

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.014

AML1-ETO 融合基因阳性急性髓系白血病临床研究^{*}

陈 洁,薛赢俊,刘维薇,李 贞[△]

上海中医药大学附属龙华医院检验科,上海 200032

摘 要:**目的** 探讨 AML1-ETO 融合基因阳性的急性髓系白血病(AML)患者的临床特点,为临床诊疗此类疾病提供依据。**方法** 结合细胞形态学、免疫分型、基因检测及染色体核型分析结果,分析 1 例 AML1-ETO 融合基因阳性 AML 患者的临床资料;并以“AML1-ETO”“RUNX1-RUNX1T1”“急性髓系白血病 AML”为检索词,对中国知网、PubMed 数据库 2018—2024 年发表的文献进行检索。**结果** 患者骨髓细胞增生活跃,原始细胞占 49.5%。免疫表型标志物检测结果显示 CD34⁺、部分 CD117⁺、部分 CD33⁺、HLA-DR⁺、CD38⁺、部分 CD13⁺、少量 CD56⁺、少量 CD19⁺。基因检测结果显示 AML-ETO 融合基因阳性。染色体核型为 45,X,-X,t(2;5)(p21;q35),t(8;21)(q22;q22)[11]/46,XX[1]。文献检索共纳入 17 篇 AML1-ETO 阳性的 AML 病例报道。结合病例分析及文献复习对 AML 的诊断及预后评估方法进行了分析总结。**结论** AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 预后具有异质性。结合细胞形态学、免疫学、基因检测及染色体分析的综合诊断,对此类疾病的精准诊断、预后分层、个体化治疗有重要作用。

关键词:急性髓系白血病; AML1-ETO; RUNX1-RUNX1T1; 核型分析; 融合基因

中图法分类号:R446.9;R733.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)07-0931-05

Clinical study of AML1-ETO positive acute myeloid leukemia^{*}

CHEN Jie,XUE Yingjun,LIU Weiwei,LI Zhen[△]

Department of Clinical Laboratory,Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200032,China

Abstract:Objective To investigate the clinical characteristics of AML1-ETO positive patients of acute myeloid leukemia (AML) in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of such diseases.
Methods Based on the results of cell morphology,immune typing,gene detection and chromosome karyotyping analysis,the basic clinical data of a case of AML patient with AML1-ETO positive was analyzed. “AML1-ETO”“RUNX1-RUNX1T1”“AML” were used as the keywords to search the literature published in CNKI and PubMed database from 2018 to 2024.
Results The bone marrow cells of the patient proliferated actively,and the primitive cells accounted for 49.5%. Immunophenotypic markers detecting showed that CD34 was positive,part of CD117 was positive,part of CD33 was positive,HLA-DR was positive,CD38 was positive,part of CD13 was positive,a small number of CD56 and CD19 were positive. AML-ETO fusion gene was found to be positive by gene detection. The karyotype analysis results were 45,X,-X,t(2;5)(p21;q35),t(8;21)(q22;q22)[11]/46,XX[1]. A total of 17 case reports were included in the literature retrieval. Combined with case analysis and literature review,the diagnosis and prognosis evaluation methods of AML were analyzed and summarized. The prognosis of AML1-ETO positive AML was heterogeneous.
Conclusion The comprehensive diagnosis combining cell morphology,immunology,genetic testing and chromosome analysis plays an important role in the accurate diagnosis,prognostic stratification,and personalized treatment of such diseases.

Key words:acute myeloid leukemia; AML1-ETO; RUNX1-RUNX1T1; karyotype analysis; fusion gene

白血病是因造血干细胞/祖细胞于分化过程的不 同阶段发生分化阻滞、凋亡障碍和恶性增殖而引起的

^{*} 基金项目:国家自然青年科学基金项目(82003817)。

作者简介:陈洁,女,技师,主要从事临床体液检验方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:lizhen929@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20250314.1025.008.html\(2025-03-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20250314.1025.008.html(2025-03-14))

一组异质性的造血系统恶性肿瘤^[1]。基于细胞形态学的 FAB 分类法(法、美、英协作组分类标准),仍然是临床广泛应用于白血病分型的主要方法。但 FAB 分类法的准确率只能达到约 70%^[2]。临床上存在仅依据形态学检查无法准确分型的白血病病例,尤其对于分化较差的原始细胞白血病病例。目前,细胞遗传学、分子生物学及流式细胞学检测技术快速发展,已成为白血病诊断、治疗及预后监测的重要手段。本研究回顾性分析 1 例伴发其他异常染色体的 AML1-ETO 融合基因阳性急性髓系白血病(AML)患者的临床资料,介绍细胞形态学、免疫分型、基因检测及染色体核型分析联合应用于 AML 诊断的过程,以期为临床诊断此类疾病提供参考依据。

1 病 史

患者,女,68 岁。2016 年在无明显诱因下出现乏力、头晕症状,无发热、恶心、呕吐症状,故未予以重视。2017 年 11 月患者再次出现乏力、头晕且程度加重,活动后气喘难耐,并伴有夜间耳鸣,视物模糊,遂至本院就诊。此次发病以来,患者无恶寒、发热,无恶心、呕吐、呕血症状,无进行性消瘦等症状。查体:未触及肿大淋巴结,肝脾肋下未扪及,无触痛,无叩痛。

2 结 果

2.1 血常规检查 白细胞计数为 $3.79 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比为 8.0%,中性粒细胞绝对值为 $0.30 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比为 49.0%,淋巴细胞绝对值为 $1.8 \times 10^9/L$,单核细胞百分比为 3%,单核细胞绝对值为 $0.11 \times 10^9/L$,红细胞计数为 $1.35 \times 10^{12}/L$,血红蛋白为 52 g/L,血小板计数为 $10 \times 10^9/L$ 。外周血细胞涂片显示原幼细胞百分比为 35%,中性中幼粒细胞百分比为 5%。超敏 C 反应蛋白为 33.74 mg/L。外周血细胞涂片见图 1。

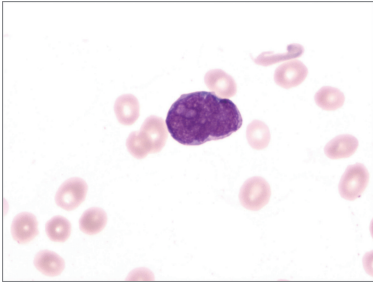


图 1 外周血细胞涂片(瑞氏-吉姆萨染色,1 000×)

2.2 骨髓细胞学检查 骨髓细胞增生活跃,显微镜下进行计数,发现骨髓涂片中粒细胞与有核红细胞的比值升高;原始细胞占 49.5%,该类细胞体积大小不一,呈圆形或类圆形,细胞核呈圆形或不规则,可见凹陷、折叠。核染色质细致疏松,核仁可见或隐匿,细胞质多少不一,呈蓝色或灰蓝色,部分细胞可见少量嗜天青颗粒。粒系增生尚活跃,核明显左移,部分幼粒

细胞核质发育不平衡,可见嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。红系增生低下,以中晚幼稚红细胞为主,成熟红细胞体积大小不一。巨核细胞增生低下,血小板散在少见。见图 2。过氧化物酶(POX)染色: +8%; ++69%; +++23%。见图 3。过碘酸-雪夫反应(PAS): -1%; +71%; ++28%。见图 4。

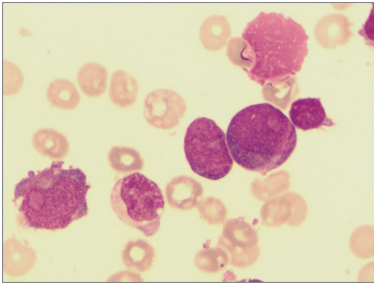


图 2 骨髓细胞涂片(瑞氏-吉姆萨染色,1 000×)

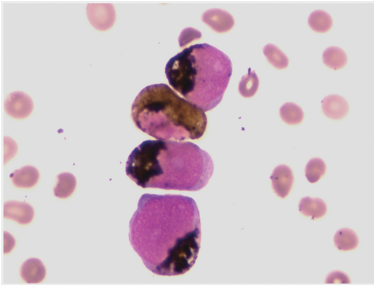


图 3 POX 染色(1 000×)

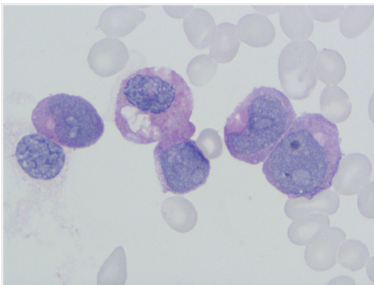


图 4 PAS(1 000×)

2.3 基因检测 AML1-ETO 融合基因定量监测(RQ-PCR)显示,AML-ETO 基因为 4.29×10^6 copies,内参 ABL1 基因为 4.78×10^6 copies,AML-ETO/ABL1 为 89.749%。

2.4 染色体核型分析 核型为 45,X,-X,t(2;5)(p21;q35),t(8;21)(q22;q22)[11]/46,XX[1]。染色体分析 11 个细胞均存在 2、5 号染色体之间的易位和 8、21 号染色体之间的易位,还有 1 个细胞正常,表明标本中有与肿瘤相关的获得性克隆性染色体异常。见图 5。

2.5 流式细胞免疫荧光分析 淋巴细胞百分比为 16.7%,T 淋巴细胞占淋巴细胞百分比为 68.1%,CD4 : CD8=2.96,未见明显异常;自然杀伤(NK)细胞占淋巴细胞百分比为 1.8%,未见明显异常;成熟 B 淋巴细胞占淋巴细胞百分比为 22.9%,多为克隆 B 细

胞。粒细胞百分比为 20.9%，相对比例减少。单核细胞百分比为 0.8%，未见明显异常。CD45 阴性表达细胞百分比为 1.6%，主要为有核红细胞和细胞碎片等。CD45 弱表达细胞为 60.0%，主要为原始/幼稚髓细胞。流式细胞检测结果显示 CD34⁺ 细胞占有核细胞

百分比为 51.4%，其免疫表型检测结果显示 CD34⁺、部分 CD117⁺、部分 CD33⁺、HLA-DR⁺、CD38⁺、部分 CD13⁺、CD14⁺、CD64⁺、少量 CD56⁺、CD4⁺、CD7⁺、少量 CD19⁺。结果符合 AML(非 M3)免疫表型。

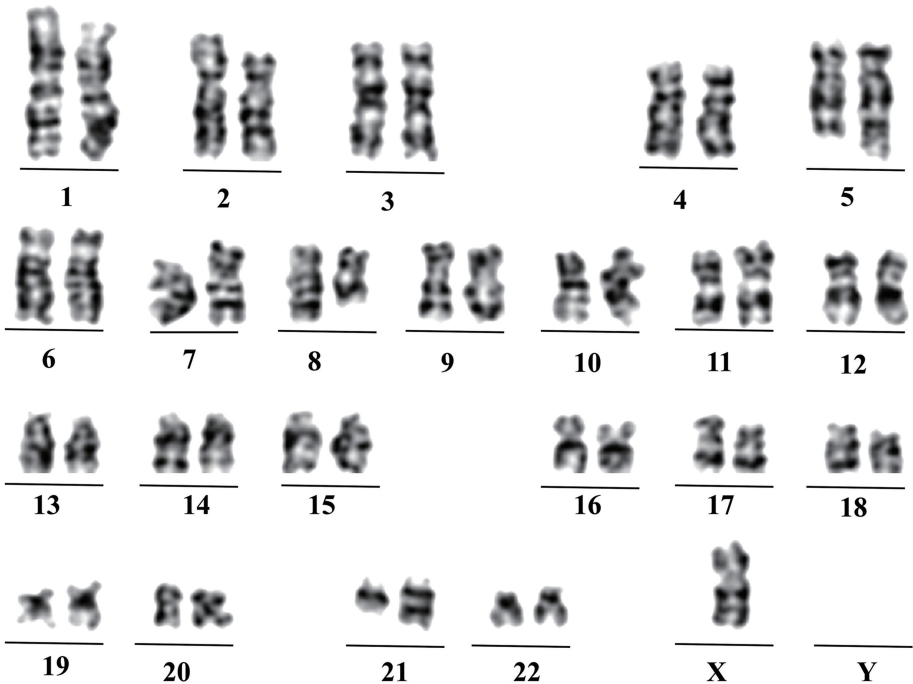


图 5 染色体核型分析

3 文献复习

以“AML1-ETO”“RUNX1-RUNX1T1”“急性髓系白血病”“AML”为检索词,对中国知网、PubMed 数据库 2018—2024 年发表的文献进行检索,共纳入 17 篇 AML1-ETO 阳性的 AML 病例报道,包括 18 例患者^[3-19]。18 例患者均进行了骨髓形态学检查,17 例患者开展了相关基因检测,16 例患者进行了免疫分型检测,12 例患者有染色体核型分析结果;5 例患者原始细胞百分比<20%;11 例患者除 AML1-ETO 基因阳性外,还伴发其他基因异常,如 BCR-ABL1、JAK3、SMC1A、ASXL1、ASXL2、KIT、STAG2、WT1、FLT3、CBL、NRAS、TP53、TET2 等^[3-19]。随着医学的进步,AML 患者的预后得到明显的改善,这不仅得益于治疗方案的优化,也有赖于诊断及预后评估的规范化。细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学及分子生物学检查在 AML 诊断及预后分析中发挥重要作用。

3.1 AML 的形态学诊断 基于骨髓细胞计数,髓系来源的原始细胞[原始粒细胞、原始单核细胞和(或)幼稚单核细胞、原始巨核细胞]大于 20%可诊断为 AML;对于存在细胞遗传学异常的初诊患者,如 t(15;17)、t(8;21)、inv(16)或 t(16;16),即使原始细胞占比小于 20%,仍可诊断为 AML^[8-10,20]。

3.2 与 AML 诊断相关的免疫表型标志物 与 AML 诊断相关的免疫表型标志物包括髓系祖细胞标志物 CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33;粒细胞标志物 MPO、CD13、CD33、CD11b、CD15、CD16;单核细胞标志物 CD14、CD36、CD64、CD13、CD33、CD11b;巨核细胞标志物 CD41、CD42、CD61;红系标志物 CD235a、CD36^[18-21]。

3.3 AML 预后评估 目前,AML 患者初诊时的预后分层可依据细胞遗传学、分子生物学指标进行确定,为患者个体化治疗提供重要依据。例如,t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11 预后良好,NPM1 突变伴 FLT3-ITD 预后中等,t(9;22)(q34.1;911.2)/BCR-ABL1 预后不良^[20]。随着分子生物学技术的快速发展,越来越多的基因突变在 AML1-ETO 阳性 AML 患者中被发现,ASXL1、STAG2、FLT3、TP53 等被认为与 AML 的不良预后有一定相关性^[10-17,20]。

4 讨论

AML 又称为非淋巴细胞白血病,是髓系(红细胞、血小板、除 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞以外的白细胞)来源的干细胞发生的恶性肿瘤^[1,20]。AML 是成人急性白血病中最常见的类型,患者以老年人居多,诊断的中位年龄为 68 岁^[22]。AML 的 5 年生存率在

不同年龄患者间差异较大,在年轻患者中 5 年生存率可达到 50%,但年龄大于 60 岁的患者 5 年生存率低于 10%^[22]。

细胞形态学检查是临床广泛用于白血病分型的一种方法,但由于细胞形态判读有一定主观性,且临床实践中发现细胞形态不典型的病例越来越多,仅依靠形态学进行分型有一定局限性。本例患者骨髓涂片中原始细胞占 49.5%,该类细胞胞体大小不一;细胞核呈圆形或不规则,可见凹陷、折叠;核染色质细致疏松,核仁可见或隐匿;细胞质多少不一,呈蓝色或灰蓝色。POX 染色阳性。依据细胞形态学信息可初步判定为来源于粒系的 AML。但缺乏特征性的 AML-M2 细胞形态,不能完全排除 M3 的可能。

MICM 分型体系是依据细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学信息综合分析的分型方法^[1,21]。本例患者后续进行了免疫分型检测,患者髓系抗原(CD13、CD33、CD117)阳性,与细胞形态学检查结果相符;患者 CD34⁺、HLA-DR⁺,可排除 AML-M3 型,因为 AML-M3 型患者特征为 CD34 和 HLA-DR 阴性或低表达。此外,患者染色体存在 t(8;21)(q22;q22)易位,骨髓象除原始粒细胞及早幼粒细胞明显增多外,伴有异常中幼粒细胞(细胞核常有核仁、核质发育不平衡),故此病例最终诊断为 AML-M2b 型 AML。

t(8;21)AML 的异质性 t(8;21)(q22;q22)易位导致位于 21 号染色体的 RUNX1 基因(也称 AML1)和位于 8 号染色体的 RUNX1T1 基因(也称 ETO)融合,形成病理性的融合基因 AML1-ETO^[23]。国内研究表明,AML1-ETO 融合基因阳性患者中,主要为 AML-M2 型(59%),其中 AML-M2a 为 34%,AML-M2b 为 25%^[24]。该 AML-M2b 患者出现了 t(8;21)(q22;q22)易位,此外还伴有性染色体 X 的缺失及 t(2;5)(p21;q35)易位。t(8;21)AML 患者常伴有其他染色体的异常,多见于性染色体缺失(—X 或 —Y)、del(9)、+8、+4^[22-26]。越来越多的研究表明,t(8;21)AML 是一种高度异质性的疾病,在分子发病机制、临床特征和治疗效果等方面存在差异^[13-16,26-28]。约 30%的 t(8;21)AML 患者在 1 年内出现复发^[26]。出现这种现象的原因可能是 t(8;21)AML 伴发的其他染色体异常或基因突变改变了白血病细胞的生物学特性。

综上所述,形态学检查具有直观、便捷的优势,但仅依靠形态学检查进行白血病分型有一定局限性。在实际临床工作中,检验工作者要提高鉴别细胞形态的能力,同时也要培养综合诊断思维,遇到形态学检查不能明确分型的情况,应及时与临床沟通,综合免

疫学、分子生物学等相关检查以做出明确诊断。AML1-ETO 融合基因阳性且伴有其他染色体异常的患者疗效及预后有一定的异质性。基于 MICM 的综合诊断能为此类疾病的诊疗提供更多的有效信息,有助于临床医生开展个体化治疗。

参考文献

- [1] 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].4 版.北京:科学出版社,2018:25-29.
- [2] 李振燕.流式免疫分型联合骨髓细胞形态学分型在急性白血病诊断中的应用[J].实用检验医师杂志,2022,14(2):133-136.
- [3] 姚韵倩,贾西,刘慧,等.同时伴有 AML1-ETO 和 BCR-ABL1 融合基因的急性髓系白血病 1 例[J].中华内科杂志,2024,63(2):203-206.
- [4] 李菁原,叶向军,卢兴国,等.原始细胞低于 20% 伴 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML1 例报道[J].检验医学,2020,35(1):81-83.
- [5] 王洪玲,李莉,刘庆中,等.伴有异常早幼粒样细胞的 RUNX1-RUNX1T1 融合基因阳性急性髓系白血病 1 例报道[J].检验医学,2022,37(5):502-504.
- [6] 张怡婷,庞华生,杨植,等.伴 AML1/ETO 融合基因的急性髓系白血病中枢神经系统复发 1 例病例报告及文献复习[J].内科,2023,18(1):103-104.
- [7] 白子文,赵卫华,周宝文,等.AML1/ETO 融合基因阳性急性髓细胞性白血病合并髓系肉瘤 2 例并文献复习[J].内科,2022,17(4):462-464.
- [8] YH J O, HAN A E, PARK S K, et al. The first case of acute myeloid leukemia with a novel five-way variant translocation of RUNX1-RUNX1T1[J]. Ann Lab Med, 2023,43(3):315-318.
- [9] MACKE E L, MEYER R G, HOPPMAN N L, et al. Identification of a cryptic t(8;20;21)(q22;p13;q22) resulting in RUNX1T1/RUNX1 fusion in a patient with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. Lab Med, 2022, 53(4):e87-e90.
- [10] ZAHRA K, CHERIF W, AHMED G, et al. A novel t(5;17)(q35;q21) associated with t(8;21)(q22;q22) in a patient with acute myeloid leukemia: case report and review of literature[J]. Genes Cancer, 2023,14:50-55.
- [11] MISHRA S R, RAWAL L, OTHMAN M A K, et al. Complex rearrangement in acute myeloid leukemia M2 with RUNX1/RUNX1T1 fusion involving chromosomes 8, 17 and 21[J]. Mol Cytogenet, 2021,14(1):28.
- [12] PARK S, SHIM J R, LEE J H, et al. Co-existence of RUNX1-RUNX1T1 and BCR-ABL1 in acute myeloid leukemia: a case report[J]. Blood Res, 2023,58(3):151-155.
- [13] ISIK S, USKUDAR TEKE H, GUNDEN G, et al. A new four-way complex translocation variant involving the t(8;

5;21;4)(q21;q13,q22,q31) and the relocation of AML1/ETO fusion gene[J]. *Cancer Genet*, 2021, 256/257:1-4.

[14] TAY Z K, SHANMUGAM H, CHIN E F M. A new complex translocation (8;22;21)(q22;q12;q22) in RUNX1/RUNX1T1 acute myeloid leukaemia[J]. *Malays J Pathol*, 2019, 41(3):333-338.

[15] ZHANG X F, WU Y P, WANG L H, et al. A case of AML1/ETO positive child with acute myeloid leukemia with poor prognosis[J]. *Clin Lab*, 2023, 69(2):36787564.

[16] LI R M, WU Y P, ZHANG X F, et al. A case of AML1-ETO positive acute myeloid leukemia morphologically similar to chronic myelogenous leukemia[J]. *Clin Lab*, 2023, 69(5):37145071.

[17] 赵金, 陈琳, 李钢苹, 等. PD-1 联合伊马替尼治疗伴 c-kit 突变老年急性髓系白血病致 AML1-ETO 融合基因转阴 1 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(23):1242.

[18] 代湘云, 石静云, 吴涛, 等. WT1 基因阳性合并 AML1-ETO 阳性急性髓系白血病 M2 型 1 例报道[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(12):2131-2132.

[19] 吴小清, 夏天, 文瑞婷, 等. 通过主动诱导移植宿主病使 AML1-ETO 基因转阴 1 例并文献复习[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(10):1216-1219.

[20] DINARDO C D, ERBA H P, FREEMAN S D, et al. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2023, 401(10393):2073-2086.

[21] 赵晓甦, 常英军. 急性髓系白血病的规范化诊断和预后分层[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3):259-263.

[22] SHIMONY S, STAHL M, STONE R M. Acute myeloid leukemia; 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(3):502-526.

[23] AL-HARBI S, ALJURF M, MOHTY M, et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1):229-238.

[24] 江梅, 郭海燕, 聂益军, 等. 多参数流式细胞术在 AML1/ETO 阳性急性髓系白血病诊断中的应用研究[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(1):9-12.

[25] 李月华, 聂彦博, 张虹, 等. 急性髓系白血病伴 t(8;21) 的遗传学特点分析[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(6):973-981.

[26] JUNG J, KWAG D, KIM Y, et al. Perspectives on acute myeloid leukemia diagnosis: a comparative analysis of the latest World Health Organization and the International Consensus Classifications[J]. *Leukemia*, 2023, 37(10):2125-2128.

[27] XU D, YANG Y, YIN Z, et al. Risk-directed therapy based on genetics and MRD improves the outcomes of AML1-ETO-positive AML patients, a multi-center prospective cohort study[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1):168.

[28] YANG M, ZHAO B D, WANG J H, et al. A predictor combining clinical and genetic factors for AML1-ETO leukemia patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:783114.

(收稿日期:2024-05-25 修回日期:2024-11-20)

(上接第 930 页)

[15] 安娜, 李洪, 陈汝满, 等. 不同血管通路类型对维持性血液透析患者生存影响的研究[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(9):681-685.

[16] SHIMAMURA Y, MAEDA T, ABE K, et al. Association of blood pressure with mortality in hemodialysis patients with a tunneled cuffed catheter: a single-center observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(37):e22002.

[17] 白亚飞, 陈汝满, 徐明芝, 等. 血液透析带隧道带涤纶套导管更换原因及并发症处理研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(1):30-35.

[18] LI Y, CUI W H, WANG J K, et al. Factors associated with dysfunction of autogenous arteriovenous fistula in patients with maintenance hemodialysis: a retrospective study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4):4047-4054.

[19] 权皎洁, 蔡东, 任瑜, 等. 不同血管通路运用于血液透析中的透析充分性及并发症发生率观察[J]. *贵州医药*, 2021, 45(10):1579-1580.

[20] 杭孝佳, 刘永梅, 杨杰, 等. AVF 与 TCC 血管通路在慢性肾衰竭患者中的血液透析效果比较及对炎症因子、营养水平和肾功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18):3539-3543.

[21] 李秋. 不同血管通路对维持性血液透析患者微炎症状态和感染影响的研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2020.

[22] 王军, 谭琴兰, 周海英, 等. 带隧道带涤纶套导管与自体动静脉内瘘两种血管通路对尿毒症患者炎症状态和并发症的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(7):733-736.

[23] 时明涛. 自体动静脉内瘘和人造血管内瘘在维持性血液透析病人的应用对比及安全性分析[J]. *安徽医药*, 2021, 25(11):2248-2251.

[24] 高玉伟, 徐保振, 王兴华, 等. 慢性肾脏病并发 MACE 患者 miR-126、FGF-23、PTX3 和 Galectin-3 的变化及其临床意义[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(10):1336-1339.

[25] 庄勇, 蔡清颜, 陈丽君, 等. 血栓弹力图 α 角、K 值对糖尿病肾脏疾病患者心血管不良事件的预测价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(8):603-607.

(收稿日期:2024-08-02 修回日期:2024-12-29)