

慢性粒单核细胞白血病靶向治疗研究进展

王静钰 马艳萍

摘要 慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)是一种罕见的恶性克隆性造血干细胞疾病,具有向急性髓系白血病转化的潜在风险,患者总体预后不佳。目前 CMML 的治疗选择十分有限,主要包括异基因造血干细胞移植、羟基脲和去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA),但研究表明,HMA 在 CMML 患者中完全缓解率尚不足 20%,且无法从根本上阻止分子事件的累积和疾病进展。因此,寻找特异性高、毒性低、疗效相对确切的靶向治疗策略十分必要。近年来,随着对 CMML 发生、发展过程中关键病理生理机制和分子异常研究的不断深入,已有越来越多的潜在治疗靶点被发现,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)及其受体、Janus 激酶/信号转导子和转录活化子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路、免疫检查点、特定细胞分化抗原及抗凋亡机制等,相应的靶向药物有望为 CMML 的治疗带来新的希望,本文就 CMML 靶向治疗药物的研究进展做一综述。

关键词 慢性粒单核细胞白血病 去甲基化药物 靶向治疗 免疫检查点

中图分类号 R551

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.006

慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)是一种罕见的恶性克隆性造血干细胞疾病,主要表现为持续的单核细胞增多症和髓系前体细胞发育异常,具有向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的潜在风险,是最常见的骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, MDS/MPN)^[1]。异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈 CMML 的方法,但由于年龄、合并症、并发症以及患者经济、社会因素的影响,其临床应用尚存在一定的局限性,而除此之外,CMML 目前的治疗选择十分有限,主要包括对症治疗、羟基脲和去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)。得益于基因测序技术的快速发展,近年来分子异常在 CMML 患者中不断被发现,为疾病的精确诊断、危险度分层、疗效判断等提供了新的依据。研究表明,超过 90% 的 CMML 患者存在基因突变,涉及表观遗传调控、RNA 剪接机制、细胞信号转导、转录调节、DNA 损伤等多个环节^[1]。尽管针对突变基因的靶向治疗已在多种恶性肿瘤中取得了显著成果,但由于 CMML 分子遗传学特征具有高度异质性而缺乏特异性,多数情况下无法将其直接作为治疗靶点。因此,寻找特异性高、毒性低、疗效相对确切的

靶向治疗策略十分必要,本文就 CMML 靶向治疗药物的研究进展进行综述。

一、去甲基化治疗

HMA 包括阿扎胞苷(5-azacitidine, AZA)和地西他滨(decitabine, DAC)是美国食品药品监督管理局唯一批准的用于治疗 CMML 的药物。DNA 异常甲基化可通过影响参与细胞周期、细胞凋亡、DNA 修复及基因组稳定性基因的表达,促进肿瘤发生。作为胞嘧啶核苷类似物,DAC 和 AZA 可以在 S 期取代胞嘧啶掺入 DNA 中,不可逆地结合 DNA 甲基化转移酶使其功能耗竭,改变 DNA 甲基化模式,后者还可作用于 RNA 以干扰 mRNA 和蛋白质代谢,抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡,是针对 CMML 表观遗传学机制的非特异性靶向治疗手段^[2]。

HMA 的广泛使用从一定程度上改善了 CMML 患者的生存情况,但其疗效仍不尽如人意。研究表明,其总体反应率(overall response rate, ORR)约为 50%,完全缓解(complete remission, CR)率不足 20%^[3]。此外,虽然 HMA 可以通过影响 DNA 甲基化和基因表达促进骨髓造血功能的恢复,但无法从根本上减少体内突变基因的负荷,也无法阻止分子事件的继续累积,因此疾病进展不可避免^[4]。尽管如此,通过更精细的分层诊疗、药物联合、新药研发等手段来提高 HMA 疗效的努力从未间断。Duchmann 等^[5]进行了一项包括 174 例 CMML 患者在内的大规模回顾性队列研究,结果表明,基因型为 TET2 突变/

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321099)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二临床医学院(王静钰),030001 太原,山西医科大学第二医院血液内科(马艳萍)

通信作者:马艳萍,电子信箱:myanp18@163.com

ASXL1 野生型的患者具有更高的 CR 率和更长的总生存期,而 ASXL1 突变与 ORR 较低有关。因此,进一步探索对 HMA 具有最佳治疗反应的疾病亚组非常关键。此外,由固定剂量 Cedazuridine(一种胞苷脱氨酶抑制剂,可以提高 HMA 的口服生物利用度)和 DAC 组成的口服制剂在Ⅱ期随机试验中表现出与标准剂量 DAC 相似的安全性及疗效,有望进一步提高患者的生活质量及治疗依从性,同时改善整体生存结局^[6]。

二、特异性分子靶向治疗

1. GM-CSF 抗体:在对 CMML 患者的髓系祖细胞进行体外培养时,NRAS、KRAS、CBL 等 RAS 通路基因突变的 CMML 细胞体现出对 GM-CSF 的高度敏感,其自发性或外源性 GM-CSF 刺激后的集落形成能力明显增强,而加入抗 GM-CSF 抗体可显著抑制该过程^[7]。上述研究结果提示,GM-CSF 可能是从外在的细胞功能层面抑制 CMML 发生、发展的潜在靶点,尤其是对 RAS 通路基因突变的患者。此外,CMML 患者体外高自发性集落形成能力与较差的总生存期和无白血病生存期显著相关,并且与白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数及外周血存在原始细胞等预后因素比较具有更强的预测能力^[8]。因此,靶向 GM-CSF 的治疗值得进一步探索。Lenzilumab 是一种人源化的 GM-CSF 单克隆抗体,一项多中心Ⅰ期临床试验纳入了 15 例难治性及不适合或不耐受 HMA 治疗的 CMML 患者,Lenzilumab 单药治疗未出现严重不良事件,15 例患者中有 1 例达到部分骨髓反应,3 例达到临床获益,ORR 为 33.3%,在 RAS 通路突变的 CMML 患者中可能具有更好的治疗反应^[9]。由于该研究包含了难治性 CMML 患者,其疗效仍需在更大样本量的临床试验中进行验证。

2. JAK 抑制剂:约 10% 的 CMML 患者存在 JAK2 突变并产生功能增益,但研究发现,在无 JAK2 突变的多种情况下仍可观察到 JAK-STAT 通路的过度激活。例如 RAS 相关基因突变的 CMML 细胞对 GM-CSF 高度敏感,而 GM-CSF 受体可通过异二聚体形成激活 JAK2,引起下游信号分子信号转导和转录激活因子 5(signal transducer and activator of transcription, STAT5)磷酸化并触发信号转导过程。此外,研究表明,CBL 蛋白(一种 E3 泛素连接酶)可以通过 LNK 介导使活化的 JAK2 泛素化,下调其稳定性和信号转导过程,而 CBL 错义突变导致其功能缺失可以增加 JAK2 蛋白水平,促进 JAK2 信号通路的激活,并

且加入 JAK2 抑制剂可以显著减少 CBL 缺失小鼠体内的异常造血细胞,减缓髓系白血病发展^[10]。上述研究结果提示,RAS 通路基因突变的患者也可能成为 JAK 抑制剂的潜在获益人群,此类药物可能对包括 JAK2 突变在内的相当一部分 CMML 患者具有积极作用。一项使用 JAK 抑制剂 Ruxolitinib 治疗 CMML 患者的Ⅰ/Ⅱ期临床研究证明了其安全性和潜在疗效,根据 MDS/MPN 国际工作组的疗效标准,50 例 CMML 患者中有 19 例(38%)至少达到临床获益,43% 达到脾脏反应,并且在增殖型 CMML 和发育异常型 CMML 的亚组中疗效相似,在既往接受过 HMA 治疗的患者中同样也观察到了临床获益^[11]。Assi 等^[12]对包含 17 例 CMML 患者在内的 MDS/MPN 队列接受 Ruxolitinib 和 AZA 联合治疗的疗效进行了评估,结果显示,其 ORR 为 57%,患者耐受性良好,为 CMML 的靶向治疗提供了新的选择。

3. 髓系细胞免疫检查点抑制剂:近年来,免疫检查点抑制剂的兴起为癌症治疗带来了新的曙光,这类药物可以通过阻断免疫检查点通路所涉及的受体或配体,重新激活 T 淋巴细胞,唤醒强大的免疫防御体系以杀伤肿瘤细胞。但由于与实体肿瘤具有不同的免疫逃逸机制,这一抗癌利器在恶性血液病中尚未体现其优势^[13]。白细胞免疫球蛋白样受体 B4(leukocyte immunoglobulin-like receptor B4, LILRB4)是一种在正常单核细胞、肿瘤性单核细胞、浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)中限制性表达的免疫抑制受体,尤其在 AML 的 M4 或 M5 亚型中表达明显升高,可以通过 APOE/LILRB4/SHP-2/UPAR/ARG1 信号通路抑制 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫,促进肿瘤性单核细胞的免疫逃逸和侵袭^[14]。在白血病小鼠模型及人白血病细胞的体外实验中,LILRB4 缺失或被相应抗体阻断可阻止 AML 发展,并且不会对正常细胞形成显著干扰,可能是由于正常单核细胞与白血病细胞中 LILRB4 的信号通路有所不同^[14]。Chien 等^[15]对 CMML 患者中 LILRB4 的表达情况进行了检测,结果显示,与健康对照组及 MDS 患者比较,CMML 患者中 LILRB4 RNA 水平明显增加,进一步为靶向 LILRB4 的免疫检查点抑制剂在 CMML 中的应用提供了理论依据。IO-202 是首个靶向 LILRB4 的单克隆抗体,目前正在进行一项关于 IO-202 单药治疗复发/难治性 AML 和 CMML 患者的多中心、开放标签的Ⅰ期临床研究(NCT04372433)。此外,RNA 测序表明,在 CMML 患者中免疫检查点

CTLA-4 与 LILRB4 的表达呈正相关,抗 LILRB4 单抗和抗 CTLA-4 药物的联合应用可能具有更好的疗效^[15]。

4. 靶向 CD123 的抗体-药物偶联物:白细胞介素-3(interleukin-3, IL-3)由活化的 T 淋巴细胞产生,在造血平衡的调节中具有重要作用。作为 IL-3 受体的 α 亚单位,CD123 在 AML、急性 B 淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤等多种恶性血液病中存在过表达,并且与 AML 预后不良有关^[16]。在 20% 的 CMML 患者骨髓中可以观察到 CD123 过表达的 pDC 克隆,它们属于白血病克隆的一部分,并且与较高的 AML 转化风险密切相关^[17]。目前针对 CD123 的靶向治疗在 AML 和 MDS 的临床前研究中已体现出较高活性^[18, 19]。Tagraxofusp 是由人 IL-3 与截短的白喉毒素形成的融合蛋白,具有靶向 CD123 的细胞毒性作用,即使对 CD123 低表达的 AML 细胞,Tagraxofusp 也高度活跃^[18]。目前正在进行一项 Tagraxofusp 治疗 CMML 或骨髓纤维化患者的 II 期临床试验(NCT02268253),阶段性数据显示,18 例患者中,脾脏反应率为 100%,CR 率为 11%^[20]。

三、CMML 的潜在治疗靶点

1. $PI_3K\delta$:在多种恶性肿瘤和自身免疫性疾病中,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI_3K)通路被异常激活。 $PI_3K\delta$ 是由调节亚基和催化亚基 p110 δ 组成的异二聚体,主要在白细胞中表达,具有相对较高的特异性^[21]。一项在 CMML 细胞系中单药使用 $PI_3K\delta$ 抑制剂 Umbralisib 和联合使用 JAK 抑制剂 Ruxolitinib 的体外实验发现,白血病细胞系对 Umbralisib 的反应随着 $PI_3K\delta$ 表达的增加呈增加趋势,在对 Ruxolitinib 缺乏活性的细胞系中,Umbralisib 可协助增加其抑制作用,提示在 CMML 中联合抑制 $PI_3K\delta$ 和 JAK 可能是一种有效的靶向治疗手段^[22]。另一种 $PI_3K\delta$ 抑制剂 Pictilisib 在临床前研究中也显示出一定的积极作用,可明显改善 MDS/MPN 小鼠白细胞增多、贫血和脾脏肿大的症状,是否可用于临床试验值得进一步探索^[23]。

2. MCL-1:Bcl-2 家族蛋白在调控线粒体途径的细胞凋亡中具有关键作用,根据结构和功能不同可分为 BH3-Only 蛋白、抗凋亡蛋白(如 Bcl-2、MCL-1)和促凋亡蛋白(如 BAX、BAK),不同蛋白分子间的相互作用决定了线粒体膜的通透性和细胞凋亡的倾向性^[24]。研究发现,在 Bcl-2 抑制剂维奈克拉(venetoclax, VEN)耐药的 AML(尤其是 M5 亚型)

患者中,RAS/MAPK 通路的激活可导致 MCL-1 蛋白水平升高并增强耐药细胞的稳定性,MCL-1 基因沉默或使用 MCL-1 抑制剂可以根除耐药克隆并恢复 AML 对 VEN 的敏感度,提示 RAS 通路基因突变的单核细胞克隆可能通过 MCL-1 来逃避细胞凋亡^[25]。Sevin 等^[26]通过 BH3 分析技术发现,CMML 患者外周血中肿瘤性单核细胞的凋亡倾向较正常细胞降低,但在 MCL-1 抑制剂作用下 CMML 细胞可恢复凋亡,在小鼠模型中也显示出一定治疗活性和安全性。此外,部分 CMML 中存在 RAS/RAF/MEK/ERK MAPK 信号通路的异常激活,研究表明,联合使用 MEK1/MEK2 抑制剂和 MCL-1 抑制剂可以在不损害正常单核细胞的情况下协同促进 CMML 细胞的凋亡,而这种协同作用一定程度上是通过促进 MCL-1 蛋白的降解来实现的,MCL-1 可能是 CMML 极具潜力的新治疗靶点^[26]。

3. 骨髓微环境修复机制:很多情况下恶性肿瘤不仅仅由基因突变直接导致,而是遗传、表观遗传和微环境变化等众多因素相互作用的结果。目前关于 CMML 治疗靶点的探索多集中于白血病细胞内部的分子事件,或许可以突破细胞本身的限制,以肿瘤细胞外围的致病机制作为治疗靶点,如细胞间的相互作用、组织间的分子介质等。骨髓微环境是调节造血过程的关键因素,有研究表明,骨髓微环境中细胞因子、非造血细胞的异常以及炎症、缺氧等均参与了 MDS 的发病^[27]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和巨噬细胞是骨髓造血微环境的重要组成部分。研究发现,白血病进展过程中伴随着骨髓 MSC 功能的退化,并且在骨髓内输入健康的 MSC 可通过对巨噬细胞重新编程促进骨髓微环境的恢复,改善造血功能并延长小鼠的生存时间^[28]。徐若豪等^[29]通过体外细胞学实验证实,多数 CMML 患者骨髓成纤维集落形成单位产生数量明显降低,提示骨髓 MSC 功能受损可能在 CMML 疾病进程中具有重要作用。因此,骨髓微环境修复机制中的关键成分是否能够成为阻止 CMML 患者疾病进展的潜在作用靶点值得进一步探索。

4. 炎症因素:MDS 和 CMML 患者在疾病确诊之前可能存在不确定潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)。研究发现,CHIP 与多种炎症表现相关,如系统性硬化症患者 CHIP 患病率明显高于健康人,MDS 或 CMML 患者在确诊前的 5 年内慢性炎症的患病率也高于对照

组^[30,31]。CHIP 究竟是这些免疫性疾病发生、发展的使动因素,还是慢性炎症背景下的衍生产物?虽然这一问题尚不明确,但两者之间很可能存在双向影响,CHIP 可能促进炎症状态的产生,全身性炎症也可能驱动克隆选择过程而促进肿瘤发生,由此,靶向炎症途径中关键因子的治疗可能具有同时抑制肿瘤发展和改善慢性炎症性疾病的双重作用。

四、展 望

目前 CMML 的治疗选择相对有限,缺乏有效的靶向治疗方法,虽然已有越来越多的治疗靶点被发现,如 GM-CSF 或其受体、JAK/STAT 信号通路、免疫检查点、特定细胞分化抗原、抗凋亡机制等,但相应的靶向药物在临床实践中尚未得出确切结论,甚至仍处于设想或体外实验的探索阶段,因此仍需开展深入研究。此外,继续挖掘 CMML 所涉及的关键病理生理过程有助于寻找更多新的治疗思路,如 CMML 的基因突变无明显特异性,那么相似的分子遗传学背景如何导致截然不同的疾病表型,不同基因突变如何产生相似的临床表现,遗传学、表观遗传学、造血微环境等不同层面的因素对疾病发生、发展具有怎样的贡献,还需要进一步实验验证和阐述。此外,具有不同临床特征的患者可能对药物的治疗反应不尽相同,在临床试验中细化患者分组将有助于寻找该药的最佳获益人群,最大程度发挥分层治疗、个体化治疗的优势,在此基础上探索不同的联合用药方案也有利于取得更好的疗效。

参考文献

- Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): 352–372
- Bleuca P, Martinez – Verbo L, Esteller M. The DNA methylation landscape of hematological malignancies: an update[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(8): 1616–1639
- Coston T, Pophali P, Vallapureddy R, *et al*. Suboptimal response rates to hypomethylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 767–779
- Merlevede J, Droin N, Qin T, *et al*. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 10767
- Duchmann M, Yalniz FF, Sanna A, *et al*. Prognostic role of gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia patients treated with hypomethylating agents[J]. *EBioMedicine*, 2018, 31: 174–181
- Garcia – Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, *et al*. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 674–683
- Geissler K, Jager E, Barna A, *et al*. Chronic myelomonocytic leukemia patients with RAS pathway mutations show high in vitro myeloid colony formation in the absence of exogenous growth factors[J]. *Leukemia*, 2016, 30(11): 2280–2281
- Geissler K, Jäger E, Barna A, *et al*. Molecular basis and clinical application of growth – factor – independent in vitro myeloid colony formation in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6057
- Patnaik MM, Sallman DA, Mangaonkar AA, *et al*. Phase 1 study of lenzilumab, a recombinant anti – human GM – CSF antibody, for chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2020, 136(7): 909–913
- Lv K, Jiang J, Donaghy R, *et al*. CBL family E3 ubiquitin ligases control JAK2 ubiquitination and stability in hematopoietic stem cells and myeloid malignancies[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(10): 1007–1023
- Hunter AM, Newman H, Dezern AE, *et al*. Integrated human and murine clinical study establishes clinical efficacy of ruxolitinib in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(22): 6095–6105
- Assi R, Kantarjian HM, Garcia – Manero G, *et al*. A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 277–285
- Curran EK, Godfrey J, Kline J. Mechanisms of immune tolerance in leukemia and lymphoma[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(7): 513–525
- Deng M, Gui X, Kim J, *et al*. LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration [J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 605–609
- Chien KS, Class CA, Montalban – Bravo G, *et al*. LILRB4 expression in chronic myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome based on response to hypomethylating agents[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6): 1493–1499
- Testa U, Pelosi E, Castelli G. CD123 as a therapeutic target in the treatment of hematological malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1358
- Lucas N, Duchmann M, Rameau P, *et al*. Biology and prognostic impact of clonal plasmacytoid dendritic cells in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(10): 2466–2480
- Mani R, Goswami S, Gopalakrishnan B, *et al*. The interleukin – 3 receptor CD123 targeted SL – 401 mediates potent cytotoxic activity against CD34(+)CD123(+) cells from acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patients and healthy donors[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8): 1288–1297
- Xu S, Zhang M, Fang X, *et al*. A novel CD123 – targeted therapeutic peptide loaded by micellar delivery system combats refractory acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 193
- Patnaik MM, Ali H, Gupta V, *et al*. Results from ongoing phase 1/2 clinical trial of tagraxofusp (SL – 401) in patients with relapsed/refractory chronic myelomonocytic leukemia (CMML) [J]. *Blood*,

2018, 132(Supplement 1): 1821

- 21 Vanhaesebroeck B, Perry MWD, Brown JR, *et al.* PI₃K inhibitors are finally coming of age[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 741 – 769
- 22 Villaume MT, Arrate MP, Ramsey HE, *et al.* The delta isoform of phosphatidylinositol – 3 – kinase predominates in chronic myelomonocytic leukemia and can be targeted effectively with umbralisib and ruxolitinib[J]. *Exp Hematol*, 2021, 97: 57 – 65
- 23 Akutagawa J, Huang TQ, Epstein I, *et al.* Targeting the PI₃K/Akt pathway in murine MDS/MPN driven by hyperactive ras[J]. *Leukemia*, 2016, 30(6): 1335 – 1343
- 24 Perini GF, Ribeiro GN, Pinto NJ, *et al.* BCL – 2 as therapeutic target for hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 65
- 25 Zhang Q, Riley – Gillis B, Han L, *et al.* Activation of RAS/MAPK pathway confers MCL – 1 mediated acquired resistance to BCL – 2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 51
- 26 Sevin M, Debeurme F, Laplane L, *et al.* Cytokine – like protein 1 – induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting

- MCL1 and MAPK in CMML[J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3390 – 3402
- 27 Rankin EB, Narla A, Park JK, *et al.* Biology of the bone marrow microenvironment and myelodysplastic syndromes [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1 – 2): 24 – 28
- 28 Xia C, Wang T, Cheng H, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress leukemia via macrophage – mediated functional restoration of bone marrow microenvironment [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2375 – 2383
- 29 徐若豪, 李超, 吴萍, 等. 慢性粒单核细胞白血病患者骨髓成纤维集落形成单位功能及意义[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(21): 3398 – 3403
- 30 Ricard L, Hirsch P, Largeaud L, *et al.* Clonal haematopoiesis is increased in early onset in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3499 – 3504
- 31 Weeks LD, Marinac CR, Redd RA, *et al.* Age – related diseases of inflammation in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1246 – 1250

(收稿日期: 2022 – 04 – 12)

(修回日期: 2022 – 04 – 22)

(上接第 17 页)

- 10 Liu D, Song L, Dai Z, *et al.* MiR – 429 suppresses neurotrophin – 3 to alleviate perineural invasion of pancreatic cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1077 – 1083
- 11 Mees ST, Mardin WA, Wendel C, *et al.* EP300—a miRNA – regulated metastasis suppressor gene in ductal adenocarcinomas of the pancreas[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 114 – 124
- 12 Yao K, Wang Q, Jia J, *et al.* A competing endogenous RNA network identifies novel mRNA, miRNA and lncRNA markers for the prognosis of diabetic pancreatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317707882
- 13 Jung DE, Wen J, Oh T, *et al.* Differentially expressed microRNAs in pancreatic cancer stem cells[J]. *Pancreas*, 2011, 40(8): 1180 – 1187
- 14 Yu G, Jia B, Cheng Y, *et al.* MicroRNA – 429 sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through regulation of PDCD4[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5048 – 5055
- 15 何平, 王平, 熊隆信. miR – 429 通过下调 PTEN 并激活 PI₃K/AKT 信号通路促进胰腺癌 PANC – 1 细胞对卡培他滨耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1251 – 1258
- 16 Kim MW, Koh H, Kim JY, *et al.* Tumor – specific miRNA signatures in combination with CA19 – 9 for liquid biopsy – based detection of PDAC[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13621
- 17 郭春梅, 刘淑清, 孙明忠. miR – 429 与肿瘤[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(8): 826 – 832
- 18 Wang W, Min L, Qiu X, *et al.* Biological function of long non – coding RNA (LncRNA) xist[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647
- 19 Ghafouri – Fard S, Fathi M, Zhai T, *et al.* LncRNAs: novel biomarkers for pancreatic cancer[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1665
- 20 Sun Z, Zhang B, Cui T. Long non – coding RNA XIST exerts oncogenic functions in pancreatic cancer via miR – 34a – 5p[J]. *Oncol*

Rep, 2018, 39(4): 1591 – 1600

- 21 Cheng Z, Li Z, Ma K, *et al.* Long non – coding RNA XIST promotes glioma tumorigenicity and angiogenesis by acting as a molecular sponge of miR – 429[J]. *J Cancer*, 2017, 8(19): 4106 – 4116
- 22 Shen J, Hong L, Yu D, *et al.* LncRNA XIST promotes pancreatic cancer migration, invasion and EMT by sponging miR – 429 to modulate ZEB1 expression[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113: 17 – 26
- 23 Impera L, Albano F, Lo Consolo C, *et al.* A novel fusion 5′AFF3/3′ BCL2 originated from a t(2;18)(q11.2;q21.33) translocation in follicular lymphoma[J]. *Oncogene*, 2008, 27(47): 6187 – 6190
- 24 Ma C, Staudt LM. LAF – 4 encodes a lymphoid nuclear protein with transactivation potential that is homologous to AF – 4, the gene fused to MLL in t(4;11) leukemias[J]. *Blood*, 1996, 87(2): 734 – 745
- 25 Melko M, Douguet D, Bensaid M, *et al.* Functional characterization of the AFF (AF4/FMR2) family of RNA – binding proteins: insights into the molecular pathology of FRAXE intellectual disability [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(10): 1873 – 1885
- 26 Zhang Y, Wang C, Liu X, *et al.* AFF3 – DNA methylation interplay in maintaining the mono – allelic expression pattern of XIST in terminally differentiated cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(9): 761 – 769
- 27 Luo Z, Lin C, Guest E, *et al.* The super elongation complex family of RNA polymerase II elongation factors: gene target specificity and transcriptional output[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(13): 2608 – 2617
- 28 Veitia RA. AFF3: a new player in maintaining XIST monoallelic expression[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(9): 723 – 724
- 29 Engelmann I, Alidjinou EK, Bertin A, *et al.* Persistent coxsackievirus B4 infection induces microRNA dysregulation in human pancreatic cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(20): 3851 – 3861

(收稿日期: 2022 – 04 – 21)

(修回日期: 2022 – 05 – 05)