doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2509155

论著·临床研究

*PKLR*基因变异致丙酮酸激酶缺乏症6例临床分析

王雯　赵艳霞　王玲珍　姜凡　杨静　孙立荣　徐慧娟

（青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科，山东青岛　266000）

［摘要］**目的**　探讨*PKLR*基因变异导致丙酮酸激酶缺乏症（pyruvate kinase deficiency, PKD）的临床特点、相关治疗及预后。**方法**　回顾性分析2014年8月—2025年8月就诊于青岛大学附属医院6例PKD患者的临床资料。**结果**　6例患者中，5例儿童患者均为婴儿期起病，1例成人患者为学龄期起病，均表现为皮肤黄染、贫血，通过基因检测确诊为PKD。2例因频繁输血行脾切除术治疗；3例为轻症，无需定期输血，未行脾切除术；1例死亡。**结论**　PKD存在慢性溶血表现，临床表现轻重不一，基因检测被推荐用于诊断。目前尚缺乏有效的治愈手段，仍以对症支持治疗为主，脾切除术有助于减轻患者的输血依赖及提高生活质量。

［中国当代儿科杂志，2026，28（5）：593-597］

［关键词］丙酮酸激酶缺乏症；临床特征；*PKLR*基因变异；脾切除术

Clinical analysis of six patients with pyruvate kinase deficiency caused by *PKLR* variants

WANG Wen, ZHAO Yan-Xia, WANG Ling-Zhen, JIANG Fan, YANG Jing, SUN Li-Rong, XU Hui-Juan. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China (Xu H-J, Email: xuhj0302@126.com)

Abstract: Objective　To investigate the clinical features, treatment, and prognosis of pyruvate kinase deficiency (PKD) caused by *PKLR* gene variants. **Methods**　Clinical data of six patients with PKD who received care at the Affiliated Hospital of Qingdao University from August 2014 to August 2025 were retrospectively analyzed. **Results**　Of the six patients, five were children with onset in infancy, and one was an adult whose disease onset occurred at school age. All presented with jaundice and anemia, and PKD was confirmed by genetic testing. Two patients underwent splenectomy due to frequent transfusion. Three patients were mild, required no regular transfusion, and did not undergo splenectomy. One patient died. **Conclusions**　PKD manifests chronic hemolysis with variable clinical severity. Genetic testing is recommended for diagnosis. Curative therapy remains lacking; management is mainly supportive. Splenectomy may reduce transfusion dependence and improve quality of life.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(5): 593-597]

Key words: Pyruvate kinase deficiency; Clinical feature; *PKLR* gene variant; Splenectomy

丙酮酸激酶缺乏症（pyruvate kinase deficiency, PKD）是一种常染色体隐性遗传性红细胞酶异常疾病，可造成慢性溶血，是第二常见的红细胞酶疾病，也是最常见的红细胞酶缺乏导致慢性非球形细胞溶血性贫血的原因[1]。该病为罕见病，因临床诊断难度大，其真实患病率目前尚未明确。PKD是由*PKLR*基因致病变异所致，这些变异会影响红细胞和肝脏中的丙酮酸激酶（pyruvate kinase, PK）功能，而PKD的溶血机制可能与PK缺乏导致三磷酸腺苷合成减少有关[2-3]。三磷酸腺苷缺乏使细胞膜难以维持脂质不对称性和变形能力，即膜稳定性下降，从而导致红细胞易在脾脏等单核-吞噬系统中被识别并破坏。PKD的治疗目前仍以支持治疗为主，如定期输血以维持血红蛋白浓度等，脾

［收稿日期］2025-09-28；［接受日期］2026-03-19

［作者简介］王雯，女，硕士研究生。

［通信作者］徐慧娟，女，副主任医师。Email：xuhj0302@126.com。

切除术目前已被证实是消除或减少输血依赖的有效疗法[1]。由于PKD为罕见疾病，目前关于中国人群PKD的大规模队列研究较少，多为个案报道。本研究回顾性分析6例确诊患者的临床资料、基因变异类型及治疗反应，总结PKD的临床特征，为临床诊疗提供病例参考，提高临床医生对该病的识别能力，减少漏诊与误诊。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2014年8月—2025年8月期间就诊于青岛大学附属医院的6例PKD患者。本研究获得青岛大学附属医院医学伦理委员会批准（伦审批件号：QYFYWZLL29749）。

1.2 资料收集

收集患者的病历资料，包括血红蛋白、网织红细胞百分率、铁蛋白、谷丙转氨酶、直接胆红素、间接胆红素等实验室指标，以及基因检测结果。通过门诊复诊及电话联系进行随访。

1.3 基因检测

采用二代测序技术对患者进行全外显子组测序，并通过一代测序对检出的变异位点进行验证。通过检索ClinVar、HGMD等数据库对基因致病性进行分析，根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）遗传变异分类标准[4]对变异进行致病性判定。

2 结果

2.1 临床特点

6例患者中，男1例，女5例，分别来自6个无血缘关系的家系。5例儿童患者均于出生后不久出现皮肤黄染，伴血红蛋白浓度低于正常参考值；1例成人患者起病于10岁。其中，例1、例2脾切除术前需定期输血以维持血红蛋白浓度，输血频率为自出生起约每月1次。6例患者均表现为皮肤黏膜黄染，肝、脾存在不同程度的肿大。见表1。

表1 6例患者的基本特征

编号	性别	起病年龄	入组年龄(岁)	肝脾肿大程度*	脾切除术	输血依赖	存活	家族史	血红蛋白#(g/L)	网织红细胞百分率(%)	铁蛋白(ng/mL)	谷丙转氨酶(U/L)	直接胆红素(μmol/L)	间接胆红素(μmol/L)	基因型
1	男	生后	10	中度	是	是	是	无	28~121	1.2~51.5	309~2 819	11~208	8.8~125.8	16.1~128.5	M/M
2	女	生后	4	中度	是	是	是	无	42~130	2.8~22.9	1 624~6 065	54~457	11.3~31.7	25.0~219.6	M/NM
3	女	生后	4	轻度	否	否	是	无	64~80	9.7	349	12	11.4~19.5	86.7~141.3	M/M
4	女	生后	4	轻度	否	否	是	无	77~91	4.2~5.7	570~956	41	15.1	50.3	M/M
5	女	生后	–	–	–	–	否	无	57	8.0	–	–	–	–	M/M
6	女	10岁	42	中度	否	否	是	无	51~92	2.0~10.5	919	6~36	13.2~25.7	67.5~164.7	M/NM

注：*肝肿大分度以右侧锁骨中线和前正中线为参考，测量肝下缘在肋缘下的垂直距离：轻度为<3 cm，中度为3 cm至脐水平线之间，重度为超过脐水平线或前正中线。脾肿大分度以左侧锁骨中线和前正中线为参考，测量脾下缘在肋缘下的垂直距离：轻度为<3 cm，中度为3 cm至脐水平线之间，重度为超过脐水平线或前正中线。参考范围：血红蛋白112~149 g/L，网织红细胞百分率0.5%~1.5%，铁蛋白13~117.7 ng/mL，谷丙转氨酶7~30 U/L，直接胆红素0~8.0 μmol/L，间接胆红素0~13.0 μmol/L。#血红蛋白值包括患者在输血和未输血状态下测得。[M]错义变异；[NM]非错义变异。–示入组前已死亡，无相关数据。

2.2 实验室检查

6例患者均存在不同程度的血红蛋白浓度下降、网织红细胞百分率升高、铁蛋白浓度升高，部分还出现谷丙转氨酶、胆红素等肝功能指标上升（表1）。其中，例1、例2血红蛋白浓度输血前基本维持在50~60 g/L，输血后可维持在100~110 g/L。同时，例1、例2铁蛋白浓度与其他患者相比明显升高，即存在铁过载（血清铁蛋白浓度≥1 000 ng/mL，或患者在过去12个月内接受过铁螯合治疗）。例2、例3、例6腹部超声提示存在胆囊结石。例6病程中出现过间接抗人球蛋白试验阳性，后复测为阴性。

2.3 遗传学分析

例1患儿*PKLR*基因存在c.1151C>T和c.941T>C复合杂合错义变异，均来自父母（图1），均为致病性变异。例2为c.743_772delGCCGGAAGG-GCGTGAACTTGCCAGGGGCCCinsTC移码变异和c.941T>C错义变异，均来自父母，前者为致病性

变异，后者为可能致病性变异。例3为c.1178A>G和c.86T>C复合杂合错义变异，均来自父母，前者为致病性变异，后者临床意义未明。例4为c.1075C>T和c.1607G>A复合杂合错义变异，均来自父母，前者为致病性变异，后者临床意义未明。例5为c.1403C>T和c.5C>T复合杂合错义变异，均来自父母，前者为致病性变异，后者临床意义未明。例6为c.1026C>G错义变异和c.1675C>T无义变异，均来自父母，均为致病性变异。

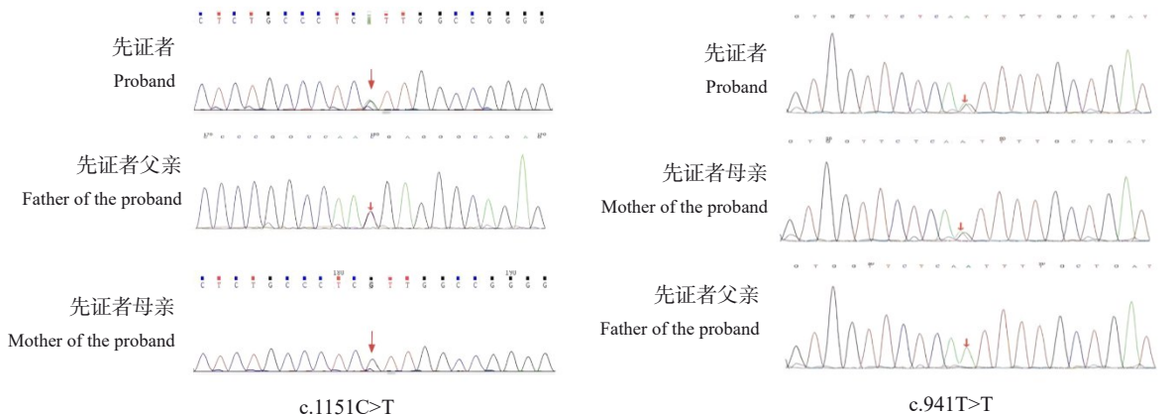

图1　例1患儿及父母基因Sanger测序　患儿（先证者）c.1151C>T变异来自父亲，c.941T>C变异来自母亲，箭头所示为变异位点。

2.4　治疗情况

例1于3岁时行全脾切除术，术后仍间断入院输血4次，但输血间隔延长至4~7个月；末次住院时（脾切除术后3年）患儿出现脓毒血症、肝功能异常、EB病毒感染等情况，经治疗好转后出院；随访至术后7年，患儿血红蛋白浓度仍有波动，上呼吸道感染时血红蛋白可降至60~70 g/L，好转后可自行回升至80~90 g/L。例2于4岁4个月时行全脾切除术，上呼吸道感染时血红蛋白可降至70 g/L左右，好转后可自行回升至80~100 g/L；患儿仍间断入院接受输血治疗，输血间隔延长至3~5个月。脾切除术后例1、例2患儿的铁蛋白浓度较术前下降但未恢复至正常，术后规律行铁螯合治疗。例3、例4、例6症状较轻，无需定期输血治疗，未行脾切除术，血红蛋白分别可维持在70 g/L、95 g/L、90 g/L左右。例5患儿家属放弃输血治疗，患儿于1岁时死亡。本研究中有3例患者合并胆结石，其中2例规律口服药物治疗，未行胆囊切除术。

3　讨论

PKD是临床常见的遗传性溶血性红细胞酶病，呈全球分布特征，其中北欧人群发病率较高[5]，我国亦有病例报道。西方人群中临床确诊患病率为（3.2~8.5）/100万人，包含未诊断患者的实际患病率或达51/100万[6-8]，受疾病诊断复杂性影响，临床中仍存在误诊、漏诊现象，故真实患病率尚未明确。

PKD由染色体1q21上的*PKLR*基因变异所致，目前已发现的致病性变异类型超过300种[9-10]，主要包括错义变异、无义变异、碱基缺失及插入等，其中以错义变异最为常见[11]，亚洲以c.1468C>T为主，c.1529G>A多见于美国及欧洲中部地区，c.1456C>T则多见于欧洲南部[1, 12]。一项基因型-表型关联研究显示，非错义/非错义变异患者行脾切除术后血红蛋白浓度更低，终生输血次数更多，铁过载发生率更高[13-14]。本研究5例患者均携带至少一种错义变异，但其贫血程度及临床表现存在明显个体差异，暂未明确本研究中相关变异类型与临床表型的具体关联。鉴于基因型-表型关系复杂，未来可进一步探索残留PK蛋白水平与临床表型的相关性[13]。

慢性溶血性贫血是PKD的典型临床特征，其症状严重程度具有高度异质性，轻者可表现为轻度贫血甚至完全代偿的状态，重者可进展为危及生命的重症贫血。部分患儿在新生儿期即可出现高胆红素血症等溶血表现，本研究中5例儿童患者均于出生后短期内出现皮肤黏膜黄染，与上述临床特征相符。PKD自然史研究（Natural History Study, NHS）数据显示，患者贫血程度可随年龄增长呈逐渐减轻趋势[15]。患者常合并多种与慢性溶

血相关的并发症，NHS纳入的254例患者中，铁过载、胆结石、骨折、再生障碍性危象、髓外造血的发生率分别为48%、45%、17%、14%、9%[15]。值得关注的是，铁过载可出现在长期输血患者中，也可见于无需定期输血者。本研究中例1和例2均存在铁过载，考虑与长期输血相关，二者行脾切除术后输血频率较术前显著降低，血清铁蛋白浓度虽有所下降，但未恢复至正常参考值，且患病至今未出现明确的器官损伤，目前口服地拉罗司行铁螯合治疗，并定期监测相关指标。胆结石亦为常见并发症，脾切除术无法降低其发生风险。相关研究建议，脾切除术前应常规行腹部超声检查，若发现胆结石，可考虑同期行胆囊切除术[15]。本研究中例2、例3及例6合并胆结石，其中例2与例3未行胆囊切除，目前口服熊去氧胆酸治疗，例6治疗不详。6例患者均未出现其他并发症。成人患者病情多趋于稳定，但在感染、应激或妊娠等情况下，贫血可能加重[1]。

PKD的诊断金标准为采用无干扰的红细胞检测PK活性及酶动力学，由于输血患者的检测结果易受供体细胞污染等因素的干扰，检测结果可能呈假阴性[1]（如例2两次检测PK活性均正常）。因此，*PKLR*基因检测已逐渐成为PKD的确诊手段。本研究6例患者均经基因检测明确诊断。

PKD目前仍以支持治疗为主。相关指南建议，对于5岁以下伴症状性贫血或生长发育受限的PKD患儿，应给予规律红细胞输注治疗[16]。NHS数据显示，254例患者中59%接受了脾切除术，其中90%的患者术后输血负担减轻，血红蛋白浓度平均升高16 g/L[15]。本研究中例1、例2行脾切除术后输血间隔亦较术前明显延长，与该研究结果[15]一致。指南建议脾切除术应在5岁后进行，但NHS数据显示41%的患者于3岁时已接受手术[15]，提示手术的最佳时机尚存争议。此外，脾切除术还存在手术并发症、脓毒血症及静脉血栓栓塞风险增加等问题。一项观察性纵向登记研究表明，血栓栓塞性事件（8/10）和败血症事件（4/11）均发生于脾切除术之后[17]。

随着医学的发展与进步，PK激活剂、造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）以及基因治疗等新型治疗手段相继问世。米他匹伐作为一种小分子PK激活剂，其疗效已在全球范围的Ⅱ期临床试验中得到初步验证，该研究纳入52例成人PKD患者，50%的受试者用药后血红蛋白升高10 g/L[18]；后续Ⅲ期临床试验进一步证实，米他匹伐治疗组40%（16/40）的患者血红蛋白浓度较基线升高≥15 g/L[19]。但目前缺少该药在儿童PKD患者中的安全性及有效性研究，需更多临床数据支持。动物实验已证实HSCT能够有效纠正PKD相关的溶血性贫血[20]，但目前文献报道的HSCT成功病例较少，全球累计移植病例数量尚不明确。一项覆盖1996—2015年的国际研究数据显示，在16例接受HSCT治疗的PKD患者中，38%发生4级移植物抗宿主病，31%死于移植相关并发症[21]。国内报道已有2例患儿经氟达拉滨/白消安/环磷酰胺/抗淋巴细胞球蛋白改良预处理方案移植成功[22]，目前血红蛋白浓度维持稳定，提示HSCT或可成为重度输血依赖性PKD患者的治愈手段。在基因治疗领域，相关研究显示其在PKD小鼠模型中可有效改善疾病表型。一项正在开展的全球范围的Ⅰ/Ⅱ期临床试验[23-24]，旨在评估慢病毒介导的基因治疗在重症PKD成人和儿童患者中的可行性和安全性，初步结果显示，4例患者中有3例在长达3年的随访期内血红蛋白浓度维持正常，提示基因治疗作为PKD的新兴治疗策略，具有广阔的发展前景。

本研究也存在一定局限性，研究样本量偏小，且为回顾性研究，这在一定程度上限制了研究结果的外推性与普适性，并可能存在潜在偏倚。数据来源于既往病历记录，部分病例存在信息缺失或不完整的情况。

综上所述，PKD以慢性溶血性贫血为主要临床特征，目前治疗仍以输血、脾切除术等支持治疗为主。米他匹伐、HSCT、基因治疗等新兴治疗手段的研究与应用取得了一定进展，为PKD的治疗提供了新方向，但其临床特点及相关治疗手段的最佳应用时机仍需大样本、长期随访的临床研究进一步探索与验证。

志谢：感谢在本次科研及论文写作过程中导师及科室同事的指导和大力支持。

作者贡献声明：王雯负责采集数据、分析数据及文章撰写；赵艳霞、王玲珍、杨静负责研究指导；姜凡负责采集数据、分析数据；孙立荣负责研究指导；徐慧娟负责研究指导、论文审阅。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report[J]. Am J Hematol, 2015, 90 (9): 825-830. PMID: 26087744. PMCID: PMC5053227. DOI: 10.1002/ajh.24088.

[2] Nathan DG, Oski FA, Miller DR, et al. Life-span and organ sequestration of the red cells in pyruvate kinase deficiency[J]. N Engl J Med, 1968, 278(2): 73-81. PMID: 5634483. DOI: 10.1056/NEJM196801112780203.

[3] Mentzer WC, Baehner RL, Schmidt-Schönbein H, et al. Selective reticulocyte destruction in erythrocyte pyruvate kinase deficiency[J]. J Clin Invest, 1971, 50(3): 688-699. PMID: 5101786. PMCID: PMC291977. DOI: 10.1172/JCI106539.

[4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[5] Miwa S, Kanno H, Fujii H. Concise review: pyruvate kinase deficiency: historical perspective and recent progress of molecular genetics[J]. Am J Hematol, 1993, 42(1): 31-35. PMID: 8416294. DOI: 10.1002/ajh.2830420108.

[6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 丙酮酸激酶缺乏症诊断与治疗专家共识（2024 版）[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(45): 4118-4124. PMID: 39622742. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240430-01012.

[7] Beutler E, Gelbart T. Estimating the prevalence of pyruvate kinase deficiency from the gene frequency in the general white population[J]. Blood, 2000, 95(11): 3585-3588. PMID: 10828047.

[8] Secrest MH, Storm M, Carrington C, et al. Prevalence of pyruvate kinase deficiency: a systematic literature review[J]. Eur J Haematol, 2020, 105(2): 173-184. PMID: 32279356. PMCID: PMC7496626. DOI: 10.1111/ejh.13424.

[9] Bianchi P, Fermo E, Glader B, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency[J]. Am J Hematol, 2018, 94(1): 149-161. PMID: 30358897. PMCID: PMC7344868. DOI: 10.1002/ajh.25325.

[10] Canu G, De Bonis M, Minucci A, et al. Red blood cell PK deficiency: an update of *PK-LR* gene mutation database[J]. Blood Cells Mol Dis, 2016, 57: 100-109. PMID: 26832193. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.12.009.

[11] Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults[J]. Blood, 2020, 136(11): 1241-1249. PMID: 32702739. DOI: 10.1182/blood.2019000945.

[12] Warang P, Kedar P, Ghosh K, et al. Molecular and clinical heterogeneity in pyruvate kinase deficiency in India[J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 51(3): 133-137. PMID: 23770304. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.05.006.

[13] Bianchi P, Fermo E, Lezon-Geyda K, et al. Genotype-phenotype correlation and molecular heterogeneity in pyruvate kinase deficiency[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 472-482. PMID: 32043619. PMCID: PMC8127999. DOI: 10.1002/ajh.25753.

[14] Zanella A, Fermo E, Bianchi P, et al. Pyruvate kinase deficiency: the genotype-phenotype association[J]. Blood Rev, 2007, 21(4): 217-231. PMID: 17360088. DOI: 10.1016/j.blre.2007.01.001.

[15] Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study[J]. Blood, 2018, 131(20): 2183-2192. PMID: 29549173. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810796.

[16] Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines[J]. Lancet Haematol, 2024, 11(3): e228-e239. PMID: 38330977. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00377-0.

[17] Glenthøj A, Grace RF, Lander C, et al. Comorbidities and complications in adult and paediatric patients with pyruvate kinase deficiency: analysis from the Peak Registry[J]. Br J Haematol, 2024, 205(2): 613-623. PMID: 39118415. DOI: 10.1111/bjh.19601.

[18] Grace RF, Rose C, Layton DM, et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency[J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): 933-944. PMID: 31483964. DOI: 10.1056/NEJMoa1902678.

[19] Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency[J]. N Engl J Med, 2022, 386(15): 1432-1442. PMID: 35417638. DOI: 10.1056/NEJMoa2116634.

[20] Morimoto M, Kanno H, Asai H, et al. Pyruvate kinase deficiency of mice associated with nonspherocytic hemolytic anemia and cure of the anemia by marrow transplantation without host irradiation[J]. Blood, 1995, 86(11): 4323-4330. PMID: 7492793.

[21] van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, et al. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency[J]. Haematologica, 2018, 103(2): e82-e86. PMID: 29242305. PMCID: PMC5792292. DOI: 10.3324/haematol.2017.177857.

[22] Pang Y, Qi X, Qin J, et al. Case report: modified transplantation for pediatric patients with pyruvate kinase deficiency[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1493398. PMID: 39635530. PMCID: PMC11614771. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1493398.

[23] Shah AJ, López Lorenzo JL, Navarro S, et al. Lentiviral mediated gene therapy for pyruvate kinase deficiency: interim results of a global phase 1 study for adult and pediatric patients [J]. Blood, 2021, 138, Supplement 1: 563. DOI: 10.1182/blood-2021-148161.

[24] Shah AJ, López Lorenzo JL, Grace RF, et al. RP-L301, a lentiviral-mediated gene therapy for pyruvate kinase deficiency (PKD): a phase 2 clinical trial design[J]. Blood, 2024, 144, Supplement 1: 3583.1. DOI: 10.1182/blood-2024-201734.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）