

# 急性T淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后WT1基因表达及其与预后关系

张博 赵晓甦 秦亚溱 王昱 闫晨华 许兰平 张晓辉 刘开彦 黄晓军

**【摘要】** 目的 探讨监测WT1基因在急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后预后的意义。方法 回顾性分析2009年1月至2012年3月在我单位行allo-HSCT,且移植后连续监测WT1基因表达水平的68例T-ALL患者。留取初治,移植前,+30、+60、+90、+180、+270、+360 d骨髓标本,用实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)方法监测WT1基因表达水平,同时经流式细胞术(FCM)监测微小残留病(MRD)。结果 ①移植后WT1基因低水平表达与较低复发风险相关;②+60、+90 d WT1基因升高与较高累计复发率相关( $P<0.001$ ,  $P=0.003$ ),与较低的无病生存率( $P=0.004$ ,  $P=0.006$ )和总生存率相关( $P=0.004$ ,  $P=0.007$ );③移植后微小残留病(MRD)阳性是T-ALL移植后复发的独立危险因素;④联合WT1基因和FCM可用于移植后复发的监测。结论 +60、+90 d WT1基因升高与T-ALL预后显著相关,应尽早予以干预,减少复发甚至死亡风险。T-ALL移植后WT1基因表达低于0.6%,复发风险较低;WT1基因表达超过0.6%需密切随访,并结合FCM监测,达到MRD阳性标准需临床干预,降低复发率。

**【关键词】** WT1基因; 白血病,T淋巴细胞,急性; 造血干细胞移植; 复发

**The relationship between WT1 expression level and prognosis in patients of acute T lymphoblastic leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** Zhang Bo, Zhao Xiaosu, Qin Yazhen, Wang Yu, Yan Chenhua, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Zhao Xiaosu, Email: zhao.xiaosu@outlook.com

**【Abstract】 Objective** To probe monitoring Wilms tumor-1 (WT1) gene expression level in acute T lymphoblastic leukemia (T-ALL) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with prognostic significance. **Methods** This retrospective study analyzed 68 T-ALL cases from January 2009 to March 2012, that monitoring WT1 gene expression level after allo-HSCT. WT1 expression level was measured with real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RQ-PCR) method at +30, +60, +90, +180, +270, +360 days after allo-HSCT, simultaneously monitoring residual leukemia using flow cytometry (FCM). **Results** Low WT1 gene expression level associated with a low risk of recurrence after allo-HSCT in T-ALL. Increased WT1 gene expression levels at +60 and +90 days after allo-HSCT associated with higher cumulative incidences of relapse ( $P<0.001$ ,  $P=0.003$ ), and low disease-free survival rates ( $P=0.004$ ,  $P=0.006$ ), and low overall survival rates ( $P=0.004$ ,  $P=0.007$ ). The presence of MRD after allo-HSCT was an independent prognostic factor for relapse in T-ALL. Combining WT1 gene and FCM could be used to monitor recurrence after allo-HSCT. **Conclusions** Increased WT1 gene expression level at +60 and +90 days after allo-HSCT significantly associated with worse prognosis, that should be intervened as early as possible to reduce the risk of recurrence or death. WT1 gene expression level that was less than 0.6% associated with lower risk of recurrence. WT1 gene expression more than 0.6% that needed close follow-up, combined with FCM monitoring MRD, which required intervention to reduce the relapse.

**【Key words】** WT1 gene; Leukemia, T lymphoblastic, acute; Hematopoietic stem cell transplantation; Relapse

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.003

基金项目:首都临床特色应用研究项目(Z121107001012085);北京市自然科学基金面上项目(7132181);国家自然科学基金青年基金(81300440)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室  
通信作者:赵晓甦, Email: zhao.xiaosu@gmail.com

Wilms tumor-1 (WT1) 基因是一种“泛白血病基因”,对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者移植后微小残留病(MRD)的监测及预后评价均具有重要意义。目前,WT1 基因在急性髓系白血病(AML)患者巩固化疗后<sup>[1]</sup>、allo-HSCT 后<sup>[2]</sup>升高的意义已较为明确,常用于 AML 的 MRD 监测。急性淋巴细胞白血病(ALL)MRD 监测则常用流式细胞技术(FCM),部分病例可监测特异性标志基因。在 ALL 亚型中,急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)相对于急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)FCM 特异性较差、特异性标志基因较少。对无特异性标志基因的 T-ALL,WT1 基因是否与其预后相关引起关注。有报道称 T-ALL 患者 WT1 基因表达的增加与较差的预后相关<sup>[3]</sup>,但目前尚无关于移植后 WT1 基因与 T-ALL 复发的相关研究,我们回顾性分析了 2009 至 2012 年在我单位行 allo-HSCT 的 T-ALL 患者,旨在探讨监测 WT1 基因在 T-ALL 患者 allo-HSCT 后预后的意义。

### 病例和方法

1. 病例:2009 年 1 月至 2012 年 3 月在我单位行 allo-HSCT 且移植后连续监测 WT1 基因表达水平的 68 例 T-ALL 患者,其中男 57 例,女 11 例,中位年龄 24.5(3~57)岁。T-ALL 患者的诊断根据国际 MICM 分型标准<sup>[4]</sup>。T-ALL 61 例,双表型 5 例,T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤白血病 3 例,T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤、前体 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤、非霍奇金 T 细胞淋巴瘤、T 淋巴瘤母细胞霍奇金淋巴瘤各 1 例。移植前首次完全缓解(CR<sub>1</sub>)55 例,CR<sub>2</sub> 7 例,无效 6 例。同胞全合 19 例,单倍体 49 例。发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)33 例。中位随访时间 833 d,复发 15 例(22%),死亡 22 例(32.3%)。分别于初治,移植前,+30、+60、+90、+180、+270、+360 d 行骨髓穿刺,检测 WT1 基因表达水平。

2. 移植前预处理:采用本所常规方案<sup>[5]</sup>,全合移植采用改良白消安加环磷酰胺或环磷酰胺加全身照射方案,半合移植在常规方案基础上加用抗胸腺细胞球蛋白。

3. WT1 检测:骨髓标本经 Na<sub>2</sub>EDTA 抗凝,用相对密度为 1.077 g/L 的淋巴细胞分离液分离单个核细胞。经 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司产品)提取总 RNA。逆转录 cDNA 及 RQ-PCR 均采用本单位常用方法<sup>[6-7]</sup>。内参照基因选用 ABL 基因。albU

上游引物 Ia: 5'-TCCTCGTCCTCCAGCTGTTATC-3', Ib: 5'-TTATCAAAGGAGCAGGGAAGAAG-3'; abIU 下游引物 a2: 5'-CTCAGACCCTGAGGCTCAAAGT-3', 探针: FAM-AGCCCTTCAGCGGC-CAGTAGCATCT-TAMRA。WT1 基因序列源自 Tamaki 等<sup>[8]</sup>的报道,上游引物: 5'-GATAACCACA-CAACGCCATC-3', 下游引物: 5'-CACACGTCG-CACATCCTGAAT-3', 探针: FAM-ACACCGTGC-GTGTGTATTCTGTATTGG-TAMRA。WT1 表达水平由以下公式计算: WT1 基因表达水平(%)=(WT1 拷贝数/ABL 拷贝数)×100%, <0.6% 为阴性。

4. 定义:复发包括血液学复发、髓外复发,均通过骨髓形态学检查或组织病理学检查确诊。FCM 阳性指流式细胞术检测到表型异常 T 淋巴细胞,比例高于 0.1%。MRD 阳性:连续 2 次 WT1≥0.6%,或连续 2 次 FCM 阳性,2 次间隔时间 2 周;或同一标本 WT1≥0.6%且 FCM 阳性。干预:对 MRD 阳性患者进行的措施,包括停用环孢素、使用 IL-2、化疗+供者淋巴细胞输注(DLI)等。

5. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 统计学软件,非连续变量用独立样本  $\chi^2$  检验。生存率的估计采用 Kaplan-Meier 法,两组生存曲线比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归模型。随访截至 2014 年 1 月 1 日,中位随访时间 833(61~1 680)d。

### 结 果

#### 一、基本信息

68 例患者中粒细胞及血小板均未植活 2 例,仅血小板植入不良 1 例,余 63 例粒细胞及血小板均植活,植活中位时间分别为 +13(+10~+22)和 +15(+8~+71)d。共 35 例发生 aGVHD,中位发生时间为 +20(+11~+77)d。随访期间,共 15 例发生慢性移植物抗宿主病(cGVHD),中位发生时间 +177(+72~+660)d。68 例患者中共复发 15 例,复发中位时间为 +765(+60~+1 680)d。共死亡 22 例,死亡中位时间为 +243(+61~+1 518)d,其中死于复发 12 例,呼吸衰竭 6 例,病毒性脑炎 1 例,消化道出血 1 例,cGVHD 1 例。

#### 二、组间比较移植后 WT1 表达水平

1. 移植后 WT1 基因表达水平未升高(组 1):68 例患者中 26 例在移植后随访期间 WT1 基因表达水平始终未超过 0.6%。该组患者中位随访时间为 +819(+72~+1 644)d,随访期间均未复发,+30、

+60、+90、+180、+270、+360 d WT1 基因表达中位值分别为 0.13% (0.02%~0.55%)、0.12% (0~0.04%)、0.11% (0~0.04%)、0.18% (0~0.43%)、0.11% (0~0.54%)、0.22% (0.05%~0.50%)。

2. 移植后 WT1 基因表达水平升高未干预 (组 2): 24 例患者中 16 例于移植后 WT1 基因仅升高 1 次, 无 FCM 阳性, 监测到移植后 WT1 基因升高最高值的中位数为 0.95% (0.60%~2.77%)。这 16 例患者中复发 1 例, 复发时间为 +60 d, 复发时 WT1 基因为 2.77%, 发现 WT1 基因高于 0.6%, 同时发现复发, 家属放弃进一步治疗, 故未干预; 15 例患者 WT1 基因升高 1 次后复查即下降至正常, 未干预, 随访期间未复发。移植后 WT1 基因达至我单位定义的 MRD 阳性标准共 8 例, 移植后 WT1 基因表达最高值的中位数为 9.65% (1.00%~51.80%)。这 8 例患者中复发 7 例, 其中 6 例因发现 WT1 基因升高同时血液学复发、髓外复发, 此时 WT1 基因分别为 51.8%、20.5%、10.2%、9.1%、3.16%、1.3%, 家属放弃治疗, 未干预; 1 例 WT1 基因升高至 23.1%, 因 cGVHD 未干预, 于 +282 d 血液学复发, 并死于复发。余 1 例未复发患者于 +300 d MRD 阳性, 拟行化疗联合 DLI, 但因 cGVHD 未干预, 后复查 WT1 基因下降至 0.38%, 故未干预。

3. 移植后 WT1 基因表达水平升高并干预 (组 3): 18 例患者分别因 MRD 或血液学复发干预, 干预措施包括减量免疫抑制剂、化疗、DLI 等治疗。本组 WT1 基因表达的中位值为 3.00% (0.67%~23.80%)。8 例患者出现 WT1 基因升高同时血液学复发, 其中 3 例因复发行 DLI, 继续监测 WT1 基因表达水平均下降至 0.6% 以下, 随访期间均达 CR; 另 5 例行化疗或 DLI 等干预, 复发时 WT1 基因分别为 2.1%、10.1%、11.7%、11.3%、13.7%, 均因复发分别于 +120、+154、+365、+703、+846 d 死亡。余 10 例干预后 WT1 基因不同程度下降, 均低于 0.6%, 随访期间均未复发。

三、移植后 WT1 基因表达水平与 T-ALL 复发、无病生存 (DFS) 率、总体生存 (OS) 率的关系

对 68 例 T-ALL 患者的初治, 移植前, +30、+60、+90、+180、+270、+360 d WT1 基因表达水平升高与复发的关系进行分析, 结果见表 1。若以 WT1 > 0.6% 为界值, +60 d WT1 基因升高对复发有意义 ( $P < 0.01$ ), 其他时间点 WT1 升高与复发无统计学相关性。若以 WT1 > 1% 为界值, +60、+90 d WT1 基因高表达均与复发显著相关 ( $P = 0.006, 0.003$ )。通过受

试者工作曲线分析可知, WT1 基因升高至 2.05% 对复发敏感性、特异性最高, 曲线下面积为 0.966。+60 d WT1 基因表达水平升高与较高的累计复发率 (CIR) 相关 ( $P < 0.001$ ), +90 d WT1 基因表达水平升高亦与较高的 CIR 相关 ( $P = 0.003$ , 图 1), 而 +30、+180、+270、+360 d WT1 基因表达水平升高与 CIR 均无显著相关性 ( $P = 0.275, 0.102, 0.046, 0.079$ )。

结合组 1、组 2 分析 WT1 基因表达增加与复发关系, 可去除达到 MRD 阳性临床干预对结果的影响。比较发现, MRD 阳性与复发增加显著相关 ( $P < 0.001$ , 表 1)。分析患者性别, 移植前疾病状态, 移植前有无中枢系统白血病, CMV 血症, EBV 血症, 移植后 MRD, +30、+60、+90、+180、+270、+360 d WT1 基因表达升高与复发的关系, 仅移植后 MRD 阳性

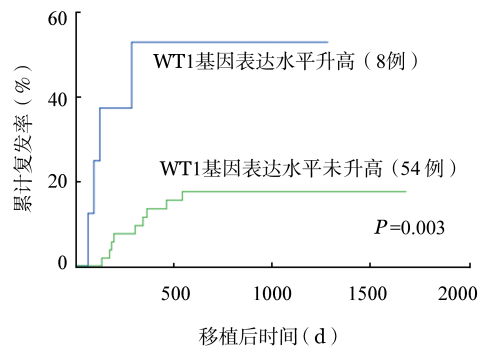


图 1 急性 T 淋巴细胞白血病患者 +90 d WT1 基因表达升高与累计复发率关系

表 1 68 例急性 T 淋巴细胞白血病患者 WT1 基因表达水平升高与复发关系

时间	例数	WT1 基因表达	复发	未复发	P 值
初治	34	高表达	6	22	0.533
		正常	2	4	
移植前	61	高表达	3	10	0.886
		正常	12	36	
+30 d	65	高表达	1	1	0.320
		正常	13	50	
+60 d	64 例	高表达	5	2	<0.001
		正常	8	49	
+90 d	62 例	高表达	4	4	0.031
		正常	9	45	
+180 d	55 例	高表达	4	7	0.129
		正常	7	37	
+270 d	49 例	高表达	2	3	0.083
		正常	5	39	
+360 d	47 例	高表达	4	8	0.038
		正常	3	32	
未干预	50 例	MRD 阳性	6	2	<0.001
		MRD 阴性	1	41	

注: MRD: 微小残留病



表 2 WT1 基因与流式细胞术(FCM)敏感性特异性比较

基因表达	复发	未复发	敏感性 (%)	特异性 (%)	Youden 指数
WT1 仅 1 次升高	9	20	100	56.5	0.565
WT1 阴性	0	26			
WT1 连续 2 次升高	8	9	53.3	83.0	0.363
WT1 未连续 2 次升高	7	44			
仅 FCM 阳性	0	2	0	95.7	-0.043
FCM 阴性	15	45			
MRD 阳性	14	11	93.3	79.2	0.725
MRD 阴性	1	42			

注:MRD:微小残留病

与复发显著相关( $P < 0.001$ ),是复发的独立预后因素( $HR = 36.85, 95\% CI 4.826 \sim 281.351$ )。

本研究结果显示,+60、+90 d WT1 基因高表达与较低 DFS 率有关( $P = 0.004, P = 0.006$ )。+30、+180、+270、+360 d WT1 基因高表达与 DFS 均无显著相关性( $P = 0.629, 0.329, 0.113, 0.140$ )。

+60、+90 d WT1 基因升高与较差的整体生存(OS)率有关( $P = 0.004, P = 0.007$ )。+30、+180、+270、+360 d WT1 基因高表达与 OS 均无显著相关性( $P = 0.552, 0.118, 0.027, 0.163$ )。死亡的 22 例患者中因复发死亡 12 例,复发时 WT1 基因表达均升高,分别为 1.3%、1.5%、1.5%、6.6%、10.1%、10.2%、11.7%、13.7%、20.5%、23.1%、51.8%。

#### 四、比较移植后 WT1 基因与其他监测指标

移植后 WT1 基因仅 1 次升高对预测白血病复发的敏感性 100.0%,特异性 56.5%;移植后 WT1 基因连续 2 次升高(2 次监测间隔 2 周)对白血病复发的敏感性 53.3%,特异性 83.0%;移植后仅 FCM 阳性对白血病复发的敏感性 0,特异性 95.7%。MRD 阳性对白血病复发敏感性 93.3%,特异性 79.2%(表 2)。

## 讨 论

WT1 基因作为“泛白血病基因”,在急性白血病移植后 MRD 监测的作用已逐渐被认可,Ogawa 等<sup>[9]</sup>的研究已证实 WT1 基因可作为一项急性白血病移植后早期复发的危险度分层参数,Candoni 等<sup>[10]</sup>亦报道了相似结论。

本研究组 1 揭示了移植后 WT1 基因低水平表达与 T-ALL 较低的复发风险相关,这 26 例未复发患者移植后连续监测骨髓 WT1 基因,其表达水平始终未超过 0.6%。这与 Candoni 等<sup>[11]</sup>报道的急性白血病

获完全缓解后 WT1 基因表达水平较低的结论相似,也与 Zhao 等<sup>[2]</sup>在急性白血病中的研究结论一致。

目前有部分研究在 AML 中证实移植后 WT1 基因表达水平升高与较差预后相关<sup>[12-13]</sup>,本研究首次报道 WT1 基因表达水平与 T-ALL 移植后预后的关系。组 2 与组 1 差异证实 WT1 基因升高与移植后复发率升高有关。并发现移植后 WT1 基因达 2.05%,预测复发的敏感性及特异性均较高。这与我们发现的 WT1 基因在急性白血病中预测复发的临界值不同,可能与 WT1 基因表达水平在 T-ALL 中比 AML 中波动范围大有关<sup>[14]</sup>。组 2 中 WT1 基因仅升高 1 次患者的复发率明显低于 MRD 阳性患者,可继续监测。这与之前的研究结论<sup>[15]</sup>相似。

本研究结果证实 MRD 阳性是复发的独立预后因素,MRD 阳性患者复发率是 MRD 阴性患者复发率的 36.85 倍,应积极干预,预防复发,这与 Chiusa 等<sup>[16]</sup>的研究结论相似。组 3 与组 2 比较证实,对 MRD 阳性患者及时干预,可降低复发率;对已复发者,可一定程度达到完全缓解,并延长存活时间。这与我们发现的免疫抑制剂减量可增强移植后残留的移植抗白血病(GVL)效应从而减慢复发速度的结论<sup>[2]</sup>相似。

通过生存分析发现,+60、+90 d WT1 基因高表达均与较高的 CIR 及较低的 DFS、OS 率相关,这与 2010 年 Heesch 等<sup>[3]</sup>发现 T-ALL 患者 WT1 基因表达的增加与较差的预后相关的结论一致,也与我们之前在急性白血病中研究结论<sup>[2]</sup>相同。+30 d WT1 基因升高与预后关系并不显著,可能与移植后最初阶段免疫重建尚不完整有关<sup>[17]</sup>。移植后早期 GVL 效应未充分发挥,白血病细胞清除延迟,这也是造成移植后患者 WT1 基因倍增时间不同的原因之一<sup>[9]</sup>。

目前常用监测 MRD 的手段为 FCM 及分子生物学技术。本研究我们比较了 WT1 基因与 FCM 对 T-ALL 复发的敏感性及特异性,发现移植后 WT1 基因仅 1 次升高对 T-ALL 复发的敏感性最高,但特异性很低,假阳性率较高,若以此为依据干预会出现过度干预。仅 FCM 阳性对 T-ALL 复发的特异性较高而敏感性不足,假阴性率较高,易漏诊。有文献报道<sup>[18]</sup>,由于免疫球蛋白及 T 细胞受体重排受克隆演变的影响,FCM 联合分子生物学指标不降低假阴性结果。之前我们的研究亦显示,在急性白血病中联合 FCM 及 WT1 基因可提高对复发的预测<sup>[19]</sup>。本研究我们通过比较发现,联合 FCM 和 WT1 基因可在临床获得较高的敏感性和特异性,适于移植后对

T-ALL复发的监测。

+60、+90 d WT1 基因升高与T-ALL 预后显著相关,应尽早予以干预,减少复发甚至死亡风险。T-ALL 移植后WT1 基因表达低于0.6%,复发风险较低;WT1 基因超过0.6%需密切随访,同时结合FCM监测,达到MRD 阳性标准需临床干预,降低复发率。

#### 参考文献

- [1] Cilloni D, Gottardi E, Fava M, et al. Usefulness of quantitative assessment of the WT1 gene transcript as a marker for minimal residual disease detection [J]. *Blood*, 2003, 102 (2):773-774; author reply 774.
- [2] Zhao XS, Jin S, Zhu HH, et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(4):499-507.
- [3] Heesch S, Goekbuget N, Stroux A, et al. Prognostic implications of mutations and expression of the Wilms tumor 1 (WT1) gene in adult acute T-lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(6):942-949.
- [4] Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(7):858-914.
- [5] 陈欢,刘开彦,许兰平,等. 异基因造血干细胞移植后实时定量聚合酶链反应在巨细胞病毒感染诊断和治疗中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(2):77-81.
- [6] 秦亚涛,刘艳荣,李金兰,等. 慢性髓系白血病不同bcr/abl融合基因转录子与临床关系的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(7):347-350.
- [7] 秦亚涛,阮国瑞,李金兰,等. 定量检测wt1 基因表达水平在急性髓系白血病微量残留病监测中的意义[J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(11):649-652.
- [8] Tamaki H, Mishima M, Kawakami M, et al. Monitoring minimal residual disease in leukemia using real-time quantitative polymerase chain reaction for Wilms tumor gene (WT1)[J]. *Int J Hematol*, 2003, 78(4):349-356.
- [9] Ogawa H, Tamaki H, Ikegame K, et al. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia[J]. *Blood*, 2003, 101(5):1698-1704.
- [10] Candoni A, Toffoletti E, Gallina R, et al. Monitoring of minimal residual disease by quantitative WT1 gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(2):308-316.
- [11] Candoni A, Tiribelli M, Toffoletti E, et al. Quantitative assessment of WT1 gene expression after allogeneic stem cell transplantation is a useful tool for monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2009,82(1):61-68.
- [12] Woehlecke C, Wittig S, Arndt C, et al. Prognostic impact of WT1 expression prior to hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant hematological diseases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015,141(3):523-529.
- [13] Lyu X, Xin Y, Mi R, et al. Overexpression of Wilms tumor 1 gene as a negative prognostic indicator in acute myeloid leukemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92470.
- [14] Boublikova L, Kalinova M, Ryan J, et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: a wide range of WT1 expression levels, its impact on prognosis and minimal residual disease monitoring[J]. *Leukemia*, 2006, 20(2):254-263.
- [15] 金松,刘代红,许兰平,等. 血液系统恶性疾病异基因造血干细胞移植后wt1 基因动态检测的意义[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(7):578-581.
- [16] Chiusa L, Francia di Celle P, et al. Prognostic value of quantitative analysis of WT1 gene transcripts in adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2006, 91(2):270-271.
- [17] Knechtli CJ, Goulden NJ, Hancock JP, et al. Minimal residual disease status as a predictor of relapse after allogeneic bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(3):860-871.
- [18] van der Velden VH, Wijkhuijs JM, van Dongen JJ. Non-specific amplification of patient-specific Ig/TCR gene rearrangements depends on the time point during therapy: implications for minimal residual disease monitoring [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):641-644.
- [19] Zhao XS, Yan CH, Liu DH, et al. Combined use of WT1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic HSCT without affecting specificity [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(8):1111-1119.

(收稿日期:2015-01-03)

(本文编辑:董文革)