蚌埠医学院学报
Journal of Bengbu Medical College

DNMT3A R882突变在急性髓系白血病中的临床意义

王蕾，杨艳丽，张凤，李佳佳，耿英华，李骏

引用本文:
王蕾, 杨艳丽, 张凤, 等. DNMT3A R882突变在急性髓系白血病中的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 327-330,334.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.011

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

急性髓系白血病病人CDH13基因甲基化状态检测及其临床意义

The methylation detection of CDH13 gene in patients with acute myeloid leukemia, and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1340-1343 https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.014

定量检测WT-1基因在急性白血病病人中的表达及临床意义

Quantitative detection of the WT-1 gene expression in acute leukemia patients and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 14-17 https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.004

JAKs家族基因在急性髓系白血病中的表达与预后的相关性分析

The expression of JAKs family-gene in acute myeloid leukemia patients and its correlation with the prognosis

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1305-1308 https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.002

UGT1 A1基因多态性与伊立替康治疗晚期胃肠道肿瘤不良反应和疗效的相关性分析

Correlation analysis between UGT1A1 gene polymorphism,and the toxicity and efficacy of irinotecan in the treatment of advanced gastrointestinal cancer

蚌埠医学院学报. 2017, 42(8): 1017-1021 https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.002

重组人脑利钠肽对STEMI并发心力衰竭不同靶血管病变行急诊PCI术后的治疗效果分析

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 232-234 https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.026

[文章编号] 1000-2200(2020)03-0327-05 · 临床医学 ·

DNMT3A R882 突变在急性髓系白血病中的临床意义

王 蕾,杨艳丽,张 凤,李佳佳,耿英华,李 骏

[摘要] **目的**:研究初发急性髓系白血病(AML)病人中 DNA 甲基化转移酶 3A(DNMT3A)R882 位点突变情况,并分析其相关临床资料特征。**方法**:运用 DNA 基因测序法检测 116 例 AML 病人与 30 例缺铁性贫血病人骨髓样本中 DNMT3A R882 突变情况。**结果**:116 例初发 AML 病人中,DNMT3A R882 突变共 16 例,包括 R882H 突变 9 例,R882C 突变 7 例,且均为杂合突变,而良性对照组中无突变;DNMT3A R882 突变型 AML(Mut-DNMT3A)组病人核型正常的 AML(NK-AML)人数及 M4、M5 人数多于 DNMT3A 野生型 AML 组(Wild-DNMT3A 组)($P<0.05$)。Mut-DNMT3A 组病人年龄、外周血白细胞数及血小板数高于 Wild-DNMT3A 组($P<0.05$)。Mut-DNMT3A 组病人总生存率、无病生存率均低于 Wild-DNMT3A 组($P<0.05$)。**结论**:DNMT3A R882 突变易发生于 AML 病人,特别是 NK-AML 及 M4、M5 病人,且常合并高龄、高白细胞危险因素;DNMT3A R882 突变是 AML 病人预后不良的生物学标志。

[关键词] 急性髓系白血病;DNA 甲基化转移酶 3A;突变
[中图法分类号] R 733.7 [文献标志码] A **DOI**:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.011

Clinical significance of DNMT3A R882 mutation in acute myeloid leukemia

WANG Lei, YANG Yan-li, ZHANG Feng, LI Jia-jia, GENG Ying-hua, LI Jun
(*Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the mutation of DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) R882 in patients with acute myeloid leukemia (AML), and analyze the characteristics of related clinical data. **Methods**: The mutations of DNMT3A R882 in 116 patients with AML and 30 patients with iron deficiency anemia were detected using DNA gene sequencing. **Results**: Among 116 patients with AML, 16 cases with DNMT3A R882 mutation were identified, which included 9 cases with R882H mutation and 7 cases with R882C mutation, all mutations were heterozygous mutations, while there was not mutation in benign control group. The number of patients with normal karyotype AML (NK-AML), and M4 and M5 in DNMT3A R882 mutation AML (Mut-DNMT3A) group were significantly higher than that in DNMT3A wild type AML (Wild-DNMT3A) group ($P<0.05$). The patient age, and white blood cell amount and platelet amount in peripheral blood in Mut-DNMT3A group were significantly higher than those in Wild-DNMT3A group ($P<0.05$). The overall survival rate and disease-free survival rate in Mut-DNMT3A group were significantly lower than those in Wild-DNMT3A group ($P<0.05$). **Conclusions**: DNMT3A R882 mutation is easy to occur in AML patients, especially NK-AML, M4 and M5 patients, and complicated with risk factors of old age and high white blood cell amonut. DNMT3A R882 mutation is a biological marker of poor prognosis in AML patients.

[**Key words**] acute myeloid leukemia; DNA methyltransferase 3A; mutation

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类严重危害人类健康的异质性血液系统恶性肿瘤,发病率占我国成人白血病首位。DNA 甲基化转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)位于人类 2 号染色体短臂 2 区 3 带(2p23),是重要的甲基化转移酶之一,主要负责基因组 DNA 从头甲基化,在多种恶性肿瘤的发病机制中发挥重要作用[1-3]。研究[4-13]发现,在成人 AML 病人中 DNMT3A R882 位点高频突变,且常合并某些高危因素,是病人预后不良的重要分子生物学标志。本研究旨在通过收集临床骨髓标本及检测 DNMT3A R882 位点突变情况,探讨 DNMT3A R882 突变与 AML 发生、发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 收集 2012 年 12 月至 2015 年 12 月在蚌埠医学院第一附属医院被诊断为初发 AML 病人的骨髓标本 116 例及被诊断为缺铁性贫血病人的骨髓标本 30 例作为良性对照组。AML 组男 71 例,女 45 例,年龄 18 ~ 89 岁。临床分型:M1 型 15 例,M2 型 36 例,M4 型 30 例,M5 型 35 例。所有病人均经细胞形态学、流式免疫学、细胞遗传学及分子

[收稿日期] 2017-05-17 [修回日期] 2019-01-20
[作者单位] 蚌埠医学院第一附院医院 血液科,安徽 蚌埠 233004
[作者简介] 王 蕾(1989-),女,硕士,住院医师(现工作于苏州大学附属张家港医院).
[通信作者] 杨艳丽,硕士研究生导师,主任医师,副教授. E-mail: yangyanli0702@126.com

生物学检查，并按照 FAB 国际分型标准明确诊断。良性对照组样本 30 例，男 12 例，女 18 例，年龄 23～75 岁。所有骨髓标本均经病人或家属签署知情同意书。

治疗方案：AML 病人住院后均接受诱导缓解治疗，方案为蒽环类药物＋阿糖胞苷（3 d＋7 d），如 IA（去甲氧柔红霉素 3 d＋阿糖胞苷 7 d）、DA（柔红霉素 3 d＋阿糖胞苷 7 d）等，剂量参照《血液科临床处方手册》，并根据病人身高、体质量及体表面积而定。

疗效及随访：对 116 例 AML 病人通过查询住院病历、门诊病历及打电话方式进行随访，随访截止日期为 2016 年 12 月 31 日。完全缓解（complete remission，CR）定义为病人经初次或 2 次诱导缓解治疗后满足以下条件：（1）白血病症状及体征消失；（2）外周血中性粒细胞绝对数≥1.5×10^9/L，血小板≥100×10^9/L，白细胞分类中无白血病细胞；（3）骨髓原始细胞总数≤5%。总体生存时间（overall survival time，OS）定义为 AML 被确诊之日至死亡或末次随访的时间。无病生存时间（disease-free survival time，DFS）定义为经治疗获得 CR 后至复发或死亡的时间。

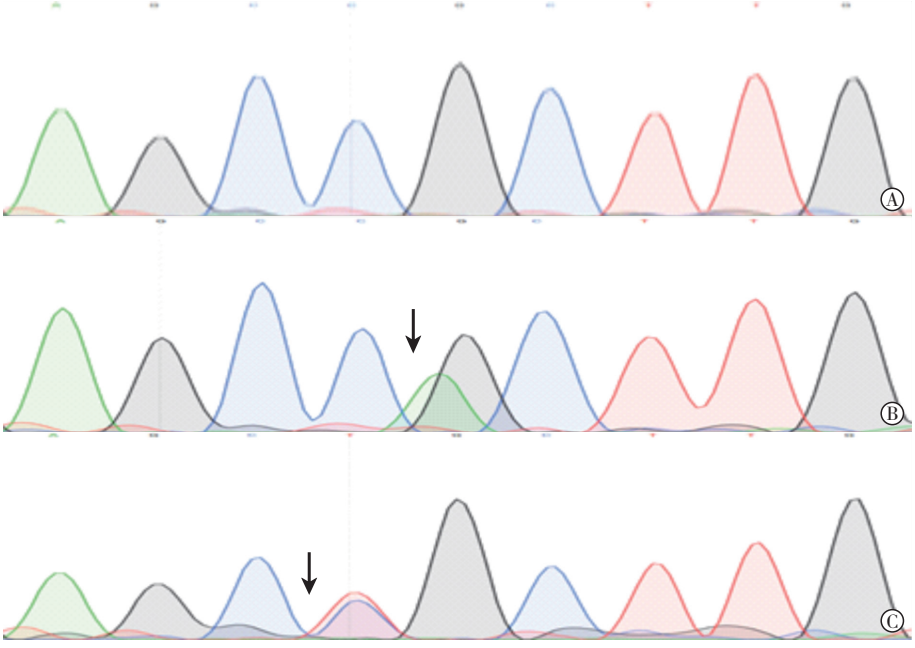
1.2 主要试剂和仪器 超低温冰箱（－80 ℃）、低温高速离心机（Thermo 科技公司）；核酸蛋白检测仪（Eppendorf 科技公司）；梯度 PCR 扩增仪（东胜国际贸易有限公司）；水平式凝胶电泳槽及电泳仪、全自动凝胶成像系统（Tanon 科技公司）；DNA 上样缓冲液（6×）、TIANamp Genomic DNA Kit（天根生化科技有限公司）；Marker、5×TBE 缓冲液、溴化乙锭（上海生物工程股份有限公司）。

1.3 DNA 提取及突变检测 将收集到的骨髓标本提取单个核细胞后，根据 DNA 提取试剂盒说明提取基因组 DNA，置于分光光度计中检测 DNA 浓度及纯度，并通过聚合酶链式反应及琼脂糖凝胶电泳，将高纯度的 DNA 送于上海生物工程股份有限公司进行 DNMT3A R882 突变检测。

1.4 统计学方法 采用秩和检验、χ^2 检验和 Log-rank 检验。

2 结果

2.1 DNMT3A R882 位点突变检测结果 根据基因测序检测结果显示在 116 例初发 AML 病人中，DNMT3A R882 突变者共 16 例，突变率为 13.8%，而良性对照组中无突变，2 组间差异无统计学意义（$\chi^2_{校正}=3.34$，$P>0.05$）。16 例 DNMT3A R882 突变者中包括 9 例 DNMT3A R882H 突变及 7 例 DNMT3A R882C 突变，均为杂合突变，突变率分别为 7.8%、6.0%。DNMT3A R882H 突变在所有 16 例突变病人中占 56.3%（见图 1）。



A：Wild-DNMT3A序列图；B：DNMT3A R882H突变序列图，第2 645位点处核苷酸G突变成A，核苷酸G处形成重叠双峰，使精氨酸转变成组氨酸；C：DNMT3A R882C突变序列图，第2 644位点处C突变成T，核苷酸C处形成重叠双峰，使精氨酸转变成半胱氨酸

图1 DNMT3A R882突变DNA测序结果图

2.2　AML 中 DNMT3A R882 突变型与野生型病人基本资料比较　DNMT3A R882 在核型正常的 AML 组(NK-AML 组)病人中突变率为 19.4%,高于在核型异常的 AML 组病人中突变率的 4.5%($P<0.05$)。M4、M5 分型人数在 DNMT3A R882 突变型 AML 组(Mut-DNMT3A 组)中占 75.0%,在 DNMT3A 野生型 AML 组(Wild-DNMT3A 组)中占 30.0%,2 组间差异有统计学意义($P<0.01$)(见表 1)。

另外,Mut-DNMT3A 组病人年龄大于 Wild-DNMT3A 组($u_c=2.32$,$P<0.05$);Mut-DNMT3A 组病人外周血白细胞数、血小板数高于 Wild-DNMT3A 组($P<0.05$),但 2 组间病人性别、骨髓原始细胞数、外周血血红蛋白数差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1　Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组间病人基本资料的比较

变量	DNMT3A R882 突变 (+)	DNMT3A R882 突变 (−)	t	P
性别				
男	11	60	0.45*	>0.05
女	5	40		
年龄/岁	59.5±13.5	45.0±15.2	2.32	<0.05
骨髓原始细胞数/%	69.2±21.6	62.1±18.3	0.87	>0.05
白细胞数/($\times10^9$/L)	43.2±21.9	26.4±23.4	2.08	<0.05
血红蛋白/(g/L)	83.9±26.9	75.2±21.1	0.57	>0.05
血小板/($\times10^9$/L)	74.3±40.1	37.8±39.7	3.02	<0.01
NK-AML 组	14	58	5.91*	<0.05
非 NK-AML 组	2	42		
M4、M5 分型组	12	30	12.09*	<0.01
M1、M2 分型组	4	70		

*示 χ^2 值

2.3　AML 中 DNMT3A R882 突变型与野生型病人融合基因比较　检测成人 AML 病人中融合基因的表达是判断病人病情与预后的重要指标,本实验中发现 CBFβ-MYH 阳性者在 Mut-DNMT3A 组中占 12.5%,在 Wild-DNMT3A 组中占 8.0%,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$);AML1-ETO 阳性者在 Wild-DNMT3A 组中占 18.0%,而在 Mut-DNMT3A 组中未发现表达阳性者,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 2)。

2.4　AML 中 DNMT3A R882 突变与野生型病人细胞免疫表型比较　Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组细胞表面 CD117、CD13、CD33、CD36、CD14、CD15、CD56、CD64、MPO、HLA-DR 表达差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 3)。

表 2　Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组间病人融合基因的比较

融合基因	DNMT3A R882 突变 (+)	DNMT3A R882 突变 (−)	校正 χ^2	P
CBFβ-MYH				
阳性	2	8	0.01	>0.05
阴性	14	92		
AML1-ET0				
阳性	0	18	2.17	>0.05
阴性	16	82		

表 3　Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组间病人细胞免疫表型比较

CD 抗原	DNMT3A R882 突变 (+)	DNMT3A R882 突变 (−)	χ^2	P
CD117				
阳性	8	56	0.20	>0.05
阴性	8	44		
HLA-DR				
阳性	15	85	0.89	>0.05
阴性	1	15		
CD13				
阳性	12	78	0.07	>0.05
阴性	4	22		
CD33				
阳性	11	75	0.28	>0.05
阴性	5	25		
CD15				
阳性	11	53	1.38	>0.05
阴性	5	47		
MPO				
阳性	13	72	0.60	>0.05
阴性	3	28		
CD56				
阳性	3	22	0.09	>0.05
阴性	13	78		
CD36				
阳性	4	13	1.59	>0.05
阴性	12	87		
CD64				
阳性	3	9	1.41	>0.05
阴性	13	91		
CD14				
阳性	8	38	0.83	>0.05
阴性	8	62		

2.5　疗效及临床预后　116 例 AML 病人住院期间接受诱导缓解治疗后,16 例 Mut-DNMT3A 病人中有

7 例 CR，CR 率为 43.8%，100 例 Wild-DNMT3A 组病人中有 47 例 CR，CR 率为 47.0%，2 组间 CR 率差异无统计学意义（$\chi^2=0.06$，$P>0.05$）。

进一步分析 Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组之间的 OS 率及 DFS 率，结果显示，Mut-DNMT3A 组病人中位生存时间为 12 个月，Wild-DNMT3A 组病人中位生存时间为 28 个月，Mut-DNMT3A 组病人 OS 率及 DFS 率均低于 Wild-DNMT3A 组病人，且差异有统计学意（$\chi^2=4.29$、6.16，$P<0.05$）。

3 讨论

本实验检测到 DNMT3A R882 在 AML 组中突变率为 13.8%，在良性对照组中无突变，由于对照组中病例数偏少，2 组间差异无统计学意义。DNMT3A R882 在 NK-AML 中突变率为 19.4%，与以往发现的 DNMT3A R882 在 AML 中突变率为 9.3% ~ 19.7%、在 NK-AML 中达 18.1 ~ 27%[4-11] 相符。

细胞表面相关免疫表型的表达可以判断骨髓细胞来源及发育程度，章梁君等[9]研究指出 DNMT3A R882 突变的 AML 病人中细胞表面 CD14 与 CD56 分子表达显著增高，而本研究虽然显示 M4、M5 分型的病人人数在 Mut-DNMT3A 组中所占比例高于 Wild-DNMT3A 组，不过在分析 2 组间细胞免疫表型表达时，发现 2 组间与单核细胞表面标志相关的 CD14、CD64、CD36、CD56 分子表达差异并无统计学意义，这可能是因为细胞表面 CD 分子分化程度，或是成熟程度不一所造成的结果。

我们在分析 Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组间 AML1-ETO 及 CBFβ-MYH 融合基因时，发现 2 组间人数差异均无统计学意义，但我们的研究发现 Mut-DNMT3A 更易发生于 NK-AML 病人，且 EL GHANNAM 等[8]研究发现 Mut-DNMT3A 常伴有 NMP1、FLT3-ITD 突变，特别是 NMP1 突变常与 DNMT3A R882 突变关系密切[6-10]。这可能是由于我们分析的融合基因种类少的原因，且提示当病人染色体核型正常，合并 NMP1、FLT3-ITD 突变时，可进一步检测 DNMT3A R882 突变。

我们虽然发现 Mut-DNMT3A 组病人年龄、外周血白细胞数及血小板数高于 Wild-DNMT3A 组，与 HOU 等[7]发现的其中一部分相符，但其亦指出 Mut-DNMT3A 组病人中骨髓原始细胞数显著增加，而我们的研究显示 Mut-DNMT3A 组病人骨髓原始细胞数虽然较 Wild-DNMT3A 组病人增加，但差异无统计学意义。也有研究[12]指出 AML 病人骨髓原始细胞数、外周血白细胞数、血小板数及年龄与 DNMT3A R882 是否突变无关。造成各研究中出现差异的原因可能有人种的不同、病例收集数量不同、实验研究方法不同及误差等。

大量研究[10-13]显示 DNMT3A R882 突变病人复发率极高、生存率下降，预示着病人预后不良。本实验中发现 Mut-DNMT3A 组与 Wild-DNMT3A 组间病人 CR 率差异虽无统计学意义，但 Mut-DNMT3A 组病人 OS 率、DFS 率较 Wild-DNMT3A 组病人均下降，提示 DNMT3A R882 突变可能是 AML 病人预后不良的生物学标志。

通过本实验研究可以得出 DNMT3A R882 突变易发生于 AML 病人，特别是 NK-AML 或 M4、M5 病人，且常合并高龄、高白细胞危险因素，DNMT3A R882 突变使 OS 率及 DFS 率显著下降，是病人预后不良的生物分子学标志，也提示 DNMT3A R882 突变在 AML 的发病机制中发挥重要作用，仍需大量研究进一步阐明细胞分子生物学机制在其中的作用。

[参 考 文 献]

[1] MAYLE A, YANG L, RODRIGUEZ B, *et al*. Dnmt3a loss predisposes murine hematopoietic stem cells to malignant transformation[J]. Blood, 2015, 125(4): 629.

[2] YANG L, RAU R, GOODELL MA. DNMT3A in haematological malignancies[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(3): 152.

[3] RUSSLER-GERMAIN DA, SPENCER DH, YOUNG MA, *et al*. The R882H DNMT3A mutation associated with AML dominantly inhibits wild-type DNMT3A by blocking its ability to form active tetramers[J]. Cancer Cell, 2014, 25(4): 442.

[4] JOST E, LIN Q, WEIDNER CI, *et al*. Epimutations mimic genomic mutations of DNMT3A in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2014, 28(6): 1227.

[5] THAKRAL G, VIERKOETTER K, NAMIKI S, *et al*. AML multi-gene panel testing: A review and comparison of two gene panels [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(5): 372.

[6] ZARE-ABDOLLAHI D, SAFARI S, MOVAFAGH A, *et al*. A mutational and expressional analysis of DNMT3A in acute myeloid leukemia cytogenetic subgroups[J]. Hematology, 2015, 20(7): 397.

[7] HOU HA, KUO YY, LIU CY, *et al*. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications[J]. Blood, 2012, 119(2): 559.

[8] EL GHANNAM D, TAALAB MM, GHAZY HF, *et al*. DNMT3A R882 mutations in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(1/2): 61.

[9] 章梁君，蒋能刚，周娟，等. 急性髓细胞白血病 DNMT3A 突变的免疫表型特征分型[J]. 临床检验杂志，2014，32(8)：572.

（下转第 334 页）

超声对上肢浅表血管的评价较好,但我们也不能忽视对一些中心静脉的评估,如锁骨下静脉等,因其多位于骨骼及肺部组织附近,超声易受到影响,此时依赖于血管造影检查[17-18];其次,本研究采取的是回顾性分析,病例数只有 69 例,且所有病人均为动静脉内瘘吻合口近心端狭窄,缺乏对穿刺点狭窄、深静脉狭窄,供血动脉狭窄的进一步评估。而且随访时间太短。

[参 考 文 献]

[1] 王玉柱,叶朝阳,金其庄. 中国血液透析用血管通路专家共识[J]. 中国血液净化,2014,13(8):549.

[2] FAN SS, CHEN CW, LU KC, *et al*. A comparison of efficacy of endovascular versus surgical repair for the treatment of arteriovenous fistula stenosis in Taiwan[J]. J Vasc Access, 2017, 18(3):200.

[3] PIROZZI N, SCRIVANO J, PIROZZI R, *et al*. Impaired maturation of arteriovenous fistula for haemodialysis due to forearm artery stenosis: percutaneous endovascular treatment[J]. J Vasc Access, 2017, 18(6):503.

[4] PATANÈ D, FAILLA G, CONIGLIO G, *et al*. Treatment of juxta-anastomotic stenoses for failing distal radiocephalic arteriovenous fistulas: Drug-coated balloons versus angioplasty[J]. J Vasc Access, 2018, 20(2):1.

[5] PIROZZI N, GARCIA-MEDINA J, HANOY M. Stenosis complicating vascular access for hemodialysis: indications for treatment[J]. J Vasc Access, 2014, 15(2):76.

[6] TESSITORE N, LIPARI G, POLI A, *et al*. Can blood flow surveillance and pre-emptive repair of subclinical stenosis prolong the useful life of arteriovenous fistulae-A randomized controlled study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 19(9):2325.

[7] 王耿,陈志强,李孝虎,等. 高压球囊对比普通球囊治疗自体动静脉内瘘狭窄疗效的前瞻性分析[J]. 中国血管外科杂志,2016,8(1):53.

[8] AFTAB SA, TAY KH, IRANI FG, *et al*. Randomized clinical trial of cutting balloon angioplasty versus high-pressure balloon angioplasty in hemodialysis arteriovenous stenosis resistant to conventional balloon angioplasty[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25(2):190.

[9] DE GRAAFR, VAN LAANEN J, PEPPELENBOSCH N, *et al*. The value of intravascular ultrasound in the treatment of central venous obstructions in hemodialysis patients[J]. J Vasc Access, 2016, 17(Suppl 1):S12.

[10] DE GRAAF R. Endovascular treatment of swing-segment stenosis in vascular access: current and future directions[J]. J Vasc Access, 2017, 18(Suppl 1):S74.

[11] GALLAGHER J, BONISCAVAGE P, ASCHER P, *et al*. Clinical experience with office-based Duplex-guided balloon-assisted maturation of arteriovenous fistulas for hemodialysis[J]. Ann Vasc Surg, 2012, 26(7):982.

[12] GUEDES MARQUES M, IBEAS J, BOTELHO C, *et al*. Doppler ultrasound: a powerful tool for vascular access surveillance[J]. Semi Dial, 2015, 28(2):206.

[13] WAKABAYASHI M, HANADA S, NAKANO H, *et al*. Ultrasound-guided endovascular treatment for vascular access malfunction: results in 4 896 cases[J]. J Vasc Access, 2013, 14(3):225.

[14] 王云燕,黄龙,付丽丽,等. 血管超声维护性筛查在早期诊断动静脉内瘘狭窄中的应用[J]. 中国血液净化,2016,15(12):697.

[15] BEATHARD GA, LITCHFIELD T. Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists[J]. Kidney Int, 2004, 66(4):1622.

[16] 张树超,胡为民,冯剑,等. 超声引导下腔内介入治疗内瘘血管狭窄[J]. 中国血液净化,2016,15(12):631.

[17] 黄少敏,岑忠耿,张伟帅,等. 彩色多普勒超声评估透析病人动静脉内瘘血栓及狭窄的临床价值[J]. 中国超声医学杂志,2016,32(1):31.

[18] 蔡晓峰,王阿军,查月琴,等. 超声在血液透析用动静脉内瘘并发症中的应用价值[J]. 中国血液流变学杂志,2012,22(2):357.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 330 页)

[10] AHN JS, KIM HJ, KIM YK, *et al*. DNMT3A R882 mutation with FLT3-ITD positivity is an extremely poor prognostic factor in patients with normal-karyotype acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1):61.

[11] XU Y, SUN Y, SHEN H, *et al*. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation could improve survival of cytogenetically normal adult acute myeloid leukemia patients with DNMT3A mutations[J]. Am J Hematol, 2015, 90(11):992.

[12] IBRAHEM L, MAHFOUZ R, ELHELW L, *et al*. Prognostic significance of DNMT3A mutations in patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 54(1):84.

[13] IM AP, SEHGAL AR, CARROLL MP, *et al*. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies[J]. Leukemia, 2014, 28(9):1774.

(本文编辑 刘畅)