

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 08. 005

急性髓系白血病免疫表型分析及 NPM1 基因突变检测*

逢 婷, 刘志伟, 邹茂贤, 叶志权, 胡淑芬

广东省广州市番禺区中心医院检验科, 广东广州 511400

摘要:目的 研究急性髓系白血病(AML)患者的免疫表型,探讨核仁磷酸蛋白 1(NPM1)基因突变在初诊 AML 患者中的发生率及其血液学特征。方法 采用 4 色荧光免疫标记法对 AML 患者进行免疫分型。应用聚合酶链反应结合 DNA 测序法,检测 70 例初诊 AML 患者骨髓细胞中 NPM1 基因突变情况,分析该基因突变阳性 AML 患者的血液学特征。结果 70 例 AML 患者中 M5 型发病率最高,占 28.57%。各 AML 亚型均较高表达 CD38、CD13、CD33,而 CD34 和 HLA-DR 在 M3 型患者中的表达率最低。70 例 AML 患者中共检出 NPM1 基因突变阳性患者 13 例,突变率为 18.57%。NPM1 阳性组 CD34 阳性率(15.38%)低于 NPM1 阴性组(64.91%),差异有统计学意义($P < 0.05$),其余免疫表型及血液学检查差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NPM1 突变是 AML 患者常见的一种分子学异常,突变发生率较高,CD34 阳性率降低。免疫表型检测可提高 AML 诊断的准确性。

关键词:核仁磷酸蛋白 1; 急性髓系白血病; 基因突变; 免疫表型; DNA 测序

中图分类号:R733.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)08-1026-05

Immunophenotypic analysis and NPM1 gene mutation detection
of acute myeloid leukemia*

PANG Ting, LIU Zhiwei, ZOU Maoxian, YE Zhiquan, HU Shufen

Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Panyu Central Hospital,
Guangzhou, Guangdong 511400, China

Abstract: **Objective** To study the immunophenotype of patients with acute myeloid leukemia (AML), and to investigate the incidence and the hematological characteristics of nucleophosmin 1 (NPM1) gene mutation in newly diagnosed AML patients. **Methods** Four-color fluorescence immunolabeling method was used for immunotyping of AML patients. Polymerase chain reaction combined with DNA sequencing was used to detect the mutation of NPM1 gene in bone marrow cells of 70 newly diagnosed AML patients, and the hematological characteristics of AML patients with positive mutation of NPM1 gene were analyzed. **Results** The incidence of M5 type was the highest in 70 AML patients, accounting for 28.57%. CD38, CD13 and CD33 were highly expressed in all AML subtypes, while the expression rates of CD34 and HLA-DR were lowest in M3 patients. Thirteen patients with NPM1 positive mutation were detected in 70 patients, and the positive mutation rate was 18.57%. The positive rate of CD34 in the NPM1 positive group (15.38%) was lower than that in the NPM1 negative group (64.91%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference of other immunophenotypes and hematological tests ($P > 0.05$). **Conclusion** NPM1 mutation is a common molecular abnormality in AML patients, with a high mutation rate and a lower positive rate of CD34. Immunophenotype detection can improve the diagnostic accuracy of AML.

Key words: nucleophosmin 1; acute myeloid leukemia; gene mutation; immunophenotype; DNA sequencing

急性髓系白血病(AML)是一组在临床及遗传学上均具有异质性的恶性血液系统疾病。免疫表型分析是判断肿瘤细胞来源、分化程度以及预后的重要手

段,而开展白血病相关基因突变检测,则是对 AML 患者进行精确分级诊断、预后评估以及靶向治疗等的重要依据^[1]。核仁磷酸蛋白 1(NPM1)基因突变是成人

* 基金项目:广东省广州市番禺区科技计划项目(2018-Z04-65)。

作者简介:逢婷,女,副主任技师,主要从事血液遗传疾病方面的研究。

本文引用格式:逢婷,刘志伟,邹茂贤,等.急性髓系白血病免疫表型分析及 NPM1 基因突变检测[J].检验医学与临床,2022,19(8):1026-

AML 中最常见的突变之一^[2]。目前发现的该基因突变绝大多数是位于 NPM1 基因第 12 号外显子上的插入突变^[3]。美国国立综合癌症网络指南将单独 NPM1 基因突变的正常核型 AML 患者列为预后良好组。为了探讨 NPM1 基因突变 AML 患者是否存在独特的临床及血液学特征,本研究回顾性分析了 70 例初诊 AML 患者 NPM1 基因突变的发生情况、免疫表型、临床表现和血液学特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月在本院就诊的 70 例初诊 AML 患者作为研究对象,其中男 40 例、女 30 例,年龄 14~87 岁、中位年龄 58 岁。所有患者均完成血液细胞形态学及流式细胞术等相关检查,并符合白血病诊断标准。按照法、美、英(FAB)协作组诊断分型标准将 AML 分为 M1~M6 型。

1.2 方法

1.2.1 血液细胞形态学及流式细胞术检查 征得患者知情同意,抽取骨髓及外周血标本制作涂片,涂片经瑞氏染色后,在 Olympus 显微镜下分类计数 200 个(骨髓片)及 100 个(血片)有核细胞,根据形态特点进行分类计数。利用 4 色荧光(荧光素分别为 FITC、PE、APC、PerCP)免疫标记法进行免疫分型检测。所检测的髓系抗原 CD15、CD13、CD33、CD14、CD64、CD71、CD117、CD11b、MPO; T 淋巴细胞抗原 CD3、CD8、CD4、CD2、CD7、CD5; B 淋巴细胞抗原 CyCD79a、CD10、CD19、CD20、CD22; NK 细胞抗原 CD56; 其他非特异系列抗原 CD34、CD38、HLA-DR 等。利用 CD45/SSC 设门分析原始或幼稚细胞群抗原表达特点,通常以比例 $\geq 20\%$ 为该抗原表达阳性, MPO $\geq 10\%$ 为阳性。

1.2.2 PCR 检测 NPM1 基因突变 (1)基因组 DNA 提取。采用全自动核酸提取仪(Smart32)标准抽提法,严格按说明书要求提取骨髓细胞 DNA,并置于 -20°C 冰箱保存备用。(2)NPM1 基因突变检测。参照文献^[4]设计 NPM1 基因第 12 外显子引物,并由北京六合华大基因科技有限公司合成, F: 5'-TTA-ACTCTCTGGTGGTAGAATGAA-3'; R: 5'-CAA-GACTATTTGCCATTCTCTAAC-3'。PCR 总体系 25 μL , 包含模板 DNA 4 μL 、正反向引物各 1.5 μL 、Pre-Mix Taq 12.5 μL (TaKaRa)、Betaine 5.5 μL 。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min, 94 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 共 33 个循环,最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。PCR 产物在含核酸染料的 1% 琼脂糖凝胶中进行电泳(110 V, 10 min), 紫外灯下观察目的条带约为 560 bp。产物用 5'-AAAAGGACAGCCAGATATCAAC-3' 测序引物进行直接测序(由广州天一辉远基因公司完成), 在测序引物后 70~100 bp 出现双峰的标本为 NPM1 基因突变阳性标本。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数、率表示, 比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 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, 2 组间比较采用 Mann-Whitney 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 患者免疫表型分析结果 70 例 AML 患者 FAB 分型分别为 M1 型 6 例、M2 型 18 例、M3 型 11 例、M4 型 14 例、M5 型 20 例、M6 型 1 例, 其中, M5 型 AML 发病率最高, 占 28.57%, 其他依次为 M2 型(25.71%)、M4 型(20.00%)、M3 型(15.71%)、M1 型(8.57%)、M6 型(1.43%)。髓系抗原表达率由高到低依次为 CD13(97.14%)、CD33(94.29%)、CD117(82.86%)、CD15(62.86%)、CD71(61.43%)、CD64(60.00%)、CD11b(31.43%)、CD14(8.57%)。非特异系列抗原表达率由高到低依次为 CD38(100.00%)、HLA-DR(77.14%)、CD34(55.71%)。44 例(62.86%) AML 患者伴有淋巴细胞抗原表达, 表达率由高到低依次为 CD7(35.71%)、CD4(27.14%)、CD2(17.14%)、CD22(11.43%)、CD19(1.43%), 其中 12 例为 T 淋巴细胞抗原共表达(CD2 与 CD4 共表达 6 例, CD2 与 CD7 共表达 3 例, CD4 与 CD7 共表达 3 例), 7 例为 T、B 淋巴细胞抗原混合表达(CD7 与 CD22 混合表达 3 例, CD4、CD7 与 CD22 混合表达 2 例, CD2 与 CD19 混合表达 1 例, CD4 与 CD22 混合表达 1 例)。各 AML 亚型均高表达 CD38、CD13、CD33, 而 CD34 及 HLA-DR 在 M3 型患者中的表达率最低, CD14 仅在 M4 型和 M5 型中表达, 见表 1。

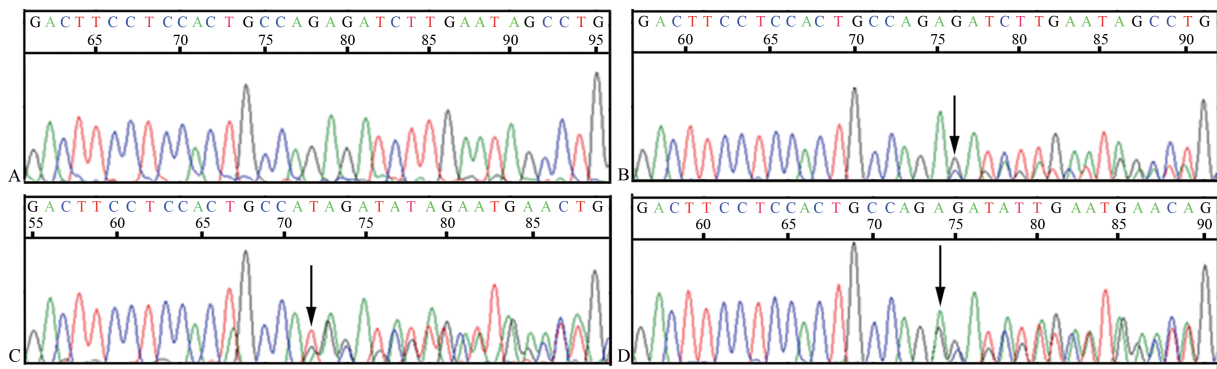
2.2 NPM1 基因突变分析 70 例初诊 AML 患者直接测序后共 13 例(18.57%)检出 NPM1 基因突变, 可见在测序开始后 70~100 bp 呈现双峰, 57 例未检出 NPM1 基因突变(图 1A)。分析发现其中 10 例患者为 A 型突变(图 1B), 表现为 c. 860_863 处重复 TCTG 4 个碱基, 导致 NPM 蛋白羧基(C)末端读码框移。1 例患者为 B 型突变(图 1C), 表现为 c. 863_864 处插入 CATG 4 个碱基, 2 例患者为 D 型突变(图 1D), 表现为 c. 863_864 处插入 CCTG 4 个碱基。除 M3 型、M6 型外, M1、M2、M4、M5 型均有 NPM1 突变发生, 该突变在各型患者中的发生率分别为 M1 型 50.00%(3/6)、M2 型 11.11%(2/18)、M4 型 28.57%(4/14)、M5 型 20.00%(4/20), 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。NPM1 基因突变在非 AML-M3 的检出率为 22.03%(13/59)。

2.3 不同 NPM1 基因突变患者血液学及免疫表型特点分析 70 例患者按照 NPM1 基因突变检测结果分为 NPM1 阳性组(13 例)和 NPM1 阴性组(57 例)。NPM1 阳性组 AML 患者初诊时白细胞计数(WBC)、

血小板计数(PLT)、乳酸脱氢酶(LDH)及骨髓原始或幼稚细胞比例均高于 NPM1 阴性组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。NPM1 阳性组 CD34 阳性率(15.38%)低于 NPM1 阴性组(64.91%),差异有统计学意义($P<0.05$),其余免疫表型及年龄、性别等差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 70 例 AML 患者各种抗原表达情况(n)

FAB 分型	n	CD15	CD13	CD33	CD14	CD64	CD71	CD117	CD11b	CD34	CD38	HLA-DR	CD22	CD19	CD4	CD2	CD7	CD56
M1 型	6	1	6	5	0	0	3	3	0	3	6	2	1	0	2	0	0	3
M2 型	18	13	18	17	0	10	12	17	8	14	18	18	1	0	3	2	8	3
M3 型	11	6	11	11	0	8	5	9	2	1	11	2	0	1	1	4	0	2
M4 型	14	9	14	13	1	10	10	13	5	8	14	13	3	0	6	2	5	7
M5 型	20	14	18	19	5	13	12	15	7	12	20	18	3	0	6	4	12	6
M6 型	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
合计	70	44	68	66	6	42	43	58	22	39	70	54	8	1	19	12	25	21



注:A 为无 NPM1 基因突变测序图;B 为 A 型突变直接测序图;C 为 B 型突变直接测序图;D 为 D 型突变直接测序图。箭头示突变插入位点。

图 1 直接测序法(反向)分析 NPM1 基因突变类型图

表 2 70 例初诊 AML 患者血液学及免疫表型分析

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女 (n/n)	WBC[M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]	Hb ($\bar{x}\pm s$,g/L)	PLT[M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]	LDH[M(P_{25} , P_{75}),U/L]	骨髓原始/幼稚细胞 比例[M(P_{25} , P_{75})]
NPM1 阳性组	13	61.46 $\pm$ 15.81	5/8	48.93(34.56,95.42)	71.46 $\pm$ 24.85	75.0(30.5,101.0)	378.0(214.0,702.5)	0.80(0.50,0.90)
NPM1 阴性组	57	54.32 $\pm$ 17.74	35/22	21.70(3.06,97.28)	74.12 $\pm$ 20.15	32.0(18.5,69.0)	354.0(255.0,841.0)	0.73(0.54,0.84)
t/ χ^2/Z		1.335	2.275	1.684	-0.411	1.609	-0.348	0.899
P		0.186	0.131	0.092	0.682	0.108	0.728	0.369

组别	n	CD34 ⁺ (n/n)	CD117 ⁺ (n/n)	HLA-DR ⁺ (n/n)	CD15 ⁺ (n/n)	CD64 ⁺ (n/n)	CD4 ⁺ (n/n)	CD56 ⁺ (n/n)
NPM1 阳性组	13	2/13	10/13	9/13	6/13	6/13	5/13	6/13
NPM1 阴性组	57	37/57	48/57	45/57	38/57	36/57	14/57	15/57
t/ χ^2/Z		10.524	0.049	0.150	1.130	1.275	0.451	1.152
P		0.001	0.825	0.699	0.288	0.259	0.502	0.283

3 讨 论

急性白血病(AL)是由于造血干或祖细胞突变导致的一组具有异质性的恶性血液系统疾病。FAB 分型是国际上较为统一的诊断 AL 的早期分型方法。血液细胞形态学与流式细胞术联合应用,可以明显提升 AL 的诊断准确性。本研究 70 例 AML 患者中,最常表达的髓系抗原为 CD13(97.14%)和 CD33(94.29%),是鉴别急性淋巴细胞白血病(ALL)和 AML 的重要免疫标志,其余髓系抗原表达率由高到

低依次为 CD117、CD15、CD71、CD64、CD11b、CD14。44 例 AML 患者伴有淋巴细胞抗原表达,其中部分病例存在 T 淋巴细胞抗原共表达或 T、B 淋巴细胞抗原混合表达的情况。非特异系列抗原在本研究 AML 患者中的表达率依次为 CD38(100.00%)、HLA-DR(77.14%)、CD34(55.71%)。在 M3 型患者中 CD34、HLA-DR 及 CD11b 的表达率较低,与文献[5]报道基本一致。另外,11 例 M3 型患者(PML-RARa 融合基因阳性)均未检测到 NPM1 基因突变,说明该基因突

变与融合基因之间无重叠现象^[6]。

人类 NPM1 基因位于 5q35 上,编码由 294 个氨基酸组成的蛋白质。NPM1 基因突变主要发生于第 12 号外显子,突变具有遗传异质性,其中以 A 型突变最为常见。本研究 70 例初诊 AML 患者直接测序后共检出 13 例 NPM1 基因突变阳性者,表现在测序开始后 70~100 bp 呈现双峰,其中 10 例患者为 A 型突变(76.92%),1 例患者为 B 型突变,2 例患者为 D 型突变。上述突变均为移码突变,可造成 NPM1 羧基末端氨基酸序列发生变化,原来的 7 个氨基酸残基被 11 个残基所替代(替代后为 CLAVEEVSLRK)。这种突变影响了羧基末端核仁定位信号(NoLS),并导致 NPM1 从细胞核转移到细胞质^[7],AML 的发生可能与在胞质中异常聚集的 NPM1 相关联。VAN DER LEE 等^[8]认为 NPM1 突变后产生的 NPM1 羧基末端 11 个氨基酸残基可以作为一种免疫治疗的新抗原,通过证实一种肽(HLA-A*02:01 结合 CLAVEEVSL)可通过 T 细胞受体基因转移有效靶向 AML,表明突变 NPM1 有望成为相关 AML 的免疫治疗新靶点。

本研究显示,NPM1 阳性组 AML 患者初诊时年龄偏大,女性比例较高,WBC、PLT、LDH 及骨髓原始或幼稚细胞比例高于 NPM1 阴性组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。免疫表型分析显示,NPM1 阳性组 CD34 阳性率低于 NPM1 阴性组($P<0.05$),其余免疫表型差异无统计学意义($P>0.05$)。这可能与 AML 患者样本量偏少及可能存在其他基因突变[如 FMS 样的酪氨酸激酶 3 内部串联重复序列(FLT3-ITD)、DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A)等]的影响有关。据文献^[9]报道,NPM1 突变常与 DNMT3A、FLT3-ITD 突变共同发生,它们协同作用而导致白血病的发生。使用变异等位基因频率来推断它们在白血病发生过程中的顺序,结果表明 DNMT3A 基因突变可能在造血干细胞中首先发生,然后是髓系祖细胞中的 NPM1 基因突变,第三是 FLT3 基因突变。大量研究证明,AML 患者不同的基因突变可引起相似或不同的免疫表型及血液学特征^[10]。

70 例初诊 AML 患者中,除 M3、M6 型外,M1、M2、M4、M5 型均有 NPM1 基因突变发生,其中 M1 型突变率最高(50.00%),其余依次为 M4、M5、M2 型。国内外部分研究结果是以 M4 型或 M5 型突变率较高^[3,11],这与本研究结果不同,但部分国内研究结果^[12]与本研究结果一致。70 例 AML 患者中 NPM1 基因突变检出率为 18.57%,低于文献^[3,13-14]的报道,而高于 SU 等^[15]的报道;NPM1 基因突变在非 AML-M3 的检出率为 22.03%(13/59),与相关报道亦有不同^[16-17]。上述问题可能的原因:患者组成及种群差异;收集的 NPM1 基因突变阳性初诊 AML 患者样本不多。此外,据文献^[9]报道,NPM1 基因在 AML 发生、发展过程中表达较稳定,该基因突变可在

完全缓解后转阴,而在疾病复发时重新被检出,提示该基因突变检测可作为 AML 疗效判断以及复发监测的一种有效手段。

综上所述,NPM1 突变是 AML 患者常见的一种分子学异常,突变发生率较高,CD34 阳性率降低。免疫表型检测可提高 AML 诊断的准确性。

参考文献

- [1] NARAYANAN D, WEINBERG O K. How I investigate acute myeloid leukemia[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(1):3-15.
- [2] FALINI B, BRUNETTI L, SPORTOLETTI P, et al. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside[J]. Blood, 2020, 136(15):1707-1721.
- [3] NASEEM S, BINOTA J, VARMA N, et al. NPM1 and FLT3-ITD/TKD gene mutations in acute myeloid leukemia[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2021, 15(1):15-26.
- [4] SOFAN M A, ELMASRY S, SALEM D A, et al. NPM1 gene mutation in Egyptian patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. Clin Lab, 2014, 60(11):1813-1822.
- [5] RAHMAN K, GUPTA R, SINGH M K, et al. The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(2):144-151.
- [6] 侯降雪, 王树娟, 刘延方, 等. NPM1 高突变负荷是 NPM1 阳性急性髓系白血病患者预后不良因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2):365-372.
- [7] CELA I, DI MATTEO A, FEDERICI L. Nucleophosmin in its interaction with ligands[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):4885.
- [8] VAN DER LEE D I, REIJMERS R M, HONDERS M W, et al. Mutated nucleophosmin 1 as immunotherapy target in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Invest, 2019, 129(2):774-785.
- [9] ZARKA J, SHORT N J, KANAGAL-SHAMANNA R, et al. Nucleophosmin 1 mutations in acute myeloid leukemia[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6):649.
- [10] 马莹莹, 侯丽虹. FLT3、NPM1、DNMT3A 及 IDH 基因突变对非 M3 型急性髓系白血病预后影响的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(4):252-256.
- [11] 黄纯, 杨时佳, 吴思静, 等. 正常核型急性髓系白血病 NPM1 基因突变的临床分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(9):531-534.
- [12] 王迪, 肖敏, 朱莉, 等. NPM1 基因突变的急性髓系白血病免疫表型研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2012, 21(4):193-196.
- [13] LAZENBY M, GILKES A F, MARRIN C, et al. The prognostic relevance of FLT3 and NPM1 mutations on older patients treated intensively or non-intensively: a study of 1 312 patients in the UK NCRI AML16 trial[J]. Leukemia, 2014, 28(10):1953-1959.

(下转第 1035 页)

更大。本研究提示改良 Glasgow 评分可以作为判断 AP 病情严重程度及预后的新的评分系统。

本研究存在一定的局限性,其属于单中心研究,样本量有限,相关结论需要多中心、大样本、多方位的验证。同时回顾性收集数据,可能存在偏差,相关比较结论还需要前瞻性研究的对照验证。如何在现有的预测因子中,充分考虑治疗因素对疾病进程的影响,并进一步探讨能够改善 AP 预后的早期最佳治疗策略是今后的研究方向^[19]。

综上所述,AP 患者早期 CRP、RDW、LDH、GLU 升高对 SAP 的预测具有重要提示意义,改良 Glasgow 评分可以更早期、准确地评估 AP 患者的病情严重程度,有望在临床中推广应用。因此,可在 AP 早期完善相关实验室检查,并积极应用该评分系统评估病情和预后,有助于指导临床规范诊治。

参考文献

- [1] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 175-184.
- [2] 颜艳燕, 谢新宝, 王建设. 《2018 年北美小儿胃肠病、肝脏病和营养胰腺学会临床报告: 儿童急性胰腺炎的管理》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 982-986.
- [3] 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南: 2019 年, 沈阳[J]. *中华消化杂志*, 2019, 35(11): 721-722.
- [4] YASUDA H, HORIBE M, SANUI M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: a multicenter study in Japan[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3): 307-317.
- [5] 王凯, 潘志坚. 急性胰腺炎严重程度评分系统的临床研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(11): 701-705.
- [6] WU B U, JOHANNES R S, SUN X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1698-1703.
- [7] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- [8] 李涛, 费素娟. 实验室指标对急性胰腺炎发生器官衰竭的预测价值[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(3): 218-221.
- [9] MACHICADO J D, GOUGOL A, TAN X, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(2): 139-149.
- [10] 唐豪佑, 刘胜, 胡程俊, 等. 新血液生化评分系统对急性胰腺炎严重程度及死亡的预测价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(8): 1039-1044.
- [11] 刘胜, 唐豪佑, 胡程郡, 等. 早期评分系统联合 CRP 对急性胰腺炎合并肺部感染早期诊断及预后的预测价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(6): 737-742.
- [12] CUI J, XIONG J, ZHANG Y, et al. Serum lactate dehydrogenase is predictive of persistent organ failure in acute pancreatitis[J]. *J Crit Care*, 2017, 41: 161-165.
- [13] KANG H J, KANG H, KIM B. Evaluation of the diagnostic performance of a decision tree model in suspected acute appendicitis with equivocal preoperative computed tomography findings compared with Alvarado, Eskelinen, and adult appendicitis scores: a STARD compliant article: erratum[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): e18733.
- [14] TIAN F, LI H, WANG L, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 665-670.
- [15] 贵志芳, 潘峰, 张腊红, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C-反应蛋白和血糖联合检测在急性胰腺炎诊断及预后中的应用价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(19): 2373-2375.
- [16] 高晶, 孟存英. MPV、RDW、LDH 对重症急性胰腺炎预测价值的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(2): 121-123.
- [17] ZHANG T, LIU H, WANG D, et al. Predicting the severity of acute pancreatitis with red cell distribution width at early admission stage[J]. *Shock*, 2018, 49(5): 551-555.
- [18] WU H, LI J, ZHAO J, et al. A new scoring system can be applied to predict the organ failure related events in acute pancreatitis accurately and rapidly [J]. *Pancreatol*, 2020, 20(4): 622-628.
- [19] 高堃, 瞿诚, 童智慧, 等. 急性胰腺炎的严重度评估与重症化预测[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1): 3-9.

(收稿日期: 2021-10-14 修回日期: 2022-02-13)

(上接第 1029 页)

- [14] PRATCORONA M, BRUNET S, NOMDEDEU J, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy[J]. *Blood*, 2013, 121(14): 2734-2738.
- [15] SU L, GAO S J, LI W, et al. NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, and c-KIT mutations in 312 Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2014, 19(6): 324-328.

- [16] JULIUSSON G, JÄDERSTEN M, DENEGER S, et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(6): 1094-1101.
- [17] SAZAWAL S, SINGH N, JAIN S, et al. NPM1 and FLT3 mutations in acute myeloid leukemia with normal karyotype: Indian perspective[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2017, 60(3): 355-359.

(收稿日期: 2021-08-12 修回日期: 2022-02-07)