

## 论著·临床研究

## 意义未明的特发性及克隆性血细胞减少症的临床研究

邓媛,姜坤,陶善东<sup>△</sup>

(南京医科大学附属淮安第一医院血液科,江苏淮安 223300)

**[摘要]** **目的** 探讨意义未明的特发性/克隆性血细胞减少症(ICUS/CCUS)患者的临床表现及相关实验室诊断,评估疾病发展及预后。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 2 月于该院诊治的 14 例 ICUS/CCUS 患者,其中 ICUS 7 例、CCUS 7 例,对其临床表现、骨髓形态及病理、染色体及骨髓增生异常综合征荧光原位杂交检测(MDS FISH)、基因突变进行检测分析。**结果** 7 例 ICUS 患者超过 1 年随访,予对症支持治疗为主,1 例进展为 CCUS;7 例 CCUS 患者中 2 例进展为 MDS 伴原始细胞增多亚型-1,1 例进展为急性髓系白血病-M5。**结论** ICUS 患者需定期随访,建议定期复查 MDS 基因突变检测,有进展为 CCUS 可能;合并有提示预后不良基因突变的 CCUS 患者需定期复查骨髓,及早干预诊治。

**[关键词]** 意义未明; 特发性血细胞减少症; 克隆性血细胞减少症; 再生障碍性贫血; 骨髓增生异常综合征

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.009

中图法分类号:R555+.1

文章编号:1009-5519(2024)06-0944-05

文献标识码:A

## Clinical study of idiopathic and clonal cytopenia of undetermined significance

DENG Yuan,JIANG Kun,TAO Shandong<sup>△</sup>

(Department of Hematology,the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University,Huaian,Jiangsu 223300,China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical manifestations and related laboratory diagnosis of patients with idiopathic/clonal cytopenias of undetermined significance(ICUS/CCUS),and to evaluate the prognosis.**Methods** A total of 14 ICUS/CCUS patients diagnosed and treated in the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University from January 2019 to February 2021 were selected,including seven ICUS and seven CCUS. The clinical manifestations, bone marrow morphology and pathology, chromosome and myelodysplastic syndrome fluorescence in situ hybridization(MDS FISH) and gene mutation were analyzed.**Results** A total of seven ICUS patients were followed up for more than one year and received symptomatic supportive treatment,one case progressed to CCUS. Of the seven CCUS patients,two developed MDS with cytoplasmic subtype-1 and one developed acute myeloid leukemia-M5.**Conclusion** ICUS patients should be followed up regularly,and it is recommended to regularly review the MDS gene mutation detection,which may progress to CCUS. Patients with CCUS with gene mutations that suggest poor prognosis should have regular bone marrow review and early intervention and diagnosis.

**[Key words]** Undetermined significance; Idiopathic cytopenia; Clonal cytopenia; Aplastic anemia; Myelodysplastic syndrome

获得性骨髓造血衰竭综合征常表现为持续性血细胞减少,但临床工作中有部分患者的诊断不明确。可能发展为骨髓增生异常综合征(MDS)的前驱疾病,如意义未明的特发性血细胞减少症(ICUS),该病表现为持续( $\geq 4$ 个月)一系或多系血细胞减少,且排除 MDS 及其他的已知可导致血细胞减少的疾病<sup>[1-2]</sup>;如检出 MDS 相关基因突变,则应诊断为意义未明的克隆性血细胞减少症(CCUS)<sup>[3]</sup>。本研究分别对 7 例确诊为 ICUS 及 7 例确诊为 CCUS 的患者进行分析,评估疾病发展及预后。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 2 月于本院诊治的 14 例患者,其中男 8 例,女 6 例;年龄 35~77 岁,中位年龄 59 岁。入院后均完善血常规、外周血细胞形态、髂后及胸骨骨髓细胞形态学检测、骨髓病理活检、染色体核型分析、MDS 荧光原位杂交检测(FISH)、MDS 髓系 34 个高频基因突变检测;完善血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、铁蛋白检测、胆红素、甲状腺功能、肿瘤标志物检测、自身抗体筛查、抗人球蛋白试验检测、荧光标记嗜水气单胞菌溶素前体的变异体

(FLAER) 试验检测、EB 病毒 (EBV)/巨细胞病毒 (CMV)/人类免疫缺陷病毒 (HIV) 检测及腹部彩色多普勒超声等检查。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验室检查** (1)骨髓形态学检查:分别在患者髂后及胸骨行骨髓穿刺,骨髓涂片经瑞-吉氏染色,在高倍镜下选择出细胞分布均匀部位观察有核细胞增生情况;在油镜下计数 200 个有核细胞,进行各细胞种类、形态及发育阶段等检测。(2)骨髓活检:将骨髓取材标本用福尔马林固定,在油镜下观察骨髓有核细胞增生程度及粒系、红系、巨核系等增生情况,观察有无胶原纤维化等组织结构情况。(3)染色体核型分析:骨髓细胞经 24 h 培养后,G 显带,分析 20 个骨髓细胞中期分裂象,按照《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN)2013》进行核型判定。

**1.2.2 MDS FISH 检测** 通常探针应包括 20q-、+8、-7/7q-、-5/5q-、-Y。

**1.2.3 基因突变检测** 对患者骨髓标本提取基因组 DNA,利用 NextSeq550 测序平台(美国 Illumina 公司)对患者 34 个相关基因区域进行靶向扩增子法深度测序,NGS 扩增子测序法引物由美国 Illumina 公司设计、合成;采用 Ampliseq Library Plus for Illumina 试剂盒制备文库;采用 KAPA Illumina Library Quantification Kit Universal qPCR Mix 对文库进行实时定量聚合酶链反应 (PCR) 检测;最后使用 Next-Seq 500/550 Mid Output Kit v2.5(300 Cycles)测序试剂盒上机测序。

**1.3 诊断标准** ICUS 的诊断标准为需持续 4 个月

及以上一系或多系血细胞减少,且排除 MDS 和其他已知可导致血细胞减少的原因(如急性白血病、再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、营养性贫血或自身免疫性疾病、脾功能亢进等)<sup>[1-2]</sup>。如检出 MDS 相关基因突变,则应诊断为 CCUS<sup>[3]</sup>。14 例患者中 7 例符合 ICCU 诊断标准,7 例符合 CCUS 诊断标准。

## 2 结果

**2.1 临床表现及血常规** 14 例患者起病常见症状为乏力、出血等。14 例中 9 例初诊血常规示全血细胞减少。5 例初诊血常规示两系血细胞减少(表 1)。

**2.2 髂后及胸骨骨髓形态及病理** 7 例 ICUS 患者:(1)胸骨骨髓形态示 5 例有核细胞增生活跃或明显活跃,巨核系尚增生;2 例有核细胞增生降低,其中 1 例巨核系尚增生,1 例可见红系病态造血。(2)髂后骨髓病理示 3 例有核细胞增生活跃;2 例有核细胞增生不均一;2 例有核细胞增生极度降低;2 例可见粒红系少许病态;5 例巨核系未见或少见。7 例 CCUS 患者:(1)胸骨骨髓形态示 6 例有核细胞增生活跃或明显活跃,其中 3 例巨核系成熟抑制,1 例可见原粒细胞,余未见明显病态造血;1 例有核细胞增生活跃(-)。(2)髂后骨髓病理示 2 例有核细胞增生活跃;2 例有核细胞增生不均一;3 例有核细胞增生极度降低;巨核系仅 1 例增生尚可,余少见或未见;3 例幼稚红细胞升高;1 例幼稚前体细胞易见。所有患者骨髓均无 MDS 特征性病态造血,未见或少量网状纤维增生(表 1)。

**2.3 染色体核型分析** 13 例患者初始染色体为正常核型;CCUS 患者中病例 5 染色体为 46,XY,del(20)(q11)<sup>[11]</sup>/46,XY<sup>[2]</sup>(表 1)。

表 1 7 例 ICUS 及 7 例 CCUS 患者实验室检查结果

病例	性别	年龄(岁)	起病症状	白细胞( $\times 10^9 L^{-1}$ )	血红蛋白(g/L)	血小板计数( $\times 10^9 L^{-1}$ )	胸骨骨髓形态	
							有核细胞增生程度	粒红巨三系
ICUS								
病例 1	男	58	乏力	5.04	89	32	明显活跃	巨核系成熟抑制
病例 2	男	73	乏力、肺部感染	0.48	72	13	降低	粒红两系减少,巨核系增生
病例 3	男	60	下肢瘀点	3.36	100	22	活跃	粒红两系减少,巨核系尚增生
病例 4	女	66	乏力、发热	2.24	96	49	活跃(-)	三系减少,偶见泪滴样红细胞
病例 5	女	59	乏力、阴道出血	3.42	72	8	降低	粒巨减少,红系可见双核、多核、哑铃形红细胞(8%)
病例 6	男	35	头晕乏力	3.35	88	45	活跃	增生,少部分幼稚红细胞形态异常
病例 7	女	55	体检	2.90	100	19	活跃	粒系活跃,红系增生,少数可见巨幼变,巨核细胞可见
CCUS								
病例 1	男	54	胸闷乏力	1.71	55	385	活跃(-)	粒系活跃,红系降低,巨核系明显活跃
病例 2	女	33	发热	2.79	98	107	活跃	粒系成熟抑制,红系增多,巨核系增生
病例 3	女	77	乏力、气喘	2.68	63	11	活跃	增生性贫血伴巨核系成熟抑制,原粒 2.5%
病例 4	男	55	肺部感染	4.12	108	29	活跃	增生性贫血伴巨核系成熟抑制
病例 5	男	74	鼻出血	3.30	95	70	活跃	三系增生伴巨核系成熟障碍
病例 6	女	61	发热	1.79	79	28	明显活跃	粒巨两系增生,红系增多
病例 7	男	67	头晕	2.48	113	14	明显活跃	粒系活跃,幼稚红比例增高,巨核细胞散在可见

续表 1 7 例 ICUS 及 7 例 CCUS 患者实验室检查结果

病例	髂后骨髓活检			
	造血组织增生	粒红两系	巨核系	纤维组织
ICUS				
病例 1	极度降低	增生降低	未见	未见
病例 2	活跃	少数细胞可见类巨及巨幼样变	尚可	少量
病例 3	不均一	粒系增生散在,幼红细胞比例偏高	少见	未见
病例 4	活跃	少数细胞可见类巨及巨幼样变	增生	少量
病例 5	不均一	粒系以中晚幼及以上为主,幼红细胞比例升高	未见	未见
病例 6	极度降低	减少	未见	未见
病例 7	活跃	粒系增生活跃,红系比例增高	少见	未见
CCUS				
病例 1	极度降低	减少	减少	未见
病例 2	极度降低	幼稚前体细胞易见幼红细胞散在	少见	未见
病例 3	增生不均一	粒系以中晚幼及以上为主,幼红细胞比例升高	少见	未见
病例 4	极度降低	减少	未见	未见
病例 5	活跃	增生活跃	尚可	未见
病例 6	增生不均一,局灶增生	大部分降低	未见	未见
病例 7	活跃	粒系增生活跃,幼红细胞比例增高	可见	少量

病例	染色体	MDS FISH	基因突变	确诊及基因检测时间	末次随访时间
ICUS					
病例 1	46,XY	阴性	阴性	2019 年 3 月	2023 年 4 月
病例 2	46,XY	阴性	阴性	2019 年 10 月	2022 年 5 月
病例 3	46,XY	阴性	阴性	2019 年 1 月	2020 年 9 月
病例 4	46,XX	阴性	阴性	2017 年 2 月	2019 年 5 月
病例 5	46,XX	阴性	阴性	2018 年 8 月	2021 年 6 月
病例 6	46,XY	阴性	阴性	2019 年 1 月	2021 年 8 月
病例 7	46,XX	阴性	阴性	2019 年 5 月	2022 年 1 月
CCUS					
病例 1	46,XY	阴性	U2AF1、TET2、TET2 SNP 阳性	2018 年 8 月	2020 年 3 月
病例 2	46,XX	阴性	U2AF1、CSF3R 阳性	2019 年 5 月	2022 年 1 月
病例 3	46,XX	阴性	PIGA 阳性	2019 年 5 月	2021 年 9 月
病例 4	46,XY	阴性	ETV6、TET2 阳性	2019 年 3 月	2021 年 7 月
病例 5	46,XY,del(20)(q11) <sup>[11]</sup> /46,XY <sup>[2]</sup>	20q-	TET2 阳性	2019 年 3 月	2021 年 6 月
病例 6	46,XX	阴性	TET2 阳性	2019 年 2 月	2021 年 11 月
病例 7	46,XY	阴性	ASXL1、TET2、SRSF2 阳性	2018 年 9 月	2019 年 8 月

**2.4 MDS FISH 及基因突变检测** (1)MDS FISH 检测均为阴性;(2)基因突变检测:7 例 ICUS 患者基因检测为阴性,1 例 13 个月后检测 SRSF2 阳性;7 例 CCUS 患者基因检测有 5 例出现 TET2 阳性,2 例 U2AF1 阳性,1 例 TET2 SNP 阳性,1 例 CSF3R 阳性,1 例 PIGA 阳性,1 例 ETV6 阳性,1 例 ASXL1 阳性,1 例 SRSF2 阳性(表 1)。

**2.5 治疗及随访** (1)ICUS 患者中病例 1、4、6 及 CCUS 患者中病例 5 长期予升细胞及促进造血药物口服,定期门诊辅助监测血常规指标。(2)ICUS 患者

中病例 5 在 13 个月后检测 SRSF2 阳性,进展为 CCUS。(3)CCUS 患者中病例 1 在 18 个月后进展为急性髓系白血病-M5(AML-M5),病例 2 在 4 个月后进展为 MDS 伴原始细胞增多亚型-1(MDS-EB-1),病例 7 在 7 个月后进展为 MDS-EB-1,均住院予化疗控制病情;其他病例因贫血严重或血小板低下,间断住院予输血等支持治疗。

### 3 讨 论

在临床工作中,往往会有部分血细胞减少的患者,其诊断未达到 MDS 且不符合再生障碍性贫血的

诊断标准,此外,已排除其他可导致血细胞减少的相关疾病,诊断为 ICUS 或 CCUS。ICUS<sup>[2]</sup>被定义为不符合 MDS 诊断标准的外周血细胞减少症,ICUS 的特点是存在 1 个或多个细胞系任何程度的持续性细胞减少,不能用任何其他(血液或非血液)病因解释<sup>[4]</sup>。CCUS 是世界卫生组织定义的具有 MDS 相关基因突变的血细胞减少症,CCUS 和 MDS 之间的划分可能是困难的。例如,CCUS 患者可能会出现轻微的不典型增生(10%)或罕见的(与 MDS 无关)分子细胞学异常。这种特异性描述的临床意义可能最终没有什么治疗意义,因为 CCUS 和低风险 MDS 在初始阶段都需要观察等待<sup>[5]</sup>。

一项针对 78 例 CCUS,61 例 ICUS 和 99 例低危 MDS 患者的前瞻性、回顾性研究发现,CCUS 患者的总生存期低于 ICUS,高于低危组 MDS 患者。CCUS 患者表现出与低危 MDS 相似的临床和遗传学特征,其中低血红蛋白,DDX41、ETV6 和 RUNX1 突变与较差的总生存期相关。具有高危特征的 CCUS 患者的总生存期与低危 MDS 患者相似或更差<sup>[6]</sup>。另一项随访研究发现,在 4 835 例 ICUS 患者中,有 82 例进展为 AML 或 MDS。对其中 69 例保留了 ICUS 阶段的外周血细胞进行髓系恶性肿瘤中常见突变基因检测,91%(63/69)的病例检测基因突变或染色体异常,存在 MDS 相关基因突变。TET2、SRSF2、ASXL1 基因突变患者比例分别为 39%、26% 和 20%。64% 的患者有 2 个及以上基因突变。IDH2、TP53 突变阳性与疾病快速进展相关<sup>[7]</sup>。此外,相关研究表明,TET2、DNMT3A、ASXL1 等基因突变可能启动癌前克隆扩增的病变,从而导致造血细胞转化和恶性克隆的增殖<sup>[8]</sup>。

在一项涉及 154 例 ICUS/CCUS 患者的前瞻性研究中,36% 的患者携带 1 种或多种基因突变。CCUS 患者发生髓系肿瘤的概率较没有克隆性疾病的患者高 14 倍。具有多个基因突变包括 U2AF1、ZRSR2、SRSF2、JAK2 或 RUNX1 等的 CCUS 患者,80%~90% 5 年内可进展为 MDS。存在 TET2、DNMT3A 或 ASXL1 单突变的 CCUS 患者,约 50% 5 年内可进展为 MDS<sup>[9]</sup>。JAJOSKY 等<sup>[10]</sup> 研究也发现具有 TET2/DNMT3A/ASXL1 等基因突变的 CCUS 患者可能是 MDS 更直接的前兆,需要更密切的临床随访。尽管 CCUS 大多倾向进展为 MDS,但有部分 CCUS 可保持疾病稳定,部分 CCUS 不经过 MDS 阶段而直接进展为 AML<sup>[11]</sup>。此外,FISH 阴性可支持 ICUS 诊断,如果病程中定期检测 FISH,一旦出现阳性异常核型,可能提示已转入 MDS 期<sup>[12]</sup>。

STEENSMA 等<sup>[13]</sup> 建议 ICUS 患者每 6~12 个月,CCUS 患者每 3~6 个月需监测血细胞计数,如果血细胞计数有相应改变,需及时完善骨髓相关检查。对于 CCUS 患者的随访没有明确的建议。随访需要进一步取决于血细胞减少的程度、基因突变的数量和

类型。除非有高危突变或严重的细胞减少可能需要每月随访,否则患者可每 3 个月进行评估<sup>[14]</sup>。针对被诊断为高危 CCUS 的患者,虽然根据外周血细胞计数高度怀疑 MDS,但没有发育不良或 MDS 相关的细胞遗传学异常。因具有高风险转化为 MDS 的可能,故需进行每月的血常规监测。如果血常规计数恶化或出现骨髓衰竭症状,将再次进行骨髓检查<sup>[15]</sup>。

本研究中,7 例 ICUS 患者基因检测为阴性,1 例 13 个月后检测 SRSF2 阳性,该基因在髓系恶性血液病患者中提示预后不良,故诊断该类患者需密切监测,必要时需定期复查骨髓。此外,因 ICUS 患者有进展为 CCUS 的可能,提示需定期复查基因突变检测,评估病情。CCUS 患者中病例 1 在 18 个月后进展为 AML-M5,病例 2 在 4 个月后进展为 MDS-EB-1,病例 7 在 7 个月后进展为 MDS-EB-1。3 例患者中检测出髓系相关突变基因,如 U2AF1、ASXL1、SRSF2 等均提示预后较差,故临床工作中针对检测出提示预后不佳基因突变的患者需密切随访,建议至少每 3 个月复查 1 次骨髓形态,尽早干预治疗。

综上所述,由于 ICUS/CCUS 患者存在向髓系恶性肿瘤转化的可能,在病程中需动态密切关注 ICUS/CCUS 患者克隆性造血的进展过程,定期监测血细胞计数、基因突变,甚至骨髓相关检测,将为 ICUS/CCUS 患者的及时诊治与干预带来希望。

## 参考文献

- [1] VALENT P, HORNY H P, BENNETT J M, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6): 727-736.
- [2] VALENT P, BAIN B J, BENNETT J M, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(1): 1-5.
- [3] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1): 9-16.
- [4] VALENT P, ORAZI A, STEENSMA D P, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73483-73500.
- [5] DEZERN A E, MALCOVATI L, EBERT B L, CHIP, CCUS, and other acronyms: Definition, implications, and impact on practice [J]. *Am Soc*

Clin Oncol Educ Book, 2019, 39:400-410.

- [6] CHOI E J, CHO Y U, HUR E H, et al. Clinical implications and genetic features of clonal cytopenia of undetermined significance compared to lower-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(4):703-712.
- [7] CARGO C A, ROWBOTHAM N, EVANS P A, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression [J]. *Blood*, 2015, 126(21):2362-2365.
- [8] MALCOVATI L, CAZZOLA M. The shadowlands of MDS: Idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:299-307.
- [9] MALCOVATI L, GALLÌ A, TRAVAGLINO E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia [J]. *Blood*, 2017, 129(25):3371-3378.
- [10] JAJOSKY A N, SADRI N, MEYERSON H J, et al. Clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) with dysplasia is enriched for MDS-type molecular findings compared to CCUS without dysplasia [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(4):500-507.
- [11] KWOK B, HALL J M, WITTE J S, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance [J]. *Blood*, 2015, 126(21):2355-2361.
- [12] WIMAZAL F, FONATSCH C, THALHAMMER R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: The diagnostic interface [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(11):1461-1468.
- [13] STEENSMA D P. The clinical challenge of idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS) [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(6):536-542.
- [14] JAIN M, TRIPATHI A. ICUS/CCUS/CHIP: Basics & beyond [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(10):915-920.
- [15] OSMAN A E W G. When are idiopathic and clonal cytopenias of unknown significance (ICUS or CCUS)? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021(1):399-404.

(收稿日期:2023-07-29 修回日期:2023-12-20)

(上接第 943 页)

- [10] HELMAN G, PACHECO-COLÓN I, GROPMAN A L. the urea cycle disorders [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34(3):341-349.
- [11] BATSHAW M L, TUCHMAN M, SUMMAR M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1/2):127-130.
- [12] SUMMAR M L, MEW N A. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia; Urea cycle defects and related disorders [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2):231-246.
- [13] ZANATTA A, VIEGAS C M, TONIN A M, et al. Disturbance of redox homeostasis by ornithine and homocitrulline in rat cerebellum: A possible mechanism of cerebellar dysfunction in HHH syndrome [J]. *Life Sci*, 2013, 93(4):161-168.
- [14] PALMIERI F. Mitochondrial transporters of the SLC25 family and associated diseases: A review [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(4):565-575.
- [15] PALMIERI F, SCARCIA P, MONNÉ M. Diseases caused by mutations in mitochondrial carrier genes SLC25: A review [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):655.
- [16] KIM S Z, SONG W J, NYHAN W L, et al. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(13/14):1151-1155.
- [17] OLIVIERI G, PRO S, DIODATO D, et al. Corticospinal tract damage in HHH syndrome: A metabolic cause of hereditary spastic paraplegia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):208.
- [18] KIDO J, MATSUMOTO S, HÄBERLE J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(6):1311-1322.

(收稿日期:2023-04-22 修回日期:2023-11-21)