

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.007

血液肿瘤专题·论著

## EVI1 基因阳性的儿童急性髓细胞性 白血病生物学及临床特征分析

姜敏<sup>1,3</sup> 李小青<sup>2</sup> 胡东<sup>2</sup> 邱奕宁<sup>1</sup> 张志泉<sup>1</sup> 张冰玉<sup>1</sup> 韩娟<sup>1</sup> 金润铭<sup>1</sup>

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 儿科; 2. 干细胞中心, 湖北 武汉 430022;  
3. 三峡大学第一临床学院宜昌市中心人民医院儿科, 湖北 宜昌 443003)

**[摘要]** **目的** 研究 EVI1 基因在急性髓细胞性白血病 (AML) 患儿中的表达及 EVI1 基因阳性 AML 患儿的临床特征。**方法** 收集分析 EVI1 阳性患儿的临床资料; 采用 RT-PCR 法和实时荧光定量聚合酶链反应法 (RQ-PCR) 定性和定量测定 EVI1 的表达; 流式细胞术检测骨髓细胞免疫表型; 多参数流式细胞术 (MFC) 监测微小残留白血病 (MRD); 同时对染色体进行检查。**结果** 241 例 AML 患儿中, 有 33 例 EVI1 基因表达呈阳性 (13.7%); 与 EVI1 基因表达阴性的 AML 患儿相比, EVI1 阳性 AML 患儿的初诊年龄、外周血白细胞计数、血红蛋白含量和血小板计数差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 但女性患儿比例增加 ( $P<0.05$ ); EVI1 表达改变与临床缓解和 MRD 改变不同步, 部分患儿 EVI1 转阴滞后于临床缓解和 MRD 转阴, 而部分患儿临床未缓解或 MRD 仍呈阳性, 但 EVI1 已转阴; EVI1 常与其他融合基因共表达; 免疫表型分析提示 EVI1 阳性 AML 患儿高表达 CD33 (100%)、CD38 (88%) 和 HLADR (76%); 15 例患儿发现染色体结构或数目异常; EVI1 表达阳性 AML 患儿第 1 疗程完全缓解 (CR) 率明显低于 EVI1 表达阴性患儿 ( $P<0.05$ )。**结论** EVI1 基因表达阳性的 AML 患儿近期预后差; EVI1 基因在 AML 的病程中活化不是孤立的, 而是与其他基因相互作用或染色体异常的结果, 其活化机制及功能还需进一步研究。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16 (2): 129-134]

**[关键词]** EVI1 基因; 急性髓细胞性白血病; 免疫分型; 核型; 儿童

### Clinical and biological characteristics of childhood acute myeloid leukemia with EVI1 gene positive expression

JIANG Min, LI Xiao-Qing, HU Dong, QIU Yi-Ning, ZHANG Zhi-Quan, ZHANG Bing-Yu, HAN Juan, JIN Run-Ming.  
Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,  
Wuhan 430022, China (Jin R-M, Email: erke\_xiehe@aliyun.com)

**Abstract: Objective** To study the expression of ecotropic viral integration site (EVI1) gene in childhood acute myeloid leukemia (AML) and the clinical features of EVI1-positive children with AML. **Methods** The clinical data of EVI1-positive children with AML were collected and analyzed. RT-PCR and real-time quantitative PCR were used for qualitative and quantitative analysis of expression of EVI1. Flow cytometry (FCM) was used for determining the immunophenotypes of bone marrow cells. Multiparameter FCM was used for monitoring minimal residual disease. The karyotypes were determined. **Results** Of 241 children with AML, 33 (13.7%) were positive for EVI1 expression. There were no significant differences in age at first visit as well as the white blood cell count, hemoglobin level, and platelet count in peripheral blood between EVI1-positive and EVI1-negative children with AML ( $P>0.05$ ), but EVI1-positive children had a significantly increased proportion of females compared with EVI1-negative children ( $P<0.05$ ). The change in EVI1 expression was not synchronous with clinical remission and the change of MRD: some children had clinical remission or negative conversion of MRD before negative conversion of EVI1, while some had negative conversion of EVI1 before clinical remission or while MRD showed positive. EVI1 gene was usually co-expressed with other fusion genes. CD33 (100%), CD38 (88%), and HLADR (76%) were highly expressed in EVI1-positive children with AML. Abnormal chromosome structure or number was found in 15 patients. Compared with EVI1-negative children,

[收稿日期] 2013-10-10; [接受日期] 2013-12-23

[作者简介] 姜敏, 女, 博士研究生, 副主任医师, 副教授。

[通信作者] 金润铭, 男, 主任医师, 教授。

EVII-positive children had significantly lower complete remission rates after the first course of treatment ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** EVII-positive children with AML have a poor short-term prognosis. In the development of AML, the activation of EVII gene is not isolated, but the result of interactions with other genes or chromosome abnormalities, and the mechanism of activation and its function need further study. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 129-134]

**Key words:** Ecotropic viral integration site; Acute myeloid leukemia; Immunophenotype; Karyotype; Child

热带病毒整合位点 (ecotropic viral integration site, EVII) 基因定位于染色体 3q26, 编码一个相对分子质量 14.5 万道尔顿的锌指转录因子, 此转录因子是一个位点特异的 DNA 结合蛋白, 定位于核, 参与 RNA 的转录调节。EVII 基因主要控制胚胎的发育, 对造血干细胞的增殖和存活起重要作用<sup>[1]</sup>。在白血病的发病中, EVII 也是一个重要的转录因子<sup>[2]</sup>。文献报道 10% 的髓细胞性白血病可检测到 EVII 基因高表达, 并且是预后不良的独立因子<sup>[3]</sup>。虽然目前有关 EVII 预后价值的文献报道不少, 但少有报道 EVII 阳性的急性髓细胞性白血病 (AML) 患者的临床特征究竟如何。因此, 本文将对我院初诊的 241 例 AML 患儿 EVII 的表达及其免疫表型进行检测, 同时监测微小残留白血病 (minimal residual disease, MRD), 并收集 EVII 阳性患儿的临床资料以分析其临床特征。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月至 2013 年 8 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科血液病病区初诊的 AML 患儿 241 例为研究对象, 其中男 114 例, 女 127 例, 中位年龄 6.4 岁 (0.4~13 岁), 所有病例均经骨髓细胞学和免疫分型检测, 符合国际通用 FAB 诊断标准<sup>[4]</sup>, 且均未接受过化疗。同时选取 10 例非恶性疾病 (缺铁性贫血等) 患者作为对照组, 其中男 6 例, 女 4 例, 中位年龄 8.2 岁 (0.8~10 岁)。随访时间截止至 2013 年 8 月 30 日, 中位随访时间为 36 个月 (1~50 个月)。

### 1.2 基本资料及治疗

收集所有 AML 患儿的临床资料, 包括初诊外周血白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数。所有患儿根据儿童急性髓细胞性白血病诊疗建议武汉协作组 AML09 方案给予治疗。诱导治疗为 DA 方案 (柔红霉素 + 阿糖胞苷) 或 DAE 方案 (柔

红霉素 + 阿糖胞苷 + 依托泊甙)。M3 型患儿除外。

### 1.3 EVII 基因的检测

治疗前取肝素抗凝的骨髓液 2 mL, 分离单个核细胞, 提取 RNA。采用 RT-PCR 法检测包括 EVII 基因在内的 29 种融合基因<sup>[5]</sup>。

对初诊已确定 EVII 表达阳性的患儿, 在以后骨穿同时采集骨髓液标本 2 mL 用于实时荧光定量聚合酶链反应法 (RQ-PCR, ABL 作为内参) 测定 EVII 的表达量<sup>[6]</sup>。EVII 的表达量 =  $2^{-\delta \delta Ct}$ , 其中  $\delta \delta Ct = \delta Ct_{患者} - \delta Ct_{正常人}$ ,  $\delta Ct_{正常人} = Ct_{正常人 EVII} - Ct_{正常人 ABL}$ ,  $\delta Ct_{患者} = Ct_{患者 EVII} - Ct_{患者 ABL}$ ; 当  $2^{-\delta \delta Ct} \leq 8$  时, 该患者 EVII 为阴性; 当  $8 \leq 2^{-\delta \delta Ct} \leq 32$  时, 该患者 EVII 为阳性低表达; 当  $2^{-\delta \delta Ct} \geq 32$  时, 该患者 EVII 为阳性高表达。

### 1.4 免疫表型分析

采用流式细胞术分析骨髓细胞的免疫表型。向流式专用管中加入 EDTA 抗凝的骨髓及 4 色直接标记荧光抗体。所用单克隆抗体包括草履虫叶绿素蛋白 (Percp) 标记的 CD45 和异硫氰酸荧光素 (FITC)、藻红蛋白 (PE) 或别藻青蛋白 (APC) 标记的 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11b、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD33、CD34、CD38、CD56、CD64、CD71、CD117、CD123、MPO、cCD79a、HLA-DR、cCD3 和胞膜或胞内同型对照 IgG 等, 均购自美国 BD 公司。采用 FACS Calibur<sup>TM</sup> 流式细胞仪 (美国 BD 公司) CellQuest 和 PAINT-A-GATE 软件获取并分析 10000 个细胞/管, 通过 CD45/SSC 设门, 分析计算各型白血病相关抗原的阳性率。以幼稚细胞表面抗原  $\geq 20\%$  为阳性。采用多参数流式细胞术 (MFC)<sup>[7]</sup> 监测 MRD, 结果判断以  $MRD < 10^{-4}$  为阴性。

### 1.5 细胞遗传学检查

采集骨髓细胞标本, 24 h 短期培养后制片, 收集有丝分裂中期细胞, 热变性姬姆萨 R 显带, 应用 LeicaQ500 染色体自动分析仪, 染色体核型分析根据《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN)

1995》描述核型。

### 1.6 预后评价

疗效标准参照文献<sup>[8]</sup>。治疗满2周的患儿统计缓解率，完全缓解（CR）定义为：临床无贫血、出血等白血病细胞浸润的症状和体征；骨髓原始幼稚细胞<5%，外周血未见幼稚细胞；外周血中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 90 g/L$ ，血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析，计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两样本均数间的比较采用 *t* 检验；计数资料以率 (%) 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验，当理论频数 <1 时采用 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AML 患儿 EVI1 基因表达情况

241 例 AML 患儿中，33 例 (13.7%) EVI1 基因表达阳性，包括男 10 例 (30%)，女 23 例 (70%)；其中 M2 型 10 例，M4 型 11 例，M5 型 5 例，M6 型 6 例，M7 型 1 例；M0、M1、M3 型均无 EVI1 基因阳性表达。10 例对照组均无 EVI1 阳性表达。AML 患儿各亚型的 EVI1 基因阳性表达率差异有统计学意义，见表 1。

表 1 EVI1 基因在不同分型 AML 患儿中的表达

FAB 分型	例数	阳性数	阳性率 (%)
M0	1	0	0
M1	10	0	0
M2	109	10	9.2
M3	43	0	0
M4	22	11	50.0 <sup>a</sup>
M5	46	5	10.9
M6	9	6	55.6 <sup>b</sup>
M7	1	1	100.0 <sup>c</sup>
$\chi^2$ 值			52.075
<i>P</i> 值			<0.001

注：a 为与 M1、M2、M3、M5 型比较，*P*<0.05；b 为与 M2、M3、M5 型比较，*P*<0.01；c 为与 M3 型比较，*P*=0.023。

### 2.2 AML 患儿临床特征分析

33 例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿初诊时肝肿大 25 例 (76%)，脾肿大 20 例 (61%)，淋巴结肿大 20 例 (61%)，肝功能异常 7 例 (21%)，

凝血功能异常 15 例 (45%)。

EVI1 表达阳性与阴性的 AML 患儿相比，初诊年龄、外周血白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数差异均无统计学意义 (均 *P*>0.05)，但 EVI1 表达阳性组女性患儿比例增加 (*P*<0.05)，见表 2。

表 2 EVI1 表达阳性 AML 患儿的临床特征 ( $\bar{x} \pm s$ , 例)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 (g/L)	血小板 ( $\times 10^9/L$ )
阴性组	208	6 $\pm$ 4	114/94	65 $\pm$ 18	80 $\pm$ 14	86 $\pm$ 39
阳性组	33	6 $\pm$ 4	10/23	61 $\pm$ 13	78 $\pm$ 15	91 $\pm$ 11
$t(\chi^2)$ 值		0.644	(5.261)	0.083	0.476	0.169
<i>P</i> 值		0.533	0.022	0.935	0.643	0.869

### 2.3 EVI1 基因表达与临床缓解关系的分析

截止随访日期，33 例初诊 EVI1 基因表达阳性患儿中，15 例转阴 (45%)，转阴时间为 1.5~19 个月。2 例确诊后放弃，31 例患儿进行了诱导缓解治疗，诱导缓解治疗结束后 31 例患儿 EVI1 基因的中位表达值为 12.05 (范围 0~24.05)。EVI1 表达改变与临床缓解不同步，部分患儿 EVI1 转阴时间滞后于临床缓解，如：3 名患者第 1 疗程诱导后达 CR，但 EVI1 仍表达阳性，后期随访时复查 EVI1 转阴；1 名患者第 2 疗程诱导后达 CR，但 EVI1 始终阳性；1 名患者第 2 疗程诱导后达 CR，但 4 个月后 EVI1 才转阴。还有部分患儿临床未缓解，但 EVI1 已转阴，如：1 名患者第 1 疗程诱导后即达 CR，但 4 个月后复发时检测 EVI1 表达呈阴性；2 名患者在第 1、2 疗程诱导后均未达 CR，但在第 1 疗程结束时，EVI1 表达已呈阴性。

### 2.4 MFC 法监测 MRD

33 例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿中，12 例患儿用 MFC 法监测 MRD。5 例患儿 MRD 与 EVI1 基因表达同步转阴；2 例患儿 MRD 转阴后，EVI1 基因表达仍呈阳性，分别于 1 个月和 9 个月后 EVI1 才转阴；5 例患儿监测 MRD 呈阳性，其中 4 例 EVI1 基因表达呈阳性，1 例 EVI1 基因检测已转阴。

### 2.5 与 EVI1 基因共表达的基因

EVI1 常与其他融合基因共表达。33 例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿中，有 13 例 (39%) 共表达其它融合基因。如 dupMLL、AML1-ETO、MLL-AF9、AML1、MDS1、MLL/AF10。

### 2.6 免疫表型分析

33例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿高表达 CD33 (100%)、CD38 (88%)、HLADR (76%)，其次 CD13 (73%)、CD117 (73%)、CD123 (67%)、CD64 (64%)、MPO (61%)、CD11b (58%)、CD15 (55%) 也有不同程度地表达。

### 2.7 染色体分析

33例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿中，30例患儿进行了染色体检查。15例染色体核型分析正常 (50%)；15例患者发现染色体结构或数目异常 (50%)，其中3例患者有3q位点异常，2例患者存在7号染色单体，5例患者存在11号染色体重排，见表3。

表3 EVI1 阳性 AML 患儿的异常染色体

编号	性别	异常染色体
1	女	46, XX, t(3;3)(q21;q26)[20]
2	女	46, XX, t(3;21)(q26;q22)[20]
3	男	45, XY, -7[9]/46, XY[6]
4	女	48, XX, -7, +8, +5, +19[6]/46, XX[14]
5	男	46, XY, t(6;11)(q27;q23)[10]
6	女	45, XX, t(v;11q23)[15]
7	男	46, XY, t(9;11)(p22;q23)[15]
8	女	46, XX, t(9;11)(p22;q23)[10]
9	女	46, XX, inv(16)[20]
10	女	46, XX, t(6;9)(p24;q34)[20]
11	男	46, XY, t(15;17)[12]
12	男	46, XY, del(10)[13]
13	男	49, XY, +4, +6, +9[18]/46, XY[2]
14	女	46, XX, der(8)t(8;21)(q22;q22), der(11)t(8;11)(q24.3;q13), der(21)t(8;21)(q22;q22)t(8;11)(q24.3;q13)[20]
15	女	46, XX, del(3)(q21), t(11;15)(q23;q15), 2dmin[15]/47, X, -X, del(3)(q21), t(11;15)(q23;q15), +der(11)t(11;15), +mar[cp5]

### 2.8 近期预后分析

33例 EVI1 表达阳性的 AML 患儿中，2例确诊后放弃治疗，31例患儿进行了诱导缓解治疗，1个疗程后，7例达 CR，2例死亡，CR 率为 23% (7/31)；随后 29 例完成第 1 疗程诱导治疗的患儿中，又有 3 例放弃治疗，26 例进入第 2 疗程化疗，疗程结束后新增 6 例达 CR，2 例死亡，CR 率为 23% (6/26)。208 例 EVI1 表达阴性的 AML 患儿中，23 例确诊后放弃治疗，1 个疗程后，118 例达 CR，CR 率为 64% (118/185)，明显高于 EVI1 表达阳性患儿第 1 疗程 CR 率 ( $\chi^2=19.035$ ,

$P<0.001$ )；随后 185 例完成第 1 疗程诱导治疗的患儿中，又有 15 例放弃治疗，170 例进入第 2 疗程化疗，疗程结束后新增 26 例达 CR，CR 率为 15% (26/170)，与 EVI1 表达阳性患儿第 2 疗程 CR 率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.399$ ,  $P=0.528$ )。2 个疗程 EVI1 阳性患者的总 CR 率 42% (13/31)，明显低于 EVI1 阴性患者的总 CR 率 (78%, 144/185) ( $\chi^2=17.238$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

尽管 EVI1 基因早在 1988 年就已经被发现<sup>[9]</sup>，然而目前人们对其本质了解并不多。EVI1 基因一直作为一个髓系肿瘤的癌基因被研究，但阳性表达的患者临床特征如何？其在髓系肿瘤发生中究竟起什么作用？虽然有关 EVI1 的报道很多，却并没有解决这些问题。本研究拟通过对 EVI1 阳性 AML 患儿的临床分析，对此进行初步探讨。

本资料中 AML 患儿阳性表达率为 13.7%，与文献报道基本一致<sup>[3]</sup>。M2、M4、M5、M6、M7 亚型均有 EVI1 阳性表达，M0、M1、M3 型患儿未见 EVI1 基因阳性表达，而 Lughart 等<sup>[3]</sup>报道成人所有 AML 亚型均可见 EVI1 阳性表达。Ho 等<sup>[10]</sup>临床试验发现几乎所有 M7 患儿都有 EVI1 高表达。是否儿童患者有不同的表达谱，或者因为样本数较少，还需进一步扩大样本数来明确。

EVI1 阳性与阴性的 AML 患儿相比，初诊时年龄、外周血白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数等临床特征并无明显差异，但女性患儿比例增加，其原因尚不明确。

在大多数情况下，白血病细胞学检测往往落后于基因检测，即基因检测阳性时，细胞学检测可能还是阴性。本研究结果提示：EVI1 表达改变与临床缓解不同步。部分患儿 EVI1 转阴滞后于临床缓解，而部分患儿临床未缓解，EVI1 已转阴。其原因尚未见文献报道。是否 EVI1 的表达与 AML 的进展不同步？考虑临床观察的结果，认为 EVI1 基因检测暂不宜作为 MRD 的指标。MFC 法监测 MRD 阴性时，EVI1 基因表达检测仍可呈阳性。MFC 法监测 MRD 阳性时，EVI1 基因也可转阴。因为 MFC 监测 MRD 分析的是细胞表面或胞浆抗原，MFC 监测 MRD 阴性而 PCR 法却检测 EVI1 基

因表达阳性,提示部分 EVI1 阳性的 AML 细胞表面或胞浆没有可检测到的抗原变化。Konantz 等<sup>[11]</sup>研究发现在体外培养淋巴细胞性白血病细胞,抑制其 EVI1 的表达并不能改变细胞表面抗原的表达。因此,临床监测 MRD 需结合流式细胞术和 PCR 基因分析法。

EVI1 常与其它融合基因共表达,本研究结果提示有 39% 的患儿共表达其它融合基因。如 dupMLL、AML1-ETO、MLL-AF9、AML1、MDS1、MLL/AF10。研究报道 MLL 通过染色体重排或其它不明机制可导致 EVI1 转录活化,导致人类 AML 发生。大约一半有 11q23 重排的 AML 患者有 EVI1 高表达<sup>[12]</sup>。另外文献报道还有一些与 EVI1 基因相互作用的基因<sup>[13-16]</sup>,但其相互作用的机制仍不明确。

染色体分析发现 15 例 AML 患儿染色体核型分析正常 (50%), 15 例有染色体结构或数目异常 (50%)。目前 3q26 重排是研究明确的可导致 EVI1 过表达的机制,如 t(3;3)(q21;q26), inv(3), t(3;21) 等<sup>[17-18]</sup>。Ho 等<sup>[10]</sup>的临床试验报道儿童 AML 没有检测到 3q26 的重排。而其它文献报道儿童 AML 可检测到 3q26 的重排<sup>[19]</sup>。本研究中 3 例患儿有 3q26 位点异常, 3q 异常占染色体异常的 20% (3/15)。然而据报道 9%~20% 没有 3q 异常的 AML 也有 EVI1 过表达,并且与不良预后相关<sup>[20]</sup>。7 号染色单体是导致 EVI1 活化的另一个因素<sup>[12]</sup>。本研究中 2 例患者存在 7 号染色单体 13% (2/15)。另外正常核型也可有 EVI1 高表达,本研究中 15 例染色体核型分析正常 (50%)。Vazquez 等<sup>[21]</sup>研究发现 EVI1 高表达的发生率在不同的细胞遗传学组明显不同,且在高危 AML 进展中,有不同剪接形式的 EVI1 高表达。因本研究样本例数不多,没有进一步分组,但可以发现 EVI1 阳性的 AML 有各种形式的核型改变,也有正常核型。是否核型与 EVI1 阳性表达有相关性,还需大样本的研究进一步明确。

EVI1 的预后价值也是一个有争论的问题。Langabeer 等<sup>[22]</sup>报道在 AML 患者中, EVI1 表达异常很常见,与预后无关。多数文献报道 EVI1 异常表达与不良预后相关<sup>[23-24]</sup>, EVI1 异常表达是预后不良的独立因素<sup>[3]</sup>,本研究证实 EVI1 表达阳性 AML 患儿第 1 疗程 CR 率明显降低,近期预后差。而目前尽管有很多文献报道 EVI1 异常表达与不良

预后相关,但人们还不清楚其生物学本质,不像一些已经明确的与预后相关的基因如 BCR/ABL、FLT3 有明确的致白血病机制,因此也还没有文献报道将 EVI1 基因作为一个危险分层的因子<sup>[25]</sup>。本课题组还在进一步随访以评估远期预后,而对于 EVI1 阳性的患儿暂不考虑应用更强的化疗方案。

另外,为什么临床观察到 EVI1 基因阳性的 AML 患儿近期预后差,而其基因表达改变却与临床缓解并不同步呢?我们认为 EVI1 基因具有广泛的生物学作用,通过多种机制参与白血病的发生发展,并调节信号通路,作用于下游的靶基因而发挥致白血病作用。其中可能存在许多当前未知基因的改变<sup>[26]</sup>。而且本研究中也观察到 EVI1 基因和一些融合基因共表达,由此可见 EVI1 基因的活化在 AML 的病程中不是孤立的,而是与其它基因相互作用或染色体异常的结果,其活化机制及功能还需进一步研究。文献报道在鼠模型上, EVI1 过表达可诱导骨髓异常增生综合征发生,但不进展为 AML,提示在进展为 AML 中还需要其它基因的协同作用<sup>[21]</sup>。鼠模型逆转录病毒插入突变提示 EVI1 在髓系白血病的发生中与其它基因有协同作用<sup>[27]</sup>。因此,寻找与 EVI1 基因相互作用的上游或下游基因将是今后进一步研究的方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Goyama S, Yamamoto G, Shimabe M, et al. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells[J]. Cell Stem Cell, 2008, 3(2): 207-220.
- [2] Maicas M, Vazquez I, Vicente C, et al. Functional characterization of the promoter region of the human EVI1 gene in acute myeloid leukemia: RUNX1 and ELK1 directly regulate its transcription[J]. Oncogene, 2012, 32(16): 2069-2078.
- [3] Lugthart S, van Drunen E, van Norden Y, et al. High EVI1 levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of EVI1 overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated[J]. Blood, 2008, 111(8): 4329-4337.
- [4] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group[J]. Br J Haematol, 1976, 33(4): 451-458.
- [5] Pallisgaard N, Hokland P, Riishoj DC, et al. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia[J]. Blood, 1998, 92(2): 574-588.
- [6] Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, van Putten WL, et al. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients[J]. Blood, 2003, 101(3): 837-845.

- [7] Lacombe F, Arnoulet C, Maynadie M, et al. Early clearance of peripheral blasts measured by flow cytometry during the first week of AML induction therapy as a new independent prognostic factor: a GOELAMS study[J]. *Leukemia*, 2009, 23(2): 350-357.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第3版. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 180-214.
- [9] Morishita K, Parker DS, Mucenski ML, et al. Retroviral activation of a novel gene encoding a zinc finger protein in IL-3-dependent myeloid leukemia cell lines[J]. *Cell*, 1988, 54(6): 831-840.
- [10] Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. High EVI1 expression is associated with MLL rearrangements and predicts decreased survival in paediatric acute myeloid leukaemia: a report from the children's oncology group[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(5): 670-677.
- [11] Konantz M, Andre MC, Ebinger M, et al. EVI-1 modulates leukemogenic potential and apoptosis sensitivity in human acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 56-65.
- [12] Groschel S, Lugthart S, Schlenk RF, et al. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2101-2107.
- [13] Glass C, Wuertz C, Cui X, et al. A global identification of EVI1 target genes in acute myeloid leukemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67134.
- [14] Saito Y, Kaneda K, Suekane A, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56[J]. *Leukemia*, 2013, 27(8): 1637-1649.
- [15] Kustikova OS, Schwarzer A, Stahlhut M, et al. Activation of EVI1 inhibits cell cycle progression and differentiation of hematopoietic progenitor cells[J]. *Leukemia*, 2013, 27(5): 1127-1138.
- [16] Yamakawa N, Kaneda K, Saito Y, et al. The increased expression of integrin  $\alpha 6$  (ITGA6) enhances drug resistance in EVI1(high) leukemia[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30706.
- [17] Poppe B, Dastugue N, Vandesompele J, et al. EVI1 is consistently expressed as principal transcript in common and rare recurrent 3q26 rearrangements[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(4): 349-356.
- [18] Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, et al. Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2011, 117(23): 6304-6314.
- [19] Johansson B, Fioretos T, Garwicz S, et al. t(3;21)(q26;q22) with AML1 rearrangement in a de novo childhood acute monoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 1996, 92(2): 429-431.
- [20] Santamaria CM, Chillon MC, Garcia-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(1): 148-152.
- [21] Vazquez I, Maicas M, Cervera J, et al. Down-regulation of EVI1 is associated with epigenetic alterations and good prognosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(10): 1448-1456.
- [22] Langabeer SE, Rogers JR, Harrison G, et al. EVI1 expression in acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1): 208-211.
- [23] Groschel S, Schlenk RF, Engelmann J, et al. Deregulated expression of EVI1 defines a poor prognostic subset of MLL-rearranged acute myeloid leukemias: a study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 95-103.
- [24] Bou Samra E, Klein B, Commes T, et al. Development of gene expression-based risk score in cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(8): 824-832.
- [25] 阮敏, 王雅琴, 张丽, 等. 儿童急性髓系白血病 FLT3 突变临床分析: 单中心研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 863-866.
- [26] 姜敏, 吴介洪, 金润铭. EVI1 基因在白血病中的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2013, 40(4): 398-401.
- [27] Li Q, Haigis KM, McDaniel A, et al. Hematopoiesis and leukemogenesis in mice expressing oncogenic NrasG12D from the endogenous locus[J]. *Blood*, 2011, 117(6): 2022-2032.

( 本文编辑: 万静 )