

· 临床论著 ·

急性髓系白血病中医分型与多项基因突变关系

方伟祯¹ 蔡振华² 古文深¹ 高翔¹

摘要 **目的** 探讨急性髓系白血病(AML)中医分型与 CTNNA1 基因启动子区异常甲基化、TET2、FLT3-ITD、CEBPA、DNMT3A、NPM1 和 TP53 基因突变的关系。**方法** 选择 64 例 AML 初诊患者,按中医证型诊断标准分为气阴两虚型、毒热炽盛型、瘀血痰结型。同时选择 10 名健康志愿者。收集患者年龄、性别、外周血情况、细胞遗传学危险分层、核型及预后等临床资料。采用甲基化特异性 PCR 方法检测 CTNNA1 基因启动子区异常甲基化,采用 PCR 扩增产物测序法检测 TET2、FLT3-ITD、CEBPA、DNMT3A、NPM1 和 TP53 基因突变情况。**结果** 各证型性别、年龄、初诊外周血 HGB、PLT、原始细胞比例及亚型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各证型患者外周血 WBC 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康人比较,AML 患者 CTNNA1 基因异常甲基化差异有统计学意义($P<0.05$),但 AML 不同中医证型间 CTNNA1 基因异常甲基化差异无统计学意义($P>0.05$)。AML 不同中医证型间,相关突变基因数量、预后良好基因比例和预后危险分组情况等差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 不同 AML 中医证型存在突变基因差异,相关突变基因可以辅助 AML 的中医辨证分型诊断。

关键词 急性髓系白血病; 中医证型; CTNNA1 基因; 基因突变

Study on Relationship Between Chinese Medical Syndrome Typing of Acute Myeloid Leukemia and Mutations of Multiple Genes

FANG Wei-zhen¹, CAI Zhen-hua², GU Wen-shen¹, and GAO Xiang¹

¹ Department of Clinical Laboratory, Sun Yat-Sen Memorial Hospital Affiliated to Zhongshan University, Guangzhou(510120); ² Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou(510405)

ABSTRACT **Objective** To investigate the relationship between Chinese medical syndrome typing of acute myeloid leukemia (AML) and abnormal methylation in promoter region of CTNNA1 gene, TET2, FLT3-ITD, CEBPA, DNMT3A, NPM1 and TP53 mutation. **Methods** Sixty four cases of AML were recruited. According to the diagnostic criteria of Chinese medical syndrome, the patients were assigned to qi-yin deficiency syndrome, toxic heat inflaming syndrome and inter-accumulation of blood stasis and phlegm syndrome. Meanwhile, 10 healthy volunteers were recruited. Clinical data including age, gender, peripheral blood status, cytogenetic risk stratification, karyotype and prognosis were collected. Abnormal methylation in promoter region of CTNNA1 gene were detected by MS-PCR. The mutations of TET2, FLT3-ITD, CEBPA, DNMT3A, NPM1 and TP53 genes were detected by PCR amplification product sequencing. **Results** There was no statistically significant difference in gender, age, HGB, PLT, and proportion of primitive cells in peripheral blood and subtypes ($P>0.05$). There was statistically significant in WBC ($P<0.05$). Compared with healthy persons, the abnormal methylation of CTNNA1 gene in AML patients showed significant differences ($P<0.05$), while there were no significant differences among different Chinese medical syndromes ($P>0.05$). There were significant differences in the number of related mutation genes, the proportion of genes of favorable prognosis and the prognostic risk group of AML among different Chinese medical syndromes ($P<0.05$). **Conclusions** There are mutant genetic differences among different Chinese medical syndromes of AML. Related gene mutation can be used as indicators for Chinese medical syndrome diagnosis of AML.

KEYWORDS acute myeloid leukemia; Chinese medical syndromes; CTNNA1 gene; gene mutation

作者单位: 1. 中山大学孙逸仙纪念医院检验科(广州 510120); 2. 广州中医药大学第一附属医院检验科(广东 510405)

通讯作者: 方伟祯, Tel: 020-81332955, E-mail: fwz77@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200830.025

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是造血系统恶性肿瘤,肿瘤发生、发展的分子学本质是细胞内遗传调控和表观遗传调控的紊乱^[1]。近年来随着分子学研究的进展,发现 AML 常伴有一系列基因的突变^[2]。CTNNA1 基因是一个潜在的白血病干细胞肿瘤抑制基因,CTNNA1 基因启动子异常甲基化存在于部分 AML 患者中^[3],但是其异常甲基化的临床特点预后意义、是否和中医证型相关等研究不明。甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (ten-eleven-translocation methylcytosine dioxygenase 2, TET2)、FMS 样酪氨酸激酶 3 的内部串联重复 (FMS like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication, FLT3-ITD)、CCAAT 增强子结合蛋白-a (CCAAT/enhancer binding protein a, CEBPA) 双突变、甲基化转移酶 3A (DNA methyltransferases 3A, DNMT3A)、核仁磷酸蛋白 1 (nucleophosmin 1, NPM1) 和肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53) 是新发现的骨髓恶性肿瘤基因,抑制细胞分化、凋亡通路,从而导致白血病的发生,并影响 AML 的预后^[2]。中医学认为 AML 多因正气虚衰,外邪乘虚而入而致,临床诊治必须从整体出发,全面分析,辨证论治。本研究对广州中医药大学第一附属医院血液科 2016 年 1 月—2018 年 8 月收治的 64 例 AML 患者临床证型进行分析,研究 AML 患者中医辨证分型与 CTNNA1 基因启动子区异常甲基化、TET2、FLT3-ITD、CEBPA、DNMT3A、NPM1、TP53 相关基因的关系,探讨 AML 不同中医证型的分子学基础。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 AML 诊断标准参照《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)》^[4],诊断 AML 的外周血或骨髓原始细胞比例下限为 0.200。当患者被证实有克隆性重现性细胞遗传学异常(t 8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22)或(t 16;16)(p13;q22)以及(t 15;17)(q22;q12)时,即使原始细胞<0.200,也诊断为 AML。

中医辨证分型根据中华中医药学会内科学会血液病专业委员会定制的 AML 中医证型诊断标准^[5],虚证为气阴两虚型,实证包括毒热炽盛、瘀血痰结两型。

气阴两虚型临床表现:疲乏无力,头晕,自汗,盗汗,纳呆,腹胀,五心烦热,消瘦,面色苍白,或有闭经,舌质淡红或暗淡、淡紫,舌体胖嫩有齿痕,舌苔薄白,脉象滑或小弦、细等。**毒热炽盛型临床表现:**发病较快,常见发热,骨痛,鼻衄、齿衄、黏膜出血,皮肤出血点、瘀斑,可见贫血,心悸气短,溺血,便血,便秘。舌质暗紫,

常有瘀点、瘀斑,可见舌背下静脉怒张,脉象滑数或弦数等。部分病例可出现肝脾呈进行性增大,常伴发肋下痞块胀痛,甚者痞块剧痛、拒按,发热等。

瘀血痰结两型临床表现:发病缓慢,常见胁下痞块(肝脾肿大),颈、腋及腹股痰核结聚(淋巴结肿大),骨痛,可见发热、鼻衄、齿衄,皮肤及黏膜出血,贫血,心悸气短,疲乏无力,舌质淡暗或紫暗,常有瘀斑,舌苔厚腻,脉象弦滑,舌背下静脉怒张等。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准及中医辨证分型标准的初诊 AML 患者;无心、肝、肺、肾等重要脏器功能损害;签署知情同意书。排除标准:伴非急性髓系白血病恶性肿瘤。

3 一般资料 选择广州中医药大学第一附属医院血液科 2016 年 1 月—2018 年 8 月收治的 64 例 AML 患者,年龄 12~79 岁,中位年龄 53 岁,男性 37 例,女性 27 例。同时选择体检中心 10 名健康志愿者,年龄 15~62 岁,中位年龄 39 岁,男性和女性各 5 名。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准[No.ZYYECK(2017)075]。

4 观察指标及方法

4.1 标本采集 随机采集 AML 患者肘静脉血 2 mL,2 h 内完成血常规检测。无菌条件下抽取骨髓标本 5 mL,使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit 提取骨髓标本 DNA,采用 MS-PCR 法。

4.2 CTNNA1 基因启动子区甲基化状态检测 上述提取的骨髓单个核细胞 DNA,用紫外分光光度计测定纯度和浓度,选择符合要求的 DNA-80℃保存备用。严格按照 QIAGEN EpiTect Bisulfite 试剂盒说明书对提取的 DNA 进行甲基化操作,甲基化特异性引物序列如下:甲基化引物 F:5'-ACGCGTT-GCGAGTTTATAC-3',甲基化引物 R:5'-TC-GAACGAACGCTACTACAA-3';非甲基化引物 F:5'-GGGATGTGTTGTGAGTTTATAT-3',非甲基化引物 R:5'-TTCAAACAAACACTACTACAAAT-3',甲基化引物长度 20 bp,非甲基化引物长度 23 bp。按照试剂盒和仪器说明书操作,用 PCR 进行扩增检测,反应条件:95℃预变性 15 min,95℃ 50 s,59℃ 50 s,72℃ 1 min,35 个循环;72℃延伸 8 min 完成扩增。扩增片段长度 146 bp。

4.3 AML 相关基因突变分析 根据现有对 AML 基因突变的研究^[6]选取 DNA 甲基化调控相关基因:TET2, DNMT3A;信号转导相关基因:FLT3-ITD;转录因子相关基因:NPM1, CEBPA;DNA 修复相关基因:TP53。TET2、FLT3-ITD、CEBPA、DNMT3A、NPM1 和

TP53 基因突变检测工作由金域检验完成。因各突变基因阳性患者例数少,将 TP53、FLT3-ITD 归为一组,为预后危险组;CEBPA 双突变、NPM1 归为一组,为预后良好组;DNMT3A、TET2 归为一组进一步统计。同时收集患者初诊年龄、性别、染色体等临床资料。分别选择毒热炽盛型、瘀血痰结型、气阴两虚型各 10 例及健康人 10 名进行 CTNNA1 基因异常甲基化检测。

4.4 不同中医证型与 AML 患者美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 预后危险分组之间的关系 根据 AML 患者的细胞遗传学危险分层标准,AML 可以分为 3 组:预后良好(低危)、预后中等(中危)、预后不良(高危)。伴有 $inv(16)/t(16;16)$, $t(8;21)$ 及 $t(15;17)$ 核型的 AML 为预后良好组;复杂核型, $t(6;9)$, $inv(3)/t(3;3)$, $-5/-del(5q)$ 及 $-7/-del(7q)$ 核型视为预后不良组;其他为预后中等组。

5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,数据以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。率的检验用 χ^2 检验,多样本等级资料比较用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各证型患者临床资料比较(表 1) 其中毒热炽盛型约占 45.31%,瘀血痰结型约占 15.63%,气阴两虚型约占 39.06%。各证型性别、年龄、初诊外周血 HGB、PLT、原始细胞比例及亚型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各证型患者外周血 WBC 比较,差

异有统计学意义($P < 0.05$)。WBC 在毒热炽盛型与瘀血痰结型间、毒热炽盛型与气阴两虚型间、瘀血痰结型与气阴两虚型间的差异均有统计学意义(P 值分别为 0.016、0.451、0.068)。

2 AML 不同中医证型患者 CTNNA1 基因异常甲基化比较(表 2) CTNNA1 基因异常甲基化检测结果中,除 1 例气阴两虚型为阴性外,9 例 AML 患者结果为阳性,10 名健康人 CTNNA1 基因异常甲基化均为阴性,差异有统计学意义($P < 0.05$),各中医证型间 CTNNA1 基因异常甲基化差异无统计学意义($\chi^2 = 266.110, P = 0.200$)。

表 2 AML 不同中医证型患者 CTNNA1 异常甲基化情况比较 (例)

证型	例数	阴性	阳性
毒热炽盛型	10	0	10
瘀血痰结型	10	0	10
气阴两虚型	10	1	9

3 AML 不同中医证型患者基因突变情况比较(表 3) 毒热炽盛型、瘀血痰结型和气阴两虚型在 1 个和 2 个基因突变时差异有统计学意义($P < 0.05$),但基因型危险度不同,故不能单纯用基因突变数量分析。组内再进一步两两比较,毒热炽盛型 AML 与瘀血痰结型 AML 在相关基因突变数为 1 时 P 为 0.0097,毒热炽盛型 AML 与气阴两虚型 AML 间在相关基因突变数为 2、预后良好突变组时 P 分别为 0.030 和 0.021。

4 AML 不同中医证型患者预后情况比较(表 4, 图 1-3) 三种中医证型患者预后情况比较,高危组与

表 1 各证型患者临床资料比较

证型	例数	性别 (例,男/女)	年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	血常规[$M(P_{25}, P_{75})$]				亚型[例(%)]					分类 不明
				WBC ($\times 10^9$)	HGB(g/L)	PLT ($\times 10^9$)	原始细胞 比例(%)	M1	M2	M3	M4	M5	
毒热炽盛型	29	16/13	54(32,64)	6.7(2.7,22.8)	75(63,82)	44(27,93)	59(25,79)	3(10.34)	5(17.24)	6(20.69)	2(6.90)	8(27.59)	5(17.24)
瘀血痰结型	10	8/2	54(49,61)	48.1(20.2,91.5)	84(71,96)	45(25,212)	52(42,58)	0	1(10.00)	2(20.00)	2(20.00)	4(40.00)	1(10.00)
气阴两虚型	25	12/13	45(26,60)	11.4(2.8,35.6)	72(60,86)	29(17,56)	63(40,87)	5(20.00)	9(36.00)	3(12.00)	1(4.00)	2(8.00)	5(20.00)
χ^2/H		3.729	2.090*	6.905*	2.246*	3.311*	1.489*	2.837	3.825	0.778	2.601	5.292	-
P		0.155	0.352	0.042	0.325	0.191	0.475	0.242	0.148	0.678	0.272	0.071	-

注: *表示此值为 Kruskal-Wallis H 检验的 H 值

表 3 AML 不同中医证型患者相关基因突变情况比较 [例(%)]

证型	例数	基因突变数量				基因突变种类								
		0	1	2	≥3	TP53	FLT3-ITD	两者合计	CEBPA双突变	NPM1	两者合计	DNMT3A	TET2	两者合计
毒热炽盛型	29	14(48.28)	2(6.90)	11(37.93)	2(6.90)	3(10.34)	6(20.69)	9(31.03)	1(3.45)	1(3.45)	2(7.00)	3(10.34)	8(27.59)	11(37.93)
瘀血痰结型	10	3(30.00)	5(50.00)	1(10.00)	1(10.00)	1(10.00)	1(10.00)	2(20.00)	1(10.00)	2(20.00)	3(30.00)	2(20.00)	2(20.00)	4(40.00)
气阴两虚型	25	13(52.00)	5(20.00)	3(12.00)	4(16.00)	1(4.00)	2(8.00)	3(12.00)	4(16.00)	5(20.00)	9(36.00)	3(12.00)	2(8.00)	5(20.00)
χ ²		1.348	9.1119	6.224	1.627		2.871			7.112			2.432	
P		0.510	0.011	0.045	0.443		0.238			0.029			0.296	

表 4 AML 不同中医证型患者预后情况比较 [例(%)]

证型	例数	高危	中危	低危	初次化疗缓解	初次化疗未缓解
毒热炽盛型	29	10(34.5)	12(41.4)	7(24.1)	12	17
瘀血痰结型	10	5(50.0)	2(20.0)	3(30.0)	7	3
气阴两虚型	25	2(8.0)	9(36.0)	14(56.0)	13	12
χ^2		8.165	1.476	6.100	215.810	
P		0.017	0.478	0.047	0.286	

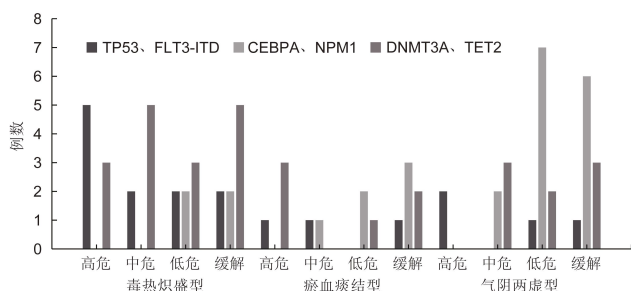


图 1 AML 不同中医证型患者基因突变型与预后情况(例)

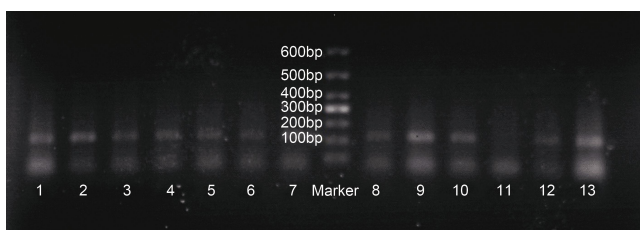


图 2 DNA 甲基化电泳图

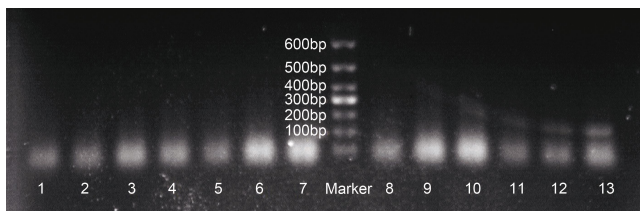


图 3 DNA 非甲基化电泳图

低危组差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同中医证型患者基因突变型比较,CEBPA、NPM1 基因型预后比其他型较好。DNA 甲基化可扩增出特异性产物条带定为甲基化阳性,反之则为非甲基化阳性。

讨 论

中医学认为 AML 基本病理变化是邪毒侵入血液深及骨髓,由于正气虚损,邪毒内侵,内耗精血,深至骨髓,阴阳失调,正气衰败,易遭外邪,终致正虚邪实之证。现代医学认为,白血病细胞内遗传调控和表观遗传调控的紊乱导致的恶性克隆是急性白血病发生发展的根本原因^[7]。WBC 计数在中医各证型组中有差异,气阴两虚、毒热炽盛<瘀血痰结型,这可能因为阴

阳气血逆乱以致邪毒入侵,血行迟滞,瘀血痰结型是邪毒入侵的产物以致 WBC 大量增殖之故。

在肿瘤诊断中发现某些基因异常甲基化存在一定的预后意义。研究发现白血病干细胞中存在着 CTNNA1 表达下调,其表达改变受启动子甲基化和组蛋白去乙酰化调控。CTNNA1 基因启动子区异常甲基化,通过影响造血细胞的发育与分化抑制白血病细胞增殖,促进凋亡^[8,9]。本研究对 10 名健康人和 30 例 AML 患者骨髓标本进行 CTNNA1 基因启动子区甲基化水平分析,29 例 AML 患者 CTNNA1 基因启动子区出现异常甲基化,而健康者骨髓中未发现 CTNNA1 基因异常甲基化现象,两者间差异有统计学差异。因此提示 CTNNA1 基因启动子区异常甲基化或许可以作为 AML 的一项诊断与鉴别的分子标志。但对不同中医证型 AML 中 CTNNA1 基因异常甲基化比较,发现不同中医证型间无统计学差异,说明 CTNNA1 基因异常甲基化不能用于区分不同中医证型 AML,或许需要更多的病例进一步明确。

本研究显示,毒热炽盛型、瘀血痰结型和气阴两虚型在 1 个和 2 个基因突变时有统计学差异。但因基因型危险度不同,故不能单纯用基因突变数量分析。TET2 是双加氧酶家族成员,李佳佳等^[10] 研究显示 TET2 突变初治 AML 患者完全缓解率及 2 年 OS 率降低。但其他研究则显示 TET2 基因突变情况对 AML 患者的预后无影响^[11]。NPM1 基因能参与核糖体蛋白合成,同时参与抑癌基因调控,导致白血病的发生,多项研究显示,NPM1 突变是预后良好的指标^[12,13]。CEBPA 双基因突变指 C 端和 N 端同时突变,于文青等^[14] 研究 CEBPA 双基因突变可以作为 AML 预后的良好指标^[15]。FLT3 是一种跨膜的络氨酸酶受体,它的激活会刺激细胞的增殖。FLT3-ITD 为 FLT3 突变的主要表现形式,FLT3-ITD 的突变和 AML 患者的较差预后有直接相关^[16],复发难治 AML 患者 FLT3 表达率明显高于持续缓解 AML 患者^[17]。DNMT3A 突变与 DNA 甲基化变化相关,有研究显示 FLT3-ITD 的不良预后提示作用与 DNMT3A 突变密切相关^[18]。

由于标本例数少,本研究将预后良好的 CEBPA

和 NPM1 归为一组,预后较差 TP53 和 FLT3-ITD 归为一组,TET2 和 DNMT3A 归为一组,毒热炽盛型和气阴两虚型相比,气阴两虚型预后良好基因组比例显著性增多。在预后危险分组中,瘀血痰结型和气阴两虚型相比,瘀血痰结型高危比例显著性增多,毒热炽盛型和气阴两虚型相比,气阴两虚型低危比例显著性增多,究其原因,在 AML 急性发作期,当外来毒邪所诱发这一病变过程时,由于既有外邪又有内邪,故而一般发展迅速,证候严重,所以多表现为瘀血痰结型和毒热炽盛。但有相当一部分病例,由于治疗不及时或毒邪较盛,正邪交搏,两败俱伤,精气被耗,就诊时即为气血阴虚之象。在三种基因突变组和预后危险及缓解情况的关系中,只有气阴两虚型中各基因突变组在高危发生率存在显著性差异,不同中医证型间初次化疗缓解率差异均无统计学意义,可能与分组之后每组病例过少有关。

综上所述,相关突变基因可以辅助 AML 的中医辨证分型诊断,为中西医结合治疗提供依据。鉴于本次研究某些中医证型的病例数较少,以后将继续收集病例进行分析,为 AML 的中医辨证分型提供更加客观可靠的依据。

利益冲突: 本文所有作者声明均不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 于力. DNA 甲基化与肿瘤[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(6): 403-404.
- [2] 向国强, 曾云. 急性髓系白血病基因突变研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(11): 808-812.
- [3] Fu CT, Zhu KY, Mi JQ, et al. An evolutionarily conserved PTEN-C/EBP alpha-CTNNA1 axis controls myeloid development and transformation[J]. Blood, 2010, 115(23): 4715-4724.
- [4] 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.
- [5] 中华中医药学会内科分会血液病专业委员会. 白血病中医诊断标准(试行)[J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(12): 8-9.
- [6] Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(3): 934-946.
- [7] 刘菲, 徐瑞荣. 急性髓系白血病中医证型与 ID4 基因启动子区甲基化相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4): 471-472.
- [8] 刘莉, 李绵洋. CTNNA1 基因启动子区异常甲基化与急性髓系白血病的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 907-908.
- [9] 陈星星, 钱军, 林江, 等. 急性髓系白血病 CTNNA1 基因的表达及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2014, 24(1): 52-55.
- [10] 李佳佳, 朱俊锋, 周黎黎, 等. 成人正常核型原发急性髓系白血病中 TET2 突变情况及临床意义[J]. 山东医药, 2017, 57(45): 16-19.
- [11] 姜薇, 刘卓刚, 李佳, 等. TET2 基因阳性急性髓系白血病 38 例分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(4): 599-602.
- [12] 李灿, 侯丽虹. NPM1 及 FLT3-ITD 双阳性急性髓系白血病研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(6): 654-656.
- [13] 魏辉, 张轶群, 林冬, 等. 初诊急性髓系白血病 NPM1 突变患者临床特征的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(1): 11-15.
- [14] 于文青, 孙京男, 谭业辉, 等. 急性髓系白血病 CEBPA 基因突变的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(6): 1791-1795.
- [15] 连芸, 黄佳瑜, 张晶晶, 等. 老年急性髓系白血病基因突变及临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(1): 14-18.
- [16] 廖长风, 刘礼平, 赖文鸿, 等. 中国 AML 人群 CEBPa、NPM1、FLT3-ITD 基因突变发生率检测[J]. 赣南医学院学报, 2016, 36(2): 208-211.
- [17] 黄金文, 黄瑞宏, 黄国清. 急性髓系白血病患者 FLT3 检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 110-112.
- [18] 马娟, 沈立松, Jennifer D, 等. DNMT3A、FLT3-ITD 突变与 AML 患者不良预后的相关性[J]. 检验医学, 2017, 32(9): 784-790.

(收稿: 2019-12-22 在线: 2020-09-28)

责任编辑: 赵芳芳