

伴有 t(8;21) 改变急性髓系白血病细胞遗传学分析

郑 鹏

航天中心医院 北京 100049

〔摘要〕目的 探讨单纯 t(8; 21) 染色体异常的急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 与附加伴有 t(8; 21) 以外的 AML 的细胞遗传学差异。步骤和方法 通过骨髓染色体核型分析, 对 37 例已确诊的急性髓系白血病进行细胞遗传学分析。为便于分析染色体核型与 FAB 分型的关系比较, 把患者分为单纯 t(8; 21) 组 (7 例)、单纯伴性染色体丢失组 (7 例) 和伴有其他附加染色体组 (23 例)。结果 按 FAB 分型: M2 患者 33 例 (89.2%)、M5 2 例 (5.4%)、M1 例 (2.7%)、M4 患者 1 例 (2.7%)。附加染色体异常 30 例 (81.1%); 明显高于单纯 t(8; 21) 组 (7 例) 的 18.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 伴性单纯染色体丢失组有 7 例 (23.3%), 高于单纯 t(8; 21) 组。结论 t(8; 21)AML 常伴有其他染色体异常, 主要见于 M2 型, 附加染色体异常以性染色体丢失最为常见, 其次是 9 号染色体缺失。

〔关键词〕t(8;21); 急性髓系白血病; 细胞遗传学; 染色体

〔中图分类号〕R733.71 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2021) 04-019-02

急性髓细胞白血病 (AML) 是一类异质性较大的血液系统恶性疾病, 目前 WHO 分类标准主要基于细胞遗传学和分子生物学进行分型。t(8; 21) 易位和相应的融合基因 AML1 / ETO 异常是 AML 中较为常见的一种亚型, 主要发生于 FAB 分型中的 M2 (acute myeloid leukemia, AML) 型, 文献报道在 M2 中发病率可达 15-20%^[1]。t(8;21) 被认为是预后良好的染色体异常之一, 具有较高的完全缓解率, 但是很容易复发。t(8; 21)AML 常伴有附加染色体异常, 但目前关于附加染色体异常是否会改变 t(8; 21)AML 的特性尚无定论。本文通过回顾性研究分析北京航天中心医院 2012 年 7 月至 2016 年 6 月收治的初治的 37 例 t(8; 21)AML 患者, 进一步探讨伴有 t(8; 21) 以及附加染色体异常的急性髓系白血病的细胞遗传学特性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 7 月-2019 年 6 月期间在我院血液科经 MICM 诊断标准确认具有 t(8;21) 染色体改变的初治患者 37 例, 其中男性患者 24 例, 女性 13 例, 年龄 6~70 岁, 中位年龄 18 岁。根据 FAB 分型标准其中 M2 患者 33 例 (89.2%)、M5 2 例 (5.4%)、M1 例 (2.7%)、M4 患者 1 例 (2.7%)。

1.2 诊断和分型

1.2.1 细胞形态学检查

骨髓细胞涂片经过甲醇固定和瑞氏染色后, 并结合组织化学染色 POX, 并且经过形态室两名有经验的骨髓形态学老师确认并计数形态较好的 200 个骨髓有核细胞, 分析其中各种异常细胞和正常细胞的类型、数目以及比例, 细胞形态学分型参照 FAB 分型。

1.2.2 细胞免疫表型检查

治疗前取肝素抗凝骨髓 2~3ml, 常规分离单个核细胞, 采用活细胞间接荧光标记和流式细胞仪 (EpicsXL 型, Coulter 公司) 进行检测。所用单抗包括 T 系的 CD2、CD3、CD7; B 系 CD10、CD19、CD22; 髓系的 CD13、CD14、CD33; 巨核系的 CD24b、CD61 以及干 (祖) 系的 CD34 等。阳性标准: 淋系及髓系抗原阳性细胞 >20%, CD34>10%。

1.2.3 染色体检查

治疗前取肝素抗凝骨髓 3 至 5 毫升, 约 1×10^6 个细胞,

分别接种于含 20ml / dl 胎牛 (GIBCO 公司产品) 和 20ml / dl 自身血浆的 RPMI1640 (GIBCO 公司产品) 培养体系中, 置于 37℃, 5% 二氧化碳培养箱中培养 24h, 终止培养前 1.5 小时加入秋水仙碱, 终浓度 0.05g / ml $\times 200$ ml。以 0.075mol / ml 的氯化钾溶液进行低渗 30min, 采用气泡法 15 分钟时进行均匀吹打。再以 3: 1 的甲醇、冰乙酸溶液分别加 1ml, 10ml, 10ml, 10ml 进行预固定及分别固定 3 次。收获后置于 4℃冰箱过夜后制片。采用姬姆萨 G 带技术进行骨髓染色体核型分析。染色体异常按《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN 1995)》的有关规定加以描述。其诊断标准为: 每个病例分析 20 个中期分裂相, 至少 3 个细胞有同样的染色体增加或结构异常, 或至少三个细胞有一致的染色体丢失, 并由两名工作人员分别进行确认结果。

1.2.4 分子生物学检查

分别于治疗前和缓解期取肝素抗凝骨髓 2~3ml 左右, 分离单个核细胞, 应用 TRIZOL 一步法提取骨髓细胞总 RNA, 采用套式逆转录-聚合酶链反应方法检测 t(8;21) 易位的 AML-ETO 融合基因转录本。

1.3 统计学方法

统计学方法: 采用 SPSS16.0 计算软件。组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断和分型结果

根据 FAB 分型标准 其中 M2 患者 33 例 (89.2%)、M5 2 例 (5.4%)、M1 例 (2.7%)、M4 患者 1 例 (2.7%)。

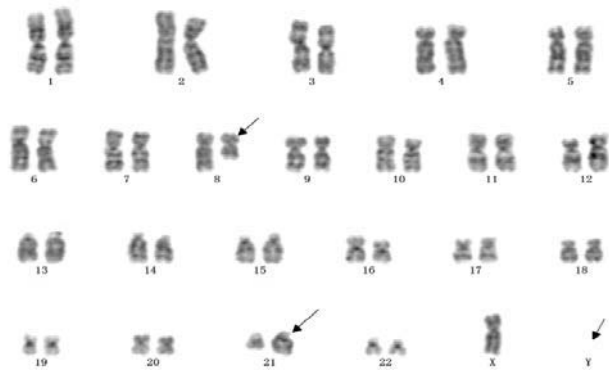
2.2 细胞遗传学结果

为便于分析染色体核型与 FAB 分型的关系比较, 把患者分为单纯 t(8; 21) 组、单纯伴性染色体丢失组和其他附加染色体组。t(8; 21)AML 染色体核型分析在 37 例 t(8; 21)AML 患者中, 单纯 t(8;21)AML 7 例 (18.9%), 单纯伴性染色体丢失 7 例 (18.9%)。除有 t(8; 21)(q22; q22) 异常外, 还伴有其他染色体异常, 共 23 例 62.2%。

2.3 常见染色体异常特征

最常见的染色体异常为性染色体丢失, 单纯 -Y, 占男性核型 29.2% 见 (图 1), 另外, 有 7 例 -Y 和 2 例 -X 同时

伴有其他附加染色体异常。可见性染色体丢失是在 t(8;21) 基础上最常见的异常 (16/30 53.3%)，明显高于其他组 $p<0.005$ 。和史娜娜等人研究的性染色体丢失比例 50.2%^[2] 大致相同。del(9)(q22)，有 6 例 (6/30 20.0%)，其中 1 例为单纯 del(9)(q22)，1 例同时伴有一 Y，另 4 例同时伴有其他染色体结构异常。有 3 例 add(1)(p36) (3/30 10%)，其中 1 例为单纯 add(1)(p36)，两例为伴有其他染色体结构异常。此外还有两例患者出现 +4。除此之外还伴有 2、5、11、14、15 号等染色体缺失，与涉及 3、12、17 号等染色体的改变多为异位，3 号染色体的异位伙伴染色体有 2、3、6、12、16 号等。与 12 号染色体的异位伙伴染色体为 14、15、18 号等，还常出现 17 号染色体异位常见的伙伴染色体有 1、7、12 号等。



3 讨论

t(8;21)(q22;q22) AML 有其独特的生物学特征，发病时白细胞数偏低，骨髓白血病细胞具有分化潜能，伴异常中幼粒细胞增多及嗜酸性粒细胞增多，含有 Auer 小体。细胞遗传学上常伴性染色体缺失、9q- 等附加染色体异常，免疫表型上特征性的表现为 CD34 和 CD19 双表达。t(8;21)(q22;q22) 是 AML 患者中常见的染色体异常，这类患者常有独特的临床与生物学特性，一般容易缓解，预后较好，因此，确切的 MICM 诊断分型就显得尤其重要。它涉及 8 号染色体的 ETO 基因和 21 号染色体上的 AM11 基因发生重排，形成 AML/ETO 融合基因，常与 FAB-M2 患者有明显的相关性^{[3]-[4]}，临床将这一类 AML 患者化疗后缓解率较高，生存期较长。

本组中 t(8;21) 患者较为年轻，中位年龄只有 18 岁。男性患者较女性患者更易出现 t(8;21) 异常改变，性别比例为 1.8:1。81.1% 的 AML 患者伴有其他染色体的异常改变，最为常见的附加染色体异常是性染色体的丢失 16/30 占 53.3%。本组病例中男性性染色体丢失占 37.8% 女性性染色体丢失占 5.4% 两者比较 $P<0.01$ 与蒋俊煌^[5] 等的报道一致。但 -X 几率明显低于各国报道的，尽管伴随年龄的增长，性染色体丢失是自然生理现象。但 t(8;21) AML 性染色体丢失非常常见，不仅远高于正常人群性染色体丢失频率，也远高于其它类型 AML 性染色体丢失频率分，分析可能与 AML1/ETO 融合基因作

用相关，并且在病例数量上受到一定影响。也可能存在地区或种族差。

文献报道关于 t(8;21) 附加染色体异常较多的主要是性染色体丢失及 del(9q)，但仅有少数研究证实附加异常与不良预后相关。有报道曾提出附加 del(9q) 是 t(8;21) AML 预后不良的标志之一^[6]。本研究尽管只发现 del(9) 在 t(8;21) 附加染色体改变中是除了性染色体丢失外最为常见细胞遗传学改变，但是未能证实 9 号染色体缺失与预后的相关性。要得到附加染色体异常改变与患者的预后相关性有待进一步研究证明。本实验中除了性染色体丢失，9 号染色体缺失外，还伴有 -4，涉及 3 号 12 号，17 号染色体的异位等细胞遗传学改变。虽然这些附加异常对 t(8;21) AML 预后的影响尚有争议，但它们协同 AML1/ETO 基因促进白血病的发生可能起到一定的作用。

4 结论

具有 t(8;21) 染色体易位的 AML 无论在细胞形态学、免疫表型和分子生物学特征还是临床病程、预后转归等各个方面都有较为特殊的临床病理特点，现在发现涉及 t(8;21) AML 常伴随附加染色体的异常改变，最常见于性染色体丢失，9 号染色体丢失等异常，因此通过对细胞遗传学异常的研究有助于可能对该类疾病的患者治疗方案尤其靶向治疗的研究有重要的意义，由于本组患者例数较少，有待于进一步积累病例深入研究。

【参考文献】

- [1] 刘旭平, 薛艳萍, 刘世和, 秘营昌, 韩明哲, 肖志坚, 卞寿庚, 王建祥. 成人急性髓系白血病 189 例伴有 t(8;21) 的遗传学特点及预后分析 [J]. 中华内科杂志, 2012 年 11 月第 (45 卷第 11 期) 896-898
- [2] 史娜娜, 吴博文, 孙慧, 刘延方, 马杰, 谢新生, 刘林湘, 姜中兴, 孙玲. t(8;21) 急性髓系白血病的临床特征及预后分析 [J]. 郑州大学学报, 2016 年 5 月第 51 卷第 3 期 409-412
- [3] 郭志伟, 翟志敏, 王会平, 胡超杰, 徐修才, 杨冬冬, 张强自. t(8;21) 急性髓系白血病患者 MICM 分型及预后的回顾性分析 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2011 年 1 月第 20 卷第 1 期 32-34
- [4] 胡延平, 张旻昱, 张男, 陈芳, 张振忠, 崔丽芬, 张继红. 同时伴有 t(8;21) 和 inv(16)/t(16;16) 染色体易位的急性髓系白血病: 实验室诊断 [J]. 中国全科医学, 2011 年 14 卷 35 期 4114-4116
- [5] 蒋俊煌, 林素霞, 严俊, 甘东辉, 黄金棋. AML1 / ETO 阳性急性髓系白血病的生物学特征及预后分析 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2015 年 5 月第 24 卷第 5 期 298-301
- [6] 赖悦云, 邱镜滢, 江滨, 卢锡京, 刘艳荣, 师岩, 党辉, 何琦, 陆道培. t(8;21) 急性髓系白血病 72 例的特征分析 [J]. 北京大学学报, 2013 年 6 月第 37 卷第 3 期 245-248

(上接第 18 页)

【参考文献】

- [1] 吕楠, 彭珍, 刘茹, 等. 心脏超声造影在心尖肥厚型心肌病诊断中的应用 [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(1):50-53.
- [2] 谷长芹, 刘爱荣. 心电图、MRI 及心脏超声在诊断心尖肥厚型心肌病中的应用 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(5):81-83.
- [3] 张婷婷, 周微微, 曹剑峰, 等. 超声心动图联合心

电图对心尖肥厚型心肌病诊断应用价值 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(5):505-507.

- [4] 赵文莉, 严继萍, 王瑞丽. 左心室造影对老年心尖肥厚型心肌病患者的诊断价值分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7):772-775.

[5] 刘圆, 孟浩宇, 杜颖强, 等. 心尖肥厚型心肌病的临床特征和预后及左室造影的诊断价值 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2018, 38(2):225-229.