

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.04.001

伴有 t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 融合基因阳性的急性髓系白血病患者特征分析*

董莹¹, 李丽宁^{1△}, 郭华燕¹, 张艳敏¹, 张琴¹, 雷鑫¹, 闫芳², 徐莉³, 舒汭汭¹

1. 西北大学附属医院/西安市第三医院血液病与肿瘤中心, 陕西西安 710018; 2. 西北大学附属医院/西安市第三医院输血科, 陕西西安 710018; 3. 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院血液内科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨伴有 t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 融合基因阳性的急性髓系白血病(AML)患者的特征。方法 应用流式细胞术对 8 例初诊 AML 患者进行免疫分型; 8 例初诊 AML 患者的骨髓细胞培养 24 h 后按常规制备染色体, 利用 G 显带技术进行染色体核型分析; 采用实时荧光定量 PCR 的方法扩增 DEK-NUP214 融合基因。结果 8 例患者均异常表达 AML 抗原谱(主要包括 HLA-DR、cMPO、CD33、CD13、CD34、CD11b、CD117); 8 例 AML 患者均形成 DEK-NUP214 融合基因, 6 例伴 t(6;9)(p23;q34)易位, 4 例进行基因突变检测患者中, 2 例检出 FLT3-ITD 突变阳性; 在中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院住院治疗的 5 例患者中, 1 例未化疗即死亡, 2 例患者第 1 疗程用 IDA 标准剂量化疗, 1 例无效死亡, 1 例死于感染; 2 例行地西他滨联合 CAG 方案化疗, 1 例缓解后行异基因造血干细胞移植术, 术后 1.5 年死于肺部感染, 1 例缓解后很快复发死亡。结论 伴有 t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 融合基因阳性的 AML 是一类独特的、预后极差的急性白血病, 检测 DEK-NUP214 融合基因有助于这类疾病的诊断、危险度分层、疗效观察和预后判断。

关键词: t(6;9); DEK-NUP214; 融合基因; 实时荧光定量 PCR; 急性髓系白血病

中图分类号: R733.71

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)04-0433-04

Characteristics of patients with acute myeloid leukemia accompanied with t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214*

DONG Ying¹, LI Lining^{1△}, GUO Huayan¹, ZHANG Yanmin¹, ZHANG Qin¹, LEI Xin¹, YAN Fang², XU Li³, SHU Mimi¹

1. Hematology & Oncology Center, the Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China; 2. Transfusion Division, the Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China; 3. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of the PLA Air Force Military Medical University/Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To explore the characteristics of acute myeloid leukemia (AML) with t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 fusion gene. **Methods** Immunophenotyping analysis was performed by flow cytometry in 8 initial diagnosis patients, and the chromosome of 8 AML patients were prepared after 24 h short-term culturing of their bone marrow cells. The chromosome karyotype was analyzed by the G band technique. DEK-NUP214 fusion gene was amplified by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results** Eight AML patients all demonstrated abnormal expression of myeloid cell antigenic spectrum (HLA-DR, cMPO, CD33, CD13, CD34, CD11b, CD117). Eight cases were all accompanied DEK-NUP214 fusion gene, six cases with t(6;9)(p23;q34). FLT3-ITD mutation was detected only in two patients among four tested patients. Among the five patients treated in the First Affiliated Hospital of the PLA Air Force Military Medical University/Xijing Hospital, one died before chemotherapy. In the remaining four patients, two patients were administered IDA standard dose chemotherapy in the first course of treatment, resulting one died from ineffectiveness, and one died

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81900207)。

作者简介: 董莹, 女, 助理研究员, 主要从事血液系统肿瘤的分子诊断、发病机制和临床意义的研究。△ 通信作者, E-mail: 2568352201@qq.com。

本文引用格式: 董莹, 李丽宁, 郭华燕, 等. 伴有 t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 融合基因阳性的急性髓系白血病患者特征分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(4): 433-435.

from infection. The other two patients were administered Decitabine and CAG chemotherapy, one patient underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after remission, and died of lung infection after one and a half year, and the other one patient relapsed in a short time and died. **Conclusion** AML with t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 is an unique disease associated with poor prognosis. The detection of DEK-NUP214 fusion could improve the diagnosis, risk stratification, efficacy observation and prognosis judgment of this disease.

Key words: t(6;9); DEK-NUP214; fusion gene; real-time fluorescence quantitative PCR; acute myeloid leukemia

急性髓系白血病(AML)是一种造血干细胞恶性增殖克隆性疾病,目前发现其发病与染色体易位形成新的融合基因有关,其中 6 号染色体 6p23 的 DEK 基因与 9 号染色体 9q34 的 NUP214 基因重排,形成 DEK-NUP214 融合基因,产生 DEK-NUP214 融合蛋白,又名 DEK-CAN 蛋白。t(6;9)(p23;q34)是一种造血系统罕见的染色体异常,该染色体易位发生率很低,在成人 AML 中的发病率为 0.7%~1.8%^[1-3]。2008 年 WHO 已将伴有 t(6;9)(p23;q34)的 AML 添加到造血与淋巴组织肿瘤分类系统中,作为一种独立的 AML 临床亚型^[4],此类疾病预后极差,复发风险高,应该在早期缓解后尽快行骨髓移植。由于这种染色体易位极为罕见,目前对它的认识仅仅来源于一小部分患者,对它的认知仍十分有限,其致病机制也不清楚,还有待进一步研究。本研究对 2013 年 1 月至 2018 年 12 月在中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院血液内科确诊的 8 例伴有 t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 融合基因阳性的 AML 患者进行回顾性分析,旨在进一步认识此类疾病的临床特征,探讨其治疗策略,加强对此类疾病的规范化管理。

1 资料与方法

1.1 一般资料 8 例 AML 患者均为 2013 年 1 月至 2018 年 12 月在中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院血液内科收治的初发病例,其中男 6 例,女 2 例;年龄 15~66 岁,中位年龄 48 岁。所有病例均按照法、美、英协作组(FAB)标准和 WHO 血液系统肿瘤标准,经骨髓形态学、白血病免疫分型、细胞遗传学及分子生物学检测确诊。

1.2 方法

1.2.1 免疫分型分析 取肝素抗凝骨髓 4 mL,采用常规四色免疫荧光法对 8 例患者进行免疫表型分析。所用单克隆抗体包括 CD2、CD7、CD20、CD10、CD34、HLA-DR、CD117、CD11b、CD14、CD13、CD19、CD33、CD56、CD64、CD61、CD41、cCD79、cMPO、cCD3、CD235a、CD71、CD138、CD15,用流式细胞仪(COULTER EPICS XL,美国贝克曼-库尔特公司)和 CXP 2.0 软件获取并分析 10 000 个细胞,通过 CD45/侧向角散射(SSC)设门法识别白血病细胞群,再分析计算该细胞群各相关抗原的表达,分析时以原始幼稚细胞群中抗原表达>20%作为阳性。

1.2.2 染色体制备和核型分析 抽取患者初次就诊时的骨髓细胞,24 h 短期培养后收获细胞,并加入秋水仙酰胺使分裂的细胞停止在分裂中期,按要求制备染色体标本,应用 G 显带技术进行染色体核型分析。核型异常命名根据《国际人类细胞遗传学命名法(ISCN)2005》进行。

1.2.3 实时荧光定量 PCR 取乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)抗凝的患者骨髓标本 2 mL,用红细胞裂解液裂解红细胞,1 500 r/min 离心 10 min,离心得到白细胞沉淀,Trizol 经典法提取骨髓细胞总 RNA。RNA 反转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板,用急性白血病 43 种融合基因检测试剂盒(上海源奇生物医药科技有限公司)检测患者是否含有特异性融合基因,检测的基因包括 BCR-ABL1、RUNX1-RUNX1T1、CBF-MYH1、PML-RARα、DEK/NUP214、SIL/TAL1、E2A/HLF、TEL/AML1、E2A/PBX1、NMP/MLF1、TEL/PDGFRB、TLS-ERG、SET/CAN、ETV6/PDGFRα、FIP1L1/PDGFRα、NPM/ALK、RARα 相关基因、TEL 相关基因、MLL 相关基因、NUP98 相关基因、AML1 相关基因等。

1.2.4 骨髓细胞 DNA 提取及 AML 相关基因突变检测 取 EDTA-Na₂ 抗凝的患者骨髓标本 2 mL,用血液基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生物技术有限公司)提取总 DNA。用一代测序仪(3500Dx,ABI 公司)检测 FLT3-TKD、FLT3-ITD、NPM1、CEBPA、C-Kit 8、C-Kit 17 基因突变。

2 结果

2.1 血常规和骨髓细胞形态学特点 8 例患者均伴有外周血白细胞计数升高,白细胞计数为(12.35~114.61)×10⁹/L,血红蛋白为 46~99 g/L,血小板计数为(18~160)×10¹²/L。根据患者的临床表现、血常规、骨髓形态学、骨髓病理学和细胞化学染色结果,并参照免疫分型结果,按照 FAB 标准分型,临床诊断如下:AML 未分化型 M1 1 例,AML 部分分化型 M2 5 例,急性粒-单核细胞白血病 M4 2 例。

2.2 免疫分型结果 根据 CD45 荧光强度与 SSC 把病例中的骨髓有核细胞区分成 3 群细胞,包括异常细胞群、正常粒细胞群、正常淋巴细胞群。8 例患者中,主要表达 HLA-DR(7/8)、cMPO(7/8)、CD33(8/8)、CD13(8/8)、CD34(6/8)、CD11b(4/8)、CD117(7/8),未发现染色体核型,基因与免疫表型之间有明显关联。

2.3 染色体核型检测结果 对 8 例 AML 患者进行染色体核型分析,观察分析 250 个分裂中期细胞,其中 2 例没有分裂相,剩余 6 例中 20 个中期分裂相的所有细胞均显示 t(6;9)(p23;q34)染色体。

2.4 基因检测结果 8 例 AML 患者进行 43 种急性白血病融合基因检测,结果均检出 DEK-NUP214 融合基因阳性(附其中 1 例结果见图 1)。其中 4 例进行基因突变(FLT3-TKD、FLT3-ITD、NPM1、CEBPA、C-Kit 8、C-Kit 17)检测,2 例检出 FLT3-ITD 突变阳性。

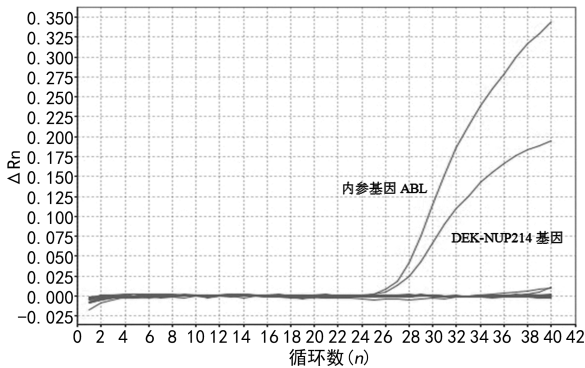


图 1 实时荧光定量 PCR 检测 AML 患者 DEK-NUP214 融合基因阳性的扩增曲线

2.5 临床治疗及预后 对 8 例 AML 患者治疗情况进行分析,其中 3 例未在中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院治疗;1 例入院后未行化疗即死亡;剩余 4 例患者,2 例先用小剂量 EA 预处理,再行标准剂量 IDA 方案化疗,1 例患者化疗 2 个疗程未缓解死亡,1 例患者化疗 3 个疗程后死于感染,剩余 2 例行地西他滨联合 CAG 方案化疗,巩固 4 个疗程后,1 例缓解后转上级医院行异基因造血干细胞移植术,术后 1.5 年因肺部感染死亡,1 例接近缓解(原始粒细胞接近 5%),但是很快复发,再更换化疗方案治疗,治疗无效死亡。

3 讨论

血液系统疾病在病程发生过程中,会出现某些非随机性染色体异常,这些染色体的相互易位形成特定的融合基因,最终表达生物学特性异常的融合蛋白,这些蛋白与血液病的发生关系密切^[2,5-6]。伴 t(6;9)(p23;q34)的 AML 是一类性质独特、预后极差的疾病,此类疾病以年轻患者居多,发病率低,化疗效果差,缓解率低,复发风险高,生存期短^[2]。本研究报道的 8 例患者中免疫分型都表达 CD13、CD33,与文献报道类似^[2,7-8]。尽管有报道称,伴 t(6;9)异常的 AML 患者骨髓形态学检查易出现骨髓病态造血或者嗜碱性粒细胞增多^[3,9],但是中国人民解放军空军军医大学第一附属医院/西京医院确诊的 8 例患者,其中 2 例患者出现病态造血,8 例患者骨髓形态学检查均未观察到嗜碱性粒细胞增多,分析可能与收集的病例数量有限,或者疾病的异质性有关。YOSHIMO-

TO 等^[10]发现,在青年 AML 患者中,FLT3-ITD 基因的突变率为 20%~30%,FLT3-TKD 基因的突变率为 7%,STONE 等^[11]、ALSABEH 等^[8]和 OYARZO 等^[7]总结出这些基因在 AML 伴 t(6;9)患者中的突变率为 71%~88%,且基因突变与患者预后不良有关。本研究中有 4 例患者进行预后相关基因突变检测,FLT3-ITD 的检出率为 50%(1 例为未化疗即死亡,1 例为化疗 2 个疗程未缓解死亡),因为收集到的病例有限,无法进行统计分析。由于伴有 t(6;9)(p23;q34)的 AML 患者预后差,且患者缓解期短暂,因此,获得完全缓解后的患者宜尽早进行异基因造血干细胞移植,以期获得长期生存的机会。

伴 t(6;9)(p23;q34)的 AML 代表一类独特的 AML 亚型,尽管其分子生物学研究取得了一些进展,但目前,对 DEK-NUP214 融合基因和其产生的蛋白在肿瘤发生中的作用及临床意义了解得很少,针对此类患者的治疗方案仍处于研究阶段,有研究指出寻找针对 DEK-NUP214 融合基因的靶向治疗药物可能是此类疾病治疗的突破口和转折点^[12-13]。

参考文献

- [1] 张海珍,潘耀柱,摆姣凤,等. DEK/CAN 融合基因在髓系白血病中的研究进展[J]. 临床血液学杂志,2019,32(5): 404-406.
- [2] 李丽宁,于书春,白晓. 伴 dek/can 融合基因阳性急性髓系白血病 1 例[J]. 检验医学与临床,2013,10(8):1056.
- [3] HANS B O, AURORE T, ELISABETH M, et al. The kinetics of relapse in DEK-NUP214- positive acute myeloid leukemia patients[J]. Eur J Hematol, 2015, 95(5): 436-441.
- [4] 肖恒,李守霞. 白血病融合基因及检测方法研究进展[J]. 医学综述,2015,21(22):4130-4133.
- [5] MENDES A, FAHRENKROG B. NUP214 in leukemia: it's more than transport[J]. Cells, 2019, 21, 8(1):76.
- [6] GARCON L, LIBURA M, DELABESSE E, et al. DEK-CAN molecular monitoring of myeloid malignancies could aid therapeutic stratification[J]. Leukemia, 2005, 19(8): 1338-1344.
- [7] OYARZO M P, LIN P, GLASSMAN A, et al. Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of flt3 gene mutations[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 122(3):348-358.
- [8] ALSABEH R, BRYNES R K, SLOVAK M L, et al. Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype[J]. Am J Clin Pathol, 1997, 107(4):430-437.
- [9] CHI Y, LINDGREN V, QUIGLEY S, et al. Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) and marrow basophilia[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(11):1835-1837.
- [10] YOSHIMOTO G, NAGAFUJI K, MIYAMOTO T, et al. FLT3 mutations in normal karyotype acute(下转第 439 页)

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 04. 002

不同类型珠蛋白生成障碍性贫血的基因型和血液学指标特征^{*}

查 何¹, 李 英^{2△}

遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院:1. 检验科;2. 输血科, 贵州遵义 563000

摘 要:目的 分析血常规指标和血红蛋白(Hb)电泳在不同类型珠蛋白生成障碍性贫血(以下简称地贫)中的差异及其对地贫筛查的重要意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院经分子诊断确诊的地贫患者 286 例(地贫组)和健康对照者 200 例(对照组)为研究对象,行血常规及 Hb 电泳检测,并分析平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)和 HbA2 等血液学指标在不同类型地贫中的差异,及其单项检测及联合检测对地贫诊断的灵敏度、特异度和准确度。**结果** 286 例确诊的地贫患者中, α 、 β 和 α/β 复合型地贫占比分别为 39.51%、58.74%和 1.75%。 α 和 β 地贫患者的 MCV、MCH,以及 β 地贫的 HbA2、HbF 与健康对照者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。MCV、MCH 和 HbA2 各单项指标检测诊断地贫的灵敏度和特异度分别为 90.56%、91.96%、80.07%和 76.00%、81.50%、96.50%;平行联合检测的灵敏度、特异度、准确度分别为 100.00%、79.50%、91.56%;系列联合检测的灵敏度、特异度、准确度分别为 79.37%、100.00%、87.86%。平行联合检测的灵敏度明显高于各单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$),系列联合检测的特异度明显高于各单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 将 MCV、MCH 和 HbA2 联合检测作为地贫的筛查指标具有较高的临床应用价值。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量; 血红蛋白电泳
中图法分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)04-0436-04

Genotype and hematological phenotype of different types of thalassemia^{*}

ZHA He¹, LI Ying^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, the First People's Hospital of Zunyi/the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: Objective To analyze the differences of blood routine index, hemoglobin (Hb) electrophoresis in different types of thalassemia and its significance for thalassemia screening. **Methods** A total of 286 cases of thalassemia diagnosed by molecular diagnosis method and 200 healthy controls in the First People's Hospital of Zunyi/the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from January 2017 to March 2019 were selected for routine blood analysis and hemoglobin electrophoresis analysis. The differences of mean red blood cell volume (MCV), mean red blood cell hemoglobin (MCH) and HbA2 in different types of thalassemia and the sensitivity, specificity, accuracy of single and combined tests for the diagnosis of thalassemia were analyzed. **Results** Among the 286 diagnosed thalassemia cases, the proportions of α , β and α/β thalassemia were 39.51%, 58.74% and 1.75% respectively. The MCV and MCH in α and β thalassemia patients, and the HbA2 and HbF in β thalassemia were significantly different from those of healthy controls ($P<0.05$), the sensitivity and specificity of MCV, MCH and HbA2 for the individual detection of thalassemia were 90.56%, 91.96%, 80.07% and 76.00%, 81.50% and 96.50% respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of parallel combined of MCV, MCH and HbA2 tests were 100.00%, 79.50% and 91.56%, and those of serial combined test were 79.37%, 100.00% and 87.86%. There were significant differences on sensitivity between single test and the parallel combination of three indicators ($P<0.05$). There were significant differences on specificity between single test and the serial combination of three indicators ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of MCV, MCH and HbA2 might be more valuable for screening of thalassemia.

Key words: thalassemia; genotype; mean red blood cell volume; mean red blood cell hemoglobin; hemoglobin electrophoresis

^{*} 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81760475);遵义市联合科技基金项目[遵市科合 HZ 字(2019)173 号];遵义市第一人民医院研究与试验发展(R&D)计划项目[(院科学(2020)14 号)]。

作者简介:查何,男,主管技师,主要从事分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail: ly18198328710@163.com。

本文引用格式:查何,李英. 不同类型珠蛋白生成障碍性贫血的基因型和血液学指标特征[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(4): 436-439.

用于筛查地贫基因携带者,但 MCV 和 MCH 诊断特异度不高,易发生误诊^[10]。本研究发现,健康对照者的 MCV 和 MCH 均在正常参考范围或略低于正常参考范围,而地贫患者的 MCV 和 MCH 均有不同程度降低。MCV 和 MCH 单项检测在地贫筛查中的灵敏度分别为 90.56% 和 91.96%,但是特异度仅为 76.00% 和 81.50%,不可直接用于普通人群的地贫筛查。

Hb 电泳检测是初步分类地贫类型(α 或 β 地贫)和筛查异常 Hb 的最主要方法^[11]。本研究结果显示,健康对照者的 Hb 电泳结果大多数为正常,个别研究对象的 HbA 略低于正常参考范围,无异常条带。地贫患者的 Hb 电泳结果较为复杂, α 地贫患者大多数正常或低于正常参考范围,但 $--^{SEA}/-\alpha^{4,2}$ 和 $--^{SEA}/-\alpha^{3,7}$ 型 α 地贫患者 HbA 和 HbA2 均下降,也可见 HbH 条带,HbF 可正常或下降; β 地贫患者大多数表现为 HbA2 高于正常参考范围,HbA 可正常或降低,HbF 可正常或升高;而 α/β 复合型地贫 Hb 电泳结果为 HbA2 高于正常参考范围,表现为 β 地贫的特点,这是因为 α/β 复合型地贫患者血红蛋白 α 链和 β 链合成均降低,但由于 HbA 占比高,其合成速度降低的幅度明显超过 HbA2,表现为 HbA2 的比例相对升高^[12]。HbA2 单项检测在地贫筛查中的特异度高达 96.50%,而灵敏度仅为 80.07%,容易发生漏诊。通过分析 MCV、MCH 和 HbA2 联合检测结果,发现平行联合检测 MCV、MCH 和 HbA2 的灵敏度达 100.00%,阴性预测值也为 100.00%,准确度高达 91.56%;系列联合检测 MCV、MCH 和 Hb 电泳的特异度为 100.00%,阳性预测值也为 100.00%,准确度提升至 87.86%,可见在地贫筛查中联合检查能明显减少漏诊和误诊概率,提升筛查的准确性。

综上所述,将 MCV、MCH 和 Hb 电泳联合检测可能是较为合适的地贫筛选方法,可为优生优育和遗传咨询提供诊断依据,对减少地贫基因携带者的数量

和预防重症地贫患儿的出生具有重大的现实意义。

参考文献

- [1] TAHER A T, WEATHERALL D, CAPPELLINI M D. Thalassemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.
- [2] 何文, 王晓东, 余海燕. 妊娠合并地中海贫血研究现状[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(1): 14-19.
- [3] 熊辉, 孙彦, 袁博. 血红蛋白电泳、红细胞渗透脆性和血常规检测在诊断珠蛋白生成障碍性贫血的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1089-1091.
- [4] 廖东铮. 血液检验在贫血患者诊断中的应用价值技术方法[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(5): 138-140.
- [5] 余小燕, 朱津, 杨嘉慧, 等. 地中海贫血产前筛查模式对重型地中海贫血患儿诊断的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(12): 88-90.
- [6] 刘兴玲, 吴月勤, 李惠森, 等. 123 例重型 β 地中海贫血患儿输血治疗状况的调查[J]. 护理学报, 2014, 21(23): 19-22.
- [7] 陈雅斌, 张志珊. 地中海贫血筛查技术的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 33(1): 3-5.
- [8] 朱晓西. 贵州地区 2 000 例地中海贫血基因诊断结果分析与研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 32(12): 39-40.
- [9] 周冰姝, 赵文忠, 李铭臻, 等. 广东地区 16 336 例地中海贫血初筛阳性样本基因型分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(32): 73-77.
- [10] 张雁. 血常规检验在贫血鉴别诊断中的临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(34): 173-174.
- [11] 陈星, 初德强, 梁开艳, 等. 全自动毛细管电泳技术在筛查地中海贫血中的临床诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 635-638.
- [12] 刘凤芝, 钟华, 麦富巨. $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者的血液学与基因型研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2019, 32(2): 290-293.

(收稿日期: 2020-05-21 修回日期: 2020-09-29)

(上接第 435 页)

- myeloid leukemia in first complete remission treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(1): 977-983.
- [11] STONE R M, MANDREKAR S J, SANFORD B L, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 454-464.
 - [12] SANDÉN C, AGEBERG M, PETERSSON J, et al. Forced expression of the DEK-NUP214 fusion protein promotes proliferation dependent on upregulation of mTOR[J].

BMC Cancer, 2013, 13(1): 440-448.

- [13] BEYA M D, LABOPIN M, MAERTENS J, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34); deK-NUP214 is followed by a low relapse risk and favorable outcome in early phase a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 596-604.

(收稿日期: 2020-04-22 修回日期: 2020-10-02)