

NPM1 突变在急性髓系白血病中的临床意义及治疗进展

侯恩静^① 综述 刘丽萍^② 校对

摘要 核仁磷酸蛋白 1 (nucleophosmin 1, NPM1) 突变是成人急性髓系白血病 (adult acute myeloid leukemia, AML) 的核心分子标志,是监测白血病亚临床水平即微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 的理想靶点,对疾病分型、治疗选择及预后评估具有重要临床价值。本文整合近期研究进展,讨论靶向治疗、化疗联合 CD33 单抗及异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 的临床适用范围,强调 MRD 动态监测在优化长期管理中的价值。特别关注 NPM1 突变 AML 的耐药机制,如 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) /髓系细胞白血病 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL-1) 失衡、代谢适应及中国人群 (突变频率、共突变谱、治疗反应) 的特点。本文旨在为临床医生提供 NPM1 突变的分层诊疗框架,同时为未来研究方向提供理论依据。

关键词 急性髓系白血病 NPM1 突变 危险分层 靶向治疗 微小残留病

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250490

Clinical significance and therapeutic advances of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia

Enjing Hou¹, Liping Liu²

Correspondence to: Liping Liu; E-mail:liuliping200200@163.com

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China; ²Weifang People's Hospital, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China

Abstract Nucleophosmin 1 (NPM1) mutation is a core molecular marker in adult acute myeloid leukemia (AML) and an ideal target for assessing subclinical disease burden (i.e., minimal residual disease [MRD]). This mutation has a significant clinical value in disease classification, treatment selection, and prognosis evaluation. In this review, we integrate the latest research advances and discuss the clinical applicability of targeted therapies, chemotherapy combined with anti-CD33 monoclonal antibodies, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-hematopoietic stem-cell transplantation). This review highlights the importance of dynamic MRD monitoring to optimize long-term disease management. We particularly focus on the mechanisms of drug resistance in NPM1-mutated AML (e.g., B-cell lymphoma 2 [BCL-2]/myeloid cell leukemia 1 [MCL-1] imbalance and metabolic adaptations) and characteristics of the Chinese population (mutation frequency, co-mutation profiles, and treatment response). This review aims to provide clinicians with a stratified diagnosis and treatment framework for NPM1-mutated AML as well as theoretical foundations for future research directions.

Keywords: acute myeloid leukemia (AML), NPM1 mutation, risk stratification, molecular targeted therapy, minimal residual disease (MRD)

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组高度异质性的血液系统恶性肿瘤,其分子遗传学特征对精准诊疗至关重要。核磷酸蛋白 1 (nucleophosmin 1, NPM1) 突变是成人 AML 中最常见的分子异常之一,约占 AML 患者的 30% ~ 35%,尤其在中老年患者中高发。NPM1 突变通过激活同源框 (homeobox, HOX) 基因通路可驱动白血病发生,其共存突变,如 Fms 样酪氨酸激酶 3-内部串联重复 (fms-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication, FLT3-ITD) 显著影响疾病进展与预后。随着 2022 年欧洲白血病

网 (ELN) 和世界卫生组织 (WHO) 分类的更新, NPM1 突变 AML 被定义为独立实体,其临床分型、危险度分层及治疗策略逐渐明晰。然而, NPM1 突变 AML 的耐药机制解析不足、中国人群特异性数据 (如共突变类型分布、治疗反应率) 相对缺乏、微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 监测标准化不足等问题仍制约临床实践。本文系统综述 NPM1 突变的分子机制及临床意义,结合中国多中心数据与国际指南,探讨靶向治疗、化疗联合策略及 MRD 动态监测的优化路径,旨在为临床医生提供分层诊疗框架,并为未来研究

作者单位:①山东第二医科大学临床医学院 (山东省潍坊市 261041); ②山东第二医科大学第一附属医院 (潍坊市人民医院)

通信作者:刘丽萍 liuliping200200@163.com

指明方向。

1 NPM1 突变的分子特征与临床分型

NPM1 主要包含 3 个结构区域: N 端、中央区及 C 端, 分别参与 NPM1 定位、功能的调节及组蛋白的结合^[1]。此外, NPM1 通过调节肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)的活性, 参与应激诱导的细胞周期停滞或凋亡, 调控肿瘤抑制^[2]。

NPM1 与多种肿瘤密切相关。高水平 NPM1 通常与癌症进展和不良预后相关, 但在胃癌、乳腺癌中低表达提示不良预后^[1]。NPM1 基因易位与血液系统肿瘤关系密切, 在间变性大细胞淋巴瘤中, $t(2; 5)(p23; q35)$ 易位导致 NPM1 与间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合; 在急性早幼粒细胞白血病中, $t(5; 17)(q35; q12)$ 易位形成 NPM1 与视黄酸受体 α (retinoic acid receptor alpha, RAR α)融合; 在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS) 和 AML 中, $t(3; 5)(q25.1; q35)$ 易位形成 NPM1 骨髓发育不良/髓系白血病因子 1(myelodysplasia/myeloid leukemia factor 1, MLF1)融合^[3]。

在正常小鼠造血干细胞中敲入 NPM1c 可诱导 AML 发生^[4], 这是因为 NPM1 突变时, C 端核定位信号缺失, 形成异常核输出信号(nuclear export signal, NES), 驱动蛋白胞质定位, 进而通过 HOX 表达基因通路, 诱导细胞分化和生长停滞, 维持白血病细胞的未分化状态(图 1)。与 NPM1 共存的突变, 如 DNA 甲基转移酶 3A(DNA methyltransferase 3 alpha, DNMT3A)、十-十一易位蛋白 2(ten-eleven translocation 2, TET2)、异柠檬酸脱氢酶 1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)及 FLT3-ITD 等突变会显著加速 NPM1c 启动的白血病生成过程^[5]。NPM1c 在成人 AML 中较常见, 占中国 AML 患者的 30%~35%, 多见于老年患者, 女性比例较高, 这可能与女性患者生存期更长相关^[6]。2022 年 ELN 和 WHO 分类将 NPM1 突变的 AML 定义为独立的实体, 主要表现为高白细胞计数、骨髓形态中原始细胞高比例($\geq 20\%$), 部分病例可见 Auer 小体, 常为单核细胞分化倾向(M4/M5), 免疫表型 CD34、CD133 阴性^[7]。在极少数 MDS 及慢性髓系白血病中也可检测到 NPM1 突变, 2022 年 WHO 分类已经将伴 NPM1 突变的 MDS 定义为 AML, 但是, 伴 NPM1 突变的慢性髓系白血病患者是否也应被诊断为 AML 仍值得进一步研究。

2 NPM1 突变 AML 的危险度分层与预后

2022 年 ELN 指南整合最新分子生物学研究成果, 提出了新的针对强化疗患者的危险度分层^[8], 国内专家基于中国患者初诊细胞遗传学和分子遗传学特点, 制定了 AML 遗传学预后分组, 与 2022 年 ELN 的主要区别, 见表 1。NPM1 突变合并“继发型”突变, 也称

为骨髓增生异常相关基因突变(STMs), 如丝氨酸/精氨酸富含型剪接因子 2(serine/arginine-rich splicing factor 2, SRSF2)、剪接因子 3B 亚基 1(splicing factor 3B subunit 1, SF3B1)、附加性梳样蛋白 1(additional sex combs like 1, ASXL1)和 B 细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤 6 共抑制因子(B-cell CLL/lymphoma 6 corepressor, BCOR)的危险度分层尚存争议, 部分研究认为, STMs 的存在不足以抵消 NPM1 突变的良好预后。Eckardt 等^[9]纳入 267 例接受强化疗的 NPM1 突变 AML 患者, 发现在 NPM1 突变亚组内, 无论是否伴有 STMs, 患者的完全缓解率(complete response, CR)、无复发生存期(relapse-free survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS)均无显著性差异, 仍应视为 ELN 良好风险组。但也有研究认为, STMs 的共存对 NPM1 突变型 AML 患者的生存产生显著不利影响, 抵消了突变 NPM1 的潜在有益影响。Chan 等^[10]分析了 172 例 NPM1 突变 AML 患者(接受强化疗或非强化疗)。发现携带高度特异性 STMs 共突变的患者, OS 和 RFS 均明显减低, 认为合并 STMs 应视为预后不良分组。这可能是因为在研究设计中研究人群、样本量、治疗方案的异质性等均可能影响预后评估的准确性。因此, 仍需基于中国人群的大样本研究, 在统一 STMs 定义和特定化疗方案的背景下评估 STMs 对 NPM1 突变 AML 预后的独立影响, 以制定更贴合中国临床的分层标准。

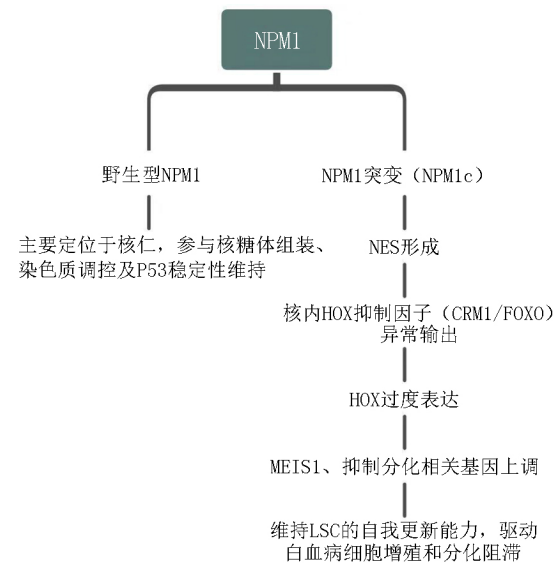


图 1 NPM1 突变驱动白血病的核心通路示意图^[5]

2022 年 ELN 标准主要来自接受强化疗的患者, 对于接受非强化治疗(如维奈克拉联合治疗)的患者, 单纯的 NPM1 突变被视为良好风险组, 合并 FLT3-ITD 或大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS)突变时, 预后较差, 可能是因为合并基因会使患者对维奈克拉产生耐药性, TP53 突变仍归为不良风险组^[11]。

表1 2022 年 ELN 与 2023 年中国指南 AML 患者的危险度分层对比

危险分层	ELN(2022年)	中国AML指南(2023年)
良好风险组	单一的NPM1突变	NPM1不伴FLT3-ITD突变, 或伴低等位基因比FLT3-ITD突变
中等风险组	NPM1突变伴FLT3-ITD	NPM1突变伴高等位基因比FLT3-ITD突变
不良风险组	NPM1突变伴不良细胞遗传学异常 SRSF2、SF3B1、U2AF1、ZRSR2、ASXL1、EZH2、 RUNX1、ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、 STAG2、U2AF1、ZRSR2突变 BCOR和STAG2突变 TP53突变	NPM1突变伴单体核型、复杂核型 高等位基因比FLT3-ITD突变 TP53突变

除遗传学标志外,患者年龄、体能状态东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)评分、合并症指数(charlson comorbidity index, CCI)、治疗耐受性、治疗反应速度(如达到CR的时间)、MRD动态变化(尤其是分子学MRD),甚至生活方式(如吸烟)及社会经济因素,均显著影响NPM1突变AML患者的最终预后。未来的研究应致力于整合这些因素,构建个体化的综合预后评估体系。

3 NPM1 突变 AML 的治疗策略

初诊NPM1突变AML患者通常采用标准“7+3”诱导方案;既往未经治疗的CD33抗原阳性的患者,诱导期加用吉妥珠单抗可以降低复发风险^[8];老年或体能较差(unfit)的患者考虑低强度化疗或靶向治疗,VIALE-A研究显示,维奈克拉联合阿扎胞苷在老年/不适合强化疗的AML患者中,CR+伴不完全血液学恢复的完全缓解(complete response with incomplete hematologic recovery, Cri)率达66%^[12],中位生存期显著延长,中国VIALE-A亚组数据也证实了维奈克拉联合阿扎胞苷在中国 unfit AML 患者中的良好疗效和安全性^[13]。大多数接受维奈克拉治疗的患者随着时间的推移会产生耐药性而复发。髓系细胞白血病1(myeloid cell leukemia 1, MCL-1)上调是NPM1突变AML对维奈克拉耐药的核心机制之一,其作用机制涉及转录调控、信号通路激活及微环境互作等多层次生物学过程。此外,B细胞淋巴瘤2相关蛋白A1(B-cell lymphoma 2 related protein A1, BCL-2A1)等抗凋亡蛋白上调,或促凋亡蛋白(如BCL-2相互作用的细胞死亡介质(BCL-2 interacting mediator of cell death, BIM)下调/失活,均可导致耐药^[14]。线粒体外膜的生物学重编程可促使BCL-2家族表达变化进而产生耐药性^[15]。针对化疗和靶向药也会产生耐药性,FLT3抑制剂耐药常与FLT3激酶域突变(如D835)或旁路激活相关;IDH抑制剂耐药可能与IDH获得性突变相关。

为避免耐药性可考虑联合治疗,维奈克拉耐药联合去甲基化药物(如阿扎胞苷)、Menin抑制剂等,可以下调MCL-1水平,抑制BCL-2的耐药性^[13]。合并

FLT3-ITD突变时应选择维奈克拉,辅以FLT3-抑制剂治疗;合并IDH1/IDH2突变时应选择维奈克拉联合IDH1抑制剂治疗^[8]。联合治疗时应考虑药物相互作用及不良反应,仍需进一步临床试验验证其长期疗效和安全性。对于复发/难治性NPM1突变AML患者,可考虑维奈克拉联合方案作为挽救治疗的选择,维奈克拉联合阿扎胞苷在复发/难治性AML中的CR+CRi率约为45%~50%。

当达到骨髓形态学完全缓解(complete response, CR)时,进入巩固治疗期^[8]。NPM1单突变的低危患者,采用3~4个疗程高剂量阿糖胞苷治疗;同时伴有FLT3-ITD、微小残留疾病(minimal residual disease, MRD)持续阳性或复杂核型等危险因素时,选择异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT);携带FLT3-ITD、IDH/IDH2、维尔姆斯瘤1(Wilms tumor 1, WT1)突变时可联合靶向治疗增强疗效。

对于携带高危遗传学特征、持续MRD阳性、老年/不适合接受强化治疗(unfit)患者可以从维持治疗中显著获益。RATIFY试验显示FLT3抑制剂化疗后维持治疗可显著改善总生存期^[16];维奈克拉联合去甲基化药物适用于MRD监测阳性的患者,MRD检测WT1过表达的患者还可联合免疫治疗,如WT1肽疫苗或程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂;对于体能状态差(ECOG≥2分)或合并症多的不适合强化疗的患者,可从低强度维持治疗如低剂量阿扎胞苷联合维奈克拉中获益;移植后患者应采用低剂量阿扎胞苷等去甲基化药物维持治疗,预防移植后复发^[8]。

对于难治复发的患者,AML的细胞免疫治疗可以利用患者自身的免疫系统或经过改造的免疫细胞更精准、有效地攻击白血病细胞。靶向CD123、CLL-1、FLT3等AML相关抗原的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)细胞疗法在早期临床试验中探索,对NPM1突变的AML具有理论潜力^[17-19],但需解决靶点特异性、肿瘤异质性、持久性和

毒性,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, CANS)等挑战。同种异体 NK 细胞输注或 CAR-NK 细胞疗法因其潜在的“现成”优势和较低的 CRS 风险受到关注。免疫检查点抑制剂如 PD-1/PD-L1 抑制剂在 AML 中的单药疗效有限,可能与免疫抑制性微环境复杂有关。但通过不同的策略阻断包括分泌 CAR-T 细胞的 PD-1 阻断抗体,可增强 CAR-T 细胞抗肿瘤杀伤的能力。此外,分泌趋化因子的 CAR-NK 细胞也可以募集 T 细胞。因此可以推测将分泌 PD-1 阻断抗体的 CAR-T 细胞与 CCL-CAR-NK 细胞联合使用可能增强 CAR-T 细胞的抗原识别能力,仍需进一步研究证实^[20]。

4 MRD 监测对 NPM1 突变患者的价值

MRD 是预测达到 CR 状态的患者疾病复发和死亡率的重要因子,对于改善患者的长期生存率和生存质量具有重大潜在价值。评估 MRD 可以使用多参数流式细胞术(multiparameter flow cytometry, MFC)、二代测序(next-generation sequencing, NGS)和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR),2022 年 ELN 指南建议在治疗后 2 年内每隔 4~6 周行外周血 MRD 检测或每隔 3 个月进行 1 次骨髓 MRD 检测以便及时发现患者的复发^[8]。持续 MRD 阳性的患者,不包括经常存在于克隆性造血的 DNMT3A、TET2 和 ASXL1 突变,与 MRD 阴性的患者相比,复发率更高,总生存率更差。中国的一系列队列研究中也表明 MRD 持续阳性或阴性转阳性的患者会在更短的时间内复发^[21]。此类患者实际复发时间通常早于随访中出现血液学复发的时间,应缩短其随访期间 MRD 检测的时间间隔,以便及时对患者采取有效干预。与单独使用 MFC-MRD 相比,NGS 与 MFC-MRD 同时阴性时,患者的复发率最低^[22]。MRD 监测疾病复发对于接受非强化治疗的患者同样适用,然而此类患者疗程更长,25% 的患者在第 1 个周期结束时即达到 MRD 阴性,但 27% 的患者在第 7 周期末,甚至 21% 的患者在更晚时间才实现 MRD 转阴^[12]。通常选择第 4 个周期缓解率判断其疗效。对 76 例先前未经治疗的 NPM1 突变 AML 患者给予维奈克拉联合去甲基化药物(hypomethylating agents, HMAs)或低剂量阿糖胞苷治疗,在第 4 个周期结束时,MRD 阴性的患者 2 年 OS 为 84%,而 MRD 阳性的患者为 46%^[23]。

MRD 阳性不一定会复发,部分 NPM1 弱阳性患者可自行转为 MRD 阴性,MRD 阳性转阴性组与 MRD 持续阴性组患者的 OS 差异无统计学意义^[21]。尽管 MRD 阴性,仍有高达 30% 的患者可能发生复发。MRD 检测灵敏度不足可能导致 MRD 假阴性结果,漏

检极低水平的残留白血病细胞^[24];DNMT3A、IDH1/2 通常不作为 MRD 的监测指标,因此 NPM1 MRD 阴性的患者中可能共存 DNMT3A 突变,该突变通常存在于白血病前体干细胞或祖细胞中,可能导致缓解期克隆扩增,并导致疾病复发^[25];初发 NPM1 阳性,复发 NPM1 阴性的患者,复发时间相对更久,这可能是需要其他分支的演变,在治疗压力下,FLT3-ITD、RAS 或 WT1 等亚克隆可能获得优势并主导复发^[26];尽管 NPM1 突变 MRD 阴性,但部分负责白血病发生和维持的 CD34+白血病干细胞(LSC)具有选择性逃逸化疗清除及免疫监视的能力,可能导致治疗后疾病复发^[27];此外,残留细胞可以通过上调 PD-1 及 PD-L1,维持免疫抑制性肿瘤微环境,促进 AML 的复发^[28]。

联合分子生物学(PCR、NGS)及免疫学(MFC)方法,可以提高检测覆盖率和灵敏度,提高 MRD 监测的全面性,降低漏检率^[29];在多个治疗阶段动态监测 MRD,早期发现分子学复发,有利于及早干预个体化治疗^[24];AML 细胞及 LSC 的表面标志物存在异质性,新的分子标志物及 LSC 的特异性标记物有望成为新的 MRD 追踪靶点,进而提高对耐药细胞或休眠细胞的检测能力,及早治疗^[30]。MRD 指导的 AML 干预治疗的文献报道较少,最佳干预时机及干预措施等尚无定论,仍有待进一步文献揭示。

5 结语与展望

NPM1 突变 AML 的诊疗已从传统的形态学分型迈向分子导向的精准医学时代。本文通过整合国内外最新研究,明确了 NPM1 突变通过 XPO1/HOX 轴驱动白血病发生的关键机制,提出了基于共突变谱和 MRD 监测的分层治疗策略。然而,中国和西方的共突变危险度分层尚存争议,仍缺乏大规模的本土化基因数据,有待进一步基因组学研究。联合治疗策略对临床具有不可忽视的指导意义,新型联合方案在中国人群中的安全性与疗效值得进一步探索。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- Box JK, Paquet N, Adams MN, et al. Nucleophosmin: from structure and function to disease development[J]. *BMC Mol Biol*, 2016, 17(1):19.
- Brunetti L, Gundry MC, Sorcini D, et al. Mutant NPM1 maintains the leukemic state through HOX expression[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3):499-512.
- Falini B, Nicoletti I, Bolli N, et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias[J]. *Haematologica*, 2007, 92(4):519-532.
- Vassiliou GS, Cooper JL, Rad R, et al. Mutant nucleophosmin and cooperating pathways drive leukemia initiation and progression in mice[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(5):470-475.
- Wang XQD, Fan DD, Han QY, et al. Mutant NPM1 hijacks transcriptional hubs to maintain pathogenic gene programs in acute myel-

- oid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(3):724-745.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,王建祥,魏辉.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)[J].*中华血液学杂志*,2023,44(9):705-712.
- [7] Zarka J, Short NJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Nucleophosmin 1 mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(6):649.
- [8] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377.
- [9] Eckardt JN, Bill M, Rausch C, et al. Secondary-type mutations do not impact outcome in NPM1-mutated acute myeloid leukemia-implications for the European LeukemiaNet risk classification[J]. *Leukemia*, 2023, 37(11):2282-2285.
- [10] Chan O, Al Ali N, Tashkandi H, et al. Mutations highly specific for secondary AML are associated with poor outcomes in ELN favorable risk NPM1-mutated AML[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(5):1075-1083.
- [11] Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine[J]. *Blood*, 2024, 144(21):2211-2222.
- [12] Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Measurable residual disease response and prognosis in treatment-naïve acute myeloid leukemia with venetoclax and azacitidine[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8):855-865.
- [13] 黄佳瑜,严泽莹,孙海敏,等.以维奈克拉为基础方案治疗急性髓系白血病的临床观察[J].*白血病-淋巴瘤*,2023,32(6):343-347.
- [14] Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, et al. Found in translation: how preclinical research is guiding the clinical development of the BCL2-selective inhibitor venetoclax[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12):1376-1393.
- [15] Guièze R, Liu VM, Rosebrock D, et al. Mitochondrial reprogramming underlies resistance to BCL-2 inhibition in lymphoid malignancies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4):369-384.
- [16] Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD[J]. *Blood*, 2019, 133(8):840-851.
- [17] Bhagwat AS, Torres L, Shestova O, et al. Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in AML[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12):3697-3708.
- [18] Wang XY, Bian MR, Lin GQ, et al. Tandem bispecific CD123/CLL-1 CAR-T cells exhibit specific cytolytic effector functions against human acute myeloid leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(1):83-93.
- [19] Li KX, Wu HY, Pan WY, et al. A novel approach for relapsed/refractory FLT3^{mut+} acute myeloid leukaemia: synergistic effect of the combination of bispecific FLT3scFv/NKG2D-CAR T cells and gilteritinib[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):66.
- [20] Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):20.
- [21] 金焱,汪安友,王兴兵,等.多参数流式细胞术动态监测急性髓系白血病微小残留病的临床研究[J].*中国实验血液学杂志*,2022,30(3):737-743.
- [22] Short NJ, Zhou SH, Fu CQ, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12):1890-1899.
- [23] Othman J, Tiong IS, O'Nions J, et al. Molecular MRD is strongly prognostic in patients with NPM1-mutated AML receiving venetoclax-based nonintensive therapy[J]. *Blood*, 2024, 143(4):336-341.
- [24] Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party[J]. *Blood*, 2021, 138(26):2753-2767.
- [25] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447.
- [26] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2209-2221.
- [27] Arnone M, Konantz M, Hanns P, et al. Acute myeloid leukemia stem cells: the challenges of phenotypic heterogeneity[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3742.
- [28] Yang XC, Ma L, Zhang XY, et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1):11.
- [29] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(5):422-433.
- [30] Chea M, Rigolot L, Canali A, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: old and new concepts[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2150.

(编辑:孙喜佳 校对:郑莉)

作者简介



侯恩静 专业方向为髓系肿瘤的临床与基础研究。
E-mail: houenjing07@163.com