

血糖及糖代谢基因对急性髓细胞性白血病预后的意义*

周城¹, 刘灿¹, 赵俩²

[1. 湖南省人民医院 (湖南师范大学附属第一医院) 血液科, 湖南 长沙 410005;
2. 中南大学湘雅医院 血液科, 湖南 长沙 410008]

摘要: **目的** 探讨血糖水平与急性髓细胞性白血病 (AML) 患者疾病状态、危险分层及基因突变等之间的相关性, 分析糖代谢相关基因在 AML 预后中的意义。 **方法** 选取 2017 年 4 月至 2021 年 5 月在中南大学湘雅医院血液科就诊的 280 例 AML 初诊患者作为研究样本。收集患者在不同疾病阶段 (初诊、缓解和复发) 治疗前的血糖水平数据, 并采用 *t* 检验或方差分析进行组间对比。通过 Cox 回归分析筛选与 AML 预后相关的糖代谢基因, 并借助时间受试者操作特征 (ROC) 曲线进一步筛选具有良好预测性能的基因。根据预后基因表达水平将 AML 患者分为高表达组和低表达组, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。 **结果** AML 患者在初诊和复发组的血糖水平高于缓解组 ($P<0.05$)。根据 2022 版欧洲白血病网 (ELN) 指南进行预后危险分层, 结果显示高危组患者的血糖水平高于低、中危组 ($P=0.046$)。此外, *NPM1* 突变组的血糖水平高于非突变组 ($P=0.035$), 而年龄、法美英 (FAB) 分型、染色体核型、*FLT3* 基因突变、*CEBPA* 基因突变与血糖水平之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。根据 Cox 回归分析和时间 ROC 曲线筛选出 6 个与 AML 预后相关且预测效能较好的糖代谢相关基因 ($P<0.05$), 分别为 *PLA2G4A*、*PTPN1*、*SORT1*、*CTH*、*AKAP9* 和 *MLYCD*, 其中前 3 个基因高表达使 AML 患者总体生存率显著下降 ($P<0.05$), 而后 3 个基因高表达则显著提高患者总体生存率 ($P<0.05$)。 **结论** 血糖水平与 AML 患者疾病状态、危险分层及 *NPM1* 基因突变相关; 基于糖代谢相关基因预后风险分析可用于预测 AML 患者总生存率。

关键词: 急性髓细胞性白血病; 血糖; 糖代谢相关基因; 预后

中图分类号: R551.3

Significance of blood glucose levels and glucose metabolism-related genes on the prognosis of acute myeloid leukemia*

ZHOU Cheng¹, LIU Can¹, ZHAO Liang²

[1. Department of Hematology, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha, Hunan 410005, China; 2. Department of Hematology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China]

Abstract: **[Objective]** To investigate the correlation between blood glucose levels and the disease status, risk stratification and gene mutations of patients with acute myeloid leukemia (AML) and analyze the significance of glucose metabolism-related genes in AML prognosis. **[Methods]** This study included 280 newly diagnosed AML patients admitted to the Hematology Department of Xiangya Hospital from April 2017 to May 2021. Blood glucose level data before treatment were collected from patients in different disease stages (initial diagnosis, remission, and relapse), and *t*-tests or analysis of variance for inter-group comparisons was utilized. Cox analysis was used to screen glucose metabolism-related genes associated with AML prognosis, and followed by leveraging time receiver operating characteristic (ROC) curves for further selection of genes with excellent predictive performance. Based on prognostic gene expression levels, patients were divided into high-expression and low-expression groups. Subsequently, Kaplan-Meier survival curves were plotted to assess the prognostic value of those genes. **[Results]** The blood glucose levels in AML patients were notably higher in the newly diagnosed and relapsed groups compared with the remission group ($P<0.05$). Patients were classified into low, intermediate and high-risk group based on the 2022 version of the European LeukemiaNet (ELN) guidelines, and the blood glucose levels of high-risk patients were higher than those in the low and

收稿日期: 2024-03-21

* 基金项目: 青年博士基金项目暨 2023 年度国家自然科学基金培育项目 (BSJJ202205)

[通信作者] 赵俩, E-mail: liang_zhao08@163.com; Tel: 15116337467

intermediate-risk groups ($P=0.046$). Furthermore, blood glucose levels were higher in *NPM1*-mutated group ($P=0.035$); however, there was no statistically significant difference of blood glucose levels among different age, FAB classification, cytogenetics, *FLT3* mutation, and *CEBPA* mutation ($P>0.05$). Six glucose metabolism-related genes significantly associated with AML prognosis were identified using Cox regression analysis and time ROC curve ($P<0.05$). These genes included *PLA2G4A*, *PTPN1*, *SORT1*, *CTH*, *AKAP9*, and *MLYCD*, among which the high expression of the first three genes remarkably decreased overall survival rate in AML patients ($P<0.05$), while elevated expression of the latter three genes significantly improved patient overall survival rate ($P<0.05$). **[Conclusion]** The blood glucose levels were associated with the disease status, risk stratification and *NPM1* mutation in AML patients. And the prognostic risk analysis based on glucose metabolism-related genes can predict the overall survival of AML patients.

Keywords: acute myelogenous leukemia; blood glucose; glucose metabolism-related genes; prognosis

急性髓细胞性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 是以骨髓中异常白细胞迅速增长、阻碍正常造血功能为特征的一组异质性恶性克隆性疾病, 是成人最常见的急性白血病类型。其发病率呈逐年增长趋势, 严重威胁到人们的健康和生命。当前 AML 的治疗方式主要为化疗、靶向治疗和异基因造血干细胞移植。尽管近年来 AML 治疗方面取得了显著进展, 治疗效果不断提高, 然而由于耐药性问题的存在, 患者整体预后仍然不容乐观, 约 50% 的患者在化疗过程中会出现耐药性, 导致疾病进展和复发^[1-2]。因此, 探索 AML 发生、发展及复发耐药相关因素并进行干预对 AML 治疗具有重要的临床意义。代谢重编程被认为是恶性肿瘤的代表性特征之一, 与肿瘤的发展和预后密切相关。AML 代谢特征研究发现, 在三氧化二砷/全反式维甲酸 (ATO/ATRA) 处理后的 *FLT3-ITD* AML 细胞中, 糖酵解、甘油磷脂代谢途径、三羧酸循环、糖异生通路、脂肪酸代谢通路、谷氨酰胺代谢显著改变, 而抑制氧化磷酸化、糖酵解或者谷氨酰胺代谢可抑制白血病细胞增殖并可增强阿糖胞苷化疗疗效, 减少耐药发生^[3-5]。随着对代谢重编程在白血病发生和预后中关键作用的认识不断深化, 糖代谢在 AML 研究中受到广泛关注。本研究分析血糖水平与 AML 不同疾病状态、法美英 (FAB) 分型、危险分层、年龄、性别、染色体核型及基因突变的相关性, 希望能够明确影响 AML 发生、发展和预后的相关因素, 为临床上治疗提供参考。此外, 利用单因素和多因素 Cox 回归分析、时间受试者操作特征 (ROC) 曲线筛选与 AML 患者预后相关的糖代谢相关基因并进一步绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 以期探索糖代谢相关基因在 AML 中的作用, 为开展基因检测判断 AML 患者预后提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2017 年 4 月至 2021 年 5 月在中南大学湘雅医院血液科住院诊断的 280 例 AML 患者, 收集患者初诊、两个疗程化疗完全缓解和首次复发状态时治疗前血糖, 其中包含初治、缓解及复发配对 (同一患者初治、缓解及复发状态) 的患者共 35 例。排除标准: ①伴多系病态造血的 AML 或由骨髓增生异常综合症转化的 AML 患者; ②伴有二重肿瘤的患者; ③既往有糖尿病史降糖治疗中的患者。

1.2 AML 诊断、完全缓解和复发标准

诊断标准: 所有患者按照 WHO 2016 造血和淋巴组织肿瘤分类标准进行诊断。完全缓解标准: 骨髓象为原粒细胞 I 型+II 型 (原单+幼单或原淋+幼淋) $\leq 5\%$, 红细胞及巨核细胞正常: 血象为血红蛋白 ≥ 110 g/L 或 90 g/L (女性或儿童), 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L, 中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L, 外周血分类中无白血病细胞; 临床表现为无白血病浸润所致的症状和体征, 生活正常或接近正常。复发标准: AML 完全缓解后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ (除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因) 或髓外出现白血病细胞浸润。

1.3 AML 预后风险分层

根据 2022 版欧洲白血病网 (ELN) 成人 AML 预后危险分层指南进行危险度分组。

1.4 血糖检测

所有患者在治疗前采集空腹肘静脉血 2~3 mL, 在 3 h 内采用全自动生化分析仪检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) 水平。

1.5 数据库资料收集和处理

登陆人类代谢数据库 (The Human Metabolome Database, HMDB) 网站 (<https://hmdb.ca/metabolites>) 查找糖代谢相关基因并记录。登陆基

因表达谱数据动态分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 网站 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 得到 AML 患者和正常人的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 筛选标准为调整的 $P<0.01$ 且 $|\log_2FC|>1$ 。登陆仙桃学术网站 (<https://www.xiantaozi.com/>) 利用韦恩分析得到糖代谢相关基因与 AML 表达差异基因的重叠基因, 并将重叠基因进行基因本体 (Gene Ontology, GO; 生化途径、细胞组件、分子功能) 和京都基因和基因百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes And Genomes, KEGG) 分析。

1.6 风险评分模型构建和验证

使用 R 软件的 “survival” 包进行比例风险假设检验并行单因素和多因素 Cox 回归分析计算基因表达和预后特征的 P 值、HR 值及其 95%CI, 使用 R 软件的 ggplot2 进行森林图可视化。使用 “时间 ROC” 包绘制曲线下面积 (AUC) 和 ROC 曲线明确预测模型中准确性较高的差异基因, 获得生存显著相关差异基因, 绘制 Kaplan-Meier 曲线。

1.7 统计学方法

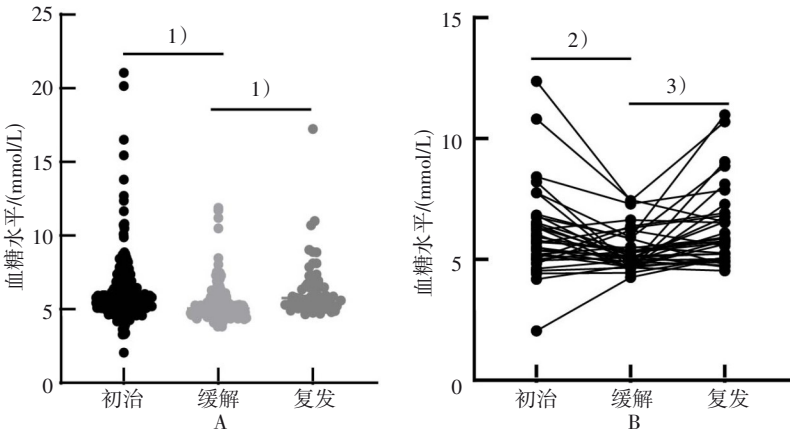
使用极智临床数据分析平台、R 4.2.1 和

GraphPad Prism 9 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析进行统计学分析。Kaplan-Meier 生存分析采用 log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 患者不同疾病状态下血糖水平差异

在非配对 AML 患者中, 两组之间采用非配对样本 t 检验分析, 发现 AML 患者初治状态和复发状态下血糖水平明显高于缓解状态下血糖水平 (初治 vs. 缓解, $t=4.422, P<0.001$; 复发 vs. 缓解, $t=4.394, P<0.001$), 而初治和复发状态血糖水平差异无统计学意义 ($t=0.534, P=0.594$), 三组进行方差分析差异有统计学意义 ($P<0.05$)。同样在 35 例初治、缓解和复发配对样本中, 两组之间进行配对样本 t 检验分析, 结果显示初治和复发状态血糖水平高于缓解状态时血糖水平 (初治 vs. 缓解, $t=2.877, P=0.007$; 复发 vs. 缓解, $t=3.591, P=0.001$), 初治和复发状态血糖水平差异无统计学意义 ($t=0.702, P=0.487$), 三组进行方差分析差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 1 和表 1。



A: 非配对 AML 患者不同疾病状态下血糖水平; B: 配对 AML 患者不同疾病状态血糖水平。1) $P<0.0001$, 2) $P<0.01$, 3) $P<0.001$ 。

图 1 不同疾病状态下血糖水平

表 1 不同疾病状态下血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)				
组别	<i>n</i>	血糖	<i>F</i>	<i>P</i>
非配对样本				
初治	280	6.16±2.12	11.320	<0.001
缓解	172	5.37±1.24		
复发	64	6.31±1.94		
配对样本				
初治	35	6.11±1.85	3.342	0.039
缓解	35	5.40±0.84		
复发	35	6.28±1.62		

2.2 不同 FAB 分型、染色体核型、基因突变、危险分层下血糖水平差异

根据 FAB 分型将 AML 患者分为 M0、M1、M2、M3、M4、M5、M6 及未分型 8 个组, 血糖水平差异在以上各组之间无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。按照年龄、性别分组, 血糖水平与 AML 患者年龄及性别差异无统计学意义 ($P>0.05$)。根据 2022 版 ELN 成人 AML 预后危险分层将患者分为低危组、中危组和高危组, 高危组血糖水平高

于低、中危组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。根据患者染色体核型及基因突变检查分为核型正常组、核型异常组、无基因突变组和有基因突变组，血糖水平在有无核型异常、*FLT3* 突变及 *CEBPA* 突变差异无统计学意义 ($P>0.05$)，而在有 *NPM1* 基因突变组高于无 *NPM1* 基因突变组，差异有统计学意义 ($P=0.035$)，进一步统计发现在 *NPM1* 突变组中 80% 以上患者伴随不良风险细胞学异常，见表 3 和表 4。

表 2 AML 患者 FAB 诊断分型与血糖水平的关系
($n=280, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	<i>n</i>	血糖	<i>F</i>	<i>P</i>
M0	2	5.62±0.68	0.471	0.856
M1	8	6.55±3.72		
M2	98	6.41±2.73		
M3	9	6.04±1.53		
M4	41	6.23±1.72		
M5	52	5.87±1.00		
M6	2	6.03±1.50		
未分型	68	5.95±1.70		

表 3 AML 患者年龄、性别、染色体核型、基因突变、危险分层与血糖水平的关系 ($n=280, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

指标	n	血糖	t	P
年龄				
<60 岁	237	6.11±2.10	0.833	0.405
≥60 岁	43	5.41±2.24		
性别				
男	152	6.23±1.88	0.585	0.559
女	128	6.08±2.37		
危险分层				
低、中危	233	6.05±2.02	2.007	0.046
高危	47	6.72±2.49		
染色体核型				
正常	178	6.27±2.30	1.313	0.190
异常	102	5.93±1.73		
FLT3 突变情况				
无	230	6.09±1.98	0.696	0.487
有	50	6.33±2.64		
CEBPA 突变情况				
无	212	6.25±2.15	1.285	0.200
有	68	5.87±2.00		
NPM1 突变情况				
无	238	6.05±1.93	2.117	0.035
有	42	6.80±2.91		

表 4 *NPM1* 突变患者合并不良风险细胞学异常情况
[$n=42, n(\%)$]

不良因素	占比
<i>FLT3</i>	12(28.6)
<i>DNMT3A</i>	15(35.7)
<i>FLT3+DNMT3A</i>	7(16.7)
<i>TET2</i>	9(21.4)
<i>WT1</i>	8(19.1)
<i>GATA2</i>	2(4.7)
<i>SRSF2</i>	1(2.3)
<i>BCR/ABL</i>	1(2.3)
复杂核型	1(2.3)

2.3 AML 患者糖代谢相关基因的鉴定及富集分析
利用人类代谢数据库 HMDB 筛选出 1 918 个糖代谢相关基因。GEPIA 数据库分析从 173 个白血骨髓样本和 70 个正常骨髓样本间共识别出 7 950 个 DEGs，包含了 458 个糖代谢相关基因。富集分析结果发现该 458 个 DEGs 主要参与碳代谢、氨基酸生物合成、胰岛素抵抗、糖酵解/糖异生、核苷酸糖的生物合成等信号通路，核苷酸代谢过程、核苷酸代谢过程、线粒体机制、磷酸酶活性等生化途径、细胞组件及分子功能。见图 2。

2.4 影响 AML 预后的糖代谢相关基因
对上述 458 个糖代谢相关基因进行单因素和多因素 COX 回归分析，共筛选到 27 个与预后相关基因，其中 15 为潜在危险基因，12 个为保护基因，见图 3。时间 ROC 曲线结果显示，危险基因磷脂酶 A2-IVA (phospholipase A2 group IVA, *PLA2G4A*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.700、0.747 和 0.841，非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1, *PTPN1*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.670、0.730 和 0.795，分拣蛋白 (sortilin-1, *SORT1*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.691、0.707 和 0.714；保护基因胱硫氨酸 γ 裂解酶 (cystathionine gamma lyase, *CTH*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.387、0.310 和 0.180，A 激酶锚定蛋白 9 (A-kinase anchoring protein 9, *AKAP9*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.247、0.349 和 0.252，丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (malonyl-CoA decarboxylase, *MLYCD*) 1、3 和 5 年生存率的 AUC 分别为 0.278、0.351 和 0.350，提示该 6 个基因在 AML 中的预后效能较好，见图 4。Kaplan-Meier 生存曲线显示 *PLA2G4A*、

PTPN1 和 *SORT1* 高表达组 AML 患者总体生存率低于低表达组，差异有统计学意义 ($P<0.001$)，而 *CTH*、*AKAP9* 和 *MLYCD* 高表达组 AML 患者

总体生存率高于低表达组，差异有统计学意义 ($P<0.001$)，说明前 3 个基因与较差的预后相关，后 3 个基因与较好的预后相关，见图 5。

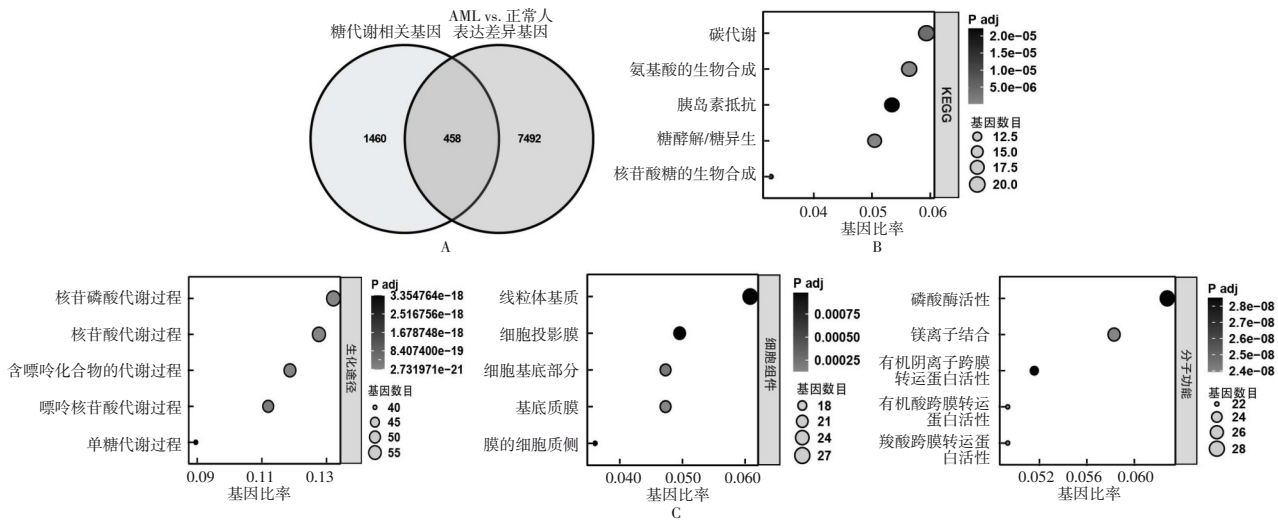
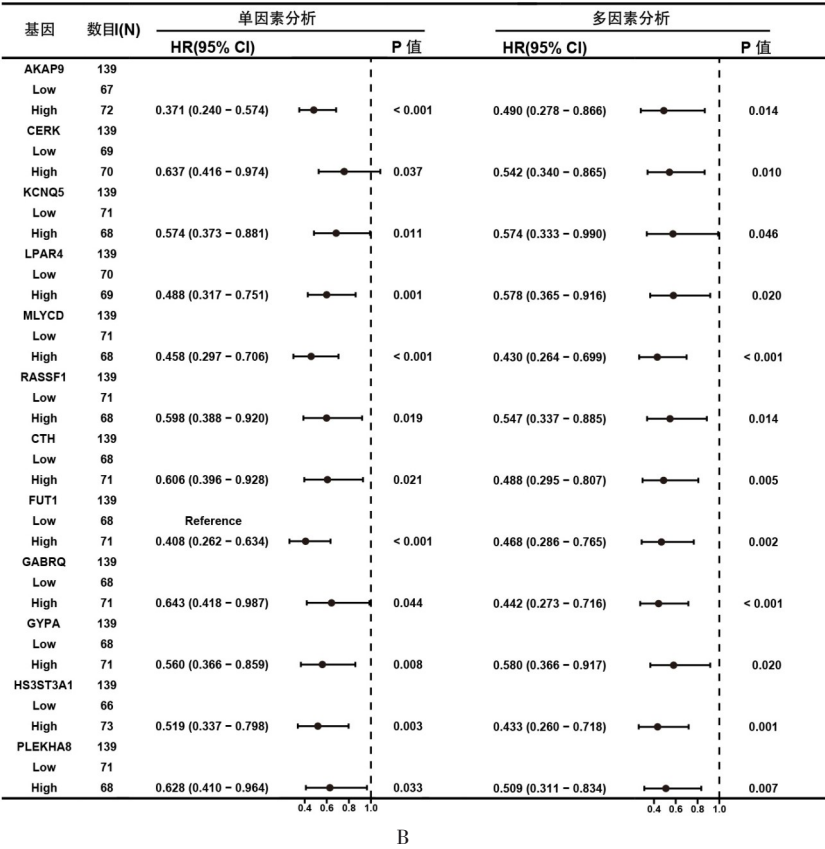


图 2 糖代谢相关基因的鉴定和功能富集分析

基因	数目(N)	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
ACSF2	139				
Low	70				
High	69	1.564 (1.018 - 2.402)	0.041	1.738 (1.071 - 2.822)	0.025
DGKA	139				
Low	71				
High	68	1.798 (1.174 - 2.754)	0.007	1.830 (1.182 - 2.832)	0.007
PLA2G4A	139				
Low	70				
High	69	3.085 (1.963 - 4.848)	< 0.001	2.296 (1.249 - 4.218)	0.007
SLC2A5	139				
Low	70				
High	69	2.178 (1.413 - 3.357)	< 0.001	1.706 (1.053 - 2.763)	0.030
SYK	139				
Low	69				
High	70	1.924 (1.249 - 2.965)	0.003	1.852 (1.141 - 3.008)	0.013
ACOT7	139				
Low	73				
High	66	2.407 (1.568 - 3.694)	< 0.001	2.490 (1.587 - 3.908)	< 0.001
DLAT	139				
Low	72				
High	67	1.557 (1.019 - 2.380)	0.041	3.134 (1.846 - 5.323)	< 0.001
FADS1	139				
Low	69				
High	70	1.699 (1.109 - 2.605)	0.015	1.796 (1.129 - 2.857)	0.013
LPIN3	139				
Low	66				
High	73	1.538 (1.003 - 2.358)	0.048	1.701 (1.046 - 2.766)	0.032
MVK	139				
Low	73				
High	66	2.090 (1.365 - 3.201)	< 0.001	1.766 (1.037 - 3.006)	0.036
PTPN1	139				
Low	72				
High	67	2.107 (1.364 - 3.253)	< 0.001	1.664 (1.001 - 2.766)	0.049
RNF8	139				
Low	71				
High	68	2.054 (1.334 - 3.160)	0.001	1.751 (1.052 - 2.914)	0.031
SORT1	139				
Low	67				
High	72	2.331 (1.504 - 3.614)	< 0.001	1.891 (1.172 - 3.051)	0.009
TBXA2R	139				
Low	73				
High	66	1.560 (1.019 - 2.389)	0.041	2.134 (1.345 - 3.386)	0.001
ULBP1	139				
Low	67				
High	72	1.780 (1.159 - 2.733)	0.008	1.873 (1.156 - 3.036)	0.011

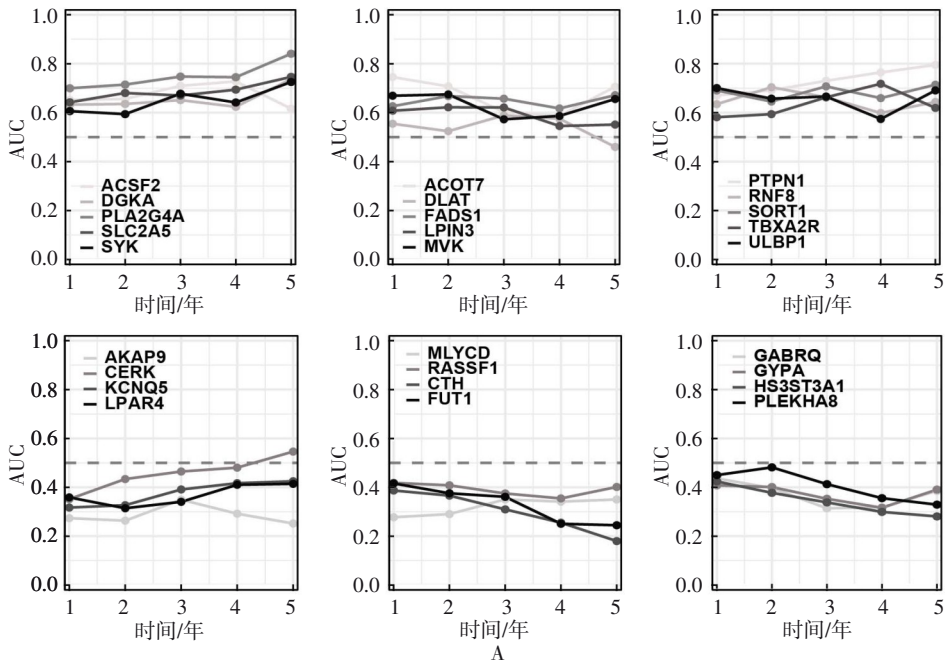
A: 与 AML 患者总体生存率呈负相关基因。

图 3 糖代谢基因在 AML 患者总体生存率的单因素和多因素 COX 回归分析



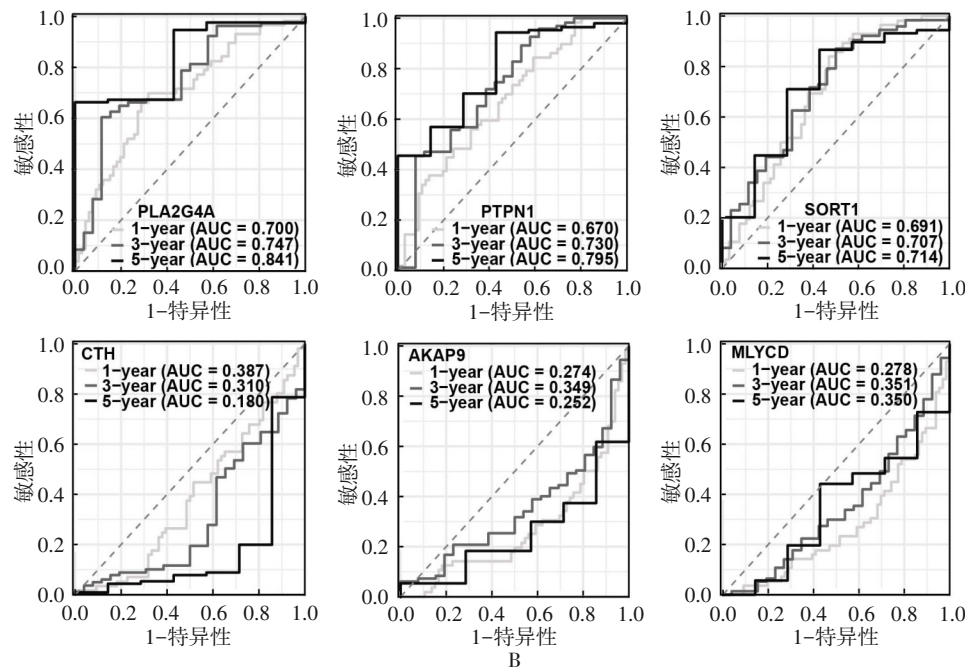
B：与 AML 患者总体生存率呈正相关基因。

续图 3 糖代谢基因在 AML 患者总体生存率的单因素和多因素 COX 回归分析



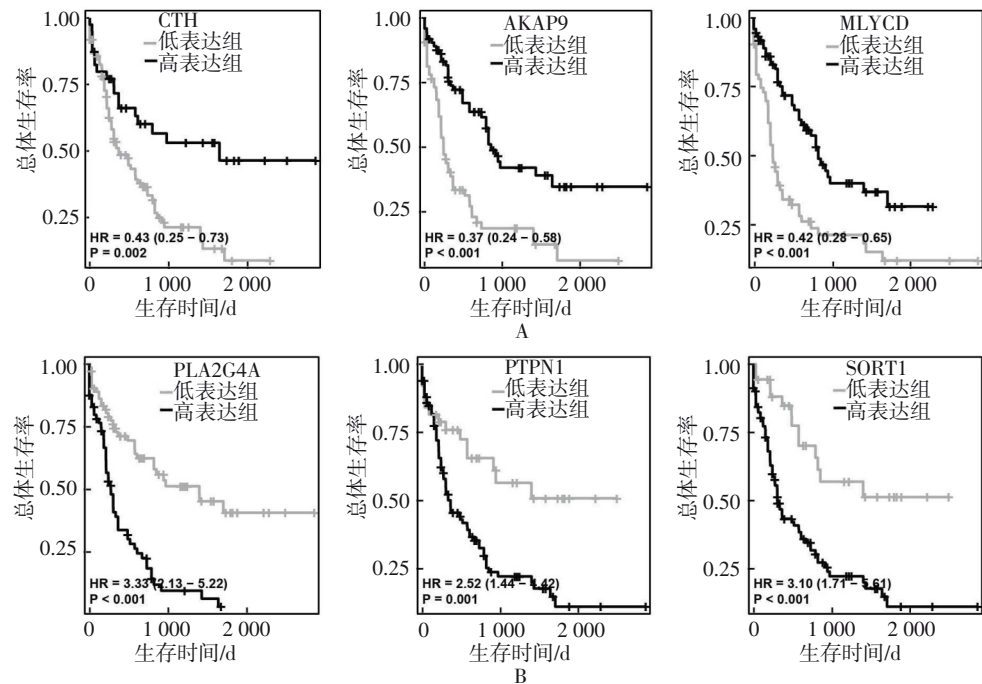
A：27 个 AML 预后相关糖代谢基因 1~5 年的 AUC 面积曲线。

图 4 时间 ROC 曲线



B：6个预测效能较好的糖代谢基因1、3、5年的ROC曲线。

续图 4 时间 ROC 曲线



A：表达水平与 AML 患者总体生存率呈负相关的糖代谢基因生存曲线；B：表达水平与 AML 患者总体生存率呈正相关的糖代谢基因生存曲线。

图 5 高、低表达组 Kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

血糖 (blood glucose) 是指血液中的葡萄糖，是能量生产、核苷酸合成、碳水化合物修饰和生物合成过程中的主要碳底物。体内血糖浓度是反

映机体内糖代谢状况的一项重要指标。正常情况下，人空腹血糖浓度维持在 3.9~6.1 mmol/L 的相对恒定状态，而维持血糖浓度的相对恒定，必须保持糖分解代谢和合成代谢动态平衡，即糖代谢

平衡。糖代谢包含糖酵解（包括乳酸产生和氧化磷酸化）、磷酸戊糖途径（PPP）和糖原生成，其对维持细胞正常功能和能量储存至关重要^[6]。糖代谢异常导致的患者自身血糖水平的波动或不同患者之间血糖水平的变化（俗称血糖变异性）和感染、疾病非复发性致死等不良事件的发生率相关^[7-8]。研究表明糖酵解是肿瘤细胞主要的能量代谢过程，即使在氧气充足条件下肿瘤细胞仍可将大部分葡萄糖以糖酵解形式转化为乳酸，这种代谢方式称为“Warburg 效应”，该效应被认为是癌症的六个标志之一^[9]。此外，文献报道葡萄糖依赖与肿瘤细胞的增殖和存活密切相关，高血糖患者发生胃癌、结肠癌等实体肿瘤的风险较高^[10-12]。

血糖变异性在血液系统恶性肿瘤中也具有重要的意义。本研究通过回顾性数据分析发现在非配对 AML 患者中，初治组和复发组患者平均血糖高于缓解组患者平均血糖；同样在 35 例配患者中，同一患者初治和复发状态时平均血糖也高于缓解状态时平均血糖（图 1 和表 1）。遗传学危险度分级预后高危组患者平均血糖高于低、中危组（表 3），且有研究报道高血糖和血糖变异性增加与老年 AML 患者的缓解率降低和死亡率增加有关^[13]。这表明血糖水平与 AML 发生、发展及不良预后密切相关，控制血糖可能是改善 AML 结局的潜在可改变因素。

此外，本研究发现伴有 *NPM1* 基因突变组平均血糖高于无 *NPM1* 突变组（表 3）。*NPM1* 突变作为 AML 中最常见的基因突变之一，在 AML 治疗中起着至关重要的作用，与 AML 患者的预后存在很大的异质性。根据 ELN 2022 版的危险分层及我国 AML 诊疗指南，可以将 *NPM1* 突变患者分为低危、中危和高危组。在不伴随高危因素，例如 *DNMT3A* 和/或 *FLT3-ITDs* 基因共突变等情况下，*NPM1* 突变的 AML 患者通常被划分为低危组，而在 *NPM1* 突变的 AML 中存在不良风险细胞学异常则定义为高危组^[14-16]。然而，*NPM1* 突变的 AML 患者常伴随 *DNMT3A* 或 *FLT3-ITDs* 等基因突变，而 *NPM1/FIT3-ITD*、*NPM1-WT1* 或 *NPM1/FIT3-ITD/DNMT3A* 共突变患者预后较差^[17-19]。本研究进一步统计分析发现在 42 例 *NPM1* 突变组中超过 34 例伴随 *FLT3-ITD*、*DNMT3A*、*TET2*、*BCR/ABL*、*GATA2*、*SRSF2*、*WT1*、复杂核型等不良风险细胞学异常，其中 *NPM1/DNMT3A* 共突变 15 例（35.7%），*NPM1/FLT3-ITD* 共突变 12 例（28.6%），*NPM1/FIT3-ITD/DNMT3A* 三重突变 7 例（16.7%），*NPM1-TET2* 共突变 9 例（21.4%），

NPM1-WT1 共突变 8 例（19.1%），*NPM1-GATA2* 共突变 2 例，*SRSF2*、*BCR/ABL* 和复杂核型各 1 例（表 4）。提示 *NPM1* 突变组平均血糖较高可能与合并不良风险细胞学异常相关。此外，*NPM1* 突变类型复杂多样，目前认识到的已有 100 多种^[19]，而不同突变类型与 AML 预后的关系也有待进一步探索研究。

糖代谢异常在血液肿瘤中具有重要意义。有研究发现，维持葡萄糖摄入的葡糖转运蛋白 1（GLUT1）过表达与淋巴瘤进展、白血病细胞增殖相关^[20-21]。葡糖转运蛋白 4（GLUT4）高表达促进多发性骨髓瘤细胞增殖^[22]。本研究从参与糖酵解、磷酸戊糖途径、糖原合成和分解、葡萄糖转运等糖代谢途径相关的基因中筛选出 *PLA2G4A*、*PTPN1*、*SORT1*、*CTH*、*AKAP9* 和 *MLYCD* 基因作为 AML 潜在预后标志物，有助于指导个体化治疗策略。目前临床上常规 352 个髓系肿瘤相关预后基因检测项目不包含该 6 个基因检测，本研究发现这些基因与 AML 的预后相关，有望为 AML 患者预后危险分层提供支撑依据，更为 AML 患者靶向治疗研究提供了新方向。

综上所述，本研究发现高血糖与 AML 的发生、发展和不良预后密切相关，血糖控制在 AML 治疗中具有重要价值，且本研究中糖代谢相关基因的风险评分预测可用于 AML 预后和风险分层分析，为 AML 提供了有希望的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] LU JL, DONG QM, ZHANG SL, et al. Acute myeloid leukemia (AML)-derived mesenchymal stem cells induce chemoresistance and epithelial-mesenchymal transition-like program in AML through IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3287-3300.
- [2] VON PALFFY S, THORSSON H, PEÑA-MARTÍNEZ P, et al. The complement receptor C3AR constitutes a novel therapeutic target in *NPM1*-mutated AML[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(7): 1204-1218.
- [3] PENG CJ, FAN Z, LUO JS, et al. The potential transcriptomic and metabolomic mechanisms of ATO and ATRA in treatment of *FLT3-ITD* acute myeloid leukemia[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338231223080.
- [4] LEI YP, LI X, ZHU LP. Matrine regulates miR-495-3p/miR-543/PDK1 axis to repress the progression of acute myeloid leukemia via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14441.
- [5] ZHAO JL, WU SS, WANG DY, et al. Panobinostat sensitizes AraC-resistant AML cells to the combination of azacitidine and venetoclax[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228: 116065.
- [6] MULUKUTLA BC, YONGKY A, LE T, et al. Regulation of glucose metabolism - A perspective from cell bioprocessing[J].

- Trends Biotechnol, 2016, 34(8): 638-651.
- [7] HAMMER MJ, CASPER C, GOOLEY TA, et al. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(3): 344-351.
- [8] SATO H, HOSAJIMA M, ISHIKAWA T, et al. Glucose variability based on continuous glucose monitoring assessment is associated with postoperative complications after cardiovascular surgery[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 23(5): 239-247.
- [9] SCHWARTZ L, SUPURAN CT, ALFAROUK KO. The Warburg effect and the hallmarks of cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(2): 164-170.
- [10] WARBURG O, GEISLER AW, LORENZ S. On growth of cancer cells in media in which glucose is replaced by galactose[J]. Hoppe Seylers Z Physiol Chem, 1967, 348(12): 1686-1687.
- [11] KIM HK, KIM SY, KWAK JH, et al. Glycemic index, glycemic load, and FAS rs6586161 polymorphism in relation to gastric cancer risk: a case-control study in Korea[J]. Nutrients, 2023, 15(14): 3238.
- [12] KASPRZAK A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6434.
- [13] KUHLMAN P, ISOM S, PARDEE TS, et al. Association between glycemic control, age, and outcomes among intensively treated patients with acute myeloid leukemia[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(8): 2877-2884.
- [14] FALINI B. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: new pathogenetic and therapeutic insights and open questions[J]. Am J Hematol, 2023, 98(9): 1452-1464.
- [15] TAZI Y, ARANGO-OSSA JE, ZHOU YY, et al. Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4622.
- [16] 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.
- [17] PATEL SS. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: recent developments and open questions[J]. Pathobiology, 2024, 91(1): 18-29.
- [18] FALINI B, SCIABOLACCI S, FALINI L, et al. Diagnostic and therapeutic pitfalls in NPM1-mutated AML: notes from the field [J]. Leukemia, 2021, 35(11): 3113-3126.
- [19] FALINI B, DILLON R. Criteria for diagnosis and molecular monitoring of NPM1-mutated AML[J]. Blood Cancer Discov, 2024, 5(1): 8-20.
- [20] ABDEL-WAHAB AF, MAHMOUD W, AL-HARIZY RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy[J]. Pharmacol Res, 2019, 150: 104511.
- [21] SAITO Y, CHAPPLE RH, LIN A, et al. AMPK protects leukemia-initiating cells in myeloid leukemias from metabolic stress in the bone marrow[J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(5): 585-596.
- [22] MCBRAYER SK, CHENG JC, SINGHAL S, et al. Multiple myeloma exhibits novel dependence on GLUT4, GLUT8, and GLUT11: implications for glucose transporter-directed therapy[J]. Blood, 2012, 119(20): 4686-4697.

(张咏 编辑)