

• 临床检验研究 •

# 急性粒单核细胞白血病染色体异常与预后关系的研究\*

许惠利, 赵 兰, 屈蓓蓓, 刘 亮, 王 萍, 周 英

(上海市嘉定区中心医院血液科 201800)

**摘要:**目的 探讨染色体核型分析技术对急性白血病(AML)诊断、治疗及其预后的临床意义。方法 对 108 例 AML 患者进行染色体检测和对 42 例急性粒单核细胞白血病(AMML)患者染色体核型异常分布、细胞遗传学异常的特征进行分析,然后进行形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学检测。结果 AMML 患者染色体检测结果有着明显的不同,异常核型为 54.76% (23/42)。从染色体核型异常的特征来看,AMML 有着明显的不一致性。结论 染色体异常核型分析在白血病诊断、分型、治疗及预后判断诸方面起着十分重要的作用。

**关键词:**白血病,单核细胞,急性; 染色体; 预后; 研究; 异常

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)20-2346-02

## Acute myelomonocytic leukemia chromosome abnormality and the prognosis relation study\*

Xu Huili, Zhao Lan, Qu Beibe, Liu Liang, Wang Ping, Zhou Ying

(Department of Hematology, Shanghai Jiading District Central Hospital, 201800, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnosis, treatment and prognosis of clinical significance of chromosome analysis in acute leukemia. **Methods** 108 cases of acute leukemia patients were test by chromosome detection, and 42 cases of acute myelomonocytic leukemia(AMML)patients with abnormal karyotype distribution of the characteristics of cytogenetic abnormalities were analyzed. And morphology, immunology, cytogenetics, molecular biology were tested. **Results** AMML chromosome test results were obviously different, abnormal karyotype was 54.76% (23/42). From the chromosome anomaly point of view, AMML was a clear inconsistency. **Conclusion** Karyotype analysis of chromosome abnormalities play an important role in leukemia diagnosis, classification, treatment and prognosis aspects.

**Key words:** leukemia, myelomonocytic, acute; chromosomes; prognosis; research; abnormality

急性髓系白血病(AML)是造血干细胞克隆性疾病,是一组高度异质性的恶性血液病。在 AML 中发现大约有 200 余种染色体结构与数目异常<sup>[1]</sup>。染色体分析可以揭示其克隆标志,较形态学和免疫学更能反映白血病的生物学特征。细胞遗传学改变对 AML 的诊断及预后的判断具有重要临床意义。对本院 2004 年 1 月至 2011 年 4 月收治的 108 例成人 AML 进行细胞遗传学分析,其中急性粒单核细胞白血病(AMML)染色体核型异常特征和疗效与其他类型白血病比较有着明显的不一致性。现将 42 例 AMML 的异常核型发生率、染色体核型异常的特征分布情况、染色体核型与疗效关系进行分析如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 108 例成人 AML 为本院 2004 年 1 月至 2011 年 4 月收治的初诊患者。其中男性 58 例,平均年龄 51.14 岁;女性 50 例,平均年龄 48.85 岁;男女之比为 1:0.86。AMML 42 例占 AML 总数的 39%(42/108)。其中男性 22 例,平均年龄 57.59 岁;女性 20 例,平均年龄 53.65 岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断标准和方法** 根据患者的临床表现、血象、骨髓象和细胞化学染色检测结果,参照《血液病诊断及疗效标准》进行初诊。然后将标本送复旦大学新培晶临床分子研究中心进行 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学)检测。

**1.2.2 染色体检查方法** 108 例患者于治疗前一般选择髂后上棘为穿刺点,抽取骨髓液约 8 mL,分别进行细胞形态学、流式细胞术、染色体、分子生物学检查。染色体检查的方法是将

骨髓细胞分别加入 Chang-MF 和 Chang-MF-BMC 培养基,分别经 16 h 过夜培养和 40 h 培养,40 h 培养基加刺激剂(GCT),用秋水仙碱阻断细胞分裂,再用低渗氯化钾和固定液收集细胞,常规滴片后 G 显带,直接在 Olympus 显微镜下读片,且用 MACKTYPE 5.7 成像系统拍照和分析,按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》进行染色体识别和描述。每例至少分析 20 个分裂中期细胞。

**1.2.3 治疗方法** 42 例 AMML 患者的治疗主要采用标准的柔红霉素+阿糖胞苷(DA)、去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷(IA)、高三尖杉酯碱+阿糖胞苷(HA)、米托蒽醌+VP16、阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF(CAG)等方案治疗。疗效评定标准参照《血液病诊断及疗效标准》。

### 2 结 果

**2.1 AMML 患者染色体异常分布** 42 例 AMML 患者中染色体核型正常 19 例;染色体核型异常 23 例,占 AMML 的 54.76%,平均年龄 51.35 岁(14~80),其中男性 14 例,平均年龄 54.07 岁(14~80 岁);女性 9 例,平均年龄 47.1 岁(27~66 岁)。

**2.2 染色体核型异常的特征** 从 AMML 染色体核型异常的特征来看,有着明显的不一致性,见表 1。

### 2.3 治疗与疗效

**2.3.1 染色体核型异常组** 完全缓解(CR)率为 60.86%(14/23),其中化疗 1 疗程获得 CR 3 例(例 5、14、19),2 疗程获得 CR 7 例(例 2、10、12、15、16、17、22),3 疗程获得 CR 3 例(例 3、6、13),4 疗程获得 CR 1 例(例 7)。未缓解(NR)9 例;CR 大于

\* 基金项目:上海市嘉定区科委计划项目(2008 JKK023)。

或等于 1、3、4 年各为 1 例,第 14、17、19、22 例均 CR 至今。  
**2.3.2 染色体核型正常组** CR 率为 57.89% (11/19),其中化疗 2 疗程获得 CR 7 例,3 疗程获得 CR 1 例,4 疗程获得 CR

3 例, NR 8 例;CR 时间大于或等于 1、2、3 年分别为 2、2、1 例,现仍有 3 例 CR 至今。AMML 临床治疗效果和预后有着明显的差异。

表 1 AMML 染色体异常核型特征一览表

序号	性别	年龄	染色体异常核型特征
1	男	34	45,XY,-7[10]/46,XY[10].
2	女	34	46,XX,t(11;19)(q23;p13.1)[15]/45,idem,der(7;12)(q10;q10)[3]/46,XX[2].
3	女	33	46,XX,inv(3)(q21;q26.2),der(16)t(1;16)(q21;q13)[19]/46,XX[7].
4	男	58	46,XY,inv(3)(q21;q26.2)[4]/46,idem,add(13)(p11.1)[16]
5	男	60	45,XY,-7[5]/46,XY[15]
6	女	27	46,XX,del(7)(q22)[8]/46,XX[12]
7	男	51	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[2]/46,sl,del(17)(p11.2)[11]/46,sdl1,t(5;10;5)(q11.2;q22;p15.3), der(8)del(8)(p11.2)del(8)(q24.1)[7]
8	男	71	43,XY,-3,del(5)(q? 13q33),der(10)t(10;11)(q26;q13),-12,der(16)t(16;17)(q12.1;q21),-17,del(20)(q11.2q12), der(21)t(12;21)(q13;q22),i(22)(q10)[6]/44,sl,+der(10)t(10;11,i(13)(q10),-18[12]/43, der(6)t(6;13)(p21.3;q14),-7,-der(16)t(16;17),+17,+22,-i(22)(q10),+der(22)t(6;22)(p10;q10)[2]
9	女	44	46,XX,rea(11)(q23)[20]
10	女	53	46,XX,del(9)(q12q31)[2]/46,XX[18]
11	男	18	46,XY,t(7;11)(p22;q23)[20]
12	男	57	46,X,dic(Y;18)(q11.3;q23),del(5)(q15),del(7)(q11.21),+8,t(9;22)(q22;p13),del(16)(q13q22)[18]/47,idem,+21[2]
13	男	57	45,XY,-7[9]/46,idem,+21[3]/46,XY[8]
14	男	53	47,XY,+M/46,XY
15	女	66	47,XX,+X[20]
16	女	63	48,XX,+8,+9[20]
17	女	54	47,XX,+22[20]
18	男	78	47,XY,+8[18]/46,XY[2]
19	女	50	46,XX,inv(16)(p13;q22)[16]/46,XX[4]
20	男	63	54,XY,add(1)(q21),-7,dup(17)(q21;q25)[20]
21	男	80	45,XY,der(3;5)(q10;p10)[13]
22	男	14	46,XY,inv(16)(p13;q22)CBFB/MYH11 融合基因阳性 1.81×10 <sup>5</sup>
23	男	63	42,Y,add(X)(q22),der(1)del(1)(p34)add(1)(q42),del(3)(q21),add(4)(q35),-5, der(7)t(7;11)(p22;q23),+add(7)(q11.2),-9,add(11)(q23),-15,-16,-17,-18,add(19)(p13.1),+mar[20]

**2.3 疗效与核型** 染色体核型异常组 NR 病例多为复杂性染色体异常者,4 例 CR 至今的患者核型分别为:47,XY,+M、47,XX,+22,inv(16)(p13;q22)×2。inv(16)是预后好的标志。+22 染色体与 inv(16)有密切联系,可看作是预报 inv(16)的重要信号,具有潜在的诊断 inv(16)AML 价值<sup>[2]</sup>。-7 和复杂核型为预后不良组。

**3 讨论**

有资料显示,AML 染色体异常检出率通常约为 60%~70%,本组 42 例 AMML 患者中染色体核型异常者占 54.76% (23/42),与国内报道的白血病染色体畸变率 61.86% 比例相近<sup>[3]</sup>。AML 染色体核型的改变可分为正常核型、简单异常核型和复杂异常核型。目前,对前两者的研究较多。随着分子遗传学技术的发展,对复杂异常核型的研究逐渐增多,对其认识也逐渐深入,并有了新的发现和认识。美国国家癌症综合网(NCCN)按疾病预后风险不同分为:(1)良好组,包括 t(8;21)、inv(16)和 t(16;16);(2)中等组,包括正常核型、单纯+8、t(9;11)及其他预后良好和预后差组未提及的异常;(3)预后差组,包括复杂异常(≥3 个异常)、-5、-7,5q-,7q-,除 t(9;11)以外的 11q23 异常、inv(3)、t(3;3)、t(6;9)和 t(9;22)<sup>[4]</sup>。有研

究显示,t(8;21)仅出现在 M2 型,t(15;17)仅出现在 M3 型<sup>[3]</sup>,染色体核型改变较一致,从 AMML 患者的异常核型特征来看,与其他类型白血病染色体异常有着明显的非一致性,复杂染色体核型改变比例较高,临床疗效和预后有着明显的差异<sup>[5]</sup>。目前,认为涉及 3 条或 3 条以上染色体畸变者称为复杂染色体异常<sup>[6]</sup>。4 例 CR 至今的患者核型分别为:47,XY,+M、47,XX,+22,inv(16)(p13;q22)×2,属于预后良好组,预后差组无 1 例存活。Lindvall 等<sup>[7]</sup>研究发现正常核型和复杂异常核型 AML 有 169 种基因表达差异,其中 30 种高表达和另 30 种低表达基因差异尤为显著。Schoch 等<sup>[8]</sup>认为这些基因表达的增加使得 DNA 损伤修复功能强,这直接或间接导致白血病细胞产生了抵抗药物的杀伤作用,从而阻断细胞凋亡,引起化疗耐受,并推测此为复杂异常核型患者预后不佳的主要原因。细胞遗传学研究染色体核型正常的 AML 是目前白血病研究的热点。AML 的不同亚型有着不同种类的基因突变和基因表达。这些遗传学的改变影响临床预后并可能在正确治疗的选择上提供帮助<sup>[9]</sup>。细胞遗传学正常的 AML 细胞内 NPM1、FLT3、CEPBA、MLL、NRAS 基因可能发生突变。FLT3-ITD 基因型亚组和包括野生型 NPM1(下转第 2350 页)

和胰岛素抵抗。同时,本研究也发现 2 型糖尿病患者血 hs-CRP 和胰岛素抵抗也显著升高,可能的机制:(1)胰岛素抵抗,胰岛素对肝脏急性期蛋白的合成具有不同作用,可促进清蛋白的合成而抑制纤维蛋白原和 hs-CRP 的合成,胰岛素抵抗的存在将使胰岛素的生理作用降低,导致 CRP 合成增加;(2)胰岛素分泌不足,慢性高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-6,大量 IL-6 作用于肝脏可增加 hs-CRP 的生成<sup>[10]</sup>。本研究还观察到单纯性超体质量/肥胖与体质量正常的 2 型糖尿病患者血中 hs-CRP 无显著差异,而胰岛素抵抗水平显著降低,表明胰岛素抵抗与 hs-CRP 并不存在平行关系。但超体质量/肥胖合并糖尿病后 hs-CRP 和 HOMA-IR 均进一步显著升高,提示超体质量/肥胖与糖尿病对体内低度炎症和胰岛素抵抗有叠加效应。

本研究结果还显示,无论是单纯性超体质量/肥胖或 2 型糖尿病均有明显的脂代谢异常和尿酸水平升高,与龙国文等<sup>[11]</sup>的研究结果一致,这也解释了为什么肥胖和糖尿病均有显著升高的心血管疾病发病率。

相关分析显示,一方面胰岛素抵抗与脂肪组织的数量是 hs-CRP 和 FFA 的独立相关因素,另一方面 FFA 也是胰岛素抵抗的独立相关因子。因此,通过监测血清 FFA 及 hs-CRP 水平可以同时反映胰岛素抵抗和脂肪组织数量,但 FFA 反映机体胰岛素抵抗的优势较 hs-CRP 更明显。鉴于 FFA 在影响糖代谢、诱发低度炎症及胰岛素抵抗形成过程中的重要作用<sup>[12]</sup>,故认为无论是对健康人群脂肪组织的活跃程度评估还是对 2 型糖尿病的治疗监测,增加 FFA 水平检测具有明确的诊断意义。

参考文献

[1] 吕伟标,谢健敏,邱文克,等. 顺德地区职业人群肥胖、血压、血糖、血脂和尿酸水平调查[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(7):644-646.  
 [2] Ybarra J, Blanco VF, Fernández S, et al. The effects of liposuction

removal of subcutaneous abdominal fat on lipid metabolism are independent of insulin sensitivity in normal-overweight individuals [J]. *Obes Surg*, 2008, 18(4):408-414.  
 [3] 詹莉莉,杨志秋,傅正伟. 肥胖与慢性炎症的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2011,33(3):297-305.  
 [4] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1):1-16.  
 [5] Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3):1023-1033.  
 [6] 易斌,李小洁. 2 型糖尿病患者血清游离脂肪酸浓度的检测[J]. 中南大学学报:医学版,2004,29(2):212-214.  
 [7] Hansen D, Dendale P, Beelen M, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 109(3):397-404.  
 [8] Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(8):715-728.  
 [9] Antuna PB, Feve B, Fellahi S, et al. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity[J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(1):2-11.  
 [10] 屈晓冰,高洁. 脂肪组织和脂肪细胞因子的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2008,28(4):353-357.  
 [11] 龙国文,黄雪梅,翦辉,等. 肥胖儿童血清尿酸、血脂水平与血压的关系[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(7):582-585.  
 [12] Campos G, Fernández V, Fernández E, et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela[J]. *Invest Clin*, 2010, 51(1):115-126.

(收稿日期:2011-08-19)

(上接第 2347 页)

和 CEBPA, 而无 *FLT3-ITD* 基因型的亚组与预后不良有关<sup>[10]</sup>。

染色体核型异常的准确识别对于 AML 的诊断分型、预后的判断和制定合适的治疗方案均有重要意义。目前,常规细胞遗传学检查对成人 AML 的核型异常检出率约为 60%~70%, 仍有 30%~40% 的 AML 显示正常核型。在探讨白血病的发病机制和寻找白血病治疗的新方法上,基因诊断起到关键作用。随着检测技术灵敏度和特异性不断提高,有望早日实现对白血病融合基因的直接检测<sup>[11]</sup>。必将发现更多对预后判断有意义的遗传学改变,进而改善患者的存活率和生存质量。

参考文献

[1] 薛永权,过宇,吴亚芳,等. 1 058 例急性非淋巴细胞白血病的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2001,18(4):247-251.  
 [2] 周慧芬,李建勇,潘金兰,等. 急性粒-单核细胞白血病的细胞遗传学异常研究[J]. 中国癌症杂志,2006,16(9):733-735.  
 [3] 张旺东,王秋菊. 染色体核型分析在白血病分型诊断和预后判断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(12):1359-1360.  
 [4] 缪扣荣,仇海荣,王蓉,等. 急性髓系白血病染色体核型异常分析研究[J]. 中国实验血液学杂志,2009,17(1):8-11.  
 [5] 许惠利,赵兰,王萍,等. 85 例成人白血病染色体核型分析[J]. 医

学信息:内、外科版,2009,22(12):1083-1085.  
 [6] Schoch C, Haferlach T, Haase D, et al. Patients with de-novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients [J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1):118-126.  
 [7] Lindvall C, Furge K, Bjorkholm M, et al. Combined genetic and transcriptional profiling of acute myeloid leukemia with normal and complex karyotypes[J]. *Haematological*, 2004, 89(9):1072-1081.  
 [8] Sehoeh C, Kern W, Kohlmann A, et al. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant laryotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile[J]. *Genes Chrom Cancer*, 2005, 43(3):227-238.  
 [9] 包书萌. 急性白血病预后不良相关基因研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(9):819-820.  
 [10] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):2008.  
 [11] 元小红. DNA 电化学传感器在白血病基因诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):862-864.

(收稿日期:2011-06-01)