

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911111

罕见病研究

中国儿童 Shwachman-Diamond 综合征的表现特征与诊治研究

谭丽群¹ 傅晓燕¹ 谢晓恬²

(1. 上海市宝山区罗店医院儿科, 上海 201908;
2. 同济大学附属同济医院(上海市同济医院)儿科, 上海 200065)

[摘要] 为阐明中国儿童 Shwachman-Diamond 综合征(SDS)的疾病特征, 作为临床早期诊断和合理治疗的参考依据, 该文通过网络收集历年文献报道的 27 例中国 SDS 患儿的临床资料, 分析归纳中国儿童 SDS 流行病学、临床特征和诊治要点, 并与国际文献病例资料进行对比。结果显示, 中国儿童 SDS 男女之比约 2:1, 起病年龄 <1 个月至 5 岁(中位数 1 个月), 确诊年龄 3 个月至 12 岁(中位数 12 个月)。27 例 SDS 患儿均存在骨髓造血抑制所致外周血细胞减少, 其中中性粒细胞缺乏最常见(93%)。慢性腹泻(85%)、肝脏损害(78%)和身材矮小(83%)是 SDS 的三大临床特征。补充胰酶和成分输血等可能暂时缓解病情, 异基因造血干细胞移植仍为有效根治措施。与国外资料对比显示, 中国 SDS 患儿慢性腹泻、外周 3 系血细胞减少和肝脏损害的发生率均高于欧美, 突变基因类型也存在一定差异。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 505-511]

[关键词] Shwachman-Diamond 综合征; 遗传性骨髓衰竭综合征; 罕见病; 临床特征; 基因突变; 儿童

Clinical features, diagnosis, and treatment of Chinese children with Shwachman-Diamond syndrome

TAN Li-Qun, FU Xiao-Yan, XIE Xiao-Tian. Department of Pediatrics, Luodian Hospital, Baoshan District, Shanghai 201908, China (Xie X-T, Email: xtxie@163.com)

Abstract: In order to clearly define the features of Shwachman-Diamond syndrome (SDS) in Chinese children, this article analyzes and summarizes the epidemiology, clinical features, and key points in the diagnosis and treatment of SDS in Chinese children with review of the clinical data of 27 children with SDS from related articles published previously. A comparative analysis was made between the Chinese and international data related to childhood SDS. The results showed a male/female ratio of about 2:1 in the Chinese children with SDS, with an age of onset of <1 month to 5 years (median 1 month) and an age of 3 months to 12 years (median 12 months) at the time of confirmed diagnosis. Reductions in peripheral blood cells due to myelopoiesis inhibition were observed in all 27 children with SDS, among whom 93% had neutropenia. Chronic diarrhea (85%), liver damage (78%), and short stature (83%) were the three main clinical features of SDS. Supplementation of pancreatin and component blood transfusion may temporarily alleviate the disease, while allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still an effective radical treatment. The comparative analysis of the Chinese and oversea data showed that compared with those in the European and American countries, the children with SDS in China had significantly higher incidence rates of chronic diarrhea, reductions in peripheral blood cells (three lineages), and liver damage, and there were also differences in the type of mutant genes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(5): 505-511]

Key words: Shwachman-Diamond syndrome; Inherited bone marrow failure syndrome; Rare disease; Clinical feature; Gene mutation; Child

[收稿日期] 2019-11-22; [接受日期] 2020-03-19

[作者简介] 谭丽群, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 谢晓恬, 男, 主任医师。Email: xtxie@163.com。

Shwachman-Diamond 综合征 (Shwachman-Diamond syndrome, SDS) 是由于 SBDS 基因突变所致的常染色体隐性遗传性疾病^[1-5], 其主要临床表现为造血功能衰竭所致不同程度外周血细胞减少, 因此也是先天性再生障碍性贫血 (简称再障), 或称遗传性骨髓衰竭综合征 (inherited bone marrow failure syndrome, IBMFS) 的主要类型之一^[3-5]。此外, SDS 多伴有因胰腺外分泌酶不足所致慢性腹泻、原因不明肝脏病变, 以及身材矮小和骨骼畸形等特征性临床表现。由于临床比较罕见, 欧美报道发病率仅约为 $0.5/10^5 \sim 1.5/10^5$ ^[4-6], 历年来相关文献也多为个案或零星小样本资料报道, 而难以形成相对精确的疾病描述, 故临床对于 SDS 的认识仍显滞后, 易被漏诊或误治而导致病情进展并危及生命。此外, 虽然国际文献已有 SDS 综合报道和相关基础研究成果^[7-11], 但遗传性疾病多存在一定种族差异。因此, 有必要充分归纳和总结国内现有资料, 以提高对中国儿童 SDS 的认识和诊治水平。本研究通过网络收集历年国内文献报道中基本数据可供分析的儿童病例共 27 例^[12-25], 分析归纳我国儿童 SDS 的流行病学、临床特征、诊断依据和治疗预后等综合信息, 为临床实现 SDS 的早期诊断和有效干预, 以及后续研究提供参考依据。

1 资料与方法

经万方数据库和中国医院知识总库 (CHKD), 以“Shwachman-Diamond 综合征”“SDS”“SBDS 基因”等为关键词, 收集了 2019 年 7 月底之前, 资料基本齐全的国内报道儿童 SDS 病例共计 27 例^[12-25], 包括本研究作者团队经治的 1 例^[14]。本研究对上述资料进行全面统计分析, 归纳我国儿童 SDS 的流行病学、临床表现、基因检测和病情演进, 以及诊治经过和转归等方面的特征, 并与近年来具有代表性的、欧美和日本等国际综合报道数据进行分析对比^[26-28], 显示在不同地区和种族间可能存在的差异, 以探索中国儿童 SDS 的特征性表现。

2 结果

2.1 流行病学规律

27 例 SDS 患儿中, 男性 18 例 (67%), 女性 9 例 (33%), 男女比率为 2:1。起病年龄 <1 个月至 5 岁, 中位年龄 1 个月。但确诊年龄明显滞后, 为 3 个月至 12 岁 (中位年龄 12 个月)。多数患儿曾被误诊为感染性或过敏性腹泻、周期性粒细胞减少症、免疫性血小板减少症 (ITP)、溶血性贫血、获得性再障和类风湿关节炎等。

2.2 首发临床表现

27 例 SDS 患儿中, 最常见的首发表现为慢性腹泻伴脂肪泻 (18 例, 67%), 其次为粒细胞缺乏 (10 例, 37%), 其中 4 例 (15%) 并存腹泻与粒细胞缺乏 (表 1)。肝脏损害均为就诊后化验检查发现, 身材矮小伴骨骼畸形等也均非首诊主诉。

2.3 骨髓造血功能抑制

27 例 (100%) SDS 患儿均存在因骨髓造血功能抑制所致外周血细胞减少, 符合 IBMFS 特征^[29-32], 具体表现分述如下。

(1) 外周血细胞减少: 共 12 例 (44%) 出现 3 系下降; 8 例 (30%) 为 2 系血细胞减少, 为粒缺伴贫血或伴血小板计数 (PLT) 降低; 余 7 例 (26%) 仅见 1 系血细胞减少, 其中 6 例粒缺和 1 例纯红再障。归纳 3 系血细胞减少表现如下: 总计 25 例 (93%) 存在中性粒细胞绝对计数 (ANC) 降低 [ANC ($0.1 \sim 1.2$) $\times 10^9/L$], 其中 13 例达重型再障 (SAA) 标准 (ANC $< 0.5 \times 10^9/L$)。共 20 例 (74%) 存在贫血, 均为正细胞正色素性贫血, MCV、MCH、MCHC 等均在正常范围。共 6 例显示网织红细胞 (Ret) 检测结果, Ret 为 0.02%~0.47%, 均低于正常范围 (0.5%~1.5%), 网织红细胞绝对计数 (ARC) 为 ($3.6 \sim 46.5$) $\times 10^9/L$, 其中 3 例达到 SAA 标准 (ARC $< 20 \times 10^9/L$)。14 例 (52%) 出现 PLT 减少 [PLT ($15 \sim 90$) $\times 10^9/L$], 2 例达到 SAA 的 PLT 降低标准 (PLT $< 20 \times 10^9/L$)^[31-32]。

(2) 骨髓检查: 共 14 例 (52%) 描述骨髓涂片基本信息, 其中典型再障 8 例, 均显示有核细胞增生减低, 巨核细胞明显减少 (全片 0~5 个),

未见形态学异常，符合再障诊断标准骨髓象^[31-32]。部分仅存在红系和粒系减少，而PLT正常者，骨髓涂片均显示红系和粒系细胞比例降低，巨核细胞未见异常。纯红再障和继发骨髓增生异常综合征(MDS)各1例。归纳骨髓检查可见，SDS的外周血细胞减少均为原发于骨髓造血功能下降，而非其他如营养、溶血或自身免疫等继发性因素，

符合IBMFS的血液学表现特征。此外，本组病例中仅14例(52%)存在PLT减少，与后天获得性再障必然具有巨核细胞和PLT计数下降之特征存在明显差异^[31-32]。

2.4 特征性临床表现

患儿特征性临床表现见表1，归纳如下。

表1 27例SDS患儿的基本资料

| 序号 | 性别 | 诊断年龄 | 起病年龄 | 首发表现 | 血细胞减少 | 主要临床表现 | | | | 其他 [#] 异常 | 报道年份 |
|----|----|------|------|-------|-------|--------|----|----|-----|--------------------|-------|
| | | | | | | 腹泻 | 粒缺 | 肝病 | 矮小 | | |
| 1 | 男 | 9个月 | <1个月 | 粒缺 | 3系 | + | + | + | + | + | 2017年 |
| 2 | 男 | 9个月 | <1个月 | 粒缺 | 3系 | + | + | + | + | - | 2017年 |
| 3 | 男 | 8个月 | <1个月 | 腹泻+粒缺 | 2系 | + | + | + | + | + | 2017年 |
| 4 | 女 | 6岁 | <1个月 | 腹泻 | 3系 | + | + | + | + | - | 2017年 |
| 5 | 男 | 15个月 | <1个月 | 粒缺+贫血 | 2系 | - | + | + | + | + | 2017年 |
| 6 | 男 | 12岁 | 未提及 | 骨关节痛 | 3系 | - | + | + | + | - | 2004年 |
| 7 | 男 | 6个月 | <1个月 | 贫血 | 3系 | + | + | - | - | + | 2014年 |
| 8 | 男 | 13个月 | 2个月 | 腹泻 | 3系 | + | + | + | + | - | 2018年 |
| 9 | 男 | 2岁 | 5个月 | 腹泻 | 2系 | + | + | + | + | - | 2018年 |
| 10 | 女 | 3岁 | 2岁 | 粒缺 | 2系 | - | + | + | - | - | 2018年 |
| 11 | 男 | 15个月 | <1个月 | 腹泻 | 1系 | + | + | + | + | - | 2013年 |
| 12 | 男 | 9个月 | 3个月 | 腹泻 | 1系 | + | + | + | + | - | 2013年 |
| 13 | 男 | 8岁 | 5岁 | 贫血 | 3系 | - | + | + | + | - | 2013年 |
| 14 | 女 | 10个月 | 8个月 | 腹泻+粒缺 | 1系 | + | + | + | + | - | 2010年 |
| 15 | 男 | 8个月 | 4个月 | 粒缺 | 1系 | + | + | + | + | + | 2019年 |
| 16 | 男 | 12个月 | <1个月 | 腹泻 | 2系 | + | - | + | + | - | 2019年 |
| 17 | 男 | 13个月 | 7个月 | 腹泻 | 1系 | + | + | + | + | - | 2019年 |
| 18 | 男 | 11个月 | <1个月 | 腹泻 | 1系 | + | + | + | + | - | 2019年 |
| 19 | 女 | 3个月 | <1个月 | 腹泻+贫血 | 1系 | + | - | - | 未提及 | - | 2013年 |
| 20 | 男 | 4个月 | <1个月 | 腹泻+贫血 | 2系 | + | + | + | 未提及 | - | 2013年 |
| 21 | 女 | 3岁 | 3个月 | 腹泻 | 2系 | + | + | + | + | + | 2013年 |
| 22 | 女 | 5岁 | <1个月 | 腹泻+粒缺 | 3系 | + | + | - | - | - | 2013年 |
| 23 | 女 | 8个月 | 4个月 | 腹泻+粒缺 | 2系 | + | + | - | + | + | 2013年 |
| 24 | 女 | 5岁 | 6个月 | 腹泻 | 3系 | + | + | - | + | + | 2017年 |
| 25 | 女 | 6个月 | 3个月 | 粒缺 | 3系 | + | + | + | 未提及 | + | 2016年 |
| 26 | 男 | 4岁 | 2个月 | 腹泻 | 3系 | + | + | - | + | + | 2004年 |
| 27 | 男 | 4个月 | <1个月 | 腹泻 | 3系 | + | + | + | - | - | 2016年 |

注：“+”表示存在此项表现；“-”表示无此项表现。[#]“其他异常”包括趾指骨、骶尾骨和牙齿畸形，以及听力受损和运动发育落后等。

(1) 慢性腹泻：发生率为85% (23/27)，具有典型慢性持续性腹泻和脂肪泻病史，粪便常规检查均为消化不良，常可见脂肪滴，无红细胞或脓细胞，抗感染治疗无效。其中3例(例4、例24和例26)分别为6岁、5岁和4岁，幼年时均

有慢性腹泻史，后自行缓解和痊愈。15例报道了血脂肪酶和/或淀粉酶检测结果，显示13例(87%)存在胰酶水平明显降低或缺乏，余2例胰酶水平正常者均无腹泻病史。胰腺影像学可见胰腺萎缩或脂肪浸润等异常。

(2) 肝脏病变: 21例(78%)出现肝脏肿大或伴转氨酶增高, 其中仅2例见肝性黄疸。所有病例均未显示具有诊断价值的、乙型或丙型等血清型肝炎病原学阳性检测结果。采用适当降酶护肝治疗后转氨酶可恢复正常。

(3) 骨骼畸形: 26例(96%)存在骨骼畸形, 如身材矮小伴明显骨龄落后; 四肢长骨畸形, 影像学显示长骨干骺端异常、骨干畸形、骨质疏松和皮质变薄等; 以及多指(趾)或并指(趾), 牙齿缺失和牙釉质发育不良等畸形。

(4) 其他异常: 常见神经系统和运动功能发育异常以及脑白质髓鞘发育不良。但未见明显特殊面容, 无其他类型IBMF常见的皮肤损害或色素沉着, 也无如先天性心脏病、呼吸系统和泌尿系统等脏器先天畸形, 部分资料显示免疫球蛋白或淋巴细胞亚群等常规免疫功能检测指标均未见明显异常。

2.5 主要遗传信息

共有23例报道基因检测结果。

(1) 基因突变: 以c.258+2T>C最为多见(20

例), 其次为c.183-184TA>CT(12例), 其他类型比较少见。

(2) 遗传规律: 所有病例的父母亲均非近亲婚配。共15例报道父母亲SBDS基因检测结果, 均符合常染色体隐性遗传模式。其中5例为纯合子突变, 均为c.258+2T>C; 10例为明确父母亲突变基因型不同的双重杂合子遗传。此外, 同卵双胞胎或同胞共患SDS报道各1例, 均为男性。余未见相关家族遗传史资料。

2.6 国内外资料差异分析

SDS较为罕见, 对比近年来资料相对齐全, 具有代表性的国际报道可见, 全球各地儿童SDS临床特征存在一定差异^[26-28]。如慢性腹泻和3系血细胞均减少的发生率, 亚洲(中国和日本)高于欧美, 中国高于日本; 中国儿童SDS的肝脏病变发生率也高于其他国家。此外, 欧美地区所有SDS病例均存在c.258+2T>C突变, 而c.183-184TA>CT的出现概率也依次为北美、欧洲、日本和中国。见表2。

表2 各地区SDS统计资料对照^[26-28]

| 项目 | 北美 ^[28] | 希腊 ^[27] | 日本 ^[26] | 中国 [#] |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 报道年份 | 2014年 | 2017年 | 2018年 | 2019年 |
| 例数 | 37 | 11 | 24 | 27 |
| 男性[n(%)] | 24(65) | 5(45) | 15(62) | 19(70) |
| 诊断年龄[中位数(范围)] | - | 10个月(2个月~17岁) | 19个月(<1~17岁) | 12个月(3个月~12岁) |
| 起病年龄[中位数(范围)] | 3.5岁(<1个月~18岁) | - | 1个月(3~11个月) | 1个月(<1个月~5岁) |
| 慢性腹泻[n(%)] | 21(57) | 7(64) | 18(75) | 23(85) |
| 肝脏病变[n(%)] | - | 6(55) | 8(33) | 21(78) |
| 血细胞减少[n(%)] | 32(86) | 11(100) | - | 27(100) |
| 粒缺[n(%)] | 30(81) | 11(100) | - | 25(93) |
| 3系下降[n(%)] | 3(8) | 2(18) | 8(33) | 12(44) |
| 身材矮小[n/N(%)]* | 27/37(73) | 9/11(82) | - | 20/24(83) |
| 继发肿瘤[n(%)] | 3(8) | 无 | 3(12) | 1(4) |
| c.258+2T>C[n/N(%)]* | 37/37(100) | 11/11(100) | 13/15(54) | 20/23(87) |
| c.183-184TA>CT[n/N(%)]* | 30/37(81) | 7/11(64) | 11/15(46) | 12/23(52) |
| 纯合子[n/N(%)]* | 7/37(19) | 0/11(0) | - | 5/15(33) |

注: “-”表示资料原文未提及此项内容; *n/N示阳性检测例数/总检测例数; #表示本文所统计的中国病例。

3 讨论

由于儿童SDS存在较为明显的特征性表现, 如能提高临床认识程度, 则仍可使临床避免漏诊,

并及时采用合适的对症支持治疗, 以显著改善病情和提高生存质量, 并为符合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)指征者作好移植准备。此外, 也可为存在家族遗传史的高危人群进行重点产前

筛查。本研究的意义在于，对目前现有资料进行必要的归纳分析，总结我国儿童 SDS 临床特征，以提高临床对于 SDS 的认识和早期诊断率。

SDS 是 20 世纪 60 年代由波士顿儿童医院的 Shwachman 和 Diamond 等医师正式报道，并于 2003 年被证实为定位于染色体 (7q11) 上 SBDS 基因突变所致的常染色体隐性遗传病^[4,33-34]。骨髓造血功能衰竭所致外周血细胞减少是 SDS 较为重要的一致表现，在 IBMFS 的主要类型中占比仅次于范可尼贫血和先天性角化不良^[1-2,29-30]。结合现有资料，归纳儿童 SDS 的相关研究进展如下。

(1) 发病机制：SDS 是因第 7 号染色体的 SBDS 基因突变所致。SBDS 基因产物是含约 250 个氨基酸的多功能蛋白，主要参与细胞内核糖体的生物合成过程和有丝分裂纺锤体的稳定。SBDS 基因广泛表达于骨髓、胰腺、肝脏和大脑等细胞代谢活跃的重要脏器，如出现 SBDS 基因突变，将导致相关脏器功能异常的临床特征^[7-11]。

(2) 诊断标准：近期 SDS 国际会议已制定初步的 SDS 诊断标准^[3-5]，简要归纳如下：①临床诊断：骨髓造血功能衰竭所致血细胞减少和胰腺外分泌酶缺陷所致腹泻。需要除外溶血等血细胞破坏因素所致血细胞减少，并检测血清胰腺外分泌酶水平予以验证。②分子诊断：检测显示存在等位 SBDS 基因突变。由于约 10% 病例为未知基因

突变，故也可结合临床表现和实验室检测结果等综合分析后确定诊断^[3-5]。

(3) 诊断要点：①血细胞减少：SDS 多伴有 2~3 系血细胞减少，可作为与各类单纯中性粒细胞减少症、营养性贫血和 ITP 等鉴别诊断要点。部分 SDS 可无巨核细胞和 PLT 下降，与获得性再障存在显著差异^[31-32]。②慢性腹泻：>80% 的 SDS 患儿存在慢性腹泻，且多于 <1 个月内起病，常规疗法无效，胰腺酶水平明显下降是早期诊断依据。此外，由于腹泻可能随年龄增长而自行改善，故年长儿需重视其早年腹泻病史追溯。③肝脏病变：见于近 80% 病例，但缺乏临床特异症状，多为常规检查时发现，并可除外各类血清型肝炎等特征，均可作为早期诊断参考。④基因诊断：经 SBDS 基因检测可助确诊。但因有 10% 患者为未知突变基因，故基因检测并非金标准^[1-4]。

(4) 鉴别诊断：SDS 所表现的血细胞减少和多发畸形，以及 SBDS 基因突变等特征，均可作为与其他胰腺功能不全疾病（如胰腺囊性纤维化等）的鉴别要点^[1,4]。此外，SDS 也存在如生长发育落后或各类先天畸形等其他类型 IBMFS 常见特征。因此，需要根据相关疾病诊断标准，与获得性再障、ITP 和其他类型 IBMFS 等进行必要鉴别。现参照相关疾病临床特征和诊断标准^[31-32,35-38]，归纳鉴别诊断要点如表 3。

表 3 SDS 与常见血细胞减少症的鉴别诊断

| 项目 | SDS | SCN | DC | ITP | AAA | FA | WAS |
|-------|-------|-------|------------------|-----|-------|-------|----------|
| 遗传模式 | AR | AR | X-L、AD、AR | 无 | 无 | AR | X-L |
| 性别 | 男性常见 | 不限 | 男性为主 | 不限 | 不限 | 不限 | 限男性 |
| 特征表现 | 脂肪泻 | 感染 | 三联征 [#] | 无 | 无 | 无 | 无 |
| 皮肤病变 | 紫癜少见 | 无 | 色素沉着 | 紫癜 | 紫癜 | 色素沉着 | 湿疹 |
| 主要畸形 | 骨骼 | 无 | 多种畸形 | 无 | 无 | 多种畸形 | 多无 |
| 血细胞下降 | 1~3 系 | 粒细胞 | 1~3 系 | 血小板 | 1~3 系 | 1~3 系 | 血小板 |
| 骨髓检查 | | | | | | | |
| 有核细胞 | 减少 | 粒系减少 | 减少 | 增生 | 减少 | 减少 | 不定 |
| 巨核细胞 | 不定 | 正常 | 减少 | 增生 | 减少 | 减少 | 不定 |
| 遗传学检测 | SBDS | ELANE | 端粒酶 | 无 | 无 | CBT | WAS/WASP |

注：[SDS] Shwachman-Diamond 综合征；[SCN] 重症先天性中性粒细胞减少症；[DC] 先天性角化不良；[ITP] 免疫性血小板减少症；[AAA] 获得性再障；[FA] 范可尼贫血；[WAS] 湿疹血小板减少伴先天性免疫缺陷综合征；[AR] 常染色体隐性遗传；[AD] 常染色体显性遗传；[X-L] X 性连锁遗传；[SBDS] SBDS 基因；[ELANE] SCN 主要相关基因；[端粒酶] 含端粒酶及相关基因；[CBT] 染色体断裂实验；[WAS/WASP] WAS 基因与 WAS 蛋白。[#]“三联征”指皮肤色素沉着、黏膜白斑、指（趾）甲发育不良。

(5) 治疗方法：allo-HSCT 仍为目前 SDS 唯一根治性疗法^[3-4,39-40]。对于暂不符合 allo-HSCT 条件的患儿，目前推荐采用下列对症支持疗法：

①对症支持：口服外源性胰酶制剂、脂溶性维生素 (A、D、E、K) 和微量元素，以及采用脱脂配方乳等，以改善消化功能和营养状态^[4,13,41]。②成

分输血：可参照再障成分输血指征^[31-32]。③促进造血：对于持续ANC显著下降和反复感染者，可适当采用粒系集落刺激因子（G-CSF）。建议小剂量间隔疗法，如每次2~3 g/kg，每次间隔2~3 d。少数患儿接受雄性激素后可能改善贫血，但因SDS常可致肝功能损伤，故临床须慎用^[3-4]。④长期随访：由于SDS后期高发MDS或急性髓细胞性白血病，故需密切随访，并为allo-HSCT作好准备^[4]。

（6）国内外研究差异：从表2可见，本研究中儿童SDS病例数仅低于北美文献，高于日本和部分欧洲国家的报道，因此具有一定对比参考价值。对比显示，国内外儿童SDS的临床表现和突变基因类型均存在较明显的差异。另外，国际上已明确推荐allo-HSCT治疗儿童SDS，以及对症支持治疗方法和原则，但国内文献较少涉及其临床诊治及疗效评估。

目前业界尚未有统一的罕见病定义标准。美国、欧洲和日本的罕见病定义分别为：年发病率<1/5 000、<5/10 000和<1/2 500^[42]。我国尚未建立罕见病定义标准。根据国际报道，SDS的发病率约为0.5/10⁵~1.5/10⁵，那么SDS当列入罕见病范畴。虽然每一种罕见病的发生率极低，但目前已被确认的罕见病多达6 000余种，累及人群约占总人口的6%~8%，因此目前国内外学者均已将罕见病防治研究作为现阶段医学领域的机遇和挑战^[38,43]。本研究显示，SDS属于IBMFS主要类型之一，而兼有造血功能衰竭与先天畸形之特征，但如表3归纳所示，SDS所具先天畸形表现与其他两种主要类型IBMFS（范可尼贫血和先天性角化不良）存在显著差异，尤其是SDS早期出现的胰腺外分泌酶缺乏所致慢性腹泻和脂肪泻，具有显著诊断与鉴别诊断价值。由于目前已明确SBDS基因突变为SDS的发病机制，国际已制定SDS诊断标准，相关基因检测技术的进步将有助于临床确诊。本研究较为全面地归纳了我国儿童SDS的表现特征，及其与欧美等地区病例表现的主要差异，能为SDS的临床早期诊断和合理治疗，以及后续深入研究提供重要参考依据。

【参 考 文 献】

[1] Bezzerra V, Cipolli M. Shwachman-Diamond syndrome: molecular mechanisms and current perspectives[J]. Mol Diagn

Ther, 2019, 23(2): 281-290.
[2] Liu Y, Liu F, Cao Y, et al. Shwachman-Diamond syndrome protein SBDS maintains human telomeres by regulating telomerase recruitment[J]. Cell Rep, 2018, 22(7): 1849-1860.
[3] Valli R, Vinti L, Frattini A. Shwachman-Diamond syndrome: diagnosis, pathogenesis and prognosis[J]. Exp Opin Orphan Drug, 2017, 5(10): 753-767.
[4] Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1242: 40-55.
[5] Mercuri A, Cannata E, Perbellini O, et al. Immunophenotypic analysis of hematopoiesis in patients suffering from Shwachman-Bodian-Diamond syndrome[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(4): 308-315.
[6] Minelli A, Nicolis E, Cannioto Z, et al. Incidence of Shwachman-Diamond syndrome[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(7): 1334-1335.
[7] Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto SI, et al. Association of isochromosome (7)(q10) in Shwachman-Diamond syndrome with the severity of cytopenia[J]. Clin Case Rep, 2017, 6(1): 125-128.
[8] Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic[J]. Br J Haematol, 2017, 177(4): 526-542.
[9] Bezzerra V, Vella A, Calcaterra E, et al. New insights into the Shwachman-Diamond syndrome-related haematological disorder: hyper-activation of mTOR and STAT3 in leukocytes[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33165.
[10] Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, treatment, and molecular pathology of Shwachman-Diamond syndrome[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(4): 687-700.
[11] Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome[J]. Adv Biol Regul, 2018, 67: 109-127.
[12] 刘俊丽, 史宝海, 姚国, 等. Shwachman-Diamond 综合征 1 例报告 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(11): 878-880.
[13] 周锦, 郭姝, 王国丽, 等. 儿童 Shwachman-Diamond 综合征 4 例临床特点及基因分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 50-52.
[14] 赵焱, 谢晓恬. Shwachman-Diamond syndrome 1 例并文献复习 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(5): 248-251.
[15] 刘嵘, 师晓东, 刘子勤, 等. Shwachman-Diamond 综合征一例临床和基因分析 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(8): 560-562.
[16] 路幼佳, 程杰, 屈丽君, 等. Shwachman-Diamond 综合征二例临床分析 [J]. 家庭医药, 2017(10): 4-5.
[17] 姜涛, 欧阳文献, 谭艳芳, 等. Shwachman-Diamond 综合征患儿的肝脏病理和基因分析 [J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(7): 540-542.
[18] 杨崇礼, 李尚珠, 许子亮, 等. Shwachman-Diamond 综合征疑似 1 例 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2004, 13(2): 98-99.
[19] 陆晓岚, 周颖, 黄瑛. Shwachman-Diamond 综合征 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(5): 323-324.
[20] 王叨, 赵彦婷, 陈娇, 等. Shwachman-Diamond 综合征的临床特征及基因分析 [J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(10): 807-810.
[21] 沈军, 林凯, 安宇, 等. Shwachman-Diamond 综合征二例分析及文献复习 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(9): 679-683.

- [22] 温贤浩, 肖剑文, 于洁, 等. 儿童 Shwachman-Diamond 综合征 5 例并文献复习 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 970-974.
- [23] 李艳, 屈丽君, 许喆, 等. 儿童 Shwachman-Diamond 综合征临床及基因分析 [J]. 安徽医学, 2017, 38(4): 430-432.
- [24] 段超, 吴润晖, 张蕊, 等. 非腹泻起病 Shwachman-Diamond 综合征 1 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8): 624-625.
- [25] 赵改婷, 高荣花, 耿少英. 1 例 Shwachman 综合征病人的护理 [J]. 护理研究, 2004, 18(5): 842-843.
- [26] Ikuse T, Kudo T, Arai K, et al. Shwachman-Diamond syndrome: nationwide survey and systematic review in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(8): 719-726.
- [27] Delaporta P, Sofocleous C, Economou M, et al. The Greek Registry of Shwachman-Diamond syndrome: molecular and clinical data[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. DOI: 10.1002/pbc.26630. Epub ahead of print.
- [28] Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4): 866-870.
- [29] Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(1): 20-29.
- [30] Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(3): 93-99.
- [31] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 187-207.
- [32] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 103-106.
- [33] Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction[J]. *J Pediatr*, 1964, 65: 645-663.
- [34] Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 97-101.
- [35] 中华医学会儿科分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑部. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 382-384.
- [36] 赵惠君, 谢晓恬. Wiskott-Aldrich 综合征患儿临床特征与诊断治疗 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(9): 685-688.
- [37] Li F, Li W, Qiao X, et al. Clinical features of dyskeratosis congenita in mainland China: case reports and literature review[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(3): 328-335.
- [38] Triot A, Järvinen PM, Arostegui JI, et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia[J]. *Blood*, 2014, 123(24): 3811-3817.
- [39] Isaev AA, Deev RV, Kuliev A, et al. First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman-Diamond syndrome using unaffected HLA-matched sibling donor produced through preimplantation HLA typing[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(9): 1249-1252.
- [40] Park M, Lee YH, Kang HR, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for non-malignant disorders in children and adolescents[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(2): 221-229.
- [41] Pichler J, Meyer R, Köglmeier J, et al. Nutritional status in children with Shwachman-Diamond syndrome[J]. *Pancreas*, 2015, 44(4): 590-595.
- [42] 马端, 李定国, 张学, 等. 中国罕见病防治的机遇与挑战 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.
- [43] Gergely P. Challenges and opportunities of drug research and development in rare diseases[J]. *Inter Pharmaceutical Res*, 2017, 44(2): 101-106.

(本文编辑: 邓芳明)