

伴中选择一个语言能力较为突出且具有号召力的作为同伴教育者,对街道居民进行切身实际情况进行宣教和指导,对改善社区老年居民 MS 相关症状并降低 MS 发生率具有十分明显的作用。

参考文献

[1] Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome[J]. Am J Crit Care, 2003, 12(2): 167-170.
 [2] Zhou HC, Lai YX, Shan ZY, et al. Effectiveness of different waist circumference cut-off values in predicting metabolic syndrome prevalence and risk factors in adults in China[J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(5): 325-334.
 [3] 管起招, 文国英, 廖素菊, 等. 同伴教育对老年代谢综合征病人生活方式干预的效果评价[J]. 护理研究, 2011, 25(18): 1652-1653.
 [4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 5-10.
 [5] 董惠倩, 许文芳. 老年人代谢综合征流行病学分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(4): 993-994.
 [6] 祝之明. 代谢综合征的临床特征与发病机制[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 17-20.
 [7] Grundy SM. Pre-Diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(7): 635-643.
 [8] Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2402-2411.
 [9] Braun S, Bitton-Worms K, Leroith D, et al. The Link be-

tween the metabolic syndrome and cancer[J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(7): 1003-1015.
 [10] Muñoz CAM, Bedoya BG, Velásquez RCM. An approach to the etiology of metabolic syndrome [J]. Colombia Médica, 2013, 44(1): 57-63.
 [11] 王瑞, 周卫, 郭春江, 等. 深圳市代谢综合征流行情况及影响因素分析[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(2): 93-95.
 [12] Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome [J]. Am J Crit Care, 2003, 12(2): 167-170.
 [13] Malin SK, Niemi N, Solomon TP, et al. Exercise training with weight loss and either a high- or Low-Glycemic index Diet reduces metabolic syndrome severity in older adults[J]. Ann Nutr Metab, 2012, 61(2): 135-141.
 [14] 陆敏敏, 冯正仪, 朱莉珍, 等. 代谢综合征患者的社区饮食和运动干预策略分析[J]. 中国全科医学, 2004, 7(24): 1844-1846.
 [15] Silva FM, Steemburgo T, De Mello VD, et al. High dietary glycemic index and low fiber content are associated with metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. J Am Coll Nutr, 2011, 30(2): 141-148.
 [16] 孙冬玲. 健康教育在代谢综合征人群防治中的重要作用[J]. 中国健康教育, 2006, 22(2): 149-150.
 [17] 文国英, 管起招, 刘陶文, 等. 同伴教育对代谢综合征患者生活习惯的影响[J]. 护理学杂志, 2009, 24(23): 60-62.
 [18] 文国英, 刘陶文, 管起招, 等. 同伴参与式干预对代谢综合征患者心理状况的影响[J]. 护理学杂志, 2009, 24(21): 70-71.

(收稿日期: 2015-07-13 修回日期: 2015-09-22)

• 临床探讨 •

病态造血在骨髓增生异常综合征诊断中的意义

董海波, 谢品浩, 袁翠英, 张 谦, 陈兰昕, 张启国[△](南京大学医学院附属鼓楼医院血液科, 南京 210008)

【摘要】 目的 研究骨髓病态造血在骨髓增生异常综合征(MDS)诊断中的意义。方法 回顾性分析本院 2008 年 1 月至 2015 年 2 月采集的 160 例原发性 MDS 标本, 另选取 28 例阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH), 104 例特发性血小板减少性紫癜(ITP), 53 例非重症再生障碍性贫血(NSAA), 40 例巨幼细胞性贫血及 50 例感染和自身免疫性疾病作为对照组, 进行外周血和骨髓形态学检查。结果 在 MDS、巨幼细胞性贫血和 PNH 三者之间, 各种细胞病态造血的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。但是, 在 NSAA 和 MDS 之间的三系细胞的质和量的变化有明显的不同。ITP 和 MDS 在骨髓髓系和红系形态改变上差异有统计学意义($P<0.05$)。在感染、自身免疫性疾病和 MDS 之间差异也有统计学意义($P<0.05$), 主要表现在红细胞和巨核细胞的多种改变。与骨髓增生异常综合征密切相关的异常形态包括多核红细胞、环状铁粒幼、异形红细胞病、巨大红细胞、假 Pelger 中性粒细胞、环形核和小巨核细胞。结论 通过细胞形态学手段来区分巨幼细胞性贫血、PNH 和 MDS 是很困难的, 特殊的病态造血在 MDS 中有特异性诊断价值。

【关键词】 病态造血; 诊断; 骨髓增生异常综合征

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)05-0685-04

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病, 特点是髓系细胞分化及发育异常, 表

现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭, 高风险向急性髓系白血病(AML)转化^[1]。一系或多系的病态造血是

[△] 通讯作者, E-mail: qgzhang8@sina.com.

MDS诊断的必要条件,WHO已经明确提出了病态造血的标准,骨髓涂片红细胞系、中性粒细胞系、巨核细胞系中任一系至少达10%^[2]。但是WHO的标准中并没有说明哪些病态造血对于诊断有意义,哪些为非特异性的。因此,为了研究各种病态造血在MDS诊断中的意义,本研究分析比较了本院近年来MDS患者的外周血以及骨髓涂片,同时也分析了其他存在病态造血的各类疾病[特发性血小板减少性紫癜(ITP)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、非重症再生障碍性贫血(NSAA)、感染和自身免疫性疾病]的外周血以及骨髓涂片。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院2008年1月至2015年2月采集的160例原发性MDS标本。患者年龄中位数为45.2(17~88)岁,其中年龄超过50岁的患者74例。89例患者(55.6%)为男性。MDS类型的诊断根据2008年WHO的分类标准,包括难治性贫血(RA)10例(6.2%),环形铁粒幼细胞难治性贫血(RAS)6例(3.7%),伴多系发育异常难治性贫血(RCMD)65例(40.6%),难治性贫血伴原始细胞增多-1型(RAEB-I)22例(13.7%),难治性贫血伴原始细胞增多-2型(RAEB-II)31例(19.4%),6例5Q综合征(3.8%)及20例MDS未分类(12.5%)^[3]。对照组包括28例PNH,104例ITP,53例NSAA,40例巨幼细胞性贫血,50例感染和自身免疫性疾病。PNH患者的年龄中位数为34(13~71)岁,19例(67.85%)在20~40岁。ITP患者的年龄中位数为45(12~84)岁,NSAA患者的年龄中位数为38(14~66)岁,巨幼细胞性贫血患者的年龄中位数为43(10~71)岁。传染病患者年龄1个月至86岁,小于10岁或大于60岁占病例的66.67%(30例)。自身免疫性疾病患者的年龄中位数为46(12~76)岁。

1.2 方法 回顾性分析血常规、血涂片、骨髓穿刺、骨髓活检和染色体检查的结果。血涂片、骨髓涂片采用瑞吉染色;使用普鲁士蓝铁染色方法对骨髓涂片进行铁检查。所有患者外周血和骨髓涂片由两名检验师独立评估。为了准确评估细胞形态,骨髓涂片计数500个有核细胞,外周血计数200个有核细胞。高倍镜计数细胞,油镜观察形态,每张涂片的各种病态造血均在油镜下观察记录。将MDS病例中的病态造血发生率与对照组病例进行比较。

1.3 统计学处理 采用SPSS15.0软件对数据进行处理及统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

160例MDS患者的外周血涂片中,86例(53.8%)有全血细胞减少,58例(36.2%)有两系细胞减少,35例(21.9%)有红细胞、白细胞减少症,15例(9.4%)有红细胞和血小板减少症,8例(5%)有白细胞减少和血小板减少,16例(10%)有一系血

细胞减少,27例(16.8%)发现不成熟粒细胞,53例(33.1%)发现原始细胞和40例(25%)发现有核红细胞。病态造血主要表现为成熟红细胞大小不等、形态不一、大红细胞症、球形或靶形红细胞、嗜多染红细胞、嗜碱性点彩红细胞、中性粒细胞颗粒减少或缺如、异形中性粒细胞、血小板变形或巨大血小板,9例还发现小巨核细胞。与其他对照组病例具体统计数据见表1~3。160例MDS患者中增生情况47例(29.4%)血细胞增多,93例(58.1%)增生情况正常,20例(12.5%)血细胞减少。

MDS患者骨髓形态学分析显示62例(38.75%)伴三系病态造血包括红系、粒系和巨核系,82例(51.25%)伴两系病态造血和16例(10%)伴一系(红)病态造血。45例(90.6%)有红细胞病态造血,表现为异常核的形状、巨幼样改变(51.25%)、畸形红细胞(31.25%)、嗜碱性点彩红细胞(21.9%)。表1显示MDS组与对照组在红细胞病态造血方面差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,多核红细胞在MDS患者中出现的概率高于其他对照组。畸形红细胞、巨大红细胞出现概率也同样高于其他对照组(巨幼细胞性贫血除外)。见表1。

99例(61.9%)有髓系病态造血,包括PELGER样核异常(41.25%),中性粒细胞无颗粒(15.6%),中性粒细胞颗粒过少(36.9%),核分叶异常(20%),环形核(23.8%),巨幼样改变(17.5%),还有一些其他异常。表2显示髓系细胞出现病态造血的概率在MDS病例和非MDS病例中差异有统计学意义($P<0.05$)。尤其是,Pelger样核异常发生在MDS中的概率明显高于各对照组。环形核也同样如此(巨幼细胞性贫血除外)。见表2。

所有MDS病例中原始细胞平均比率为2.5%。本研究中,69例患者的原始细胞概率小于2.5%,91例患者不低于2.5%。对照组中,PNH、ITP、NSAA、巨幼细胞性贫血、感染和自身免疫性疾病病例中,原始细胞比例大于等于2.5%的例数分别为3、5、0、12、9。75例(46.9%)存在巨核细胞系的病态造血,包括巨大核(30%)、多核小巨核细胞(25.6%)、微小巨核细胞(77.5%)及其他异常。表3显示巨核细胞形态异常发生率在MDS和非MDS疾病之间差异有统计学意义($P<0.05$)。巨大核巨核细胞或多核巨核细胞在ITP和巨幼细胞性贫血也有发现。微小巨核细胞几乎只出现在MDS病例中,其他病例极为少见。见表3。

巨幼变是巨幼细胞性贫血最主要的形态异常,三系中也存在其他异常变化。37例(92.5%)骨髓涂片中三系病态造血发生率大于10%,三系病态造血发生率方面,巨幼细胞性贫血与MDS差异无统计学意义($P>0.05$)。PNH与MDS在三系病态造血发生率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 红系变态造血变化(n)

项目	MDS (n=160)	PNH (n=28)	ITP (n=104)	NSAA (n=53)	巨幼细胞性贫血 (n=40)	感染及自身免疫性疾病 (n=50)
巨幼变	82	14	4	0	28	3
核碎片	29	5	0	0	11	2
嗜碱性点彩	35	6	15	3	15	3
核分叶异常	48	8	21	9	15	6
多核	40	2	2	0	5	1

续表 1 红系变态造血变化(n)

项目	MDS (n=160)	PNH (n=28)	ITP (n=104)	NSAA (n=53)	巨幼细胞性贫血 (n=40)	感染及自身免疫 性疾病(n=50)
核桥连	32	6	1	2	7	1
胞浆空泡形成	29	6	6	1	2	8
微核	51	8	5	3	18	7
异性红细胞及巨大红细胞	50	3	0	0	15	4

表 2 髓系病态造血变化(n)

项目	MDS (n=160)	PNH (n=28)	ITP (n=104)	NSAA (n=53)	巨幼细胞性贫血 (n=40)	感染及自身免疫 性疾病(n=50)
中性粒细胞颗粒减少	59	10	38	21	15	29
中性粒细胞无颗粒	25	8	6	2	7	2
胞浆空泡形成	27	6	15	3	1	17
巨幼变	28	0	9	1	12	9
Pelger 样核	66	3	2	0	1	2
环形核	38	1	2	0	11	2
双核	32	7	6	2	10	8
多叶核	39	2	9	2	12	15
核碎片	15	6	2	0	8	7
染色质密集异常	22	5	9	1	0	1

表 3 巨核系病态造血变化(n)

项目	MDS (n=160)	PNH (n=28)	ITP (n=104)	NSAA (n=53)	巨幼细胞性贫血 (n=40)	感染及自身免 疫性疾病(n=50)
巨大单个核	48	8	29	1	2	2
巨大双核	26	6	20	0	11	2
小多核	41	1	26	0	14	9
小巨核	124	1	0	0	1	1
巨大血小板	78	9	20	3	18	20
畸形血小板	37	0	6	1	7	4

3 讨 论

有证据表明, MDS 中的异常细胞源自恶性克隆, 很少从正常细胞转化而来^[4]。恶性克隆细胞与正常克隆细胞相比更容易发生异常改变, 然而, 某些病例中病态造血不是来自恶性克隆。因此, 病态造血反映 MDS 的本质, 但它不是 MDS 特异的表现。病态造血是一个复杂的机制, 可能是受多种因素的影响。许多疾病均存在病态造血, 如巨幼细胞性贫血, ITP, PNH, NSAA 及其他溶血性疾病, 药物中毒, 酗酒, 某些传染性疾病(如肺结核、人免疫缺陷病毒、真菌), 肝脏疾病, 系统性红斑狼疮, 重金属中毒^[5]。因此, 诊断 MDS 时需要排除上述情况。为了研究各种病态造血在 MDS 中的诊断价值, 本研究比较了 MDS 中病态造血的细胞与巨幼细胞性贫血、PNH、ITP、NSAA、感染和自身免疫性疾病中的异常细胞, 这些病例也存在血细胞减少及病态造血。

巨幼细胞性贫血临床表现有全血细胞减少和骨髓涂片中明显的病态造血, 有可能误诊为 MDS, 尤其是 RCMD 亚型^[6]。

本研究还发现, 虽然巨幼细胞性贫血三系形态学变化以巨幼样改变为主, 红细胞形态异常也会有其他表现, 如核碎片、核分叶及核桥, 髓系细胞也有形态异常, 包括 PELGER 样核异常、中性粒细胞颗粒过少、中性粒细胞颗粒过多、核分叶异常、环形核等。本研究发现 MDS 与巨幼细胞性贫血在病态造血方面不一样的地方, 如红细胞胞浆空泡化、髓细胞胞浆空泡化、染色质致密度异常及微巨核细胞。因此, 从形态学方面之间很难鉴别 MDS 与巨幼细胞性贫血。国内两组报道提到, 巨幼红细胞在巨幼细胞性贫血中比 MDS 更加有意义, 红细胞平均体积、红细胞平均血红蛋白和平均红细胞血红蛋白浓度也是两者之间重要的鉴别指标^[6]。

PNH 和 MDS 都属于造血干细胞疾病, 可以相互转换, 同时存在。因此, 在某些情况下, 两者难以区分。本研究结果表明, PNH 同样存在明显的病态造血, 各种形态异常与 MDS 并没有明显差异。PNH 的个别情况下, 外周血可以发现原始细胞, 骨髓中原始细胞比例轻度增加。虽然原始细胞在 PNH 和

MDS 之间的百分比差异有统计学意义($P < 0.05$),但是根据它们的细胞形态做鉴别诊断是困难的。因此,作出诊断 MDS 时,必须明确排除 PNH。

与 ITP、NSAA 及感染和自身免疫性疾病相比,MDS 病例显示出明显的病态造血。伴有巨核细胞增生异常的 MDS 会误诊为 ITP。然而,小巨核细胞在 ITP 很少出现。此外,ITP 中髓系和红系很少有明显的病态造血。因此,区分 ITP 和 MDS 较为容易。在 NSAA 和 MDS 之间,三系病态造血存在的质和量的差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 NSAA 中骨髓涂片巨核细胞数明显减少,巨核细胞形态异常更加罕见。感染和自身免疫性疾病的病态造血主要集中在髓系,退行性改变比较常见,如胞浆空泡化、胞核的幼稚化、红系与巨核细胞没有明显的病态造血。除了退行性改变,髓系细胞也有巨幼样改变或环形核,红系与巨核细胞也会有发育不良。常见传染病的骨髓,异常改变主要为髓系细胞反应性增生,可以很容易区分 MDS。三系有异常改变的发热病例可能与 MDS 混淆,首先要排除真菌或者原虫的感染。

MDS 三系中可见明显的病态造血,但不同类型的病态造血有不同的诊断意义。一些研究人员已经进行了相关研究,制定出针对西方患者的诊断指南。英国成人 MDS 指南提出要特别注意中性粒细胞 PELGER 样核异常,环形铁粒幼细胞、小巨核细胞,细胞退化增多,这些病态造血与 MDS 克隆标记强烈相关^[5]。MDS 形态学国际工作组指出嗜碱性中性粒细胞、中性粒细胞 PELGER 样核异常、多核红细胞、非对称核红细胞、核缩小、环形铁粒幼细胞、小巨核细胞、大单核巨核细胞、双核巨核细胞和多核巨核细胞与 MDS 相关^[7]。为了适应亚洲患者,这些西方指南有些需要修改。中性粒细胞 PELGER 样核异常,多核红细胞,环形铁粒幼细胞和小巨核细胞的诊断价值与西方指南一致^[5-7]。但是,华人与西方人之间还是存在一些差异。一些研究报告说,在亚型的频率、发病年龄、预后因素和细胞遗传学异常可能存在差异^[8-12]。各种病态造血的特征在不同人群中出现的差异有待进一步研究。

研究中发现了成熟红细胞在 MDS 中的诊断价值。通过统计分析,发现异形红细胞和巨大红细胞有明显的诊断价值。50 例(31.25%)MDS 患者现有异形红细胞和巨大红细胞。除了巨幼细胞性贫血和 MDS,其他疾病较少出现。一旦发现异形红细胞和巨大红细胞,必须进行更加细致的形态学观察,如果发现存在其他的病态造血,可以进一步辅助诊断为 MDS。

由于缺乏特定的生物学和遗传学标记,MDS 的诊断仍依赖于外周血和骨髓细胞形态学检查。因此,应避免由非克隆性疾病引起的病态造血而误诊 MDS。必须指出的是,一些早期 MDS 患者仅在一个或两个系出现轻微的形态学异常,所以病态造血更有诊断意义。本研究发现病态造血与 MDS 高度相关,包括多核红细胞、环形铁粒幼细胞、异形红细胞、巨大红细胞、中性粒细胞 PELGER 样核异常、环形核和小巨核细胞。因此,只要发现以上这些病态造血,就可以进一步结合骨髓活检、染色体分析、细胞培养和分子生物学检测作出准确的诊断,所以病态造血可以辅助诊断骨髓增生异常综合征。

参考文献

[1] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN clinical

practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(1): 30-56.

[2] Giagounidis A, Morphology HD. Cytogenetics and classification of MDS[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2013, 26(4): 337-353.

[3] 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.

[4] Northup JK, Gadre SA, Ge Y, et al. Do cytogenetic abnormalities precede morphological abnormalities in a developing malignant condition[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(2): 152-156.

[5] Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7(1): e2015035.

[6] 张华梅, 刘津华, 赵轶轩, 等. 骨髓增生异常综合征骨髓细胞结构异常与贫血和粒细胞减少相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(1): 81-84.

[7] Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts [J]. Haematologica, 2008, 93(11): 1712-1717.

[8] Irons RD, Wang XQ, Gross SA, et al. Prevalence of MDS subtypes in Shanghai, China: a comparison of the World Health Organization and French American British classifications[J]. Leukemia Res, 2006, 30(7): 769-775.

[9] Komrokji R. Myelodysplastic syndromes: a view from where the sun rises and where the sun sets[J]. Leukemia Res, 2006, 30(9): 1067-1068.

[10] Luca M, Elli P, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2011, 118(24): 6239-6246.

[11] Lee JH, Lee JH, Shin YR, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2003, 17(2): 305-313.

[12] Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification[J]. Leukemia, 2007, 21(4): 678-686.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-10)