

克隆造血与血细胞减少症的研究进展

李城县

四川大学生命科学学院 四川成都 610042

摘要: 克隆造血是受年龄相关的生物学现象, 体现为造血干细胞带有体细胞突变并发生克隆性扩增。近几年的研究表明, 克隆造血和各类血细胞削减症, 特别是意义未明的血细胞削减症以及骨髓衰竭性疾病的发作有着密切的关系, 是血液系统恶性肿瘤转化的一个风险因素。本文系统地叙述了克隆造血的生物学基准, 着重剖析了其血细胞削减症的临床联系, 概要了当前的检测办法和临床办理策略, 对无症状人的风险管理以及以后的靶向治疗方向做了展望, 旨在为临床实践提供理论参考。

关键词: 克隆造血; 血细胞减少症; CHIP; CCUS; 基因突变

引言

造血系统保持稳态, 依靠成千上万的造血干祖细胞多克隆分化。但随着年龄增长, 造血干细胞不可避免地会累积基因突变。当某个带有特定突变的造血干细胞获得增殖优势, 显著扩大其子代细胞群体时, 就产生了克隆造血。过去, 克隆造血被看作血液肿瘤的前兆状态。不过, 逐渐深入的研究表明, 克隆造血其实是极为常见的年龄相关事件, 它和非肿瘤性的血细胞减少状态有着深刻的病理生理关。理解从克隆造血到血细胞减少, 再到恶性疾病转变的连续过程, 对于血液疾病的早期诊断, 风险分级和干预策略的制订具有极为重要的意义。本文试图全面梳理该领域的最新研究进展。

1 克隆造血的生物学基础

1.1 克隆造血的定义与特征

克隆造血实质上属于造血系统内一种克隆性扩增现象, 是指某个单个造血干细胞的子代细胞在整体造血群体中所占比例较大。其特征核心为“克隆性”和“选择性优势”。克隆性意味着所有后代细胞都带有独特的基因突变标记, 证实了其共同的起源。选择性优势则是指这种突变克隆在骨髓微环境的竞争中, 可以超越正常的多克隆造血, 实现持续性的扩增, 这种状态是基因组不稳定的体现, 为向恶性疾病转化提供了潜在的基础, 其普遍性随年龄增长而显著增加。是造血系统衰老的重要生物学标志, 但其存在并不等同于恶性肿瘤。

1.2 常见驱动基因突变

克隆造血的发生依赖于特定基因的驱动突变, 这类突

变主要是存在于若干关键信号通路当中, 最常出现的是表观遗传调控基因突变, 举例 DNMT3A, TET2, ASXL1, 其功能退化会影响广泛的基因表达谱, 进而干扰干细胞自身的更新与分化程度; 还有一大类是 DNA 损伤应对基因的突变, TP53 和 PPM1D 这类突变, 减小了细胞的基因组守护能力, 会导致受损的细胞存活并且继续增殖, 另外像信号转导 (JAK2) 和 RNA 剪接 (SF3B1) 相关突变也较为普遍, 不同突变基因带来的增殖优势强度及其之后的疾病风险倾向存在极大区别。

1.3 年龄与克隆演化的关系

年龄是克隆造血最明确的风险因素, 其发生率随年龄增长呈指数级上升, 这种关联的生物学基础在于突变的终生累积, 造血干细胞在数十年的缓慢增殖过程中, 会不断积累 DNA 复制错误和内外源性损伤, 当某个关键驱动基因发生“命中”后, 这个突变干细胞便启动了克隆性扩增的进程, 衰老的骨髓微环境可能发生改变, 形成一种选择性压力, 更有利于携带特定突变 (如炎症相关通路突变) 的克隆生长, 免疫监视功能的随龄性衰退, 也降低了对异常克隆的清除效率, 为克隆的持续存在与扩张提供了条件。

2 克隆造血与血细胞减少症的关联

2.1 CHIP 与意义未明的血细胞减少症 (CCUS)

克隆性造血潜质不确定 (CHIP) 指的是个体携带克隆造血相关驱动突变但外周血象正常的状况, 而当患者出现无法用其他原因解释的血细胞减少, 并同时检测到相关基因突变, 但未达到 MDS 等恶性肿瘤诊断标准时, 则定义为

CCUS, CCUS 是良性 CHIP 与恶性血液肿瘤之间的关键中间环节, 克隆的存在可通过多种机制导致血细胞减少, 如突变干细胞的分化潜能受损, 或克隆扩增破坏正常骨髓微环境, 从而影响整体造血效率, CCUS 患者向 MDS 或 AML 转化的风险显著增高。

2.2 克隆造血导致血细胞减少的潜在机制

克隆造血引发血细胞减少的机制颇为复杂, 绝非简单的克隆扩张挤占正常造血空间那么简单, 关键在于突变克隆与骨髓微环境之间异常的相互作用, 一方面, 有些突变克隆自身可能分化潜能存在缺陷, 虽能自我更新扩增, 但无法有效生成足够数量的功能成熟血细胞, 即所谓的“无效造血”; 另一方面, 更为重要的是, 突变克隆可能通过分泌特定的炎症因子或细胞因子, 主动改变骨髓微环境, 营造一个对自己有利、对正常多克隆造血干细胞不利的“敌对”环境, 这种改变可能抑制正常造血干细胞的增殖与分化, 最终导致整体造血功能输出不足, 在临床上表现为血细胞减少。

2.3 克隆造血在骨髓衰竭性疾病中的作用

在再生障碍性贫血(再障)和阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)等骨髓衰竭性疾病中, 克隆造血有着复杂的作用, 传统看法认为骨髓衰竭是免疫攻击所致, 现在理论提出, 在强免疫压力下, 能抵抗损伤的造血克隆会被选择性扩增, 比如 PIG-A 基因突变引发的 PNH 克隆, 因为缺少细胞表面的锚连蛋白, 可逃过自身免疫 T 细胞的杀伤而占优势。同样, 携带其他特定基因突变(如 BCOR/BCORL1)的克隆也许也会在再障的免疫环境中被选择出来。所以, 克隆造血既是疾病压力下的产物, 也深刻影响着疾病的进程与转归。

2.4 向血液肿瘤转化的风险因素

识别克隆造血向血液肿瘤转化的风险因素十分重要, 首要因素是突变基因型, TP53 突变、剪接体基因(SRSF2、SF3B1)突变以及涉及多个基因的复合突变, 都显示极高的转化风险, 克隆大小(一般以变异等位基因频率 VAF 表示)也是关键指标, VAF 越高, 风险通常越大, 血细胞减少的严重程度和动态变化也是独立预测因素, 特别是进行性加重的多系血细胞减少, 这些风险因素的组合可用来构建个体化的风险预测模型, 指导临床监测频率和干预时机。

3 临床诊断与检测方法

3.1 外周血与骨髓的基因检测技术

克隆造血的检测依靠高灵敏度的分子遗传学技术, 二

代测序是目前的金标准, 外周血是最常用的筛查样本, 提取白细胞 DNA, 用靶向基因测序面板对已知驱动基因做深度测序, 可以找出低频突变, 无创, 方便, 适合大规模筛查和动态监测, 当临床高度怀疑骨髓有实质性病变时, 就要做骨髓穿刺取样, 骨髓检测可以做更全面的基因突变分析, 还能做细胞形态学评估和染色体核型分析, 这对区分 CCUS 和明确的 MDS 很重要, 能给出更完整的诊断信息。此外, 检测结果的解读至关重要。需要结合突变基因的具体类型、等位基因频率以及动态变化趋势进行综合分析。同时, 这些分子学发现必须与患者的血细胞计数、临床表现等紧密结合, 才能对克隆的性质(良性、意义不明或恶性)及其演进风险做出更精准的评估, 为临床决策提供关键依据。

3.2 克隆大小的定量分析

克隆大小的定量对风险评估和疗效监测有核心价值。主要通过变异等位基因频率(VAF)来体现, VAF 指在检测样本中, 特定突变位点的突变型等位基因占该位点所有等位基因的比例, 理论上直接反映了突变克隆在造血细胞群体中的相对大小。但 VAF 的解读需审慎, 不同基因突变即使 VAF 相同, 其临床意义也可能不同, 样本中淋巴细胞比例也会影响 VAF, 因为淋巴细胞多不属突变克隆。所以需结合突变基因信息、血细胞计数和细胞组分进行综合判读, 才能准确评估克隆的真实负荷。

3.3 微小残留病灶监测的意义

血液肿瘤治疗领域, 用高灵敏度方法来监测克隆造血的动态变化, 也就是微小残留病灶(MRD)监测, 有着深远的预后价值, 如果治疗之后, 肿瘤的优势克隆被清除干净, 其对应的分子标记就应当在血液中消失或者显著下降, 要是这个突变还一直存在, 或者再次上升, 就说明疾病残留或者早期复发, 更复杂的情况是治疗引起的“克隆演化”, 化疗之类的东西或许能清除掉恶性克隆, 却选择性地让其他非恶性或者具有不同突变谱的克隆造血, 监测这些治疗相关的克隆的动态, 对于评估疗效、预警复发及识别继发肿瘤风险至关重要。

4 治疗策略与管理

4.1 无症状患者的观察与随访

对于符合 CHIP 诊断标准且无血细胞减少的无症状者, 当前共识是观察而非积极用药。管理重点在于患者教育和制定良好的随访计划。应向患者解释病情性质和潜在风险, 减

少不必要的焦虑。随访方案一般包括定期（每年一次）复查血常规，密切关注是否出现血细胞减少。并积极管理相关的克隆造血共病，特别是心血管疾病，部分克隆造血类型与动脉粥样硬化加速有关。劝导健康生活，避免吸烟、肥胖等危险因素也是一级预防的重要措施。

4.2 血细胞减少的支持性治疗

对于 CCUS 或者骨髓衰竭性疾病已经出现血细胞减少的患者，支持治疗是临床管理的基石，旨在减轻症状、预防并发症并提高生活质量，治疗需针对具体减少的血细胞系：对于贫血患者，可根据病情严重程度定期输注红细胞或者使用促红细胞生成素；对于中性粒细胞减少且存在感染风险的患者，应积极预防和控制感染，必要时使用粒细胞集落刺激因子；对于有出血风险的血小板减少患者，则进行血小板输注。所有支持治疗均应在密切监测下进行，并同步观察疾病是否向更高级别的髓系肿瘤转化。

4.3 靶向治疗与免疫调节的应用

随着对分子机制的深入，靶向特定突变通路的治疗以及免疫调节成为研究方向，例如针对剪接体突变（SF3B1）的口服调节剂正在临床试验中评估其对高危患者的疗效，去甲基化药物（如阿扎胞苷）也尝试用于治疗高危 CCUS 或低增生性 MDS，以期改变疾病进程。在免疫调节方面，再障中克隆造血和免疫逃逸密切相关的病例，抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素的免疫抑制治疗仍是标准方案，旨在解除对正常造血的抑制，从而间接抑制异常克隆的优势。

5 研究方向与展望

5.1 克隆造血的环境影响因素

除了年龄这个核心因素之外，其他影响克隆发生和演进的环境、生活方式因素也逐渐成为前沿热点。研究正深入探究各种外源性因素的影响，比如长期低剂量接触化学物质（苯、杀虫剂）、电离辐射、生活方式（吸烟、饮酒、肥胖）以及慢性炎症或感染状态。这些因素可能直接提升基因突变率，或间接施加特定选择压力，促使携带相应耐受突变克隆的优势生长。明确这些环境因素，既利于识别高危人群，也给通过干预可控外在因素来调节克隆演进进程带来了可能。

5.2 新型靶向药物的开发

针对克隆造血驱动基因的精准药物研发将是未来关键方向，目的在于做到早期干预，阻止恶性转化。研发重点是

设计出更具选择性、毒性更低的表观遗传药物，以及攻克 TP53 突变，剪接体异常等目前难以治疗的靶点。利用基因编辑技术直接纠正造血干细胞内的致病突变，或用药物促使突变克隆分化、凋亡，而不是简单地将其杀死，这些都是非常有希望的新策略。这些疗法的突破将会从根本上改变对高危克隆造血状态的管理方式，从被动监测转向主动干预。

5.3 个体化风险管理策略

未来临床会朝个性化精准风险管理模型方向发展。这就得把基因突变谱系，克隆大小及其动态演化趋势，宿主因素（年龄，共病），骨髓微环境特点，血液学参数变化这些多维度信息综合起来，用人工智能，机器学习算法对这些大数据开展深度挖掘分析，产生更为精准的动态预测评分。依此评分，可以给每位患者量身定做监测频率和干预阈值，对低风险者延长随访问隔，削减医疗负担，对明确高危者，就其尚未发展成恶性肿瘤之时，及时开启预防性或者延缓性的靶向治疗。

6 结语

克隆造血和血细胞减少症的研究极大加深了我们对于造血系统衰老以及相关疾病谱系的认识。显示出一个从年龄相关良性克隆扩增，到意义未明的血细胞减少，最后向恶性血液肿瘤转变的连续演变过程。当前的研究重点已经从单纯的现象描述转向对驱动机制，临床后果和干预策略的深入探索。随着检测技术的普及和精准医学的发展，对于这类疾病的管理一定会更加前移，更加个体化。通过早期识别高危个体并加以干预，或许最终可以降低血液系统恶性肿瘤的发病率，改善患者的预后。

参考文献：

- [1] 王梅,任金海,郭晓楠.克隆造血与血细胞减少症的研究进展[J].临床荟萃,2018,33(10):914-917.
- [2] 林艳霞.意义未明的特发性血细胞减少症患者的临床与实验室特征分析[D].南方医科大学,2019.
- [3] 王一浩,付蓉,邵宗鸿.免疫相关性血/全血细胞减少症诊断和治疗[J].中国实用内科杂志,2022,42(07):540-545.
- [4] 陈辉.儿童全血细胞减少症的临床特征及病因分析[D].天津医科大学,2020.
- [5] 刘净悦.全血细胞减少症 271 例临床特征分析[D].河北医科大学,2020.