

急性髓系白血病发病机制的研究进展

林凡琳 潘 慧 刘胜先 陈 晨 王 黎* 崔昌浩*

(大连理工大学盘锦校区生命与医药学院, 盘锦 124221)

摘要 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是白血病中最常见的类型。传统治疗以联合化疗为主, 而患者完全缓解率和长期无病生存率均较低。随着研究的深入, 发现AML主要的发病机制包括融合基因、信号通路、白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)以及骨髓微环境的改变等。该文旨在总结目前AML发生、发展机制的研究进展, 并探讨其未来可能的治疗研究方向。

关键词 急性髓系白血病; 融合基因; 信号通路; 白血病干细胞; 骨髓微环境

Advances in the Pathogenesis Study of Acute Myeloid Leukemia

Lin Fanlin, Pan Hui, Liu Shengxian, Chen Chen, Wang Li*, Cui Changhao*

(School of Life Science and Medicine, DaLian University of Technology Panjin Campus, Panjin 124221, China)

Abstract Acute myeloid leukemia (AML) is one of the most common malignant tumors. Traditional treatment is given priority to with combination chemotherapy, but complete remission or long-term disease-free survival rate is very low. With further investigation on the advanced research, it is stated that the major pathogenesis of AML include fusion gene, signal pathway, leukemia stem cells (LSCs) and bone marrow niche change. The main aim of this review is to summarize recent advanced development on AML mechanism and to further discuss the potential approaches to the treatment of AML.

Keywords acute myeloid leukemia; fusion gene; signal pathway; leukemic stem cells; bone marrow niche

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是骨髓中不成熟的髓系造血细胞异常克隆性恶性肿瘤, 具有高度异质性。已知AML是发生于血液系统造血干/祖细胞(hematopoietic stem or progenitor cells, HSPCs)的恶性增殖性疾病, 主要由于遗传变化使髓细胞分化成熟障碍和凋亡受阻, 导致其在骨髓中恶性增殖和积聚, 从而影响正常的造血功能。目前, AML的病因及发病机制尚未完全阐明, 研究AML的发病原因和机制, 有助于临床治疗、药物选择和预后判断。本文就近年来AML发生、发展机制的研究作一综述。

1 融合基因

融合基因是由两个或多个基因的编码区相连, 置于同一套调控序列的控制下而构成的嵌合基因^[1]。它可以通过染色体重排产生, 也可以由异常转录产生。在大量人类肿瘤中证实, 融合基因可以驱动肿瘤的发展和恶性转化^[1]。目前常见于临床的AML融合基因主要有以下几种。

1.1 *MLL(KMT2A)-AF9(MLLT3)*融合基因

MLL(mixed lineage leukemia)基因位于11q23染色体, 在白血病尤其是AML中可发生重排而形成融合基因, 且种类和数目众多, 约占AML相关融合

收稿日期: 2017-11-10 接受日期: 2018-02-07

辽宁省自然科学基金(批准号: 20170540184)和中央高校基本科研业务费(批准号: 5006-851008)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18624391152, E-mail: wang_li@dlut.edu.cn; Tel: 0427-2631426, E-mail: changhaocui@dlut.edu.cn

Received: November 10, 2017 Accepted: February 7, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of Liaoning Province (Grant No.20170540184) and Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (Grant No.5006-851008)

*Corresponding authors. Tel: +86-18624391152, E-mail: wang_li@dlut.edu.cn; Tel: +86-427-2631426, E-mail: changhaocui@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2018-05-21 16:41:03

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180521.1640.012.html>

基因的3/5^[2]。*MLL*常见的融合伴侣为*AF4*、*AF9*和*ENL*,而*MLL-AF9*融合最为多见,占有AML患者的2%~5%^[3]。*t*(9; 11)(p22; q23)形成的*MLL-AF9*融合基因可见于86%的M5型AML中^[4]。表达该类型融合基因的AML除表现出11q23染色体异常外,发病时多伴高白细胞、多器官浸润、常规化疗难以缓解、缓解后极易复发、生存期短等临床表现,因此,*MLL-AF9*融合基因目前多被认为是提示预后不良的独立因素^[2]。利用*MLL-AF9*的逆转录病毒感染小鼠骨髓*c-Kit*⁺细胞,并移植到小鼠体内建立*MLL-AF9*的AML白血病模型,可为后续*MLL*白血病的信号通路和治疗靶点的研究奠定基础^[5]。此外,在*MLL-AF9*重排中,*Evi1*(ecotropic viral integration site 1)的高表达对LSCs的维持是必要的,也是预后不良的指标^[6],且其在造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)和LSCs中表达的差异性是针对*MLL-AF9*白血病治疗的潜在靶标之一。

1.2 *PML-RARα*融合基因

PML-RARα(promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha)融合基因通过*t*(15; 17)(q22; q22)染色体易位后形成,该融合基因位于费城染色体(Ph)上。*PML-RARα*的表达可干扰*RARα*在核内的分布和对细胞分化的调控,使大量细胞阻滞在早幼细胞阶段,约95%的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)具有*PML-RARα*融合基因,该基因可成为APL的特异性分子标志^[7]。具有此融合基因的异常造血细胞在存活能力和增殖能力方面较正常造血细胞具有更大的优势,不同基因异构体分型的预后有明显不同,短型患者缓解前的病死率及缓解后的复发率均高于长型。此外,APL初诊组和复发组的融合蛋白水平高于缓解组,因此,*PML-RARα*融合基因可用于APL的疗效观察、预后判断及监测复发^[8]。目前,大多数APL患者对全反式维甲酸(ATRA)较为敏感,ATRA可将未成熟的白血病早幼粒细胞分化为成熟的粒细胞,是目前较为理想的化疗药物^[9]。

1.3 *AML1(RUNX1)-ETO(RUNX1T1)*融合基因

AML1-ETO(acute myeloblastic leukemia 1-eight twenty-one)融合基因由*t*(8; 21)(q22; q22)染色体易位形成,见于大约15%的AML患者中,多发生于M2型白血病中^[10]。由*AML1-ETO*表达生成的融合蛋白是一种转录抑制因子,可抑制正常*AML1*蛋白质介导

的功能,改变造血祖细胞自我更新及成熟过程,同时也产生启动异常造血细胞增殖的信号,引起白血病细胞的生长^[11]。*AML1-ETO*可通过直接结合和介导*c-Kit*(*c-kit*proto-oncogene protein)的启动子和内含子增强子区域之间的远程相互作用来反式激活*c-Kit*的表达;基因表达分析证实,在*t*(8; 21)AML中*c-Kit*的表达显著增高,且通过ChIP-3C-qPCR分析证实,*AML1-ETO*还可通过介导*c-Kit*启动子和内含子增强子区域之间远程相互作用形成DNA循环^[12]。另有研究表明,AML-M2型AML1-ETO患者中*GATA-2*基因表达量高,其高表达与疾病复发风险高、预后差紧密相关^[13]。因此,具有*AML1-ETO*融合基因且*GATA-2*高表达的AML-M2患者需要借助于其他治疗,如地西他滨结合CAG[阿糖胞苷(Ara-c)+阿克拉霉素(ACR)+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]等的联合化疗方案。

1.4 其他融合基因

除上述几种融合基因外,近年来尚有许多新的融合基因型不断被发现,如*NUP98-NSD1*、*ETV6-LYN*、*CBFB-MYH11*、*AML1/MTG8*、*SET-CAN*、*TEL-PDGFR*、*TLS-ERG*、*MLL-ELL*、*MLL-AF6(MLLT4)*、*FUS(TLS)-ERG*和*NUP98-HOXA9*等^[14-18],均成为白血病诊断、预后及微小残留病(minimal residual disease, MRD)诊断的重要生物学标志分子。此外,一些正常核型AML发生的功能性基因突变,如*FLT3-ITD*、*c-KIT*、*MLL-PTD*、*NPM1*等^[19-22]分子特征发现,也为患者个体化治疗提供了丰富的分子靶点。

2 异常信号转导通路

2.1 Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路是一条在生物进化中极为保守的通路。在正常的体细胞中,β-catenin只是作为一种细胞骨架蛋白在胞膜处与上皮-钙黏蛋白(E-cadherin)形成复合体,对维持同型细胞的黏附、防止细胞的移动发挥作用^[23]。研究表明,Wnt信号在造血系统中发挥重要作用,β-catenin作为Wnt通路中重要的“调节子”,在HSCs的自我更新过程中具有重要作用^[23]。将β-catenin在骨髓HSCs中过表达后,发现HSCs能在长达8周的时间内群体倍增100多倍,且约有30%细胞保持其干细胞特征,以上结果表明,β-catenin具有维持HSCs特性的能力^[24]。

鉴于Wnt/ β -catenin通路对HSCs自我更新的重要性, Wnt/ β -catenin通路的失控可能是AML LSCs发生的一个潜在机制。研究表明, Wnt信号通路中各个组成部分及其调节因子的失调和异常可导致HSCs的不适当扩增和其分化子代的增殖, 进而导致白血病的形成^[23]。有研究发现, 新型化合物SKLB-677具有阻断Wnt/ β -Catenin信号转导的能力, 该化合物在体内外均显示出良好的抑制AML的效果。

2.2 PI3-K/Akt/mTOR信号通路

PI3-K/Akt/mTOR(phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin)信号通路作为调节细胞周期和细胞凋亡的众多机制之一, 在多种细胞生命过程中起着关键的作用, 在HSCs中同样也扮演着重要的角色。通路中的一个组件失调则可引起肿瘤的发生^[25]。PI3-K/Akt/mTOR信号通路的异常激活与白血病细胞的增殖、存活和耐凋亡有关。有报道, 50%~70%的AML患者表现出PI3-K/Akt的活化, PI3-K/Akt信号通路的激活与LSCs的凋亡缺失密切相关, 而LSCs的凋亡缺失是LSCs耐药的根本原因之一^[26]。因此, 靶向阻断异常激活的PI3-K/Akt信号通路, 可能成为清除LSCs、逆转LSCs耐药和治愈白血病的关键。由于以PI3-K/Akt为中心连接的上下游基因或者负性调节基因等都能使PI3-K/Akt信号通路异常激活产生癌变并抵抗常规治疗, 因此, 针对这一生物学特性制定联合化疗可能有效清除LSCs^[27]。

2.3 NF- κ B信号通路

核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子, 广泛存在于多种组织细胞中, 主要调节细胞生存、增殖和分化等相关基因的表达^[28]。NF- κ B信号的失调可导致炎症反应和肿瘤等疾病的发生^[28]。研究表明, NF- κ B信号在多种白血病细胞中, 特别是LSCs中可被持续活化, 因此, 抑制NF- κ B的激活可缓解对正常HSCs的抑制, 使正常HSCs进入细胞周期^[29]。

研究表明, 内源性肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为一种促炎细胞因子, 是肿瘤中NF- κ B活性升高的原因^[30]。在AML亚型M3、M4和M5细胞中均可产生TNF^[31]。在TNF刺激下可促进HSPCs坏死和凋亡, 但导致AML LSCs的增加。临床研究发现, 通过阻断TNF-JNK-API信号通路, 可以显著提高LSCs对NF- κ B抑制剂的敏感性, TNF-JNK-API和NF- κ B信号的共同抑制可为表达TNF的AML

患者提供更有效的治疗^[31]。

2.4 JAK/STAT信号通路

Janus蛋白酪氨酸激酶(Janus protein tyrosine kinase, JAK)/信号转导和转录活化蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路在细胞生长、分化、免疫功能和造血等多种生理过程中起重要作用^[32-33]。近年来, 越来越多的研究发现, JAK/STAT信号通路在多种肿瘤中被异常激活^[32,34-35]。

JAK/STAT信号在AML干/祖细胞中表达增强, 尤其是高危AML。JAK/STAT活性的增强与AML LSCs中包括受体酪氨酸激酶c-KIT和Fms样酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase, FLT3)在内的生长因子受体表达的增加和信号改变有关。c-KIT和FLT3的表达下调可显著抑制JAK/STAT信号传导, 并且JAK抑制剂能有效抑制FLT3突变AML LSCs。小分子抑制剂或RNAi形成的JAK2抑制, 可限制AML LSCs的生长, 而保留正常的HSCs。因此, JAK/STAT信号是支持AML LSCs生长和存活的重要机制^[34]。JAK/STAT信号通路的持续激活为靶向JAK/STAT通路治疗提供了理论依据。研究发现, 伊马替尼除了特异性抑制Bcr/Abl激酶活性外, 还可间接抑制STAT通路; FLT3抑制剂可下调JAK/STAT通路的激活; JAK3抑制剂WHI-P131/JANEX-1和JAK2抑制剂AG490也可抑制白血病细胞增殖、促进凋亡而不影响HSCs^[35]。此外, JAK2抑制剂Ruxolitinib在被FDA和EMA批准用于骨髓纤维化治疗的同时, 正被用于治疗复发/难治AML患者的临床试验阶段^[36]。此外, 细胞因子受体的单抗及拮抗剂和RNAi技术也是靶向JAK/STAT通路治疗的策略^[37-38]。

3 LSCs表面标志物

AML细胞群是由不同分化阶段的白血病细胞组成, 其中最原始的细胞为LSCs。虽然LSCs所占比例极少, 但其具有维持白血病细胞克隆的作用。LSCs与正常HSCs相比有许多相似之处, 不仅具有自我更新能力和有限的分化潜能, 同时又具有其自身独特的特征。由于LSCs大多处于G₀期, 对常规化疗药物具有耐药性, 因此, LSCs的存在是白血病复发的根源^[39]。研究表明, LSCs表面独特的分子标志物, 对于白血病早期诊断、微小残留细胞的检测以及靶向性治疗具有重要意义^[40]。表1总结了目前LSCs的表面标志物。

表1 AML LSCs部分表面分子标志物表达
Table 1 Expression of partial surface molecular markers in AML LSCs

细胞 Cell	细胞标志物 Cell markers											
	CD34	CD38	CD117	CD45RA	CD123	CD13	CD96	CD117	CD33	CD90	CD44	CD47
HSC	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
LSC	-/+	-/+	+	+	++	+	+	-	+	-	++	++

“-”表示无表达, “+”表示表达, “++”表示强表达。
“-” indicates no expression, “+” indicates expression, and “++” indicates strong expression.

在以上LSCs表面标志物中, 目前研究较多的是关于细胞表面标志物CD123的特异性抗体试剂及结合嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的T细胞技术治疗^[41]。现已研发出几种靶向CD123的单克隆抗体类药物如7G3、MGD006、SCL362和SL-401等正在进行临床前及临床试验。此外, 关于靶向CD123的CAR-T治疗也已完成临床前研究并显示出显著的抗癌效应, 并处于I期临床试验阶段^[42]。CAR-T细胞通过基因转导使T淋巴细胞表达特定的抗原受体, 通过该受体特异性识别靶抗原, 进而达到T细胞杀伤靶细胞的目的^[43]。随着CAR-T技术的发展并在B细胞肿瘤中取得显著疗效, 人们把目光投入到更多的实体瘤与其他血液肿瘤的治疗中。

细胞表面标志物CD47在AML患者的LSCs中高表达。CD47与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α 结合产生抑制性信号, 从而通过降低吞噬细胞的活性降低机体固有免疫系统对白血病细胞的清除作用^[44]。已发现CD47的单克隆抗体B6H12.2和BRIC126可增强巨噬细胞对LSCs的吞噬, 但对HSCs无明显影响^[45], 该特异性为AML的靶向治疗提供了新靶点。

4 白血病微环境

Schofield于2008年首次提出HSCs增殖、发育需要微环境支持的假说, 随后大量研究均证明了干细胞生态位区的存在, 并提出HSCs微环境的概念^[46-47]。正常造血过程需要HSCs和微环境之间复杂的相互作用, 一旦微环境的性质和功能发生改变, 将会影响HSCs的性状和功能。骨髓造血微环境不仅是正常造血细胞发育的微环境, 也是LSCs赖以生存的基础, 对LSCs的生存和耐药具有重要影响。

4.1 归巢到骨髓微环境

趋化因子受体CXCR4可介导骨髓微环境中的细胞锚定, 并且在25%~30%的AML患者中过表达^[48]。CXCR4与CXCL12相互作用构成了一个与细胞间

信息传递、细胞迁移密切相关的偶联分子对, 该分子对是实现其生物学功能的基础^[48]。研究证实, CXCL12还可促进CXCR4高表达的AML细胞与基质细胞的黏附和迁移, 并通过激活PI3-K通路加强这一作用^[49]。Colmone等^[50]发现, 白血病细胞通过CXCL12/CXCR4信号通路改变正常骨髓造血微环境, 使其正常的造血功能被扰乱, “劫持”了归巢的HSCs。目前, 针对CXCL12/CXCR4的靶向治疗的研究主要集中在抑制白血病细胞向骨髓微环境的黏附与迁移上, 从而降低微环境对白血病细胞的保护作用。现已证明, CXCR4的单抗T134和CXCR4抑制剂AMD3100、AMD3465均可促进AML细胞的分化和增殖抑制^[51-52]。因此, 针对CXCR4的研究可能为体内残留白血病细胞的清除提供新的治疗策略。

4.2 黏附到骨髓

研究表明, LSCs对骨髓微环境的黏附可保护其免受化学疗法或激酶抑制剂的损伤, 这种黏附作用需要细胞黏附受体整合蛋白通过与选择素的相互作用链接到跨膜糖蛋白CD44上来实现^[53]。CD44作为促进白血病进展和化疗耐药的因素之一, 可调节microRNA表达、启动子甲基化状态和基因表达, 并诱导白血病细胞重编程以表现出更多的LSCs表型^[54]。Jin等^[55]证明, 抗CD44的H90抗体可显著减少人AML细胞在NOD/SCID鼠中的重建, 且连续移植实验进一步证明LSCs可直接被靶向。目前, CD44已被确定为LSCs的关键调控分子。

另有最新研究表明, AML blast细胞的外泌体(exosome)可改变骨髓微环境, 进而促进白血病细胞的生长并阻断体内骨代谢发育和骨形成^[56]。通过靶向参与外泌体释放的调节剂Rab27a可影响AML细胞中的外泌体分泌, 显著延迟白血病的发展。在骨髓基质细胞中, AML外泌体可诱导DKK1蛋白的表达, 从而导致成骨细胞的损失。此外, AML外泌体在骨髓基质细胞中诱导HSCs支持因子(如CXCL12、

KITL和IGF1)的广泛下调,并降低其支持正常造血的能力^[56]。以上研究揭示,AML细胞可通过外泌体分泌抑制正常造血作用,从而形成有利于LSCs增殖和生存的微环境。LSCs与微环境相互作用对其干性的维持为清除LSCs提供了治疗策略,并有望被应用于其他类型的癌症。

4.3 缺氧/HIF-1 α 信号

研究发现,白血病的生成发生在骨髓低氧的条件下^[57]。已有研究表明,降低人AML细胞对低氧相关的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)或缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)的应答可引起细胞凋亡和异常定植,提示HIF-1 α 或HIF-2 α 可作为治疗AML的靶标^[58]。微血管是骨髓微环境的有效成分,可提供适当的氧气和营养物质。缺氧/HIF-1 α 的应答可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生和血管生成,VEGF可激活内皮细胞上的受体,在白血病细胞的生长中起重要作用^[59]。咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE),是蜂胶中的主要有效成分,具有抗氧化、抗病毒、抗菌、消炎及提高免疫力等多种药理活性,其中抗肿瘤活性最为显著,是当前新药研发的热点化合物^[60]。CAPE可诱导HIF-1 α 的产生,并促进HSPCs的归巢和植入,这种作用主要依赖于HIF-1 α 的活化和骨髓微环境中CXCL12和VEGF表达的上调。HIF-1 α 抑制剂PX-478可降低肿瘤异种移植物中缺氧介导的VEGF表达,发挥抗肿瘤活性^[61]。另有研究发现,缺氧可上调AML细胞中CXCR4的表达^[62],同时,HIF-1 α 可调节内皮细胞中的CXCL12的表达,从而促进CXCR4阳性白血病细胞的迁移和归巢^[63]。

5 结语

据统计,我国目前至少有400万白血病患者,每年约有4万新增患者。我国已将白血病列入重点防治的十大恶性肿瘤之一。其中,AML是最常见的白血病类型,约占小儿白血病的30%和成人急性白血病的80%,严重威胁人类健康。该病具有发病快、病情发展迅速、控制难、易复发、预后差和发病率随着年龄的增加而上升等特征。随着细胞遗传学、免疫分型、分子遗传学以及最近开展的基因表达谱分析等领域的进展,近年来的研究对于AML发病机制的理解已经有了显著的进步,AML发病的许多异常分子逐渐明晰,因此,对于AML的本质认识越来越

深刻。了解AML的分子机制对于设计针对病变分子的治疗药物,从而达到治愈AML的目的有着重要的作用。目前,根据不同发病机制研究出许多药物,并逐渐应用于临床。尽管众多学者对白血病的研究日益深入,但是完全治愈白血病仍然很困难,不少谜团尚待破解。因此,针对AML发生发展机制方面的研究须不断深入进行,在此基础上的靶向治疗也必将为攻克该类白血病奠定坚实的基础。

参考文献 (Reference)

- 1 张阳,郑智博,贾学渊,孙文靖,金焰. 白血病中融合基因的研究进展. 国际遗传学杂志(Zhang Yang, Zheng Zhibo, Jia Xueyuan, Sun Wenjing, Jin Yan. Research progress of fusion genes in leukemia. International Journal of Genetics) 2015; 38(4): 214-8.
- 2 肖恒,李守霞. 白血病融合基因及检测方法研究进展. 医学综述(Xiao Heng, Li Shouxia. Advances in leukemia fusion gene and the detection technology. Medical Recapitulate) 2015; 21(22): 4130-3.
- 3 Marschalek R. MLL leukemia and future treatment strategies. Archiv der Pharmazie 2015; 348(4): 221-8.
- 4 Takagi K, Tasaki T, Yamauchi T, Iwasaki H, Ueda T. Successful administration of recombinant human soluble thrombomodulin alpha (recomodulin) for disseminated intravascular coagulation during induction chemotherapy in an elderly patient with acute monoblastic leukemia involving the t(9;11)(p22;q23) MLL/AF9 translocation. Case Rep Hematol 2011; 2011: 273070.
- 5 Pigneux A, Labopin M, Maertens J, Cordonnier C, Volin L, Socie G, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r AML). Leukemia 2015; 29(12): 2375-81.
- 6 Bindels EM, Havermans M, Lugthart S, Erpelinck C, Wocjtowicz E, Krivtsov AV, et al. EVI1 is critical for the pathogenesis of a subset of MLL-AF9-rearranged AMLs. Blood 2012; 119(24): 5838-49.
- 7 Beez S, Demmer P, Puccetti E. Targeting the acute promyelocytic leukemia-associated fusion proteins PML/RARalpha and PLZF/RARalpha with interfering peptides. PLoS One 2012; 7(11): e48636.
- 8 Pu LF, Tao QS, Wang HP, Zhai ZM, Xiong SD. The first switched time of PML/RARalpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia and its clinical significance. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2015; 23(6): 1551-5.
- 9 De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, De Braekeleer M. RARA fusion genes in acute promyelocytic leukemia: a review. Exp Rev Hematol 2014; 7(3): 347-57.
- 10 Hatlen MA, Wang L, Nimer SD. AML1-ETO driven acute leukemia: insights into pathogenesis and potential therapeutic approaches. Front Med 2012; 6(3): 248-62.
- 11 Fu L, Huang W, Jing Y, Jiang M, Zhao Y, Shi J, et al. AML1-ETO triggers epigenetic activation of early growth response gene 1, inducing apoptosis in t(8;21) acute myeloid leukemia. FEBS J 2014; 281(4): 1123-31.
- 12 Tian Y, Wang G, Hu Q, Xiao X, Chen S. AML1/ETO trans-

- activates c-KIT expression through the long range interaction between promoter and intronic enhancer. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3706-15.
- 13 Xie HM, Gao L, Wang N, Xu YY, Li YH, Yu L, *et al.* GATA-2 gene overexpression and its clinical significance in acute myeloid leukemia with AML1/ETO fusion gene. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 45(4): 664-9.
- 14 Ma ESK, Wan TSK, Au CH, Ho DN, Ma SY, Ng MHL, *et al.* Next-generation sequencing and molecular cytogenetic characterization of ETV6-LYN fusion due to chromosomes 1, 8 and 12 rearrangement in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet* 2017; 218/219: 15-9.
- 15 Wang YY, Ding WJ, Jiang F, Chen ZX, Cen JN, Qi XF, *et al.* Coexistence of p210 (BCR-ABL) and CBFbeta-MYH11 fusion genes in myeloid leukemia: a report of 4 cases. *Oncol Lett* 2017; 14(5): 5171-8.
- 16 Iijima-Yamashita Y, Matsuo H, Yamada M, Deguchi T, Kiyokawa N, Shimada A, *et al.* Multiplex fusion gene testing in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2018; 60(1): 47-51.
- 17 Shen L, Zhu J, Chen F, Lin W, Cai J, Zhong J, Zhong H. RUNX1-Evi-1 fusion gene inhibited differentiation and apoptosis in myelopoiesis: an in vivo study. *BMC Cancer* 2015; 15: 970.
- 18 Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, *et al.* NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(7): 683-93.
- 19 Konig H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19(1): 37-54.
- 20 El Hajj H, Dassouki Z, Berthier C, Raffoux E, Ades L, Legrand O, *et al.* Retinoic acid and arsenic trioxide trigger degradation of mutated NPM1, resulting in apoptosis of AML cells. *Blood* 2015; 125(22): 3447-54.
- 21 Gordon PM, Dias S, Williams DA. Cytokines secreted by bone marrow stromal cells protect c-KIT mutant AML cells from c-KIT inhibitor-induced apoptosis. *Leukemia* 2014; 28(11): 2257-60.
- 22 Bernot KM, Siebenaler RF, Whitman SP, Zorko NA, Marcucci GG, Santhanam R, *et al.* Toward personalized therapy in AML: in vivo benefit of targeting aberrant epigenetics in MLL-PTD-associated AML. *Leukemia* 2013; 27(12): 2379-82.
- 23 罗 兰, 万伍卿. 白血病干细胞与Wnt/ β -catenin信号传导通路. 中国医师杂志(Luo Lan, Wan Wuqing. Leukemia stem cells and Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Chinese Physician*) 2010: 1293-5.
- 24 Ma S, Yang LL, Niu T, Cheng C, Zhong L, Zheng MW, *et al.* SKLB-677, an FLT3 and Wnt/beta-catenin signaling inhibitor, displays potent activity in models of FLT3-driven AML. *Sci Rep* 2015; 5: 15646.
- 25 Hubbard PA, Moody CL, Murali R. Allosteric modulation of Ras and the PI3K/AKT/mTOR pathway: emerging therapeutic opportunities. *Front Physiol* 2014; 5: 478.
- 26 Sokolowski KM, Koprowski S, Kunnimalaiyaan S, Balamurugan M, Gamblin TC, Kunnimalaiyaan M. Potential molecular targeted therapeutics: role of PI3-K/Akt/mTOR inhibition in cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16(1): 29-37.
- 27 彭 琪, 余妙容, 夏平方. 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路与白血病干细胞耐药的研究进展. 中国输血杂志(Peng Qi, She Miaorong, Xia Pingfang. Research progress of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway and drug resistance of leukemia stem cells. *Chin J Blood Transfusion*) 2012; 25(6): 598-601.
- 28 刘新利, 李 静, 章 骏. NF- κ B信号与白血病. 中国细胞生物学学报(Li Xinli, Li Jing, Zhang Jun. NF- κ B signaling and leukemia. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2013; 35(4): 516-25.
- 29 Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, *et al.* Positive feedback between NF-kappaB and TNF-alpha promotes leukemia-initiating cell capacity. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 528-42.
- 30 Li J, Volk A, Zhang J, Cannova J, Dai S, Hao C, *et al.* Sensitizing leukemia stem cells to NF-kappaB inhibitor treatment in vivo by inactivation of both TNF and IL-1 signaling. *Oncotarget* 2017; 8(5): 8420-35.
- 31 Volk A, Li J, Xin J, You D, Zhang J, Liu X, *et al.* Co-inhibition of NF-kappaB and JNK is synergistic in TNF-expressing human AML. *J Exp Med* 2014; 211(6): 1093-108.
- 32 张 斌, 钟德珩, 王群伟, 苗雄鹰, 戴卫东, 刘 春, 等. JAK/STAT信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究. 细胞与分子免疫学杂志(Zhang Bin, Zhong Dewu, Wang Qunwei, Miao Xiongying, Dai Weidong, Liu Chun, *et al.* Study on correlation of JAK/STAT sig-nal pathway with progression and prog-nosis in hepatocellular carcinoma. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*) 2010; 26(4): 368-70,73.
- 33 唐志斌, 杨彩云, 陈志伟, 吴秀珍, 唐 涛, 梁先勇. 骨肉瘤组织中Ezrin蛋白、E-钙粘蛋白的表达及临床意义. 湘南学院学报(医学版)(Tang Zhibin, Yang Caiyun, Chen Zhiwei, Wu Xiuzhen, Tang Tao, Liang Xianyong. Expression of Ezrin protein and E-cadherin in osteosarcoma tissues and their clinical significance. *Journal of Xiangnan University, Medical Sciences*) 2016; 18(2): 9-12.
- 34 Cook AM, Li L, Ho Y, Lin A, Li L, Stein A, *et al.* Role of altered growth factor receptor-mediated JAK2 signaling in growth and maintenance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood* 2014; 123(18): 2826-37.
- 35 李英华, 罗建民. 白血病形成中JAK/STAT信号通路的持续激活. 国际病理科学与临床杂志(Li Yinghua, Luo Jianmin. Constitutive activation of JAK/STAT signaling pathway in leukemogenesis. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*) 2006; 26(5): 398-402.
- 36 Stubig T, Alchalby H, Ditschkowski M, Wolf D, Wulf G, Zabelina T, *et al.* JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* 2014; 28(8): 1736-8.
- 37 Juen L, Brachet-Botineau M, Parmenon C, Bourgeois J, Herault O, Gouilleux F, *et al.* New inhibitor targeting signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) signaling in myeloid leukemias. *J Med Chem* 2017; 60(14): 6119-36.
- 38 Al-Jamal HA, Mat Jusoh SA, Hassan R, Johan MF. Enhancing SHP-1 expression with 5-azacytidine may inhibit STAT3 activation and confer sensitivity in lestaurtinib (CEP-701)-resistant FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia. *BMC Cancer* 2015; 15: 869.
- 39 林之光, 许小平. 白血病干细胞靶向治疗研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志(Lin Zhiguang, Xu Xiaoping. Targeted therapy for leukemia stem cell:an update. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*) 2008; 15(3): S9-12.
- 40 王荣华, 陈信义, 褚雨霆, 侯 丽, 王 婧, 许亚梅. 白血病干细胞表面分子标志物及分化抗原高表达与难治性急性白血病. 医

- 学综述(Wang Ronghua, Chen Xinyi, Chu Yuting, Hou Li, Wang Jing, Xu Yamei. High expression of surface molecular markers and differentiation antigens of leukaemia stem cells in refractory acute leukemia. *Medical Recapitulate* 2012; 18(13): 1973-6.
- 41 庄文芳, 盛慧明, 马 骏. 急性髓系白血病干细胞及靶向治疗的研究进展. *上海医药*(Zhuang Wenfang, Sheng Huiming, Ma Jun. The research progress of the stem cells of acute myeloid leukemia and its targeting treatment. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*) 2015; 36(3): 64-8.
 - 42 Mardiros A, Forman SJ, Budde LE. T cells expressing CD123 chimeric antigen receptors for treatment of acute myeloid leukemia. *Current opinion in hematology* 2015; 22(6): 484-8.
 - 43 Melenhorst JJ, Levine BL. Innovation and opportunity for chimeric antigen receptor targeted T cells. *Cytotherapy* 2013; 15(9): 1046-53.
 - 44 Liu L, Zhang L, Yang L, Li H, Li R, Yu J, *et al.* Anti-CD47 Antibody as a targeted therapeutic agent for human lung cancer and cancer stem cells. *Front Immunol* 2017; 8: 404.
 - 45 程千松, 王兴兵. CD47与白血病干细胞. *中国实验血液学杂志*(Cheng Qiansong, Wang Xingbing. CD47 and leukemia stem cells-review. *Journal of Experimental Hematology*) 2010; 18(4): 1088-91.
 - 46 Lam BS, Adams GB. Hematopoietic stem cell lodgment in the adult bone marrow stem cell niche. *Int J Lab Hematol* 2010; 32(6 Pt 2): 551-8.
 - 47 Frisch BJ, Porter RL, Calvi LM. Hematopoietic niche and bone meet. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2(3): 211-7.
 - 48 Zhang Y, Saavedra E, Tang R, Gu Y, Lappin P, Trajkovic D, *et al.* Targeting primary acute myeloid leukemia with a new CXCR4 antagonist IgG1 antibody (PF-06747143). *Sci Rep* 2017; 7(1): 7305.
 - 49 Chang CK, Li X, Wu LY, Xu L, Song LX, He Q, *et al.* Biological behavior of stromal cell-derived factor-1 on migration, adhesion and apoptosis in different kinds of AML cell lines. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008; 16(3): 461-5.
 - 50 Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science* 2008; 322(5909): 1861-5.
 - 51 Burger JA, Peled A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers. *Leukemia* 2009; 23(1): 43-52.
 - 52 Tavor S, Eisenbach M, Jacob-Hirsch J, Golan T, Petit I, Benzion K, *et al.* The CXCR4 antagonist AMD3100 impairs survival of human AML cells and induces their differentiation. *Leukemia* 2008; 22(12): 2151-5158.
 - 53 Tabe Y, Konopleva M. Role of microenvironment in resistance to therapy in AML. *Curr Hematol Malig Rep* 2015; 10(2): 96-103.
 - 54 Williams K, Motiani K, Giridhar PV, Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre) metastatic niches. *Exp Biol Med* 2013; 238(3): 324-38.
 - 55 Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006; 12(10): 1167-74.
 - 56 Kumar B, Garcia M, Weng L, Jung X, Murakami JL, Hu X, *et al.* Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia* 2018; 32(3): 575-87.
 - 57 Vukovic M, Guitart AV, Sepulveda C, Villacreses A, O'Duibhir E, Panagopoulou TI, *et al.* Hif-1alpha and Hif-2alpha synergize to suppress AML development but are dispensable for disease maintenance. *J Exp Med* 2015; 212(13): 2223-34.
 - 58 Lanikova L, Reading NS, Hu H, Tashi T, Burjanivova T, Shestakova A, *et al.* Evolutionary selected Tibetan variants of HIF pathway and risk of lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8(7): 11739-47.
 - 59 Medinger M, Tichelli A, Bucher C, Halter J, Dirnhofer S, Roivo A, *et al.* GVHD after allogeneic haematopoietic SCT for AML: angiogenesis, vascular endothelial growth factor and VEGF receptor expression in the BM. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(5): 715-21.
 - 60 卢定强, 蒋 奔, 王 俊, 赵 辉, 凌岫泉, 柴 宏, 等. 生物合成咖啡酸苯乙酯体系的液相色谱-串联质谱快速分析. *分析化学*(Lu Dingqiang, Jiang Ben, Wang Jun, Zhao Hui, Ling Xiuquan, Chai Hong, *et al.* Rapid analysis of bio-synthesized phenyl ethyl ester system by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*) 2010; 38(11): 1657-60.
 - 61 Chen X, Han Y, Zhang B, Liu Y, Wang S, Liao T, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester promotes haematopoietic stem/progenitor cell homing and engraftment. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8(1): 255.
 - 62 Lerman OZ, Greives MR, Singh SP, Thanik VD, Chang CC, Seiser N, *et al.* Low-dose radiation augments vasculogenesis signaling through HIF-1-dependent and -independent SDF-1 induction. *Blood* 2010; 116(18): 3669-76.
 - 63 Kojima K, McQueen T, Chen Y, Jacamo R, Konopleva M, Shinjima N, *et al.* p53 activation of mesenchymal stromal cells partially abrogates microenvironment-mediated resistance to FLT3 inhibition in AML through HIF-1alpha-mediated down-regulation of CXCL12. *Blood* 2011; 118(16): 4431-9.