

遗传性铁粒幼细胞贫血相关基因及机制研究进展

龙章彪 杜亚丽 韩冰

Advances in genes mutation and pathophysiology of congenital sideroblastic anemia Long Zhangbiao, Du Yali, Han Bing

Corresponding author: Han Bing, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China. Email: hanbing_li@sina.com.cn

铁粒幼细胞贫血是在血红蛋白合成过程中,由于血红素合成障碍或铁利用障碍导致的一组异质性疾病,以骨髓中形成环形铁粒幼细胞为特征,细胞内的铁过载扰乱细胞的氧化还原状态并诱导凋亡,导致红系无效造血^[1]。遗传性铁粒幼细胞贫血(congenital sideroblastic anemia, CSA)的病因根据致病途径可分为3类:①血红素合成途径异常;②Fe-S簇合成异常;③线粒体蛋白合成异常^[2]。随着新一代测序的进展,近年来对于CSA相关致病基因有较多新发现,不仅有助于了解CSA发病机制,而且有助于临床的精准治疗。本文我们拟就致病基因突变及机制的新发现综述如下。

一、血红素合成途径异常

目前研究发现血红素合成途径途径中有3个酶缺陷可导致形态学上可见环形铁粒幼细胞,分别是:ALAS2基因突变致 δ -氨基- γ -酮戊酸合成酶2(δ -aminolevulinic synthase 2, ALAS2)缺陷,SLC25A38基因异常导致SLC25A38转运体缺陷,FECH基因异常导致亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)缺陷。

1. ALAS2基因异常:ALAS2基因位于X染色体p11.21,当ALAS2基因缺陷时,导致ALAS2酶合成异常,使得 δ -氨基- γ -酮戊酸(amino levulinic acid, ALA)合成受阻,影响血红素的合成,并进一步导致铁过载及贫血,为X连锁铁粒幼细胞贫血(X-linked sideroblastic anemia, XLSA)^[3]。XLSA是目前最为常见的CSA,ALAS2突变导致CSA首次报道于1992年^[4],迄今发现的ALAS2基因突变位点超过60个,一般分布在第5~11号外显子,为错义或无义突变。近年来报道增强子^[5]和第1号内含子^[6]区域基因突变,导致增强子或增强子结合区域异常而影响ALAS2基因转录致病。XLSA临床特征为X连锁方式遗传、小细胞低色素性贫血以及全身铁过载,但最近有文献报道1例表现为大细胞性贫血的XLSA女性患者,为ALAS2基因c.679 T>C突变导致ALAS2酶活性丧失^[7]。值得注意的是,XLSA并非都发病于儿童或青少年时期,Furuyama等^[8]报道1例81岁的XLSA患者,该患者因肾功能衰竭接受2年半的血液透析治疗后发现贫血现象,经基因和ALAS2酶检测证实为XLSA,考虑患者病情一直较轻微而隐匿,由于血液透析导致维生素B₆缺乏,成为贫血加重的诱因。由于维生素B₆作为辅因子可增强ALAS2酶的活性,因而维生素B₆对于大部分XLSA患者的贫血改善有效,而具体效果根据ALAS2基因突变的情况不同而不一^[9-10]。由于铁过载也会影响维生素B₆的疗效,故对于铁过载的患者应考虑祛铁治疗。

2. SLC25A38基因异常:SLC25A38基因位于3号染色体p22.1,2009年Guernsey等^[11]首次在维生素B₆难治性且ALAS2基因正常的CSA的病例中发现SLC25A38基因终止密码子、框移以及剪切位点突变等方式突变,并通过斑马鱼模型及蛋白纯化的方式证实SLC25A38基因突变致病,家系研究显示为常染色体隐性遗传。SLC25A38基因通过转录、翻译成转运体SLC25A38,该转运体高表达于红细胞的线粒体内膜,通过摄取甘氨酸进入胞内,开始ALA的合成。Kannengiesser等^[12]分析11例SLC25A38基因突变致病患者临床资料,9例为纯合突变,2例为混合杂合突变,多在幼年时期即表现为中至重度小细胞低色素性贫血,治疗方法主要为定期输血。Bergmann等^[13]提出SLC25A38基因突变导致甘氨酸转运减低,可能通过甘氨酸补充有效,但尚未有研究证实。

3. SLC19A2基因异常:SLC19A2基因位于1号染色体q23.3,它编码高亲和力维生素B₁₂转运体1蛋白(high affinity thiamine transporter 1 protein, THTR-1),导致维生素B₁₂缺乏,目前认为可能进一步影响琥珀酰辅酶A的生成,琥珀酰辅酶A缺乏最终影响血红素的生成而致病^[14]。该病通过常染色体隐性遗传的方式发病,临床主要表现为早期发作的糖尿病、巨幼红细胞性贫血以及神经性耳聋,另根据文献报道,尚可出现的症状包括:先天性心脏病、心律失常、视网膜变性、视神经萎缩、蛋白尿、身材矮小、内脏逆转、多囊卵巢综合征、休克等^[15],我院发现一些病例也可不伴糖尿病^[16]。自1969年Rogers等^[17]报道以来,至今已报道40多个突变位点。由于通过补充大剂量维生素B₁₂可以改善患者病情,称之为维生素B₁₂反应性巨幼细胞性贫血(thiamine-responsive megaloblastic anaemia, TRMA),但补充维生素B₁₂仅可纠正血液和内分泌方面的异常,而对于神经系统症状无改善^[18]。

4. FECH基因异常:FECH基因突变导致FECH功能减低或丧失,FECH原卟啉在红细胞或皮肤、肝脏等器官中沉积,同时由于血红素合成受阻而导致贫血,称为红细胞生成

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.018

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:韩冰,Email:hanbing_li@sina.com.cn

性原卟啉病(erythropoietic porphyria, EPP)^[19]。临床表现为皮肤中的原卟啉被400~410 nm的蓝光激发,引起单氧自由基反应而产生神经源性疼痛,以及原卟啉累积肝胆系统导致的胆石症和胆汁淤积性肝损害^[20]。较早即有学者报道EPP患者中可表现铁粒幼细胞贫血^[21],Rademakers等^[22]通过常规组化以及电镜观察超微机构发现EPP患者的有核红细胞中可出现铁沉积在核周的线粒体中,形成铁粒幼细胞贫血,有意思的是,铁在线粒体中的沉积与患者全身的铁代谢状态无关。目前的治疗主要是减少光损害和原卟啉的肝肠循环,而较少有祛铁方面的治疗,且根据Rademakers等^[22]的研究,祛铁治疗对铁粒幼细胞的影响可能较小。

二、Fe-S簇合成/运输异常

Fe-S簇在维持线粒体中的铁稳态及调控ALAS2的合成具有重要的作用。当Fe-S簇合成或运输异常时,可导致线粒体内的铁沉积及血红素合成异常,从而表现为铁粒幼细胞贫血。目前已发现两个基因通过影响该途径而致病:GLRX5基因异常导致Fe-S簇合成减低以及ABCB7基因异常导致Fe-S簇转运异常。

1. GLRX5基因异常:GLRX5基因位于14号染色体q32.13,编码形成线粒体中的抗氧化蛋白GLRX5(glutaredoxin 5),该蛋白对于Fe-S簇的合成具有重要的作用,在酵母中缺乏GLRX5蛋白时,可导致细胞内铁贮集,并影响Fe-S簇的合成^[23]。后Wingert等^[24]进一步在斑马鱼及小鼠中发现GLRX5基因缺失后导致Fe-S簇合成减少,进而影响血红素的生成并导致低色素性贫血。目前报道的GLRX5基因导致的铁粒幼细胞贫血仅2例,1例为GLRX5基因纯合突变导致RNA剪切受损致病^[25],我院曾报道1例系GLRX5基因复合杂合突变致病^[26]。两例患者均表现为小细胞低色素性贫血,肝脾大,铁过载,骨髓中可见铁粒幼细胞。而通过机制的探索,认为由于GLRX5蛋白的缺失,影响Fe-S簇的生成,随之与铁调节蛋白1(iron regulatory protein 1, IRP1)结合减少,IRP1活性增强受到削弱,进一步影响与ALAS2 mRNA的5'端的铁反应元件(iron-responsive element, IRE)的结合并下调ALAS2 mRNA的转录水平,导致ALAS2合成减少,最终干扰血红素合成通路导致贫血。而另一方面,铁在线粒体中沉积,IRP1与转铁蛋白结合的能力也收到削弱,细胞继续进行铁摄取,从而导致铁过载并形成铁粒幼细胞贫血。

2. ABCB7基因异常:ABCB7基因异常导致ABCB7蛋白的转运功能减低或丧失,导致Fe-S滞留在线粒体中,形成铁粒幼细胞,由于该基因缺陷也可导致神经细胞中的线粒体铁沉积,因而临床上表现为小细胞低色素性贫血、骨髓中可见铁粒幼细胞、小脑共济失调,称为伴共济失调的X-连锁铁粒幼细胞贫血(X-linked sideroblastic anemia with ataxia, XLSA/A)。此疾病常于幼年即发病,贫血症状一般较为轻微,共济失调症状也较为稳定。至今共有5个碱基位点突变致病^[27],但ABCB7转运体功能减退和丧失后导致贫血的具体原因尚不明确,目前认为ABCB7转运体可增强FECH的活性,当该ABCB7功能受损后可影响血红素的合成而造成

贫血;既往有观点认为是否通过降低胞浆外IRP1的活性而下调ALA2 mRNA的转录水平致病,但XLSA/A患者红细胞中原卟啉水平并不低,提示ALA2的合成并未减少。

三、线粒体蛋白合成异常

干扰线粒体内蛋白合成的因素通过影响铁代谢而导致铁在线粒体中沉积,目前已发现5个基因异常通过该途径致病:PUS1、YARS2、LARS2和TRNT1基因异常导致tRNA修饰异常;线粒体DNA异常导致的呼吸链复合体上酶的异常。

1. PUS1或YARS2基因异常:PUS1基因位于12号染色体q24.33,编码合成假尿苷合成酶,假尿苷通过修饰tRNA而增强tRNA的碱基对稳定性,该酶活性减低并影响假尿苷合成导致线粒体内呼吸链复合体I和复合体IX的翻译异常。YARS2基因位于12号染色体p11.21,编码合成线粒体酪胺酰-tRNA合成酶,通过干扰tRNA的修饰而影响蛋白合成。这两个基因异常在发病机制上基本相似,均通过影响tRNA的修饰而致病,出现肌病、乳酸中毒、铁粒幼细胞贫血等临床症状,称为MLASA,表现为常染色体隐性遗传,患者大多在幼年即发病,虽然有少数成年存活的报道^[28],但大多在幼年期死亡。

2. LARS2基因异常:LARS2基因位于3号染色体p21.3,编码亮氨酸-tRNA合成酶(leucyl-tRNA synthetase),该酶通过亮氨酸与tRNA连接来进行线粒体的tRNA修饰。当它缺陷时一般表现为Perrault综合征:卵巢功能早衰及听力丧失^[29]。Riley等^[30]报道一名新生儿表现为乳酸中毒、多浆膜腔积液、重度铁粒幼细胞贫血、最后在出生第5天死于多器官功能衰竭。初始疑诊YARS2基因等异常导致的MLASA,但经过全外显子测序MLASA相关基因正常,而存在LARS2基因的混合性杂合突变,并检测LARS2蛋白记忆线粒体呼吸链复合体I的水平明显减低,因而考虑由LARS2基因缺陷导致线粒体中呼吸链异常而致病。

3. TRNT1基因异常:TRNT1基因位于3号染色体p26.1,编码人tRNA核苷酸转移酶(tRNA nucleotidyl transferase 1, TRNT1)。当TRNT1基因缺陷致病时,引起小细胞低色素性铁粒幼细胞贫血、B细胞免疫缺陷、间歇性发热、生长延迟,称为SIFD综合征,还可表现为感觉神经性耳聋、共济失调、心肌病和视网膜色素变性^[31-32]。该病以常染色体隐性的方式遗传,多在出生后数月前出现症状,对症治疗包括输血、免疫球蛋白输注、祛铁等治疗,但效果欠佳,一般在数岁至十余岁时死亡。Wiseman等^[31]报道1例经过异基因造血干细胞移植的患者贫血和免疫缺陷症状得到明显改善,提示此类疾病在早期发现并通过造血干细胞移植可能改善病情与预后。

4. 线粒体DNA异常:人线粒体DNA(mtDNA)全长约16.6 kb,编码呼吸链以及氧化磷酸化系统中的众多酶,核糖体RNA及tRNA^[33]。损伤线粒体的呼吸链和导致细胞内乳酸沉积,形成代谢性酸中毒^[34],线粒体中细胞色素C氧化酶的活性减低会导致无法还原铁,由于非还原状态的铁则不能与卟啉IX形成血红素,从而沉积在线粒体中形成铁粒幼细

胞贫血^[35]。1979年Pearson等^[36]首次报道线粒体DNA缺失可导致一种进行性的多脏器疾病,包括大细胞性铁粒幼细胞贫血,由骨髓前体细胞空泡形成导致的粒细胞及巨核细胞减少,以及由于胰腺外分泌功能缺陷导致的生长迟缓,称之为Pearson骨髓-胰腺综合征。根据各病例报道尚可导致肾小管病^[37];肝大、肝细胞溶解、胆汁淤积^[38],糖尿病、肾上腺功能不全、神经肌肉和心脏受累、脾萎缩等症状^[39]。mtRNA的缺失多数在卵母细胞或胚胎形成期偶然出现,而报道的一般为数千个碱基对的缺失,其中约80%的病例是从ATPase8基因ND5基因之间4.9 kb长的一段基因的缺失^[40],在出生后即发病,但多由于感染、代谢性酸中毒、肝细胞受损而在幼年死亡。传统的治疗包括血细胞输注,胰酶替代治疗、补充碳酸氢盐,但仅为对症治疗。之前有文献报道通过异基因造血干细胞移植可以改善病情,因此不失为一种临床选择^[41-42]。

人线粒体DNA不仅大片段缺失可以导致先天性铁粒幼细胞贫血,Burrage等^[43]报道mtRNA上的ATP6基因突变(m.8969 G>A)可导致呼吸链上的复合体V缺陷从而导致MLASA,因为与PUS1和YARS2两基因致病位点不同,其遗传方式并非常染色体隐性遗传,而是零星突变或母系遗传的方式。

遗传性铁粒幼细胞贫血的诊断,已经从最初单一临床表现,形态学检测,逐渐发展为结合临床特征、最终以致病基因的检测确诊。了解其发病途径及各致病基因,可以避免对遗传性铁粒幼细胞贫血这一类异质性疾病误诊和漏诊。而通过基因层面精准诊断,为治疗奠定坚实基础,也为基因治疗提供了前提。但由于该类疾病较多为罕见病,尚需逐步探索详细机制,一些新报道的致病基因又会进一步更新基因组。

参考文献

- [1] Harigae H, Furuyama K. Hereditary sideroblastic anemia: pathophysiology and gene mutations[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(3): 425-431. doi: 10.1007/s12185-010-0688-4.
- [2] Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia[J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(6): 675-679. doi: 10.1111/ped.12217.
- [3] 陈昌明, 丁秋兰, 陆晔玲, 等. 一个X连锁遗传性铁粒幼细胞贫血家系的基因诊断及文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):154-156. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.015.
- [4] Cotter PD, Baumann M, Bishop DF. Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinatase synthase deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(9):4028-4032.
- [5] Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T, et al. Identification of a novel erythroid-specific enhancer for the ALAS2 gene and its loss-of-function mutation which is associated with congenital sideroblastic anemia[J]. *Haematologica*, 2014, 99(2):252-261. doi: 10.3324/haematol.2013.085449.
- [6] Campagna DR, de Bie CI, Schmitz-Abe K, et al. X-linked sideroblastic anemia due to ALAS2 intron 1 enhancer element GATA-binding site mutations[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3):315-319. doi: 10.1002/ajh.23616.
- [7] Katsurada T, Kawabata H, Kawabata D, et al. A Japanese family with X-linked sideroblastic anemia affecting females and manifesting as macrocytic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(6):713-717. doi: 10.1007/s12185-016-1949-7.
- [8] Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis[J]. *Blood*, 2003, 101(11):4623-4624. doi: 10.1182/blood-2002-09-2804.
- [9] May A, Bishop DF. The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia[J]. *Haematologica*, 1998, 83(1):56-70.
- [10] Liu G, Guo S, Kang H, et al. Mutation spectrum in Chinese patients affected by congenital sideroblastic anemia and a search for a genotype-phenotype relationship[J]. *Haematologica*, 2013, 98(12):e158-160. doi: 10.3324/haematol.2013.095513.
- [11] Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6):651-653. doi: 10.1038/ng.359.
- [12] Kannengiesser C, Sanchez M, Sweeney M, et al. Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(6):808-813. doi: 10.3324/haematol.2010.039164.
- [13] Bergmann AK, Campagna DR, McLoughlin EM, et al. Systematic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(2):273-278. doi: 10.1002/pbc.22244.
- [14] Setoodeh A, Haghghi A, Saleh-Gohari N, et al. Identification of a SLC19A2 nonsense mutation in Persian families with thiamine-responsive megaloblastic anemia[J]. *Gene*, 2013, 519(2):295-297. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.008.
- [15] Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6): 888-892.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.017.
- [16] Liu G, Yang F, Han B, et al. Identification of four SLC19A2 mutations in four Chinese thiamine responsive megaloblastic anemia patients without diabetes[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 52(4):203-204. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.11.002.
- [17] Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB. Thiamine-responsive megaloblastic anemia[J]. *J Pediatr*, 1969, 74(4):494-504.
- [18] Ghaemi N, Ghahraman M, Abbaszadegan MR, et al. Novel mutation in the SLC19A2 gene in an Iranian family with thiamine-responsive megaloblastic anemia: a series of three cases[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013, 5(3):199-201. doi: 10.4274/Jcrpe.969.
- [19] Oustric V, Manceau H, Ducamp S, et al. Antisense oligonucleotide-based therapy in human erythropoietic protoporphyria[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(4):611-617. doi: 10.1016/j.

- ajhg.2014.02.010.
- [20] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9718):924-937. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5.
- [21] Scott AJ, Ansford AJ, Webster BH, et al. Erythropoietic protoporphyria with features of a sideroblastic anaemia terminating in liver failure [J]. *Am J Med*, 1973, 54(2):251-259.
- [22] Rademakers LH, Koningsberger JC, Sorber CW, et al. Accumulation of iron in erythroblasts of patients with erythropoietic protoporphyria [J]. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23(2):130-138.
- [23] Rodríguez-Manzanique MT, Tamarit J, Bellí G, et al. Grx5 is a mitochondrial glutaredoxin required for the activity of iron/sulfur enzymes [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(4):1109-1121. doi: 10.1091/mbc.01-10-0517.
- [24] Wingert RA, Galloway JL, Barut B, et al. Deficiency of glutaredoxin 5 reveals Fe-S clusters are required for vertebrate haem synthesis [J]. *Nature*, 2005, 436 (7053):1035-1039. doi: 10.1038/nature03887.
- [25] Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload [J]. *Blood*, 2007, 110(4):1353-1358. doi: 10.1182/blood-2007-02-072520.
- [26] Liu G, Guo S, Anderson GJ, et al. Heterozygous missense mutations in the GLRX5 gene cause sideroblastic anemia in a Chinese patient [J]. *Blood*, 2014, 124 (17):2750-2751. doi: 10.1182/blood-2014-08-598508.
- [27] Protasova MS, Grigorenko AP, Tyazhelova TV, et al. Whole-genome sequencing identifies a novel ABCB7 gene mutation for X-linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24 (4):550-555. doi: 10.1038/ejhg.2015.139.
- [28] Cao M, Donà M, Valentino ML, et al. Clinical and molecular study in a long-surviving patient with MLASA syndrome due to novel PUS1 mutations [J]. *Neurogenetics*, 2016, 17 (1):65-70. doi: 10.1007/s10048-015-0465-x.
- [29] Newman WG, Friedman TB, Conway GS. Perrault Syndrome// Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. *GeneReviews®* [M/Internet]. Seattle: University of Washington. 1993-2016: [2014-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK242617/>.
- [30] Riley LG, Rudinger-Thirion J, Schmitz-Abe K, et al. LARS2 Variants Associated with Hydrops, Lactic Acidosis, Sideroblastic Anemia, and Multisystem Failure [J]. *JIMD Rep*, 2015, doi: 10.1007/8904_2015_515.
- [31] Wiseman DH, 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. doi: 10.1182/blood-2012-08-439083.
- [32] Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD) [J]. *Blood*, 2014, 124(18):2867-2871. doi: 10.1182/blood-2014-08-591370.
- [33] Schapira AH. Primary and secondary defects of the mitochondrial respiratory chain [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2002, 25 (3):207-214.
- [34] Gibson KM, Bennett MJ, Mize CE, et al. 3-Methylglutaconic aciduria associated with Pearson syndrome and respiratory chain defects [J]. *J Pediatr*, 1992, 121(6):940-942.
- [35] Furuyama K, Kaneko K, Vargas PD. Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213(1):1-16.
- [36] Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction [J]. *J Pediatr*, 1979, 95(6):976-984.
- [37] Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P, et al. Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA [J]. *Eur J Pediatr*, 1993, 152(1):44-50.
- [38] Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, et al. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: a variant of Pearson syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2009, 52 (1):23-26. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.10.003.
- [39] Al-Tamemi SH. Pearson's Marrow-Pancreas Syndrome [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2009, 9(2):196-197.
- [40] Kleinle S, Wiesmann U, Superti-Furga A, et al. Detection and characterization of mitochondrial DNA rearrangements in Pearson and Kearns-Sayre syndromes by long PCR [J]. *Hum Genet*, 1997, 100(5-6):643-650.
- [41] Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39 (9):563-565. doi: 10.1038/sj.bmt.1705638.
- [42] Hoyoux C, Dresse MF, Robinet S, et al. Cord blood transplantation in a child with Pearson's disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(4):566. doi: 10.1002/pbc.21615.
- [43] Burrage LC, 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.06.004.

(收稿日期:2016-05-11)

(本文编辑:刘爽)