

DNA 甲基转移酶3A 基因突变急性髓系白血病患者 临床特征及预后研究

齐悦 高素君 林海 谭业辉 刘秋菊 孙京男 梁新悦 苏龙 胡瑞萍 李薇

吉林大学第一医院肿瘤中心血液科, 长春 130021

通信作者: 高素君, Email: sujung1963@sina.com

基金项目: 吉林省科技厅项目(20160101140JC); 吉林大学第一医院临床研究培育基金(LCPYJJ2017005)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.012

The clinical characteristics and prognoses of de novo acute myeloid leukemia patients with DNA methyltransferase 3A gene mutations

Qi Yue, Gao Sujun, Lin Hai, Tan Yehui, Liu Qiuju, Sun Jingnan, Liang Xinyue, Su Long, Hu Ruiping, Li Wei

Department of Hematology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Gao Sujun, Email: sujung1963@sina.com

急性髓系白血病(AML)是一组高度异质性疾病,现已发现约95%的AML患者具有一种以上基因突变,某些基因突变为患者个体化治疗及靶向治疗提供基础,并且对AML的预后判断具有重要参考价值^[1]。DNA甲基化修饰是参与基因表达调控和染色质结构重塑过程重要的表观遗传学机制,构成AML发病的Ⅲ类致病基因。DNA甲基转移酶3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)是一种与表观遗传修饰相关的重要蛋白酶,和DNMT3B共同承担DNA从头甲基化的修饰工作。目前对DNMT3A突变的预后意义仍存在一定争议,大部分研究者认为DNMT3A突变与AML患者的不良预后相关^[2-3],但也有研究提示DNMT3A突变的不良预后价值可能仅限于特定类型AML患者群体中^[4-7],仅少数研究报道DNMT3A突变在整体及特定亚组AML患者中均不能作为独立预后标志^[8-9]。现回顾性分析我中心初治正常核型(normal karyotype, NK)AML患者的临床资料,以探究DNMT3A突变及其伴随突变在NK-AML患者中的预后价值。

病例与方法

1. 研究对象:本研究纳入2015年12月至2017年10月吉林大学第一医院收治的初治NK-AML患者156例。所有患者均经形态学、免疫表型、细胞遗传学、分子学检测,诊断符合文献^[10]标准。本研究得到吉林大学第一医院伦理委员会批准,并征得患者知情同意。

2. 初治NK-AML患者基因突变检测:使用二代基因测序技术检测与血液系统肿瘤发病相关的112个基因突变,具体操作过程及所检测基因类型参照文献^[11]。

3. 治疗:采用标准的“3+7”方案(柔红霉素/去甲氧柔红

霉素+阿糖胞苷)或CAG(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF)方案(部分老年患者)进行诱导治疗。缓解后治疗:①大剂量阿糖胞苷2.0~3.0 g/m²(老年患者:1.5~2.0 g/m²),每12 h 1次,第1、3、5天,巩固治疗3~4个疗程;②中大剂量阿糖胞苷1~2个疗程后行异基因造血干细胞移植。治疗间歇期骨髓抑制期、恢复期行骨髓穿刺评价疗效。疗效评价参照第3版《血液病诊断及疗效标准》^[12]。

4. 随访:采用查阅病历或电话的方式进行随访。随访截止时间为2018年3月。总生存(OS)时间定义为首次诱导治疗至末次随访、患者死亡或失访的时间;无复发生存(RFS)时间定义为获得完全缓解至末次随访、患者死亡或失访的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件处理数据。计数资料组间比较采用卡方检验。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验正态性,符合正态分布或近似正态分布者采用 t 检验或方差分析,否则采用非参数检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料:本组156例初治NK-AML患者中,男80例,女76例,中位年龄49.5(6~77)岁。

2. DNMT3A基因突变发生率和类型:156例NK-AML患者中,52例(33.3%)具有DNMT3A突变,其中R882位点突变40例(76.9%),非R882突变位点12例(23.1%)。

3. DNMT3A基因突变患者临床特征分析:患者临床特征见表1。DNMT3A突变患者与DNMT3A野生型患者相

比,初诊时年龄大、外周血白细胞计数高、骨髓原始细胞比例高、常伴有NPM1突变和FLT3-ITD突变,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而与CEBPA双突变有互斥趋势($P = 0.055$)。

表1 DNMT3A突变型与野生型患者临床特征分析

| 特征 | DNMT3A 突变型 (52例) | DNMT3A 野生型 (104例) | 统计量 | P值 |
|------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|--------|
| 年龄[例(%)] | | | $\chi^2=10.87$ | 0.001 |
| <60岁 | 31(59.6) | 87(83.7) | | |
| ≥60岁 | 21(40.4) | 17(16.3) | | |
| 性别[例(%)] | | | $\chi^2=0.83$ | 0.362 |
| 男 | 26(50.0) | 60(57.7) | | |
| 女 | 26(50.0) | 44(42.3) | | |
| WBC($\times 10^9/L$) | 60.72 (0.59~230.00) | 20.18 (0.24~456.20) | $z=2.60$ | 0.009 |
| HGB(g/L) | 85.52 ± 24.06 | 78.87 ± 26.19 | $t=1.53$ | 0.127 |
| PLT($\times 10^9/L$) | 59(5~1 723) | 38(6~1 177) | $z=1.49$ | 0.135 |
| 骨髓原始细胞 | 0.733±0.182 | 0.628±0.217 | $t=2.99$ | 0.003 |
| FAB分型[例(%)] | | | | 0.067 |
| M ₀ | 0(0) | 1(1.0) | | |
| M ₁ | 1(1.9) | 4(3.8) | | |
| M ₂ | 16(30.8) | 40(38.5) | | |
| M ₄ | 16(30.8) | 37(35.6) | | |
| M ₅ | 18(34.6) | 20(19.2) | | |
| M ₆ | 0(0) | 2(1.9) | | |
| 未分类型 | 1(1.9) | 0(0) | | |
| NPM1[例(%)] | | | $\chi^2=21.11$ | <0.001 |
| 突变型 | 26(50.0) | 16(15.4) | | |
| 野生型 | 26(50.0) | 88(84.6) | | |
| FLT3-ITD[例(%)] | | | $\chi^2=5.71$ | 0.017 |
| 突变型 | 21(40.4) | 23(22.1) | | |
| 野生型 | 31(59.6) | 81(77.9) | | |
| CEBPA[例(%)] | | | $\chi^2=3.70$ | 0.055 |
| 双突变型 | 4(7.7) | 19(18.3) | | |
| 野生型 | 47(90.4) | 76(73.1) | | |

4. DNMT3A基因突变患者近期疗效:128例患者接受诱导化疗,其中DA方案24例(18.8%),IA方案71例(55.5%),其他方案33例(25.8%)。治疗后可评价病例114例,经过1~2个疗程诱导治疗,82例(71.92%)患者获得完全缓解(CR)。其中36例DNMT3A突变者29例(80.6%)获CR,78例野生型患者中53例(68.0%)获CR, DNMT3A突变(DNMT3A^{mut})组与DNMT3A野生型(DNMT3A^{wt})组CR率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.939, P = 0.164$)。

5. 远期疗效及其影响因素:在82例获得CR患者中,8例接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),其中1例为DNMT3A R882突变复发患者,7例为DNMT3A野生型患者。DNMT3A^{mut}组与DNMT3A^{wt}组移植患者比例差异无统

计学意义($\chi^2 = 2.028, P = 0.154$)。中位随访时间13(2~27)个月。DNMT3A^{mut}组2年OS率及RFS率(65.50%对79.20%, $\chi^2 = 5.100, P = 0.024$; 48.30%对66.00%, $\chi^2 = 6.585, P = 0.010$)均明显低于DNMT3A^{wt}组。其中R882-DNMT3A^{mut}组2年OS率及RFS率与non-R882-DNMT3A^{mut}组差异无统计学意义(71.40%对50.00%, $\chi^2 = 1.528, P = 0.216$; 52.40%对37.50%, $\chi^2 = 0.221, P = 0.638$)。

对DNMT3A突变伴随突变分析结果表明:DNMT3A^{mut}/NPM1^{mut}组2年OS率有高于DNMT3A^{mut}/NPM1^{wt}组趋势(77.80%对45.50%, $\chi^2 = 0.273, P = 0.098$),与DNMT3A^{wt}/NPM1^{mut}组差异无统计学意义(77.80%对80.00%, $\chi^2 = 0.102, P = 0.750$)。DNMT3A^{mut}/NPM1^{mut}组2年RFS率明显高于DNMT3A^{wt}/NPM1^{wt}组(61.10%对27.30%, $\chi^2 = 4.222, P = 0.040$),与DNMT3A^{wt}/NPM1^{mut}组差异无统计学意义(61.10%对70.00%, $\chi^2 = 0.788, P = 0.375$)(图1A、1B)。DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}组与DNMT3A^{wt}/FLT3-ITD^{mut}组及DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{wt}组2年OS率差异无统计学意义(66.70%对70.00%, $\chi^2 = 0.684, P = 0.408$; 66.70%对64.70%, $\chi^2 = 1.138, P = 0.286$)。DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}组2年RFS率有低于DNMT3A^{wt}/FLT3-ITD^{wt}组趋势(41.70%对52.90%, $\chi^2 = 2.759, P = 0.097$),与DNMT3A^{wt}/FLT3-ITD^{mut}组差异无统计学意义(41.70%对60.00%, $\chi^2 = 2.119, P = 0.145$)(图2A、2B)。

根据DNMT3A、FLT3-ITD、NPM1等基因的突变情况将患者分为DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}、DNMT3A^{wt}、DNMT3A-others^{mut}(DNMT3A突变合并FLT3-ITD突变或NPM1突变或其他突变)三组, DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组2年OS率明显低于DNMT3A^{wt}组(66.70%对79.20%, $\chi^2 = 5.278, P = 0.022$),与DNMT3A-others^{mut}组差异无统计学意义(66.70%对65.00%, $\chi^2 = 0.704, P = 0.390$)。DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组2年RFS率明显低于DNMT3A^{wt}组(44.40%对66.00%, $\chi^2 = 7.969, P = 0.005$),而与DNMT3A-others^{mut}组比较差异无统计学意义(44.40%对50.00%, $\chi^2 = 0.745, P = 0.388$)。在年龄<60岁NK-AML患者中, DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组2年OS率及RFS率明显低于DNMT3A^{wt}组(62.5%对84.0%, $\chi^2 = 8.293, P = 0.004$; 37.5%对70.0%, $\chi^2 = 13.009, P < 0.001$),而与DNMT3A-others^{mut}组差异无统计学意义(62.50%对73.30%, $\chi^2 = 1.173, P = 0.279$; 37.50%对53.50%, $\chi^2 = 1.286, P = 0.257$)(图3A、3B)。年龄≥60岁NK-AML患者, DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}、DNMT3A-others^{mut}组及DNMT3A^{wt}组2年OS率及RFS率差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.699, P = 0.428$; $\chi^2 = 1.820, P = 0.402$)。

将对OS与RFS有影响的预后单因素(表2)纳入Cox多因素分析,结果显示:年龄是影响NK-AML患者OS的独立预后因素($HR = 3.411, 95\% CI 1.162 \sim 10.102, P = 0.030$); DNMT3A突变是影响NK-AML患者RFS的独立预后因素($HR = 3.753, 95\% CI 1.216 \sim 11.588, P = 0.020$)。

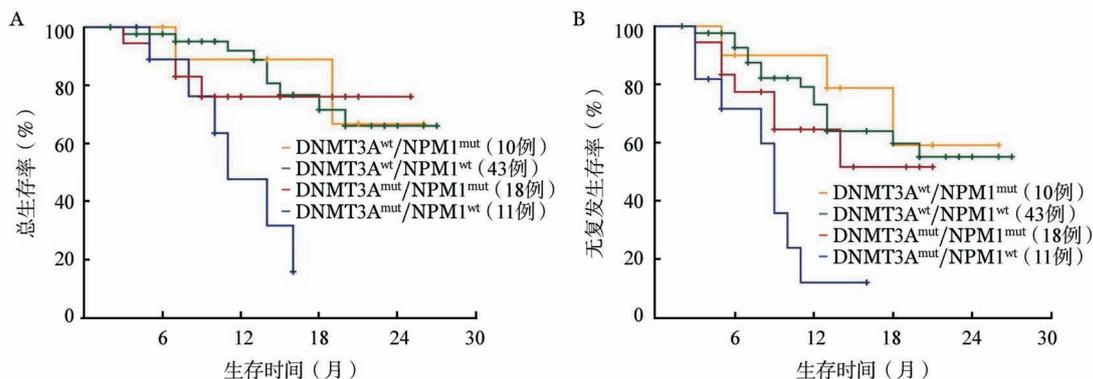


图1 正常核型DNMT3A^{mut}/NPM1^{wt}组、DNMT3A^{mut}/NPM1^{mut}组、DNMT3A^{wt}/NPM1^{mut}组及DNMT3A^{wt}/NPM1^{wt}组患者总生存(A)及无复发生存(B)比较

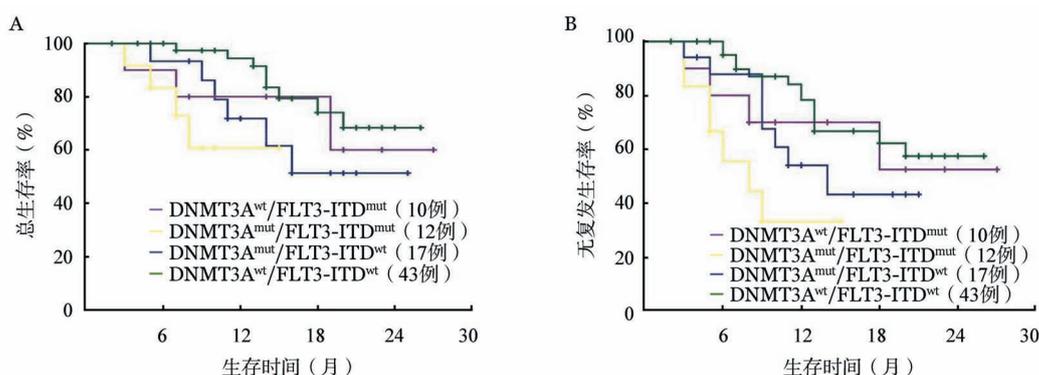


图2 正常核型DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{wt}组、DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}组、DNMT3A^{wt}/FLT3-ITD^{mut}组及DNMT3A^{wt}/FLT3-ITD^{wt}组患者总生存(A)及无复发生存(B)比较

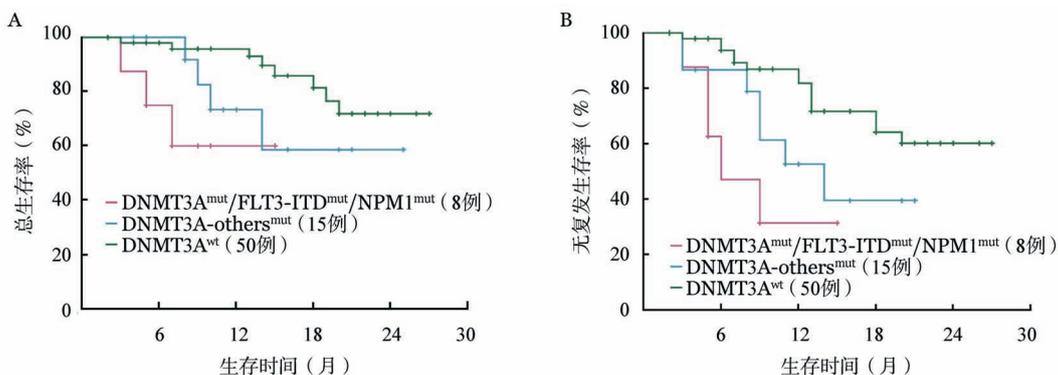


图3 年龄<60岁正常核型DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组、DNMT3A^{others}^{mut}组及DNMT3A^{wt}组总生存(A)及无复发生存(B)比较

讨 论

基因突变对AML的诊断、治疗方案选择及预后判断均具有十分重要的指导意义,根据某些基因突变可将AML患者分为不同的疾病实体亚组,如NPM1突变与CEBPA双突变^[1-2]。DNMT3A突变是AML中的一种常见的重现性分子学异常。2017年中国AML指南将DNMT3A作为一个预后不良标志用于非核结合因子白血病的预后分层^[10]。

本研究DNMT3A突变发生率为33.3%,与国内外报道相符(14%~34%)^[2,5,13-14]。DNMT3A突变患者均存在2个及

以上突变,DNMT3A突变与FLT3-ITD突变及NPM1突变共发生率高,这与白血病“二次打击”学说相符^[6-7]。FLT3-ITD突变主要影响细胞信号传导途径,NPM1突变主要影响转录因子与协同因子,而DNMT3A突变主要影响表观遗传学改变,此三者突变共发生可能提示在AML发病机制中不同类别突变之间存在一定的内在关联^[6-7,14]。

本研究65.4%的DNMT3A突变患者为M₁/M₂,提示DNA甲基化修饰改变可能与单核细胞分化密切相关。DNMT3A突变患者与DNMT3A野生型患者相比,年龄较大,白细胞计数、骨髓原始细胞数较高,与国外研究报道一

表2 影响正常核型急性髓系白血病患者预后的单因素分析

| 相关因素 | 总生存 | | 无复发生存(月) | |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | HR (95% CI) | P值 | HR (95% CI) | P值 |
| 年龄(<60岁≥60岁) | 4.097(1.559 ~ 10.766) | 0.004 | 2.47(1.002 ~ 6.087) | 0.049 |
| 性别(男/女) | 0.442(0.171 ~ 1.141) | 0.092 | 0.485(0.235 ~ 1.002) | 0.051 |
| WBC(×10 ⁹ /L) | 1.001(0.991 ~ 1.010) | 0.899 | 0.999(0.991 ~ 1.007) | 0.729 |
| 骨髓原始细胞 | 0.651(0.770 ~ 5.523) | 0.694 | 0.612(0.117 ~ 3.199) | 0.561 |
| DNMT3A | | | | |
| 突变型/野生型 | 2.605(1.093 ~ 6.209) | 0.031 | 2.397(1.190 ~ 4.831) | 0.014 |
| R882/野生型 | 1.922(0.733 ~ 5.412) | 0.177 | 2.174(0.994 ~ 4.754) | 0.052 |
| 非R882/野生型 | 5.318(1.592 ~ 17.765) | 0.007 | 3.068(1.108 ~ 8.491) | 0.031 |
| NPM1(突变型/野生型) | 1.219(0.472 ~ 3.147) | 0.682 | 1.215(0.578 ~ 2.555) | 0.607 |
| FLT3-ITD(突变型/野生型) | 2.085(0.833 ~ 5.220) | 0.177 | 2.027(0.977 ~ 4.205) | 0.058 |
| DNMT3A/FLT3-ITD/NPM1 | | | | |
| 三突变型/野生型 | 4.514(1.178 ~ 17.292) | 0.028 | 3.703(1.326 ~ 10.342) | 0.012 |
| DNMT3A-others ^{mut} /野生型 | 2.243(0.865 ~ 5.815) | 0.097 | 2.062(0.943 ~ 4.509) | 0.070 |

注:DNMT3A-others^{mut}:DNMT3A突变合并FLT3-ITD突变或NPM1突变或其他突变

致^[3-8]。在NK-AML患者中, DNMT3A突变患者有更低的OS率和RFS率,与国内外报道一致^[4,5,15]。有研究认为由于R882位点对DNMT3A的抑制作用更强,此位点突变预后更差^[4,14]。但Marcucci等^[5]以年龄分层,认为年轻患者(<60岁)R882-DNMT3A^{mut}组OS率和RFS率高于non-R882-DNMT3A^{mut}组,而老年患者(≥60岁)R882-DNMT3A^{mut}组预后更差。本研究中R882位点突变患者OS率及RFS率与non-R882位点突变患者差异无统计学意义,其预后仍有待于进一步研究。

DNMT3A突变伴随突变分析结果表明:DNMT3A^{mut}/NPM1^{mut}组2年RFS率明显高于DNMT3A^{mut}/NPM1^{wt}组,与Shen等^[13]报道相符。提示NPM1突变可削弱DNMT3A突变不良预后作用。DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}组2年RFS率有低于DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{wt}组趋势,与Ardestani等^[16]报道相符。有研究报道由于DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组患者在mRNA、miRNA和表观遗传水平上的独特性,应该被认为是一个独立的预后亚型^[6,7]。本研究中DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组OS率及RFS率明显低于DNMT3A^{wt}组,在年龄<60岁NK-AML患者, DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}组2年OS率及RFS率明显低于DNMT3A^{wt}组,与Tan等^[7]报道相符。提示当NPM1突变与DNMT3A突变及FLT3-ITD突变共存时, NPM1突变对预后的有利作用被抵消。

Jongen-Lavrencic等^[17]报道DNMT3A突变的造血干细胞在诱导治疗后比正常的造血干细胞具有选择性克隆优势,大部分AML患者使用标准剂量的诱导治疗获得CR后仍能检测出DNMT3A突变,CR后DNMT3A突变的持续存在不能预示疾病复发风险增高。因此, DNMT3A突变并不能作为成人AML微小残留病监测指标^[17]。Xu等^[14]报道在成人AML患者中, DNMT3A突变患者接受allo-HSCT比接受化

疗巩固治疗患者的OS及RFS明显延长,说明allo-HSCT可能逆转DNMT3A突变的不良预后。因本研究中行allo-HSCT病例数较少,未进一步分析。

综上,本研究结果提示本地区NK-AML患者DNMT3A突变主要类型为R882位点突变,突变患者形态学上多表现为M₁/M_s,初诊时年龄、外周血白细胞计数更高。DNMT3A突变提示预后不良, R882位点与非R882位点突变预后价值有待于进一步研究。DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}亚型和DNMT3A^{mut}/FLT3-ITD^{mut}/NPM1^{mut}亚型患者临床预后差。

参考文献

- [1] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 374 (23): 2209- 2221. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
- [2] Zare-Abdollahi D, Safari S, Movafagh A, et al. A mutational and expressional analysis of DNMT3A in acute myeloid leukemia cytogenetic subgroups [J]. Hematology, 2015, 20 (7):397- 404. DOI: 10.1179/1607845415Y.0000000001.
- [3] Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications [J]. Blood, 2012, 119 (2):559- 568. DOI: 10.1182/blood-2011-07-369934.
- [4] Ahn JS, Kim HJ, Kim YK, et al. DNMT3A R882 mutation with FLT3-ITD positivity is an extremely poor prognostic factor in patients with normal-karyotype acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22 (1): 61- 70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.030.
- [5] Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in

- adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7):742-750. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2092.
- [6] Loghavi S, Zuo Z, Ravandi F, et al. Clinical features of de novo acute myeloid leukemia with concurrent DNMT3A, FLT3 and NPM1 mutations [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:74. DOI: 10.1186/s13045-014-0074-4.
- [7] Tan M, Ng IKS, Chen Z, et al. Clinical implications of DNMT3A mutations in a Southeast Asian cohort of acute myeloid leukaemia patients[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(8):669-676. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204195.
- [8] Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1774-1783. DOI: 10.1038/leu.2014.124.
- [9] Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, et al. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG) [J]. *Blood*, 2013, 121(23):4769-4777. DOI: 10.1182/blood-2012-10-461624.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [11] Su L, Tan Y, Lin H, et al. Mutational spectrum of acute myeloid leukemia patients with double CEBPA mutations based on next-generation sequencing and its prognostic significance [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(38): 24970-24979. DOI: 10.18632/oncotarget.23873.
- [12] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-134.
- [13] Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(20): 5593-5603. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343988.
- [14] Xu Y, Sun Y, Shen H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation could improve survival of cytogenetically normal adult acute myeloid leukemia patients with DNMT3A mutations [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 992-997. DOI: 10.1002/ajh.24135.
- [15] 唐善浩, 陆滢, 张丕胜, 等. FLT3-ITD与DNMT3A R882双突变对急性髓系白血病异基因造血干细胞移植预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(7): 552-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.005.
- [16] Ardestani MT, Kazemi A, Chahardouli B, et al. FLT3-ITD compared with DNMT3A R882 mutation is a more powerful independent inferior prognostic factor in adult acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study [J]. *Turk J Haematol*, 2018, 35(3):158-167. DOI: 10.4274/tjh.2018.0017.
- [17] Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1189-1199. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1716863.

(收稿日期:2018-08-28)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部