

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.34.017

## 高 WBC 的初治原发 AML 患者临床特征分析

姜艳红

(郑州大学附属肿瘤医院检验科, 郑州 450008)

**[摘要]** **目的** 分析外周血白细胞(WBC)大于或等于  $100 \times 10^9/L$  的初治原发急性髓系白血病(AML)患者临床特征。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院血液科 144 例初治原发 AML 住院患者的临床资料,男 76 例,女 68 例,中位年龄 41.5 岁,年龄四分位间距为 25.25~53.75 岁,以  $100 \times 10^9/L$  为临界值,把初治原发 AML 患者按血常规 WBC 的不同分为血常规 WBC  $< 100 \times 10^9/L$  (NHL-AML) 组和血常规 WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$  (HL-AML) 组。根据临床特征数据的类型,分别采用 *t* 检验、秩和检验或  $\chi^2$  检验比较各组临床特征的差异。**结果** HL-AML 组 19 例,NHL-AML 组 125 例。HL-AML 组预后良好患者比例低于 NHL-AML 组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.098, P < 0.05$ ); HL-AML 组患者 AML-M5 亚型、单体核型、FLT3-ITD 和 NPM1 基因突变所占比例高于 NHL-AML 组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.125, 5.534, 19.706, 7.058, P < 0.05$ )。**结论** 与 NHL-AML 初治原发 AML 患者相比,HL-AML 患者多为 WHO 急性髓系白血病分型中 AML 非特定类型中的 M5 型,常见单体核型,易伴 FLT3-ITD 和 NPM1 基因突变。

**[关键词]** 白细胞;外周血;急性髓系白血病;临床特征**[中图分类号]** R733.71**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)34-4390-05

## Analysis on clinical features of initially treated primary AML patients with high WBC

JIANG Yanhong

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450008, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical features of initially treated primary acute myeloid leukemia (AML) patients with peripheral blood WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$ . **Methods** The clinical data in 144 cases of initially treated primary AML in the hematology department of this hospital from January 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed, including 76 males and 68 females, the median age was 41.5 years old, the age interquartile interval was 25.25—53.75 years old. With  $100 \times 10^9/L$  as the critical value, the initially treated primary AML patients were divided into the blood routine WBC  $< 100 \times 10^9/L$  group (NHL-AML) and the blood routine WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$  group (HL-AML). According to the types of clinical characteristics data, the differences of clinical features were compared between different groups by adopting the *t* test, chi-square test or rank sum test. **Results** There were 19 cases in the HL-AML group and 125 cases in the NHL-AML group. The proportion of the patients with good prognosis in the HL-AML group was lower than that in the NHL-AML group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 7.098, P < 0.05$ ). The proportion of AML-M5 subtype, monosomal karyotype, FLT3-ITD and NPM1 gene mutations in the HL-AML group was higher than that in the NHL-AML group, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 4.125, 5.534, 19.706, 7.058, P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with initially treated primary AML patients with NHL-AML, the patients with HL-AML are mainly M5 type in non-specific types of AML by WHO acute myeloid leukemia classification, monosomal karyotype is common, which is easily accompanied by FLT3-ITD and NPM1 gene mutations.

**[Key words]** white blood cell; peripheral blood; acute myeloid leukemia; clinical feature

急性髓系白血病(AML)患者外周血象中白细胞(WBC)计数超过  $100 \times 10^9/L$  时称为高 WBC 急性髓系白血病(HL-AML)<sup>[1]</sup>。由于 HL-AML 复杂的病理生理学基础,常常合并中枢神经系统和肺部浸润等髓外浸润表现,HL-AML 患者外周血 WBC 异常增

高,导致血液黏滞度增加,造成小血管内微血栓或血凝块的形成,容易发生颅内出血、弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征和肿瘤溶解综合征等严重并发症,病情凶险,早期病死率高,临床治疗诱导缓解率低,复发及耐药率较高,预后极差,属于高危难治型性

急性白血病。以往的文献大多是对 HL-AML 由于高 WBC 所引起的特殊并发症及临床症状和体征的阐述,关于 HL-AML 与非 HL-AML(NHL-AML)患者的非特殊临床特征差异的研究较少。本文通过对比分析 HL-AML 与 NHL-AML 常见临床特征的差异,为 AML 的诊断分型、治疗选择、随访监测、预后评估及发病机制的探讨提供参考数据。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院血液科所有初治原发 AML 住院患者 232 例,所有患者经细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学分析,张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup>;排除骨髓增生异常综合征转化型 AML、治疗相关 AML 及其他类型非原发 AML 和非初治 AML 患者,最终选出 144 例资料完备的 AML 患者纳入本研究,其中男 76 例,女 68 例,中位年龄 41.5 岁,年龄四分位间距为 25.25~53.75 岁。按照 FAB 分型标准,M1 型 11 例。M2a 型 38 例,M2b 型 26 例,M3 型 21 例,M4 型 2 例,M5 型 45 例,M6 型 1 例。根据患者血常规 WBC 高低,以  $100 \times 10^9/L$  为临界值分为高 WBC 组(HL-AML 组)和非高 WBC 组(NHL-AML 组)。本研究患者均知情同意,并经本院医学伦理委员会批准。

**1.2 方法**

**1.2.1 血常规检查** 抽取患者外周静脉血 2 mL 并用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,采用 SYS-MEX-3000 血常规分析仪进行血常规检查。

**1.2.2 细胞形态学检查** 抽取骨髓液制涂片,快速干燥后进行瑞氏染色,根据需要进行特殊细胞化学染色,包括过氧化物酶、碱性磷酸酶、特异性酯酶、非特异性酯酶及糖原染色等,进行形态学分型。

**1.2.3 免疫学分型检查** 抽取骨髓液 2 mL 用肝素抗凝,应用流式细胞仪和荧光标记的单克隆抗体检测白血病细胞的表面抗原,并通过计算幼稚细胞抗原的表达比例来确定阳性细胞数;以细胞膜抗原表达比例大于或等于 20%,细胞质抗原表达比例大于或等于 10%为标准,计算抗原的阳性率。

**1.2.4 细胞遗传学检查** 本文根据美国西南肿瘤协作组(SWOG)和东部肿瘤协作组(ECOG)细胞遗传学预后分层标准把 AML 患者分为预后良好、预后中等、预后不良、复杂核型和单体型核型组。通过骨髓细胞直接法和(或)24 h 培养法,按照常规制备染色体,正常核型至少要分析 20 个分裂象,异常核型至少要分析 10 个分裂象。核型异常描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》的规定进行<sup>[3]</sup>。

**1.2.5 分子生物学检查** 通过荧光定量 PCR 检测 AML1-ETO、PML-RAR $\alpha$ 、CBF $\beta$ /MYH11 等 13 种 AML 相关融合基因,采用 2 代测序方法检测 NPM1、FLT3-ITD、FLT3-TKD 等 53 种 AML 相关基因突变。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料服从正态分布,用  $\bar{x} \pm s$  描述,比较用 Student's *t* 检验;非正态分布用  $M(P_{25}, P_{75})$  形式描述,用非参数秩和检验。计数资料用率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,根据各组数据类型,选择普通的  $\chi^2$  检验、连续校正的  $\chi^2$  检验或确切概率法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般临床特点分析** 144 例初治 AML 患者,正常核型 59 例(40.97%),异常核型 85 例(59.03%);既往病史包括高血压 5 例,糖尿病 2 例,皮肤病 1 例,胃炎 1 例,前列腺炎 1 例,乳腺炎 1 例,乳腺癌 1 例,肝炎 1 例,痛风 1 例,脑梗死 1 例,过敏性哮喘 1 例。一般临床特点见表 1,性别、年龄、既往病史和常见临床症状分组在 HL-AML 和 NHL-AML 组中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者一般临床特征[n(%)]

项目	NHL-AML 组 (n=125)	HL-AML 组 (n=19)	$\chi^2$	P
性别			1.000	0.317
男	68(54.40)	8(42.11)		
女	57(45.60)	11(57.89)		
年龄(岁)			1.494	0.222 <sup>a</sup>
<60	104(83.20)	13(68.42)		
≥60	21(16.80)	6(31.58)		
既往病史			0.093	0.761 <sup>a</sup>
无	112(89.60)	16(84.21)		
有	13(10.40)	3(15.79)		
发热			0.049	0.826
无	69(55.20)	11(57.89)		
有	56(44.80)	8(42.11)		
乏力			0.555	0.456
无	77(61.60)	10(52.63)		
有	48(38.40)	9(47.37)		
面色苍白			0.357	0.550 <sup>a</sup>
无	117(93.60)	19(100)		
有	8(6.40)	0(0)		
出血情况			1.825	0.609
无	96(76.80)	16(84.21)		
淤点	6(4.80)	0(0)		
淤斑	14(11.20)	1(5.26)		
出血	9(7.20)	2(10.53)		
肢体疼痛			0.000	1.000 <sup>a</sup>
无	109(86.20)	16(84.21)		
有	16(12.80)	3(15.79)		
牙龈受侵			1.184	0.277 <sup>a</sup>
无	113(90.40)	15(78.95)		
有	12(9.60)	4(21.05)		

<sup>a</sup>:通过连续校正法计算得出的 P 值

表 2 两组患者血细胞常规和骨髓细胞形态分析

项目	NHL-AML 组(n=125)	HL-AML 组(n=19)	t/U	P
骨髓中原始细胞比例( $\bar{x}\pm s$ )	0.61±0.23	0.63±0.25	-0.480	0.629
外周血细胞[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]				
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	2.35(2.08, 2.71)	2.38(1.87, 2.65)	1 080.500	0.528
HGB(g/L)	78.00(67.00, 85.00)	69.00(60.00, 88.00)	1 020.500	0.324
PLT( $\times 10^9/L$ )	33.00(19.00, 55.00)	36.00(16.00, 57.00)	1 185.000	0.988

**2.2 血细胞常规和骨髓细胞形态分析** 在 144 例 AML 患者中,骨髓中原始细胞比例,外周血中红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)和血小板(PLT)在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 FAB 分型分析** 按 FAB 分型,纳入研究的 144 例患者在 M1、M2a、M2b、M3、M4 和 M6 组所占比例在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );HL-AML 患者中 M5 型 AML 所占比例明显高于 NHL-AML 组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者 FAB 分型分析[n(%)]

FAB 分型	NHL-AML 组 (n=125)	HL-AML 组 (n=19)	$\chi^2$	P
M1			0.945	0.331 <sup>a</sup>
是	8(6.40)	3(15.79)		
否	117(93.60)	16(84.21)		
M2a			0.321	0.571
是	34(27.20)	4(21.05)		
否	91(72.80)	15(78.95)		
M2b			1.527	0.217 <sup>a</sup>
是	25(20.00)	1(5.26)		
否	100(80.00)	18(94.74)		
M3			0.786	0.375 <sup>a</sup>
是	20(16.00)	1(5.26)		
否	105(84.00)	18(94.74)		
M4			—	1.000 <sup>b</sup>
是	2(1.60)	0(0)		
否	123(98.4)	19(100)		
M5			4.125	0.042
是	35(28.00)	10(52.63)		
否	85(68.00)	9(47.37)		
M6			—	1.000 <sup>b</sup>
是	1(0.80)	0(0)		
否	124(99.20)	19(100)		

<sup>a</sup>:通过连续校正法计算得出的 P 值;<sup>b</sup>:表示通过确切概率法直接计算得出的 P 值;—:无数据

**2.4 细胞遗传学分析** 染色体核型按对预后影响进行分组,分为预后良好、预后中等和预后不良组,预后

不良组按复杂核型和单体核型的有无分组,预后良好组和单体核型组在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而预后中等、预后不良和复杂核型组,在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者细胞遗传学分析[n(%)]

染色体核型预后	NHL-AML 组 (n=125)	HL-AML 组 (n=19)	$\chi^2$	P
预后良好			7.098	0.008
是	53(42.40)	2(10.53)		
否	72(57.6)	17(89.47)		
预后中等			3.200	0.074
是	58(46.40)	13(68.42)		
否	67(53.6)	6(31.58)		
预后不良			0.702	0.402 <sup>a</sup>
是	14(11.20)	4(21.05)		
否	111(88.80)	15(78.95)		
复杂核型			1.503	0.220 <sup>a</sup>
是	11(8.80)	4(21.05)		
否	114(91.20)	15(78.95)		
单体核型			5.534	0.019 <sup>a</sup>
是	5(4.00)	4(21.05)		
否	120(96.00)	15(78.95)		

<sup>a</sup>:通过连续校正法计算得出的 P 值

**2.5 融合基因分析** 纳入研究的 144 例患者,检测到的常见融合基因有 AML-ETO、PML-RARA、CBF $\beta$ -MYH11 和 MLL-ELL,在 HL-AML 和 NHL-AML 组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患者融合基因分析[n(%)]

融合基因	NHL-AML 组 (n=125)	HL-AML 组 (n=19)	$\chi^2$	P
AML-ETO			1.367	2.242 <sup>a</sup>
无	101(80.80)	18(94.74)		
有	24(19.20)	1(5.26)		
PML-RARA			0.786	0.375 <sup>a</sup>
无	105(84.00)	18(94.74)		
有	20(16.00)	1(5.26)		

续表 5 两组患者融合基因分析[n(%)]

融合基因	NHL-AML 组 (n=125)	HL-AML 组 (n=19)	$\chi^2$	P
CBF $\beta$ -MYH11			—	1.000 <sup>b</sup>
无	120(96.00)	19(100.00)		
有	5(4.00)	0(0)		
MLL-ELL			—	1.000 <sup>b</sup>
无	124(99.20)	19(100.00)		
有	1(0.80)	0(0)		

<sup>a</sup>:通过连续校正法计算得出的 P 值;<sup>b</sup>:通过确切概率法直接计算得出的 P 值;—:无数据

**2.6 基因突变分析** 对 144 例入选患者进行基因突变检测,共检测到 33 种突变基因,HL-AML 中 FLT3-ITD 占 12 例(63.16%)、NPM1 占 7 例(36.84%)明显高于 NHL-AML 组的 19 例(15.20%)和 13 例(10.40%)( $P < 0.05$ );除去以上 2 种突变基因,其他 31 种突变基因在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 6。

表 6 两组患者基因突变分析(+/-,n/n)

AML 相关突变	NHL-AML 组	HL-AML 组	$\chi^2$	P
FLT3-ITD	19/106	12/7	19.706	0.000 <sup>a</sup>
FLT3-TKD	4/111	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
NPM1	13/112	7/12	7.058	0.006 <sup>a</sup>
TET2	8/117	2/17	0.031	0.861 <sup>a</sup>
CEBPA	10/115	0/19	0.630	0.427 <sup>a</sup>
CDKN2A	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
DNMT3A	8/117	3/16	0.945	0.331 <sup>a</sup>
IDH1	2/123	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
IDH2	3/122	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
E2H2	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
SMC3	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
ATRAX	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
MPL	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
SH2B3	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
c-KIT	8/117	0/19	0.357	0.550 <sup>a</sup>
EP300	7/118	0/19	—	0.594 <sup>b</sup>
CSF1R	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
NRAS	3/122	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
RUNX1	6/119	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
SRSF2	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
PTPN11	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
KRAS	2/123	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
FBXW7	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
ROBO2	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>

续表 6 两组患者基因突变分析(+/-,n/n)

AML 相关突变	NHL-AML 组	HL-AML 组	$\chi^2$	P
IL7R	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
ASXL1	2/123	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
GATAT2	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
TNFAIP3	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
CREBBP	0/125	1/18	—	0.132 <sup>b</sup>
WT1	4/121	1/18	—	0.512 <sup>b</sup>
DEK-CAN	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
BCOR	1/124	0/19	—	1.000 <sup>b</sup>
IKZF1	8/117	0/19	0.357	0.550 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:通过连续校正法计算得出的 P 值;<sup>b</sup>:通过确切概率法直接计算得出的 P 值;—:无数据

### 3 讨论

由于 AML 异质性较大,所以影响预后的因素也较多,2016 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南预后分层主要依据细胞遗传学与分子突变划分,年龄则被作为独立高危因素;然而一些研究证实一些临床因素如初次诱导强度和效果、初诊时外周血 WBC 及血清乳酸脱氢酶水平等也影响到 AML 的长期生存<sup>[4-5]</sup>。2017 年版成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南<sup>[1]</sup>把高 WBC 计数(WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ )作为 AML 不良预后因素。本文主要目的是通过对分析 HL-AML 与 NHL-AML 的差异,从而发现与 HL-AML 关系紧密的临床特征,为 AML 的准确诊治和预后判断提供参考数据。

本研究 144 例 AML 患者,其中 HL-AML 患者 19 例(13.19%),高于中美联合上海市白血病协作组报道的 HL-AML 约占 AML 患者总数的 7%<sup>[6]</sup>。从分析的数据可以看出,HL-AML 和 NHL-AML 患者中不同性别和不同年龄的构成差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而且像常见病如高血压、糖尿病、肝炎等在两组中的分布也无明显的差异,可见这些不是影响 AML 患者外周血 WBC 的高低直接因素,而更主要是细胞遗传学和分子生物学变化的影响。对于 HL-AML 和 NHL-AML 患者,他们的常见临床症状如发热、乏力、出血等在两组间并无明显不同,而进一步说明这些只是白血病患者共有的常见症状,与 WBC 的高低没太大关系。

AML 患者外周血 WBC 升高,主要原因是骨髓中原始和幼稚 WBC 进入外周血造成的,直观上来讲,骨髓中原始细胞比例越高,外周血的 WBC 也会越高,而研究结果显示,HL-AML 和 NHL-AML 组患者骨髓原始细胞比例的高低并无明显差异,可见外周血中 WBC 高低不仅仅取决于骨髓原始细胞比例的高低,还要受骨髓增生程度、骨髓腔内压力、骨髓屏障受破

坏程度等因素的影响。从外周血常规可以看出,正常人外周血中 RBC 大约是 WBC 的 100 倍,而 PLT 大约是 WBC 的 30 倍。本研究结果发现,HL-AML 和 NHL-AML 组患者外周血 RBC、HGB 和 PLT 的中位数和四分位间距均低于正常参考范围,但两组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),究其原因:(1)白血病患者骨髓白血病细胞恶性增殖,导致正常造血受抑制,基本上都会有贫血和低 PLT;(2)RBC 和 PLT 本来就比 WBC 高得多,有一定的稀释效应,WBC 升高十几倍对 RBC 和 PLT 影响不大。

有学者对 HL-AML 进行 FAB 分型统计及细胞遗传学研究,发现 HL-AML 在 FAB 分型中 M4 和 M5 型较多见,常见的染色体异常为染色体 11q23 重排、染色体 16q23 重排、±6 及 inv(16)(p13;q22)<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,根据 AML 的 FAB 分型,HL-AML 组 19 例患者中有 10 例(52.63%)为 M5 型,而 NHL-AML 组中 125 例患者中仅有 35 例(28.00%)为 M5 型,可见 HL-AML 组 AML-M5 型患者所占比例明显高于 NHL-AML 组( $P<0.05$ ),但在这 10 例 AML 患者中均没有出现上述文献中所说染色体异常,而两组间 M1、M2a、M2b、M3 和 M4 型患者所占比例差异无统计学意义( $P>0.05$ );再结合常见融合基因分析,本文没有发现两组间 AML-ETO、PML-RARA、CBF $\beta$ -MYH11 和 MLL-ELL 所占比例有明显的不同( $P>0.05$ ),所以本研究数据分析结果与上述文献不完全相符。依据本文数据,可以推测,HL-AML 患者多为 WHO 急性髓系白血病分型中 AML 非特定类型(AML-NO3)中 M5<sup>[8]</sup>。

近年来随着分子生物学的发展,越来越多的与 AML 预后相关的细胞遗传学因素、分子生物学因素被认识并运用到危险度分组中去。有文献报道恶性肿瘤的发生、发展通常与基因突变有关<sup>[9]</sup>;也有研究发现半数以上白血病缺乏特征性的细胞遗传学变化,每一个白血病细胞都是多种基因突变积累的结果,全面了解白血病的基因突变情况,有助于更精确的诊断分型、评估预后和制订个体化治疗方案<sup>[10]</sup>。HL-AML 组患者预后良好组所占比例明显低于 NHL-AML 组( $P<0.05$ );在单体核型组,HL-AML 组患者所占比例明显高于 NHL-AML 组( $P<0.05$ );在预后中等、预后不良、复杂核型组中,虽然 HL-AML 组患者所占比例高于 NHL-AML 组,但两组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。并且从本研究结果可以看出,HL-AML 组 19 例患者中有 4 例预后不良,且这 4 例患者既是复杂核型又是单体核型,这说明 HL-AML 患者一旦被归预后不良组,其染色体核型是很复杂的,然而本研究 HL-AML 患者例数太少,有

待于大样本研究来证实。通过以上分析,按照细胞遗传学预后分层,HL-AML 组整体上是比 NHL-AML 组预后差的。符合英国 MRC AML12 方案研究表明初诊 WBC 计数越高,长期预后越差<sup>[11]</sup>。本文对 144 例入选患者进行基因突变检测,共检测到 33 种突变基因,HL-AML 中 FLT3-ITD 和 NPM1 突变患者所占比例明显高于 NHL-AML 组( $P<0.05$ );除去以上 2 种突变基因,其他 31 种突变基因在 HL-AML 和 NHL-AML 组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究中 19 例 HL-AML 患者中有 12 例(63.16%)发生 FLT3-ITD 突变,7 例(36.84%)发生 NPM1 突变,其中有 4 例同时伴有 FLT3-ITD 和 NPM1 突变,也就是 7 例 NPM1 突变患者中有 4 例(57.14%)伴有 FLT3-ITD 突变,略高于既往文献大约 40%的 NPM1 突变病例伴发 FLT3-D 突变<sup>[12]</sup>;也有文献报道 FLT3-ITD 突变 AML 患者易合并其他白血病相关分子标志共同存在,最为常见的是合并 NPM1 突变的共同表达<sup>[13]</sup>。有相关文献报道,NPM1 基因突变阳性 AML 患者的临床表现多为初诊时外周血白细胞升高<sup>[14]</sup>;也有文献报道在 AML 中,FLT3-ITD 突变后,该受体无需与其配体结合即可引发酪氨酸激酶的持续激活,并进一步激活其下游细胞增殖与分化信号转导通路(如 JAK-2/STAT5、MAPK/AKT 等)的异常激活,从而引发细胞发生非配体依赖性的级联反应,如 STAT5 可激活细胞周期蛋白 D1、原癌基因和抗凋亡基因,从促进细胞增殖和抑制细胞凋亡两方面发挥作用,使细胞增殖活性增强<sup>[15]</sup>,造成该突变患者外周血 WBC 计数极度增高。

综上所述,与 NHL-AML 患者相比,HL-AML 患者多为 WHO 急性髓系白血病分型中 AML-NOS 中的 M5 型,常见单体核型,易伴 FLT3-ITD 和 NPM1 基因突变。

## 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(3):177-182.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:106.
- [3] SHAFFER L G, MCGOWAN-JORDAN J, SCHMID M. ISCN (2013): an international system 9 for human cytogenetic nomenclature[M]. Basel, Switzerland: Karger, 2013: 16-31.
- [4] SMITH M L, HILLS R K, GRIMWADE D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia[J]. Blood Rev, 2011, 25(1): 39-51.
- [5] SCHELLONGOWSKI P, STAUDINGER T, KUNDI M, et al. Prognostic factors for intensive (下转第 4398 页)

- 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(3):310-314.
- [2] DE MATOS L G, CÂNDIDO E B, VIDIGAL P V, et al. Association between Toll-like receptor and tumor necrosis factor immunological pathways in uterine cervical neoplasms[J]. *Tumori*, 2017, 103(1): 81-86.
- [3] TAFURT-CARDONA Y, ACOSTA-ASTAIZA C P, SIERRA-TORRES C H. The prevalence of abnormal cytology and inflammation and their association with risk factors for uterine cervical neoplasms in Cauca, Colombia[J]. *Rev Salud Publica (Bogota)*, 2012, 14(1): 53-66.
- [4] WANG N, QIAN X Y, WANG S Z, et al. CCND1 rs9344 polymorphisms are associated with the genetic susceptibility to cervical cancer in Chinese population[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(2): 196-205.
- [5] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 61(2): 69-90.
- [6] HINDS D A, STUVE L L, NILSEN G B, et al. Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations[J]. *Science*, 2015, 307(5712): 1072-1079.
- [7] CHEN A X, YU K D, FAN L, et al. Germline genetic variants disturbing the Let-7/LIN28 double-negative feedback loop alter breast cancer susceptibility[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(9): 1023-1029.
- [8] MIN K T, KIM J W, JEON Y J, et al. Association of the miR-146aC>G, 149C>T, 196a2C>T, and 499a>G polymorphisms with colorectal cancer in the Korean population [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(Suppl 1): S65-73.
- [9] 尉春艳, 彭慧霞, 张熙, 等. TNF- $\alpha$  基因-238 位点单核苷酸多态性与宫颈癌以及 HPV 感染的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6): 468-471.
- [10] CHRISTENSEN B C, MOYER B J, AVISSAR M, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in the KRAS 3' UTR is associated with reduced survival in oral cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 30(6): 1003-1007.
- [11] HOSGOOD H D, BARIS D, ZHANG YAWEI, et al. Caspase polymorphisms and genetic susceptibility to multiple myeloma[J]. *Hematol Oncol*, 2008, 26(3): 148-151.
- [12] 倪勤. 生活方式因素、Caspase3 和 Caspase9 基因多态性与胃癌风险的流行病学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [13] SMITS K M, PARANJAPPE T, NALLUR S, et al. A let-7 microRNA SNP in the KRAS 3' UTR is prognostic in early-stage colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24): 7723-7731.
- [14] 战祥波, 宫凤艳, 杨丽丽, 等. IL-17 单核苷酸多态性与宫颈癌的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(20): 4117-4118.
- [15] 林碧华, 陈婧, 方炳雄, 等. miR-21 基因单核苷酸多态性与宫颈癌遗传易感的关联研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(10): 1835-1840.

(收稿日期: 2017-12-18 修回日期: 2018-10-09)

(上接第 4394 页)

- care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia; a single center experience[J]. *Haematologica*, 2011, 96(2): 231-237.
- [6] 中美联合上海市白血病协作组. 上海市 623 例成人急性髓系白血病非选择病例的 WHO 亚型分布、初治疗效及预后[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(2): 102-107.
- [7] PORCU P, CRIPE L D, NG E W, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis; a review of pathophysiology, clinical presentation and management[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1/2): 1-18.
- [8] 张瑞东, 王林娅, 郑胡镛. 世界卫生组织 2016 急性白血病分型解读[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(1): 15-18.
- [9] 李金明. 分子诊断技术引领医学临床实验发展[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(5): 321-323.
- [10] 陈占国, 李艳, 童永清. 白血病分子诊断技术的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3): 206-210.
- [11] GIBSON B E, WEBB D K, HOWMAN A J, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukemia; Medical Research Council AML12 trial[J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(3): 366-376.
- [12] GALE R E, GREEN C, ALLEN C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2776-2784.
- [13] CHAUHAN P S, IHSAN R, SINGH L C, et al. Mutation of NPM1 and FLT3 genes in acute myeloid leukemia and their association with clinical and immunophenotypic features[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5): 581-588.
- [14] BROWN P, MCINTYRE E, RAU R, et al. The incidence and clinical significance of nucleophosmin mutations in childhood AML[J]. *Blood*, 2007, 110(3): 979-985.
- [15] MESHINCHI S, APPELBAUM F R. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(13): 4263-4269.

(收稿日期: 2018-06-10 修回日期: 2018-09-26)