

# 447例急性髓系白血病患者EVI1基因表达、临床和细胞遗传学特征研究

何雪峰 王琴荣 岑建农 仇惠英 孙爱宁 陈苏宁 吴德沛

**【摘要】** 目的 分析447例急性髓系白血病(AML)患者EVI1基因的表达及其临床和细胞遗传学特征。方法 检测2007年1月至2015年4月收治的447例初诊AML患者的EVI1基因表达水平,分析其临床和细胞遗传学资料以及部分患者的分子学突变资料,总结EVI1基因高表达患者的特征。结果 EVI1基因高表达者占17.9%,低表达者占82.1%。两组患者的年龄、性别、外周血血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数差异均无统计学意义;EVI1基因高表达组M<sub>0</sub>、M<sub>5</sub>和M<sub>6</sub>患者比例较低表达组显著增高(*P*值分别为0.027、0.004和0.011)。在细胞遗传学特征方面,EVI1基因高表达组11p15重排、11q23/MLL重排、3q26重排、-7/7q-以及t(9;11)患者比例较低表达组显著增高(*P*值分别为<0.001、<0.001、<0.001、<0.001、0.014);而正常核型、inv(16)、t(8;21)在EVI1基因低表达组占优势(*P*值分别为0.001、0.009、0.002)。EVI1基因高表达更多见于细胞遗传学高危组。NPM1突变更倾向分布于EVI1基因低表达组(*P*<0.001)。EVI1基因高表达组缓解率明显低于低表达组(*P*<0.001)。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)显著改善EVI1基因高表达者的无白血病生存。结论 EVI1基因高表达多见于M<sub>5</sub>;核型分布中11p15重排、11q23/MLL重排、3q26重排、-7/7q-以及t(9;11)占优势;缓解率低,allo-HSCT能够改善预后。

**【关键词】** 基因,EVI1; 白血病,髓样,急性; 染色体畸变; 基因突变

**基金项目:**“江苏省临床医学中心”资助项目(ZX201102);江苏省血液病临床研究中心(江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)资助

**EVI1 expression, clinical and cytogenetical characteristics in 447 patients with acute myeloid leukemia** He Xuefeng, Wang Qinrong, Cen Jiannong, Qiu Huiying, Sun Aining, Chen Suning, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email:wudepei@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate EVI1 expression and its associated clinical and cytogenetic characteristics in 447 acute myeloid leukemia (AML) patients. **Methods** EVI1 expressions were measured in 447 AML cases from Jan. 2007 to Apr. 2015 to couple with clinical, cytogenetic and mutations' characteristics to summarize the features of AMLs with high EVI1 expression. **Results** 17.9% of AML were high EVI1 expression (EVI1<sup>+</sup>), and the remainder low EVI1 expression (EVI1<sup>-</sup>). No significant differences between the two groups in terms of age, sex, hemoglobin level, white blood cell count and platelet count were observed. More M<sub>0</sub>, M<sub>5</sub> and M<sub>6</sub> subtypes were observed in EVI1<sup>+</sup> group (*P*=0.027, 0.004 and 0.011, respectively). Cytogenetic abnormalities of 11q15, 11q23/MLL, 3q26, -7/7q- and t(9;11) were observed more frequently in EVI1<sup>+</sup> group (*P*<0.001, <0.001, <0.001, <0.001, =0.014, respectively). Normal karyotype, inv(16), t(8;21) were observed more frequent in EVI1<sup>-</sup> group (*P*=0.001, 0.009, 0.002, respectively). EVI1<sup>+</sup> was more observed in high risk cytogenetics. Mutation of NPM1 was more observed in EVI1<sup>-</sup> group (*P*<0.001). Remission rate in EVI1<sup>+</sup> group was significantly lower than EVI1<sup>-</sup> group (*P*<0.001). Leukemia-free survival was improved in EVI1<sup>+</sup> AML patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Conclusions** High EVI1 expression was more observed in FAB subgroup M<sub>5</sub>, harbored more cytogenetic abnormalities of 11p15, 11q23/MLL, 3q26

rearrangement, -7/7q- and t(9;11). Remission rate of high EVI1 expression AML was lower, which could be improved by allo-HSCT.

**【Key words】** Gene, EVI1; Leukemia, myeloid, acute; Chromosome aberrations; Mutation

**Fund program:** Jiangsu Province's Key Meical Center (ZX201102); Jiangsu Province Science and Technology Department of Clinical Medical Science and Technology (BL20122005)

急性髓系白血病(AML)是一组异质性非常强的血液系统恶性肿瘤。WHO 2008分型<sup>[1]</sup>将AML做了非常细致的分类。EVI1 (Ecotropic virus integration site 1, 逆转录病毒整合位点1)基因又称为MECOM基因,于1988年作为鼠白血病原病毒的插入位点基因而被认识。EVI1基因过表达见于8%~12%的AML患者,并导致不良的预后<sup>[2-3]</sup>。国内有关EVI1基因表达及与临床和细胞遗传学关系的研究很少<sup>[4-5]</sup>。深入研究EVI1高表达患者的临床和细胞遗传学特征,有利于提高患者的缓解率,改善预后。

## 病例与方法

1. 病例:2007年1月至2015年4月于我院血液科经MICM分型<sup>[1]</sup>确诊并住院接受治疗的留存骨髓标本的447例AML患者纳入研究。收集所有患者人口学、血细胞计数、细胞形态学、染色体R显带分析、29种白血病融合基因定性分析、AML常见基因突变 (FLT3- ITD、FLT3- TKD、NPM1、DNMT3A、CEBPA、CKIT)分析以及治疗和随访信息。其中男265例,女182例,男、女比例为1.05:1。中位年龄39(8~77)岁。以12名18~50岁正常志愿者骨髓标本为健康对照。所有标本留存和临床试验治疗均获患者或其家属知情同意。患者接受标准蒽环类联合阿糖胞苷的“3+7”方案治疗,部分患者采用小剂量阿糖胞苷联合阿克拉霉素、G-CSF的CAG联合方案,如果患者1个疗程未能获得完全缓解(CR),则采用CAG或者大剂量阿糖胞苷为主的二线方案化疗(另有37例患者仅同意姑息治疗)。缓解后采用中高剂量阿糖胞苷或者标准“3+7”方案巩固化疗,中高危组的患者如果具备条件则行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。随访至2015年6月30日,中位随访26(2~60)个月,追踪疾病进展和生存情况。

2. 实时定量PCR (RQ-PCR)法检测EVI1 mRNA表达水平:设计EVI1的通用引物,基本包含了主要的EVI1剪切形式,并建立绝对定量检测的方

法和质控,以胆色素原脱氨酶(Porphobilinogen deaminase, PBGD)为内参基因,对患者和志愿者的总EVI1的表达进行检测<sup>[6]</sup>。EVI1和PBGD的引物和探针序列见表1。

表1 EVI1和PBGD的引物和探针序列

基因	引物和探针序列(5'→3')
EVI1	上游引物:ACCCACTCCTTTCTTTATGGACC
	下游引物:TGATCAGGCAGTTGGAATTGTG
	探针:TGAGGCCTTCTCCAGGATTCTTGTTTCAC
PBGD	上游引物:GGCAATGCGGCTGCAG
	下游引物:GGGTACCCACGCGAATCAC
	探针:CATCTTGGGCTGTTTCTCCGCC

3. cutoff值的设定:分析其中151例处于CR期并接受清髓性allo-HSCT的患者,采用文献[7]的方法,通过Log-rank检验分析不同cutoff取值下的风险比(HR)和P值,采用更大的HR或更小的P值确认cutoff值。高于cutoff值者判定为EVI1基因高表达,低于cutoff值者判定为EVI1基因低表达。

4. 采用二代测序法进行髓系肿瘤相关基因突变谱的分析:2012年,Vera等<sup>[8]</sup>汇总了ASXL1、BCOR等一组和髓系肿瘤发病相关的基因。据此,我们采用二代测序技术对73例AML患者进行了31种髓系肿瘤相关基因突变谱的检测,并分析了EVI1基因高表达和低表达组基因突变谱的差异。

5. 统计学处理:患者人口学资料、临床特征、FAB分型、细胞遗传学分型、分子遗传学和突变、RQ-PCR定量等资料的比较采用Wilcoxon秩和检验(连续性变量)、卡方或者Fisher精确检验(分类变量)。无白血病生存(LFS)采用Kaplan-Meier分析方法和Log-rank检验。采用图形界面的基于R软件(核心程序3.1.1)的EZR开源软件以及Graphpad Prism 6进行统计<sup>[9]</sup>。

## 结 果

### 一、EVI1表达的分布和cutoff值的确定

12名健康志愿者骨髓单个核细胞的EVII mRNA水平的测定值为(1 198.428±1 266.043)/10<sup>4</sup> PBGD。447例AML患者中不同细胞遗传学组别EVII基因表达水平见图1。cutoff值分别取1、5、10、15时,151例CR后行allo-HSCT患者LFS曲线比较的P值分别为0.149、0.054、0.012和0.012。因此我们定义cutoff取值为基线水准的10倍。

二、患者一般资料以及FAB分型资料的比较  
患者人口学资料、临床特征见表2。在447例

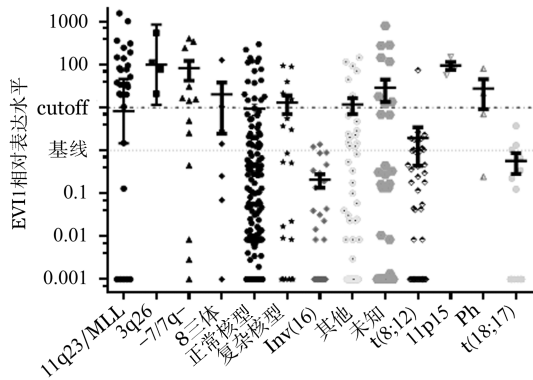


图1 依据染色体核型分组EVII相对正常骨髓均值表达的分布

表2 447例急性髓系白血病(AML)患者EVII基因表达及与临床特征的关系

特征	高表达组 (80例)	低表达组 (367例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	42(8~69)	39(8~77)	0.943 <sup>a</sup>
性别(例,男/女)	49/31	216/151	0.693 <sup>b</sup>
HGB[g/L, M(范围)]	79(31~140)	83(38~147)	0.821 <sup>b</sup>
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	19.6(1.0~305.0)	30.1(1.0~385.0)	0.200 <sup>b</sup>
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	31(6~758)	36(1~355)	0.688 <sup>b</sup>
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.610 (0.110~0.990)	0.665 (0.090~0.990)	0.094 <sup>a</sup>
FAB亚型[例(%)]			
M <sub>0</sub>	2(2.5)	1(0.3)	0.027 <sup>b</sup>
M <sub>1</sub>	6(7.5)	56(15.3)	0.069 <sup>b</sup>
M <sub>2</sub>	18(22.5)	119(32.4)	0.081 <sup>b</sup>
M <sub>3</sub>	0	14(3.8)	0.076 <sup>b</sup>
M <sub>4</sub>	11(13.8)	66(18.0)	0.364 <sup>b</sup>
M <sub>5</sub>	30(37.5)	81(22.1)	0.004 <sup>b</sup>
M <sub>6</sub>	7(8.8)	10(2.7)	0.011 <sup>b</sup>
M <sub>7</sub>	1(1.3)	1(0.3)	0.235 <sup>b</sup>
未分型	1(1.3)	16(4.4)	0.188 <sup>b</sup>
原发AML	76(95.0)	364(99.2)	0.006 <sup>b</sup>
继发AML	3(3.8)	1(0.3)	0.003 <sup>b</sup>
治疗相关AML	1(1.3)	2(0.5)	0.484 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup> 秩和检验; <sup>b</sup> 卡方检验

AML患者中, EVII基因高表达者为80例(17.9%);低表达者为367例(82.1%)。两组患者年龄、性别、外周血HGB、WBC和PLT水平及骨髓原始细胞比例差异均无统计学意义(P值均>0.05)。FAB分型方面, EVII基因高表达组M<sub>0</sub>、M<sub>5</sub>、M<sub>6</sub>患者比例显著高于低表达组(P值分别为0.027、0.004和0.011), 两组M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>比例显示出有差异的趋势(P值分别为0.069、0.081、0.076), 尤其可以看到, M<sub>3</sub>在EVII基因高表达组中未见, 而在低表达组有14例。两组患者的原发、骨髓增生异常综合征(MDS)转化的白血病比例差异也有统计学意义, 但由于MDS转化以及治疗相关AML的例数较少, 难以分析。

三、细胞遗传学资料和AML常见突变资料的比较

按照通常的分类方法, 将细胞遗传学类型分为13组, 因在80例EVII基因高表达的患者中, 发现5例患者存在重现性11p15重排, 所以将11p15也加入分析。在EVII基因高表达组中, 11p15重排、11q23/MLL重排、3q26重排、-7/7q-、t(9;11)核型的比例均显著高于低表达组(P值分别为<0.001、<0.001、<0.001、0.001、0.014)。而正常核型、inv(16)、t(8;21)在EVII基因低表达组的比例显著高于高表达组, 差异具有统计学意义(P值分别为0.001、0.009、0.002)。对于Ph染色体和t(15;17), 则分别表现出在高表达和低表达组中比例增高的趋势(P值分别为0.093和0.088)(表3)。

将患者分为细胞遗传学低、中、高危组, 三组在EVII基因高表达和低表达患者中的分布差异有统计学意义, EVII基因高表达组细胞遗传学高危患者比例较高, 低表达组中则低危患者比例较高(表3)。

从常见的AML突变谱来看, 两组的未行突变检测的患者比例有较大差异(分别为20.0%和9.0%, P=0.004), 影响结果的解读。但大致可以看出, EVII基因高表达组各型突变的发生率均较低表达组偏低, 对预后有利影响的NPM1突变在高表达组仅见到1例, 而在低表达组却占到17.0%, 差异有统计学意义(P<0.001)。

基于NCCN危险度分层<sup>[10]</sup>的各危险度在两组中的分布差异有统计学意义。低危患者未在高、低表达组中分别占25.0%和36.2%(P=0.055), 高危患者则分别占50.0%和18.3%(P<0.001)(表3)。

四、73例AML患者31种髓系肿瘤相关基因突变情况比较

**表3** EVI1 基因高表达和低表达急性髓系白血病患者  
的细胞遗传学和分子生物学资料比较[例(%)]

特征	高表达组 (80例)	低表达组 (367例)	P值
<b>细胞遗传学异常</b>			
11p15	5(6.3)	0	<0.001
11q23/MLL	19(23.8)	5(1.4)	<0.001
3q26	4(5.0)	0	<0.001
-7/7q-	7(8.8)	6(1.6)	0.001
8三体	2(2.5)	5(1.4)	0.458
正常核型	18(22.5)	153(41.7)	0.001
复杂核型	5(6.3)	16(4.4)	0.469
inv(16)/CBFB	0	29(7.9)	0.009
t(8;21)/AML1-ETO	1(1.3)	48(13.1)	0.002
其他核型	7(8.8)	38(10.4)	0.666
t(9;11)	3(3.8)	2(0.5)	0.014
Ph染色体	2(2.5)	2(0.5)	0.093
t(15;17)/PML-RAR $\alpha$	0	13(3.5)	0.088
未知	7(8.8)	50(13.6)	0.236
<b>细胞遗传学危险度</b>			
低危	1(1.3)	90(24.5)	<0.001
中危	33(41.3)	197(53.7)	0.044
高危	39(48.8)	30(8.2)	<0.001
不详	7(8.8)	50(13.6)	0.236
<b>突变类型</b>			
FLT3-ITD(+)	6(7.5)	68(18.5)	0.016
FLT3-TKD(+)	1(1.3)	18(4.9)	0.142
NPM1(+)	1(1.3)	62(16.9)	<0.001
c-Kit(+)	1(1.3)	32(8.7)	0.021
CEBPA(+)	4(5.0)	43(11.7)	0.076
DNMT3A(+)	0	24(6.5)	0.019
不详	16(20.0)	33(9.0)	0.004
<b>基于NCCN的危险度分层</b>			
低危组	0	91(24.8)	<0.001
中危组	20(25.0)	133(36.2)	0.055
高危组	40(50.0)	67(18.3)	<0.001
不详	19(23.8)	66(18.0)	0.234

注:FLT3-ITD:FLT3 内部串联重复;FLT3-TKD:FLT3 酪氨酸激酶域

对选送的73例AML标本行31种髓系肿瘤相关基因突变(包含了ASXL1、BCOR、BCORL1、

BRAF、CBL、DNMT3A、ETV6、EZH2、FLT3、IDH1、IDH2、JAK2、KDM6A、KIT、KRAS、NORTCH1、NPM1、NRAS、PHF6、PRPF40B、PTPT11、RUNX1、SF1、SF3A1、SF3B1、SRSF2、TET2、TP53、U2AF1、U2AF2、ZRSR2)的二代测序结果显示:以上31种基因突变频率在EVI1基因高表达和低表达组中差异均无统计学意义(P值均>0.05)。

**五、EVI1 基因高表达组常见的染色体核型异常分析**

1. MLL 重排:对MLL重排患者进行EVI1表达、FAB分型、对手基因的分布和缓解率分析,结果如表4所示。MLL重排占EVI1基因高表达组的23.8%。EVI1基因高表达的MLL重排患者M<sub>5</sub>比例较高,但差异无统计学意义(P=0.231),而t(11;19)(q23;p13)和t(6;11)(q27;q23)核型在EVI1基因高表达组比例较高(P=0.077)。两组患者的CR率差异接近有统计学意义(P=0.061)。

2. -7/7q-异常:-7/7q-是EVI1基因高表达患者中另一常见核型异常。-7/7q-异常患者EVI1表达、FAB分型、附加染色体异常的分布和缓解率见表5。由于例数少,两组的分布情况难以得出结论,初步可以看到EVI1基因高表达并未影响到-7/7q-AML患者的CR率,两者均不足30%。

3. 单体核型:单体核型是AML中预后不良的独立影响因素。447例患者中单体核型19例,其EVI1基因表达、染色体异常的分布和缓解率见表6。其中EVI1基因高表达组中有更高比例的单体核型分布(P=0.002)。此外,可以看出7号单体在EVI1基因高表达组中的比例更高,差异接近有统计学意义(P=0.096)。

**六、EVI1 基因高表达对患者缓解率的影响**

EVI1基因高表达组80例患者中,1个疗程诱导治疗CR 30例,2个疗程诱导治疗CR 18例,未缓解者为32例。低表达组330例患者中,1个疗程诱导治疗CR 229例,2个疗程诱导治疗CR 44例,未缓解者为57例。两组1个疗程CR率分别为37.5%和69.4%,差异有统计学意义(P<0.001)。

**表4** MLL重排阳性患者EVI1表达、FAB分型、对手基因的分布和缓解率分析

组别	例数	FAB分型(例)							染色体核型(例)				CR率 (%)
		M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	t-AML	未知	t(11;19)	t(6;11)	t(9;11)	t(10;11)	
EVI1 基因高表达	22	1	3	3	2	12	1	0	6	9	2	2	36.7
EVI1 基因低表达	7	0	1	2	0	2	1	1	2	1	3	1	71.4

注:t-AML:治疗相关急性髓系白血病;CR:完全缓解



表5 -7/7q-异常患者EVII表达、FAB分型、附加染色体异常的分布和完全缓解(CR)情况

组别	例数	FAB分型(例)					染色体异常(例)					CR率 (%)	
		M <sub>0</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	仅-7	伴-20	伴t(9;11)	伴+11	del(7q31)		伴其他异常
EVII 基因高表达	6	1	1	1	1	2	4	1	1	0	0	1	28.5
EVII 基因低表达	6	0	2	1	3	0	1	0	0	1	2	2	25.0

表6 单体核型患者EVII表达、染色体异常的分布和完全缓解(CR)情况

组别	例数	单体缺失数目类型(例)				染色体核型[例(%)]			CR率 (%)
		仅缺失1条	缺失1条+附加异常	缺失2条+附加异常	缺失多条+附加异常	7号单体	5号单体	20号单体	
EVII 基因高表达	9	3	4	1	1	7(77.8)	1(11.1)	1(11.1)	44.4
EVII 基因低表达	10	1	5	0	4	4(40.0)	2(20.0)	0(0.0)	70.0

七、移植对EVII基因高表达患者预后的影响

1~2个疗程获得CR的47例EVII基因高表达患者中,37例接受allo-HSCT治疗,10例接受巩固化疗,两组的LFS率差异有统计学意义(P=0.001)(图2)。

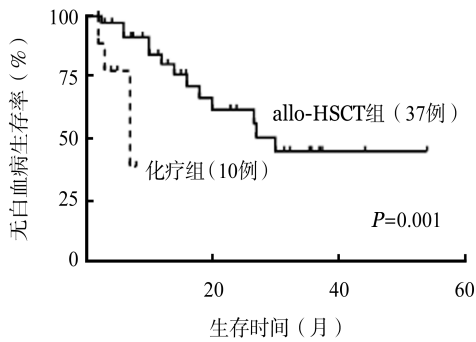


图2 EVII基因高表达患者缓解后接受化疗和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组的无白血病生存曲线

讨论

EVII基因定位于3q26.2位点,编码锌指蛋白行使造血干细胞自我更新以及维持长期造血的功能[11-13]。众多国外研究已经验证了EVII表达为AML不利的预后因素[2-3]。EVII基因高表达不仅出现于3q26重排患者,而更加广泛地出现在伴其他核型AML患者,常见好发核型包括-7异常、11q23/MLL重排,甚至还有很多正常核型的AML患者也有一定比例的EVII基因高表达[7,14-15]。总体而言,EVII基因高表达患者占AML群体约10%。这方面国内缺少相对大宗的报道,本研究纳入的447例AML患者,年龄范围为8~77岁,具有较为广泛的代表性。EVII基因总体阳性比例占17.9%,较国外众多报道略高。可能原因之一是我们纳入了相对较多的60岁以上的老年患者。EVII本身具有两段不

同的转录起始点,相隔可达500 bp,上游的转录起始位点为MDS1,下游为EVII,它可以存在多种剪切形式,产生约10种mRNA。多种EVII剪切型给常规较大规模筛查AML的EVII基因表达带来不便。我们因此设计了EVII基因的通用引物,能够扩增大多数EVII基因的剪切体。

从患者FAB亚型分布来看, EVII基因高表达组M<sub>5</sub>比例显著增高,而M<sub>3</sub>未见,这和国外多宗的研究一致。此外,治疗相关和MDS转化的AML患者由于例数较少,仍需要扩大样本量继续研究。从细胞遗传学资料来看,高表达EVII和3q26重排、7号单体、11q23重排、t(9;11)密切相关。7号单体和11q23[含t(9;11)]在EVII基因高和低表达组中均有一定比例,提示此两者可能有某些相似的表达方式。此外本组5例11p15重排患者也高表达EVII基因,此前国际上仅Eguchi-Ishimae等[16]报道3例11p15重排AML患者EVII基因高表达。低危核型组罕见EVII基因高表达。从突变的比例来看, NPM1突变也几乎未在EVII基因高表达者中检出,此和Ho等[17]研究结果一致。国外报道3q26或MLL重排患者常伴有KRAS和NRAS突变[18-19],我们分析70余例AML患者髓系肿瘤相关基因突变,未发现此两种突变在不同EVII基因表达组的差别。

本组患者中EVII基因高表达组1个疗程CR率不到50%,显著低于低表达组,提示针对高表达的AML需要考虑其他的治疗方案,包括allo-HSCT或者未来的靶向治疗,提高诱导治疗效果以及争取获得长期生存。在MLL重排的患者中, EVII基因高表达的患者CR率也低于低表达组,显示了EVII基因对MLL重排患者的不利影响和MLL重排的异质性,这一点也和国外的报道相符合[14]。由于国内化疗方案出于各种因素难以标准化,难以量化EVII基

因表达对AML预后的影响,我们在本课题的另一研究方向,选取缓解期的AML患者,进行EVII基因表达对allo-HSCT治疗预后影响的分析,证实了EVII基因表达在缓解期行allo-HSCT治疗的AML患者中的预后意义:单因素分析发现EVII基因过表达对患者获得更佳的LFS和总生存不利,而多因素分析印证了EVII基因表达水平是影响的独立预后因素却非总生存的独立预后因素<sup>[6]</sup>。

综上,利用设计合理的引物可以对初诊AML患者进行EVII基因表达筛查,EVII基因高表达与特定核型有一定关系,治疗缓解率低,建议行allo-HSCT治疗改善预后。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Erpelinck C, van Putten WL, et al. High EVII expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients [J]. *Blood*, 2003, 101(3):837-845. doi: 10.1182/blood-2002-05-1459.
- [3] Haas K, Kundi M, Sperr WR, et al. Expression and prognostic significance of different mRNA 5'-end variants of the oncogene EVII in 266 patients with de novo AML: EVII and MDS1/EVII overexpression both predict short remission duration [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(4):288-298. doi: 10.1002/gcc.20532.
- [4] 赵雪飞,程焕臣,李蔚,等.急性髓系白血病患者EVII基因表达的研究[J].*白血病·淋巴瘤*, 2013, 22(9):532-534, 541. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2013.09.007.
- [5] 姜敏,李小青,胡东,等. EVII基因阳性的儿童急性髓细胞性白血病生物学及临床特征分析[J].*中国当代儿科杂志*, 2014, 16(2):129-134. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.007.
- [6] He X, Wang Q, Cen J, et al. Predictive value of high EVII expression in AML patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(7):921-927. doi: 10.1038/bmt.2016.71.
- [7] Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, et al. High EVII expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2101-2107. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0646.
- [8] Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations [J]. *Blood*, 2012, 120(15):2963-2972. doi: 10.1182/blood-2012-03-419622.
- [9] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(3):452-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology AML, V.2.2014 [2014-08-03]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml).
- [11] Morishita K, Parker DS, Mucenski ML, et al. Retroviral activation of a novel gene encoding a zinc finger protein in IL-3-dependent myeloid leukemia cell lines [J]. *Cell*, 1988, 54(6):831-840.
- [12] Bartholomew C, Morishita K, Askew D, et al. Retroviral insertions in the CB-1/Fim-3 common site of integration activate expression of the Evi-1 gene [J]. *Oncogene*, 1989, 4(5):529-534.
- [13] Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, et al. Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(12):2403-2416. doi: 10.1084/jem.20110447.
- [14] Gröschel S, Schlenk RF, Engelmann J, et al. Deregulated expression of EVII defines a poor prognostic subset of MLL-rearranged acute myeloid leukemias: a study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1):95-103. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5505.
- [15] Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, et al. EVII overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2014, 99(11):e225-227. doi: 10.3324/haematol.2014.107128.
- [16] Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ohyashiki K, et al. Enhanced expression of the EVII gene in NUP98/HOXA-expressing leukemia cells [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(2):253-256. doi: 10.1007/s12185-009-0267-8.
- [17] Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. High EVII expression is associated with MLL rearrangements and predicts decreased survival in paediatric acute myeloid leukaemia: a report from the children's oncology group [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(5):670-677. doi: 10.1111/bjh.12444.
- [18] Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways [J]. *Blood*, 2015, 125(1):133-139. doi: 10.1182/blood-2014-07-591461.
- [19] Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24):3890-3898. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2771.

(收稿日期:2016-03-30)

(本文编辑:王叶青)