

• 论 著 •

MDR1、SOX4、WT1 在急性髓系白血病中的作用及表达水平*

耿 雪¹, 张建华¹, 陈 艾²

1. 西部战区总医院检验科, 四川成都 610000; 2. 重庆医科大学附属第三医院检验科, 重庆 401120

摘 要:目的 探讨多药耐药基因(MDR1)、SOX4、Wilms 瘤基因 1(WT1)与急性髓系白血病(AML)临床特征及预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 8 月该院收治的 149 例 AML 患者作为 AML 组, 72 例轻度贫血患者作为对照组, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平。分析 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平与 AML 临床特征及预后的关系。结果 AML 组骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。白细胞计数 $\geq 40 \times 10^9/L$ 、有器官浸润、治疗后非完全缓解 AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平平均高于白细胞计数 $< 40 \times 10^9/L$ 、无器官浸润及治疗后完全缓解 AML 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MDR1 mRNA、SOX4 mRNA 及 WT1 mRNA 高表达 AML 患者总生存率均低于 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA 及 WT1 mRNA 低表达 AML 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后非完全缓解、MDR1 mRNA 高表达、SOX4 mRNA 高表达、WT1 mRNA 高表达为 AML 预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平增加, 并且与白细胞计数增加、有器官浸润、治疗后非完全缓解及预后不良有关, MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平及治疗后非完全缓解对临床预后不良有一定的警示作用。

关键词:急性髓系白血病; 多药耐药基因; SOX4; Wilms 瘤基因 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.008

中图法分类号:R733.73; R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2475-06

文献标志码:A

Roles and expression levels of MDR1, SOX4 and WT1 in acute myeloid leukemia*

GENG Xue¹, ZHANG Jianhua¹, CHEN Ai²

1. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between multidrug resistance 1 gene (MDR1), SOX4, Wilms' tumor gene 1 (WT1) and clinical characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 149 patients with AML admitted to the hospital from January 2020 to August 2021 were chosen as AML group and 72 patients with mild anemia were chosen as control group. The expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA in bone marrow were detected by real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The relationship between the expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA and the clinical characteristics and prognosis of AML patients was analyzed. **Results**

The expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA in bone marrow of AML group were higher than those in bone marrow of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA in bone marrow of AML patients with white blood cell count $\geq 40 \times 10^9/L$, organ invasion and incomplete remission after treatment were higher than those in bone marrow of AML patients with white blood cell count $< 40 \times 10^9/L$, without organ invasion and with complete remission after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The overall survival rates of AML patients with high expression of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA were lower than those of AML patients with low expression of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Incomplete remission after treatment, high expression of MDR1 mRNA, high expression of SOX4 mRNA and high expression of WT1 mRNA

* 基金项目: 成都重点科学技术研究项目计划(2020SZ017)。

作者简介: 耿雪, 女, 技师, 主要从事血液学检验方面的研究。

were risk factors for poor prognosis of AML patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA, WT1 mRNA in bone marrow of AML patients increase, which are associated with increased white blood cell count, organ invasion, incomplete remission after treatment and poor prognosis. The expression levels of MDR1 mRNA, SOX4 mRNA and WT1 mRNA and the incomplete remission after treatment have certain warning effect on the poor clinical prognosis.

Key words: acute myeloid leukemia; multidrug resistance 1 gene; SOX4; Wilms' tumor gene 1

急性髓系白血病(AML)是一组高度异质性、恶性、克隆性血液肿瘤,由骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤等血液相关疾病及肿瘤相关放化疗引起^[1]。AML 发病涉及多种基因融合和突变,基因组学改变与 AML 的发病、发展和预后明确的相关性^[2]。多药耐药基因(MDR1)是调控肿瘤耐药的基因,其表达可促使癌细胞对抗肿瘤治疗产生耐药,导致治疗失败、肿瘤复发转移及预后不良^[3]。SOX4 是 SOX 转录因子家族成员,在细胞生长发育,以及恶性肿瘤细胞增殖、扩散中均发挥重要作用^[4]。Wilms 瘤基因 1 (WT1)是一种有效的转录调节因子,与肿瘤细胞的生长、侵袭、转移和血管生成相关^[5]。本研究拟探讨 MDR1、SOX4、WT1 在 AML 中的表达特点,分析其与 AML 临床特征及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 8 月本院收治的 149 例 AML 患者作为 AML 组,其中男 89 例,女 60 例;年龄 50~68 岁,平均(59.25±4.27)岁;AML 分型:M1 型 12 例,M2 型 85 例,M3 型 15 例,M4 型 16 例,M5 型 20 例,M6 型 1 例。纳入标准:(1)经骨髓细胞形态学检查确诊为 AML,符合 2016 年世界卫生组织制定的造血和淋巴组织肿瘤诊断标准^[6];(2)年龄 18 岁以上。排除标准:(1)淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病、骨髓瘤、淋巴瘤等其他血液系统疾病患者;(2)合并实体肿瘤患者;(3)入组前接受过化疗、免疫或靶向治疗的患者。另选取同期于本院行骨髓检查无明显异常的 72 例轻度贫血(血红蛋白 90~120 g/L)患者作为对照组,其中男 42 例,女 30 例;年龄 48~69 岁,平均(59.07±4.31)岁。AML 组和对照组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得本院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 骨髓 MDR1、SOX4、WT1 检测方法 取骨髓穿刺获得的骨髓组织标本 2~3 mL,分离白细胞,加入红细胞裂解液裂解红细胞。常温下以 1 500 r/min 离心(离心半径 10 cm)5 min,弃上清液。采用 Wizard® SV Genomic DNA Purification Kit 组织 DNA 提取试剂盒(美国 Promega 生物公司)提取 RNA,采用 cDNA 试剂盒(美国赛默飞公司)将 RNA 反转录为 cDNA,取 2 μ L cDNA 样品加入实时荧光定量聚合酶链

反应(qRT-PCR)体系,采用 CFX96 实时定量 PCR 系统(美国 BIO-RAD 公司)进行 PCR。引物由上海捷瑞公司合成,引物序列如下。MDR1 mRNA 上游:5'-GCTGTCAAGGAAGCCAATGCCT-3';下游:5'-TGCAATGGCGATCCTCTGCTTC-3'。SOX4 mRNA 上游:5'-GTGAGCGAGATGATCTCGGG-3';下游:5'-CAGGTT GGAGATGGACTC-3'。WT1 mRNA 上游:5'-ACAGGGTACGAGAGCGATAACCA-3';下游:5'-CACACGTCGCACATCCTGAAT-3'。 β -actin(内参)上游:5'-TGTCCACCTTCCAGCAGATGT-3';下游:5'-GCTCAGTAACAGTCCGCCTAG-3'。反应体系,DNA 模板 2 μ L,上、下游引物各 1 μ L, Premix Ex Taq DNA 聚合酶 25 μ L, RNase-Free ddH₂O 21 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,98 $^{\circ}$ C 变性 2 s,67 $^{\circ}$ C 退火 15 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 20 s,循环 30 次。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法计算 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 相对表达水平。

1.3 随访 出院后电话随访至 2021 年 10 月,统计随访期间总生存情况,总生存时间为自病理确诊到全因死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平的 AML 患者生存曲线,采用 log-rank χ^2 检验比较生存率差异,采用 Cox 比例风险回归分析影响 AML 预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 组和对照组骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平比较 AML 组骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同临床特征 AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平比较 白细胞计数 $\geq 40 \times 10^9/L$ 、有器官浸润、治疗后非完全缓解 AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平均高于白细胞计数 $< 40 \times 10^9/L$ 、无器官浸润及治疗后完全缓解患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同年龄、性别、AML

分型、血小板计数患者 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平 AML 患者总生存率比较 149 例 AML 患者随访期间失访 5 例,余 144 例中死亡 48 例,MDR1 mRNA、SOX4 mRNA 及 WT1 mRNA 高表达 AML 患者总生存率均低于 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA 及 WT1 mRNA 低表达 AML 患者,差

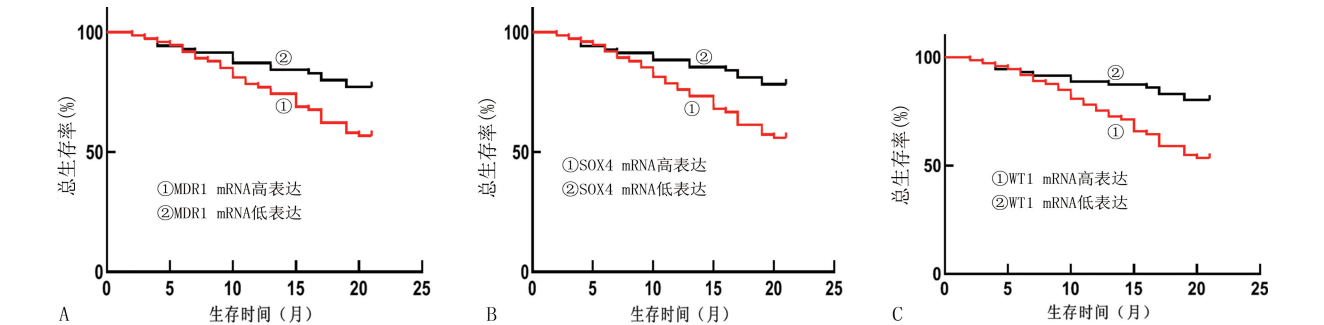
异均有统计学意义($P<0.05$),见图 1、表 3。

表 1 AML 组和对照组骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MDR1 mRNA	SOX4 mRNA	WT1 mRNA
AML 组	149	3.26±0.84	1.95±0.32	1.81±0.29
对照组	72	1.52±0.32	0.86±0.16	0.77±0.13
<i>t</i>		16.975	27.279	29.027
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同临床特征 AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	MDR1 mRNA 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	SOX4 mRNA 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	WT1 mRNA 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.732	0.465		0.842	0.401		0.935	0.351
<60	70	3.21±0.80			1.93±0.30			1.79±0.30		
≥60	79	3.30±0.70			1.97±0.28			1.83±0.22		
性别			0.390	0.697		0.446	0.656		0.456	0.649
男	89	3.28±0.73			1.94±0.28			1.82±0.25		
女	60	3.23±0.82			1.96±0.25			1.80±0.28		
AML 分型(型)			0.680	0.498		0.254	0.800		1.470	0.144
M1~M3	112	3.10±0.68			1.91±0.21			1.80±0.22		
M4~M6	37	3.01±0.75			1.90±0.20			1.86±0.20		
白细胞计数(×10 ⁹ /L)			12.315	<0.001		11.945	<0.001		11.145	<0.001
<40	63	2.77±0.20			1.80±0.10			1.69±0.13		
≥40	86	3.62±0.52			2.06±0.15			1.90±0.10		
血小板计数(×10 ⁹ /L)			1.051	0.295		0.884	0.378		1.954	0.053
<100	66	3.33±0.63			1.97±0.28			1.85±0.20		
≥100	83	3.20±0.82			1.93±0.27			1.78±0.23		
器官浸润			6.656	<0.001		8.724	<0.001		18.085	<0.001
有	51	3.72±0.44			2.12±0.10			2.03±0.07		
无	98	3.02±0.68			1.86±0.20			1.70±0.12		
治疗后			8.850	<0.001		11.294	<0.001		6.283	<0.001
完全缓解	32	2.75±0.21			1.73±0.10			1.63±0.10		
非完全缓解	117	3.40±0.40			2.01±0.13			1.86±0.20		



注:A 为不同 MDR1 mRNA 表达水平患者生存曲线;B 为不同 SOX4 mRNA 表达水平患者生存曲线;C 为不同 WT1 mRNA 表达水平患者生存曲线。

图 1 不同 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平 AML 患者生存曲线

表 3 不同 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平 AML 患者总生存率比较[n(%)]				
指标	<i>n</i>	总生存	log-rank χ^2	<i>P</i>
MDR1 mRNA			6.284	0.012
≥3.26(高表达)	74	42(56.76)		
<3.26(低表达)	70	54(77.14)		
SOX4 mRNA			7.549	0.006
≥1.95(高表达)	75	42(56.00)		
<1.95(低表达)	69	54(78.26)		
WT1 mRNA			11.080	0.001
≥1.81(高表达)	73	39(53.42)		
<1.81(低表达)	71	57(80.28)		

2.4 影响 AML 患者预后的单因素 Cox 比例风险回归分析 以 AML 患者生存情况作为因变量,纳入年龄、性别、AML 分型、白细胞计数、血小板计数、器官浸润、治疗后缓解情况、MDR1 mRNA 表达水平、SOX4 mRNA 表达水平、WT1 mRNA 表达水平作为自变量(表 4)。单因素 Cox 比例风险回归分析(ENTER 法)结果显示,有器官浸润、治疗后非完全缓解、

MDR1 mRNA 高表达、SOX4 mRNA 高表达、WT1 mRNA 高表达与 AML 患者预后有关($P<0.05$),见表 5。将单因素分析中差异有统计学意义的项目纳入多因素 Cox 比例风险回归分析(ENTER 法),结果显示,治疗后非完全缓解、MDR1 mRNA 高表达、SOX4 mRNA 高表达、WT1 mRNA 高表达是 AML 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 4 赋值表	
变量	赋值
生存情况	0=存活,1=死亡
年龄	0=<60 岁,1=≥60 岁
性别	0=女,1=男
AML 分型	0=M1~M3 型,1=M4~M5 型
白细胞计数	0=<40×10 ⁹ /L,1=≥40×10 ⁹ /L
血小板计数	0=≥100×10 ⁹ /L,1=<100×10 ⁹ /L
器官浸润	0=无,1=有
治疗后缓解情况	0=完全缓解,1=非完全缓解
MDR1 mRNA 表达水平	0=低表达,1=高表达
SOX4 mRNA 表达水平	0=低表达,1=高表达
WT1 mRNA 表达水平	0=低表达,1=高表达

表 5 影响 AML 患者预后的单因素 Cox 比例风险回归分析						
因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
年龄	0.101	0.082	1.517	1.106	0.942~1.299	0.359
性别	0.152	0.145	1.099	1.164	0.876~1.547	0.742
AML 分型	0.041	0.037	1.228	1.042	0.969~1.120	0.563
白细胞计数	0.176	0.152	1.341	1.192	0.885~1.606	0.418
血小板计数	0.063	0.042	2.250	1.065	0.981~1.156	0.109
有器官浸润	0.503	0.163	9.523	1.654	1.201~2.276	0.001
治疗后非完全缓解	1.052	0.293	12.891	2.863	1.612~5.085	<0.001
MDR1 mRNA 高表达	0.623	0.157	15.746	1.865	1.371~2.536	<0.001
SOX4 mRNA 高表达	0.593	0.177	11.224	1.809	1.279~2.560	<0.001
WT1 mRNA 高表达	0.498	0.135	13.608	1.645	1.263~2.144	<0.001

表 6 影响 AML 患者预后的多因素 Cox 比例风险回归分析						
因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
有器官浸润	0.204	0.168	1.474	1.226	0.882~1.705	0.413
治疗后非完全缓解	0.823	0.196	17.631	2.277	1.551~3.344	<0.001
MDR1 mRNA 高表达	0.520	0.136	14.619	1.682	1.288~2.196	<0.001
SOX4 mRNA 高表达	0.435	0.129	11.371	1.545	1.200~1.989	<0.001
WT1 mRNA 高表达	0.399	0.107	13.905	1.490	1.208~1.838	<0.001

3 讨 论

AML 是一组高病死率的恶性肿瘤,由骨髓干细胞克隆异常增殖和分化引起,发病机制涉及遗传、环

境改变、染色体易位及基因突变等,大多数患者出现白细胞增多伴骨髓衰竭迹象(贫血和血小板减少)及疲劳、厌食和体质量减轻,少数患者可出现淋巴结肿

大和器官肿大,如果不及时治疗,通常会在诊断后数月内因感染或出血而死亡^[1]。过去 40 年,AML 的治疗一直局限于高剂量细胞毒性化疗,近年来,随着深度测序技术的发展和靶向药物的应用,具有更高疗效的化疗和更低毒性的靶向疗法逐渐应用于临床,但是靶向药物耐药、治疗毒性叠加效应等给治疗带来新的挑战^[7],患者预后仍然不是十分理想^[8]。

MDR1 是一种三磷酸腺苷(ATP)依赖性跨膜转运蛋白,由 ABCB1 基因编码,位于染色体区域 7q21 上,在肠道、结肠、胎盘、肝脏、血脑屏障等多种组织中表达,通过减少敏感器官或细胞中异生物质的积累发挥保护作用^[9]。MDR1 编码的糖蛋白是一种糖基化膜蛋白,属于膜转运蛋白的 ATP 结合超家族成员,嵌于细胞膜上,作为膜通道可将细胞内底物泵出细胞外,降低细胞内药物浓度,进而产生耐药^[10]。MDR1 在肿瘤细胞中充当化疗药物外排泵,是癌细胞对化疗耐药的主要机制之一。有研究结果显示,MDR1 多态性可改变蛋白质表达或功能,与结直肠癌化疗药物反应性有关^[11]。MDR1 基因表达增加降低癌细胞中具有细胞毒性的抗癌药物浓度,并导致多药耐药表型,与神经母细胞瘤、乳腺癌等多种癌症化疗后预后不良有关^[12]。本研究结果显示,AML 患者骨髓中 MDR1 mRNA 表达水平增加,并且其高表达与白细胞计数增加、有器官浸润、治疗后非完全缓解及预后不良有关,说明 MDR1 mRNA 高表达与 AML 进展、治疗反应性差及预后不良有关。KASSEM 等^[13]在报道中指出,MDR1 基因表达水平在 AML 耐药患者中明显升高,MDR1 基因高表达与低完全缓解率和低生存率有关。推测 MDR1 可能通过诱导 AML 对抗肿瘤治疗耐药参与其进展过程。

SOX 家族由参与细胞和器官发育分化及癌症发生和发展的转录因子组成,SOX4 是 SOX 家族中一种重要的发育转录因子,含 474 个氨基酸残基,参与骨和心脏等器官发育,与骨质疏松症、癌症等多种疾病有关^[14]。目前,已知 SOX4 在 20 多种恶性肿瘤中呈高表达,通过与其他转录因子相互作用促进癌细胞存活、上皮间充质转化、癌细胞迁移和转移^[15]。有研究显示,SOX4 可直接或间接负调节 WNT5a 水平,增加膀胱癌细胞侵袭性^[16],在晚期前列腺癌中,SOX4 通过靶向上调 miR-17-92 表达水平,下调 RB1 蛋白表达水平,促使癌细胞增殖^[17]。本研究发现,SOX4 mRNA 在 AML 患者骨髓中呈高表达,是 AML 预后不良的危险因素,表明 SOX4 在 AML 中发挥致癌基因作用。LU 等^[18]研究认为,SOX4 是急性白血病发病的重要启动因子,与 AML 患者预后不良独立相关。SOX4 可能通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B

通路参与 AML 的发病过程^[19],也可能诱导 Rho GTPase 激活蛋白 9 表达上调,促使 AML 细胞增殖,抑制其凋亡,促使癌症进展^[20]。

WT1 最初被鉴定为 Wilms 肿瘤的候选基因,进一步研究表明,WT1 可调节一系列靶基因和信号途径参与细胞发育、器官形成、组织稳态维持及疾病发病过程^[21]。有研究表明,WT1 mRNA 在乳腺癌、肺癌、胰腺癌和前列腺癌等多种恶性肿瘤中异常表达,发挥致癌基因作用,在乳腺癌中 WT1 mRNA 表达水平增加,抑制 WT1 mRNA 表达水平可降低细胞周期蛋白 D1 表达,抑制癌细胞增殖,促使癌细胞凋亡^[22]。WT1 mRNA 在多形性胶质母细胞瘤中呈高表达,发挥促进癌细胞增殖和迁移作用^[23]。本研究发现,WT1 mRNA 在 AML 中表达水平增加,WT1 mRNA 高表达与 AML 患者预后有关,证明 WT1 在 AML 中发挥致癌基因作用。PANDEY 等^[24]研究结果显示,WT1 mRNA 在急性早幼粒细胞白血病患者骨髓样本中表达水平增加,WT1 mRNA 高表达可上调白血病细胞中细胞周期蛋白 A1 mRNA 表达水平,促进癌细胞增殖。

综上所述,AML 患者骨髓组织中 MDR1 mRNA、SOX4 mRNA、WT1 mRNA 表达水平均增加,Cox 比例风险回归分析结果显示,MDR1 mRNA 高表达、SOX4 mRNA 高表达、WT1 mRNA 高表达与 AML 患者预后不良有关,提示 MDR1、SOX4、WT1 均参与了 AML 的发病机制,可为 AML 病情评估、预后预测及靶向治疗提供参考。本研究局限之处在于随访时间过短,MDR1、SOX4、WT1 与 AML 患者预后的关系尚有待进一步延长随访时间加以证实。

参考文献

- [1] SWAMINATHAN M, WANG E S. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(12): 1389-1400.
- [2] 周誉,李慧,郭青龙. 靶向急性髓系白血病特定基因亚型的治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(10): 1297-1303.
- [3] KONG F B, DENG Q M, DENG H Q, et al. Siva-1 regulates multidrug resistance of gastric cancer by targeting MDR1 and MRP1 via the NF- κ B pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 1558-1566.
- [4] CHEN X, XU M, XU X, et al. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 106.
- [5] HANADA S, TSURUTA T, HARAGUCHI K, et al. Long-term survival of pancreatic cancer patients treated

with multimodal therapy combined with WT1-targeted dendritic cell vaccines [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(2):397-406.

[6] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.

[7] 王建祥, 顾闰夏. 急性髓系白血病的靶向治疗进展 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(7):6-12.

[8] ESTEY E H. Acute myeloid leukemia; 2019 update on risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(10):1267-1291.

[9] BOSSENNEC M, DI ROIO A, CAUX C, et al. MDR1 in immunity: friend or foe [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12):e1499388.

[10] CHEN M L, SUN A, CAO W, et al. Physiological expression and function of the MDR1 transporter in cytotoxic T lymphocytes [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5):e20191388.

[11] AL-GHAFARI A B, AL QAHTANI A M, ALTURKI S N, et al. Association between MDR1 polymorphisms and XELIRI and XELOX chemoresistance in saudi patients with colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5):155.

[12] LIM J S, JUNG G Y, PARK S Y. Nkx-2. 5 regulates MDR1 expression via its upstream promoter in breast cancer cells [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(12):e100.

[13] KASSEM N M, MEDHAT N, KASSEM H A, et al. Chemotherapeutic resistance in egyptian acute myeloid leukemia patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(8):2421-2427.

[14] ZHANG J, XIAO C, FENG Z, et al. SOX4 promotes the growth and metastasis of breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:468.

[15] MORENO C S. SOX4: the unappreciated oncogene [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1):57-64.

[16] MORAN J D, KIM H H, LI Z, et al. SOX4 regulates invasion of bladder cancer cells via repression of WNT5a [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(2):359-370.

[17] LIU H, WU Z, ZHOU H, et al. The SOX4/miR-17-92/RB1 axis promotes prostate cancer progression [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(8):765-776.

[18] LU J W, HSIEH M S, HOU H A, et al. Overexpression of SOX4 correlates with poor prognosis of acute myeloid leukemia and is leukemogenic in zebrafish [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(8):e593.

[19] QU Y, WANG Y, WANG P, et al. Overexpression of long noncoding RNA HOXA-AS2 predicts an adverse prognosis and promotes tumorigenesis via SOX4/PI3K/AKT pathway in acute myeloid leukemia [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8):1745-1759.

[20] HE X, ZOU H, WANG F. SOX4-induced upregulation of ARHGAP9 promotes the progression of acute myeloid leukemia [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(8):1227-1234.

[21] HASTIE N D. Wilms' tumour 1 (WT1) in development, homeostasis and disease [J]. *Development*, 2017, 144(16):2862-2872.

[22] ZHANG Y, YAN W T, YANG Z Y, et al. The role of WT1 in breast cancer: clinical implications, biological effects and molecular mechanism [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(8):1474-1480.

[23] WEI L, LI P, ZHAO C, et al. Upregulation of microRNA-1270 suppressed human glioblastoma cancer cell proliferation migration and tumorigenesis by acting through WT1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:4839-4848.

[24] PANDEY S, MOAZAM M, GHIMIREY N, et al. WT1 regulates cyclin A1 expression in K562 cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(5):2016-2028.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-28)

(上接第 2474 页)

与靶基因 GOLPH3 在胃癌中的表达及其机制 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(5):623-627.

[15] ZHANG G, LUO L, DING X, et al. MicroRNA-126 inhibits tumor cell invasion and metastasis by downregulating ROCK1 in renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):2029-2036.

[16] 崖文童, 黄群. 长链非编码 RNA 在肾细胞癌发生、发展中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(24):108-111.

[17] 刘毅豪, 黄智峰, 钟晓, 等. 肾细胞癌术后长期生存的影响因素分析 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(4):781-783.

[18] LU G J, DONG Y Q, ZHANG Q M, et al. MiRNA-221 promotes proliferation, migration and invasion by targeting TIMP2 in renal cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5224-5529.

[19] KHELLA H W, BUTZ H, DING Q, et al. MiR-221/222 are involved in response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(11):1748-1758.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-05-11)