

蔡威威,甘嘉颖,余靖斌,等. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血实验模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(6): 905-913.

CAI W W, GAN J Y, YU J B, LI H L, et al. Research progress on experimental models of Diamond-Blackfan anemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(6): 905-913.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.06.012

先天性纯红细胞再生障碍性贫血 实验模型研究进展

蔡威威,甘嘉颖,余靖斌,李慧伶,吴佳卉,王雪,熊东花,王学耕,梁芳*

(华南师范大学生命科学学院,广州 510613)

【摘要】 先天性纯红细胞再生障碍性贫血(Diamond-Blackfan anemia, DBA)是一种罕见的遗传性疾病,其特征为骨髓衰竭、先天性畸形和严重的红细胞发育异常。鉴于 DBA 的发病率较低,患者群体有限,且缺乏足够的研究模型,对于基因突变如何导致 DBA 的具体病理机制仍存在许多未知,临床上针对 DBA 的治疗手段也相当有限。本文综述了在 DBA 研究中所开发的斑马鱼模型、小鼠模型和人类细胞模型进而阐明 DBA 的病理机制,并对进入临床试验的药物进行了追踪,为深入探究 DBA 的发病机制和药物开发提供了重要参考。

【关键词】 先天性纯红细胞再生障碍性贫血;细胞模型;斑马鱼模型;小鼠模型;药物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 06-0905-09

Research progress on experimental models of Diamond-Blackfan anemia

CAI Weiwei, GAN Jiaying, YU Jingbin, LI Huiling, WU Jiahui, WANG Xue, XIONG Donghua,
WANG Xuegeng, LIANG Fang*

(School of Life Science, South China Normal University, Guangzhou 510613, China)

Corresponding author: LIANG Fang. E-mail: rachel81@m.scnu.edu.cn

【Abstract】 Diamond-Blackfan anemia (DBA), also known as congenital pure red cell aplasia, is a rare genetic disorder characterized by bone marrow failure, congenital anomalies, and severe red blood cell abnormalities. The rarity of the condition, and consequently limited patient pool and scarcity of research models, means that the pathogenic mechanisms associated with genetic mutations in DBA remain uncertain, and the clinical treatment options are limited. This review synthesizes the findings from zebrafish, mouse, and human cellular models of DBA mutations. We clarify the pathogenic mechanisms and monitor the progression of drugs into clinical trials, thereby aiding further in-depth explorations into the etiology and therapeutic advancements for DBA.

【Keywords】 Diamond-Blackfan anemia; cell model; zebrafish model; mouse model; drug

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(32300692),中国博士后科学基金项目(2023M741235),华南师范大学课外科研金种子培育项目(24SKKB01)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32300692), China Postdoctoral Science Foundation (2023M741235), Extracurricular Research Golden Seed Cultivation Project of South China Normal University (24SKKB01).

【作者简介】 蔡威威,男,在读本科生,研究方向:生物科学。Email:20221331029@m.scnu.edu.cn

【通信作者】 梁芳,女,博士,副研究员,硕士生导师,研究方向:疾病模型。Email:rachel81@m.scnu.edu.cn

先天性纯红细胞再生障碍性贫血 (Diamond-Blackfan anemia, DBA) 是一种罕见的先天性纯红细胞发育不全的疾病,以大细胞性贫血、骨髓衰竭为主要患病特征,并伴有生长迟缓、先天性畸形、罹患癌症的风险增高等临床症状^[1-3]。目前已知 *RPS19*、*RPL5*、*RPL11* 等 24 个核糖体蛋白 (ribosomal protein, RP) 基因以及 *GATA-1*、*EPO*、*P53* 等 6 个非核糖体基因的突变会导致 DBA 的发生^[2]。目前治疗策略主要包括以糖皮质激素为主的药物治疗、输血和造血干细胞移植。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 长期使用时会出现耐药性以及一系列不良反应,包括骨质疏松症、皮肤萎缩、糖尿病等^[4],而长期输血会导致患者体内铁负荷过多,继发血色病^[5],唯一的永久性治疗方法是造血干细胞移植,因此基因治疗具有很大的开发潜力^[6]。

实验模型对于了解疾病的发生机制十分重要,并且还能治疗效果和安全性评估提供帮助。本文将探讨细胞、斑马鱼、小鼠的 DBA 模型的最新进展以及 DBA 治疗药物的最新研究,以期推动 DBA 治疗策略的发展。

1 DBA 细胞模型研究

1.1 RP 单倍体剂量不足的祖细胞 (hematopoietic stem and progenitor cells, HSPC)/红系祖细胞-1 (human umbilical cord blood-derived erythroid progenitor-1, HUDEP-1) 细胞

BHOOPALAN 等^[7]利用 CRISPR/Cas9 在 CD34⁺造血干细胞和 HSPC 中构建了 *RPS19* 单倍体剂量不足的 DBA 模型,该模型表现出红系细胞选择性缺陷,这是由红细胞在红系爆式形成单位 (burst forming unit-erythroid, BFU-E) 到红系集落形成单位 (colony forming unit-erythroid, CFU-E) 的过渡过程中部分发育阻滞造成的,*P53* 的异常激活被认为是红系发育受损的原因,并且在 DBA 患者中能观察到类似现象^[8]。类似的,PIANTANIDA 等^[9]利用 RNA 干扰沉默人脐带血来源的 HUDEP-1 中 *RPS26* 的表达,以模拟 DBA 患者中观察到的 RP 单倍体功能不全,发现细胞凋亡增加,以及红系细胞分化受损。但 *RPS26* 的下调并没有改变 *P53* 的表达,说明在该模型中

P53 不是细胞凋亡增加的主要原因。除此之外,RP 单倍体不足可能通过羟腐胺赖氨酸作用影响红细胞分化。GONZALEZ-MENENDEZ 等^[10]发现 *RPL11* 单倍体不足的 DBA 患者的 CD34⁺祖细胞中,羟腐胺赖氨酸修饰水平和真核翻译起始因子 5A 水平比对照组低 6 倍多。

1.2 *RPS7* 杂合突变的 U2OS 骨肉瘤细胞系

KUBICKOVA 等^[11]利用 CRISPR/Cas9 介导的同源重组法在人 U2OS 骨肉瘤细胞系中建立了携带 DBA 新型杂合 *RPS7* 基因 (基因组坐标: hg38 chr2:g. 3, 580, 153 G > T p. V134F) 的细胞模型。*RPS7* p. V134F 导致核糖体功能障碍,因此 *RPS7*-mut 细胞系的整体蛋白合成与对照组相比显著减少。在失调的蛋白中,MDM2 水平显著下降,同时 *P21* 水平增加 68%,而 *P53* 水平保持不变,而 β -catenin 水平增加了 75%,表明 *RPS7*-mut 细胞系产生了一种新的核糖体应激补偿机制——典型 Wnt 通路。

1.3 氧化磷酸化通路被抑制的 HSPC

氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 通过线粒体电子传递链产生细胞所需的大部分能量。在许多 DBA 患者中,无论是否有 RP 突变,OXPHOS 通路都受到干扰。在已建立的 RP 基因突变的斑马鱼 DBA 模型中,OXPHOS 通路未受到干扰,提示 OXPHOS 并非 DBA RP 致病因子的下游途径,而是在 DBA 患者中存在的另一种致病途径^[12]。XIAO 等^[13]通过抑制 OXPHOS 建立的 DBA 细胞模型再现了 DBA 在红细胞祖细胞分化、核糖体生物起源和血红素生物合成方面的大多数缺陷,并证明 OXPHOS 激活剂 CoQ10 处理 DBA 细胞能起到拯救作用。被抑制的 OXPHOS 通路通过干扰红细胞分化过程中的能量转换而导致 DBA 患者的红细胞缺陷,通过抑制 RNA 运输途径破坏核糖体的生物发生,并且通过降低了核糖体的可用性,干扰血红素和核糖体之间的相互作用,导致血红素生物合成缺陷。

2 DBA 斑马鱼模型的研究

2.1 *rps19*

RPS19 突变是最先在 DBA 患者中发现的,ZHANG 等^[14]利用 TALEN 在斑马鱼中生成了 *rps19* 突变体。*rps19* 突变体在受精后 3 d (3 days

post fertilization, 3 dpf) 头部与眼睛发育不良, 出现水肿, 并在 5 dpf 后死亡。该突变导致红细胞的急剧减少一半以上, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)合成减少, 细胞周期阻滞和细胞凋亡增加, 淋巴 T 细胞几乎缺失、珠蛋白基因的 RNA 和蛋白质水平不同、以及 p53 上调了 3 倍以上, 但其他髓系细胞不受影响^[15-17]。*rps19* 突变体可以通过注射野生型 *RPS19* mRNAs、L-亮氨酸、肿瘤坏死因子- α 抑制剂益赛普可以挽救红系细胞等发育缺陷^[18]。

2.2 *rpl11*

rpl11 参与调节斑马鱼胚胎中的多种生物过程, 特别是造血铁代谢相关途径。ZHANG 等^[14]利用吗啉(morpholino)技术建立了 *rpl11* 缺陷的斑马鱼模型。敲低 *rpl11* 会导致大脑较小、尾部畸形和造血缺陷以及心包水肿。与 *rps19* 类似, *rpl11* 突变体淋巴 T 细胞缺失、造血干细胞减少、p53 通路激活、珠蛋白基因的 RNA 和蛋白质水平不同^[14], 继而导致 *rpl11* 突变体中红细胞的蛋白质生成减少, 表现出贫血。此外, 与细胞周期阻滞和与铁代谢的基因表达如 *alas2*、*cp*、*fth1a/b*、*htt*、*aco2*、*slc25a37*、*sfxn1*、*tfa* 和 *tfr1b* 发生改变^[19], 表明斑马鱼的 *rpl11* 缺陷影响铁代谢的多个方面, 继而影响细胞造血^[20]。

2.3 *rps29*

TAYLOR 等^[21]通过吗啉技术建立了 *rps29* 缺陷的斑马鱼模型。*rps29* 突变会导致在早期发育过程中造血干细胞减少和头部区域细胞凋亡增加, 继而导致晚期红细胞生成缺陷。同时也有代谢途径的异常调节, 从糖酵解转变为有氧呼吸, 包括生物合成减少、参与葡萄糖生成的基因上调、分解代谢增加。*rps29* 敲低模型由于腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)和黄嘌呤脱氢酶/氧化酶的上调, 其核苷酸代谢也受到影响^[17, 22]。*rps29* 突变导致的造血缺陷同样依赖于 p53 的激活^[21-22]。

2.4 *rpl18*

CHEN 等^[23]使用 CRISPR/Cas9 系统在斑马鱼中建立了 *rpl18*^{-/-}突变体, 形态学上, 纯合子突变体在 24 hpf 时出现头部发育不全, 在 30 hpf 和 2 dpf 之间, 小眼、小头和后脑脑室膨胀, 3 dpf 时, 心包逐渐增大并出现水肿, 体长下降, 躯干出现发育不良, 至 4 dpf 左右突变致死。*rpl18* 突变体

不能被 *rpl18* mRNA (p. L51 S) 拯救, 同时发现 p53 激活和 Jak2-Stat3 信号通路激活导致红细胞成熟阻滞^[23]。

2.5 其他突变

rpl17 突变体模拟了 DBA 患者的贫血和颅面畸形的病症, 这可能是由核糖体生成速率降低和核糖体生物合成缺陷引发的应激反应所导致的^[24]。*epoa* 缺陷突变体表现出类 DBA 的表型, 粒细胞、巨噬细胞、血小板和淋巴细胞发育未受影响, 且红细胞生成刺激剂能显著改善突变体的贫血症状^[25]。

3 DBA 小鼠模型的研究

3.1 *Rps19*、*Rpl11* 和 *Rpl15*

Rps19、*Rpl5*、*Rpl11* 的小鼠模型在一定程度上都模拟了 DBA 患者的造血功能异常。不同的是, *Rps19* 模型是通过 RNA 干扰实现基因调控而得到的, *Rpl5* 和 *Rpl11* 模型则是通过诱导基因突变得到的。*Rpl5* 突变小鼠呈现出红细胞成熟延迟贫血表型的动态变化, *Rpl11* 突变小鼠除贫血外还表现出易患淋巴瘤, 并且涉及 cMYC 水平异常升高^[26-28]。

3.2 其他 RP 基因

Rps6 条件性敲除小鼠模型发生肢体发育缺陷, 包括桡骨发育不全和手指形成缺陷。*Rps6* 缺失后, 控制肢体发育的相关基因翻译显著减少, 可以通过敲低 p53 或翻译抑制因子 4E-BP1 来挽救, 说明 P53 至少部分地通过转录激活 4E-BP1 来调控蛋白质合成^[29]。*Rps12*^{KO/+} 的小鼠处于静止状态的 HSPC 明显减少, HSPC 中全局翻译水平提高, MEK/ERK 和 AKT/mTOR 通路过度激活说明 RPS12 在造血干细胞功能中具有重要的调节作用^[30]。

3.3 非 RP 基因

Gata1s 缺失突变小鼠有细胞自主性的贫血症状, 巨核细胞和红细胞前体异常, 以及随着年龄增长会出现骨髓和脾缺陷, 并且这种贫血表型是细胞自主性的^[31]。*Flvcr1* 缺失导致血红素无法正常排出细胞外, 从而在细胞内积累并产生毒性。这种积累会引发炎症反应、细胞凋亡以及铁死亡。铁螯合剂可以通过降低细胞内铁水平, 减少血红素的合成, 进而缓解细胞毒性。值得注意

的是,残留的突变型 DBA 红细胞可能抑制经过校正的 HSPC 的红细胞生成。这一现象对于开发 HSPC 基因疗法和 DBA 的非清髓性移植策略具有重要意义^[32]。

4 临床治疗中的 DBA 研究

4.1 致病机制

研究表明,DBA 的发病机制与 p53 的激活有关。*RPS19* 单倍体功能不全可导致造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)中的 P53 依赖性缺陷,进而引发造血异常^[7]。其机制可能是 *RPS19* 缺失破坏核仁核糖体组装,使其他 RP 积累如 *RPL5* 和 *RPL11* 在核质中积累,通过抑制 MDM2 间接激活 P53。此外,RP 的缺陷也可能诱导 PIM1 和 AKT 抑制激酶,导致 MDM2 抑制,并诱导 *RPL26* 和核仁素,从而激活 P53^[33-35]。

DBA 的致病机制不仅涉及 p53 通路,还可能与 mTOR 通路相关,激活 mTOR 通路可缓解贫血^[36],此外,*rpl18* 或核仁蛋白 *nop56* 缺陷可导致 p53 和 Jak2-Stat3 通路异常激活。Stat3 激活抑制 Gata1,进而沉默红系细胞中 γ -珠蛋白基因,导致红系细胞减少^[23,37]。EPO 突变可激活 STAT5,但减少 JAK2 介导的下游靶标磷酸化,这种偏倚信号传导也与 DBA 发病相关^[38]。

GATA1 缺乏也可能是 DBA 的成因之一。*RPL11* 突变体中 HSP70 蛋白表达降低,导致 GATA1 在红系分化过程中易被天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶-3 (cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase-3) 裂解,从而阻断红系祖细胞增殖并诱导细胞凋亡,最终减少 BFU-E 和 CFU-E 祖细胞^[39]。*TSR2* 突变体中 *TSR2* 的抑制会选择性降低 GATA1 蛋白水平,损害红系谱系的分化,或导致造血过程中核糖体生成功能丧失^[40]。

最近还有研究表明,活化的 Nemo 样激酶可能通过抑制早期红细胞生成过程中所需的线粒体生物生成的关键上调,参与 DBA 的发病机制^[41]。在正常红细胞生成过程中,mTORC1 会促进线粒体转录因子 A 和抑制素 2 的翻译上调,增加线粒体的生物生成。但在 DBA 患者细胞中,活性 Nemo 样激酶通过磷酸化 mTORC1 的调节成分,抑制其活性,进而阻止了 mTORC1 介导的线

粒体转录因子 A 和抑制素 2 上调以及线粒体生物生成,最终导致异常红细胞生成。

4.2 临床药物

目前 DBA 的临床治疗主要依赖糖皮质激素,其通过增加红系祖细胞中的 IFN 信号,重置细胞周期进程并中和核仁应激,从而改善贫血症状。这表明 IFN 干扰素可能成为 DBA 的潜在替代治疗策略^[42]。由于 GC 长期使用导致的耐药性和副作用,开发更高效、低毒的替代药物成为 DBA 治疗的重要方向。目前有多种潜在药物处于研究或临床试验阶段,包括比托派汀(bitopertin)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、索他西普(sotatercept)、艾曲波帕(eltrombopag)、SMER28 和达那唑。

L-亮氨酸(L-leucine)是首个在 DBA 斑马鱼模型中被发现可改善贫血的分子,通过 mTOR 通路调节细胞蛋白合成^[43]。2007 年,POSPISILOVA 等^[36]首次报道其在 DBA 患者红细胞生成中的应用,6 个月治疗后患者 Hb 水平提升 55%。2020 年一项临床试验中,43 名依赖输血的 DBA 患者在每日服用 L-亮氨酸 9 个月后,4.7% 的患者 Hb > 9 g/dL 且不再依赖输血,11.6% 的患者 Hb < 9 g/dL 但网织红细胞计数增加,83.7% 的患者无明显反应。此外,36% 和 44% 的患者体重和线性生长速度分别增加^[44]。这表明 L-亮氨酸可改善贫血,并显著改善 DBA 患者的生长迟缓。

艾曲波帕是一种血小板生成素受体激动剂,兼具细胞内铁螯合活性,可限制血红素合成以改善红细胞缺陷^[32]。它在治疗中度再生障碍性贫血和单个 *RPS19* 突变的低增殖性非谱系 DBA 患者中表现出良好疗效,服药 6 个月后患者 Hb 可超过 10 g/dL^[32,45]。然而,在 2023 年一项针对难治性 DBA 的临床试验中,15 名患者中仅 1 名达到 Hb 持续改善和红细胞输注频率降低超 50% 的标准,且 41% 的患者因血小板增多症需调整剂量或停药^[46]。

索他西普(ACE-011)是一种重组融合蛋白,可抑制 TGF- β 超家族成员(如 GDF-11 和激活素 B)^[47]。EAR 等^[48]发现其小鼠同源物 RAP-011 在斑马鱼 DBA 模型(*rps19* 和 *rpl11* 敲低)中,通过阻断激活素/Lefty1 信号通路,可提高红细胞水平。但在 2023 年的临床试验中,13 名接受索他西普皮下注射的患者均未表现出疗效^[49]。

4.3 基因治疗

基因编辑 HSPC 用于造血干细胞移植可避免传统移植中供体稀缺、排斥反应及 DBA 突变携带者等风险,为 DBA 治疗提供潜在方案。基于慢病毒载体(lentivirus, LVs)或 CRISPR/Cas9 非整合慢病毒(non-integrating lentiviruses, NILVs)的基因转导是基因治疗的主要可能途径。LVs 能通过将病毒基因组整合到宿主基因组中确保目的基因的表达。GIMÉNEZ 等^[50]发现,经 PGK.CoRPS19 LV 慢病毒载体转导的 DBA 患者 CD34⁺细胞可恢复红细胞分化,并具有长期再生能力。VOIT 等^[51]提出一种通过慢病毒载体增加 GATA1 表达的策略,有望对多数 DBA 患者有效。NILVs 可使病毒基因组以片段形式在宿主细胞中长期存在。UCHIDA 等^[52]基于 NILVs 开发了用于纠正镰状细胞病突变的 Cas9 蛋白递送载体。尽管 NILVs 尚需进一步开发以用于 DBA 治疗,但 CRISPR/Cas9 在治疗 SCD 和 β-地中海贫血中的成功应用,展现了其纠正 DBA 突变的潜力^[53]。然而,基因治疗可能引发意外突变和激活致癌基因等风险不容忽视^[54]。此外,近期研究显示,CRISPR/Cas9 介导的同源定向修复技术可校正含 RPS19 杂合突变的诱导多能干细胞的体外分化和核型,为 DBA 的治疗和机制研究提供了新思路^[55]。

5 结论

DBA 模型是研究其致病机制的重要工具,不同模型各有优缺点。通过比较了不同的 DBA 模型(表 1),不难发现细胞模型有着培养快、微观研究精准等优势,从体内环境中独立出来,却无法模拟体内复杂的病理环境,例如 RPS7 杂合突变的 U2OS 骨肉瘤细胞模型由于排除了体内环境的影响,可精确验证突变对翻译活性、前体 rRNA 加工和 P53 信号通路的影响^[13]。与细胞模型相比,斑马鱼模型则具有完整的病理环境、繁殖快、胚胎透明等优点,适合用于药物高通量筛选和初步疗效验证,在临床实验中表现出疗效的 L-亮氨酸和艾曲波帕都是最先在斑马鱼的 DBA 模型中发现的。由于斑马鱼模型测试药物是溶解于水中进行全身被动扩散,因而其药物有效浓度可能远高于哺乳动物可耐受水平,例如 PANEY 等^[43]研究中使用的 L-亮氨酸剂量在毫摩尔范围内,需谨慎外推至临床应用。与前两者相比,小鼠模型繁殖周期较长,但病理环境和发育过程更接近人类,因此在验证药物有效性和安全性方面贡献显著。例如在 Rpl11 单倍体不足的小鼠模型和 Flvcr 缺失的小鼠模型中,验证了艾曲波帕通过螯合铁、限制血红素改善贫血的效果^[32],在 Rps19 缺陷小鼠模型中,验证了 L-亮氨酸的有效性^[56]。基

表 1 DBA 模型总结
Table 1 Summary of models of DBA

动物模型 Animal model	模型来源 Source	致病基因 Causative gene	典型表型和致病机制 Phenotype and pathogenesis	参考文献 References
人细胞系 Human cell line	造血干细胞 HSPCs	RPS19	红系细胞选择性缺陷;P53 通路异常激活 Erythroid cell selective deficiency; abnormal activation of P53 pathway	[7]
		RanGAP1	核糖体可用性下降、血红素合成受阻; 氧化磷酸化通路受阻 Decreased ribosome availability, blockage of heme synthesis; blockage of oxidative phosphorylation pathway	[59]
	人脐带血来源的 红细胞祖细胞-1 HUDEP-1	RPS26	红系细胞分化受损;P53 非依赖性机制 诱导细胞凋亡 Impaired erythroid cell differentiation; P53-independent mechanism induces apoptosis	[9]
		RPL11	红系细胞分化受损;羟腐胺赖氨酸作用 Impaired erythroid cell differentiation; hypusination	[10]
	人骨肉瘤细胞系 U2OS	RPS7	整体蛋白质合成显著降低;Wnt 通路激活 reduction of global protein synthesis; activation of Wnt pathway	[11]

续表 1

动物模型 Animal model	模型来源 Source	致病基因 Causative gene	典型表型和致病机制 Phenotype and pathogenesis	参考文献 References
斑马鱼 Zebrafish	—	<i>rps19</i>	畸形、红细胞分化受阻、淋巴细胞缺失; p53 和 mTOR 通路激活 Deformities, blocked red blood cell differentiation, lymphocyte deficiency; activation of p53 pathway and mTOR pathway	[14–18]
		<i>rpl11</i>	畸形、造血干细胞减少、淋巴细胞缺失;铁代谢受阻 Deformities, blocked red blood cell differentiation, and lymphocyte deficiency; impaired iron metabolism	[14, 19–20]
		<i>rps29</i>	红细胞生成缺陷、代谢异常;p53 通路激活 Defective erythropoiesis, metabolic abnormalities; activation of p53 pathway	[17, 21–22]
		<i>rpl18</i>	红细胞成熟受阻、畸形;p53 和 Jak2-Stat3 通路激活 Blockage of red blood cell maturation, deformities; activation of p53 pathway and Jak2-Stat3 pathway	[23]
		<i>rpl17</i>	贫血和颅面畸形;核糖体应激反应 Anemia and craniofacial abnormalities; ribosome stress response	[24–25]
		<i>Rps19</i>	巨细胞性贫血、生长迟缓;p53 通路过度激活 Macrocytic anemia, growth retardation; overactivation of p53 pathway	[26]
小鼠 Mouse	—	<i>Rpl11</i>	红细胞成熟受阻、贫血、癌症易感性;线粒体基因、 p53 和 Cdkn1 通路基因,以及 DNA 损伤检查点 基因的上调 Blockage of red blood cell maturation, anemia, cancer susceptibility; upregulation of mitochondrial genes, p53 and Cdkn1 pathway genes, and DNA damage checkpoint genes	[28]
		<i>Rpl5</i>	轻度贫血、网状红细胞和骨髓红细胞减少;未知 Mild anemia, reticulocytopenia and bone marrow erythrocyte decrease; unknown	[27]
		<i>Rps6</i>	肢体发育缺陷;P53 介导的翻译调控 通过诱导翻译抑制剂 4E-BP1 Limb development defects; P53-mediated translational regulation through induction of 4E-BP1, a translational repressor	[29]
		<i>Rps12</i>	造血干细胞明显减少;mTOR 通路过度激活 Reduction of HSPC; overactivation of mTOR pathway	[30]
		<i>Gata1s</i>	细胞自主性贫血、骨髓和脾缺陷;未知 Cell-autonomous anemia, bone marrow, and spleen defects; unknown	[31]
		<i>Fhcr1</i>	大红细胞性贫血、铁代谢异常;血红蛋白水平过高 Macrocytic anemia, abnormal iron metabolism; high hemoglobin levels	[32]

因突变在不同生物中可能表现出不同性状,因此在研究中需谨慎选择模型。例如,人类中致病的 *rps7* 和 *rps20* 突变在小鼠体内不会导致贫血症状^[57–58]。因此 DBA 模型的选择应根据研究目标

和具体需求进行权衡,综合考虑模型的优缺点以及其与人类病理的相关性,以确保研究结果的可靠性和临床转化潜力。

基因治疗(如病毒载体或基于多能干细胞的

策略)和以 L-亮氨酸为代表的替代疗法有望成为 DBA 治疗的新策略。基因治疗可通过纠正 DBA 突变或增加关键造血因子的表达来改善病情,但未来研究需着重降低潜在的未知突变风险。相比之下,替代疗法(如 L-亮氨酸)在不同患者中疗效存在差异,且可能伴随副作用,因此需要进一步优化以减轻相关不良反应。

参 考 文 献(References)

- [1] DA COSTA L, MOHANDAS N, DAVID-NGUYEN L, et al. Diamond-Blackfan anemia, the archetype of ribosomopathy: how distinct is it from the other constitutional ribosomopathies? [J]. Blood Cells Mol Dis, 2024, 106: 102838.
- [2] WLODARSKI M W, VLACHOS A, FARRAR J E, et al. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement [J]. Lancet Haematol, 2024, 11(5): e368-e382.
- [3] CHEN S, WARSZAWSKI J, BADER-MEUNIER B, et al. Diamond-blackfan anemia and growth status: the french registry [J]. J Pediatr, 2005, 147(5): 669-673.
- [4] MACEČKOVÁ Z, KUBÍČKOVÁ A, DE SANCTIS J B, et al. Effect of glucocorticosteroids in diamond-blackfan anaemia: maybe not as elusive as it seems [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1886.
- [5] VLACHOS A, MUIR E. How I treat Diamond-Blackfan anemia [J]. Blood, 2010, 116(19): 3715-3723.
- [6] VALE M, PROCHAZKA J, SEDLACEK R. Towards a cure for Diamond-Blackfan anemia: views on gene therapy [J]. Cells, 2024, 13(11): 920.
- [7] BHOOPALAN S V, YEN J S, MAYURANATHAN T, et al. An RPS19-edited model for Diamond-Blackfan anemia reveals TP53-dependent impairment of hematopoietic stem cell activity [J]. JCI Insight, 2023, 8(1): e161810.
- [8] ISKANDER D, WANG G, HEUSTON E F, et al. Single-cell profiling of human bone marrow progenitors reveals mechanisms of failing erythropoiesis in Diamond-Blackfan anemia [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(610): eabf0113.
- [9] PIANTANIDA N, VECCHIA M L, SCULCO M, et al. Deficiency of ribosomal protein S26, which is mutated in a subset of patients with Diamond Blackfan Anemia, impairs erythroid differentiation [J]. Front Genet, 2022, 13: 1045236.
- [10] GONZALEZ-MENENDEZ P, PHADKE I, OLIVE M E, et al. Arginine metabolism regulates human erythroid differentiation through hypusination of eIF5A [J]. Blood, 2023, 141(20): 2520-2536.
- [11] KUBICKOVA A, MACECKOVA Z, VOJTA P, et al. Missense mutation in RPS7 causes Diamond-Blackfan anemia via alteration of erythrocyte metabolism, protein translation and induction of ribosomal stress [J]. Blood Cells Mol Dis, 2022, 97: 102690.
- [12] WAN Y, ZHANG Q, ZHANG Z, et al. Transcriptome analysis reveals a ribosome constituents disorder involved in the RPL5 downregulated zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia [J]. BMC Med Genomics, 2016, 9: 13.
- [13] XIAO R, ZHANG L, XIN Z, et al. Oxidative phosphorylation pathway disruption is an alternative pathological mechanism leading to Diamond-Blackfan anemia [J]. bioRxiv, 2022, 3: 484221.
- [14] ZHANG Y, EAR J, YANG Z, et al. Defects of protein production in erythroid cells revealed in a zebrafish Diamond-Blackfan anemia model for mutation in RPS19 [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(7): e1352.
- [15] BIBIKOVA E, YOUN M Y, DANILOVA N, et al. TNF-mediated inflammation represses GATA1 and activates p38 MAP kinase in RPS19-deficient hematopoietic progenitors [J]. Blood, 2014, 124(25): 3791-3798.
- [16] DANILOVA N, BIBIKOVA E, COVEY T M, et al. The role of the DNA damage response in zebrafish and cellular models of Diamond Blackfan anemia [J]. Dis Model Mech, 2014, 7(7): 895-905.
- [17] UECHI T, NAKAJIMA Y, CHAKRABORTY A, et al. Deficiency of ribosomal protein S19 during early embryogenesis leads to reduction of erythrocytes in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(20): 3204-3211.
- [18] DANILOVA N, SAKAMOTO K M, LIN S. Ribosomal protein L11 mutation in zebrafish leads to hematopoietic and metabolic defects [J]. Br J Haematol, 2011, 152(2): 217-228.
- [19] AMSTERDAM A, NISSEN R M, SUN Z, et al. Identification of 315 genes essential for early zebrafish development [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(35): 12792-12797.
- [20] ZHANG Z, JIA H, ZHANG Q, et al. Assessment of hematopoietic failure due to Rpl11 deficiency in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia by deep sequencing [J]. BMC Genomics, 2013, 14(1): 896.
- [21] TAYLOR A M, HUMPHRIES J M, WHITE R M, et al. Hematopoietic defects in rps29 mutant zebrafish depend upon p53 activation [J]. Exp Hematol, 2012, 40(3): 228-237.
- [22] YADAV G V, CHAKRABORTY A, UECHI T, et al. Ribosomal protein deficiency causes Tp53-independent erythropoiesis failure in zebrafish [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 49: 1-7.

- [23] CHEN C, LU M, LIN S, et al. The nuclear gene *rpl18* regulates erythroid maturation via JAK2-STAT3 signaling in zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 135.
- [24] FELLMANN F, SAUNDERS C, O'DONOHUE M F, et al. An atypical form of 60S ribosomal subunit in Diamond-Blackfan anemia linked to RPL17 variants [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(17): e172475.
- [25] LING Y, WU J, LIU Y, et al. Establishment of a Diamond-Blackfan anemia like model in zebrafish [J]. *Dev Dyn*, 2024, 253(10): 906–921.
- [26] JAAKO P, FLYGARE J, OLSSON K, et al. Mice with ribosomal protein S19 deficiency develop bone marrow failure and symptoms like patients with Diamond-Blackfan anemia [J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6087–6096.
- [27] YU L, LEMAY P, LUDLOW A, et al. A new murine *Rpl5* (*uL18*) mutation provides a unique model of variably penetrant Diamond-Blackfan anemia [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4167–4178.
- [28] MORGADO-PALACIN L, VARETTI G, LLANOS S, et al. Partial loss of *Rpl11* in adult mice recapitulates Diamond-Blackfan anemia and promotes lymphomagenesis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(4): 712–722.
- [29] TIU G C, KERR C H, FORESTER C M, et al. A p53-dependent translational program directs tissue-selective phenotypes in a model of ribosomopathies [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(14): 2089–2102.
- [30] FOLGADO-MARCO V, AMES K, CHUEN J, et al. Haploinsufficiency of the essential gene *Rps12* causes defects in erythropoiesis and hematopoietic stem cell maintenance [J]. *eLife*, 2023, 12: e69322.
- [31] LING T, ZHANG K, YANG J, et al. *Gata1s* mutant mice display persistent defects in the erythroid lineage [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(13): 3253–3264.
- [32] DOTY R T, FAN X, YOUNG D J, et al. Studies of a mosaic patient with DBA and chimeric mice reveal erythroid cell-extrinsic contributions to erythropoiesis [J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3439–3449.
- [33] ZHANG Y, WOLF G W, BHAT K, et al. Ribosomal protein L11 negatively regulates oncoprotein MDM2 and mediates a p53-dependent ribosomal-stress checkpoint pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(23): 8902–8912.
- [34] SAGAR V, CALDAROLA S, ARIA V, et al. PIM1 destabilization activates a p53-dependent response to ribosomal stress in cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23837–23849.
- [35] CHEN J, GUO K, KASTAN M B. Interactions of nucleolin and ribosomal protein L26 (*RPL26*) in translational control of human p53 mRNA [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(20): 16467–16476.
- [36] POSPISILOVA D, CMEJLOVA J, HAK J, et al. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine [J]. *Haematologica*, 2007, 92(5): e66–367.
- [37] LIANG F, LU X, WU B, et al. Nucleolar protein 56 deficiency in zebrafish leads to developmental abnormalities and anemia via p53 and JAK2-STAT3 signaling [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(4): 538.
- [38] KIM A R, ULIRSCH J C, WILMES S, et al. Functional selectivity in cytokine signaling revealed through a pathogenic EPO mutation [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1053–1064.
- [39] GASTOU M, RIO S, DUSSIOT M, et al. The severe phenotype of Diamond-Blackfan anemia is modulated by heat shock protein 70 [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(22): 1959–1976.
- [40] KHAJURIA R K, MUNSCHAUER M, ULIRSCH J C, et al. Ribosome levels selectively regulate translation and lineage commitment in human hematopoiesis [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 90–103.
- [41] WILKES M C, SHIBUYA A, LIU Y L, et al. Activation of Nemo-like kinase in Diamond Blackfan anemia suppresses early erythropoiesis by preventing mitochondrial biogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(8): 107542.
- [42] WANG B, WANG C, WAN Y, et al. Decoding the pathogenesis of Diamond-Blackfan anemia using single-cell RNA-seq [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 41.
- [43] PAYNE E M, VIRGILIO M, NARLA A, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway [J]. *Blood*, 2012, 120(11): 2214–2224.
- [44] VLACHOS A, ATSIDAFTOS E, LABABIDI M L, et al. L-leucine improves anemia and growth in patients with transfusion-dependent Diamond-Blackfan anemia: results from a multicenter pilot phase I/II study from the Diamond-Blackfan anemia registry [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(12): e28748.
- [45] FAN X, DESMOND R, WINKLER T, et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8): 1700–1710.
- [46] NATIONAL HEART L, AND BLOOD INSTITUTE. Treatment of refractory Diamond-Blackfan anemia with eltrombopag [Z]. New York: ClinicalTrials.gov. 2023.
- [47] CARRANCIO S, MARKOVICS J, WONG P, et al. An activin receptor II A ligand trap promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 870–882.

- [48] EAR J, HUANG H, WILSON T, et al. RAP-011 improves erythropoiesis in zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia through antagonizing lefty1 [J]. *Blood*, 2015, 126 (7): 880-890.
- [49] HEALTH N. Safety and efficacy study of sotatercept in adults with transfusion dependent Diamond Blackfan anemia (ACE-011-DBA) [Z]. New York: ClinicalTrials gov, 2023.
- [50] GIMÉNEZ Y, PALACIOS M, SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ R, et al. Lentivirus-mediated gene therapy corrects ribosomal biogenesis and shows promise for Diamond Blackfan anemia [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(10): e171650.
- [51] VOIT R A, LIAO X, CAULIER A, et al. Regulated GATA1 expression as a universal gene therapy for Diamond-Blackfan anemia [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(1): 38-52.
- [52] UCHIDA N, DRYSDALE C M, NASSEHI T, et al. Cas9 protein delivery non-integrating lentiviral vectors for gene correction in sickle cell disease [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 21: 121-132.
- [53] INCORPORATED V P. Evaluation of efficacy and safety of a single dose of CTX001 in participants with transfusion-dependent β -Thalassemia and severe sickle cell disease [Z]. New York: ClinicalTrials gov; 2024.
- [54] WIENERT B, KYLE CROMER M. CRISPR nuclease off-target activity and mitigation strategies [J]. *Front Genome Ed*, 2022, 4: 1050507.
- [55] OSUNA M A L, HAN L, CONNELLY J P, et al. Generation of iPSC lines and isogenic gene-corrected lines from two individuals with RPS19-mutated Diamond-Blackfan anemia syndrome [J]. *Stem Cell Res*, 2024, 79: 103479.
- [56] JAAKO P, DEBNATH S, OLSSON K, et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia [J]. *Blood*, 2012, 120 (11): 2225-2228.
- [57] MCGOWAN K A, LI J Z, PARK C Y, et al. Ribosomal mutations cause p53-mediated dark skin and pleiotropic effects [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 963-970.
- [58] WATKINS-CHOW D E, COOKE J, PIDSLEY R, et al. Mutation of the Diamond-Blackfan anemia gene Rps7 in mouse results in morphological and neuroanatomical phenotypes [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(1): e1003094.
- [59] ROWE R G, MANDELBAUM J, ZON LEONARD I, et al. Engineering hematopoietic stem cells: lessons from development [J]. *Cell stem cell*, 2016, 18(6): 707-20.

[收稿日期] 2024-12-03

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>

期待您的来稿!