

伴 AML1-ETO 融合基因的急性髓系白血病 患者 ASXL2 基因突变及临床特征分析

赵俊霞 陈秀花 李建兰 潘杰 覃艳红 徐智芳 任方刚
张耀方 许晶 李木青 李娟 张娜 常建梅 王晓娟 王宏伟

【摘要】 目的 探讨伴 AML1-ETO 融合基因的急性髓系白血病 (AML) 患者 ASXL2 基因突变情况、突变阳性患者临床特征及 ASXL2 基因突变与 c-kit 基因突变的关系。方法 采用 PCR 扩增产物片段直接测序分析法, 检测 59 例伴 AML1-ETO 融合基因初发 AML 患者 ASXL2 基因第 11、12 外显子编码区突变情况, 比较 ASXL2 基因突变阳性和阴性组患者的临床特征、生存及 c-kit 基因突变情况。结果 59 例患者中 7 例存在 ASXL2 突变, 突变率为 11.9%。ASXL2 基因突变阳性组患者初诊时外周血红蛋白浓度中位数为 56.2(38.0~72.0)g/L, 显著低于 ASXL2 突变阴性组患者的 69.0(37.2~154.0) g/L, 差异有统计学意义($P=0.038$); 外周血 WBC、PLT、嗜酸粒细胞比例、骨髓原始细胞比例与 ASXL2 突变阴性组相比, 差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。两组均未见肝、脾、中枢神经系统浸润; 淋巴结不同程度肿大, 但 ASXL2 基因突变阳性、阴性两组间差异无统计学意义($P=0.859$)。免疫表型分析显示: ASXL2 基因突变阳性组 CD33 表达显著低于阴性组($P=0.033$); 两组患者均未表达 cCD3, CD117、cMPO、HLA-DR、CD34、CD38、CD13、CD44、CD15、CD64、CD11b、CD56、CD19、cCD79a、CD7 两组表达差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。ASXL2 基因突变阳性与阴性组患者总缓解率、总生存时间差异均无统计学意义(P 值分别为 0.577、0.631)。两组 c-kit 基因突变检出率分别为 14.3% 和 29.4%, 差异无统计学意义($P=0.697$)。结论 该组伴 AML1-ETO 融合基因 AML 患者 ASXL2 基因突变率为 11.9%。ASXL2 突变阳性患者外周血红蛋白浓度、CD33 表达方面呈现一定的临床特征。ASXL2 基因突变与 c-kit 基因突变可能没有特定的关联性。

【关键词】 白血病, 髓样, 急性; 基因, ASXL2; DNA 突变分析

基金项目: 国家自然科学基金(81241014, 81500104); 山西省回国留学人员重点科研资助项目(2015-重点5); 山西医科大学科技创新基金(01201413)

Frequency and clinical features of ASXL2 gene mutation in acute myeloid leukemia patients with AML1-ETO fusion gene positive Zhao Junxia, Chen Xiuhua, Li Jianlan, Pan Jie, Tan Yanhong, Xu Zhifang, Ren Fanggang, Zhang Yaofang, Xu Jing, Li Muqing, Li Juan, Zhang Na, Chang Jianmei, Wang Xiaojuan, Wang Hongwei. Department of Hematology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wang Hongwei, Email: wanghw68@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate frequency and clinical features of additional sex combs-like 2 (ASXL2) gene mutation in acute myeloid leukemia (AML) patients with AML1-ETO fusion gene and to analyze the relationship between ASXL2 gene mutation and c-kit gene mutation. **Methods** Mutation analysis of exon 11 and 12 of ASXL2 gene in 59 de novo AML patients was performed by using polymerase chain reaction (PCR) followed by sequence analysis. The clinical features, survival curve and c-kit gene mutation in ASXL2 gene mutation positive and negative patients were compared. **Results** In a total of 59 AML patients with AML1-ETO fusion gene positive, 11.9% (7/59) patients harboured ASXL2 gene mutations. The hemoglobin levels of patients with mutated ASXL2 gene [56.2 (38.0-72.0) g/L] were significantly lower than those with wild type ASXL2 [69.0(37.2-154.0) g/L] ($P=0.038$). Differences

were not observed in white blood cell counts, platelet counts, the proportion of acidophilic cell, and the proportion of primitive cell in the marrow between patients with mutant ASXL2 and ones without mutant ASXL2 ($P>0.05$). None of all 59 patients suffered from liver, spleen, central nervous system metastases in both groups. Moreover, enlarged lymph nodes was similar between patients with mutant ASXL2 and ones without mutant ASXL2 ($P=0.859$). Immunophenotypic analysis: in positive group CD33 positive expression was significantly lower than that of negative group ($P=0.033$). cCD3 was not expressed in both groups. Expression levels of CD117, cMPO, HLA-DR, CD34, CD38, CD13, CD44, CD15, CD64, CD11b, CD56, CD19, cCD79a and CD7 were similar between patients with mutant ASXL2 and ones without mutant ASXL2 ($P>0.05$). All of 59 patients were in remission ($P=0.577$). Overall survival was similar between patients with mutant ASXL2 and ones without mutant ASXL2 ($P=0.631$). The mutation rates of c-kit in positive group and negative group were 14.3% and 29.4%, without statistical significance ($P=0.697$). **Conclusions** ASXL2 mutation may be a new event that can cooperate with AML1-ETO to induce leukemia. Patients in AML1- ETO positive AML with ASXL2 mutation show specific clinical characteristics of hemoglobin levels and expression level of CD33. ASXL2 gene mutations and c-kit gene mutations may not have a specific correlation between them.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Gene, ASXL2; DNA mutation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81241014, 81500104); Key Project of Overseas Returnee Research of Shanxi Province (2015-key 5); Science and Technology Innovation Project in Shanxi Medical University (01201413)

人类 ASXL2 基因属于 ASXL 基因家族(同源基因包括 ASXL1、ASXL3)^[1-6], 定位于染色体 2p23.3, 长 144 722 bp, 包含 12 个外显子, 编码长为 1 435 个氨基酸的核蛋白, 是表观调节蛋白 polycomb 家族 (polycomb group, PcG) 和 trithorax 家族 (trithorax group, TrxG) 的增强子, 发挥转录抑制和激活的双重调节功能^[1,3,5-8]。生理情况下高表达于心脏、中轴骨、大脑皮层、视网膜等组织^[8]。近期 Micol 等^[9]及 Metzeler^[10]对 ASXL2 基因突变进行研究, 发现该突变特异性存在于 AML1-ETO 融合基因阳性的患者, 并且主要发生在第 11、12 外显子区, 以移码突变和点突变为主要突变类型, 发生该突变的患者疾病 3 年累计复发率较未突变者增高。我们采用 PCR 扩增产物片段直接测序分析法对 59 例伴 AML1-ETO 融合基因的初发急性髓系白血病 (AML) 患者进行了 ASXL2 基因突变的检测, 初步探讨 ASXL2 基因在中国汉族人群的突变发生情况及其临床意义。

病例与方法

一、病例

59 例 2010 年 10 月至 2015 年 10 月在我院就诊的初诊伴 AML1-ETO 融合基因的 AML 患者纳入研究, 其中男 32 例, 女 27 例。中位年龄 38 (5~77) 岁, 诊断均符合文献 [11] 标准。FAB 分型: M₁ 1 例 (1.7%), M₂ 52 例 (88.1%), M₄ 4 例 (6.8%), 特殊 M₂ 合并 M₃ 1 例 (1.7%), 未知 1 例 (1.7%)。本研究经我院伦理委员会批准, 获得患者知情同意。

二、ASXL2 和 c-kit 基因突变检测

1. 样品制备: 取 59 例 AML 患者骨髓, 用 DNA 提取试剂盒 (美国 OMEGA 公司产品) 抽提基因组 DNA。样本不足的选取骨髓涂片用 Chelex 100 法提取基因组 DNA。紫外分光光度计检测其浓度和纯度, 符合要求 ($A_{260}/A_{280} \geq 1.7$) 的标本 4 °C 保存待用。

2. ASXL2 基因的 PCR 扩增: ASXL2 基因第 11、12 外显子 PCR 扩增所用的 5 对引物由北京奥科鼎盛生物科技有限公司合成, 引物序列用 primer premier 5.0 软件设计 (表 1)。PCR 体系 50 μ l: PCR 缓冲液 41 μ l、上下游引物 (20 μ mol/L) 各 1 μ l、TaqDNA 聚合酶 3 μ l、DNA 4 μ l。PCR 热循环条件: 95 °C 预变性 2 min, 95 °C 变性 30 s, 58 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 4 min, 循环 35 次, 72 °C 再延伸 10 min。扩增反应在 T100™ Thermal Cycler 扩增仪 (美国 BIO-RAD 公司产品) 中进行。以待测者的 DNA 为模板, 分别用以上 5 对引物进行扩增, 可以得到 5 段扩增产物覆盖 ASXL2 第 11、12 外显子区, 扩增产物用于测序分析。测序由北京华大基因科技服务有限公司完成, 测序结果与美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 基因库序列进行比对, 基因序列号: GeneBank DNA NC_000002。

3. c-kit 基因的 PCR 扩增: c-kit 基因第 17、8~11 外显子引物设计如表 1。第 17 外显子 PCR 体系同上。PCR 热循环条件: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 循环 35 次, 72 °C

再延伸 10 min。第 8~11 外显子 PCR 体系: 2×GC 缓冲液 I 25 μl、dNTP Mixture 8 μl、上下游引物各 1 μl、LA Taq 酶 0.5 μl、DNA 2.0 μl, 双蒸水补充至 50 μl。PCR 热循环条件(两步扩增法): 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 30 s, 68 °C 退火 4 min, 循环 35 次, 68 °C 再延伸 10 min。测序方法同上, 基因序列号: GeneBank DNA NC_000004。

三、统计学处理

计量资料若服从正态分布, 比较用 Student's *t* 检验, 用均数±标准差描述; 反之用非参数检验, 用 *M*(范围)描述。计数资料比较用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法。生存率的估计用 Kaplan-Meier 法, 生存曲线比较用对数秩检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。所有数据用 SPSS17.0 软件进行分析处理。

结 果

1. ASXL2 基因突变分析: 59 例伴 AML1-ETO 融合基因的初发 AML 患者, 检出 7 例存在 ASXL2 突变, 突变率为 11.9%。7 个突变包括 1 个(14.3%) 点突变和 6 个(85.7%) 移码突变, 分布在第 11、12 外显子。第 11 外显子存在 3 个突变类型: 1247-1248 位插入 2 个碱基 AG(c.1247-1248 insAG), 使 417 位丙氨酸突变为精氨酸, 框移 7 个氨基酸(p.A417RfsX7) (图 1A); 1255-1256 位缺失 2 个碱基 TT(c.1255-1256 delTT), 使 419 位亮氨酸突变为组氨酸, 框移 13 个氨基酸(p.L419HfsX13) (图 1B); 1643 位 G 突变为 A 的杂合突变(c.1643G>A), 使 548 位谷氨酸

同义突变为谷氨酸(p.E548E) (图 1C)。第 12 外显子存在 4 个突变类型: 1970-1971 位插入 4 个碱基 GGAA(c.1970-1971insGGAA), 使 658 位丙氨酸突变为甘氨酸, 框移 50 个氨基酸(p.A658GfsX50) (图 1D); 2084-2085 位插入 1 个碱基 G(c.2084-2085insG), 使 698 位甘氨酸突变为色氨酸, 框移 9 个氨基酸(p.G698WfsX9) (图 1E); 2218 位缺失 1 个碱基 C 同时插入 2 个碱基 GG(c.2218delCinsGG), 使 740 位苏氨酸突变为精氨酸, 框移 16 个氨基酸(p.T740RfsX16) (图 1F); 2243 位缺失 1 个碱基 A 同时插入 10 个碱基 GTAAGGCACC(c.2243delAinsGTAAGGCACC), 使 749 位谷氨酸突变为终止密码子(p.E749X) (图 1G)。

2. ASXL2 基因突变患者的临床特征分析: 7 例 ASXL2 基因突变阳性患者中男 6 例, 女 1 例, 中位年龄 37(17~46) 岁; 52 例阴性患者中男 26 例, 女 26 例, 中位年龄 38.5(5~77) 岁。ASXL2 基因突变阳性、阴性组患者性别及年龄差异均无统计学意义(*P* 值均>0.05) (表 2)。

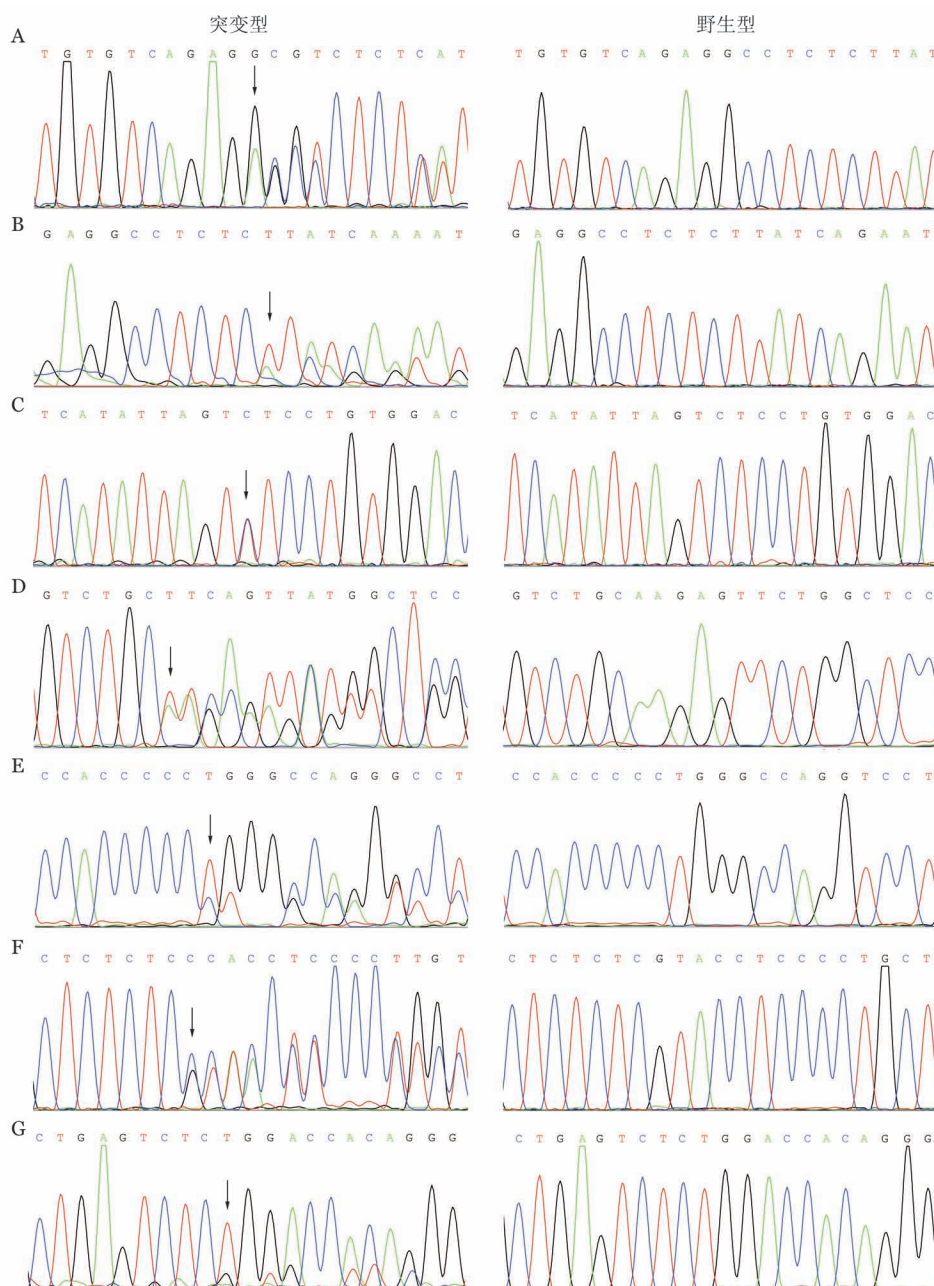
ASXL2 基因突变阳性组患者初诊时 HGB 显著低于阴性组患者, 差异有统计学意义(*P*=0.038); 外周血 WBC、PLT、嗜酸粒细胞比例、骨髓原始细胞比例与 ASXL2 基因突变阴性组相比, 差异均无统计学意义(*P* 值均>0.05) (表 2)。

两组患者均未见肝、脾、中枢神经系统浸润; 淋巴结不同程度肿大, 但 ASXL2 基因突变阳性、阴性两组间差异无统计学意义(*P*=0.859)。免疫表型分

表 1 各种扩增基因 PCR 引物序列

基因	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
ASXL2-11E	F: CTTCGCAACATGGGCTATT R: GCAGTTCTAAATGCCCATCTATC	948
ASXL2-12E-1	F: AAAAGTGGATGCAAGGACCCTA R: AGCCACTGGCACACTAGCATC	971
ASXL2-12E-2	F: CATCACCAGCCCACATAGAGAA R: AGGATCTGATCTTGGGTTGCTT	823
ASXL2-12E-3	F: CGGTTCCACTGACTGCAAAAAG R: TGCTACGGATTGCCTTACCTC	918
ASXL2-12E-4	F: CAAGGGTGACACAAGTTCAGGAC R: GTGATTCCAAAAGGACGCAAAA	773
c-kit17E	F: ATGTGAACATCATTCAAGGCGTACT R: GCTAAAATGTGTGATATCCCTAGACAG	422
c-kit8-11E	F: CTCAGGAAGGTTGTAGGGATTAGAGAGGGAGTG R: TGTGTCCAGAGACATTTTCCTACGATGTTCTC	4 233
中间测通引物 1	F: TCATCAGGATTCAAAACCCG	
中间测通引物 2	F: CATGGGCTGTGAGTTGGGAG	

注: E: 外显子; F: 正向引物; R: 反向引物



A、B、C分别为ASXL2基因第11外显子PCR产物直接测序结果。A:c.1247-1248insAG(p.A417RfsX7);B:c.1255-1256delTT(p.L419HfsX13);C:c.1643G>A(p.E548E)。D、E、F、G分别为ASXL2基因第12外显子PCR产物直接测序结果。D:c.1970-1971insGGAA(p.A658GfsX50);E:c.2084-2085insG(p.G698WfsX9);F:c.2218delCinsGG(p.T740RfsX16);G:c.2243delAins GTAAGGCACC(p.E749X)(箭头所示为突变位点)

图1 伴AML1-ETO融合基因的急性髓系白血病患者ASXL2基因突变测序图

析显示:阳性组CD33表达显著低于阴性组($P=0.033$);cCD3两组患者均未表达,CD117、cMPO、HLA-DR、CD34、CD38、CD13、CD44、CD15、CD64、CD11b、CD56、CD19、cCD79a、CD7两组表达差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。ASXL2基因突变阳性与阴性组患者总缓解率差异无统计学意义($P=0.577$)(表2)。ASXL2基因突变阳性组患者中位生

存时间为8(6~28)个月,低于阴性组患者的22(0~54)个月,但两组间差异无统计学意义($P=0.631$)(图2)。

3. ASXL2基因突变与c-kit基因突变关系分析:58例伴AML1-ETO融合基因的AML患者,检出16例存在c-kit基因突变,突变率为27.6%,突变类型:D419FfsX561(c.1254-1255insTTTTTC)、T417Sf

表2 59例伴AML1-ETO融合基因的急性髓系白血病患者中ASXL2基因突变阳性、阴性组的临床特征比较

临床特征	阳性组(7例)	阴性组(52例)	P值
年龄[岁,M(范围)]	37(17~46)	38.5(5~77)	0.411
性别[例(%)]			0.507
男	6(85.7)	26(50.0)	
女	1(14.3)	26(50.0)	
WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	28.2(1.2~124.0)	8.7(0.9~50.4)	0.386
HGB[g/L,M(范围)]	56.2(38.0~72.0)	69.0(37.2~154.0)	0.038
PLT[×10 ⁹ /L,M(范围)]	16.0(2.3~44.8)	26.8(7.0~415.0)	0.205
嗜酸粒细胞比例[M(范围)]	0.0005(0~0.128)	0.001(0~0.056)	0.698
原始细胞比例[M(范围)] ^a	0.540(0.040~0.635)	0.525(0.010~0.910)	0.346
髓外浸润[例(%)] ^b			
肝	0	0	
脾	0	0	
淋巴结	2(28.6)	9(17.6)	0.859
中枢神经系统浸润	0	0	
治疗缓解[例(%)] ^b	7(100.0)	43(84.3)	0.577
总体生存时间[月,M(范围)]	8(6~28)	22(0~54)	0.631
白细胞分化抗原[例(%)] ^c			
CD117	4(66.7)	43(95.6)	0.063
cMPO	6(100.0)	44(97.8)	1.000
HLA-DR	4(66.7)	28(62.2)	1.000
CD34	6(100.0)	42(93.3)	1.000
CD38	6(100.0)	43(95.6)	1.000
CD13	5(83.3)	40(88.9)	0.548
CD14	1(16.7)	2(4.4)	0.319
CD15	4(66.7)	30(66.7)	1.000
CD33	4(66.7)	44(97.8)	0.033
CD64	3(50.0)	21(46.7)	1.000
CD11b	1(16.7)	12(26.7)	0.977
CD56	4(66.7)	34(75.6)	1.000
CD19	4(66.7)	29(64.4)	1.000
cCD79a	1(16.7)	2(4.4)	0.319
cCD3	0	0	
CD7	1(16.7)	1(2.2)	0.224

注:a:实际统计例数为56例(ASXL2基因突变阳性组7例、阴性组49例);b:实际统计例数为58例(ASXL2基因突变阳性组7例、阴性组51例);c:实际统计例数为51例(ASXL2基因突变阳性组6例、阴性组45例)。治疗缓解:部分缓解+完全缓解

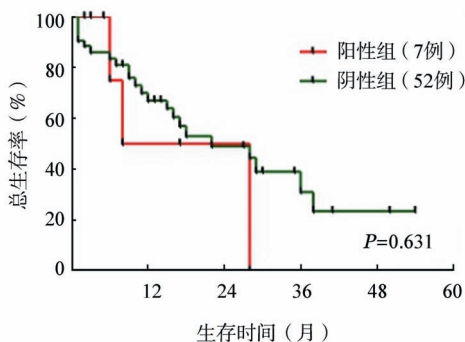


图2 ASXL2基因突变对伴AML1-ETO融合基因的急性髓系白血病患者总生存率的影响

sX561 (c.1248-1256delGACTTACGAinsATC)、M541L(c.1621A>C)、A814A(c.2442C>T)、D816Y/H(c.2446G>T/C)、D816V(c.2447A>T)、D820Y

(c.2458 G>T)、N822K(c.2466T>G/A)、Y823D(c.2467T>G)。7例ASXL2基因突变阳性AML患者中1例(14.3%)发生c-kit突变,51例ASXL2基因突变阴性患者中15例(29.4%)发生c-kit突变,两组差异无统计学意义(P=0.697)。

讨论

研究证实AML1-ETO融合基因形成的融合蛋白不能够单独导致白血病的发生,可能还存在其他突变分子协同AML1-ETO融合蛋白共同致白血病发生^[12-13]。研究人员已经在AML1-ETO融合基因阳性患者中发现了c-kit、FLT3、N/KRAS、ASXL1基因突变,这些突变分子可能是AML1-ETO融合基因阳性患者发病主要的“协同分子”。2014年,Micol等^[9]

首次报道在伴AML1-ETO融合基因的AML患者中约22.7%存在ASXL2基因突变,提示ASXL2突变可能是伴AML1-ETO融合基因AML患者除c-kit、ASXL1、FLT3、KRAS、NRAS突变外一种新的“协同分子”,目前还没有ASXL2突变在亚洲AML患者中发生情况的研究。我们对59例伴AML1-ETO融合基因初发AML患者ASXL2突变情况进行了检测,我们的结果与Micol等的报道有所差别,在59例伴AML1-ETO融合基因AML患者中检出突变患者7例,突变率为11.9%,低于国外的报道(22.7%)^[4,9-10];7例突变患者中,1例患者突变(c.1247-1248insAG:p.A417RfsX7)与国外报道相同,1例患者突变点(c.2218 delCAinsGG:p.T740R fsX16)位于已报道的ASXL2突变热点区,其他5例患者突变类型为新发现突变位点且散在分布于ASXL2的第11、12外显子区。

Micol小组发现ASXL2基因突变阳性组具有外周血白细胞水平增高的特点^[9],我们的结果与之不同,ASXL2基因突变阳性组外周血WBC与阴性组相比较差异无统计学意义。我们比较了两组患者初诊时血红蛋白、血小板计数、外周血嗜酸粒细胞比例、骨髓原始细胞比例,发现阳性组血红蛋白水平比阴性组明显降低,而后三者差异均无统计学意义,这种情况可能与东西方种族差异有关。我们还对两组间的白细胞分化抗原的表达情况进行比较分析,发现T系分化抗原标志cCD3在两组患者中均未表达,这可能是AML1-ETO阳性AML的免疫学特征;CD33在ASXL2突变阳性组中的表达与阴性组相比显著降低($P=0.033$),表明ASXL2突变与CD33表达可能存在某种程度的关联性。治疗方面我们统计到51例ASXL2突变阴性AML患者治疗缓解43例(84.3%),7例ASXL2突变阳性患者全部缓解,两组差异无统计学意义($P=0.577$),ASXL2突变可能对患者治疗反应方面的影响不大。ASXL2突变阳性和阴性患者组中位生存时间分别为8和22个月,差异无统计学意义($P=0.631$),该结果可能由ASXL2基因突变阳性患者组样本量少引起。

Micol小组发现ASXL2基因突变阳性组中部分患者同时存在c-kit基因突变^[9-10],我们的结果与之类似,7例ASXL2突变阳性患者中1例(14.3%)发生c-kit突变。但我们同时发现在51例ASXL2突变阴性患者中有15例(29.4%)也检出c-kit突变,且ASXL2突变与c-kit突变没有特定的关联性($P=0.697$),为探寻两者间及与AML1-ETO融合基因的

关系,尚需进一步扩大样本量来深入探讨。

参考文献

- [1] Katoh M. Functional and cancer genomics of ASXL family members[J]. Br J Cancer, 2013, 109(2):299-306. doi: 10.1038/bjc.2013.281.
- [2] Russell B, Graham JM. Expanding our knowledge of conditions associated with the ASXL gene family[J]. Genome Med, 2013, 5(2):16. doi: 10.1186/gm420.
- [3] Abdel-Wahab O, Dey A. The ASXL-BAP1 axis: new factors in myelopoiesis, cancer and epigenetics[J]. Leukemia, 2013, 27(1):10-15. doi: 10.1038/leu.2012.288.
- [4] Duployez N, Micol JB, Boissel N, et al. Unlike ASXL1 and ASXL2 mutations, ASXL3 mutations are rare events in acute myeloid leukemia with t(8;21)[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(1):199-200. doi: 10.3109/10428194.2015.1037754.
- [5] Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, et al. Characterization of Asxl1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family[J]. Gene, 2006, 369:109-118. doi: 10.1016/j.gene.2005.10.033.
- [6] 盛梦瑶, 周圆, 许明江, 等. ASXL1突变在髓系疾病中的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4):1183-1187. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.04.057.
- [7] Lai HL, Wang QT. Additional sex combs-like 2 is required for polycomb repressive complex 2 binding at select targets[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73983. doi: 10.1371/journal.pone.0073983.
- [8] Baskind HA, Na L, Ma Q, et al. Functional conservation of Asxl2, a murine homolog for the Drosophila enhancer of trithorax and polycomb group gene Asx[J]. PLoS One, 2009, 4(3):e4750. doi: 10.1371/journal.pone.0004750.
- [9] Micol JB, Duployez N, Boissel N, et al. Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 chromosomal translocations[J]. Blood, 2014, 124(9):1445-1449. doi: 10.1182/blood-2014-04-571018.
- [10] Metzeler KH. ASXL genes and RUNX1: an intimate connection?[J]. Blood, 2014, 124(9):1382-1383. doi: 10.1182/blood-2014-07-586073.
- [11] 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.
- [12] Peterson LF, Boyapati A, Ahn EY, et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22;21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts[J]. Blood, 2007, 110(3):799-805. doi: 10.1182/blood-2006-11-019265.
- [13] Hatlen MA, Wang L, Nimer SD. AML1-ETO driven acute leukemia: insights into pathogenesis and potential therapeutic approaches[J]. Front Med, 2012, 6(3):248-262. doi: 10.1007/s11684-012-0206-6.

(收稿日期:2015-12-23)

(本文编辑:王叶青)