

克隆性造血与心血管疾病相关性的研究进展

赵娜¹ 符珍珍¹ 兰雨¹ 张锦² 马志远³

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心血管内科 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院老年医学科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 造血系统中体细胞突变的非恶性克隆扩增被称为克隆性造血, 是在驱动基因突变后突变白细胞比例增加的过程。克隆性造血的遗传模式包括白血病驱动基因突变、常染色体镶嵌染色体交替和性染色体缺失。新近研究指出, 由白血病驱动基因突变或白细胞 Y 染色体镶嵌缺失引起的克隆性造血, 会影响各种心血管疾病 (包括动脉粥样硬化、心力衰竭、心脏纤维化) 的发生发展。越来越多的证据表明, 克隆性造血是心血管疾病的一种新机制, 也是一类新的危险因素, 与传统危险因素同等重要。现分析克隆性造血的遗传模式, 对其与心血管疾病之间的相关性展开综述分析。

【关键词】 克隆性造血; 心血管疾病; 体细胞突变; Y 染色体缺失; 炎症反应

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.015

Correlation Between Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease

ZHAO Na¹, FU Zhenzhen¹, LAN Yu¹, ZHANG Jin², MA Zhiyuan³

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Cardiovascular Diseases in Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Department of Geriatrics, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Non-malignant clonal amplification of somatic cell mutation in hematopoietic system is called clonal hematopoiesis, which is a process of increasing the proportion of mutant white blood cells after driving gene mutation. The genetic patterns of clonal hematopoiesis include leukemia driver gene mutation, autosomal mosaic chromosome alternation and sex chromosome deletion. Recent studies have pointed out that clonal hematopoiesis caused by leukemia driver gene mutation or white blood cell Y chromosome mosaic deletion will affect the occurrence and development of various cardiovascular disease (including atherosclerosis, heart failure and cardiac fibrosis). More and more evidence shows that clonal hematopoiesis is a new mechanism of cardiovascular disease and a new kind of risk factor, which is as important as traditional risk factors. Therefore, this paper analyzes the genetic model of clonal hematopoiesis and summarizes the correlation between clonal hematopoiesis and cardiovascular disease.

【Keywords】 Clonal hematopoiesis; Cardiovascular disease; Somatic mutation; Loss of Y chromosome; Inflammatory reaction

体细胞突变会使 DNA 发生非遗传性变化, 可传递给后代细胞导致癌症, 但是有研究人员认为, 基因突变也可能对心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 产生影响。目前已经发现了导致家族性高胆固醇血症^[1] 和肥厚型心肌病^[2-3] 的突变基因。Chai 等^[3] 在一项肥厚型心肌病人源化的小鼠模型中发现, 腺嘌呤碱性编辑成分的递送可以改善肥厚型心肌病患者的病理生理变化。此外, 全基因组关联研究扩大了对 CVD 遗传机制的理解, 对基因组数据集的重新分析确定了 CVD 的一个新的危险因素, 即躯体获得性 DNA

突变^[4]。尽管目前体细胞突变在 CVD 中的作用方面取得的进展相对较少, 但学者已逐渐认识到血液系统中的体细胞突变在 CVD 的进展中起着重要的作用^[5-6]。

由一组具有白血病易感性且变异等位基因频率 > 2% 的基因突变引起的克隆性造血 (clonal hematopoiesis, CH) 被称为潜能未定克隆性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)^[7-8]。CH 是在驱动基因突变后突变白细胞比例增加的过程。Mitchell 等^[9] 对 10 例年龄 ≤ 81 岁的受试者的单细胞

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (220365881344, 186937634816)

通信作者: 张锦, E-mail: chzhangjin@163.com

衍生的造血细胞菌落的 3 579 个基因组进行了测序,证明了这些驱动基因突变可为造血干细胞/祖细胞(hematopoietic stem cell/progenitor cell, HSPC)提供生长或生存优势。突变白细胞克隆的行为可能会增强血管壁的炎症反应^[10],也可能会促进心肌细胞纤维化的进展^[11]。此外,大规模流行病学研究和实验小鼠模型表明,CH 可促进 CVD^[12]、慢性阻塞性肺疾病^[13]、慢性肝病^[14]、骨质疏松症^[15]和免疫系统共调^[16]的发生发展。

目前越来越多的研究证实 CH 是 CVD 的一种新机制,但其机制尚不明确。现主要针对 CH 伴白细胞驱动突变及 Y 染色体缺失(loss of Y chromosome, LOY)对 CVD 的影响展开综述。

1 体细胞突变与 Y 染色体突变

CH 通常被简单地定义为突变诱导单个 HSPC 的异常生长,而不考虑突变细胞的比例。其基因突变常发生在表观遗传调控因子 DNMT3A、Tet2、ASXL1 和 JAK2 中。这些基因突变也与冠心病相关,具有这些突变的 CH 携带者的冠状动脉钙化也会加速。此外,男性个体随着年龄的增长,一部分体细胞可能会失去 Y 染色体,这种现象被称为 Y 染色体的造血镶嵌缺失(hematopoietic mosaic loss of Y chromosome, mLOY)。研究^[17]显示,体细胞突变与 mLOY 都与 CVD 有关^[11,18-19],而常染色体的改变似乎与 CVD 无关。

与 CHIP 类似,年龄是 mLOY 发生的独立危险因素^[20],并且二者对其他健康个体具有相同的影响,但它们之间的关系尚未被系统地研究过。先前,Ljungström 等^[21]在 24 例社区个体的小队列研究中,使用 TruSight 测序面板,针对髓系肿瘤中经常突变的 54 个基因,对从 LOY 水平高或检测不到的男性收集的单核细胞来源 DNA 进行测序。研究显示,在 mLOY 男性中观察到体细胞突变显著富集,并且发现携带多个体细胞突变的男性中 mLOY 细胞比例更高。Ouseph 等^[22]鉴定了具有 LOY 的骨髓样本,将之视为一个独立的细胞遗传学现象,并使用基于靶向下一代测序的分子分析来鉴定常见髓系肿瘤相关的体细胞突变。结果表明细胞分数 $\geq 75\%$ 的 mLOY 与体细胞突变同时发生。这意味着 mLOY 与体细胞突变二者可以共存,且二者呈现正相关关系。此外,Zhang 等^[23]在小鼠 HSPC 中进行 CRISPR/Cas9 基因组编辑并产生 mLOY。研究发现,mLOY 导致 HSPC 的 DNA 损伤显著增加。此外,具有 mLOY 的 HSPC 在体内表现出显著增强的重构能力,并产生体细胞突变,进而引起 CH,这一结果表明,mLOY 是 CH 和白血病发生的功能

驱动因素。

现有研究结果显示,mLOY 是 CH 的驱动因素。也有学者提出假设,并进行小队列研究验证,提示 mLOY 与体细胞突变可能同时发生,进而产生 CH,引起血液或非血液系统疾病。然而,现有关于体细胞突变与 mLOY 的联系仅限于基础研究及小规模临床队列研究,未来还需在更大规模的临床研究及基础实验中得到证实。

2 体细胞突变与 CVD

近年来,学者们通过临床研究或基础实验来验证体细胞突变与 CVD 的关系。Genovese 等^[24]及 Jaiswal 等^[25]在 2014 年强调了 CHIP 的临床重要性,这两项研究均报道 CHIP 会使全因死亡风险增加 40%~50%。在二次分析中,Jaiswal 等^[25]发现在 CHIP 患者中 CVD 和卒中的风险更高,这是在 CHIP 与 CVD 相关性研究中的一个开创性发现^[11,18,26]。此外,Jaiswal 等^[18]在两个前瞻性队列的对照分析中指出,CHIP 携带者发生冠心病的风险是非携带者的 1.9 倍。在两个早发性心肌梗死的回顾性病例对照研究中指出,CHIP 患者发生心肌梗死的风险是非携带者的 4.0 倍,表明 CHIP 携带者发生 CVD 的风险大大提升。此后,为了评估 CHIP 与 CVD 的因果关系,Jaiswal 等^[18]建立了植入纯合或杂合 Tet2 敲除小鼠骨髓的小鼠模型,对其巨噬细胞的分析显示,小鼠血清中 Cxcl1、Cxcl2、Cxcl3、P4 和 Pbp (导致动脉粥样硬化的趋化因子)的基因表达升高。研究证实,Tet2 敲除小鼠主动脉根部及主动脉的动脉粥样硬化病变程度会有所提高。此外,为了研究 Tet2 突变细胞在动脉粥样硬化倾向的低密度脂蛋白受体缺陷小鼠中的扩增效果,Fuster 等^[10]建立了 Tet2 缺陷细胞小鼠模型,发现这类小鼠的 Tet2 缺陷巨噬细胞可以表现出 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体介导的白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 分泌增加,并导致动脉粥样硬化斑块大小显著增加,这一发现可能对 CH 导致的 CVD 患者 IL-1 β 或 NLRP3 炎症小体抑制剂等抗炎疗法的开发或靶向治疗具有潜在意义。现有研究显示,由于趋化因子表达升高,单核细胞和其他细胞向外周部位(包括动脉内膜)的募集增强,从而介导单核细胞对炎症内皮的牢固黏附,这种相互作用,会促进动脉粥样硬化的发生发展。这就可以解释 Tet2 缺陷小鼠的一些器官中有大量的白细胞聚集这一现象(见表 1)。

表 1 体细胞突变、LOY 与 CVD 的相关性研究

影响因素	CVD 风险类型	CVD 风险倍数	相关功能	参考文献
Tet2	AS	—	参与炎症反应	[10]
DNMT3A、Tet2、ASXL1、JAK2	AS	1.70		[18]
	CHD	1.90		
	AMI	4.00		[25]
DNMT3A、Tet2、ASXL1、	AMI	—		[27]
DNMT3A、Tet2、ASXL1、JAK2	HF	1.25		[28]
mLOY	HF	1.80	TGF-β 通路过度激活	[11]
	HF、AD、HHD、AA	1.31		[29]
	主动脉瓣严重受损	—	参与炎症反应	[30]
	AS	—		[19]

注:AS,动脉粥样硬化;CHD,冠状动脉粥样硬化性心脏病;AMI,急性心肌梗死;HF,心力衰竭;AD,主动脉夹层;HHD,高血压心脏病;AA,主动脉瘤;TGF-β,转化生长因子-β。

最近,为了研究 CHIP 对急性心肌梗死后心源性休克患者预后的影响,Böhme 等^[27]随机抽取 446 例心源性休克患者的血液样本试验,采用针对突变基因的新一代测序方法评估 CHIP。研究显示,CHIP 携带者的短期预后较差,CHIP 的评估可以促进心源性休克患者的危险分层,并提示新的治疗靶点。除了上述 CHIP 与冠心病相关性的研究,也有学者提出了体细胞突变所致的 CHIP 会使心力衰竭发生的风险增加这一假设。Dorsheimer 等^[31]在评估冠状动脉内自体骨髓细胞移植治疗缺血性心力衰竭的三个临床试验中,对 200 例患者的骨髓细胞进行测序以鉴定 CHIP。结果显示,DNMT3A 介导和 Tet2 介导的 CHIP 与缺血性心力衰竭患者心力衰竭死亡率和再住院风险增加相关。这一结果随后被更多的试验证实^[32-34]。此外,Yu 等^[28]在一项对四个 TOPMed 队列(ARIC、CHS、JHS 和 WHI)和英国生物银行数据库的分析中研究了 CHIP 与心力衰竭发生率之间的关系。研究发现 CHIP 会使心力衰竭发生的风险增加 25%。由此可知,体细胞突变(Tet2、ASXL1、JAK2)与心力衰竭的发生风险优先相关,与上述 Tet2 缺陷导致动脉粥样硬化的发生不同,DNMT3A 缺失并未导致突变细胞克隆扩增,但在血管紧张素Ⅱ输注模型中仍导致心肌细胞肥大、纤维化、巨噬细胞浸润和功能障碍,进而引起一系列的 CVD。

虽然现有的大多数实验研究都集中在 Tet2 心力衰竭模型上,但是其他 CHIP 基因检测包括 DNMT3A、ASXL1、JAK2、TP53 和 *Ppm1d* 也为造血突变与 CVD 之间的机制提供了证据,动脉粥样硬化、缺血性和非缺血性心力衰竭、阿霉素诱导的心脏毒性等实验模型也证明了这一点^[10,35-38]。尽管在不同的 CHIP 驱动基因之间观察到功能差异,但它们似乎都能促进炎症过

程,从而会加速心肌细胞纤维化的进展以及 CVD 的发生发展。

3 白细胞中 mLOY 与 CVD

近年来,学者们提出了 mLOY 与 CVD 相关性的假设并对其进行验证。Sano 等^[39]利用英国生物银行的数据调查了 mLOY 与 CVD 之间的统计学关联,发现 mLOY 与 CVD 死亡风险增加有关。因此,Sano 等^[11]建立了小鼠造血 mLOY 模型,发现超过 40% 的 mLOY 会导致心力衰竭死亡风险增加 1.8 倍,充血性心力衰竭死亡风险增加 2.4 倍。这项研究首次验证了 mLOY 会使携带该突变小鼠的细胞出现纤维化表型,从而导致心肌细胞纤维化和心功能下降。心脏纤维化是经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)后死亡率的主要决定因素。基于这一理论,Mas-Peiro 等^[30]利用 TaqMan 对外周血细胞 DNA 进行数字聚合酶链式反应分析,通过定位 AMELX 和 AMELY 基因之间 6 bp 的序列差异来评估 LOY(Y/X 比值),并对 362 例晚期主动脉瓣狭窄并成功行 TAVR 的患者进行随访。结果显示,即使在 TAVR 成功后,血细胞中的 mLOY 也与主动脉瓣严重受损患者的长期生存率有关。从机制上讲,通过促纤维化基因标记可观察到,mLOY 单核细胞对转化生长因子-β 信号通路敏感。这一结果支持 TAVR 后单核细胞 mLOY 与较低的生存率相关这一假设。与体细胞突变相似,mLOY 也可引起心力衰竭,但二者机制不同。研究显示,Y 染色体缺陷的心脏巨噬细胞过度激活促纤维化信号网络,导致心脏成纤维细胞增殖和激活,过量的基质产生和心脏功能下降。此外,一项前瞻性研究^[29]指出,白细胞 mLOY > 40% 的男性死于 CVD 的风险会增加 31%,包括高血压心脏病、充血性

心力衰竭以及周围血管疾病(如主动脉瘤和夹层)。最近,Haitjema 等^[19]对 366 例行颈动脉内膜切除术的患者进行了 3 年随访。研究表明,在颈动脉内膜切除术男性患者中,外周血和动脉粥样硬化病变中都可以检测到血液中的 mLOY,并且血液中的 mLOY 与主要不良心血管事件的较高发生率独立相关。与体细胞突变相似的是,mLOY 也会通过增加血管壁炎症导致更严重的 CVD 及更不稳定的动脉粥样硬化斑块表型,反映为巨噬细胞丰富的斑块表型,具有更大的脂质池,更多的斑块内出血和炎症细胞因子(见表 1)。

4 小结与展望

体细胞突变或白细胞 LOY 导致的 CH 与年龄相关疾病有关,包括冠状动脉疾病和心力衰竭。小鼠实验研究表明,CH 突变会通过增强炎症以及浸润组织中的纤维化过程导致 CVD 的发生发展。未来需要进一步将这些研究扩展到临床试验,以评估突变的人类白细胞是否表现出与小鼠细胞相似的促炎和促纤维化特征^[32]。CHIP 是 CVD 的非传统危险因素,可帮助识别缺乏传统危险因素的 CVD 高危患者,也解释了心血管风险随着年龄增长而急剧增加这一现象。关于如何降低 CHIP 对 CVD 的风险,理论上未来可能考虑体细胞突变患者的 IL-1 β 或 NLRP3 炎症小体抑制剂等抗炎疗法或靶向治疗或 mLOY 患者的抗纤维化治疗来消除 CHIP,但目前尚缺乏此类治疗的循证指南,此类治疗是否能改善 CH 驱动的 CVD 也需要在大量的临床试验中被证实。

参 考 文 献

- [1] Choi D, Malick WA, Koenig W, et al. Familial hypercholesterolemia: challenges for a high-risk population: JACC focus seminar 1/3 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(16):1621-1632.
- [2] Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a β cardiac myosin heavy chain gene missense mutation [J]. *Cell*, 1990, 62(5):999-1006.
- [3] Chai AC, Cui M, Chemello F, et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2):401-411.
- [4] Walsh R, Jurgens SJ, Erdmann J, et al. Genome-wide association studies of cardiovascular disease [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(3):2039-2055.
- [5] Heimlich JB, Bick AG. Somatic mutations in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2022, 130(1):149-161.
- [6] Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(4):567-577.
- [7] Young AL, Challen GA, Birman BM, et al. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1):12484.
- [8] Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1):9-16.
- [9] Mitchell E, Spencer Chapman M, Williams N, et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan [J]. *Nature*, 2022, 606(7913):343-350.
- [10] Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice [J]. *Science*, 2017, 355(6327):842-847.
- [11] Sano S, Horitani K, Ogawa H, et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality [J]. *Science*, 2022, 377(6603):292-297.
- [12] Evans MA, Sano S, Walsh K. Cardiovascular disease, aging, and clonal hematopoiesis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:419-438.
- [13] Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J, et al. Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Blood*, 2022, 139(3):357-368.
- [14] Wong WJ, Emdin C, Bick AG, et al. Clonal haematopoiesis and risk of chronic liver disease [J]. *Nature*, 2023, 616(7958):747-754.
- [15] Kim PG, Niroula A, Shkolnik V, et al. Dnmt3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(12):e20211872.
- [16] Belizaire R, Wong WJ, Robinette ML, et al. Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(9):595-610.
- [17] Terao C, Suzuki A, Momozawa Y, et al. Chromosomal alterations among age-related haematopoietic clones in Japan [J]. *Nature*, 2020, 584(7819):130-135.
- [18] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):111-121.
- [19] Haitjema S, Kofink D, van Setten J, et al. Loss of Y chromosome in blood is associated with major cardiovascular events during follow-up in men after carotid endarterectomy [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(4):e001544.
- [20] Dumanski JP, Rasi C, Lönn M, et al. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y [J]. *Science*, 2015, 347(6217):81-83.
- [21] Ljungström V, Mattsson J, Halvardson J, et al. Loss of Y and clonal hematopoiesis in blood—Two sides of the same coin? [J]. *Leukemia*, 2022, 36(3):889-891.
- [22] Ouseph MM, Hasserjian RP, Dal Cin P, et al. Genomic alterations in patients with somatic loss of the Y chromosome as the sole cytogenetic finding in bone marrow cells [J]. *Haematologica*, 2021, 106(2):555.
- [23] Zhang Q, Zhao L, Yang Y, et al. Mosaic loss of chromosome Y promotes leukemogenesis and clonal hematopoiesis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(3):e153768.
- [24] Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2477-2487.
- [25] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2488-2498.
- [26] Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8):875-886.

的积极性等措施,推动心血管内科学领域交叉学科与跨界融合研究生的创新培养。展望未来,我们应进一步研究和探索交叉学科与跨界融合研究生的创新培养机制和策略,加强跨学科合作和交流,培养更多的复合型人才,为科技创新和社会发展作出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] 胡艺玲. 我国专业学位研究生培养模式政策文本量化分析——基于政策工具视角[J]. 研究生教育研究, 2021, 36(1): 90-97.
- [2] 张海生, 张瑜. 多学科交叉融合新工科人才培养的现实问题与发展策略[J]. 重庆高教研究, 2019, 7(6): 81-93.
- [3] 代娟, 袁亚, 林琳, 等. 基于多学科交叉融合的医学院校农业专业硕士研究生创新人才培养模式探索与实践[J]. 食品与发酵科技, 2022, 58(4): 152-155.
- [4] 李占华, 朱艳, 姚霞, 等. “双一流”建设背景下交叉学科研究生培养的探索

与启示[J]. 学位与研究生教育, 2020, 37(4): 17-23.

- [5] 张挺, 曲巍, 王小飞, 等. 新医科背景下医学教育研究生导师团队建设的探索与实践[J]. 中国医学教育技术, 2021, 35(6): 677-680.
- [6] 李亚玲, 叶云, 黄毅兰, 等. 我校临床药学专业研究生教育现状研究与探讨[J]. 中国医药导报, 2018, 15(4): 126-129.
- [7] 严中平, 曲远芳, 辛倩, 等. 我国药学研究生课程建设现状分析与改进策略研究——基于 62 个药学研究生培养单位的调查分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(10): 941-948.
- [8] 李伟, 闫广芬. 专业学位研究生培养模式的理论探析与实践转向——基于分类观的视角[J]. 研究生教育研究, 2021, 36(5): 51-57.
- [9] 姜天悦. 研究型大学医工交叉研究生培养机制研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2018.
- [10] 吴恺, 杨茜. 专业学位研究生实践课程教学改革的成效和对策建议——以南京大学为例[J]. 研究生教育研究, 2020, 35(4): 60-65.

收稿日期: 2023-12-18

(上接第 358 页)

- [27] Böhme M, Desch S, Rosolowski M, et al. Impact of clonal hematopoiesis in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(16): 1545-1556.
- [28] Yu B, Roberts MB, Raffield LM, et al. Association of clonal hematopoiesis with incident heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(1): 42-52.
- [29] Zeiher A, Braun T. Mosaic loss of Y chromosome during aging[J]. Science, 2022, 377(6603): 266-267.
- [30] Mas-Peiro S, Abplanalp WT, Rasper T, et al. Mosaic loss of Y chromosome in monocytes is associated with lower survival after transcatheter aortic valve replacement[J]. Eur Heart J, 2023, 44(21): 1943-1952.
- [31] Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(1): 25-33.
- [32] Abplanalp WT, Cremer S, John D, et al. Clonal hematopoiesis-driver DNMT3A mutations alter immune cells in heart failure[J]. Circ Res, 2021, 128(2): 216-228.
- [33] Assmus B, Cremer S, Kirschbaum K, et al. Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A-and TET2-driver gene mutations[J]. Eur Heart J, 2021, 42(3): 257-265.
- [34] Kiefer KC, Cremer S, Pardali E, et al. Full spectrum of clonal haematopoiesis-

driver mutations in chronic heart failure and their associations with mortality[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(3): 1873-1884.

- [35] Yura Y, Miura Y, Katanasaka Y, et al. The cancer therapy-related clonal hematopoiesis driver gene *Ppm1d* promotes inflammation and non-ischemic heart failure in mice[J]. Circ Res, 2021, 129(6): 684-698.
- [36] Sano S, Wang Y, Ogawa H, et al. TP53-mediated therapy-related clonal hematopoiesis contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy by augmenting a neutrophil-mediated cytotoxic response[J]. JCI Insight, 2021, 6(13): e146076.
- [37] Min KD, Polizio AH, Kour A, et al. Experimental ASXL1-mediated clonal hematopoiesis promotes inflammation and accelerates heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(19): e026154.
- [38] Zekavat SM, Viana-Huete V, Matesanz N, et al. TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident atherosclerotic disease[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(2): 144-158.
- [39] Sano S, Thel MC, Walsh K. Clonal hematopoiesis: the nonhereditary genetics of age-associated cardiovascular disease[J]. Curr Opin Cardiol, 2023, 38(3): 201-206.

收稿日期: 2023-09-17