

MUC4基因突变在经典型阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者血栓事件中的作用及临床意义

陈颖莹 刘惠 李丽燕 李丽娟 王化泉 宋嘉 吴玉红 关晶 邢莉氏

王国锦 瞿文 刘鸿 王晓明 邵宗鸿 付蓉

天津医科大学总医院,天津 300052

通信作者:付蓉,Email: furong8369@tmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨MUC4基因突变在经典型阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者血栓事件中的作用及临床意义。方法 回顾性分析2018年6月至2022年2月天津医科大学总医院血液科收治的45例经典型PNH患者的临床资料和基因测序结果,总结经典型PNH患者MUC4基因突变情况,分析经典型PNH患者血栓事件的危险因素,明确MUC4基因突变对经典型PNH患者血栓事件累积发生率和生存的影响。结果 经典型PNH合并、不合并血栓事件患者的MUC4突变检出率分别为68.8%(11/16)、10.3%(3/29)($P < 0.001$),突变均发生在2号外显子。MUC4突变($OR = 20.815, P = 0.010$)是经典型PNH患者血栓事件的独立危险因素,MUC4突变组和无MUC4突变组血栓事件累积发生率分别为78.6%(11/14)和16.1%(5/31),两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。生存分析显示合并、不合并血栓事件患者总生存(OS)率分别为(34.4±25.2)%、(62.7±19.3)%($P = 0.045$);合并、不合并MUC4突变患者的OS率分别为(41.7±29.9)%、(59.1±18.3)%($P = 0.487$)。结论 MUC4基因突变的经典型PNH患者血栓事件发生率高,MUC4突变是经典型PNH患者血栓事件的独立危险因素。MUC4基因突变可作为新的评估经典型PNH患者血栓形成风险的预测因素。

【关键词】 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 基因,MUC4; 血栓事件

基金项目:天津市教委科研计划(2022KJ236)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.07.007

Role and clinical significance of MUC4 gene mutations in thrombotic events in patients with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Chen Yingying, Liu Hui, Li Liyan, Li Lijuan, Wang Huaquan, Song Jia, Wu Yuhong, Guan Jing, Xing Limin, Wang Guojin, Qu Wen, Liu Hong, Wang Xiaoming, Shao Zonghong, Fu Rong

Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Fu Rong, Email: furong8369@tmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** This study aimed to investigate the role and clinical significance of MUC4 gene mutations in thrombotic events in patients with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data and gene sequencing results of 45 patients with classic PNH admitted to the Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, from June 2018 to February 2022. MUC4 gene mutations in patients with classic PNH were summarized, and the risk factors for thrombotic events in these patients were analyzed. Additionally, the effects of MUC4 gene mutations on the cumulative incidence and survival of thrombotic events in patients with classic PNH were determined. **Results** The detection rate of MUC4 gene mutations in patients with classic PNH who experienced thrombotic events (thrombotic group) was 68.8% (11/16), which was significantly higher than that in the non-thrombotic group [10.3% (3/29)] ($P < 0.001$). All mutations occurred in exon 2. MUC4 mutation ($OR = 20.815, P = 0.010$) was identified as an independent risk factor for thrombotic events in patients with classic PNH. The cumulative incidence of thrombotic events was 78.6% (11/14) in the MUC4 gene mutation group (mutation group) and 16.1% (5/31) in the non-mutation group, showing a statistically significant difference between the two groups

($P < 0.001$). Survival analysis showed a lower overall survival (OS) rate in the thrombotic group compared with that in the non-thrombotic group [(34.4±25.2)% vs. (62.7±19.3)%] ($P = 0.045$). The OS rate of patients was (41.7±29.9)% in the mutation group and (59.1±18.3)% in the non-mutation group ($P = 0.487$). **Conclusion** MUC4 gene mutations are associated with an increased incidence of thrombotic events in classic PNH patients, highlighting their role as independent risk factors for thrombosis in this population. These mutations can be considered a novel predictive factor that aids in evaluating the risk of thrombosis in patients with classic PNH.

【Key words】 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Gene, MUC4; Thrombotic events

Fund program: Tianjin Education Commission Scientific Research Project (2022KJ236)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.07.007

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种后天获得性体细胞突变所致的造血干细胞膜缺陷引起的疾病,该病的三大临床特征为溶血性贫血、血栓形成和骨髓衰竭^[1]。血栓形成是PNH患者死亡的主要原因^[2-3]。目前认为抗凝治疗对PNH患者血栓形成具有一定的预防作用^[4],但即使接受标准抗凝治疗,PNH患者仍有血栓形成的风险^[5],且抗凝治疗可能导致严重出血,因此PNH患者血栓的一级预防尚存在争议^[6]。

二次基因突变在PNH克隆增殖中发挥重要作用^[7],但其与PNH患者血栓事件的关系尚不明确。我中心既往研究发现PNH合并血栓患者MUC4基因突变发生率高^[8],为进一步明确MUC4基因突变在经典型PNH患者血栓事件中的作用,本研究我们回顾性分析45例经典型PNH患者临床资料,初步探索MUC4基因突变在经典型PNH患者的血栓预防策略中可能的临床价值。

病例与方法

1. 病例:本研究为回顾性研究,收集了2018年6月至2022年2月在天津医科大学总医院住院的45例经典型PNH患者的临床资料,所有患者诊断均符合国际PNH工作组标准^[9]和《阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识》^[10]。纳入标准:①经典型PNH;②于我院初次就诊;③具有完整的临床及实验室资料、全外显子测序/基因芯片测序结果和随访信息;④血栓事件诊断均有影像学证据支持。本研究关注的血栓事件仅包括确诊PNH同时或确诊后发生的血栓。

2. 基因突变检测:MUC4基因突变检测方法、数据分析方法参考文献[8,11],流式细胞术分选PNH患者外周血CD59⁻细胞,送检全外显子测序或靶基因目标区域测序。

3. 随访:采用门诊或电话联系的方式随访,随访起点为PNH诊断,患者出院后至少每6个月随访1次,主要随访指标包括血常规、溶血指标、PNH克隆比例和是否发生血栓事件等疾病并发症。随访截止时间为2022年11月1日,中位随访4(2,6)年。总生存(OS)定义为患者确诊PNH至死亡或随访终点的时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 26.0及Graphpad Prism 8.2.1软件进行统计学分析。连续变量采用Shapiro-Wilk检验进行正态性分析,正态分布数据以“均数±标准差”表示,偏态分布数据以“中位数(Q_1, Q_3)”表示,分类变量以例数(构成比)表示。两组间连续变量组间比较采用独立样本 t 检验(正态分布)或Mann-Whitney U 检验(偏态分布),分类变量比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)约登指数对应的临界点作为连续性变量的截断值将连续性变量转化为二分类变量,采用Logistic回归模型进行影响PNH患者血栓事件的单因素及多因素分析,其中单因素分析 $P < 0.1$ 的指标纳入多因素模型。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并计算OS率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:45例PNH患者中男27例、女18例,中位年龄35(20,50)岁,CD59⁻红细胞比例为(46.07±27.04)%,CD59⁻粒细胞比例为(78.21±19.80)%,CD14⁻FLAER⁻比例为(82.33±15.79)%,CD24⁻FLAER⁻比例为(84.88±16.60)%。共有16例患者发生过22次血栓事件,包括脑梗死(9次)、下肢静脉血栓(8次)、脾梗死(2次)、门静脉血栓(1次)、颅内静脉血栓(1次)和心肌梗死(1次),其中有5例下肢静脉血栓为住院期间常规筛查时发现的无症状

状血栓。根据患者病程中是否发生过血栓事件,将患者分为血栓组(16例,35.6%)和无血栓组(29例,64.4%)。

2. PNH患者MUC4基因突变情况:45例PNH患者中,14例伴MUC4基因突变,其中11例发生过血栓事件。共检测到11种MUC4基因突变类型,均发生在2号外显子,导致不同的氨基酸改变(表1)。血栓组患者MUC4基因突变检出率为68.8%

(11/16),明显高于无血栓组的10.3%(3/29)(Fisher, $P=0.006$)。

3. PNH患者血栓事件的危险因素分析:比较了血栓组和无血栓组PNH患者的临床指标,单因素分析显示高龄、男性、高间接胆红素水平和MUC4突变是PNH患者血栓事件的危险因素(表2)。纳入单因素分析 $P<0.1$ 的指标进行Logistic回归,结果显示年龄 ≥ 50 岁、MUC4突变是PNH患者发生血栓事

表1 14例阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者检出11种MUC4基因突变类型

突变功能区	突变种类	基因改变	氨基酸改变
编码区	移码插入	c.12161_12162insAC	p.A4054fs
编码区	错义SNV	c.T8888A	p.V2963D
编码区	错义SNV	c.G7502A	p.S2501N
编码区	错义SNV	c.A7231C	p.T2411P
编码区	移码缺失	c.6928delG	p.A2310fs
编码区	非移码缺失	c.5258_5305del	p.1753_1769del
编码区	非移码缺失	c.3050_3097del	p.1017_1033del
编码区、剪接位点区	非移码插入	c.340_341insTTACGCAGGAGACAG	p.A114delinsVTQETA
编码区、剪接位点区	非移码插入	c.340_341insTTACGCAGGAGACGG	p.A114delinsVTQETA
编码区	非移码插入	c.336_337insTCTGTTACGCAGGAG	p.T113delinsSVTQET
编码区	终止突变	c.333_334insTAGACTGTTACGCAG	p.E112delinsX

注 SNV:单核苷酸位点变异

表2 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者血栓事件的单因素分析

特征	血栓组(16例)	无血栓组(29例)	统计量	P值
中位年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	50(31, 67)	33(27, 46)	-2.623	0.006
性别[例(%)]			4.671	0.031
男	13(81.3)	14(48.3)		
女	3(18.7)	15(51.7)		
RBC($\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)	2.23 \pm 0.41	2.33 \pm 0.70	-0.642	0.525
WBC($\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$)	4.91(3.46, 7.18)	4.83(2.94, 6.35)	-0.735	0.462
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	72.69 \pm 15.30	70.86 \pm 18.77	0.332	0.741
PLT($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	90(28, 163)	117(60, 188)	-0.617	0.538
Ret(% , $\bar{x} \pm s$)	8.96 \pm 4.18	7.31 \pm 3.32	1.457	0.152
LDH[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1 397(682, 2 092)	1 233(953, 1 724)	-1.020	0.308
IBIL($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	26.68 \pm 12.47	19.61 \pm 9.18	2.173	0.035
D-Dimer[$\mu\text{g}/L, M(Q_1, Q_3)$]	1 140(355, 3 189)	544(260, 1 476)	-1.683	0.092
游离血红蛋白[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	161(29, 236)	163(89, 236)	-0.159	0.874
结合珠蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.09(0, 0.19)	0(0, 0.33)	-0.614	0.539
CD59 ⁺ 红细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	49.48 \pm 29.42	44.19 \pm 25.98	0.623	0.536
CD59 ⁺ 粒细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	79.23 \pm 24.14	77.66 \pm 17.41	0.252	0.802
CD14 ⁺ FLAER(% , $\bar{x} \pm s$)	83.14 \pm 21.48	81.99 \pm 11.99	0.254	0.801
CD24 ⁺ FLAER(% , $\bar{x} \pm s$)	84.91 \pm 22.34	84.86 \pm 12.87	0.009	0.993
MUC4基因突变[例(%)]			13.799	<0.001
有	11(68.8)	3(10.3)		
无	5(31.2)	26(89.7)		
PIG-A基因突变[例(%)]			0.048	0.826
有	11(68.7)	19(65.5)		
无	5(31.3)	10(34.5)		

注 Ret:网织红细胞;LDH:乳酸脱氢酶;IBIL:间接胆红素;D-Dimer:D-二聚体;FLAER:嗜水气单胞菌溶素变异体

件的独立危险因素 ($OR = 16.924, P = 0.012$; $OR = 20.815, P = 0.010$) (表 3)。

表 3 PNH 患者血栓事件的多因素分析

危险因素	OR(95%CI)	P值
IBIL \geq 27 μ mol/L	1.485(0.190~11.639)	0.707
D-Dimer \geq 723 μ g/L	0.877(0.099~7.772)	0.906
年龄 \geq 50 岁	16.924(1.864~153.679)	0.012
男性	4.330(0.401~46.802)	0.227
MUC4 突变	20.815(2.080~208.278)	0.010

注 PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;IBIL:间接胆红素;D-Dimer:D-二聚体

4. MUC4 基因突变对 PNH 患者血栓事件累积发生率和生存的影响分析:截至随访终点,所有 PNH 患者血栓事件累积发生率为 35.6% (16/45)。MUC4 突变组 14 例患者中 11 例 (78.6%) 合并血栓事件,其中确诊 PNH 同时合并血栓 3 例,确诊后 1 年内发生血栓 3 例,确诊后第 3 年发生血栓 2 例,余 3 例分别于确诊后第 8、20 及 29 年发生血栓;无 MUC4 突变组 31 例患者中 5 例 (16.1%) 合并血栓事件,其中确诊 PNH 同时合并血栓患者 1 例,确诊后 1 年内发生血栓 1 例,确诊后第 3 年发生血栓 2 例,余 1 例患者于确诊后第 8 年发生血栓事件。MUC4 突变组和无 MUC4 突变组血栓事件累积发生率差异有统计学意义 (Fisher, $P < 0.001$)。截至随访终点,45 例患者中 11 例死亡,6 例死于血栓事件 (3 例在第 1 次血栓时死亡,3 例死于第 2 次血栓事件),2 例患者死于感染,2 例死于出血,1 例死于心衰,死亡距离诊断的中位时间 4 (1, 11) 年。至随访终点,45 例 PNH 患者 OS 率为 (54.5 \pm 15.6)%,其中合并血栓事件的患者 OS 率为 (34.4 \pm 25.2)%,无血栓组则为 (62.7 \pm 19.3)%,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.001, P = 0.045$);合并 MUC4 突变的患者 OS 率为 (41.7 \pm 29.9)%,无突变组为 (59.1 \pm 18.3)%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.484, P = 0.487$)。

讨 论

血栓是 PNH 患者常见的并发症,多为静脉血栓,腹部静脉 (肝静脉、门静脉、脾静脉和肠系膜静脉)、脑部静脉和四肢静脉是栓塞最常见的部位,29%~44% 的 PNH 患者在其疾病过程中至少发生过 1 次血栓事件^[12]。虽然依库珠单抗可以明显降低 PNH 患者血栓风险^[13],但即使是接受补体抑制治疗

的患者,血栓事件依然影响 PNH 患者生存^[14],我们的研究也证实血栓组患者 OS 率明显低于无血栓的患者。由于抗凝治疗疗效的不确定性及其可能带来的出血风险,PNH 患者血栓一级预防存在争议^[6]。还有研究发现血栓的患病率在日本、中国和墨西哥低于美国和欧洲的患者,也使得来自这些种族/地理背景的 PNH 患者的抗凝预防很难证明是合理的^[15-16]。因此,寻找评估血栓形成风险的可靠因素,从而识别 PNH 患者中血栓的高危人群,才能更好的实现基于风险分层的预防性抗血栓治疗的策略。

目前认为,较大的 GPI 粒细胞缺陷克隆比例、年龄在 55 岁以上、怀孕和产后、输血需求、急性溶血发作均与血栓形成风险增加相关^[17-19],本研究也证实高龄是血栓形成的危险因素。由于纳入研究的经典型 PNH 患者 PNH 克隆比例均较高,血栓组和无血栓组患者 PNH 克隆比例差异无统计学意义,但血栓组患者各系 PNH 克隆比例均高于无血栓组。我中心既往研究显示 92 例门诊随诊的 PNH 患者血栓发生率为 13.58%^[20],本研究和我科另一项住院患者 PNH 血栓相关研究^[21]中血栓发生率分别为 35.6% 和 31.4%,这种差异可能与患者组成有关。住院治疗的 PNH 患者多存在急性溶血发作或严重并发症,且本研究纳入的经典型 PNH 患者 PNH 克隆比例相对较高。此外为了进一步识别血栓患者,住院期间我们会常规行血管 B 超等血栓相关筛查,可以发现一部分无症状血栓患者,因此住院患者统计所得血栓发生率较高。未来我们也将进一步扩大大门诊 PNH 患者的测序检查和血栓筛查,更准确、更全面的统计 PNH 患者血栓事件发生率。

PNH 患者血栓形成倾向可能与多种因素有关。PIG-A 基因突变造成细胞膜表面 GPI 锚连蛋白 (GPI-AP) 的缺失,补体介导的血管内溶血和血小板激活可能是血栓的始动因素,游离血红蛋白毒性、一氧化氮耗损等多种机制进一步推动了血栓的形成,纤溶系统功能缺陷、内皮细胞功能障碍和补体介导的促凝机制也参与其中^[3,12,21]。除此之外,有研究证实二次突变基因也可能参与 PNH 血栓形成^[8,22],我们发现合并血栓事件的经典型 PNH 患者 MUC4 基因突变发生率明显高于非血栓组,合并 MUC4 突变的患者血栓事件累积发生率也明显高于无 MUC4 突变患者,MUC4 突变是经典型 PNH 患者血栓事件的独立危险因素,因此我们推测 MUC4 可能参与经典型 PNH 患者血栓形成。虽然合并 MUC4 突变的患者 OS 率低于无突变的患者,但差异无统计学意

义,后续需继续扩大病例数进一步分析。MUC4基因位于3号染色体q29区域,包含26个外显子,编码一种膜结合黏蛋白,其在大鼠中的同源物为 sialomucin complex (SMC)。MUC4/SMC由一个大的黏蛋白亚基(MUC4 α)和跨膜亚基(MUC4 β)构成^[23],掩盖在细胞表面,在空间上阻碍了细胞-细胞、细胞-细胞基质、细胞-分子的结合,发挥抗黏附作用^[24]。本研究发现PNH患者MUC4突变均发生在2号外显子,其编码的串联重复序列(TR)结构域在MUC4介导的抗细胞黏附中起重要作用^[25],提示我们MUC4可能是通过影响细胞黏附参与PNH患者血栓形成。多项研究证实MUC4在多种癌症中过表达,通过其抗黏附作用触发肿瘤细胞从原位肿瘤位点分离^[26],并可以促进循环肿瘤细胞与血细胞的结合来增加循环中肿瘤细胞的存活^[27],在肿瘤转移中发挥重要作用。与癌症中MUC4过表达导致抗黏附功能增加促进肿瘤的转移相反,PNH患者MUC4突变后其表达水平下调^[8],可能导致细胞黏附功能增强,参与PNH患者血栓形成,相关机制仍需后续深入探索。

综上,本研究显示,MUC4基因突变的经典型PNH患者血栓事件发生率高,MUC4突变是经典型PNH患者血栓事件的独立危险因素。MUC4基因突变可作为新的评估经典型PNH患者血栓形成风险的预测因素,有助于我们未来更好的实现基于风险分层的预防性抗血栓治疗策略。未来我们也将进一步在其他亚型的PNH患者和与非PNH血栓患者中确定MUC4与血栓形成的关系,并进行相关的机制研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈颖莹:资料收集、数据分别及文章撰写;李丽燕、刘惠:统计数据和结果分析;付蓉:酝酿和设计研究、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导;其他作者:实施研究

参考文献

- [1] Brodsky RA, Mukhina GL, Nelson KL, et al. Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin [J]. *Blood*, 1999, 93 (5): 1749-1756.
- [2] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2021, 137 (10):1304-1309. DOI: 10.1182/blood.2019003812.
- [3] Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153 (6): 709-720. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08690.x.
- [4] Bosi A, Barcellini W, Fattizzo B. Pulmonary embolism in a patient with eltrombopag-treated aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone during COVID-19 pneumonia [J]. *Thromb J*, 2022, 20 (1):46. DOI: 10.1186/s12959-022-00407-w.
- [5] Stirling ML, Lenton RJ, Sumerling MD. Cerebral vein thrombosis and the contraceptive pill in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Scott Med J*, 1980, 25 (3):243-244. DOI: 10.1177/003693308002500312.
- [6] 付蓉. 我如何诊治阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (11):887-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.002.
- [7] 李丽燕, 付蓉. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症发病机制[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (6): 527-528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.022.
- [8] Chen Y, Liu H, Zeng L, et al. SUZ12 participates in the proliferation of PNH clones by regulating histone H3K27me3 levels [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112 (2):243-255. DOI: 10.1002/JLB.2A1021-564R.
- [9] Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2005, 106 (12):3699-3709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.
- [10] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.024.
- [11] Li LY, Liu ZY, Liu H, et al. Deep sequencing of whole genome exon in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (4): E51-E53. DOI: 10.1002/ajh.24655.
- [12] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2013, 121 (25):4985-5105. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381.
- [13] Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [J]. *Semin Hematol*, 2018, 55 (3): 124-129. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.001.
- [14] Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101 (6):737-749. DOI: 10.1111/ejh.13166.
- [15] Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83 (3): 193-207. DOI: 10.1097/01.md.0000126763.68170.46.
- [16] Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31 (2): 214-221. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.214.
- [17] de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories [J].

Blood, 2008, 112(8):3099-3106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918.

[18] Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays[J]. Br J Haematol, 2004, 126(1):133-138. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04992.x.

[19] 杜亚丽, 龙章彪, 谢海雁, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者血栓易发因素的初步研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 318-323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.014.

[20] Fu R, Li L, Li L, et al. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1):e23008. DOI: 10.1002/jcla.23008.

[21] Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6(4): 347- 353. DOI: 10.2174/157016108785909742.

[22] Li L, Wang H, Liu H, et al. Gene mutations associated with thrombosis detected by whole-exome sequencing in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(3): 424-432. DOI: 10.1111/ijlh.13018.

[23] Moniaux N, Escande F, Batra SK, et al. Alternative splicing generates a family of putative secreted and membrane-associated MUC4 mucins[J]. Eur J Biochem, 2000, 267(14): 4536-4544. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01504.x.

[24] Komatsu M, Carraway CA, Fregien NL, et al. Reversible disruption of cell-matrix and cell-cell interactions by overexpression of sialomucin complex[J]. J Biol Chem, 1997, 272(52):33245-33254. DOI: 10.1074/jbc.272.52.33245.

[25] Chaturvedi P, Singh AP, Batra SK. Structure, evolution, and biology of the MUC4 mucin[J]. FASEB J, 2008, 22(4):966-981. DOI: 10.1096/fj.07-9673rev.

[26] Ponnusamy MP, Lakshmanan I, Jain M, et al. MUC4 mucin-induced epithelial to mesenchymal transition: a novel mechanism for metastasis of human ovarian cancer cells[J]. Oncogene, 2010, 29(42):5741- 5754. DOI: 10.1038/onc.2010.309.

[27] Rowson-Hodel AR, Wald JH, Hatakeyama J, et al. Membrane Mucin Muc4 promotes blood cell association with tumor cells and mediates efficient metastasis in a mouse model of breast cancer[J]. Oncogene, 2018, 37(2):197- 207. DOI: 10.1038/onc.2017.327.

(收稿日期:2022-12-01)
(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第十届编辑委员会委员名单

按汉语拼音排序

- | | | | | | | | | | | | |
|---------|-----|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 顾 问 | 曹雪涛 | 陈国强 | 陈赛娟 | 阮长耿 | 王建祥 | | | | | | |
| 名誉总编辑 | 黄晓军 | | | | | | | | | | |
| 总 编 辑 | 吴德沛 | | | | | | | | | | |
| 副 总 编 辑 | 付 蓉 | 胡 豫 | 刘启发 | 肖志坚 | 张凤奎 | 张晓辉 | 赵维莅 | | | | |
| 编 辑 委 员 | 艾辉胜 | 秘营昌 | 常春康 | 常英军 | 陈洁平 | 陈苏宁 | 陈文明 | 陈协群 | 程 涛 | 董文革 | |
| | 方美云 | 付 蓉 | 高春记 | 高素君 | 高子芬 | 韩明哲 | 韩 悦 | 侯 健 | 侯 明 | 胡 豫 | |
| | 胡建达 | 黄 河 | 黄慧强 | 黄晓军 | 纪春岩 | 江 明 | 江 倩 | 姜尔烈 | 金 浩 | 赖永榕 | |
| | 李 剑 | 李 娟 | 李 艳 | 李建勇 | 李军民 | 李扬秋 | 李玉明 | 梁爱斌 | 刘 红 | 刘 林 | |
| | 刘 澎 | 刘 霆 | 刘代红 | 刘启发 | 刘卓刚 | 罗建民 | 牛 挺 | 裴雪涛 | 彭 军 | 彭宏凌 | |
| | 邱 林 | 邱录贵 | 任汉云 | 邵宗鸿 | 石远凯 | 施 均 | 宋永平 | 孙自敏 | 唐晓文 | 王 椿 | |
| | 王 敏 | 王 欣 | 王季石 | 王宏伟 | 王景文 | 王学锋 | 王 昭 | 魏 辉 | 魏旭东 | 吴德沛 | |
| | 肖志坚 | 许兰平 | 徐 卫 | 徐开林 | 杨林花 | 杨建民 | 杨同华 | 杨仁池 | 张 磊 | 张 梅 | |
| | 张 曦 | 张凤奎 | 张会来 | 张连生 | 张晓辉 | 赵洪国 | 赵翔宇 | 赵维莅 | 郑以州 | 周 晋 | |
| | 周道斌 | 周剑峰 | 朱 军 | 竺晓凡 | | | | | | | |
| 通 讯 编 委 | 安 刚 | 陈 峰 | 杜 鹃 | 范 磊 | 高 文 | 韩 冰 | 胡 炯 | 贡铁军 | 黄 亮 | 景红梅 | |
| | 李 冰 | 李 菲 | 李桥川 | 李文倩 | 李增军 | 李振宇 | 林赠华 | 刘 辉 | 梅 恒 | 齐军元 | |
| | 宋玉琴 | 孙春艳 | 佟红艳 | 王 迎 | 王 荧 | 王 昱 | 吴 涛 | 吴 保 | 徐 杨 | 闫振宇 | |
| | 杨 婷 | 俞文娟 | 张 丽 | 张苏江 | 张翼鹭 | 赵明峰 | 赵晓甦 | 赵 馨 | 郑国光 | 周泽平 | |
| | 主鸿鹤 | 庄俊玲 | 邹德慧 | | | | | | | | |