

肿瘤相关性 miRNA 与非霍奇金淋巴瘤关联研究进展

邹译娴^{1,2} 综述 姜浩¹ 审校

(1. 南华大学附属第一医院肿瘤内科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第三医院内分泌肾科)

摘要: 淋巴瘤是一组起源于淋巴结和其他淋巴组织的实体肿瘤,可粗略分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,而后者占有所有淋巴瘤的比例可达90%以上。微小RNA(microRNAs)是一类在真核生物中发现具有调控基因表达功能的内源性非编码RNA,据认为与人类多种恶性肿瘤的发生发展过程密切相关。本文根据WHO淋巴瘤分类(2008年版)对我国较常见的非霍奇金淋巴瘤分类亚型与miRNA相关性的研究加以综述,并简述miRNA作为一类标志物在非霍奇金淋巴瘤的分类,诊断,预后判断,以及治疗策略的进展,为进一步探索热点miRNA作为标志物判断NHL预后的研究提供理论依据。

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; miRNA; 关联性; 标志物

中图分类号:R733 **文献标识码:**A

miRNA(microRNA)又称为微小RNA,是一类在真核生物中发现具有调控基因表达功能的内源性非编码RNA,其成熟体长度约为16~29个核苷酸,平均22个核苷酸且在进化上高度保守^[1]。miRNA调控基因表达主要通过形成RNA诱导的沉默复合体通过与靶基因mRNA的3'端非编码区(untranslated regions,UTRs)碱基以完全或不完全互补方式配对识别并直接降解靶基因mRNA或者间接阻遏靶基因转录后翻译。miRNA具有广泛的生物学功能,根据转录组学的研究初步估计miRNA至少参与1/3的基因转录调控,特别是参与细胞生长、分化、增殖、凋亡、应激应答及干细胞分化潜能的维持等多种生物学功能,已成为生物医学研究前沿和研究热点^[2]。

非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)是一组起源于淋巴结和其他淋巴组织的恶性肿瘤,其范围包括从最惰性到最具侵袭性的各种亚型淋巴瘤,以往NHL仅仅作为淋巴瘤的一大类分型与霍奇金淋巴瘤相区别。2008年WHO淋巴瘤分类^[3]在世界获得广泛应用,根据形态学、免疫组化表型、遗传学、分子学特征及临床特点将NHL进一步细分为60多种亚型,而不同亚型淋巴瘤目前亦被

看作是彼此独立的疾病,并建议采取不同的治疗策略。2012年国内多中心淋巴瘤病例分析结果显示^[4],霍奇金淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比为8.54%,NHL占有所有淋巴瘤的构成比为91.46%,其中我国人群最常见的淋巴瘤类型是弥漫性大B细胞淋巴瘤,与西方国家比较,我国人群T细胞及NK细胞淋巴瘤多见而滤泡性淋巴瘤少见。新近研究表明,大约一半以上获得功能注解的miRNAs在基因组上定位于与肿瘤相关的脆性位点,提示miRNAs在肿瘤发生过程中可能起到至关重要的作用;miRNA表达与人类多部位的恶性肿瘤相关,既存在类似抑癌基因的功能又存在类似癌基因的功能,根据其在恶性肿瘤中功能差异而将miRNA命名为致癌微小RNA(oncomirs)和抑癌微小RNA(tumor suppressor,miRNA)^[5]。目前,NHL的发病机制仍不十分清楚,遗传基因突变、病毒感染、环境污染、化学药物、机体免疫系统失常等因素认为可能与NHL发病相关,而致癌微小RNA和抑癌微小RNA在NHL发病和进展中的作用逐渐成为研究热点。

因此,本文通过国内外文献回顾,根据WHO淋巴瘤分类将我国较常见的非霍奇金淋巴瘤与肿瘤相关性miRNA的研究进展进行重点综述,并在此基础上对基于肿瘤相关的miRNA对NHL的治疗和预后判断的进展进行简述。

收稿日期:2013-00-00

作者简介:邹译娴,在读硕士生,主治医师,研究方向:肿瘤学,E-mail:zouyixian80@126.com. 通讯作者姜浩,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤学,E-mail:jh16859@163.com.

1 miRNA 与 B 细胞非霍奇金淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤与病毒的关系比较密切,特别是 EBV 病毒,EBV 病毒感染多表现为隐匿感染,长期潜伏在鼻与上呼吸道和消化道的结外淋巴细胞内,以环状 DNA 形式游离在细胞质中,并可能整合入淋巴细胞的染色体,但对于病毒如何介导淋巴瘤细胞恶性转化的具体过程一直缺乏深入了解。新近研究显示^[6],EBV 编码的 miRNA 可能会干扰宿主细胞及其相关 miRNA 的生理调节,调控靶基因的表达或转录,进而影响正常细胞的生长、发育、凋亡和恶性转化。EBV 是第 1 个被发现具有编码 miRNA 能力病毒^[7-8],其编码的 miRNA 可靶向多种抗凋亡分子、细胞因子和信号转导,从而影响细胞的增殖和凋亡。最新版本 Sanger miRBase version 20.0 数据显示,EBV 至少编码 44 种成熟的 miRNAs,分别位于病毒基因组中 BHRF1 和 BART 两个区域,由 EBV 编码的 miRNA 包括 ebv-miR-BHRF1-(1~3) 和 ebv-miR-BART-(1~22),其中在地方性伯基特淋巴瘤高表达 ebv-miR-BHRF1-(1~3),靶向沉默干扰素诱导 T 细胞趋化因子(CXCL-11/I-TAC)在淋巴瘤组织中发挥负性免疫调节作用,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤高表达 ebv-miR-BART2, ebv-miR-BART6, ebv-miR-BART7, ebv-miR-BART22 和 ebv-miR-BART10,且与 LMP1 表达水平呈正相关,通过靶向沉默 BALF5, EBNA2 等基因,诱导淋巴瘤中 EBV 感染呈潜伏状态^[7]。

1.1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 最常见的亚型,各年龄段均可发病,好发于老年人,中位发病年龄为 64 岁,但亦可见于儿童,男性患者多于女性,我国该型淋巴瘤占所有淋巴瘤的构成比估计约为 33.27%^[4]。DLBCL 可发生在结内和结外,结外最常见的累及部位是胃肠道,皮肤、中枢神经骨、睾丸、软组织、腮腺,而较少的原发于骨髓和/或累及到血液系统。依据组织学来源,不同的临床预后,以及对 CHOP 和 R-CHOP 治疗方案反应性,新分类将 DLBCL 进一步细分为 3 种亚型^[3],分别是生发中心 B 细胞样 DLBCL(GCB-DLBCL),活化 B 细胞样 DLBCL(ABC-DLBCL),原发性纵隔 DLBCL(PMBCL)。新近研究显示^[9],采用 9 种 miRNA 标记可以对这 3 种亚型进行细分,分别是 miR-146b-5p, miR-146a, miR-21, miR-155, miR-500, miR-222, miR-363, miR-574-3p, miR-

574-5p;采用 miR-17~92 簇 16 种 miRNA 也可对这 3 种亚型进行细分,分别是 miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-20b, miR-92, miR-106a, miR-29a/c, miR-100, miR-199a*, miR-140, miR-630, miR-16;其他细分 DLBCL 的 miRNA 标记分别为:miR-125b(GCB-DLBCL 高表达),miR-100, miR-125b-1, miR-130a(ABC-DLBCL 和 PMBCL 的高表达),miR-222 和 let-7f(3 种淋巴瘤均出现缺失或低表达),miR-513 和 miR-223(与免疫调节和其他 B 细胞肿瘤关联),miR-424(造血系统相关)。miR-155 通常在 DLBCL 表达显著降低,靶基因通常包括 PU.1, AID 和 SOCS1 在 DLBCL 表达显著增高;高表达的 miR-155 可以通过对生长因子(主要是 TGF β 1 和 BMP)的抵抗并靶向 SMAD5 和 p21,最终诱导细胞周期阻滞功能失效,进而影响细胞周期^[10]。

1.2 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤

黏膜相关样淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue extranodal marginal zone lymphoma, MALT)起源于黏膜相关淋巴组织,好发于中老年男性,具有病程长,进展慢,发病率低,我国该型淋巴瘤占所有淋巴瘤的构成比估计约为 6.85%^[4]。MALT 多原发于肠道黏膜相关淋巴组织和呼吸道黏膜相关淋巴组织,但全身各器官组织的黏膜均可发病并出现有针对性的黏膜器官或组织转移,此病最常累及胃、阑尾、肺部、甲状腺等部位,发病比较隐匿,临床上常于胃肠息肉和良性肿瘤诊断混淆。研究显示,幽门螺旋菌(*Helicobacter pylori*, Hp)可能通过调控肿瘤相关微小 RNA 的表达在 MALT 发病和进展过程中发挥作用,但 Hp 不直接刺激肿瘤性 B 细胞而是通过刺激 MALT 肿瘤区域内 T 细胞促使肿瘤性细胞增生,而总体上使胃 MALT 保持局灶性倾向^[11]。Craig VJ^[12]采用 miRNA 表达谱芯片从新鲜人 MALT 组织样本中筛选发现 miR-203 表达显著下降,转录位点存在高度甲基化,并与 Hp 感染相关的癌基因 ABL1 的表达相关联,miR-203 主要靶向 ABL1 基因,去甲基化药物处理则引起 miR-203 表达上调并伴随 ABL1 基因下调,抑制 ABL1 基因表达的单克隆药物伊马替尼和达沙替尼抑制 MALT 细胞增殖也可能与甲基化沉默 miR-203 相关;miR-200 在结膜 MALT 组织低表达,miR-142 和 miR-155 在 API2-MALT1 阳性低分化胃 MALT 组织高表达,而 myc 介导胃 MALT 组织 miR-34a 表达降低进而引起其靶向 FoxP1 失控诱导恶性转化和肿瘤进展^[13]。

1.3 伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤 (Burkitt Lymphoma, BL) 是可能来源于滤泡生发中心细胞的高度恶性 B 细胞肿瘤, 男多于女, 儿童和青年人比成年人多, 肿瘤组织学因组织细胞吞噬凋亡细胞碎片而形成满天星图像, 我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 1.07%^[4]。miR-143, miR-145, miR-9* 和 miR-34b 在 BL 细胞系呈现低表达状态, 且其表达水平与细胞增殖呈负相关, 而 miR-17-5p 和 miR-20a 则表达上调, 其机制可能通过靶向下调 ERK/MAPK 信号传导途径的关键信号蛋白分子而进一步影响细胞生长和存活^[14]。

1.4 滤泡性淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL) 是最常见的惰性 NHL, 被认为是生发中心起源 B 细胞肿瘤, 其进展缓慢通常需要数年或数十年才能进展成为临床肿瘤, 我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 5.51%, 90% 该型淋巴瘤最终转换成 DLBCL^[4]。研究显示^[15], miR-124a, miR-155, miR-328, miR-326, miR-302c, miR-345, miR-373*, miR-210 在 FL 组织中高表达, miR-29a/b/c, miR-142-3p/5p, miR-150 和 miR-15a/b 低表达, 特别是与造血作用相关的 miR-150 和 miR-155 以及与肿瘤进展相关的 miR-210, miR-10a, miR-17-5p, 和 miR-145 能作为其分型和预后的分子标记, FL 高表达 miR-17-92 簇和低表达 miR-29 可能协同活化 Myc 的同时又诱导 CDK4/CDK6 激活, 促进淋巴瘤细胞周期并促进细胞增殖, 可能作为 FL 具有侵袭性的一个潜在预后标记物。

2 miRNA 与 T/NK 细胞非霍奇金淋巴瘤

T/NK 细胞淋巴瘤主要与 HTLV-1 感染相关, 而最新证实 EBV 也与 T/NK 细胞非霍奇金淋巴瘤相关^[16]。根据 2008 年版 WHO 淋巴瘤分类对 T/NK 细胞淋巴瘤亚型与 miRNA 的关系进行以下综述。

2.1 T 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤

T 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤 (T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, T-ALL/LBL) 组织学来源 T 淋巴母细胞, 被认为与人类嗜 T 淋巴细胞病毒 (human-lymphotropic virus type I, HTLV-1) 感染密切相关, 具有一定的地域分布特点, 日本西南岛屿、中国台湾省、浙江省、江苏省等沿海地区均有分布, 与

HTLV-1 感染的分布存在重叠, 而新近文献也证实本型 NHL 亦与 EBV 病毒感染有关。本型 NHL 发病以男性较多见, 多在 40 岁后发病, 平均发病年龄为 52 岁, 其临床表现比较多样化, 可表现为急性白血病样型、淋巴细胞增生淋巴瘤型、慢性型和冒烟型, 常出现腹膜后淋巴结或纵膈淋巴结肿大, 常累及部位包括肺、肝脏、皮肤、胃肠道以及中枢神经系统, 我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 2.96%^[4]。造血功能相关的 miR-19 在 T-ALL/LBL 细胞出现高表达, 靶向一系列的与 PI3K 和 NOTCH1 信号传导相关的节点基因包括 Bim, Prkaa1, PTEN 和 Ppp2r5e, 进而诱导肿瘤细胞的生存能力^[17]; T-ALL/LBL 细胞高表达 miR-196a 和 miR-196b, 靶向一种重要的 ETS 转录因子 (ERG), 进而可能与 T-ALL/LBL 的不良预后相关^[18]。

2.2 结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型)

结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) (extranodal NK/T cell lymphoma nasal type, ENK/T-NT) 多发生于亚洲地区而欧美地区较罕见, 我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 6.02%^[4], 其首先发生于鼻与上呼吸道和消化道的结外淋巴组织, 通常累及鼻腔、鼻窦、鼻咽部、喉部等邻近部位, 此部位发病隐匿, 不易获得确诊而容易误诊为上呼吸道感染或鼻炎等炎症性疾病, 而该亚型据认为与 EBV 感染密切相关^[19]。新加坡学者 Ng SB 等^[20]采用全基因组表达分析法对 30 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 石蜡切片和对照组 miRNA 表达谱进行分析, 结果显示: miR-101, miR-26a, miR26b, miR-28-5 和 miR-363 表达明显下调, 此类下调的 miRNA 主要靶基因包括细胞周期相关的 p53 和 MAPK 信号通路, 而引起 MUM1, BLIMP1 和 STMN1 的高表达, 抑制 NK 细胞增殖并促进淋巴瘤的发生。国内北京大学第一医院童红娟等^[21]通过应用 TaqMan 低密度芯片分析 miRNA 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 和炎性鼻黏膜组织的表达差异显示, miR-223 和 miR-886-3p 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 组织中显著上调, 而 miR-34c-5p 表达显著下调, 此结果提示造血系分化发育、细胞增殖和凋亡相关的 miRNA: miR-223、miR-886-3p 和 miR-34c-5p 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 表达有明显异常。

2.3 外周 T 细胞淋巴瘤 (非特异性)

外周 T 细胞淋巴瘤非特指型 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS) 组织学

来源于结内或结外异质性明显的成熟 T 细胞肿瘤,是外周 T 细胞淋巴瘤中最常见的一种类型,发病中位年龄为 59 岁,男女患者比例接近,该类型的 NHL 在西方国家发病率很低而在我国和其他亚洲国家发病率略高,具有高度侵袭性,治疗反应差,总体预后不良,我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 4.25%^[4]。在大多数 T 细胞来源的淋巴瘤中低表达的 miR-17-5p,PTCL-NOS 组织样本中也发现 miR-17-5p 的低表达,其低表达可能抑制 PTCL-NOS 细胞凋亡并促进细胞增殖^[22];在作为诊断标记方面(miR-150, miR-191, miR-15a 和 miR-16)四标联合^[23]能提高 PTCL-NOS 的诊断效能;而高表达 miR-31, miR-126, miR-130a 和 miR-335 可能靶向一种潜在的抑癌基因—视网膜母细胞瘤蛋白 8(RBBP8)而作为一种致癌微小 RNA,而高表达 miR-342 和 miR-199a* 能靶向 EVL,而 EVL 基因在结直肠癌的发病过程中发挥作用。

2.4 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmu-

noblastic T-cell lymphoma, AILT) 病理特征主要包括异形 T 淋巴细胞增生,伴显著血管增生以及滤泡树突细胞增生,其组织学来源于生发中心的 CD4 阳性 Th 细胞,也是一种外周 T 细胞淋巴瘤,本型 NHL 在欧美地区罕见,而在我国和亚太地区发病率略高,多数老年发病中位年龄为 62 岁,该型 NHL 具有高度侵袭性,治疗反应性不良,预后很差,我国该型淋巴瘤占有所有淋巴瘤的构成比估计约为 2.66%^[4]。EBV 病毒通常与 B 细胞淋巴瘤有关而很少与 T 细胞淋巴瘤有关,但是最近的研究显示^[24]: AILT 细胞表达谱芯片研究发现其基因组有时包含 EBV 病毒的编码序列,提示 AILT 可能与 EBV 病毒的感染有关。因此推测 EBV 病毒编码或者转录相关的 miRNA 可能参与 AILT 的发病过程。然而目前,国内外研究 AILT 与 miRNA 关系的文献较少。

为了进一步明确 miRNA 与 NHL 关联性研究现状,本文对目前 miRNA 作为标志物在中国常见的 NHL 亚类的分类、预后判断、治疗以及文献出处进行简要归纳(表 1)。

表 1 不同的 miRNA 作为标志物在中国常见的 NHL 中的分类,治疗和预后判断作用状况

NHL 亚型	分类,预后判断,治疗 miRNA 标志物	差异表达的 miRNA	主要文献依据
B 细胞-NHL			
DLBCL	miR-146b-5p, miR-146a, miR-21, miR-155, miR-500, miR-222, miR-363, miR-574-3p, miR-574-5p	miR-125b ↑ (GCB-DLBCL), miR-100 ↑, miR-125b-1 ↑, miR-130a ↑ (ABC-DLBCL 和 PMBCL) miR-155 ↓, miR-222 ↓, let-7f ↓;	[9],[10]
MALT	miR-203	miR-200 ↓, miR-203 ↑ miR-142 ↑, miR-155 ↑	[12]
BL		miR-17-5p ↑, miR-20a ↑ miR-143 ↓, miR-145 ↓, miR-9* ↓, miR-34b ↓;	[14]
FL	miR-210, miR-10a, miR-17-5p, miR-145, miR-150, miR-155	miR-124a ↑, miR-155 ↑, miR-328 ↑, miR-326 ↑, miR-302c ↑, miR-345 ↑, miR-373* ↑, miR-210 ↑; miR-29a/b/c ↓, miR-142-3p/5p ↓, miR-150 ↓ 和 miR-15a/b ↓	[15]
T/NK 细胞			
T-ALL/LBL	miR-196a, miR-196b	miR-19 ↑, miR-196a ↑, miR-196b ↑	[17],[18]
ENK/T-NT	miR-223, miR-886-3p, miR-34c-5p	miR-101 ↓, miR-26a ↓, miR26b ↓, miR-28-5 ↓, miR-363 ↓, miR-34c-5p ↓; miR-223 ↑, miR-886-3p ↑	[20],[21]
PTCL-NOS	miR-150, miR-191, miR-15a, miR-16	miR-17-5p ↓; miR-31 ↑, miR-126 ↑, miR-130a ↑, miR-335 ↑ miR-342 ↑, miR-199a* ↑	[22],[23]
AILT	可能与 ebv-miR-BHRF1-(1~3), ebv-miR-BART-(1~22) 相关		直接证据较少,间接证据[24]

3 miRNA 在 NHL 治疗领域的研究工具和分子治疗策略

肿瘤相关的 miRNA 在肿瘤发病发展过程中伴随的紊乱表达状态为 NHL 的治疗提供了新的思路^[25]。miRNA 作为药物治疗靶标的主要原因在于在 NHL 中高表达的 miRNA 通过靶向性的沉默某些节点基因的表达而影响 NHL 的生物学过程,最终体现出很强的致病作用。通过肿瘤与正常组织的差异研究,某些表达紊乱的肿瘤相关性 miRNA 与 NHL 的恶性表型或者进展状态相关,一方面可以作为 NHL 疾病分型的标志物(signature)而具有诊断分型的潜力,另一方面可设计针对肿瘤相关性 miRNA 的小分子药物,进而起到治疗 NHL 的作用。当前调控 miRNA 表达的工具可简要的分为正调节或负调节两个方面,其中负调节方面包括:反义寡核苷酸(anti-sense oligodeoxynucleotides, ASODN)^[26],锁核酸(Locked Nucleic Acid, LNA)^[27]和微小 RNA 拮抗物(antagomirs)^[28];正调节方面包括:微小 RNA 模拟物(miRNA mimics)^[29]和单链微小 RNA 模拟物(single-stranded microRNA mimics)^[30]。

综上所述,过去十年以来学术界出现了 miRNA 研究的热潮,特别是以 miRNA 为代表的非编码 RNA 研究,极大地扩展了分子肿瘤学的内涵并部分阐明了 miRNA 可作为抑癌基因和癌基因的分子机制。本文通过综述常见类型 NHL 与 miRNA 的相关性研究,并简述了部分 miRNA 作为标志物在 NHL 分类,预后判断以及治疗研究的进展。

参考文献:

[1] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. *Nature*, 2005, 435(7043):834-838.

[2] Barad O, Meiri E, Avniel A, et al. MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: system establishment and expression profiling in human tissues [J]. *Genome Res*, 2004, 14(12):2486-2494.

[3] Swerdlow S, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [B]. France: IARC Press, 2008:1-14.

[4] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2):111-115.

[5] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human mi-

croRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(9):2999-3004.

[6] Riley K, Rabinowitz G, Yario T, et al. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency [J]. *EMBO J*, 2012, 31(9):2207-2211.

[7] Imig J, Motsch N, Zhu JY, et al. microRNA profiling in Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma [J]. *Nucleic acids research*, 2011, 39(5):1880-1893.

[8] Xia T, O'Hara A, Araujo I, et al. EBV microRNAs in primary lymphomas and targeting of CXCL-11 by ebv-mir-BHRF1-3 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5):1436-1442.

[9] Malumbres R, Sarosiek KA, Cubedo E, et al. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2009, 113(16):3754-3764.

[10] Thompson RC, Herscovitch M, Zhao I, et al. NF- κ B down-regulates expression of the B-lymphoma marker CD10 through a miR-155/PU. 1 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3):1675-1682.

[11] Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, et al. MicroRNA signatures in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(2):361-370.

[12] Craig VJ, Cogliatti SB, Rehrauer H, et al. Epigenetic silencing of microRNA-203 dysregulates ABL1 expression and drives Helicobacter-associated gastric lymphomagenesis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10):3616-3624.

[13] Cai J, Liu X, Cheng J, et al. MicroRNA-200 is commonly repressed in conjunctival MALT lymphoma, and targets cyclin E2 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250(4):523-531.

[14] Robertus JL, Kluiver J, Weggemans C, et al. miRNA profiling in B non-Hodgkin lymphoma: a MYC-related miRNA profile characterizes Burkitt lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(6):896-899.

[15] Zhao JJ, Lin J, Lwin T, et al. microRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 115(13):2630-2639.

[16] Motsch N, Alles J, Imig J, et al. MicroRNA profiling of Epstein-Barr virus-associated NK/T-Cell lymphomas by deep sequencing [J]. *PLoS one*, 2012, 7(8):e42193.

[17] Mavrakis KJ, Wolfe AL, Oricchio E, et al. Genome-wide RNA-mediated interference screen identifies miR-19 targets in Notch-induced T-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(4):372-379.

- [18] Coskun E, von der Heide EK, Schlee C, et al. The role of microRNA-196a and microRNA-196b as < i > ERG < /i > regulators in acute myeloid leukemia and acute T-lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (2) : 208-213.
- [19] Lee J, Park YH, Kim WS, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma : elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41 (10) : 1402-1408.
- [20] Ng SB, Lai KW, Murugaya S, et al. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas : a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore [J]. *Mod Pathol*, 2004, 17 (9) : 1097-1107.
- [21] 迺红娟,农琳,王微,等. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) microRNA 的表达研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40 (9) : 610-615.
- [22] Tagawa H, Seto M. A microRNA cluster as a target of genomic amplification in malignant lymphoma [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (11) : 2013-2016.
- [23] Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, et al. MicroRNA expression in Sezary syndrome : identification, function, and diagnostic potential [J]. *Blood*, 2010, 116 (7) : 1105-1113.
- [24] George LC, Rowe M, Fox CP. Epstein-Barr Virus and the Pathogenesis of T and NK Lymphoma : a Mystery Unsolved [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 24 (6) : 655-659.
- [25] Garzon R, Marcucci G. Potential of microRNAs for cancer diagnostics, prognostication and therapy [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24 (6) : 655-659.
- [26] Stein CA. Anti-sense oligodeoxynucleotides-promises and pitfalls [J]. *Leukemia*, 1992, 6 (10) : 967-967.
- [27] Jepsen JS, Sørensen MD, Wengel J. Locked nucleic acid : a potent nucleic acid analog in therapeutics and biotechnology [J]. *Oligonucleotides*, 2004, 14 (2) : 130-146.
- [28] Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘ antagomirs ’ [J]. *Nature*, 2005, 438 (7068) : 685-689.
- [29] Bader AG, Brown D, Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (18) : 7027-7030.
- [30] Chorn G, Klein-McDowell M, Zhao L, et al. Single-stranded microRNA mimics [J]. *RNA*, 2012, 18 (10) : 1796-1804.