

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.10.1293

• 研究快报 •

## 独立生长因子 1 在 Sézary 综合征患者外周血 Sézary 细胞中的表达

谷晓广<sup>1,2</sup>, 续言凤<sup>1,2</sup>, 王艺萌<sup>1,2</sup>, 董晓龙<sup>1,2</sup>, 刘永生<sup>1,2\*</sup>

1. 航空总医院皮肤科, 北京 100012

2. 中国科学院北京转化医学研究院, 北京 100012

**[摘要]** **目的** 检测独立生长因子 1(GFI-1)在 Sézary 综合征患者和正常人外周血中的表达,为开发针对 *GFI-1* 基因靶点的治疗提供实验依据。**方法** 利用流式细胞术分离纯化 7 例 Sézary 综合征患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>的 Sézary 细胞(SS 细胞)作为实验组,以 10 例正常人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞、Sézary 综合征来源细胞系 Hut78 细胞和急性 T 细胞白血病细胞系 Jurkat 细胞为对照组。应用 qPCR 检测各组细胞中 *GFI-1* mRNA 的表达,蛋白质印迹法检测 *GFI-1* 蛋白表达。用干扰素  $\alpha 2b$ (IFN- $\alpha 2b$ )诱导 Hut78 细胞凋亡后,采用 MTS 法测定细胞增殖情况,用 qPCR 检测 *GFI-1*、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 *P21*、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(*TRAIL*)和 *Caspase-3* mRNA 的表达情况,用流式细胞术检测细胞凋亡情况。**结果** Sézary 综合征患者外周血 SS 细胞 *GFI-1* mRNA 表达水平高于 Jurkat 细胞和正常人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞( $P$  均 $<0.05$ )。SS 细胞和 Hut78 细胞的 *GFI-1* 蛋白表达水平高于 Jurkat 细胞和正常人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞( $P$  均 $<0.05$ )。IFN- $\alpha 2b$  能够抑制 Hut78 细胞增殖,且其抑制作用呈时间和浓度依赖性。IFN- $\alpha 2b$  处理 Hut78 细胞 12 h 和 24 h 后 *GFI-1* mRNA 的表达水平呈时间依赖性降低,*P21*、*TRAIL* 和 *Caspase-3* mRNA 的表达水平呈时间依赖性增加( $P<0.05$ )。IFN- $\alpha 2b$  处理 Hut78 细胞 12 h 和 24 h 后细胞的凋亡水平增加( $P<0.05$ )。**结论** *GFI-1* 基因在 Sézary 综合征患者外周血 SS 细胞中表达增加,IFN- $\alpha 2b$  能抑制 Hut78 细胞 *GFI-1* 基因的表达,表明 *GFI-1* 基因可能在 Sézary 综合征患者 SS 细胞的肿瘤性增殖中发挥重要调控作用。

**[关键词]** Sézary 综合征;独立生长因子 1;干扰素  $\alpha 2b$ ;细胞凋亡

**[中图分类号]** R 733.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)10-1293-05

## Expression of growth factor independence 1 in peripheral blood Sézary cells of patients with Sézary syndrome

GU Xiao-guang<sup>1,2</sup>, XU Yan-feng<sup>1,2</sup>, WANG Yi-meng<sup>1,2</sup>, DONG Xiao-long<sup>1,2</sup>, LIU Yong-sheng<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Dermatology, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China

2. Beijing Institute of Translational Medicine, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100012, China

**[Abstract]** **Objective** To detect the expression of growth factor independence 1 (GFI-1) in peripheral blood of patients with Sézary syndrome and normal persons, so as to provide a theoretical basis for developing *GFI-1* gene target therapy. **Methods** CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup> Sézary cells (SS cells) were separated and purified from peripheral blood of 7 patients with Sézary syndrome by flow cytometry, CD4<sup>+</sup>T cells from peripheral blood of 10 normal persons, Sézary syndrome-derived cell line Hut78 and human acute T cell leukemia cell line Jurkat as controls. The mRNA and protein expressions of *GFI-1* were detected by qPCR and Western blotting, respectively. Then after interferon- $\alpha 2b$  (IFN- $\alpha 2b$ ) was used to induce Hut78 cell apoptosis, the cell proliferation was measured by MTS, the mRNA expression of *GFI-1*, cell cycle-dependent protein kinase inhibitor *P21*, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (*TRAIL*) and *Caspase-3* was detected by qPCR, and the cell apoptosis was detected by flow cytometry. **Results** The expression of *GFI-1* mRNA in the SS cells was significantly higher than that in the Jurkat and CD4<sup>+</sup>T cells (all  $P<0.05$ ). The expression of *GFI-1* protein in the SS cells and Hut78 cells was significantly higher than that in the Jurkat and CD4<sup>+</sup>T cells (all  $P<0.05$ ). IFN- $\alpha 2b$  significantly inhibited the proliferation of Hut78 cells, and the effect was concentration-dependent and time-dependent. The mRNA expression of *GFI-1* in Hut78 cells was significantly decreased in a time-dependent manner

**[收稿日期]** 2016-11-22 **[接受日期]** 2017-05-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81402259),北京市自然科学基金(7163234). Supported by National Natural Science Foundation of China (81402259) and Natural Science Foundation of Beijing (7163234).

**[作者简介]** 谷晓广, 博士生, 主治医师. E-mail: gxx\_198273@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-59520377, E-mail: skinlaser@sina.com

at 12 h and 24 h treated with IFN- $\alpha$ 2b, while the mRNA expressions of P21, TRAIL and Caspase-3 were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The apoptosis of Hut78 cells was significantly increased at 12 h and 24 h treated with IFN- $\alpha$ 2b ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of *GFI-1* gene in peripheral blood SS cells of patients with Sézary syndrome is increased and can be inhibited by IFN- $\alpha$ 2b, indicating that *GFI-1* gene may play an important regulatory role in tumor proliferation of SS cells in patients with Sézary syndrome.

[Key words] Sézary syndrome; growth factor independence-1; interferon- $\alpha$ 2b; apoptosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(10): 1293-1297]

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 是原发于皮肤的 T 淋巴细胞克隆性增殖所致的疾病, 由一组临床表现、病程预后、治疗方法各异的疾病组成, 近年来 CTCL 的发病率呈现快速增长的趋势<sup>[1]</sup>。Sézary 综合征 (Sézary syndrome) 是一种侵袭性、白血病性的 CTCL, 其典型表现为皮肤的弥漫浸润、外周淋巴肿大、剧烈瘙痒以及外周血中出现特征性的 Sézary 细胞 (SS 细胞)<sup>[2]</sup>。与大多数 CTCL 的缓慢进程不同, Sézary 综合征的预后很差, 5 年生存率仅为 15%~24%<sup>[3]</sup>。独立生长因子 1 (growth factor independence 1, GFI-1) 是一种核锌指蛋白, 在造血细胞和神经细胞的发生、发展过程中发挥重要的生物学功能<sup>[4]</sup>。GFI-1 作为一种转录抑制子在造血细胞发展的多个阶段 (例如从干细胞到前体细胞再到分化成熟的淋巴细胞和髓细胞) 是必需的, 其在 T 细胞的发展过程中尤其是辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 的分化和功能执行中发挥重要的生物学作用<sup>[5]</sup>。本研究通过检测 *GFI-1* 基因在 Sézary 综合征患者和正常人外周血中的表达情况, 以及观察干扰素  $\alpha$ 2b (interferon- $\alpha$ 2b, IFN- $\alpha$ 2b) 对 *GFI-1* 基因表达的影响, 初步探讨 GFI-1 在 Sézary 综合征发生、发展中的作用。

## 1 材料和方法

1.1 材料 Hut78 细胞系 (Sézary 综合征外周血 T 细胞, ATCC 号: TIB-161), Jurkat 细胞系 (人外周血白血病 T 细胞, ATCC 号: TIB-152)。RPMI 1640 培养液、胎牛血清 (美国 Gibco 公司), IFN- $\alpha$ 2b (北京凯因生物技术有限公司), cDNA 合成试剂盒 (美国 Fermentas 公司), FITC-Annexin V 凋亡检测试剂盒 (美国 CA 公司), Power SYBR<sup>®</sup> Green PCR Master Mix 试剂盒 (美国 ABI 公司)。

收集 7 例 Sézary 综合征患者 (1 例来源于航空总医院, 4 例来源于郑州大学第一附属医院, 2 例来源于河南省肿瘤医院) 外周血标本。所有患者均符

合 Sézary 综合征的诊断标准: 表现为红皮病、全身淋巴肿大, 外周血涂片 SS 细胞比例  $> 5\%$ ; 经流式细胞术检测示外周血细胞中有典型 CD7 抗原丢失。另外, 选择 10 例正常人 (来源于航空总医院) 的外周血作为对照。本实验遵循《赫尔辛基宣言》, 所有患者及正常对照者均签署了知情同意书。

1.2 细胞培养 Hut78、Jurkat 细胞使用含有 10% 胎牛血清和 1% 青、链霉素的 RPMI 1640 培养液在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中培养传代, 取对数生长期细胞进行后续实验。

1.3 外周血 T 细胞分离 留取 Sézary 综合征患者和正常对照者的外周抗凝血各 4 mL。用枪头将 4 mL 的抗凝血和 4 mL 的无菌 PBS 轻轻混匀。在 15 mL 离心管中分别加入 3 mL Ficoll 分离液, 取上述混匀的血液各 4 mL 分别轻轻地加到 2 只已经加入 Ficoll 分离液的离心管上方 (注意一定要缓慢加, 不要剧烈摇晃)。把 2 管加好的液体放入离心机, 400×g 离心 30~40 min。慢慢吸取上方的黄色血浆, 弃去, 然后轻轻地吸取中间的白色液体层 (含有淋巴细胞、血小板和单核细胞) 移到新的 15 mL 离心管中。每管 (含中间白色液体层的离心管) 加入 8 mL PBS (不含钙和镁), 100×g 离心 10 min。所得沉淀即为单核细胞, 将细胞加入流式细胞仪中, 分别分选出 Sézary 综合征患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> T 细胞和正常对照者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 并进一步提取 RNA。

1.4 qPCR 检测 *GFI-1*、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 P21、Caspase-3 和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) mRNA 的表达 加入 TRIzol 试剂提取细胞的 RNA, 然后反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板, 加入相应的目的基因引物 (表 1) 进行 qPCR 扩增, 以 *GAPDH* 作为内参。读取不同样本的 Ct 值, 每个样本分别重复 2 次, 取平均值为最终结果, 结果输出为: (目的基因 Ct 值 - 内参基因 Ct 值) / 内参基因 Ct 值  $\times 10^4$ 。以上结果重复 3 次, 取平均数为目的基因 mRNA 的相对表达水平。

表 1 目的基因引物序列  
Tab 1 Primer sequences of target genes

| Gene      | Forward (5'-3')                | Reverse (5'-3')                |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| GFI-1     | GCC CTA CCC CTG TCA GTA CTG T  | CAC CAG TGT GGA TGA AAG TGT GT |
| P21       | GGC AGA CCA GCA TGA CAG ATT    | TTC CTG TGG GCG GAT TAG G      |
| Caspase-3 | GCA AAC CTC AGG GAA ACA TT     | TTT TCA GGT CAA CAG GTC CA     |
| TRAIL     | TGC AGT CTC TCT GTG TGG CTG TA | TAC TTG TCC TGC ATC TGC TTC AG |
| GAPDH     | AAG ATC ATC AGC AAT GCC TCC    | TGG ACT GTG GTC ATG AGT CCT T  |

GFI-1: Growth factor independence 1; Caspase-3: Cysteinyl aspartate specific proteinase 3; TRAIL: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

1.5 蛋白质印迹法检测 GFI-1 的表达 离心弃上清,用 PBS 洗涤细胞 2 次,加入蛋白裂解液,混匀。4 ℃ 振荡孵育 1 h,4 ℃ 18 000×g 离心 10 min。收集上清,采用 BSA 法蛋白定量试剂盒进行蛋白定量。取一定体积的总蛋白,加入 5×蛋白电泳上样缓冲液,充分混匀后,水浴 99 ℃ 变性 5 min。加样孔注入等量总蛋白(20 μg)和 5 μL marker,80 V 恒压 30 min,120 V 恒压 SDS-PAGE 90 min。200 mA 120 min 将电泳条带电转印到 PVDF 膜上,5% BSA 封闭 1 h 后,分别加入 1:1 000 稀释兔抗人 GFI-1 多克隆抗体(英国 Abcam 公司,货号:ab21061)、1:1 000 稀释兔抗人 GAPDH 单克隆抗体(英国 Abcam 公司,货号:ab8245),4 ℃ 过夜。TBST 洗涤后加入 1:2 000 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗或山羊抗鼠二抗,室温孵育 30 min,TBST 漂洗,加入显色底物显色 3 min。采用 Image-Pro Plus 图像分析软件分析蛋白条带的积分光密度值(平均光密度×面积),以靶蛋白积分光密度值/GAPDH 积分光密度值的比值反映靶蛋白相对表达水平。

1.6 MTS 法测定 Hut78 细胞的增殖情况 取对数生长期 Hut78 细胞,以 2×10<sup>4</sup>/mL 的密度接种于 6 孔板中。分别用 0、3 000、5 000、10 000、20 000 U/mL 的 IFN-α2b 处理 Hut78 细胞 24、48、72 h。混匀细胞,取 100 μL 细胞混悬液至 96 孔板中,每个浓度、每个时间点设 3 复孔,每孔中加 20 μL 预先配好的 MTS 溶液,37 ℃ 孵箱中孵育 2 h,使用分光光度计测定 490 nm 处的光密度值。以上实验重复 3 次,取平均数。

1.7 流式细胞术测定 Hut78 细胞的凋亡情况 取对数生长期 Hut78 细胞,接种于 6 孔板中。加入 10 000 U/mL IFN-α2b 培养 Hut78 细胞 12、24 h。计数细胞,以冷的 PBS 清洗细胞 2 次,将细胞重新以 1×10<sup>6</sup>/mL 的细胞密度悬浮在结合缓冲液中。将 100 μL 细胞悬液转移到 5 mL 培养管中,每管中加入 5 μL PE 偶联的 Annexin V 以及 5 μL 7-AAD。混匀细胞避光孵育 15 min。每管中加入 400 μL 结

合缓冲液,在 1 h 内用流式细胞仪检测。以上实验重复 3 次。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 11.0 软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多个样本的均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)或多因素方差分析。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 各组细胞中 GFI-1 mRNA 的表达 如图 1 所示,Sézary 综合征患者外周血 SS 细胞中 GFI-1 mRNA 的表达较正常对照者外周血 T 细胞增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Sézary 综合征来源 Hut78 细胞中,GFI-1 mRNA 也呈高表达,且与正常对照者外周血 T 细胞相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Jurkat 细胞系中 GFI-1 mRNA 的表达也高于正常对照者外周血 T 细胞( $P < 0.05$ ),但 Sézary 综合征患者外周血 T 细胞和 Hut78 细胞中 GFI-1 mRNA 的表达水平均高于 Jurkat 细胞( $P < 0.05$ )。

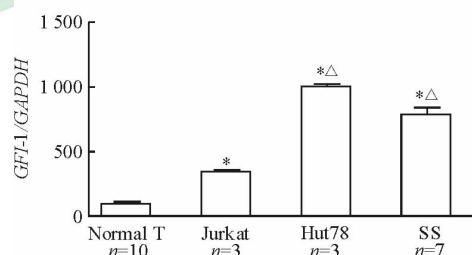


图 1 qPCR 检测各组细胞中 GFI-1 mRNA 的表达

Fig 1 Expression of GFI-1 mRNA in four groups by qPCR GFI-1: Growth factor independence 1; GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; SS: Sézary cells. \*  $P < 0.05$  vs normal T cells; Δ  $P < 0.05$  vs Jurkat cells.  $\bar{x} \pm s$

2.2 各组细胞中 GFI-1 蛋白的表达 如图 2 所示,Sézary 综合征患者 SS 细胞和 Sézary 综合征来源 Hut78 细胞中 GFI-1 蛋白的表达与正常对照者外周血 T 细胞和 Jurkat 细胞相比均增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Jurkat 细胞中 GFI-1 蛋白的表达高于正常对照者外周血 T 细胞,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 IFN-α2b 抑制 Hut78 细胞的体外增殖 分别用 3 000、5 000、10 000、20 000 U/mL 的 IFN-α2b 处理 Hut78 细胞 24、48、72 h 后,MTS 法检测细胞

体外增殖情况,结果(图 3)显示:与对照组相比(未加 IFN-α2b),各浓度处理组各处理时间点的细胞增殖能力均降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

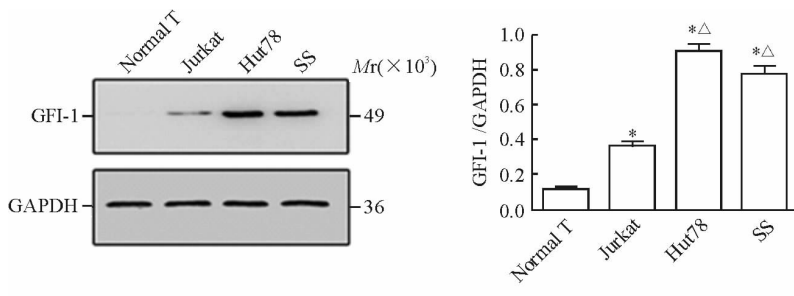


图 2 蛋白质印迹法检测各组细胞中 GFI-1 蛋白的表达

Fig 2 Expression of GFI-1 protein in four groups by Western blotting

GFI-1; Growth factor independence 1; GAPDH; Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; SS; Sézary cells. \*  $P < 0.05$  vs normal T cells; △  $P < 0.05$  vs Jurkat cells.  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

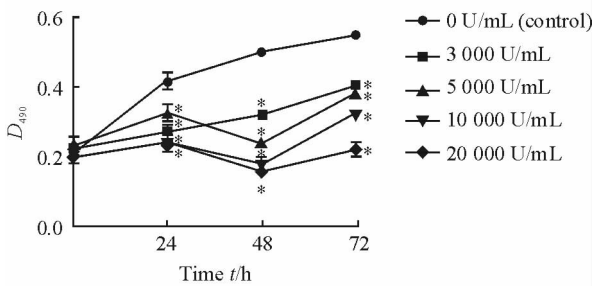


图 3 MTS 法检测 IFN-α2b 对 Hut78 细胞增殖的影响

Fig 3 Effect of IFN-α2b on proliferation of Hut78 cells by MTS assay

IFN-α2b; Interferon-α-2b. \*  $P < 0.05$  vs 0 U/mL of IFN-α2b treatment for the same time.  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

2.4 IFN-α2b 对 Hut78 细胞 GFI-1 和细胞周期抑制与凋亡相关基因 mRNA 表达的影响 如图 4 所示, Hut78 细胞经 10 000 U/mL IFN-α2b 处理 12 h 和 24 h 后 GFI-1 mRNA 的表达均减少( $P < 0.05$ ), 而 P21、TRAIL 和 Caspase-3 mRNA 的表达均增加( $P < 0.05$ )。

2.5 IFN-α2b 诱导 Hut78 细胞的凋亡 用 10 000 U/mL IFN-α2b 处理 Hut78 细胞 12、24 h 后,用流式细胞术测定细胞凋亡情况,结果(图 5)显示随 IFN-α2b 处理时间的延长 Hut78 细胞的凋亡数量增加,与空白对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

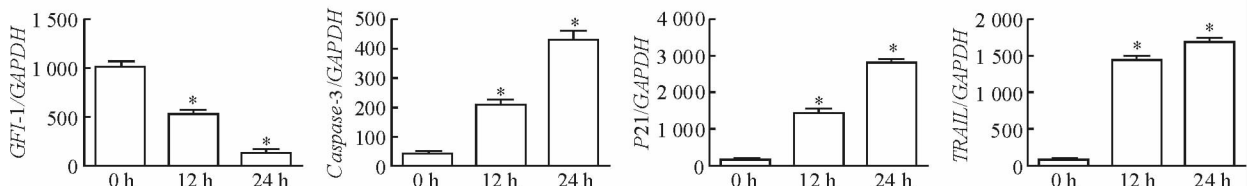


图 4 qPCR 检测 IFN-α2b 对 Hut78 细胞 GFI-1 和细胞周期抑制与凋亡相关基因 mRNA 表达的影响

Fig 4 Effect of IFN-α2b on mRNA expression of GFI-1 and cell cycle inhibition-, apoptosis-associated genes in Hut78 cells by qPCR

IFN-α2b; Interferon-α-2b; GFI-1; Growth factor independence 1; GAPDH; Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Caspase-3; Cysteiny l aspartate specific proteinase 3; P21; A cyclin-dependent kinase inhibitor; TRAIL; Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. \*  $P < 0.05$  vs 0 h.  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

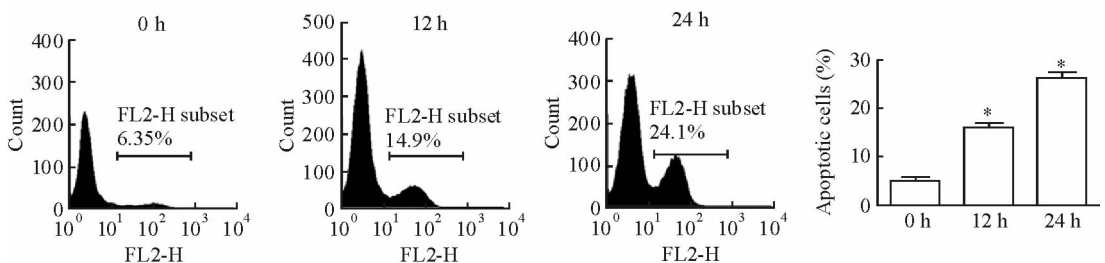


图 5 流式细胞术检测 IFN-α2b 对 Hut78 细胞凋亡的影响

Fig 5 Effect of IFN-α2b on apoptosis of Hut78 cells by flow cytometry

IFN-α2b; Interferon-α-2b. \*  $P < 0.05$  vs 0 h.  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$

### 3 讨论

Sézary 综合征患者外周血的 SS 细胞具有很多特征性的生物学表现。它们来源于 CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> 的成熟 T 细胞, 具有脑回状的细胞核, 主要表达以 Th2 为主的细胞因子, 常常丢失细胞表面抗原 CD7 和 CD26<sup>[6]</sup>。研究表明, 导致 Sézary 综合征中肿瘤细胞聚集的主要原因是细胞对凋亡诱导的抵抗, 而不是细胞的增殖加速, 尤其对活化诱导的细胞凋亡(activation-induced T cell death, AICD)的抵抗是 SS 细胞的特征性表现<sup>[7]</sup>。然而, 人们对造成 SS 细胞这些特征性生物学表现的分子机制仍然了解很少。GFI-1 是一种核锌指蛋白, 在 T 淋巴细胞的发展过程中发挥重要的生物学作用, 其表达异常有可能导致 T 淋巴细胞在发育过程中出现肿瘤性增殖<sup>[8]</sup>。研究发现在 T 细胞的发育过程中, 胸腺的 T 细胞前体内源性表达一定量的 GFI-1, 而成熟的外周 T 淋巴细胞则不表达 GFI-1, 但是抗原刺激以及 ERK1/2 的激活引起的 T 淋巴细胞激活可以导致外周成熟 T 淋巴细胞中 GFI-1 的表达上调, 表明其在 T 淋巴细胞的活化过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。GFI-1 在血液系统肿瘤形成过程中可以发挥截然相反的作用, 在小鼠模型中, GFI-1 表达缺失可以导致小鼠髓系白血病的发生, 而 GFI-1 过表达可以形成淋巴瘤, 因此, 依据细胞所处的不同环境, GFI-1 既有肿瘤抑制作用又有肿瘤促进作用<sup>[10]</sup>。而本研究显示, Sézary 综合征患者外周血的 SS 细胞中 GFI-1 mRNA 和蛋白的表达增加, 并且用皮肤 T 淋巴瘤的一线治疗药物 IFN- $\alpha$ 2b 处理 Sézary 综合征来源细胞系 Hut78 细胞后, GFI-1 mRNA 表达降低, 同时细胞凋亡增加, 细胞凋亡相关基因 *TRAIL* 和 *Caspase-3* 的 mRNA 表达增加, 细胞周期抑制相关基因 *P21* mRNA 表达也增加。

综上所述, 本研究发现 GFI-1 在 Sézary 综合征患者外周血 SS 细胞中特异性表达升高, 并且诱导细胞凋亡时 GFI-1 表达降低, 表明 GFI-1 在 Sézary 综合征的发生和发展过程中发挥重要作用, 为阐明 Sézary 综合征的发病机制提供了新的线索。

### [参考文献]

- [1] SIDIROPOULOS K G, MARTINEZ-ESCALA M E, YELAMOS O, GUITART J, SIDIROPOULOS M. Primary cutaneous T-cell lymphomas: a review[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68: 1003-1010.
- [2] SDEVATA S, WILCOX R A. Cutaneous T-cell lymphoma: a review with a focus on targeted agents [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17: 225-237.
- [3] OLSEN E A, HODAK E, ANDERSON T, CARTER J B, HENDERSON M, COOPER K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 74: 27-58.
- [4] MÖRÖY T, VASSEN L, WILKES B, KHANDANPOUR C. From cytopenia to leukemia; the role of Gfi-1 and Gfi-1b in blood formation[J]. *Blood*, 2015, 126: 2561-2569.
- [5] CHIANG C, AYYANATHAN K. Snail/Gfi-1 (SNAG) family zinc finger proteins in transcription regulation, chromatin dynamics, cell signaling, development, and disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24: 123-131.
- [6] PRINCE H M, WHITTAKER S, HOPPE R T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. *Blood*, 2009, 114: 4337-4353.
- [7] THONNART N, CAUDRON A, LEGAZ I, BAGOT M, BENSUSSAN A, MARIE-CARDINE A. KIR3DL2 is a coinhibitory receptor on Sézary syndrome malignant T cells that promotes resistance to activation-induced cell death [J]. *Blood*, 2014, 124: 3330-3332.
- [8] THAMBYRAJAH R, PATEL R, MAZAN M, LIE-A-LING M, LILLY A, ELIADES A, et al. New insights into the regulation by RUNX1 and GFI-1(s) proteins of the endothelial to hematopoietic transition generating primordial hematopoietic cells [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15: 2108-2114.
- [9] SPOONER C J, LESCH J, YAN D, KHAN A A, ABBAS A, RAMIREZ-CARROZZI V, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi-1 [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14: 1229-1236.
- [10] KAZANJIAN A, GROSS E A, GRIMES H L. The growth factor independence-1 transcription factor: New functions and new insights [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59: 85-97.

[本文编辑] 杨亚红