

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.032

急性髓系白血病患者外周血 FOXO1、PBX3 的表达 及对预后的预测价值 *

马李洁 赵建强[△] 刘 卉 倪增峰 薛 凤

(西安医学院第一附属医院血液内科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:探讨急性髓系白血病(AML)患者外周血叉头框转录因子 O1(FOXO1)、B 细胞白血病同源盒基因 3(PBX3)的表达及对预后的预测价值。**方法:**前瞻性选取 2017 年 8 月至 2021 年 8 月收治的 60 例急性髓系白血病患者作为研究对象。所有患者均随访 1 年并按照随访结果分为预后良好组(36 例)和预后不良组(24 例)。采用 Pearson 检验进行相关性分析;采用 logistics 回归模型分析 AML 患者预后的独立危险因素;采用 ROC 曲线分析 FOXO1、PBX3 对 AML 患者预后的预测价值。**结果:**预后良好组和预后不良组年龄、性别、BMI 比较无显著差异($P>0.05$),而在血小板、中性粒细胞比值、FOXO1、PBX3、白细胞计数存在显著差异($P<0.05$);FOXO1、PBX3 与血小板、中性粒细胞比值、白细胞计显著正相关($P<0.05$);多因素分析结果显示,血小板、中性粒细胞比值、FOXO1、PBX3、白细胞计数是影响急性髓系白血病患者预后的独立危险因素($P<0.05$);血清 FOXO1、PBX3 预测 AML 患者预后的灵敏度和特异性达到 91.31 %和 92.31 %。**结论:**急性髓系白血病患者外周血 FOXO1、PBX3 的表达上调可作为预测评估其预后发展的可靠血清标志物。

关键词:急性髓系白血病;FOXO1;PBX3;预测价值

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)09-1766-05

Expression of FOXO1 and PBX3 in Peripheral Blood of Patients with Acute Myeloid Leukemia and Their Predictive Value for Prognosis*

MA Li-jie, ZHAO Jian-qiang[△], LIU Hui, NI Zeng-feng, XUE Feng

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions of FOXO1 and PBX3 in peripheral blood of patients with acute myeloid leukemia (AML) and their predictive value for prognosis. **Methods:** Sixty patients with acute myeloid leukemia admitted from August 2017 to August 2021 were prospectively selected as the study subjects. All patients were followed up for 1 year and were divided into a good prognosis group (36 cases) and a poor prognosis group (24 cases) according to the follow-up results. Pearson test was used for correlation analysis; logistic regression model was used to analyze the independent risk factors for the prognosis of AML patients; ROC curve was used to analyze the predictive value of FOXO1 and PBX3 on the prognosis of AML patients. **Results:** There was no significant difference in age, gender and BMI between the good prognosis group and the poor prognosis group ($P>0.05$), but there were significant differences in platelet, neutrophil ratio, FOXO1, PBX3, and white blood cell count ($P<0.05$); FOXO1, PBX3 were positively correlated with platelet, neutrophil ratio, and white blood cell count ($P<0.05$); multivariate analysis showed that platelet, neutrophil ratio, FOXO1, PBX3, and white blood cell count were the prognoses of patients with acute myeloid leukemia. The independent risk factors of AML ($P<0.05$); the sensitivity and specificity of serum FOXO1 and PBX3 in predicting the prognosis of AML patients reached 91.31 % and 92.31 %. **Conclusion:** The up-regulated expressions of FOXO1 and PBX3 in peripheral blood of patients with acute myeloid leukemia can be used as reliable serum markers to predict and evaluate their prognosis.

Key words: Acute myeloid leukemia; FOXO1; PBX3; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)09-1766-05

前言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是一种源自髓系造血干细胞和(或)祖细胞高度异质性的恶性肿瘤^[1]。流式病理学研究显示^[2],AML 好发于老年群体,近年来随着我国人

口结构老龄化其发病率逐年升高。AML 具有早期病发隐匿和无特异性症状的特点,多数患者确诊时均已步入中晚期,致使多数患者治疗后预后较差^[3]。早期预后的准确评估预测是指导临床及时介入治疗干预并改善患者预后的关键。近年来,随着 AML 的研究进展分子层面,相关细胞因子的差异化表达在

* 基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(20JK0893)

作者简介:马李洁(1989-),女,硕士,主治医师,研究方向:血液方面,E-mail:malijie198903@163.com

△ 通讯作者:赵建强(1965-),男,博士,副主任医师,研究方向:多发性骨髓瘤,白血病,E-mail:malijie198903@163.com

(收稿日期:2022-10-08 接受日期:2022-10-31)

AML 病情发展中的重要作用逐渐被揭露^[4]。B 细胞白血病同源盒基因 3(Pre-B-cell leukemia transcription factor 3, PBX3)被发现在 AML 患者中表达上调,其可激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路进而促进多种恶性肿瘤的病情进展^[5]。叉头框转录因子 O1(Forkheadtranscription factor O1, FOXO1)是 FOXO 转录因子家族的成员,其可参与成骨细胞中的 β - 连环蛋白及其他细胞生长、细胞凋亡和抗氧化防御的分子的表达来介导细胞应激反应^[6]。近来研究发现,FOXO1 在 AML 中表达上调。然而,现阶段 FOXO1 和 PBX3 联合检测能否作为预测评估 AML 患者预后病情发展的可靠方案仍缺乏系统研究。基于此背景,本次研究拟通过监测 AML 患者 FOXO1 和 PBX3 的表达,并明确其对 AML 患者预后的预测价值,旨在为后续临床早期调整 AML 治疗方案并改善患者预后提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2017 年 8 月至 2021 年 8 月收治的 60 例急性髓系白血病患者作为研究对象。男性 35 例、女性 25 例,年龄 45~62,平均年龄(51.64±5.64),BMI(24.64±2.31)kg/m²。所有患者均随访 1 年并按照随访结果分为预后良好组(36 例)和预后不良组(24 例)。本次研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①符合《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)》中 AML 诊断标准^[7];②可配合完成预后 1 年随访者;③首次进行治疗者;④患者自愿签署知情同意书;⑤经免疫分型、骨髓穿刺等检查确诊为 AML;

排除标准:①患者心、脑、肺、肝等重要脏器功能严重不全;②存在发热、感染等症状;③合并免疫系统性疾病或其他血液系统疾病者;④骨髓原粒细胞 I 型+II 型<20%;⑤伴有影响预后的染色体核型或分子学标志者。

1.2 方法

1.2.1 患者基线资料采集 采集所有患者基线资料,主要包括年龄、性别、白细胞计数、抗生素使用情况、脾肿大。

1.2.2 外周血样本采集 分别于患者入组后次日清晨(空腹 8 h)

采集外周静脉血 5 mL。获取外周血样本后经 1000 r/min,离心 15 min(离心半径 10 cm),静置分离上层血清,并再次以 1200 r/min 离心 5 min(离心半径 10 cm),完成离心操作后吸取 1.5 mL 血清保存至无酶离心管,并置入 -80℃ 冰箱待测。

1.2.3 qRT-PCR 检测外周血 FOXO1、PBX3 的 mRNA 表达 采用 Trizol 法(上海源叶生物科技有限公司)提取总 RNA,并采用 SYBR Green 荧光染料试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司)和 ABI StepOne PCR 仪(上海湛仪智能科技有限公司)进行逆转录操作,逆转录条件为:98℃、50℃ 和 37℃ 条件下进行逆转录操作,待逆转录为 cDNA 后进行 RT-PCR 扩增,并以 GAPDH 为内参。反应条件为:65℃ 1 min,95℃ 15 s,95℃ 10 min。最后参考 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 FOXO1、PBX3 的 mRNA 相对表达水平。

1.2.4 随访方案 所有患者均采用相同的治疗策略进行干预,并进行预后 1 年随访(以无事件生存和随访期满作为终点事件)。疗效评估方案:骨髓原粒细胞 I 型+II 型(原始单核+幼稚单核细胞)≤5%,巨核细胞系、红细胞系正常,白血病症、体征消失;部分缓解(PR):骨髓原粒细胞 I 型+II 型,临床症状体征未达到 CR;未缓解(NR):未达到 PR 和 CR 标准。参考上述标准本次随访结果可分为预后不良组(18 例)和预后良好组(42 例)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件分析数据,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组间比较采用配对样本 t 检验;计数资料用百分比表示,两两组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组和预后不良组基线资料比较

预后良好组和预后不良组年龄、性别、BMI 比较无显著差异($P>0.05$),而在血小板、中性粒细胞比值、FOXO1、PBX3、白细胞计数存在显著差异($P<0.05$),详情见表 1。

表 1 预后良好组和预后不良组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$, n(%)]

Table 1 Comparison of baseline data between good and poor prognosis groups [$\bar{x}\pm s$, n (%)]

Pathological features	Good prognosis group (n=42)	Poor prognosis group (n=18)	t	P
Age (year)	3.84±0.31	3.89±0.29	0.59	0.55
Gender (male / female)	23/18	11/7	0.13	0.72
BMI(kg/m ²)	22.34±2.21	22.57±2.18	0.37	0.71
Blood platelet(×10 ⁹ /L)	43.57±3.88	24.35±3.24	19.81	0.00
Neutrophil ratio, (%)	34.21±2.54	21.54±2.15	19.78	0.00
FOXO1	1.35±0.21	3.51±0.26	31.15	0.00
PBX3	1.45±0.18	3.21±0.36	19.71	0.00
Leucocyte count(×10 ⁹ /L)	34.21±2.54	45.54±7.54	6.23	0.00

2.2 外周血 FOXO1、PBX3 表达的相关性分析

FOXO1、PBX3 与血小板、中性粒细胞比值、白细胞计显著正相关($P<0.05$),详情见表 2。

2.3 急性髓系白血病患者预后的单因素分析

以两组患者预后结果作为因变量(预后良好=1,预后不良=0)纳入 logistics 回归模型,结果显示,血小板、中性粒细胞比值、

FOXO1、PBX3、白细胞计数是危险因素($P<0.05$)。详情见表 3。

表 2 化疗后外周血 MAP4K4、HIF2 α 的表达与自噬相关因子 LC-3 II、LC-3I、Beclin-1 的关系

Table 2 Relationship between the MAP4K4 and HIF2 α expression in peripheral blood and the autophagy-related factors LC-3, LC-3I, and Beclin-1 after chemotherapy

Indexs	FOXO1 mRNA		PBX3 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Blood platelet ($\times 10^9/L$)	0.38	<0.01	0.40	<0.01
Neutrophil ratio, (%)	0.41	<0.01	0.39	<0.01
Leucocyte count ($\times 10^9/L$)	0.36	<0.01	0.41	<0.01

表 3 急性髓系白血病患者预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the prognosis of patients with acute myeloid leukemia

Indexs	Evaluation	MMSE Scores		
		OR	95%CI	<i>P</i>
Blood platelet ($\times 10^9/L$)	Measured value	1.854	1.654~3.245	<0.001
Neutrophil ratio, (%)	Measured value	1.935	1.235~4.215	<0.001
FOXO1	Measured value	2.357	1.354~6.587	<0.001
PBX3	Measured value	2.678	1.987~7.357	<0.001
Leucocyte count ($\times 10^9/L$)	Measured value	1.534	1.231~3.564	<0.001

2.4 急性髓系白血病患者预后的多因素分析

响急性髓系白血病患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。详情见

以单因素分析具统计学意义因素纳入多因素分析,结果显示,血小板、中性粒细胞比值、FOXO1、PBX3、白细胞计数是影

表 4。

表 4 急性髓系白血病患者预后的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of the prognosis of patients with acute myeloid leukemia

Variable	β	<i>SE</i> (β)	<i>Wald</i> χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
Blood platele	1.634	0.564	4.654	1.835	1.231~3.546	<0.001
Neutrophil ratio	1.735	0.436	4.354	1.657	1.654~5.654	<0.001
FOXO1	2.856	0.652	5.654	2.987	1.236~4.657	<0.001
PBX3	3.123	0.625	6.521	3.578	1.654~6.576	<0.001
Leucocyte count	1.545	0.436	4.352	1.657	1.236~2.654	<0.001
Absolute term	1.654	0.435	5.642	1.987	1.645~3.654	

2.5 血清 FOXO1、PBX3 预测急性髓系白血病预后的诊断效能

性达到 91.31%和 92.31%,详情见表 5 和图 1。

血清 FOXO1、PBX3 预测 AML 患者预后的灵敏度和特异

表 5 血清 FOXO1、PBX3 预测急性髓系白血病预后的诊断效能

Table 5 The diagnostic efficacy of serum FOXO1 and PBX3 in predicting the prognosis of acute myeloid leukemia

Indexs	Youden index number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	95%CI
FOXO1	0.653	81.23	80.23	0.752	0.557-0.835
PBX3	0.687	73.67	75.64	0.703	0.672-0.881
Fit diagnosis	0.821	91.31	92.31	0.872	0.815-0.932

3 讨论

基因突变引起的细胞恶性增殖和成髓细胞增殖不良是

AML 发生的关键。近来,AML 的治疗逐步规范化,使患者预后生存率得到显著提升,但仍处于较低水平,5 年生存率约 27.4 %^[8,9]。近来基础研究证实,白血病细胞的恶性增殖是导致

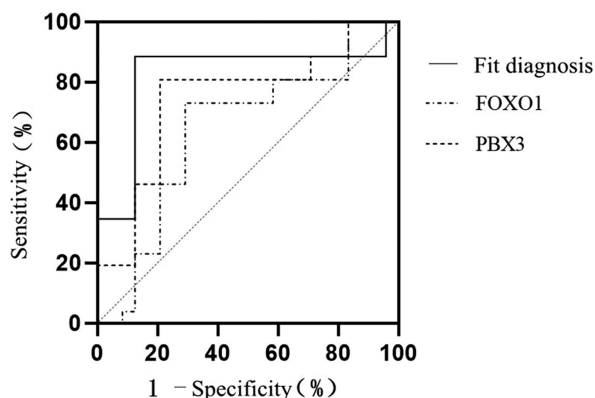


图1 血清 FOXO1、PBX3 预测急性髓系白血病预后的诊断效能

Fig.1 The diagnostic efficacy of serum FOXO1 and PBX3 in predicting the prognosis of acute myeloid leukemia

AML 患者预后死亡的重要因素^[10]。那么,基于此机制筛选血清标志物进而对患者预后发展做出可靠的评估预测并指导临床治疗意义重大。

FOXO1 是重要的细胞生长调节因子,参与调控细胞外基质重塑和细胞死亡等过程^[11]。近来研究发现,FOXO1 表达上调具有致癌作用。骨髓微环境中成骨细胞的功能状态是维持造血干细胞功能正常表达的关键,而 FOXO1 的表达上调可破坏成骨细胞功能,并累及下游细胞导致癌前状态发生^[12,13]。相关研究发现^[14,15],AML 小鼠 FOXO1 的表达上调可通过激活 β -catenin 等下游蛋白的表达诱导癌症的发生。此外诱发骨髓细胞增殖和凋亡功能受损亦是 AML 病情发生、发展的关键环节。表观遗传学研究发现,FOXO1 基因的表达上调,可阻碍骨髓细胞细胞周期,使更多的细胞停滞于 G1 期,并伴有大量的细胞凋亡,而抑制 FOXO1 的表达可有效抑制细胞凋亡,并增加 S 期细胞^[16-18]。PBX3 属于前 B 细胞白血病家族,在细胞发育、进化中发挥重要功能。与其他 PBX 蛋白不同的是,PBX3 可作为单体或同源二聚体与 DNA 形成稳定的相互作用^[19]。近来多项研究证实^[20],PBX3 的异常表达与实体肿瘤病情的发生、发展密切相关。PBX3 在血液系统肿瘤中表达上调,能够增强肿瘤细胞侵袭和迁移能力,其机制与激活 MAPK 信号通路磷酸化水平有关。据报道细胞功能障碍是 AML 患者预后差的重要诱因,而 PBX3 的表达上调可增加相关细胞因子的表达,如 MAPK、MEIS1 等细胞因子的表达并激活相关信号通路使 AML 患者细胞功能发生障碍进而表现为预后差^[21,22]。本次研究结果显示,预后不良组 PBX3 和 FOXO1 的表达均显著高于预后良好组,提示 FOXO1 和 PBX3 的过表达与 AML 患者预后发展有关。考虑 PBX3 参与恶性肿瘤预后发展已有相关报道,如研究证实,PBX3 在结直肠癌、胃癌和脑胶质瘤等恶性肿瘤患者中表达上调,且可通过影响肿瘤细胞的增殖、侵袭等生物学行为参与患者预后发展。Feng 等^[23]研究显示,PBX3 的过表达可促进 AML 小鼠病情恶性进展。Zhuang 等^[24]研究显示,AML 的预后发展过程中 PBX3 扮演着尤为重要的作用。Guo 等^[25]研究显示,白血病的造血系统转化中 PBX3 的表达异常参与表观遗传异常,且 PBX3 的表达异常参与 AML 的预后恶性发展。FOXO1 在 AML 预后发展中扮演着尤为重要的角色,如调控细

胞凋亡和细胞周期进而促进病情进展。Yang 等^[26]研究显示,FOXO1 促进增殖,抑制细胞凋亡进而导致 AML 预后恶性发展。Lin 等^[27]研究证实,FOXO1 的遗传和药理消融抑制 AML 细胞系的增殖和克隆,并导致病情进行性进展。进一步研究结果显示,PBX3 和 FOXO1 的表达与血小板、中性粒细胞比值、白细胞计数密切,且多因素 logistics 回归结果显示,PBX3 和 FOXO1 是影响 AML 患者预后的独立危险因素。提示 PBX3 和 FOXO1 的表达上调参与 AML 的病情进展,并参与其预后恶性发展,推测其原因可能为:AML 患者预后的发展受复杂的因素影响,其中疾病相关细胞的异常增殖、凋亡与其预后密切相关,AML 患者治疗后高表达的 PBX3 和 FOXO1 可通过影响细胞的细胞周期、细胞凋亡进而导致病情持续进展^[28-30]。ROC 曲线结果显示,PBX3 和 FOXO1 诊断 AML 患者预后的敏感性和特异性达到 91.31% 和 92.31%。证实 PBX3 和 FOXO1 可作为预测评估 AML 患者预后的可靠血清标志物在临床推广应用。

综上,AML 患者 FOXO1 和 PBX3 的表达上调与预后发展密切相关,临床可通过监测其表达水平对患者预后发展做出可靠的预测评估,并指导治疗策略的及时介入和调整,从而为进一步改善患者预后生存率和生存质量做出贡献。但本次研究仍存不足,即未对 AML 患者开展更长周期的随访,故今后研究中仍需开展更大样本和长周期的研究予以论证。

参考文献 (References)

- [1] Zucenka A, Vaitekėnaite V, Maneikis K, et al. Venetoclax-based salvage therapy followed by Venetoclax and DLI maintenance vs. FLAG-Ida for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(11): 2804-2812
- [2] Gineikiene E, Norvilas R, Dirse V, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia patients failing venetoclax-based salvage therapies[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(1): 105-113
- [3] Case Report: Refusal of an Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Due to Malignant Disease? - An Extremely Rare Form of Cardiac Involvement in Acute Myeloid Leukemia [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8(1): 584507
- [4] Zulpa AK, Barathan M, Iyadorai T, et al. Release of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ and IL-6 by Burkholderia pseudomallei-stimulated peripheral blood mononuclear cells of acute myeloid leukemia patients[J]. Trop Biomed, 2021, 38(2): 180-185
- [5] Pang ZY, Wei YT, Shang MY, et al. Leptin-elicited PBX3 confers letrozole resistance in breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2021, 15(2): 139-142
- [6] Wang Y, Lyu Z, Qin Y, et al. FOXO1 promotes tumor progression by increased M2 macrophage infiltration in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Theranostics, 2020, 10(25): 11535-11548
- [7] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 2
- [8] Zu YL, Zhou J, Zhang Y, et al. Risk factors of extramedullary relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemia[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(1): 41-44
- [9] Infante MS, Piris MÁ, Hernández-Rivas JA. Molecular alterations in

- acute myeloid leukemia and their clinical and therapeutical implications[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(9): 362-367
- [10] Zhang C, Zhou J, Song Y. LINC00963 facilitates acute myeloid leukemia development by modulating miR-608/MMP-15 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(19): 18970-18981
- [11] Zhang J, Ng S, Wang J, et al. Histone deacetylase inhibitors induce autophagy through FOXO1-dependent pathways[J]. *Autophagy*, 2015, 11(4): 629-42
- [12] Zou Y, Lin X, Bu J, et al. Timeless-Stimulated miR-5188- FOXO1/ β -Catenin-c-Jun Feedback Loop Promotes Stemness via Ubiquitination of β -Catenin in Breast Cancer [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 313-327
- [13] Zhu L, Chen Y, Liu J, et al. MicroRNA-629 promotes the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer by targeting FOXO1 and activating PI3K/AKT pathway [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 29(3): 347-357
- [14] Bhansali RS, Rammohan M, Lee P, et al. DYRK1A regulates B cell acute lymphoblastic leukemia through phosphorylation of FOXO1 and STAT3[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e135937
- [15] Zhou P, Blain AE, Newman AM, et al. Sporadic and endemic Burkitt lymphoma have frequent FOXO1 mutations but distinct hotspots in the AKT recognition motif[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(14): 2118-2127
- [16] Zheng Q, Jiang C, Liu H, et al. Down-Regulated FOXO1 in Refractory/Relapse Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(2): 579673
- [17] Long J, Jia MY, Fang WY, et al. FLT3 inhibition upregulates HDAC8 via FOXO to inactivate p53 and promote maintenance of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(17): 1472-1483
- [18] Zheng Q, Jiang C, Liu H, et al. Corrigendum: Down-Regulated FOXO1 in Refractory/Relapse Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(2): 629875
- [19] Morgan R, Pandha HS. PBX3 in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 431
- [20] Zhang Y, Guo H, Zhang H. SNHG10/DDX54/PBX3 Feedback Loop Contributes to Gastric Cancer Cell Growth [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(6): 1875-1884
- [21] Garcia-Cuellar MP, Steger J, Füller E, et al. Pbx3 and Meis1 cooperate through multiple mechanisms to support Hox-induced murine leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): 905-13
- [22] Zhang W, Zhao C, Zhao J, et al. Inactivation of PBX3 and HOXA9 by down-regulating H3K79 methylation represses NPM1-mutated leukemic cell survival[J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4359-4371
- [23] Feng W, Yang X, Wang L, et al. P2X7 promotes the progression of MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia by upregulation of Pbx3 [J]. *Haematologica*, 2021, 106(5): 1278-1289
- [24] Zhuang Q, Jin Z, Zheng X, et al. Long non coding RNA LINC00460 serves as a potential biomarker and oncogene via regulation of the miR 320b/PBX3 axis in acute myeloid leukemia [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 435
- [25] Guo H, Chu Y, Wang L, et al. PBX3 is essential for leukemia stem cell maintenance in MLL-rearranged leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(2): 324-335
- [26] Yang R, Ma D, Wu Y, et al. LncRNA SNHG16 Regulates the Progress of Acute Myeloid Leukemia Through miR183-5p-FOXO1 Axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(2): 12943-12954
- [27] Lin S, Ptasinska A, Chen X, et al. A FOXO1-induced oncogenic network defines the AML1-ETO preleukemic program [J]. *Blood*, 2017, 130(10): 1213-1222
- [28] Tao Y, Zhang J, Chen L, et al. LncRNA CD27-AS1 promotes acute myeloid leukemia progression through the miR-224-5p/PBX3 signaling circuit [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 510
- [29] Ning N, Zhang S, Wu Q, et al. Inhibition of acylglycerol kinase sensitizes DLBCL to venetoclax via upregulation of FOXO1-mediated BCL-2 expression[J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5537-5550
- [30] Huang C, Chen D, Zhu H, et al. LITAF Enhances Radiosensitivity of Human Glioma Cells via the FoxO1 Pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(6): 871-882