

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0001-08

血液系统疾病专题·论著

急性髓系白血病患者骨髓细胞c-Myc基因的表达及其临床意义*

刘洋¹, 丁欢欢², 齐松青¹, 雷婷³, 王璐¹, 秦玉婷¹, 孙明玲¹, 张振南¹, 王新有¹

[1. 新疆医科大学第一附属医院 血液病中心(新疆维吾尔自治区血液病研究所), 新疆乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院 心脏中心起搏电生理科(新疆心电生理与心脏重塑重点实验室), 新疆 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院(苏州路院区) 健康管理中心, 新疆 乌鲁木齐 830000]

摘要: 目的 研究急性髓系白血病(AML)患者骨髓细胞c-Myc基因的表达及其临床意义。**方法** 选取2018年9月—2020年9月新疆医科大学第一附属医院143例初治AML患者为研究对象。对照组来自20名志愿者的正常骨髓样本。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测AML患者骨髓细胞中c-Myc基因的表达, 分析其与临床特征及疗效的关系; 采用Sanger测序法检测AML患者C-kit 8/17、NPM1、FLT3-TKD/ITD、CEBPa基因突变情况。影响因素的分析采用单因素Cox和多因素逐步Cox回归模型。**结果** 初治AML患者的c-Myc基因相对表达量高于对照组($P < 0.05$)。143例AML患者中基因突变患者98例, 检出率为68.5%(98/143)。c-Myc基因表达与CEBPa基因突变呈正相关($r = 0.174, P = 0.037$)。c-Myc基因高表达组2个疗程的完全缓解率为40.0%(36/90), c-Myc基因低表达组为77.4%(41/53)。单因素和多因素逐步Cox回归分析结果显示, c-Myc基因高表达和染色体核型分析异常的AML患者有较差的无事件生存和总生存期。**结论** c-Myc基因异常表达在AML发病中可能起重要作用, 可作为AML疗效和预后的不良分子标志物。

关键词: 急性髓系白血病; c-Myc; 基因

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

Expression of c-Myc gene and its clinical significance in acute myeloid leukemia*

Liu Yang¹, Ding Huan-huan², Qi Song-qing¹, Lei Ting³, Wang Lu¹, Qin Yu-ting¹,
Sun Ming-ling¹, Zhang Zhen-nan¹, Wang Xin-you¹

[1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Research Institute of Hematology), Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Pacing and Electrophysiology (Department of Cardiac Electrophysiology and Remodeling), The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Health Management Center, Suzhou Road District of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China]

Abstract: Objective To investigate the expression of the c-Myc gene in bone marrow cells of patients with acute myeloid leukemia (AML) and its clinical significance. **Methods** We selected 143 newly diagnosed AML patients from the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, from September 2018 to September 2020, as the study subjects. A control group consisted of normal bone marrow samples from 20 volunteers. Real-time

收稿日期: 2023-03-05

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2020D01C237)

[通信作者] 王新有, E-mail: wxy999wxy@126.com

quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression of the c-Myc gene in AML patient's bone marrow cells and analyze its relationship with clinical characteristics and treatment efficacy. Sanger sequencing was employed to detect mutations in AML patients in C-kit 8/17, NPM1, FLT3-TKD/ITD, and CEBPa genes. The analysis of influencing factors used both single-factor Cox and multiple-factor stepwise Cox regression models. **Results** The relative expression of the c-Myc gene in newly diagnosed AML patients was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Among the 143 AML patients, 98 had gene mutations, with a detection rate of 68.5% (98/143). The expression of the c-Myc gene was positively correlated with mutations in the CEBPa gene ($r = 0.174$, $P = 0.037$). The complete remission rates after two cycles of treatment were 40.0% (36/90) for the high c-Myc gene expression group and 77.4% (41/53) for the low c-Myc gene expression group. Single-factor Cox and multiple-factor stepwise Cox regression analysis results showed that AML patients with high c-Myc gene expression and abnormal chromosomal karyotypes had lower event-free survival and overall survival rates. **Conclusion** Aberrant expression of the c-Myc gene may play an important role in the pathogenesis of AML and can serve as an adverse molecular marker for AML treatment and prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia; gene; c-Myc

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种恶性克隆性疾病,起源于髓系造血干/祖细胞,发病机制非常复杂^[1-2]。白血病细胞的多种内在途径和基因组的不稳定性是导致AML具有较高异质性和复杂性的重要原因。虽然AML发病机制的研究在过去数年中取得了很大进展,但是如何让患者获得更精准的诊疗依然是临床工作中面临的难题^[3-4]。许多研究指出,转录因子与细胞内外信号传递的分子事件相互作用是AML发病的重要原因之一,尤其是原癌基因的激活和抑癌基因的缺失,以及信号传导途径的异常^[5-8]。c-Myc基因是多种人类肿瘤疾病的关键驱动因素,许多肿瘤细胞依赖于c-Myc的异常激活。一般在正常生理条件下c-Myc基因受严格调控,而当染色体核型异常或信号通路基因突变等情况发生时,可导致在没有生长因子刺激信号的情况下c-Myc基因持续激活,故c-Myc蛋白的表达被解除调控并增强,造成细胞增殖失控、分化停滞,产生大量肿瘤细胞。人类约70%的肿瘤疾病中存在c-Myc基因异常,为进一步探讨c-Myc基因在AML中的作用,本研究检测143例初发AML患者骨髓细胞c-Myc基因的表达并分析其临床意义,为AML患者的诊疗及预后评估提供新的思路和方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月—2020年9月新疆医科大学第一附属医院143例初治AML(非急性早幼粒细胞白血病)患者为研究对象。其中,男性74例,女性69例;

年龄14~83岁,中位年龄49岁;汉族90例,维吾尔族36例,回族6例,哈萨克族6例,锡伯族3例,蒙古族2例。AML诊断及疗效标准参照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[2]。对照组来自20名志愿者的正常骨髓样本。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器

红细胞裂解液购自北京索莱宝科技有限公司,TRIzol购自上海生工生物技术有限公司,SYBR GREEN、逆转录试剂盒购自大连宝生物工程有限公司,c-Myc及GAPDH引物由大连宝生物工程有限公司设计合成,NPM1、C-Kit8/17、CEBPa、FLT3-ITD/TKD测序试剂购自上海源奇生物医药科技有限公司。荧光定量PCR仪为美国ABI公司7500型,测序仪为美国ABI公司3500 DX型,核酸蛋白分析仪为美国Thermo公司Nanodrop 2000型。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测c-Myc基因表达 取乙二胺四乙酸二钠(EDTA- Na_2)抗凝的新鲜骨髓标本2~4 mL,裂解法获取有核细胞,按照TRIzol说明书提取mRNA。核酸蛋白分析仪检测mRNA浓度及纯度(A260/A280比值在1.8~2.0);将提取的RNA按照两步法进行逆转录。c-Myc正向引物:5'-TCAAGAGGTGCCACGTCTCC-3',反向引物:5'-TCTTGGCAGCAGGATAGTCCTT-3',扩增产物80 bp。GAPDH正向引物:5'-GTCTCCTCTGACTT

CAACAGCG-3', 反向引物: 5'-ACCACCCTGTTGCTG TAGCCAA-3', 扩增产物 131 bp。反应体系 20 μ L: SYBR Premix ExTaq II 10 μ L, 0.4 μ mol/L, 正反向引物各 0.8 μ L, 双蒸水 6 μ L, cDNA 2 μ L, ROX Reference Dye II 0.4 μ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 34 s, 共 40 个循环。熔解曲线反应条

件: 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s; 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 15 s。每个样本设 3 个复孔, 每板均设阴性及阳性对照^[6]。c-Myc 及 GAPDH 基因的扩增效率分别为 96.82% 和 97.23%, 熔解曲线在 80 ~ 90 $^{\circ}$ C 范围内仅见单峰(见图 1)。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 c-Myc mRNA 相对表达量。

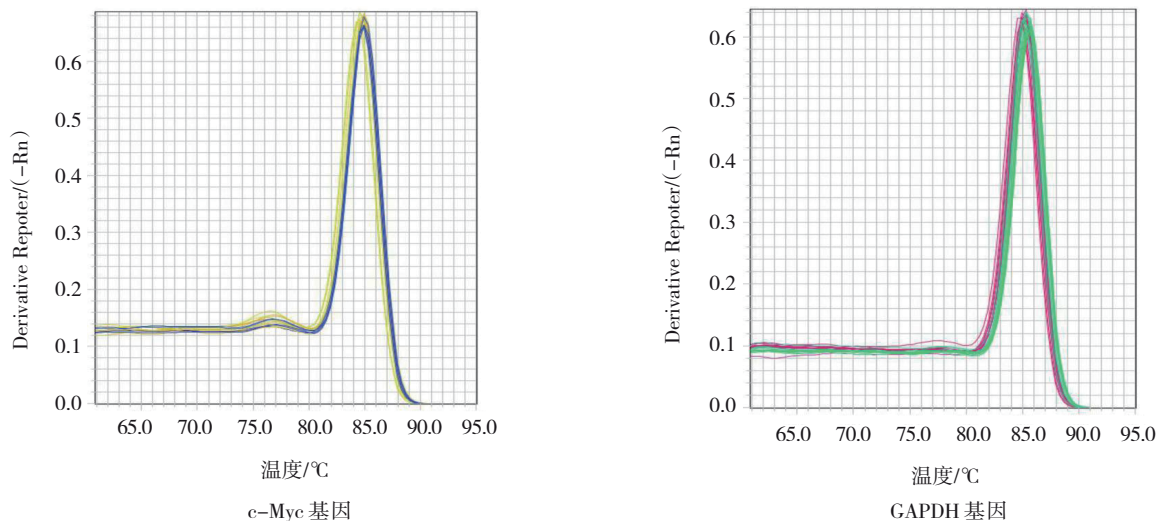


图 1 熔解曲线

1.3.2 染色体核型分析 取肝素抗凝的新鲜骨髓样本 2 ~ 4 mL, 常规制备染色体^[8]; 核型分析采用常规 R 显带技术, 核型描述依据《人类遗传学国际命名体制 ISCN2009》^[9]。

1.3.3 Sanger 法检测基因突变 基因测序采用本实验室已建立的测序方法进行检测^[6]; 于 EDTA-Na₂ 抗凝的新鲜骨髓样本中提取基因组 DNA, 测定 DNA 浓度及纯度 (A260/A280 比值在 1.8 ~ 2.0), 并进行普通 PCR 扩增、酶解、测序 PCR、纯化, 最后上机测序、分析结果。

1.4 治疗方法

根据年龄分层 (< 60 岁, \geq 60 岁) 给予诱导化疗方案: DA (柔红霉素+阿糖胞苷) 或 IA (去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)。所有患者经诱导治疗缓解后, 根据年龄分层、预后危险度及经济情况等因素予以中、大剂量阿糖胞苷巩固治疗; 后期依据患者临床疗效、预后危险度及经济状况等予以标准剂量化疗 (阿糖胞苷联合蒽环类等) 或选择异基因造血干细胞移植。参照文献 [6] 定义完全缓解 (complete response, CR)、无事件生存 (event free survival, EFS) 及总生存期 (overall survival, OS)。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较用秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计数资料采用列联表相关分析, 计量资料采用 Pearson 相关分析; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log rank χ^2 检验; 影响因素的分析采用单因素和多因素逐步 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初治 AML 患者与对照组骨髓细胞中 c-Myc 基因的表达比较

初治 143 例 AML 患者与对照组均检测到 c-Myc 基因表达。初治 AML 患者 c-Myc 基因的中位表达为 1.99 (0.28, 11.87), 对照组 c-Myc 基因的中位表达为 0.80 (0.23, 1.55), 两者比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($Z = -5.422, P = 0.000$), 初治 AML 患者的 c-Myc 基因表达高于对照组。对照组 c-Myc 基因相对表达量为 (0.75 ± 0.38) , 将临界值确定为对照组 c-Myc 基因表达水平 95% CI 上限, c-Myc 基因相对表

达量临界值为 $1.51(\bar{x}+2s)$ 。以c-Myc基因相对表达量的临界值为切点,将143例AML患者分为高表达组和低表达组;c-Myc基因高表达组中位表达水平为3.47(1.61, 11.87),c-Myc基因低表达组中位表达水平为0.93(0.28, 1.47),两者比较,经秩和检验,差异有统计学意义($Z = -9.969, P = 0.000$)。

2.2 c-Myc基因表达与AML患者临床特征的关系

c-Myc基因高表达组与低表达组在性别构成、年龄、中位骨髓原始细胞比例、FAB分型、白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、核型分析等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。初治143例AML患者中基因突变患者98例,检出率为68.5%(98/143);其中NPM1、FLT3-ITD/TKD、CEBPa及C-Kit8/17基因检出率分别为24.5%(35/143)、20.3%(29/143)、18.2%(26/143)和5.6%(8/143)。NPM1、FLT3-ITD/TKD、C-Kit8/17基因突变的AML患者的c-Myc基因表达比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。c-Myc基因表达与CEBPa基因突变呈正相关($r = 0.174, P = 0.037$)。初治143例AML患者中发现

2个基因共突变19例,检出率为13.3%(19/143);其中NPM1、FLT3-ITD/TKD共突变12例,FLT3-ITD/TKD、CEBPa共突变4例,NPM1、CEBPa共突变3例。未发现C-Kit 8/17与其他基因共突变,且C-Kit 8/17基因突变主要发生在伴有核型异常的AML-M2患者中。见表1。

2.3 c-Myc基因表达与临床疗效的相关性

143例初发AML患者均为住院治疗。c-Myc基因高表达组2个疗程的CR率为40.0%(36/90),c-Myc基因低表达组为77.4%(41/53)。c-Myc基因表达升高与CR率呈负相关($r = -0.415, P = 0.000$)。染色体核型分析中危的105例AML患者中,c-Myc基因高、低表达组CR率分别为31.8%(21/66)和82.1%(32/39),c-Myc基因表达升高与CR率呈负相关($r = -0.485, P = 0.000$)。进一步分析正常核型的84例AML患者中,c-Myc基因高、低表达组CR率分别为29.4%(15/51)和81.8%(27/33),c-Myc基因表达升高与CR率呈负相关($r = -0.512, P = 0.000$)。见表2。

表1 c-Myc高表达组与c-Myc低表达组相关因素的比较

组别	n	男/女/例	年龄/ [岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	中位骨髓原始细胞比例/ [% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	CR未缓解/ 缓解/例	FAB分型/例						
						M0	M1	M2	M4	M5	M6	未分型
c-Myc高表达	90	43/47	50(14, 83)	73(21, 96)	54/36	1	3	29	7	15	1	34
c-Myc低表达	53	31/22	47(15, 73)	71(32, 97)	12/41	1	3	12	2	15	1	19
χ^2/Z 值		1.533	-0.972	-0.759	18.733					5.365		
P值		0.216	0.331	0.448	0.000					0.493		

组别	白细胞计数/ [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	血红蛋白/ [g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	血小板计数/ [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	染色体核型/例			基因突变/例			
				良	中	差	NPM1	CEBPa	C-Kit8/17	FLT3-ITD/ TKD
c-Myc高表达	21.26 (1.10, 266.80)	73(32, 118)	41(4, 321)	5	66	19	21	21	5	19
c-Myc低表达	22.50 (1.05, 220.67)	75(45, 127)	36(8, 255)	4	39	10	14	5	3	10
χ^2/Z 值	-0.178	-0.280	-0.173	0.393	0.171	4.332	0.001	0.104		
P值	0.859	0.777	0.926	0.827	0.679	0.037	0.979	0.747		

2.4 c-Myc基因表达对AML患者预后的影响

对143例AML患者进行随访,中位随访时间为10个月(1~55个月)。生存分析显示全体143例AML患者中c-Myc基因高表达组EFS及OS短于低表达组(见图2A、B);染色体核型分析(中危)的105例AML患者中c-Myc基因高表达组EFS及OS短

于低表达组(见图2C、D)。单因素Cox回归分析结果显示,c-Myc基因高表达和染色体核型异常均是AML患者EFS及OS的重要影响因素,c-Myc基因高表达和染色体核型异常的AML患者预后较差(见表3)。以143例AML患者随访55个月预后结局作为因变量,将c-Myc基因表达、性别构成、年龄、白细

表 2 c-Myc 基因高表达组与 c-Myc 基因低表达组 AML 患者临床疗效分析

组别	\hat{OR}	95% CI		r 值	P 值
		下限	上限		
AML 患者					
c-Myc 基因表达	6.503	2.992	14.135		
c-Myc 高表达	1.930	1.451	2.568	-0.415	0.000
c-Myc 低表达	0.297	0.171	0.516		
AML 患者(核型分析中危)					
c-Myc 基因表达	9.796	3.721	25.791		
c-Myc 高表达	2.184	1.540	3.097	-0.485	0.000
c-Myc 低表达	0.223	0.108	0.459		
AML 患者(正常核型)					
c-Myc 基因表达	10.800	3.704	31.492		
c-Myc 高表达	2.400	1.570	3.668	-0.512	0.000
c-Myc 低表达	0.222	0.102	0.482		

胞计数、核型分析作为自变量,进行多因素逐步 Cox 回归分析,结果提示 c-Myc 基因高表达和染色体核型分析异常是 AML 患者的预后危险因素, c-Myc 基

因高表达和染色体核型分析异常的 AML 患者具有较差的 EFS 和 OS(见表 4)。

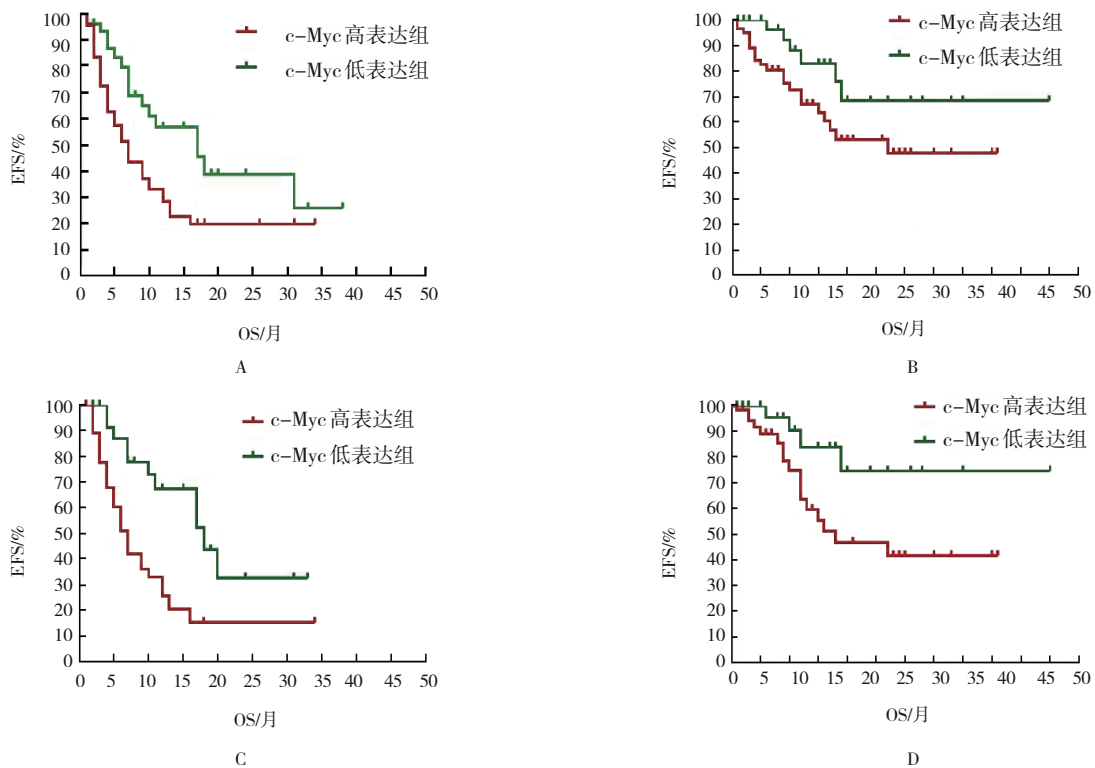


图 2 c-Myc 基因高表达组与低表达组 AML 患者 EFS 及 OS 分析

表 3 AML 患者预后的单因素 Cox 回归分析参数

因素	EFS				OS			
	\hat{HR}	95% CI		P 值	\hat{HR}	95% CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
c-Myc 基因表达	1.768	1.038	3.012	0.036	3.147	1.305	7.588	0.011
性别	0.846	0.520	1.377	0.502	0.662	0.339	1.294	0.228
年龄	1.516	0.857	2.681	0.152	1.888	0.896	3.977	0.095
白细胞计数	0.659	0.314	1.385	0.271	0.729	0.257	2.069	0.552
核型分析	1.721	1.067	2.777	0.026	3.851	1.958	7.574	0.000
核型分析中危	2.550	1.300	5.002	0.006	3.112	1.045	9.263	0.041

表 4 AML 患者预后的多因素逐步 Cox 回归分析参数

因素	EFS				OS			
	\hat{HR}	95% CI		P 值	\hat{HR}	95% CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
C-Myc 基因表达	1.789	1.038	3.084	0.036	3.228	1.325	7.865	0.010
性别	1.015	0.612	1.683	0.953	0.945	0.474	1.883	0.871
年龄	1.402	0.783	2.509	0.256	1.817	0.840	3.929	0.129
白细胞计数	0.579	0.274	1.220	0.151	0.651	0.226	1.871	0.425
核型分析	1.704	1.039	2.796	0.035	3.963	1.975	7.952	0.000

3 讨论

AML 患者的临床特征、疗效及长期生存具有明显异质性,某些亚型具有重现性细胞遗传学异常和特异性分子标志,故关键分子事件在 AML 发生及发展病程中具有重要临床意义^[2]。尽管近年来白血病细胞增殖及分化相关的分子标志物不断被发现且应用于临床,但仍然有少部分 AML 患者无特定分子标志物作为临床诊疗的指标和治疗靶点^[5]。多数情况下 c-Myc 基因发挥转录激活作用,具有刺激细胞增殖和调节细胞凋亡的功能^[10-11]。c-Myc 基因定位于 8q24.21,编码一种分子量为 65 kD 的 DNA 结合蛋白,大量证据表明 c-Myc 蛋白是相互作用的转录因子调控网络的重要组成部分。c-Myc 蛋白在细胞核内与特定 DNA 序列结合,可激活靶基因转录,调控细胞增殖、分化等生物学行为^[12]。在正常细胞静止状态及终末分化后 c-Myc 基因低表达,而在正常细胞增殖时 c-Myc 基因一过性激活。c-Myc 基因参与白血病细胞的诸多生物学进程,并在髓系白血病细胞系、淋巴瘤和白血病患者骨髓中发现 c-Myc 基因的异常分子事件^[11-13]。

c-Myc 基因是人类多种肿瘤细胞的关键驱动基

因之一,具有肿瘤相对特异性,常以重排、扩增及高表达等方式异常激活,进而导致 c-Myc 蛋白异常升高^[13-15]。部分弥漫大 B 淋巴瘤及未分类 B 细胞淋巴瘤患者中可出现 c-Myc 扩增或重排易位的异常分子事件,如淋巴瘤患者发生 c-Myc 重排易位即提示此类患者预后更差^[16]。TANG 等^[17]认为不到 1.0% 的 AML 患者存在 c-Myc 扩增。本研究发现 62.9% 的初治 AML 患者中 c-Myc 基因高表达是正常对照组的 2.5 倍,这也表明 AML 患者中 c-Myc 基因异常活化主要以高表达的方式呈现,且 c-Myc 基因异常活化可能是导致白血病细胞恶性增殖的重要分子事件;c-Myc 基因高表达组中最高值是最低值的 7.4 倍,提示 AML 患者骨髓中 c-Myc 基因高表达亦可能存在较大的异质性,可能与 c-Myc 基因位于多种致癌信号通路下游相关。本研究进一步分析 c-Myc 基因高表达与 c-Myc 低表达的 AML 患者的年龄、性别、原始细胞比例等指标,并未发现差异。

随着基因测序技术在临床工作中广泛应用,基因突变检测有助于临床医生对 AML 患者进行精准诊断、预后评估、靶向治疗及制订更合适的化疗方案^[1-6]。本研究中 68.5% 的 AML 患者存在基因突变;

13.3% 的 AML 患者存在 2 个基因共突变, 共突变模式依次为 NPM1、FLT3-ITD/TKD 共突变, FLT3-ITD/TKD、CEBPa 共突变和 NPM1、CEBPa 共突变, 其中以 NPM1、FLT3-ITD/TKD 共突变为主; 这表明白血病细胞的产生是多种不同功能基因突变共同作用的结果。有研究认为, KIT 突变多发生与 AML1-ETO 和 CBFβ-MYH11 阳性的 AML 有关^[14, 18]。本研究结果显示, 同属于激酶基因的 FLT3 和 KIT 突变互斥, FLT3 与 NPM1、CEBPa 基因伴随突变, 而 KIT 基因突变单独发生, 主要出现在 AML-M2 患者中, 多伴有染色体核型分析异常。c-Myc 基因高表达组与 c-Myc 基因低表达组 FLT3、NPM1、KIT 基因突变类型并无差异。基因表达谱分析结果显示 CEBPa 与 c-Myc 基因是 AML 患者中过度表达最多的基因^[9]。KRYGIER 等^[20]评估了 CEBPa 与 c-Myc 基因相对表达水平, 认为 AML 患者中 CEBPa 与 c-Myc 基因表达水平无相关性, 但本研究结果显示 c-Myc 基因表达与 CEBPa 基因突变呈正相关, 表明 c-Myc 基因表达与 CEBPa 基因突变均参与 AML 病程进展, 可能两者存在复杂的相互作用。在 AML 中 c-Myc 基因高表达可协同其他异常基因, 通过促进白血病细胞增殖和抑制细胞分化等影响 AML 疾病进程。

染色体核型分析结合预后相关基因突变或基因表达异常进行综合分析, 是临床评估 AML 患者预后及优化诊疗策略的主要依据。AML 中具有临床意义的染色体平衡畸变的检出率约为 60%, 这种亚细胞水平的染色体异常可导致癌基因异常活化^[21-22]。本研究并未得出 c-Myc 基因高表达与 AML 染色体预后不良核型具有相关性的结论, 但比较 c-Myc 基因高表达组与 c-Myc 基因低表达组对治疗的反应时, 发现 c-Myc 基因高表达组 2 个疗程 CR 率低于 c-Myc 基因低表达组, c-Myc 基因表达升高与 CR 率呈负相关; 同样的情况亦出现在染色体核型分析中危及正常核型的 AML 患者治疗过程中。生存分析也显示全体 AML 患者中 c-Myc 基因表达组 EFS 及 OS 短于低表达组; 染色体核型分析(中危)的 AML 患者中 c-Myc 基因高表达组 EFS 及 OS 较差。单因素及多因素逐步 Cox 分析结果提示, c-Myc 基因高表达和染色体核型分析异常的 AML 患者有较差的 EFS 和 OS, 证实了 c-Myc 基因高表达是 AML 患者的不良预后因素之一。总之, c-Myc 表达水平与 AML 患者

CEBPa 基因突变、CR 率均有相关性, 多因素逐步 Cox 分析分析显示, c-Myc 高表达的 AML 患者有较差的 EFS 和 OS, 提示 c-Myc 基因是 AML 患者总生存时间的不良预后分子标志。

综上所述, 本研究提示 c-Myc 基因表达水平异常是 AML 疾病进程的重要分子事件之一, 初步发现在 c-Myc 基因异常表达时 AML 患者的部分临床特征, 有助于 AML 患者的诊疗策略优化, 值得深入研究和探讨。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 617-623.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.
- [3] 陈子兴. 急性髓系白血病的表观遗传调控异常和表观基因组景观改变及靶向治疗研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 78-82.
- [4] 郭惠东, 初雅婧, 袁卫平. 急性髓系白血病中组蛋白甲基化修饰调控异常及相关靶向治疗研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(2): 171-176.
- [5] MEDINGER M, PASSWEG J R. Acute myeloid leukaemia genomics[J]. Br J Haematol, 2017, 179(4): 530-542.
- [6] 刘洋, 雷婷, 时瑛, 等. 急性髓系白血病患者骨髓中 Set 基因表达与预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(9): 682-687.
- [7] MEDINGER M, HEIM D, HALTER J P, et al. Diagnosis and therapy of acute myeloid leukemia[J]. Ther Umsch, 2019, 76(9): 481-486.
- [8] 刘洋, 雷婷, 陈双, 等. 急性早幼粒细胞白血病染色体易位联合 R 显带和间期荧光原位杂交技术分析[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(7): 938-941.
- [9] SHAFFER L G, SLOVAK M L, CAMPBELL L J. ISCN2009: An International System For Human Cytogenetic Nomenclature (2009)[M]. Basel: Karger AG, 2009.
- [10] DUFFY M J, O'GRADY S, TANG M H, et al. MYC as a target for cancer treatment[J]. Cancer Treat Rev, 2021, 94: 102154.
- [11] HANDSCHUH L, KAŻMIERCZAK M, MILEWSKI M C, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR[J]. Int J Oncol, 2018, 52(3): 656-678.
- [12] MUDGAPALLI N, NALLASAMY P, CHAVA H, et al. The role of exosomes and MYC in therapy resistance of acute myeloid leukemia: challenges and opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2019, 70: 21-32.
- [13] ZHOU Y H, GAO X M, YUAN M, et al. Targeting myc

- interacting proteins as a winding path in cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 748852.
- [14] CARTER J L, HEGE K, YANG J, et al. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute myeloid leukemia therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 288.
- [15] BALUAPURI A, WOLF E, EILERS M. Target gene-independent functions of MYC oncoproteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(5): 255-267.
- [16] LANDSBURG D J, FALKIEWICZ M K, PETRICH A M, et al. Sole rearrangement but not amplification of MYC is associated with a poor prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma and B cell lymphoma unclassifiable[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(4): 631-640.
- [17] TANG R, CHENG A, GUIRALES F, et al. c-MYC amplification in AML[J]. *J Assoc Genet Technol*, 2021, 47(4): 202-212.
- [18] MÜLLER-TIDOW C, STEFFEN B, CAUVET T, et al. Translocation products in acute myeloid leukemia activate the Wnt signaling pathway in hematopoietic cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(7): 2890-2904.
- [19] HANDSCHUH L, KAŹMIERCZAK M, MILEWSKI M C, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(3): 656-678.
- [20] KRYGIER A, SZMAJDA-KRYGIER D, SAŁAGACKA-KUBIAK A, et al. Association between the CEBPA and c-MYC genes expression levels and acute myeloid leukemia pathogenesis and development[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(12): 109.
- [21] 夏薇, 陈婷梅. 临床血液学检验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [22] GAJZER D, LOGOTHETIS C N, SALLMAN D A, et al. MYC overexpression is associated with an early disease progression from MDS to AML[J]. *Leuk Res*, 2021, 111: 106733.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘洋, 丁欢欢, 齐松青, 等. 急性髓系白血病患者骨髓细胞 c-Myc 基因的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 1-8.

Cite this article as: LIU Y, DING H H, QI S Q, et al. Expression of c-Myc gene and its clinical significance in acute myeloid leukemia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 1-8.