

# ASXL1、TET2 阳性急性髓系白血病免疫表型及预后研究\*

苏艳萍<sup>1</sup> 杨艳丽<sup>1</sup> 朱锦锦<sup>2</sup> 李佳佳<sup>1</sup>

(1. 蚌埠医学院第一附属医院血液科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 苏州大学附属第一医院血液科, 江苏 苏州 215006)

**【摘要】** 目的 探讨 ASXL1、TET2 阳性急性髓系白血病(AML)患者的免疫表型及临床预后。方法 纳入 2019 年 1 月 1 日—2022 年 5 月 31 日期间于蚌埠医学院第一附属医院就诊的 162 例初诊 AML(M3 型除外)患者的临床资料,其中 ASXL1 和 TET2 双突变组(ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组)患者 10 例,ASXL1 突变组(ASXL1<sup>+</sup>组,包括双突变组)患者 26 例,TET2 突变组(TET2<sup>+</sup>组,包括双突变组)患者 25 例,无 ASXL1 或 TET2 突变组(双阴性组)患者 121 例。通过对 4 组患者免疫表型及预后进行回顾性分析,比较 4 组患者的完全缓解(CR)率、中位无进展生存时间(PFS)和中位总生存时间(OS)。结果 4 组患者在年龄、性别、WBC、RBC、Hb、PLT 计数和 FAB 分型上差异无统计学意义( $P>0.05$ );与双阴性组相比,ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组、ASXL1<sup>+</sup>组和 TET2<sup>+</sup>组异常染色体核型的发生频率更高( $P=0.046$ ),且初诊时骨髓原始细胞数低( $P=0.037$ )。ASXL1<sup>+</sup>组患者 CD7、CD33 和 CD38、CD34 抗原表达率低于双阴性组(均  $P<0.05$ )。ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组、ASXL1<sup>+</sup>组和 TET2<sup>+</sup>组首次 CR 率均低于双阴性组,且 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组总 CR 率低于双阴性组(均  $P<0.05$ )。双阴性组中位 PFS 和 OS 均较 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组、ASXL1<sup>+</sup>组和 TET2<sup>+</sup>组显著延长(均  $P<0.05$ ),其中 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组中位 OS 较 TET2<sup>+</sup>组明显缩短( $P=0.019$ ),较 ASXL1<sup>+</sup>组存在缩短的趋势( $P=0.055$ )。结论 ASXL1 是一个不良预后的指标,合并 TET2 突变可能缩短了 AML 患者的生存时间。

**【关键词】** 急性髓系白血病;ASXL1 突变;TET2 突变;免疫表型

**【中图分类号】** R733.71 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.011

## Immunophenotype and prognosis of acute myeloid leukemia patients with positive ASXL1 or TET2

SU Yanping<sup>1</sup>, YANG Yanli<sup>1</sup>, ZHU Jinjin<sup>2</sup>, LI Jiajia<sup>1</sup>

(1. Department of Hematology, The First Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China;

2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the immunophenotype and clinical prognosis of acute myeloid leukemia (AML) patients with ASXL1 or TET2 positive. **Methods** Clinical data of 162 patients with primary diagnosis of AML (except M3) were collected in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 1, 2019 to May 31, 2022, including 10 patients in the ASXL1 and TET2 double mutation (ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> group), 26 patients in the ASXL1 mutation (ASXL1<sup>+</sup> group), 25 patients in the TET2 mutation (TET2<sup>+</sup> group) and 121 patients without ASXL1 or TET2 mutations (ASXL1<sup>-</sup>TET2<sup>-</sup> double negative group). The immunophenotype and prognosis of the four groups were retrospectively analyzed to compare the complete remission (CR) rate, median progression-free survival (PFS) and median overall survival (OS). **Results** There were no statistically significant differences in age, gender, white blood cell count, red blood cell count, hemoglobin, platelet count and FAB typing among the four groups. Compared with the ASXL1<sup>-</sup>TET2<sup>-</sup> double negative group, ASXL1<sup>+</sup> group and TET2<sup>+</sup> group had a higher rate of abnormal chromosome karyotype ( $P=0.046$ ) and a lower bone marrow blast cell count at the time of the initial diagnosis ( $P=0.037$ ). Patients in the ASXL1<sup>+</sup> group had lower CD7 ( $P=0.024$ ), CD33 ( $P=0.043$ ) and CD38 ( $P=0.023$ ), CD34 ( $P=0.011$ ) antigen expression than the double negative group. The first CR rate in ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> group ( $P=0.007$ ), ASXL1<sup>+</sup> group ( $P=$

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085QH324)

通讯作者:杨艳丽, E-mail: yangyanli0702@126.com

引用本文:苏艳萍,杨艳丽,朱锦锦,等. ASXL1、TET2 阳性急性髓系白血病免疫表型及预后研究[J]. 西部医学, 2024, 36(10):1470-1474, 1479.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.011

0.001) and TET2<sup>+</sup> group ( $P=0.020$ ) was significantly lower than double negative group, and the total CR rate in ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> group was significantly lower than double negative group ( $P=0.023$ ). The median PFS and OS in the double negative group were 30 and 35 months, respectively, both of which were significantly prolonged compared with those in the ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> group ( $P=0.002$  and  $<0.001$ ), the ASXL1<sup>+</sup> group ( $P=0.015$  and  $0.005$ ) and the TET2<sup>+</sup> group ( $P=0.015$  and  $0.005$ ). The median OS of ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> group was significantly shorter than that of the TET2<sup>+</sup> group ( $P=0.019$ ), and there was a trend towards shorter OS compared with the ASXL1<sup>+</sup> group ( $P=0.055$ ). **Conclusion** ASXL1 is an indicator of poor prognosis and combine with TET2 mutations may shorten the survival time of AML patients.

**【Key words】** Acute myeloid leukemia; ASXL1 mutation; TET2 mutation; Immunophenotype

急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 是成人最常见的血液系统恶性肿瘤, 其发病率随着年龄的增长而逐渐增加。AML 具有高度异质性和高致死率, 不同 AML 类型的患者预后差别很大<sup>[1-2]</sup>。影响 AML 患者预后的因素有年龄、初诊外周血象、初诊骨髓原始细胞比例、FAB 分型和基因突变等, 同时, 这些因素也会影响后续治疗方案的选择。因此, AML 患者的预后评估管理尤为重要。随着基因测序技术的发展, 越来越多的 AML 患者被检测出存在突变基因。突变基因 (NPM1、CEBPA、RUNX1、FLT3-ITD、KIT、NRS、DNMT3A、ASXL1、IDH1、IDH2 和 TET2 等) 也决定了 AML 的独特遗传亚型<sup>[3]</sup>。其中, CEBPA 双突变、NPM1 突变等已被证实是 AML 预后良好的标志, 而 FLT3-ITD、RUNX1 突变是预后不良的标志<sup>[4-7]</sup>。另外, ASXL1 基因突变广泛存在于多种血液系统恶性肿瘤患者的造血细胞中, 约 5%~17% 的 AML 患者存在 ASXL1 基因突变, 且该基因被证实与 AML 患者的不良预后有关<sup>[8-9]</sup>。而 TET2 基因突变与 AML 的预后关系仍存在争议<sup>[10]</sup>, ASXL1 伴有 TET2 基因突变与 AML 患者预后的关系尚未明确。本研究主要通过收集并分析初诊 AML (M3 型除外) 患者的临床资料及完善预后评估体系, 为 AML 的个体化治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 1 月 1 日—2022 年 5 月 31 日期间就诊于蚌埠医学院第一附属医院的初诊 AML (M3 型除外) 患者行回顾性分析, 其中临床资料完整、可参与研究的共 162 例。ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组 (ASXL1 和 TET2 双突变) 10 例, ASXL1<sup>+</sup> 组 (ASXL1 突变, 包括双突变组) 26 例, TET2<sup>+</sup> 组 (TET2 突变, 包括双突变组) 25 例, 双阴性组 (无 ASXL1 或 TET2 突变) 121 例。纳入标准: ①初次诊断为原发性 AML 患者。②所有患者均通过 MICM 分型确诊。③符合法美英 (FAB) 及 2008 年 WHO 诊断标准。④参照《血液病诊断及疗效标准》第四版<sup>[11]</sup>。

⑤进行了 AML 相关 34 种基因突变检测。⑥在我院经过至少 2 个化疗周期。⑦患者均签署知情同意书。排除标准: ①合并其它血液系统恶性肿瘤。②合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍者。③合并有严重精神疾病者, 难以耐受化疗者。

1.2 方法 收集初次诊断为 AML 患者的临床资料, 包括初诊时外周血白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT)、骨髓原始细胞数、染色体分型、免疫表型和预后相关突变基因筛查结果等。其中骨髓原始细胞数由我院血液科实验室完成检测。血液肿瘤相关基因 (34 种基因的点突变和插入/缺失突变) 由杭州艾迪康医学检验中心有限公司通过靶向扩增和高通量测序方法完成。免疫表型 (CD3、CD7、CD13、CD15、CD16、CD19、CD33、CD34、CD38、CD43、CD45、CD56、CD64、CD117、MPO、HLA-DR 等) 通过流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson FACSCanto™ II 型) 进行流式细胞术免疫分型, 将抗原表达率  $\geq 20\%$  定义为阳性表达。

1.3 治疗方案 诱导化疗方案: 大多数患者接受 IA 方案 (去甲氧柔红霉素  $12 \text{ mg/m}^2$  d1~d3; 阿糖胞苷  $100\sim 200 \text{ mg/m}^2$  d1~d7) 或 DA 方案 (柔红霉素  $60\sim 90 \text{ mg/m}^2$  d1~d3; 阿糖胞苷  $100\sim 200 \text{ mg/m}^2$  d1~d7) 诱导治疗, 部分年龄较大患者接受 D+HAG 方案诱导治疗。初次诱导未缓解患者维持原方案或改用其他方案继续化疗。高白细胞计数 ( $\text{WBC} > 100 \times 10^9/\text{L}$ ) 的 AML 患者在诱导治疗前口服羟基脲降低白细胞计数, 从而降低化疗时肿瘤溶解综合征的发生率。具体用药方案参照中国成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 诊疗指南 (2021 年版)<sup>[12]</sup>。支持治疗: 主要是成分输血改善贫血及血小板减少, 化疗期间抑酸护胃、止吐、预防感染、充分水化、维持水电解质平衡、加强营养及增强免疫力等支持治疗。

1.4 疗效评价 参照《血液病诊断及疗效标准》第 4 版评估 AML 患者的疗效, 总生存期 (Overall survival, OS) 为 AML 确诊时间开始至因任何原因引起死亡时间或最后一次随访时间, 无进展生存期 (Progress-

sion-free survival, PFS) 为患者首次化疗时间至 AML 复发、死亡或随访截止的时间。完全缓解 (Complete remission, CR) 即白血病的症状和体征消失, 外周血无原始细胞, 骨髓三系造血恢复, 原始细胞 < 5%; 外周血中性粒细胞 > 1.0 × 10<sup>9</sup>/L, 血小板 ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L。首次 CR 为确诊后经化疗第一次达到 CR 状态。总 CR 为首次 CR 和维持化疗后仍保持 CR 状态。随访日期截止至 2023 年 3 月 31 日, 中位随访时间为 20 个月。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理及统计分析, 其中符合正态分布的计量资料比较采用参数检验, 非正态分布的计量资料比较采

用 Kraskal wall's 检验; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验; 生存时间比较采用 Kaplan-Meier 方法, log-rank 检验方法进行生存率比较, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4 组患者临床资料比较 在 162 例 AML 患者中, ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组、ASXL1<sup>+</sup> 组和 TET2<sup>+</sup> 组的正常核型比例均低于双阴性组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.046$ )。这 3 组患者初诊时骨髓原始细胞比例也均低于双阴性组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.037$ )。ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组、ASXL1<sup>+</sup> 组和 TET2<sup>+</sup> 组与双阴性组在年龄、性别、WBC、RBC、Hb 及 PLT 比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 4 组患者临床资料对比 [ $n(\times 10^{-2}), M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Table 1 Comparison of clinical data of 4 groups of AML patients

项目	ASXL1 <sup>+</sup> TET2 <sup>+</sup> 组( $n=10$ )	ASXL1 <sup>+</sup> 组( $n=26$ )	TET2 <sup>+</sup> 组( $n=25$ )	双阴性组( $n=121$ )	$P$
性别					0.422
男	6(60.00)	16(61.54)	14(56.00)	56(46.28)	
女	4(40.00)	10(38.46)	11(44.00)	65(53.72)	
年龄(岁)	58(35,73)	56(17,73)	62(25,73)	53(13,87)	0.156
WBC( $\times 10^9/L$ )	26.00(0.72,93.70)	4.91(0.72,93.70)	18.86(0.72,234.45)	7.80(0.35,449.49)	0.288
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	2.76(1.48,3.84)	2.08(1.17,3.84)	2.34(1.46,3.84)	2.25(0.55,5.14)	0.764
PLT( $\times 10^9/L$ )	39(5,89)	28(5,185)	37(5,586)	36(5,1314)	0.852
Hb(g/L)	83(34,112)	71(34,112)	75(34,112)	75(20,164)	0.828
骨髓原始细胞比例(%)	41.50(10.00,78.00)	40.50(10.00,96.00)	55.00(10.00,98.00)	65.00(15.00,98.00)	0.037
FAB 分型					0.186
M0	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
M1	2(20.00)	2(7.70)	4(16.00)	11(9.10)	
M2	3(30.00)	10(38.46)	6(24.00)	66(54.50)	
M4	2(20.00)	3(11.50)	5(20.00)	16(13.20)	
M5	3(30.00)	11(42.31)	10(40.00)	28(23.10)	
M6	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
M7	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
正常核型	3(30.00)	12(46.15)	11(44.00)	82(67.77)	0.046

2.2 4 组患者免疫表型比较 本研究共分析了 16 种白细胞抗原表达情况。ASXL1<sup>+</sup> 组相比于双阴性组, CD7、CD33 和 CD38、CD34 表达水平偏低 (均  $P < 0.05$ )。ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组、TET2<sup>+</sup> 组与双阴性组在本研究的 16 种白细胞抗原表达上差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

2.3 4 组患者疗效比较 162 例 AML 患者中, 首次 CR 例数为 118 例, 其中 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组首次 CR 为 3 例, ASXL1<sup>+</sup> 组首次 CR 为 11 例, TET2<sup>+</sup> 组首次 CR 为 13 例, ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组 [30.00% (3/10)]、ASXL1<sup>+</sup> 组 [42.31% (11/26)] 和 TET2<sup>+</sup> 组 [52.00% (13/52)] 首次 CR 率均低于双阴性组 [75.21% (91/121)], 差异有统计学意义 ( $P = 0.020$ )。统计首次 CR 率及维持化疗后的总 CR 率发现, ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组

低于双阴性组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.023$ ); ASXL1<sup>+</sup> 组和 TET2<sup>+</sup> 组低于双阴性组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 4 组患者生存时间比较 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组中位 PFS 为 13 个月 (95% CI: 0.9~25.0 个月), 中位 OS 为 17 个月 (95% CI: 0~39.8 个月)。ASXL1<sup>+</sup> 组中位 PFS 为 18 个月 (95% CI: 13.9~22.0 个月), 中位 OS 为 24 个月 (95% CI: 19.7~28.3 个月)。TET2<sup>+</sup> 组中位 PFS 为 23 个月 (95% CI: 13.2~32.7 个月), 中位 OS 为 26 个月 (95% CI: 22.3~29.7 个月)。双阴性组中位 PFS 为 30 个月 (95% CI: 24.0~35.9 个月), 中位 OS 为 35 个月 (95% CI: 30.6~39.4 个月)。ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup> 组 ( $P = 0.002$  和  $< 0.001$ )、ASXL1<sup>+</sup> 组 ( $P = 0.005$  和  $0.002$ ) 和 TET2<sup>+</sup> 组 ( $P = 0.015$  和

表 2 4 组患者 LC 抗原表达率对比 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of LC antigen expression rate in 4 groups of AML patients

免疫表型	ASXL1、TET2 突变			ASXL1 突变			TET2 突变		
	ASXL1 <sup>+</sup> TET2 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P	ASXL1 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P	TET2 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P
CD3	0(0.00)	0(0.00)	—	0(0.00)	0(0.00)	—	0(0.00)	0(0.00)	—
CD7	0(0.00)	35(28.93)	0.106	2(7.69)	35(28.93)	0.024	3(12.00)	35(28.93)	0.079
CD13	6(60.00)	92(76.03)	0.457	18(69.23)	92(76.03)	0.468	20(80.00)	92(76.03)	0.669
CD15	0(0.00)	16(13.22)	0.469	2(7.69)	16(13.22)	0.652	5(20.00)	16(13.22)	0.571
CD16	0(0.00)	2(1.65)	0.999	2(7.69)	2(1.65)	0.292	5(8.00)	2(1.65)	0.273
CD19	1(10.00)	11(9.09)	0.999	3(11.54)	11(9.09)	0.986	1(4.00)	11(9.09)	0.657
CD33	8(80.00)	109(90.08)	0.646	19(73.08)	109(90.08)	0.043	21(84.00)	109(90.08)	0.593
CD34	10(100.00)	82(67.77)	0.075	24(92.31)	82(67.77)	0.011	16(64.00)	82(67.77)	0.715
CD38	5(50.00)	80(66.12)	0.496	11(42.31)	80(66.12)	0.023	14(56.00)	80(66.12)	0.336
CD43	2(20.00)	6(4.96)	0.222	4(15.38)	6(4.96)	0.137	3(12.00)	6(4.96)	0.381
CD45	1(10.00)	2(1.65)	0.551	1(3.85)	2(1.65)	0.999	0(0.00)	2(1.65)	0.999
CD56	4(40.00)	25(20.66)	0.308	7(26.92)	25(20.66)	0.483	4(16.00)	25(20.66)	0.798
CD64	1(10.00)	32(26.45)	0.440	4(15.38)	32(26.45)	0.234	11(44.00)	32(26.45)	0.080
CD117	9(90.00)	95(78.51)	0.645	22(84.62)	95(78.51)	0.484	20(80.00)	95(78.51)	0.868
MPO	5(50.00)	48(39.67)	0.761	10(38.46)	48(39.67)	0.909	11(44.00)	48(39.67)	0.688
HLA-DR	8(80.00)	90(74.38)	0.988	20(76.92)	90(74.38)	0.786	16(64.00)	90(74.38)	0.289

表 3 4 组 AML 患者缓解率对比 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 3 Comparison of response rates in 4 groups of AML patients

免疫表型	ASXL1、TET2 突变			ASXL1 突变			TET2 突变		
	ASXL1 <sup>+</sup> TET2 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P	ASXL1 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P	TET2 <sup>+</sup> 组	双阴性组	P
首次 CR	3(30.00)	91(75.21)	0.007	11(42.31)	91(75.21)	0.001	13(52.00)	91(75.21)	0.020
总 CR	5(50.00)	102(84.30)	0.023	18(69.23)	102(84.30)	0.128	17(68.00)	102(84.30)	0.104

0.005)中位 PFS 和 OS 均较双阴性组缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。从生存曲线上观察,ASXL1<sup>+</sup>

组 OS 有较 ASXL1<sup>+</sup>TET2<sup>+</sup>组延长的趋势,但两组比较差异无统计学意义( $P = 0.055$ ),见图 1。

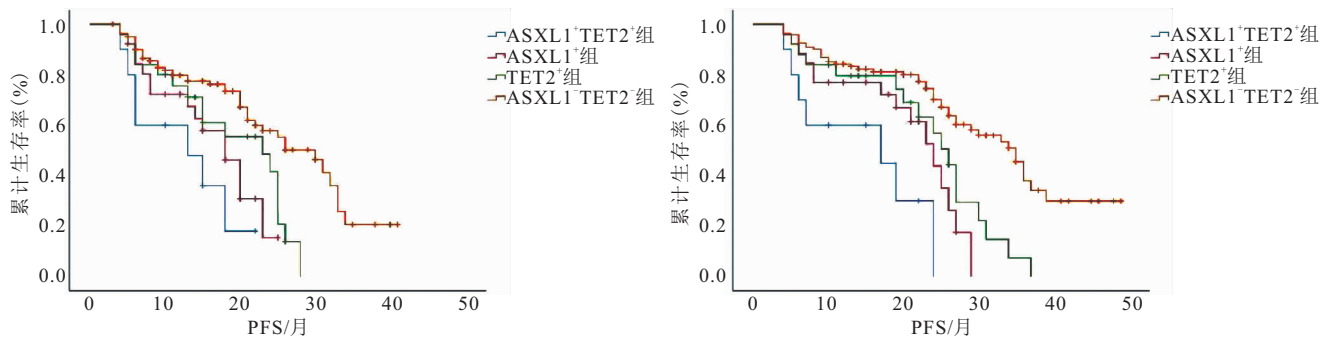


图 1 4 组 AML 患者生存曲线

Figure 1 Four groups of survival curves

### 3 讨论

得益于测序技术的快速进展,二代测序可以帮助检测髓系恶性肿瘤患者的突变基因,在疾病诊断、危险分层、治疗和预后等方面具有重要临床价值<sup>[13]</sup>。ASXL1、TET2 基因参与表观遗传学调控,是 AML、慢性粒单核细胞白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)和骨髓增生性肿瘤(Myeloproliferative neoplasm, MPN)等多种骨髓恶性肿瘤的常见的突变基因<sup>[14-15]</sup>。其中 ASXL1 位于染色体

20q11,可与 BPA1 组成 PR-DUB 复合物,特异性清除组蛋白 H2AK119ub1,在抑制 AML 发生中起重要作用<sup>[16-17]</sup>。TET2 位于染色体 4q24,通过编码甲基胞嘧啶双加氧酶,促进 DNA 去甲基化,从而调节基因表达,其突变或缺失与 AML 的发生密切相关<sup>[18]</sup>。

有文献<sup>[19-20]</sup>报道,伴 ASXL1 基因突变与不伴 ASXL1 基因突变的 AML 患者相比年龄偏大、初诊外周血白细胞计数高、初诊时骨髓原始细胞比例低,伴 TET2 基因突变与不伴 TET2 基因突变的 AML 患者相比年龄偏大、Hb 低、在正常染色体核型中更常见。

本研究中, ASXL1<sup>+</sup> 组患者初诊时骨髓原始细胞比例较双阴性组低, 与上述研究结果相似。并未发现 ASXL1 或 TET2 基因突变与上述其它因素的相关性, 可能与本研究病例数较少有关。

在本研究中, ASXL1<sup>+</sup> 组低表达 CD7、CD33、CD38, 高表达 CD34, 表明 AML 患者不是单一表达髓系抗原。在 AML 患者中, CD34 阳性细胞往往高表达 IL-1, 从而促进白血病细胞的增殖和自我更新<sup>[21]</sup>。因此, 高表达 CD34 抗原可能也是 ASXL1<sup>+</sup> AML 患者的预后差的原因之一。淋系抗原 CD7 在 ASXL1 基因突变、TET2 基因突变和 CEBPA 基因突变的患者中表达差异具有统计学意义, 与既往研究<sup>[22]</sup> 结果一致。而 CD7 与预后的关系仍存在争议, 本研究结果显示 CD7 抗原表达与不良预后无关。

本研究中伴有 ASXL1 基因突变的 AML 患者预后差, 与国内外已有报道<sup>[19]</sup> 结论一致。Sasaki K 等<sup>[20]</sup> 认为 TET2 基因突变与 AML 患者不良预后相关, 与本研究结果相似。当 ASXL1<sup>+</sup> TET2<sup>+</sup> 时, 其首次 CR 率和总 CR 率均低于双阴性组, 且中位 PFS 和中位 OS 较双阴性组明显缩短。ASXL1<sup>+</sup> TET2<sup>+</sup> 组与 TET2<sup>+</sup> 组之间中位 OS 差异有统计学意义, 与 ASXL1<sup>+</sup> 组相似。但生存曲线显示 ASXL1<sup>+</sup> TET2<sup>+</sup> 组中位 OS 短于 ASXL1<sup>+</sup> 组, 表明具有 ASXL1 和 TET2 同时突变的 AML 患者预后更差, 与贾闻博等<sup>[23]</sup> 认为 TET2 突变是影响 ASXL1<sup>+</sup> 患者预后的独立危险因素一致。但 ASXL1 和 TET2 基因突变在 AML 发生过程中的协同机制有待进一步研究。

此外, 本研究还检测了 ASXL1 突变与除 TET2 基因外的其他基因突变的相关性。发现 24 例 ASXL1 突变患者中合并有其他基因突变。其中 4 例 ASXL1 突变患者合并 RUNX1 突变, 3 例合并 NRAS 突变, 2 例合并 IDH2 突变, 2 例合并 NPM1 突变, 1 例合并 DNMT3A 突变, 1 例合并 PHF6 突变。本研究中由于 ASXL1 合并其它基因突变例数少, 未做进一步分析。目前关于 AML 突变基因的遗传关联的研究仍在进行中, 本研究的结果仍需大量的研究证实。本研究也分析了其他影响 AML 患者预后的因素, 研究发现年龄 > 60 岁 AML 患者的预后明显差于 60 岁以下的患者。另外, 异常染色体核型在 AML 患者达到 CR 后 20 个月之前的预后较正常染色体核型差, 但 20 个月之后无明显差异。对于其他基因突变的研究发现, FLT3 阳性组、IDH2 阳性组和 RUNX1 阳性组患者预后明显差于 FLT3、IDH2 和 RUNX1 阴性组患者。综上, ASXL1 突变和 TET2 突变是 AML 患者预后不良的标志, 而 ASXL1 和 TET2 基因同时发生突

变时 AML 患者预后更差。由于本研究属于回顾性研究, 存在一定的局限性, 因此结论的可靠性仍需要更大样本量的研究证实。

#### 4 结论

本研究结果发现, ASXL1 基因突变是 AML 患者预后不良的标志, 合并 TET2 基因突变可能缩短了 AML 患者的生存时间。

#### 【参考文献】

- [1] SHALLIS R M, WANG R, DAVIDOFF A, *et al.* Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges[J]. Blood reviews, 2019, 36: 70-87.
- [2] DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL-HAY M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update[J]. Blood cancer journal, 2016, 6(7): e441.
- [3] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [4] TAUBE F, GEORGI J A, KRAMER M, *et al.* CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome[J]. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2022, 139(1): 87-103.
- [5] HINDLEY A, CATHERWOOD M A, MCMULLIN M F, *et al.* Significance of NPM1 gene mutations in AML[J]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(18): 10040.
- [6] RÜCKER F G, DU L, LUCK T J, *et al.* Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results[J]. Leukemia, 2022, 36(1): 90-99.
- [7] YU J, LI Y, LI T, *et al.* Gene mutational analysis by NGS and its clinical significance in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. Experimental hematology & oncology, 2020, 9(1): 1-11.
- [8] FUJINO T, KITAMURA T. ASXL1 mutation in clonal hematopoiesis[J]. Experimental Hematology, 2020, 83: 74-84.
- [9] TALLMAN M S, WANG E S, ALTMAN J K, *et al.* Acute myeloid leukemia, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019, 17(6): 721-749.
- [10] WANG R Q, CHEN C J, JING Y, *et al.* Characteristics and prognostic significance of genetic mutations in acute myeloid leukemia based on a targeted next-generation sequencing technique [J]. Cancer medicine, 2020, 9(22): 8457-8467.
- [11] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018 :91-93.
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 617-623.
- [13] YANG F, ANEKPURITANANG T, PRESS R D. Clinical utility of next-generation sequencing in acute myeloid leukemia[J]. Molecular diagnosis & therapy, 2020, 24(1): 1-13.

- of new users of metformin monotherapy in New Zealand[J]. *BMJ open*, 2021, 11(8):e051884.
- [5] MASTROTOTARO L, RODEN M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents[J]. *Metabolism*, 2021, 12(125):154892.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] SALAM F S, BEKTAS H. Risk perceptions of patients with type 2 diabetes mellitus regarding insulin therapy and diabetes complications: A cross-sectional study[J]. *Journal of Clinical Nursing*, 2023, 32(15-16):5010-5027.
- [8] 高原,姚婷,万明,等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛  $\beta$  细胞功能及脂代谢的影响[J]. *西部医学*, 2023,35(10):1501-1505.
- [9] YI L, ZHANG H, ZHANG J W, *et al.* Study on Drug-Drug Interactions Between Chiglitazar, a Novel PPAR Pan-Agonist, and Metformin Hydrochloride in Healthy Subjects[J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2019, 8(7):934-941.
- [10] LAWRENCE B, LIDIA B, UDI F, *et al.* Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(6):929-937.
- [11] 孙永,田琳,吴让兵,等. 2 型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 523-528.
- [12] ZHANG B. Effect of exercise on insulin resistance in obese type 2 diabetes patients[J]. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2022, 28(1):59-61.
- [13] 员婷. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制及胰岛素抵抗的治疗效果[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(6): 91-94.
- [14] YIN S, ZHAO P, AI Z, *et al.* Sex Log ecific Differences in Blood Lipids and Lipid Ratios in type 2 Diabetic Foot Patients [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2021,12(12):2203-2211.
- [15] HONG M, LING Y, LU Z, *et al.* Contribution and interaction of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and triglyceride to diabetes in hypertensive patients: A cross-sectional study[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2019, 10(1):131-138.
- [16] 孙默,姜志华,陈守涛. 西格列汀联合罗格列酮对 2 型糖尿病患者糖、脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(14): 31-33.
- [17] 葛方升,金美玲,金高升. 二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者肠道菌群及血糖血脂的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(5): 564-568.
- [18] 王锋,陈亚新,巫大为,等. 西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 1970-1973.
- [19] 韩晓梅,张丽丽. 乌梅汤联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者糖代谢和胰岛素抵抗指数的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(24): 70-72,75.
- [20] 王艺嵘,汤旭磊,傅松波,等. C 肽作为糖尿病及骨质疏松治疗新靶点的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14): 1919-1922.
- [21] 张新茹,于玲,王冬雪,等. 红景天苷通过 micro RNA-370 改善 2 型糖尿病小鼠糖代谢的作用机制[J]. *医药导报*, 2018, 37(3): 279-284.
- [22] MOEEZ S, RIAZ S, MASOOD N, *et al.* Evaluation of the rs3088442 G>A SLC22A3 Gene Polymorphism and the Role of microRNA 147 in Groups of Adult Pakistani Populations With Type 2 Diabetes in Response to Metformin[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(2):128-135.
- [23] 周密,杨丽,陈海滨,等. 基于 mTOR/S6K1 信号通路研究下调 miR-194-1 对糖尿病肾病模型大鼠的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2023,43(6):1405-1408.

(收稿日期:2023-09-22;修回日期:2023-11-09;编辑:王小菊)

(上接第 1474 页)

- [14] ASADA S, FUJINO T, GOYAMA S, *et al.* The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13): 2511-2523.
- [15] JIANG S. Tet2 at the interface between cancer and immunity [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 667.
- [16] GE W, YU C, LI J, *et al.* Basis of the H2AK119 specificity of the Polycomb repressive deubiquitinase[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 1761-1782.
- [17] YOU X, LIU F, BINDER M, *et al.* Asxl1 loss cooperates with oncogenic Nras in mice to reprogram the immune microenvironment and drive leukemic transformation[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1066-1079.
- [18] DUPLOYEZ N, GOURSAUD L, FENWARTH L, *et al.* Familial myeloid malignancies with germline TET2 mutation[J]. *Leukemia*, 2020, 34(5): 1450-1453.
- [19] SASAKI K, KANAGAL-SHAMANNA R, MONTALBAN-BRAVO G, *et al.* Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 765-767
- [20] CHEHREGHANI Z, SADEGHIAN M H, AYATOLLAHI H, *et al.* Detection of TET2 Mutation in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Mutation Analysis of 51 Iranian Patients[J]. *Asian Pa, J Cancer Prev*, 2022, 23(3): 803.
- [21] CAO Z J, LI Y S, WANG H J, *et al.* Bone Marrow Osteoblasts Promotes the Proliferation Leukemia Stem Cell by Up-regulating Interleukin-1 [J]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 2022, 30(5): 1348-1353.
- [22] 朱名侯,朱颖,陈蓉蓉,等. CD7 在 CEBPA 野生型和突变型急性髓系白血病患者中的表达及其预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(2): 100.
- [23] 贾闻博,刘金婷,杨新雨,等. 伴 ASXL1 基因突变初诊急性髓系白血病患者临床特征及生存分析[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(10): 833-840.

(收稿日期:2023-07-16;修回日期:2023-10-29;编辑:王小菊)