论著

文章编号:1000-5404(2014)22-2296-05

慢性髓细胞白血病患者骨髓单个核细胞 miR-203、miR-451、miR-17 表达及其临床意义

杨再林[1,2],叶 枫[1],但国蓉[1],陈洁平[2],张 勇[2],邹仲敏[1] (400038 重庆,第三军医大学:军事预防医学院毒理研究所[1],西南医院血液科[2])

[摘要] **目的** 分析探讨 miR-203、miR-451、miR-17 在慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia,CML)骨髓单个核细胞中表达水平的动态变化及在不同治疗方案后的表达差异,评价 miR-203、miR-451、miR-17 的表达水平在 CML 诊治中应用的可行性。**方法** 收集 2011 年 1 月至 2014 年 1 月在西南医院经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(morphologie, immunophenotypie, cytogenetic, molecular, MICM)联合检测,由 WHO 造血组织和淋巴系统肿瘤分类的标准确诊为 CML 的患者 98 例及 20 例正常对照,采用实时定量 PCR 检测 miR-203、miR-451、miR-17 的表达水平,同步检测 BCR-ABL 融合基因的表达水平。**结果** ① CML 患者的 miR-203 表达水平明显低于对照组($P<0.05$),且逐步多元回归分析显示 miR-203 与 BCR-ABL 融合基因表达水平呈负相关($r=-0.934$, $P<0.01$);② CML 患者的 miR-451 表达水平明显低于对照组($P<0.05$),miR-451 与 BCR-ABL 融合基因表达水平呈负相关($r=-0.917$, $P<0.01$);③ miR-17 表达水平在 CML-CP 患者中上升,在 CML-AP、BP 患者中下调,差异有统计学意义($P<0.05$);④ 3 种 miRNA 表达水平均提示传统化疗组与 TKI 治疗组、造血干细胞移植组有统计学差异,而 TKI 治疗组与造血干细胞移植组无统计学差异。**结论** miR-203、miR-451、miR-17 表达水平与 BCR-ABL 融合基因表达水平、CML 疾病分期、治疗和预后评估等均有密切关系,有望成为 CML 新的生物学标志。

[关键词] miR-203; miR-451; miR-17; 慢性髓细胞性白血;基因表达

[中图法分类号] R394.3;R730.43;R733.72 [文献标志码] A

Expression levels and clinical significance of miR-203, miR-451 and miR-17 in chronic myeloid leukemia

Yang Zailin[1,2], Ye Feng[1], Dan Guorong[1], Chen Jieping[2], Zhang Yong[2], Zou Zhongmin[1] ([1]Institute of Toxicology, College of Military Preventive Medicine, [2]Department of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the dynamic expression levels of miR-203, miR-451 and miR-17 at different stages of chronic myeloid leukemia (CML) and after different treatment regimens in order to assess the diagnostic, staging, treatment, and prognostic roles of these miRNAs as biomarkers in CML. **Methods** Totally 98 CML patients diagnosed according to MICM tests [bone marrow smear, biopsy, chromosome banding analysis, flow cytometry (FCM), and fluorescence *in situ* hybridization (FISH), namely MICM classification] and WHO criteria, and 20 healthy volunteers were recruited from Jan. 2011 to Jan. 2014 in the Southwest Hospital. Their marrow fluid were harvested and bone marrow mononuclear cells were isolated. Expression levels of miR-203, miR-451 and miR-17 were tested by real-time quantitative PCR, together with the expression of BCR-ABL fusion gene. **Results** Compared with normal controls, the expression levels of miR-203 was significantly down-regulated ($P<0.05$). Stepwise multiple regression analysis indicated that the expresssion of miR-203 was negatively correlated with that of BCR-ABL ($r=-0.934$, $P<0.01$). miR-451 level was obviously lower in CML patients than in controls ($P<0.05$), which was negatively correlated with BCR-ABL ($r=-0.917$, $P<0.01$). Expression of miR-17 was upregulated in chronic myelogenous leukemia-chronic phase (CML-CP), and downregulated in chronic myelogenous leukemia-advance phase (CML-AP) and chronic

[基金项目] 全军医学科技"十二五"重大项目(AWS11C004);国家自然科学基金面上项目(31171118)

[通信作者] 邹仲敏,E-mail: zmzou@tmmu.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140918.0841.008.html(2014-09-18)

myelogenous leukemia-blastic phase (CML-BP), all with significant differences ($P<0.05$). The expression levels of these 3 miRNAs were significantly different among traditional chemotherapy group, TKI group, and hematopoietic stem cell transplantation group, but there was no difference between the latter 2 groups. **Conclusion** As the expression levels of miR-203, miR-451 and miR-17 are highly correlated with the level of BCR-ABL fusion gene and the CML staging, treatment and prognosis, they might be regarded as novel biomarkers for CML.

[**Key words**] miR-203; miR-451; miR-17; chronic myeloid leukemia; expression

Supported by the Major Program of the "Twelfth Five-year Plan" for Medical Science Development of PLA (AWS11C004) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (31171118). Corresponding auther: Zou Zhongmin, E-mail: zmzou@tmmu.edu.cn

微小RNA(microRNA,miRNA)是一类分布广泛的、内源性的、长度为18~25 nt的非编码RNA,可以在转录水平或转录后水平调控靶基因的表达,参与细胞发育、分化、增殖及凋亡等许多生理过程的调控,目前一些研究表明miRNA在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的调控作用[1]。慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia,CML)是起源于骨髓异常多能干细胞恶性克隆性血液系统疾病,是由于9号染色体长臂q34的断裂使位于此处的ABL基因与22号染色体q11上的BCR(break-point cluster region,BCR)基因重新结合,产生一种新的融合基因(BCR-ABL),它可以激活细胞内多种信号转导通路,导致白细胞在患者体内恶性增殖[2]。近年来研究发现,CML细胞中存在着一些miRNA的表达失调,在CML中起着癌基因和抑癌基因的重要作用[2]。本文通过检测98例CML患者及20例正常对照者骨髓单个核细胞中miR-203、miR-451、miR-17及BCR-ABL融合基因表达水平,分析miR-203表达水平与BCR-ABL融合基因表达水平及疾病分期的临床关系,并探讨miR-203、miR-451、miR-17作为CML诊断、分期、预后评估及疗效监测的生物学标志的可行性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2011年1月至2014年1月在西南医院血液科经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(morphologie,immunophenotypie,cytogenetic,molecular,MICM)联合检测,结合临床综合诊断为CML的患者共98例,其中男性56例,女性42例,年龄7~77岁,中位年龄40岁。CML诊断标准参照2008版WHO造血组织和淋巴系统肿瘤分类的标准[3]进行。其中,初治35例,复诊患者63例。按疾病分期分类:慢性期(chronic myelogenous leukemia-chronic phase, CML-CP)45例,加速期(chronic myelogenous leukemia-advance phase,CML-AP)17例,急变期(chronic myelogenous leukemia-blastic phase, CML-BP)18例,CML缓解期18例。按BCR-ABL融合基因分类:BCR-ABL阳性80例,阴性18例,阳性3.5%~98%。按治疗方案分类:TKI治疗14例,干细胞移植7例,传统化疗42例。正常对照20例,男性13例,女性7例;年龄18~58岁,均为常规行骨髓检查结果显示为正常门诊患者。

1.2 试剂和仪器

Trizol(美国Invitrogen公司),ReverTra Ace qPCR RT试剂盒(TOYOBO公司),miRNA逆转录和检测引物(广州锐博),SYBR Premix *Ex Taq*™ Ⅱ(TaKaRa公司),iQ 5实时定量PCR仪(Bio-Rad公司)。

1.3 骨髓单个核细胞分离及总RNA的提取

采用髂后上棘骨髓穿刺术抽取骨髓液2~3 mL,将新鲜骨髓样品加入到EDTA抗凝管中混匀,加入2 mL淋巴细胞分离液。2 000 r/min离心20 min。用吸头插到云雾层,吸取单个核细胞,然后置于另一离心管中。加入5倍体积的PBS(pH值7.4)洗涤,1 500 r/min离心15 min,重复洗涤细胞3次。加入200 μL的PBS溶液,重悬细胞。

向重悬细胞液中加入适量的Trizol进行裂解,含骨髓样本的RNA提取管在室温下放置5 min后,加入1/5体积的氯仿,剧烈振荡混匀,室温放置5 min。然后12 000 r/min离心15 min,吸取上层液体于新无菌离心管中。加入等体积预冷异丙醇,轻轻混匀,室温静置10 min。12 000 r/min再离心10 min,弃上清,加入1 mL 70%无RNA酶乙醇,轻轻上下颠倒。12 000 r/min离心5 min,弃上清,室温晾干5 min,加入100 μL DEPC-ddH_2O溶解RNA。检测RNA浓度[$D(260)/D(280)$值>1.8方可用于检测]。

1.4 反转录和miRNA的表达检测

应用TOYOBO公司的ReverTra Ace qPCR RT试剂盒进行反转录反应,逆转录引物由锐博公司提供,反应条件如下:42 ℃ 30 min,95 ℃ 5 min。以此制备的cDNA为模板。本实验采用Bio-Rad iQ 5进行实时荧光定量PCR检测,所有反应均做3个复孔,记录每个孔中荧光信号到达设定阈值时的循环数,即Ct值,计算3个孔Ct值的平均值作为最终结果。总反应体系为20 μL。设定反应条件为:95 ℃预变性30 s后,95 ℃变性5 s,55 ℃退火5 s,72 ℃延伸15 s,循环40次。以5S作为内参照,用公式$2^{-\Delta Ct}$计算目的基因miRNA的表达水平(RQ=

$2^{-\triangle Ct}$，$\triangle Ct = Ct_{目标miR} - Ct_{5S}$）。PCR引物由锐博公司合成，引物序列号如下：hsa-miR-203a MIMAT0000264：5′-GUGAAAUGUU-UAGGACCACUAG-3′；hsa-miR-451a MIMAT0001631：5′-AAAC-CGUUACCAUUACUGAGUU-3′；hsa-miR-17-5p MIMAT0000070：5′-CAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG-3′。

1.5 统计学方法

用统计软件SPSS 13.0进行分析，组间比较采用t检验。应用多元线性相关分析，评价几种miRNA在CML诊治中应用的可能性。

2 结果

2.1 病例资料

共收集CML的患者98例，正常对照20例。就BCR-ABL表达水平而言，BCR-ABL阴性组的miR-203、miR-451表达水平明显高于阳性组及正常对照（$P<0.05$），miR-17表达水平明显低于阳性组（$P<0.05$）；就疾病分期而言，CML-CP、-AP、-BP组的miR-203、miR-451表达水平明显低于疾病缓解组及正常对照（$P<0.05$），而miR-17在CML-AP的表达水平明显升高（$P<0.05$）；就治疗方案而言，传统化疗组的miR-203、miR-451表达水平明显低于TKI治疗组、干细胞移植组及正常对照组，传统化疗组miR-17表达水平明显高于其余组（$P<0.05$，表1）。

表1 不同分组CML患者的miR-203、miR-451、miR-17表达水平（$\bar{x}\pm s$）

分类	组别	n	miR-203	miR-451	miR-17
BCR-ABL	阳性组[ab]	80	22.30±9.43	20.09±6.82	104.11±65.55
	阴性组	18	197.44±35.41	211.76±39.89	21.09±38.36
分期	CML-CP组[bc]	45	27.01±8.42	22.45±9.39	156.10±35.71
	CML-AP组	18	29.41±8.83	19.97±7.50	37.14±11.75
	CML-BP组	17	27.41±8.33	19.98±7.71	37.42±13.60
	缓解期组	18	197.43±35.40	211.76±39.89	21.09±38.36
治疗	传统化疗组[bde]	42	23.19±10.78	25.56±13.81	77.65±57.20
	TKI治疗组	14	117.68±82.36	131.69±106.70	26.29±14.25
	干细胞移植组	7	215.48±39.76	212.27±31.68	18.63±6.16
	正常对照组	20	151.69±32.15	224.56±34.90	17.68±6.39

a：$P<0.05$，与阴性组比较；b：$P<0.05$，与正常对照组比较；c：$P<0.05$，与缓解期组比较；d：$P<0.05$，与TKI治疗组比较；e：$P<0.05$，与干细胞移植组比较

2.2 CML患者miR-203的表达水平

CML组中miR-203的表达水平为（28.45±5.40），显著低于对照组（$P<0.05$）；在CML-CP、-BP、-AP组中miR-203的表达水平各组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。就复诊患者而言，在BCR/ABL融合基因表达水平持续呈阳性的治疗无效疾病进展组中，miR-203的表达水平下调，表达水平显著低于正常对照组及CML患者BCR-ABL阴性疾病缓解组（$P<0.05$）；在BCR-ABL融合基因表达水平持续呈阴性的治疗有效疾病缓解组中，miR-203的表达水平明显高于BCR/ABL阳性组（$P<0.05$，表2）。经皮尔逊积矩相关分析，miR-203的表达水平与BCR/ABL融合基因水平呈负相关（$r=-0.934$，$P<0.01$）。

表2 CML复诊患者的miR-203、miR-451表达水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	miR-203	miR-451
治疗无效疾病进展组	45	21.40±7.17	21.78±9.87
治疗有效疾病缓解组	18	197.43±35.40	211.76±39.89
对照组	20	151.69±32.15	224.56±34.90

2.3 CML患者miR-451的表达水平

CML组中miR-451的表达水平为（19.45±6.72），显著低于对照组（$P<0.05$）；在CML-CP、-BP、-AP组中miR-451的表达水平差异无统计学意义（$P<0.05$）；就复诊患者而言，在BCR-ABL融合基因表达水平持续呈阳性治疗无效疾病进展组中，miR-451的表达水平下调，显著低于正常对照组及CML患者BCR-ABL阴性疾病缓解组（$P<0.05$，表2）；在BCR-ABL融合基因表达水平持续呈阴性治疗有效疾病缓解组中，miR-451的表达水平明显高于BCR/ABL阳性组（$P<0.05$）。经皮尔逊积矩相关分析，miR-451的表达水平与BCR/ABL融合基因水平呈负相关（$r=-0.917$，$P<0.01$）。

2.4 CML患者miR-17的表达水平

CML-CP组中miR-17的表达水平上调为（156.10±35.71），明显高于对照组（17.68±6.39，$P<0.05$）；在CML-AP、BP患者miR-17的表达水平下调（37.65±11.67），显著低于CML-CP组（$P<0.05$）；而在BP、AP组之间差异无统计学意义；就复诊患者而言，当BCR-ABL融合基因表达水平持续呈阳性，CML疾病进展为AP、BP患者组中，miR-17的表达水平却呈持续下调趋势，CML-AP、BP组明显低于CP组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；当BCR-ABL融合基因表达水平持续呈阴性治疗有效疾病缓解组（21.09±38.36）中，miR-17的表达水平明显低于CML-CP组（$P<0.05$）。经皮尔逊积矩相关分析，miR-17的表达水平在CML-CP组中与BCR-ABL融合基因水平呈正相关（$r=0.803$，$P<0.01$）。

2.5 3种miRNA对CML诊断、分期、治疗及预后的评价

2.5.1 应用逐步多元回归分析3种miRNA与BCR-ABL融合基因水平相关性 3种miRNA中，miR-203表达水平与CML患者BCR-ABL含量之间的相关性最为良好（$P<0.01$），可决系数$R^2=0.872$，$F=66.617$，$P<0.01$，认为变量miR-203对BCR-ABL融合基因水平的线性回归方程显著。回归方程：$y=94.846-0.485x_2$（y：BCR-ABL融合基因水平，x_2：miR-203）。

2.5.2 应用单因素方差分析3种miRNA表达水平与CML不同疾病分期的差异 就miR-17表达水平而言，CML-BP与CML-AP与无差异，CML-CP与各分期均有统计学差异（$P<0.05$），CML-缓解与其余分期均有统计学差异（$P<0.05$）。就miR-203、miR-451表达水平而言，CML-AP、CML-BP、CML-CP两

两分期之间无统计学差异,而缓解期与其余各期均有统计学差异($P<0.05$)。

2.5.3 应用单因素方差分析不同治疗方案与3种miRNA表达水平的差异 3种miRNA表达水平均提示,传统化疗组与TKI治疗组、造血干细胞移植组均有统计学差异($P<0.05$),而TKI治疗组与造血干细胞移植组无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

慢性髓细胞白血病是起源于骨髓异常多能干细胞并始终伴有BCR-ABL融合基因的恶性骨髓增殖性肿瘤,占所有白血病的15%~20%,是最常见的白血病之一。临床上分为3期:早期为惰性的慢性期(CML-CP),随后转化为侵袭性的加速期(CML-AP)和急变期(CML-BP),自然病程是从CML-CP向CML-AP或CML-BP发展[4]。虽然目前对CML的发病机制、造血干细胞移植技术、靶向药物治疗等方面研究已取得了重大进展,但同样存在许多问题亟待解决,如CML的早期诊断、治疗方案的选择、预后评估、耐药的产生及急变机制和预防等。近年研究发现,miRNA可作为癌基因或抑癌基因在调控肿瘤的发生、发展、转移、凋亡等生物过程中发挥重要作用,CML细胞中的miRNA表达失调也越来越受到重视[5]。因此,深入研究miRNA在CML中的作用,为我们进一步了解CML的发病机制及临床应用研究提供新的视角及研究思路,且为CML诊断、疗效检测、耐药情况及预后评估提供新的靶点有重要意义。

miR-203通常位于人14号染色体14q32,33区域[6],该区域具有的不稳定脆性,容易发生杂合性丢失,这也可能是导致恶性肿瘤发生的重要因素之一[7]。国外学者Bueno、Shibuta等[8-9]将miRNA的表达水平与疾病中基因水平及表观遗传水平的变化关联起来,首次发现由于基因缺失或启动子区甲基化水平增高,造成miR-203下调,可负向调控其靶基因ABL1和BCR-ABL,致使BCR-ABL表达上升,导致了BCR-ABL阳性的慢性髓细胞壁白血病(CML)的发生。miRNA位于人17号染色体17q11.2基因区域[10]。BCR-ABL在下调CML细胞的miR-451中起作用;而miR-451有靶向BCR-ABL的能力,两者形成负反馈[10-11]。BCR-ABL在下调CML细胞的miR-451中起作用;而miR-451有靶向BCR-ABL的能力,两者形成负反馈[10]。本研究CML组中miR-203、miR-451的表达水平显著低于正常对照组,而就CML的慢性期、加速期及急变期的疾病进展分期而言,不同疾病分期间的miR-203、miR-451的表达水平却并无差异,提示miR-203、miR-451表达水平下调可能在CML疾病发生中起到了重要作用;在治疗复诊患者中,在BCR-ABL融合基因检测持续呈阳性治疗无效疾病进展组,miR-203、miR-451的表达水平下调,表达水平低于正常对照组及CML患者BCR-ABL阴性疾病缓解组,提示miR-203、miR-451表达水平持续下调时可导致BCR-ABL持续表达进而导致疾病的进展,使患者BCR-ABL检测持续呈阳性,治疗效果差;当BCR-ABL融合基因检测持续呈阴性治疗有效疾病缓解组中,miR-203、miR-451的表达水平明显高于BCR/ABL阳性组,提示当miR-203、miR-451表达水平持续上调时可抑制BCR-ABL的表达进而使疾病获得缓解,使患者BCR-ABL检测持续呈阴性。本研究显示:miR-203、miR-451的表达水平与BCR-ABL融合基因水平均呈负相关;miR-203、miR-451表达水平可作为CML诊断和疗效判定及靶向治疗新的靶点。当CML发生时,miR-203、miR-451表达水平明显下调,当miR-203、miR-451表达水平持续下调时提示预后不良及疾病进展;miR-203、miR-451表达水平持续上调时提示疾病预后良好和疾病缓解;若靶向增强miR-203、miR-451表达水平,则可能增强其抑制BCR-ABL作用,可为CML治疗提供新的靶点和治疗方向。

miR-17属于miR-17-92基因簇,位于人类13号染色体C13orf25基因上的基因簇的含子区[12],Venturini等[13]的研究发现CML中存在BCR-ABL/c-MYC/miR-17-92通路,在CML细胞中,BCR-ABL可以调控miR-17-92基因簇,因此,miR-203与miR-17也是有关联的。在正常人、CML-CP及CML-BP患者的CD34+细胞中miR-17-92均有表达,部分miR-17-92基因簇中的一些miRNA在CML慢性期表达会增高,在CML急性期不增高。本研究就CML的慢性期、加速期及急变期的疾病进展分期而言,CML慢性期组中miR-17的表达水平上调明显高于对照组,CML加速期、急变期患者miR-17的表达水平低于CML慢性期组,而与正常对照组无统计学差异,提示miR-17表达水平上调可能在CML疾病发生中起到重要作用,在CML慢性期表达增高,在CML急性期却没有,和文献[13]报道较一致。就复诊患者而言,在CML-AP、BP患者组的疾病进展中,当BCR-ABL融合基因检测持续呈阳性,miR-17的表达水平却呈持续下调趋势,明显低于CML-CP组。当BCR-ABL融合基因检测持续呈阴性治疗有效疾病缓解组中,miR-17的表达水平明显低于CML-CP

组。本研究显示,miR-17 表达水平及其与 BCR-ABL 联合检测有可能作为 CML 诊断和预后评估的新靶点。当 CML 发生时,miR-17 表达水平上调,BCR-ABL 呈阳性;当 BCR-ABL 检测持续阳性,miR-17 表达水平从较高的水平持续下调,提示预后不良,疾病进展;当 BCR-ABL 水平下降检测持续呈阴性,miR-17 表达水平持续下调,提示疾病缓解,预后良好。

就 mi-R203、miR-451、miR-17 表达对 CML 诊断、分期、治疗及预后评估综合应用评价而言,3 种 miRNA 中,miR-203 表达水平与 CML 患者 BCR-ABL 含量之间的相关性显著,与 BCR-ABL 融合基因表达水平存在线性回归方程,可以作为 BCR-ABL 以外 CML 疾病新的监测靶点。就 CML 疾病分期的不同对 3 种 miRNA 表达水平与的差异而言,miR-17 是 CML 疾病分期可以作为慢性期的良好疾病评估指标,而 miR-203、miR-451 可以作为 CML 疾病分期及疾病是否缓解的良好疾病评估指标,3 种 miRNA 联用,可以为 CML 疾病的分期提供重要依据。就不同治疗方案与 3 种 miRNA 表达水平的差异而言,3 种 miRNA 表达水平均显示传统化疗组的表达水平与 TKI 治疗组、造血干细胞移植组表达均有统计学差异,而 TKI 治疗组与造血干细胞移植组无统计学差异,这一结果也间接证明了在酪氨酸激酶(TKI)治疗 CML 时代,造血干细胞移植的地位被弱化,不再作为 CML 的一线治疗,和国内外临床疗效观察结果[14-15]相一致,同时也提示 miRNA 水平可以作为 CML 治疗疗效的监测及临床治疗方案的选择依据。

综上所述,miR-203、miR-451、miR-17 异常表达与 CML 的 BCR-ABL 融合基因水平、CML 诊断、分期、治疗、疗效判定和预后评估等均有密切关系,尽管目前与 CML 致病机制仍然没有完全了解,但 miR-203、miR-451、miR-17 表达有望成为 CML 诊断、分期、预后评估及治疗监测的生物学标志及靶向治疗药的新靶点。相信随着研究的深入,miRNA 必将在 CML 研究中发挥愈来愈重要的作用。

参考文献:

[1] Turner M L, Schnorfeil F M, Brocker T. MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function[J]. J Immunol, 2011, 187(8): 3911-3917.

[2] 刘静, 王小中. 慢性粒细胞白血病相关 microRNA 的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(4): 280-283.

[3] 周小鸽. WHO(2008)造血与淋巴组织肿瘤分类[J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(6): 510-512.

[4] Jaffe E S, Stein H, Harris N L, 等. 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学[M]. 周小鸽, 陈辉树, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 11-20.

[5] Li Y, Yuan Y, Tao K, *et al*. Inhibition of BCR/ABL protein expression by miR-203 sensitizes for imatinib mesylate[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61858.

[6] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, *et al*. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. Cancer Cell, 2006, 9(3): 189-198.

[7] Greither T, Grochola L F, Udelnow A, *et al*. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 73-80.

[8] Bueno M J, Perez-de-Castro I, Gomez-de-Cedron M, *et al*. Genetic and epigenetic silencing of microRNA-203 enhances ABL1 and BCR-ABL1 oncogene expression[J]. Cancer Cell, 2008, 13(6): 496-506.

[9] Shibuta T, Honda E, Shiotsu H, *et al*. Imatinib induces demethylation of miR-203 gene: an epigenetic mechanism of anti-tumor effect of imatinib[J]. Leuk Res, 2013, 37(10): 1278-1286.

[10] Li X, Sanda T, Look A T, *et al*. Repression of tumor suppressor miR-451 is essential for NOTCH1-induced oncogenesis in T-ALL[J]. J Exp Med, 2011, 208(4): 663-675.

[11] Lopotova T, Zackova M, Klamova H, *et al*. MicroRNA-451 in chronic myeloid leukemia: miR-451-BCR-ABL regulatory loop? [J]. Leuk Res, 2011, 35(7): 974-977.

[12] Tagawa H, Ikeda S, Sawada K. Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma[J]. Cancer Sci, 2013, 104(7): 801-809.

[13] 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.

[14] Deininger M, O'Brien S G, Guilhot G F, *et al*. International randomized study of interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib[J]. Blood, 2009, 114(22): 462[abstract 1126].

[15] 宋阿霞, 杨栋林, 魏嘉鳞, 等. 异基因造血干细胞移植治疗进展期慢性髓系白血病疗效及预后的初步分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(1): 149-153.

(**收稿**:2014-06-11;**修回**:2014-07-18)

(编辑 郭建秀)