

• 青年论坛 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.001

基于高通量测序技术的 105 例 AML 和 MDS 患者 驱动基因突变谱差异性分析

王晓凤, 沈依帆, 詹 茜, 廖 鑫, 吴 江, 赵 洁, 杨梓涵, 江 珊, 程 伟, 张玉洪, 陈雪萍[△]

重庆医科大学附属第一医院临床分子医学检测中心, 重庆 400016

摘 要:目的 获得西南地区急性髓系白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)患者的基因突变谱特征,分析其差异性,探讨 AML 和 MDS 的差异性指标。方法 回顾性分析 2019 年 9 月至 2022 年 12 月该院收治的 71 例 AML 患者和 34 例 MDS 患者的临床资料,将 AML 和 MDS 患者分别按年龄进行分组,年龄 ≥ 60 岁纳入老年组,年龄 < 60 岁纳入中青年组。患者住院期间均采用高通量测序技术进行基因突变谱检测,采用流式细胞术检测分化抗原。通过分析比较基因突变谱的特征,并结合细胞表面分化抗原,获得西南地区 AML 和 MDS 患者基因突变谱的差异性。结果 AML 和 MDS 患者老年组与中青年组的中位年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AML 患者老年组男性比例较高,为 76.2%,明显高于中青年组($P < 0.05$)。AML 患者中 DNMT3A 的突变频率与年龄有关($P < 0.05$)。CEBPA、FLT3、RUNX1 基因突变频率在 AML 中分别为 23.9%、32.4%、9.9%,在 MDS 中分别 2.9%、11.8%、26.5%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 髓系白血病患者基因突变频率与患者的年龄和性别有一定的关系;AML 和 MDS 有特定突变位点和突变基因,可以将以上基因突变作为临床辅助鉴别诊断的有效指标。

关键词:急性髓系白血病; 骨髓增生异常综合征; 高通量测序技术; 基因突变谱

中图法分类号:R733.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)13-1825-05

Differential analysis of driver gene mutation spectrum in 105 patients with AML and MDS based on high-throughput sequencing technology

WANG Xiaofeng, SHEN Yifan, ZHAN Qian, LIAO Xin, WU Jiang, ZHAO Jie, YANG Zihan,
JIANG Shan, CHENG Wei, ZHANG Yuhong, CHEN Xueping[△]

Clinical Molecular Medicine Testing Center, First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To obtain the mutation spectrum characteristics of the patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) in southwest area, to analyze their differences, and to investigate the differential indicators of AML and MDS. **Methods** The clinical data of 71 patients with AML and 34 patients with MDS admitted and treated in this hospital from September 2019 to December 2022 were analyzed retrospectively. The patients with AML and MDS were grouped according to their ages, those aged ≥ 60 years old were included in the elderly group and those aged < 60 year old were included in the young and middle-age group. The high-throughput sequencing technique was used to detect the gene mutation profiles in the patients during the hospitalization period and the flow cytometry was used to detect the differentiation antigens. By analyzing and comparing the characteristics of gene mutation spectrum, and combining with the cell surface differentiation antigen, the difference of gene mutation spectrum between the patients with AML and patients with MDS in southwest area was obtained. **Results** The median age of AML and MDS patients had the statistical difference between the elderly group and young and middle-age group ($P < 0.05$). The proportion of male in the elderly group was 76.2%, which was significantly higher than that of the young and middle-aged group of AML patients ($P < 0.05$). The mutation frequency of DNMT3A in the patients with AML was correlated with the age ($P < 0.05$). The mutation frequencies of CEBPA, FLT3 and RUNX1 genes were 23.9%, 32.4% and 9.9% in AML, 2.9%, 11.8% and 26.5% in MDS respectively, and the differences were

专家简介:陈雪萍,女,临床检验诊断学博士,重庆医科大学附属第一医院临床分子医学检测中心主管技师,在职博士后。主要研究方向为高通量测序相关实体肿瘤伴随诊断、肿瘤遗传易感性、血液肿瘤分子分型、遗传病等相关基因检测。参与发表 SCI 论文 10 余篇,以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 4 篇。主持省部级课题共 3 项,参与省部级课题 3 项,参与国际合作交流项目 1 项。

作者简介:王晓凤,女,技师,主要从事血液肿瘤相关驱动基因的研究。 [△] 通信作者, E-mail:cxphz2012@163.com。

statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The frequency of gene mutation in the patients with myeloid leukemia has certain relation with the age and gender of the patients, and AML and MDS have the specific mutation sites and genes, and the above gene mutations could be used as the effective indicators for clinically assisted differential diagnosis.

Key words: acute myeloid leukemia; myelodysplastic syndrome; high-throughput sequencing; gene mutation spectrum



急性髓系白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)均是造血系统的髓系原始细胞克隆性恶性增殖性疾病,是一类具有高度异质性的疾病群。目前,随着靶向治疗药物的诞生,靶向治疗成为热点。研究发现,AML和MDS存在多种驱动基因突变^[1]。较常见的突变基因包括FLT3、NPM1、DNMT3A、IDH1、IDH2、NRAS、KRAS、RUNX1、TET2、TP53、CEBPA等。基于驱动基因突变对AML及MDS患者的靶向治疗和预后分层已经写入相关指南/共识^[2]并在临床诊疗中实践。AML和MDS的基因突变谱特征有差异,与临床鉴别诊断、治疗监测有关,但关于西南地区乃至全国人群的报道较少。高通量测序技术(NGS)作为新型的分子生物技术,具有高通量、高灵敏度、高重复性等特点,几乎所有患者均可筛查出相关基因突变,对于AML和MDS在分子水平鉴别有一定的优势^[3]。

因此,本研究采用NGS对初诊为髓系白血病的患者进行髓系血液肿瘤相关的基因检测,并结合流式细胞术检测细胞表面分化抗原,对与AML和MDS诊断相关的高表达抗原分子进行统计与分析,筛选阳性率较高的DNMT3A、FLT3、NPM1、SRSF2、RUNX1、IDH1、TET2、GATA2等基因^[2]作为候选研究基因,总结基因突变频谱,分析基因突变与患者基线资料和临床诊断的相关性,探讨AML和MDS的差异性基因指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2019年9月至2022年12月收治的髓系白血病患者作为研究对象,其中71例AML患者和34例MDS患者。将AML和MDS患者分别按年龄进行分组,年龄 ≥ 60 岁纳入老年组,年龄 < 60 岁纳入中青年组。所有研究对象均经骨髓形态学、流式免疫分型、细胞遗传学及分子生物学(MICM)检测,并结合临床表现,符合现行的AML和MDS诊断及分型标准^[2-4],且均进行了相关基因的NGS突变谱检测。将NGS检测结果中在本次研究范围内的高频次基因突变的患者纳入病例组。排除既往或复发患者;合并其他相关疾病患者;多种肿瘤患

者;合并心、肺、肝、肾功能障碍者;合并全身感染性疾病患者;门诊患者或没有详细基础资料和治疗史的患者;本次研究范围外的基因突变患者。

1.2 仪器与试剂 仪器:移液器(Eppendorf)、荧光定量仪QubitR 3.0 Fluorometer、涡旋混匀器(其林贝尔QB-328)、恒温金属浴(奥盛MiniT-H2C)、微型高速离心机(Mini-15K)、梯度PCR仪(Tadvanced 96G)、二代测序仪(Illumina miniseq, NextSeq CN500)、流式细胞仪(Navios)。试剂:源奇AML/MDS/MPN相关38基因突变检测试剂盒、血液肿瘤相关基因突变检测试剂盒(100+)、天根血液基因组DNA提取试剂盒(离心柱型)、新百基核酸提取或纯化试剂(M2002-A32)、贝克曼库尔特抗体、BD抗体、北京化工无水乙醇(分析纯)、无核酸酶水。

1.3 方法 常规抽取患者骨髓2~4 mL,保存于普通乙二胺四乙酸抗凝采血管中,取样后常温(15~35℃)或2~8℃运输,24 h内送至实验室进行骨髓DNA的抽提。再通过构建原始DNA文库,扩增目的片段,纯化PCR,连接接头及制备富集文库,采用二代测序仪进行基因测序,测序后的原始数据利用千人基因组、Cosmic、ClinVar、dbSNP等数据库进行生物信息学分析,确定致病性突变基因位点。白细胞计数采用患者初诊时的血细胞分类计数结果,细胞表面分化抗原分型结果基于本中心流式细胞仪对患者初诊时的免疫细胞分型进行检测。

1.4 统计学处理 采用SPSS26.0软件进行统计分析。经Shapiro-Wilk检验,本研究中计量资料均不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML及MDS患者不同年龄组的基线资料比较 AML患者中老年组21例,中位年龄68岁,中青年组50例,中位年龄45岁,两组年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);AML患者中老年组男性占比为76.2%,中青年组男性占比为38.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MDS患者中老年组11例,中位年龄72岁,中青年组23例,中位年龄55岁,两组年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);MDS患者中

老年组男性占比为 54.5%，中青年组男性占比为 65.2%，差异无统计学意义($P>0.05$)。两类患者不同年龄组的白细胞计数及流式细胞分化抗原 CD7、CD11b、CD56 比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1~2。

表 1 AML 患者不同年龄组基线资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	总数($n=71$)	中青年组($n=50$)	老年组($n=21$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	52(35,64)	45(34,54)	68(65,71)	-6.617	<0.001
男性	35(49.3)	19(38.0)	16(76.2)	8.630	0.004
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.25(2.80,44.00)	15.76(2.60,42.90)	11.18(3.30,72.80)	0.019	0.985
CD7	25(35.2)	18(36.0)	7(33.3)	0.046	>0.999
CD56	24(33.8)	15(30.0)	9(42.9)	1.093	0.410
CD11b	3(4.2)	2(4.0)	1(4.8)	0.021	>0.999
高危史	4(5.6)	4(8.0)	0(0.0)	1.780	0.312

表 2 MDS 患者不同年龄组基线资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	总数($n=34$)	中青年组($n=23$)	老年组($n=11$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	57(51,67)	55(43,57)	72(66,75)	-4.665	<0.001
男性	21(61.8)	15(65.2)	6(54.5)	0.359	0.709
白细胞计数($\times 10^9/L$)	2.70(1.90,5.70)	2.70(1.90,4.00)	3.99(2.00,5.90)	-0.203	0.856
CD7	9(26.5)	6(26.1)	3(27.3)	0.005	>0.999
CD56	8(23.5)	3(13.0)	5(45.5)	4.344	0.079
CD11b	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	/	/
高危史	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	/	/

注:/表示未进行比较。

2.2 AML 和 MDS 基因突变谱 本研究采用 NGS 对诊断 AML 和 MDS 有意义的常见基因进行测序。通过统计学方法遴选出其中突变比例较高的基因主要为 ASXL1、CEBPA、TP53、DNMT3A、FLT3、NPM1、SRSF2、RUNX1、IDH1、TET2、FLT3-ITD、FLT3-TKD、GATA2 等基因,涵盖了髓系白血病常见的突变基因。分析发现,在 AML 中 DNMT3A 基因突变与年龄有一定关系,DNMT3A 基因在老年组 AML 患者中的突变频率为 38.1%,而该指标在中青年组 AML 患者中的突变频率为 12.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。但其他高频突变基因在 AML 和 MDS 患者不同年龄分组中比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3~4。

表 3 AML 患者不同年龄组基因突变频率比较[$n(\%)$]

突变基因	总数($n=71$)	中青年组($n=50$)	老年组($n=21$)	χ^2	P
ASXL1	18(25.4)	11(22.0)	7(33.3)	1.004	0.375
CEBPA	17(23.9)	15(30.0)	2(9.5)	—	0.076
TP53	9(12.7)	5(10.0)	4(19.0)	—	0.435
DNMT3A	14(19.7)	6(12.0)	8(38.1)	6.362	0.020
FLT3	23(32.4)	17(34.0)	6(28.6)	0.199	0.784

续表 3 AML 患者不同年龄组基因突变频率比较[$n(\%)$]

突变基因	总数($n=71$)	中青年组($n=50$)	老年组($n=21$)	χ^2	P
NPM1	11(15.5)	5(10.0)	6(28.6)	—	0.072
SRSF2	8(11.3)	4(8.0)	4(19.0)	—	0.224
RUNX1	7(9.9)	6(12.0)	1(4.8)	—	0.665
IDH1	7(9.9)	5(10.0)	2(9.5)	—	>0.999
TET2	39(54.9)	29(58.0)	10(47.6)	0.644	0.446
FLT3-ITD	13(18.3)	10(20.0)	3(14.3)	—	0.742
FLT3-TKD	9(12.7)	6(12.0)	3(14.3)	—	>0.999
ITD+TKD	1(1.4)	1(2.0)	0(0.0)	—	>0.999
GATA2	15(21.1)	13(26.0)	2(9.5)	—	0.202

注:—为 Fisher 确切概率法。

表 4 MDS 患者不同年龄组基因突变频率比较[$n(\%)$]

突变基因	总数($n=34$)	中青年组($n=23$)	老年组($n=11$)	χ^2	P
ASXL1	15(44.1)	11(47.8)	4(36.4)	—	0.715
CEBPA	1(2.9)	0(0.0)	1(9.1)	—	0.324
TP53	7(20.6)	6(26.1)	1(9.1)	—	0.384
DNMT3A	8(23.5)	4(17.4)	4(36.4)	—	0.388
FLT3	4(11.8)	1(4.3)	3(27.3)	—	0.089

续表 4 MDS 患者不同年龄组基因突变频率比较[n(%)]

突变基因	总数 (n=34)	中青年组 (n=23)	老年组 (n=11)	χ^2	P
NPM1	1(2.9)	1(4.3)	0(0.0)	—	>0.999
SRSF2	5(14.7)	2(8.7)	3(27.3)	—	0.300
RUNX1	9(26.5)	5(21.7)	4(36.4)	—	0.425
IDH1	1(2.9)	0(0.0)	1(9.1)	—	0.324
TET2	17(50.0)	12(52.2)	5(45.5)	—	>0.999
FLT3-ITD	2(5.9)	0(0.0)	2(18.2)	—	0.098
FLT3-TKD	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	/	/
ITD+TKD	2(5.9)	1(4.3)	1(9.1)	—	>0.999
GATA2	8(23.5)	7(30.4)	1(9.1)	—	0.227

注：—为 Fisher 确切概率法；/表示未进行比较。

2.3 AML 和 MDS 基因突变差异性特点 CEBPA 基因在 AML 和 MDS 中的突变频率分别为 23.9%和 2.9%；FLT3 基因在 AML 和 MDS 中的突变频率分别为 32.4%和 11.8%；RUNX1 基因在 AML 和 MDS 中的突变频率分别为 9.9%和 26.5%。AML 和 MDS 患者 CEBPA、FLT3、RUNX1、FLT3-TKD 基因突变频率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AML 和 MDS 患者 NPM1 和 ASXL1 等基因突变频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 AML 与 MDS 患者中各基因突变频率比较[n(%)]

突变基因	总数 (n=105)	AML (n=71)	MDS (n=34)	χ^2	P
ASXL1	33(31.4)	18(25.4)	15(44.1)	3.757	0.072
CEBPA	18(17.1)	17(23.9)	1(2.9)	—	0.006
TP53	16(15.2)	9(12.7)	7(20.6)	1.114	0.384
DNMT3A	22(21.0)	14(19.7)	8(23.5)	0.202	0.798
FLT3	27(25.7)	23(32.4)	4(11.8)	—	0.031
NPM1	12(11.4)	11(15.5)	1(2.9)	—	0.098
SRSF2	13(12.4)	8(11.3)	5(14.7)	—	0.753
RUNX1	16(15.2)	7(9.9)	9(26.5)	4.912	0.041
IDH1	8(7.6)	7(9.9)	1(2.9)	—	0.432
TET2	56(53.3)	39(54.9)	17(50)	0.224	0.680
FLT3-ITD	15(14.3)	13(18.3)	2(5.9)	—	0.135
FLT3-TKD	9(8.6)	9(12.7)	0(0.0)	—	0.030
ITD+TKD	3(2.9)	1(1.4)	2(5.9)	—	0.244
GATA2	23(21.9)	15(21.1)	8(23.5)	0.078	0.804

注：—为 Fisher 确切概率法。

3 讨 论

本回顾性研究结果显示,在初诊为髓系白血病患者中,老年组(年龄≥60 岁)发生相应基因突变频率高于中青年组;老年组 AML 患者中 ASXL1、TP53、DNMT3A、NPM1、SRSF2 等基因突变频率高于中青

年组;而在老年组 MDS 患者中 CEBPA、DNMT3A、FLT3、SRSF2、RUNX1、IDH2 等基因变频率高于中青年组。有研究显示,AML 的中位发病年龄为 67 岁^[5]。老年 AML 患者占 AML 患者的一半以上^[6-7];老年患者发生 MDS 可能与随年龄增长的进行性造血功能衰退和突变积累有关^[6-7],因此,上述基因是否可以作为西南地区 AML 和 MDS 鉴别诊断的依据,可以扩大样本量再进行研究。同时,本研究发现,性别与疾病的发生也有一定的关系,AML 患者中老年组男性占比高达 76.2%,而在 MDS 患者中中青年组和老年组男性占比均过半,可能与男性的不良生活习惯有一定关系,但由于样本量较少,未发现具有统计学意义的结果,还有待进一步扩大样本量来验证。

本研究西南地区髓系白血病患者 NGS 检测结果联合流式细胞分化抗原结果显示;NGS 检测结果与报道过的中国人群髓系白血病基因突变谱一致,高频突变基因主要是 ASXL1、CEBPA、TP53、DNMT3A、FLT3、NPM1、SRSF2、RUNX1、IDH1、TET2 等,符合我国人群基因突变谱^[8-11]。这些高频突变基因也是美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中提及的与血液肿瘤的诊断密切相关的基因^[2]。在本研究中,AML 和 MDS 患者单个基因突变比较,AML 患者 CEBPA、FLT3、NPM1、IDH1 等基因突变频率高于 MDS 患者,MDS 患者 ASXL1、RUNX1 等基因突变频率高于 AML 患者。CEBPA^[12-14]、RUNX1^[15-16]、ASXL1 基因^[17]的突变检测均可作为髓系白血病鉴别诊断的指标之一。而本研究发现,NPM1、SRSF2、DNMT3A、GATA2、TP53 等基因突变频率在两种疾病之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与相关研究结果略有不符^[3,18],可能与西南地区人群特殊的饮食习惯和生活作息有关,以上基因是否可以作为 AML 和 MDS 的鉴别诊断依据还需进一步扩大样本量进行研究。由上述对比可见:AML 和 MDS 患者的基因突变谱明显不同,利用这些基因的差异性突变,结合 NGS 技术可在髓系血液肿瘤的前期诊断、发病机制研究、驱动基因的发现等方面发挥重要作用。

NGS 具有灵敏度高、通量高的优点,可同时检测多个基因、多个位点、多种突变形式,大大降低了对样本量的要求,并且可以构成不同的基因组合,有利于医生对基因和项目的选择,临床应用的空间大,而且几乎所有的患者都能筛查出基因突变,这在早期诊断和治疗中有较高的价值。目前,已经有大量研究报道 NGS 可用于髓系白血病的诊断、个性化治疗和微小残留灶(MRD)的监测^[19-20]。尽管国外已经进行了大批量样本的研究,但对我国尤其是西南地区人群的研究仍然可以发现新的、不同于国外人群的特征。尤其是在 NGS 测序完成后,生物信息分析人员在对临床意

义尚未明确的变异结果进行解读时,是否可以结合我国人群基因数据库来解读可以作为后期的研究方向。因为我国人群的遗传方式、生活饮食习惯及环境因素与西方人不同,而用现在的数据库来解释我国人群基因突变谱其可靠性会略低。因此,将基因检测数据与临床资料整合起来,建立符合西南地区乃至我国人群的基因数据库具有非常重要的意义。但基于二代测序仪的 NGS 具有建库流程烦琐,测序时间长,每次只能添加 1 个 dNTP 的特点,虽然能够很好地解决测量同聚物长度准确率低的问题,但它的主要测序错误来源是碱基的替换,错误率较高;而读长短(200~500 bp)的特点也让其应用存在局限性。

综上所述,利用 NGS 综合分析比较西南地区 AML 和 MDS 两种疾病 MICM 的差异,并结合流式细胞技术及临床基本资料,后续再结合临床治疗方案、转归及患者生存资料进行归纳分析,有益于建立西南地区 AML 和 MDS 患者的基因数据库,致力于 AML 和 MDS 的精准诊断、预后分层及 MRD 的监测,有助于理解两种疾病分子层发病机制的异同。

参考文献

[1] 王漫峤,魏辉.急性髓细胞白血病的靶向治疗[J].国际输血及血液学杂志,2018,41(3):192-198.

[2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中华医学会病理学分会.二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018年版)[J].中华血液学杂志,2018,39(11):881-886.

[3] 程焕臣,刘生伟,刘宇,等.二代测序在 AML/MDS 诊治中的应用研究[J].中国实验血液学杂志,2017,25(6):1631-1635.

[4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J].中华血液学杂志,2021,42(8):617-623.

[5] ISIDORI A,VENDITTI A,MAURILLO L,et al. Alternative novel therapies for the treatment of elderly acute myeloid leukemia patients[J].Expert Rev Hematol, 2013,6(6):767-784.

[6] DOMBRET H,RAFFOUX E,GARDIN C. New insights in the management of elderly patients with acute myeloid leukemia[J].Curr Opin Oncol,2009,21(6):589-593.

[7] 周葭蕤,王芳,刘铭,等. MDS 及 MDS/AML 患者基因突变与年龄相关性分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28

(2):567-571.

[8] O' DONNELL, TALLMAN M S, ABOUD C N, et al. Acute myeloid leukemia, Version 3. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology[J]. Natl Compr Cancer Network, 2017, 15(7):926-957.

[9] 马娟,沈立松. 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.

[10] DÖHNER H, ESTEY E, GRIMWADE D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4):424-447.

[11] 李剑雄,刘恒,盛宏霞,等.基于高通量测序技术的急性髓系白血病患者的基因突变谱和预后分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(2):353-362.

[12] 韩聪,林冬,艾晓非,等.急性髓系白血病 CEBPA 基因突变分析[J].中华血液学杂志,2013,34(7):566-571.

[13] SU L, SHI Y Y, LIU Z Y, et al. Acute myeloid leukemia with cebpa mutations: current progress and future directions[J]. Front Oncol, 2022, 12:806137.

[14] 张亚朋,高大,苏龙. CEBPA 双突变急性髓系白血病患者再分层研究进展[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(9):41-44.

[15] 李青芸,卢绪章,晁红颖,等. RUNX1 基因突变在髓系肿瘤中的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(1):24-28.

[16] IBRAR W, ZHANG W, COX J L, et al. The utility of a myeloid mutation panel for the diagnosis of myelodysplastic syndrome and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(6):1501-1509.

[17] 白贝贝,陈翔宇,陈烨. ASXL1 突变在骨髓增殖性肿瘤中的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(6):476-481.

[18] 廖林晓,常银银,王树娟,等.骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者常见基因突变的差异[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(3):335-338.

[19] 杜云志,冯菁华,常春康.二代测序技术在骨髓增生异常综合征临床诊断和治疗决策中的应用进展[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(6):685-691.

[20] 娄典,王文清,李国辉,等.二代测序技术监测急性髓系白血病患者骨髓分子微小残留病的临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 18(10):577-581.