

## 急性白血病合并HIV感染五例临床分析

王璐<sup>1</sup> 张炎<sup>2</sup> 王为<sup>2</sup> 张路<sup>2</sup> 杨辰<sup>2</sup> 庄俊玲<sup>2</sup> 韩冰<sup>2</sup> 周道斌<sup>2</sup> 陈苗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院内科 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:陈苗, Email: chenm@pumch.cn

基金项目:国家自然科学基金(81970106)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.016

### Clinical analysis in five patients with acute leukemia and HIV infection

Wang Luo<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>2</sup>, Wang Wei<sup>2</sup>, Zhang Lu<sup>2</sup>, Yang Chen<sup>2</sup>, Zhuang Junling<sup>2</sup>, Han Bing<sup>2</sup>, Zhou Daobin<sup>2</sup>, Chen Miao<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup> Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Miao, Email: chenm@pumch.cn

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者可以出现多种血液系统异常。随着高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的进步, HIV患者生存期延长,合并霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、急性白血病、纯红细胞再生障碍等也有报道。其中,急性白血病虽然罕见,但在HIV患者中发病率高于正常人群<sup>[1-2]</sup>。2004、2014年我国分别报道HIV感染合并急性髓系白血病(AML)M<sub>1</sub>型<sup>[3]</sup>和M<sub>2</sub>型<sup>[4]</sup>各1例,2013、2018年报道HIV感染合并急性淋巴细胞白血病(ALL)L<sub>1</sub>型<sup>[5]</sup>和L<sub>2</sub>型<sup>[6]</sup>各1例。这4例患者均未能接受白血病治疗,短期内死亡。可见,对于急性白血病合并HIV感染的诊治认识还很不足。本研究报道5例急性白血病合并HIV感染患者的临床特征、诊治及结局。

### 病例与方法

1. 病例:纳入北京协和医院1986年1月至2019年11月确诊的急性白血病合并HIV感染患者5例。急性白血病的诊断和分型依据FAB诊断标准及2016年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准。HIV感染经免疫印迹法HIV-1抗体确认试验验证。收集急性白血病诊断时的临床和实验室资料。该回顾性研究经北京协和医院伦理委员会审核批准。

2. 评估与治疗:回顾并收集5例患者的基本情况、既往病史和临床表现。实验室检查包括:血常规、外周血涂片、肝肾功能、乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、梅毒螺旋体抗体。HIV病毒相关评估:HIV-Ab、HIV-RNA定量、外周血CD4<sup>+</sup>T细胞计数。急性白血病MICM评估:骨髓细胞形态学、组织化学染色、活检、免疫分型、基因及染色体。

急性白血病治疗方案参考《中国成人急性淋巴细胞白血

病诊断与治疗指南(2016年版)<sup>[7]</sup>、《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)<sup>[8]</sup>。疗效标准:完全缓解(CR)定义为①无循环原始细胞或髓外疾病;②骨髓三系造血活跃,原始细胞<5%;③中性粒细胞绝对计数>1.0×10<sup>9</sup>/L;④PLT>100×10<sup>9</sup>/L。

HIV感染治疗采用HAART,方案符合《中国艾滋病诊疗指南(2018年版)<sup>[9]</sup>》,药物选择为2种核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)联合1种非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)或整合酶抑制剂。

3. 随访:采用查阅病历和电话随访的方式进行随访。随访评估患者治疗效果、并发症、疾病转归及临床结局。总生存(OS)时间定义为患者首次骨髓细胞形态学确诊急性白血病至因任何原因引起死亡的时间。

### 结 果

1. 临床特征:5例急性白血病合并HIV感染患者均为男性,急性白血病发病的中位年龄49(29~77)岁,无白血病家族史。例2合并1期梅毒;例3合并肺部感染、乙型肝炎病毒感染(HBV-DNA 5.16×10<sup>6</sup>拷贝/ml);例4以硬膜下、蛛网膜下腔出血起病,合并高血压、糖尿病、胃溃疡呕血病史;例5合并急性肾功能衰竭,肌酐(Cr)430 μmol/L。患者主要症状为出血(3例)、发热(2例)、贫血(1例)、淋巴结肿大(1例)。发病时外周血中位WBC 7.98(1.44~26.48)×10<sup>9</sup>/L、PLT 106(10~189)×10<sup>9</sup>/L、HGB 111(60~128)g/L。

急性白血病临床特征:骨髓细胞形态学及免疫分型检查显示,2例为AML,均为M<sub>2</sub>型,3例为ALL,其中2例L<sub>2</sub>,1例L<sub>3</sub>。例1以颈部淋巴结肿大起病,淋巴结病理活检见纤维组织中

有小圆细胞弥漫、片状排列,核分裂象多见,免疫组化见异常细胞表达髓过氧化物酶(MPO)、CD34等,诊断髓系肉瘤,6个月后出现血常规异常,骨髓细胞形态学诊断AML-M<sub>2</sub>。患者临床特征及骨髓基因、染色体核型结果见表1。

4例患者急性白血病发病前HIV感染病程分别为60、16、2、9个月,其中3例患者于化疗前已规律行HAART;1例诊断HIV感染后未行抗病毒治疗,化疗开始后接受HAART。另1例患者于诊断急性白血病同时发现HIV感染,很快死于脑出血,未行HAART及化疗。确诊急性白血病时,患者外周血CD4<sup>+</sup>T细胞计数、HIV-RNA拷贝数见表2。3例既往接受HAART的患者HIV-RNA拷贝数均低于检测下限。

2. 急性白血病治疗与转归:2例AML-M<sub>2</sub>患者均接受DA60(柔红霉素+阿糖胞苷)方案诱导化疗,化疗后评估达到CR,但1例在4个疗程化疗后复发死亡,另1例在1个疗程化疗后死亡。1例ALL-L<sub>2</sub>接受VDLD(长春新碱、柔红霉素、培门冬酶、地塞米松)方案诱导化疗,1个疗程化疗后死亡。其余2例未行化疗,例4因硬膜下血肿死亡,例5失访。无患者接受造血干细胞移植治疗。具体化疗经过如下。

例1诊断为AML-M<sub>2</sub>,行DA60方案诱导化疗,具体为:柔红霉素110mg×3d,阿糖胞苷0.18g每12h1次×7d。治疗第5天患者颈部异常肿大淋巴结较前缩小。化疗后第34天复查骨髓形态学:增生尚可,原始细胞占0.025,提示CR。6周后行第2个疗程阿糖胞苷(2g每12h1次×3d)化疗;分别于5、4周后予以第3、4疗程阿糖胞苷(3g每12h1次×3d)化疗,耐受良好。监测外周血CD4<sup>+</sup>T细胞数124~247/μl、HIV-1病毒载量67拷贝/ml。但5个月后又复发,CAG

方案再诱导化疗后死亡。例2诊断为AML-M<sub>2</sub>,采用DA60方案化疗。化疗后外周血持续处于粒细胞缺乏(粒缺)/减少状态,化疗后第53天复查骨髓增生低下,未见原始细胞。化疗后第80天死于感染。例3诊断为ALL-L<sub>2</sub>,VP(长春地辛+泼尼松)方案预化疗后,给予VDLD方案诱导化疗。化疗后第14天死于感染,未行骨髓细胞形态学评估。例4尚未开始治疗,死于脑出血。例5放弃治疗,失访。

3. 化疗后骨髓抑制及并发症:接受化疗的3例患者在化疗后均出现了IV度骨髓抑制。例1行DA60方案化疗第7天起进入粒缺期,WBC最低0.02×10<sup>9</sup>/L,粒缺期共持续18d。PLT<20×10<sup>9</sup>/L持续时间为9d。并发症为3次发热,无明确感染灶,多种抗生素治疗后好转。化疗后第29天出现肺部混合感染(细菌+真菌)。例2诊断AML时已出现粒缺,DA60方案化疗后持续处于骨髓抑制状态至死亡,WBC最高1.02×10<sup>9</sup>/L,化疗后粒缺期持续80d至死亡。PLT<20×10<sup>9</sup>/L持续时间为27d。例3于VP方案预化疗第3天出现粒缺,持续至死亡共17d,WBC最低0.02×10<sup>9</sup>/L。PLT最低1×10<sup>9</sup>/L,<20×10<sup>9</sup>/L持续17d。并发症为血流感染(血培养:多重耐药肺炎克雷伯菌)、感染性休克。

4. 抗病毒的治疗方案:4例于病程中接受HAART,具体方案见表2。

讨 论

HIV感染患者恶性肿瘤发生率增高,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)定义的恶性肿瘤,包括Kaposi肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和侵袭性宫颈癌与HIV感染明确相关。HAART治疗明

表1 急性白血病合并HIV感染患者的白血病相关临床特征及转归

例号	性别	年龄(岁)	白血病分型	骨髓增生程度	骨髓原始细胞	基因	染色体核型	化疗方案	缓解情况	转归	总生存时间(月)
1	男	54	AML-M <sub>2</sub>	活跃	0.800	RUNX1-RUNX1T1(-); NPM1、DNMT3A、CEBPA 单突变(+)	46,XY,+9? [4]/46,XY[2]	DA60	CR	死亡	6
2	男	49	AML-M <sub>2</sub>	活跃	0.305	TET2、U2AF1突变	46,XY,+9? [4]/46,XY[2]	DA60	骨髓CR	死亡	4
3	男	29	ALL-L <sub>2</sub>	活跃	0.920	BCR-ABL、MLL-FISH(-)	-	VP-VDLD	未评估	死亡	1
4	男	77	ALL-L <sub>3</sub>	明显活跃	0.930	BCR-ABL(-)	46,XY,dup(12)(q13q24),der(14)(q31)[19]/46,XY[1]	-	-	死亡	0.5
5	男	36	ALL-L <sub>2</sub>	活跃	0.895	BCR-ABL(-)	-	放弃治疗	-	-	-

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;DA60:柔红霉素+阿糖胞苷;VP:长春地辛+泼尼松;VDLD:长春地辛+柔红霉素+培门冬酶+地塞米松;CR:完全缓解;-:未检测或未治疗或失访

表2 急性白血病合并HIV感染患者的HIV感染相关特征及HAART方案

例号	HIV病程(月)	CD4 <sup>+</sup> T细胞计数(个/μl)	HIV-RNA定量(拷贝/ml)	化疗前HAART时间(月)	HAART方案
1	60	593	0	60	替诺福韦+拉米夫定+拉替拉韦
2	16	78	0	16	替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦
3	2	250	2.68×10 <sup>5</sup>	0	替诺福韦+恩曲他滨+拉替拉韦
4	0	-	-	0	-
5	9	-	0	9	替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦

注:HAART:高效抗逆转录病毒治疗;-:未检测或未治疗

显著改善了 HIV 患者预后,延长了生存期,其他恶性肿瘤报道也逐渐增多。2007年的一项 meta 分析显示 HIV 感染者白血病发生率增高<sup>[2]</sup>,日本全国范围的流行病学调查显示,HIV 患者白血病(包括 ALL、AML、CLL、CML)预计年发病率约 17.6/10 万,为普通人群 2.2 倍,其中 AML 和 ALL 预计年发病率分别为 8.0/10 万和 5.6/10 万<sup>[10]</sup>。法国一项多中心研究也发现,AML 预计发生风险为普通人群 2 倍<sup>[1]</sup>。

HIV 患者白血病发生率增高的具体机制还不明确。HIV 本身没有致突变、致癌变作用。有研究表面 HIV 可以潜伏感染造血祖细胞<sup>[11]</sup>,导致细胞凋亡,但长期潜伏的 HIV 感染是否增加白血病转化还不清楚。HIV 感染后免疫抑制状态合并其他病毒感染,如 EB 病毒,与非霍奇金淋巴瘤的发生相关;但在急性白血病,尚未发现合并感染导致白血病的机制。长期免疫抑制可能损害机体对骨髓突变克隆的免疫监视作用,导致基因异常的白血病细胞出现。但文献及本研究的患者急性白血病发病时 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平尚可,HIV 病毒载量阴性,HIV 感染控制良好,并不支持这一假设。

HIV 相关的淋巴瘤预后已经显著改善,HAART 使 HIV 相关淋巴瘤患者和非 HIV 相关淋巴瘤患者同样接受标准治疗,包括自体造血干细胞移植<sup>[12]</sup>,两组患者临床结局相当。但 HIV 感染合并急性白血病罕见,目前预后仍然很差。法国报道 16 例 HIV-AML 患者,中位生存期 11 个月,5 年生存率仅 19%<sup>[1]</sup>。日本报道 20 例 HIV 感染合并急性白血病患者,接受标准联合化疗,AML 和 ALL 总反应率分别为 70.0% 和 85.7%,复发率分别为 62.5% 和 50.0%,中位 OS 时间分别为 13 和 16 个月<sup>[10]</sup>。本组患者接受标准化疗,在 6 个月内均死亡。对于 HIV 感染合并急性白血病目前尚无统一推荐治疗方案,由于合并 HIV 感染患者采用标准诱导治疗缓解率与非 HIV 感染患者相当,对于 HIV 感染合并急性白血病的患者,可评估 HIV 病毒载量、病毒对 ART 的敏感性、CD4<sup>+</sup>T 细胞数、AIDS 相关并发症病史,对于病毒控制良好、CD4<sup>+</sup>T 细胞 > 200/μl、一般情况良好的患者,建议采用标准治疗<sup>[1]</sup>。本组患者中,化疗后可评估病情患者均达到骨髓 CR,但化疗后骨髓抑制严重,感染并发症高;文献中患者化疗后复发率高,生存期短。如果只接受化疗,患者预后仍然很差。符合标准移植要求的 HIV 控制良好的 HIV 患者异基因造血干细胞移植安全、可行<sup>[13]</sup>。2 例急性白血病患者行异基因造血干细胞移植,供者为 CCR5Δ32/Δ32 纯合子,甚至治愈 HIV 感染<sup>[14-15]</sup>。因此在化疗达到 CR 后,积极行异基因造血干细胞移植,可望改善预后。

急性白血病化疗前后,需坚持 HAART 治疗。HAART 药物的选择需满足:抗病毒效力强、不良反应小、药物相互作用较少、骨髓抑制程度轻,合并乙型肝炎病毒感染的患者还需兼顾乙肝治疗。白血病化疗后持续骨髓抑制将导致严重感染率增高;多种化疗药物、唑类抗真菌药物的使用,可能与多药联合的 HAART 药物产生相互作用,影响疗效或增加不良反应,因此,HAART 药物对骨髓作用小、无明显相互作用尤为重要。如替诺福韦是一种新型核苷酸类逆转录酶抑制

剂,抗病毒效力强,而且不存在骨髓抑制作用。而齐多夫定则具有骨髓抑制作用而不适用。非核苷类逆转录酶抑制剂奈韦拉平、依非韦伦是肝细胞色素 P450 代谢酶(CYP3A、CYP2B)的诱导剂,可以降低由 CYP3A、CYP2B 代谢的药物(如唑类抗真菌药物)的血浆浓度,而且自身药物浓度会增高,不良反应增加。整合酶抑制剂拉替拉韦则并非细胞色素 P450(CYP)酶的底物,不会影响体内经 CYP3A4 代谢的药物的药代动力学特征<sup>[16]</sup>。因此,HIV 感染合并急性白血病患者化疗及移植前,应由 HIV 诊治专家根据 HIV 病史、合并用药情况,确定合理的 HAART 方案,尽可能避免药物相互作用及骨髓抑制。

从国内文献报道现状及本研究患者结局来看,目前我国 HIV 感染合并急性白血病患者预后仍然很差,需提高对疾病的认识。对于病毒控制良好、CD4<sup>+</sup>T 细胞 > 200/μl、一般情况良好的患者,建议采用标准化疗方案治疗。如能序贯异基因造血干细胞移植,可望改善患者生存。

### 参考文献

- [1] Sutton L, Guénel P, Tanguy ML, et al. Acute myeloid leukaemia in human immunodeficiency virus-infected adults: epidemiology, treatment feasibility and outcome[J]. Br J Haematol, 2001, 112(4):900-908. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02661.x.
- [2] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 370(9581): 59-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
- [3] 张会芬, 赵勤, 李惠萍. 艾滋病合并急性白血病 1 例[J]. 皮肤病与性病, 2004, 26(2): 49. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2004.02.064.
- [4] 殷莉, 饶进. 艾滋病并发急性髓系白血病一例并文献复习[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(36):74-75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2014.36.051.
- [5] 杜强. 以延髓肌麻痹起病的急性白血病合并 HIV 感染 1 例[J]. 医学信息, 2013, 26(11):679-680.
- [6] 孙丙虎, 程健, 池云, 等. 艾滋病合并急性白血病 1 例[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(2): 112-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.02.011.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001
- [9] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组、中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.002.
- [10] Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, et al. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan[J]. AIDS, 2013, 27(2):279-283. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835a5a7a.
- [11] Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs[J]. Nat Med, 2010, 16(4):



- 446-451. DOI: 10.1038/nm.2109.
- [12] Krishnan A. Stem cell transplantation in HIV-infected patients [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4 (1):11-15. DOI: 10.1097/COH.0b013e32831a6fc9.
- [13] Ambinder RF, Wu J, Logan B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for HIV Patients with Hematologic Malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (11):2160-2166. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.033.
- [14] Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 117(10):2791-2799. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309591.
- [15] Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Nature*, 2019, 568 (7751):244-248. DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4.
- [16] Churchill D, Waters L, Ahmed N, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 [J]. *HIV Med*, 2016, 17 Suppl 4: s2-s104. DOI: 10.1111/hiv.12426.

(收稿日期:2019-12-15)

(本文编辑:王叶青)

## ·病例报告·

## PKLR 基因新突变致红细胞丙酮酸激酶缺乏症一例

王阳 张志华 郝长来

承德医学院附属医院,河北承德 067000

通信作者:郝长来,Email:haochanglai882@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.017

## Erythropyrivate kinase deficiency caused by a new mutation of PKLR gene: a case report

Wang Yang, Zhang Zhihua, Hao Changlai

Corresponding author: Hao Changlai, Email: haochanglai882@163.com

患者,男,23岁。主因“全身黄染23年,乏力5个月,加重1个月”就诊我科。查体:贫血貌,全身皮肤、黏膜苍黄,睑结膜、巩膜重度黄染,未见皮疹、瘀点、瘀斑,浅表淋巴结未触及肿大。腹软,肝肋缘下未触及,脾肋缘下5cm,质地柔软、边缘光滑、无压痛。血常规:WBC  $4.39 \times 10^9/L$ 、HGB 77 g/L、PLT  $255 \times 10^9/L$ ,平均红细胞体积(MCV)100 fl、平均血红蛋白含量(MCH)32.2 pg、平均血红蛋白浓度(MCHC)322 g/L、网织红细胞(Ret)比例6.29%;骨髓象:增生活跃,粒:红为0.58:1,粒系增生极度减低,红系增生极度活跃,中晚幼红细胞比例明显增高,淋巴细胞比例大致正常,全片共发现巨核细胞121个,血小板易见;外周血涂片可见靶形、棘形、盔形、泪滴形及破碎红细胞,可见大量皱缩红细胞,未见球形红细胞。红细胞寿命6d(CO呼气试验,正常值 $\geq 75$  d);溶血相关指标:总胆红素434.80  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素24.20  $\mu\text{mol/L}$ ;Coombs试验阴性;酸溶血试验、红细胞渗透脆性试验正常;异丙醇试验、热不稳定试验、变性珠蛋白试验均正常;进一步完善红细胞酶相关检测:红细胞丙酮酸激酶8.27 U/gHb(正常参考值:10.34~16.54 U/gHb),葡萄糖-6-磷酸酶活性、红细胞5'-嘧啶核苷酸酶活性、红细胞葡萄糖磷酸异构酶检测活性正常;腹部B超提示胆囊炎,胆囊多发结石;脾大,厚67.5 mm;脾门处脾静脉迂曲扩张。先证者父母非近亲婚配,该家系3代共41名成员均无相似临床表现。二代测序(NGS)检测SPTB、SPTA1、EPB41、EPB42、ANK1、SCL4A1、PKLR、G6PD、GSS、HK1、NT5C3A、HBA1、HBA2、ATRX、

HBB等溶血相关基因,检出先证者PKD相关基因PKLR双重杂合突变,分别为8号外显子c.1145G>C(p.Arg382Pro)和2号外显子c.229G>T(p.Asp77Tyr)。Sanger测序验证显示患者分别从其父亲处遗传c.229G>T,从其母亲处遗传c.1145G>C。swiss-model在线工具(<https://swissmodel.expasy.org/>)模拟蛋白质三维结构可视化,显示其与PDB数据库中存储的PKLR蛋白结构(PDB ID 6nn8)具有较高的同源性(99.45%),SAVES 5.0对预测的蛋白结构给予质量评估,先证者双重杂合突变导致经预测的PK蛋白三维结构评估通过率为4/6( $\geq 3/6$ 即代表结果可信)。经过Visual Molecular Dynamics(VDM 1.9.3)分子可视化分析工具分析蛋白结构,将存在于77位及382位的突变的氨基酸进行标记,可见两突变位点均位于 $\alpha$ 螺旋结构,两个错义突变很可能引起蛋白质结构和功能的异常。查询千人基因组数据库、EXAC、EXAC-EAS以及ESP6500数据库发现该突变属于隐性遗传病中极低频位点,符合中等致病证据(moderate pathogenicity, PM);SIFT、PolyPhen\_2、Mutation Taster、GERP++、REVEL分别预测为有害;考虑PKLR基因上8号外显子c.1145G>C(p.Arg 382Pro)和2号外显子c.229G>T(p.Asp77Tyr)两个错义杂合突变为本病的致病基因突变。

(收稿日期:2020-01-07)

(本文编辑:刘爽)