

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.023

RUNX3 基因在急性髓系白血病中的表达及预后意义*

杨小燕¹ 李 鹏^{2,3} 吴西军⁴ 吴昌学^{5,6}度媛媛¹ 李 燕¹ 杨红兰¹ 潘海新¹ 何志旭^{7Δ}

(1 贵州医科大学附属医院儿科 贵州 贵阳 550004; 2 贵阳市公共卫生救治中心 贵州 贵阳 550004;

3 贵州医科大学 贵州 贵阳 550004; 4 贵州医科大学组织工程与干细胞实验中心 贵州 贵阳 550004;

5 贵州医科大学分子生物学重点实验室 贵州 贵阳 550004;

6 贵州医科大学地方病与少数民族性疾病教育部重点实验室 贵州 贵阳 550004;

7 中国医学科学院成体干细胞转化研究重点实验室 贵州 贵阳 550004)

摘要 目的: 探讨 RUNX3 (Runx transcription factors-3) 在急性髓系白血病中的表达及临床预后意义。**方法:** 利用 GEPIA 和 UALCAN 数据库分析 RUNX3 在急性髓系白血病以及各亚型中 mRNA 表达情况。对癌症基因组图谱 (The cancer genome atlas, TCGA) 公共数据集中 AML RNA-Seq 数据采用 Kaplan-Meier Plotter 法对 AML 患者总生存期进行分析。利用 UALCAN 和 String 数据库对 RUNX3 相关基因及其蛋白互作网络和参与的生物学过程进行分析。**结果:** 与正常外周血样本相比, RUNX3 在急性髓系白血病患者外周血样本中高表达。在 AML 各亚型中, RUNX3 在 M0 和 M6 中表达最高, 在 M4 和 M5 中表达最低。RUNX3 高表达的患者总生存期短 ($P=0.038$)。此外, 本研究发现, 与 RUNX3 主要相互作用的蛋白是 NOTCH1 ($P=0$, $R=0.62$), PRF1 ($P=0$, $R=0.6$), GZMB ($P=1.7e-06$, $R=0.46$)。主要参与的生物学过程有细胞黏附、小 GTP 酶介导的信号转导通路以及造血生成过程 ($P=0.0202$) 等。**结论:** RUNX3 在 AML 中高表达, 且在亚型中表达水平存在差异。RUNX3 高表达的 AML 患者预后较差。该研究为深入研究 RUNX3 在 AML 发生发展中的作用提供重要理论依据。

关键词: 急性髓系白血病; RUNX3 基因; 表达; 预后

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)02-313-06

Expression and Prognostic Significance of RUNX3 Gene
in Acute Myeloid Leukemia*YANG Xiao-yan¹, LI Peng^{2,3}, WU Xi-jun⁴, WU Chang-xue^{5,6}, TUO Yuan-yuan¹, LI Yan¹, YANG Hong-lan¹, PAN Hai-xin¹, HE Zhi-xu^{7Δ}

(1 Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004, China;

2 Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004, China; 3 Guiyang public health treatment center, Guiyang, Guizhou, 550004,

China; 4 Tissue Engineering and Stem Cell Research Center, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004, China;

5 The Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004, China;

6 The Key Laboratory of Endemic and Ethnic Disease, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550004, China;

7 Key Laboratory of Adult Stem Cell Translation Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Guiyang, Guizhou, 550004, China)

ABSTRACT Objective: To explore the RUNX3 (Runx transcription factors - 3) expression in acute myeloid leukemia and its clinical prognostic significance. **Methods:** The mRNA expression of RUNX3 was analyzed in acute myeloid leukemia (AML) and each subtype by using the GEPIA and UALCAN databases. The overall survival of AML patients was analyzed by Kaplan-Meier Plotter method using RNA-seq data from AML samples in The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. UALCAN and String databases were used to analyze RUNX3 related genes and their protein interaction networks, biological function enrichment and biological processes involved. **Results:** RUNX3 was highly expressed in the blood samples of patients with acute myeloid leukemia compared with normal peripheral blood samples. Analysis of RUNX3 expression in AML subtypes showed that RUNX3 expression was highest in M0 and M6, and lowest in M4 and M5. Patients with high expression of RUNX3 had a short overall survival ($P=0.038$). In addition, this study found that RUNX3 mainly interacts with NOTCH1 ($P=0$, $R=0.62$), PRF1 ($P=0$, $R=0.6$), and GZMB ($P=1.7e-06$, $R=0.46$). The major biological processes involved include cell adhesion, small GTP-mediated signal transduction pathway and hematopoiesis process ($P=0.0202$). **Conclusions:** RUNX3 is highly expressed in AML, and the expression level is different in each subtype. Patients with AML with high

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760025); 中国医学科学院科技项目(2018PT31048);

贵州省科技计划项目([2016]7240, [2012]009 和 [2017] 5718)

作者简介: 杨小燕(1986-), 女, 硕士生导师, 副主任医师, 主要研究方向: 白血病分子机制研究, E-mail: 469389553@qq.com

Δ 通讯作者: 何志旭(1967-), 男, 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 血液肿瘤防治研究, E-mail: 1521082737@qq.com, 电话: 13595017670

(收稿日期: 2019-06-23 接受日期: 2019-07-18)

expression of RUNX3 have poor prognosis. This study provides an important theoretical basis for the in-depth study of the role of RUNX3 in the occurrence and development of AML.

Key words: Acute myeloid leukemia; RUNX3 gene; Expression; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-313-06

前言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukaemia, AML)是成年人最常见的急性白血病类型,发病率高达 75-80%^[1]。近年来,尽管联合化疗、造血干细胞移植以及免疫治疗取得了较大的进展,但患者预后仍较差。18-60 岁成年 AML 患者 5 年后的总体生存率(Overall survival, OS)约为 40%。老年患者的总体生存率更差,60 岁以上患者的总体生存率仅为 10%左右^[2]。因此,寻找一种高度敏感的分子标志物,指导早期诊断和预后判断具有重要临床意义。

RUNX3 是 RUNX 转录因子家族成员之一,于 1994 年被 Levanon D 等发现,最初被命名为急性髓性白血病 2 基因^[3]。研究发现,RUNX3 与肾癌、胃癌以及肺癌等多种实体瘤的发生发展密切相关^[4-6]。然而,关于 RUNX3 在 AML 中的表达失调和生物功能具有什么样的临床意义,目前尚缺乏这方面的大样本研究。

本文通过在线数据库分析 RUNX3 基因的表达和对患者预后的影响,以及其相关蛋白互作网络和参与的主要生物学过程,探索其临床价值,为进一步研究 RUNX3 在急性髓系白血病发生发展过程中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 RUNX3 在急性髓系白血病中的表达情况

利用 CELL (Cancer Cell Line Encyclopedia) 数据库分析 RUNX3 基因在血液系统疾病,尤其在急性髓系白血病中的表达情况^[11]。同时,利用 GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) 数据库^[12]分析比较 RUNX3 基因在正常外周血样本(n=70)和急性髓系白血病患者外周血样本(n=173)中 mRNA 的表达情况。

1.2 RUNX3 在急性髓系白血病不同亚型中的表达分析

通过 UALCAN 数据库^[13](<http://ualcan.path.uab.edu>)获得急性髓系白血病 TCGA 数据,AML 总例数 171,其中 M0(n=16),M1 (n=42),M2 (n=39),M3 (n=16),M4 (n=35),M5(n=18),M6 (n=2),M7 (n=3)。通过 UALCAN 数据库在线分析 RUNX3 在 AML 不同亚型中的表达情况。

1.3 RUNX3 表达对急性髓系白血病患者预后的影响

利用 GEPIA 数据库在线应用 survival 选项分析 54 例急性髓系白血病患者(其中 RUNX3 低表达和高表达组各 27 例)RUNX3 表达与患者生存时间的 Kaplan-Meier 曲线。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

1.4 与 RUNX3 相关的蛋白以及功能分析

利用 UALCAN 对 RUNX3 相关基因进行分析,获得与其正相关的前 100 个基因。利用 String 数据库^[14]对 RUNX3 基因信号转导通路进行了初步探索,构建相关蛋白网络图,获得与

RUNX3 主要相关的基因。采用 GEPIA 在线数据库对主要相关基因进行相关性分析。同时通过 String 数据库分析 RUNX3 相关基因主要富集功能及参与的主要生物学过程。

1.5 统计学方法

急性髓系白血病与正常外周血样本中 RUNX3 基因表达,以及在 AML 各亚型 (M0-M7) 中的表达差异采用 t 检验。RUNX3 基因表达与患者预后的关系采用 Kaplan-Meier 模型进行生存分析。所用数据采用在线统计学分析, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RUNX3 在急性髓系白血病中的表达情况

利用 CELL (Cancer Cell Line Encyclopedia) 数据库分析 RUNX3 基因在血液系统疾病中的表达情况,发现 RUNX3 在 AML 中呈现高表达,在常见血液系统疾病中表达排第三位(见图 1)。同时,利用 GEPIA(Gene Expression Profiling Interactive Analysis) 数据库分析比较 RUNX3 基因在正常和急性髓系白血病患者外周血样本中 mRNA 的表达情况,结果显示与正常外周血样本相比,RUNX3 基因在 AML 明显高表达,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见图 2)。

2.2 RUNX3 的表达水平及与急性髓系白血病不同亚型的关系

为了进一步明确 RUNX3 在 AML 不同临床亚型中表达情况,利用 UALCAN 数据库进行分析显示,RUNX3 在 M0 和 M6 中高表达,在 M4 和 M5 中表达最低。其中,M0-vs-M2 ($P=0.018$),M0-vs-M4 ($P=0.007$),M0-vs-M5 ($P=0.009$),M2-vs-M6 ($P=0.016$),M3-vs-M4 ($P=0.013$),M3-vs-M5 ($P=0.025$),M3-vs-M6 ($P=0.011$),M4-vs-M6 ($P=0.043$),M5-vs-M6 ($P=0.012$) 表达差异具有统计学意义(见表 1)(见图 3)。

2.3 RUNX3 表达水平与急性髓系白血病患者预后的关系

对 RUNX3 表达水平与 AML 患者生存期的关系进行分析。利用 GEPIA 得到高表达 RUNX3 组与低表达 RUNX3 组各 27 例患者(共 54 例样本)的生存期曲线,发现在 AML 中 RUNX3 基因高表达患者的总体生存期 (overall survival, OS)短于低表达组患者($P=0.038$)(见图 4)。

2.4 与 RUNX3 的相关基因及其相互作用的蛋白网络

利用 UALCAN 数据库对 RUNX3 的相关性基因进行分析,获得与 RUNX3 正相关的前 100 个基因。采用 String 数据库分析得到与 RUNX3 相互作用的蛋白网络,蛋白质互作作用 (protein protein interaction, PPI)富集 $P=6.43e-06$ (见图 5)。其中在 PPI 网络中与 RUNX3 主要相互作用的有 NOTCH1,GZMB 和 PRF1(见图 5)。同时利用 GEPIA 数据库分别分析 RUNX3 与 NOTCH1,GZMB 和 PRF1 之间的相关性,结果显示 RUNX3 与 NOTCH1,GZMB 和 PRF1 之间有显著的相关性,RUNX3 vs NOTCH1($P=0$, $R=0.62$),RUNX3 vs PRF1($P=0$, $R=0.6$),RUNX3

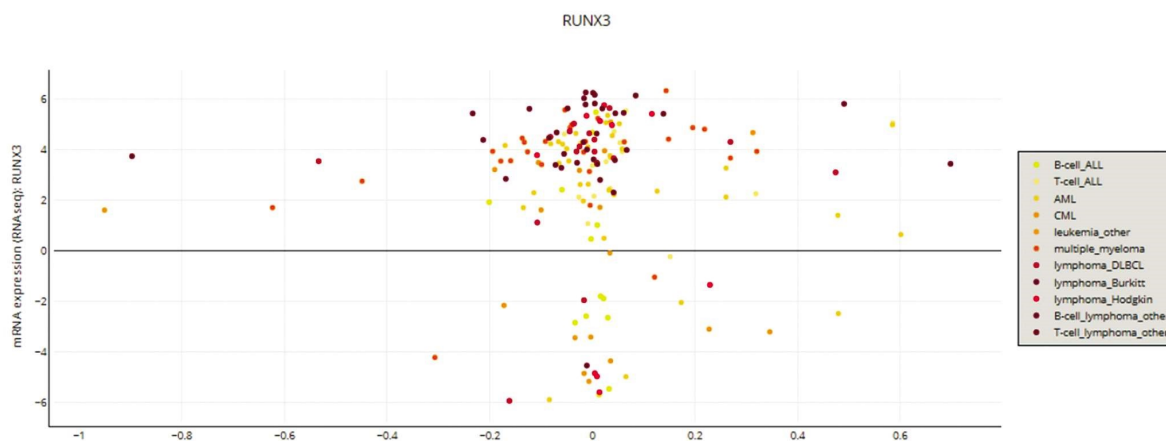


图1 RUNX3 在急性髓系白血病中的表达情况

Fig.1 Expression of RUNX3 in acute myeloid leukemia

vs GZMB($P=1.7e-06$, $R=0.46$) (见图6)。主要富集功能有鸟苷核苷酸交换因子活性、GTP 酶结合、Ras GTP 酶结合、脂质激酶活性以及钙依赖蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性(见图7)。主要参与的生物学过程有细胞黏附、小 GTP 酶介导的信号转导通路、造血作用、T 细胞激活、免疫系统、Notch 信号通路、Ras 蛋白信号转导的调控等(见图8)。

3 讨论

急性髓系白血病是目前全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。近年来,随着分子生物学研究的深入,发现一些 AML 重要分子标志物,如 FLT3-ITD, KIT 和 TP53 等^[11-13],进而开发出一些靶向治疗药物,极大地改善了部分急性髓系白血病患者的预后^[14]。然而,急性髓系白血病分子机制复杂,不同亚型异质性大。因此,寻找 AML 发生发展的关键分子或靶点,对于开发治疗急性髓系白血病的新的靶向药物具有重要的理论和临床意义,一直是国内外研究的热点。

RUNX 转录因子家族 (RUNX family transcription factor)是造血发育中的关键转录调控因子,介导参与细胞的增殖、分化、造血等重要生物学过程。其异常表达在肿瘤的发生发展过程中扮演重要角色^[15,16]。RUNX3 作为 RUNX 转录因子家族中的一员,其是转录生长因子 $-\beta$ (Transforming growth factor- β , TGF- β) 信号转导通路下游的一个效应因子,在调控细胞死亡、血管生成、上皮-间充质转化、细胞迁移和侵袭等生物学功能中起到重要作用^[17,18]。Sakakura 等^[19]研究发现,与正常胃黏膜相比, RUNX3 在胃癌腹膜转移的临床组织样本表达显著降低。RUNX3 表达的减少与乳腺癌的进展显著相关,5 年总生存率差($P=0.0348$)^[20]。Kim BR^[21]等发现,与癌旁正常结肠组织相比,结直肠癌组织中 RUNX3 表达的减少与肿瘤淋巴结转移分期显著相关。同时 RUNX3 过表达抑制了结直肠癌细胞的迁移和侵袭。RUNX3 通过下调 MMP-9 的表达抑制细胞迁移和侵袭, RUNX3 阴性表达与较差的 5 年总体生存率相关($P=0.0348$)^[22]。Jili S 等^[23]研究报道, RUNX3 在喉鳞状细胞癌中与正常对照组相比显著下调并高度甲基化。RUNX3 的高表达抑制喉鳞状细胞癌细胞的迁移、侵袭和增殖。然而,有趣的是,最近一些研究提出 RUNX3 基因有致癌作用, RUNX3 过表达在头颈部肿瘤中频繁出现,其过表达促进头颈部癌细胞生长,抑制细胞调

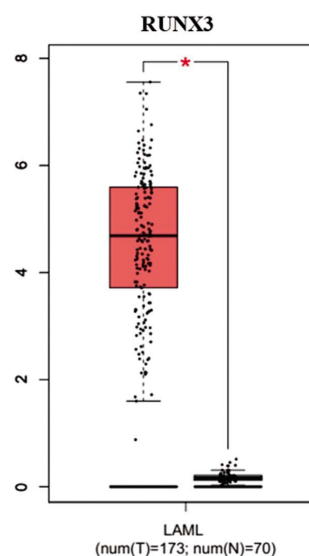


图2 RUNX3 在急性髓系白血病患者和正常样本中的表达情况(注明:

T:肿瘤;N:正常)

Fig. 2 Expression of RUNX3 in acute myeloid leukemia patients and normal samples

Note: T:Tumor, N:Normal.

亡^[24]。此外, RUNX3 在卵巢癌细胞系细胞核和卵巢癌组织中均有表达,并具有促生长作用^[25]。Lee^[26]等研究发现,在正常皮肤组织中 RUNX3 不表达,而在恶性黑色素瘤中呈现高表达状态。RUNX3 在口腔鳞状细胞癌(Oral squamous cell carcinoma, OSCC)细胞中高表达,通过诱导其恶性行为和产生溶骨因子,导致其骨浸润和骨溶解^[27]。因此, RUNX3 与实体肿瘤的发生发展密切相关,在多种癌症中具有抑制癌症或促进癌症的作用。但到目前为止, RUNX3 在白血病中的表达模式,功能作用以及预后意义研究报道尚少。

在 Choi 白血病数据中发现, RUNX3 在成人慢性 T 细胞白血病中高表达^[28]。其次,通过对白血病细胞进行分析发现, RUNX3 在白血病细胞中高表达,尤其在 T 细胞白血病和急性髓系白血病细胞中表达明显增高^[29]。以上研究结果与本研究结果一致,本研究发现 RUNX3 在急性髓系白血病中高表达,其表达增高仅次于 T 细胞和 B 细胞急性淋巴细胞白血病,位于白血病中第三位。Lin^[30]等研究发现,不伴 RUNX3 基因甲基化

表 1 RUNX3 在急性髓系白血病各亚型中的表达情况
Table 1 Expression of RUNX3 in different subtypes of acute myeloid leukemia

Comparison (Subtypes)	TCGA samples (n)	Expression level (Transcript per million)	Statistical significance (P-value)
M0-vs-M1	M0=16-vs- M1=42	M0=98.574 -vs- M1=29.031	0.058
M0-vs-M2	M0=16-vs- M2=39	M0=98.574 -vs- M2=35.418	0.018*
M0-vs-M3	M0=16-vs-M3=16	M0=98.574 -vs- M3=48.563	0.081
M0-vs-M4	M0=16-vs-M4=35	M0=98.574 -vs- M4=21.054	0.007*
M0-vs-M5	M0=16-vs-M5=18	M0=98.574 -vs- M5=25.334	0.009*
M0-vs-M6	M0=16-vs- M6=2	M0=98.574 -vs- M6=86.33	0.878
M0-vs-M7	M0=16-vs- M7=3	M0=98.574 -vs- M7=66.241	0.549
M1-vs-M2	M1=42-vs-M2=39	M1=29.031 -vs- M2=35.418	0.234
M1-vs-M3	M1=42-vs- M3=16	M1=29.031 -vs- M3=48.563	0.622
M1-vs-M4	M1=42-vs-M4=35	M1=29.031-vs- M4=21.054	0.066
M1-vs-M5	M1=42-vs-M5=18	M1=29.031 -vs- M5=25.334	0.137
M1-vs-M6	M1=42-vs- M6=2	M1=29.031 -vs- M6=86.33	0.146
M1-vs-M7	M1=42-vs-M7=3	M1=29.031 -vs- M7=66.241	0.633
M2-vs-M3	M2=39-vs- M3=16	M2=35.418 -vs- M3=48.563	0.1
M2-vs-M4	M2=39-vs- M4=35	M2=35.418 -vs- M4=21.054	0.336
M2-vs-M5	M2=39-vs-M5=18	M2=35.418 -vs- M5=25.334	0.432
M2-vs-M6	M2=39-vs- M6=2	M2=35.418 -vs- M6=86.33	0.016*
M2-vs-M7	M2=39-vs-M7=3	M2=35.418 -vs- M7=66.241	0.237
M3-vs-M4	M3=16-vs-M4=35	M3=48.563 -vs- M4=21.054	0.013*
M3-vs-M5	M3=16-vs-M5=18	M3=48.563 -vs- M5=25.334	0.025*
M3-vs-M6	M3=16-vs-M6=2	M3=48.563 -vs- M6=86.33	0.011*
M3-vs-M7	M3=16-vs-M7=3	M3=48.563 -vs- M7=66.241	0.538
M4-vs-M5	M4=35-vs-M5=18	M4=21.054 -vs- M5=25.334	0.905
M4-vs-M6	M4=35-vs- M6=2	M4=21.054 -vs- M6=86.33	0.043
M4-vs-M7	M4=35-vs- M7=3	M4=21.054 -vs- M7=66.241	0.233
M5-vs-M6	M4=35-vs-M6=2	M5=25.334 -vs- M6=86.33	0.012*
M5-vs-M7	M5=18-vs-M7=3	M5=25.334 -vs- M7=66.241	0.141
M6-vs-M7	M6=2-vs-M7=3	M6=86.33 -vs- M7=66.241	0.233

Note: * $P < 0.05$.

的急性白血病患者与存在 RUNX3 甲基化的患者相比较,伴有 RUNX3 基因甲基化的患者化疗缓解率低。该研究结果表明 RUNX3 对急性白血病疗效有一定的预测作用。本研究发现 RUNX3 mRNA 表达水平对 AML 患者的 OS 存在显著影响。与低表达组相比,RUNX3 高表达组 AML 患者的 OS 显著缩短。Cheng^[1]等研究结果显示,AML 患者 RUNX3 表达增高,高表达 RUNX3 的 AML 组患者 EFS 和 OS 差。Sun^[2]等研究发现与正常对照组相比较,RUNX3 高表达 AML 患者 OS 差。结合本研究发现及既往文献报道可以推测,RUNX3 表达可能成为 AML 患者预后有价值的新型生物标志物。本研究除了明确 RUNX3 在 AML 中的临床意义外,进一步对 RUNX3 的相关性基因以及蛋白相互作用进行了分析,发现 RUNX3 主要与 NOTCH1,

PRF1 和 GZMB 相互作用。此外,我们也对 RUNX3 基因信号转导通路进行了初步探索,发现 RUNX3 相关蛋白生物学功能主要富集在鸟苷核苷酸交换因子活性、GTP 酶结合、Ras GTP 酶结合、脂质激酶活性以及钙依赖蛋白丝氨酸 / 苏氨酸磷酸酶活性。主要参与的生物学过程有细胞黏附、小 GTP 酶介导的信号转导通路、造血作用、T 细胞激活、免疫系统、Notch 信号通路、Ras 蛋白信号转导的调控等。这对进一步研究 RUNX3 在急性髓系白血病中的作用及分子机制奠定了基础。

综上所述,本研究通过对 TCGA 数据库中急性髓系白血病 RUNX3 基因信息的深入挖掘和系统性的分析,提出 RUNX3 基因在急性髓系白血病中高表达,且与 AML 患者预后不良相关,在 AML 中具有促癌作用。此外,分析了 RUNX3 相

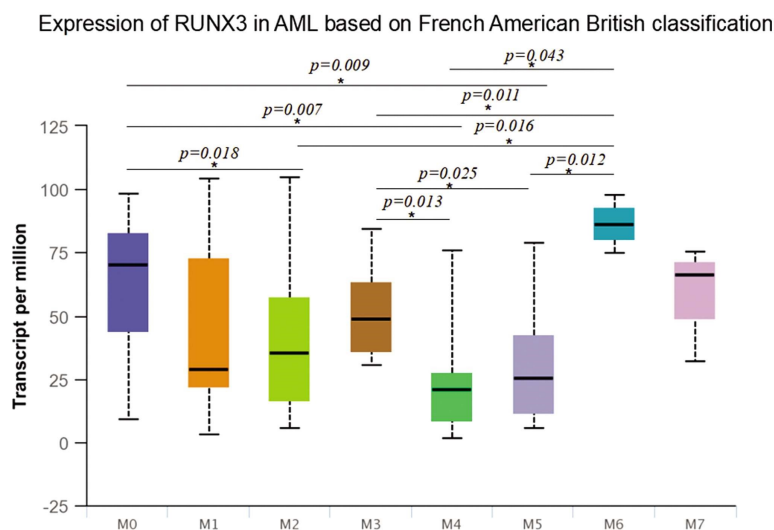


图3 RUNX3在急性髓系白血病M0-M7亚型中的表达情况

Fig. 3 Expression of RUNX3 in the M0-M7 subtype of acute myeloid leukemia

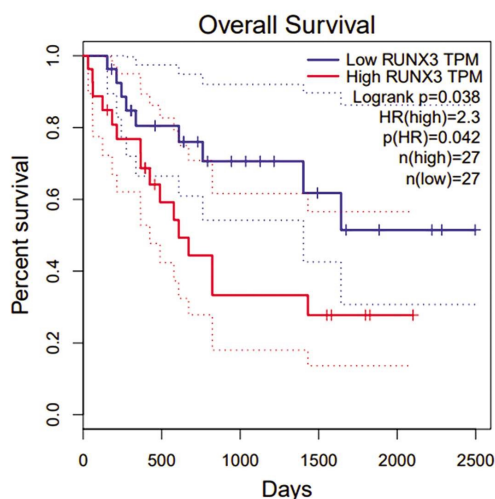


图4 RUNX3对急性髓系白血病患者预后的影响

Fig.4 Prognostic significance of RUNX3 in patients with acute myeloid leukemia

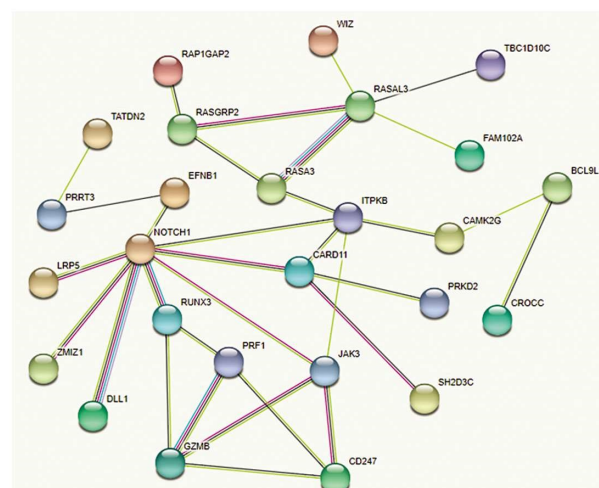


图5 RUNX3相关基因蛋白交互网络

Fig.5 RUNX3 protein-protein interaction network of correlated genes

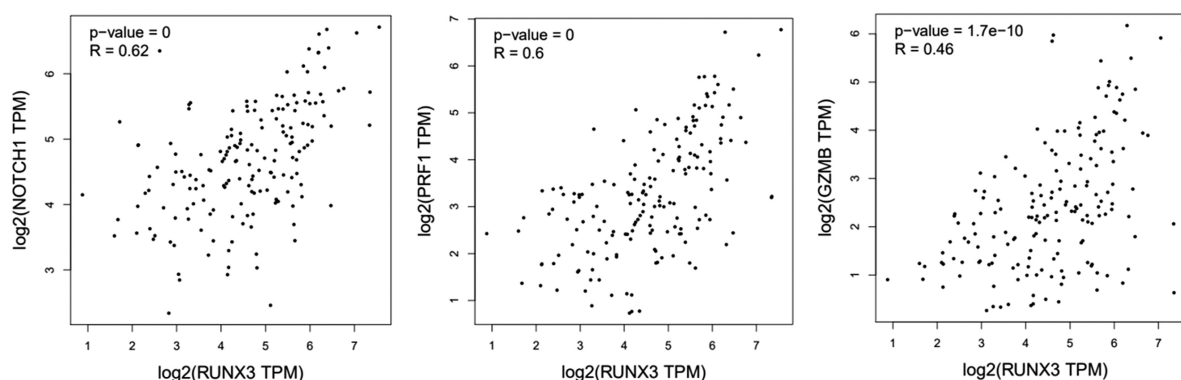


图6 与 RUNX3 主要相互作用基因的相关性分析

Fig.6 Correlation analysis of major interacting genes with RUNX3

关蛋白交互网络,以及对 RUNX3 相关基因的主要生物学功能富集和参与的生物学过程进行了预测。为进一步的试验研究提供了依据与线索,为急性髓系白血病患者精准治疗分子标志的选择提供了新的思路。

参考文献(References)

- [1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukemia [J]. The Lancet, 2018, 392(10147): 593-606
- [2] Tian C, Li YY, Hu DZ. Advances of targeting therapy in acute myeloid leukemia [J]. Zhong guo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2018, 26(4): 1253-1256

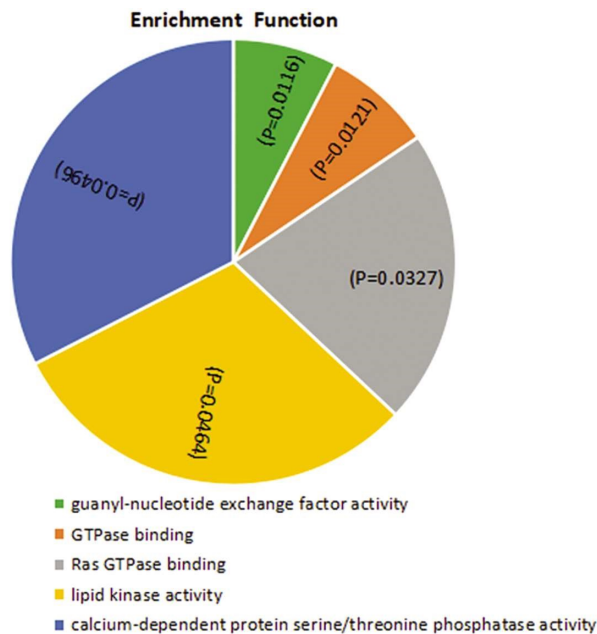


图 7 RUNX3 相关基因主要富集生物学功能分析

Fig. 7 Biological function analysis of RUNX3 correlated genes

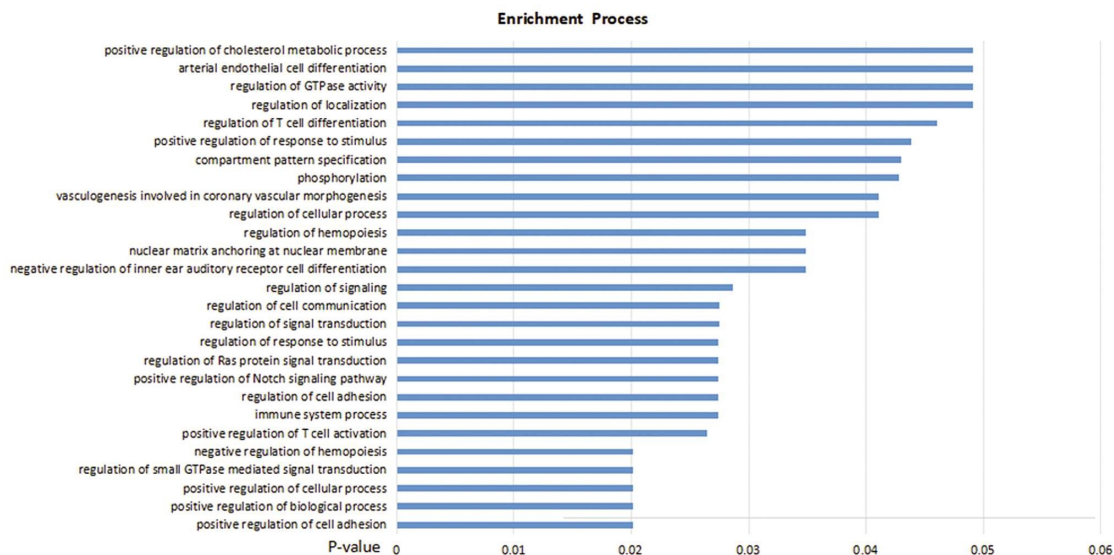


图 8 RUNX3 相关基因主要参与的生物学过程分析

Fig. 8 Biological process analysis of RUNX3 correlated genes

- [3] Levanon D, Negreanu V, Bernstein Y, et al. AML1, AML2, and AML3, the human members of the runt domain gene-family: cDNA structure, expression, and chromosomal localization [J]. Genomics, 1994, 23(2): 425-32
- [4] Chen F, Liu X, Cheng Q, et al. RUNX3 regulates renal cell carcinoma metastasis via targeting miR-6780a-5p/E-cadherin/EMT signaling axis [J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101042-101056
- [5] Wang N, Sui F, Ma J, et al. Site-specific hypermethylation of RUNX3 predicts poor prognosis in gastric cancer [J]. Arch Med Res, 2016, 47(4): 285-292
- [6] Xu L, Lan H, Su Y, et al. Clinicopathological significance and potential drug target of RUNX3 in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 2855-2865
- [7] Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity[J]. Nature, 2012, 483(7391): 603-607
- [8] Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. Nucleic Acid Res, 2017, 45(W1): W98-W102
- [9] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658
- [10] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. Nucleic Acid Res, 2015, 43(Database issue): D447-52
- [11] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 454-464
- [12] 宫本法, 谭业辉, 廖爱军, 等. KIT D816 突变对伴 t(8;21) 复发急性髓系白血病预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6): 460-464

(下转第 323 页)

- [17] Dogan B, Akıdan M, Erol MK, et al. Optical coherence tomography angiography findings in malignant hypertensive retinopathy [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2019, 82(1): 72-77
- [18] Zhang Y, Zhao L, Li H, et al. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 453-458
- [19] 郭海叶, 陶钧. 针刺联合滋阴活血通络方对非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变患者细胞因子 VEGF、IGF-1 的作用 [J]. *中医药信息*, 2019, 36(3): 42-45
- [20] 陆锦昆, 潘海林, 苏宏业, 等. 瑞舒伐他汀联合依帕司他治疗 2 型糖尿病早期视网膜病变的疗效及对血清 IGF-1、BNP、HbA1c 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 2087-2089
- [21] Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth [J]. *Biomedical Reports*, 2017, 7(2): 115-122
- [22] 张石华, 戴莉, 李晓雯, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝对糖尿病视网膜病变患者症状改善及血清 bFGF IGF-1 VEGF 水平变化的影响[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(10): 1667-1670
- [23] Banaszak B, Świątochowska E, Banaszak P, et al. Endothelin-1 (ET-1), N-terminal fragment of pro-atrial natriuretic peptide (NTpro-ANP), and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) in children with primary hypertension and hypertension of renal origin [J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(1): 37-42
- [24] Jain A, Chen S, Yong H, et al. Endothelin-1 traps potentially reduce pathologic markers back to basal levels in an in vitro model of diabetes[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2): 189-195
- [25] Xu M, Lu YP, Hasan AA, et al. Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension - Meta-Analysis of Clinical Studies[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(2): 304-313
- [26] 梁春娇, 黄鑫, 王杨, 等. 血浆 FA、ET-1、Hcy、VEGF 水平与妊娠高血压综合征的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5290-5293
- [27] Trihono PP, Wulandari N, Supriyatno B. Asymptomatic proteinuria in Indonesian adolescent students [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(3): 694-700
- [28] 黄初梅, 杨建东. 妊娠高血压视网膜病变的影响因素分析及对母婴妊娠结局的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(5): 887-890
- [29] Saavedra H, Toncel C, Delgado V, et al. Reversible pulmonary hypertension and high-output heart failure triggered by pregnancy in a patient with congenital arteriovenous malformation: A case report[J]. *Obstet Med*, 2019, 12(2): 97-99
- [30] Younes ST, Ryan MJ. Pathophysiology of Cerebral Vascular Dysfunction in Pregnancy-Induced Hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(7): 52

(上接第 318 页)

- [13] Devillier R, Mansat-De MV, Gelsi-Boyer V, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 8388-8396
- [14] Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 3
- [15] de Bruijn M, Dzierzak E. Runx transcription factors in the development and function of the definitive hematopoietic system[J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2061-2069
- [16] Coffman JA. Runx transcription factors and the developmental balance between cell proliferation and differentiation[J]. *Cell Biol Int*, 2003, 27(4): 315-324
- [17] Chen F, Liu X, Bai J, et al. The emerging role of RUNX3 in cancer metastasis (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1227-1236
- [18] Manandhar S, Lee YM. Emerging role of RUNX3 in the regulation of tumor microenvironment[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(4): 174-181
- [19] Sakakura C, Hasegawa K, Miyagawa K, et al. Possible involvement of RUNX3 silencing in the peritoneal metastases of gastric cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6479-6488
- [20] Bai J, Yong HM, Chen FF, et al. RUNX3 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(11): 1813-1823
- [21] Kim BR, Kang MH, Kim JL, et al. RUNX3 inhibits the metastasis and angiogenesis of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2601-2608
- [22] Zhou WN, Du YF, Bai J, et al. RUNX3 plays a tumor suppressor role by inhibiting cell migration, invasion and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2378-2386
- [23] Jili S, Eryong L, Lijuan L, et al. RUNX3 inhibits laryngeal squamous cell carcinoma malignancy under the regulation of miR-148a-3p/DNMT1 axis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(8): 597-605
- [24] Kudo Y, Tsunematsu T, Takata T. Oncogenic role of RUNX3 in head and neck cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(2): 387-393
- [25] Lee CW, Chuang LS, Kimura S, et al. RUNX3 functions as an oncogene in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 410-417
- [26] Lee JH, Pyon JK, Kim DW, et al. Expression of RUNX3 in skin cancer[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(7): 769-774
- [27] Zhou WN, Du YF, Bai J, et al. RUNX3 plays a tumor suppressor role by inhibiting cell migration, invasion and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2378-2386
- [28] Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, et al. A genomic analysis of adult T-cell leukemia[J]. *Oncogene*, 2007, 26(8): 1245-55
- [29] Sun CC, Li SJ, Chen ZL, et al. Expression and prognosis analyses of Runt-related transcription factor family in human leukemia [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2018, 12: 103-111
- [30] Lin DJ, Fan RF, Liu XF. Significance of DNA methylation status of Runx3 gene promoter region in acute leukemia [J]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 2008, 16(2): 263-266
- [31] Cheng CK, Li L, Cheng SH, et al. Transcriptional repression of the RUNX3/AML2 gene by the t (8;21) and inv (16) fusion proteins in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*. 2008, 112(8): 3391-402