

急性淋巴细胞白血病常见融合基因检测及临床研究进展

乐 萍¹综述,段 荣²,张小珍²审校

(1. 南昌大学研究生院医学部 330006; 2. 江西省儿童医院检验科 330006)

关键词:白血病,淋巴样; 基因融合; 聚合酶链反应
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 21. 024 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)21-2484-04

白血病是儿童最常见的恶性肿瘤,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)约占 80%左右,儿童中发病率达到 0. 3~0. 4/万。研究发现,细胞遗传学改变在白血病发生发展过程中起着重要作用。常见的细胞遗传学异常如染色体数目改变、染色体易位和原癌基因异常表达等通过改变造血细胞的自我更新、增殖和分化机制导致造血干细胞或定向祖细胞向白血病细胞转化。

1 ALL 相关融合基因概述

常见的 ALL 相关融合基因主要有:TEL/AML1、BCR/ABL、E2A/PBX1、MLL 重排。研究表明,约 1/3 的 ALL 患儿表达染色体易位形成的融合基因。ALL 相关融合基因是 ALL 特异性的分子标志物之一,是儿童 ALL 疾病分型的独立指征,也是重要的危险因素和预后指标。白血病相关融合基因的研究,不但在分子水平上进一步阐明了白血病的发病机制,更为临床评价治疗效果、判断预后以及依据不同的危险度分组和预后指征制订个体化的化疗方案提供科学的依据,同时还能够作为白血病微小残留病(MRD)检测的基础,可使 ALL 的诊疗更趋于合理,延长患儿的缓解期及无病生存期。

2 融合基因常用检测技术

融合基因检测常用的方法主要有染色体显带核型分析、染色体荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)。

染色体显带核型分析技术是白血病染色体常规检测技术,阳性率依赖于待检细胞的增生率,检测常受技术和人为因素的影响,每例患者需分析至少 15~20 个中期细胞,且样本中的细胞也并非都是均一的肿瘤细胞,当细胞量太少时不能进行核型分析。某些复杂易位的辨认在技术上存在一定的困难。但是此技术在检测 ALL 其他染色体重排,如染色体缺失、数目畸变等方面具有优势,因此染色体核型分析仍是检测 ALL 的染色体易位和缺失等异常的必不可少的手段。

染色体 FISH 是 20 世纪 80 年代末期在原有放射性原位杂交技术的基础上发展起来的一种非放射性原位杂交技术。用荧光标记的已知单链核酸为探针,按照碱基互补的原则,与待检材料中未知的单链核酸进行杂交,形成可被检测的杂交双链核酸,以确定与探针互补的核酸序列在染色体上的位置和分布。FISH 具有快速、检测信号强、杂交特异性高、可以多重染色等特点。用生物素或地高辛标记的 DNA 探针可对间期或分裂早、中、期的肿瘤细胞进行原位杂交检测,不仅能对分裂中期的染色体进行检测,而且也能敏感地测定分裂间期细胞的异常核型(包括染色体易位)并进行定性、定量以及定位分析,但由于价格昂贵,无法对批量标本进行检测,临床应用受到一定限制。

PCR 是检测白血病相关融合基因较为有效且敏感的方法,除常规 PCR 方法外,巢式 RT-PCR(nested reverse tran-

scription PCR)、实时荧光定量 PCR 技术(real time quantitative PCR, RQ-PCR)已应用于白血病相关融合基因的定性及定量检测。RQ-PCR 不但能确定白血病细胞是否表达融合基因,而且在治疗的不同阶段,还能检测出融合基因表达水平的变化,即 MRD 水平。目前,该技术在科研和临床上已得到了广泛的应用,也为白血病的分子生物学研究提供了新的手段,已有很多临床和实验室研究人员应用该技术在白血病融合基因检测及其临床应用进行了大量的研究报道。

3 常见 ALL 融合基因

3.1 TEL/AML1 融合基因 TEL/AML1 融合基因是儿童 ALL 最常见细胞遗传学异常,由 12p13 上的 TEL(translocation ets leukemia)基因与 21q22 上的 AML1(acute myeloid leukemia 1)基因交互易位所致。据报道其阳性率可达 20%~28%,在白血病病程中较为稳定,不易发生克隆演化。因而,TEL/AML1 已成为追踪儿童白血病 MRD 的理想分子标志^[1-2]。

TEL 基因又称 ETV6(ETS-variant gene 6),位于 12p13 上,属于 ETS 转录因子家族,长约 240 Kb,其所编码蛋白由螺旋-环-螺旋(Helix-loop-helix, HLH)和 ETS 结构域组成。正常 TEL 在各组织细胞中均广泛表达,在造血组织中表达相对较高,在造血祖细胞归巢到骨髓的过程中是必需的,对骨髓中所有细胞谱系建立起关键作用。

AML1 基因定位于 21q22 上,全长超过 260 Kb,含有 12 个外显子,表达 480 氨基酸的核磷酸蛋白。

AML1 主要表达于造血组织,是早期造血必需的转录因子,正常情况下,AML1 与 DNA 核心增强序列结合后,活化其他转录因子和辅助因子形成蛋白复合体,该蛋白复合体包含组蛋白乙酰化酶,它将乙酰基转移到与 DNA 结合组蛋白上,导致染色质构型变化,刺激靶基因的转录而调节转录过程。TEL 和 AML1 断裂后,DNA 修复过程中将 TEL 基因 HLH 区和几乎整个 AML1 基因拼接在一起形成 TEL/AML1 融合基因,所表达 TEL/AML1 融合蛋白突出作用是抑制转录活性。

TEL/AML1 阳性 ALL 根据 FAB 分类一般为 L1 或 L2 型。流式细胞免疫分型多为前 B 细胞型 ALL(pre-B-ALL)和普通型 ALL。Baruchel 等^[3]研究认为,TEL/AML1 阳性患者常伴有髓系抗原(CD 13 和/或 CD 33)表达及 CD 20 的低表达。儿童 ALL 伴 TEL/AML1 阳性免疫表型的另一特点是 CD10 及 HLA-DR 的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)值增高^[4]。

TEL/AML1 融合基因阳性 ALL 患儿主要临床特征表现为:常见于 1~12 周岁儿童,高峰年龄在 2~5 岁;男性多于女性;占儿童 B 型 ALL 的 20%~25%;初诊时外周血白细胞计数一般小于 50×10⁹/L。大量临床研究显示,发生 t(12;21)的 TEL/AML1 融合基因阳性 ALL 患儿具有较好的预后,患儿临

床上治疗反应较好、对化疗敏感、对左旋门冬酰胺酶敏感度高,早期即可获得完全缓解,首次 CR 期长,5 年无病生存率可达到 89%~100%,早期复发率低,复发常发生于诊断治疗后 2 年,复发后对化疗仍然敏感,容易获得二次缓解^[5]。因此,临床上已将 *TEL/AML1* 融合基因阳性列为 ALL 患儿低危指标之一。

在对 *TEL/AML1* 阳性的 ALL 复发患儿的诊断中,以下四种因素:*TEL* 丢失、*AML1* 获得伴随 *der(21)* 获得、*TEL* 丢失伴随 *AML1* 获得、出现 1T/3A/1TA 信号模式群组,都与外周幼稚细胞计数高相关。提示 *TEL* 基因和 *AML1* 基因其他突变形式,除 *TEL* 非易位性丢失外,在 *TEL/AML1* 阳性 ALL 初次复发患儿中发生率较原发患儿高^[6]。而另一项在针对 123 例儿童前 B 细胞 ALL 的研究中,Chung 等^[7]认为非重排性 *TEL* 丢失、*AML* 获得、非重排性 *TEL* 丢失伴随 *AML* 获得这 3 种附加基因异常在临床特征以及预后上没有表现出显著差异。对于 *TEL* 和 *AML1* 附加基因异常与预后之间的关系有待于更大规模样本的研究。

多数国内外研究表明, *TEL2/AML1* 融合基因阳性 ALL 患儿预后及疗效较好,但是部分学者认为 *TEL2/AML1* 融合基因阳性 ALL 和其他 ALL 的复发率是相似的^[8],亦有报道 *TEL/AML1* 融合基因阳性病例伴其他基因异常时不利于预后^[9]。因此, *TEL2/AML1* 融合基因是否能作为独立预后指标、其化疗疗效较好的确切机制等问题有待于今后更广泛和更深入的研究。

3.2 BCR/ABL 融合基因 1960 年有研究者在慢性粒细胞白血病(CML)细胞中发现 Ph 染色体,此后发现 Ph 染色体是 9 号和 22 号染色体的交互易位,即 t(9,22)(q34;q11)。易位导致 9 号染色体的 *Abelson* 原癌基因(*ABL*)移至 22 号染色体的 *breakpoint cluster region(BCR)* 基因,形成 *BCR/ABL* 融合基因。10%~30% 成人 ALL 患者、2%~6% 儿童 ALL 患者以及 95% 以上 CML 患者在其白血病细胞中有 *BCR/ABL* 基因。其编码的 *BCR/ABL* 融合蛋白是改变控制造血干细胞增殖、自我更新信号系统的主要蛋白激酶,它能激活酪氨酸激酶,与白血病发病相关。

目前,儿童 ALL 的 5 年无病生存率(EFS)达 70%~80%,而 *bcr/abl* 融合基因阳性的 ALL 患儿,由于其具有独特的生物学特征,5 年 EFS 仅为 20%~40%^[10]。因此,被认为是 ALL 最常见的染色体异常,也是预后不良的因素。*ph+/BCR-ABL+* 的 ALL 患者具有初诊 WBC 高($23.5 \sim 26.9 \times 10^9/L$),免疫表型多为 B-ALL,特别是普通型/pre-B-ALL,而 T-ALL 少见,幼稚细胞多伴有早期抗原(CD34)表达和髓系抗原表达(CD33,CD13 多见)和容易累及肝、脾、其他髓外器官等特点^[11]。T 淋巴细胞表型的 *BCR/ABL* 融合基因阳性 ALL 发病率低,为高 WBC,其复发快、预后极差,易患脑膜白血病。成人 *Ph+BCR/ABL+ALL* 的细胞遗传学改变具有相当大的异质性,包括单纯的 Ph 染色体及其变异型、Ph 染色体伴有附加染色体异常和 Ph 染色体阴性 3 种情况。41%~86% 的 *Ph+/bcr-abl+* ALL 患者存在附加染色体的异常,最常见的为 7 号染色体单体及 7q-,*der(22)t(9;22)*,9p-,8 号染色体三体 and 双 Ph 染色体等。

Zaliova 等^[12]分别用标准 Ig/TCR 基因重排定量监测法和 *BCR/ABL* 融合基因转录检测法对 *BCR/ABL* 阳性 ALL 儿童患者的 218 份骨髓标本进行微小残留定量监测和比较。发现有 20% 通过 Ig/TCR 检测为阴性的标本在使用 *BCR/ABL* 检

测法时表现为阳性结果。从而证实相对于 Ig/TCR 检测法, *BCR/ABL* 融合基因监测能够更早并有效地预测复发。有研究显示, *BCR/ABL* 的点突变是 *Ph+ ALL* 患者发生酪氨酸激酶抑制剂抗药性的重要原因,特别是对于发生 T315I 突变的患者,达沙替尼或尼罗替尼都不表现出显著的疗效^[13]。有研究认为,对于 T315I 突变 抗药性 *Ph+ ALL* 患者实施 Aurora 激酶抑制剂 VX-680 治疗的同时结合一种有效的二线药物治疗是一种首选且安全、有效的治疗方法。

在形成 *BCR/ABL* 融合基因的过程中, *ABL* 基因的断裂点比较固定,发生在第 2 外显子(a2)5'端,因此, a2 及其后面的序列易位至 22 号染色体,参与融合基因的形成。依据 *BCR* 断裂点的不同,将 *BCR/ABL* 融合基因分为 *cla2(minor, m 型)*、*b3a2* 或 *b2a2(major, M 型)*、*el9a2(p 型)* 3 种,分别表达 P190、P210、P230 融合蛋白,可以单独或同时出现。90% 儿童 *Ph+ ALL* 患者 *BCR/ABL* 融合基因为 m 型(p190 ALL),60%~80% 的成人 *Ph+ ALL* *BCR/ABL* 融合基因为 m 型,20%~40% 为 M 型(p210 ALL),利用 RT-PCR 技术可以鉴别 *BCR/ABL* 融合基因的类型。李业楠等^[14]对 106 例 *Ph+ ALL* 患者(中位年龄 34 岁)不同融合基因转录本临床特征的差异,及预后进行分析研究发现:成人 *Ph+ ALL* 中 *BCR-ABL* 以 p190 表达为主;p210 患者较 p190 具有年龄偏大,初诊血小板数偏高,中、重度脾大发生率高的特点^[15]。Cimino 等^[16]发现 p190 *BCR/ABL* 转录本与患者初诊时 WBC 计数小于 $16 \times 10^9/L$ 及 CD34、CD33 高表达相关;p190 组与 p210 组在缓解率上无显著差异,但是 5 年的总生存率和无病生存率 p190 组要明显优于 p210 组。这两种不同转录本的 ALL 与临床特征的相关性还有待于进一步观察研究。

3.3 E2A/PBX1 融合基因 在 3%~5% 的 ALL 儿童和 5% 的成人 ALL 患者染色体存在 t(1;19)(q23;p13)易位,在前 B 细胞性 ALL 中可占 20%~25%。此易位涉及 1 号染色体上的前 B 白血病 1(pre-B leukemia 1, PBX1)基因和第 19 号染色体上的免疫球蛋白增强子结合因子(immunoglobulin enhancer binding factor, E2A)基因,在衍生 19 号染色体上形成 *E2A/PBX1* 融合基因。

之前的研究认为,该亚型白血病患者对化疗的反应差,只能获得短期缓解,并且与治疗早期的复发相关;但是近年的研究提示对于携带有 t(1;19)易位的 ALL 儿童采用更为强烈的化疗方案,可以改善其预后,5 年无病生存率(EFS)已接近 80%。高超^[17]等采用实时定量 PCR 反应定量检测 45 例 ALL 患儿初诊 *E2A/PBX1* 表达水平和 23 例诱导缓解治疗第 33 天时 MRD 水平。结果表明,初诊时 *E2A/PBX1* 表达水平与初诊时外周血幼稚细胞百分比呈正相关。初诊时 *E2A/PBX1* 表达水平可以提示患儿初诊时的肿瘤负荷。MRD 阳性患儿初诊时 *E2A/PBX1* 表达水平高、年龄小、对治疗的反应相对较差。Shiozawa 等^[18]研究 *GAS6/Mer* 对 *E2A/PBX1* 融合基因阳性前 B 细胞性 ALL 的调节作用,发现成骨细胞分泌的 *GAS6* 对 *E2A/PBX1* 融合基因阳性 ALL 细胞存在趋化作用,并通过诱导休眠机制使化疗中的 *E2A/PBX1* 融合基因阳性 ALL 细胞保持存活和避免凋亡。同时, *GAS6/Mer* 的调节作用能够介导 *E2A/PBX1* 融合基因阳性前 B 细胞性 ALL 细胞在骨髓中的归巢和存活。提示 *GAS6/Mer* 调节作用可能是此类白血病复发的基础。目前,对于 T 系 ALL 有 *E2A/PBX1* 融合基因阳性的报道较少,在一项国内的研究中报道了 1 例伴有 t(1;19)和 *E2A-PBX1* 融合基因阳性的成人 T 细胞 ALL 患者^[18],染

染色体核型为 47,XY,9p+,15p+,17q-,der(19),t(1;19)(q23;p13)^[5]/46,XY^[15],E2A-PBX1 融合基因阳性表达。给予环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松方案治疗后患者获血液学完全缓解,染色体核型复查为 46,XY^[10],E2A-PBX1 融合基因检测阴性。提示 E2A/PBX1 阳性 t(1;19)也可以发生于 T 细胞 ALL,E2A/PBX1 白血病细胞在不同的癌基因协同信号或微环境下转化方向可变。

3.4 混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)重排形成的基因 MLL 基因位于 11q23,长约 100 Kb,包含 36 个外显子,编码的蛋白质产物包含 3 968 个氨基酸。涉及 11q23 的染色体异常是造血系统肿瘤中常见的改变。此异常导致 MLL 基因发生重排,涉及的染色体异常主要包括易位、部分串联重复、缺失和片段扩增。MLL 基因畸变具有多样性,迄今已鉴定出 60 余种可与 MLL 发生融合的伙伴基因,这些基因主要为正常情况下位于细胞质或细胞连接处的信号分子和涉及转录调节的细胞核因子。常见 11q23 易位有 t(4;11)(q21;q23)、t(6;11)(q27;q23)、t(9;11)(p21;q23)、t(10;11)(p12;q23)和 t(11;19)(q23;p13.3),参与融合的基因分别为 AF4、AF6、AF9、AF10 和 ENL。

MLL 基因重排在 ALL 中的发生率为 6%,在急性髓细胞白血病中为 14%^[19]。年龄小于 1 岁的婴儿白血病最常见 MLL 基因重排,其发生率大于 75%,年龄大于 1 岁的儿童白血病其发生率较低为 6%^[20]。伴 MLL 基因异常的 ALL 多为 B 细胞系,特别是 B 祖细胞和前 B 细胞 ALL。有研究报道,90%以上的婴儿 ALL 是含有 MLL-AF4 融合基因的 B 前细胞型 ALL、T-ALL 十分罕见。近期的研究,显示人类胚胎干细胞长期暴露于依托泊苷会导致 MLL 重排并使胚胎干细胞更易发生于发生染色体异常,流行病学和遗传学研究显示,胎儿期暴露于遗传毒性化合物是婴儿白血病发生 MLL 重排的宫内来源^[21]。

由于 MLL 重排的白血病有其独特的临床、血液学和预后特点,WHO 在对白血病重新分类中将其单独列为 11q23/MLL 白血病。其主要临床的特点包括:外周血 WBC 计数高;器官浸润常见,易发生中枢神经系统白血病;常规化疗难以缓解,缓解后易复发;预后差,婴儿尤甚,平均生存期短。MLL 相关 ALL 大多恶性程度高、对常规的化疗不敏感、对大剂量化疗或者干细胞移植有效、完全缓解率低、生存期短、是预后不良的指标^[22]。

一项利用巢式 PQ-PCR 对 601 例 ALL 患儿白血病细胞 MLL 基因重排发生率检测的试验中^[23],研究人员发现 MLL 基因重排融合基因类型主要为 MLL/AF4、MLL/AF9、MLL/AF10,MLL 基因重排阳性检出率为 3.66%,pro-B 表型的 MLL 基因重排阳性患儿占 pro-B-ALL 患儿的 29.9%;MLL 基因重排阳性的 T 细胞 ALL 患儿占 T 细胞 ALL 的 2.4%,融合基因类型均为 MLL/ENL。

MLL/AF4 融合基因是儿童 MLL 易位中最常见的类型,见于 6%的 ALL 患儿,是预后差的指标之一,尤其在婴儿 ALL 预后更差。MLL/AF4 阳性的白血病婴儿在发病初常伴有白血病原始细胞较多、高 WBC 计数、髓外浸润。此类患儿复发率高,3 年无事件生存率(event free survival, EFS)为 34.0%,而 MLL 重排阴性的患儿 3 年 EFS 为(92.3±7.4%)。

4 ALL 融合基因检测的意义

4.1 为 ALL 危险度分组提供依据 儿童 ALL 4 种融合基因作为临床危险度分组的指标之一,是从疾病诊断到治疗必不可

少的关键因素。通过融合基因的检测可以弥补形态学诊断的不足,利用不同的融合基因与形态学联合检测,可提高诊断准确率,对初诊 ALL 患儿行相关融合基因的检测,可以为儿童 ALL 危险度分组提供准确、科学的实验室依据。

4.2 辅助临床治疗 融合基因的准确检测可以有效地为儿童 ALL 疾病危险度分级提供科学的参考依据,以利于临床分型、分组施治,实现个体化治疗。尤其是随着 RQ-PCR 在临床上的应用,可使临床医师进一步了解白血病患者缓解后体内的白血病细胞的动力学特性,获得一个从分子水平确定完全缓解的新标准,从而能够对临床治疗反应作出正确评价,及时调整治疗方案,减轻患者经济负担同时减少化疗造成的痛苦。

4.3 MRD 监测 MRD 是导致白血病复发的主要原因,目前监测 MRD 主要的 3 种方法为:流式细胞术(FCM)免疫分析、Ig 基因或 TCR 基因重排的 PCR 检测、融合基因的 PCR 检测。相对于传统的 MRD 定性检测,利用 RQ-PCR 对 MRD 进行动态定量监测对预示复发有着肯定意义。因此,RQ-PCR 用于动态监测 MRD 应成为可行的常规检查^[24]。

综上所述,随着分子生物学技术的不断发展,ALL 相关融合基因的检测将更加精确和快捷,在 ALL 的诊疗中发挥更加关键的作用。因此,有理由相信 ALL 融合基因检测水平提高必将推动疾病本身诊疗水平的进一步发展。

参考文献

- [1] Attarbaschi A, Mann G, König M, et al. Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1 + acute lymphoblastic leukemia: an inter phase FISH analysis[J]. Leukemia, 2004, 18(10): 1611-1616.
- [2] Tiensiwakul P. Cloning and sequencing of ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) variant in acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2004, 149(1): 85-88.
- [3] Baruchel A, Cayuela JM, Ballerini P, et al. The majority of myeloid-antigen-positive(My+) childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias express TEL-AML1 fusion transcripts[J]. Br J Haematol, 1997, 99(1): 101-106.
- [4] De-Zen L, Orfao A, Cazzaniga G, et al. Quantitative multiparametric immunophenotyping in acute lymphoblastic leukemia: correlation with specific genotype ETV6/AML1 ALLs identification [J]. Leukemia, 2000, 14: 1225-1231.
- [5] Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01[J]. Blood, 2006, 107(11): 4508-4513.
- [6] Peter A, Heiden T, Taube T, et al. Interphase FISH on TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia relapses—analysis of clinical relevance of additional TEL and AML1 copy number changes[J]. Eur J Haematol, 2009, 83(5): 420-32.
- [7] Chung HY, Kim KH, Jun KR, et al. Prognostic significance of TEL/AML1 rearrangement and its additional genetic changes in Korean childhood precursor B-acute lymphoblastic leukemia[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(1): 1-8.
- [8] Takahashi Y, Horibe K, Kiyoi H, et al. Prognostic significance of TEL AML1 fusion transcript in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20(3): 190-195.
- [9] Papadimitriou SI, Polychronopoulou S, Tsakiridou AA, et al. P16 Inactivation associated with aggressive clinical course and fatal

outcome in TEL/AML1-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(12): 675-677.

[10] Pui CH, Relling MV, Dowing JR. Acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1535-1548

[11] Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 460-466

[12] Zaliava M, Fronkova E, Krejciakova K, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring [J]. Leukemia, 2009, 23(5): 944-951.

[13] Fei F, Stoddart S, Groffen J, et al. Activity of the Aurora kinase inhibitor VX-680 against Bcr/Abl-positive acute lymphoblastic leukemias [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(5): 1318-1327.

[14] 李业楠, 邹德慧, 顾敏, 等. 成人 Ph+ 急性淋巴细胞白血病不同 BCR-ABL 转录本特征及预后比较 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(6): 481, 484.

[15] Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia [J]. Blood Rev, 2004, 18(2): 115-136.

[16] Cimino G, Pane F, Elia L, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial [J]. Haematologica, 2006, 91(3): 377-380.

[17] 高超, 李志刚, 赵玮, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病 e2a-pbx1 融合基因的表达水平与临床特点、早期治疗反应的相关性 [J]. 中国实

验血液学杂志, 2008, 16(3): 569-573.

[18] Shiozawa Y, Pedersen EA, Taichman RS. GAS6/Mer axis regulates the homing and survival of the E2A/PBX1-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in the bone marrow niche [J]. Exp Hematol, 2010, 38(2): 132-140.

[19] 何广胜, 张旭辉, 姚莉, 等. 伴 t(1;19)(q23;p13) 和 E2A-PBX1 成人急性 T 淋巴细胞白血病一例报告附文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(10): 675, 657.

[20] Chowdhury T, Brady HJ. Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia [J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 40(2): 192-199.

[21] Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements [J]. Leukemia, 2003, 17(4): 700-706.

[22] Bueno C, Montes R, Catalina, et al. Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement [J]. Leukemia, 2011, 25(3): 400-410.

[23] Saarinen-pihkala UM, Gustafsson G, Carlsen N, et al. Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 42(1): 8-23.

[24] 高超, 赵玮, 刘怡, 等. MLL 基因重排阳性的儿童急性淋巴细胞白血病的融合基因及免疫表型特点 [J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 7(5): 1283-1288.

(收稿日期: 2010-10-09)

• 综 述 •

多重耐药鲍曼不动杆菌耐药机制研究进展

王伟伟 综述, 王厚照 审校

(安徽医科大学一七四临床学院, 厦门 361003)

关键词: 抗药性, 多药; 鲍氏不动杆菌; 研究
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 21. 025

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2011)21-2487-03

鲍曼不动杆菌是氧化酶阴性、非发酵的革兰阴性不动杆菌, 是一种重要的条件致病菌, 广泛存在于自然界及人体皮肤、胃肠道、上呼吸道等, 由于其在自然界的广泛存在性及对环境有较强抵抗力, 因而也是院内感染常见病原菌, 曾多次引起地区暴发流行。欧洲、北美、巴西、中国、日本、韩国以及南太平洋等地区均有多重耐药鲍曼不动杆菌感染的报道, 且其感染常可扩散传播而引起大范围的暴发流行。多重耐药鲍曼不动杆菌易感染免疫力低下、有严重基础性疾病、接受侵入性治疗、长期使用广谱抗菌剂的人群, 重症监护病房患者有较高感染率, 可引起呼吸机相关性肺炎、尿道感染、菌血症等^[1]。最近, 发现鲍曼不动杆菌还是引起战争相关性创伤后感染的常见病原菌。

1 耐药机制

引起不动杆菌(尤其是鲍曼不动杆菌)产生泛耐药现象的机制较为复杂。首先, 鲍曼不动杆菌天然具有良好的基因重组性。负责错配基因修复功能, 具有基因稳定性(mutS)缺失菌株有更高的突变率。但目前的研究资料尚不确定鲍曼不动杆菌病原性基因或耐药性基因的获得是细菌所固有还是由于环

境条件的改变所引起的。随着对鲍曼不动杆菌敏感性和耐药性基因研究的深入, 越来越认识到鲍曼不动杆菌耐药基因的复杂性^[2]。

目前, 普遍认为转座子(即可通过质粒携带或整合到染色体的可移动基因元件)对鲍曼不动杆菌耐药性的获得和传播非常关键, 很多转座子中都含有整合子^[3], 整合子是不能移动的基因元件(其移动需借助质粒或转座子), 由一 int 基因和可移动到其他整合子或细菌基因组其他位置的基因盒组成, 抗菌剂的使用不当可使携带耐药基因的可移动元件的选择和传播效应增强。促进基因表达的插入序列对耐药性的表达和调控也发挥重要作用, 如存在于鲍曼不动杆菌而在铜绿假单胞菌中未发现的 ISabal 元件可引起 AmpC、OXA-51/OXA-69 型 β -内酰胺酶的高表达, 而对头孢他啶和碳青霉稀类敏感性降低^[4]。

2 对 β -内酰胺类耐药

鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类耐药机制主要有以下方面: 产生 β -内酰胺酶、青霉素结合蛋白的改变、外膜孔蛋白结构和数量的改变、外排泵活性的改变。