

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1853.048.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1853.048.html(2020-11-27))

miR-27a-3p 调控 XIAP 表达对急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响*

刘 牧¹, 杨夏茵¹, 薄海美^{2△}

(1. 华北理工大学附属医院儿科, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学临床医学院心血管, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-27a-3p 对急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响及其机制。**方法** 将体外培养的 T-ALL Jurkat 细胞分为未转染组(未处理)、miR-NC 组(转染阴性对照 miR-NC)和 miR-27a-3p 组(转染 miR-27a-3p 模拟物),采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测细胞中 miR-27a-3p 表达水平,噻唑蓝(MTT)法检测细胞增殖,流式细胞仪检测细胞凋亡,Western blot 检测细胞中 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和 X 染色体连锁的凋亡抑制基因(XIAP)蛋白表达水平,比色法检测细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-3 活性,双荧光素酶报告基因(DLR)实验检测 miR-27a-3p 和 XIAP 的靶向关系。**结果** 与未转染组或 miR-NC 组比较,miR-27a-3p 组细胞中 miR-27a-3p 表达水平、细胞凋亡率、细胞中 Bax 表达水平和 caspase-3 活性均明显升高,而细胞增殖活力和细胞中 Bcl-2、XIAP 蛋白表达水平均明显降低($P < 0.05$);miR-NC 组和未转染组上述各指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DLR 实验证实 miR-27a-3p 可与 XIAP 靶向结合。**结论** miR-27a-3p 可抑制 T-ALL Jurkat 细胞增殖并诱导细胞凋亡,其作用机制可能与靶向调控 XIAP 表达有关。

[关键词] 急性 T 淋巴细胞白血病;微小 RNA-27a-3p;细胞增殖;细胞凋亡;X 染色体连锁的凋亡抑制基因

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)09-1446-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effects of miR-27a-3p regulating XIAP expression on proliferation and apoptosis of Jurkat cells in acute T lymphocytic leukemia*

LIU Mu¹, YANG Xiayin¹, BO Haimei^{2△}

(1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Cardiovascular Disease, School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of microRNA (miR) - 27a-3p on the proliferation and apoptosis of Jurkat cells of acute T lymphocytic leukemia (T-ALL) and its mechanism. **Methods** The in vitro cultured Jurkat cells of T-ALL were divided into the untransfected group (without treated), miR-NC group (transfected with negative control miR-NC) and miR-27a-3p group (transfected with miR-27a-3p analog). The expression level of miR-27a-3p in cells was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the cell proliferation was detected by MTT, and the apoptosis was detected by flow cytometry, Western blot was used to detect the protein expression levels of B-lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 related X protein (Bax) and X-linked inhibitor of apoptosis protein gene (XIAP), the activity of cysteinyl aspartate specific proteinase (caspase-3) was detected by colorimetry, and the target relationship between miR-27a-3p and XIAP was detected by double luciferase reporter gene assay. **Results** The expression level of miR-27a-3p, apoptosis rate, Bax protein expression level and caspase-3 activity in the miR-27a-3p group were significantly increased compared with those in the non transfected group or miR-NC group, however, the cellular proliferation activity and the expression levels of Bcl-2 and XIAP proteins in the cells were significantly decreased ($P < 0.05$); and there was no statistically significant difference in the above indexes between the miR-NC group and untransfected group ($P > 0.05$). In addition, the double luciferase reporter (DLR) experiment confirmed that miR-27a-3p could have the

* 基金项目:河北省政府资助专科能力建设和专科带头人培养项目(361036)。 作者简介:刘牧(1978—),主治医师,硕士,主要从事小儿血液学的研究。 △ 通信作者, E-mail:bohaimi@sina.com。

targeted combination with XIAP. **Conclusion** MiR-27a-3p can inhibit the proliferation of T-ALL Jurkat cells and induce the apoptosis, and its mechanism may be related to the targeted regulation of XIAP expression.

[Key words] acute T lymphocyte leukemia; microRNA-27a-3p; cell proliferation; apoptosis; X-linked inhibitor of apoptosis protein gene

急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)是一种常见的血液系统恶性肿瘤,主要由 T 细胞恶性克隆性增殖转化所导致,分别占儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)、成人 ALL 患者的 10%~15%、25%^[1];目前,化疗是 T-ALL 治疗的主要方式,但生存率和预后效果均不太理想^[2]。微小 RNA(miRNA)是细胞内重要的一类基因调控因子,在肿瘤发生、发展过程中起着重要作用。miR-27a-3p 是一种与肿瘤发生、发展密切相关的 miRNA,可通过调控细胞增殖和凋亡等在膀胱癌、乳腺癌和胃癌等癌症中发挥着重要的抑癌或致癌作用^[3-5]。有研究指出,miR-27a-3p 在儿童 ALL 患者血浆和 T-ALL 细胞中均呈低表达,且 miR-27a-3p 在前者中可能发挥着重要的抑癌作用,但其在后者中的作用机制并不清楚^[6-7]。本研究以 T-ALL 细胞系 Jurkat 为研究对象,观察 miR-27a-3p 对 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响,并探讨其可能的分子机制,以期为 T-ALL 的发病机制提供新线索。

1 材料与方法

1.1 材料

人 T-ALL 细胞系 Jurkat(美国 ATCC,编号:GD-C24419605),噻唑蓝(MTT)试剂、二甲基亚砜(大连宝生物,编号:M8180、D8371),胎牛血清(杭州四季青生物工程公司,编号:11011-6123),脂质体(Lipofectamine)2000 和 Trizol 试剂(美国 Invitrogen,编号:11668、15596026),RPMI-1640 培养基、膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)/碘化丙啶(PI)凋亡检测试剂盒、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-3 活性检测试剂盒和双荧光素酶报告基因(DLR)检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,编号:31800、CA1020、BC3830、D0010),BeyoRTTM II cDNA 合成试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,编号:D7170M),荧光定量 PCR 试剂盒(杭州主诺生物,编号:RT0411-01),B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、X 染色体连锁的凋亡抑制基因(XIAP)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(美国 Abcam,编号:ab185002、ab32503、ab28151、ab181602)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与转染

采用含 100 μg/mL 链霉素、100 U/mL 青霉素和 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基在 37 °C、5% CO₂ 培养箱内常规培养 Jurkat 细胞。将对数生长期 Jurkat 细胞按照每孔 2×10⁵ 个种植到 6 孔细胞板上后,置于细胞培养箱内常规培养。实验分为未转染组

(未处理)、miR-NC 组(转染阴性对照 miR-NC)和 miR-27a-3p 组(转染 miR-27a-3p 模拟物),每组设 3 个重复。待细胞汇合度达到 70%时,按照转染试剂 Lipofectamine 2000 说明书根据实验分组将 miR-27a-3p 模拟物及其阴性对照转染至 Jurkat 细胞中。转染 6 h 后,更换培养基继续培养;收集培养 48 h 后的 Jurkat 细胞进行后续实验。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-27a-3p 表达

采用 Trizol 法提取 Jurkat 细胞总 RNA 后,按照 cDNA 合成试剂盒说明书将 RNA 反转录合成单链 cDNA。以 cDNA 为模板,在 20 μL 反应体系下按照设定的反应条件于 ABI7500 荧光扩增仪上进行 PCR 扩增。以 U6 为管家基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 Jurkat 细胞中 miR-27a-3p 表达水平。实验重复 3 次。其中,反应条件如下:95 °C 预变性 4 min;95 °C 变性 30 s、60 °C 退火 30 s、72 °C 延伸 30 s,40 个循环。生工生物工程(上海)股份公司合成的引物序列如下:miR-27a-3p 正向:5'-ACA CTC CAG CTG GGT TCA CAG TGG CTA AG-3',反向:5'-TGG TGT CGT GGA GTC G-3';U6 正向:5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3',反向:5'-CGC TTC ACG AAT TTG CGT GTC AT-3'。

1.2.3 MTT 法检测细胞增殖

将对数生长期 Jurkat 细胞按照每孔 5×10⁴ 个种植到 96 孔板上后,于培养箱内常规培养;待细胞达 70%汇合度达时,根据 1.2.1 中的分组将 miR-27a-3p 模拟物及其阴性对照 miR-NC 转染至 Jurkat 细胞中,转染 24、48、72 h 后,每孔加入 MTT 试剂(5 mg/mL) 10 μL;孵育 4 h 后,每孔加入 150 μL 二甲基亚砜;震荡反应至结晶充分溶解后,采用 WD-2102B 型全自动酶标仪检测 HCCLM3 细胞在 450 nm 处的吸光度(A)值。实验重复 3 次。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡

收集转染 48 h 后的 miR-27a-3p 组、miR-NC 组和正常培养的未转染组 Jurkat 细胞,以预冷的磷酸缓冲液洗涤细胞 2 次,1 000 r/min 离心 5 min,加入 1× Binding Buffer 300 μL 悬浮细胞后,先后加入 Annexin V-FITC 和 PI 工作液各 5 μL,混匀后避光下室温孵育 15 min 后,于 1 h 内上 FACSCalibur 流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。实验重复 3 次。

1.2.5 Western blot 检测细胞中 Bcl-2、XIAP、Bax 蛋白表达

向转染 48 h 后的 miR-27a-3p 组、miR-NC 组和正常培养的未转染组 Jurkat 细胞中加入裂解液于冰上裂解 30 min 抽提细胞总蛋白后,采用二喹啉甲酸法检测蛋白浓度与纯度。按照体积比 4 : 1 将蛋白样品与 5× 上样缓冲液混匀后,置于沸水浴中煮沸 5 min。在 12% 聚丙烯酰胺凝胶中,每孔 50 μg 上样蛋白样品;电泳分离结束后,采用半干法将蛋白样品转至聚偏氟乙烯膜上。室温下,以 5% 脱脂奶粉封闭 1.5 h 后,加入 1 : 1 000 稀释的一抗于 4 °C 下孵育过夜。经 1 : 5 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 1 h 后,加入化学发光剂显影、曝光。以 GAPDH 为内参,采用 Image J 软件扫描分析 Jurkat 细胞中 Bcl-2 蛋白、XIAP 蛋白、Bax 表达水平。实验重复 3 次。

1.2.6 比色法检测细胞 caspase-3 活性

收集转染 48 h 后的 miR-27a-3p 组、miR-NC 组和正常培养的未转染组 Jurkat 细胞,加入裂解液 100 μL 裂解细胞 15 min 后,在 4 °C 条件下 1 000 r/min 离心 10 min,经收集到的蛋白样品定量后,按照 caspase-3 活性检测试剂盒说明书检测 Jurkat 细胞 caspase-3 活性。实验重复 3 次。

1.2.7 DLR 实验检测 miR-27a-3p 和 XIAP 的靶向关系

采用 Targetscan 软件预测到 miR-27a-3p 与 XIAP 3' 端非编码区(UTR)存在互补的结合位点。将野生型 XIAP 3' UTR 序列和定点突变后的 XIAP 3' UTR 序列克隆重组至 DLR 载体质粒上,分别记为 XIAP-Wt 和 XIAP-Mut 载体质粒。将构建的载体质粒按照 Lipofectamine 2000 说明书分别与 miR-27a-3p 模拟物及其阴性对照 miR-NC 共转染至 Jurkat 细胞中,其中每个处理设 3 个复孔;根据 DLR 检测试剂盒说明书检测 Jurkat 细胞的荧光素酶活性。实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 *t* 检验,多组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组细胞中 miR-27a-3p 表达水平比较

未转染组、miR-NC 组、miR-27a-3p 组细胞中 miR-27a-3p 表达水平分别为 1.02 ± 0.08 、 0.97 ± 0.06 、 17.38 ± 2.05 。与未转染组比较,miR-NC 组 Jurkat 细胞中 miR-27a-3p 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与 miR-NC 组或未转染组比较,miR-27a-3p 组 Jurkat 细胞中 miR-27a-3p 表达水平明显升高($F = 573.59$, $P < 0.01$)。

2.2 miR-27a-3p 过表达对 Jurkat 细胞增殖的影响

与未转染组或 miR-NC 组比较,miR-27a-3p 组

Jurkat 细胞增殖活力明显降低($P < 0.05$);而 miR-NC 组和未转染组 Jurkat 细胞增殖活力比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组细胞增殖活力比较($\bar{x} \pm s$, $n = 9$)

时间	未转染组	miR-NC 组	miR-27a-3p 组	<i>F</i>	<i>P</i>
24 h	0.28 ± 0.03	0.25 ± 0.02	0.20 ± 0.02^{ab}	25.94	< 0.01
48 h	0.57 ± 0.04	0.55 ± 0.03	0.32 ± 0.03^{ab}	153.27	< 0.01
72 h	0.89 ± 0.05	0.92 ± 0.06	0.58 ± 0.03^{ab}	136.64	< 0.01

^a: $P < 0.05$,与未转染组比较;^b: $P < 0.05$,与 miR-NC 组比较。

2.3 miR-27a-3p 过表达对 Jurkat 细胞凋亡的影响

未转染组、miR-NC 组、miR-27a-3p 组细胞凋亡率分别为 $(8.65 \pm 1.13)\%$ 、 $(9.18 \pm 1.35)\%$ 、 $(18.36 \pm 3.02)\%$ 。与未转染组比较,miR-NC 组 Jurkat 细胞凋亡率差异无统计学意义($P > 0.05$);但 miR-27a-3p 组 Jurkat 细胞凋亡率较未转染组或 miR-NC 组明显升高($F = 65.858$, $P < 0.001$)。流式细胞仪检测各组细胞凋亡结果,见图 1。

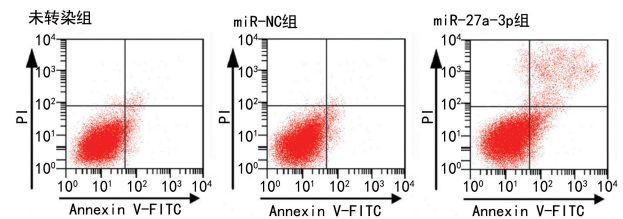


图 1 流式细胞仪检测各组细胞凋亡结果

2.4 各组细胞中 Bax、Bcl-2 等蛋白表达水平及 caspase-3 活性比较

与未转染组比较,miR-NC 组 Jurkat 细胞中 Bcl-2 蛋白、XIAP 蛋白、Bax 表达水平和 caspase-3 活性差异均无统计学意义($P > 0.05$);但 miR-27a-3p 组 Jurkat 细胞中 Bcl-2 和 XIAP 蛋白表达水平明显低于未转染组或 miR-NC 组,而 Bax 表达水平和 caspase-3 活性明显高于未转染组或 miR-NC 组($P < 0.05$),见图 2、表 2。

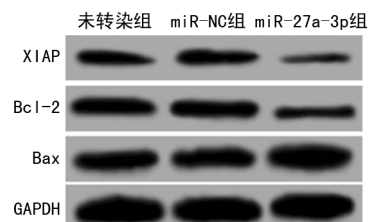


图 2 Western blot 检测 Bcl-2 蛋白、XIAP 蛋白、Bax 表达

2.5 miR-27a-3p 和 XIAP 靶向关系的验证

miR-27a-3p 和 XIAP 之间存在互补的结合位点,miR-27a-3p 模拟物与 XIAP-Wt 共转染后细胞的荧光素酶活性较 miR-NC 与 XIAP-Wt 共转染细胞明显降低($P < 0.05$),但 miR-27a-3p 模拟物对转染 XIAP-Mut 细胞的荧光素酶活性无明显影响($P > 0.05$),见图 3、表 3。

表 2 各组细胞中 Bax、Bcl-2 等蛋白表达水平及 caspase-3 活性比较($\bar{x} \pm s, n=9$)

项目	未转染组	miR-NC 组	miR-27a-3p 组	F	P
Bax	0.58±0.03	0.56±0.04	0.97±0.06 ^{ab}	236.51	<0.01
Bcl-2	0.53±0.04	0.51±0.03	0.36±0.03 ^{ab}	68.56	<0.01
XIAP	0.46±0.03	0.48±0.03	0.19±0.02 ^{ab}	321.96	<0.01
caspase-3(U/g)	15.72±2.06	16.35±2.28	34.85±3.66 ^{ab}	139.63	<0.01

^a: P<0.05, 与未转染组比较; ^b: P<0.05, 与 miR-NC 组比较。

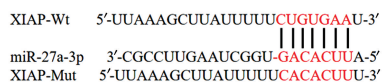


图 3 miR-27a-3p 和 XIAP 之间存在互补的结合位点

表 3 各组细胞荧光素酶活性比较($\bar{x} \pm s, n=9$)

项目	miR-NC 组	miR-27a-3p 组	t	P
XIAP-Wt	0.98±0.07	0.32±0.03	26.000	<0.001
XIAP-Mut	1.01±0.09	0.96±0.06	1.390	0.160

3 讨论

miRNAs 是一类长约 22 个核苷酸的非编码 RNA, 可通过与靶基因 mRNA 碱基互补配对的方式负向调控 mRNA 表达, 在细胞增殖和凋亡等生物学行为中发挥着重要的调控作用。研究表明, 在 T-ALL 发生、发展过程中存在着异常表达的 miRNAs, 而部分 miRNAs 如 miR-181a-5p、miR-452 和 miR-664 等可通过调控细胞增殖和凋亡等发挥着重要的调控作用^[8-11]。随着研究的不断深入, 越来越多的 miRNAs 在 T-ALL 发生、发展中的作用被发现和认识, 但还有部分 miRNAs 的作用并不清楚。

miR-27a-3p 是 miRNAs 家族成员, 定位于人 19 号染色体上, 与肿瘤的发生、发展密切联系^[5]。在非小肺癌细胞中 miR-27a-3p 发挥着抑癌作用, miR-27a-3p 过表达可通过靶向调控 HOXB8 表达抑制癌细胞增殖并诱导细胞凋亡^[12]; 另外, miR-27a-3p 过表达还可通过改变细胞周期分布抑制肝癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[13]。miR-27a-3p 在部分肿瘤发生、发展中除了发挥抑癌作用外, 还可能在其他肿瘤中发挥着致癌作用。例如: 在结直肠癌中 miR-27a-3p 可通过靶向调控抑癌基因 B 细胞易位基因 1(BTG1) 促进肿瘤细胞增殖和抑制细胞凋亡^[14]。miR-27a-3p 是一种与 ALL 密切相关的 miRNA^[6-7], 但其具体的调控作用及机制并不明确。本研究通过转染 miR-27a-3p 模拟物成功上调 miR-27a-3p 表达后发现, T-ALL Jurkat 细胞增殖活力明显减弱。结果表明, miR-27a-3p 过表达可抑制 Jurkat 细胞增殖。Bcl-2 蛋白和 Bax 是 Bcl-2 蛋白家族成员, 在 T-ALL 细胞凋亡过程中发挥着重要的抑制和促进作用^[15-16]。caspase-3 是 caspase 家族成员, 在 T-ALL 细胞凋亡过程中发挥着执行因子的作用^[17]。本研究发现, miR-27a-3p 过表达后

Jurkat 细胞凋亡率明显升高, 同时细胞中 Bcl-2 蛋白表达水平明显减弱, 而 Bax 表达水平及 caspase-3 活性均明显升高。说明 miR-27a-3p 过表达可诱导 Jurkat 细胞凋亡, 提示 miR-27a-3p 可能通过调控细胞增殖和凋亡在 T-ALL 恶性进展中发挥着重要的抑制作用。

XIAP 蛋白是一种重要的抑制凋亡蛋白, 属于人类凋亡抑制蛋白家族成员, 可有效阻断 caspase 活性抑制细胞凋亡^[18]。研究显示, XIAP 在 T-ALL 细胞凋亡过程中发挥着重要的调控作用^[19], 而抑制 XIAP 表达具有抑制 T 淋巴瘤 Jurkat 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用^[20]。为了进一步探讨 miR-27a-3p 调控 T-ALL 细胞增殖和凋亡的分子机制, 本研究采用生物信息学软件对 miR-27a-3p 的潜在靶基因进行预测, 最终将 XIAP 作为研究对象; miR-27a-3p 与 XIAP 3'UTR 之间存在互补的结合位点; DLR 实验检测证实 miR-27a-3p 可与 XIAP 靶向结合; 同时, 在 miR-27a-3p 过表达的 Jurkat 细胞中发现 XIAP 蛋白表达下调。结果表明, XIAP 是 miR-27a-3p 的靶基因, miR-27a-3p 可负向调控 XIAP 表达, 提示 miR-27a-3p 可能通过靶向调控 XIAP 表达抑制 T-ALL 细胞增殖并诱导细胞凋亡。

综上所述, miR-27a-3p 可抑制 Jurkat 细胞增殖并诱导细胞凋亡, 其作用机制可能与靶向调控 XIAP 表达有关。本研究初步揭示了 miR-27a-3p 在 T-ALL 恶性进展中的抑制作用, 并首次证实了 miR-27a-3p 和 XIAP 的靶向关系; 然而, miR-27a-3p 抑制 T-ALL 发生、发展的分子机制还可能与其他机制有关, 还有待后续进一步探讨。

参考文献

- [1] 霍春秀, 戎赞华, 窦志艳, 等. 儿童急性 T 淋巴细胞白血病合并毛霉菌感染 1 例并文献复习[J]. 临床荟萃, 2018, 33(9): 808-812.
- [2] 范炎峰, 荆玲, 刘宽浩, 等. 青藤碱对人急性 T 淋巴细胞白血病细胞增殖与凋亡的影响及其机制[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1199-1203.
- [3] 毛万里, 赵英, 王彬, 等. miR-27a-3p 对膀胱癌细胞 EJ 和 5637 生长的影响及其分子机制[J]. 山

- 西医科大学学报, 2018, 303(1): 24-29.
- [4] 蒋雪梅, 权毅. 上调 miRNA-27a-3p 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(2): 136-140.
- [5] ZHOU L, LIANG X, ZHANG L, et al. MiR-27a-3p functions as an oncogene in gastric cancer by targeting BTG2[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51943-51945.
- [6] 黄鹏丽, 许丽亭, 江倩, 等. 血浆 miRNA 在儿童急性淋巴细胞白血病中表达特点[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(2): 69-73.
- [7] DICCIANNI M B, CALIN G A, FERRACIN M, et al. MicroRNA profiles of childhood T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 124-151.
- [8] 邱玲, 范方毅, 邓锐, 等. miR-181a-5p 对 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(3): 46-51.
- [9] 王莹, 桑威, 孙财, 等. has-miR-150 对 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 94-98.
- [10] WANG H, GUO Q, ZHU G, et al. microRNA-452 exerts growth-suppressive activity against T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Invest Med*, 2018, 66(4): 773-779.
- [11] ZHU H, MIAO M H, JI X Q, et al. miR-664 negatively regulates PLP2 and promotes cell proliferation and invasion in T-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(2): 340-345.
- [12] YAN X, YU H, LIU Y, et al. miR-27a-3p Functions as a tumor suppressor and regulates non-small cell lung cancer cell proliferation via targeting HOXB8[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(2): 1-7.
- [13] 杨志芳, 杨颖, 张瑞丽, 等. 微小 RNA-27a-3p 对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 198-203.
- [14] CHANG S, HUANG D P, LIU J W, et al. miR-27a 3p regulates proliferation and apoptosis of colon cancer cells by potentially targeting BTG1[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2825-2834.
- [15] 王军杰, 田宇, 徐开林, 等. 他汀类药物通过抑制 Akt 通路调控急性 T 淋巴细胞白血病细胞增殖与凋亡[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 359-367.
- [16] 李华侨, 高美华, 李冰, 等. RNAi 沉默 CD59 对急性 T 系白血病 Jurkat 细胞株增殖的影响[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(1): 13-18.
- [17] DU X, TONG J, LU H, et al. Combination of bortezomib and daunorubicin in the induction of apoptosis in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 101-108.
- [18] 焦健, 左欣鹭, 张爱东, 等. 凋亡抑制蛋白基因 XIAP 与妇科肿瘤关系研究进展[J]. 河北医学, 2016, 22(10): 1756-1758.
- [19] TOSELLO V, SACCOMANI V, YU J, et al. Calcineurin complex isolated from T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells identifies new signaling pathways including mTOR/AKT/S6K whose inhibition synergize with Calcineurin inhibition to promote T-ALL cell death[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45715-45729.
- [20] 朱秀丽, 江莲, 陈健, 等. XIAP 抑制剂 Embelin 对人 T 淋巴瘤细胞 Jurkat 增殖抑制作用[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(22): 1757-1760.

(收稿日期: 2020-06-03 修回日期: 2020-11-25)

(上接第 1445 页)

- [16] XIAO Q, YU W, TIAN Q, et al. Chitinase1 contributed to a potential protection via microglia polarization and Abeta oligomer reduction in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neuroscience* 2017, 355(1): 61-70.
- [17] SUN AY, WANG Q, SIMONYI A, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2/3): 375-383.
- [18] WITTE A V, KERTI L, MARGULIES D S, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(23): 7862-7870.
- [19] ZHANG Z, SHEN Q, WU X, et al. Activation of PKA/SIRT1 signaling pathway by photobiomodulation therapy reduces Abeta levels in Alzheimer's disease models[J]. *Aging Cell*, 2019, 19(1): 1-15.

(收稿日期: 2020-08-23 修回日期: 2020-11-21)