

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.14.010

基因突变对不同中医证型骨髓增生异常综合征患者含砷中药复方治疗疗效的影响

王子淳¹, 陈卓², 王德秀², 肖海燕², 刘为易², 李蕊白², 刘驰², 王凤梅³,
张姗姗², 王明镜², 李柳², 郭小青², 王洪志², 唐旭东²✉

1. 中国中医科学院研究生院, 北京市东城区东直门内南小街16号, 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院血液科; 3. 中国中医科学院西苑医院检验科

[摘要] **目的** 探讨基因突变对不同中医证型骨髓增生异常综合征(MDS)患者接受含砷中药复方治疗疗效的影响, 为含砷中药复方治疗MDS的临床应用提供依据。**方法** 回顾性收集接受含砷中药复方治疗的233例MDS患者的临床资料, 包括患者的一般情况、中医辨证分型、实验室检查指标、疾病分型、临床疗效。基于中医四诊信息, 将患者分为脾肾两虚证和气阴两虚证, 再根据第二代测序(NGS)检测结果将其分别分为伴基因突变人群和无基因突变人群。比较两种中医证型不同治疗结局患者的一般资料与疾病特征, 分析基因突变对不同中医证型患者临床疗效的影响, 并对伴基因突变MDS患者的有效率影响因素进行多因素Logistic回归分析。**结果** 共纳入脾肾两虚型组190例(伴基因突变的119例)、气阴两虚型组43例(伴基因突变的23例)。脾肾两虚型组与气阴两虚型组患者疗效评价、总有效率和总反应率差异均无统计学意义($P>0.05$)。脾肾两虚型组中, 伴基因突变的患者总有效率为65.55%(78/119)低于不伴基因突变患者的80.28%(57/71), 差异有统计学意义($P=0.033$); 疗效评价和总反应率差异无统计学意义($P>0.05$)。气阴两虚型组中, 是否伴基因突变患者疗效评估、总有效率、总反应率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。伴基因突变的脾肾两虚型组患者中治疗无效人群伴复杂核型率高于治疗有效人群($P=0.031$)、CBL基因突变率亦高于治疗有效人群($P=0.032$), 而治疗有效人群中DDX41基因突变率较治疗无效人群高($P=0.033$), 其他基因突变及年龄、性别分布及基因突变数目、骨髓增生活跃程度、原始细胞区间、是否存在网状纤维组织增生、染色体预后等级比较在有效人群和无效人群中差异无统计学意义($P>0.05$)。伴基因突变的气阴两虚型组患者不同治疗结局人群间比较, 各项目差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 复杂核型、CBL突变、DDX41突变为脾肾两虚证伴基因突变MDS有效率的独立影响因素($P<0.05$), 其中DDX41突变是脾肾两虚型组的独立保护因素($OR>1$), 而复杂核型、CBL突变则是独立危险因素($OR<1$)。**结论** 含砷中药复方治疗不伴基因突变的脾肾两虚型组MDS的疗效较好, 在脾肾两虚型组患者中含砷中药复方治疗不伴复杂核型、CBL突变和伴DDX41突变的基因突变MDS有效率较高, 且DDX41突变是脾肾两虚型组患者含砷中药复方治疗有效的独立保护因素, 而复杂核型、CBL突变则是独立危险因素。在气阴两虚型患者中, 基因突变相关因素对含砷中药复方疗效未见显著影响。

[关键词] 骨髓增生异常综合征; 基因突变; 含砷中药复方; 脾肾两虚; 气阴两虚

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组恶性克隆性造血干细胞疾病, 以骨髓

一系或多系造血细胞发育异常、无效造血、外周血细胞减少和高风险转化为急性髓系白血病为特征^[1]。根据MDS常见临床表现如贫血、发热、出血、脾大等相关症状, 可将其归属于中医学“虚劳”“血证”“癥积”等范畴。现代中医医家根据其

基金项目: 国家自然科学基金(82074258, 82274502); 第二批北京市研究型病房示范建设项目(BCRW202108); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01701)

✉ 通讯作者: tangxudong001@163.com

病性病位将其命名为“髓毒劳”，“髓”体现疾病病位在骨髓，“毒”体现病性为毒瘀阻滞，“劳”体现 MDS 患者气血阴阳俱虚的病情^[2-3]。针对 MDS 患者毒瘀阻滞的基本病机，以青黄散为代表的含砷中药复方在 MDS 的中医治疗中发挥着重要作用，并且取得了良好的疗效^[4-5]。青黄散由青黛和雄黄组成，青黛味咸、性寒，可消肿散瘀，凉血解毒；雄黄性温味辛，可解百毒、消积聚、化腹中瘀血，两药合用共奏解毒祛瘀功效。

既往研究表明，基因突变是 MDS 发病的重要因素，与患者临床特征密切相关^[6-7]，且 MDS 患者基因突变情况与其中医证型具有一定潜在联系^[8-9]。因此，本研究回顾性收集 2020 年 11 月 1 日至 2024 年 11 月 30 日于中国中医科学院西苑医院血液科病房住院并接受含砷中药复方治疗的 MDS 患者，旨在探讨基因突变对含砷中药复方治疗不同中医证型 MDS 疗效的影响，为含砷中药复方治疗 MDS 的临床中医诊疗评估提供依据。本研究获得中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准（批件号 2024XLA197-1）。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

MDS 诊断标准参照由中华医学会血液学分会制定的《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019 年版）》^[10]。入组病例需满足最低诊断标准，即需满足两个必要条件和一個主要标准。必要条件（2 条均需满足）：1）一系或多系血细胞减少持续 4 个月及以上（如检出原始细胞增多或 MDS 相关细胞遗传学异常，则无需等待 4 个月）；2）排除其他可导致血细胞减少和发育异常的造血及非造血系统疾病。主要标准（至少满足 1 条）：1）细胞发育异常，骨髓涂片中红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系发育异常细胞的比例 $\geq 10\%$ ；2）环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 $\geq 15\%$ ，或 $\geq 5\%$ 且同时伴有 SF3B1 突变；3）骨髓涂片原始细胞占 $5\% \sim 19\%$ 或外周血涂片原始细胞占 $2\% \sim 19\%$ ；4）常规核型分析或荧光原位杂交检出有 MDS 诊断意义的染色体异常。MDS 分型诊断标准参照 2016 年世界卫生组织（WHO）的 MDS 修订分型标准^[11]。

中医辨证标准依据《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018 年版）》^[12] 中的标准：1）脾肾两虚、毒瘀阻滞证（以下简称“脾肾两虚证”）：面色苍白或虚浮，畏寒怕冷，腰膝酸软，

纳呆便溏，重者衄血或便血，皮肤紫斑，舌淡胖，苔水滑，脉沉细。2）气阴两虚、毒瘀阻滞证（以下简称“气阴两虚证”）：面色无华，气短乏力，五心烦热，自汗或盗汗，重者衄血或便血，或皮肤紫斑，舌淡嫩，苔少，脉虚大无力。

1.2 纳入标准

1）病历记载符合上述 MDS 诊断标准和中医辨证标准；2）病历登记年龄 ≥ 14 岁且 < 95 岁；3）病历包含基线资料（血常规、骨髓细胞形态学、细胞遗传学等）、治疗方案（药物名称、剂量、疗程等，并规律接受含砷中药复方治疗方案，且治疗时长需持续至少 2 个月）及疗效评价（至少 1 次治疗后外周血复查记录）完整诊疗信息。

1.3 排除标准

1）病历记载合并严重肝肾功能不全〔肝功能 Child-Pugh 分级 C 级或肾小球滤过率（eGFR） < 30 ml/min〕、活动性感染〔降钙素原（PCT） > 0.5 ng/ml 或 C 反应蛋白（CRP） > 50 mg/L〕等可能干扰疗效判断的并发症；2）既往或同期诊断其他恶性肿瘤（实体瘤或血液肿瘤）；3）存在其他血液疾病病史；4）明确为继发性 MDS。

2 方法

2.1 干预方法

含砷中药复方：1）青黄胶囊（每粒成分为雄黄 0.1 g、青黛 0.2 g）：每日于某一餐饭后立即口服 1 粒（0.3 g），每日 1 次；2）补肾健脾方：熟地黄 15 g，生地黄 15 g，山萸肉 10 g，山药 10 g，牡丹皮 10 g，泽泻 10 g，茯苓 10 g，枸杞子 20 g，制首乌 10 g，桑椹 30 g，草薢 20 g，黄芪 15 g，当归 10 g，炙甘草 10 g。每日 1 剂，水煎，分早晚两次温服。脾肾两虚证者酌加菟丝子、锁阳、党参、麸炒白术、补骨脂、巴戟天等；气阴两虚证者酌加麦冬、五味子、党参、女贞子、墨旱莲等。由一位具有高级职称的医生根据患者病情辨证论治每月调整处方 1 次，在原方基础上控制方药及剂量加减不超过 30%，并由 1 名主任医师复核。

血红蛋白（HGB） < 60 g/L 者联合雄激素治疗，如司坦唑醇片（广西南宁百会药业集团有限公司，国药准字 H45020728），或口服十一酸睾酮软胶囊（浙江医药股份有限公司，国药准字 H10970240），必要时予红细胞输注；相关药物用法与用量参照《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019 年版）》^[10]；骨髓或外周血原始细胞 $> 5\%$ 的患者

可参考患者意愿联合去甲基化药物治疗：注射用阿扎胞苷（正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字 H20193278）75 mg/（m²·d）皮下注射，连用 7 天，停用 21 天，1 个疗程共 28 天；注射用或地西他滨（正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司，国药准字 H20120066）20 mg/（m²·d）静脉注射，连用 5 天，停用 23 天，1 个疗程共 28 天。

2.2 观察指标

2.2.1 一般资料 包括患者年龄、性别、实验室检查指标及疾病分型。

实验室检查指标包括：1）血常规检测，包括白细胞计数（WBC）、中性粒细胞绝对计数（ANC）、HGB、血小板计数（PLT）、网织红细胞百分比（RET）、平均红细胞体积（MCV）；2）骨髓穿刺及活检，包括骨髓有核细胞增生程度、原始细胞百分比、网状纤维增生情况；3）染色体核型分析，包括常规染色体核型分析及荧光原位杂交（FISH）结果；4）第二代测序（NGS）检测，记录变异等位基因频率（VAF）≥2% 的突变基因。

疾病分型包括：WHO 分型^[11]、修订版国际预后评分系统（IPSS-R）危度分级^[10]、分子版国际预后积分系统（IPSS-M）危险度^[13]。

以上数据由相关医师在病房记录并核对，并有专人进行检验以确保数据准确。

2.2.2 中医辨证分型 参照患者初次入院就诊时中医望、闻、问、切的四诊资料，入组时由至少 2 名副主任医师参照上述中医辨证标准独立辨证，并由 1 名主任医师复核以保证辨证的准确性。

2.2.3 临床疗效

1）疗效评价。根据骨髓增生异常综合征国际工作组（IWG）疗效标准^[14]：疾病稳定为未达到部分缓解的最低标准但至少 8 周无疾病进展证据。血液学改善为治疗前 HGB<110 g/L，治疗后 HGB 升高 ≥15 g/L；或治疗前 PLT>20×10⁹/L 而净增值 ≥30×10⁹/L，或治疗前 PLT<20×10⁹/L 而治疗后增高至 >20×10⁹/L 且至少增高 100%；或治疗前 ANC<1.0×10⁹/L 而治疗后 ANC 增高 100% 以上且 ANC 绝对值增高 >0.5×10⁹/L。治疗失败为未达到疾病稳定与血液学改善标准者。2）总反应率。计算方式：血液学改善例数/总例数×100%。3）总有效率。计算方式：（血液学改善例数+疾病稳定例数）/总例数×100%。

比较脾肾两虚型组患者和气阴两虚型组患者临床疗效，并比较不同证型组中是否伴基因突变人群

的临床疗效差异。

2.2.4 基因突变对不同中医证型 MDS 患者疗效的影响 将伴基因突变的 MDS 患者根据不同治疗结局分为有效人群（血液学改善和疾病稳定）和无效人群（治疗失败），分别比较脾肾两虚型和气阴两虚型组不同治疗结局患者性别、年龄分布，以及骨髓穿刺及活检结果（骨髓增生活跃程度、原始细胞区间、是否网状纤维组织增生），染色体核型分析结果（复杂核型、染色体预后等级）^[10]，常见基因突变（BCOR、PRAME、CBL、STAG2、GATA2、ZRSR2、EZH2、TP53、DNMT3A、ASXL1、SRSF2、RUNX1、U2AF1、SF3B1、DDX41、TET2）的分布规律，并将影响伴基因突变 MDS 患者含砷中药复方治疗有效率的因素纳入多因素分析。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析，服从正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 *t* 检验；不服从正态分布的计量资料以中位数（上四分位数，下四分位数） $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示，采用 Mann-Whitney *U* 检验。等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数（%）表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。将单因素分析中差异具有统计学意义的指标纳入因变量分析伴基因突变 MDS 有效率的预测因素。以有效人群为参照，对伴基因突变 MDS 患者的有效率影响因素进行多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 研究结果

3.1 两组患者一般资料比较

招募 2020 年 11 月 1 日至 2024 年 11 月 30 日于中国中医科学院西苑医院血液科病房住院并接受含砷中药复方治疗的 MDS 患者共 442 例，依据纳入及排除标准最终 233 例有效病例纳入了结果分析，包括脾肾两虚证 190 例和气阴两虚证 43 例。脾肾两虚型组和气阴两虚型组患者间年龄、性别、骨髓增生活跃程度、伴基因突变比例、WHO 分型、IPSS-M 危险分级差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），脾肾两虚型组与气阴两虚型组 IPSS-R 危险分级差异有统计学意义（ $P=0.047$ ），详见表 1。

3.2 两组患者临床疗效比较

表 2、表 3 示，两组患者临床疗效各指标比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 1 两组不同中医证型骨髓增生异常综合征患者一般资料比较
Table 1 Comparison of baseline demographic of MDS patients in two groups

项目	脾肾两虚型组（190 例）	气阴两虚型组（43 例）	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	64.48±13.54	62.91±14.33	0.680	0.497
性别/例（%）			0.003	0.955
男	114（60.00）	26（60.47）		
女	76（40.00）	17（39.53）		
骨髓增生活跃程度 ^[10] /例（%）			1.251	0.211
极度减低	9（4.74）	0		
减低	47（24.74）	6（13.95）		
活跃	86（45.26）	27（62.79）		
明显活跃	38（20.00）	7（16.28）		
极度活跃	10（5.26）	3（6.98）		
基因突变/例（%）			1.232	0.267
是	119（62.63）	23（53.49）		
否	71（37.37）	20（46.51）		
世界卫生组织分型 ^[11] /例（%）			—	0.673
MLD	106（55.79）	25（58.14）		
EB I	34（17.89）	8（18.60）		
EB II	34（17.89）	5（11.63）		
MDS-U	4（2.11）	0		
RE-MLD	8（4.21）	4（9.30）		
SLD	3（1.58）	1（2.33）		
伴 del5	1（0.53）	0		
IPSS-R 分级 ^[10] /例（%）			1.982	0.047
极低危	5（2.63）	2（4.65）		
低危	46（24.21）	16（37.21）		
中危	67（35.26）	14（32.56）		
高危	38（20.00）	6（13.95）		
极高危	34（17.89）	5（11.63）		
IPSS-M 分级 ^[13] /例（%）			1.392	0.164
极低危	5（2.63）	2（4.65）		
低危	26（13.68）	7（16.28）		
中低危	30（15.79）	7（16.28）		
中高危	36（18.95）	10（23.26）		
高危	49（25.79）	12（27.91）		
极高危	44（23.16）	5（11.63）		

注：IPSS-R，修订版国际预后评分系统；IPSS-M，分子版国际预后积分系统；—，采用 Fisher 确切概率法统计，无此项。

表 2 两组不同中医证型骨髓增生异常综合征患者疗效评估结果比较
Table 2 Comparison of effectiveness assessment results between two groups of MDS patients [例（%）]

组别	例数	疾病稳定	血液学改善	治疗失败	Z 值	P 值
脾肾两虚型组	190	92（48.42）	43（22.63）	55（28.95）	1.530	0.126
气阴两虚型组	43	15（34.88）	12（27.91）	16（37.21）		

表 3 两组不同中医证型骨髓增生异常综合征患者总反应率、总有效率比较
Table 2 Comparison of total response rate and total effective rate between two groups of MDS patients [例（%）]

组别	例数	总反应率		χ^2 值	P 值	总有效率		χ^2 值	P 值
		反应	无反应			有效	无效		
脾肾两虚型组	190	43（22.63）	147（77.37）	0.541	0.462	135（71.05）	55（28.95）	1.130	0.288
气阴两虚型组	43	12（27.91）	31（72.09）			27（62.79）	16（37.21）		

3.3 不同中医证型中不同基因突变类型患者的临床疗效比较

表4、表5示，脾肾两虚型组患者疗效评价、总反应率差异无统计学意义 ($P>0.05$)；伴基因突变MDS患者的总有效率66.55% (78/119) 低于不伴基因突变MDS的总有效率80.28% (54/71)，差异有统计学意义 ($P=0.033$)。表6、表7示，气阴两虚型组患者中，伴基因突变和不伴基因突变MDS疗效评价、总有效率、总反应率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 不同中医证型中伴有基因突变的不同治疗结局患者一般资料比较

将伴基因突变的不同中医证型MDS患者根据疗效评价再分为有效人群和无效人群。表8示，伴基因突变的脾肾两虚型组患者中不同治疗结局人群的年龄、性别分布及基因突变个数、骨髓增生活跃

程度、原始细胞区间、是否伴网状纤维组织增生、染色体预后等级比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗无效人群中复杂核型率高于有效人群 ($P=0.031$)、CBL基因突变率亦高于有效人群 ($P=0.032$)，而有效人群中DDX41基因突变比率高于无效人群 ($P=0.033$)，其他基因突变在有效人群和无效人群中差异无统计学意义 ($P>0.05$)。表9示，伴基因突变的气阴两虚型组患者不同治疗结局人群间比较，各项目差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 脾肾两虚型组中伴基因突变患者含砷中药复方治疗有效率的多因素 Logistic 回归分析

表10示，以有效人群为参照，将单因素分析中差异具有统计学意义的指标纳入因变量，包括复杂核型、CBL突变、DDX41突变，建立多因素 Logistic 回归模型，分析脾肾两虚型组伴基因突变MDS患

表4 脾肾两虚型组骨髓增生异常综合征不同基因突变类型患者的疗效评估结果比较
Table4 Comparison of effectiveness assessment results of MDS patients with and without gene mutation in spleen-kidney deficiency group [例 (%)]

基因突变类型	例数	疾病稳定	血液学改善	治疗失败	Z 值	P 值
伴基因突变	119	56 (47.06)	22 (18.49)	41 (34.45)	5.894	0.540
不伴基因突变	71	36 (50.70)	21 (29.58)	14 (19.72)		

表5 脾肾两虚型组骨髓增生异常综合征不同基因突变类型患者的总反应率、总有效率比较
Table 5 Comparison of total response rate and total effective rate of MDS patients with and without gene mutation in spleen-kidney deficiency group [例 (%)]

基因突变类型	例数	总反应率		χ^2 值	P 值	总有效率		χ^2 值	P 值
		反应	无反应			有效	无效		
伴基因突变	119	22 (18.49)	97 (81.51)	3.124	0.077	78 (65.55)	41 (34.45)	4.695	0.033
不伴基因突变	71	21 (29.58)	50 (70.42)			57 (80.28)	14 (19.72)		

表6 气阴两虚型组骨髓增生异常综合征不同基因突变类型患者的疗效评估结果比较
Table6 Comparison of effectiveness assessment results of MDS patients with and without gene mutation in qi-yin deficiency group [例 (%)]

基因突变类型	例数	疾病稳定	血液学改善	治疗失败	Z 值	P 值
伴基因突变	23	7 (30.43)	5 (21.74)	11 (47.83)	2.432	0.344
不伴基因突变	20	8 (40.00)	7 (35.00)	5 (25.00)		

表7 气阴两虚型组骨髓增生异常综合征不同基因突变类型患者的总反应率、总有效率比较
Table 7 Comparison of total response rate and total effective rate of MDS patients with and without gene mutation in qi-yin deficiency group [例 (%)]

基因突变类型	例数	总反应率		χ^2 值	P 值	总有效率		χ^2 值	P 值
		反应	无反应			有效	无效		
伴基因突变	23	5 (21.74)	18 (78.26)	0.935	0.334	12 (52.17)	11 (47.83)	2.386	0.206
不伴基因突变	20	7 (35.00)	13 (65.00)			15 (75.00)	5 (25.00)		

表 8 伴基因突变的脾肾两虚型骨髓增生异常综合征不同治疗结局患者一般资料比较

Table 8 Comparison of baseline demographic of MDS patients showing different outcomes in spleen-kidney deficiency with gene mutation group

项目	无效 (41 例)	有效 (78 例)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	67.88±12.21	65.03±12.43	1.197	0.234
性别/例 (%)			0.113	0.737
男	26 (63.41)	47 (60.26)		
女	15 (36.59)	31 (39.74)		
基因突变个数/个, $M(Q_1, Q_3)$	3.00 (2.00, 5.00)	2.00 (1.00, 4.00)	-1.425	0.154
骨髓增生活跃程度/例 (%)			—	0.230
极度减低	4 (9.76)	1 (1.28)		
减低	12 (29.27)	21 (26.92)		
活跃	16 (39.02)	32 (41.03)		
明显活跃	6 (14.63)	19 (24.36)		
极度活跃	3 (7.32)	5 (6.41)		
原始细胞区间 ^[10] /例 (%)			1.784	0.410
<5%	27 (65.85)	43 (55.13)		
≥5% 且 <10%	10 (24.39)	21 (26.92)		
≥10% 且 <19%	4 (9.76)	14 (17.95)		
伴网状纤维组织增生/例 (%)	20 (48.78)	38 (48.72)	<0.001	0.995
复杂核型/例 (%)	8 (19.51)	4 (5.13)	4.648	0.031
染色体预后等级 ^[13] /例 (%)			—	0.096
极好	2 (4.88)	0		
好	20 (48.78)	48 (61.54)		
中等	7 (17.07)	17 (21.79)		
差	4 (9.76)	7 (8.97)		
极差	8 (19.51)	6 (7.69)		
基因突变/例 (%)				
BCOR	1 (2.44)	5 (6.41)	0.250	0.617
PRAME	5 (12.20)	5 (6.41)	0.538	0.463
CBL	5 (12.20)	1 (1.28)	4.600	0.032
STAG2	5 (12.20)	12 (15.38)	0.223	0.637
GATA2	4 (9.76)	1 (1.28)	2.920	0.087
ZRSR2	2 (4.88)	5 (6.41)	<0.001	1.000
EZH2	4 (9.76)	9 (11.54)	<0.001	1.000
TP53	7 (17.07)	11 (14.10)	0.185	0.667
DNMT3A	4 (9.76)	5 (6.41)	0.085	0.771
SRSF2	3 (7.32)	7 (8.97)	<0.001	1.000
ASXL1	11 (26.83)	23 (29.49)	0.093	0.760
RUNX1	6 (14.63)	12 (15.38)	0.012	0.914
U2AF1	9 (21.95)	11 (14.10)	1.184	0.277
SF3B1	5 (12.20)	12 (15.38)	0.223	0.637
DDX41	2 (4.88)	15 (19.23)	4.521	0.033
TET2	5 (12.20)	7 (8.97)	0.055	0.815

注：—，Fisher 确切概率法统计，无此项。

者含砷中药复方治疗有效率的预测因素。结果显示，复杂核型、CBL 突变、DDX41 突变为脾肾两虚型组中伴基因突变 MDS 患者接受含砷中药复方治疗有效

率的独立影响因素 ($P<0.05$)，其中 DDX41 突变是脾肾两虚型组的独立保护因素 ($OR>1$)，而复杂核型、CBL 突变则是独立危险因素 ($OR<1$)。

表9 伴基因突变的气阴两虚型组骨髓增生异常综合征不同治疗结局患者一般资料比较

Table 9 Comparison of baseline demographic of MDS patients showing different outcomes in *qi-yin* deficiency with gene mutation group

项目	无效组（11例）	有效组（12例）	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	59.55±14.29	68.00±12.09	-1.537	0.139
性别/例（%）			—	0.214
男	5（45.45）	9（75.00）		
女	6（54.55）	3（25.00）		
基因突变个数/个, $M(Q_1, Q_3)$	3.00（2.00, 4.50）	2.00（1.00, 3.50）	-1.036	0.300
骨髓增生活跃程度/例（%）			—	1.000
极度减低	3（27.27）	2（16.67）		
减低	6（54.55）	7（58.33）		
活跃	1（9.09）	2（16.67）		
明显活跃	1（9.09）	1（8.33）		
原始细胞区间 ^[10] /例（%）			—	0.572
<5%	6（54.55）	9（75.00）		
≥5%且<10%	2（18.18）	1（8.33）		
≥10%且<19%	3（27.27）	2（16.67）		
伴网状纤维组织增生/例（%）	6（54.55）	4（33.33）	—	0.414
伴染色体异常/例（%）	4（36.36）	3（25.00）	—	0.667
染色体预后等级 ^[13] /例（%）			—	1.000
极好	0	1（8.33）		
好	7（63.64）	8（66.67）		
中等	4（36.36）	3（25.00）		
基因突变/例（%）				
BCOR	1（9.09）	1（8.33）	—	1.000
PRAME	3（27.27）	1（8.33）	—	0.317
CBL	0	1（8.33）	—	1.000
STAG2	0	1（8.33）	—	1.000
GATA2	1（9.09）	2（16.67）	—	1.000
EZH2	3（27.27）	1（8.33）	—	0.317
TP53	1（9.09）	1（8.33）	—	1.000
DNMT3A	2（18.18）	1（8.33）	—	0.590
SRSF2	0	1（8.33）	—	1.000
ASXL1	2（18.18）	5（41.67）	—	0.371
RUNX1	3（27.27）	1（8.33）	—	0.317
U2AF1	2（18.18）	3（25.00）	—	1.000
SF3B1	3（27.27）	1（8.33）	—	0.317
DDX41	0	2（16.67）	—	0.478
TET2	1（9.09）	2（16.67）	—	1.000

注：—，采用 Fisher 确切概率法统计，无此项。

表10 脾肾两虚型组中伴基因突变骨髓增生异常综合征患者有效率影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 10 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors on effective rate in MDS patients in spleen-kidney deficiency with gene mutation group

指标	B 值	S. E.	Wald	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
DDX41 突变	1.926	0.882	4.768	0.029	6.863	1.218	38.672
CBL 突变	-2.894	1.218	5.644	0.018	0.055	0.005	0.603
为复杂核型	-1.843	0.703	6.875	0.009	0.158	0.040	0.628

注：OR，比值比；95% CI，OR 的 95% 置信区间。

4 讨论

研究表明, MDS 患者基因突变率可达 89.5%^[15], 且基因突变在 MDS 发病与进展中发挥着关键作用, MDS 患者预后与其基因突变情况密切相关^[6-7]。另有研究^[8-9]表明, 患者基因突变情况与 MDS 患者中医证型、临床特征之间也存在相关性。可见 MDS 中医证型与基因突变存在潜在联系, 共同影响患者的临床特征。因此, 本研究结合患者基因突变情况评估以青黄散为代表的含砷中药复方对不同中医证型的 MDS 患者的疗效, 为含砷中药复方治疗 MDS 的临床应用提供参考。

本研究结果显示, 脾肾两虚型组患者 IPSS-R 危险分级高于气阴两虚型组患者。《景岳全书·脏象别论》云:“血者, 水谷之精也, 源源而来, 而实生化于脾……施泄于肾, 而灌溉一身。”脾肾分别为先天之本与后天之本, 两者虚损可导致气血生化不足及骨髓失养, 也多提示病程较长、脏腑功能衰退严重, 故脾肾两虚型组患者 IPSS-R 评分危险分级更高, 预估预后更差。经含砷中药复方治疗后, 在脾肾两虚型组和气阴两虚型组中, 伴或不伴基因突变 MDS 患者的疗效评价和总反应率差异均无统计学意义; 而在脾肾两虚型组中不伴基因突变的 MDS 的总有效率高于伴基因突变的 MDS。有研究^[16]表明, 脾肾两虚型组患者中 60.94% 存在体细胞基因突变, 显著高于气阴两虚证患者且多基因突变 (≥ 2 个) 比例高达 39.06%, 同时脾肾两虚型组 4 年生存率显著低于气阴两虚组 ($P=0.018$), 由此考虑脾肾两虚型组证型具有基因组不稳定性升高与不良预后的特征。

中医学认为 MDS 为髓毒劳, 属邪实正虚之证, 实为瘀毒互结于髓, 虚以脾肾阴阳亏损为主^[17]。《张氏医通》云“人血之源头在乎肾, 气之源头在乎脾。”而脾肾两虚型组的 MDS 患者因脾肾久亏致“精血化生乏源”, 髓海长期失于濡养, 具有本虚较甚, 病程较长, 正气亏损、气血精气耗损严重的特征。故当此类患者出现预后相关基因(如 TP53、ASXL1)突变时, 相较气阴两虚型组, 对疗效的影响更大。本研究结果显示, 脾肾两虚型组中伴基因突变患者含砷中药复方治疗的总有效率较不伴基因突变的患者低, 而在气阴两虚型组中是否伴基因突变对含砷中药复方治疗的总有效率则未显示出显著影响。

伴基因突变的气阴两虚型组 MDS 患者不同治疗结局人群间比较, 各项目差异均无统计学意义, 而伴基因突变的脾肾两虚型组 MDS 患者中无效人

群伴复杂核型的比例高于有效人群。IPSS-R 将复杂核型 (≥ 3 个染色体异常) 归为最高危细胞遗传学组^[10], 常提示患者基因组具有高度不稳定性。与此同时, 青黄散有效组分为靛玉红(青黛的有效成分)和二硫化二砷 (As_2S_2 , 雄黄的有效成分), As_2S_2 对 MDS 来源细胞株 F-36P 细胞具有甲基化的双向调控作用, 即诱导抑癌基因去甲基化的同时也能促进致癌基因的甲基化, 调节 F-36P 细胞全基因组甲基化水平^[18]。研究^[19]发现, 去甲基化治疗对伴复杂核型的 MDS 缓解率低且持续时间短, 复杂核型是去甲基化药物治疗反应差的重要预测因素, 故认为含砷中药复方治疗不伴复杂核型基因突变 MDS 的有效率较高。

CBL 基因的核心功能是通过泛素化修饰调控受体酪氨酸激酶, 其编码的一种 E3 泛素连接酶能负向调节下游信号通路; 在 CBL 突变发生后, 该泛素化功能丧失, 使靶蛋白无法被降解, 导致持续激活促增殖和抗凋亡信号通路, 使得异常造血干细胞出现克隆扩增^[20]。一项大型队列研究^[21]表明, CBL 突变与较低的总生存期相关。本文中基因突变的脾肾两虚型组 MDS 患者中无效人群伴 CBL 突变比例高于有效人群, 且 CBL 突变是影响含砷中药复方治疗脾肾两虚型 MDS 患者疗效的独立危险因素, 会降低治疗的有效率, 提示脾肾两虚型组伴 CBL 突变可能是含砷中药复方治疗 MDS 的不利因素, 未来可作为疗效预测因子进行进一步研究。DDX41 突变会导致其编码的一种参与 RNA 代谢和先天免疫调控的 RNA 解旋酶功能异常, 进而影响造血干细胞的正常分化和凋亡, 其特征为多发于男性、患者年龄较大和白细胞计数低^[22-23]。目前研究^[24-25]认为, DDX41 突变多发生在低、中危患者且出现不良预后的风险较小。本研究中, 脾肾两虚型组 MDS 患者中有效人群 DDX41 基因突变率较高, 提示 DDX41 基因可被认为是影响含砷中药复方疗效的保护因素。

综上所述, 含砷中药复方治疗不伴基因突变的脾肾两虚型组 MDS 疗效较好, 在脾肾两虚型组中含砷中药复方治疗不伴复杂核型及 CBL 突变并且伴 DDX41 突变的基因突变 MDS 有效率较高, DDX41 突变是脾肾两虚型组含砷中药复方疗效的独立保护因素; 而复杂核型、CBL 突变则是独立危险因素。本研究为回顾性研究, 分析依赖历史数据, 难以完全控制混杂变量, 可能会干扰基因突变与疗效的关联性分析, 影响结果的可靠性; MDS 患者的基因

突变可能存在协同突变,单纯分析单一突变与疗效的关系可能忽略协同或拮抗效应;此外,本研究以血液学缓解为研究终点,缺乏长期生存数据(如总生存期、白血病转化率),无法全面评价治疗的持久性。故将来可继续扩大样本量、纳入更多指标,同时结合多中心队列研究,标准化中医证型分类和基因检测流程,深入挖掘基因突变对于含砷中药复方治疗MDS的预测作用,以期更好地指导伴基因突变MDS的临床诊疗及预后判断。

参考文献

- [1] GARCIA-MANERO G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(8): 1307-1325.
- [2] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [3] 蓝海, 侯丽, 郎海燕, 等. 常见血液病的中医分类与命名 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(9): 750-753, 778.
- [4] 靳楠, 毛悦, 吕妍, 等. 含砷中药复方治疗的高危骨髓增生异常综合征患者的生存特征分析 [J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(5): 709-720.
- [5] 王德秀, 麻柔, 李柳, 等. 青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗伴原始细胞增多骨髓增生异常综合征疗效回顾性分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(1): 33-37.
- [6] 王玉凤, 杨艳丽, 耿英华. 骨髓增生异常综合征相关基因突变及临床特征分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(6): 1798-1806.
- [7] 张婉婉, 张雅丽, 任崇崇, 等. 骨髓增生异常综合征患者基因突变与临床特征相关性及其预后 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(1): 176-183.
- [8] 李媛, 丁晓庆, 郭明, 等. 骨髓增生异常综合征危险分层与中医证候及其分子遗传学特点的关系分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 236-240.
- [9] 王硕, 覃乐荣, 刘军霞, 等. 骨髓增生异常综合征中医证型与遗传学及预后的相关性研究 [J]. *山东中医杂志*, 2024, 43(2): 145-152.
- [10] 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.
- [11] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(3): 462-463.
- [12] 中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会. 骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识(2018年) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(8): 914-920.
- [13] BERNARD E, TUECHLER H, GREENBERG PL, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(7): EVIDoa2200008. doi: 10.1056/EVIDoa2200008.
- [14] CHESON BD, GREENBERG PL, BENNETT JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. *Blood*, 2006, 108(2): 419-425.
- [15] HAFERLACH T, NAGATA Y, GROSSMANN V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 241-247.
- [16] 李雨蒙, 赵攀, 刘为易, 等. 骨髓增生异常综合征脾肾两虚、毒瘀阻滞证和气阴两虚、毒瘀阻滞证患者临床特征、基因突变及预后比较 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(6): 679-684.
- [17] 郑春梅, 麻柔. 麻柔诊治骨髓增生异常综合征经验 [J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(10): 86-87.
- [18] 王文儒, 丁宇斌, 唐旭东. 青黄散为主复方治疗骨髓增生异常综合征综述 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6): 2757-2761.
- [19] 刘舒慧, 惠耿. 去甲基化药物及免疫检查点抑制剂在MDS中的研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2022, 12(9): 8450-8454.
- [20] MOHAPATRA B, AHMAD G, NADEAU S, et al. Protein tyrosine kinase regulation by ubiquitination: critical roles of Cbl-family ubiquitin ligases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(1): 122-139.
- [21] COCKEY SG, ZHANG H, HUSSAINI MO, et al. A large cohort study of 412 patients with srsf2/tet2 co-mutated myeloid neoplasms: the molecular landscape and clinical outcomes [J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 1882-1882.
- [22] STEPANCHICK E, WILSON A, SULENTIC AM, et al. DDX41 haploinsufficiency causes inefficient hematopoiesis under stress and cooperates with p53 mutations to cause hematologic malignancy [J]. *Leukemia*, 2024, 38(8): 1787-1798.
- [23] SINGH RS, VIDHYASAGAR V, YANG S, et al. DDX41 is required for cGAS-STING activation against DNA virus infection [J]. *Cell Reports*, 2022, 39(8): 110856.
- [24] 李锦, 华海应, 朱文艳, 等. 50岁年龄分组骨髓增生异常综合征患者基因突变分析及临床意义 [J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(10): 848-853, 860.
- [25] LEE JM, LEE G, KIM T, et al. Classification and prognostic stratification based on genomic features in myelodysplastic and myeloproliferative neoplasm- and their overlapping conditions [J]. *Cancers*, 2024, 16(23): 4121.

Influence of Gene Mutation on the Effectiveness of Arsenic-Containing Herbal Compound Formula in Treatment of Myelodysplastic Syndromes of Different TCM Patterns

WANG Zichun¹, CHEN Zhuo², WANG Dexiu², XIAO Haiyan², LIU Weiyi², LI Ruibai², LIU Chi², WANG Fengmei³, ZHANG Shanshan², WANG Mingjing², LI Liu², GUO Xiaoqing², WANG Hongzhi², TANG Xudong²

1. Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Hematology Department, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Clinical Laboratory Department, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of gene mutation on the effectiveness of arsenic-containing Chinese herbal compound formulas in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) of different traditional Chinese medicine (TCM) patterns, so as to provide the basis for the clinical application. **Methods** Clinical data of 442 MDS patients who were treated with arsenic-containing herbal compound formulas were retrospectively collected, including the baseline demographic and clinical characteristics of the patients. Based on the TCM four examinations, the patients were divided into the spleen-kidney deficiency group as well as the qi-yin deficiency group, and according to the results of the next-generation sequencing (NGS) test, they were divided into the group with and without gene mutation respectively. The influence of gene mutation on the clinical effectiveness of patients with different TCM patterns was analyzed, the baseline demographic and clinical characteristics of the patients with different outcomes of the two TCM patterns were compared, and multivariate Logistic regression analysis was conducted on the influencing factors of the effective rate of MDS patients with gene mutation. **Results** A total of 190 cases were included in the spleen-kidney deficiency group (119 cases with gene mutation) and 43 cases in the qi-yin deficiency group (23 cases with gene mutation). No statistically significant differences were noted in effectiveness assessment, total effective rate, and total response rate between the spleen-kidney deficiency group and the qi-yin deficiency group ($P > 0.05$). In the spleen-kidney deficiency group, the total effective rate of MDS with gene mutation was 65.55% (78/119), which was lower than 80.28% (57/71) of MDS without gene mutation, with statistical significance ($P = 0.033$), while no statistical differences in effectiveness assessment and total response rate were noted ($P > 0.05$). In the qi-yin deficiency group, no statistical differences were observed in effectiveness assessment, total effective rate, and total response rate of the patients in with or without gene mutation ($P > 0.05$). In the spleen-kidney deficiency group with gene mutation, the rate of complex karyotype ($P = 0.031$) and the mutation rate of CBL gene ($P = 0.032$) in the ineffective population were higher than those in the effective population, while the mutation rate of DDX41 gene in the effective population was higher than that in the ineffective population ($P = 0.033$). No statistically significant differences were found in other gene mutations, age, gender distribution, number of gene mutations, bone marrow hyperplasia degree, blast cell range, reticular fiber tissue proliferation or not, and prognosis of chromosomal abnormalities between the effective and ineffective populations ($P > 0.05$). In the qi-yin deficiency group with gene mutation, no statistically significant differences were found in various items between populations with different outcomes ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that complex karyotype, CBL mutation, and DDX41 mutation were independently associated with the effective rate of MDS with spleen-kidney deficiency and gene mutation ($P < 0.05$). DDX41 mutation was an independent protective factor in the spleen-kidney deficiency group ($OR > 1$), while complex karyotype and CBL mutation were independent risk factors ($OR < 1$). **Conclusion** The arsenic-containing TCM compound formulas exhibited better effectiveness in MDS with spleen-kidney deficiency pattern without mutation; and in MDS with spleen-kidney deficiency pattern without complex karyotypes, CBL mutation, and with DDX41 mutations. Furthermore, DDX41 mutation was an independent protective factor in the spleen-kidney deficiency group, while complex karyotype and CBL mutation were independent risk factors. In MDS with qi-yin deficiency pattern, gene mutation-related factors showed no significant impact on the effectiveness of arsenic-containing TCM compound formulas.

Keywords myelodysplastic syndrome; gene mutation; arsenic-containing herbal compound formula; spleen-kidney deficiency; qi-yin deficiency

(收稿日期: 2025-02-14; 修回日期: 2025-05-19)

[编辑: 焦 爽]