

# 伴RUNX1突变髓系肿瘤42例 临床特征和疗效分析

陈思帆 王谈真 蒋淑慧 沈宏杰 徐杨 周惠芬 吴德沛

**【摘要】** 目的 研究伴RUNX1突变髓系肿瘤的临床特征和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的疗效。方法 回顾性分析2014年7月至2018年4月在苏州大学附属第一医院行二代测序检出RUNX1基因突变的42例髓系肿瘤患者的临床资料。结果 全部42例伴RUNX1突变髓系肿瘤患者中,男27例,女15例,中位年龄43.5(16~68)岁,急性髓系白血病(AML)30例,骨髓增生异常综合征(MDS)12例。共突变基因中频率最高的是FLT3(26.2%, 11/42),携带FLT3共突变基因的均为AML患者( $P=0.014$ )。而MDS患者中最常见的共突变为ASXL1(25%, 3/12)。allo-HSCT组(31例)1年总生存(OS)、无病生存(DFS)率分别为(70.6±9.0)%、(61.0±9.4)%。化疗组(11例)1年OS、DFS率分别为(34.4±16.7)%、(22.4±15.3)%。两组OS、DFS率差异有统计学意义( $\chi^2=4.843, P=0.036$ ;  $\chi^2=4.320, P=0.047$ )。单因素分析提示移植年龄>45岁为影响患者OS及DFS的预后不良因素[ $HR=4.819(95\%CI 1.145\sim 20.283), P=0.032$ ;  $HR=5.945(95\%CI 1.715\sim 20.604), P=0.005$ ],染色体核型复杂异常为影响OS的预后不良因素[ $HR=5.572(95\%CI 1.104\sim 28.113), P=0.038$ ]。结论 allo-HSCT可以改善伴RUNX1突变髓系肿瘤患者预后,移植年龄>45岁、染色体核型复杂异常是影响allo-HSCT疗效的不良预后因素。

**【关键词】** RUNX1突变; 髓系肿瘤; 异基因造血干细胞移植; 预后

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0902800、2017YFA0104502、2017ZX09304021);国家自然科学基金(81730003);江苏省自然科学基金(BK20171205);江苏省创新能力建设专项(BM2015004);江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002)、江苏省医学杰出人才项目(JCRCA2016002)

**Clinical features and curative effect analysis of patients with myeloid neoplasms and RUNX1 mutations** Chen Sifan, Wang Tanzhen, Jiang Shuhui, Shen Hongjie, Xu Yang, Zhou Huifen, Wu Depei. First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis under Ministry of Health, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Zhou Huifen, Email: zhouhuifen@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the survival and prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT) for patients with myeloid neoplasms and RUNX1 mutations. **Methods** From July 2014 to April 2018, the clinical data of forty-two AML/MDS patients with RUNX1 mutations in the First Affiliated Hospital of Soochow University were retrospectively analyzed. The clinical characteristic features and distribution of the mutations frequently observed with RUNX1 mutations were summarized, the prognosis of allo-HSCT for these patients was also analyzed. **Results** Among 42 AML/MDS patients with RUNX1 mutations, 27 were male, 15 were female. The median age was 43.5 (16–68) years old. There are 31 patients in allo-HSCT group and 11 patients in chemotherapy group. RUNX1 mutations co-occurred with many other gene mutations, the most frequent mutations were FLT3 (26.2%, 11/42). Interestingly, FLT3 mutations only occurred in AML patients compared with MDS patients ( $P=0.014$ ). ASXL1 (25%, 3/12) mutations were observed as the most frequent co-mutations in MDS patients. One-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS) of allo-HSCT and chemotherapy patients were (70.6±9.0)%, (61.0±9.4)% and (34.4±16.7)%, (22.4±15.3)%, respectively. When OS and DFS between allo-HSCT and chemotherapy patients were compared,

significant differences ( $\chi^2 = 4.843, 4.320, P < 0.05$ ) were showed. In univariate analysis, transplant age  $> 45$  years was a negative effect for OS [ $HR = 4.819$  (95%  $CI$  1.145–20.283),  $P = 0.032$ ] and DFS [ $HR = 5.945$  (95%  $CI$  1.715–20.604),  $P = 0.005$ ]. Also, complex chromosome karyotype abnormality was a negative effect for OS [ $HR = 5.572$  (95%  $CI$  1.104–28.113),  $P = 0.038$ ]. **Conclusion** Transplant age ( $> 45$  years) and complex chromosome karyotype abnormality were negative prognostic factors in allo-HSCT for myeloid neoplasms patients with RUNX1 mutations.

**【Key words】** RUNX1 mutations; Myeloid neoplasms; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

**Fund program:** The National Key Research and Development Program of China (2016YFC0902800, 2017YFA0104502, 2017ZX09304021); National Natural Science Foundation of China (81730003); Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20171205); Jiangsu Provincial Special Program of Innovation Capability (BM2015004); Jiangsu Provincial Key Medical Center (YXZXA2016002); Jiangsu Province Medical Talents Project (JCRCA2016002)

RUNX1 基因突变是髓系肿瘤患者最常见的分子遗传学异常之一。约 15% 的急性髓系白血病 (AML) 和 10% 的骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者存在 RUNX1 突变<sup>[1-3]</sup>, 2017 年欧洲白血病网 (ELN) 分型标准中将伴有单独的 RUNX1 突变的 AML 患者归为高危组。Gaidzik 等<sup>[4]</sup> 研究显示伴 RUNX1 基因异常 AML 患者预后不佳。Chou 等<sup>[5]</sup> 的研究结果显示 RUNX1 突变是 AML 患者异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 的预后良好因素。我们回顾性分析我中心收治的 42 例伴 RUNX1 突变髓系肿瘤患者的临床特征, 比较化疗及 allo-HSCT 的疗效。

## 病例与方法

### 一、病例资料

回顾性分析 2014 年 7 月至 2018 年 4 月在苏州大学附属第一医院行二代测序检出 RUNX1 基因突变的 42 例髓系肿瘤患者 (AML 30 例, MDS 12 例)。提取初诊患者骨髓单个核细胞, 抽提基因组 DNA, 构建包括 ASXL1、CEBPA、FLT3、DNMT3A、RUNX1 等 51 个血液病相关的常见热点基因 Ion AmpliSeq 文库, 使用 ABI Ion Torrent S5 测序仪进行检测。所有患者诊断及分型均符合文献<sup>[6-7]</sup> 标准, 根据骨髓细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学 (MICM) 进行诊断分型。

### 二、诱导及巩固治疗

30 例 AML 患者接受以 IA (去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)、地西他滨联合 CAG (阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF)/IAG (去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+G-CSF) 半量预激方案为主的诱导缓解治疗。达完全缓解 (CR) 的患者后续采用中大剂量阿糖胞苷单药或联合蒽环/蒽醌类方案巩固治疗。部分缓解 (PR) 或未

缓解 (NR) 的患者接受地西他滨联合预激方案再诱导。12 例 MDS 患者则主要采用地西他滨单药诱导治疗, 达 CR 的患者继续以地西他滨单药巩固治疗, PR 或 NR 的患者则接受地西他滨联合 CAG/IAG 半量预激方案再诱导治疗。

### 三、造血干细胞移植

1. 基本特征: 31 例患者接受 allo-HSCT。移植前 19 例患者处于 CR, 1 例患者 PR, 5 例患者 NR, 2 例患者复发。HLA 全相合移植 16 例 (同胞供者 11 例, 无关供者 5 例), 单倍型移植 15 例。所有供者均于移植前 5 d 起接受 G-CSF (300  $\mu\text{g}$  每 12 h 1 次) 动员。全相合同胞及无关供者于移植前 2 d 起采集外周血造血干细胞; 单倍型供者在动员后于硬膜外麻醉下采集骨髓, 次日采集外周血造血干细胞。

2. 预处理及 GVHD 预防: 29 例患者采用改良 Bu-Cy (白消安+环磷酰胺)±抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 预处理方案, 1 例采用 FBAA (氟达拉滨+白消安+阿糖胞苷+ATG) 预处理方案, 1 例采用 Flu+Cy (氟达拉滨+环磷酰胺) 预处理方案。无关供者全相合移植 GVHD 预防方案: ATG 2.5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -4 ~ -2 d; 甲氨蝶呤 (MTX) 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +1 d, 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +3, +6, +11 d; 环孢素 A (CsA) 3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -8 d 开始; 霉酚酸酯 (MMF) 15  $\text{m}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -8 d 开始。单倍型移植 GVHD 预防方案: ATG 2.5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -5 ~ -2 d; MTX 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +1 d, 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +3, +6, +11 d; CsA 3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -9 d 开始; MMF 1.0 g/d, -9 d 开始。同胞全相合移植 GVHD 预防方案: MTX 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +1 d, 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ , +3, +6 d; CsA 3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -1 d 开始。

3. 造血重建标准: 中性粒细胞绝对计数  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$  连续 3 d 为粒系造血重建,  $\text{PLT} > 20 \times 10^9/\text{L}$  连续 3 d 且脱离血小板输注为巨核系造血重建。

#### 四、疗效评价及随访

采用门诊和电话方式进行随访。随访截止日期为2018年4月4日。化疗组总生存(OS)时间定义为确诊日期至患者任何原因死亡或末次随访日,无病生存(DFS)时间定义为获得CR至血液学复发或死亡日期,无上述事件发生者计算至末次随访日。allo-HSCT组OS时间指定义为干细胞回输至死亡或末次随访日,DFS时间定义为干细胞回输至血液学复发或死亡日,无上述事件发生者计算至末次随访日。

#### 五、统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用 $t$ 检验进行比较。Kaplan-Meier法进行生存分析,并采用Cox风险模型进行OS、DFS的单因素分析,单因素分析中 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、临床特征

42例RUNX1突变患者中,男27例,女15例,中位年龄43.5(16~68)岁。初诊时血常规(中位数)WBC 12.74(0.70~307.00)  $\times 10^9/L$ , PLT 41(7~177)  $\times 10^9/L$ , HGB 80.5(43.0~146.0)g/L。染色体核型分析:正常核型23例(54.8%),复杂异常核型3例(7.1%),其他15例(35.7%)。中位骨髓原幼细胞比例为0.430(0.015~0.935)。31例患者接受allo-HSCT治疗(allo-HSCT组),11例患者接受化疗(化疗组)。allo-HSCT组中位年龄低于化疗组[43(16~65)岁对53(29~68)岁, $P = 0.008$ ],两组患者性别、初诊WBC、HGB、PLT、骨髓原幼细胞比例、染色体核型分布的差异均无统计学意义(表1)。

#### 二、共突变基因

42例RUNX1突变位点分布如下:4号外显子6例,5号外显子8例,6号外显子8例,7号外显子7例,8号外显子2例,9号外显子11例。40例(95.2%)患者检出合并其他基因异常。其中,13例(31%)患者仅携带一个共突变基因,14例(33.3%)携带2个共突变基因,13例(31%)携带3个及以上共突变基因。共突变基因出现频率:FLT3-TKD 16.7%(7/42),FLT3-ITD 9.5%(4/42),ASXL1 21.4%(9/42),NRAS 14.3%(6/42),DNMT3A、U2AF1、BCOR、BCORL1 11.9%(5/42),GATA2、SF3B1、CEBPA 9.5%(4/42),TET2、IDH2、EZH2、STAG2、PTPN11、WT1、PHF6 7.1%(3/42)。AML患者常见的突变为FLT3(36.7%,11/30)、ASXL1(20.0%,6/30)、NRAS及BCORL1(16.7%,5/30)。MDS患者常见的突变有ASXL1(25.0%,3/12)、DNMT3A、STAG2、U2AF1(16.7%,2/12)。11例携带FLT3共突变基因的患者均为AML。

#### 三、生存分析

截止到2018年4月4日,整体中位随访时间为14.4(0.1~49.4)个月,其中allo-HSCT组中位随访14.5(0.1~49.4)个月,化疗组中位随访13.7(0.7~24.4)个月。42例伴RUNX1突变髓系肿瘤患者中27例存活,15例死亡,allo-HSCT组8例死亡,均死于移植并发症,化疗组7例死亡(死于疾病进展或复发)。化疗组中位生存时间15.57个月,而allo-HSCT组未达到。allo-HSCT组1年OS、DFS率分别为(70.6 $\pm$ 9.0)%、(61.0 $\pm$ 9.4)%,化疗组1年OS、DFS率分别为(34.4 $\pm$ 16.7)%、(22.4 $\pm$ 15.3)%,两组OS、DFS率差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.843$ ,  $P = 0.036$ ;  $\chi^2 = 4.320$ ,  $P = 0.047$ )(图1)。

表1 42例伴RUNX1突变髓系肿瘤患者的临床特征

临床特征	allo-HSCT组(31例)	化疗组(11例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	19/12	8/3		0.717
中位年龄[岁, $M$ (范围)]	43(16~65)	53(29~68)	-2.789	0.008
初诊WBC [ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	13.18(1.79~307.00)	5.21(0.70~84.40)	0.799	0.429
初诊HGB [g/L, $M$ (范围)]	87(44~146)	64(43~104)	1.590	0.121
初诊PLT [ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	50(10~177)	40(7~84)	1.462	0.153
骨髓原幼细胞比例 [ $M$ (范围)]	0.410(0.015~0.935)	0.620(0.040~0.775)	-0.499	0.621
染色体核型分析[例(%)]			2.023	0.364
正常	16(51.6)	7(63.6)		
复杂异常	3(9.7)	0(0)		
其他	11(35.5)	4(36.4)		

四、移植特征及预后因素分析

31例allo-HSCT患者移植前获得CR的有19例(61.3%),PR有1例(3.2%),NR有5例(16.1%),复发有2例(6.5%)。同胞全相合移植11例(35.5%),单倍型移植15例(48.4%),无关全相合移植5例(16.1%)。回输单个核细胞(MNC)、CD34<sup>+</sup>细胞分别为9.86(2.59~25.36)×10<sup>8</sup>/kg、3.72(1.34~10.49)×10<sup>6</sup>/kg。中性粒细胞植入中位时间为12(9~23)d、血小板植入中位时间为13(10~25)d。移植后3个月内18例(58.1%)患者发生急性GVHD,其中I、II、III、IV度分别为6例(19.4%)、3例(9.7%)、6例

(19.4%)、3例(9.7%)。移植3个月后11例(35.5%)患者发生慢性GVHD,其中局限型8例(25.8%),广泛型4例(12.9%)。

单因素分析结果显示移植年龄>45岁为影响患者OS及DFS的预后不良因素[HR=4.819(95%CI 1.145~20.283),P=0.032;HR=5.945(95%CI 1.715~20.604),P=0.005]。染色体复杂异常为影响患者OS的预后不良因素[HR=5.572(95%CI 1.104~28.113),P=0.038](表2)。

讨 论

RUNX1最为知名的基因名称为AML1,定位于染色体21q22区,全长超过260 kb,含12个外显子,有RUNX1a、RUNX1b和RUNX1c三种mRNA,三者均含RHD(runt-homology domain)同源结构域,RHD可特异性识别增强子核心区域从而介导RUNX1与DNA结合,调节靶基因的组织特异性表达转录<sup>[8]</sup>。RUNX1亦可通过RHD与CBFβ结合形成异源二聚体发挥作用,包括转录调节、造血细胞分化、细胞周期调控、核糖体生物合成等<sup>[9]</sup>。RUNX1的其余功能区分别为靠近C端的反式激活结构域和转录抑制结构域,作用分别为上调靶基因转录及介导RUNX1的抑制功能。

RUNX1与造血干细胞的发育存在密切联系,其在胚胎分化可形成造血干祖细胞(haematopoietic stem and progenitor cells, HSPC)的所有位点均有表达,而敲除了RUNX1的胚胎中无法检测到任何主动脉内的、卵黄动脉或脐动脉的造血细胞群或功能性的HSPC<sup>[10-11]</sup>。不仅如此,原始红细胞的成熟也离不开RUNX1的表达,RUNX1缺失会导致红细胞的

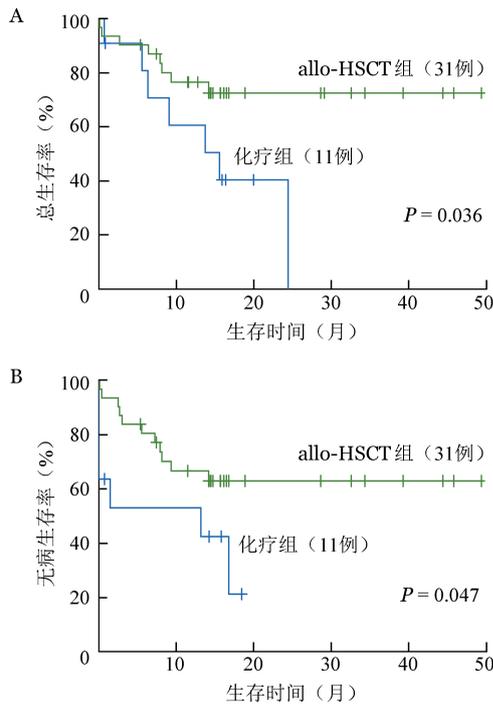


图1 allo-HSCT组与化疗组髓系肿瘤患者总生存率(A)及无病生存率(B)比较

表2 31例伴RUNX1突变髓系肿瘤患者allo-HSCT预后影响因素的单因素分析结果

因素	例数	2年总生存率		2年无病生存率	
		P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)
年龄(>45岁,≤45岁)	10/21	0.032	4.819(1.145~20.283)	0.005	5.945(1.715~20.604)
性别(男,女)	19/12	0.401	1.985(0.400~9.841)	0.360	1.859(0.493~7.013)
WBC(>30×10 <sup>9</sup> /L,≤30×10 <sup>9</sup> /L)	10/21	0.750	0.759(0.139~4.145)	0.607	0.695(0.174~2.783)
染色体核型(复杂异常,其他)	3/27	0.038	5.572(1.104~28.113)	0.102	3.618(0.773~16.933)
移植前状态(CR,未达CR)	19/8	0.957	0.956(0.185~4.937)	0.506	1.694(0.359~7.986)
移植类型(单倍型,全相合)	15/16	0.196	2.587(0.612~10.942)	0.349	1.771(0.536~5.846)
联合脐造血干细胞(是,否)	14/17	0.384	1.949(0.434~8.747)	0.510	1.519(0.438~5.263)
使用ATG(是,否)	17/14	0.350	0.505(0.121~2.115)	0.562	0.693(0.200~2.396)
急性GVHD(III/IV度,0~II度)	9/22	0.184	2.560(0.639~10.252)	0.209	2.142(0.652~7.035)
慢性GVHD(有,无)	11/20	0.412	0.511(0.103~2.540)	0.395	0.562(0.149~2.120)

注:ATG:抗胸腺细胞球蛋白;CR:完全缓解

形态缺陷,以及红系标志物 Ter119 和转录因子 GATA1、EKLF 的表达明显减低<sup>[12]</sup>。而在成熟的血细胞中,除了成熟红细胞外均表达 RUNX1<sup>[13]</sup>, RUNX1 也被认为是骨髓中造血干细胞(HSC)和造血祖细胞(HPC)数量平衡的调节因子。RUNX1 基因突变也是髓系肿瘤中常见的基因异常,其突变位点常集中于 RHD 和 TD 区域<sup>[9]</sup>,主要为显性失活和功能缺失型突变<sup>[14]</sup>,这些突变改变了蛋白质的表达,使其不能有效的与 DNA 结合或影响了 RUNX1 的转录激活能力,从而使 RUNX1 丧失功能。

RUNX1 突变常见于高龄、男性 AML 患者<sup>[15-16]</sup>, Gaidzik 等<sup>[4]</sup>报道了一组 2 439 例 AML 患者的研究,其中 RUNX1 突变患者中位年龄为 53.9 岁,男性为主,且具有血小板计数较高、LDH 水平较低等临床特征,常累及 3、4、8 号外显子。本研究 42 例患者中男性多见,中位年龄为 43.5(16~68)岁,突变位点主要位于 5、6、9 号外显子(分别为 8、8、11 例)。既往研究表明,RUNX1 突变常常伴高频 FLT3 突变<sup>[17]</sup>, ASXL1、CEBPA、DNMT3A、NRAS、SF3B1、IDH1、IDH2、WT1 等基因常与 RUNX1 突变共同存在<sup>[10]</sup>。本研究 42 例患者中发生 FLT3 共突变(26.2%, 11/42)频率最高,值得注意的是,FLT3 共突变仅在伴 RUNX1 突变 AML 患者中可见。AML 中以 FLT3、ASXL1、NRAS 及 BCORL1 等共突变多见,MDS 合并较多如 ASXL1、DNMT3A、STAG2、U2AF1 异常。

Chen 等<sup>[18]</sup>报道 MDS 伴 RUNX1 基因突变患者中位 OS 时间仅 11 个月,显著低于无该突变患者(28 个月),且具有较高的 AML 转化风险<sup>[8]</sup>。而伴 RUNX1 突变 AML 患者中位 OS 时间为 13.3 个月,低于无突变组的 21.1 个月<sup>[4]</sup>。本研究中,42 例患者中位 OS 时间为 14 个月,提示该组预后不良。allo-HSCT 能否改善伴 RUNX1 突变患者的预后尚无大宗病例报道。2014 年 Chou 等<sup>[5]</sup>对 allo-HSCT 治疗伴不同基因突变的 AML 患者的预后因素进行了分析,结果提示 RUNX1 突变在非 HSCT 组是一个影响预后的独立危险因素,而在 allo-HSCT 组却为预后良好因素。本研究中 allo-HSCT 组 1 年 OS、DFS 率显著高于化疗组[(70.6±9.0)%对(34.4±16.7)%], $P=0.036$ ; (61.0±9.4)%对(22.4±15.3)% , $P=0.047$ ],提示移植可改善 RUNX1 突变患者的预后。此外,我们对影响 allo-HSCT 疗效的预后因素进行了分析,结果显示:移植年龄 > 45 岁是影响 OS、DFS 的危险因素,复杂染色体核型异常是影响 OS 的危险因素。本研究病例数较少,移植和化疗组属

于非随机对照,若扩大样本量、两组均选择 CR 患者进行随机对照研究可能得出更有意义的结论。

综上所述,本研究结果显示在髓系肿瘤患者中,RUNX1 常常与其他基因突变共存,合并该突变的患者整体预后差,allo-HSCT 可明显改善此类患者生存,而移植年龄 > 45 岁、复杂染色体核型异常是影响预后的不良因素。

#### 参考文献

- [1] Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (25): 3109-3118. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6652.
- [2] Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations [J]. *Blood*, 2009, 114 (26): 5352-5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.
- [3] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 241-247. DOI: 10.1038/leu.2013.336.
- [4] Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features [J]. *Leukemia*, 2016, 30(11): 2160-2168. DOI: 10.1038/leu.2016.126.
- [5] Chou SC, Tang JL, Hou HA, et al. Prognostic implication of gene mutations on overall survival in the adult acute myeloid leukemia patients receiving or not receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantations [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (11): 1278-1284. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.08.012.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.023.
- [8] Perry C, Eldor A, Soreq H. Runx1/AML1 in leukemia: disrupted association with diverse protein partners [J]. *Leuk Res*, 2002, 26 (3): 221-228. DOI: 10.1016/S0145-2126(01)00128-X.
- [9] Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies [J]. *Blood*, 2017, 129 (15): 2070-2082. DOI: 10.1182/blood-2016-10-687830.
- [10] North TE, de Bruijn MF, Stacy T, et al. Runx1 expression marks long-term repopulating hematopoietic stem cells in the mid-gestation mouse embryo [J]. *Immunity*, 2002, 16 (5): 661-672. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00296-0.
- [11] North T, Gu TL, Stacy T, et al. Cbfa2 is required for the formation of intra-aortic hematopoietic clusters [J]. *Development*,

1999, 126(11):2563-2575.

[12] Yokomizo T, Hasegawa K, Ishitobi H, et al. Runx1 is involved in primitive erythropoiesis in the mouse [J]. Blood, 2008, 111 (8):4075-4080. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091637.

[13] North TE, Stacy T, Matheny CJ, et al. Runx1 is expressed in adult mouse hematopoietic stem cells and differentiating myeloid and lymphoid cells, but not in maturing erythroid cells [J]. Stem Cells, 2004, 22(2): 158-168. DOI: 10.1634/stemcells.22-2-158.

[14] Michaud J, Wu F, Osato M, et al. In vitro analyses of known and novel RUNX1/AML1 mutations in dominant familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia: implications for mechanisms of pathogenesis [J]. Blood, 2002, 99(4):1364-1372. DOI: 10.1182/blood.V99.4.1364.

[15] Greif PA, Konstandin NP, Metzeler KH, et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with a poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes [J]. Haematologica, 2012, 97(12):1909-1915. DOI: 10.3324/haematol.2012.064667.

[16] Fu L, Fu H, Tian L, et al. High expression of RUNX1 is associated with poorer outcomes in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2016, 7 (13):15828- 15839. DOI: 10.18632/oncotarget.7489.

[17] Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (10): 1364- 1372. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7926.

[18] Chen CY, Lin LI, Tang JL, et al. RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome-- the mutation can be detected early at diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome [J]. Br J Haematol, 2007, 139 (3):405- 414. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06811.x.

(收稿日期:2018-05-09)  
(本文编辑:徐茂强)

### 《中华血液学杂志》2018年度审稿专家名单

以下为2018年度本刊审稿专家,在此表示衷心感谢!(以姓氏汉语拼音为序)

- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 艾辉胜 | 白海  | 蔡真  | 常春康 | 常英军 | 陈国安 | 陈国强 | 陈虎  | 陈洁平 | 陈苏宁 | 陈彤  |
| 陈文明 | 陈协群 | 陈子兴 | 程涛  | 丁秋兰 | 杜欣  | 方美云 | 冯四洲 | 付蓉  | 傅琤琤 | 傅卫军 |
| 高春记 | 高子芬 | 顾健  | 韩冰  | 韩明哲 | 韩悦  | 韩艳秋 | 郝思国 | 郝玉书 | 侯健  | 侯明  |
| 胡建达 | 胡炯  | 胡豫  | 黄河  | 黄晓军 | 纪春岩 | 贾永前 | 江明  | 江倩  | 姜尔烈 | 金洁  |
| 鞠秀丽 | 克晓燕 | 赖永榕 | 李剑  | 李建勇 | 李津婴 | 李娟  | 李军民 | 李利红 | 李晓  | 李艳  |
| 李扬秋 | 李玉明 | 李增军 | 李振宇 | 梁爱斌 | 刘兵城 | 刘代红 | 刘红  | 刘辉  | 刘立根 | 刘林  |
| 刘澎  | 刘启发 | 刘霆  | 刘艳荣 | 刘卓刚 | 路瑾  | 罗建民 | 马军  | 梅恒  | 秘营昌 | 牛挺  |
| 潘峻  | 彭军  | 钱文斌 | 秦亚溱 | 邱林  | 邱录贵 | 任汉云 | 汝昆  | 阮长耿 | 邵宗鸿 | 沈志祥 |
| 施均  | 石远凯 | 宋永平 | 宋玉琴 | 孙春艳 | 孙慧  | 孙自敏 | 谭获  | 唐晓文 | 佟红艳 | 万岁桂 |
| 王椿  | 王宏伟 | 王慧君 | 王季石 | 王建祥 | 王健民 | 王景文 | 王敏  | 王晓敏 | 王欣  | 王学锋 |
| 王迎  | 王昱  | 王昭  | 魏辉  | 魏旭东 | 文珠  | 吴德沛 | 吴竞生 | 吴彤  | 肖扬  | 肖志坚 |
| 徐开林 | 徐兵  | 徐卫  | 徐杨  | 许兰平 | 许小平 | 许贞书 | 杨林花 | 杨仁池 | 姚红霞 | 于力  |
| 余自强 | 俞文娟 | 张凤奎 | 张磊  | 张连生 | 张梅  | 张苏江 | 张曦  | 张晓辉 | 张翼鹭 | 赵洪国 |
| 赵维莅 | 赵一鸣 | 赵永强 | 郑国光 | 郑以州 | 周道斌 | 朱焕玲 | 朱军  | 朱平  | 朱易萍 | 竺晓凡 |
| 庄俊玲 | 邹萍  | 邹善华 |     |     |     |     |     |     |     |     |