

- [11] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells[J]. *Immunity*, 2006, 24(2):179-189.
- [12] Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(4):519-527.
- [13] Moffitt L, Gierahn M, Lu J, et al. T(H)17-based vaccine design for prevention of *Streptococcus pneumoniae* colonization[J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9(2):158-165.
- [14] Priebe P, Walsh L, Cederroth A, et al. IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide-heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7):4965-4975.
- [15] Mangan PR, Harrington LE, O'quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(790):231-234.
- [16] Raffatellu M, Chessa D, Wilson P, et al. The Vi capsular antigen of *Salmonella enterica* serotype Typhi reduces Toll-like receptor-dependent interleukin-8 expression in the intestinal mucosa[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(6):3367-3374.
- [17] Conti H, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis[J]. *J Exper Med*, 2009, 206(2):299-311.
- [18] Cho S, Pietras M, Garcia C, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1762-1773.
- [19] Breslow M, Meissler J, Hartzell R, et al. Innate immune responses to systemic *Acinetobacter baumannii* infection in mice; neutrophils, but not interleukin-17, mediate host resistance[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(8):3317-3327.
- [20] Lin L, Tan B, Pan P, et al. *Acinetobacter baumannii* rOmpA vaccine dose alters immune polarization and immunodominant epitopes[J]. *Vaccine*, 2013, 31(2):313-318.
- [21] García-Quintanilla M, Pulido R, Pachón J, et al. Immunization with lipopolysaccharide-deficient whole cells provides protective immunity in an experimental mouse model of *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):114410.
- [22] Vila-Farres X, Garcia D, López-Rojas R, et al. In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin-susceptible and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(4):383-387.
- [23] García-Quintanilla M, Pulido R, Moreno-Martínez P, et al. Activity of host antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquiring colistin resistance through loss of lipopolysaccharide[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5):2972-2975.
- [24] Peck A, Mellins D. Precarious balance: Th17 cells in host defense[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(1):32-38.
- [25] Choi M, Mcaleer P, Zheng M, et al. Innate Stat3-mediated induction of the antimicrobial protein Reg3γ is required for host defense against MRSA pneumonia [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3):551-561.

(收稿日期:2016-07-31 修回日期:2016-10-21)



• 综 述 •

慢性粒单核细胞白血病分子遗传学异常研究进展

贺望娇 综述,周格琛 审校

(广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院检验科,广西柳州 545005)

关键词:慢性粒单核细胞白血病; 分子遗传学; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0516-03

慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种骨髓造血干细胞的克隆性疾病,兼具有骨髓病态造血和骨髓增殖双重特征,2008年世界卫生组织(WHO)将其归类于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)。其发病机制尚不清楚,其主要特点是单核细胞增多伴病态造血。符合诊断的患者中具有相似临床表型,可以是多个分子事件造成的,不同的分子事件可能影响一个共同的分子途径,也有可能不是不同的致病途径

导致相似临床表型。本文就CMML的分子遗传学异常研究进展进行综述。

1 CMML的诊断

传统的白血病诊断主要依靠细胞形态学,但是随着对CMML的分子生物学发病机制的进一步认识,形态学诊断可能被替换。

单核细胞增多是CMML的标志,其表现为持续性外周血

单核细胞 $>1 \times 10^9/L$, 通常为 $(2 \sim 5) \times 10^9/L$, 但也可 $>80 \times 10^9/L$; 单核细胞一般为成熟细胞, 形态不典型, 可表现为异常颗粒, 核分叶和染色质异常; 外周血和骨髓中原始细胞 $<20\%$, 部分患者白细胞计数正常或降低, 但是一半以上患者由于单核细胞增多白细胞计数是增高的^[1]。值得注意的是, 很多骨髓增生异常综合征(MDS)患者可以相对甚至是绝对的单核细胞增多。

原始细胞比例与预后密切相关, 原始细胞比例越高, 预后越差, 转变为急性白血病的风险也越大。因此, 2008 年 WHO 修订的诊断分类系统根据原始细胞的数量将 CMML 进一步分为两型: 外周血原始细胞 $<5\%$ 和骨髓中原始细胞 $<10\%$ 者, 诊断为 CMML-1; 外周血原始细胞为 $5\% \sim 19\%$ 或骨髓中原始细胞为 $10\% \sim 19\%$ 或外周血或骨髓原始细胞 $<20\%$ 或 Auer 小体阳性, 诊断为 CMML-2。诊断 CMML 时, 原始细胞包括: 原始粒细胞、原始单核细胞及幼稚单核细胞。FAB 根据白细胞计数的高低分型: 白细胞 $<13 \times 10^9/L$ 的患者为 MDS 样的 CMML(MD-CMML); 白细胞 $>13 \times 10^9/L$ 的患者为骨髓增殖性肿瘤(MPN)样的 CMML(MP-CMML)。

2 CMML 的细胞遗传学异常

随着细胞遗传学技术和基因分型应用于 CMML 的常规诊断, 发现 $20\% \sim 40\%$ CMML 患者有遗传学异常^[2-5]。CMML 最常见的是 $+8, -7/del(7q)$ 和复杂核型, 另外还有 $+21, -17, del(5q)$ 和 $del(20q)$ 等染色体异常。尽管核型异常与不良预后相关, 但这些异常并非 CMML 的特异性改变, 大多数患者表现为核型正常。某一特定的染色体核型异常在 CMML 中的意义仍不明确。

比较基因组杂交技术和单核苷酸多态性阵列分析(SNP)技术的应用不仅使血液系统的恶性肿瘤病灶可以被检测到, 而且可以检测到传统细胞遗传学方法无法检测到的微小缺失和扩增。有课题组应用 SNP 发现了 63 例 CMML 患者 49% 出现拷贝数异常, 特别是 $-7q22.1$, 也可见 $-4q24$ 和 $-11q23.3$ ^[6]。这两项技术还可以用于检测单亲二倍体(UPD)染色体杂合性缺失(LOH), 通常见于血液系统恶性肿瘤 MDS/MPN^[7]。全基因组 SNP 分析显示在 CMML 中 UPD 频繁出现于 $1p, 4q, 7q, 11q$ ^[8-9]。

部分 CMML 病例中发生位于 $5q31 \sim 33$ 上的血小板衍生生长因子 β (PDGFR β) 基因发生重排, $t(5;12)(q31 \sim 33;p12)$ 易位形成 ETV6-PDGFR β 融合基因, 这类患者通常伴嗜酸性粒细胞增多。对于伴有 PDGFR β 重排的 CMML 患者不伴 PDGFR α 、成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1) 基因改变, JAK2 基因也未见异常, 这似乎提示 PDGFR β 基因可能成为 CMML 患者的一种特征性分子事件, 对 CMML 的诊断及分子发病机制产生独立的影响, 这类患者对酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼敏感, 绝大多数患者可以达到持续的缓解, 特别是单纯 $t(5;12)(q31 \sim 33;p12)$ 易位形成 ETV6-PDGFR β 的患者^[10]。2008 年新的 WHO 分类将其划为新的亚类, 即“髓系及淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多和 PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR1 异常”^[1]。

3 CMML 的分子遗传学异常

在 CMML 患者中超过 70% 可检测到多种基因的突变, 包括增殖有关的 CBL、RAS、RUNX1、JAK2(V617F), 表观遗传调控基因 TET2、ASXL1、DNMT3A 和 RNA 剪接分子

SRSR2、SF3B1 和 U2AF35 等。(1) SRSF: 最新研究发现, CMML 患者中存在多种 RNA 剪接分子病变, 包括 SRSR2、SF3B1 和 U2AF35 等, 突变率最高的是 SRSF2。SRSF2 突变率为 $29\% \sim 45\%$ ^[9,11-12]。有研究证明 SRSF2 突变与不良预后及较早向 AML 转化相关, 预示更短的生存时间和更高的 AML 进展率^[13]。但另有研究者认为其预后意义未明^[14-15]。(2) TET2: TET2 基因位于染色体 4q24, 是一类肿瘤抑制基因。TET2 基因在继发性急性髓系白血病(sAML)、MDS 和 MPN 患者中的突变率为 $10\% \sim 25\%$, 明显低于 CMML 患者 $30\% \sim 50\%$ 。Cui 等^[11]对 145 例 CMML 患者进行检测, 结果显示 47 例(32%) 伴有 TET2 突变。Kar 等^[9]在 87 例 CMML 或由 CMML 转化而来的 sAML 患者中发现 42 例(48%) 有 TET2 突变。TET 家族蛋白参与甲基胞嘧啶转化为羟甲基的转化酶, 该酶有甲基化和去甲基化的作用, 维持基因相关的结构和功能。目前 TET2 基因突变在对疾病预后意义尚不统一。Kosmider 等^[16]认为 TET2 基因突变是 CMML 患者中预后不良的因素, 而 Kohlmann 等^[17]认为 TET2 基因突变是 CMML 患者中预后较好的因素。(3) ASXL1: ASXL1, 位于染色体 20q11, 是多梳蛋白家族的成员之一, 编码一种染色质结合蛋白, 属于 ASXL 蛋白家族, 调节赖氨酸依赖的脱甲基酶-1 活性, 导致组蛋白 H3 甲基化, 从而维持维甲酸受体抑制。ASXL1 基因在 CMML 患者中的突变率为 $38\% \sim 45\%$ ^[9,11]。Gelsi-Boyer 等^[18]报道 ASXL1 基因突变促速疾病进展和较低的生存率。(4) RAS: RAS 基因是人类肿瘤中发现最多突变基因之一, 人类肿瘤中约有 30% 以上存在 RAS 基因的突变。部分 CMML 患者存在 NRAS 或 KRAS 突变。在 CMML 患者中 RAS 突变率为 $11\% \sim 27\%$ ^[7,16]。CMML-MP 发生 RAS 基因突变率高于 CMML-MD^[19]。由于 CMML-MP 预后差, 所以 RAS 基因突变可能与 CMML 进展相关。(5) RUNX1: RUNX1 基因位于 21q22, 是转录因子核心结合因子家族成员, 作为一种造血细胞分化早期的关键调控因子, 是正常造血功能必不可少的。有研究发现 81 例 CMML 患者 37% 出现 RUNX1 突变, RUNX1 突变患者总体生存率无明显影响, 但提示高风险向白血病转化特别是存在 C-末端突变的患者^[20]。(6) CBL: CBL-B 是 CBL 家族中的一员, 与 CBL 有 79% 的同源性, CBL-B 基因 3 号染色体, 有一个高度保守环指结构域(RFD), 编码 E₃ 泛素连接酶, 参与体内降解激活酪氨酸激酶受体, 参与细胞内信号转导的负向调控, 在维持机体稳态中发挥重要作用。在 CMML 中 CBL 突变率为 $10\% \sim 19\%$ ^[7,14,16], 导致纯合子细胞 RFD 功能缺失, 酪氨酸酶的增殖信号未能及时下调, 导致患者预后不良。CBL 突变频繁出现于 UPD11q, 提示 UPD 同 CBL 突变具有强相关性。(7) JAK2: JAK2 基因位于 9 号染色体上的一种蛋白质酪氨酸激酶, 在细胞信号转导中起重要作用。大部分的真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)和骨髓纤维化(MF)出现 JAK2 基因突变^[21-23]。但在 CMML 患者的发生率不高, CMML 患者中 JAK2 的突变率为 $2\% \sim 10\%$ ^[7,24-26], 且多发生在 CMML-MP^[19]。(8) UTX 和 EZH2: UTX 是一个 X 连锁多梳蛋白基因, 编码组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27) 甲基酶, 从而消除由 EZH2 引入组蛋白修饰甲基化, EZH2 或 UTX 任一的缺失, 都有可能助于疾病的恶性转化。在 87 例 CMML 患者样本中, EZH2 基因突变率为

6%, UTX 的突变率为 7%^[9]。UTX 基因突变主要见于晚期 CMML 患者, 而 EZH2 基因突变主要发生在低风险 CMML 患者^[7]。有趣的是 UTX 基因突变和 EZH2 基因突变往往相互排斥, 到目前为止还没发现两种基因突变并存。(9) IDH: IDH1 和 IDH2 基因最早发现于中枢神经系统肿瘤。IDH 突变导致 2-羟戊二酸产生增加, 竞争性抑制组蛋白和 DNA 去甲基酶等, 目前发现的突变均为杂合子突变, 并可能由此促进肿瘤的发生发展^[25-28]。IDH 突变主要发生于原发性 AML (pAML)^[29] 和由 MPN 转化而来的 sAML, 不见于慢性期的 MPN。这些研究表明 IDH 基因突变在 MPN 表型中扮演非常重要的角色。在 CMML-MP 和 CMML-MD 患者中 IDH 突变率为 5%~10%^[7,18]。(10) CMML 患者的其他基因突变: 相对于幼年型 CMML, PTPN11 基因突变很少见于成人 CMML, 84 例 CMML 患者只有 1 例出现 PTPN11 突变^[30]。在 CMML 患者中 NPM155^[31]、FLT325^[18]、CEBPA^[32]、SETBP1^[33] 突变也非常罕见。

跟其他血液肿瘤一样, CMML 也是多种遗传学异常协同致病的一种疾病。应用基因芯片和第二代测序技术, 在 CMML 患者中发现越来越多的基因突变。71% 的 CMML 患者伴有两种或两种以上的已知基因突变^[34], 这些患者预后显著不如单个基因突变患者^[7]。不过, 还是有相当比例(20%~30%) 的 CMML 患者不伴有任何已知基因突变^[7]。

4 预后

由于缺乏有效的治疗方法, CMML 预后很差, 中位生存期为 12 个月。国际预后积分系统(IPSS), 根据原始细胞百分比、血细胞减少的程度和骨髓的细胞遗传学将 MDS 分为低危、中危 I、中危 II 和高危组, 大部分的 CMML 患者可以列入 IPSS 评分系统。但是增生型 CMML 被排除在此积分系统外, 因为这些患者主要表现 MPN 而不是 MDS。2002 年 MD Anderson 癌症中心对 213 例 CMML 的回顾研究, 与预后不良相关的指标包括 4 项: (1) 血红蛋白 < 120 g/L; (2) 淋巴细胞 > 2.5 × 10⁹/L; (3) 外周血出现幼稚细胞; (4) 骨髓幼稚细胞 > 10%。按不良因素多少患者生存期分别为 24、15、8.5 个月。此指标被称为 MD Anderson 评分系统。CMML 特定预后积分系统(CPSS) 是 CMML 的最新预后分析系统^[35], 它可预测中位生存期及疾病进展为 AML 的风险。

某些基因突变表现为特定的临床表型, 然而, 同一患者可出现多个基因突变, 这使得难以计算每个基因突变的影响, 多基因突变患者较单基因突变患者预后差。未来有必要扩大病例样本量进行多基因突变临床研究, 建立基因突变的临床预后评估系统。

5 结语

CMML 是 MDS/MPN 独特的临床类型, 生物学异质性较强。随着全基因组 SNP 和第二代测序的技术的完善和在临床的推广应用, CMML 中越来越多的基因异常被发现。这些异常分子的发现, 为研究提供了新的生物分子标志。但是研究者对发现的多数细胞遗传学异常和基因突变在发病和疾病进展中的作用知之甚少, 其临床意义有待阐明。相信随着研究样本量的扩大, 临床和实验室数据的积累, CMML 的细胞和分子遗传学异常也将在其临床诊断、预后判断、疾病进展和治疗靶点筛选中发挥更加重要的作用, 也有助于阐明其发病的分子生物

学机制。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Germing U, Strupp C, Aivado M, et al. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(2): 731-732.
- [3] Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96(3): 375-383.
- [4] 陆滢, 余梦霞, 牧启田, 等. 41 例慢性粒单核细胞白血病患者染色体核型特征和预后分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(2): 134-137.
- [5] 武焕玲, 高文峰, 李元堂, 等. 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤的临床和实验室特征分析 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(9): 832-837.
- [6] Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation; UTX, EZH2, and DNMT3A [J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3932-3941.
- [7] Gondek LP, Dunbar AJ, Szpurka H, et al. SNP array karyotyping allows for the detection of uniparental disomy and cryptic chromosomal abnormalities in MDS/MPD-U and MPD [J]. *PLoS One*, 2007, 2(11): e1225.
- [8] Turner BC, Eves T, Refaeli Y. Small-molecule inhibitors of Bcl-2 family proteins are able to induce tumor regression in a mouse model of pre-B-cell acute lymphocytic lymphoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2008, 27(3): 133-142.
- [9] Kar SA, Jankowska A, Makishima H, et al. Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1): 107-113.
- [10] 龚胜蓝, 邱慧颖, 宋献民, 等. 伴有 PDGFR β 基因异常的骨髓增生异常/增殖性肿瘤综合征的临床和实验研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(8): 540-544.
- [11] Cui Y, Tong H, Du X, et al. Impact of TET2, SRSF2, ASXL1 and SETBP1 mutations on survival of patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4(1): 14.
- [12] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(3): 201-206.
- [13] Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes

- and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 119(14):3211-3218.
- [14] Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML)[J]. *Blood*, 2012, 120(15):3080-3088.
- [15] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2428-2436.
- [16] Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Ciudad M, et al. TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(12):1676-1681.
- [17] Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU, et al. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24):3858-3865.
- [18] Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J, et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2010, 151(4):365-375.
- [19] Ricci C, Fermo E, Corti S, et al. RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8):2246-2256.
- [20] Kuo MC, Liang DC, Huang CF, et al. RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C-terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation[J]. *Leukemia*, 2009, 23(8):1426-1431.
- [21] 王婕妤, 艾晓菲, 徐俊卿, 等. Ph 染色体阴性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2 基因第 12 外显子突变研究[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9):705-709.
- [22] 段华新, 刘畅, 彭浪, 等. 110 例骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2 V617F 突变及其与临床相关参数的关系[J]. *广州医学院学报*, 2013, 41(6):15-18.
- [23] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders[J]. *Lancet*, 2005, 365(9464):1054-1061.
- [24] Pich A, Riera L, Sismondi F, et al. JAK2V617F activating mutation is associated with the myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukaemia [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(9):798-801.
- [25] Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia [J]. *Blood*, 2005, 106(10):3370-3373.
- [26] Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2005, 106(10):3377-3379.
- [27] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274):739-744.
- [28] Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2):339-344.
- [29] Chou WC, Hou HA, Chen CY, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation [J]. *Blood*, 2010, 115(14):2749-2754.
- [30] Loh ML, Martinelli S, Cordeddu V, et al. Acquired PT-PN11 mutations occur rarely in adult patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(4):459-462.
- [31] Caudill JS, Sternberg AJ, Li CY, et al. C-terminal nucleophosmin mutations are uncommon in chronic myeloid disorders[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(6):638-641.
- [32] Kaeferstein A, Krug U, Tiesmeier J, et al. The emergence of a C/EBPalpha mutation in the clonal evolution of MDS towards secondary AML[J]. *Leukemia*, 2003, 17(2):343-349.
- [33] Laborde RR, Patnaik MM, Lasho TL, et al. SETBP1 mutations in 415 patients with primary myelofibrosis or chronic myelomonocytic leukemia: Independent prognostic impact in CMML [J]. *Leukemia*, 2013, 27(10):2100-2102.
- [34] Mason CC, Khorashad JS, Tantravahi SK, et al. Age-related mutations and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 30(4):906-913.
- [35] Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(15):3005-3015.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2016-10-22)