小鼠的研究,更是突出体现了 HSCB 对红细胞生成的关键作用,并且还可以诱导红细胞中铁离子的积累<sup>[25]</sup>。所报道的先证者,在 10 岁时发现贫血,17 岁时出现输血依赖,20 岁时出现中度的粒细胞减少及血小板减少<sup>[24]</sup>,而在小鼠模型中,Hscb 完全缺失导致骨髓衰竭,因此推测,HSCB 不仅是红细胞生成和血红蛋白化所必需的,而且是造血普遍所需。

## 3 线粒体蛋白质合成异常

### 3.1 皮尔森(Pearson)骨髓-胰腺综合征(PMPS)

PMPS 是一种罕见综合征,通常表现为大细胞性 CSA,伴代谢性酸中毒、共济失调、肾衰竭、发育迟缓和外/内分泌腺功能障碍,由 mtDNA 大规模缺失引起,最常见缺失长度为 4 977 bp<sup>[26]</sup>,每个 mtDNA 缺失都将导致线粒体编码亚基的缺失,从而导致血红素合成缺陷、线粒体铁积累和蛋白质合成受损,因此,PMPS 不是单一蛋白质缺乏的结果,而是整体抑制线粒体蛋白质合成所致。目前,报道的最小发病者为胎儿,表现出线粒体疾病的产前特征:胎儿积水和羊水过少,宫内输血可改善胎儿水肿<sup>[27]</sup>。PMPS 预后极差,约 75% 的患者在 5 岁前死亡,且伴有顽固性代谢性酸中毒、肝肾功能衰竭和脓毒血症,除了环状铁粒幼细胞的出现,70%~90% 病例的骨髓还具有早期类红细胞和髓样祖细胞空泡化特征<sup>[28]</sup>。此外,一些患者仅表现为血液学异常,甚至可表现为“纯红细胞再生障碍性贫血”。目前尚无治愈性治疗手段,主要依靠对症治疗<sup>[26]</sup>,患儿需要输血和补充碳酸氢盐进行治疗,对于因胰腺外分泌功能障碍导致吸收不良的患者,需要胰酶替代治疗。

### 3.2 PUS1 和 YARS2 引起的 MLASA1 和 MLA-

## SA2

MLASA 是一种主要影响骨骼肌和骨髓红细胞谱系的疾病,其典型特征是肌无力、代谢性酸中毒和正常至大细胞性铁粒幼细胞贫血的三联征。主要由假尿苷合酶 1(PUS1)和线粒体酪氨酰-tRNA 合成酶(YARS2)基因突变引起,分别称为 MLASA1 和 MLASA2<sup>[29-30]</sup>。PUS1 在 tRNA 的假尿苷修饰中起作用并提高两个隔室中蛋白质合成的效率,而假尿苷影响 tRNA 结构并增强碱基配对,因此,假尿苷修饰失败可能导致异常翻译。目前报道的 PUS1 突变已有 16 个家族,其中大多数是近亲结婚,多为错义等位基因突变,也报道了 2 对同胞中的纯合无意义突变<sup>[29,31]</sup>,表明 PUS1 可能不是哺乳动物所必需。YARS2 酶的氨基酰化活性降低导致线粒体蛋白质合成降低,从而导致线粒体呼吸链功能障碍。CARREÑO-GAGO 等<sup>[30]</sup>报道的先证者携带 YARS2 变异体,最初根据其表现临床诊断为 PMPs,具有异常的良性病程,随着二代测序的出现,最终被诊断为 MLASA2。目前主要为对症治疗,先证者中,有用左旋肉碱和辅酶 Q 治疗维持良好者,亦有对症治疗效果仍欠佳而死亡者。对于肌无力患者需规律锻炼及补充蛋白质保持肌肉含量。

### 3.3 MT-ATP6 突变与 MLASA3

BURRAGE 等<sup>[32]</sup>在 2014 年报道的病例中首次将 MLASA 表型与 MT-ATP6 (m. 8969G > A; p. Ser148Asn)关联,该患儿具有复杂多系统障碍,包括发育迟缓、线粒体肌病、代谢性酸中毒、铁粒幼细胞贫血、听力损失、癫痫、中风样发作等。与线粒体基因组突变引起的其他疾病一样,临床表现可能受到其他变异的共同遗传影响,包括核编码线粒体蛋白中的变异。临床表现可能受到其他变异的共同遗传影响,包括核编码线粒体蛋白中的变异。先证者对促红细胞生成素和吡哆醇治疗无反应,需长期输血联合铁螯合治疗,对于症状严重者,HSCT 或许可改善症状<sup>[33]</sup>。由于骨髓和其他组织中不同程度的异质性,ATP6-SA 是高度可变的,因此,目前将 MT-ATP6 突变引起的 CSA 分类在 MLASA 的范围内仍有争议。

### 3.4 LARS2 突变与 Perrault 综合征

LARS2 位于 3p21.3 上,编码线粒体亮氨酸-tRNA 合成酶,该酶通过亮氨酸与其同源 tRNA 连接来进行线粒体的 tRNA 修饰,以支持线粒体蛋白质合成。迄今为止,已经报道了与 Perrault 综合征相关的 19 种 LARS2 突变,潜在分子机制可能是该突变导致

复杂的 I 蛋白水平降低,其临床表现具有多样性,多表现为卵巢早衰和感音神经性耳聋<sup>[34]</sup>;有报道纯合突变(p. Thr522Asn)及复合杂合突变(p. Thr629Met 和 c. 1077delT)表现为铁粒幼细胞贫血;也有些杂合突变表现出积液、乳酸性酸中毒和多器官衰竭<sup>[35]</sup>。对听力下降的儿童进行遗传筛查可以及早识别 Perrault 综合征,同时需定期进行内分泌监测和管理,防止继发的并发症。

### 3.5 TRNT1 突变与周期性发烧和发育迟缓(SIFD)综合征

TRNT1 位于 3p26.1,类似于线粒体核糖体 RNA 代谢中涉及的基因突变,TRNT1 突变后导致线粒体蛋白质合成减少,从而导致红细胞中线粒体呼吸链功能异常。TRNT1 缺陷引起 SIFD 综合征,是一种常染色体隐性遗传病,2013 年首次报道<sup>[36]</sup>,表现为铁粒幼细胞贫血、B 细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓,其他临床特征包括中枢神经系统异常、肾功能不全、心肌病、色素性视网膜炎和感音神经性听力障碍。大多数在婴儿期发病,也有宫内和儿童期发病的报道。疾病严重程度与变异位点和对蛋白质功能的影响有关。TRNT1 缺乏影响细胞质蛋白合成和线粒体翻译,而珠蛋白数量异常导致小细胞增多,因此,该疾病具有显著的小细胞性贫血。然而,也有一些患者只有单独的贫血或免疫缺陷的体征和症状<sup>[37]</sup>。SIFD 发病和死亡的主要原因为感染引起的多器官衰竭,肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂或许可以缓解相关并发症<sup>[38]</sup>。对于 SIFD 早发且症状较重的患儿,规律输血后可采用铁螯合治疗铁负荷,也可用免疫球蛋白或类固醇增强免疫力,但病死率仍居高不下,中位生存期为 48 个月。据报道 1 例 9 个月大的 SIFD 患儿接受 HSCT 后血液学和免疫学指标完全恢复<sup>[36]</sup>。因此,HSCT 可能帮助恢复正常的免疫功能并产生红细胞。

### 3.6 SLC19A2 突变与硫胺素反应性巨幼细胞性贫血(TRMA)

溶质载体家族 19 成员 2(SLC19A2)基因位于 1q23.3,编码硫胺素转运蛋白 SLC19A2。尽管尚不清楚 SLC19A2 突变如何导致铁粒幼细胞形成,但硫胺素依赖性琥珀酸 CoA 的生成和核糖合成是环铁粒幼细胞形成的原因。硫胺素是核糖合成的必需辅因子,而核糖对于蛋白质合成是必不可少的。此外,另外 3 种线粒体硫胺素依赖性酶: $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶(KGDH)、丙酮酸脱氢酶(PDH)和支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶(BCKDC),均需要硫胺素作为辅助因子,进一步将硫

胺素代谢与 CSA 中的已知发病机制联系起来<sup>[39]</sup>。TRMA 是一种罕见的体细胞隐性遗传性疾病,发病率极低,典型三联征包括糖尿病、感音性耳聋和巨幼红细胞性贫血<sup>[40]</sup>。但在不同情况下临床表现可能有所不同,例如,有些病例无糖尿病表现,而另一些病例则表现出反复的精神症状或心脏异常<sup>[41]</sup>。外源性补充硫胺素(维生素 B1)可治疗本病,同时部分患者需胰岛素控制血糖。

### 3.7 NDUFB11 突变

有两项研究报道了因 X 连锁基因 NDUFB11(泛醌氧化还原酶亚基 B11)发生突变引起 CSA,该基因编码线粒体复合物 I 的非催化亚基。这两项研究均报道了 NDUFB11 的最常见突变:单个酪氨酸缺失(c. 276\_278del, p. F93del),表现为铁粒幼细胞贫血和多种症状,包括代谢性酸中毒<sup>[42]</sup>。然而,据报道,除 p. F93del 以外的 NDUFB11 突变并不伴有贫血,多数与组织细胞样心肌病有关,其他表现包括线性皮肤缺损、神经系统症状、发育迟缓等<sup>[43]</sup>,且患有铁粒幼贫血者多为男性。使用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术将 p. F93del 重组人 K562 红白血病细胞会导致增殖缺陷,同时,部分敲低斑马鱼 ndufb11 导致红细胞数量和血红蛋白减少,表明 NDUFB11 在红细胞遗传发育中具有保守作用<sup>[43]</sup>。目前, p. F93del 突变诱导铁粒幼细胞贫血的分子机制仍需进一步研究。

## 4 总 结

尽管 CSA 是一类罕见血液病,但随着二代测序的出现,检测突变基因有助于对 CSA 进行病例分类。同时,随着遗传学的深入研究,为这些疾病的治疗提供了理论基础。虽然对血红素生成过程有一定了解,但目前仍不清楚这些突变基因是如何导致红细胞的功能障碍。也许,根据细胞实验或动物模型分析它们的功能,可以更好地了解线粒体铁和血红素的代谢。同时,了解这些疾病异质性的分子机制对于开发更有效的诊断方法和发现新的治疗靶点亦至关重要。

## 参考文献

[1] 韩潇,文钦,刘学,等. 遗传性铁粒幼细胞贫血新突变一例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志,2021,42(7):603-605.

[2] FUJIWARA T, HARIGAE H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia[J]. Free Radic Biol Med,

2019,133:179-185.

- [3] TAYLOR J L, BROWN B L. Structural basis for dysregulation of aminolevulinic acid synthase in human disease[J]. J Biol Chem, 2022, 298(3):101643.
- [4] LI J, CHEN L, LIN Y, et al. Novel mutations in the ALAS2 gene from patients with X-linked sideroblastic anemia[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(4):e160-e163.
- [5] MORIMOTO Y, CHONABAYASHI K, KAWABATA H, et al. Azacitidine is a potential therapeutic drug for pyridoxine-refractory female X-linked sideroblastic anemia[J]. Blood Adv, 2022, 6(4):1100-1114.
- [6] FANG R, ZHANG J, YANG H, et al. Highly efficient gene editing and single cell analysis of hematopoietic stem/progenitor cells from X-linked sideroblastic anemia patients[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):248.
- [7] TRAN N H, NGUYEN THI T H, TANG H S, et al. Genetic landscape of recessive diseases in the Vietnamese population from large-scale clinical exome sequencing [J]. Hum Mutat, 2021, 42(10):1229-1238.
- [8] FOUQUET C, LE ROUZIC M A, LEBLANC T, et al. Genotype/phenotype correlations of childhood-onset congenital Sideroblastic anaemia in a European cohort[J]. Br J Haematol, 2019, 187(4):530-542.
- [9] HEENEY M M, BERHE S, CAMPAGNA D R, et al. SLC25A38 congenital sideroblastic anemia; Phenotypes and genotypes of 31 individuals from 24 families, including 11 novel mutations, and a review of the literature[J]. Hum Mutat, 2021, 42(11):1367-1383.
- [10] LEBLANC M A, BETTLE A, BERMAN J N, et al. Study of glycine and folic acid supplementation to ameliorate transfusion dependence in congenital SLC25A38 mutated sideroblastic anemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(7):1307-1309.
- [11] BLANC L, PAPOIN J, DEBNATH G, et al. Abnormal erythroid maturation leads to mi-

- crocytic anemia in the TSAP6/Steap3 null mouse model[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): 235-241.
- [12] GRANDCHAMP B, HETET G, KANNENGI-ESSER C, et al. A novel type of congenital hypochromic anemia associated with a nonsense mutation in the STEAP3/TSAP6 gene [J]. *Blood*, 2011, 118(25): 6660-6666.
- [13] LIU D, YI S, ZHANG X, et al. Human STEAP3 mutations with no phenotypic red cell changes [J]. *Blood*, 2016, 127(8): 1067-1071.
- [14] GRAZIADEI G, DUCA L, GRANATA F, et al. Microcytosis in erythropoietic protoporphyria [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 841050.
- [15] PIERRO E D, GRANATA F, CANIO M D, et al. Recognized and emerging features of erythropoietic and X-Linked protoporphyria [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1): 151.
- [16] BALWANI M. Erythropoietic protoporphyria and X-Linked protoporphyria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3): 298-303.
- [17] XIONG S, JIA Y, LI S, et al. The first case report of X-Linked sideroblastic anemia with ataxia of Chinese origin and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 692459.
- [18] MAIO N, KIM K S, HOLMES-HAMPTON G, et al. Dimeric ferrochelatase bridges ABCB7 and ABCB10 homodimers in an architecturally defined molecular complex required for heme biosynthesis [J]. *Haematologia*, 2019, 104(9): 1756-1767.
- [19] DAHER R, MANSOURI A, MARTELLI A, et al. GLRX5 mutations impair heme biosynthetic enzymes ALA synthase 2 and ferrochelatase in human congenital sideroblastic anemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3): 342-351.
- [20] SANKARAN B P, GUPTA S, TCHAN M, et al. GLRX5-associated [Fe-S] cluster biogenesis disorder: further characterisation of the neurological phenotype and long-term outcome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 465.
- [21] HAVALOVÁ H, ONDROVIČOVÁ G, KERE-SZTESOVÁ B, et al. Mitochondrial HSP70 chaperone system—the influence of post-translational modifications and involvement in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8077.
- [22] SCHMITZ-ABE K, CIESIELSKI S J, SCHMIDT P J, et al. Congenital sideroblastic anemia due to mutations in the mitochondrial HSP70 homologue HSPA9 [J]. *Blood*, 2015, 126(25): 2734-2738.
- [23] LI S, ZHENG X, WANG T, et al. Clinical characterization of novel HSPA9 splice variant in a Chinese woman [J]. *Clin Genet*, 2021, 99(4): 609-610.
- [24] CRISPIN A, GUO C, CHEN C, et al. Mutations in the iron-sulfur cluster biogenesis protein HSCB cause congenital sideroblastic anemia [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5245-5256.
- [25] ARHAR T, SHKEDI A, NADEL C M, et al. The interactions of molecular chaperones with client proteins: why are they so weak? [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5): 101282.
- [26] LIU R, MO G L, SONG Y Z. Identification of a novel large deletion of the mitochondrial DNA in an infant with Pearson syndrome: a case report [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(1): 204-208.
- [27] CHUNG J, LEE M Y, CHUNG J H, et al. Extremely rare case of fetal anemia due to mitochondrial disease managed with intrauterine transfusion [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(3): 328.
- [28] FARRUGGIA P, DI MARCO F, DUFOUR C. Pearson syndrome [J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(3): 239-246.
- [29] ONCUL U, UNAL-INCE E, KULOGLU Z, et al. A novel PUS1 mutation in 2 siblings with MLASA syndrome: a review of the literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(4): e592-595.
- [30] CARREÑO-GAGO L, JUÁREZ-FLORES D L, GRAU J M, et al. Two novel variants in YARS2 gene are responsible for an extended MLASA phenotype with pancreatic insufficiency [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3471.

- [31] ERNANDEZ-VIZARRA E, BERARDINELLI A, VALENTE L, et al. Nonsense mutation in pseudouridylylase synthase 1 (PUS1) in two brothers affected by myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anaemia (MLASA) [J]. *BMJ Case Rep*, 2009, 2009:1889.
- [32] BURRAGE L C, TANG S, WANG J, et al. Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m. 8969G. A) in the mitochondrial encoded ATP6 gene [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(3):207-212.
- [33] BERHE S, HEENEY M M, CAMPAGNA D R, et al. Recurrent heteroplasmy for the MT-ATP6 p. Ser148Asn (m. 8969G. A) mutation in patients with syndromic congenital sideroblastic anemia of variable clinical severity [J]. *Haematologica*, 2018, 103(12):e561-563.
- [34] FARIDI R, REA A, FENOLLAR-FERRER C, et al. New insights into Perrault syndrome, a clinically and genetically heterogeneous disorder [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4):805-819.
- [35] RILEY L G, RUDINGER-THIRION J, FRUGIER M, et al. The expanding LARS2 phenotypic spectrum: HLASA, Perrault syndrome with leukodystrophy, and mitochondrial myopathy [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(8):1425-1434.
- [36] WISEMAN D H, MAY A, JOLLES S, et al. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD) [J]. *Blood*, 2013, 122(1):112-123.
- [37] MENDONCA L O, ALEX PRADO I, COSTA I M C, et al. Case report: expanding clinical, immunological and genetic findings in sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers and development delay (SIFD) syndrome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:586320.
- [38] GIANNELLOU A, WANG H, ZHOU Q, et al. Aberrant tRNA processing causes an autoinflammatory syndrome responsive to TNF inhibitors [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4):612-619.
- [39] HARMER J E, HISCOX M J, DINIS P C, et al. Structures of lipoyl synthase reveal a compact active site for controlling sequential sulfur insertion reactions [J]. *Biochem J*, 2014, 464(1):123-133.
- [40] ZHANG S, QIAO Y, WANG Z, et al. Identification of novel compound heterozygous variants in SLC19A2 and the genotype-phenotype associations in thiamine-responsive megaloblastic anemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516:157-168.
- [41] KANG P, ZHANG W, WEN J, et al. Case Report: genetic and clinical features of maternal uniparental isodisomy-induced thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:630329.
- [42] LICHTENSTEIN D A, CRISPIN A W, SENDAMARAI A K, et al. A recurring mutation in the respiratory complex I protein NDUFB11 is responsible for a novel form of X-linked sideroblastic anemia [J]. *Blood*, 2016, 128(15):1913-1917.
- [43] REINSON K, KOVACS-NAGY R, ÖIGLANE-SHLIK E, et al. Diverse phenotype in patients with complex I deficiency due to mutations in NDUFB11 [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(11):103572.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-06-08)