・论　著・　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.001

细胞毒治疗相关髓系肿瘤患者的临床特征及实验室结果分析*

陈　楠,陈　朴,朱建锋,张　岚,张　莉,潘柏申,郭　玮,王蓓丽△
复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032

摘　要:目的　分析细胞毒治疗相关髓系肿瘤(MN-pCT)患者的临床特征及实验室结果,以提高对该类疾病的认识,协助临床诊疗。**方法**　回顾性分析 2011 年 1 月至 2022 年 6 月该院诊断为 MN-pCT 患者 22 例的临床特征及相关实验室结果,其中细胞毒治疗相关急性髓系白血病(AML-pCT)16 例,细胞毒治疗相关骨髓增生异常综合征(MDS-pCT)5 例,细胞毒治疗相关骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN-pCT)1 例。**结果**　22 例 MN-pCT 患者中,原发疾病以恶性肿瘤为主 19 例(86.36%),其次为自身免疫性疾病 3 例(13.64%)。不同年龄、原发疾病、治疗方式、染色体核型及血常规降低情况患者的潜伏期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。AML-pCT 不同预后情况患者间性别、年龄、血红蛋白水平、中性分叶核粒细胞计数、血小板计数、乳酸脱氢酶(LDH)水平、外周血原始细胞比例及潜伏期比较,差异无统计学意义($P>0.05$);AML-pCT 组患者的骨髓原始细胞比例及 LDH 水平高于 MDS-pCT 组($P<0.05$),而两组患者其余临床资料及实验室检查结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　MN-pCT 患者病死率高、预后差,综合实验室检查与临床特征有助于及时发现并诊治 MN-pCT,改善患者预后。

关键词:细胞毒治疗相关髓系肿瘤;　细胞毒治疗相关急性髓细胞白血病;　细胞毒治疗相关骨髓增生异常综合征

中图法分类号:R733　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1672-9455(2023)09-1185-06

Analysis of clinical features and laboratory results of patients with myeloid neoplasms post cytotoxic therapy*

CHEN Nan,CHEN Pu,ZHU Jianfeng,ZHANG Lan,ZHANG Li,
PAN Baishen,GUO Wei,WANG Beili△
Department of Laboratory Medicine,Zhongshan Hospital,Fudan University,Shanghai 200032,*China*

Abstract:Objective　To analyze the clinical features and laboratory results of patients with myeloid neoplasms post cytotoxic therapy (MN-pCT)and strengthen the understanding of MN-pCT to assist in clinical diagnosis and treatment. **Methods**　The clinical features and laboratory results of 22 patients with MN-pCT in the hospital from January 2011 to June 2022 were retrospectively reviewed,including 16 patients with acute myeloid leukaemia post cytotoxic therapy (AML-pCT),5 patients with myelodysplastic syndromes post cytotoxic therapy (MDS-pCT) and 1 patient with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms post cytotoxic therapy(MDS /MPN-pCT). **Results**　Among 22 patients with MN-pCT, 19 cases of magnilant tumors (86.36%) were the main type of primary disease,followed by 3 cases of autoimmune diseases (13.64%). The incubation period had no statistically significant difference between patients in different ages,with different primary diseases,treatment methods,chromosome karyotypes and cytopenias ($P>0.05$). The gender,age,hemoglobin levels,neutrophilic granulocyte segmented form ratio,blood platelet counts,lactate dehydrogenase (LDH) levels,propotions of peripheral blood blasts and incubation periods among good prognosis group,moderate prognosis group and poor prognosis group had no statistically significant differnence ($P>0.05$). Compared with the MDS-pCT group,the proportion of bone marrow blasts and LDH level in the MDS-pCT group were higher ($P<0.05$),but there was no statistically significant difference in the other clinical features and laboratory results between the two kinds of patients ($P>0.05$). **Conclusion**　MN-pCT patients have high mortality and poor prognosis,the combination of laboratory examination and clinical features is helpful in early detection and treatment of MN-pCT in order to improve the prognosis.

*　**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81972000、82172348);国家自然科学基金青年科学基金项目(81902139);上海市临床重点专科建设项目(医学检验科、ZK2019B28);厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002);复旦大学附属中山医院临床研究专项基金项目(2018ZSLC05、2020ZSLC54)。

作者简介:陈楠,女,主治医师,主要从事骨髓细胞形态学研究。　△　**通信作者**,E-mail:wang.beili1@zs-hospital.sh.cn。

Key words: myeloid neoplasms post cytotoxic therapy;　acute myeloid leukaemia post cytotoxic therapy; myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms post cytotoxic therapy

细胞毒治疗相关髓系肿瘤(MN-pCT)是一类肿瘤或非肿瘤患者接受细胞毒药物化疗或放疗后出现的罕见晚期并发症,国外研究报道 MN-pCT 占髓系肿瘤的 10%～20%,但国内对该病的认识不统一,既往报道较少,易出现误诊、漏诊[1]。2022 年造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类将治疗相关髓系肿瘤更名为 MN-pCT,MN-pCT 包括了细胞毒治疗相关急性髓细胞白血病(AML-pCT)、细胞毒治疗相关骨髓增生异常综合征(MDS-pCT)和细胞毒治疗相关骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN-pCT)。MN-pCT 发生机制尚不明确,2022 年造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类认为克隆性造血是 MN-pCT 的相关风险因素[2]。早期研究发现,潜质未定克隆性造血是进展为 MN-pCT 的基础,肿瘤治疗患者更容易受到年龄、原发病、放化疗药物、药物应用时间及剂量的影响,多种因素叠加影响药物代谢及基因修复,从而导致疾病的发生[3-6]。MN-pCT 患者预后差,病死率高,故 MN-pCT 临床资料及相关实验室结果显得尤为重要,早期诊断及合理治疗有望改善患者预后[7-9]。本研究回顾性分析了 22 例 MN-pCT 患者的临床特征及相关实验室结果。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2011 年 1 月至 2022 年 6 月本院诊断为急性髓细胞白血病(AML)患者 424 例、骨髓增生异常综合征(MDS)患者 236 例、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)患者 17 例,其中 MN-pCT 患者共 22 例(发病率为 3.2%),包括 AML-pCT 患者 16 例(发病率为 3.8%),MDS-pCT 患者 5 例(发病率为 2.1%),MDS/MPN-pCT 患者 1 例(发病率为 5.9%)。男 11 例(50.0%),女 11 例(50.0%);年龄 43～87 岁,中位年龄 65 岁。

1.2　仪器与试剂　采用 Sysmex XN-9000 全自动血液分析仪进行血细胞检测,Olympus CX43 显微镜进行细胞涂片检查,STAGO STA-R Evolution 全自动血凝仪进行凝血检测,罗氏 C702 全自动生化分析仪进行乳酸脱氢酶(LDH)检测,Karyo3.0 染色体核型分析系统进行染色体核型检查。

1.3　方法　回顾性收集并分析 22 例 MN-pCT 患者的临床资料及相关实验室结果。血细胞减少标准:女性血红蛋白<120 g/L,男性血红蛋白<130 g/L;血小板<100×10^9/L,中性粒细胞<1.5×10^9/L;LDH>245 U/L。潜伏期指原发疾病治疗的首日起至诊断为 MN-pCT 日期止。根据 2017 年欧洲白血病网络(ELN) AML 预后危险分层体系将 AML-pCT 分为预后良好、预后中等及预后不良[10]。实验室结果均为诊断 MN-pCT 时的检查结果。

1.4　统计学处理　采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　22 例 MN-pCT 患者原发疾病分布及 MN-pCT 类型　原发疾病以恶性肿瘤为主 19 例(86.36%),其次为自身免疫性疾病 3 例(13.64%)。恶性肿瘤中实体肿瘤 11 例(50.00%),其中 6 例分别继发为肺部肿瘤继发急性粒细胞白血病部分分化型(M2)、急性早幼粒细胞白血病(M3)、急性粒单核细胞白血病(M4)、急性单核细胞白血病(M5)、骨髓增生异常综合征原始细胞增多 1 型(MDS-EB1)、慢性粒单核细胞白血病(CMML);乳腺肿瘤 1 例继发为 M4,胰腺肿瘤 1 例继发为 M3,膀胱肿瘤 1 例继发为 M2,前列腺肿瘤 1 例继发为 M2,肝恶性肿瘤 1 例继发为 M5。淋巴造血组织肿瘤 8 例(36.36%),其中滤泡淋巴瘤(FL)3 例继发为 M4、M5、骨髓增生异常综合征伴多系发育异常(MDS-MLD),弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)2 例继发为 M4、急性粒单核细胞白血病伴嗜酸性粒细胞增多型(M4EO),皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 1 例继发为 M5,多发性骨髓瘤(MM)1 例继发为 MDS-MLD,血管免疫母细胞淋巴瘤(AITL)1 例继发为 M2。其他自身免疫性疾病中未分化结缔组织病 1 例继发为骨髓增生异常综合征原始细胞增多 2 型(MDS-EB2),韦格纳肉芽肿 1 例继发为 MDS-EB1,多发性肌炎 1 例继发为 M4。初发症状中出现发热、乏力 19 例,其余伴牙龈出血、咳嗽、皮疹、头晕等。

2.2　22 例 MN-pCT 患者放化疗药物应用情况　22 例患者接受了化疗或放疗 20 例,未使用放化疗药物 2 例。放化疗联合治疗 4 例,仅放疗 1 例,仅化疗 15 例。见表 1。

2.3　22 例 MN-pCT 患者潜伏期与患者临床相关因素的分析　22 例 MN-pCT 患者的中位潜伏期为 34 个月。实体肿瘤患者中位潜伏期较淋巴造血组织肿瘤患者长;年龄≤55 岁患者的中位潜伏期较>55 岁患者短;仅化疗患者中位潜伏期较其余治疗方式患者长;除 3 例无染色体信息患者外,染色体核型正常患者中位潜伏期长于染色体核型异常患者;血常规一系降低患者的中位潜伏期长于二系、三系降低患者;但各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表1　22例MN-pCT患者原发疾病放化疗药物应用情况(n)

治疗方式	MN-pCT类型			合计
	AML-pCT	MDS-pCT	CMML-pCT	
仅放疗	1	0	0	1
仅化疗	11	4	0	15
烷化剂与拓扑异构酶Ⅱ抑制剂	7	1	0	8
仅烷化剂与其他非细胞毒性药物	4	2	0	6
仅拓扑异构酶Ⅱ抑制剂与其他非细胞毒性药物	0	1	0	1
化疗与放疗	3	0	1	4
未化疗或放疗	1	1	0	2

表2　潜伏期与患者临床相关因素的分析[$M(P_{25}\sim P_{75})$,月]

指标	n	潜伏期(个月)
原发疾病		
实体肿瘤	11	42.0(18.5,50.0)
淋巴造血组织肿瘤	8	29.0(20.5,40.3)
自身免疫性疾病	3	33.0(25.5,47.0)
年龄(岁)		
≤55	6	28.0(17.5,40.0)
>55	16	33.5(20.5,58.3)
原发疾病治疗方式		
仅化疗	15	34.0(20.0,52.0)
其余治疗方式	7	33.0(15.5,50.0)
染色体核型		
正常	4	51.0(36.8,69.3)
异常	15	29.0(17.5,46.5)
血常规降低		
一系降低	3	58.0(46.0,58.5)
两系降低	12	33.0(18.3,49.0)
三系降低	7	22.0(19.5,33.5)

2.4　不同预后患者临床资料及实验室结果比较　16例AML-pCT患者中预后良好3例(预后良好组),预后中等7例(预后中等组)和预后不良6例(预后不良组),3组临床资料及实验室结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5　AML-pCT与MDS-pCT患者临床资料及实验室检查结果比较　AML-pCT组与MDS-pCT组患者的骨髓原始细胞比例及LDH水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而其余临床资料及实验室检查结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.6　22例MN-pCT患者相关实验室结果分析　22例患者血常规检查结果显示贫血21例(95.45%),中位血红蛋白80.5 g/L;血小板降低17例(77.27%),中位血小板计数55×10^9/L;中性分叶核粒细胞降低11例(50.00%),中位中性分叶核粒细胞1.9×10^9/L;二系降低12例(54.55%),其次为三系降低7例(31.81%),一系降低3例(13.64%);19例(86.36%)患者外周血可见原始细胞,中位原始细胞比例10%;21例(95.45%)患者骨髓可见原始细胞,中位原始细胞比例43.5%;15例(68.18%)患者LDH升高,最高为2 511 U/L,中位数为562 U/L;22例患者均有凝血异常。

表3　16例AML-pCT患者预后分层相关临床资料及实验室结果比较[n(%)或$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	中性分叶核粒细胞计数($\times10^9$/L)	血小板计数($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)
		男	女				
预后良好组	3	1(33.33)	2(66.67)	57(54,69)	2.4(1.3,2.4)	21.0(18.0,31.0)	78.0(68.0,84.5)
预后中等组	7	3(42.86)	4(57.14)	54(51,58)	3.0(1.6,3.8)	49.0(39.5,69.0)	99.0(72.0,105.5)
预后不良组	6	5(83.33)	1(16.67)	76(68,84)	1.2(0.5,2.1)	55.0(49.5,86.0)	91.5(82.0,101.0)
H/χ^2		2.755		4.982	2.437	5.189	1.732
P		0.252		0.083	0.296	0.075	0.421

组别	n	LDH(U/L)	外周血原始细胞比例(%)	骨髓原始细胞比例(%)	潜伏期(个月)
预后良好组	3	672.0(569.5,742.5)	31.0(17.5,45.5)	41.0(33.5,54.5)	23.0(17.5,26.5)
预后中等组	7	1 193.0(628.0,1 684.5)	34.0(14.0,50.5)	73.5(48.3,84.3)	34.0(23.0,45.0)
预后不良组	6	273.5(225.2,300.0)	16.5(7.5,66.0)	61.7(46.7,81.6)	23.5(14.0,42.0)
H		4.844	0.21	1.424	2.242
P		0.089	0.901	0.491	0.326

表 4　AML-pCT 与 MDS-pCT 患者临床资料及实验室结果分析[n(%)或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	中性分叶核粒细胞计数($\times10^9$/L)	血小板计数($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)
		男	女				
AML-pCT 组	16	9(56.25)	7(43.75)	58(53,75)	2.3(0.5,3.1)	48.5(40,63.5)	91(77,144)
MDS-pCT 组	5	1(20.00)	4(80.00)	68(63,69)	1.0(0.7,1.4)	98.0(62.0,104.0)	71(57,71)
Z/χ^2		−1.383		−0.951	−0.537	−1.528	−1.901
P		0.351		0.342	0.591	0.126	0.057

组别	n	LDH(U/L)	外周血原始细胞比例(%)	骨髓原始细胞比例(%)	潜伏期(个月)
AML-pCT 组	16	628(569,742)	28.0(5.0,60.0)	62.0(40.9,78.0)	28.5(18.3,42.8)
MDS-pCT 组	5	267(225,300)	4.5(3.0,6.0)	4.0(3.0,5.0)	59.0(21.0,61.0)
Z/χ^2		−2.148	−2.772	−3.304	−2.108
P		0.032	0.207	0.001	0.231

3 讨　论

随着医疗水平的进步,肿瘤患者的生存时间延长,放化疗药物治疗导致的 MN-pCT 也随之增加。MN-pCT 患者中恶性肿瘤患者约占 80%,非恶性肿瘤或者自体干细胞移植患者占 5%～20%。研究报道原发病为乳腺癌较多,故女性患者比例高于男性,约占 71%[11]。本文 22 例患者中原发疾病同样以实体肿瘤为主(50.00%),其次为淋巴造血组织肿瘤(36.36%)和自身免疫性疾病(13.64%),不同的是,本文 11 例实体肿瘤患者中肺部肿瘤(6 例,54.55%)最多见,乳腺癌仅见 1 例(9.10%),考虑原因为本院专科收治患者病种不均衡导致数据偏倚。

引起 MN-pCT 的药物主要为烷化剂/放疗和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂[3]。烷化剂相关 MN-pCT 潜伏期 4～7 年,MN-pCT 多以 MDS 表现起病,有一系或多系形态异常,原始细胞比例常<5%,细胞遗传学出现复杂核型,且以 5 号和 7 号染色体部分缺失、单体及 P53 突变多见。此类患者预后较差,中位生存期不到 1 年。拓扑异构酶Ⅱ抑制剂相关 MN-pCT 潜伏期较短,为 1～5 年,起病即为 AML,无 MDS 相关改变,外周血原始细胞比例较高。细胞遗传学检查大多涉及 11 号染色体易位,其中以 t(9;11)较多见,形态学多表现为粒单核细胞白血病或单核细胞白血病的特征。也可见 t(8;21)及 t(15;17)和 inv(16)重排,形态学类似伴染色体异常的原发性急性白血病,此类患者预后较烷化剂相关 MN-pCT 好[11]。近年来 MN-pCT 分子生物学研究逐渐深入。CHUNG 等[1]、GANSER 等[12]发现部分患者 MN-pCT 诊断前 3～6 年,已存在 TP53 低频突变,有 2 例患者在原发肿瘤化疗前即发现了 TP53 突变,考虑 TP53 突变导致 MN-pCT。2022 年造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类中提到大多数疾病进展为 AML-pCT 和 MDS-pCT 与 TP53 的突变相关,且存在≥2 个 TP53 突变、17p/TP53/缺失或拷贝中性的杂合性缺失时的 TP53 双等位基因突变预后更差[2]。

本文 22 例患者原发疾病治疗涉及烷化剂及拓扑异构酶Ⅱ抑制剂等联合治疗,仅使用烷化剂治疗患者 6 例,中位潜伏期 32 个月,潜伏期最长 100 个月,其中包括 2 例 MDS、1 例 M2、1 例 M3、1 例 M4 及 1 例 M5,除 1 例 M5 外周血原始细胞比例为 66%外,其余均<5%,染色体核型多呈复杂核型,且伴 5 号与 7 号染色体异常。仅拓扑异构酶Ⅱ抑制剂治疗患者 1 例,符合文献[4,13-14]报道拓扑异构酶Ⅱ抑制剂相关髓系肿瘤表现。烷化剂与拓扑异构酶Ⅱ抑制剂联合治疗患者 8 例,潜伏期 34 个月,其中 1 例 MDS 伴 TP53 突变;1 例 M2 伴 t(8;21);3 例 M4 中 1 例染色体核型正常,1 例伴 inv(16),1 例有 7 号染色体部分缺失;3 例 M5 中均涉及 11 号染色体(KMT2A 基因)易位。除 1 例 MDS 骨髓无原始细胞外,其余原始细胞比例均升高(40.5%～92.5%)。尽管患者采用烷化剂及拓扑异构酶Ⅱ抑制剂联合治疗,但综合患者临床表现及相关实验室检查结果,考虑 1 例 MDS 为烷化剂相关 MN-pCT,其余 7 例 AML 均为拓扑异构酶Ⅱ抑制剂相关 MN-pCT。

除烷化剂及拓扑异构酶Ⅱ抑制剂外,部分研究分析了抗代谢药物、细胞因子及免疫调节剂的作用,ERTZ-ARCHAMBAULT 等[15]通过大规模病例对照研究发现在自身免疫性疾病应用硫唑嘌呤后 MN-pCT 的风险升高 7 倍。本文 3 例自身免疫性疾病患者中,除 1 例接受环磷酰胺治疗外,其余 2 例未接触细胞毒药物,仅接受了硫唑嘌呤治疗,1 例治疗 33 个月后继发 M4,1 例治疗 18 个月继发 MDS-EB2。因抗代谢药物、细胞因子及免疫调节类药物在疾病治疗中常与化疗药物联合使用,故难以判断其确切作用。

有研究报道 MN-pCT 中位潜伏期为 34～67.2 个月,本研究中 22 例 MN-pCT 的中位潜伏期为 34 个月,实体肿瘤潜伏期最长,其次为自身免疫性疾病,淋巴造血组织肿瘤潜伏期最短,与相关文献报道相

符[11]。ORNSTEIN等[11]将年龄分层≥55岁及<55岁,年龄≥55岁的患者具有较短的中位潜伏期(37.2个月,$P=0.004$),本研究采用与ORNSTEIN等[11]相同的方法将年龄分层,与之相反,结果显示年龄<55岁患者中位潜伏期较短,但差异无统计学意义($P=0.325$)。除年龄外,笔者研究了初发肿瘤放化疗药物的应用、染色体核型、血常规一系或多系减少与潜伏期的关系,差异均无统计学意义($P>0.05$)。KAYSER等[16]发现放疗及拓扑异构酶Ⅱ应用与较短的潜伏期具有相关性。考虑本研究样本量少,需扩大样本量进一步研究。

本研究对16例AML-pCT患者根据2017年ELN预后危险分层体系,将患者分为预后良好、预后中等及预后不良,其中预后良好3例、预后中等7例、预后不良6例。有研究报道,MN-pCT的预后与年龄、LDH水平、血小板水平、细胞遗传学、P53突变及原发肿瘤持续不缓解等相关[14,17],故本文根据AML-pCT不同预后分层及AML-pCT和MDS-pCT分组将性别、年龄、血红蛋白、中性分叶核粒细胞计数、血小板计数、LDH、外周血原始细胞比例、骨髓原始细胞比例及潜伏期进行分析,不同预后患者差异均无统计学意义($P>0.05$),AML-pCT患者骨髓原始细胞比例及LDH水平较MDS-pCT升高($P<0.05$)。由于本文样本量小,其余相关临床资料及实验室检查差异均无统计学意义($P>0.05$)。22例患者中有95.45%(21例)出现贫血,其中血红蛋白最低值45 g/L;77.27%(17例)出现血小板降低,最低值8×10^9/L;50.00%(10例)中性分叶核粒细胞降低,最低值0.1×10^9/L,且一系降低3例,二系降低12例,三系降低7例;68.18%的患者LDH水平升高,最高可达2 511 U/L;骨髓涂片中21例患者均可见原始细胞,最高为93.5%;外周血中19例患者均见原始细胞,最高达92.0%,且外周血涂片均见幼粒幼红细胞;此外,22例患者均有凝血异常。患者上述症状与原发白血病相似,考虑是骨髓中原始细胞大量克隆增殖,抑制正常造血,并且广泛浸润各种脏器所致,表现出发热、乏力、出血等类似的临床症状。故当肿瘤患者放化疗数月或数年后,出现发热、乏力症状,实验室检查血常规有一系或多系降低,出现幼粒幼红或原始细胞,凝血功能异常伴LDH水平升高,应提示临床及时行骨髓穿刺检查以排除MN-pCT可能。

综上所述,MN-pCT越来越受到重视,对于接受放化疗的肿瘤患者应当密切随访血常规、外周血涂片、凝血功能及LDH水平,观察有无发热、乏力等症状。综合实验室检查结果,有助于及时发现并诊断MN-pCT,采用合理治疗策略,以期提高患者的生存率。由于MN-pCT发病率低,单中心研究存在一定偏倚,故本文建议进一步扩大样本量,对机制及基因组进行多中心大规模的深入研究,能够为患者提供更加准确可靠的诊断、治疗及预后风险评估[15]。

参考文献

[1] CHUNG J,SALLMAN D A,PADRON E. TP53 and therapy:related myeloid neoplasms[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2019,32(1):98-103.

[2] CREE I A. The WHO classification of haematolymphoid tumours[J]. Leukemia,2022,36(7):1701-1702.

[3] WENGE D V,WETHMAR K,MIKESCH J H,et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myeloid neoplasms following treatment of a lymphoid malignancy[J]. Leuk Lymphoma,2021,62(8):1930-1939.

[4] VOSO M T,FALCONI G,FABIANI E. What′s new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms[J]. Blood,2021,138(9):749-757.

[5] KUZMANOVIC T,PATEL B J,SANIKOMMU S R,et al. Genomics of therapy-related myeloid neoplasms[J]. Haematologica,2020,105(3):e98-e101.

[6] CHEUNG E,PERISSINOTTI A J,BIXBY D L,et al. The leukemia strikes back:a review of pathogenesis and treatment of secondary AML[J]. Ann Hematol,2019,98(3):541-559.

[7] SINGHAL D,WEE L Y A,KUTYNA M M,et al. The mutational burden of therapy-related myeloid neoplasms is similar to primary myelodysplastic syndrome but has a distinctive distribution[J]. Leukemia,2019,33(12):2842-2853.

[8] MAUNG S W,BURKE C,HAYDE J,et al. A review of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia (t-MDS/AML) in Irish patients:a single centre experience[J]. Hematology,2017,22(6):341-346.

[9] TAKAHASHI K. Germline polymorphisms and the risk of therapy-related myeloid neoplasms[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2019,32(1):24-30.

[10] DÖHNER H,ESTEY E,GRIMWADE D,et al. Diagnosis and management of AML in adults:2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood,2017,129(4):424-447.

[11] ORNSTEIN M C,MUKHERJEE S,MOHAN S,et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol,2014,89(2):168-173.

[12] GANSER A,HEUSER M. Therapy-related myeloid neoplasms[J]. Curr Opin Hematol,2017,24(2):152-158.

[13] HIGGINS A,SHAH M V. Genetic and genomic landscape of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia[J]. Genes (Basel),2020,11(7):749.

[14] DHAKAL P,PYAKURYAL B,PUDASAINEE P,et al. Treatment strategies for therapy-related acute myeloid leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2020,20(3):147-155.

(下转第1193页)

床标本中TaqDNA聚合酶抑制物去除不完全,扩增体系中扩增试剂的有限和扩增产物的抑制等。

有研究比较分析国产SARS-CoV-2核酸实时荧光PCR检测试剂盒检测性能发现,部分试剂检测弱阳性标本时N基因呈现单阳结果,研究者认为试剂因素可能有:(1)与引物设计有关;(2)与各位点灵敏度有关[8-9];SOLA等[10]认为可能是冠状病毒ORF1ab基因copy数相对于N基因、S基因和E基因等编码结构蛋白的基因copy数更低;多靶标同管扩增可能由于多种引物互相竞争而影响某个靶标点检测的灵敏度[1]。本研究显示,ORF1ab基因与N基因在低浓度水平(1 copy/管)阳性检出率及Ct值均存在较大差异,S2～S7全部批次中呈典型"S"型扩增曲线的有Ct值检测管ORF1ab基因平均Ct值为40.4±1.06,Ct值>40的占比为61.64%,最大Ct值为44.08,而N基因平均Ct值为36.96±1.07,最大Ct值为39.48。笔者认为:(1)ORF1ab基因的引物靶核酸的特性导致其扩增效率低于N基因;(2)仪器对ORF1ab基因的信标荧光FAM的检出效能低于N基因的信标荧光ROX。笔者在另外一组检测低浓度乙型肝炎病毒(HBV)DNA的实验中Ct值>40的占比为60%,其与ORF1ab基因都是FAM荧光信标[11]。这可能是临床单管阳性的重要原因之一。本研究的标本是假病毒质控物,ORF1ab基因与N基因分属2段序列,在低浓度时出现较多的单基因阳性。本院未保留SARS-CoV-2核酸阳性样本,无法检测临床阳性样本。在临床阳性样本中,ORF1ab基因与N基因应该有多数的并行结果。

本研究显示在低浓度区域,2种基因阳性检出率均明显高于单管分析。PCR试验中扩增产物的量以指数方式增加,只要反应管中有1 copy靶核酸,就能将其扩增至能检出的水平。因此,只需增加批分析的扩增管数就可提高PCR试验的灵敏度。本研究在现有商品检测试剂的基础上,采用批分析(多管同测)的方法,增加单批次检测时实际进入扩增体系的样本量,以提高检测灵敏度。即采用商品试剂,按试剂盒要求提取核酸模板,在扩增分析时,每个样本同时扩增多管,将整个分析批视为一个批扩增体系。如此,在不改变单管扩增体系的条件下,实际提高了进入批扩增体系的原始样本量,从而使检测灵敏度显著提高。圣湘生物可提供磁珠法和样本释放剂法2种核酸提取方法。与磁珠法比较,采用样本释放剂法操作更简单,研究结果更容易呈现。在临床检测中,用磁珠法富集核酸后再多管批扩增分析可得到更高的灵敏度。

综上所述,批分析(多管同测)法可以提高低浓度核酸样本的阳性检出率,在临床有提高检测灵敏度需求时可以采用此方法。

参考文献

[1] 张瑞,李金明.如何减少新型冠状病毒核酸检测的假阴性[J].中华医学杂志,2020,100(11):801-804.

[2] 莫茜,秦炜,傅启华,等.正确认识新型冠状病毒核酸检测的影响因素[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):213-216.

[3] 里进,叶光明,陈良君,等.新型冠状病毒核酸检测假阴性结果原因分析及对策[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):221-225.

[4] 于河山,任峰,张艺凡.六种新型冠状病毒核酸检测试剂的性能评价及其与核酸提取试剂匹配性分析[J].中华检验医学杂志,2021,44(9):841-848.

[5] 吕莉琨,李力,刘小畅,等.天津市COVID-2019患者治疗后不同类型标本中新型冠状病毒核酸检测结果分析[J].中华微生物学和免疫学杂志,2020,40(6):405-409.

[6] 李振昊,高小玲,杨小娟,等.新型冠状病毒核酸检测分析[J].检验医学与临床,2020,17(10):1313-1315.

[7] 李金明.实时荧光PCR技术[M].2版.北京:科学出版社,2016:12-15.

[8] 熊丹,阚丽娟,王萌萌,等.七种国产新型冠状病毒核酸检测试剂盒的一致性和检出能力评价研究[J].中华检验医学杂志,2020,43(8):787-793.

[9] 郭元元,王昆,张宇,等.6种国产新型冠状病毒核酸检测试剂检测性能比较与分析[J].重庆医学,2020,49(15):2435-2439.

[10] SOLA I,ALMAZÁN F,ZÚÑIGA S,et al. Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses[J]. Annu Rev Virol,2015,2(1):265-288.

[11] 斯志娟,雷震.批分析(多管同测)法超敏检测低浓度乙型肝炎病毒核酸[J].实验与检验医学,2022,40(5):550-553.

(收稿日期:2022-10-16　修回日期:2023-01-23)

(上接第1189页)

[15] ERTZ-ARCHAMBAULT N,KOSIOREK H,TAYLOR G E,et al. Association of Therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. JAMA Oncol,2017,3(7):936-943.

[16] KAYSER S,DOHNER K,KRAUTER J,et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML[J]. Blood,2011,117(7):2137-2145.

[17] HULEGARDH E,NILSSON C,LAZAREVIC V,et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting:a report from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. Am J Hematol,2015,90(3):208-214.

(收稿日期:2022-04-25　修回日期:2022-11-20)