

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.035

# 急性髓系白血病 FLT3 基因突变研究进展\*

杨金荣<sup>1</sup>综述,曾 云<sup>1△</sup>,于 明<sup>2</sup>审校

(1. 昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心,昆明 650032;

2. 昆明医科大学分子临床医学研究院,昆明 650500)

[关键词] 急性髓系白血病;酪氨酸激酶;内部串联重复序列;酪氨酸激酶结构域

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1104-04

急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)是由髓系造血干/祖细胞起源的一组在临床及遗传学上均有高度异质性的克隆性疾病,是成人急性白血病的主要类型,分类复杂,发病机制至今尚未完全明确。目前认为其发病机制主要包括染色体易位或缺失、原癌基因及抑癌基因突变等,但其独特的细胞遗传学和分子遗传学改变是分类的基础,对疾病诊断、预后分层、微小残留病灶监测,以及靶向治疗的开发等具有极为重要的意义。近年来人们在 AML 中发现了越来越多的分子异常,例如 NPM1、FLT3 的内部串联重复序列(FLT3-ITD)、C-KIT 等基因突变,在 AML 的分层治疗中具有重要意义<sup>[1]</sup>,而 FLT3/ITD 是 AML 中最常见基因突变之一,该突变在 AML 发病机制中起驱动作用<sup>[2]</sup>,是提示预后不良的标志<sup>[3]</sup>,动态检测 AML 患者治疗前后 Fms 样酪氨酸激酶-3(FLT3)表达水平,可作为判断 AML 预后和监测微小残留病灶的一项指标。目前,在 FLT3-ITD 阳性 AML 患者治疗方面,化疗和自体干细胞移植的疗效均不理想,异基因造血干细胞移植的疗效尚存在争议,靶向治疗越来越受到人们的关注,也取得了一定疗效,然而随着耐药的出现,克服耐药的靶向药物治疗是人们面临的一大挑战,是治疗 FLT3-ITD 阳性的 AML 患者的新方向。现简要综述 AML 中 FLT3 基因突变的临床意义、检测方法 & 治疗的最新研究进展。

## 1 FLT3 基因结构与功能

FLT3 是Ⅲ型受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase Ⅲ, RTK Ⅲ)家族成员之一,FLT3 基因位于第 13 号染色体长臂(13q12),全长约为 100 kb,包括 24 个外显子,其中有 16 个外显子与 c-kit 具有高度保守性。FLT3 蛋白结构包括 5 个免疫球蛋白(Ig)样结构域组成的胞外区,1 个近膜区结构域(JM)及胞内由激酶插入区分隔而成的两个酪氨酸激酶(TK1/TK2)区和 1 个 C-末端结构域。有关研究表明, JM 结构域对维持激酶催化中心空间结构稳定性起主要作用,对激酶活性有负调控作用。FLT3 优先表达于定向造血干细胞的细胞表面,在正常造血及免疫系统发育中起着重要作用,其配体(FL)可以作为一种膜复合物或者可溶的形式表达在骨髓基质细胞上。FLT3 结合 FL 后相互作用能导致受体形成二聚体、自身磷酸化及细胞基质的磷酸化,激活多种细胞内信号通路,调节造血细胞的增殖和分化。

## 2 FLT3 突变

**2.1 FLT3 突变形式及致病机制** 1996 年 Nakao 等首次报道 AML 患者 FLT3 的近膜区存在串联重复突变,随后多项研究报道,FLT3 基因突变还存在累及酪氨酸激酶结构域(FLT3

tyrosine kinase domain, FLT3-TKD)的点突变。在 AML 患者中,FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 这 2 种突变类型可同时或单独存在,且两种突变均可活化 FLT3 酪氨酸激酶。

FLT3-ITD 突变指近膜结构域插入氨基酸重复串联序列,通常发生在近膜区的精氨酸残基 595 附近。受体酪氨酸激酶(RTK)的近膜区有自身抑制的作用,氨基酸重复串联序列异常插入激酶结构域可导致 FLT3 在无配体结合的情况下发生二聚体化并持续自我磷酸化,且 FLT3-ITD 与野生型 FLT3 形成二聚体,引起非依赖配体的磷酸化,酪氨酸激酶活性增强,并激活 STAT5、RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 下游信号转导途径,抑制 C/EBP $\alpha$  和 PU.1,转化生长因子依赖性细胞为生长因子非依赖性细胞,赋予细胞增殖和(或)存活优势<sup>[4]</sup>,促进细胞增殖分化并导致 AML 疾病的复发和难治<sup>[5]</sup>。

FLT3-TKD 即为酪氨酸激酶结构域的激活中个别氨基酸的缺失或插入,主要突变类型为 FLT3/D835 和 FLT3/I836,其突变位点都位于组成型激活环上,可以自身抑制 ATP、底物和激酶活性中心的结合,改变了激活环的构象空间,导致激酶过度活化。此外还有较少见的氨基酸残突变,虽对预后影响不大,但对应用 FLT3 激酶抑制剂的治疗非常重要,因为多数 FLT3 抑制剂对点突变类型无效或活性较低,目前 TKD 突变与 FLT3 抑制剂耐药的相关性已引起研究者的关注。

**2.2 FLT3 基因突变在 AML 中的临床特征** 目前研究显示,FLT3-ITD 在成人 AML 中突变率为 15%~30%<sup>[3-6]</sup>,而在 CN-AML 中突变频率为 31%~45%<sup>[7-8]</sup>。在 FAB 分型中,FLT3-ITD 突变在 M3 中阳性率最高, M5 次之, M2、M6、M7 的阳性率较低。FLT3-ITD 突变常与其他特殊的细胞遗传学改变或基因的变异有关联,FLT3-ITD 突变在伴有 t(15;17)染色体异常的患者中发生率高,尤其是在同时伴有 PML/RAR $\alpha$  且 mRNA 缩短的 M3 变异型中,相关研究表明,与 FLT3/WT 的 M3 相比伴有 FLT3-ITD 突变 M3 患者外周雪白细胞计数高,但其完全缓解(CR)率、DFS、OS 仍尚有争议,有待进一步研究。在伴 t(6;9)易位的患者 FLT3-ITD 可高达 90%<sup>[3]</sup>,而伴 t(8;21)易位或 inv(16)的患者 FLT3 突变率较低,在预后较差的复杂核型和 11q23, t(3;3), t(9;22), -5/del(5q), -7/del(7q)中 FLT3 突变率也低<sup>[7]</sup>。另外,FLT3-ITD 突变的 AML 患者还通常具有外周血 WBC 及骨髓原始细胞计数高、预后差、复发率高和生存率低等独特的临床特征。

FLT3-TKD 基因突变在 AML 患者中突变率为 5%~10%<sup>[3-5]</sup>,而在 CN-AML 和伴有 inv(16)/t(16;16)的 AML 患者中突变率分别约为 12%和 24%<sup>[8]</sup>,罕见于预后不良的复杂

\* 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(2013FB122;2014FB027);云南省卫生科技计划资助项目(2014NS167)。 作者简介:杨金荣(1986—),硕士在读,主要从事血液系统疾病的研究。 △ 通讯作者, E-mail: zengyun\_fyy@sina.com.cn。

核型。与 FLT3-ITD 相比较,TKD 点突变无明显的高白细胞等临床特征。

**2.3 FLT3 对 AML 预后的影响** 一系列研究已证明,FLT3-ITD 是 AML 独立的预后因素。FLT3-ITD 阳性的 AML 患者化疗后 CR 率低、疾病复发(RR)率高、总体生存期短、预后差<sup>[9]</sup>。目前,许多研究将 FLT3-ITD 突变特点分析得越来越细,主要包括突变序列长度、突变序列数目、突变序列插入位置以及突变等位基因含量,并将这些突变特点与预后相联系。Meshinchi 等<sup>[10]</sup>研究提示,FLT3-ITD 的长度是独立的预后不良因素,较长的 ITD 序列更易改变原激酶构象的自稳状态,影响其对治疗的反应。Kayser 等<sup>[11]</sup>研究表明,非近膜区比近膜区 FLT3/ITD 突变的患者预后差,FLT3-ITD 出现在 TKD1 的 B1 折叠区与低 CR 率有关。近年来定量 PCR 研究<sup>[12-13]</sup>表明,AML 患者中突变等位基因含量与预后密切相关,其预后不良程度与突变基因/野生型基因比例呈正相关,RR、DFS 和 OS 随其升高均有恶化趋势,FLT3/WT 的缺失的 FLT3 突变患者预后更差,且高突变比例的 AML 患者中白细胞升高更加突出。研究还显示,AML 患者的 FLT3 基因突变的拷贝量在诊断和复发时不同,高拷贝量的 FLT3-ITD 预测价值更大,提示预后更差。因此,动态监测 AML 患者治疗前后 FLT3 表达水平,可作为判断 AML 预后和监测微小残留病灶的一项指标。

TKD 点突变是继 ITD 突变之后在 AML 患者中发现的 FLT3 基因的另一种突变形式,与 AML 患者预后的关系目前还存在争议。目前研究发现,多数 FLT3 激酶抑制剂(TKI)对 FLT3-ITD 阳性的 AML 患者有效,而对有 FLT3-TKD 突变的 AML 患者,其有效性也随 TKD 突变的多样性呈现多变性。Leung 等<sup>[14]</sup>研究表明,FLT3-ITD 与 TKD 双突变可能微量的存在 FLT3 抑制剂使用之前,在 TKI 选择性抑制 FLT3-ITD 后,TKD 克隆逐渐成为主导地位而产生耐药,导致不良预后。

### 3 FLT3 基因突变的检测

2010 年美国血液学会(American Society of Hematology)会议已明确提出 FLT3-ITD 基因突变检测可用于早期诊断难治复发、判断预后<sup>[15]</sup>。目前,FLT3-ITD 突变检测已逐渐成为 AML 患者的常规检测项目。国内外文献报道<sup>[3,16]</sup>,FLT3-ITD 突变的重复片段为 3~400 碱基不等。经典的琼脂糖凝胶电泳检测方法不足以分辨小于 3 个碱基的 FLT3 基因突变,直接测序法是检测 FLT3 突变的金标准,但过程繁琐,耗时较长,敏感性有限(约为 20%~30%)。下面介绍几种目前最新的检测方法。

**3.1 聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)银染分析法** PAGE 法检测突变所依靠的是不同核酸分子的序列结构和长度差异,导致其在 PAGE 凝胶电泳中移动的速度不同。突变的双链核酸分子长度比未突变的双链核酸分子要长,在 PAGE 凝胶电泳中移动得慢,从而将突变检出。尤其变性 PAGE 在变性尿素作用下双链 DNA 变成单链,单链的电泳迁移率只由 DNA 长度决定,分辨率非常高,可达 2 bp,常用于分离小于 500 bp 的 DNA 片段。PAGE 操作相对简单,结果敏感可靠且成本低<sup>[17]</sup>,采用银染法显色灵敏度高,可在基层医院开展初步筛查。但 PAGE 银染法结果受试剂及实验环境等因素影响较大,易出现检测失败、漏检等情况<sup>[18]</sup>。

**3.2 毛细管电泳(capillary electrophoresis,CE)法** CE 主要是根据单链 DNA 片段空间构象及所带电荷不同来检测突变。单链 DNA 片段的空间折叠构象复杂,主要由碱基相互作用力来维持,碱基发生改变时,将影响其空间构象,不同构象分子的表面所带电荷不同,从而可将突变与正常单链 DNA 区分开

来。Lu 等<sup>[18]</sup>报道 CE 检测无需凝胶,样品用量小,几乎不消耗溶剂,高效敏感且图像清晰,可区分 1 bp 的差异,操作简单且结果可靠,也可用于定量检测。CE 检测还可同时检测多重 PCR 产物,保证其准确性的同时可提高 FLT3-ITD 突变的检出率。但其引物探针及 CE 仪器价格昂贵,在国内基层医院难以开展。

**3.3 微芯片电泳(microchip electrophoresis,ME)法** ME 的工作原理是突变的 DNA 片段空间构象及所带电荷不同,DNA 分子在电场里泳动,荷正电的向负极运动,荷负电的向正极运动,经过一定时间的电泳,不同电荷的 DNA 分子被分开。其优势是微量、自动化,可采用荧光检测器检出。PCR-微芯片电泳可作为 FLT3 基因突变筛查的简便方法,但作为新的检测手段,其技术还未成熟,准确度有待于改进<sup>[19]</sup>。

**3.4 变性高效液相色谱技术(denaturing high-performance liquid chromatography,DHPLC)相对定量检测** DHPLC 相对定量检测方法是基于异源双链的形成,根据 PCR 产物变性复性后,形成了同源双链和异源双链,而异源双链由于碱基对不匹配,会在部分变性的温度条件下形成部分解链。由于单链 DNA 带负电荷减少,结合力弱,异源双链比同源双链先洗脱出来,可将同源双链和异源双链分离。因此,就可分离检测出由于 ITD 的插入而引起的 FLT3 基因长度多态性,可通过洗脱峰的面积计算进行定量分析。该技术方法稳定可靠、快速、准确,且具有高通量、高重复性、成本低、步骤简单等特点。但突变等位基因含量极高时该法不如 CE 精确<sup>[16]</sup>。

### 4 FLT3-ITD 阳性的 AML 治疗进展

**4.1 FLT3 基因突变的 AML 患者骨髓移植** 在治疗 FLT3-ITD 阳性 AML 患者方面,化疗和自体干细胞移植的效果均不理想,复发后再次诱导缓解时间长,缓解率低。为改善这组患者的预后,迫切需要新的治疗方案,而异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是否改变 FLT3-ITD 阳性的 AML 患者的预后仍有争议。成人 AML(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)中指出首次缓解后行 allo-HSCT 可作为该类患者一线治疗,可以提高该类患者的临床疗效<sup>[20]</sup>。但多个单中心的回顾性研究比较了 FLT3-ITD 阳性及 FLT3-ITD 阴性患者行 allo-HSCT 的疗效,发现 allo-HSCT 并不能完全改变 FLT3-ITD 阳性患者的不良预后<sup>[21-23]</sup>。而 Lin 等<sup>[24]</sup>也研究报道了,行 allo-HSCT 改善了 FLT3-ITD 阳性 AML 患者的预后,与未行 allo-HSCT 的 FLT3-ITD 阳性 AML 患者相比提高了无复发生存率,但与 FLT3-ITD 阴性 AML 患者相比仍有较高的复发率。

**4.2 FLT3 基因突变的靶向治疗** 目前靶向药物治疗作为一种新的研究方向已引起了临床工作者的关注,针对 AML 的靶向药物多数是 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。目前将 TKI 分为两型:I 型和 II 型抑制剂,I 型抑制剂可以结合未激活或激活的受体酪氨酸激酶的结构形式,而 II 型抑制剂只结合未激活 FLT3<sup>[25]</sup>。无论是 I 型或 II 型抑制剂,都可以抑制 FLT3 的下游信号通路促进白血病细胞的分化和凋亡。迄今为止,大多数 FLT3 TKI 研究主要是 II 型属性,如 Sorafenib(索拉非尼)、midostaurin(PCK412)、quizartinib(AC220)、lestaurtinib(CEP701)等,均可较强的抑制 FLT3-ITD,但对 FLT3-TKD、FLT3-ITD/TKD 作用较小或无效,且在 FLT3 TKI 的临床试验中,已出现对 FLT3 TKI 耐药的病例,严重影响了 FLT3 TKI 的推广使用<sup>[2]</sup>。进一步研究其耐药机制发现,其耐药因素可能是以下几点:(1)受体内部机制,FLT3 TKI 可诱导如 D835 和 F691L 等点突变,FLT3 TKI 强效的抑制 FLT3-ITD,

使 FLT3-TKD 的克隆逐渐凸显出来而导致耐药的发生。这一点在体内和体外试验中均被证实<sup>[26]</sup>。且不同的 FLT3 TKI 诱导产生的耐药突变位点往往不同,如 AC220 和 PKC412 使用后出现 F691、N676、D835 而产生耐药<sup>[2]</sup>。(2)骨髓的微环境的保护,有关研究表明<sup>[27]</sup>,部分骨髓基质细胞介导白血病细胞 AKT、ERK 和 STAT3 信号通路并持续激活及增强 FL 的表达,导致白血病细胞的长期生存和发展。且骨髓微环境也可减少体内对药物的敏感性,也可减弱 PKC412 和 CEP701 在抑制 FLT3 自身磷酸化的作用。(3)高水平的 FLT3 配体(FL),近期的研究<sup>[28]</sup>显示,化疗如阿糖胞苷诱导治疗后血浆中 FL 的浓度显著增高,可减弱 FLT3 TKI 的功效也是导致 FLT3 TKI 耐药的重要因素之一。

目前克服耐药成为 FLT3 TKI 新的挑战,新一代应用前景较好的 FLT3 TKI 药物如:Crenolanib<sup>[25]</sup>、G-749<sup>[29]</sup>、TTT-3002<sup>[30]</sup>可强有力的抑制 AML 患者幼稚细胞 FLT3-ITD、FLT3-TKD、FLT3-ITD/TKD 突变包括 TKI 耐药基因(如:FLT3-D835H/Y、FLT3-ITD/F691L),即使在复杂的骨髓微环境下,仍表现很强的抗白血病活性,但不影响正常的骨髓细胞。这使他们成为有前途新一代候选药物,但能否纳入一线治疗 AML 伴 FLT3-ITD 突变和(或)FLT3-TKD 突变及治疗后出现点突变的患者仍需进一步研究。也有证据表明,单个 FLT3 抑制剂治疗维持时间短或部分有效,阻碍了 FLT3-TKIs 治疗<sup>[2]</sup>。因此,联合 I 类型和 II 类型 TKI 治疗 FLT3 阳性的 AML 患者可能是克服耐药,协同促进细胞凋亡,提高疗效的新选择。

## 5 小结与展望

FLT3 基因突变是 AML 患者常见的分子突变类型,在 AML 患者发病过程中可能起着十分重要的作用,而且与患者的治疗、预后密切相关。FLT3 突变已逐渐成为 AML 患者的常规检测项目,其主要检测方法有 PCR 产物直接测序法、毛细管电泳法、聚丙烯酰胺凝胶电泳法及多重 PCR 结合毛细管电泳等,寻找到一种简便、低成本的检测方法,以便在基层医院开展筛查,提高检出率,有效评估患者的病情,更有针对性的治疗,提高疗效。目前 FLT3 突变的 AML 患者对常规化疗不敏感,allo-HSCT 疗效尚有争议。因此,有效的靶向药物治疗成为临床治疗的新方向,对改善 AML 患者的治疗、预后具有深远意义。

## 参考文献

- [1] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults; recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net[J]. *Blood*, 2010, 115(3): 453-474.
- [2] Smith CC, Wang Q, Chin CS, et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 260-263.
- [3] Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia; association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis[J]. *Blood*, 2002, 99(12): 4326-4335.
- [4] Radomska HS, Alberich-Jordà M, Will B, et al. Targeting CDK1 promotes FLT3-activated acute myeloid leukemia differentiation through C/EB $\alpha$ [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2955-2966.
- [5] Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 475-486.
- [6] Wang W, Wang XQ, Xu XP, et al. Prevalence and prognostic significance of FLT3 gene mutations in patients with acute leukemia; analysis of patients from the Shanghai Leukemia Cooperative Group[J]. *Jint Med Res*, 2010, 38(2): 432-442.
- [7] Santos FP, Jones D, Qiao W, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2145-2155.
- [8] Haferlach T, Bacher U, Alpermann T, et al. Amount of bone marrow blasts is strongly correlated to NPM1 and FLT3-ITD mutation rate in AML with normal karyotype[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(1): 51-58.
- [9] Fathi AT, Arowojolu O, Swinnen I, et al. A potential therapeutic target for FLT3-ITD AML: PIM1 kinase [J]. *Leukemia Res*, 2012, 36(2): 224-231.
- [10] Meshinchi S, Sfirewah DL, Alonzo TA, et al. Structural and numerical variation of FLT3/ITD in pediatric AML [J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4930-4933.
- [11] Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome[J]. *Blood*, 2009, 114(12): 2386-2392.
- [12] Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequence[J]. *Blood*, 2011, 117(26): 6987-6990.
- [13] Nazha A, Cortes J, Faderl S, et al. Activating internal tandem duplication mutations of the fms-like tyrosine kinase-3(FLT3-ITD) at complete response and relapse in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2012, 97(8): 1242-1245.
- [14] Leung AY, Man CH, Kwong YL. FLT3 inhibition: a moving and evolving target in acute myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(2): 260-268.
- [15] Foran JM. New prognostic markers in acute myeloid leukemia; perspective from the clinic[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010(2010): 47-55.
- [16] Chen JL, Li QS, Wang HP, et al. Establishment of a method to quantitatively detect FLT3 internal tandem duplication in acute myeloid leukemia with denaturing high-performance liquid chromatography[J]. *China Journal of Pathophysiology*, 2011, 27(9): 1852-1856.
- [17] Ma L, Zhong MH, Feng DR, et al. FMS-like tyrosine kinase 3 germline mutation in acute myeloid leukemia detected by denaturing PAGE and its clinical significance[J]. *J Exp Hematol*, 2010, 18(6): 1386-1389.
- [18] Lu Y, Wang Q, Mu QT, et al. Establishment of a rapid and easy method for simultaneous detection of FLT3-ITD and NPM1 gene mutation in acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Med Genet*, 2012, 29(2): 163-166.
- [19] Leng X, Li LD, Li JL, et al. Applications of microchip e-

lectrophoresis and capillary electrophoresis for screening FLT3 gene mutation in acute myeloid leukemia[J]. J Exp Hematol, 2014, 22(1): 44-49.

[20] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 804-807.

[21] Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission; a retrospective analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(7): 735-741.

[22] Sengsayadeth SM, Jagasia M, Engelhardt BG, et al. Allo-SCT for high-risk AML-CR1 in the molecular era; impact of FLT3/ITD outweighs the conventional markers[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(12): 1535-1537.

[23] DeZem AE, Sung A, Kim S, et al. Role of allogeneic transplantation for FLT3/ITD acute myeloid leukemia: outcomes from 133 consecutive newly diagnosed patients from a single institution[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(9): 1404-1409.

[24] Lin PH, Lin CC, Yang HI, et al. Prognostic impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with internal tandem duplication of FLT3[J]. Leuk Res, 2013, 37(3): 287-292.

[25] Fathi AT. Emergence of crenolanib for FLT3-mutant AML[J]. Blood, 2013, 122(22): 3547-3548.

[26] Albers C, Leischner H, Verbeek M, et al. The secondary FLT3-ITD F691L mutation induces resistance to AC220 in FLT3-ITD+ AML but retains in vitro sensitivity to PKC412 and sunitinib[J]. Leukemia, 2013, 27(6): 1416-1418.

[27] Civini S, Jin P, Ren J, et al. Leukemia cells induce changes in human bone marrow stromal cells[J]. J Transl Med, 2013, 11: 298.

[28] Sato T, Yang X, Knapper S, et al. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo[J]. Blood, 2011, 117(12): 3286-3293.

[29] Lee HK, Kim HW, Lee IY, et al. G-749, a novel FLT3 kinase inhibitor, can overcome drug resistance for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2014, 123(14): 2209-2219.

[30] Ma H, Nguyen B, Li L, et al. TTT-3002 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with activity against FLT3-associated leukemias in vitro and in vivo[J]. Blood, 2014, 123(10): 1525-1534.

(收稿日期: 2015-09-17 修回日期: 2015-11-22)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.036

## 难治性癫痫患者复发后再次手术的治疗探讨\*

王嗣嵩 综述, 高晋健<sup>△</sup> 审校

(泸州医学院附属成都 363 医院神经外科, 成都 610041)

[关键词] 难治性癫痫; 复发; 手术; 预后因素  
[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)08-1107-04

癫痫是神经系统的常见疾病, 全球约有 5 千万癫痫患者, 不包括新发病例。我国癫痫的患病率约为 7‰, 约 900 万患者, 其中 30%~40% 的患者耐药并发展成为难治性癫痫<sup>[1]</sup>。对于难治性癫痫的患者, 外科干预是一种非常有效的治疗形式, 但仍有 20%~30% 患者术后癫痫没有得到控制或者缓解一段时间后再次发作。绝大多数失败的患者没有接受再次手术治疗。国外报道中约 3%~14% 的患者选择再次手术并取得较好疗效。对于癫痫手术失败的患者, 再次手术可能是提高对癫痫控制效果甚至达到无癫痫发作的有效途径。如何提高再次手术的效果, 有赖于对失败原因的分析, 系统的术前评估及对术后影响因素的总结。

### 1 术后癫痫复发的几种特殊情况

近年来, 随着医学技术的发展, 对于致痫灶定位的准确性有了明显的提升。但没有一种方法可以精确定位致痫灶的部位、大小、边界。目前, 手术总体有效率为 70%~80%, 其中约 40% 的患者会在术后第 1 年复发, 复发后往往再次成为难治性癫痫。同时, 随着时间的延长, 癫痫的缓解率会逐渐下降<sup>[1]</sup>。

**1.1 术后急性发作 (acute postoperative seizures, APOS)**  
APOS 定义为发生在癫痫手术后 7 d 内的发作性事件。习惯认为 APOS 的发生与患者的长期预后关系并不密切, 而是与手术本身的损伤有关。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 也认为癫痫术后 1 个月内的癫痫发作并没有预示与评判患者长期预后的功能<sup>[2]</sup>。另外也有学者持不同观点, 研究认为有术后急性发作史, 特别是那些术后症状与之前习惯性发作症状相似的患者, 远期预后不佳<sup>[3-4]</sup>。Buckingham 等<sup>[5]</sup>报道, 术后癫痫发作的时间越早, 癫痫复发的风险越高。Mcintosh 等<sup>[6]</sup>也报道, 术后早期发作可能是一个远期复发的因素。文献报道中, 无明确因素与 APOS 发生相关, 但有文章指出 APOS 可能与致痫灶切除不全, 术后血药浓度骤降有关<sup>[3]</sup>。

**1.2 术后迟发型发作 (late postoperative seizures, LPOS)**  
LPOS 是指癫痫术后癫痫控制满意, 术后 2 年或数年后再次出现的发作。Hemb 等<sup>[7]</sup>报道, 术后 2 年癫痫的缓解率为 78%, 随后缓解率会缓慢下降。同时, 术后 2 年癫痫复发的风险为

\* 基金项目: 四川省科技支撑计划项目 (2011FZ0032)。 作者简介: 王嗣嵩 (1988—), 硕士在读, 主要研究方向功能神经外科。 △ 通讯作者, E-mail: gjj363@163.com。