

CRLF2蛋白在成人非Ph阳性急性B淋巴细胞白血病中的表达特点及其预后意义

陈昊 汪小姣 刘莎 袁芳芳 艾昊 陈琳 米瑞华
熊媛媛 李梦娟 范瑞华 尹青松 魏旭东

【摘要】 目的 检测CRLF2蛋白在初诊成人非Ph阳性急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)中的表达情况,探讨CRLF2蛋白的表达与患者临床特征、疗效及预后的关系。方法 收集郑州大学附属肿瘤医院血液科2016年4月1日至2017年12月31日收治的103例初诊成人B-ALL患者骨髓标本,应用流式细胞术CD45/SSC设门检测原始细胞CRLF2表达率,将CRLF2表达率 $\geq 20\%$ 定义为高表达组, $< 20\%$ 定义为低表达组,比较两组患者的临床特征及预后差异。结果 CRLF2高表达组中位总生存(OS)、无病生存(DFS)时间分别为9.0和4.25个月,CRLF2低表达组分别为15.5和10.25个月,差异有统计学意义(P 值分别为0.007、0.000)。CRLF2高表达组18个月OS率、DFS率分别为38.6%和25.1%,CRLF2低表达组分别为57.8%和42.3%,差异有统计学意义(P 值分别为0.047、0.016)。多因素分析显示CRLF2高表达是影响患者OS($HR = 2.991, 95\%CI 1.429 \sim 6.261, P = 0.004$)和DFS($HR = 2.374, 95\%CI 1.146 \sim 4.960, P = 0.041$)的独立危险因素。结论 合并CRLF2高表达的成人初治B-ALL患者预后不良。

【关键词】 CRLF2蛋白; 白血病,B细胞,急性; 预后

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701028);河南省自然科学基金(22180003)

The expression of CRLF2 in adult Ph negative acute B lymphocytic leukemia and its prognostic significance Chen Hao, Wang Xiaojiao, Liu Sha, Yuan Fangfang, Ai Hao, Chen Lin, Mi Ruihua, Xiong Yuanyuan, Li Mengjuan, Fan Ruihua, Yin Qingsong, Wei Xudong. Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China
Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 Objective To detect the expression of CRLF2 in adult Ph negative acute B lymphocytic leukemia (B-ALL) in newly diagnosed cases, and to investigate the relationship between CRLF2 and the general clinical characteristics, efficacy and prognosis. **Methods** 103 cases of newly diagnosed adult B-ALL patients were investigated from Apr 2016 to Dec 2017 in the Department of Hematology, Henan Cancer Hospital. Bone marrow samples was used to detect the expression of CRLF2 in leukemic cells. The expression of CRLF2 $\geq 20\%$ was defined as CRLF2-high group and $< 20\%$ was defined as CRLF2-low group. The clinical characteristics and prognosis of the two groups were compared. **Results** The Median overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in CRLF2-high group were 9.0 months and 4.25 months, respectively. CRLF2-low group were 15.5 months and 10.25 months, respectively. There was a statistically significant difference in median OS and DFS between the two groups ($P = 0.007, P = 0.000$). The 18-month OS and DFS in CRLF2-high group were 38.6% and 25.1%, respectively. CRLF2-low group were 57.8% and 42.3%, respectively. Multivariate analysis showed high expression of CRLF2 was an independent risk factor for OS ($HR = 2.991, 95\% CI 1.429-6.261, P = 0.004$) and DFS ($HR = 2.374, 95\% CI 1.146-4.960, P = 0.041$) in patients. **Conclusion** Patients with high expression of CRLF2 had poor prognosis.

【Key words】 CRLF2 protein; Leukemia, B-cell, acute; Prognosis

Fund program: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (201701028); Henan Provincial Natural Science Foundation (22180003)

随着化疗强度增大,移植技术完善,单抗、双抗靶向治疗及CAR-T技术的普及,成人急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)的治疗取得了很大进展,对高危及低危患者的甄别从而分层治疗更加重要。近年来国外研究指出成人B-ALL的预后差,复发与细胞因子受体样因子2(cytokine receptor-like factor 2, CRLF2)密切相关。CRLF2属于I型细胞因子亚单位结构,也被称为胸腺基质淋巴细胞生成素受体(thymic stromal lymphopoietin receptor, TSLPR),在正常B淋巴细胞中起着促进增殖和发育的作用。相关文献指出CRLF2高表达与B-ALL的不良预后相关^[1-6]。国内偶见应用PCR特异性扩增CRLF2基因外显子检测CRLF2基因的报道,本研究中我们应用流式细胞术CD45/SSC设门检测B-ALL患者白血病细胞CRLF2蛋白表达水平,进一步探讨CRLF2的表达高低与患者的一般临床特点、疗效及预后的关系。

病例与方法

1. 病例:以我院血液科2016年4月1日至2017年12月31日收治的103例初治成人非Ph阳性B-ALL(非Ph样及Burkitt淋巴瘤)患者为研究对象,ALL诊断采用MICM模式,分型标准采用WHO 2016标准,并参考《欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)分型标准(1998)》,预后分组及疗效评价参考文献^[7]。将CRLF2表达率 $\geq 20\%$ 定义为高表达, $< 20\%$ 定义为低表达。CRLF2高表达组患者21例,男12例,女9例;低表达组患者82例,男42例,女40例,两组在性别分布方面差异无统计学意义($\chi^2 = 0.235, P = 0.628$)。1例患者因肺部感染早期死亡无法评价疗效,余102例可进行诱导疗效评估,其中8例未达完全缓解(CR)。3例失访,余99例患者可进行远期疗效评估,所有患者于入组前均签署知情同意书。

2. 实验试剂及仪器:光学显微镜为日本Olympus公司产品;低速离心机为北京雷勃尔医疗器械有限公司产品;perCP标记鼠抗CD45单抗、PE标记鼠抗人CRLF2单抗、PE标记鼠IgG1单抗、FACSCalibur型流式细胞仪、Cellquest流式细胞分析软件均为美国BD公司产品;1 \times 溶血素、磷酸盐缓冲液购自迈新生物技术开发有限公司;漩涡振荡器为其林贝尔仪器制造有限公司产品。

3. 流式细胞术检测:治疗前留取骨髓液3~5

ml,肝素抗凝,常规分离单个核细胞,用磷酸盐缓冲液调整原始细胞密度为 $(1 \sim 5) \times 10^7/\text{ml}$;取两根流式管分别标记为IgG1同型对照管和CRLF2试验管,各加入骨髓抗凝液100 μl ;漩涡振荡器振荡5 s, IgG1同型对照管、CRLF2试验管加入perCP标记的CD45抗体5 μl ,各加入PE标记的IgG1、CRLF2抗体5 μl ;振荡混匀,于室温(18~25 $^{\circ}\text{C}$)避光孵育30 min;两管分别加入1 \times 溶血素2 ml,于室温下静置避光10 min;1 500 r/min离心5 min,弃上清;两管各加入磷酸盐缓冲液2 ml,振荡混匀;1 500 r/min离心5 min后弃上清,重复2次;各加入500 μl 磷酸盐缓冲液重悬细胞,振荡混匀后利用BD FACSCalibur流式细胞仪进行荧光检测。Cellquest软件获取50 000个细胞后进行检测、分析、画图、计算CRLF2表达率。通过CD45/SSC设门识别骨髓淋系原始细胞群,检测该细胞群CRLF2表达率,IgG1作为同型阴性对照,CRLF2表达率为高于同型对照最强荧光值的细胞百分比;同样方法检测CD20、CD13、CD33、CD34、CD56表达。

4. 随访:总生存(OS)时间定义为确诊至患者死亡或末次随访的时间;无病生存(DFS)时间定义为从CR至复发或死亡或末次随访的时间。随访截止时间为2018年4月1日,通过查阅病历以及电话随访,随访过程中3例患者失访,失访率为2.91%,中位随访时间为14.5(2.0~27.0)个月。早期死亡定义为生存期 ≤ 4 周。

5. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行统计学分析。非对称分布资料用中位数(范围)表示;两独立样本比较采用 t 检验、Wilcoxon秩和检验;分类样本资料采用 χ^2 检验;单因素分析采用Kaplan-Meier法,多因素分析采用Cox回归模型。检验均为双侧,显著性检验水准为0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征分析:CRLF2高表达21例,低表达82例,两组患者在年龄、性别、初诊时WBC、HGB、PLT、白血病原始细胞比例、CD20等免疫标志表达、髓外侵犯、复杂核型及E2A-PBX1、TEL-AML1、TET2、NARS、NOTCH-1、MLL-t阳性率等方面的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。CRLF2高表达组IKZF1突变阳性5例,阴性16例;CRLF2低表达组IKZF1突变阳性7例,阴性75例,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。CRLF2高表达组JAK2突变阳性10例,阴性11例;CRLF2低表达组JAK2突变阳性6例,阴性76例,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

2. 疗效与预后:CRLF2高表达组患者CRLF2中位表达率为56.80%(22.90%~100.00%);CRLF2低表达组患者中位表达率为9.96%(0.29%~19.80%),差异有统计学意义($t = 24.076, P = 0.000$)。CRLF2高表达组完成1~2个疗程诱导治疗21例,16例

CR,CR率为76.2%,10例随访中复发(6例骨髓复发,4例中枢神经系统复发),复发率为62.5%(10/16);CRLF2低表达组完成1~2个疗程诱导治疗81例(1例早期死亡),74例CR,CR率为91.4%,26例随访中复发,复发率为35.1%(26/74),两组在CR率方面差异无统计学意义($P > 0.05$),在复发率方面差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。CRLF2高表达组高危20例,CRLF2低表达组高危72例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高危组ALL中CRLF2

表1 CRLF2高表达组与CRLF2低表达组临床特征比较

| 临床特征 | CRLF2高表达(21例) | CRLF2低表达(82例) | χ^2 或 t 值 | P 值 |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 年龄[岁, M (范围)] | 30(15~70) | 29.5(14~85) | 0.117 | 0.896 ^a |
| 性别(例,男/女) | 12/9 | 42/40 | 0.235 | 0.628 |
| WBC [$\times 10^9/L, M$ (范围)] | 65.9(1.1~566.5) | 18.2(0.7~515.8) | 3.781 | 0.060 ^a |
| HGB [g/L, M (范围)] | 78(40~161) | 83.5(20~176) | 0.689 | 0.429 ^a |
| PLT [$\times 10^9/L, M$ (范围)] | 53(11~274) | 53(10~459) | 0.082 | 0.960 ^a |
| 髓外侵犯[阳性例数/检测例数(%)] | 4/19(21.0) | 9/82(11.0) | 0.415 | 0.532 ^b |
| 复杂核型[例(%)] | 3(14.3) | 15(18.3) | 0.643 | 0.451 ^b |
| 骨髓原始细胞[M (范围)] | 0.884(0.300~0.987) | 0.860(0.070~0.990) | 0.061 | 0.978 ^a |
| 免疫表型[例(%)] | | | | |
| CD20 ⁺ | 6(28.6) | 33(40.2) | 0.968 | 0.325 |
| CD56 ⁺ | 6(28.6) | 29(35.4) | 0.344 | 0.558 |
| CD33 ⁺ | 8(38.1) | 33(40.2) | 0.032 | 0.858 |
| CD13 ⁺ | 8(38.1) | 37(45.1) | 0.336 | 0.562 |
| CD34 ⁺ | 13(61.9) | 51(62.2) | 0.001 | 0.980 |
| 基因改变[例(%)] | | | | |
| E2A-PBX1 ⁺ | 2(9.5) | 3(3.7) | 0.299 | 0.584 ^b |
| IKZF1缺失 | 5(23.8) | 7(8.5) | 4.678 | 0.034 ^b |
| TEL-AML1 ⁺ | 2(9.5) | 4(4.9) | 0.083 | 0.773 ^b |
| JAK2重排 | 10(47.6) | 6(7.3) | 10.71 | 0.019 ^b |
| TET2 ⁺ | 2(9.5) | 4(4.9) | 0.083 | 0.773 ^b |
| NARS ⁻ | 1(4.8) | 2(2.4) | 0.000 | 1.000 ^b |
| NOTCH-1 ⁺ | 2(9.5) | 1(1.2) | 1.669 | 0.196 ^b |
| MLL-t ⁺ | 4(19.1) | 7(8.5) | 0.991 | 0.319 ^b |
| 后续造血干细胞移植[例(%)] | 3(14.3) | 17(20.7) | 0.128 | 0.721 ^b |

注:^a两独立样本的 t 检验;^b校正的 χ^2 检验;余为 χ^2 检验。本研究IKZF1突变只涉及IKaros 6缺失

表2 CRLF2高表达与低表达组疗效和预后比较

| 疗效及预后 | CRLF2高表达(21例) | CRLF2低表达(81例) | χ^2 或 t 值 | P 值 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------|--------------------|
| 1~2个疗程获CR[例(%)] | 16(76.2) | 74(91.4) | 1.855 | 0.173 ^a |
| 复发/未复发(例) | 10/6 | 26/48 | 4.105 | 0.043 |
| 危险度分层(例,高危/标危) | 20/1 | 72/9 | 0.212 | 0.645 ^a |
| 中位OS时间(月) | 9.0(5.0~24.0) | 15.5(2.0~27.0) | 16.870 | 0.007 ^b |
| 中位DFS时间(月) | 4.2(1.0~12.0) | 10.2(1.0~26.0) | 26.640 | 0.000 ^b |
| 18个月OS率(%) | 38.6 | 57.8 | 3.421 | 0.047 |
| 18个月DFS率(%) | 25.1 | 42.3 | 8.601 | 0.016 |

注:^a校正的 χ^2 检验;^b两独立样本的 t 检验;余为 χ^2 检验。CR:完全缓解;OS:总生存;DFS:无病生存

高表达患者比例为 21.7%，标危组 ALL 中 CRLF2 高表达患者比例为 10.0%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组在中位 OS 时间、中位 DFS 时间、18 个月 OS 率、18 个月 DFS 率方面，差异有统计学意义 (P 值均 < 0.05) (表 2)。

3. 预后单因素分析：纳入性别、年龄、初诊 WBC、HGB、PLT、CD56、CD20、IKZF1、JAK2、髓外侵犯、复杂核型、CRLF2 表达、是否后续行造血干细胞移植 (HSCT) 等因素进行预后的单因素分析，结果显示：除高 WBC、CD56 阳性、CD20 阳性、IKZF1 缺失、髓外侵犯、后续行 HSCT 外，CRLF2 高表达是影响初治成人 B-ALL 患者 OS ($\chi^2 = 24.741, P = 0.001$) 与 DFS ($\chi^2 = 41.650, P = 0.000$) 的不良预后因素 (图 1, 表 3)。

4. 预后多因素分析：99 例进行单因素分析的 B-ALL 中，8 例未达 CR，余 91 例进行 Cox 回归分析。将包括 CRLF2 在内的多种预后相关因素 (发病时 WBC、CD56、CD20、IKZF1、髓外侵犯、HSCT、CRLF2 高表达) 纳入影响患者 OS、DFS 的 Cox 回归模型分析，结果显示：CRLF2 高表达是影响患者 OS ($HR = 2.991, 95\% CI 1.429 \sim 6.261, P = 0.004$) 和 DFS ($HR = 2.374, 95\% CI 1.146 \sim 4.960, P = 0.041$) 的独立危险因素。

讨 论

CRLF2 属于 I 型细胞因子亚单位，也被称为

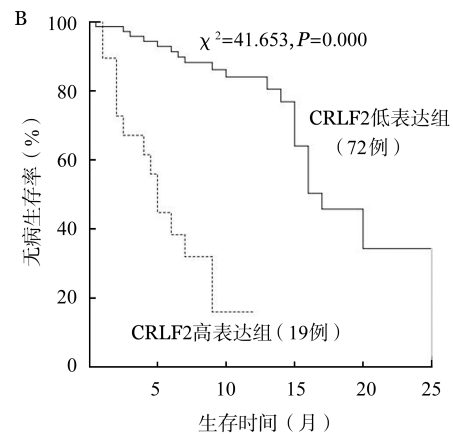
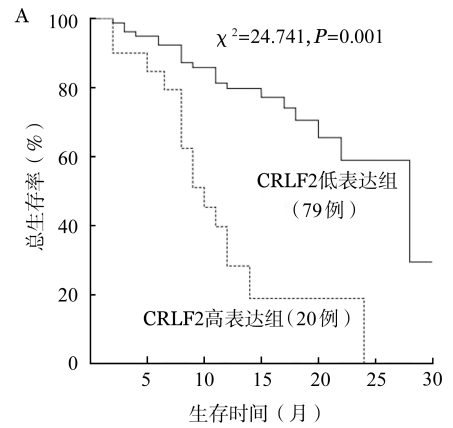


图 1 CRLF2 对成人急性 B 淋巴细胞白血病患者总生存 (A) 和无病生存 (B) 的影响

TSLPR，促进 B 淋巴细胞增殖和发育。CRLF2 与 IL-7R α 亚单位结合形成一个异源二聚体，与胸腺基

表 3 影响成人急性 B 淋巴细胞白血病患者总生存 (OS) 和无病生存 (DFS) 的单因素分析

| 影响因素 | OS | | | | DFS | | | |
|-------------------------|----|-------------------------|------------|-------|-----|--------------------------|------------|-------|
| | 例数 | OS 期 [月, $M(95\% CI)$] | χ^2 值 | P 值 | 例数 | DFS 期 [月, $M(95\% CI)$] | χ^2 值 | P 值 |
| CRLF2 的表达 | | | 24.741 | 0.001 | | | 41.653 | 0.000 |
| 高表达 | 20 | 10.0(6.9 ~ 13.0) | | | 19 | 5.0(3.9 ~ 6.0) | | |
| 低表达 | 79 | 28.0(19.5 ~ 36.5) | | | 72 | 17.0(13.7 ~ 20.6) | | |
| WBC ($\times 10^9/L$) | | | 7.671 | 0.006 | | | 31.950 | 0.001 |
| < 100 | 81 | 28.0(17.5 ~ 22.5) | | | 76 | 22.8(16.8 ~ 22.5) | | |
| ≥ 100 | 18 | 12.0(2.7 ~ 21.3) | | | 15 | 6.00(2.7 ~ 9.3) | | |
| 髓外侵犯 | | | 2.534 | 0.024 | | | 4.631 | 0.031 |
| 有 | 13 | 15.0(8.4 ~ 21.6) | | | 12 | 10.0(0.0 ~ 23.8) | | |
| 无 | 86 | 28.0(18.7 ~ 37.3) | | | 79 | 18.0(15.4 ~ 20.8) | | |
| 危险度分层 | | | 8.297 | 0.004 | | | 4.817 | 0.031 |
| 标危 | 18 | 26.0(18.1 ~ 29.9) | | | 15 | 20.0(14.1 ~ 25.9) | | |
| 高危 | 81 | 20.0(14.6 ~ 25.4) | | | 76 | 15.0(13.3 ~ 16.7) | | |
| 后续行造血干细胞移植 | | | 4.930 | 0.026 | | | 4.907 | 0.027 |
| 是 | 19 | 30.0(18.4 ~ 37.6) | | | 18 | 17.0(14.5 ~ 19.6) | | |
| 否 | 80 | 22.0(17.1 ~ 26.9) | | | 73 | 15.0(13.8 ~ 16.2) | | |

质淋巴细胞生成素(TSLP)高亲和力结合,介导CRLF2/TSLP信号传导^[3-6]。Russell等^[8]于2009年首次提出CRLF2基因发生突变或者重排导致CRLF2高表达,从而导致其介导的CRLF2/TSLP信号通路的激活,诱导B-ALL的发生。Izraeli等^[9]通过PCR法证实了CRLF2基因在成人B-ALL的发病中起着重要的诱导作用。Francis等^[10]通过动物实验指出CRLF2通过激活JAK/STAT和PI3K信号通路诱导高危ALL的发生。

CRLF2检测最为普遍的方法是PCR,但是该方法检测费用昂贵、花费时间较长,而流式细胞术是一种便捷、灵活、可重复性的检测方法,已经用于血液系统相关疾病的检测多年,具有检测费用低、花费时间短的优点。国外研究表明流式细胞术和PCR检测ALL微小残留病一致率在90%以上^[11-14]。但在CRLF2相关分析中,两种方法的对比尚无研究涉及。

截至目前已有大量国外文献指出CRLF2在儿童B-ALL中提示预后不良^[15-18]。关于CRLF2高表达在成人B-ALL中的预后意义仍缺乏大系列的临床研究。国内顾岩等^[19]通过PCR特异性扩增CRLF2外显子的方法检测129例初治ALL(B-ALL 95例、T-ALL 33例、B/T混合型1例),指出其与不良预后相关。截至目前,CRLF2与成人B-ALL患者髓外侵犯、复杂核型、E2A-PBX1、MLL-t等基因改变方面的相关性尚无文献报道,本实验将其纳入CRLF2相关性分析,结果显示CRLF2高表达与低表达组患者之间,在髓外侵犯、复杂核型、E2A-PBX1、TEL-AML1等基因改变方面,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

B-ALL中,CRLF2的高表达常伴JAK系列突变。国外学者研究指出50%的Ph样ALL患者存在CRLF2高表达,大约50%的CRLF2高表达ALL患者存在JAK系列突变,而80%JAK系列突变的ALL患者存在CRLF2高表达^[8,16,20]。Mullighan等^[21]发现在高危儿童ALL中,染色体Xp22.3/Yp11.3上的假常染色体区域存在局灶性DNA拷贝数目的改变,这些改变导致Janus激酶变异,引起JAK突变的发生。Hertzberg等^[22]报道在19%的唐氏综合征相关ALL(DS-ALL)患者中存在JAK突变,并且存在JAK突变的ALL患者都具有CRLF2高表达,且CRLF2的高表达均伴有JAK/STAT和PI3K/mTOR信号通路的活化。体外动物实验研究显示,IL-3依赖性小鼠Ba/F3细胞可产生TSLP,使小鼠细胞在无

IL-3的环境中存活,继而转导CRLF2、JAK等基因表达^[23]。本研究结果显示47.62%伴CRLF2高表达的成人B-ALL患者存在JAK2突变,而关于CRLF2与JAK1、JAK3基因突变的相关性尚需要大样本的临床研究证实。

CRLF2高表达的B-ALL患者常伴有IKZF1突变,与不良预后相关。Ge等^[24]通过PCR检测100例初治非染色体重排伴CRLF2高表达的ALL患者,发现与无IKZF1缺失的ALL相比,IKZF1缺失的B-ALL具有较高的CRLF2表达且与不良预后相关。Tasian等^[25]指出CRLF2基因过表达在成人和儿童高危ALL中常见,且常伴有IKZF1的表达缺失。Jain等^[26]报道了4例CRLF2高表达(表达率90%以上)Ph阳性ALL患者,发现其中3例患者伴有IKZF1缺失。本研究中5例(23.81%)伴CRLF2高表达的B-ALL患者存在IKZF1突变,其中3例中枢复发、2例骨髓复发,与国际上的相关报道相一致。

本研究结果显示,B-ALL合并CRLF2高表达的患者后期复发率更高;成人B-ALL合并CRLF2低表达患者的OS、DFS期明显长于CRLF2高表达患者($P<0.05$)。在OS率、DFS率方面,CRLF2高表达患者18个月OS率为38.6%,18个月DFS率为25.1%,明显低于CRLF2低表达患者(57.8%、42.3%),且差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究纳入CRLF2进行预后因素分析,多因素分析结果显示CRLF2高表达是影响患者OS与DFS的独立危险因素。CRLF2高表达的成人B-ALL患者复发率高、预后差,因此我们建议对于初治成人B-ALL合并CRLF2高表达的患者,经过1~2个疗程的诱导缓解治疗达CR后,应该尽早行HSCT。CRLF2与成人B-ALL患者预后密切相关,采用流式细胞术检测CRLF2蛋白的表达切实可行且费用低、花费时间短,建议将CRLF2的检测纳入初诊成人B-ALL患者的常规检测项目中,并作为成人初治B-ALL患者危险度分层的参考指标。

参考文献

- [1] 徐梅珍,房秋云,弓晓媛,等.多重实时荧光定量PCR法筛查成人Ph样急性淋巴细胞白血病[J].中华血液学杂志,2017,38(11):956-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.011.
- [2] Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation[J]. Leukemia, 2001, 15(8): 1286-1292.
- [3] Tal N, Shochat C, Geron I, et al. Interleukin 7 and thymic stro-

- mal lymphopoietin: from immunity to leukemia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(3):365-378. DOI: 10.1007/s00018-013-1337-x.
- [4] 肖丽婵, 李敏, 葛峥, 等. IL-7R 在成人急性淋巴细胞白血病中的突变及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4): 1014-1018. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.010.
- [5] Pandey A, Ozaki K, Baumann H, et al. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(1):59-64. DOI: 10.1038/76923.
- [6] Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome[J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4874-4884. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239681.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [8] Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(13):2688-2698. DOI: 10.1182/blood-2009-03-208397.
- [9] Izraeli S. Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias - diagnostic challenges and therapeutic promises[J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21(4):289-296. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000050.
- [10] Francis OL, Milford TA, Martinez SR, et al. A novel xenograft model to study the role of TSLP-induced CRLF2 signals in normal and malignant human B lymphopoiesis[J]. *Haematologica*, 2016, 101(4):417-426. DOI: 10.3324/haematol.2015.125336.
- [11] Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(3):347-357. DOI: 10.1182/blood-2016-07-726307.
- [12] Weng XQ, Shen Y, Sheng Y, et al. Prognostic significance of monitoring leukemia-associated immunophenotypes by eight-color flow cytometry in adult B-acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3:e133. DOI: 10.1038/bcj.2013.31.
- [13] Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, et al. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR[J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(6):774-782. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05401.x.
- [14] Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2004, 18(5):934-938. DOI: 10.1038/sj.leu.2403348.
- [15] Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2010, 116(7):1045-1050. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235291.
- [16] Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(26):5312-5321. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245944.
- [17] Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol[J]. *Blood*, 2010, 115(26):5393-5397. DOI: 10.1182/blood-2009-11-256131.
- [18] Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12):1494-1498. DOI: 10.1038/ng.2803.
- [19] 顾岩, 吴雨洁, 韩旗, 等. 成人急性淋巴细胞白血病 CRLF2 突变特点及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(2): 328-333. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.004.
- [20] Yoda A, Yoda Y, Chiaretti S, et al. Functional screening identifies CRLF2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1):252-257. DOI: 10.1073/pnas.0911726107.
- [21] Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(23):9414-9418. DOI: 10.1073/pnas.0811761106.
- [22] Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group[J]. *Blood*, 2010, 115(5):1006-1017. DOI: 10.1182/blood-2009-08-235408.
- [23] van Bodegom D, Zhong J, Kopp N, et al. Differences in signaling through the B-cell leukemia oncoprotein CRLF2 in response to TSLP and through mutant JAK2[J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2853-2863. DOI: 10.1182/blood-2012-02-413252.
- [24] Ge Z, Gu Y, Zhao G, et al. High CRLF2 expression associates with IKZF1 dysfunction in adult acute lymphoblastic leukemia without CRLF2 rearrangement[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49722-49732. DOI: 10.18632/oncotarget.10437.
- [25] Tasian SK, Loh ML. Understanding the biology of CRLF2-overexpressing acute lymphoblastic leukemia[J]. *Crit Rev Oncog*, 2011, 16(1-2):13-24.
- [26] Jain N, Lu X, Daver N, et al. Co-occurrence of CRLF2-rearranged and Ph+ acute lymphoblastic leukemia: a report of four patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(12):e514-e517. DOI: 10.3324/haematol.2016.161000.

(收稿日期:2018-04-13)

(本文编辑:王叶青)