

骨髓增生异常综合征的研究进展

高锦程¹ 洪珞珈¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;发病机制;诊断分型;风险评估

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.017

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] A

The research progress of myelodysplastic syndrome

Summary Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal disorders of bone marrow characterized by peripheral blood cytopenia and can progress to leukaemia. The clinical course of patients with MDS is characterized by wide variability reflecting the underlying genetic and biological heterogeneity of the disease. Diagnosis is currently based on the presence of peripheral blood cytopenias, peripheral blood and bone marrow dysplasia/blasts, and clonal cytogenetic abnormalities. Incomplete understanding of disease pathogenesis, the inherent biological complexity of MDS and the presence of poor performance status in the typical older patients with MDS, have been major impediments to development of effective novel therapies. In this review, we will discuss recent advances in our collective understanding of the pathogenesis, diagnosis classification and risk assessment of MDS.

Key words myelodysplastic syndrome; pathogenesis; diagnosis classification; risk assessment

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组起源于造血髓系定向干细胞或多能干细胞的异质性克隆性疾病, 主要表现为病态造血、难治性血细胞减少、感染, 晚期多造血功能衰竭或转为白血病。MDS 起病较隐匿, 大多数患者为 50 岁以上的老年人, 30% 的患者可能性转变为急性髓系白血病 (AML)。在老年患者中突然出现病因不明且难治性的外周血细胞减少, 通常要怀疑 MDS。

1 遗传学

长期以来, 人们认为除了 NRAS 和 TP53 突变以外, 基因突变仅发生在少数 MDS 患者中 (主要是高风险患者)。近年来, 新检测手段的引入, 如基因表达谱分析, 高分辨率的单核苷酸多态晶片分析以及全基因组测序的下一代测序技术, 改变了人们对 MDS 发病机制的认知。在超过 90% 的 MDS 患者中发现遗传学改变^[1]。

1.1 细胞遗传学

细胞遗传异常发生在约 50% 的 MDS 患者中, 与原发 AML 不同, 大部分 MDS 患者的染色体异常主要表现为结构异常或数量的缺失, 很少出现如易位等染色体平衡异常。MDS 中大部分细胞遗传学异常来源于基因组不稳定性, 而不是原发性致病因子引起的基因突变。在染色体重排中, 最常见的是 del(3q/5q/7q/11q/12p/20q), 单体 5/7, 8/19 三体, i(17q) 或 -Y^[2]。其中在出现下列染色体异常时: del(5q), -7/del(7q), del(9q), -13/del(13q), del(11q)/t(11q), del(12p)/t(12p), -17/del(17p)/i(17q), +19/t(19) 和 idic(Xq13), 可以

初步诊断 MDS (尽管可能还未出现形态学的发育异常); 然而下列染色体异常: +8, del(20q) 和 -Y 无法作为初步诊断 MDS 的证据, 因为他们不仅存在于 MDS 中, 也常发生在其他骨髓恶性肿瘤中^[2]。据报道, MDS 中单倍体核型与较差的预后相关且转白率较高, 但与细胞遗传学异常的数量无关, 即使存在复杂染色体畸形, 单倍体核型的出现也对预后有一定的预测作用^[3]。

1.2 分子遗传学

分子遗传学中基因突变主要发生在表观遗传学调控 (DNMT3A, TET2, IDH1/2, EZH2, ASXL1, UTX), RNA 剪接机制 (SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1, PRPF8), DNA 损伤应答 (ATM, BRCC3, DLRE1C, FANCL), 转录调控 (TP53, RUNX1, GATA2, BCOR, PHF6, NCOR, CEBPA), 内聚复合物 (STAG2, CTCF, SMC1A, RAD21), 信号转导 (JAK2, FLT3, MPL, GNAS, KIT) 和 RAS 信号通路 (KRAS, NRAS, CBL NF1, PTPN11)^[4]。其中 TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, SRSF2 和 ASXL1 突变通常会有较低的生存率, 而 SF3B1 突变则具有较好的预后。然而, 在约 20% 的 MDS 患者中没有检测到特异性的基因突变。

1.2.1 表观遗传学 表观遗传学改变包括 DNA 甲基化和不改变 DNA 编码的组蛋白修饰调节基因表达。DNA 甲基化异常是 MDS 表观遗传调节异常的重要机制之一。DNMT3A, IDH1/2, TET2 发生突变都会导致异常甲基化和基因表达。其中, TET2 和 IDH1/2 突变在 MDS 中相互排斥。20%~25% 的 MDS 患者中发现 TET2 突变^[5]。造血干细胞和祖细胞中的 TET2 活性降低会导致 DNA 甲基化增加, 进而引起克隆优势并导致转白率增

¹ 哈尔滨医科大学附属第四医院血液科 (哈尔滨, 150001)
通信作者: 洪珞珈, E-mail: hongluojia@sina.com

加^[6]。TET2 突变与高龄、克隆造血及正常核型相关,这表明 TET2 突变是造血细胞老化的相关因子或起始突变^[6]。一项研究发现,TET2 突变是 MDS 预后的有利因素,TET2 突变患者具有高生存率和低转白率^[7]。此外,TET2 突变预测高危患者对去甲基化治疗有好的反应率^[8]。DNMT3A 突变发生在约 10%的 MDS 中^[9],且主要是老年患者。DNMT3A 突变的患者具有低生存率和高转白率。DNMT3A 突变可作为对 DNA 甲基转移酶抑制剂阳性反应的特异性标志物^[10]。IDH1/2 与 TET2 突变相互排斥,表明它们发挥作用的机制类似^[9]。在 2%~12%的 MDS 中出现 IDH1/2 突变,较于其他类型 MDS,其更常见于 RAEB-2, IDH1 突变与低生存率相关; IDH2 突变通常与 DNMT3A, ASXL1 和 SRSF2 突变同时存在且预测较差预后^[11]。表观遗传调控不仅发生在 DNA 甲基化水平,而且还依赖于组蛋白特定残基的翻译后修饰(包括乙酰化,甲基化和泛素化)。研究发现,MDS 中存在几种组蛋白修饰酶(ASXL1, EZH2, UTX)的突变。11%的 MDS 发生 ASXL1 突变,其中 43%为慢性粒单核细胞白血病(CMML)。Thol 等^[12]报道显示 ASXL1 突变与中危核型相关,而与年龄、性别、WHO 分类及其他临床指标无明显关系。患者发生 ASXL1 移码突变寿命短,转白率高且完全缓解率低。在构建的小鼠模型中发现,ASXL1 突变导致进行性全血细胞减少、造血祖细胞数量增加或发育不良,甚至进展 AML^[13]。6%~12%的 MDS 出现 EZH2 突变。EZH2 突变经常与 TET2 突变共存,且与疾病转化相关。因此,EZH2 突变与高转白率和差生存率相关^[9]。EZH2 还与 DNMT3A 相互作用,通过 H3H27me3 参与 DNMT 蛋白进而影响 DNA 甲基化。8%的 CMML 和 1%的其他分型 MDS 出现 UTX 突变^[8]。UTX 突变的预后影响尚不清楚。

1.2.2 RNA 剪接机制 基因表达也可通过转录后机制进行修饰。RNA 剪接基因突变约发生在 50%的 MDS^[8]。SF3B1 中大多数突变以及 U2AF35 和 SRSF2 中所有突变都是复发的杂合性点突变,表明这些突变使蛋白质功能增加。相比之下,在 ZRSR2 和 PRPF40B 很少发生错义或无义突变,表明这些突变导致基因功能丧失。此外,剪接体基因突变很大程度上相互排斥^[14]。SF3B1 突变发生在 57%~75%的 RARS,且在 6%~18%的其他 MDS 亚型中出现^[1]。RARS 中 SF3B1 突变导致线粒体中 ABCB7 基因异常剪接,使 ABCB7 蛋白缺乏,进而导致线粒体铁过载、血红素合成减少和无效红细胞生成^[8]。SF3B1 突变与血小板增多、环形铁粒细胞增多、血细胞减少、原始细胞百分比降低和良好的预后相关^[14]。SRSF2 突变在疾病进展

期间是稳定的,表明它们可能在疾病起始中发挥作用。SRSF2 突变见于 11%~15%的 MDS,常与 RUNX1, IDH1, IDH2 和 ASXL1 突变共存^[8],且存在较差的预后,表明 SRSF2 在 AML 转化中起作用^[15]。SRSF2 突变在 CMML 中更常见,SRSF2 突变与中性粒细胞减少和血小板减少有关^[14]。ZRSR2 突变发生在 3%的 MDS^[14]。据报道,发生 ZRSR2 突变的 MDS 中有 3%~11%只出现中性粒细胞减少^[14]。ZRSR2 突变预后意义不清楚。U2AF1 复发性突变发生在 9%的 MDS^[14]。U2AF1 突变诱导 RNA 剪接整个过程异常,使具有未剪接的内含子序列的转录物升高、细胞增殖减少,影响剪接和外显子跳跃^[16]。据报道,MDS 中存在 U2AF1 和 ASXL1 的并发突变^[1]。U2AF1 突变的预后影响仍不清楚。最近,关于 MDS 和 AML 的研究报道了 PRPF8 的体细胞突变和缺失^[1,17]。在 1%~4%的 MDS 中观察到 PRPF8 突变和缺失,其与 RARS 相关。RARS 与 PRPF8 和 SF3B1 的关联表明其是 MDS 的常见致病机制。携带 PRPF8 突变的细胞参与线粒体造血作用和铁代谢的几种转录物的异常剪接^[17]。

1.2.3 转录调控 TP53 是调节细胞周期和 DNA 修复的关键的抑癌基因。约 5%的 MDS 中可检测到 TP53 突变,30%~50%TP53 突变的 MDS 具有复杂核型,如在伴有独立 5q-和复杂核型的患者中更易检测 TP53 突变。TP53 突变与以下情况有关:复杂核型、血小板减少、骨髓原始细胞比例增加。在 HR-MDS 中更常见 TP53 突变。由此可见,TP53 突变与高转白率和低生存率相关^[18]。TP53 突变在治疗相关性和复发性疾病中的作用似乎是由于它们对治疗的抗性导致各自细胞的选择性优势^[19]。如在 del(5q)的 MDS 中,骨髓细胞中 TP53 突变或 p53 蛋白表达,预示其对来那度胺治疗的低应答率和高转白率^[20]。RUNX1 突变可出现在各种血液恶性肿瘤中。据报道 RUNX1 突变发生在 24%的 RAEB-1、RAEB-2 和继发性 AML 中,且预示低生存率^[8]。RUNX1 突变经常发生在伴-7 或(del)7q 中,提示其与严重的血小板减少有关。家族性血小板紊乱其中一种情况,即由 RUNX1 杂合突变引起的,该突变具有很高的转白率^[16]。BCOR 和 BCORL1 共抑制 BCL6 功能,并在胚胎发育中起关键作用^[21]。在 MDS 中分别约 5%的 BCOR 突变和 1%的 BCORL1 突变,且与低生存率相关^[21]。ETS 在血液恶性肿瘤中发挥重要作用,ETV6 共抑制 ETS 的转录。ETV6 基因的体细胞突变和杂合缺失发生在 2%~5%的 MDS 患者中。ETV6 基因畸变通常涉及染色体易位。ETV6 最常见的染色体易位是 t(3;12)(q26;p13)^[8]。此外,ETV6 缺失或体细胞突变与单体 7

相关^[8]。其他在 AML 中常出现的转录因子,包括 NPM1/CEBPA/WT1/GATA1/GATA2/SPI1 突变在 MDS 中不到 5%。

1.2.4 信号转导 与其他骨髓恶性肿瘤不同,酪氨酸激酶信号通路中的突变仅发生于 5%~10% 的 MDS,其中 NRAS 和 KRAS 突变在 MDS 向 AML 转化中最常见。参与信号转导通路的基因通常在 MDS 与 MPN 的发病机制中起作用,特别是幼年型粒单核细胞白血病,其中一种突变导致 HSC 超敏感性增殖进而加速 MDS 的疾病进展^[16]。JAK2 是参与造血功能的主要激酶 Janus 家族的成员。JAK2V617F 突变在 MDS 及 MPD 中均可检测出来^[8]。其中,5% 的 JAK2V617F 突变的 MDS 患者会出现巨核细胞增殖,约 50% 的 MDS 或 MPN 患者会合并 RARS 和血小板增多症^[22]。JAK2V617F 阳性的 MDS 具有低转白率和高生存率^[8]。Daw 等^[23]进行的一项关于 JAK1/STAT3/STAT5 信号轴在 MDS 的改变研究发现,CD45 下调有助于 JAK-STAT 信号传导和 CD71 表达上调,这种异常信号传导可能是导致 MDS 中造血细胞异常激活的信号轴之一。FLT3 是 III 类受体酪氨酸激酶,在造血干细胞和祖细胞中高度表达。它在 FLT3 与 FLT3 配体结合后会出现二聚化和自身磷酸化^[24]。MDS 中 FLT3 突变率为 0.6%~6%^[25]。

1.2.5 黏连蛋白复合物 据报道,调控黏连蛋白复合物的基因(包括 STAG2,RAD21,SMC1A 和 SMC3)的不断突变和缺失,会干扰 MDS 和其他骨髓疾病 DNA 修复、转录调控以及姐妹染色单体的内聚功能^[26]。在 1%~10% 的 MDS 中会出现上述基因突变,且这些基因突变相互排斥,特别是 STAG2 突变会导致较差的预后^[27]。在高危 MDS 中黏连蛋白复合物突变与 RUNX1 突变具有显著相关性。然而,上述突变并不影响 AML 患者的生存率^[28]。

1.2.6 RAS 信号通路 RAS 家族的重要成员包括 N-RAS,K-RAS 和 H-RAS。它们是调节细胞增殖、分化和存活的 GTP 酶^[16]。在 4%~9% MDS 和 12% CMML 中观察到 N-RAS 突变^[16]。在超过 14% CMML 中,更常见的是 K-RAS 突变。N-RAS 和 K-RAS 突变的预后影响尚未明确。RAS 途径的其他成员包括 NF-1,BRAF 和 PTPN-11,但涉及这些基因的突变在 MDS 患者中很少见。最近关于 MDS 遗传机制的研究主要集中在 RNA 剪接基因和表观遗传修饰基因。克隆异常如 del(5q)进一步使亚克隆发生了多种复发性突变,如染色质修饰和信号传导中的突变,他们可以共存,因此 RNA 剪接突变被认为可以决定 MDS 的疾病类型和临床表型^[29]。然而,正常老年人造血干细胞中 TET2 突变,前白血病造血干细胞中 DNMT3A 和非造血肿

瘤患者的外周血细胞中 DNMT3A,TET2,JAK2,ASXL1,TP53,BCORL1 和 SF3B1 突变的存在表明这些突变与年龄相关^[30]。对 MDS 发病机制的多因素及其向 AML 转化的研究,已经得出了基于点突变的 MDS 预后的分子学意义^[30]。

2 干细胞和祖细胞变异

研究已经证实 MDS 是来自起始造血干细胞和祖细胞(HSPCs)的疾病,在常规治疗时 HSPCs 持续存在,且在疾病复发时大量增殖。MDS 和 AML 中的异常干细胞和祖细胞群与健康的造血干细胞具许多相似的特征,如持续的自我维持和增殖能力,且不容易被常规化学疗法消除^[31]。HSPCs 驱动基因突变并增加细胞遗传学变化的多样性。在 MDS 的各个阶段都可以观察到 HSPCs 数量的变化。

在超过 50% 的初发 MDS 和 80% 的治疗相关患者中,可以检测到克隆性细胞遗传学异常。利用 FACS 分选和荧光原位杂交的组合研究已经证明,MDS 中的造血干细胞区域富集细胞遗传学异常细胞^[31]。早期针对 del(5q)MDS 的研究发现,大多数 CD34⁺/CD38⁺的祖细胞和 CD34⁺/CD38⁻干细胞在诊断时存在该染色体畸形,且这些异常的干细胞和祖细胞的存在增加了对来那度胺的耐药性及疾病的进展^[31]。MDS 是造血干细胞连续获得性体细胞突变的结果。

区别于正常人,MDS 患者的造血干细胞中高度表达一些生物学标志,如 IL1RAP,CD99,TIM3,CD123。目前已经证实在 MDS 中存在先天免疫的过度激活,如 TLR,IRAK/TRAF6,IL8/CXCR2 和 IL1RAP 信号通路,并且针对以上通路的靶向治疗正在进行早期临床研究。MDS 造血干细胞的其他治疗靶点,如 STAT3,Tie2/Angpt1,PAK1,miR-21 和 TGF- β 途径目前也在研究中^[31]。综上所述,MDS 干细胞在功能上对于疾病的发生、转化和复发起关键性的作用,且为未来靶向治疗 MDS 提供了依据。

3 诊断分型

最近多项关于 MDS 发病机制及预后的研究从分子生物学领域揭示了更多新的诊断和预后标志物,人们对 MDS 的病理本质有了新认识;随着形态学参数的标准化和特征化改进、二代测序技术的进一步发展,2016 年 WHO 重新修订了 MDS 诊断分型^[32]。

WHO 诊断 MDS 血细胞减少依然采用 IPSS 标准(血红蛋白 <100 g/L,血小板 $<100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞绝对值 $<1.8 \times 10^9$ /L),至少 1 系减少达此标准。

最新修订版 MDS 诊断分型的变化包括:名称改变,取消了原来以血细胞减少的系列为名称,代

之以 MDS 伴相应病态造血、原始细胞和细胞遗传学异常等。骨髓原始细胞比例以全髓有核细胞计数,取消了既往的“非红系”计算,使过去符合急性红白细胞白血病再分类为 MDS 伴原始细胞增多型。所有患者应该行骨髓细胞染色体核型分析,del(5q)预后良好,除了单体 7 和 del(7q)之外,若该患者再伴有 1 个额外核型异常亦不影响预后。分子生物学中 SF3B1 阳性与 MDS-RS 关系紧密,使 RS 阈值降至 5%。TP53 突变或缺失则预后不良。NPM1 和 MLL 阳性提示进展为 AML。肖志坚^[33]在关于 MDS 的精准诊断中提到,尽管其他基因突变尚未用于 MDS 的分型诊断,且不能单独依据基因突变来诊断 MDS,但基因突变可提供“克隆”标志。

关于病态造血阈值仍是 10%,但病态造血可见于正常个体,甚至在非肿瘤性血细胞减少者中出现频度可能更高。因此,在诊断 MDS 时,应仔细鉴别出是否是反应性病态造血。有两种情况不需要病态造血存在或者达到阈值:原始细胞增多,或伴有 MDS 典型的异常染色体。

4 风险评估

风险评估对于为患者选择正确的治疗方案至关重要。目前国际上较常使用的 MDS 评分系统有 IPSS、IPSS-R、WPSS 和 MDACC 四种。2013 年发表的 CMML 特异性预后评分系统(CPSS)弥补了 IPSS-R 中不包括 CMML 的不足。Nomdedeu 等^[34]对 1 653 例 MDS 研究发现,在具有异常核型的 MDS 或 CMML 患者中 168 例存在染色体易位。单一变量分析认为染色体核型易位与不良预后相关。然而,多变量分析认为易位并不是独立的影响预后的因素,这表明任何不良预后与其他不良预后变量呈相关的函数关系。重要的是,IPSS-R 评分中间风险中无论是否存在易位,结果与差和非常差的风险没什么不同。由此,具有易位的 MDS 患者可以作为 IPSS-R 中间风险类别中的单一或双重异常。

综上所述,MDS 仍是一组异质性的血液系统疾病,其发病机制仍未完全明确,且目前唯一可能治愈的方法仍是造血干细胞移植。尽管有许多关于 MDS 的诊治指南,但评估个体患者的风险并做出最适当的治疗方案仍然是艰难的抉择。近几年,在 MDS 发病机制的研究方面已经取得了很大进展,对更明确地了解 MDS 的细胞遗传学及分子遗传学背景具有重要临床意义。如根据患者的细胞遗传学及分子遗传学的畸变,来判断该患者的危险分层以及对于治疗的反应性和抗性。未来 MDS 的治疗策略可能是利用遗传信息设计单一药剂或组合方法的更有效治疗,使那些不适合进行造血干细胞移植的患者获得更高的缓解率。

参考文献

- [1] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2014, 28: 241–247.
- [2] Ganguly BB, Dolai TK, De R, et al. Spectrum of complex chromosomal aberrations in a myelodysplastic syndrome (MDS) and a brief review[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12: 1203–1206.
- [3] McQuilten ZK, Sundararajan V, Andrianopoulos N, et al. Monosomal karyotype predicts inferior survival independently of a complex karyotype in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2015, 121: 2892–2899.
- [4] Lee EJ, Podoltsev N, Gore SD, et al. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions [J]. *Blood Rev*, 2016, 30: 1–10.
- [5] Gill H, Leung AY, Kwong YL. Molecular and cellular mechanisms of myelodysplastic syndrome: Implications on targeted therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 440.
- [6] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Oncol*, 2014, 32: 2691–2698.
- [7] Wang J, Ai X, Gale RP, et al. TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Res*, 2013, 37: 305–311.
- [8] Zhang L, Padron E, Lancet J. The molecular basis and clinical significance of genetic mutations identified in myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2015, 39: 6–17.
- [9] Nebbioso A, Benedetti R, Conte M, et al. Genetic mutations in epigenetic modifiers as therapeutic targets in acute myeloid leukemia [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19: 1187–1202.
- [10] Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms [J]. *Leukemia*, 2014, 28: 78–87.
- [11] Lin CC, Hou HA, Chou WC, et al. IDH mutations are closely associated with mutations of DNMT3A, ASXL1 and SRSF2 in patients with myelodysplastic syndromes and are stable during disease evolution [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: 137–144.
- [12] Thol F, Friesen I, Damm F, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2499–2506.
- [13] Inoue D, Kitaura J, Togami K, et al. Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 4627–4640.
- [14] Pellagatti A, Boulwood J. Splicing factor gene mutations in the myelodysplastic syndromes: impact on dis-

- ease phenotype and therapeutic applications[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 63:59—70.
- [15] Itzykson O, Kosmider A, Renneville, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31:2428—2436.
- [16] Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106:329—336.
- [17] Kurtovic KA, Przychodzen B, Singh J, et al. PRPF8 defects cause missplicing in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2015, 29:126—136.
- [18] Stengel A, Kern W, Haferlach T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL; an analysis of 3307 cases[J]. *Leukemia*, 2016, 31:705—711.
- [19] Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2015, 518:552—555.
- [20] Saft L, Karimi M, Ghaderi M, et al. P53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q)[J]. *Haematologica*, 2014, 99:1041—1049.
- [21] Damm F, Chesnais V, Nagata Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders[J]. *Blood*, 2013, 122:3169—3177.
- [22] Pellagatti A, Boulwood J. The molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95:3—15.
- [23] Daw S, Chatterjee R, Law A, et al. Analysis of hematopathology and alteration of JAK1/STAT3/STAT5 signaling axis in experimental myelodysplastic syndrome[J]. *Chem Biol Interac*, 2016, 260:176—185.
- [24] Leung AY, Man CH, Kwong YL. FLT3 inhibition: A moving and evolving target in acute myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27:260—268.
- [25] Badar T, Patel KP, Thompson PA, et al. Detectable FLT3-ITD or RAS mutation at the time of transformation from MDS to AML predicts for very poor outcomes[J]. *Leuk Res*, 2015, 39:1367—1374.
- [26] Thota S, Viny AD, Makishima H, et al. Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies[J]. *Blood*, 2014, 124:1790—1798.
- [27] Sundaramoorthy S, Vázquez-Novelle MD, Lekontsev S, et al. Functional genomics identifies a requirement of pre-mRNA splicing factors for sister chromatid cohesion[J]. *EMBO J*, 2014, 33:2623—2642.
- [28] Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, et al. Mutations in the cohesion complex in acute myeloid leukemia; clinical and prognostic implications [J]. *Blood*, 2014, 123:914—920.
- [29] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122:3616—3627.
- [30] Lukackova R, Bujalkova MG, Majerova L, et al. Molecular genetic methods in the diagnosis of myelodysplastic syndromes; a review[J]. *Palacky Olomouc Repub*, 2014, 158:339—345.
- [31] Shastri A, Will B, Steidl U, et al. Stem and progenitor cell alterations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2017, 129:1586—1594.
- [32] 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, 127:2391—2405.
- [33] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗: 现状与问题[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(5): 339—341.
- [34] Nomdedeu M, Calvo X, Pereira A, et al. Prognostic impact of chromosomal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia patients. A study by the spanish group of myelodysplastic syndromes[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55:322—327.

(收稿日期:2017-03-03)