



# 慢性髓性白血病患者同期细胞遗传学反应与分子学反应的比较性研究

赖悦云 秦亚臻 黄晓军 江倩

**【摘要】目的** 比较慢性髓性白血病(CML)患者酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗中细胞遗传学反应和分子学反应的相关性和一致性。**方法** 同期采集419例CML患者的1 030对骨髓和外周血标本,以G显带法进行骨髓染色体核型分析,以实时定量PCR法检测外周血BCR-ABL转录本水平。**结果** 全部1 030对标本中,骨髓Ph<sup>+</sup>细胞比例与外周血BCR-ABL水平之间有显著相关性( $r=0.655$ ,  $P<0.01$ )。不同的细胞遗传学反应所对应的BCR-ABL水平之间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。在完全细胞遗传学反应(CCyR)组中,93.8%的患者国际标准化BCR-ABL转录本水平( $BCR-ABL^{IS}$ ) $\leq 1\%$ 。在 $BCR-ABL^{IS}\leq 0.1\%$ 组中,97.5%的患者为CCyR。细胞遗传学反应按未达部分细胞遗传学反应、部分细胞遗传学反应和CCyR分组与分子学反应按 $BCR-ABL^{IS}>10\%$ 、 $\leq 10\% \sim 1\%$ 和 $\leq 1\%$ 分组的一致率为86.2%(1 030对中888对)。采集279例CML慢性期患者TKI一线治疗第1年内的497对标本,治疗3个月时主要细胞遗传学反应与 $BCR-ABL^{IS}\leq 10\%$ 、治疗6和12个月时CCyR与 $BCR-ABL^{IS}\leq 1\%$ 的一致率分别为89.0%、83.5%和92.1%。**结论** CML患者在TKI治疗中,细胞遗传学反应和分子学反应具有显著的相关性和较高的一致性,但采用细胞遗传学和分子学分析评估早期疗效时存在一定的差异。

**【关键词】** 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 费城染色体; 分子遗传学

**Comparison of simultaneous bone marrow cytogenetic and peripheral blood molecular responses in chronic myeloid leukemia** Lai Yueyun, Qin Yazhen, Huang Xiaojun, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** Compare the correlation and the concordance of simultaneous bone marrow cytogenetic and peripheral blood molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia (CML) during tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment. **Methods** A total of 1 030 pairs of simultaneous bone marrow and peripheral blood samples from 419 patients with CML during TKI treatment were analyzed with standard G-banding techniques and real-time quantitative reverse transcriptase PCR (Q-PCR). **Results** The Spearman correlation coefficient for the paired analysis of the percentage of Ph-positive metaphases versus Q-PCR (BCR-ABL/ABL) values was 0.655 ( $n=1 030$ ,  $P<0.01$ ). There was a significant difference in terms of BCR-ABL values among all three cytogenetic response groups of no partial cytogenetic (no PCyR), partial cytogenetic (PCyR) and complete cytogenetic responses (CCyR) ( $P<0.01$ ). 93.8% of the patients in CCyR had  $BCR-ABL\leq 1\%$  [International Scale (IS)], and 97.5% of those with  $BCR-ABL\leq 0.1\%$  (IS) were in CCyR. There was good concordance of 86.2% (888 of 1030 samples) when BCR-ABL values according to cutoffs of  $BCR-ABL>10\%$  (IS),  $\leq 10\% \sim 1\%$  (IS) and  $\leq 1\%$  (IS) were coupled with cytogenetic responses including no PCyR, PCyR and CCyR. Furthermore, 497 pairs of samples from 279 patients with newly diagnosed CML in chronic phase during the first year on TKI as first-line therapy were analyzed. Concordances between major cytogenetic response and  $BCR-ABL\leq 10\%$  (IS) at 3 months, CCyR and  $BCR-ABL\leq 1\%$  (IS) at 6 months and 12 months were 89%, 83.5% and 92.1%, respectively. **Conclusions** There were significant correlation and concordance between cytogenetic and molecular responses, and some differences in assessment of early responses between using cytogenetic and molecular analyses in CML patients during TKI treatment.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.009

基金项目:北京市科学技术委员会基金(Z131100004013026);北京大学人民医院研究与发展基金(RDC2012-20)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn



**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Philadelphia chromosome; Molecular genetics

细胞遗传学和分子学监测是慢性髓性白血病(CML)患者酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗中的重要组成部分。细胞遗传学和分子学反应不仅可以反映患者体内的白血病负荷,还可以评估疗效、判断预后、识别早期耐药并指导治疗干预。目前,以骨髓标本通过显带法技术进行染色体核型分析是公认的标准监测方法。采用外周血标本通过实时定量PCR(RQ-PCR)法检测BCR-ABL转录本水平,是高度敏感的监测CML的手段,其价值在患者获得完全细胞遗传学反应(CCyR, Ph<sup>+</sup>细胞=0)后尤为突出。由于细胞遗传学反应与分子学反应具有较好的相关性<sup>[1-7]</sup>:主要细胞遗传学反应(MCyR, Ph<sup>+</sup>细胞≤35%)相当于国际标准化BCR-ABL转录本水平(BCR-ABL<sup>IS</sup>)≤10%, CCyR相当于BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%;而且外周血RQ-PCR监测具有方便、微创、价廉的特点,更适合于需要终身服药的CML患者,已被国内外普遍推广<sup>[8-10]</sup>。但RQ-PCR监测也有局限性,如无法识别Ph<sup>+</sup>或Ph<sup>-</sup>克隆演变,从而无法发现遗传学不稳定或疾病进展的特征,因此,外周血RQ-PCR监测不能完全取代骨髓染色体核型分析,国内外CML指南或推荐<sup>[8-10]</sup>中也早已确认了细胞遗传学和分子学监测共存的重要性。目前,国内尚缺乏相关研究。我们对419例CML患者同期采集的1030对骨髓和外周血标本进行细胞遗传学与分子学分析的比较性研究,现报道如下。

### 病例和方法

1. 病例:2006年6月至2013年10月我所收治的419例接受TKI治疗的CML患者,其中男258例,女161例;中位年龄41(12~85)岁;慢性期393例,加速期23例,急变期3例;TKI使用种类:伊马替尼368例,尼洛替尼31例,达沙替尼20例。诊断CML至服用TKI的中位时间为1(0~168)个月。TKI治疗中,定期进行细胞遗传学和分子学监测,中位追踪时间为21(3~144)个月。419例患者人均采集标本2(1~7)次,其中采集1次者161例,2次者112例,3次者72例,4次者68例,5次者21例,6次、7次者各4例。共计1030对同期骨髓和外周血标本,中位采集时间为开始TKI治疗后12(3~144)个月。

2. 监测:采集患者骨髓3~5 ml,以传统的G显带法进行染色体核型分析,至少分析20个分裂象,计

数Ph<sup>+</sup>细胞比例,并识别有无克隆演变。同期采集患者外周血10 ml,以RQ-PCR法对P210(b2a2型和b3a2型)BCR-ABL转录本水平进行分析,方法参见文献<sup>[11]</sup>。以ABL为内参基因,ABL拷贝数至少大于32000, RQ-PCR检测的敏感度为MR4.5(BCR-ABL<sup>IS</sup>=0.0032%)。BCR-ABL水平=BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数×100%。根据我所分子生物学实验室与澳大利亚阿德莱德国际参比实验室(IMVS)进行标本交换得到的有效转化系数0.65,将本所检测所得的BCR-ABL以IS数值表示(仅限于BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%的结果),即BCR-ABL<sup>IS</sup>=本所BCR-ABL×0.65。

3. 细胞遗传学和分子学反应定义:根据骨髓中Ph<sup>+</sup>细胞比例,将细胞遗传学反应分为未达部分细胞遗传学反应(未达PCyR, Ph<sup>+</sup>细胞=36%~100%)、部分细胞遗传学反应(PCyR, Ph<sup>+</sup>细胞=1%~35%)和CCyR三组。根据外周血BCR-ABL<sup>IS</sup>水平,将分子学反应分为>10%、≤10%~>1%、≤1%~>0.1%和≤0.1%四组。主要分子学反应(MMR)定义为BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%。

4. 统计学处理:应用SPSS 13.0软件进行统计分析。Ph<sup>+</sup>细胞比例与本所BCR-ABL水平的相关性采用非参数Spearman等级相关分析。同一细胞遗传学反应组内获得的不同分子学反应率的比较或同一分子学反应组内获得的不同细胞遗传学反应率的比较采用列联表分析。

### 结 果

#### 一、全部患者的细胞遗传学和分子学反应

1. 相关性分析:因本实验室检测所得的BCR-ABL转录本水平数值在>10%(IS)时无法以IS数值表示,故分析1030对同期骨髓与外周血标本的细胞遗传学和分子学反应之间的相关性时,将Ph<sup>+</sup>细胞比例与本所BCR-ABL水平之间进行比较。结果为显著相关( $r=0.655, P<0.01$ )。考虑到可能由于较多的骨髓标本为CCyR(790份)降低了相关系数,故在删除了获得CCyR的骨髓与同期外周血标本后,进一步分析240对未达CCyR的标本,结果显示,仍呈中度相关( $r=0.758, P<0.01$ )。

2. 根据细胞遗传学反应分组各组的分子学反应:分析所有骨髓标本,未达PCyR、PCyR和CCyR



三组对应的外周血 BCR-ABL<sup>IS</sup>水平差异有统计学意义( $P<0.01$ ,表1)。其中,在PCyR组中,91.0%为BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%;在CCyR组中,93.8%为BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%。

3. 根据分子学反应分组各组的细胞遗传学反应:分析所有外周血标本,BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%、≤10%~>1%、≤1%~>0.1%和≤0.1%四组对应的骨髓细胞遗传学反应差异有统计学意义( $P<0.01$ ,表2)。其中,在BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%(即MMR)组中,97.5%为CCyR。

4. 一致性分析:将所有标本的细胞遗传学反应以未达PCyR、PCyR和CCyR分组,分别对应分子学反应的BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%、≤10%~>1%和≤1%三组,1030对标本分组一致的为888对(86.2%)。

5. 克隆演变:419例患者的1030份骨髓标本中,19例(4.5%)28份(2.7%)骨髓标本中检出Ph<sup>+</sup>克隆演变(9份)或Ph<sup>-</sup>克隆演变(19份)。不同分子学反应组中Ph<sup>+</sup>或Ph<sup>-</sup>克隆演变的检出比例见表2。其中,9份检出Ph<sup>+</sup>克隆演变标本中7份出现于BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%组中,19份检出Ph<sup>-</sup>克隆演变标本中17份出现于BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%组中。

二、慢性期患者TKI一线治疗1年内的细胞遗传学和分子学反应

按照欧洲白血病网(ELN)2013年推荐的TKI一线治疗CML慢性期的反应评估标准<sup>[1]</sup>,分析279例患者在TKI治疗3个月(163对)、6个月(170对)

和12个月(164对)时采集的497对骨髓和外周血标本,评估不同时间点同一患者获得的细胞遗传学和分子学反应的一致性,即比较3个月时MCyR与BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%、6个月和12个月时CCyR与BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%之间的一致率。

1. 治疗3个月时MCyR与BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%:163对标本中,117份(71.8%)骨髓标本达MCyR,129份(79.1%)外周血标本BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%。其中,114对(69.9%)达MCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%,3对(1.8%)达MCyR但BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%,15对(9.2%)未达MCyR而BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%,31对(19.0%)未达MCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%。治疗3个月时,是否MCyR与是否BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%的一致率为89.0%。

2. 治疗6个月时CCyR与BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%:170对标本中,128份(75.3%)骨髓标本达CCyR,122份(71.8%)外周血标本BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%。其中,111对(65.3%)达CCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%,11对(6.5%)达CCyR但BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%,17对(10.0%)未达CCyR而BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%,31对(18.2%)未达CCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%。治疗6个月时,是否CCyR与是否BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%的一致率为83.5%。

3. 治疗12个月时的CCyR与BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%:164对标本中,135份(82.3%)骨髓标本达CCyR,138份(84.1%)外周血标本BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%。其中,130对(79.3%)达CCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%,8对

表1 根据细胞遗传学反应分组各组的分子学反应 [对(%)]

组别	样本数 (对)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 水平			
		>10%	≤10%~>1%	≤1%~>0.1%	≤0.1%
未达PCyR	107	77(72.0)	29(27.1)	1(0.9)	0
PCyR	133	12(9.0)	70(52.6)	38(28.6)	13(9.8)
CCyR	790	2(0.3)	47(5.9)	226(28.6)	515(65.2)
合计	1030	91(8.8)	146(14.2)	265(25.7)	528(51.3)

注: <sup>IS</sup>:国际标准; PCyR:部分细胞遗传学反应; CCyR:完全细胞遗传学反应

表2 根据分子学反应分组各组的细胞遗传学反应

BCR-ABL <sup>IS</sup>	样本数 (对)	细胞遗传学反应 [对(%)]			Ph <sup>+</sup> 克隆演变 [份(%)]	Ph <sup>-</sup> 克隆演变 [份(%)]
		未达PCyR	PCyR	CCyR		
>10%	91	77(84.6)	12(13.2)	2(2.2)	7(7.7)	2(2.2)
≤10%~>1%	146	29(19.9)	70(47.9)	47(32.2)	1(0.7)	5(3.4)
≤1%~>0.1%	265	1(0.4)	38(14.3)	226(85.3)	1(0.4)	8(3.0)
≤0.1%	528	0	13(2.5)	515(97.5)	0	4(0.8)
合计	1030	107(10.4)	133(12.9)	790(76.7)	9(0.9)	19(1.8)

注: <sup>IS</sup>:国际标准; PCyR:部分细胞遗传学反应; CCyR:完全细胞遗传学反应



(4.9%)达CCyR但BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%,5对(3.0%)未达CCyR而BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%,21对(12.8%)未达CCyR并且BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%。治疗12个月时,是否CCyR与是否BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%的一致率为92.1%。

## 讨 论

Branford等<sup>[1]</sup>最早于1999年报道了68对采集自接受干扰素治疗的CML患者的标本中,骨髓Ph<sup>+</sup>细胞的比例与RQ-PCR测得的外周血BCR-ABL水平之间存在高度的相关性(Spearman相关系数为0.94, $P<0.01$ )。2000年后,靶向药物的代表伊马替尼进入了CML治疗领域,促使细胞遗传学和分子学监测越来越被关注。尽管RQ-PCR方法略有差别(如选用的内参基因不同),但扩大样本量(数百对)的多项研究<sup>[2-7]</sup>均已证实,骨髓Ph<sup>+</sup>细胞的比例与RQ-PCR测得的外周血BCR-ABL水平之间存在显著相关性,相关系数由0.684至0.920不等,不同细胞遗传学反应组所对应的BCR-ABL水平之间存在着显著差异,并且细胞遗传学和分子学反应之间具有高度的一致性。本研究包括了1030对骨髓与外周血标本,是目前最大样本量的比较性研究,并且患者包括分别接受伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼三种TKI的治疗,得到了与国外报道相似的结果,但骨髓Ph<sup>+</sup>细胞的比例与RQ-PCR测得的外周血BCR-ABL水平之间仅存在中度相关性( $r$ 值为0.6~0.8)。

Ross等<sup>[7]</sup>报道,当外周血BCR-ABL/BCR较基线下降2~3个对数级时,对应的210份骨髓标本中90.5%为CCyR;当BCR-ABL/BCR较基线下降≥3个对数级(即达MMR)时,对应的320份骨髓标本中99.1%为CCyR;当不能测得BCR-ABL时,对应的90份骨髓标本均为CCyR。结果显示,当患者获得MMR后,细胞遗传学分析的价值有限。本研究结果表明,在BCR-ABL<sup>IS</sup>>0.1%~≤1%组中,85.3%为CCyR;在BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%组中,97.5%为CCyR。同样证实,当患者获得MMR后,通过骨髓染色体核型分析进行疾病监测的必要性大为降低。因此,本研究结果也支持ELN推荐<sup>[8]</sup>:当患者获得CCyR后,在有足够的分子学监测的保证下,可以忽略细胞遗传学分析。

尽管骨髓细胞遗传学反应和外周血BCR-ABL水平之间有显著相关性和高度一致性,但异常核型是无法通过RQ-PCR技术识别的。本研究我们分析的标本中,Ph<sup>+</sup>或Ph<sup>+</sup>克隆演变的检出率为2.7%。CML治疗中出现Ph<sup>+</sup>克隆演变是遗传学不稳定或疾

病进展的特征,不容忽视。尽管我们以往的研究尚未确定Ph<sup>+</sup>克隆演变在CML预后中的意义<sup>[12]</sup>,也应予以关注。因此,RQ-PCR分析无法完全取代细胞遗传学分析。

近年,TKI治疗早期细胞遗传学和分子学反应预示CML远期结果的意义越来越受到重视。ELN 2013年推荐的TKI一线治疗CML慢性期的反应评估标准<sup>[8]</sup>中,“最佳疗效”在3个月时定义为BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%和(或)Ph<sup>+</sup>细胞≤35%、在6个月时定义为BCR-ABL<sup>IS</sup><1%和(或)Ph<sup>+</sup>细胞为0,“治疗失败”在12个月时定义为BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%和(或)Ph<sup>+</sup>细胞>0。NCCN CML指南2014.1版本<sup>[9]</sup>中也持相似的观点。患者取得“最佳疗效”,意味着获益于当前治疗并将具有持久的无疾病进展生存和总生存。一旦“治疗失败”,即与疾病进展显著相关,需要及时予以治疗干预。因此,TKI治疗早期的疗效评估非常关键。上述定义中的细胞遗传学和分子学反应的界定主要基于以往研究的结论:MCyR相当于BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%,CCyR相当于BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%。我们在本研究中发现,以细胞遗传学反应和分子学反应两种方法评估CML慢性期患者TKI一线治疗1年内的治疗反应,在3个月和6个月时的“最佳疗效”以及12个月时的“治疗失败”分别存在11.0%、16.5%和7.9%的不一致性。当出现这种差异时,应该按照何种反应进行评估尚无定论,采用不同的评估方法对判断预后是否存在差异也有待进一步研究。

总之,CML患者在TKI治疗中,细胞遗传学反应和分子学反应具有显著的相关性和一致性;细胞遗传学监测有助于发现Ph<sup>+</sup>或Ph<sup>+</sup>克隆演变;当患者获得MMR后,骨髓细胞遗传学监测的意义显著下降;按照ELN 2013推荐,采用细胞遗传学或分子学分析评估TKI一线治疗早期疗效时存在一定的差异。

## 参 考 文 献

- [1] Branford S, Hughes TP, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics [J]. Br J Haematol, 1999, 107(3): 587-599.
- [2] Merx K, Muller MC, Kreil S, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha [J]. Leukemia, 2002, 16(9): 1579-1583.
- [3] Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy



with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9 (1): 160-166.

[4] Lange T, Bumm T, Otto S, et al. Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction should not replace conventional cytogenetics for monitoring patients with chronic myeloid leukemia during early phase of imatinib therapy [J]. Haematologica, 2004, 89(1): 49-57.

[5] Branford S, Rudzki Z, Harper A, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. Leukemia, 2003, 17(12): 2401-2409.

[6] Wang L, Pearson K, Pillitteri L, et al. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2002, 118 (3): 771-777.

[7] Ross DM, Branford S, Moore S, et al. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RRQ-PCR for BCR-ABL [J]. Leukemia, 2006, 20(4): 664-670.

[8] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. Blood, 2013, 122(6): 872-884.

[9] National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia version 2. 2014 [S/OL]. [http://www.nccn.org/NCCN Guidelines™ & Clinical Resources](http://www.nccn.org/NCCN_Guidelines™_&ClinicalResources).

[10] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 464-470.

[11] Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, et al. Which method better evaluates the molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib treatment, BCR-ABL (IS) or log reduction from the baseline level? [J]. Leuk Res, 2013, 37(9): 1035-1040.

[12] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. Ph 阳性慢性粒细胞白血病患者伊马替尼治疗后的 Ph 阴性异常克隆演变[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(1): 23-26.

(收稿日期: 2013-11-23)

(本文编辑: 王叶青)

• 病例报告 •

多发性骨髓瘤患者热带念珠菌关节腔感染一例

孙海燕 吴茅 王欢 郑素洁 林慧君

Candida tropicalis articular cavity infection: a case report

Sun Haiyan, Wu Mao, Wang Huan, Zheng Sujie, Lin Huijun  
Corresponding author: Wu Mao, Zhejiang Province People's Hospital, Hangzhou 310014, China. Email: wumao3000@163.com

患者,女,71岁。于2012年10月无明显诱因出现鼻出血及牙龈出血,于当地医院就诊,查血常规:WBC 1.4×10<sup>9</sup>/L, HGB 78 g/L, PLT 37×10<sup>9</sup>/L;免疫固定电泳提示M蛋白阳性;免疫球蛋白:IgG 45.30 g/L, IgA 0.13 g/L, IgM 0.28 g/L, 尿κ轻链 23.6 mg/L, 尿λ轻链 491.0 mg/L;骨髓象:原始+幼稚浆细胞占0.280;诊断为多发性骨髓瘤(MM)。为进一步治疗,转入浙江省人民医院,诊断为“IgGλ轻链型MM”,给予VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案化疗。化疗后最高体温达39℃,WBC最低0.18×10<sup>9</sup>/L,PLT 9×10<sup>9</sup>/L,给予抗感染、升

白细胞、输血治疗后好转出院。于2013年1月10日行第2次化疗。查体:神清,精神差,贫血貌,全身皮肤巩膜无黄染、无出血点及瘀斑、瘀点;血常规:WBC 2.45×10<sup>9</sup>/L, HGB 82 g/L, PLT 27×10<sup>9</sup>/L。经升白细胞药物治疗后,给予VAD方案化疗。化疗后血常规明显下降(最低WBC 0.29×10<sup>9</sup>/L, HGB 66 g/L, PLT 19×10<sup>9</sup>/L),体质虚弱,1周后出现左膝关节疼痛,体温39.5℃,左膝CT平扫:①左膝关节退行性改变,内侧半月板变性。②左膝关节积液。骨科会诊考虑骨关节炎,前两次行关节腔穿刺,均未送检分析,给予消炎止痛等对症处理。1周后,患者感觉关节剧痛,无法入睡,再请骨科会诊行第3次关节腔穿刺。关节腔积液常规检查:黄色,浑浊,有核细胞计数4800个/μl,分类示淋巴细胞45%,中性粒细胞52%,单核细胞3%,红细胞计数1750个/μl。关节腔积液涂片镜检:有核细胞明显增多,以中性粒细胞和淋巴细胞为主,可见散在和成堆真菌孢子,部分真菌孢子被中性粒细胞及巨噬细胞吞噬。真菌培养结果为热带念珠菌。瑞氏染色可见黑色大小不一的椭圆形真菌孢子;真菌药敏结果提示伊曲康唑敏感。经增加伊曲康唑静脉滴注后次日体温恢复正常,关节剧痛症状减轻。

(收稿日期: 2013-10-30)

(本文编辑: 刘志红)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.010

作者单位: 312000 绍兴市第二医院(孙海燕); 浙江省人民医院(吴茅、王欢、郑素洁、林慧君)

通信作者: 吴茅, Email: wumao3000@163.com