

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.09

❖ 临床研究 ❖

骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征与临床的关系

邓琳¹, 刘文^{1,3}, 李英^{1,3}, 张月阳¹, 魏婷¹, 唐陶¹, 刘青松^{1,2}

(1. 川北医学院医学检验系; 川北医学院附属医院, 2. 产前诊断中心; 3. 检验科, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨骨髓增生异常综合征(MDS)细胞遗传学特征与临床的关系。**方法:** 选取61例MDS患者为研究对象,按照有无染色体核型异常分为核型正常组($n=34$)和核型异常组($n=27$);检测患者骨髓染色体核型,分析其与临床的关系。**结果:** 核型异常组的小血小板计数(PLT)及中性粒细胞(PMN)低于核型正常组($P<0.05$),且更易出现外周血三系减少($P<0.05$);IPSS-R和IPSS预后分层显示,危险度越高,染色体异常核型检出率越高($P<0.05$);病态造血骨髓细胞形态显示,核型异常组红系巨幼样变、环形铁粒幼红细胞、核畸形幼红细胞改变较核型正常组明显($P<0.05$);核型异常组患者生存期短于核型正常组($P<0.05$),死亡率高于核型正常组($P<0.05$)。**结论:** 骨髓染色体核型检测对MDS患者的病情评估、预后及转归等均有重要意义,复杂核型与红系病态造血关系密切。

【关键词】 骨髓增生异常综合征;染色体;核型分析;国际预后积分系统;病态造血

【中图分类号】 R551.3 **【文献标志码】** A

Relationship between cytogenetic characteristics and clinical features of myelodysplastic syndrome

DING Lin¹, LIU Wen^{1,3}, LI Ying^{1,3}, ZHANG Yue-yang¹, WEI Ting¹, TANG Tao¹, LIU Qing-song^{1,2}

(1. Department of Medical Laboratory, North Sichuan Medical College; 2. Prenatal Diagnosis Center; 3. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the relationship between cytogenetic characteristics and clinical features of myelodysplastic syndrome(MDS). **Methods:** 61 patients with MDS were divided into normal karyotype group ($n=34$) and abnormal karyotype group ($n=27$) according to whether there was chromosomal karyotype abnormality. The bone marrow chromosome karyotype were detected and its relationship with clinical were analyzed. **Results:** The platelet count (PLT) and neutrophil count (PMN) in the abnormal karyotype group were lower than those in the normal karyotype group ($P<0.05$). The three-line of peripheral blood prone to reduced in abnormality karyotype group compared with the normal karyotype group ($P<0.05$). On the basis of IPSS-R and IPSS integration system, the higher the risk, the higher the detection rate of chromosome abnormality ($P<0.05$). In terms of morphological results of bone marrow, compared with normal karyotype group, there were significant erythrocyte changes in complex karyotype group, such as megaloblastoid changes, malformed nuclear erythrocytes, ring sideroblasts ($P<0.05$). The median survival was lower than those with normal karyotype ($P<0.05$). The mortality rate of abnormal karyotype was significantly higher than that of normal karyotype ($P<0.05$). **Conclusion:** The chromosome karyotype has great significance for the evaluation, treatment and prognosis of MDS. The dysplasia is closely related to complex karyotype.

【Key words】 Myelodysplastic Syndrome; Chromosome; Karyotype Analysis; IPSS and IPSS-R; Dysplasia

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性的克隆性造血干细胞疾病,特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血,外周血细胞减少,高风险向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化。目前,尚无诊断MDS的金标准。染色体核型异常在MDS中表现特异,且与预后密切相关,在诊断中占据了重要地位;而骨髓病

态造血导致一个或多个谱系血细胞减少是MDS的基本特征,常用作为诊断的主要指标^[1-2]。本研究通过回顾性分析MDS患者染色体核型及骨髓病态造血特点,并结合临床特征和预后积分系统评价,旨在探讨MDS患者细胞遗传学改变及其与病态造血、临床特点的关系,为临床诊断、病情及预后评估等提供参考依据。

基金项目:四川省南充市市校合作项目(NSMC20170438);川北医学院附属医院重点项目(2020ZD021)

作者简介:邓琳(1995-),女,硕士研究生。E-mail:1171710923@qq.com

通讯作者:刘青松,博士。E-mail:35590551@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年11月川北医学院附属医院诊治的61例MDS患者为研究对象,按照有无染色体核型异常分为核型正常组($n=34$)和核型异常组($n=27$)。核型正常组中,男性18例,女性16例;平均年龄(58.91 ± 14.68)岁。核型异常组中,男性13例,女性14例;平均年龄(63.33 ± 14.79)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断及预后分层 MDS诊断参照中国诊断与治疗指南(2019版)^[2]的标准;预后分层分别采用MDS国际预后积分系统(IPSS)及修订国际预后积分系统(IPSS-R)^[2]评估:IPSS分为低危、中危-1、中危-2和高危;IPSS-R分为极低危、低危、中危、高危和极高危。

1.2.2 染色体检测 肝素抗凝骨髓标本,短期培养制备染色体。G显带后分析中期染色体分裂象(每个标本 ≥ 20 个),并以《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN,2016)》进行描述: ≥ 3 个独立的核型异常定义为复杂核型(Complex Karyotype,CK)^[3]。

1.2.3 骨髓象病态造血观察 骨髓片行瑞氏-姬姆萨混合染液染色及细胞铁染色,显微镜低倍视野判断骨髓增生程度,油镜对有核细胞进行分类计数,观察粒红巨三系病态造血情况。

1.3 观察指标

(1)MDS患者染色体核型;(2)MDS患者预后各分层染色体异常核型检出率;(3)外周血象:采用全自动血细胞分析仪(sysmex XE2000)检测,包括中性粒细胞(Neutrophils, NEU)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板(platelet, PLT)等;(4)患者生存期及死亡率:生存期指确诊至死亡时间或至随访终点。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验或方差分析;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;生存分析用Kaplan-Meier法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDS患者染色体核型

61例MDS患者中,核型异常有27例(44.3%),其中复杂核型8例(29.6%)。异常核型分析显示,

单纯数目异常10例(37.0%),单纯结构异常11例(40.7%),数目及结构异常同时存在6例(22.2%);5号染色体异常8例(29.6%)。见表1和图1。

表1 8例复杂核型患者检测结果

编号	核型
1	44,XY,-3,del(6)(q23),-7,-11,+mar[5]/46,XY[15]
2	41-47,X,-X,del(1)(q32),+del(1)(q32),del(7)(q32),der(13;15)(q10;q10),+mar[cp10]
3	47,XY,+1,-5,+11
4	45,XX,del(5)(q31),-13,t(15;15)(p12;q11.2)
5	48,XX,t(1;17)(12;p13),del(5)(q13q33),+8,+16[6]/46,XX[4]
6	43,XY,t(5;7)(q13;p22),-9,-17,-18/44,XY,del(5)(q13),-7,-9/46,XY
7	48,XX,-5,+8,+9,+10[8]/46,XX[2]
8	91-93<4n>,XXYY,inc[5]/46,XY[15]

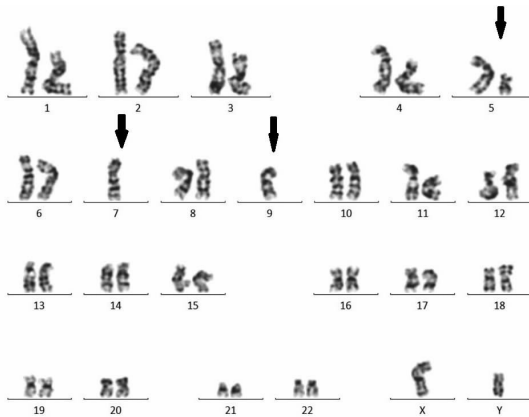


图1 G显带染色体核型(46,XY,del(5q),-7,-9)

2.2 MDS患者预后各分层染色体异常核型检出率比较

61例患者中有1例因临床资料收集不齐未作预后分层。34例核型正常和26例核型异常患者IPSS预后分层高危分别为0例(0.0%)和6例(23.1%),IPSS-R预后分层高危和极高危分别为10例(29.4%)和20例(76.9%);60例患者IPSS及IPSS-R预后各分层染色体异常核型检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且危险度越高,检测率越高($P < 0.05$)。见表2。

2.3 核型正常组与核型异常组外周血象比较

核型异常组NEU、PLT低于核型正常组($P < 0.05$),三系细胞减少患者比例高于核正常组($P < 0.05$)。表3。

表2 MDS患者预后各分层染色体异常核型检出率比较[n(%)]

组别	IPSS(例)				χ^2 值	P值	IPSS-R(例)					χ^2 值	P值
	低危	中危-1	中危-2	高危			极低危	低危	中危	高危	极高危		
核型正常组(n=34)	4	26	4	0			1	7	16	9	1		
核型异常组(n=26)	0	8	12	6	22.45	<0.005	0	0	6	5	15	26.29	<0.005
异常核型检出率	0(0.0)	8(23.5)	12(75.0)	6(100.0)			0(0.0)	0(0.0)	6(27.3)	5(35.7)	15(93.8)		

表3 核型正常组与核型异常组外周血象比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

	核型正常组(n=34)	核型异常组(n=27)	P值
NEU($\times 10^9/L$)	1.39	0.93	0.012
HB(g/L)	62.62 \pm 25.676	62.37 \pm 16.90	0.966
PLT($\times 10^9/L$)	62.00	29.00	0.033
单系减少[n(%)]	6(17.6)	2(7.4)	0.283
两系减少[n(%)]	13(38.2)	5(18.5)	0.094
三系减少[n(%)]	15(44.1)	20(74.1)	0.019

2.4 MDS患者骨髓病态造血表现

本研究有1例未收集到骨髓涂片结果。60例中存在病态造血48例(80%),其中单系病态造血27例(56.3%),主要以红系为主;两系病态造血10例(20.8%);三系病态造血11例(22.9%)。核型异常组与核型正常组单系、两系、三系病态造血患者比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。病态造血骨髓细胞形态中,红系表现为巨幼样变(46.7%)、环形铁粒幼细胞(16.7%)、核型异常(畸形核30.0%、双核20.0%、多核11.7%、核碎裂10.0%、核出芽8.3%、花瓣核8.3%);粒系表现为核型异常(畸形核1.7%、双核6.7%、核分叶不良8.3%等)、胞浆颗粒减少(10.0%)、胞浆颗粒增粗(10.0%)、Auer小体(5.0%)、核浆发育不平衡(5.0%);巨核系表现为小巨核(8.3%)、单圆核(6.7%)、多圆核(11.7%)、畸形血小板(3.3%)等。与染色体核型正常组比较,8例复杂核型更易出现红系巨幼样变($P = 0.045$)和核畸形幼红细胞($P = 0.020$)。见图2。

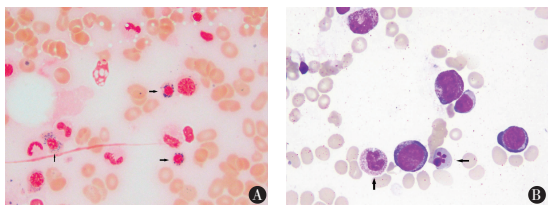


图2 病态造血各系细胞形态

A.骨髓片细胞铁染色;箭头所示环形铁粒幼红细胞;B.骨髓片瑞氏-姬姆萨染色图;箭头所示粒细胞增粗、分叶;幼红细胞核畸形。

2.5 核型正常组与核型异常组患者生存期及死亡率比较

在有效追踪的42例患者中,核型正常和核型异常患者进展为AML各5例;在有效回访的36例患者中,核型异常患者($n = 16$)的中位生存期短于核型正常患者($n = 20$)($Z = 5.187, P < 0.05$);截止随访结束,核型异常患者死亡率10例(62.5%),核型正常患者死亡率9例(45.0%),核型异常患者的死亡率高于核型正常患者($\chi^2 = 24.34, P < 0.05$)。见图3。

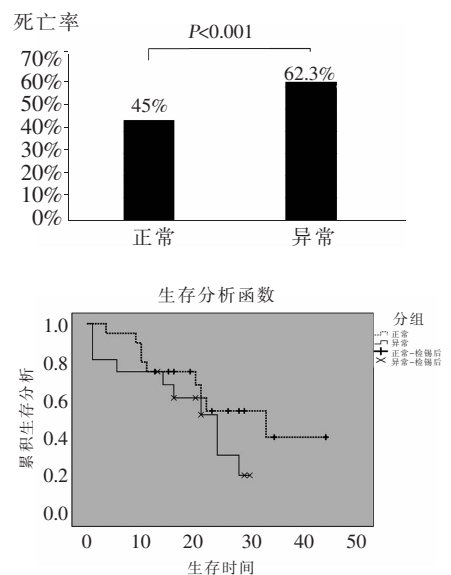


图3 核型正常组与核型异常组患者生存期及死亡率

3 讨论

MDS是一组细胞遗传学特征、形态学表现、临床病程有明显异质性的骨髓疾病。研究^[4]证实,核型是评估MDS预后最重要的参数之一。在本研究中,染色体核型异常的发生率为44.3%,与文献^[5]报道大致相同。患者主要表现出克隆性染色体异常,以缺失、单体或三体多见,其中5号染色体异常检出率最高,其次为8号染色体、7号染色体、20q-,与Gangat等^[6-7]的报道基本一致。单纯del(5q)在西方人MDS患者中最常见,其后是+8,-Y,del(20q)和-7^[8-9];而我国相关研究则显示8号染色体异常最为多见,其次为7号、5号、20号^[10],可能与纳入的样本量差异有关。但IPSS和IPSS-R预后积分均显示,危险度越高,染色体异常的检出率越高。

血细胞减少通常为 MDS 患者首诊的主要原因。本研究结果显示,核型异常的 MDS 患者更易发生白细胞和血小板减少,尤其是当三系血细胞减少时,核型异常的发生率明显增加,提示在血细胞减少患者中,异常核型的检出对 MDS 的诊断具有重要价值^[11]。血细胞减少源自骨髓病态造血,本研究对比各系病态造血与核型异常的关系发现,复杂核型患者更易出现多种病态造血表现。目前普遍认为,MDS 病态造血细胞更易来源于恶性克隆细胞^[12],本研究结果也证明了这一观点。虽然病态造血可作为 MDS 诊断指标之一,但并非其特有^[13],因为可能骨髓细胞在尚未出现或不出现病态造时,细胞遗传学就已经发生了与 MDS 相关的畸变。本研究也发现,有 2 例存在染色体异常患者并未表现病态造血,提示染色体异常的出现可能早于形态异常,这对 MDS 的早期诊断具有重要意义。

中位生存期和死亡率通常用来评价恶性疾病的转归,本研究通过长期随访跟踪发现,伴有核型异常的 MDS 患者生存期短于核型正常患者,与已有报道^[11]相符。但由于样本量及有效随访相对不多,本研究未对各染色体异常类型进行分类评估,无法验证染色体异常类型与预后的关系相关性结论^[14-15],后续将扩大样本量继续研究。有研究^[6]报道,异常核型患者进展为白血病的倾向高于正常核型患者,而本研究并未显示出有明显差异($P > 0.05$),可能与本研究样本量小、追踪时间短及异常核型死亡率高导致数据丢失有关。

综上,骨髓染色体核型检测对 MDS 患者的病情评估、预后及转归等均有重要意义,复杂核型与红系病态造血关系密切。

参考文献

[1] Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes[J]. Ann Lab Med,2017,37(6):465-474.
[2] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
[3] Shahjehani M, Hadad EH, Azizidoost S, et al. Complex karyotype in

myelodysplastic syndromes: Diagnostic procedure and prognostic susceptibility[J]. Oncol Rev,2019,13(1):389.
[4] Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes[J]. Ann Hematol,2008,87(7):515-526.
[5] Chen B,Zhao WL,Jin L, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries[J]. Leukemia,2005,19(5):767-775.
[6] Gangat N, Patnaik MM, Begna k, et al. Evaluation of revised IPSS cytogenetic risk stratification and prognostic impact of monosomal karyotype in 783 patients with primary myelodysplastic syndromes [J]. Am J Hematol,2013,88(8):690-693.
[7] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients [J]. Blood, 2007,110(13):4385-4395.
[8] Gangat N, Patnaik MM, Begna K, et al. Primary Myelodysplastic Syndromes: The Mayo Clinic Experience With 1000 Patients [J]. Mayo Clin Proc, 2015,90(12):1623-1638.
[9] Elnahass Y, Youssif L. Cytogenetic features in primary myelodysplastic syndrome Egyptian patients [J]. J Adv Res, 2018,10:77-83.
[10] Zhang TT, Sun AN, Pan JL, et al. The clinical features, cytogenetic characteristics and survival analysis of 550 myelodysplastic syndromes in a single center [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2016,37(10):864-869.
[11] Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions [J]. Oncotarget, 2017,8(43):73483-73500.
[12] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. Nat Genet, 2017,49(2):204-212.
[13] Nakao S, Deeg HJ, Ishikawa T, et al. Myelodysplastic syndrome [J]. Int J Hematol, 2005,82(5):412-416.
[14] Zahid MF, Mailk UA, Sohail M, et al. Cytogenetic Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes: An Overview [J]. Int J Hemat-Onco & Stem Cell Res, 2017,11(3):231-239.
[15] Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system [J]. J Clin Oncol, 2011,29(15):1963-1970.

(收稿日期:2020-12-16 修回日期:2021-02-24)