

· 临床论著 ·

骨髓增生异常综合征脾肾两虚、毒瘀阻滞证和气阴两虚、毒瘀阻滞证患者临床特征、基因突变及预后比较

李雨蒙^{1,2} 赵攀^{2,3} 刘为易² 肖海燕² 朱千贇^{2,3} 范腾² 王明镜²
朱世荣² 王洪志² 郭小青² 胡晓梅² 许勇钢² 麻柔²

摘要 **目的** 观察并比较骨髓增生异常综合征(MDS)脾肾两虚、毒瘀阻滞证和气阴两虚、毒瘀阻滞证患者临床特征、基因突变及预后。**方法** 将 78 例 MDS 患者按证型分为脾肾两虚、毒瘀阻滞证组(脾肾两虚组, 64 例)和气阴两虚、毒瘀阻滞证组(气阴两虚组, 14 例), 分析比较两组血细胞计数、骨髓原始细胞比例、预后核型、预后危度、基因突变、生存期、年生存率以及疾病进展情况。**结果** 78 例 MDS 患者中, 脾肾两虚组患者比例[82.05% (64/78)]高于气阴两虚组[17.95% (14/78), $P < 0.05$]。脾肾两虚组中性粒细胞绝对值(ANC) $< 0.8 \times 10^9/L$ 患者比例[35.94% (23/64)]高于气阴两虚组[21.43% (3/14), $P = 0.028$]。脾肾两虚组骨髓原始细胞增多型(EB-1/EB-2)患者比例[29.69% (19/64)]高于气阴两虚组[7.14% (1/14), $P < 0.001$]。脾肾两虚组伴随染色体核型预后中等/差/极差核型患者比例[29.69% (19/64)]高于气阴两虚组[14.29% (2/14), $P = 0.006$]。脾肾两虚组高危(IPSS-R 危度积分 > 3.5 分)患者比例[48.44% (31/64)]高于气阴两虚组[21.43% (3/14), $P < 0.001$]。脾肾两虚组存在基因突变患者比例[60.94% (39/64)]高于气阴两虚组[42.86% (6/14), $P = 0.005$]。脾肾两虚组存在 2 个以上基因突变患者比例[39.06% (25/64)]高于气阴两虚组[14.29% (2/14), $P < 0.001$]。脾肾两虚组患者 4 年生存率(26.56%)低于气阴两虚组(42.86%, $P = 0.018$)。脾肾两虚组中有 2 例[3.13% (2/64)]转化为 AML, 气阴两虚组中无病例转化为 AML。**结论** MDS 脾肾两虚、毒瘀阻滞证与气阴两虚、毒瘀阻滞证在 ANC、骨髓原始细胞比例、染色体核型、危险程度、突变基因、年生存率等预后因素方面均存在差异, MDS 脾肾两虚、毒瘀阻滞证与不良预后有关。

关键词 骨髓增生异常综合征; 基因测序; 预后; 脾肾两虚、毒瘀阻滞证; 气阴两虚、毒瘀阻滞证

Comparison of Clinical Features, Gene Mutations and Prognosis in Patients with Myelodysplastic Syndrome between Syndrome of Pi-Shen Deficiency and Toxin Stasis Stagnation and Syndrome of Qi-Yin Deficiency and Toxin Stasis Stagnation LI Yu-meng^{1,2}, ZHAO Pan^{2,3}, LIU Wei-yi², XIAO Hai-yan², ZHU Qian-zhe^{2,3}, FAN Teng², WANG Ming-jing², ZHU Shi-rong², WANG Hong-zhi², GUO Xiao-qing², HU Xiao-mei², XU Yong-gang², and MA Rou² 1 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100029); 2 Hematology Department of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100091); 3 Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100700)

ABSTRACT Objective To explore the clinical feature, gene mutation and prognosis of syndrome of Pi-Shen deficiency and toxin stasis stagnation and syndrome of qi-yin deficiency and toxin stasis stagnation in patients with myelodysplastic syndrome(MDS). **Methods** A total of 78 patients with MDS were assigned to group of Pi-Shen deficiency and toxin stasis stagnation syndrome(DPS, 64 cases) and group of qi-yin deficiency and toxin stasis stagnation syndrome(DQY, 14 cases). The differences of blood cell

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81673821, No. 81774142); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(No. ZZ10-016)

作者单位: 1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029); 2. 中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091); 3. 中国中医科学院研究生院(北京 100700)

通讯作者: 胡晓梅, Tel: 010-62835362, E-mail: huxiaomei_2@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200326. 005

count, bone marrow blast cell ratio, prognosis karyotype, prognosis risk, gene mutation, survival and disease progression between two groups were compared and analyzed. **Results** Among 78 patients with MDS, the percentage of patients in DPS [82.05% (64/78)] was significantly higher than that of DQY [17.95% (14/78), $P < 0.05$]. According to the prognosis score of blood cell count, the percentage of patients with absolute neutrophil count (ANC) $< 0.8 \times 10^9/L$ in DPS [35.94% (23/64)] was significantly higher than that in the DQY [21.43% (3/14), $P = 0.028$]. The percentage of patients with subtypes of EB-1 and EB-2 in DPS [29.69% (19/64)] was significantly higher than that in the DQY [7.14% (1/14), $P < 0.001$]. According to the prognosis score of karyotype, the percentage of patients with intermediate/ poor/very poor cytogenetic risks in DPS [29.69% (19/64)] was significantly higher than that in DQY [14.29% (2/14), $P = 0.006$]. According to the IPSS-R, the percentage of patients with prognostic score > 3.5 in DPS [48.44% (31/64)] was significantly higher than that in DQY [21.43% (3/14), $P < 0.001$]. According to gene sequencing, the percentage of patients with gene mutation in DPS [60.94% (39/64)] was significantly higher than that in DQY [42.86% (6/14), $P = 0.005$], and the percentage of patients with more than two gene mutation in DPS [39.06% (25/64)] was significantly higher than that in DQY [14.29% (2/14), $P < 0.001$]. The 4-year survival rate of patients in DPS (26.56%) was significantly lower than that of patients in DQY (42.86%, $P = 0.018$). Two patients in DPS [3.13% (2/64)], while as none of 14 patients in DQY progressed to AML. **Conclusions** There were significant differences in prognostic factors such as ANC, bone marrow blast cell ratio, karyotype, risk, gene mutations, and year-survival rate between DPS and DQY. MDS with syndrome of Pi-Shen deficiency and toxin stasis stagnation was related to poor prognosis.

KEYWORDS myelodysplastic syndrome; gene sequencing; prognosis; Pi-Shen deficiency and toxin stasis stagnation syndrome; qi-yin deficiency and toxin stasis stagnation syndrome

“证候”是中医辨证论治的核心部分,可以反映疾病现阶段的特点,包括病变部位和病邪性质^[1]。将基因、蛋白、代谢组学等融入中医学^[2,3],研究基因微观分子水平中医辨证分型特点,可以使我们了解中医证型反映疾病的病程阶段、病情轻重、预后等,为证型提供客观依据^[4]。

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组获得性造血干/祖细胞克隆增殖性疾病,以骨髓无效造血、长期的进行性难治性血细胞减少、高风险向急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 转化为特征^[5]。2012 年 MDS 预后国际工作组对国际预后积分系统 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 进行了修订,形成修订后的国际预后积分系统 (Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)^[6],对染色体核型、骨髓原始细胞数和血细胞减少程度进行了细化分组积分。基因突变在 MDS 中很常见,部分基因突变具有独立于风险分层之外的预后意义^[7,8]。

中医古籍中无“骨髓增生异常综合征”这一病名的记载,中医血液病学家根据本病的临床特点,建议将本病命名为“髓毒劳”,并对辨证分型达成共识,在共同病机“毒瘀阻滞”基础上,分为脾肾两虚、气阴两虚以及邪热炽盛三种证型^[9],临床多见前两个证型^[10]。

MDS 不同证型反映了体内病理状态的差异,对临床应用个体化治疗方案具有指导意义^[10]。本研究基于预后分层与基因测序,分析 MDS 患者血细胞计数、骨髓原始细胞比例、染色体核型、危险程度以及基因突变等客观指标在不同证型之间是否存在差异。

资料与方法

1 诊断标准 MDS 诊断参照 2007 年维也纳关于 MDS 诊断标准^[11]。MDS 分型参照 2016 年 WHO 关于 MDS 分型标准^[12]。染色体核型分析,采取骨髓细胞短期 (24 h) 培养法, G-显带,根据《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN, 2005)》判定核型^[13]。危度分层标准,根据修订的国际预后积分系统 (IPSS-R)^[6]。

2 中医辨证分型标准 参照国家中医药管理局《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》中髓毒劳 (MDS) 中医诊疗方案^[14]。

气阴两虚,毒瘀阻滞证:面色无华,气短乏力,自汗或盗汗,五心烦热,重者衄血或便血,或皮肤紫斑,舌淡嫩苔少,脉虚大无力。

脾肾两虚,毒瘀阻滞证:面色苍白或虚浮,纳呆便溏,腰膝酸软,畏寒怕冷,重者衄血或便血,或皮肤紫斑,舌淡胖苔水滑,脉沉细。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合西医

MDS 诊断标准及中医辨证分型标准,并自愿接受中药治疗;(2)自愿受试,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾及周围神经病变;(2)患有精神病不能配合治疗;(3)妊娠、哺乳期妇女;(4)参加其他临床研究者。

4 一般资料 选择 2014 年 3 月—2018 年 10 月就诊于中国中医科学院西苑医院血液科门诊 MDS 患者 78 例,其中男性 39 例,女性 39 例,年龄 19~82 岁,中位年龄 56.5 岁。根据中医证型分为气阴两虚、毒瘀阻滞证(气阴两虚组)14 例,脾肾两虚、毒瘀阻滞证(脾肾两虚组)64 例,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准(No. 2018XLA047-2)。

表 1 两组患者一般资料比较 [例(%)]

项目	气阴两虚(14 例)	脾肾两虚(64 例)
ANC($\times 10^9/L$)		
<0.8	3(21.43)	23(35.94)
≥ 0.8	11(78.57)	41(64.06)
HGB(g/L)		
<80	1(7.14)	7(10.94)
80~100	11(78.57)	43(67.19)
≥ 100	2(14.29)	14(21.88)
PLT($\times 10^9/L$)		
<50	7(50.00)	25(39.06)
50~100	1(7.14)	10(15.63)
≥ 100	6(42.86)	29(45.31)
WHO 分型		
SLD	2(14.29)	3(4.69)
RS	0(0)	5(7.81)
MLD	10(71.43)	35(54.69)
EB-1	1(7.14)	16(25.00)
EB-2	0(0)	4(6.25)
U	1(7.14)	1(1.56)
核型预后		
极好	0(0)	1(1.56)
好	12(85.71)	44(68.75)
中等	1(7.14)	18(28.13)
差	0(0)	1(1.56)
极差	1(7.14)	0(0)
IPSS-R		
极低危	0(0)	2(3.13)
低危	8(57.14)	20(31.25)
中危	4(28.57)	21(32.81)
高危	1(7.14)	16(25.00)
极高危	1(7.14)	5(7.81)
积分		
≤ 3.5	11(78.57)	33(51.56)
> 3.5	3(21.43)	31(48.44)
突变基因数		
0	8(57.14)	25(39.06)
1	4(28.57)	14(21.88)
≥ 2	2(14.29)	25(39.06)

5 观察指标及方法

5.1 血细胞计数 中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)以及血小板计数(platelet, PLT)。

5.2 骨髓原始细胞比例 按照 WHO 分型,骨髓原始细胞增多型(excess of blasts-1/excess of blasts-2, EB-1/EB-2)比例。

5.3 预后核型 按照染色体核型预后,分为极好/好、中等、差/极差。

5.4 预后危度 基于 IPSS-R,预后危度 >3.5 分(高危)。

5.5 基因突变 有无突变基因、 ≥ 2 个基因突变比例以及基因突变功能分布。

5.6 预后 生存期(overall survival, OS)、中位生存期(median overall survival, mOS)、4 年生存率以及进展为 AML 情况。OS 计算从确定诊断到终点事件发生,终点事件为死亡,若最后一次随访存活,则生存期截止到随访时间。

6 基因测序及分析

样本收集:清晨于髂后上嵴抽取骨髓 3 mL, 4℃ 保存于试管中,样本于 14 日内完成检测。

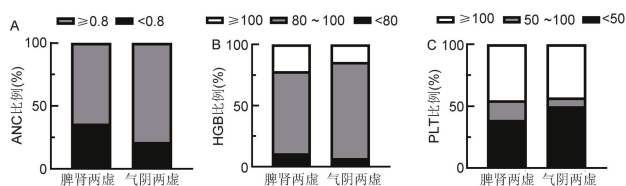
基因测序:全自动核酸提取仪和 DNA 抽提试剂盒购自凯硕生物科技(厦门)有限公司, QPCR 试剂盒购自美国 KAPA,高通量测序仪 Nextseq 550 购自美国 Illumina 公司。骨髓提取单个核细胞,按全基因组提取 DNA,用 Nanodrop 质检,按 $1\text{ OD}_{260} \approx 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 双链 DNA 计算 DNA 的浓度,取 A_{260}/A_{280} 比值为 1.7~2.0 的 DNA 样本为合格样品,于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用, DNA 质控合格的样本进行片段化处理,经检测得到合格的 Illumina 测序平台标准文库。文库捕捉后 PCR 扩增捕获片段;对捕获得到的文库进行 Agilent 2100 及 QPCR 对文库进行质控。对检验合格的测序文库进行 Illumina HiSeq2500 高通量测序。对质控合格的下机数据,进行生物信息学分析,用 Burrows-Wheeler alignment 将过滤后的数据比对到人类参考基因组 HG19 上并对相应指标质控,统计产出数据。利用 GATK 对单核苷酸变异(SNP)、小片段插入缺失变异(InDel)、突变热点进行检测,注释并统计 MDS 疾病相关基因的变异情况。安诺优达血液病整合式基因检测遗传解读主要针对 MDS 疾病相关基因 ASXL1、CBL、DNMT3A、EZH2、ETV6、IDH1、IDH2、JAK2、NRAS、SF3B1、SRSF2、TET2、TP53、U2AF1 等 111 个位点进行解读^[15]。

7 统计学方法 应用 GraphPad Prism 8.0 软件包及 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,组间率的比

较采用 χ^2 检验, 组间 mOS 比较采用非参数检验, 组间生存分布采用 *Log-rank* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组血细胞计数比较(图 1) 脾肾两虚组 $ANC < 0.8 \times 10^9/L$ 的患者比例[35.94% (23/64)]高于气阴两虚组[21.43% (3/14), $P = 0.028$]。两组不同 HGB、PLT 的患者比例差异无统计学意义($P = 0.161$, $P = 0.085$)。



注:A 为 ANC;B 为 HGB ;C 为 PLT

图 1 两组患者外周血细胞计数比例比较

2 两组骨髓原始细胞比例比较(图 2) 脾肾两虚组 EB-1/EB-2 患者比例[29.69% (19/64)]高于气阴两虚组[7.14% (1/14), $P < 0.001$]。

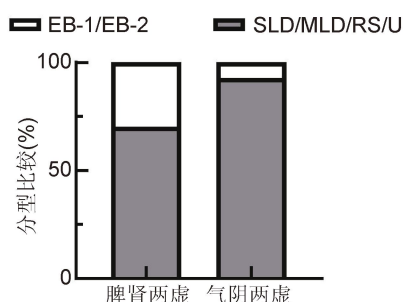


图 2 两组骨髓原始细胞患者比例比较

3 两组预后核型比较(图 3) 脾肾两虚组伴中等/差/极差核型患者比例[29.69% (19/64)]高于气阴两虚组[14.29% (2/14), $P = 0.006$]。

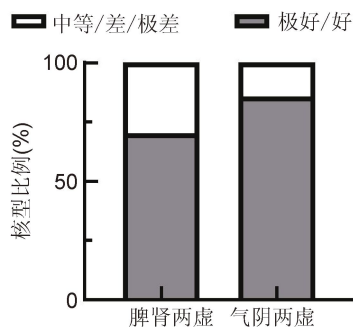


图 3 两组预后核型比较

4 两组预后危度比较(图 4) 脾肾两虚组 IP-

SS-R 积分 > 3.5 分的患者比例[48.44% (31/64)]显著高于气阴两虚组[21.43% (3/14), $P < 0.001$]。

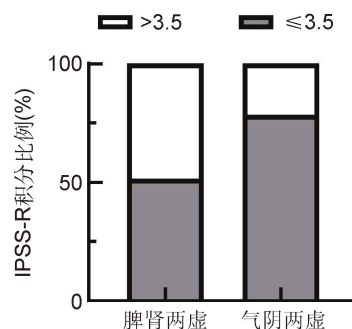
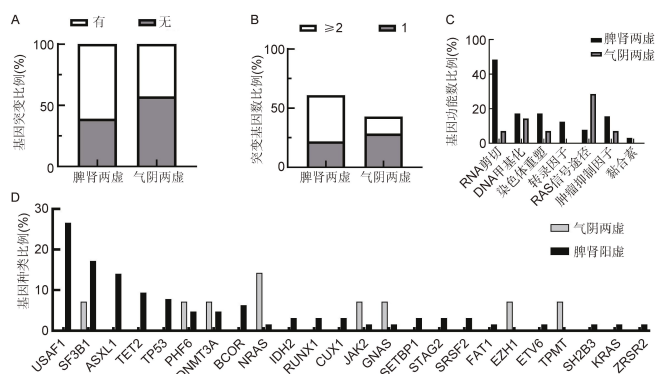


图 4 两组 IPSS-R 预后积分患者比例比较

5 两组基因突变比较(图 5) 脾肾两虚组携带基因突变的患者比例[60.94% (39/64)]高于气阴两虚组[42.86% (6/14), $P = 0.005$]。脾肾两虚组携带 ≥ 2 个基因突变患者比例(25/64, 39.06%)高于气阴两虚组[14.29% (2/14), $P < 0.001$]。



注:A 为基因突变比例;B 为突变基因数比例;C 为突变基因功能;D 为突变基因类型

图 5 两组患者基因突变比较

按照基因功能比较分析,脾肾两虚组突变基因分别为 RNA 剪切(48.44%)、DNA 甲基化(17.2%)、染色体重塑(17.19%)、转录因子(12.51%)、信号通路(7.8%)、肿瘤抑制因子(15.63%)、黏连蛋白复合体组(3.13%);气阴两虚组分别为 RNA 剪切(7.14%)、DNA 甲基化(14.29%)、染色体重塑(7.14%)、转录因子(0)、信号通路(28.57%)、肿瘤抑制因子(7.14%)、黏连蛋白复合体组(0),两组患者基因突变种类分布存在差异($P = 0.002$)。

按照突变受累基因频率从高到低排列,脾肾两虚组发现 22 种突变基因,前 10 位依次为 U2AF1 (26.56%)、SF3B1 (17.19%)、ASXL1 (14.06%)、TET2 (9.38%)、TP53 (7.81%)、BCOR (6.25%)、DNMT3A (4.69%)、PHF6 (4.69%)、RUNX1 (3.13%)、

SRSF2(3.13%);气阴两虚组发现 8 种基因突变,依次为 NRAS (14.29%)、TPMT (7.14%)、EZH2 (7.14%)、JAK2(7.14%)、GNAS(7.14%)、DNMT3A (7.14%)、PHF6(7.14%)、SF3B1(7.14%)。

6 两组预后比较(图 6) 脾肾两虚组和气阴两虚组患者 mOS(四分位距)分别为 32.0 个月(19.5, 50.0)和 42.5 个月(34.0, 55.0),差异有统计学意义($P=0.06$)。脾肾两虚组和气阴两虚患者 4 年生存率分别为 26.56% 和 42.86% ($P=0.018$)。64 例脾肾两虚组中,2 例(3.13%)转化为 AML;14 例气阴两虚组中,无病例转化为 AML。

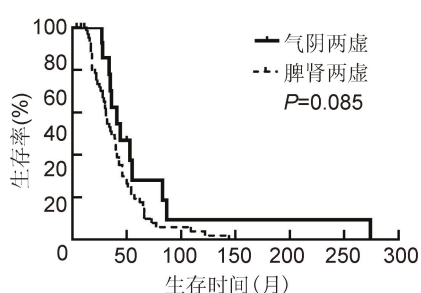


图 6 两组患者生存曲线

讨 论

随着生物医学的发展和信息技术的不断更新,对证候进行微观的研究,特别是蛋白组学、代谢组学、转录组学以及基因组学等研究手段的广泛应用,为揭示中医证候的本质提供了新的方法^[1-3]。

MDS 是一种异质性疾病,血细胞减少程度、骨髓原始细胞数、染色体核型、危险程度以及基因突变类型对疾病的预后具有重要影响^[6-8]。Sullivan LR 等^[16]采用 COX 回归模型分析发现,MDS 患者 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 是感染发生的一个重要危险因素。本研究结果显示,与气阴两虚组比较,脾肾两虚组 ANC $<0.8 \times 10^9/L$ 的患者比例显著增加 ($P=0.028$)。提示脾肾两虚证患者感染的风险更大。

Arenillas L 等^[17]研究发现,MDS 患者骨髓原始细胞比例在 $\leq 2\%$ 、 $2\% \sim 5\%$ 、 $5\% \sim 10\%$ 以及 $>10\%$ 水平所对应的中位生存期分别为 81.8、67.1、48.1、16.9 个月,比例越高的患者 OS 越短。本研究中,与气阴两虚组患者比较,脾肾两虚组 EB-1/EB-2 的患者比例显著增加 ($P<0.001$)。提示脾肾两虚证患者生存期更短。Gangat N 等^[18]研究数据显示:MDS 患者预后核型“极好”“好”“中等”“差”和“极差”相应的中位生存期分别为 21、40、24、18 和 6.5 个月,伴有预后极差核型的 MDS 患者生存期明显缩短。本研究中,

与气阴两虚组患者比较,脾肾两虚组伴随预后中等/差/极差的患者比例显著增加 ($P=0.006$)。提示脾肾两虚证患者可能生存期更短。Voso MT 等^[19]研究证实,IPSS-R 评分是 MDS 患者 OS 的重要预测因子,高危(>3.5 分)患者 OS 显著缩短。本研究中,与气阴两虚组患者比较,脾肾两虚组 IPSS-R 评分 >3.5 的患者比例显著增加 ($P<0.001$),提示脾肾两虚证患者可能 OS 更短。

Bejar R^[20]研究认为,MDS 患者携带的突变越多,其 OS 更短或转化为 AML 的风险就越高。本研究结果显示,脾肾两虚组携带 ≥ 2 个基因突变患者比例显著高于气阴两虚组 ($P<0.001$)。Bejar R 等^[21]通过多变量 Cox 回归模型分析发现,MDS 存在 ASXL1、TP53 以及 RUNX1 基因突变,具有独立的预后意义,总体生存率较低。本研究中,ASXL1、TP53 以及 RUNX1 基因突变只出现在脾肾两虚组,而气阴两虚组未发现类似现象。结果提示,脾肾两虚组更易出现多个基因突变共存,且携带的突变基因预后不良,这与笔者既往报道一致^[10]。

剪接基因 (U2AF1、SF3B1、SRSF2) 突变是在 MDS 患者中发现的最常见突变^[22]。我国学者研究发现,剪接基因 U2AF1 或 SRSF2 突变患者 OS 显著缩短 ($P<0.05$)^[23]。本研究中,在脾肾两虚组剪接基因突变频率为 48.44%,其中 U2AF1 和 SRSF2 基因突变频率分别为 26.56% 和 3.13%,而气阴两虚组未发现剪接基因的突变。提示脾肾两虚组剪接基因突变更常见,似乎预示着不利的预后。本研究还发现,脾肾两虚组信号通路基因突变发生频率显著低于气阴两虚组。目前认为,信号通路基因 (NRAS、JAK2、GNAS) 突变在 MDS 患者中并不常见,预后意义尚不明确^[23,24]。

综上,MDS 脾肾两虚、毒瘀阻滞证与气阴两虚、毒瘀阻滞证患者在 ANC、骨髓原始细胞比例、染色体核型、危险程度、突变基因以及年生存率等预后因素方面均存在显著性差异,提示 MDS 脾肾两虚、毒瘀阻滞证与不良预后有关。本研究为 MDS 中医证型的预后提供了新的依据,对临床应用个体化治疗方案具有指导意义。但本研究纳入患者较少,尚待大样本临床研究进一步证实 MDS 患者中医证型与预后的关系。

利益冲突:无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 申晓伟,刘建平. 精准医学与中医学[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 105-108.

- [2] 贾龙, 张华. 论精准医疗对中医辨证论治的思维创新探析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5270-5273.
- [3] 梅志刚, 谭凌菁. 从辨证论治看中医在我国精准医疗计划中的作为[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 3887-3890.
- [4] 朱蕾蕾, 蒋健. 中医证型客观化研究述评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(6): 478-480.
- [5] Lionel A, Raphael I, Ierre F. Myelodysplastic syndromes[J]. Lancet, 2014, 383(28): 2239-2251.
- [6] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [7] Nazha A, Bejar R. Molecular data and the IPSS-R: how mutational burden can affect prognostication in MDS[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2017, 12(5): 461-467.
- [8] Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): an update[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2016, 769: 47-62.
- [9] 中国中西医结合学会血液专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会. 骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识(2018 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 914-920.
- [10] 赵攀, 邓中阳, 王明镜, 等. 骨髓增生异常综合征的中医辨证论治[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2339-2342.
- [11] Vanlet P, Horny HP, Bennet JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference[J]. Leuk Res, 2007, 31(6): 727-736.
- [12] Arber DA, 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.
- [13] Shaffer LG, Tommerup N. An international system for human cytogenetic nomenclature(ISCN, 2005)[M]. Basel: S. Karger Publishers, 2005: 52.
- [14] 国家中医药管理局. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 331.
- [15] Zhao P, Liang JB, Deng ZY, et al. Association of gene mutations with response to Arsenic-containing compound Qinghuang Powder in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(6): 409-415.
- [16] Sullivan LR, Sekeres MA, Shrestha NK, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes[J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(6): 652-657.
- [17] Arenillas L, Calvo X, Luño E, et al. Considering bone marrow blasts from nonerythroid cellularity improves the prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3284-3292.
- [18] Gangat N, Patnaik MM, Begna K, et al. Evaluation of revised IPSS cytogenetic risk stratification and prognostic impact of monosomal karyotype in 783 patients with primary myelodysplastic syndromes[J]. Am J Hematol, 2013, 88(8): 690-693.
- [19] Voso MT, Fenu S, Latagliata R et al. Revised International Prognostic Scoring System(IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(21): 2671-2677.
- [20] Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. Haematologica, 2014, 99(6): 956-964.
- [21] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J, 2011, 364(26): 2496-2506.
- [22] Pellagatti A, Boulwood J. Splicing factor gene mutations in the myelodysplastic syndromes: impact on disease phenotype and therapeutic applications[J]. Adv Biol Regul, 2017, 63: 59-70.
- [23] Wu L, Song L, Xu L, et al. Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 4633-4640.
- [24] Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview[J]. Adv Biol Regul, 2015, 58: 28-37.

(收稿: 2019-04-03 在线: 2020-05-27)

责任编辑: 赵芳芳