

CSF3R 突变在急性髓系白血病中的临床意义的探索

刘瑜卿

常熟市第一人民医院 江苏苏州 215500

摘要: 目的: 分析急性髓系白血病患者发生 CSF3R 基因突变的具体情况和相关影响因素, 同时判断其对临床特征的影响和治疗效果的关联性, 探索 CSF3R 基因是否影响急性髓系白血病患者预后。方法: 对我院在 2020 年 1 月至 2023 年 11 月期间收治的 143 例急性髓系白血病患者进行诊断、治疗相关信息进行回顾性分析, 对所有受检者均采用了 Sanger 测序法和高通量 DNA 测序技术进行检测, 根据检测结果将其分为 CSF3R 突变组和野生型基因组, 对突变组的突变点位、突变类型、合并其他突变情况、年龄、白细胞计数、骨髓原始细胞数、诱导缓解疗效及总体生存情况进行统计学分析。结果: 本次研究的 143 例受检患者中共存在 13 例患者发生了 CSF3R 基因突变; 突变组患者的白细胞计数低于野生型基因组, 骨髓原始细胞比例较野生型显著升高 ($P < 0.05$), 两个疗程的诱导缓解率高, 常合并多种突变基因, 其中以 CEBPA 最为常见, $t(8;21)$ with $-X$ 显著低于野生型基因组患者 ($P < 0.05$); KRAS、CBL 信号通路和表观遗传调节因子与野生型基因组形成显著差异 ($P < 0.05$)。总生存期较野生型无明显延长。结论: 本次研究发现急性髓系白血病患者发生 CSF3R 基因突变的概率较高, 其临床特征与突变基因的共存性和突变类型存在显著关联的同时具有一定的差异性, 结合此次研究结果认为 CSF3R 基因突变虽较为高发, 且对初始治疗效果显著, 但是总体生存期没有得到明显延长, 可能与其合并其他对预后明确影响因素的突变相关, 因此并不能作为急性髓系白血病患者预后情况的独立性预测因素。

关键词: 急性髓系白血病; CSF3R 基因突变; CEBPA 双等位基因突变; 临床特征

引言

急性髓系白血病是一种恶性克隆性血液系统疾病, 主要来源为一类造血干细胞。白血病根据临床特征和发病特点的不同可分为急、慢性白血病, 而急性髓系白血病是急性白血病中最为常见的一种, 以感染、出血、髓外组织器官浸润和贫血为主要临床症状表现^[1]。急性髓系白血病的主要特点为起病急且病情的发展速度快, 自然病程持续时间较长。急性髓系白血病具有极高的异质性, 而分析生物学的异常表现既然是该病的发病机制之一, 同时也是主要特征之一, 是现阶段临床用于急性髓系白血病诊断、治疗及预后预测的关键性指标之一^[2]。经研究发现, 绝大多数急性髓系白血病携带至少一种基因突变, CSF3R 突变在急性髓系白血病患者中不常见, CSF3R 基因是一种跨膜蛋白, 主要作用是通过向粒细胞提供增殖信号, 以促进粒细胞的分化, 而 CSF3R 基因突变也是慢性中性粒细胞白血病的临床诊断标准之一^[3]。根据既往研究的结果可知, 慢性中性粒细胞白血病患者中有超过 80% 的患者存在 CSF3R 基因突变情况, 还有研究表明, 这种情况大多会出现在初诊诊断为急性髓系白血病的患

者中, 但是 CSF3R 基因突变对这类白血病患者临床特征和预后情况的影响和关键性却尚存疑问^[4]。基于此, 本次研究将以此为切入点, 将初发急性髓系白血病的患者作为研究对象, 分析 CSF3R 基因突变的发生情况和临床特征和对预后的影响。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

对我院在 2020 年 01 月至 2023 年 11 月期间收治的 143 例急性髓系白血病患者进行临床资料和实验室检验资料进行回顾性分析, 筛选出符合条件的携带 CSF3R 突变的患者共 13 例, 143 例患者中男性 45 例, 女性 32 例, 年龄范围在 12 岁至 75 岁之间, 平均年龄 (45.69 ± 3.52) 岁。所选患者均已自愿签署知情同意书并且各项资料完整。

1.2 方法

突变型基因组的 DNA 提取方法: 在患者入院接受初诊时取其骨髓的单个细胞核用于后续检测, 利用 DNA 提取试剂盒对患者的 DNA 基因组进行提取并检测, 记录 DNA 的产物浓度和纯度的各项数据后将实验室样本统一进行稀释。

基因突变分析方法: 严格按照 Ion AmpliSeq 文库试剂盒标准库流程对突变型基因组患者的 DNA 提取样本构建文库。经纯化处理后去除小片段, 并进行 PCR 扩增, 将样本置于避光环境下, 对文库浓度进行检测。利用 S5 系统对 DNA 进行高通量分析, 采用 IGV 软件对高通量 DNA 分析结果进行处理。但是, 现阶段的高通量 DNA 分析胸痛无法对大片段和缺失序列顺利读取, 将会导致最终的分析结果存在一定的局限性, 所以本次研究联合应用 Sanger 测序法对两组患者的基因信号通路进行补充检测。

染色体核型分析方法: 基于高通量测序分析结果开展染色体核型分析, 根据高通量测序的各项结果对染色体的拷贝数的变异情况进行分析。

1.3 观察指标

根据 143 例急性髓系白血病患者的临床特征和社会学

特征, 结合 CSF3R 基因突变的发生情况, 观察各项特征指标与 CSF3R 基因突变的关联性及两组之间的差异性。从信号通路、表观遗传调节因子、转录因子、剪接体和染色质修饰因子五方面的异常情况观察对急性髓系白血病 CSF3R 基因突变患者临床特征和生物学特征的影响。

1.4 统计学分析

本次研究过程中所产生的数据均使用统计学软件 SPSS22.0 加以统计学分析, 如若对比差异 $P < 0.05$, 则充分表明组间统计学研究具有统计学意义。

2. 结果

2.1 CSF3R 基因突变发生情况

143 例受检患者中共存在 13 例患者发生了 CSF3R 基因突变; 突变型基因组患者的白细胞和 $t(8;21)$ with -X 显著低于野生型基因组患者 ($P < 0.05$)。

表一 临床特征与 CSF3R 基因突变发生情况的影响结果

临床表现	突变型基因组 (n=13)	野生型基因组 (n=130)	t	P
性别				
男性	6 (46.15)	55 (42.30)	0.0715	0.7892
女性	7 (53.85)	75 (57.70)		
年龄	29.42 ± 3.65	30.17 ± 4.21	0.6190	0.5369
白细胞	5.32 ± 1.12	8.96 ± 2.35	5.5091	0.0000
血红蛋白	80.02 ± 3.15	79.12 ± 1.45	1.8596	0.0650
血小板计数	36.78 ± 3.34	35.12 ± 4.53	1.2849	0.2009
原始细胞比例 (%)	67.62 ± 16.52	61.32 ± 11.23	1.8396	0.0679
FAB 分类				
M1	0 (0.00)	0 (0.00)		
M2	10 (76.93)	117 (90.02)	2.0338	0.1538
M4	1 (7.69)	5 (3.84)	0.4349	0.5095
M5	1 (7.69)	4 (3.07)	0.7461	0.3877
M6	1 (7.69)	4 (3.07)	0.7461	0.3877
染色体核型				
t(8;21)	2 (15.38)	36 (27.69)	0.9175	0.3381
t(8;21) 并伴有其他染色体异常	11 (84.62)	94 (72.31)		
t(8;21) with -Y	6 (46.15)	40 (30.76)	1.2819	0.2575
t(8;21) with -X	5 (38.46)	18 (13.84)	5.3055	0.0212
CR 率	13 (100.00)	125 (96.15)	0.5181	0.4716

表二 与 CSF3R 突变临床表现和状态相关的部分异常基因 [n (%)]

突变基因	总数 (n=143)	突变型基因组 (n=13)	野生型基因组 (n=130)		P
信号通路	96 (67.13)	6 (46.15)	90 (69.23)	2.8524	0.0912
KIT	59 (41.25)	5 (38.46)	54 (41.53)	0.0462	0.8298
NRAS	21 (14.68)	1 (7.69)	20 (15.38)	0.5582	0.4550
KRAS	5 (3.49)	2 (15.38)	3 (2.30)	5.9894	0.0143
FLT3-ITD	27 (18.88)	2 (15.38)	25 (19.23)	0.1141	0.7354
JAK	18 (12.58)	1 (7.69)	17 (13.07)	2.6127	0.1060
CBL	3 (2.09)	2 (15.38)	1 (0.76)	12.2912	0.0004
表观遗传调节因子					
TET2	18 (12.58)	6 (46.14)	12 (9.23)	14.6432	0.0001
DNMT3A	15 (10.48)	5 (38.46)	10 (7.69)	11.9167	0.0005
IDH1	6 (4.19)	3 (23.07)	3 (2.30)	12.6821	0.0003
IDH2	3 (2.09)	2 (15.38)	1 (0.76)	12.2912	0.0004
转录因子					
NPM1	3 (2.09)	0 (0.00)	3 (2.30)	0.3064	0.5798
RUNX1	1 (0.69)	0 (0.00)	1 (0.76)	0.1007	0.7509
CEBPA _{dm}	1 (0.69)	0 (0.00)	1 (0.76)	0.1007	0.7509
剪接体					
SF3B1	18 (12.58)	3 (23.07)	15 (11.53)	1.4300	0.2317
染色质修饰因子					
ASXL1	11 (7.69)	0 (0.00)	11 (8.46)	1.1917	0.2749
BCOR	19 (13.28)	3 (23.07)	16 (12.30)	1.1896	0.2754

2.2 临床特征

KRAS、CBL 信号通路和表观遗传调节因子与野生型基因组形成显著差异 (P<0.05)。

3. 讨论

急性髓系白血病在现代临床上属于一种异质性血液系统疾病, 通过高通量 DNA 测序技术可以对此类患者的发病原因进行深入分析, 为临床诊断和治疗方案的制定提供有力依据, 同时根据高通量 DNA 分析结果还可以发现基因突变的异常情况, 探究患者临床特征的变化情况, 对患者的预后作出相应的预测^[5]。随着我国医疗技术水平的提高, 实验室检测技术和分析水平也在不断提高, 近年来, 基因测序技术在现代医疗领域得到了新发展, 而在众多的急性髓系白血病患者中也逐渐发展了基因突变的情况, 极大程度上提高了急性髓系白血病患者的诊断准确率和预后预测的科学性[6-7]。13 例急性髓系白血病 CSF3R 基因突变位点主要分为三种: 细胞外 (p.Ser66Gly、P467R、Q509 等)、膜近端突变 (T618) 和细胞内突变 (Q768*、p.Thr640Asn、p.Tyr779fs), 以膜近端突变 (38.5% 5/13) 和胞内突变 (46.2% 6/13) 为主, 突变类型为点突变、截短突变和移码突变, 其中以点突变最常见 (61.5% 8/13), 其次为截短突变 (30.8% 4/13)。13

例中均合并其他突变基因, 共突变基因共发现 10 种, 其中最为常见的是 CEBPA 双等位基因突变 (46.15% 6/13), 其次是 RUNX1 (2/13)、ASXL1 (1/13)、TET2(1/13)。

本次研究将 143 例初发急性髓系白血病的患者作为研究对象, 重点对 143 例患者中是否存在 CSF3R 基因突变情况进行检测。根据高通量 DNA 分析和 Sanger 测序结果可知, 143 例患者中有 13 例患者存在 CSF3R 基因突变。此次研究结果中还显示, 突变型基因组患者的白细胞和 t (8: 21) with-X 显著低于野生型基因组患者 (P < 0.05)。原始细胞比例较野生型升高, 这项结果的产生说明了遗传因素是导致 CSF3R 基因突变现象发生的主要因素之一, 在不同的遗传背景下, CSF3R 基因突变对于患者临床特征的影响意义可能存在明显差异性^[8]。另外, 突变组对初始诱导缓解治疗效果显著, 且与诱导方案无相关性, 但与野生型相比, 无明显差异, 因此 CSF3R 突变并不能作为预测疗效的指标。此外, 本次研究还对 CSF3R 基因突变患者的临床特征部分异常基因的关键性进行了分析。研究结果显示: KRAS、CBL 信号通路和表观遗传调节因子与野生型基因组形成显著差异 (P<0.05)。此项结果的产生确定了 KRAS、CBL 信号通路和表观遗传调节因子可作为 CSF3R 基因突变形成的独立

生存的危险性因素, 这种结果与既往该领域内的相关研究存在一定的差异性, 可能与样本量选取较少有关。此次研究还在过程中发现 84.62% 的 t(8:21) 并伴其他染色体异常的突变型基因组患者中存在部分患者伴随性染色体缺失。结合基因突变组患者 -X 发生率的升高情况可以得出, 在多变量分析过程中, -X 可以作为独立预测因子而存在, 可以为急性髓系白血病患者的预后情况提供有力的预测依据。本次研究将 CSF3R 基因突变作为主要观察对象, 一方面分析了 CSF3R 基因突变在急性髓系白血病初发患者中的发生因素, 另一方面, 也验证了虽然 CSF3R 基因突变具有一定的多发性, 但是也并不足以作为该病的独立预测因素。

综上所述, 结合本次研究结果认为 CSF3R 基因突变的发生情况与急性髓系白血病患者的临床特征和生物学特征存在一定关系, 具有良好的物候特征, 但在预后危险度和总体生存期还缺乏特异性标志。

参考文献

[1] 崔苗, 李青芸, 卢绪章, 等. t(8:21) 急性髓系白血病患者 CSF3R 基因突变及临床特征分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023,31(4):1019-1025.

[2] 黎若祺, 文晓玲, 张夏林, 等. CSF3R 突变对急性髓系白血病患者疗效和生存的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023,31(3):628-632.

[3] 苏龙, 谭业辉, 林海, 等. 基于 CSF3R 突变与治疗后微小残留病对 CEBPA 双突变急性髓系白血病预后再分层研究 [J]. 中华血液学杂志, 2022,43(12):1021-1027.

[4] 王生梅, 郑红军, 田莹, 等. 121 例急性髓系白血病患者基因突变谱的分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(3):797-801.

[5] 史超君, 苏雁华, 高玉娟, 等. 核心结合因子相关性急性髓系白血病的临床特征、基因突变情况及治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023,31(9):1769-1774.

[6] 姜艳红, 焦扬, 王浩, 等. 治疗相关的急性髓系白血病实验室和临床特征分析 (附 40 例) [J]. 现代肿瘤医学, 2023,31(16):3081-3085.

[7] 崔苗, 李青芸, 卢绪章, 等. 伴 CSF3R 突变急性髓系细胞白血病的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2022,45(1):80-84.

[8] 范丽芳, 许晶, 陈秀花, 等. 信号传导通路基因突变对 CBF-AML 患者一个疗程诱导缓解率的影响及临床特征分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(3):781-788.

作者简介:

刘瑜卿, 女, 198603, 汉, 江苏苏州人, 本科, 研究方向: 血液内科