

骨髓增生异常综合征与再生障碍性贫血的临床体征及淋巴亚群比较*

王文儒¹ 杜宇¹ 许勇钢¹ 王洪志¹ 唐旭东¹

[摘要] **目的:**探讨再生障碍性贫血(AA)、AA继发骨髓增生异常综合征伴多系病态造血(MDS-MLD)和原发性MDS-MLD外周血常规及骨髓像特点,并分析T淋巴细胞亚群情况,为临床诊疗提供依据。**方法:**选取2021年1月1日至2021年10月30日就诊的AA、AA继发MDS-MLD和原发性MDS-MLD患者各15例,用流式细胞仪检测外周血常规中Th1、Th2、Th17和Treg淋巴细胞比例,分析2组间T淋巴亚群差异,并收集所有患者入组时骨髓形态学和细胞遗传学信息。**结果:**①AA继发MDS-MLD相较于原发性MDS-MLD病程更长($P < 0.01$);②AA相较于AA继发MDS-MLD外周血常规中淋巴细胞百分比明显升高($P < 0.05$);③骨髓中AA继发MDS-MLD相较于AA红系增加($P < 0.05$)、淋系减少($P < 0.01$),原发性MDS-MLD相较于AA红系增加($P < 0.01$)、淋系($P < 0.01$)和粒红比($P < 0.05$)减少,原发性MDS-MLD相较于AA继发MDS-MLD淋系减少($P < 0.05$);④外周血中AA继发MDS-MLD相较于AA Th2细胞($P < 0.01$)减低, Th17细胞($P < 0.01$)、Th1/Th2($P < 0.05$)和Th17/Treg($P < 0.01$)增高;原发性MDS-MLD相较于AA Th2细胞($P < 0.05$)减低, Th1/Th2水平($P < 0.05$)增高;AA继发MDS-MLD相较于原发性MDS-MLD Th17细胞($P < 0.01$)和Th17/Treg($P < 0.01$)增高。**结论:**外周血常规和骨髓像中各系占比和细胞形态在AA和MDS-MLD鉴别中有重要作用,同时3组间T淋巴细胞各亚群存在差异,有助于临床诊疗。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;再生障碍性贫血;骨髓像;T淋巴细胞亚群

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.10.004

[中图分类号] R552 **[文献标志码]** A

Comparison of clinical features and T lymphocyte subsets between myelodysplastic syndrome and aplastic anemia

WANG Wenru DU Yu XU Yonggang WANG Hongzhi TANG Xudong

(Department of Hematology, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China)

Corresponding author: TANG Xudong, E-mail: tangxudong001@163.com

Abstract Objective: To investigate the characteristics of peripheral blood and bone marrow images of aplastic anemia (AA), AA secondary MDS-MLD and primary MDS-MLD, and analyze the T lymphocyte subsets, so as to provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** Fifteen patients diagnosed as AA, AA secondary MDS-MLD and primary MDS-MLD in each group from Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from January 1, 2021 to October 30, 2021 were selected. The proportion of Th1, Th2, Th17 and Treg lymphocytes in peripheral blood images were detected by flow cytometry. The differences in T lymphocyte subsets between the two groups were analyzed, and bone marrow morphological and cytogenetic information of all patients at enrollment was collected. **Results:** ① AA secondary MDS-MLD had a longer course of disease than primary MDS-MLD ($P < 0.01$); ② Compared with AA secondary MDS-MLD, the percentage of lymphocytes in AA was significantly increased ($P < 0.05$); ③ In bone marrow, AA secondary MDS-MLD compared with AA the erythrocytes increased ($P < 0.05$) and lymphocyte decreased ($P < 0.01$); primary MDS-MLD compared with AA the erythrocytes increased ($P < 0.01$), lymphocyte decreased ($P < 0.01$) and the granulocyte to erythrocyte ratio decreased ($P < 0.05$); primary MDS-MLD compared with AA secondary MDS-MLD lymphocyte decreased ($P < 0.05$); ④ In the peripheral blood, AA secondary MDS-MLD compared with AA the Th2 decreased ($P < 0.01$), while Th17 ($P < 0.01$), Th1/Th2 ($P < 0.05$) and Th17/Treg ($P < 0.01$) levels increased; primary MDS-MLD compared with AA Th2 decreased ($P < 0.05$) and Th1/Th2 levels increased ($P < 0.05$); AA secondary MDS-MLD

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81673819;No:82074258);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No:CI2021A01701)

¹中国中医科学院西苑医院血液科(北京,100091)

通信作者:唐旭东, E-mail: tangxudong001@163.com

引用本文:王文儒,杜宇,许勇钢,等.骨髓增生异常综合征与再生障碍性贫血的临床体征及淋巴亚群比较[J].临床血液学杂志,2022,35(10):710-716. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.10.004.

compared with primary MDS-MLD the Th17($P < 0.01$) and Th17/Treg levels($P < 0.01$) increased. **Conclusion:** The proportion of each line and cell morphology in peripheral blood and bone marrow images might play an important role in the identification of AA and MDS-MLD. At the same time, there were differences in T lymphocyte subsets among the three groups, which may be helpful for clinical diagnosis and treatment.

Key words myelodysplastic syndrome; aplastic anemia; bone marrow morphology; T lymphocyte subsets

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)两者均为骨髓衰竭性疾病,临床症状和体征相似(骨髓造血功能衰竭、外周血细胞减少等),但MDS作为异质性髓系克隆性疾病,相较于AA有高风险向急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)转化,故临床诊疗时需及时确诊后予以规范化用药^[1]。现国内外指南^[2-5]对2种疾病的鉴别基本依据骨髓细胞形态学和免疫遗传学等综合判断,由于特异性不高,部分患者发病初期难以明确诊断,需长期随访才能进一步确诊,易造成漏诊、误诊。同时研究发现10%~20%的AA可继发MDS,这类患者开始表现为骨髓增生低下,后出现骨髓原始细胞增高、特征性血细胞形态学改变或细胞遗传学异常等表现^[6-7]。临床需反复进行骨髓相关检测,不仅易延误病情,还给患者身心带来巨大负担,部分基层医院由于条件有限无法及时进行骨髓病理学和免疫遗传学等复杂检测,故对这2种疾病临床亟需更准确、及时、简便的鉴别方法。本研究重点分析原发性MDS伴多系病态造血(myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia, MDS-MLD)、AA继发MDS-MLD和AA患者外周血常规、骨髓细胞形态学及各T淋巴亚群的临床特点,探索三者之间的区别,为临床诊疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集我院2021年1月1日至2021年10月30日确诊为AA、原发性MDS-MLD和AA继发MDS-MLD的患者各15例。纳入标准:参照《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南》(2019年版)^[3]及《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》(2017年版)^[5];患者知情同意、自愿参加,未成年患者监护人需知情同意;性别不限,年龄 ≥ 12 岁。排除标准:引起全血细胞减少的其他疾病、先天性血液系统疾病或三代内直系亲属中患有遗传性血液系统疾病;严重心、肝、肾功能障碍,有精神疾病患者;妊娠、哺乳期妇女或过敏体质者;入组前3个月内服用免疫抑制剂、免疫调节剂者;参加其他临床研究,对观察指标有影响者。本研究获得中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准,标本采集均与受试者签署相关知情同意书。

1.2 主要仪器和试剂

试剂包括:CD4-PC7(批号:20200325)、CD25-

APC(批号:20200902)、CD127-PE(批号:20200828),均为北京同生时代生物科技有限公司;CD183-FITC(批号:B313706)、CD196-PE-Dazzle 594(批号:B315651),均为美国Biolegend公司。流式细胞仪(NAVIOS型,贝克曼公司),全自动血细胞分析仪(MEK6318,日本光电),由中国中医科学院西苑医院提供。

1.3 观察指标和方式

1.3.1 外周血常规 入组患者采用真空EDTA抗凝管抽取2 mL外周血上机检测。

1.3.2 外周血T细胞亚群 入组患者和健康人群用真空EDTA抗凝管抽取2 mL外周血,4℃放置,4 h内进行检测。取100 μ L抗凝全血,分别加入20 μ L CD4-PC7、CD25-APC、CD127-PE和5 μ L CD183-FITC、CD196-PE-Dazzle 594,混匀后避光孵育20 min,同时设置同型对照管,细胞表面标记染色。孵育后加入500 μ L红细胞裂解液,再次避光孵育30 min,后用磷酸盐缓冲液洗涤后上机检测。界定:CD4⁺ CD183⁺ CD196⁻为Th1细胞、CD4⁺ CD183⁻ CD196⁻为Th2细胞、CD4⁺ CD183⁻ CD196⁺为Th17细胞、CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low}为Treg细胞。

1.3.3 骨髓形态学收集 入组AA和MDS-MLD患者就诊我院时所行的骨髓细胞形态学结果。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示。先检验其正态性,符合正态分布2组间采用 t 检验,多组间采用单因素方差分析,两两多重比较若方差齐采用LSD方法,方差不齐采用Dunnett T3方法;不符合正态分布,组间差异比较采用对应设计的非参数检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ (双尾)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

AA、AA继发MDS-MLD和原发性MDS-MLD 3组受试者的性别、年龄、发病时间(病程)和输血情况见表1。3组间性别($\chi^2 = 0.715$)、年龄($HC = 4.043$)和输血情况($\chi^2 = 5.683$)比较,差异均无统计学意义,但病程间比较差异有统计学意义($HC = 12.951, P < 0.01$)。两两比较发现,AA继发MDS-MLD相较于原发性MDS-MLD病程更长($P < 0.01$),AA与AA继发MDS-MLD、原发性MDS-MLD差别不大。

表 1 3 组一般情况 例, $\bar{X} \pm S$

项目	AA (15 例)	AA 继发 MDS (15 例)	原发性 MDS (15 例)
性别			
男	9	7	7
女	6	8	8
年龄/岁	30.40±18.72	33.93±12.60	43.40±20.43
病程/年	5.00±3.93	9.07±7.88	2.00±1.41
输血			
否	10	7	13
是	5	8	2

2.2 外周血常规比较

3 组外周血常规比较见表 2。3 组间白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)和中性粒细胞百分比(GR%)比较差异无统计学意义,淋巴细胞百分比(LY%)3 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较发现,AA 相较于 AA 继发 MDS-MLD LY% 明显升高($P <$

0.05),AA 与原发性 MDS、AA 继发 MDS-MLD 与原发性 MDS-MLD 间虽有差异,但差异无统计学意义。

2.3 骨髓形态学

AA 组骨髓增生情况以 III、IV 和 V 级为主,粒和红两系均未见明显形态异常,且均未见巨核细胞。AA 继发 MDS-MLD 组骨髓增生情况 II~V 级均有,粒和红两系可见明显形态异常,有 6 例(40.00%)未见巨核细胞,余 9 例中有 3 例(20.00%)巨核细胞有形态异常。原发性 MDS 组中骨髓增生情况以 I 级、II 级和 III 级为主,粒和红两系均可见明显形态异常,有 1 例(6.67%)未见巨核细胞,余 14 例(93.33%)可见巨核,其中有 6 例(40.00%)有形态异常。在 AA 继发 MDS-MLD 组和原发性 MDS-MLD 组中,粒系常见的形态异常有巨幼样改变、核浆发育不平衡、双核粒、环形杆和细胞质内颗粒减少等,红系为巨幼样改变、花型核、三核红、不对称核、畸形核和成熟红大小不等,巨核系有淋巴样小巨核、单圆核、双圆核、多圆核和三核巨等改变,见表 3、图 1。

表 2 3 组外周血常规结果 $\bar{X} \pm S$

项目	AA(15 例)	AA 继发 MDS(15 例)	原发性 MDS(15 例)	F/HC	P
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	2.69±0.90	2.49±1.09	3.03±2.65	0.932	0.628
RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	2.77±1.02	2.67±1.06	2.39±0.94	1.580	0.454
HGB/(g · L ⁻¹)	90.33±33.72	86.60±36.46	77.20±24.19	0.675	0.514
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	38.87±30.22	31.80±35.99	62.07±67.14	2.510	0.285
GR/%	33.61±15.41	49.12±22.78	46.27±19.67	2.672	0.081
LY/%	60.31±15.03	43.21±18.21	47.34±18.40	3.999	0.026

表 3 3 组骨髓像结果 例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	AA (15 例)	AA 继发 MDS (15 例)	原发性 MDS (15 例)
增生度			
I 级	0	0	1(6.67)
II 级	0	2(13.33)	6(40.00)
III 级	2(13.33)	8(53.33)	7(46.67)
IV 级	9(60.00)	1(6.67)	1(6.67)
V 级	4(26.67)	4(26.67)	0
粒系形态			
异常	0	10(66.67)	14(93.33)
未见异常	15(100.00)	5(33.33)	1(6.67)
红系形态			
异常	0	12(80.00)	14(93.33)
未见异常	15(100.00)	3(20.00)	1(6.67)
巨核形态			
异常	0	3(20.00)	6(40.00)
未见异常	15(100.00)	12(80.00)	9(60.00)
粒系/%	26.73±10.38	38.33±15.97	36.67±15.36
红系/%	8.37±12.64	28.07±16.44	47.07±18.36
粒红比	7.33±9.86	2.55±5.29	1.06±0.95
淋系/%	63.23±17.43	31.57±20.17	15.20±11.30

3 组间骨髓增生度差异有统计学意义($\chi^2 = 32.541; P < 0.01$)。两两比较发现,AA 与 AA 继发 MDS-MLD 比较差异有统计学意义($\chi^2 = 12.000; P < 0.01$),AA 与原发性 MDS-MLD 比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.178; P < 0.01$);AA 继发 MDS-MLD 与原发性 MDS-MLD 比较,差异无统计学意义。3 组骨髓各系形态学改变方面,粒系($\chi^2 = 35.740; P < 0.01$)、红系($\chi^2 = 38.930; P < 0.01$)和巨核细胞($\chi^2 = 9.834; P < 0.05$)差异均有统计学意义。两两比较发现,AA 与 AA 继发 MDS-MLD 比较,粒系($\chi^2 = 15.000, P < 0.01$)、红系($\chi^2 = 20.000, P < 0.01$)差异有统计学意义,巨核差异无统计学意义;AA 与原发性 MDS-MLD 比较,粒系($\chi^2 = 26.250; P < 0.01$)、红系($\chi^2 = 26.250; P < 0.01$)和巨核($\chi^2 = 7.500; P < 0.01$)差异有统计学意义;AA 继发 MDS-MLD 与原发性 MDS-MLD 比较,各系均差异无统计学意义。

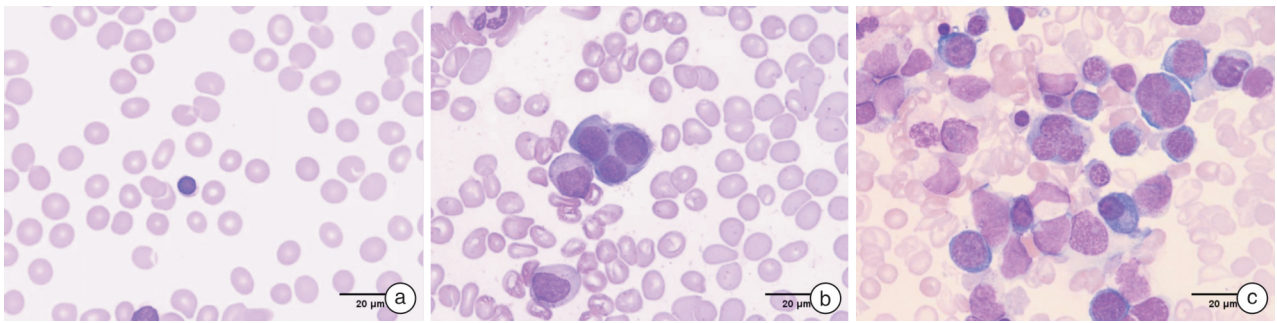
本研究发现 3 组间骨髓红系、淋系($P < 0.01$)占比和粒红比($P < 0.05$)差异均有统计学意义,但粒系占比差异不大($P > 0.05$)。两两比较发现,相

较于 AA, AA 继发 MDS-MLD 红系细胞偏多 ($P < 0.05$)、淋系细胞偏少 ($P < 0.01$), 原发性 MDS-MLD 红系细胞偏多 ($P < 0.01$)、淋系细胞 ($P < 0.01$) 和粒红比 ($P < 0.05$) 偏少; 相较于 AA 继发 MDS-MLD, 原发性 MDS-MLD 淋系细胞偏低 ($P < 0.05$), 其余虽有差别但差异无统计学意义。

2.4 T 淋巴细胞亚群

AA、AA 继发 MDS-MLD 和原发性 MDS-MLD 3 组各淋巴亚群数据见表 4 和图 2。3 组间

Th2、Th17 细胞和 Th1/Th2、Th17/Treg 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 Th1 和 Treg 细胞差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两两比较发现, 相较于 AA, AA 继发 MDS-MLD 中 Th2 细胞 ($P < 0.01$) 减低, Th17 细胞 ($P < 0.01$)、Th1/Th2 ($P < 0.05$) 和 Th17/Treg ($P = 0.007$) 增高; 原发性 MDS-MLD 中 Th2 细胞减低 ($P < 0.05$), Th1/Th2 水平增高 ($P < 0.05$)。相较于 AA 继发 MDS-MLD, 原发性 MDS-MLD 中 Th17 细胞和 Th17/Treg 偏低 ($P < 0.01$)。



a: AA 骨髓像; b: AA 继发 MDS-MLD 骨髓像; c: 原发性 MDS-MLD 骨髓像。

图 1 各组骨髓像形态 ($\times 1000$)

表 4 3 组 T 淋巴亚群结果

项目	AA(15 例)	AA 继发 MDS(15 例)	原发性 MDS(15 例)	F/H _C	$\bar{X} \pm S$ P
Th1 细胞/%	7.39 ± 2.38	8.81 ± 2.85	9.78 ± 3.28	2.646	0.083
Th2 细胞/%	22.15 ± 5.20	15.17 ± 4.31	17.97 ± 6.25	6.554	0.003
Th1/Th2	0.35 ± 0.15	0.70 ± 0.52	0.62 ± 0.35	10.204	0.006
Th17 细胞/%	4.80 ± 2.36	7.49 ± 2.74	5.07 ± 1.97	5.848	0.006
Treg 细胞/%	3.05 ± 1.02	2.51 ± 0.72	3.31 ± 0.90	3.142	0.054
Th17/Treg	1.68 ± 0.85	3.21 ± 1.49	1.54 ± 0.41	12.430	<0.001

3 讨论

AA 与 MDS 的治疗方法、预后生存等存在较大差异, 前者因骨髓中非造血细胞增多而导致外周血全血细胞减少, 中位生存期可达 174 个月^[8], 临床主要采用免疫抑制和促进造血治疗, 后者则是因异常克隆导致的无效造血, 除造血功能衰竭外, 还需注意 AML 转化, 生存时间通常在 22~33 个月^[9], 常用治疗方法有去甲基化、化疗、免疫抑制剂和免疫调节剂等, 故两者鉴别诊断具有重要意义。

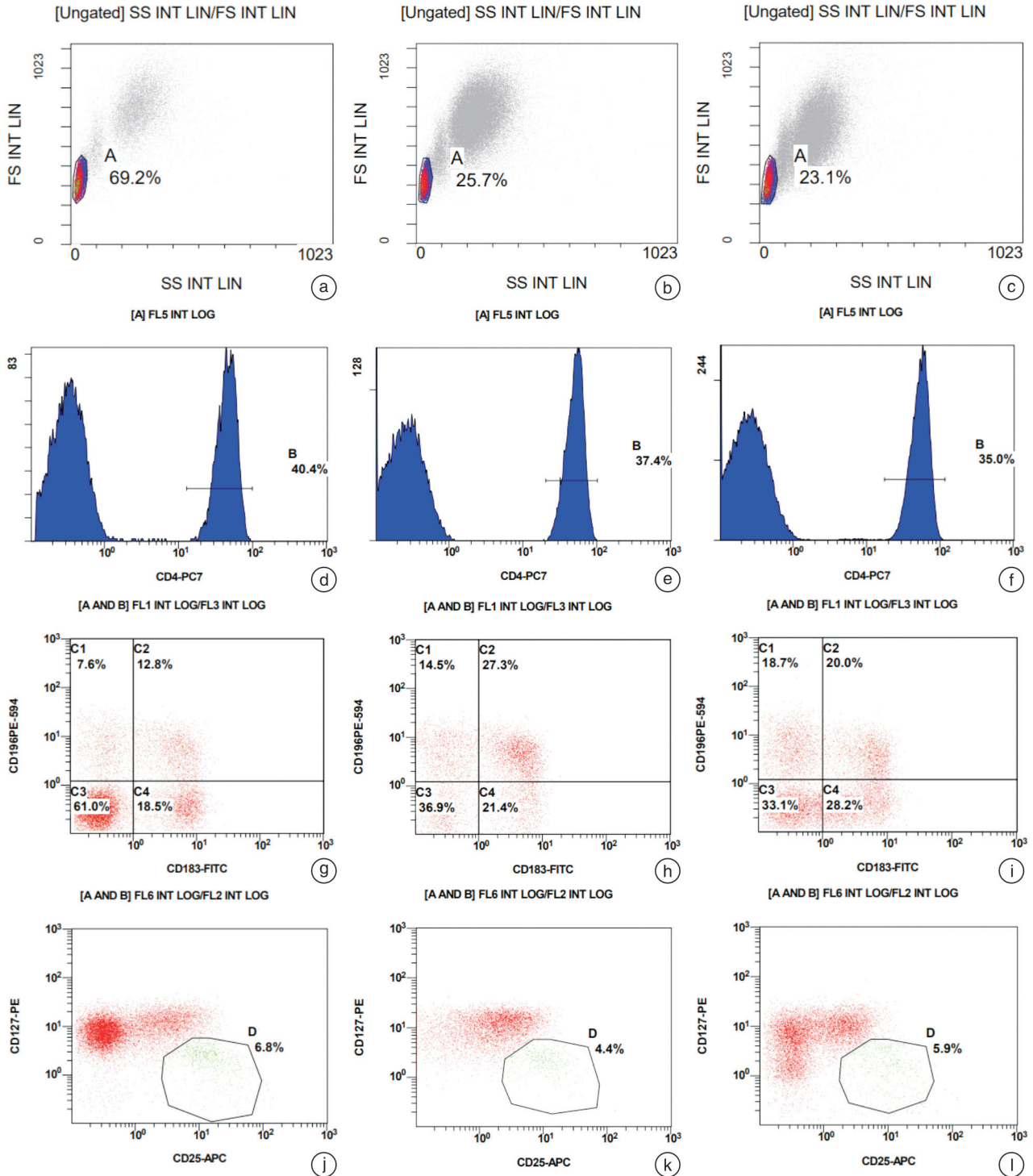
参照 2016 年 WHO 的分型标准^[10], MDS-MLD 亚型骨髓多系血细胞发育异常, 原始细胞不多 ($< 5\%$), 外周血常规中有 1~3 系细胞减少, 相较于 MDS-EB 和 MDS-RS 等其他亚型, 特异性不明显。本研究中, 3 组患者外周血常规中 WBC、HGB、PLT 三系均减少, 且组间比较差异无统计学意义, 但 AA 组淋巴细胞比例较另外 2 组 MDS-MLD 明显增加, 这可能与 AA 骨髓中淋巴细胞、网

状细胞、组织嗜碱细胞等非造血细胞比例增高相关^[11], 提示外周血中淋巴细胞百分比有助于鉴别 AA 和 MDS-MLD。此外, MDS-MLD 由于骨髓细胞发育异常, 导致外周血中成熟红细胞大小不一情况显著, 粒细胞可能出现假性派胡畸形、颗粒减少等异常, 而 AA 极少出现形态异常, 故有学者提出血涂片在 AA 和 MDS-MLD 鉴别诊断中有一定意义^[12]。

AA 继发 MDS-MLD 由于克隆转化, 病情进展较快, 采用免疫抑制治疗一般疗效不佳或无效^[6], 所以 MDS 诊疗时需重视病史询问, 但临床有部分患者既往史缺失, 如部分患者外周血三系减少多年, 发病初未行骨髓像检测, 无法确诊, 未行规范化治疗或间断治疗; 部分患者既往外周血三系减少, 但未确诊未治疗且后续未监测血常规变化等, 这类患者在临床鉴别时存在一定困难。本研究中 AA 继发 MDS-MLD 平均病史为 9 年, 明显长于原发

性 MDS-MLD 的 2 年,这 15 例继发患者中有 8 例 (53.33%)既往予以环孢素联合雄激素治疗可缓解,在减量过程中病情进展或停药后复发,有 5 例 (33.33%)行免疫抑制治疗后疗效不佳,提示 AA

患者予以规范化治疗后疗效不佳或病情反复者,需考虑病情是否有转变,同时对于既往史缺失的 MDS-MLD 患者,若病程较长且既往无规范化治疗,不排除由 AA 继发。



a: AA 中淋巴细胞; b: AA 继发 MDS-MLD 中淋巴细胞; c: 原发性 MDS-MLD 中淋巴细胞; d: AA 中 CD4⁺ T 淋巴细胞; e: AA 继发 MDS-MLD 中 CD4⁺ T 淋巴细胞; f: 原发性 MDS-MLD 中 CD4⁺ T 淋巴细胞; g: AA 中 Th1、Th2 和 Th17 细胞; h: AA 继发 MDS-MLD 中 Th1、Th2 和 Th17 细胞; i: 原发性 MDS-MLD 中 Th1、Th2 和 Th17 细胞; j: AA 中 Treg 细胞; k: AA 继发 MDS-MLD 中 Treg 细胞; l: 原发性 MDS-MLD 中 Treg 细胞。

图 2 各组 T 淋巴细胞流式检测图

骨髓细胞形态学是鉴别 AA 和 MDS-MLD 的重要指标,本研究发现 AA、AA 继发 MDS-MLD 和原发性 MDS-MLD 三者骨髓增生程度、各系占比和形态等有明显差异。AA 骨髓增生减低,多为 IV 和 V 级, MDS-MLD 中除 5 例为低增生性 MDS 外余 10 例骨髓增生度多增生活跃,原发性 MDS-MLD 增生度也以 II 和 III 级为主。AA 中粒、红和巨核三系均无病态造血,而 MDS-MLD 中无论是继发还是原发均可见形态异常改变。此外 AA 中非造血细胞增多,淋系增多,粒红两系减少,相较于 AA, MDS-MLD 淋系减少,红系增多,且原发性 MDS-MLD 比继发性 MDS-MLD 淋系占比更低。此外,骨髓活检及细胞遗传学也能有助于鉴别 AA 和 MDS。AA 骨髓网状纤维改变极为轻微,若活检 Gomeri 染色 2 级以上基本排除 AA,需考虑 MDS 等恶性克隆性疾病^[13]; AA 染色体核型异常少见,发生率为 2%~7%,且多为良性随机突变(如部分老年女性或男性患者会丢失 X 或 Y 染色体、偶见 8 号染色体三体等), MDS 染色体异常检出率为 50%~60%,最常见于 5、7、8 和 20 号染色体,有时染色体畸变会累及多条染色体,甚至出现复杂核型^[4,14]。

Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞均属于 CD4⁺T 细胞,其中 Th1 和 Th2 是最早被发现的 CD4⁺T 细胞功能亚群,前者能产生炎症因子 IL-2 和 IFN γ 介导细胞免疫,后者能分泌 IL-4 等介导体液免疫应答,两者之间处于一种平衡状态,若向一方极化,可能会引起免疫功能紊乱^[15]。Th17 是强有力的致炎效应细胞,能特异性分泌 IL-17,抵御胞外病原微生物感染^[16];而 Treg 细胞在维持机体内环境稳态、诱导免疫耐受中发挥重要作用^[17]。各亚群之间的相互作用制约,维持机体正常免疫功能,若数量、比例、功能异常,均会导致免疫功能异常,诱发一系列病理变化,最终导致疾病的发生,故对 T 淋巴细胞亚群的检测是评估机体免疫状态的有效指标^[15-17]。

本研究发现相较于 AA, MDS-MLD 患者 Th2 细胞亚群减低,所产生的 IL-4 减少,对 Th1 分化的抑制作用减弱, Th1/Th2 亚群向 Th1 极化,导致细胞毒 T 淋巴细胞活化亢进,通过 Fas/FasL 途径介导细胞凋亡,进而导致外周血细胞减少^[15,18]。此外研究发现 MDS-MLD 中 Th17/Treg 比例较 AA 增高, Th17 作为强有力的致炎效应细胞,分泌的 IL-17 不仅能直接破坏血细胞的增殖分化,还能刺激巨噬细胞分泌 IL-6 等因子间接抑制骨髓造血^[16],而 Treg 则具有免疫抑制作用,能有效抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的活化增殖、树突状细胞和单核细胞功能,以及相关造血负调控因子的释放^[17]。MDS-MLD 中 Th17/Treg 的比例失调会影响骨髓

造血细胞正常增殖分化,导致细胞形态异常、外周血常规减低。有研究^[19-20]发现治疗有效的 MDS 患者中 Th1/Th2 和 Th17/Treg 紊乱情况能改善,提示调节机体免疫是有效的治疗靶点,指南^[3]中也将免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺等)和免疫抑制剂(胸腺细胞球蛋白、环孢素等)作为 MDS-MLD(骨髓原始细胞比例<5%)的临床推荐用药。

此外,比较 AA 继发 MDS-MLD 和原发性 MDS-MLD 淋巴亚群比例发现,前者 Th17 细胞和 Th17/Treg 更高,说明继发 MDS-MLD 患者机体免疫功能更亢进。Th17 作为最早参与抗感染应答的效应细胞,能介导胞外病原体,反映体液免疫水平^[15],提示 AA 继发 MDS-MLD 中体液免疫更为显著,由此解释了为何这类继发患者采用免疫抑制治疗一般疗效不佳或无效。对于既往史缺失的 MDS-MLD 患者, Th17 和 Treg 淋巴亚群水平在原发或由 AA 继发的鉴别中具有一定的参考意义,进而有助于临床诊疗的药物选择。AA 继发 MDS-MLD 相较于 AA 免疫状态亢进, Th17 细胞增高、Th17/Treg 比例增高, Th2 减低, Th1/Th2 向 Th1 极化,提示临床中 Th2、Th17 等淋巴亚群的监测能有效反映 AA 的病情转归。有研究发现^[21-22], AA 患者 Th1、Th17 增多, Th1/Th2、Th17/Treg 比例增加,治疗有效的患者 Th1、Th17 水平会降低,且 Th1/Th2、Th17/Treg 异常状态能逐渐恢复,提示若 AA 患者规范化治疗后疗效不佳,外周血 Th1/Th2、Th17/Treg 异常情况未改善,甚至比例较之前有增加,向 Th1 和 Th17 极化更明显,此时需考虑病情转变(即 AA 继发 MDS),必要时需及时行骨髓相关检测以明确诊断。

由此可见,外周血粒淋比、骨髓涂片活检、染色体基因及 T 淋巴亚群有助于 AA 和 MDS-MLD 鉴别,指南也将骨髓穿刺、活检和染色体核型分析作为必检项目,临床将检测结果与体征症状等综合分析,能很大程度避免漏诊和误诊。AA 和 MDS-MLD 两者作为慢性疾病,在治疗和随访过程中对血常规和骨髓像密切监测,不仅能及时反映病情变化,还有助于疗效判断,特别是对于 AA 继发 MDS,早期诊断的时效性最为关键,分析既往病史、外周血常规及 T 淋巴亚群的变化,能对病情转归有初步判断,对高度怀疑者再行骨髓相关检测,这样方便临床患者随诊,避免反复骨髓穿刺给患者带来的身心和经济压力,也减轻了医疗机构的负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Keel S, Geddis A. The clinical and laboratory evaluation of patients with suspected hypocellular marrow failure[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2021, 2021(1): 134-142.

- [2] Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2):142-156.
- [3] 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.
- [4] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2):187-207.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11):790-792.
- [6] Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019(1):97-104.
- [7] 张婷, 陈洋, 李瑞鑫, 等. 再生障碍性贫血髓系肿瘤基因突变靶向测序临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3):168-171.
- [8] Zhang D, Yu J, Liu L, et al. Acute arrest of hemopoiesis presenting as severe aplastic anemia; a retrospective analysis [J]. *Hematology*, 2021, 26(1):1057-1063.
- [9] Wang Y, Huang L, Hua Y, et al. Impact of iron overload by transfusion on survival and leukemia transformation of myelodysplastic syndromes in a single center of China[J]. *Hematology*, 2021, 26(1):874-880.
- [10] Bennett JM. Changes in the Updated 2016; WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(11):607-609.
- [11] Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia; Current concepts in diagnosis and management [J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56(7):1023-1028.
- [12] Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes; moving towards personalized management[J]. *Haematologica*, 2020, 105(7):1765-1779.
- [13] 赵琴. 骨髓穿刺涂片联合活检病理切片在全血细胞减少性血液疾病诊断中的价值分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(69):131-132.
- [14] Ai X, Li B, Xu Z, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization for detecting chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes: A retrospective study [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(18):e25768.
- [15] Park S, Anderson NL, Canaria DA, et al. Granzyme-Producing CD4 T Cells in Cancer and Autoimmune Disease[J]. *Immunohorizons*, 2021, 5(12):909-917.
- [16] Saenz SA, Local A, Carr T, et al. Small molecule allosteric inhibitors of ROR γ t block Th17-dependent inflammation and associated gene expression in vivo [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0248034.
- [17] Li R, Wang R, Zhong S, et al. TGF- β 1-overexpressing mesenchymal stem cells reciprocally regulate Th17/Treg cells by regulating the expression of IFN- γ [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1):1193-1202.
- [18] Reed J, Wetzel SA. Trophocytosis-Mediated Intracellular Signaling in CD4⁺ T Cells Drives TH2-Associated Effector Cytokine Production and Differentiation[J]. *J Immunol*, 2019, 202(10):2873-2887.
- [19] Giovazzino A, Leone S, Rubino V, et al. Reduced regulatory T cells(Treg)in bone marrow preferentially associate with the expansion of cytotoxic T lymphocytes in low risk MDS patients[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2):357-360.
- [20] 姚文亚. 骨髓增生异常综合征患者血清 LDH、SF、Th17 水平变化及临床价值[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4):264-267.
- [21] 唐旭东, 麻柔, 刘锋, 等. 再生障碍性贫血 CD4⁺/CD8⁺ T 亚群的 CD45RA⁺/RO⁺ 表达与中医辨证分型的相关性研究[J]. *四川中医*, 2006, 24(1):14-16.
- [22] 杨晓红, 唐旭东, 许勇钢, 等. 转录因子 T-bet 和 GATA-3 对再生障碍性贫血免疫失衡的作用[J]. *广东医学*, 2010, 31(3):290-292.

(收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-06-11)