

抑癌基因PRDM1在结外NK/T细胞淋巴瘤-鼻型中的表达及其与PI3K/AKT通路活化的关系

刘菊梅 梁丽 黄思夏 李挺

【摘要】 目的 探讨抑癌基因PRDM1在结外NK/T细胞淋巴瘤-鼻型(EN-NK/T-NT)中的表达及其与PI3K/AKT通路活化的关系。方法 以10例EN-NK/T-NT患者病理组织标本和PRDM1阳性细胞系YT细胞、PRDM1缺失细胞系NKL、NK92细胞为研究对象,采用免疫细胞化学和Western blot法检测PRDM1、p-AKT的表达,采用NanoString基因表达谱技术检测PI3K/AKT通路在正常鼻黏膜、PRDM1阴性和阳性EN-NK/T-NT组织中的激活情况,采用MTS法检测YT、NKL和NK92细胞增殖活性,采用流式细胞术检测细胞周期和细胞凋亡。结果 ①NanoString基因表达谱分析结果显示PRDM1阳性组PI3K/AKT信号通路IL-7、BRCA1、ITGA8、IL2RB、FASLG、CDK2、COL27A1、CSF3R、KITLG、IL-6的表达明显高于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。②免疫细胞化学和Western blot法检测结果显示p-AKT在YT细胞系中高表达,而在NK92和NKL细胞中低表达或不表达。③Western blot法检测结果显示,PI3K/AKT通路抑制剂LY294002作用24 h后YT细胞PRDM1和PTEN的表达水平升高,且呈剂量依赖性。④LY294002(20 $\mu\text{mol/L}$)作用48 h后,与对照组比较,YT细胞增殖率较对照组明显降低(100.00%对58.18%, $t = -12.770$, $P = 0.006$), G_1 期细胞比例明显增高(30.05%对76.93%, $t = 11.570$, $P < 0.001$),差异均有统计学意义;但NKL细胞与对照组比较细胞增殖和细胞周期的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。结论 EN-NK/T-NT中PI3K/AKT通路活化与PRDM1阳性表达相关,抑制PI3K/AKT通路有望成为PRDM1阳性EN-NK/T-NT的治疗手段。

【关键词】 磷酸肌醇3-激酶; 蛋白激酶类; 淋巴瘤,结外NK-T细胞; 基因,PRDM1
基金项目:国家自然科学基金(81470359)

PRDM1 expression and its relationship with PI3K/AKT pathway activation in extranodal NK/T cell lymphoma-nasal type Liu Jumei, Liang Li, Huang Sixia, Li Ting. Department of Pathology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Li Ting, Email: lixiaoting12@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of PRDM1 and its relationship with PI3K/AKT pathway activation in extranodal NK/T cell lymphoma-nasal type. **Methods** Immunocytochemistry and Western blot were used to detect the expression of PRDM1 and p-AKT in 10 EN-NK/T-NT tissue or 3 cell lines (PRDM1-positive YT cell line, PRDM1-negative NKL and NK92 cell lines). Nanostring gene expression profiling technique was used to detect the activation of the PI3K/AKT pathway in normal nasal mucosa, PRDM1-negative and positive EN-NK/T-NT tissue. MTS was used to detect cell proliferation, and flow cytometry was used to detect cell cycle and apoptosis. **Results** Nanostring gene expression profiling revealed that genes associated with PI3K/AKT signaling pathway (eg, IL-7, BRCA1, ITGA8, IL2RB, FASLG, CDK2, COL27A1, CSF3R, KITLG and IL-6) were highly expressed in EN-NK/T-NT cases ($P < 0.05$). Also, we found that p-AKT was highly expressed in YT cell line, but lower or not expressed in NK92 and NKL cells. In addition, LY294002, a PI3K/AKT pathway inhibitor, increased PRDM1 and PTEN expression in a dose dependent manner in YT cells. More importantly, YT cell were treated with 20 $\mu\text{mol/L}$

LY294002 48 h, the proliferation rate was significantly decreasing (58.18% vs 100.00%, $t = 12.770$, $P = 0.006$), and the proportion of cells in G₁ phase was significantly increased (30.05% vs 76.93%, $t = 11.570$, $P < 0.001$). However, there was no significant difference in cell proliferation and cell cycle between NK cells and control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The activation of PI3K/AKT pathway is positive associated with the expression of PRDM1 in EN-NK/T-NT, and inhibition of PI3K/AKT pathway may have significant therapeutic potential for PRDM1-positive EN-NK/T-NT.

【Key words】 Phosphatidylinositol 3-kinase; Protein kinases; Lymphoma, extra-nodal NK-T-cell; Genes, PRDM1

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470359)

结外NK/T细胞淋巴瘤-鼻型(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, EN-NK/T-NT)是一种高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,是中国发病率最高的恶性外周NK/T细胞淋巴瘤^[1-2]。目前对该病的临床特征、组织病理学特点和免疫表型等已较清楚^[3],但对其发病机制的研究主要限于染色体缺失和相关重要抑癌基因(PRDM1、HACE1、FOXO3)失活等方面^[4-6]。PRDM1是B细胞分化成熟相关的肿瘤抑制性转录因子,同时参与T细胞、NK细胞的成熟、分化和组织分布^[7]。我们的前期研究结果表明PRDM1在EN-NK/T-NT中普遍表达缺失,其蛋白表达水平与疾病分期、患者的生存率相关^[8]。PRDM1失活主要受染色体变异、基因突变、microRNA及DNA甲基化等因素调节^[9-11]。近年来,有研究发现PI3K/AKT通路在EN-NK/T-NT中异常活化^[12],并参与肺癌、胶质母细胞瘤、直肠癌以及卵巢癌等多种实体肿瘤及急性淋巴细胞白血病的发生进展^[13-14]。因此,深入研究PI3K/AKT通路活化与抑癌基因PRDM1表达的关系对于揭示EN-NK/T-NT的发病机制具有重要意义。本研究主要探讨EN-NK/T-NT患者组织标本和体外细胞系中PRDM1表达与PI3K/AKT通路活化的关系,同时研究PI3K/AKT通路抑制剂对EN-NK/T-NT细胞生物学功能的影响。

对象与方法

1. 病例:选取北京大学第一医院2008至2016年间的10例EN-NK/T-NT患者作为研究对象。依照2008年WHO分类及诊断标准^[2],由3名病理医师对组织切片进行形态学、免疫组织化学染色(CD3ε、CD56、GranzymeB、TIA-1、PRDM1)及EBV原位杂交检测结果进行复阅,明确10例病理学诊断为EN-NK/T-NT,包括5例PRDM1阳性,5例PRDM1阴性。以2例慢性炎性患者的鼻咽黏膜组织作为空白对照。本研究符合临床研究伦理规范,经北京大学第一医院临床研究伦理委员会批准

(2013[571])。

2. NK/T细胞淋巴瘤细胞系及培养方法:YT、NKL细胞来源于北京弘博康医药科技有限公司,NK92细胞购于中国科学院国家细胞库。YT细胞生长于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中;NKL细胞生长于含10%胎牛血清及100 U/ml人重组IL-2的RPMI 1640培养液中;NK92细胞生长于含12.5%胎牛血清、12.5%马血清及100 U/ml人重组IL-2的α-MEM培养液内;于37℃、5%CO₂的细胞培养箱中培养,3 d传代1次。

3. Western blot:收集细胞提取细胞总蛋白,用10% SDS-PAGE胶电泳,电转法将蛋白转于PVDF膜上,用50 g/L脱脂奶粉溶液室温封闭PVDF膜1 h, TBST洗膜3次。加入一抗[Blimp-1/PRDI-BF1 (C14A4)、AKT (pan) (C67E7)、p-AKT (Ser473) (D9E) XP为美国Cell Signal公司产品,PTEN为北京中杉金桥生物技术有限公司产品],4℃孵育PVDF膜过夜, TBST洗膜3次后,与辣根过氧化物酶标记的二抗在平板摇床上室温孵育1 h。以β-actin为内参照。采用核酸蛋白分析仪(英国SYNGENE公司产品)检测分析结果。

4. NanoString nCounter技术:采用DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司产品)提取组织总RNA,选用NanoString nCounter PanCancer面板进行实验,这组面板包含770多个基因,归属于13条癌基因相关通路,分别为Notch、Wnt、Hedgehog、TGFβ、MAPK、STAT、PI3K、RAS、染色质修饰、转录调控、DNA损伤修复、细胞周期和细胞凋亡。根据NanoString的标准实验步骤进行操作,应用nSolver Analysis Software v3.0软件分析结果(由冷泉港生物科技股份有限公司完成)。

5. MTS法检测细胞增殖:取对数生长期细胞接种于96孔板内,分别用DMSO(对照组)和PI3K/AKT通路抑制剂LY294002处理24或48 h后,每孔加MTS溶液20 μl,继续在细胞培养箱中孵育3 h。

采用酶联免疫监测仪在490 nm处测定吸光度(A)值,计算细胞增殖率。每组设3个复孔,实验重复3次。

6. 流式细胞术检测细胞凋亡:常规处理待测细胞。加入10 μl FITC标记的Annexin-V混匀,室温避光反应30 min,再加入5 μl Propidium Iodide(PI),室温避光反应5 min。1 h内上流式细胞仪(美国BD公司产品)检测。每次实验同时检测Annexin V-FITC单阳性管,PI单阳性管用于确定荧光补偿数值及十字象限门的位置。

7. 流式细胞术检测细胞周期:常规处理待测细胞。加入100 μl RNaseA,37 °C水浴30 min后加入400 μl PI避光染色30 min。上流式细胞仪检测。

8. 统计学处理:应用SPSS19.0软件和Prism5(GraphPad Software)进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较应用独立样本t检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EN-NK/T-NT组织中PI3K/AKT通路活化与PRDM1阳性表达:统计对照组、PRDM1阴性组和PRDM1阳性组中PI3K/AKT通路的平均得分,如散点图1所示,PI3K/AKT通路在PRDM1阳性组中得分明显高于对照组和PRDM1阴性组。对PI3K/AKT通路中基因表达进行分析,结果显示PRDM1阳性组中BRCA1、IL2RB、FASLG和CSF3R等10个基因的表达明显高于对照组,差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)(表1)。

2. p-AKT在EN-NK/T-NT细胞中的表达:免疫细胞化学结果显示p-AKT在PRDM1阳性的YT细胞系中高表达,在PRDM1表达缺失的NK92、NKL

细胞中低表达或不表达(图2)。Western blot结果也显示p-AKT在YT细胞中高表达,在NK92、NKL细胞中低表达或不表达(图3)。

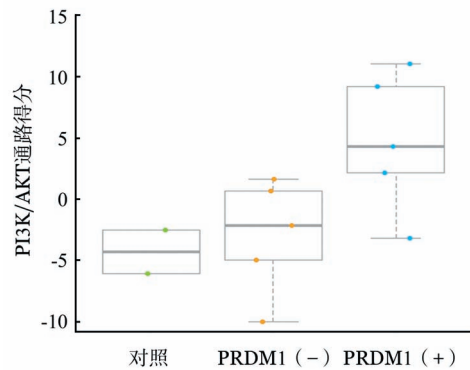


图1 不同患者组PI3K/AKT信号通路平均得分散点图

3. LY294002对PRDM1和PTEN表达的影响:不同浓度LY294002处理YT细胞24 h后,结果显示随着LY294002浓度升高PRDM1和PTEN的表达升高(图4)。

4. LY294002对EN-NK/T-NT细胞增殖的影响:20 μmol/L LY294002分别处理YT、NK92和NKL细胞24、48 h,MTS法检测结果显示,与对照组(DMSO)比较,LY294002处理24、48 h后p-AKT高表达的YT细胞增殖率均明显降低,p-AKT低表达的NK92细胞仅处理48 h后增殖率降低,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01);无p-AKT表达的NKL细胞增殖率差异无统计学意义($P \geq 0.05$)(表2)。

5. LY294002对EN-NK/T-NT细胞周期和细胞凋亡的影响:流式细胞术检测结果显示,与对照组(DMSO)相比,LY294002处理的YT和NK92细胞被阻滞在G₁期,差异有统计学意义(P 值均 < 0.05),而NKL细胞G₁期比例较对照组略高,但差异无统

表1 PRDM1阳性表达组与对照组比较PI3K/AKT通路中差异最明显的10个基因列表

基因名称	Log 倍数变化	置信度下限	置信度上限	P值	信号通路
IL-7	-2.40	-3.49	-1.32	0.002	STAT,PI3K
BRCA1	2.26	1.19	3.33	0.003	DNARepair,PI3K
ITGA8	-2.10	-3.25	-0.95	0.007	PI3K
IL-2RB	2.75	1.13	4.38	0.010	TXmisReg,STAT,PI3K
FASLG	3.10	1.02	5.18	0.019	MAPK,PI3K,RAS,Apop
CDK2	1.42	0.43	2.40	0.022	PI3K,CC
COL27A1	1.40	0.40	2.39	0.025	PI3K
CSF3R	2.46	0.64	4.27	0.028	STAT,PI3K
KITLG	-2.01	-3.49	-0.51	0.029	PI3K,RAS
IL-6	5.15	1.31	8.98	0.030	TXmisReg,STAT,PI3K

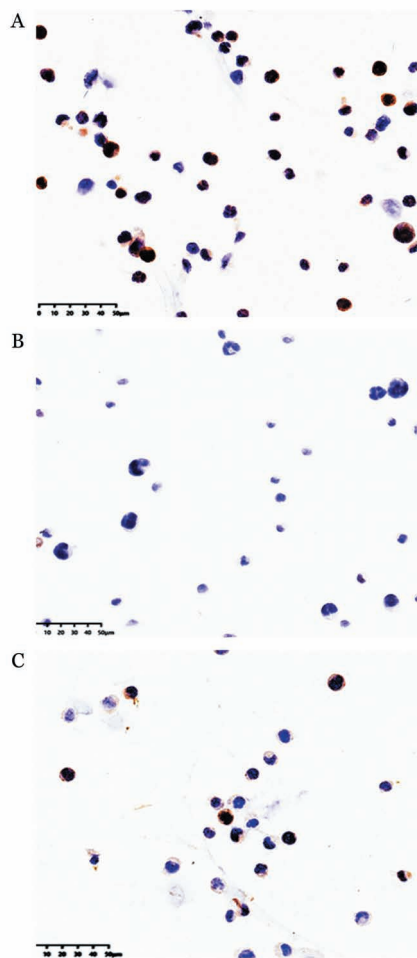
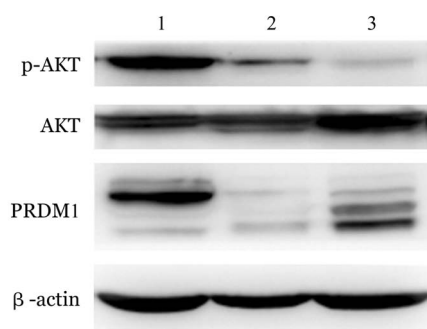
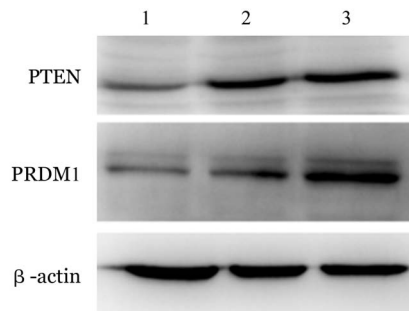


图2 免疫细胞化学法检测 p-AKT 在 NK/T 细胞淋巴瘤细胞系 YT (A)、NK92(B)和 NKL(C)细胞中的表达(高倍)



1: YT 细胞; 2: NK92 细胞; 3: NKL 细胞

图3 Western blot 法检测 PRDM1 和 p-AKT 蛋白在 YT、NK92、NKL 细胞中的表达



1: 对照组; 2: 10 μmol/L LY294002; 3: 20 μmol/L LY294002

图4 Western blot 法检测 LY294002 处理 YT 细胞 24 h 后 PRDM1 和 PTEN 蛋白的表达

计学意义 ($P > 0.05$) (图5)。YT、NK92 和 NKL 细胞对照组和处理组的细胞凋亡率差异无统计学意义 (P 值均 > 0.05) (表3)。

讨 论

本研究应用 NanoString Counter 通路分析技术检测 EN-NK/T-NT 组织内 13 个通路的活化情况, 发现 PI3K/AKT 通路在 EN-NK/T-NT 标本中, 尤其是 PRDM1 阳性样本中明显活化。体外实验也证实 p-AKT 在细胞系 YT 细胞中高表达, 在 NK92 细胞中低表达, 而在 NKL 细胞中几乎不表达, 这与之前的文献^[15-16]报道基本一致。p-AKT 在 NK/T 细胞淋巴瘤中高表达, 在 NK92 细胞中的表达也比正常 NK 细胞高^[15]。Chen 等^[16]也发现 p-AKT 在 YT 细胞中高表达, 在 NK92 细胞中低表达。Huang 等^[12]进行基因表达谱分析也证实 AKT 信号通路在 NK/T 细胞淋巴瘤中活化; 同时发现该通路激活有助于 NK/T 淋巴瘤的血管生成、增殖和存活。白洁菲等^[17]也提出 PI3K 通路在 NK/T 细胞淋巴瘤中活化。Jeon 等^[18]发现 PI3K/AKT 通路在 NK/T 细胞淋巴瘤细胞系 Hank-1 和 NK-YS 细胞中活化, p-AKT 在 NK-YS 细胞中的表达明显高于 NKL 细胞。然而也有文献报道 NK 细胞系 (HANK1、NK92、NKYS、SNK6、NKL 和 SNK10) 中 p-AKT 的表达水平明显低于其他非 NK 细胞系 (MCF7、Hela、293T、K562、Reh 和

表2 MTS 法检测 20 μmol/L LY294002 对 EN-NK/T-NT 细胞增殖的影响 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	LY294002 处理 24 h			LY294002 处理 48 h		
		增殖率	t 值	P 值	增殖率	t 值	P 值
YT 细胞组	100	52.95±3.60	22.613	0.002	58.18±5.67	12.770	0.006
NK92 细胞组	100	78.20±1.64	22.980	0.055	63.43±4.12	15.376	0.004
NKL 细胞组	100	91.50±3.94	3.733	0.065	86.44±5.89	3.989	0.057

注: 每组设 3 个复孔, 实验重复 3 次

Jurkat)^[19],提示PI3K/AKT通路活化并未表现在所有NK/T细胞淋巴瘤组织标本和细胞系。我们在本研究中发现,PI3K/AKT通路在PRDM1阳性EN-NK/T-NT患者标本和细胞系中表现为活化,而在PRDM1阴性患者标本和细胞系中活化不明显。

PRDM1是B细胞分化成熟密切相关的肿瘤抑制性转录因子,在成熟B细胞终末分化中发挥着重

表3 流式细胞术检测LY294002对YT、NK92和NKL细胞凋亡的影响(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	对照	LY294002处理组	t值	P值
YT细胞组	1.75±1.10	2.88±1.77	-0.935	0.404
NK92细胞组	4.47±4.12	5.85±3.74	-0.415	0.699
NKL细胞组	2.89±0.75	4.27±0.60	-2.506	0.066

注:每组设3个复孔,实验重复3次

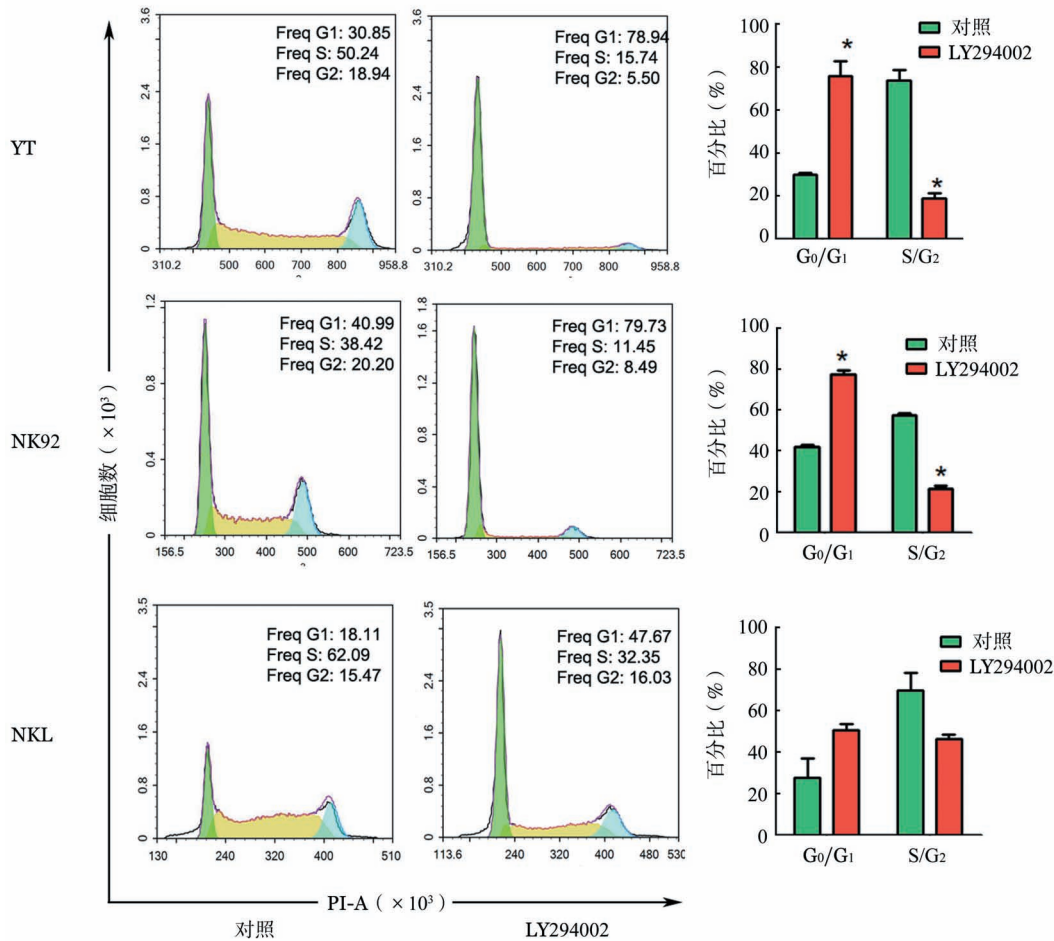


图5 流式细胞术检测LY294002对YT、NK92和NKL细胞周期的影响(*P < 0.05)

表4 NK/T细胞淋巴瘤细胞系中p-AKT和PRDM1的表达

NK/T淋巴瘤细胞系	细胞来源	EBV感染	p-AKT表达	PRDM1表达	参考文献
YT	NK	阳性	高表达	高表达	本文,Zhang等 ^[11]
NYS	NK	阳性	高/低表达	高表达	Jeon等 ^[18] ,Iqbal等 ^[21] ,Küçük等 ^[9]
Jurkat	T	阴性	高表达	高表达	Baytak等 ^[22] ,Karube等 ^[19]
SNK10	NK	阳性	高表达	低表达	Karube等 ^[19] ,Karube等 ^[6]
Hank-1	T	阳性	高表达	无数据	Jeon等 ^[18] ,Kawada等 ^[23]
NK92	NK	阴性	低表达	低表达	本文,Liang等 ^[10] ,Jeon等 ^[18] ,Baytak等 ^[22] ,Karube等 ^[6]
KHYG1	NK	阴性	不表达	不表达	Iqbal等 ^[21] ,Küçük等 ^[9] ,Karube等 ^[19] ,Karube等 ^[6]
NKL	NK	阴性	不表达	不表达	本文,Jeon等 ^[18] ,Kawada等 ^[23] ,Karube等 ^[6]
SNK6	NK	阳性	不表达	不表达	Kawada等 ^[23] ,Iqbal等 ^[21] ,Karube等 ^[6]
KAI3	NK	阳性	不表达	不表达	Jeon等 ^[18] ,Kawada等 ^[23] ,Küçük等 ^[9]

要作用;在维持效应T细胞的稳态、影响T细胞分化及胚胎发育等方面的作用也不可忽视^[7]。在EN-NK/T-NT中,PRDM1是重要的抑癌基因,它普遍表达缺失并具有临床病理学意义^[8-9]。在缺失PRDM1表达的细胞中,恢复其表达能够抑制细胞增殖,促进细胞凋亡^[11,20]。

肿瘤的发生进展遗传学机制中,癌基因激活和抑癌基因失活是两个最重要和最常见线索。本研究结果提示EN-NK/T-NT组织标本和体外细胞系中PI3K/AKT通路活化与PRDM1阳性表达相关。总结以往的研究报道,寻找EN-NK/T-NT细胞系中p-AKT和PRDM1表达的关系,发现NK/T淋巴瘤细胞系中,抑癌基因PRDM1的表达与p-AKT表达几乎一致(表4),提示抑癌基因PRDM1缺失和癌信号通路激活在诱导EN-NK/T-NT发生过程中可能具有互斥作用。

LY294002是第一个人工合成的靶向PI3K催化亚基p110的抑制剂,它通过阻断PI3K激活,进而抑制AKT磷酸化,达到抑制PI3K/AKT通路活化的作用^[24]。在体外实验中,LY294002使AKT/PKB失活,进而抑制细胞增殖和细胞周期,诱导细胞凋亡^[25-27]。在本研究中我们发现,LY294002可以明显抑制PRDM1阳性的YT细胞增殖,诱导细胞周期阻滞,但对PI3K/AKT通路活化不明显的NK92和NKL细胞作用不明显。Jeon等^[18]发现LY294002作用和AKT抑制能够诱导EBV相关的NK/T淋巴瘤细胞系Hank-1和NK-YS细胞凋亡。AKT/mTOR的抑制剂也可以诱导EBV相关的NK/T淋巴瘤细胞周期阻滞和细胞增殖抑制^[23]。提示对EN-NK/T-NT组织进行PRDM1和p-AKT表达的检测评估,可为临床靶向治疗提供新的线索,值得进一步探索。

PTEN作为重要的抑癌基因,是PI3K的主要拮抗剂,也是PI3K/AKT通路的负性调控因子。PTEN缺失或失活会导致PI3K/AKT信号传导通路过度活化进而导致肿瘤发生进展。在肿瘤细胞中PTEN的表达受转录、翻译及翻译后修饰等多水平调控^[28]。本研究结果显示,LY294002处理YT细胞后,PTEN表达明显上调,进而抑制细胞增殖,阻滞细胞周期。

综上,EN-NK/T-NT中PI3K/AKT通路活化与抑癌基因PRDM1表达相关;PI3K/AKT通路抑制剂能够抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞,同时上调抑癌基因PTEN和PRDM1的表达。因此PI3K/AKT通路作为EN-NK/T-NT的靶向治疗热点值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 4997-5005. DOI: 10.1182/blood-2013-01-453233.
- [2] Harris NL, Campo E, Jaffe ES, et al. Introduction to the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues// Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon, France: IARC, 2008: 14-15.
- [3] 钟博南, 张晓华, 李敏, 等. NK/T细胞淋巴瘤的病理组织学、免疫表型及基因研究[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(10): 505-509.
- [4] Huang Y, de Leval L, Gaulard P. Molecular underpinning of extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(1): 57-74. DOI: 10.1016/j.beha. 2013.04.006.
- [5] Küçük C, Hu X, Iqbal J, et al. HACE1 is a tumor suppressor gene candidate in natural killer cell neoplasms [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 49-55. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.012.
- [6] Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, et al. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor-suppressor gene candidates in NK-cell neoplasms by genomic and functional analyses [J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3195-3204. DOI: 10.1182/blood-2011-04-346890.
- [7] Nie K, Zhang T, Allawi H, et al. Epigenetic down-regulation of the tumor suppressor gene PRDM1/Blimp-1 in diffuse large B cell lymphomas: a potential role of the microRNA let-7 [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1470-1479. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091291.
- [8] Liang L, Zhang Z, Wang Y, et al. The Genetic Deletion of 6q21 and PRDM1 and Clinical Implications in Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 435423. DOI: 10.1155/2015/435423.
- [9] Küçük C, Iqbal J, Hu X, et al. PRDM1 is a tumor suppressor gene in natural killer cell malignancies [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(50): 20119-20124. DOI: 10.1073/pnas.1115128108.
- [10] Liang L, Nong L, Zhang S, et al. The downregulation of PRDM1/Blimp-1 is associated with aberrant expression of miR-223 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 7. DOI: 10.1186/1756-9966-33-7.
- [11] Zhang Z, Liang L, Li D, et al. Hypermethylation of PRDM1/Blimp-1 promoter in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: an evidence of predominant role in its downregulation [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 645-654. DOI: 10.1002/hon.2362.
- [12] Huang Y, de Reyniès A, de Leval L, et al. Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Blood*, 2010, 115(6): 1226-1237. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221275.
- [13] Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(7):489-

501. DOI: 10.1038/nrc839.
- [14] Simioni C, Martelli AM, Zauli G, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mechanistic target of rapamycin signaling pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukemia: An update [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (10): 6440- 6454. DOI: 10.1002/jcp.26539.
- [15] Chow C, Liu AY, Chan WS, et al. AKT plays a role in the survival of the tumor cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Haematologica*, 2005, 90(2):274-275.
- [16] Chen HH, Huang WT, Yang LW, et al. The PTEN-AKT-mTOR/RICTOR pathway in nasal natural killer cell lymphoma is activated by miR-494-3p via PTEN but inhibited by miR-142-3p via RICTOR [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(5): 1487-1499. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.01.025.
- [17] 白洁菲, 左孟轩, 张炎, 等. PD-1 在外周 T/NK 细胞淋巴瘤患者中的表达及其对患者预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10): 916- 918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2016.10.021
- [18] Jeon YK, Park CH, Kim KY, et al. The heat-shock protein 90 inhibitor, geldanamycin, induces apoptotic cell death in Epstein-Barr virus-positive NK/T-cell lymphoma by Akt down-regulation [J]. *J Pathol*, 2007, 213(2): 170-179. DOI: 10.1002/path.2219.
- [19] Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, et al. Lineage-specific growth inhibition of NK cell lines by FOXO3 in association with Akt activation status [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(12): 1005- 1015. e6. DOI: 10.1016/j.exphem. 2012.08.005.
- [20] Ma J, Nie K, Redmond D, et al. EBV-miR-BHRF1-2 targets PRDM1/Blimp1: potential role in EBV lymphomagenesis [J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 594-604. DOI: 10.1038/leu.2015.285.
- [21] Iqbal J, Kucuk C, Deleeuw RJ, et al. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies [J]. *Leukemia*, 2009, 23(6): 1139-1151. DOI: 10.1038/leu.2009.3.
- [22] Baytak E, Gong Q, Akman B, et al. Whole transcriptome analysis reveals dysregulated oncogenic lncRNAs in natural killer/T-cell lymphoma and establishes MIR155HG as a target of PRDM1 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39 (5):1393388016. DOI: 10.1177/1010428317701648.
- [23] Kawada J, Ito Y, Iwata S, et al. mTOR inhibitors induce cell-cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (21): 5412- 5422. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3172.
- [24] Knight ZA. Small molecule inhibitors of the PI3-kinase family [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 347: 263-278. DOI: 10.1007/82_2010_44.
- [25] Semba S, Itoh N, Ito M, et al. The in vitro and in vivo effects of 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-chromone (LY294002), a specific inhibitor of phosphatidylinositol 3'-kinase, in human colon cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6): 1957-1963.
- [26] Xia LJ, Wu YL, Zhang FC. Combination of cecropinXJ and LY294002 induces synergistic cytotoxicity, and apoptosis in human gastric cancer cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (6): 7522- 7528. DOI: 10.3892/ol.2017.7112.
- [27] Hu J, Zhang L, Chen Q, et al. Knockdown of CPEB4 expression suppresses cell migration and invasion via Akt pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2017, DOI: 10.1002/cbin.10930.
- [28] Uner AH, Sağlam A, Han U, et al. PTEN and p27 expression in mature T- cell and NK- cell neoplasms [J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(10): 1463-1470. DOI: 10.1080/10428190500144813.

(收稿日期:2018-05-23)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。