

- 痕的临床研究[J/OL].临床医药文献电子杂志, 2018, 5(4): 67-68. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.04.037.
- [9] 刘洁, 王宏伟. 1550 nm非剥脱点阵激光治疗痤疮瘢痕的疗效观察[J].中华医学美容杂志, 2015, 21(5): 257-259.
- [10] 石钰, 章伟. 1540 nm铒玻璃非剥脱点阵激光改善痤疮后遗皮损的疗效观察[J].组织工程与重建外科杂志, 2017, 13(3): 149-152.
- [11] 宋婷, 罗莉, 贾菲, 等. 1540nm非剥脱性点阵激光联合水凝胶医用冷敷贴治疗凹陷性痤疮瘢痕疗效研究[J].陕西医学杂志, 2019, 48(2): 241-243.
- [12] 邹敏江, 孙赛, 陈容容, 等. 透明质酸凝胶在非剥脱性点阵激光治疗面部凹陷性痤疮瘢痕后的修复效果观察[J].中国医药科学, 2019, 9(24): 58-61.
- [13] 薛燕宁, 徐萍, 李峰, 等. CO2点阵激光联合胶原贴敷料治疗面部痤疮凹陷性瘢痕的临床观察[J].中华皮肤科杂志, 2015, 48(3): 193-194.
- [14] 王栋. 强脉冲光联合点阵铒激光治疗痤疮后增生性瘢痕的效果观察[J].皮肤病与性病, 2020, 42(1): 70-71.
- [15] 龚业青, 马少吟, 张文君, 等. 1565nm非剥脱点阵激光治疗中重度痤疮的疗效研究[J].中国医疗美容, 2020, 10(7): 79-82.
- [16] 郭韞懿, 祝英, 蔡芷烨, 等. 420nm强脉冲光联合治疗寻常痤疮的临床疗效观察[J].皮肤病与性病, 2020, 42(3): 320-322.
- [17] 韩玉华, 孙雅文, 王顺英. 针对性美容护理对痤疮患者情绪和DLQI评分的影响[J].中国美容医学, 2019, 28(8): 137-140.
- [18] 刘佳, 李春霞, 席玉. 强脉冲光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的护理要点[J].中国医疗美容, 2018, 8(11): 103-105.
- [19] 毋婷. 强脉冲光及激光治疗面部痤疮瘢痕后生活质量及护理满意度分析[J].内蒙古医学杂志, 2017, 49(11): 1392-1394.

(收稿日期: 2020-09-24, 修回日期: 2020-10-10)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.045

◇临床医学◇

微小RNA-34a 调控儿童急性淋巴细胞白血病细胞 CEM/C1 生长和迁移的分子机制研究

侯秋苹¹, 任妍², 付敏¹, 张丽丽¹作者单位:¹重庆市第十三人民医院儿科, 重庆 400053; ²成都市妇女儿童中心医院儿科, 四川 成都 610074

通信作者: 任妍, 女, 副主任医师, 研究方向为儿童保健, E-mail: 79707630@qq.com

摘要:目的 研究微小RNA-34a(miR-34a)对儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞 CEM/C1 增殖、迁移的影响以及可能作用机制。方法 选取重庆市第十三人民医院血液科 2017 年 10 月至 2018 年 12 月住院 32 例 ALL 患儿骨髓样本。另选取该院同期 25 例原发性血小板减少症患儿的骨髓样本作为对照组。实时荧光定量多聚核苷酸链式反应(qPCR)检测 miR-34a 在 ALL 骨髓样本的表达量; CEM/C1 细胞按随机数字表法分为对照组、阴性对照(NC)组、miR-34a 组; 对照组细胞常规培养, NC 组和 miR-34a 组 CEM/C1 细胞分别在 Lipofectamine 2000 介导下转染阴性对照质粒以及 miR-34a 模拟物, qPCR 检测转染效率; 细胞计数试剂盒 8(CCK-8)实验检测 CEM/C1 细胞的增殖, Transwell 检测细胞迁移; 在线软件 TargetScan 预测 miR-34a 与 Krüppel 样因子 4(KLF4)的靶向关系, 双荧光素酶报告基因进一步进行验证。结果 与对照组相比, ALL 骨髓样本中 miR-34a 的表达量下调[(0.33±0.05)比(1.00±0.08), $t = 15.680, P < 0.001$]。与对照组(1.00±0.08)相比, NC 组 miR-34a 的表达量(0.99±0.08)无明显变化, miR-34a 组 CEM/C1 细胞中 miR-34a 的表达量(3.21±0.23)上调($F = 423.135, P < 0.05$)。对照组、NC 组、miR-34a 组细胞培养 48 h 后细胞活性分别为(0.65±0.05)、(0.69±0.06)、(0.42±0.04), $F = 40.818, P < 0.001$; 迁移细胞数分别为(142.36±12.47)个、(137.45±13.49)个、(79.89±6.23)个, $F = 57.683, P < 0.001$, 差异有统计学意义。与 NC 与 KLF4-wt 共转染的细胞相比, miR-34a 与 KLF4-wt 共转染的细胞荧光素酶活性[(0.45±0.03)比(1.00±0.06), $t = 20.083, P < 0.001$]降低; 与 NC 与 KLF4-mut 共转染的细胞相比, miR-34a 与 KLF4-mut 共转染的细胞荧光素酶活性差异无统计学意义[(1.03±0.07)比(1.01±0.07), $t = 0.495, P > 0.05$]。结论 miR-34a 在 ALL 中表达量下调, 其可通过对靶基因 KLF4 的调控影响 CEM/C1 细胞增殖、迁移。

关键词: 白血病; 转染; 细胞增殖; 急性淋巴细胞白血病; 人急性淋巴细胞白血病细胞 CEM/C1; 微小 RNA-34a; Krüppel 样因子 4; 儿童

Study on the molecular mechanism of miR-34a regulating the growth and migration of CEM/C1 cells in acute lymphoblastic leukemia

HOU Qiuping¹, REN Yan², FU Min¹, ZHANG Lili¹Author Affiliations: ¹Department of Pediatrics, Chongqing 13th People's Hospital, Chongqing 400053, China;²Department of Pediatrics, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610074, China

Abstract: Objective To study the effects of microRNA-34a(miR-34a) on the proliferation and migration of CEM/C1 cells in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its possible mechanism.**Methods** The expression of miR-34a in ALL cases were detected by quantitative polymerase chain reaction (qPCR).CEM/C1 cells were randomly assigned into control group, negative control (NC) group and miR-34a group.The cells of control group were cultured routinely.CEM/C1 cells in NC group and miR-34a group were transfected into negative control and miR-34a mimics by Lipofectamine 2000,respectively.The transfection efficiency was detected by qPCR.The cell proliferation was observed by cell counting kit-8(CCK-8) and the migration was analyzed by Transwell. TargetScan,an online software,predicted the targeting relationship between miR-34a and Krüppel-like factor 4 (KLF4),and further validates by dual luciferase reporter gene.**Results** Compared with the control group,the expression of miR-34a in ALL bone marrow samples was down-regulated $[(0.33\pm 0.05) \text{ vs. } (1.00\pm 0.08), t = 15.680, P < 0.001]$.Compared with the control group,the expression of miR-34a in the NC group did not change significantly $[(1.00\pm 0.08) \text{ vs. } (0.99\pm 0.08)]$,and the expression of miR-34a in CEM/C1 cells in the miR-34a group was up-regulated $[(1.00\pm 0.08) \text{ vs. } (3.21\pm 0.23), F = 423.135, P < 0.05]$.The cell viability of the control group,NC group and miR-34a group after 48 hours of cell culture were $(0.65\pm 0.05), (0.69\pm 0.06)$,and (0.42 ± 0.04) , respectively ($F = 40.818, P < 0.001$);the number of migrating cells were $(142.36\pm 12.47), (137.45\pm 13.49)$,and (79.89 ± 6.23) , respectively ($F = 57.683, P < 0.001$),the difference was statistically significant.Compared with the cells co-transfected with NC and KLF4-wt,the luciferase activity of cells co-transfected with miR-34a and KLF4-wt was decreased $[(0.45\pm 0.03) \text{ vs. } (1.00\pm 0.06), t = 20.083, P < 0.001]$,the difference was statistically significant.Compared with the cells co-transfected with NC and KLF4-mut,there was no statistically significant difference in luciferase activity in the cells co-transfected with miR-34a and KLF4-mut $[(1.03\pm 0.07) \text{ vs. } (1.01\pm 0.07), t = 0.495, P > 0.05]$.**Conclusion** The expression of miR-34a in ALL is down-regulated,which can affect the proliferation and migration of CEM/C1 cells by targeting KLF4.

Key words: Leukemia; Transfection; Cell proliferation; Acute lymphoblastic leukemia; Human acute lymphoblastic leukemia cells CEM/C1; microRNA-34a; Krüppel-like factor 4; Child

儿童急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种常见的恶性疾病,尽管现代治疗技术得到显著的改进,其临床治愈率不断提高,但ALL病人的复发率较高,且仍有部分病人不能得到有效治愈^[1-2]。因此研究ALL发生发展机制具有重要的意义,有必要寻找靶向诊断、治疗的分子标志物,从而提高ALL病人的治疗效果和预后复发率。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长约18~25核苷酸的非编码单链RNA,通过与下游靶基因3'端非翻译区(Untranslated region, 3' UTR)特异性结合,从而调控其转录或转录后水平,抑制或直接降解其mRNA,调节靶基因的表达量,参与细胞的增殖、迁移等多种生物学过程^[3-5]。miR-34a被证实多种肿瘤病理演进过程中发挥重要的作用,如胃癌^[6]、肺腺癌^[7]、甲状腺癌^[8]等。近年来的研究发现,多种miRNA在ALL发生发展过程中表达量明显异常,表明miRNA在ALL发生、恶化等病理进程有相关性^[9-10]。为探究miR-34a在ALL的作用及分子机制,本实验通过检测miR-34a在临床样本中的表达量,并上调miR-34a的表达量,观察细胞的增殖、迁移特性的变化,并初步预测和验证miR-34a的靶基因,为进一步探究miR-34a作为ALL的临床诊断、治疗潜在标志物提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料 儿童ALL细胞CEM/C1购于北纳生物公司,Trizol试剂购于大连宝生物工程有限公司,胎牛血清购于美国Hyclone公司,RPMI-1640培养

基、Lipofectamine 2000购于美国Invitrogen公司,实时荧光定量多聚核苷酸链式反应(qPCR)购于北京天根生物有限公司,CCK-8试剂盒购于日本同仁堂公司;Transwell小室购于美国Corning公司,miR-34a模拟物以及阴性对照质粒购于广州锐博生物科技有限公司。酶标仪购于美国Bio-Tek instruments Inc公司,qPCR扩增仪购于美国MJ Research公司。

1.2 样本的收集 骨髓样本来自重庆市第十三人民医院血液科2017年10月至2018年12月住院的32例ALL患儿,免疫学分型诊断结果为T-ALL 12例,B-ALL 20例;所有病人均经过形态学、免疫学、分子生物学检查确诊,且均为初次治疗的ALL病人。对照组选取该院同期25例原发性血小板减少症患儿的骨髓样本作为对照组,本研究已获得病人监护人的知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.3 细胞的培养和转染 CEM/C1细胞培养于含10%胎牛血清RPMI-1640培养基中,置于5%二氧化碳、37℃培养箱孵育,每2~3天加入胰酶消化、传代。选取对数期CEM/C1细胞,按随机数字表法分为对照组、阴性对照(Negative control, NC)组、miR-34a组。对照组常规培养,NC组、miR-34a组CEM/C1细胞根据Lipofectamine 2000说明书的指示下,将阴性对照和miR-34a模拟物转染入CEM/C1细胞,继续培养24 h备用。

1.4 qPCR实验 将骨髓样本加入红细胞裂解液

以及收集对照组、NC组、miR-34a组转染24 h后的CEM/C1细胞,加入Trizol试剂提取总RNA,采用PCR扩增仪合成互补DNA(cDNA)。以U6为参照, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。qPCR扩增体系为95℃ 7 min, 95℃ 15 s, 60℃ 45 s, 72℃ 1 min, 40个循环,miR-34a以及U6扩增引物均由美国Invitrogen合成,miR-34a正向引物序列:5'-CGGTATCATTTGGCAGTGTCT-3',反向引物序列:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6正向引物序列:5'-GCAGACCGTTCGTCAACCTA-3',反向引物序列:5'-AATTCTGTTTGGGTGCGTC-3'。

1.5 CCK-8实验 收集对照组、NC组、miR-34a组CEM/C1细胞,以 2×10^4 个每孔接种于96孔板,分别培养24 h、48 h、72 h,在各自时间点提前4 h加入10微升/孔CCK-8溶液,继续培养4 h,置于酶标仪检测CEM/C1细胞570 nm吸光度。

1.6 Transwell实验 收集各组转染24 h的CEM/C1细胞,更换为无血清培养基,将含有 4×10^4 个CEM/C1细胞的悬浮液加入Transwell上室,下室加入500 μ L含10%胎牛血清培养基,37℃孵育24 h;棉签轻拭Transwell上室多余CEM/C1细胞,选取5个区域(上下左右中)计数,取平均值。

1.7 靶基因预测和验证 采用在线软件TargetScan(http://www.targetscan.org/vert_71/)预测miR-34a与Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)的靶向关系。野生型(KLF4-wt)和突变型(KLF4-mut)双荧光素酶载体由上海吉凯基因公司合成,在双荧光素酶试剂盒说明书指示下,KLF4-wt和KLF4-mut分别与miR-34a模拟物、阴性对照质粒共转染,37℃培养48 h,测定CEM/C1细胞中双荧光素酶的相对活性。

1.8 统计学方法 SPSS 22.0统计学软件分析实验结果,表示为 $\bar{x} \pm s$,两组间比较采用两独立样本 t 检测,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较使用SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-34a在ALL骨髓样本中的表达量 qPCR检测miR-34a在ALL骨髓样本中的表达量,与对照组(1.00 ± 0.08)相比,miR-34a在ALL骨髓样本中的表达量(0.33 ± 0.05)下调($t = 15.680, P < 0.001$)。

2.2 转染miR-34a模拟物对CEM/C1细胞中miR-34a表达量的影响 qPCR检测CEM/C1细胞中转染miR-34a模拟物对miR-34a表达量的影响,与对照组(1.00 ± 0.08)相比,转染阴性对照对CEM/C1细胞中miR-34a的表达量(0.99 ± 0.08)无明显影响,但转染miR-34a模拟物可上调CEM/C1细胞中miR-34a的表

达量(3.21 ± 0.23)($F = 423.135, P < 0.001$)。

2.3 上调miR-34a对CEM/C1细胞增殖的影响 CCK-8检测上调miR-34a对CEM/C1细胞增殖的影响,与对照组相比,转染阴性对照对CEM/C1细胞增殖无明显影响,但上调miR-34a的表达量明显抑制CEM/C1细胞增殖($P < 0.05$)。见表1。

表1 CCK-8检测上调微小RNA-34a(miR-34a)对儿童急性淋巴细胞白血病细胞CEM/C1增殖的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	CEM/C1		
		24 h	48 h	72 h
对照组	6	0.29 ± 0.03	0.65 ± 0.05	1.08 ± 0.09
NC组	6	0.30 ± 0.03	0.69 ± 0.06	1.12 ± 0.10
miR-34a组	6	0.28 ± 0.03	0.42 ± 0.04^a	0.73 ± 0.08^a
F值		0.841	40.818	29.081
P值		0.451	< 0.001	< 0.001

注:NC为阴性对照。与对照组相比,^a $P < 0.05$

2.4 上调miR-34a对CEM/C1细胞迁移的影响 Transwell检测上调miR-34a对CEM/C1细胞迁移的影响,与对照组(142.36 ± 12.47)个相比,转染阴性对照对CEM/C1细胞迁移(137.45 ± 13.49)个无明显影响,但上调miR-34a的表达量降低CEM/C1细胞迁移数(79.89 ± 6.23)个($F = 57.683, P < 0.05$)。

2.5 靶基因的预测和验证 在线软件TargetScan预测miR-34a的潜在靶基因,结果如图1所示,KLF4基因3'UTR具有靶向结合于miR-34a的碱基。进一步通过双荧光素酶验证报告验证,上调miR-34a与KLF4-wt共转染入CEM/C1细胞(0.45 ± 0.03)较NC组与KLF4-wt共转染(1.00 ± 0.06)显著降低双荧光素酶活性($t = 20.083, P < 0.001$);但上调miR-34a与KLF4-mut共转染(1.03 ± 0.07)较NC组与KLF4-wt共转染(1.01 ± 0.07)对CEM/C1细胞双荧光素酶相对活性差异无统计学意义($t = 0.495, P = 0.631$)。

KLF4-wt 5'-GUGGAUAUGACCCACACUGCCA-3'
miR-34a 3'-UGUUGGUCGAUUCUGUGACGGU-5'
KLF4-mut 5'-GUGGAUAUGACCCAAUUGGCCA-3'

图1 在线软件TargetScan预测微小RNA-34a(miR-34a)与Krüppel样因子4(KLF4)的靶向关系

3 讨论

近年来,尽管ALL的临床治疗技术得到显著提高,但化疗药物易产生耐药性以及预后生存率尚需进一步提高等问题严重制约着ALL的临床治疗效果。分子靶向治疗具有特异性高、不良反应小等特点,因此探究ALL分子靶向治疗的标志物具有重要的意义。目前已有大量研究表明miRNA在血液系统性疾病中发挥重要的作用^[11-12]。如miR-153能够直接靶向磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,调控

Jurkat细胞增殖和凋亡^[13]。miR-144可抑制儿童ALL细胞增殖,促进其凋亡,可为儿童ALL治疗提供新的靶点^[14]。上述研究结果均表明,miRNA通过调控细胞的恶性生物学特性,影响ALL的发生发展,是ALL分子靶向治疗的潜在标志物,但其具体的作用机制尚需进一步的研究证实。miR-34a在急性髓细胞白血病(Acute myeloid leukemia, AML)组织中表达量明显下调,促进细胞凋亡,抑制细胞侵袭,可作为AML病人临床诊断、预后的潜在标志物^[15]。在本实验中,miR-34a在ALL病人骨髓样本中较对照组明显下调,与AML表达量相同,表明miR-34a参与白血病的病理进程;进一步研究发现,上调miR-34a的表达量可明显抑制CEM/C1细胞的增殖、迁移,表明在ALL发生发展过程中,上调miR-34a可通过抑制细胞的恶性生物学特性阻碍ALL的病理进程,靶向增加miR-34a的表达量可能成为一种治疗ALL的新方法,但尚需进一步的实验探究miR-34a的具体作用。

KLF4基因位于人染色体9q31,在消化道、内皮细胞、口腔等广泛表达,参与细胞分化、增殖、凋亡等生物学过程。研究报道沉默KLF4可有效抑制胶质瘤U251细胞的增殖并促进其凋亡^[16]。KLF4的上调抑制了胃癌细胞增殖和集落形成能力,并促进了细胞的凋亡^[17]。KLF4在小儿T细胞急性淋巴细胞白血病中具有抑制功能^[18]。KLF4过表达能抑制人慢性髓系白血病细胞K562的增殖及迁移能力^[19]。在本实验中,为探究miR-34a调控ALL细胞增殖、迁移的作用机制,通过在线数据库TargetScan预测发现miR-34a与KLF4 3'UTR部分靶基因特异性结合,表明KLF4可能是miR-34a的靶基因之一;双荧光素酶报告基因进一步验证发现,上调miR-34a与KLF4-wt共转染降低CEM/C1细胞中双荧光素酶的相对表达量,而与KLF4-mut共转染对CEM/C1细胞中双荧光素酶的相对表达量无明显影响,进一步证实KLF4是miR-34a的靶基因,表明miR-34a可能通过调控KLF4影响CEM/C1细胞的增殖、迁移。

综上所述,miR-34a在ALL病人骨髓样本中表达量下调;上调miR-34a的表达量抑制CEM/C1细胞的增殖、迁移,可能是通过靶向调控KLF4发挥作用,但其具体的分子机制尚需进一步的研究。

参考文献

- [1] 陈炯,汤永民.儿童复发难治性急性淋巴细胞白血病在免疫及靶向治疗方面的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4): 220-224.
- [2] KATO M, MANABE A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(1): 4-12.
- [3] TRINO S, LAMORTE D, CAIVANO A, et al. MicroRNAs as new biomarkers for diagnosis and prognosis, and as potential therapeutic targets in acute myeloid leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 460. DOI: 10.3390/ijms19020460.
- [4] RASHED WM, HAMMAD AM, SAAD AM, et al. MicroRNA as a diagnostic biomarker in childhood acute lymphoblastic leukemia; systematic review, meta-analysis and recommendations[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 136: 70-78.
- [5] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID HR, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [6] ZHOU Y, DING BZ, LIN YP, et al. MiR-34a, as a suppressor, enhance the susceptibility of gastric cancer cell to luteolin by directly targeting HK1[J]. *Gene*, 2018, 644(1): 56-65.
- [7] KIM JS, KIM EJ, LEE S, et al. MiR-34a and miR-34b/c have distinct effects on the suppression of lung adenocarcinomas[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(1): 1-10.
- [8] LIU H, DENG H, ZHAO Y, et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 279.
- [9] RANJBAR R, KARIMIAN A, AGHAIE FARD A, et al. The importance of miRNAs and epigenetics in acute lymphoblastic leukemia prognosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3216-3230.
- [10] ULTIMO S, MARTELLI AM, ZAULI G, et al. Roles and clinical implications of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5642-5654.
- [11] 郭娟,徐之良.miRNA在儿童急性淋巴细胞白血病发病机制及其临床应用中的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(5): 268-272.
- [12] 陈诚,陈占国.miRNA在急性早幼粒细胞白血病中的研究进展[J].实用医学杂志, 2018, 34(12): 1926-1928.
- [13] 顾艳,王洪伟,韩磊.微小RNA-153靶向磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶通路调控急性淋巴细胞白血病细胞增殖[J].中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 295-297.
- [14] 魏伟,杜建慧,朱航,等.miR-144靶向Bel-2抑制儿童急性淋巴细胞白血病细胞增殖并促进凋亡的分子机制研究[J].微循环学杂志, 2019, 29(4): 7-12, 19.
- [15] HUANG Y, ZOU Y, LIN L, et al. Identification of serum miR-34a as a potential biomarker in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(4): 799-805.
- [16] 郭春梅,赵旭.siRNA沉默KLF4基因表达对人胶质瘤细胞增殖及凋亡的影响[J].肿瘤药, 2019, 9(4): 550-554.
- [17] WANG L, LI Y, LI L, et al. Role of Kruppel-like factor 4 in regulating inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 in the progression of gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6865-6872.
- [18] SHEN Y, CHEN TJ, LACORAZZA HD. Novel tumor suppressor function of KLF4 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Exp Hematol*, 2017, 53(1): 16-25.
- [19] 李波,谭明贤,胡海艳.KLF4过表达抑制人白血病K562细胞系的增殖及迁移[J].基础医学与临床, 2017, 37(11): 1574-1578.

(收稿日期: 2019-08-23, 修回日期: 2019-11-04)