

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.050

急性髓系白血病中 DNMT3A 基因突变的研究进展*

陈煜娟¹综述,曾云^{1△},于明²审校

(昆明医科大学:1.第一附属医院血液科,昆明 650032;2.分子临床医学研究院,昆明 650500)

关键词:急性髓系白血病(AML);甲基化转移酶 3A(DNMT3A);DNA 甲基化;基因突变

中图分类号:R733.71

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3250-04

急性髓系白血病(AML)是一组异质性恶性血液系统疾病,无论在形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学及临床特点上都存在很大的差异。随着基因测序技术逐步成熟与推广,目前发现与 AML 相关的分子异常除 I 类突变(主要是信号传导分子)和 II 类突变(主要是转录因子)外,表观遗传调节对造血干细胞分化过程及功能也起着举足轻重的作用,与 AML 中表观遗传学有关的基因突变包括异柠檬酸脱氢酶-1(IDH1)、异柠檬酸脱氢酶-2(IDH2)、TET 家族羟化酶 2(TET2)、混合系白血病基因(MLL)和蛋白转导结构域(PTD)突变等^[1]。而甲基化转移酶 3A(DNMT3A)基因突变是近年来在 AML 患者中发现的与表观遗传调节有关的突变,该基因的突变影响 DNA 甲基化水平,因此该基因突变可能在 AML 患者发病过程中起着非常重要的作用。现简要总结近年来与 DNMT3A 突变有关的研究结果。

1 DNMT3A 生物学特性

基因组甲基化模式的建立和维持是由 DNA 甲基转移酶(DNMTs)负责的。在哺乳动物中,主要存在 3 类具有催化活性的 DNMTs,分别是 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B,以及 1 个无甲基转移酶活性的类似蛋白 DNMT3L^[2]。DNMT3A 定位于染色体 2p23,共有 23 个外显子,DNA 全长 109 615 bp,cDNA 全长为 4 192 bp,蛋白编码区(CDS)2 739 bp,编码 912 个氨基酸的蛋白质。在哺乳动物中,DNMT3A 蛋白的 C 端具有甲基转移酶活性;而 N 端富含多种结构域,它主要与酶在胞内的定位及与其他调控因子的相互作用有关,其中 PWWP、PHD 和 ADD(ATRX-DNMT3-DNMT3L)是 N 端 3 个最重要的结构域。PWWP 结构域负责 DNMT3A 在染色体上的定位^[3];PHD 区可识别组蛋白 H3K4 上未甲基化的区域,从而使 DNMT3A 结合到染色质上;而 ADD 结构域介导 DNMT3A 与其它蛋白的相互作用。

DNMT3A 与 DNMT3B 被认为是催化 DNA 从头开始甲基化的主要甲基转移酶,它们能够在完全去甲基化的 CpG 位点上引入甲基。Okano 等^[4]发现 DNMT3A 及 DNMT3B 对维持哺乳动物胚胎干细胞的甲基化是必需的,DNMT3A 和 DNMT3B 基因同时失活时影响早期胚胎干细胞的发育。目前,有学者发现 DNMT3A 主要表达于胚胎干细胞,且其表达水平在某些特定的肿瘤细胞中适度上调。2007 年 Ishii 等^[5]发现 DNMT3A 在人类睾丸生殖肿瘤中表达上调,最终导致生殖细胞肿瘤发生。因此,DNMT3A 基因不仅是正常干细胞分化过程的重要参与者,而且还是促进肿瘤细胞增殖的参与者。

2 AML 中 DNMT3A 基因突变

2001 年 Mizuno 等^[6]发现,AML 中 DNMT 家族表达水平较高,并且认为 DNMT 表达的上调会引发超甲基化最终导致白血病的发生。随后越来越多学者在 AML 患者中发现 DNMT3A 基因发生突变,该基因突变现已作为 AML 的一个独立的预后因素。此后的研究陆续发现在其他恶性血液病患者中,如骨髓增生异常综合征^[7]、原发性骨髓纤维化^[8]、T 细胞淋巴瘤^[9]患者中也存在该基因突变。

2.1 突变率 目前,发现 DNMT3A 基因突变主要发生在初治的 AML 患者,在复发 AML 或治疗后 AML 患者中未发现突变^[10]。现在的研究表明成人 AML 中 DNMT3A 突变率为 4.1%~29.0%^[10-21],AML-M4 中突变率 13.6%~22.6%^[13,15,16],AML-M5 中突变率 20.5%~50.0%^[10,13-16]。儿童 AML 患者中 DNMT3A 突变率很低(0.0%~2.1%)^[22-24],且发生突变的患儿都伴有其他分子突变。有实验采用 PCR 技术结合 DNA 测序对 61 例成人 AML 患者进行检测,发现 3 例(4.9%)发生突变^[25]。DNMT3A 基因突变在成人 AML 中突变频率较高,但在儿童急性白血病中突变率较低,表明中位年龄大的患者更容易发生该基因突变,且提示成人和儿童 AML 的分子发病机制可能不同。

在正常核型的 AML 患者中 DNMT3A 基因突变率在 19.2%~75.0%,异常核型的患者突变率低或无突变^[10,14,16,21]。而在 t(15:17)、t(8:21)和 inv(16)等低危核型的 AML 患者中无 1 例发生该基因突变^[12]。这表明在正常核型的 AML 患者中 DNMT3A 基因更易发生突变,并且可能与预后密切相关。

2.2 突变位点 从突变点来看,热点突变主要集中在编码第 882 位精氨酸所在的 23 号外显子中,该位点突变成组氨酸(R882H)、半胱氨酸(R882C)、脯氨酸(R882P)以及丝氨酸(R882S),其中(R882H)、(R882C)最常见^[10,12-19,21]。其他罕见的突变位点如:R478W、V897D、G543C、Y874C、M880V、W893S、P307R 等^[16-18,21]。R882 位点位于 DNMT3A 的催化区^[17];882 位点参与了 DNMT3A 同源二聚体形成并与 DNA 的相互作用有关。

2.3 AML 分型 在成人 AML 患者中主要发生在 M4、M5^[10,12-21,25]。DNMT3A 突变很可能在 AML-M4/AML-M5(单核细胞系)受累的急性白血病的发病过程中发挥重要作用,DNMT3A 基因突变为以上类型白血病的预后提供了新的分子标志,也为其治疗提供了新思路。

2.4 与其他基因突变之间的关系 在 DNMT3A 突变的 AML 患者中可伴随着 FLT3、IDH1、IDH2、NPM1、CEBPA 和

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(40110012);云南省联合专项基金资助项目(40210015;2013FB122)。 作者简介:陈煜娟(1987-),在读硕士研究生,主要从事血液系统疾病的研究。 △ 通讯作者, Tel:13888112822; E-mail: zengyun_fyy@sina.com.cn。

TET2 突变,但其主要是和 FLT3、NPM1 等基因同时发生突变,并且与预后有关^[10,12,14-17,21]。伴有 CEBPA 阳性患者发生 DNMT3A 突变率明显高于 CEBPA 阴性患者^[16],且差异有统计学意义。有 AML1/ETO、PML/RAR α 、CBFB/MYH11 等基因的 AML 患者没有 DNMT3A 突变出现^[15]。DNMT3A 基因突变是怎样导致白血病发生。而 FLT3、NPM1 等其他基因是否起到协同作用,是否 FLT3、NPM1 等基因和 DNMT3A 基因突变之间相互作用导致白血病发生? 这些问题有待进一步研究。

2.5 临床特点 从 AML 患者的特点来看,国内纪濛濛等^[10]研究发现 DNMT3A 突变组患者的年龄、性别、骨髓原始细胞、初发时白细胞数与 DNMT3A 没有突变组相比无统计学意义。乔纯等^[16]研究发现 DNMT3A 突变组患者的年龄、性别、骨髓原始细胞、白细胞数、血小板数、血红蛋白、与 DNMT3A 没有突变组相比差异无统计学意义。但是,国外学者报道有该基因突变的患者中位年龄大(大于 60 岁)、白细胞高、原始细胞多、血小板高等方面比较差异有统计学意义^[12-14]。目前还不知道造成这种差异的原因。

2.6 临床疗效与预后关系 大量研究表明, DNMT3A 基因突变是 AML 预后相对较差的判断指标。DNMT3A 基因突变的 AML 患者 OS、RFS 明显低于无 DNMT3A 基因突变患者,但完全缓解(CR)率与无 DNMT3A 基因突变的 AML 患者没有明显差异^[14-15]。也有学者报道 DNMT3A 基因突变的 AML 患者 CR 低于无突变的患者^[18-19,21]。DNMT3A 基因突变的 AML 患者中位年龄大(大于 60 岁)、白细胞高、原始细胞多、血小板高且 OS、RFS 明显低于无 DNMT3A 突变的患者^[14-15]。双等位基因 CEBPA 突变和 NPM1m+/DNMT3Am-则有较好的总生存期(OS)和低无事件生存率(ESF)^[17],但发生 DNMT3A 基因突变的 AML 患者无论是否伴有 NPM1 或 CEBPA 基因突变,均表现为预后较差。总之, DNMT3A 基因突变在成人急性髓系白血病中突变率较高,并且是一个独立的预后不良因素。

3 DNMT3A 基因突变在 AML 的作用机制

明确 DNMT3A 基因突变导致 AML 发生的机制有利于提高该类患者的治疗水平及改善其预后,但目前仍不清楚 DNMT3A 基因突变如何导致 AML 的发生。DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要方式, DNA 甲基化模式改变与肿瘤的发生发展密切相关。目前很多研究都基于 DNMT3A 基因突变对甲基化水平的影响。

3.1 DNMT3A 基因突变与低甲基化 Yamashita 等^[11]和 Yan 等^[13]发现在 DNMT3A 基因突变的 AML 患者中, DNA 甲基化水平下降。但 Thol 等^[26]发现在 DNMT3A 基因突变的 MDS 患者的 DNMT3A 表达水平低于未发生突变的患者,然而,这种差异并不显著($P=0.4$); Huang 等^[18]发现 DNMT3A 基因突变的 AML 患者 DNMT3A 表达水平明显低于未发生突变的患者比较差异有统计学意义($P<0.001$)。Ley 等^[12]也发现, DNMT3A 突变的 AML 患者与未突变的相比, DNMT3A 基因表达的水平无明显差异。AML 基因组中除了 182 个区域 5 甲基胞嘧啶的水平降低外,整体 5 甲基胞嘧啶水平并没有改变,因此 DNMT3A 突变可能并不直接影响胞嘧啶甲基转移酶活性。Holz-Schietinger 等^[27]发现,在 AML 中 DNMT3A 突变发生在二聚体或四聚物界面,最常见的突变位点 R882H 位于二聚体界面。突变的 DNMT3A 编码的酶活性未发生改变,但是二聚体与 DNA 结合时易发生解离,从而引起 DNA 甲基化

水平不稳定。因此, DNMT3A 的突变可能并不是导致其甲基化的功能丧失,而是导致 DNA 甲基化处于不稳定状态。DNA 甲基化是一种表观遗传修饰,甲基化的紊乱与肿瘤的发生关系密切。

近年来有学者报道低甲基化可能主要通过以下 4 方面导致肿瘤的发生^[28]。(1)基因组不稳定性增加: DNA 的低甲基化使染色质聚合发生障碍,干扰中期染色体的配对和分离,染色体的不稳定性增加,使染色体断裂易位和丢失,从而增加了基因的不稳定性。这可能导致癌基因激活,从而引起肿瘤的发生。(2)造成印记基因丢失: 由于生长发育与印记基因有关,父源性印记基因的表达通常刺激生长,而母源性印记基因表达通常抑制生长。当低甲基化造成印记基因丢失,导致细胞生长调控失衡,这在肿瘤的发生中起重要作用。(3)导致转座子的异常表达: Florl 等^[29]发现正常情况下,转座子呈甲基化状态而使转录关闭,而在肿瘤细胞中,因低甲基化使转座子被激活,可转移至其他位点引起突变。(4)甲基化异常对基因表达的影响: DNA 低甲基化可能使肿瘤基因表达上调,抑癌基因表达下调,从而导致肿瘤的发生。

3.2 DNMT3A 基因突变与转录因子 DNMT3A 基因能抑制包括 p53、p21 等多种转录因子。p53、p21 基因都是重要的肿瘤抑制基因,能引起肿瘤细胞的生长抑制及其细胞凋亡。其中 p21 蛋白能与各种 Cyclin-cdk 形成复合物,使 cdk 激酶的活性受抑制。其能阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期,使细胞停留在 G₁ 期。p21 在细胞内的表达水平的调控有两种方式:一种是通过 p53 依赖型另一种是 p53 非依赖型。在 p53 基因突变的肿瘤细胞中, p21 的表达量相对较低。Wang 等^[30]发现在乳腺癌细胞中, DNMT3A 能与 p53 结合发生相互作用,进而抑制 p53 介导的 p21 表达上调。因此 DNMT3A 基因突变的 AML 患者, p21 表达水平可能因为 DNMT3A 基因与 p53 异常结合而下调,这可能引起造血干细胞增殖失控,细胞基因组不稳定,这些都与细胞恶性转化有关。目前尚无 DNMT3A 基因突变引起 p21 转录水平下降的报道,因此该问题有待证实。

目前 DNA 甲基化抑制剂被用来研究肿瘤治疗。5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-CdR)作为一种 DNA 甲基化抑制剂,被证明有抑制肿瘤细胞的作用^[31]。5-Aza-CdR 通过上调 p21 的表达水平抑制细胞增殖,这条通路是 p53 依赖的^[31]。近年来临床上使用 DNA 甲基化抑制剂(地西他滨)治疗 AML 及 MDS 取得了一定的成效^[32]。Scandura 等^[33]对 27 例 AML 患者进行研究发现,应用标准诱导方案(DA3+7)之前给予地西他滨去甲基化处理具有安全性、可行性,57% 获 CR,33% 获 PR,且其毒副作用与单用 DA 方案相似。Metzeler 等^[34]也发现在 DNMT3A 基因突变的 AML 患者中使用地西他滨比起没有突变的患者效果更明显。其对 46 例 AML 患者进行研究,8 例 DNMT3A 基因突变的患者使用地西他滨后,6 例(75%)达到 CR,而 38 例无 DNMT3A 突变的 AML 患者中有 13 例(34%)达到 CR。他们的研究表明 DNMT3A 基因突变导致患者对去甲基药物敏感性提高,因此从去甲基化治疗中受益。由于 DNMT3A 基因突变的 AML 患者甲基化水平降低,很难理解地西他滨治疗有该基因突变的 AML 患者疗效更好,目前对 DNMT3A 基因突变的 AML 患者使用地西他滨治疗临床报道甚少,具体作用机制尚不清楚。可能该基因突变通过影响其他方面机制导致 AML 的发生。

总之, DNMT3A 基因突变致 AML 发病机制仍未明确。但长期普遍认为甲基化异常是肿瘤发生的重要机制,而介导这

一过程的基因突变可能是甲基化异常的重要原因。Challen 等^[35]发现造血干细胞分化需要 DNMT3A 的参与。造血干细胞未接受分化的信号时,需要一些基因帮助维持干细胞状态。当要分化时, DNMT3A 则对这些基因进行甲基化,使它们表达失活,这样干细胞才能进行正常分化。但当 DNMT3A 基因发生突变时,甲基转移酶功能缺失,维持干细胞状态的基因甲基化异常,这导致造血干细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻。它们在骨髓和其他造血组织中增生累积,并浸润其他器官组织,而使正常造血受抑制引起血细胞缺乏。

4 结 语

DNMT3A 基因突变可能成为 AML 亚型细分的一个分子标记,同时为 AML 患者临床诊治、改善预后提供了新依据。虽然我们现已检测到在 AML 患者中存在 DNMT3A 基因突变,但该基因突变如何引起 DNA 甲基化水平异常尚不清楚,仍需要大规模前瞻性研究和回顾性分析进一步阐明该基因突变在 AML 发展中具体致病机理,才能进一步针对发病机制研究新的靶点治疗药物,为肿瘤患者提供个体化治疗,深入分析 DNMT3A 基因突变患者伴有 FLT3 等预后较差的基因突变是否对 AML 患者造成二次损伤。虽然目前在 DNMT3A 突变的 AML 患者中使用地西他滨等药物化疗取得了一定的成效,但 Ley 等^[12]发现, DNMT3A 突变的 AML 患者中进行造血干细胞移植比常规化疗的患者效果更显著。所以,在 DNMT3A 基因突变的患者治疗过程中要兼并药物化疗及 HSC,从而使患者的 OS 及 RFS 得到提高。

参考文献:

- [1] Damm F, Thol F, Hollink I, et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups[J]. *Leukemia*, 2011, 25(11):1704-1710.
- [2] Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A, et al. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases[J]. *ChemBiochem*, 2011, 12(2):206-222.
- [3] Chen T, Tsujimoto N, Li E, et al. The PWWP domain of Dn-mt3a and Dnmt3b is required for directing DNA methylation to the major satellite repeats at pericentric heterochromatin[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20):9048-9058.
- [4] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development[J]. *Cell*, 1999, 99(3):247-257.
- [5] Ishii T, Kohu K, Yamada S, et al. Up-regulation of DNA Methyltransferase 3A expression is associated with hypomethylation of intron 25 in human testicular germ cell tumors[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 212(2):177-190.
- [6] Mizuno S, Chijiwa T, Okamura T, et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2001, 97(5):1172-1179.
- [7] Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A Mutations in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7):1153-1158.
- [8] Abdel-Wahab O, Pardanani A, Rampal R, et al. DNMT3A Mutations analysis in primary myelofibrosis chronic myelomonocytic Leukemia and advanced phases of myeloproliferative neoplasms [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7):1219-1220.
- [9] Couronne L, Bastard C, Bernard OA, et al. TET2 and DNMT3A Mutations in Human T-Cell Lymphoma[J]. *New England Journal*, 2012, 366(1):95-96.
- [10] 纪濛濛, 孙自敏, 刘会兰, 等. 成人急性髓细胞白血病 DNMT3A 基因突变的检测和临床意义[J]. *安徽医药*, 2013, 17(4):575-577.
- [11] Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, et al. Array-based genomic resequencing of human leukemia [J]. *Oncogene*, 2012, 29(25):3723-3731.
- [12] Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(25):2424-2433.
- [13] Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2011, 13(4):309-315.
- [14] Ribeiro AF, Pratorcorona M, Erpelinck-Verschueren C, et al. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 119(24):5824-5831.
- [15] Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications [J]. *Blood*, 2012, 119(2):559-568.
- [16] 乔纯, 孙超, 张苏红, 等. 急性髓系白血病中 DNMT3A 基因突变研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(2):303-307.
- [17] 沈杨, 陈赛娟, 等. 急性白血病基因突变与多步骤发病机制和临床相关性 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2013, 43(1):39-45.
- [18] Huang X, Ma D, Dong W, et al. Gene expression profiling of the DNMT3A R882 mutation in acute leukemia [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1):268-274.
- [19] 娄点, 周新伏, 罗自勉, 等. 急性白血病患者 DNMT3A 基因突变分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):165-167.
- [20] EI Ghannan D, Taalab MM, Ghazy HF, et al. DNMT3A R882 mutations in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Blood Cell Mol Dis*, 2014, 53(1-2):61-66.
- [21] Renneville A, Boissel N, Nibourel O, et al. Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association [J]. *Leukemia*, 2012, 26(6):1247-1254.
- [22] Thol F, Henser M, Damm F, et al. DNMT3A Mutations are rare in childhood acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96(8):1238-1240.
- [23] 周剑峰, 张丽, 等. 儿童急性髓系白血病 DNMT3A 基因突变分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(6):1297-1301.
- [24] Hollink IH, Feng Q, Danen-van Oorschot AA, et al. Low

- frequency of DNMT3A mutations in pediatric AML, and the identification of the OCI-AML3 cell line as an in vitro model[J]. *Leukemia*, 2012, 26(2): 371-373.
- [25] Li Y, Zhang DF, Zeng Y, et al. Screening for mutation R882 in the DNMT3A gene in Chinese patients with hematological disease[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(2): 229-233.
- [26] Thol F, Winschel C, Lüdeking A, et al. Rare occurrence of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes[J]. *Haematologica*, 2011, 96(12): 1870-1873.
- [27] Holz-Schietinger C, Matje DM, Reich NO, et al. Mutations in DNA Methyltransferase(DNMT3A) Observed in Acute Myeloid Leukemia Patients Disrupt Processive Methylation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(37): 30941-30951.
- [28] 张勇敢, 刘保池, 等. DNA 甲基化转移酶的作用及甲基化在肿瘤发生中的作用[J]. *国际外科学杂志*, 2008, 35(8): 537-540.
- [29] Florl AR, Steinhoff C, Müller M, et al. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(5): 985-994.
- [30] Wang YA, Kamarov Y, Shen KC, et al. DNA methyltransferase-3a interacts with p53 and represses p53-mediated gene expression[J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(10): 1138-1143.
- [31] Zhu WG, Hileman T, Ke Y, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine activates the p53/p21Waf1/Cip1 pathway to inhibit cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(15): 15161-15166.
- [32] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Clin. Oncol*, 2010, 28(4): 556-561.
- [33] Scandura JM, Roboz GJ, Moh M, et al. Phase 1 study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML[J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1472-1480.
- [34] Metzeler KH, Walker A, Geyer S, et al. DNMT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 128-135.
- [35] Challen GA, Sun D, Jeong M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation[J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 23-31.

(收稿日期: 2014-02-05 修回日期: 2014-03-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.051

患者忠诚度的研究综述

张璧嘉 综述, 隋树杰[△] 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院护理学院 150086)

关键词: 医院服务; 患者忠诚; 患者满意; 转换成本

中图分类号: R197.323

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)24-3253-03

患者忠诚对于医院的生存和发展有着重要的意义,特别是在医疗市场竞争日益激烈的今天。美国学者赖克尔德和萨塞对许多服务行业进行了长时间的观察分析,在他们分析的服务行业中,当顾客忠诚度上升 5 个百分点时,利润上升的幅度将达到 25%~85%^[1]。作为医院的“顾客”,忠诚的患者同样能为医院带来巨大的利润,而且患者忠诚还有利于降低医院的营销成本。有研究表明争取 1 位新顾客所花费的成本是维持老顾客满意或忠诚的 5~6 倍^[2]。忠诚的患者作为医院口碑的“传道者”,他们会推荐其他人来选择医院的服务,并且患者的亲身经历会更有说服力,这样的口碑效应可为医院带来高效、低成本的营销效果^[3]。随着医院管理者越来越意识到忠诚的患者在医院可持续发展中发挥的重要作用,患者忠诚的相关研究也日益得到重视。本文对患者忠诚的相关研究综述如下。

1 患者忠诚的相关概念

患者忠诚的概念是由市场营销领域引入到医院管理服务中的, Dick 等^[4]认为“顾客忠诚是伴随着较高取向态度的重复消费行为”。Oliver^[5]认为“忠诚是顾客对其所偏爱企业或品牌的深刻承诺,在未来持续一致地重复购买和消费,因此产生的反复购买同一企业、同一品牌或品牌系列的行为,而且不管

情境和营销力量的影响如何,不会产生转换行为”。也就是说真正的“忠诚”包括行为忠诚和态度忠诚 2 个维度。谢欣等^[6]认为患者忠诚是指受医疗服务价格、品质或其他要素引力的影响,患者对某医院的信赖、维护和需要时会再次购买该医院医疗服务的一种心理倾向和重复购买行为。国内外关于患者忠诚的大部分研究,也是从行为和态度 2 个方面对患者忠诚度进行评价^[7-9]。在评价行为忠诚时,主围绕着患者是否会重复购买该医疗服务,例如“如果有就医需要,还会选择这家医院”等。而态度忠诚主要涉及口碑和向他人推荐方面,例如“会向周围人称赞该医院”、“会向周围人推荐该医院”等。关于患者忠诚度分类的研究中, Heiens 等^[10]借鉴 Dick 和 Basu 提出的顾客忠诚分类框架,通过患者重复购买行为和态度将患者忠诚分为真正忠诚、潜在忠诚、虚假忠诚和不忠诚。

2 患者忠诚的形成过程和患者承诺的重要作用

2009 年 Torres 等^[11]在患者忠诚形成的过程和医生的名声对其影响的研究中,提出患者忠诚的形成过程虽然漫长,但是却可以明确。患者承诺、对医生的信任和满意度是形成患者忠诚的重要因素,并且在研究中验证了这几个重要因素的关系和患者忠诚的形成过程(图 1),医生的名声对患者满意度和信