

CD123在急性髓系白血病患者骨髓异常细胞群中的表达及预后价值

岳文勤 唐古生 柳敏 程辉 丁静 王桃
王健民 胡晓霞 章卫平 陈莉 杨建民

【摘要】 **目的** 观察CD123在急性髓系白血病(AML)患者中的表达,探讨其与AML疗效和预后的关系。**方法** 回顾性分析第二军医大学长海医院137例初诊AML(M_3 除外)患者骨髓异常细胞群中CD123的表达情况,初诊时多参数流式细胞术检测CD123表达占骨髓异常细胞群 $\geq 20\%$ 定义为阳性,对CD123⁺与CD123⁻患者疗效和预后进行比较分析。**结果** ①137例AML患者中CD123⁺组84例(61.3%),CD123⁻组53例(38.7%)。所有病例根据细胞遗传学及分子生物学异常进行预后等级分层后,预后良好、预后中等、预后不良患者CD123表达差异无统计学意义($\chi^2 = 0.861, P = 0.650$)。而与CD123⁻组相比,CD123⁺组AML患者初诊时WBC更高[47.7(1.0~264.0)对22.4(0.7~211.0), $z = -2.592, P = 0.010$]。②CD123⁺组首次诱导完全缓解(CR1)率为54.8%(46/84),CD123⁻组为73.6%(39/53),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.121, P = 0.027$),最优疗效达完全缓解的111例患者共有52例复发,总复发率为46.8%,CD123⁺组与CD123⁻组复发率分别为50.8%(32/63)对41.7%(20/48),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.911, P = 0.340$)。③CD123⁺组与CD123⁻组患者的中位总生存(OS)时间分别为20.000(95%CI 13.1~26.9)个月和44.0(95%CI 23.6~47.3)个月($\chi^2 = 5.874, P = 0.015$);中位无病生存(DFS)时间分别为7.8(95%CI 1.4~14.1)个月和18.6(95%CI 0~39.7)个月,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.939, P = 0.086$)。④在预后中等组及年龄 ≤ 50 岁组中,CD123⁺患者OS及DFS均较CD123⁻患者差。**结论** CD123在AML患者中广泛表达,是影响患者CR1及OS的独立危险因素,对评估AML患者诱导化疗反应及生存预后具有重要意义。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 流式细胞术; CD123; 治疗结果; 预后

基金项目:上海市科技成果转化和产业化项目(15DZ19303);上海市科学技术委员会引导项目(16411970900)

The study of expression and prognostic value of CD123 in acute myeloid leukemia bone marrow blasts Yue Wenqin, Tang Gusheng, Liu Min, Cheng Hui, Ding Jing, Wang Tao, Wang Jianmin, Hu Xiaoxia, Zhang Weiping, Chen Li, Yang Jianmin. Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Yang Jianmin, Email: yangjianmin@csc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To study the expression of CD123 in bone marrow (BM) blasts of acute myeloid leukemia (AML) patients to explore the relationship between CD123 expression and therapeutic response and prognosis. **Methods** This study retrospectively analyzed expression and distribution of CD123 in BM blasts in 137 cases of newly diagnosed AML (excluded M_3), CD123 detected by flow cytometry $\geq 20\%$ was defined as positive, including 84 CD123⁺ AML and 53 CD123⁻ AML, efficacy and prognosis were compared between the two groups. **Results** ① Among 137 patients, 84 were in group CD123⁺ (61.3%), and 53 in group CD123⁻ (38.7%). All 137 patients were classified into risk groups based on cytogenetic and molecular biology abnormalities. No significant differences were seen between the three risk groups with regard to their CD123 levels ($\chi^2 = 0.861, P = 0.650$). Compared with CD123⁻ group, the CD123⁺ group had higher WBC [47.7 (1.0-264.0) vs 22.4 (0.7-211.0), $z = -2.592, P = 0.010$]. ② The

rates of first complete remission (CR1) and recurrence of CD123⁺ group were 54.8% (46/84) and 50.8% (32/63), respectively; and CD123⁻ group were 73.6% (39/53) and 41.7% (20/48), respectively. There was significant difference of CR1 between the two groups ($\chi^2 = 5.121, P = 0.027$), whereas no significant difference of the recurrence rate ($\chi^2 = 0.911, P = 0.340$). ③ The median durations of OS between CD123⁺ group and CD123⁻ group were 20.0 (95% CI 13.1–26.9) months vs 44.0 (95% CI 23.6–47.3) months, respectively ($\chi^2 = 5.874, P = 0.015$); The median durations of DFS were 7.8 (95% CI 1.4–14.1) months vs 18.6 (95% CI 0–39.7) months, respectively, no differences were observed between the two groups ($\chi^2 = 2.939, P = 0.086$). ④ CD123 retained an adverse prognosis value on DFS and OS within the intermediate group and patients ≤ 50 years older. **Conclusions** CD123 widely expressed in AML patients, which was an independent risk factor for CR1 and OS, which implicating its important role in evaluating the induction chemotherapy response and prognosis of AML.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Flow cytometry; CD123; Outcome; Prognosis

Fund program: The Commercialization of Research Findings and Industrialization Projects of Shanghai (15DZ19303); Guidance Project of Shanghai Science and Technology Committee (16411970900)

急性髓系白血病(AML)是骨髓造血干/祖细胞不同成熟阶段分化受阻,从而阻碍正常造血的一种高度异质性血液肿瘤^[1]。目前标准诱导化疗方案可使 AML 完全缓解(CR)率达到 60%~80%,然而最终仍有 50%~70%的 AML 患者复发,5 年生存率仅 20%左右^[2-5],耐药与复发仍是影响患者生存的主要危险因素。CD123 又称 IL-3 受体 α 链(IL-3R α),在大多数白血病干细胞(LSC)表面高表达,而在正常造血干/祖细胞(HSPC)表面低表达或不表达,是 LSC 的主要标志之一^[6]。CD123 与配体 IL-3 结合后可获得增殖和生存优势,从而促进 AML 的发生、发展,是 AML 复发或耐药的主要根源之一^[7]。既往关于 CD123 的研究多在 CD34⁺CD38⁻亚群中进行^[8],而目前 CD123 在 AML 骨髓异常细胞群中的表达与患者疗效和预后的关系国内外较少报道。本研究中,我们回顾性分析了 137 例初诊 AML 患者骨髓异常细胞群中 CD123 的表达分布,探讨其与 AML 疗效和预后的关系。

病例与方法

1. 病例:2012 年 1 月至 2015 年 12 月第二军医大学长海医院收治的初诊 AML(M₃除外)患者 137 例,其中男 70 例,女 67 例,中位年龄 46(13~72)岁。参照欧洲白血病协作组标准^[9],根据患者初诊时白血病细胞遗传学和分子遗传学的改变进行 AML 预后危险度判定,其中预后良好组 28 例、预后中等组 74 例、预后不良组 35 例。我们以 50 岁为界限将患者分为 2 组,年龄 ≤ 50 岁组 90 例,年龄 > 50 岁组 47 例。137 例患者诊断及分类均符合 2008 年 WHO 修订版造血和淋巴组织肿瘤分类诊断标准^[10]。137 例患者至少完成两次化疗,可评估首次诱导化

疗后确切疗效。

2. 流式细胞术检测 CD123 表达:137 例患者初诊时采用 EDTA 抗凝管采集骨髓 3 ml,抗体标记后,裂红、离心、PBS 洗涤,采用 8 色流式细胞仪进行检测,以 CD45^{dim}/SSC^{low} 双参数散点图结合其他标志,设门圈出异常细胞群,在异常细胞群中分析 CD123 阳性细胞占有异常细胞的百分比,CD123 阳性细胞 $\geq 20\%$ 定义为表达阳性。

3. 化疗方案及疗效评价:全部 137 例患者首次诱导方案中,119 例采用 DA(柔红霉素+阿糖胞苷)或 IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)方案;18 例采用地西他滨+CAG(阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)方案;12 例采用 HA/FA/MA(高三尖杉酯碱/氟达拉滨/米托蒽醌+阿糖胞苷)方案。巩固化疗多采用大剂量阿糖胞苷或 FA 方案,老年低增生 AML 患者继续地西他滨+CAG 方案巩固化疗。疗效参照文献^[11]标准进行评价。

4. 随访:随访截止时间为 2017 年 2 月 7 日,中位随访时间为 17(1~60)个月。12 例患者失访,其中 CD123⁺组失访 7 例,CD123⁻组失访 5 例,失访病例以最后明确存活时间处理,末次随访仍存活着按截尾数据处理。生存指标:总体生存(OS)时间为从确诊之日至死亡或未次随访时间,无病生存(DFS)时间为从第 1 次完全缓解(CR1)直至死亡或复发或未次随访时间^[8]。

5. 统计学处理:采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,组间比较采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,采用 Log-rank 检验进行组间比较;CR1 的影响因素采用非条件 Logistic 回归进行单因素和多因素分析,OS 的影响因素采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。所有

检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征: 一般临床特征分析见表1。137例AML患者中, CD123⁺组84例(61.3%), CD123⁻组53例(38.7%)。伴FLT3-ITD突变11例、NPM1突变14例、CEBPA突变18例、CBFβ-MYH11融合基因10例、t(8;21)19例。全部患者中, 首次诱导达CR1 85例、部分缓解14例、未缓解41例; 行异基因造血干细胞移植34例。CD123⁺组WBC更高($z = -2.592, P = 0.010$), CD123⁺组与CD123⁻组之间预后等级分层分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.861, P = 0.650$), 且两组间常见预后突变基因或融合基因分布差异亦无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

2. 疗效分析: CD123⁺组CR1率为54.8%(46/84)、CD123⁻组CR1率为73.6%(39/53), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.121, P = 0.027$)。首次诱导未达缓解者经过再诱导或多次诱导化疗后, 111例(81.0%)患者最优疗效达CR, 两组CR率分别为75.0%(63/84)和90.6%(48/53), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.121, P = 0.024$)。进一步采用非条件Logistic回归模型进行单因素分析及多因素分析, 单因素分析见表2, 初诊高骨髓原始细胞比例及CD123表达阳性的患者CR1率较低, 将上述两个因素纳入多因素分析模型, 结果显示初诊高骨髓原始细胞比例 [$OR = 1.019$ (95% CI 1.003 ~ 1.036), $P = 0.021$] 及CD123表达阳性 [$OR = 2.434$ (95% CI 1.122 ~ 5.280), $P = 0.024$] 均是AML患者CR1的独立危险因素(表2)。

至随访终点, 最优疗效达CR的111例AML患者共有52例复发, 总复发率为46.8%, CD123⁺组与CD123⁻组复发率分别为50.8%(32/63)对41.7%(20/48), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.911, P = 0.340$)。

表2 影响急性髓系白血病(M₃除外)患者第1次完全缓解的单因素分析

因素	OR(95% CI)	P值
年龄(岁)	1.013(0.988 ~ 1.040)	0.304
性别(男/女)	1.534(0.765 ~ 3.076)	0.228
WBC	0.997(0.992 ~ 1.003)	0.394
骨髓原始细胞比例	1.017(1.001 ~ 1.033)	0.036
预后良好	1	1.000
预后中等	0.735(0.293 ~ 1.845)	0.512
预后不良	0.711(0.251 ~ 2.015)	0.520
FLT3-ITD突变	0.714(0.206 ~ 2.468)	0.594
NPM1突变	1.113(0.352 ~ 3.523)	0.855
CEBPA突变	0.956(0.345 ~ 2.643)	0.930
CBFβ-MYH11	1.466(0.362 ~ 5.938)	0.592
t(8;21)	2.014(0.686 ~ 5.917)	0.203
CD123表达阳性	2.301(1.091 ~ 4.855)	0.029

3. 生存分析: 137例AML患者中位OS时间为29.0(95% CI 18.1 ~ 39.9)个月, 中位DFS时间为13.5(95% CI 6.7 ~ 20.3)个月; 而CD123⁺组与CD123⁻组的中位OS时间分别为20.0(95% CI 13.1 ~ 26.9)个月和44.0(95% CI 23.6 ~ 47.3)个月($\chi^2 = 5.874, P = 0.015$), 2年OS率分别为43.3%对69.5%(图1A)。Cox回归模型多因素分析显示, 预后等级

表1 137例初诊急性髓系白血病(M₃除外)患者临床特征

临床特征	CD123 ⁺ 组(84例)	CD123 ⁻ 组(53例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	45/39	25/28	0.533	0.465
中位年龄[岁,(范围)]	45(18 ~ 72)	47(13 ~ 67)	0.477	0.633
WBC[$\times 10^9/L, M$ (范围)]	47.7(1.0 ~ 264.0)	22.4(0.7 ~ 211.0)	-2.592	0.010
骨髓原始细胞比例[M(范围)]	0.605(0.210 ~ 0.960)	0.554(0.187 ~ 0.965)	-1.231	0.218
预后等级分层[例(%)]			0.861	0.650
预后良好	19(22.6)	9(17.0)		
预后中等	43(51.2)	31(58.5)		
预后不良	22(26.2)	13(24.5)		
遗传学异常[例(%)]				
FLT3-ITD突变	6(7.1)	5(9.4)	0.025	0.875
NPM1突变	9(10.7)	5(9.4)	0.058	0.810
CEBPA突变	9(10.7)	9(17.0)	1.118	0.290
CBFβ-MYH11	7(8.3)	3(5.7)	0.062	0.804
t(8;21)	11(13.1)	8(15.1)	0.109	0.742

分层中预后中等及预后不良组均较预后良好组 OS 差, HR 分别为 3.904 (95% CI 1.739 ~ 8.764) 及 4.131 (95% CI 1.732 ~ 9.849), P 值均为 0.010。同样 CD123 表达阳性 [HR = 2.024 (95% CI 1.179 ~ 3.473), P = 0.011] 是影响患者 OS 的独立危险因素 (表 3)。CD123⁺ 组 DFS 较 CD123⁻ 组差, 中位 DFS 时间分别为 7.8 (95% CI 1.4 ~ 14.1) 个月和 18.6 (95% CI 0 ~ 39.7) 个月, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.939, P = 0.086$) (图 1B)。

不同预后等级分层组内 CD123⁺ 与 CD123⁻ 患者生存曲线比较见图 2, 预后良好 (28 例) 和预后不良 (35 例) 组内 CD123 是否表达 OS 与 DFS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而在预后中等组中 (74 例), CD123⁺ 患者 OS 和 DFS 率明显低于 CD123⁻ 患者, 差异有统计学意义 (OS: 35.9% 对 64.1%, $\chi^2 = 6.345, P = 0.012$; DFS: 20.0% 对 43.2%, $\chi^2 = 4.413, P =$

0.036)。本研究中, 年龄 ≤ 50 岁 90 例, 年龄 > 50 岁 47 例。在年龄 ≤ 50 岁的患者中, CD123⁺ 组 (56 例) OS 和 DFS 均较 CD123⁻ 组 (34 例) 差, 差异有统计学意义 [中位 OS 时间: 15.0 (95% CI 10.0 ~ 20.0) 个月对未达到, $\chi^2 = 8.627, P = 0.003$; 中位 DFS 时间: 7.2 (95% CI 5.0 ~ 9.4) 个月对 29.0 个月, $\chi^2 = 7.640, P = 0.006$] (图 3)。

讨 论

AML 是临床及生物学异质性很强的一种血液肿瘤。尽管细胞遗传学或分子生物学异常可以对 AML 进行危险度分层、提供预后信息以及指导临床治疗^[8]。然而, 临床上部分 AML 患者为正常核型且不伴基因突变, 这类患者被划分为预后中等组, 但其预后仍各不相同, 因此, 需要其他简便易获得的特异性标志物指导临床治疗及预后判断。而流式

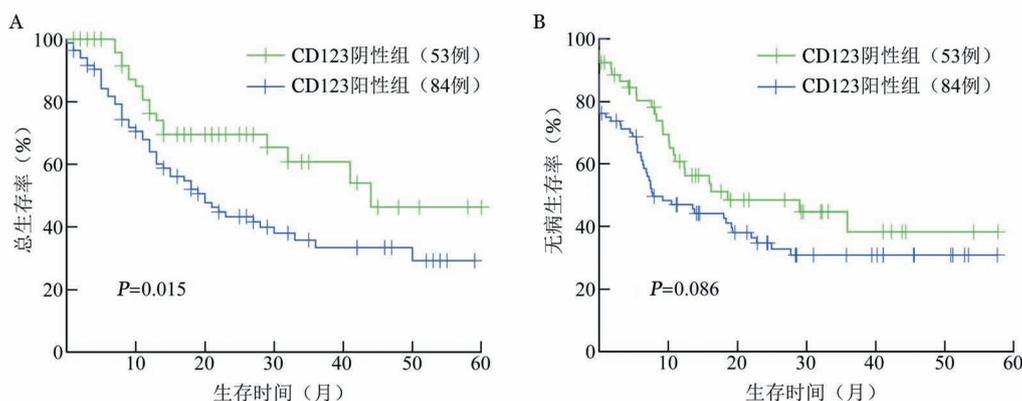


图 1 CD123 表达对全部急性髓系白血病 (M₃ 除外) 患者总生存 (A) 及无病生存 (B) 的影响

表 3 影响急性髓系白血病 (M₃ 除外) 患者总生存的单因素和多因素分析

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄 (岁)	0.993 (0.976 ~ 1.011)	0.469		
性别 (男/女)	0.871 (0.541 ~ 1.403)	0.571		
WBC	1.004 (1.001 ~ 1.008)	0.023	1.003 (0.999 ~ 1.007)	0.162
骨髓原始细胞比例	0.990 (0.979 ~ 1.000)	0.059		
预后良好	1	1.000	1	1.000
预后中等	3.741 (1.665 ~ 8.406)	0.001	3.904 (1.739 ~ 8.764)	0.010
预后不良	4.025 (1.688 ~ 9.597)	0.020	4.131 (1.732 ~ 9.849)	0.010
移植	0.848 (0.489 ~ 1.470)	0.556		
FLT3-ITD 突变	0.649 (0.236 ~ 1.785)	0.402		
NPM1 突变	1.145 (0.547 ~ 2.400)	0.719		
CEBPA 突变	0.910 (0.451 ~ 1.837)	0.793		
CBF β -MYH11	0.746 (0.272 ~ 2.051)	0.571		
t (8;21)	0.242 (0.088 ~ 0.667)	0.006	0.493 (0.151 ~ 1.616)	0.243
CD123 表达阳性	1.922 (1.121 ~ 3.296)	0.017	2.024 (1.179 ~ 3.473)	0.011

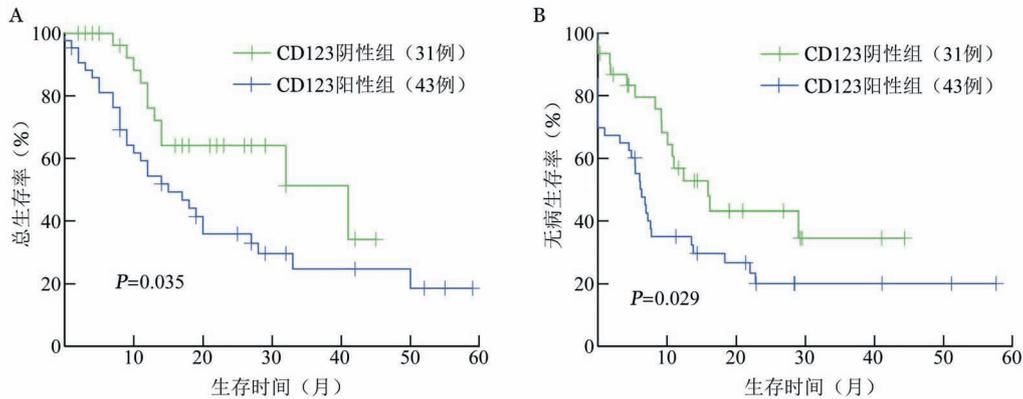


图2 CD123表达对预后中等组急性髓系白血病(M₃除外)患者总生存(A)及无病生存(B)的影响

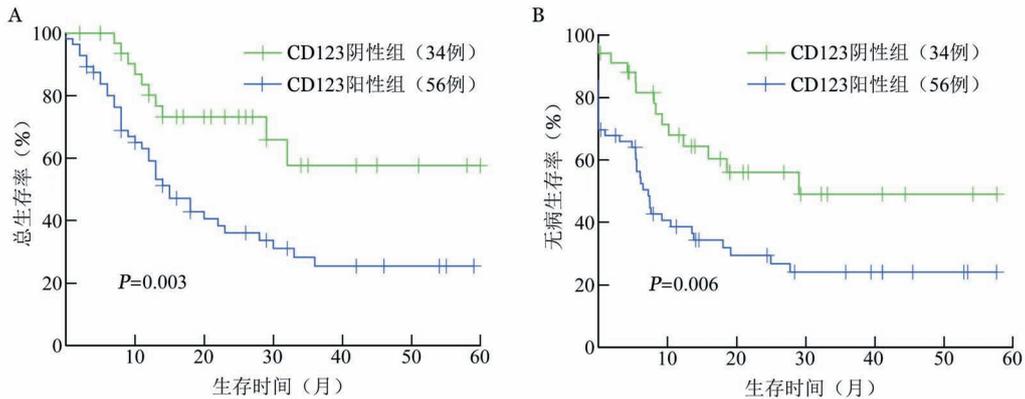


图3 CD123表达对年龄≤50岁组急性髓系白血病(M₃除外)患者总生存(A)及无病生存(B)的影响

细胞术作为最方便快捷和具有高度敏感性的一种临床检测手段,应用其检测白血病细胞表面特异性抗原标志物,预测疾病治疗反应及预后更具有临床普遍适用性。

CD123是由360个氨基酸组成的糖蛋白,与CD131一起形成高亲和力的IL-3受体,通过结合IL-3配体,可促进HSPC增殖和生存^[7,12]。CD123广泛表达在大多数AML原始细胞及LSC表面,且与AML不良预后相关^[8,13]。然而,研究发现LSC并不总是存在CD34⁺CD38⁻细胞亚群中,在伴有NPM1突变的AML CD34⁺细胞亚群中同样发现存在LSC^[14],且应用CD34⁺CD38⁻和CD34⁻亚群细胞均能在NSG小鼠中成功建立白血病模型^[15-16]。这些证据表明LSC存在高度异质性,目前已知的表面抗原标志并不能完全鉴别LSC群体^[15]。而CD123作为LSC的主要表面抗原标志之一,是目前AML免疫治疗的理想靶点。

我们的研究结果显示61.3%的AML患者骨髓异常细胞高表达CD123,将所有AML患者根据细胞遗传学及分子生物学异常进行危险度分层后发

现CD123在三组中表达差异无统计学意义。Testa等^[17]研究发现与正常CD34⁺细胞群相比大约45%的AML患者白血病细胞高表达CD123,且与AML不良预后有关。Muñoz等^[18]研究发现45例AML患者除2例M₃外,均为CD123表达阳性,且在CD34⁺和CD34⁻细胞群中CD123表达并无明显差异,但因其样本量较少,研究结果尚需进一步验证。Ehninger等^[13]在319例初诊AML患者全部白血病细胞和CD34⁺白血病细胞中分别分析CD33和CD123的表达特点,结果发现77.9%的AML患者白血病细胞群高表达CD123。该研究以标准化的CD123平均荧光强度值>10定义为表达阳性,可能是其CD123阳性表达率高于本研究的原因之一。同样,Ehninger等^[13]也发现在各危险分组中CD123表达无明显差异。本研究中,我们亦发现CD123阳性组WBC更高,既往研究已知CD123与其配体IL-3结合后可促进细胞增殖、存活^[19],而外周血高WBC亦与AML不良预后相关。因此,一定程度上说明CD123的存在可促进外周血白细胞增殖,两者相互作用,成为AML预后不良因素之一。

疗效分析发现, CD123⁺组 CR1 率明显低于 CD123⁻组, 多因素分析显示 CD123 表达是 AML 患者首次诱导化疗失败的独立危险因素 [$OR = 2.434$ (95% CI 1.122 ~ 5.280), $P = 0.024$], 提示可根据初诊时 CD123 的表达辅助临床快速判断患者是否具有诱导化疗失败的高风险。有研究提示 CD123 高表达是 AML 复发的强烈预测指标^[20], 但本研究我们尚未发现 CD123 表达对患者复发率有影响, 考虑原因可能为多数 CD123⁺组患者首次诱导化疗失败率较高, 导致早期病死率较高, 而缓解患者的复发率与 CD123⁻组相当。当然, 研究结果尚需扩大样本量或多中心前瞻性研究验证。

生存分析显示, CD123⁺组患者 OS 及 DFS 率均明显低于 CD123⁻组, CD123⁻组较 CD123⁺组具有明显生存优势。Cox 模型多因素分析证实预后危险分层中预后中等与预后不良及 CD123 表达阳性是影响患者 OS 的独立预后不良因素, 但对患者 DFS 并无明显影响, 这与 Vergez 等^[8]研究结果一致。为进一步明确 CD123 的预后价值, 我们将 137 例 AML 按危险分层分为 3 组, 在预后良好组和预后不良组 CD123 表达并不影响患者 OS 及 DFS, 考虑可能与这两组病例数较少有关。而临床中大约 67% 的 AML 患者最终归为预后中等组^[21]。本研究我们发现预后中等组中 CD123 表达阳性显著降低了患者的 OS 及 DFS (P 值分别为 0.035、0.029)。研究已知, AML 是一种年龄相关疾病, 随年龄增长而发病率递增, 且年龄是影响 AML 患者预后的独立不良因素^[22]。本研究中, 在年龄 ≤ 50 岁的患者 CD123 表达具有更显著的预后价值, CD123⁺组与 CD123⁻组比较 OS 及 DFS 率均显著降低。Vergez 等^[8]回顾性分析 111 例年龄 < 65 岁的初发 AML 患者, 标准诱导方案化疗后, 显示初诊 CD34⁺CD38^{low/-}CD123⁺细胞比例 $\leq 1\%$ 的 AML 患者 OS 及 DFS 均更差, 且预后良好组和预后中等组亦有同样的预测作用。上述结果提示 AML 患者无论是所有白血病细胞抑或是 LSC 中 CD123 高表达者均有更差的生存预后, 这为临床判断 AML 患者预后及指导治疗决策提供了简便易行的评估手段。

CD123 在 AML 白血病细胞及 LSC 中均表达较高, 提示 CD123 是 AML 的一个潜在免疫治疗靶点, 最近, 部分靶向 CD123 的抗体药物正在进行或已经完成 I 期临床试验^[23-24], 而靶向 CD123 的细胞免疫治疗也已取得显著进展。Mardiros 等^[25]通过构建两种不同结构的 CD123 嵌合抗原受体 T 细胞

(CAR-T), 体内外试验均展现出显著杀伤 CD123 阳性细胞系及 AML 原代细胞的能力, 最重要的是, 体外实验未发现明显造血毒性。而 Gill 等^[26]亦报道了 CD123 CAR-T 在 CD123⁺AML 原代细胞诱导建立的 NSG 小鼠白血病模型中可观察到显著抗白血病效应。综上所述, 流式细胞术检测 CD123 表达对评估 AML 患者诱导化疗反应及生存预后具有重要意义, 可帮助临床上尽快鉴别诱导化疗失败风险较高的患者, 以便对这部分患者尽早进行强化治疗干预。同时, CD123 在大部分 AML 白血病细胞及 LSC 上高表达, 提示靶向 CD123 的细胞免疫治疗或许可以为复发难治 CD123⁺ AML 患者带来新的治疗希望。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [2] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2009, 361(13):1249-1259. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.
- [3] Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20):2758-2765. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500.
- [4] Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19):2696-2702. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7303.
- [5] Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia [J]. Clin Ther, 2009, 31 Pt 2: 2349-2370. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.017.
- [6] Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells [J]. Leukemia, 2000, 14(10):1777-1784.
- [7] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. Nature, 2001, 414(6859):105-111. DOI: 10.1038/35102167.
- [8] Vergez F, Green AS, Tamburini J, et al. High levels of CD34+CD38low/-CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et Maladies du Sang (GOELAMS) study [J]. Haematologica, 2011, 96(12):1792-1798. DOI: 10.3324/haematol.2011.047894.
- [9] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European

- LeukemiaNet[J]. Blood, 2010, 115(3):453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [10] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [11] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:103-121.
- [12] Moretti S, Lanza F, Dabusti M, et al. CD123 (interleukin 3 receptor alpha chain) [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2001, 15(1):98-100.
- [13] Ehninger A, Kramer M, Röllig C, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia [J]. Blood Cancer J, 2014, 4:e218. DOI: 10.1038/bcj.2014.39.
- [14] Taussig DC, Vargaftig J, Miraki-Moud F, et al. Leukemia-initiating cells from some acute myeloid leukemia patients with mutated nucleophosmin reside in the CD34 (-) fraction [J]. Blood, 2010, 115 (10):1976- 1984. DOI: 10.1182/blood- 2009- 02-206565.
- [15] Eppert K, Takenaka K, Lechman ER, et al. Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia [J]. Nat Med, 2011, 17(9):1086-1093. DOI: 10.1038/nm.2415.
- [16] Sarry JE, Murphy K, Perry R, et al. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R γ c-deficient mice [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (1):384-395. DOI: 10.1172/JCI41495.
- [17] Testa U, Riccioni R, Militi S, et al. Elevated expression of IL-3R α in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis [J]. Blood, 2002, 100(8):2980-2988. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0852.
- [18] Muñoz L, Nomdedéu JF, López O, et al. Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies [J]. Haematologica, 2001, 86(12):1261-1269.
- [19] Steffen B, Müller-Tidow C, Schwäble J, et al. The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56 (2):195- 221. DOI: 10.1016/j.critrevonc. 2004.10.012.
- [20] Roug AS, Larsen HØ, Nederby L, et al. hM1CL and CD123 in combination with a CD45/CD34/CD117 backbone - a universal marker combination for the detection of minimal residual disease in acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2014, 164(2):212-222. DOI: 10.1111/bjh.12614.
- [21] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties [J]. Blood, 1998, 92(7):2322-2333.
- [22] Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (14):1051-1062. DOI: 10.1056/NEJM199909303411407.
- [23] He SZ, Busfield S, Ritchie DS, et al. A Phase I study of the safety, pharmacokinetics and anti-leukemic activity of the anti-CD123 monoclonal antibody CSL360 in relapsed, refractory or high-risk acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56 (5):1406-1415. DOI: 10.3109/10428194.2014.956316.
- [24] Frankel AE, McCubrey JA, Miller MS, et al. Diphtheria toxin fused to human interleukin-3 is toxic to blasts from patients with myeloid leukemias [J]. Leukemia, 2000, 14(4):576-585.
- [25] Mardiros A, Dos SC, McDonald T, et al. T cells expressing CD123- specific chimeric antigen receptors exhibit specific cytolytic effector functions and antitumor effects against human acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2013, 122 (18):3138-3148. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474056.
- [26] Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor- modified T cells [J]. Blood, 2014, 123 (15): 2343-2354. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529537.

(收稿日期:2017-03-27)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部