

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2411018

论著 · 临床研究

RAS突变的幼年型粒单核细胞白血病患者 遗传学特点和临床分析

陈云龙^{1,2} 汪星辰^{1,2} 刘晨梦^{1,2} 胡甜园^{1,2} 章婧嫻^{1,2} 刘芳^{1,2} 张丽^{1,2}
陈晓娟^{1,2} 郭晔^{1,2} 邹尧^{1,2} 陈玉梅^{1,2} 张英驰^{1,2} 竺晓凡^{1,2} 杨文钰^{1,2}

(1. 中国医学科学院血液病医院 (中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; 2. 天津医学健康研究院, 天津 301600)

[摘要] **目的** 探讨伴有 RAS 突变的幼年型粒单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) 的基因组特征和预后因素。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月—2022 年 11 月中国医学科学院血液病医院诊治的具有 RAS 突变的 JMML 患儿的临床资料。**结果** 共纳入 34 例患儿, 其中单纯 NRAS 突变 17 例 (50%), 单纯 KRAS 突变 9 例 (27%), 复合突变 8 例 (24%)。与 NRAS 单纯突变的患儿比较, NRAS 复合突变的患儿发病年龄、血小板计数及胎儿血红蛋白比例等方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析显示, 造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 和肝大 (\geq 肋下 2 cm) 是影响 RAS 突变的 JMML 患儿生存率的因素 ($P < 0.05$); 肝大是影响非 HSCT 组 JMML 患儿生存率的因素 ($P < 0.05$)。**结论** NRAS 复合突变患儿发病年龄晚于 NRAS 单纯突变患儿。NRAS 复合突变患儿在初诊时, 外周血小板和胎儿血红蛋白情况较 NRAS 单纯突变患儿更差。初诊时肝脏大小与 RAS 突变 JMML 患儿预后有关。HSCT 可改善 RAS 突变 JMML 患儿预后。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 548-554]

[关键词] 幼年型粒单核细胞白血病; 临床特征; 预后; RAS 突变; 儿童

Genetic and clinical characteristics of children with RAS-mutated juvenile myelomonocytic leukemia

CHEN Yun-Long, WANG Xing-Chen, LIU Chen-Meng, HU Tian-Yuan, ZHANG Jing-Liao, LIU Fang, ZHANG Li, CHEN Xiao-Juan, GUO Ye, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, ZHANG Ying-Chi, ZHU Xiao-Fan, YANG Wen-Yu. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Yang W-Y, Email: yangwenyu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To investigate the genomic characteristics and prognostic factors of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) with RAS mutations. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of JMML children with RAS mutations treated at the Hematology Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, from January 2008 to November 2022. **Results** A total of 34 children were included, with 17 cases (50%) having isolated NRAS mutations, 9 cases (27%) having isolated KRAS mutations, and 8 cases (24%) having compound mutations. Compared to children with isolated NRAS mutations, those with NRAS compound mutations showed statistically significant differences in age at onset, platelet count, and fetal hemoglobin proportion ($P < 0.05$). Cox proportional hazards regression model analysis revealed that hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and hepatomegaly (≥ 2 cm below the costal margin) were factors affecting the survival rate of JMML children with RAS mutations ($P < 0.05$); hepatomegaly was a factor affecting survival in the non-HSCT group ($P < 0.05$). **Conclusions**

[收稿日期] 2024-11-04; [接受日期] 2025-02-14

[基金项目] 国家自然科学基金 (82270144); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-003、2023-I2M-C&T-B-106、2021-I2M-1-041, 2022-I2M-1-022); 卫生健康发展促进项目-汇宇肿瘤研究基金项目 (008)。

[作者简介] 陈云龙, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 杨文钰, 女, 主任医师。Email: yangwenyu@ihcams.ac.cn。

Children with *NRAS* compound mutations have a later onset age compared to those with isolated *NRAS* mutations. At initial diagnosis, children with *NRAS* compound mutations have poorer peripheral platelet and fetal hemoglobin levels than those with isolated *NRAS* mutations. Liver size at initial diagnosis is related to the prognosis of JMML children with *RAS* mutations. HSCT can improve the prognosis of JMML children with *RAS* mutations.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 548-554]

Key words: Juvenile myelomonocytic leukemia; Clinical feature; Prognosis; *RAS* mutation; Child

幼年型粒单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) 是好发于婴幼儿期的罕见克隆性血液系统恶性肿瘤, 表现为外周血单核细胞明显增高, 骨髓和肝脾异常粒单核细胞浸润^[1]。绝大多数 JMML 患儿存在 RAS/MAPK 信号通路相关基因变异^[2]。异基因造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是目前 JMML 的唯一治愈性方法, 但由于移植后复发率高及严重并发症发生率高, 其长期生存率仅为 50%^[3]。JMML 是由于 RAS/MAPK 通路信号转导异常和/或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 所引起, 导致血液系统恶性克隆对 GM-CSF 敏感性增加^[4]。根据目前发表的最大的 3 个 JMML 临床队列, 在 408 例 JMML 患儿 (欧洲 175 例、日本 135 例、北美 98 例) 中, 380 例 (93%) 的 JMML 患儿携带 RAS/MAPK 信号通路基因突变, 包括 *PTPN11*、*NF1*、*CBL*、*NRAS*、*KRAS* 基因的胚系或体细胞突变。*NRAS* 突变和 *KRAS* 突变都是典型的肿瘤相关 *RAS* 突变, *NRAS* 突变通常发生于 G12、G13 或 G61 位点, *KRAS* 突变通常发生于 G12 和 G13 位点^[5-6]。*RAS* 突变导致 RAS 蛋白及下游通路异常激活, 从而导致疾病发生^[7], 这两种突变是 JMML 临床上较为常见的突变基因类型, 但临床特征及疾病进展、转归具有一定异质性, 目前研究尚有限。故本研究回顾性分析了具有 *RAS* 突变 JMML 患儿的遗传学特点与临床特征, 旨在探索 *RAS* 突变 JMML 的基因组学特征与预后因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2008 年 1 月—2022 年 11 月在中国医学科学院血液病医院诊治的具有 *RAS* 突变 JMML 患儿的临床资料。纳入标准: (1) 符合 2016 版世界卫生组织的 JMML 诊断标准^[8] 的初诊患者; (2) 年龄 0~14 岁; (3) 携带 *NRAS* 和/或 *KRAS* 基因突变。排除标准: (1) 排除其他克隆性血液系统恶性肿瘤, 如骨髓增生异常综合征、急性髓系白血

病、慢性粒细胞白血病等; (2) 排除其他引起外周血单核细胞增高的疾病, 如单核细胞增多症; (3) 排除其他肿瘤, 如淋巴瘤、消化系统肿瘤等; (4) 排除 JMML 转化为其他髓系肿瘤的患者。本研究获得中国医学科学院血液病医院伦理委员会的批准 (伦理审批号: IIT2021-EC-1), 且所有患儿及家属均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 基因检测方法 纳入的患儿均完成 JMML 突变基因检测, 其中 18 例完成 JMML 经典基因热点突变检测, 16 例进行血液肿瘤基因组二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 检测。热点突变检测方法: 取患儿骨髓 4 mL, 乙二胺四乙酸抗凝, 根据基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA, 并将 DNA 标本进行 PCR 扩增。选取目的基因为 JMML 5 个经典基因, 包括 *PTPN11* (外显子 2、3、4、7、8、12、13、14)、*NRAS* (外显子 2、3、8、9)、*KRAS* (外显子 2)、*NF1* (外显子 35) 和 *CBL* 基因。构建针对 JMML 5 个经典基因文库。NGS 方法: 提取患儿骨髓标本中基因组 DNA, 采用 NGS 方法检测血液肿瘤相关的 112 个基因编码区的点突变和插入/缺失突变, 平均测序深度为 2 000×。对携带 JMML 经典基因突变的患儿使用一代测序法检测口腔黏膜 DNA 进行验证, 以确定是胚系或体细胞突变。

1.2.2 核型检测方法 采用 G 显带法进行骨髓染色体核型分析, 采用荧光原位杂交对部分异常染色体核型进行验证。

1.2.3 甲基化测序方法 使用 Illumina Infinium methylation EPIC Beadchip 平台 (Illumina) 对 DNA 甲基化进行定量。所有 JMML 样本中可变 CpG 位点分为 3 个等级, 分别为低甲基化、中甲基化和高甲基化。

1.2.4 随访 通过查阅患儿电子病历 (住院病历和门诊病历) 及电话随访, 随访截止日期为 2023 年 1 月 30 日或患儿死亡。随访主要内容包括患儿性别、年龄、实验室检查、基因检测、治疗情况、生存情况和复发情况。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理。分类变量以百分率 (%) 或构成比表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。计量资料以中位数 (范围) 表示, 采用非参数秩和检验 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。将单因素 Cox 比例风险回归分析中 $P < 0.10$ 的所有变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 JMML 患儿预后的影响因素。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

本研究共纳入 34 例患儿, 中位发病年龄 14 个

月 (范围: 3~60 个月), 男女性别比为 3.86 : 1。*RAS* 突变的 JMML 患儿均存在脾大, 中位脾脏大小为肋下 5 cm (范围: 2~16 cm)。与 *NRAS* 单纯突变的患儿比较, *NRAS* 复合突变的患儿发病年龄更大、血小板计数 (platelet count, PLT) 更低、胎儿血红蛋白 (fetal hemoglobin, HbF) 更高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。见表 1。1 例 *NRAS* 合并 *KRAS* 复合突变的患儿发病年龄为 31 个月, 女性, 初诊时脾脏大小肋下 3 cm, 肝脏大小肋下 1 cm, WBC 计数 $42.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 69 g/L, PLT $73 \times 10^9/L$, HbF 2%。

11 例患儿 (32%) 行 HSCT 治疗, 均为半相合 HSCT, 其中 *NRAS* 单纯突变者 3 例, *NRAS* 复合突变 2 例, *KRAS* 单纯突变者 3 例, *KRAS* 复合突变 3 例。23 例患儿 (68%) 未行 HSCT 治疗。

表 1 *RAS* 突变的 JMML 患儿的临床资料

指标	<i>NRAS</i> ($n=21$)				<i>KRAS</i> ($n=12$)				$U\chi^2$ 值 ^Δ	P 值 ^Δ
	<i>NRAS</i> 单纯突变 ($n=17$)	<i>NRAS</i> 复合突变 ($n=4$)	$U\chi^2$ 值	P 值	<i>KRAS</i> 单纯突变 ($n=9$)	<i>KRAS</i> 复合突变 ($n=3$)	U 值	P 值		
发病年龄 (月)	12(3~48)	49(36~60)	2.00	<0.001	20(5~36)	25(5~60)	11.50	0.411	125.50	0.328
男性 [n(%)]	15(88)	3(75)	0.46	0.496	6(67)	3(100)	-	0.509*	0.59	0.125
脾脏 (肋下 cm)	5(2~16)	6(3~9)	25.50	0.851	6(2~8)	5(3~6)	10.50	0.523	120.00	0.316
肝脏 (肋下 cm)	3(1~12)	3(2~5)	32.00	0.626	2(0~8)	4(3~8)	6.50	0.291	118.00	0.735
WBC ($\times 10^9/L$)	23.5 (8.2~170.8)	11.2 (7.3~33.5)	14.00	0.234	13.4 (5.9~55.7)	40.8 (20.9~127.7)	3.00	0.062	95.00	0.916
Hb (g/L)	82(71~113)	87(75~117)	33.50	0.845	85(72~102)	95(58~96)	13.50	0.498	112.50	0.412
PLT ($\times 10^9/L$)	64(9~147)	16(10~31)	12.50	0.003	31(21~96)	25(19~74)	10.00	0.995	67.50	0.462
HbF (%)	6(1~17)	53(44~63)	0	<0.001	6(1~38)	24(16~39)	2.00	0.195	107.00	0.946

注: [WBC] 白细胞; [Hb] 血红蛋白; [PLT] 血小板; [HbF] 胎儿血红蛋白。*NRAS* 单纯突变和 *KRAS* 单纯突变: 在 5 个经典 *RAS*/MAPK 信号通路基因突变中, 仅有 *NRAS* 或 *KRAS* 突变; *NRAS* 复合突变和 *KRAS* 复合突变: 除 *NRAS* 或 *KRAS* 突变之外, 在 5 个经典 *RAS*/MAPK 信号通路基因突变中, 还有 ≥ 1 个突变; ^Δ*NRAS* 组和 *KRAS* 组统计结果。* 示 Fisher 确切概率法。除 “男性” 这个指标外, 其余指标均以中位数 (范围) 表示。

2.2 遗传及分子学特征

纳入的 34 例患儿中, 携带 *NRAS* 单纯突变 17 例 (50%), *KRAS* 单纯突变 9 例 (27%), *NRAS* 合并 *PTPN11* 突变 3 例 (9%), *KRAS* 合并 *PTPN11* 突变 2 例 (6%), *NRAS* 合并 *KRAS* 突变 1 例 (3%), *KRAS*、*PTPN11* 和 *NF1* 复合突变 1 例 (3%), *NRAS*、*PTPN11* 和 *NF1* 复合突变 1 例 (3%)。继发突变有 *EP300* (2 例), 以及 *FAT1*、*TET2*、*FAN46C*、*JAK3*、*TRAF3*、*NOTCH1*、*IL7R*、*IKZF1* 和 *ARID1A* (各 1 例)。

共 28 例患儿完成染色体核型检测, 其中 19 例为 *NRAS* 突变, 8 例为 *KRAS* 突变, 1 例为 *NRAS* 合

并 *KRAS* 突变。19 例 *NRAS* 突变患儿中有 2 例为单体 7 核型, 1 例为其他异常核型, 16 例无核型异常。8 例 *KRAS* 突变患儿中有 1 例为其他异常核型, 7 例无核型异常。1 例 *NRAS* 合并 *KRAS* 突变患儿为其他异常核型。

共 11 例患儿完成 DNA 甲基化水平检测 (8 例为 *NRAS* 突变患儿, 2 例为 *KRAS* 突变患儿, 1 例为 *NRAS* 合并 *KRAS* 复合突变患儿)。8 例 *NRAS* 突变患儿中, 4 例为中甲基化水平, 4 例为高甲基化水平。2 例 *KRAS* 突变患儿中, 1 例为中甲基化水平, 1 例为高甲基化水平。1 例 *NRAS* 合并 *KRAS* 复合突变患儿为高甲基化水平。

18 例 *NRAS* 突变患儿完成突变位点检测，其中 G12D 位点突变 4 例 (22%)，G13D、G12S、G13A 位点突变各 3 例 (17%)，Q61H、Q61R、G12A、Q61K、G13D 合并 Q61H 位点突变各 1 例 (6%)。

10 例 *KRAS* 突变患儿完成突变位点检测，其中 G13D 位点突变 5 例 (50%)，G12A、G12V、G60V、G21D、A59T 合并 T58I 位点突变各 1 例 (10%)。见图 1。

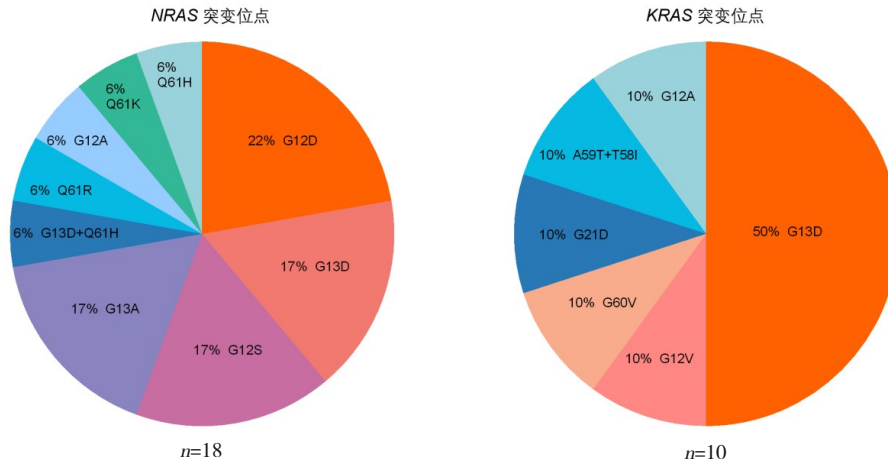


图 1 JMML 患儿 *NRAS* 和 *KRAS* 突变的位点

2.3 生存分析

2.3.1 总体生存情况及生存分析 34 例具有 *RAS* 突变的 JMML 患儿 2 年总体生存 (overall survival, OS) 率为 $43\% \pm 11\%$ ，*NRAS* 突变组 2 年 OS 率为 $33\% \pm 14\%$ ，*KRAS* 突变组 2 年 OS 率为 $46\% \pm 18\%$ 。中位生存期为 11.5 个月 (范围: 1~102 个月)，中位随访时间 13 个月 (范围: 1~102 个月)。纳入患儿共死亡 15 例，其中 13 例未行 HSCT 治疗，均死于疾病进展；2 例行 HSCT 治疗后死亡，1 例于 HSCT 后 8 个月死于肺部感染，1 例死

于 HSCT 后排异反应。

行 HSCT 治疗的患者 OS 率显著优于未行 HSCT 治疗的患者 ($82\% \pm 10\%$ vs $44\% \pm 12\%$, $P=0.037$)。*NRAS* HSCT 组的患儿 OS 率高于 *NRAS* 非 HSCT 组 ($80\% \pm 8\%$ vs $47\% \pm 13\%$, $P=0.031$)，*KRAS* HSCT 组的患儿 OS 率高于 *KRAS* 未 HSCT 组 ($83\% \pm 9\%$ vs $33\% \pm 10\%$, $P=0.044$)，见图 2B。*NRAS* 单纯突变、*NRAS* 复合突变、*KRAS* 单纯突变和 *KRAS* 复合突变患儿生存曲线见图 2C。

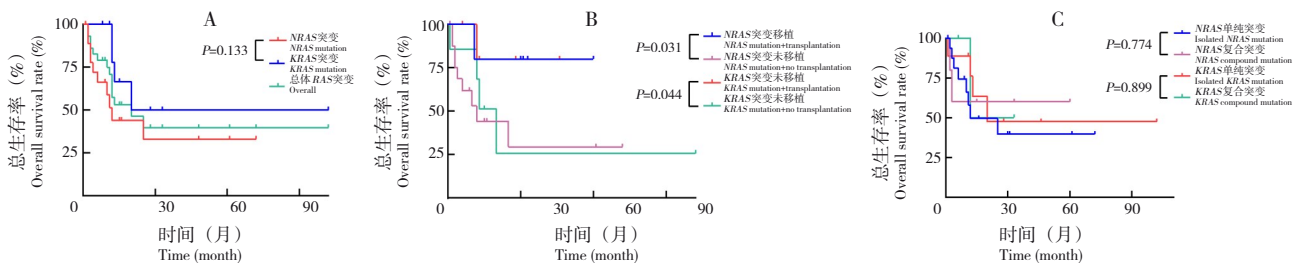


图 2 生存曲线 A: *NRAS* 突变组、*KRAS* 突变组和总体 *RAS* 突变组患儿生存曲线; B: *NRAS* 移植组、*NRAS* 未移植组、*KRAS* 移植组与 *KRAS* 未移植组的生存曲线; C: *NRAS* 单纯突变组、*NRAS* 复合突变组、*KRAS* 单纯突变组与 *KRAS* 复合突变组的生存曲线。

2.3.2 影响 *RAS* 突变的 JMML 患儿的单因素及多因素分析 在纳入的 *RAS* 突变患儿当中，单因素 Cox 分析显示，行 HSCT 治疗是影响 *RAS* 突变的 JMML 患儿生存率的因素 ($P=0.035$)。多因素 Cox

分析显示，行 HSCT 治疗 ($P=0.009$) 和肝大 (\geq 肋下 2 cm, $P=0.018$) 是影响 *RAS* 突变的 JMML 患儿生存率的因素。见表 2。

在未行 HSCT 治疗的 *RAS* 突变患儿当中，单因

素 Cox 分析显示，肝大、初诊 PLT $<40 \times 10^9/L$ 是影响未行 HSCT 的 RAS 突变的 JMML 患儿生存率的因素 ($P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析

结果显示，肝大是影响未行 HSCT 的 RAS 突变的 JMML 患儿生存率的因素 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 RAS 突变的 JMML 患儿生存率的单因素及多因素 Cox 分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	RR(95%CI) 值	P 值	RR(95%CI) 值	P 值
所有病例 (n=34)				
是否 HSCT 治疗	0.199(0.044~0.890)	0.035	7.693(1.673~35.374)	0.009
发病年龄 ≥ 24 个月	0.989(0.337~2.900)	0.984		
发病到诊断时间 >3 个月	0.853(0.306~2.372)	0.760		
淋巴结肿大	1.218(0.433~3.428)	0.709		
肝大 (\geq 肋下 2 cm)	2.942(0.826~10.481)	0.096	0.208(0.057~0.762)	0.018
脾大 (\geq 肋下 2 cm)	2.321(0.305~17.690)	0.416		
初诊 WBC $<20 \times 10^9/L$	0.704(0.250~1.986)	0.507		
初诊 PLT $<40 \times 10^9/L$	1.171(0.399~3.441)	0.774		
初诊 HbF $>10\%$	0.712(0.218~2.325)	0.566		
初诊时有无皮疹	1.450(0.526~4.003)	0.473		
未 HSCT 病例 (n=23)				
发病年龄 ≥ 24 个月	1.281(0.391~4.194)	0.682		
发病到诊断时间 >3 个月	1.259(0.404~3.925)	0.692		
浅表淋巴结肿大	1.739(0.559~5.415)	0.339		
肝大 (\geq 肋下 2 cm)	4.483(1.197~16.785)	0.026	5.372(1.070~26.974)	0.041
脾大 (\geq 肋下 2 cm)	3.965(0.514~30.567)	0.186		
初诊 WBC $<20 \times 10^9/L$	1.078(0.350~3.322)	0.896		
初诊 PLT $<40 \times 10^9/L$	3.554(1.080~11.693)	0.037	0.414(0.102~1.673)	0.216
初诊 HbF $>10\%$	1.185(0.319~4.396)	0.800		
初诊时有无皮疹	1.265(0.424~3.774)	0.673		

注：[WBC] 白细胞；[PLT] 血小板；[HbF] 胎儿血红蛋白；[HSCT] 造血干细胞移植。

3 讨论

JMML 是一种婴幼儿罕见的造血干细胞克隆性疾病，以粒系及单核系细胞异常增殖为特征，并常伴红系与巨核系发育异常^[9]。JMML 临床表现异质性较大，通常表现为发热、乏力、脾大和血小板减少^[10]。本研究中携带 RAS 突变的 JMML 患儿主要以肝脾大为最常见临床症状和体征。本研究发现 NRAS 复合突变的患儿发病年龄显著大于 NRAS 单纯突变患儿，并且外周血 PLT 和 HbF 等情况较 NRAS 单纯突变患儿差。根据既往研究报道的预后因素，提示本研究中的 NRAS 复合突变的患儿携带较多预后不良因素，其预后应该差于 NRAS 单纯突变患儿。但本研究中发现两组患儿之间的预后并无显著性差异，这可能与本研究纳入的患儿时间跨度大，早期并没有规范成熟的治疗方案

有关^[4]。

近年来，JMML 基因组学和表观遗传学研究取得了重大进展。基因突变的发现有助于提高诊断准确性，预测患儿临床预后，并给予最佳治疗策略^[11]。JMML 的发病机制与 RAS/MAPK 通路基因突变相关。根据目前的研究，90% 以上的 JMML 患儿可检测出 JMML 经典基因突变，包括 PTPN11、NF1、CBL、NRAS、KRAS 基因突变^[12]。既往研究发现，JMML 中 NRAS 突变和 KRAS 突变患儿数大致相当^[13]，但本研究中 NRAS 患儿占比相较于既往报道偏高，可能与早期患儿采取一代测序，遗漏部分突变位点有关。

由于 JMML 恶性程度高，进展迅速，如果不及时治疗，多数患儿死于疾病进展或继发感染。并且 JMML 患儿对化疗反应差，目前尚未发现有效的化疗药物^[14]。本研究中 RAS 突变的 JMML 患儿 2 年

OS 率为 $43\% \pm 11\%$ ，最常见的死亡原因是疾病进展和继发感染。有研究发现某些 *NRAS* 突变的 JMML 患者可自发缓解并且在未行 HSCT 治疗的情况下长期存活^[15]。但对于大部分携带 *NRAS* 突变以及所有携带 *KRAS* 突变的 JMML 患儿建议诊断明确后应立即行 HSCT 治疗^[16]。

既往研究提示 JMML 患者初诊年龄 ≥ 24 个月，PLT 计数 $< 40 \times 10^9/L$ 、HbF 增高为预后不良因素^[17]。在本研究中发现肝脏 \geq 肋下 2 cm 是影响 *RAS* 突变的 JMML 预后的因素，这可能由于肝脏大小能反映 JMML 肿瘤负荷，肝脏越大代表肿瘤负荷越高，从而导致患儿预后不良。但本研究并未发现脾脏大小和 *RAS* 突变的 JMML 患儿预后之间存在关联，这可能是由于患儿初诊时年龄跨度大，不同年龄的儿童脾脏正常大小不同，并且同一年龄的正常儿童脾脏大小也可能不同^[18]。因此，对于不同的 JMML 患儿，脾脏肋缘下大小可能不能准确反映患儿的真实肿瘤负荷。

既往研究报道 *RAS* 突变的 JMML 患儿预后还可能与 DNA 甲基化水平相关^[12, 19]。本研究中完成甲基化水平检测的患儿共 11 例，由于完成 DNA 甲基化水平检测的患儿太少，尚无法提供有力的甲基化水平影响 JMML 患儿生存的证据。本研究发现 *NRAS* 突变和 *KRAS* 突变的位点占比最高的为 G12 和 G13 位点的突变，与既往研究^[5] 报道一致。既往研究报道 *KRAS* 突变的 JMML 通常存在单体 7 核型^[20]，但本研究中完成核型检测的 *KRAS* 突变患儿中并未发现单体 7 核型，这可能与样本量太小有关。

本研究病例资料是单中心数据，时间跨度大，且数量有限，这是本研究的不足之处。在早期病例中，由于对疾病认识不足，一些患者无法得到及时诊断，相关检查也并不完善。目前，JMML 的诊断标准逐渐明确，医疗技术不断提高，对 JMML 的认识也在不断突破，JMML 的诊断和治疗将更加准确和有效。

作者贡献声明：陈云龙、汪星辰和刘晨梦负责数据分析、论文撰写；胡甜园、章婧嫻、刘芳、张丽、陈晓娟、郭晔、邹尧、陈玉梅和张英驰负责数据收集、整理和分析；竺晓凡和杨文钰负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 杨文钰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 63 例幼年型粒单核细胞白血病的临床特征与预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 265-271. PMID: 36946161. PMCID: PMC10032072. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2209129.
- [2] Nathany S, Chatterjee G, Ghai S, et al. Mutational landscape of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): a real-world context[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(6): 1531-1538. PMID: 34387930. DOI: 10.1111/ijlh.13680.
- [3] Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel?[J]. Blood, 2019, 133(10): 1060-1070. PMID: 30670449. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844688.
- [4] Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current treatment of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. J Clin Med, 2021, 10(14): 3084. PMID: 34300250. PMCID: PMC8305558. DOI: 10.3390/jcm10143084.
- [5] Niemeyer CM. RAS diseases in children[J]. Haematologica, 2014, 99(11): 1653-1662. PMID: 25420281. PMCID: PMC4222471. DOI: 10.3324/haematol.2014.114595.
- [6] Tajan M, Paccoud R, Branka S, et al. The RASopathy family: consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway [J]. Endocr Rev, 2018, 39(5): 676-700. PMID: 29924299. DOI: 10.1210/er.2017-00232.
- [7] Cobaleda C, Godley LA, Nichols KE, et al. Insights into the molecular mechanisms of genetic predisposition to hematopoietic malignancies: the importance of gene-environment interactions[J]. Cancer Discov, 2024, 14(3): 396-405. PMID: 38426560. PMCID: PMC10913756. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1091.
- [8] 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. PMID: 27069254. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [9] 刘晨梦, 杨文钰. 幼年型粒单核细胞白血病预后指标研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(12): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2023.12.005.
- [10] Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRASE JMML[J]. Blood Rev, 2020, 43: 100652. PMID: 31980238. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100652.
- [11] Peng Z, Gao J, Huang L, et al. Decitabine-based treatment strategy improved the outcome of HSCT in JMML: a retrospective cohort study[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1426640. PMID: 39253078. PMCID: PMC11381242. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1426640.
- [12] Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, et al. Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Blood, 2018, 131(14): 1576-1586. PMID: 29437595. DOI: 10.1182/blood-2017-07-798157.
- [13] Niemeyer CM. JMML genomics and decisions[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 307-312. PMID: 30504325. PMCID: PMC6245977. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.307.

- [14] Niemeyer CM, Flotho C, Lipka DB, et al. Response to upfront azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia in the AZA-JMML-001 trial[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(14): 2901-2908. PMID: 34297046. PMCID: PMC8341358. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004144.
- [15] Gupta AK, Meena JP, Chopra A, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: a comprehensive review and recent advances in management[J]. *Am J Blood Res*, 2021, 11(1): 1-21. PMID: 33796386. PMCID: PMC8010610.
- [16] Kim HS, Lee JW, Kang D, et al. Characteristics of RAS pathway mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia: a single-institution study from Korea[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(5): 748-756. PMID: 34590720. DOI: 10.1111/bjh.17861.
- [17] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(7): 1083-1090. PMID: 25564399. DOI: 10.1182/blood-2014-08-550483.
- [18] Suttorp M, Classen CF. Splenomegaly in children and adolescents[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 704635. PMID: 34307263. PMCID: PMC8298754. DOI: 10.3389/fped.2021.704635.
- [19] Fiñana C, Gómez-Molina N, Alonso-Moreno S, et al. Genomic and epigenomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1335. PMID: 35267643. PMCID: PMC8909150. DOI: 10.3390/cancers14051335.
- [20] Caye A, Strullu M, Guidez F, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia displays mutations in components of the RAS pathway and the PRC2 network[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1334-1340. PMID: 26457648. DOI: 10.1038/ng.3420.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)