

环状 RNA 在白血病中的研究进展

李 涛 陈占国 郑晓群

摘 要 白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病,其临床表型具有高度的异质性。环状 RNA (circRNA) 是一类与多种疾病,特别是癌症相关的新型非编码 RNA (ncRNA)。研究表明, circRNA 主要作为微小 RNA (miRNA) 的分子海绵参与白血病的发病机制,并且在白血病细胞的增殖、分化、凋亡及化疗药物耐药等方面中的作用正逐渐被人们所认识。本文对 circRNA 在白血病中的研究进展进行综述,从而提高人们对 circRNA 在白血病中作用的认识。

关键词 环状 RNA 白血病 发病机制 预后

中图分类号 R551

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.003

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病,根据白血病细胞的分化成熟程度和自然病程,将白血病分为急性白血病和慢性白血病两大类。根据主要受累的细胞系列可将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。慢性白血病则分为慢性髓系白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphoblastic leukemia, CLL) 及少见类型的白血病。近年来,随着支持治疗的加强、多种化疗药物联合和高剂量化疗方案以及造血干细胞移植的临床应用,白血病患者的生存质量得到很大改善。然而,仍有部分白血病患者,如急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 患者因 PML - RAR α 融合基因、NPM1 基因、FLT3 - ITD 融合基因和 CML 患者 BCR - ABL1 融合基因突变出现化疗药物耐药等原因,疾病发生、进展甚至死亡^[1,2]。白血病的临床诊断、治疗方案选择及预后评估监测等方面的研究已经进入分子生物学阶段;白血病细胞的增殖、分化和凋亡机制也正逐渐为人们所认识。某些特定非编码 RNA (non - coding RNA, ncRNA) 可作为关键分子参与白血病的发病机制,其表达异常可用于白血病的亚型分类、预后评估及药物治疗反应的预测。目前,已有大量研究报道

ncRNA 在白血病的临床诊断、治疗方案选择、预后评估、发病机制及耐药机制等方面中的重要作用^[3,4]。circRNA 是一类与多种疾病,特别是与癌症相关的新ncRNA。研究证实, circRNA 主要作为 miRNA 的分子海绵参与白血病的发病机制,并在白血病细胞的增殖、分化、凋亡及化疗药物耐药等方面中的作用正逐渐被人们所认识^[5]。本文通过对 circRNA 在白血病中的研究进展进行综述,有助于提高人们对 circRNA 在白血病中作用的认识。

一、circRNA 在 AML 中的作用

AML 具有高度异质性、疾病进展快、复发率高和长期生存率较低等特征,其发生率随年龄的增长而增加,它也是成人最常见的急性髓系原始细胞恶性肿瘤。目前认为 AML 的发病和对化疗药物的耐药是多个基因突变及多种机制参与的结果,AML 的预后也随疾病的不同危险分层而有明显的差异^[6]。有研究报道证实 circRNA 在 AML 中具有重要的作用,其表达上调或下调可能是由于白血病细胞的异常受损所致的,这些表达异常的 circRNA 可能参与了 AML 的发病和对化疗药物的耐药机制。体外和体内实验已经证实,融合 circRNA 起源于染色体易位产生的融合基因。Guarnerio 等^[7]证实 PML - RAR α 衍生的 f - circPR 和 MLL - AF9 衍生的 f - circM9 均能促进 AML 疾病的恶性转化、化疗药物的耐药和白血病细胞的存活。不难发现, circRNA 在 AML 细胞的生命历程、化疗药物耐药及发病机制的作用因其表达上调或下调而大相径庭。

1. circRNA 表达下调在 AML 中的作用: circRNA 表达下调的检测在 AML 细胞分化的判断、疾病的诊断和预后评估等方面具有很好的应用前景。有研究

基金项目:浙江省温州市基础性科研计划项目 (Y20190090); 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金资助项目 (18331203)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院检验医学学科 (李涛、陈占国、郑晓群); 325000 温州医科大学检验医学院、生命科学学院 (郑晓群)

通讯作者:郑晓群,主任技师,副教授,硕士生导师,电子信箱:jszhengxq@163.com

者揭示了 AML 患者的 circRNA 表达谱,鉴定到大量可能在 AML 中特异表达的 circRNA,其中最有意义的 hsa_circ_0004277 可作为 AML 的新型生物学标志物,其下调预示着 AML 治疗的良好预后^[8]。然而在 circRNA - miRNA 相互作用网络以及是否与化疗药物耐药相关等方面,他们并没有做详细的研究。另外,Li 等^[9]对 APL 相关 circRNA 的构型和功能及在全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)治疗过程中的动态调节进行了研究,该研究在 circRNA 的构型及功能分析中证实,APL 细胞中表达的 circRNAs 大多是外显子衍生的,不是剪接过程中的副产物,它们独立于宿主线性 miRNAs 进行调控,可用于区分造血干细胞、中性粒细胞和淋巴细胞^[9]。该研究还在 NB4 细胞株和初发 APL 患者样本中,证实了 circRNA 存在差异表达且稳定性好,其中 circ-HIPK2 位于细胞质,可作为分化相关 miR-124-3p 的分子海绵,影响 ATRA 诱导的 APL 细胞分化。总之,该研究揭示了 circRNA 在 APL 疾病发展和治疗中的生物学功能,circ-HIPK2 在正常外周血单个核细胞和其他 AML 亚型中的表达明显下调,表明了它可作为 APL 潜在的生物学标志物,同时这为 circRNA 在 APL 中的后续研究提供了参考价值。

2. circRNA 表达上调在 AML 中的作用:circRNA 的表达上调与其表达下调相比在 AML 预后评估和化疗药物耐药机制等方面的研究有明显优势。nucleophosmin (NPM1)被认为是在 AML 患者中最容易发生基因突变的基因,该基因突变往往提示疾病的不良预后。Hirsch 等^[10]通过转录组测序技术分析了 AML 野生型 NPM1 和 AML 突变型 NPM1 患者的 circRNA 突变数。该研究发现 circNPM1 75001 在 AML 患者中呈高度表达。虽然 circNPM1 75001 与 NPM1 突变状态无关,但其表达与总 NPM1 表达呈正相关。另外,AML 患者往往发生髓外浸润情况,通常预示着不良预后。Lv 等^[11]比较髓外浸润组与非髓外浸润组的骨髓 circRNA 表达谱,与非髓外浸润组 AML 样本比较,髓外浸润组有 253 个 circRNA 和 663 个靶基因上调,259 个 circRNA 和 838 个靶基因下调,其中 17 个 circRNA 的 7 个靶基因(LRRK1、PLXNB2、OLFML2A、LYPD5、APOL3、ZNF511 和 ASB2)与 AML 患者的不良预后相关。2018 年,有研究者探讨了 circDLEU2、miR-496 和 PRKACB 基因在 AML 中的作用机制,该研究证实 circDLEU2 在 AML 患者骨髓和 AML 细胞中表达上调,其表达上调可促进 AML 细胞增殖,抑制

AML 细胞凋亡,进而促进肿瘤的形成。功能实验表明,circDLEU2 通过抑制 miR-496 而促进 PRKACB 基因表达,进而加速 AML 的疾病发展。另外,circRNA 也在介导 AML 化疗药物耐药机制中发挥了重要的作用。Shang 等^[12]建立耐多柔比星的 THP-1/ADM 细胞系,并利用高通量测序技术得到 THP-1/ADM 细胞系和原生代 THP-1 细胞的 circRNA 表达谱。该研究证实 circPAN3 是 AML 细胞耐药的关键分子,并通过 circPAN3/miR-153-5p/XIAP 轴发挥作用,因此该研究揭示了 circPAN3 可作为预测 AML 化疗疗效的指标,也为逆转 AML 化疗药物耐药提供了潜在作用靶点。另据报道,circ-PVT1 被认为是作为肿瘤抑制 miRNAs(如 let-7 或 miR-125 家族)的分子海绵,它在异常核型的 AML 患者中的表达水平明显高于正常核型的患者,其异常表达预示 AML 往往发生进展^[13,14]。

在 AML 细胞的增殖、分化、凋亡及发病机制方面,研究证实 hsa_circ_100290 在 AML 患者及细胞系中表达增加,其表达下调或沉默可显著抑制 AML 细胞的增殖,并诱导 AML 细胞凋亡;circRNA - miRNA 相互作用网络分析表明,miR-203 靶向调节 hsa_circ_100290 和 rab_10 的表达,miR-203 抑制剂可以逆转 hsa_circ_100290 对 AML 细胞增殖和凋亡的作用^[15]。因此,hsa_circ_100290 通过靶向作用 miR-100290/Rab10 轴,在 AML 细胞增殖和凋亡中起重要的调节作用。另外,Chen 等^[16]利用高通量测序技术分析了 5 个 AML 初诊患者骨髓样本和 5 个缺铁性贫血患者骨髓样本的 circRNA 表达谱,发现了 circ-ANAPC7 在 AML 中表达上调,验证 circ-ANAPC7 作为 miR-181 家族的分子海绵参与 AML 的发病机制,因此 circ-ANAPC7 可能可作为 AML 诊断的新型生物学标志物。另据报道,circ_0009910 表达上调提示 AML 患者的不良预后,沉默 circ_0009910 的表达,可靶向作用 miR-20a-5p 而抑制 AML 细胞增殖,从而导致 AML 细胞凋亡,因此 circ_0009910 可作为 AML 潜在的治疗靶标^[17]。简而言之,无论 circRNA 在 AML 中表达上调或下调,它在 AML 细胞的生命历程、发病机制、预后评估和化疗药物耐药机制中发挥着重要的作用。

二、circRNA 在 CML 中的作用

CML 是一种发生在多能造血干细胞的恶性骨髓增殖性肿瘤,主要涉及髓系,外周血粒细胞显著增多并伴不成熟性,其典型遗传特征是 t(9;22)(q34;

q11)相互易位,该易位导致 BCR - ABL1 融合基因形成,从而导致酪氨酸激酶的活化。circRNA 的表达上调或下调在 CML 的预后评估、发病机制和对化疗药物的耐药中发挥着重要的作用。研究表明,高表达 circ_100053 预示 CML 预后不良,并与伊马替尼耐药有关。亦有文献报道 circBA9.3 是一种与酪氨酸激酶活性增加相关的分子,它可促进 CML 细胞对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 的耐药,因此该 circRNA 可能可作为一个用于预测 CML 患者 TKI 耐药的潜在靶标^[18]。2018 年, Liu 等^[19]向人们展示了 CML 患者 circRNA 的表达谱及鉴定出大量差异表达的 circRNAs,并构建了 CML 中潜在的 circRNA - miRNA 相互作用网络,其中包括一个 hsa_circ_0080145 介导的 ceRNA 调控网络。该研究最后证实 hsa_circ_0080145 通过充当 miR - 29b 分子海绵的作用而抑制 CML 细胞的增殖。但是, CML 疾病进展相关和 TKI 耐药相关的 circRNA 整体的动态调节网络及其作用机制仍有待于进一步研究阐明。

三、circRNA 在 ALL 中的作用

ALL 是儿童常见的恶性肿瘤,绝大多数是由于相关基因突变导致淋巴干祖细胞恶性增殖,并伴有不同程度的发育分化受阻而导致的遗传异质性肿瘤。研究表明, circRNAs 可能参与 ALL 发病机制,并具有潜在的诊断和治疗价值。Dahl 等^[20]通过高通量 RNA 测序分析了 B 细胞恶性肿瘤中 circRNA 表达谱,并采用 NanoString 数字化基因检测技术对多个差异 circRNA 进行定量,该研究提出了一种无需酶促和扩增的数字计数 circRNA 定量检测方法,该方法有可能成为 circRNA 定量检测的新金标准。

ALL 中表达上调的 circRNA 在 ALL 细胞的生命历程中发挥着重要作用。2018 年, Hu 等^[21]采用实时定量 PCR 和蛋白印迹法证实,与正常骨髓对照组比较, circPVT1 在所有 ALL 细胞系中的表达显著上调,敲除该 circRNA 的功能实验表明, circPVT1 通过抑制其相邻 c - Myc 基因和 Bcl - 2 抗凋亡蛋白表达来抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。亦有研究报道,与正常白细胞比较, ALL 和 B 细胞分化相关的基因 (JAK2、PAX5、IKZF1、ETV6 和 EBF1) 产生的 circRNA 在超二倍体白血病中普遍存在。不难发现与前人研究认为 circRNA 是多种细胞过程的调节因子,其中包括增殖、分化、信号转导和衰老等的观点一致^[22]。尽管 ALL 相关 circRNA 的研究还处于萌芽阶段,随着基因表达谱、全基因组测序等高通量检测技术在 ALL 中的

应用, circRNA 在 ALL 中的作用逐步为人们所了解。

四、circRNA 在 CLL 中的作用

CLL 是 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病,以单克隆、成熟的 CD5⁺ B 淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结等淋巴组织进行性累积为特征,是西方国家最常见的成人白血病类型。CLL 的年发生率为 (2 ~ 6) / 10 万,随着年龄的增加, 65 岁以上患病率高达 12.8 / 10 万。我国 CLL 发生率虽低于西方国家但呈现出上升趋势,且具有发病年龄低、侵袭度高等特点^[23]。由于 CLL 发病具有一定的潜伏期和高度的异质性, CLL 的相关 circRNA 分子机制仍在研究中。

Xia 等^[24]研究发现,与正常健康人群比较, circ - CBFB 在 CLL 细胞中明显表达上调,并可作为 CLL 患者诊断和预后判断的生物学标志物。由于 circRNA 有 miRNA 结合位点,可结合特定的 miRNA,调节 miRNAs 和 mRNAs 的结合,发挥了竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 的功能^[25]。该研究进一步证实, circ - CBFB 通过调节 miR - 607 / FZD3 / Wnt / β - catenin 轴促进 CLL 细胞的增殖及抑制其凋亡。另外, Wu 等^[26]研究发现,与正常对照比较, CLL 患者外周血单个核细胞中 hsa_circ_0132266 的表达量呈明显下降趋势,该 circRNA 作为 hsa - miR - 337 - 3p 的 ceRNA 调节其活性,并导致 hsa - miR - 337 - 3p 的 PML 下游靶基因的表达改变,进而影响 CLL 细胞的活力。因此, circ_0132266 通过 circ_0132266 / miR - 337 - 3p / PML 轴影响 CLL 的进展,这表明它可能作为 CLL 的生物学标志物和潜在的治疗靶点。总之,在 CLL 中 circRNA 的异常表达影响 CLL 细胞的生命历程,这为该疾病的诊断和预后评估提供了新型的生物学标志物。然而, circRNA 在 CLL 整体表达谱及在疾病演化中的动态调节等方面的作用尚未见详细的文献报道。

五、展 望

综上所述,白血病是一类有着复杂遗传背景的血液系统恶性肿瘤。尽管不断有新的发病机制及新的治疗方案被发现,对于白血病的认识还有待于不断加深。circRNA 在数量上具有高度丰富,在进化上具有物种间保守性,并且它具有组织特异性或细胞特异性表达的特征。更重要的是, circRNA 可以在外周血液中大量检测到,显示了 circRNA 作为有潜力的无创癌症生物学标志物。这些使得它在参与白血病的疾病诊断、预后评估、发病、化疗药物耐药机制及白血病细胞的增殖、分化、凋亡中发挥着重要作用 (表 1)。因

表 1 circRNA 在不同白血病中的作用

白血病分型	circRNA	表达上调或下调	潜在靶向 miRNA	宿主基因	circRNA 的作用
ALL	circPVT1	上调	let - 7、miR - 125 家族	PVT1	抑制 CLL 细胞增殖及凋亡
CLL	circ - CBFB	上调	miR - 607	CBFB	促进 CLL 细胞增殖及抑制凋亡
	circ_0132266	下调	miR - 337 - 3p	MT01	影响 CLL 细胞活性,作为潜在的生物学标志物和治疗靶点
AML	f - circPR	上调	不详	PML/RAR α	促进 AML 疾病恶性转化、化疗药物耐药和白血病细胞存活
	f - circM9	上调	不详	MLL/AF9	
	hsa_circ_0004277	下调	miR - 138 - 5p、miR - 30c - 1 - 3p、miR - 892b、miR - 571	WDR37	作为 AML 新的生物学标志物,其下调预示着疾病治疗的良好预后
	circ - HIPK2	下调	miR - 124 - 3p	HIPK2	抑制 APL 细胞的增殖和分化,作为潜在生物学标志物的作用
	circ - PVT1	核型异常中上调	let - 7 或 miR - 125 家族	PVT1	与 AML 疾病进展相关
	circNPM1 75001	上调	miR - 181 家族	NPM1	与 AML 细胞分化相关,作为潜在的疾病分类和危险分层的生物学标志物
	hsa_circ_100290	上调	miR - 100290	SLC30A7	表达下调和沉默抑制 AML 细胞的增殖和周期,诱导凋亡
	circ - ANAPC7	上调	miR - 181 家族	ANAPC7	参与 AML 的发病机制,并可能作为 AML 诊断的新型生物学标志物
	circ_0009910	上调	miR - 20a - 5p	MFN2	抑制 AML 细胞的分化,促进细胞的凋亡
	circRNA - DLEU2	上调	miR - 496	DLEU2	促进 AML 细胞增殖,抑制细胞的凋亡
CML	circPAN3	上调	miR - 153 - 5p	PAN3	作为 AML 细胞耐药的关键介质
	circ_100053	上调	不详	不详	提示 CML 不良预后,介导伊马替尼耐药
	circBA9.3	TKI 耐药时上调	不详	BCR - ABL1	促进 CML 细胞对 TKI 药物的耐药
	hsa_circ_0080145	上调	miR - 29b	不详	抑制 CML 细胞的增殖
其他少见白血病	不详	不详	不详	不详	不详

circRNA 在不同白血病表达上调/下调的作用,潜在相关的靶向 miRNA 及其宿主基因

此,期待 circRNA 应用到白血病临床治疗工作中,在临床医生根据白血病患者临床特征、骨髓细胞形态学、细胞遗传学、免疫表型和分子生物学异常等方面对白血病做出危险层级评估后,为患者提供最佳的治疗或长期随访方案。

参考文献

1 Radich JP, Deininger M, Abboud CN, *et al.* Chronic myeloid leukemia, version 1. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(9): 1108 - 1135

2 Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, *et al.* Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. Blood, 2018, 131 (12): 1275 - 1291

3 Yeh CH, Moles R, Nicot C. Clinical significance of microRNAs in chronic and acute human leukemia[J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 37

4 Liu Y, Cheng Z, Pang Y, *et al.* Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 51

5 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. Nature, 2013, 495 (7441): 384 - 388

6 林凡琳, 潘慧, 刘胜先, 等. 急性髓系白血病发病机制的研究进

展[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(5): 850 - 856

7 Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, *et al.* Oncogenic role of fusion - circRNAs derived from cancer - associated chromosomal translocations [J]. Cell, 2016, 166(4): 1055 - 1056

8 Chen ZH, Wang WT, Huang W, *et al.* The lncRNA HOTAIRM1 regulates the degradation of PML - RARA oncoprotein and myeloid cell differentiation by enhancing the autophagy pathway [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(2): 212 - 224

9 Li S, Ma Y, Tan Y, *et al.* Profiling and functional analysis of circular RNAs in acute promyelocytic leukemia and their dynamic regulation during all - trans retinoic acid treatment [J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (6): 651

10 Hirsch S, Blatte TJ, Grasedieck S, *et al.* Circular RNAs of the nucleophosmin (NPM1) gene in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2017, 102(12): 2039 - 2047

11 Lv C, Sun L, Guo Z, *et al.* Circular RNA regulatory network reveals cell - cell crosstalk in acute myeloid leukemia extramedullary infiltration [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 361

12 Shang J, Chen WM, Wang ZH, *et al.* CircPAN3 mediates drug resistance in acute myeloid leukemia through the miR - 153 - 5p/miR - 183 - 5p - XIAP axis [J]. Exp Hematol, 2019, 70(42 - 54): e43

13 Li X, Zhang Z, Jiang H, *et al.* Circular RNA circPVT1 promotes proliferation and Invasion through sponging miR - 125b and activating

- E2F2 signaling in non – small cell lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2324 – 2340
- 14 Panda AC, Grammatikakis I, Kim KM, *et al.* Identification of senescence – associated circular RNAs (SAC – RNAs) reveals senescence suppressor CircPVT1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(7): 4021 – 4035
 - 15 Fan H, Li Y, Liu C, *et al.* Circular RNA – 100290 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in acute myeloid leukemia cells via sponging miR – 203[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1 – 4): 178 – 184
 - 16 Chen H, Liu T, Liu J, *et al.* Circ – ANAPC7 is upregulated in acute myeloid leukemia and appears to target the MiR – 181 family[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 1998 – 2007
 - 17 Ping L, Jian – Jun C, Chu – Shu L, *et al.* Silencing of circ_0009910 inhibits acute myeloid leukemia cell growth through increasing miR – 20a – 5p[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 75: 41 – 47
 - 18 Pan Y, Lou J, Wang H, *et al.* CircBA9.3 supports the survival of leukaemic cells by up – regulating c – ABL1 or BCR – ABL1 protein levels[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 73: 38 – 44
 - 19 Liu J, Kong F, Lou S, *et al.* Global identification of circular RNAs in chronic myeloid leukemia reveals hsa_circ_0080145 regulates cell proliferation by sponging miR – 29b[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 660 – 665
 - 20 Dahl M, Daugaard I, Andersen MS, *et al.* Enzyme – free digital counting of endogenous circular RNA molecules in B – cell malignancies[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(12): 1657 – 1669
 - 21 Hu J, Han Q, Gu Y, *et al.* Circular RNA PVT1 expression and its roles in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(6): 723 – 732
 - 22 Bonizzato A, Gaffo E, Te Kronnie G, *et al.* CircRNAs in hematopoiesis and hematological malignancies[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(10): e483
 - 23 Gruner H, Cortes – Lopez M, Cooper DA, *et al.* CircRNA accumulation in the aging mouse brain[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38907
 - 24 Xia L, Wu L, Bao J, *et al.* Circular RNA circ – CBFB promotes proliferation and inhibits apoptosis in chronic lymphocytic leukemia through regulating miR – 607/FZD3/Wnt/beta – catenin pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1): 385 – 390
 - 25 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344 – 352
 - 26 Wu W, Wu Z, Xia Y, *et al.* Downregulation of circ_0132266 in chronic lymphocytic leukemia promoted cell viability through miR – 337 – 3p/PML axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11): 3561 – 3573
- (收稿日期:2019 – 10 – 17)
(修回日期:2019 – 10 – 30)

(上接第 7 页)

- 8 Wang H, Xi S, Liu Z, *et al.* Arsenic methylation metabolism and liver injury of acute promyelocytic leukemia patients undergoing arsenic trioxide treatment[J]. *Environ Toxicol*, 2013, 28(5): 267 – 275
 - 9 Hao L, Zhao J, Wang X, *et al.* Hepatotoxicity from arsenic trioxide for pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(2): 67 – 70
 - 10 李方,熊世熙. 冠心病患者血清 GGT、血脂、hs – CRP 联合检测的临床价值[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(4): 143 – 145
 - 11 Takemura K, Fukushima H, Ito M, *et al.* Prognostic significance of serum γ – glutamyltransferase in patients with advanced urothelial carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(2): 108 – 115
 - 12 Xiao Y, Yang H, Lu J, *et al.* Serum gamma – glutamyltransferase and the overall survival of metastatic pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1020 – 1027
 - 13 Hanigan MH. Gamma – glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance[J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 122(3): 103 – 141
 - 14 Binu P, Priya N, Abhilash S, *et al.* Protective effects of eugenol against hepatotoxicity induced by arsenic trioxide: an antileukemic drug[J]. *Iran J Med Sci*, 2018, 43(3): 305 – 312
 - 15 Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, *et al.* Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 972913 – 972923
 - 16 Ishizuka Y, Moriwaki S, Kawahara – Hanaoka M, *et al.* Treatment with anti – gamma – glutamyl transpeptidase antibody attenuates osteolysis in collagen – induced arthritis mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(12): 1933 – 1942
 - 17 Carlisle ML, King MR, Karp DR. Gamma – glutamyl transpeptidase activity alters the T cell response to oxidative stress and Fas – induced apoptosis[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(1): 17 – 27
 - 18 秦玉萍,徐玉音,范亚平. 还原型谷胱甘肽对高糖诱导的小鼠系膜细胞氧化应激及细胞外基质表达的影响[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(7): 135 – 137
 - 19 Ramsay EE, Decollogne S, Joshi S, *et al.* Employing pancreatic tumor γ – glutamyltransferase for therapeutic delivery[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(5): 1500 – 1511
 - 20 Harper LK, Bayse CA. Modeling the chelation of As(Ⅲ) in lewisite by dithiols using density functional theory and solvent – assisted proton exchange[J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 153: 60 – 67
- (收稿日期:2019 – 10 – 24)
(修回日期:2019 – 11 – 04)