

• 论 著 •

WT1 基因在急性髓细胞性白血病微小残留病检测中的应用*

李乾鹏, 曹荣旋, 张俊英, 孙艳花, 王宝宏, 冉学红[△]

山东省潍坊市人民医院血液科, 山东潍坊 261000

摘要:目的 探讨联合检测肾母细胞瘤基因 1(WT1)和融合基因在急性髓细胞性白血病(AML)微小残留病(MRD)中的应用价值。方法 收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月于该院确诊并完成 RUNX1-RUNX1T1、早幼粒细胞白血病蛋白(PML)/视黄酸受体(RAR) α 和 WT1 基因检测的伴重现性遗传学异常的 AML 患者。检测 RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α 和 WT1 转录本水平,将 RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α 融合基因转录本水平为 0%看作融合基因阴性组,将 RUNX1-RUNX1T1 或 PML/RAR α 融合基因转录本水平均不为 0%看作融合基因阳性组。结果 融合基因阴性组患者 WT1 转录本水平为 0.096%(0.007%,1.990%),融合基因阳性组患者 WT1 转录本水平为 1.420%(0.100%,60.340%),融合基因阴性组患者 WT1 转录本水平低于融合基因阳性组患者($P<0.05$)。融合基因高表达组(融合基因转录本水平 $\geq 1\%$)患者融合基因转录本水平高于 WT1 转录本水平($P<0.05$)。融合基因低表达组(融合基因转录本水平 $<1\%$)患者 WT1 转录本水平高于融合基因转录本水平($P<0.05$)。结论 可联合检测融合基因和 WT1,以此提高 MRD 的检测灵敏度。

关键词:急性髓细胞性白血病; 肾母细胞瘤基因 1; 融合基因; 微小残留病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.013

中图法分类号:R733.71

文章编号:1673-4130(2022)03-0313-05

文献标志码:A

Application of WT1 gene in detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia*

LI Qianpeng, CAO Rongxuan, ZHANG Junying, SUN Yanhua, WANG Baohong, RAN Xuehong[△]

Department of Hematology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: Objective To investigate the application value of combined detection of wilms tumor gene 1 (WT1) and fusion gene in acute myeloid leukemia (AML) minimal residual disease (MRD). **Methods** The AML patients diagnosed with RUNX1-RUNX1T1 or promyelocytic leukemia protein (PML)/retinoic acid receptor (RAR) α and WT1 gene detection in our hospital from January 2018 to December 2020 were collected. The transcript levels of RUNX1-RUNX1T1, PML/RAR α and WT1 were detected, and the fusion gene negative group was defined as the RUNX1-RUNX1T1 or PML/RAR α fusion gene transcript level of 0%, the fusion gene positive group was defined as RUNX1-RUNX1T1 or PML/RAR α fusion gene transcript level was not 0%. **Results** The WT1 transcript level of the fusion gene negative group was 0.096% (0.007%, 1.990%), and the fusion gene positive group was 1.420% (0.100%, 60.340%), the level of WT1 transcript in fusion gene negative group was lower than that in fusion gene positive group ($P<0.05$). The fusion gene transcript level of patients in the fusion gene high expression group (fusion gene transcript level $\geq 1\%$) was higher than that of WT1 transcript ($P<0.05$), the fusion gene low expression group (fusion gene transcript level $<1\%$), the WT1 transcript level was higher than the fusion gene transcript level ($P<0.05$). **Conclusion** The fusion gene and WT1 can be detected together to improve the detection sensitivity of MRD.

Key words: acute myeloid leukemia; wilms tumor gene 1; fusion gene; minimal residual disease

急性髓细胞性白血病(AML)是一类起源于白血病干细胞的造血系统恶性克隆性疾病,严重危害人类

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS077、2017WS415)。

作者简介:李乾鹏,男,医师,主要从事白血病的临床与基础相关研究。[△] 通信作者, E-mail: ranxuehong1967@163.com。

本文引用格式:李乾鹏,曹荣旋,张俊英,等. WT1 基因在急性髓细胞性白血病微小残留病检测中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3):313-316.

健康^[1]。AML 的发病率逐年上升,且 5 年生存率小于 50%^[2]。尽管 AML 的治疗已取得较大进展,但由于疾病易复发、耐药,导致多数患者最终治疗失败,其重要原因是微小残留病(MRD)的存在,MRD 是指白血病经诱导化疗获得完全缓解后体内残留的白血病细胞,不易被化疗药物杀伤,是引起 AML 复发、耐药的根源原因^[3]。因此,精准检测 MRD 具有重要的科学意义和临床应用价值。融合基因检测是监测 MRD 的重要手段之一,对于 AML 患者的诊疗及预后判断具有重要意义,其中 RUNX1-RUNX1T1 和早幼粒细胞白血病蛋白(PML)/视黄酸受体(RAR) α (PML/RAR α)是 AML 患者中较常见的融合基因,约占 10%~20%^[4-5]。肾母细胞瘤基因 1(WT1)定位于人类染色体 11q13,WT1 在正常造血干祖细胞中呈低表达,在成熟血细胞中不表达。WT1 在 AML 患者骨髓细胞中通常过表达,且与肿瘤负荷呈一定的相关性,为 AML 的生物标志物^[6-7],WT1 亦是 MRD 检测的有效指标。然而,关于 WT1 与融合基因(RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α)相关性研究及综合应用两者评估 MRD 的研究较少,需进一步探讨。本研究通过检测融合基因(RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α)和 WT1 转录本水平,以探讨联合检测融合基因(RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α)和 WT1 对 AML 患者预后评估的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018—2020 年于本院确诊并完成 RUNX1-RUNX1T1 或 PML/RAR α 和 WT1 基因联合检测的伴重现性遗传学异常的 196 例 AML 患者为研究对象。其中男 112 例,女 84 例;年龄 50(10, 74)岁。所有患者经骨髓细胞形态学、细胞遗传学、免疫表型及分子生物学检查确诊为 AML。应用实时荧光定量 PCR(qPCR)方法同时检测 RUNX1-RUNX1T1、PML/RAR α 和 WT1 转录本水平,将 RUNX1-RUNX1T1 或 PML/RAR α 融合基因转录本水平为 0%看作融合基因阴性组(139 例),包括 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 的患者 46 例,急性早幼粒细胞白血病(APL)伴 PML/RAR α 的患者 93 例,将 RUNX1-RUNX1T1 且 PML/RAR α 融合基因转录本水平均不为 0%看作融合基因阳性组(57 例),包括 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 的患者 37 例,APL 伴 PML/RAR α 的患者 20 例。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 收集新鲜骨髓液 0.5~1.0 mL,采用乙二胺四乙酸抗凝,试剂 Trizol 为美国 Invitrogen 公司产品,常规法提取总 RNA。应用罗氏 Z480 qPCR 仪

进行检测。白血病相关融合基因检测试剂盒购自上海源奇生物医药科技有限公司,Trizol 法提取总 RNA 后按照试剂盒说明书进行检测。以 ABL 基因作为内参基因,目的基因的转录本水平以目的基因拷贝数/内参基因拷贝数的百分比来表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WT1 基因在融合基因阴性组、阳性组中的表达情况 融合基因阴性组患者的 WT1 转录本水平为 0.096%(0.007%, 1.990%),融合基因阳性组患者 WT1 转录本水平为 1.420%(0.100%, 60.340%);融合基因阴性组患者 WT1 转录本水平低于融合基因阳性组患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中,在融合基因阴性组中,AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者与 APL 伴 PML/RAR α 患者的 WT1 转录本水平分别为 0.096%(0.007%, 1.990%)和 0.095%(0.009%, 1.240%),差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1、2。

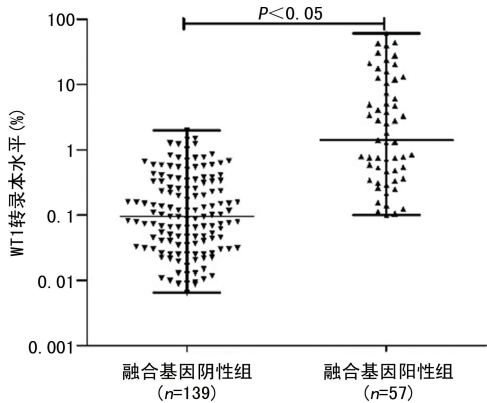


图 1 融合基因阴性组患者与融合基因阳性组患者 WT1 转录本水平比较

2.2 WT1 基因在融合基因低表达组、融合基因高表达组中的表达情况 横向检测 57 例融合基因阳性组患者中每例患者的 WT1 和融合基因转录本水平,在 40 例融合基因转录本水平 $\geq 1\%$ 的患者中(融合基因高表达组),38 例患者融合基因转录本水平高于 WT1 转录本水平,占比 95%;在 17 例融合基因转录本水平 $< 1\%$ 的患者中(融合基因低表达组),16 例患者 WT1 转录本水平高于融合基因转录本水平,占比 94%。由此可见,在融合基因高表达组,融合基因检测 MRD 的敏感性高于 WT1;在融合基因低表达组,

融合基因检测 MRD 的敏感性低于 WT1,可联合检测融合基因和 WT1,以此提高 MRD 的检测深度。见图 3。

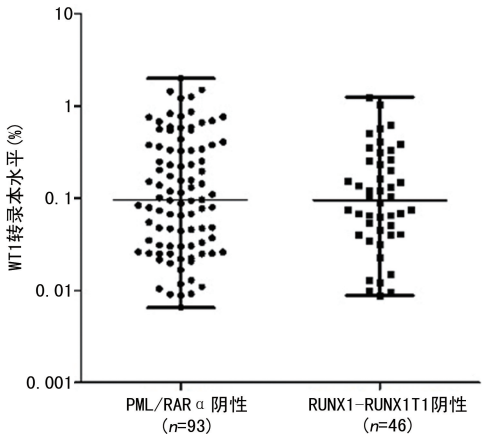


图 2 PML/RARα 阴性患者与 RUNX1-RUNX1T1 阴性患者 WT1 转录本水平

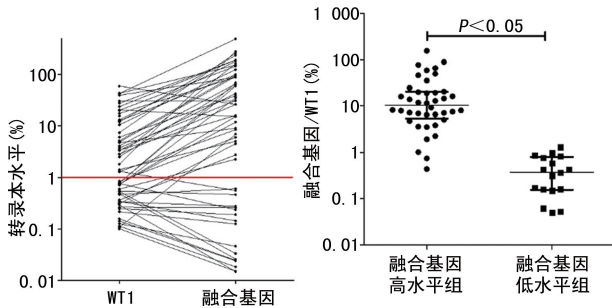


图 3 WT1 基因在融合基因阳性组中的表达水平

3 讨 论

AML 是一类严重危害人类健康的造血系统恶性疾病,具有高度异质性的 AML 的治疗已取得较大进展,但由于疾病易复发,导致多数患者最终治疗失败。AML 的预后与患者遗传学标志物、分子生物学特征、MRD 等相关,MRD 是影响 AML 预后和疗效评价的重要因素^[3]。伴重现性遗传学异常的 AML 约占 AML 的 30%,此类患者临床表现独特,预后相对较好,但仍有部分患者易复发,临床治疗困难^[8],因此,准确有效地动态检测 MRD 具有重要的临床应用价值。

RUNX1-RUNX1T1 融合基因由 t(8;21)(q22;q22.1)形成,AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 的发病率约占 AML 的 12%~15%,且多见于 FAB 分型中的 M2 型,AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 通常预后良好,美国国家综合癌症网络指南将此类型归为低危组,高剂量化疗或造血干细胞移植可取得较好疗效,但 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者的临床及实验室特征、预后不尽相同^[5,9]。研究发现临床因素影响 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者的预后,多数初治 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者的白细胞水平不高,而白

细胞水平升高者则预后较差^[5,10]。另有研究报道,单 RUNX1-RUNX1T1 融合基因不会导致白血病的发生,RUNX1-RUNX1T1 融合基因合并多种基因突变(如 C-KIT、FLT3、NPM1、CEBPA)共同作用致使白血病的发生,即“二次打击”学说,AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者合并 C-KIT exon17、FLT3-ITD 基因突变时,其预后较差,因而,对 AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者进行全面精准地预后评估至关重要。PML/RARα 融合基因由 15 号染色体上的 PML 基因与 17 号染色体上的 RARα 易位形成^[4]。PML/RARα 融合基因既能下调核酸适配子的表达,导致核体结构破坏,亦能募集组蛋白去乙酰酶和甲基化酶,以此增加共抑制复合物和视黄酸靶基因启动子甲基化,进而影响髓系细胞分化、增殖、凋亡及 DNA 修复等生物学进程,使髓系细胞停滞于早幼粒细胞阶段,继而导致 APL 的发生^[4,11]。PML/RARα 融合基因是 APL 的关键驱动基因。APL 具有独特形态学和细胞遗传学特征,临床以严重的凝血异常为特征,约占 AML 的 10%~15%,APL 是首个针对肿瘤特异性标志分子应用靶向诱导分化治疗并取得良好疗效的恶性肿瘤^[12]。APL 的特异性标志分子 PML/RARα 融合基因是全反式视黄酸与砷剂的靶点,全反式视黄酸作用于 PML/RARα 融合基因的 RARα 基因,并诱导 APL 细胞分化成熟,砷剂能够降解 PML/RARα 融合基因表达产物,并触发 APL 细胞的凋亡机制。尽管多数 APL 患者治疗效果较好,但仍有约 10%~20% 的 APL 患者复发^[13]。因而,探寻 APL 复发的生物标志物具有重要的科学意义和临床价值。综上所述,探寻伴重现性遗传学异常的 AML 复发难治的生物标志物仍具有重要的科学意义和临床价值。通过对 MRD 精准动态监测,早期发现复发难治征象,筛选并预测出可能复发的个体,对于复发干预措施的具体实施具有重要意义,能够有效地预防疾病复发和改善患者预后。

本研究提示联合检测融合基因和 WT1 转录本水平,可提高 MRD 检测的敏感性和准确性,能够更好地评估白血病患者的预后和临床发展趋势。研究报道,WT1 基因与白血病发生、发展相关,WT1 基因在评估白血病患者预后及预测疾病发展趋势方面具有重要应用价值。WT1 基因是定位于 11 号染色体短臂的抑癌基因,在转录因子调控和调节组织发育中发挥重要作用,WT1 基因参与骨髓髓系细胞增殖分化过程,WT1 基因转录本水平与白血病原始细胞肿瘤负荷相关,是白血病细胞的肿瘤标志物^[6]。约 10% 的 AML 患者存在 WT1 基因异常,包括框外缺失、框外

插入、过早地终止密码子等, WT1 mRNA 高表达与 AML 预后不良相关^[6,14]。WT1 mRNA 在骨髓增生异常综合征(RAEB)各亚型患者中的表达水平均高于健康者,且 WT1 表达水平随着 RAEB 的疾病进展升高,并与 RAEB 或 RAEB-t 共同影响 AML 的发生发展^[15]。初诊时高表达 WT1 基因的 AML 患者 3 年总生存期仅为 19%,而低表达者 3 年总生存期高达 64%^[16]。在 AML 患者诱导化疗过程中,WT1 基因转录本水平降低速率亦与患者预后相关,WT1 基因转录本水平降低预示较好的总生存期和无病生存期^[3]。AML 伴 RUNX1-RUNX1T1 患者造血干细胞移植(HSCT)后,WT1 转录本水平与累积复发率相关,WT1 转录本水平 $>0.6\%$ 的患者 3 年累积复发率在 28.4%~41.2%,WT1 转录本水平 $\leq 0.6\%$ 的患者 3 年累积复发率在 15.6%~16.2%^[16]。WT1 基因在健康骨髓细胞呈低表达状态,有研究表明 WT1 基因在健康者骨髓细胞中表达上限为 0.60%^[17]。还有研究表明 WT1 基因在健康者骨髓细胞中表达上限为 2.5%^[18]。本研究发现,融合基因阴性组患者的 WT1 转录本水平为 0.096%(0.007%,1.990%);融合基因阳性组患者的 WT1 转录本水平为 1.420%(0.100%,60.340%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究表明,WT1 基因与 FCM-MRD 联合预测 AML 早期复发的灵敏度、特异度、有效性均高于 WT1 基因和 FCM-MRD 单独检测^[19]。WT1 基因高表达与 FCM-MRD 阳性是 AML 和急性淋巴细胞白血病(ALL)患者 HSCT 后复发的独立危险因素,联合检测 WT1 基因与 FCM-MRD 可预测 AML 和 ALL 患者 HSCT 后的总生存期和无病生存期^[19-20]。

综上所述,MRD 检测手段的联合应用能够更精准地评估白血病患者的预后。本研究发现融合基因高表达组(融合基因转录本水平 $>1\%$)中融合基因转录本水平高于 WT1 转录本水平,融合基因低表达组(融合基因转录本水平 $<1\%$)中 WT1 转录本水平高于融合基因转录本水平,由此可见,在融合基因高表达组,融合基因作为 MRD 的敏感性高于 WT1,在融合基因低表达组,融合基因作为 MRD 的敏感性低于 WT1,因此,联合检测融合基因和 WT1 转录本水平,能够提高 MRD 检测的敏感性和准确性,以此更好地评估白血病患者的预后和临床发展趋势。本研究尚有不足之处,目标人群样本数量受限,且数据来源于单中心。今后需积累更多样本,以便提高研究的准确性与代表性,并加强多中心协作。

参考文献

[1] ARNONE M, KONANTZ M, HANNS P, et al. Acute

myeloid leukemia stem cells: the challenges of phenotypic heterogeneity[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3742.

- [2] YALNIZ F F, PATEL K P, BASHIR Q, et al. Significance of minimal residual disease monitoring by real-time quantitative polymerase chain reaction in core binding factor acute myeloid leukemia for transplantation outcomes[J]. *Cancer*, 2020, 126(10): 2183-2192.
- [3] HASSERJIAN R P, STEENSMA D P, GRAUBERT T A, et al. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1729-1738.
- [4] RAVANDI F, STONE R. Acute promyelocytic leukemia: a perspective[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(9): 543-544.
- [5] SWART L E, HEIDENREICH O. The runx1/runx1t1 network: translating insights into therapeutic options[J]. *Exp Hematol*, 2020, 94: 1-10.
- [6] GOEL H, RAHUL E, GUPTA A K, et al. Molecular update on biology of wilms tumor 1 gene and its applications in acute myeloid leukemia[J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(5): 151-160.
- [7] QIN Y Z, JIANG Q, XU L P, et al. The prognostic significance of wilms' tumor gene 1 (wt1) expression at diagnosis in adults with ph-negative b cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(11): 2551-2559.
- [8] CANAANI J, LABOPIN M, ITALIA-REMES M, et al. Prognostic significance of recurring chromosomal abnormalities in transplanted patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(8): 1944-1952.
- [9] THIEL V N, GIAIMO B D, SCHWARZ P, et al. Heterodimerization of aml1/eto with cbfbeta is required for leukemogenesis but not for myeloproliferation[J]. *Leukemia*, 2017, 31(11): 2491-2502.
- [10] HAFERLACH T, MEGGENDORFER M. More than a fusion gene; the runx1-runx1t1 aml[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1006-1007.
- [11] DE BRAEKELEER E, DOUET-GUILBERT N, DE BRAEKELEER M. Rara fusion genes in acute promyelocytic leukemia: a review[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(3): 347-357.
- [12] KAYSER S, SCHLENK R F, PLATZBECKER U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1277-1294.
- [13] JIMENEZ J J, CHALE R S, ABAD A C, et al. Acute promyelocytic leukemia (apl): a review of the literature[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(11): 992-1003.
- [14] LUO P, JING W, YI K, et al. Wilms' tumor 1 gene in hematopoietic malignancies: clinical implications and future directions[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(9): 2059-2067.

(下转第 321 页)

参考文献

[1] 朱元璐,黄琴,余忠红. 2013—2018 年德阳市医院感染性儿童患者 EB 病毒感染情况分析[J]. 预防医学情报杂志, 2019,35(4):346-349.

[2] FUGL A, ANDERSEN C L. Epstein-Barr virus and its association with disease—a review of relevance to general practice[J]. BMC Fam Pract, 2019,20(1):62.

[3] 张书婉,吴爽,徐蓓,等. 儿童传染性单核细胞增多症不同抗体模式下血浆 EB 病毒核酸检出率和载量的研究[J]. 山西医科大学学报, 2018,49(12):1513-1516.

[4] 刘瑞海,李晶,曲妮燕,等. 4 例 EB 病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018,20(12):1030-1033.

[5] 全国儿童 EB 病毒感染协作组,中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018,32(1):2-8.

[6] 孙真真,刘丹丹,王小利,等. 外周血 NLR 对 IM 患儿发生肝损伤风险的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2020,17(9):1169-1172.

[7] KIM H J, KO Y H, KIM J E, et al. Epstein-barr virus-associated lymphoproliferative disorders: review and update on 2016 WHO classification[J]. J Pathol Transl Med, 2017,51(4):352-358.

[8] BEADER N, KOLARIĆ B, SLAČANAC D, et al. seroepidemiological study of epstein-barr virus in different population groups in croatia[J]. Isr Med Assoc J, 2018,20(2): 86-90.

[9] 刘晋丽,杨春霞. 传染性单核细胞增多症与异型淋巴细胞相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2019,48(6):706-707.

[10] 李绵绵,余玲玲,叶宣梅,等. 传染性单核细胞增多症患儿的临床症状和实验室检查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020,30(8):976-978.

[11] 张敏杰,高玉芳,杨飞飞,等. 中国人群传染性单核细胞增多症患者抗 EB 病毒抗体阳性检出率的 Meta 分析[J]. 检验医学, 2020,35(3):214-223.

[12] 郑岚,程娟,潘秋辉,等. 抗 EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体亲和力诊断儿童传染性单核细胞增多症的价值及患儿免疫状态的变化[J]. 检验医学, 2019,34(5):408-414.

[13] 闫泓泓,贾莉,李文辉,等. 河北省儿童医院住院患儿 EB 病毒感染流行病学特征[J]. 检验医学, 2020,35(4):323-326.

[14] 贾春辉,王磊,荆凡辉,等. 艾滋病合并巨细胞病毒感染 48 例临床分析及 T 淋巴细胞亚群特点[J]. 中华内科杂志, 2019,58(3):191-197.

[15] 沈军,曹凌晨,施鹏,等. 原发性 EB 病毒感染患儿的临床和实验室检查特征分析[J]. 中华传染病杂志, 2020,38(5):279-282.

[16] 路瑞静,周喜友,江凡,等. 不同类型的 EBV 感染患儿免疫功能与外周血 sHLA-G 的变化[J]. 检验医学与临床, 2020,17(19):2795-2797.

[17] 马颖. 儿童呼吸道感染 EB 病毒对机体免疫机能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2019,26(5):24-26.

[18] 边雪芳,章岚岚,洪怡,等. EB 病毒感染外周血淋巴细胞比值与 EBV-DNA 载量的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(6):827-830.

[19] 曾莉,何敬东,卿山林,等. 原发性肾小球肾炎患者 uPAR、NAG 及 TNFR1 的表达及其与患者肾功能相关性的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020,27(11):1920-1924.

[20] 张晴,崔蕾,马宏浩,等. 血浆及全血 EB 病毒 DNA 对 EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿预后的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(15):1138-1143.

(收稿日期:2021-06-05 修回日期:2021-11-08)

(上接第 316 页)

[15] DU X, GENG S, WENG J, et al. WT1 mrna level reflects disease changes and progression of myelodysplastic syndromes patients with 'stable disease'[J]. Br J Haematol, 2019,184(3):447-450.

[16] QIN Y Z, WANG Y, XU L P, et al. Subgroup analysis can optimize the relapse-prediction cutoff value for wt1 expression after allogeneic hematologic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(2):188-195.

[17] QIN Y Z, ZHU H H, LIU Y R, et al. Prame and wt1 transcripts constitute a good molecular marker combination for monitoring minimal residual disease in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(7): 1442-1449.

[18] CILLONI D, RENNEVILLE A, HERMITTE F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized wt1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a european leukemianet study[J]. J Clin Oncol, 2009,27(31):5195-5201.

[19] 杨威,陈尚萍,张雄,等. WT1 基因联合 FCM-MRD 预测急性髓系白血病早期复发的临床研究[J]. 现代临床医学, 2020,46(4):246-248.

[20] ZHAO X S, YAN C H, LIU D H, et al. Combined use of wt1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic hscet without affecting specificity[J]. Ann Hematol, 2013,92(8): 1111-1119.

(收稿日期:2021-04-12 修回日期:2021-11-20)