

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.014

血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测对成人急性髓系白血病短期预后的评估价值*

程雅馨 杨阿丽 张旭晗 汪安友 朱薇波[△]

(中国科技大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科 安徽 合肥 230001)

摘要 目的:分析血清透明质酸(HA)、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)联合检测对成人急性髓系白血病(AML)短期预后的评估价值。**方法:**选取我院 2018 年 1 月~2020 年 12 月收治的 100 例成人 AML 患者,记作研究组,另取同期健康体检者 100 例作为对照组,检测并对比两组血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平。此外,100 例成人 AML 患者根据 1 年生存预后的差异分作死亡组和存活组,对比两组血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平及各项基线资料,采用多因素 Logistic 回归分析成人 AML 患者短期预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测预测成人 AML 患者短期预后的效能。**结果:**研究组患者的血清 HA、 β 2-MG 水平高于对照组受试者,而 Flt3L 水平低于对照组受试者($P<0.05$)。死亡组患者的血清 HA、 β 2-MG 水平高于存活组患者,而 Flt3L 水平低于存活组患者($P<0.05$)。单因素分析结果显示,死亡组年龄 ≥ 60 岁、继发性 AML 以及未接受过诱导化疗的患者比例高于存活组($P<0.05$)。进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、继发性 AML、未诱导化疗以及血清 HA、 β 2-MG 升高是成人 AML 患者短期预后的不利影响因素($P<0.05$),而血清 Flt3L 水平升高是成人 AML 患者短期预后的有利影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测预测成人 AML 患者短期死亡的曲线下面积为 0.874、灵敏度为 88.91%、特异度为 86.43%,均高于上述三项指标单独检测。**结论:**血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测对成人 AML 短期预后的评估价值较高,临床上可推广应用。

关键词:急性髓系白血病;透明质酸; β 2 微球蛋白;FMS 样酪氨酸激酶 3 配体;预后

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1672-05

Evaluation Value of Serum HA, β 2-MG and Flt3L Combined Detection for Short-Term Prognosis of Adult Acute Myeloid Leukemia*

CHENG Ya-xin, YANG A-li, ZHANG Xu-han, WANG An-you, ZHU Wei-bo[△]

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology(Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the evaluation value of serum hyaluronic acid (HA), β 2 microglobulin (β 2-MG) and FMS like tyrosine kinase 3 ligand (Flt3L) combined detection for the short-term prognosis of adult acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** A total of 100 adult AML patients who were admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were enrolled as study group, and 100 healthy subjects in the same period were enrolled as control group. Serum HA, β 2-MG and Flt3L levels were detected and compared between the two groups. In addition, 100 adult AML patients were divided into death group and survival group according to the difference of 1-year survival prognosis. Serum HA, β 2-MG, Flt3L levels and baseline data of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of short-term prognosis of adult AML patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of serum HA, β 2-MG and Flt3L in predicting short-term prognosis in adult AML patients. **Results:** The serum HA and β 2-MG levels in the study group patients were higher than those in the control group subjects, while the Flt3L levels was lower than that in the control group subjects ($P<0.05$). The HA and β 2-MG levels in the death group patients were higher than those in the survival group patients, while the Flt3L level was lower than that in the survival group patients ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the proportion of patients with age ≥ 60 years, secondary AML and no induction chemotherapy in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). Further multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years, secondary AML, uninduced chemotherapy and serum HA and β 2-MG elevation were the adverse factors for short-term prognosis of adult AML patients ($P<0.05$). Increased serum Flt3L level was a favorable factor for short-term prognosis in adult AML patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum HA, β 2-MG and Flt3L combined detection for predicting short-term death in adult AML patients were 0.874, sensitivity was 88.91%, and specificity was 86.43%, which were all higher than those

* 基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b078)

作者简介:程雅馨(1989-),女,硕士,住院医师,研究方向:恶性血液病诊治,E-mail: cheng3662022@163.com

[△] 通讯作者:朱薇波(1958-),女,本科,主任医师,研究方向:恶性血液病诊治,E-mail: cyxcyx11@qq.com

(收稿日期:2021-10-10 接受日期:2021-10-31)

of the above three indexes alone. **Conclusion:** The serum HA, β 2-MG and Flt3L combined detection has high value in the evaluation of short-term prognosis of adult AML, and which can be widely applied in clinic.

Key words: Acute myeloid leukemia; Hyaluronic acid; β 2 microglobulin; FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)09-1672-05

前言

急性髓系白血病(AML)属于成年人最为常见的一种血液系统恶性肿瘤,预后普遍不良,耐药以及复发是导致其死亡的关键原因^[1-3]。近年来,有关该病患者预后的相关因素是临床研究的热点。其中透明质酸(HA)是临床上用以评估细胞外基质成分的重要生物标记物之一,其在 AML 中存在异常升高,可能参与了疾病的发生、发展以及预后转归等过程^[4-6]。 β 2 微球蛋白(β 2-MG)的本质是一种多肽,主要是由肾脏分解代谢,其在人体内处于一个动态平衡,但在病理状态下可能出现异常增高^[7,8]。FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)具有刺激造血干细胞增殖的作用,在机体造血中发挥着至关重要的作用,在造血微环境遭受损害时,其表达水平显著下降^[9,10]。鉴于此,本文分析了上述三项血清学指标水平联合检测对成人 AML 患者短期预后的评估价值,得出一些结论,现作以下阐述。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 1 月~2020 年 12 月收治的 100 例成人 AML 患者,记作研究组,其中男性 59 例,女性 41 例;年龄 34~84 岁,平均(60.23 $\pm$ 10.05)岁;疾病类型:原发 66 例,继发 34 例;美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)评分^[11] $\leq$ 2 分 64 例, $>$ 2 分 36 例;骨髓原始细胞 $<$ 50%有 45 例, $\geq$ 50%有 55 例;诱导化疗 74 例。纳入标准:(1)所有参与研究人员均和世界卫生组织(WHO)所制定的《造血和淋巴组织肿瘤分类诊断标准(2016 年修订版)》^[12]中 AML 的诊断标准相符;(2)均经免疫学、细胞遗传学以及骨髓细胞形态学检查确诊;(3)均为首次发病初诊;(4)年龄 $>$ 20 岁;(5)临床病历资料完整。排除标准:(1)急性早幼粒细胞白血病;(2)伴有其它恶性肿瘤或(和)血液系统疾病;(3)心、肝、肾等脏器出现严重病变;(4)因故无法完成本次研究者;(5)研究期间因故退出或失访者。另取我院同期健康体检者 100 例作为对照组,其中男性 60 例,女性 40 例,年

龄 33~82 岁,平均(61.03 $\pm$ 10.12)岁。研究组与对照组年龄及性别比例无统计学差异($P>$ 0.05),所有研究对象或其家属均已签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 检测 分别采集所有入组人员入组时的晨起空腹静脉血 4 mL,离心处理(离心半径取 10 min,离心速率取 3000 r/min,离心时长取 10 min),取上层血清待测。其中 HA 以及 Flt3L 水平的检测通过酶联免疫吸附法实现,操作遵照试剂盒说明书完成,相关试剂盒选用上海恒斐生物科技有限公司产品。 β 2-MG 的检测方式为竞争性放射免疫分析法,操作遵照试剂盒说明书完成,相关试剂盒选用原子高科股份有限公司产品。

1.2.2 随访及亚分组 对所有成人 AML 患者均进行为期 1 年的随访观察,按照随访结果的差异将其分作死亡组和存活组。

1.2.3 基线资料获取 通过医院病历系统收集所有成人 AML 患者的基线资料,主要内容有年龄、性别、发病类型、ECOG 评分、骨髓原始细胞比例、是否接受诱导化疗以及初诊时的白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(HGB)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件分析本研究中的数据,以($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,采用 t 检验。以例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析成人 AML 短期预后的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测预测成人 AML 患者短期预后的效能。 $P<$ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平对比

研究组患者血清 HA、 β 2-MG 水平高于对照组受试者,而 Flt3L 水平低于对照组受试者($P<$ 0.05)。见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum HA, β 2-MG and Flt3L levels between the study group and the control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HA(μ g/L)	β 2-MG(μ g/L)	Flt3L(pg/mL)
Study group	100	82.00 $\pm$ 17.62	2999.50 $\pm$ 162.33	84.37 $\pm$ 10.86
Control group	100	43.62 $\pm$ 7.12	1046.89 $\pm$ 102.47	104.26 $\pm$ 13.12
t	-	20.196	101.716	-11.678
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 不同预后成人 AML 患者血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平对比

对所有成人 AML 患者均完成为期 1 年的随访,生存预后结果:死亡 32 例、存活 68 例。对比不同预后患者的血清 HA、

β 2-MG、Flt3L 水平显示,死亡组患者的血清 HA、 β 2-MG 水平高于存活组患者,而 Flt3L 水平低于存活组患者($P<$ 0.05)。见表 2。

表 2 不同预后成人 AML 患者血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum HA, β 2-MG and Flt3L levels in adult AML patients with different prognosis($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HA(μ g/L)	β 2-MG(μ g/L)	Flt3L(pg/mL)
Death group	32	92.16 $\pm$ 20.34	4023.12 $\pm$ 166.28	77.41 $\pm$ 10.25
Survival group	68	77.22 $\pm$ 15.69	2517.79 $\pm$ 155.23	87.64 $\pm$ 11.74
t	-	4.029	44.217	-4.227
P	-	0.000	0.000	0.000

2.3 不同预后成人 AML 患者基线资料对比

死亡组年龄 ≥ 60 岁、继发性 AML 以及未接受过诱导化疗的患者比例高于存活组 ($P<0.05$); 而两组在性别、ECOG 评

分、骨髓原始细胞比例以及初诊时 WBC、HGB、PLT 水平方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后成人 AML 患者基线资料对比 [例(%), $\bar{x} \pm s$]Table 3 Comparison of baseline data of adult AML patients with different prognosis [n(%), $\bar{x} \pm s$]

Items	Death group(n=32)	Survival group(n=68)	χ^2/t	P
Gender	Male	20(62.50)	0.238	0.625
	Female	12(37.50)		
Age(years)	<60	10(31.25)	4.686	0.030
	≥ 60	22(68.75)		
Onset of type	Primary	16(50.00)	5.369	0.021
	Secondary	16(50.00)		
ECOG score(scores)	≤ 2	19(59.38)	0.437	0.509
	>2	13(40.62)		
Bone marrow primordial cells(%)	<50	15(46.88)	0.067	0.796
	≥ 50	17(53.12)		
Induction chemotherapy	Yes	18(56.25)	7.706	0.006
	No	14(43.75)		
WBC at initial diagnosis($\times 10^9/L$)	31.75 $\pm$ 6.31	29.14 $\pm$ 6.25	1.942	0.055
PLT at initial diagnosis($\times 10^9/L$)	44.25 $\pm$ 7.06	45.23 $\pm$ 7.15	0.642	0.522
HGB at initial diagnosis(g/L)	77.23 $\pm$ 10.89	78.01 $\pm$ 11.23	0.327	0.744

2.4 影响成人 AML 患者短期预后的多因素 Logistic 回归分析

以成人 AML 患者短期预后为因变量,赋值:存活=0,死亡=1。以年龄、发病类型、诱导化疗以及血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 水平为自变量,赋值如下:年龄 <60 岁=0, ≥ 60 岁=1;原发性 AML=0,继发性 AML=1;诱导化疗=0,未诱导化疗=1;血清

HA、 β 2-MG、Flt3L 水平均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现:年龄 ≥ 60 岁、继发性 AML、未诱导化疗以及血清 HA、 β 2-MG 升高是成人 AML 患者短期预后的不利影响因素($P<0.05$),而血清 Flt3L 水平升高是成人 AML 患者短期预后的有利影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响成人 AML 患者短期预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of short-term prognosis of adult AML patients

Factors	Regression coefficient	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age ≥ 60 years	1.392	7.283	0.002	2.371	1.595~4.582
Uninduced chemotherapy	1.783	20.478	0.000	1.668	1.201~3.278
Secondary AML	1.589	14.290	0.000	1.574	1.034~3.119
HA	1.557	11.378	0.000	2.073	1.378~3.894
β 2-MG	2.035	12.264	0.000	1.756	1.107~2.897
Flt3L	-2.379	10.793	0.000	0.942	0.827~0.979

2.5 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 对成人 AML 患者短期预后的预测价值

经 ROC 曲线分析可得: 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测

预测成人 AML 患者短期预后的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述三项指标单独预测。见表 5、图 1。

表 5 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 对成人 AML 患者短期预后的预测价值

Table 5 Predictive value of serum HA, β 2-MG and Flt3L for short-term prognosis of adult AML patients

Indexes	Area under the curve	Threshold value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index	95%CI
HA	0.598	95.23 μ g/L	61.27	57.44	0.187	0.545~0.703
β 2-MG	0.621	4028.37 μ g/L	64.51	60.08	0.246	0.572~0.744
Flt3L	0.605	66.54 pg/mL	62.38	58.77	0.212	0.569~0.730
Three items combination	0.874	-	88.91	86.43	0.753	0.687~0.943

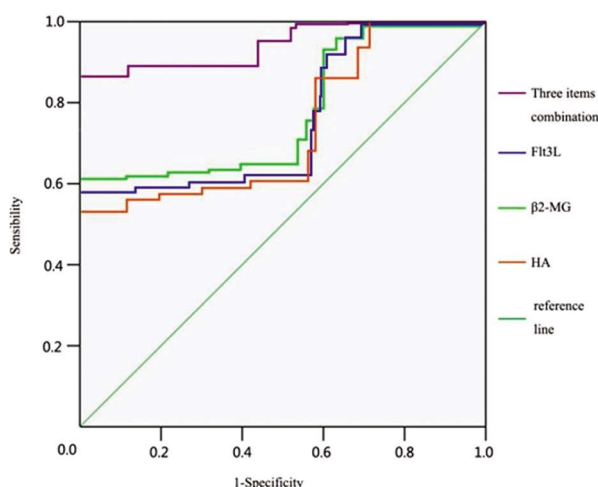


图 1 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 预测成人 AML 患者短期预后的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum HA, β 2-MG and Flt3L in predicting short-term prognosis of adult AML patients

3 讨论

迄今为止,有关 AML 的具体发病机制尚且存在一定的争议,可能和基因突变、电离辐射、病毒感染以及遗传等密切相关^[13-15]。作为骨髓造血系统的恶性肿瘤性疾病之一,存在高度的一致性,个体预后差异明显^[16,17]。有研究表明,AML 患者预后的因素有治疗前因素以及治疗后因素,其涉及较广^[18-20]。化疗是目前临床上用以治疗 AML 的主要手段,其中常规化疗方案的治疗效果并不十分理想,患者预后往往较差^[21-23]。故寻求有效的 AML 生物学标志物对预后评估具有重要的意义,血清学检测因具备操作简便、稳定性高以及经济性好等优势,开始在临床上得到广泛的关注。

本文结果发现,研究组患者血清 HA、 β 2-MG 水平高于对照组受试者,而 Flt3L 水平低于对照组受试者;死亡组患者的血清 HA、 β 2-MG 水平均高于存活组患者,而 Flt3L 水平低于存活组患者。这提示了上述三项血清学指标水平在成人 AML 患者中异常表达,且其异常表达和 AML 短期预后有关。考虑原因,可能是 HA 是组成骨髓外基质的关键性成分之一,可通过和细胞表面受体 CD44 相结合,继而起到细胞和细胞外基质间的黏附作用,AML 发生时会导致骨髓正常结构发生损害,继而促进

HA 合成增加,且其水平越高往往反映病情越严重,预后越差^[24,25]。AML 会导致机体内细胞表面纤维蛋白原激活因子合成、分泌大量增加,进一步导致细胞表面蛋白类物质逸出增多,从而使血清中的 β 2-MG 水平升高,可间接反映疾病严重程度,和预后密切相关^[26,27]。Flt3L 属于 Flt3 的配体,是血细胞因子之一,其在正常生理状态下可由骨髓基质干细胞分泌,参与了干细胞、属兔细胞以及祖细胞的增殖过程,而 AML 的发生会抑制骨髓基质干细胞分泌 Flt3L,继而导致其造血、抗肿瘤等作用降低,且随着其表达水平的降低,上述作用下降程度越明显,继而对预后产生负面影响^[28,29]。此外,本文 ROC 曲线分析发现:血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测预测成人 AML 患者短期死亡的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述三项指标单独检测。这反映了上述三项血清学指标水平联合检测预测成人 AML 患者短期死亡的效能更佳。分析原因,可能是联合检测具有一定的协同作用,可为患者预后的评估提供更为全面的依据。

此外,本文多因素 Logistic 回归分析还发现:年龄 ≥ 60 岁、继发性 AML、未诱导化疗以及血清 HA、 β 2-MG 升高是成人 AML 患者短期预后的不利影响因素,而血清 Flt3L 水平升高是成人 AML 患者短期预后的有利影响因素。其中主要原因可能在于:随着年龄的不断增长,患者脏器储备功能随之降低,体能状态变差,且并发症发生风险较高,从而在一定程度上增加了治疗难度,最终影响生存。继发性 AML 通常预示着患者还存在较为严重的原发性疾病,对于此类合并症的治疗难度较大,取得的临床治疗效果不甚明显,患者的预后通常也不容乐观。诱导化疗患者可选择标准剂量或低强度化疗,从而有效避免了高剂量化疗药物所引发的一系列毒副反应,降低了死亡风险。血清 HA、 β 2-MG 高水平 and Flt3L 低水平均能从客观上反映患者的病情严重程度,临床治疗更加棘手,从而不利于预后转归。其中王卫敏等人的研究报道发现^[30],年龄以及诱导化疗均是成人 AML 短期预后的影响因素,这为本研究结果提供了强有力佐证。然而,本文增加了对血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 的研究,可为临床研究提供更为全面的数据,亦是本研究的创新之处。

综上所述,血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测预测成人 AML 短期预后的价值较佳,其中在成人 AML 短期预后不良患者中,血清 HA、 β 2-MG 明显高表达,而 Flt3L 明显低表达。

参 考 文 献(References)

- [1] Kiyoi H, Kawashima N, Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 312-322
- [2] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2993-3002
- [3] Wu J, Xiao Y, Sun J, et al. A single-cell survey of cellular hierarchy in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 128
- [4] Anagnostopoulou E, Papanastopoulou C, Papastamataki M, et al. Serum Hyaluronic Acid Levels Are Altered in Acute Leukemia Patients: Potential Prognostic Implications [J]. *Acta Haematol*, 2017, 138(1): 44-51
- [5] Qiu J, Cheng R, Zhang J, et al. Glutathione-Sensitive Hyaluronic Acid-Mercaptopurine Prodrug Linked via Carbonyl Vinyl Sulfide: A Robust and CD44-Targeted Nanomedicine for Leukemia [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(10): 3207-3214
- [6] Hanke M, Hoffmann I, Christophis C, et al. Differences between healthy hematopoietic progenitors and leukemia cells with respect to CD44 mediated rolling versus adherence behavior on hyaluronic acidcoated surfaces[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1411-1419
- [7] Kontro M, Kumar A, Majumder MM, et al. HOX gene expression predicts response to BCL-2 inhibition in acute myeloidleukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 301-309
- [8] Tsimberidou AM, Estey E, Wen S, et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloidleukemia and high-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2008, 113 (7): 1605-1613
- [9] 唐宇宏, 王育丽. 伴 fms 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复突变的急性早幼粒细胞白血病初次诱导临床特点研究[J]. *上海医学*, 2021, 44(6): 405-408
- [10] 周葭蕊, 张弦. 34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的急性髓系白血病患者的临床特征及转归 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9): 751-756
- [11] 游捷, 施志明. 肺癌国际生存质量量表与体能状态评定指标及中医症状量表的关系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(7): 595-599
- [12] Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1634
- [13] Tang L, Wu J, Li CG, et al. Characterization of Immune Dysfunction and Identification of Prognostic Immune-Related Risk Factors in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1763-1772
- [14] Döhner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(5): 371-380
- [15] Jahn N, Terzer T, Sträng E, et al. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(24): 6342-6352
- [16] 及月茹, 陈怡, 李国辉, 等. 急性髓系白血病患者 HtrA2 基因、Set 基因表达与疗效和预后的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11): 2077-2080
- [17] Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (12): 3161-3172
- [18] Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(15): 3528-3549
- [19] Sasaki K, Kanagal-Shamanna R, Montalban-Bravo G, et al. Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloidleukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 765-774
- [20] Wang RQ, Chen CJ, Jing Y, et al. Characteristics and prognostic significance of genetic mutations in acutemyeloid leukemia based on a targeted next-generation sequencing technique [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2): 8457-8467
- [21] Wei J, Xie Q, Liu X, et al. Identification the prognostic value of glutathione peroxidases expression levels in, acute, myeloid, leukemia [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(11): 678
- [22] Abdallah M, Xie Z, Ready A, et al. Management of Acute Myeloid Leukemia(AML) in Older Patients[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(10): 103
- [23] Ghafoor T, Khalil S, Farah T, et al. Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia; Experience from A Developing Country[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2020, 3(5): e1259
- [24] 兰坚, 杨蜀锦. 成人急性髓系白血病血清 HA、LN、PCIII 表达水平与预后的关系[J]. *西部医学*, 2021, 33(10): 1478-1481
- [25] 余莲, 余丽珍. 中枢神经系统白血病患者治疗前后脑脊液中层黏蛋白、透明质酸水平变化的初步观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(9): 575-576
- [26] 任丽蓉, 官晓红. 急性髓系白血病患者血清 β 2-MG、HGF、TGF β 1 表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(3): 488-492
- [27] 洪梅, 张宗娟. C 反应蛋白血清乳酸脱氢酶 2 微球蛋白检测对急性白血病患者治疗及预后评估的意义[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46 (24): 3057-3059
- [28] 宋辉, 于艺冰. FMS 样酪氨酸激酶 3 配体在急性髓系白血病患者血清中的表达及其临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40 (1): 41-45
- [29] 张娜, 肖敏. FLT3 基因突变在急性早幼粒细胞白血病中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 1011-1015
- [30] 王卫敏, 姜中兴. 老年急性髓系白血病患者临床特征和预后因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(9): 1018-1023