

• 论 著 •

lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平与多发性骨髓瘤预后的关系及其诊断价值分析*

贺冠强, 郭敏, 索晓慧, 刘洪峰

河北省邯郸市中心医院血液内科一病区, 河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)牛磺酸上调基因 1(TUG1)和前列腺癌相关转录产物 1(PCAT-1)在多发性骨髓瘤(MM)患者血清中的表达水平及与预后的关系,并探讨其诊断价值。方法 选取 2013 年 1 月至 2016 年 11 月于该院住院治疗的 MM 患者 90 例作为 MM 组,另选取 90 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平;分析 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平与临床病理特征的关系;分析 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平与 MM 患者预后的关系;采用 COX 风险回归模型分析影响患者预后的危险因素;使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TUG1 和 PCAT-1 对 MM 的诊断价值。结果 MM 组患者的血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平高于对照组($P<0.05$);lncRNA TUG1 高表达组与低表达组、lncRNA PCAT-1 高表达组与低表达组在年龄、 β_2 微球蛋白和 Ca^{2+} 水平方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);lncRNA TUG1 高表达组 3 年生存率低于 lncRNA TUG1 低表达组($P<0.05$),lncRNA PCAT-1 高表达组 3 年生存率低于 lncRNA PCAT-1 低表达组($P<0.05$)。多因素 COX 风险回归模型分析显示,年龄较大、 β_2 微球蛋白水平较高、lncRNA TUG1 高表达和 PCAT-1 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素($P<0.05$)。血清 lncRNA TUG1 的曲线下面积为 0.777(95%CI:0.704~0.850);血清 lncRNA PCAT-1 的曲线下面积为 0.648(95%CI:0.566~0.729)。结论 血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 在 MM 患者中高表达,lncRNA TUG1 辅助诊断 MM 的价值优于 lncRNA PCAT-1,血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平与 MM 患者的预后相关。

关键词:多发性骨髓瘤; 长链非编码 RNA; 牛磺酸上调基因 1; 前列腺癌相关转录产物 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.010

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2021)02-0171-06

文献标志码:A

Relationship between expression levels of serum long-chain non-coding RNA TUG1 and PCAT-1 with prognosis in multiple myeloma and its diagnostic value analysis*

HE Guanqiang, GUO Min, SUO Xiaohui, LIU Hongfeng

First Department of Hematology, Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of long-chain non-coding RNA (lncRNA) tau-rine up-regulated gene 1 (TUG1) and prostate cancer-associated transcript 1 (PCAT-1) in the serum of the patients with multiple myeloma (MM) and their relationship with the prognosis, and to investigate their diagnostic value. **Methods** Ninety patients with MM hospitalized in this hospital from January 2013 to November 2016 were selected as the MM group and other 90 people undergoing the healthy physical examination were selected as the control group. The real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of serum lncRNA TUG1 and PCAT-1. The relationship between the expression levels of lncRNA TUG1 and PCAT-1 with clinicopathological characteristics was analyzed. The relationship between the expression levels of lncRNA TUG1 and PCAT-1 with the prognosis in the patients with MM was analyzed. The COX risk regression model was adopted to analyze the risk factors affecting the prognosis of the patients; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of lncRNA TUG1 and PCAT-1 in the diagnosis of MM. **Results** The expression levels of serum lncRNA TUG1 and PCAT-1 in the MM group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were statistical differences in the age, β_2 microglobu-

* 基金项目:河北省邯郸市科技局科研计划(1623208068ZC)。

作者简介:贺冠强,男,副主任医师,主要从事血液系统疾病诊疗研究。

本文引用格式:贺冠强,郭敏,索晓慧,等.lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平与多发性骨髓瘤预后的关系及其诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(2):171-176.

lin and Ca^{2+} levels between the lncRNA TUG1 high expression group and low expression group, between the lncRNA PCAT-1 high expression group and low expression group ($P < 0.05$). The 3-year survival rate in the lncRNA TUG1 high expression group was lower than that in the lncRNA TUG1 low expression group ($P < 0.05$), and the 3-year survival in the lncRNA PCAT-1 high expression group was lower than the lncRNA PCAT-1 low expression group ($P < 0.05$). The multivariate COX risk regression model analysis showed that older age, high β_2 microglobulin level, lncRNA TUG1 high expression and PCAT-1 high expression were the risk factors affecting the prognosis of MM patients. The area under the ROC curve of serum lncRNA TUG1 was 0.777 (95%CI: 0.704–0.850); which of lncRNA PCAT-1 was 0.648 (95%CI: 0.566–0.729). **Conclusion** The serum lncRNA TUG1 and PCAT-1 are highly expressed in the patients with MM. The value of lncRNA TUG1 in assisting the diagnosis of MM is better than lncRNA PCAT-1. Serum lncRNA TUG1 and PCAT-1 expression levels are correlated with the prognosis of MM patients.

Key words: multiple myeloma; long-chain non-coding RNA; taurine up-regulated gene 1; prostate cancer-associated transcript 1

多发性骨髓瘤(MM)是以骨髓浆细胞恶性增殖为特点的浆细胞恶性肿瘤,在血液系统恶性肿瘤中排名第二,约占 10%^[1]。MM 在西方国家的发病率约为 6.5/10 万,以老年人群为主,我国 MM 的发病率低于西方国家,约为 1.0/10 万^[2]。虽然近年来 MM 的治疗方法从传统的化疗发展到靶向药物治疗,但 MM 患者的生存率仍然较低,5 年生存率为 46.6%^[3-4]。因此,寻找合适的生物标志物早期发现 MM,对改善患者预后具有十分重要的临床意义。长链非编码 RNA (lncRNA)是一类新发现的长度大于 200 个核苷酸的片段,并不参与编码蛋白质,但是研究发现其可通过转录调控基因的表达,参与机体的各种生理活动,也参与了肿瘤的发生、发展过程,并与肿瘤患者的预后密切相关^[5-6]。已有研究显示,lncRNA 在多种肿瘤患者的血清中稳定高表达,并与肿瘤患者的预后有关^[7],且多种 lncRNA 与 MM 的发病密切相关^[8]。lncRNA 牛磺酸上调基因 1(TUG1)和 lncRNA 前列腺癌相关转录产物 1(PCAT-1)近年来被发现参与了多种肿瘤包括 MM 的病理生理过程^[9-10],但是否与 MM 患者的预后有关尚不明确。因此,本研究通过检测 MM 患者血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平,探讨 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 在 MM 中的作用,并分析其对 MM 预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 11 月于本院住院治疗的 MM 患者 90 例作为 MM 组,患者均符合《血液病诊断及疗效标准》^[11]中 MM 的诊断标准,其中男 51 例,女 39 例;年龄 41~78 岁,平均(60.14±18.74)岁;按照美国血液病学会国际分期系统(ISS)^[12]分为 I~II 期 50 例,III 期 40 例;按照 M 蛋白类型分为 IgG 型 35 例,IgD 型 32 例,IgA 型 18 例,轻链型 5 例。纳入标准:(1)符合 MM 的诊断标准;(2)病历资料完整,患者入院时均进行血液生化、血常规、M 蛋白类型鉴定等检查;(3)年龄≤80 岁;(4)均行 VCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案

治疗。排除标准:(1)病历资料缺乏患者;(2)合并其他肿瘤的患者;(3)入院前已经接受相关治疗的患者;(4)精神疾病患者。选取同期本院体检中心健康体检者 90 例作为对照组,其中男 49 例,女 41 例;年龄 41~76 岁,平均(61.46±15.53)岁。MM 组和对对照组研究对象的性别和年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本院伦理委员会已批准本研究。所有研究对象均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 MM 组患者于入院当日清晨空腹采集静脉血 5 mL,对照组于体检当日清晨空腹采集静脉血 5 mL。室温放置 30 min,高速离心机提前预冷至 4℃,将凝血后的血液在离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min,离心完毕后将血清转移至新的离心管中做好编号标识,放于-80℃超低温冰箱中保存。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平 使用 TRIzol 试剂(美国 Ambion 公司)提取血清中的总 RNA,测量 RNA 水平和纯度,随后使用 Takara 反转录试剂盒将 RNA 反转录成 cDNA,按照 Takara 实时荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行实时荧光定量 PCR,反应体系(10.0 μL): cDNA 0.2 μL,正向引物(10.0 μmol/L) 0.5 μL,反向引物(10.0 μmol/L) 0.5 μL,ROX II (50×) 0.2 μL,SYBR (2×) 5.0 μL,RNase free water 3.6 μL。实时荧光定量 PCR 反应条件:预变性 95℃,5 min;重复循环(40 次)94℃,30 s→55℃,30 s→72℃,30 s;溶解曲线 72℃,1 min。lncRNA TUG1 正向引物:5'-AATGGCATGAACCTGGGAGGCG-3';反向引物:5'-GGCTTTGGGAAGTGCTTTGGAG-3';lncRNA PCAT-1 正向引物:5'-GAGAGCTGACATAGGCACCC-3';反向引物:5'-TCTC CACTGGTGTTTCATGGC-3';GAPDH 正向引物:5'-TGATGACATCAAGAAGGTGGTG AAG-3';反向引物:5'-TCCTT GGAGGCCATGTGGGCCAT-3'。

1.2.3 临床资料收集 收集 MM 患者性别、年龄、

ISS 分期、M 蛋白类型,以及 β_2 微球蛋白、C 反应蛋白水平等资料。根据 MM 患者 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平的平均数,将 MM 组患者分为 lncRNA TUG1 高表达组(41 例)、lncRNA TUG1 低表达组(49 例),以及 lncRNA PCAT-1 高表达组(37 例)、lncRNA PCAT-1 低表达组(53 例)。根据 MM 患者的临床病理特征,本研究将年龄分为 <65 岁和 ≥ 65 岁, β_2 微球蛋白分为 $<3.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $\geq 3.5\text{ }\mu\text{g/mL}$,C 反应蛋白分为 $<5.8\text{ mg/L}$ 和 $\geq 5.8\text{ mg/L}$,血红蛋白分为 $<110\text{ g/L}$ 和 $\geq 110\text{ g/L}$,清蛋白分为 $<35\text{ g/L}$ 和 $\geq 35\text{ g/L}$,乳酸脱氢酶分为 $<170\text{ U/L}$ 和 $\geq 170\text{ U/L}$, Ca^{2+} 分为 $<10\text{ mg/dL}$ 和 $\geq 10\text{ mg/dL}$,按此分组进行研究。

1.2.4 随访 MM 患者出院后每半年进行 1 次随访,随访时间为 3 年,随访截止日期为 2019 年 12 月 30 日,采用电话随访或者上门随访,记录患者的存活情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件和 Graphpad Prism7.0 软件进行数据分析和作图。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用单因素及多因素 COX 风险回归模型分析影响 MM 患者预后的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 TUG1 和 PCAT-1 对 MM 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平比较 MM 组患者的血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 TUG1 和 PCAT-1 的表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	lncRNA TUG1	lncRNA PCAT-1
MM 组	90	1.83±0.63	2.79±0.76
对照组	90	1.07±0.35	1.02±0.53
<i>t</i>		10.004	18.123
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 MM 患者 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平与临床病理特征的关系 lncRNA TUG1 高表达组和 lncRNA TUG1 低表达组的年龄、 β_2 微球蛋白和 Ca^{2+} 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组在性别、ISS 分期、M 蛋白类型,以及 C 反应蛋白、血红蛋白、清蛋白、乳酸脱氢酶水平方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);lncRNA PCAT-1 高表达组和 lncRNA PCAT-1 低表达组的年龄、 β_2 微球蛋白和 Ca^{2+} 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组在性别、ISS 分期、M 蛋白类型,以及 C 反应蛋白、血红蛋白、清蛋白和乳酸脱氢酶水平方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 MM 患者 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达情况与临床病理特征的关系

项目	<i>n</i>	lncRNA TUG1				lncRNA PCAT-1			
		高表达组(<i>n</i> =41)	低表达组(<i>n</i> =49)	χ^2	<i>P</i>	高表达组(<i>n</i> =37)	低表达组(<i>n</i> =53)	χ^2	<i>P</i>
性别									
男	51	23	28	0.012	0.921	20	31	0.175	0.676
女	39	18	21			17	22		
年龄									
<65 岁	60	22	38	5.734	0.017	19	41	6.632	0.010
≥65 岁	30	19	11			18	12		
ISS 分期									
I~II期	50	20	30	1.403	0.237	23	27	1.111	0.292
III期	40	21	19			14	26		
M 蛋白类型									
IgG 型	35	16	19	0.472	0.925	15	20	1.234	0.745
IgD 型	32	14	18			13	19		
IgA 型	18	8	10			6	12		
轻链型	5	3	2			3	2		
β ₂ 微球蛋白									
<3.5 μg/mL	44	15	29	4.562	0.033	12	32	6.810	0.001
≥3.5 μg/mL	46	26	20			25	21		
C 反应蛋白									
<5.8 mg/L	59	28	31	0.253	0.617	28	31	2.850	0.091

续表 2MM 患者 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达情况与临床病理特征的关系

项目	n	lncRNA TUG1				lncRNA PCAT-1			
		高表达组(n=41)	低表达组(n=49)	χ^2	P	高表达组(n=37)	低表达组(n=53)	χ^2	P
≥5.8 mg/L	31	13	18			9	22		
血红蛋白									
<110 g/L	54	24	30	0.067	0.796	25	29	1.499	0.221
≥110 g/L	36	17	19			12	24		
清蛋白									
<35 g/L	53	26	27	0.637	0.425	23	30	0.278	0.598
≥35 g/L	37	15	22			14	23		
乳酸脱氢酶									
<170 U/L	49	21	28	0.316	0.574	19	30	0.242	0.623
≥170 U/L	41	20	21			18	23		
Ca ²⁺									
<10 mg/dL	63	24	39	4.712	0.030	21	42	5.247	0.022
≥10 mg/dL	27	17	10			16	11		

2.3 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 的表达水平与 MM 患者预后的关系 随访 3 年,随访过程中未出现失访患者,生存人数为 54 例,生存率为 60.00%,其中 lncRNA TUG1 高表达组的生存人数为 18 例,生存率为 43.90%(18/41),明显低于 lncRNA TUG1 低表达组的 73.47%(36/49),差异有统计学意义($\chi^2=8.131,P=0.004$);lncRNA PCAT-1 高表达组的生存人数为 17 例,生存率为 45.95%(17/37),明显低于 PCAT-1 低表达组的 69.81%(37/53),差异有统计学意义($\chi^2=5.171,P=0.023$)。

以因变量为 MM 患者 3 年中的生存情况(存活:0;死亡:1),自变量见表 3,单因素 COX 风险回归模型分析结果显示:年龄、Ca²⁺、 β_2 微球蛋白、lncRNA

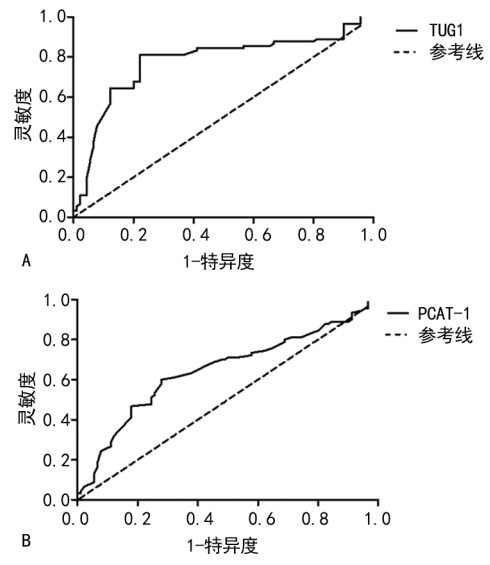
TUG1、PCAT-1 表达水平与 MM 患者预后有关($P<0.05$)。建立多因素 COX 风险回归模型,因变量同上,将单因素分析中的年龄、Ca²⁺、 β_2 微球蛋白、lncRNA TUG1、PCAT-1 表达水平纳入多因素 COX 风险回归模型,将连续型变量进行分层,转变成二分类变量,分别进行赋值(年龄≥65 岁=1,<65 岁=0; β_2 微球蛋白≥3.5 $\mu\text{g/mL}$ =1,<3.5 $\mu\text{g/mL}$ =0;Ca²⁺≥10 mg/dL=1,<10 mg/dL=0;lncRNA TUG1 和 PCAT-1 高表达=1,低表达=0),使用后退法进行自变量的选择($P<0.05$)和剔除($P>0.10$)。结果显示,年龄较大、 β_2 微球蛋白水平较高、lncRNA TUG1 高表达和 PCAT-1 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3MM 患者预后影响因素的 COX 风险回归模型

因素	单因素 COX 风险回归模型			多因素 COX 风险回归模型		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	1.073	0.821~1.121	0.251	—	—	—
年龄	1.448	1.352~1.819	0.021	3.015	2.358~3.841	0.013
ISS 分期	1.105	0.813~1.502	0.619	—	—	—
M 蛋白类型	1.323	0.734~1.894	0.362	—	—	—
β_2 微球蛋白	2.193	1.541~2.725	<0.001	1.174	1.025~1.262	<0.001
C 反应蛋白	1.325	0.572~1.942	0.207	—	—	—
血红蛋白	0.916	0.354~2.019	0.683	—	—	—
清蛋白	1.575	0.775~2.041	0.104	—	—	—
乳酸脱氢酶	1.359	0.974~1.638	0.206	—	—	—
Ca ²⁺	2.362	1.271~3.304	<0.001	0.093	0.064~0.132	0.084
lncRNA TUG1	1.415	1.157~1.635	0.011	1.472	1.284~1.585	0.028
lncRNA PCAT-1	2.416	1.872~3.694	<0.001	2.152	1.947~2.584	0.032

注:HR 为风险比;—表示无数据。

2.4 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 对 MM 患者的诊断价值 采用 ROC 曲线分析 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 对 MM 患者的诊断价值,如图 1 所示,血清 lncRNA TUG1 曲线下面积为 0.777 (95% CI: 0.704~0.850),最佳临界值为 1.88,灵敏度和特异度分别为 81.11%和 77.78%;血清 lncRNA PCAT-1 曲线下面积为 0.648 (95% CI: 0.566~0.729),最佳临界值为 2.92,灵敏度和特异度分别为 61.11%和 67.78%。



注:A 为 TUG1;B 为 PCAT-1。

图 1 TUG1 和 PCAT-1 诊断 MM 的 ROC 曲线

3 讨 论

MM 是血液系统常见的一种恶性肿瘤,目前无法完全治愈,由于其发病隐匿,大多数患者因为感染、肾功能不全或出现骨痛等症状前来就诊,容易误诊,错过最佳治疗时机,严重影响 MM 患者的生活质量和预后^[13]。此外,MM 异质性较明显,且患者病情进展程度差异较大,一些具有高危因素的 MM 患者生存率更低^[14]。因此,准确识别这部分患者,对 MM 患者的个体化治疗和预后具有十分重要的临床意义。lncRNA 在机体中发挥了重要的调节功能,有研究显示 lncRNA 参与了肿瘤的病理生理过程,可以作为肿瘤的预测因子^[7]。本研究发现,MM 组患者血清 lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平高于对照组,提示 TUG1 和 PCAT-1 可能参与了 MM 的病理生理过程。

lncRNA TUG1 是一个长约 7.1 kb 的 RNA 片段,最初发现其主要在视网膜和脑组织中表达,随着研究的深入,发现它在肿瘤发生过程中表达异常^[10]。ISIN 等^[15]研究了 5 种不同的 lncRNA,发现只有 lncRNA TUG1 表达水平在 MM 患者中明显高于健康对照者,与本研究结果一致,表明血清 lncRNA TUG1 异常表达可能与 MM 的发生、发展有关,提示 lncRNA TUG1 可能是诊断 MM 的一种重要的生物标志物。本研究中的 ROC 曲线分析发现,血清 lncRNA

TUG1 曲线下面积为 0.777 (95% CI: 0.704~0.850),最佳临界值为 1.88,灵敏度和特异度分别为 81.11%和 77.78%,表明血清 lncRNA TUG1 在诊断 MM 时具有较高的价值,可以用来辅助诊断 MM。一项研究显示,lncRNA TUG1 能与多梳蛋白抑制复合体 2 结合形成复合物,该复合物可以集中到抑癌基因的启动子区,促进肿瘤的发生、发展和转移^[16],此外 lncRNA TUG1 还可以通过调控 Wnt/ β -catenin、转化生长因子- β (TGF- β)和 Notch 等多条信号通路促进肿瘤的发生、发展^[17-20],但具体机制有待进一步研究。然而,lncRNA TUG1 的表达水平与患者临床病理特征之间的关系仍不明确,本研究发现 MM 患者血清 lncRNA TUG1 的表达水平与患者的年龄、 β_2 微球蛋白、 Ca^{2+} 水平相关,提示高龄、血清 β_2 微球蛋白及 Ca^{2+} 水平较高的患者容易出现 lncRNA TUG1 高表达。本研究进一步分析了不同血清 lncRNA TUG1 表达水平患者的预后情况,发现 lncRNA TUG1 高表达组 3 年生存率显著低于 lncRNA TUG1 低表达组,并且多因素 COX 风险回归模型分析结果显示,lncRNA TUG1 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素,提示 lncRNA TUG1 高表达的患者预后较差,在治疗过程中应当优化 lncRNA TUG1 高表达 MM 患者的治疗方案,改善其预后。

lncRNA PCAT-1 已经被证实是前列腺癌的致癌因子,可以诱导肿瘤细胞的增殖并影响化疗的敏感性,在多种肿瘤组织中表达明显增加^[20-21]。本研究显示,MM 组 lncRNA PCAT-1 表达水平明显高于对照组,表明血清 lncRNA PCAT-1 异常表达可能与 MM 的发生、发展有关,提示 lncRNA PCAT-1 可能也是诊断 MM 的一种重要的生物标志物。ROC 曲线分析发现,血清 lncRNA PCAT-1 曲线下面积为 0.648 (95% CI: 0.566~0.729),最佳临界值为 2.92,灵敏度和特异度分别为 61.11%和 67.78%,说明血清 PCAT-1 用来辅助诊断 MM 的价值较低,其灵敏度和特异度均低于 lncRNA TUG1。有研究显示,lncRNA PCAT-1 通过干扰 PHLPP/FKBP51/IKK α 复合物激活 AKT 和 NF- κ B 信号通路促进前列腺癌的发展^[22]。HUANG 等^[23]研究发现,lncRNA PCAT-1 可以调控细胞周期,增加细胞周期蛋白的表达,通过外泌体途径促进食管鳞状细胞癌细胞增殖,但 lncRNA PCAT-1 是否通过上述途径促进 MM 的发生尚需进一步探讨。本研究还发现,血清 PCAT-1 的表达水平与患者的年龄、 β_2 微球蛋白和 Ca^{2+} 水平相关,提示高龄、高血清 β_2 微球蛋白及高血清 Ca^{2+} 水平患者容易出现 lncRNA PCAT-1 高表达。进一步分析不同血清 lncRNA PCAT-1 表达水平患者的预后情况,发现 lncRNA PCAT-1 高表达组 3 年生存率显著低于 lncRNA PCAT-1 低表达组,并且多因素 COX 风险回

归模型分析结果显示, lncRNA PCAT-1 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素, 提示 PCAT-1 高表达的患者预后较差, 应当优化诊疗方案, 改善患者的生存质量。

lncRNA TUG1 和 PCAT-1 在 MM 患者中高表达, 可以用来辅助诊断 MM。lncRNA TUG1 和 PCAT-1 高表达的患者预后较差, 在诊疗过程中, 应优化高表达患者的诊疗方案, 改善患者预后。lncRNA TUG1 和 PCAT-1 在 MM 患者中的作用机制有待进一步探讨。

参考文献

[1] KUMAR S K, CALLANDER N S, ALSINA M, et al. NC-CN guidelines insights: multiple myeloma, version 3. 2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(1):11-20.

[2] 管楠楠, 李恂, 王帅飞, 等. 沈阳市 2009—2014 年多发性骨髓瘤发病分析[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(6):547-550.

[3] BRIGLE K, ROGERS B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma[J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3):225-236.

[4] NERI P, BAHLIS N J, PABA-PRADA C, et al. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Cancer Treat Res, 2016, 169(3):169-194.

[5] 邵青, 付蓉. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤中的作用研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(7):609-611.

[6] YANG H, JIANG Z, WANG S, et al. Long non-coding small nucleolar RNA host genes in digestive cancers[J]. Cancer Med, 2019, 8(18):7693-7704.

[7] SHIMA H, KIDA K, ADACHI S, et al. LncRNA H19 is associated with poor prognosis in breast cancer patients and promotes cancer stemness [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(3):507-516.

[8] NIAN F, ZHU J, CHANG H. Long non-coding RNA ANGPTL1-3 promotes multiple myeloma bortezomib resistance by sponging miR-30a-3p to activate c-Maf expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(4):1140-1146.

[9] 贺玉钦, 高文, 陈文明. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤发生发展中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(12):640-644.

[10] LIANG C, QI Z, GE H, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 in human cancers: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 480(5):47-55.

[11] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:232-234.

[12] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, et al.

Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869.

[13] 张梅, 武青青, 胡恩亮, 等. 不同化疗方案对非小细胞肺癌患者凝血纤溶功能及血小板参数的影响及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(32):6336-6339.

[14] CHEN Y, LAIRSON D R, CHAN W, et al. Improved survival in medicare patients with multiple myeloma: findings from a large nationwide and population-based cohort[J]. Med Oncol, 2017, 34(9):153.

[15] ISIN M, OZGUR E, CETIN G, et al. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431(1):255-259.

[16] HUANG M D, CHEN W M, QI F Z, et al. Long non-coding RNA TUG1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of KLF2 [J]. Mol Cancer, 2015, 14(3):165.

[17] LIANG S, ZHANG S, WANG P, et al. LncRNA, TUG1 regulates the oral squamous cell carcinoma progression possibly via interacting with Wnt/beta-catenin signaling [J]. Gene, 2017, 608(1):49-57.

[18] KATSUSHIMA K, NATSUME A, OHKA F, et al. Targeting the notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment[J]. Nat Commun, 2016, 7(2):13616.

[19] 郑光明, 冯乔林. 长链非编码 RNA Tug1 在结直肠癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(11):873-877.

[20] 党强, 周小果, 仝建. 前列腺癌相关长链非编码 RNA 转录产物 1 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(5):1387-1389.

[21] 李艳莉, 邓金勇, 王金龄, 等. lncRNA PCAT1 表达下调抑制口腔鳞状细胞癌细胞的增殖、生长、侵袭、迁移及上皮-间充质转化[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(11):2004-2010.

[22] SHANG Z, YU J, SUN L, et al. LncRNA PCAT1 activates AKT and NF-kappaB signaling in castration-resistant prostate cancer by regulating the PHLPP/FKBP51/IKKalpha complex[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(8):4211-4225.

[23] HUANG L, WANG Y, CHEN J, et al. Long noncoding RNA PCAT1, a novel serum-based biomarker, enhances cell growth by sponging miR-326 in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7):513.