

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 02. 014

不同危险度 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL、HERV-K gag 水平及对病情向急性白血病转换的预测价值*

孙 璨¹, 杜姗姗², 郭 敏¹, 周静秋¹, 章 莉^{1△}
1. 四川省成都市第七人民医院血液内科, 四川成都 610000; 2. 四川大学华西医院血液内科, 四川成都 610000

摘 要:目的 研究不同危险度骨髓增生异常综合征(MDS)患者外周血单个核细胞(PBMC)中 B 淋巴细胞瘤-X 基因长片段(BCL-xL)、人内源性逆转录病毒-K gag(HERV-K gag)水平及对 MDS 患者病情向急性髓系细胞白血病(AML)转换的预测价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月成都市第七人民医院和四川大学华西医院收治的 218 例 MDS 患者作为研究对象,随访 1 年,根据病情向 AML 转换情况,将其分为转换组、未转换组。收集 MDS 患者基线资料。使用倾向性评分匹配(PSM)降低组间偏倚。比较不同危险度(较低危、较高危)MDS 患者及转换组和未转换组 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 MDS 患者病情向 AML 转换的影响因素,根据危险度(较低危、较高危)分层,对回归分析结果进行敏感性检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 患者病情向 AML 转换的价值。**结果** 218 例 MDS 患者中有 1 例失访,其余 217 例患者均获得随访,其中 61 例转换为 AML(转换组),AML 转换率为 28.11%,另 156 例纳入未转换组。按照 1:1 PSM 后共筛选出 61 例患者纳入转换组和 61 例患者纳入未转换组,2 组各项基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。较高危 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平明显低于较低危患者,HERV-K gag mRNA 水平明显高于较低危患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。转换组患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平明显低于未转换组,HERV-K gag mRNA 水平明显高于未转换组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平升高是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立保护因素($P<0.05$),HERV-K gag mRNA 水平升高是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立危险因素($P<0.05$),且在较低危、较高危患者中,PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平升高仍是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立保护因素($P<0.05$),PBMC 中 HERV-K gag mRNA 水平升高仍是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立危险因素($P<0.05$),提示研究结果较为稳定。ROC 曲线分析结果显示,PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 患者病情向 AML 转换的曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.762、0.874,二者联合预测的 AUC 明显大于 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独预测的 AUC($Z=2.257, P=0.024; Z=2.246, P=0.025$)。**结论** 不同危险度 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平存在明显差异,PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平与 MDS 患者病情向 AML 转换有关,且二者联合检测能提高对 MDS 患者病情向 AML 转换的预测能力,二者均可为临床随访管理和治疗决策提供重要的参考信息。

关键词:危险度; 骨髓增生异常综合征; 外周血单个核细胞; B 淋巴细胞瘤-X 基因长片段; 人内源性逆转录病毒-K gag 基因; 急性白血病; 转换; 预测价值
中图法分类号:R733.7;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)02-0230-08

Levels of BCL-xL and HERV-K gag in PBMC of MDS patients with different risk levels and their predictive value for the conversion of disease to acute myeloid leukemia*

SUN Can¹, DU Shanshan², GUO Min¹, ZHOU Jingqiu¹, ZHANG Li^{1△}
Department of Hematology, the Seventh People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To study the levels of B-cell lymphoma-X gene long fragment (BCL-xL) and human endogenous retrovirus-K gag (HERV-K gag) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题项目(23PJ168)。
作者简介:孙璨,女,主治医师,主要从事血液肿瘤方向的研究。△ 通信作者,E-mail:88341571@qq.com。
引用格式:孙璨,杜姗姗,郭敏,等.不同危险度 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL、HERV-K gag 水平及对病情向急性白血病转换的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(2):230-237.

different risk of myelodysplastic syndrome (MDS) and their predictive value for the conversion of MDS to acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 218 patients with MDS admitted to the Seventh People's Hospital of Chengdu and West China Hospital of Sichuan University from January 2020 to January 2024 were selected as the research subjects, who were divided into conversion group and non-conversion group according to whether the conversion of the disease to AML occurred after 1-year follow-up. Baseline data of MDS patients were collected. Propensity Score Matching (PSM) was used to reduce inter-group bias. The levels of BCL-xL mRNA and HERV-K gag mRNA in PBMC of MDS patients with different risk (lower risk, higher risk), conversion group and non-conversion group were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for the conversion of MDS patients to AML. According to the risk (lower risk, higher risk) stratification, the sensitivity of the regression analysis results was tested. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of BCL-xL mRNA, HERV-K gag mRNA in PBMC, alone or in combination, in predicting the conversion of MDS to AML. **Results** Among the 218 MDS patients, one was lost to follow-up, while the remaining 217 patients were successfully followed up, including 61 cases progressed to AML (conversion group), with AML conversion rate of 28.11%, and the remaining 156 patients were included in the non-conversion group. According to the 1:1 PSM, 61 patients in the conversion group and 61 patients in the non-conversion group were screened out. There were no significant difference in the baseline data between the two groups ($P > 0.05$). The level of BCL-xL mRNA in PBMC of high-risk MDS patients was significantly lower than that of low-risk MDS patients, and the level of HERV-K gag mRNA was significantly higher than that of low-risk MDS patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of BCL-xL mRNA in PBMC of conversion group was significantly lower than that of non-conversion group, and the level of HERV-K gag mRNA was significantly higher than that of non-conversion group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased BCL-xL mRNA level in PBMC was an independent protective factor for the conversion of MDS patients to AML ($P < 0.05$), and the increased HERV-K gag mRNA level in PBMC was an independent risk factor for the conversion of MDS patients to AML ($P < 0.05$). In low-risk and high-risk patients, the increased BCL-xL mRNA level in PBMC was still an independent protective factor for the conversion of MDS patients to AML ($P < 0.05$), and the increased HERV-K gag mRNA level in PBMC was still an independent risk factor for the conversion of MDS patients to AML ($P < 0.05$), suggesting that the results of the study were relatively stable. The results of ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of BCL-xL mRNA, HERV-K gag mRNA in PBMC alone and combined in predicting the conversion of MDS patients to AML were 0.754, 0.762 and 0.874, respectively. The AUC of combined prediction was significantly larger than that of BCL-xL mRNA and HERV-K gag mRNA in PBMC alone ($Z = 2.257, P = 0.024; Z = 2.246, P = 0.025$). **Conclusion** There are significant differences in the levels of BCL-xL mRNA and HERV-K gag mRNA in PBMC in MDS patients with different risk levels. The levels of BCL-xL mRNA and HERV-K gag mRNA in PBMC are related to the conversion of MDS to AML, and the combined detection of the two indicators can improve the predictive value of the conversion of MDS to AML, meanwhile, both of them can provide important reference information for clinical follow-up management and treatment decisions.

Key words: risk; myelodysplastic syndrome; peripheral blood mononuclear cells; B-cell lymphoma-X gene long fragment; human endogenous retrovirus-k gag gene; acute myeloid leukemia; conversion; predictive value

骨髓增生异常综合征(MDS)是源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,主要特征是外周血细胞减少、骨髓一系或多系造血细胞发育异常,其自然病程呈高度的异质性,可表现为稳定于发病时状况的难治性贫血,也可向急性髓系细胞白血病(AML)转换^[1-2]。转换为AML的患者常对临床治疗应答不佳,预后极差,因此早期识别向AML转换的潜在高风险患者意义重大^[3]。当前临床多应用修订版国际预后

积分系统(IPSS-R)评估MDS患者向AML转换的风险,但MDS向AML转化的精确预测仍具挑战,尤其在外周血中可检测的早期预警指标仍待探索^[4-5]。B淋巴细胞瘤-X基因长片段(BCL-xL)编码的蛋白是经典抗凋亡蛋白,可调控细胞的衰老、凋亡,体外细胞实验中,BCL-xL高表达能诱导AML细胞衰老和凋亡,而靶向抑制BCL-xL能有效地杀灭具有红系或巨核细胞分化的AML原始细胞,并降低肿瘤负荷^[6-7]。人

内源性逆转录病毒-K gag 基因(HERV-K gag)是人内源性逆转录病毒 K(HERV-K)基因组的核心功能区域之一,其编码的 Gag 蛋白为病毒核心结构蛋白,包含核蛋白、磷酸蛋白、基质蛋白等功能域,该基因在卵巢癌等多种恶性肿瘤组织中呈显著过表达状态^[8-9]。有研究发现,HERV-K gag 可影响造血干细胞和红细胞的生成,可能与 AML 的易感性有关^[10]。现阶段有关 MDS 患者 BCL-xL、HERV-K gag 预测 MDS 向 AML 转换的研究较少,本研究拟分析不同危险度 MDS 患者外周血单个核细胞(PBMC)中 BCL-xL、HERV-K gag 水平及对 MDS 患者向 AML 转换的预测价值,旨在为临床早期识别病情进展的高风险人群、促进病情良好转归提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月成都市第七人民医院和四川大学华西医院收治的 218 例 MDS 患者作为研究对象,其中女 80 例,男 137 例;年龄 31~77 岁,平均(60.28±10.18)岁;检出基因突变 166 例,包括 U2AF1 基因突变 39 例,DNMT3A 基因突变 28 例,TP53 基因突变 18 例,ASXL1 基因突变 23 例,RUNX1 基因突变 14 例,NPM1 基因突变 15 例,NRAS 基因突变 10 例,SF3B1 基因突变 13 例,TET2 基因突变 6 例。纳入标准:(1)满足 2016 年第 4 版修订版世界卫生组织(WHO)MDS 的诊断标准^[11];(2)初次确诊;(3)年龄≥18 岁。排除标准:(1)不能配合本研究;(2)继发性 MDS;(3)伴其他恶性肿瘤;(4)生命体征不平稳。所有研究对象均签署知情同意书。本研究获得四川省成都市第七人民医院(审批号:KY2019-022-05)和四川大学华西医院[审批号:2019 年审(306)号]医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 随访及病情评估 以门诊方式或住院方式进行随访,若病情无明显变化,每 6 个月复查血常规、骨髓细胞形态学、骨髓病理、染色体等;若病情恶化,则随时复查以上项目。随访时间为 1 年,根据病情向 AML 转换情况分为转换组和未转换组^[11]。

1.2.2 基线资料收集 收集患者体质量指数(BMI)、血小板计数、中性粒细胞绝对计数(ANC)、血红蛋白、外周血细胞减少系数、WHO 的 MDS 分型[MDS 伴单系发育异常(MDS-SLD)、MDS 伴多系发育异常(MDS-MLD)、MDS 伴环形铁粒幼红细胞(MDS-RS)、MDS 伴原始细胞增多-1(MDS-EB-1)、MDS 伴原始细胞增多-2(MDS-EB-2)、MDS 伴低原始细胞伴单纯 5q-(MDS-伴 5q-)、MDS 不能分类型(MDS-U)]^[11]、骨髓原始细胞比例、IPSS-R 细胞遗传学分组(包括极好、好、中等、差、极差)^[12]、IPSS-R 预后分组[较低危(IPSS-R 评分≤3.5 分)、较高危(IPSS-R 评分>3.5 分)]^[12]、乳酸脱氢酶、骨髓纤维化分级、PBMC 中原始细胞(Blast)的比例。

1.2.3 治疗方法 参考《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)》^[13],结合患者病情予以对应的治疗,较低危患者一般采用免疫抑制剂、红细胞刺激剂、输血,较高危患者主要采用去甲基化药物、化疗、造血干细胞移植。

1.2.4 PBMC 中 BCL-xL、HERV-K gag 水平检测 治疗前采集患者空腹静脉血 3 mL,采用 Ficoll 密度梯度离心法(离心条件:4 ℃,400×g 离心 20 min)分离 PBMC。提取 PBMC 总 RNA,,采用反转录试剂盒合成互补 DNA(cDNA),以 cDNA 为模板,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 BCL-xL 与 HERV-K gag 的相对 mRNA 水平。BCL-xL 正向引物为 5'-GGGAGCTGGTGGTTGACTTT-3',反向引物为 5'-GGTAAGTGGCCATCCAAGCT-3'; HERV-K gag 正向引物为 5'-AGCAGGTCAGGTGCCTGTAA-CATT-3',反向引物为 5'-TGGTGCCGTAGGAT-TAAGTCTCCT-3';内参 GAPDH 正向引物为 5'-GCTGAGTACGTCGTGGAGTC-3',反向引物为 5'-AGTCAGAGGAGACCACCTGG-3'。反应体系为 20 μL,反应条件:95 ℃预变性 3 min,95 ℃变性 30 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 5 min,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 的水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 和 R3.6.3 软件,使用 R 包“Match It”倾向性评分匹配(PSM)降低组间偏倚,匹配方法为邻近法,匹配比例为 1:1,卡钳值设为 0.1。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料经 Bartlett 方差齐性与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验符合参数检验条件后,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 MDS 患者病情向 AML 转换的影响因素,根据危险度(较低危、较高危)分层,对回归分析结果进行敏感性检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 患者病情向 AML 转换的价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM 前后转换组和未转换组基线资料比较 218 例 MDS 患者中,有 1 例失访,其余 217 例患者均获得随访,其中 61 例转换为 AML(转换组),AML 转换率为 28.11%,另 156 例纳入未转换组。PSM 前:2 组在 WHO 分型、骨髓原始细胞比例、IPSS-R 细胞遗传学分组、IPSS-R 预后分组、PBMC 中 Blast 比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 2 组年龄、性别、BMI、血小板计数、ANC、血红蛋白、外周血细胞减少系数、乳酸脱氢酶、骨髓纤维化分级、基因突变情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);按

照 1 : 1 PSM 后 ;2 组各项基线资料比较 ,差异均无统 计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 PSM 前后转换组和未转换组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

资料	PSM 前				PSM 后			
	转换组 ($n=61$)	未转换组 ($n=156$)	$t/\chi^2/Z$	P	转换组 ($n=61$)	未转换组 ($n=61$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	61.65±6.85	59.74±9.38	1.446	0.150	61.65±6.85	59.94±8.13	1.256	0.211
性别			0.217	0.641			0.865	0.352
男	40(65.57)	97(62.18)			40(65.57)	35(57.38)		
女	21(34.43)	59(37.82)			21(34.43)	26(42.62)		
BMI(kg/m ²)	23.91±1.15	23.77±1.06	0.854	0.394	23.91±1.15	23.80±0.99	0.566	0.572
血小板计数($\times 10^9/L$)	60.21±19.78	62.08±20.23	−0.616	0.539	60.21±19.78	61.35±16.28	−0.348	0.729
ANC($\times 10^9/L$)	1.13±0.36	1.15±0.34	−0.383	0.702	1.13±0.36	1.14±0.38	−0.149	0.882
血红蛋白(g/L)	80.22±21.45	82.73±18.56	−0.856	0.393	80.22±21.45	81.03±19.72	−0.217	0.828
外周血细胞减少系数			0.672	0.412			1.038	0.308
0~1 系	19(31.15)	40(25.64)			19(31.15)	14(22.95)		
2~3 系	42(68.85)	116(74.36)			42(68.85)	47(77.05)		
WHO 分型			33.504	<0.001			4.426	0.619
MDS-SLD	2(3.28)	11(7.05)			2(3.28)	3(4.92)		
MDS-MLD	11(18.03)	69(44.23)			11(18.03)	10(16.39)		
MDS-RS	0(0.00)	11(7.05)			0(0.00)	2(3.28)		
MDS-EB-1	25(40.98)	28(17.95)			25(40.98)	23(37.70)		
MDS-EB-2	20(32.79)	25(16.03)			20(32.79)	22(36.07)		
MDS-伴 5q [−]	2(3.28)	1(0.64)			2(3.28)	0(0.00)		
MDS-U	1(1.64)	11(7.05)			1(1.64)	1(1.64)		
骨髓原始细胞比例(%)	7.65±2.16	2.89±0.95	22.557	<0.001	7.65±2.16	6.90±2.25	1.878	0.063
IPSS-R 细胞遗传学分组			2.414	0.016			1.159	0.246
极好	0(0.00)	3(1.92)			0(0.00)	2(3.28)		
好	30(49.18)	98(62.82)			30(49.18)	35(57.38)		
中等	13(21.31)	33(21.15)			13(21.31)	9(14.75)		
差	5(8.20)	13(8.33)			5(8.20)	4(6.56)		
极差	13(21.31)	9(5.77)			13(21.31)	11(18.03)		
IPSS-R 预后分组			22.727	<0.001			1.651	0.199
较低危	22(36.07)	111(71.15)			22(36.07)	29(47.54)		
较高危	39(63.93)	45(28.85)			39(63.93)	32(52.46)		
乳酸脱氢酶(U/L)	215.65±60.03	209.87±64.52	0.605	0.546	215.65±60.03	210.03±58.77	0.522	0.602
骨髓纤维化分级			0.416	0.519			0.518	0.472
MF-0/1 级	52(85.25)	138(88.46)			52(85.25)	49(80.33)		
MF-2/3 级	9(14.75)	18(11.54)			9(14.75)	12(19.67)		
基因突变								
U2AF1	10(16.39)	29(18.59)	0.143	0.705	10(16.39)	15(24.59)	1.258	0.262
DNMT3A	9(14.75)	19(12.18)	0.259	0.611	9(14.75)	6(9.84)	0.684	0.408
TP53	7(11.48)	11(7.05)	1.128	0.288	7(11.48)	4(6.56)	0.899	0.343
ASXL1	6(9.84)	17(10.90)	0.052	0.819	6(9.84)	2(3.28)	1.204	0.273
RUNX1	5(8.20)	9(5.77)	0.120	0.729	5(8.20)	1(1.64)	1.578	0.209

续表 1 PSM 前后转换组和未转换组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

资料	PSM 前				PSM 后			
	转换组 (<i>n</i> =61)	未转换组 (<i>n</i> =156)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>	转换组 (<i>n</i> =61)	未转换组 (<i>n</i> =61)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
NPM1	5(8.20)	10(6.41)	0.028	0.866	5(8.20)	2(3.28)	0.606	0.436
NRAS	4(6.56)	6(3.85)	0.246	0.620	4(6.56)	1(1.64)	0.834	0.361
SF3B1	3(4.92)	10(6.41)	0.010	0.922	3(4.92)	1(1.64)	0.258	0.611
TET2	3(4.92)	3(1.92)	0.561	0.454	3(4.92)	0(0.00)	1.367	0.242
PBMC 中 Blast 的比例(%)	2.85±0.63	2.30±0.44	7.279	<0.001	2.85±0.63	2.79±0.52	0.574	0.567

2.2 不同危险度 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平比较 较高危 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平明显低于较低危患者,HERV-K gag mRNA 水平明显高于较低危患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同危险度 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

IPSS-R 预后分组	<i>n</i>	BCL-xL mRNA	HERV-K gag mRNA
较低危	51	0.56±0.17	5.65±1.70
较高危	71	0.31±0.10	7.52±2.48
<i>t</i>		10.187	−4.654
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 PSM 后转换组和未转换组 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平比较 PSM 后,转换组患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平明显低于未转换组,HERV-K gag mRNA 水平明显高于未转换组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 PSM 后转换组和未转换组 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BCL-xL mRNA	HERV-K gag mRNA
转换组	61	0.32±0.09	8.11±2.60
未转换组	61	0.50±0.15	5.37±1.59
<i>t</i>		−8.037	7.022
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 MDS 患者病情向

AML 转换的影响因素 以 MDS 患者病情向 AML 转换情况为因变量(未转换=0,转换=1),以 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 为自变量(均为连续变量,以原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平升高是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立保护因素($P<0.05$),PBMC 中 HERV-K gag mRNA 水平升高是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立危险因素($P<0.05$),且在较低危、较高危患者中,PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平升高仍是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立保护因素($P<0.05$),PBMC 中 HERV-K gag mRNA 水平升高仍是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立危险因素($P<0.05$),提示研究结果较为稳定。见表 4。

2.5 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 病情向 AML 转换的价值

以 MDS 病情向 AML 转换情况为状态变量(未转换=0,转换=1),以 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 为检验变量绘制 ROC 曲线,同时根据 2.4 结果构建二者联合预测方程:Logit(P)=1.817−0.609× $X_{\text{BCL-xL mRNA}}$ +0.342× $X_{\text{HERV-K gag mRNA}}$ 。分析结果显示 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 病情向 AML 转换的 AUC 分别为 0.754、0.762、0.874,二者联合预测的 AUC 明显大于 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独预测的 AUC($Z=2.257,P=0.024;Z=2.246,P=0.025$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 MDS 患者病情向 AML 转换的影响因素

分层	因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>		<i>P</i>
						下限	上限	
总体	BCL-xL mRNA	−0.609	0.172	12.552	0.544	0.322	0.918	<0.001
	HERV-K gag mRNA	0.342	0.135	6.417	1.408	1.259	1.574	<0.001
	常数项	1.817	0.091	80.513	—	—	—	<0.001
较低危	BCL-xL mRNA	−0.599	0.185	10.485	0.549	0.316	0.955	<0.001
	HERV-K gag mRNA	0.354	0.118	9.020	1.425	1.241	1.637	<0.001

续表 4 多因素 Logistic 回归分析 MDS 患者病情向 AML 转换的影响因素

分层	因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI		P
						下限	上限	
较高危	常数项	1.040	0.172	36.553	—	—	—	<0.001
	BCL-xL mRNA	-1.468	0.163	8.250	0.626	0.405	0.968	<0.001
	HERV-K gag mRNA	0.429	0.104	16.994	1.535	1.325	1.779	<0.001
	常数项	1.204	0.231	27.144	—	—	—	<0.001

注：—表示无数据。

表 5 PBMC 中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 病情向 AML 转换的价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	P
BCL-xL mRNA	0.754	0.668~0.827	0.36	0.475	73.77	73.77	<0.001
HERV-K gag mRNA	0.762	0.676~0.834	7.21	0.426	72.13	70.49	<0.001
二者联合	0.874	0.802~0.927	—	0.590	70.49	88.52	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

约 30% 的 MDS 患者会进展为 AML,如何早期识别病情向 AML 转换的高风险人群一直以来是血液科医生普遍关注的重点^[14-15]。PBMC 包括单核细胞、淋巴细胞等具有单个核的细胞,这些细胞是先天和适应性免疫的关键组成部分,可预防异物侵扰机体,保护身体,且还能消灭肿瘤细胞,分离 PBMC 后可将多核细胞和红细胞去除,从而更方便进行研究,在细胞生物学和分子生物学研究中具有重要价值^[16]。白血病会影响 PBMC 的数量和功能,所以基于 PBMC 的检测可作为疾病的诊断和病情的监测手段,这也是本研究分离 PBMC 进行检测的主要原因^[17]。

MDS 的危险度与患者预后密切相关,与较低危患者相比,较高危患者转换为 AML 的风险较高,预后较差^[18]。BCL-xL mRNA 与 MDS 危险度的关系可能会影响 MDS 患者向 AML 转换的情况^[19]。BCL-xL 影响 MDS 造血干细胞的机制有:(1)结合 BAX、BAK 等促凋亡蛋白,阻止线粒体外膜通透化,抑制细胞色素 C 释放,从而阻断半胱氨酸蛋白酶级联反应,使异常克隆逃避凋亡;(2)在 MDS 早期,BCL-xL 水平可直接影响病态造血干细胞的长期存活;(3)BCL-xL 可协同 RUNX1、ASXL1 等其他基因突变,增强白血病干细胞的化疗耐药性,加速向 AML 转化^[19]。本研究结果发现,较高危 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平低于较低危患者,提示不同危险度患者 BCL-xL mRNA 水平存在明显差异。本研究进一步分析发现,转换组患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平低于未转换组,BCL-xL mRNA 水平升高是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立保护因素。在红细胞分化后期,BCL-xL mRNA 水平上调,能降低红细胞对死亡信号的灵敏度,促进红细胞正常生成^[20]。MDS 患者 BCL-xL mRNA 表达缺陷,使细胞发育失稳,损害红系/巨核细胞祖细胞,导致红系分化受损和红系

前体细胞不成熟,抑制正常造血功能,从而增加病情向 AML 转换的风险^[21]。同时 BCL-xL mRNA 还会影响抗 MDS 治疗的灵敏度,影响疗效,进而增加病情进展的风险^[22]。

HERV-K gag mRNA 的表达在时间和空间中具有严格的调控机制,在未分化肿瘤细胞株中 HERV-K gag mRNA 处于过表达状态,而在已分化肿瘤细胞株中则处于低表达状态^[23]。HERV-K gag mRNA 影响 MDS 造血干细胞的机制有:(1)HERV-K gag 作为病毒样颗粒的组分,可被 Toll 样受体或 RIG-I 样受体识别,触发核因子- κ B 和干扰素信号通路,导致慢性炎症微环境,促进克隆进化^[24-25];(2)HERV-K 插入或转录可能干扰邻近基因(如抑癌基因)的甲基化或表达,例如通过抑制 DNMT3A 功能,加剧基因组不稳定性^[26]。(3)在高危 MDS 中,HERV-K gag 水平与炎症因子(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α)升高相关,可能通过 JAK-STAT 通路增强白血病干细胞的增殖和存活^[27-28]。健康人群正常细胞中,HERV-K gag mRNA 的表达往往受到抑制,但在恶性胶质瘤细胞中则异常高表达,并是细胞恶性转化的标志物^[29]。针对 AML 的研究发现,AML 患者 HERV-K gag mRNA 水平明显升高^[30]。本研究结果发现,较高危 MDS 患者 PBMC 中 HERV-K gag mRNA 水平明显高于较低危患者,转换组 MDS 患者 PBMC 中 HERV-K gag mRNA 水平显著高于未转换组患者,且 HERV-K gag mRNA 水平升高是 MDS 患者向 AML 转换的独立危险因素,提示 HERV-K gag mRNA 水平升高可能会增加 MDS 的危险度,导致患者病情向 AML 转换的概率提高。在 AML 发病过程中,AML 细胞的分化从 M0 到 M7 不断降低。HERV-K gag mRNA 水平与细胞分化能力有关,分化能力越高,分化程度越低,HERV-K gag mRNA 水平越高,可见 MDS 患者 PBMC 中高表达的 HERV-K gag mRNA 可能通

过调节细胞的分化,参与患者病情向 AML 的转换,但 HERV-K gag mRNA 的功能复杂,是否还能通过其他机制影响 AML 的发生仍有待后续的进一步探索。

为验证多因素 Logistic 回归分析结果的稳定性,并进一步阐明在不同危险度 MDS 患者中 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 对 MDS 患者病情向 AML 转化的影响,本研究进行了分层多因素 Logistic 回归分析,结果发现,在较低危、较高危患者中,BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平仍是 MDS 患者病情向 AML 转换的独立影响因素,提示本研究结果较为稳定,也说明无论是较低危患者还是较高危患者,BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平均对 MDS 患者病情向 AML 转化具有显著的影响。本研究进一步进行 ROC 曲线分析结果显示,BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 单独及联合预测 MDS 患者病情向 AML 转换的 AUC 分别为 0.754、0.762、0.874,其中二者联合的 AUC 大于 0.8,且大于各指标单独预测的 AUC,表明联合 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 能提高对 MDS 患者病情向 AML 转换的预测能力。从机制协同角度来看,BCL-xL 与 HERV-K gag 可能通过形成调控网络,共同驱动 MDS 向 AML 转化:一方面,HERV-K gag 介导的慢性炎症微环境可能通过表观遗传修饰或转录调控,抑制 BCL-xL 的表达,进而削弱细胞凋亡调控能力,共同维持恶性克隆的存活;另一方面,HERV-K 的插入突变可能直接作用于 BCL-xL 基因的启动子区域,导致其表达异常,而 BCL-xL 的低表达又可通过某种反馈机制稳定 HERV-K 的转录活性,形成恶性循环。二者联合检测时,同时覆盖了凋亡调控异常、基因组不稳定性、炎症微环境等 MDS 恶性转化的核心机制,因此能更全面地反映疾病进展风险,提升预测效能。另外,本研究使用 MDS 患者 PBMC 作为检测标本,与骨髓穿刺相比,具有无创的优点,但部分患者外周血可能检测不到原始细胞,这可能影响研究结果外推至无 PBMC 原始细胞的 MDS 患者群体,这是本研究的一个局限之处,临床应用时应注意。

综上所述,较高危 MDS 患者 PBMC 中 BCL-xL mRNA 水平明显降低,HERV-K gag mRNA 水平明显升高,且 BCL-xL mRNA、HERV-K gag mRNA 水平还与 MDS 患者病情向 AML 转换有关,二者联合检测能提高对 MDS 患者病情向 AML 转换的预测能力,可为临床随访管理和治疗决策提供重要的参考信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 孙璨:研究实施、数据整理、论文撰写;杜姗姗、郭敏、周静秋:数据整理、统计学分析;章莉:研究指导、论文修改。

参考文献

[1] HASSERJIAN R P, ORAZI A, ORFAO A, et

al. The international consensus classification of myelodysplastic syndromes and related entities [J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 39-51.
[2] LEE C, KIM H N, KWON J A, et al. Implications of the 5th edition of the World Health Organization classification and international consensus classification of myeloid neoplasm in myelodysplastic syndrome with excess blasts and acute myeloid leukemia[J]. Ann Lab Med, 2023, 43(5): 503-507.
[3] KAREL D, VALBURG C, WODDOR N, et al. My-elodysplastic neoplasms (MDS): the current and future treatment landscape[J]. Curr Oncol, 2024, 31(4): 1971-1993.
[4] SCHEID C, EIKEMA D J, VAN GELDER M, et al. Does IPSS-R downstaging before transplantation improve the prognosis of patients with myelodysplastic neoplasms [J]. Blood, 2024, 144(4): 445-456.
[5] TENTORI C A, GREGORIO C, ROBIN M, et al. Clinical and genomic-based decision support system to define the optimal timing of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(24): 2873-2886.
[6] JIA Y N, HAN L N, RAMAGE C L, et al. Co-targeting BCL-XL and BCL-2 by PROTAC 753B eliminates leukemia cells and enhances efficacy of chemotherapy by targeting senescent cells [J]. Haematologica, 2023, 108(10): 2626-2638.
[7] KUUSANMÄKI H, DUFVA O, VÄHÄ-KOSKELA M, et al. Erythroid/megakaryocytic differentiation confers BCL-XL dependency and venetoclax resistance in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2023, 141(13): 1610-1625.
[8] KIM D Y, KIM H, KO E J, et al. Correlation analysis of cancer stem cell marker CD133 and human endogenous retrovirus (HERV)-K env in SKOV3 ovarian cancer cells[J]. Genes Genomics, 2024, 46(4): 511-518.
[9] DOPKINS N, NIXON D F. Activation of human endogenous retroviruses and its physiological consequences[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(3): 212-222.
[10] PHAN J, CHEN B, ZHAO Z, et al. Retrotransposons are co-opted to activate hematopoietic stem cells and erythropoiesis[J]. Science, 2024, 386(6722): eado6836.
[11] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et

- al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [12] NAGATA Y. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. Rinsho Ketsueki, 2023, 64(5): 355-368.
- [13] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [14] ZHOU Q H, ZHAO D, ZARIF M, et al. A real-world analysis of clinical outcomes in AML with myelodysplasia-related changes: a comparison of ICC and WHO-HAEM5 criteria [J]. Blood Adv, 2024, 8(7): 1760-1771.
- [15] LEE W H, LIN C C, TSAI C H, et al. Comparison of the 2022 World Health Organization classification and international consensus classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms[J]. Blood Cancer J, 2024, 14(1): 57.
- [16] POLLYEA D A, HEDIN B R, O'CONNOR B P, et al. Monocyte function in patients with myelodysplastic syndrome [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(3): 641-647.
- [17] HU X Q, CAO D Y, ZHOU Z R, et al. Single-cell transcriptomic profiling reveals immune cell heterogeneity in acute myeloid leukaemia peripheral blood mononuclear cells after chemotherapy[J]. Cellular Oncology, 2024, 47(1): 97-112.
- [18] ZHAO Y S, GUO J, ZHAO S D, et al. Incorporating mutations and bone marrow fibrosis into the revised international prognostic scoring system in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma, 2024, 65(1): 100-108.
- [19] SAUTA E, ROBIN M, BERSANELLI M, et al. Real-world validation of molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(15): 2827-2842.
- [20] WACLAWICZEK A, LEPPÄ A M, RENDERS S, et al. Combinatorial BCL2 family expression in acute myeloid leukemia stem cells predicts clinical response to azacitidine/venetoclax[J]. Cancer Discov, 2023, 13(6): 1408-1427.
- [21] OPYDO M, MLYCZYŃSKA A, MLYCZYŃSKA E, et al. Synergistic action of MCL-1 inhibitor with BCL-2/BCL-XL or MAPK pathway inhibitors enhances acute myeloid leukemia cell apoptosis and differentiation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7180.
- [22] BROW7N F C, WEI A H. Is BCL-xL the Achilles' heel of AEL and AMKL [J]. Blood, 2023, 141(13): 1505-1506.
- [23] RIVAS S R, VALDEZ M J M, GOVIND-ARAJAN V, et al. The role of HERV-K in cancer stemness[J]. Viruses, 2022, 14(9): 2019.
- [24] LI T, QIAN K, HAN J, et al. Higher Expression of human endogenous retrovirus-K was observed in peripheral b lymphocytes of leukemia and lymphoma patients [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2024, 40(4): 268-279.
- [25] PROKOPOV D, TUNBAK H, LEDDY E, et al. Transposable elements as genome regulators in normal and malignant haematopoiesis [J]. Blood Cancer J, 2025, 15(1): 87.
- [26] JIANG R, ZHOU J, LIU Y, et al. Endogenous retroviruses in host-virus coevolution: from genomic domestication to functional innovation [J]. Genes (Basel), 2025, 16(8): 964.
- [27] FAN J J, QIN Z H. Roles of Human endogenous retrovirus-K-encoded Np9 in human diseases: a small protein with big functions[J]. Viruses, 2024, 16(4): 581.
- [28] YANAGIYA R, NAKAGAWA S, ONIZUKA M, et al. Aberrant expression of human endogenous retrovirus K9-derived elements is associated with better clinical outcome of acute myelocytic leukemia [J]. Retrovirology, 2025, 22(1): 4.
- [29] HOTHIP, COBBS C. The potential role of human endogenous retrovirus K in glioblastoma [J]. J Clin Invest, 2023, 133(13): e170885.
- [30] CAMARGO F N, OROZCO A S, PEREZ AGUDELO J M, et al. HERV-K (HML-2) insertion polymorphisms in the 8q24. 13 region and their potential etiological associations with acute myeloid leukemia [J]. Arch Virol, 2023, 168(4): 125.