中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

安徽省儿童白血病的融合基因及染色体核型分析

朱丽娟，苏晓霁，余霞，王洋

引用本文:
朱丽娟, 苏晓霁, 余霞, 等. 安徽省儿童白血病的融合基因及染色体核型分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 250–253.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20192004

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

地西他滨治疗孤立性髓系肉瘤1例报告

Decitabine in the treatment of solitary myeloid sarcoma: a case report

中国临床医学. 2018, 25(5): 846–848 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2018.20180534

不孕不育患者染色体核型分析

Study of the relationship between chromosome abnormality and infertility

中国临床医学. 2016, 23(4): 422–427 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2016.20160618

造血干细胞移植后神经系统并发症的临床分析

Clinical study of the nervous system complications after hematopoietic stem cell transplantation

中国临床医学. 2016, 23(6): 776–781 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2016.20160604

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病ABL激酶区突变的特征分析及其临床意义

The characteristics and clinical significances of ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia

中国临床医学. 2019, 26(5): 703–709 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20191317

血小板生成素及受体MPL信号通路在髓系肿瘤中的研究进展

Research progress of thrombopoietin/MPL signaling pathway in myeloid neoplasms

中国临床医学. 2019, 26(2): 281–285 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20190112

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192004

·短篇论著·

安徽省儿童白血病的融合基因及染色体核型分析

朱丽娟*，苏晓霁，余 霞，王 洋
安徽省儿童医院检验科，合肥 230051

［摘要］ **目的**：探讨儿童白血病融合基因和染色体核型的分析对白血病临床分型及治疗的意义。**方法**：回顾性分析 2018 年 4 月至 2019 年 4 月 87 例在安徽省儿童医院确诊为白血病患儿的融合基因以及染色体核型。**结果**：87 例白血病患儿年龄 1～10 岁占比 86.2%。所有患儿中，淋系白血病（ALL）60 例（69.0%），髓系白血病（acute myeloblastic leukemia，AML）27 例（31.0%）。融合基因阳性白血病 38 例（43.7%），常见融合基因型有 TEL-AML1、AML1-ETO、E2A-PBX1 和 BCR-ABL。染色体核型异常 55 例（63.2%），未检出异常 29 例（33.3%），3 例未做此项检测。与融合基因匹配的特异性典型核型 18 例（32.7%），复杂核型 37 例（67.3%）。**结论**：安徽省儿童白血病以淋系白血病为主，年龄集中在 1～10 岁。融合基因类型与染色体核型异常基本一致，但是其中 TEL-AML1 融合基因与核型检测结果完全不匹配，因此融合基因检测和骨髓细胞核型分析对于儿童白血病的具体分型兼具重要作用。

［关键词］ 白血病；淋系；髓系；融合基因；染色体核型
［中图分类号］ R 733.71 ［文献标志码］ A

Analysis of fusion gene and karyotype of pediatric leukemia in Anhui province

ZHU Li-juan*, SU Xiao-ji, YU Xia, WANG Yang
Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, Anhui, China

［**Abstract**］ **Objective**: To discuss the instructive roles of fusion gene analysis and karyoptyping of pediatric leukemia in its clinical classification and treatment. **Methods**: Retrospective analysis of fusion gene and karyotype of 87 pediatric leukemia patients diagnosed in Anhui Provincial Children's Hospital from April 2018 to April 2019. **Results**: 86.2% of the patients were 1-10 years old. 60 (69.0%) out of the 87 patients were diagnosed with acute lymphoid leukemia (ALL), and the remaining 27 patients (31.0%) were acute myeloid leukemia (AML). Fusion genes were positively detected in 38 patients (43.7%), among which TEL-AML1, AML1-ETO, E2A-PBX1 and BCR-ABL were the most frequent. Karyotyping analysis showed that 55 patients (63.2%) were positive for abnormal chromosome and 29 patients (33.3%) were negative; 3 patients had no data of this kind. Of the 55 patients with abnormal chromosome, the karyotype of 18 patients (32.7%) matched with the corresponding fusion gene, and the remaining 37 patients (67.3%) presented complex karyotype. **Conclusions**: Pediatric leukemia in Anhui is predominantly lymphoid and the patients are commonly 1-10 years old. Analytical result of fusion gene roughly matches with the karyotyping. However, none of TEL-AML1 fusion gene matches with the karyotype. Thus, both fusion gene analysis and karyotyping are necessary in clinical classification of pediatric leukemia.

［**Key Words**］ leukemia; lymphoid; myeloid; fusion gene; karyotype

儿童白血病是儿童肿瘤中最常见的恶性疾病，是造血干细胞克隆性增生的血液病，我国儿童的发病率逐年上升。恶性细胞因调控发生错误，导致增殖分化凋亡失控使细胞停滞在代谢的不同阶段。不同类型的血液病危险程度、治疗方案以及预后都不同，所以对白血病进行正确的分型和精准的病情评估是非常重要的[1-3]。本研究分析安徽省 87 例儿童白血病的融合基因和染色体核型情况，探讨白血病融合基因和染色体核型的分析对白血病具体分型的意义，为临床制定个性化的治疗方案提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2019 年 4 月在安徽省儿童医院明确诊断为白血病的患儿 87 例，

［收稿日期］ 2019-11-06 ［接受日期］ 2019-12-26
［基金项目］ 国家自然科学基金青年基金项目（31601098）. Supported by National Natural Science Foundation of China Youth Fund Project (31601098).
［作者简介］ 朱丽娟，博士，主管检验师.
* 通信作者（Corresponding author）. Tel: 0551-62237764, E-mail: 553207084@qq.com

其中男47例，女40例，年龄0～18岁。

1.2　方　法　回顾性分析白血病患儿的融合基因和染色体核型分析的结果。采用SPSS 19.0统计软件分析数据，计量资料运用χ^2检验，检验水准(α)为0.05。

2　结　果

2.1　白血病患儿年龄分析　白血病患儿年龄集中在1～10岁，此年龄段人数为75(86.2%)。根据骨髓细胞形态学和免疫分型结果将白血病分为淋系和髓系2组，其中淋系60例(69.0%)，髓系27例(31.0%)。免疫分型结果与骨髓细胞形态学分析结果完全一致，其中淋系60例有7例T淋巴母细胞白血病(2例检出特有的融合基因SIL－TAL1)，其他53例为B淋巴母细胞白血病，髓系的27例免疫分型结果均支持骨髓细胞形态学的判断。白血病患儿未见性别差异，详见表1。

表1　87例儿童白血病的整体分布情况

分类	骨髓细胞形态学和免疫分型分类		P
	淋系 n(%)	髓系 n(%)	
性别			0.095
男	36(60.0)	11(40.7)	
女	24(40.0)	16(59.3)	
年龄(岁)			<0.01
<1	1(1.7)	0	
1～10	54(90.0)	21(77.8)	
>10	5(8.3)	6 (22.2)	
合计	60(69.0)	27 (31.0)	

2.2　融合基因分析　融合基因阳性患儿38例(43.7%)：淋系26例，占所有淋系白血病的43.3%；髓系12例，占所有髓系白血病的44.4%。常见基因型主要有TEL-AML1(26.3%)，AML1-ETO(18.4%)，E2A-PBX1(15.8%)，BCR-ABL(13.2%)。融合基因类型检测结果与骨髓细胞形态学诊断以及免疫分型结果相互支持，详见表2。

2.3　染色体核型分析　染色体核型异常共55例(63.2%)；未检出任何异常染色体的29例，占33.1%；有3例未做此项检验。与融合基因匹配的特异性典型核型18例，占32.7%，其中淋系6例(33.3%)，髓系11例(61.1%)，混合谱系1例(5.6%)；没有特定指向的复杂核型37例，占67.3%。最常见的融合基因TEL-AML1共10例，值得注意的是该融合基因与染色体核型结果完全不匹配，见表2。

2.4　融合基因和染色体核型的整体分布情况　融合基因阳性率在淋系和髓系中无差异，但染色体特异性典型核型易出现在髓系中，与融合基因匹配度较高(100%)，淋系中易出现复杂核型(50%)，与融合基因匹配的只有7例(25.9%)，见表3。

表2　融合基因阳性患儿融合基因的分布以及与染色染核型的比较

融合基因类型	骨髓细胞形态学及免疫分型分类		染色体核型比较		
	淋系	髓系	匹配	不匹配	未检测
髓系融合基因					
BCR-ABL210	0	4	4	0	0
AML1-ETO	0	7	6	0	1
PML-RARA	0	1	1	0	0
合计	0	12	11	0	1
淋系融合基因					
BCR-ABL190	1	0	1	0	0
TEL-AML1	10	0	0	10	0
E2A-PBX1	6	0	4	2	0
SIL-TAL1	2	0	0	2	0
MLL-AF4	2	0	1	0	1
NPM-ALK	1	0	0	1	0
合计	22	0	6	15	1
混合谱系融合基因					
MLL(AF17….)	1	0	1	0	0
TEL-ABL	2	0	0	2	0
TLS-ERG	1	0	0	1	0
合计	4	0	1	3	0
总计	26 (43.3%)	12 (44.4%)	18 (47.4%)	18 (47.4%)	2 (5.2%)

表3　融合基因和染色体核型的整体分布情况

分类	骨髓细胞形态学及免疫分型分类		P
	淋系 n(%)	髓系 n(%)	
融合基因			0.65
阳性	22(36.7)	12(44.4)	
阴性	34(56.7)	15(55.6)	
染色体核型异常			<0.01
特异性核型	6(10.0)	11(40.7)	
复杂核型	30(50.0)	7(25.9)	

3　讨　论

急性白血病在儿童肿瘤中所占比例约为25%，

其中主要为急性淋巴细胞白血病[4]。在白血病的发生发展过程中,通常伴随着染色体的断裂和融合,从而导致融合基因的产生,而由这些融合基因表达出来的融合蛋白又进一步参与调控白血病的发展。随着分子生物学技术的精进,人类对融合基因的了解也越来越全面。它是由 2 个基因的编码区发生连接,然后被同一基因控制元件调控表达,这样形成了嵌合体基因。融合基因作为分子遗传学的标志物在白血病诊断治疗过程中起到了不可或缺的作用,为判断疾病的预后提供了新的依据[5-6]。在我国,常见的白血病融合基因有 BCR-ABL、TEL-AML1、E2A-PBX1 以及 AML1-ETO 等[7-8]。

融合基因是由于染色体的改变导致的,在白血病的诊疗过程中染色体核型分析也是非常重要的检查项目。如 BCR-ABL 融合基因对应的染色体核型——费城染色体,是 t(9; 22)(q13; q11)2 条染色体易位造成的;AML1-ETO 主要见于 AML 患者,是 t(8;21)(q22; q22)染色体的易位;同样,E2A-PBX1 融合基因是由 t(1;19)(q23;p13)易位产生;儿童 ALL 中最常见的融合基因类型为 TEL-AML1,是 t(12;21)(p13;q22)的染色体异常核型[9]。不同的融合基因对应着特异性的典型染色体核型,而有些复杂的染色体核型没有对应的特异性融合基因,或许是还没有被发现。这些分子遗传学检测方法的联合应用,在白血病的诊断治疗过程中已得到广泛认可。

本研究发现,在安徽省 87 例儿童白血病患者中淋系占 69.0%(60/87),髓系占 31.1%(27/87)。86.2%(75/87)集中在 1～10 岁,可见急性淋巴细胞白血病在儿童白血病中的主导地位,这与儿童白血病的整体情况是一致的[4]。融合基因阳性率为 43.7%,主要为常见基因型,如 TEL-AML1、AML1-ETO、E2A-PBX1 以及 BCR-ABL,融合基因的阳性率相对于国内其他报道有些偏高[7],可能是由于本研究检测仪器的机型为高端机型(ABI-DX),检测性能较好。融合基因检出率最高的是 TEL-AML1,在其他研究中也有相同报道[8]。同时,本研究还检出 SIL-TAL1 和 NPM-ALK,这 2 种融合基因分别对应 T 淋巴细胞白血病和淋巴瘤[10-11],这与骨髓细胞形态学诊断及免疫分型结果相互支持,但与染色体核型不符。在临床中,不同的融合基因类型有相应的治疗方案。如检出率最高的融合基因 TEL-AML1,此基因阳性的 T 急性淋巴细胞白血病患者治疗效果基本良好[12],本研究随访 4 例患者,均没有复发倾向。而 E2A-PBX1、BCR-ABL 以及 T 急性淋巴细胞白血病中的 SIL-TAL1 融合基因阳性患者,病情较凶险,预后较差[13-14]。故分子生物学手段对白血病临床诊疗方案的确立有非常大的帮助。

本研究结果显示,染色体核型异常共 55 例(63.2%,有 3 例未做此项检验),未检出任何异常的 29 例占 33.1%。与融合基因匹配的特异性典型核型 18 例(32.7%),其中淋系 7 例(38.9%),髓系 11 例(61.1%);没有特定指向的复杂核型 37 例(67.3%)。融合基因阳性率在淋系和髓系中无差异,但染色体特异性典型核型易出现在髓系中,与融合基因匹配度较高,淋系中易出现复杂核型,与融合基因匹配的特异性核型较少。染色体核型与融合基因匹配的只有 18 例,其中 TEL-AML1 完全不符合,这与其他报道相符[15],是由于 t(12;21)(p13;q22)产生的易位,在核型分析时易位片段 G 显带相似度较高,通常不引起染色体形态的明显改变,所以常规的染色体核型分析对这种易位的检出率很低,通常不足 0.05%[16],但这一缺陷可以被 FISH 技术弥补。本研究还检出 4 例混合谱系的融合基因 MLL(AF17….)、TEL-ABL 和 TLS-ERG。其中 MLL(AF17….)基因与染色体核型一致,其他 2 种融合基因类型的白血病很少见[17-20],本研究中这 2 种少见型融合基因与染色体核型不符。

综上所述,融合基因结合骨髓细胞形态能及时判断出白血病的具体分型,染色体核型特异性较融合基因略差,但在髓系白血病诊断中有很重要的意义。在白血病的诊断和治疗过程中,分子遗传学检测手段的联合应用有很大的价值。

参考文献

[1] MADHUSOODHAN P P, CARROLL W L, BHATLA T. Progress and prospects in pediatric leukemia[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2016, 46(7): 229-241.

[2] STÖLZEL F, MOHR B, KRAMER M, et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. Blood Cancer J, 2016, 6: e386.

[3] SHI L H, MA P, LIU J S, et al. Current views of chromosomal abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia (AML)[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4 Suppl): 25-30.

[4] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin,

2014, 64(2):83-103.

[5] DE B E, DOUET-GUILBERT N, DE B M. RARA fusion genes in acute promyelocytic leukemia: a review [J]. Expert Rev Hematol, 2014,7(3):347-357.

[6] KRIVTSOV A V, HOSHII T, ARMSTRONG S A. Mixed-lineage leukemia fusions and chromatin in leukemia [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017,7(11): a026658.

[7] 徐一卓,王西阁,陈力溶.河南地区 248 例儿童急性淋巴细胞白血病融合基因类型分析[J].郑州大学学报(医学版),2019,54(3):470-473.

[8] 王颖超,殷楚云,李　涛,等. TEL/AML1、BCR/ABL、E2A/PBX1、MLL/AF4 阳性儿童急性淋巴细胞白血病的临床特点及预后[J].肿瘤防治研究,2012,39(6):687-690.

[9] DE LAURENTIIS A, HISCOTT J, ALCALAY M. The TEL-AML1 fusion protein of acute lymphoblastic leukemia modulates IRF3 activity during early B-cell differentiation [J]. Oncogene,2015,34(49):6018-6028.

[10] ZHAO X, HONG Y, QIN Y, et al. The clinical significance of monitoring the expression of the SIL-TAL1 fusion gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Int J Lab Hematol, 2017, 39(6):613-619.

[11] POMARI E, BASSO G, BRESOLIN S, et al. NPM-ALK expression levels identify two distinct subtypes of paediatric anaplastic large cell lymphoma [J]. Leukemia, 2017,31(2):498-501.

[12] 曾晓辰,殷丝雨.儿童急性淋巴细胞白血病融合基因与预后的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(21):50-54.

[13] 赵雪飞,王洪岩,赵　旭,等.急性淋巴细胞白血病的免疫分型和基因的研究[J].中国实验血液学杂志,2018,26(4):947-952.

[14] 赵　莉,高吉照,李　艳,等. 50 例儿童急性淋巴细胞白血病免疫分型、染色体核型及融合基因与预后分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(2):95-99.

[15] 赵理平,周传恩,崔　娓,等.外周血幼稚淋巴细胞、染色体、E2A/PBX1、TEL/AML1、MLL 融合基因联合检测用于儿童淋巴细胞白血病的早期诊断[J].实验与检验医学,2017,35(6):857-859,864.

[16] 赵　瑾,苏丽萍,关　涛,等.急性淋巴细胞白血病常见融合基因检测的研究[J]. 白血病・淋巴瘤,2012,21(6):356-359.

[17] YOKOTA A, HIRAI H, SHOJI T, et al. Constitutively active ABL family kinases, TEL/ABL and TEL/ARG, harbor distinct leukemogenic activities *in vivo* [J]. Leukemia, 2017, 31(12):2742-2751.

[18] 李志刚,吴敏媛,李　蓓,等.同时伴有 tel/abl 融合基因和 IgH/TCRγ 基因重排的儿童急性粒单核细胞白血病一例[J].中华血液学杂志,2004,(7):49-50.

[19] PAN J, ZHANG Y, ZHAO Y L, et al. Impact of clinical factors on outcome of leukemia patients with TLS-ERG fusion gene [J]. Leuk Lymphoma, 2017,58(7):1655-1663.

[20] 林　巍,谢　静,郑胡镛,等. 10 例伴 TLS-ERG 融合基因阳性儿童急性白血病临床病例分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2016,21(2):73-76.

[本文编辑] 王　迪,贾泽军