

- [21] Jane TV, Ann PM, Donna O, et al. The value of serum biomarkers in prediction models of outcome after mild traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2011, 71(5 Suppl 1): S478-S486.
- [22] Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, et al. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(7): 763-768.
- [23] Vos E, Jacobs B, Andriessen M, et al. GFAP and S100 β are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study[J]. Neurology, 2010, 75(20): 1786-1793.
- [24] Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury[J]. Neurology, 2012, 78(18): 1428-1433.
- [25] Linda P, Lewis M, Falk L, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. Ann Emerg Med, 2012, 59(6): 471-483.
- [26] Okonkwo O, Yue K, Puccio M, et al. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(17): 1490-1497.
- [27] Linda P, Lewis M, Salvatore S, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5): 1335-1344.
- [28] Stefania M, Andreas J, Andras B, et al. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(6): 1096-1104.
- [29] Magnus H, Mathias K, Rickard C, et al. S-100B in serum and urine after traumatic head injury in children[J]. J Trauma, 2010, 69(2): 284-289.
- [30] Pencina MJ, D'agostino RB, Vasan RS. statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(12): 1703-1711.
- [31] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2012, 380(9840): 499-505.
- [32] Rebecca SB, Miglioretti L, Eric J, et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010[J]. JAMA, 2012, 307(22): 2400-2409.
- (收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-06-09)
- 综 述 •

B 淋巴细胞淋巴瘤的基因改变和相关发病机制^{*}

苟 阳, 唐永杰, 杨 程, 杨武晨, 王 平, 邓小娟, 李 佳, 刘思恒, 墙 星, 张 曦 综述, 彭贤贵[△] 审校
(第三军医大学附属新桥医院血液科, 重庆 400037)

关键词: B 淋巴细胞淋巴瘤; 基因改变; 发病机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 18. 061 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)18-2806-04

现有的造血理论认为, 与髓系一样, 淋系来源于淋巴干细胞, 但是淋系的发育过程比髓系复杂, 已知的淋系肿瘤也更多。WHO 2016 分类包括的淋系肿瘤超过 50 种, B 淋巴细胞(下文均简称为 B 细胞)和 T 淋巴细胞肿瘤的发病占了 90% 以上, 在分类、临床特征和病理机制上 T 淋巴细胞肿瘤比 B 细胞肿瘤复杂, 发病率相对较低, 本文将重点阐述常见的慢性 B 淋巴细胞淋巴瘤的来源、基因改变和相关发病机制^[1]。

1 B 细胞的发育

B 细胞的发育经历一个从骨髓到外周血和淋巴组织的循环过程^[2]: 首先, 在骨髓中淋巴干细胞依次经历 pro-B, pre-B I, pre-B II, immature-B 等阶段发育为成熟 B 细胞, 释放到外周血, 期间在 RAG^[3] 编码的酶的作用下 B 前体细胞的免疫球蛋白重链 IGH 和轻链 IGK/L 基因 V-D-J 的多个结构域进行断裂重接, 依次进行 DH-JH(pre-BI), VH-DH-JH(pre-B I), IGK(pre-B II), IGL(pre-B II) 重排, 使得成熟的 B 细胞有不同

的 IGH 和 IGK/L 基因序列, 以编码不同的 IG 受体, 具有接受不同抗原刺激的能力。从骨髓释放的成熟 B 细胞作为 naïve B 细胞进入各种淋巴组织中, 当受到抗原刺激时, 依赖 T 细胞的反应, naïve B 细胞会进入生发中心, 经历一系列分化发育过程, 由中心母细胞经中心细胞变为早期浆细胞和记忆细胞; 在生发中心的细胞会经历 AID 介导的 IG 基因 VH 序列(可变区)的点突变、缺失重复等(SHM)和恒定区的断裂重接(CSR, IgM 和 IgD 转变为 IgG、IgA 或 IgE)^[4], 以产生针对特异抗原的高亲和力的抗体。不依赖 T 细胞的反应, naïve B 细胞不进入生发中心, 直接转变为产生低亲和力 IgM 和 IgD 抗体的浆细胞。早期浆细胞离开生发中心后进入到骨髓特殊的微环境中, 成为长期生存的浆细胞并产生抗体, 参与免疫反应。

2 B 细胞淋巴瘤的产生阶段

通过基因检测可直接检测到肿瘤细胞的 VDJ 重排情况、是否发生 SHM 和(或)CSR, 根据它们可以将已知的 B 淋巴瘤

* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(cstc2016shms-ztxx10003)。

△ 通信作者, E-mail: xgpeng@mail.xqhospital.com.cn。

细胞的直接来源对应到相应的正常 B 细胞的发育阶段^[5];慢性 B 淋巴瘤都已有 VDJ 重排,50%以上慢性淋巴细胞白血病(CLL) VH 基因突变多,来源于记忆 B 细胞(M-CLL),50%以上 CLL VH 基因突变少,来源于 naïve B 细胞(U-CLL);大多神经细胞淋巴瘤(MCL)来源于 naïve B 细胞,也有少数来源于生发中心细胞(15%~40%);滤泡性淋巴瘤(FL)、Burkett 淋巴瘤(BL)来源于生发中心细胞,弥漫性大细胞淋巴瘤(DL-BCL)有来源于生发中心的(GCB-DLBCL)和早期浆细胞来源的 ABC-DLBCL。

3 B 细胞淋巴瘤的基因改变

肿瘤的发生是一个由多步骤的体细胞突变形成,经过不断的克隆选择的一个进化的过程^[6],在各种淋巴瘤中都可以检测到大量的基因改变,我们可以对应多种淋巴瘤的直接来源的细胞阶段,但是并不代表肿瘤相应的基因改变只是在这一阶段的细胞上发生,这一阶段只是细胞最终发生分化阻滞和不受控制的增殖的阶段。淋系的发育过程决定了其基因改变的可能性和多样性。VDJ 重排,SHM 和 CSR 过程本身都是基因断裂,重接和突变的过程,这些过程就容易伴有错误的出现,特别是在有些外源因素的影响下(如 EB 病毒感染),所以感染与淋巴瘤的发生也密切相关^[7]。

从传统的核型分析、亚微观的芯片技术到今天已广泛用于研究的二代测序技术的应用,B 细胞淋巴瘤的基因改变图谱已经越来越清晰。染色体数目改变,易位、基因片段的缺失重复,基因突变在各种 B 细胞肿瘤中都可以出现。淋巴瘤的总基因突变数和染色体数目改变比髓系肿瘤多,但比一般的实体瘤少。

3.1 染色体改变 在慢性 B 淋巴瘤中,染色体易位很多,IGH 相关易位最常见^[8]:t(11;14) IGH-CCND1 见于 90%以上 MCL;t(14;18) IGH-Bcl-2 见于 85%以上 FL;t(8;14) IGH-MYC 见于 90%以上 BL;t(3;14) IGH-Bcl-6 见于 30%以上 DLBCL 和 15%以上 FL。MYC、Bcl-2、Bcl-6 等基因断裂后也可不与 IGH 连接,且其断裂重排可两个或 3 个同时出现,当一个淋巴瘤具有 MYC 相关易位,且同时有 Bcl-2 或(和) Bcl-6、BCL3 等基因相关易位时,该淋巴瘤被称为双打击(三打击)淋巴瘤。IGH、MYC、Bcl-2、Bcl-6 基因的断裂重排常由 RAG 和 AID 介导,与淋巴细胞的发育过程密切相关。IGH、Bcl-2、CCND1 的断裂常发生在前体 B 细胞,而 MYC、Bcl-6 的断裂常发生在生发中心 B 细胞^[9]。有 Bcl-2 断裂的细胞容易进入生发中心,故容易发生 MYC 的断裂,而有 CCND1 断裂的细胞分化被阻滞在早期阶段,进入生发中心少,故 MYC 断裂少,所以双打击淋巴瘤多为 Bcl-2+MYC+(62%),而在生发中心中又可发生 Bcl-6 的断裂,故另有部分 Bcl-2+MYC+Bcl-6+(8%);Bcl-2+CCND1+占 10%^[9]。

在慢性 B 淋巴瘤中,单条染色体的增加或某一染色体片段的增加缺失较常见,这些染色体片段相对应的基因和缺失重复对功能的影响也有越来越多的研究。如在 CLL 中常见+12(16%),11q-(18%),13q-(55%),17p-(7%);11q-,17p-可能分别通过 ATM 和 TP53 基因的缺失发挥致病作用^[10]。

3.2 基因突变 大量二代测序的数据显示各淋巴瘤的总体细胞突变数,CLL 约 15 例^[10],MCL 约 20 例^[11],FL 约 21~143 例^[12],BL 约 28 例^[13],DLBCL 约 35~400 例^[14]。通常,年龄越大,突变数越多;同一大类疾病中,突变数越多,疾病分期越靠后;生发中心前来源的肿瘤基因突变数较少,生发中心和生发中心后来源的突变数较多。有一些基因的突变如 CCND1

和 Bcl-6 与生发中心的 AID 介导的 SHM 和 CSR 过程有关^[4]。除了近年来发现的 MYD88 和 BRAF 突变比较特异,大部分突变可在不同肿瘤中出现,在不同肿瘤中出现的频率不一样,同一种肿瘤亚型可有多基因突变^[15]。MYD88(L265P)基因突变见于 90%以上 LPL,30%以上 ABC-DLBCL(突变方式非 L265P)^[16];BRAF V600E 突变见于 100% HCL(hairy cell leukemia),少见其余血液系统肿瘤,另可见于 50%以上黑色素瘤及其他系统肿瘤^[17]。CLL 的基因突变分布很广,有超过 50 种不同的有意义的基因突变发生,最高频出现的 SF3B1、NOTCH1 等只占 10%~15%,而大多基因低频出现,只占 2%~5%^[18]。在众多基因突变和染色体改变的背景下,不容易找到某个特定的基因与一个疾病的对应关系,但一个疾病往往都累及到某一类功能基因中的一个,把疾病的亚型(特定的基因表达谱)与基因功能和突变后基因功能的改变相结合研究,可以探索到基因改变引起的致病机制。

4 各淋巴瘤的基因改变类型和相关致病机制

淋巴瘤基因改变主要有以下几种:RTK-RAS-MAPK(ERK)/PI3K(AKT)信号途径的相关基因(细胞增殖),如 N/K RAS、BRAF、NF1、FLT3、PTEN、MYC;JAK-STAT 信号途径相关基因(细胞增殖),如 JAK1/2;NF-κB 信号途径的相关基因(抵抗凋亡),如 CD79A/B、CARD11、TNFAIP3、MYD88、TRAF;细胞周期相关基因(G₁/S 转化),如 CDKN2A/B/C、RB1、CCND1、BIRC、TP53;淋系分化相关基因,如 IKZF1/2/3(早期分化)、PAX5、ETV6、Bcl-6、PRDM1、IRF4(浆细胞分化)、NOTCH1;表观遗传学相关基因,如 MLL2、MMSET、UTX、EZH2、CREBBP、TET2、DNMT3A;RNA 剪接修饰相关,如 SF3B1、DIS3、FAM46C;DNA 修复相关(抑癌),如 TP53、ATM、CDKN2A。

生发中心前 naïve B 细胞来源的 CLL(U-CLL)可能早期获得+12(常与 NOTCH1 突变同时发生)改变,后期再有 NOTCH1、U2AF2、POTT1 等基因改变;生发中心后记忆 B 细胞来源 CLL(M-CLL)可能早期获得 MYD88,13q 突变,后期再有 TLR2、CHD2、MAPK1 等基因改变(与生发中心的炎症反应有关);而 SF3B1、TP53(常与 17p-同时发生),ATM(常与 11q-同时发生)基因改变则在两种来源 CLL 中都存在,SF3B1、TP53、ATM、NOTCH1 基因改变者常预后差^[19-20]。

MCL 都有 Cyclin D 的高表达,90%以上与 t(11;14)相关,另 10%由 CCND2 基因突变和其余原因导致;生发中心前来源 MCL 多表达 SOX11(一种转录因子,靶基因为 PAX5,分化相关),19%有 CCND1 突变,55%有 ATM 突变,28%有表观遗传学相关基因突变(MMSET、MLL2、MEF2B);生发中心后来源 MCL 多不表达 SOX11,86%有 CCND1 突变,无 ATM 突变,少数有 TLR2 突变(这也证明了 CCND1 突变的获得与生发中心的经历有关,而表观遗传性相关改变多为早期改变)。NOTCH1/2 突变见于 10%MCL,与细胞形态呈多形性和原始细胞型 MCL 相关;TP53 突变见于 22%MCL,预后差;BIRC3 突变见于 6%MCL^[21-22]。

在 FL 中,表观遗传学相关改变很常见(MLL2 89%,CREBBP 62%,EZH2 27%,MEF2B 20%),NF-κB 相关突变占 30%以上(CARDAA、TNFAIP3 各占 11%,不同时出现)。t(14;18)可直接使 Bcl-2 不受 Bcl-6 的控制而表达上调,MLL2 和 CREBBP 的异常可使 Bcl-6 的表达下调,而 Bcl-2 也上调,使得细胞抵抗凋亡^[23]。

BL 与 EB 病毒的感染密切相关,BL 中广泛的 IGH-MYC

与 EB 病毒感染过程中极高频率发生的 SHM 和 CSR 相关;此外,70%BL 有 ID3 和 TCF3 的突变,导致 PI3K 信号通路的激活,33%有抑癌基因 TP53、PTEN 和 CDKN2A 的突变^[24]。

MALT 淋巴瘤与已知病原体感染的关系也密切相关(胃 MALT 和 H pylori;小肠 MALT 和 Campylobacter jejuni;皮肤 MALT 和 Borrelia burgdorferi)。BIRC3-MALT1, IGHV-MALT1, IGHV-BCL10 等易位和 TNFAIP3 点突变使得的 NF- κ B 的激活,和一些免疫炎症因子等相关突变的作用最终导致 MALT 的形成^[25]。

在 GCB-DLBCL 和 ABC-DLBCL 中,表观遗传学相关改变(CREBBP 40%,MLL2 30%,EP300 10%,MLL3 15%)和 Bcl-6 的异常调节(30%)都比较常见,Bcl-6 异常可通过影响生发中心的多个过程引起肿瘤产生;此外,免疫异常也比较重要,大于 60%的 DLBCL 中的淋巴瘤细胞表面 MHCII 的表达缺失(机制很多,如 β 2M 和 HLA-A,B,C 相关基因的突变抑制),引起免疫逃逸^[26-27]。t(14;18)在 GCB-DLBCL 比 ABC-DLBCL 多,且多见于由 FL 转化的 DLBCL,但 Bcl-2 的突变或扩增在 ABC-DLBCL 更多^[26]。EZH2 突变主要见于 GCB-DLBCL (21%以上),其功能增加,促进生发中心细胞的增殖而抑制分化;ABC-DLBCL 的研究更为清楚,有持续的 NF- κ B 激活相关的基因改变(20%以上 CD79A/B,10%以上 CARD11,35%以上 MYD88,30%以上 TNFAIP3)和浆细胞分化受阻相关的基因改变(50%以上 PRDM1,25%以上 IRF4),两者共同作用使得 ABC-DLBCL 的细胞停留在正常成熟浆细胞前的分化阶段恶性增殖^[28]。在 DLBCL 中,有近 17%为 MYC 重排阳性(简称 MYC+)者,且大多 Bcl-2 重排阳性(简称 Bcl-2+),可划分为双打击淋巴瘤。因为双打击淋巴瘤没有独特的形态学特征,常被诊断为 DLBCL,“BL 样淋巴瘤”或“成熟 B 细胞肿瘤,未分类型”,但其有独特的生物学行为和差的预后。除了 MYC、Bcl-2 等基因重排外,双打击淋巴瘤的其余基因改变也是非常复杂,可能与 MYC 和 Bcl-2 有关,也造成了其差的预后^[29]。

5 小 结

正常 B 淋巴细胞发育的 VDJ 重排,SHM 和 CSR 过程容易产生基因断裂、突变和重接,病原体的感染更加速了这一过程,不断的细胞分裂也容易产生染色体的多余和丢失。IGH 易位发生在肿瘤发生的早期,不同的 IGH 融合类型对细胞有不同的增殖优势,当细胞的突变达到一定的量变和质变时,细胞分化就被阻滞到相应的阶段,产生相应的肿瘤。RTK-RAS、NF- κ B 信号途径、表观遗传学相关改变等通路的改变在各种 B 淋巴瘤中都很常见,相应的靶向治疗也可能起到一定的疗效,但要考虑到相应突变发生的先后顺序,即拥有某种突变的细胞的比例。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20):2375.
- [2] Basso K, Dallafavera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis[J]. Nature Rev Immunol, 2015, 15(3):172.
- [3] Lee G S, Neiditch MB, Salus SS, et al. RAG proteins shepherd double-strand breaks to a specific pathway, suppressing error-prone repair, but RAG nicking initiates homologous recombination[J]. Cell, 2004, 117(2):171-184.
- [4] Peled JU, Kuang FL, Iglesias-Ussel MD, et al. The bio-

- chemistry of somatic hypermutation[J]. Annu Rev Immunol, 2008(26):481-511.
- [5] Stevenson F, Sahota S, Zhu D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes [J]. Immunol Rev, 1998, 162(1):247-259.
- [6] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations [J]. Science, 1976, 194(4260):23-28.
- [7] Levine AM. Lymphomas and leukemias due to infectious organisms[J]. Hematology, 2012, 17(sup1):s87-s89.
- [8] Iqbal J, Wilcox R, Naushad H, et al. Genomic signatures in B-cell lymphoma: How can these improve precision in diagnosis and inform prognosis? [J]. Blood Rev, 2015, 30(2):89-100.
- [9] Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas[J]. Blood, 2011, 117(8):2319-2331.
- [10] Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia[J]. Cell, 2013, 152(4):714-726.
- [11] Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma[J]. Proc Nati Acad Sci U S A, 2013, 110(45):18250-18255.
- [12] Okusun J, Bodor C, Wang J, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma[J]. Nature genetics, 2014, 46(2):176-181.
- [13] Love C, Sun Z, Jima D, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma [J]. Nat Genet, 2012, 44(12):1321-1325.
- [14] Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing[J]. Blood, 2013, 122(7):1256-1265.
- [15] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia[J]. N Eng J Med, 2012, 367(9):826-833.
- [16] Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia[J]. N Engl J Med, 2011, 364(24):2305-2315.
- [17] Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26):2497-2506.
- [18] Rodríguez D, Bretones G, Arango J R, et al. Molecular pathogenesis of CLL and its evolution[J]. Int J Hematol, 2015, 101(3):219-228.
- [19] Guïèze R, Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2015, 126(4):445-453.
- [20] Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(11):1256-1269.
- [21] Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma[J]. The J Clin Invest, 2012, 122(10):3416-3423.
- [22] Schmidt J, Salaverria I, Haake A, et al. Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal(下转第 2812 页)

在讨论结束后做现场点评指导。导师根据研讨内容布置学术学位研究生查阅相关疾病的最新研究进展,并分享给所有研究生;同时要求专业学位研究生收集和提供相同或类似病例,分析不同诊治方法对患者最终预后的影响,以此协助学术学位研究生的科研工作,从而达到科研和临床有机结合的目的。

3.2 搭建多种临床实践平台 大多数学术学位研究生毕业后仍然会从事临床工作,但由于他们在研究生培养阶段的科研和临床工作处于脱节状态,临床技能的欠缺往往成为他们在临床工作中最大的瓶颈。中国工程院巴德年院士公开呼吁“要想成为医学科学家,就必须加强基础与临床结合。”因此,医学院校有责任帮助学术学位研究生在临床实践的指导下进行科学研究,为他们搭建各种临床实践平台,使科研成为有生命力的科研,在临床诊疗中体现出自己的价值。

医科院校可利用假期组织各种服务团或三下乡活动,组织研究生们到基层参与临床一线的诊疗实践,使其科研成果在短时间内转向临床应用。类似的实践活动不仅可以提高研究生的临床思维能力,也有利于研究生医德的培养。

3.3 关心学生心理健康 医学研究生由于其专业的特殊性,从这个群体开始普及心理咨询可操作性较大。

3.3.1 积极开展多种形式的心理健康知识普及活动 医科院校可以通过调查问卷、心理测试等方式,为新入学的研究生建立一套完整的心理档案制度,从中筛选出暴发心理危机高危人群,发现有严重心理疾病或自杀倾向的学生,在心理危机预防上做到有的放矢。对发现有心理问题的学生要及早给予帮助,采取重点辅导、专人管理、及时医治等措施,防止心理安全事件的发生。医科院校更应该将“心理健康教育”等课程列入研究生学位课程的必修课,使他们能够正确认识自己,增强其自身的心理调节和排忧解难的能力。实践证明,系统学习心理健康知识的人更能够有效地进行自我心理调节。

3.3.2 建立朋辈心理辅导模式 朋辈心理辅导是指年龄相当者对周围需要心理帮助的同学和朋友给予心理开导、安慰和支持等的心理辅导功能的帮助。由于同龄人普遍具有相似的价值观念以及生活方式,心理辅导员和当事人之间是一种可以相互信任的同学友谊关系,所以朋辈心理辅导是一种比较容易开展和接受的心理咨询模式。医学研究生可凭借自己在专业知识上的优势,建立研究生“朋辈辅导队”工作机制,各医科院校可

从精神病与精神卫生学相关专业的研究生中挑出数名形成辅导小组,负责发现问题并对产生问题的学生提供及时的帮助。如果精神病与精神卫生学研究生凭自己的能力无法解决发现的问题,可以及时上报自己的导师,求助权威专家从专业的角度解决问题,防止学生因心理问题而发生安全事故。

研究生培养和管理模式是研究生培养质量的决定性因素。目前全球医学教育处于不断变革中,培养出高水平的学术学位研究生有赖于培养思维的转变,科研和临床的有机结合以及研究生自身良好的心理健康状况和高尚的人文修养。作为培养主体的医科院校有责任对学术学位研究生培养和考核模式进行改革,关注他们的心理健康情况,为他们提供更广泛的临床实践平台,帮助其弥补科学研究和临床应用实践之间的鸿沟。

参考文献

- [1] 王俊普,罗婷,吴晓英,等.基础医学研究生培养和管理模式的探索与实践[J].基础医学教育,2013,15(2):193-195.
- [2] 董尔丹,胡海,洪微.浅析转化医学与医学实践[J].科学通报,2013,58(1):53-62.
- [3] 赵真真,黄葶,崔巍,等.专业学位与学术型研究生转化医学教学模式的初探[J].西北医学教育,2015,23(6):985-987.
- [4] 张宏家,刘欧,李艺影.转化医学理念下的医学研究生科研能力培养[J].临床和实验医学杂志,2012,11(2):157-158.
- [5] 陈怡婷,胡伟力,陈地龙,等.医学研究生学术道德规范体系的构建与实践[J].学位与研究生教育,2015(7):35-39.
- [6] 吕臻,艾明,况利,等.重庆市自杀未遂大学生的自杀态度和社会支持系统的调查[J].重庆医学,2014,43(26):3474-3477.
- [7] 谢桂花,张戈,黄林莹.提升心理咨询在大学生群体中影响力的策略研究[J].思想政治教育研究,2016,32(3):130-133.

(收稿日期:2017-04-30 修回日期:2017-06-08)

(上接第 2808 页)

- evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma[J]. Leukemia, 2014, 28(5):1103-1112.
- [23] Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics[J]. Nature, 2012, 490(7418):116-120.
- [24] Zucca E, Berton F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. [J]. Blood, 2016, 127(17):2082-2092.
- [25] Lenz G. Insights into the Molecular Pathogenesis of Activated B-Cell-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its

Therapeutic Implications[J]. Cancers, 2015, 7(2):811-822.

- [26] Testoni M, Zucca E, Young K H, et al. Genetic lesions in diffuse large B-cell lymphomas[J]. Ann Oncol, 2015, 26(6):3130-3133.
- [27] Staudt LM. Aggressive lymphomas[J]. N Engl J Med, 2010, 362(15):1417-1429.
- [28] Petrich AM, Nabhan C, Smith SM. MYC-associated and double-hit lymphomas: a review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches [J]. Cancer, 2014, 120(24):3884-3895.

(收稿日期:2017-05-02 修回日期:2017-06-10)