HLX 基因的表达与急性髓系白血病相关性

应丽梅　朱夏吟　罗文达

摘　要　目的　研究 HLX 表达水平与 AML 的临床变量及 AML 不同危险度分层的相关性。**方法**　应用实时荧光定量 PCR 方法检测 32 例初治 AML 患者骨髓单个核细胞中 HLX 表达量，分析其与患者 FAB 分型、血象、骨髓原始细胞、分化程度及 AML 不同危险度分层关系。**结果**　初治 AML 患者 HLX 表达量在 AML－M_3 中明显降低（$P<0.01$），AML－M_5 中明显升高（$P<0.05$）；HLX 表达水明与骨髓原始细胞数呈负相关（$P<0.01$），与外周血血小板水平呈正相关（$P<0.05$），且 AML－M_3 HLX 表达量与外周血白细胞水平呈正相关（$P<0.05$），AML－M_5 HLX 表达量与外周血白细胞水平呈负相关（$P<0.05$）；AML－M_5 组中分化不良组 HLX 表达水平明显高于分化良好组，（$P<0.05$），病例组及非 M_3 组初治 AML 患者中，低危组与中危组 HLX 表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　HLX 表达水平在部分亚型（如 AML－M_5）中表达升高，且在不同的 FAB 分型中有差异。该基因与白血病细胞的增殖、分化和成熟相关。本研究暂无证据表明 HLX 在不同 AML 危险度分层中有差异，仍需进一步实验研究。

关键词　HLX　同源盒基因　急性髓系白血病　靶向治疗

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.021

Correlation between the Expression of HLX Gene with Acute Myeloid Leukemia.

Ying Limei, Zhu Xiayin, Luo Wenda. Department of Hematology, Taizhou Central Hospital, Zhejiang 318000, China

Abstract　Objective　To investigte the correlation between HLX expression level and AML's clinical variables and different risk stratification. **Methods**　A real－time quantitative PCR was used to detect HLX expression in the bone marrow mononuclear cells of 32 de novo AML patients with initial treatment. The relationship between HLX expression level and clinical parameters (FAB classification, hemogram, bone marrow progenitor cells, differentiation and different risk stratification) was investigted. **Results**　The HLX expression of patients with AML was significantly decreased in AML－M_3 ($P<0.01$), and increased in AML－M_5 ($P<0.05$). It was negatively correlated with bone marrow progenitor cells ($P<0.01$), and was positively correlated with the number of peripheral blood platelet ($P<0.05$). The expression of HLX in AML－M_3 was positively correlated with peripheral blood leukocyte levels ($P<0.05$), and it was negatively correlated with leukocyte cell level in peripheral blood in AML－M5 ($P<0.05$). In AML－M_5 groups, the expression levels of HLX of poorly differentiated group were significantly higher than those of the well－differentiated groups ($P<0.05$). In AML patients with initial treatment in patient group and non－M3 group, there was no significant difference between the low－risk group and the central risk group ($P>0.05$). **Conclution**　HLX expression levels were elevated in some subtypes, such as AML－M_5, and there were differences in different FAB types. HLX gene is associated with the proliferation, differentiation and maturation of leukemia cells. However there was no evidence that HLX is different in different AML risk stratification, which needs further experimental studies.

Key words　HLX; Homeobox gene; Acute myeloid leukemia; Targeted therapy

白血病是最为常见的恶性肿瘤之一，病死率位于恶性肿瘤前 10 位，是 35 岁以下人群发生率、病死率最高的恶性肿瘤[1]。现有的传统化疗方案难以提高急性髓系白血病（acute myelocytic leukemia, AML）的完全缓解率及长期生存率。近年来，在 AML 形成及发展过程中起重要作用的基因（如 PML/RARA、NPM1、CEBPA 等）相继被发现，并成功用于白血病的诊断、预后判断和治疗研究方面，靶向治疗成为近年来的研究热点。

H2.0 样同源盒基因（H2.0－like homeobox gene, HLX）是最早于 1991 年在鼠前 B 细胞中分离得到的一种新型同源盒基因（homeobox genes, HOX），人类 HLX 位于染色体 1q41～q42.1，含有 4 个外显子和 3 个内含子，其开放阅读框长 1467bp，编码 488 个氨基酸残基。HLX 基因仅表达于整个髓系以及淋巴细胞，却不表达于红细胞和肥大细

基金项目：浙江省医药卫生科研项目（2014KYB309）

作者单位：318000　台州市中心医院血液内科（应丽梅）；317000 台州医院血液肿瘤内科（朱夏吟、罗文达）

通讯作者：罗文达，主任医师，电子信箱：luowd@enzemed.com

胞,主要作用于造血系统和免疫系统,参与其分化和增殖。Kawahara 等[2]分析了美国国立生物技术信息中心(NCBI)的 4 个已刊登的、基因表达和时间-事件数据可获得的白血病患者数据集,发现在 AML 中 HLX 是过表达的,与疾病的不良预后呈正相关,且通过在小鼠白血病模型中基因敲除抑制 HLX 表达可导致细胞死亡、有丝分裂阻滞、细胞向粒系转换。该研究表明抑制 HLX 能克服白血病细胞的分化受阻,提示 HLX 可能是白血病细胞分化过程中的重要调控因子,是白血病治疗的潜在干预靶点。然而目前 HLX 在美国以外的国家和地区 AML 中的表达,以及与临床病程进展、预后关系等研究均尚未见报道。本研究通过实时荧光定量 PCR 检测初治 AML 患者 HLX 表达水平,探讨其与 AML 患者临床特征及预后的关系,为寻找 AML 治疗的新靶点提供理论基础。

资料与方法

1. 研究对象:入选标准:病例组为 2014 年 1 月~2015 年 11 月期间于台州医院血液肿瘤内科住院的初治 AML 患者 32 例,其中男性 17 例,女性 15 例,患者中位年龄 56.5 岁(10~86 岁),诊断按 FAB 和 2008 年 WHO 的血液肿瘤分类标准[3,4]。按照 FAB 标准分类,M_1 2 例,M_2 6 例,M_3 12 例,M_5 11 例,M_6 1 例(因 M_1、M_6 例数过少不进行分型统计)。健康对照组为同期台州医院健康体检者 15 名,中位年龄 60 岁(31~72 岁),年龄、性别分布范围与病例组相匹配。所有受试者均为台州地区汉族人群,无亲缘关系,已签署知情同意书。排除标准:炎性肠炎、糖尿病、血管疾病、神经系统疾病、脑梗死、动脉粥样硬化性心脏病、自身免疫性疾病及其他恶性肿瘤等相关疾病。

2. 主要试剂盒仪器:Ficoll 淋巴细胞分离液购自天津市灏样生物制品有限公司,TRIzol、RNAlater 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司,SYBR Green 购自瑞士 Roche 公司,反转录试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司。ABI 7500 实时荧光定量仪购自美国 Applied Biosystems 公司。

3. 骨髓单个核细胞提取:于初诊时抽取髂后上棘骨髓液 2~5ml 或健康对照组外周血 2~5ml,EDTA 抗凝,用 Ficoll 密度梯度离心法分离骨髓单个核细胞,加入 RNAlater 重悬细胞,保存于 -80℃。

4. 总 RNA 抽提及 cDNA 合成:取上述 RNAlater 保存的骨髓单个核细胞,离心沉淀后加入 Trizol 试剂溶解,经氯仿抽提、异丙醇沉淀、75% 乙醇清洗,按试剂盒说明提取总 RNA。测定其浓度及纯度,选择吸光度值(optical density,$A_{260/280}$)位于 1.8~2.0 的样本用于后续实验。按 RevertAid First cDNA Synthesis Kit 说明,采用两步法合成 cDNA。总反应体系为 20μl:总 RNA 2μg,Oligo$(dT)_{18}$ 引物 1μl,加无核酸酶的水至 12μl,70℃孵育 10min,冰上冷却离心,再分别加入 5×Reaction Buffer 4μl,RiboLock Rnase Inhibitor(20U/μl) 1μl,10mmol/L dNTP Mix 2μl,ReverAid M-MuLV RT(200U/μl) 1μl。42℃孵育 60min,70℃ 15min,冰上冷却,-80℃保存。

5. 引物合成:本研究中所用 HLX 及内参 HumanGAPDH 引物均由上海捷瑞生物工程有限公司合成。引物序列:HLX 上游引物:5′-ATCTCACTTCCCTGCTAACCG-3′,下游引物:5′-AGAAGCCTCGTTAATGGGATCT-3′,HumanGAPDH 上游引物:5′-CTGGGCTACACTGAGCACC-3′,下游引物:5′-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3′。

6. 实时荧光定量 PCR:实时荧光定量 PCR 反应按照 SYBR Green 试剂盒说明进行。反应体系 20μl:包括 FastStart Universal SYBR Green Master(ROX) 10μl,上下游引物各 0.25μl,ddH_2O 9μl,cDNA 0.5μl。于 ABI 7500 实时荧光定量仪上进行扩增:50℃ 2min 1 个循环;95℃ 10min 1 个循环;95℃ 15s,60℃ 1min,40 个循环;随后 95℃ 15s,60℃ 1min,95℃ 15s,60℃ 15min。对获得的溶解曲线及阈值循环数 C(threshold cycles,Ct 值)进行分析。采用比较阈值法,即根据每个样本的 Ct 计算。每个样本的 HLX 基因的 Ct 值由管家基因 GAPDH 的 Ct 值标准化,并设置对照,取平均 Ct 值计算,采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 来表示 HLX 基因的相对表达量。计算方法:$\triangle\triangle Ct = (Ct_{HLX目的基因} - Ct_{GAPDN内参基因})_{病例组} - (Ct_{HLX目的基因} - Ct_{GAPDN内参基因})_{健康对照组}$。

7. 统计学方法:所有数据采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。各组间 HLX 基因相对表达量比较采用两独立样本 t 检验。各组患者初发时白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、骨髓原始细胞的水平与 HLX 基因表达量的相关性采用相关分析。HLX 基因表达水平与分化程度、危险度分层均采用两独立样本 t 检验。所有检测均为双侧,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HLX 基因的表达水平:在 32 例初治 AML 患者骨髓及健康对照组细胞中均检测到 HLX 基因的表

达，初治 AML 患者的 HLX 基因相对表达量中位值为 0.2739（0.0072～24.7039），$P>0.05$。其中 M_2 型患者 HLX 基因相对表达量中位值为 0.1815（0.1098～0.2828），差异无统计学意义（$P>0.05$）；M_3 型患者的 HLX 基因相对表达量中位值为 0.1183（0.2828～0.0072），$P<0.01$，M_5 型患者的 HLX 基因相对表达量中位值为 3.7281（0.4374～24.7039），差异有统计学意义（$P<0.05$），即 M_3 型患者 HLX 基因表达量明显低于健康对照组，而 M_5 型患者的 HLX 基因表达量明显高于健康对照组，两者比较差异均有统计学意义（图 1）。

2. HLX 基因表达水平与临床参数关系：HLX 基因表达水平与初治 AML 患者外周血血小板计数呈正相关（$r=0.324$，$P=0.011$）。分型统计发现 M_3 型患者 HLX 表达量与外周血白细胞水平呈正相关（$r=0.552$，$P=0.022$）；M_5 型患者 HLX 表达量与外周血白细胞水平则呈负相关（$r=-0.542$，$P=0.033$），均具有统计学意义。HLX 基因表达水平还与骨髓原始细胞数呈负相关（$r=-0.425$，$P=0.001$），其中 M_3、M_5 型患者符合这一特点，但 M_2 型患者的相关性分析差异无统计学意义（表 1）。

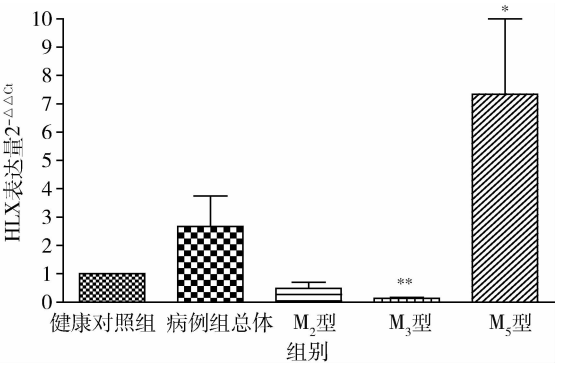

图 1　HLX 基因在病例组中的表达水平

与健康对照组比较，初治 AML M_3 型患者骨髓单个核细胞 HLX 基因表达量显著降低，而 M_5 型则显著升高，$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$

表 1　HLX 基因表达量与外周血三系及骨髓原始细胞数的相关性分析

分型	n	WBC	P	Hb	P	PLT	P	原始细胞数	P
初治 AML	32	-0.016	0.901	0.047	0.708	0.324	0.011	-0.425	0.001
FAB 分型									
M_2	6	-0.333	0.404	0.469	0.103	0.031	0.913	0.031	0.913
M_3	12	0.552	0.022	0.414	0.086	-0.072	0.771	-0.552	0.022
M_5	11	-0.542	0.033	-0.376	0.141	0.125	0.623	-0.709	0.005

3. HLX 基因的表达水平与分化程度关系：细胞表面分化抗原 CD15、CD11b 是髓系细胞分化较为成熟的标志[5,6]，其表达情况见表 2。病例组总体分化不良组的 HLX 基因表达水平较分化良好组升高（$P=0.126$），但差异无统计学意义；M_5 组内分化不良组 HLX 表达明显高于分化良好组（$P=0.031$），差异有统计学意义（表 3）。

4. HLX 基因表达与 AML 不同危险度分层关系：病例组为 32 例初治 AML 患者，其中 10 例患者因放弃治疗、拒绝检查要求至上级医院就诊等原因未行相关染色体核型、预后基因、融合基因检查，未计入统计。剩余 22 例患者中预后相关基因、染色体核型及危险度分层结果见表 4。危险度分层统计发现（表 5），22 例患者低危、中危组 HLX 表达量差异无统计学意义（$P=0.622$），高危组明显升高，但仅有 1 例无法统计；考虑 M_3 有明显靶点，靶向治疗预后良好，故统计剔除 M_3，统计非 M_3 组，发现低危组 HLX 表达低于高危组（$P=0.311$），但差异无统计学意义，高危组

表 2　初治 AMLFAB 分型 CD15、CD11b 结果

FAB 分型	CD15	CD11b	FAB 分型	CD15	CD11b
M_1	-	-	M_3	+	-
M_1	-	-	M_3	+	-
M_2	+	-	M_3	+	-
M_2	+	-	M_3	+	-
M_2	+	-	M_5	-	-
M_2	+	-	M_5	-	-
M_2	+	-	M_5	-	-
M_2	+	-	M_5	-	-
M_3	-	-	M_5	+	-
M_3	-	-	M_5	+	-
M_3	+	-	M_5	+	-
M_3	+	-	M_5	+	-
M_3	+	-	M_5	+	+
M_3	+	-	M_5	+	+
M_3	+	-	M_5	+	+
M_3	+	-	M_6	+	-

CD15、CD11b 达 20% 以上时即定义为阳性，否则即为阴性

表 3　HLX 基因表达水平与分化程度关系

组别	n	中位数	最大值	最小值	P
病例组					
分化不良(-/-)	8	1.9953	6.4352	0.0148	0.126
分化良好(+/-或+/+)	24	0.2739	3.7899	0.0072	
M_5 型组内					
分化不良(-/-)	4	5.1126	6.4353	3.7899	0.031
分化良好(+/-或+/+)	7	3.1572	3.7899	0.4374	

当 CD15、CD11 均为阴性时表示分化不良,否则即为分化良好

表 4　22 例初治 AML 患者预后相关基因、染色体核型及危险度分层

FAB 分型	预后相关基因	染色体核型	危险度分层
M_1	无突变	46,XY	中危
M_1	无突变	46,XY	中危
M_2	CEBPA	46,XX	低危
M_2	CEBPA	46,XX	低危
M_2	AML1-ETO	46,XX,t(8;21)(q22;q22)	低危
M_2	AML1-ETO	46,XX,t(8;21)(q22;q22)	低危
M_2	无突变	46,XX	中危
M_2	无突变	46,XX	中危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	NPM1、PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	NPM1、PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_3	PML-RARa	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	低危
M_5	CEBPA	46,XX	低危
M_5	CEBPA	46,XX	低危
M_5	NPM1	46,XY	低危
M_5	NPM1	46,XY	低危
M_5	FLT-3	46,XY	高危
M_5	c-KIT	46,XY	中危

表 5　22 例初治 AML 患者 HLX 基因表达水平与危险度分层关系

危险度分层	n	中位数	最大值	最小值	P
低危	16	0.1815	3.7899	0.0072	0.622
中危	5	0.0148	1.1612	0.0074	
高危	1	3.4736	3.7899	3.1572	
非 M_3 型组					
低危	8	0.1456	0.4374	0.0074	0.311
中危	5	0.5880	1.1612	0.0148	
高危	1	3.4736	3.7899	3.1572	

P 值为低危组与中危组比较;高危组仅有 2 例,未统计

同样升高,但仅 1 例,无法统计。

讨　　论

同源盒基因(homeobox genes,HOX)是一族编码转录因子的基因,含有共同 DNA 结合结构域(homeo 结构域),该结构域由 61 个氨基酸残基组成序列编码而成,其编码的同源盒蛋白对下游靶分子具有调节作用。该基因家族在进化上具有高度保守性,可参与胚胎和器官的发育[7~11]。其异常表达与乳腺癌、肠癌、肺癌、前列腺癌、鼻咽癌等肿瘤密切相关[12~15]。HOX 基因可通过信号通路的关联来参与白血病的形成及预后,如 HOX/Pbx3 通路的失调导致急性粒单核细胞白血病的不良预后[16~18]。

HLX 基因是一种新型同源盒基因,位于染色体 1q41~q42.1,该基因结构中含有 4 个外显子和 3 个内含子,其开放阅读框长约 1467bp,编码 488 个氨基酸残基。HLX 基因不仅参与胚胎和器官的发育,还与免疫功能调节及多种细胞的增殖、分化和成熟相关。HLX 可表达于造血干/祖细胞,参与造血系统的形成和血细胞的生成,与造血干/祖细胞的增殖、分化和成熟相关。研究表明,HLX 基因表达于整个髓系及淋巴细胞,但不表达与红细胞和肥大细胞,与其分化、增殖过程相关。Kawahara 等[2]发现 HLX 在 87% 的 AML 患者中过表达,且在 AML-M_4 及 AML-M_5 中尤为显著。为进一步检验患者 HLX 表达水平与已知的临床或分子参数是否相关,Kawahara 等[2]通过分析 NCBI 的 4 个已刊登的白血病患者数据集发现急性髓系白血病中 HLX 过表达与不良预后显著相关。

本研究通过对病例组临床资料统计发现,HLX 表达量与外周血血小板及骨髓原始细胞数的水平具有一定相关性,且 AML-M_3、AML-M_5 的 HLX 表达量还与外周血白细胞水平有相关性,但该基因表达水平与红细胞、血红蛋白水平无相关。通过 CD 分化抗原统计结果发现,AML 患者的分化程度与 HLX 基因表达量相关。本研究结果证实 HLX 基因作为造血组织中的调节因子,参与造血系统的形成和血细胞的生成,可能与细胞的增殖、分化、成熟相关。

AML 患者的预后还与染色体及相关预后基因突变有关。如复杂核型染色体、FLT3、c-KIT 基因突变多提示预后不良,且在临床中可根据染色体核型及基因突变进行危险度分层。本研究根据成人 AML 危险分层进行分组统计,发现病例组及非 M_3 型组患者的低危、中危组 HLX 基因表达水平比较差异无统计学意义,即本研究暂无证据表明 HLX 在不同 AML 危险度分层中有差异,仍需进一步研究。HLX 对 AML 预后的具体影响尚不明确,可能是因多种因素综合引起,后期可继续观察病例组生存预后情况加以完善

HLX 基因与初治 AML 患者预后相关性的研究，如总生存期、无进展生存期等。且本研究中所收集病例组经危险度分层后样本量相对较小，对研究结果存在一定影响，后期将继续扩大样本量以增加结果可信度。

上述研究结果与 Kawahara 等[2]的研究结果存在差异，然目前有关 HLX 基因在美国以外的国家和地区急性髓系白血病患者中的表达情况，以及与临床病程进展、预后关系等研究均尚未见报道。这种差异可能与所收集的研究对象的种族有关。遗传学家发现，疾病的倾向性可与其所属的民族有关。如苯丙酮尿症在爱尔兰和苏格兰新生儿的患病概率为俄罗斯和欧洲其他地区的儿童的 2.5 倍。25% ~30% 的沙特阿拉伯和埃塞俄比亚人的降压药及抗抑郁药的排解速度非常快，然而欧洲人中具有这种能力的仅有 2% ~5%。另外，研究结果差异还可能与样本量相关。本研究样本量相对较小，对结果存在一定影响，后期还需进一步扩大样本量并进行多中心病例对照研究，以证实本实验研究结果。

就目前现有的研究而言，HLX 对 AML 的致病机制尚未完全明确，该基因可能单独作用导致 AML 的发生，也可能通过调节其下游基因或该基因相关靶基因的表达来发挥致病作用，如 Rajaraman 等通过实时定量 PCR 及蛋白质印迹法（Western blot）检测妊娠者 HLX 相关候选靶基因，发现细胞周期调控基因 RB1、MYC、CCND1、ELK1、JUN、CDKN1C 是 HLX 的靶标，上述基因则控制重要细胞功能。同其他同源盒基因一样，HLX 亦可协同辅酶因子发挥作用，而这类辅酶因子可能赋予了某些细胞的特异性，从而有助于白血病的转换。HLX 基可能与某些转录因子类似，通过在早期造血干/祖细胞中建立特异的基因表达系统后，致长期克隆增加、分化阻滞，最终导致不良临床结果。HLX 基因也可能是在白血病的维持而非白血病诱导中起作用。

综上所述，HLX 表达与 AML 存在相关，且可联合多种因素影响其预后，HLX 基因的表达水平或许可以用来预测临床结果和发展风险分层，提示 HLX 可能是治疗 AML 的一个潜在靶点。然其就现有的研究来看其具体机制尚未明确，本研究关于 HLX 基因表达与 AML 相关性研究仅为初步工作，且研究结果仍需更多的试验进一步追踪考证。

参考文献

1 陈万青，郑荣寿，张思维，等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤，2017，26(1)：1 -7

2 Kawahara M, Pandolfi A, Bartholdy B, *et al*. H2.0 - like homeobox regulates early hematopoiesis and promotes acute myeloid leukemia [J]. Cancer Cell, 2012, 22(2): 194 -208

3 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al*. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French - American - British Cooperative Group[J]. Ann Intern Med, 1985, 103(4): 620 -625

4 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al*. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5): 937 -951

5 Xu S, Li X, Zhang J, *et al*. Prognostic value of CD11b expression level for acute myeloid leukemia patients: a meta - analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135981

6 Breccia M, De Propris MS, Minotti C, *et al*. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients[J]. Leukemia Res, 2014, 38(2): 194 -197

7 Philippidou P, Dasen JS. Sensory - motor circuits: hox genes get in touch[J]. Neuron, 2015, 88(3): 437 -440

8 Parker HJ, Bronner ME, Krumlauf R. A Hox regulatory network of hindbrain segmentation is conserved to the base of vertebrates [J]. Nature, 2014, 514(7523): 490 -493

9 Zheng C, Diaz - Cuadros M, Chalfie M. Hox genes promote neuronal subtype diversification through posterior onduction in caenorhabditis elegans[J]. Neuron, 2015, 88(3): 514 -527

10 Martin A, Serano JM, Jarvis E, et al. CRISPR/Cas9 mutagenesis reveals versatile roles of Hox genes in crustacean limb specification and evolution[J]. Curr Biol, 2016, 26(1): 14 -26

11 Moroz LL, Kocot KM, Citarella MR, *et al*. The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems[J]. Nature, 2014, 510 (7503): 109 -14

12 Hong CS, Jeong O, Piao Z, *et al*. HOXB5 induces invasion and migration through direct transcriptional up - regulation of β - catenin in human gastric carcinoma[J]. Biochem J, 2015, 472(3): 393 -403

13 Sharpe DJ, Orr KS, Moran M, *et al*. POU2F1 activity regulates HOXD10 and HOXD11 promoting a proliferative and invasive phenotype in head and neck cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5 (18): 8803 -8815

14 Ewing CM, Ray AM, Lange EM, *et al*. Germline mutations in HOXB13 and prostate - cancer risk[J]. N Engl J Med, 2012, 366 (2): 141 -149

15 Jiang Y, Yan B, Lai W, *et al*. Repression of Hox genes by LMP1 in nasopharyngeal carcinoma and modulation of glycolytic pathway genes by HoxC8[J]. Oncogene, 2015, 34(50): 6079 -6791

16 Pan MM, Zhang QY, Wang YY, *et al*. Human NUP98 - IQCG fusion protein induces acute myelomonocytic leukemia in mice by dysregulating the Hox/Pbx3 pathway[J]. Leukemia, 2016, 30(7): 1590 -1593

17 Collins CT, Hess JL. Role of HOXA9 in leukemia: dysregulation, cofactors and essential targets[J]. Oncogene, 2016, 35(9): 1090 -1098

18 Zhou J, Wu J, Li B, *et al*. PU.1 is essential for MLL leukemia partially via crosstalk with the MEIS/HOX pathway [J]. Leukemia, 2014, 28(7): 1436 -1448

（收稿日期：2017 -09 -07）
（修回日期：2017 -10 -04）