

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.004

索拉非尼联合 As_2O_3 对 *FLT3-ITD* 突变白血病细胞 MV-4-11 的抑制作用

齐凌, 黄瑞滨(南昌大学第一附属医院 血液科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 目的: 观察 FLT3 抑制剂索拉非尼(sorafenib)联合三氧化二砷(As_2O_3)对 *FLT3-ITD* 突变的人类急性双表型(B、单核)髓细胞白血病 MV-4-11 细胞增殖、细胞周期和凋亡的作用, 为该联合用药方案的临床应用提供实验依据。方法: 将对数生长期的 MV-4-11 细胞分为 4 组: 空白对照组(不加药), 索拉非尼单药(1、10、100、1 000、5 000、10 000 nmol/L)组, As_2O_3 单药(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0 μ mol/L)组, 索拉非尼 + As_2O_3 联合用药(10 nmol/L + 1.0 μ mol/L)组。CCK-8 法检测索拉非尼和 As_2O_3 单用或联用对 MV-4-11 细胞增殖的抑制作用, 流式细胞术检测 MV-4-11 细胞的凋亡及细胞周期。结果: 索拉非尼和 As_2O_3 单用对 MV-4-11 细胞的增殖均有抑制作用, 且均呈浓度依赖性; 两药联用对 MV-4-11 细胞增殖的抑制率显著高于两药的单用[(70.72 ± 1.03)% vs (47.24 ± 1.27)%、(20.28 ± 0.70)%; 均 $P < 0.01$], 两药相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)为 0.696, 表现出协同作用。索拉非尼可使 MV-4-11 细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期, 两药联用阻滞得更严重。两药联合作用于 MV-4-11 细胞 48 h 后, MV-4-11 细胞早期凋亡率显著高于两药单用(89.06% vs 68.27%、78.71%; 均 $P < 0.05$)。结论: 索拉非尼联合 As_2O_3 能够协同抑制 MV-4-11 细胞的增殖, 并且比单药作用更有效地阻滞细胞周期于 G_0/G_1 , 更明显地促进细胞凋亡。

[关键词] 急性髓细胞白血病; FLT3; 索拉非尼; 三氧化二砷

[中图分类号] R733.7; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)01-0020-05

Inhibitory effect of sorafenib and arsenic trioxide on the *FLT3ITD*-mutated myelomonocytic leukemia MV-4-11 cells

Qi Ling, Huang Ruibin (Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the effect of the FLT3-specific inhibitor sorafenib in combination with arsenic trioxide on the proliferation, cell cycle and apoptosis of leukemia MV-4-11 cells, a biphenotypic B myelomonocytic leukemia cell line with *FLT3-ITD* mutations, as a model *in vitro*. **Methods:** Logarithmic phase MV-4-11 cells were cultured in the absence (control) or presence of sorafenib (1, 10, 100, 1 000, 5 000, 10 000 nmol/L), arsenic trioxide (0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 μ mol/L), and sorafenib (10 μ mol/L) and arsenic trioxide (1.0 μ mol/L) in combination, respectively, for 48 h cell proliferation was assessed by CCK-8 assay, apoptosis and cell cycle progression by flow cytometry. **Results:** Sorafenib and arsenic trioxide, each alone, inhibited MV-4-11 cell proliferation in a concentration dependent manner. However, the inhibitory effect was more significant ($P < 0.01$) when 10 nmol/L sorafenib and 1.0 μ mol/L arsenic trioxide were used in combination ([70.72 ± 1.03]%) than each alone ([47.24 ± 1.27]%) and [20.28 ± 0.70]%; the interaction coefficient for these two drugs was 0.696. Sorafenib alone resulted in cell cycle arrest in G_0/G_1 phase and sorafenib in combination with arsenic trioxide increased cell cycle arrest. Similarly, both sorafenib and arsenic trioxide induced MV-4-11 cell apoptosis, but they were more effective in combination than each in itself (89.06% vs 68.27%, 78.71%; $P < 0.05$). **Conclusion:** Sorafenib and arsenic trioxide, each in itself, are capable of inhibiting proliferation, blocking cycle progression, and inducing apoptosis in *FLT3*-mutated myeloid leukemia cells.

[基金项目] 江西省卫生厅科技计划项目(No. 053035)。Project supported by the Science and Technology Program from Health Bureau of Jiangxi Province (No. 053035)

[作者简介] 齐凌(1986-), 女, 江西省南昌市人, 硕士生, 主要从事急性髓细胞白血病靶向治疗的研究。E-mail: qiling_70@163.com

[通信作者] 黄瑞滨(Huang Ruibin, corresponding author), E-mail: rbhuang69@163.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20140218.1104.004.html>

[**Key words**] acute myeloid leukemia; FLT3; sorafenib; arsenic trioxide

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(1): 20-24]

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组异质性、克隆性的造血干细胞(haemopoietic stem cell, HSC)疾病,主要表现为 HSC 不断积累的获得性遗传学异常,使其不能正常地自我更新、增殖和分化^[1]。基因突变及过表达、非编码 RNA(如微小 RNA 等)、遗传学改变是该疾病异质性的分子基础^[2],并与白血病的预后有着非常密切的联系。细胞受体 FMS 样酪氨酸激酶 3(fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)是 III 型受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族的成员,其编码基因是一种原癌基因。正常情况下,RTK 的近膜区(juxtamembrane, JM)和酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)具有自我抑制功能,使其成为一种非活性构象。当 JM 区发生长度突变(internal tandem duplication, ITD)或结构域活性回路替代突变时,导致 FLT3 和下游靶位点(包括 STAT5、RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 等)激活,致使细胞增殖紊乱,凋亡受抑^[3]。索拉非尼(sorafenib)是一种小分子多激酶抑制剂,可以通过阻止 FLT3 的自身磷酸化并作用于下游信号通路来诱导白血病细胞凋亡;同时,通过抑制 MAPK 通路中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)促使白血病细胞进一步分化为正常造血细胞^[4]。三氧化二砷(AS_2O_3 或 ATO)能诱导细胞凋亡、提高细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平、降低细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量、促进线粒体释放细胞色素 C 和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)及影响多种凋亡相关蛋白的表达^[5]。本研究观察 FLT3 抑制剂索拉非尼联合 AS_2O_3 对携带 *FLT3-ITD* 突变的髓细胞白血病细胞株 MV-4-11 的增殖抑制及凋亡促进作用,为多靶点联合治疗 *FLT3-ITD* 阳性 AML 患者的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株与主要试剂

MV-4-11 细胞是人类双表型(B、单核)急性髓细胞白血病细胞株,携带 *FLT3-ITD* 突变基因^[6-7],由解放军总医院血液科窦立萍博士惠赠。索拉非尼由德国拜耳公司赠予,用 100% DMSO 溶解后保存于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$; AS_2O_3 购自北京双鹭药业股份有限公司,使用时用 IMDM 培养基稀释至相应浓度。稀释后用

于实验的索拉非尼药液中 DMSO 的含量 $<0.5\%$,不影响细胞生长。Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物发展有限公司。

1.2 细胞培养

MV-4-11 细胞用含 10% 胎牛血清、1% 双抗(青霉素和链霉素)的 IMDM 培养基接种于 35 mm 的培养板,在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养。当细胞密度达到 $1 \times 10^6/\text{ml}$ (约 2~3 d)时,按半量换液,传代 1 次。

1.3 实验分组

取对数生长期、状态良好的细胞进行实验,共分为 4 组,分别为空白对照(未加药)组、索拉非尼单药(1、10、100、1 000、5 000、10 000 nmol/L)组、 AS_2O_3 单药(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0 $\mu\text{mol/L}$)组、索拉非尼 + AS_2O_3 联合用药(10 nmol/L + 1.0 $\mu\text{mol/L}$)组,每浓度设 5 个平行孔。

1.4 CCK-8 法检测索拉非尼联合 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞增殖的抑制

取对数生长期 MV-4-11 细胞,以 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 接种于 24 孔板中,按实验分组方案加药后,分别培养 48 h,离心,去除上清,加 RPMI 1640 培养基并吹打混匀,接种于 96 孔板中,每孔 100 μl 。每孔加入 10 μl CCK-8 溶液,在细胞培养箱内继续培养 4 h,用酶标仪检查各孔在 450 nm 波长在处的光密度(D)值,实验重复 3 次。根据下列公式计算细胞增殖抑制率,细胞增殖抑制率(%) = (空白对照组 D 值 - 实验药物组 D 值)/空白对照组 D 值 $\times 100\%$ 。采用两药相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)评价两药相互作用性质。CDI 按下列公式计算: $CDI = AB/(A \times B)$; AB 为两药联用组与对照组 D 的比值, A 或 B 是各药物单独使用组与对照组 D 的比值。当 $CDI < 1$ 时,两药作用性质为协同;当 $CDI < 0.7$ 时,协同作用非常显著; $CDI = 1$ 时,两药作用性质为相加; $CDI > 1$ 时,两药作用性质为拮抗。

1.5 流式细胞术检测索拉非尼联合 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞周期的影响

取对数生长期 MV-4-11 细胞 $1 \times 10^6/\text{ml}$,分别用 10 nmol/L 索拉非尼和 1.0 $\mu\text{mol/L}$ AS_2O_3 单用或联合处理。在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱内培养 48 h 后收集细胞,细胞数至少应达到 $1 \times 10^6/\text{ml}$,PBS 洗涤 2 次后重悬于 0.5 ml PBS 中,再加入 2.5 ml 70% 冷乙醇,混匀固定, $4\text{ }^\circ\text{C}$ 保存。染色前用 PBS 洗去固

定液,加 1 μl RNase A 室温反应 30 min;再加入 4 μl PI 染料,室温下避光染色 30 min。流式细胞仪检测细胞周期,记录激发波长 488 nm 处红色荧光。

1.6 流式细胞术检测索拉非尼联合 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞凋亡的影响

取对数生长期 MV-4-11 细胞,接种于 24 孔培养板中,使其细胞数为 1×10^6 /孔。分别用 10 nmol/L 索拉非尼和 1.0 $\mu\text{mol/L}$ AS_2O_3 单用或联合处理 48 h,收集细胞,1 000 $\times g$ 离心,5 min,弃上清液,PBS 洗涤 2 次,加入 500 μl 结合缓冲液悬浮细胞,加入 5 μl Annexin V-FITC 并混匀,再加入 5 μl PI 混匀,室温避光反应 5 ~ 15 min。1 h 内用流式细胞术检测细胞凋亡。

1.7 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,对有统计意义的数据再用 LSD 法行两两比较,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 索拉非尼联合 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞的增殖具有协同抑制作用

索拉非尼处理组 MV-4-11 细胞的增殖抑制率随着浓度的增加而增强,表现出明显的浓度依赖性(图 1); AS_2O_3 处理组 MV-4-11 细胞的增殖抑制率随着浓度的增加而增强,也表现出明显的浓度依赖性(图 2)。

索拉非尼与 AS_2O_3 联合作用对细胞增殖的抑制率显著高于索拉非尼与 AS_2O_3 的单独用药 [$(70.72 \pm 1.03)\%$ vs $(47.24 \pm 1.27)\%$ 、 $(20.28 \pm 0.70)\%$; $F = 1810.29$, $P = 0.000$]。索拉非尼 10 nmol/L 与 AS_2O_3 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 联合用药的 CDI 为 0.696 (< 0.7),提示两药联用具有显著的协同作用。

2.2 索拉非尼联合 AS_2O_3 更有效地阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期

流式细胞术检测索拉非尼与 AS_2O_3 联合或单用对 MV-4-11 细胞周期的影响,结果(图 3)显示,索拉非尼单药处理组与空白对照组相比, G_0/G_1 期细胞比例增加 (39.1% vs 24.7% , $P < 0.05$),S 期、 G_2/M 期细胞减少 (46.63% vs 57.37% , 14.27% vs 17.93% ; 均 $P < 0.05$);而两药联用时,S 期细胞的增加较单用索拉非尼更加明显 (56.03% vs 46.63% , $P < 0.05$), G_2/M 期细胞较索拉非尼单药作用减少更明显 (3.91% vs 14.27%)。

2.3 索拉非尼联合 AS_2O_3 更有效地促进 MV-4-11 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图 4)显示,在 10 nmol/L 索拉非尼与 1.0 $\mu\text{mol/L}$ AS_2O_3 联合作用于 MV-4-11 细胞 48 h 后,细胞早期凋亡率分别高于两药单独使用 (89.06% vs 68.27% 、 78.71% , 均 $P < 0.05$),即索拉非尼与 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞均有促凋亡作用,而联合组用药对 MV-4-11 细胞的诱导凋亡作用更强。

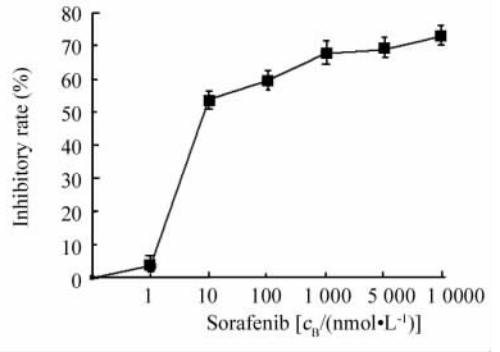


图 1 索拉非尼对 MV-4-11 细胞的增殖抑制呈浓度依赖性 [$n = 3, (\bar{x} \pm s)\%$]

Fig. 1 Sorafenib inhibited the proliferation of MV-4-11 cells in a concentration-dependent manner [$n = 3, (\bar{x} \pm s)\%$]

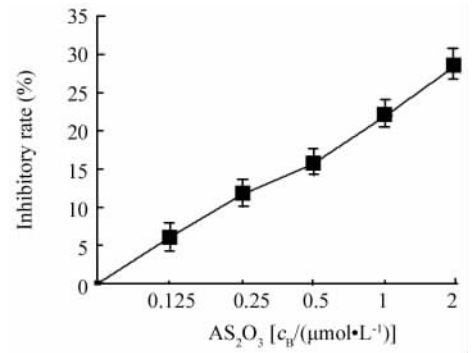


图 2 AS_2O_3 对 MV-4-11 细胞的增殖抑制呈浓度依赖性 [$n = 3, (\bar{x} \pm s)\%$]

Fig. 2 Arsenic trioxide inhibited the proliferation of MV-4-11 cells in a concentration-dependent manner [$n = 3, (\bar{x} \pm s)\%$]

3 讨论

FLT3-ITD 突变在 AML 中的发生率国内外各报道相差较大 ($14.7\% \sim 32.0\%$)^[3,8-10],不同报道的 *FLT3* 基因突变率差异较大的原因可能与种族差异、样本量大小、研究病例中各种 AML 亚型的构成比不同以及检测方法敏感性高低等因素有关。与此同

时,UKMRC(United Kingdom Medical Research Council)对 854 例 AML 的研究则表明,*FLT3-ITD* 突变是复发率和 DFS(disease free survival)最强预后相关因素,而与低 CR 率呈临界相关性($P = 0.05$)^[9]。故以 *FLT3* 为靶点,抑制其信号通路的靶向抑制剂成为 AML 新的研究热点。小分子酪氨酸激酶抑制剂通过与 *FLT3* 酪氨酸激酶竞争 ATP 结合位点而抑制其活性,干扰信号转导途径,影响白血病细胞的增

殖分化。目前正在进行临床试验的各种 *FLT3* 抑制剂有 PKC-412、SUI248、SU5416、CEP-701、MLN518、Sorafenib^[11]。其中,索拉非尼在体内的半衰期最长(约为 30 h),且它的代谢产物对 *FLT3-ITD* 也有抑制作用^[12],可不同程度地降低白血病细胞比例,甚至有个别病例用索拉非尼单药治疗后可达到完全缓解^[13]。

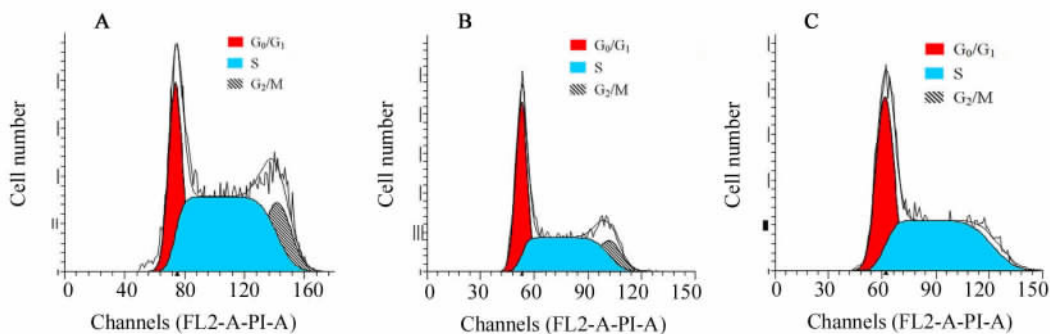


图 3 索拉非尼与 As_2O_3 单用或联用对 MV-4-11 细胞周期的影响

Fig. 3 Effects of monotherapy and combination of sorafenib and arsenic trioxide on the cell cycle of MV-4-11 cells

A: Control; B: Sorafenib; C: Combined

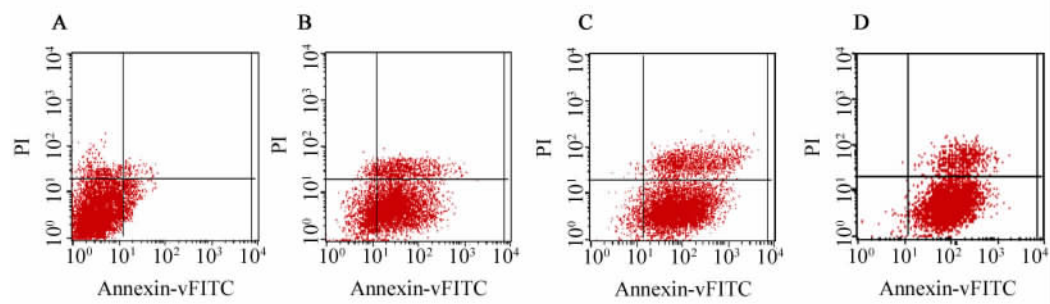


图 4 索拉非尼与 As_2O_3 单药或联合使用对 MV-4-11 细胞凋亡的影响

Fig. 4 Effects of monotherapy and combination of sorafenib and arsenic trioxide on the apoptosis of MV-4-11 cells

A: Control; B: Arsenic trioxide; C: Sorafenib; D: Combined

在具有 *FLT3* 突变的 AML 小鼠模型中,索拉非尼可降低白血病负荷,延长小鼠生存期;随后的 I 期临床试验中,索拉非尼治疗 *FLT3-ITD* 阳性的患者,有效率达 100%,外周血及骨髓幼稚细胞分别下降 50% 和 27%^[14]。索拉非尼治疗难治、复发的 *FLT3-ITD* 阳性的白血病患者也有报道^[15-16];2009 年加拿大国家癌症研究所对索拉非尼治疗 AML 进行了多中心随机 I 期临床试验,其中 38 例难治、复发以及首次诱导后未 CR 的 AML 患者给予索拉非尼治疗后,虽然 CR 率仍较低,但随着药物剂量增加,多数患者外周血及骨髓中的幼稚细胞数量明显减少;11

例 *FLT3-ITD* 阳性的难治性 AML 患者在接受索拉非尼治疗后,有 6 名能够进行造血干细胞移植,同时在移植后继续服用索拉非尼,达到了长期的 CR。Safaian 等^[13]报道了 1 例 *FLT3-ITD* 突变阳性 AML 患者移植后两次复发且常规化疗无效,使用索拉非尼治疗后获得分子生物学完全缓解。但索拉非尼单药治疗的疗效并不完全理想且有效持续时间有限,而将索拉非尼与其他常规化疗药物联合使用,可实现更好的临床效果。

As_2O_3 在治疗难治和复发的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)已取得很

好的疗效。体外研究发现, AS_2O_3 存在剂量依赖的双重效应, 即在大剂量($0.5 \sim 2.0 \mu\text{mol/L}$)时主要诱导凋亡, 低剂量($0.1 \sim 0.5 \mu\text{mol/L}$)长时间作用则可促进 APL 细胞的分化。实验^[17]表明, 在 AS_2O_3 作用下, 细胞内 Y1 线粒体穿膜电位下降或消失, NADPH 氧化酶浓度增高、GSH 含量降低, ROS 水平升高, 释放细胞色素 C 和凋亡诱导因子, 激活 Caspase, 通过 $SAPK/JUN \rightarrow AP-1$; $P38 \text{ MAPK} \rightarrow Bax, Bcl-2$; $NF-\kappa B \rightarrow XIAP, FLIP$; $P53 \rightarrow PUMA$; $Sp1 \rightarrow TERT$ 等多种途径诱导细胞凋亡^[5]。同时, Wetzler 等^[17]发现, AS_2O_3 可以减少 BCR/ABL 及 FLT3 的磷酸化。

本研究结果显示, 在 MV-4-11 细胞中, 索拉非尼及 AS_2O_3 均显著抑制细胞的增殖, 并具有剂量依赖性; 将 10.0 nmol/L 索拉非尼与 $1.0 \mu\text{mol/L}$ AS_2O_3 联合作用于 MV-4-11 细胞株, 表现出明显的协同作用($CDI < 0.7$)。同时发现, 当单用索拉非尼处理 MV-4-11 细胞时, 使 FLT3-ITD 细胞株阻滞在 G_0/G_1 期; 而与其与 AS_2O_3 联用时, G_0/G_1 期、S 期的细胞均明显增多, G_2/M 期细胞较索拉非尼单药作用时进一步减少。由此说明, 联合用药使 FLT3-ITD 细胞不能正常通过 G_0/G_1 期和 S 期, 协同影响细胞周期阻滞。索拉非尼和 AS_2O_3 都可不同程度地诱导 FLT3-ITD 阳性细胞凋亡, 而两药联合可起到协同促凋亡作用。由于两药对细胞的作用机制不同: 索拉非尼除了抑制 FLT3 受体磷酸化外, 还抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路、下调抗凋亡蛋白 Mcl-1 等; AS_2O_3 则下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、上调促凋亡蛋白 Bax 等, 同时也抑制 FLT3 磷酸化。由此推测, 两药的作用靶点在蛋白质水平上既有交叉, 又可各自通过不同途径, 以协同的形式抑制细胞增殖和诱导凋亡。

随着对白血病的发病机制、病理性 FLT3 信号转导途径等的深入研究, FLT3 激酶抑制剂靶向治疗有望成为有效的白血病治疗策略。同时, 索拉非尼与 AS_2O_3 联合应用可产生协同作用, 这为治疗难治、复发的 FLT3-ITD 阳性 AML 患者提供了一个新的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Dohner H, Gaidzik VI. Impact of genetic features on treatment decisions in AML [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011: 36-42.
- [2] Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: Prognostic and therapeutic implications [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5): 475-486.
- [3] 王云贵, 刘旭辉, 梁毅, 等. FLT3 基因表达水平及内部串联

重复突变与急性髓系白血病的关系及临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(11): 741-745.

- [4] Zhang W, Konopleva M, Shi YX, et al. Mutant FLT3: A direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(3): 184-198.
- [5] Sumi D, Shinkai Y, Kumagai Y. Signal transduction pathways and transcription factors triggered by arsenic trioxide in leukemia cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 244(3): 385-392.
- [6] 窦立萍, 李永辉, 王莉莉, 等. miR-196a 靶向调控 HOXA9 基因的实验研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(2): 166-169.
- [7] Dou L, Zheng D, Li J, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression [J]. Oncogene, 2012, 31(4): 507-517.
- [8] 王莉红, 周春林, 张新伟, 等. FLT3 基因内部串联重复突变与急性白血病的关系及临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(7): 393-396.
- [9] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the united kingdom medical research council AML 10 and 12 trials [J]. Blood, 2001, 98(6): 1752-1759.
- [10] Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2001, 97(1): 89-94.
- [11] Pratz KW, Levis MJ. Bench to bedside targeting of FLT3 in acute leukemia [J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(7): 781-789.
- [12] Pratz KW, Sato T, Murphy KM, et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML [J]. Blood, 2010, 115(7): 1425-1432.
- [13] Safaian NN, Czibere A, Bruns I, et al. Sorafenib (Nexavar) induces molecular remission and regression of extramedullary disease in a patient with FLT3-ITD⁺ acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2009, 33(2): 348-350.
- [14] 马亮, 马一盖. FLT3-ITD 突变检测及其临床意义 [J]. 中日友好医院学报, 2011, 25(3): 178-180, 184.
- [15] 魏述宁, 魏辉, 秘营昌, 等. 索拉非尼联合化疗治疗 FLT3-ITD 阳性急性单核细胞白血病一例报告及相关文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(1): 8-11.
- [16] Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: Sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation [J]. Blood, 2009, 113(26): 6567-6571.
- [17] Wetzler M, Brady MT, Tracy E, et al. Arsenic trioxide affects signal transducer and activator of transcription proteins through alteration of protein tyrosine kinase phosphorylation [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(22): 6817-6825.

【收稿日期】 2013-11-05

【修回日期】 2013-12-10

【本文编辑】 黄静怡