

• 综述 •

MYH9 相关疾病研究进展综述

王笑怡¹(综述), 连晓强², 孙熠锋¹, 杨一平³, 郝冀洪^{1*}(审校)

(1. 河北医科大学第二医院检验科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省邯郸市中心医院检验科, 河北 邯郸 057150;
3. 河北医科大学第三医院检验科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 MYH9 相关疾病(MYH9-related disorders, MYH9-RD)是由 MYH9 基因突变导致的常染色体显性遗传病, 是临床最常见的遗传性血小板减少症类型之一。该病核心实验室特征为巨大血小板伴血小板减少及中性粒细胞胞浆内非肌性肌球蛋白重链 IIA(non-muscle myosin heavy chain IIA, NMMHC-IIA)异常聚集。由于该病发病率低、临床表型异质性强, 常被误诊为免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)而进行不恰当治疗。本文系统回顾了 MYH9-RD 的分子机制、遗传谱特征及临床表型, 重点阐述了外周血形态学评估、免疫荧光定位检测及基因测序分析三个核心诊断环节的技术原理、判读要点及局限性。在此基础上, 本文提出建立形态学筛查、免疫荧光确认、基因测序确诊的分层诊断模式, 以显著提高该病的早期识别率, 为临床精准管理及遗传咨询提供依据。与既往侧重于临床表型描述的综述不同, 本文系统归纳了基于血小板参数、免疫荧光分类树模型及基因型-表型关联的阶梯式诊断路径, 为临床实验室快速识别 MYH9-RD 提供了实用框架。

【关键词】 染色体病; 荧光免疫测定; 临床实验室技术; 基因测序 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.017
【中图分类号】 R596.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)05-0614-07

MYH9 相关疾病 (MYH9-related disease, MYH9-RD) 是由 MYH9 基因突变导致的常染色体显性遗传病, 是临床最常见的遗传性血小板减少症类型之一^[1]。MYH9-RD 临床表型具有异质性, 血小板减少、巨大血小板及粒细胞包涵体是其血液学典型三联征^[2], 部分患者可伴肾脏、内耳、晶状体等器官受累。该病曾被分为 May-Hegglin 异常^[3]、Epstein 综合征、Fechtner 综合征和 Sebastian 综合征 4 种不同亚型 (各亚型鉴别要点见表 1)^[4-5]。该病发病率低 (约 3/10 万), 临床较为罕见, 常被误诊为免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 而进行不恰当治疗, 严重影响患者疗效与预后^[6-8]。近年来, 关于 MYH9-RD 分子机制及诊断方法的研究取得了显著进展。本文围绕外周血形态学评估、免疫荧光定位检测及基因测序分析三个核心环节进行深入阐述, 探讨各项技术的原理、判读要点及局限性, 并提出规范化的分层诊断策略。

1 MYH9 基因与非肌性肌球蛋白重链 II A (non-muscle myosin heavy chain II A, NMMHC-II A) 蛋

表 1 MYH9-RD 4 种亚型鉴别要点

临床表现	May-Hegglin 异常	Epstein 综合征	Fechtner 综合征	Sebastian 综合征
血小板减少	+	+	+	+
巨大血小板	+	+	+	+
中性粒细胞包涵体	+	-	+	+
听力障碍	-	+	+	-
白内障	-	-	+	-
肾炎	-	+	+	-

白的生物学基础

1.1 基因定位与结构 MYH9 基因位于 22q12.3, 全长 106 000^[1]。该基因编码由 1 960 个氨基酸组成的 NMMHC-II A, 作为肌球蛋白 II 家族的核心成员, NMMHC-II A 广泛表达于造血系统、肾脏、内耳及晶状体等多种组织, 在细胞骨架构建、胞质分裂、细胞迁移、信号转导及血小板生成等生理过程中发挥关键作用^[1, 3-4, 9]。

1.2 NMMHC-II A 的结构域特征与生理功能 NMMHC-II A 结构上分为一个 N 端头部马达结构域和一个 C 端尾部结构域^[10]。头部结构域包含肌

[收稿日期] 2026-03-19

[基金项目] 河北省科技厅重点研发计划项目卫生健康创新专项(22377772D)

[作者简介] 王笑怡(2003-), 女, 河北邢台人, 河北医科大学第二医院医学硕士研究生, 从事临床血液学检验研究。

*通信作者。E-mail: 27101349@hebmu.edu.cn



动蛋白结合位点,并具有ATP酶活性中心,是产生机械力的核心功能区域。尾部结构域由一个长的卷曲螺旋区域和一个非卷曲尾片段组成,前者主要介导重链二聚体化,后者参与磷酸化调节过程。头部和尾部之间的颈部区域负责调节轻链和必需轻链的结合^[10-11]。其功能活性受多重机制精准调控,核心为调控轻链磷酸化,该过程会导致蛋白质结构变化,促进丝状体组装和ATP酶激活,从而通过ATP依赖性肌动蛋白相互作用产生机械力,参与细胞形态维持、黏附迁移和细胞分裂等基础过程^[10]。

在造血系统中,巨核细胞表达NMMHC-II A与II B蛋白,血小板只表达NMMHC-II A蛋白^[11-12],该蛋白通过调节肌动蛋白-肌球蛋白细胞骨架的分布和收缩力,参与血小板生成、成熟和释放。在肾脏与内耳等组织中,NMMHC-II A参与维持足细胞的结构稳定性和耳蜗毛细胞静纤毛完整性,维持其正常生理功能^[11]。

2 MYH9-RD的遗传谱特征

2.1 突变类型与分布 MYH9-RD由MYH9基因突变引起。目前全球已报道的MYH9致病性致病突变已达240余种^[13],其中错义突变与无义突变占比超过90%,构成最主要的突变类型。突变位点虽广泛分布于各外显子,但存在明显热点区域。

主要热点突变及其分布见表2。

表2 MYH9基因主要热点突变分布

结构域	突变位点	外显子	占比(占所有突变,%)
头部结构域	S96	2	5.4
头部结构域	R702	17	12.1
卷曲螺旋/杆状结构域	D1424	31	19.0
卷曲螺旋/杆状结构域	R1165	27	8.9
卷曲螺旋/杆状结构域	E1841	39	10.9
非螺旋尾区	R1933	41	12.6
合计			68.9

不同人群的突变谱存在一定差异。研究显示^[4, 14],中国人群中最常见的突变类型为p. D1424N、p. R1933及p. R702H/C,约占全部基因检测患者的56%;p. S96L、p. R1165C和p. E1841K为重现型突变。日本人群的全全国性调查数据显示^[15],头部结构域突变(如p. R702、p. S96L)约占24.4%,尾部结构域突变占75.6%,其中p. R702C/H/S为最常见突变位点(占49%)。两国数据均显示,30%~41%的患者为无家族史的散发病例,提示新发突变或生殖系嵌合体可能在其中发挥重要作用^[16-17]。

2.2 基因型-表型关联 MYH9-RD的临床表型与突变位点密切相关^[10, 14]。不同结构域突变的表型差异总结见表3。

表3 MYH9基因不同结构域突变的基因型-表型关联

突变结构域	代表突变	血小板计数中位数	出血风险	肾脏/听力损伤风险
头部结构域	R702C/H/S,S96L	极低(约 $16 \times 10^9/L$)	高(约94.0%)	高(多数进展至ESRD*)
颈部/杆状结构域	R1165C,D1424N,E1841K	中等(约 $40 \times 10^9/L$)	中(约64.0%)	中(部分患者出现)
尾部非螺旋区	R1933	较高(约 $77 \times 10^9/L$)	低	极低

*ESRD:终末期肾病(end-stage renal disease)

发生在头部结构域的突变通常与更严重的疾病表型相关,表现为明显的巨血小板减少症,非血液系统并发症如肾损伤和听力损失发生率更高;发生在卷曲螺旋/杆状结构域的突变与中度的巨血小板减少症有关,患者多伴有中等程度的并发症风险;发生在螺旋尾区域的无义和移码突变大多导致轻微的巨血小板减少症,相关并发症的风险极低^[10-11]。

不同位点的突变所导致的临床表型存在显著差异:R702突变(头部结构域)属于最严重的突变类型,出生时就伴有严重的血小板减少症,且几乎所有患者在40~45岁之前都会出现进行性肾损伤和听力损失^[10];D1424突变(卷曲螺旋/杆状

结构域)与多系统受累的风险较高相关;R1165突变与听力损失的高发生率密切相关;R1933位点无义突变(非螺旋尾区)表现出相对温和的表型,并发症风险较低^[1]。Cao等^[18]进一步发现,尾部结构域突变p. E1841K不仅导致巨核细胞/血小板异常,还可通过抑制内皮细胞中NMMHC-II A的Ser1943/Ser1916磷酸化,破坏环磷酸腺苷(cAMP)诱导的血管性血友病因子分泌,从而加重出血倾向,提示内皮功能障碍是MYH9-RD出血表型的重要机制。

一项针对40例中国患者的研究^[6]发现,头部结构域突变组中位血小板计数为 $16 \times 10^9/L$,尾部结构域突变组为 $40 \times 10^9/L$,二者之间比较差异有

统计学意义 ($P=0.001$); 头部结构域突变患者的出血发生率 (94.4%) 显著高于尾部结构域突变患者 (63.6%), 二者之间比较差异有统计学意义 ($P=0.038$)。日本的一项多中心研究证实^[15], 头部结构域突变患者的平均血小板计数 ($46.5 \times 10^9/L$) 显著低于尾部结构域突变患者 ($77.0 \times 10^9/L$), 差异有统计学意义 ($P=0.004$)。

同一种突变在不同个体身上表型可能不同, 提示相关表型的调控过程可能涉及基因的改变以及环境因素的作用^[4, 19]。

3 MYH9-RD的发病机制与临床表型

MYH9-RD的核心发病机制是MYH9突变导致NMMHC-II A功能异常, 进而引发多系统损伤, 具体机制因受累组织而异^[1, 11]。

3.1 血液系统损伤机制与表现 NMMHC-II A在造血系统中参与巨核细胞成熟、胞质分裂和血小板生成过程。MYH9基因突变会破坏巨核细胞骨架, 引起巨核细胞分化成熟障碍并抑制巨核细胞胞质脱落形成血小板, 导致血小板数量减少且形态异常, 形成直径 $>3.9 \mu m$ 的巨血小板^[1, 5, 11]。

MYH9突变导致NMMHC-II A功能异常的核心分子机制在于蛋白聚集的细胞特异性差异。近期研究进一步显示^[20], 头部马达结构域突变 (如R702C) 可在黏附细胞 (如肾小球足细胞) 与造血细胞 (如巨核细胞、中性粒细胞) 中均形成大量无定形蛋白聚集体, 该聚集体不仅干扰野生型NMMHC-II A的正常功能, 还会影响其他NMMHC亚型及分子伴侣的生物学活性, 引发重度临床表型 (严重血小板减少、早发肾损伤及听力丧失); 而尾部卷曲螺旋结构域突变 (如D1424N) 仅在造血细胞中形成结构特异的蛋白聚集体, 不影响野生型NMMHC-II A的正常功能, 因此患者多表现为相对温和的临床表型 (中度血小板减少, 肾损伤风险较低)^[10-11, 20]。MYH9突变导致的中性粒细胞NMMHC-II A异常聚集, 形成特征性的嗜碱性包涵体, 是MYH9-RD实验室诊断的关键标准之一^[1, 5, 14]。

巨血小板减少症是MYH9-RD的主要临床特征, 绝大多数患者在出生时或婴儿期就会出现血小板减少伴血小板体积显著增大。其血小板计数通常在 $(10 \sim 100) \times 10^9/L$ 之间, 80% 以上患者血小板数量 $<50 \times 10^9/L$ ^[1, 5-6]; 头部结构域突变患者血小板计数显著低于尾部结构域突变患者^[4, 11]。

约30%的患者有出血倾向, 其临床表现有异

质性: 轻者主要表现为皮肤淤伤、鼻出血和牙龈出血, 部分女性患者可能会出现月经量过多; 严重者可能发生内出血甚至危及生命^[1, 3, 10]。出血严重程度与血小板计数呈负相关, 血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 的患者通常不会出现出血症状, 而血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$ 的患者出血风险显著增加^[1, 4, 14]。部分患者还会出现轻度黄疸, 总胆红素及未结合胆红素水平轻度升高, 推测与红细胞代谢异常相关^[14]。

中性粒细胞包涵体是MYH9-RD的特征性标志, 92%的患者经瑞氏染色后可在中性粒细胞胞浆中观察到蓝色包涵体, 部分患者的嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞及单核细胞中也可发现; 该包涵体通常位于中性粒细胞胞浆边缘, 呈淡蓝色、灰蓝色, 边界较清晰, 大小不一^[21-22], 应与感染时出现的Döhle样包涵体 (边界模糊、伴随粒细胞毒性颗粒、空泡变性) 相鉴别^[23]。但约20%的患者因包涵体微小或模糊难以识别, 需借助电子显微镜或免疫荧光染色确认^[14]; 头部结构域突变患者的中性粒细胞包涵体较难通过常规染色检测, 而尾部结构域突变患者的包涵体更易识别^[22]。

3.2 肾脏损伤机制与表现 NMMHC-II A在肾小球足细胞中广泛表达, 其功能障碍会直接破坏足细胞骨架结构的完整性, 影响肾小球滤过屏障的正常功能, 临床表现为蛋白尿和血尿, 逐渐发展为慢性肾病, 严重情况下会演变成ESRD^[1, 5, 11, 24-25]。MYH9基因多态性与非洲裔人群的艾滋病相关性肾病 (HIV-associated nephropathy, HIVAN)、局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 以及与高血压相关ESRD风险密切相关, 携带2个MYH9风险突变的个体上述疾病发病风险显著升高^[26]。

肾损伤是最常见的非血液系统并发症, 其发生率约45%^[26], 临床表现为蛋白尿、血尿, 并逐渐进展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD), 严重时可发展为ESRD, 需要进行透析或肾移植^[24-25, 27]。携带R702或D1424等位基因变异的患者肾损伤的发生率更高, 其中p. R702C突变患者均会进展为ESRD并伴随双侧听力损失^[4, 10]。尾部结构域的p. D1424N、p. E1841K等突变所致肾脏损伤风险虽低于头部结构域突变, 但近年来的研究发现其风险被低估, 中国已有多例携带p. D1424N突变的成年患者存在肾损伤的报道^[4, 14, 28]。

3.3 耳及眼部损伤机制与表现 内耳毛细胞中NMMHC-II A功能缺陷,会影响毛细胞形态维持和信号传导,引发感音神经性听力障碍^[1, 5, 11]。最新大样本队列研究证实^[13], *MYH9*基因变异可导致从常染色体显性非综合征性耳聋17型(autosomal dominant nonsyndromic deafness 17, DFNA17)到经典多系统受累*MYH9*-RD的连续疾病谱,其在耳聋人群中的患病率约为0.11%,是遗传性耳聋的重要致病基因之一。感音神经性听力损失的发生率20%~50%,多为双侧对称性进行性下降,始于高频听力受损,逐渐累及全频率,严重时可导致失聪^[1, 4, 11];头部结构域突变患者的发生率高于尾部结构域突变患者^[4, 14]。

晶状体上皮细胞中NMMHC-IIA功能异常会导致晶状体结构紊乱、混浊,进而引发早发性白内障^[1, 5, 11]。该并发症发生率2.5%~20%^[1, 4, 14],通常在40岁前出现,以双侧晶状体混浊为主要表现,可明显影响视力;其中R702位点突变患者的早发性白内障发生率更高。

3.4 其他系统 临床观察发现,部分患者肝酶水平升高,提示肝功能受损^[1-2, 5],推测与肝细胞内NMMHC-II A功能障碍相关,但通常不会伴随明显的肝脏结构损伤。

4 *MYH9*-RD的诊断与鉴别诊断

MYH9-RD的诊断需综合临床特征、实验室检查及基因检测结果,其中基因检测是确诊的金标准^[1-2, 4-5]。

4.1 常规实验室检测与形态学筛查 在常规血细胞分析中,*MYH9*-RD患者呈现显著的血小板参数异常,主要表现为血小板减少伴血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)显著增大。研究显示^[29-30],*MYH9*-RD患者的MPV中位数可达13.4~16.8 fL,显著高于ITP患者(约10.4 fL)和健康人群,有学者提出以MPV>14.55 fL作为筛查遗传性大血小板减少症的参考截断值^[31]。以MPV>14.55 fL为截断值的筛查敏感度较高。大血小板比率(platelet large cell ratio, PLCR)同样显著升高,在*MYH9*-RD患者中可达57.6%以上,而ITP患者约为37.9%^[20]。未成熟血小板比率(imature platelet fraction, IPF)在鉴别诊断中具有突出价值^[31],*MYH9*-RD患者IPF中位数可高达43.5%~58.0%,较ITP患者(约7.2%)高出7倍以上,较急性淋巴细胞白血病患者(约4.1%)高出10余倍,较健康人群(约2.9%)高

出近20倍^[29, 32]。

该指标显著升高提示患者体内存在血小板生成亢进、骨髓巨核细胞代偿性增生,可作为*MYH9*-RD与其他原因所致血小板减少症快速区分的重要实验室依据,有助于减少误诊、漏诊^[29, 32]。ROC曲线分析显示,IPF诊断*MYH9*-RD的曲线下面积可达0.999,以26.7%为截断值时,敏感度为100%,特异度为98.7%,在区分*MYH9*-RD与ITP等获得性血小板减少症方面具有一定诊断效能^[29, 33]。

此外,血小板质量指数(platelet mass index, PMI)在评估*MYH9*-RD患者出血风险中的价值日益受到关注。Kyriakidis等^[34]报道了1例携带p. Ser96Leu(头部结构域)突变的13.5月龄女童,其PMI显著降低(中位115.9 fL×10⁹/L),且PMI<85 fL×10⁹/L预测新发瘀点性皮疹的敏感度为92.9%、特异度为100%,诊断效能优于单纯血小板计数。该研究提示,PMI可作为常规血小板参数的补充指标,用于评估*MYH9*-RD患者的出血倾向。同时,该病例外周血涂片虽见巨大血小板(平均直径>3.74 μm),但中性粒细胞内未检出典型包涵体,这与p. Ser96Leu突变导致的NMMHC-II A异常聚集不易被瑞氏染色检出相一致。因此,对于巨血小板减少但缺乏典型包涵体的患者,仍应警惕*MYH9*-RD可能,需结合PMI、MPV及遗传学检测综合判断。

外周血涂片镜检是诊断*MYH9*-RD的关键手段,经瑞氏染色后可见特征性三联征:一是巨大血小板,直径超过1/2红细胞,镜检大血小板比率可达25%~30%^[29];二是中性粒细胞包涵体,约90%以上患者胞浆内可见蓝色的包涵体,此为异常聚集的非肌性肌球蛋白重链IIA蛋白;三是血小板数量减少。不同突变类型可形成不同形态的包涵体,少数突变可能不形成典型包涵体,对于疑似病例可采用免疫荧光染色检测粒细胞内NMMHC-IIA聚集灶以提高检出率。此外,30%~50%的患者为无家族史的散发病例,因此即使缺乏家族史,若出现上述典型形态学改变,仍应高度怀疑*MYH9*-RD^[29, 32]。若外周血涂片发现巨大血小板合并中性粒细胞包涵体,应建议进行*MYH9*基因测序以明确诊断^[35]。

4.2 免疫荧光分析 中性粒细胞NMMHC-II A免疫荧光分析利用特定的荧光抗体标记技术,直接观察细胞内NMMHC-II A蛋白的分布特征:在正常生理状态下其均匀分布,但在*MYH9*突变患者

中会出现异常聚集,形成大小不等的荧光复合物^[4, 23, 36]。

Hao等^[23]建立的基于NMMHC-II A复合物大小和数量构建的分类树模型,能够对5种常见的MYH9突变(p.R702C、p.R1165C、p.D1424N、p.E1841K、p.R1933X)进行分类,总体准确率可达到88%,其中p.D1424N与p.R702C的分类准确率高达100%。通过独立测试集对该模型进行验证,结果显示大多数突变的分类准确率都很高,除了p.R1165C可能会被误分类为p.D1424N,其他罕见突变如p.S96L仍无法被准确分类。基于包涵体形态的分类树模型对常见突变分型准确率达88%。免疫荧光检测NMMHC-II A复合物敏感度高,特异性强,可有效鉴别MYH9-RD与其他类型的血小板减少症^[4, 14]。

4.3 基因检测 基因检测是诊断MYH9-RD的金标准^[37]。目前临床常用的检测技术包括下一代测序(next-generation sequencing, NGS)和Sanger测序。

NGS技术通常采用包含MYH9、GP1BA(血小板糖蛋白I b α 链基因)、GP1BB(血小板糖蛋白I b β 链基因)、GP IX(血小板糖蛋白IX基因)、ITGA2B(整合素 α 2b基因)、ITGB3(整合素 β 3基因)等相关基因的检测面板,进行多基因的同时测序^[37-38],在提高MYH9-RD的诊断效率的同时可排除其他遗传性血小板减少症。测序完成后使用生物信息学分析来筛选突变并评估其致病性。NGS具有高通量和高敏感度等优点,能够同时检测多种与遗传性血小板减少症相关的基因,适用于疑似病例的诊断和家族筛查^[39]。

Sanger测序多用于MYH9基因热点突变区域的验证,准确性高、重复性好,目前临床主要用于检测已知的突变位点以及家族共分离分析,但同时也存在一定弊端,逐一测序耗时且成本较高,不适合大规模筛查,所以常用作NGS结果的验证手段^[40]。

在临床应用中将靶向测序与Sanger测序相结合,能够有效地识别新突变并验证其遗传性。诊断延误是临床工作中常见的问题。日本一项研究显示^[41],MYH9-RD的诊断中位年龄为25.0岁,首次发现血小板减少症的中位年龄为9.0岁,诊断延迟的中位时间为5.0年($P<0.001$),这提示临床医生在工作中应加强对遗传性血小板减少症的重视。

4.4 鉴别诊断 MYH9-RD首先需要与ITP鉴别,

二者均以血小板减少为主要表现,但ITP为获得性疾病,无家族史,血小板体积多正常或轻度增大,无中性粒细胞包涵体,MYH9基因检测无致病性突变,对免疫抑制治疗有效,而MYH9-RD患者对上述治疗反应不佳^[6]。研究^[29, 32]发现,平均血小板直径(mean platelet diameter, MPD)及PLCR等参数可有效鉴别MYH9-RD与ITP,其中MYH9-RD和Bernard-Soulier综合征(Bernard-Soulier syndrome, BSS)患者的MPD $>3.74 \mu\text{m}$ 、PLCR $>39.8\%$,而ITP患者的MPD多低于健康对照。据报道^[6]17例经NGS确诊的MYH9-RD患者中,16例曾被误诊为ITP,部分患者接受激素、环孢素、脾切除等不当治疗后会 出现不良反应或手术相关并发症;日本一项研究^[41]显示,26.3%的MYH9-RD患者曾接受过不恰当治疗(如糖皮质激素、免疫球蛋白、脾切除)。一项针对罗马尼亚儿童MYH9-RD队列的研究^[2]同样显示,8例基因确诊患儿中7例(87.5%)初始被误诊为ITP,接受了不必要的糖皮质激素或静脉注射免疫球蛋白治疗,从发病到基因确诊的中位延迟时间达24个月(范围2~132个月)。该研究^[2]进一步证实,在儿童人群中巨血小板减少症作为ITP鉴别诊断的红旗标志仍被普遍忽视,早期NGS检测可有效避免不恰当免疫抑制治疗。

此外,需与其他遗传性巨血小板减少症鉴别。①BSS: GP I BA、GP I BB或GP IX突变引起,血小板膜糖蛋白缺乏,血小板聚集功能严重异常,血涂片可见巨血小板,但无中性粒细胞包涵体,MYH9基因正常;②灰色血小板综合征(gray platelet syndrome, GPS):由NBEAL2基因(neurobeachin-like 2 gene,神经beach样蛋白2基因)突变引起,血小板内 α 颗粒缺乏,血涂片可见灰色血小板,无粒细胞包涵体^[42];③其他遗传性血小板减少症(如威斯科特-奥尔德里奇综合征/X连锁血小板减少症、先天性巨核细胞缺乏性血小板减少症、血小板减少症伴桡骨缺失等):可通过血小板直径参数区分^[29, 32]。

与非综合征性感音神经性耳聋鉴别:部分MYH9基因突变仅导致听力障碍而无血液系统表现,需通过基因检测及血液学检查区分^[13],避免误诊为MYH9-RD。

5 MYH9-RD的治疗与临床管理

目前MYH9-RD尚无根治方法,治疗原则主要以预防和控制出血、管理多系统并发症、提供

遗传咨询为主^[2-4, 11]。轻微出血的患者（如皮肤瘀斑和鼻出血）无需特殊治疗，应注意避免受伤以及避免使用抗血小板药物（如阿司匹林）；对于中重度出血（如消化道出血、手术期间出血等）患者，给予单采供体血小板输注可以迅速提升血小板水平，控制出血。促血小板生成素（thrombopoietin, TPO）受体激动剂如艾曲泊帕和罗米司亭，可以显著提高患者血小板数量，适用于出血风险较高或需要进行手术的患者^[2, 4]。

对于MYH9-RD的非血液学并发症，目前多采取对症治疗。肾脏损伤是MYH9-RD最严重的并发症，其进展速度快、致死率高，当MYH9-RD患者伴有肾病时早期使用肾素-血管紧张素系统抑制剂（renin-angiotensin system inhibitors, RASi）能够降低蛋白水平并延缓肾功能的恶化^[25]；进展为ESRD的患者可以通过肾脏移植取得较好预后^[24-25]。听力障碍的患者，使用助听器或人工耳蜗移植有助于听力恢复^[4, 13]。对于极少数出血风险极高的患者，如携带p. S96L突变的严重血小板减少患儿，可以进行造血干细胞移植改善生活质量^[43]。

MYH9-RD是一种常染色体显性遗传病，患者子女患病风险为50%，因此有必要为患者及其家属提供专业的遗传咨询^[2-4, 14]；有生育需求的患者可以进行产前诊断检测胎儿MYH9基因是否存在突变，为生育决策提供依据。

6 结语与展望

MYH9-RD的研究虽已取得显著进展，但发病机制、诊疗策略等关键问题仍需深入探讨，未来的研究应进一步探索该疾病异质性的分子机制。

综上所述，MYH9-RD是由MYH9基因突变引起的常染色体显性遗传病，其主要血液学特征包括巨大血小板、血小板减少症和中性粒细胞包涵体；部分患者会出现非血液学异常，常伴多器官受累^[1-2, 4, 6, 14]。临床应提高对该病的认识，采用本文提出的分层诊断策略，通过形态学检查、免疫荧光分析和基因检测的综合应用提高其检出率，做到早诊断、早治疗。目前治疗以对症支持治疗为主，多系统并发症的早期监测与干预是改善患者生活质量的关键^[4, 14]。未来多学科合作以及技术创新有望实现对MYH9-RD的精准诊断和全面管理。

[参考文献]

- [1] Shen K, Chen T, Xiao M. MYH9-related inherited thrombocytopenia: The genetic spectrum, underlying mechanisms, clinical phenotypes, diagnosis, and management approaches[J]. Res Pract Thromb Hae, 2024, 8:e102552.
- [2] Obrisca R, Serbanica A, Marcu A, et al. Clinical and molecular spectrum of MYH9-thrombocytopenia: Insights from a single centric pediatric cohort[J]. Children (Basel), 2025, 12(11): 1563.
- [3] 张渊博, 张静, 钱菁菁, 等. 1例May-Hegglin异常的致病基因研究及家系调查[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3): 550-554.
- [4] 连晓强, 刘小军, 郝冀洪. MYH9相关疾病基因型与表型相关性及其治疗策略的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 428-432.
- [5] Shinno K, Kunishima S, Sakamoto A, et al. Natural history of the severe subtype of MYH9-related disease (Epstein syndrome)[J]. Eur J Intern Med, 2025, 138: 96-100.
- [6] Arif AR, Zhou H, Fang Y, et al. Clinical and genetic characteristics of 40 patients with nonmuscle myosin heavy chain 9-related disease (MYH9-RD) misdiagnosed as immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in China[J]. J Thromb Haemost, 2025, 23(3): 1043-1051.
- [7] Nukala S, Aparna F, Feliciano M, et al. Thrombocytopenia, renal failure and hearing loss in a young patient: MYH9-related disorder[J]. BMJ Case Rep, 2025, 18(6): e262915.
- [8] Davulcu EA, Karaca E, Soyer NA. A case of myosin heavy chain 9-related disorder following splenectomy due to misdiagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Cureus, 2024, 16(2): e55064.
- [9] Tian Y, Guo Y, Zhou X, et al. Research advances in the physiological and pathological function of MYH9 and NMIIA[J]. Int J Immunogenet, 2026, 53(2): 98-117.
- [10] Llorente-González C, Mustafina K, Asensio-Juárez G, et al. MYH9 mutations differentially stabilize non-muscle myosin II filaments and induce distinct cellular aggregation phenotypes[J]. Cell Mol Life Sci, 2026, 83(1): 135.
- [11] Pecci A, Ma X, Savoia A, et al. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease[J]. Gene, 2018, 664: 152-167.
- [12] Emami S, Mazloomi A, Ziadloo F, et al. MYH9: Structure, functions, and therapeutic implications in cancer and genetic disorders[J]. Genes Dis, 2025: 101977.
- [13] Goto S, Sasaki A, Nishio S, et al. The clinical details of MYH9-related disease and dfna17 in a large Japanese hearing loss cohort[J]. Genes, 2026, 17(2): 154.
- [14] 高歌阳, 曹丽娟, 余自强, 等. MYH9相关疾病临床表型及基因突变特征分析[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(37): 2964-2970.
- [15] Shirai Y, Miura K, Hamada R, et al. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(1): 40-49.

- [16] Konomoto T, Wakamatsu F, Sakaguchi H, et al. Re-evaluating the MYH9 p. I1816V variant in a patient with atypical clinical presentation [J]. *Int J Pediatr Nephrol*, 2026, 41(4):993-997.
- [17] Cai R, Bai S, Liu Y, et al. Identification of a de novo MYH9 mutation in a Chinese family with MYH9-related disease [J]. *Hematology*, 2025, 30(1):2532923.
- [18] Cao Y, Sun Y, Deng Y, et al. Defective VWF secretion due to expression of MYH9-RD E1841K mutant in endothelial cells disrupts hemostasis [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(15):4537-4552.
- [19] Wadhwa S, Sharma R, Sahni A, et al. A novel variant of MYH9 mutation associated macro-thrombocytopenia: A case series [J]. *Transfus Apher Sci*, 2025, 64(6):104254.
- [20] Pérez-Díaz R, Garrido-Casado M, Ramos-Solano H, et al. A song of heads and tails: Myosin II conformational regulation and filament dynamics shape force generation in non-muscle cells [J]. *Biophys Rev*, 2026, (18):201-220.
- [21] Lian X, Li H, Hao J, et al. Case report: A chinese family with MYH9-RD caused by MYH9 p. E1841K mutation exhibiting widespread may-hegglin inclusions [J]. *Front Pediatr*, 2025, 13:1588675.
- [22] Cheng W, Zhao J, Dai W, et al. Light blue inclusion bodies in neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes, and macrothrombocytopenia suggestive of MYH9-RD [J]. *Int J Lab Hematol*, 2023, 45(4):407-408.
- [23] Hao J, Kada A, Kunishima S. Further classification of neutrophil non-muscle myosin heavy chain-IIA localization for efficient genetic diagnosis of MYH9 disorders [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(4):709-711.
- [24] 鄂静, 马丹娜, 刘顺瑶, 等. MYH9基因突变伴糖尿病肾脏疾病一例报道 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(5):382-385.
- [25] 靳远萌, 张春丽, 徐静, 等. MYH9基因突变伴肾小球轻微病变一例 [J]. *罕见病研究*, 2024, 3(1):131-135.
- [26] Nakatani R, Miura K, Shirai Y, et al. Kidney pathological findings of MYH9-related disease: A cross-sectional nationwide survey in Japan [J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(10):3201-3209.
- [27] Nguyen MD, Dileep G, Quizon M, et al. May-hegglin anomaly associated nephropathy: Case series [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2024, 12:2050313X241302013.
- [28] Guo X, Lian X, Zhang W, et al. A D1424N mutation in the MYH9 gene results in macrothrombocytopenia and granulocytic inclusion bodies in a Chinese inherited macrothrombocytopenia pedigree [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(7):e171-e173.
- [29] 罗小娟, 曹科, 黄涛, 等. 血小板参数对MYH9基因相关疾病的筛查价值研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(8):1028-1033.
- [30] Chen W, Ding Y, Cai L, et al. Platelet parameters for distinguishing between inherited macrothrombocytopenia and acquired thrombocytopenia: A retrospective case-control study [J]. *Platelets*, 2025, 36(1):2489025.
- [31] Kouno H, Kunishima S, Takebe J, et al. Measurement of immature platelet fraction is useful in the differential diagnosis of MYH9 disorders [J]. *Int J Lab Hematol*, 2023, 45(5):700-706.
- [32] 罗小娟, 曹科, 黄涛, 等. MYH9相关疾病血小板参数及功能分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2026, 41(1):21-25.
- [33] 王利民, 刘善凤, 王平. 血液常规检测助力快速识别遗传性巨血小板减少症: 案例报告和文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2026, 39(2):165-169.
- [34] Kyriakidis I, Pelagiadis I, Stratigaki M, et al. De novo MYH9-related macrothrombocytopenia in a toddler: Insights from platelet mass index [J]. *Brit J Hosp Med*, 2026, 87(1):50376.
- [35] 倪小梅, 王科. MYH9基因突变导致家系遗传性血小板减少的临床分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(3):563-567.
- [36] Zhang Y, Zuo Z, Yu W, et al. Unveiling the hidden clues: Döhle body-like inclusions as morphological markers for MYH9-related disorders: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(51):e36735.
- [37] 毛舒婷, 李白, 王叨, 等. 伴血小板减少非肌性肌球蛋白重链9相关疾病2家系并文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(9):833-838.
- [38] Rodriguez R, Krishnan Y. The chemistry of next-generation sequencing [J]. *Nat. Biotechnol*, 2023, 41(12):1709-1715.
- [39] Bury L, Megy K, Stephens JC, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of MYH9-RD: Predicting pathogenic variants [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(2):277-290.
- [40] 孔雪婷, 王淡瑜, 刘泽林, 等. 罕见突变引起MYH9相关性疾病合并非霍奇金淋巴瘤患者的家系分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2025, 33(4):1145-1149.
- [41] Sakamoto A, Uchiyama T, Kaname T, et al. Diagnostic delay of MYH9-related disorder in Japan [J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(6):2400-2404.
- [42] 蒋雨吟, 陈茂山, 李忠俊, 等. 遗传性血小板减少症: 基因与遗传变异研究进展 [J]. *中国输血杂志*, 2025, 38(9):1286-1298.
- [43] 孙秋爽, 梁卉. 行异基因造血干细胞移植治疗的伴严重血小板减少的儿童MYH9相关疾病1例并文献复习 [J]. *临床输血与检验*, 2023, 25(4):544-548.

(本文编辑:王聪)