

# PINK1 通过磷酸化 HDAC3 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CD20 表达的影响\*

宋晶晶 常韬 李颖 张诗彤

(承德医学院第二附属医院,河北 承德 067000)

**【摘要】** 目的 探究 PTEN 诱导激酶(PINK1)通过磷酸化组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)CD20 表达的影响。**方法** 采集 DLBCL 细胞系 OCI-Ly7,取部分随机分为对照组,sh-PINK1 组、sh-Con 组,其中对照组细胞不作任何处理,sh-PINK1 组细胞予以 PINK1 敲低处理,sh-Con 组作抑制对照。比较各组细胞中 PINK1、CD20 mRNA 表达水平、HDAC3、p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平;分离 sh-PINK1 组、sh-Con 组细胞质及细胞核,比较两个两组细胞质及细胞核中 PINK1、p- HDAC3 Ser424、CD20 蛋白表达水平。取余下 OCI-Ly7 细胞系随机分为 DMSO 组、RGFP966 组、Con 组,其中 Con 自细胞不作处理,而 RGFP966 组细胞采用 10 $\mu$ M HDAC3 特异性抑制剂 RGFP966 处理 24 小时,DMSO 组细胞作抑制剂对照。比较各组细胞中 CD20 蛋白表达水平。**结果** Sh-PINK1 组细胞 PINK1mRNA 及蛋白表达水平显著低于对照组,CD20mRNA 及蛋白表达水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。Sh-Con 组细胞 PINK1、CD20mRNA 及蛋白表达水平与对照组相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。Sh-PINK1 组细胞 p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。Sh-Con 组细胞 p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平与对照组相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。在细胞核中,sh-PINK1 组 PINK1、p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。在细胞质中,sh-PINK1 组 CD20 蛋白表达水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。RGFP966 组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平显著高于 Con 组( $P < 0.05$ )。Con 组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平与 DMSO 组相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。**结论** 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中,细胞核 PINK1 可磷酸化 HDAC3 的 Ser424 位点进而激活 HDAC3,最终达到转录抑制 CD20 表达的作用,而敲低 PINK1 表达或阻断 HDAC3 表达可显著促进 CD20 表达。

**【关键词】** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;HDAC3;CD20;PTEN 诱导激酶

**【中图分类号】** R733.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 010

## Effect of PINK1 on CD20 expression in diffuse large B cell lymphoma through phosphorylation of HDAC3

SONG Jingjing, CHANG Tao, LI Ying, ZHANG Shitong

(The Second Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of PTEN induced kinase (PINK1) on CD20 expression in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) through phosphorylation of histone deacetylase 3 (HDAC3). **Methods** DLBCL cell line oci-ly7 was collected and randomly divided into control group, sh-pink1 group and sh CON group. The expression levels of PINK1, CD20 mRNA, HDAC3, p-hdac3 ser424 protein in each group were compared. The expression levels of PINK1, p-hdac3, ser424 and CD20 in cytoplasm and nucleus of sh-pink1 group and sh CON group were compared. The remaining oci-ly7 cell lines were randomly divided into DMSO group, rgfp966 group and con group. The cells in rgfp966 group were treated with 10  $\mu$  m HDAC3 specific inhibitor rgfp966 for 24 hours, and DMSO group cells were used as inhibitor control. The expression levels of CD20 protein in each group were compared. **Results** The expression levels of PINK1 mRNA and protein in sh-pink1 group were significantly lower than those in control group, while the expression levels of CD20 mRNA and protein in sh-pink1 group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in PINK1, CD20 mRNA and protein expression between SH CON group and control

group ( $P > 0.05$ ). The expression of p-hdac3 ser424 protein in sh-pink1 group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in p-hdac3 ser424 protein expression between SH CON group and control group ( $P > 0.05$ ). In the nucleus, the protein expression levels of PINK1 and p-hdac3 ser424 in sh-pink1 group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). In cytoplasm, the expression of CD20 protein in sh-pink1 group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). The expression of CD20 protein in oci-ly7 cells in rgfp966 group was significantly higher than that in con group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in CD20 protein expression between CON group and DMSO group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** in diffuse large B-cell lymphoma, PINK1 can phosphorylate ser424 site of HDAC3, activate HDAC3, and finally achieve transcriptional inhibition of CD20 expression. Knockdown of PINK1 expression or blocking of HDAC3 expression can significantly promote CD20 expression.

**【Key words】** DLBCL; HDAC3; CD20; PINK1

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 属于非霍奇金淋巴瘤病理类型之一, 若未进行及时有效地干预, 患者病情进展迅速, 其中位生存时间不超过 12 个月<sup>[1]</sup>。目前临床通常采用 CHOP 化疗手段对 DLBCL 患者进行干预, 然而不同类型的患者 5 年生存率亦具有显著差异<sup>[2]</sup>。故深入探究 DLBCL 分型、分子机制及病因对研发新型靶向药物及改善患者预后具有重要意义。PTEN 诱导激酶 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) 在癌症及帕金森病中经常出现突变, 其广泛表达于中枢神经系统、心脏、骨骼肌等器官组织, 除此之外, 亦可表达于细胞核<sup>[3-4]</sup>。既往研究显示, PINK1 具有提高细胞生存率、抗凋亡及保护作用, 这些生物学活性主要是通过线粒体及细胞质中的 PINK1 发挥作用<sup>[5]</sup>。组蛋白去乙酰化酶 3 (Histone deacetylase 3, HDAC3) 主要表达于细胞核, 其可在细胞核中发挥乙酰化功能并阻断 DNA 转录<sup>[6-7]</sup>。CD20 可在大部分 B 细胞恶性肿瘤患者体内检测到, 然而在不同类型患者体内差异明显<sup>[8]</sup>, 临床报道表明, CD20 阴性 DLBCL 患者临床预后不良<sup>[9]</sup>。关于 PINK1、HDAC3、CD20 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究报道较少, 因此本次研究旨在探究 PINK1 通过磷酸化 HDAC3 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CD20 表达的影响, 现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料 DLBCL 细胞系 OCI-Ly7 购于武汉维克赛思科技有限公司, 将细胞系置于 IMDM 培养基 (10% 胎牛血清、1% 青链霉素) 中孵育然后放入恒温培养箱中, 待其生长至一定密度, 将其转移至新培养基进行传代。

1.2 试剂与仪器 试剂: IMDM 培养基购于武汉益普生物科技有限公司; 胎牛血清购于兰州荣晖生物科技有限责任公司; 细胞裂解液购于北京伊塔生物科技有限公司; PVDF 膜购于北京百奥莱博科技有限公司; ECL 化学发光购于沈阳万类生物科技有限公司; 抗

PINK1、HDAC3、CD20 抗体购于北京义翘神州科技股份有限公司。仪器: 超净工作台购于上海辅泽商贸有限公司; 细胞培养箱购于上海信裕生物科技有限公司; 荧光显微镜购于广州科适特科学仪器有限公司;  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱购于南京贝登医疗股份有限公司; 酶标仪购于北京安麦格贸易有限公司; 离心机购于德祥科技有限公司; 制冰机购于上海净信实业发展有限公司。

1.3 方法 ①取部分 OCI-Ly7 细胞系随机分为对照组, sh-PINK1 组、sh-Con 组, 对照组细胞不作任何处理, sh-PINK1 组细胞予以 PINK1 敲低处理, sh-Con 组作抑制对照。②提取细胞 RNA 及总蛋白, 采用实时荧光定量 PCR 法检测各组细胞 PINK1、CD20 mRNA 蛋白表达水平。将 RNA 放入试剂盒内并置于冰上, 取提前准备好的新 EP 管, 做好标记后注入 0.9mL Trizol, 轻轻晃动使其混匀, 然后放入离心机中以 1500r/min 速度离心 20 分钟, 并转移至新 EPP 管中; 将异丙醇注入 EP 管振荡 15 秒, 静置 10 分钟后再转移至离心机中以 1500r/min 速度离心 20 分钟, 弃上清液, 然后将 EPP 管放于超净工作台, 静置 20 分钟后进行琼脂糖凝胶电泳或置于超低温冰箱中保存。③采用 western blot 检测各组细胞 PINK1、CD20、HDAC3、p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平。提取细胞总蛋白, 采用 BCA 蛋白检测试剂盒对其浓度进行检测, 并放入  $-20^{\circ}\text{C}$  环境下保存。将蛋白取出置于冰上复温, 复温后先进行 30 分钟电泳, 然后进行 90V 恒电流电泳 120 分钟, 经转至 PVDF 膜后置于摇床, 并采用封闭液进行封闭, 2 小时后加一抗并于  $4^{\circ}\text{C}$  环境下孵育过夜, 次日取出经 TBST 洗膜后 3 次, 每次 5 分钟, 加二抗置于自然室温下孵育 2 小时, 取出经 TBST 洗膜后 3 次, 每次 5 分钟, 然后进行显色及条带分析。分离 sh-PINK1 组、sh-Con 组细胞质及细胞核, 采用 western blot 检测两组细胞质及细胞核中 PINK1、p-HDAC3 Ser424、CD20 蛋白表达水平。④取余下 OCI-Ly7 细胞系随机分为 DMSO 组、RGFP966 组、

Con 组, Con 组细胞不作处理, 而 RGFP966 组细胞采用 10 $\mu$ M HDAC3 特异性抑制剂 RGFP966 处理 24 小时, DMSO 组细胞作抑制剂对照。采用 western blot 检测各组细胞 CD20 蛋白表达水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件行统计学分析, 各组 OCI-Ly7 细胞 PINK1、CD20 mRNA 表达水平符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组间比较采用 SNK-q 检验, 多组间比较采用单因素方差分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PINK1 对 OCI-Ly7 细胞 CD20 mRNA 及蛋白表达水平的影响 Sh-PINK1 组细胞 PINK1 mRNA 及蛋白表达水平显著低于对照组, CD20 mRNA 及蛋

白表达水平显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。Sh-Con 组细胞 PINK1、CD20 mRNA 及蛋白表达水平与对照组相比差异无显著性 ( $P>0.05$ ), 见表 1、图 1。

表 1 各组 OCI-Ly7 细胞 PINK1、CD20 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Comparison of mRNA expression levels of PINK1 and CD20 in OCI-LY7 cells of each group

分组	PINK1	CD20
对照组	0.52 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.05
sh-PINK1 组	0.23 $\pm$ 0.09 <sup>①</sup>	0.60 $\pm$ 0.08 <sup>①</sup>
sh-Con 组	0.43 $\pm$ 0.12	0.41 $\pm$ 0.04
F	28.660	77.570
P	<0.001	<0.001

注: 与对照组相比, ①  $P<0.05$

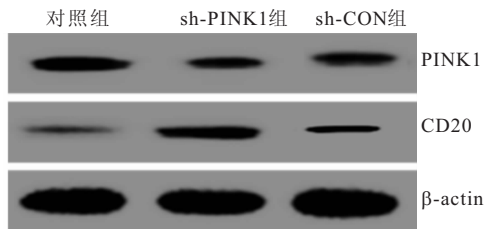
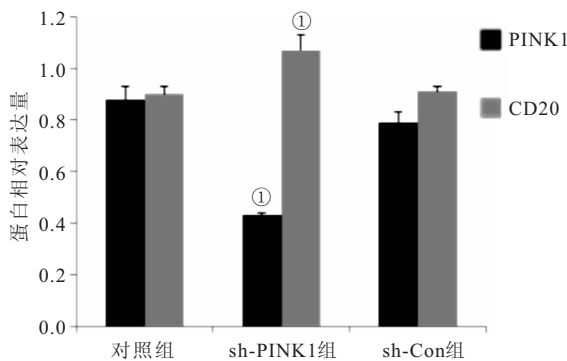


图 1 各组 OCI-Ly7 细胞 PINK1、CD20 蛋白表达水平比较

Figure 1 Comparison of PINK1 and CD20 protein expression levels in each group of OCI-LY7 cells

注: 与对照组相比, ①  $P<0.05$



2.2 PINK1 对 OCI-Ly7 细胞 HDAC3 蛋白磷酸化的影响 Sh-PINK1 组细胞 p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。Sh-Con 组细胞

p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平与对照组相比差异无显著性 ( $P>0.05$ ), 见图 2。

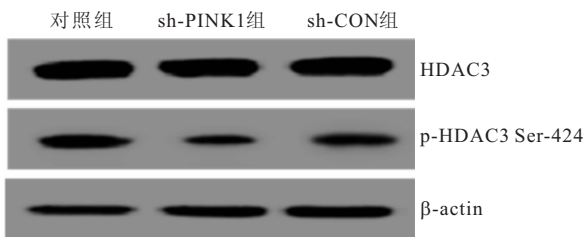
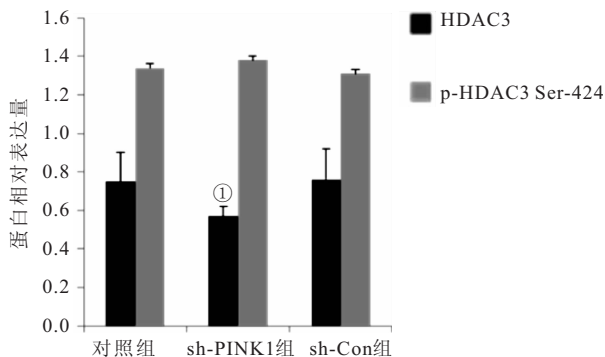


图 2 各组 OCI-Ly7 细胞 HDAC3、p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平比较

Figure 2 Comparison of Ser424 protein expression levels of HDAC3 and p-HDAC3 in OCI-LY7 cells of each group

注: 与对照组相比, ①  $P<0.05$



2.3 PINK1 低表达对 PINK1、p-HDAC3 Ser424、CD20 蛋白表达水平的影响 在细胞核中, sh-PINK1 组 PINK1、p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平均低于对照组 ( $P<0.05$ )。在细胞质中, sh-PINK1 组 CD20 蛋白表达水平高于对照组 ( $P<0.05$ ), 见图 3。

2.4 HDAC3 特异性抑制剂对 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达的影响 RGFP966 组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平显著高于 Con 组 ( $P<0.05$ )。Con 组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平与 DMSO 组相比差异无显著性 ( $P>0.05$ ), 见图 4。

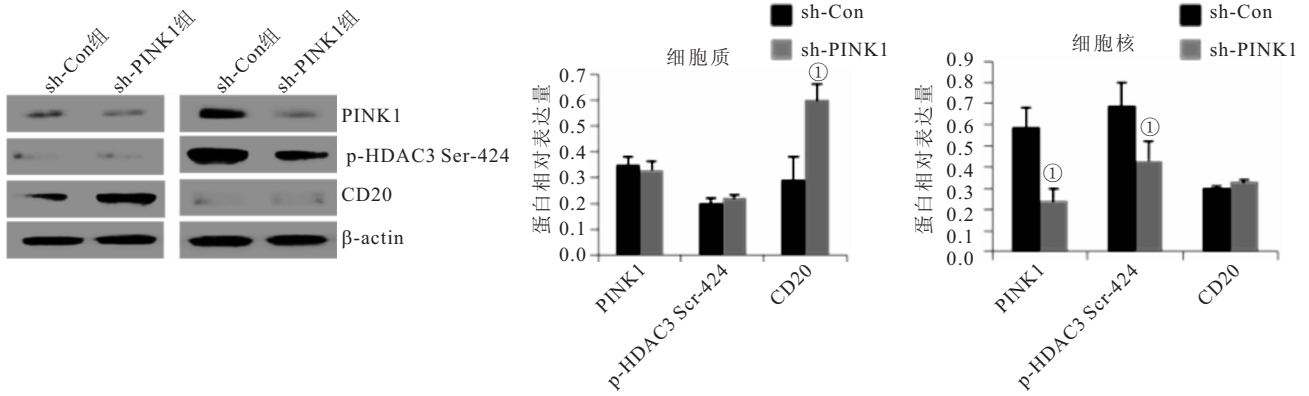


图 3 各组 OCI-Ly7 细胞质、细胞核中 PINK1、p- HDAC3 Ser424、CD20 蛋白表达水平比较

Figure 3 Comparison of protein expression levels of PINK1, p- HDAC3 Ser424 and CD20 in cytoplasm and nucleus of OCI-LY7 cells in each group

注:与 sh-Con 相比,① $P < 0.05$

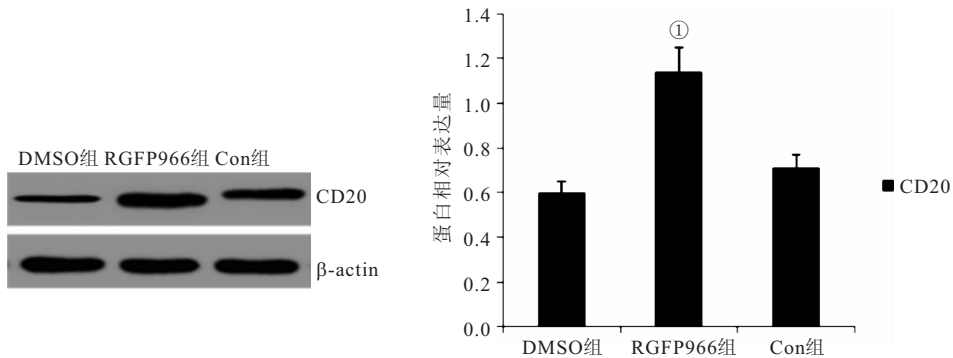


图 4 各组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平比较

Figure 4 Comparison of CD20 protein expression levels in OCI-LY7 cells of each group

注:与 sh-Con 相比,① $P < 0.05$

### 3 讨论

临床研究证实,导致 DLBCL 患者预后不同的原因与其肿瘤分期、病理类型等因素相关。此外,癌基因发生突变、蛋白功能或信号途径发生变化等亦可对其产生一定影响<sup>[10-11]</sup>。故探究诱发 DLBCL 起病及进展的关键基因极为重要。

有研究证实,PINK1 具有识别及降解受损线粒体的能力,可发挥线粒体质量控制的作用<sup>[12]</sup>。但在神经退行性疾病及癌症中 PINK1 通常处于失调状态。CD20 是目前临床治疗 B 细胞恶性肿瘤的靶向药物之一,临床实践显示,利妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,经其干预后大部分 DLBCL 患者临床预后极差<sup>[13]</sup>。临床研究显示,PINK1 及 CD20 mRNA 在 DLBCL 中的表达呈显著负相关<sup>[14]</sup>。故我们推测,PINK1 可能参与调控 CD20 在 DLBCL 细胞中的转录。本次研究我们首先对各组细胞系中 PINK1 及 CD20 mRNA 及蛋白表达水平进行检测,结果显示,Sh-PINK1 组细胞 PINK1 mRNA 及蛋白表达水平显著低于对照组,CD20 mRNA 及蛋白表达水平显著高于对照组。本研究结果证实,在 DLBCL 细胞

系中,PINK1 可通过参与调节 CD20 mRNA 转录进而达到调控 CD20 表达的目的。有报道显示,HDAC 抑制剂具有促进 CD20 表达,其主要是通过 CD20 转录实现的。另有文献报道,在 HDAC 家族中,只有 HDAC3 可与 PINK1 相互作用,PINK1 可促进 HDAC3 的 Ser424 位点活化及功能;此外,HDAC3 通常在细胞核内发挥去乙酰化作用,最终达到阻断 DNA 转录的目的<sup>[15-16]</sup>。在本次研究中我们发现,Sh-PINK1 组细胞 p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平显著低于对照组。我们将 DLBCL 细胞系质核分离,并对其中 PINK1、p- HDAC3 Ser424 蛋白表达水平进行检测,结果发现,在细胞核中,sh-PINK1 组 PINK1、p-HDAC3 Ser424 蛋白表达水平均显著低于对照组;在细胞质中,sh-PINK1 组 CD20 蛋白表达水平显著高于对照组。说明 PINK1 具有磷酸化细胞核内 HDAC3 Ser424 位点的作用,然而 HDAC3 通常表达于细胞核,故增强 HDAC3 磷酸化的可能是细胞核内的 PINK1。HDAC 抑制剂可阻断 HDAC 去乙酰化功能,其在加速 CD20 启动子核心组蛋白乙酰化的同时亦可提高转录因子 Sp1 结合的能力,进而加速 CD20

转录及蛋白表达<sup>[17-19]</sup>。临床报道显示,HDAC 具有调节 CD20 转录的能力<sup>[20-22]</sup>。然而目前关于 PINK3 通过磷酸化 HDAC3 是否具有调控 DLCL 细胞 CD20 的能力还有待进一步研究。因此本研究采用 HDAC3 特异性抑制剂对 DCBCL 细胞进行干预,同时设置 DMSO 抑制剂对照组,并收集其蛋白对其中 CD20 蛋白表达水平进行检测,结果显示,RGFP966 组 OCI-Ly7 细胞 CD20 蛋白表达水平显著高于 Con 组。说明 HDAC3 可作为调节 CD20 表达水平的关键蛋白。

#### 4 结论

在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中,细胞核 PINK1 可磷酸化 HDAC3 的 Ser424 位点进而激活 HDAC3,最终达到转录抑制 CD20 表达的作用,而敲低 PINK1 表达或阻断 HDAC3 表达可显著促进 CD20 表达。

#### 【参考文献】

[1] JAFFE E E. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Pathology*, 2018, 50(1):74-87.

[2] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, *et al.* Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(15):1396-1407.

[3] WENJUN X, JINGHAI H, ZUHENG L, *et al.* PTEN induced putative kinase 1 (PINK1) alleviates angiotensin II-induced cardiac injury by ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. *International Journal of Cardiology*, 2018, 266:198-205.

[4] ZHANG Y, LIU Q, LI Y, *et al.* PTEN-Induced Putative Kinase 1 (PINK1)/Parkin-Mediated Mitophagy Protects PC12 Cells Against Cisplatin-Induced Neurotoxicity[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25:8797-8806.

[5] XIONG W, LI J, PENG Z, *et al.* GW29-e0367 PTEN Induced Putative Kinase 1 (PINK1) Regulates Mitophagy to Alleviate Angiotensin II-Induced Cardiac Injury[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(16):78-79.

[6] LU X F, CAO X Y, ZHU Y J, *et al.* Histone deacetylase 3 promotes liver regeneration and liver cancer cells proliferation through signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(3):398-399.

[7] YUNFEI Z, JIAO H, LING Y, *et al.* Histone Deacetylase-3 Modification of MicroRNA-31 Promotes Cell Proliferation and Aerobic Glycolysis in Breast Cancer and Is Predictive of Poor Prognosis[J]. *Journal of Breast Cancer*, 2018, 21(2):112-114.

[8] ENGELBERTS P J, BREIJ E C W, VALERIUS T, *et al.* Response to Comment on "Type I CD20 Antibodies Recruit the B Cell Receptor for Complement-Dependent Lysis of Malignant B Cells" [J]. *The Journal of Immunology*, 2018, 200(8):2517-2517.

[9] ZENG Y B, ZUO-CHONG Y U, YAN-HI H E, *et al.* Salinomycin-loaded lipid-polymer nanoparticles with anti-CD20 aptamers selectively suppress human CD20+ melanoma stem cells[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(2):261-274.

[10] HASSENRÜCK FLOYD, EVA K, ELISA G, *et al.* Sensitive Detection of the Natural Killer Cell-Mediated Cytotoxicity of Anti-CD20 Antibodies and Its Impairment by B-Cell Receptor Pathway Inhibitors[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018:1-9.

[11] WASIM, QASIM, YANG, *et al.* PTEN-induced kinase 1-induced dynamin-related protein 1 Ser637 phosphorylation reduces mitochondrial fission and protects against intestinal ischemia reperfusion injury [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, v. 26(15):80-96.

[12] AUSMAN J, ABBADE J, ERMINI L, *et al.* Ceramide-induced BOK promotes mitochondrial fission in preeclampsia[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(3):298-299.

[13] WANG B, NIE J, WU L, *et al.* AMPKa2 Protects Against the Development of Heart Failure by Enhancing Mitophagy via PINK1 Phosphorylation[J]. *Circulation Research*, 2018, 122(5):712-729.

[14] LIANG Z, CUI J, CHANG A H, *et al.* Successful treatment of relapsed acute B-cell lymphoblastic leukemia with CD20/CD22 bispecific chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Regenerative Therapy*, 2020, 15:281-284.

[15] ANA Y, HUEI-FEN J, SATOKO K, *et al.*  $\beta$ -adrenergic Receptor Stimulation Revealed a Novel Regulatory Pathway via Suppressing Histone Deacetylase 3 to Induce Uncoupling Protein 1 Expression in Mice Beige Adipocyte[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(8):2436-2438.

[16] ZHUHONG C, MINGJUN X, ZHENRU W, *et al.* Relationship Between Histone Deacetylase 3 (HDAC3) and Breast Cancer[J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, 2018, 24:2456-2464.

[17] SUN L, WANG L, CHEN T, *et al.* LncRNA RUNX1-IT1 which is downregulated by hypoxia-driven histone deacetylase 3 represses proliferation and cancer stem-like properties in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(2):95-99.

[18] LI B, YU Y, LIU K, *et al.*  $\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits histone deacetylase 3 to promote claudin-5 generation and attenuate cardiac microvascular hyperpermeability in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020:1-14.

[19] BUXEDA A, SAID S M, NASR S H, *et al.* Recurrent Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits in Kidney Allografts Treated With Anti-CD20 Antibodies [J]. *Transplantation*, 2019, 103(7):1477-1485.

[20] 包芳, 王文丽, 朱明霞, 王晶, 刘晓燕. 初发弥漫大 B 细胞淋巴瘤外周血 Treg 绝对数减少与不良预后的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1):91-97.

[21] 李敬东, 韩效林, 杨翠, 高攀科, 陈小双, 梁勇会. miR-34b-5p 上调抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤的侵袭及 RhoA/ROCK 信号通路[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(2):186-190.

[22] 李星, 石昊. miR-155 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后预测中的应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(2):307-311.