CALM-AF10 融合基因阳性的急性白血病患者临床特征

张双霞[1,2] 刘松雅[1] 易淑娟[1] 毛霞[1] 李钦璐[1] 汪智琼[1] 黄丽芳[1] 王春艳[1]

[1]华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030;[2] 山西白求恩医院(山西医学科学院),同济山西医院血液内科,山西太原 030032

摘要 目的:分析 CALM-AF10 融合基因阳性急性白血病患者的临床特征及结局。方法:回顾性分析 5 例初诊为 CALM-AF10 融合基因阳性急性白血病患者的临床资料,结合相关文献总结该类型白血病的实验室检测及临床特征。结果:5 例患者中,4 例诊断为急性髓系白血病(AML),1 例诊断为急性 T 淋巴细胞白血病/T 淋巴母细胞性淋巴瘤(T-ALL/LBL)。5 例患者均表达 CD33,CD34、CD7 阳性率分别为 80%、60%;4 例 AML 患者骨髓中异常细胞均表达 HLA-DR、CD38、CD33,CD56 阳性率为 75%(3/4)。尽管 T-ALL/LBL 患者的原始细胞达到 T 系评分,但也同时表达了部分髓系标记。3 例患者进行了染色体检测,均显示染色体核型异常。5 例患者中有 4 例出现髓外浸润。3 例随访的 AML 患者中,2 例经过诱导+巩固强化治疗后未缓解,放弃治疗;1 例行异基因造血干细胞移植,3 个月后复发。1 例 T-ALL/LBL 患者进行异基因造血干细胞移植,1 年后复发,后行 CD7 嵌合抗原受体 T 细胞治疗,至随访日仍处于缓解状态。结论:CALM-AF10 融合基因阳性急性白血病多伴染色体异常,免疫表型常表现为同时表达髓系及 T 系标记。该疾病髓外浸润率高,常规治疗反应欠佳,整体预后差。

关键词 CALM-AF10 基因;融合基因;急性白血病;预后

中图分类号 R733.71 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202512111830

Clinical characteristics of acute leukemia patients with positive CALM-AF10 fusion gene

ZHANG Shuang-xia[1,2], *LIU Song-ya*[1], *YI Shu-juan*[1], *MAO Xia*[1], *LI Qin-lu*[1], *WANG Zhi-qiong*[1], *HUANG Li-fang*[1], *WANG Chun-yan*[1]. [1]*Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China*; [2]*Department of Hematology, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China*

Corresponding author: WANG Chunyan, E-mail: wcytjmu@163.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics and outcomes of patients with acute leukemia with CALM-AF10 fusion gene. Methods: A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 5 patients initially diagnosed with acute leukemia with positive CALM-AF10 fusion gene. Relevant literature was reviewed to summarize the laboratory tests and clinical characteristics of this type of leukemia. Results: Among the 5 patients, 4 were diagnosed as having acute myeloid leukemia (AML), and 1 having acute T-ymphocytic leukemia/T-lymphoblastic lymphoma (T-ALL/LBL). All 5 patients expressed CD33, and the positive rates of CD34 and CD7 were 80% and 60% respectively. In the bone marrow of 4 AML patients, abnormal cells all expressed HLA-DR, CD38 and CD33, and the positive rate of CD56 was 75% (3/4). Although the primitive cells of T-ALL/LBL patients had a T-lineage score, they also expressed some myeloid markers simultaneously. Chromosome tests were conducted on 3 patients, and all results showed abnormal chromosome karyotypes. Among the 5 patients, 4 cases showed extramedullary infiltration. Among the 3 AML patients who were followed up, 2 cases did not achieve remission after undergoing induction + consolidation intensification therapy, and thus gave up the treatment. One patient underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, but relapsed 3 months later. One patient with T-ALL/LBL underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. One year later, the disease relapsed and then received CD7 CAR-T therapy. As of the follow-up date, the patient remained in remission. Conclusion: CALM-AF10 fusion gene-positive acute leukemia is often accompanied by chromosomal abnormalities. The immunophenotype usually shows the simultaneous expression of myeloid and T-lineage markers. This disease has a high rate of extramedullary infiltration, and the response to conventional treatment is poor, with a generally poor prognosis.

Key words CALM-AF10 gene; Fusion gene; Acute leukemia; Prognosis

通信作者:王春艳,E-mail:wcytjmu@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

染色体异常 t(10;11)(p13;q14-21)会导致 CALM(编码连接蛋白组装淋巴样髓样蛋白)与 MLLT10(也称为 AF10)发生融合,形成具有致癌作用的 CALM-AF10 融合癌蛋白[1,2]。CALM-AF10 融合基因可出现在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)、急性未分化白血病(acute undifferentiated leukemia, AUL)、混合表型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia, MPAL)以及弥漫性组织细胞淋巴瘤[3~5]。CALM-AF10 发病率与年龄无关,在儿童和成人 AML 患者中均有发现[6]。已有研究证实 CALM-AF10 融合蛋白会导致特定的 HOXA 集 F 群基因上调,并损害正常造血分化过程[7]。本研究回顾性分析 5 例 CALM-AF10 阳性急性白血病患者临床资料,并结合国内外文献总结该类疾病的临床及预后特征。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2021 年 4 月至 2024 年 7 月华中科技大学同济医学院附属同济医院初诊为 CALM-AF10 融合基因阳性急性白血病病例。纳入标准:①符合急性白血病诊断标准,参考《血液病诊断与疗效标准(第 4 版)》[8];②急性白血病患者同时进行融合基因检测,且 CALM-AF10 为阳性。排除急性早幼粒细胞白血病患者,未做融合基因检测的白血病患者。本研究经医院伦理委员会批准(TJ-IRB20220732)。

2. 资料收集:收集患者初诊时的骨髓细胞形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子遗传学,同时收集患者临床症状、血常规、影像学及预后等资料。

3. 骨髓细胞学检测:采集患者骨髓,对骨髓涂片行瑞氏-吉姆萨染色和过氧化物酶(peroxidase stain, POX)染色,观察细胞形态。

4. 免疫表型检测:使用抗凝骨髓血进行免疫分型检测,采用多参数流式细胞仪 BD FACS LSRFortessa 和 Canto II cytometer (BD Biosciences, San Jose, CA) 进行数据采集,检测抗原包含 CD7、CD117、CD19、cMPO、cCD79a、cCD3、CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、TdT、TCR ab、TCR rd、CD1a、CD10、CD99、CD1a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD33、CD34、CD36、CD38、CD56、CD64。

5. 染色体核型分析:取约 2~4mL 肝素抗凝骨髓血,制备过程如下:细胞培养、收获、滴片,烤片、显带和染色。每份标本至少分析 20 个中期分裂象。按照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)》[9]描述核型。

6. 融合基因检测:采用实时聚合酶链式反应法筛查血液病相关融合基因,包括 CALM-AF10、BCR-ABL、CBFβ-MYH11、AML1-ETO、PML-RARα、MLL 相关基因(MLL-AF4、MLL-AF5、MLL-AF6、MLL-AF9、MLL-AF10、MLL-AF17、MLL-AF1q、MLL-AF1p、MLL-AFX、MLL-SEPT6、MLL-ELL、MLL-ENL、MLL-PTD、)等融合基因。

结 果

1. 临床特征:共纳入 5 例患者,其中男性 4 例,女性 1 例,中位年龄 35 岁(17~58 岁),5 例患者骨髓中均可见原始细胞,病例 2 合并淋巴结肿大,病例 2、4、5 纵隔侵犯,病例 3 合并中枢神经系统浸润。除病例 4 外,其余患者均表现为白细胞增高,血小板减低,见附表 1(扫描文前二维码查看详细资料)。

2. 治疗与预后:病例 1 经过 2 次化疗(伊达比星+阿糖胞苷方案、高三尖杉酯碱方案)后外周血中原始细胞仍占 30%,由于经济原因,患者要求转院治疗,院外阿扎胞苷+维奈克拉一个疗程,后因粒细胞缺乏死于肺部感染。病例 2 初治时给予维奈克拉+伊达比星+阿糖胞苷诱导化疗,获得缓解,随后进行 2 次大剂量阿糖胞苷化疗后,行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, all-HSCT),3 个月后复发。复发后先后采用地西他滨+维奈克拉、高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子+阿扎胞苷+维奈克拉、阿糖胞苷皮下注射及维奈克拉+塞利尼索+沙利度胺口服方案后仍未获得缓解,且胸水中检出异常髓系原始细胞,嵌合明显下降,半个月后患者死于多脏器功能衰竭。病例 3 初治时行柔红霉素+阿糖胞苷方案诱导化疗,未获得缓解,后行 3 次化疗(地西他滨+柔红霉素+阿糖胞苷+口服维奈克拉、中剂量阿糖胞苷、吡柔比星+中剂量阿糖胞苷+维奈克拉)后仍未获得缓解,放弃治疗。病例 4 经过 3 次诱导化疗(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+泼尼松方案、柔红霉素+阿糖胞苷方案联合维奈克拉、环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松 A 方案)后,获得完全缓解,后行柔红霉素+阿糖胞苷方案化疗,联合维奈克拉,之后行异基因造血干细胞移植,移植 1 年后复发,后采用 CD7 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗,随访至 2024 年 7 月 1 日患者已持续缓解 4 月余。病例 5 未住院治疗,失去随访。见图 1。

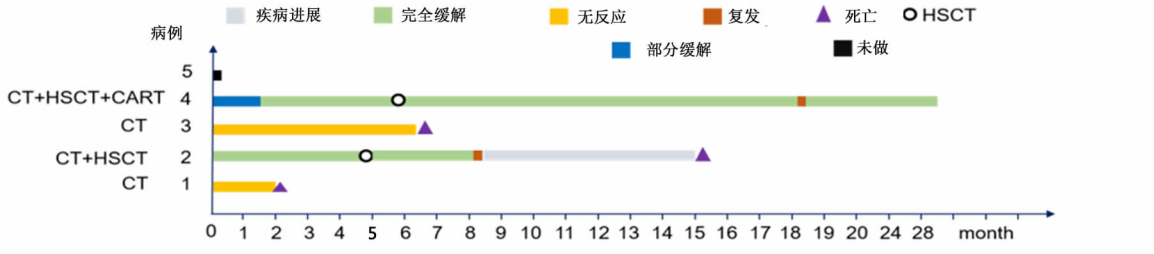


图 1　5 例 CALM-AF10 阳性急性白血病患者治疗、反应及预后情况(CT:化疗;HSCT:造血干细胞移植)

3. 实验室检查:骨髓形态学:骨髓增生均明显活跃,病例 1 ~3 原始细胞胞体中等至较大,核类圆形或凹陷,染色质细致,核仁明显,病例 1 ~2 胞浆量中等,病例 3 胞浆量丰富。病例 1 和 3 的 POX 染色呈阳性,病例 2 POX 染色阳性率约占 34%;病例 1 ~3 均诊断为 AML-M1。病例 4 原始细胞胞体大小不等,胞浆量少,核圆形、类圆形或凹陷等不规则,染色质细,部分可见核仁,POX 染色阴性,考虑为 ALL。病例 5 原始幼稚单核细胞可见扭曲折叠。POX 染色偶见弱阳性反应,诊断为 AML-M5。图 2 为病例 1 实验室检查结果。

流式免疫表型:病例 1、2、3、5 诊断为 AML ,病例 4 诊断为 T-ALL/淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma,LBL)。其中 5 例患者均表达 CD33,80%(4/5)患者部分表达 CD34,60% 患者(3/5)表达或者部分表达 CD7。在 4 例 AML 患者中,异常细胞均表达 HLA-DR、CD33、CD38,表达或部分表达 CD15、CD13,CD56 阳性率为 75%(3/4)。尽管 T-ALL/LBL患者的原始细胞达到了 T 系评分,但也同时表达了部分髓系标记,如 CD13 阳性,CD117 和 CD33 部分阳性。

染色体核型和基因突变:结果见表 1。

讨　论

CALM 位于 11 号染色体的 q23 区段,参与由网格蛋白介导的胞吞作用,并在铁稳态和细胞增殖过程中发挥关键作用[10]。AF10 基因位于 10 号染色体的 p12 位点上,最初发现是与 MLL 染色体易位相关的伙伴基因,具有转录因子的功能[11]。CALM-AF10 融合是由 t(10;11)(p13;q14-21)所导致的,既往文献报道,CALM-AF10 转位现象在 AML 和 ALL 中均有出现,且在 T-ALL 中最为常见,其发生率约 7%,在 AML 患者阳性率约 0.3% ~2%[1,12,13]。而与文献报道不同,本中心 CALM-AF10 融合基因阳性患者 80%(4/5)为髓系白血病,而 T-ALL 仅占 20%(1/5),这一差异可能与研究样本量较少有关。携带 CALM-AF10 融合基因的患者主要表现为:髓外浸润高发、中枢神经系统受累以及预后不良[14]。本研究中除病例 4 外,其余患者均表现为白细胞增高,血小板减低,其中 80% 患者(4/5)出现髓外浸润,病例 2 前纵隔、胸腔、心包等处受累,病例 3 中枢神经系统受累,病例 4、5 均存在纵隔受累,这种高比例髓外浸润与之前报道一致[15,16],这可能与其临床表现更具侵袭性和难治有关。本研究中,病例 2、4 在治疗过程中检测到 JACK1、KMT2D、TP53 基因突变,可能是 CALM-AF10 常与其他高危基因突变相伴,是不良预后原因之一[15,17]。Zhang 等[18]研究证实,这类 CALM-AF10 融合基因阳性伴基因突变 AML 患者容易复发且预后不良。

本研究 5 例患者中有 3 例进行了染色体检测,均显示染色体异常,其中病例 1、3 均检测到 t(10;11)染色体异常,病例 4 检测到 10 号染色体的增加以及 11 号染色体长臂的缺失等复杂核型。这与之前报道的结果一致[11,19],提示临床应对 AML 患者进行常规遗传学检测,且复杂染色体核型在 AML 患者中可作为不良预后因素之一。

CALM-AF10 融合基因阳性患者通常表现为混合细胞系特征(常为 T 系和髓系)[20],表现出多样化的免疫表型,这类白血病很可能源自一种具有细胞谱系可塑性的早期前体细胞,尽管其 T 细胞和髓系标记物的表达存在差异。本研究中,CD33、CD13、CD7 和 CD56 的阳性率分别为 100%、80%、60%、60%。在 4 例 AML 患者中,75% 患者出现 CD56 表达或部分表达。而 T-ALL/LBL 患者表达系别标记 cCD3,但也同时表达髓系标记 CD13,部分表达 CD117 和 CD33。Sun 等[21]在 2024 年报道的 18 例 CALM-AF10 融合基因阳性患者是近年来较大宗的报道,18 例患者中包含 6 例系列不明急性白血病,7 例 T-ALL,3 例 AML,1 例 B-ALL,1 例 MPAL,所有患者均表达CD7,同时77.8% 的患者表达CD33。蔡

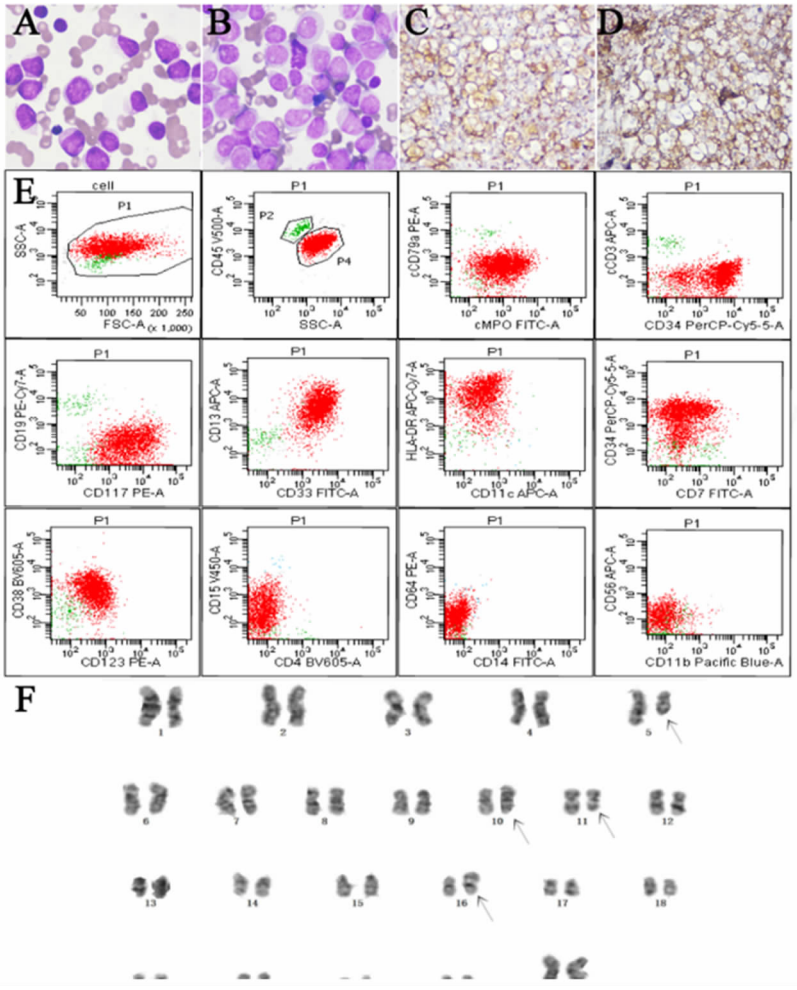


图 2 病例 1 实验室检查结果[A、B 分别为外周血和骨髓细胞学涂片;原始细胞胞体中等至稍大,胞浆量中等,核类圆形或凹陷,染色质细致,核仁明细(瑞氏-吉姆萨染色,×1000);C、D 为骨髓病理活检,骨髓增生极度活跃,幼稚细胞弥漫性增生表达 MPO(C,×400)和 CD34(D,×400);E 骨髓免疫分型:红色细胞群为肿瘤细胞;F 染色体:可见 5q-、16p+,以及重现性染色体异常 t(10;11)]

表 1 5 例 CALM-AF10 阳性急性白血病患者实验室特征

病例	ELN 分型	免疫分型	基因突变	染色体
1	高危	AML,CD7/CD13/CD15/CD33/cMPO /CD34/CD38/CD117/CD123/HLA-DR +	–	46,xx,del(5)(q22),t(10;11)(p12;q21),add(16)(p13)[10]
2	高危	AML,CD7/CD13/CD15/CD33/cMPO/ CD34/CD38/CD123/HLA-DR/CD56 +	TP53	-
3	高危	AML,CD15/CD33/CD64/cMPO /CD34 CD38/CD4/CD117/HLA-DR/CD56 +	–	45,xy,del(1)(p31) +del(1)(q12),del(9)(q12), –9,t(10;11)(p12;q21)[13]/46,xy[1]
4	高危	T-ALL,CD7/cCD3/CD13/CD33/ CD34/CD117 +	JACK1、KMT2D	49,XY,–8,+10,11q–,+15,+21,+22[1]
5	–	AML,CD13/CD15/CD33/CD64/CD38/ HLA-DR/CD56/CD4 +	–	–

成森[22]等报道 16 例 CALM-AF10 融合基因阳性患者,包括7 例AML、5 例 T-ALL、1 例 B-ALL、1 例 AUL 和 2 例 MPAL,87.5% 患者表达 CD7,75% 患者表达 CD33。Borel 等[11]收集 1993 ~ 2008 年间 10 个法国医疗中心的 18 名 CALM-AF10 阳性 AML 患者,发现 CD7 的表达率为 80%,CD33 的表达率为 88%。结合本研究及国内外文献报道,认为 CALM-AF10 急性白血病患者多数表达 CD7、CD33,CD7 可能成为非 T 细胞 CALM-AF10 急性白血病的潜在诊断标志物和免疫治疗靶点。另外针对 CD33 这一靶点的治疗策略已进行研究。吉妥珠单抗奥唑米星是一种针对 CD33 的抗原抗体偶联药物,已获得食品药品监督管理局批准,用于治疗新诊断以及复发/难治性伴有 CD33 表达的 AML,通常与化疗联合使用[23]。

在治疗方面,大多数患者接受标准治疗方案,发现该类患者对治疗反应不佳,总体预后差[14,15,18,24,25]。有研究表明,BCL-2 抑制剂维奈克拉可改善复发和难治性 AML 患者疗效[26]。本研究中病例 1、3 常规化疗后未能缓解,即使后续采用维奈克拉 + 联合化疗均未获得缓解。研究报道 CALM-AF10 阳性 AML 与不良预后相关,且患者无法通过 HSCT 得到救治[27]。本研究中病例 2 采用联合化疗 + allo-HSCT,3 个月后复发,移植效果不显著,最终患者死亡。此外,CD7 CAR-T 治疗也可作为挽救性治疗手段,尤其是当低剂量阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和蒽环类联合化疗以及维奈克拉治疗均无效时[23]。本组中病例 4 行 allo-HSCT + CD7 CAR-T 治疗,至随访之日,仍为缓解状态,疗效显著。有文献报道 B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点 1(B-cell specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1,BMI1)在伴有 CALM-AF10 融合的急性白血病中呈过度表达,并参与肿瘤发生,小分子 BMI1 抑制剂可能通过降解 BMI1 蛋白的下游产物成为一种有吸引力的治疗候选药物[25],但这些推测需更多的临床数据证实。

综上所述,CALM-AF10 融合基因阳性急性白血病多伴染色体异常,免疫表型常表现为同时表达髓系及 T 系标记。临床表现出更多的髓外浸润,对常规诱导化疗反应较差等特征,尽管临床采用了强化疗以及诸如 Bcl-2 抑制剂、HSCT 等治疗手段,但疗效仍欠佳。由于本研究样本量较小,将开展更多类似的研究,同时仍需进行更多的临床试验和针对性治疗,开发出新的靶向治疗方法,以改进 CALM-AF10 阳性白血病患者的疗效。

参 考 文 献

1 Lin YH, Kakadia PM, Chen Y, et al. Global reduction of the epigenetic H3K79 methylation mark and increased chromosomal instability in CALM-AF10-positive leukemias[J]. Blood, 2009, 114(3): 651-658.

2 Klein BJ, Deshpande A, Cox KL, et al. The role of the PZP domain of AF10 in acute leukemia driven by AF10 translocations[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4130.

3 Borel C, Huynh A, Chaufour X, et al. Uterine chloroma, aortic thrombus and CALM/AF10 acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2010, 34(4): e88-e90.

4 Lange AP, Almeida LY, Araújo Silva CL, et al. CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBPA) gene haploinsufficiency does not alter hematopoiesis or induce leukemia in Lck-CALM/AF10 transgenic mice[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(6): e8424.

5 Desai R, Taghavi S, Chase JC, et al. Unexpected variation in leukemia stem cell frequency and genetic heterogeneity in two murine leukemia models initiated by AML1/ETO9a and CALM/AF10[J]. Leukemia, 2020, 34(6): 1706-1710.

6 Chen BR, Deshpande A, Barbosa K, et al. A JAK/STAT-mediated inflammatory signaling cascade drives oncogenesis in AF10-rearranged AML[J]. Blood, 2021, 137(24): 3403-3415.

7 Caudell D, Aplan PD. The role of CALM-AF10 gene fusion in acute leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22(4): 678-685.

8 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.

9 Young AL, Tong RS, Birmann BM, et al. Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2019, 104(12): 2410-2417.

10 Dreyling MH, Martinez-Climent JA, Zheng M, et al. The t(10;11)(p13;q14) in the U937 cell line results in the fusion of the AF10 gene and CALM, encoding a new member of the AP-3 clathrin assembly protein family[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(10): 4804-4809.

11 Borel C, Dastugue N, Cances-Lauwers V, et al. PICALM-MLLT10 acute myeloid leukemia: a French cohort of 18 patients[J]. Leuk Res, 201236(11): 1365-1369.

12 Steimlé T, Dourthe ME, Alcantara M, et al. Clinico-biological features of T-cell acute lymphoblastic leukemia with fusion proteins[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(1): 14.

13 Komata Y, Kanai A, Maeda T, et al. MOZ/ENL complex is a recruiting factor of leukemic AF10 fusion proteins[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1979.

14 Fertal SA, Zaidi SK, Stein JL, et al. CXCR4 Mediates Enhanced Cell Migration in CALM-AF10 Leukemia[J]. Front Oncol, 2022, 11: 708915.

15 Wang JN, Ye B, Cheng F, et al. PICALM-MLLT10 fusion gene in hematological neoplasms: clinical features, current practices, and prognoses[J]. Hematology, 2024, 29(1): 2423324.

16 DiNardo CD, Tang G, Pemmaraju N, et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11): a pathological entity with distinct clinical presentation[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(1): 47-51.

(下转第 474 页)

的情况;最后,随访仅持续 28 d,未纳入 90 d 或长期生存率、生活质量等终点,可能低估液体管理对远期预后的影响。

参 考 文 献

1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

2 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.

3 Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(5): 625-632.

4 Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(2): 155-170.

5 Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 111.

6 Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence[J]. Chest, 2002, 121(6): 2000-2008.

7 Marik PE, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(4): 617-620.

8 Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1529-1537.

9 焦小英,潘瑜,陆佳丽,等. 4 种危重症评分对脓毒症合并急性肾损伤预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2026, 32(1): 39-42.

10 Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical Trial[J]. JAMA, 2017, 318(13): 1233-1240.

11 Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1549-1560.

12 Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. Shock, 2015, 43(1): 68-73.

13 Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(3): 257-268.

14 Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: A randomized clinical trial[J]. Chest, 2020, 158(4): 1431-1445.

15 Bakker J, Kattan E, Annane D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(2): 148-163.

16 Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-Day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(7): 654-664.

17 Munroe ES, Weinstein J, Gershengorn HB, et al. Understanding how clinicians personalize fluid and vasopressor decisions in early sepsis management[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(4): e247480.

18 Reynolds PM, Stefanos S, MacLaren R. Restrictive resuscitation in patients with sepsis and mortality: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(2): 104-114.

(2025-04-15 收稿 2026-08-06 修回)

(上接第 469 页)

17 汪智琼,高爱君,黄丽芳,等. 急性髓系白血病伴巨核系发育异常的临床特征及预后研究[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(1): 18-22.

18 Zhang X, Zhong J, Sun Y, et al. PICALM::MLLT10 fusion gene positive acute myeloid leukemia with PHF6 mutation and presented with CD7 positive immunophenotype[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2025, 108(2): 179-182.

19 Dik WA, Brahim W, Braun C, et al. CALM-AF10$^+$ T-ALL expression profiles are characterized by overexpression of HOXA and BMI1 oncogenes[J]. Leukemia, 2005, 19(11): 1948-1957.

20 Asnafi V, Radford-Weiss I, Dastugue N, et al. CALM-AF10 is a common fusion transcript in T-ALL and is specific to the TCRgammadelta lineage[J]. Blood, 2003, 102(3): 1000-1006.

21 Sun H, Zhu Y, Li J, et al. PICALM::MLLT10 may indicate a new subgroup of acute leukemias with miscellaneous immunophenotype and poor initial treatment response but showing sensitivity to venetoclax[J]. EJHaem, 2024, 5(3): 565-572.

22 蔡成森,姚振,徐明珠,等. PICALM::MLLT10 融合基因阳性的急性白血病患者的临床特征及联合维奈克拉靶向治疗的预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(3): 711-719.

23 Norsworthy KJ, Ko CW, Lee JE, et al. FDA approval summary: mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia[J]. Oncologist, 2018, 23(9): 1103-1108.

24 Mark C, Meshinchi S, Joyce B, et al. Treatment outcomes of childhood PICALM::MLLT10 acute leukaemias[J]. Br J Haematol, 2024, 204(2): 576-584.

25 Barbosa K, Deshpande A, Chen BR, et al. Acute myeloid leukemia driven by the CALM-AF10 fusion gene is dependent on BMI1[J]. Exp Hematol, 2019, 74: 42-51.

26 Karol SE, Alexander TB, Budhraja A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 551-560.

27 Wang J, Zhang W, Xu X, et al. Clinicopathologic features and outcomes of acute leukemia harboring PICALM::MLLT10 fusion[J]. Hum Pathol, 2024, 151: 105626.

(2025-12-11 收稿 2026-01-13 修回)

附表 1　5 例 CALM-AF10 阳性患者临床特点

病例	性别	年龄（岁）	主诉	诊断	血常规			髓外浸润			预后
					WBC（$\times10^9$/L)	PLT（$\times10^9$/L）	Hb（g/L）	LN	纵隔	CNS	
1	女	35	牙龈出血、发热 9d	AML-M1	82.1	71	77	无	无	无	死亡
2	男	23	乏力 1 月	AML-M1	71.0	68	78	有	有	无	死亡
3	男	17	眼睑浮肿 2d	AML-M1	32.2	44	128	无	无	有	死亡
4	男	39	视网膜水肿出血	T-ALL	0.9	34	43	无	有	无	缓解
5	男	58	乏力、纳差 1 周	AML-M5	483.8	67	68	无	有	无	-

注：WBC 为白细胞计数，Hb 为血红蛋白，PLT 为血小板计数，LN 为淋巴结，CNS 为中枢神经系统，AML 为急性髓系白血病，T-ALL 为急性 T 淋巴细胞白血病