

DHX9 调控白血病细胞增殖及凋亡的作用机制研究

黄楠芳 宋 扬 郭 娟 张 征 李 晓 许 峰

摘要 目的 研究 DHX9 在白血病患者中的表达水平, 以及对白血病细胞增殖及凋亡的影响和作用机制。**方法** 分析 GEO 数据库中白血病及对照样本 DHX9 基因表达情况, 探索其表达差异。通过慢病毒感染人白血病细胞系 K562, 构建 DHX9 敲低细胞系。采用 CCK - 8 法检测细胞增殖, Annexin V - PI 法检测细胞凋亡, 基因表达谱筛查 DHX9 潜在靶向通路, 通过实时荧光定量聚合酶链反应 (real - time quantitative polymerase chain reaction, RT - qPCR) 和 Western blot 法验证 DHX9 调控的机制。**结果** 分析 GEO 数据库中的 MILE 研究 (GSE13159), 该研究纳入 AML、MDS、CML 及正常对照的基因表达谱分析, 结果显示, AML 组 DHX9 基因表达水平较对照组明显增高 ($P = 0.007$), 较 MDS 组及 CML 组也明显增高 (P 均 < 0.001); 而 CML 组 DHX9 表达明显低于 AML 组、MDS 组及对照组 (P 均 < 0.001)。本研究构建了 DHX9 敲低的白血病细胞株 K562 (DHX9 相对表达量为 0.48 ± 0.06 , $P < 0.01$)。与对照组比较, DHX9 敲低的 K562 细胞呈现明显增高的自身凋亡率 ($P < 0.001$), 对抗肿瘤药物阿扎胞苷 (5 - azacitidine, AZA) 的凋亡敏感度也明显增加 ($P < 0.05$)。CCK - 8 增殖实验显示, DHX9 敲低细胞增殖能力减弱 ($P < 0.001$)。通过基因表达谱分析获得了 2264 个差异基因, 生物信息学分析显示, 差异表达基因主要富集在癌症通路、凋亡和 p53 通路 (P 均 < 0.001)。Western blot 法检测结果显示, DHX9 敲低增加凋亡相关蛋白 caspase - 9 的表达, 降低 Bcl - 2 表达。**结论** 从正常对照到 MDS 再到 AML, DHX9 表达逐步增加预示较高的肿瘤增殖度和白血病转化风险, DHX9 可能通过抑制 p53 介导的细胞凋亡促进白血病细胞增殖。

关键词 DHX9 急性髓系白血病 p53 细胞凋亡

中图分类号 R552

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.007

Mechanism of DHX9 in Regulating Proliferation and Apoptosis of Leukemia Cells. HUANG Nanfang, SONG Yang, GUO Juan, et al.

Department of Hematology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To investigate the expression level of DHX9 in patients with leukemia, and the effect and mechanism on the proliferation and apoptosis of leukemia cells. **Methods** The expression of DHX9 gene between leukemia and control samples in GEO database was analyzed to explore the difference in expression. Human leukemia cell line K562 was infected with lentivirus to construct DHX9 knockdown cell line. CCK - 8 assay was used to detect cell proliferation and Annexin V - PI flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Gene expression profiles were used to screen potential DHX9 targeting pathways. Real - time quantitative polymerase chain reaction (RT - qPCR) and Western blot were used to verify the mechanism of DHX9 regulation. **Results** The MILE study (GSE13159) in GEO database was analyzed. The gene expression profiles of AML, MDS, CML and normal controls were included in this study, and the results showed that the expression level of DHX9 gene in AML patients was significantly higher than that in the control group ($P = 0.007$). In addition, the expression level of DHX9 in AML patients was significantly higher than that in MDS group and CML group (all $P < 0.001$). The expression level of DHX9 in CML group was significantly lower than that in AML group, MDS group and control group (all $P < 0.001$). This study constructed leukemia cell line K562 with DHX9 knockdown (the relative expression of DHX9 was 0.48 ± 0.06 , $P < 0.01$). Compared with the control cells, K562 cells with DHX9 knockdown showed significantly higher self - apoptosis rate ($P < 0.001$), and the apoptosis sensitivity of antitumor drug 5 - azacytidine (AZA) was also significantly increased ($P < 0.05$). CCK - 8 proliferation assay showed that the proliferation ability of DHX9 knockdown cells was reduced ($P < 0.001$). 2264 differentially expressed genes were obtained by gene expression profiles analysis. Bioinformatics analysis showed that differentially expressed genes were mainly enriched in the cancer pathway, apoptosis and p53 pathway (all $P < 0.001$). Western blot analysis showed that DHX9 knockdown increased the expression of apoptosis - related proteins caspase - 9, and decreased the expression of Bcl - 2. **Conclusion** From normal control to MDS

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81770122)

作者单位: 200233 上海交通大学医学院附属第六人民医院血液内科

通信作者: 许峰, 副主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: xxfeng3619@163.com

and then to AML, the gradual increased expression of DHX9 indicated a higher risk of tumor proliferation and leukemia transformation. DHX9 may promote the proliferation of leukemia cells by inhibiting p53 - mediated apoptosis.

Key words DHX9; Acute myeloid leukemia; P53; Cell apoptosis

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种造血干细胞或早期祖细胞的恶性肿瘤,由干扰关键生物学过程的遗传异常积累引起,其特征是分化受损和未成熟血细胞增殖增加^[1,2]。标准诱导化疗可以实现疾病缓解,但复发难治性疾病仍然是一个挑战,5年总生存率低于30%^[3]。DHX9,也称为RNA解旋酶A(RHA),是DExH-box解旋酶家族的成员,能够解开RNA和DNA双链体及异常多核苷酸结构,在调控基因组稳定性、转录以及DNA复制等过程中发挥重要作用^[4,5]。既往研究表明,DHX9与结直肠癌、肝癌、宫颈癌等多种实体肿瘤的发生、发展相关,但目前为止,DHX9在白血病中的表达及发病机制中的作用尚无相关文献报道^[4,6~8]。DHX9家族成员DHX15、DDX41已被报道与AML发病机制密切相关,进一步表明RNA解旋酶家族的异常有助于血液系统恶性肿瘤的发展^[9,10]。因此,本研究通过GEO数据分析及构建低表达DHX9的白血病细胞系,探讨DHX9在白血病中的表达水平及作用机制。

材料与方法

1. GEO数据库分析:欧洲白血病网络发起的MILE研究纳入542例AML患者、207例骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)患者、76例慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia,CML)患者及74例非白血病/健康对照的基因表达谱分析。数据分析采用Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array(美国Affymetrix公司)分析。数据处理最终生成每个微阵列的探针集水平相对信号强度,该信号值(202420_s_at)代表了DHX9的相对表达水平。

2. 主要试剂和仪器:K562细胞为本实验室保存株。胎牛血清购自美国Hyclone公司,100X青霉素-链霉素双抗购自苏州新赛美生物科技有限公司,IMDM培养基购自美国Gibco公司,慢病毒及促转染试剂购自上海吉凯基因医学科技有限公司,全蛋白提取试剂盒、BCA蛋白浓度定量试剂盒购自美国Thermo Fisher Scientific公司,ECL发光液试剂盒、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司, RNA提取、反转录和RT-qPCR试剂盒均购自苏州EZB生物有限公司,抗DHX9抗体购自英国Abcam公司,抗caspase-9、Bcl-2抗体购自

美国Cell Signalling Technology公司,二抗山羊抗鼠购自武汉三鹰生物技术有限公司,抗β-actin抗体购自上海翌圣生物科技有限公司,引物合成由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。流式细胞仪购自美国Beckman公司,蛋白电泳仪购自美国Bio-Rad公司,实时荧光定量PCR仪购自美国Thermo Fisher Scientific公司。

3. 细胞培养:K562细胞复苏后接种在含10%胎牛血清、1%100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素的IMDM培养基中,置于5%CO₂、37℃恒温培养箱,每两天传代或换液1次,取对数生长期细胞进行实验。

4. 病毒感染:用完全培养基制备2ml密度为10⁵个/毫升的细胞悬液并接种至6孔板,根据复感染指数(MOI=50)加入慢病毒和促转染试剂,置于5%CO₂、37℃恒温培养箱孵育12~16h后,更换为完全培养基继续培养。感染48h后用嘌呤霉素筛选稳定株。

5. 细胞总mRNA提取及qPCR检测:细胞总mRNA提取及qPCR检测按照试剂盒说明书步骤进行。提取细胞RNA并通过反转录得到cDNA,以此为模板进行qPCR扩增。扩增体系:1μl cDNA,5μl SYBR Green qPCR Master Mix,0.2μl Primer F/R(10μmol/L),3.6μl ddH₂O。扩增程序:95℃5min,95℃10s,60℃30s,循环数40,以GAPDH为内参基因,用2^{-△△CT}计算目的基因相对表达量,扩增引物序列详见表1。

表1 qPCR引物序列

基因名称	引物序列(5'→3')
DHX9	上游引物:GCAGCAGACTGTAACATCGTAG
	下游引物:ACTCAAATCGAACGCTGTAGC
GAPDH	上游引物:CCCACTCCTCACCTTGA
	下游引物:CCACCCCTGTTGCTGTAGCC

6. Western blot法检测:取电泳凝胶,每孔加入20μg细胞总蛋白,120V恒压电泳,转膜后封闭,切取目的条带,加入1:1000稀释的抗体4℃摇床孵育过夜,TBST洗涤3次,每次10min,加入1:5000稀释的二抗,室温摇床孵育1h,TBST洗涤3次,使用ECL发光液检测结果,并用Image J计算灰度值。

7. Annexin V-PI双染法检测细胞凋亡:收集处于对数生长期的细胞,PBS洗涤两遍,1000×g离心

5min, 弃上清, 加入 195 μ l Annexin V - FITC 结合液重悬细胞, 加入 5 μ l Annexin V - FITC、10 μ l 碘化丙啶染色液, 轻轻混匀, 室温(20~25℃)避光孵育 10~20min, 随后置于冰浴, 1h 内用流式细胞仪检测。

8. CCK - 8 法检测细胞增殖: 将等量对照组和 DHX9 敲低组 K562 细胞接种于 96 孔培养板, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱培养, 并分别于 24、48、72 和 96h 加入 10 μ l CCK - 8 (cell counting kit - 8) 试剂孵育 1.5h, 使用酶标仪检测 450nm 波长处的吸光度。以每孔吸光度为纵坐标绘制增殖曲线。

9. Gene expression microarray (GEM): 用 Gene-Chip Scanner 3000 7G (Affymetrix) 扫描仪扫描芯片的荧光信号强度, 使用 Partek 基因组学分析软件进行数据分析, 采用 Robust Multi - Array Average (RMA) 算法对数据进行归一化处理, 使用 Cluster 3.0 软件对基因和样本进行分层聚类, 在对照($n=3$) 和 DHX9 敲低的 K562 细胞($n=3$) 之间鉴定差异基因表达谱。

10. 统计学方法: 应用 SPSS 25.0 软件, 应用 Image J、GraphPad Prism、Adobe Photoshop 等分析及作图, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较应用独立样本 *t* 检验, 实验重复 3 次, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DHX9 基因在 AML、MDS 及 CML 中的表达: 通过分析 GEO 数据库中 542 例 AML、207 例 MDS、76 例

CML 患者和 74 例对照样本(GSE13159)基因芯片中 DHX9 表达水平, AML 组 DHX9 基因表达水平较对照组明显增高($P < 0.01$), 较 MDS 组及 CML 组也明显增高(P 均 < 0.001); 而 CML 组 DHX9 表达水平明显低于 AML、MDS 及对照组(P 均 < 0.001), 详见图 1。

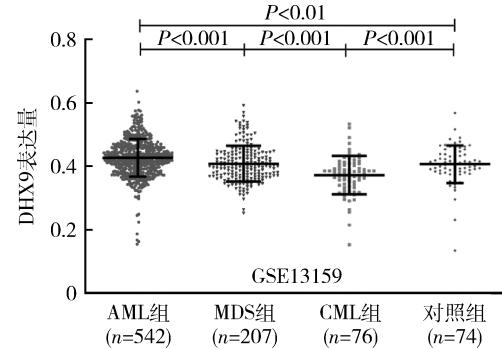


图 1 GEO 数据集(GSE13159)中 DHX9 在 AML、MDS 及 CML 中的表达

2. 慢病毒介导的 DHX9 敲低体系构建及验证: 为了研究 DHX9 在 AML 中的作用机制, 笔者在 AML 细胞系 K562 中构建了慢病毒介导的 DHX9 敲低体系。病毒转染后的细胞经 qPCR 检测显示, DHX9 表达水平明显下降(0.48 ± 0.06 , $P < 0.01$, 图 2A), 进一步的 Western blot 法验证了 DHX9 敲低效率(图 2B)。

3. DHX9 对 K562 细胞凋亡的影响: Annexin V - PI 实验结果表明, DHX9 敲低细胞株呈现增高的细胞自身凋亡率($7.10\% \pm 0.26\%$ vs $3.14\% \pm 0.42\%$),

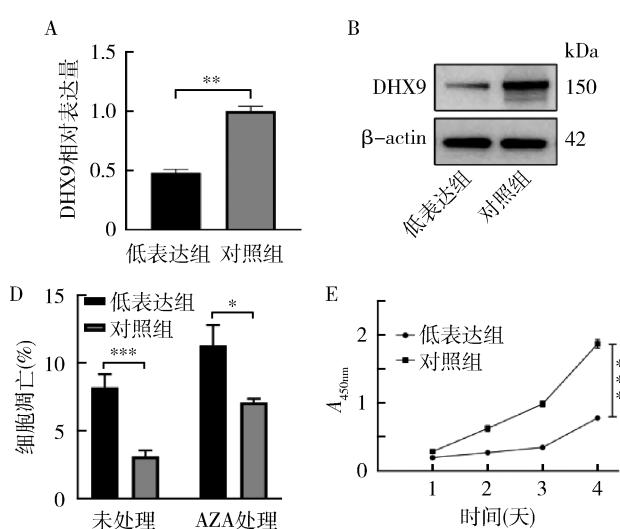
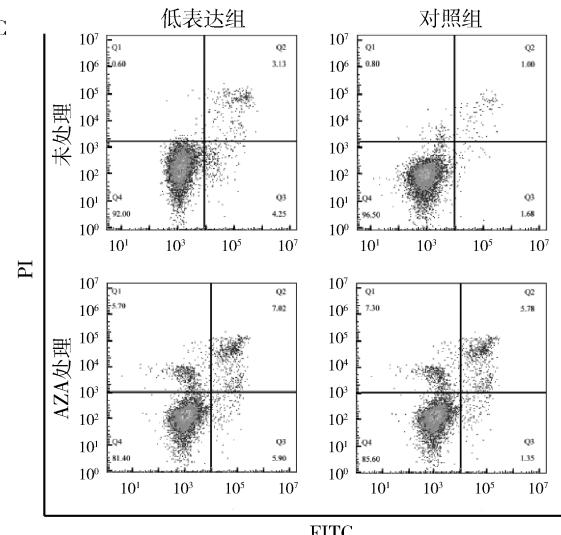


图 2 DHX9 敲低对 K562 细胞凋亡及增殖的影响

A. 转染 K562 细胞中 DHX9 mRNA 表达水平; B. 转染 K562 细胞中 DHX9 蛋白质水平; C、D. Annexin V - PI 法检测细胞凋亡;

E. CCK - 8 法检测细胞增殖。 $* P < 0.05$, $** P < 0.01$, $*** P < 0.001$



$P < 0.001$, 图 2 中 C、D)。当加入抗肿瘤药物阿扎胞苷(5-azacytidine, AZA)($4 \mu\text{mol}/\text{L}$)处理48h后,再次检测DHX9敲低和对照细胞株的细胞凋亡,结果显示,DHX9敲低细胞株对阿扎胞苷凋亡敏感度明显高于对照细胞株($11.29\% \pm 1.51\%$ vs $8.20\% \pm 0.97\%$, $P < 0.05$,图2中C、D)。DHX9敲低导致K562细胞凋亡增加,并增加其对抗肿瘤药物的凋亡敏感度。

4. DHX9对K562细胞增殖的影响:CCK-8实验结果显示,对照细胞株增殖迅速,而DHX9敲低细胞

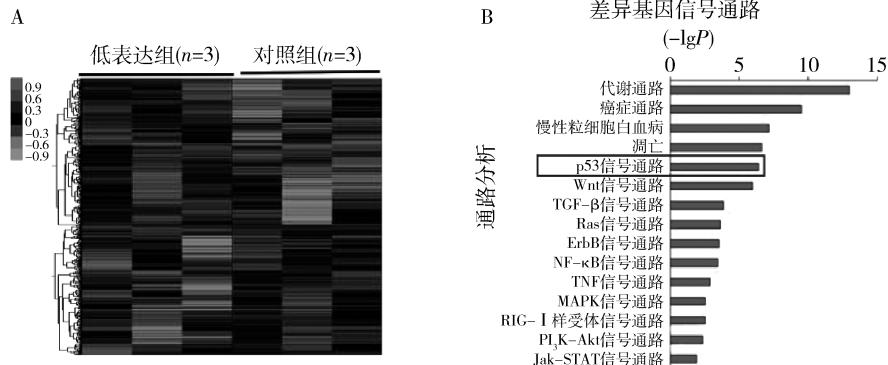


图3 DHX9调控p53信号通路

A. GEM 鉴定差异表达基因; B. 通路分析差异表达基因主要富集在癌症通路、凋亡、p53信号通路

6. DHX9对p53相关凋亡通路的影响:p53凋亡通路的抑制是急性白血病细胞凋亡抵抗及化疗耐药的重要机制。为进一步研究DHX9调控AML细胞凋亡的机制,通过Western blot法检测p53信号通路相

关蛋白,发现凋亡相关蛋白caspase-9表达增加,Bcl-2表达下降。上述结果表明,抑制DHX9表达能够激活p53信号通路介导的细胞凋亡。

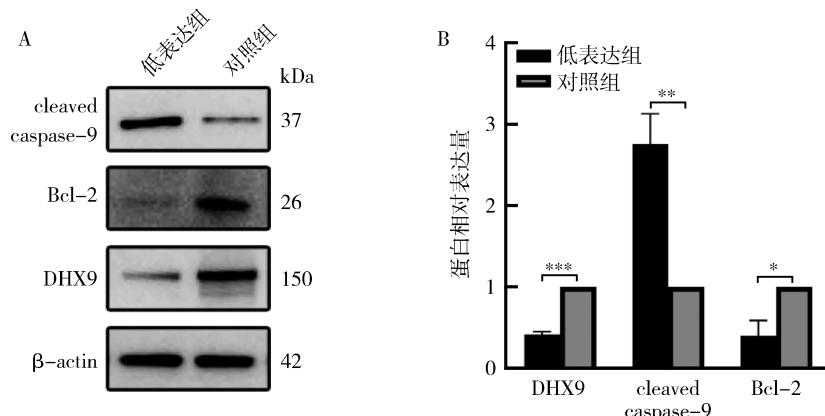


图4 DHX9敲低对caspase-9、Bcl-2蛋白表达的影响

A. Western blot法检测凋亡相关蛋白caspase-9、Bcl-2的表达水平,β-actin作为内参基因;

B. caspase-9、Bcl-2表达统计结果。 $* P < 0.05$, $** P < 0.01$, $*** P < 0.001$

讨 论

DHX9是DEXH-box解旋酶家族的成员,能够解开RNA和DNA双链体及异常多核苷酸结构,调控基

因组稳定性、转录以及DNA复制等过程^[4,5]。DHX9与多种基因存在相互作用,TDRD3通过其Tudor结构域直接与DHX9相互作用,协同抑制启动子相关R-

Loop 的形成^[11]。当 DNA 发生损伤时, DHX9 能够促进断裂 DNA 末端切除, 并协同 BRCA1 驱动同源重组修复, 维持基因组稳定性^[12]。DHX9 还能与 SNO-RNA42 相互作用并触发 DHX9/p65 轴来促进食管鳞状细胞癌发展^[13]。使用 Crispr/Cas9 敲除多种细胞系 DHX9 基因均以失败告终, 小鼠 DHX9 的纯合缺失导致胚胎致死效应, 表明 DHX9 的功能是必不可少的^[12]。研究表明, DHX9 与多种实体肿瘤发生、发展及预后相关, 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, DHX9 表达显著上调, 并能促进 HCC 细胞生长和转移^[6,14]。

DHX9 在结直肠癌中过表达, 通过刺激 NF-κB 靶基因转录, 促进癌细胞增殖、抗凋亡及侵袭^[4]。DHX9 表达上调还与前列腺癌患者的不良预后相关^[5]。然而, 在甲状腺癌中, 沉默 DHX9 增强了癌细胞的增殖和迁移^[15]。尽管 DHX9 在实体肿瘤中研究广泛, 但目前尚缺乏在血液恶性肿瘤中的研究报道。DHX9 家族成员 DHX15、DDX41 已被报道与 AML 发病相关, 其中 DDX41 胚系突变被认为是 >5% AML 患者的病因, 表明 RNA 解旋酶家族的异常有助于血液系统恶性肿瘤的发展^[10,16]。DHX9 可能同样在血液恶性肿瘤的发生及疾病进展机制中发挥着调控作用。

p53 作为一种转录因子, 对参与细胞周期停滞、凋亡及 DNA 修复等过程的基因进行转录调节, 因而在抑制肿瘤发生、发展中发挥重要作用^[17,18]。p53 是肿瘤发生和治疗过程中的关键基因, 肿瘤组织 p53 水平升高是一些抗肿瘤药物发挥效应所必需的^[19]。据报道, p53 在肿瘤细胞中表达下调, 因此, 重新激活 p53 可能是治疗肿瘤的新策略^[20]。铁螯合剂地拉罗司增强线粒体功能障碍, 并通过稳定 p73 来恢复 p53 信号转导, 改善 OS 并延缓 MDS 白血病转化^[21]。顺铂通过 ATR/ATM 及其下游靶标信号介导 p53 信号激活, 在白血病中发挥独特的抗癌作用^[20]。研究表明, DHX9 协同 p53 调控细胞生命进程。在人原代成纤维细胞中, DHX9 缺失以 p53 依赖的方式阻断 DNA 复制, 导致细胞过早衰老^[22]。Dong 等^[23]在 DHX9 缺陷小鼠的胸腺上皮细胞中观察到 p53 信号通路上调。上述研究揭示 DHX9 对 p53 存在调控作用。DHX9 作为一种依赖于 RNA 和 DNA 的解旋酶, 与 DNA 损伤和修复相关; 而 p53 作为一种肿瘤抑制因子, 在涉及多种信号通路的 DNA 损伤反应中发挥核心作用^[24]。DNA 的损伤修复和细胞凋亡可能是联系

DHX9 和 p53 的关键。

本研究结果显示, 在 AML 中, DHX9 表达水平显著上调。通过构建稳定低表达 DHX9 的 K562 细胞发现, 敲低 DHX9 显著增加细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 并增加细胞对抗肿瘤药物阿扎胞苷的敏感度。进一步研究发现, DHX9 缺乏引起的差异表达基因显著富集在 p53 信号通路, 且敲低 DHX9 后, 凋亡相关蛋白 caspase-9 表达增加, Bcl-2 则表达下调。以上实验结果表明, 抑制 DHX9 能够激活 p53 依赖的细胞凋亡程序, 提示 DHX9 可能作为一种致癌基因, 促进 AML 细胞的增殖。然而, DHX9 在其他血液肿瘤或白血病的其他细胞系是否也有同样的调控作用, 以及 DHX9 通过何种机制调控 p53 信号通路有待于进一步研究。

AML 是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤, 约占成人白血病的 70%^[25]。从高剂量阿糖胞苷和柔红霉素的“7+3”疗法, 到同种异体干细胞移植, 近年来, 随着对 AML 的逐步了解, 以靶向药物为代表的新型疗法在抗肿瘤治疗中获得显著疗效^[26]。然而, 复发难治性白血病仍然是一个挑战。进一步阐明发病机制, 寻找早期诊治靶点需求十分迫切。由于 DHX9 在多种恶性肿瘤中存在过表达, 抑制 DHX9 对大多数肿瘤细胞具有致死性, 因此, 可能成为恶性肿瘤治疗的新靶点^[27]。本研究探讨了 DHX9 在 AML 中的生物学功能, 揭示了 DHX9 对 p53 信号通路的调控作用, 并提出 DHX9 可能作为一种致癌基因促进 AML 的发生、发展。

参考文献

- Zhai Y, Singh P, Dolnik A, et al. Longitudinal single-cell transcriptomics reveals distinct patterns of recurrence in acute myeloid leukemia [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 1–15.
- Cai Y, Wang J, Jin D, et al. Dhx15 regulates zebrafish definitive hematopoiesis through the unfolded protein response pathway [J]. Cancer Sci, 2021, 112(9): 3884–3894.
- Cisar JS, Pietsch C, DeRatt LG, et al. N-Heterocyclic 3-Pyridyl carboxamide inhibitors of DHODH for the treatment of acute myelogenous leukemia [J]. J Med Chem, 2022, 65(16): 11241–11256.
- Liu S, He L, Wu J, et al. DHX9 contributes to the malignant phenotypes of colorectal cancer via activating NF-κB signaling pathway [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(24): 8261–8281.
- Chellini L, Pieraccioli M, Sette C, et al. The DNA/RNA helicase DHX9 contributes to the transcriptional program of the androgen receptor in prostate cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 1–15.
- Shi F, Cao S, Zhu Y, et al. High expression of DHX9 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(12): 1–11.
- Wang YL, Liu JY, Yang JE, et al. Lnc-UCID promotes G1/S transition and hepatoma growth by preventing DHX9-mediated CDK down-regulation [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 259–275.

- 8 Ding X, Jia X, Wang C, et al. A DHX9 – lncRNA – MDM2 interaction regulates cell invasion and angiogenesis of cervical cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1750 – 1765
- 9 Choi EJ, Cho YU, Hur EH, et al. Unique ethnic features of DDX41 mutations in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2022, 107(2): 510 – 518
- 10 Pan L, Li Y, Zhang HY, et al. DHX15 is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia (AML) and regulates cell apoptosis via the NF - κB signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 89643 – 89654
- 11 Yuan W, Al - Hadid Q, Wang Z, et al. TDRD3 promotes DHX9 chromatin recruitment and R – loop resolution [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(15): 8573 – 8591
- 12 Chakraborty P, Hiom K. DHX9 – dependent recruitment of BRCA1 to RNA promotes DNA end resection in homologous recombination [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1 – 18
- 13 Shan Y, Wei S, Xiang X, et al. SNORA42 promotes oesophageal squamous cell carcinoma development through triggering the DHX9/p65 axis [J]. *Genomics*, 2021, 113(5): 3015 – 3029
- 14 袁晓峰, 徐雯, 闫凌, 等. 生物信息学分析 DHX9 在肝细胞癌中表达及临床意义 [J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2021, 10(6): 636 – 641
- 15 Liu Y, Xu S, Huang Y, et al. MARCH6 promotes Papillary Thyroid Cancer development by destabilizing DHX9 [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3401 – 3412
- 16 Rio – Machin A, Fitzgibbon J. DDX41: the poster child for familial AML [J]. *Blood*, 2022, 140(7): 667 – 669
- 17 Stein Y, Rotter V, Aloni – Grinstein R. Gain – of – function mutant p53: all the roads lead to tumorigenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6197
- 18 张仙宏, 李乐. p53 调控肿瘤代谢的研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(1): 1 – 18
- 19 鲁玉凡, 韩晨晨, 武兴康, 等. 基于 p53 通路探索芳基喹啉的抗结肠癌活性 [J]. 山西大学学报(自然科学版), 2022, 45(4): 1107 – 1116
- 20 Kumar S, Tchounwou PB. p53 as a unique target of action of cisplatin in acute leukaemia cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(17): 4727 – 4739
- 21 Calabrese C, Panuzzo C, Stanga S, et al. Deferasirox – dependent Iron chelation enhances mitochondrial dysfunction and restores p53 signaling by stabilization of p53 family members in leukemic cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7674
- 22 Lee T, Di Paola D, Malina A, et al. Suppression of the DHX9 helicase induces premature senescence in human diploid fibroblasts in a p53 – dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(33): 22798 – 22814
- 23 Dong X, Zhang J, Zhang Q, et al. Cytosolic nuclear sensor Dhx9 controls medullary thymic epithelial cell differentiation by p53 – mediated pathways [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 1 – 16
- 24 Hong Z, Jiang J, Lan L, et al. A polycomb group protein, PHF1, is involved in the response to DNA double – strand breaks in human cell [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(9): 2939 – 2947
- 25 马家乐, 葛峰. 急性髓系白血病治疗药物临床研究新进展 [J]. 药学进展, 2022, 46(6): 455 – 470
- 26 Trad R, Warda W, Alcazer V, et al. Chimeric antigen receptor T – cells targeting IL – 1RAP: a promising new cellular immunotherapy to treat acute myeloid leukemia [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): 1 – 14
- 27 马娟, 赵楠楠, 杨拴盈. DHX9 与恶性肿瘤的治疗 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(18): 1407 – 1411

(收稿日期: 2022-10-16)

(修回日期: 2022-10-24)

(上接第 28 页)

- 11 李鹏飞, 何荣华, 王琼涛, 等. 单胺氧化酶对老年心力衰竭患者临床应用价值 [J]. 医学信息, 2018, 31(17): 78 – 80
- 12 Guo X, Zhang Z, Zeng T, et al. Camp – microRNA – 203 – ifngamma network regulates subcutaneous white fat browning and glucose tolerance [J]. *Mol Metab*, 2019, 28: 36 – 47
- 13 Choe G, Park J, Jo H, et al. Studies on the effects of microencapsulated human mesenchymal stem cells in rgd – modified alginate on cardiomyocytes under oxidative stress conditions using in vitro biomimetic co – culture system [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 512 – 520
- 14 Huang M, Liu J, Sheng Y, et al. 11beta – hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor attenuates high – fat diet induced cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125: 106 – 116
- 15 Liang S, Hu J, Zhang A, et al. Mir – 155 induces endothelial cell apoptosis and inflammatory response in atherosclerosis by regulating bmal1 [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 128
- 16 Ugun – Klusek A, Theodosi TS, Fitzgerald JC, et al. Monoamine oxidase – a promotes protective autophagy in human sh – sy5y neuroblastoma cells through bel – 2 phosphorylation [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 167 – 181
- 17 魏军平, 晏蔚田. 2 型糖尿病合并肥胖的中西医防治策略述评 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(1): 1 – 5
- 18 Imam AA, Madungwe NB, Tombo N, et al. Chronic gper1 activation protects against oxidative stress – induced cardiomyoblast death via preservation of mitochondrial integrity and deactivation of mammalian sterile – 20 – like kinase/yes – associated protein pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 579161
- 19 Cagnin S, Brugnaro M, Millino C, et al. Monoamine oxidase – dependent pro – survival signaling in diabetic hearts is mediated by mirnas [J]. *Cells – Basel*, 2022, 11(17): 2697
- 20 Manzella N, Santini Y, Maggiolini D, et al. Monoamine oxidase – a is a novel driver of stress – induced premature senescence through inhibition of parkin – mediated mitophagy [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(5): e12811
- 21 Xie, Zhao H, Lu J, et al. High uric acid induces liver fat accumulation via ros/jnk/ap – 1signaling [J]. *Am J Physiol – Endoc M*, 2021, 320(6): E1032 – E1043
- 22 张可可, 伍梅芳, 谢杜红, 等. 促分裂原活化的蛋白激酶信号通路与能量代谢的关系 [J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1778 – 1782
- 23 Sun Y, Li Y, Liu C, et al. The role of angiopoietin – like protein 4 in phenylephrine – induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Bioscience Rep*, 2019, 39(7): BSR20171358
- 24 Wu KM, Hsu YM, Ying MC, et al. High – density lipoprotein ameliorates palmitic acid – induced lipotoxicity and oxidative dysfunction in h9c2 cardiomyoblast cells via ros suppression [J]. *Nutr Metab*, 2019, 16: 36

(收稿日期: 2022-10-07)

(修回日期: 2022-10-24)