

# 高嗜酸性粒细胞综合征及慢性嗜酸性粒细胞白血病的靶向测序研究

曲士强 秦铁军 徐泽锋 张悦 贾玉娇 艾小飞 张宏丽  
方力维 胡耐博 潘丽娟 李冰 刘晋琴 汝昆 肖志坚

**【摘要】** 目的 分析嗜酸性粒细胞增多症的分子学特征。方法 对 24 例伴 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 重排的慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)及 62 例高嗜酸性粒细胞综合征(HES)患者进行靶向测序,利用权威数据库进行变异注释及氨基酸突变分析,推测可能致病性突变。结果 17 例(71%) CEL 患者检出 37 种克隆性异常,但未发现重现性突变位点及热点突变区域,19 例伴 PDGFRA 重排患者未检出致病性突变,2 例进展为急性髓系白血病的伴 FGFR1 重排患者及 1 例进展为 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤的伴 PDGFRB 重排患者分别检出 ASXL1、RUNX1 和 NRAS 的致病性突变。49 例(71%) HES 患者检出 102 种克隆性异常,主要热点突变区域包括:CEBPA Exon1、TET2 Exon3、ASXL1 Exon12、IDH1 Y208C 和 FGFR3 L164V。其中 2 例经伊马替尼单药治疗获得血液学缓解的 HES 患者分别检出 CRRLF2 P224L 和 PDGFRB R370C 点突变。结论 伴 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 重排的 CEL 致病因素单一,疾病进展可能有其他突变参与。HES 可能由具有热点突变区域的多种基因参与致病,部分突变位点对酪氨酸激酶抑制剂治疗敏感。

**【关键词】** 嗜酸性粒细胞增多; 白血病,嗜酸性粒细胞,慢性; 高嗜酸性粒细胞综合征; 靶向测序

**基金项目:**国家自然科学基金(81470295、81530008、81370611、81600098、81270585);天津市自然科学基金(16JCQNJC11400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001);协和学者与创新团队发展计划

**Targeted sequencing analysis of hyper-eosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia** Qu Shiqiang, Qin Tiejun, Xu Zefeng, Zhang Yue, Jia Yujiao, Ai Xiaofei, Zhang Hongli, Fang Liwei, Hu Naibo, Pan Lijuan, Li Bing, Liu Jinqin, Ru Kun, Xiao Zhijian. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academe of Medical Sciences, The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** Analysis of the molecular characteristics of eosinophilia. **Methods** Targeting sequence to 24 patients with chronic eosinophilic leukemia (CEL) with rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 and 62 patients with hyper-eosinophilic syndrome (HES). Mutation annotation and analysis of amino acid mutation using authoritative databases to speculate on possible pathogenic mutation. **Results** Thirty-seven kinds of clonal variant were detected from 17 patients with CEL, no recurrent mutation site and hot spot region were found. No pathogenic mutation was detected in 19 patients with PDGFRA rearrangement, but pathogenic mutations of ASXL1, RUNX1 and NRAS were detected from 2 patients with FGFR1 rearrangement who progressed to acute myeloid leukemia and 1 patient with PDGFRB rearrangement who progressed to T lymphoblastic lymphoma, respectively. One hundred and two kinds of clonal abnormalities were detected in 49 patients with HES. The main hot spot mutation regions included: CEBPA Exon1, TET2 Exon3, ASXL1 Exon12, IDH1 Y208C, and FGFR3 L164V. CRRLF2 P224L and PDGFRB R370C point mutations were detected separately in 2 patients with HES who treated with imatinib monotherapy and achieved hematologic remission. **Conclusion** The

pathogenesis of CEL with PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 rearrangement is usually single, and the progression of the disease may involve other driver mutation. A variety of genes with hot mutation regions may be involved in the pathogenesis of HES, and some mutation sites are sensitive to tyrosine kinase inhibitors.

**【Key words】** Eosinophilia; Chronic eosinophilic leukemia; Hyper-eosinophilic syndrome; Targeted sequencing

**Fund program:** National Natural Science Funds (81470295, 81530008, 81370611, 81600098, 81270585); Natural Science Fund of Tianjin (16JCQNJC11400); AMS Initiative Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-001); Program for Peking Union Scholars and Innovative Research Team

嗜酸性粒细胞增多症是一组由多种病因引发的异质性疾病。现已明确多数原发性嗜酸性粒细胞增多症是由编码酪氨酸激酶的基因重排所致,但对于缺乏特异性分子学异常的特发性嗜酸性粒细胞增多症,发病机制仍然不明确。在此,我们应用二代测序技术,对86例伴PDGFRA、PDGFRB或FGFR1重排的慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)及高嗜酸性粒细胞综合征(HES)患者进行靶向突变分析,探讨此类疾病的分子学特征。

### 病例与方法

1. 研究对象:以2009年1月至2018年1月期间在我院就诊的86例嗜酸性粒细胞增多症患者为研究对象,其中包括24例CEL患者和62例HES患者。CEL患者中19例伴FIP1L1-PDGFR A重排,3例伴FGFR1重排,2例伴PDGFRB重排。诊断参照2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类标准<sup>[1]</sup>。HES的诊断标准:外周血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ,持续6个月以上(有器官受累需要及早干预治疗的患者除外),伴有器官受累及功能异常,除外一切伴有继发性、反应性嗜酸性粒细胞增多的疾病[如过敏、寄生虫病、传染性疾病、Loeffler病和胶原病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性髓性白血病、inv(16)/t(16;16)急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤]。

2. 基线观察指标:初诊患者进行基线评估,包括完整的病史及体格检查,实验室检查包括:①血细胞计数及分类,心、肝、肾功能,便常规(盐水漂浮法检测虫卵);②血清维生素B<sub>12</sub>、血清免疫球蛋白定量、抗ENA抗体;③骨髓涂片分类,骨髓病理活检,染色体核型分析,PDGFRA、PDGFRB和FGFR1重排FISH检测<sup>[2]</sup>,FIP1L1-PDGFR A融合基因检测<sup>[3]</sup>,TCR $\gamma/\beta$ 基因重排检测<sup>[4]</sup>。此外需完善心电图和超声心动图、胸片、腹部超声检查,有必要者进行淋巴结、皮肤或肠镜活检。骨髓纤维化将MF-2级及以

上判定为阳性结果<sup>[5]</sup>,肝脏及脾脏肿大以肋下触及为阳性标准,血清IgE正常水平 $< 165.3$  IU/mL,血清维生素B<sub>12</sub>正常水平 $< 800$  pmol/L。

3. 靶向二代测序分析:靶向二代测序基因组合包括了114种与血液肿瘤相关基因。提取送检标本中基因组DNA,分析上述基因蛋白质编码的点突变和短片段插入/缺失突变。采用超高多重PCR外显子富集技术进行高通量基因测序,平均测序深度800 $\times$ ;使用Ion Reporter系统和Variant Reporter软件进行突变分析;低可信度变异(测序深度 $< 5X$ 或等位基因变异频率 $< 2\%$ )或是可能的多态性位点从数据库删除;利用dpSNP、1000 Genome、Polyphen-2和COSMIC等权威数据库对高可信度变异进行变异注释及氨基酸突变分析。对于有两个数据库支持或较多文献数据支持的基因突变位点我们将其定义为致病性突变,在此简称为I类突变;对于一个数据库支持或少量文献支持的基因突变位点我们将其定义为可能致病性突变,简称为II类突变;对于仅有一个数据库支持意义未明的突变,我们将其定义为其他突变,简称为III类突变<sup>[6-7]</sup>。为明确区分,我们将出现在1例以上患者的突变基因或位点定义为重现性,而出现1例以上突变的编码区定义为热点区域。

4. 统计学处理:应用Kruskal Wallis检验进行组间均数的比较,组间率的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。统计学分析均使用SPSS13.0软件包。

### 结 果

1. 患者临床特征:24例CEL患者中位年龄为36岁,仅1例伴FGFR1基因重排患者为女性,其余23例患者均为男性。62例HES患者中位年龄41岁,其中男性47例,女性15例。对比CEL、HES患者的实验室及临床特征,我们发现CEL组患者初诊时中位WBC、嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC)和血清维生

素B<sub>12</sub>水平更高,而中位HGB、PLT、血清免疫球蛋白E(IgE)则明显低于HES组,差异均有统计学意义(P值均<0.05)。此外CEL组患者的骨髓纤维化和肝脾肿大的发生率均显著高于HES组(表1)。

2. CEL患者基因突变特征:17例(71%)患者检出至少一种(1~6种)突变,包含了26个基因的37种突变,平均每例检出2.2种突变。其中包含4种I类突变,26种II类突变,7种III类突变。I类突变包括1例PDGFRB重排患者检出NRAS Exon2的G12C和RUNX1 Exon2的R139Q点突变,该患者起病后6个月出现颈部淋巴结肿大,淋巴结免疫病理提示T淋巴母细胞淋巴瘤。2例FGFR1重排患者分别检出ASXL1 Exon12的Y591X和RUNX1 Exon3的R174Q点突变,该2例患者分别于起病后2和4个月进展为AML。重现性突变基因包括:FAT1(4例,17%)、RUNX1(4例,17%)、FGFR3(3例,13%)、KIT(2例,8%)、RELN(2例,8%)和NOTCH2(2例,8%),其余突变基因均只在1例患者中被检出(图1)。未发现重现性突变位点及热点突变区域。

3. HES患者基因突变特征:49例(79%)患者检出至少一种(1~5种)突变,包含了47个基因的102种突变,平均每例检出2.1种突变。其中包含4种I类突变,73种II类突变,25种III类突变。重现性突变基因包括:FAT1(7例,11%)、TET2(5例,8%)、

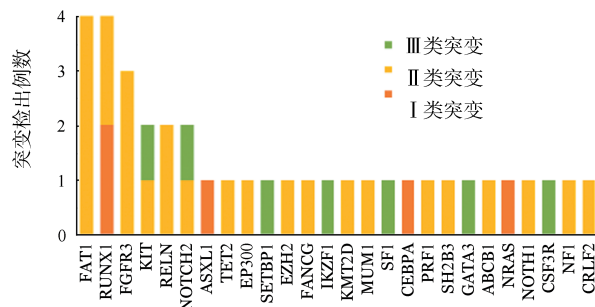


图1 慢性嗜酸性粒细胞白血病基因突变分布

CEBPA(5例,8%)、DNMT3A(4例,6%)、RELN(4例,6%)、RUNX1(4例,6%)、FGFR3(4例,6%)、CUX1(4例,6%)、NOTCH1(4例,6%)、ASXL1(3例,5%)、NOTCH2(3例,5%)、CRLF2(3例,5%)、KMT2D(3例,5%)、IDH1(3例,5%)、SETBP1(3例,5%)、NPM1(3例,5%)、ARID1A(3例,5%)、MPL(2例,3%)、SH2B3(2例,3%)、NF1(2例,3%)、PRDM1(2例,3%)、PDGFRB(2例,3%)、IDH2(2例,3%)和CSF3R(2例,3%),其余突变基因均只在1例患者中被检出(图2)。此外,2例经伊马替尼单药治疗获得血液学缓解的患者分别检出了CRRLF2 P224L和PDGFRB R370C点突变,两者治疗剂量分别为100 mg/d和400 mg/d。

4. HES患者的热点突变区域:对HES患者的重现性基因的突变位点进行分析,发现多数基因突变

表1 86例嗜酸性粒细胞增多症患者临床特征

参数	CEL组(24例)	HES组(62例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	23/1	47/15	$\chi^2 = 3.356$	0.067
年龄[岁, M(范围)]	36(22~60)	41(10~70)	$t = -0.789$	0.433
外周血细胞计数				
WBC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	31.5(4.8~215.0)	14.4(6.0~114.0)	$t = 2.347$	0.027
WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ [例(%)]	15(63.0)	13(21.0)	$\chi^2 = 13.592$	<0.001
HGB[g/L, M(范围)]	122(76~158)	144(64~178)	$t = -4.053$	<0.001
HGB < 110 g/L[例(%)]	6(25.0)	3(4.8)	$\chi^2 = 5.508$	0.019
PLT[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	118(55~287)	252(15~579)	$t = -5.049$	<0.001
PLT < 100 $\times 10^9/L$ [例(%)]	5(21.0)	2(3.2)	$\chi^2 = 5.013$	0.025
AEC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	16.9(1.8~62.0)	6.8(1.6~67.0)	$t = 5.389$	<0.001
AEC $\geq 5 \times 10^9/L$ [例(%)]	21(88.0)	38(61.0)	$\chi^2 = 5.518$	0.019
骨髓纤维化(阳性例数/检测例数)	11/22	2/60	$\chi^2 = 22.897$	<0.001
血清IgE[IU/ml, M(范围)]	13.9(1.3~1 710.0)	139.0(5.0~12 200.0)	$t = -2.513$	0.020
血清IgE升高(阳性例数/检测例数)	2/21	33/59	$\chi^2 = 13.554$	<0.001
血清B <sub>12</sub> [pmol/L, M(范围)]	1 106(167~2 176)	269(62~1 106)	$t = -6.144$	<0.001
血清B <sub>12</sub> 升高[阳性例数/检测例数(%)]	14/19(73.6)	4/57(7.0)	$\chi^2 = 31.448$	<0.001
TCR $\gamma/\beta$ 重排阳性(阳性例数/检测例数)	2/17	10/37	$\chi^2 = 0.811$	0.368
肝大(例)	6	1	$\chi^2 = 9.722$	0.002
脾大(例)	16	3	$\chi^2 = 38.428$	<0.001

注:CEL:慢性嗜酸性粒细胞白血病;HES:高嗜酸性粒细胞综合征;AEC:嗜酸性粒细胞绝对计数;IgE:免疫球蛋白E

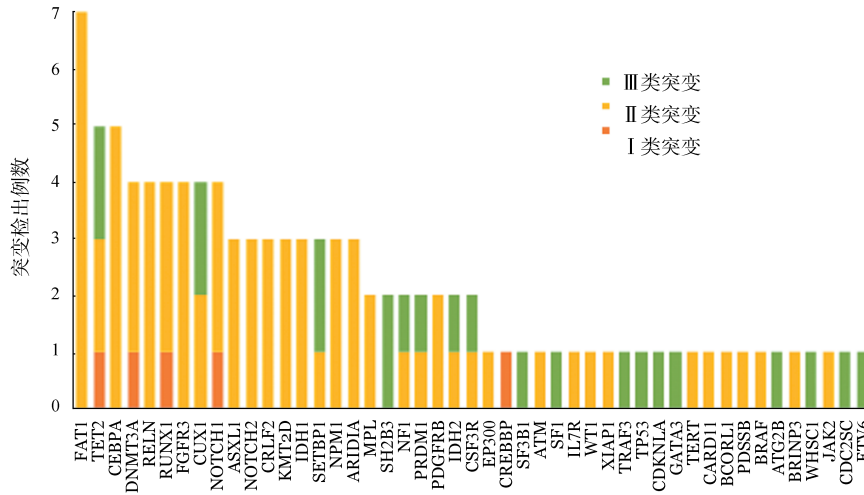


图2 高嗜酸性粒细胞综合征基因突变分布

位点分散,不具有热点区域。仅在16种基因发现热点突变区域,主要包括:CEBPA Exon1(5例,8%)、TET2 Exon3(4例,6%)、ASXL1 Exon12(3例,5%)、IDH1 Y208C(3例,5%)、FGFR3 L164V(3例,5%),具体参见表2。26例患者存在以上热点区域突变,参照表1的实验室及临床参数,我们将其与另外36例HES患者进行对比分析,未发现两组间各参数差异有统计学意义。

5. TCR重排患者基因突变特征:37例进行TCR重排检测的HES患者中有10例为阳性,具体突变位点见表3,未能发现重现性基因异常。

6. HES的一些重现性可能多态性位点:在突变数据分析中,我们虽然筛选了目前较为明确的多态性位点,但在HES患者中发现了一些重现性的可能多态性位点,包括ASXL1 p.G652S(8例,13%)、TET2 p.F868L(3例,5%)、EP300 p.S507G(3例,5%)、DIS3 p.S587F(2例,3%)。我们将其与1000 genome的突变率进行对比分析,可以发现这些重现性点突变在HES患者的检出率及比值比(OR)较对照组显著增高(表4)。

### 讨 论

自2008版WHO造血与淋巴组织肿瘤分类标准开始,伴有PDGFRA、PDGFRB和FGFR1重排的CEL被纳入髓系肿瘤的一个独立分类中,即伴有PDGFRA、PDGFRB或FGFR1重排和嗜酸性粒细胞增多的髓系/淋系肿瘤,2016年修订版的WHO分类标准又将PCM1-JAK2纳入其中<sup>[8]</sup>。现已明确该类

表2 高嗜酸性粒细胞综合征患者的热点突变区域

基因	氨基酸改变(例)	位点	突变分类
ASXL1	p.Q1438H(2)	Exon12	III
	p.G643fs(1)	Exon12	I
ARID1A	p.V1982I(2)	Exon20	II
CEBPA	p.E59G(1)	Exon1	II
	p.P78delinsHPP(1)	Exon1	II
	p.P58fs(1)	Exon1	II
	p.P23fs(1)	Exon1	II
	p.C56_E57delinsWK(1)	Exon1	II
CRRLF2	p.P224L(2)	Exon6	II
CSF3R	p.P733T(1)	Exon17	II
	p.E808K(1)	Exon17	III
DNMT3A	p.R882H(1)	Exon23	I
	p.G890D(1)	Exon23	II
FAT1	p.A4551G(2)	Exon27	II
FGFR3	p.L164V(3)	Exon5	II
IDH1	p.Y208C(3)	Exon6	II
NOTCH2	p.R1260H(2)	Exon23	II
NPM1	p.E245Q(2)	Exon9	II
RELN	p.R2955C(2)	Exon55	II
RUNX1	p.H58N(1)	Exon1	I
	p.L29S(1)	Exon1	II
SH2B3	p.I568T(2)	Exon8	III
TET2	p.E1151X(1)	Exon3	II
	p.Q744X(1)	Exon3	II
	p.Q324H(2)	Exon3	III
	p.R370C(2)	Exon7	II

倚仍不明确。该类疾病通常具有明显的骨髓增殖疾病主要发病机制为上述酪氨酸激酶异常活化,但具体为何会产生造血细胞向嗜酸性粒细胞分化偏

表 4 高嗜酸性粒细胞综合征患者的重现性多态性位点

基因	氨基酸改变(例)	位点	HES(%)	1000 genome(%)	OR(95%CI)	P值
ASXL1	p.G652S(8)	Exon12	13.0	1.7	8.5(3.5~20.7)	<0.000
TET2	p.F868L(3)	Exon3	4.8	0.24	25(4.2~154.8)	0.002
EP300	p.S507G(3)	Exon6	4.8	0.41	12.7(2.8~57.9)	0.001
DIS3	p.S587F(2)	Exon14	3.2	0.16	16.6(2.3~120.1)	0.019

表 3 TCR 重排阳性高嗜酸性粒细胞综合征患者突变位点

基因	氨基酸改变(例)	位点	突变分类
PDGFRB	p.R370C(1)	Exon7	II
RELN	P.T2321M(1)	Exon45	II
DNM2	p.P263L(1)	Exon6	II
CRLF2	p.P112L(1)	Exon5	II
IDH1	p.Y208C(1)	Exon6	II
TET2	p.Q324H(1)	Exon3	III
SETBP1	p.E1466D(1)	Exon6	III
ASXL1	p.G643fs(1)	Exon12	III
FGFR3	p.L164V(1)	Exon5	II
	p.A429T(1)	Exon10	II
TERT	p.A401V(1)	Exon2	II
CARD11	P.R852X(1)	Exon19	II
CUX1	p.V88I(1)	Exon4	II
ETV6	p.A329T(1)	Exon5	III

性肿瘤特征,部分患者也可以 AML 或淋巴瘤为主要表现。在本组患者中,通过与 HES 患者比较,可以发现两类疾病的临床特征有显著差异,即前者以 WBC、AEC 及血清维生素 B<sub>12</sub> 水平显著升高,伴有肝、脾肿大及骨髓纤维化为特征。

通过对 24 例 CEL 患者靶向突变分析发现,虽然有 71% 的患者检出至少一种突变,但多数属于 II 类或 III 类突变,致病意义不明确。在检出的 37 种突变中未发现重现性突变位点及热点突变区域。因此我们推测这些突变多为不具临床意义的过客突变。通常该类疾病致病的基因组背景较为单一,相应酪氨酸激酶编码基因重排单一因素即可致病。在本组患者中,19 例伴 PDGFRA 重排患者均未能检测到 I 类突变。先前我们的一项研究结果显示,伴 PDGFRA 重排的 33 例 CEL 患者伊马替尼治疗的分子学缓解率高达 97%,而出现疾病耐药或急变进展通常只与 PDGFRA 激酶结构域的 T674I 耐药性点突变相关<sup>[9]</sup>,也表明单一致病基因即可引起该疾病的发生和进展。而 1 例短期进展为 T 淋巴瘤的伴 PDGFRB 重排患者检出了 NRAS 及 RUNX1 的 I 类突变,另有 2 例短期进展为 AML 的伴 FGFR1 重排患者分别检出了 ASXL1 和 RUNX1 的 I 类突

变,表明伴 PDGFRB 和 FGFR1 重排的 CEL 患者的疾病进展通常还会伴有其他基因的参与。

随着近年来分子学研究的进展,一部分 HES 的发病机制得到阐明。如将染色体 4q12 区段隐匿缺失形成 FIP1L1-PDGFR3 所致的 HES 诊断为原发性嗜酸性粒细胞增多症,将由异常免疫表型及 TCR 重排 T 细胞群所致的 HES 诊断为继发性嗜酸性粒细胞增多症<sup>[10]</sup>。到目前为止,HES 仍是一类分子学机制未明的除外性疾病。随着近年来二代测序技术的广泛应用,多种血液系统肿瘤的基因组特征已经得到明确,对像再生障碍性贫血等一些非肿瘤性血液系统疾病的基因组背景也有所研究,但 HES 的基因组特征仍很模糊,这可能主要归因于 HES 的较低发病率。目前的几项研究通常集中于对少量基因的靶向测序,受限于所选取的基因组合不同及患者的异质性,目前得出的研究结论也不尽一致。近来,梅奥诊所<sup>[11]</sup>及 M.D. Anderson 癌症中心<sup>[12]</sup>分别应用 23 个和 28 个基因组合对 98 例和 51 例 HES 患者进行测序研究,突变检出率分别为 11% 和 28%,最常见的突变基因为 ASXL1 和 TET2,两组研究均显示伴有突变的 HES 患者总体生存会降低。上述两组研究受限于测序基因数量,并未对 HES 可能的致病基因进行探究。Lee 等<sup>[13]</sup>应用 88 个基因组合对 30 例特发性高嗜酸性粒细胞增多症患者进行测序分析,并通过基因功能网络分析提出 21 种突变基因可能同嗜酸性粒细胞生成通路相关联,但研究缺乏基因表达谱的数据支持。

在此我们通过 114 个基因组合对 62 例 HES 患者进行深度测序,主要目的是识别 HES 患者基因组异常特征。通常一种基因异常在疾病的发生率越高,表明与疾病相关性越密切,而发生突变的位点越集中,就越能表明该区域可能为致病区域。我们通过寻找重现性异常及热点突变区域来发现同 HES 致病可能相关的基因及区域。通过对数据分析,我们发现虽然 79% 的患者能检测到突变异常,但多为 II、III 类的偶发突变,推测为过客突变或是一些胚系突变,因此目前尚不能将二代测序结果作

为HES克隆性诊断依据。而通过热点区域分析发现了一些有价值的结果,特别是5例CEBPA突变均出现在Exon1,推测此区域很可能对嗜酸性粒细胞分化发育具有重要影响。此外像TET2和ASXL1等基因也存在热点突变区域。虽然存在热点突变区域患者的实验室及临床参数同其他HES患者没有显著差异,但其中的一些热点区域仍为我们后续的研究提供了有意义的线索。关于突变对临床疗效的影响,我们先前的研究结果表明糖皮质激素治疗HES患者的总体有效率接近90%,但仍有部分患者对其他治疗药物更为敏感<sup>[14]</sup>。在本组患者中,对伊马替尼单药敏感的两例患者分别检出了CRRLF2 P224L和PDGFRB R370C点突变,这些发现对于存在此类位点异常患者的治疗有指导意义。

淋巴细胞变异型嗜酸性粒细胞增多症是近年来提出的疾病命名,目前普遍认为该种疾病存在一群表型异常的克隆性T细胞,通过分泌嗜酸性粒细胞生长因子引起嗜酸性粒细胞增多。我们对10例存在TCR重排的患者突变结果进行分析,并未发现特征性分子学异常。此外,我们根据不同人群数据库、功能预测数据库及NCBI ClinVar多种数据库,以及这些基因突变负荷等多种因素综合推测ASXL1 p.G652S、TET2 p.F868L、EP300 p.S507G及DIS3 p.S587F位点为重显性可能多态性位点,通过对这些位点同正常人群数据库(1000Genome)对比,发现一些突变位点明显集中出现于HES患者中,像ASXL1 G652S突变存在于本组13%的HES患者中。鉴于一些胚系基因异常对骨髓增殖性肿瘤所造成的遗传易感性<sup>[15]</sup>,不排除这些多态性位点在HES的发生中也提高了遗传易感风险。

综上,通过对二代测序数据的分析,我们发现了一些CEL相关的生物学特性及HES可能的致病区域,对后续体外实验研究具有一定的提示作用。

#### 参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ed. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC, 2008.
- [2] 曲士强,艾小菲,李承文,等.嗜酸性粒细胞增多患者的细胞遗传学和分子生物学特征的研究[J].中国实验血液学杂志,2012,20(5):1216-1220.
- [3] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 348(13):1201-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa025217.
- [4] Pongers-Willems MJ, Seriu T, Stolz F, et al. Primers and protocols for standardized detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and TAL1 deletions as PCR targets: report of the BIOMED-1 CONCERTED ACTION: investigation of minimal residual disease in acute leukemia[J]. Leukemia, 1999, 13(1):110-118.
- [5] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity[J]. Haematologica, 2005, 90(8):1128-1132.
- [6] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists[J]. J Mol Diagn, 2017, 19(1):4-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- [7] Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing[J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(10):1515. DOI: 10.1038/ejhg.2016.63
- [8] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [9] Qu SQ, Qin TJ, Xu ZF, et al. Long-term outcomes of imatinib in patients with FIP1L1/PDGFR $\alpha$  associated chronic eosinophilic leukemia: experience of a single center in China[J]. Oncotarget, 2016, 7(22):33229-33236. DOI: 10.18632/oncotarget.8906.
- [10] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3):607-612.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- [11] Pardanani A, Lasho T, Wassie E, et al. Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing[J]. Leukemia, 2016, 30(9):1924-1926. DOI: 10.1038/leu.2016.73.
- [12] Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified[J]. Mod Pathol, 2016, 29(8):854-864. DOI: 10.1038/modpathol.2016.75.
- [13] Lee JS, Seo H, Im K, et al. Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing[J]. PLoS One, 2017, 12(10):e0185602. DOI: 10.1371/journal.pone.0185602.
- [14] 曲士强,秦铁军,徐泽锋,等.单中心60例高嗜酸粒细胞综合征的临床特征及长期疗效[J].中华血液学杂志,2016,37(10):881-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.013.
- [15] Rumi E, Cazzola M. Advances in understanding the pathogenesis of familial myeloproliferative neoplasms[J]. Br J Haematol, 2017, 178(5):689-698. DOI: 10.1111/bjh.14713.

(收稿日期:2018-02-03)

(本文编辑:王叶青)