

259例慢性骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征及静脉血栓危险因素

黄美娟 何志鹏 田辉云 吴勇

Clinical features and risk factors of vein thrombosis in 259 patients with chronic myelofiberation neoplasms Huang Meijuan, He Zhipeng, Tian Huiyun, Wu Yong

Corresponding author: Wu Yong, Fujian Medical University Union Hospital, Fujian Institute of Hematology, Fuzhou 350001, China. Email: wuyong9195@126.com

慢性骨髓增殖性肿瘤(MPN)是一组以一系或多系髓系细胞(包括红系、粒系和巨核系)增殖为主要特征的克隆性造血干细胞肿瘤,主要包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)等, JAK2V617F阳性为其主要诊断标准之一^[1]。本研究中,我们回顾性分析259例MPN患者的临床特征并探讨其静脉血栓发生的危险因素。

病例与方法

1. 病例:我院血液科自2012年1月至2015年2月收治的259例MPN患者。诊断符合2008年WHO关于PV、ET和PMF诊断标准^[1]。

2. 方法:通过查阅病历记录获取以下资料:性别、年龄、诊断、血栓史、既往和目前治疗药物(名称、用法、用量、持续时间);发病时血常规,主要包括WBC、中性粒细胞绝对计数(ANC)、HGB、PLT、网织红细胞(Ret),骨髓细胞形态学以及BCR/ABL、JAK-2、MPL、CALR基因检测结果。静脉血栓(包括四肢深浅静脉血栓、肠系膜静脉血栓)患者均经相关专科检查明确诊断。

3. 统计学处理:用SPSS18.0统计软件包进行分析。率的比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示。多因素分析采用Logistic回归方程,双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:259例MPN患者中PV 99例、ET 96例、PMF 64例;年龄 ≥ 60 岁124例, <60 岁135例。详见表1。

2. 静脉血栓发生率:全部259例患者中30例(11.6%)发生静脉血栓。年龄 ≥ 60 岁组静脉血栓发生率高于年龄 <60 岁组[16.1%(20/124)对7.4%(10/135), $P=0.028$]。

ET患者静脉血栓发生率为25.0%(24/96), PV患者为4.0%(4/99), MF患者为3.1%(2/64), 卡方分析显示ET患者血栓发病率更高($\chi^2=26.840, P<0.01$)。血栓组(30例)的血小板计数高于非血栓组(229例)[(737.57 \pm 270.38) $\times 10^9/L$ 对(584.18 \pm 467.86) $\times 10^9/L, t=2.633, P=0.010$]。

Logistic多因素回归分析:血栓发生与年龄(≥ 60 岁)、PLT($>1\ 000\times 10^9/L$)和疾病类型相关,与WBC、HGB、染色体核型异常及基因突变类型无相关性(表2)。

讨 论

血栓是影响MPN患者(尤其是ET患者)生存质量及降低其寿命的主要原因之一^[2-4]。流行病学调查显示,在MPN患者中,血栓栓塞相关的致死率相当于总死亡率的35%~70%^[5]。一项单中心816例PV患者的生存现状分析显示PV

表1 259例慢性骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征

组别	例数 (男/女)	年龄 [岁, M(范围)]	HGB [g/L, M(范围)]	WBC [$\times 10^9/L, M(范围)$]	PLT [$\times 10^9/L, M(范围)$]	脾大 [例(%)]	JAK-2阳性 [例(%)]	CALR阳性 [例(%)]	未检测基因 [例(%)]
PV	74/25	58(25~85)	196(106~246)	13.80(2.94~30.20)	386(55~869)	59(59.6)	61(63.5)	3(3.1)	3(3.0)
ET	56/40	58(25~80)	136(47~187)	10.42(4.87~45.73)	889(450~3 491)	17(17.7)	61(63.5)	3(3.1)	5(5.2)
PMF	41/23	59(21~84)	97(42~159)	19.09(2.73~57.19)	293(12~806)	53(82.8)	32(50.0)	2(3.2)	11(17.2)

注:PV:真性红细胞增多症;ET:原发性血小板增多症;PMF:原发性骨髓纤维化

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.014

基金项目:国家临床重点专科(老年学科)建设项目(2015-GJLN-1-05)

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院血液科,福建省血液病研究所

通信作者:吴勇, Email: wuyong9195@126.com

患者的血栓发生率为41.54%^[6]。付荣凤等^[7]分析604例低危ET患者的临床资料后报道其严重血栓事件的发生率为7.1%，诊断后5年、10年及15年累积血栓发生率分别为5.0%、16.0%和29.0%。按照ET血栓国际预后积分系统(IPSET-Thrombosis)对ET患者进行血栓发生的风险评估，低危、中危和高危组患者的血栓年发生率分别为1.03%、2.35%和3.56%^[2]。本组PV患者的静脉血栓发生率为4.0%，ET患者的血栓发生率为25.0%。分析其原因，可能是因为部分患者发生血栓时就诊于其他临床科室，导致血液科收治的PV患者血栓发生率偏低；而ET患者发生血栓时往往血小板计数较高，而更多于血液科就诊。这也说明对于一些无症状的PV、ET患者需注意加强筛查和血栓风险的预防及宣教。

国外一项回顾性分析显示，在MPN患者中动脉血栓比静脉血栓更为常见，约占所有血栓事件的69%。在动脉血栓事件中，最常见的是脑血管事件，约占38.6%，其次为急性冠脉综合征，占21.4%^[8]。国内对604例低危ET患者的分析也显示动脉血栓事件的发生率是静脉血栓发生率的近3倍^[7]。

MPN患者发生血栓的机制除了吸烟、糖尿病、高血压、高胆固醇血症等危险因素外，目前认为可能还和以下因素有关：①红细胞增多和功能异常：研究显示当PV患者的血细胞比容高于60%时，血栓发生率达60%^[9]。在动脉循环的高血流切率背景下，增加的红细胞团将血小板推至血管壁附近，从而有利于血小板活化，促进血小板聚集，进而导致血栓形成概率增加^[10]。②血小板增多和功能异常：MPN患者除了血小板数量增加外，还有血小板形态、功能的异常，其血小板具有自发聚集现象，这种自发性聚集可以在无促聚集物质的富含血小板的血浆中测到^[11]，这可能也是ET患者易发生血栓的原因之一。③白细胞增多和激活：ET和PV患者的白细胞常常处于激活状态，白细胞激活后可通过产生和分泌促凝物质、与激活的血小板相互作用、与血浆中的促血栓物质相互作用等机制促进血栓形成^[12]。④凝血因子及组织因子旁路抑制剂(TFPI)的异常：ET患者，尤其是有血栓的ET患者其组织因子活性明显升高，有JAK2V617F基因突变者TFPI

活性下降^[13]。⑤JAK2V617F突变：多项研究表明JAK2V617F突变的MPN患者血栓发生率显著增高，且传统的抗栓治疗效果不佳。有研究显示JAK2V617F突变通过改变表面黏附分子导致红细胞黏附性增强或通过TPO诱导的血小板活化的cMPL信号通路导致血小板的高反应性。血小板一旦被激活，存在于细胞膜磷脂双分子层的内侧层的阴离子磷脂酰丝氨酸暴露于血小板表面，为凝血酶的产生提供了催化活性表面，从而进一步增强了血小板的活性，诱发血小板聚集以及血栓的形成^[14]。

本组MPN患者中静脉血栓发生与年龄、血小板水平和疾病类型相关，但与WBC、RBC、染色体异常以及JAK-2、CALR、MPL基因突变无明显相关，可能与样本数不够大、病例收集范围有限相关。另外，本研究结果显示显示血栓发生与年龄、血小板水平和疾病类型相关，而三种MPN患者中ET患者的血栓发生率更高，发生血栓患者血小板计数更高，说明血小板因素在MPN患者血栓发生的机制中占有重要地位，抗血小板治疗可能是预防此类患者发生血栓的一个重要环节。考虑到MPN疾病的异质性，有必要进一步研究血小板功能在各类MPN患者的作用，对MPN患者进行更细化的分层，从而制定个体化的治疗方案，以减低MPN患者发生严重血栓事件的风险或抗凝治疗过程中减少出血风险。

参考文献

[1] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms [J]. *Leukemia*, 2008, 22(1): 14-22. DOI: 10.1038/sj.leu.2404955.
 [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 836-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.001.
 [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*

表2 259例慢性骨髓增殖性肿瘤患者静脉血栓发生的多因素分析

因素	OR值	S.E	Wals	df	P值
性别	-0.287	0.498	0.333	1	0.564
年龄分组	1.264	0.509	6.160	1	0.013
WBC(×10 ⁹ /L)	0.008	0.031	0.063	1	0.801
HGB(g/L)	0.009	0.011	0.747	1	0.387
PLT(×10 ⁹ /L)	-0.002	0.001	4.441	1	0.035
染色体核型异常	-18.527	7611.729	0.000	1	0.998
JAK-2基因突变			0.041	2	0.980
CALR基因突变	0.137	0.677	0.041	1	0.840
MPL基因突变	-17.869	16379.466	0.000	1	0.999
ET			14.571	2	0.001
PMF	-2.604	1.111	5.491	1	0.017
PV	-3.217	1.012	10.117	1	0.001

注:PV:真性红细胞增多症;ET:原发性血小板增多症;PMF:原发性骨髓纤维化

- 志, 2016, 37(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2016.04.001.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2015.09.001.
- [5] Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2012, 87(3):285-293. DOI: 10.1002/ajh.23135.
- [6] 白洁, 石慧, 艾丽梅, 等. 单中心真性红细胞增多症 816 例生存现状及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1364-1368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.18.002.
- [7] 付荣凤, 宣旻, 张丽艳, 等. 604 例低危原发性血小板增多症患者的临床特征及血栓危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(9): 785-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2014.09.001.
- [8] Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders [J]. Blood Rev, 2010, 24(6):227-232. DOI: 10.1016/j.blre.2010.08.002.
- [9] Crisà E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs [J]. Ann Hematol, 2010, 89(7):691-699. DOI: 10.1007/s00277-009-0899-z.
- [10] Trelinski J, Tybura M, Chojnowski K. The assessment of platelet function in patients with essential thrombocythemia [J]. Pol Merkur Lekarski, 2008, 25(145):19-22.
- [11] Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet- von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. Semin Thromb Hemost, 2006, 32(6): 589-604. DOI: 10.1005/s-2006-949664.
- [12] Torregrosa JM, Ferrer-Marín F, Lozano ML, et al. Impaired leucocyte activation is underlining the lower thrombotic risk of essential thrombocythaemia patients with CALR mutations as compared with those with the JAK2 mutation [J]. Br J Haematol, 2016, 172(5):813-815. DOI: 10.1111/bjh.13539.
- [13] Stankowska K, Gadomska G, Boinska J, et al. Extrinsic blood coagulation pathway and risk factors for thrombotic events in patients with essential thrombocythemia [J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(5):340-346. DOI: 10.20452/pamw.3429.
- [14] De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR- independent Rap1/Akt pathway [J]. Blood, 2013, 121(4): 658-665. DOI: 10.1182/blood-2012-07-440487.

(收稿日期:2016-09-11)

(本文编辑:徐茂强)

基于硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤合并肠梗阻 26 例临床分析

张青兰 刘玉章 林全德 刘丽娜 梅振阳 聂美玲 宋永平 房佰俊

Bortezomib-based treatment of 26 cases multiple myeloma complicating with intestinal obstruction Zhang Qinglan, Liu Yuzhang, Lin Quande, Liu Lina, Mei Zhenyang, Nie Meiling, Song Yongping, Fang Baijun

Corresponding author: Fang Baijun, Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou

University, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: fdation@126.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)常见于老年人群,治疗缓解率低、缓解期短、复发率高、易发生耐药^[1]。随着靶向治疗药物硼替佐米的出现,明显改善了初治、复发或难治性MM患者的预后^[2-4]。2009年美国NCCN指南^[5]推荐硼替佐米联合地塞米松(VD)方案为复发/难治性MM的I类治疗方案。随着硼替佐米的广泛应用,其不良反应也越来越多地被发现,其中胃肠功能紊乱比较常见,但合并肠梗阻者少见。中我们对接受硼替佐米治疗后合并肠梗阻的26例患者资料进行回顾性分析,并与同期接受硼替佐米治疗未出现肠梗阻的26例患者进行比较。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.015

基金项目:国家自然科学基金(81370661)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院

通信作者:房佰俊,Email:fdation@126.com