DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.013

· 综述 ·

# *IKZF1* 突变型急性 B 淋巴细胞白血病造血干细胞移植研究进展

王佳丽[1,2],张荣莉[1,2],姜尔烈[1,2*]
[1]中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020
[2]天津医学健康研究院,天津 301600

**摘要**:急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是一种在遗传学和临床预后上具有高度异质性的恶性血液系统肿瘤。近年来,高通量测序技术的广泛应用揭示了大量与疾病发生、发展和治疗反应相关的分子标志物。其中,*IKZF1* 基因编码的 Ikaros 转录因子,作为淋巴系发育的核心调控因子,其突变被证实是独立不良预后因素之一。*IKZF1* 突变与化疗耐药、高微小残留病(MRD)负荷及疾病早期复发显著相关,使得异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)在首次完全缓解(CR1)期的应用成为改善该类患者生存结局的核心策略。本综述旨在系统阐述 *IKZF1* 突变的功能与生物学特性,深入分析其在风险分层与移植决策中的循证医学证据,详细探讨移植前后的 MRD 管理策略,并展望包括靶向治疗和免疫治疗在内的新型疗法在整合治疗模式中的前景,以期为 *IKZF1* 突变型 B-ALL 的临床精准治疗提供全面的理论依据和实践参考。

**关键词**:*IKZF1* 突变;急性 B 淋巴细胞白血病;预后;异基因造血干细胞移植;微小残留病;风险分层
**中图分类号**:R733.7

**基金项目**:国家重点研发计划(2023YFC2508900);国家自然科学基金(82070192);四大慢病重大专项(2023ZD0502400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2023-I2M-2-007);京津冀基础研究合作专项(23JCZXJC00220)
*通信作者
**利益冲突**:作者均声明无利益冲突
**伦理批件**:不需要
**知情同意**:不需要
**引用本文**:王佳丽,张荣莉,姜尔烈. *IKZF1* 突变型 B-ALL 造血干细胞移植研究进展[J]. 再生医学研究,2026,1(4):306-313. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.013.

# Frontier advances on hematopoietic stem cell transplantation for *IKZF1*-mutant B-acute lymphoblastic leukemia

WANG Jiali[1,2],ZHANG Rongli[1,2],JIANG Erlie[1,2*]
[1]State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
[2]Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

**Abstract**: B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a malignant hematologic disorder characterized by high heterogeneity in both genetics and clinical prognosis. In recent years, the widespread application of high-throughput sequencing technologies has revealed a large number of molecular markers associated with disease initiation, progression, and treatment response. Among these, the *IKZF1* gene, which encodes the Ikaros transcription factor, a central regulator of lymphoid development, has drawn particular attention. Deletions or mutations of *IKZF1* have been established as independent adverse prognostic factors. *IKZF1* mutation is significantly

**Fund program**: National Key Research and Development Program (2023YFC2508900); National Natural Science Foundation of China (82070192); Major Special Projects for Four Major Chronic Diseases (2023ZD0502400); Medical and Health Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2023-I2M-2-007); Beijing Tianjin Hebei Basic Research Cooperation Special Project (23JCZXJC00220)
* **Corresponding author**
**Conflicts of interest**: Authors all declare no conflicts of interest.
**Ethical approval**: not required.
**Informed consent**: not required.
**Cite this article**: Wang JL, Zhang RL, Jiang EL. Frontier advances on hematopoietic stem cell transplantation for *IKZF1*-mutant B-ALL[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(4): 306-313. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.013.

associated with chemotherapy resistance, high minimal residual disease (MRD) burden, and early disease relapse, rendering allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) during first complete remission (CR1) a pivotal strategy for improving survival outcomes in these patients. This review aims to systematically elucidate the functional roles and biological characteristics of *IKZF1* mutations, critically analyze the evidence-based data in risk stratification, transplant decision-making, MRD management strategies and explore the prospects of emerging therapeutic approaches - including targeted therapies and immunotherapies. The goal is to provide a comprehensive theoretical framework and practical reference for precision treatment of *IKZF1*-mutated B-ALL.

**Key words**: *IKZF1* mutation; B-acute lymphoblastic leukemia; Prognosis; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Minimal residual disease; Risk stratification

急性 B 淋巴细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)是最常见的儿童恶性肿瘤之一,同时也是成人中预后较差的血液系统恶性疾病[1]。在过去 20 年中,随着基因测序技术的快速发展,ALL 的分子分型与预后分层迅速演变,其中 *IKZF1*(Ikaros)基因突变成为近年来最受关注的高危分子之一。2009 年,Mullighan 等[2]通过全基因组测序,首次在 B-ALL中揭示了 *IKZF1* 突变是影响 ALL 预后的独立危险因素,开启了 B-ALL 分子分层治疗的新篇章。*IKZF1* 突变不仅导致早期治疗失败、微小残留病(minimal residual disease, MRD)持续阳性、复发风险上升,并且对标准化疗、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)及免疫治疗的应答均不佳[3-5]。因此,在 *IKZF1* 突变型 ALL 的治疗策略中,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)被认为是可能克服其不良生物学特征的重要干预措施[6]。本文将围绕 *IKZF1* 突变型 B-ALL,对其生物学基础、临床表现、风险分层、免疫治疗应答、移植适应证、移植后预后与复发等方面进行系统梳理,为临床决策提供参考依据。

## 1 *IKZF1* 分子结构、突变类型及生物学功能

*IKZF1* 基因定位于人类染色体 7p12.2,其编码的 Ikaros 蛋白是一个具有锌指结构的转录因子。Ikaros 通过其 N 端的锌指结构域与 DNA 结合,并通过 C 端的锌指结构域形成同源或异源二聚体,从而调控下游靶基因的转录。Ikaros 是淋系细胞(尤其 B 细胞与 T 细胞系)发育的关键转录因子,通过靶基因(*IL7R*、*FLT3*、*CXCR4*、*CD19*)的精细调控、免疫细胞归巢、染色质重塑(与 NuRD、HDAC 复合体相互作用)等机制,参与淋系分化、成熟及功能维持[7-8]。*IKZF1* 功能丧失会导致 B 细胞过度自我更新、分化停滞、代谢表型改变(OXPHOS 增强),这些机制常与其难治和复发直接相关[9]。

*IKZF1* 突变具有高度异质性,主要可分为以下几类:(1)整基因缺失:一个等位基因的完全丢失,常与另一个等位基因的二次打击(如点突变)共同导致 Ikaros 功能的完全丧失;(2)显性负效应突变:这是最具特征性且预后最差的类型,最常见的是 Δ4-7缺失,该缺失导致编码蛋白缺失第 4 至 7 外显子,产生一种称为 Ik6 的截短蛋白,Ik6 保留了二聚化能力,它能与野生型 Ikaros 或其他 IKZF 蛋白结合,形成无法结合 DNA 的无功能二聚体,从而“毒害”并抑制了整个 Ikaros 蛋白网络的功能。其他类似缺失如 Δ2-7、Δ4-8 等也属于此类;(3)点突变或小插入/缺失:多发生在 DNA 结合域,直接影响其与 DNA 的结合能力;(4)*IKZF1*-plus:即 *IKZF1* 缺失联合≥1 个其他高危基因异常,如 *CDKN2A/B* 缺失、*PAX5* 异常、*PAR1* 区域重排[10]。

*IKZF1* 功能的丧失通过多种机制协同促进 B-ALL的发生与发展:(1)分化阻滞:Ikaros 是 B 细胞成熟所必需的。其功能失活导致前体 B 细胞在发育早期阶段停滞,为后续的二次打击事件提供了靶细胞[10];(2)增强白血病干细胞特性:*IKZF1* 突变的白血病细胞表现出更强的自我更新能力和耐药性,这使得它们能够在化疗中存活下来,成为复发的根源[11];(3)解除对致癌信号通路的抑制:Ikaros 正常情况下能够抑制多种促增殖信号通路。其缺失导致这些通路“脱缰”,其中最典型的是与 Ph-like 亚

型的关联，*IKZF1* 突变常与 *CRLF2* 重排、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）通路突变、*ABL-class* 融合基因等共存，形成协同致癌效应[12]；（4）基因组不稳定性：Ikaros 参与 DNA 损伤应答和端粒维持。其功能缺失可能导致基因组更易发生突变和重排，加速白血病的克隆进化，产生新的耐药亚克隆[13]。

## 2 *IKZF1* 突变 ALL 的流行病学与临床表现特征

*IKZF1* 突变是B-ALL中与不良预后密切相关的关键分子之一，其发生率随 ALL 亚型、年龄组、遗传背景及地区差异而明显不同。总体而言，儿童B-ALL的 *IKZF1* 突变发生率为 10% ~15%，而在成人 B-ALL 中则上升至 25% ~40%，显示出“年龄越大，比例越高”的趋势[3]。在不同分子亚型中，*IKZF1* 异常的分布呈现极不均衡的特征：在$Ph^+$ALL（BCR-ABL1 阳性）中 *IKZF1* 突变发生率高达 60% ~80%，在 Ph-like ALL（BCR-ABL1 样 ALL）中发生率为 30% ~40%，而在普通 B-ALL（BCR-ABL1 阴性）中发生率仅为 10% ~15%[14]。值得注意的是，*IKZF1*-plus 亚型在风险分层和预后评估中具有更强的临床预测价值，其发生率占 ALL 总体的 8% ~12%，且常与早复发、MRD 持续阳性及移植后复发相关[15]。

*IKZF1* 突变 ALL 在临床表现上具有以下典型特征：（1）起病急、白细胞升高明显：许多携带 *IKZF1* 突变的患者初诊外周血白细胞明显升高（$>30\times10^9$/L），提示具有较强的增殖能力。部分患者甚至表现出肿瘤溶解综合征、严重贫血或血小板减少[16]。（2）中枢神经系统白血病（central nervous system leukemia，CNSL）浸润风险增高：*IKZF1* 突变患者发生 CNSL 浸润的风险显著增加（1.5 ~2 倍）。其机制可能与白血病细胞黏附分子表达变化及迁移能力增强有关[2]。（3）MRD 清除缓慢：*IKZF1* 突变患者诱导治疗后 MRD $>10^{-3}$ 的概率明显增加，且 MRD 转阴时间延迟，因此常被视为与 MRD 持续阳性和较差分子学应答密切相关的高危生物学标志[17-18]。（4）易于早期复发：*IKZF1* 突变的 B-ALL 患者具有典型的“早复发-高复发-难救治”特征：复发多发生在化疗早期或结束后不久[19]；接受异基因移植的患者复发最常发生在移植后首年，其中 6 ~12 个月为复发高峰期[17]；一旦复发，再缓解率低、对二线治疗反应差，预后不佳[20]。

## 3 HSCT 在 *IKZF1* 突变 B-ALL 中的应用现状

### 3.1 HSCT 指征

有研究[21]显示，*IKZF1* 突变是影响成人B-ALL 的独立危险因素之一，异基因 HSCT（allogeneic HSCT，allo-HSCT）可显著改善 *IKZF1* 突变患者的生存。一项针对 164 例成年 B-ALL 患者的研究[6]中，80 例伴有 *IKZF1* 突变的患者接受 HSCT 的 3 年总生存（overall survival，OS）率和无白血病生存（leukemia-free survival，LFS）率分别达到 59.8% 和 54.4%，明显优于仅接受化疗组的 26.7% 和 21.7%。南方医科大学南方医院对 142 例 B-ALL 患者的回顾性分析[22]显示，在 *IKZF1* 缺失患者中，接受 allo-HSCT 组 3 年 OS 率为 67.9%，显著高于单纯化疗组的 31.9%；3 年无事件生存（event-free survival，EFS）率分别为 46.6% *vs.* 26.7%，均提示标准化疗无法完全纠正 *IKZF1* 突变带来的不良影响，而移植可部分逆转其负面作用。*IKZF1* 突变常与其他基因异常共存，形成复杂的分子病理特征。例如，*IKZF1* 缺失常与 *CRLF2* 重排、*CDKN2A/B* 缺失、*PAX5* 转位等共存，联合形成 *IKZF1*-plus 分子亚型，其预后极差，尤其在伴随 MRD 阳性的患者中表现尤为突出[23]。鉴于其高复发风险，*IKZF1* 突变或 *IKZF1*-plus 的成人患者，应在首次完全缓解（first complete remission，CR1）期优先考虑 allo-HSCT[24]。随着 MRD 检测技术的发展，MRD 水平已成为指导移植时机和移植方式的关键指标。中国医学科学院血液病医院研究团队[25]的研究发现，对于取得 CR1

伴 *IKZF1* 突变的B-ALL患者来说,若 1 个疗程诱导化疗后获得 MRD 阴性,自体 HSCT(autologous HSCT, auto-HSCT)和 allo-HSCT 疗效相当,auto-HSCT可作为一种潜在的治疗选择,若 2~3 个周期化疗后取得 MRD 阴性,allo-HSCT能明显降低移植后复发率,提高患者生存。因此对于早期达到 MRD 阴性、无 *IKZF1*-plus 或不适合 allo-HSCT 的 CR1 患者,可考虑行 auto-HSCT[26]。

### 3.2　移植时机

多项队列与荟萃分析[27-28]显示,在 CR1 时接受 allo-HSCT 的 ALL 患者,其移植后复发率显著低于在 CR2 或复发后进行移植的患者。此外,MRD 状态在移植结局中起关键作用,移植前 MRD 阳性者移植后复发率显著高于 MRD 阴性者,在 CR2(尤其 MRD 阳性)患者中尤为突出[29]。因此对于 *IKZF1* 突变且 MRD 未能快速转阴的患者,CR1 期是进行 allo-HSCT 的最佳时机。

### 3.3　预处理方案

在 ALL 中基于全身放疗(total body irradiation, TBI,总剂量 12~13.2 Gy)的方案(如 TBI/环磷酰胺)相较于单纯化疗显示出较长的 OS 和 EFS,并能降低复发风险,被广泛推荐用于 *IKZF1* 突变等高危患者[30-31],但可能增加认知功能下降、内分泌功能异常以及发生第二肿瘤的风险。对于因年龄小、有放疗禁忌证或 MRD 持续阴性的患者,使用以白消安/环磷酰胺、氟达拉滨/白消安、塞替派为代表的清髓性化疗方案在避免放疗毒性的同时,可取得与含 TBI 预处理方案相当的疗效[32-33]。理论上,对于年龄较大或合并症较多、无法耐受传统清髓性化疗预处理的 *IKZF1* 突变患者,减低强度预处理(reduced intensity conditioning, RIC)可能是一种选择。然而,*IKZF1* 突变本身代表高复发风险,RIC 是否能在不显著增加复发率的前提下降低非复发死亡率(non-relapsed mortality, NRM),目前缺乏针对该亚组的证据。因此,在没有充分数据支持的情况下,对于适合的 *IKZF1* 突变患者,标准的清髓性化疗预处理仍是更稳妥的选择。

### 3.4　移植全程管理

#### 3.4.1　移植前:力争实现分子生物学完全缓解

EBMT 的一项大型回顾性研究[34]明确指出,移植前 MRD 状态是影响预后的关键因素。MRD 阳性与 MRD 阴性患者相比,移植后 LFS〔风险比(hazard ratio, *HR*) = 3.15, *P* = 0.004〕和 OS(*HR* = 2.37, *P*=0.049)显著降低,复发风险显著增高(*HR*=5.87, *P*=0.003)。因此,对于 *IKZF1* 突变患者,移植前尽可能实现 MRD 阴性,这是改善预后的关键措施,主要包括以下方案:(1)强化巩固化疗:采用包含大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷、蒽环类药物等的多周期巩固化疗,最大限度地清除白血病细胞。(2)免疫疗法的桥接作用:①贝林妥欧单抗:CD19/CD3 双特异性 T 细胞衔接器,其在清除 MRD 方面展现卓越疗效。对于 MRD 阳性的 B-ALL 患者,贝林妥欧单抗治疗后 MRD 转阴率高达 78%,且转阴者接受移植后的无复发生存率显著优于未转阴者[35]。推荐使用 1~2个周期作为移植前的清除 MRD 治疗。②奥加伊妥珠单抗:CD22 靶向的抗体药物偶联物。对于 CD22 阳性的患者,同样是高效的 MRD 清除武器,其与标准化疗相比,能显著提高 MRD 转阴率[36]。(3)靶向药物应用:TKI:对于伴有 Ph-like 特征且存在可靶向激酶突变(如 *ABL-class*)的 *IKZF1* 突变患者,在移植前联合相应的靶向药物(如奥雷巴替尼、芦可替尼),可以实现更深层次的分子学缓解[37]。

#### 3.4.2　移植后:严密监测与主动干预

移植后规律的 MRD 监测是预防复发的“雷达系统”。建议在移植后 30 d、60 d、100 d、180 d、1 年及之后每 6~12 个月,采用高灵敏度方法,如灵敏度可达 $10^{-6}$的下一代测序(next-generation sequencing, NGS),监测骨髓 MRD。一旦检测到 MRD 阳性,应立即启动干预,包括:(1)免疫抑制剂快速减停:最直接的一线干预,旨在迅速恢复供者 T 细胞的移植物抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)效应。需密切监控并及时处理可能出现的移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。(2)供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI):有效的细胞免疫疗法。可

采用递增剂量输注，或与低剂量白细胞介素-2联用以增强疗效、减轻GVHD[38]。(3)靶向/免疫药物的应用：Stein等[39]研究发现移植后复发的患者应用贝林妥欧单抗挽救性治疗，其中位OS约8.5个月，客观缓解率(objective response rate，ORR)约45%。奥加伊妥珠单抗作为移植后MRD阳性的先发干预手段，也在小样本人群中被证实安全有效[40]。以上均提示移植后应用靶向免疫治疗可实现较高的缓解率，且安全可控，为患者提供了非DLI的免疫治疗选择[41]。(4)嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T)疗法：浙江大学医学院附属第一医院团队[42]应用CD19-CAR-T治疗移植后复发B-ALL，中位输注剂量为$2.9\times10^6$/kg，初始缓解率高，MRD阴性率可达89.5%，但使用供者来源CAR-T的患者中，急性GVHD(acute GVHD，aGVHD)风险显著增高，最终有50%的患者死于复发，提示CAR-T后的巩固治疗(如二次移植)和长期随访至关重要。中国医学科学院血液病医院研究团队[43]应用CD19-CAR-T治疗首次移植后复发或原发难治伴*IKZF1*突变的B-ALL患者，所有患者在二次移植前均达到MRD阴性，2年OS和累积复发率分别为72.4%和20.8%。因此对于复发/难治B-ALL，CAR-T是强大的终极武器，其在移植后应用的经验正在积累，虽能带来高缓解率，但需警惕GVHD、长期血细胞减少、复发等风险。

## 4 未来发展方向与前沿探索

### 4.1 风险分层的精准化

利用多组学技术(单细胞测序、表观基因组、代谢组)深入解析*IKZF1*突变白血病的异质性，识别出更具预测性的生物标志物(如特定突变亚型、免疫微环境特征)，实现“一人一策”的个体化治疗决策。

### 4.2 预处理方案的个体化设计

个体化预处理方案的设计需综合基因突变谱、MRD状态、患者年龄及体质等因素。例如，携带*IKZF1*及其他高危基因突变的患者，可能需要更强的预处理强度或联合靶向治疗；而MRD阴性且体质较弱的患者，则可考虑减轻预处理强度以降低治疗相关死亡风险。此外，利用高通量测序及生物信息学分析，能够识别患者特异的分子异常，指导预处理药物的选择与剂量调整，实现精准医疗。

### 4.3 移植后维持/巩固治疗的探索

多项前瞻性临床试验正在评估移植后使用低剂量、长疗程的靶向/免疫药物进行维持治疗的可行性与疗效。例如：在MD安德森癌症中心进行的一项Ⅱ期研究[44]中，对于行allo-HSCT的高危B-ALL患者，每3个月应用1个疗程贝林妥欧单抗维持治疗，其中57%的患者完成了4个周期的治疗，中位随访时间14.3个月，CIR为29%，其1年OS和PFS分别为81%和75%，且不增加其感染和GVHD风险，显示贝林妥欧单抗在高危B-ALL移植后维持治疗中安全可行，可能降低复发风险。一项多中心共同开展的Ⅰ期临床试验[45]发现，移植后应用小剂量奥加伊妥珠单抗(0.3～0.6 mg/$m^2$)维持治疗，其1年OS率和PFS率分别为94%和89%，并且未观察到肝静脉闭塞综合征等毒副作用。

### 4.4 靶向*IKZF1*突变的治疗策略

例如，通过解析IKZF1蛋白与核小体重塑及去乙酰化复合物的相互作用机制，设计抑制其致病功能的小分子药物，有望改善治疗效果[46]。

### 4.5 新型细胞疗法与疫苗

基因编辑技术及免疫细胞治疗也为*IKZF1*突变B-ALL移植后管理提供了新的可能。基于*IKZF1*突变产生的特异性新抗原，开发个体化mRNA或肽段疫苗，在移植后激发供者来源的特异性T细胞免疫，实现长期“免疫监视”[47]。

## 5 总结与展望

Allo-HSCT是目前改善成人及部分高危儿童*IKZF1*突变B-ALL患者预后的基石。然而，移植的成功绝非一蹴而就，它依赖于一个贯穿始终的、多学科协作的整合医疗模式。通过强化化疗、新型免疫疗法和靶向药物的合理应用，在移植前实现分子学水平的深度缓解；优化移植技术平衡GVL/GVHD，

再通过移植后高灵敏度的MRD监测和基于新型药物的抢先/维持治疗,构筑起防复发的多重防线。未来的治疗模式,必将是从“一刀切”的强化疗/移植,转向基于精准分子分型的、动态调整的、多元化手段联合的个体化治疗,最终目标是让每一位*IKZF1*突变的B-ALL患者都能获得长久、高质量的生存。

## 参考文献

1 Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia〔J〕. J Clin Oncol, 2017, 35(9): 975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836.

2 Mullighan CG, Su X, Zhang J, *et al*. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia〔J〕. N Engl J Med, 2009, 360(5): 470-480. doi: 10.1056/NEJMoa0808253.

3 Stanulla M, Cave H, Moorman AV. *IKZF1* deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia: still a poor prognostic marker?〔J〕. Blood, 2020, 135(4): 252-260. doi: 10.1182/blood.2019000813.

4 van der Veer A, Zaliova M, Mottadelli F, *et al*. *IKZF1* status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL〔J〕. Blood, 2014, 123(11): 1691-1698. doi: 10.1182/blood-2013-06-509794.

5 Eckardt JN, Stasik S, Rollig C, *et al*. Mutated *IKZF1* is an independent marker of adverse risk in acute myeloid leukemia〔J〕. Leukemia, 2023, 37(12): 2395-2403. doi: 10.1038/s41375-023-02061-1.

6 Tang S, Shen H, Qu C, *et al*. Ikaros family zinc-finger 1 mutation is an independent factor for the poor prognosis of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve clinical outcomes〔J〕. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(2): 236-243. doi: 10.1038/s41409-018-0249-7.

7 Paolino J, Tsai HK, Harris MH, *et al*. *IKZF1* alterations and therapeutic targeting in B-cell acute lymphoblastic leukemia〔J〕. Biomedicines, 2024,12(1):89. doi: 10.3390/biomedicines12010089.

8 Yoshida T, Georgopoulos K. Ikaros fingers on lymphocyte differentiation〔J〕. Int J Hematol, 2014, 100(3): 220-229. doi: 10.1007/s12185-014-1644-5.

9 Feng L, Zhang H, Liu T. Multifaceted roles of *IKZF1* gene, perspectives from bench to bedside〔J〕. Front Oncol, 2024, 14:1383419. doi: 10.3389/fonc.2024.1383419.

10 Churchman ML, Low J, Qu C, *et al*. Efficacy of retinoids in *IKZF1*-mutated BCR-ABL1 acute lymphoblastic leukemia〔J〕. Cancer Cell, 2015, 28(3): 343-356. doi: 10.1016/j.ccell.2015.07.016.

11 Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, *et al*. Activating mutations in the *NT5C2* nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL〔J〕. Nat Med, 2013, 19(3): 368-371. doi: 10.1038/nm.3078.

12 Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, *et al*. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia〔J〕. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1005-1015. doi: 10.1056/NEJMoa1403088.

13 Shah S, Schrader KA, Waanders E, *et al*. A recurrent germline *pax5* mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia〔J〕. Nat Genet, 2013, 45(10): 1226-1231. doi: 10.1038/ng.2754.

14 Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of *IKZF1* in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia〔J〕. Haematologica, 2018, 103(4): 565-574. doi: 10.3324/haematol.2017.185603.

15 Palmi C, Bresolin S, Junk S, *et al*. Definition and prognostic value of Ph-like and *IKZF1*$^{plus}$ status in children with down syndrome and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia〔J〕. Hemasphere, 2023, 7(6): e892. doi: 10.1097/HS9.0000000000000892.

16 Braun M, Pastorczak A, Sedek L, *et al*. Prognostic significance of *IKZF1* deletions and *IKZF1*$^{plus}$ profile in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-IC BFM 2009 protocol〔J〕. Hematol Oncol, 2022, 40(3): 430-441. doi: 10.1002/hon.2973.

17 Dorge P, Meissner B, Zimmermann M, *et al*. *IKZF1* deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol〔J〕. Haematologica, 2013, 98(3): 428-432. doi: 10.3324/haematol.2011.056135.

18 Michels N, Boer JM, Enshaei A, *et al*. Minimal residual disease, long-term outcome, and *IKZF1* deletions in children and adolescents with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia: a matched cohort study〔J〕. Lancet Haema-

tol, 2021, 8(10): e700-e710. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00272-6.

19 Wang'ondu RW, Ashcraft E, Chang TC, *et al.* Heterogeneity of *IKZF1* genomic alterations and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2025, 39(7):1595-1606. doi: 10.1038/s41375-025-02633-3.

20 Chang TC, Chen W, Qu C, *et al.* Genomic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(29): 3491-3503. doi: 10.1200/JCO.23.02238.

21 Chiaretti S, Gianfelici V, O'Brien SM, *et al.* Advances in the genetics and therapy of acute lymphoblastic leukemia [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35: e314-e322. doi: 10.1200/EDBK_156628.

22 唐冰清,蔡梓红,林岱楠,等. *IKZF1* 基因缺失在急性 B 淋巴细胞白血病患者中的预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(3): 235-240. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.009.
Tang BQ, Cai ZH, Lin DN, *et al.* Prognostic significance of *IKZF1* gene deletions in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2022, 43(3): 235-240. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.009.

23 Rogers JH, Gupta R, Reyes JM, *et al.* Modeling *IKZF1* lesions in B-ALL reveals distinct chemosensitivity patterns and potential therapeutic vulnerabilities [J]. Blood Adv, 2021, 5(19): 3876-3890. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002408.

24 Shah B, Mattison RJ, Abboud R, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia, version 2. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(8): 563-576. doi: 10.6004/jnccn.2024.0051.

25 Wang J, Ma X, Gao H, *et al.* Timing of achieving MRD negativity for B-ALL patients with *IKZF1* alterations in CR1 may dictate transplant decision: autologous versus allogeneic HSCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2025, 60(8): 1196-1198. doi: 10.1038/s41409-025-02631-0.

26 Lv M, Liu L, He Y, *et al.* Outcomes of allogeneic or autologous stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy in adult patient with B-ALL in CR1 with no detectable minimal residual disease [J]. Br J Haematol, 2023, 202(2): 369-378. doi: 10.1111/bjh.18846.

27 Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience[J]. Exp Hematol, 2003, 31(10): 981-986. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00231-5.

28 Ostgard LSG, Lund JL, Norgaard JM, *et al.* Impact of allogeneic stem cell transplantation in first complete remission in acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(2): 314-323. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.

29 Nishiwaki S, Akahoshi Y, Mizuta S, *et al.* Measurable residual disease affects allogeneic hematopoietic cell transplantation in $Ph^+$ ALL during both CR1 and CR2 [J]. Blood Adv, 2021, 5(2): 584-592. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003536.

30 Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, *et al.* Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-the ALL-SCT-BFM-2003 trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(11): 1265-1274. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9747.

31 Ben Abdeljelil N, Ouerghi R, Ben Yaiche I, *et al.* Total body irradiation-based conditioning versus chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. Clin Hematol Int, 2024, 6(3): 4-8. doi: 10.46989/001c.120991.

32 Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, *et al.* Intravenous busulfan compared with total body irradiation pretransplant conditioning for adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(4): 726-733. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.025.

33 Eder S, Canaani J, Beohou E, *et al.* Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Am J Hematol, 2017, 92(10): 997-1003. doi: 10.1002/ajh.24823.

34 Giebel S,Labopin M,Socie G,*et al.* Allogeneic HCT for adults

with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia harboring *IKZF1* gene mutations. A study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(5): 1047-1055. doi: 10.1038/s41409-020-01139-z.

35 Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, *et al.* Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2018, 131(14): 1522-1531. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.

36 Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 740-753. doi: 10.1056/NEJMoa1509277.

37 Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2017, 130(19): 2064-2072. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.

38 Schmid C, Labopin M, Nagler A, *et al.* Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(31): 4938-4945. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6053.

39 Stein AS, Kantarjian H, Gokbuget N, *et al.* Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(8): 1498-1504. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.010.

40 Kamitori T, Umeda K, Akazawa R, *et al.* Inotuzumab ozogamicin following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation successfully rescued relapse of CD19-negative acute lymphoblastic leukemia after CAR-T cell therapy [J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(5): e28980. doi: 10.1002/pbc.28980.

41 Hodroj MH, Abou Dalle I, Moukalled N, *et al.* Novel strategies to prevent and overcome relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1191912. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191912.

42 Ding L, Wang Y, Hong R, *et al.* Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T cells in acute lymphoblastic leukemia with post-transplant relapse[J]. Front Oncol, 2021, 11: 750218. doi: 10.3389/fonc.2021.750218.

43 Ni F, Yin ETS, Zhou L, *et al.* Outcomes of CD19 chimeric antigen receptor T cell followed by haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia with *IKZF1* deletion [J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(2): 326-328. doi: 10.1038/s41409-021-01554-w.

44 Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, *et al.* Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2022, 139(12): 1908-1919. doi: 10.1182/blood.2021013290.

45 Metheny LL, Sobecks R, Cho C, *et al.* A multicenter study of posttransplantation low-dose inotuzumab ozogamicin to prevent relapse of acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Adv, 2024, 8(6): 1384-1391. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011514.

46 Zhang T, Wang YF, Montoya A, *et al.* Conserved helical motifs in the *IKZF1* disordered region mediate NuRD interaction and transcriptional repression [J]. Blood, 2025, 145(4): 422-437. doi: 10.1182/blood.2024024787.

47 Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, *et al.* Personalized rna mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. Nature, 2017, 547(7662): 222-226. doi: 10.1038/nature23003.

（责任编辑：张卓）