

白血病干细胞表面分子、调控机制及微环境的靶向治疗*

周 玫, 欧阳晨曦

Targeted therapy of surface molecules, regulatory mechanisms and microenvironment of leukemia stem cells

Zhou Mei, Ouyang Chenxi

Department of
Vascular Surgery,
Union Hospital
Affiliated to Tongji
Medical College,
Huazhong University
of Science and
Technology, Wuhan
430022, Hubei
Province, China

Zhou Mei★,
Studying for master's
degree, Department
of Vascular Surgery,
Union Hospital
Affiliated to Tongji
Medical College,
Huazhong University
of Science and
Technology, Wuhan
430022, Hubei
Province, China
zmlucia1985@yahoo.
com.cn

Correspondence to:
Ouyang Chenxi,
Associate professor,
Associate chief
physician, Master's
supervisor,
Department of
Vascular Surgery,
Union Hospital
Affiliated to Tongji
Medical College,
Huazhong University
of Science and
Technology, Wuhan
430022, Hubei
Province, China
ouyangchx@yahoo.
com

Received: 2010-03-13
Accepted: 2010-06-11

Abstract

BACKGROUND: With the proposition and deep research of leukemia stem cells, it is possible to find out new ways to treat leukemia more effectively, which are targeting leukemia stem cells.

OBJECTIVE: To review the research concerning leukemia stem cells.

METHODS: A computer-based search was undertaken in Vip database for articles published from January 1989 to January 2010 with the key words of "leukemia stem cells" in Chinese. Simultaneously, Foreign Medical Journal Service was searched for the articles about leukemia stem cells published between January 1995 and January 2010, with the key words of "leukemia stem cells" in English. A total of 154 articles were collected.

RESULTS AND CONCLUSION: With the proposal of leukemia stem cells concept and deep research, the targeted therapy for leukemia stem cells became possible. Through the isolation, purification and identification of leukemia stem cells, experts tried to develop new ways to treat leukemia, which are targeting cellular surface molecules, regulatory mechanisms and microenvironment of leukemia stem cells. Primary results proved that these methods are feasible. However, some confounding factors should be excluded. Animal models are difficult to completely simulate *in vivo* environment.

Zhou M, Ouyang CX. Targeted therapy of surface molecules, regulatory mechanisms and microenvironment of leukemia stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(32):6048-6051.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 随着白血病干细胞概念的提出以及研究的不断深入, 针对白血病干细胞的靶向治疗成为可能, 有望发现新的更有效的治疗方法。

目的: 综述白血病干细胞的相关研究进展。

方法: 应用计算机检索 1989-01/2010-01 维普中文期刊数据库相关文章, 检索词为“白血病干细胞”, 并限定文章语言种类为中文。同时计算机检索 1995-01/2010-01 西文生物医学期刊文献服务系统(FMJS)相关文章, 检索词为“leukemia stem cells”, 并限定文章语言种类为 English。共检索到文献 154 篇。

结果与结论: 随着白血病干细胞概念的提出以及研究的不断深入, 针对白血病干细胞的靶向治疗成为可能, 通过对白血病干细胞的分离、纯化、鉴定及其特性的研究, 试图研发针对白血病干细胞表面分子、调控机制及其微环境的靶向治疗, 初步研究证实有一定的可行性, 但研究中的混杂因子较多, 动物模型难以完全模拟真实的体内环境。

关键词: 白血病干细胞; 靶向治疗; 微环境; 调控; 白血病

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.32.035

周玫, 欧阳晨曦. 白血病干细胞表面分子、调控机制及微环境的靶向治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(32):6048-6051. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

目前大多数抗肿瘤药物主要是针对肿瘤异常增高的增殖速率, 临床医生通过对药物剂量和用药时间进行严格控制来达到杀死肿瘤细胞而同时又把药物浓度维持在正常组织可耐受的毒性水平的目的。

随着研究的深入, 研究者开始尝试抑制肿瘤促进因子、干扰肿瘤生长微环境等治疗途径, 所有这些治疗方法都是基于一个默认的前提, 即把肿瘤作为一个同质的整体, 然而, 越来越多的研究提示肿瘤具有异质性, 这种异质性不

仅体现在形态学、增殖动力学等方面, 也体现在肿瘤细胞在移植个体形成新的肿瘤的能力, 有学者提出了等级模型来解释肿瘤异质性, 即肿瘤细胞群体中的每个细胞按其增殖潜能可能组成一个等级体系, 其中增殖潜能最强的那一小部分细胞可以不断供应整个群体细胞的补充, 同时为了本身不被耗竭, 它们本身必须具有自我更新能力。基于这个等级模型, 学者们提出了肿瘤干细胞这一概念, 其中, 白血病干细胞(leukemia stem cells, LSC)是研究得最为透彻深入的领域, 研究人员一直致力于 LSC 的分离、纯化、鉴定及其特性的研究, 以期白血病的治疗寻找新的突破口。

1 资料和方法

1.1 资料来源 文章由第一作者于1989-01/2010-01进行检索,以“白血病干细胞”为检索词,检索维普中文期刊数据库(网址http://www.cqvip.com/),并限定文章语言种类为中文。同时计算机检索1995-01/2010-01西文生物医学期刊文献服务系统(FMJS)(网址http://www.kjmed.com.cn/),以“leukemia stem cells”为检索词,并限定文章语言种类为English。共检索到文献154篇。

1.2 入选标准

纳入标准:与LSC的起源、表型特征、分子调控机制及靶向治疗相关的文章。

排除标准:①研究目的与本文无关。②重复研究。

1.3 资料提取 由两名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,以确定符合纳入标准的文献。如遇分歧则征求第三方的意见解决。如果试验报告的资料不全,则进一步与试验的主要研究者联系获取。

1.4 文献检索结果及质量评价 文献筛选和质量评价由两位研究者独立进行并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或由第三位研究者协助解决。由两人独立用统一的资料提取表提取数据,遇到分歧讨论解决。

计算机初检得到154篇文献,中文60篇,英文94篇,阅读标题和摘要进行初筛,排除因研究目的与此文无关及内容重复性的研究120篇,共保留34篇文献进行综述。其中14篇为LSC的起源、表型特征、分子调控机制及靶向治疗相关实验室及临床研究,10篇为相关报道评论,10篇综述。

2 结果

2.1 LSC的起源 关于LSC的起源还没有完全阐明,目前的研究结果也出现了不同的指向性,起初,基于造血干细胞与LSC共有的一些特性(如自我更新能力和多向分化潜能)以及共有的一些细胞表面标志,有学者提出LSC由正常造血干细胞累积突变转化而来,从理论上讲,干细胞持续存在因此有更多的机会累积突变,且本身已有的自我更新能力,这比一个分化细胞重新获得这种能力要简单的多。已有实验证实将融合基因MLL-GAS7导入造血干细胞或多分

化潜能祖细胞可在受鼠产生混合系白血病,而导入定向祖细胞则不能^[1];只有发生在造血干细胞而不是定向祖细胞的JunB失活或bar/abl表达能在鼠模型引起CML^[2-3]。然而另有研究结果显示融合基因MOZ-TIF^[2]、MLL-AF9^[4]、MLL-ENL不论导入何种靶细胞群均可引起受鼠AML的发生^[5]。Chen等^[6]用MLL-AF9嵌入鼠模型所做的研究则提示:在一定的环境下,用一定的致癌基因,在受鼠转化非造血干细胞是有可能的,即非造血干细胞被赋予了与正常造血干细胞类似的一些潜能或自我更新能力。对于人类白血病模型的直接研究相对较少,Jamieson等^[7]研究发现,从CML急变患者分离纯化的粒-巨噬祖细胞体外具有自我更新能力。Ph染色体特异性的染色体易位在各线系的血细胞均可检测到,提示细胞恶性转化起源于造血干细胞阶段。“前白血病干细胞”的提出,更明确的指向LSC的细胞起源可能是一个分阶段的过程^[8]。

2.2 LSC的特性 目前已报道的LSC细胞表型特征有CD34⁺, CD38⁻, CD71⁻, HLA-DR⁻, CD90⁻, CD117⁻, CD123⁺, CD96⁺, CLL-1⁺等,需要指出的是,这些LSC特异细胞表面标志是以功能性实验为鉴定标准并结合已有的确定的细胞表面标志而得出的,也就是说,先根据不同的细胞表面标志对白血病细胞分类,再通过体外非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷(NOD/SCID)鼠模型成瘤实验来鉴定某个具有该细胞表面标志细胞群体有致癌能力,而没有这个细胞表面标志的细胞群体不具备致癌能力,则推测该细胞表面标志为LSC所特有,所以严格意义上来说,称这些细胞为SL-IC(SCID leukemia initiating cells)。

关于LSC的其他特性还有:绝大部分的LSC处于细胞周期在之外的静止期^[9]、表达ATP结合盒运载体^[10]、耐受凋亡刺激等^[11],这些特性被认为在LSC耐受常规化疗药物、导致白血病的复发和转移机制中发挥重要作用^[12]。

2.3 LSC的调控 核因子κB是细胞核内一种重要的转录因子,在多种增殖的恶性细胞中均存在异常活化,而在休眠的LSCs群体中表达活化的核因子κB是很独特的,与造血干细胞相比,LSC具有核因子κB持续活化的特性。这为抑制核因子κB的活性来选择性杀灭LSCs提供了一个较好的策略。

细胞膜酪氨酸激酶Flt3持续活化是AML细胞的共性。Flt3与血小板衍生生长因子受体

华中科技大学同济医学院附属协和医院血管外科,湖北省武汉市430022

周玫★,女,1985年生,湖北省武汉市人,汉族,在读硕士,主要从事白血病干细胞的研究。
zmlucia1985@yahoo.com.cn

通讯作者:欧阳晨曦,副教授,副主任医师,硕士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院血管外科,湖北省武汉市430022
ouyangchx@yahoo.com

中图分类号:R394.2
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)32-06048-04

收稿日期:2010-03-13
修回日期:2010-06-11
(20100313002/WL·Q)

和 Kit 同属 III 型酪氨酸酶受体家族, 正常表达于骨髓 CD34⁺ 早期祖细胞。Flt3 的突变可导致 Flt3 激酶的持续活化, 从而激活包括有丝分裂原激活的蛋白激酶、信号转导和转录激活因子和磷脂酰肌醇-3 激酶-Akt 信号转导通路, 从而这些信号转导通路都可以使白血病细胞获得增殖和生存优势^[13-14]。

Guzman 等^[15]运用 cDNA 微阵列方法对原代培养的 AML 细胞中 CD34⁺CD38⁺ 细胞进行研究, 发现肿瘤相关基因 AML-1、AF-4 和 EWS 过度表达, 并发现两个抑癌基因: 干扰素调节因子 (IRF-1) 和死亡相关蛋白激酶 (DA PK) 在 AML 细胞中表达上调, 而造血干细胞不具此特征, 提示 IRF-1 和 DAPK 在白血病发生中具有重要作用。

白细胞介素 3 受体 (IL-3R) 信号通路也可能与 LSC 的生长与生存有关^[16]。研究发现, AML 患者 80% 以上的细胞均表达 IL-3Ra 链, 但正常造血干细胞却不表达^[17]。

此外, 调控自我更新能力并增加生存能力的基因和作用通路还有 Bmi-1 (PCGF4) 和其他 polycomb 家族的基因, Wnt/ β -catenin 作用通路, Notch 和 SHH 信号作用通路和 HOX 家族的转录因子, STAT 信号等^[18-21]。

2.4 针对 LSC 的靶向治疗

针对 LSC 细胞表面分子的治疗: 基于对 LSC 表面抗原的鉴定研究, 单克隆抗体或细胞因子与细胞毒素偶联有可能特异性作用于 LSC。如白喉毒素结合粒细胞刺激因子免疫毒素^[22-23], 然而, 并不是所有的 AML 病例对这些分子有反应, 白血病细胞的残留和复发在治疗后都有发生, 提示不是所有的 SL-IC 都能被白喉毒素结合粒细胞刺激因子免疫毒素杀死。同样的, 一种针对 LSC 的 DT-IL3 结合物被用于临床实验, 不幸的是, 这种治疗也和其他的毒性药物一样引起了抗体的产生^[24]。最近, 有报道说 CD44 或者 CXCR4 的单克隆抗体可用于治疗^[25-26], 当把这些抗体注射到 NOD/SCID 的 AML 鼠模型体内, LSC 的数量明显减少, 部分病例可治愈。

诱导针对 LSC 的特殊免疫反应: 异基因造血干细胞移植和移植后的移植物抗白血病作用被认为是针对 LSC 的细胞靶向治疗之一。Bonnet 等^[27-28]应用细胞毒性 T 淋巴细胞克隆特异性针对次要组织相容性抗原, 抑制了人 AML 细胞在 NOD/SCID 小鼠体内的植入, 并证实该抑制作用由 CTL 直接针对 LSC 介导, 该发现可能可以用于经过异基因移植然后又复发的 AML 患者的治疗。

针对 LSC 分子调控机制的治疗: 上文已提到 Guzman 等^[29-30]发现核因子 κ B 的活性形式具有抗肿瘤凋亡的作用, 其在 LSC 活跃而在造血干细胞不活跃, 随后他们用作用于这条路径的一种天然产物——银胶菊内酯 (parthenolide), 作用于 NOD/SCID 鼠模型, 发现能高度特异性靶向瞄准 LSCs, 可诱导 AML 和 CML LSC 及其祖细胞的凋亡而不影响正常造血干细胞。

针对 LSC 微环境的治疗: 近年来 “LSC niche” 的提出, 也拓宽了治疗方案的设计思路, 虽然对 LSC niche 的研究还只是冰山一角, 对于其相关研究已取得一些进展, 如上文所提到的 CD44 或者 CXCR4 单克隆抗体的作用机制就与影响 LSC 所依赖的微环境有关。

2.5 可能的研究方向 要找到一个能除外正常组织干细胞而专门针对 LSC 的治疗窗是很困难的, 未来的治疗方案仍需要定位于 LSC 的自我更新机制, 正如早期的细胞动力学研究所提示的, 如果能把静止期的 LSC 诱导进入细胞周期是一个不错的方法。最近针对特异性的分子路径的研究也取得一些进展, 包括 PTEN、p21 和 PML, Ito 等^[31]发现 PML 的降解诱导 LSC 进入细胞周期, 而且有趣的是, 三氧化二砷的作用机制之一就是降解 PML, 该发现有望在不久的将来用于新药的研发。Mary 等^[32]提出一个增殖过程的数学模型来预测一种治疗方案应该具备何种程度的选择性才能保障在清除 LSC 的同时有足够的造血干细胞细胞存活, 期望结合肿瘤干细胞杀伤率的临床观察结果来指导筛选血液系统肿瘤及实体肿瘤的靶向治疗。

3 小结

随着 LSC 研究的不断深入, 以及 “肿瘤干细胞” 这一更宽泛概念的提出, 人们似乎可以预见肿瘤治疗领域即将迎来重大突破, 但近年来, 也有一些质疑的声音出现, 对于肿瘤干细胞的存在及其所特有的功能持怀疑态度, Strasser 等^[33]在研究中没有使用人类白血病细胞, 而是通过遗传基因工程制造鼠白血病模型, 当他们把供鼠的白血病细胞注射入遗传相容性的受鼠体内时, 所有的受鼠都产生了白血病, 即使注射入受鼠体内的白血病细胞只有 10 个也能使受鼠产生白血病, 因此, Strasser 等对于最初由 Dick 等提出的 “白血病细胞中只有极少数细胞 (1/10⁶) 具有生成肿瘤的能力” 中 LS-IC 所占的确切百分比提出质疑, 指出早期实验中所得出的较低概率可能由于受鼠不能为人类白血病细胞提供合适的微环境所致, 肿瘤干细胞是否如一些研究者预言的那样, 是肿瘤复发和转移的惟一重要根源, 进一步表示对于肿瘤干细胞理论的真正价值需要重新考量。Jordan^[34]也表示多项研究显示 LSC 的特性具有高度变异性, 靶细胞的起源和在每一种白血病中找到的特异性基因变异这两个参量似乎影响了 LSC 的表型、频率、细胞周期状态以及药物反应等特性, 另一个混杂因子则是药物治疗和疾病发展对于 LSC 演化进展和潜在不稳定性的影响程度, 并进一步指出研究模型需要更接近人体真实生物环境。

虽然仍然会有研究者对于肿瘤干细胞理论持怀疑态度, 但有一点是可以明确的, 鉴于肿瘤干细胞理论及

其研究可能会帮助人们更好的明确肿瘤的发病机制并提供更有效地治疗方法, 这一领域的研究势必将继续蓬勃开展下去。

4 参考文献

- [1] So CW, Karsunky H, Passegué E, et al. MLL-GAS7 transforms multipotent hematopoietic progenitors and induces mixed lineage leukemias in mice. *Cancer Cell*. 2003;3(2):161-171.
- [2] Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, et al. MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell*. 2004;6(6):587-596.
- [3] Passegué E, Wagner EF, Weissman IL. JunB deficiency leads to a myeloproliferative disorder arising from hematopoietic stem cells. *Cell*. 2004;119(3):431-443.
- [4] Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*. 2006;442(7104):818-822.
- [5] Cozzio A, Passegué E, Ayton PM, et al. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev*. 2003;17(24):3029-3035.
- [6] Chen W, Kumar AR, Hudson WA, et al. Malignant transformation initiated by MLL-AF9: gene dosage and critical target cells. *Cancer Cell*. 2008;13(5):432-440.
- [7] Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*. 2004;351(7):657-667.
- [8] Hong D, Gupta R, Ancliff P, et al. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia. *Science*. 2008;319(5861):336-339.
- [9] Guan Y, Gerhard B, Hogge DE. Detection, isolation, and stimulation of quiescent primitive leukemic progenitor cells from patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2003;101(8):3142-3149.
- [10] Zhou S, Zong Y, Lu T, et al. Hematopoietic cells from mice that are deficient in both Bcrp1/Abcg2 and Mdr1a/1b develop normally but are sensitized to mitoxantrone. *Biotechniques*. 2003;35(6):1248-1252.
- [11] Konopleva M, Zhao S, Hu W, et al. The anti-apoptotic genes Bcl-X(L) and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+ cells. *Br J Haematol*. 2002;118(2):521-534.
- [12] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):275-284.
- [13] Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532-1542.
- [14] Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):650-665.
- [15] Guzman ML, Upchurch D, Grimes B, et al. Expression of tumor-suppressor genes interferon regulatory factor 1 and death-associated protein kinase in primitive acute myelogenous leukemia cells. *Blood*. 2001;97(7):2177-2179.
- [16] Testa U, Riccioni R, Diverio D, et al. Interleukin-3 receptor in acute leukemia. *Leukemia*. 2004;18(2):219-226.
- [17] Testa U, Riccioni R, Mili S, et al. Elevated expression of IL-3Ralpha in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. *Blood*. 2002;100(8):2980-2988.
- [18] Huntly BJ, Gilliland DG. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):311-321.
- [19] Raaphorst FM. Self-renewal of hematopoietic and leukemic stem cells: a central role for the Polycomb-group gene Bmi-1. *Trends Immunol*. 2003;24(10):522-524.
- [20] Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature*. 2003;423(6937):255-260.
- [21] Heuser M, Sly LM, Argiropoulos B, et al. Modeling the functional heterogeneity of leukemia stem cells: role of STAT5 in leukemia stem cell self-renewal. *Blood*. 2009;114(19):3983-3993.
- [22] Feuring-Buske M, Frankel A, Gerhard B, et al. Variable cytotoxicity of diphtheria toxin 388-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor fusion protein for acute myelogenous leukemia stem cells. *Exp Hematol*. 2000;28(12):1390-1400.
- [23] Terpstra W, Rozemuller H, Breems DA, et al. Diphtheria toxin fused to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor eliminates acute myeloid leukemia cells with the potential to initiate leukemia in immunodeficient mice, but spares normal hemopoietic stem cells. *Blood*. 1997;90(9):3735-3742.
- [24] Frankel A, Liu JS, Rizzieri D, et al. Phase I clinical study of diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):543-553.
- [25] Jin L, Hope KJ, Zhai Q, et al. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*. 2006;12(10):1167-1174.
- [26] Tavor S, Petit I, Porozov S, et al. CXCR4 regulates migration and development of human acute myelogenous leukemia stem cells in transplanted NOD/SCID mice. *Cancer Res*. 2004;64(8):2817-2824.
- [27] Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, et al. CD8(+) minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(15):8639-8644.
- [28] Rosinski KV, Fujii N, Mito JK, et al. DDX3Y encodes a class I MHC-restricted H-Y antigen that is expressed in leukemic stem cells. *Blood*. 2008;111(9):4817-4826.
- [29] Guzman ML, Rossi RM, Neelakantan S, et al. An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood*. 2007;110(13):4427-4435.
- [30] Guzman ML, Li X, Corbett CA, et al. Rapid and selective death of leukemia stem and progenitor cells induced by the compound 4-benzyl, 2-methyl, 1,2,4-thiadiazolidine, 3,5 dione (TDZD-8). *Blood*. 2007;110(13):4436-4444.
- [31] Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*. 2008;453(7198):1072-1078.
- [32] Sehl ME, Sinsheimer JS, Zhou H, et al. Differential destruction of stem cells: implications for targeted cancer stem cell therapy. *Cancer Res*. 2009;69(24):9481-9489.
- [33] Kelly PN, Dakic A, Adams JM, et al. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells. *Science*. 2007;317(5836):337.
- [34] Jordan CT. Making Sense of Leukemia Stem Cells: Our Current Understanding and Future Directions. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009;114:SCI-36.

关于作者: 第一作者完成文章资料收集及成文, 第二作者完成文章审核, 第二作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 关于白血病干细胞的起源还没有完全阐明, 目前的研究结果也出现了不同的指向性, 有学者提出白血病干细胞由正常造血干细胞累积突变转化而来。

本综述增加的新信息: 随着白血病干细胞概念的提出以及研究的不断深入, 针对白血病干细胞的靶向治疗成为可能, 有望发现新的更有效地治疗方法。