

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.003

· 基础研究 ·

## miR-221 对慢性粒细胞白血病 K562 细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制

于游游<sup>a</sup>, 李彬<sup>b</sup>, 闫婷<sup>c</sup>, 张长庚<sup>a</sup>(哈励逊国际和平医院 a. 检验科; b. 护理部; c. 回访中心, 河北 衡水 053000)

**[摘要]** **目的:** 探讨下调 miR-221 对慢性粒细胞白血病(CML)K562 细胞增殖和凋亡的影响及其相关的调控机制。**方法:** 将 K562 细胞分为对照组、miRNA 阴性对照(miR-NC)组、miR-221 inhibitor 组、miR-221 inhibitor+阴性对照 siRNA(NC siRNA)组和 miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组。其中, 对照组细胞不进行另外处理; miR-NC 组和 miR-221 inhibitor 组分别采用 miR-NC 和 miR-221 inhibitor 转染至细胞; miR-221 inhibitor+NC siRNA 组和 miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组采用已稳定转染 miR-221 inhibitor 的细胞再分别转染 NC siRNA 和 SOCS3 siRNA。用 qPCR 鉴定 miR-221 inhibitor 的转染效率, CCK-8 法检测各组细胞的增殖活性, Annexin V-FITC/PI 双染色流式术检测各组细胞的凋亡水平, WB 实验检测各组细胞的 SOCS3、p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的蛋白表达水平。**结果:** 与对照组比较, miR-221 inhibitor 组细胞内 miR-221 的表达显著下调( $P<0.01$ ), 细胞增殖活性在转染后 48、72 h 时明显降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 凋亡细胞数量明显增加( $P<0.01$ ), 细胞内 SOCS3 的表达水平明显增加( $P<0.01$ ), 而 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的表达水平均明显降低(均  $P<0.01$ )。与 miR-221 inhibitor 组比较, miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组细胞增殖活性在转染后 24、48 和 72 h 时明显增加( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 凋亡细胞数量明显减少( $P<0.01$ ), 细胞内 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的表达水平均明显增加(均  $P<0.01$ )。**结论:** 下调 miR-221 可能通过上调 SOCS3 表达抑制 JAK-STAT3 信号通路, 从而抑制 K562 细胞增殖并促进其凋亡。

**[关键词]** miR-221; 慢性粒细胞白血病; 凋亡; 增殖; JAK-STAT 信号通路

**[中图分类号]** R733.72; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1311-07

## Effects of miR-221 on cell proliferation and apoptosis of chronic myeloid leukemia K562 cells and its mechanism

YU Youyou<sup>a</sup>, LI Bin<sup>b</sup>, YAN Ting<sup>c</sup>, ZHANG Changgeng<sup>a</sup> (a. Department of Laboratory Medicine; b. Department of Nursing; c. Return Visit Center, Harraison International Peace Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of down-regulation of miR-221 on cell proliferation and apoptosis of chronic myeloid leukemia (CML) K562 cells and its related regulatory mechanism. **Methods:** K562 cells were divided into control group, miRNA negative control (miR-NC) group, miR-221 inhibitor group, miR-221 inhibitor+ negative control siRNA (NC siRNA) group and miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA group. The cells in the control group received no additional treatment. Cells in miR-NC group and miR-221 inhibitor group were transfected with miR-NC and miR-221 inhibitor, respectively. Cells in miR-221 inhibitor+NC siRNA group and miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA group were transfected with NC siRNA and SOCS3 siRNA, respectively, on the basis of successful transfection with miR-221 inhibitor. The transfection efficiency of miR-221 inhibitor was identified by qPCR. Cell viability in each group was measured by CCK-8 assay. Apoptosis in each group was detected by Annexin V-FITC/PI staining using a flow cytometry. The protein expressions of SOCS3, p-JAK1, p-JAK2, p-STAT3 and survivin in each group were detected by WB. **Results:** Compared with the control group, miR-221 expression was significantly down-regulated in miR-221 inhibitor group ( $P<0.01$ ), cell viability was significantly reduced at 48 and 72 h after transfection ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), the number of apoptotic cells was significantly increased ( $P<0.01$ ), the expression of SOCS3 was significantly increased ( $P<0.01$ ) and the expression levels of p-JAK1, p-JAK2, p-STAT3 and survivin were significantly reduced (all  $P<0.01$ ). Compared with miR-221 inhibitor group, cell viability was significantly increased at 24, 48 and 72 h after transfection ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), the number of apoptotic cells was significantly decreased ( $P<0.01$ ) and the expression levels of p-JAK1, p-JAK2, p-STAT3 and survivin were significantly increased in miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA group (all  $P<0.01$ ). **Conclusion:** Down-regulation of miR-221 inhibits proliferation and promotes apoptosis of K562 cells, the mechanism of which

**[基金项目]** 河北省指令性课题计划资助项目(No.ZL20140057)。Project supported by Mandatory Plan of Hebei Province (No.ZL20140057)

**[作者简介]** 于游游(1981-), 男, 本科, 主管技师, 主要从事白血病的基础研究, E-mail: yuyouyoujjhh@163.com

**[通信作者]** 张长庚(ZHANG Changgeng, corresponding author), 博士, 主任技师, 主要从事肿瘤医学检验的研究, E-mail: zhangq-iane@yeah.net

may be related with up-regulating SOCS3 expression to suppress JAK-STAT3 signaling pathway.

**[Key words]** miR-221; chronic myeloid leukemia (CML); apoptosis; proliferation; JAK-STAT signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(12): 1311-1317. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.12.003]

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种骨髓增生性疾病,其特征在于粒细胞系增殖增加但不丧失分化能力<sup>[1]</sup>。目前临床上针对CML主要有4种治疗方法,分别是酪氨酸激酶抑制剂治疗、骨髓抑制或白细胞去除术治疗、脾切除术和干扰素 $\alpha$ -2b治疗。CML临床前期可以长达6年,但一旦进入临床期病程进展加快,病情恶化迅速<sup>[2]</sup>。因此,阐明CML的机制对于改善CML的治疗十分重要。MicroRNA(miRNA)是一种长度为20~25个核苷酸的内源性单链非编码RNA,可以通过结合靶基因3' UTR区,来改变靶基因表达,从而参与调控细胞增殖、凋亡、细胞分化和应激反应的多种生物学效应<sup>[3]</sup>。miR-221作为miRNAs的一员,定位于X染色体p11.3区约1 kb的区域,且在包含CML在内的多种肿瘤细胞中过度表达<sup>[4-6]</sup>。有文献报道<sup>[7-9]</sup>,沉默miR-221可以通过上调靶基因细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)表达来抑制膀胱癌、肝癌和胰腺癌细胞增殖。在CML细胞中SOCS3低表达,而过表达SOCS3能通过下调JAK-STAT通路来抑制CML细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。因此,本研究探讨下调miR-221表达是否通过SOCS3/JAK-STAT3信号通路来参与抑制CML细胞增殖和诱导凋亡,为CML寻找新的诊断和治疗的生物标志物。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株与主要试剂

人CML细胞株K562(CCL-243)购自美国ATCC公司。胎牛血清(FBS)(10099141)和Annexin V-FITC/PI双染试剂盒(V13245)购自美国Invitrogen公司,RPMI-1640培养基(12633012)、Lipofectamine 2000转染试剂盒(11668019)和DAPI染液(D1306)购自美国Thermo Fisher Scientific公司,CCK-8细胞计数试剂盒(C0037)、TRIzol试剂(R0016)、RIPA裂解液(P0013B)和BCA蛋白测定试剂盒(P0012S)购自上海碧云天生物技术有限公司,miR-221 inhibitor和miR negative control(miR-NC)由上海吉玛生物制药公司合成,SOCS3 siRNA(sc-41000)和Negative control siRNA(NC-siRNA)(sc-37007)购自美国Santa Cruz公司,PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒(RR047A)和SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II试剂盒(RR820A)购自日本TaKaRa公司, Survivin(ab469)、p-JAK1(ab138005)、p-JAK2(ab32101)、p-STAT3(ab76315)、SOCS3(ab14939)抗体

和HRP标记的山羊抗兔二抗(ab150077)购自美国Abcam公司。

### 1.2 细胞培养

K562细胞生长于含有10% FBS的RPMI-1640培养基中,每2~3 d更换一次培养基。当细胞处于对数生长期时,使用含有EDTA的0.25%胰蛋白酶将细胞消化,RPMI 1640培养基重悬后接种于6孔板进行后续操作。

### 1.3 miR-221 inhibitor 转染

转染前1 d,选择生长状态良好的K562细胞按照 $1 \times 10^5$ 个/孔的细胞密度接种于6孔板中,细胞汇合度达50%~70%后,按Lipofectamine 2000转染试剂盒说明书进行辅助转染50 nmol/L的miR-221 inhibitor或miR-NC,并分别命名为miR-221 inhibitor组和miR-NC组。收集细胞采用qPCR鉴定转染效率。取稳定转染的细胞用于后续实验。

### 1.4 qPCR检测K562细胞中miR-221的表达水平

收集K562细胞和已转染miR-221 inhibitor或miR-NC的K562细胞,用TRIzol试剂萃取细胞内总RNA。总RNA经Genesys 10s型紫外分光光度仪定量后,每样本取2  $\mu$ g总RNA采用PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser逆转录为cDNA。利用cDNA、引物和SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II Kit在ABI 7500 PCR仪进行实时荧光定量PCR实验。所用的引物miR-221 F: 5' -AGGGGTGTAACATCCTCGACTG-3', R: 5' -TATTGCGGTTCGTGGAGTCG-3'; U6 F: 5' -GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', R: 5' -CGCTTCAGAATTTGCGTGTGCAT-3'。以U6作为miR-221的内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-221的相对表达量。

### 1.5 SOCS3 siRNA 转染

取稳定转染miR-221 inhibitor细胞,采用Lipofectamine 2000转染试剂分别辅助转染SOCS3 siRNA或NC siRNA,分别命名为miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA组和miR-221 inhibitor+NC siRNA组。收集细胞并通过WB实验鉴定SOCS3蛋白表达后,用于后续实验。

### 1.6 CCK-8实验检测转染前后K562细胞增殖活性

分别取各组K562细胞,以 $5 \times 10^3$ 细胞/孔接种于96孔板,分别培养24、48和72 h。在实验处理时间点时,分别加入10  $\mu$ l CCK-8试剂,并在室温下反应1 h后,利用Multiskan FC型酶标仪在450 nm处检测光密度(D)值,并绘制细胞存活曲线。

### 1.7 Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测转染前

### 后K562细胞凋亡水平

分别取各组K562细胞,以 $6 \times 10^4$ 细胞/孔接种于24孔板,并培养48 h后,用0.25%胰蛋白酶消化后,用PBS缓冲液重悬以获取单细胞悬液。加入200  $\mu$ l缓冲液、10  $\mu$ l FITC标记的Annexin V和5  $\mu$ l的PI染液,室温孵育30 min。用流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

### 1.8 WB实验检测K562细胞中p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3和survivin蛋白的表达

分别取各组K562细胞,以 $5 \times 10^5$ 细胞/孔接种于6孔板,并培养48 h后,收集细胞。使用RIPA缓冲液裂解细胞后提取蛋白,用BCA蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度。每样品取20  $\mu$ g蛋白进行12%的SDS-PAGE分离,然后将蛋白条带经电转移至PVDF膜上。用含5%脱脂牛奶的TBST封闭后,然后按照1:3 000的稀释比例加入SOCS3、survivin、p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3和GAPDH的一抗在4  $^{\circ}$ C下孵育过夜,TBST洗膜后,加入HRP标记的二抗(1:2 000稀释)室温孵育45 min。TBST洗膜后,采用ECL化学发光显影。Image J软件扫描蛋白条带灰度值,以GAPDH蛋白作为内参进行半定量测定。

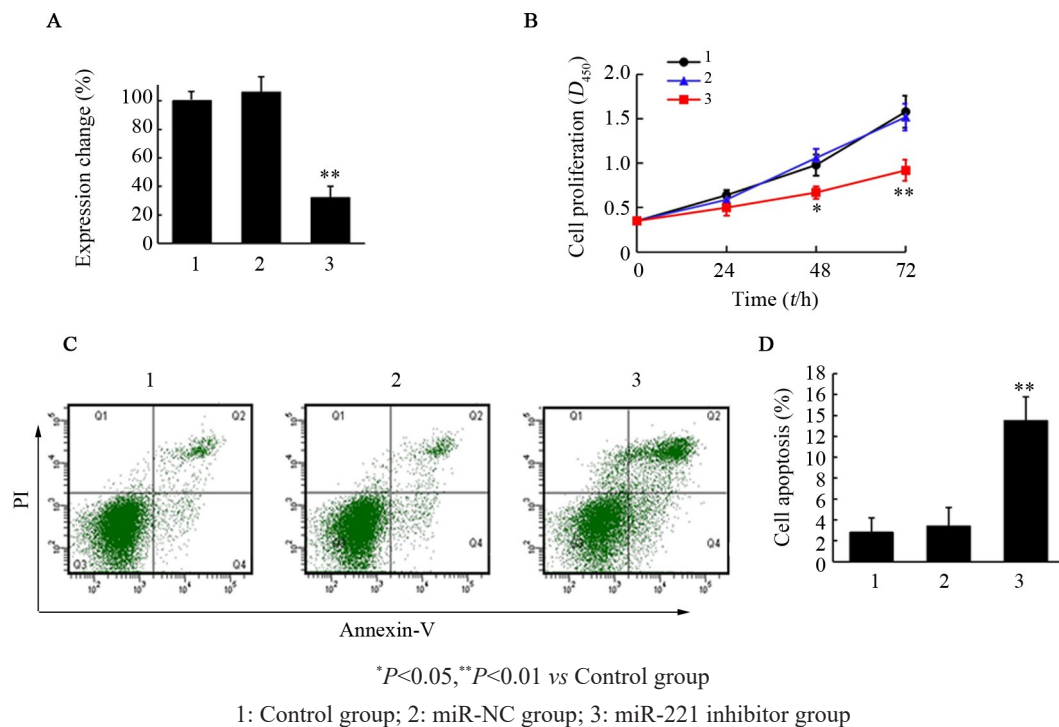
### 1.9 统计学处理

qPCR、CCK-8、Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术、WB等实验均重复3次。采用SPSS 20.0软件进行统计分析,用GraphPad Prism 7软件绘制图片。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-221 inhibitor转染抑制K562细胞增殖并诱导细胞凋亡

qPCR检测结果(图1A)显示,与对照组比较,miR-NC组细胞中miR-221表达无明显变化( $P > 0.05$ ),而miR-221 inhibitor组细胞中miR-221表达明显降低( $P < 0.01$ )。CCK-8检测结果(图1B)显示,与对照组比较,miR-NC组细胞增殖活性无明显变化( $P > 0.05$ ),而miR-221 inhibitor组细胞在48、72 h时细胞增殖活性明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测结果(图1C、D)显示,miR-221 inhibitor组细胞在48 h时细胞凋亡率明显增加( $P < 0.01$ )。



A: The transfection efficiency of miR-221 inhibitor was detected by qPCR; B: Cell proliferation viability was measured by CCK-8 assay; C and D: Cell apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI staining

图1 下调miR-221抑制K562细胞增殖并诱导细胞凋亡

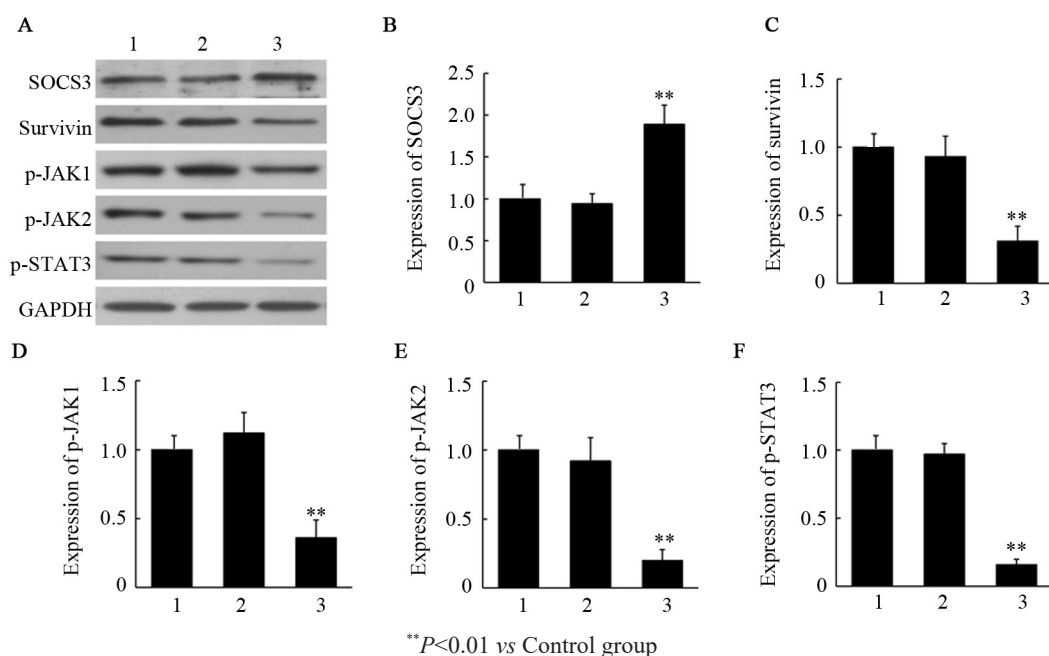
Fig.1 Down-regulation of miR-221 inhibited proliferation and induced apoptosis of K562 cells



2.2 miR-221 inhibitor 转染上调 K562 细胞中 SOCS3 蛋白表达并下调 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 蛋白表达

WB 实验结果(图2)显示,与对照组比较,miR-

221 inhibitor 组细胞中 SOCS3 蛋白表达明显增加( $P < 0.01$ ), p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的蛋白表达均明显降低(均  $P < 0.01$ ); 而 miR-NC 组中蛋白表达无明显变化( $P > 0.05$ )。



1: Control group; 2: miR-NC group; 3: miR-221 inhibitor group

A: Representative WB images of SOCS3, survivin, p-JAK1, p-JAK2 and p-STAT3 proteins; B-F: Statistical results of SOCS3 (B), survivin (C), p-JAK1 (D), p-JAK2 (E) and p-STAT3 (F) expression levels

图2 下调 miR-221 促进 K562 细胞 SOCS3 表达从而抑制 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 表达  
**Fig.2 Down-regulation of miR-221 promoted the expression of SOCS3, inhibited the expressions of p-JAK1, p-JAK2, p-STAT3 and survivin in K562 cells**

2.3 SOCS3 siRNA 转染逆转 miR-221 inhibitor 对 K562 细胞增殖的抑制作用和对细胞凋亡的诱导作用

在已转染 miR-221 inhibitor 的 K562 细胞转染 SOCS3 siRNA 后 WB 检测, 结果(图 3A、B)显示, 与 miR-221 inhibitor 组比较, miR-221 inhibitor+NC siRNA 组细胞中 SOCS3 蛋白的表达无明显变化( $P > 0.05$ ), 而 miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组细胞中 SOCS3 蛋白的表达明显降低( $P < 0.01$ )。CCK-8 法检测细胞增殖活性结果(图 3C)显示, 与 miR-221 inhibitor 组比较, miR-221 inhibitor+NC siRNA 组细胞增殖活性无明显变化( $P > 0.05$ ), 而 miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组细胞在 24、48 和 72 h 时细胞增殖活性明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。Annexin V-FITC/PI 双染流式细胞术检测细胞凋亡结果(图 3D、E)显示, miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组细胞在 48 h 时细胞凋亡明显降低( $P < 0.01$ )。

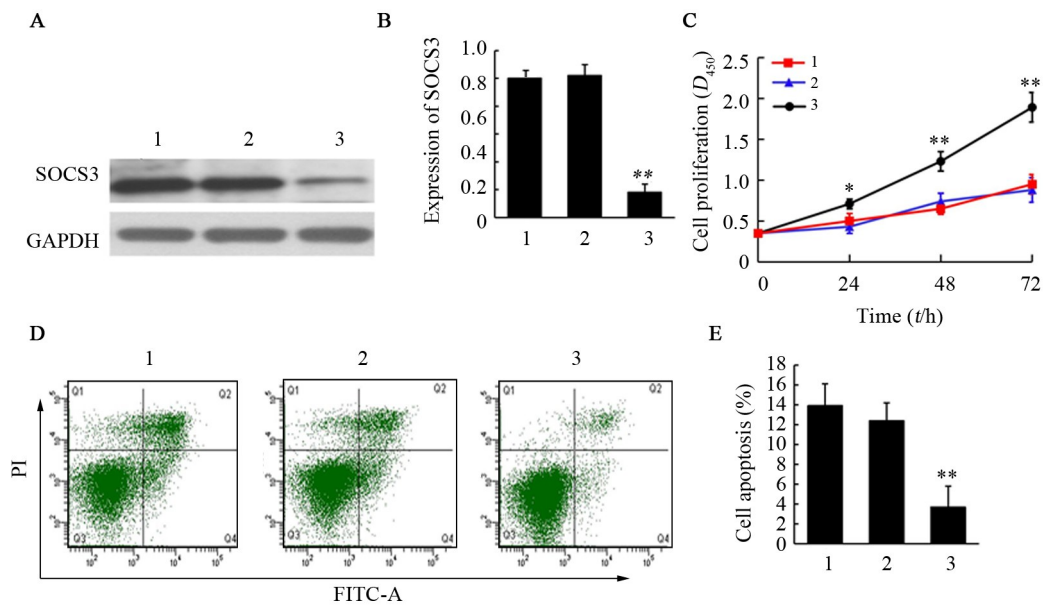
2.4 SOCS3 siRNA 转染影响 miR-221 inhibitor 诱导的 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的蛋白表达

WB 检测结果(图 4)显示, 与 miR-221 inhibitor 组

比较, miR-221 inhibitor+SOCS3 siRNA 组细胞中 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的蛋白表达均明显增加(均  $P < 0.01$ ); 而 miR-221 inhibitor+NC siRNA 组中蛋白表达无明显变化( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

大量研究<sup>[12-13]</sup>表明, JAK-STAT 信号激活可以介导多种细胞因子信号转导并广泛参与细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生理过程。另外, JAK-STAT 信号通路激活可以上调其下游与肿瘤发病机制相关 Bcl-2、survivin、Cyclin D1 和 c-Myc 等癌基因的表达<sup>[14-15]</sup>。STAT 转录因子家族包含 7 个成员, 包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。STAT3 是 STAT 家族中研究最广泛且与肿瘤的发生和发展最密切的转录因子<sup>[16]</sup>。CML 是第一个确定与染色体异常相关的癌症, 95% 的患者具有费城染色体(Ph 染色体)<sup>[17]</sup>。Ph 染色体的形成是与 22 号染色体的部分 BCR 基因与 9 号染色体上的 ABL 基因融合相关, 这种融合基因产生异常的 BCR-ABL 蛋白<sup>[18]</sup>。



\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs miR-221 inhibitor group

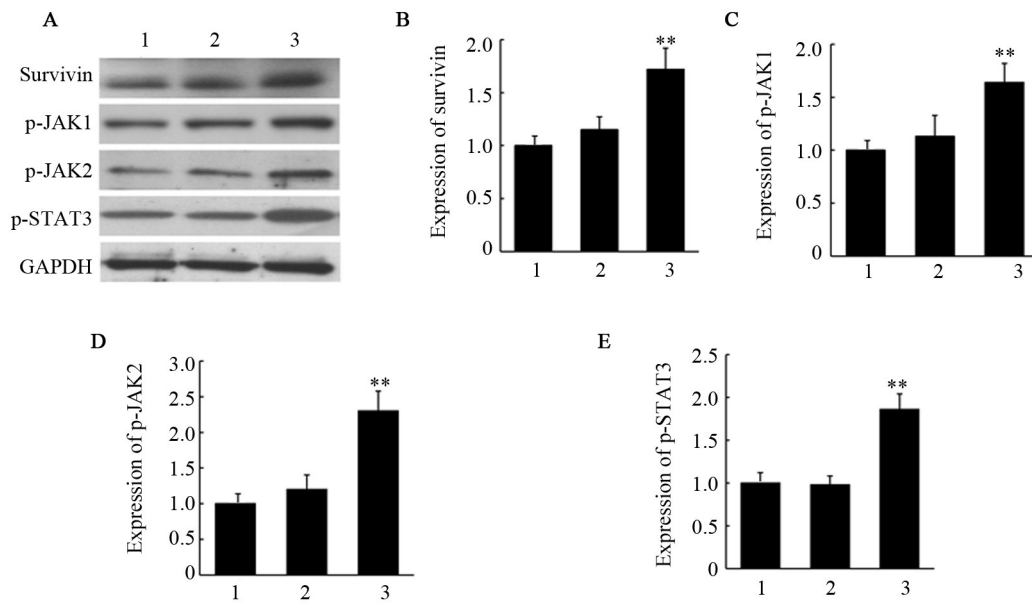
1: miR-221 inhibitor; 2: miR-221 inhibitor+NC siRNA; 3: miR-221 inhibitor+SOCS53 siRNA

A and B: The expression of SOCS3 protein was detected by WB; C: Cell viability was measured by CCK-8 assay;

D and E: Cell apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI staining.

图3 沉默SOCS3逆转miR-221 inhibitor对K562细胞增殖和凋亡的影响

Fig.3 Silencing SOCS3 reversed the effect of miR-221 inhibitor on proliferation and apoptosis of K562 cells



\*\*P<0.01 vs miR-221 inhibitor group

1: miR-221 inhibitor; 2: miR-221 inhibitor+NC siRNA; 3: miR-221 inhibitor+SOCS53 siRNA

A: Representative WB images of survivin, p-JAK1, p-JAK2 and p-STAT3 proteins; A-E: Statistical results of survivin (B), p-JAK1 (C), p-JAK2 (D) and p-STAT3 (E) expression levels

图4 沉默SOCS3逆转miR-221 inhibitor对K562细胞p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3和survivin蛋白表达的抑制作用

Fig.4 Silencing SOCS3 reversed the inhibitory effect of miR-221 inhibitor on the expressions of p-JAK1, p-JAK2, p-STAT3 and survivin in K562 cells

而JAK-STAT信号通路失调在BCR-ABL诱导的恶性转化中起着重要作用<sup>[19-20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>表明,JAK2抑制

剂可以抑制CML细胞下游效应因子并阻断BCR-ABL介导的肿瘤形成。SOCS3可通过抑制JAK激酶

与受体结合从而抑制 JAK 磷酸化,或通过与 JAK 竞争性结合抑制 N 端激酶抑制区(N-terminal kinase inhibitory region, KIR)从而抑制 STAT3 磷酸化,在 JAK-STAT3 信号通路中发挥负调控作用<sup>[22-23]</sup>。在 CML 细胞中 SOCS3 低表达,而过表达 SOCS3 能抑制 CML 细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。已有文献<sup>[4]</sup>报道,miR-221 在 CML 中发挥癌基因作用。另外,有文献报道<sup>[7-9]</sup>,SOCS3 是 miR-221 的靶基因之一。因此,本研究旨在探讨 miR-221 在 CML 细胞 K562 中与 SOCS3/JAK-STAT 信号的调控作用,以及研究抑制 miR-221 对 K562 细胞增殖与凋亡的影响。

本研究发现,转染 miR-221 inhibitor 后,K562 细胞增殖减缓并诱导细胞凋亡,这与秦娜等<sup>[4]</sup>报道的一致。已有文献<sup>[24]</sup>指出,抑制 miR-221 可以通过靶向细胞周期相关基因 p27<sup>Kip1</sup> 负向调控前列腺癌细胞的增殖潜能。同时有研究<sup>[7-9]</sup>表明,沉默 miR-221 可以通过上调 SOCS3 表达来抑制膀胱癌、肝癌和胰腺癌细胞增殖。因此,本研究进一步采用 WB 检测了 K562 细胞中 SOCS3 和 JAK-STAT 信号关键分子以及细胞存活相关蛋白 survivin 的表达,发现转染 miR-221 inhibitor 后,K562 细胞 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 的表达显著降低,SOCS3 表达显著升高。提示 miR-221 可能通过 SOCS3/JAK-STAT 信号通路参与对 CML 细胞增殖和凋亡的调控。为证明这一假设,本研究进一步对已稳定转染 miR-221 inhibitor 的 K562 细胞进行了 SOCS3 siRNA 转染,结果发现,下调 SOCS3 后能逆转 miR-221 inhibitor 对细胞增殖以及 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 和 survivin 蛋白表达的抑制作用和对细胞凋亡的诱导作用。这一研究结果证实了,下调 miR-221 通过上调 SOCS3 表达抑制 JAK-STAT3 信号通路,来参与对 K562 细胞增殖和细胞凋亡的调控作用。

综上所述,抑制 miR-221 的表达通过调节 SOCS3/JAK-STAT3 信号通路参与抑制 K562 细胞增殖并诱导细胞凋亡。未来 miR-221 可能会成为 CML 新的诊断和治疗的生物标志物,可能会为临床治疗 CML 药物提供新的方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] HEHLMANN R, HOCHHAUS A, BACCARANI M. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2007, 370(9584): 342-350. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61165-9.
- [2] KUAN J W, SU A T, LEONG C F, et al. Systematic review of pre-clinical chronic myeloid leukaemia[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(5): 465-484. DOI:10.1007/s12185-018-2528-x.
- [3] OH M, RHEE S, MOON J H, et al. Literature-based condition-specific miRNA-mRNA target prediction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174999. DOI:10.1371/journal.pone.0174999. 10.3969/j.issn.1006-7795.2017.04.018.
- [4] 秦娜, 李广波, 郭树霞, 等. MicroRNA-221 (miR-221) 抑制 p27<sup>Kip1</sup> 蛋白促进慢性粒细胞白血病的发生[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(4): 580-585. 10.3969/j.issn.1006-7795.2017.04.018.
- [5] FU Y, LIU M Y, LI F X, et al. MiR-221 promotes hepatocellular carcinoma cells migration via targeting PHF<sub>2</sub>[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4371405[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535842/>. DOI:10.1155/2019/4371405.
- [6] ABAK A, AMINI S, ESTIAR M A, et al. Analysis of miRNA-221 expression level in tumors and marginal biopsies from patients with breast cancer (cross-sectional observational study) [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(1): 169-175. DOI:10.7754/Clin.Lab.2017.170821.
- [7] LIU H, CHANG J K, HOU J Q, et al. Inhibition of miR-221 influences bladder cancer cell proliferation and apoptosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3193-3199.
- [8] HUANG S, ZHOU D, LI Y X, et al. In vivo and in vitro effects of microRNA-221 on hepatocellular carcinoma development and progression through the JAK-STAT3 signaling pathway by targeting SOCS3[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3500-3514. DOI: 10.1002/jcp.26863.
- [9] XIE J, WEN J T, XUE X J, et al. MiR-221 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells via down regulation of SOCS3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1914-1921. DOI: 10.26355/eur-rev\_201804\_14714.
- [10] LIU Y X, WANG L, LIU W J, et al. MiR-124-3p/B4GALT1 axis plays an important role in SOCS3-regulated growth and chemosensitivity of CML[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 69[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982324/>. DOI:10.1186/s13045-016-0300-3.
- [11] QIU X X, GUO G J, CHEN K, et al. A requirement for SOCS-1 and SOCS-3 phosphorylation in Bcr-Abl-induced tumorigenesis[J/OL]. *Neoplasia*, 2012, 14(6): 547-558[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394197/>. DOI:10.1596/neo.12230.
- [12] TRUONG A D, HOANG C T, HONG Y, et al. Dataset on characterization of recombinant interleukin-23 $\alpha$ , IL-12p40 and IL-23 complex protein, which activates JAK-STAT signaling pathway in chicken cell lines using immunocytochemical staining[J/OL]. *Data Brief*, 2018, 16: 799-805[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848064/>. DOI:10.1016/j.dib.2017.12.008.
- [13] TIAN Y S, ZHONG D, LIU Q Q, et al. Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways[J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(3): 977-988. DOI:10.3171/2017.5.JNS163165.
- [14] XIAO C H, HONG H, YU H Z, et al. MiR-340 affects gastric cancer cell proliferation, cycle, and apoptosis through regulating SOCS3/JAK-STAT signaling pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(4): 278-283. DOI:10.1080/08923973.2018.1455208.
- [15] RUAN Z Y, YANG X Y, CHENG W W. OCT4 accelerates tumorigenesis through activating JAK/STAT signaling in ovarian cancer side population cells[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 389-399 [2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314052/>. DOI:10.2147/CMAR.S180418.
- [16] HUYNH J, ETEMADI N, HOLLANDE F, et al. The JAK/STAT3 axis: A comprehensive drug target for solid malignancies[J]. *Semin Cancer*

- Biol, 2017, 45: 13-22. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.06.001.
- [17] LIU K Y, HU J T, WANG X Q, et al. Chronic myeloid leukemia blast crisis presented with AML of t(9;22) and t(3;14) mimicking acute lymphocytic leukemia[J/OL]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22961[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805270/>. DOI:10.1002/jcla.22961.
- [18] TRIVEDI P, VARMA P, PATEL D, et al. Clinical implications of simultaneous occurrence of variant Philadelphia translocations in chronic myeloid leukemia[J]. J Assoc Genet Technol, 2019, 45(2): 61-65.
- [19] VAN ET TEN R A. Oncogenic signaling: new insights and controversies from chronic myeloid leukemia[J/OL]. J Exp Med, 2007, 204(3): 461-465[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2137897/>. DOI:10.1084/jem.20062335.
- [20] HELGASON G V, KARVELA M, HOLYOAKE T L. Kill one bird with two stones: potential efficacy of BCR-ABL and autophagy inhibition in CML[J]. Blood, 2011, 118(8): 2035-2043. DOI:10.1182/blood-2011-01-330621.
- [21] SAMANTA A, PERAZZONA B, CHAKRABORTY S, et al. Janus kinase 2 regulates Bcr-Abl signaling in chronic myeloid leukemia[J/OL]. Leukemia, 2011, 25(3): 463-472[2019-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072513/>. DOI: 10.1038/leu.2010.287.
- [22] BARCLAY J L, ANDERSON S T, WATERS M J, et al. SOCS3 as a tumor suppressor in breast cancer cells, and its regulation by PRL [J]. Int J Cancer, 2009, 124(8): 1756-1766. DOI:10.1002/ijc.24172.
- [23] PIERCONTI F, MARTINI M, PINTO F, et al. Epigenetic silencing of SOCS3 identifies a subset of prostate cancer with an aggressive behavior[J]. Prostate, 2011, 71(3): 318-325. DOI: 10.1002/pros.21245.
- [24] GALARDI S, MERCATELLI N, GIORDA E, et al. MiR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1[J]. J Biol Chem, 2007, 282(32): 23716-23724. DOI:10.1074/jbc.M701805200.

[收稿日期] 2019-09-01

[修回日期] 2019-12-02

[本文编辑] 王映红