DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230263

· 短篇论著 ·

异基因造血干细胞移植治疗继发于慢性再生障碍性贫血的骨髓增生异常综合征的疗效分析

史　月[1,2]，姚艳红[1]，姚晶晶[1]，刘志彬[1]，张丽蕊[1]，高　峰[1]，李晓宇[1]，冯术青[1*]
1. 华北理工大学附属医院血液科，唐山 063000
2. 唐山职业技术学院医学系，唐山 063000

［摘要］ **目的**　观察对比异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）治疗继发于慢性再生障碍性贫血（CAA）的骨髓增生异常综合征（MDS）与原发性 MDS 的疗效。**方法**　选取 2012 年 2 月至 2022 年 2 月华北理工大学附属医院血液科接受 allo-HSCT 治疗的患者 32 例，其中继发于 CAA 的 MDS 组 12 例、原发性 MDS 组 20 例，比较两组患者的总生存率、累积复发率（CIR）、非复发死亡（NRM）率和无事件生存率。**结果**　CAA 进展为 MDS 的中位时间为 120（72～180）个月。所有患者行 allo-HSCT 治疗后中位随访时间为 36（3～79）个月。统计 3 年随访结果，继发于 CAA 的 MDS 组总生存率高于原发性 MDS 组（83.8% vs 45.0%，P=0.035），CIR 低于原发性 MDS 组（16.7% vs 55.0%，P=0.021）。两组无事件生存率、NRM 率差异均无统计学意义（均 P>0.05）。**结论**　继发于 CAA 的 MDS 患者接受 allo-HSCT 治疗后的生存结局优于原发性 MDS 患者，早期行 allo-HSCT 治疗可改善其预后。

［关键词］ 异基因造血干细胞移植；慢性再生障碍性贫血；骨髓增生异常综合征；生存率

［引用本文］ 史月，姚艳红，姚晶晶，等. 异基因造血干细胞移植治疗继发于慢性再生障碍性贫血的骨髓增生异常综合征的疗效分析[J]. 海军军医大学学报，2025，46(9)：1229-1234. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230263.

Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treating post-chronic aplastic anemia induced myelodysplastic syndrome

SHI Yue[1,2], YAO Yanhong[1], YAO Jingjing[1], LIU Zhibin[1], ZHANG Lirui[1], GAO Feng[1], LI Xiaoyu[1], FENG Shuqing[1*]
1. Department of Hematology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China
2. Department of Medicine, Tangshan Vocational & Technical College, Tangshan 063000, Hebei, China

［**Abstract**］ **Objective**　To compare the efficacies of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of post-chronic aplastic anemia (CAA) myelodysplastic syndrome (MDS) and primary MDS. **Methods**　A retrospective analysis was conducted on 32 patients who received allo-HSCT treatment in Department of Hematology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital between Feb. 2012 and Feb. 2022, including 12 patients with post-CAA MDS and 20 patients with primary MDS. The overall survival rate, cumulative incidence of relapse (CIR) rate, non-relapse mortality (NRM) rate, and event-free survival rate were compared between the 2 groups. **Results**　The median follow-up time for CAA to progress to MDS was 120 (72-180) months. All the patients were followed up for 36 (3-79) months after allo-HSCT. The 3-year overall survival rate of the post-CAA MDS group was significantly higher than that of the primary MDS group (83.8% vs 45.0%, P=0.035). The 3-year CIR of the post-CAA MDS group was significantly lower than that of the primary MDS group (16.7% vs 55.0%, P=0.021). There was no significant difference in the event-free survival rates or NRM rates between the 2 groups (both P>0.05). **Conclusion**　The post-CAA MDS patients have better survival after allo-HSCT than the primary MDS patients. Early allo-HSCT treatment may improve the prognosis.

［**Key words**］ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; chronic aplastic anemia; myelodysplastic syndrome; survival rate

［**Citation**］ SHI Y, YAO Y, YAO J, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treating

［收稿日期］ 2023-05-10　［接受日期］ 2023-08-01
［基金项目］ 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20221541). Supported by Medical Science Research Project of Hebei Province (20221541).
［作者简介］ 史　月，硕士，主治医师. E-mail: 1099413184@qq.com
* 通信作者(Corresponding author). E-mail: tgxueye@163.com

post-chronic aplastic anemia induced myelodysplastic syndrome[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(9): 1229-1234. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230263.

再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）患者在接受免疫抑制剂治疗后，有 5%～10% 的病例在 10 年内会发生疾病转化，转化类型包括急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）、阵发性睡眠性血红蛋白尿和实体瘤[1]。研究显示，治疗效果欠佳及应用抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗的 AA 患者更容易发生转化，转化的患者主要依靠异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）进行治疗[2-3]。慢性再生障碍性贫血（chronic aplastic anemia，CAA）经环孢素 A 联合雄激素治疗有效，后期转化为 MDS 的患者比例较低，目前国内外有关此类患者群体的研究较少[4]。本文主要针对从 CAA 转化为 MDS 的患者，通过与原发性 MDS 患者的对比分析，研究 allo-HSCT 治疗继发于 CAA 的 MDS 患者的疗效。

1　资料和方法

1.1　*病例资料*　回顾分析 2012 年 2 月至 2022 年 2 月在华北理工大学附属医院血液科接受 allo-HSCT 治疗的 32 例患者资料。CAA 阶段符合 AA 的诊断标准[5]，MDS 阶段符合 MDS 的诊断标准[6]。

继发于 CAA 的 MDS 患者 12 例，男 10 例、女 2 例，中位年龄 30（20～48）岁。2 例合并阵发性睡眠性血红蛋白尿。10 例染色体核型正常，余 2 例异常核型分别为 45,X-Y[12]/46,XY[8] 和 46,XY,del(8)(p23)[4]/46,XY[10]。3 例转化后伴 MDS 基因突变，包括 *ATM*、*WT1*、*NF1*、*SEBP1*、*EZH2* 基因突变。MDS 伴原始细胞增多 1 型 4 例，MDS 伴原始细胞增多 2 型 6 例，MDS 伴多系血细胞发育异常 2 例。骨髓活检显示前期增生低下，后期增生活跃或正常，未见骨髓纤维化或髓外肿瘤转移。采用修订的国际预后积分系统（revised international prognostic score system，IPSS-R）确定风险等级，低危 5 例、中危 3 例、高危 4 例。

原发性 MDS 患者 20 例，男 14 例、女 6 例，中位年龄 32（14～40）岁。14 例染色体核型正常，余 6 例异常核型分别为 47,XY,＋8,i(17)(q10)[7]、47,XY,＋11[17]/46,XY[3]、45,XY,-7[16]/46,XY[4]、47,XY,dup(1)(q21.q32)＋8[18]/46,XY[2]、47,XX,＋8[15]/46,XX[5] 和 46,XY,del(20)(q12)[20]。8 例合并 MDS 相关基因突变，包括 *ASXL1*、*RUNX1*、*SETBP1*、*U2AF1*、*p53*（17p13.1）、*ZRSR2*、*ETV6*、*DNMT3A*、*GATA2*、*MPL*、*SRSF2*、*TET2*、*IDH*、*STAG2*、*DDX41*。MDS 伴原始细胞增多 1 型 8 例，MDS 伴原始细胞增多 2 型 9 例，MDS 伴多系血细胞发育异常 2 例，MDS 伴环状铁粒幼红细胞 1 例。骨髓活检显示增生活跃或正常，2 例伴有骨髓纤维化，无髓外肿瘤转移。IPSS-R 风险等级低危 5 例，中危 11 例，高危 4 例。

1.2　*移植前治疗方案*　继发于 CAA 的 MDS 组：诊断后直接行 allo-HSCT，未桥接去甲基化治疗。原发性 MDS 组：IPSS-R 低危伴有严重血小板减低、严重粒细胞缺乏、输血依赖、不良预后染色体核型或不良预后基因的患者直接行 allo-HSCT，未桥接去甲基化治疗；IPSS-R 中、高危患者在等待移植仓的过程中，部分患者给予去甲基化治疗，部分直接行 allo-HSCT。对于反复输血超过 20 U 和/或血清铁蛋白含量≥1 000 μg/L 的患者，给予祛铁治疗。

1.3　*移植方式*　同胞全相合供者 11 例（继发于 CAA 的 MDS 组 4 例，原发性 MDS 组 7 例），单倍体相合供者 21 例（继发于 CAA 的 MDS 组 8 例，原发性 MDS 组 13 例）。移植方式选用单纯外周血造血干细胞移植术。

1.4　*预处理方案*　同胞全相合移植选用改良的白消安/环磷酰胺方案：阿糖胞苷 2 g/（m^2•d）×1 d，白消安 3.2 mg/（kg•d）×3 d，环磷酰胺 1.8 g/（m^2•d）×2 d。单倍体相合移植选择“北京方案”[7]：在同胞全相合移植预处理方案的基础上，将阿糖胞苷增加至 4 g/（m^2•d）×2 d，白消安与环磷酰胺剂量不变，同时加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 2.5 mg/（kg•d）×4 d。

1.5　*移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）的预防*　GVHD 预防采用环孢素 A＋短程甲氨蝶呤＋吗替麦考酚酯的方案，根据患者微小残留、嵌合率及有无 GVHD 的情况进行减停。同胞全相合移植患者吗替麦考酚酯 1 个月减停，单倍体

相合移植患者吗替麦考酚酯 3 个月减停。IPSS-R 低危的患者环孢素 A 1 年减停，短程甲氨蝶呤于第 1、3、5、11 天给药。IPSS-R 中、高危的同胞全相合移植患者环孢素 A 6 个月减停，短程甲氨蝶呤于第 1、3、5 天给药；单倍体相合环孢素 A 9 个月减停，短程甲氨蝶呤于第 1、3、5、11 天给药。

1.6　*对症支持治疗*　静脉滴注更昔洛韦、序贯口服阿昔洛韦预防巨细胞病毒感染，静脉滴注前列地尔预防肝小静脉闭塞病，口服泊沙康唑预防真菌感染，入住无菌层流病房进行环境保护。

1.7　*供者造血干细胞动员、采集及输注*　供者皮下注射粒细胞集落刺激因子进行动员。使用 COBE Spectra 血细胞分离机采集外周血造血干细胞。干细胞输注采用推注法。

1.8　*造血重建标准与随访*　粒细胞植入：中性粒细胞计数＞0.5×10^9/L，持续 3 d。血小板植入：在未输注血小板的情况下，血小板计数≥20×10^9/L 持续 7 d。同时检测患者的血型、染色体核型、全血嵌合度来判断植活状态。采用特定患者定期随访制度，通过电话随访、召回、门诊等途径了解出院患者一般情况。总生存定义为从干细胞输注开始到截止随访或患者死亡。非复发死亡（non-relapse mortality，NRM）定义为除复发以外任何原因引起的死亡。无事件生存定义为从干细胞输注开始至出现移植相关并发症。

1.9　*统计学处理*　应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料采用中位数（范围）表示，组间比较采用秩和检验；计数资料采用例数和百分数表示，组间比较采用 Fisher 确切概率法。移植终点指标涵盖总生存率、无事件生存率、累积复发率（cumulative incidence of relapse，CIR）及 NRM 率，对于总生存率和无事件生存率数据采用 Kaplan-Meier 生存分析处理；CIR 和 NRM 率数据借助竞争风险模型，通过 Fine-Gray 检验进行分析。检验水准（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　*继发于 CAA 的 MDS 患者一般情况*　12 例患者 CAA 阶段经环孢素 A 联合雄激素治疗，均未应用抗胸腺细胞免疫球蛋白。后期达到停药指征，基本治愈 3 例，明显改善 5 例，缓解 4 例。停药后 12 例患者再次出现血常规指标下降，进展为 MDS。CAA 进展为 MDS 的中位时间为 120（72～180）个月。

2.2　*造血重建及植入情况*　继发于 CAA 的 MDS 组输注单个核细胞数高于原发性 MDS 组［12.56（8.27～23.34）$\times10^8$/kg vs 8.68（5.00～19.00）$\times10^8$/kg］，但差异无统计学意义（P＝0.211）；$CD34^+$ 细胞数高于原发性 MDS 组［7.56（3.27～8.34）$\times10^6$/kg vs 4.25（3.42～8.71）$\times10^6$/kg］，差异亦无统计学意义（P＝0.679）。继发于 CAA 的 MDS 组中性粒细胞植入的中位时间为 10（8～26）d，血小板植入的中位时间为 12（10～28）d。原发性 MDS 组中性粒细胞植入的中位时间为 14（9～90）d，血小板植入的中位时间为 16（13～90）d。两组之间植入时间差异均无统计学意义（P＝0.642、0.591）。两组均无植入失败的病例。

2.3　*GVHD 发生情况*　10 例发生Ⅰ～Ⅱ度急性移植物抗宿主病（acute graft-versus-host disease，aGVHD），总体发生率为 31.2%（10/32）；继发于 CAA 的 MDS 组发生率为 33.3%（4/12），原发性 MDS 组发生率 30.0%（6/20），差异无统计学意义（P＝0.573）。继发于 CAA 的 MDS 组的 4 例患者均给予糖皮质激素，1 例完全缓解，1 例进展为Ⅲ～Ⅳ度 aGVHD，2 例转化为慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease，cGVHD）。原发性 MDS 组的 6 例患者中，2 例给予糖皮质激素，1 例进展为Ⅲ～Ⅳ度 aGVHD，1 例转化为 cGVHD；另 4 例由减停免疫抑制剂诱发，给予糖皮质激素，3 例部分缓解，1 例转化为 cGVHD。

5 例发生Ⅲ～Ⅳ度 aGVHD，总体发生率为 15.6%（5/32）；继发于 CAA 的 MDS 组发生率为 16.7%（2/12），原发性 MDS 组发生率为 15.0%（3/20），差异无统计学意义（P＝0.634）。继发于 CAA 的 MDS 组 2 例患者中，1 例由Ⅰ～Ⅱ度 aGVHD 进展而来，开始给予他克莫司联合糖皮质激素，无效后给予芦可替尼但效果差，GVHD 合并感染；1 例因供者淋巴细胞输注后诱发 aGVHD，一线采用大剂量糖皮质激素联合巴利昔单抗治疗后缓解。原发性 MDS 组的 3 例患者中，1 例由Ⅰ～Ⅱ度 aGVHD 进展而来，开始给予免疫抑制剂联合糖皮质激素及芦可替尼，后续 GVHD 加重；1 例肝脏 GVHD，给予糖皮质激素、人工肝、甲氨蝶呤、芦可替尼、西罗莫司等治疗无效；1 例由减停免疫抑制剂诱发，重启糖皮质激素、免疫抑制剂、芦可替尼等治疗，后复发。

6 例发生 cGVHD，总发生率为 18.8%（6/32）；继发于 CAA 的 MDS 组发生率为 16.7%（2/12），原发性 MDS 组发生率为 20.0%（4/20），差异无统计学意义（P=0.601）。继发于 CAA 的 MDS 组的 2 例均由Ⅰ～Ⅱ度 aGVHD 转化而来，表现为皮肤硬化+口腔苔藓样变，无内脏器官受累，给予糖皮质激素治疗后缓解。原发性 MDS 组 4 例患者中，2 例由Ⅰ～Ⅱ度 aGVHD 转化而来，1 例转化为皮肤型并带病生存，1 例肠道 cGVHD 给予糖皮质激素、巴利昔单抗、灌肠等处理无效；1 例出现肺 cGVHD 合并感染，给予抗感染与芦可替尼治疗无效；1 例出现肝脏、皮肤与肠道 cGVHD，给予糖皮质激素、巴利昔单抗、灌肠、芦可替尼等处理后缓解，后复发。

2.4　*感染及其他移植相关并发症*　继发于 CAA 的 MDS 组、原发性 MDS 组巨细胞病毒感染发生率分别为 50.0%（6/12）、55.0%（11/20），两组差异无统计学意义（P=0.536）。给予更昔洛韦抗病毒、水化、碱化、利尿治疗后病毒拷贝数转阴，无巨细胞病毒病的发生。两组患者共 11 例发生出血性膀胱炎。12 例发生细菌性/真菌性肺炎，给予碳青霉烯类联合利奈唑胺/去甲万古霉素抗感染、伏立康唑/卡泊芬净抗真菌等治疗。中枢神经系统并发症 2 例，1 例患有中枢神经系统感染，1 例应用环孢素 A 后出现可逆性后部白质脑病。

2.5　*复发情况*　继发于 CAA 的 MDS 组和原发性 MDS 组的 3 年 CIR 分别为 16.7%（95%CI 2.1%～48.4%）和 55.0%（95%CI 31.5%～76.9%），继发于 CAA 的 MDS 组 CIR 低于原发性 MDS 组，差异有统计学意义（P=0.021，图 1）。复发患者给予干扰素、供者淋巴细胞输注及二次移植等措施。

2.6　*预后及随访情况*　移植术后中位随访 36（3～79）个月。继发于 CAA 的 MDS 组和原发性 MDS 组的 3 年总生存率分别为 83.8%（95%CI 51.6%～97.9%）和 45.0%（95%CI 23.1%～68.5%），继发于 CAA 的原发性 MDS 组的 3 年总生存率高于原发性 MDS 组，差异有统计学意义（P=0.035，图 2）。继发于 CAA 的 MDS 组死亡 2 例（1 例死于疾病复发，1 例死于 GVHD 合并感染），原发性 MDS 组死亡 11 例（7 例死于疾病复发，1 例死于 GVHD，3 例死于 GVHD 合并感染）。继发于 CAA 的 MDS 组和原发性 MDS 组的 NRM 率分别为 8.3%（95%CI 0.2%～38.5%）和 20.0%（95%CI 5.7%～43.7%），差异无统计学意义（P=0.360）；无事件生存率分别为 50.0%（95%CI 21.1%～78.9%）和 25.0%（95%CI 8.7%～49.1%），差异无统计学意义（P=0.157）。

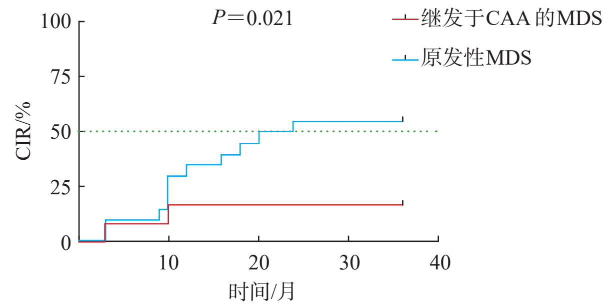

图 1　两组 MDS 患者的 3 年 CIR

MDS：骨髓增生异常综合征；CIR：累积复发率；CAA：慢性再生障碍性贫血.

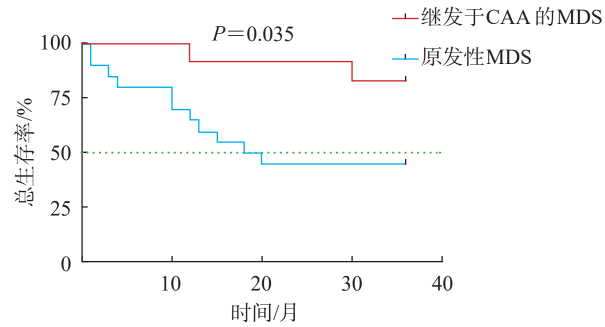

图 2　两组 MDS 患者的 3 年总生存率

MDS：骨髓增生异常综合征；CAA：慢性再生障碍性贫血.

3　讨　论

AA 是 T 细胞介导的自身免疫相关的非恶性骨髓衰竭性疾病。AA 发病机制与细胞免疫有关，其中 T 细胞的增殖活化占主导地位，体液免疫耐受机制的调控也影响 AA 的发病。AA 分为重型再生障碍性贫血（severe aplastic anemia，SAA）和 CAA，CAA 占所有 AA 患者的 80% 以上[8]。研究表明，相比 SAA，CAA 具有细胞免疫异常、体液免疫异常与亢进的现象，其中体液免疫亢进更突出，具有更强的炎症表现，对免疫抑制剂治疗效果好，但异质性高[9]。刘春燕[10]认为部分 AA 患者免疫机制的异常导致了疾病的发生、治疗效果不一致及疾病转化。经治疗的 AA 患者出现克隆演变，能发展为继发性 MDS 或白血病，是预后最差的并发症之一[11]。

马力等[12]研究表明，AA 进展为恶性血液病的中位时间为 33（11～88）个月，多伴有血液学

及染色体核型改变；AA 治疗有效组进展时间明显长于治疗无效组，分别为 54.2 个月与 25.7 个月。另一项研究结果显示，17 例 AA 转化为恶性血液病的患者进展的中位时间约为 35 个月，移植术后总生存率为 41%[2]。Kim 等[3]对 123 例 AA 后继发 MDS 与原发性 MDS 患者进行了比较，发现两组总生存率、复发率、死亡率无明显差异。以上研究结果表明，AA 转化为 MDS 的中位时间为 1～3 年，这与本研究结果不同。本研究统计了继发于 CAA 的 MDS 患者 12 例，结果显示 CAA 进展为 MDS 的中位时间为 10 年，明显长于既往文献报道。既往研究的主要研究对象为 AA 患者，且多数患者接受过抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗，其中不乏疗效不佳者，本研究则聚焦于 CAA 患者，该群体仅接受环孢素 A 联合雄激素治疗，初期疗效显著，但后期发展为 MDS。这部分患者经长时间的治疗也会出现转化，但转化时间较文献报道的时间长。发病机制考虑为在 CAA 的治疗过程中，疾病发生演化并出现克隆造血[13]，导致造血干细胞损伤（干细胞丢失或端粒酶磨损），加上本身骨髓造血微环境的影响，最终联合免疫功能的异常与炎症反应协同端粒的改变[14-15]，共同促使疾病发生恶变。治疗效果欠佳的 CAA 患者的毒性细胞具有生存和竞争优势，能够逃避自身免疫攻击或减弱淋巴细胞介导，随着时间的推移容易出现恶性改变[16]。治疗效果好的 CAA 患者剩余的干细胞得到保护，恶性克隆造血减少，从而减少转化的发生。然而，随着时间的推移，CAA 患者的炎症反应可能导致基因组 DNA 受损，进而加剧端粒的磨损，最终引发克隆性染色体的异常，从而促进 CAA 的转化[17-18]。并且应用雄激素与环孢素 A 并不能有效改善骨髓微环境，无法阻断 CAA 内部的转化趋势，也未减少克隆造血及端粒酶的改变。因此，即便治疗效果较好的 CAA 患者，仍可能出现疾病转化，但转化时间显著延长[18-19]。王化泉等[20]提出，在疾病进展为 MDS 的过程中，首先表现为病态造血，随后才会出现典型的恶性肿瘤特征，即形成所谓的恶性克隆，具体表现为染色体核型异常和原始细胞的显现。本研究结果同样证实了这一问题：CAA 进展为 MDS 的中位时间为 120 个月。对于这类患者，由于病程较长，若在监测疾病状态时发现骨髓病态造血、血常规指标下降、染色体核型异常、原始细胞增多或基因突变，往往预示着疾病的转化。早期且及时地进行 allo-HSCT 治疗，可能会改善患者的预后。

本研究显示，移植术后 3 年，继发于 CAA 的 MDS 组和原发性 MDS 组的总生存率分别为 83.8%（95%*CI* 51.6%～97.9%）和 45.0%（95%*CI* 23.1%～68.5%），CIR 分别为 16.7%（95%*CI* 2.1%～48.4%）和 55.0%（95%*CI* 31.5%～76.9%），两组的差异有统计学意义（均 P<0.05），而两组的无事件生存率及 NRM 率差异无统计学意义。以上数据显示，原发性 MDS 组的复发率较高，移植术后总生存率低于继发于 CAA 的 MDS 组。这与既往文献报道[2-3,12]存在一定差异。推测其原因可能与两组患者在疾病本身及治疗因素上的不同有关，进而导致了总生存率与复发率的差异。本研究选取的继发于 CAA 的 MDS 组患者均为前期治疗效果较好的 CAA 患者，疾病持续时间长，从发病机制上来讲，CAA 占据了大部分的病程时间，MDS 病程时间短，骨髓微环境还处于 CAA 阶段，少有导致恶变的遗传物质，患者长时间耐受了机体的改变，此时正常克隆占优势[20]，在疾病发生转化时，及时行 allo-HSCT 治疗原发病，减少了骨髓微环境及恶变遗传物质的影响。其次，这部分患者因病史较长，普遍存在高铁负荷问题。然而，在移植术前进行祛铁治疗，有效减少了高铁负荷对移植过程的干扰，并未对生存率造成负面影响。最后，基因突变及预后不良的染色体核型往往比 IPSS-R 评分或原始细胞比例对移植预后影响大[21]，本研究中原发性 MDS 组伴有较差的染色体核型，基因突变中携带 *p53*、*RUXN1*、*ASXL1* 或 *ETV6* 突变，这些基因都提示预后不良；继发于 CAA 的 MDS 组中伴有预后好或中等的染色体核型，仅 1 例伴有预后不良的 *EZH2* 突变。同时，两组患者治疗效果的差异还受到治疗相关因素的影响。继发于 CAA 的 MDS 组患者一经确诊便直接接受 allo-HSCT 治疗，而未进行去甲基化治疗。由于继发于 CAA 的 MDS 组的患者长时间处于 CAA 阶段，当疾病发生转化时，其骨髓增生能力较弱，接受去甲基化治疗后易出现较大的血液学毒性，进而增加感染等危及生命的风险。MDS 具有较高的异质性，去甲基化治疗有效率仅为 40%～50%，且治疗周期长[22]，所以原发性 MDS 组（IPSS-R 中、高危）能直接行 allo-HSCT 治疗的患者尽可能早地进行移植，部分患者未经去甲基化的桥接治疗，上述这些措施有助于提高移植生存率，减少复发的风险。继发于 CAA 的 MDS 患者出现疾病转化时，往

往提示疾病从量变到质变的过程，这与原发性MDS患者存在本质的差异，所以导致了疾病终点的不同。鉴于当前样本量有限，尚需扩大样本规模以深入开展研究。

对于治疗反应较好的CAA患者，临床上易忽视疾病演化的过程。这类患者也会出现疾病的恶化，应定期检测遗传学及基因的改变，若发现患者出现了克隆演变，可尽早进行移植，以改善预后。

［参 考 文 献］

[1] BABUSHOK D V, DUKE J L, XIE H M, et al. Somatic HLA mutations expose the role of class Ⅰ-mediated autoimmunity in aplastic anemia and its clonal complications[J]. Blood Adv, 2017, 1(22): 1900-1910. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010918.

[2] YOSHIMI A, STRAHM B, BAUMANN I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after aplastic anemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(3): 425-429. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.031.

[3] KIM S Y, LE RADEMACHER J, ANTIN J H, et al. Myelodysplastic syndrome evolving from aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy: efficacy of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2014, 99(12): 1868-1875. DOI: 10.3324/haematol.2014.108977.

[4] NEGORO E, NAGATA Y, CLEMENTE M J, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 130(17): 1953-1957. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767731.

[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与治疗中国专家共识（2017年版）[J]. 中华血液学杂志，2017，38（1）：1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.

[6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.

[7] 潘锋，张浩臣. "北京方案"开启人人都有移植供者新时代——访北京大学血液病研究所所长黄晓军教授[J]. 中国医药导报，2021，18（7）：1-3. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2021.07.001.

[8] 曹俊青. 环孢素A联合司坦唑醇治疗慢性再生障碍性贫血的疗效评价[J]. 哈尔滨医药，2021，41（1）：97-98.

[9] 张涛，孙秉中，冯琦，等. 急性与慢性再生障碍性贫血患者IL-4、IFN-γ及TNF-α诱生水平的对比研究[J]. 中华血液学杂志，2000，21（10）：530-532. DOI: 10.3760/j:issn:0253-2727.2000.10.007.

[10] 刘春燕. 免疫异常：导致再生障碍性贫血发病的重要因素[J]. 中华医学杂志，2019，99（26）：2011-2013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.26.004.

[11] HAGESTANDE S, KVAM A K, LOTHE I M B, et al. [Aplastic anaemia][J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2020, 140(18). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0139.

[12] 马力，李星鑫，张静，等. 获得性再生障碍性贫血克隆性进展为骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病：19例临床分析及文献复习[J]. 中华血液学杂志，2015，36（3）：216-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.009.

[13] SUN L, BABUSHOK D V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2020, 136(1): 36-49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.

[14] 王婷，付蓉. 克隆造血与获得性再生障碍性贫血因果论[J]. 中华血液学杂志，2019，40（11）：965-968. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.017.

[15] 许鸣，陆嘉惠. 骨髓增生异常综合征发病机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志，2015，23（6）：1800-1807. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.06.049.

[16] LITZOW M R, TARIMA S, PÉREZ W S, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2010, 115(9): 1850-1857. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249128.

[17] SLOAND E M, LOELIGER K, PFANNES L, et al. Does a chronic inflammatory process underlie clonal progression in aplastic anemia? — *In vitro* and *in vivo* evidence that inflammation produces aneuploidy for chromosomes 7 and 8 in replicating cells[J]. Blood, 2010, 116(21): 641. DOI: 10.1182/blood.v116.21.641.641.

[18] RAVAL A, BEHBEHANI G K, NGUYEN L E X T, et al. Reversibility of defective hematopoiesis caused by telomere shortening in telomerase knockout mice[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131722. DOI: 10.1371/journal.pone.0131722.

[19] 贾志凌，巩伟丽，梅巍，等. 环孢菌素A体外对再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征患者造血祖细胞作用的研究[J]. 重庆医学，2002，31（2）：86-88.

[20] 王化泉，邵宗鸿，曹燕然，等. 染色体异常核型数量与骨髓增生异常综合征进展和预后相关性研究[J]. 中华血液学杂志，2006，27（1）：28-31. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2006.01.013.

[21] 张小赛，尼罗帕尔·吐尔逊，秦玉婷，等. 骨髓增生异常综合征患者基因突变与预后的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2022，36（4）：325-329. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.04.001.

[22] 胡豫，石威. 防控急性白血病与骨髓增生异常综合征异基因造血干细胞移植后复发[J]. 中华器官移植杂志，2021，42（4）：193-194. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20210313-00097.

［本文编辑］　魏莎莎