

# 118例骨髓增生异常综合征及相关疾病患者RNA剪接体复合物蛋白编码基因SF3B1、U2AF1和SRSF2突变分析

王继英 马娇 蒯亚妮 王君 沈慧 桂福民 韩聪 李庆华 宋振 王晓静

**【摘要】** 目的 探讨RNA剪接体复合物编码基因SF3B1、U2AF1和SRSF2突变在MDS及相关疾病中的突变率、突变特点及临床意义。方法 以118例MDS及相关疾病患者为研究对象,采用PCR扩增产物直接测序法分别检测SF3B1(K700E)、U2AF1(S34、Q157P)和SRSF2(P95)突变情况。结果 118例MDS患者中,男76例,女42例,中位年龄53.5(13~84)岁。对全部患者均进行SF3B1(K700E)基因突变分析,SF3B1(K700E)的突变率为19.49%(118例中23例)。在突变的22例MDS患者中,14例环形铁粒幼红细胞(RS)比例 $\geq 15\%$ ,其中难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)7例、难治性贫血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)6例、难治性贫血(RA)1例。与未突变组相比,突变组患者的年龄偏大[58(32~78)岁对51(13~84)岁, $z=-1.981, P=0.048$ ]、PLT偏高[121(22~888) $\times 10^9/L$ 对59(6~1 561) $\times 10^9/L, z=-3.305, P=0.001$ ]、骨髓原始细胞比例偏低[0.007(0~0.122)对0.017(0~0.268), $z=-2.885, P=0.004$ ]、RS比例偏高[0(0~64%)对0(0~58%), $z=-4.664, P<0.001$ ]、HGB偏低[63(40~95)g/L对77(34~144)g/L, $z=-3.192, P=0.001$ ]。对105例患者进行U2AF1(S34、Q157P)基因突变分析,突变率为21.90%(105例中23例)。突变组患者各临床特征与未突变组相比差异均无统计学意义。107例患者有SRSF2(P95)突变结果,8例突变,突变率为7.48%,突变组患者初诊时年龄偏高,中位年龄63(50~84)岁,其中难治性贫血伴有原始细胞增多-1(RAEB-1)4例,突变率为14.29%(28例中4例);MDS转化的急性髓系白血病3例。1例患者同时出现SF3B1(K700E)和SRSF2(P95H)突变,2例患者同时出现SF3B1(K700E)和U2AF1(S34Y)突变。结论 SF3B1、U2AF1和SRSF2剪接体复合物蛋白编码基因中,仅SF3B1基因突变与环状铁粒幼红细胞增多性贫血密切相关,是该亚型的主要致病基因。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; DNA突变分析; 基因,SF3B1; 基因,U2AF1; 基因,SRSF2  
**基金项目:**国家自然科学基金(81500134)

**Mutational analysis of RNA splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in 118 patients with myelodysplastic syndromes and related diseases** Wang Jiyong, Ma Jiao, Lin Yani, Wang Jun, Shen Hui, Gui Fumin, Han Cong, Li Qinghua, Song Zhen, Wang Xiaojing. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China  
 Corresponding author: Wang Xiaojing, Email: viciwxj@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the incidence, molecular features and clinical significance of RNA splicing machinery genes mutation in myelodysplastic syndromes (MDS) and related diseases. **Methods** Mutational analysis of splicing factor 3B subunit 1 (SF3B1) (K700E), U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1 (U2AF1) (S34, Q157P) and serine/arginine-rich splicing factor 2 (SRSF2) (P95) in 118, de novo MDS and related diseases were separately performed by using polymerase chain reaction (PCR) followed by sequence analysis. **Results** Of 118 MDS patients, 76 males and 42 females, the median age was 53.5(13-84) years old. 19.49%(23/118) had SF3B1 (K700E) mutation. As compared with those with wild type SF3B1, patients with SF3B1 K700E were of older [58(32-78) years vs 51(13-84) years,  $z=-1.981, P=0.048$ ], lower HGB level [63(40-95) g/L vs 77(34-144) g/L,  $z=-3.192, P=0.001$ ], higher

platelet counts [ $121(22-888)\times 10^9/L$  vs  $59(6-1561)\times 10^9/L$ ,  $z=-3.305$ ,  $P=0.001$ ], lower bone marrow blast cell counts [ $0.007(0-0.122)$  vs  $0.017(0-0.268)$ ,  $z=-2.885$ ,  $P=0.004$ ], higher ring sideroblasts percent [ $0(0-64\%)$  vs  $0(0-58\%)$ ,  $z=-4.664$ ,  $P<0.001$ ]. Of 105 MDS patients, 21.9% had U2AF1 (S34, Q157P) mutations. Of 107 MDS patients, 8 patients (7.48%) had SRSF2 (P95) mutations. Patients with SRSF2 mutations were older at diagnosis, the median age was 63 (50-84) years old, including 4 cases RAEB-1. The ratio of mutation was 14.29% (4/28), and three patients transformed to AML. SF3B1 K700E and SRSF2 P95H mutations coexisted in 1 patient, and SF3B1 K700E and U2AF1 S34Y mutations were found concomitantly in 2 patients. **Conclusion** Only SF3B1 gene mutation was closely related to ring sideroblasts, it was the key to pathogenesis of MDS.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; DNA mutational analysis; Gene, SF3B1; Gene, U2AF1; Gene, SRSF2

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81500134)

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性克隆性疾病,其发生和演变是一个多步骤累及多基因的病理过程<sup>[1]</sup>。最近,Yoshida等<sup>[2]</sup>利用全外显子测序方法发现RNA剪接体复合物蛋白编码基因突变在MDS中很常见,包括:SF3B1、U2AF1及SRSF2。这些基因突变发生在MDS、慢性粒-单核细胞白血病(CMML)和MDS转化的急性髓系白血病(AML)中。本文我们回顾性分析118例MDS及相关疾病患者中SF3B1、SRSF2、U2AF1突变情况,探讨该突变在MDS及相关疾病中的临床意义。

## 病例与方法

### 一、病例

以2013年11月至2016年3月我院就诊的118例MDS及相关疾病患者为研究对象,MDS及相关疾病诊断及分型参照文献<sup>[3]</sup>及WHO 2008分类标准,其中难治性贫血(RA)4例,难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)11例,难治性贫血减少伴有多系发育异常(RCMD)39例,难治性贫血伴有原始细胞增多-1(RAEB-1)33例,RAEB-2 18例,MDS-未分类(MDS-U)2例,MDS伴单纯5q- 2例,CMML1例,MDS转化的AML 8例。所有患者均有SF3B1(K700E)突变分析结果,107例患者有SRSF2(P95)突变分析结果,105例患者有U2AF1(S34、Q157P)突变分析结果。

### 二、染色体核型分析

取患者骨髓,按24 h全骨髓细胞培养法制备染色体标本,G或R显带,根据《细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》进行核型分析。

### 三、基因检测

1. 样品制备:取MDS及相关疾病患者骨髓液,Ficoll淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞,用DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司产品)提取基

因组DNA,取50 ng DNA进行PCR扩增。

2. PCR扩增:引物序列(不携带荧光标志):SF3B1(K700E)引物正向序列:5'-TTGGGGC-ATAGTTAAAACCTG-3',反向序列:5'-CCAGTT-TACATTAACAAATCTGGAA-3',扩增片段长度为456 bp;U2AF1(S34)引物正向序列:5'-TGCTGCT-GACATATTCATGT-3',反向序列:5'-AGTCGAT-CACCTGCCTCACT-3',扩增片段长度为323 bp;U2AF1(Q157P)引物正向序列:5'-ATTAAAGCGT-GGATGGCAAG-3',反向序列:5'-TCCAAAGAG-GACATTTGGAT-3',扩增片段长度为524 bp;SRSF2(P95)引物正向序列:5'-CAAGGTGGACAACCT-GACCT-3',反向序列:5'-AGACGCCATTTCCCAGT-3',扩增片段长度为551 bp。均由苏州金唯智生物科技有限公司合成。PCR体系:反应的总体积20  $\mu$ l,其中2 $\times$ PCR Mix[天根生化科技(北京)有限公司] 8.5  $\mu$ l,DNA模板50 ng,上下游引物(10  $\mu$ mol/L)各0.3  $\mu$ l,ddH<sub>2</sub>O补齐。PCR条件:95  $^{\circ}$ C预变性5 min;95  $^{\circ}$ C变性30 s,56  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸30 s,35个循环;72  $^{\circ}$ C延伸5 min。

3. 测序分析基因突变:扩增产物经纯化后,分别利用上游引物在ABI 3730基因分析仪上完成测序工作。利用Sequence Analysis软件进行序列分析,测序结果与美国国家生物技术信息中心(NCBI)基因库序列进行比对。

### 四、统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。突变组与未突变组定量资料的比较采用Mann-Whitney U检验,分类资料比较采用卡方检验、Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般临床特征

118例MDS及相关疾病患者中,男76例,女42例,中位年龄53.5(13~84)岁。初诊时WBC中位数为2.76(0.84~62.15)×10<sup>9</sup>/L,HGB中位数为77(34~144)g/L,PLT中位数为70(6~1561)×10<sup>9</sup>/L,ANC中位数为1.34(0.01~7.75)×10<sup>9</sup>/L。骨髓原始细胞比例中位数为0.015(0~0.268),环形铁粒幼红细胞(RS)比例中位数为0(0~64%)。114例患者有染色体核型分析结果,其中预后好63例、预后中等32例、预后差19例。57例患者可评估国际预后积分系统(IPSS)分类,其中低危8例、中危-1 31例、中危-2 13例、高危5例,将低危/中危-1合并为相对低危组,将中危-2/高危合并为相对高危组进行分析。

二、基因突变分析

1. SF3B1突变:全部118例患者均进行SF3B1(K700E)基因突变分析,突变23例,其中22例为MDS,1例为MDS转化的AML,突变率为19.49%。在突变的22例MDS患者中,14例RS≥15%,其中RARS 7例、RCMD 6例、RA 1例。比较SF3B1(K700E)突变组和未突变组患者的临床指标,结果见表1。与未突变组相比,突变组患者年龄偏大[58(32~78)岁对51(13~84)岁,z=-1.981,P=0.048]、

PLT偏高[121(22~888)×10<sup>9</sup>/L对59(6~1561)×10<sup>9</sup>/L,z=-3.305,P=0.001]、骨髓原始细胞比例偏低[0.007(0~0.122)对0.017(0~0.268),z=-2.885,P=0.004]RS比例偏高[0(0~64)%对0(0~58)% ,z=-4.664,P<0.001],HGB偏低[63(40~95)g/L对77(34~144)g/L,z=-3.192,P=0.001]。突变组与未突变组MDS亚型构成比差异有统计学意义,在MDS各亚型中,11例RARS患者中9例发生突变,RCMD的突变率为23.68%(38例中9例),RAEB-1的突变率为3.03%(33例中1例)。而性别、初诊时WBC、初诊时ANC、染色体核型、IPSS分类差异均无统计学意义(P>0.05)。

2. U2AF1突变:105例患者进行U2AF1(S34、Q157P)基因突变分析(表2),其中突变23例,突变率为21.90%。其中S34F突变11例,S34Y突变10例,Q157P突变2例。比较U2AF1(S34、Q157P)突变组和未突变组患者的临床特征,初诊时WBC、PLT和ANC水平分别为3.79(1.10~62.15)×10<sup>9</sup>/L对2.76(0.84~25.45)×10<sup>9</sup>/L(z=-1.950,P=0.051)、51(11~234)×10<sup>9</sup>/L对73(6~888)×10<sup>9</sup>/L(z=-1.904,P=0.057)及1.34(0.40~4.08)×10<sup>9</sup>/L对1.31(0.01~

表1 骨髓增生异常综合征(MDS)及相关疾病患者SF3B1(K700E)基因突变组与未突变组临床特征比较

临床特征	突变组(23例)	未突变组(95例)	z值/χ <sup>2</sup> 值	P值
性别(例数,男/女)	13/10	63/32		0.468
年龄[岁,M(范围)]	58(32~78)	51(13~84)	-1.981	0.048
WBC[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	3.09(0.84~5.26)	2.69(1.01~62.15)	-0.517	0.605
HGB[g/L,M(范围)]	63(40~95)	77(34~144)	-3.192	0.001
PLT[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	121(22~888)	59(6~1561)	-3.305	0.001
ANC[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	1.34(0.01~3.28)	1.34(0.08~7.75)	-1.407	0.159
骨髓原始细胞比例[M(范围)]	0.007(0~0.122)	0.017(0~0.268)	-2.885	0.004
RS比例[M(范围)]	0(0~64%)	0(0~58%)	-4.664	<0.001
MDS亚型[阳性例数/总例数(%)]			31.611	<0.001
RA	2/22(9.09)	2/87(2.30)		
RARS	9/22(40.91)	2/87(2.30)		
RCMD	9/22(40.91)	30/87(34.48)		
RAEB-1	1/22(4.54)	32/87(36.78)		
RAEB-2	1/22(4.54)	17/87(19.54)		
MDS-未分类	0	2/87(2.30)		
MDS伴单纯5q-	0	2/87(2.30)		
染色体核型[阳性例数/检测例数(%)]			0.064	0.800
预后好	11/21(52.38)	51/92(55.43)		
预后中等/预后差	10/21(47.62)	41/92(44.57)		
IPSS分类[阳性例数/总例数(%)]				0.473
低危/中危-1	9/11(81.82)	30/46(65.22)		
中危-2/高危	2/11(18.18)	16/46(34.78)		

注:RS:环形铁粒幼红细胞;RA:难治性贫血;RARS:难治性贫血伴有环形铁粒幼红细胞;RCMD:难治性血细胞减少伴有多系发育异常;RAEB:难治性贫血伴有原始细胞增多;IPSS:国际预后积分系统

7.75)×10<sup>9</sup>/L ( $z=-1.912, P=0.056$ )。突变组与未突变组MDS亚型构成比差异无统计学意义,在MDS各亚型中,RCMD与RAEB-1的突变率分别为17.65% (34例中6例)、24.18% (29例中7例)。初诊时HGB、骨髓原始细胞比例、RS比例、性别、染色体核型、IPSS分类组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

3. SRSF2突变:107例患者进行SRSF2(P95)基因突变分析,突变8例,突变率为7.48%。8例SRSF2(P95)突变患者临床特征见表3,男6例,女2例,中位年龄63(50~84)岁。RAEB-1 4例,突变率为14.29%(28例中4例);MDS转化的AML 3例;RCMD 1例。其中SRSF2(P95H)突变6例,P95R突

表2 骨髓增生异常综合征(MDS)及相关疾病患者U2AF1(S34, Q157P)基因突变组与未突变组临床特征比较

临床特征	突变组(23例)	未突变组(82例)	$z$ 值/ $\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(例数,男/女)	18/5	52/30	1.176	0.278
年龄[岁, $M$ (范围)]	46(21~70)	56.5(13~84)	-1.659	0.097
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, $M$ (范围)]	3.79(1.10~62.15)	2.76(0.84~25.45)	-1.950	0.051
HGB[g/L, $M$ (范围)]	77(52~112)	77(34~144)	-0.775	0.438
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, $M$ (范围)]	51(11~234)	73(6~888)	-1.904	0.057
ANC[×10 <sup>9</sup> /L, $M$ (范围)]	1.34(0.40~4.08)	1.31(0.01~7.75)	-1.912	0.056
骨髓原始细胞比例[ $M$ (范围)]	0.021(0.001~0.170)	0.015(0~0.268)	-0.442	0.659
RS比例[ $M$ (范围)]	0(0~25%)	0(0~64%)	-0.164	0.870
MDS亚型[阳性例数/总例数(%)]			4.643	0.543
RA	1/22(4.55)	3/74(4.05)		
RARS	1/22(4.55)	8/74(10.82)		
RCMD	6/22(27.26)	28/74(37.84)		
RAEB-1	7/22(31.82)	22/74(29.73)		
RAEB-2	7/22(31.82)	10/74(13.51)		
MDS-未分类	0	1/74(1.35)		
MDS伴单纯5q-	0	2/74(2.70)		
染色体核型[阳性例数/检测例数(%)]				0.628
预后好	10/21(47.62)	45/82(54.88)		
预后中等/预后差	11/21(52.38)	37/82(45.12)		
IPSS分类[阳性例数/总例数(%)]				1.000
低危/中危-1	9/14(64.29)	26/39(66.67)		
中危-2/高危	5/14(35.71)	13/39(33.33)		

注:RS:环形铁粒幼红细胞;RA:难治性贫血;RARS:难治性贫血伴有环形铁粒幼红细胞;RCMD:难治性血细胞减少伴有多系发育异常;RAEB:难治性贫血伴有原始细胞增多;IPSS:国际预后积分系统

表3 8例SRSF2(P95)基因突变的骨髓增生异常综合征(MDS)及相关疾病患者临床特征

例号	性别	年龄(岁)	突变类型	临床诊断	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	ANC(×10 <sup>9</sup> /L)	HGB(g/L)	环形铁粒幼红细胞比例(%)	骨髓原始细胞比例	染色体核型	IPSS分类
1	男	84	P95_R102del	RAEB-1	3.21	291	-	71	14	0.023	47,XY,+21[10]/46,XY[10]	-
2	男	66	P95H	RAEB-1	2.52	39	0.71	94	-	0.023	46,XY[20]	中危-1
3	女	57	P95H	RCMD	1.71	83	-	70	-	0.024	46,XX[20]	-
4	女	50	P95H	RAEB-1	3.20	22	0.69	75	-	0.094	43-46,X,-X,-?12,-15,-16,-17,-20,+1-2mar,inc[cp1]	中危-2
5	男	81	P95H	RAEB-1	-	-	-	-	-	0.027	46,XY[20]	-
6	男	60	P95H	AML <sup>a</sup>	1.22	44	0.20	85	-	0.207	46,XY[12]	高危
7	男	69	P95R	AML <sup>a</sup>	3.31	72	0.91	89	10	0.268	46,XY[20]	高危
8	男	76	P95H	AML <sup>a</sup>	3.87	888	0.01	61	64	0.002	47,XY,+8[3]/46,XY[17]	中危-1

注:-,缺失;RAEB:难治性贫血伴有原始细胞增多;RCMD:难治性血细胞减少伴有多系发育异常;IPSS:国际预后积分系统;AML:急性髓系白血病。<sup>a</sup>为MDS转化的AML

变1例,P95\_R102del 1例。

4. 多重突变分析:1例MDS转化的AML患者同时出现SF3B1(K700E)和SRSF2(P95H)突变,染色体核型为预后中等,IPSS分类为中危-1。2例患者同时出现SF3B1(K700E)和U2AF1(S34Y)突变,分别诊断为RCMD和RAEB-2,染色体核型均为预后差,IPSS分类1例为高危、1例为中危-2。

## 讨 论

SF3B1突变常发生在特异的含有高计数环形铁粒幼红细胞(high-count ring sideroblasts, HC-RS)(>15%)的MDS亚型中,如RARS和RCMD<sup>[6-9]</sup>。本组病例中,SF3B1(K700E)突变23例,其中14例发生在含有HC-RS的MDS亚型中(RARS 7例、RCMD 6例、RA 1例),尚有7例未检测RS。在RARS、伴随RS的RCMD中SF3B1突变率分别为64%~85%、57%~76%<sup>[2,6,10-13]</sup>。本组资料中RARS亚型的SF3B1突变率为81.82%,与文献报道一致。本研究中,仅1例MDS转化的AML患者发生SF3B1突变。此外,我们发现1例RA亦有SF3B1(K700E)突变,尚未见相关文献报道。

相关文献显示,SF3B1突变可作为总生存较好及AML转化的危险度较低的独立预测指标<sup>[6,9,11,14-15]</sup>。本研究我们未对MDS患者预后进行分析。

目前,已报道的U2AF1突变有11个,包括9个错义突变(A26V、S34F/Y、R35L、R156H/Q、Q157P/R及G213A)和2个移码突变(Q157和E159)<sup>[4,16-21]</sup>。大部分突变都发生在U2AF1的两个锌指区,S34和Q157最为常见。本组病例中U2AF1的突变率为21.90%,高于文献<sup>[22]</sup>报道的11%。U2AF1突变对患者预后意义尚不明确<sup>[4,22]</sup>。

SRSF2突变患者年龄偏高,与文献报道一致<sup>[23]</sup>,有研究表明其可作为预后不良的独立影响因素<sup>[4,22]</sup>。Thol等<sup>[4]</sup>报道SRSF2突变患者进展为AML的比例显著高于非突变组,本组8例SRSF2突变患者中有3例为MDS进展的AML,从一定程度印证了该结论。

RNA剪接体复合物蛋白编码基因突变具有排他性,一般在同一患者标本中只出现一种突变,提示其可能具有相同/替代作用的MDS致病机制;或者在同一细胞内同时突变时细胞不能耐受。然而Thol等<sup>[4]</sup>在193例MDS患者中检出4例SF3B1和SRSF2基因同时突变,突变率为2.07%。本组中1例

MDS转化的AML患者SF3B1和SRSF2同时突变。Wu等<sup>[5]</sup>分析中国304例MDS患者,亦检测到1例ASXL1、SF3B1和U2AF1同时突变。其原因可能是该细胞的耐受性较好或患者体内有其他基因抵消了部分基因突变导致的致病性,具体机制尚需进一步探讨。

SF3B1、U2AF1和SRSF2剪接体复合物蛋白编码基因中,仅SF3B1基因突变与环形铁粒幼红细胞增多性贫血密切相关,是该亚型的主要致病基因。三种基因的预后意义有待结合患者的生存资料进一步分析。

## 参 考 文 献

- [1] 肖志坚. MDS发病分子机制、预后和表观遗传学治疗进展--第12届骨髓增生异常综合征(MDS)国际研讨会采撷[J]. 浙江医学, 2013, 35(22):1960-1960, 2003.
- [2] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. Nature, 2011, 478(7367):64-69. DOI: 10.1038/nature10496.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11):1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.023.
- [4] Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 119(15):3578-3584. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399337.
- [5] Wu L, Song L, Xu L, et al. Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4):4633-4640. DOI: 10.1007/s13277-015-4305-2.
- [6] Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts [J]. N Engl J Med, 2011, 365(15):1384-1395. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1103283.
- [7] Visconte V, Makishima H, Maciejewski JP, et al. Emerging roles of the spliceosomal machinery in myelodysplastic syndromes and other hematological disorders [J]. Leukemia, 2012, 26(12):2447-2454. DOI: 10.1038/leu.2012.130.
- [8] Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts [J]. Blood, 2012, 119(24):5674-5677. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
- [9] Visconte V, Rogers HJ, Singh J, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120(16):3173-3186. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430876.
- [10] Visconte V, Makishima H, Jankowska A, et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts [J]. Leukemia, 2012, 26(3):542-545. DOI: 10.1038/

- leu.2011.232.
- [11] Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2011, 118(24):6239-6246. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
- [12] Damm F, Thol F, Kosmider O, et al. SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (5):1137- 1140. DOI: 10.1038/leu.2011.321.
- [13] Jeromin S, Haferlach T, Grossmann V, et al. High frequencies of SF3B1 and JAK2 mutations in refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis strengthen the assignment to the category of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (2): e15-17. DOI: 10.3324/haematol.2012.072538.
- [14] Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value [J]. *Blood*, 2012, 119 (2):569- 572. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377994.
- [15] Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts [J]. *Blood*, 2015, 126 (2):233- 241. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
- [16] Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1):53-57. DOI: 10.1038/ng.1031.
- [17] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. *Nature*, 2011, 478(7367):64-69. DOI: 10.1038/nature10496.
- [18] Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2012, 119 (14):3203- 3210. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399774.
- [19] Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119 (14):3211- 3218. DOI: 10.1182/blood-2011-12-400994.
- [20] Przychodzen B, Jerez A, Guinta K, et al. Patterns of missplicing due to somatic U2AF1 mutations in myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2013, 122 (6):999-1006. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480970.
- [21] Walter MJ, Shen D, Shao J, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2013, 27(6):1275-1282. DOI: 10.1038/leu.2013.58.
- [22] Okeyo- Owuor T, White BS, Chatrikhi R, et al. U2AF1 mutations alter sequence specificity of pre-mRNA binding and splicing [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (4):909-917. DOI: 10.1038/leu.2014.303.
- [23] Kang MG, Kim HR, Seo BY, et al. The prognostic impact of mutations in spliceosomal genes for myelodysplastic syndrome patients without ring sideroblasts [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 484. DOI: 10.1186/s12885-015-1493-5.

(收稿日期:2016-08-03)

(本文编辑:刘爽)