

RUNX1 突变急性髓系白血病的分子学特点分析

李青芸¹ 崔苗¹ 卢绪章¹ 周峰¹ 姜乃可¹

[摘要] **目的:**探讨 RUNX1 突变急性髓系白血病(AML)的分子学特点及其与部分临床参数的相关性。**方法:**采用高通量 DNA 测序技术联合 PCR 及 Sanger 测序法检测 30 例 RUNX1 突变 AML 患者与 211 例 RUNX1 野生型 AML 患者的 50 余种髓系肿瘤基因突变。**结果:**①与 RUNX1 野生型患者比较,RUNX1 突变 AML 患者中 M0 亚型的比例更高(10.0% vs 0.9%, $P<0.05$),细胞遗传学分组中预后良好组的比例更低(0 vs 15.9%, $P<0.05$)。②RUNX1 突变 AML 患者具有更高的 SRSF2(6.7% vs 0, $P<0.05$)突变发生率,更低的 NPM1(3.3% vs 28.9%, $P<0.01$)及 CEBPA 突变发生率(3.3% vs 21.3%, $P<0.05$)。③30 例 RUNX1 突变 AML 患者中 90.0%伴有额外基因突变,与 RUNX1 野生型患者比较,RUNX1 突变 AML 患者中具有 2 种基因突变的比例更低, ≥ 3 种以上基因突变的比例更高($P<0.05$)。④30 例 RUNX1 突变 AML 患者中,与 DNMT3A 野生型患者比较,伴有 DNMT3A 突变的患者年龄更大,共存基因突变个数更多($P<0.05$)。⑤初次诱导化疗后,RUNX1 突变及野生型 AML 患者的缓解率分别为 53.3%及 75.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** RUNX1 突变 AML 患者具有独特的分子生物学特征,并与部分临床参数相关,完全缓解率明显降低。与 RUNX1 野生型患者比较,RUNX1 突变 AML 患者在基因突变个数及突变谱系上有一定的差异。

[关键词] 急性髓系白血病;RUNX1 基因;基因突变;基因谱

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.013

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Molecular characterization of RUNX1 gene mutation in acute myeloid leukemia

LI Qingyun CUI Miao LU Xuzhang ZHOU Feng JIANG Naike

(Department of Hematology, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, 213003, China)

Corresponding author: LU Xuzhang, E-mail: luxuzhang2008@163.com

Abstract Objective: To investigate the molecular characteristics of RUNX1 gene mutation in acute myeloid leukemia(AML) and its correlation with some clinical parameters. **Methods:** High-throughput DNA sequencing combined with Genomic DNA-PCR and Sanger sequencing were used to detect 50 target gene mutations in 30 AML patients with RUNX1 gene mutation and 211 AML patients without RUNX1 gene mutation. **Results:** ①Compared with RUNX1 wild type, the proportion of M0 subtype in AML patients with RUNX1 mutation was significantly higher(10.0% vs 0.9%, $P<0.05$), and the proportion of good prognosis group was significantly lower(0 vs 15.9%, $P<0.05$). ②AML patients with RUNX1 mutation had a higher incidence of SRSF2(6.7% vs 0, $P<0.05$), lower incidence of NPM1(3.3% vs 28.9%, $P<0.01$) and CEBPA mutation(3.3% vs 21.3%, $P<0.05$). ③Among 30 AML patients with RUNX1 mutation, 90.0% were accompanied by additional gene mutations. Compared with RUNX1 wild type, the proportion of 2 gene mutations was lower, and the proportion of 3 or more gene mutations was higher($P<0.05$). ④Compared with DNMT3A wild type, patients with DNMT3A mutation were older and had more coexisting gene mutations($P<0.05$). ⑤After the first induction chemotherapy, the remission rates of AML patients with RUNX1 mutation and without RUNX1 mutation were 53.3% and 75.0%, respectively($P<0.05$). **Conclusion:** AML patients with RUNX1 mutation have unique molecular biological features and associated with some clinical parameters. Compared with wild type, AML patients with RUNX1 mutation have certain differences in the number of gene mutations and gene expression profile.

Key words acute myeloid leukemia; RUNX1 gene; gene mutation; gene expression profile

RUNX1 又称急性髓系白血病 1(acute mye-

loid leukemia 1, AML1),是 RUNX 转录因子蛋白家族中的成员之一,可双向调节造血相关基因的表^[1]达。伴 RUNX1 基因突变的 AML 患者有独特的临床特征且与不良预后相关,对总体生存率和疾

¹南京医科大学附属常州市第二人民医院血液科(江苏常州,213003)
通信作者:卢绪章,E-mail:luxuzhang2008@163.com

病进展有不利影响^[2]。2016 年,WHO 将具有 RUNX1 基因突变的 AML 归类为一个新亚型^[3]。随着二代测序技术的临床应用,越来越多的证据表明 RUNX1 基因突变在 AML 中往往不单独存在,而与其他基因突变共存^[4]。本研究在 241 例 AML (非 M3)中,筛选了 30 例初发伴有 RUNX1 基因突变的 AML 患者,通过二代测序技术检测 50 余种髓系肿瘤基因,初步探讨此类患者的分子特点及临床特征。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2015 年 11 月—2021 年 10 月于常州市第二人民医院、无锡市第二人民医院、无锡市第三人民医院等 3 个血液科门诊及住院的初发 AML(非 M3)患者 241 例,所有患者经骨髓形态学、染色体核型、白血病免疫分型及分子生物学检查确诊。从 241 例患者中筛选出伴有 RUNX1 突变的 AML 患者 30 例,其中男 16 例,女 14 例,中位年龄 45.5(29~52)岁,包括 M0 3 例,M1 2 例,M2 5 例,M4 1 例,M5 19 例;另外 211 例 RUNX1 野生型初发 AML 患者中,男 108 例,女 103 例,中位年龄 44(30~54)岁,包括 M0 2 例,M1 9 例,M2 51 例,M4 28 例,M5 110 例,未能分型 11 例。

1.2 方法

1.2.1 高通量 DNA 测序 参考我们既往报道的研究方法^[5],采用 Thermo Fisher 的 S5 系统,以初发 AML 患者为研究对象,检测 50 余种肿瘤基因

的所有外显子,平均测序深度为 2000×,数据读取时选择外显子上的基因突变,并去掉同义突变及多态性突变。参考文献^[4],鉴于二代测序技术对于大片段插入缺失序列结果读取具有一定的局限性,同时采用基因组 PCR 联合 Sanger 测序法对 FLT3-ITD、CALR 基因 9 号外显子、NPM1 基因 12 号外显子及 CEBPA 的 TAD、BZIP 两个功能结构域进行了补充检测。

1.2.2 染色体核型分析 采集患者初诊时肝素抗凝骨髓悬液 2~4 mL,采用 24 h 短期培养法、常规 R 显带技术进行核型分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料,以中位数(范围)表示,采用 Mann-Whitney 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RUNX1 突变 AML 患者的临床特征

241 例初发 AML(非 M3)患者中,共筛选到 30 例伴有 RUNX1 突变,另外 211 例为 RUNX1 野生型。2 组患者间年龄、性别、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 RUNX1 野生型比较,RUNX1 突变组中 M0 亚型的患者比例更高(10.0% vs 0.9%, $P < 0.05$),预后良好组的患者比例更低(0 vs 15.9%, $P < 0.05$),见表 1。

表 1 RUNX1 突变型与野生型 AML 患者的临床特征比较

临床特征	总数(241 例)	RUNX1 突变型(30 例)	RUNX1 野生型(211 例)	P
性别/例(%)				0.826
男	124(51.5)	16(53.3)	108(51.2)	
女	117(48.5)	14(46.7)	103(48.8)	
年龄/岁	44.5(30~54)	45.5(28~52)	44(30~54)	0.678
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	15.8(5.6~54.9)	13.2(5.2~54.2)	18.8(5.6~55.8)	0.397
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	86.0(69.8~104.0)	88.0(70.5~106.0)	85.5(69.0~104.0)	0.763
血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	50.0(27.0~77.3)	53.0(35.5~73.5)	49.0(26.5~78.5)	0.360
细胞遗传学/例(%)				
预后良好	31(12.9)	0	31(14.7)	0.018
预后中等	156(64.7)	22(73.3)	134(63.5)	0.435
预后不良	37(15.4)	7(23.3)	30(14.2)	0.357
资料缺失	17(7.1)	1(3.3)	16(7.6)	
+8/例(%)	16(6.6)	5(16.7)	11(5.2)	0.061
FAB/例(%)				
M0	5(2.1)	3(10.0)	2(0.9)	0.015
M1	11(4.6)	2(6.7)	9(4.3)	0.903
M2	56(23.2)	5(16.7)	51(24.2)	0.363
M4	29(12.0)	1(3.3)	28(13.3)	0.206
M5	129(53.5)	19(63.3)	110(52.1)	0.250
未能分型	11(4.6)	0	11(5.2)	

2.2 治疗与转归

241例 AML 患者中,可进行诱导缓解率评价者为 194 例(30 例 RUNX1 突变 AML+164 例 RUNX1 野生型 AML)。其中 120 例患者接受标准或减量 IA/DA 方案(3+7,去甲氧柔红霉素/柔红霉素+阿糖胞苷)诱导化疗,68 例患者接受地西他滨联合预激方案,6 例接受 IAC 方案(去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷和克拉屈滨)诱导化疗。初次诱导化疗后,RUNX1 突变 AML 及野生型 AML 患者的诱导缓解率分别为 53.3%(16/30)及 75.0%(123/164),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 RUNX1 突变 AML 患者中共存基因突变发生情况

30 例 RUNX1 突变 AML 患者中,常见的突变基因为 DNMT3A (23.3%, 7/30) 及 NRAS (23.3%, 7/30), 其次为 FLT3-ITD (20.0%, 6/30)、IDH1(13.3%, 4/30)、FLT3-TKD(13.3%, 4/30)、IDH2(6.7%, 2/30)、SRSF2(6.7%, 2/30)、SF3B1(6.7%, 2/30)等。与 RUNX1 野生型患者比较,RUNX1 突变 AML 患者具有更高的 SRSF2 (6.7% vs 0, $P<0.05$)突变发生率,更低的 NPM1 (3.3% vs 28.9%, $P<0.01$)及 CEBPA 突变发生率(3.3% vs 21.3%, $P<0.05$)。

功能归类后显示,常见的伴随突变主要是信号通路激活基因(70.0%, 21/30),其次是表观遗传学

基因(50.0%, 15/30)、转录因子(16.7%, 5/30)、剪切子(13.3%, 4/30)及染色质修饰基因(6.7%, 2/30)。RUNX1 突变 AML 患者伴有更高的剪切子突变率(13.3% vs 0.9%, $P<0.01$)及更低的转录因子基因突变率(16.7% vs 50.2%, $P<0.01$)。

30 例 RUNX1 突变 AML 患者中,90.0%(27/30)出现额外基因突变,每例患者平均发生 3.2 种突变(包含 RUNX1 基因突变),高于野生型的 2.7 种,差异无统计学意义。RUNX1 突变 AML 患者中 23.3%具有 2 种基因突变,明显低于 RUNX1 野生型患者的 47.4%($P<0.05$),66.7%具有 3 种或 3 种以上基因突变,明显高于 RUNX1 野生型的 47.4%($P<0.05$)。

2.4 RUNX1 突变 AML 患者分别与 DNMT3A 及 FLT3-ITD 共存突变分析

30 例 RUNX1 突变 AML 患者中,伴有 DNMT3A 突变与野生型、伴有 FLT3-ITD 突变与野生型患者的初次诱导缓解率比较,差异无统计学意义。与 DNMT3A 野生型比较,伴有 DNMT3A 突变的患者年龄更大,共存基因突变个数更多($P<0.05$),但白细胞计数、血红蛋白及血小板计数比较差异均无统计学意义。伴有 FLT3-ITD 突变与野生型患者比较,2 组间年龄、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、基因突变个数比较,差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 RUNX1 突变伴 FLT3-ITD 及 DNMT3A 突变患者的临床特征比较

临床特征	FLT3-ITD		P	DNMT3A		P
	突变型(6 例)	野生型(24 例)		突变型(7 例)	野生型(23 例)	
年龄/岁	46.5(32~52)	28.5(23~50)	0.177	53(46~63)	37(27~48)	0.014
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	22.0(5.0~77.7)	12.7(4.8~44.5)	0.455	7.0(2.1~40.5)	13.2(6.0~58.5)	0.408
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	91.5(72.3~116.8)	88.0(70.5~106.0)	0.846	82.5(68.0~116.8)	89.3(71.5~104.0)	1.000
血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	53.0(48.5~150.5)	53.5(26.3~72.0)	0.434	68.5(45.3~105.8)	53.0(30.0~73.0)	0.265
基因突变个数/种	3(3~5)	3(2~4)	0.521	4(4~6)	3(2~3)	0.001
完全缓解/例(%)	4(66.7)	15(62.5)	1.000	2(28.6)	14(60.9)	0.204

3 讨论

RUNX1 基因位于染色体 21q22.3,全长约 261 kb,主要包括 RUNX1A、RUNX1B、RUNX1C 三种亚型,通过调节生长因子(GM-CSF、MPO、IL-3)、表面受体(TCRA、FLT3)、信号传导分子(CDKN1A、BLK、BCL2)等参与造血干细胞的调控,决定胚胎时期永久性造血的发育^[6-8]。因此,RUNX1 关键位点的突变缺失或结构的改变,对其和 DNA 以及 CBF β 或其他蛋白的结合及相关功能都有重要的影响。近年来,多数研究发现 RUNX1 突变在 AML 中发生率为 5.6%~17.9%,并存在化疗抵抗,是预后差的独立危险因素之一^[2,9]。因此,在 2016 年修订版的 WHO 分型中^[3],将携带

RUNX1 突变的 AML 患者作为一种暂定的 AML 新类型,而这种暂定的疾病类型的预后可能要比其他 AML 患者差。

随着高通量 DNA 测序的应用,多数研究显示在 40.8%~95.0%伴 RUNX1 突变的 AML 患者中至少可观察到一个额外基因突变,包括 I 类基因:FLT3-ITD/TKD 和 NRAS,表观遗传学基因:MLL-PTD、ASXL1、IDH1/IDH2、TET2 和 DNMT3A,剪接子基因:SRSF2 和 SF3B1,以及 WT1 在内的其他因子等^[7-8]。以上功能基因的协同突变可能与 RUNX1 突变产生交互作用,而共同影响伴 RUNX1 突变 AML 患者的预后^[10]。Stengel 等^[11]研究发现,在 163 例初发 RUNX1 基因突变的

AML 患者中,最常见的伴随突变是 SRSF2 (39%), ASXL1 (36%), DNMT3A (19%), IDH2 (17%), SF3B1 (17%), TET2 (17%) 和 BCOR (16%)。Nguyen 等^[12]研究发现,伴 RUNX1 突变的 AML 患者中,3 种或 3 种以上基因突变患者的总生存期明显缩短 $[(19.5 \pm 2.9) \text{ 个月 vs } (36.3 \pm 4.2) \text{ 个月}, P < 0.01]$,提示 ≥ 3 种基因突变具有独立的预后意义。

本研究发现 RUNX1 突变在 241 例初发 AML 中的发生率为 12.4% (30 例)。30 例 RUNX1 突变 AML 患者中,90% 伴有额外基因突变,最常见的突变基因为 DNMT3A (23.3%) 及 NRAS (23.3%), 其次为 FLT3-ITD (20.0%)、IDH1 (13.3%)、FLT3-TKD (13.3%) 等,与上述报道有所差异^[11]。此外,本研究显示伴 RUNX1 突变的 AML 患者中,RUNX1 突变与 SRSF2 突变有显著的相关性,却极少与 NPM1 及 CEBPA 突变共存,这与 Gaidzik 等^[2]的报道一致。然而,我们未发现 RUNX1 突变与 ASXL1 突变和 IDH2 突变之间存在相关性,这与 Stengel 等^[11]的研究结果不同。与 RUNX1 野生型患者比较,RUNX1 突变 AML 患者具有更高比例的 3 种或 3 种以上基因突变共存,而野生型 RUNX1 则具有更高比例的 2 种基因突变共存,与 Nguyen 等^[12]的研究结果相似。推测造成以上研究结果差异的原因主要为:①我们的研究对象主要为初发 AML,而 Gaidzik 等^[2]的研究对象包括继发性 AML 和骨髓增生异常综合征等;②二代测序中靶基因的类型和数量不同以及检测方法的特异性和灵敏性不同;③不排除种族、年龄、性别及样本量等差异带来的影响。

Wang 等^[10]研究显示,在 RUNX1 突变的 AML 患者中, DNMT3A 突变患者表现出更高的年龄 ($P < 0.001$), 更低的完全缓解率 ($P < 0.01$); FLT3-ITD 突变患者则表现出更低的年龄 ($P < 0.05$), 完全缓解率差异无统计学意义。Nguyen 等^[12]研究显示, RUNX1 及 DNMT3A 两种突变共存的 AML 患者,表现出更差的总体生存情况,具有独立的预后意义。本研究中,与野生型比较, RUNX1 及 DNMT3A 突变共存的 AML 患者年龄更大,共存基因突变个数更多,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。Behrens 等^[13]研究显示, RUNX1 及 FLT3-ITD 两种基因突变协同作用诱导 AML 形成。本研究中, RUNX1 及 FLT3-ITD 基因突变 AML 患者的外周血水平、完全缓解率和基因突变个数比较差异均无统计学意义。提示在 RUNX1 突变的 AML 患者中,部分共存基因可能在一定程度上影响临床参数或预后。未来我们将探索更多共存基因突变协同作用的 AML 患者的临床特征和分子机制,以指导临床治疗及预后

评估。

Tang 等^[14]研究报道了 470 例 RUNX1 突变的 AML 患者,结果发现在 FAB 亚型分布方面,最常见的是 M0 (40.0%), 其次是 M6 (25.0%)、M1 (17.5%)、M5 (16.0%)、M4 (15.1%)、M2 (6.3%); 与 RUNX1 野生型比较,男性 RUNX1 基因突变率高于女性 (18.4% vs 6.4%, $P < 0.01$), 且年龄更大 (中位数 62 岁 vs 48 岁, $P < 0.05$)。本研究发现在 30 例 RUNX1 突变的 AML 中, FAB 亚型分布最常见的类型是 M5, 其次为 M2。RUNX1 突变型中表现为 M0 亚型的患者比例明显高于野生型 ($P < 0.05$)。细胞遗传学分组中, RUNX1 突变不存在于预后良好组中,在预后中等及预后不良等方面的发生率无明显差异。RUNX1 突变 AML 患者与 RUNX1 野生型患者间年龄、性别、外周血细胞水平比较,差异均无统计学意义。本研究中 RUNX1 突变 AML 患者的完全缓解率为 53.3%, 明显低于野生型患者的 75.0% ($P < 0.05$), 与 Gaidzik 等^[2]研究报道的结果一致。

综上所述, RUNX1 突变 AML 患者具有独特的分子生物学特征,并与部分临床参数相关,完全缓解率明显降低。RUNX1 突变 AML 患者中 90% 伴有额外基因突变,与 RUNX1 野生型比较,在基因突变个数及突变谱系上有一定的差异,部分共存突变能在一定程度上影响临床参数。未来我们仍需对不同共存基因突变在 AML 中的预后价值进行深入探索,以指导临床进行更加精确的危险分层、治疗及预后评估。本研究属于回顾性研究,病例数量相对较少,需进一步扩大样本进行更精确、深入、系统的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies [J]. *Blood*, 2017, 129 (15): 2070-2082.
- [2] Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (11): 2160-2168.
- [3] 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.
- [4] 陈琳,魏旭东. 急性髓系白血病的微小残留病干预治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33 (3): 157-160.
- [5] 秦伟,晁红颖,蔡晓辉,等. 伴 NPM1 突变的老年急性髓系白血病患者共存基因突变分析 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (40): 3152-3157.
- [6] Li J, Jin W, Tan Y, et al. Distinct gene expression pattern of RUNX1 mutations coordinated by target repression and promoter hypermethylation in acute my-

- eloid leukemia [J]. *Front Med*, 2021 Dec 27. doi: 10.1007/s11684-020-0815-4. Online ahead of print.
- [7] Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):934-946.
- [8] Haferlach T, Stengel A, Eckstein S, et al. The new provisional WHO entity 'RUNX1 mutated AML' shows specific genetics but no prognostic influence of dysplasia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(10):2109-2112.
- [9] Tsai SC, Shih LY, Liang ST, et al. Biological Activities of RUNX1 Mutants Predict Secondary Acute Leukemia Transformation from Chronic Myelomonocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndromes [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3541-3551.
- [10] Wang K, Zhou F, Cai X, et al. Mutational landscape of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes in the context of RUNX1 mutation [J]. *Hematology*, 2020, 25(1):211-218.
- [11] Stengel A, Kern W, Meggendorfer M, et al. Number of RUNX1 mutations, wild-type allele loss and additional mutations impact on prognosis in adult RUNX1-mutated AML [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2):295-302.
- [12] Nguyen L, Zhang X, Roberts E, et al. Comparison of mutational profiles and clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia with mutated RUNX1 versus acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes with mutated RUNX1 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6):1395-1405.
- [13] Behrens K, Maul K, Tekin N, et al. RUNX1 cooperates with FLT3-ITD to induce leukemia [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3):737-752.
- [14] Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations [J]. *Blood*, 2009, 114(26):5352-5361.

(收稿日期:2021-12-04)

(上接第 516 页)

- [14] Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1):7-17.
- [15] Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(20):2911-2919.
- [16] Guerra VA, Dinardo C, Konopleva M, et al. Venetoclax-based Therapies for Acute Myeloid Leukemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(2):145-153.
- [17] Aldoss I, Yang D, Pillai R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):E253-E255.
- [18] Nguyen LXT, Troade E, Kalvala A, et al. The Bcl-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):14040-14049.
- [19] Suarez-Álvarez B, Rodríguez RM, Schlangen K, et al. Phenotypic characteristics of aged CD4+ CD28^{null} T lymphocytes are determined by changes in the whole-genome DNA methylation pattern [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2):293-303.
- [20] Stubig T, Badbaran A, Luetkens T, et al. 5-Azacytidine Promotes an Inhibitory T-Cell Phenotype and Impairs Immune Mediated Antileukemic Activity [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:1-12.

(收稿日期:2022-02-11)