

慢性粒细胞白血病的靶向治疗相关基因及信号通路*

董 菲¹综述,孙成铭^{2△}审校(1. 青岛大学 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院 264000)

【关键词】 慢性粒细胞白血病; 基因; 信号通路; 靶向治疗; 白血病干细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 20. 062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3116-04

慢性粒细胞白血病(CML)是起源于骨髓多能造血干细胞的恶性增殖性疾病,Ph 染色体 t(9;22)(q34;q11)是其特征性细胞遗传学标志。Ph 染色体形成的 bcr/abl 融合基因编码具有较强酪氨酸激酶活性的蛋白 BCR/ABL,通过改变关键的调节蛋白磷酸化状况来影响多种信号传导途径,引起细胞周期紊乱、增殖失控或凋亡受阻,从而导致白血病的发生^[1]。CML 在临床上可分为慢性期、加速期和急变期,其中急性变是大多数 CML 患者的转归,而在病程发展中 BCR/ABL 发挥着关键作用,靶向抑制此蛋白的表达可以有效缓解甚至可以治愈疾病。近年来,针对 BCR/ABL 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的临床应用,开辟了 CML 靶向治疗的新途径,然而,这些药物不能根除白血病,容易引发耐药,寻找新的有效的治疗方法成为目前研究的热点。随着对 CML 发病机制的不断研究,白血病干细胞(LSC)自我更新与增殖的信号通路中关键靶点的发现改变了人们对 CML 发病机制、治疗和预后的认识,多靶点、联合用药可能成为治疗 CML 的关键^[2]。

1 CML 相关基因及信号通路

1.1 经典信号通路在 CML 中的作用

1.1.1 Wnt/ β -catenin Wnt/ β -catenin 信号通路在生物进化过程中极为保守,是胚胎发育及肿瘤形成的重要途径。经典 Wnt/ β -catenin 信号通路对于造血细胞的增殖、分化和干细胞自我更新是至关重要的,其异常与恶性血液肿瘤的发展相关^[3]。小鼠实验证实, β -catenin 的缺失能降低 CML 干细胞的自我更新能力^[4]。在 CML 急变过程中,Wnt/ β -catenin 信号通路活性明显增强^[5]。Wnt/ β -catenin 异常激活导致多药耐药相关蛋白 ABCB1(ABCB1 有排出药物的作用)的过表达,从而使 CML 患者在加速期易对药物产生耐受^[6]。Wnt 信号通路抑制剂 AV65,能减少 CML 细胞中 β -catenin 的表达,抑制原始 CML 细胞的增殖^[7]。

研究显示,过表达的 β -catenin 能够与肿瘤坏死因子受体 CD27 及其配体 CD70 相互作用。小鼠 CML 干细胞和祖细胞上的 CD27 与 CD70 结合诱发 Wnt 靶基因过表达,促进 CML 干细胞增殖;而阻断 CD27-CD70 可导致小鼠 CML 发展延迟并促进其长期生存。CD27 在 CML 患者骨髓干细胞/祖细胞中有表达,至于 CD27-CD70 在人 CML 中的机制目前尚不清楚。这些数据提示免疫系统可能会通过 Wnt/ β -catenin 参与 CML 的发展。进一步的研究将揭示靶向阻断 CD27 信号是否会抑制 Wnt/ β -catenin 通路,从而为 CML 和其他白血病提供新的治疗机会^[8]。

1.1.2 JAK2/STAT5 BCR/ABL 通过激活 JAK2/STAT5 通路参与细胞生长、分化和迁移。STAT5 作为 BCR/ABL 磷酸化激活的下游效应分子,在 BCR/ABL1⁺ CML 中被持续活化,调节下游靶基因如 Cyclin D1、Bcl-X1 以及 C-myc 等的表达

来诱导细胞恶性转化;高水平的 STAT5 mRNA 能介导伊马替尼抵抗,并提示 CML 病情进展^[9]。实验证实 STAT5 缺失的小鼠不能形成 CML,这提示 STAT5 可能是 CML 的致病因素之一^[10]。抑制 STAT5 磷酸化将成为消除 LSC 的一个有趣的靶点^[11]。

BCR/ABL⁺ CML 细胞 JAK2/STAT5 通路异常激活^[12]。实验数据表明,JAK2-STAT5 信号轴在 CML LSCs 生存和增殖过程中发挥着重要作用^[13]。抑制 JAK2 可降低 BCR/ABL 并阻碍其下游信号通路,同时增加 TKI 对 BCR/ABL1 的效应^[14-15]。但是 JAK2 在 CML 中具体作用机制并不十分清楚,也有研究指出 JAK2 对 CML 细胞的生存和维持是非必要的^[16]。因此,还需要深入研究 JAK2/STAT 作为治疗靶点在 CML 中发挥的作用。

1.1.3 PI₃K/AKT/mTor PI₃K/AKT/mTor 位于 BCR/ABL 的下游,是与细胞自噬相关的通路,激活后导致 Ph⁺ 细胞受损性凋亡。PI₃K/AKT/mTor 是正常造血细胞重要的生存信号通路,调节细胞增殖、分化和生存。在实体肿瘤和恶性血液肿瘤中,该通路基因发生突变,这使其成为了一个具有吸引力的治疗靶点。mTOR 位于 AKT 的下游,是由 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物构成的丝氨酸/苏氨酸激酶,mTORC1 调节细胞周期从 G1 期向 S 期转化,mTORC2 使 AKT 磷酸化并达到完全活化^[17]。CML 患者骨髓细胞中 mTOR 高表达,用 mTOR 抑制剂雷帕霉素治疗 K562 细胞可干扰细胞增殖并增加细胞凋亡,使 G0/G1 期细胞增加而 S 期细胞减少^[18]。研究还显示,mTOR 可能会成为对 IM 耐药的 CML 的治疗靶点。

1.1.4 Sonic hedgehog(Shh) Shh 信号通路是与发育相关的保守通路,对胚胎发育和细胞增殖起着关键作用。Shh 通路在人类许多肿瘤和肿瘤干细胞的发生、发展、维持中发挥着重要的作用。实验数据表明,在 CML 中 Shh 通路的蛋白产物 SMO、PTCH1、和 GLI1 等表达水平升高,且急变期表达水平明显高于慢性期^[19]。Shh 通路可激活抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-xl,促进 CML 干细胞的增殖;环巴胺通过阻断 Shh 抑制 CML 干细胞的增殖,尤其是对 IM 耐药的 CML 早期患者的疗效好^[20]。Su 等通过实验发现,Shh 和 β -catenin 通路在 CD34⁺、C-kit⁺ 的祖细胞中存在共激活的现象,并进一步证实了在 K562 细胞中 Shh 信号通路通过 β -catenin 发挥作用^[21]。

1.2 CML 中新的基因及信号通路

1.2.1 C/EBP α CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α)是转录因子 C/EBPs 家族的重要成员,对细胞的增殖、分化、凋亡和代谢过程有着重要的影响。在 CML 中,bcr/abl 通过调控下游基因 C/EBP α 的表达,使其蛋白表达水平下降^[22]。C/EBP α 的

* 基金项目:山东省优秀青年科学家科研奖励基金(BS2011YY064)。

Δ 通讯作者,E-mail:18953569897@163.com。

突变或沉默可以抑制 K562 细胞分化^[23];稳定转染 C/EBP α 可降低 K562 细胞 C-myc 和 CyclinB1 的 mRNA 及蛋白的表达,促进细胞凋亡,并向粒系进行分化^[24]。由此可见,C/EBP α 作为肿瘤抑制因子对 CML 的发病和发展起着调控作用,可以通过恢复 C/EBP α 基因的表达作为 CML 的治疗靶点。

1.2.2 Per2 Period(per) 基因家族是生物钟反馈回路中重要的组成成分,因能调控昼夜节律(24 h)而得名,Per2 基因是其中的关键一员。之前对钟基因 Per2 的研究多集中在如乳腺癌、结直肠癌等非血液肿瘤中^[25-26],近几年来才逐渐有学者将钟基因与血液肿瘤联系起来。研究发现,在 CML 慢性期和急变期 Per2 基因表达水平都明显下调^[27]。转染 Per2 可使 K562 细胞 C-myc 表达水平下降并加速细胞凋亡;沉默 Per2 后 C-myc 表达水平恢复升高^[28]。因此,在 CML 治疗中生物节律基因 Per2 可能会成为众多靶基因中冉冉升起的新星。

1.2.3 C/EBP α -Per2 轴 Gery 等的科研团队首次发现在白血病患者细胞系中 C/EBP α 可以上调 Per2 基因的表达;反之诱导 Per2 基因表达,可能会反馈增强 C/EBP α 的抗肿瘤效应^[29]。对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的研究发现,C/EBP α 表达沉默时 Per2 表达下降,相应肿瘤细胞生长加快^[30]。在此基础上,国内研究人员孙成铭等科研团队通过对 K562 细胞转染外源性 C/EBP α 发现 Per2 mRNA 的表达上升,而 CyclinB1 和 C-myc mRNA 的表达降低;在成功转染 C/EBP α 的 K562 细胞中转入 Per2 基因的 RNA 干扰质粒,CyclinB1、C-myc mRNA 表达水平明显恢复升高,p53 的表达出现下调^[31]。这些数据证明了 CML 中很可能存在 C/EBP α -Per2 轴,两者共同调控 CML。

1.2.4 TGF- β /FOXO/BCL6 FOXO 属于转录因子 Forkhead 家族,BCR/ABL 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路,反过来抑制 FOXO 的表达,对 CML 细胞产生促增殖和抗凋亡的效应^[32]。FOXO 对于 CML 干细胞的维持也很关键,最近的数据显示,TGF- β 可抑制 AKT 的活性、激活 FOXO 从而促进 CML 干细胞趋于静止^[33]。事实上,FOXO3a 缺失结合 TGF- β 抑制和 IM 可导致小鼠 CML 干细胞的损耗,通过抑制 TGF- β 来影响 FOXO 通路可能对 CML 治疗有效^[33]。BCL6 是 FOXO 下游重要的效应分子,其抑制剂能够选择性消除静止的 CML LSC 并增强 LSC 对 TKI 的敏感性^[34]。这些证据表明,TGF- β -FOXO-BCL6 信号通路可能会成为 CML 潜在的治疗靶点^[35]。

1.2.5 Sox4 Sox4 是 Sox 转录因子家族的 C 亚家族成员,在机体组织不同的发展过程中发挥着至关重要地作用^[36]。越来越多的数据表明,Sox4 在各种肿瘤中表达升高,包括白血病、结肠癌、肺癌和乳腺癌,暗示着 Sox4 在肿瘤发展中的基础性作用,然而其在不同肿瘤中的作用还存在着争议^[37]。Sox4 在 TKI 治疗的 Ph⁺ ALL 中高表达,它通过激活 PI₃K/AKT 和 MAPK 等信号通路影响细胞凋亡,从而与 ALL 的临床疗效不佳相关^[38]。有研究证明,Sox4 在 C/EBP 突变或沉默的 AML 患者中是高表达的,Sox4 作为 C/EBP α 的直接靶标,其表达与 C/EBP α 活性呈负相关;下调 Sox4 的表达能够阻碍白血病细胞的自我更新并促进细胞分化^[39]。针对 Sox4 或者受 Sox4 调节的主要基因的靶向治疗可能会对 BCR/ABL⁺ ALL 产生一定的效应^[40]。本实验室通过对 CML 患者的研究发现,CML 患者骨髓标本中 C/EBP α 表达水平降低而 Sox4 表达水平明显升高,两者表达呈负相关。这些试验结果为 Sox4 成为 CML 治疗的新靶点提供了有力证据。

2 CML 的靶向治疗

Ph 染色体形成 BCR/ABL 的是 CML 发病的分子基础,目前 CML 的治疗主要是针对 BCR/ABL 的治疗。传统的治疗方

案主要是以白消安、羟基脲、 α -干扰素和高三尖杉酯碱等药物为主,但疗效较小且副作用大,有些药物无法使患者获得遗传学或分子生物学缓解,不能从根本上消除病因。异基因造血干细胞移植则受到年龄与合适供体的限制,移植相关死亡率高且容易复发。因此,CML 的治疗急需 BCR/ABL 的高效靶向药物。

2.1 针对 BCR-ABL 的激酶抑制剂 针对 BCR/ABL 融合蛋白的药物 TKI 的使用开创了 CML 靶向治疗的先河,TKI 可竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的 ATP 结合位点,在细胞水平上抑制 BCR/ABL 酪氨酸激酶活性,且对正常细胞不具有杀伤抑制作用,特异性强、不良反应较少。然而,随着第一代 TKI 伊马替尼的临床应用,患者的耐药现象不断增加。第二代 TKI 尼罗替尼等解决了部分耐药的问题,但对于 BCR/ABL 特殊位点的突变仍然不能发挥作用,导致治疗无效或治疗后易复发。

2.2 针对 BCR-ABL T315I 突变的治疗药物 由于 BCR-ABL 激酶结构的不断演变,前两代 TKI 药物对 T315I 突变效应甚微,第三代 TKI ponatinib(AP24534) 可以显著抑制 T315I 突变^[41]。另外,研究发现含 T315I 突变的 CML 细胞对激酶抑制剂抵抗,而对 STAT5 磷酸化抑制剂匹莫齐特(pimozide)敏感,两种药物联合应用可能会加强 CML 的疗效^[42]。

2.3 针对白血病干细胞的靶向药物 众所周知,白血病复发或耐药的根本原因是 LSC 的存在。尽管 TKI 是 CML 治疗的一线药物,在大多数患者中几乎能消除所有的 CML 细胞,但是对于静止的、未分化的 LSC 无效^[43]。一些在维持造血干细胞的自我更新和增殖方面起重要作用的信号途径如 Wnt/ β -catenin、Shh、FOXO3a、JAK2 /STAT5 等成为了治疗 CML 的新靶点,并由此而研究出的靶向药物如 AV65、AG490、Smo 抑制剂 cyclopamine 等都能起到抑制 CML LSC 的增殖并促进其凋亡的作用。

3 结语与展望

如上所述,众多信号通路构成了庞大复杂的基因信号网络,共同调控着 CML 的发生和发展。CML 中所有激活的信号通路都汇聚于一个独特的终点:细胞增殖的失控和白血病克隆的扩张。因此,确定关联的信号通路在疾病过程中的作用是研究的重要领域。近年来更是随着对 LSC 研究的不断发展,针对特异通路或基因的分子靶向治疗逐渐成为 CML 治疗的主要方向。但有些靶向药物仅在体外进行验证,其体内疗效尚不明确,仍需进一步的临床验证。另外还需解决单个基因或单种药物的实施并未能完全抑制 CML 及其 LSC 的实际问题。如何更好地将分子靶向治疗和其他治疗手段结合起来,阻止 CML 急变甚至逆转急变,以提高疗效、改善患者的生存质量,有待更深入的研究和探索。

参考文献

- [1] Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2009, 113(8):1619-1630.
- [2] Naka K, Hoshii T, Hirao A. Novel therapeutic approach to eradicate tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myeloid leukemia stem cells[J]. Cancer Sci, 2010, 101(7):1577-1581.
- [3] Etet PFS, Vecchio L, Kamga PB, et al. Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1835(1):1-10.

- [4] Crews LA, Jamieson CH. Chronic myeloid leukemia stem cell biology[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7(2): 125-132.
- [5] 麦玉洁, 邱录贵, 李增军, 等. β -catenin 基因在白血病患者中的表达及其临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(8): 541-544.
- [6] Corrêa S, Binato R, Du Rocher B, et al. Wnt/ β -catenin pathway regulates ABCB1 transcription in chronic myeloid leukemia[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 303.
- [7] Nagao R, Ashihara E, Kimura S, et al. Growth inhibition of imatinib-resistant CML cells with the T315I mutation and hypoxia-adaptation by AV65-a novel Wnt/ β -catenin signaling inhibitor[J]. *Cancer Lett*, 2011, 312(1): 91-100.
- [8] Schürch C, Riether C, Matter MS, et al. CD27 signaling on chronic myelogenous leukemia stem cells activates Wnt target genes and promotes disease progression[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 624-638.
- [9] Warsch W, Kollmann K, Eckelhart E, et al. High STAT5 levels mediate imatinib resistance and indicate disease progression in chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(12): 3409-3420.
- [10] Walz C, Ahmed W, Lazarides K, et al. Essential role for Stat5a/b in myeloproliferative neoplasms induced by BCR-ABL1 and Jak2V617F in mice[J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3550-3560.
- [11] Wang X, Zeng J, Shi M, et al. Targeted blockage of signal transducer and activator of transcription 5 signaling pathway with decoy oligodeoxynucleotides suppresses leukemic K562 cell growth[J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(2): 71-78.
- [12] Hantschel O, Warsch W, Eckelhart E, et al. BCR-ABL uncouples canonical JAK2-STAT5 signaling in chronic myeloid leukemia[J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(3): 285-293.
- [13] Gallipoli P, Cook A, Rhodes S, et al. JAK2/STAT5 inhibition by nilotinib with ruxolitinib contributes to the elimination of CML CD34⁺ cells in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1492-1501.
- [14] Samanta A, Perazzona B, Chakraborty S, et al. Janus kinase 2 regulates Bcr-Abl signaling in chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2011, 25(3): 463-472.
- [15] Valent P. Targeting the JAK2-STAT5 pathway in CML[J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1386-1388.
- [16] Hantschel O, Warsch W, Eckelhart E, et al. BCR-ABL uncouples canonical JAK2-STAT5 signaling in chronic myeloid leukemia[J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(3): 285-293.
- [17] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis[J]. *Adv Cancer Res*, 2009, 102: 19-65.
- [18] Li J, Xue L, Hao H, et al. Rapamycin provides a therapeutic option through inhibition of mTOR signaling in chronic myelogenous leukemia[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(2): 461-466.
- [19] Long B, Zhu H, Zhu C, et al. Activation of the Hedgehog pathway in chronic myelogenous leukemia patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 8.
- [20] Zhao C, Chen A, Jamieson CH, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 776-779.
- [21] Su W, Meng F, Huang L, et al. Sonic hedgehog maintains survival and growth of chronic myeloid leukemia progenitor cells through β -catenin signaling[J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(5): 418-427.
- [22] Wagner K, Zhang P, Rosenbauer F, et al. Absence of the transcription factor C' C' AAT enhancer binding protein a results in loss of myeloid identity in bcr/abl-induced malignancy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(16): 6338-6343.
- [23] Shimokawa T, Nunomura S, Fujisawa D, et al. Identification of the C/EBP α -terminal tail residues involved in the protein interaction with UABP and their potency in myeloid differentiation of K562 cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1829(11): 1207-1217.
- [24] 孙成铭, 黄世峰, 罗红伟, 等. CCAA T 增强子结合蛋白 a 对 K562 细胞分化和凋亡的影响及机制[J]. *肿瘤*, 2009, 29(3): 220-225.
- [25] Yang X, Wood PA, Oh EY, et al. Down regulation of circadian clock gene Period 2 accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2): 423-431.
- [26] Wang Y, Hua L, Lu C, et al. Expression of circadian clock gene human Period2(hPer2) in human colorectal carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9(1): 166.
- [27] Yang MY, Yang WC, Lin PM, et al. Altered expression of circadian clock genes in human chronic myeloid leukemia[J]. *J Biol Rhythms*, 2011, 26(2): 136-148.
- [28] Sun CM, Huang SF, Zeng JM, et al. Per2 inhibits k562 leukemia cell growth in vitro and in vivo through cell cycle arrest and apoptosis induction[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(3): 403-411.
- [29] Gery S, Gombart AF, Yi WS, et al. Transcription profiling of C/EBP α targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2827-2836.
- [30] Thoenissen NH, Thoenissen GB, Abbassi S, et al. Transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha and critical circadian clock downstream target gene PER2 are highly deregulated in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1577-1585.
- [31] 孙成铭, 柴材富, 邵会媛, 等. C/EBP α -Per2 信号通路对 K562 细胞相关基因的调控机制[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(7): 801-802.
- [32] Jagani Z, Singh A, Khosravi-Far R. FoxO tumor suppressors and BCR-ABL-induced leukemia; a matter of evasion of apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1785(1): 63-84.
- [33] Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, et al. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2010, 463(7281): 676-680.
- [34] Hurtz C, Hatzi K, Cerchietti L, et al. BCL6-mediated re-

pression of p53 is critical for leukemia stem cell survival in chronic myeloid leukemia[J]. J Exp Med, 2011, 208 (11):2163-2174.

[35] Hamad A, Sahli Z, El Sabban M, et al. Emerging therapeutic strategies for targeting chronic myeloid leukemia stem cells[J]. Stem Cells Int, 2013, 2013:724360.

[36] Dy P, Penzo-Mendez A, Wang H, et al. The three SoxC proteins-Sox4, Sox11 and Sox12-exhibit overlapping expression patterns and molecular properties[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(9):3101-3117.

[37] Vervoort SJ, van Boxtel R, Coffey PJ. The role of SRY-related HMG box transcription factor 4 (SOX4) in tumorigenesis and metastasis: friend or foe? [J]. Oncogene, 2013, 32(29):3397-3409.

[38] Ramezani-Rad P, Geng H, Hurtz C, et al. SOX4 enables oncogenic survival signals in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2013, 121(1):148-155.

[39] Zhang H, Alberich-Jorda M, Amabile G, et al. Sox4 is a key oncogenic target in C/EBP α mutant acute myeloid leukemia[J]. Cancer Cell, 2013, 24(5):575-588.

[40] Ma H, Mallampati S, Lu Y, et al. The Sox4/Tcf7l1 axis promotes progression of BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2014, 99 (10): 1591-1598.

[41] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance[J]. Cancer Cell, 2009, 16 (5): 401-412.

[42] Nelson EA, Walker SR, Weisberg E, et al. The STAT5 inhibitor pimozone decreases survival of chronic myelogenous leukemia cells resistant to kinase inhibitors [J]. Blood, 2011, 117(12):3421-3429.

[43] Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy [J]. Oncotarget, 2011, 2 (9):713-727.

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-05-15)

• 综 述 •

机械通气中的肺保护策略及其研究进展

张雪飞 综述, 刘亚林 审校(重庆市第五人民医院麻醉科 400062)

【关键词】 机械通气; 肺保护; 机械相关性肺损伤
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3119-03

机械通气是 ICU 治疗重症患者的一个基本工具,也是全身麻醉的一个重要组成部分,但机械通气也可能导致并发症发生。对已经患病的肺进行机械通气或对原本正常的肺机械通气时可能造成肺结构和功能的显著改变,为了区别这两种情况,引用两个词:呼吸机相关肺损伤(VALI)和呼吸机诱发肺损伤(VILI)。VALI 是指先前存在肺损伤的患者,由于与呼吸机相关的因素导致肺损伤加剧或恶化,而 VILI 是指先前正常肺患者,由于与呼吸机相关的因素导致了肺部损伤^[1]。本文将综述 VILI 的机制,并进一步详述机械通气中的肺保护策略,以期提高机械通气的临床理论指导,减少机械通气过程中并发症的发生。

1 机械通气中的肺损伤机制

机械通气时不恰当的通气策略导致肺损伤,其机制包括:(1)较高气道压或较大潮气量导致肺的气压/容积伤早就为大家所熟知。(2)呼气末肺容积过低或肺不张导致终末肺单位反复的开放和塌陷导致不张伤。(3)在机械通气中,即使没有肺组织解剖上的改变,各种力的作用可以诱导促炎症反应细胞因子的释放、白细胞的募集,局部的炎症过程的启动称为生物伤^[2]。生物伤的理论基础是不恰当的机械通气策略所促发促炎症介质的释放和免疫系统的过度激活。生物伤的一个早期和频繁的现象是中性粒细胞从血管床向肺募集,并且由于上述的物理力(气压伤、容积伤、不张伤等)的作用,导致了不同的细胞内的介质的释放:由受损伤的细胞直接释放;或通过激活上皮、内皮、炎症细胞的细胞信号传导而间接释放。被释放的这些介质中一部分是直接对肺部有损伤作用,另一部分则可能是相继使肺发展为肺间质纤维化^[3]。这些被释放的介质^[4-5]、细

菌^[6]、脂多糖^[7]从肺泡移位入血液循环,可以导致多器官功能损害甚至死亡^[8]。

2 保护性肺通气策略

2.1 通气模式的选择 在临床工作中,容量控制通气(VCV)模式提供规则的每分通气量和二氧化碳消除,确保了通气操作的简单化,为临床所常用通气模式。近些年,压力控制通气(PCV)模式的优势逐渐为人们所认识。在 Yang 等^[9]研究表明:和传统的 VCV 通气模式策略相比,PCV 模式策略显示出较高的动脉血氧分压/吸入氧浓度的比值和较少的术后肺部并发症,并且 PCV 组的气道峰压和平台压也是较低的。但也有研究者认为:PCV(与 VCV 相比)降低了气道峰压,却只是维持了相似的血氧指数^[10]。PCV 与 VCV 相比,最主要的好处可能就是降低了机械通气中较高气道压可能导致的气压伤。一项对脓毒血症患者的回顾性分析研究表明:在保护性肺通气策略中,限制平台压 $<30\text{ cm H}_2\text{O}$ 不仅可以提高急性肺损伤(ALI)患者的生存率,而且对没有 ALI 但是进行机械通气的患者的生存率也有提高^[11]。这有可能是该策略减少了急性肺实质的损伤。基于这些随机临床实验的结果,指南推荐控制吸气末平台压 $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$ 。但是 2013 年发表于 Anesthesiology 杂志的一篇文章认为:对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,即便控制气道平台压 $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$,仍有可能发生过度通气,因此他们认为平台压 $\leq 25\text{ cm H}_2\text{O}$ 更加安全^[12],当然,这需要更多的临床实验加以证实。

2.2 潮气量 Kim 等^[13]的研究认为:在胸科手术中,用较高的潮气量(10 mL/kg 预测体质量)对术前肺功能正常的患者进行单肺通气不会导致任何肺损伤之类的并发症,这种方式比小