

平均红细胞体积 ≤ 100 fl 是骨髓原始细胞 $< 5\%$ 骨髓增生 异常综合征患者的独立预后因素

史仲珣 秦铁军 徐泽锋 黄慧君 李冰 曲士强 胡耐博 潘丽娟 刘丹
蔡亚楠 张喻堤 肖志坚

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:肖志坚,Email:zjxiao@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨平均红细胞体积(MCV)对骨髓增生异常综合征(MDS)预后的影响。方法 收集2009年12月至2017年12月我中心新诊断、无红细胞输注史的321例原发性MDS患者,回顾性分析MCV水平对整体及不同骨髓原始细胞水平患者总生存(OS)期的影响。**结果** 全部患者按照MCV水平高低分为 $MCV \leq 100$ fl组(148例)和 $MCV > 100$ fl组(173例)。 $MCV \leq 100$ fl组患者中位OS时间为27(95%CI 19~35)个月, $MCV > 100$ fl组患者中位OS时间为72(95%CI 5~139)个月,差异有统计学意义($P < 0.001$)。亚组分析示,在骨髓原始细胞 $< 5\%$ 的患者中, $MCV \leq 100$ fl患者的中位OS期较 $MCV > 100$ fl者显著缩短($P = 0.002$);而在骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 的患者中,MCV水平对OS的影响不显著($P = 0.078$)。在纳入其余临床指标及基因突变校正后, $MCV \leq 100$ fl仍为骨髓原始细胞 $< 5\%$ 患者的独立不良预后因素($HR = 1.890, 95\% CI 1.007 \sim 3.548, P = 0.048$)。对不同MCV水平骨髓原始细胞 $< 5\%$ 的MDS患者的临床及实验室指标进行分析,结果显示 $MCV \leq 100$ fl组患者外周血HGB高于 $MCV > 100$ fl组[90(42~153)g/L对78.5(28~146)g/L, $P = 0.015$],IPSS-R高危/极高危组比例及IPSS-R染色体核型分组差/很差比例明显高于 $MCV > 100$ fl组,差异有统计学意义(28.8%对10.8%, $P = 0.003$; 24.7%对12.9%, $P = 0.049$)。 $MCV \leq 100$ fl组患者平均基因突变数目较 $MCV > 100$ fl组多(0.988个对0.769个, $P = 0.064$),SF3B1突变较 $MCV > 100$ fl组少见(4.7%对15.4%, $P = 0.018$)。**结论** $MCV \leq 100$ fl为骨髓原始细胞 $< 5\%$ 的MDS患者独立于基因突变及其他临床指标的预后不良因素。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 平均红细胞体积; 基因突变; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.006

Mean corpuscular volume ≤ 100 fl was an independent prognostic factor in patients with myelodysplastic syndrome and bone marrow blast < 5 percent

Shi Zhongxun, Qin Tiejun, Xu Zefeng, Huang Huijun, Li Bing, Qu Shiqiang, Hu Naibo, Pan Lijuan, Liu Dan, Cai Ya'nan, Zhang Yudi, Xiao Zhijian

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, the State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic effects of mean corpuscular volume (MCV) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods** 321 newly diagnosed, untransfused primary MDS patients who administered from December 2009 to December 2017 were enrolled. The association of MCV with prognosis and several clinical features and genetic mutations were analyzed. **Results** Patients were divided into $MCV \leq 100$ fl ($n = 148$) and $MCV > 100$ fl ($n = 173$) cohorts. Median overall survival of patients with $MCV \leq 100$ fl was shorter than their counterparts (27 months vs 72 months, $P < 0.001$). In subgroup analysis, $MCV \leq 100$ fl patients had worse survivals in bone marrow blast $< 5\%$ cohort (34 months vs not reached, $P = 0.002$), but not so in $\geq 5\%$ cohort (17 months vs 20 months, $P = 0.078$). $MCV \leq 100$ fl was still an independent adverse variable ($HR = 1.890, 95\% CI 1.007 \sim 3.548, P = 0.048$) after adjusting for clinical and laboratory variables and mutation topography in bone marrow blasts $< 5\%$ cohort.

In bone marrow blasts < 5% cohort, patients with MCV \leq 100 fl had higher hemoglobin levels [90(42–153) g/L vs 78.5(28–146) g/L, $P=0.015$]. The proportions of Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) high/very high risks and poor/very poor IPSS-R karyotypes were higher in MCV \leq 100 fl cohort (28.8% vs 10.8%, $P=0.003$; 24.7% vs 12.9%, $P=0.049$). MCV \leq 100 fl cohort had more genetic mutations than those with MCV > 100 fl though without significance (0.988 vs 0.769, $P=0.064$). Mutated SF3B1 was less frequently in MCV \leq 100 fl cohort (4.7% vs 15.4%, $P=0.018$). **Conclusion** MCV \leq 100 fl was an independent adverse variable after adjusting for clinical and laboratory variables and mutation topography in MDS patients with bone marrow blasts < 5%.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; Mean corpuscular volume; Gene mutation; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81870104, 81530008); The Key Natural Science Foundation of Tianjin (18JCZDJC34900); CAMS Initiative Fund for Medical Sciences (2016-12M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.006

大细胞性贫血是骨髓增生异常综合征(MDS)患者的主要特征^[1]。已有研究报道平均红细胞体积(MCV)与MDS患者预后相关^[2-3],但其影响预后的可能机制尚不清楚。我们回顾性收集了321例初诊、未接受红细胞输注的MDS患者,探讨MCV水平对预后的影响因素,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性收集2009年12月至2017年12月于中国医学科学院血液病医院确诊的MDS患者。纳入标准:①叶酸、维生素B₁₂、血清铁及铁蛋白水平均正常;②确诊前未接受过红细胞输注;③保存骨髓细胞标本并完成二代测序检测。共321例患者纳入研究,男206例,女115例,中位年龄55(14~83)岁。按照WHO(2016)MDS诊断和分型标准^[4],MDS伴单系发育异常(MDS-SLD)20例(6.2%),MDS伴多系发育异常(MDS-MLD)148例(46.1%),MDS伴环形铁粒幼红细胞伴单系发育异常(MDS-RS-SLD)6例(1.9%),MDS伴环形铁粒幼红细胞伴多系发育异常(MDS-RS-MLD)3例(0.9%),MDS伴原始细胞增多-1(MDS-EB-1)66例(20.6%),MDS伴原始细胞增多-2(MDS-EB-2)66例(20.6%),MDS伴5q-6例(1.9%),MDS未分类(MDS-U)6例(1.9%)。279例(86.9%)患者具有可分析的染色体核型结果,采用修订的国际预后积分系统(IPSS-R)^[5]对患者进行预后分层,其中极低危14例(5.0%),低危81例(29.0%),中危72例(25.8%),高危71例(25.4%),极高危41例(14.7%)。321例患者中,66例(20.6%)接受红细胞生成素(EPO) \pm 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或输血支持治疗,128例(39.9%)接受免疫抑制剂或免疫调节剂治疗,55例(17.1%)接受地西他滨治疗,37例

(11.5%)接受造血干细胞移植,16例(5.0%)接受CAG/HAG(阿克拉霉素/高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF)方案化疗,19例(5.9%)单纯接受中药治疗。

2. 全血细胞计数:采用Sysmex XN-9000全自动血细胞分析仪进行外周血细胞计数,MCV正常参考范围为80~100 fl。

3. 染色体核型分析:骨髓细胞经过24 h短期培养后收集细胞常规制片,R显带,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013)》描述核型异常。依据IPSS-R染色体核型分组标准^[5]进行染色体核型预后分组。

4. 靶向测序检测基因突变:所有患者DNA样本来源于骨髓单个核细胞。使用PCR引物扩增目的基因组(112个血液肿瘤相关基因),富集后采用Ion Torrent半导体测序平台进行测序。平均基因覆盖率98.1%,平均测序深度1 310 \times ,95%以上的目标区域测序深度超过20 \times 。测序后原始数据利用COSMIC、CCDS、dbSNP(v138)、1 000 genomes、人基因组数据库(HG19)、PolyPhen-2、SIFT等数据库进行生物信息学分析,确定致病性基因突变位点。具体测序方法参照本课题组此前已发表文献^[6-7]。

5. 随访:随访截止时间为2019年5月10日,共290例(90.3%)患者拥有完整随访资料,存活患者的中位随访时间为22(1~109)个月。随访资料来源于住院病历、门诊病历及电话随访记录。对随访期间死亡的病历,按照病例记录或与患者家属电话联系确认。总生存(OS)期按诊断日期到死亡或末次随访日期计算。

6. 统计学处理:采用Graphpad Prism 6.0、R 3.6.1及JMP pro 13.2进行统计分析及图形绘制。非正态分布的连续性变量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;分类变量

资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并通过 Log-rank 检验进行单因素分析,采用 COX 比例风险回归模型进行多因素分析校正其他因素。

结 果

一、MCV 分组

参照 MCV 正常参考范围 (80~100 fl) 分为 MCV \leq 100 fl (148 例) 和 MCV > 100 fl 组 (173 例)。

二、MCV 水平的预后意义

1. MCV 水平在全部患者中的预后意义:截至末次随访时间,有完整随访资料的 290 例患者中存活 182 例 (62.8%),死亡 108 例 (37.2%),中位 OS 时间 36 (95% CI 20~52) 个月。MCV \leq 100 fl 患者中位 OS 时间为 27 (95% CI 19~35) 个月,MCV > 100 fl 组患者中位 OS 时间为 72 (95% CI 5~139) 个月,差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 1A)。

对患者年龄、血细胞计数、染色体核型预后分组、骨髓原始细胞计数及等位基因突变频率 (VAF) $\geq 2\%$ 的基因进行单因素分析,其中年龄 ≥ 60 岁、HGB < 80 g/L (以 HGB > 100 g/L 为参照)、IPSS-R 染色体核型差/很差 (以 IPSS-R 染色体核型好/很好为参照)、骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 、ASXL1 突变和 TP53 突变的患者 OS 时间显著缩短 (表 1)。COX 模型调整基因突变因素后,MCV \leq 100 fl 为独立于基因突变的不良预后因素 ($HR = 1.704$, 95% CI 1.146~2.534, $P = 0.008$);同时调整基因突变因素及其余临床指标后,MCV \leq 100 fl 不再为 OS 的独立不良预后因素 ($P = 0.262$) (表 1)。

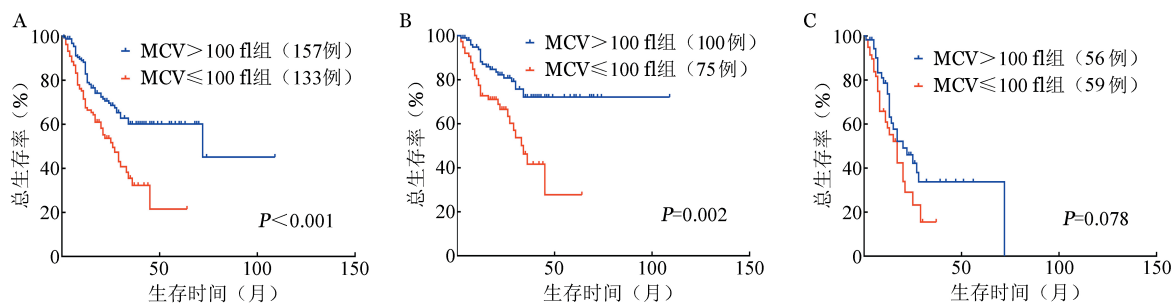
2. MCV 水平对不同原始细胞比例亚组的预后意义:根据骨髓原始细胞比例将患者分为原始细胞 < 5% 组 (189 例) 及原始细胞 $\geq 5\%$ 组 (132 例)。在原始细胞 < 5% 的患者中,MCV \leq 100 fl 患者的中位 OS 时间为 34 (95% CI 24~44) 个月,较 MCV > 100 fl

者显著缩短 (中位 OS 时间未达到),差异有统计学意义 ($P = 0.002$) (图 1B);而在原始细胞 $\geq 5\%$ 患者中,MCV \leq 100 fl 患者的中位 OS 时间为 17 (95% CI 12~22) 个月,MCV > 100 fl 者为 20 (95% CI 10~30) 个月 ($P = 0.078$) (图 1C)。对原始细胞 < 5% 组患者的其余临床指标及基因突变进行单因素分析,其中 HGB < 80 g/L、IPSS-R 染色体核型差/很差 (以 IPSS-R 染色体核型好/很好为参照)、ASXL1 突变、TET2 突变和 PTPN11 突变患者 OS 时间显著缩短。多因素分析显示 MCV \leq 100 fl 为独立于基因突变的不良预后因素 ($HR = 2.236$, 95% CI 1.275~3.921, $P = 0.005$)。在纳入其余临床指标及基因突变校正后,MCV \leq 100 fl 依旧为原始细胞 < 5% 组患者 OS 的独立预后不良因素 ($HR = 1.890$, 95% CI 1.007~3.548, $P = 0.048$) (表 2)。

三、MCV 影响骨髓原始细胞 < 5% MDS 患者预后的关联因素分析

1. 临床特征及常规实验室参数的比较:在骨髓原始细胞 < 5% 的患者中,MCV \leq 100 fl 组患者外周血 HGB [90 (42~153) g/L] 高于 MCV > 100 fl 组 [78.5 (28~146) g/L],差异有统计学意义 ($P = 0.015$)。MCV \leq 100 fl 组患者 IPSS-R 高危/极高危组比例显著高于 MCV > 100 fl 组 (28.8% 对 10.8%, $P = 0.003$);同时,MCV \leq 100 fl 组患者中 IPSS-R 染色体核型分组差/很差比例明显高于 MCV > 100 fl 组 (24.7% 对 12.9%, $P = 0.049$)。其余指标如年龄、性别、ANC、PLT 差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05) (表 3)。

2. 基因突变特征的比较:189 例患者平均基因突变数目为 0.868 个,MCV \leq 100 fl 组高于 MCV > 100 fl 组 (0.988 个对 0.769 个, $P = 0.064$) (图 2)。常见的基因突变为 U2AF1 (18.0%)、SF3B1 (10.6%)、TET2 (9.0%)、ASXL1 (7.9%)、TP53 (5.8%)、CEBPA (5.3%)、DNMT3A (4.8%)、SETBP1



A: 290 例患者整体队列比较; B: 175 例骨髓原始细胞 < 5% 组患者比较; C: 115 例骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 组患者比较

图 1 平均红细胞体积 (MCV) 水平对骨髓增生异常综合征患者生存的影响

表1 321例骨髓增生异常综合征患者总生存的单因素及多因素分析

参数	单因素分析			多因素模型1			多因素模型2		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
年龄≥60岁	1.726	1.228 ~ 2.708	0.004				1.616	1.011 ~ 2.584	0.045
HGB水平									
> 100 g/L	参照						参照		
80 ~ 100 g/L	1.624	0.952 ~ 2.770	0.075				1.635	0.947 ~ 2.824	0.078
< 80 g/L	1.676	1.079 ~ 2.606	0.023				1.674	0.930 ~ 3.015	0.086
ANC < 0.8 × 10 ⁹ /L	1.473	1.005 ~ 2.371	0.051				1.061	0.673 ~ 1.672	0.799
MCV ≤ 100 fl	2.021	1.473 ~ 3.213	< 0.001	1.704	1.146 ~ 2.534	0.008	1.302	0.821 ~ 2.067	0.262
IPSS-R染色体核型									
好/很好	参照						参照		
中等	1.311	0.803 ~ 2.140	0.278				1.340	0.794 ~ 2.263	0.273
差	2.974	1.524 ~ 5.805	0.001				3.333	1.682 ~ 6.605	0.001
很差	4.035	2.213 ~ 7.357	< 0.001				3.651	1.960 ~ 6.803	< 0.001
骨髓原始细胞 ≥ 5%	2.835	2.385 ~ 5.550	< 0.001				2.547	1.624 ~ 3.996	< 0.001
ASXL1突变	2.478	1.896 ~ 8.292	< 0.001	2.062	1.195 ~ 3.558	0.009	2.238	1.239 ~ 4.042	0.008
TET2突变	1.672	0.944 ~ 3.929	0.075	1.709	0.941 ~ 3.104	0.078	1.216	0.603 ~ 2.454	0.585
TP53突变	1.955	1.069 ~ 6.074	0.037	2.127	1.085 ~ 4.169	0.028	0.636	0.247 ~ 1.639	0.349
SETBP1突变	1.797	0.910 ~ 3.296	0.084	2.186	1.086 ~ 4.403	0.029	2.929	1.357 ~ 6.325	0.006
KRAS突变	2.819	0.953 ~ 41.97	0.060	3.198	0.989 ~ 10.346	0.052	3.374	0.985 ~ 11.555	0.053

注: MCV: 平均红细胞体积; IPSS-R: 修订的国际预后积分系统; 多因素模型1调整基因突变因素, 观察 MCV ≤ 100 fl 对总生存的影响; 多因素模型2调整基因突变因素及其他临床指标, 观察 MCV ≤ 100 fl 对总生存的影响

表2 骨髓原始细胞 < 5% 骨髓增生异常综合征(MDS)患者总生存的单因素及多因素分析

参数	单因素分析			多因素模型1			多因素模型2		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
HGB水平									
> 100 g/L	参照						参照		
80 ~ 100 g/L	1.028	0.433 ~ 2.444	0.950				1.581	0.617 ~ 4.052	0.341
< 80 g/L	2.016	1.088 ~ 5.598	0.025				2.371	1.147 ~ 4.901	0.020
ANC < 0.8 × 10 ⁹ /L	1.652	0.934 ~ 3.416	0.083				1.163	0.558 ~ 2.425	0.687
MCV ≤ 100 fl	2.545	1.606 ~ 5.024	< 0.001	2.236	1.275 ~ 3.921	0.005	1.890	1.007 ~ 3.548	0.048
IPSS-R染色体核型									
好/很好	参照						参照		
中等	1.711	0.840 ~ 3.812	0.135				2.188	1.035 ~ 4.627	0.040
差	5.516	2.331 ~ 13.055	< 0.001				4.520	1.784 ~ 11.452	0.001
很差	9.237	4.007 ~ 21.294	< 0.001				10.537	4.333 ~ 25.622	< 0.001
ASXL1突变	2.608	1.406 ~ 14.870	0.013	2.336	1.021 ~ 5.345	0.045	3.940	1.627 ~ 9.541	0.002
TET2突变	2.136	1.101 ~ 7.411	0.032	2.098	1.010 ~ 4.359	0.047	1.820	0.798 ~ 4.152	0.155
PTPN11突变	4.361	1.600 ~ 491.900	0.024	5.216	1.218 ~ 22.332	0.026	15.329	3.066 ~ 76.633	0.001

注: MCV: 平均红细胞体积; IPSS-R: 修订的国际预后积分系统; 多因素模型1调整基因突变因素, 观察 MCV ≤ 100 fl 对总生存的影响; 多因素模型2调整基因突变因素及其他临床指标, 观察 MCV ≤ 100 fl 对总生存的影响

(4.2%)、RUNX1 (2.6%)、SRSF2 (2.1%) 及 CBL (2.1%)。MCV ≤ 100 fl 患者的 SF3B1 突变频率显著低于 MCV > 100 fl 的患者 (4.7% 对 15.4%, $P = 0.018$) (图3)。

讨 论

MCV 升高是 MDS 患者常见的外周血细胞计数改变指标, 存在于约一半骨髓原始细胞 < 5% 的患

者及三分之一骨髓原始细胞 ≥ 5% 的患者中^[3]。已有数项研究探索了 MCV 水平在 MDS 患者中的预后价值。Wang 等^[2]报道了 MCV ≤ 100 fl 为染色体核型异常的 MDS 患者独立的不良预后因素, Holtan 等^[8]在对 5q-综合征患者行多因素分析中发现, 较低的 MCV 水平为影响 OS 的独立危险因素。本研究组既往研究也指出 MCV 为影响 MDS 患者预后的独立因素^[9]。

表3 189例骨髓原始细胞<5% MDS患者中MCV≤100 fl和>100 fl组临床特征比较

临床特征	MCV≤100 fl组(85例)	MCV>100 fl组(104例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	55(20~83)	49(16~83)	0.104
男性[例(%)]	56(65.9)	62(59.6)	0.099
HGB[g/L, M(范围)]	90(42~153)	78.5(28~146)	0.015
ANC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	1.45(0.19~11.17)	1.15(0.01~6.67)	0.222
PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	69(2~1 024)	88(11~1 100)	0.099
IPSS-R 染色体核型(分4组)[例(%)]			0.272
很好/好	36(49.3)	53(57.0)	
中等	19(26.0)	28(30.1)	
差	8(11.0)	6(6.5)	
很差	10(13.7)	6(6.5)	
IPSS-R 染色体核型(分2组)[例(%)]			0.049
很好/好/中等	55(75.3)	81(87.1)	
差/很差	18(24.7)	12(12.9)	
IPSS-R 预后分组(分5组)[例(%)]			0.925
极低危	10(13.7)	3(3.2)	
低危	31(42.5)	46(49.5)	
中危	11(15.1)	34(36.6)	
高危	16(21.9)	5(5.4)	
极高危	5(6.8)	5(5.4)	
IPSS-R 预后分组(分2组)[例(%)]			0.003
极低危/低危/中危	52(71.2)	83(89.2)	
高危/极高危	21(28.8)	10(10.8)	

注:MDS:骨髓增生异常综合征;MCV:平均红细胞体积;IPSS-R:修订的国际预后积分系统

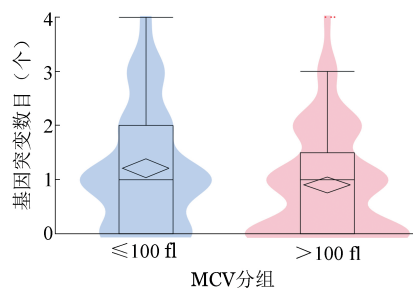


图2 平均红细胞体积(MCV)分组(≤100 fl、>100 fl)骨髓增生异常综合征患者基因突变数目比较($z = 1.853, P = 0.064$)

但上述研究均未纳入基因突变,近年来,随着二代测序技术在临床中的应用,多项研究探索了基因突变在MDS诊断与预后中的价值^[10-13]。在290例有完整随访资料的患者中,我们发现ASXL1及TP53突变患者的OS期显著缩短,亚组分析中,ASXL1、TET2和PTPN11突变显著影响骨髓原始细胞<5% MDS患者的OS。既往研究亦有报道ASXL1和TP53突变为MDS患者的不良预后因素^[10-11],进一步证实了基因突变对MDS患者预后的影响。

单因素分析显示,290例有完整随访资料的患者中MCV≤100 fl组OS时间较MCV>100 fl组显

著缩短,在纳入基因突变及其他临床指标的多因素分析后MCV≤100 fl则失去预后意义。亚组分析中,在骨髓原始细胞<5%的患者中,MCV≤100 fl为独立于基因突变及其他临床指标的不良预后因素。既往关于MCV水平在骨髓原始细胞<5% MDS患者中的预后价值尚存在争议。Tennant等^[3]认为MCV水平升高是骨髓原始细胞<5%患者预后良好的指标。Matsuda等^[14]则认为,单用MCV难以预测不伴有原始细胞增多的MDS患者的预后。本研究在纳入基因突变后与前者结论一致,进一步证实了MCV水平在骨髓原始细胞<5%患者中的独立预后价值。

MCV≤100 fl与骨髓原始细胞<5% MDS患者不良预后相关的原因目前尚不清楚,我们推测可能有以下几点原因:①MCV≤100 fl者存在基因突变数目更多的趋势,目前已有多项研究证实MDS患者基因突变数目越多预后越差^[13,15],且MCV≤100 fl者SF3B1突变频率显著低于MCV>100 fl组,而既往报道SF3B1突变与良好预后相关^[16];②MCV≤100 fl者IPSS-R高危/极高危组以及染色体核型分级差/很差组比例明显高于MCV>100 fl者,两者均为已知的MDS患者预后不良因素^[5];③MDS为骨髓衰竭

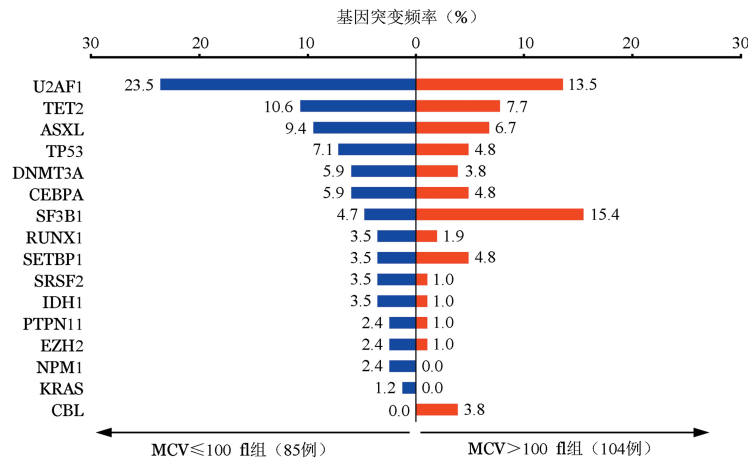


图3 189例骨髓原始细胞比例<5%骨髓增生异常综合征患者平均红细胞体积(MCV)分组基因突变频率比较

性疾病,MCV水平升高提示患者具有较好的骨髓造血代偿功能,因而预后较好^[9]。

本研究尚存在以下不足之处:为单中心回顾性研究,且MCV水平与MDS患者预后关联的原因目前尚缺乏基础性研究,仍需前瞻性多中心临床研究及基础研究进一步证实。

综上所述,我们的研究证实 $MCV \leq 100$ fl是骨髓原始细胞<5%的MDS患者独立于基因突变及其他临床指标的预后危险因素,其作为一项简便易获得的指标可在指导临床决策时起一定参考作用。

参考文献

- [1] Linman JW, Bagby GC Jr. The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia)[J]. *Cancer*, 1978, 42(2 Suppl): 854-864.
- [2] Wang H, Wang X, Xu X, et al. Mean corpuscular volume predicts prognosis in MDS patients with abnormal karyotypes [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(7): 671-679. DOI: 10.1007/s00277-010-0912-6.
- [3] Tennant GB, Al-Sabah AI, Burnett AK. Prognosis of myelodysplastic patients: non-parametric multiple regression analysis of populations stratified by mean corpuscular volume and marrow myeloblast number[J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(1): 87-96.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [5] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [6] Li B, Liu J, Jia Y, et al. Clinical features and biological implications of different U2AF1 mutation types in myelodysplastic syndromes [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(2): 80-88. DOI: 10.1002/gcc.22510.
- [7] Li B, Liu J, Xu Z, et al. The usefulness of mutational data on prognosis of myelodysplastic syndromes: alone or incorporated into the IPSS-R? [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(5): 815-819.

DOI: 10.1111/bjh.15036.

- [8] Holtan SG, Santana-Davila R, Dewald GW, et al. Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(9): 708-713. DOI: 10.1002/ajh.21245.
- [9] 李璘, 聂玲, 于明华, 等. 基于常规实验室检查指标的改良WPSS预后积分系统对骨髓增生异常综合征预后判断意义的初步研究[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(5): 313-317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.05.008.
- [10] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2496-2506. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1013343.
- [11] 黄慧君, 史仲珣, 李冰, 等. 伴TP53基因异常骨髓增生异常综合征患者的临床特征及预后研究[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3): 215-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.010.
- [12] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 204-212. DOI: 10.1038/ng.3742
- [13] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122(22): 3616-3627; quiz 3699. DOI: 10.1182/blood-2013-08-518886.
- [14] Matsuda A, Misumi M, Yoshida K, et al. Is macrocytosis a favourable prognostic factor in myelodysplastic syndrome patients without increased blasts? [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5): 815-816.
- [15] 李冰, 王静雅, 刘晋琴, 等. 靶向测序检测511例骨髓增生异常综合征患者基因突变[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(12): 1012-1016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.002.
- [16] Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2011, 118(24): 6239-6246. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.

(收稿日期:2019-08-27)

(本文编辑:刘爽)