



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.021

· 病例报告 ·

同卵双生子自发出现遗传性球形红细胞增多症 ANK1 基因新突变类型二例

商臻 苏帅 刘婉莹 孙汉英 肖毅

[关键词] 遗传性球形红细胞增多症; 同卵双生; 自发突变; ANK1 基因突变

[中图分类号] R555.1; Q319+.32

[文献标识码] B

患者 1, 女, 19 岁, 因“反复发热、乏力及黄疸 3 年余, 加重 3 天”于 2019 年 3 月 10 日就诊于我院。患者于 3 年前反复出现发热, 发热后伴乏力、皮肤黄染, 多次前往当地医院, 诊断为溶血性黄疸, 予抗感染及对症处理治疗后好转。3 天前患者因受凉后再次发热, 最高体温为 38.3℃, 随后出现腰疼、乏力及皮肤黄染, 外院血常规提示贫血(具体不详), 为求进一步诊治遂来我院就诊。既往史: 多发性肾结石、多发性胆结石十余年, 多次因肾结石行体外冲击波碎石术。家族史: 患者除胞妹外其余家族成员均无贫血、黄疸、脾脏肿大、胆石症病史。入院体格检查: T 36.5℃, P 75 次/分, R 20 次/分, Bp 113/75 mmHg; 血常规结果: WBC 计数、PLT 计数及游离 Hb 水平均正常, RBC 计数 $2.6 \times 10^{12}/L$, Hb 83.0 g/L, 网织红细胞百分比 11.1%; 总胆红素(TBil) 162.9 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素(DBil) 36.1 $\mu\text{mol}/L$, 间接胆红素(IBil) 126.8 $\mu\text{mol}/L$; 结合珠蛋白 $<0.06 \text{ g}/L$ (0.41 ~ 1.65 g/L, 括号内为正常参考值范围, 以下相同); 红细胞渗透脆性试验结果: 开始溶血 NaCl 浓度 4.8 g/L (4.2 ~ 4.6 g/L), 完全溶血 NaCl 浓度 3.6 g/L (2.8 ~ 3.2 g/L); Coombs' 试验、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、血红蛋白电泳、风湿及免疫全套结果均为阴性。彩超结果显示胆囊结石, 脾脏肿大(脾厚 4.8 cm)。骨髓细胞学及外周血涂片结果: 骨髓增生明显活跃, 粒细胞系统 28%, 红细胞系统 66%; 外周血易见球形红细胞(图 1A), 约占 15%。骨髓活检结果: 骨髓增生活跃(80%), 粒红比明显下降, 约为 0.5:1, 红系显著增生。入院诊断: 1. 遗传性球形红细胞增多症(HS); 2. 急性上呼吸道感染; 3. 脾脏肿大; 4. 胆囊结石; 5. 肾结石。入院后予患者激素(强的松 30 mg 每日 1 次口服, 每周减 5 mg)及碱化水化治疗(5% 碳酸氢钠 125 ml 静脉滴注每日 1 次)后, 患者症状好转, 建议行脾脏切除术, 患者表示拒绝, 于 3 月 17 日出院。

患者 2, 女, 19 岁, 与患者 1 为同卵双生子, 因“皮肤及巩膜黄染 1 年”于 2019 年 3 月 13 日就诊于我院。患者 1 年前逐渐

开始出现皮肤及巩膜黄染, 无腰痛等症状, 伴轻度乏力, 无茶色小便, 曾就诊于当地医院, 考虑溶血性黄疸, 未做进一步处理。既往史: 肾结石、胆结石十余年。血常规结果: WBC 计数、PLT 计数、游离 Hb 均正常, RBC 计数 $3.3 \times 10^{12}/L$, Hb 107.0 g/L, 网织红细胞百分比 8.0%; TBil 52.4 $\mu\text{mol}/L$, DBil 12.4 $\mu\text{mol}/L$, IBil 40.0 $\mu\text{mol}/L$; 结合珠蛋白 $<0.06 \text{ g}/L$; 红细胞渗透脆性试验: 开始溶血 NaCl 浓度 5.2 g/L, 完全溶血 NaCl 浓度 4.2 g/L; Coombs' 试验、PNH、血红蛋白电泳、风湿及免疫全套均为阴性; 彩超结果显示胆囊结石, 脾脏肿大(脾厚 4.4 cm)。外周血涂片结果: 可见球形红细胞(图 1B), 约占 5%。初步诊断: 1. HS; 2. 脾脏肿大; 3. 胆囊结石。该患者症状较轻, 未做特殊处理。

患者 1 与患者 2 为同卵双生子, 但患者 1 发病年龄较患者 2 早, 其临床症状在贫血、黄疸、胆石症及感染诱发溶血加重次数方面明显均较患者 2 严重。实验室检查指标中, 患者 1 的 Hb、Retic、TBil、DBil、IBil、外周血球红细胞比例均比患者 2 偏离正常值更多。2019 年 4 月 19 日通过患者及家属 DNA 检查, 患者 1 和患者 2 均检测到 ANK1 c.440C>T 杂合错义突变, 两位患者的父亲及母亲均未检测到 ANK1 c.440C>T 突变。ANK1 c.440C>T 杂合错义突变会导致蛋白质第 147 位氨基酸从脯氨酸突变成亮氨酸(p. Pro147Leu)。见图 2。该突变在 HGMD、gnomAD、ExAC 和 1 000 G 数据库均未见报道。经家系研究发现, 患者父亲、母亲均未检测到 ANK1 c.440C>T 突变, 故考虑为自发性突变。

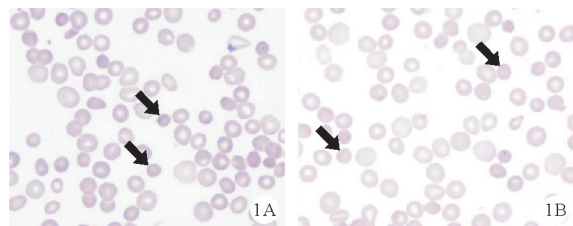


图 1 2019 年 3 月 13 日外周血图片结果(A: 患者 1, 球红细胞比例为 15%; B: 患者 2, 球红细胞比例为 5%; 箭头所示为球形红细胞; 瑞氏染色, $\times 100$)

讨 论

HS 是由一种或多种红细胞膜蛋白缺陷或异常导致的遗传性溶血性疾病。其临床表现为不同程度的贫血、黄疸、脾脏增

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873444、82070213); 湖北省自然科学基金计划面上项目(2025AFB751); 湖北省卫生健康委员会青年人才项目(WJ203X021)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科

通信作者: 肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

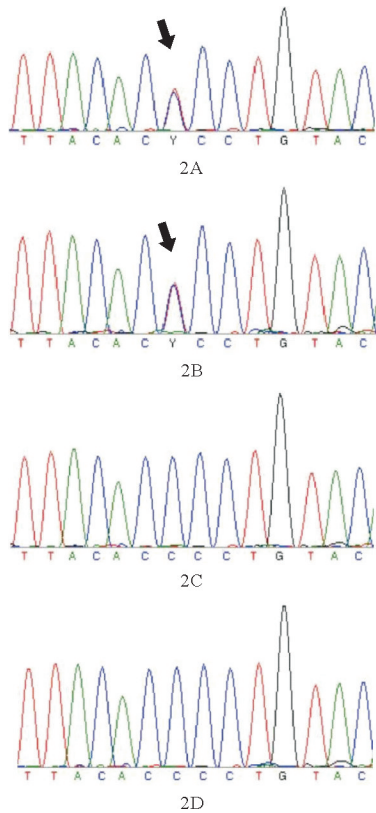


图2 2019年4月19日 ANK1 基因测序结果(A:患者1检测到 ANK1 c. 440C > T 突变,如箭头所示;B:患者2检测到 ANK1 c. 440C > T 突变,如箭头所示;C:患者父亲未检测到 ANK1 c. 440C > T 突变;D:患者母亲未检测到 ANK1 c. 440C > T 突变)

大、球形红细胞增多及溶血后导致的胆石症。HS 发病年龄报道不一,男女患病机会相等。HS 是最常见的红细胞膜缺陷导致的溶血性贫血,但只有三分之一的受影响婴儿在出生的第1年被诊断为 HS。Wang 等^[1]调查发现,我国 HS 患病率男性为 1.27/10 万,女性为 1.49/10 万。

HS 发病的主要原因是编码红细胞膜蛋白的基因发生突变后,红细胞的稳定性和变形能力下降,从而增加红细胞的渗透脆性,导致容易破裂并引起溶血。已知的 HS 基因(蛋白)突变累及 SPTA1 基因(spectrin α 链)、SPTB 基因(spectrin β 链)、ANK1 基因(锚定蛋白)、SLC4A1 基因(带 3 蛋白)、EPB4.1 基因(带 4.1 蛋白)和 EPB4.2 基因(带 4.2 蛋白)^[2]。但我国成人 HS 的发病率研究较少,其 ANK1 突变特点研究不多。本研究两例患者为同卵双生子同时自发出现 ANK1 c. 440C > T 杂合错义突变,在 HGMD、gnomAD、ExAC 和 1 000 G 数据库均未见报道,尤为罕见。

ANK1 基因位于 8 号染色体 p11.2 区域,包含 43 个外显子,编码 1 880 个氨基酸的红细胞锚蛋白。该蛋白具有 3 个主要结构域:N 端膜结合域、中心光谱结合域和 C 端调节域。ANK1 蛋白是关键脂质双分子层上的 SLC4A1(带 3 蛋白)复合物与红细胞骨架之间的连接,赋予红细胞膜垂直稳定性和可逆变形性。ANK1 突变是 HS 的主要原因。迄今为止,在 ANK1 突变的 HS 患者中已经确认了 80 多种不同的突变,这些突变大多是错义

突变、无义突变、移码突变或剪接突变^[3]。

Miya 等^[4]报道 1 例患有卡尔曼综合征(KS)的 19 个月大 HS 患儿。该患儿存在单倍体 8p11.2 中 3.7Mb 的缺失,该缺失区包括 ANK1,但另一条染色体上 ANK1 基因的外显子上没有突变。推测该 HS 由 ANK1 的单倍体诱导,可见 ANK1 和 HS 之间存在复杂的致病关系。且虽然 ANK1 突变在 HS 中很常见,但 ANK1 突变的致病机制尚不完全清楚。虽然非显性和常染色体隐性遗传有病例报道,但常染色体显性遗传是最常见的 HS 中的遗传模式^[1,4,5]。HS 的基因突变不仅会发生在外显子中,也会发生在内含子中。HS 无热点突变,大多数突变是零星的并且特定于个体患者或其家庭。我国成人 HS 的 ANK1 也无热点突变,累及外显子位置也较广泛。同一基因的单一杂合、纯合、多发杂合或 2 个及以上相关基因突变都可能发展成 HS 患者。HS 可同时并发其他疾病,如 β 地中海贫血和吉尔伯特综合征(GS)^[5,6],可能会出现非典型的 HS 基因型导致漏诊。既往由于球红细胞的实验室筛查分辨率不高,临床上很难诊断 HS。目前,分子检测用于诊断及鉴别诊断 HS 带来更多的便利。全基因组测序、外显子测序等二代基因检测技术为 HS 的诊断及遗传方式提供了更好的依据^[7]。

查询既往文献,收集了 7 篇我国成人 HS 的 ANK1 突变报道 37 例及本文两例共 39 例^[6-13],总结了我国成人 HS 相关 ANK1 基因突变谱及临床特点。39 例患者中男 15 例(38.46%)、女 24 例(61.54%),年龄 14~60 岁,中位年龄为 29 岁。39 例患者中,仅 13 例有明确的遗传类型,其中自发突变 6 例(46.15%),父母遗传突变 7 例(53.85%)。突变位点涉及多个外显子,其中 8 号外显子突变频次最多,其次是 9 号外显子和 10 号外显子。注意的是其中 1 例患者是内含子突变。突变类型以错义突变(15/39,38.46%)为主,无义突变(7/39,17.95%)和移码突变(6/39,15.38%)占比中等,缺失突变(4/39,10.26%)、剪切突变(4/39,10.26%)和起始密码子突变(3/39,7.69%)占比偏少。

需要注意的是,即使在同一家族中,发病者的临床症状也各不相同,需对发病者和尽可能的其他家庭成员均进行分子遗传学分析将有助于确诊。本文两例患者为同卵双生子,虽同时并发 ANK1 突变,但其中 1 例症状较另 1 例更重,黄疸及胆石症更明显,其原因有待进一步研究。同卵双生子其遗传背景也不一定完全一样,染色体拷贝数变异的缺失或重复可能会导致症状的差异。表观遗传学的因素如 DNA 的甲基化与羟甲基化的可能会导致疾病不一致。有研究发现,即使携带相同的突变,同家系的成员仍具有不同的临床表型,甚至有患者并无症状。在家系调查中也可发现,部分父母 HS 是轻型,幼儿多是重型的情况^[14]。ANK1 突变多是自发突变和二代遗传突变,较少见到三代遗传病例,可能因为轻症或不发病而漏掉,也有可能其二代发病较重导致无法遗传。分子遗传学分析有助于为该家族中无症状的患者提供诊断,同时,对突变携带者的亲属进行相同的突变检测并提供遗传咨询是有意义和重要的。

对于 HS 目前暂无较好的治疗方法。全脾切除术被认为是治疗中度和重度 HS 标准手术。其适用于患者(尤其是儿童)出现溶血危机、显著脾脏肿大、严重的再生障碍危象、胆石症和精



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.022

· 继续教育园地 ·

2 型糖尿病患者心肺适能的研究进展

林清怡 陈寒蓓

[摘要] 心肺适能(CRF)代表机体在持续体力活动过程中,循环与呼吸系统协同向肌肉组织输送氧气的综合能力。CRF 不仅直接影响个体运动耐力,还与全因死亡率、心血管疾病及 2 型糖尿病(T2DM)等发病风险密切相关。规律运动与新型降糖药物可通过改善胰岛素抵抗、线粒体功能等途径提升 CRF,并改善临床结局。因此,以 CRF 为核心干预靶点纳入 T2DM 综合管理,可有效改善远期预后并降低并发症风险。

[关键词] 心肺适能; 2 型糖尿病; 病理生理机制; 干预策略

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

2 型糖尿病(T2DM)作为全球公共卫生领域的重大挑战,其患病率持续攀升。全球成年糖尿病患者已超 5 亿,其中 T2DM

基金项目:国家自然科学基金(82330080)

作者单位:200092 上海,上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科

通信作者:陈寒蓓,E-mail:chenhanbei1@163.com

占比超过 90%。T2DM 患者心血管事件风险较非糖尿病人群升高 2~4 倍,凸显了综合管理 T2DM 的紧迫性^[1]。在此背景下,除了传统的血糖管理,还需探寻能全面评估患者整体健康与远期预后的指标。心肺适能(CRF)通过峰值摄氧量($VO_2\text{peak}$)等量化评估循环与呼吸系统的协同供氧能力,不仅是运动耐力的核心因素,更是多种代谢性疾病的独立预测因子。在健康人群

神发育迟缓等情况时,但也可能导致感染率增加。部分脾脏切除术的使用体现出比全脾切除更好的优势,尤其是在儿科患者中,旨在保留脾脏免疫功能,同时降低溶血率。2021 年 Romboli 等^[15]纳入了 59 篇 457 例腹腔镜脾部分切除术的报道,包含 HS 病例,综合认可了脾部分切除术的可行性和安全性,且全脾切除术的转化率低。对于患者 1 的治疗来说,其目前疾病处于中重度,贫血逐渐加重且胆石症严重,严重影响生活质量和脏器功能,可考虑脾切除术或部分脾切除术来改善溶血症状。对于患者 2 来说,其症状较轻,暂时可采用保守治疗并观察。

综上所述,本研究首次发现两例同卵双生子患者自发发生未见报道的 ANK1 c.440C>T 杂合错义突变,且两者临床表现不一,病例罕见,为了解 HS 的发病机制提供了依据。HS 的基因突变形式多样,遗传模式也不尽相同,临床症状表现不一,其误诊及漏诊率较高,同时临床上需要注意患者分子遗传学及家系调查,对无症状患者也需要重点关注。

参 考 文 献

- [1] Risinger M, Zhang W, Kalfa TA. Advances on the genetic basis of red cell membrane disorders[J]. Curr Opin Hematol, 2025, 32(5): 279-286.
- [2] Yang L, Shu H, Zhou M, Gong Y. Literature review on genotype-phenotype correlation in patients with hereditary spherocytosis[J]. Clin Genet, 2022, 102(6): 474-482.
- [3] Shi Y, Li Y, Yang X, et al. Genotype-degree of hemolysis correlation in hereditary spherocytosis[J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 304.
- [4] Miya K, Shimojima K, Sugawara M, et al. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features[J]. Gene, 2012, 506(1): 146-149.

- [5] 向丹丹,鲁艳军,曾志林,等. β -地中海贫血合并肝血色病漏诊遗传性球形红细胞增多症一例[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(6): 421-422.
- [6] Huang H, Zhao P, Arimatsu K, et al. A deep intronic mutation in the ankyrin-1 gene causes diminished protein expression resulting in hemolytic anemia in mice[J]. G3 (Bethesda), 2013, 3(10): 1687-1695.
- [7] Wang X, Zhang A, Huang M, et al. Genetic and clinical characteristics of patients with hereditary spherocytosis in Hubei Province of China[J]. Front Genet, 2020, 11: 953.
- [8] Xue J, He Q, Xie X, et al. Clinical utility of targeted gene enrichment and sequencing technique in the diagnosis of adult hereditary spherocytosis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 527.
- [9] Xue J, He Q, Xie XJ, et al. A clinical and experimental study of adult hereditary spherocytosis in the Chinese population[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(7): 552-560.
- [10] Qin L, Nie Y, Zhang H, et al. Identification of new mutations in patients with hereditary spherocytosis by next-generation sequencing[J]. J Hum Genet, 2020, 65(4): 427-434.
- [11] 彭广新,杨文睿,赵馨,等. 37 例遗传性球形细胞增多症基因突变特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(11): 898-903.
- [12] 李栋梁,李博伦,李素欣,等. 一个 I 型遗传性球形红细胞增多症家系的基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019(10): 999-1001.
- [13] 高依丹,李鸽,鲍艳婷,等. 遗传性球形红细胞增多症 ANK1 基因新突变一例[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(11): 939.
- [14] Xu L, Wei X, Liang G, et al. A novel splicing mutation of ANK1 is associated with phenotypic heterogeneity of hereditary spherocytosis in a Chinese family[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(1): 166595.
- [15] Romboli A, Annicchiarico A, Morini A, et al. Laparoscopic partial splenectomy: a critical appraisal of an emerging technique. a review of the first 457 published cases[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2021, 31(10): 1130-1142.

(收稿日期:2025-12-03)

(本文编辑:余晓曼)