

探讨急性淋巴细胞白血病患者费城染色体阳性的生物学特征及临床预后

李新星¹, 墙 星^{2△}, 张小南³, 罗效梅¹, 蔡 俊¹ (1. 武警重庆市总队医院检验科, 重庆 400061; 2. 第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037; 3. 四川省泸州市妇幼保健院检验科 646000)

【摘要】 目的 分析费城(Ph)染色体阳性(+)急性淋巴细胞白血病(ALL)的发生率,探讨其生物学特征与临床预后的关系。**方法** 应用 G 显带的常规细胞遗传学技术对 300 例 ALL 患者进行检测,其中 Ph 染色体(+)患者 36 例,Ph 染色体阴性(-)患者 264 例,分析 Ph 染色体(+)组患者与 Ph 染色体(-)组患者的生物学特征、缓解率、生存期差异。**结果** 300 例 ALL 初诊患者发现 Ph 染色体(+)患者 36 例,Ph 染色体阳性率为 12.0%。Ph(+)组患者的中位血红蛋白、血小板计数、外周血和骨髓幼稚淋巴细胞比例与 Ph 染色体(-)组患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但 Ph(+)组患者的白细胞计数明显高于 Ph(-)组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。36 例 Ph 染色体(+)患者免疫分型资料显示:前 B-ALL 9 例、My+-ALL 5 例、Common-ALL 22 例。预后分析显示:Ph(+)组 ALL 患者和 Ph(-)组 ALL 患者的第 1 次缓解率分别为 52.8%(19/36)和 84.8%(224/264),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=29.89, P<0.05$);两组复发率分别为 57.9%(11/19)和 25.4%(57/224),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=22.13, P<0.05$)。两组患者随访期内中位生存期分别为 8、34 个月。**结论** Ph 染色体(+) ALL 患者比 Ph 染色体(-)ALL 患者预后更差,生存期短,临床上要注意根据 Ph 染色体阳性与否采取相应的治疗策略。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病; 费城染色体; 生物学特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.13.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)13-1859-03

Biological features and clinical prognosis in patients with acute lymphoblastic leukemia and philadelphia chromosome-positive LI Xin-xing¹, QIANG Xing^{2△}, ZHANG Xiao-nan³, LUO Xiao-mei¹, CAI Jun¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Corps Hospital of Armed Police Forces, Chongqing 400061, China; 2. Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Luzhou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China)

【Abstract】 Objective To analyze the incidence of Philadelphia chromosome(Ph)-positive in the patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and to discuss the relationship between the biological features and clinical prognosis. **Methods** The G banding conventional cytogenetic technology was used to test 300 ALL patients, including 36 patients with the Ph chromosome (+), 264 patients with Ph chromosome (-). The differences in the biology characteristic, remission rate and survival period between the Ph (+) group and the Ph (-) group were analyzed. **Results**

Among 300 cases of newly diagnosed ALL, 36 cases were found Ph chromosome (+) with the Ph chromosome positive rate of 12.0%. The median of hemoglobin, platelet count and percentage of immature lymphocyte in peripheral blood and bone marrow had no statistically significant differences between the Ph (+) group and Ph (-) group ($P>0.05$); but white blood cell(WBC) count was obviously higher than that of Ph (-) group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The immune classification data in 36 cases of Ph (+) showed that pro-B-ALL was in 9 cases, My+-ALL was in 5 cases and common-ALL was in 22 cases. The prognostic analysis showed that first time remission rate in the Ph (+) and Ph (-) groups were 52.8% (19/36) and 84.8% (224/264) respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=29.89, P<0.05$); the recurrence rates in the two groups were 57.9% (11/19) and 25.4% (57/224) respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=22.13, P<0.05$). The median lifetime of the Ph (+) and Ph (-) groups were 8 months and 34 months respectively. **Conclusion** The ALL patients with Ph (+) have poorer prognosis and shorter survival period than those with Ph (-), therefore clinic should adopt the corresponding treatment strategies according to whether Ph positive or not.

【Key words】 acute lymphoblastic leukemia; Philadelphia chromosome; biological features; prognosis

费城(Ph)染色体 t(9;22)阳性(+)是急性淋巴系统白血病(ALL)中较常见的染色体结构异常,临床上表现为白细胞计数高、肝脾肿大、常伴有中枢神经系统白血病浸润,预后差,生存期短等特征,是其高危因素之一^[1]。本文用 G 显带的常规

细胞遗传学技术分析本院 300 例 ALL 患者,总结了 36 例 Ph 染色体(+)的患者临床特点,比较与 Ph 染色体(-)患者的区别,探讨 Ph 染色体对患者临床预后的影响,寻找其他可能的染色体预后相关因素,指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 1 月至 2013 年 12 月在本院就诊的 ALL 患者,其中男 196 例,女 104 例。收集其初诊、复诊和随访期间外周血细胞计数、骨髓分析资料、实验室检查及其临床资料,并随访其生存期。ALL 的诊断和治疗均根据《血液病诊断及疗效标准》第 2、3 版^[2]。

1.2 细胞遗传学检查 采用直接法或培养法制备骨髓染色体标本,采用 G 显带技术进行染色体核型分析。每个患者标本分析 20 个中期核型,按《人类染色体国际命名体制(ISCN)》规范描述染色体核型。

1.3 血液细胞学分析 患者初诊、复诊及其随访期间均定期进行常规外周血细胞计数、外周血细胞形态学检查和骨髓细胞形态学检查。

1.4 骨髓细胞免疫分型检测 间接免疫荧光或流式细胞仪检测法分析骨髓细胞免疫表型,T 淋巴系列抗原:CD2、CD3、CD4、CD7 和 CD8;B 淋巴系列抗原:CD10、CD19、CD20、CD22 和 Cyu 等;髓系标记抗原:CD13、CD15、CD33,免疫学角度分析白血病抗原表达,确定其型别。

1.5 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ALL 患者 Ph 染色体(+)的诊断和发生率 300 例 ALL 初诊患者中,Ph 染色体(+)患者 36 例,发生率为 12.0%(36/300)。所有 t(9;22)易位均经骨髓染色体核型分析和反转录聚合酶链反应检测 bcr/abl 融合基因阳性证实。

2.2 两组患者初诊的临床特点 Ph 染色体(+)ALL 中位起病时间为 35 d(7~90 d),乏力、发热、骨痛为常见症状。Ph 染色体(+)组中位白细胞计数为 $101.6 \times 10^9/L$ 明显高于 Ph 染色体(-)组患者的 $56.7 \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P < 0.05$);Ph 染色体(+)组患者的中位血红蛋白、血小板计数、外周血和骨髓幼稚淋巴细胞比例与 Ph 染色体(-)组患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。36 例 Ph 染色体(+)患者免疫分型资料显示:前 B-ALL 9 例、My+ALL 5 例 Common-ALL 22 例。36 例 Ph 染色体(+)组有 1 例患者伴有淋巴瘤转移,Ph 染色体(-)组患者未见。

2.3 细胞遗传学特征分析 36 例 Ph 染色体(+)患者,其中单纯 t(9;22)患者 26 例,占 72.2%。t(9;22)伴有附加异常的核型有 8 例患者,其中 1 例患者伴单纯数目异常,Ph 变异易位 2 例,2 例患者+Ph,1 例为+21,另外 7 例伴有结构异常和数目异常,累及的染色体几乎除 Y 染色体外所有的染色体,染色体数目异常包括-Ph,-7 等;染色体结构异常有 del(9)(p11-12)、del(20)(q11-12)、add/t(16),其中序号为 2、6 和 7 的患者变异核型尚未见报道,见表 1 和图 1。

表 1 8 例 Ph 染色体阳性患者伴附加异常的核型

患者序号	Ph 染色体阳性患者伴附加异常的核型
1	46,xy,del(5)(q23),t(9;22)(q34;q11)
2	46,xy,del(6)(q22),t(9;22)(q34;q11)[6]/46,xy,del(6)(q22),-7,t(9;22)(q34;q11),+add(17)(q25)[1]/46,xy
3	46,xy,-3,t(9;22)(q34;q11),add(14)(q32),add(16)(p13),del(20)(q12),+Mar
4	45,xx,-14,t(7;14)(7qter-7q11::14q11-14qter),t(9;22)(9p11-9q34::22q11-22qter;22q11::9q34-9qter)
5	46,xy,t(9;22)(q34;q11)[6]/47,xy,t(9;22)(q34;q11),+21[1]/48,xy,t(9;22)(q34;q11),+21x2[2]/46,xy
6	46,X,t(Y;9;22)(Ypter→Yq12::22q11→22q22::Yq12→Yqter;9pter→9q34;22pter→22q11::9q34→9qter)
7	46,xy,t(5;10)(q31;q25),add(5)(q35),t(9;22)(q34;q11),+Mar[3]/46,xy,t(5;10)(q31;q25),t(9;22)(q34;q11),+Mar
8	46,xy,t(9;22)(q34;q11)[19]/44,xy,t(9;22)(q34;q11),+del(22)(q11),-7,-14,-15

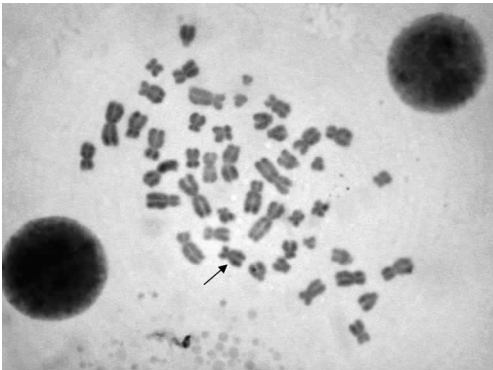


图 1 Ph 染色体阳性患者(序号 6)的染色体核型图

2.4 两组患者的预后及生存期分析 Ph(+)组 ALL 患者和 Ph(-)组 ALL 患者的第 1 次缓解率分别为 52.8%(19/36)和 84.8%(224/264),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 29.89, P < 0.05$);两组复发率分别为 57.9%(11/19)和 25.4%(57/224),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 22.13, P < 0.05$)。两组患者随访期内中位生存期分别为 8、34 个月。

2.5 Ph 染色体核型变异对 ALL 患者的影响 将单纯具有 Ph 染色体或 Ph 合并其他染色体异常的 ALL 患者分为 2 组:单纯 Ph 组(8 例)、Ph 伴其他染色体异常组(26 例)。Ph 伴其他染色体异常组血小板计数为 $(29.9 \pm 5.8) \times 10^9/L$ 明显低于单纯 Ph 组的 $(54.6 \pm 7.3) \times 10^9/L$,两组比较,差异有统计学意义($t = 20.14, P < 0.05$)。但两组的其它临床指标幼稚细胞比例、白细胞计数、血红蛋白、缓解率和生存期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

目前,70%~90%成年人 ALL 可获得完全缓解,25%~50%的患者可达到长期无病生存。既往研究认为有髓系抗原表达的 ALL 预后差,但强化诱导缓解治疗已能改善预后,不再是影响预后的重要因素^[3-4]。7 号染色体缺失是成年人 ALL 预后不良因素,而 t(10;14)和 14q11-13 异常的 ALL 患者预后好,而 Ph 染色体是 ALL 的高危因素和重要的预后因素。肿瘤和白血病研究组 B(CALGB)8811 研究及 9111 研究对 353 例 ALL 患者进行了不良预后因素与生存关系的研究,分析了 4 个不利因素:(1)年龄大于 60 岁;(2)缺乏纵膈肿物;(3)白细

胞计数大于 30 000/ μ L;(4)不良实验室特征(如形态学属于 L3 型、免疫表型属于 B 或 B-髓系双表达型、BCR/ABL 融合基因阳性或 Ph 染色体阳性)等,结果显示:22 例不具有上述任何不良特征的患者,其 3 年生存率为 91%;13 例具有上述全部 4 项不良特征者,无 1 例存活超过 17 个月。Ph 染色体(+)患者预后差,缓解期短,平均 CR 期小于 1 年。因此,Ph 染色体(+)患者 CR 后行异基因移植效果最好^[5-6]。

本研究结果显示,Ph 染色体(+)发生率为 12.0%,低于其他研究团队的数据^[7]。白细胞计数、第 1 次缓解率和生存期与 Ph 染色体(-)患者组有明显差异,显示 Ph 染色体是影响预后的重要因素。在某些血液系统疾病中,Ph 染色体(+)伴其他染色体异常、核型变异、白细胞计数、抗原表达的差异及治疗敏感性等因素明显影响到患者的生存状况,如在慢性粒细胞白血病中 Ph 染色体(+)伴其他染色体异常被认为是预后不良的因素。在本研究中,Ph 伴其他染色体异常组血小板计数明显低于单纯 Ph 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但两组的其他临床指标幼稚细胞比例、白细胞计数、血红蛋白、缓解率和生存期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ph 染色体(+)伴其他染色体异常并不影响患者的生存期,附加染色体异常出现的类型也与以往报道相似,如常见-7、Ph+、9p-、i(7q)等,但有的异常染色体核型(序号 2、6、7 患者)尚未见报道。

对于预后不良的 Ph 染色体(+)ALL 患者,经联合化疗获得第 1 次完全缓解后,若有可能,应考虑进行异基因造血干细胞移植^[8-9]。据报道,异基因造血干细胞移植可给这些患者带来较长的无病生存期。然而,即使采用移植治疗,BCR/ABL(+)ALL 患者复发率仍高达 40%~80%。最近,在这些异基因干细胞移植的患者中,微小残存病变状态的研究对 BCR/ABL(+)患者复发危险性提供了重要信息,并可帮助确定有复发可能的患者。如果染色体和分子学的发现早于血液学复发,这些患者将可作为采取其他治疗措施的候选者,包括应用干扰素或抗体介导的免疫治疗,以预防真正的临床复发。

(上接第 1858 页)

及进入肺内潮气量都有少量增加;但是当气道压较高时,刚开始机械通气时便有气体进入胃内,随着肌松药作用时间延长,进入胃内的气体已达到一定压力,其增加量逐渐减少,胸廓顺应性也达到了一定程度,所以潮气量不再增加,甚至有少量减少。

综上所述,使用高频超声监测有助于发现胃进气,在麻醉诱导期使用气道峰压为 15 cm H₂O 的压力进行控制通气,既可保证高质量的面罩通气,又能最大限度地减少胃进气的发生。

参考文献

[1] Brun PM,Chenaitia H,Bessereau J,et al. Ultrasound evaluation of the nasogastric tube position in prehospital[J]. Ann Fr Anesth Reanim,2012,31(5):416-420.

[2] Ovbey DH,Wilson DV,Bednarski RM,et al. Prevalence and risk factors for canine post-anesthetic aspiration pneumonia (1999 - 2009): a multicenter study[J]. Vet Anaesth Analg,2014,41(2):127-136.

[3] Richter T,Bergmann R,Knels L,et al. Pulmonary blood flow increases in damaged regions directly after acid aspi-

参考文献

[1] Bernt KM,Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Front Oncol,2014,4(4):54.

[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007.

[3] 张越峰,陈志妹,楼基余,等. Ph 染色体阳性的成人急性淋巴细胞白血病临床分析[J]. 中华血液学杂志,2011,32(12):814-818.

[4] 刘永林,陈益民,张丽,等. 66 例血液病患者 bcr/abl 融合基因、Ph 染色体结果分析[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(1):120-121.

[5] 郭智,陈惠仁,刘晓东,等. 伊马替尼联合 Hype-CVAD 方案治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴白血病的临床观察[J]. 中华医学杂志,2011,91(20):1384-1387.

[6] 罗毅,游泳,夏凌辉,等. 强化预处理 allo-HSCT 联合伊马替尼治疗费城染色体阳性 ALL 八例[J]. 中华器官移植杂志,2011,32(3):137-140.

[7] 李业楠,邹德慧,顾敏,等. 成人 Ph 染色体和(或)bcr-abl 阳性急性淋巴细胞白血病患者细胞遗传学及预后分析[J]. 中华血液学杂志,2009,30(5):298-302.

[8] 王婷玉. 造血干细胞移植治疗成人 Ph-急性淋巴细胞白血病的现状和展望[J]. 国际输血及血液学杂志,2014,37(2):177-178.

[9] 许兰平,黄晓军,刘开彦,等. 异基因造血干细胞移植治疗 Ph~+急性淋巴细胞白血病[J]. 北京大学学报:医学版,2005,37(3):231-235.

(收稿日期:2015-01-15 修回日期:2015-03-12)

ration in rats[J]. Anesthesiology,2013,119(4):890-900.

[4] Brimacombe J,Keller C,Kurian S,et al. Reliability of epigastric auscultation to detect gastric insufflation[J]. Br J Anaesth,2002,88(1):127-129.

[5] Van DP,Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume[J]. Br J Anaesth,2014,113(1):12-22.

[6] 吴道珠,何剑波,倪双双. 高频超声检查在气胸中的诊断价值[J]. 现代实用医学,2010,22(12):1354-1355.

[7] Chenaitia H,Brun PM,Querellou E,et al. Ultrasound to confirm gastric tube placement in prehospital management[J]. Resuscitation,2012,83(4):447-451.

[8] Ahlstrand R,Thörn SE,Wattwil M. High-resolution solid-state manometry of the effect of rocuronium on barrier-pressure[J]. Acta Anaesthesiol Scand,2011,55(9):1098-1105.

[9] Weiler N,Heinrichs W,Dick W. Assessment of pulmonary mechanics and gastric inflation pressure during mask ventilation[J]. Prehosp Disaster Med,1995,10(2):101-105.

(收稿日期:2015-01-18 修回日期:2015-03-16)