

MiRNA 在慢性粒细胞白血病中的研究进展

刘梦涵, 罗建民

(河北医科大学第二医院 血液科, 河北 石家庄 050000)

摘要: 微小 RNA(miRNA)为非编码单链小分子 RNA,通过调控其靶基因及下游信号通路,影响细胞的增殖、分化及凋亡,在多种肿瘤中发挥着癌基因或抑癌基因的作用。慢性粒细胞白血病(CML)为起源于骨髓造血干细胞的恶性克隆性疾病,越来越多的研究发现,miRNA 与 CML 的发生发展密切相关,且部分 miRNA 与疾病的诊断、治疗及预后有关。我们总结了近年来 CML 相关 miRNA 的研究进展及其介导的调控网络,对于进一步了解 CML 的发病机制及提供新的治疗途径有重要意义

关键词: 白血病, 髓系, 慢性;BCR-ABL 阳性;微 RNAs

中图分类号: R733.72 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-583X(2015)08-0951-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2015.08.031

慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)属于慢性骨髓增生性疾病(cMPD)范畴,其起源于造血干细胞恶性克隆,有特异性的 Ph 染色体和(或)具有 BCR-ABL 阳性的融合基因。微小 RNA(microRNA, miRNA)是近来新揭示的一种长度约 19~24 碱基的内源性非编码单链小分子 RNA,其通过与靶 mRNA 的 3'端 UTR 完全或不完全互补配对,从而参与转录后基因表达调控。miRNA 在细胞生物学功能,如增殖、分化、凋亡及造血调控等过程中起到了重要作用。研究显示,一些造血组织特异性的 miRNA 与血液系统肿瘤的发生发展密切相关。

1 CML 发病机制及治疗现状

CML 是一种起源于造血干细胞的恶性肿瘤性疾病,其特征性标志为 Ph 染色体,可见于 90% 以上的患者^[1]。所谓 Ph 染色体,即 9 号和 22 号染色体长臂易位,并因断裂点不同,随即产生了 3 种不同的相关产物,而在 CML 中最常见的为 p210 BCR-ABL 融合蛋白,其具有异常升高的蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)活性,可引起多种信号通路传导异常:如膜结合型 GTP 蛋白(RAS)通路、酪氨酸激酶/转录因子(JAK-STAT)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/AKT)通路等。而这些被激活的异常传导途径,构成了一个巨大的信号传输网络,进而导致了 CML 的发生。

CML 的传统治疗可以改善患者临床症状,部分诱导细胞学缓解,但不能从根本上诱导遗传学和分

子生物学缓解,后靶向治疗的出现,即酪氨酸激酶抑制剂的应用,使 CML 患者的生存期大大延长,达到遗传学缓解^[2]。综上,CML 的治疗从化疗时代的追求缓解症状或血液学反应,到干扰素时代的追求细胞遗传学反应,转变为造血干细胞移植和酪氨酸激酶抑制剂时代的追求分子学反应,实现了跨时代的改变。

2 MiRNA 特征及功能

MiRNA 是近年来揭示出的一类长度约为 22 个核苷酸左右的非编码单链小分子 RNA,通过与特异性碱基靶向互补配对,导致靶基因 mRNA 降解或者抑制靶基因翻译,从而对实现基因的转录后表达调控发挥特异性作用^[3]。人们第 1 次在线虫发育突变体中克隆到了一种 RNA,其长度被加工成约 20 个核苷酸,是一种不编码任何蛋白质的基因,可以与线虫异时发育通路蛋白 lin-28 和 lin-14 的 mRNA 3'端非编码序列互补配对,抑制其翻译和转录。接着又在线虫中发现了有相似功能的基因 let-7,说明上述基因可能同属于一种非编码基因大家族。之后陆续在果蝇、线虫及人类细胞组织中发现了 100 余个有类似功能的基因,且部分基因具有高度保守性,它们被统称为微小 RNA(miRNA),miRNA 的作用及功能受到越来越多的探索^[4]。

研究表明,miRNA 具有如下明显的特征:①通常长度约为 19~25 碱基,其特异性体现在 3'端可以有 1~2 个碱基长度的变化;②为不编码蛋白质的短序 RNA,无开放阅读框架(ORF)和蛋白质编码基因的功能,在真核细胞生物中广泛存在,表达由不同于 mRNA 的独立转录单位构成;③成熟的 miRNA 来源于转录前体的一部分,即 Dicer 酶折叠发夹状的一

通信作者:罗建民,Email:luojm315@163.com

条臂上;④miRNA 定位于具有潜在编码功能的蛋白质非编码区域,为前体发夹结构;⑤成熟 miRNA 序列和其预测的发夹结构在不同物种间的表现具有高度保守性;研究显示约 10% 的 miRNA 在线虫、果蝇、植物及哺乳动物中具有保守性,且比较发现上述序列只有 2~3 个碱基的差别;⑥在生物体发育的不同阶段,miRNA 分子的表达不同,并具有严格的时空性;而在不同组织中,可有不同种类的 miRNA 分子表达,这种组织特异性及时空性揭示了 miRNA 分子可能与生物体中复杂的基因表达调控机制密切相关^[5]。

miRNA 实现生物学功能主要是通过抑制其靶基因的表达,在植物中,通过对拟南芥等植物基因组研究发现,miRNA 的功能实现与发育过程中相关的转录因子有关。综上所述,miRNA 通过碱基配对的形式识别其对应的靶基因,然后依据与靶基因碱基序列互补性的高低,引发靶基因 mRNA 降解,和(或)抑制靶基因蛋白质的翻译延伸,实现反向调控靶基因表达的功能,从而使得各种蛋白质表达处在一个相对合适的水平。

3 MiRNA 与 CML 关系

3.1 MiRNA-31 MiRNA-31 首先在 HeLa 细胞中得以发现,其定位于染色体的 9p21.3,其编码的基因序列在果蝇及脊柱动物中存在高度的保守性并存在单一性^[6]。随着对 miRNA-31 的研究不断的深入,研究者发现 miRNA-31 在不同肿瘤中表达有显著性的差异。研究表明,与正常组织细胞相比,在肺癌、肝癌、结肠癌、直肠癌和舌鳞状细胞癌等恶性肿瘤中,miRNA-31 呈现高表达,但在胃癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌及浆液性卵巢癌中却呈现低表达。

在 CML 中,Rokah 等^[7]通过研究 CML 的患者,发现应用伊马替尼治疗后 miR-31 水平显著下调,且下降程度与 BCR-ABL 活性相关;为了阐述 miRNA 在 CML 中的异常表达,研究者通过对 470 例 K562 细胞及 3 名正常人细胞 miRNA 芯片筛查发现有 8 种 miRNA 表达显著异常,且差异有统计学意义,其中 miR-31 在 K562 细胞中表达降低,并且在 CML 患者中有特异性表达;随后,研究者对 CML 患者应用伊马替尼药物治疗前后的 miR-31 表达水平进行了进一步研究,结果发现应用 100 mg/d 5 天后的 CML 患者与治疗前上述 miRNA 表达差异无统计学意义,每天 400 mg,30 天治疗后 CML 患者 miR-31 水平较治疗前明显升高。综上考虑,miR-31 与 CML 发病及治疗有密切关系。

3.2 MiRNA-155 MiRNA-155 定位于染色体

21q21.3,由细胞整合簇(B-cell integration cluster, BIC)的非编码转录产物转录而成,其在活化的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞及单核/巨噬细胞中表达显著升高。研究证实,在多种人类实体性恶性肿瘤组织中,如肾透明细胞癌、肺癌、胰腺癌、舌癌、宫颈癌、甲状腺癌等,尤其是造血系统恶性疾病,miR-155 均呈现高表达,因此,miR-155 被人们成为“致癌性小 RNA (oncogenic microRNA)”。

MiR-155 与造血、炎症和免疫等多种生物过程有密切联系。对于 miRNA-155 在血液系统恶性肿瘤中的致癌机制,Pederson 等^[8]研究发现肌醇-5-磷酸酶 1(Srchromology 2 domain-containing inositol-5. Phosphatase),即 SHIP-1 基因,作为调节造血细胞增殖和生存的重要负性调控因子,是致癌基因 miRNA-155 的靶分子之一。研究还发现,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 自分泌作用的结果与患者血清 miR-155 水平上调及 SHIP1 水平下调密切相关,进一步证实了 miRNA-155 不仅具有细胞因子调节功能,其在炎症及癌症中也发挥了重要作用。另有研究显示,miRNA-155 在转基因大鼠体内的 B 细胞前体中,转基因表达水平最高,考虑其是白血病发生的根源;研究还表明,白血病大鼠 SHIP 和 DNA 结合蛋白(C/EBP)表达显著下调,而 SHIP 和 C/EBP 是白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)信号传导中的重要调节分子,更是 miRNA-155 的靶分子之一。

Costinean 等^[9]通过研究 CML 的患者应用伊马替尼治疗后发现,其 miR-155 水平显著下调,且下调程度与 BCR-ABL 活性有关;而 Rokah 等^[7]对 CML K562 细胞株的 miRNA 微序列分析显示,miR-155 表达下调与 BCR/ABL 的酪氨酸激酶活性密切相关。而 CML 患者应用酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼后出现 miR-155 表达上调同样支持了这一结论。

研究发现,miR-155 在 CML 中可以与相关靶蛋白如细胞周期蛋白 CyclinD1、原癌基因 K-ras、转录因子 E2F2 等相结合,并通过血管内皮生长因子 VEGF、原癌基因 ErbB、雷帕霉素靶蛋白 mTOR 和 MAPK 几种细胞传导信号途径的相互交叉,从而影响肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡等重要生物功能。

3.3 MiRNA-196 MiRNA-196 为 miRNAs 家族成员之一,研究发现其与多种肿瘤的发生发展密切相关。目前发现,在食管癌中,miRNA-196 过表达可以调节膜联蛋白 A1,促进肿瘤细胞增殖、抑制其凋亡。在结肠癌中,miR-196a 过表达可以激活 PI3K/AKT 通路促进肿瘤细胞发展及转移。还有研

究发现,在非小细胞肺癌组织细胞中,上调 miR-196a 表达能够抑制其靶基因 p27kipl 的表达水平,促进肺癌发展。

已知 miRNA 功能的实现依赖对靶基因的调控, 并发现 miRNA-196b 的靶基因为 BCR-ABL。Wang 等^[10]研究发现生存素(survivin)为 BCR-ABL 的一个下游基因,而 survivin 是最新研究发现的凋亡抑制蛋白家族的成员之一,是一种独特的细胞凋亡抑制剂,在肿瘤的形成中发挥重要作用,并对白血病的生成和预后具有重要意义,成为 CML 分子靶向治疗的一个热点。尹虹等^[11]构建了以 pLVTHM-miR-196b 为重组载体的慢病毒,转染 CML K562 细胞形成稳转株,转染成功检测证实,miR-196b 过表达可以影响 K562 细胞增殖及凋亡等生物学功能,进一步研究发现,miR-196b 过表达细胞中生存素表达明显降低,且差异有统计学意义,从而证实了 miR-196b 过表达能有效抑制 K562 细胞生长,诱导 K562 细胞凋亡,并下调 survivin 基因表达,为 miR-196b 作为 CML 治疗的一个新靶点提供了基础。

3.4 MiRNA-17-92 MiRNA-17-92 簇位于染色体 13-q31 q32 上,及第三内含子 C13orf25 上,是一个具有开放读码框的基因。miRNA-17-92 簇可以编码多种 miRNA,如 miR-21725p、miR-21723p、miR-218a、miR-219a、miR-220a、miR-219b21 和 miR-29221 等。2005 年,He 等^[12]建立 Eu-myc 鼠 B 细胞淋巴瘤模型,并应用 miR-17-92 簇转座子的 MSCV 感染鼠模型的造血干细胞,结果发现受感染的 Eu-myc 鼠生成 B 细胞淋巴瘤的时间短于普通 Eu-myc 鼠。随后研究发现 miR-17-92 簇在恶性肿瘤如 B 细胞淋巴瘤、胰腺肿瘤、胃癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌等多种实体瘤及造血系统肿瘤中表达增加,这些发现均提出了“miR-17-92 簇是癌基因”。

关于 miRNA-17-92 簇的致病机制,Pichiorri 等^[13]实验表明,miR-17-92 簇可抑制细胞因子中的信号转导抑制因子(socs-1)的转录和翻译,在其高表达时可致 socs-1 表达下调,进而激活 JAK/STAT 信号传导通路,促进细胞增殖,并抑制其凋亡。同时研究发现,miR-17-92 簇可以影响细胞周期,加速细胞 G₁ 期向 S 期转化。Dews 等^[14]证实,miR-17-92 簇下游部分区域的激活可促使 c2myc 癌基因的激活,从而下调结缔组织生长因子(CTGF)及血管新生相关蛋白(Tsp1),促进肿瘤血管新生。在慢性粒细胞白血病中,Venturini 等^[15]利用 miRNA 芯片方法检测了 K562 细胞中 210 种 miRNA,其中 K562 细胞都预先使用伊马替尼或者干扰 RNA 处理,发现随

着特异性阻断 BCR-ABL 融合基因表达,miR-17-92 簇表达也随之降低,考虑 miR-17-92 基因表达簇受到 BCR-ABL 基因的的调控。该研究小组又检测了 35 例 CML 患者 CD34⁺ 细胞中 miR-17-92 簇的表达,其中 4 例为正常人,24 例为慢性期,7 例为急变期,发现在上述所有患者的 CD34⁺ 细胞中均有 miR-17-92 基因簇表达,并且在 CML 慢性期中,miR-17-92 基因簇的某些成熟 miRNA 和前体 miRNA 表达相对于急性期明显增高。研究表明,miR-17-92 基因簇表达水平的变化与 CML 密切相关,而 BCR-ABL-c-MYC-miR-17-92 途径是 CML 慢性期 miR-17-92 表达升高的主要原因。

3.5 MiRNA-451 MiRNA-451 定位于人类基因组中 17q11.2,2005 年 Altvia 等^[16]首次在人脑垂体 RNA 中发现。随后 Cheloufi 等^[17]在脊椎动物中发现,miR-451 存在一种特殊的生成途径,其依赖于蛋白 Argonaute(Ago)的催化酶活性,当 Ago2 有催化活性时,miR-451 与野生型 Ago2 联合可以促进红细胞生成。另有研究证实,在不同的造血细胞系中,miR-451 在网织红细胞中表达最高,考虑其在红细胞生成的最后阶段发挥作用,并维持细胞的正常功能,成为血液病中红细胞疾病诊断的依据之一。

对于 miR-451 在肿瘤中的调控机制,与其靶基因调控的通路有关。研究发现在在非小细胞肺癌中,miR-451 可以抑制细胞增殖,加速细胞凋亡,上调 bax 蛋白及下调 p-Akt,影响 PI3K/AKT 通路,起到抗肿瘤作用。在肾小球系膜细胞中,miR-451 可以通过调控 MAPK 信号途径中 p-p38 MAPK 和 p-MKK3 蛋白影响细胞的增殖。在白血病中,Cao 等^[18]通过运用 miRNA 芯片技术,对 K562 细胞株及阿霉素耐药细胞株 K562/ADM 间 miRNA 表达进行差异性检测,发现与 K562 细胞株相比,miR-451 在 K562/ADM 中表达显著上调,差异有统计学意义,提示 miR-451 参与了白血病耐药形成过程。Lopotová 等^[19]发现 miR-451 在 CML 患者中相对于正常人表达显著降低,并且 miR-451 与 BCR-ABL 互相通过负调控来抑制对方表达,由此推测 miR-451 与 BCR-ABL 可能存在一个调节环路,可持续激活蛋白激酶,引起白细胞过度增殖,诱发白血病发生,提示 miR-451 可能成为 CML 基因治疗的一个新靶点。

3.6 MiRNA-21 越来越多的研究发现,miRNA 调控基因表达,并影响生物体发育及生长,调节细胞增殖、分化及凋亡,其中家族成员 miR-21 定位于 17q23,已被证实实在多种癌症中呈现高表达,如肺癌、大肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌等,所以 miR-21

也是公认的致癌小RNA。在血液系统肿瘤中,霍奇金淋巴瘤患者可见 miR-21 基因组扩增突变,慢性淋巴细胞白血病患者与正常人相比,miR-21 表达显著增高。miRNA-21 的致癌作用亦和对下游靶基因调控有关,Meng 等^[20]研究抑制 miRNA-21 的表达后,证实 miRNA-21 可以促进肝癌细胞的生长、侵袭和迁移,其中抑癌基因 PTEN 基因及其下游 PI3K/Akt 通路受到 miR-21 表达变化的调节。实验已证实,在急性白血病中,下调 miR-21 表达能够抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡,还可以增强细胞对化疗药物的敏感性。

为研究 miRNA-21 对 K562 细胞生物调节作用,吴共发等^[21]通过转染 K562 细胞抑制 miRNA-21 表达后,可见 K562 细胞迁移及增殖受到明显抑制,并可诱导 K562 细胞凋亡,并发现其下游的 PI3K-AKT 途径基因表达发生明显变化。考虑 miRNA-21 对 K562 细胞的调控是对于靶基因的调节,并触发下游一系列生物学改变引起,但是已知 miRNA-21 的靶基因有多种,具体其在 CML 中的致病机制还需待进一步研究。

3.7 MiRNA-663 在分子生物学中,miRNA-663 是一个小分子 RNA。目前对于 miRNA-663 的研究并不广泛,但是研究显示,miRNA-663 可以抑制肿瘤生长,且 miRNA-663 在多种恶性肿瘤中表达异常。在胃癌患者中,检测发现 miRNA-663 较正常细胞表达明显下降,且在胃癌 BGC823 细胞中上调 miRNA-663 表达可以通过影响细胞周期蛋白引起细胞形态学改变,并抑制肿瘤细胞增殖^[22]。在急性淋巴白血病 THP-1 细胞中,miRNA-663 可以下调 JunB 和 JunD,从而拮抗脂多糖 LPS 引起的 AP-1 上调。在结肠癌细胞系中,miRNA-663 可以通过调控转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 相关信号传导通路,影响肿瘤细胞的侵袭和转移^[23]。

Yang 等^[24]对 ML K562 细胞系进行去甲基化处理,并应用芯片筛选处理后细胞中表达上升的 miRNA,结果发现,miRNA-663 在去甲基化后表达上调。研究人员随后向 K562 细胞中转染化学合成的 miRNA-663 成熟体,应用 CCK8 检测证实 miRNA-663 可以抑制 K562 细胞增殖,并诱导其凋亡。考虑在 CML 中,miRNA-663 可能通过调控其靶基因 TGF- β_1 、JunB 和 JunD 从而发挥着抑癌基因的作用。而对于 miRNA-663 在 CML 发生发展中的作用及其致病机制,还有待进一步研究。

3.8 与格列卫耐药有关的 miRNA 格列卫,即甲磺酸伊马替尼,是一种酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine

kinase inhibitors, TKIs),其结合位点为蛋白激酶 ABL,通过靶向性作用于 BCR-ABL 蛋白,降低酪氨酸磷酸化,从而阻断下游信号传导途径,抑制 BCR-ABL 阳性细胞生长并诱导细胞凋亡。自从格列卫的出现,实现了分子遗传学缓解,成为了 CML 患者一线治疗药物,但是治疗过程中出现的耐药问题仍不可忽视,此时 miRNA 作为逆转肿瘤耐药的新方向受到了关注^[25]。Lopotová 等^[19]发现,与正常人和对格列卫治疗能产生遗传学应答的患者相比,miR-451 在 CML 初治患者及发生血液学复发患者细胞中的表达水平显著降低,且与 BCR-ABL 的活性呈负相关。这些结果解释了 miR-451 与格列卫耐药密切相关。Zimmerman 等^[26]发现,在对 Lyn 激酶介导的耐药细胞系 MYL-R 及对格列卫敏感的细胞系 MYL 检测其 miRNA 表达情况时,证实 miR-181 在 MYL-R 细胞(耐药细胞)中表达水平显著下调,且 Lyn 激酶表达与 miR-181b 及 miR-181d 的表达存在负相关。研究还显示,miR-181b 可以抑制抗凋亡蛋白 Mcl-1 的表达,证实受 Lyn 激酶调控的 miR-181 家族可以通过调节 Mcl-1 凋亡蛋白进而参与 CML 细胞对格列卫的耐药。Yu 等^[27]研究显示,miRNA-30a 具有显著的自噬抑制功能,miRNA-30a 的表达上调可以增加 CML 细胞对格列卫的敏感性,并加强格列卫诱导的细胞毒作用。San José-Enériz 等^[28]通过对 CML 患者的骨髓单核细胞分析,并检测细胞中 200 余种 miRNA 的表达,发现与格列卫敏感患者相比,格列卫耐药患者中存在 19 种 miRNAs 表达显著异常,其中 miR-7、miR-134、miR-141、miR-26a、miR-183、miR-23a、miR-196b 等 18 种表达均下调,miR-191 表达上调,揭示了上述这些 miRNAs 在格列卫耐药患者和敏感患者中存在差异。

4 小结

近来的研究已发现,miRNA 在调控细胞增殖、凋亡、分化过程中扮演重要角色,其异常表达可以促进肿瘤的发生发展,对于 miRNA 如何调控 CML 的发生、发展,并在致病机制中扮演什么样的角色,研究显示,miRNA 在 CML 中存在不同程度的表达上调或下降,并主要通过调控 CML 发病环节中的靶基因及其信号通路,影响肿瘤的发生发展,发挥着抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡的作用。目前虽然 TKIs 的出现使 CML 患者的生存期大大延长,但是耐药问题不可忽视,通过对 miRNA 的研究发现,某些 miRNA 可能通过调控 BCR-ABL 相关蛋白参与了耐药的发生。总之,随着 miRNA 研究的不断深入,对于进一步认识 CML 的发生发展,并为耐药患

者提供新的靶向治疗有着重大意义。

参考文献:

- [1] Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(12):1971-1984.
- [2] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. A review of the european leukemia net recommendations for the management of CML[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(Suppl 2): S141-147.
- [3] Ortega FJ, Moreno M, Mercader JM, et al. Inflammation triggers specific microRNA profiles in human adipocytes and macrophages and in their supernatants[J]. *Cline Epigenetics*, 2015, 7(1):49.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-4*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.
- [5] Cloonan N. Re-thinking miRNA-mRNA interactions: intertwining issues confound target discovery[J]. *Bioessays*, 2015, 37(4):379-388.
- [6] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs[J]. *Science*, 2001, 294(5543):853-858.
- [7] Rokah OH, Granot G, Ovcharenko A, et al. Downregulation of Mir-31, Mir-155, Mir-564 in chronic myeloid leukemia cells[J]. *PloS One*, 2012, 7(4):e35501.
- [8] Pedersen IM, Otere D, Kao E, et al. Onco-miR-155 targets SHIP1 to promote TNFalpha-dependent growth of B cell lymphomas[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(5):288-295.
- [9] Costinean S, Sandhu SK, Pedersen IM, et al. Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase and CCAAT enhancer-binding protein beta are targeted by miR-155 in B cells of E-micro-MiR-155 transgenic mice[J]. *Blood*, 2009, 114(7):1374-1382.
- [10] Wang Z, Sampath J, Fukuda S, et al. Disruption of the inhibitor of apoptosis protein survivin sensitizes Bcr-abl-positive cells to STI571-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8224-8232.
- [11] 尹虹, 刘玥. miRNA-196b 过表达对 K562 细胞增殖、凋亡及 survivin, Cox-2 表达的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2013, (5): 341-346.
- [12] He L, Thomson JM, Hemann MT, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene[J]. *Nature*, 2005, 435(7043):828-833.
- [13] Pichiorri F, Suh SS, Ladetto M, et al. MicroRNA s regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35):12885-12890.
- [14] Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Agumentation od tumor angiogenesis by Myc-activated microRNA cluster[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(9):1060-1065.
- [15] Venturini L, Battmer K, Castoldi M, et al. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells[J]. *Blood*, 2007, 109(10):4399-4405.
- [16] Altuvia Y, Landgraf P, Lithwick G, et al. Clustering and conservation patterns of human microRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(8):2697-2706.
- [17] Cheloufi S, Dos Santos CO, Chong MM, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis[J]. *Nature*, 2010, 465(7298):584-589.
- [18] Cao YX, Dai CW, Zhang GS. Screening for drug resistance related microRNAs in K562 and K562 /A02 cell lines[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2010, 31(6):361-365.
- [19] Lopotová T, Záčková M, Klamová H, et al. MicroRNA-451 in chronic myeloid leukemia: miR-451-BCR-ABL regulatory loop? [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(7):974-977.
- [20] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2):647-658.
- [21] 吴共发, 黄绮婷, 曾宇婷. miR-21 通过 PTEN/AKT 通路抑制白血病细胞 K562 的迁移和增殖[J]. *医学研究生学报*, 2013, 10(26):10.
- [22] Pan J, Hu H, Zhou Z, et al. Tumor-suppressive miR-663 gene induces mitotic catastrophe growth arrest in human gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(1):105-112.
- [23] Tili E, Michaille JJ, Alder H, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGFβ signaling pathway in SW480 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(12):2057-2065.
- [24] Yang Y, Wang LL, Li YH. Expression level of miRNA-663 in different leukemic cell lines and its biological function[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2011, 19(2):279-283.
- [25] Fallah P, Amirizadeh N, Poopak B, et al. Expression pattern of key microRNAs in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(4):560-568.
- [26] Zimmerman EI, Dollins CM, Crawford M, et al. Lynkinase-dependent regulation of miR-181 and myeloid cell leukemia-1 expression: implications for drug resistance in myelogenous leukemia[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(5):811-817.
- [27] Yu Y, Yang L, Zhao M, et al. Targeting microRNA-30a-mediated autophagy enhances imatinib activity against human chronic myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1752-1760.
- [28] San José-Enériz E, Román-Gómez J, Jiménez-Velasco A, et al. Micro RNA expression profiling in Imatinib-MicroRNA expression profiling in Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8:69.

收稿日期:2015-05-11 编辑:杜媛妮