

# 伴MyD88 L265P突变淋巴浆细胞疾病患者的临床特征分析

任远 周必琪 徐杨 傅琤琤 沈宏杰 丁子轩 吴德沛

**【摘要】 目的** 研究伴髓样分化因子88(MyD88)L265P突变淋巴浆细胞疾病患者的临床特征。**方法** 采用突变扩增系统PCR-毛细管电泳(ARMS PCR-CE)法检测81例淋巴浆细胞疾病患者中MyD88 L265P突变的分布,结合患者的临床特征进行分析。**结果** 81例患者中MyD88 L265P突变阳性者25例(30.9%),其中以华氏巨球蛋白血症(WM)多见(77.8%,14/18),后依次为淋巴浆细胞淋巴瘤(66.7%,2/3)、急性淋巴细胞白血病(50.0%,1/2)、多发性骨髓瘤(30.0%,3/10)、意义未明的单克隆丙种球蛋白病(25.0%,1/4)、慢性淋巴细胞白血病(13.0%,3/23)、淋巴瘤(4.8%,1/21)。25例突变患者中20例(80.0%)为IgM型。与未突变组患者比较,突变组患者年龄较大(67对55岁, $P<0.001$ )、WBC较低( $5.23\times 10^9/L$ 对 $10.80\times 10^9/L$ , $P=0.001$ )、HGB较低(85对119 g/L, $P<0.001$ )。**结论** MyD88 L265P突变多见于IgM型淋巴浆细胞疾病,以WM多见,与未突变者比较,伴此突变者年龄较大,WBC、HGB较低。其预后意义尚需进一步研究予以明确。

**【关键词】** 髓样分化因子88; DNA突变分析; 淋巴组织增殖性疾病; 临床特征

**基金项目:**国家自然科学基金(81302046);高等学校博士点新教师基金(20123201120021);江苏高校优势学科建设工程-血液转化医学项目、江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102)、江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)

**The clinical features of patients with lymphoplasmacytic diseases harboring MyD88 L265P mutation** Ren Yuan, Zhou Biqi, Xu Yang, Fu Chengcheng, Shen Hongjie, Ding Zixuan, Wu Depei. First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis under Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Ding Zixuan, Email: zixuanmail@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features of lymphoplasmacytic diseases with MyD88 L265P mutation. **Methods** To analyze the distribution of MYD88 L265P mutation in patients with lymphoplasmacytic diseases by using of ARMS PCR-CE. **Results** There were 25 (30.9%) MyD88 L265P mutated patients in 81 patients. The mutation was frequently observed in 14 patients with WM (77.8%, 14/18), 2 patients with lymphoplasmacytic lymphoma (66.7%, 2/3), 1 acute lymphocytic leukemia patient (50.0%, 1/2), 3 multiple myeloma patients (30.0%, 3/10), 1 patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (25%, 1/4), 3 patients with chronic lymphocytic leukemia (13.0%, 3/23) and 1 lymphoma patient (4.8%, 1/21). 20 (80%, 20/25) patients were identified with IgM subtype. Compared with wild-type group of 56 cases, mutated patients were older (median age: 67 years vs 55 years,  $P<0.001$ ), with lower WBC count (median count:  $5.23\times 10^9/L$  vs  $10.80\times 10^9/L$ ,  $P=0.001$ ), lower HGB level (median count: 85 g/L vs 119 g/L,  $P<0.001$ ). **Conclusion** MyD88 L265P mutation was mainly observed in patients with IgM subtype lymphoplasmacytic diseases, and Waldenström's macroglobulinemia was the most common disease. Compared with the wild-type group, patients with MyD88 L265P mutation were older and had lower WBC count, lower level of HGB. However, further studies were needed to test the prognostic value of MyD88 L265P mutation.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.009

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所; 卫生部血栓与止血重点实验室; 血液学协同创新中心; 苏州大学造血干细胞移植研究所

通信作者: 丁子轩, Email: zixuanmail@163.com

**【Key words】** Myeloid differentiation factor 88; DNA mutation; Lymphoproliferative disorders; Clinical characteristics

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81302046); Doctoral Program in Higher Education Institutions of Ministry of Education in China (20123201120021); The Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science (BL2012005)

髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor, MyD88) 是介导 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)、IL-1 受体 (IL-1R)、IL-18R 细胞信号传导的一种重要衔接蛋白,近年有研究者发现,在淋巴浆细胞淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)、华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia, WM)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 活化亚型等淋巴浆细胞疾病中存在有功能活化的 MyD88 L265P 突变,其中 >90% 的 WM 患者中可检测到 MyD88 L265P 突变<sup>[1]</sup>,该突变已被证实为 WM 的特异性突变,提示 MyD88 信号传导在淋巴浆细胞疾病的发生中起重要作用,MyD88 抑制剂因而可能成为治疗该类疾病的新药<sup>[2]</sup>。突变扩增系统-PCR-毛细管电泳 (ARMS PCR-CE) 法具有分析速度快、样品和试剂少、易于实现自动化等优点。目前国内关于 MyD88 L265P 的临床研究较少,为研究该组患者的临床特征,我们采用四引物 ARMS PCR-CE 法检测 MyD88 L265P 突变,并对 81 例送检的淋巴浆细胞疾病患者的临床资料进行回顾性分析。

### 病例与方法

1. 病例:2013年3月至2015年12月至我院就诊并行 MyD88 L265P 突变检测的患者共 81 例。其中诊断为 WM 18 例,多发性骨髓瘤 (MM) 10 例,慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 23 例,淋巴瘤 21 例,意义未明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS) 4 例, LPL 3 例,急性淋巴细胞白血病 (ALL) 2 例。其中男 55 例,女 26 例,中位年龄 60 (4~85) 岁。所有初诊患者均进行骨髓穿刺、涂片,收集骨髓细胞进行流式细胞术、染色体核型分析及 FISH 检测,以明确疾病诊断。其他检查包括血常规、血生化检查 (肾功能、血钙、球蛋白及  $\beta_2$  微球蛋白等)、血清游离轻链、血清蛋白电泳、免疫固定电泳。所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体核型分析及多重 PCR 检测确诊,结合患者临床表现、实验室检查结果,诊断符合文献 [3-4] 标准。

2. 采用四引物 ARMS PCR-CE 法检测 MyD88 L265P 突变:参照文献 [5] 合成 MyD88 基因引物,序列如下:内侧引物 F1: 5'-6FAM-CTTGCAGG TGCCATCAGAAGCGCCT-3',内侧引物 R1: 5'-6FAM-TCTTCATTGCCTTGTACTTGATGGGGAG CG-3';外侧引物 F0: 5'-GATGGGGGATGGCTGTT GTTAACCCTGG-3',外侧引物 R0: 5'-TCCTACAA CGAAAGGAGGAGGCAGGGCA-3'。ARMS-PCR 体系参照文献 [6] 配制。反应条件:95 °C 5 min; 95 °C 30 s, 68 °C 30 s, 72 °C 60 s, 共 30 个循环; 72 °C 5 min, 60 °C 15 min, 4 °C 保存。取 PCR 产物 1  $\mu$ l、高纯度甲酰胺 9  $\mu$ l, GeneScan Liz500 (美国 Applied Biosystems 公司产品) 0.03  $\mu$ l 混合, 95 °C 变性 5 min 后立刻冰浴冷却。产物在 ABI 3730 测序仪上进行 CE。MyD88 基因野生型标本在 266 bp 处出现单峰, L265P 突变型标本在 155 bp 处出现单峰。设定 155 bp 和 266 bp 处出现的两峰总面积为 100%, 计算 155 bp 处峰面积所占比例为 M0, 根据本实验室调配的阳性梯度质粒标准品计算的拟合曲线修正 M0 得到的 M1 作为 MyD88 L265P 突变水平进行分析。

3. 治疗和疗效评估:MM 参照文献 [7]、WM 及 LPL 参照文献 [8-9]、CLL 及淋巴瘤参照文献 [10-11] 进行治疗和疗效评估。

4. 统计学处理:采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。组间均数 (符合正态分布、方差齐) 比较采用 Student's *t* 检验,率的比较用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. MyD88 L265P 突变的检出率:81 例患者中 MyD88 L265P 突变阳性者为 25 例 (30.9%), 其中以 WM 多见 (77.8%, 14/18), 后依次为 LPL (66.7%, 2/3)、ALL (50.0%, 1/2)、MM (30.0%, 3/10)、MGUS (25.0%, 1/4)、CLL (13.0%, 3/23)、淋巴瘤 (4.8%, 1/21)。25 例突变患者中 20 例 (80.0%) 为 IgM 型。

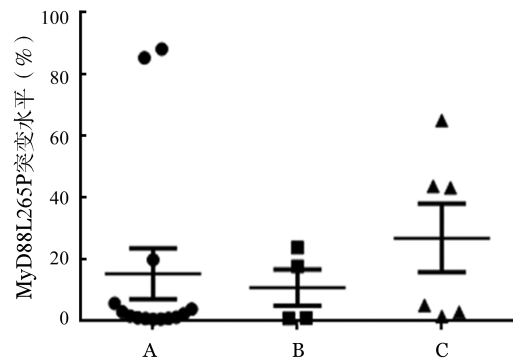
2. 伴 MyD88 L265P 突变患者的临床特征分析:25 例 MyD88 L265P 突变阳性患者中,男 18 例,女 7

例,中位年龄67(45~80)岁。25例患者中20例(80.0%)可检出M蛋白(单克隆免疫球蛋白),其中M蛋白分布为:IgM-κ型15例,IgM-λ型2例,IgM-κ伴IgG-λ型1例,IgM-κ伴IgM-λ型1例,IgA-κ伴IgM-κ型1例。中位M蛋白值为16.5(3.3~25.4)g/L。17例患者行骨髓细胞形态学检测,其中8例浆细胞比例>0.050,可见小、幼稚淋巴细胞等骨髓浸润表现。18例患者行染色体核型分析,其中染色体异常4例,分别为:46,XX,3q+,6q-,i(8q)[2]/46,XX[16];46,XX,t(9;22)(q34;q11)[10];47,XY,der(3),+3,-6,14q+,+18[14]/46,XY[6];48,XY,t(1;6)(p36;q27),+4,t(7;17)(p22;q21),+mar[4]/46,XY[6]。24例患者行骨髓流式细胞术检测,结果提示:3例髓系表达,19例B淋系表达,2例未见异常。

与未突变组患者比较,突变组患者年龄较大( $P<0.001$ )、WBC较低( $P=0.001$ )、HGB较低( $P<0.001$ )。两组患者在性别、PLT、β<sub>2</sub>微球蛋白、LDH、M蛋白游离轻链、骨髓受累、染色体核型及流式细胞术免疫分型检测等方面,差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)(表1)。

3. MyD88 L265P突变水平与患者临床特征的相关性分析:WM患者(14例)MyD88 L265P突变定量的中位数为2.03%(0.63%~88.33%),MM及其他浆细胞疾病患者(4例)的中位数为9.42%(0.93%~

23.91%),NHL及其他淋巴系统疾病患者(7例)的中位数为24.21%(1.55%~65.13%),三组间差异无统计学意义(图1)。



A: 华氏巨球蛋白血症(WM)(14例);B:多发性骨髓(MM)及其他浆细胞疾病(14例);C:非霍奇金淋巴瘤(NHL)及其他淋巴细胞疾病(7例)

图1 采用突变扩增系统-PCR-毛细管电泳法检测淋巴浆细胞疾病患者MyD88 L265P突变水平

突变组25例患者的MyD88 L265P突变定量中位数为3.00%,以此为界将患者分为高表达组和低表达组,两组患者的临床特征见表2。结果显示与低表达组比较,高表达组男性多见( $P=0.030$ )、HGB较低( $P=0.044$ )、PLT较低( $P=0.001$ )。两组患者在年龄、WBC、PLT、β<sub>2</sub>微球蛋白、LDH、M蛋白、骨髓受累、染色体核型异常等方面差异均无统计学意义

表1 伴MyD88 L265P突变与未突变淋巴浆细胞患者的临床特征分析

临床特征	突变组(25例)	未突变组(56例)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄[岁,M(范围)]	67(45~80)	55(4~85)	3.808	<0.001
男性患者[例(%)]	18(72.0)	37(66.1)	0.279	0.620
WBC[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	5.23(2.69~29.90)(n=17)	10.80(1.20~125.49)(n=49)	3.458	0.001
HGB[g/L,M(范围)]	85(61~118)(n=17)	119(52~164)(n=49)	4.350	<0.001
PLT[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	162(34~475)(n=17)	134(13~708)(n=49)	0.627	0.533
骨髓受累[阳性例数/检测例数(%)]	8/17(47.1)	15/51(29.4)	1.774	0.239
核型异常[阳性例数/检测例数(%)]	4/19(21.0)	13/49(26.5)	0.219	0.761
免疫表型[阳性例数/检测例数(%)]			4.103	0.227
髓系表达	3/24(12.5)	6/42(14.3)		
B淋系	19/24(79.2)	24/42(57.1)		
T淋系	0	1/42(2.4)		
无异常	2/24(8.3)	11/42(26.2)		
β <sub>2</sub> 微球蛋白[mg/L,M(范围)]	3.22(2.13~15.61)(n=11)	3.49(1.48~11.40)(n=24)	0.704	0.486
LDH[U/L,M(范围)]	142(29~287)(n=12)	207(88~8 820)(n=29)	0.993	0.326
M蛋白[g/L,M(范围)]	16.5(3.3~25.4)(n=11)	33.0(2.5~86.7)(n=8)	2.004	0.082
游离轻链[mg/L,M(范围)]				
κ	95(6~198)(n=13)	57(7~198)(n=12)	0.279	0.783
λ	18(8~144)(n=13)	24(5~144)(n=12)	0.161	0.874

( $P$ 值均 $>0.05$ )。

4. 随访与预后:25例突变患者中,13例于我院规律随访(通过电话方式进行随访),截止日期为2016年3月14日。13例患者中2例(ALL和LPL各1例)达完全缓解;1例(CLL)达不确定的完全缓解;1例(WM)达非常好的部分缓解;1例(WM)达部分缓解;4例(2例WM,1例MGUS,1例MM)为疾病稳定;2例(WM和LPL各1例)疾病进展;2例(CLL和WM各1例)死亡。

## 讨 论

MyD88是一种胞质衔接蛋白,主要在免疫细胞中表达<sup>[12]</sup>,属于Toll/IL-1R家族和死亡结构域家族成员。TLR信号通路根据接头蛋白的不同可分为MyD88依赖性和非MyD88依赖性途径。大部分TLR的信号传导通路都依赖MyD88<sup>[13-15]</sup>。MyD88作为核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活途径中的一个关键的接头分子,通过TIR(Toll/IL-1 receptor)区域与TLRs/IL-1R结合,向胞内传递信号,激活NF- $\kappa$ B等转录因子,引起多种炎性细胞因子以及抗凋亡分子的释放,参与人体固有免疫。

近年来,有研究者在多种B细胞肿瘤中发现MyD88 L265P突变<sup>[16]</sup>。2012年Troen等<sup>[1]</sup>报道在WM患者中MyD88 L265P突变的检出率为91%(49/54),该突变的发现对开启WM与IgM型MM、边缘区淋巴瘤等具有相似形态学、流式细胞学表现、细胞遗传学特征及临床表现的B系肿瘤的鉴别具有里程碑的意义。但后期报道除在WM患者中可检测到MyD88 L265P突变外,约39%的DLBCL(活化亚型)患者可检测出MyD88 L265P突变,另外

9%的黏膜相关性淋巴瘤、7%~10%的脾边缘区淋巴瘤、10%~87%的IgM型MGUS、19%的非生发中心型DLBCL、2.9%的CLL均可检测到MyD88 L265P突变<sup>[1, 17-22]</sup>。Jiménez等<sup>[19]</sup>则认为MyD88 L265P突变一般出现在生发中心后期的B细胞增殖性疾病(如活化亚型DLBCL,原发性中枢神经系统淋巴瘤)、非转化型B细胞增殖性疾病(IgM-MGUS和WM)和一部分黏膜相关性淋巴瘤和其他边缘区淋巴瘤中,但在生发中心前体的B细胞增殖性疾病(急性淋巴瘤母细胞白血病、CLL)或历经免疫球蛋白类型转换的淋巴增殖性疾病(毛细胞白血病、IgA和IgG MGUS、MM)中均不表达<sup>[17,20,23-28]</sup>。由于各类淋巴浆细胞疾病中均可能检测出MyD88突变,因此仅凭该突变明确疾病诊断较为困难,明确诊断需同时结合临床表现和其他检查结果。

MyD88 L265P突变是否只与浆细胞样淋巴细胞相关,还需进一步的临床研究,Kawai等<sup>[14]</sup>则认为可能是骨髓中较高的淋巴细胞比例影响了突变率。已有证据证实MyD88 L265P突变是WM发展过程中的早期致瘤事件。Landgren等<sup>[29]</sup>在9例IgM-MGUS患者中检测出5例MyD88 L265P突变,这5例患者骨髓同时可见克隆性浆细胞和淋巴细胞(淋巴浆细胞前体淋巴瘤),而4例阴性患者骨髓中只有克隆性浆细胞或淋巴细胞(浆细胞或淋巴细胞前体淋巴瘤)。MyD88 L265P不能独立诱发WM,但高MyD88 L265P表达量的IgM-MGUS容易向WM转化,也证实该类突变提示患者预后较差<sup>[1, 18, 20]</sup>。Xu等<sup>[20]</sup>发现骨髓受侵犯程度和MyD88 L265P的表达量有着较强的相关性( $r=0.89, P=0.008$ )。MyD88

表2 25例伴有MyD88 L265P突变淋巴浆细胞疾病患者的临床特征分析

临床特征	低表达组(12例)	高表达组(13例)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄[岁, $M$ (范围)]	65.5(45~76)	68(50~80)	0.332	0.743
男性患者[例(%)]	6(50.0)	12(92.3)	5.540	0.030
WBC[ $\times 10^9/L, M$ (范围)]	5.26(2.90~8.64)	4.02(2.69~29.90)	1.292	0.230
HGB[g/L, $M$ (范围)]	94(67~118)	69(61~117)	2.202	0.044
PLT[ $\times 10^9/L, M$ (范围)]	244(162~475)	77(34~219)	4.353	0.001
LDH[U/L, $M$ (范围)]	132(29~287)( $n=7$ )	152(118~257)( $n=5$ )	0.994	0.344
M蛋白[g/L, $M$ (范围)]	16.46(6.95~22.97)( $n=7$ )	11.54(3.30~25.40)( $n=4$ )	0.648	0.533
$\beta_2$ 微球蛋白[mg/L, $M$ (范围)]	3.16(2.13~15.61)( $n=6$ )	3.22(2.46~9.78)( $n=5$ )	0.081	0.937
骨髓受累[阳性例数/检测例数(%)]	4/8(50.0)	4/9(44.4)	0.052	1.000
核型异常[阳性例数/检测例数(%)]	1/9(11.1)	3/10(30.0)	1.017	0.582

注:低表达组指MyD88 L265P突变定量 $<3.00\%$ ,高表达组指MyD88 L265P突变定量 $\geq 3.00\%$

L265P突变在IgM-MGUS的发生中起关键作用,该突变可通过加强NF- $\kappa$ B信号传递,从而促进JAK-STAT3信号通路传导,介导IL-6、IL-10以及IFN- $\beta$ 等炎症因子的产生,从而改变肿瘤细胞生长的微环境,进一步激活JAK-STAT3信号通路,作为自分泌循环的一部分进而强化浆细胞样淋巴细胞的生存能力<sup>[14,30-32]</sup>。Patkar等<sup>[33]</sup>发现MyD88 L265P是WM患者预后不良的影响因素,MyD88突变阳性LPL患者肿瘤细胞的比例明显高于MyD88阴性组( $P<0.01$ )。

目前国外较为普遍的检测技术为ARMS-PCR和Sanger测序法。CE结合多重PCR检测FLT3、NPM1、C-myc等突变,具有分析速度快、样品和试剂少、易实现自动化等优点,有助于临床辅助诊断及指导分层治疗,有进一步研究和推广的价值。我们采用四引物ARMS PCR-CE法对81例患者标本进行检测,较传统的Sanger法测序提高了MyD88 L265P突变的检出率,如在WM患者中ARMS PCR-CE法的检出率为77.8%(14/18),Sanger法的检出率为35.7%(5/14),两者差异有统计学意义( $P=0.002$ ) (资料中未显示)。

在本研究中,我们回顾性分析了近两年送检MyD88 L265P突变的81例患者资料,发现诊断涵盖MM、LPL、WM、DLBCL、MGUS以及CLL在内的多种淋巴浆细胞疾病。25例(30.9%)患者可检测到MyD88 L265P突变。与未突变组患者比较,突变组患者年龄较大、WBC较低、HGB较低( $P$ 值均 $<0.05$ )。且该突变主要见于IgM型淋巴浆细胞疾病。Jiménez等<sup>[19]</sup>分析比较了128例伴MYD88 L265P突变的IgM-MGUS及WM患者的临床特征,与20例未突变组患者比较,突变组患者的淋巴细胞增多者比例较低、M蛋白水平较高、LDH计数较低( $P$ 值均 $<0.05$ ),在WBC、HGB、PLT方面差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。而我们的结果则显示突变组患者WBC、HGB水平较低,分析原因可能与我们所纳入的病例数较少有关。Fernández-Rodríguez等<sup>[34]</sup>比较了17例MYD88 L265P突变型DLBCL患者与158例未突变型患者的整体生存,结果显示前者较后者整体生存期短( $P=0.001$ ),而接受R-CHOP/CHOP方案治疗的突变型患者(12例)与未突变型患者(117例)比较,前者较后者整体生存期短( $P<0.001$ ),表明在DLBCL患者中MyD88 L265P突变是一个预后不良的因素。因病例数较少,我们未进行患者生存的统计学分析。

总之,MyD88 L265P突变多见于IgM型淋巴浆细胞疾病,以WM多见,与未突变患者比较,伴此突变者年龄较大、WBC和HGB较低,但其预后意义尚需进一步临床研究予以明确,未来需累积更多病例进一步开展预后研究。

#### 参考文献

- [1] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 826-833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
- [2] 陈海敏, 侯健. MyD88 L265P突变与B细胞淋巴瘤[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(1): 241-244. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.01.048.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (2008) WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC press, 2008:194-195.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 367-370. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.028.
- [5] Ye S, Dhillon S, Ke X, et al. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(17): E88-88.
- [6] 晁红颖, 沈益民, 张日, 等. 98例原发性血小板增多症Jak2基因突变的定量分析及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(3): 665-669.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(10): 892-896. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.10.028.
- [8] 陈文明. 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(19): 1502-1506. doi: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.19.004.
- [9] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(10): 1211-1219.
- [10] 李建勇, 邱录贵. 中国慢性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(2): 141-144. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.02.020.
- [11] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(2): 148-158. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.014.
- [12] Jeong E, Lee JY. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors [J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(3): 379-392. doi: 10.3349/ymj.2011.52.3.379.
- [13] Huang B, Zhao J, Unkeless JC, et al. TLR signaling by tumor and immune cells: a double-edged sword [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 218-224. doi: 10.1038/sj.onc.1210904.
- [14] Kawai T, Takeuchi O, Fujita T, et al. Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IFN-regulatory factor 3 and the expression of a

- subset of lipopolysaccharide- inducible genes [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5887-5894.
- [15] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal (MyD88-adapter-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction[J]. *Nature*, 2001, 413(6851): 78-83. doi: 10.1038/35092578.
- [16] Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, et al. L265P mutation of the MYD88 gene is frequent in Waldenström's macroglobulinemia and its absence in myeloma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80088. doi: 10.1371/journal.pone.0080088.
- [17] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 470(7332): 115-119. doi: 10.1038/nature09671.
- [18] Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2013, 121(13): 2522-2528. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101.
- [19] Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(8): 1722-1728. doi: 10.1038/leu.2013.62.
- [20] Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B- cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 2051- 2058. doi: 10.1182/blood-2012- 09-454355.
- [21] Landgren O, Staudt L. MYD88 L265P somatic mutation in IgM MGUS [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2255-2256; author reply 2256-2257. doi: 10.1056/NEJMc1211959#SA1.
- [22] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole- genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 101-105. doi: 10.1038/nature10113.
- [23] Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(10): 3879- 3884. doi: 10.1073/pnas.1121343109.
- [24] Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 830-837. doi: 10.1038/ng.892.
- [25] Pham- Ledard A, Cappellen D, Martinez F, et al. MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(8): 2118-2120. doi: 10.1038/jid.2012.102.
- [26] Gonzalez- Aguilar A, Idbaih A, Boisselier B, et al. Recurrent mutations of MYD88 and TBL1XR1 in primary central nervous system lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19): 5203-5211. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0845.
- [27] Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, et al. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(6): 791-792. doi: 10.1007/s00401-011-0891-2.
- [28] Je EM, Yoo NJ, Lee SH. Absence of MYD88 gene mutation in acute leukemias and multiple myelomas [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(3): 273-274. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01720.x.
- [29] Landgren O, Tajeja N. MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1799- 1803. doi: 10.1038/leu.2014.88.
- [30] Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1222-1232. doi: 10.1182/blood-2012-12-475111.
- [31] Lam LT, Wright G, Davis RE, et al. Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor- {kappa}B pathways in subtypes of diffuse large B- cell lymphoma [J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3701- 3713. doi: 10.1182/blood-2007-09-111948.
- [32] Ding BB, Yu JJ, Yu RY, et al. Constitutively activated STAT3 promotes cell proliferation and survival in the activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1515-1523. doi: 10.1182/blood-2007-04-087734.
- [33] Patkar N, Subramanian PG, Deshpande P, et al. MYD88 mutant lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia has distinct clinical and pathological features as compared to its mutation negative counterpart [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(2): 420-425. doi: 10.3109/10428194.2014.924123.
- [34] Fernández- Rodríguez C, Bellosillo B, García- García M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent prognostic factor for outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(10): 2104-2106. doi: 10.1038/leu.2014.184.

(收稿日期:2016-06-18)

(本文编辑:刘志红)