

36 例骨髓增生异常综合征患者铁过载状况调查

韦树懿¹ 赖永榕¹

[摘要] 目的:调查 36 例骨髓增生异常综合征(MDS)患者的铁过载发生率及铁过载严重程度。方法:收集 MDS 患者 36 例,采用电化学发光法测定其血清铁蛋白(SF)。结果:36 例 MDS 患者的 SF 为 851.42(360.75~7885.62)ng/ml,其中 16 例(44.4%)SF>1000 ng/ml。14 例有输血史,SF 为 887.14(360.75~7885.62)ng/ml,其中 7 例(50.0%)SF>1000 ng/ml;22 例无输血史,SF 为 851.42(459.87~5277.71)ng/ml,其中 9 例(40.9%)SF>1000 ng/ml。SF<1000 ng/ml 者(20 例)与 SF>1000 ng/ml 者(16 例)的输血量分别为 4 U 和 36 U,差异有统计学意义($P=0.024$)。SF 水平与输血总量呈正相关($P=0.000$)。不同年龄段间 SF 值差异有统计学意义($P=0.022$)。结论:本组 MDS 患者中 16 例(44.4%)出现铁过载。铁过载的发生与输血有关,但无输血史的患者中也有 9 例(40.9%)出现铁过载。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;铁过载

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2013)07-0455-04

Survey of the iron overload status in 36 patients with myelodysplastic syndrome

WEI Shuyi LAI Yongrong

(Department of Hematology,the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,Nanning,530021,China)

Corresponding author:LAI Yongrong,E-mail:laiyongrong@263.net

Abstract Objective:To investigate the incidence and severity of iron overload in 36 patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Method:**The serum ferritin (SF) was measured by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) in 36 patients with MDS. **Result:**In the 36 patients with MDS,the SF value was 851.42(form 360.75 to 7885.62)ng/ml,16 patients (44.4%) with SF>1000 ng/ml. Fourteen patients had a history of blood transfusion,the SF value was 887.14 (from 360.75 to 7885.62)ng/ml,7 cases (50.0%) with SF>1000 ng/ml. Twenty-two patients without history of blood transfusion,the SF value was 851.42(from 459.87 to 5277.71)ng/ml,9 cases (40.9%) with SF>1000 ng/ml. The amount of blood transfusion in patients with SF<1000 ng/ml and SF>1000 ng/ml were 4 U and 36 U ($P=0.024$). SF was positively correlated with the total blood transfusion ($P=0.000$). There were significant differences in the SF values among difference ages ($P=0.022$). **Conclusion:**In this study,16 patients (44.4%) are iron overloaded. The occurrence of iron overload is correlated with transfusion,but 9 cases (40.9%) in the patients without history of blood transfusion also occurs iron overload.

Key words myelodysplastic syndrome;iron overload

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组源于造血干细胞/祖细胞损伤的,临床表现相对异质性的髓系克隆性疾病,是老年人常见的血液系统疾病之一。铁过载是指铁在体内过度沉积,导致重要脏器的结构损害和功能障碍。铁过载的诊断标准目前国际尚未统一。我国采用血清铁蛋白(SF)>1000 ng/ml,并排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等因素影响后,可诊断为铁过载^[1]。反复的输血、骨髓无效造血及长期的缺血缺氧状态,导致 MDS 患者易发生铁过载。目前国内关于 MDS 铁过载状况的调查较少。本文对 36 例 MDS 患者进行铁过载状况的调查,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2011-01—2012-10 共收集 36 例在我院就诊,经详细的检查(包括血常规、骨髓细胞学、骨髓活检、骨髓染色体、FISH 等)和随访,确诊为 MDS 的患者。其中男 25 例,女 11 例,中位年龄 58(20~79)岁。所选患者均符合 MDS 的维也纳最低诊断标准。排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等对 SF 结果造成影响的因素。

1.2 方法

临床资料及标本的收集:对入选的 MDS 患者进行病史询问(包括病程、输血史等)。采集 6 ml 外周血置于血清管,3000×g 离心 15 min 后取血清,500 μl 每管分装,用于 SF、肝功能、心肌酶检测。未用血标本置于-80℃冰箱保存备用。

¹ 广西医科大学第一附属医院血液内科(南宁,530021)
通信作者:赖永榕,E-mail:laiyongrong@263.net

样本检测指标及方法:采用日本日立 7 180 全自动生化分析仪检测肝功能、心肌酶。采用罗氏 COBASE E 601 全自动电化学发光免疫分析仪检测 SF(机器自动稀释样本),检测方法参照试剂盒说明及分析仪操作说明书。

1.3 随访

对 36 例 MDS 患者随访 17(10~20)个月,有随访资料的患者 26 例,失访 10 例(27.8%)。总生存(OS)时间指从确诊之日起至死亡之日或末次随访日。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 处理数据。所有正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;偏态分布的计量资料以中位数表示;两组或多组独立样本间的比较采用秩和检验。两组间铁过载发生率的比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用相关分析法。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法。

2 结果

2.1 MDS 患者的一般资料

36 例 MDS 患者中,就诊前 22 例(61.1%)未接受红细胞输注,14 例(38.9%)接受 16(2~120)U 的红细胞输注。血清学检测结果:谷丙转氨酶为 (21.3 ± 11.7) U/L,谷草转氨酶为 (24.8 ± 12.1) U/L,LDH 为 (244.4 ± 146.1) U/L。

2.2 MDS 患者的 SF 状况

36 例 MDS 患者的 SF 为 $851.42(360.75$

$\sim 7\,885.62)$ ng/ml。其中有 16 例 $SF > 1\,000$ ng/ml,占 44.4%。将 36 例患者按不同年龄、性别、WHO 分型、国际预后积分系统(IPSS)分组,SF 状况见表 1。除不同年龄组 SF 值差异有统计学意义($P=0.022$)外,其他各组间 SF 值均差异无统计学意义。相关性分析结果显示,SF 值与年龄无关。

2.3 输血对铁过载的影响

36 例 MDS 患者中,14 例有输血史,SF 为 $887.14(360.75 \sim 7\,885.62)$ ng/ml,其中 7 例(50.0%) $SF > 1\,000$ ng/ml;22 例无输血史,SF 为 $851.42(459.87 \sim 5\,277.71)$ ng/ml,其中 9 例(40.9%) $SF > 1\,000$ ng/ml。有输血者与无输血者比较,SF 值和铁过载发生率均差异无统计学意义。14 例有输血史的患者中,8 例输血总量 < 30 U,其中 2 例(25.0%) $SF > 1\,000$ ng/ml;6 例输血总量 ≥ 30 U,其中 5 例(83.3%) $SF > 1\,000$ ng/ml,铁过载($SF > 1\,000$ ng/ml)的发生率差异有统计学意义($P=0.031$)。36 例中, $SF < 1\,000$ ng/ml 者(20 例)与 $SF > 1\,000$ ng/ml 者(16 例)的输血量分别为 4 U 和 36 U,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,SF 值与输血总量呈正相关($P=0.000$)。

2.4 随访结果

26 例有随访结果的 MDS 患者,死亡 9 例(34.6%),转白 2 例(7.7%)。 $SF < 1\,000$ ng/ml 者 16 个月的 OS 为 37.5%; $SF > 1\,000$ ng/ml 者 16 个

表 1 不同组别 MDS 患者的 SF 值比较

组别	例数	SF 值/(ng · ml ⁻¹)
年龄/岁		
≤50	11	525.23
50~60	11	1 953.96
≥60	14	1 002.04
性别		
男	25	762.07
女	11	1 280.33
2008 年 WHO 分型		
难治性贫血(RA)	8	514.23
难治性血小板减少(RT)	2	1 019.41
环形铁粒幼红细胞性难治性贫血(RARS)	1	5 277.71
难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)	14	972.15
原始细胞增多性难治性贫血 1 型(RAEB-1)	5	1 448.12
原始细胞增多性难治性贫血 2 型(RAEB-2)	3	1 242.00
孤立 5q- 的 MDS[del(5q)MDS]	1	525.81
MDS 未能分类(MDS-U)	2	1 546.98
1997 年 IPSS 分组		
低危组	9	528.18
中危-1 组	22	1 135.00
中危-2 组	3	1 242.00
高危组	2	2 305.48

月的 OS 为 20.0%,差异无统计学意义。

3 讨论

60%~80%的 MDS 患者在早期有不同程度的贫血,随着疾病的进展,90%的患者需要输血治疗,加上骨髓无效造血、组织缺血缺氧等因素,导致 MDS 患者铁过载的发生^[2]。我们的研究显示,14 例(38.9%)有输血史,输血量 16(2~120)U,SF 为 887.14(360.75~7 885.62)ng/ml,其中 7 例(50.0%)SF>1 000 ng/ml,且 SF 水平与输血总量呈正相关($P=0.000$),与聂玲^[3]的研究结果(就诊前 35.4%的患者有输血需求,SF 值与输血总量呈正相关)相似。另外,2008 年日本一项全国性的大规模多中心调查显示,在长期输血依赖的患者中(多数是 MDS、再生障碍性贫血患者,分别占 52.1%和 30.8%),输注 21.5 U(200 ml 为 1 U)红细胞后,50%的患者出现 SF>1 000 ng/ml;而输注 43.4 U 红细胞后,75%的患者出现 SF>1 000 ng/ml^[4]。我们的结果显示,输血总量<30 U 组与输血总量≥30 U 组间铁过载的发生率差异有统计学意义(25.0%:83.3%, $P=0.031$)。因为 MDS 患者的铁治疗在我院未常规开展,本组患者基本未接受去铁治疗,铁过载发生率也较发达国家高;同时患者的例数较少,结果也可能受到一些影响。总之,输血是 MDS 患者出现铁过载的重要因素。但我们发现,22 例无输血史的患者中,仍有 9 例(40.9%)SF>1 000 ng/ml,提示骨髓无效造血、组织缺血缺氧等因素所激活的铁代谢体液调节途径也起着重要作用。

铁过载时血浆中的非转铁蛋白结合铁和实质细胞内的不稳定铁增加,这种游离铁最终通过启动过氧化反应,攻击脏器实质细胞的细胞膜和细胞器(如微粒体、线粒体、溶酶体膜等),从而导致细胞损伤,最终造成心脏、肝脏、内分泌腺、胰腺等组织器官的结构和功能损害,对疾病的预后产生不利影响。

但对 MDS 患者来说,是否应该进行去铁治疗,仍存在一定的争议。我们的研究显示,SF<1 000 ng/ml 组与 SF>1 000 ng/ml 组 16 个月的 OS 差异无统计学意义,短期内铁过载对预后亦无明显影响。Malcovati 等(2006)研究发现,铁过载对中位生存期小于 50 个月的 RCMD 或 RCMD-RS 患者的生存率也没有影响。Milman 等(2001)和 Hahalis 等(2005)对遗传性血色病及地中海贫血患者的研究发现,铁过载所致的器官功能不全需要数年时间才会出现。对于诊断时中位年龄在 65~70 岁,而总生存期小于 5 年的 MDS 患者来说,仍缺乏随机对照试验来证明高昂的去铁治疗费用所带来的获益性^[5]。但目前已有不少研究表明,去铁治疗可能改善部分 MDS 患者(IPSS 分组中的低危组、

中危-1 组,WHO 分型中的 RA、RARS、5q-)的预后^[6-8]。2010 年 GFM(The Groupe Francophone des Myelodysplasies)报道,97 例低危组或中危-1 组的 MDS 患者,44 例未行去铁治疗,53 例给予 36(6~131)个月余的地拉罗司去铁治疗,中位生存期有显著性差异(53 个月:124 个月, $P<0.0003$)^[9]。多数研究认为,去铁治疗能改善干细胞移植患者的预后^[9-10]。但 2012 年 Armand 等^[11]的前瞻性观察研究中,对 45 例接受造血干细胞移植的 MDS 或急性白血病患者随访 1 年,连续监测其血清铁参数及心脏、肝脏磁共振成像,发现移植前铁过载(包括影像学显示肝脏铁过载)对移植后的病死率、复发率及移植物抗宿主病的发生都没有影响。Del Río Garma 等(1997)和 Jensen 等(1992)研究发现,去铁可使部分 MDS 患者的血象得到改善,至少数患者能够摆脱输血依赖。机制可能是铁过载时骨髓造血细胞的内活性氧物质水平升高,诱导细胞凋亡增加,抑制造血细胞集落单位(CFU-E、CFU-GM、BFU-E 和 CFU-mix)的形成,从而导致外周血细胞减少^[12]。还有研究认为,去铁可能延缓 MDS 转为白血病^[13]。总而言之,多数研究支持去铁对 MDS 患者有益的观点,各国 MDS 治疗指南也将去铁作为不同程度的推荐。NCCN 指南认为,MDS 患者如果接受红细胞输注>20~30 U 或 SF 水平>2 500 ng/ml 的患者,可考虑去铁治疗,特别对低危/中危-1 以及可能移植的患者,目标是使 SF 水平<1 000 ng/ml。

目前,铁过载的危害逐渐被人们认识,但去铁治疗在预后较好的 MDS 患者中仍未广泛应用。一项关于地拉罗司去铁治疗对低危组/中危-1 组 MDS 患者预后影响的随机双盲、安慰剂对照的临床试验正在进行,预计 2014 年 10 月可得出主要结果,这一研究将可能为去铁治疗提供一个有力的依据^[14]。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会.铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J].中华血液学杂志,2011,32(8):572-574.
[2] JABBOUR E,KANTARJIAN H M,KOLLER C,et al.Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes[J].Cancer,2008,112:1089-1095.
[3] 聂玲.骨髓增生异常综合征患者铁代谢的基础和临床研究[D].北京:北京协和医学院研究生院,2009.
[4] SUZUKI T,TOMONAGA M,MIYAZAKI Y,et al.Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes[J].Int J Hematol,2008,88:30-35.

al. Nilotinib in patients with Ph + chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results [J]. *Leukemia*, 2012, 26: 1189—1194.

[5] GILES F J, KANTARJIAN H M, LE COUTRE P D, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase[J]. *Leukemia*, 2012, 26: 959—962.

[6] HUGHES T, SAGLIO G, BRANFORD S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4204—410.

[7] OHARE T, EIDE C A, DEININGER M W. BCR-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2007, 110: 2242—2249.

[8] REDAELLI S, PIAZZA R, ROSTAGNO R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 469—471.

[9] CORTES J, JABBOUR E, KANTARJIAN H, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2007, 110: 4005—4011.

[10] JABBOUR E, KANTARJIAN H, JONES D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy [J]. *Blood*, 2008, 112: 53—55.

[11] BRANFORD S, MELO J V, HUGHES T P. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter[J]? *Blood*, 2009, 114: 5426—5435.

[12] KIM T D, TÜRKMEN S, SCHWARZ M, et al. Impact of additional chromosomal aberrations and BCR-ABL kinase domain mutations on the response to nilotinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2010, 95: 582—588.

[13] CORTES J E, HOCHHAUS A, LE COUTRE P D, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib[J]. *Blood*, 2011, 117: 5600—5606.

[14] KOREN-MICHOWITZ M, LE COUTRE P, DUYS-TER J, et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant[J]. *Cancer*, 2010, 116: 4564—4572.

[15] NICOLINI F E, TURKINA A, SHEN Z X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase [J]. *Cancer*, 2012, 118: 118—126.

(收稿日期: 2012-09-29)

(上接第 457 页)

[5] GREENBERG P L, ATTAR E, BENNETT J M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 30—56.

[6] ROSE C, BRECHIGNAC S, VASSILIEF D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multi-center study by the GFM [J]. *Leuk Res*, 2010, 34: 864—870.

[7] LEITCH H A, CHAN C, LEGER C S, et al. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis[J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 1380—1386.

[8] NEUKIRCHEN J, FOX F, KÜNDGEN A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy — a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 1067—1070.

[9] ALESSANDRINO E P, DELLA PORTA M G, BACIGALUPO A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study [J]. *Haematologica*, 2010, 95: 476—484.

[10] KATAOKA K, NANNYA Y, HANGAISHI A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on non-relapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 195—204.

[11] ARMAND P, SAINVIL M M, KIM H T, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? [J]. *Am J Hematology*, 2012, 87: 569—572.

[12] 谢芳, 赵明峰, 李玉明, 等. 铁过载诱导活性氧物质生成对骨髓造血功能影响的体外实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(9): 606—609.

[13] CHAN L. Iron overload and haematopoiesis in MDS: does blood transfusion promote progression to AML [J]. *Leuk Res*, 2009, 33: S112—S113.

[14] MEERPOHL J J, ANTES G, RÜCKER G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 10: CD007461.

(收稿日期: 2013-05-23)