

慢性淋巴细胞性白血病预后相关分子标记的研究进展

毛 洁,毛峥嵘,周 韧

(浙江大学医学院病理学与法医学研究所,浙江 杭州 310058)

[摘 要] 慢性淋巴细胞性白血病(CLL)是成人白血病中最常见的一种。IGVH 基因的突变状态是 CLL 患者最重要的预后标记,而 Zeta 链相关蛋白激酶(ZAP-70)可作为 IGVH 突变状态的替代标记。CD38 是一种促使 B 细胞活化和增殖的 II 类跨膜糖蛋白,能提高 CLL 细胞的生存率,促进其增殖,也可作为 CLL 的独立预后指标。另外,超过 80% 的 CLL 患者存在染色体畸变,最常见的异常是染色体的丢失,其中 13q14 缺失最为常见(35%);而最常见的染色体增加为 12q 的三体性(23%)。人类白细胞抗原 G (HLA-G)表达增高预示 CLL 的恶性进展及其生存期的缩短。Toll 样受体是天然免疫的重要组成部分,TLR 激动剂与放化疗、单克隆抗体,以及肿瘤疫苗联合应用将给 CLL 的治疗带来重大突破。

[关键词] 白血病,淋巴细胞,慢性;蛋白质酪氨酸激酶;染色体畸变;免疫球蛋白可变区;受体,细胞表面;预后

[中图分类号] R 733.72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)03-0250-07

Research progress on prognostic markers of chronic lymphocytic leukemia

MAO Jie, MAO Zheng-rong, ZHOU Ren (*Institute of Pathology and Forensic Medicine, college of medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] Chronic lymphocytic leukemia (CLL) remains the most common adult leukemia. The recent progress on research of molecular and cellular genetics of CLL promotes the development of the diagnosis, treatment and prognosis for CLL patients. IGVH gene mutation status is the most important prognostic marker for CLL patients. Zeta-chain-associated protein kinase (ZAP-70) can be used as a surrogate marker for IGVH mutation status. CD38 is a type II transmembrane glycoprotein promoting B cell activation and proliferation, which can improve the survival of CLL cells and enhance their proliferation, so it also can be used as an independent prognostic indicator for CLL. Chromosome aberrations are found in more than 80% of CLL cases. The most frequent abnormalities are losses of chromosomal material, with deletions in band 13q14 being the most common. The most common gains of

收稿日期:2010-01-20 修回日期:2010-04-13

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30770918);教育部留学回国人员科研启动基金(2008-890);浙江省人事厅留学人员科技活动择优资助项目(2007-324)。

作者简介:毛 洁(1985-),女,硕士生,从事淋巴瘤病理学研究。

通讯作者:毛峥嵘(1965-),女,博士,副教授,从事淋巴瘤病理学研究;E-mail:maozr@zju.edu.cn

chromosomal material are trisomies 12q. Human leukocyte antigen G (HLA-G) is a non-classical HLA-I gene. Increased expression of HLA-G leads to the malignant progression of CLL, significantly shortens survival, indicating HLA-G might serve as a prognostic marker in CLL. Toll-like receptors (TLR) are important component of natural immunity. The combination of TLR agonists and release chemotherapy, monoclonal antibodies and tumor vaccines would bring a breakthrough for the treatment of CLL.

[Key words] Leukemia, lymphocytic, chronic; Protein-tyrosine kinase; Chromosome aberrations; Immunoglobulin variable region; Receptors, cell surface; Prognosis

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(3):250-256.]

慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是成人白血病中最常见的一种^[1], 是一种异质性疾病, 其临床表现和预后个体差异较大^[2]。近年来, 分子和细胞遗传学的发展对 CLL 的诊断、治疗及其预后的评判起到了巨大的促进和推动作用^[3]。研究发现^[2,4,5]一些重要的分子预后指标, 如免疫球蛋白重链可变区基因的突变状况以及与之相关的 ZAP-70 和 CD38 的过度表达、染色体畸变等, 有助于判断 CLL 的预后。为此, 文中对这些指标进行了综述, 以期指导 CLL 的预后判断及治疗。

1 免疫球蛋白重链可变区基因突变

在 B 细胞的发育过程中, 体细胞超突变 (somatic hypermutation, SHM) 对于抗体亲和力的成熟以及记忆性 B 细胞的产生都是至关重要的^[6]。SHM 最早发现于免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 基因。近年来, 免疫球蛋白重链可变区基因 (IGVH) 分析使得人们对 B 细胞淋巴瘤的认识和研究更加深入。

免疫球蛋白重链可变区是由位于重链 (H) 基因座的 V (可变区)-D (多变区)-J (连接区) 基因重组形成的。经过重组之后, 携带未突变 IGVH 基因的初始 B 细胞若接受外界抗原刺激, 进入淋巴滤泡, 在此经历体细胞超突变^[7]。IGVH 的突变状态代表着 B 细胞的成熟状态: 生发中心前细胞, 又称天然 B 细胞, 常携带未突变的 IGVH 基因; 生发中心 B 细胞 IGVH 基因有较高的突变率且突变呈进行性; 而生发中

心后记忆 B 细胞表现为携带稳定的突变型 IGVH 基因。IGVH 基因以免疫球蛋白受体的形式表达于大多数的 B 细胞淋巴瘤, 检测 IGVH 基因的突变状况是追踪肿瘤发展阶段的一个有效方法^[8]。

许多研究表明, IGVH 基因的突变状态可以预测 CLL 的恶性进展^[9]。根据 IGVH 基因的突变状态, 可将 CLL 划分为 2 种亚型: 一种为携带未突变 IGVH 型, 另一种为携带突变 IGVH 型, 而前者的预后远差于后者。然而, 体细胞超突变的程度对 CLL 是否具有预后意义还一直存在着争论。Chen 等人利用 RT-PCR 技术发现, 约有 69.2% 的 CLL 患者携带突变型 IGVH, 30.8% 的患者则携带未突变型 IGVH。研究中还发现, CLL 所使用的 VH 片段存在偏向性, 最常表达的 VH 基因家族依次是: VH3 (47.7%)、VH4 (40%)、VH1 (6.2%)、VH2 (4.6%) 和 VH7 (1.5%), 而 VH5 和 VH6 基因家族常不表达^[10]。这种偏向性可能会影响到淋巴瘤患者的临床进程和生存期, 对肿瘤治疗方案的确立以及预后的判断存在意义。进一步研究还发现, IGVH 基因的突变状态与 ZAP70 及 CD38 有显著关联。大量的研究表明, 它们已经成为 CLL 可靠的预后标记^[11]。

2 Zeta 链相关蛋白激酶 (ZAP-70) 和 CD38 表达

ZAP-70 基因位于 2q11.2, 由 14 个外显子组成, 编码一种分子量为 70 kD 的酪氨酸蛋白激酶 (PTK), 即 Zeta 链相关蛋白激酶^[12]。

ZAP-70 是 Syk 激酶家族的一员,主要参与 T 细胞受体信号的启动以及随后的 T 细胞活化过程,同时在细胞的凋亡及迁移中也起着重要的作用。最初的观点认为,ZAP-70 在正常 B 细胞中不表达,但近年来的研究发现,在一些预后较差的 CLL 中,ZAP-70 参与了 B 细胞的信号转导,增强了 BCR 的信号转换^[13]。研究者运用基因芯片技术比较 2 种亚型的 CLL,发现 ZAP-70 的表达状况可以作为 IGVH 突变状态的替代标记。ZAP-70 在未突变 IGVH 型 CLL 的表达率是突变型 IGVH 型 CLL 的 5.54 倍^[10]。ZAP-70 的表达与 CLL 的临床行为密切相关,ZAP-70 阳性的 CLL 恶性度更高,预后更差^[14]。因此,该免疫表型可以反映 CLL 的两种亚型内在的生物学区别。随后,许多更加深入的研究也证实了 ZAP-70 的临床价值,得出了一致结论,即 ZAP-70 是一种重要的与 IGVH 基因突变状态密切相关的预后标记^[15]。

人 CD38 分子是在 20 世纪 80 年代早期由 Reinnerz 等用单克隆抗体的方法鉴定出来的,定名为 T10,主要用于白细胞分类及表型鉴定。CD38 是 CLL 细胞的一个信号分子,是与白细胞活化相关的抗原,是促使 B 细胞活化和增殖的 II 类跨膜糖蛋白。CD38 可以提高 CLL 细胞的生存率,促进其增殖,所以它可以作为 CLL 独立的预后指标^[16]。许多研究均发现在 CLL 患者中,CD38⁺被认为是预后差和疾病进展的标志,特别是在疾病早期 CD38 的表达对预后的判断有重要作用。有一些研究显示,CD38 可以作为 IGVH 基因突变状态的替代标记^[17]。也有人认为在已知 IGVH 基因突变状态的情况下,CD38 的表达或许可以为 CLL 患者的预后提供更多的信息。Wiestner 等人利用流式细胞仪筛选分析后发现,CD38⁺ 的 CLL 患者占总患者数的 47%。CD38 倾向于在携带未突变 IGVH 型 CLL 中高表达,但它在 CLL 2 种亚型中的表达有相当大的重叠。因此,以 CD38 为参考对 CLL 进行分类不如 ZAP-70 准确和有价值^[18]。

3 染色体畸变

除了上述几种重要的预后标记外,研究者

们利用原位杂交技术发现,超过 80% 的 CLL 患者存在着染色体畸变^[3]。最常见的异常是染色体的丢失,其中以 13q14 的缺失最为普遍(35%),其次是 11q22-23 的缺失(9%)和 17p13 的缺失(8%);而最常见的染色体增加见于 12q 的三体性(23%)^[19]。

3.1 13q14 的缺失 细胞遗传学研究表明,13q 缺失是与 CLL 有关的最常见的染色体结构异常,通常涉及长臂的 1 区 4 带(13q14),但是缺失长度未被确切定义。一些研究表明,缺失区域可能只为 13q14,也可能伴有更大片段的缺失。早期研究发现,RB1 位于 13q14 区,del(13q14)可造成该基因的缺失,认为 RB1 是 CLL 的候选抑癌基因。后来的研究发现,RB1 的纯合性缺失很少见,在通常情况下,13q14 的缺失不会引起 RB1 基因的失活,D13S319 才是丢失频率最高的位点。D13S319 位于 RB1 和 D13S325 之间,靠近着丝粒端,其突变或缺失可导致细胞增殖,失去负调控而致肿瘤发生,参与 CLL 的恶性转化。Corcoran 等采用位于 13q14 的 RB1、6E4.5、D13S319、p92c、D13S25 等多种探针检测 del(13q14),发现缺失率分别为 20%、35%、41%、36% 和 35%,以 D13S319 缺失率(41%)最高。研究还发现,del(13q14)患者的预后与正常核型者相同,而伴有 +12、11q 或 17p 的患者预后较差^[19-20]。所以作为 CLL 最常见的染色体异常,13q14 的缺失还需要细致、深入的研究。

3.2 11q22 的缺失 IWCCLL 统计了 433 例 CLL 患者的资料,发现 391 例可评估的患者中有 37 例(9%)存在 11q 的异常。Fegan 等人的研究显示,11q 的缺失是最常见的染色体畸变之一,尤其是在疾病的进展期。Herandez 等人对 604 例 B 细胞慢性增殖性疾病进行了分析(其中包括 423 例典型的 CLL 病例),发现 11q 的缺失是最常见的染色体结构异常之一。一份关于肿瘤染色体畸变的汇总提到,在淋巴瘤组织异常增生及非霍奇金淋巴瘤中,最常见的染色体异常之一是 11q 的缺失,主要发生在 21-25 区带之间,而最常见的缺失发生在 11q22.3-23.1 上^[21]。Hartmut Dohner 等人利用原位杂交技术进一步发现,11q 缺失最常见的基因位

点是 22.3 - 23.1 区带上 D11S1778、D11S927 和 D11S1893, 这些位点上的基因分别是共济失调-毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia mutated gene, ATM)、RDX 和 FDX1, 这些抑癌基因的缺失或突变与 CLL 的发病及进展密切相关。Haferlach 等^[22] 利用染色体显带分析和原位杂交技术对 506 例 CLL 患者进行分析后发现, 有 60 例患者存在 11q22.3 的缺失。中期细胞遗传学发现, 其中 56 例患者存在 11q 的中间缺失和末端缺失, 而另 4 例患者的 11q22 缺失是由于染色体的不平衡易位造成的。在 60 例患者中, 只有 13 例患者 (21.7%) 存在单一的 11q 缺失, 绝大多数患者还伴随有其他染色体的异常。

近来, Tsimberidou 等^[23] 研究发现, 11q 缺失的 CLL 患者对化疗药物比较敏感, 患者经化疗后无复发, 生存率比较高。而 11q22 的缺失是一个独立的预示 CLL 患者低生存率的预后标记。

3.3 17p 的缺失 在上述这些预后标记中, 17p 的缺失尤为重要^[2]。在 CLL 中, 17p13 缺失大约有 5% ~ 7% 的患者发生在疾病早期, 有 25% ~ 40% 的患者发生在疾病进展期。17p 缺失的病例与无缺失的病例有着根本不同的临床病程, 前者恶性度更高, 预后更差。

Zenz 等人的研究发现, 大约有 4% ~ 37% 的 CLL 患者存在 TP53 的突变。对于 17p 缺失的 CLL 患者来说, TP53 的损伤是预后不佳的罪魁祸首。大量的研究表明, TP53 的突变与 CLL 预后密切相关, TP53 突变的患者生存期较短, 预后不佳。17p 缺失与 TP53 并存、仅有 TP53 突变及仅有 17p 缺失这 3 种患者都有着基本相同的生存率, 预后都不佳。Rossi 等^[24] 的研究也发现, 存在 TP53 突变的 CLL 患者, 无论其有没有 17p13 的缺失, 生存率基本没有差别。这也就再一次说明, TP53 的突变势必将成为研究 CLL 的重中之重。

再者, 17p 缺失的 CLL 患者会出现对化疗的抵抗, 这是其预后不佳的另一重要原因。英国白血病基金研究会 (LRF) 在试验中比较了苯丁酸氮芥、氟拉达滨及氟拉达滨 + 环磷酰胺 (FC) 临床效果, 发现用药剂量与 17p 缺失的程

度有相关性。若该患者的细胞中有 5% ~ 20% 的有核细胞出现 17p 的缺失, 那么该患者对化疗药的治疗反应及其生存率与无 17p 缺失的患者相似; 但若超过 20% 的有核细胞出现了 17p 的缺失, 那么该患者的预后是相当糟糕的^[25]。在最近的一项研究中, Constantine 等人将 CLL 患者分组, 给予他们不同的治疗方案, 进行随访观察后发现, 嘌呤核苷类似物对 CLL 患者的治疗效果没有上述 LRF 的试验结果糟糕。同时, 他们还得出结论, 利妥昔单抗 (美罗华) 是治疗 17p 缺失 CLL 患者的关键药物。总之, 在 CLL 的所有遗传学异常中, 17p 的缺失 (尤其伴有 TP53 突变) 无疑是最重要的一种分子标记之一。所以, 对其进行深入研究势必会为 CLL 的治疗及预后判断带来重大的突破^[26]。

3.4 12q 的三体性 染色体核型分析发现, 12 号染色体三体畸变 (+12) 在 CLL 中很常见^[27]。Bilban 等人利用基因芯片及荧光实时定量 PCR 技术发现, 以下 7 个基因与 +12 密切相关: HIP1R、MYF6、SLC2A6、CD9 (过表达), CD200、P2RY14、RASGRP3 (低表达)。其中, HIP1R、MYF6、P2RY14 和 CD200 这 4 个基因与 +12 有着非常显著的关联。对于 CLL 患者来说, HIP1R 是一个高度敏感和特异的 +12 标记物; MYF6 只在正常或恶性 B 细胞中表达, 对 +12 的预测性较差。许多过表达的基因都位于 12 号染色体上 (HIP1R、MYF6), 对这些指标的观测有助于提高 +12 患者的诊断率^[28]。

+12 是预示 CLL 恶性进展的预后标记之一, +12 患者对化疗的反应差, 因此, +12 畸变可作为 B-CLL 进一步分型的独立指标, 对 CLL 的预后判断具有重要的临床意义^[29]。

4 人类白细胞抗原 G

人类白细胞抗原 G (human leukocyte antigen G, HLA-G) 是非经典的 HLA-I 类基因。它主要分布在母胎组织的接触界面, 在一些肿瘤中也有分布, 引起肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视。近些年来 HLA-G 在 CLL 中的作用越来越受到重视。Nuckel 等^[30] 发现, HLA-G 表达增高会导致 CLL 的恶性进展, 以及生存率的明显缩短, 这提示 HLA-G 可作为 CLL 的一个预

后标记。Giannopoulos 等^[31]认为,比起 ZAP-70 和 CD38,HLA-G 能提供更有价值的预后信息。但他们未能发现 HLA-G 与 ZAP-70 及 CD38 的关系。Erikci 等^[32]的研究也发现,HLA-G 的高表达与 CLL 患者的无进展生存率有着显著的关联,但与 ZAP-70 和 CD38 没有关联。所以,HLA-G 对于 CLL 的预后价值还有待于更深入的研究。

5 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)

TLR 是天然免疫的重要组成部分,是重要的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)之一,作为一类跨膜受体,通过识别并结合相应的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)启动激活信号转导途径,并诱导某些免疫效应分子(如炎性细胞因子)表达^[33]。TLR 不仅在天然免疫中可发挥着重要的抗感染免疫功能,还与免疫耐受、特异性抗感染免疫,以及一些疾病具有相关性。目前已陆续发现人类存在 10 种 TLR,它们优先表达于天然免疫细胞,包括单核细胞、巨噬细胞、骨髓细胞(如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞)、自然杀伤细胞和树突细胞。同时,一些 TLR 在内皮细胞、上皮细胞、B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞的亚群中有表达。成熟的 B 细胞可以通过 B 细胞受体(BCR),以一种特定的方式识别微生物抗原,还可以通过刺激 TLR 来识别^[34]。TLR 的激活对维持 B 细胞的稳态起到了关键的作用。

近来,Rožková 等人对 TLRs 1-9 在 B-CLL 的表达情况及其在 CLL 中的作用进行了研究,发现它们在 B-CLL 中的表达状况与其在正常记忆 B 细胞中的表达相似:TLR-1、TLR-2、TLR-6、TLR-7 和 TLR-9 在二者中都有表达;而不同的是,B-CLL 缺乏 TLR-4。TLRs 在 B-CLL 的表达状况与其对特定 TLR 激动剂的反应密切相关。Spaner 等人对 TLR 激动剂进行了较细致的研究,发现 TLR 激动剂非常适用于 CLL 的治疗,因为 CLL 是一种免疫敏感的肿瘤,高表达 TLR,尤其是 TLR-7 和 TLR-9。TLR 激动剂可以通过提高自然杀伤细胞和肿瘤反应性 T 细胞的活性来间接地清除 CLL 肿瘤细胞,也可以

通过改变微环境和抑制血管生成杀死肿瘤细胞;再者,TLR-7 和 TLR-9 激动剂还可直接激活 CLL 细胞的信号通路,产生一些细胞因子,如 IL-6、TNF- α ,从而清除肿瘤细胞。更重要的发现是,经 TLR-7 和 TLR-9 激动剂治疗后,肿瘤细胞对细胞毒 T 细胞、免疫毒素和一些化疗药物的敏感性提高了。因此,TLR 激动剂在 CLL 治疗方面的潜在重要性表现在于它们能够提高肿瘤细胞对细胞毒药物的敏感性,将其与放疗、单克隆抗体以及肿瘤疫苗结合应用将会给 CLL 的治疗带来很大的突破^[35]。

综上所述,IGVH 的突变状况以及 ZAP-70 和 CD38 的表达、染色体畸变(13q、11q 及 17p 的缺失)与 CLL 的发生发展密切相关,是 CLL 重要的分子预后标记。近来发现,HLA-G、Toll 样受体也会在 CLL 的治疗及预后判断中扮演越来越重要的角色,因此值得我们深入研究。

References:

- [1] BOELEN S J, LUST S, VANHOECKE B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2): 605-615.
- [2] MORENO C, MONTERRAT E. New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood Rev*, 2008, 22(4): 211-219.
- [3] ZENZ T, MERTENS D, DÖHNER H, et al. Molecular diagnostics in chronic lymphocytic leukemia - pathogenetic and clinical implications [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(5): 864-873.
- [4] BERKOVA A, ZEMANOVA Z, TRNENY M, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia studied by interphase fluorescence in-situ hybridization [J]. *Neoplasma*, 2009, 56(5): 455-458.
- [5] COLL-MULET L, GIL J. Genetic alterations in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(4): 194-198.
- [6] WU Xiao-ping, JUNLI FENG, ATSUMASA KOMORI. Immunoglobulin somatic hypermutation: double-strand DNA breaks, AID and error-prone DNA repair [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2003, 23(4): 235-246.
- [7] MÜLLER-HERMELINK H K, GREINER A. Molecular analysis of human immunoglobulin heavy

- chain variable genes (IgVH) in normal and malignant B cells [J]. *Am J Pathol*, 1998, 153 (5):1341-1346.
- [8] MAO Z, QUINTANILLA-MARTINEZ L, RAFFELD M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of richter's transformation diffuse large B-cell lymphoma and hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31 (10): 1605-1614.
- [9] WIESTNER A, ROSENWALD A, BARRY T S. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile [J]. *Blood*, 2003, 101 (12): 4944-4951.
- [10] CHEN L, ZHANG Y, ZHENG W, et al. Distinctive IgVH gene segments usage and mutation status in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2008, 32 (10): 1491-1498.
- [11] TOBIN G. The immunoglobulin genes and chronic lymphocytic leukemia (CLL) [J]. *Ups J Med Sci*, 2005, 110(2): 97-113.
- [12] CRUSE J M, LEWIS R E, WEBB R N, et al. Zap-70 and CD38 as predictors of IgVH mutation in CLL [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83 (3): 459-461.
- [13] AMIN S, PARKER A, MANN J. ZAP70 in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(9): 1654-1658.
- [14] QI R J, ZHANG P H, QIU L G, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *Chinese Journal of Pathology (中华病理学杂志)*, 2009, 38 (5): 329-332. (in Chinese)
- [15] KERN W, DICKER F, SCHNITTGER S, et al. Correlation of flow cytometrically determined expression of ZAP-70 using the SBZAP antibody with IgVH mutation status and cytogenetics in 1, 229 patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2009, 76 (6): 385-393.
- [16] DEAGLIO S, AYDIN S, VAISITTI T, et al. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target [J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(5): 210-218.
- [17] TOBIN G, ROSENQUIST R. Prognostic usage of V (H) gene mutation status and its surrogate markers and the role of antigen selection in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Med Oncol*, 2005, 22 (3): 217-228.
- [18] WIESTNER A, ROSENWALD A, BARRY T S, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile [J]. *Blood*, 2003, 101(12): 4944-4951.
- [19] QUIJANO S, LÓPEZ A, RASILLO A. Impact of trisomy 12, del(13q), del(17p), and del(11q) on the immunophenotype, DNA ploidy status, and proliferative rate of leukemic B-cells in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008, 74(3): 139-149.
- [20] KATY HANLON, SIAN ELLARD, CLAUDIUS E, et al. Evaluation of 13q14 status in patients with chronic lymphocytic leukemia using single nucleotide polymorphism-based techniques [J]. *Journal of Molecular Diagnostics*, 2009, 11(4): 298-305.
- [21] JOHANSSON B, MERTENS F, MITELMAN F. Cytogenetic deletionmaps of hematologic neoplasms: Circumstantial evidence for tumor suppressor loci [J]. *Genes Chromosom Cancer*, 1993(8): 205.
- [22] HAERLACH C, DICKER F, SCHNITTGER S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgVH status and immunophenotyping [J]. *Leukemia*, 2007 (21): 2442-2451.
- [23] TSIMBERIDOU A M, TAM C, ABRUZZO LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2009, 115 (2): 373-380.
- [24] ZENZ T, BENNER A, DÖHNER H, STILGENBAUER S, et al. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the

- role of the p53 pathway [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7 (24): 3810-3814.
- [25] CATOVSKY D, RICHARDS S, MATUTES E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9583): 230-239.
- [26] FABRIS S, MOSCA L, TODOERTI K, et al. Molecular and transcriptional characterization of 17p loss in B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47 (9): 781-793.
- [27] QIU H X, XU W, CAO X S, et al. Cytogenetic characterisation in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia: a prospective, multicenter study on 143 cases analysed with interphase fluorescence in situ hybridization [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(10): 1887-1892.
- [28] PORPACZY E, BILBAN M, HEINZE G, et al. Gene expression signature of chronic lymphocytic leukaemia with Trisomy 12 [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 568-575.
- [29] MITTAL A K, HEGDE G V, AOUN P, et al. Molecular basis of aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia patients with 11q deletion and trisomy 12 chromosomal abnormalities [J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(4): 461-469.
- [30] NUCKEL H, REBMANN V, DURIG J, et al. HLA-G expression is associated with an unfavorable outcome and immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2005, 105: 1694-1698.
- [31] GIANNOPOULOS K, DMOSZYŃSKA A, BOJARSKA-JUNAK A. Expression of HLA-G in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(4): 457-460.
- [32] ERIKCI A A, KARAGOZ B, OZYURT M, et al. HLA-G expression in B chronic lymphocytic leukemia: a new prognostic marker? [J]. *Hematology*, 2009, 14(2): 101-105.
- [33] SPANER D E, MASELLIS A. Toll-like receptor agonists in the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2007(21): 53-60.
- [34] MUZIO M, SCIELZO C, BERTILACCIO M T, et al. Expression and function of toll like receptors in chronic lymphocytic leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(4): 507-516.
- [35] ROŽKOVÁ D, NOVOTNÁ L, PYTLÍK R, et al. Toll-like receptors on B-CLL cells: Expression and functional consequences of their stimulation [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(5): 1132-1143.

[责任编辑 黄晓花]

(上接第 249 页)

- [32] OGIER-DENIS E, CODOGNO P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1603 (2): 113-128.
- [33] KANZAWA T, GERMANO I M, KOMATA T, et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(4): 448-457.
- [34] QIAN W B, LIU Q J, JIN J, et al. Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via up-regulation of Beclin-1 [J]. *Leuk Res*, 2006, 31(3): 329-339.
- [35] ERTMER A, HUBER V, YOSHIMORI T, et al. The anticancer drug imatinib induces cellular autophagy [J]. *Leukemia*, 2007, 21 (5): 936-942.
- [36] KESSEL D, REINERS, J J J R, HAZELDINE S T, et al. The role of autophagy in the death of L1210 leukemia cells initiated by the new antitumor agents, XK469, SH80 [J]. *Mol Cancer ther*, 2007, 6(1): 370-379.

[责任编辑 黄晓花]