

· 论 著 ·

NPM1 基因在急性髓细胞白血病中的表达及其临床意义

李 明¹, 汤爱萍^{2△}, 余 莉², 李慧慧², 费 妍²

(1. 江西省宜春市人民医院血液内科 336000; 2. 南昌大学第二附属医院血液内科, 南昌 330006)

摘要:目的 探讨急性髓细胞白血病(AML)患者骨髓单个核细胞(BMMNC)野生型 NPM1 基因的表达及临床意义。方法 采用半定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测 59 例 AML 患者,分析 NPM1 基因表达水平与患者性别、年龄、外周血细胞数、骨髓原始幼稚细胞数及临床疗效的关系,并对部分患者 NPM1 表达水平进行动态观察。结果 初治 AML 患者中 NPM1 阳性表达率为 73.8%,难治复发组 NPM1 阳性率为 100%,完全缓解组 NPM1 阳性表达率为 66.7%,对照组 NPM1 阳性表达率为 60%,但各组之间阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。分析表达水平显示,难治复发组 NPM1 中位表达水平(0.798 8)高于初治组(0.541 0)、完全缓解组(0.483 6)及对照组(0.371 8)($P<0.05$)。NPM1 高表达组患者有效为 63.1%,低于低表达组(88.9%)和不表达组患者(100%)($P<0.05$)。NPM1 表达强度与外周血白细胞数和骨髓原始细胞数呈正相关($P<0.05$)。对 12 例初治时 NPM1 基因高表达患者进了动态观察,1 个疗程化疗后获完全缓解 5 例,其表达水平达正常中位水平以下,其余 7 例为未缓解患者,NPM1 表达水平未见明显变化。结论 NPM1 基因在 AML 中均存在不同程度的过度表达现象,NPM1 高表达者提示预后差,完全缓解率低,可作为 AML 预后不良的指标,PCR 动态检测 AML 患者治疗前后 NPM1 表达水平,可作为判断 AML 预后和监测微小残留病(MRD)的一项指标。

关键词: NPM1; 白血病,髓样急性; 肿瘤,残余

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.003

文献标识码: A

文章编号:1671-8348(2012)20-2015-03

Expression and clinical significance of NPM1 gene in patients with acute myeloid leukemia

Li Ming¹, Tang Aiping^{2△}, Yu Li², Li Huihui², Fei Yan²

(1. Department of Hematology, the People's Hospital of Yichun City, Yichun, Jiangxi 336000, China;

2. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: **Objective** To investigate and discuss the expression and clinical significance of NPM1 in patients with acute myeloid leukemia(AML). **Methods** The levels of NPM1 were measured by semiquantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) method in 59 AML patients. Then analyze the relationship of the levels of NPM1 and therapeutic effect, patients' sex, age, peripheral blood cells, blast cells of bone marrow. **Results** Of newly diagnosed AML patients, NPM1 positive rate was 73.8%, NPM1 positive rate in refractory and recurrent group was 100%, NPM1 positive rate in complete remission group was 66.7%, NPM1 positive rate in control group was 60%, but there was no significant difference between different groups ($P>0.05$). Analysis of expression levels showed that NPM1 median expression level in the refractory and relapsed group (0.7988) was higher than that in newly diagnosed group (0.541 0), complete remission group (0.483 6) and control group (0.3718) ($P<0.05$). Complete remission rate in patients with high NPM1 expression group was (63.1%, 12/19) which was lower than the that in low expression group(88.9%, 8/9) and patients with no expression group(100%, 10/10) ($P<0.05$). The expression level of NPM1 mRNA markedly correlated with the number of white blood cell and bone marrow blast cell. ($P<0.05$). After a course of chemotherapy, 12 newly diagnosed patients with high expression of NPM1 gene were dynamically observed. 5 cases obtained complete remission, and the expression level reached below the normal median level. The remaining 7 patients had no remission, and there was no significant change in expression levels. **Conclusion** There were different levels of NPM1 over-expression in acute myeloid leukemia. The high expression of NPM1 shows low complete remission rate and poor prognosis, and it can be used as indicators of poor prognosis in AML. Using PCR to dynamically detect the expression of NPM1 in AML patients before and after therapy, we can make it one of the indicators to determine the prognosis and monitor the minimal residual disease of AML.

Key words: NPM1; leukemia, myeloid, acuta; neoplasms, residual

近年来发现,大约 46%~62%的急性髓细胞白血病(AML)中存在 NPM1 第 12 号外显子的突变,其在血液肿瘤发生中具有始动作用^[1]。鉴于突变检测方法复杂,费用高昂,临床应用受到一定程度限制,因此探寻其基因表达量与 AML 的关系正成为研究的热点,本研究从基因转录水平层面出发,探讨野生型 NPM1 表达在 AML 患者预后判断及微小残留病(MRD)监测的意义,旨在为 AML 患者提供简便、可靠的分子学依据。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 收集南昌大学第二附属医院血液科 2010 年

3~9 月住院的 59 例 AML 患者,所有患者诊断均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)^[2]。其中,男 28 例,女 31 例;中位年龄 47.5 岁(12~70 岁);初治 38 例,难治 3 例,复发 3 例;完全缓解(CR)期患者 15 例按 FAB 分型为 M1 1 例, M2 31 例, M3 19 例, M5 6 例, M6 2 例。同期血液科住院骨髓健康患者 15 例作为对照组,其中,男 7 例,女 8 例;中位年龄 40 岁(22~61 岁)。对于部分患者连续追踪 3~4 个疗程以进行基因表达的动态监测。

1.2 方法

△ 通讯作者, Tel:13979106640; E-mail: khyu2005@126.com。

表 1 引物

引物	序列	目的片段大小(bp)
NPM1	P1:5'-GGT TGT TCT CTG GAG CAC CGT TC-3'	1 004
	P2:5'-CCT GGA CAA CAT TTA TCA AAC ACG GTA-3'	
GAPDH	P1:5'-GCA CCG TCA AGG CTG AGA A-3'	570
	P2:5'-AGG TCC ACC ACT GAC ACG TTG-3'	

1.2.1 治疗方案及疗效标准 AML 采用一线化疗方案;急性早幼粒细胞白血病病患者采用维甲酸 20 mg 2 次/日诱导分化治疗,疗效判断均按张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)^[2]评价。

1.2.2 总 RNA 提取 无菌采集骨髓 2~3 mL,淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞,应用 TRIzol 一步法提取细胞总 RNA,-80 °C 保存备用。

1.2.3 引物(北京三博远志生物技术有限责任公司合成)见表 1。

1.2.4 cDNA 合成 取总 RNA 2 μg,采用 EasyScript™ Two-Step RT-PCR SuperMix 试剂盒进行 cDNA 合成(北京全式金生物技术有限公司,AE401)。

1.2.5 PCR 反应 反应体系 20 μL,cDNA 取 1 μL,上下游引物各取 1 μL,2.5 U/μL TaqDNA 聚合酶 12.5 μL,焦碳酸二乙酸(DEPC)水 7 μL。PCR 反应条件:94 °C 预变性 4 min,94 °C 解链 1 min,56 °C 退火 1 min,72 °C 延伸 1 min,33 个循环,72 °C 延伸 6 min。

1.2.6 PCR 产物分析 扩增结束后取等量 NPM1 和 GAPDH 产物在 1.5% 琼脂糖凝胶上电泳。Quantity One 4.4 软件半定量分析,取 NPM1/GAPDH 比值代表 NPM1 mRNA 表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 进行统计学处理,以 NPM1 基因表达量的中位数作为区分 NPM1 表达水平高低的临界值。经正态性检验,本研究结果中 NPM1 表达水平为非正态分布,故计量数据以中位数表示,计数资料的两样本率或多个样本率的比较采用 χ^2 检验,两独立样本比较采用秩和检验,相关分析采用秩相关法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初治 AML 组、难治愈发组、CR 组和对对照组 NPM1 表达情况 4 组 NPM1 阳性率之间差异无统计学意义($\chi^2: 2.556$; $df: 2$; $P: 0.279$),详见表 2。

表 2 不同病期 AML 患者 NPM1 阳性率比较

组别	n	NPM1+(n)	阳性率(%)	χ^2 *	P*
初治组	38	28	73.8	0.956	0.328
难治愈发组	6	6	100.0	3.360	0.067
完全缓解组	15	10	66.7	0.144	0.705
对照组	15	9	60.0	—	—

*:与对照组阳性率比较;—:无数据。

2.2 不同病期 AML 患者 NPM1 表达水平比较 初治和难治愈发组 NPM1 中位表达水平高于 CR 组及对对照组($P < 0.05$),难治愈发组 NPM1 中位表达水平高于初治组($P = 0.027$),见表 3、4、图 1。

2.3 初治 AML 患者 NPM1 表达水平与性别、年龄、外周血白细胞数、骨髓原始幼稚细胞数等临床因素的关系 NPM1 强度与外周血白细胞数和骨髓幼稚细胞数呈正相关($P < 0.05$),见

表 5。

表 3 不同病期 AML 患者 NPM1 表达水平比较

组别	n	NPM1/GAPDH		P
		中位数	范围	
初治组	38	0.541 0	(0.000 0~1.146 8)	0.012*
难治愈发组	6	0.798 8	(0.498 1~1.254 8)	0.001*
完全缓解组	15	0.483 6	(0.000 0~0.914 1)	0.147*
对照组	15	0.371 8	(0.000 0~0.610 6)	—

*:与对照组比较;—:无数据。

表 4 初治 AML 患者 NPM1 表达水平与临床疗效的关系

组别	n	NPM1 中位表达水平	有效率[% (n/n)]	χ^2 *	P*
不表达组	10	0.000 0	100.0(10/10)	4.856	0.028
低表达组	9	0.473 5	88.9(8/9)	1.981	0.043
高表达组	19	0.726 7	63.1(12/19)	—	—

*:与其他各组比较;—:无数据。

表 5 初治 AML 患者 NPM1 表达水平与临床因素之间的关系

临床因素	中位数	Spearman 相关系数		P
		0.541 0(NPM1 中位表达水平)		
年龄(岁)	41.0	—0.194		0.244
白细胞数($10^6/L$)	11.2	0.488		0.002
血红蛋白含量(g/L)	60.5	0.172		0.301
血小板计数($10^6/L$)	22.5	—0.330		0.053
骨髓原始细胞数(个)	60.5	0.519		0.001

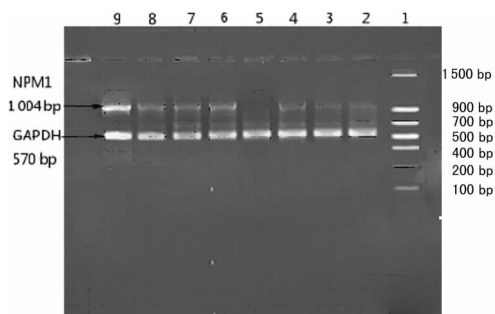
表 6 治疗有效组和无效组之间 NPM1 表达水平比较

组别	n	NPM1 中位表达水平	Wilcoxon W	Z	P
有效组	30	0.400 1(0.000 0~0.942 6)	413.00	—3.324	0.001
无效组	8	0.870 8(0.473 2~1.146 8)	—	—	—

—:无数据。

2.4 动态监测 NPM1 表达 28 例初治患者,1 个疗程化疗后达 CR 19 例,PR 6 例,NR 3 例,治疗后 NPM1 表达水平不同程度下降,其中 NPM1 基因高表达患者 12 例,4 例达 CR 状态,表达水平降至中位水平以下,监测 3 个疗程表达水平稳定,随访骨穿目前仍处于缓解状态,1 例 M5 患者初始 NPM1 表达水平为 0.941 7,第 1 个疗程达 CR,监测 4 个疗程 NPM1 表达水平不降,持续稳定高表达,中位表达水平为 0.828 1(0.769 1~0.941 7),8 个疗程化疗后一直处于 CR 状态,另外 7 例 NPM1 高表达患者治疗后仍持续高表达 NPM1 基因,为难治性白血病,其中 1 例一疗程后 NR,NPM1 表达不降,后继 3 个

疗程达 CR, NPM1 略高于中位表达水平, 第 5 个疗程临床复发, 再次诱导失败, 见表 6。



1: 对照组; 2~9: 初治 AML 患者。

图 1 初治 AML 患者 NPM1 mRNA 表达水平

3 讨 论

人 NPM1 基因定位于 5q35^[3], 编码的蛋白为核仁磷酸化蛋白。NPM1 蛋白主要定位在核仁, 可通过核定位信号在核仁、细胞核与细胞质之间往返, 参与核质间运输, NPM1 在调控周期进程和促进细胞增殖中发挥着重要作用。

通过检测不同来源的白血病细胞中野生型 NPM1 基因表达水平, 有研究显示髓系来源的 K562 系细胞和 75% 白血病骨髓细胞均高表达 NPM1 基因^[4], 国内学者何鹏等^[5]采用 PCR 方法分别检测了 K562 细胞系、THP1 细胞系、初治 AML 患者骨髓和健康人外周血单个核细胞(PBMC)的野生型 NPM1 基因表达情况, 结果显示两种白血病细胞系和 5 例 AML 患者骨髓均表达 NPM1 基因, 且强度明显高于 PBMC, 虽然发现白血病患者骨髓细胞野生型 NPM1 蛋白含量比健康人高出 2~8 倍^[6-7], 但野生型 NPM1 基因高表达对白血病细胞的影响研究甚少, 在 AML 中野生型 NPM1 的表达水平及作用机制以及对疾病的进展、治疗反应等影响尚无定论, 基于以上研究, 笔者对 AML 患者骨髓中野生型 NPM1 基因的表达情况进行了初步研究。

本研究结果显示, 野生型 NPM1 基因不仅在初治及难治复发患者中表达, 在 CR 期和对照组中也存在不同程度的表达, 但各组 NPM1 阳性率之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 这也与 NPM1 基因在健康人群中存在广泛生理性表达相符合, 需要更深入地了解不同病期 AML 患者和健康人 NPM1 基因状态之间的差异。

笔者对各组 NPM1 基因表达情况进行了分析, 结果显示难治复发组患者 NPM1 中位表达水平高于初治组、CR 组及对照组($P < 0.05$), 且初治组 NPM1 表达水平高于 CR 组和对照组, 这证实了在初治 AML 患者骨髓中存在 NPM1 的高表达现象, 而且与患者疾病状态存在一定的联系, 对不同 NPM1 表达水平 AML 患者的疗效观察也显示, NPM1 高表达组治疗有效率低于其他各组($P < 0.05$), 提示初发时 NPM1 表达水平高者对化疗反应差, CR 率低, 在初始治疗时就可以考虑给予较强的化疗方案或逆转耐药治疗; 而初发时 NPM1 水平低者或阴性患者对化疗反应好、易缓解, 可给予常规方案, 以减少化疗带来的不良反应和并发症, NPM1 基因高表达可以为判断预后的一个指标。国外学者通过构建实时荧光定量 PCR 方法检测了 96 例 AML 患者中野生型和突变型 NPM1 的表达水平^[8], 结果显示突变型表达水平高于野生型表达, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组表达水平与对照组有显著性差异, 也进一步证实了 AML 患者中存在野生型 NPM1 基因的异常表达现象。野生型 NPM1 基因高表达致白血病的机理仍不清楚, 根据现

有研究表明 NPM1 高表达主要直接或间接影响 P53 和可变读框基因(ARF)通路导致白血病的发生。Bard 等^[9]通过向淋巴瘤母细胞(FA-C)中转染 NPM1 表达载体提高 NPM1 表达水平后, 可以使 PKR 激酶活性显著降低, 使细胞凋亡数目减少 60%, 这说明 NPM1 表达强度的增加可能是 FA-C 转化成白血病细胞的机制之一。最近的研究还显示^[10], 将 NPM1 过表达的 NIH3T3 细胞植入裸鼠体内, 这些细胞表现出了很强的生长能力和肿瘤生成能力, 而且这些细胞中干扰素调节因子-1 (IRF-1)的靶基因赖氨酸氧化酶基因表达水平下降, 提示 NPM1 过表达抑制了 IRF-1 的抗肿瘤作用, 以上结合本研究结果提示 NPM1 表达增强参与了 AML 的发生和发展过程, 但另一方面值得关注的是, 个别研究结果也显示^[11]当细胞在出现应激状态或 DNA 损伤时, 细胞内 NPM1 表达水平可增加, 能够通过增加 P53 的稳定性而抑制细胞的增殖并引发细胞凋亡。因此, NPM1 基因改变对细胞增殖和凋亡的影响及在 AML 中的作用还需要进一步深入研究。

本研究也初步探讨了野生型 NPM1 基因在 AML 中 MRD 检测和应用的可行性。依据本研究的结果表明, NPM1 表达强度与外周血白细胞数和骨髓原始幼稚细胞数呈正相关($P < 0.05$), 虽然动态观察结果例数有限, 但可以看出, NPM1 高表达不降者, 除预后差外, 而且更易复发, 因此, 定量分析 NPM1 基因可以作为 MRD 的监测指标, 但值得注意的是本研究观察到 1 例 AML-M5 患者, 初诊时 NPM1 高表达, 第 1 个疗程达 CR, NPM1 基因表达水平不降, 连续追踪 4 个疗程 NPM1 表达水平始终稳定在高水平, 该患者已完成 8 个疗程以上化疗, 一直处于临床缓解状态, 该患者是否存在合并 NPM1 基因突变可能, 野生型 NPM1 表达与 NPM1 突变有何种关系尚不清楚, 这些都有待进一步研究, 因此 NPM1 高表达作为 MRD 的监测指标仍应慎重, 有待在临床实践中进一步观察和总结。总之, AML 患者中存在 NPM1 基因的异常表达现象, NPM1 异常表达与 AML 的发生及发病有关, 其定量分析 NPM1 基因表达可以作为预后危险分层和白血病微小残留病灶监测的指标之一。

参考文献:

- [1] Wertheim G, Bagg A. Nucleophosmin (NPM1) mutations in acute myeloid leukemia: an ongoing (cytoplasmic) tale of dueling mutations and duality of molecular genetic testing methodologies [J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10 (3): 198-202.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-112.
- [3] Grisendi S, Pandiolfi PP. NPM mutation in acute myelogenous leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (3): 291-292.
- [4] Lindström MS, Zhang Y. Ribosomal protein S9 is a novel B23 /NPM-binding protein required for normal cell proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (23): 15568-15576.
- [5] 何鹏, 骆展鹏, 张伶, 等. RNAi 重组体抑制白血病 K562 细胞系中 NPM1 基因的表达 [J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30 (10): 983-941.
- [6] Chan PK, Chan FY, Morris SW, et al. Isolation and characterization of the human nucleophosmin/B23 (NPM) gene: identification of the YY1 binding site at the 5' enhancer region [J]. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25 (6): 1225-1232.
- [7] Qing Y, Yingmao G, Lujun B, et al. Role (下转第 2020 页)

的关键分子并没有检测到表达,表明在结肠癌细胞系中没有 HH 通路普遍激活^[10]。这表明 HH 通路所激活的一些靶基因可能同样被其他通路所调控。最近的研究表明,TGF- β 通路可以调控 Gli 的功能^[11],也就是说存在由 TGF- β 通路调控的 HH 信号传导通路的非经典调控途径。为了证明在白血病中同样存在由 TGF- β 通路介导的 HH 通路的调控,笔者进行了目前的研究。

本研究选取的 KG-1 细胞株属于急性髓系白血病细胞,有研究表明在这种白血病细胞上存在 HH 信号转导通路中 Ptch 和 Smo 分子的缺失,而 Gli 则有表达^[12]。对于这类细胞传统的阻断 HH 通路的做法将不起作用,但是因为存在 Gli 的表达,因此,阻断 Gli 的表达将可能成为治疗急性白血病的方法之一。对于阻断 Gli 的表达,特异性的 siRNA 可以起作用,但是对于白血病细胞,siRNA 干扰往往比较困难。本研究应用 TGF- β_1 成功地减少了 KG-1 细胞 Gli1 的表达。本研究结果显示,1~10 ng/mL TGF- β_1 作用于 KG-1 细胞后的 24 h 内,Gli1 的表达较对照组明显减少,且较少程度随作用时间的延长而显著,但是 1 ng/mL TGF- β_1 组和 10 ng/mL TGF- β_1 组之间没有明显差异。分析 TGF- β_1 降低 KG-1 细胞的 Gli1 表达的机制,TGF- β_1 下游的信号是 Smad2 和 Smad3。对于成人,Smad3 是 TGF- β_1 最主要依赖的下游信号,而 Smad2 则在胚胎发育形成时发挥关键作用^[13]。因此,本研究应用 SIS3^[14],一种特异性的 Smad3 的阻断剂,来阻断 TGF- β_1 的作用并观察效果,结果表明 SIS3 可以有效阻断 TGF- β_1 引起的 Gli1 的表达降低。因为 KG-1 细胞不表达 Ptch 和 Smo^[12],这一点在本研究中已经验证,所以 TGF- β_1 降低 KG-1 细胞 Gli1 的表达,是不依赖于 Ptch/Smo 这一途径的,而是依赖于 Smad3 途径的。

综上所述,本研究应用 TGF- β_1 可以降低 KG-1 细胞的 Gli1 的表达,其作用机制不依赖于 Ptch/Smo 这一途径的,而是依赖于 Smad3 途径的;提示可以应用 TGF- β_1 ,并通过 Smad3 途径调控 Gli1 基因,作用于其下游与细胞增殖分化有关的基因,进而对白血病起到治疗的作用。

参考文献:

- [1] Liu H, Gu D, Xie J. Clinical implications of hedgehog signaling pathway inhibitors[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(1): 13-26.
- [2] Long B, Zhu H, Zhu C, et al. Activation of the Hedgehog pathway in chronic myelogenous leukemia patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 8-12.
- [3] Seong KH, Akimaru H, Dai P, et al. Inhibition of the nuclear import of cubitus interruptus by roadkill in the presence of strong hedgehog signal[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15365.
- [4] Dennler S, André J, Alexaki I, et al. Induction of sonic hedgehog mediators by transforming growth factor-beta: Smad3-dependent activation of Gli2 and Gli1 expression in vitro and in vivo[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6981-6986.
- [5] Downing JR. TGF-beta signaling: Tumor suppression and acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Eng J Med*, 2004, 351(6): 528-530.
- [6] Stamatakis D, Ulloa F, Tsoni SV, et al. A gradient of Gli activity mediates graded Sonic Hedgehog signaling in the neural tube[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(5): 626-641.
- [7] Detmer K, Walker AN, Jenkins TM, et al. Erythroid differentiation in vitro is blocked by cyclopamine, an inhibitor of hedgehog signaling[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2000, 26(4): 360-372.
- [8] Kobune M, Takimoto R, Murase K, et al. Drug resistance is dramatically restored by hedgehog inhibitors in CD34+ leukemic cells[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 948-955.
- [9] Wu KF, Zhu YM, Rao Q, et al. Expression of transforming growth factor-beta, tumor necrosis factor-alpha, and leukemia inhibitory factor mRNAs in rodent and human hematopoietic cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 628: 151-152.
- [10] Chatel G, Ganef C, Boussif N, et al. Hedgehog signaling pathway is inactive in colorectal cancer cell lines[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(12): 2622-2627.
- [11] Fernández-Zapico ME. Primers on molecular pathways GLI: more than just hedgehog[J]. *Pancreatol*, 2008, 8(3): 227-229.
- [12] Kobune M, Takimoto R, Murase K, et al. Drug resistance is dramatically restored by hedgehog inhibitors in CD34+ leukemic cells[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 948-955.
- [13] Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(23): 2783-2810.
- [14] Jinnin M, Ihn H, Tamaki K. Characterization of SIS3, a novel specific inhibitor of Smad3, and its effect on transforming growth factor-beta1-induced extracellular matrix expression[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(2): 597-607.

(收稿日期:2011-11-16 修回日期:2012-03-27)

(上接第 2017 页)

- of Npm1 in proliferation, apoptosis and differentiation of neural stem cell[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 266(2): 131-137.
- [8] Hafez M, Ye F, Jackson K, et al. Performance and clinical evaluation of a sensitive multiplex assay for the rapid detection of common NPM1 mutation[J]. *J Mol Diagn*, 2010, 12(5): 629-635.
- [9] Bard JD, Gelebart P, Anand M, et al. Aberrant expression of IL-22 receptor 1 and autocrine IL-22 stimulation contribute to tumorigenicity in ALK+ anaplastic large cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2008, 22(8): 1595-1603.
- [10] Greulich C, Diendorf J, Gessmann J, et al. Cell type-specific responses of peripheral blood mononuclear cells to silver nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(9): 3505-3514.
- [11] Chi HT, Vu HA, Iwasaki R, et al. Detection of exon 12 type A mutation of NPM1 gene in IMS-M2 cell line[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(2): 261-262.

(收稿日期:2011-11-09 修回日期:2012-01-18)