

CEBPA 基因突变与急性髓系白血病临床特点及预后关系*

张梦娜¹ 杨艳丽¹ 耿英华¹ 李骏¹ 冯会欣¹

[摘要] 目的:探讨 CEBPA 基因突变与急性髓系白血病(AML)临床特征及预后的关系。方法:收集 2018 年 1 月 1 日—2020 年 1 月 1 日初次就诊于我院的 154 例 AML 患者(排除 M3 型)的详细信息,其中 CEBPA 双突变(CEBPA^{dm})23 例,CEBPA 单突变(CEBPAsm)8 例,CEBPA 突变阴性(CEBPA⁻)123 例。对 AML 患者的临床特征及预后进行回顾性分析,比较 3 组患者间完全缓解(CR)率、总生存期(OS)和无进展生存时间(PFS)。结果:与 CEBPA⁻组比较,CEBPA^{dm}组初诊年龄小($P=0.002$),血小板计数低($P<0.001$)、血红蛋白高($P=0.030$)、白细胞计数高($P=0.041$),2 组间性别分布、骨髓原始细胞计数差异无统计学意义;CEBPA^{dm}组 FAB 分型多为 M2 型($P=0.001$),染色体核型多为正常核型($P=0.001$),CEBPA⁻组 M5 型多于 CEBPA^{dm}组($P=0.016$)。CEBPA^{dm}组多表达 CD7($P<0.001$),其余免疫表型 CD13、CD15、CD33、CD38、CD117、HLA-DR、CD56 在 2 组分布中差异无统计学意义。CEBPA^{dm}、CEBPA⁻、CEBPAsm 三组比较,CEBPA^{dm}多合并 WT1 基因突变($P=0.006$),CEBPAsm组 TET 基因突变多于 CEBPA^{dm}组($P=0.027$),NPM1、FLT3 基因突变在 3 组分布中差异无统计学意义;CEBPA^{dm}组首次 CR 率及总 CR 率均明显高于 CEBPAsm组及 CEBPA⁻组($P<0.001$, $P<0.001$),且 OS(60 个月,95%CI 28.115~91.885 个月)和 PFS(53 个月,95%CI 4.664~101.336 个月)较其余 2 组均明显延长(均 $P<0.05$),而 CEBPAsm组在预后上并没有这种优势,与 CEBPA⁻组比较差异无统计学意义。结论:CEBPA^{dm}组初诊年龄小、血小板计数低、血红蛋白高、白细胞计数高;FAB 分型多为 M2 型,染色体核型多为正常核型;多合并 WT1 基因突变;CR 率高,OS、PFS 明显延长,治疗效果好,预后良好。

[关键词] 急性髓系白血病;CEBPA 基因突变;临床特点;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.012

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Relationship between CEBPA gene mutation and clinical characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia

ZHANG Mengna YANG Yanli GENG Yinghua LI Jun FENG Huixin

(Department of Hematology, the First Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233000, China)

Corresponding author: YANG Yanli, E-mail: yangyanli0702@126.com

Abstract Objective: To explore the relationship between CEBPA gene mutation and clinical features and prognosis of patients with acute myeloid leukemia(AML). **Methods:** From January 1, 2018 to January 1, 2020, the detailed information of 154 AML patients(excluding M3 type) was collected, including 23 cases of CEBPA double mutation(CEBPA^{dm}), 8 cases of CEBPA single mutation(CEBPAsm) and 123 cases of CEBPA mutation negative(CEBPA⁻). The clinical features and prognosis of AML patients were retrospectively analyzed, and the complete response(CR) rate, overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) of the 3 groups were compared. **Results:** Compared with CEBPA⁻ group, the CEBPA^{dm} group had a younger age at first diagnosis($P=0.002$), lower platelet count($P<0.001$), higher hemoglobin($P=0.030$) and higher white blood cell count($P=0.041$). There was no significant difference in sex and bone marrow primitive cell count between the 2 groups. The FAB classification of the CEBPA^{dm} group was M2($P=0.001$), the karyotype was normal($P=0.001$), M5

*基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(No:KJ2019A0375);安徽省科技发展基金项目(No:BYKF1885)

¹蚌埠医学院第一附属医院血液内科(安徽蚌埠,233000)

通信作者:杨艳丽,E-mail:yangyanli0702@126.com

[10] Kumar SK, LaPlant BR, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib [J]. Blood, 2016, 128(20):2415-2422.
[11] 贺艳娟, 张凯旋, 邹浪, 伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(3): 322-327.
[12] Tzoganis K, Florez B, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ixazomib (Ninlaro) for the

treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy[J]. ES-MO Open, 2019, 4(5):e000570.
[13] 许晓东, 曹俊杰, 庄贤栩, 等. 伊沙佐米治疗难治复发多发性骨髓瘤临床疗效及相关毒副反应研究[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(3):205-207.
[14] 梅舒翀, 余莉, 陈国安. 多发性骨髓瘤免疫治疗研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9):724-728.

(收稿日期:2020-12-17)

type was higher in CEBPA⁻ group than that in the CEBPA^{dm} group ($P = 0.016$). CEBPA^{dm} group mostly expressed CD7 ($P < 0.001$), but there was no significant difference in the distribution of other immunophenotypes CD13, CD15, CD33, CD38, CD117, HLA-DR and CD56 between the 2 groups. Compared with CEBPA⁻ and CEBPAsm group, CEBPA^{dm} group mostly combined with WT1 gene mutation ($P = 0.006$), the mutation of TET gene in CEBPAsm group was more than that in CEBPA^{dm} group ($P = 0.027$), and there was no significant difference in the distribution of NPM1 and FLT3 gene mutations among the 3 groups. The first CR rate and total CR rate in CEBPA^{dm} group were significantly higher than those in CEBPAsm group and CEBPA⁻ group ($P < 0.001$, $P < 0.001$), and the OS (60 months, 95% CI 28.115-91.885 months) and PFS (53 months, 95% CI 4.664-101.336 months) in CEBPA^{dm} group were significantly higher than those in CEBPAsm group and CEBPA⁻ group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients in the CEBPA^{dm} group are young at first diagnosis, with low platelet count, high hemoglobin and high white blood cell count. FAB typing is mostly M2 type, and chromosome karyotype is mostly normal karyotype. WT1 gene mutation is found in most patients. The CR rate is high, the OS and PFS are obviously prolonged, and the treatment effect and the prognosis is good.

Key words acute myeloid leukemia; CEBPA gene mutation; clinical characteristics; prognosis

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种造血细胞恶性疾病, 在西方国家, AML 发病率为 3~4 例/10 万人, 发病率随着年龄的增加而上升。虽然在半世纪前 AML 是不可治愈的, 但随着强化诱导化疗和巩固治疗的应用、造血干细胞移植技术的发展, 35%~40% 的 60 岁以下成年患者、5%~15% 的 60 岁以上患者可治愈。尽管如此, AML 的死亡率仍较高, 由于年龄较大的患者对化疗耐受性差, 且造血干细胞移植费用昂贵, 无法接受强化治疗的老年患者中位生存时间仅为 5~10 个月^[1-2]。CEBPA 基因突变发生率在成人 AML 患者中占 5%~14%, 突变可分为双突变和单突变, N 端移码突变和 C 端框内突变同时存在即双突变较为多见, 而单杂合子突变不常见, 只有双突变为预后良好的标志^[3]。CEBPA 基因突变检测对于 AML 的分层、预后指导十分重要, CEBPA 基因突变临床特点及预后的研究, 能够指导临床对患者进行更加精确的诊断、分层及预后评估。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究收集 2018 年 1 月 1 日—2020 年 1 月 1 日初次就诊于蚌埠医学院第一附属医院的 154 例 AML 患者 (排除 M3 型) 的详细信息, 并进行回顾性分析。纳入标准: ① 所有患者均经 MICM 方法精确确诊, 即经骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学检查确诊, 并依据 FAB 分型标准分型; ② 诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》第 4 版^[4]。排除标准: ① FAB 分型为 M3 型患者; ② 病史资料不完善或难以随访患者; ③ 急性混合细胞白血病患者; ④ 继发性血液病患者; ⑤ 合并有恶性或精神疾病患者。

154 例 AML 患者中, CEBPA 基因突变阳性患者共 31 例, 其中 CEBPA 单突变患者 8 例, CEBPA 双突变患者 23 例。将所有 AML 患者分为 3 组, CEBPA 突变阴性组 (CEBPA⁻) 123 例, 单突变组

(CEBPAsm) 8 例及双突变组 (CEBPA^{dm}) 23 例。

1.2 方法

收集 AML 患者性别、年龄等病史, 采集清晨空腹外周静脉血标本送检, 检测外周血血红蛋白、白细胞、血小板计数, 具体检测由我院检验科完成。患者及其家属知情同意并签署骨髓穿刺知情同意后, 无菌条件下经骨髓穿刺术获取 EDTA 抗凝骨髓, 收集骨髓原始细胞数目, 经 FAB 分型, 统计分型结果; 采用聚合酶链式反应 (PCR) 检测血液肿瘤相关 14 种基因突变; 骨髓细胞染色体计数及核型 R 带分析对 AML 患者进行核型分析。通过美国 Becton Dickinson FACSCantoTM II 型流式细胞仪进行流式细胞术免疫分型, 对于所有的标记物, 如果 $\geq 20\%$ 的人群表达抗原, 则认为表达阳性, 主要检测的免疫表型为髓系免疫表型 CD13、CD15、CD33、CD38、CD117、HLA-DR, NK 细胞标记的 CD56 和淋巴细胞标记的 CD7。

1.3 治疗方案

① 诱导治疗: 初诊 AML 患者主要采用 IA 方案 (去甲氧柔红霉素 12 mg/m² d1~d3; 阿糖胞苷 100~200 mg/m² d1~d7) 和 DA 方案 (柔红霉素 60~90 mg/m² d1~d3; 阿糖胞苷 100~200 mg/m² d1~d7) 为诱导缓解方案, 少数患者因年龄较大, 采用 D+HAG 方案, 初次诱导未获得完全缓解 (CR) 患者, 维持化疗继续采用原化疗方案或改用其他化疗方案。② 支持治疗: 主要予以成分血输注改善贫血及血小板缺乏, 抑酸护胃, 调节免疫、保肝等支持治疗, 化疗期间予以止吐、充分水化, 化疗期间及化疗后保持患者个人清洁卫生, 出现感染患者积极予以抗感染、抗病毒治疗。

1.4 疗效评价

自入院开始统计, 随访截止时间为 2021 年 1 月 1 日。1 个周期诱导治疗后进行骨髓穿刺评价治疗效果, 疗效评价标准参照第 4 版《血液病诊断及疗效标准》。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 软件进行数据统计分析。利用 Shapiro-Wilk 方法检验计量资料是否符合正态分布,计量资料符合正态分布者,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布者,数据以中位数和四分位数表示,采用非参数检验;计数资料数据以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;生存分析方面,应用 Kaplan-Meier 曲线评价其临床疗效,并进行 Log-rank 检验,中位生存时间以中位数及 95%CI 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEBPA^{dm} 与 CEBPA⁻ 组临床特点比较

与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm} 组初诊年龄小 ($P = 0.002$),血小板计数低 ($P < 0.001$)、血红蛋白高 ($P = 0.030$)、白细胞计数高 ($P = 0.041$),但 2 组间性别分布、骨髓原始细胞计数差异无统计学意义。

154 例排除 M3 亚型 AML 患者中,共检出 5 种 FAB 亚型,其中 M2 亚型所占比例最高 (46.75%, 72/154),M0 亚型所占比例最低,仅 1 例。与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm} 组 FAB 分型多为 M2 型 ($P = 0.001$),染色体核型多为正常核型 ($P = 0.001$),而 CEBPA⁻ 组 M5 型多于 CEBPA^{dm} 组 ($P = 0.016$),见表 1。

2.2 CEBPA^{dm} 组与 CEBPA⁻ 组免疫表型比较

在 154 例 AML 患者中,CD117 表达人数最多 (111 例,72.1%)。与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm}

组多表达 CD7 ($P < 0.001$),其余免疫表型 CD13、CD15、CD33、CD38、CD117、HLA-DR、CD56 在 2 组分布中差异无统计学意义。

2.3 CEBPA^{dm}、CEBPAsm、CEBPA⁻ 组合并基因突变比较

在 154 例 AML 患者中,共有 131 例 (85.1%) 发生基因突变,WT1 突变发生率最高,为 64 例 (41.6%)。与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm} 组多合并 WT1 基因突变 ($P = 0.006$),但 WT1 突变在 CEBPA^{dm}、CEBPAsm 两组分布上差异无统计学意义;与 CEBPA^{dm} 组比较,CEBPAsm 组多合并 TET 基因突变 ($P = 0.027$),但该突变在 CEBPA⁻、CEBPA^{dm} 两组分布上差异无统计学意义,NPM1、FLT3 基因突变在 3 组分布上差异无统计学意义。

2.4 CEBPA^{dm}、CEBPAsm、CEBPA⁻ 组治疗效果比较

154 例 AML 患者中,共有 41 例 (26.6%) 患者死亡,CEBPA^{dm} 组 23 例患者中,有 4 例 (17.4%) 死亡。AML 患者经 1 个周期诱导治疗后,统计 CR 率及维持化疗后的总 CR 率发现,CEBPA^{dm} 组首次 CR 率及总 CR 率均明显高于 CEBPAsm 组及 CEBPA⁻ 组 ($P < 0.001, P < 0.001$),且 OS (60 个月,95%CI 28.115~91.885 个月)和 PFS (53 个月,95%CI 4.664~101.336 个月)较其余 2 组均明显延长 (均 $P < 0.05$),而 CEBPAsm 组在治疗效果上并没有这种优势,与 CEBPA⁻ 组比较差异无统计学意义,见表 2 和图 1。

表 1 CEBPA^{dm} 与 CEBPA⁻ 组临床特点对比

| 临床特点 | CEBPA ^{dm} 组 (23 例) | CEBPA ⁻ 组 (123 例) | P |
|---|------------------------------|------------------------------|-------|
| 男/例 (%) | 14 (60.9) | 63 (51.2) | >0.05 |
| 年龄/岁 | 41.52 ± 17.42 | 54.36 ± 17.58 | <0.05 |
| 白细胞计数 / (×10 ⁹ · L ⁻¹) | 35.44 (10.7~64.5) | 10.11 (2.6~46.1) | <0.05 |
| 血红蛋白 / (g · L ⁻¹) | 85.48 ± 4.10 | 73 (61~90) | <0.05 |
| 血小板计数 / (×10 ⁹ · L ⁻¹) | 19 (10~30) | 38 (23~81) | <0.05 |
| 骨髓原始细胞比例 / % | 64.28 ± 4.24 | 59.25 (38.5~83.5) | >0.05 |
| FAB 分型 / 例 (%) | | | |
| M0 | 0 | 1 (0.8) | |
| M1 | 1 (4.3) | 12 (9.8) | >0.05 |
| M2 | 18 (78.3) | 49 (39.8) | <0.05 |
| M4 | 3 (13.0) | 27 (22.0) | >0.05 |
| M5 | 1 (4.3) | 34 (27.6) | <0.05 |
| 正常核型 / 例 (%) | 18 (78.3) | 68 (55.3) | <0.05 |

表 2 CEBPA^{dm}、CEBPAsm、CEBPA⁻ 组预后比较

| 组别 | CEBPA ^{dm} 组 (23 例) | CEBPA sm 组 (8 例) | CEBPA ⁻ 组 (123 例) |
|---------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 首次 CR / 例 (%) | 19 (82.6) ¹⁾ | 3 (37.5) | 28 (22.8) |
| 总 CR / 例 (%) | 20 (87.0) ¹⁾ | 4 (50.0) | 48 (39.0) |
| OS / 月 | 60 (28.115~91.885) ¹⁾ | 14 (11.883~16.117) | 35 (16.212~53.788) |
| PFS / 月 | 53 (4.664~101.336) ¹⁾ | 10 (4.272~15.728) | 12 (8.994~15.006) |

与 CEBPAsm 组和 CEBPA⁻ 组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

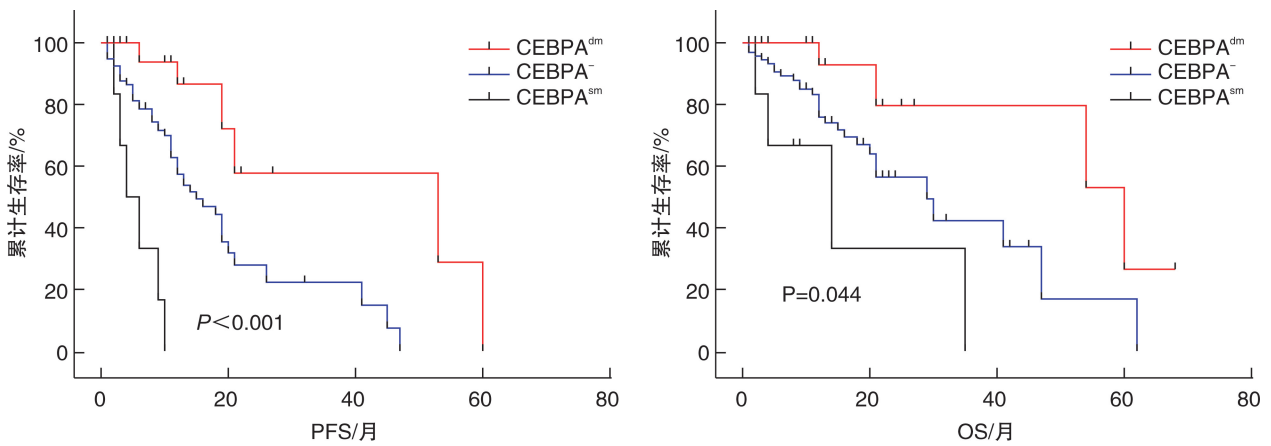


图 1 CEBPA^{dm}、CEBPAsm、CEBPA⁻ 组生存曲线

3 讨论

AML 是一种发病率及死亡率均较高的白血病,约占成人急性白血病的 80%^[5]。其发病机制为幼稚的髓样前体细胞异常增殖与分化,影响正常造血,最终导致骨髓衰竭,但疾病的异质性导致不同的 AML 患者在疾病病程及预后方面具有广泛的差异^[6]。现已有一些细胞遗传学特征被证实与 AML 的发病机制相关,如核心结合因子 AML (CBF-AML) 中的 t(8;21) 染色体异常,改变了髓样前体细胞的正常成熟过程^[7]。但约有 50% 的患者缺少特异性细胞遗传学特征,这时基因突变相关的分子标志物与 AML 发病及预后的相关性在患者的危险分层与治疗指导上就显得尤为重要^[8]。

CEBPA 在分类上是一种碱性亮氨酸拉链转录因子,是指导粒细胞和单核细胞分化的重要转录因子^[9]。在功能上,CEBPA 在造血干细胞自我更新和髓样分化驱动转录程序中起着重要的作用^[10]。位于 C 端的 b-ZIP 功能区和位于 N 端的 TAD 功能区是 CEBPA 基因的 2 个主要功能区域,N 端的突变可能促进了额外的 C 端突变的发生。在突变中,N 末端损伤经常与 C 末端突变结合,有时也会发生双等位基因 C、N 末端的结合,这种结合一方面会阻止 CEBPA 与其自身和其他 CEBPA 基因的二聚体化,一方面会影响 DNA 的结合能力,在这两种情况中,双等位 CEBPA 基因突变都主要表达 CEBPA-p30 同源二聚体,这也是 CEBPA 基因的唯一功能形式。N 端突变主要以显性负性作用封闭正常 CEBPA 蛋白的功能,阻滞粒系分化,后者为 C 端的突变,主要表现为中断 b-ZIP 区,影响了亮氨酸拉链区的二聚体化及 DNA 结合能力,而并不引起显性负效应^[11]。

本研究共入组 154 例 AML 患者,31 例 (20.1%) 发生 CEBPA 基因突变,其中 23 例为 CEBPA 双突变,8 例为 CEBPA 单突变,与其他研究相比,突变率较高,可能与本研究样本量较少有

关。在临床特征上,本研究分析了 CEBPA^{dm} 与 CEBPA⁻ 组在性别、年龄、血常规(白细胞、血红蛋白、血小板)及骨髓像(骨髓原始细胞比例)上的差异,结果显示 CEBPA^{dm} 组较 CEBPA⁻ 组初诊年龄小 ($P = 0.002$),但 2 组在性别分布上差异无统计学意义;在血常规上,CEBPA^{dm} 组较 CEBPA⁻ 组血小板计数低、血红蛋白高、白细胞计数高,但 2 组骨髓原始细胞计数比较差异无统计学意义,这与既往的研究基本相符^[12]。排除 M3 亚型 AML 患者中,共检出 5 种 FAB 亚型,其中 M2 亚型所占比例最高 (46.75%),M0 亚型所占比例最低,仅 1 例。在 2 组比较中,CEBPA^{dm} 组 FAB 分型多为 M2 型,染色体核型多为正常核型 ($P = 0.001$),而 CEBPA⁻ 组 M5 型多于 CEBPA^{dm} 组 ($P = 0.016$)。

在免疫表型上,与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm} 组多表达 CD7 ($P < 0.001$),其余免疫表型 CD13、CD15、CD33、CD38、CD117、HLA-DR、CD56 在 2 组分布中未见明显差异,这与既往的研究基本相符^[13-14]。许多研究表明 CD7 表达与 AML 患者预后相关,但 CD7 是否提示不良预后仍存在争议,不同染色体核型 CD7 阳性 AML 患者预后存在差异,CD7 阳性高危组 AML 患者预后较差,而低危组和中危组的患者则不具有这种特点,并且 CD7 阳性表达比例随危险度增加而增高。目前,CEBPA 突变也被证实与 CD7 表达相关,CEBPA 突变阴性与 CD7 的表达呈负相关,但两者在预后上的关系仍需进一步研究^[15]。与 CEBPA⁻ 组比较,CEBPA^{dm} 组多合并 WT1 基因突变 ($P = 0.006$),但 WT1 突变在 CEBPA^{dm}、CEBPAsm 两组分布上差异无统计学意义;CEBPAsm 组较 CEBPA^{dm} 组多合并 TET 基因突变 ($P = 0.027$),但该突变在 CEBPA⁻、CEBPA^{dm} 两组分布上差异无统计学意义,NPM1、FLT3 基因突变在 3 组分布上差异无统计学意义。

在世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类中 (2016 年修订),将 CEBPA 双突变 AML 归类为一

种新的 AML 疾病实体,标志与良好的预后相关,CEBPA 双突变患者与单突变及突变阴性的患者相比,具有较高的 OS 和 PFS^[16]。在 Taskesen 等^[17] 研究中,同样也证实了 CEBPA 单突变和双突变这两大类型,拥有较好预后的只有 CEBPA 基因双突变 AML 患者。这一结论在本研究中也得到了同样的证明,154 例 AML 患者中,共有 41 例(26.6%)患者死亡,CEBPA^{dm} 组中有 4 例(17.4%)患者死亡,CEBPA^{dm} 组首次 CR 率及总 CR 率均明显高于 CEBPAsm 组及 CEBPA⁻ 组($P < 0.001, P < 0.001$),且 OS(60 个月,95% CI 28.115~91.885 个月)和 PFS(53 个月,95% CI 4.664~101.336 个月)较其余 2 组均明显延长(均 $P < 0.05$),而 CEBPAsm 组在治疗效果上并没有这种优势,与 CEBPA⁻ 组比较差异无统计学意义,这与既往的研究基本一致^[18-19]。预示 CEBPA 双突变可能与良好的治疗效果及预后相关,在 AML 患者的治疗决策及预后信息上将发挥很大作用。

综上所述,CEBPA 双突变 AML 患者不仅与一定的临床特点相关,同时具有更好的短期疗效及远期预后,而单突变患者则不具备上述预后优势,CEBPA 突变基因的检测,在 AML 患者的诊断及预后评价中起着重要作用。

参考文献

- [1] 沈杨. 分子靶向药物在老年急性髓系白血病中的应用[J]. 临床血液学杂志,2020,33(5):302-306.
- [2] Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2012 [J]. *Leukemia*, 2016, 30(1):24-31.
- [3] Schmidt L, Heyes E, Grebien F. Gain-of-Function Effects of N-Terminal CEBPA Mutations in Acute Myeloid Leukemia [J]. *Bioessays*, 2020, 42(2): e1900178.
- [4] 沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社,2018:91-93.
- [5] Su L, Gao S, Liu X, et al. CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: data analysis in a Chinese population [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3399-3403.
- [6] Li Y, Lv X, Ge X, et al. Mutational spectrum and associations with clinical features in patients with acute myeloid leukaemia based on next generation sequencing [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):4147-4158.
- [7] De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(7):e441.
- [8] 金洁. 急性髓系白血病的新药治疗 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3):174-176.
- [9] 郑琳. CEBPA 基因双突变急性髓系白血病患者的临床特征及预后因素分析 [D]. 吉林:吉林大学, 2020.
- [10] Pundhir S, Bratt Lauridsen FK, Schuster MB, et al. Enhancer and Transcription Factor Dynamics during Myeloid Differentiation Reveal an Early Differentiation Block in Cebpa null Progenitors [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(9):2744-2757.
- [11] Wilhelmsen AS, Porse BT. CCAAT enhancer binding protein alpha (CEBPA) biallelic acute myeloid leukaemia: cooperating lesions, molecular mechanisms and clinical relevance [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):495-507.
- [12] Lin LI, Chen CY, Lin DT, et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4):1372-1379.
- [13] Mannelli F, Ponziani V, Bencini S, et al. CEBPA-double-mutated acute myeloid leukemia displays a unique phenotypic profile: a reliable screening method and insight into biological features [J]. *Haematologica*, 2017, 102(3):529-540.
- [14] 师锦宁,朱雨,洪鸣,等. 急性髓系白血病基于遗传学突变的预后分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6):806-811.
- [15] 朱名侯,朱颖,陈蓉蓉,等. CD7 在 CEBPA 野生型和突变型急性髓系白血病患者中的表达及其预后意义 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(2):100-105.
- [16] 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(20):2391-2405.
- [17] Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity [J]. *Blood*, 2011, 117(8):2469-2475.
- [18] Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(5):686-698.
- [19] Wang H, Chu TT, Han SY, et al. FLT3-ITD and CEBPA Mutations Predict Prognosis in Acute Myelogenous Leukemia Irrespective of Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5):941-948.

(收稿日期:2021-04-18)