

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2505019

论著·临床研究

## DUX4-IGH融合儿童B系急性淋巴细胞白血病的临床特征

罗堉暄 江华 王嘉怡 郝文革 张伟娜

(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心血液肿瘤科, 广东广州 510623)

**[摘要]** **目的** 总结 DUX4-IGH 融合儿童 B 系急性淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 的临床特征, 为该亚组白血病的诊断及治疗提供依据。 **方法** 收集 2020 年 9 月—2024 年 4 月期间广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 DUX4-IGH 融合的 B-ALL 患儿的临床资料, 回顾性分析该亚组患儿的临床特点、实验室特征及治疗效果。 **结果** 共纳入 315 例 B-ALL 患儿, 通过转录组测序共检出 17 例 DUX4-IGH 融合病例 (5.4%)。其中位年龄为 5 岁 6 个月 (范围: 2 岁 10 个月至 12 岁)。染色体核型多为正常核型。根据患儿年龄、WBC 计数、有无中枢受累, 初诊时 15 例 (88.2%) 患儿评为低危。根据治疗反应, 最终危险度为低危者 7 例, 中危者 10 例。中位随访时间为 38 个月 (范围: 34~43 个月), 最长随访时间达 55 个月, 此 17 例患者 MRD 持续阴性, 无事件生存。 **结论** DUX4-IGH 融合在儿童 B-ALL 中常见, 转录组测序能较灵敏地识别 DUX4-IGH 融合, 对 B-ALL 的精准分型及预后评估具有重要价值。DUX4-IGH 融合诱导治疗早期反应欠佳, 但整体预后良好。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (1): 78-83]

**[关键词]** B 系急性淋巴细胞白血病; DUX4-IGH 融合基因; 微小残留病灶; 转录组测序; 儿童

### Clinical characteristics of DUX4-IGH fusion B-cell acute lymphoblastic leukemia in children

LUO Yu-Xuan, JIANG Hua, WANG Jia-Yi, HAO Wen-Ge, ZHANG Wei-Na. Department of Hematology and Oncology, Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China (Zhang W-N, Email: zwn18@126.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical characteristics of DUX4-IGH fusion B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children in order to inform the diagnosis and treatment of this subtype. **Methods** Clinical data of children with DUX4-IGH fusion B-ALL treated at Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University from September 2020 to April 2024 were collected. DUX4-IGH fusion was identified by transcriptome sequencing, and clinical features, laboratory findings, and treatment outcomes were retrospectively analyzed. **Results** Among 315 children with B-ALL, 17 DUX4-IGH fusion cases were detected by transcriptome sequencing, accounting for 5.4%. The median age was 5.5 years (range: 2 years and 10 months to 12 years). Chromosome karyotypes were mostly normal. Based on age, white blood cell count, and central nervous system involvement, 15 patients (88.2%) were classified as low risk at initial diagnosis. After evaluation of treatment response, 7 patients were low risk and 10 were intermediate risk. The median follow-up was 38 months (range: 34 to 43 months), and the longest follow-up was 55 months. Minimal residual disease remained persistently negative in all 17 patients, and all patients remained event-free during follow-up. **Conclusions** DUX4-IGH fusion is relatively common in pediatric B-ALL. Transcriptome sequencing enables sensitive detection of this fusion, aiding precise subtyping and prognostic assessment. Early induction response is suboptimal, but the overall prognosis is favorable.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 78-83]

**Key words:** B-cell acute lymphoblastic leukemia; DUX4-IGH fusion gene; Minimal residual disease; Transcriptome sequencing; Child

[收稿日期] 2025-05-07; [接受日期] 2025-11-25

[基金项目] 广州市科技计划项目 (202201011864)。

[作者简介] 罗堉暄, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 张伟娜, 女, 副研究员。Email: zwn18@126.com。

在急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 的发生过程中存在多种细胞分子遗传学异常, 尤其是B系来源的ALL (B-cell ALL, B-ALL), 具有多种染色体异常及基因突变, 这些遗传学异常对患者的遗传学分型、治疗指导、预后判断有着重要意义<sup>[1]</sup>。既往常规的检出手段敏感性有限及覆盖面不足, 很多遗传学异常未被发现。在过去的数年中, 利用二代测序技术, 越来越多分子水平的分子标志被发现, 相关的分子机制研究也取得了较为快速的进步。双同源异形盒蛋白4 (double homeobox 4, *DUX4*) 相关融合即为其中一类常见融合, 然而*DUX4*相关融合相较其他融合又有其特殊之处。*DUX4*正常表达于胚胎发育的最早期, 促使2个细胞到4个细胞状态的转变<sup>[2-3]</sup>。在大多数体细胞组织中, *DUX4*被认为是转录沉默的<sup>[4]</sup>。然而在ALL中, 发现了包含*DUX4*基因的D4Z4序列插入免疫球蛋白重链基因 (immunoglobulin heavy chain gene, *IGH*) 内部, 其介导凋亡作用的羧基端缺失, 并引起*DUX4*的异常高表达<sup>[5]</sup>。目前研究结果显示, *DUX4-IGH*可以结合另外一个转录因子ERG的第一个外显子, 从而导致其异常转录本 (ERG alternative transcript, ERGalt) 出现, 而ERGalt也可导致细胞恶性转化<sup>[6]</sup>。早在2002年, 在*DUX4-IGH*融合发现之前, St. Jude儿童医院的研究者通过表达谱芯片分析, 发现一类具有特征性表达谱的白血病亚群, 将其定义为“novel subtype”, 但是导致此种表达谱存在的遗传学异常并不明确<sup>[7]</sup>。随后的十余年, ERG的部分缺失以及ERGalt的存在被认为是此组患者的特征性遗传学异常<sup>[8-9]</sup>。直至2016年, 日本东京大学的研究者通过特殊的算法在转录组测序数据中发现了这一特殊融合<sup>[5]</sup>。

迄今为止, *DUX4*融合基因在我国儿童B-ALL中的发生频率、对白血病化疗方案的反应尚缺乏更加详细的数据。本研究旨在统计*DUX4*融合基因在我们医疗中心儿童B-ALL中的发生率、临床特征、实验室特征及治疗效果。自2020年9月起, 我们医疗中心对形态学及免疫学分型诊断为B-ALL的患者, 除进行传统细胞核型、荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、白血病43种融合基因定性筛查、血液肿瘤全景式基因变异分析外, 同时进行转录组测序。现对我们医疗中心通过转录组测序检出的17例*DUX4-IGH*融合B-ALL患者进行了回顾性分析, 报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

自2020年9月起, 我们医疗中心通过形态学及免疫学分型诊断为B-ALL并且使用中国儿童癌症协作组 (Chinese Childhood Cancer Group, CCCG) -ALL-2020方案<sup>[10-11]</sup>化疗的315例患者, 除进行传统细胞核型、FISH及白血病43种融合基因定性筛查检测外, 采取血液肿瘤全景式基因变异分析及全转录组测序。通过转录组测序共检出17例*DUX4-IGH*融合。患者监护人签署了样本及临床资料可用于科研分析的知情同意书。

### 1.2 实验室检查

白血病细胞免疫表型分析、微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 监测、染色体核型分析、FISH、白血病43种融合基因定性筛查、全景式基因变异分析及全转录组测序均由武汉康圣达医学检验所负责<sup>[12]</sup>。

### 1.3 血液肿瘤全景式基因变异分析

基本流程如下: (1) 分离骨髓单个核细胞, 抽提DNA。(2) 对患者样本DNA进行疾病相关基因目标区域捕获, 序列捕获采用定制的罗氏液相芯片进行 (Nimblegen Sequence Capture 芯片, Roche)。(3) 采用Illumina HiSeq X10高通量测序仪对上述产物进行测序, 平均测序深度为500~1000乘。(4) 生物信息学及突变分析方法: GATK、SAMTools、SIFT、PolyPhen2、LRT; MutationTaster; 融合基因由实验室自行撰写和编译脚本。正常对照为患者自身口腔黏膜上皮DNA。

### 1.4 转录组测序

首先抽提骨髓单个核细胞RNA, 采用Ribozero的方法, 除去总RNA中的核糖体RNA, 然后进行逆转录互补DNA。以互补DNA为模板, 应用美国Illumina公司TruSeqstranded mRNA文库制备试剂盒构建支持测序的文库。通过美国Illumina公司HiSeq×10测序平台对受检者样本的RNA进行全转录组水平检测。转录组测序可以分析RNA水平的基因融合、单核苷酸变异以及基因表达谱。采用生物信息学方法分析基因突变和基因融合情况, 方法如下: 通过STAR软件比对测序片段与UCSChg19参考基因组; 采用MuTect2软件进行变异检测, 包括碱基质量分数校正、SNV发现和分型, 用FusionCatcher软件进行基因融合预测; 比对结果采用VEP软件进行下游数据分析, 注释数据

库主要有 Clinvar、dbSNP、1000 genome、genomeAD、ExAC、COSMIC 等。先通过表达谱聚类发现 *DUX4* 分子亚型，复核 *DUX4* 相关融合数据，确定存在 *DUX-IGH* 融合基因。本检测项目相关分析技术由上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心提供。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS27.0 软件进行统计学分析。非正态分布计量资料用中位数（四分位数间距）[ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示；计数资料用频数及百分率（%）表示，两组间比较采用 Fisher 确切概率法。以双侧

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床特征

在 315 例初发 B-ALL 中，通过全转录组测序分析共发现 17 例 *DUX4-IGH* 融合病例。其中男性 12 例，女性 5 例。中位年龄为 5 岁 6 个月（范围：2 岁 10 个月至 12 岁）。中位外周血 WBC 计数  $7.7 \times 10^9/L$ 。骨髓形态学检测中位原始细胞比例 85.5%。1 例中枢神经系统累及。均无睾丸白血病发生。17 例 *DUX-IGH* 融合阳性 B-ALL 病例临床特征见表 1。

表 1 *DUX-IGH* 阳性 B-ALL 临床及实验室资料

编号	年龄	性别	FAB 分类	白细胞 ( $\times 10^9$ )	原始细胞 (%)	CNS <sup>#</sup>	免疫表型	染色体核型	伴随突变基因、融合基因
B1	12 岁	女	L2	7.7	69.5	1	com-B	47,XX,+21,+mar, inc[4]/46,XX[16]	<i>NRAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>FLT3</i> , <i>GNB1</i> , <i>IKZF1</i>
B2	5 岁 6 个月	女	L1	5.3	76.0	1	pro-B	46,XX[20]	<i>FLT3</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CHEK2</i>
B3	4 岁 11 个月	女	L2	4.9	91.0	1	pro-B	46,XX[20]	<i>ERG</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>NCOR1</i>
B4	3 岁 8 个月	男	L2	8.2	65.0	1	com-B	46,XY[20]	<i>TBLIXR1</i>
B5	7 岁	男	L2	3.2	90.0	1	com-B	46,XY[9]	<i>ASXL1</i> , <i>CTCF</i> , <i>ERG</i>
B6	7 岁	男	L2	6.3	93.0	1	pro-B	46,XY[1]	<i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>ASXL2</i> , <i>SETD2</i>
B7	4 岁 11 个月	男	L2	28.9	85.5	1	com-B	46,XY[4]	<i>U2AF1</i> , <i>PIK3CD</i> , <i>CTCF</i> , <i>MED12</i> , <i>SOS2</i> , <i>ERG</i>
B8	5 岁 8 个月	男	L2	3.1	76.0	1	pro-B	46,XY[2]	<i>NRAS</i> , <i>ZEB2</i> , <i>FLT3</i>
B9	4 岁 3 个月	女	L2	28.3	90.0	1	com-B	无分裂相	<i>KRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>CBL</i>
B10	9 岁	女	L2	3.2	87.5	3	pro-B	46,XX[20]	<i>KRAS</i> , <i>CXCR4</i> , <i>ZFP3</i> , <i>CTCF</i>
B11	2 岁 10 个月	男	L2	25.0	89.0	1	pro-B	46,XY[5]	<i>PTPN11</i> , <i>FLT3</i>
B12	3 岁 6 个月	男	L2	7.0	75.5	1	pro-B	46,XY[2]	<i>DDX3X</i> , <i>MGA</i> , <i>NCOR1</i> , <i>ERG-AP001422</i>
B13	7 岁	男	L2	3.0	46.0	1	pro-B	46,XY[9]	<i>ZFP36L2</i> , <i>TBLIXR1</i>
B14	4 岁	男	L2	13.7	76.0	1	pro-B	46,XY[8]	<i>ERG-AP001422.3</i>
B15	8 岁	男	L2	13.2	85.5	1	Pro-B	46,XY[6]	<i>PTPN11 E76K</i> , <i>IKZF1</i> 缺失
B16	5 岁	男	L1	20.1	89.0	1	com-B	46,XY[14]	-
B17	6 岁 7 个月	男	L2	23.0	76.5	1	com-B	46,XY[14]	<i>ASXL2</i> , <i>TBLIXR1</i> <i>ASXL1</i> <i>ERG</i> <i>KDM6A</i>

注：[CNS] 中枢神经系统。<sup>#</sup>1 指中枢神经系统未受累，<sup>#</sup>3 指有中枢神经系统浸润影像学证据。

### 2.2 免疫学特征

通过多色流式细胞仪检测此类白血病细胞的 B 系、T 系、髓系，以及造血干祖细胞相关抗原表达情况。*DUX4-IGH* 融合病例 CD19、CD79a 及 CD22 强表达，CD20 不表达，大部分 CD34 阳性，CD10 不表达或表达水平偏低，胞质 IgM 重链  $\mu$  链 (c $\mu$ ) 均阴性，免疫表型为 pro-B 或 common-B。

### 2.3 细胞及分子遗传学异常

*DUX4-IGH* 细胞核型大部分为正常核型，仅有 1 例 (B1) 检测出部分细胞存在 47, XX, +21, +mar, inc [4] /46, XX [16]。FISH 及 43 种融合基因均阴性，不伴随 *BCR-ABL1*、*MLL* 重排、*ETV6-RUNX1*、*TCF3-PBX1* 等融合。全景结果显示此类白血病伴随多种基因突变见表 2。在 17 例患者

初诊的基因突变或融合中，激酶基因异常有：*PTPN11*、*FLT3*、*PIK3R1*、*PIK3CD*、*NRAS*、*KRAS*；转录调控基因异常：*TBL1XR1*、*CTCF*、*ERG*、*ZEB2*、*ZFP3*、*TBL1XR1*、*IKZF1*、*MED12*、*SOS2*、*U2AF1*、*DDX3X*、*MGA*、*ZFP36L2*；表观调控相关基因异常：*ASXL1*、*ASXL2*、*SETD2*、*KDM6A*、*NCOR1*。其中包含激酶突变的有 10 例，转录因子基因异常的有 12 例，表观遗传学基因异常的有 4 例。

为了探究第 19 天 (D19) MRD 阴性与患者初诊 WBC 水平 (是否大于  $10 \times 10^9/L$ )、形态学分型 (L1 或 L2)、免疫表型 (pro-B 或 com-B)、伴随突变基因/融合基因 (是否包含激酶相关突变，是否存

在表观遗传学相关突变，是否存在转录因子相关突变) 是否有统计学意义，使用 Fisher 确切概率法检验进行统计分析，结果显示，均  $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

### 2.4 治疗及预后信息

至 2025 年 4 月，17 例患者中位随访时间 38 个月 (范围：12~55 个月)，13 例已完成所有疗程 (B1~B13)。根据初始 WBC 计数、年龄、中枢侵犯情况，初步分为低危组 (15 例) 及中危组 (2 例)。5 例 (29%) D19 MRD 阴性 ( $<0.01\%$ ) (B3、B7、B8、B10、B13)。诱导缓解结束时完全缓解率为 100%。所有患儿诱导缓解结束第 46 天 (D46) MRD 均阴性。17 例患者均无事件生存至今。

表 2 *DUX-IGH* 融合病例危险度分层及 MRD 信息

编号	初诊危险度	危险度	D19	D46	随访时间 (月)	升危原因
B1	IR	IR	0.15	$<0.01$	42	-
B2	LR	IR	0.71	$<0.01$	52	存在 <i>IKZF1</i> 基因的部分缺失, 且第 19 天 MRD 未转阴
B3	LR	LR	$<0.01$	$<0.01$	55	-
B4	LR	IR	8.24	$<0.01$	50	第 19 天 MRD $>1\%$
B5	LR	LR	0.20	$<0.01$	48	-
B6	LR	LR	0.47	$<0.01$	43	-
B7	LR	LR	$<0.01$	$<0.01$	41	-
B8	LR	LR	$<0.01$	$<0.01$	41	-
B9	LR	IR	5.51	$<0.01$	38	第 19 天 MRD $>1\%$
B10	IR	IR	$<0.01$	$<0.01$	36	-
B11	LR	IR	4.83	$<0.01$	36	第 19 天 MRD $>1\%$
B12	LR	IR	0.08	$<0.01$	35	家属要求
B13	LR	LR	$<0.01$	$<0.01$	34	-
B14	LR	IR	2.82	$<0.01$	31	第 19 天 MRD $>1\%$
B15	LR	IR	12.94	$<0.01$	26	第 19 天 MRD $>1\%$
B16	LR	IR	5.42	$<0.01$	17	第 19 天 MRD $>1\%$
B17	LR	IR	3.45	$<0.01$	12	第 19 天 MRD $>1\%$

注: [LR] 低危; [IR] 中危; [MRD] 微小残留病。-示未升危。

## 3 讨论

二代测序技术在 ALL 中的大规模应用逐渐揭示了一系列新的分子遗传学异常，这些异常不仅丰富了对 ALL 发病机制的理解，同时也为发展新的靶向治疗提供了契机。目前国内已陆续出台《二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识》和《二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识 (2018 年版)》解读<sup>[13-14]</sup>。转录组测序对融合基因的检出以及表达谱聚类至关重要<sup>[15]</sup>。本研究利用二代测序技术对 315 例儿童初诊 ALL 进

行转录组测序，鉴定出 17 例患儿具有 *DUX4-IGH* 融合及特征性表达谱。

但 *DUX4* 以及 *IGH* 基因均有其特殊性，普通的测序分析方法未能检出 *DUX4-IGH* 融合。在 *DUX4-IGH* 融合基因发现以前，一度认为 *ERG* 基因异常是此类 ALL 的遗传性特征。但表达谱聚类结果发现，并非所有具有相同表达谱的患者都具有 *ERG* 的异常<sup>[16]</sup>。*DUX4* 位于 4 号和 10 号染色体末端的端粒区的 D4Z4 串联重复内。正常成体组织存在 11 至 150 个 D4Z4 的重复，但由于位于端粒，染色体处于紧密螺旋状态，*DUX4* 表达沉默。在面肩胛肱型

肌营养不良症中，D4Z4的拷贝数减少，*DUX4*在肌细胞中异常表达并且导致其凋亡<sup>[4]</sup>。*IGH*基因同样复杂，基因位于14号染色体，可变区基因长1 000~2 000 kb，由V、D、J 3种基因片段经重排后形成。在B-ALL患者中，由于包含*DUX4*的染色体片段随机插入14号染色体*IGH*的内部，导致*DUX4-IGH*融合基因产生，并且*DUX4*介导凋亡的C端丢失，在*IGH*启动子的激活下使融合基因异常高表达。在NOD-SCID小鼠模型中，在B细胞祖细胞中过表达*DUX4-IGH*融合可导致急性白血病的发生<sup>[5]</sup>。*DUX4-IGH*融合可能导致抗凋亡基因的过表达，或通过表观遗传调控降低化疗敏感性<sup>[17]</sup>，这可能是早期治疗反应欠佳的原因之一，未来需结合单细胞测序及耐药基因表达谱进一步验证。

多个工作组已证明了*DUX4-IGH*融合基因的致病机制及预后意义<sup>[5, 18-19]</sup>。Dong等<sup>[20]</sup>通过分析*DUX4-IGH-DNA*的复杂结构，发现致癌驱动因子对*DUX4*-识别元件(*DUX4 responsive element*, *DRE*)的识别是B-ALL白血病发生的一个关键事件。此外，受损的*DUX4-DRE*相互作用破坏了*ERG*选择性剪接，这也被认为是*DUX4-IGH*融合基因阳性的白血病中重要的二次打击。在2022年，Zhang等<sup>[21]</sup>及Li等<sup>[22]</sup>团队进一步发现*DUX4*同源盒结构域HD1-HD2可能二聚成哑铃状的反式构型，交联两个相邻的*DRE*位点。更重要的是，意外的*DUX4-IGH*介导的基因组不稳定性通常与重组激活基因1/2(*RAG1/2*)招募到双串联*DRE-DRE*位点有关，催化V(D)样重组和致癌剪接，如*ERGalt*、*CLEC12Aalt*和*C6orf89alt*<sup>[21-22]</sup>。*DUX4*重排ALL占B-ALL患者的4%~8%。研究认为*DUX4*重排与早期治疗反应较差有关，但总体结果良好<sup>[22]</sup>。本研究中*DUX4-IGH*融合发生率(5.40%)，与既往报道结果一致<sup>[21-22]</sup>。这17例患者中，按照CCCG-ALL2020方案采取基于MRD指导的分层治疗，12例(71%)D19 MRD未转阴性，7例(41%)D19 MRD>1%。但诱导缓解结束完全缓解率为100%，随访至今所有病例MRD持续阴性，无复发生存。本研究诱导治疗早期MRD阳性率高(71%)，与St. Jude研究结果(100%)<sup>[23]</sup>基本一致。

本研究随访时间短，部分患者尚未停药，对长期预后的提示意义尚需进一步随访。综上所述，本研究是国内儿童ALL临床多中心协作组Ⅲ期临床试验中*DUX4-IGH*融合病例数最多的单中心报

道。*DUX4-IGH*相关融合作为儿童B-ALL一类特征性且常见的遗传学异常，值得纳入常规监测范围。研究结果显示，*DUX4-IGH*融合诱导缓解早期治疗反应欠佳，D19 MRD水平偏高，但D46 MRD可转阴，整体预后良好。然而，本研究为单中心回顾性分析，样本量有限，且随访时间较短，可能影响预后评估的稳健性。后续需扩大样本量并延长随访时间以确认结论。

作者贡献声明：罗靖暄负责数据分析、论文撰写；郝文革、王嘉怡负责数据收集、整理和分析；张伟娜、江华负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1541-1552. PMID: 26465987. DOI: 10.1056/NEJMra1400972.
- [2] Hendrickson PG, Doráis JA, Grow EJ, et al. Conserved roles of mouse *DUX* and human *DUX4* in activating cleavage-stage genes and MERVL/HERVL retrotransposons[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(6): 925-934. PMID: 28459457. PMCID: PMC5703070. DOI: 10.1038/ng.3844.
- [3] Whiddon JL, Langford AT, Wong CJ, et al. Conservation and innovation in the *DUX4*-family gene network[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(6): 935-940. PMID: 28459454. PMCID: PMC5446306. DOI: 10.1038/ng.3846.
- [4] Geng LN, Yao Z, Snider L, et al. *DUX4* activates germline genes, retroelements, and immune mediators: implications for facioscapulohumeral dystrophy[J]. *Dev Cell*, 2012, 22(1): 38-51. PMID: 22209328. PMCID: PMC3264808. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.11.013.
- [5] Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, et al. Recurrent *DUX4* fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 569-574. PMID: 27019113. DOI: 10.1038/ng.3535.
- [6] Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, et al. Deregulation of *DUX4* and *ERG* in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1481-1489. PMID: 27776115. PMCID: PMC5144107. DOI: 10.1038/ng.3691.
- [7] Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling[J]. *Cancer Cell*, 2002, 1(2): 133-143. PMID: 12086872. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00032-6.
- [8] Clappier E, Auclerc MF, Rapon J, et al. An intragenic *ERG* deletion is a marker of an oncogenic subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a favorable outcome despite

- frequent *IKZF1* deletions[J]. *Leukemia*, 2014, 28(1): 70-77. PMID: 24064621. DOI: 10.1038/leu.2013.277.
- [9] ZHANG J, MCCASTLAIN K, QU C, et al. Expression of an oncogenic *ERG* isoform characterizes a distinct subtype of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 693. DOI: 10.1182/blood.V126.23.693.693.
- [10] Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): 358-366. PMID: 31944221. PMCID: PMC6990720. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.
- [11] 许凤玲, 管贤敏, 温贤浩, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(8): 828-833. PMID: 32800028. PMCID: PMC7441514. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003253.
- [12] Liu H, Li Z, Qiu F, et al. Association between *NR3C1* mutations and glucocorticoid resistance in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 634956. PMID: 33854435. PMCID: PMC8039513. DOI: 10.3389/fphar.2021.634956.
- [13] 冯刚, 熊蓉, 刘康. 《二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识》评述[J]. *西部医学*, 2020, 32(11): 1561-1564.
- [14] 汝昆. 《二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018年版)》解读[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(5): 341-343. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.004.
- [15] Jiang M, Zhang S, Yin H, et al. A comprehensive benchmarking of differential splicing tools for RNA-seq analysis at the event level[J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(3): bbad121. PMID: 37020334. DOI: 10.1093/bib/bbad121.
- [16] Potuckova E, Zuna J, Hovorkova L, et al. Intragenic *ERG* deletions do not explain the biology of *ERG*-related acute lymphoblastic leukemia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160385. PMID: 27494621. PMCID: PMC4975502. DOI: 10.1371/journal.pone.0160385.
- [17] Hewitt JE. Loss of epigenetic silencing of the *DUX4* transcription factor gene in facioscapulohumeral muscular dystrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(R1): R17-R23. PMID: 26113644. DOI: 10.1093/hmg/ddv237.
- [18] Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, et al. Identification of *ETV6-RUNX1*-like and *DUX4*-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11790. PMID: 27265895. PMCID: PMC4897744. DOI: 10.1038/ncomms11790.
- [19] Liu YF, Wang BY, Zhang WN, et al. Genomic profiling of adult and pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 173-183. PMID: 27428428. PMCID: PMC4919728. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.038.
- [20] Dong X, Zhang W, Wu H, et al. Structural basis of *DUX4/IGH*-driven transactivation[J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1466-1476. PMID: 29572508. PMCID: PMC5990521. DOI: 10.1038/s41375-018-0093-1.
- [21] Zhang H, Meng G. A typical bedside-to-bench investigation of leukemogenic driver MEF2D fusion reveals new targeted therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Sci*, 2022, 4(3): 161-163. PMID: 36518591. PMCID: PMC9742090. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000126.
- [22] Li Z, Lee SHR, Chin WHN, et al. Distinct clinical characteristics of *DUX4*- and *PAX5*-altered childhood B-lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23): 5226-5238. PMID: 34547766. PMCID: PMC9152998. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004895.
- [23] Jeha S, Choi J, Roberts KG, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy[J]. *Blood Cancer Discov*, 2021, 2(4): 326-337. PMID: 34250504. PMCID: PMC8265990. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0229.

(本文编辑: 张辉)

©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议  
© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license