

血管性血友病因子同种抗体的研究进展

张璐璐 余自强 阮长耿

Research progress of alloantibodies against von Willebrand factor Zhang Lulu, Yu Ziqiang, Ruan Changgeng

Corresponding author: Ruan Changgeng, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: changgengruan@hotmail.com

血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)是由于血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)数量或质量异常所导致的出血性疾病,目前认为是最常见的遗传性出血性疾病。国外的流行病学研究显示 VWD 的发病率为 0.6%~1.3%,有出血表现 VWD 的发病率约为 0.1%^[1-3]。1926 年芬兰医师 Erik von Willebrand 首次报道了 1 例因月经过多而死亡的 VWD 患者。此后,我们对 VWD 的认识不断深入,并在该病的分子发病机制及并发症的治疗等方面取得了较大的进步。

VWD 患者临床出血表现主要为皮肤黏膜出血、手术或外伤后出血不止,严重者可有关节及肌肉出血,女性患者还可表现为月经量多。根据临床表现及其发病机制的不同,VWD 可分为 3 种类型:1 型为血浆 VWF 量部分缺陷,2 型为血浆 VWF 质的缺陷(分为 2A、2B、2M 和 2N 四个亚型),3 型是血浆 VWF 完全缺如。临床上可以选择输注 VWF 浓缩物[通常含有凝血因子 VIII(FVIII)]来预防及治疗出血。1974 年, Sarji 等^[4]首次报道了 1 例因多次输注 VWF 浓缩物而产生 VWF 同种抗体的 VWD 患者,随后瑞典和意大利的学者相继报道类似病例^[5-7], Mannucci 等^[7]报道了 VWD 患者产生可中和正常血浆中 VWF 的抗 VWF 抗体。有 VWF 同种抗体产生的 VWD 患者对 VWF 浓缩物的治疗反应差,甚至无效,而且再次接触 VWF 会产生过敏反应^[8-9]。

现就 VWF 同种抗体产生的分子机制及其诊断治疗进展作一综述。

一、VWF 同种抗体的特点

VWD 患者反复接受含有 VWF 制品替代治疗后可产生

特异性抑制或灭活 VWF 的同种抗体,即 VWF 抑制物。VWF 抑制物属多克隆、高亲和性的免疫球蛋白,多为 IgG,少数为 IgM,其中 IgG₁ 最为常见。个别 VWF 抗体以 κ 轻链为主,且这些抗体针对的抗原决定簇遍布整个 VWF 分子^[5, 10-12]。这些数量并不多的 IgG 亚群并不能激活补体系统,它们和抗原结合后产生变化,导致单价或是二价抗体的产生,这些抗 VWF 的抗体在免疫反应中的作用目前尚不明确。某些针对 VWF A1 区的同种抗体可以完全抑制瑞斯托霉素诱导的血小板聚集和高剪切力诱导的血小板聚集^[13],还有针对 VWF C1 区的同种抗体可以竞争性抑制血小板糖蛋白 II b/III a 在 VWF 的结合位点从而影响血小板聚集^[14]。抗 VWF 抗体的一个显著的特点是可以中和正常血浆中的 VWF 分子^[7],但并不是所有抗体均有这种作用。Ruggeri 等^[10]对一个有 4 例产生 VWF 抗体 VWD 患者的家系进行研究,发现高滴度抗体可以中和血浆中 VWF 的活性而使患者出血症状加重。高滴度的抗体还可以中和血浆中 FVIII 的活性,且这种抑制作用是即刻起效的,通过阻止 FVIII 与磷脂(磷脂酰丝氨酸)表面结合、影响凝血酶对 FVIII 的激活、干扰 FVIII 与 FIXa、FXa 相互作用抑制 FVIII 活性,另一方面,这些抗体竞争性抑制 FVIII 在 VWF 上的结合位点,干扰 FVIII 与 VWF 的结合^[4-5, 15]。针对这两种不同的机制临床上的治疗选择也不同。

二、VWF 同种抗体产生的分子机制

在 VWD 患者中,同种抗体的检出率为 5.8%~9.5%^[16-17],几乎所有的同种抗体均见于 3 型 VWD 患者。VWF 同种抗体产生机制复杂,尚未完全阐明,无法预测哪些 VWD 患者会产生同种抗体。目前认为,VWF 同种抗体产生的分子机制与 VWF 基因突变类型及 VWD 替代治疗制剂类型相关。

1. VWF 基因及其合成:VWF 基因定位于 12 号染色体的短臂末端(12p13.3),全长 178 kb,包含 52 个外显子。VWF mRNA 长度约为 9.0 kb,编码 2 813 个氨基酸前体蛋白,VWF 的前体蛋白含 A、B、C、D 四种结构: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK^[18]。前体蛋白在核糖体上翻译后转运至内质网;其间发生信号肽断裂、单体 VWF 羧基末端 CK 区(Cys2773)通过二硫键以尾-尾相连的形式形成 pro-VWF 二聚体。后者转运至高尔基体进一步加工修饰:在 furin 等蛋白酶作用下切去 D1D2 区;在其氨基端富含半胱氨酸的 D3 区(Cys1142/ Cys1099)以头-头相连的形式通过二硫键形成多聚体;然后通过糖基化(包括 12 个 N 型糖基化和 10 个 O 型糖基化位点)、硫酸基化等加工过程,形成成熟的 VWF 多聚体。高尔基体内的酸性环境以及 VWF 前肽(D1D2 区)对多聚体的形成是至关重要的,其中 D1D2 区所包含的二硫基异构酶共同序列(CGLC)对 VWF 多聚化过程十分重要。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.023

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:阮长耿,Email: changgengruan@hotmail.com

多聚化对于维持VWF正常生物学活性有重要意义^[19]。成熟的VWF多聚体形成后,一部分持续分泌至血浆,另一部分则储存在内皮细胞的Weibel-Palade小体和血小板的 α 颗粒中,在受到适当刺激时释放入血。内皮细胞和血小板中储存的VWF是大分子量多聚体,具有较强的生物学活性^[20]。血浆中VWF多聚体通过血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS 13)酶解和细胞清除机制保证VWF水平的大致稳定。

2. 与产生VWF同种抗体相关的VWF基因突变:在部分3型VWD患者中可以检测到VWF同种抗体,主要见于大片段或者整个VWF基因缺失的患者中^[21-22]。另外还有一些病例报道显示VWF同种抗体可发生在一些无义突变及框移突变的3型患者中^[23]。VWF同种抗体的产生还和遗传因素有关,也就是说家族中有产生同种抗体的个体比其他个体更容易产生VWF抗体^[24]。当然,并不是所有VWF基因缺失的3型患者均会产生VWF同种抗体,Mohl等^[25]在25例匈牙利3型VWD患者中发现5例患者存在VWF大片段缺失,但这5例患者均未产生VWF抗体。Solimado等^[26]报道10例意大利3型VWD患者的基因缺陷包括大片段缺失、无义突变、错意突变及剪切位点突变,尽管这些患者均反复接受VWF浓缩物治疗,但均未发生VWF同种抗体。

3. 替代治疗制剂类型与产生VWF同种抗体的关系:被报道的首例产生VWF抗体的患者是在反复输注冷沉淀后^[4],随后有学者发现因反复输注血浆源性浓缩因子VIII(含VWF)而产生VWF抗体^[5-7],但并没有明确的证据表明两种制剂的VWF抗体发生率有差异。近来,在一项临床试验中发现,应用重组人VWF(rhVWF)的患者可产生VWF抗体^[27],该试验39例受试对象中有3例在接受rhVWF治疗前已产生高滴度的非中和性抗体,其中1例抗体滴度1.3 BU的患者因其抑制VWF胶原结合实验故排除,另外2例受试对象在接受rhVWF治疗后,有1例受试对象没有产生中和性抗体但血浆中VWF半衰期缩短。至于rhVWF和血浆源性VWF同种抗体的发生率是否有差别仍需进一步研究。

三、伴VWF同种抗体的临床表现及诊断

VWF同种抗体的产生是3型VWD患者一种罕见的严重并发症,临床表现为出血症状加重、频率增加、以往常规的止血剂及浓缩VWF输注效果不佳或无效,甚至发生过敏反应。3型VWD患者如出现以上表现应考虑VWF同种抗体产生。Abshire等^[28]报道,接受预防治疗的59例严重VWD患者中仅1例产生了VWF同种抗体。另外一项对32例接受2级预防治疗患者的研究显示,仅有1例因既往有踝关节出血而多次进行大剂量VWF浓缩物预防治疗的患者产生了VWF同种抗体^[29]。在临床上,那些发生高滴度VWF抗体的患者再次接受浓缩VWF治疗时可能发生严重的,甚至危及生命的过敏反应,原因可能在于这些患者体内产生了抗原抗体复合物而发生的超敏反应或是激活补体系统^[8-9]。临床上,医生很难预测哪些患者再次接受VWF浓缩物输注时会发生上述过敏反应,故在预防及治疗3型VWD患者出血时需要严密监测同种抗体产生情况。

VWF同种抗体的诊断依赖准确的实验室检测,但目前国际上并没有标准的实验方法来检测抗VWF抗体。以往有学者借鉴FVIII抑制物活性定量检测的Bethesda方法,将患者血浆与正常血浆按1:2比例混合,37℃孵育2h,然后测定血浆中剩余VWF活性。能够使标准VWF活性降低50%的抑制活性即定义为1个Bethesda单位(BU)。由于VWF的各个功能区的功能不同,因此所有功能区的抑制活性均要检测,包括抑制血小板聚集、抑制胶原结合及抑制VWF与FVIII结合等。由于一部分抗体可以抑制VWF的非功能区^[30],Bethesda方法检测结果为阴性的患者也不能完全排除VWF抗体。抗VWF抗体并无温度及时间依赖性,而是呈剂量依赖性。

近来,国际上一些实验室采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测VWF同种抗体,可检测所有抗VWF抗体且敏感性较高,能够早于Bethesda法检出抗体产生,对判断病情及免疫耐受治疗有重要价值^[30-31]。由于各地采用的试验方法和试剂不同,ELISA方法对VWF抗体检出的敏感性有差异^[31-33]。Siaka等^[31]采用ELISA法测定获得性VWD患者血浆中抗VWF抗体,在4例无抑制物活性的患者血浆中,有2例检出抗VWF抗体。Franchi等^[34]采用两步法(ELISA法和确诊试验)在23例获得性VWD患者中检出9例(39%)存在抗VWF抗体,该方法可用于遗传性和获得性VWD患者接受替代治疗时筛查VWF同种抗体。3型VWD患者定期测定VWF抑制物活性和VWF抗体水平,对于判断病情和指导临床治疗均有重要意义。

四、伴VWF同种抗体VWD患者的治疗

目前,对伴VWF同种抗体的VWD患者的治疗原则是迅速止血和去除抗体。对有明显活动性出血伴高滴度VWF抑制物的患者,可给予大剂量FVIII、凝血酶原复合物或重组FVIIa,同时应用免疫抑制剂阻止抑制物的产生。

1. 控制急性出血:伴有VWF抗体的有严重出血的VWD患者,可考虑大剂量FVIII输注。2008年Franchini等^[35]报道了1例成功应用大剂量重组FVIII(rFVIII)控制反复急性出血的伴VWF抗体的3型VWD患者。该患者在11年中发生8次急性出血,每次均以首剂5000U、随后1500U/h rFVIII持续输注至出血停止。患者在第9次急性出血接受上述rFVIII治疗时发生了过敏反应,VWF抗体滴度较前升高,立即停用rFVIII后抗体滴度下降。作者对这一现象的解释是由于患者反复接受大剂量的rFVIII治疗后发生了抗体再生反应,这种反应源于在生产rFVIII制剂时VWF基因和FVIII基因的共表达。

另外可采用“旁途径”药物,如rFVIIa、活化的凝血酶原复合物(FEIBA)及血小板输注来控制伴VWF抗体VWD患者的急性出血^[36-37]。有临床工作者建议交替使用rFVIII和rFVIIa,在一些临床试验中并未发现两者交替使用产生血栓的情况。当然上述观点仅是个案报道及一些专家意见。输注血小板来控制急性出血的原理在于正常血小板的 α 微颗粒中储存的VWF在血管壁损伤释放入血,在抗体与相关功能区结合之前发挥止血作用^[38-39]。

2. 围手术期处理:对拟行手术治疗的伴高滴度抗体的 VWD 患者,应视手术范围给予适当处理以保证围手术期维持有效的止血能力。在手术前需进行大剂量 rFVIII 输注治疗。有研究报道术前对 VWD 患者进行 rFVIII 输注可能会因缺乏 VWF 的保护而使 FVIII 半衰期缩短,但大剂量持续输注 rFVIII 可以降低某些大手术(如腹部手术)的出血发生率^[16]。

3. VWF 同种抗体清除治疗:自 20 世纪 70 年代以来,通过诱导患者体内产生免疫耐受以减少 FVIII 抑制物的合成,已被公认为 FVIII 抑制物清除治疗手段。免疫耐受机制目前尚不明确,可能的机制包括克隆选择、免疫无能、诱导抑制性 T 细胞增殖、抗独特型抗体形成等。借鉴清除 FVIII 抑制物的免疫耐受治疗,临床上也可考虑免疫耐受治疗清除 VWF 抗体。免疫耐受治疗的对象原则上包括所有伴 VWF 抗体的 VWD 患者,目前尚无法预测免疫耐受治疗的效果,2012 年有研究报道免疫耐受治疗成功清除 VWF 抗体^[37]。

VWF 抗体产生是 3 型 VWD 患者长期反复接受替代治疗后一种罕见的并发症。有 VWF 同种抗体产生的 VWD 患者对 VWF 浓缩物的治疗反应差,甚至无效,而且随后再次接触 VWF 会产生严重的过敏反应。是否有其他潜在调控因素控制仅部分存在 VWF 大片段缺失的 VWD 患者产生抗体,抗体特异性的决定性因素是什么,如何根据抗体的特性建立敏感的实验室检测手段,最佳的治疗手段是什么等问题还有待解决。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease [J]. *Blood*, 1987, 69(2):454-459.
- [2] Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study [J]. *J Pediatr*, 1993, 123(6):893-898.
- [3] Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1):213-216.
- [4] Sarji KE, Stratton RD, Wagner RH, et al. Nature of von Willebrand factor: a new assay and a specific inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(8):2937-2941.
- [5] Stratton RD, Wagner RH, Webster WP, et al. Antibody nature of circulating inhibitor of plasma von Willebrand factor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975, 72(10):4167-4171.
- [6] Egberg N, Blombäck M. On the characterization of acquired inhibitors to ristocetin induced platelet aggregation found in patients with von Willebrand's disease [J]. *Thromb Res*, 1976, 9(5):527-531.
- [7] Mannucci PM, Meyer D, Ruggeri ZM, et al. Precipitating antibodies in von Willebrand's disease [J]. *Nature*, 1976, 262(5564):141-142.
- [8] Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, et al. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor [J]. *Eur J Haematol*, 1987, 39(5):467-470.
- [9] Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al. Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor [J]. *J Lab Clin Med*, 1995, 125(3):348-355.
- [10] Ruggeri ZM, Ciavarella N, Mannucci PM, et al. Familial incidence of precipitating antibodies in von Willebrand's disease: a study of four cases [J]. *J Lab Clin Med*, 1979, 94(1):60-75.
- [11] Tout H, Obert B, Houllier A, et al. Mapping and functional studies of two alloantibodies developed in patients with type 3 von Willebrand disease [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(2):274-281.
- [12] López-Fernández MF, Martín R, López-Berges C, et al. Further specificity characterization of von Willebrand factor inhibitors developed in two patients with severe von Willebrand disease [J]. *Blood*, 1988, 72(1):116-120.
- [13] Shibata M, Shima M, Fujimura Y, et al. Identification of the binding site for an alloantibody to von Willebrand factor which inhibits binding to glycoprotein Ib within the amino-terminal region flanking the A1 domain [J]. *Thromb Haemost*, 1999, 81(5):793-798.
- [14] Tout H, Obert B, Houllier A, et al. Mapping and functional studies of two alloantibodies developed in patients with type 3 von Willebrand disease [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(2):274-281.
- [15] Batlle J, Lourés E, Vila P, et al. Alloantibody from a patient with severe von Willebrand disease inhibits von Willebrand factor-FVIII interaction [J]. *Ann Hematol*, 1997, 75(3):111-115.
- [16] Mannucci PM, Federici AB. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1995, 386:87-92.
- [17] Iorio A, Olivocchero E, Morfini M, et al. Italian registry of haemophilia and allied disorders. Objectives, methodology and data analysis [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(3):444-453.
- [18] Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, et al. Structure of the gene for human von Willebrand factor [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(33):19514-19527.
- [19] Mohri H, Yoshioka A, Zimmerman TS, et al. Isolation of the von Willebrand factor domain interacting with platelet glycoprotein Ib, heparin, and collagen and characterization of its three distinct functional sites [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(29):17361-17367.
- [20] Federici AB, Bader R, Pagani S, et al. Binding of von Willebrand factor to glycoproteins Ib and IIb/IIIa complex: affinity is related to multimeric size [J]. *Br J Haematol*, 1989, 73(1):93-99.
- [21] Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease [J]. *Blood Rev*, 2010, 24(3):123-134.
- [22] Mohl A, Marschalek R, Masszi T, et al. An Alu-mediated novel large deletion is the most frequent cause of type 3 von Willebrand disease in Hungary [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(10):1729-1735.
- [23] Baronciani L, Cozzi G, Canciani MT, et al. Molecular defects in type 3 von Willebrand disease: updated results from 40 multiethnic patients [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 30(3):264-270.
- [24] Ruggeri ZM, Ciavarella N, Mannucci PM, et al. Familial incidence of precipitating antibodies in von Willebrand's disease: a study of four cases [J]. *J Lab Clin Med*, 1979, 94(1):60-75.

[25] Mohl A, Boda Z, Jager R, et al. Common large partial VWF gene deletion does not cause alloantibody formation in the Hungarian type 3 von Willebrand disease population [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(5):945-952.

[26] Solimando M, Baronciani L, La Marca S, et al. Molecular characterization, recombinant protein expression, and mRNA analysis of type 3 von Willebrand disease: Studies of an Italian cohort of 10 patients[J]. Am J Hematol, 2012, 87(9):870-874.

[27] Suiter TM, Mannucci PM, Kempton CL, et al. Detection of non inhibitory binding antibodies to Von Willebrand factor affecting the clearance of VWF:Ag in Von Willebrand disease[J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2011, 118: Abstract 2275.

[28] Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) [J]. Haemophilia, 2013, 19(1):76-81.

[29] Halimeh S, Krümpel A, Rott H, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Results of a cohort study [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(4):597-604.

[30] Berntorp E, Peake I, Budde U, et al. von Willebrand's disease: a report from a meeting in the Åland islands [J]. Haemophilia, 2012, 18 Suppl 6:1-13.

[31] Siaka C, Rugeri L, Caron C, et al. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome [J]. Haemophilia, 2003, 9(3):303-308.

[32] Stewart MW, Etches WS, Shaw AR, et al. vWf inhibitor detection by competitive ELISA[J]. J Immunol Methods, 1997, 200(1-2):113-119.

[33] Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(4): 569-576.

[34] Franchi F, Biguzzi E, Stufano F, et al. A two-step approach (Enzyme-linked immunosorbent assay and confirmation assay) to detect antibodies against von Willebrand factor in patients with Acquired von Willebrand Syndrome [J]. Thromb Res, 2014, 134(6):1316-1322.

[35] Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, et al. Treatment for patients with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies: a case report[J]. Haemophilia, 2008, 14(3):645-646.

[36] Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor [J]. Haemostasis, 1996, 26 Suppl 1:150-154.

[37] Pergantou H, Xafaki P, Adamtziki E, et al. The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor [J]. Haemophilia, 2012, 18 (3):e66-67.

[38] Mannucci PM. Platelet von Willebrand factor in inherited and acquired bleeding disorders [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(7):2428-2432.

[39] Sultan Y, Bouma BN, de Graaf S, et al. Factor VIII related antigen in platelets of patients with Von Willebrand's disease [J]. Thromb Res, 1977, 11(1):23-30.

(收稿日期:2014-12-31)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2015年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液 PBS

胎牛血清 FBS

血红蛋白 HGB

白细胞计数 WBC

血小板计数 PLT

核因子-κB NF-κB

聚合酶链反应 PCR

逆转录-聚合酶链反应 RT-PCR

酶联免疫吸附实验 ELISA

动脉血氧分压 PaO₂

动脉血二氧化碳分压 PaCO₂

辅助性T淋巴细胞 Th

丙氨酸转氨酶 ALT

天冬氨酸转氨酶 AST

谷氨酰转移酶 GGT

碱性磷酸酶 ALP

乳酸脱氢酶 LDH

凝血酶原时间 PT

部分激活的凝血活酶时间 APTT

EB病毒 EBV

巨细胞病毒 CMV

乙型肝炎病毒 HBV

丙型肝炎病毒 HCV

人类免疫缺陷病毒 HIV

自然杀伤细胞 NK细胞

白细胞介素 IL

干扰素 IFN

肿瘤坏死因子 TNF

红细胞生成素 EPO

血小板生成素 TPO

干细胞生长因子 SCF

粒细胞集落刺激因子 G-CSF

粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF

巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF

链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶 S-P

粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM

细胞毒性T淋巴细胞 CTL

佛波醇酯 TPA

噻唑蓝实验 MTT实验

弥漫性血管内凝血 DIC

磁共振成像 MRI

正电子发射断层扫描 PET

乙二胺四乙酸 EDTA

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

SDS-PAGE

二甲基亚砷 DMSO

荧光原位杂交 FISH

美国国家综合癌症网络 NCCN