

# FLT3-ITD 突变与附加染色体核型对急性早幼粒细胞白血病患者预后的影响\*

王佳 董毅 陶千山 沈元元

(安徽医科大学第二附属医院血液科, 安徽 合肥 230601)

**【摘要】** 目的 探讨 FLT3-ITD 突变与附加染色体核型对急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者预后的影响。方法 回顾性分析 2012 年 1 月~2021 年 3 月安徽医科大学第二附属医院新诊断为 APL 的患者 112 例, 收集患者临床和实验室资料, 根据危险度分层选择治疗方案, 通过电话或查看门诊或住院病历来完成随访总生存 (OS)。结果 APL 患者合并 FLT3-ITD 基因突变 28 例 (25.0%), 有附加染色体核型患者 19 例 (16.9%), 早期死亡 (ED) 9 例 (8.0%)。有无 FLT3-ITD 突变患者完全缓解率 (CR) 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); ED 及高危分层无明显相关性 ( $P>0.05$ )。有无附加染色体核型患者 CR 率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 与 ED 及高危分层无明显相关性 ( $P>0.05$ )。中位随访 68.5 (0.1~108.0) 月, 总体生存率 80.4%, 有无高危 FLT3-ITD 突变的生存率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。有无附加染色体核型患者的生存率分别为 78.9%、80.6% ( $P>0.05$ )。结论 FLT3-ITD 突变与附加染色体核型对 APL 患者长期生存没有影响。

**【关键词】** 急性早幼粒细胞白血病; FLT3-ITD 基因突变; 附加染色体核型; 生存

**【中图分类号】** R733.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.014

## Effect of FLT3-ITD mutations and additional chromosomal karyotypes on the prognosis in patients with acute promyelocytic leukemia

WANG Jia, DONG Yi, TAO Qianshan, SHEN Yuanyuan

(Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of the FLT3-ITD mutation and the additional chromosomal karyotype on the prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** A total of 112 patients newly diagnosed with APL in The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2012 to March 2021 were retrospectively analyzed. Clinical and laboratory data were collected. Treatment was selected according to risk stratification. **Results** 28 APL patients with FLT3-ITD gene mutations, 19 patients with additional chromosome karyotype and 9 early deaths (ED). Complete remission rate (CR) in patients with or without FLT3-ITD mutation was 85.7% and 91.6% ( $P>0.05$ ). There was no obvious correlation with ED and high-risk stratification ( $P>0.05$ ). The CR rate of patients with or without additional chromosomal karyotype was 78.9% vs 90.3% ( $P>0.05$ ), and no obvious correlation with ED and high-risk stratification ( $P>0.05$ ). Median follow-up of 68.5 (0.1-108.0) month, overall survival was 80.4%, with and without FLT3-ITD mutations was 78.6% and 81.0%, respectively ( $P>0.05$ ). Survival rate in patients with or without additional chromosomal karyotypes was 78.9% and 80.6%, respectively ( $P>0.05$ ). **Conclusion** FLT3-ITD mutation and additional chromosomal karyotype had no effect on long-term survival of APL patients.

**【Key words】** Acute promyelocyte leukemia; FLT3-ITD gene mutation; Additional chromosomal karyotype; Survival

基金项目: 国家自然科学基金(81401293); 安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020030)

通信作者: 董毅, 主任医师, E-mail: dongyixx@126.com

引用本文: 王佳, 董毅, 陶千山, 等. FLT3-ITD 突变与附加染色体核型对急性早幼粒细胞白血病患者预后的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(10):

急性早幼粒细胞白血病 (Acute promyelocytic leukemia, APL) 是急性髓系白血病 (Acute myelogenous leukemia, AML) 特殊亚型, 发病率较低, 约占 AML 的 5%。20 世纪 70 年代, 以蒽环类药物为基础的疗法 APL 患者的完全缓解率为 65%~80%, 长期生存率为 15%~30%。近年来, 诱导治疗中加入全反式维甲酸后 APL 的存活率有较大改善, 三氧化二砷的出现以及它与全反式维甲酸一起在中低危患者中的应用进一步提高生存率, 5 年无病生存率 (Disease-free survival, DFS) 和总生存率 (Overall survival, OS) 均在 80% 以上<sup>[1-3]</sup>。APL 常见的染色体核型为 t(15; 17), 许多患者会出现附加染色体核型异常, 同时高危基因突变如 FLT3-ITD 等常出现于 APL 患者中, 这些因素是否会带来生存的差异, 目前存在很大争议, 尚需要大样本资料进一步验证。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 1 月~2021 年 3 月安徽医科大学第二附属医院新诊断为 APL 的患者 112 例。收集以下临床和实验室资料: 年龄、性别、血常规、凝血功能、细胞遗传学、分子遗传学、骨髓细胞学、骨髓免疫分型等。APL 的诊断以临床表现、形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学为基础。高危: WBC>10×10<sup>9</sup>/L; 中危: PLT≤40×10<sup>9</sup>/L, WBC≤10×10<sup>9</sup>/L; 低危: PLT>40×10<sup>9</sup>/L 且 WBC≤10×10<sup>9</sup>/L。本研究获我院伦理委员会的批准, 所有参与研究的患者或监护人均获得知情同意。

1.2 治疗 诱导治疗包括口服维甲酸 (25 mg/m<sup>2</sup>/d) 分两次, 亚砷酸 0.16 mg/kg/d, 缓解后低危患者进入巩固治疗、高危患者化疗巩固 3 疗程进入维持治疗。诊断为 APL 后, 立即开始 ATRA 治疗, 并维持至血液学完全缓解或最长时间 90 d。在诊断和治疗期间对患者进行支持治疗。出血发生时给予血小板、新鲜冰冻血浆或冷沉淀, 维持纤维蛋白原>1 g/L。预防性血小板输注策略血小板计数低于 10×10<sup>9</sup>/L。红细胞输注维持血红蛋白大于 60 g/L。在出现疑似分化综合征 (Differentiation syndrome, DS) 的迹象时, 患者每 12 h 给予 10 mg 地塞米松。维甲酸仅在以下情况下中断: 进展为严重 DS。

1.3 随访 通过电话或查看门诊或住院病历来完成, 末次随访时间 2021 年 12 月。OS 的定义是从诊断到最后一次随访或死于任何原因的时间。早期死亡 (Early death, ED) 被定义为入院后 30 d 内死亡, 无论其原因如何。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。患者特征采用描述性统计, 分类变量为以频率和

百分比表示, 采用卡方检验, 临床特征之间用 spearman 相关分析, OS 采用 Kaplan-Meier 方法进行评估, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 112 例患者中男 51 例 (45.5%), 女 61 例 (54.5%); 预后分层低危 21 例 (18.8%)、中危 61 例 (54.5%)、高危 30 例 (26.7%); 中位年龄 43 (16~84) 岁; 早期死亡 9 例 (8.0%), 女 6 例, 男 3 例; 合并高危突变基因 FLT3-ITD 占 28 例 (25.0%), 有附加染色体核型患者 19 例 (16.9%)。

2.2 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型与缓解率的相关性 有 FLT3-ITD 突变患者 CR 率与无突变患者 CR 率差异无统计学意义 (P>0.05); 有附加染色体核型患者 CR 率与无附加染色体核型患者 CR 率差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

表 1 FLT3-ITD 突变及附加染色体核型 APL 患者缓解率 [n(×10<sup>-2</sup>)]  
Table 1 Relimission rate of APL with FLT3-ITD mutations and additional chromosomal karyotype

因素	总数(n)	CR	χ <sup>2</sup>	P
FLT3-ITD			0.912	0.362
有	28	24(85.7)		
无	84	77(91.6)		
附加染色体核型			1.592	0.111
有	19	15(78.9)		
无	93	84(90.3)		

2.3 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型与 ED 的相关性 112 例患者共有 9 例患者早期死亡。结果发现高危突变如 FLT3-ITD 及附加染色体核型与 ED 无关, 没有增加 APL 患者早期死亡率 (P>0.05)。见表 2。

表 2 FLT3-ITD 突变及附加染色体核型与 ED 相关性  
Table 2 Correlation between FLT3-ITD mutations and additional chromosomal karyotypes with ED

因素	总数(n)	ED(n)	r	P
FLT3-ITD			0.019	0.843
突变	28	2		
无突变	84	7		
附加染色体核型			0.046	0.629
有	19	1		
无	93	8		

2.4 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型与高危 APL 的相关性 112 例患者共有 30 例高危患者。结果发现高危突变如 FLT3-ITD 及附加染色体核型与危险度分层无关 (P>0.05)。见表 3。

表 3 FLT3-ITD 突变及附加染色体核型与危险度分层的相关性

Table 3 Correlation between FLT3-ITD mutations and additional chromosomal karyotypes with risk stratification

因素	总数(n)	高危患者(n)	r	P
FLT 3-ITD			0.023	0.808
突变	28	7		
无突变	84	23		
附加染色体核型			0.005	0.960
有	19	5		
无	93	25		

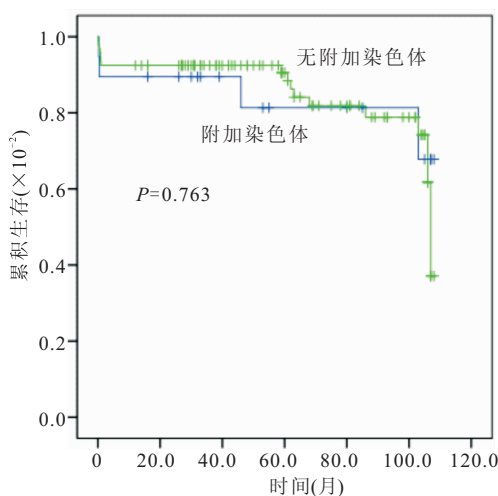
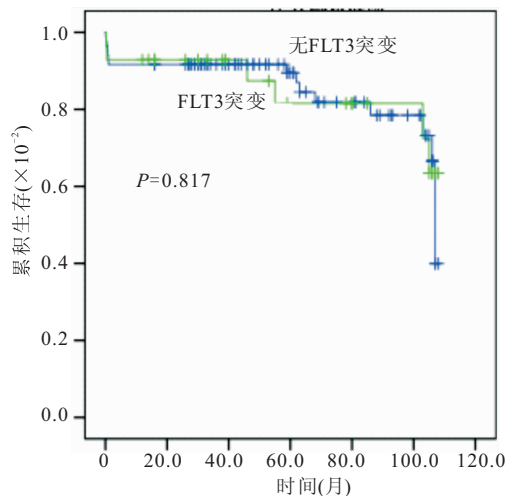


图 1 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型 APL 患者的生存分析

Figure 1 Survival analysis of APL with FLT3-ITD mutations and additional chromosomal karyotype

### 3 讨论

FLT3 是一种与白血病发生有关的原癌基因, FLT3 配体与细胞外受体结合, 参与调节髓系和淋巴系祖细胞的增值、分化和凋亡, 最常见的突变类型为 FLT3-ITD 突变, 见于 20%~30% 的 AML 患者, 是一个不良的预后指标<sup>[4-5]</sup>, 靶向 FLT3 抑制剂已应用于临床, 与复发或难治性 FLT3-ITD 突变 AML 的挽救性化疗相比, 具有更长的总生存期和更高的完全缓解率<sup>[6-7]</sup>。虽然 FLT3-ITD 突变在 AML 从预后到治疗的重要性众所周知, 但它在 APL 中的意义尚不明确。FLT3-ITD 突变存在于 12%~38% 的 APL 患者, 与临床结果之间仍存在争议<sup>[8]</sup>。一项 219 例新诊断成人 APL 患者的分子特点和临床特征相关性研究指出 FLT3-ITD 突变是成人 APL 患者的不良预后因素<sup>[9]</sup>。一项回顾性研究<sup>[10]</sup>指出 FLT3-ITD 突变位点与突变率与基线较高的白细胞计数、高血红蛋白、低血小板、低纤维蛋白原、弥散性血管内凝血、M3v 变异型和 bcr3 亚型有关, 临床疗效中与较差 CR 和较低的 5 年 OS 相关。有的认为 FLT3-ITD 突变仅影响无复发生存, 但 OS 只与治疗方案选择有关<sup>[11]</sup>。早期死亡在 APL 中发生率仍然较高, 尽管对疾病认识在提高, 维甲酸的早期使用, 但仍然严重威胁患者生命, 与 ED 相

2.5 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型 APL 患者的生存分析 随访截止到 2021 年 12 月, 中位随访 68.5 (0.1~108.0) 月, 总体生存率 80.4%。有无高危 FLT3-ITD 突变的生存率分别为 78.6% 和 81.0%, 差异无统计学意义 ( $P=0.817$ )。有无附加染色体核型患者的生存率分别为 78.9% 和 80.6%, 差异无统计学意义 ( $P=0.763$ )。长期随访 FLT3-ITD 突变和附加染色体核型没有对 APL 患者生存产生影响。见图 1。

关的因素较多<sup>[12-13]</sup>, 有报道<sup>[14-15]</sup> FLT3-ITD 基因突变患者的早期死亡率均高于没有突变的患者, 总生存率降低, 是不良预后指标。也有许多文献指出该突变与 APL 预后无关, 有研究<sup>[16]</sup>报道亚砷酸和维甲酸为基础的方治疗 APL, 高危 FLT3-ITD 突变与患者的 EFS 和 OS 无关。一项 72 例新诊断为 APL 的患者研究, 22.2% 患者中检测到 FLT3-ITD 突变, 与 bcr-3 转录本密切相关, FLT3-ITD 阳性组和阴性组的 5 年 OS 均为 100%, 无论 FLT3-ITD 突变状态如何, 亚砷酸和维甲酸为主的治疗在新诊断的 APL 中取得了良好的疗效<sup>[17]</sup>。本文研究中 FLT3-ITD 突变发生率 25%, 有 FLT3-ITD 突变患者 CR 率 85.7%, 无突变患者 CR 率 91.6%, 有无高危 FLT3-ITD 突变的生存率差异无统计学意义, 同时早期死亡率没有增加。

由相互 t(15;17) 易位产生的基因产物 PML-RAR $\alpha$  在急性早幼粒细胞白血病的发病机制中起着关键作用, 被归类为有利的细胞遗传学特征。APL 患者会出现不寻常的额外染色体异常<sup>[18]</sup>。但是附加染色体异常对于 APL 患者的预后影响, 长期以来存在争议。有文献<sup>[19]</sup>认为附加的细胞遗传学异常不会影响 APL 患者的预后, 但复杂核型的复发风险增加。有文献<sup>[20]</sup>指出有额外的染色体异常发生率达 62%,

并且与 FLT3-ITD 突变相互作用,导致复发率增加。Vu 等<sup>[21]</sup>发现 31.6% 的 APL 患者出现额外的染色体畸变,对 APL 患者的预后不良影响。赖斌斌等<sup>[22]</sup>总结 120 例 APL 患者,有附加染色体异常占 21.7%,指出 ATRA-ATO 方案为主的治疗体系,附加染色体异常患者 ED 没有增加,无病生存和总生存与单 t(15;17)核型患者没有差异。一项回顾性研究<sup>[23]</sup>以确定额外的核型异常对治疗结果的影响,接受化疗或全反式维甲酸诱导治疗的 t(15;17)患者诱导后的完全缓解率不受其他细胞遗传学突变的影响,无病生存和总生存率也不受附加染色体的影响。本研究的资料显示附加染色体核型的发生率为 16.9%,有无附加染色体核型患者 CR 率差异无统计学意义,早期死亡率没有增加,有无附加染色体核型患者的生存率差异无统计学意义。长期随访附加染色体核型没有对 APL 患者生存产生影响。

不同文献<sup>[24-25]</sup>研究中 FLT3-ITD 突变及附加染色体核型与临床结果的差异性可能归因于队列规模小、纳入标准不统一、不同治疗方案及随访依从性。同时 FLT3-ITD 的突变位点、突变率及合并其它突变研究尚需深入,附加染色体核型中是否为复杂核型也需要行亚组分析。该研究为 APL 患者的预后提供一定借鉴意义,其在 APL 患者中的意义有待更多的病例及更长的随访时间确定。

#### 4 结论

本研究结果提示,FLT3-ITD 突变与附加染色体核型对 APL 患者长期生存没有影响。

#### 【参考文献】

[1] KAYSER S, SCHLENK R F, LEBON D, *et al.* Characteristics and outcome of patients with low-/intermediate-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide; an international collaborative study[J]. *Haematologica*, 2021, 106(12): 3100-3106.

[2] ADES L, THOMAS X, BRESLER A G, *et al.* Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group[J]. *Haematologica*, 2018, 103(12):2033-2039.

[3] BURNETT A K, RUSSELL N H, HILLS R K, *et al.* Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1295-305.

[4] WEISBERG E, MENG C, CASE A E, *et al.* Comparison of effects of midostaurin, crenolanib, quizartinib, gilteritinib, sorafenib and BLU-285 on oncogenic mutants of KIT, CBL and FLT3 in haematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2019,

187(4):488-501.

[5] NASEEM S, BINOTA J, VARMA N, *et al.* NPM1 and FLT3-ITD/TKD Gene Mutations in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2021, 15(1):15-26.

[6] WEISBERG E, MENG C, CASE A E, *et al.* Effects of the multi-kinase inhibitor midostaurin in combination with chemotherapy in models of acute myeloid leukaemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):2968-2980.

[7] PERL A E, MARTINELLI G, CORTES J E, *et al.* Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18):1728-1740.

[8] SUN J, NING S, FENG R, *et al.* Acute myeloid leukemia with cup-like blasts and FLT3-ITD and NPM1 mutations mimics features of acute promyelocytic leukemia; a case of durable remission after sorafenib and low-dose cytarabine[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1):813-817.

[9] NIE L, MA R, YUAN X, *et al.* The prognostic value of CD2, CD4, and HLA-DR expression and FLT3-ITD mutation in adult acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(10):2482-2487.

[10] LI A Y, KASHANIAN S M, HAMBLEY B C, *et al.* FLT3-ITD allelic burden and acute promyelocytic leukemia risk stratification[J]. *Biology*, 2021, 10(3):243-253.

[11] GILL H S, YIM R, KUMANA C R, *et al.* Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia; Long-term results and unique prognostic indicators[J]. *Cancer*, 2020, 126(14):3244-3254.

[12] JIN B, ZHANG Y M, HOU W Y, *et al.* Comparative analysis of causes and predictors of early death in elderly and young patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(2): 485-492.

[13] GOLAMARI K R, MIKKILINENI A, CHAPPIDI S. Early death in acute promyelocytic leukemia: Evidence from a rural cancer center[J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(4): 451-456.

[14] SONG Y H, PENG P, QIAO C, *et al.* Potential effects of the FLT3-ITD mutation on chemotherapy response and prognosis of acute promyelocytic leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(3):2371-2378.

[15] RASEKH E O, ELSAYED G M, MADNEY Y, *et al.* Prognostic significance of bcr-1 and bcr-3 isoforms of PML-RARA and FLT3-ITD in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 20(3): 156-167.

[16] DEKA R R, NASEEM S, BHATIA P, *et al.* FLT3-ITD mutation does not influence survival outcome in adult acute promyelocytic leukemia patients treated with ATO and ATRA-based therapeutic regimen: experience from a north indian tertiary care centre[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(6): 416-423.

[17] XU L W, SU Y Z, TAO H F. All-trans retinoic acid, arsenic trioxide, and anthracycline-based chemotherapy improves outcome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia regardless of FLT3-ITD mutation Status[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3):491-497.

治, 2019, 19(2): 107-111.

[10] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults; an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-237.

[11] AMIN O A, HADY Y A A, ESMAIL MANE. Myocardial perfusion imaging by single-photon emission tomography (MPI SPECT) versus Instantaneous wave-free ratio (IFR) for assessment of functional significance of intermediate coronary artery lesions[J]. *Egypt Heart J*, 2019, 71(1): 35.

[12] 王艳, 袁艺, 淡雪川. 载脂蛋白 B 编码基因突变与冠心病发病风险及传统危险因素交互作用[J]. *西部医学*, 2020, 32(10): 1542-1546.

[13] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(实践版·2020)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 274-280.

[14] SEO Y, KIM Y, SONG I, *et al.* Long-term clinical outcomes in patients with untreated non-culprit intermediate coronary lesion and evaluation of predictors by using virtual histology-intravascular ultrasound; a prospective cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 187.

[15] AHMADI A, LEIPSIC J, ØVREHUS K A, *et al.* Lesion-specific and vessel-related determinants of fractional flow reserve beyond coronary artery stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(4): 521-530.

[16] 蔡海军, 雷英, 龚心文. 冠状动脉临界病变患者血清尿酸和 1-磷酸鞘氨醇的表达意义[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(11): 1048-1051.

[17] OBAID D R, CALVERT P A, BROWN A, *et al.* Coronary CT angiography features of ruptured and high-risk atherosclerotic plaques: Correlation with intra-vascular ultrasound[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11(6): 455-461.

[18] STEGEHUIS V, WIJNTJENS G, NIJGER S, *et al.* Objective Identification of Intermediate Lesions Inducing Myocardial Ischemia Using Sequential Intracoronary Pressure and Flow Measurements[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13): e015559.

[19] RUBIO M, LO K, RAM P, *et al.* Prognostic Value of Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Non-Hemodynamically Significant Intermediate Coronary Lesions[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(4): 100787.

[20] KLECZYŃSKI P, DZIEWIERZ A, RZESZUTKO Ł, *et al.* Contrast medium Pd/Pa ratio in comparison to fractional flow reserve, quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for evaluation of intermediate coronary lesions[J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2020, 16(4): 384-390.

[21] MEJÍA-RENTERÍA H, LAURI F, LEE J, *et al.* Interindividual Variations in the Adenosine-Induced Hemodynamics During Fractional Flow Reserve Evaluation: Implications for the Use of Quantitative Flow Ratio in Assessing Intermediate Coronary Stenoses[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16): e012906.

[22] 刘凡, 杨树森. 血流储备分数指导冠状动脉再血管化的相关进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 797-800.

[23] 周蓉, 樊蓉, 沈霞蔚. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与冠状动脉临界病变患者斑块易损性的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(2): 230-233.

[24] LEDITZKE K, WAGNER M, NEUNABER C, *et al.* Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Predicts Post-traumatic Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients[J]. *In Vivo*, 2021, 35(5): 2755-2762.

[25] ŠABANOVIĆ-BAJRAMOVIĆ N, HODŽIĆ E, IGLICA A, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of complications in the early phase of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(2): 328-334.

[26] 李鸿渐. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 438-441.

[27] 刘艳红, 刘迎午. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在冠心病风险预测中的价值[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(2): 193-196.

(收稿日期: 2021-04-21; 修回日期: 2022-02-24; 编辑: 王小菊)

(上接第 1480 页)

[18] GAJENDRA S, YADAV A K, BHARGAVA M. Acute promyelocytic leukemia with t(2;3): an unusual additional chromosomal abnormality[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 202-203.

[19] LABRADOR J, LUNO E, VELLENGA E, *et al.* Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5): 1146-1155.

[20] GALLAGHER R E, MOSER B K, RACEVSKIS J, *et al.* Treatment-influenced associations of PML-RAR $\alpha$  mutations, FLT3 mutations, and additional chromosome abnormalities in relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(10): 2098-108.

[21] VU M P, NGUYEN C N, VU H. Cytogenetic influence on prognosis in acute promyelocytic leukaemia; A cohort study in Vietnam[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 6(21): 1658-3876.

[22] 赖斌斌, 牧启田, 张艳丽, 等. 以亚砷酸为主的维持治疗下染色体核型对急性早幼粒细胞白血病患者预后的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1380-1386.

[23] WIERNIK P H, SUN Z, GUNDAKER H, *et al.* Prognostic implications of additional chromosome abnormalities among patients with de novo acute promyelocytic leukemia with t(15;17)[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2095-2101.

[24] SAITOH Y, SHIRAIWA R, SHINOHARA M, *et al.* Refractory acute promyelocytic leukemia with a complex karyotype[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2021, 62(12): 1661-1665.

[25] GU S, ZI J, MA J, *et al.* Cryptic t(15;17) acute promyelocytic leukemia with a karyotype of add(11)(p15) and t(13,20)- A case report with a literature review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(2): 246-251.

(收稿日期: 2022-04-23; 修回日期: 2022-06-26; 编辑: 王小菊)