

## 281例骨髓增生异常综合征患者 染色体核型分析及临床意义的研究\*

韩秀蕊<sup>1</sup>, 杨娣娣<sup>1</sup>, 赵 园<sup>1</sup>, 张丽洁<sup>1</sup>, 李艳春<sup>1</sup>, 王九菊<sup>1</sup>, 翟欣辉<sup>1</sup>, 魏绪仓<sup>1</sup>, 周家琛<sup>2</sup>

(1. 陕西省人民医院血液病研究室, 西安 710068; 2. 大连医科大学, 辽宁大连 116044)

**摘要:**目的 探讨骨髓增生异常综合征(MDS)患者染色体核型异常特征及其与临床预后的关系。方法 采用染色体常规G显带技术,对281例MDS患者进行细胞遗传学核型分析。结果 281例MDS患者中,染色体异常核型检出率48.75%(137/281),其中单纯染色体数目异常43.07%(59/137),单纯染色体结构异常者31.39%(43/137),同时有数目与结构异常者25.54%(35/137)。MDS亚型中,RAEB-2异常核型检出率为63.41%(26/41),RAEB-1为58.73%(37/63),RCMD 39.2%(49/125),RAS 15.38%(2/13),RA 22.58%(7/31)。RA、RAS异常核型检出率明显低于RAEB-1和RAEB-2( $P<0.01$ ),RAEB-1和RAEB-2检出率高于RCMD( $P<0.05$ )。出现频率较高的染色体畸变依次为+8,-7/7q,-20/20q,复杂异常核型,染色体易位,i(17),-Y,+21等。随访的159例MDS患者中核型正常者68例,中位生存时间为39个月,核型异常者91例中位生存期21个月,前者明显长于后者( $P<0.05$ ),分析白血病转化率,核型异常者(35.5%),明显高于核型正常者(10.3%)( $P<0.01$ ),其中以复杂核型、-7/7q核型较易转为白血病。结论 MDS系克隆性恶性血液病,具有高度异质性,染色体核型检查对MDS的正确诊断、分型和预后判断具有重要意义。

**关键词:**骨髓增生异常综合征;染色体核型;细胞遗传学

中图分类号:R551.3;R446.7 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-091-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.025

### Study on Chromosome Karyotype and Its Clinical Significance in 281 Cases of Myelodysplastic Syndromes

HAN Xiu-rui<sup>1</sup>, YANG Di-di<sup>1</sup>, ZHAO Yuan<sup>1</sup>, ZHANG Li-jie<sup>1</sup>,

LI Yan-chun<sup>1</sup>, WANG Jiu-ju<sup>1</sup>, ZHAI Xin-hui<sup>1</sup>, WEI Xu-cang<sup>1</sup>, ZHOU Jia-chen<sup>2</sup>

(1. Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital,

Xi'an 710068, China; 2. Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the abnormal karyotype characteristics of myelodysplastic syndrome (MDS) patients and their correlation with clinical prognosis. **Methods** Analyzed the karyotypes of 281 MDS patients by use of G-banding technique. **Results** Through analysis of the karyotypes of 281 MDS patients, found that the percentage of abnormal karyotypes was 48.75% (137/281), among 137 patients with abnormal karyotypes, 43.07% (59 cases) presented with numerical aberration, 31.39% (43 cases) with structural aberration, and 25.54% (35 cases) with both numerical and structural abnormalities. As for MDS subtypes, the occurrence rate of abnormal karyotype was 63.41% (26/41) in RAEB-2, 58.73% (37/63) in RAEB-1, 39.2% (49/125) in RCMD, 15.38% (2/13) in RAS and 22.58% (7/31) in RA. The rates of abnormal karyotype in RAEB-1 and RAEB-2 were significantly higher than that in RA and RAS ( $P<0.01$ ), and in RCMD ( $P<0.05$ ). The frequent abnormal karyotypes were as follows: +8, -7/7q, -20/20q, complex karyotypes chromosomal translocation, i(17), -Y and +21. The follow-up study of 159 MDS patients indicated that the median survival time was 39 months for 68 patients with normal karyotypes and 21 months for 91 patients with abnormal karyotypes, the former was significantly prolonged than the latter ( $P<0.05$ ). As far as the leukemia transition rate was concerned, the patients with aberrant karyotypes (35.5%) were significantly higher than that with normal karyotypes (10.3%) ( $P<0.01$ ), among them, the cases with complex karyotypes and -7/7q more easily transit into leukemia. **Conclusion** MDS was one kind of clonal hematological malignancy with high heterogeneity. Chromosomal karyotype test plays an important role in the correct diagnosis, typing and prognosis evaluation of MDS.

**Keywords:** myelodysplastic syndrome; chromosome karyotype; cytogenetics

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干/祖细胞,以血细胞常有病态造血,高风险向白血病转化为特征的难治性血细胞异常的恶性克隆性疾病。研究表明,MDS患者在诊断时,40%~70%有染色体核型异

常<sup>[1]</sup>。染色体检查对MDS发病机理研究及其诊断、预后判断具有重要意义。本研究对281例MDS患者的染色体核型资料进行了回顾性分析,为今后MDS患者正确分型及预后判断提供重要依据。现报道如下。

\* 基金项目:陕西省社发攻关基金资助项目(2011K12-23)。

作者简介:韩秀蕊(1963—),女,本科,从事血液病实验室诊断及研究工作。

通讯作者:魏绪仓,研究员。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 281例MDS患者选自2003年1月~2014年5月就诊于陕西省人民医院的初诊患者,其中,男性158例,女性123例,中位年龄63岁(4~85)岁,对患者的骨髓片及外周血涂片重新分类计数,结合骨髓活检,按照2008年WHO标准进行回顾性诊断和分型<sup>[2]</sup>。所有病例随访至2014年12月31日,生存期按确诊至死亡时间或确诊至2014年12月31日计数。

### 1.2 实验仪器及试剂

1.2.1 主要仪器:311型CO<sub>2</sub>培养箱为美国TE公司产品,KR-702型调温调时离心机为日本KUBOTA公司产品,JJJT-2型生物安全柜为中国北京半导体厂产品,染色体核型分析系统(DI-510)为上海大众世纪数字分析系统产品。

1.2.2 主要试剂:RPMI1640培养液为SIGMA公司产品,小牛血清购自四季青公司,秋水仙素为GIBCO产品。

1.3 染色体制备及核型分析 骨髓细胞经24~48h培养后,收集细胞常规制片,采用G显带。染色体核型分析标准依照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)命名核型异常,分析至少20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,至少两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<sup>[3]</sup>。

1.4 统计学分析 采用SPSS13.0软件完成统计学方法,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MDS患者染色体核型异常特征 281例MDS患者中,检出染色体核型异常者137例,检出率为48.75%,其中单纯染色体数目异常者59例(43.07%),单纯染色体结构异常者43例(31.39%),同时有数目与结构异常者35例(25.54%)。具有异常克隆的137例MDS中出现频率较高的染色体畸变依次为+8 26例(18.98%),-7/7q- 19例(13.87%),-20/20q- 17例(12.41%),复杂核型异常17例(12.41%),染色体易位10例(7.30%),i(17)7例(5.11%),-Y 7例(5.11%)等。复杂核型异常17例中,14例为RAEB;19例-7/7q-异常核型中,13例分布于RAEB。

2.2 MDS亚型与染色体异常核型的关系 137例克隆性染色体异常的患者中,MDS-RA异常率22.58%(7/31),RAS 15.38%(2/13),RCMD 39.2%(49/125),RAEB 60.57%(63/104),其中

RAEB-1为58.73%(37/63),RAEB-2为63.41%(26/41)。RA,RAS与RAEB,RA,RAS与RCMD,RCMD与RAEB组间比较差异有统计学显著性意义( $P<0.01$ , $P<0.05$ )。

2.3 MDS染色体核型与预后的关系 281例MDS患者中有159例取得完整随访资料,中位随访时间32(2~97)个月。68例正常核型MDS患者中位生存时间39个月,91例异常核型MDS患者中位生存时间为21个月,两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。发生白血病转化39例(转化率为24.5%),其中91例核型异常患者中32例转化白血病(35.2%),68例正常核型MDS中有7例发生白血病转化(10.3%),核型正常MDS患者白血病转化率明显低于核型异常者( $P<0.01$ ),以复杂核型及-7/7q-核型的MDS较易发生白血病转化。

3 讨论 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干祖细胞,以病态造血及外周血细胞减少为特征的恶性克隆性疾病。MDS本质上与恶性血液系统肿瘤有相类似的细胞和分子生物学改变,尤其与AML的改变更接近,许多研究表明40%~70%MDS可检出染色体核型异常,其异常特征多表现为染色体的部分缺失、重复或整条染色体增加或丢失为主,本研究结果与这一特征相吻合,137例染色体异常的患者中,有59例表现为染色体部分缺失或数目异常。有关染色体异常类型及其频率的报道中,西方国家最常见染色体异常为-5/5q-,而我国学者报道最多见的异常则为+8<sup>[4]</sup>。我国人群中,-5/5q-较少见,这与我们的实验结果相一致,本文检出137例MDS有染色体核型异常,仅有1例为-5/5q-。5q-在我国较少见的情况是因为种族的差异还是环境的影响,有待进一步探讨。

有研究认为MDS各亚型染色体异常核型检出率没有显著性差异,而RAEB-1及RAEB-2中,7号染色体异常和复杂核型异常多见<sup>[5]</sup>。本研究发现MDS患者的染色体异常克隆检出率为48.75%,在MDS各亚型中,RA,RAS检出的多为正常核型,而RCMD,RAEB-2,RAEB-2异常核型的检出率明显高于RA,RAS,表明MDS患者异常核型在预后差的高危MDS中检出率显现增高趋势。

染色体异常在MDS的诊断分型和预后评估中具有十分重要的意义,在IPSS评分中作为评价生存和进展为急性白血病预后的独立因子,伴有异常核型者白血病转化率高,治疗效果差<sup>[6]</sup>。MDS患者向白血病转化的概率不仅与有无染色体畸变有关,且与染色体核型异常的类型密切相关,其中复杂核型,-7/7q-,+11等有较高的 (下转95页)

(上接 92 页)白血病转化率,5q<sup>-</sup>, -Y, 20q<sup>-</sup>等预后相对良好。本组随访的 159 例 MDS 患者中有 39 例患者发生白血病转化, 转化率为 24.5%, 且白血病类型均为急性髓细胞型, 其中染色体正常组有 7 例患者转化为白血病, 转化率为 10.3%, 而异常组有 32 例发生白血病转化, 转化率为 35.2%, 二者之间存在统计学差异。染色体核型异常者中位生存时间明显短于核型正常者, 在各种异常核型中以复杂异常及-7/7q<sup>-</sup>的患者白血病转化率明显高于其他类型, 且生存期较短, 由此可见, 染色体异常的 MDS 患者可能会更易更早地发展为白血病, 且生存期更短。克隆性染色体异常的预后意义已公认, 但哪些属于良好核型, 哪些属于不良核型仍存在争议, 在 IPSS 预后分组中单独 +8 异常归于中等预后组, 但也有研究认为 +8 患者将快速转成急性白血病, 生存期短, 应该归于不良预后组<sup>[7]</sup>。本组随访的 15 例 +8 患者中, 发生白血病转化 5 例, 其中 2 例转化白血病后病情凶险, 分别于转化后 2 个月及 5 个月后死亡, 两例凶险白血病中 1 例是在 +8 的基础上合并-21, 1 例在白血病转化过程中出现了 +11, 所以关于各种染色体异常的预后意义还需要更多的研究。染色体畸变是恶性克隆的标志, MDS 患者只要出现染色体异常, 就可以作为 MDS 与其他良性血液病鉴别的重要依据。本组有 3 例 MDS 患者, 根据骨髓涂片和骨髓活检切片不能确诊, 但染色体检查发现有 8 三体, 5q<sup>-</sup>, 20q<sup>-</sup>, 最后综合诊断为 MDS。总之, 骨髓染色体检测直观、可靠, 对 MDS 诊断、鉴别诊断、分层治疗和预后判断具有重要价值。

参考文献:

- [1] Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 2007, 137(3): 193-205.
- [2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951.
- [3] Valent P, Horny Hp, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference [J]. Leuk Res, 2007, 31(6): 727-736.
- [4] 李 璘, 刘旭平, 聂 玲, 等. 原发性骨髓增生异常综合征染色体核型异常特征及其预后意义的研究[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(4): 217-222.  
Li L, Liu XP, Nie L, et al. Study on karyotypic abnormalities and its prognostic significance in Chinese patients with primary myelodysplastic syndromes [J]. Chinese Journal of Hematology, 2009, 30(4): 217-222.
- [5] 曲士强, 刘旭平, 徐泽锋, 等. 不同细胞遗传学预后分组对原发性骨髓增生异常综合征患者预后意义的研究[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 819-824.  
Qu SQ, Liu XP, Xu ZF, et al. Study on prognostic significances of different cytogenetic risk categories in patients with primary myelodysplastic syndromes [J]. Chinese Journal of Hematology, 2011, 32(12): 819-824.
- [6] 吴德沛. 骨髓增生异常综合征的预后判断[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(7): 512-514.  
Wu DP. The prognosis of myelodysplastic syndromes [J]. Chinese Journal of Hematology, 2012, 33(7): 512-514.
- [7] Sole F, Espinet B, Sanz GF, et al. Incidence characterization and prognostic significance of chromosome abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Group cooperativo espanol de citogenetica hematologica [J]. Br J Haematol, 2000, 108(2): 346-356.

收稿日期: 2015-04-09

修回日期: 2015-07-06