

60 例骨髓异常综合征的染色体核型分析及预后价值评估

石雪艳

航天中心医院血液科 北京 100049

〔摘要〕目的 探讨染色体核型分析在骨髓增生异常综合征(MDS)诊断和预后中的价值。方法 对60例MDS患者按常规行骨髓穿刺,进行形态学检查,同时对患者骨髓细胞进行染色体培养,采用直接法、短期培养法和RHG显带技术制备染色体,进行核型分析。结果 60例MDS患者中,36例发现克隆性染色体异常,异常检出率为60%。其中9例患者数目异常,5例结构异常,22例患者数目和结构均异常。常见的依次有+8、-20/20q-、-7/7q-、-5/5q-、三体1或部分三体1、-18、-11/11q-、+21、-y、-21、-10、-16、-22、+9、del(12)(p12)。可见的衍生染色体有[der(1)add(1)(p36)dup(1)(q21q32)、der(1;12)(q10;q10)、der(1;17)(q10;q10)、der(3;5)(q10;p10)、der(5;8)(p10;p10)、der(5;17)(p10;q10)、dic(8;11)(q24;p21)、der(11)t(2;11)(p21;q23)、der(17;19)(p11;p11)、der(18)t(17;18)(q21;q23)、der(X)add(X)(p22)add(X)(q28)]。异常RAEB组(RAEB-1+RAEB-2)染色体异常检出率及复杂染色体异常检出率为62.8%高于非RAEB组(RA+RARS+RCMD)检出率52.5%。且随着IPSS积分越高,转化为白血病的概率越高。结论 MDS患者具有较高的染色体克隆性异常,核型分析对MDS诊断、治疗及预后具有重要价值。

〔关键词〕骨髓异常综合征;染色体;核型分析

〔中图分类号〕R551.3 **〔文献标识码〕**A **〔文章编号〕**2095-7165(2021)05-075-02

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于多能异质性、获得性造血干细胞的克隆性疾病,特点是伴有血细胞减少的骨髓病态造血和无效造血及有向白血病转化的危险。常规细胞遗传学检测现为40%~70%的原发性骨髓增生异常综合征患者在初诊时存在染色体异常。我们对60例MDS患者的染色体核型及相关临床资料进行分析,旨在探讨染色体异常克隆在MDS型别中的异常特征及其预后意义。

选取2018年9月至2021年3月就诊于我院染色体核型分析结果可供分析的MDS患者60例。其中男42例(70%),女18例(30%),中位年龄为45(10~89)岁。

1 方法

1.1 细胞形态学检查

骨髓涂片瑞姬氏染色,参照WHO的分型标准分析诊断。

1.2 染色体制备

在无菌条件下抽取MDS患者骨髓3ml,肝素抗凝,有核细胞计数后按 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 细胞密度注入RPMI1640培养基中,采用24h培养法,将培养瓶放入37℃温箱中持续培养24h,标本处理后加入秋水仙素作用1.5h以阻留中期细胞,用 $0.075\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钾低渗溶液低渗处理30min,以3:1甲醇及冰醋酸溶液固定3次,制成骨髓细胞悬液,制片G显带染色。

1.3 染色体核型分析

分析至少15个中期分裂象,均为正常者判定为正常核型;至少3个中期分裂象出现同一染色体缺失、至少2个中期分裂象出现同一染色体获得或同一结构异常判定为克隆性异常核型。按照NN-AN-AA分类法将染色体核型进行分组:①NN:所分析的中期分裂象均为正常核型;②AN:所分析的中期分裂象为正常核型和克隆性异常核型嵌合存在;③AA:所分析的中期分裂象均为克隆性异常核型。

根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》判定核型异常。按照IPSS分类法将染色体核型进行分组,国际预后积分系统(IPSS)评分标准是:①血细胞减少:血红蛋白 $< 100\text{g/L}$,中性粒细胞绝对计数 $< 1.8 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数

$< 100 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $< 100\text{g/L}$,三系均无减低或仅一系减少为0分;二系或三系减少为0.5分。②细胞遗传学异常分为三级:正常核型del(5q)、del(20q)、-Y评分为0;复杂异常或累及7号染色体异常评分为1.0;其余异常为0.5。③骨髓中原始细胞数分4级; < 0.05 评分为0;0.05~0.10评分为0.5;0.11~0.20评分为1.5;0.21~0.30评分为2.0,根据IPSS评分标准,将MDS患者分为4组:低危组为0分,中危1组为0.5~1.0分,中危2组为1.5~2.0,高危组 ≥ 2.5 分。

2 结果

2.1 临床分型

按照WHO分型,60例MDS患者中,其中难治性贫血(RA)3例,难治性贫血伴有环状铁粒幼细胞态(RAS)3例,难治性贫血伴有多系发育异常型(RCMD)15例,难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)35例,不能分类(MDS-U)2例,MDS伴有单纯del(5q)型2例。

2.2 核型分析

60例MDS患者中,36例发现克隆性染色体异常,异常检出率为60%。其中9例患者数目异常,5例结构异常,22例患者数目和结构均异常。常见的依次有+8、-20/20q-、-7/7q-、-5/5q-、三体1或部分三体1、-18、-11/11q-、+21、-y、-21、-10、-16、-22、+9、del(12)(p12)。可见的衍生染色体有[der(1)add(1)(p36)dup(1)(q21q32)、der(1;12)(q10;q10)、der(1;17)(q10;q10)、der(3;5)(q10;p10)、der(5;8)(p10;p10)、der(5;17)(p10;q10)、dic(8;11)(q24;p21)、der(11)t(2;11)(p21;q23)、der(17;19)(p11;p11)、der(18)t(17;18)(q21;q23)、der(X)add(X)(p22)add(X)(q28)]。异常RAEB组(RAEB-1+RAEB-2)染色体异常检出率及复杂染色体异常检出率为62.8%(22/35)高于非RAEB组(RA+RARS+RCMD)检出率52.5%(13/25)。根据IPSS-R积分系统分组,除极低危组外,随着危险分层的递增,染色体异常检出率逐渐增加,异常RAEB组和非RAEB组分别

为 8 例 (22%)、4 例 (16%) 转为白血病 ($P < 0.05$) (表 1) 且随着 IPSS 积分越高, 转化为白血病的概率越高。

表 1 12 例 MDS 患者转为急性髓系白血病临床资料

序号	性别	年龄	临床诊断	核型	转归
1	女	55	RAEB1	46, XX, dup(1)(q21q32)[1]/46, XX, der(1)add(1)(p36)dup(1)(q21q32)[19]	AML-M2
2	男	30	RAEB1	46, XY[20]	AML-M5
3	女	38	RAEB1	47, XX, +8[4]/46, XX[16]	AML-M2
4	男	36	RAEB1	46, XY[20]	AML-M3
5	女	10	RAEB2	45, XX, -7[4]/46, XX, -7, +21[8]/46, XX[8]	AML-M4
6	男	21	RAEB2	46, XY, +1, der(1;12)(q10;q10)[20]	AML-M2
7	男	56	RAEB2	46, XY, del(5)(q22q35), del(7)(q22q34), add(11)(q23), der(17;19)(p11;p11)[16]/46, XY[4]	AML-M5
8	男	27	RCMD	47, XY, +8[9]/47, XY, +8, b(14)(q11.2)[1]/46, XY[11]	AML-M2
9	男	46	RA	47, XY, +8[19]/94, idem×2[2]	AML-M2
10	男	79	MDS-U	46, XY[20]	AML-M3
11	男	59	RCMD	44-46, XY, der(3;5)(q10;p10), t(4;9;7)(q21;q34;q21), add(6)(p21), der(7)del(7)(p15), del(7)(q32), +8, del(18)(q22), 18, +mar[cp20]	AML-M4
12	男	64	RARS	44, XY, -5, add(6p), 7, ?del(9q), add(12p), -15, +mar[4]	AML-M5

3 讨论

MDS 是造血干细胞的克隆性疾病, 有 30% 左右的患者可转化成急性白血病。目前, MDS 向急性白血病转化的机制尚不清楚。有学者认为克隆性核型演变可能是 MDS 转化成急性白血病的主要原因之一。MDS 患者骨髓细胞克隆性异常检出率在 50 ~ 70% 左右。本组病例染色体异常检出率 60%, 以数目和结构异常为主, 检出率较高的染色体异常主要有 +8、20q-、-5/5q-、-Y、-7/7q、+11 等, 与文献报道基本一致。MDS 的染色体改变有独立的预后价值。总的倾向是, 正常核型优于异常核型, 单一异常 (-7/7q 例外) 优于复杂异常, 核型稳定优于核型演变。MDS 国际预后计分系统 IPSS 将染色体和细胞减少的细胞系数目、原始细胞百分比等三者一起列为评价 MDS 预后的主要危险因素。根据核型可将 MDS 分为三种不同的预后类型: ①低危: 正常核型、-Y5q- 或 20q; ②高危: -7/7q、复杂异常或核型演变; ③中危: 其它异常如 +8 等。染色体异常发生率高的 MDS 大多不易缓解有的很快转变为急性白血

病。随着危险分层的递增, 染色体异常检出率逐渐增加, 异常 RAEB 组和非 RAEB 组 (RA+RARS + RCMD) 分别为 8 例 (22%)、4 例 (16%) 转为白血病, 且随着 IPSS 积分越高, 转化为白血病的概率越高。

综上所述, MDS 患者具有较高的染色体异常, 其检测可作为 MDS 诊断、治疗、预后的指标, MDS 染色体核型演变预示病情的进展与恶化。

[参考文献]

- [1] 夏静雅, 王莹, 李德鹏, 等. 236 例骨髓增生异常综合征患者细胞遗传学特征与临床预后分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019(4).
- [2] 殷静波, 谢新, 孙果, 等. 染色体核型分析在骨髓增生异常综合征中的诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 026(008):1358-1360.
- [3] 杨永, 黄琨. 骨髓增生异常综合征伴单系病态造血 66 例临床特征分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24(1):106-110.

(上接第 74 页)

能问题等并发症。而其中较为常见的比如出血倾向类的并发症, 会为患者带来皮肤瘀点、静脉穿刺点大块瘀斑、伤口渗血、牙龈出血等问题^[2]。枸橼酸中毒会为患者带来手足搐搦、出血倾向、血压下降、心率缓慢, 甚至心跳骤停。可见, 大量输血既能够对患者生命带来挽救, 但是同时也要注意其为人体带来的影响。而针对性的规避此类并发症, 是保障患者生命安全的重要内容^[3]。而结合研究结果显示: 实验正常开展且顺利完成后, 直接发现患者在进行大量输血治疗后部分指标发生变化, 比如血小板、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血清钾、血清钠、血清钙、纤维蛋白原均表现一定差异, $P < 0.05$ 。但也存在部分指标未发生变化, $P > 0.05$ 。

通过实验我们可以发现, 大量输血后的很多并发症在血液相关指标中会表现异常, 因此我们反向推导, 在患者大量输血后进行相应血液检验, 比对相关血小板、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血清钾、血清钠、血清钙、纤维蛋白原指标变化情况, 从而判断大量输血是否对患者自身产生负面影响。并且通过这次的实验我们也可以发现, 常规血浆经

过储存后, 相关凝血因子会发生失活现象。并且在实际操作时, 对患者进行快速输血且血液温度低于体温, 也会造成患者体温发生下降, 也会导致相关凝血因子发生失活现象^[4]。因此, 在实际工作中, 若条件允许, 则输注新鲜冰冻血浆, 更利于维持患者体内血液相关指标情况。

综上所述, 对大量输血治疗后的患者相关血液检验指标进行相关检测, 能够很好的对早期预见并发症产生突出效果, 所以值得被广泛推广。

[参考文献]

- [1] 赵玲芝, 黄琪富, 夏彩艳. 大量输血治疗后患者血液检验指标变化特征分析 [J]. 中国社区医师, 2021, 37(8):94-95.
- [2] 颜利江, 黄美容, 陈月宽. 探讨大量输血对患者血液指标影响及合适的输血方案 [J]. 临床检验杂志 (电子版), 2020, 009(003):P.8-9.
- [3] 马杰, 吉冰, 李琨. 精神病患者药物治疗期间常规实验室指标的变化特征 [J]. 中国卫生工程学, 2020, v.19(04):100-101.
- [4] 高进霞. 肿瘤手术患者大量输血之后部分血液检验指标变化情况 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(25):161-162.