

交联 CD44 通过 Fas 途径促进人肥大细胞白血病 HMC-1 细胞的凋亡

王彬^{1a,b}, 桑梅香^{1a,b}, 王玲^{1a,b}, 田中良哉², 单保恩^{1a,b} (1. 河北医科大学第四医院 a. 肿瘤研究所免疫室, b. 科研中心, 河北 石家庄 050011; 2. 产业医科大学附属医院 第一内科, 日本 北九州 807-8555)

[摘要] **目的:**探讨交联 CD44 分子对人肥大细胞白血病 HMC-1 细胞株 Fas 表达及其介导的细胞凋亡的影响。**方法:**应用流式细胞术检测 HMC-1 细胞表面 CD44 及 Fas 的表达,并观察透明质酸(native hyaluronan, HA)、低分子量透明质酸(fragmented hyaluronan, F-HA)处理或抗体交联 CD44 分子后细胞表面 Fas 表达的变化,进而检测 PI3K、PKC 及 MAPK 信号通路抑制剂、蛋白质合成抑制剂和肌动蛋白聚合抑制剂对 CD44 分子交联后细胞表面 Fas 表达的影响,用 Northern 杂交技术检测交联 CD44 对 Fas mRNA 表达的影响,用 Annexin V/PI 双染法检测交联 CD44、HA 或 F-HA 对 Fas 介导的细胞凋亡的影响。**结果:**HMC-1 细胞高表达 CD44 而低表达 Fas,交联 CD44 分子显著上调细胞表面 Fas 的表达($P < 0.05$),而 Fas mRNA 转录水平没有明显变化;肌动蛋白聚合抑制剂细胞松弛素 B 能抑制 CD44 上调的 Fas 表达($P < 0.05$),所检测细胞信号通路抑制剂和蛋白质合成抑制剂均未能抑制 Fas 表达的上调($P > 0.05$);F-HA 和交联 CD44 均能够促进 Fas 介导的细胞凋亡($P < 0.05$)。**结论:**CD44 分子可上调 HMC-1 细胞的 Fas 表达并放大 Fas 介导的细胞凋亡,CD44 分子可能成为肥大细胞白血病治疗的新靶点。

[关键词] CD44 分子;肥大细胞白血病;HMC-1 细胞;交联;Fas;凋亡

[中图分类号] R730.51; R733.73

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)05-0478-06

Crosslinked CD44 promotes apoptosis of the human mast cell leukemia HMC-1 cell via Fas pathway

WANG Bin^{1a,b}, SANG Meixiang^{1a,b}, WANG Ling^{1a,b}, TANAKA Yoshiya², SHAN Baoen^{1a,b} (1 a. Department of Immunology of Cancer Institute, b. Research Center; the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China. 2. First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu 807-8555, Japan)

[Abstract] **Objective:**To investigate effect of crosslinked CD44 molecule on expression of Fas in the human mast cell leukemia HMC-1 cell line and its mediated-apoptosis of the cell. **Methods:** Using flow cytometry assay, expressions of the CD44 and Fas on surface of the HMC-1 cell were detected, and changes of Fas expression on the cell surface after treatment with native hyaluronan (HA) and crosslinking the CD44 molecule with anti-CD44 antibody were observed, and then effects of PKC inhibitor (H-7), PI3K inhibitor (wortmannin), inhibitors of MAPK signaling pathway, inhibitor of protein synthesis (CHX) and inhibitor of actin polymerization (cytochalasin B, CB) on expression of Fas on the surface of the cells with the crosslinked CD44 were tested. Effect of the crosslinked CD44 on expression of Fas mRNA was detected by Northern hybridization assay. With Annexin V/PI double staining, effect of the crosslinked CD44, HA or F-HA on Fas-mediated cell apoptosis was examined. **Results:** In the HMC-1 cell, expression of the CD44 was high and expression of Fas was low. The crosslinked CD44 molecule significantly enhanced expression of Fas on the cell surface ($P < 0.05$), but transcription level of Fas mRNA did not obviously changed. Inhibitor of actin polymerization (CB) could inhibit up-regu-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81402228);河北省自然科学基金资助项目(No. H2015206216);河北省医学基金资助项目(No. ZL20140334);河北省教育基金资助项目(No. QN2014049)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81402228), the Hebei Province Natural Science Foundation (No. H2015206216), the Hebei Province Medical Foundation (No. ZL20140334), and the Hebei Province Education Foundation (No. QN2014049)

[作者简介] 王彬(1969-),男,博士,副主任医师,主要从事肿瘤分子生物学、肿瘤免疫学研究,E-mail: yunhua616@163.com

[通信作者] 单保恩(SHAN Baoen, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤分子生物学、肿瘤免疫学研究,E-mail: shanbaoen@yeah.net

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170509.1027.010.html>

lation of Fas expression by the CD44 ($P < 0.05$). Inhibitors of cell signaling pathway and protein synthesis which were detected couldn't inhibit up-regulation of Fas expression ($P < 0.05$). All of F-HA and the crosslinked CD44 could promote Fas-mediated cell apoptosis. **Conclusion:** The crosslinking of CD44 up-regulates Fas expression in the HMC-1 cell, and enhances Fas-mediated cell apoptosis. The CD44 molecule could become a novel target for treatment of the mast cell leukemia.

[**Key words**] CD44; human mast cell leukemia; HMC-1 cell; crosslinking; Fas; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(5): 478-483. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.004]

CD44 是黏附分子的一种,属于 I 型穿膜糖蛋白,广泛表达于各种造血细胞及非造血细胞表面,不仅参与细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以及细胞与细胞之间的黏附作用,还参与淋巴细胞归巢及肿瘤细胞的增殖、浸润等^[1-2],与肿瘤的转移、浸润和疾病进展密切相关^[3-4]。Fas 属于肿瘤坏死因子受体和神经生长因子受体超家族成员,其介导的凋亡途径是白血病细胞凋亡的主要途径。细胞凋亡异常是造成白血病的主要原因之一,细胞表面 Fas 表达降低可造成白血病细胞的免疫逃逸^[5]。近来的研究^[6]显示,CD44 影响肿瘤细胞的 Fas 表达,但对肥大细胞白血病细胞的作用尚不清楚。本研究探讨 CD44 对来源于肥大细胞白血病患者 HMC-1 株细胞 Fas 表达及其介导细胞凋亡的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

IMDM 培养基(Gibco BRL, 12440-053)购自 Grand Island 公司,人血清白蛋白(HSA)购自 Mitsubishi Tanabe Pharma 公司,QIFKIT Beads 购自 DAKO 公司,PE 标记抗人 CD95(Fas)单抗、羊抗鼠 IgG-Fc 二抗、同型对照抗体 Thy1.2 及 Annexin V/PI 双标记试剂盒(KitI)购自美国 BD 公司,IgM 型抗 Fas 单克隆抗体 CH11 购自 MBL 公司,抗人 CD44 单抗 NIH44-1、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1; CD54)单抗 84H10 由 Shaw 博士惠赠,透明质酸(native hyaluronan, HA)、低分子质量透明质酸(fragmented hyaluronan, F-HA)由日本 Seikagaku 公司惠赠。放线菌酮购(cycloheximide, CHX)自 Sigma 公司,PKA 抑制剂 H-89、肌动蛋白合成抑制剂细胞松弛素 B(cytochalasin B, CB)购自 Abcam 公司,PKC 抑制剂 H-7 购自 Seikagaku 公司,JNK 抑制剂 SP600125、ERK 抑制剂 PD98059、p38 MAPK 抑制剂 SB20219 购自 BIOMOL 公司,PI3K 抑制剂 wortmannin 购自 Woka 公司,RNA 提取试剂 TRIzol 购自 Gibco/BRL 公司, α -32P-dATP 购自

Pormega 公司。

1.2 细胞培养

HMC-1 细胞由日本大学大学院 Chisei Ra 教授惠赠,培养于 IMDM 培养基中,含 10% 灭活胎牛血清(未添加抗菌素),置于 37 °C、含 5% CO₂ 的培养箱中。

1.3 流式细胞术检测 HMC-1 细胞 CD44 及 Fas 的表达水平

细胞染色及流式细胞分析按照 FACSCalibur 型流式细胞仪(BD 公司)标准操作流程。收集细胞数为 2×10^5 个/管,冷 PBS 洗涤 3 次,用含 5% 人血清白蛋白和 0.2% NaN₃ 的 Hanks 平衡盐溶液重悬细胞,分别加入饱和剂量的荧光标记同型对照抗体及 CD44、CD95(Fas),4 °C 避光孵育 30 min,然后用上述溶液洗涤 3 次,流式细胞仪检测,CELLQuest 和 ModFit 软件分析数据。单细胞表面抗原定量应用 QIFKIT Beads 分析测得^[6]。实验重复 3 次。

1.4 流式细胞术检测交联 CD44 对 HMC-1 细胞 Fas 表达的影响

HMC-1 细胞接种于 24 孔板(5×10^5 个/孔),分为 3 组,每组 2 孔,分别为对照组(终体积分数 0.1% DMSO)、CD44 单抗 NIH44-1($5 \mu\text{g}/\text{孔}$)组及 ICAM-1 单抗 84H10($5 \mu\text{g}/\text{孔}$)组,37 °C 孵育 30 min,然后 PBS 洗涤 3 次,弃上清,实验组加 $2 \mu\text{g}/\text{孔}$ 羊抗鼠 IgG-Fc 作为二抗交联 CD44(CD44-XL)及 ICAM-1(ICAM-1-XL)分子,共孵育 3 h,然后收集细胞,用流式细胞仪检测细胞的 Fas 表达。HMC-1 细胞交联 CD44 分子后,分别于交联后 1、4、8、12 和 24 h 收集细胞,流式细胞仪检测细胞 Fas 的表达水平。

1.5 流式细胞术检测 CD44 配体 HA 对 HMC-1 细胞 Fas 表达的影响

HMC-1 细胞接种于 24 孔板(5×10^5 个/孔),分为对照组(HSA $2 \mu\text{g}/\text{孔}$)、HA($2 \mu\text{g}/\text{孔}$)组、F-HA($2 \mu\text{g}/\text{孔}$)组及 CD44 mAb + F-HA 组[CD44mAb($5 \mu\text{g}/\text{孔}$)预处理 30 min 后加入 F-HA($2 \mu\text{g}/\text{孔}$)],在 37 °C 共孵育 8 h 后收集细胞,流式细胞仪检测细胞 Fas 表达。

1.6 流式细胞术检测不同细胞信号通路抑制剂对CD44上调的Fas表达的影响

HMC-1 细胞接种于24孔板(5 × 10⁵个/孔),分为对照组(终浓度0.1% DMSO)、CD44 交联组、PKC 抑制剂 H-7(10 μmol/L)组、PI3K 抑制剂 wortmannin(1 μmol/L)组、ERK 抑制剂 PD98059(10 μmol/L)组、p38 抑制剂 SB202190(10 μmol/L)组和 JNK 抑制剂 SP600125(10 μmol/L)组,分别用相应抑制剂预处理细胞30 min 后再进行 CD44 交联,孵育8 h 后收集细胞,流式细胞仪检测细胞 Fas 表达。

1.7 流式细胞术检测蛋白质合成抑制剂和肌动蛋白聚合抑制剂对CD44上调的Fas表达的影响

HMC-1 细胞接种于24孔板(5 × 10⁵个/孔),分为对照组,CD44 交联组,蛋白质合成抑制剂放线菌酮(CHX,100 μmol/L)组和肌动蛋白聚合抑制剂细胞松弛素 B(CB,20 μmol/L)组。CHX 和 CB 组分别用 CHX 和 CB 预处理1 h 后再进行 CD44 交联。孵育8 h 后收集细胞,流式细胞仪检测细胞 Fas 表达。

1.8 Annexin V/PI 双染检测交联 CD44 对 HMC-1 细胞凋亡的影响

HMC-1 细胞接种于24孔板(5 × 10⁵个/孔),分为对照组和 Fas 单抗添加组。每组3个孔,分别为对照孔(5 μl PBS/孔)、CD44 交联孔及 F-HA 交联孔。细胞交联后于37 °C 培养8 h,然后对照组3个孔分别加入5 μl PBS,添加组3孔均加入 IgM 型抗 Fas 单克隆抗体 CH11(10 μg/孔),37 °C 培养24 h 后分别收集各组细胞,按 Annexin V/PI 双标记试剂

盒说明书操作,流式细胞仪检测凋亡细胞数。实验重复3次。Annexin V⁺、PI⁺代表坏死细胞,Annexin V⁻、PI⁻代表活细胞,Annexin V⁺、PI⁻代表早期凋亡细胞。

1.9 Northern 杂交检测交联 CD44 对 HMC-1 细胞 Fas mRNA 表达的影响

HMC-1 细胞接种于24孔板(5 × 10⁵个/孔),分为对照组(5 μl PBS/孔)和 CD44 交联组,分别于0、2 和 6 h 收集1 × 10⁶个细胞,采用 TRIzol 试剂提取细胞总 RNA,1% 甲醛变性琼脂糖凝胶电泳分离,转移到尼龙膜。Fas cDNA 探针经 α-32P-dATP 用随机引物标记盒标记。将放射自显影 Northern 杂交信号经图像分析仪分析,得出每个杂交图像的峰面积值。每个标本的 Fas mRNA 表达值 = mRNA Northern 杂交图像峰面积值/GAPDH mRNA Northern 杂交图像峰面积值。

1.10 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件分析数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较用 *t* 检验, *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMC-1 细胞表面高表达 CD44 和 ICAM-1 并低表达 Fas

流式细胞术检测结果(图1)显示,HMC-1 细胞表面分子的平均荧光强度:CD44 为 404.71 ± 5.23、ICAM-1 为 582.34 ± 6.67、Fas 为 226.48 ± 4.33,提示 CD44 和 ICAM-1 呈高表达、Fas 呈低表达。

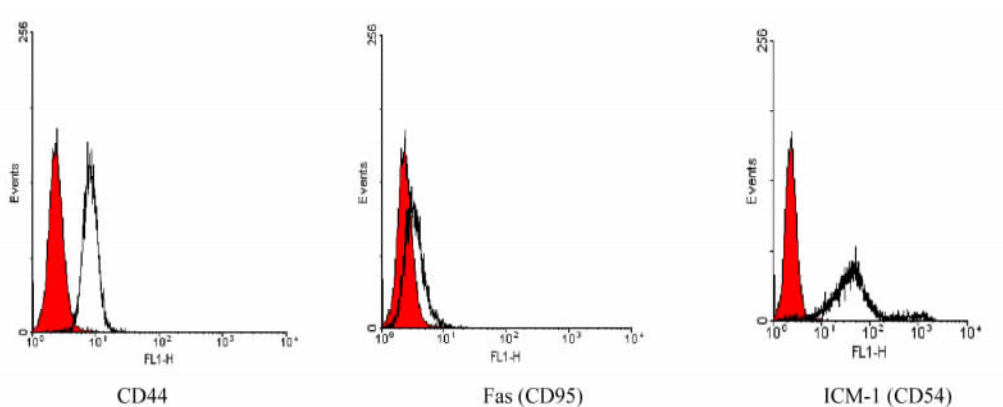


图1 HMC-1 细胞表面的分子表达

Fig.1 Expression of surface molecules on the HMC-1 cells

2.2 交联 CD44 上调 HMC-1 细胞 Fas 的表达

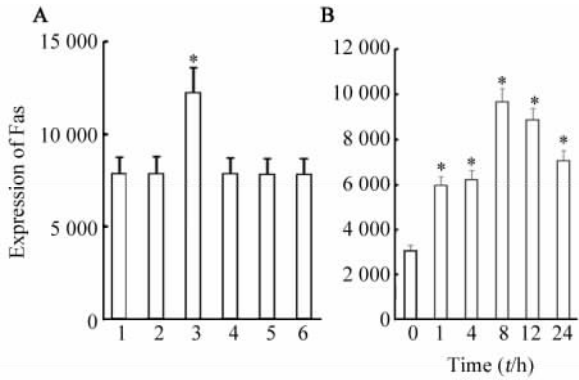
流式细胞术检测细胞表面分子表达结果(图2A)显示,交联 CD44(CD44-XL)的 HMC-1 细胞显

著上调 Fas 表达(*P* < 0.05),而交联 ICAM-1(ICAM-1-XL)、CD44、ICAM-1 及 IgG-Fc 则不影响 Fas 的表达。时间依赖的细胞表面分子表达结果(图2B)显

示,Fas 的表达在 CD44 交联后 1 h 内开始上升($P < 0.05$),8 h 时达到最高峰,随后开始下降。

2.3 F-HA 上调 HMC-1 细胞 Fas 的表达

HMC-1 细胞与 HA 共孵育后,检测 Fas 表达的结果(图 3)显示,6.9 kDa 的 F-HA 显著上调 HMC-1 细胞表面 Fas 表达,而 HA 不影响细胞的 Fas 表达。抗 CD44 单抗预处理细胞后,再加入 F-HA,则细胞的 Fas 表达没有改变,提示 F-HA 通过细胞表面 CD44 受体发挥作用。



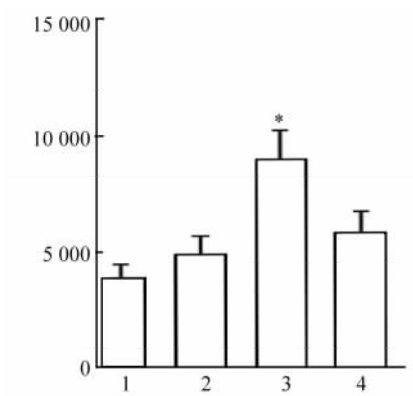
* $P < 0.05$ vs no stimulation group or 0 hour group

A: Expressions of Fas on HMC-1 cells in various treatment groups; 1: No stimulation; 2: IgG-Fc; 3: CD44; 4: CD44-XL; 5: ICAM-1; 6: ICAM-1-XL

B: Expressions of Fas on the HMC-1 cells which CD44 crosslinked at different time points

图 2 交联 CD44 上调 HMC-1 细胞的 Fas 表达

Fig. 2 Fas expression was up-regulated by CD44-crosslinked on HMC-1 cells



* $P < 0.05$ vs Control or CD44mAb + HA or Native HA

1: Control; 2: Native HA; 3: F-HA; 4: CD44mAb + F-HA

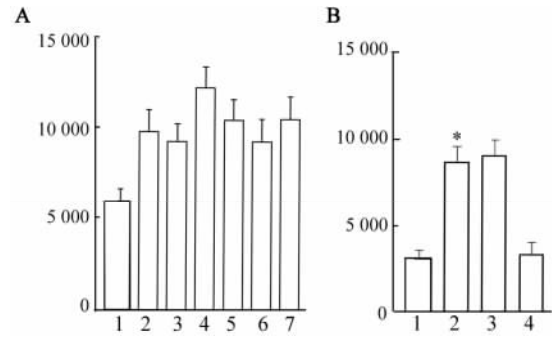
图 3 透明质酸上调 HMC-1 细胞的 Fas 表达

Fig. 3 Hyaluronan (HA) up-regulates Fas expression on HMC-1 cells

2.4 蛋白质合成抑制剂不能抑制 CD44 上调的 Fas

表达

PKC 抑制剂 H-7、PI3K 抑制剂 wortmannin、ERK 抑制剂 PD98059、p38 抑制剂 SB202190 和 JNK 抑制剂 SP600125 都不能抑制交联 CD44 上调的 Fas 表达 ($P > 0.05$;图 4A)。蛋白质合成抑制剂 CHX 不能抑制 CD44 上调的 Fas 表达,而肌动蛋白聚合抑制剂 CB 则能完全抑制 CD44 上调的 Fas 表达($P < 0.05$;图 4B)。



* $P < 0.05$ vs CB + CD44-XL group

A: Effect of tyrosine kinase inhibitors on CD44 crosslinking-induced Fas expression in the HMC-1 cells;

1: Control; 2: CD44-XL; 3: CD44-XL + H-7;

4: CD44-XL + SP600125; 5: CD44-XL + SB202190;

6: CD44-XL + PD98059; 7: CD44-XL + wortmannin

B: Effect of cycloheximide and cytochalasin B on CD44 crosslinking-induced Fas expression in the HMC-1 cells;

1: Control; 2: CD44-XL; 3: CHX + CD44-XL; 4: CB + CD44-XL

图 4 酪氨酸激酶抑制剂、放线菌酮和细胞

松弛素 B 对交联 CD44 上调 Fas 表达的影响

Fig. 4 Effect of tyrosine kinase inhibitors, cycloheximide and cytochalasin B on Fas expression induced by CD44 crosslinked in the HMC-1 cells

2.5 交联 CD44 不影响 HMC-1 细胞 Fas mRNA 的表达

Northern 杂交试验检测细胞 Fas mRNA 表达结果(图 5)显示,交联 CD44 并不上调 Fas mRNA 的表达水平,甚至在 6 h 时 Fas mRNA 的表达水平下降 ($P < 0.05$),提示交联 CD44 上调的 Fas 表达并没有涉及新 Fas 蛋白质的合成。

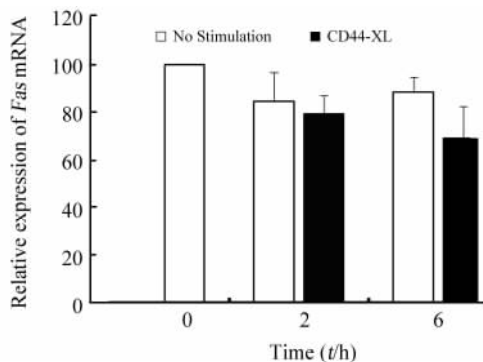
2.6 CD44 交联或 F-HA 增加 Fas 介导 HMC-1 细胞的凋亡

Fas 单抗(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)处理 HMC-1 细胞 24 h,细胞的凋亡率为 10.61%,而分别用 CD44 交联或用 F-HA 处理 HMC-1 细胞 8 h 后,加入 Fas 单抗(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)处理 24 h,HMC-1 细胞的凋亡率分别上升到 19.74% 和 17.57% ($P < 0.05$)。与不加 Fas 单抗的

对照组相比,单独应用 CD44 交联或 F-HA 并不影响 HMC-1 细胞的凋亡(图 6)。这些结果显示, F-HA 或 CD44 交联可增加 Fas 介导的 HMC-1 细胞的凋亡。

3 讨论

细胞凋亡对维持造血系统平衡、保证造血细胞正常发育发挥着至关重要的作用,细胞凋亡异常导致了白血病的发生。表达组成型活化的 c-kit 受体,导致细胞异常增生,并出现细胞凋亡抵抗^[7]。本研究发现 CD44 分子可显著上调 HMC-1 细胞表面的 Fas 表达并增加 Fas 介导的细胞凋亡,提示 CD44 分子对调节 Fas 表达起重要作用。



* P < 0.05 vs No stimulation group

图 5 交联 CD44 对 HMC-1 细胞 Fas mRNA 表达的影响
Fig. 5 Expression of Fas mRNA induced by CD44 crosslinked on HMC-1 cells

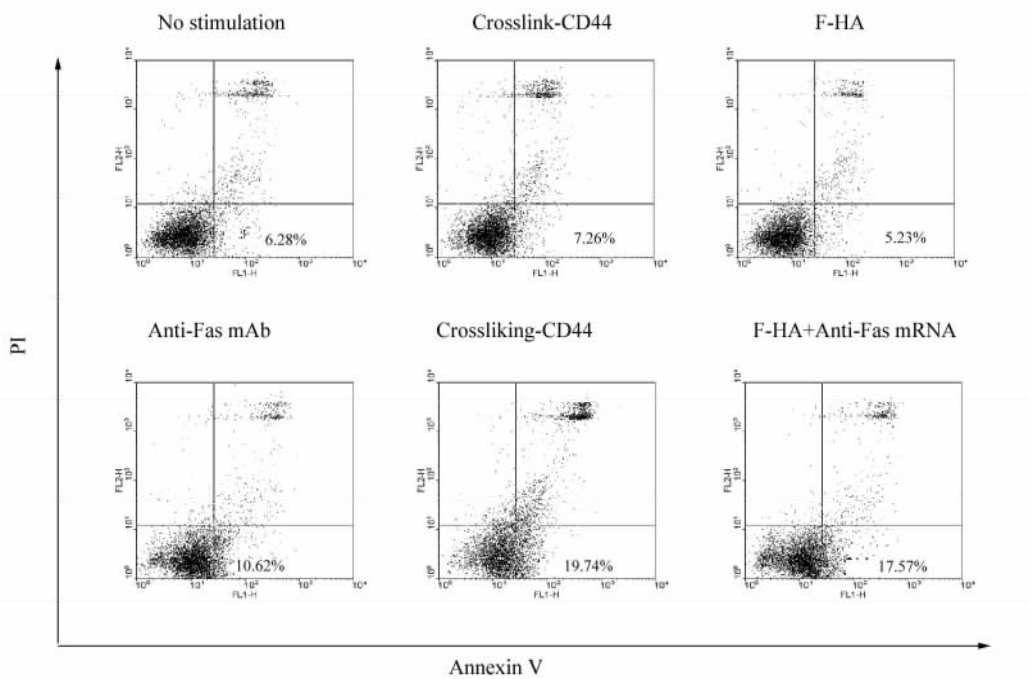


图 6 CD44 交联和 F-HA 对 Fas 介导的 HMC-1 细胞凋亡的影响

Fig. 6 Fas induced-apoptosis triggered by CD44 crosslinked and F-HA on HMC-1 cells

CD44 是一种单基因编码的细胞表面穿膜糖蛋白,广泛表达于各种实体瘤和血液系统肿瘤,涉及肿瘤细胞的浸润和转移,并与疾病进展和不良预后密切相关^[8]。最初认为,CD44 作为多种 ECM 组成成分的配体,通过传递肿瘤细胞与 ECM 之间的信号,参与肿瘤细胞的黏附、转移与侵袭^[9-10]。近年来研究^[11]发现,CD44 也参与细胞内的信号转导,在细胞的生长、分化以及凋亡中发挥重要作用。白血病细胞普遍表达 CD44,对白血病细胞的增殖和迁移发挥重要调节作用。本研究发现,HMC-1 细胞高表达 CD44 而低表达 Fas,应用二抗交联 CD44 分子后,HMC-1 细胞表面的 Fas 表达 1 h 内就明显升高,8 h

到达高峰,24 h 后逐渐回落。应用 CD44 的天然配体 F-HA 和 HA 处理细胞显示,F-HA 明显上调细胞表面的 Fas 表达,而 HA 则无此作用。PI3K、PKC 及 MAPK 细胞信号通路抑制剂和蛋白质合成抑制剂 CHX,均没有抑制 Fas 的表达上调,提示 Fas 表达上调是通过其他信号途径实现的,上调 Fas 表达并不涉及新的蛋白质合成。肌动蛋白聚合抑制剂 CB 几乎完全抑制 Fas 表达上调,显示 CD44 导致 HMC-1 细胞的肌动蛋白骨架重排引起细胞的外分泌,使细胞内的 Fas 转移至细胞膜表面。

Fas 不仅影响肿瘤的形成和发展,而且在肿瘤的免疫反应及对抗癌药物的反应中发挥重要作

用^[12]。Fas 的表达受到外源性和内源性刺激的影响,包括放射线,化疗药物及细胞因子^[13]。Fuji 等^[14]报道 CD44 上调类风湿性关节炎的关节滑膜细胞的 Fas 表达,并伴有 *Fas* mRNA 的上调,显示 CD44 可以调控关节滑膜细胞 Fas 蛋白的产生。而在肺癌细胞中,CD44 下调细胞表面的 Fas 表达,并未影响 *Fas* mRNA 表达水平,且在细胞培养的上清中检测到了 Fas 蛋白表达,显示 CD44 介导的信号引起肺癌细胞表面 Fas 蛋白水解,从而降低细胞表面 Fas 表达并参与了肿瘤细胞的免疫逃逸^[15]。Nakano 等^[6]报道,CD44 上调 T 细胞表面的 FasL 表达,但并不伴有新的蛋白质合成,提示 CD44 通过调控细胞骨架重排使细胞内的 FasL 转移至细胞膜表面。由此可见,本研究的结果显示的 CD44 上调 HMC-1 细胞的 Fas 表达机制与 Nakano 报道相一致,是通过调控细胞骨架重排使细胞内的 Fas 转移至细胞膜表面而没有新的 Fas 蛋白的合成。细胞凋亡检测结果显示,CD44 分子及其天然配体 HA 放大了 Fas 诱导的细胞凋亡,说明 CD44 诱导的 Fas 表达是功能性的 Fas,CD44 是调节 HMC-1 细胞 Fas 表达的一个关键因素。

总之,本课题体外实验发现,交联 CD44 可以显著上调 HMC-1 细胞表面 Fas 表达,并放大 Fas 介导的细胞凋亡。因此,CD44 可能成为 HMC-1 细胞治疗的新靶点,针对 CD44 的治疗可能是目前治疗肥大细胞白血病方案的一个有价值的补充。

[参 考 文 献]

- [1] HERTWECK M K, ERDFELDER F, KREUZER K A. CD44 in hematological neoplasias[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(5): 493-508. DOI: 10. 1007/s00277-011-1161-z.
- [2] LE Q T, CHEN E, SALIM A, et al. An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1507-1514. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-05-2049.
- [3] PAULIS Y W, HUIJBERS E J, VAN DER SCHAFT D W, et al. CD44 enhances tumor aggressiveness by promoting tumor cell plasticity[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19634-19646. DOI: 10. 18632/oncotarget. 3839.
- [4] ERB U, MEGAPTCHE A P, GU X, et al. CD44 standard and CD44v10 isoform expression on leukemia cells distinctly influences niche embedding of hematopoietic stem cells[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 29[2016-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022365/>. DOI: 10. 1186/1756-8722-7-29.
- [5] GAJATE C, MOLLINEDO F. Lipid raft-mediated Fas/CD95 apoptotic signaling in leukemic cells and normal leukocytes and therapeutic implications[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(5): 739-759. DOI: 10. 1189/jlb. 2MR0215-055R.
- [6] NAKANO K, SAITO K, MINE S, et al. Engagement of CD44 up-regulates Fas ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death[J]. *Apoptosis*, 2007, 12(1): 45-54. DOI: 10. 1007/s10495-006-0488-8.
- [7] NAGATA H, WOROBEK A S, OH CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci*, 1995, 92(23): 10560-10564[2016-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40651/>. PMID: PMC40651.
- [8] ZOLLER M. CD44, hyaluronan, the hematopoietic stem cell, and leukemia-initiating cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 235[2016-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443741/> DOI: 10. 3389/fimmu. 2015. 00235.
- [9] PONTA H, SHERMAN L, HERRLICH P A. CD44: from adhesion molecules to signaling regulators[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1): 33-45. DOI: 10. 1038/nrm1004.
- [10] NAOR D, WALLACH-DAYAN S B, ZAHALKA M A, et al. Involvement of CD44, a molecule with a thousand faces, in cancer dissemination[J]. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18(4): 260-267. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2008. 03. 015.
- [11] ERB U, MEGAPTCHE A P, GU X, et al. CD44 standard and CD44v10 isoform expression on leukemia cells distinctly influences niche embedding of hematopoietic stem cells[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 29[2016-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022365/>. DOI: 10. 1186/1756-8722-7-29.
- [12] PETER M E, HADJI A, MURMANN A E, et al. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 549-559. DOI: 10. 1038/cdd. 2015. 25.
- [13] PESHES-YALLOZ N, ROSEN D, SONDEL P M, et al. Up-regulation of Fas (CD95) expression in tumour cells in vivo[J]. *Immunology*, 2007, 120(4): 502-511. DOI: 10. 1111/j. 1365-2567. 2006. 02521. x.
- [14] FUJII K, FUJII Y, HUBSCHER S, et al. CD44 is the physiological trigger of Fas up-regulation on rheumatoid synovial cells[J]. *J Immunol*, 2001, 167(3): 1198-1203. DOI: 10. 4049/jimmunol. 167. 3. 1198.
- [15] YASUDA M, TANAKA Y, FUJII K, et al. CD44 stimulation down-regulates Fas expression and Fas-mediated apoptosis of lung cancer cells[J]. *Int Immunol*, 2001, 13(10): 1309-1319. DOI: 10. 1093/intimm/13. 10. 1309.

[收稿日期] 2017 - 01 - 14

[修回日期] 2017 - 04 - 13

[本文编辑] 宋关鸿