

者的危险程度,对不同危险分层的判断均较好。

综上所述,老年高血压不同心血管危险分层患者超声心动图检查结果及 NT-proBNP 检查结果存在显著差异,利用 LVMI、E/A、E/E'、IVRT、NT-proBNP 能够对高血压患者心血管风险进行预测。

#### 参考文献

- [1] Shankarraman V, Kocycildirim E, Olia SE, et al. Biocompatibility assessment of the centriMag-novalung adult ECMO circuit in a model of acute pulmonary hypertension[J]. ASAIO J, 2014, 60(4):429-435.
- [2] Soria-Guerra RE, Ramírez-Alonso JI, Ibáñez-Salazar A, et al. Expression of an HBcAg-based antigen carrying angiotensin II in Chlamydomonas reinhardtii as a candidate hypertension vaccine[J]. Plant Cell, Tissue and Organ Culture ( PCTOC ), 2013, 116(2):133.
- [3] 中国老年医学学会高血压分会成立大会暨第一届全国老年高血压诊疗新进展研讨会顺利召开[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(8):779.
- [4] 张继如, 王志强, 季永, 等. 不同危险分层老年高血压患者围手术期心血管事件风险分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(28):

2258-2263.

- [5] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC); ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension [J]. J Hypertens, 2013, 31(10):1925.
- [6] 陆凤, 赵鸣, 胡如英, 等. 浙江省高血压患者心血管病危险分层评估现状分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11):1231.
- [7] 黄润青, 邓又斌, 王立平, 等. 颈动脉圆周应变在心血管危险分层中的临床应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(12):1022-1025.
- [8] 蔡婷. 扩张型心肌病心力衰竭中医证型分布特征及其与 NT-proBNP、LVEF 的相关性研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2013.
- [9] 程湛然, 陈晓虎. 丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺对冠心病 PCI 术后血液流变, hs-CRP 及 NT-proBNP 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):152-155.
- [10] 杨寿艳, 杨坤, 潘波, 等. 高血压伴阵发性房颤患者 NT-proBNP 与心功能指标的相关性研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(15):2065-2067.

收稿日期:2017-03-20 编辑:王娜娜

#### · 临床研究 ·

## 慢性粒细胞白血病急粒变与急淋变骨髓细胞形态学特征及预后

陈恺<sup>1</sup>, 何媛媛<sup>2</sup>

1. 玉林市红十字会医院, 广西 玉林 537000; 2. 玉林市卫生学校附属医院, 广西 玉林 537000

**摘要:** **目的** 观察慢性粒细胞白血病急粒变及急淋变患者骨髓细胞形态学特征及预后差异,为该病的诊治和预后判断提供依据。**方法** 回顾性分析 2010 年 2 月至 2012 年 2 月收治的 62 例慢性粒细胞白血病急变期临床资料,其中 40 例急粒变及 22 例急淋变,对患者外周血及骨髓原始细胞比例、嗜酸及嗜碱细胞百分比等骨髓细胞形态学特征及预后进行分析。**结果** 急粒变患者在外周血及骨髓中易见嗜酸及嗜碱细胞,外周血及骨髓原始细胞比例无统计学差异( $P>0.05$ )。急粒变及急淋变患者 5 年总生存率无统计学差异( $P>0.05$ ),但应用酪氨酸激酶抑制剂治疗者的 5 年总生存率高于未用酪氨酸激酶抑制剂治疗者( $P<0.05$ )。**结论** 慢性粒细胞白血病急粒变患者在外周血及骨髓中易见嗜酸及嗜碱细胞,急粒及急淋变患者总生存率无统计学差异,但应用酪氨酸激酶抑制剂治疗者总生存率优于未用酪氨酸激酶抑制剂者。

**关键词:** 慢性粒细胞白血病; 急粒变; 急淋变; 骨髓细胞形态学; 预后

**中图分类号:** R 733.72 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1115-03

慢性粒细胞白血病是一种起源于 B 系或者 T 系淋巴祖细胞的造血干细胞异常克隆性疾病,在临床、

分子生物学上具有高度的一致性。该病的预后差,儿童 5 年内无病生存率为 75% 左右,而成人的疗效较差,5 年内无病生存率仅为 35% 左右<sup>[1]</sup>。影响该病的预后因素较为复杂,包括临床特征、实验室各项检测指标、细胞形态学、分子遗传学等因素<sup>[2]</sup>。近年来随

着研究的不断深入,利用各项生物学指标进行分层治疗使其疗效得到很大的提高。从自然病程上可分为慢性期、加速期、急变期三个期,相对其他两期,急变期预后相对差,常见的形式为急淋变、急粒变,也有混合变,以及急性巨核细胞变。主要的机制是由于干细胞 BCR-ABL 融合基因、白血病祖细胞扩增突变,从而导致遗传学稳定性改变,染色体变异,抑癌基因突变发生,所致细胞分化和凋亡受到抑制<sup>[3]</sup>。但是由于急淋变和急粒变两种急变形式在骨髓细胞形态学特征上存在着一定差异,影响预后,但是相关研究较少。本研究通过回顾性分析我院近年来慢性粒细胞白血病的临床资料,通过分析不同证型急淋变、急粒变不同形态学特征,了解该疾病的治疗效果及预后,为今后的治疗提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析我院血液内科 2010 年 2 月至 2012 年 2 月收治的 62 例慢性粒细胞白血病急变期临床资料,其中 40 例急粒变及 22 例急淋变,急粒变期患者男性 21 例,女性 19 例,年龄 19 ~ 59 岁;急淋变期患者男性 12 例,女性 10 例,年龄 14 ~ 72 岁。参照《血液病诊断与疗效标准》确诊,以此作为诊断标准<sup>[4]</sup>。

**1.2 方法** 对纳入研究患者的骨髓及外周血进行涂片,并进行组织化学染色,观察外周血及骨髓细胞形态学特征,随访截止至 2017 年 2 月 14 日,观察患者的预后情况。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件对纳入研究资料及数据进行分析,其中计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

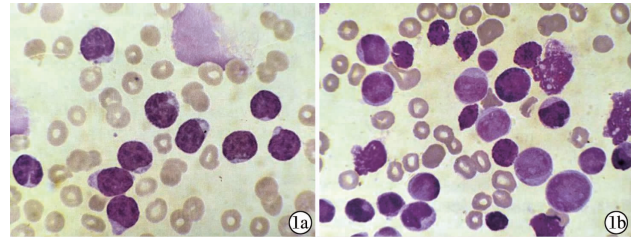
**2.1 临床资料** 慢性粒细胞白血病急粒变、急淋变组中血小板  $< 50 \times 10^9/L$  患者分别为 45.0% 和 36.4%,发生高白细胞白血病患者分别为 30.0%、9.1%,骨髓原始细胞比例  $> 60\%$  者分别为 35.0%、54.5%。急粒变患者在外周血及骨髓中易见嗜酸及嗜碱细胞,急淋变患者外周血及骨髓中嗜酸及嗜碱细胞罕见,急淋变患者新染色体畸形多于急粒变,但差异无统计学意义。急淋变组曾接受酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗 27.3%,急粒变组曾接受 TKI 治疗 65.0%,急粒变患者曾接受化疗治疗 55.0%,而急淋变患者只有 36.4%。见表 1。

**2.2 慢性粒细胞白血病患者外周血及骨髓细胞形态学情况** 慢性粒细胞白血病急淋变患者可见早幼粒

细胞,嗜酸及嗜碱粒细胞增多,原始及幼稚淋巴细胞大于 20%,外周血均可见原淋细胞,同时骨髓增生极度活跃。慢性粒细胞白血病外周血可见原始或幼稚淋巴细胞,急淋变、急性淋巴细胞白血病患者与类似,骨髓表现与慢性粒细胞白血病急淋变患者无差异,但急性淋巴细胞白血病少见早幼粒细胞及嗜酸及嗜碱粒细胞增多;慢性粒细胞白血病急粒变患者外周血嗜酸及嗜碱细胞比例增高,各期细胞均可见,骨髓增生极度活跃,原始及早幼粒细胞明显升高。见图 1。

表 1 急粒变及急淋变临床资料

项目	急粒变(n=40)	急淋变(n=22)
男/女(例)	21/19	12/10
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	42.43 $\pm$ 16.37	46.73 $\pm$ 17.74
白细胞 $> 100 \times 10^9/L$ (例)	12(30.0)	2(9.1)
Hb $< 100$ g/L(例)	38(95.0)	10(45.5)
Plt $< 50 \times 10^9/L$ (例)	18(45.0)	8(36.4)
骨髓中原始细胞 $> 60\%$ [例(%)]	14(35.0)	12(54.5)
嗜酸性粒细胞在外周血和骨髓中增加[例(%)]	20(50.0)	0
嗜碱性粒细胞在外周血和骨髓中增加[例(%)]	12(30.0)	0
新染色体畸变[例(%)]	6(15.0)	9(40.9)
治疗[例(%)]		
TKI	26(65.0)	6(27.3)
化疗	22(55.0)	8(36.4)



注:1a:急淋变;1b:急粒变。

图 1 慢性粒细胞白血病患者外周血及骨髓细胞形态学表现

**2.3 预后情况** 情况截止至随访结束,慢性粒细胞白血病患者 5 年总生存率为 46.8%,28 例患者死亡,急粒变及急淋变患者 5 年总生存率分别为 45.8% 和 42.5%,两者间无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。未应用 TKI 者 5 年总生存率为 27.5%,应用 TKI 者 5 年总生存率为 63.7%,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

慢性粒细胞白血病是恶性克隆性增殖性疾病,该病源于造血干细胞并伴有染色体易位,主要的分期为加速期、慢性期、急变期。急变期预后较差,病情发展迅速,慢性期的预后相对较好<sup>[5-6]</sup>。急粒变临床上最为常见,其次是急淋变。此外急变细胞类型还包括早幼粒细胞、单核细胞、红细胞、巨核细胞、粒-单细胞、嗜酸或嗜碱性粒细胞等。急变期标准:外周血中原粒 + 早幼粒细胞大于 30%;骨髓中原粒细胞 + 早幼粒细胞大于 50%;幼淋细胞或原单 + 幼单细胞在外周

血 + 原始细胞或原淋巴细胞或骨髓中大于 20% ; 髓外浸润。要满足以上条件之一可诊断为急变期<sup>[7]</sup>。

已有研究表明,慢性粒细胞白血病进入急变期,外周血白细胞分类中原始及幼稚细胞比例明显高于慢性期,多有嗜碱粒细胞增多;原始细胞较慢性期亦显著增加,骨髓增生程度以明显及极度活跃为主,以粒系为主,细胞分化发育正常,Auer 小体少见,嗜酸粒细胞及嗜碱粒细胞常增多,未发现病态造血现象<sup>[8-9]</sup>。红细胞大小不一,红系比例减少或受抑;以中晚幼红细胞为主;巨核细胞可见或减少,血小板成堆可见或少见。慢性粒细胞白血病急粒变后外周嗜酸及嗜碱细胞比例增高,骨髓增生极度活跃,与急性粒细胞白血病主要鉴别点为血小板可正常更多见,慢性粒细胞白血病急粒变患者各期细胞均可见,原始及早幼粒细胞明显升高。通过本文观察急粒变或是急淋变后与急性白血病细胞形态学确有不同差异,慢性粒细胞白血病不论是急淋变后、或是急粒变血象及骨髓象均具有上述特点<sup>[10-12]</sup>。

研究报道,急淋变患者外周血幼稚细胞少见,急淋变患者骨髓幼稚细胞高于急粒变<sup>[13-15]</sup>。本研究发现,急淋变患者髓系包括嗜酸及嗜碱粒细胞增生受抑,考虑可能与急淋变后骨髓原淋及幼淋细胞显著增多,骨髓及外周嗜酸及嗜碱细胞少见,故而嗜酸及嗜碱细胞少见;同时发现,急淋变患者骨髓原始细胞比例高于外周血与文献报道一致。预后方面,淋系急变患者在生存期方面与化疗疗效均好于非淋系急变患者。但本研究中急淋变与急粒变患者 5 年总生存率无统计学差异,考虑与本研究中急淋变患者血小板  $< 50 \times 10^9/L$  及骨髓细胞  $> 60\%$  多见较急粒变患者相关,慢性粒细胞白血病患者的预后也与选择的治疗方案有关,且与本研究的病例数有限有关。本研究中接受 TKI 者 5 年总生存率与未接受 TKI 者差异有统计学意义。文献报道,慢性粒细胞白血病患者接受 TKI 治疗近期及远期疗效均优于常规化疗。

综上所述,在外周血及骨髓慢性粒细胞白血病急粒变、急淋变患者有统计学差异,而总生存率无差异,应用 TKI 治疗者 5 年总生存率优于未用 TKI 者。本研究结果可为临床提供一定的参考依据。本文仍需进一步扩大病例数进行观察研究,不足之处在于慢性粒细胞白血病急变期患者例数较少。本研究将增加急性淋巴细胞白血病患者病例数,继续收集慢粒急变患者资料,并扩大样本量进一步行回顾性对照研究,以为临床鉴别提供更加充分的依据。

## 参考文献

- [1] Choi SI, Jang MA, Jeong WJ, et al. A case of chronic myeloid leukemia with rare variant ETV6/ABL1 rearrangement [J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(1): 77 - 80.
- [2] 徐玉洁, 贾文华, 刘苍春, 等. 人源化慢性髓系白血病小鼠模型的建立 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1329 - 1333.
- [3] Jiang S, Fan J, Wang Q, et al. Diosgenin induces ROS-dependent autophagy and cytotoxicity via mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(3): 243 - 252.
- [4] Ohanian M, Cortes J, Kantarjian H, et al. Tyrosine kinase inhibitors in acute and chronic leukemias [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(7): 927 - 938.
- [5] Hino Y, Doki N, Yamamoto K, et al. Chronic myeloid leukemia relapsing ten years after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57(5): 608 - 612.
- [6] Santos-Macías JE, Baez de la Fuente E, Salas-Delgado A. Hematologic and molecular response with dasatinib as second-line treatment in chronic myeloid leukemia (CML) with treatment failure [J]. *Gac Med Mex*, 2016, 152(3): 334 - 338.
- [7] Foà R. Acute lymphoblastic leukemia: age and biology [J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3 suppl 2: e2.
- [8] Shin DY, Kim I, Kim KH, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: a single institution's experience [J]. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(3): 328 - 339.
- [9] Liu J, Zhang Y, Liu A, et al. Distinct dasatinib-induced mechanisms of apoptotic response and exosome release in imatinib-resistant human chronic myeloid leukemia cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 531.
- [10] Zaremba CM, Oliver D, Cavalier M, et al. Distinct immunophenotype of early T-cell progenitors in T lymphoblastic leukemia/lymphoma may predict FMS-like tyrosine kinase 3 mutations [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2012, 16(1): 16 - 20.
- [11] Ikonnikova AY, Yatsenko YE, Kremenetskaya OS, et al. Detection of BCR-ABL gene mutations in chronic myeloid leukemia using biochips [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2016, 50(3): 474 - 479.
- [12] 叶丽, 虞国慧, 潘明, 等. 左旋门冬酰胺酶治疗急性淋巴细胞白血病不良反应 [J]. *安徽医药*, 2011, 15(3): 365 - 366.
- [13] Gritsaev SV, Kostroma II, Zapreeva IM, et al. Transformation of secondary myelodysplastic syndrome to atypical chronic myeloid leukemia in a female patient with acute myeloid leukemia [J]. *Ter Arkh*, 2016, 88(7): 104 - 108.
- [14] Al Mussaed E, Osman H, Elyamany G. Simultaneous existence of acute myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia: a case report [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 739.
- [15] Liu MY, Wang WZ, Liao FF, et al. Selective and effective targeting of chronic myeloid leukemia stem cells by topoisomerase II inhibitor etoposide in combination with imatinib mesylate in vitro [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1): 16 - 23.