

骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征与预后的相关性分析

袁小庚

(河南信合医院 血液科, 河南 信阳 464000)

摘要:目的: 分析骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征与预后的相关性, 为临床诊治提供参考。方法: 回顾性收集我院2014-02~2017-04收治的49例骨髓增生异常综合征病人临床资料, 所有病人入组后均取其骨髓血2mL, 以短期培养法制备染色体标本, 并对其染色体核型进行分析, 其后对确诊病人予以我院临床常规治疗, 且在治疗结束后进行为期3年康复随访, 统计所有病人预后情况, 分析不同染色体核型、不同亚型骨髓增生异常综合征与预后相关性。结果: 入选49例骨髓增生异常综合征病人经染色体核型分析得知, 其染色体核型异常例数为26例, 其中13例为单纯数目异常, 7例为单纯结构异常, 6例为复杂核型; 异常染色体主要为-7、7q-、5q-、+8、add(1)、-17、i(17q)、del(13q)等; 骨髓增生异常综合征不同亚型中, RAEB-I、RAEB-II型异常率最高, 分别为81.82%、66.67%, RA、RARS型异常率最低, 分别为22.22%、20.00%; 随访3年内, 49例骨髓异常增生综合征病人共死亡21例, 其中染色体核型异常者16例; 死亡21例病人中, RA死亡1例, RARS死亡2例, RAMD死亡3例, RAEB-I死亡7例, RAEB-II死亡8例; 经Kaplan-Meier生存分析得知, 染色体异常、RAEB-I、RAEB-II型病人中位生存期较低。结论: 骨髓增生异常综合征染色体核型异常病人预后较差, 中位生存期较短, 临床需予以针对性治疗措施, 改善病人预后。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 细胞遗传学特征; 预后; 相关性分析

中图分类号: R55

文献标识码: B

文章编号: 1673-9388(2020)04-0277-04

骨髓增生异常综合征属于造血功能严重异常的造血干细胞恶性克隆性疾病, 其发病原因尚未明确, 多认为与骨髓微环境改变、免疫功能异常等因素密切相关^[1,2]。该病发生后易减少外周血细胞含量, 改变其功能与形态, 促使其分化功能丧失, 进而发展为急性白血病, 导致病人死亡^[3]。但目前临床对骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征报道较少, 且未评估病人生存期, 故难以为临床诊治提供有效参考, 鉴于此, 本研究旨在分析骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征与预后的相关性, 为临床诊治提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集我院2014-02~2017-04收治的49例骨髓增生异常综合征病人临床资料, 纳入条件:

均符合《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》^[4]中骨髓增生异常综合征诊断标准, 且经实验室检查证实血红蛋白(HGB)含量于110g/L以下, 血小板含量(PLT)于 $100 \times 10^9/L$ 以下, 中性粒细胞含量于 $1.5 \times 10^9/L$ 以下; 临床资料完整。排除条件: 严重心肝肾等重要脏器功能不全; 合并恶性肿瘤; 合并感染性疾病; 处于哺乳或妊娠期妇女; 因其原因导致的血细胞减少或发育异常。入选对象中男性26例, 女性23例, 年龄为25~53岁, 平均年龄为 38.94 ± 3.62 岁; 其中参照世界卫生组织分型, 难治性贫血9例, 难治性贫血伴环状铁幼粒细胞增多10例, 难治性贫血减少伴多系病态造血异常7例, 难治性贫血伴原始细胞过多-I 11例, 难治性贫血伴原始细胞过多-II 12例。本研究翻阅临床资料均经病人及家属同意。

1.2 方法

所有患入组后均取其骨髓血2mL, 以短期培养

收稿日期: 2020-04-11; 修回日期: 2020-07-13

作者简介: 袁小庚(1982-), 女, 河南信合医院血液科主治医师。

法制备染色体标本,制备方法如下:取骨髓血 2mL 置于肝素抗凝管内,其后吸取 0.5mL 骨髓血置于含有胎牛血清骨髓完全培养瓶内,并将培养瓶放置于 37℃ 培养箱内培养 24~48h;待细胞处于分裂中期,于培养瓶内加入最终浓度为 0.05μg/mL 的秋水仙酰胺,其后继续于 37℃ 培养箱内培养 1h;待培养结束后,离心取出细胞,应用 0.075mol/L KCl 溶液低渗与固定液进行固定,将其制成细胞悬液后,进行常规滴片,并以 G 显带标本制备。对各病人的分裂中期细胞核型分析不得低于 20 个,染色体核型异常描述参照《人类细胞遗传学的国际命名体制(ISCN)》^[5]。所有病人于确诊后均接收我院临床常规治疗方案治疗,并在治疗结束后进行为期 3 年康复随访,随访资料来自住院病例、门诊病例及相关电话记录,随访内容主要涵盖初次就诊时间、具体治疗内容、病人死亡时间及死亡原因等,生存期指确诊至死亡或随访结束时间,统计所有病人预后情况。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS18.0 软件处理,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,应用 Kaplan-Meier 进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

表 1 骨髓增生异常综合征不同亚型染色体核型异常情况($n, \%$)

亚型	正常例数	异常例数	异常率(%)
RA	7	2	22.22
RARS	8	2	20.00
RAMD	4	3	42.88
RAEB-I	2	9	81.82
RAEB-II	4	8	66.67
合计	23	26	53.06

表 2 骨髓增生异常综合征染色体核型异常、正常中位生存期

染色体核型	中位生存期	95%置信区间
异常	26	20.364~35.462
正常	34	33.621~25.674

随访 3 年内,49 例骨髓异常增生综合征病人共死亡 21 例,其中染色体核型异常者 16 例;死亡 21 例病人中,RA 死亡 1 例,RARS 死亡 2 例,RAMD 死亡 3 例,RAEB-I 死亡 7 例,RAEB-II 死亡 8 例。见表 2-3;生存曲线分析图(见图 1,2)。

2.1 染色体核型结果

入选 49 例骨髓增生异常综合征病人经染色体核型分析得知,其染色体核型正常例数为 23 例,占 46.94% (23/49),核型异常例数为 26 例,占 53.06% (26/49),其中复杂核型 6 例,占有所有病人 12.24% (6/49);依据 MDS 核型异常所涉及染色体进行分类,发现几乎涉及到了所有的染色体,且 8 号染色体异常最多见,占有所有克隆性染色体异常核型的 46.15% (12/26),其次为 7 号和 5 号染色体异常;依据 MDS 的染色体畸变类型分类,以不平衡异常最常见,即染色体数目异常和缺失,常见的有染色体三体或单体;所有核型异常中,单纯数目异常 13 例,占 50.00% (13/26),单纯结构异常 7 例,占 26.92% (7/26);复杂核型中涉及 5 号染色体异常最多见,主要为 del(5),占 66.67% (4/6),其他的克隆异常还包括-5、add(1)、-17、i(17q)、del(13q)等。

2.2 骨髓增生异常综合征不同亚型染色体核型异常情况

骨髓增生异常综合征不同亚型中,RAEB-I、RAEB-II 型异常率最高,分别为 81.82%、66.67%,RA、RARS 型异常率最低,分别为 22.22%、20.00% (见表 1)。

2.3 预后情况

3 讨论

骨髓增生异常综合征属于恶性造血干细胞克隆性疾病,其以髓系细胞发育或分化异常为特征,具有病情隐匿、预后差等特点,对病人身心健康及

表3 骨髓增生异常综合征不同亚型中位生存期

不同亚型	中位生存期	95%置信区间
RA	35.5	32.345~34.655
RARS	25	19.613~42.387
RAMD	17	9.638~24.362
RAEB- I	12	7.112~16.888
RAEB- II	11	5.956~17.044

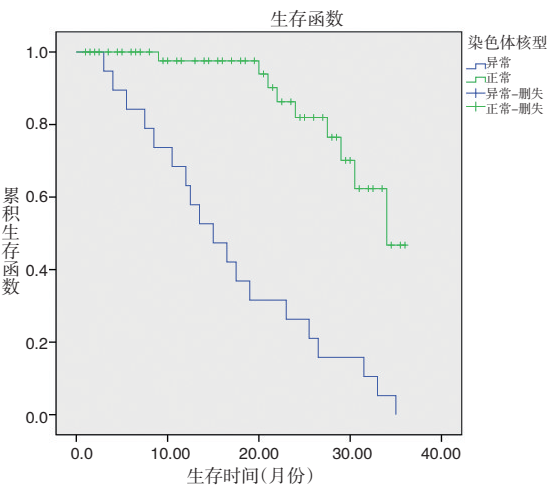


图1 不同染色体核型生存曲线

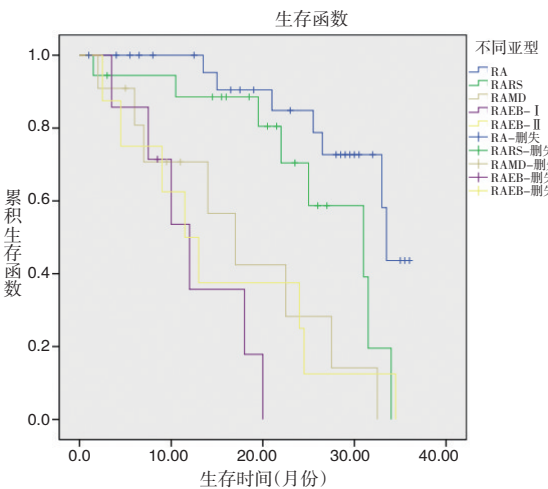


图1 不同亚型生存曲线分析

生命安全具有严重影响。目前临床尚未清晰该病因,且经临床研究发现,骨髓增生异常综合征自然病程与预后存在较大差异,故临床需尽早明确疾病变化情况,并予以针对性干预措施,以改善病人预后,延长其生存期^[6,7]。

随着骨髓增生异常综合征诊断的规范化,WHO对该病提出了具体分型标准,而参照不同分型表

现,可提高临床诊断准确性,同时也利于予以个性化干预措施,以提高临床治疗效果。而有学者研究指出,染色体核型于骨髓增生异常综合征及其不同亚型的发生、发展中发挥重要作用,且其核型与病人预后存在一定相关性^[8,9]。但此观点尚无较多报道证实,故本研究对我院49例骨髓增生异常综合征病人临床资料进行回顾性分析,结果显示,入选49例骨髓增生异常综合征病人中26例存在染色体核型异常,且其异常染色体主要为-7、7q-、5q-、+8等,而于不同亚型骨髓增生异常综合征中,RAEB- I、RAEB- II型异常率最高,同时经生存曲线分析得知,染色体异常、RAEB- I、RAEB- II型病人中位生存期较低,表明染色体核型异常提示病人预后较差。分析原因在于,整条染色体、染色体臂或其臂上片段丢失或增加易引发受累基因剂量改变,导致机体肿瘤抑制基因功能丢失,诱发恶性肿瘤,进而导致病人预后差,且有研究显示,位于5号染色长臂部分的IRF-1、PRS14等基因异常是导致骨髓增生异常综合征转白的主要原因之一,同时染色体异常改变易导致单倍基因功能下降,进而推进疾病发展,加重病情严重程度,增加临床治疗难度,影响病人预后^[10-12]。此外,8号染色体异常易导致受累基因扩增,上调相关粘附基因,下调相关凋亡基因,进而影响阿糖胞苷治疗效果,促使骨髓增生异常综合征转白,影响预后^[13,14]。而临床针对染色体异常病人,需及时行造血干细胞移植治疗,并于病人入院后早期进行染色体核型检验,以便于掌握疾病变化情况,扼制疾病发展,改善病人预后^[15]。

综上所述,骨髓增生异常综合征染色体核型异常病人预后较差,中位生存期较短,临床需予以针对性治疗措施,改善病人预后。

参考文献

[1]Shallis R M , Zeidan A M . Lenalidomide in non-deletion 5q

七可抑制肺纤维化,抑制炎症因子释放^[7]。本研究联合组总有效率较西药组高,中医证候积分较西药组低($P < 0.05$),提示益气活血方联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗气虚血瘀证 COPD 稳定期病人,疗效确切,可有效缓解临床症状。

COPD 本质为气道炎症反应,激活炎症因子释放介质,破坏肺部结构。TNF- α 主要由巨噬细胞、单核细胞产生,可加快中性粒细胞释放,提高炎症细胞活性;IL-8 是 T 细胞、中性粒细胞趋化因子,可诱导炎症细胞浸润气道黏膜,加重咳嗽、气促、咳痰等临床症状。干预后联合组血清 TNF- α 、IL-8 水平较西药组低($P < 0.05$),证实益气活血方联合沙美特罗替卡松粉吸入剂可抑制炎症因子表达。

综上所述,益气活血方联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗气虚血瘀证 COPD 稳定期病人,疗效确切,可有效缓解临床症状,抑制炎症因子表达。

参考文献

[1]谭瑛,雷玲,李俊.聚焦解决模式对慢性阻塞性肺疾病患者

应对方式及生活质量的影响[J].实用医院临床杂志,2018;15(1):151-153

[2]金忠富,何小花,王玲霞.噻托溴铵吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对中重度慢性阻塞性肺疾病患者稳定期的肺功能及预后的影响[J].中国临床药理学杂志,2017;33(12):1075-1078

[3]葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:21-27

[4]国家中医药管理局医政司.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国中医药出版社,2017:6

[5]安雯,克丽别娜·吐尔逊,李晗,等.不同程度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血栓前状态的临床分析[J].新疆医科大学学报,2017;40(1):45-47,54

[6]王发辉,石慧芳,林石宁,等.噻托溴铵粉雾剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴呼吸衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018;34(5):497-500

[7]金晶,秦慧娟.益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对高危性 COPD 患者动脉僵硬度、血液黏度及预后的影响研究[J].重庆医学,2017;46(28):3943-3946

(上接第 279 页)

lower-risk myelodysplastic syndromes: a glass quarter full or three quarters empty?[J]. Leuk Lymphoma, 2018;59(9):2015-2017

[2]龚辉,陈姣,杜芳,等.减低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征伴单系发育不良患者的疗效观察[J].内科急危重症杂志,2019;25(2):107-109

[3]荆源,林槁,姜凤,等.122例骨髓增生异常综合征患者的染色体核型分析及荧光原位杂交检测[J].中华医学遗传学杂志,2016;33(2):221-226

[4]中华医学会血液学分会,Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)[J].中华血液学杂志,2014;35(11):1042-1048

[5]乔旭刚.人类细胞遗传学的国际命名体制(ISCN)[J].中国优生与遗传杂志,1989;35(1):66-67

[6]Oster H S, Carmi G, Kolomansky A, et al. Is bone marrow examination always necessary to establish the diagnosis of myelodysplastic syndromes? A proposed non-invasive diagnostic model[J]. Leuk Lymphoma, 2018;59(9):2227-2232

[7]沈娜,李青,程范军.骨髓增生异常综合征骨髓微环境的改变[J].国际肿瘤学杂志,2016;43(9):715-717

[8]张彤彤,孙爱宁,潘金兰,等.单中心 550 例骨髓增生异常综合征患者临床特点、细胞遗传学特征及预后分析[J].中华血液学杂志,2016;37(10):864-869

[9]王斐,徐淑琴,崔巍.流式细胞术检测骨髓增生异常综合征免疫表型分析及临床应用前景[J].中华检验医学杂志,2016;39(5):332-335

[10]吴蔚,顾健,倪军,等.多指标检测在骨髓增生异常综合征诊断中的应用评估[J].中华全科医学,2017;15(12):2120-2123+2151

[11]费倩,黄晓军,刘扬,等.单倍型造血干细胞移植治疗伴骨髓增生异常综合征相关特征急性髓系白血病临床分析[J].中华血液学杂志,2018;39(7):546-551

[12]Yip B H, Steeples V, Repapi E, et al. The U2AF1S34F mutation induces lineage-specific splicing alterations in myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Invest, 2017;127(6):2206-2221

[13]李蔚,程焕臣,刘宇,等.合并 8 号染色体四体和 20 号染色体异常的骨髓增生异常综合征一例[J].中华医学遗传学杂志,2018;35(6):935-936

[14]Duployez N, Lejeune S, Renneville A, et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia with genetic predispositions: a new challenge for hematologists[J]. Expert Rev Hematol, 2016;9(12):1189-1202

[15]蒋慧,曾庆曙,阮敏,等.骨髓增生异常综合征患者染色体核型及两种治疗方案的比较分析[J].安徽医药,2016;20(4):711-714