

引用本文:王婧瑶,徐绍涵,徐俊卿,等.骨髓增生异常综合征预后的研究进展[J].安徽医药,2021,25(7):1277-1281.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.002.



◇ 综述 ◇

骨髓增生异常综合征预后的研究进展

王婧瑶¹,徐绍涵²,徐俊卿³,初晓霞³

作者单位:¹青岛大学医学部,山东 青岛 266000;²承德医学院,河北 承德 067000;

³青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院血液内科,山东 烟台 264000

通信作者:初晓霞,女,教授,硕士生导师,研究方向为骨髓增生异常综合征,Email:xiaoxiachu66@126.com

摘要: 骨髓增生异常综合征的预后具有明显的异质性,近年来随着国际预后积分系统和修订版国际预后积分系统等的提出,使得对于该病的预后判断更为准确,据此制定病人的治疗策略也更趋合理。随着细胞和分子遗传学研究的不断深入,一些新的重要的预后因素也得以不断地确认。本研究就该领域的研究现状做一简要概述。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 预后积分系统; 分子遗传学; 铁蛋白

Research progress on prognosis of myelodysplastic syndromes

WANG Jingyao¹,XU Shaohan²,XU Junqing³,CHU Xiaoxia³

Author Affiliations:¹Department of Medicine, Qingdao university, Qingdao, Shandong 266000, China;²Chengde

Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;³Department of Hematology, Yuhuangding Yantai

Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Yantai, Shandong 264000,China

Abstract: The prognosis of myelodysplastic syndromes is obviously heterogeneous. In recent years, with the introduction of International Prognostic Scoring System and Revised version of the International Prognostic Scoring System, the prognosis of the disease is more accurate. With the development of the cell and molecular genetics, some important prognostic factors have been identified. This paper gives a brief overview of the current research in this field.

Key words: Myelodysplastic syndromes; Prognostic score system; Molecular genetics; Ferroprotein

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)是一组异质性克隆性恶性疾病,其基本病变是克隆性造血干/祖细胞发育异常,导致无效造血以及恶性转化危险性增高,至今仍是一种不可治愈的疾病,且不同病人之间预后差异较大。MDS病人发病年龄、性别、骨髓增生、血细胞减少、疾病分型和染色体核型等均不同程度影响疾病的预后。随着对疾病认知的不断深化,人们发现乳酸脱氢酶水平、铁蛋白水平、 β_2 -微球蛋白水平、是否存在病态造血、有无幼稚前体细胞异常定位及基因的改变等也会不同程度影响疾病预后。因此,人们制定了不同的预后积分系统,把对疾病产生重要影响的因素根据其作用效力的不同,将其数值化,将不同个体根据积分系统,评估疾病的预后良莠,从而制定合理的治疗策略。

1 早期MDS预后评估积分系统

1.1 Bournemouth积分系统(即Mufti积分系统)

该系统是Mufti等^[1]在1985年提出,其积分标准为:骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 、血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 、中性粒

细胞计数 $\leq 2.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白含量 $\leq 100g/L$,各积1分。根据积分将病人分为A组(0~1分),B组(2~3分),C组(4分)三组,中位生存期分别为62个月、22个月和8.5个月。该积分系统是最早提出的积分系统,首次综合多个因素评估疾病的预后,为以后积分系统的提出奠定了一定的基础。

1.2 Sanz积分系统 Sanz等^[2]在1989年制定了此评估系统,该系统共设置有3个参数:骨髓原始细胞数值($< 5\%$ 积0分,5%~10%积1分, $> 10\%$ 积2分)、发病年龄(≤ 60 岁积0分, > 60 岁积1分)、血小板计数($> 100 \times 10^9/L$ 积0分, $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 积1分, $< 50 \times 10^9/L$ 积2分)。每位病人积分阈值为0~5分,将病人分为:低危组(0~1分),中危组(2~3分),高危组(4~5分)三组,中位生存期分别为:36、18和10个月。该积分系统首次加入了年龄因素对疾病预后的影响,同时细化了骨髓原始细胞数及血小板计数分组,强调了骨髓的原始细胞及血小板减少对疾病预后的影响。

1.3 Aul积分系统 研究证实乳酸脱氢酶(Lactic

dehydrogenase, LDH)水平升高提示病人体内可能存在酶蛋白基因表达紊乱,从而引起MDS病态造血、原位溶血等。乳酸脱氢酶水平越高,生存时间越短,进展为急性髓系白血病的风险越高^[3],乳酸脱氢酶水平可一定程度上评估疾病的预后。Aul等^[4]在1992年首次考虑了LDH对疾病预后的影响,提出Aul预后积分系统。该系统共涉及4个参数:骨髓原始细胞百分比($\geq 5\%$ 积1分, $< 5\%$ 积0分)、LDH水平(> 200 U/L积1分, ≤ 200 U/L积0分)、血红蛋白水平(≤ 90 g/L积1分, < 90 g/L积0分)及血小板水平($\leq 100 \times 10^9$ /L积1分, $> 100 \times 10^9$ /L积0分)。根据积分水平,病人被划分为:A组(0分),B组(1~2分),C组(3~4分)三组,其2年转白率分别为:0%、19%、54%。该积分除了考量骨髓原始细胞百分比及外血减少外,首次提出了乳酸脱氢酶升高对疾病预后的不良影响。

1.4 Morel积分系统(即Lille积分系统) 染色体核型异常是MDS病人的独立危险因素^[5],Morel等在1993年首次从染色体水平对病人进行预后评估,提出了Morel积分系统。该积分系统将染色体核型分为10个组:(1)正常染色体核型;(2)5q-;(3)5q-和其他重排;(4)+8;(5)-7/7q-;(6)20q-;(7)-Y;(8)-7/7q-和其他重排;(9)混杂的单个重排;(10)混杂的复杂重排,认为(3)、(8)、(10)为复杂型,其余为其他型。其包含以下参数:染色体核型(其他型0分,复杂型1分)、血小板水平($> 75 \times 10^9$ /L 0分, $\leq 75 \times 10^9$ /L 1分)及骨髓原始细胞百分比($< 5\%$ 0分, $5\% \sim 10\%$ 1分, $> 10\%$ 2分)。根据上述三个参数积分,分为低危组(0分)、中危组(1~2分)、高危组(3~4分)三组,其中位生存期分别是:55个月、24个月和6个月^[6]。该系统首次提出染色体水平改变对疾病预后的影响,即从细胞遗传学角度出发评估MDS的预后。

2 几种常用的MDS评分系统

2.1 国际预后积分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS) 1982年人们根据形态学指标,提出了FAB(French America Britain)分型标准,该标准根据外周血及骨髓原始细胞比例,外周血单核细胞比例,是否存在环形铁粒幼细胞、Auer小体,对MDS病人进行分型。Greenberg等^[7]在1997年基于FAB分型,提出了IPSS积分系统,该系统涉及以下三个参数:①骨髓原始细胞百分比: $< 5\%$ 积0分, $5\% \sim 10\%$ 积0.5分, $11\% \sim 20\%$ 积1.5分, $> 20\%$ 积2分;②骨髓染色体核型改变:良好核型(正常,5q-,20q-, -Y)积0分,不良核型(7号染色体异常, ≥ 3 个异常核型)积1分,中间核型(除上述2类外的其他核型改变)积0.5分;③外周血减少系列数(血红蛋白 < 100 g/L,中性粒细胞 $< 1.8 \times 10^9$ /L,血小板 $< 100 \times 10^9$ /L

视为外周细胞减少):无或1系减少积0分,2或3系减少积0.5分。该系统将病人分为低危组(0分),中危-I组(0.5~1分),中危-II组(1.5~2分),高危组(≥ 2.5 分)四组,其中位生存期分别是5.7年、3.5年、1.2年和0.4年,进展为AML的时间分别为9.4年、3.3年、1.1年及0.2年。该系统所包含的三个指标是现在临床血液病的常规诊断检查项目,因此操作简便。该评估系统已被世界普遍接受认可,奠定了评估模型的基础,其在美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中也得到广泛使用。该系统实际是Bournemouth、Sanz和Morel评分系统的整合,是将多种因素有机整合评估MDS的预后。但相对于先前的评估系统,其更加细化了骨髓原始细胞百分比的分层,同时提出-Y、5q-、20q-为预后良好的染色体核型改变。该系统也存在不足之处,其只适用于初发、未接受治疗的MDS病人,无法对疾病进行动态的评估监测,且不适用于慢性单核细胞白血病(CM-ML)及继发性MDS病人^[7]。随着对疾病的认知,现在认为血小板严重减少是MDS病人独立的预后不良因素^[8],而IPSS评分系统只是按照血细胞减少系列数进行评估,其低估了血小板严重减少的独立风险。而且研究表明,对低危MDS病人,相同分层的病人预后也存在差异,因此对于低危病人IPSS评分系统存在不足。且随着基因检测技术的进步,通过对大量的病例进行分析,发现了许多少见但有明确独立预后意义的染色体核型突变,而IPSS评分系统对于染色体核型的分类也较笼统^[9]。

2.2 基于WHO的预后积分系统(WPSS) 2002年WHO对FAB分型进行了修订,认为骨髓原始细胞 $< 20\%$ 为MDS,同时提出MDS的WHO分型,2005年德国学者Malcovati等基于此分型提出了WPSS积分系统。WPSS积分系统包括三个参数:①WHO亚型:RA、RARS、5q-类型积0分,RCMD、RCMD-RS类型积1分,RAEB-I积2分,RAEB-II积3分;②染色体核型:染色体良好核型(正常、5q-、20q-、-Y)积0分,中等核型(+8、其他)积1分,不良核型(-7、7q-、复杂核型 ≥ 3 个)积2分;③是否存在输血依赖积1分。该系统将病人分为五组:极低危组(0分)、低危组(1分)、中危组(2分)、高危组(3~4分)及极高危组(5~6分),其中位生存期分别为141个月、66个月、48个月、26个月及9个月。各组的的中位生存期分别为138个月、63个月、44个月、19个月和8个月,5年转白率分别为3%、14%、33%、54%和84%^[10]。由于输血不能被规范实施,因此将输血依赖作为评价指标容易出现人为性积分差异,2011年WPSS评分系统将是否存在输血依赖改为是否存在严重贫血(男性 < 90 g/L,女性 $<$

80g/L)作为预后评估指标之一。与IPSS相似,WPSS同样具有应用简便的优点,研究证实WPSS同样适用于判断我国MDS病人的预后。相对于IPSS评分系统,WPSS是以时间点而不是临床诊断为基础,因此其适用于任何阶段MDS病人的评估,可以对病人进行动态的评估监测。WPSS积分系统中,相对于另外两项参数,WHO分型所占权重较高。WHO分型的优点是增加了对外周病态造血累及系数的考虑,但在另一方面,由于WHO分型在一定程度上依赖对于形态学的诊断,而形态学的判定在一定程度上受人为因素干扰,相同病人在不同检验机构所得到的不同骨髓形态学结论可能导致病人的分型不同,最终导致预后评分出现人为差异^[11]。WPSS评估系统中染色体核型异常是沿用IPSS的标准,同样也忽视了某些被发现的具有独立危险因素的染色体核型异常。

2.3 改良WPSS积分系统 李璘等^[12]基于常规实验室指标,在2009年提出了改良WPSS积分系统。由于MDS发病的主要机制是骨髓无效造血,随着疾病进展,细胞分化成熟障碍加重,出现核分叶障碍、细胞体积异常等,外周巨核系出现微巨核及核分叶增多提示预后不良。外周血MCV升高表示红系病态幼稚红细胞仍具有分化成熟的能力,提示预后良好^[13]。因此改良WPSS积分系统,其评估参数包括:①WHO分型:RA、RARS、5q-类型积0分,RCMD、RCMD-RS类型积1分,RAEB-I积2分,RAEB-II积3分;②平均红细胞体积(MCV): ≤ 95 fl积0分, >95 fl积1分;③淋巴样小巨核细胞:无积0分,有积1分。根据分值分为:低危组(0分),中危组(1~2分)和高危组(3~5分)三组,中危及高危组的中位生存期分别为61个月和24个月,各组病人5年预期生存率分别为86%、53%和14%。低危组病人的则可采取输血、祛铁等支持治疗,避免过度治疗,主以保持生活质量为目标;中高危组则可采用积极的抗肿瘤治疗。由于染色体核型分析在我国尚未普及,而改良WPSS评分系统中采用的实验室指标在基层单位亦为常规检查项目,操作简便,实用性强,适用于现阶段基层单位的MDS评估。

2.4 低危MDS预后评分系统(LR-PSS)和MD Anderson综合积分系统(MDA-CSS) 基于IPSS评分系统对低中危MDS病人评估的不足,MD Anderson癌症中心提出了LR-PSS积分系统,可以更精确的评估低危及中危-I组病人的预后及转白率。该系统参数包括:不良的染色体核型(7号染色体异常或 ≥ 3 种异常染色体核型3分)、年龄(60~64岁1分, ≥ 65 岁2分)、血红蛋白水平(<120 g/L 2分)、血小板水平($<30 \times 10^9/L$ 3分, $30 \sim 49 \times 10^9/L$ 2分, $50 \sim 199 \times 10^9/L$ 1分)、骨髓原始细胞百分比(5%~10% 1分,11%~

29% 2分),根据得分病人分成:低危组(0~4分),中危-I组(5~6分),中危-II组(7~8分),高危组(≥ 9 分)^[14]。其主要针对MDS病人中IPSS评分为低中危病人进行二次评估,经过该系统评估后,低危及中危-I组中有近三分之一的病人与中危-II组有相似的生存时间,从而更加准确的评估低危病人的预后,弥补了IPSS评分系统的不足。

MD Anderson癌症中心在2008年提出了MD Anderson综合积分系统(MDA-CSS),其相对于IPSS系统适用范围更广,可用于治疗相关性MDS、CMML及继发性MDS病人的评估。其评价参数在不良的染色体核型、年龄、血红蛋白水平、血小板减少及骨髓原始细胞百分比方面与LR-PSS相同,另外还包含了:体能评分是否 ≥ 2 分及是否存在输血治疗,与IPSS评分相似,MDACC评分系统也将病人分为4个亚组:低危组(0~4分),中危-I组(5~6分),中危-II组(7~8分),高危组(≥ 9 分),中位生存期分别为:54、25、14和6个月^[15]。优于IPSS系统的是,该分型可以更加准确的评估低危MDS病人的预后及转白风险,且适用范围更广。该系统将外周血红蛋白及血小板减少分开评估,强调了血小板严重减少对疾病预后影响。也是第一次将输血和体能评分作为疾病预后评估参数。输血作为疾病预后不良的指标,可能是因为大多数MDS病人发展为骨髓纤维化风险极高,且MDS病人伴发骨髓纤维化治疗难度大,药物反应性差,通常须依赖输血治疗维持,因此输血在很大程度上反映了MDS的不良预后。

2.5 修订版国际预后积分系统(IPSS-R) 基于IPSS积分系统的不足,2012年Greenberg等^[16]提出了修订的IPSS积分系统,即IPSS-R评分系统。此积分标准包括的预后变量:细胞遗传学(-Y、11q-积0分,正常核型、5q-、12p-、20q-、5q-附加另外一种异常积1分,7q-、+8、+19、i(17q)、其他1个或2个独立克隆的染色体异常积2分,-7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、-7/7q-附加另外一种异常、复杂异常[3个积3分,复杂异常(>3 个)积4分)、骨髓原始细胞水平($\leq 2\%$ 积0分,3%~4%积1分,5%~10%积2分, $>10\%$ 积3分)、血红蛋白水平(≥ 100 g/L积0分,80-99g/L积1分, <80 g/L积1.5分)、血小板计数($\geq 100 \times 10^9/L$ 积0分, $50 \sim 99 \times 10^9/L$ 积0.5分, $<50 \times 10^9/L$ 积1分)及中性粒细胞水平($\geq 0.8 \times 10^9/L$ 积0分, $<0.8 \times 10^9/L$ 积0.5分),分为极低危组(0~1.5分)、低危组(0~1.5分)、中危组(2~3分)、高危组(3.5~6分)和极高危组(>6 分)五组。相对于IPSS积分系统,其细胞遗传学指标中增加了更多的与病人预后密切相关的、具有独立危险因素的异常染色体核型,且强调了遗传学改变对疾

病预后的突出影响,赋予了其更高的权重;其次,IPSS-R相对于IPSS更突出了外周血减少状况对于预后的影响,强调了严重血细胞数量减少状况对于预后的不良影响。另一方面,IPSS-R细化了原始细胞比例的分类,但降低了对疾病预后影响的权重。另外此系统也可以被用于治疗过程中的MDS病人,因此可以用来对疾病进行动态的评估。IPSS-R相对于IPSS对疾病预后的评估,更加适用于低中危组病人^[17]。

3 与MDS预后相关的其他因素

3.1 血清铁蛋白(Serum Ferritin SF) MDS病人一方面存在原位溶血及无效造血,红细胞破坏引起体内SF的升高,另一方面,病理性造血也会导致体内铁利用及代谢障碍导致SF升高。MDS肿瘤细胞分泌特异性异构铁蛋白,也可导致SF的升高^[18]。MDS病人由于长期大量输血,疾病后期普遍存在铁过载现象,因此根据SF水平对MDS病人疾病预后评估仅在初诊未输血病人中有一定的意义。研究表明,初诊病人血清SF ≥ 577 ng/mL提示预后不良,转白率明显高于低水平SF病人^[19]。鉴于铁蛋白的检测较简便,成本低,因此其应用较广泛,在一定程度上可评估MDS病人的预后及转白风险。

3.2 血清 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin $\beta 2$ -MG) $\beta 2$ -微球蛋白主要是由淋巴细胞合成的低分子蛋白,在入血清中有少量存在,许多恶性肿瘤病人 $\beta 2$ -MG都有明显升高。大量数据发现,高危组病人由于肿瘤细胞的高负荷体内 $\beta 2$ -MG水平均明显升高。研究发现, $\beta 2$ -MG ≥ 2 mg/L的MDS病人预后差,高水平组病人中位生存期(13.4月)明显短于低水平组(31.9月)^[20]。

3.3 分子遗传学 Ten-eleven translocation 2(TET2)基因是一种抑癌基因,是目前发现的在MDS中突变率最高的基因。TET2基因突变对疾病预后无明显影响,但伴有基因突变的病人有早期转白的风险^[21]。此外,伴有基因突变的病人对于去甲基化药物的反应性较好,因此该基因的检测是去甲基化药物治疗有效的预测指标^[22]。Tumor Protein 53(TP53)基因与细胞周期、DNA修复、信号转导及诱导凋亡等有关,在诸多肿瘤中均可发现TP53基因的突变。伴有TP53基因突变的病人生存期(65个月)明显短于无突变者(19个月),且伴有基因突变者复发的风险也更高^[23]。DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase DNMT)3A基因属于DNA转移酶之一,其主要作用是完善基因的起始甲基化,该基因突变后会导致抑癌基因的失活,造成表达沉默。伴有DNMT3A基因突变的病人生存期缩短,转化为急性髓

系白血病的风险高,与TET2基因相同,该基因突变预示对去甲基化药物的反应性更优^[24]。

总之,MDS是极具异质性的疾病。随着人们对疾病的不断认知及现代检验技术的不断进步,人们对于疾病的预后有了越来越准确的认识,预后积分系统不断被完善,对于疾病的评估精确度及准确度更高,对于疾病临床治疗方案的制定提供了更加精准的依据。

参考文献

- [1] Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance [J]. *Br J Haematol*, 1985, 59(3):425-433.
- [2] SANZ GF, SANZ MA, VALLESPÍ T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients [J]. *Blood*, 1989, 74 (1) : 395-408.
- [3] 张延清,戴海滨,王京华,等.连续动态观察乳酸脱氢酶对MDS预后判定的意义[J].*中国实验血液学杂志*, 2011, 19(1): 85-89.
- [4] BÜCHNER T, HIDDEMANN W, SCHAEFER UW, et al. Combined effect of very early intensification and prolonged post-remission chemotherapy in patients with AML [J]. *Leukemia*, 1992, 6 Suppl 4:68-70.
- [5] BERNASCONI P, BONI M, CAVIGLIANO PM, et al. Clinical relevance of cytogenetics in myelodysplastic syndromes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089:395-410.
- [6] MOREL P, HEBBAR M, LAI JL, et al. Cytogenetic analysis has strong prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: A report on 408 cases [J]. *Leukemia*. 1993, 7(9):1315-1323.
- [7] GREENBERG P, COX C, LEBEAU MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89(6):2079-2088.
- [8] 陈悦丹,徐泽锋,崔蕊,等.骨髓增生异常综合征患者血小板减少的预后意义初步研究[J].*中华血液学杂志*, 2012, 33(7): 532-535.
- [9] 茹晓,张凌岩,李英.骨髓增生异常综合征染色体畸变研究进展[J].*中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1509-1512.
- [10] MALCOVATI L, GERMING U, KUENDGEN A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23):3503-3510.
- [11] VANLIMAN JW, THICKE J, ARBER DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951.
- [12] 李璘,聂玲,于明华,等.基于常规实验室检查指标的改良WPSS预后积分系统对骨髓增生异常综合征预后判断意义的初步研究[J].*中华血液学杂志*, 2009, 30(5):313-317.
- [13] OGUMA S, YOSHIDA Y, OKUMA M, et al. Mode of disease progression in primary myelodysplastic syndromes: a Japanese co-

- operative study. The Refractory Anemia Study Group of The Ministry of Health and Welfare, Japan [J]. *Leuk Res*, 1997, 21 (3): 241-247.
- [14] GARCIA-MANERO G, SHAN J, FADERL S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):538-543.
- [15] KANTARJIAN H, O'BRIEN S, RAVANDI F, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original international prognostic scoring system [J]. *Cancer*, 2008, 113(6):1351-1361.
- [16] GREENBERG PL, TUECHLER H, SCHANZ J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465.
- [17] 雷焯, 许晓倩, 杨建民, 等. IPSS及IPSS-R对骨髓增生异常综合征患者预后评估的比较分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(12):1090-1094.
- [18] 武霄云, 陈双, 赵芳, 等. 血清铁蛋白水平在初诊骨髓增生异常综合征患者的意义 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(24):11384-11387. DOI: 10.3877/ema.jissn.1674-0785.2013.24.
- [19] 李冰, 陈毓华, 陈淑珍, 等. 血清铁蛋白与骨髓增生异常综合征危险度分层和预后的关系分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(06):610-612+626.
- [20] GATTO S, BALL G, ONIDA F, et al. Contribution of β -2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *Blood*, 2003, 102(5):1622-1625.
- [21] 孙谕, 傅晋翔. 骨髓增生异常综合征研究进展:第56届美国血液学会年会报道 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(05):257-260.
- [22] LIN T L, NAGATA Y, KAO H W, et al. Clonal leukemic evolution in myelodysplastic syndromes with TET2 and IDH1/2 mutations [J]. *Haematologica*, 2014, 99(1):28-36.
- [23] TRAINA F, VISCONTE V, ELSON P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms [J]. *Leukemia*, 2014, 28(1):78-87.
- [24] STENGEL A, KERN W, HAFERLACH T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL—an analysis of 3307 cases [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):705-711.

(收稿日期:2019-12-30,修回日期:2020-01-09)

引用本文:王涛,王庆泊,岳浩洋,等.地西他滨对胃癌细胞 AGS 增殖和侵袭的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(7): 1281-1285. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.003.



◇ 药学研究 ◇

地西他滨对胃癌细胞 AGS 增殖和侵袭的影响

王涛,王庆泊,岳浩洋,张贵东,苑昭奖,连晓华,李恩君,刘博

作者单位:邯郸市中心医院普外六科,河北 邯郸 056000

通信作者:刘博,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为普通外科、中西医结合肠内营养支持, Email:310655366@qq.com

基金项目:2017年河北省中医药管理局科研计划项目(2017294);邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1623208063-5)

摘要: **目的** 探究地西他滨对胃癌 AGS 细胞增殖和侵袭的影响及其作用机制。**方法** 本研究时间为2017年10月至2018年12月,采用地西他滨处理购自于中国科学院细胞库的胃癌 AGS 细胞,应用 MTT 法检测细胞增殖率,亚硫酸氢钠转化测序法检测 APC 基因启动子的甲基化程度,实时荧光定量 PCR 法检测 APC 基因 mRNA 的表达,Western blotting 检测 APC 蛋白表达,细胞锚定非依赖性生长分析法和 Transwell 细胞侵袭法检测细胞的增殖和侵袭能力。**结果** AGS 细胞中,APC 基因启动子高度甲基化((85.7±5.4)%);地西他滨处理 AGS 细胞后,细胞活力受到抑制,且呈浓度和时间依赖性。APC 基因启动子去甲基化,mRNA 和蛋白表达水平均升高($P<0.05$),5 μ M 升高(2.3±0.1)倍,10 μ M 升高(3.6±0.2)倍,25 μ M 升高(4.1±0.1)倍,50 μ M 升高(3.9±0.2)倍),增殖和侵袭能力均减弱($P<0.05$),AGS 组(290.3±5.7)个细胞,5 μ M 为(213.2±6.7)个细胞,10 μ M 为(160.4±7.3)个细胞,25 μ M 为(145.8±6.2)个细胞,50 μ M 为(119.2±8.6)个细胞)。**结论** 地西他滨可以抑制 AGS 细胞的增殖和侵袭,表现出抗肿瘤活性,其相关机制可能为去除 AGS 细胞中 APC 基因的甲基化,恢复 APC 基因的表达。

关键词: 胃肿瘤; 基因,肿瘤抑制; 地西他滨; APC 基因; 甲基化; 增殖; 侵袭

Effect of decitabine on proliferation and invasion of gastric cancer AGS cells

WANG Tao, WANG Qingbo, YUE Haoyang, ZHANG Guidong, YUAN Zhaojiang,

LIAN Xiaohua, LI Enjun, LIU Bo

Author Affiliation: The Sixth Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China