

骨髓增生异常综合征患者肺功能的临床研究

李虎明, 钱李仁, 赖莉芬, 舒六一, 刘 方, 张春阳, 韩志海

[摘要] **目的** 探讨骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者肺功能情况,分析MDS患者行异体造血干细胞移植术后肺功能的变化。**方法** 选取海军总医院2013年1月—2017年10月收治的50例MDS患者为观察组,同期健康体检者50例为对照组,回顾性比较2组患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、肺活量(vital capacity, VC)、残气容积(residual volume, RV)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、最大呼气中期流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)、肺一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)占预计值百分比等各项肺功能指标的差异。15例MDS患者行异体造血干细胞移植治疗,比较移植前与移植后6~12个月内肺功能的变化。**结果** 观察组患者FVC、FEV₁、VC、PEF、MMEF、DLCO占预计值百分比降低,与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),RV占预计值百分比增高,但差异无统计学意义。肺功能指标特别是通气功能指标与患者患病时程、肺部感染次数和联合化疗呈负相关。MDS患者行异体造血干细胞移植术后FVC、FEV₁、VC、PEF、MMEF、DLCO占预计值百分比比较移植前降低($P<0.01$)。**结论** MDS患者肺通气功能、小气道功能和弥散功能均受损害,肺功能指标与患者患病时程、肺部感染次数和联合化疗呈负相关。患者行异体造血干细胞移植术后通气功能、小气道功能和弥散功能受损加重。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;肺功能;造血干细胞移植

[中图分类号] R563.9;R551.3

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2018)02-0086-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.02.006

Clinical research of pulmonary function in patients with myelodysplastic syndrome

LI Huming¹, QIAN Liren², LAI Lifen¹, SHU Liuyi¹, LIU Fang¹, ZHANG Chunyang¹, HAN Zhihai¹

(1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Navy General Hospital, Beijing 100048, China;

2. Department of Hematology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] **Objective** To explore the pulmonary function of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and analyze it after hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). **Methods** Fifty patients with MDS were experiment group chosen from January 2013 to October 2017 in Navy General Hospital, and 50 healthy cases were control group during the same period. All spirometric values were recorded including percentage predicted forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), vital capacity (VC), residual volume (RV), peak expiratory flow (PEF), maximal mid-expiratory flow (MMEF), and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO). To compare the lung function before and after HSCT during 6—12 months of 15 MDS patients who had accepted HSCT therapy. **Results** Patients in experimental group experienced a significant decrease in the predict percent of FVC, FEV₁, VC, PEF, MMEF, DLCO, which were significantly different compared with those in control group ($P<0.05$). The predict percent of RV was increased, but no statistic difference. There were negative relationship between lung function, duration of diseases, lung infection frequency, and combined chemotherapy. After HSCT, the spirometric of MDS patients such as the predict percent of FVC, FEV₁, VC, PEF, MMEF, DLCO were significantly decreased ($P<0.01$), compared with before transplantation. **Conclusion** The ventilatory function, small airway function and diffusion function of patients with MDS were damaged. Indices of lung function had negative relation with diseases duration, lung infection frequency, and combined chemotherapy. After HSCT, damages of above indices were aggravated.

[Key words] Myelodysplastic syndrome (MDS); Pulmonary function; Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

[基金项目] 国家重点实验室开放课题(NKMI2019K01);军队后勤科研计划重点项目(BHJ16J011)

[作者单位] 100048 北京,中国人民解放军海军总医院呼吸与危重症医学科(李虎明,赖莉芬,舒六一,刘 方,张春阳,韩志海),血液科(钱李仁)

[通讯作者] 韩志海, E-mail: hanzhihai@hotmail.com

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血干细胞,以造血细胞病态造血、恶性转化危险性增高为特征的异质性后天性克隆性恶性疾病^[1]。骨髓各系造血细胞数量增多或正常,但发育异常而使外周血各系细胞明显减少。早期患者常表现为顽固性贫血,晚期患者除贫血表现以外还有感染和出血症状。本研究通过分析MDS患者与健康人群肺功能的差异,分析MDS患者肺功能情况,探讨影响肺功能的相关因素,并讨论异体造血干细胞移植术前患者肺功能的变化,以了解造血干细胞移植对MDS患者肺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海军总医院2013年1月—2017年10月收治的50例MDS患者为观察组,其中男性35例,女性15例,年龄20~72(38.40±13.36)岁。所有患者均行骨髓形态学、骨髓病理等检查,诊断符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[2]。50例观察组中有15例患者在后续治疗中行异体造血干细胞移植术。同期健康体检者50例为对照组,其中男性30例,女性20例,年龄17~70(41.56±14.59)岁。2组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义。排除标准:有呼吸系统症状且行肺CT示活动性肺部感染者;合并慢性阻塞性肺疾病、哮喘、支气管扩张、原发肺肿瘤者;既往有左心衰病史者;合并严重气胸、胸腔积液、胸廓畸形者;既往有吸烟史,且吸烟≥100/年者;精神异常,不能配合检查者。取患者肺功能检查当天白细胞、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板、血沉、C反应蛋白浓度数值,如当天无相关检验,可取前一天Hb值,否则不纳入本研究。肺部感染情况要有临床症状,且有胸片、肺CT等影像学检查支持。

1.2 检查方法

1.2.1 仪器与设备 采用CareFusion Vmax ENCORE 229肺功能仪(德国,康尔福盛),测试环境、肺量计测试前均进行校准,肺功能仪符合质量控制标准。

1.2.2 检查前准备 ①准确测量患者身高和体重;②患者检查时保持挺胸坐直不靠背的正确坐姿,双脚着地不翘腿,尽量避免额外运动,检查前患者休息至少5 min,停止吸烟24 h,停止饮酒4 h;③检查前需停用药物:吸入型短效 β_2 受体激动剂停用8 h,短效胆碱能受体拮抗剂停用24 h,口服短效 β_2 受体激动剂或氨茶碱停用12 h,长效或缓释型 β_2 受体激动剂、胆碱能受体拮抗剂及茶碱停用至少24 h;④操作者向患者详细介绍检查动作,检查前患者已熟练掌握呼吸动作,并能按指令完成。

1.2.3 检查内容 测定用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory

volume in one second, FEV₁)、肺活量(vital capacity, VC)、残气容积(residual volume, RV)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、最大呼气中期流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)、肺一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO);肺通气功能每名患者至少检查3次,弥散功能至少检查2次,且重复检查间隔4 min以上,测试指标符合质量控制标准,取最佳值^[3-5]。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布且方差齐,采用 t 检验;患者肺功能指标与临床因素行Spearman相关性检验;造血干细胞移植前后肺功能的测定值采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDS患者与正常体检组体检者肺功能的比较 MDS患者与正常体检组体检者肺功能指标进行比较,FVC、FEV₁、VC、PEF、MMEF、DLCO占预计值百分比降低,差异有统计学意义($P<0.05$),RV占预计值百分比增高,但差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 MDS患者校正前后弥散功能与体检组体检者弥散功能的比较 MDS患者Hb校正前DLCO(64.86±16.06)与Hb校正后DLCOadj(84.48±13.96)的差异有统计学意义($P<0.01$);MDS组Hb校正后的DLCOadj与对照组DLCO(93.68±10.49)的差异有统计学意义($P<0.05$,图1)。

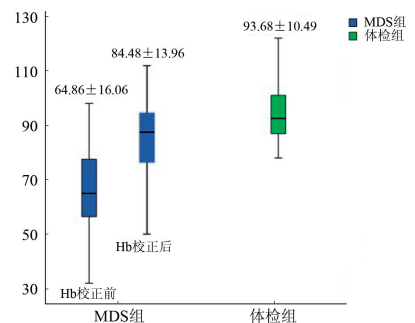


图1 MDS组、体检组弥散功能比较

2.3 MDS患者肺功能指标与临床因素的相关性分析 MDS患者肺功能指标特别是肺通气功能指标(FVC、FEV₁、VC、PEF)与患病时程、肺部感染次数和联合化疗呈负相关,而年龄、性别、白细胞计数、Hb浓度、血小板计数、血沉、C反应蛋白与肺功能指标相关性不大(表2)。

2.4 异体造血干细胞移植前后肺功能的比较 MDS患者行异体造血干细胞移植后FVC、FEV₁、VC、PEF、MMEF、DLCO占预计值百分比降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。RV占预计值百分比增高,但差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表1 2组肺功能比较($\bar{x} \pm s, \%$)

	FVC	FEV ₁	VC	RV	PEF	MMEF	DLCO
MDS组	91.68 ± 15.55*	89.26 ± 17.53*	91.22 ± 15.68*	101.45 ± 41.78	85.36 ± 19.02*	81.82 ± 27.76*	67.40 ± 20.22*
对照组	102.98 ± 11.46	99.04 ± 10.57	104.26 ± 10.90	93.12 ± 21.97	96.06 ± 12.03	93.44 ± 21.48	93.68 ± 10.49

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 MDS患者肺功能指标与临床因素的 Spearman 相关性分析

	FVC	FEV ₁	VC	RV	PEF	MMEF	DLCO
年龄	-0.211	-0.075	-0.057	0.200	0.022	-0.321*	0.214
性别	0.026	-0.020	0.005	0.152	-0.141	-0.018	-0.121
白细胞	-0.132	-0.109	-0.145	0.053	0.038	-0.026	-0.149
Hb	0.147	0.236	0.180	-0.168	0.142	0.153	0.348*
血小板	0.150	0.025	0.134	-0.028	0.134	-0.156	0.017
血沉	-0.058	0.049	-0.092	0.126	-0.080	0.180	-0.331*
C反应蛋白	-0.061	-0.025	-0.014	0.176	0.025	0.011	0.031
患病时程	-0.347*	-0.310*	-0.353*	0.135	-0.177	-0.135	-0.131
肺部感染	-0.295*	-0.351*	-0.246	0.110	-0.314*	-0.300*	-0.295*
联合化疗	-0.332*	-0.374 [#]	-0.372 [#]	0.005	-0.221	-0.326*	-0.137

注:* $P < 0.05$ 的水平上相关(双侧性检验);[#] $P < 0.01$ 的水平上显著相关(双侧性检验)表3 MDS患者移植前后肺功能指标的比较($\bar{x} \pm s, \%$)

	FVC	FEV ₁	VC	RV	PEF	MMEF	DLCO
移植前	102.5 ± 14.31	100.27 ± 15.33	102.53 ± 14.67	81.47 ± 31.19	91.2 ± 13.36	94.6 ± 13.23	68.60 ± 8.30
移植后	83.13 ± 12.55*	79.13 ± 19.54*	83.8 ± 12.20*	90.53 ± 31.74	73.33 ± 12.80*	67.87 ± 21.64*	59.33 ± 8.35*

注:与移植前比较,* $P < 0.05$

3 讨论

MDS是一组以骨髓造血细胞发育异常、骨髓衰竭和高风险恶性转化为特征的恶性克隆性疾病^[1]。国外报道MDS发病率 $3/10^5 \sim 4/10^5$,且主要发生在老年人群^[6],而国内发病年龄则呈现显著年轻化趋势。MDS发病通常认为与基因突变的积累以及毒害因素的接触等有关^[6],且治疗棘手,预后差,严重危害居民的生命健康。肺功能是呼吸科常用的检查方法,可以用来判断患者的气道、肺实质、肺血管或呼吸肌的异常^[7]。本研究发现,与健康体检人群相比,MDS患者的肺通气功能指标(FVC、FEV₁、VC、PEF),小气道功能指标以及弥散功能指标均出现下降。

全血细胞减少是MDS患者最普遍的表现,几乎所有患者都会出现贫血。以往的研究表明,贫血可以通过Hb携氧量减少及组织供氧减少等多种机制来影响身体机能^[8]。据报道,低水平的Hb可使肌纤维和毛细血管的结构和功能改变^[9]。Blazer^[10]的研究中,Hb水平低者,其骨骼肌的密度、长度及质量均更低。在本研究中,MDS患者的肺通气功能指标明显下降,MMEF、DLCO也均较健康体检人群低,特别是经Hb校正的DLCO_{adj}仍与对照组有差异,这表明MDS患者不仅有通气功能障碍,还伴有小气道功能和弥散功能的损伤。

细胞因子紊乱是影响肺功能的另一个重要因

素。多项研究表明MDS患者TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 、IL-4、IL-6、IL-7和IL-8等细胞因子均处于失调状态^[11-12],而这些炎症细胞因子都可以改变氧化反应,从而进一步使呼吸肌功能下降,特别是TNF- α 。He和Liu^[13]报道TNF- α 无论在细胞内还是细胞外,均可以在几小时之内使呼吸肌肌力减弱并可影响很长时间。

MDS患者常有白细胞质和量的异常,且常应用免疫抑制剂及化疗药物治疗,这些治疗会使患者免疫力明显下降而发生感染,长期反复的感染引起肺、细支气管等组织损坏,并引起炎症因子的释放,加重肺功能的损伤。吴秋华等^[14]报道住院MDS患者发生医源性感染的发生率在40%~60%,而且感染的发生与患者外周血白细胞计数、联合化疗等相关。本研究中患者肺功能指标特别是肺通气功能指标(FVC、FEV₁、VC、PEF)与患病时程、肺部感染次数以及联合化疗呈负相关,而年龄、性别、白细胞计数、Hb浓度、血小板计数、血沉、C反应蛋白与肺功能指标相关性不大。这可能是由于患病时程长或者联合化疗更易并发感染,而肺部感染又进一步加重肺的损伤程度;而MDS患者常需输血、造血生长因子等支持及促造血治疗,患者血细胞计数变化较大,因此白细胞、Hb、血小板等指标与肺功能相关性不大。

异体造血干细胞移植是目前唯一可能治愈MDS

的手段。在本研究中, MDS 患者在接受造血干细胞移植后, 肺通气功能指标 (FVC、FEV₁、VC、PEF)、小气道功能指标和弥散功能指标都有下降, 且肺通气功能指标下降更明显, 本组患者中 2 例发生阻塞性通气功能障碍, 另外有 1 例患者出现混合性通气功能障碍。据报道慢性移植抗宿主反应与迟发性非感染性肺部合并症的发生密切相关^[15], 也是影响肺功能的重要因素, 部分患者可随着损伤的加重最终发展为闭塞性细支气管炎^[16]。感染是移植后肺功能损害的另一项重要因素, Erard 等^[17]报道移植术后患者如果发生呼吸道合胞病毒、副流感病毒感染, 患者肺功能会明显受损, 更易发生肺部并发症, 而徐静等^[18]则发现巨细胞病毒感染也有相似影响。

本研究中, 所有患者移植前均采用改良马利兰+环磷酰胺 (Bu/Cy) 清髓性预处理方案, 移植后发生慢性移植抗宿主病患者 3 例, 其 FEV₁ 占预计值百分比为 (55.33±17.62), 其中混合性通气功能障碍 1 例, 阻塞性通气功能障碍 1 例, 未发生慢性移植抗宿主病的 12 例患者其 FEV₁ 为 (85.08±15.37); 按移植类型分组, 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相合患者 6 例, FEV₁ 为 (80.83±23.83), HLA 不全相合患者 9 例, FEV₁ 为 (78.00±17.60); 按移植后是否发生严重肺部感染分组, 发生严重肺部感染 5 例, FEV₁ 为 (70.00±17.89), 未发生严重肺部感染 10 例, FEV₁ 为 (83.70±19.55)。但鉴于本研究中例数较少, 需要更大样本进一步研究肺功能与并发症、HLA 相合程度、感染等因素的关系。

综上所述, MDS 患者肺功能表现为通气功能、弥散功能和小气道功能障碍, 这可能与患者低 Hb、炎症因子紊乱以及反复感染有关, 而行异体造血干细胞移植后患者的肺功能会进一步损害, MDS 患者需常规行肺功能检查来评估肺通气和换气情况, 特别是行异体造血干细胞移植后。本研究受各种因素影响, 导致研究样本数较少, 研究结果存在一定片面性, 为更准确的评估 MDS 患者肺功能的情况, 需要进一步扩大样本量。

【参考文献】

[1] Al Ustwani O, Ford LA, Sait SJ, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases--case series and review of literature[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(8): 894-899.

[2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-116.

[3] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第二部分)—肺量计检查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(7): 481-486

[4] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南—肺容量检查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(4): 255-260.

[5] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南—肺弥散功能检查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 164-169.

[6] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1): 76-89.

[7] 留永健, 韩江娜. 临床常用肺功能检查项目及合理选择[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(1): 3-9.

[8] Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51(3 Suppl): S10-13.

[9] Deveci D, Marshall JM, Egginton S. Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(1): H241-H252.

[10] Blazer DG. Depression in late life: review and commentary[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(3): 249-265.

[11] Gañón-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1458-1469.

[12] Okubo BM, Matos AG, Ribeiro Junior HL, et al. Myelodysplastic syndrome patients present more severe respiratory muscle impairment and reduced forced vital capacity: Is disordered inflammatory signaling the culprit?[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e184079.

[13] He Q, Liu F. Unexpected role of inflammatory signaling in hematopoietic stem cell development[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(1): 18-22.

[14] 吴秋华, 王俊丽, 孙红霞. 骨髓增生异常综合征患者医院感染的危险因素分析与预防[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(18): 4543-4544, 4547.

[15] Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect[J]. *Blood*, 2003, 102(12): 4236-4242.

[16] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 1370(19): 1820-1828.

[17] Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(12): 1619-1625.

[18] 徐静, 陈广华, 宋铁梅, 等. 异基因造血干细胞移植后 CMV 重激活与闭塞性细支气管炎相关性探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5): 389-392.