

## • 论著—临床研究 •

伴 *SRSF2* 突变急性髓系白血病患者  
的临床特征及预后分析\*雷棋怡<sup>1</sup> 肖金燕<sup>1</sup> 李鹏飞<sup>1</sup> 徐杨<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:研究伴 *SRSF2* 基因突变初诊急性髓系白血病(AML)患者的临床特征及异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的疗效。方法:回顾性分析 2016 年 6 月—2022 年 12 月就诊于苏州大学附属第一医院且二代测序检测出 *SRSF2* 突变的 AML 患者的临床资料。结果:共 57 例 *SRSF2* 基因突变患者纳入本研究,其中男 42 例(73.7%),女 15 例(26.3%),中位年龄 60(17~83)岁。57 例 *SRSF2* 突变患者中,18 例(31.6%)患者为 *SRSF2* P95H 突变,15 例(26.3%)患者为 *SRSF2* P95L 突变,8 例(14.0%)患者为 *SRSF2* P95R 突变。*SRSF2* P95H 突变与年龄较大、白细胞计数增高、较高的 VAF 值相关。共突变基因分析显示,*SRSF2* 突变的 AML 最常见的伴随基因突变为 *RUNX1* 突变(33.0%)。生存分析显示,57 例 *SRSF2* 突变 AML 患者的 2 年总生存(OS)率为 29.6%,2 年无病生存(DFS)率为 24.7%。接受 allo-HSCT 巩固治疗组患者 2 年 OS 率和 2 年 DFS 率分别为 46.9%和 41.0%,化疗组患者 2 年 OS 率和 DFS 率分别为 20.4%和 11.7%,2 组患者间 OS( $P=0.0124$ )和 DFS( $P=0.0133$ )比较差异均有统计学意义。多因素分析结果显示,年龄是影响 *SRSF2* 突变 AML 患者 OS( $HR=2.385,95\%CI\ 1.074\sim5.298,P=0.033$ )和 DFS( $HR=3.378,95\%CI\ 1.223\sim9.334,P=0.019$ )的独立危险因素。结论:allo-HSCT 可以改善 *SRSF2* 基因突变初诊 AML 患者预后。年龄是影响伴 *SRSF2* 突变的 AML 患者 OS 和 DFS 的独立危险因素。

**【关键词】** 急性髓系白血病;基因;*SRSF2*;异基因造血干细胞移植;生存分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.009

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Clinical features and survival analysis in acute myeloid leukemia  
patients with *SRSF2* gene mutation

LEI Qi-yi XIAO Jin-yan LI Peng-fei XU Yang

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University; National Clinical Research Center for Hematologic Diseases; Jiangsu Institute of Hematology; Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis Under Ministry of Health; Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: XU Yang, E-mail: yangxu@suda.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the clinical characteristics and the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in acute myeloid leukemia(AML) patients with *SRSF2* gene mutation. **Methods:** From June 2016 to December 2022, the clinical data of patients admitted to the First Affiliated Hospital of Soochow University with *SRSF2* mutations detected by next-generation sequencing were retrospectively analyzed. **Results:** 57 patients with AML were included in the study, comprising 42 males(73.7%) and 15 females(26.3%), with a median age of 60(17-83) years. Among the 57 patients with *SRSF2* mutations, 18 cases(31.6%) had *SRSF2* P95H mutations, 15 cases(26.3%) had *SRSF2* P95L mutations, and 8 cases(14.0%) had *SRSF2* P95R mutations. *SRSF2* P95H mutations are associated with older age, increased white blood cell count, and higher VAF values. Co-mutation gene analysis showed that the most common concomitant gene mutation in *SRSF2*-mutated AML patients was the *RUNX1* mutation(33.0%). Survival analysis showed that the 2-year overall survival(OS) and 2-year disease-free survival(DFS) of 57 cases *SRSF2*-mutated AML patients

\*基金项目:国家重点研发计划(No:2019YFC0840604);苏州市科技计划(No:SKY2021004);国家自然科学基金(No:82100231)

<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院血液科,国家血液系统疾病临床医学研究中心,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,苏州大学造血干细胞移植研究所(江苏苏州,215006)

通信作者:徐杨,E-mail:yangxu@suda.edu.cn

引用本文:雷棋怡,肖金燕,李鹏飞,等.伴 *SRSF2* 突变急性髓系白血病患者  
的临床特征及预后分析[J].临床血液学杂志,2024,37(7):480-485. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.009.

were 29.6% and 24.7%, respectively. The 2-year OS and DFS were 46.9% and 41.0% in the allo-HSCT group and 20.4% and 11.7% in the chemotherapy group, respectively. The two groups had significant differences in OS ( $P=0.0124$ ) and DFS ( $P=0.0133$ ). The results of multivariate analysis showed that age was an independent risk factor for OS ( $HR=2.385$ , 95%CI 1.074-5.298,  $P=0.033$ ) and DFS ( $HR=3.378$ , 95%CI 1.223-9.334,  $P=0.019$ ) in SRSF2-mutated AML patients. **Conclusion:** Allo-HSCT can improve the prognosis of AML patients with SRSF2 gene mutation. In addition, age can be an independent risk factor for OS and DFS in AML patients with SRSF2 mutations.

**Key words** acute myeloid leukemia; gene; SRSF2; hematopoietic stem cell transplantation; survival analysis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类异质性血液系统疾病,与造血干细胞的分化成熟障碍和恶性克隆有关,AML常伴有多种基因突变<sup>[1-3]</sup>。RNA剪接因子(splicing factor, SF)基因(剪接体基因)是一种异质性基因组类别,SF突变的AML患者通常年龄较大,白细胞和原始细胞计数较低,对诱导化疗反应差,复发率高,长期预后不佳<sup>[4]</sup>。在发生SF突变的AML患者中,精氨酸/丝氨酸丰富剪接因子2(SRSF2)基因突变频率最高可达51.5%<sup>[5]</sup>。SRSF2属于SR蛋白家族,作为辅助剪接因子参与RNA剪接过程,在组成性和选择性前mRNA剪接调控中发挥重要作用。它通过与外显子剪接增强子(ESEs)结合,促进剪接体组装<sup>[6]</sup>。据报道,SRSF2最常见的热点突变是Pro95位氨基酸序列,多为杂合错义突变,常见的错义突变为P95H、P95R和P95L<sup>[7]</sup>。

本研究回顾性分析了57例SRSF2基因突变AML患者的临床特征,分析了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)对该类患者的预后价值和影响患者预后的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2016年6月—2022年12月苏州大学附属第一医院进行二代测序(NGS)检测的57例SRSF2突变的AML患者资料,AML诊断均经骨髓形态学分析、骨髓流式细胞术等相关检查确诊,诊断符合《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)》标准<sup>[8]</sup>。

### 1.2 NGS方法

提取初诊患者骨髓单个核细胞,抽提基因组DNA,构建51个血液病相关的常见热点基因IonAmpliSeq文库,使用ABI Ion Torrent S5测序仪进行检测。NGS扩增子平均基因覆盖率98.03%,平均测序深度2500×,95%以上的目标区域测序深度2000×。致病性突变位点主要根据COSMIC数据库及文献报道确定。检测基因包括:ASXL1、ASXL2、BCOR、BCORL1、BIRC3、BRAF、CALR、CBL、CDKN2A、CEBPA、C-KIT、CSF3R、CSMD1、DNMT3A、ETNK1、ETV6、EZH2、FBXW7、FLT3、GATA2、IDH1、

IDH2、IL7R、JAK1、JAK2、JAK3、KRAS、MPL、MYD88、NOTCH1、NPM1、NRAS、PAX5、PDGFRA、PDGFRB、PFH6、PIGA、PTEN、PTPN11、RUNX1、SETBP1、SETD2、SF3B1、SH2B3、SRSF2、STAG2、TET2、TP53、U2AF1、WT1和ZRSR2。

### 1.3 治疗方法

57例SRSF2突变的AML患者中,2例仅接受支持治疗,55例患者接受诱导化疗,其中35例接受标准强度化疗,20例接受减低强度治疗;35例患者接受化疗作为巩固治疗,20例患者接受allo-HSCT作为巩固治疗。

### 1.4 疗效评价及随访

随访截止日期为2023年5月31日,中位随访时间31.0(0~63.6)个月,患者总生存(OS)时间定义为确诊日期至患者任何原因死亡或末次随访日,无病生存(DFS)时间定义为从患者获得完全缓解(CR)之日到复发或因任何原因死亡或最后一次随访的时间。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用Mann-Witney  $U$  检验进行比较。分类资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$  检验或Fisher精确概率法进行比较。采用Cox风险模型进行影响OS、DFS的预后因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。应用Graphpad 8.0软件绘制统计图。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

57例SRSF2基因突变AML患者的临床特征见表1。

### 2.2 突变基因特征

57例SRSF2突变的AML患者均只存在1个SRSF2突变,96.0%的患者为P95位点发生突变,其中P95H突变18例(31.6%),P95L突变15例(26.3%),P95R突变8例(14.0%),P95\_R102del突变8例(14.0%),其他突变8例(14.0%)。55例(96.5%)患者合并其他基因突变,常见的伴随基因突变为RUNX1(33.0%)、TET2(28.0%)、IDH2(25.0%)、IDH1(21.0%)和ASXL1(12.0%)突

变等。伴 *SRSF2* 突变的 AML 患者的基因突变谱详见图 1。

表 1 57 例 *SRSF2* 基因突变 AML 患者的临床特征

| 临床特征                      | 数值                |
|---------------------------|-------------------|
| 年龄/岁                      | 60(17~83)         |
| >65 岁/例(%)                | 20(35.1)          |
| 性别/例(%)                   |                   |
| 男                         | 42(73.7)          |
| 女                         | 15(26.3)          |
| AML 类型/例(%)               |                   |
| De novo AML               | 43(75.4)          |
| sAML                      | 14(24.6)          |
| 白细胞计数/( $\times 10^9/L$ ) | 9.91(0.65~149.30) |
| 血红蛋白/(g/L)                | 71(9~117)         |
| 血小板计数/( $\times 10^9/L$ ) | 35(4~566)         |
| 骨髓原始细胞/%                  | 43.0(20.0~91.0)   |
| 染色体核型/例(%)                |                   |
| 正常                        | 26(45.6)          |
| <3 种异常                    | 16(28.1)          |
| 复杂核型                      | 8(14.0)           |
| 未知                        | 7(12.3)           |
| 伴随基因突变数                   | 4(0~10)           |
| <i>SRSF2</i> VAF/%        | 39.0(3.0~55.6)    |
| 2017 版 ELN 分层/例(%)        |                   |
| 预后良好                      | 8(14.0)           |
| 预后中等                      | 16(28.1)          |
| 预后不良                      | 33(57.9)          |
| 接受 allo-HSCT              | 20(35.1)          |

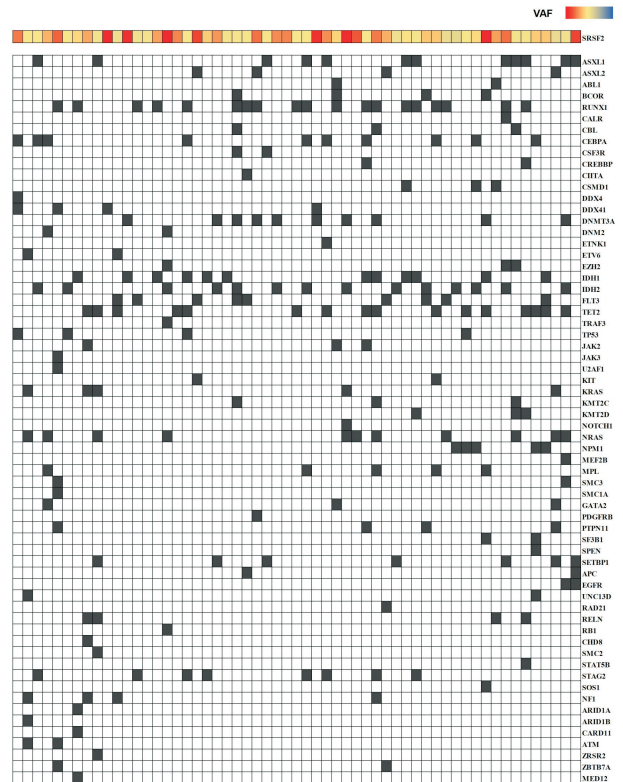


图 1 57 例伴 *SRSF2* 突变 AML 患者 NGS 基因突变谱

## 2.3 治疗反应及整体预后

截至 2023 年 5 月 31 日,57 例 AML 患者的中位 OS 为 15 个月,2 年 OS 率为 29.6%(图 2a);中位 DFS 为 13 个月,2 年 DFS 率为 24.7%(图 2b)。

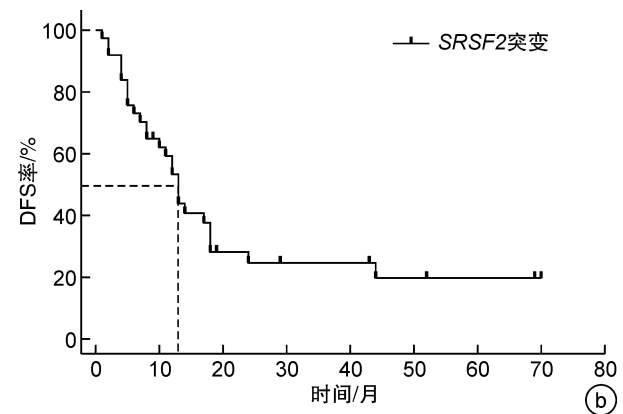
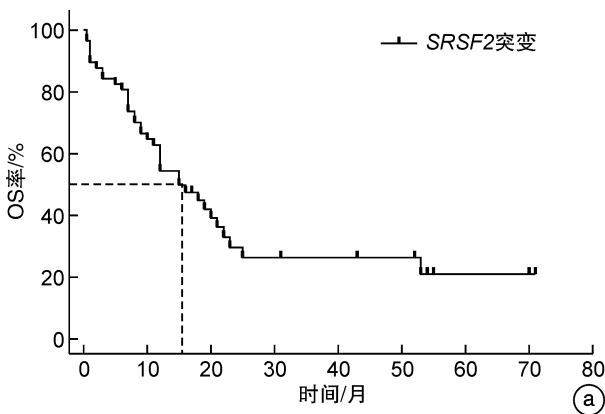


图 2 57 例 *SRSF2* 基因突变 AML 患者的 OS(a)和 DFS(b)分析

## 2.4 P95H 和其他 *SRSF2* 突变类型临床特征

57 例 *SRSF2* 基因突变患者中,*SRSF2* P95H 突变和其他 *SRSF* 突变类型患者相比,P95H 突变组中位年龄( $P=0.042$ )、初诊白细胞计数( $P=0.020$ )、*SRSF2* VAF( $P=0.007$ )均高于其他突变组。2 组患者之间的伴随基因突变分析显示,P95H 患者较其他 *SRSF2* 突变的患者更多伴随 *RUNX1* 突变( $P=0.016$ )、*ASXL1* 突变( $P=$

0.010)和 *STAG2* 突变( $P=0.015$ )(图 3)。其临床特征见表 2。

## 2.5 治疗反应及总体预后

*SRSF2* P95H 突变组和其他组之间的诱导化疗后的 CR 率差异无统计学意义(27.8% vs 38.4%, $P=0.432$ )。生存分析显示,P95H 突变组和其他突变组患者的 OS 和 DFS 比较,差异均无统计学意义( $P=0.749,0.122$ )。

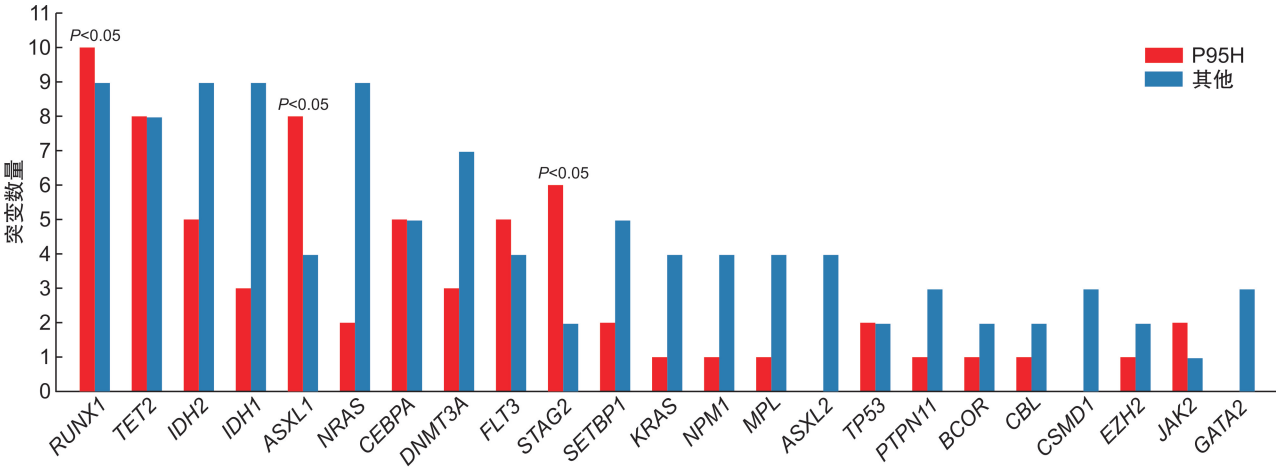


图 3 *SRSF2* P95H 基因突变和其他突变类型 AML 患者伴随基因突变比较

表 2 *SRSF2* P95H 基因突变和其他突变类型 AML 患者临床特征

| 临床特征                      | P95H(18 例)         | 其他(39 例)          | P     |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| 年龄/岁                      | 63(42~81)          | 58(17~83)         | 0.042 |
| 性别/例(%)                   |                    |                   | 0.521 |
| 男                         | 12(66.7)           | 30(76.9)          |       |
| 女                         | 6(33.3)            | 9(23.1)           |       |
| AML 类型/例(%)               |                    |                   | 0.475 |
| De novo AML               | 12(66.7)           | 31(79.5)          |       |
| sAML                      | 6(33.3)            | 8(20.5)           |       |
| 白细胞计数/( $\times 10^9$ /L) | 17.98(0.75~111.70) | 7.18(0.65~149.30) | 0.020 |
| 血红蛋白/(g/L)                | 79(9~117)          | 70(41~110)        | 0.263 |
| 血小板计数/( $\times 10^9$ /L) | 51.5(16.0~566.0)   | 34.0(4.0~235.0)   | 0.419 |
| 骨髓原始细胞/%                  | 40.5(20.0~91.0)    | 44.0(20.0~85.5)   | 0.918 |
| 染色体核型                     |                    |                   |       |
| 正常                        | 10(55.6)           | 16(41.0)          | 0.174 |
| <3 种异常                    | 3(16.7)            | 13(33.3)          | 0.193 |
| 复杂核型                      | 2(11.1)            | 6(15.4)           | 0.983 |
| 未知                        | 3(16.7)            | 4(10.3)           | 0.667 |
| 伴随基因突变数/个                 | 5(2~8)             | 4(0~10)           | 0.064 |
| <i>SRSF2</i> VAF/%        | 47.0(7.0~53.8)     | 33.4(3.0~55.6)    | 0.007 |
| 2017 版 ELN 分层             |                    |                   | 0.005 |
| 预后良好                      | 0                  | 8(20.5)           |       |
| 预后中等                      | 2(11.1)            | 14(35.9)          |       |
| 预后不良                      | 16(88.9)           | 17(43.6)          |       |
| 接受 allo-HSCT/例(%)         | 5(27.8)            | 15(38.5)          | 0.432 |

2.6 移植疗效

55 例患者中,20 例患者接受 allo-HSCT 作为巩固治疗,35 例患者选择化疗作为巩固治疗。allo-HSCT 组 2 年 OS 率为 46.9%,而化疗组 2 年 OS 率为 20.4%,2 组患者间 OS 率差异有统计学意义( $P=0.012\ 4$ )。此外,allo-HSCT 组 2 年 DFS 率也明显优于化疗组患者(41.0% vs 11.7%, $P=0.011\ 3$ )(图 4)。

2.7 预后因素分析

将可能影响 OS 和 DFS 的相关临床因素,包括年龄( $\geq 65$  岁 vs  $<65$  岁),性别(男 vs 女),复杂核

型(是 vs 否),白细胞计数( $\geq 30\times 10^9$ /L vs  $<30\times 10^9$ /L),P95H 突变位点(是 vs 否),初诊时合并 *RUNX1* 突变和是否接受 allo-HSCT 等因素纳入单因素分析。结果表明,年龄、接受 allo-HSCT 是影响伴 *SRSF2* 突变 AML 患者 OS 和 DFS 的预后因素。将  $P<0.1$  的因素纳入 Cox 多因素分析,结果显示年龄是影响 *SRSF2* 突变 AML 患者 OS( $HR=2.385,95\%CI\ 1.074\sim 5.298,P=0.033$ )和 DFS( $HR=3.378,95\%CI\ 1.223\sim 9.334,P=0.019$ )的独立危险因素(表 3,4)。



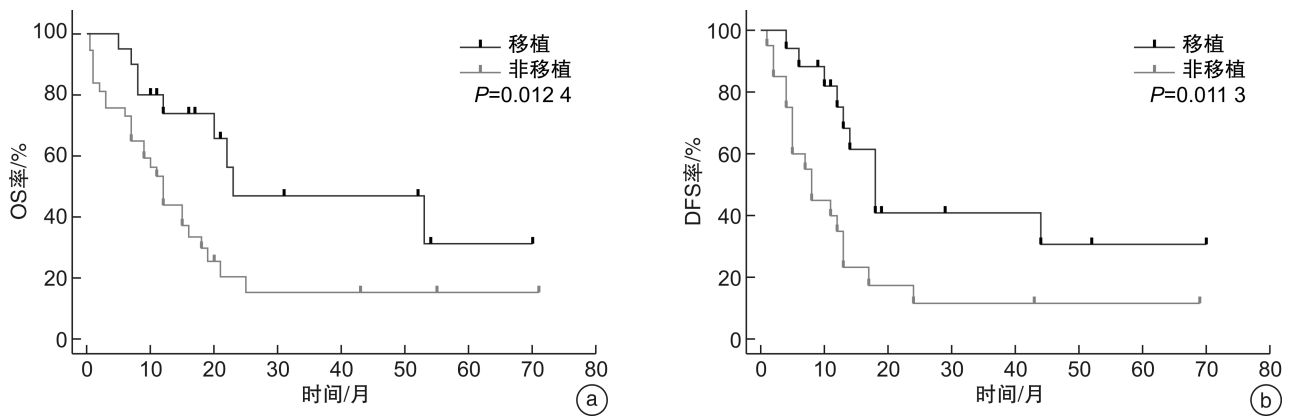


图 4 allo-HSCT 与化疗组伴 *SRSF2* 突变 AML 患者的 OS(a)和 DFS(b)比较

表 3 影响 *SRSF2* 突变的 AML 患者 OS 和 DFS 的单因素分析

| 临床特征                                                     | OS                 |           | DFS                |           |
|----------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                                                          | HR(95%CI)          | P         | HR(95%CI)          | P         |
| 年龄( $\geq 65$ 岁 vs $< 65$ 岁)                             | 2.788(1.302~5.971) | $< 0.001$ | 3.717(1.315~10.51) | $< 0.001$ |
| 性别(男性 vs 女性)                                             | 1.474(0.721~3.014) | 0.321     | 1.412(0.614~3.250) | 0.437     |
| 复杂核型(是 vs 否)                                             | 0.590(0.226~1.543) | 0.365     | 0.918(0.328~2.574) | 0.870     |
| 白细胞计数( $\geq 30 \times 10^9/L$ vs $< 30 \times 10^9/L$ ) | 0.820(0.360~1.866) | 0.649     | 0.627(0.251~1.565) | 0.364     |
| P95H 位点突变(是 vs 否)                                        | 1.116(0.550~2.262) | 0.749     | 1.770(0.764~4.102) | 0.122     |
| 初诊合并 <i>RUNX1</i> (是 vs 否)                               | 1.496(0.733~3.055) | 0.221     | 1.579(0.676~3.688) | 0.227     |
| 接受 allo-HSCT(是 vs 否)                                     | 0.405(0.210~0.781) | 0.012     | 0.395(0.183~0.852) | 0.011     |

表 4 影响 *SRSF2* 突变的 AML 患者 OS 和 DFS 的多因素分析

| 临床特征                         | OS                 |       | DFS                |       |
|------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                              | HR(95%CI)          | P     | HR(95%CI)          | P     |
| 年龄( $\geq 65$ 岁 vs $< 65$ 岁) | 2.385(1.074~5.298) | 0.033 | 3.378(1.223~9.334) | 0.019 |
| 接受 allo-HSCT(是 vs 否)         | 0.583(0.243~1.399) | 0.227 | 0.634(0.239~1.685) | 0.361 |

### 3 讨论

*SRSF2* 作为 SR 蛋白家族的成员,在组成性剪接和选择性剪接中发挥重要作用。*SRSF2* 和其他 SR 蛋白通过 N 端的 RNA 识别基序结构域参与序列特异性 RNA 的结合<sup>[9]</sup>,而 C 端的精氨酸/丝氨酸(RS)结构域则与其他剪接因子相互作用<sup>[6]</sup>。研究表明,*SRSF2* 基因突变通过降低其识别富含 G 的 ESE 序列的能力,增加其对富含 C 序列的亲合力,从而以序列特异性的方式改变 *SRSF2* 基因与 RNA 的结合<sup>[10-11]</sup>。在 *SRSF2* 突变中最常见的热点突变是第 95 位氨基酸序列,多为杂合错义突变,常见的突变为 P95H、P95R、P95L<sup>[7]</sup>。*SRSF2* 突变常见于血液恶性肿瘤患者,并且与不良预后相关<sup>[12]</sup>。

既往研究表明,*SRSF2* 基因突变在原发性急性白血病中的发生率为 0.7%<sup>[13]</sup>,最高报道突变率仅 5.6%<sup>[14]</sup>。然而,在由骨髓增殖性肿瘤(MPN)转化而来的 AML 中,*SRSF2* 基因突变率高达 18.9%,较由骨髓增生不良转化的白血病(4.8%)和直接发病的白血病(5.6%)明显增高<sup>[14]</sup>。继发性 AML 中 *SRSF2* 基因突变率较原发 AML 显著增高<sup>[15]</sup>,这表明 *SRSF2* 可能在 MPN 向白血病转

化过程和 AML 再发过程中发挥作用。伴 *SRSF2* 基因突变的 AML 常见于老年男性 AML 患者,并且与白细胞计数降低相关<sup>[15-16]</sup>。本研究中,*SRSF2* 突变患者中位年龄为 60 岁,74.0%的患者为男性,与既往研究结果相似<sup>[17-18]</sup>。

相关研究表明近 50.0%的 *SRSF2* 突变为 P95H 突变<sup>[5,16]</sup>。本研究中 57 例患者共检测出 5 个突变位点,3 种突变类型,96.0%的患者 *SRSF2* 突变位于 P95 位点。目前,鲜有研究报道 *SRSF2* P95H 突变的 AML 患者的临床特征。本研究发现,*SRSF2* P95H 突变与年龄较大、白细胞计数增高和较高的 *SRSF2* VAF 值相关。Kon 等<sup>[19]</sup>报道携带杂合 *SRSF2* P95H 突变小鼠的造血干细胞和祖细胞数量会出现显著减少以及分化缺陷。此外, Lee 等<sup>[20]</sup>研究发现 *SRSF2* P95H 突变的小鼠会迅速死于致命的骨髓衰竭。*SRSF2* P95H 可能损害正常造血并促进 AML 的进展。由于本研究样本量的限制,尚未发现 *SRSF2* P95H 突变对 AML 患者的不良预后影响。

基于 NGS 的基因突变结果显示伴 *SRSF2* 基因突变的 AML 患者常合并 *RUNX1* (33.0%), *TET2* (28.0%)、*IDH2* (25.0%) 和 *IDH1*

(21.0%)基因突变。已有研究表明,SRSF2 基因突变与 ASXL1 和 IDH2 基因突变相关<sup>[21]</sup>。本研究中,约 12.0%和 25.0%的 SRSF2 突变的 AML 患者合并 ASXL1 和 IDH2 突变。此外,既往研究报道伴 SRSF2 和 ASXL1 突变的 AML 患者较单突变患者 (ASXL1<sup>mut</sup> SRSF2<sup>wt</sup> 或 ASXL1<sup>wt</sup> SRSF2<sup>mut</sup>) 有更高的死亡风险 ( $P=0.049$ ),并且有更差的 OS 趋势 ( $P=0.10$ )<sup>[16,21]</sup>。尚需大样本临床研究进一步分析 SRSF2 突变合并其他突变对 AML 的预后意义。

既往多项研究发现伴 SF 突变的患者 CR 率低,伴 SRSF2 突变的 AML 患者预后不佳<sup>[17,22]</sup>。Grimm 等<sup>[16]</sup>发现接受 allo-HSCT 的 SRSF2 突变 AML 患者的 5 年 OS 率可达 72.0%,allo-HSCT 可以改善伴 SRSF2 突变 AML 患者的预后。本研究结果显示接受 allo-HSCT 作为巩固治疗的患者较化疗组患者有更好的 2 年 OS ( $P=0.0124$ ) 和 DFS ( $P=0.0113$ )。由于随访时间较短,本研究中患者的 5 年 OS 率较低,不足以统计,仍需大样本临床研究进一步证明。

综上,本研究表明,allo-HSCT 可以明显改善 SRSF2 基因突变 AML 患者的预后。年龄是影响伴 SRSF2 突变的 AML 患者 OS 和 DFS 的独立危险因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission[J]. Blood, 2016, 127(1): 62-70.
- [2] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults; 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4): 424-447.
- [3] 张钰,邵若洋,刘启发. FLT3 突变急性髓系白血病的全程管理[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(5): 303-308.
- [4] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 374(23): 2209-2221.
- [5] Jia W, Guo X, Wei Y, et al. Clinical and prognostic profile of SRSF2 and related spliceosome mutations in patients with acute myeloid leukemia [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(8): 6601-6610.
- [6] Long JC, Caceres JF. The SR protein family of splicing factors: master regulators of gene expression[J]. Biochem J, 2009, 417(1): 15-27.
- [7] Saez B, Walter MJ, Graubert TA. Splicing factor gene mutations in hematologic malignancies [J]. Blood, 2017, 129(10): 1260-1269.
- [8] 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.
- [9] Tacke R, Manley JL. The human splicing factors ASF/SF2 and SC35 possess distinct, functionally significant RNA binding specificities[J]. EMBO J, 1995, 14(14): 3540-3551.
- [10] Kim E, Ilagan JO, Liang Y, et al. SRSF2 Mutations Contribute to Myelodysplasia by Mutant-Specific Effects on Exon Recognition[J]. Cancer Cell, 2015, 27(5): 617-630.
- [11] Zhang J, Lieu YK, Ali AM, et al. Disease-associated mutation in SRSF2 misregulates splicing by altering RNA-binding affinities[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(34): E4726-4734.
- [12] Palomo L, Garcia O, Arnan M, et al. Targeted deep sequencing improves outcome stratification in chronic myelomonocytic leukemia with low risk cytogenetic features[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 57021-57035.
- [13] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. Nature, 2011, 478(7367): 64-69.
- [14] Zhang SJ, Rampal R, Manshouri T, et al. Genetic analysis of patients with leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms shows recurrent SRSF2 mutations that are associated with adverse outcome [J]. Blood, 2012, 119(19): 4480-4485.
- [15] Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations[J]. Blood, 2015, 125(9): 1367-1376.
- [16] Grimm J, Jentzsch M, Bill M, et al. Clinical implications of SRSF2 mutations in AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. Am J Hematol, 2021, 96(10): 1287-1294.
- [17] Lachowiec CA, Loghavi S, Furudate K, et al. Impact of splicing mutations in acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents combined with venetoclax[J]. Blood Adv, 2021, 5(8): 2173-2183.
- [18] van der Werf I, Wojtuszkiewicz A, Meggendorfer M, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification[J]. Blood Adv, 2021, 5(17): 3254-3265.
- [19] Kon A, Yamazaki S, Nannya Y, et al. Physiological Srsf2 P95H expression causes impaired hematopoietic stem cell functions and aberrant RNA splicing in mice [J]. Blood, 2018, 131(6): 621-635.
- [20] Lee SC, Dvinge H, Kim E, et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 672-678.
- [21] Richardson DR, Swoboda DM, Moore DT, et al. Genomic characteristics and prognostic significance of co-mutated ASXL1/SRSF2 acute myeloid leukemia [J]. Am J Hematol, 2021, 96(4): 462-470.
- [22] Hou HA, Liu CY, Kuo YY, et al. Splicing factor mutations predict poor prognosis in patients with de novo acute myeloid leukemia[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9084-9101.

(收稿日期: 2023-11-17)