

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.04.051

慢性粒细胞白血病的骨髓染色体核型分析及其临床应用

张丽敏¹, 赵旷怡², 丁利霞¹, 张磊¹, 张美玲³, 廉水清^{2*}

(1. 郑州金域临床检验中心有限公司 细胞遗传实验室, 河南郑州 450016; 2. 郑州金域临床检验中心有限公司 总经办, 河南郑州 450016; 3. 焦作市人民医院 血液病实验室, 河南焦作 454002)

【摘要】目的 探讨初诊骨髓染色体核型分析在慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)慢性期中的特征及其对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗反应与远期预后的预测价值。**方法** 回顾性纳入 2022 年 1 月至 2025 年 12 月郑州金域临床检验中心 120 例初诊 CML 慢性期患者, 均行骨髓 G 显带核型分析, 并接受以伊马替尼为基础的一线 TKI 治疗。按治疗 3 个月疗效分组: $BCR-ABL^{\text{IS}} \leq 10\%$ 纳入最佳反应组(85 例), $>10\%$ 纳入警告/失败组(35 例)。比较不同核型分组的细胞遗传学缓解率、分子学反应及核型演变情况, 采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验及单因素 Cox 回归分析无进展生存(progression-free survival, PFS)预后因素。**结果** 120 例患者 Ph 染色体阳性率为 98.33%, 附加染色体异常(additional chromosomal abnormalities, ACA)检出率为 23.33%, 其中主要路径异常 20 例、次要路径异常 8 例。ACA 组完全细胞遗传学缓解率为 57.14%, 显著低于单纯 Ph 组的 82.61%; 其 1 年主要分子学反应率为 42.86%, 亦明显低于单纯 Ph 组的 77.17%, 上述差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。初诊 ACA 是 PFS 的显著危险因素($HR = 3.42, P = 0.002$); 单纯 Ph 组 3 年 PFS 率优于 ACA 组(94.5%: 71.4%, $P < 0.001$)。警告/失败组核型演变率显著高于最佳反应组(34.29%: 5.88%, $P < 0.05$)。**结论** 初诊主要路径 ACA 是 CML 患者 TKI 治疗反应不佳及疾病进展的独立不良预后因素, 可与欧洲治疗与白血病网评分(European Treatment and LeukemiaNet Score, ELTS)互补; 治疗中核型演变可作为耐药与进展的早期预警信号, 为临床指导个体化治疗提供指导。

【关键词】 慢性粒细胞白血病; 骨髓染色体核型分析; 附加染色体异常; 酪氨酸激酶抑制剂**【中图分类号】** R733.72**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 04-0238-04

Bone marrow chromosome karyotype analysis in chronic myeloid leukemia and its clinical application

ZHANG Limin¹, ZHAO Kuangyi², DING Lixia¹, ZHANG Lei¹, ZHANG Meiling³, LIAN Shuiqing^{2*}

(1. Cytogenetics Laboratory, Zhengzhou KingMed Clinical Laboratory Co., Ltd., Zhengzhou 450016, Henan, China;

2. General Manager's Office, Zhengzhou KingMed Clinical Laboratory Co., Ltd., Zhengzhou 450016, Henan, China;

3. Hematology Laboratory, Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo 454002, Henan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of baseline bone marrow chromosome karyotype analysis in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML) and its predictive value for tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment response and long-term prognosis. **Methods** This retrospective prognostic study included 120 newly diagnosed chronic-phase CML patients from Zhengzhou KingMed Clinical Laboratory from January 2022 to December 2025. All patients underwent bone marrow G-banding karyotype analysis and received imatinib-based first-line TKI therapy. According to the therapeutic effect after 3 months of treatment, the patients were grouped as follows: $BCR-ABL^{\text{IS}} \leq 10\%$ as the optimal response group (85 cases), and $>10\%$ as the warning/failure group (35 cases). Cytogenetic response rates, molecular response rates, and karyotype evolution were compared across different karyotype subgroups. Kaplan-Meier analysis with the log-rank test and univariate Cox regression were used to identify prognostic factors for progression-free survival (PFS). **Results** Among the 120 patients, the Ph chromosome positivity rate was 98.33%, and the rate of additional chromosomal abnormalities (ACA) was 23.33% (major-route abnormalities: 20 cases; minor-route abnormalities: 8 cases). The complete cytogenetic response rate in the ACA group (57.14%) was significantly lower than that in

收稿日期: 2026-03-21。

作者简介: 张丽敏, 本科, 主管技师, 研究方向: 多发性骨髓瘤和出凝血等血液疾病的诊断和鉴别。E-mail: 13523416595@163.com。

通信作者: 廉水清, 本科, 副主任技师, 研究方向: 骨髓细胞学、骨髓活组织检查及染色体核型分析等检验技术。E-mail: 1347046881@qq.com。

the Ph-only group (82.61%) ($P<0.05$). The 1-year major molecular response rate was also significantly lower in the ACA group (42.86% vs. 77.17%, $P<0.05$). Univariate analysis identified baseline ACA as a significant risk factor for PFS ($HR=3.42$, $P=0.002$). The 3-year PFS rate was superior in the Ph-only group compared with the ACA group (94.5% vs. 71.4%, $P<0.001$). The rate of karyotype evolution during treatment was significantly higher in the warning/failure group than in the optimal response group (34.29% vs. 5.88%, $P<0.05$). **Conclusion** Baseline major-route ACA is an independent adverse prognostic factor for poor TKI response and disease progression in CML patients, with prognostic value complementary to the European Treatment and LeukemiaNet Score (ELTS). Karyotype evolution during treatment may serve as an early warning signal of drug resistance and progression, providing guidance for clinical guidance of individualized treatment.

【Key words】Chronic myeloid leukemia; Bone marrow chromosome karyotype analysis; Additional chromosomal abnormalities; Tyrosine kinase inhibitor

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病,以骨髓粒系过度增生为核心特征,约占成人白血病的15%^[1]。骨髓染色体核型分析检出Ph染色体或其变异易位,既是CML确诊的“金标准”,也是评估治疗反应和监测克隆演变的核心手段^[2]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的问世推动了CML治疗模式发生革命性转变,患者长期生存率显著提高^[3-4]。然而,仍有部分患者存在TKI耐药或疾病进展风险。现有研究虽已报道初诊核型与TKI治疗反应的相关性,但不同核型分类对分子学反应及克隆演变的独立预后价值仍待深入探讨,尤其缺乏适配当前TKI治疗背景的大样本综合数据支撑^[5-7]。基于此,本研究纳入郑州金域临床检验中心2022年1月至2025年12月确诊的120例CML慢性期患者,回顾性分析其初诊骨髓染色体核型特征及其在TKI治疗体系中的预后应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2022年1月至2025年12月郑州金域临床检验中心120例初诊CML慢性期患者。依据TKI治疗3个月疗效进行分组: $BCR-ABL^S$ ($BCR-ABL$ 国际标准化) $\leq 10\%$ 纳入为最佳反应组(85例), $>10\%$ 纳入为警告/失败组(35例)。纳入标准:①符合《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)》诊断标准^[1];②初诊且具有完整的骨髓染色体核型分析结果;③接受规范TKI一线治疗。排除标准:①合并其他严重血液系统疾病或实体瘤;②加速期或急变期患者;③关键随访资料缺失者。本研究所有试验过程遵循《赫尔辛基宣言》,经合作医院(郑州金域临床检验中心送检单位)伦理委员会批准(批件号:2025107-T1)。

1.2 方法

初诊时无菌采集骨髓液3~5 ml,经短期培养后行G显带核型分析;每例标本至少计数20个中期分裂相,存在可疑克隆性异常时将计数增至25~30个以明确异常性质。所有异常克隆的描述均参照《人类细胞遗传学国际命名体制》规范执行。结合国际通用预后评分标准,将附加染色体异常(additional chromosomal abnormalities, ACA)进一步划分为主要路径异常[如+8、双Ph、i(17q)等]与次要路径异常(如-Y),以精准评估不同类型附加异常的预后意义。根据核型检测结果,将患者分为典型Ph易位组、变异易位组、ACA组及复杂核型组。所有患者均接受以伊马替尼为基础的一线治疗,定期监测血液学、细胞遗传学及分子学反应,分析主要细胞遗传学反应、分子生物学反应与初诊核型特征的相关性。本研究旨在探讨将初诊染色体核型异常作为生物标志物,用于构建CML患者预后评估模型的潜在价值,将微观染色体结构异常特征转化为具备临床指导意义的预测信息。

1.3 观察指标与研究终点

①疗效评价指标:细胞遗传学反应指标中,主要细胞遗传学缓解定义为 Ph^+ 中期分裂相 $\leq 35\%$;完全细胞遗传学缓解定义为 Ph^+ 中期分裂相消失。分子学反应依据 $BCR-ABL^S$ 转录本水平评估。②初诊核型资料:记录患者初诊染色体核型结果,统计典型t(9;22)易位、变异易位及ACA发生率,分析初诊核型分布特征。③治疗反应及预后分析:比较不同核型分组患者TKI治疗后的细胞遗传学缓解深度,分析ACA与耐药及疾病进展的相关性;以无进展生存期(progression-free survival, PFS)作为主要研究终点,分析不同核型特征对患者远期预后的预测价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行 Log-rank 检验。本研究共观察到 13 例 PFS 事件(单纯 Ph 组 5 例,附加异常组 8 例)。鉴于事件数有限,将“是否存在附加染色体异常”和“Sokal 风险分层(低/中/高危)”分别纳入单因素 Cox 比例风险回归模型,以评估其对 PFS 的潜在预后价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组年龄、性别、初诊白细胞计数(white blood cell, WBC)及 Sokal 风险分层基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。

表 1 基线资料比较

临床特征	最佳反应组 ($n=85$)	警告/失败组 ($n=35$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	48.2 $\pm$ 12.5	50.1 $\pm$ 13.8	-0.735	0.464
性别(男/女, 例)	46/39	20/15	0.099	0.753
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	125.4 $\pm$ 45.2	138.7 $\pm$ 52.1	-1.400	0.164
Sokal 风险分层 (低/中/高, 例)	32/38/15	10/17/8	1.536	0.464

注: WBC: 白细胞计数。

2.2 初诊骨髓染色体核型分布特征

120 例初诊 CML 患者中,检出 Ph 染色体阳性 118 例(98.33%)。存在 ACA 者 28 例(23.33%),其中主要路径异常[+8、双 Ph、i(17q)等]20 例,次要路径异常(-Y 等)8 例(表 2)。

表 2 120 例 CML 患者初诊骨髓染色体核型分布特征

核型分类	例数(例)	占比(%)
典型 t(9; 22) 易位	105	87.50
变异易位	13	10.83
ACA	28	23.33
Ph 染色体阴性	2	1.67

注: CML: 慢性粒细胞白血病; ACA: 附加染色体异常。

2.3 不同核型组间细胞遗传学反应比较

以是否存在 ACA 进行分组,比较单纯 Ph 易位组与 ACA 组在 TKI 治疗后的细胞遗传学缓解情况。ACA 组的主要遗传学缓解率(71.43% vs 92.39%, $P=0.009$)和完全遗传学缓解率(57.14% vs 82.61%, $P=0.005$)均显著低于单纯 Ph 易位组(表 3)。

表 3 两组细胞遗传学缓解率比较[例(%)]

组别	主要遗传学缓解	完全遗传学缓解
单纯 Ph 组($n=92$)	85 (92.39)	76 (82.61)
ACA 组($n=28$)	20 (71.43)	16 (57.14)
χ^2	6.762	7.856
P	0.009	0.005

注: ACA: 附加染色体异常。

2.4 ACA 与治疗反应的相关性

本研究评估了不同 ACA 对 TKI 疗效的影响。结果显示,ACA 组治疗 1 年主要分子学反应率显著低于单纯 Ph 组($P=0.001$)(表 4)。

表 4 两组治疗 1 年时分子学反应比较[例(%)]

组别	主要分子学反应	未达主要分子学反应	χ^2	P
单纯 Ph 组($n=92$)	71 (77.17)	21 (22.83)	10.483	0.001
ACA 组($n=28$)	12 (42.86)	16 (57.14)		

注: ACA: 附加染色体异常。

2.5 ACA 的独立预后价值分析

Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验显示,单纯 Ph 组与 ACA 组的 PFS 差异有统计学意义($P<0.001$)。其中,单纯 Ph 组 3 年 PFS 率为 94.5%(事件数 5 例),ACA 组为 71.4%(事件数 8 例),总事件数为 13 例。生存曲线图及风险人数见图 1。

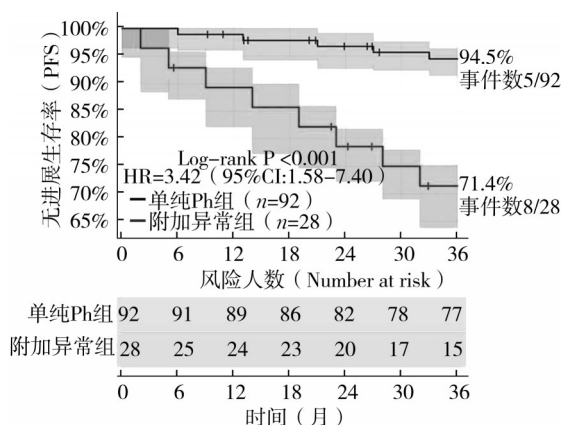


图 1 不同核型组 CML 患者 PFS Kaplan-Meier 生存曲线

注: CML: 慢性粒细胞白血病; PFS: 无进展生存期。

2.6 疾病进展与核型演变分析

为进一步探讨核型演变与 CML 治疗失败的相关性,比较了不同疗效组的核型演变率:最佳反应组 5 例(5.88%)出现核型演变,警告/失败组 12 例(34.29%)出现核型演变,前者显著低于后者($\chi^2=16.890$, $P<0.001$)(表 5)。

表 5 两组治疗期间核型演变情况比较

组别	出现核型演变 [例 (%)]	未出现核型演变 [例 (%)]	核型演变率 (%)
最佳反应组 (n=85)	5 (5.88)	80 (94.12)	5.88
警告/失败组 (n=35)	12 (34.29)	23 (65.71)	34.29
χ^2	16.890		
P	<0.001		

3 讨论

骨髓染色体核型分析是 CML 诊断、分期及疗效评估的核心手段,检出 Ph 染色体或其变异易位是该病的确诊“金标准”^[8]。随着 TKI 的广泛临床应用,CML 患者长期生存率已获得显著提升,但仍有部分患者出现耐药或疾病进展^[9-10]。因此,深入分析初诊核型特征与治疗反应的内在联系,对早期识别高危人群、优化治疗策略具有重要临床价值。本研究为一项回顾性预后研究,通过对 120 例 CML 慢性期患者进行疗效事后分组分析,验证了初诊附加染色体异常的独立预后价值。

初诊核型分析结果显示,本组患者 Ph 染色体阳性率为 98.33%,其中典型易位占 87.50%、变异易位占 10.83%,该结果与已发表的大规模流行病学调查数据一致。本组 ACA 检出率为 23.33%,略高于文献报道的 15%~20%,考虑与本中心纳入队列中高危患者占比较高有关。其中 20 例主要路径异常[+8、双 Ph,i(17q)等]与基因组不稳定性及克隆演进直接相关,提示预后不良;8 例次要路径异常(-Y 等)的预后意义目前尚存争议。因此,初诊阶段完善全面的核型分析可同时实现疾病诊断与预后分层双重作用。

治疗反应层面,ACA 组完全细胞遗传学缓解率为 57.14%、1 年主要分子学反应率为 42.86%,均显著低于单纯 Ph 组的 82.61%、77.17%,提示携带附加异常的克隆对 TKI 治疗存在内在抵抗,潜在机制可能与主要路径异常介导的 ABL 激酶区外信号通路激活,或 BCR-ABL 基因组扩增相关。更重要的是,初诊 ACA 是 PFS 的独立危险因素($HR=3.42, 95\%CI: 1.58 \sim 7.40, P=0.002$);单纯 Ph 组 3 年 PFS 率显著高于 ACA 组。目前欧洲治疗与白血病网评分(European Treatment and LeukemiaNet Score, ELTS)尚未纳入核型附加异常指标,本研究结果提示将该指标作为补充变量可提升预后判别能力,这也是本

研究的核心创新点。核型演变追踪数据显示,治疗 3 个月疗效警告/失败组的核型演变率高达 34.29%,而最佳反应组仅为 5.88%,组间差异显著,证实克隆演变是治疗失败的重要生物学标志。部分初诊仅存在单纯 Ph 易位的患者,在治疗过程中可新发 ACA,且该改变往往早于血液学异常及临床疾病进展的出现。因此,规律开展细胞遗传学监测对早期预警核型演变、及时调整治疗方案具有不可替代的临床价值;检出核型演变的患者应及时完善 ABL 激酶区突变检测,据此更换二代/三代 TKI 治疗或桥接造血干细胞移植。

综上,初诊主要路径 ACA 是 CML 患者 TKI 治疗反应不佳及疾病进展的独立不良预后因素,可与 ELTS 互补;治疗中核型演变可作为耐药与进展的早期预警信号,为临床指导个体化治疗提供指导。本研究作为单中心回顾性分析,样本量有限,Cox 回归受事件数限制未能充分校正混杂因素。后续将开展多中心前瞻性研究进一步验证结论普适性。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (5): 353-364.
- [2] 林娟, 邓小军, 张晓, 等. 慢性粒细胞白血病的骨髓染色体核型分析及其临床意义[J]. 中国输血杂志, 2020, 33 (6): 576-579.
- [3] 杨岚, 曹丽霞, 任慧娟, 等. TKI 治疗慢性粒细胞白血病患者 BCR-ABLIS 减半时间对获得深层分子学反应的早期预测[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32 (5): 1349-1355.
- [4] 张春燕, 辛晓丽, 苏小丽, 等. CML 慢性期伴附加染色体异常患者 TKI 疗效分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48 (12): 41-46.
- [5] JIANG Y, ZHANG D, HE X, *et al.* BCAT1 contributes to the development of TKI-resistant CML[J]. Cell Oncol, 2025, 48(2): 411-424.
- [6] 王凯, 刘涛, 戴静, 等. CML 患者在 TKI 治疗过程中的细胞遗传学变化与病程演进的关系分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28 (1): 136-140.
- [7] 王哲, 秘营昌. 慢性髓性白血病合并非 Ph 染色体异常的意义[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (8): 701-704.
- [8] 宫跃敏, 李悦, 何广胜. 2022 年 WHO 骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常性/骨髓增殖性肿瘤诊断及分类[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43 (1): 28-31.
- [9] 杨岚, 曹丽霞, 任慧娟, 等. 慢性粒细胞白血病患者血液肿瘤相关基因突变研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30 (11): 701-704.
- [10] 江佩芳, 罗璐婷, 胡建达. 慢性粒细胞白血病诊治进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29 (4): 202-205.