

诱导化疗时外周血原始细胞清除时间和初诊时白蛋白水平与急性髓系白血病患者基因突变及预后之间的关系

张瑞婷, 阎 斌, 李祖燕, 孙金敏, 姚 锦
(昆明医科大学第二附属医院肿瘤科, 云南 昆明 650033)

[摘要] **目的** 探讨诱导化疗时外周血原始细胞清除 (PBBC) 时间和初诊时白蛋白 (ALB) 水平与急性髓系白血病 (AML) 患者基因突变及预后之间的关系。**方法** 收集昆明医科大学第二附属医院 2017 年 1 月至 2023 年 5 月初诊的 175 例 AML 患者的临床资料进行回顾性分析, 采用 ROC 曲线确定 PBBC 的最佳临界值为 6.5 d, PBBC \leq 6.5 d 划分为外周血原始细胞清除短时间组 (EBC), PBBC $>$ 6.5 d 分为外周血原始细胞清除长时间组 (DBC); 以 PBBC 和初诊时 ALB 建立简易预后模型, 可以将患者划分为 a、b、c 3 组, a 组 (PBBC \leq 6.5 d、ALB $>$ 34.45 g/L, 无危险因素), b 组 (PBBC $>$ 6.5 d、ALB $>$ 34.45 g/L 或 PBBC \leq 6.5 d、ALB \leq 34.45 g/L, 1 个危险因素), c 组 (PBBC $>$ 6.5 d、ALB \leq 34.45 g/L, 2 个危险因素), 对 3 组患者各基因突变情况及 OS 进行比较; 采用 *t* 检验和卡方检验或秩和检验评估各种参数的差异性, Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果** 对影响预后的因素进行 COX 回归分析显示 PBBC 和 ALB 是影响预后的独立因素, 差异存在统计学意义 ($P < 0.05$); 对 abc 3 组的 OS 进行组间比较发现, 3 组中位 OS 分别为未达到、1.86 a 和 0.93 a (a 组 vs b 组, $P < 0.001$; a 组 vs c 组, $P < 0.001$; b 组 vs c 组, $P = 0.001$), 差异具有统计学意义, 得出无危险因素组的 OS 和 PFS 均优于 1~2 个危险因素者。发现 3 组间 CEBPA 双突变和 NPM1 基因突变无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 C-KIT 基因突变有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** PBBC 和 ALB 是 AML 患者预后的独立危险因素, 以 PBBC 和 ALB 组成的简易预后模型可以为精准化、个体化诱导化疗方案的选择提供依据, 为判断初诊 AML 患者的基因突变及预后提供参考。

[关键词] 急性髓系白血病; 外周血原始细胞清除; 白蛋白; 基因突变; 预后

[中图分类号] R557 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0117-08

Relations between Peripheral Blood Blast Clearance Time and Albumin Level at Initial Diagnosis during Induction Chemotherapy and Genetic Mutations and Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia

ZHANG Ruiting, YAN Bin, LI Zuyan, SUN Jinmin, YAO Jin
(Dept. of Oncology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650033, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood blast clearance (PBBC) time during induction chemotherapy and albumin (ALB) level at diagnosis and genetic mutation and prognosis in acute myeloid leukemia patients (AML). **Methods** Clinical data of 175 AML patients initially diagnosed from January 2017 to May 2023 at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University were collected for a retrospective analysis. ROC curve was used to determine the optimal cut-off value of PBBC as 6.5 days. PBBC \leq 6.5 days were classified as the Peripheral Blood Primitive Blood Cell Short-Term Clearance Group (EBC), and PBBC $>$

[收稿日期] 2024-04-08

[基金项目] 昆明医科大学第二附属医院研究生创新基金资助项目(2023S332)

[作者简介] 张瑞婷(1995~), 女, 甘肃静宁人, 在读硕士研究生, 主要从事血液肿瘤研究工作。

[通信作者] 姚锦, E-mail: kmyaojin@163.com

6.5 days were classified as the Peripheral Blood Primitive Blood Cell Long-Term Clearance Group (DBC). A simple prognostic model was established based on PBBC and ALB at initial diagnosis, dividing patients into groups a, b, and c: group A (PBBC \leq 6.5 d, ALB $>$ 34.45 g/L, no risk factors), group b (PBBC $>$ 6.5 d, ALB $>$ 34.45 g/L or PBBC \leq 6.5 d, ALB \leq 34.45 g/L, 1 risk factor), group c (PBBC $>$ 6.5 d, ALB \leq 34.45 g/L, 2 risk factors). Genetic mutations and OS were compared among the three groups of patients; differences in various parameters were evaluated using t-test and chi-squared test or rank sum test, and survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. **Results** COX regression analysis showed that PBBC and ALB were independent factors affecting prognosis, with statistical significance ($P < 0.05$). Comparison of OS among groups revealed median OS values of not reached, 1.86 a, and 0.93 a, respectively (a vs. b group, $P < 0.001$; a vs. c group, $P < 0.001$; b vs. c group, $P = 0.001$), with statistically significant differences indicating that the OS and PFS of the no-risk group were better than those with 1 to 2 risk factors. It was found that CEBPA double mutation and NPM1 gene mutation among the three groups were not statistically significant ($P > 0.05$), but C-KIT gene mutation was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** PBBC and ALB are independent risk factors for the prognosis of AML patients. A simple prognostic model composed of PBBC and ALB can provide a basis for the selection of precise and personalized induction chemotherapy regimens, and provide reference for determining gene mutations and prognosis in newly diagnosed AML patients.

[**Key words**] Acute myeloid leukemia; Peripheral blood blast clearance; Albumin; Gene mutation; Prognosis

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是造血组织中未分化的髓系祖细胞恶性克隆性增生并导致造血功能严重受破坏的具有复杂分子生物学和高度临床异质性的血液系统疾病^[1]。目前, AML 标准的治疗措施是“3+7”方案, 患者能否在第 1 次诱导治疗后获得完全缓解 (complete remission, CR) 对于长期预后存在重要价值。目前 AML 较公认的首次疗效评估时间为化疗后 14 d, 而在诱导治疗前几天内暂没有有效的早期评估手段, 早期动态检测对于判断患者药物治疗反应、及时调整方案均有帮助。

研究发现外周血原始细胞清除 (peripheral blood blast clearance, PBBC) 可以预测骨髓中白血病细胞的清除, 对诱导后是否获得 CR 以及总生存期 (overall survival, OS) 有很好的预测价值, 并且容易获得, 对早期监测诱导治疗方案药物疗效、及时调整治疗方案有帮助, 能更好地指导早期疗效的评估^[2]。同时白蛋白 (albumin, ALB) 是血清总蛋白的主要组成成分, 在反映机体营养状况、运输体内代谢物质、维持血液胶体渗透压和免疫力等各方面均有着重要作用^[3]。有研究表明, ALB 水平可作为诊断和预后指标在血液系统肿瘤如骨髓增生异常综合征、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤中有着重要作用^[4-5]。近年来, 有研究提出 PBBC 和 ALB 等实验室指标与 AML 患者的预后相关, 能够指导诱导方案和预测预后^[2]。为研

究其与 AML 基因突变和预后之间的关系, 本文对昆明医科大学第二附属医院 175 例 AML 患者进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析昆明医科大学第二附属医院 2017 年 1 月至 2023 年 5 月初诊的 175 例 AML 患者。纳入标准: 所有符合 AML 诊断标准^[6]的患者。排除标准: (1) APL; (2) 合并器官功能衰竭; (3) 合并其他恶性肿瘤; (4) 获得性免疫缺陷综合征 (HIV) 阳性患者; (5) 免疫抑制治疗史。

1.2 资料收集和随访

本研究为回顾性研究, 收集患者实验室指标资料, 包括白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞 (neutrophil, NEU)、血红蛋白 (hemoglobin, HB)、血小板 (platelet, PLT)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、ALB、初诊时骨髓原始细胞比例、细胞遗传学、基因突变情况及开始诱导化疗时的检查资料, 包括 PBBC、第 1 次诱导化疗后 CR 情况等。通过查阅电子病例系统和电话联系对患者进行随访, 随访截止日期为 2023 年 11 月 15 日。

CR 定义包括: (1) 白血病的症状和体征消失, 外周血无原始细胞, 无髓外白血病; (2) 骨髓三系

造血恢复, 骨髓原始细胞 < 5%; (3) 外周血中性粒细胞 > $1.0 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

患者采用不同类型的标准诱导化疗方案, 其中采用标准 DA/IA 方案的有 138 例, 采用 CAG 方案的有 19 例, 还有 18 例采用低强度诱导方案: 维奈克拉联合阿扎胞苷或地西他滨、单用阿扎胞苷或地西他滨。

以 OS 为主要研究终点, 其定义为从诊断日期开始至任何原因死亡或最后 1 次随访时间; 通过查阅临床电子病历和电话联系进行随访, 随访截止时间为 2023 年 11 月 15 日。

1.3 统计学处理

统计采用 SPSS 25.0 软件, 根据随访截止日期病人生存情况, 采用受试者工作特征 (receiver operating curve, ROC) 曲线对 PBBC 及 ALB 的最佳临界值进行评估。分类变量采用频数和百分率 (%) 表示并采用卡方检验进行组间比较; 计量资料通过正态分布检验, 符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示并采用 t 检验进行组间比较; 不符合正态分布以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示并采用秩和检验进行组间比较; 使用 COX 回归模型确定患者独立预后因素; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

175 例 AML 患者中位年龄 50 (13, 84) 岁, 男 91 例 (52%), 女 84 例 (48%), M1、M2、M4、M5、M6、M7 和未分型分别为 22 例、57 例、24 例、35 例、0 例、2 例、35 例, 其中低危组 20 例、中危组 66 例、高危组 88 例, 第 1 次诱导治疗后达到 CRc 和 MRD 阴性的人数分别为 123 例和 81 例, CEBPA 双突变+、NPM1+ 及 C-KIT+ 人数分别为 47 例、56 例和 55 例, 随访截至日期时复发和死亡人数分别为 110 例和 86 例。根据随访截至日期病人是否存活, 采用 ROC 曲线计算出 PBBC 临界值为 6.5 d (AUC 为 0.747, 95%CI: 0.673 ~ 0.820), 将患者划分为 2 组 (EBC \leq 6.5 d 和 DBC > 6.5 d), 其中 EBC 组中诱导治疗后更多患者达到 CR ($P < 0.001$)、细胞遗传学相对较好 ($P < 0.001$)、进行移植的患者多 ($P = 0.027$)、但 C-KIT 基因突变少 ($P = 0.020$); 同样采用 ROC 曲线计算出 ALB 的临界值为 34.45 g/L (AUC 为 0.657, 95%CI: 0.576 ~ 0.737), 将患者也划分为 2 组 (低

ALB 组 \leq 34.45 g/L, 正常 ALB 组 > 34.45 g/L), 其中正常 ALB 组中具有较高的 NEU ($P = 0.004$) 和 HB ($P = 0.022$), 较少的骨髓原始细胞 ($P = 0.016$)、较好的细胞遗传学 ($P = 0.004$) 和较少的 C-kit 基因突变, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 患者的临床特征见表 1。

2.2 单因素和多因素 COX 生存分析

对初诊时第一时间获取的资料性别、年龄、WBC、PLT、LDH、骨髓原始细胞、ALB、诱导治疗时 PBBC 等因素进行单因素和多因素 COX 回归分析。发现单因素分析中, LDH > 245 U/L ($P = 0.022$)、PBBC > 6.5 d ($P < 0.001$)、ALB < 34.45 g/L ($P = 0.001$) 等是影响 OS 的不良预后因素, 多因素分析表明 PBBC > 6.5 d ($P < 0.001$)、ALB < 34.45 g/L ($P = 0.017$) 是影响 OS 的独立预后因素, 见表 2。

2.3 不同 PBBC 和 ALB 生存期比较

EBC 组与 DBC 组对比, OS 明显延长 (5.19 a vs 0.90 a, $P < 0.001$); 正常 ALB 组与低 ALB 组比较, OS 明显延长 (5.08 a vs 1.69 a, $P = 0.001$), 见图 1、图 2。根据诱导治疗时 PBBC 所需时间及初诊时 ALB, 将患者分为 4 组, 即 A 组 (PBBC \leq 6.5 d, ALB \leq 34.45 g/L), B 组 (PBBC > 6.5 d, ALB \leq 34.45 g/L), C 组 (PBBC \leq 6.5 d, ALB > 34.45 g/L), D 组 (PBBC > 6.5 d, ALB > 34.45 g/L), 4 组比较后观察 OS 分别为 (3.63 a、0.93 a、未达到和 0.86 a, $P < 0.001$), 发现 PBBC 时间短, 初诊时 ALB 正常的患者 OS 最长, PBBC 时间长, 初诊时 ALB 低的患者 OS 最短, 见图 3。

2.4 以 PBBC 和 ALB 组成简易预后模型

在多因素分析中 PBBC > 6.5 d 和 ALB \leq 34.45 g/L 是影响 AML 患者预后的独立危险因素, 以 PBBC 和 ALB 建立简易的预后模型, 可以将患者划分为 3 组, a 组 (PBBC \leq 6.5 d、ALB > 34.45 g/L, 无危险因素), b 组 (PBBC > 6.5 d、ALB > 34.45 g/L 或 PBBC \leq 6.5 d、ALB \leq 34.45 g/L, 1 个危险因素), c 组 (PBBC > 6.5 d、ALB \leq 34.45 g/L, 2 个危险因素)。3 组患者的中位 OS 分别为未达到、1.86 a 和 0.93 a (a 组 vs b 组, $P < 0.001$; a 组 vs c 组, $P < 0.001$; b 组 vs c 组, $P = 0.001$), a 组的 OS 优于 b、c 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.5 不同危险因素分组中 CEBPA 双突变、NPM1、C-KIT 基因突变情况比较

根据 PBBC 和 ALB 的危险因素分组, 对 3 组患者 CEBPA 双突变、NPM1 及 C-KIT 情况完善柱

表 1 175 例 AML 患者的临床资料 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(QL, QU)$]
 Tab. 1 Clinical data of 175 AML patients [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(QL, QU)$]

因素	PBBC(d)		P	ALB(g/L)		P
	EBC组(n=108)	DBC组(n=67)		低ALB组(n=68)	正常ALB组(n=107)	
年龄(岁)	48±17	53±16	0.070	51±16	50±17	0.417
性别			0.501			0.039*
男	54(50.00)	37(55.20)		42(61.80)	49(45.80)	
女	54(50.00)	30(44.80)		26(38.20)	58(54.20)	
WBC($\times 10^9/L$)	5.9(2.10, 31.10)	8.47(1.85, 37.51)	0.962	6.65(1.64, 33.88)	6.6(2.10, 32.00)	0.910
NEU($\times 10^9/L$)	0.6(0.20, 2.00)	0.57(0.11, 2.70)	0.739	0.31(0.04, 1.60)	0.8(0.30, 2.50)	0.004*
Hb(g/L)	81±25	80±24	0.918	75±21	84±25	0.022*
PLT($\times 10^9/L$)	39(24, 69)	50(22, 95)	0.310	38.00(24, 65)	42(24, 85)	0.375
骨髓原始细胞(%)	59.5(31.30, 77.13)	46(26.00, 76.00)	0.294	68.00(34.00, 82.00)	49(26.00, 72.00)	0.016*
LDH(U/L)	320(222, 589)	386(243, 954)	0.244	374.00(233, 897)	334(227, 594)	0.318
ALB(g/L)	37.1(33.00, 41.20)	35.40±6.70	0.075			
诱导治疗后			<0.001*			0.104
CRc	98(90.70)	25(37.30)		43(63.20)	80(74.80)	
未缓解	10(9.30)	42(62.70)		25(36.80)	27(25.20)	
FAB分型(个)			0.167			0.038*
M1	14(13.00)	8(11.90)		12(17.60)	10(9.30)	
M2	38(35.20)	19(28.40)		18(26.50)	39(36.40)	
M4	15(13.90)	9(13.40)		5(7.40)	19(17.80)	
M5	25(23.10)	10(14.90)		14(20.60)	21(19.60)	
M6	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)	0(0.00)	
M7	1(0.90)	1(1.50)		0(0.00)	2(1.90)	
未分型	15(13.90)	20(29.90)		19(27.90)	16(15.00)	
细胞遗传学分组			<0.001*			0.004*
低危	20(18.50)	0(0.00)		4(5.90)	16(15.00)	
中危	51(47.20)	18(26.90)		19(27.90)	47(43.90)	
高危	37(34.30)	51(76.10)		45(66.20)	44(41.10)	
融合基因突变						
CEBPA双突变	32(29.60)	15(22.40)	0.293	17(25.00)	30(28.00)	0.659
NPM1+	38(35.20)	16(29.60)	0.251	16(28.60)	40(43.90)	0.055
C-KIT+	27(49.10)	18(26.90)	0.020*	34(50.00)	21(19.60)	<0.001*
是否移植			0.027*			0.178
是	19(17.60)	4(6.00)		6(8.80)	17(15.90)	
否	89(82.40)	63(94.00)		62(91.20)	90(84.10)	

* $P < 0.05$ 。

状图统计, 见图 5, 并进行了卡方检验, 结果显示: 无危险因素组、1 个危险因素组和 2 个危险因素组 3 组中 CEBPA 双突变患者分别为 20 例、22 例、5 例, 差异无统计学意义 ($P = 0.382$); 3 组中 NPM1+ 患者分别为 27 例、24 例、5 例, 差异无统计学意义 ($P = 0.099$); 3 组中 C-KIT+ 患者分别为 14 例、20 例、21 例; 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 3。

3 讨论

AML 是临床上具有高度异质性的血液系统恶性疾病^[7]。其自然病程发展迅速, 仅数月, 经过化疗后可达到 CR, 但 CR 后仍有复发的风险^[8]。其病因目前尚不清楚, 普遍认为是由物理因素、化学因素、遗传因素等互相作用引起。近年来,

表 2 OS 单因素和多因素 COX 回归分析

Tab. 2 OS univariate and multivariate COX regression analysis

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
男性	0.990	0.648 ~ 1.512	0.962			
年龄 ≥ 60 岁	1.010	0.997 ~ 1.024	0.133			
WBC ≥ 30 × 10 ⁹ /L	1.003	1.000 ~ 1.007	0.086			
PLT < 100 × 10 ⁹ /L	0.997	0.993 ~ 1.000	0.073			
LDH > 245 U/L	1.000	1.000 ~ 1.001	0.022*			
骨髓原始细胞 (%)	0.700	0.307 ~ 1.597	0.397			
PBBC > 6.5 d	5.477	3.466 ~ 8.657	< 0.001*	5.132	3.240 ~ 8.129	< 0.001*
ALB < 34.45 g/L	0.497	0.323 ~ 0.765	0.001*	0.589	0.382 ~ 0.910	0.017*

*P < 0.05。

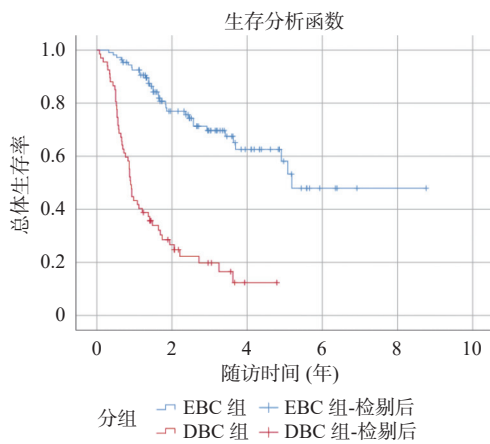


图 1 EBC 组 (PBBC ≤ 6.5 d) 与 DBC 组 (PBBC > 6.5 d) 患者 OS 的比较

Fig. 1 Comparison of OS between EBC group (PBBC ≤ 6.5 d) and DBC group (PBBC > 6.5 d) patients

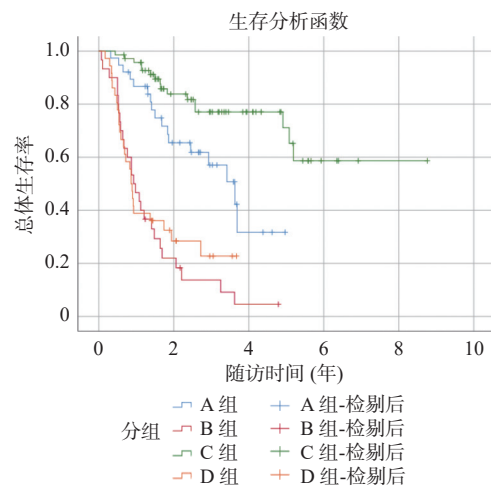


图 3 4 组患者的 OS 比较

Fig. 3 Comparison of OS among four groups of patients in ABCD

A 组: PBBC ≤ 6.5 d, ALB ≤ 34.45 g/L; B 组: PBBC > 6.5 d, ALB ≤ 34.45 g/L; C 组: PBBC ≤ 6.5 d, ALB > 34.45 g/L; D 组: PBBC > 6.5 d, ALB > 34.45 g/L。

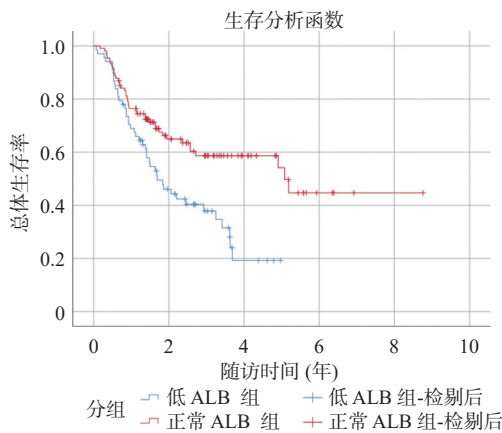


图 2 低 ALB 组 (ALB ≤ 34.45 g/L) 与正常 ALB 组 (ALB > 34.45 g/L) 患者的 OS 的比较

Fig. 2 Comparison of OS between low ALB group (ALB ≤ 34.45 g/L) and normal ALB (ALB > 34.45 g/L) group

国内外治疗 AML 通用“3 + 7”标准化疗方案, 经过标准诱导化疗后有 50% ~ 75% 的患者可达到 CR, 但由于疾病本身的差异及个人体质不同, 仍有大部分患者会复发, 5 a 生存率小于 40%^[9-10]。目前 AML 诱导治疗的评估通常是在诱导化疗后第 21 ~ 28 天左右复查骨髓以评价疗效, 根据骨髓情况决定下一步的治疗方案。对于接受标准剂量, 特别是低强度方案诱导治疗的患者, 可以在诱导化疗后第 7 ~ 14 天复查骨髓, 根据骨髓原始细胞残留情况, 调整治疗方案^[6]。能否早期对诱导化疗方案评估, 从而采取干预手段, 使更多患者诱导化疗后达到 CR, 获得更长的生存时间, 目前仍没有标准预测手段。2012 年 Martha Arellano 等^[2] 对 162 例初诊的 AML 患者进行分析, 研究发

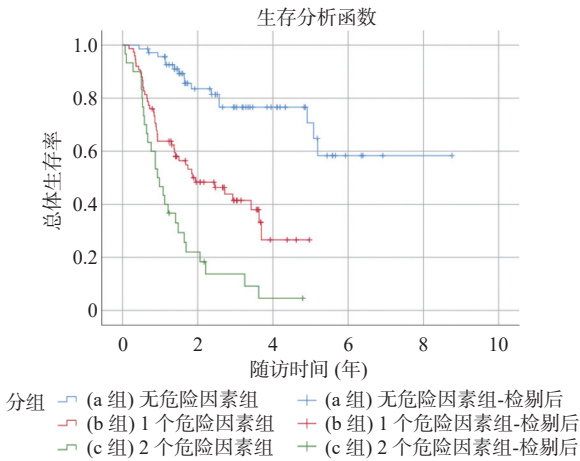


图 4 3 组患者的 OS 比较

Fig. 4 Comparison of OS among the three groups

* $P < 0.05$, a 组: PBBC ≤ 6.5 d、ALB > 34.45 g/L, 无危险因素; b 组: PBBC > 6.5 d、ALB > 34.45 g/L 或 PBBC ≤ 6.5 d、ALB ≤ 34.45 g/L, 1 个危险因素; c 组: PBBC > 6.5 d、ALB ≤ 34.45 g/L, 2 个危险因素。

现诱导化疗时 PBBC < 6 d 组的患者与 PBBC > 6 d 组患者的 OS 为 930 d vs 429 d ($P < 0.001$), 表明

诱导治疗时 PBBC 对 AML 患者的 OS 有较好的预测作用。2019 年 Noa G. Holtzman 等^[11] 研究发现诱导治疗时外周血原始细胞清除速率可以作为化疗敏感的早期预测指标, 发现清除速率快的患者更容易获得 CR, 并且有较长的 OS。

为了进一步探究上述研究思路及实际临床的应用价值, 笔者收集了昆明医科大学第二附属医院 175 例初诊的 AML 患者第 1 次诱导化疗时的 PBBC, 最短的是 1 d, 最长的是 229 d, 中位清除时间是 6 d, 本研究根据随访截止日期时患者存活情况采用 ROC 曲线计算出 PBBC 的最佳临界值是 6.5 d, 第 1 次诱导治疗时 PBBC ≤ 6.5 d 组较 PBBC > 6.5 d 组患者的 OS 明显延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。这与 Arellano 等^[2] 的研究结论基本一致。

诱导治疗第 6 天对于整个 AML 患者诱导疗效评估是一个关键时间点, 其价值在于能够早期筛选相对高危患者并作为新的预后评价指标, 为早期化疗方案提供依据。目前初发 AML 患者的诱导

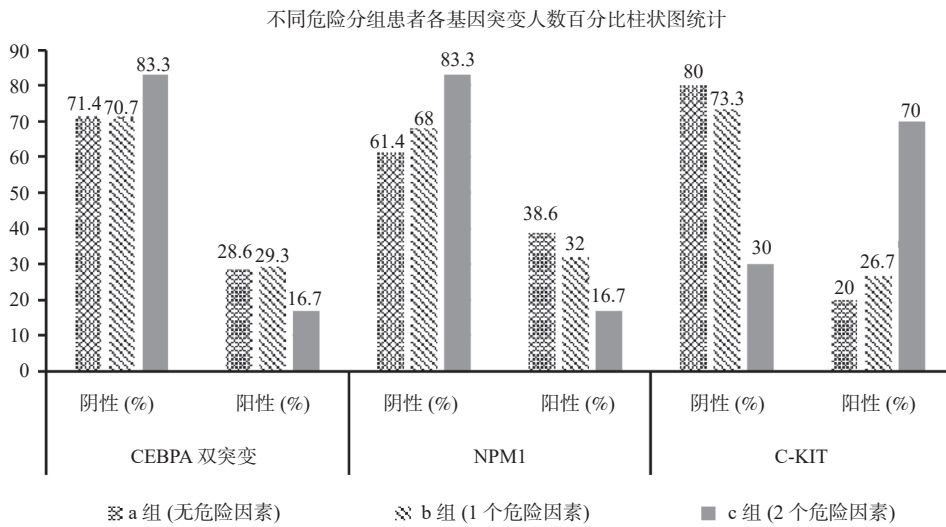


图 5 3 组患者各基因突变人数百分比柱状图统计

Fig. 5 Bar chart statistics of the percentage of gene mutations in three groups of patients

表 3 不同危险因素分组中患者各基因突变人数及百分比统计 [n(%)]

Tab. 3 Statistics on the number and percentage of patients with various gene mutations in different risk factor groups [n(%)]

组别	CEBPA 双突变		P	NPM1		P	C-KIT		P
	阴性	阳性		阴性	阳性		阴性	阳性	
a 组	50(71.40)	20(28.60)		43(61.40)	27(38.60)		56(80.00)	14(20.00)	
b 组	53(70.70)	22(29.30)	0.382	51(68.00)	24(32.00)	0.099	55(73.30)	20(26.70)	<0.001*
c 组	25(83.30)	5(16.70)		25(83.30)	5(16.70)		9(30.00)	21(70.00)	

a 组: PBBC ≤ 6.5 d、ALB > 34.45 g/L, 无危险因素; b 组: PBBC > 6.5 d、ALB > 34.45 g/L 或 PBBC ≤ 6.5 d、ALB ≤ 34.45 g/L, 1 个危险因素; c 组: PBBC > 6.5 d、ALB ≤ 34.45 g/L, 2 个危险因素; * $P < 0.05$ 。

治疗虽仍以标准 DA/IA 方案为基础, 但在此基础上增加药物剂量或是采用三药联合方案均能使部分患者受益。国外研究表明, 在标准诱导治疗基础上加用克拉屈滨能提高疗效, 其 CR 率及 OS 明显较二联方案升高^[12]。2021 年 1 项多中心、2 阶段、II 期临床试验探索出了新的原创诱导方案, 即 DA 化疗方案基础上再加 1 个维奈克拉的化疗方案, 称为 DAV 方案, 招募了 33 名初诊 AML 患者, 发现用 DAV 方案诱导化疗 1 周期后的 CR 率高达 91%、MRD 转阴率甚至高达 97%, 且安全性良好, 没有 1 例患者早期死亡, 使 AML 患者的缓解率达到了国际最高记录^[13]。以上研究表明, 对于诱导治疗时早期反应进行评估至关重要, 而诱导治疗时 PBBC 可对诱导化疗方案的早期反应及预后可以进行很好的评估。

初诊时 ALB 是肿瘤发生和发展的 1 个重要标志。ALB 可维持血浆渗透压, 在炎症、免疫方面也有重要作用。低 ALB 可能与感染增加、化疗耐受性下降、化疗不良事件增加等相关, 影响患者的预后。ALB 及营养相关指数等可作为肿瘤患者预后的独立相关因素, 与病情进展、化疗不良反应和总生存期均有关, 但目前暂无统一标准。

Sevindik 等^[14] 回顾性分析了 200 名初诊的 MDS 患者发现 ALB 是 OS 和中位无白血病生存期的独立预后因素。本研究根据初诊时 ALB 水平分为正常 ALB 组和低 ALB 组, 并对 2 组的临床基线特征比较, 发现正常 ALB 组初诊时 NEU、HB 高、骨髓中原始细胞比例低、低危组患者多及 C-KIT 基因突变率低, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 并对 2 组的 OS 进行比较分析, 得出正常 ALB 组患者的预后优于低 ALB 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这一研究结果与 Yokus 等^[15] 在 AML 研究中结果类似, 提示初诊时 ALB 水平能够预示预后。

NPM1 是 AML 患者中 1 种常见的基因突变类型, 占比约为 20% ~ 30%^[16]。在 ELN 2023 版的危险分层中, 其是区分低危、中危和高危最重要的标志物之一^[10]。本研究根据诱导化疗时 PBBC 及初诊时 ALB 危险因素分组显示, abc 3 组中 NPM1 突变百分比分别为 38.60%、32.00% 和 16.70%, 3 组间进行卡方检验无明显统计学意义 ($P > 0.05$), 但趋势和上述研究一致, 表示无危险因素组 NPM1 突变患者的相对较多。

C-KIT 原癌基因突变或者过表达在 AML 的发病和预后中起重要作用, 是预后不良的指标之一^[17-18]。本文根据诱导化疗时 PBBC 及初诊时

ALB 危险因素分组显示 abc 3 组中 C-KIT 突变百分比分别为 20.00%、26.70% 和 70.00%, 进行组间卡方检验有统计学意义 ($P < 0.05$), 表示危险因素越多的组, C-KIT 突变人数比例越高, 与上述研究结果一致。

CEBPA 是髓系祖细胞增殖和分化过程中的 1 个重要转录因子, 可分为双突变和单突变 2 种类型, 发生率达 10%, 其中双突变患者被认为预后良好^[19-20]。本文根据诱导化疗时 PBBC 及初诊时 ALB 危险因素分组显示; abc 3 组中 CEBPA 双突变患者分别为 20 例、22 例、5 例, 差异无统计学意义 ($P = 0.382$); 但 CEBPA 双突变随着危险因素的增加而呈下降趋势, 与本文研究结果一致, 因此可能与 CEBPA 突变率在 AML 中较低, 研究样本量不够相关, 下一步可扩大样本量进一步研究。

综上所述, 目前可将 PBBC 和 ALB 组成简单、经济且实用的反映诱导化疗早期反应及预后的指标, 早期指导诱导方案, 对患者的长期预后进行早期评估, 简单实用, 有一定的临床价值。FLT3 基因突变目前已有靶向药如索拉非尼等已应用于本研究的 AML 患者治疗方案中, 可能会对本研究结果有一定的影响, 因为时间有限, 所以本文未对 FLT3 基因突变进行分析, 关于 FLT3 突变与 PBBC 和 ALB 之间的关系, 接下来将进一步进行研究。除此之外, ALB 水平如何影响 AML 患者预后的具体机制目前相关数据较少, 未来可多中心合作研究扩大样本量进行分析。

[参考文献]

- [1] Thoms J, Beck D, Pimanda J E. Transcriptional networks in acute myeloid leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(12): 859-874.
- [2] Arellano M, Pakkala S, Langston A, et al. Early clearance of peripheral blood blasts predicts response to induction chemotherapy in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2012, 118(21): 5278-5282.
- [3] Soeters P B, Wolfe R R, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance[J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2019, 43(2): 181-193.
- [4] Hohloch K, Ziepert M, Truemper L, et al. Low serum albumin is an independent risk factor in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma: Results from prospective tri-

- als of the German high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group[J]. *eJHaem*, 2020, 1(1): 181-187.
- [5] Zhang L, Fang Y, Li L, et al. Human serum albumin-based drug-free macromolecular therapeutics: Apoptosis induction by coiled-coil-mediated cross-linking of CD20 antigens on lymphoma B cell surface[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(11): e1800224.
- [6] 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(2023年版). *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 705-712.
- [7] Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: A review[J]. *R I Med J* (2013), 2020, 103(3): 38-40.
- [8] Infante M S, Piris M Á, Hernández-Rivas J Á. Molecular alterations in acute myeloid leukemia and their clinical and therapeutical implications[J]. *Med Clin (Bare)*, 2018, 151(9): 362-367.
- [9] Konopleva M, Letai A. BCL-2 inhibition in AML: An unexpected bonus?[J]. *Blood*, 2018, 132(10): 1007-1012.
- [10] Pei S, Pollyea D A, Gustafson A, et al. Monocytic subclones confer resistance to venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4): 536-551.
- [11] Holtzman N G, El Chaer F, Baer M R, et al. Peripheral blood blast rate of clearance is an independent predictor of clinical response and outcomes in acute myeloid leukaemia[J]. *British Journal of Haematology*, 2020, 188(6): 881-887.
- [12] Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: A multicenter, randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2441-2448.
- [13] Wang H, Mao L, Yang M, et al. Venetoclax plus 3 + 7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *The Lancet Haematology*, 2022, 9(6): 415-424.
- [14] Sevindik O G, Guc Z, Kahraman S, et al. Hypoalbuminemia is a surrogate biomarker of poor prognosis in myelodysplastic syndrome even when adjusting for comorbidities[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9): 2552-2555.
- [15] Yokus O, Sunger E, Cinli TA, et al. Serum albumin and ferritin levels: A practical indicator of prognosis in acute myeloid leukemia over 50 years of age?[J]. *American Journal of Blood Research*, 2022, 12(3): 97-104.
- [16] Heath E M, Chan S M, Minden M D, et al. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 798-807.
- [17] Ayatollahi H, Shajiei A, Sadeghian M H, et al. Prognostic importance of C-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: A systematic review[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(1): 1-7.
- [18] Abdellateif M S, Bayoumi A K, Mohammed M A. C-Kit receptors as a therapeutic target in cancer: Current Insights[J]. *Onco Targets Ther*, 2023, 16: 785-799.
- [19] Deng D X, Zhu H H, Liu Y R, et al. Minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry is complementary to genetics for risk stratification treatment in acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA mutations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9): 2181-2189.
- [20] Yuan J, He R, Alkhateeb H B. Sporadic and familial acute myeloid leukemia with CEBPA mutations[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2023, 18(5): 121-129.