

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.008

骨髓增生异常综合征患者常见突变基因的突变组分析

刘铭¹, 张阳², 王芳², 陈雪², 田文君³, 聂代静², 滕文², 房建成², 曹泮翔², 张羽²,
张薇², 王明宇², 段雪¹, 刘红星², 王伟¹

(1. 青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛 266003; 2. 河北燕达陆道培医院病理和检验医学科, 河北 廊坊 065201;
3. 山东省立医院临床检验医学部, 济南 250021)

[摘要] 目的: 探讨骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)患者15种常见突变基因的突变规律及相关临床意义。方法: 选取初诊MDS和MDS转化的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者共97例。DNA测序检测并分析患者骨髓样本中15种基因的突变, 包括RNA剪接因子基因U2AF1, SF3B1和SRSF2, 表观遗传调节基因ASXL1, DNMT3A, IDH1, IDH2和TET2, 信号转导通路基因JAK2, NRAS, KRAS和PTPN11, 以及TP53, RUNX1和SETBP1。结果: 67.98%的患者上述基因突变阳性, 23.71%的患者同时携带多个基因突变, 共检测到18种不同突变的组合。U2AF1突变最多见, 其次为ASXL1和TP53突变。ASXL1和RUNX1突变常伴随其他基因突变, 而SF3B1突变常单独出现。RNA剪接因子类基因突变互斥, 常与表观遗传调节类基因突变相伴随。MDS/AML患者基因突变阳性率高于初诊MDS患者(85.71% vs 60.52%, $P=0.038$)。基因突变阳性组年龄显著大于突变阴性组, 同时成人组基因突变阳性率高于儿童和青少年组, 差异均有统计学意义($P=0.003$)。结论: MDS及MDS/AML患者中常见基因突变的组合具有一定规律, 与基因的功能分类和患者的年龄有关。

[关键词] 骨髓增生异常综合征; 基因突变; 突变组

Mutaome analysis of common mutated genes in patients with myelodysplastic syndromes

LIU Ming¹, ZHANG Yang², WANG Fang², CHEN Xue², TIAN Wenjun³, NIE Daijing², TENG Wen², FANG Jiancheng²,
CHAO Panxiang², ZHANG Yu², ZHANG Wei², WANG Mingyu², DUAN Xue¹, LIU Hongxing², WANG Wei¹

(1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong 266003;

2. Division of Pathology & Laboratory Medicine, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang Hebei 065201;

3. Department of Clinical Laboratory of Molecular Biology, Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract **Objective:** To investigate the mutaome profile of the 15 common mutated genes and related clinical significance in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods:** Ninety-seven patients primarily diagnosed as

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-23

通信作者 (Corresponding author): 王伟, Email: 18661807392@163.com; 刘红星, Email: starliu@pku.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 山东省自然科学基金 (ZR2016HP02); This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province, China (ZR2016HP02).

MDS and MDS progressed to acute myeloid leukemia (MDS/AML) were enrolled. Mutated genes were analyzed in bone marrow samples by Sanger sequencing, including the RNA splicing factor genes *U2AF1*, *SF3B1* and *SRSF2*, epigenetic regulation genes *ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* and *TET2*, signal transduction pathway genes *JAK2*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, as well as other genes *TP53*, *RUNX1* and *SETBP1*. **Results:** Mutations were detected in 67.98% of the patients, 23.71% carried mutations of multiple genes, and a total of 18 combinations of different mutations were detected. *U2AF1* was the most commonly mutated gene, followed by *ASXL1* and *TP53*. *ASXL1* and *RUNX1* mutations are often concomitant with other gene mutations, while *SF3B1* mutations usually occurred alone. RNA splicing factor genes were mutually exclusive, and they are more likely accompanied by mutation of epigenetic regulation genes. The genes mutation frequency in primarily diagnosed MDS/AML patients was significantly higher than that in MDS patients (85.71% vs 60.52%, $P=0.038$). The age in mutation positive group was higher than that of mutation negative group, the frequency of gene mutation in adult group was higher than that of children and adolescent group, the differences were all statistically significant ($P=0.003$). **Conclusion:** There were certain rules in the mutaome profile of MDS and MDS/AML patients, which was related to gene function and age of patients.

Keywords myelodysplastic syndrome; gene mutation; mutaome

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性的造血干细胞克隆性疾病, 临床特点为病态造血、无效造血致使外周血细胞减少并具有向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的风险^[1]。其异质性表现在不同患者间分子生物学、细胞遗传学、细胞形态学和临床表现与转归等方面均存在很大差异。目前已报道的在MDS中有病理意义的基因突变有50多种, 高达90%的MDS患者至少携带一种与血液肿瘤相关的基因突变^[2-4]。基因突变的检测有助于对MDS患者进行精确分层诊断、预后评估和指导治疗^[2,3,5-7]。我们对MDS中常见的15种突变基因进行分析, 探讨MDS及MDS转化AML(MDS/AML)患者突变谱型的规律。

1 资料与方法

1.1 对象

以2014年5月至2017年3月就诊于河北燕达陆道培医院和青岛大学附属医院的76例初诊MDS和21例MDS/AML患者为研究对象, 本研究经医院伦理委员会批准并征得所有患者知情同意。男67例, 女30例, 年龄2~76(中位44)岁。MDS及MDS/AML的诊断均符合世界卫生组织2008版造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[8]。

1.2 基因组DNA制备

采集患者新鲜骨髓3~5 mL (EDTA抗凝)或骨髓

涂片标本进行基因突变检测。新鲜骨髓标本裂解红细胞后进行细胞计数, 取 1.0×10^7 个有核细胞提取基因组DNA。骨髓涂片标本使用移液器和纯水反复吹洗玻片上的细胞层, 用得到的细胞悬液提取基因组DNA。采用柱式DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司, 货号: DP318-03)提取基因组DNA。

1.3 基因突变检测和分析

检测15种目前报道在MDS中较为常见并且具有明确临床意义的突变基因^[2,3,9-10]: 包括RNA剪接因子基因*U2AF1*, *SF3B1*, *SRSF2*, 表观遗传调节基因*ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, 信号转导通路基因*JAK2*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, 以及*TP53*, *RUNX1*和*SETBP1*。检测范围包括这些基因的突变热点或编码区全长(表1)。用AB 2720 PCR仪和AB 3500XL型基因测序仪进行基因扩增和Sanger测序, 用Variant Reporter V1.1软件分析基因突变(仪器和软件均为美国Life公司产品), 突变检测灵敏度为15%~20%。用Circos V0.67软件绘制circos图进行突变谱和突变关联分析。

1.4 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件进行分析, 对突变阳性组与突变阴性组间年龄进行 t 检验, 不同年龄和疾病分组间的基因突变频率进行 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 基因及检测范围

Table 1 Classification and range of genes detected

分类	基因	检测范围(包含剪接位点)
I类	<i>U2AF1</i>	Exon2, 6
	<i>SF3B1</i>	Exon14-16
	<i>SRSF2</i>	Exon1部分(c.266_362)
II类	<i>ASXL1</i>	Exon13
	<i>TET2</i>	Exon3-11
	<i>DNMT3A</i>	Exon19-23
	<i>IDH1</i>	Exon4部分(c.298_414)
	<i>IDH2</i>	Exon4
III类	<i>NRAS</i>	Exon2-3
	<i>KRAS</i>	Exon2
	<i>PTPN11</i>	Exon3, 13
	<i>JAK2</i>	Exon12, 14, 16
其他类	<i>TP53</i>	Exon2-11
	<i>RUNX1</i>	Exon2-9
	<i>SETBP1</i>	Exon4部分(c.2453_2682)

I类为RNA剪接因子基因; II类为表观遗传调节基因; III类为信号转导通路基因; 其他类包括*TP53*, *RUNX1*和*SETBP1*基因。

Class I, RNA splicing factor genes; Class II, epigenetic regulation genes; Class III, signal transduction pathway genes; Others, including *TP53*, *RUNX1*, *SETBP1* genes.

2 结果

2.1 基因突变阳性率

65.98%(64/97)的MDS和MDS/AML患者携带至少一种基因突变, 23.71%(23/97)的患者携带2种或2种以上基因的突变, 共检测到18种基因突变的组合。在41例携带单种基因突变的患者中, *U2AF1*, *SF3B1*和*TP53*突变率最高, 分别有9, 6和6例患者携带。在23例携带多种基因突变的患者中, 9例患者同时伴有*ASXL1*和*U2AF1*突变, 发生率高于其他基因突变组合(图1A)。

2.2 基因突变谱分析

在所有病例中, *U2AF1*基因突变阳性率最高(22.68%, 22/97), 其次为*ASXL1*(16.49%, 16/97)和*TP53*(10.31%, 10/97), 此3种基因的突变总阳性率达38.14%(37/97)。其他基因的突变率由高到低依次为*SF3B1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1*, *PTPN11*, *SRSF2*, *IDH2*, *JAK2*和*KRAS*(表2, 图1A)。

RNA剪接因子基因突变分析(图1B): *U2AF1*, *SF3B1*和*SRSF2*突变率占总突变数的32.67%(33/101), 突变率分别为20.78%, 8.91%和1.98%。该类基因间突变互斥, 常与表观遗传调节或信号转导通路基因突变伴随出现。50.9%(13/22)的*U2AF1*突变与其他基因突变伴随出现, 其中9例伴*ASXL1*突变出现, *ASXL1*为其最常见的伴随突变(69.23% vs 25.49%, $P=0.007$; 图1A)。9例*SF3B1*突变的患者中, 6例单独出现, 3例伴随*NRAS*, *TET2*, *DNMT3A*和*RUNX1*突变出现。2例*SRSF2*突变阳性的患者, 其中1例伴*KRAS*, *NRAS*, *TET2*和*ASXL1*突变。

表观遗传调节基因突变分析(图1C): *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A*和*IDH1/2*突变占总突变数的29.7%(30/101), 突变率分别为15.84%, 5.94%, 3.96%和3.96%。该类基因间突变不完全互斥, 但较少伴随突变, 常与RNA剪接体或信号转导通路基因突变伴随出现。81.25%(13/16)的*ASXL1*突变与其他突变伴随出现, 其中9例伴*U2AF1*突变出现, *U2AF1*为其最常见的伴随突变(69.23% vs 13.73%, $P<0.05$; 图1A)。6例*TET2*突变中有3例与其他突变伴随出现, *DNMT3A*和*IDH1/2*较少与其他突变伴随出现(图1C)。

信号转导基因突变分析(图1D): *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*和*JAK2*突变占总突变的13.86%(14/101), 突变率分别为8.91%, 0.99%, 2.97%和0.99%。此4种基因间较少伴随突变, 14例突变阳性的病例中有8例伴随其他突变出现。

其他基因突变分析(图1E): *TP53*, *RUNX1*和*SETBP1*突变占总突变数的23.76%(24/101), 突变率分别为9.9%, 6.93%和6.93%。10例*TP53*基因突变中有4例伴随其他突变, 7例*RUNX1*突变全部伴随其他基因突变, 7例*SETBP1*基因突变中有6例伴随其他基因突变, 均主要与*ASXL1*和*U2AF1*突变伴随发生。

2.3 突变与年龄及疾病分组相关性分析

在97例MDS和MDS/AML患者中, 突变阳性组患者年龄显著大于与突变阴性组($P=0.003$)。对比分析MDS组和MDS/AML组, 两组中位年龄无差异, 但MDS/AML组基因突变阳性率显著高于MDS组(85.71% vs 60.53%, $P=0.038$)。MDS/AML组*TET2*突变率高于MDS组(19.05% vs 2.63%, $P=0.019$), 两组间其他基因突变率无差异。根据患者年龄分组(成人组>18岁, 儿童和青少年组≤18岁), 成人组突变率显著高于儿童与青少年组[71.76% (61/85) vs 25% (3/12), $P=0.003$]。

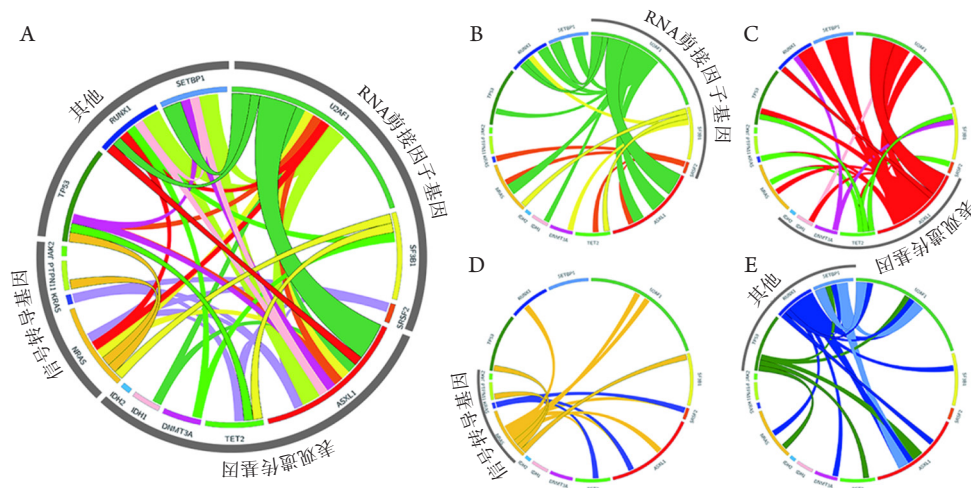


图1 97例MDS和MDS/AML患者15种基因的伴随突变情况

Figure 1 Concomitant mutation of 15 genes in 97 patients with MDS or MDS/AML

(A) 15种基因伴随突变; (B) RNA剪接因子基因; (C) 表观遗传调节基因; (D) 信号转导基因; (E) 其他类基因。

(A) Concomitant mutation of 15 genes; (B) RNA splicing factor genes; (C) Epigenetic regulation genes; (D) Signal transduction pathway genes; (E) Other genes.

表2 97例MDS及MDS/AML患者15种基因的突变情况

Table 2 Mutation analysis of 15 genes in 97 patients with MDS or MDS/AML

分类	基因	总突变/[例(%)]	单独突变/[例(%)]	伴随突变/[例(%)]
I类	<i>U2AF1</i>	22 (22.68)	9 (40.91)	13 (59.09)
	<i>SF3B1</i>	9 (9.28)	6 (66.67)	3 (33.33)
	<i>SRSF1</i>	2 (2.06)	1 (50.00)	1 (50.00)
	合计	33 (32.67)	16 (48.48)	17 (51.52)
II类	<i>ASXL1</i>	16 (16.49)	3 (18.75)	13 (81.25)
	<i>TET2</i>	6 (6.19)	3 (50.00)	3 (50.00)
	<i>DNMT3A</i>	4 (4.12)	3 (75.00)	1 (25.00)
	<i>IDH1</i>	3 (3.09)	2 (66.67)	1 (33.33)
	<i>IDH2</i>	1 (1.03)	1 (100.00)	0
	合计	30 (29.70)	12 (40.00)	18 (60.00)
III类	<i>NRAS</i>	9 (9.27)	3 (33.33)	6 (66.67)
	<i>KRAS</i>	1 (1.03)	0	1 (100.00)
	<i>PTPN11</i>	3 (3.09)	2 (66.67)	1 (33.33)
	<i>JAK2</i>	1 (1.03)	1 (100.00)	0
	合计	14 (13.86)	6 (42.86)	8 (57.14)
其他类	<i>TP53</i>	10 (10.31)	6 (60.00)	4 (40.00)
	<i>RUNX1</i>	7 (7.22)	0	7 (100.00)
	<i>SETBP1</i>	7 (7.22)	1 (14.29)	6 (85.71)
	合计	24 (23.76)	7 (29.17)	17 (70.83)

I类为RNA剪接因子基因; II类为表观遗传调节基因; III类为信号转导基因; 其他类包括*TP53*, *RUNX1*和*SETBP1*基因。Class I, RNA splicing factor genes; Class II, epigenetic regulation genes; Class III, signal transduction pathway genes; Others, including *TP53*, *RUNX1*, *SETBP1* genes.

3 讨论

MDS是一种体细胞突变累积导致的克隆性疾病, 初诊MDS患者中超过80%的骨髓细胞都是克隆性细胞, 而MDS继发AML是突变获得和克隆演变的动态过程^[11]。对MDS和MDS/AML患者基因突变的分析可以加深我们对其发病机制和转归的认识^[2-3,12-13]。本研究分析目前文献报道在MDS中较为常见的15种基因突变的情况, 突变总阳性率为65.98%。因此对于MDS患者的克隆性分析和判断应基于多个基因突变组合的筛查, 而不是单独某几个基因指标。

MDS患者年龄通常偏大, 文献[14]报道欧美国家MDS发病的年龄为65~70岁, 在亚洲国家中为55~60岁, 低于欧美国家, 我国MDS中位发病年龄约56岁^[15-16]。而本研究患者的中位年龄为44岁, 低于国内报道, 考虑主要与就诊患者的构成有关。本研究同时观察到: 基因突变阳性率在不同年龄组间存在显著差异, 提示年轻MDS患者的发病机制不同于年龄大的患者, 可能受更多遗传易患因素的影响^[17-18]。此外, MDS/AML组突变率显著高于初诊MDS组, 提示在MDS转变为AML的过程中积累了更多的基因突变, 促进了向急性白血病的转化。

本研究中, RNA剪接因子基因间突变互斥, 多与表观遗传调节基因突变伴随出现。提示RNA剪接因子基因的突变之间不存在协同作用, 而与表观遗传调节基因突变之间可以有协同促进MDS发生的作用。不同的RNA剪接因子基因突变所致的疾病表型不同, 如SF3B1与环形铁粒幼细胞相关, 而RARS2更常见于CMML^[19]。在最新的WHO2016修订版造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[1]中, 已新增SF3B1基因突变作为MDS伴环形铁粒幼红细胞(myelodysplastic syndrome with ring sideroblast, MDS-RS)特异的分子诊断依据, 当骨髓环形铁粒幼红细胞比例 $\geq 5\%$ 且 $< 15\%$ 时, SF3B1突变阳性同样支持诊断MDS-RS。本队列中共检测到9例患者携带SF3B1突变, 除2例MDS/AML患者外, 在7例SF3B1突变的MDS患者中, 按WHO 2008分类标准其中有3例被诊断为难治性贫血伴环形铁粒幼细胞, 而按WHO 2016分类标准其中有5名患者可被诊断为MDS-RS。

文献[2,20-21]报道携带ASXL1和TP53突变的MDS患者预后差, 更易向AML转化。本研究同样观察到MDS/AML组中ASXL1和TP53突变的比例高于初诊MDS组, 但两组差异无统计学意义, 可能与病例数较少有关。文献[2-3,22-24]报道SF3B1

突变可作预后较好和AML转化危险低的分子指标。但本研究的9例SF3B1基因突变患者中有2例为MDS/AML, 这可能提示这部分患者还伴随存在其他未知的分子异常, 从而导致进展为AML。本研究通过检测97例MDS和MDS/AML患者中15种基因突变, 共在64例突变阳性的患者中检测到18种不同突变的组合。其中最常见组合为ASXL1和U2AF1, 在9例同时伴随ASXL1和U2AF1突变的患者中, 其中8例MDS诊断分型均为RAEB; 由于病例数较少, 本研究并未进行预后分析, 但在7例可追踪的病例中, 2例进行了造血干细胞移植, 其余未移植的5例最终均转化为AML, 提示ASXL1同时伴U2AF1突变预后差。这些突变对预后的影响可能具有相互作用, 从分子生物学来说, 18种不同突变的组合可能各有不同的预后影响。这还没有包括本研究中未检测的基因突变, 因此从基因突变组的角度来说, 根据单个基因突变判断预后的意义和准确性是有限的。

本研究发现在MDS及MDS/AML中15种常见基因突变的组合具有一定的规律性, 可能与基因功能密切相关, 对探索MDS发病机制及其向AML转化的机制具有一定的启示意义。在AML中, 已有多种基因突变指标被列入疾病分类和预后评价标准中, 并且已经在临床中推广应用^[25-27]。MDS中突变的基因种类繁多, 不同基因突变的组合更是多样, 基因突变之间、基因突变和临床其他因素之间都会相互影响, 每种基因突变及组合的临床意义还需更多研究。但随着相关医学数据和研究的积累, 各种靶向药物的研发和应用, 基因突变检测也将为MDS的精准医疗提供越来越多的依据。

致谢

衷心感谢河北燕达陆道培医院病理和检验医学科刘主任和我的导师青岛大学附属医院血液科王教授, 在本文的选题、实验设计、实验方法、文章撰写和修改过程中对我的帮助。感谢检验科分子医学实验室的王芳、张阳、陈雪、腾文、聂代静、房建成、曹洋翔、张羽、王明宇等同事为本文中实验操作和病例资料收集提供的无私帮助和各种便利。

参考文献

1. 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - Uy GL, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Dynamic changes in the clonal structure of MDS and AML in response to epigenetic therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 872-881.
 - 刘红星. 肿瘤突变组研究进展和靶向鸡尾酒疗法的美好前景[J]. *中国处方药*, 2013, 11(4): 38-41.
LIU Hongxing. Tumor mutome research progress and promising future of targeting cocktail therapy[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2013, 11(4): 38-41.
 - Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(6): 536-547.
 - Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
 - Bejar R, Stevenson KE, Caughy BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27): 3376-3382.
 - Kennedy JA, Ebert BL. Clinical implications of genetic mutations in myelodysplastic syndrome[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(9): 968-974.
 - Damm F, Fontenay M, Bernard OA. Point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1154-1155.
 - Walter MJ, Shen D, Shao J, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2013, 27(6): 1275-1282.
 - Ley TJ, Miller C, Ding L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(22): 2059-2074.
 - Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2239-2252.
 - 上海市中美联合白血病协作组. 282例原发性骨髓增生异常综合征诊断和分型的前瞻性临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(8): 546-549.
Sino-US Leukemia Cooperative Group of Shanghai. Prospective clinical study of diagnosis and classification for 282 cases with primary myelodysplastic syndrome[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2006, 27(8): 546-549.
 - Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Swasdikul D, et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases[J]. *Leuk Res*, 1998, 22(5): 453-460.
 - 陈雪, 刘红星. 血液肿瘤的遗传和先天易感因素值得重视: 第56届美国血液学会年会报道[J]. *白血淋巴瘤*, 2015, 24(2): 65-70.
CHEN Xue, LIU Hongxing. Inherited and congenital predisposition to hematologic malignancies: reports from the 56th American Society of Hematology annual meeting[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2015, 24(2): 65-70.
 - Pastor V, Hirabayashi S, Karow A, et al. Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3): 759-762.
 - Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 64-69.
 - Devillier R, Gelsi-Boyer V, Brecheville M, et al. Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes are characterized by a specific molecular pattern with high frequency of ASXL1 mutations[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(7): 659-662.
 - Devillier R, Mansat-De MV, Gelsi-Boyer V, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 8388-8396.
 - Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(8): 942-946.
 - Visconte V, Rogers HJ, Singh J, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 120(16): 3173-3186.
 - 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.
 - 张阳, 陈雪, 王彤, 等. 伴先天易感因素和复杂基因突变的难治复发儿童急性髓系白血病一例并文献复习[J]. *白血淋巴瘤*, 2016, 25(12): 743-745.
ZHANG Yang, CHEN Xue, WANG Tong, et al. Relapsed/refractory childhood acute myeloid leukemia with congenital susceptible factors and complex gene mutation: report of one case and review of literature[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2016, 25(12): 743-745.
 - 王芳, 张阳, 陈雪, 等. 初诊急性髓系白血病患者十种常见突变基因的突变组分析[J]. *白血淋巴瘤*, 2015, 24(3): 161-164.
WANG Fang, ZHANG Yang, CHEN Xue, et al. Mutome analysis including 10 common mutated genes in newly diagnosed acute myeloid

- leukemia patients[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2015, 24(3): 161-164.
27. 张阳, 王芳, 陈雪, 等. 难治复发急性髓系白血病患者十种常见突变基因的突变组分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(5): 261-264.

ZHANG Yang, WANG Fang, CHEN Xue, et al. Mutaome profile of 10 common mutated genes in refractory and relapsed acute myeloid leukemia[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2015, 24(5): 261-264.

本文引用: 刘铭, 张阳, 王芳, 陈雪, 田文君, 聂代静, 滕文, 房建成, 曹泮翔, 张羽, 张薇, 王明宇, 段雪, 刘红星, 王伟. 骨髓增生异常综合征患者常见突变基因的突变组分析[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2332-2338. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.008

Cite this article as: LIU Ming, ZHANG Yang, WANG Fang, CHEN Xue, TIAN Wenjun, NIE Daijing, TENG Wen, FANG Jiancheng, CHAO Panxiang, ZHANG Yu, ZHANG Wei, WANG Mingyu, DUAN Xue, LIU Hongxing, WANG Wei. Mutaome analysis of common mutated genes in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(11): 2332-2338. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.008