

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191023.1615.010.html>(2019-10-23)

毛细胞白血病相关生物学标记研究进展

张海英综述,白海[△]审校

(联勤保障部队第九四〇医院血液科/全军血液病中心,兰州 730050)

[摘要] 毛细胞白血病(HCL)是一种较少见的B淋巴细胞恶性增生性血液系统肿瘤,占白血病的2%~3%。CD38是一种促使B淋巴细胞活化和增殖的Ⅱ类跨膜糖蛋白,可能是预防和治疗HCL的新靶点。BRAF V600E突变是HCL患者最重要的标记,BRAF突变可能引起miRNA表达的改变,而HCL中miR-221/-222过表达可导致细胞周期依赖性激酶阻滞基因1B(CDKN1B,又称p27/Kip1)表达水平降低。本文主要针对HCL相关生物学标记的研究进展作一综述。

[关键词] 白血病,多毛细胞;BRAF;靶点;生物标记

[中图法分类号] R557 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)24-4265-04

The research progress on biological markers of hairy cell leukemia

ZHANG Haiying, BAI Hai[△]

(Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistic Support of Chinese PLA/Center of Hematologic Diseases of Chinese PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] Hairy cell leukemia (HCL) is an uncommon chronic malignant proliferative hematological tumor of B lymphocytes, accounting for 2%-3% of leukemia. CD38 is a type II transmembrane glycoprotein promoting the activation and proliferation of B lymphocytes, which may be a new target for the prevention and treatment of HCL. BRAF V600E mutation is the most important marker in patients with HCL, which may affect miRNA expression, whereas overexpression of miR-221/-222 in HCL could lead to a decrease expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, also known as p27/Kip1). This article focused on the research progress of HCL-related biological markers.

[Key words] leukemia, hairy cell; BRAF; target; biomarkers

毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)是一种少见类型的白血病,病情进展缓慢,世界卫生组织(WHO)分类归于B淋巴细胞的恶性肿瘤,亚洲人发病率明显低于欧美人,国外其发病占白血病的2%~3%,国内占0.58%^[1-2]。目前病因仍不清楚,有报道与自身免疫疾病有一定关系,如血管炎(特别是动脉炎结节),另外许多病例的发生呈现家族相关性,但具体原因不明^[3]。近年来,分子和细胞遗传学的发展对HCL的诊断、治疗和预后的评判起到巨大的推动作用。研究发现一些重要的预后指标,如BRAF基因和免疫球蛋白重链可变区基因的突变状况及CD38的过度表达、染色体畸变等,有助于判断HCL的预后。为此,本文将对这些指标进行综述,以期指导HCL的预后判断和治疗。

1 HCL的免疫学标记

目前WHO将HCL分为两种临床类型:经典型

HCL(classic hairy cell leukemia, HCLc)和变异型HCL(hairy cell leukemia variant, HCLv)。毛细胞具有成熟B淋巴细胞的免疫表型,表达CD19、CD20、CD22、CD79a、SmIg,不表达CD21、CD23、CD79b,特异性高表达CD25、CD103和CD11c^[4]。CD103对HCL有很高的敏感性和特异性,如果与其他全B淋巴细胞标志共表达,强烈提示HCL。HCLv除表达成熟B淋巴细胞免疫标志CD19、CD20、CD22和FMC-7外,还表达CD11c,其中26%弱表达CD10,5%弱表达CD5,不表达CD25、CD103^[5]。故强表达CD25、CD11c和CD103,再结合典型的形态学特征是鉴别HCLc与其他B系白血病的标志。

CD38是与白细胞活化相关的抗原,是促使B淋巴细胞活化和增殖的Ⅱ类跨膜糖蛋白。CD38可以提高HCL细胞的生存率,促进其增殖。HCL患者细胞内信号转导分子RhoH低表达,在小鼠模型中RhoH

的上调可以抑制 HCL 的发生, CD38 被证实是依赖于 RhoH 低表达的蛋白^[6]。PORET 等^[7]研究发现, 51 例 HCL 患者中 18 例为 CD38 阳性, 敲除 CD38 基因可以增加肿瘤细胞凋亡, 持续性抑制内皮细胞, 提高机体抗肿瘤能力。因此, CD38 可能是预防和治疗 HCL 的新靶点。

CORTAZAR 等^[8]对 500 例具有特异性抗膜联蛋白 A1 (ANXA1) 抗体的 B 淋巴细胞肿瘤患者的肿瘤细胞进行免疫染色, 结果表明 HCLc 中存在 ANXA1 特异性表达, 而在 HCLv 和其他类型 B 淋巴细胞肿瘤中均不表达。因此, ANXA1 可作为鉴别 HCLc 和其他类型 B 淋巴细胞肿瘤及 HCLv 的新指标。有研究认为, ANXA1 可能是糖皮质激素在炎症反应中的一种中间产物, 其表达与肿瘤细胞吞噬细菌和乳胶颗粒有关。ANXA1 的免疫细胞化学检测将会成为 HCL 诊断的重要依据^[9-10]。

2 HCL 的分子生物学标记

2.1 BRAF 基因 V600E 突变

近年来研究发现, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路在 HCL 发生、发展过程中起重要作用, 而 BRAF 基因编码的丝/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF 蛋白) 正是该通路的重要转导因子^[11]。BRAF 基因突变可引起上述通路持续失控的激活, 导致细胞的过度增殖、分化及肿瘤形成。因此, BRAF 基因在 HCL 中的作用日益受到关注, 其生物学行为及其临床意义成为近年来的研究热点^[12]。

TIACCI 等^[13]采用全外显子组测序的方法, 对 47 例 HCL 患者的样品进行测序, 发现所有样品均存在 BRAF V600E 突变。而该研究检测的 195 例患有其他外周 B 淋巴细胞肿瘤或白血病的患者均不携带 BRAF V600E 突变, 包括 38 例脾边缘带淋巴瘤及分类不明的脾淋巴瘤或白血病的患者。ITAMURA 等^[14]也在所有受检的经典 HCL 样本中检测到 BRAF V600E 突变, 同时, 他们还在伴有免疫学变化 (CD25⁻、CD10⁺、CD123⁻) 的形态学经典 HCL 患者中观察到 BRAF V600E 突变。另外, 还有研究发现 BRAF 突变存在于 HCL 患者的造血干细胞中^[15]。此外, BRAF V600E 突变在整个疾病过程中都非常稳定, 包括在初诊后甚至数十年后多次复发。这些发现均证实 BRAF V600E 突变是 HCL 的分子标志。HCLv 和 HCLc 的 IGHV4-34 突变型中是不存在 BRAF V600E 突变的^[16], 而在 BRAF V600E 突变阴性的 HCL 患者中检测到 11 号外显子的两个新突变, 提示可以在 V600E 阴性的病例中筛选 11 号外显子^[17]。这一发现或对 HCL 的发病机理、诊断及靶向治疗研究具有启发意义。

鉴于 RAS 和 BRAF 在恶性肿瘤发展中的重要性, 已经研制了针对 BRAF 的抑制剂。在体外研究中, 证明 BRAF 抑制剂可以促进 HCL 细胞凋亡^[18]。DIETRICH 等^[19]在难治性 HCL 患者中使用威罗菲尼, 主要结合 BRAF 分子并抑制丝裂原激活蛋白激酶 (MEK) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化和细胞增殖, 证实了突变型 BRAF 可作为 HCL 的治疗靶标。

2.2 微小 RNA

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类大小为 20~25 个核苷酸的非编码小 RNA。近年研究表明, miRNAs 与肿瘤的发生、发展关系密切, 某些 miRNAs 在肿瘤中呈特异性表达^[20-21]。BRAF 突变可能导致几种对致癌基因具有调控作用的 miRNAs 表达的改变, 近年来, miRNAs 和 BRAF 突变与包括乳头状甲状腺癌在内的肿瘤之间的关系已经得到确定^[22]。KITAGAWA 等^[23]研究发现, 相对于正常或其他恶性 B 淋巴细胞, HCL 中 miRNA-221/-222 家族、-22、-24、27a 和 Let-7b 均高表达。他们还发现 HCL 中 miRNA-221/-222 过表达可导致细胞周期依赖性激酶阻滞基因 1B (CDKN1B, 又称 p27/Kip1) 表达水平降低, 后者是这些 miRNAs 的直接靶蛋白。鉴于 BRAF 突变与 PTC 中 miRNA-221/-222 的关系, HCL 中 miRNA-221/-222 的过表达调控 HCL 的 MAPK 信号通路, 并且与 BRAF 突变有关^[24]。在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中, miR-22 可诱导细胞增殖, 并可上调 Cyclin D2 (CCND2) 和 MAPK1 基因的水平^[25]。因此, 作者认为 miRNA-22 可能对 HCL 中 MAPK 信号通路具有调控作用, miRNAs 与 HCL 的疾病进展和预后有关, 对 HCL 特异性 miRNAs 及其与 MAPK 信号通路关系的研究对于 HCL 的发病机制、诊断和靶向治疗具有启示作用。

2.3 CDKN1B 基因

CDKN1B 基因是调控细胞周期的相关基因。在细胞周期中, 通过与 cyclin-cdk 复合物结合抑制 Rb 蛋白磷酸化, 从而阻止细胞从 G1 期进入 S 期, 导致细胞周期阻滞, 因而被认为是抑癌基因^[26]。

国外研究提示在多种人类肿瘤中发现了 p27 的低水平表达, 包括口腔鳞癌、乳腺癌、前列腺癌等。p27/Kip1 低表达与人类肿瘤治疗效果差、侵袭、恶性预后、肿瘤分级及进展都有关系。最新研究表明, CDKN1B 基因也可在其他恶性血液病的发病机制中发挥作用, 包括 T 幼稚淋巴细胞白血病 (T-PLL)、急性髓细胞白血病 (AML) 和淋巴瘤等^[27-28]。

DIETRICH 等^[29]采用全外显子测序的方法对 81 例 HCL 患者进行测序, 发现 13 例患者存在突变, 并且其中 11 例是克隆性突变, 提示 CDKN1B 基因突变

在 HCL 的生物学和发病机制中发挥重要作用。在 HCL 中,所有患者 p27 蛋白表达缺失或减弱,提示了基因突变以外 CDKN1B 基因沉默的其他机制。因此,通过基因突变或由 BRAF-MEK-ERK 信号转导通路本身诱导 p27 蛋白活性下调,可促进 BRAF 突变驱动 HCL 克隆扩增。而在白血病及其他恶性肿瘤中,CDKN1B 基因突变是很罕见的,并且与 BRAF V600E 不共存。

2.4 免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变 研究发现,90%左右的 HCL B 淋巴细胞存在 IGH 突变。IGHV 突变情况对 HCL 的预后具有重要的意义。基于 IGHV 突变情况,HCL 患者的预后可分为两个亚型:突变型 HCL (>2%突变)和野生型 HCL (≤2%突变)。野生型 HCL 患者的总生存时间(OS)少于突变型 HCL^[30]。

据报道,HCLc 及 HCLv 患者表达 IGHV4-34 时的预后特别差^[31]。82 例患者中,IGHV4-34(+)和 IGHV4-34(-)患者的 OS 分别为 4.8 年和 26 年 ($P < 0.0001$)。当诊断为 HCLc 时,IGHV4-34 仍有重要作用,14 例 IGHV4-34(+)和 68 例 IGHV4-34(-)患者的 OS 分别为 4.7 年和 27.0 年 ($P < 0.0001$)。当排除 IGHV4-34(+)患者后,HCLc 和 HCLv 患者的 OS 无明显差异。多数患者 IGHV 基因体细胞高突变,IGHV4-34(+)患者对嘌呤类似物单药治疗原发耐药且疾病进展迅速,是 HCL 的预后不良的标志。

2.5 特异的染色体 复发性染色体异位在 HCL 几乎不存在。有几项研究利用阵列比较基因组杂交技术检测 HCL 患者的染色体畸形状况^[32-33]。研究发现,大约 1/3 的受试患者存在染色体变异,如 5 号染色体三体、7q22-q35 缺失、5q13.31 重复等。因此,HCL 患者的基因通常是稳定的。相反,HCLv 患者存在 17p 缺失^[33]。

2.6 其他生物学标记 除了 Raf-MEK/ERK 通路活性,其他信号途径如磷脂酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(P13K/AKT)途径的激活可以促进 HCL 细胞发育。HCL B 淋巴细胞膜表面过表达 CD123(IL-3Ra)或 CD135(FLT3),这些途径的激活可以反过来激活 P13K/AKT 途径,从而使 HCL B 淋巴细胞产生抗凋亡作用^[34]。LAKIOTAKI 等^[35]发现,AKT/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活化可促进 HCL 细胞增殖,BRAF V600E 突变体的高表达可提高磷酸化 mTOR(p-mTOR)的表达水平,并且 p-AKT/p-mTOR 过表达是早期复发的不利因素,提示 AKT 的激活可为 HCL 的治疗提供新的依据。

近期研究发现,31%的脾边缘区淋巴瘤(SMZL)和 26%的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)存在 KLF2 基因突变或缺失,在 24 例 HCL 患者中,也有 4 例患者检测到 KLF2 突变,而在其他淋巴样肿瘤(包括淋巴结和结外边缘区淋巴瘤)中频率较低。KLF2 是一种转录因子,可以调控多个成熟 B 淋巴细胞亚群的体内分化。HCL 中的 KLF2 突变可导致氨基酸替代,而在其他肿瘤中还可导致明显的破坏性变异(即无义突变、移码突变或涉及保守剪接位点的突变)^[36]。值得注意的是,CDKN1A/p21(一种促进衰老的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)可以成为 KLF2 转录因子的直接靶点^[37]。无论是克隆表达还是在 HCL 中特异性发现的错义突变的体细胞状态尚不清楚,因此需要进一步研究以更好地阐明 KLF2 突变在 HCL 发病机制中的作用。

另外,有报道称 MAP2K1 存在于 HCL 亚型的患者中。6/15 的 IGHV4-34(-)HCLv 患者、4/9 的 IGHV4-34(+)HCLv 患者和 5/7 的 IGHV4-34(+)HCLc 患者均存在 MAP2K1 突变^[38]。MAP2K1 编码丝裂原活化蛋白激酶激酶 1,是 MAPK 信号转导通路的组成部分。作者在 HCLv 和 IGHV4-34(+)HCL 细胞中编码 N-末端自动调节结构域的第 2 和第 3 外显子均发现体细胞突变。最近 DURHAM 等^[33]对 HCL 进行了深度靶向突变和拷贝数分析,研究发现,除 BRAF V600E 之外,HCLc 中最常见的遗传改变是染色体 7q 的杂合缺失,分别在 15%和 25%的 HCLc 和 HCLv 中鉴定出 KMT2C(MLL3)突变。此外,在 13%的 HCLv 中鉴定出剪接因子 U2AF1 的功能性突变。

3 小 结

HCL 是一种较少见的 B 淋巴细胞恶性增生性血液系统肿瘤,占白血病的 2%~3%。CD38 是一种促使 B 淋巴细胞活化和增殖的 II 类跨膜糖蛋白,可能是预防和治疗 HCL 的新靶点。BRAF V600E 突变是 HCL 患者最重要的标记,BRAF 突变可能引起 miRNA 表达的改变,而 HCL 中 miRNA-221/-222 过表达可导致 CDKN1B(p27/Kip1)表达水平降低。BRAF 和 MEK 抑制剂的研究进展提供了治疗靶标,而对其他生物学标记的深入研究也将为 HCL 患者的诊断和治疗带来巨大变化。

参考文献

- [1] GOODMAN G R, BETHEL K J, SAVEN A. Hairy cell leukemia: an update[J]. *Curr Opin Hematol*, 2003, 10(4): 258-266.
- [2] OTT G, BALAGUE-PONZ O, DE LEVAL L, et al. Com-

- mentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues indolent B cell lymphomas [J]. *J Hematop*, 2009, 2(2): 77-81.
- [3] TROUSSARD X, CORNET E. Hairy cell leukemia 2018: update on diagnosis, risk-stratification, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(12): 1382-1390.
- [4] 凌家瑜, 孙晓非, 严苏丽, 等. 112 例淋巴瘤系统恶性肿瘤骨髓免疫表型分析 [J]. *癌症*, 2007, 26(4): 418-422.
- [5] 乔静巧, 张姝婷, 赵霄晨, 等. 毛细胞白血病临床特征及相关实验室诊断分析 (附 13 例) [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(2): 260-263.
- [6] GALIÈGUE-ZOUITINA S, DELESTRÉ L, DUPONT C, et al. Under-expression of RhoH in hairy cell leukemia [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4531-4540.
- [7] PORET N, FU Q W, GUIHARD S, et al. CD38 in hairy cell leukemia is a marker of poor prognosis and a new target for therapy [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(18): 3902-3911.
- [8] CORTAZAR J M, DEANGELO D J, PINKUS G S, et al. Morphological and immunophenotypical features of hairy cell leukaemia involving lymph nodes and extranodal tissues [J]. *Histopathology*, 2017, 71(1): 112-124.
- [9] WESTON-BELL N J, HENDRIKS D, SUGIYRTO G, et al. Hairy cell leukemia cell lines expressing annexin A1 and displaying B-cell receptor signals characteristic of primary tumor cells lack the signature BRAF mutation to reveal unrepresentative origins [J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 241-245.
- [10] MENDES L S, ATTYGALLE A, MATUTES E A. Annexin a1 expression in a splenic diffuse red pulp small b-cell lymphoma: report of the first case [J]. *Histopathology*, 2013, 63(4): 590-593.
- [11] FALINI B, TIACCI E. New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(Suppl 1): S30-37.
- [12] VACCA D, CANCELILA V, GULINO A, et al. Real-time detection of BRAF V600E mutation from archival hairy cell leukemia FFPE tissue by nanopore sequencing [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(1): 1-7.
- [13] TIACCI E, TRIFONOV V, SCHIAVONI G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(24): 2305-2315.
- [14] ITAMURA H, IDE M, SATO A, et al. Identification of the BRAF V600E mutation in Japanese patients with hairy cell leukemia and related diseases using a quenching probe method [J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(4): 416-422.
- [15] CHUNG S S, PARK J H, KIM E, et al. BRAFV600E mutations occur in the hematopoietic stem cell compartment in hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 816-819.
- [16] HOSSAIN A, RAFEI H, JARIWALA A, et al. A rare breed: wild-type braf and ighv expression in a 29 year old lady with classical hairy cell leukemia [J]. *Leuk Res Rep*, 2017, 24(7): 20-22.
- [17] TSCHERNITZ S, FLOSSBACH L, BONENGL M A, et al. Alternative BRAF mutations in BRAF V600E-negative hairy cell leukaemias [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(4): 529-533.
- [18] EROGLU Z, RIBAS A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(1): 48-56.
- [19] DIETRICH S, PIRCHER A, ENDRIS V, et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib [J]. *Blood*, 2016, 127(23): 2847-2855.
- [20] SAMSONOV R, SHTAM T, BURDAKOV V, et al. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: application for prostate cancer diagnostic [J]. *Prostate*, 2016, 76(1): 68-79.
- [21] ASHRAF N M, IMRAN K, KASTNER D W, et al. Potential involvement of mi-RNA 574-3p in progression of prostate cancer: a bioinformatic study [J]. *Mol Cell Probes*, 2017, 36: 21-28.
- [22] SAKI N, ABROUN S, HAJIZAMANI S, et al. Association of chromosomal translocation and MiRNA expression with the pathogenesis of multiple myeloma [J]. *Cell J*, 2014, 16(2): 99-110.
- [23] KITAGAWA Y, BRAHMACHARY M, TIACCI E, et al. A microRNA signature specific for hairy cell leukemia and associated with modulation of the MAPK-JNK pathways [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12): 2564-2567.
- [24] HU X H, ZHAO Z X, DAI J, et al. MicroRNA-221 regulates osteosarcoma cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion by targeting CDKN1B/p27 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4665-4674.
- [25] PALACIOS F, ABREU C, PRIETO D, et al. Activation of the PI3K/AKT pathway by microRNA-22 results in CLL B-cell proliferation [J]. *Leukemia*, 2015, 29(1): 115-125.
- [26] CHU I M, HENGST L, SLINGERLAND J M. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic potential and relevance to anticancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(4): 253-267.
- [27] YUE Z X, GAO R Q, GAO C, et al. The prognostic potential of coilin in association with p27 expression in pediatric acute lymphoblastic leukemia for disease relapse. [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 27(18): 106.
- [28] ROY A, BANERJEE S. p27 and leukemia: cell cycle and beyond [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(3): 504-509.
- [29] DIETRICH S, HUELLEIN J, LEE S C, (下转第 4271 页)

以,在以后的临床工作中,应提高家长的诊疗意识和基因学检查率,达到精准医疗的目的,减少患儿神经损害等后遗症,最大限度地改善患儿预后^[8-9]。

对于枫糖尿病的治疗中,关键在于清除毒性代谢产物,当然长期饮食治疗也是要点。治疗中只有提供足够的营养物质才能达到合成代谢并且抑制分解代谢。其有效方法是给予高热量的无支链氨基酸奶粉喂养,静脉给予葡萄糖+胰岛素提高能量,避免全静脉营养内加入支链氨基酸。长期饮食治疗的原则是长期高能量低支链氨基酸饮食及定期监测血液支链氨基酸水平,且注意在长期服用特殊奶粉同时注意监测微量元素,给予有效积极补充。迄今为止,本病仍无有效的特异性治疗方法,中枢神经系统受损程度取决于治疗是否及时,早期诊断尤为重要。

参考文献

- [1] GOLD N B, BLUMENTHAL J A, WESSEL A E, et al. Acute pancreatitis in a patient with maple syrup urine disease: a management paradox[J]. *J Pediatr*, 2018, 198: 313-316.
- [2] 李涛,王瑜,李粹,等. 双胎新生儿枫糖尿病及其基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(12): 1242-1246.
- [3] LI X, YANG Y, GAO Q, et al. Clinical characteristics and mutation analysis of five Chinese patients with maple syr-

up urine disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 741-751.

- [4] CHENG A, HAN L, FENG Y, et al. MRI and clinical features of maple syrup urine disease: preliminary results in 10 cases[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2017, 23(5): 398-402.
- [5] RAWAL S, FAGHFOURY H, KRINGS T. MRI findings of adult maple syrup urine disease exacerbation[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(2): 259-262.
- [6] CARDOEN L, SCHIFF M, LAMBRON J, et al. Neonatal presentation of maple syrup urine disease[J]. *Arch Pediatr*, 2016, 23(12): 1291-1294.
- [7] GRÜNERT S C, ROSENBAUM-FABIAN S, SCHUMANN A, et al. Successful pregnancy in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature[J]. *Nutr J*, 2018, 17(1): 51.
- [8] TAKANO C, ISHIGE M, OGAWA E, et al. A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(5): 510-516.
- [9] MOHAN N, KARKRA S, RASTOGI A, et al. Living donor liver transplantation in maple syrup urine disease - Case series and world's youngest domino liver donor and recipient[J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(3): 395-400.

(收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-08-16)

(上接第 4268 页)

- et al. Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(8): 1005-1008.
- [30] FORCONI F, SOZZI E, CENCINI E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior[J]. *Blood*, 2009, 114(21): 4696-4702.
- [31] SAMBANI C, TRAFALIS D T, MITSOULIS-MENTZIKOFF C, et al. Clonal chromosome rearrangements in hairy cell leukemia: personal experience and review of literature[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001, 129(2): 138-144.
- [32] FURMANCZYK P S, LISLE A E, CALDWELL R B, et al. Langerhans cell sarcoma in a patient with hairy cell leukemia: common clonal origin indicated by identical immunoglobulin gene rearrangements. [J]. *J Cutan Pathol*, 2012, 39(6): 644-50.
- [33] DURHAM B H, GETTA B, DIETRICH S A, et al. Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations [J]. *Blood*, 2017, 130(14): 1644-1648.
- [34] BASSO K, LISO A, TIACCI E, et al. Gene expression

profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(1): 59-68.

- [35] LAKIOTAKI E, LEVIDOU G, ANGELOPOULOU M K, et al. Potential role of AKT/mTOR signalling proteins in hairy cell leukaemia; association with BRAF/ERK activation and clinical outcome [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21-31.
- [36] PIVA R, DEAGLIO S, FAMA R, et al. The kruppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma [J]. *Leukemia*, 2015, 29(2): 503-507.
- [37] CLIPSON A, WANG M, de LEVAL L, et al. KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype [J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1177-1185.
- [38] WATERFALL J J, ARONS E, WALKER R L, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1): 8-10.

(收稿日期: 2019-03-20 修回日期: 2019-06-12)