



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.007

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.007>

· 论著 ·

120 例 SF3B1 基因突变骨髓增生异常综合征患者特征分析

燕法红 张晓婷 杨晓婧 冉学红 曹荣旋 邱志远 龚芳 王珊 赵静 刘丽萍

【摘要】 **目的** 分析 SF3B1 基因突变骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床特征、生物学特点及生存特征。**方法** 回顾性纳入 2018 年 8 月~2021 年 8 月我院初诊 MDS 患者 120 例,根据是否存在 SF3B1 基因突变将其分为 SF3B1 基因突变组(22 例)与 SF3B1 基因野生组(98 例),根据是否为 K700E 突变将 SF3B1 基因突变组患者再分为 K700E 突变组(12 例)和非 K700E 突变组(10 例),根据 SF3B1 基因合并其他基因突变的数量将 SF3B1 基因突变组患者再分为合并基因突变 <2 种组(15 例)和合并基因突变 ≥2 种组(7 例)。收集所有患者的一般资料、实验室检查结果、WHO 分型、染色体分析结果、国际预后积分系统(IPSS)、WHO 分型预后积分系统(WPSS)及修订版 IPSS(IPSS-R)危险度分层、生存情况并分组进行比较。采用 *Kaplan-Meier* 法进行生存分析。**结果** 120 例患者中 SF3B1 基因突变率为 18.3%。SF3B1 基因突变组 PLT 计数、血清铁蛋白(SF)水平及 MDS 伴环状铁粒幼红细胞增多(MDS-RS)患者比例均高于 SF3B1 基因野生组,骨髓原始细胞(BM blast)比例、MDS 伴原始细胞增多(MDS-EB)患者比例均低于 SF3B1 基因野生组($P < 0.01$)。MDS-RS 患者 SF3B1 基因突变率显著高于非 MDS-RS 患者($P < 0.001$)。SF3B1 基因突变组正常染色体、IPSS 较低危、WPSS 较低危、IPSS-R 较低危患者比例均高于 SF3B1 基因野生组($P < 0.05$)。K700E 突变组与非 K700E 突变组、合并基因突变 <2 种组和合并基因突变 ≥2 种组患者一般资料和实验室检查结果比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。SF3B1 基因突变组患者中位总生存期(OS)较 SF3B1 基因野生组明显延长($P = 0.022$)。**结论** SF3B1 基因突变 MDS 患者显示出较为低危的临床特征,预后较好,是否为 K700E 突变及合并 2 种及以上基因突变对临床特征无影响。

【关键词】 SF3B1 基因; 骨髓增生异常综合征; 突变**【中图分类号】** R551.3**【文献标识码】** A

Characteristics analysis of 120 myelodysplastic syndromes patients with SF3B1 gene mutation

Yan Fahong, Zhang Xiaoting, Yang Xiaojing, Ran Xuehong, Cao Rongxuan, Qiu Zhiyuan, Gong Fang, Wang Shan, Zhao Jing, Liu Liping. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical, biological and survival characteristics of myelodysplastic syndromes (MDS) patients with SF3B1 gene mutation. **Methods** A total of 120 newly diagnosed MDS patients in our hospital from August 2018 to August 2021 were retrospectively included. According to the presence or absence of SF3B1 gene mutation, 120 MDS patients were divided into SF3B1 gene mutation group (22 cases) and SF3B1 gene wild group (98 cases). According to whether or not K700E mutation was present, the 22 patients in SF3B1 gene mutation group were divided into K700E mutation group (12 cases) and non-K700E mutation group (10 cases). According to the number of other gene mutations combined with SF3B1 gene, 22 patients in SF3B1 gene mutation group were divided into combined gene mutation <2 group (15 cases) and combined gene mutation ≥2 group (7 cases). General data, laboratory examination result, WHO typing, chromosome analysis results, International Prognostic Score System (IPSS), WHO Classification Prognostic Scoring System (WPSS), and revised version IPSS (IPSS-R) risk stratification, survival of all patients were collected and compared in groups. Survival analysis was performed by *Kaplan-Meier* method. **Results** The mutation rate of SF3B1 gene in 120 patients was 18.3%. PLT count and serum ferritin (SF) level, the proportion of MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) in SF3B1 gene mutant group were higher than those in SF3B1 gene wild group, while the

基金项目:潍坊市卫生健康委员会科研项目(WFWSJK-2021-113)

作者单位:261041 山东潍坊,潍坊医学院第一附属医院 潍坊市人民医院血液内科

通讯作者:刘丽萍, E-mail:liuliping200200@163.com

proportion of bone marrow blast cell (BM blast) and MDS with excessive blasts (MDS-EB) were lower than those in SF3B1 gene wild group ($P < 0.01$). The SF3B1 gene mutation rate in MDS-RS patients was significantly higher than that in non-MDS-RS patients ($P < 0.001$). The proportions of patients with normal chromosome, low risk IPSS, low risk WPSS and low risk IPSS-R in SF3B1 gene mutant group were higher than those in SF3B1 gene wild group ($P < 0.05$). There was no significant difference in general and laboratory examination result between K700E mutation group and non-K700E mutation group, combined gene mutation < 2 group and combined gene mutation ≥ 2 group ($P > 0.05$). Median overall survival (OS) was significantly longer in SF3B1 gene mutant group than that in SF3B1 gene wild group ($P = 0.022$).

Conclusion MDS patients with SF3B1 gene mutation present relatively low risk clinical characteristics and better prognosis. K700E mutation and two or more mutations have no influence on clinical characteristics.

[Key words] SF3B1 gene; Myelodysplastic syndromes; Mutation

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一种起源于造血干细胞、以病态造血为特征的血液系统肿瘤。MDS 患者可出现 RNA 剪接、DNA 甲基化、组蛋白修饰、转录调节、DNA 修复及信号转导等多种基因突变^[1-4], 具有重要的预后指导价值。剪接因子 3B 亚单位 1 (SF3B1) 基因突变为发生频率最高的 RNA 剪接突变。研究发现 SF3B1 基因突变与 MDS 伴环状铁粒幼红细胞增多 (MDS-RS) 高度相关^[5-9], SF3B1 基因突变 MDS 患者预后较好^[10-15]。国内关于 MDS 患者 SF3B1 基因突变特征报道较少^[7-8], 本研究通过分析 SF3B1 基因突变 MDS 患者的临床特征、生物学特点及生存特征, 以期加深对该疾病的认识。

对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2018 年 8 月 ~ 2021 年 8 月我院初诊 MDS 患者 120 例。排除 MDS 已转化为急性髓系白血病 (AML) 和骨髓增生异常 (MDS)/骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 患者。本研究已通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1) 一般资料及实验室检查结果收集: 包括性别、年龄、WBC 计数、中性粒细胞 (ANC) 计数、血红蛋白 (Hb)、PLT 计数、骨髓原始细胞 (BM blast) 比例、血清铁蛋白 (SF) 水平。

(2) 染色体核型分析: 患者骨髓液按 24 h 全骨髓细胞培养法制备染色体标本, R 显带, 根据《人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2016)》^[16] 对 20 个中期细胞进行染色体核型分析。

(3) 基因突变检测及分组: 应用二代测序技术进行基因突变检测。取患者骨髓液 2 ml, 分离单个核细胞, 提取基因组 DNA, 用 PCR 引物扩增相关目的基因组, 将目标区域 DNA 富集后, 采用 illumina 测序平台进行二代测序。用 1 000 genomes、COSMIC、PolyPhen-2、dbSNP、SIFT 等数据库对原始数据进行生物信息学分析, 确定致病基因突变位点。平均测序深度 1 000 ×,

变异频率 $> 5\%$ 的突变位点检出率 $> 99\%$ 。记录所有患者基因突变情况。根据是否存在 SF3B1 基因突变将 120 例 MDS 患者分为 SF3B1 基因突变组 (22 例) 与 SF3B1 基因野生组 (98 例)。根据是否为 K700E 突变将 SF3B1 基因突变组患者分为 K700E 突变组 (12 例) 和非 K700E 突变组 (10 例)。根据 SF3B1 基因合并其他基因突变的数量将 SF3B1 基因突变组患者再分为合并基因突变 < 2 种组 (15 例) 和合并基因突变 ≥ 2 种组 (7 例)。

(4) MDS 分型及预后积分系统: MDS 分型参照 WHO 2016 分类标准^[17]。根据血细胞发育异常系列、血细胞减少系列、环状铁粒幼红细胞 (RS) 比例、骨髓和外周血原始细胞比例、染色体核型可分为 MDS-RS、MDS 伴原始细胞增多 (MDS-EB)、MDS 伴单系血细胞发育异常 (MDS-SLD)、MDS 伴多系血细胞发育异常 (MDS-MLD)、MDS 不能分类型 (MDS-U)。本研究中将 MDS-SLD、MDS-MLD、MDS-U 归为 MDS-other。预后积分系统分为以下 3 种: 国际预后积分系统 (IPSS) 根据 BM blast 比例、染色体核型、血细胞减少系列分为低危、中危-1、中危-2、高危, 其中低危、中危-1 统称为较低危, 中危-2、高危统称为较高危; WHO 分型预后积分系统 (WPSS) 根据 WHO 分型、染色体核型、是否严重贫血分为极低危、低危、中危、高危、极高危, 其中极低危、低危、中危统称为较低危, 高危、极高危统称为较高危; 修订版 IPSS (IPSS-R) 根据细胞遗传学、BM blast 比例、Hb、PLT 计数、ANC 计数分为极低危、低危、中危、高危、极高危, 其中极低危、低危、中危 ≤ 3.5 分统称为较低危, 中危 > 3.5 分、高危、极高危统称为较高危。

(5) 随访: 随访截至 2022 年 3 月 5 日, 随访资料来源于门诊病历、住院病历及电话随访记录。总生存期 (OS) 定义为确诊至死亡时间或随访截止日期。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数

资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SF3B1 基因突变组与野生组患者一般资料、实验室检查结果及 WHO 分型情况比较:120 例患者中 SF3B1 基因突变率为 18.3% (22/120)。SF3B1 基因突变组 PLT 计数、SF 水平及 MDS-RS 患者比例均高于 SF3B1 基因野生组, BM blast 比例、MDS-EB 患者比例均低于 SF3B1 基因野生组 ($P < 0.01$)。两组性别、年龄、WBC 计数、ANC 计数、Hb 水平及 MDS-other 患者比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。4 例 SF3B1 基因突变 MDS-EB 患者中 3 例伴 RS 增高, SF3B1 突变组 RS 增高患者占 72.7% (16/22)。120 例 MDS 患者中 MDS-RS 共 22 例, MDS-RS 患者 SF3B1 基因突变率显著高于非 MDS-RS 患者 [63.6% (14/22) 比 8.2% (8/98), $P < 0.001$]。

2. SF3B1 基因突变组与野生组患者染色体分析结果、IPSS、IPSS 及 IPSS-R 危险度分层比较:7 例 SF3B1 基因野生组患者未见分裂相,未行染色体分析及危险度分层。SF3B1 基因突变组正常染色体、IPSS 较低危、WPSS 较低危、IPSS-R 较低危患者比例均高于 SF3B1 基因野生组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. SF3B1 基因突变特点及 K700E 突变组和非 K700E 突变组患者一般资料及实验室检查结果比较:

SF3B1 基因突变位置以外显子 15 (59.1%, 13/22) 及外显子 14 (40.9%, 9/22) 居多。中位 SF3B1 等位基因突变频率 (VAF) 为 39.62% (1.61, 45.34)%。所有患者均为非同义突变。氨基酸突变有 K700E (12 例, 54.5%)、R625C 与 K666N (各 3 例, 13.6%)、H662N/Q (2 例, 9.1%)、N626S 与 G740E (各 1 例, 4.5%)。K700E 突变组与非 K700E 突变组患者一般资料及实验室检查结果比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

4. SF3B1 基因突变组中合并其他基因突变情况及合并基因突变 < 2 种组和合并基因突变 ≥ 2 种组患者一般资料及实验室检查结果比较:SF3B1 基因突变组患者中 17 例 (77.3%) 合并其他基因突变,其中 10 例 (45.5%) 合并 1 种基因突变,6 例 (27.3%) 合并 2 种基因突变,1 例 (4.5%) 合并 6 种基因突变。合并突变的基因分别为 ASXL1 (36.4%)、TET2 (18.2%)、TP53、DNMT3A、RUNX1 (各 13.7%)、EZH2、STAG2、NRAS、SRSF2、CBL、PPM1D、BCOR (各 4.5%)。SF3B1 基因突变组中 4 例 MDS-EB 患者均合并其他基因突变。合并基因突变 < 2 种组和合并基因突变 ≥ 2 种组患者一般资料及临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

5. 生存情况:120 例患者中失访 8 例 (6.7%),中位随访时间 13 (1, 44) 个月。截至随访终点, SF3B1 基因突变组患者存活 15 例,死亡 5 例,失访 2 例; SF3B1 基因野生组患者存活 45 例,死亡 47 例,失访 6 例。

表 1 SF3B1 基因突变组与野生组患者一般资料、实验室检查结果及 WHO 分型情况比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	ANC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	BM blast 比例 (%)	SF ($\mu g/L$)	WHO 分型 [例, (%)]		
										MDS-RS	MDS-EB	MDS-other
SF3B1 基因突变组	22	13/9	63 \pm 11	3.10 (1.86, 3.82)	1.57 (0.88, 2.20)	68 \pm 20	131 (66, 309)	2.0 (0.8, 4.0)	712 (421, 1366)	14 (63.6)	4 (18.2)	4 (18.2)
SF3B1 基因野生组	98	68/30	58 \pm 14	2.26 (1.63, 3.78)	0.87 (0.58, 2.20)	73 \pm 26	45 (22, 93)	6.0 (2.8, 10.0)	414 (246, 819)	8 (8.2)	55 (56.1)	35 (35.7)
P 值		0.450	0.108	0.241	0.109	0.383	<0.001	0.001	0.009	<0.001	0.001	0.113

表 2 SF3B1 基因突变组与野生组患者染色体分析结果、IPSS、IPSS 及 IPSS-R 危险度分层比较 [例, (%)]

组别	例数	染色体		IPSS		WPSS		IPSS-R	
		正常	异常	较低危	较高危	较低危	较高危	较低危	较高危
SF3B1 基因突变组	22	18 (81.8)	4 (18.2)	19 (86.4)	3 (13.6)	18 (81.8)	4 (18.2)	17 (77.3)	5 (22.7)
SF3B1 基因野生组	91	48 (52.7)	43 (47.3)	48 (52.7)	43 (47.3)	33 (36.3)	58 (63.7)	20 (22.0)	71 (78.0)
P 值		0.016		0.004		<0.001		<0.001	

表 3 K700E 基因突变组与非 K700E 基因突变组患者一般资料及实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	ANC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	BM blast 比例 (%)	SF ($\mu g/L$)
K700E 基因突变组	12	5/8	65 \pm 10	3.76 \pm 2.41	1.83 \pm 1.13	71 \pm 13	180 \pm 143	3.7 \pm 4.4	999 \pm 572
非 K700E 基因突变组	10	8/2	62 \pm 12	3.19 \pm 2.06	1.71 \pm 1.40	64 \pm 26	168 \pm 120	2.2 \pm 2.0	771 \pm 450
P 值		0.090	0.522	0.559	0.828	0.450	0.826	0.343	0.362

表 4 SF3B1 基因突变组中合并基因突变 <2 种组和合并基因突变 ≥2 种组患者一般资料及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	ANC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	BM blast 比例(%)	SF ($\mu g/L$)
合并基因突变 <2 种组	15	8/7	63 ± 11	3.77 ± 2.46	1.89 ± 1.33	69 ± 21	174 ± 129	3.9 ± 3.8	869 ± 448
合并基因突变 ≥2 种组	7	5/2	64 ± 9	2.92 ± 1.63	1.51 ± 1.04	65 ± 19	177 ± 141	1.0 ± 1.1	962 ± 668
P 值		0.648	0.821	0.419	0.511	0.713	0.957	0.067	0.721

SF3B1 基因突变组与 SF3B1 基因野生组患者 3 年 OS 率分别为(49.0 ± 16.7)% 及 (29.9 ± 8.4)%。SF3B1 基因突变组患者中位 OS(36 个月)较 SF3B1 野生组(19 个月)明显延长($P=0.022$)。

讨 论

既往研究结果显示, MDS 患者 SF3B1 基因突变率为 8% ~ 32%^[18-20], 本研究结果显示 SF3B1 基因突变率为 18.3%, 在报道范围内。Malcovati 等^[15] 研究结果发现 SF3B1 基因突变以女性比例较高, Lin 等^[20] 研究发现男女比例比较差异无统计学意义; 他们均发现 SF3B1 基因突变组发病年龄高于 SF3B1 基因野生组, 但本研究发现两组患者性别与年龄比较差异均无统计学意义。Malcovati 等^[15] 研究发现 SF3B1 基因突变组较 SF3B1 基因野生组 Hb 水平更低、ANC 计数与 PLT 计数更高, BM blast 比例更少。Lin 等^[20] 研究发现 SF3B1 基因突变组较 SF3B1 基因野生组 PLT 计数更高, WBC 计数、Hb 水平比较差异均无统计学意义。本研究发现 SF3B1 基因突变组 PLT 计数高于 SF3B1 基因野生组, BM blast 比例低于 SF3B1 基因野生组, 而 WBC 计数、ANC 计数、Hb 水平比较差异均无统计学意义。由此可见, SF3B1 基因突变患者 PLT 计数较高。SF3B1 基因突变组患者正常染色体比例较高, 危险度分层以较低危组为主, 与既往研究结果一致^[20]。以上结果均支持 SF3B1 基因突变患者有较好的预后。本研究结果发现 SF3B1 基因突变组患者 SF 水平明显高于 SF3B1 基因野生组, 考虑与 MDS-RS 患者比例较高、铁代谢障碍更明显有关。MDS-RS 患者中 SF3B1 基因突变率为 60% ~ 82%^[1,5-9], SF3B1 基因突变 MDS 患者中 MDS-RS 占 83%^[21], 与本研究结果相似。

既往研究结果报道中位 SF3B1 基因 VAF 约为 40%^[2,5-6], 本研究结果发现中位 SF3B1 基因 VAF 为 39.62%, 与既往报道结果相似。SF3B1 最常见氨基酸突变为 K700E(第 700 位赖氨酸突变为谷氨酸), 占 50% 以上^[22-23]。在 MDS、AML、MDS/MPN 等髓系肿瘤中 SF3B1 基因突变涵盖氨基酸 251 ~ 852 区域, 常见有 K700、K666、H662、E622^[6,22-23]。我们发现 R625C 基因发生率较既往研究结果略高, 需进一步扩大样本量观察。Kanagal-Shamanna 等^[24] 研究发现 SF3B1 基因突

变患者中只有 K700E 突变者预后优于 SF3B1 基因野生型, 而非 K700E 突变者预后并无优势。Dalton 等^[25] 发现 K666N 基因突变与高危 MDS 相关, K666N 基因突变者生存期短, 需要采用高强度治疗方案。Venable 等^[21] 发现 K666 基因突变者 Hb 水平更高。本研究发现 K700E 突变组与非 K700E 突变组患者一般资料及实验室检查结果比较差异均无统计学意义, 鉴于样本量有限, 需进一步增加病例数量探讨。

本研究发现 SF3B1 基因突变大多合并其他基因突变, 最多合并 6 种基因突变, 常见合并突变为 ASXL1、TET2、DNMT3A、TP53 及 RUNX1。Malcovati 等^[15] 研究结果发现 SF3B1 基因突变合并突变基因依次为 TET2、DNMT3A、ASXL1 等。Janusz 等^[26] 研究发现 80.4% 的 SF3B1 基因突变患者合并其他基因突变, 最多可合并 5 种, 常见包括 TET2、DNMT3A、SRSF2、CDH23。合并 2 种及以上基因突变者预后差; 合并 TET2、DNMT3A 基因突变不影响临床特征与预后, 合并 SRSF2、BCOR、IDH2、NUP98、STAG2 基因突变影响生存。Malcovati 等^[9] 研究发现 SF3B1 基因突变常常合并 DNA 甲基化、染色质修饰及 RUNX1 基因突变。SF3B1 基因突变合并 TET2、DNMT3A 基因突变与多系病态造血有关, 合并 RUNX1 基因突变者 OS 缩短、疾病易进展。Venable 等^[21] 研究结果发现 SF3B1 基因突变最常见合并表观遗传修饰通路(TET2、DNMT3A、ASXL1、EZH2、IDH2)与转录因子通路(RUNX1、GATA2、BCOR、CEBPA)基因突变; 合并转录因子突变时预后差, 合并表观遗传修饰突变对预后无影响。本研究发现合并基因突变 <2 种组和合并基因突变 ≥2 种组患者一般资料及实验室检查结果比较差异均无统计学意义, 由于病例数量较少, 还需要进一步观察。在生存方面, 我们发现 SF3B1 基因突变组患者较 SF3B1 基因野生组 OS 延长、预后较好, 与既往研究结果一致^[1,9-15], 至于 SF3B1 基因突变通过何种机制影响患者生存, 值得深入研究。

总之, 本研究观察了 SF3B1 基因突变 MDS 患者一系列特征, 有助于在临床中对 MDS 患者进行全面病情评估、预后判断及治疗选择, 但由于病例数量有限, 存在一定不足, 今后可进一步扩大样本量进行研究。

参 考 文 献

[1] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions

in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):241-247.

[2] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3616-3627; quiz3699.

[3] 马兵, 张丽红, 赵丹, 等. 白血病与骨髓增生异常综合征患者 Th17、白细胞介素 21 及白细胞介素 1β 水平变化研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(4):409-411, 414.

[4] 张玥, 吴萍, 艾珂欣, 等. 伴有 +8 染色体异常的骨髓增生异常综合征患者的临床和实验室特征分析 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(11):757-761.

[5] Papaemmanuil E, Cazzola M, Boulton J, et al. Somatic SF3B1 Mutation in Myelodysplasia with Ring Sideroblasts [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15):1384-1395.

[6] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. *Nature*, 2011, 478(7367):64-69.

[7] 蔡亚楠, 徐泽锋, 李冰, 等. 伴环状铁粒幼红细胞增多骨髓增生异常综合征基因突变特征及临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):379-386.

[8] 王继英, 马娇, 蒯亚妮, 等. 118 例骨髓增生异常综合征及相关疾病患者 RNA 剪接体复合物蛋白编码基因 SF3B1、U2AF1 和 SRSF2 突变分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):192-197.

[9] Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts [J]. *Blood*, 2015, 126(2):233-241.

[10] Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia [J]. *Blood*, 2014, 124(9):1513-1521.

[11] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2496-2506.

[12] Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2011, 118(24):6239-6246.

[13] Gangat N, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Mutations and prognosis in myelodysplastic syndromes; karyotype-adjusted analysis of targeted sequencing in 300 consecutive cases and development of a genetic risk model [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5):691-697.

[14] Yan X, Wang L, Jiang L, et al. Clinical significance of cytogenetic and molecular genetic abnormalities in 634 Chinese patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5):1759-1771.

[15] Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype; a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS [J]. *Blood*, 2020, 136(2):157-170.

[16] McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, et al. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) [S]. *Cytogenet Genome Res*, 2016, 149:1-140.

[17] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.

[18] Idossa D, Lasho TL, Finke CM, et al. Mutations and karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(11):1420-1426.

[19] Wu L, Song L, Xu L, et al. Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4):4633-4640.

[20] Lin CC, Hou HA, Chou WC, et al. SF3B1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes; the mutation is stable during disease evolution [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8):E109-E115.

[21] Venable ER, Chen D, Chen CP, et al. Pathologic Spectrum and Molecular Landscape of Myeloid Disorders Harboring SF3B1 Mutations [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(4):679-690.

[22] Adema V, Khouri J, Ni Y, et al. Analysis of distinct SF3B1 hotspot mutations in relation to clinical phenotypes and response to therapy in myeloid neoplasia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(3):735-738.

[23] Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2012, 119(14):3203-3210.

[24] Kanagal-Shamanna R, Montalban-Bravo G, Sasaki K, et al. Only SF3B1 mutation involving K700E independently predicts overall survival in myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2021, 127(19):3552-3565.

[25] Dalton WB, Helmenstine E, Pieterse L, et al. The K666N mutation in SF3B1 is associated with increased progression of MDS and distinct RNA splicing [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(7):1192-1196.

[26] Janusz K, Izquierdo MM, Cadenas FL, et al. Clinical, biological, and prognostic implications of SF3B1 co-occurrence mutations in very low/low-and intermediate-risk MDS patients [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(8):1995-2004.

(收稿日期:2022-04-29)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.008

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.008

• 病例报告 •

中西医结合治疗慢性淋巴细胞白血病一例

江燕婷 刘尚勤

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; 中西医结合; 治疗

[中图分类号] R733.72;R557+.4 [文献标识码] B

患者,男,60岁,因“确诊慢性淋巴细胞白血病4年余”于2020年7月7日来我院门诊就诊。患者于2016年7月确诊为慢性淋巴细胞白血病C期(Binet分期),同年12月开始采用E-SHAP方案(顺铂+阿糖胞苷+依托泊苷+地塞米松)化疗,

具体用量不详,化疗6个疗程至2017年5月,后患者自觉病情稳定,未定期随诊。2019年8月因乏力、发热来我院就诊,开始采用FC方案(氟达拉滨40mg第1~3日,环磷酰胺400mg第1~4日),化疗1个疗程。之后WBC计数仍偏高,伴乏力,为求进一步处理遂至我院门诊就诊。患者自起病以来,精神、饮食、睡眠一般,大小便正常,体力、体重无明显变化。既往史:高血压病病史5年余,口服坎地沙坦酯每次4mg,每日1次,自诉血压控

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液科

通讯作者:刘尚勤, E-mail:ubeliu@aliyun.com