(5): 435-439.
[15] Slatkin N E, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2003, 20(1): 62-66.
[16] Suleyman Ozyalcin N, Talu G K, Camlica H, *et al*. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain[J]. Eur J Pain, 2004, 8(6): 539-845.
[17] Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, *et al*. Transdermal therapeutic fentanyl-system (TTS-F)[J]. *In Vivo*, 2004, 18(5): 633-642.
[18] Fine P G, Miaskowski C, Paice J A. Meeting the challenges in cancer pain management[J]. J Support Oncol, 2004, 2(6 Suppl 4): 5-22, 23-24.
[19] Aranda S, Yates P, Edwards H, *et al*. Barriers to effective cancer pain management: a survey of Australian family caregivers[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2004, 13(4): 336-343.
[20] Duplan H, Li R Y, Vue C, *et al*. Grafts of immortalized chromaffin cells bio-engineered to improve met-enkephalin release also reduce formalin-evoked c-fos expression in rat spinal cord[J]. Neurosci Lett, 2004, 370(1): 1-6.
[21] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, *et al*. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data[J]. Support Care Cancer, 2004, 12(11): 762-766.
[22] Bloodworth D. Issues in opioid management[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2005, 84(3 Suppl): S42-S55.
[23] Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain[J]. Am Fam Physician, 2005, 71(3): 483-490.

(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2005)17-1807-03

综述

急性早幼粒细胞白血病发生机制及治疗研究进展

The progress of acute promyelocytic leukemia in pathogenesis and therapy

梁 雪 综述,孔佩艳 审校 (第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

急性早幼粒细胞白血病是一种预后凶险的白血病,约占成人急性髓系白血病的10%。该型白血病出血倾向严重,易并发弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC),尤其在化疗时易发生,常导致患者早期死亡。急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是临床上第一个应用诱导分化和针对肿瘤特异性标志分子进行治疗并取得显著疗效的人类恶性肿瘤。自从1986年我国首先使用全反式维甲酸诱导分化治疗APL以来,随着对其发病机制的深入研究,不断有新药被证明对APL治疗有效,APL的疗效也在不断提高。由于单从形态学上难以预测APL患者对治疗的反应,联合应用细胞遗传学检查及RT-PCR、FISH技术等对于APL发病机制研究、诊断、疗效监测及预后判断均具有重要意义。

1 APL发病机制的研究进展

1.1 APL患者细胞遗传学异常

APL患者中90%以上都具有特征性染色体易位t(15;17)($q^{22\sim23}$;$q^{12\sim21}$),该易位使$15q^{22}$中的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)基因与$17q^{12\sim21}$的维甲酸受体α(retinoic acid receptor α, RARα)基因发生融合,产生两个融合基因:PML/RARα、RARα/PML[二者分别见于t(15;17)阳性患者的100%和67%],编码PML/RARα融合蛋白。该融合蛋白具有不同于正常RARα等位基因编码的野生型维甲酸受体的功能,可阻断粒细胞的分化成熟,导致APL发生[1]。而该基因也成为治疗APL的靶向基因[2]。此外,少部分患者在细胞水平未发现15和17号染色体受累,但是在分子水平可见RARα和/或PML重排及融合基因。因此,PML/RARα融合基因更具有特异性。

除标准易位t(15;17)外,越来越多的变异易位、附加染色体异常及隐匿易位被发现。其中,以t(11;17)(q^{23};q^{21})易位常见,11号染色体的早幼粒细胞白血病锌指(promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF)基因与RARα基因融合,表达PLZF/RARα融合蛋白,它具有许多PML/RARα融合蛋白的性质,包括与维甲酸(RA)反应元件结合的能力、行使RA依赖转录因子的功能、对抗野生型RARα等,均可使粒系分化阻断在早幼粒细胞阶段,但是PLZF与PML重排在功能上有本质的区别,此类患者对全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)的诱导分化不敏感,预后极差。其他易位少见,如t(11;17)(q^{31};q^{21})易位,产生NuMA/RARα融合基因;t(5;17)(q^{35};q^{21})易位,产生NPM/RARα融合基因;染色体17内间质缺失形成STAT5b/RARα融合基因等。染色体易位不同,产生的融合基因不同,对ATRA的敏感性不同,预后也不相同。

在APL患者中,除染色体易位外还发现有附加染色体异常,其中以三体8(+8)最常见,其次为ider(17q)[3],分别占附加染色体异常的17%~45%和5.2%~39%(中位数分别为33%,18%)。其他附加异常相对少见,如del(9q)、del(7q)、del(17q)、双倍t(15;17)[4]等。众所周知,当ph^+的慢性粒细胞白血病患者出现附加异常时预示发生急变,因此推测APL患者出现染色体附加异常可能对预后也有影响,某些研究结果也证实了这一点[5],但也有资料显示附加异常对于完全缓解率及复发率无明显影响[6]。因此,附加异常与预后的确切关系还有

作者简介:梁 雪(1977-),女,河南省洛阳市人,硕士研究生,主治医师,主要从事血液系统疾病临床方面的研究。电话:(023)68774609

收稿日期:2004-07-06;修回日期:2004-09-20

待积累更丰富的临床研究资料。

1.2 维甲酸受体的功能

维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)属于甾醇-甲状腺素核转录因子超家族,迄今分离出的维甲酸受体有 RARα 和 RXR,是配体依赖性的转录激活因子,其作用广泛,参与诱导前体细胞的最终分化,刺激粒细胞对外源性维甲酸促分化作用起反应,并可抑制细胞生长及肿瘤发生。正常情况下,RARα 与 RXR 以异二聚体的形式与靶基因上的维甲酸反应元件(RA response elements, RARE)结合发挥作用。此外,维甲酸受体与其他核受体(other nuclear receptor, ONR)如甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, T_3R)等形成异二聚体,使基因表达调控更精确,并与其他信号系统之间产生交互作用。当 RA(配体)缺乏时,RAR/RXR 异二聚体与共抑制物 CoR(核受体共抑制物 N-CoR,维甲酸、甲状腺素受体沉默调节子 SMRT, mSin3A, mSin3B,组蛋白去乙酰化酶 HDAC)结合,核小体组蛋白去乙酰化而保持染色体的致密卷曲结构来抑制转录[7],使中性粒细胞的分化阻滞在早幼粒阶段;当与 RA(配体)结合后,共激活物 CoA(CBP/P300、P/CAF、ACTR、TIF-1/TIF-2 等,均具有组蛋白乙酰化活性)取代 CoR 与 RAR/RXR 异二聚体结合,核小体组蛋白乙酰化使染色体结构舒展而激活转录。

1.3 PLM 与 PLZF 的功能

PML 蛋白即早幼粒细胞白血病蛋白,是一种转录因子。体外转染实验表明 PML 具有增殖抑制活性;Wang[8] 等用 PML 基因敲除小鼠作为模型研究,证实 PML 蛋白通过阻滞细胞周期实现抑制增殖的作用;在甲基纤维素培养体系中加入 RA 后,正常鼠的造血前体细胞形成红系、髓系集落的数量明显增多,在 PML 基因敲除鼠则无此效应;1 μmol/L 的 RA 可诱导正常小鼠胚胎成纤维细胞表达 $P21^{WAF/CIPL}$,而缺失 PML 的小鼠胚胎成纤维细胞则无,说明 PML 介导 RA 依赖的 $P21^{WAF/CIPL}$ 的表达,可诱导血细胞的分化。因此,PML 蛋白部分参与维甲酸信号传导通路,功能缺失可导致中性粒细胞分化阻滞。正常状况下,PML 以不连续的点状形式分布于细胞核内,参与构成了核体(NB)或 POD 结构。POD 结构作为功能性多蛋白复合体,储存多种重要的细胞内调节蛋白如 SUMO-1、P^{Rb}、SP100、rfp、NDP55 等,通过这些调节蛋白来影响基本的病理生理过程。PML 对 Fas 和 caspase 依赖的凋亡途径是必要的,同时参与非 caspase 依赖的凋亡途径[7]。PLZF 即早幼粒细胞白血病锌指蛋白,为一种 N 末端为 BTB/POZ 结构域而 C 末端有 9 个锌指结构的转录抑制因子。其 BTB/POZ 结构域可以和 N-CoR、SMRT 等辅助抑制因子结合调控转录,这种结构也存在于其他转录因子如 bel-6 中。PLZF/RARα 能形成同二聚体,又能与野生型 PLZF 形成异二聚体,进而抑制野生型 RARα/RARα 的作用,引起 t(11;17)型 APL 的发生。

1.4 融合蛋白的作用

APL 患者体内融合蛋白与野生型 PML、PLZF 及 RARα 蛋白呈共存状态,PML/RARα 和 PLZF/RARα 能以同二聚体或分别与 RXR 形成异二聚体与 RARE 结合,干扰 RARα/RXR 信号传导;以负调控方式抑制野生型 RARα 的作用;通过竞争性抑制干扰 cAMP、Ras、IFN-γ 等信号传导通路;PML/RARα 融合蛋白造成 POD 结构解体,丧失原有的正常结构,呈弥漫的微点状分布,释放其内容物,PML 的抑制作用丧失,血细胞异常增殖,粒细胞分化停滞在早幼粒细胞阶段,促使 APL 发生。APL 融合蛋白的致 APL 作用已经在转基因小鼠模型得到了验证[9];融合蛋白可以与 SMRT、N-CoR 等转录抑制因子结合,并与野生型 PML、PLZF 及 RARα 识别相同的靶 DNA 序列,而且融合蛋白与抑制因子的亲和力更高,尤其是 PLZF/RARα 融合蛋白(PLZF/RARα 融合蛋白可以和 N-CoR 结合形成两个位点,分别位于 PLZF 和 RARα 上;PML/RARα 融合蛋白仅可和 N-CoR 结合形成一个位点,位于 RARα 上),表现为生理水平 ATRA 不足以使 PML/RARα 融合蛋白与抑制因子解离、药理剂量水平的 ATRA 不能使 PLZF/RARα 融合蛋白与抑制因子解离,对 ATRA 耐药;融合蛋白在致 APL 的发生过程中会引起某些因子的上调/下调[10],虽然现在对于这些因子在致 APL 中起的具体作用不完全清楚,但是,可以作为潜在的药物靶点,为治疗研究拓展思路。

总之,融合蛋白造成 POD 正常结构的破坏及对 ARAα 信号传导的干扰是 APL 发病机制的重要基础。

2 治疗研究进展

APL 是一类预后凶险的白血病,易并发出血和 DIC。APL 是第一个联合应用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA),三氧化二砷(As_2O_3)和化疗取得成功的人类恶性肿瘤,开创了利用诱导分化治疗恶性肿瘤的新途径。随着对于 APL 发病机制的深入研究、新技术的应用以及药物学的发展,对于 APL 的治疗在方法、疗效方面有了很大的进步。目前,单纯采用药物治疗可以治愈 APL,仅对于复发、难治患者才考虑使用造血干细胞移植[11]。现在临床多单用 ATRA、As_2O_3,或者联合应用 ATRA、As_2O_3及化疗的方法治疗 APL,在这方面我国临床医生已积累了丰富的临床经验。下面仅就近年来治疗 APL 方面的最新进展做一阐述。

2.1 丹参提取物丹参酮

丹参酮是中药丹参的乙醚提取物,主要成分为丹参酮ⅡA(TanⅡA),体外实验证明对 APL 细胞具有良好的诱导分化、抑制增值作用,作用机制可能与抑制肿瘤基因 *c-myc* 和 *bcl-2* 表达、增强 P53 和 *c-fos* 基因表达有关[12]。TanⅡA 无明显毒副作用,可作为一种高效低毒的诱导分化剂应用,对耐药及复发病人较适用。

2.2 丁酸及其衍生物

丁酸(BA)在体外可介导多种肿瘤细胞分化,可抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC),促进基因转录表达,促进细胞分化。与 ATRA 有协同诱导分化作用,联合应用可明显减少 ATRA 的用量,有助于减轻维甲酸的副作用[13]。BA 的副反应小,但血浆浓度低,不易达到治疗浓度。而其衍生物,三丁酸苷脂(TB)可在体内代谢为 BA,提供所需浓度,达到治疗目的。

2.3 维生素 K 类化合物

除了作为止血剂外,还可氧化耗竭细胞内还原型 GSH,促进氧自由基产生及巯基蛋白的芳香化,达到抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡的目的。同时,可加强其他药物的效应,作为治疗 APL 的一种辅助用药。

2.4 其它药物

硒化物亚硒酸钠可激活 caspase-3、下调 *bcl-2*,促使细胞凋

亡，与 ATRA 联用可加强 ATRA 的作用，且骨髓抑制作用轻，可作为一种化疗药物[14]应用于临床。

γ-干扰素具有抗病毒、抗增殖、及免疫调节作用，影响 PML 基因表达，与 ATRA 在诱导分化中有协同作用，能部分逆转 ATRA 耐药。

全蝎解毒液，以全蝎为主药，配以解毒、扶正的中药制成。有抑制细胞增殖、促凋亡的作用[15]，临床观察能有效治疗 APL，且不良反应少、缓解率高、并发症少、费用低廉，对初治、复发病例均有效。

G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)与 ATRA 联合应用可以诱导 APL 细胞分化，对 ATRA 耐药的 APL 细胞也有分化作用，但两者单用均不能使之分化[16]。

肿瘤坏死因子，与 As_2O_3 合用可提高患者的完全缓解率[17]；与 ATRA 联合使用可以使 ATRA 抵抗患者得以缓解[18]。

还有一些药物在体外试验中证实与 ATRA、As_2O_3 联合使用可以增强其促分化、促凋亡的作用，不仅对一般的初次诊断的 APL 细胞有效，而且对复发、耐药的 APL 细胞也有作用。如：二十二碳六烯酸(DHA)[19]；抗 CD33 抗体类药物(mylotarg)[20]；cAMP 类似物：8-CTP-cAMP[21]等。随着研究的深入，这些药物将会被逐渐应用到临床。

在临床应用 ATRA、As_2O_3 的过程中还观察到许多因子被上调/下调[22]，这些因子在理论上都可以成为治疗 APL 的药靶，针对这些因子研制开发新药，为彻底治愈 APL 展示了光明的前景。

综上所述，APL 作为一类特殊类型的白血病，在治疗上有其特殊性，可利用多种类型药物进行联合治疗，将大大提高患者完全缓解率和长期生存率。

关键词：急性早幼粒细胞白血病；发病机制；治疗；进展
中图法分类号：R733.71　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Kastner P, Lawrence H J, Waltzinger C, *et al*. Positive and negative regulation of granulopoiesis by endogenous RARα[J]. Blood, 2001, 97(5): 1314 - 1320.

[2] Duprez E. A new role for C/EBPbeta in acute promyelocytic leukemia [J]. Cell Cycle, 2004, 3(4): 389 - 390.

[3] Le Beau M M, Bitts S, Davis E M, *et al*. Recurring chromosomal abnormalities in leukemia in PML-RARA transgenic mice parallel human acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2002, 99(8): 2985 - 2991.

[4] Kaito K, Otsubo H, Dobashi N, *et al*. $CD2^+$ tetraploid acute promyelocytic leukemia variant with double (15;17) translocations[J]. Int J Hematol, 2005, 81(1): 29 - 31.

[5] Xu L, Zhao W L, Xiong S M, *et al*. Molecular cytogenetic characterization and clinical relevance of additional, complex and/or variant chromosome abnormalities in acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia, 2001, 15(9): 1359 - 1368.

[6] Okoshi Y, Akiyama H, Kono N, *et al*. Effect of additional chromosomal abnormalities in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid: a report of 17 patients[J]. Int J Hematol, 2001, 73(4): 496 - 501.

[7] So C W, Dong S, So C K, *et al*. The impact of differential binding of wild-type RARalpha, PML-, PLZF- and NPM-RARalpha fusion proteins towards transcriptional co-activator, RIP-140, on retinoic acid responses in acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia, 2000, 14(1): 77 - 83.

[8] Wang Z G, Delva L, Caboli M, *et al*. Role of PML in cell growth and the retinoic acid pathway[J]. Science, 1998, 279(5356): 1547 - 1551.

[9] Rego E M, Pandolfi P P. Analysis of the molecular genetics of acute promyelocytic leukemia in mouse models[J]. Semin Hematol, 2001, 38(1): 54 - 70.

[10] Park D J, Vuong P T, de Vos S, *et al*. Comparative analysis of genes regulated by PML/RARα and PLZF/RARα in response to retinoic acid using oligonucleotide arrays[J]. Blood, 2003, 102(10): 3727 - 3736.

[11] Bourquin J P, Thornley I, Neuberg D, *et al*. Favorable outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia in childhood[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(9): 795 - 798.

[12] 梁　勇，羊裔明，袁淑兰，等. 丹参酮ⅡA 诱导早幼粒细胞白血病细胞分化及其分子机制研究[J]. 中华血液学杂志，2000，21(1)：23 - 26.

[13] Zhou D C, Kim S H, Ding W, *et al*. Frequent mutations in the ligand-binding domain of PML-RARα after multiple relapses of acute promyelocytic leukemia: analysis for functional relationship to response to all-trans retinoic acid and histone deacetylase inhibitors *in vitro* and *in vivo*[J]. Blood, 2002, 99(4): 1356 - 1363.

[14] Zuo L, Li J, Yang Y, *et al*. Sodium selenite induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia-derived NB_4 cells by a caspase-3-dependent mechanism and a redox pathway different from that of arsenic trioxide[J]. Ann Hematol, 2004, 83(12): 751 - 718.

[15] Wang Z Z. Programmed cell death of HL-60 induced by scorpion[J]. Pharmacol Clin Chin Matere Med(中国药理与临床), 1999, 15(1): 20.

[16] Higuchi T, Kizaki M, Omine M. Induction of differentiation of retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia cells by the combination of all-trans retinoic acid and granulocyte colony-stimulating factor[J]. Leuk Res, 2004, 28(5): 525 - 532.

[17] Liu Q, Hilsenbeck S, Gazitt Y. Arsenic trioxide-induced apoptosis in myeloma cells: p53-dependent G_1 or G_2/M cell cycle arrest, activation of caspase 8 or caspase 9, and synergy with APO_2/TRAIL[J]. Blood, 2003, 101(10): 4078 - 4087.

[18] Witcher M, Shiu H Y, Guo Q, *et al*. Combination of retinoic acid and tumor necrosis factor overcomes the maturation block in a variety of retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia cells[J]. Blood, 2004, 104(10): 3335 - 3342.

[19] Sturlan S, Baumgartner M, Roth E, *et al*. Docosahexaenoic acid enhances arsenic trioxide-mediated apoptosis in arsenic trioxide-resistant HL-60 cells[J]. Blood, 2003, 101(12): 4990 - 4997.

[20] Estey E H, Giles F J, Beran M, *et al*. Experience with gemtuzumab ozogamycin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2002, 99(11): 4222 - 4224.

[21] Zhu Q, Zhang J W, Zhu H Q, *et al*. Synergic effects of arsenic trioxide and cAMP during acute promyelocytic leukemia cell maturation subtends a novel signaling cross-talk[J]. Blood, 2002, 99(3): 1014 - 1022.

[22] Li S W, Tang D, Ahrens K P, *et al*. All-trans-retinoic acid induces CD52 expression in acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2003, 101(5): 1977 - 1980.

(编辑　陈聪连)