

- [35] MARCHEWKA Z, KUZNIAR J, DŁUGOSZ A. Enzymuria and beta2-mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies[J]. *Int Urol Nephrol*, 2001, 33(4): 673-676.
- [36] SANCHEZ-POZOS K, BARRERA-CHIMAL J, GARZON-MUVDI J, et al. Recovery from ischemic acute kidney injury by spironolactone administration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8): 3160-3169.
- [37] BARRERA-CHIMAL J, PEREZ-VILLALVA R, CORTES-GONZALEZ C, et al. Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(1): 5-20.
- [38] MORALES-BUENROSTRO L E, SALAS-NOLASCO O I, BARRERA-CHIMAL J, et al. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109407.
- [39] WILFLINGSSEDER J, SUNZENAUER J, TORONYI E, et al. Molecular pathogenesis of post-transplant acute kidney injury: assessment of whole-genome mRNA and miRNA profiles[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104164.
- [40] OHLSSON S, LJUNGKRANTZ I, OHLSSON K, et al. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney[J]. *Mediators Inflamm*, 2001, 10(6): 347-350.
- [41] AVERDUNK L, FITZNER C, LEAF D E, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)-A novel predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1931.
- [42] LI Y, LI Z, ZHANG C, et al. Cardiac fibroblast-specific activating transcription factor 3 protects against heart failure by suppressing MAP2K3-p38 signaling[J]. *Circulation*, 2017, 135(21): 2041-2057.
- [43] HOETZENECKER W, ECHTENACHER B, GUENOVA E, et al. ROS-induced ATF3 causes susceptibility to secondary infections during sepsis-associated immunosuppression[J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 128-134.
- [44] ZHOU H, CHERUVANKY A, XU X, et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 613-621.
- [45] LIU K D, VIJAYAN A, ROSNER M H, et al. Clinical adjudication in acute kidney injury studies: findings from the pivotal TIMP-2 * IGFBP7 biomarker study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10): 1641-1646.

(收稿日期: 2021-05-09 修回日期: 2021-11-16)

• 综 述 •

DNA 甲基转移酶在急性髓系白血病中作用的研究进展*

姜慧慧¹, 杨 新², 弭苗苗¹, 辛 钰³, 武洪远¹综述, 孙成铭^{2△}审校

1. 青岛大学医学部, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东烟台 264000; 3. 滨州医学院, 山东烟台 264000

摘 要: 急性髓系白血病(AML)的病因目前尚未完全阐明, 研究发现其与异常的表观遗传学改变密切相关。DNA 甲基化是由 DNA 甲基转移酶(DNMT)介导的表观遗传过程。DNMT 由 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 组成, 是高度保守的 DNA 修饰酶, 其在表观遗传调控中发挥重要作用, 并与 AML 的临床特征与治疗效果的关系十分密切。深入了解 DNMT 在 AML 中的作用, 有助于阐明 AML 的发生机制, 并为其临床治疗提供潜在的靶点。

关键词: 急性髓系白血病; 表观遗传; DNA 甲基化; DNA 甲基转移酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.022 **中图法分类号:** R446.9

文章编号: 1673-4130(2022)01-0106-05 **文献标志码:** A

Research progress on the role of DNA methyltransferase in acute myeloid leukemia*

JIANG Huihui¹, YANG Xin², MI Miaomiao¹, XIN Yu³, WU Hongyuan¹, SUN Chengming^{2△}

1. Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai, Shandong 264000, China; 3. Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China

Abstract: The cause of acute myeloid leukemia (AML) has not yet been fully elucidated. Studies have found that it is closely related to abnormal epigenetic changes. DNA methylation is an epigenetic process medi-

* 基金项目: 山东省重大科技创新工程项目(2019JZZY011018); 山东省烟台市科技计划项目(2019MSGY133, 2019YD004)。

△ 通信作者, E-mail: 18953569897@163.com。

本文引用格式: 姜慧慧, 杨新, 弭苗苗, 等. DNA 甲基转移酶在急性髓系白血病中作用的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 106-109.

ated by DNA methyltransferase (DNMT). DNMT is composed of DNMT1, DNMT3A and DNMT3B. It is a highly conservative DNA modification enzyme that plays an important role in epigenetic regulation and is closely related to the clinical characteristics and therapeutic effects of AML. An in-depth understanding of the role of DNMT in AML will help clarify the mechanism of AML and provide potential targets for its clinical treatment.

Key words: acute myeloid leukemia; epigenetics; DNA methylation; DNA methyltransferase

急性髓系白血病(AML)是来源于造血系统的髓系原始细胞恶性增殖性疾病,其发病率高、复发率高、预后差。大多数 AML 的病因不明,可能与高龄、吸烟、接触化学品、骨髓增殖性肿瘤、化疗药物、高剂量辐射暴露和家族史等危险因素有关^[1]。近年研究显示,异常的表观遗传改变在 AML 发病过程中起重要作用,表观遗传改变主要包括 DNA 甲基化、组蛋白末端修饰和非编码 RNA 的变化,这些变化可以导致转录或转录后基因的沉默或激活,从而调控基因表达^[2]。DNA 甲基化是最具特征性的表观遗传修饰,在哺乳动物中,DNA 甲基化通过转录调控以维持基因组稳定性、基因组印迹、X 染色体失活等^[3]。异常 DNA 甲基化与肿瘤的发生、发展密切相关,DNA 低甲基化引起癌基因的过表达是癌症发生的重要原因,DNA 高甲基化可导致关键的抑癌基因沉默,从而导致细胞生长失调或对癌症治疗反应改变。在健康造血干细胞中,表观遗传过程在细胞分化和造血过程中起关键作用。肿瘤基因组图谱显示,近 44% 的 AML 患者携带 DNA 甲基化相关的基因突变。DNA 甲基转移酶(DNMT)是高度保守的 DNA 修饰酶,在正常造血过程中,DNMT 在造血干细胞的自我更新和多系造血分化等过程中发挥重要作用,研究 DNMT 有助于揭示 DNA 甲基化参与 AML 发生的机制。哺乳动物有 3 种具有酶活性并负责参与 DNA 甲基化修饰的 DNMT,即 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B。现就 DNMT1、DNMT3A、DNMT3B 在 AML 中的作用研究进展综述如下。

1 DNMT1 在 AML 中的作用

DNMT1 是细胞中含量最丰富的 DNMT,因在细胞周期的 S 期高表达,所以成为癌症快速分裂细胞中甲基化抑制的特异性靶标^[4]。DNMT1 在 AML 中是一个潜在的癌蛋白,研究表明,抑制 DNMT1 表达后,癌细胞的增殖、侵袭和转移受到抑制,这主要是由于 RAS 相关结构域包含蛋白 1(RASSF1A)和死亡相关蛋白激酶(DAPK)启动子的甲基化水平降低所致^[5]。

1.1 miRNA 对 DNMT1 的调控作用 DNMT1 是 miRNA 介导肿瘤进展的靶基因之一,并且 DNMT1 和 miRNA 之间可能存在着相互作用的表观遗传回路。miRNA 异常上调或下调与恶性肿瘤的发生、发展有关。WANG 等^[6]报道,DNMT1 在 AML 细胞系中受到 miR-148a 的负调控,DNMT1 的抑制导致 miR-148a 启动子中 5'-胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤-3'岛的甲

基化水平降低,从而导致 miR-148a 表达升高,进而抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。但有的 miRNA 并不直接靶向调控 DNMT1,有研究报道,miR-29b 可通过靶向其调控因子 Sp1 来间接下调 DNMT1 表达^[7]。miRNA 和 DNMT1 在 AML 中的关系和生物学功能仍有待阐明,在 AML 患者中验证这些结果仍需要进一步证实。

1.2 DNMT1 对抑癌基因 p15 的诱导作用 过表达的 DNMT1 可能通过诱导抑癌基因的高甲基化参与 AML 的发生、发展。DNMT1 参与 AML 的一个关键致病机制就是通过介导 p15INK4B 的甲基化从而下调 p15INK4B 在 AML 中的表达^[8]。MIZUNO 等^[9]的研究证实了具有甲基化 p15INK4B 的 AML 患者有表达更高水平 DNMT1 的趋势,并且启动子的高甲基化会导致疾病向更具侵袭性的表型转化。由于 DNMT1 经常通过作用于 p15 的启动子区域而下调 p15 的表达,因此,p15 水平升高可作为衡量 AML 中 DNMT1 活性受损的指标。

1.3 DNMT1 与其他调节因子的相互作用 作为 DNMT1 基因表达的重要调节因子,核仁素的过表达常出现在癌症中,且其表达量与临床预后呈正相关。核仁素-核因子- κ B(NF- κ B)-DNMT1 调节轴是导致 AML 发生的一条分子途径,这一过程中,核仁素直接激活 NF- κ B 信号而上调 DNMT1 基因转录,进而发生 DNA 高甲基化。当核仁素失活会使 NF- κ B 去磷酸化并抑制 DNMT1 的表达,从而降低了 p15INK4B 的整体甲基化水平,恢复 p15INK4B 的表达^[10-11],这为将核仁素作为 AML 的表观遗传治疗药物提供了有利的理论基础。另外,细胞脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)上调会通过增强依赖于 DNMT1 的 DNA 甲基化来促进 AML 的侵袭性。YAN 等^[10]的研究证明 DNMT1 能通过高活性的血管内皮生长因子信号反馈上调 FABP4,利用选择性 FABP4 抑制剂 BMS309403 可逆转异常的 DNA 甲基化而重新激活沉默的 p15INK4B,从而诱导 AML 细胞的分化。这表明 FABP4 可能是一种新的白血病药物候选分子,以 FABP4-DNMT1 轴为靶点是开发 DNA 去甲基化药物的新策略。

1.4 蛋白激酶对 DNMT 的作用 不仅 miRNA、NF- κ B、核仁素、FABP4 等是 DNMT1 基因表达的重要调节因子,蛋白激酶被发现也能够磷酸化和稳定 DNMT1,导致 DNMT 活性增强^[12]。随后有研究发现,

在白血病细胞中, DNMT 的表达与受体酪氨酸激酶(RTK)的表达呈正相关, RTK 是 DNMT1 依赖的 DNA 甲基化的正调节因子。RTK 功能障碍会降低 DNMT 表达, 减少 DNA 甲基化, 从而激活表观遗传沉默的 p15INK4B, 使白血病细胞的生长受到抑制^[13]。这也为 RTK 抑制剂治疗白血病表观遗传异常提供了新的途径。总之, DNMT1 是 AML 表观遗传治疗的一个潜在靶点。

2 DNMT3A 在 AML 中的作用

DNMT3A 在血液系统恶性肿瘤中的作用日益受到重视, 大约 20% 的成人 AML 患者存在 DNMT3A 突变^[14]。DNMT3A 突变主要发生在第 882 位的精氨酸(R882)上, 其中 R882H 最常见, 占患者的 70%~80%^[15]。DNMT3A R882 突变会导致患者呈现全基因组低甲基化状态, 并且低甲基化主要发生在非 CpG 岛区域, 这是因为 DNMT3A R882 突变通常以显性-负性方式作用于突变蛋白, 突变蛋白干扰野生型 DNMT3A 形成活性四聚体的能力, 抑制自身酶的活性, 使 DNMT3A 突变患者呈现出全基因组的低甲基化状态^[16]。

2.1 DNMT3A 突变与其他基因突变的协同作用

AML 的分子突变之间通常存在相互作用的网络, 因为 DNMT3A 突变本身可能不足以引起恶性肿瘤, 而是需要额外的遗传扰动才能转化为白血病细胞。DNMT3A 突变常常伴随着 AML 中其他基因的突变, 如 FLT3、NPM1、IDH1 和 IDH2^[17]。在 AML 中, 约 30% 的 DNMT3A 突变患者存在 FLT3-ITD, 约 60% 的 DNMT3A 突变患者存在 NPM1 突变^[18]。YANG 等^[14]认为部分 DNMT3A 缺失会与 FLT3-ITD 协同作用, 导致具有单核细胞和中性粒细胞偏向的 AML, 这也为 DNMT3A 突变与 M4 及 M5 的关联提供了依据。为证实 DNMT3A 突变与其他分子的协同作用, YANG 等^[14]还在具有 FLT3-ITD 过表达的 DNMT3A 基因敲除小鼠中进行功能研究后发现, 该模型中造血干细胞获得 DNMT3A 突变, 该突变会扩大并成为克隆扩张的储存库, 直到获得另一个导致转化的遗传损伤如 FLT3-ITD, 进而转化为 AML 细胞。

2.2 DNMT3A 缺失损伤细胞功能 虽然 DNMT3A 的单一突变不会演变成白血病或者改变甲基化水平, 但研究发现在小鼠模型中完全敲除 DNMT3A 也会产生抑制细胞分化等细胞功能的损伤, CHALLEN 等^[19]认为这主要是由于 DNMT3A 下游调控因子如 Runx1、Gata3 的上调, 正常造血干细胞中 Runx1 和 Gata3 的过表达均会导致分化抑制。此外, DNMT3A 的甲基转移酶活性是 PML-RAR α 驱动的异常体外自我更新所必需的, 并且 DNMT3A 对于 Runx1-Runx1T1 和 MLL-AF9 驱动的自我更新都是必不可少的^[20-21]。可以说 DNMT3A 缺失可以诱发 AML 等血液疾病, 但如果加入其他分子的协同作用后, 可能

诱发为更急性、凶险的恶性肿瘤。

2.3 DNMT3A 突变与预后不良相关 DNMT3A 突变被普遍认为是 AML 不良预后的独立预测因子。有研究显示, DNMT3A 突变患者的复发率明显高于未突变患者, 总体生存期(OS)和无复发生存期(RFS)也明显短于未突变患者^[22]。且有研究显示, 许多接受化疗药物的 AML 患者在获得完全缓解(CR)后还仍然存在 DNMT3A R882 突变, 这是因为突变可能发生在早期造血干细胞中, 并与正常核型的 AML 有关, 这种细胞在骨髓中分化为淋巴系和髓系, 并进行克隆性扩增从而抑制正常造血干细胞^[23]。甚至有的存在 DNMT3A 突变的 AML 患者, 在 CR 时突变消失, 但是在复发时又再次检测到突变^[24]。这意味着 DNMT3A 突变可能是 AML 持续复发的重要因素, 并且可能是监测微小残留病的潜在生物标志物。

3 DNMT3B 在 AML 中的作用

与 DNMT3A 的高突变率相比, DNMT3B 在血液系统恶性肿瘤中很少发生突变, 研究者对 DNMT3B 突变的研究也比较少。有研究应用高分辨熔解分析(HRM)技术对 137 例 AML 患者 DNMT3B 的 8~23 外显子进行检测后并未发现突变, 这提示 DNMT3B 在 AML 中不易发生突变^[25]。但也有例外, 有研究者在 AML 中发现了两个 DNMT3B 截短突变, 一个(p.1622fs)发现于 AML del(9q)患者, 另一个(p.R571X)是在 AML t(8;21)患者中发现, 这两个突变被认为可能是 AML 发生的驱动因素^[26]。

3.1 DNMT3B 与 miRNA 的相互作用 一些 miRNA, 包括 miR-29a、miR-29b、miR-148a、miR-106a/b、miR-375 和 miR-147 与 DNMT3B 的表达密切相关^[26]。在所有相关的 miRNA 中, miR-29b 最具特征性。miR-29b 直接与 DNMT3B 的 30 个非翻译区相互作用, 并下调其表达, 从而导致高甲基化和沉默的 p15INK4B 在 AML 细胞中重新表达^[27]。miR-375-Hoxb3-CDCA3/DNMT3B 这个复杂的信号通路也被证实与 AML 的发生、发展密切相关, 其中 miR-375 起着重要的基因表达调控因子的作用, Hoxb3-CDCA3/DNMT3B 信号通路参与白血病的发生和维持^[27]。如果抑制此信号通路可能恢复 miR-375 的表达以改善 AML 患者的治疗效果。

3.2 DNMT3B 过表达与预后不良相关 虽然 DNMT3B 突变在 AML 不常见, 但是在正常核型的 AML 中, DNMT3B 的过度表达可能是患者预后较差的分子生物学指标, 并与较低的 CR 率、较短的无病生存期(DFS)和 OS 有关。2012 年有研究报道了 DNMT3B 过度表达是 AML 患者生存不良的独立预测因子, 分析了 195 例初治 AML 患者 DNMT3A、DNMT3B 的表达后得出结论, DNMT3B 过表达与 OS 显著相关, 与 DFS 呈负相关^[24]。NIEDERWIESER 等^[28]对细胞遗传学正常的老年 AML 患者的多变量

分析也证实 DNMT3B 高表达是较低 CR 率、较短 DFS 和 OS 的独立预测因子,但具体机制还有待研究。

3.3 DNMT3B 抑制肿瘤的进展 尽管有证据证实 DNMT3B 在 AML 中是一个潜在的癌蛋白,但有趣的是,有研究者发现 DNMT3B 在 AML 进展过程中还起着肿瘤抑制因子的作用^[29]。ZHENG 等^[29]通过敲除小鼠 MLL-AF9 AML 白血病细胞中的 DNMT3B,证明了 DNMT3B 缺失可通过增加干细胞和促进细胞周期进程来加速 MLL-AF9 AML 的进展。相反, DNMT3B 在 AML 细胞中的过表达延长了 AML 受体的潜伏期,降低了急性髓系白血病干细胞(LSCs)的比例。因此, DNMT3B 在 AML 进展过程中可能起着抑制肿瘤的作用,这也提示 DNMT3B 在功能上可能与其他 DNMT 不同,深入研究 DNMT3B 对 AML 的影响很有必要。

尽管对白血病的遗传学和表观遗传学研究取得了很大进展,但 AML 仍是一种发病率高、复发率高、预后差的血液系统恶性肿瘤。DNA 甲基化是重要的表观遗传机制, DNMT 是 DNA 甲基化建立和维持所必需的酶,了解 DNMT 在 AML 发病机制中的作用对临床治疗具有重要意义。虽然表观遗传调节在 AML 的治疗中是有效的,但这些表观遗传治疗药物在体内的确切效果尚未得到详尽阐述,因此,对 DNMT 的深入研究对于推动该领域的发展至关重要,在该研究领域的进一步探索也将为 AML 的表观遗传疗法提供更多的靶向药物和治疗途径。

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] LIU X L, LIU H Q, LI J, et al. Role of epigenetic in leukemia; from mechanism to therapy[J]. Chem Biol Interact, 2020, 317:108963.
- [3] LAW J A, JACOBSEN S E. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(3):204-220.
- [4] ROMANEK-PIVA K, GALCZYNSKI K, ADAMIAK-GODLEWSKA A, et al. DNA methylation and DNA methyltransferase(DNMT1) activity pattern in endometrial carcinoma[J]. Ginekolog, 2016, 87(1):6-10.
- [5] BAI J, ZHANG X, HU K, et al. Silencing DNA methyltransferase 1 (DNMT1) inhibits proliferation, metastasis and invasion in ESCC by suppressing methylation of RASSF1A and DAPK[J]. Oncotarget, 2016, 7(28):44129-44141.
- [6] WANG X X, ZHANG H, LI Y. Preliminary study on the role of miR-148a and DNMT1 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4):2943-2952.
- [7] GARZON R, LIU S, FABBRI M, et al. microRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1[J]. Blood, 2009, 113(25):6411-6418.
- [8] WONG K K, LAWRIE C H, GREEN T M. Oncogenic roles and inhibitors of DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in acute myeloid leukaemia[J]. Biomark Insights, 2019, 14:1-12.
- [9] MIZUNO S, CHIJIWA T, OKAMURA T, et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 2001, 97(5):1172-1179.
- [10] YAN F, SHEN N, PANG J X, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target[J]. Leukemia, 2018, 32(4):865-873.
- [11] ESTÈVE P O, CHANG Y, SAMARANAYAKE M, et al. A methylation and phosphorylation switch between an adjacent lysine and serine determines human DNMT1 stability[J]. Nat Struct Mol Biol, 2011, 18(1):42-48.
- [12] SHEN N, YAN F, PANG J, et al. Inactivation of receptor tyrosine kinases reverts aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(20):6254-6266.
- [13] RAU R E, RODRIGUEZ B A, LUO M, et al. DOT1L as a therapeutic target for the treatment of DNMT3A-mutant acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2016, 128(7):971-981.
- [14] YANG L, RAU R, GOODELL M A. DNMT3A in haematological malignancies[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(3):152-165.
- [15] SPENCER D H, RUSSLER-GERMAIN D A, KETKAR S, et al. CpG island hypermethylation mediated by DNMT3A is a consequence of AML progression[J]. Cell, 2017, 168(5):801-816.
- [16] LEY T J, DING L, WALTER M J, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25):2424-2433.
- [17] PATEL J P, GÖNEN M, FIGUEROA M E, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2012, 366(12):1079-1089.
- [18] YANG L, RODRIGUEZ B, MAYLE A, et al. DNMT3A loss drives enhancer hypomethylation in FLT3-ITD-associated leukemias[J]. Cancer Cell, 2016, 29(6):922-934.
- [19] CHALLEN G A, SUN D, JEONG M, et al. DNMT3A is essential for hematopoietic stem cell differentiation[J]. Nat Genet, 2011, 44(1):23-31.
- [20] COLE C B, VERDONI A M, KETKAR S, et al. PML-RARA requires DNA methyltransferase 3A to initiate acute promyelocytic leukemia[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1):85-98.

(下转第 125 页)

参考文献

- [1] 谢光荣,郭玉梅,元文峰,等. ICU 脑出血颅脑术后患者颅内感染的诊断及预后相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(5): 698-701.
- [2] 刘小波,林爱国,何程,等. 颅脑损伤伴颅内感染患者的临床特点和急性期预后的影响因素[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 15-17.
- [3] 谢武表,高喜春,刘中元,等. 血清 C-反应蛋白和降钙素原检测对脑出血术后伴颅内感染的诊断及预后评估价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(24): 3564-3566.
- [4] 赵四军,赵明,徐欣,等. 降钙素原和 C-反应蛋白在老年颅脑手术后颅内感染中的诊断及预后价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10): 2267-2270.
- [5] 刘晓刚,王二玲,冯娟,等. 重型颅脑损伤术后颅内感染脑脊液中不同指标和炎症因子水平分析[J]. 创伤外科杂志, 2020, 22(6): 419-423.
- [6] 陆中奎,薛志文,侯有砥. 脑脊液中肝素结合蛋白水平在颅内感染性疾病的应用价值[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(2): 24-27.
- [7] 管军,张建秋,邓超,等. 脑脊液肝素结合蛋白鉴别细菌性颅内感染的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(18): 2768-2771.
- [8] 陈若虹,胡敏,任亚萍,等. 脑脊液肝素结合蛋白和降钙素原在细菌性颅内感染诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(4): 256-259.
- [9] 莫丽亚. 常用感染标志物联合脑脊液常规检测在鉴别儿童颅内感染病原中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(9): 737-740.
- [10] 黄彩芝,张洁,莫丽亚. 脑脊液肝素结合蛋白检测在小儿化脓性脑膜炎中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(11): 955-961.
- [11] 雷娟娟,冯慧玲,齐延平. 急性化脓性脑膜炎儿童脑脊液肝素结合蛋白水平变化及其与不良预后的关系[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(4): 277-280.
- [12] 李星,张志刚,林慧卿,等. HBP 联合 PCT 在中枢神经系统感染患儿的诊断价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(5): 591-597.
- [13] 邓宽国,韩相卿,王立民. 血清肝素结合蛋白检测对 ICU 危重患者细菌感染的评价价值研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 169-171.
- [14] 杨勋能,张军建,任勇. 血清肝素结合蛋白与降钙素原联合检测对急诊恶性肿瘤患者早期细菌感染的诊断价值[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(10): 771-774.
- [15] 何晓清,刘娟,杨录波,等. 血清肝素结合蛋白对重症监护室危重患者感染的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1568-1570.
- (收稿日期: 2021-02-22 修回日期: 2021-11-09)
-
- (上接第 109 页)
- [21] HOU H A, KUO Y Y, LIU C Y, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia; stability during disease evolution and clinical implications[J]. Blood, 2012, 119(2): 559-568.
- [22] PLOEN G G, NEDERBY L, GULDBERG P, et al. Persistence of DNMT3A mutations at long-term remission in adult patients with AML[J]. Br J Haematol, 2014, 167(4): 478-486.
- [23] THOL F, DAMM F, LÜDEKING A, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2889-2896.
- [24] WAGNER W, HAYETTE S, THOMAS X, et al. High DNA methyltransferase DNMT3B levels; a poor prognostic marker in acute myeloid leukemia[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51527.
- [25] ZHANG H, YING H, WANG X. Methyltransferase DNMT3B in leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(2): 263-273.
- [26] MASETTI R, BERTUCCIO S N, ASTOLFI A, et al. Hh/Gli antagonist in acute myeloid leukemia with CBFA2T3-GLIS2 fusion gene[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 26.
- [27] BI L, ZHOU B, LI H, et al. A novel miR-375-HOXB3-CDCA3/DNMT3B regulatory circuitry contributes to leukemogenesis in acute myeloid leukemia[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 182.
- [28] NIEDERWIESER C, KOHLSCHMIDT J, VOLINIA S, et al. Prognostic and biologic significance of DNMT3B expression in older patients with cytogenetically normal primary acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2015, 29(3): 567-575.
- [29] ZHENG Y, ZHANG H, WANG Y, et al. Loss of DNMT3B accelerates MLL-AF9 leukemia progression[J]. Leukemia, 2016, 30(12): 2373-2384.
- (收稿日期: 2021-03-09 修回日期: 2021-10-10)