

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.021

急性髓系白血病 ERG、MDR1 及 BAALC 基因的表达水平及临床意义*

苗玉迪¹ 焦红霞¹ 李艳春¹ 王 晖¹ 李庆瑞²

(1 陕西省人民医院血液内科 陕西 西安 710068; 2 陕西省肿瘤医院内科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者骨髓单个核细胞的 ETS 相关基因(ETS related gene, ERG)、多药耐药基因 1(Multidrug resistance gene 1, MDR1)、脑和急性白血病胞质(Brain and acute leukemia cytoplasmic, BAALC)基因的表达水平及临床意义。**方法:**选取 90 例成人 AML 患者为研究对象,均接受蒽环类药物诱导化疗联合阿糖胞苷等进行初步治疗,采用实时荧光定量检测 PCR 技术检测治疗后的骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达,并分析其与患者临床特征、危险度分层、治疗疗效、生存率的关系。**结果:**AML 患者 ERG、MDR1、BAALC 基因均有强表达,三因子表达强弱同白细胞、血小板等临床指标无明显相关性($P>0.05$),不同危险度分层对应的 ERG、MDR1、BAALC 表达之间有明显差异,中危组、高危组患者表达强度均高于低危组($P<0.05$)。ERG、MDR1 低表达组对应的疗效 CR(93.1%, 89.6%)、OS(56.5%, 66.7%)较高表达组 CR(61.4%, 81.3%)、OS(56.5%, 66.7%)值更高($P<0.05$),不同 BAALC 表达者疗效 CR 及生存率 OS 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**AML 患者单个核细胞的 ERG、MDR1 基因表达水平与其危险度分层、疗效和生存率呈负相关,以 REG 和 MDR1 同 AML 关系敏感,BAALC 敏感度较低,联合检测 REG、MDR1、BAALC 基因表达可能提高 AML 患者危险度分层、疗效及预后判读的准确度。

关键词:急性髓系白血病; ETS 相关基因; 多药耐药基因 1; 脑和急性白血病胞质; 预后

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)06-1099-04

Expression Levels of ERG, MDR1 and BAALC genes in Acute Myeloid Leukemia and the Clinical Significances*

MIAO Yu-di¹, JIAO Hong-xia¹, LI Yan-chun¹, WANG Hui¹, LI Qing-rui²

(1 The Blood Internal Medicine, Shaanxi People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Internal Medicine, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions and clinical significances of ERG, MDR1 and BAALC genes in the bone marrow mononuclear cells of patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 90 cases of adult AML were selected as the subjects. All the patients were treated with anthracycline induced chemotherapy combined with ara cytarabine. The expression of ERG, MDR1, BAALC gene in bone marrow mononuclear cells was detected by real-time quantitative fluorescence quantitative PCR technique, and the relationship between the expression of ERG, MDR1, BAALC gene and clinical characteristics, risk stratification, treatment efficacy and survival rate of AML patients were analyzed. **Results:** The expression of ERG, MDR1 and BAALC genes in AML patients were strongly expressed. There was no significant relationship between the expression of three factor and the clinical index such as white blood cells, platelets, etc ($P>0.05$). There were significant differences between the expressions of ERG, MDR1 and BAALC ($P<0.05$) corresponding to the stratification of different risk degrees ($P<0.05$), the expression of ERG, MDR1 and BAALC in the middle and high group were higher than those of the low group. In relation to the effect of treatment and the survival rate, the CR (93.1%, 89.6%) and OS (56.5%, 66.7%) of ERG and MDR1 low expression group were higher than those of the higher expression group with CR (61.4%, 81.3%) and OS (56.5%, 66.7%) ($P<0.05$). There was no difference in the CR and the survival rate of OS with different expression of BAALC ($P>0.05$). **Conclusion:** The expressions of REG, MDR1 and BAALC gene in the bone marrow mononuclear cells of AML patients are negatively correlated with the risk degrees, curative effect and survival rate. REG and MDR1 are sensitive to AML, and BAALC is less sensitive. The combined detection of the expression of REG, MDR1, BAALC gene may improve the accuracy of risk stratification, curative effect and prognosis of AML patients.

Key words: Acute myeloid leukemia; ERG; MDR1; BAALC; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1099-04

前言

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是髓系原始细胞恶性增殖性疾病,涵盖范围广泛,在成人急性白血病中占

* 基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务专项资金项目(2016CS-69)

作者简介: 苗玉迪(1975-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 血液病, 电话: 17782628289, E-mail: mmyudi26@163.com

(收稿日期: 2018-08-16 接受日期: 2018-09-10)

有很大比例。AML 具有高度异质性和克隆性,其发病原因与遗传学的改变关系密切^[1,2]。临床上将白血病分为低危、中危、高危三种,在病情缓解后应尽快采用更高质量的短期化疗巩固疗效能达到最好效果。新型化疗用药和日渐完善的治疗方案以及造血干细胞移植技术的广泛成熟应用使得 AML 治疗有效率得到显著提升,但 AML 易复发的特点尚难以克服,常导致治疗失败^[3,4]。

研究显示一些基因的异常表达与白血病发病、发展及预后差存在一定关系。ETS 相关基因(ETS related gene, ERG)是定位于染色体上的原癌基因,能够调节和促进细胞分化、增殖和组织转移^[5]。多药耐药基因 1(Multidrug resistance gene 1, MDR1)是与肿瘤耐药性相关的重要基因,能让细胞产生耐药性,是临床治疗 AML 需克服的问题之一。脑和急性白血病胞质(Brain and acute leukemia cytoplasmic, BAALC)在神经和造血细胞中均有表达的基因,可作为一个独立的提示预后的分子指标^[6-8]。ERG、MDR1、BAALC 基因的异常表达与 AML 治疗和较差的预后具有一定的联系^[9-11],深入研究这些能影响 AML 预后的重要基因可以实现对 AML 进一步了解,为诊断、治疗以及预后观察提供参照依据。本研究主要检测了 AML 患者 ERG、MDR1、BAALC 三种基因表达并分析了其临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 5 月在本院治疗的初发 AML 患者,共纳入 90 例,其中男 46 例,女 44 例,年龄 18~75 岁,平均年龄 35.7 岁,FAB 分型 M1 14 例、M2 12 例、M3 24 例、M4 25 例、M5 15 例。纳入标准:经临床、血液学和骨髓细胞形态检测确诊为 AML 患者,未患其它疾病,骨髓形态学正常。排除标准:合并肿瘤,结缔组织病及感染性疾病,女性处于怀孕期或月经期,临床病历资料与随访资料不全。纳入研究的患者均了解本研究内容并签署知情同意书,研究获得了本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 采用诱导化疗方案治疗 AML,用药为使用蒽环类药物 3d,可选用 MA 方案(米托蒽酮 6~8 mg/(m²·d)× 3d+ 阿糖胞苷 100~200 mg/(m²·d)× 7d、HDA 方案(高三尖杉脂碱 4 mg/(m²·d)× 3d+ 柔红霉素 35~45mg/(m²·d)× 3d+ 阿糖

胞苷 100~200 mg/(m²·d)× 7d),经过 1~2 个疗程标准剂量的诱导化疗后,参照“血液学诊断及疗效标准”判断病人的诊断及疗效。检测治疗后白细胞、血小板、骨髓幼稚细胞等临床特征,定期随访,做好记录。

1.2.2 基因检测方法 (1)提取 RNA。取骨髓液 2 mL,肝素抗凝,加 2 mL 0.9%氯化钠溶液稀释,加淋巴细胞分裂液(上海博升生物科技有限公司)经 2500 r/min 离心后吸取分离单个核细胞,提取总 RNA。测定 A260 / A280 值,鉴定 RNA 纯度及定量后,于 -80℃ 存储。(2)逆转录。①合成引物机探针。从 GeneBank 获取 ERG、MDR1、BAALC 基因碱基序列,应用 primer express3.0 设计引物及探针,所有引物经 BLAST 验证无非目的基因扩增,引物与探针均不形成二聚体,在相同的扩增体系和条件下分别扩增 ERG、MDR1、BAALC 基因 mRNA。②构建荧光定量 PCR 标准模板。使用 RT-PCR(TAKA-RA 公司)将以 RNA 合成 CDNA,在引物作用下扩增相应基因,纯化后与 pMD18-t Vector 连接,转化到大肠杆菌,培养阳性克隆提取质粒。③使用 MJ 9700PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)进行逆转录。(3)荧光定量 PCR 反应测定表达值。使用 ABI 7500 全自动荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行 PCR 反应,生成结果并分析计算。

1.2.3 分析指标 根据测定的 ERG、MDR1、BAALC 基因表达量的中位数为界值划分基因强弱表达,并据此将患者分组,每个基因分强弱 2 组,共 6 组,进行危险度分层关系按危险度分组。统计不同分组患者的临床特征指标、危险度分层、治疗疗效 CR 值、生存率 OS 值,进行对比分析。

1.3 统计学方法

分析软件选用 SPSS19.0,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验,长期无病生存时间采用 Kaplan-meier 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 患者骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达与临床指标的关系

比较 ERG、MDR1、BAALC 基因的高、低表达的 AML 患者患者的临床特征,其白细胞、血小板、血红蛋白、外周血幼稚细胞、骨髓幼稚细胞比例比较差异均无明显统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同 ERG、MDR1、BAALC 基因表达 AML 患者的临床特征比较

Table 1 Comparison of the clinical features between AML patients with high and low ERG, MDR1 and BAALC gene expression

Expression	n	WBC(× 10 ⁹ /L)	PLT(× 10 ⁹ /L)	MCHC(g/L)	PBIC(%)	BMIC(%)
ERG high	46	55.46± 50.43	52.83± 45.42	82.51± 25.63	53.46± 25.85	61.43± 21.58
ERG low	44	47.54± 43.13	51.43± 46.36	83.24± 26.61	54.38± 28.41	58.44± 20.69
MDR1 high	42	48.56± 50.04	56.53± 41.05	86.44± 25.84	50.88± 27.64	63.53± 22.31
MDR1 low	48	51.37± 46.41	58.86± 40.46	80.53± 27.35	56.47± 28.17	66.23± 23.14
BAALC high	45	53.22± 45.36	60.52± 42.66	82.87± 26.15	57.31± 30.48	73.15± 22.78
BAALC low	45	50.82± 41.38	64.24± 42.73	80.38± 25.76	54.38± 31.42	69.36± 23.94

注: ERG、MDR1、BAALC 基因的高低表达组的临床特征比较均无明显差异 $P > 0.05$ 。

Note: there was no significant difference in the clinical characteristics of ERG, MDR1 and BAALC gene expression groups, $P > 0.05$.

2.2 AML 患者骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达与危险度分层的关系

AML 患者的遗传学分层为低危 18 例,中危 51 例,高危 21

例,中危组、高危组 AML 患者的 ERG、MDR1、BAALC 基因表达强度均高于低危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 不同危险度分层 AML 患者骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达的比较

Table 2 Comparison of the ERG, MDR1 and BAALC gene expression between AML patients with different risk stratification

Chromosome risk stratification	n	ERG	MDR1	BAALC
Low	18	0.004± 0.003	0.008± 0.004	0.005± 0.023
Middle	51	0.032± 0.011	0.025± 0.009	0.022± 0.018
High	21	0.018± 0.013	0.016± 0.015	0.013± 0.011

注:各组之间比较,ERG、MDR1、BAALC 基因表达差异明显, $P<0.05$ 。

Note: the expression of ERG, MDR1 and BAALC genes were significantly different among the groups, $P<0.05$.

2.3 AML 患者骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达与疗效的关系

患者经诱导化疗干预后,71 例达到 CR,CR 率为 78.9%。ERG 高表达患者 CR 率为 65.2%,较低表达者(93.1%)显著降低

($P<0.05$);MDR1 高表达患者 CR 率为 61.7%,较 MDR1 低表达患者(89.6%)显著降低($P<0.05$);BAALC 高表达患者 CR 率为 75.5%,BAALC 低表达患者比较无统计学差异($P>0.05$)。

表 3 ERG、MDR1、BAALC 基因表达与治疗疗效关系

Table 3 Relationship between ERG, MDR1 and BAALC gene expression and therapeutic efficacy

Expression	n	CR(n)	CR rate (%)	χ^2	P
ERG High	46	30	65.2	10.560	0.001
ERG Low	44	41	93.1		
MDR1 High	42	28	61.7	7.064	0.008
MDR1Low	48	43	89.6		
BAALC High	45	34	75.5	0.600	0.438
BAALCLow	45	37	82.2		

注:ERG、MDR1 的不同表达组之间 CR 率比较有差异 $P<0.05$ 。

Note: there is a difference in the CR rate between the different expression groups of ERG and MDR1 $P<0.05$.

2.4 AML 患者骨髓单个核细胞 ERG、MDR1、BAALC 基因表达与预后的关系

ERG 基因高表达组 OS 为 483 天,OS 率为 56.5%(26/46),低表达组 OS 为 705 天,OS 率 61.4%(27/44),见图 1;MDR1 基因高表达组 OS 为 532 天,OS 率为 66.7%(28/42),低表达组 OS 为 803 天,OS 率 81.3%(39/48),见图 2。ERG、MDR1 基因高表达组 OS 及 OS 率均显著低于 ERG、MDR1 基因低表达组 ($P<0.05$)。BAALC 基因高表达组 OS 为 571 天,OS 率为 71.1%(32/45),低表达组 OS 为 656 天,OS 率 75.6%(34/45),其差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。

3 讨论

目前,在 AML 的治疗中,根据患者病情进行危险度分级,针对不同的危险度给予针对性治疗以提高治疗效果,但 AML 早期病死率仍较高。AML 的化疗治疗手段虽然能使病人大部分达到 CR,但如果后期治疗开展的不严格、不及时,会有很高的复发率,而通过骨髓移植治疗又很难获得配型^[12,13]。随着分子生物学技术的发展,人们对 AML 发病的分子机制有了更深入的了解,发现一些基因的异常表达与 AML 的发病及预后关系密切,使 AML 治疗及预后判断指标得到补充^[14],据此成功应用

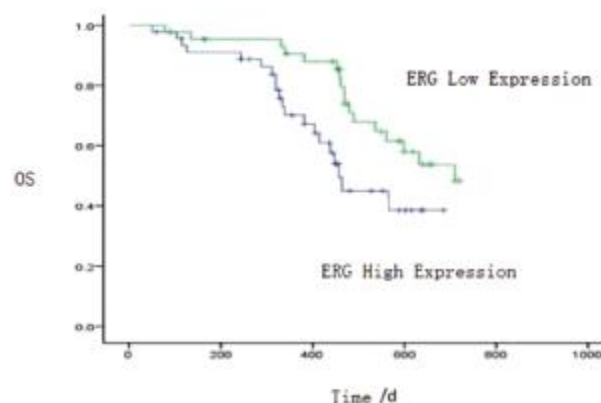


图 1 不同 ERG 基因表达 AML 患者的 OS 曲线

Fig. 1 The OS curve of AML patients with different ERG gene expression

了基因靶向治疗方法。如伊马替尼靶向融合基因治疗慢性粒细胞白血病,但基因靶向治疗受治疗靶点的异质性影响,治疗的适用范围和疗效常受到限制。

研究显示 AML 患者的 ERG、MDR1、BAALC 基因表达均显著增强^[9-11]。ERG 属于 ETS 转录因子,能调节淋巴细胞定型和分化,在调节淋巴细胞早期成熟过程中发挥关键作用,在髓

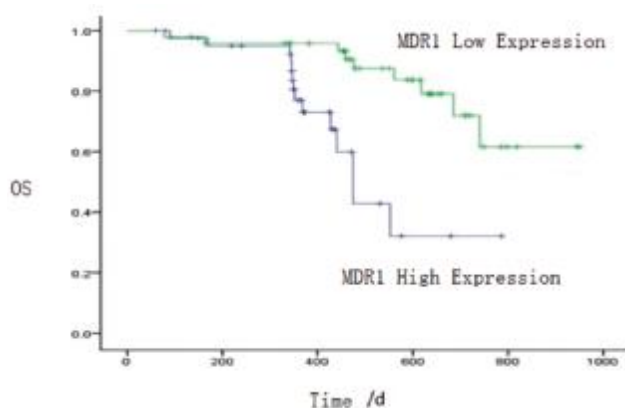


图2 不同MDR1基因表达AML患者的OS曲线

Fig.2 The OS curve of MDR1 patients with different ERG gene expression

系细胞以及早期的T、B淋巴细胞中均可检测到ERG的异常表达^[15-17]。研究发现ERG在伴有复杂核型异常的AML中过度表达,且患者多预后不良,提示基因的异常表达可能会影响预后。MDR1的表达产物是被称为多药转运泵的P-gp,可将药物从细胞内部运输到外部,降低细胞内药量,也可重新分布进入细胞的药物,调节局部浓度,达到降低作用位点的药物浓度的效果,使其无法发挥药效^[18-20]。BAALC在白血病治疗方面发挥着重要的作用,多表达在表型不成熟的白血病细胞中,在正常核型中也有广泛表达,而在分化较为成熟的细胞内则检测不到表达^[21-23]。

本研究通过PCR技术测定AML患者单个核细胞ERG、MDR1、BAALC基因表达情况,并根据结果将患者划分为表达强弱组,探讨三种因子表达强弱同患者临床特征、危险度分层、治疗疗效以及预后之间的关系。从三种因子的强弱表达所对应的临床特征的对比结果看,患者临床特征指标无明显差异,提示因子的表达强弱和患者临床特征指标关系不密切,说明ERG表达对临床特征无明显影响。在危险度分层关系的比较中,不同遗传学分型对应的ERG表达是不同的,ERG、MDR1、BAALC三者强表达对应着更高的危险度分层等级,说明三因子表达强弱同危险度分层是正相关的,ERG、MDR1、BAALC可能为AML危险度分层提供参考指标。

在基因表达与治疗效果关系方面,ERG、MDR1基因强表达者治疗CR率较低,弱表达者的CR率较高,说明二者均可对治疗CR率具有影响。ERG基因能调节和促进细胞分化、增殖和转移,其表达增强必然对AML治疗效果产生负面影响,MDR1作为抗药因子,表达增强则提高了癌变细胞的抗药性,直接降低了治疗效果。有研究显示BAALC基因在急性髓系白血病中低表达时有较高的CR率,高表达情况下CR率较低^[24-26],且二者差异明显。本研究显示不同BAALC基因表达者CR率无明显差异,推测可能是BAALC对AML影响的敏感度较低,BAALC表达对CR率影响不明显导致结果不一所致。

在基因表达与预后关系方面,本研究显示ERG、MDR1基因强表达者具有较低的生存率,弱表达者具有较高的生存率,而BAALC基因强弱表达者生存率差异不明显,提示ERG、MDR1的表达对于AML预后敏感,而BAALC则相对不敏感。综上,AML患者单个核细胞的ERG、MDR1、BAALC基因表达

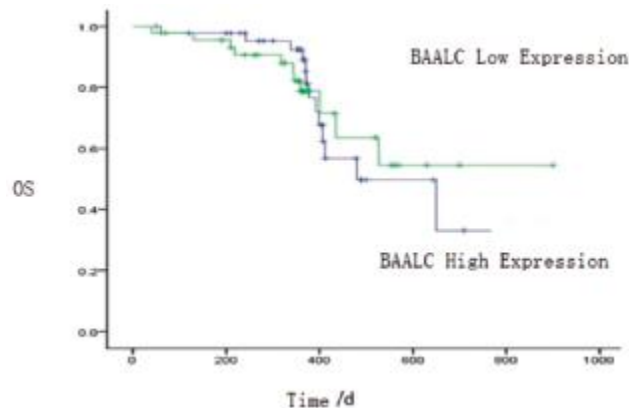


图3 不同BAALC基因表达AML患者的OS曲线

Fig.3 The OS curve of BAALC patients with different ERG gene expression

水平与其疗效和生存率呈负相关,其中ERG和MDR1同AML关系敏感,BAALC敏感度较低,联合检测ERG、MDR1、BAALC基因表达有助于提高AML危险度分层、疗效及预后判读的准确度。

参考文献(References)

- [1] Li Z, Yang L, Liu X, et al. Long noncoding RNA MEG3 inhibits proliferation of chronic myeloid leukemia cells by sponging microRNA21[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 14(104): 181-192
- [2] 把环环, 刘心. 急性髓系白血病的表现遗传学异常改变及其靶向治疗的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5): 414-418
- [3] 何海涛, 李惠民. 急性髓系白血病靶向治疗的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 245-249
- [4] 魏辉. 急性髓系白血病诱导治疗的进展及展望[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(4): 280-283
- [5] 韦祁, 董慧娟, 梁家宝, 等. 初治急性髓系白血病患者中MDR1和Nrf2基因的表达研究[J]. 生物医学工程与临床, 2015(6): 623-628
- [6] 林靖祎, 张宇晶, 高锦程, 等. 急性髓系白血病免疫治疗方式及研究进展[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1763-1767
- [7] 顾骋圆. 老年急性髓系白血病临床特征和预后因素评估[D]. 苏州大学, 2016
- [8] 郭绪涛. 联合检测初治急性髓系白血病患者MDR1、BAALC基因表达及MDR1基因在诱导化疗中的价值[D]. 南方医科大学, 2016
- [9] 高莉, 杨静. 初治急性髓系白血病患者MDR1和BAALC基因的表达情况及其与预后的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13): 1786-1789
- [10] 董小林, 张少君, 杨洁. 联合检测凋亡抑制蛋白及脑和急性白血病胞质蛋白在老年急性髓系白血病中的意义[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(8): 535-537
- [11] 姚欣好, 周静东, 张婷娟, 等. 分化抑制因子1基因在急性髓系白血病患者骨髓单个核细胞中的表达[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(1): 65-69
- [12] 牛晓敏, 何慧清, 周睿卿, 等. 急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒血症对白血病复发的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(2): 123-125
- [13] 秦铁军, 徐泽锋, 张悦, 等. 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、柔红霉素或去甲氧柔红霉素(HAD/HAI)诱导治疗初治急性髓系白血病的长期疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 94-99

(下转第1142页)

- Endometriosis[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(5): 217-223
- [17] 杨云. 子宫内膜干细胞学说在子宫内膜异位症中的作用及研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(28): 4250-4256
- [18] Koipallil Gopalakrishnan AR, Kishore U, Madan T. Mesenchymal stem cells: a promising tool for targeted gene therapy of endometriosis[J]. Regen Med, 2017, 12(1): 69-76
- [19] Ma L, Xu YL, Ding WJ, et al. Prognostic value of Musashi-1 in endometrioid adenocarcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 4564-4572
- [20] Gütte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma[J]. J Pathol, 2008, 215(3): 317-329
- [21] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 478-480
- [22] Zhang L, Xiong W, Xiong Y, et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(7): 526-535
- [23] Zhu X, Li Y, Zhou R, et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(1): 117-123
- [24] Zanatta A, Pereira RM, Rocha AM, et al. The relationship among HOXA10, estrogen receptor α , progesterone receptor, and progesterone receptor B proteins in rectosigmoid endometriosis: a tissue microarray study[J]. Reprod Sci, 2015, 22(1): 31-37
- [25] 洪星辉, 黄金玲. Wnt/ β 连环素和 NF- κ B 信号通路对磷脂酶 D 的调控作用及其与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(5): 779-783
- [26] Xu H, Yang JJ, Wang CH, et al. Effect of Wnt/ β -catenin signal pathway on of matrix metalloproteinase-7 and vascular endothelial growth factor gene expressions in endometriosis [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43(4): 573-577
- [27] de Mattos RM, Pereira PR, Barros EG, et al. Aberrant levels of Wnt/ β -catenin pathway components in a rat model of endometriosis [J]. Histol Histopathol, 2016, 31(8): 933-942
- [28] Rath G, Jawanjal P, Salhan S, et al. Clinical significance of inactivated glycogen synthase kinase 3 β in HPV-associated cervical cancer: Relationship with Wnt/ β -catenin pathway activation [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5): 460-478
- [29] 刘鑫, 王化丽, 王悦阳, 等. 雌激素对子宫内膜异位症患者子宫内膜间质细胞合成 NGF 及 COX-2 的影响及传导通路研究 [J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(1): 51-53, 65
- [30] Kulak J, Fischer C, Komm B, et al. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model [J]. Endocrinology, 2011, 152(8): 3226-3232

(上接第 1102 页)

- [14] 杨金荣, 曾云, 于明. 急性髓系白血病 FLT3 基因突变研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1104-1107
- [15] 唐艳萍, 蔡政民, 唐亚梅, 等. 成人和儿童急性白血病常见融合基因表达的比较[J]. 广西医学, 2017, 39(7): 952-954
- [16] 唐艳萍, 蔡政民, 唐亚梅, 等. 表达融合基因的急性 B 淋巴细胞白血病患者形态学和免疫表型特点 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(7): 1097-1100
- [17] Aref S, Al K T, Zeed T A, et al. The Prognostic Relevance of BAALC and ERG Expression Levels in Cytogenetically Normal Pediatric Acute Myeloid Leukemia [J]. Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion An Official Journal of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion, 2015, 31(1): 21-8
- [18] 马云云. 阿米洛利对髓细胞白血病细胞作用的研究[D]. 兰州大学, 2016
- [19] 闫理想, 史哲新, 杨向东, 等. 益气养阴方对白血病干细胞 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1491-1495
- [20] Latuske EM, Stamm H, Klokow M, et al. Combined inhibition of GLI and FLT3 signaling leads to effective anti-leukemic effects in human acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2017, 8 (17): 29187-29201
- [21] 郑博杨, 侯金晓, 李慧波, 等. 浅议与 APL 预后密切相关的因子[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12): 2397-2400
- [22] Zhang J, Shi J, Zhang G, et al. BAALC, and ERG, expression levels at diagnosis have no prognosis impact on acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Annals of Hematology, 2018, 10(12): 1-7
- [23] Rashed R A, Kadry D Y, El T M, et al. Relation of BAALC and ERG Gene Expression with Overall Survival in Acute Myeloid Leukemia Cases[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2015, 16 (17): 7875-7882
- [24] 杨海燕, 周静东, 杨磊, 等. 急性髓系白血病患者 BAALC 的表达及其临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(2): 169-174
- [25] Guo X, Shi P, Chen F, et al. Low MDR1 and BAALC expression identifies a new subgroup of intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia with a favorable outcome [J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(3): 144-148
- [26] 董小林, 张少君, 邱桂华, 等. BAALC 蛋白在急性白血病中的表达及其临床意义[J]. 海南医学, 2014, 25(5): 639-641