

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.13.020

青少年 GATA2 缺陷继发骨髓增生异常综合征一例并文献复习*

沈元元 陶千山 王 佳 谢蓓蓓 董 毅[△]

(安徽医科大学第二附属医院血液内科 安徽 合肥 230601)

摘要 目的:提高对青少年 GATA2 缺陷继发骨髓增生异常综合征(MDS)疾病的认识。**方法:**回顾性分析我院收治的 1 例青少年 GATA2 缺陷继发 MDS 患者的诊疗过程,并结合相关文献进行复习总结。**结果:**患者男,17 岁,2018 年 6 月于我科诊断为 MDS (MDS-EB-I,IPSS 中危 -1;WPSS 高危;IPSS-R 高危),继发骨髓纤维化。完善血液遗传全外显子基因检查提示患者 GATA2 基因突变。修正诊断为 GATA2 缺陷综合征、继发 MDS(MDS-EB-I,IPSS 中危 -1;WPSS 高危;IPSS-R 高危)、继发骨髓纤维化。完善患者姐姐血常规检查提示白细胞轻度减少,检查患者姐姐 GATA2 基因检测到 GATA2 基因错义突变。患者治疗期间反复出现多部位感染。进一步检查患者父母 GATA2 基因提示患者父亲 GATA2 基因存在错义突变。患者 GATA2 基因突变系父系遗传。**结论:**对于青少年 MDS 患者,应对其进行血液遗传学全外显子基因检查以确认其有无先天性疾病;对于存在先天性基因突变的患者,建议行家系筛查,并尽早行造血干细胞移植治疗。

关键词:青少年;GATA2;基因突变;骨髓增生异常综合征

中图分类号:R551.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)13-2499-04

A Case of Adolescent with GATA2 Defect Secondary to Myelodysplastic Syndrome and Literature Review*

SHEN Yuan-yuan, TAO Qian-shan, WANG Jia, XIE Bei-bei, DONG Yi[△]

(Department of Blood Specialty, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230601, China)

ABSTRACT Objective: To improve the understanding of adolescent with GATA2 defects secondary to myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods:** The diagnosis and treatment process of 1 adolescent with GATA2 defect secondary to MDS who were admitted to our hospital was analyzed retrospectively, and the relevant literature was combined for review and summary. **Results:** The patient, a 17-year-old male, was diagnosed as MDS (MDS-EB-I, IPSS intermediate-risk -1; WPSS high-risk; IPSS-R high risk), in Our department in June 2018, secondary to myelin fibrosis. Perfect blood genetic allelexon gene examination suggested GATA2 gene mutation in patients. The modified diagnosis was GATA2 defect syndrome with secondary MDS (MDS-EB-I, IPSS intermediate-risk-1; WPSS high-risk; IPSS-R high risk) and secondary myelin fibrosis. The improved blood routine examination of the patient's sister indicated a slight decrease in white blood cells, and the examination of the sister's GATA2 gene detected a missense mutation of GATA2 gene. Multiple site infection occurred repeatedly during treatment. Further examination of the patient's parents' GATA2 gene indicated that the patient's father's GATA2 gene had missense mutation. Patients with GATA2 gene mutation were paternally inherited. **Conclusion:** For adolescent patients with MDS, blood genetical exon gene examination should be performed to confirm whether they have congenital diseases. For patients with congenital genetic mutations, it is recommended that experts be screened and undergo hematopoietic stem cell transplantation therapy as soon as possible.

Key words: Adolescent; GATA2; Genetic mutations; Myelodysplastic syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R551.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)13-2499-04

前言

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,其特点是髓系发育异常,表现为病态造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓

系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)转化,多见于老年人群,于青少年人群中较为罕见^[1-3]。GATA2 缺陷可导致机体出现一系列血液和非血液异常的遗传性疾病,最常见的特征是血细胞减少、免疫缺陷和机会性感染,以及增加 MDS 和 AML 的发生风险^[4-6]。现回顾性分析我院收治的 1 例青少年 GATA2 缺陷

* 基金项目:安徽省科技厅科技攻关项目(12010402c195)

作者简介:沈元元(1983-),男,硕士,主治医师,从事白血病及骨髓衰竭性疾病方面的研究, E-mail: shenyy8301@126.com

[△] 通讯作者:董毅(1971-),男,硕士,主任医师,从事白血病及淋巴瘤方面的研究, E-mail: dongyixx@126.com

(收稿日期:2021-01-18 接受日期:2021-02-13)

继发 MDS 的诊疗过程,并结合相关文献进行复习总结,以期临床该病的诊疗提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者男,17岁,学生。主诉:头晕、乏力三月余,加重三天。现病史:患者于2018年3月无明显诱因出现头晕、乏力,无恶心呕吐、心慌胸闷等,患者及其家属一直未予重视。患者入院前三天上述症状加重,于2018年6月24日在当地县医院就诊,血常规检查显示白细胞(White blood cell count, WBC) $1.00 \times 10^9/L$,中性粒细胞(Neutrophils, N) $0.50 \times 10^9/L$,淋巴细胞(The lymphocyte, L) $0.40 \times 10^9/L$,单核细胞(Monocytes, M) $0.04 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hemoglobin, Hb) 61.00 g/L,血小板(Platelet, PLT) $78.00 \times 10^9/L$ 。病程中无发热、咳嗽、腹痛、腹泻等症状,饮食可,二便正常。既往体健;否认肝炎、结核等感染性疾病。否认家族遗传性疾病病史。

1.2 诊断/检查

患者于2018年6月25日第1次就诊于我院,对其进行体格检查显示神智清醒,精神状态尚可,发育正常,存在贫血貌,巩膜不黄,皮肤未见瘀点瘀斑,浅表淋巴结未见肿大;胸骨压痛(-);心肺听诊(-);腹软,肝脾肋下未及;双下肢不肿;NS(-)。辅助检查:血常规显示 WBC $0.72 \times 10^9/L$, N $0.36 \times 10^9/L$, L $0.32 \times 10^9/L$, M $0.04 \times 10^9/L$, Hb 54.00 g/L, PLT $63.00 \times 10^9/L$,网织红细胞指数 $0.01 \times 10^{12}/L$ 。生化与免疫十项、血栓与止血、肿瘤指标、风湿免疫指标、甲状腺指标、贫血四项、Epstein-Barr 病毒 DNA (Epstein-Barr virus DNA, EBV-DNA)、巨细胞病毒 DNA (Cytomegalovirus DNA, CMV-DNA)、单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, TORCH)均未见异常。CD55/CD59、细胞免疫功能均未见异常。心电图、胸腹部CT、心脏彩超均未见异常。骨髓检查:红系可见病态造血,粒、红比例减低;骨髓病理:骨髓纤维化,幼稚细胞比例增高;骨髓免疫分型:有核红细胞约占全部有核细胞的6.80%,淋巴细胞约占32.00%-其中T淋巴细胞约占26.00%,CD4/CD8比例0.66, B淋巴细胞约占0.80%,粒细胞约占15.00%,同时可测出5.10%的CD34⁺CD33⁺CD117⁺HLA-DR⁺CD38⁺CD71dimCD45dim, MDS积分为3分;骨髓染色体:46,XY。髓系血液疾病30种基因突变分析:有11个单核苷酸多态性位点,无临床意义。根据《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》^[7]确定患者病情及治疗方案:(1)MDS(MDS-EB-I, IPSS中危-1;WPSS高危;IPSS-R高危);(2)继发骨髓纤维化。另外,抽取患者外周血行血液遗传全外显子基因检查。患者于2018年8月10日第2次入院,血常规:WBC $1.39 \times 10^9/L$, N $0.65 \times 10^9/L$, Hb 46.00 g/L, PLT $80.00 \times 10^9/L$ 。2018年9月4日第3次入院,血常规:WBC $0.81 \times 10^9/L$, N $0.43 \times 10^9/L$, Hb 43.00 g/L, PLT $47.00 \times 10^9/L$ 。血液遗传全外显子基因检查提示:患者血样本检测到GATA2、TTN等的基因突变可能与疾病相关。修正诊断为(1)GATA2缺陷综合征;(2)继发MDS(MDS-EB-I, IPSS中危-1;WPSS高危;IPSS-R高危);(3)继发骨髓纤维化。完善患者及其姐姐人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)配型,结果提示全相合。建议尽早行造血干细胞移植。2018年9月22日第4次入院,血常

规:WBC $0.74 \times 10^9/L$, N $0.19 \times 10^9/L$, Hb 53.00 g/L, PLT $40.00 \times 10^9/L$ 。供者(患者姐姐)检查:血常规:WBC $2.66 \times 10^9/L$ ↓, N $1.15 \times 10^9/L$, L $1.47 \times 10^9/L$, M $0.03 \times 10^9/L$, Hb 113.00 g/L, PLT $180.00 \times 10^9/L$ 。余各项检查未见异常。2018年10月11日第5次入院,患者为青少年男性、高危MDS,合并GATA2基因缺陷,有造血干细胞移植指征。与其姐姐HLA配型全相合。2018年12月6日第6次入院,第2次复查骨髓,并对供者(患者姐姐)GATA2基因进行检查。骨髓细胞学:MDS骨髓象,原始细胞约占5.00%。骨髓免疫分型:有核红细胞约占全部有核细胞的13.00%;淋巴细胞约占18.00%--其中T淋巴细胞约占15.00%,CD4/CD8比值为0.42, NK细胞约占2.40%, NKT细胞约占2.50%, B淋巴细胞约占0.30%, 粒细胞约占39.00%, CD64指数弱阳性,同时可测出一群异常细胞,约占全部有核细胞的5.90%,免疫表型为CD34⁺CD33⁺CD117⁺CD45dim。骨髓病理:MDS治疗后,粒、巨核红细胞可见发育异常,伴骨髓多灶性纤维化。2018年12月14日患者姐姐GATA2基因检查结果提示GATA2基因存在错义突变。2019年1月11日患者因发热1天第7次入院。患者解大便时肛门处疼痛,偶有便后肛门滴血。体格检查:贫血貌。肛门检查(胸膝位):6点、12点分别可见一裂口。血常规:WBC $0.43 \times 10^9/L$, N $0.04 \times 10^9/L$, L $0.38 \times 10^9/L$, M $0.01 \times 10^9/L$, Hb 105.00 g/L, PLT $24.00 \times 10^9/L$ 。2019年1月18日患者肛周分泌物细菌培养加药敏试验结果显示:大肠埃希氏菌,全敏感。2019年1月19日及2019年1月20日两次血培养结果显示:培养五天无细菌生长(需氧)。白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 18.00 pg/mL, 降钙素原(Procalcitonin, PCT) 0.33 ng/mL。予以广谱抗感染治疗后患者仍持续高热。2019年1月26日再次对患者肛周分泌物培养:普通培养48小时无细菌生长。2019年1月28日铁蛋白:3915.00 ng/mL。血培养无细菌生长。2019年2月1日病原学宏基因检测:血中检出创伤弧菌。2019年2月2日肝功能检查提示转氨酶较前明显升高。2019年2月2日铁蛋白:24547.00 ng/mL,较1月26日明显升高。腹盆腔CT:脾稍大,扫及心包少量积液,心腔密度减低、提示贫血,左肺下叶纤维灶,双侧胸腔少量积液,盆腔少量积液。肛周彩超:肛周6点钟方向皮下软组织内条状低回声。以门诊复查的形式对患者进行随访,于2020年1月31日第3次复查患者骨髓,并对患者父母GATA2基因进行检测。骨髓细胞学:MDS骨髓象(原始细胞11.50%)。骨髓流式:CD34⁺CD45dim, 占全部有核细胞的12.00%, CD71dim~+CD45dim~, 占18.0%, CD33⁺CD117⁺CD45dim, 占10.00%。骨髓培养:无致病菌生长。可溶性CD25:2546.00 U/mL, 较正常值上升。NK细胞活性:3.95%, NK细胞活性较健康者降低。另患者父母GATA2基因检查结果提示:父亲样本检测到GATA2基因存在错义突变。患者GATA2突变系父系遗传。

2 治疗/效果

患者第1次就诊于我院,治疗上给予十一酸睾酮40 mg tid, 利可君20 mg tid联合EPO 1万单位 qod 促造血治疗。第2次入院,治疗上继续给予司坦唑醇、利可君刺激造血,同时给予输注红细胞等治疗,建议行造血干细胞移植。第3次入院,治疗上继续给予刺激造血、加用沙利度胺100 mg qd、输注红细胞改

善贫血等治疗。第4次入院,继续原方案口服药物治疗。第5次入院,拟行造血干细胞移植,并完善患者移植前检查。第6次入院,建议患者于外院进一步咨询治疗方案。第7次入院,继发噬血细胞综合征,要求自动出院,给予口服地塞米松 7.5mg qd 后出院。院外患者因肺部重症感染、呼吸衰竭再次入住我院 ICU 治疗。因经济、家庭等原因放弃进一步造血干细胞移植,好转后出院。期间当地医院间断输血支持治疗,未再就诊。

3 讨论

GATA2(鸟嘌呤-腺嘌呤-胸腺嘧啶-腺嘌呤 2)全称 GATA Binding Protein 2,位于人类染色体 3q21.3。GATA2 基因属于锌指转录因子家族,编码一个锌指蛋白转录因子,该家族转录因子与靶基因启动子区特定序列结合,启动靶基因的转录^[8-10]。GATA2 在调节造血和内分泌细胞的发育和增殖过程中发挥着重要的作用,表达在多种细胞中,具有负向调控脱碘酶的作用^[11-13]。GATA2 缺乏已被确定为一系列血液和非血液异常的遗传性疾病。血液学异常和 MDS 相关突变在 GATA2 缺乏中是常见的,即使没有明显的病态造血和(或)原发性免疫缺陷的临床表现^[14-16]。其最常见的特征是血细胞减少、免疫缺陷和机会性感染,以及增加 MDS 和 AML 的风险^[17,18]。

有研究证明 GATA2 与非小细胞肺癌有关,特别在 RAS 通路有缺陷的肺癌中,靶向 GATA2 下游的信号分子在老鼠动物模型中有显著效果^[19,20]。生殖细胞来源的 GATA2 基因突变见于 Emberger 综合征和原发性免疫功能缺陷病 21 型;体细胞来源 GATA2 基因突变多见于 MDS/骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative tumor,MPN)、慢性骨髓单核细胞性白血病(Chronic myeloid monocyte leukemia,CMML)、慢性粒细胞白血病(Chronic myelogenous leukemia,CML)、AML 等疾病^[21-23]。该基因胚系来源的基因突变个体对肿瘤遗传易感,致病基因家系中携带此致病性突变者,肿瘤发生率高于一般人群^[24,25]。GATA2 缺乏与血中单核细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞的数量显著减少或消失相关,GATA2 缺乏导致肺泡巨噬细胞的吞噬活性下降,使得 GATA2 缺乏症患者容易发生肺泡蛋白沉积症^[26,27]。

GATA2 缺陷综合征分为典型临床表现和非典型临床表现。典型临床表现:GATA2 中的种系突变导致一种常染色体显性遗传性先天性骨髓衰竭综合征(Bone marrow failure syndrome,BMFS),其特征表现为容易感染、肺和血管/淋巴功能障碍、自身免疫病及恶性肿瘤^[28,29]。在不明原因的慢性粒细胞缺乏症病例中也有 MDS 病例出现^[30]。嗜中性粒细胞减少和单核细胞减少是 GATA2 缺陷综合征患者外周血常见的表现,另外其骨髓常为纤维化和巨核细胞异型性的低增生状态^[26]。淋巴细胞亚群分析提示其 B 淋巴细胞和 NK 细胞水平较低^[31,32]。临床特征的显著重叠及 GATA2 缺陷合并其它传统的骨髓衰竭表现使其成为 BMFS 检查的必要补充项^[33]。非典型临床表现:儿童时期正常的血液学指标和缺乏身体特征或者直到成年才发生严重的感染并发症可能使 GATA2 缺陷综合征被延迟诊断^[34]。本例患者因全血细胞减少出现头晕乏力而被发现并确诊,期间反复出现各种感染;其姐姐 GATA2 存在基因突变,且血常规提示白细胞减少,并无典型临床表现,但不排除后期出现血细

胞进一步下降的可能。

近年来遗传易感性在原发性 MDS 中的作用受到关注。针对儿童及青少年的研究中,GATA2 相关 MDS 的中位发病年龄为 6 岁^[30]。虽然 GATA2 缺陷最常见于儿童期和青少年 MDS,但受影响的成人甚至 50 岁也可发生成年型 MDS 和 CMML。GATA2 突变相关疾病易向髓系肿瘤转化的驱动突变尚不清楚。既往研究报道示 29.00% 的 GATA2 突变患者可检测到同时合并 ASXL1 基因突变,且附加的获得性突变与疾病进展有关^[35]。目前,异基因造血干细胞移植仍然是该病唯一的长期治疗手段,一旦诊断应尽早行造血干细胞移植。

参考文献(References)

- [1] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 382(2): 140-151
- [2] Garcia JS. Prospects for Venetoclax in Myelodysplastic Syndromes[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2020, 34(2): 441-448
- [3] Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management [J]. Haematologica, 2020, 105(7): 1765-1779
- [4] Spillner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity [J]. Blood, 2014, 123(6): 809-821
- [5] Bogaert DJ, Laureys G, Naesens L, et al. GATA2 deficiency and haematopoietic stem cell transplantation: challenges for the clinical practitioner[J]. Br J Haematol, 2020, 188(5): 768-777
- [6] 平娜娜,陈苏宁,吴德沛.《外显子测序方法鉴定急性红白血病中 GATA2 及 CEBPA 突变高再现性》解读[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 331-334
- [7] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048
- [8] McReynolds LJ, Calvo KR, Holland SM. Germline GATA2 Mutation and Bone Marrow Failure [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(4): 713-728
- [9] Amarnani AA, Poladian KR, Marciano BE, et al. A Panoply of Rheumatological Manifestations in Patients with GATA2 Deficiency [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8305
- [10] Wu Z, Gao S, Diamond C, et al. Sequencing of RNA in single cells reveals a distinct transcriptome signature of hematopoiesis in GATA2 deficiency[J]. Blood Adv, 2020, 4(12): 2656-2670
- [11] Bruzzese A, Leardini D, Masetti R, et al. GATA2 Related Conditions and Predisposition to Pediatric Myelodysplastic Syndromes [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2962
- [12] Shimizu R, Yamamoto M. Quantitative and qualitative impairments in GATA2 and myeloid neoplasms [J]. IUBMB Life, 2020, 72(1): 142-150
- [13] Sahoo SS, Kozyra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2020, 33(3): 101197
- [14] Bresnick EH, Johnson KD. Blood disease-causing and -suppressing transcriptional enhancers: general principles and GATA2 mechanisms [J]. Blood Adv, 2019, 3(13): 2045-2056

- [15] Menendez-Gonzalez JB, Vukovic M, Abdelfattah A, et al. Gata2 as a Crucial Regulator of Stem Cells in Adult Hematopoiesis and Acute Myeloid Leukemia[J]. Stem Cell Reports, 2019, 13(2): 291-306
- [16] Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood[J]. 2014, 123(6): 809-821
- [17] Leubolt G, Redondo Monte E, Greif PA. GATA2 mutations in myeloid malignancies: Two zinc fingers in many pies [J]. IUBMB Life, 2020, 72(1): 151-158
- [18] Hofmann I, Avagyan S, Stetson A, et al. Comparison of Outcomes of Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation for Pediatric Patients with Bone Marrow Failure, Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia with and without Germline GATA2 Mutations[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(6): 1124-1130
- [19] Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome)[J]. Nat Genet, 2011, 43(10): 929-931
- [20] Chen B, Luo J, Zhou Y, et al. PIASy antagonizes Ras-driven NSCLC survival by promoting GATA2 SUMOylation[J]. J Cancer, 2018, 9(9): 1689-1697
- [21] Pagani IS, Dang P, Saunders VA, et al. Lineage of measurable residual disease in patients with chronic myeloid leukemia in treatment-free remission[J]. Leukemia, 2020, 34(4): 1052-1061
- [22] Kozyra EJ, Pastor VB, Lefkopoulos S, et al. Synonymous GATA2 mutations result in selective loss of mutated RNA and are common in patients with GATA2 deficiency [J]. Leukemia, 2020, 34(10): 2673-2687
- [23] 安文彬, 刘超, 万扬, 等. GATA2 突变相关儿童原发性骨髓增生异常综合征临床及分子生物学特征 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(6): 477-483
- [24] Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM. GATA2 deficiency [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(1): 104-109
- [25] Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms[J]. Semin Hematol, 2017, 54(2): 81-86
- [26] Jouneau S, Ballerie A, Kerjouan M, et al. Haemodynamically proven pulmonary hypertension in a patient with GATA2 deficiency-associated pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis [J]. Eur Respir J, 2017, 49(5): 1700407
- [27] Raziq FI, Abubaker A, Smith E, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in GATA-2 deficiency (MonoMAC syndrome)[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(11): e238290
- [28] Jung M, Cordes S, Zou J, et al. GATA2 deficiency and human hematopoietic development modeled using induced pluripotent stem cells[J]. Blood Adv, 2018, 2(23): 3553-3565
- [29] Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS?[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2015, 28(1): 55-68
- [30] 张惠桃, 肖鸿文, 李晓明. 骨髓增生异常综合征中相关微小 RNA 的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(15): 2987-2991
- [31] Ganapathi KA, Townsley DM, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia [J]. Blood, 2015, 125(1): 56-57
- [32] Mace EM, Hsu AP, Monaco-Shawver L, et al. Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56 (bright) subset[J]. Blood, 2013, 121(14): 2669-2677
- [33] Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents [J]. Blood, 2016, 127(11): 1387-1397
- [34] Micol JB, Abdel-Wahab O. Collaborating constitutive and somatic genetic events in myeloid malignancies: ASXL1 mutations in patients with germline GATA2 mutations [J]. Haematologica, 2014, 99(2): 201-203
- [35] West RR, Hsu AP, Holland SM, et al. Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation[J]. Haematologica, 2014, 99(2): 276-281

(上接第 2546 页)

- [24] 郑振东, 王沈玉, 宋娜莎. 消癌平注射液联合多西他赛 + 奥沙利铂二线治疗晚期胃癌的有效性和安全性临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017(22): 79-82
- [25] Bai F, Zhang P, Fu Y, et al. Targeting ANXA1 abrogates Treg-mediated immune suppression in triple-negative breast cancer [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000169
- [26] 宋慧琴, 张君娜. 消癌平口服液联合贝伐珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 877-880
- [27] 谢靖, 罗玉华, 朱巧静, 等. 消癌平对不同入路食管癌根治术后免疫功能影响研究[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2465-2467
- [28] Fang C, Cao Y, Liu X, et al. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes [J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63963-63970
- [29] Xu WY, Zhang HH, Yang XB, et al. Prognostic significance of combined preoperative fibrinogen and CA199 in gallbladder cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(13): 1451-1463
- [30] Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches [J]. Recent Pat Biotechnol, 2018, 12(4): 269-279