

1
P2

11x20111

骨髓增生异常综合征的基础与临床

浦 权 浦 杰 编著

上海科学技术文献出版社

内 容 提 要

骨髓增生异常综合征是一种威胁人类健康的常见血液病,其发病率近年有日益增加的趋势,临床上较急性髓性白血病的发病率约高4倍,故而受到国内、外广大血液学工作者的高度重视。近10年来,有关本病的基础理论、诊断与治疗等各方面均取得了长足的进展。本书系收集国际上大量有关的最新文献结合编者的临床体会编写而成。内容新颖、材料丰富、结构严谨、文字流畅。全书共18章,系统论述了与本征相关的分子遗传学等基础理论、分类诊断,骨髓组织病理以及包括造血生长因子和促分化治疗等在内的各种疗法的最新进展,能充分反映国际上近年来对本病的主要研究成果与最新进展。适合于各层次的血液病专业人员,内、儿科医生及医学院校师生学习和参考。

骨髓增生异常综合征的基础与临床

浦 权 浦 杰 编著

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销 上海教育学院印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 14.25 字数 355 000

1996年12月第1版 1996年12月第1次印刷

印数: 1—1 300

ISBN 7-5439-0985-5/R·275

定价: 18.80元

前 言

当前,骨髓增生异常综合征(MDS)这一术语,主要用在急性髓性白血病发病前,经数月乃至数年的获得性血液学异常状态时,在疾病分类学上处于急性髓性白血病的边缘,临床上属于一组异质性疾病。病名MDS不仅是前瞻性的,而且又是广义的,它是一组包括白血病前期和冒烟性白血病在内的特殊综合病征。MDS是起源于全潜能干细胞水平上的恶性血液病,此观点过去由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)和细胞遗传学的研究所证实;近来,根据以DNA多态性为基础的X-染色体灭活分析以及通过癌基因突变的研究而被进一步确认。与MDS相关的两个基因组的变异也已进行了深入的研究。RAS癌基因的活化,特别是N-RAS的激活,大约可在1/3的MDS病例中发生。MDS的发病涉及紊乱的干细胞及其周围造血微环境间的交互作用而引起的无效分化。此种异常发育,即能导致三种主要骨髓结构与形态的变异,即:①细胞增生的异常;②骨髓组织结构的破坏;③骨髓基质的改变。由此可见,法、美、英三国(FAB)协作组提出的单纯以骨髓抽取物涂片结合外周血片为依据的纯形态学分类标准,无疑在不远的将来要有所修正;可以预言,只有以涂片细胞形态与切片组织病理相结合的分类系统,才能全面而精确地诊断MDS。

可以这样说,目前MDS在基础与临床研究的许多领域仍处于早期发展的阶段。随着对MDS分子机制的深入了解,将能从揭示分子缺陷并加以纠正方面着手进行探索。本病治疗的最终目标是根除恶性克隆,使正常造血得以重建,最主要的是必须进行“克隆操纵”,理论上,这可通过诱导分化而使细胞成熟缺陷克服,进而使血细胞减少症获得改善来解决;也可通过使用细胞毒化学治疗,使更为恶性的亚克隆消灭的办法。当前,不同种类分化诱导剂的联合,干扰素与肿瘤坏死因子的联合,以及分化诱导剂与各种不同的重组人造血生长因子之间的联合,均可能起协同的效果,正在进行广泛探索中,某些已取得了初步疗效。

近年来,本征也已受到我国广大血液学工作者的广泛兴趣与重视,并已积累了许多临床与实验方面的经验。为了更好地认识与攻克这种威胁人民健康的常见血液病,使我国在不远的将来对MDS的基础理论与临床研究方面迈出新步伐,作出新贡献,作者编写了本书。书中系统而又全面地论述了有关MDS的基础理论和临床研究的各个方面,能充分反映近些年来国际与国内有关此专题的主要研究成果。

在本书编写过程中,得到了医院各级领导的热情支持与关怀,信息科周汝东和梁艳华两位老师在百忙中给予大力协助;此外,本书的顺利出版还受到上海科学技术文献出版社的重要支持,在此,谨向他们对我国血液学事业的热忱支持表示衷心的感谢!

鉴于编者才疏学浅,书中在内容与文字方面难免存在一些缺点和错误,尚望读者批评与指正,甚幸!

浦 权

上海市第六人民医院

上海第二医科大学

市六临床医学院

1995年10月于上海

目 录

第一章	总 论	(1)
第二章	骨髓增生异常综合征的临床学	(7)
第三章	骨髓增生异常综合征的细胞形态学及分类诊断	(17)
第四章	骨髓增生异常综合征的骨髓组织病理学	(32)
第五章	骨髓增生异常综合征的细胞遗传学	(51)
第六章	骨髓增生异常综合征的体外骨髓造血细胞培养	(65)
第七章	骨髓增生异常综合征的分子遗传学	(77)
第八章	骨髓增生异常综合征的免疫学异常	(86)
第九章	儿童骨髓增生异常综合征	(97)
第十章	治疗相关性骨髓增生异常综合征	(109)
第十一章	骨髓增生异常综合征预后相关因素的研究	(117)
第十二章	骨髓增生异常综合征治疗总论	(130)
第十三章	骨髓增生异常综合征的造血生长因子治疗	(150)
第十四章	骨髓增生异常综合征重组促红细胞生成素的临床应用	(168)
第十五章	骨髓增生异常综合征及其相关血液病的促分化治疗	(180)
第十六章	骨髓增生异常综合征的化学治疗概论	(197)
第十七章	骨髓增生异常综合征的骨髓移植治疗	(204)
第十八章	骨髓增生异常综合征的几个特殊问题	(209)
	本书英文缩写和简写词表	(216)

第一章 总 论

一、概 念

急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组以髓内原始细胞进行性蓄积和正常造血功能衰竭髓系征的克隆性恶性血液病。其时, 白血病克隆仍保持自我复制力, 但分化力障碍, 甚至几近消失, 致使白血病细胞迅速扩张, 在 AML 的发展过程中, 通过回顾性分析证明, 约 25%~50% 的 AML 患者于病前常先出现一个进行性骨髓衰竭和造血功能异常的时期, 此种血液异常状态即谓“白血病前期” (preleukemia 或 preleukemic phase, PL), 而“特发性获得性骨髓增生异常症 (idiopathic acquired myelodysplasia)、白血病前期性急性白血病 (preleukemic acute leukemia)、白血病先驱状态 (herald state of leukemia)、冒烟性急性白血病 (smoldering acute leukemia)、冒烟性髓性白血病状态 (smoldering myeloid leukemic state)、白血病前期性贫血 (preleukemic anemia) 或白血病前期综合征 (preleukemic syndrome, PLS) 等均为其同义名。恶性克隆保留一定程度的分化潜力, 克隆的扩张比较缓慢。其主要临床表现为: 骨髓增生异常活跃, 少数也可增生减退, 伴有无效造血与病态造血的典型形态学证据, 以及外周血顽固性血细胞减少等特征。绝大多数的 PL 进展为 AML, 偶而也有转化为急性淋巴细胞白血病的报道。本病之诊断需在确认进入 AML 后对发作前的血液学异常进行回顾性分析后才能成立。

从词义来看, PL 和 PLS 均带有最终转化为白血病的含义, 事实上, 某些怀疑为 PL 之患者, 最终并不必然转化为白血病期, 其中不少患者常在尚未进入急性白血病之前, 已由于骨髓衰竭所致感染和(或)出血等原因而导致死亡, 显然就不能说原本的诊断无效; 其次, PL 的临床经过多变, 其中部分患者于 2 年内发展为急性白血病, 但也有经过 10~15 年后仍维持原状的报道。此外, PL 这一术语已带有肯定进入白血病的含义, 易引起患者本人及其家属的忧虑。

有鉴于 PL 最突出的特点是周围血液里的血细胞减少和骨髓增生非常活跃之间的矛盾, 且骨髓涂片上显示有三种髓系细胞成分发育异常的形态学证据, 故在 1975 年 9 月于巴黎召开的 PL 命名座谈会上, 提出采用“造血增生异常症” (hemapoietic dysplasia) 这一术语。继而, 法、美、英三国 (FAB) 协作组于 1982 年又建议采用“骨髓增生异常综合征” (myelodysplastic syndrome, MDS) 一名, 并对 MDS 的诊断与分型标准也作了详细的描述。

这里必须说明的是, 在造血系统内发育这一生物学现象, 应包括增殖 (细胞分裂)、成长 (细胞增大)、分化 (多潜能转化为单潜能或于起始等价细胞内具有不同特性) 和成熟这几个相互连续而又不可分割的阶段。而 MDS 这一所谓“灰区” (grey zone) 病, 其病理基础是多能干细胞水平上的恶性变化所致分化障碍, 绝非增生的异常。因此, “dysplasia” 一词译为“发育异常”较之“增生异常”就更为妥切。鉴于国内文献中多年来已习惯应用“增生异常”一

词从“约定俗成”的观点来看，用惯了也未尝不可。

在国外文献中，对以下一组术语的概念已作了如下一些规定，可供在临床工作中参考与借鉴：

(1) 凡骨髓内两系以上造血细胞具有发育异常（病态造血）的形态学证据时，不管髓象内原始细胞是否过多（已确诊 AML 者例外），排除其他原因引起的病态造血之后，均属 MDS 范畴。

(2) 骨髓涂片内原始细胞不过多（ $<5\%$ ）的 MDS，它就是 Linman 和 Bagby 提出的 PL 或 PLS，两者含义相同，都可以在实际工作中试用。

(3) 骨髓涂片内原始细胞过多（ $>5\%$ ）的 MDS，也就是过去 Rheingold 等提出的“冒烟性白血病”，两者之含义基本相同。

(4) 当骨髓原始细胞 $>30\%$ 的病例，应划入 AML，而不诊断为 MDS。

由上可见，MDS 这一术语不仅是前瞻性的，而且又是广义的，它是一组包括 PL (PLS) 和冒烟性白血病在内的特殊综合病征。文献中也有使用复合性的“白血病前期性 MDS” (preleukemic MDS) 这一术语，但未获广泛采用。

目前，MDS 的早期诊断还比较困难，主要以周围血液和骨髓抽取物涂片的细胞形态学改变为依据。MDS 的血液特点是周围血表现一系、二系或三系血细胞的减少，骨髓象显示增生活跃或极度活跃，少数也可呈增生减退，或因髓内伴网硬蛋白纤维增生而致“干抽”或“血抽”，引起假性增生低下，再加上二系或三系造血细胞的发育异常（病态）为主姚霖征。不少作者对 FAB 协作组提出的诊断标准持有疑议，因为除了 MDS 外，其他许多血液病骨髓三系造血细胞也可显示某种程度的病态造血现象。故而有可能将所有无法解释的血细胞减少症和骨髓涂片上的发育异常现象均视为 MDS，从而有使 MDS 成为“字纸篓” (wast-basket) 的危险。因此，临床医生在诊断 MDS 时，应持非常慎重的态度。这里，存在一个如何确认骨髓“增生异常” (dysplasia) 的问题。严格来说，“增生异常”是一个组织病理学术语，它意味着每系细胞不仅形态学上统一性的丧失，而且形态与内部结构的统一性也完全丧失。

有关 MDS 的病因学，发病机制和治疗诸方面，至今进展仍很有限。一般认为，MDS 是一组异质性疾病，对此病的自然发展规律尚难以预料，某些患者生存期很长，反之，不少患者将在诊断确立后的一年内死亡，另有约 10% 患者可达自然缓解。目前的问题是何以在 MDS 的进程中，会出现如此悬殊的差异，至今尚未完全解决。

二、命名演变与发展

当前，MDS 这一术语主要用在 AML 发病前，经数月乃至数年的获得性血液学异常状态时。由于 MDS 的原发病理损害发生在全潜能干细胞 (pluripotent stem cell) 水平上，故文献中偶而也有急性淋巴细胞白血病患者起病前存在 PL 或 MDS 阶段的散发性病例报告，其时常以再生障碍性贫血为主要表现。但一般公认多数 MDS 实系 AML 之早期。

在 AML 起病前，人们对其先驱性造血功能异常这一现象的认识由来已久。早在 1900 年，Von Leube 就已记载了于 AML 发病前，可先有一个难治性血细胞减少期。

1938 年，Rhoads 和 Barker 推荐应用“难治性贫血” (refractory anemia) 这一术语，赖

以描述一组病因不明,且对抗贫血治疗无效的综合征。在以后的一些年中,学者们试图明确划分此组贫血的不同类型,并提出了不同的诊断术语。

1949年,法国 Hamiltown-paterson 也注意到了白血病的早期表现,并采用了白血病前期性贫血(preleukemic anemia)一词。

至于白血病前期这一概念最早由 Block 等于 1953 年提出,在他们所报道的 12 例患者中,11 例表现有贫血,9 例伴有中性粒细胞减少或血小板减少,10 例骨髓涂片示增生明显活跃,与此同时,粒系细胞成熟停滞,多数患者还表现有红系细胞增生极为活跃的现象。

1956 年, Bjorkman 报道了成年型获得性难治性铁粒幼细胞性贫血(acquired refractory sideroblastic anemia, ARSA) 4 例,患者表现有慢性难治性贫血,骨髓增生非常活跃,涂片内显示大量的幼红细胞,且多数幼红细胞之胞质内可见普鲁士蓝染色阳性的铁颗粒,常围绕在核周排列。另 2 例桅霖发性,病程经过良性;2 例有类风湿关节炎病史,其中之 1 例在铁粒幼细胞性贫血诊断后的 9 个月时转化为 AML。

1963 年, Rheingold 等使用“冒烟性白血病”这一术语描述伴骨髓衰竭症状与体征的患者。其时,髓象内原始细胞明显增多,且又未达到诊断为 AML 的水平。此类患者临床经过比较缓慢,某些病例可保持长期稳定。

至 1970 年, Dreyfus (德国)提出了伴原始粒细胞过多的难治性贫血这一综合征。之后, Miescher 等(1974)和 Geary 等(1975)相继报道了慢性粒细胞-单核细胞白血病,对其临床表现和血细胞形态学特征均作了详细的描述。

1973 年,在 Saarni 和 Liman 所报道的 34 例 AML 患者中,各例均有血液学异常期的过去史。对其临床、实验室所见和形态学异常均作了详细记录,并将此种造血异常期命名为“白血病前期综合征”,患者的症状与体征无特异性,在表现血细胞显著减少的同时,骨髓增生异常活跃,红系和粒系细胞的成熟障碍,且伴有许多不典型巨核细胞桅霖征。此后,不少学者对 PLS 的前瞻性研究表明,约 50%病例于 3~4 年内将转化为典型的白血病,另约 1/3 病例死于与骨髓衰竭有关的各种并发症,其余患者可带病生存,往往于 3~4 年内无白血病史象。Bagby 等强调,PLS 这一术语,仅在至少显示二系细胞病态造血,且伴血细胞减少的患者中才适用,临床上,还应注意排除以下疾患:

- (1) 无叶酸和(或)维生素 B₁₂ 缺乏所致大细胞性贫血的证据;
- (2) 诊断前 3 个月内未用过细胞抑制性药物;
- (3) 骨髓原始细胞 < 5%, 无 Auer 小体, 未达到明确诊断为 AML 的水平。

现在看来, PL 或 PLS 这一术语至少存在以下两方面的缺点:

一是并非所有本征患者最终均进展为 AML, 而 PL 或 PLS 一词确带有肯定将进入白血病的含义, 易引起患者及其亲属的忧虑;

二是此术语易与那些有导致白血病转化倾向的疾患间出现混淆, 尤其是特定的先天性和某些儿科疾患, 诸如染色体断裂综合征(bloom 综合征、fanconi 贫血和运动失调毛细血管扩张症)、婴幼儿遗传性粒细胞缺乏症(kostmann 综合征)以及某些向 AML 转化可能性较大的获得性血液病, 如再生障碍性贫血、药物与化学制品相关性骨髓增生减退、阵发性睡眠性血红蛋白尿、铁粒幼细胞性贫血和真性红细胞增多症等。

至 1976 年, FAB 协作组基于以上“PL”一词缺陷的考虑, 推荐使用“骨髓生成异常或骨髓增生异常综合征”(dysmyelopoietic or myelodysplastic syndrome, DMPS 或 MDS) 这一术

语。与 AML 相比, DMPS 或 MDS 无即刻施行化疗的指征, 患者表现骨髓增生非常活跃。当时提议将本征分为两型: 即原粒细胞过多的难治性贫血 (RAEB) 和慢性粒-单核细胞白血病 (CMML)。当时规定 RAEB 的诊断标准是: 骨髓红系细胞增生非常活跃, 红系病态造血明显, 有无环形铁粒幼细胞不定, 周围血中性粒细胞常减少, 单核细胞绝对值 $<1 \times 10^9 / L$, 单核细胞形态常不典型, 但血片内原始与幼稚单核细胞罕见。髓象示增生非常活跃, 常伴原粒与早幼粒细胞过多 (最高可达 30%), 幼单核与单核细胞也有不同程度的增多。CMML 时血清溶菌酶水平升高, 但 RAEB 时则不升高。

经过 5 年的实践, FAB 协作组在观察了大量病例的基础上, 进而又于 1982 年明确提出了确诊 MDS 的形态学特点, MDS 时原始细胞的定义、MDS 的 5 种不同亚型的诊断标准以及对 AML 定义的修正意见, 从而结束了过去在定义和诊断标准方面的混乱局面, 为在世界范围内深入研究本病提出了统一的概念和依据, 发挥了重要的推动作用。此处先对以下问题作一扼要介绍:

首先, FAB 协作组对 MDS 中所用原始细胞的定义作了修正: MDS 时的原始细胞, 主要指粒系中的原粒细胞, 而那些可以辨认的幼单核细胞、原红细胞、原巨核细胞以及正常形态的早幼粒细胞, 则不包括在原始细胞范畴之内, 但在观察时需加以注意。按 FAB 组的意见, 只有将 MDS 时原始细胞的定义加以修正, 才有助于对不同类型的 MDS 作出鉴别, 也有利于对临床预后的预测。

其次, FAB 协作组根据血象和髓象内原始细胞数量、骨髓内环形铁粒幼细胞的多寡以及周围血单核细胞的增多与否, 将 MDS 分为五种亚型, 即: ①难治性贫血 (RA); ②伴环形铁粒幼细胞增多的难治性贫血 (RARS), 也称获得性特发性铁粒幼细胞性贫血 (AISA); ③原始细胞过多的难治性贫血 (RAEB); ④慢性粒细胞、单核细胞白血病 (CMML) 和 ⑤转化中的原始细胞过多的难治性贫血 (RAEB-T)。

根据国内外一些学者的意见, 认为 FAB 组的 MDS 分型界线是人为的、不合理的。事实上, MDS 只有早期、中期和晚期之分, 而无型别之分。各亚型 (期) 相互间有密切的联系, 某些 MDS 患者病程中可经历典型的由 RA→RARS (AISA) →RAEB→RAEB-T→AML 的连续转变过程, 即经历不同的分期。至于 CMML 似可看作 RA, AISA 或 RAEB 各期中伴有周围血单核细胞增多的特殊亚类, 不是独立的分期。诊断时可注明为伴单核细胞增多的 RA 或 RAEB 等, 综上所述, MDS 中的这些亚型不是独立的型, 实际是同一疾病的不同分期而已。

此外, 在 FAB 协作组的同一报告中, 对 AML 的定义也提出了修正意见。由于 FAB 组明确阐明了 RAEB-T 这一新亚型 (分期), 因此, 对过去 AML 时骨髓原始细胞的下限必须加以修正。FAB 组 1976 年提出的初次报告中, 有关 AML 时原始加早幼粒细胞的最低值定为 50%, 而原始细胞的百分数无特异性, 也无明确的规定。如今已修正为 I 型加 II 型原始细胞 $>30\%$ 。不管有无 Auer 小体, 将足以诊断为 M1~M6 中的任何一个 AML 亚型。此 30% 的界限也适用于 M6, 但不同 AML 亚型细胞成熟特点的界限仍不变。

1985 年, May 等通过对 MDS 患者不同实验指标与 FAB 协作组 5 种亚型之间关系的研究, 提出了以六型分法替代 FAB 组的五型分法: 即在 RA, AISA, RAEB, CMML 和 RAEB-T5 种亚型以外, 再加上“特发性巨幼红细胞增多”这一第六亚型, 其 $Hb > 120 g / L (> 12 g \%)$, $MCV > 105 \mu m^3$ 。但这一修正意见未获公认。

1992年, Bartl等在回顾与前瞻性地研究了1975~1991年间收治的495例MDS患者的临床特点、骨髓抽吸物涂片和骨髓活检塑料包埋切片的基础上,认为以抽吸涂片细胞形态与活检切片的组织病理相结合、较之FAB协作组以骨髓涂片与外周血片为基础的分类,更能可靠而精确地诊断MDS。提出了以红系受累占优势的变异型:①铁粒幼细胞性MDS;②类巨幼细胞性MDS;以髓系受累占优势的变异型:③增殖型MDS;④原始细胞性MDS;以及以基质受累占优势的变异型:⑤增生减退型MDS;⑥纤维增生型MDS;和⑦炎症性MDS的七型分法去替代FAB组的五型分法。

众所周知, MDS是一类全潜能干细胞水平上的恶性变所致分化障碍而引起的细胞株病。故其发病涉及到紊乱的干细胞及其周围造血微环境间的交互作用而引起的无效分化。此种异常发育即能导致三种主要骨髓结构与形态的变异, 即: ①细胞增生异常; ②骨髓结构破坏; ③骨髓基质的改变。由此可见, FAB协作组提出的单纯以骨髓抽取物涂片结合外周血片为依据的纯形态学分类标准, 无疑在不远的将来要有所修正。可以预言, 只有以涂片细胞形态与切片组织病理相结合的分类系统, 才能全面而精确地诊断MDS。

三、发病率与流行病学

尽管多数血液学家发觉MDS的流行与发病率有逐渐增多的趋势, 但至今尚缺乏可靠的流行病学事实。Gattermann等(1992)研究了德国Dusseldorf大学内科骨髓登记处自1975~1990年间记录的总数18416例不同患者的骨髓记录, 其中MDS共584例(3.2%), 而AML占506例(2.8%)。在整个研究期内, 新诊断的MDS病例, 自1.3%上升至4.5%, 而同期AML则无明显上升倾向。在所有进行了骨髓活检的患者中, 年龄>60岁的患者组所占比例, 自1975年的41.9%上升至1990年的54.1%。本组31例(5.3%)因不同恶性肿瘤曾用过细胞毒化疗及(或)放疗而符合继发性MDS的诊断; 12例患者的发病与职业性接触有机溶剂相关。为了估计年龄特异性发病率, Gattermann等的分析限制在有575000居民的Dusseldorf城区内, 在1986~1990年的5年期间, 50~70岁年龄组中, MDS较AML更常见(每年4.9对应1.8/10万人口)。而年龄>70岁的患者组内, MDS的发病率比AML的3倍还大(每年22.8对应6.7/10万人口)。且男性的发病率(33.9/10万人口)高于女性(18/10万人口)。在此期间, 各年龄组MDS的自然发病率(4.1/10万人口)亦高于AML(2.1/10万人口)。结论是: MDS是一组相当常见的恶性血液病, 近年来发病率的渐见增多不仅与致病因素的异质性有关, 而且也反映了医务人员对本病认识的提高以及在年长患者中诊断性操作, 尤其是骨髓活检的广泛应用等因素有关。

最近, Williamson等(1994)研究了一家综合性医院1981~1990年10年间每年每10万人口的年龄特异性发病率: 年龄<50岁组为0.5, 50~59岁组为5.3, 60~69岁组为15, 70~79岁组为49, 而年龄≥80岁者升至89。提示MDS的发病率是随着年龄的增长而渐见上升, 超过1/3的病例在80岁以后发病。

参考文献

- 陈文杰.关于“骨髓增生异常综合征”研究的几点意见.中华血液学杂志,1986,7(9):514
浦权编著.骨髓增生异常综合征(白血病前期).第一版,南宁,广西科学技术出版社,1990年,1-12
扬崇礼,李来全,陈文杰,等.白血病前期骨髓象血象的改变.中华血液学杂志,1986,7(9):515

杨崇礼,刘慧林,林泽嬉,等.白血病前期造血功能的研究.中华血液学杂志,1986, 7(9):519

Cassano E, Giordano M, Riceardi A, et al. Myelodysplastic syndromes: A Multiparametric study of prognostic factors and a proposed scoring system. Hematologica, 1990,75:141

Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes, Br J Haematol, 1992,82(2):358

Koeffler H.P. Preleukaemia. Clin Haematol, 1986,15(3):829

Phillips M.J., Cull G.M., E Wings M. et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1994,88(4):846

Suvajdzic ND, Jankovic GM, Bogdanovic AD, et al. Progression of refractory anaemia with ringed sideroblastic (RARS) to B-acute lymphoblastic leukaemia. Haematologia Bu dap, 1993,25(4):283

Tricot G, The myelodysplastic syndrome (The preleukemic syndrome). Leven, Katholieke Universiteit leuven, 1984:11-12,129-140

Vallespi MT, Torrabadello M, Julia A, et al. Myelodysplastic syndromes: A study of 101 cases according to FAB classification. Br J Haematol, 1985,61:83

Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing incidence of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol, 1994,87:743

第二章 骨髓增生异常综合征的临床学

一、临床表现

“骨髓增生异常综合征”(MDS)这一术语包括一组以骨髓和外周血难治性(顽固性)血细胞减少和形态学异常克隆征的异质性造血克隆性血液病。故而, MDS并非一种独立性疾病, 临床可分以下几类:

1. 特发性获得性 MDS FAB 协作组, 根据血象和骨髓象内的原始细胞数量, 骨髓内环形铁粒幼细胞的多寡以及周围血单核细胞的增多与否, 将特发性获得性 MDS 分为 5 种亚型(期), 即:

(1) 难治性贫血(RA): 也即与 Sultan 等所提“骨髓增生型难治性贫血减少症”(RCCM) 所见相符。

(2) 伴环形铁粒幼细胞增多的难治性贫血(RARS): 也称特发性获得性铁粒幼细胞性贫血(AISA)。

(3) 原始细胞过多的难治性贫血(RAEB)。

(4) 慢性粒细胞单核细胞白血病(CMML)。

(5) 转化中的原始细胞过多的难治性贫血(RAEB-T)。

各型(期)特点见表 2-1。

表 2-1 FAB 组提出的 MDS 分型(期)

MDS 分型	髓象原始 (%)	血片原始细胞 (%)	Auer 小体	单核细胞 $1 \times 10^9 / L$	骨髓有核细胞中环形 铁粒幼细胞 > 15%
RA	< 5	< 1	-	-	-
RARS(AISA)	< 5	< 1	-	-	+
EAEB	5~20	< 5	-	-	-/+
CMML	< 20	< 5	-	+	-/+
RAEB-T	21~30	或 > 5	或+	-/+	-/+

2. 继发性获得性 MDS

(1) 化学毒物(如苯及其它有机溶剂, 汽油制品和杀虫剂等诱变物质)引起的铁粒幼细胞性贫血。

(2) 长期联合化疗和(或)放疗诱发的继发性 MDS。

3. 急性 MDS 并发骨髓纤维化

(1) 特发性。

(2) 继发性。

多数特发性 MDS 起病隐潜, 病程较长, 临床表现多种多样, 但早期病例可无明显自觉

症状。病程进展常可呈跳跃式转变，有时病情突然恶化，在不同类型和不同个体间，症状变化也较大。

(一) 性别和年龄

MDS 以中、老年患者为常见，也可在青少年甚或儿童中发病。儿童型 MDS 往往伴有单体 7，表现更为进攻性的临床经过，向急性髓性白血病和急性淋巴细胞性白血病转化率较高为主姚霖征。近些年来，国内、外青少年病例的发病数有逐渐增多的趋势。约 70% 病例发病年龄 > 50 岁，不同报道诊断时的中数年龄在 60~75 岁之间。起病时年龄 < 50 岁的患者变动于 3%~30% 间，处于这一年龄组的病例，临床可考虑选择施行同种异基因骨髓移植。

早年报道 MDS 以男性占优势，近些年来证明，两性发病几近相等，但 5q-综合征属例外，其时女性发病数往往较男性高约两倍。而 CMML 明显以男性占优势。

在 Saarni 等报道的 34 例中，男 30 例，女 4 例，男：女 = 7.5 : 1；年龄在 16~80 岁间，中数年龄为 58 岁，其中 68% 患者 > 50 岁。

Grenberg 等报道的 43 例中，男 25 例，女 18 例，年龄在 26~89 岁间，中数年龄为 61 岁。其中 > 50 岁者占 77%，19 例 (44%) 于 19.1 个月 (中数值) 以内转化为 AML。

在 Rosenthal 报道的 117 例中，男 78 例，女 39，年龄在 40~86 岁间，中数年龄为 69 岁。

Bartl 等收集 1975~1991 年间所见 495 例 MDS 中，男：女 = 5 : 1，年龄在 14~86 岁间，中数年龄 64 岁。

Delacretaz 等 (1987) 报道的 30 例中，男 19 例，女 11 例，年龄在 3~85 岁间，中数年龄 68 岁。

Hiele 等 (1992) 报道的 52 例中，男 28 例，女 24 例，中数年龄 68 岁。

在 Mangi 等 (1992) 所见的 63 例中，男 34 例，女 29 例，平均年龄 65 岁。

在上海市白血病防治研究协作组收集 18 所医院所见 56 例白血病前期患者中，男 36 例，女 20 例。发病年龄最小 34 个月，最大 74 岁，其中 21~40 岁者 28 例，占 50%。

在 Vallespi 等报道的 101 例中，性别、年龄与 MDS 亚型间的分布见表 2-2。各种 MDS 类型间无明显差异，但 CMML 以老年人居多。

表 2-2 年龄、性别在 MDS 亚型间的分布

MDS 分型	例数	年龄 (岁)		性 别	
		平均	范围	男	女
RA	32	64	28~82	50%	50%
RARS	15	68	30~87	53%	47%
RAEB	21	64	24~84	57%	43%
CMML	12	71	61~82	50%	50%
RAEB-T	21	68	37~88	67%	33%

(二) 症 状

MDS 的临床症状和体征与进行性的造血衰竭密切相关。MDS 的初发症状缺乏特异

性, 约半数病例初诊时常无明显自觉症状, 或仅有与其血液病本身无关的主诉, 仅在通过常规临床与血液化验后才被证实。另半数患者症状的轻重取决于贫血、白细胞减少和血小板减少的程度及其进展速度。

1. 一般症状 绝大多数病例有头昏、衰弱、乏力和活动后呼吸困难, 这在老年患者中可能与心衰和肺脏疾病相混淆, 或导致原有心、肺疾患的进一步恶化。部分病例可有体重减轻、恶心、上腹部不适和骨、关节疼痛等。在单体 7 或第 7 号染色体缺失的患者中, 曾记载可伴糖尿病性无味症 (diabetes insipidus) 的发生。

2. 贫血 多数本病患者常以轻重不一的贫血起病, 并常因此而促使就医, 可持续数月甚至数年。

3. 出血 约 20%~60% 病例于病程中可伴出血倾向, 其程度轻重不一, 多数出血较轻, 主要是皮肤瘀点或瘀斑、鼻出血和牙龈出血甚或局限性血肿。不足 10% 患者以严重出血为首发症状, 如胃肠道或泌尿道出血, 偶可伴脑出血或视网膜出血。出血常与血小板数的减少有关, 但有时也与血小板质的缺陷有关, 或与两者都有关。

4. 发热 约半数患者病程中有发热, 且常与感染有关, 热型以低、中度多见。高热者起病急, 病程较短, 以呼吸道感染多见, 其余为败血症、肛周和会阴部感染等。感染的严重性不仅与粒细胞减少症有关, 也与中性粒细胞功能的缺陷关系密切。在未转化为 AML 的 MDS 患者中, 感染和 (或) 出血常是主要死因。

5. 皮炎 MDS 合并皮肤病变早有记载, 例如急性中性粒细胞性皮肤病 (Sweet's 综合征); CMML 患者可出现髓性白血病细胞的皮肤浸润病变, 后者在其他 MDS 亚型中尚无记载。Shimamotoy 等 (1993) 分析了 22 例 MDS 患者的自身抗体和皮炎间的关系。22 例中的 7 例检出自身抗体, 4 例有类风湿因子 (RF), 3 例有抗核抗体 (ANA)。22 例 MDS 患者中的 9 例表现有皮炎, 带有自身抗体的 7 例患者中的 5 例 (71%) 病程中发生了皮炎; 而无自身抗体的 15 例 MDS 患者中仅 4 例 (27%) 有皮炎, 包括: 类过敏性紫癜、干燥性皮炎、血栓性静脉炎、雀斑以及外阴疱疹等。带有 ANA 的 3 例 MDS 患者中的 1 例伴显著老年性皮肤瘙痒症。另有 4 例自身抗体阴性的 MDS 患者病程中分别出现结节性红斑、寻常鳞癣、Sweet's 综合征和血栓性静脉炎等皮肤表现。由上可见, 伴有自身抗体的 MDS 患者出现皮炎的概率较抗体阴性的患者为高。

6. 胶原病 胶原病相关 MDS 临床十分罕见, 至今文献仅记载 10 例 (Ryumachi, 1994), 病种以类风湿关节炎、全身性红斑狼疮和泛发性硬变病为主。近年来我们亦见到 3 例 (2 例合并类风湿关节炎, 1 例为泛发性硬变病)。一般认为此类患者与致诱变剂和射线无关, 而可能与长期免疫功能的异常有关。

(三) 体 征

MDS 的体征也缺乏特异性, 多数病例可见苍白, 约 1/4 患者病程中出现皮肤紫癜, 少数可伴齿龈溃疡, 黄疸偶见。

1. 肝、脾肿大 约 5%~26% MDS 患者有肝肿大, 10%~20% 患者发现脾肿大, 但多数程度较轻, 重度肝、脾肿大者少见。但脾肿大的发生率在 CMML 亚型中较高, 可在 30%~50% 病例中出现; 有时, 可因过度肿大而出现腹部症状, 偶可因脾梗塞而必须施行脾切除。但 MDS 时的脾肿大一般不引起髓外造血现象。

2. 淋巴结肿大 约 5%~15% 病例可伴淋巴结肿大, 一般程度较轻, 无触痛, 以颌下和颈部为常见, 少数可检出锁骨上、腋窝或腹股沟淋巴结肿大者。但一般无性腺、中枢神经系统和其它髓外浸润现象。

3. 胸骨压痛 少数 MDS 患者于病程中可伴胸骨压痛, 但程度轻微。国内上海市一组 56 例 MDS 患者的症状与体征见表 2-3。

表 2-3 56 例 MDS 患者的症状与体征

症状与体征	例 数	%	症状与体征	例 数	%
面色苍白	33	58.9	肝 肿 大	22	39.2
发 热	27	48.2	脾 肿 大	10	17.3
乏 力	25	44.6	淋巴结肿大	8	14.21
头 晕	22	39.2	胸 骨 压 痛	1	1.7
出 血	17	30.3	齿 龈 溃 疡	1	1.7

二、血象的改变

周围血细胞减少, 骨髓增生异常活跃以及因无效造血致血细胞形态学异常之间的矛盾, 是 MDS 的主姚霖征。血象中包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少, 可以表现为单一细胞系列的慢性血细胞减少症, 例如 5q-综合征时的红细胞再生障碍 (red cell aplasia), 或单纯血小板减少型 MDS, 但临床均较罕见; 更多见的典型表现是累及二系或三系血细胞联合减少的 MDS, 但各细胞系之间的减少程度可以呈不均一性。据 Koeffler (1986) 的统计, 约 90% 的 MDS 患者有贫血, 50% 呈全血细胞减少, 20% 显示贫血外加血小板减少, 5% 表现为贫血加白细胞减少, 不足 5% 的患者可表现为单纯性单核细胞增多症、单纯性白细胞减少症、血小板减少症, 甚或白细胞增多症。在最近 Arai 等 (1993) 观察的 27 例 MDS 患者中, 外周血分析显示 8 例呈全血细胞减少, 12 例有二系血细胞减少, 5 例为一系血细胞的减少。

Vallespi 等 (1985) 报道了 101 例本病患者的初次血液计数, 详见表 2-4。

表 2-4 101 例 MDS 患者诊断时的血液计数结果

分 型	Hb(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)		血小板($\times 10^9/L$)		中粒细胞($\times 10^9/L$)		单核细胞($\times 10^9/L$)	
	平 均	范 围	平 均	范 围	平 均	范 围	平 均	范 围	平 均	范 围
RA	76	40~127	3.8	1.1~9.1	193	12~499	2.2	0~6.3	0.2	0~0.8
RARS	71	33~117	5.2	1.7~10.7	287	12~660	2.6	0.2~7.4	0.4	0~0.9
RAEB	82	36~128	5.3	1.3~18.4	126	7~501	3.0	0.2~11.2	0.2	0~0.6
CMML	93	62~121	44.9	15.0~120	182	13~552	29.1	4.6~68.4	13.2	2.2~57.9
RAEB-T	80	47~133	3.7	1.1~12.8	113	6~561	1.2	0.1~4.3	0.2	0~1.8

当前, MDS 主要根据血象和骨髓的形态学改变作为诊断的主要依据。当然, 细胞量的改变, 如贫血、中性粒细胞减少和/或血小板减少在 MDS 时也很常见, 但这些对 MDS 的诊断均无特异性。临床上, MDS 患者周围血和骨髓异常的典型变化规律 常按以下次序进行:

(1) 疾病早期, 骨髓病态造血程度轻, 往往以类巨幼细胞变和幼稚粒细胞百分率的轻度升高较常见。红系与粒系细胞之形态异常不明显;

(2) 此后, 随着患者疾病的进展, 可逐渐出现贫血, 骨髓红系前体细胞和巨核细胞开始出现形态学异常;

(3) 继而, 患者表现全血细胞减少, 与此同时, 血象内可见椭圆形大红细胞、血小板形态异常和粒细胞的异常, 诸如胞浆脱粒和假性派-胡 (Pelger-Huet) 异常等;

(4) 最终, 不少患者随着疾病的进展, 逐步转化为 AML 期, 其时, 血涂片内可出现原始细胞百分率的进行性升高, 且多数发生在患者起病后的一年以内。

(一) 红 细 胞

首诊时患者均有不同程度之贫血, 80% 以上病例血红蛋白浓度低于 $10\text{g}\%$, 贫血一般呈正常细胞正色素性, 在 RARS 病例也可呈小细胞低色素性, 有时可出现双形性红细胞群体。网织红细胞计数一般正常, 也可降低甚或升高, 曾有报道高达 25% 者, 可能与无效红细胞生成有关。红细胞比积平均值为 29.3%; 平均红细胞体积 (MCV) 界于 $85\sim 115\mu\text{m}^3$ 间, 平均 $100\mu\text{m}^3$ 。血涂片红细胞形态异常很常见, 表现有大红细胞与椭圆形红细胞增多、大小不均和异形红细胞症十分明显。约 2/3 病例血片内可见有核红细胞, 常伴巨幼样改变。嗜碱性点彩和 Howell-Jolly 小体也时有所见。在 Saarni 等报道的 34 例 MDS 患者中, 各例血涂片上均可检出红细胞大小不均; 31 例 (91%) 可见异形红细胞症; 27 例 (79%) 检出显著的嗜多色性红细胞症; 伴椭圆形大红细胞症者 25 例 (74%); 小红细胞增多者 22 例 (65%); 嗜碱性点彩 17 例 (50%); Pappenheimer 小体 12 例 (35%) 以及检出有核红细胞者 23 例 (68%)。

红细胞寿命的主要决定因素之一是膜变形力 (membrane deformability), 而膜变形力的重要内在指标是剪切弹性系数 (shear elastic modulus, MU), 如果 MU 值增高, 表明红细胞膜僵硬。Athanasion 等 (1992) 使用微量吸管技术测定了 21 例 MDS 患者红细胞的 MU 值, 并以 10 例海洋性贫血患者和 15 名健康人的红细胞作对照, 证明 MDS 红细胞的 MU 值显著高于对照组, 提示 MDS 患者红细胞的僵硬, 反映了其机械特性的显著异常。

(二) 白 细 胞

多数 MDS 患者之白细胞计数降低, 常在 $4\times 10^9/\text{L}$ ($4000/\text{mm}^3$) 以下, 也可正常或轻度升高, 但 $>50\times 10^9/\text{L}$ ($50000/\text{mm}^3$) 者少见。约半数患者于诊断成立时绝对中性粒细胞计数 $<2\times 10^9/\text{L}$ ($2000/\text{mm}^3$)。形态学改变包括: 中性粒细胞颗粒减少甚至缺失, 常可见含巨大颗粒之中性粒细胞, 巨中性分叶核粒细胞和获得性假性派-胡异常等。约 3/4 患者血片内可检出原始细胞、幼稚粒细胞和(或)单核细胞增多, 偶见 Auer 小体。在 Rosenthal 等报道的 117 例 MDS 患者中, 22 例 (19%) 发现有绝对性单核细胞增多现象, 中数单核细胞为 $1.674\times 10^9/\text{L}$ ($1674/\text{mm}^3$) 范围为 $0.836\sim 3.56\times 10^9/\text{L}$ ($836\sim 3560/\text{mm}^3$)。有 8 例之单核细胞增多现象是最先出现的实验室异常。偶尔可在血片内检出小原始单核细胞, 可能与单核细胞系的病态造血 (dysmonocytopenia) 有关。按 FAB 标准, 凡单核细胞绝对值 $>1.0\times 10^9/\text{L}$ ($1000/\text{mm}^3$) 的 MDS 患者应划入 CMML 亚型, 大约 2/3 的 CMML 病例白细胞计数增高, 甚或有高达 $1000\times 10^9/\text{L}$ ($100000/\text{mm}^3$) 之

报道。

MDS 患者血涂片内的粒细胞可显示细胞组化染色的异常, 包括髓过氧化物酶活性减低, 或 α -萘酚醋酸酯酶活性增高。髓性和淋巴性两系细胞表面标记表达的异常也时有所见。约半数 MDS 患者可查出外周血中性粒细胞功能的缺陷, 尽管其时细胞计数正常, 患者易致反复感染。观察证明, 凡骨髓原始细胞增多的 MDS 患者, 往往合并严重的中性粒细胞减少。不足 5% 的 MDS 患者往往以单纯白细胞减少起病。约 1/3 患者以贫血、白细胞减少和血小板减少三者联合出现。

最近, Tanable 等 (1992) 描述 1 例 82 岁男性 RAEB 患者, 表现骨髓涂片内嗜酸性与嗜碱性粒细胞升高的同时, 血片内显示明显的嗜酸性粒细胞增多 (19.5%) 和嗜碱性粒细胞增多 (34.5%) 现象。患者 ph^1 染色体和 *ber* 基因重排均阴性, Tanable 等认为该例属 MDS 相关克隆异常衍生性嗜酸性与嗜碱性粒细胞增多症。

Guccion 等 (1992) 报道 1 例由 RAEB-T 转化为 AML 的患者, 其骨髓超微结构的研究发现淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和内皮细胞中检出大量管网状结构 (TRS)。此外, 其巨噬细胞和内皮细胞中还发现许多圆柱形对影腔隙 (CCC); 而 8 例对照 AML 患者的骨髓标本内 TRS 和 CCC 均阴性。他们认为, MDS 患者骨髓细胞内检出的此类包含体, 可能与病毒感染有关, 或与病态发育的造血细胞内细胞因子的释放有关, 或与两者都有关。

(三) 血 小 板

MDS 时的血小板减少很常见, 据报道约占 RARS 病例的 40%; RA, RAEB 和 RAEB-T 患者中的 65%; 而 CMML 诊断时仅 25% 病例发生血小板减少。MDS 患者的血小板也可正常甚或增多, 后者可能是某些 5q-综合征或 RARS 患者的特征。

在 Saarni 等所见的 34 例中, 血小板计数在 $14 \sim 548 \times 10^9 / L$ ($14000 \sim 548000 / mm^3$) 之间, 中数 $69 \times 10^9 / L$ ($69000 / mm^3$); 而在 Rosenthal 等的 117 例中, 血小板计数介于 $7 \sim 598 \times 10^9 / L$ ($7000 \sim 598000 / mm^3$) 之间, 中数 $148 \times 10^9 / L$ ($148000 / mm^3$)。多数患者血片内可见异形血小板、巨大血小板和病态颗粒。也可检出血循环巨核细胞和不典型微小巨核细胞。电镜下显示血小板微管结构破坏, 膜性细管系统扩张以及血小板致密颗粒的缺陷。

(四) 血象改变的鉴别

在 MDS 临床诊断之初期, 患者的血红蛋白浓度、中性粒细胞计数和血小板计数具有重要意义, 凡血常规检查示中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^9 / L$ ($1500 / mm^3$), 血涂片内见中、晚幼粒细胞、幼红细胞或原始细胞、巨大椭圆形红细胞易见, 血红蛋白值 $< 12g\%$ 或血小板数 $< 100 \times 10^9 / L$ ($< 100000 / mm^3$), CMML 时单核细胞数 $1 \times 10^9 / L$ ($> 1000 / mm^3$), 就应疑及 MDS 的可能。这时, 应仔细检验骨髓细胞形态与活检切片组织病理, 赖以除外再生障碍性贫血和累及骨髓的其他血液或非血液恶性肿瘤的可能。

对有以上血液学表现的患者, 临床应进行血清维生素 B_{12} 和叶酸浓度的测定, 以排除此类维生素缺乏的可能性。此外, 某些表现外周血细胞减少而血清维生素 B_{12} 和叶酸浓度正常的老年患者, 往往对临床给予叶酸和 / 或维生素 B_{12} 治疗有反应, 偶尔对吡哆醇治疗也有效。因此, Jacobs 等 (1986) 建议, 临床疑及 MDS 的患者, 均应给予羟钴胺

(hydroxocobalamin) 维生素 B₁₂ 1000 μ g/d, 加叶酸 5mg/d, 以及盐酸吡哆醇 50mg/d, 共 21 天的试验性治疗, 之后才能考虑如何作进一步处理。

三、血液生化与细胞功能的改变

已证明, MDS 患者的红细胞、粒细胞和血小板除了量和形态学方面的异常外, 尚存在有膜的缺陷、酶活性的异常以及其他生化方面的改变。由于正常造血克隆被 MDS 的增生性克隆替代, 故显示三系造血细胞发育异常为其主要特征, 此种病态造血的终末细胞肯定存在一定程度的机能缺陷。

(一) 酶的异常

1. 红细胞酶异常 MDS 患者红细胞内糖酵解酶异常很常见, 其中, 以获得性丙酮酸激酶 (PK) 缺乏最多见, 约半数患者之 PK 活性仅为正常人的 50%~70%。相比之下, 另一些酶活性, 诸如己糖激酶、醛缩酶、磷酸丙糖异构酶、磷酸甘油酸激酶、一磷酸甘油变位酶、乳酸脱氢酶、烯醇化酶和 G-6-PD 等常显示出不同程度的增强, 一般较正常酶活性高出 2~3 倍, 有时可更高。另有一些酶活性正常或稍低, 包括: 葡萄糖磷酸异构酶、甘油醛磷酸脱氢酶、磷酸果糖激酶、二磷酸甘油酸变位酶、腺苷三磷酸酶、谷胱甘肽还原酶、腺苷酸激酶和谷草转氨酶 (天门冬氨酸氨基转换酶) 等。

至于红细胞酶异常的机制至今未明, 可能与两种细胞克隆群体的存在、部分红系细胞的返祖现象、基因表达的障碍、细胞分裂与成熟受阻以及体细胞基因突变等因素有关。

由于 PK 的主要功能是将磷酸烯醇式丙酮酸中的磷酸传递给 ADP, 使后者磷酸化为 ATP, 一旦 PK 缺乏, 就能导致 ATP 的生成减少, 阳离子泵衰竭, Na⁺ 进入大于 K⁺ 流出, 红细胞易致球形变, 最终引起渗透性溶血。此外, ATP 还有钙整合作用, 当 PK 缺乏程度严重时, 红细胞膜上与细胞内的钙质沉积, 易致胞膜僵硬, 引起棘细胞变, 可塑性降低, 易被脾细胞阻留而破坏。

2. 白细胞酶异常 约 50% MDS 患者中性粒细胞碱性磷酸酶活性显著减低, 某些患者成熟中性粒细胞内伴有获得性髓过氧化物酶活性缺乏。已知, 髓过氧化物酶能辅助并增强吞噬体内过氧化氢的杀菌效能, 一旦该酶缺乏, 中性粒细胞的杀菌力即减弱甚或丧失, 这就是本病在未转化成 AML 之前, 它易致严重感染而引起死亡的重要原因之一。

约 20% MDS 患者血清和尿液内溶菌酶浓度升高, 但中性粒细胞内溶菌酶以及特异性颗粒内胶原酶和碱性磷酸酶降低, 推测可能与无效粒细胞生成、粒系与单核系前体细胞之转换增加、或血循环单核细胞数的增加等因素有关。这在 CMML 患者中更为常见。

(二) 铁代谢异常

铁动力学的研究证明, MDS 发生时不仅幼红细胞生成量减少, 而且也有髓内红细胞生成质的缺陷, 即无效红细胞生成率的增高现象, 后者是引起贫血的主要原因。有关铁代谢的测定对 MDS 和再生障碍性贫血之间的鉴别具有一定意义。MDS 发生时 ⁵⁹Fe 血浆澄清率非常迅速, 而在再生障碍性贫血时就减慢。血清铁正常或增加, 未饱和铁结合力降低, 少数也可正常。