

• 短篇论著 •

# 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者临床病理特征及预后的关系

吴福珍, 谢春红, 黄锦雄<sup>△</sup>

柳州市人民医院血液内科, 广西柳州 545000

**摘要:**目的 探讨血清微小核糖核酸(miRNA, 简称 miR)-146a-5p、硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)水平与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月该院收治的 133 例 DLBCL 患者作为观察组,另选取同期在该院体检的健康志愿者 133 例作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-146a-5p 相对表达水平,以及采用酶联免疫吸附试验检测血清 TXNIP 水平。ENCORI 数据库预测 miR-146a-5p 与 TXNIP 的靶向关系, Pearson 相关性分析患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与 DLBCL 患者生存率之间的关系,以及采用 COX 回归分析 DLBCL 患者预后的影响因素。结果 与对照组比较,观察组血清 miR-146a-5p 相对表达水平上升, TXNIP 水平下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与乳酸脱氢酶(LDH)水平、组织学分型、单核细胞计数、Ki67 阳性率有关( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示, DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平呈负相关( $r = -0.503, P < 0.001$ )。miR-146a-5p 低表达患者生存率高于 miR-146a-5p 高表达患者生存率, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.540, P < 0.001$ )。TXNIP 高表达患者生存率高于 TXNIP 低表达患者生存率, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 36.252, P < 0.001$ )。多因素 COX 分析表示, LDH 水平  $\geq 250$  U/L、组织学分型生发中心型、单核细胞计数  $\geq 0.6 \times 10^9$ /L、Ki67 阳性率  $\geq 70\%$ 、miR-146a-5p 相对表达水平是导致 DLBCL 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ), TXNIP 水平为保护因素( $P < 0.05$ )。结论 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与 DLBCL 患者临床病理特征及预后有关。

**关键词:** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 微小核糖核酸-146a-5p; 硫氧还蛋白互作蛋白; 预后

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.023

**中图法分类号:** R733.1

**文章编号:** 1673-4130(2025)04-0497-06

**文献标志码:** A

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是原发于淋巴结或原发于结外病变的非霍奇金淋巴瘤病,患病前期患者常伴随淋巴结肿大、发热等症状,随着病情发展,出现脏器损伤并伴随咳嗽、肠梗阻、肝衰竭、腹水等症状,具有发病率高、复发率高、致死率高的特点,严重威胁患者生命健康<sup>[1]</sup>。据统计全球范围内每年新增 15 万例 DLBCL 确诊病例,是最为主要的非霍奇金淋巴瘤,约占 30%<sup>[2]</sup>。国内每年淋巴瘤新增人数已经超过 10 万例,其中 1/3 是 DLBCL,这与病毒感染、免疫功能低下、遗传和环境相关<sup>[3-4]</sup>。为了提升治疗效果,改善患者预后,找到与 DLBCL 临床病理特征和预后相关的生物因素具有重要的意义。有研究表明,微小核糖核酸(miRNA, 简称 miR)-146a-5p 具有调节免疫功能,且 miR-146a-5p 表达在血液恶性肿瘤患者中出现异常变化<sup>[5-6]</sup>。RIOS 等<sup>[7]</sup>研究表明急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-146a-5p 表达显著提高。硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)是编码基因长度为 4 174 bp,位于人类染色体 1q21.1,由 391 氨基酸构成的相对分子质量为  $46 \times 10^3$  的抑癌因子<sup>[8]</sup>。有研究表明, TXNIP 具有诱导细胞凋亡或焦亡、抑制癌细胞增殖、迁移的功能,在多种肿瘤细胞中表达水平降低<sup>[9]</sup>。黄

云霞等<sup>[10]</sup>研究发现,弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织中 TXNIP 水平降低。目前, DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平变化,以及其与患者临床病理特征和预后关系的研究较少。基于此,本研究对 DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平进行检测,并探讨二者与患者临床病理特征和预后的关系,以期对 DLBCL 患者的预后评估提供临床参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月本院收治的 133 例 DLBCL 患者作为观察组,男 68 例,女 65 例,年龄 37~75 岁,平均(61.52±8.11)岁,体重指数(BMI)为(22.83±3.42)kg/m<sup>2</sup>。另选取同期在本院体检的健康志愿者 133 例作为对照组,男 66 例,女 67 例,年龄 35~75 岁,平均(60.52±8.43)岁, BMI 为(22.76±3.25)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄和 BMI 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:(1)符合 DLBCL 诊断标准<sup>[11]</sup>;(2)年龄  $\geq 18$  岁。排除标准:(1)既往肿瘤史;(2)合并严重感染;(3)临床资料缺失。本研究经本院伦理委员会审批同意,患者及家属签字并同意参与此研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jxhuang66@qq.com。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清采集方法** 空腹采集观察组患者入院第 2 天清晨 7:00~8:00 静脉血 5 mL, 4 °C 4 000 r/min 离心 10 min, 收集上清液 -80 °C 保存。对照组志愿者血清标本为体检当天采集, 其他操作不变。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测 miR-146a-5p 表达** 采用 qPCR 对所有研究对象血清 miR-146a-5p 表达进行检测, 采用 RNA 提取试剂盒

提取血清样品总 RNA, 利用逆转录试剂盒制备 cDNA, 通过 SYBR Green PCR 试剂盒检测血清 miR-146a-5p 相对表达水平。反应体系为 20.0  $\mu$ L: cDNA 2.0  $\mu$ L、Master Mix 10.0  $\mu$ L、正反向引物各 0.5  $\mu$ L、ddH<sub>2</sub>O 7.0  $\mu$ L。检测结果采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算, 试剂盒均购买自德国 Qiagen 公司, 引物由上海生工公司合成, 引物名称及序列见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-146a-5p	ACTGCAAGGAGGGGTCTTTG	CAAGCCACGATGACAGAGA
内参 U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

**1.2.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 TXNIP 水平** 采用 ELISA 对所有研究对象血清 TXNIP 水平进行检测, 操作方法依照说明书, 试剂盒购买自上海常达恩生物公司。

**1.2.4 临床资料收集** 收集患者性别、年龄、BMI、Ann Arbor 分期、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平、国际预后指数 (IPI) 评分、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分、累及部位、组织学分型、B 症状、 $\beta_2$  微球蛋白水平、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、Ki67 阳性率等临床资料。

**1.2.5 miR-146a-5p 与 TXNIP 靶向关系预测** 经 ENCORI 在线生物学网站 (<https://rnasysu.com/encori/>) 分析, 得出 miR-146a-5p 与 TXNIP 3'-UTR 存在靶向作用关系。双荧光素酶报告实验: 构建 TXNIP 野生型质粒和突变型质粒, 将其与 miR-146a-5p 模拟物、miR 阴性对照共转染至 Nthy-ori 3-1 细胞中, 共转染 48 h, 转染结束后根据双荧光素酶活性试剂盒 (ZY130595, 上海泽叶生物科技有限公司) 中的方法检测荧光素酶相对活性。

**1.2.6 随访并分组** 采用门诊复诊或者电话方式随访, 随访周期为 3 年, 随访频率为每年两次, 随访结束日期为 2024 年 3 月 31 日, 随访期间无病例脱落, 随访结束时以患者生存归为预后良好, 患者死亡归为预后不良。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例数和百分率表示,  $\chi^2$  检验分析组间差异; Pearson 相关性分析患者血清中 miR-146a-5p、TXNIP 水平相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与生存关系; 采用 COX 回归分析 DLBCL 患者预后的影响因素,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 观察组和对照组血清 miR-146a-5p、TXNIP 水**

平比较 与对照组比较, 观察组血清 miR-146a-5p 相对表达水平上升, TXNIP 水平下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 观察组和对照组血清中 miR-146a-5p、TXNIP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 ( $n=133$ )	观察组 ( $n=133$ )	$t$	$P$
miR-146a-5p	1.02 $\pm$ 0.22	1.76 $\pm$ 0.34	21.073	<0.001
TXNIP ( $\mu$ g/L)	2.54 $\pm$ 0.51	1.28 $\pm$ 0.24	25.780	<0.001

**2.2 血清中 miR-146a-5p、TXNIP 水平与临床病理特征的关系** 根据 DLBCL 患者血清 miR-146a-5p 相对表达水平的平均数 1.76; TXNIP 水平的平均数 1.28  $\mu$ g/L。miR-146a-5p 相对表达水平 < 1.76 为 miR-146a-5p 低表达, miR-146a-5p 相对表达水平  $\geq$  1.76 为 miR-146a-5p 高表达; TXNIP 水平 < 1.28  $\mu$ g/L 为 TXNIP 低表达, TXNIP 水平  $\geq$  1.28  $\mu$ g/L 为 TXNIP 高表达。DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与 LDH 水平、组织学分型、单核细胞计数、Ki67 阳性率有关 ( $P < 0.05$ ), 与性别、年龄、BMI、Ann Arbor 分期、IPI 评分、ECOG 体力状态评分、累及部位、B 症状、 $\beta_2$  微球蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.3 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平的相关性分析** ENCORI 数据库预测 miR-146a-5p、TXNIP 间存在结合位点, 见图 1。双荧光素酶实验结果显示, 相较于 miR 阴性对照与 TXNIP 野生型质粒共转染的荧光素酶相对活性 [(0.99  $\pm$  0.10)], miR-146a-5p 模拟物与 TXNIP 野生型质粒共转染的荧光素酶相对活性 [(0.48  $\pm$  0.05)] 明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miR 阴性对照与 TXNIP 突变型质粒共转染的荧光素酶相对活性 [(0.97  $\pm$  0.11)] 和 miR-146a-5p 模拟物与 TXNIP 突变型质粒共转染的荧光素酶相对活性 [(0.99  $\pm$  0.12)] 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示, DLBCL 患者

血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平呈负相关 ( $r = -0.503, P < 0.001$ )。

表 3 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与临床病理特征的关系 [ $n(\%)$ ]

病理特征	n	miR-146a-5p				TXNIP			
		高表达(n=64)	低表达(n=69)	$\chi^2$	P	高表达(n=68)	低表达(n=65)	$\chi^2$	P
性别				0.357	0.550			0.183	0.669
男性	68	31(45.59)	37(54.41)			36(52.94)	32(47.06)		
女性	65	33(50.77)	32(49.23)			32(49.23)	33(50.77)		
年龄									
$\geq 60$ 岁	102	53(51.96)	49(48.04)	2.585	0.108	49(48.04)	53(51.96)	1.671	0.196
$< 60$ 岁	31	11(35.48)	20(64.52)			19(61.29)	12(38.71)		
BMI									
$\geq 23$ kg/m <sup>2</sup>	65	30(46.15)	35(53.85)	0.197	0.657	32(49.23)	33(50.77)	0.183	0.669
$< 23$ kg/m <sup>2</sup>	68	34(50.00)	34(50.00)			36(52.94)	32(47.06)		
Ann Arbor 分期				1.993	0.158			2.748	0.097
I、II 期	44	25(56.82)	19(43.18)			18(40.91)	26(59.09)		
III、IV 期	89	39(43.82)	50(56.18)			50(56.18)	39(43.82)		
LDH 水平				12.189	$< 0.001$			13.089	$< 0.001$
$\geq 250$ U/L	86	51(59.30)	35(40.70)			34(39.53)	52(60.47)		
$< 250$ U/L	47	13(27.66)	34(72.34)			34(72.34)	13(27.66)		
IPI 评分				0.304	0.582			1.828	0.176
$\geq 3$ 分	76	35(46.05)	41(53.95)			35(46.05)	41(53.95)		
$< 3$ 分	57	29(50.88)	28(49.12)			33(57.89)	24(42.11)		
ECOG 体力状态评分				0.917	0.338			1.276	0.259
$\geq 2$ 分	66	29(43.94)	37(56.06)			37(56.06)	29(43.94)		
$< 2$ 分	67	35(52.24)	32(47.76)			31(46.27)	36(53.73)		
累及部位				2.072	0.150			0.871	0.351
结内	73	31(42.47)	42(57.53)			40(54.79)	33(45.21)		
结外	60	33(55.00)	27(45.00)			28(46.67)	32(53.33)		
组织学分型				9.069	0.003			8.125	0.004
非生发中心型	72	26(36.11)	46(63.89)			45(62.50)	27(37.50)		
生发中心型	61	38(62.30)	23(37.70)			23(37.70)	38(62.30)		
B 症状				1.102	0.294			0.898	0.343
有	34	19(55.88)	15(44.12)			15(44.12)	19(55.88)		
无	99	45(45.45)	54(54.55)			53(53.54)	46(46.46)		
$\beta 2$ 微球蛋白				1.509	0.219			0.543	0.461
$\geq 2.2$ mg/L	47	26(55.32)	21(44.68)			22(46.81)	25(53.19)		
$< 2.2$ mg/L	86	38(44.19)	48(55.81)			46(53.49)	40(46.51)		
淋巴细胞计数				0.672	0.412			0.398	0.528
$\geq 1.1 \times 10^9$ /L	72	37(51.39)	35(48.61)			35(48.61)	37(51.39)		
$< 1.1 \times 10^9$ /L	61	27(44.26)	34(55.74)			33(54.10)	28(45.90)		
中性粒细胞计数				0.739	0.390			0.589	0.443
$\geq 6.3 \times 10^9$ /L	29	16(55.17)	13(44.83)			13(44.83)	16(55.17)		
$< 6.3 \times 10^9$ /L	104	48(46.15)	56(53.85)			55(52.88)	49(47.12)		
单核细胞计数				14.211	$< 0.001$			4.788	0.029

续表 3 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与临床病理特征的关系[n(%)]

病理特征	n	miR-146a-5p		TXNIP					
		高表达(n=64)	低表达(n=69)	$\chi^2$	P	高表达(n=68)	低表达(n=65)	$\chi^2$	P
$\geq 0.6 \times 10^9/L$	47	33(70.21)	14(29.79)			18(38.30)	29(61.70)		
$< 0.6 \times 10^9/L$	86	31(36.05)	55(63.95)			50(58.14)	36(41.86)		
Ki67 阳性率				7.000	0.008			17.987	$< 0.001$
$\geq 70\%$	89	50(56.18)	39(43.82)			34(38.20)	55(61.80)		
$< 70\%$	44	14(31.82)	30(68.18)			34(77.27)	10(22.73)		

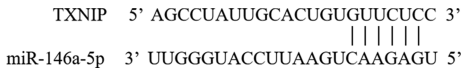


图 1 miR-146a-5p、TXNIP 间结合位点

**2.4 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与 DLBCL 患者生存率的关系** 对 DLBCL 患者随访 3 年,期间无病例脱落,133 例患者 3 年死亡 50 例,生存 83 例,3 年总生存率为 62.41%(83/133)。miR-146a-5p 低表达患者生存率[81.16%(56/69)]高于 miR-146a-5p 高表达患者生存率[42.19%(27/64)],差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.540, P < 0.001$ )。TXNIP 高表达患者生存率[86.76%(59/68)]高于 TXNIP 低表达患者生存率[36.92%(24/65)],差异有统计学意义( $\chi^2 = 36.252, P < 0.001$ )。见图 2。

**2.5 COX 回归分析 DLBCL 患者预后的影响因素** 以 DLBCL 患者预后情况为因变量(良好=0,不

良=1),以表 3 中差异有统计学意义的 LDH 水平( $\geq 250 U/L=1, < 250 U/L=0$ )、组织学分型(生发中心型=1,非生发中心型=0)、单核细胞计数( $\geq 0.6 \times 10^9/L=1, < 0.6 \times 10^9/L=0$ )、Ki67 阳性率( $\geq 70\%=1, < 70\%=0$ )及血清 miR-146a-5p(实测值)、TXNIP 水平(实测值)为自变量进行 COX 回归分析。单因素 COX 分析结果显示,LDH 水平、组织学分型、单核细胞计数、Ki67 阳性率、miR-146a-5p、和 TXNIP 水平均是影响 DLBCL 患者预后因素( $P < 0.05$ );多因素 COX 分析表示,LDH 水平 $\geq 250 U/L$ 、组织学分型生发中心型、单核细胞计数 $\geq 0.6 \times 10^9/L$ 、Ki67 阳性率 $\geq 70\%$ 、miR-146a-5p 相对表达水平是导致 DLBCL 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),TXNIP 水平为保护因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

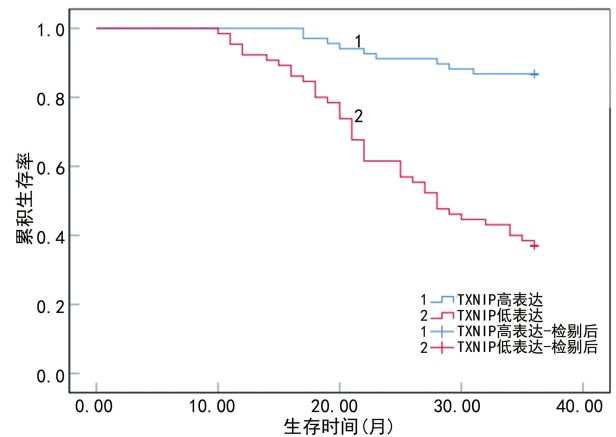
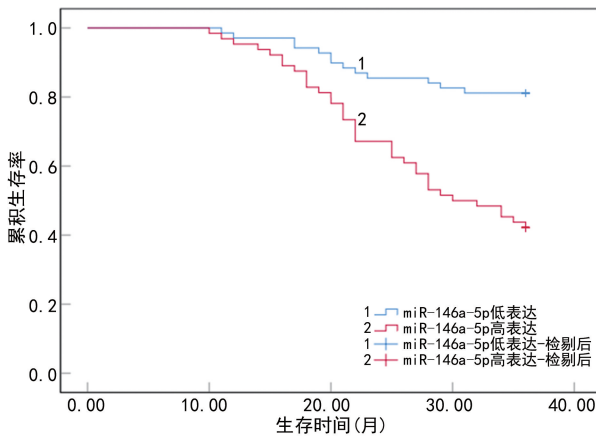


图 2 血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平与 DLBCL 患者生存率的关系

表 4 COX 回归分析 DLBCL 患者预后的影响因素

变量	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95%CI	P	SE	HR	95%CI	P
LDH 水平	0.301	1.945	1.078~3.509	0.027	0.315	2.325	1.254~4.311	0.007
组织学分型	0.225	1.721	1.107~2.675	0.016	0.278	1.974	1.145~3.404	0.014
单核细胞计数	0.361	2.306	1.137~4.680	0.021	0.301	2.225	1.233~4.014	0.008
Ki67 阳性率	0.247	2.080	1.282~3.376	0.003	0.297	2.267	1.267~4.057	0.006
miR-146a-5p	0.432	3.354	1.438~7.821	0.005	0.385	2.762	1.299~5.874	0.008
TXNIP	0.112	0.578	0.464~0.720	$< 0.001$	0.128	0.653	0.508~0.839	0.001



### 3 讨 论

DLBCL 发病原因尚不明确, 疾病复发率高, 治疗周期长, 对患者及家属造成较大经济负担, 威胁患者生命<sup>[12-14]</sup>。因此, 找到与 DLBCL 相关的生物标志物, 探索其水平变化与临床病理特征及预后的关系, 对改善患者预后具有积极作用。

miR-146a-5p 位于人类 5 号染色体, 在造血细胞分化和细胞免疫过程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>, 有研究表明, miR-146a 通过靶向调控泛素连接酶 6/核因子  $\kappa$ B 的方式抑制免疫细胞分化, 参与免疫调控过程<sup>[16]</sup>。胡晓燕等<sup>[17]</sup>在检测急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-146a 相对表达水平较高, 且与预后具有相关性。本研究结果显示, DLBCL 患者血清 miR-146a-5p 相对表达水平上升, 提示 miR-146a-5p 通过影响免疫细胞分化方式参与 DLBCL 疾病进展。

TXNIP 的主要功能是在氧化应激下诱导细胞凋亡、抑制癌细胞的增殖和迁移<sup>[18-19]</sup>。有研究表明, 原发性皮肤淋巴瘤患者肿瘤组织中 TXNIP 水平下降<sup>[20]</sup>。STOLEARENCO 等<sup>[21]</sup>开展细胞实验表明皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞中 TXNIP 具有抑制恶性肿瘤进展的能力, 是一种抑癌因子。WANG 等<sup>[22]</sup>发现, TXNIP 水平提高促使淋巴瘤患者预后不良影响因子表达水平下降, 表明 TXNIP 具有成为判断患者预后指标的潜力。本研究结果显示, DLBCL 患者血清 TXNIP 水平下降, 提示 TXNIP 可能通过影响肿瘤细胞凋亡的方式, 参与 DLBCL 疾病进展。

本研究结果发现, miR-146a-5p、TXNIP 水平与 LDH 水平、组织学分型、单核细胞计数、Ki67 阳性率有关, 进一步提示二者与 DLBCL 有关, 有望作为临床监测指标。ENCORI 数据库预测 miR-146a-5p 与 TXNIP 存在结合位点, 并且 Pearson 相关性分析结果显示, DLBCL 患者血清 miR-146a-5p、TXNIP 水平呈负相关( $r = -0.503, P < 0.001$ ), 提示二者可能存在靶向关系, 共同参与病情进展。本研究多因素 COX 分析表示, miR-146a-5p 相对表达水平是导致 DLBCL 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ), TXNIP 水平为保护因素( $P < 0.05$ ), 提示在临床中应加大对 miR-146a-5p、TXNIP 关注, 其异常表达可能与预后不良风险增加有关。

综上所述, DLBCL 患者血清 miR-146a-5p 相对表达水平上升, TXNIP 水平下降, 二者与患者临床病理特征和预后有关。但本研究存在样本量较少、个体差异大, 以及未具体研究二者在 DLBCL 疾病中的作用机制等不足, 需要在后续的研究中进一步探讨。

### 参考文献

[1] 黄毅, 宁春玉, 黎结初, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后预测模型的效能与外部验证[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(17): 29-34.

[2] SEHN L H, SALLES G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858.

[3] 黄燕, 胡苏, 崔文婷. CASP8、Fas 基因多态性与汉族非霍奇金淋巴瘤患者预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1493-1497.

[4] MALPICA L, MARQUES-PIUBELLI M L, BELTRAN B E, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2022, 97(7): 951-965.

[5] FAN C, LI Y, LAN T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression[J]. Mol Ther, 2022, 30(3): 1300-1314.

[6] ZARE N, ESKANDARI N, MEHRZAD V, et al. The expression level of hsa-miR-146a-5p in plasma-derived exosomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Res Med Sci, 2019, 24(1): 10-17.

[7] RIOS D L, ENCISO J, VILCHIS-ORDOÑEZ A, et al. Acute lymphoblastic leukemia-secreted miRNAs induce a proinflammatory microenvironment and promote the activation of hematopoietic progenitors [J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(1): 31-45.

[8] PAN M, ZHANG F, QU K, et al. TXNIP: a double-edged sword in disease and therapeutic outlook [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 7805115-7805161.

[9] CHOI E H, PARK S J. TXNIP: a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(7): 1348-1356.

[10] 黄云霞, 时杜娟, 蒙玉娜, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 Trx、TrxR-1 及 TXNIP 的表达及临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(4): 443-447.

[11] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.

[12] NASTOUPIL L J, BARTLETT N L. Navigating the evolving treatment landscape of diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4): 903-913.

[13] VARMA G, GOLDSTEIN J, ADVANI R H. Novel agents in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2023, 41(1): 92-106.

[14] 陈婷婷, 张新友, 周继豪. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床及分子分型研究进展 [J]. 广东医学, 2022, 43(2): 156-161.

[15] DING J, ZHANG Y, CAI X, et al. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion [J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5813-5830.

[16] YUAN W, SUN Q, JIANG Y, et al. MiR-146a affects the alteration in myeloid differentiation induced by hydroquinone in human CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells and HL-60 cells [J]. Toxicol Res (Camb), 2016, 5(3): 848-858.

[17] 胡晓燕, 尹姣姣, 晁荣, 等. 血浆 miR-146a、miR-223 水平与儿童急性淋巴细胞白血病预后的相关性 [J]. 中国实验

血液学杂志, 2021, 29(6): 1727-1732.

- [18] ZHANG Q, WANG H Y, NAYAK A, et al. Induction of transcriptional inhibitor HES1 and the related repression of tumor-suppressor TXNIP are important components of cell-transformation program imposed by oncogenic kinase NPM-ALK[J]. Am J Pathol, 2022, 192(8): 1186-1198.
- [19] 李智勇, 陈政刚, 彭俊. 雌激素受体 GPR30 通过 TXNIP/NLRP3 信号通路减弱氧糖剥夺/复氧诱导的 BV-2 细胞氧化应激损伤和炎症反应[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(6): 636-640.
- [20] RINDLER K, JONAK C, ALKON N, et al. Single-cell RNA sequencing reveals markers of disease progression

in primary cutaneous T-cell lymphoma[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 124-147.

- [21] STOLEARENCO V, LEVRING T B, NIELSEN H M, et al. The thioredoxin-interacting protein TXNIP is a putative tumour suppressor in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Dermatology, 2021, 237(2): 283-290.
- [22] WANG S, LU Y, WOODS K, et al. Investigating the thioredoxin and glutathione systems' response in lymphoma cells after treatment with [Au(d2pype)2]CL[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(1): 104.

(收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-09-22)

• 短篇论著 •

## 142 例骨肉瘤患者甲氨蝶呤血药浓度与肝损伤的关系分析\*

熊仲波, 蒋明明, 卢 培, 周芳芳, 王 蕾<sup>△</sup>  
上海市第八人民医院检验科, 上海 200235

**摘要:**目的 探讨 142 例骨肉瘤患者甲氨蝶呤(MTX)血药浓度与肝损伤的关系分析。方法 采用磁微粒化学发光法分别检测大剂量 MTX(HD-MTX)化疗的 142 例骨肉瘤患者不同时间点 MTX 血药浓度及其肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素]水平, 并分析 MTX 血药浓度与肝损伤的相关性。结果 12、48 h 肝功能正常 ALT、AST、ALP 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 24 h 肝功能正常 ALT、AST 水平与肝损伤 1 级、肝损伤 2 级、肝损伤 3 级比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。12 h MTX 血药浓度随着肝功能损伤程度呈现升高的趋势, 且 MTX 血药浓度在肝功能正常与肝损伤 3 级比较差异有统计学意义( $P = 0.003$ )。结论 142 例骨肉瘤患者 HD-MTX 治疗后不同时间点 MTX 血药浓度存在较大个体差异; HD-MTX 治疗导致的肝功能损伤主要以 ALT、AST 升高为主, 应加强 HD-MTX 骨肉瘤患者的肝功能指标的连续监测。

**关键词:**骨肉瘤; 甲氨蝶呤; 血药浓度; 肝损伤

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.024

**中图法分类号:** R733.1

**文章编号:** 1673-4130(2025)04-0502-04

**文献标志码:** A

骨肉瘤是一种常见的原发性恶性骨肿瘤, 占儿童青少年恶性骨肿瘤的 60% 以上, 具有高度恶性肿瘤的特点, 比如生长迅速和早期转移<sup>[1-2]</sup>。单纯手术治疗作为传统的手术方式, 5 年生存率较低, 并且截肢率高<sup>[3]</sup>。随着手术治疗结合辅助化疗的开放, 骨肉瘤 5 年治疗生存率提高至 50%~60%, 远处转移得到有效控制, 显著提高了保肢率<sup>[4-5]</sup>。有研究报道, 应用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, MTX 给药剂量 50~500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 4 h)来治疗骨肉瘤晚期的患者, 取得显著疗效<sup>[6]</sup>。目前, 较为普遍的化疗方案就是采用 HD-MTX, 并且广泛应用于骨肉瘤的临床治疗中<sup>[7]</sup>。然而, 由于 MTX 治疗的个体化差异较大, 多数患者在 HD-MTX 治疗后可能会出现胃肠道不适、骨髓抑制和急性药物诱导的肝肾损伤等不良反<sup>[1,8]</sup>。本研究选取了 142 例 HD-MTX 化疗骨肉瘤患者, 在用药后

对 MTX 血药浓度进行监测, 同时监测肝功能指标, 分析 MTX 血药浓度和肝损伤之间的关系。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月上海市第八人民医院肿瘤科住院治疗的疑似骨肉瘤患者 375 例, 根据文献<sup>[9-10]</sup>骨肉瘤病理学确诊标准, 其中 142 例经病理学确诊患者纳入本研究。男 81 例, 女 61 例, 年龄 5~58 岁。化疗前, 要求患者进行肾小球滤过率检查, 肝肾功能均正常, 血常规均正常, 心电图均正常。本研究经上海市第八人民医院伦理委员会批准, 所有纳入研究的患者均签署了知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** MTX 检测方法为磁微粒化学发光法, 检测系统为雅培 i2000SR, 试剂为雅培配套试剂, 批号 45176FP01。肝功能采用贝克曼库尔特

\* 基金项目: 上海市徐汇区医学重点学科项目(SHXHZDXK202322); 江苏大学医教协同创新基金(JDYJ2023121)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wolei6610@126.com。