

- [23] Forner A, Gilabert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(9):525-535.
- [24] Finn RS, Poon RT, Yau T, et al. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1271-1277.

- [25] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):559-566.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-07-24)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.044

髓系肿瘤克隆演变的研究进展

苟 阳,杨武晨,杨 程综述,彭贤贵 审核
(第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

[关键词] 髓系肿瘤;克隆演变;综述

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4443-03

血液系统肿瘤包括髓系和淋系两大类,最常见的髓系肿瘤有骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN),骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等。环境、年龄、机体本身等因素作用使得细胞的分化阻滞、异常增殖发生在机体造血的不同阶段,引起不同血液系统肿瘤亚型的产生。近年来,随着二代测序^[1],单细胞分析技术^[2],基因芯片,基因表达谱分析等基因分析及异种移植技术等动物实验技术^[3]的成熟应用,肿瘤细胞的基因特征、基因表达变化过程和致病特征已经越来越清晰。关于肿瘤基因相关致病机制的研究主要有肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)^[4]和克隆演变理论^[5],本文将重点阐述克隆演变理论在髓系肿瘤发病机制中的应用。

1 克隆演变理论基础

Nowell^[6]在 1976 年首先提出肿瘤是由多步骤的体细胞突变成形,经过不断克隆选择的一个进化的过程,以后的众多研究也证实了这一点^[7-8]。细胞在不断的分裂过程中,都有可能发生基因突变,发生突变的细胞与未发生突变的细胞对环境的适应能力不一样,适应力强的细胞优势生长,某种基因突变赋予细胞的生存优势可用适应度值定量,适应度值越大,越利于细胞生长。Bozic 等^[9]用公式估计当肿瘤中某种突变的适应度大于 0.4%时,这个突变即为主导突变,其余的为过客突变。同一个细胞克隆具有相同的生长能力,细胞生长过程中多个主导突变的系列出现则可能产生多个细胞克隆群体。若最终的细胞克隆依次来源于相同的母细胞,则为线性克隆演变模式;若来源于不同的母细胞,则为分支模式。

移植的成功首先证实了造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的存在,造血也自此被描述为是由 HSC 不断分化、发育、成熟为各系的造血前体细胞及各阶段的成熟细胞的过程。在造血过程中,若随机发生的某种突变在某种环境中的适应度值大,则可能导致某个克隆群体的过度生长。当这种基因突变发生在仅有增殖能力(如成熟细胞)的细胞上时,这些突变将随着细胞死亡而丢失;但如果该种基因突变能使细胞的自我更新能力增加或发生在有自我更新能力的细胞上(如 HSC 和造血前体细胞),则具有突变的细胞群体会不断壮大,正常细胞群体不断缩小,最终导致肿瘤形成。

2 髓系肿瘤的克隆演变

二代测序可通过 VAF 值^[10]及 Miller 等^[11]分析方法直接判断样本中的细胞克隆数,通过细胞表面标志分离特定的细胞类型结合体外培养单克隆技术,单细胞技术等对初诊与复发的、慢性与急性的髓系肿瘤,以及 MDS 与 AML 前后的样本基因组进行比较分析等,都可得到肿瘤的克隆演变情况,更多的遗传学上的克隆分析方法也在越来越多地应用到肿瘤的研究中^[5]。

2.1 髓系肿瘤的克隆结构 在各种髓系肿瘤中,AML 平均基因突变数最多,MDS 次之,MPN 最少,分别约为 13.0、1.8、0.6 个突变/样本^[12-14]。基因突变随着细胞分裂而发生,众多的基因突变类型决定了最终肿瘤多克隆的存在(不同的细胞克隆基因突变类型不一样)。克隆结构最复杂为 AML, MDS 次之, MPN 最简单。200 个 AML 患者中超过 50%有 1 个主克隆和 1~3 个亚克隆^[12];在 313 个具有 2 个以上突变的 MDS 患者中,62%的患者为单克隆,34%有亚克隆存在^[15];大部分 MPN 患者只有 1 个基因突变,为单克隆的存在^[14]。

2.2 髓系肿瘤的克隆演变模式 在多克隆存在的情况下,AML、MDS 和 MPN 均有线性克隆演变模式和分支模式。有研究证明 1 个 MDS 患者中仅存在线性模式^[16]。在 6 个双克隆 MDS 中,3 个样本中 CD34⁻细胞的基因突变与 CD34⁺细胞的突变相同,说明这些 CD34⁻细胞由突变的 CD34⁺细胞来源,而另外有 3 个则不是,证明线性模式与分支模式均存在^[17]。在 8 个具有多基因突变的 MPN 中,4 个为线性模式,4 个为分支模式,且其基因突变克隆演变图可以被完整描绘出^[14]。AML 的转化与复发也与克隆状态有关。对 7 个 MDS 和转化的 AML 比较说明 AML 的转化与 1 个亚克隆的过度生长有关^[18]。AML 复发后与复发前对比分析说明 AML 的复发可能为主要克隆增加额外突变,或亚克隆增加突变进展导致^[19-21]。

2.3 髓系肿瘤的克隆演变原因及发病机制 不同的突变基因在不同环境下的不同增殖优势导致不同的肿瘤克隆形成。多克隆结构的存在取决于多种优势基因突变类型的先后出现,若突变赋予的细胞的生长优势强,则细胞倾向于线性增长模式,若 2 个基因突变赋予细胞的生长优势都不是很强,则可能导致

分支结构的产生^[5]。通常不能事先知道某种基因突变在某种环境中赋予的细胞的增殖优势有多大,但可以通过肿瘤的克隆结构与相应突变基因的功能推测这些基因突变的作用大小。

2.3.1 具有决定性意义的基因突变 极小部分髓系肿瘤有特异的基因突变,如 BCR-ABL、AML1-ETO、MLL-AF9、NUP-HOXA9、PML-RAR α ,对于这些肿瘤和基因研究最为清楚。将含有这些特定基因突变的细胞植入免疫抑制的小鼠体内能直接诱导小鼠类似人类相应白血病的产生^[22-24],这些特定的基因突变往往决定着细胞重要的生化反应过程。而直接诱导小鼠白血病产生的具有特定基因突变的细胞类型可以是 CD34⁺ CD38⁻ 的细胞^[25],也可能是 CD34⁺ CD38⁺ 和 CD34⁻ 细胞,或者它们的混合物^[26],说明即使是一些很关键的基因突变也不是单独存在于 HSC 上就能引起白血病,还需要后期突变和后期细胞的参与。小鼠模型中 2 个基因突变比单个突变能更快更高地植入引起 AML 的产生^[27-29],持续缓解患者体内 AML1-ETO 持续存在,但需要其他基因的参与才能引起发病^[30],这些事实也说明了上述观点。但是这些肿瘤的克隆结构一般都比较简单。

在慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和 AML-M3 中,BCR-ABL 和 PML-RAR α 的突变均发生在 HSC 上^[29]。可以推测,由于 PML-RAR α 基因的表达对早幼粒细胞的分化阻滞影响较大,故最终肿瘤中有大量早幼粒细胞异常的克隆群体;而 BCR-ABL 基因的表达对细胞的分化阻滞影响不大,而可以促进各阶段粒细胞的过度增殖,故最终肿瘤中各阶段粒细胞数都特别多。

2.3.2 克隆演变基因改变的出现顺序 大部分的白血病无法由基因突变的细胞直接诱导产生,一个患者常具有多种不太特异的基因突变类型,髓系肿瘤基因突变类型根据功能大概分为几大类^[12],信号途径成分:如 ABL、CBL、FGFR1、FLT3、JAK2、KIT、LNK、MPL、PDGFR、PTPN11、RAS;转录因子:如 CEBPA、GATA2、RARA、IKZF1、RUNX1、ETV6、NPM1;表观遗传学调控基因:如 ASXL1、MLL、DNMT3A、EZH2、TET2、SUZ12、MYST3、UTX;抑癌基因:如 TP53、WT1、CDKN2A;剪接体成分:如 SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2;其余少量分类不是很明确。

同一功能类基因突变一般不同时出现,如信号途径突变的基因常不同时出现,但表观遗传学中 ASXL1 和 EZH2、TET2 等突变可同时出现;不同类基因突变常同时出现,信号途径基因突变和表观遗传学基因突变、表观遗传学基因突变和剪接体成分相关基因突变常同时出现,如 CBL/KIT 常出现在 CBF AML 中, DNMT3A 和 FLT3、NPM1 同时出现, U2AF1 和 ASXL1 同时出现^[31]。

在众多的基因突变类型和突变细胞中,很重要的一点就是寻找起始突变或早期突变。起始突变与白血病细胞克隆的演变及后期突变的获得密切相关。具有一些重要的早期突变的 HSC 或前体造血细胞也被称为白血病前干细胞^[32-33]。表观遗传学相关突变是早期突变中比较重要的一种。(1)调节甲基化状态的甲基化相关基因,如 IDH1/2、DNMT3A、EZH2、ASXL-1 作为早期突变出现的频率比较大^[34];(2)在 HSC 的基因突变类型中,表观遗传学的改变速度比基因改变的速度要高几个数量级^[31];(3)CPG 的甲基化与去甲基化状态、组蛋白甲基化、染色体构象改变等可直接广泛影响多种基因的表达;(4)甲基化相关基因缺失的小鼠模型都表现出了细胞增殖能力增强^[35-38],这可以赋予突变细胞一个生存优势。

表观遗传学相关基因改变常为早期突变,但也可晚为晚期突变,其余各类基因突变出现顺序不十分明确。AML 患者中,FLT3-ITD 常为晚期出现的突变,而 NPM1、TET2、SKP2、SMC1A 等可能为早期突变^[33];MPN 中,TET2、DNMT3A 先于 JAK2V617F 突变出现, IDH1 后出现, CALR 为早期突变^[39];MDS 患者中,SF3B1 和 GATA2 基因突变先于 TET2 和 EZH2 突变出现^[40]。

基因突变的出现是随机的,环境因素决定哪些基因突变可以被选择保留,后出现的突变可被先出现的突变驱使产生,起始突变尤为重要,而多克隆的出现源于每一步出现的突变的几种可能性,决定总共需要几个这样的突变和可能的组合很重要^[31]。

3 总 结

众多的肿瘤学研究证实肿瘤是一个符合达尔文自然选择理论的一个多步骤进化演变过程^[5-8]。在多种肿瘤中,髓系肿瘤的基因突变数最少^[41],克隆演变过程也最简单。不同的突变基因在不同环境下的不同增殖优势致使不同的肿瘤克隆形成。突变基因对细胞生理生化特性影响大,相应肿瘤的产生将有一个快速和简单的克隆演变过程,反之较复杂^[42]。起始于 HSC 上的某些个特异的基因突变如 BCR-ABL、PML-RARA、AML1-ETO、MLL 重排等对细胞增殖分化影响比较大,与特定的已知的髓系肿瘤亚型直接相关,且多为单克隆结构。JAK2 突变、CALR 突变和 MPL 突变可通过影响共同的 JAK-STAT 信号途径来导致 MPN 的形成^[43],也多为单克隆结构。大部分的 AML 及 MDS 没有特异的基因突变,但多有前述五大类基因突变中的一类或几类。各类基因突变对细胞的生理生化功能的影响强弱不一样,在不同个体中出现的先后顺序不一样,在同一肿瘤中出现的克隆群体也可能不一样,相对而言,表观遗传学改变相关基因多可出现在克隆演变早期^[33-34]。信号途径改变(JAK2-STAT 以外的)、转录因子及表观遗传学改变常伴随且高频出现在 AML 中,常为多克隆结构;剪接体相关突变及甲基化相关基因突变在 MDS 和慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)中出现频率很高,与其病态造血及增殖优势密切相关^[44],可为多克隆结构。

CML、AML-M3 等基因突变和克隆结构简单的肿瘤通过突变基因药物靶向治疗,可以取得很好的疗效;而对于多克隆多基因突变的肿瘤细胞群体来说,针对于含有某种基因突变的某个细胞克隆群体的靶向治疗将不能达到良好疗效。相反,一个克隆群体的杀灭将利于另一个克隆群体的增长,导致耐药的产生。因而,刻画出每个患者的基因突变的肿瘤细胞的克隆进化图,将利于最终真正有针对性地进行每个患者的靶向治疗。

参考文献

- [1] Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise[J]. Science, 2011, 331(6024): 1553-1558.
- [2] Van Loo P, Voet T. Single cell analysis of cancer genomes[J]. Curr Opin Gene Dev, 2014, 24(1): 82-91.
- [3] Mc Cormack E, Bruserud Ø, Gjertsen BT. Animal models of acute myelogenous leukaemia-development, application and future perspectives[J]. Leukemia, 2005, 19(5): 687-706.
- [4] Dick JE. Stem cell concepts renew cancer research[J].

- Blood, 2008, 112(13):4793-4807.
- [5] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer[J]. Nature, 2012, 481(7381):306-313.
- [6] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations[J]. Science, 1976, 194(4260):23-28.
- [7] Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(12):924-935.
- [8] Pepper JW, Scott Findlay C, Kassen R, et al. Cancer research meets evolutionary biology[J]. Evol Appl, 2009, 2(1):62-70.
- [9] Bozic I, Antal T, Ohtsuki H, et al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2010, 107(43):18545-18550.
- [10] Jiao W, Vembu S, Deshwar AG, et al. Inferring clonal evolution of tumors from single nucleotide somatic mutations[J]. BMC Bio, 2014, 15(1):35.
- [11] Miller CA, White BS, Dees ND, et al. Sciclone: Inferring clonal architecture and tracking the spatial and temporal patterns of tumor evolution[J]. PLoS Comput Biol, 2014, 10(8):e1003665.
- [12] Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22):2059.
- [13] Walter MJ, Shen D, Shao J, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes[J]. Leukemia, 2013, 27(6):1275-1282.
- [14] Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2014, 123(14):2220-2228.
- [15] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2013, 122(22):3616-3627.
- [16] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med, 2011, 364(26):2496-2506.
- [17] Xu L, Gu ZH, Li Y, et al. Genomic landscape of CD34⁺ hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome and gene mutation profiles as prognostic markers[J]. Proceed Nat Acad Sci, 2014, 111(23):8589-8594.
- [18] Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia[J]. New Engl J Med, 2012, 366(12):1090-1098.
- [19] Parkin B, Ouillette P, Li Y, et al. Clonal evolution and devolution after chemotherapy in adult acute myelogenous leukemia[J]. Blood, 2013, 121(2):369-377.
- [20] Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing[J]. Nature, 2012, 481(7382):506-510.
- [21] Krönke J, Bullinger L, Teleanu V, et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 122(1):100-108.
- [22] Zhao RC, Jiang Y, Verfaillie CM. A model of human p210 BCR/ABL-mediated chronic myelogenous leukemia by transduction of primary normal human CD34⁺ cells with a BCR/ABL-containing retroviral vector[J]. Blood, 2001, 97(8):2406-2412.
- [23] Horton SJ, Huntly BJP. Recent advances in acute myeloid leukemia stem cell biology[J]. Haematologica, 2012, 97(7):966-974.
- [24] McCormack E, Bruserud O, Gjertsen BT. Review: genetic models of acute myeloid leukaemia[J]. Oncogene, 2008, 27(27):3765-3779.
- [25] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. Nature medicine, 1997, 3(7):730-737.
- [26] Matsushita H, Yahata T, Sheng Y, et al. In vivo analysis of PML-RARA in a humanized mouse model[J]. Blood, 2014, 124(21):1020-1020.
- [27] Mupo A, Celani L, Dovey O, et al. A powerful molecular synergy between mutant Nucleophosmin and Flt3-ITD drives acute myeloid leukemia in mice[J]. Leukemia, 2013, 27(9):1917.
- [28] Kelly LM, Kutok JL, Williams IR, et al. PML/RAR α and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model[J]. Proc Nat Acad Sci, 2002, 99(12):8283-8288.
- [29] Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia[J]. Cell, 2012, 150(2):264-278.
- [30] Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. AML1/ETO-expressing nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 chromosomal translocation[J]. Proc Nat Acad Sci, 2000, 97(13):7521-7526.
- [31] Murati A, Brecqueville M, Devillier R, et al. Myeloid malignancies: mutations, models and management[J]. BMC cancer, 2012, 12(1):304.
- [32] Corces-Zimmerman MR, Hong WJ, Weissman IL, et al. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission[J]. Proc Nat Acad Sci, 2014, 111(7):2548-2553.
- [33] Jan M, Snyder TM, Corces-Zimmerman MR, et al. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(149):149ra118.
- [34] Siegmund KD, Marjoram P, Woo YJ, et al. Inferring clonal expansion and cancer stem cell dynamics from DNA methylation patterns in colorectal cancers[J]. Proc Nat Acad Sci, 2009, 106(12):4828-4833.
- [35] Challen GA, Sun D, Jeong M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation[J]. Nature genetics, 2012, 44(1):23-31.
- [36] Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation[J]. Cancer cell, 2011, 20(1):11-24.
- [37] Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave LM, (下转第 4451 页)

独立因素,性别差异并不会导致学习倦怠存在差异,与 Bernhard^[9]的研究结果接近。不同家庭居住地及是否独生子女对学习倦怠总分及其 3 个维度上的差异无统计学意义,与刘莹^[1]的研究结果一致,主要原因是因为本次调查对象主要来源于农村,他们的家庭生活、社会支持及文化氛围的大致相同,假设研究对象分别来源于城市和农村,推测其入校后学习倦怠程度存在差异,Dyrbye 等^[10]已经证明了这点。

3.3 时间管理倾向与学习倦怠存在负相关 时间管理倾向的各个维度与学习倦怠的各维度存在显著负相关,表明随着学生对时间重要性认识的加深,时间管理能力的增强,对时间管理的预期越来越合理,则学生的情绪低落程度得分越低,行为不当现象越来越少,成就感越来越高。从大一至大三,虽然各年级间学习倦怠各维度得分差异无统计学意义($P>0.05$),但得分有逐步下降趋势。同时,从大一到大三,定向生的时间价值感和时间监控观得分逐步增加,且差异有统计学意义($P<0.05$),从中也能够反映时间管理倾向越高者,学习倦怠的程度越轻。进一步回归分析发现,时间管理倾向是影响学习倦怠的重要因素,时间效能感和时间监控观对学习倦怠各维度回归效应量差异均有统计学意义($P<0.05$),是衡量学习倦怠非常好的指标。对于学生而言,时间是非常宝贵的资源,科学合理的利用好这项资源,将会平衡学习倦怠带来的各种损失^[11]。但是,低年级学生和非独生子女的时间监控观水平相对较低,需要教育管理者引导这一部分学生树立合理的时间管理理念,这一结果与朱姝等^[12]的研究接近。

3.4 降低定向生学习倦怠水平,提高定向生学习效果的建议

(1)提高教师的基本素养和教学技能技巧;(2)改革教学模式,改变传统的课堂讲授教学模式;(3)贯彻定向生“理论学习+临床医院学习+社区基地学习”三阶段的培养模式,实施“基础医学+临床医学+预防医学+社会医学”四大模块的教学计划;(4)充分发挥“本科生导师制”^[13]的作用;(5)动员定向生参与全科医学相关的科研活动;(6)充分发挥“班委会”的作用,调动学生自我管理的积极性。

参考文献

[1] 刘莹.大学生压力,时间管理倾向对学习倦怠的影响[D].

(上接第 4445 页)

et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression[J]. *Cancer cell*, 2012, 22(2):180-193.

[38] Kamminga LM, Bystriykh LV, de Boer A, et al. The Polycomb group gene EZH2 prevents hematopoietic stem cell exhaustion[J]. *Blood*, 2006, 107(5):2170-2179.

[39] Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2014, 123 (14): 2220-2228.

[40] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122 (22): 3616-3627.

武汉:华中师范大学,2010.

[2] 连榕,杨丽娟,吴兰花.大学生的专业承诺、学习倦怠的关系与量表编制[J]. *心理学报*, 2005, 37(5):632-636.

[3] 黄希庭,张志杰.青少年时间管理倾向量表的编制[J]. *心理学报*, 2001, 33(4):338-343.

[4] 连榕,杨丽娟,吴兰花.大学生专业承诺、学习倦怠的状况及其关系[J]. *心理科学*, 2006, 29(1):47-51.

[5] 徐萍,张宇.医学生学习倦怠与专业承诺社会支持的关系研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18(2):161-163.

[6] 廖红.论大学生学习倦怠、社会支持的状况及其关系[J]. *黑龙江高教研究*, 2010(3):141-143.

[7] 廖于,刘家英,吴海峰,等.高职医学生学习倦怠的初步研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(9):924-926.

[8] Jennings ML. Medical student burnout: interdisciplinary exploration and analysis [J]. *J Med Humanit*, 2009, 30 (4):253-269.

[9] Bernhard HC. A survey of burnout among college Music-Majors[J]. *Coll Stud J*, 2007, 41(2):392-401.

[10] Dyrbye LN, Thomas MR, Harper W, et al. The learning environment and medical student burnout: a multicentre study[J]. *Med Educ*, 2009, 43(3):274-282.

[11] Alarcon GM, Edwards JM, Menke LE. Student burnout and engagement: a test of the conservation of resources theory[J]. *J Psychol*, 2011, 145(3):211-227.

[12] 朱姝,信宏.医学研究生专业认同与时间管理及人格的关系[J]. *重庆医学*, 2012, 41(23):2445-2448.

[13] 李强,杨艳旭,吴辉,等.本科生导师制实施效果研究[J]. *新乡医学院学报*, 2009, 26(5):536-538.

(收稿日期:2015-06-12 修回日期:2015-07-16)

[41] Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes[J]. *Nature*, 2013, 499(7457):214-218.

[42] Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? [J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(8):941-951.

[43] Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis[J]. *Blood*, 2014, 123(22):e123-133.

[44] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2186-2198.

(收稿日期:2015-07-05 修回日期:2015-08-16)