DOI:10.16016/j.2097-0927.202106069

Auer 小体对初诊非 M3 型急性髓细胞白血病患者预后的影响

黄雅睿,黄兴琴,黄祥涛,罗承昕,徐双年,陈洁平 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院血液病中心

[摘要] **目的** 探究 Auer 小体对初诊非 M3 型急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究设计,纳入本中心 2012 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 154 例初诊非 M3 型 AML 患者病历资料,根据骨髓原始细胞有无 Auer 小体分为 Auer 小体阳性组和 Auer 小体阴性组,随访数据通过电子病历或打电话获取,比较两组患者临床资料的差异,包括性别、年龄、白细胞(white blood cell,WBC)计数、血小板(platelet,PLT)计数、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、法美英协作组(French-American-British,FAB)分型、骨髓原始细胞比例及危险度分层等;通过 Kaplan-Meier 法和 COX 多因素回归模型比较两组时间事件结局的差异。**结果** 与 Auer 小体阴性组 AML 患者相比,阳性组在 FAB 分型中的 M2 型比例较高、M5 型比例较低($P<0.001$,$P=0.005$),且骨髓原始细胞比例显著降低($P<0.001$)、*WT1* 基因突变频率明显增高($P=0.006$),病死率显著降低($P=0.008$)。生存分析结果显示,阳性组患者总生存率(overall survival,OS)高于阴性组($P=0.010$)。多因素 COX 回归分析表明,Auer 小体是 OS 的独立影响因素($HR=0.298$,95% CI:0.104~0.853,$P=0.024$)。**结论** Auer 小体是影响 AML 的独立预后因素,对 AML 的预后具有较好的预测价值。

[关键词] Auer 小体;急性髓系白血病;预后

[中图法分类号] R557 [文献标志码] A

Effects of Auer rod on prognosis in patients with freshly-diagnosed non-M3 type acute myeloid leukemia

HUANG Yarui, HUANG Xingqin, HUANG Xiangtao, LUO Chengxin, XU Shuangnian, CHEN Jieping Center of Hematology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of Auer rod on the prognosis of newly-diagnosed non-M3 type acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A retrospective cohort study was performed on 154 patients initially diagnosed as non-M3 type AML in our center from January 2012 to December 2019. According to the presence or absence of Auer rod in the bone marrow blasts, the patients were divided into Auer rod positive and negative groups. Their follow-up data were obtained from medical records and through telephone conversations with the enrolled patients. Clinical data were compared between the 2 groups, including gender, age, white blood cell (WBC) count, platelet (PLT) count, hemoglobin (Hb), lactate dehydrogenase (LDH), French-American-British (FAB) classification, percentage of blast cells in bone marrow, and cytogenetic risk stratification. Kaplan-Meier survival analysis and multivariate COX regression model were used to analyze the difference in outcome of time-events between the 2 groups. **Results** As compared with the Auer rod negative group, the Auer rod positive group had higher proportion of M2 type ($P<0.001$) but lower proportion of M5 type ($P=0.005$) in FAB classification, lower percentage of bone marrow blasts ($P<0.001$), higher mutation frequency of *WT1* gene ($P=0.006$), and lower mortality rate

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81800172)

[通信作者] 陈洁平,E-mail:chenjpxn@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

($P=0.008$). The overall survival (OS) was significantly longer in the Auer rod positive group than the negative group ($P=0.01$). Multivariate COX regression analysis showed that Auer rod was an independent influencing factor for OS ($HR=0.298$, 95%CI: 0.104~0.853, $P=0.024$). **Conclusion** Auer rod is an independent prognostic factor of AML, and presents good prognostic value.

[**Key words**] Auer rod; acute myeloid leukemia; prognosis

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81800172). Corresponding author: CHEN Jieping, E-mail: chenjpxn@163.com

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)是我国最常见的血液系统恶性肿瘤性疾病,严重威胁国人的健康。该病本质上是一种以恶性髓系原始细胞过度增殖,导致不成熟前体细胞的异常积累,并抑制正常造血细胞的生长和成熟为特征的造血干细胞恶性克隆性血液疾病[1-2]。随着化疗方案、靶向治疗和造血干细胞移植技术的改进,AML治疗方式在过去几十年尽管有了显著改善,但AML的临床结局仍有较大的异质性,长期生存率受到很多因素的影响,其中白血病细胞本身的生物学特征是重要的影响因素,具体包括细胞遗传学、基因突变、表面分子等[3-4]。深入探讨白血病细胞本身的生物学特征对预后的影响有助于临床上针对性地选择治疗措施。

Auer小体是美国医师AUER于1906年在观察粒细胞白血病时发现的。在瑞士吉姆萨染色的血或骨髓涂片中,白细胞细胞质中出现1条或数条紫红色棒状物质便是Auer小体,在光学显微镜下其形态一般为棒形、针形、弧形、圆形、卵圆形及柴捆形,长约1~6 μm[5]。它的出现在形态学上标志该细胞起源于白血病细胞克隆,在诊断AML中具有高度特异性[6]。目前已发表的研究中对Auer小体的预后价值结论并不统一[7-9]。本研究通过回顾性分析Auer小体与AML患者生存的关系,以进一步阐明其临床及预后意义。

1 资料与方法

1.1 研究设计与被试入组过程

本研究采用回顾性队列研究设计,分析本中心2012年1月至2019年12月收治的初诊非M3型AML患者的病历资料。纳入标准:①年龄15~60岁;②首次诊断为AML且诊断标准参照世界卫生组织(world health organization,WHO)2008年关于髓系肿瘤诊断的相关标准[10];③无其他器官严重的并发症;无合并严重感染;无严重心、肝及肾功能不全;无其他恶性肿瘤。排除标准:继发性AML。最终符合纳入标准的患者共154例。本研究经本院医学伦理委员会批准(KY2021083)。

1.2 测量、评价的指标

1.2.1 临床资料 通过查阅病历获得性别、年龄、白细胞(white blood cell,WBC)计数,血小板(platelet count,PLT)计数、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、细胞遗传学危险度分层、*AML1-ETO* 融合基因、*CBFβ-MYH11* 融合基因、*NPM1* 突变、*WT1* 突变等相关信息。

1.2.2 治疗方法 患者主要接受IA(去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷)或DA(柔红霉素、阿糖胞苷)方案的标准诱导化疗。使用上述方案治疗1~2个疗程后如果达到完全缓解(complete remission,CR),则继续行中大剂量阿糖胞苷的巩固治疗,符合移植条件的患者实施异基因造血干细胞移植。

1.2.3 细胞形态学检查 抽取外周血和骨髓液制备涂片,快速干燥后进行瑞氏吉姆萨染色;根据诊断需要实施必要的细胞化学染色后计数有核细胞比例。同时进行Auer小体的检测与观察,判定有或无。

1.2.4 细胞遗传学检查 采用常规染色体显带技术进行细胞遗传学的检查;染色体异常按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》的规定进行判断和报告;并依据2009年欧洲白血病网络指南[11],将危险度分层分为低危、中危、高危3组。

1.2.5 分子遗传学检查 通过荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测AML相关融合基因,采用二代测序方法检测 *WT1*、*NPM1* 相关基因突变。

1.2.6 疗效评价 1个疗程结束待骨髓造血恢复后,行骨髓细胞学检查,根据外周血象及骨髓象以及参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》[12]进行评价,分为完全缓解、部分缓解和未缓解。

1.2.7 随访 对患者进行每3个月1次的电话随访,确认患者的生存情况和白血病的缓解情况。生存指标包括总生存(overall survival,OS)时间及无病生存(disease-free survival,DFS)时间。总生存时间为从确诊时间到死亡或最后1次随访时间,无病生存时间为完全缓解后到复发或最后1次随访时间。随访时间0~76.6个月,中位随访时间9.0个月。

1.3 研究质量控制措施

1.3.1 Auer小体形态学判读 所有AML患者骨髓涂片由一名专业检验医师在显微镜下仔细阅读,观察有无Auer小体。另一名检验医师对涂片结果进行复核,如有争议,两名检验医师讨论后判别。

1.3.2 病例报告表的制定 多人讨论制定病例报

告表,确定需要收集的患者相关条目,基本临床资料由电子病历库获取,随访资料由随访员获取。并将变量赋值,二分类变量如性别,男性=1,女性=2;等级变量如危险度分层,低危=1,中危=2,高危=3;连续变量如日期则为具体年月日。

1.3.3 随访人员的培训 选择1名具有一定科研能力及临床知识的人员进行随访前培训,包括随访的目的、意义、统一的随访标准、填写标准及注意事项。

1.3.4 录入人员的培训 择2名录入员进行数据录入培训,基线资料由电子病历获得,随访资料由随访人员采取,制定统一的录入标准。为保证录入信息的准确性和完整性,每录入完1例患者信息,录入员应对录入内容进行全面检查。并对人员的培训结果进行一致性评价,Kappa>0.7以上为合格。

1.3.5 数据的录入 由2名培训合格的录入员分别录入相同的病例报告表,然后通过计算机核对两人录入数据是否一致,不一致的数据两人共同核查并纠正。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件对数据进行分析。AML患者的年龄、WBC、PLT、Hb、LDH、骨髓原始细胞比例均为非正态分布计量资料,数据采用$M(P_{25},P_{75})$形式记录进行描述,采用Mann-Whitney U检验进行统计学比较分析。性别、血红蛋白分组、法美英协作组(French-American-British,FAB)分型、危险度分层、融合基因*AML1-ETO*、融合基因*CBFβ-MYH11*和*NPM1*基因突变、*WT1*基因突变为计数资料,数据以例数和百分比形式进行描述,采用χ^2检验进行统计学比较分析。OS和DFS为时间-事件数据,通过Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank test对生存曲线进行对比分析。采用COX回归模型进行单因素、多因素分析。以上检验均以$P<0.05$为差异有统计学意义。

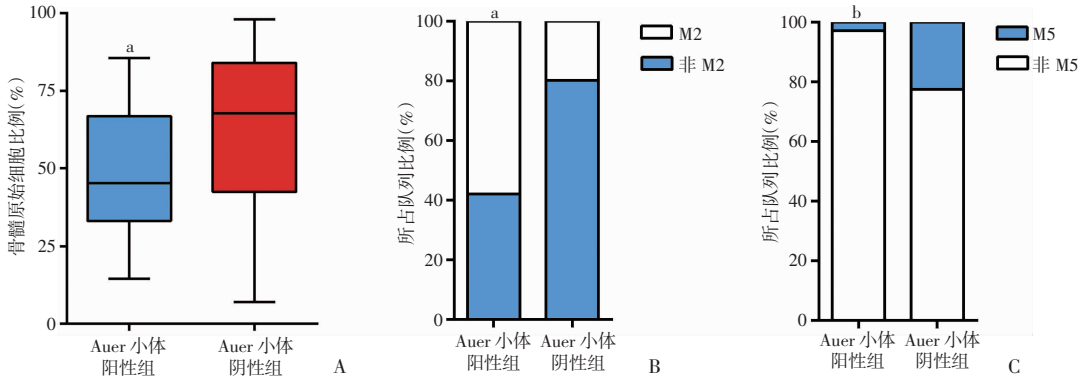
2 结果

2.1 Auer小体与临床特征的关系

根据骨髓形态学检查是否有Auer小体,将AML患者分为Auer小体阳性组和Auer小体阴性组。2组在性别、年龄、WBC、PLT、Hb、LDH、危险度分层、融合基因*AML1-ETO*、*CBFβ-MYH11*和基因突变*NPM1*方面差异均无统计学意义(表1)。基因突变*WT1*在2组间分布差异有统计学意义($P=0.006$)。骨髓原始细胞比例在Auer小体阳性组低于阴性组($P<0.001$,图1A)。Auer小体阳性患者中M2型22例,M5型37例;阴性患者中M2型23例,M5型26例;M2型及M5型Auer小体阳性患者所占比例在2组间分布差异有统计学意义($P<0.001$,$P=0.005$;图1B、C),其他亚型均无明显差异。

表1 Auer小体阳性组与阴性组临床特征的比较[例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

临床特征	Auer小体阳性组	Auer小体阴性组	Z/χ^2	P
例数	38(24.7)	116(75.3)		
年龄/岁	39.5(31,48)	41.5(29,49)	−0.480	0.631
性别			0.149	0.700
男	22(57.9)	63(54.3)		
女	16(42.1)	53(45.7)		
WBC/$\times10^9\cdot L^{-1}$	8.72(6.95,8.78)	20.97(2.00,100.60)	−1.469	0.142
PLT/$\times10^9\cdot L^{-1}$	28.50(18.00,64.25)	30.00(16.00,76.75)	−0.122	0.903
Hb/$g\cdot L^{-1}$	69.00(57.00,91.25)	68.50(59.00,86.75)	−0.354	0.723
Hb/$g\cdot L^{-1}$			2.243	0.326
<60	13(34.2)	30(25.9)		
60~90	15(39.5)	62(53.4)		
>90	10(26.3)	24(20.7)		
LDH/$U\cdot L^{-1}$	332.40(250.65,629.70)	468.00(287.50,800.35)	−1.238	0.216
危险度分层			1.243	0.537
低危	7(18.4)	15(12.9)		
中危	25(65.8)	87(75.0)		
高危	6(15.8)	14(12.1)		
融合基因				
AML1-ETO	6(15.8)	8(6.9)	1.769	0.184
CBFβ-MYH11	0	6(5.2)	0.897	0.344
AML相关突变				
WT1	29(76.3)	59(50.7)	7.572	0.006
NPM1	2(5.3)	3(2.7)	0.079	0.779



a:P<0.001,b:P=0.005,与 Auer 小体阴性组比较

A:2 组骨髓原始细胞比例的分布差异;B:FAB 分型中,2 组 M2 型患者的分布差异;C:FAB 分型中,2 组 M5 型患者的分布差异

图 1 AML 患者 Auer 小体与骨髓原始细胞比例、FAB 分型的关系

2.2 Auer 小体与临床结局

通过对 Auer 小体阳性患者与阴性患者在 CR 率、病死率及复发率 3 个方面进行对比分析,发现病死率在 2 组间差异有统计学意义(P=0.008),而 CR 率及复发率在 2 组间无明显差异(表 2)。

2.3 生存分析

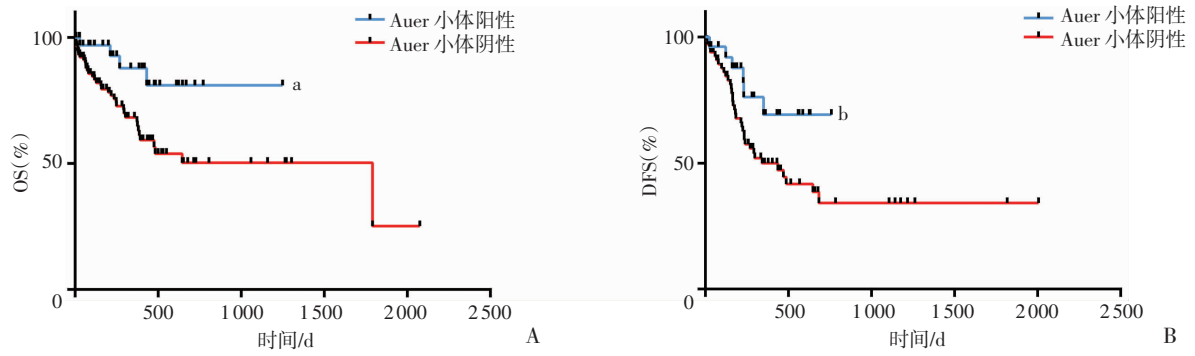
对纳入研究的 154 例患者进行随访,进行 Kaplan-Meier 生存分析,通过 Log-rank 检验对生存曲线进行对比分析,结果显示:2 组 OS 差异有统计学意义(P=0.010,图 2A),Auer 小体阳性患者组长期生存显著优于 Auer 小体阴性患者;DFS 差异未见统计学意义(P=0.055),但通过曲线可以看出,Auer 小体阳性患者的 DFS 较高于 Auer 小体阴性患者(图 2B)。

2.4 OS 相关影响因素的 COX 回归分析

针对初诊非 M3 型 AML 患者的单因素回归分析显示,FAB 分型、巩固治疗和 Auer 小体均与 AML 患者的 OS 显著相关;多因素 COX 回归分析也表明,除 FAB 分型及巩固治疗外,Auer 小体也是 AML 患者 OS 的独立预后因素(HR=0.298,95%CI:0.104~0.853,P=0.024;表 3)。

表 2 Auer 小体与 AML 患者临床结局分析[例(%)]

结局指标	病例总数(n=154)	Auer 小体阳性组(n=38)	Auer 小体阴性组(n=116)	P
完全缓解				0.604
是	100(64.9)	26(68.4)	74(63.8)	
否	54(35.1)	12(31.6)	42(36.2)	
死亡				0.008
是	42(27.3)	4(10.5)	38(32.8)	
否	112(72.7)	34(89.5)	78(67.2)	
复发				0.531
是	34(22.1)	7(18.4)	27(23.3)	
否	120(77.9)	31(81.6)	89(76.7)	



a:P=0.010,b:P=0.055,与 Auer 小体阴性组比较

图 2 AML 患者 Auer 小体阳性组与阴性组的总生存(A)与无病生存(B)曲线分析

表 3 AML 患者 OS 相关影响因素的 COX 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%*CI*)	*P*	*HR*(95%*CI*)	*P*
骨髓原始细胞比例(≥70% *vs* <70%)	0.768(0.541~2.301)	1.115		
WBC(≤×10^9·L^{-1} *vs*>10×10^9·L^{-1})	0.664(0.279~1.581)	0.355		
PLT(>100×10^9·L^{-1} *vs* ≤×10^9·L^{-1})	0.499(0.175~1.421)	0.193		
WT1 基因(突变型 *vs* 野生型)	1.028(0.524~2.017)	0.936		
NPM1 基因(突变型 *vs* 野生型)	1.917(0.431~8.517)	0.392		
CBFβ-MYH11(阳性 *vs* 阴性)	0.047(0~166.529)	0.464		
AML1-ETO(阳性 *vs* 阴性)	0.583(0.179~1.894)	0.369		
年龄(≥50 岁 *vs* <50 岁)	1.380(0.629~3.027)	0.421		
危险度分层(中高危 *vs* 低危)	3.114(0.950~10.207)	0.061		
Hb(<60 g·L^{-1} *vs* ≥60 g·L^{-1})	1.688(0.899~3.170)	0.103	1.92(0.989~3.726)	0.054
FAB 分型(M6 *vs* M1~M5)	8.076(2.372~27.495)	0.001	6.532(1.846~23.111)	0.004
巩固治疗(移植 *vs* 强化化疗)	0.147(0.950~10.207)	0.008	0.176(0.042~0.740)	0.018
Auer 小体(阳性 *vs* 阴性)	0.280(0.100~0.787)	0.016	0.298(0.104~0.853)	0.024

3 讨论

AML 是以造血干/祖细胞异常克隆性增殖、分化障碍、凋亡阻滞,导致白血病细胞浸润骨髓、血液和其他组织为特征的预后差异很大的一组异质性疾病[13]。根据不同个体的预后情况选择相应的治疗方法是 AML 精准治疗的理念和基本原则。预后因素可分为宿主因素和疾病相关的因素,宿主相关的因素(如年龄、同时存在的疾病、不良的体能状态等)通常预测治疗相关的早期死亡。而疾病相关的因素(如白细胞计数、既往有骨髓增生异常综合征病史或因其他恶性疾病接受过细胞毒性治疗、白血病特征性的细胞遗传学改变、基因突变等)可以预测 AML 细胞对当前标准治疗的耐药性并对患者的长期生存产生影响[14]。

为了给 AML 预后判断提供新的指标和证据,本研究分析了本中心 154 例非 M3 型 AML 患者的资料以探索 Auer 小体与患者临床特征和预后之间的关系。结果显示,Auer 小体阳性的 AML 患者的骨髓原始细胞比例、FAB 分型中的 M2、M5 分布及病死率与 Auer 小体阴性患者比较差异有统计学意义,且 Auer 小体阳性患者 OS 显著高于 Auer 小体阴性患者。多因素 COX 回归分析表明,Auer 小体是 AML 患者 OS 的独立预后因素。

3.1 Auer 小体与 AML 患者临床特征之间的关系

本研究发现年龄在 2 组之间差异无统计学意义。由于纳入的病例年龄为 15~60 岁,且未纳入>60 岁的患者,这可能影响年龄在 2 组之间的分布情况。HASSAN 等[15]的研究发现 Auer 小体阳性 AML 患者年龄较小,而 BILLSTRÖM 等[16]和姜艳红等[17]发现 2 组患者的年龄无明显差异。也就是说,目前关于年龄与 Auer 小体之间的关系尚无定论。

本研究还对 2 组患者的性别、WBC、PLT、Hb、LDH 及危险度分层进行了比较,结果显示 2 组间差异均无统计学意义。RITTER 等[9]的研究认为性别、WBC 在 2 组间无明显差异,姜艳红等[17]报告了性别、WBC、PLT 及 Hb 在 2 组间差异无统计学意义。这与本研究结论一致,提示以上指标可能与 Auer 小体无明显关联。

本研究还发现,Auer 小体阳性组中 M2 型患者的比例高于阴性组,M5 型患者比例低于阴性组,且差异有统计学意义,其他亚型则无明显差异。ZITTOUN 等[18]分析了含 Auer 小体的 AML 患者共 94 例,发现 Auer 小体在 M2 亚型中常见,但极少见于 M5 亚型。STASS 等[19]报道 Auer 小体在 M2 型患者中检出率最高;贾红芳等[20]分析了 136 例含 Auer 小体的患者,其中 M2 及 M3 型患者的 Auer 小体检出率明显高于 AML 的其他亚型。杨云霞等[21]报道 Auer 小体在 M3 型白血病细胞中检出率及 Auer 小体阳性细胞百分率均显著高于其他类型,其次为 M2 型。由上述文献可见,目前的研究报道大多认为 Auer 小体多见于 M2 型,少见于 M5 型,本研究结论与之一致。

随着血液系统疾病诊断技术的发展,AML 的诊断分型早已不局限于以骨髓细胞学为分型标准的 FAB 分型,以分子遗传学分型为主的“WHO 分型”成为了新的诊断和分型标准。本研究检测了 *AM1L-ETO*、*CBFβ-MYH11*、*BCR-ABL* 等融合基因在本组患者中的

发生情况,结果显示,*AML1-ETO* 和 *CBFβ-MYH11* 在 2 组间的表达并无差异。同时检测 *WT1*、*NPM1*、*FLT-ITD* 等多种 AML 相关基因突变,剔除在 2 组间突变都较少的位点,仅分析了 *WT1* 和 *NPM1* 在 2 组间发生突变的差异,结果显示 *NPM1* 突变在 2 组间无明显差异,*WT1* 突变在 Auer 小体阳性组所占比例大于阴性组,且差异有统计学意义。但目前有关 *WT1* 突变与 AML 预后关系的研究报道结论并不一致,YANADA 等[22]的研究认为 *WT1* 基因突变对 AML 患者预后没有意义,LUO 等[23]认为 *WT1* 的突变对 AML 患者临床结局有显著不良影响。因此,关于 Auer 小体与遗传学或基因突变之间的关系需要扩大样本量、得到更全面的数据予以证实。

3.2 Auer 小体对 AML 患者生存的影响

本研究结果显示,38 例 Auer 小体阳性患者与 116 例阴性患者之间 CR、复发率无明显差异,但阳性组有较高的生存率,且 COX 回归分析表明 Auer 小体是 OS 的独立预后因素。既往发表的研究中有关 Auer 小体对 AML 患者 CR 及 OS 的影响结论差异较大。KRIS 等[7]、MERTLELSMANN 等[8]研究表明 Auer 小体阳性患者有更好的 CR 及 OS。RITTER 等[9]随访了 257 例患者,认为 Auer 小体阳性患者具有较高的 CR,但复发率无明显差异。胡忠利等[24]回顾性分析了 92 例初治原发非 M3 型 AML 患者,认为 Auer 小体阳性患者 CR 高于阴性患者,但 OS 差异不明显。目前关于 Auer 小体阳性患者预后良好的原因尚不明确,MERTLELSMANN 等[8]认为 Auer 小体的存在可能提示了白血病细胞残留的终末分化的能力,因此其预后意义可能与 AML 细胞的分化程度和残留的分化潜力有关。本研究结果发现,Auer 小体多见于 M2 亚型,少见于 M5 亚型,而 AML-M5 亚型被认为是 AML 的一个危险亚型,对于传统的治疗策略难以产生足够的反应[9]。这也可能是本研究队列中 Auer 小体阳性患者预后较好的原因之一。

综上所述,与 Auer 小体阴性患者相比,Auer 小体阳性患者有较高的 OS,Auer 小体是影响 OS 的独立预后因素。但本研究也存在一定的局限性:①本研究为单中心回顾性研究,样本来源有局限,将来需增加样本量并采用多中心或前瞻性研究对结果进行证实;②由于多种原因导致大多数老年患者在确诊后放弃化疗而选择保守治疗,因此本研究仅纳入了年龄<60 岁的患者,未来需要进一步与其他中心合作纳入更多的老年 AML 患者,从而使我们的研究结论具有普适性。

参考文献:

[1] FORAN J M. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: perspective from the clinic[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010: 47-55. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.47.

[2] KELLAWAY S, CHIN P S, BARNEH F, *et al*. T(8;21) acute myeloid leukemia as a paradigm for the understanding of leukemogenesis at the level of gene regulation and chromatin programming[J]. Cells, 2020, 9(12): 2681. DOI: 10.3390/cells9122681.

[3] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152. DOI:10.1056/nejmra1406184.

[4] LIU L, CHEN R, ZHANG Y, *et al*. Low expression of circulating microRNA-328 is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. Diagn Pathol, 2015, 10: 109. DOI:10.1186/s13000-015-0345-6.

[5] HUANG H, QIN T, XU Z, *et al*. Mutational features of myelodysplastic syndromes with Auer rods reveal them are more akin to acute myeloid leukemia[J]. Br J Haematol, 2020, 188(5): 796-800. DOI:10.1111/bjh.16326.

[6] GUPTA A, REDDY G K, NALLA N, *et al*. Lymphoblasts with Auer rod-like inclusions in a case of paediatric B lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(7): e26392. DOI:10.1002/pbc.26392.

[7] KRIS M G, MERTELSMANN R, JHANWAR S, *et al*. Relationship of auer rods and chromosome findings to outcome in eighty-nine adults with acute nonlymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 1985, 9(10): 1231-1235. DOI:10.1016/0145-2126(85)90150-X.

[8] MERTELSMANN R, TZVI THALER H, TO L, *et al*. Morphological classification, response to therapy, and survival in 263 adult patients with acute nonlymphoblastic leukemia[J]. Blood, 1980, 56(5): 773-781.

[9] RITTER J, VORMOOR J, CREUTZIG U, *et al*. Prognostic significance of Auer rods in childhood acute myelogenous leukemia: results of the studies AML-BFM-78 and -83[J]. Med Pediatr Oncol, 1989, 17(3): 202-209. DOI: 10.1002/mpo.2950170307.

[10] VARDIMAN J W, THIELE J, ARBER D A, *et al*. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951. DOI:10.1182/blood-2009-03-209262.

[11] DÖHNER H, ESTEY E H, AMADORI S, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults:

recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net[J]. Blood, 2010, 115(3): 453-474. DOI:10.1182/blood-2009-07-235358.

[12] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第2版. 天津:天津科学技术出版社,1998:171-183.
ZHANG Z N. Criteria for diagnosis and curative effect of hematological diseases [M]. 2nd ed. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press,1998:171-183.

[13] NARAYANAN D, WEINBERG O K. How I investigate acute myeloid leukemia[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(1): 3-15. DOI:10.1111/ijlh.13135.

[14] VAGO L, GOJO I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1552-1564. DOI:10.1172/jci129204.

[15] HASSAN H T, REES J K. Auer bodies in acute myeloid leukaemia patients[J]. Pathol Res Pract, 1990, 186(2): 293-295. DOI:10.1016/s0344-0338(11)80547-9.

[16] BILLSTRÖM R, NILSSON P G, MITELMAN F. Characteristic patterns of chromosome abnormalities in acute myeloid leukemia with Auer rods [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1987, 28(2): 191-199. DOI:10.1016/0165-4608(87)90205-6.

[17] 姜艳红, 焦扬, 陈光意, 等. Auer小体阳性与阴性初治非AML-M3型原发急性髓系白血病临床特点对比分析[J]. 广东医学, 2020, 41(7): 702-707. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20192056.
JIANG Y H, JIAO Y, CHEN G Y, *et al*. Comparative analysis of clinical characteristics between Auer body positive and negative de novo primary acute myeloid leukemia patients (non-AML-M3 type)[J]. Guangdong Med J, 2020, 41(7): 702-707. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20192056.

[18] ZITTOUN R, CADIOU M, BAYLE C, *et al*. Prognostic value of cytologic parameters in acute myelogenous leukemia [J]. Cancer, 1984, 53(7): 1526-1532. DOI:10.1002/1097-0142(19840401)53:71526:aid-cncr2820530718>3.0.co;2-2.

[19] STASS S A, LANHAM G R, BUTLER D, *et al*. Auer rods in mature granulocytes: a unique morphologic feature of acute myelogenous leukemia with maturation[J]. Am J Clin Pathol, 1984, 81(5): 662-665. DOI:10.1093/ajcp/81.5.662.

[20] 贾红芳, 马瑞玲, 高艳, 等. Auer小体在AML诊断中的价值[J]. 临床医药实践, 2004, 13(12): 902-903. DOI:10.3969/j.issn.1671-8631.2004.12.008.
JIA H F, MA R L, GAO Y, *et al*. Value of Auer rod in the diagnosis of acute myeloid leukemia[J]. Proceeding Clin Med, 2004, 13(12): 902-903. DOI:10.3969/j.issn.1671-8631.2004.12.008.

[21] 杨云霞,林雅萍,熊树民. Auer小体在诊断ANLL中的价值——附255例分析. 上海医学检验杂志. 1998, 13(1): 40-41.
YANG Y X, LIN Y P, XIONG S M. The value of Auer corpuscle in the diagnosis of ANLL:an analysis of 255 cases [J]. Shanghai J Med Lab Sci, 1998, 13(1): 40-41.

[22] YANADA M, TERAKURA S, YOKOZAWA T, *et al*. Multiplex real-time RT-PCR for prospective evaluation of WT1 and fusion gene transcripts in newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(9): 1803-1808. DOI:10.1080/10428190410001693551.

[23] LUO S, YU K, YAN Q X, *et al*. Analysis of WT1 mutations, expression levels and single nucleotide polymorphism rs16754 in de novo non-M3 acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(2): 349-357. DOI:10.3109/10428194.2013.791985.

[24] 胡忠利, 黄保军, 潘少君. WT1高表达及$CD34^+$和$Auer^+$与急性髓细胞性白血病患者预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1670-1674. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.06.011.
HU Z L, HUANG B J, PAN S J. Effect of WT1 gene high expression and $CD34^+$ and $auer^+$ on prognosis of acute myeloid leukemia[J]. J Exp Hematol, 2016, 24(6): 1670-1674. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.06.011.

(**收稿**:2021-06-08;**修回**:2021-08-10)

(编辑 栾 嘉)