

• 短篇论著 •

多发性骨髓瘤患者骨髓 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 的表达特征及其临床价值^{*}

贾怡婷¹, 李光耀², 张 丽^{2△}

1. 山东第一医科大学/山东省医学科学院研究生院, 山东济南 250117;

2. 聊城市人民医院血液内科, 山东聊城 252000

摘要:目的 探讨微小 RNA-28-3p(miR-28-3p)、白细胞介素-16(IL-16)mRNA 在初诊多发性骨髓瘤(MM)患者中的表达特征及其临床价值。方法 选取 2022 年 1—12 月在聊城市人民医院就诊并初诊为 MM 的 54 例患者作为 MM 组,并选取同期 21 例缺铁性贫血(IDA)患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测两组患者骨髓 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 表达水平。通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估 miR-28-3p、IL-16 mRNA 对 MM 的诊断价值,采用 Pearson 相关法分析二者的相关性。比较不同临床特征 MM 患者 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 表达水平的差异,并通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 表达水平患者的预后。结果 MM 组骨髓 miR-28-3p 表达水平低于对照组,IL-16 mRNA 表达水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 联合检测诊断效能(AUC 为 0.973)显著优于 miR-28-3p、IL-16 mRNA 单独检测(AUC 为 0.901、0.969)。MM 患者 miR-28-3p 与 IL-16 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.599, 95\%CI:-0.745\sim-0.395, P<0.001$)。分期晚、 β_2 -微球蛋白水平高、细胞遗传学高危的初诊 MM 患者 miR-28-3p 呈低表达、IL-16 mRNA 呈高表达($P<0.05$)。miR-28-3p 高表达($HR=2.42, 95\%CI:1.13\sim5.17, P=0.023$)、IL-16 mRNA 低表达($HR=0.38, 95\%CI:0.18\sim0.91, P=0.012$)患者生存率更高。结论 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平与初诊 MM 患者分期及高危细胞遗传学异常有关,均可影响患者预后,有望作为初诊 MM 患者辅助诊断及判断预后的生物标志物。

关键词:多发性骨髓瘤; 微小 RNA-28-3p; 白细胞介素-16; 临床特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.014

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2025)21-2648-06

文献标志码:A

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统第二常见的恶性肿瘤^[1]。根据 2022 年数据,中国每年新发患者约 3 万例,发病率为 2.1/100 000,发病高峰年龄为 65~70 岁,且男性发病率略高于女性^[2]。尽管蛋白酶体抑制剂显著改善初诊疗效,但约 70% 的 MM 患者仍因疾病复发进展而面临不良预后^[3]。目前临床应用的 MM 分子标志物因灵敏度不足或检测成本高等缺陷,制约了精准诊疗发展^[4],这凸显了探索兼具高灵敏度及低成本的新型生物标志物体系的迫切需求。近年来研究揭示肿瘤微环境(TME)中非编码 RNA 与细胞因子的交互调控是 MM 进展的关键机制^[5]。微小 RNA(miRNA)因其在肿瘤中的双向调控特性及液体活检潜力,成为研究热点^[6],在 MM 中的作用对于开发新的诊断治疗策略具有重要意义。miR-28-3p 在多种肿瘤类型中异常表达^[7],但有关 miR-28-3p 与 MM 发病的关系目前尚不清楚。此外,MM 患者异常升高的白细胞介素-16(IL-16)与髓外浸润和生存预后显著相关^[8],但该因子的上游调控机制仍未阐明。基于

此,本研究将通过深入分析 miR-28-3p 与 IL-16 mRNA 在初诊 MM 患者骨髓的表达水平,并探讨二者之间的相互关系及其与临床特征的联系,进一步评估它们与患者生存预后的关联,以期揭示 MM 新的发病机制。研究结果将为 MM 提供新的诊断标志物,并为靶向 TME 的干预策略奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于聊城市人民医院(以下简称本院)就诊的初诊 MM 患者作为 MM 组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 14 岁;(2)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)》中的诊断标准^[9]。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并全身感染性疾病;(4)合并其他血液系统疾病;(5)合并有肝脏、心肺等器官严重疾病者;(6)妊娠期或哺乳期女性。根据纳入及排除标准,研究组共纳入 54 例初诊 MM 患者,其中男 32 例,女 22 例;年龄 38~77 岁,平均(61.19 \pm 10.45) 岁;国际分期系统(ISS)分期:I 期 10 例,II 期 19 例,

^{*} 基金项目:2022 年山东省医药卫生科技发展计划项目(202203040757)。

[△] 通信作者,E-mail:13346252732@163.com。

Ⅲ期 25 例;修订版国际分期系统(RISS)分期:I 期 14 例,Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 25 例。另选择 21 例在本院诊断为缺铁性贫血(IDA)患者作为对照组,其中男 6 例,女 15 例;年龄 20~84 岁,平均(55.52±15.87)岁。两组性别及年龄等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(批号:2022217),所有患者或家属了解本研究情况,并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 磁珠纯化试剂盒、实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)提取试剂盒、mRNA 逆转录试剂盒及 cDNA 扩增试剂盒均购自艾科瑞生物工程有限公司,引物序列由艾科瑞生物工程有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集 MM 组患者的临床特征资料,包括性别、年龄、ISS 分期、RISS 分期、诊断分型、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、肌酐清除率(CCr)、细胞遗传学特征。

1.3.2 CD138 磁珠分选骨髓样本 于两组患者入组 48 h 内抽取 1 mL 骨髓标本 2 管,采用 CD138 磁珠分选法将骨髓样本 2 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加 KCl 后吹打混匀,37 ℃低渗 20 min,加入新鲜固定液(甲醇/1%冰醋酸 3:1)吹打混匀,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清后再次加入固定液,吹打混匀,静置 10 min,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清。重复洗涤步骤直至细胞成分洗干净,加缓冲液制成悬液。将 CD138 磁珠加入上述悬液中,4 ℃孵育 15 min,加入缓冲液混匀,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,加入 500 L 缓冲液混匀。安装 MS 柱,缓冲液润洗后加制好细胞悬液转移到预处理后的分选柱上,收集流出的未标记细胞,用 500 μ L 缓冲液清洗 3 次,卸下分选柱转移到收集管上,加缓冲液推挤柱塞,收集流出的磁珠标记细胞。在-80 ℃低温下保存备用,48 h 内完成检测。

1.3.3 骨髓 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平检测 采用 qRT-PCR 检测骨髓标本中 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平,将通过磁珠法筛选的标记细胞平均收集至 2 支 1.5 mL 离心管中,用 Trizol 试剂盒说明的方法抽取骨髓总 RNA,用核酸 UV 分析仪测定两组总 RNA。按照逆转录试剂盒说明书合成 cDNA 并进行 RT-qPCR 反应。miR-28-3p 上游引物为 5'-CCGCGACTAGATTGTGAGCT-3',下游引物为 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'。IL-16 上游引物为 5'-AGTGAGAACCATAGCCATACA-3',下游引物为 5'-ACCCAGGAGACCAGAAAA-3'。以 U6 为 miR-28-3p 内参,GAPDH 为 IL-16 内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法计算 miR-28-3p、IL-16 mRNA 相对表达量。

1.4 随访 本研究执行为期 24 个月的定期随访,随

访截至 2024 年 12 月。随访频率设定为每月 1 次,涵盖多种方式,包括门诊或住院复查、电话沟通、实地访问以及网络交流等。本研究将患者死亡作为随访的终点事件。

1.5 观察指标 (1)比较两组患者 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平;(2)分析 miR-28-3p、IL-16 mRNA 检测对初诊 MM 患者的诊断价值。(3)分析初诊 MM 患者 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平的关系。(4)分析不同临床特征的初诊 MM 患者 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平差异。(5)分析初诊 MM 患者 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平对生存的影响。

1.6 统计学处理 采用 GraphPad Prism 9.0 作图,使用 SPSS27.0 软件进行数据统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析指标与预后关系,用 Log-rank 检验。采用 Pearson 相关分析初诊 MM 患者 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平的相关性。建立受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)分析 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平对 MM 患者的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者骨髓 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 表达水平比较 MM 组骨髓 miR-28-3p 表达水平低于对照组($P<0.05$),而 IL-16 mRNA 表达水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者骨髓 miR-28-3p 及 IL-16 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-28-3p	IL-16 mRNA
MM 组	54	0.58±0.24	3.06±1.04
对照组	21	2.63±1.12	0.43±0.12
<i>t</i>		12.914	-11.501
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平对初诊 MM 患者的诊断价值 ROC 曲线分析显示,miR-28-3p、IL-16 mRNA 及二者联合诊断 MM 的 AUC 分别为 0.901(95% CI :0.801~1.000)、0.969(95% CI :0.932~1.000)、0.973(95% CI :0.936~1.000),灵敏度分别为 96.30%、87.04%、94.44%,特异度分别为 76.19%、95.24%、90.48%,miR-28-3p、IL-16 mRNA 及二者联合对 MM 患者均有较高的诊断效能。见图 1、表 2。

2.3 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析结果表明,MM 患者 miR-28-3p 水平与 IL-16 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.599$, $P<0.001$)。见图 2。

2.4 不同临床特征初诊 MM 患者骨髓 miR-28-3p、

IL-16 mRNA 表达水平比较 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平与患者年龄、性别、诊断分型、ECOG 评分、CCr 水平无关($P>0.05$),但初诊时 ISS/RISS 分期晚、 β_2 -MG 水平高、细胞遗传学高危[包括 del 17p、t(4;14)、t(14;16)、gain 1q 中一种或多种异常]的 MM 患者 miR-28-3p 表达水平明显低于 ISS/RISS 分期早、 β_2 -MG 水平正常及无高危细胞遗传学异常患者($P<0.05$)。相反,IL-16 mRNA 表达水平在晚期 ISS/RISS 分期、 β_2 -MG 水平高和存在高危细胞遗传学异常的患者中显著升高($P<0.05$)。见表 3。

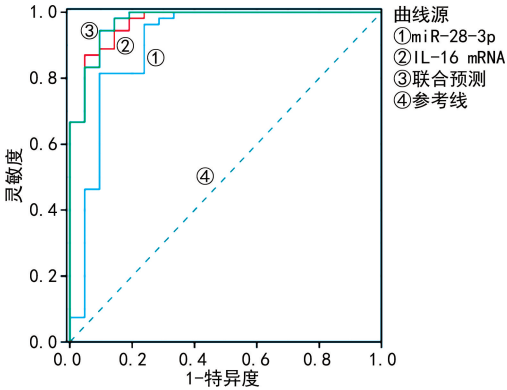


图 1 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平诊断 MM 患者的 ROC 曲线

2.5 不同 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平初诊 MM 患者 Kaplan-Meier 生存分析 以 54 例初诊 MM 患者骨髓 miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 表达水平(分别为 0.58 和 3.06)作为界限将患者分组进行 Ka-

plan-Meier 生存分析,结果表明 miR-28-3p 高表达、IL-16 mRNA 低表达患者累积生存率显著高于 miR-28-3p 低表达($HR=2.42,95\%CI:1.13\sim5.17,P=0.023$)、IL-16 mRNA 高表达($HR=0.38,95\%CI:0.18\sim0.91,P=0.012$)患者。见图 3。

表 2 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平对 MM 患者的诊断价值

指标	cut-off 值	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
miR-28-3p	1.01	0.901(0.801~1.000)	96.30	76.19	0.725
IL-16 mRNA	2.00	0.969(0.932~1.000)	87.04	95.24	0.823
二者联合	—	0.973(0.936~1.000)	94.44	90.48	0.849

注:—表示无数据。

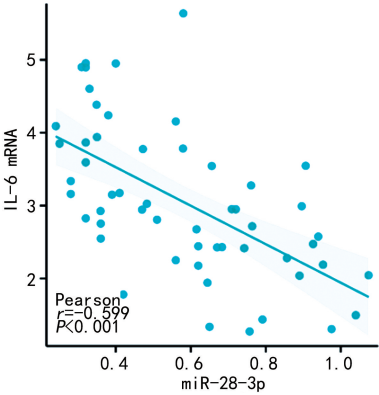


图 2 MM 患者 miR-28-3p 与 IL-16 mRNA 表达水平的相关性

表 3 不同临床特征 MM 患者骨髓 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	miR-28-3p 表达水平	t/F	P	IL-16 mRNA 表达水平	t/F	P
性别			-1.829	0.073		0.180	0.858
男	32	0.53±0.20			3.08±1.00		
女	22	0.65±0.27			3.03±1.11		
年龄(岁)			-1.711	0.093		1.390	0.170
<60	20	0.62±0.25			3.31±1.10		
≥60	34	0.51±0.20			2.91±0.99		
ISS 分期			121.843	<0.001		13.978	<0.001
I 期	10	0.93±0.08			2.18±0.70		
II 期	19	0.66±0.11			2.69±0.73		
III 期	25	0.37±0.09			3.69±0.98		
RISS 分期			50.497	<0.001		8.094	<0.001
I 期	14	0.86±0.11			2.35±0.71		
II 期	15	0.62±0.15			2.88±0.91		
III 期	25	0.39±0.15			3.56±1.03		
诊断分型			0.565	0.572		0.313	0.733
IgG 型	32	0.57±0.24			3.13±1.11		
IgA 型	12	0.55±0.25			2.85±1.00		
轻链型或其他	10	0.65±0.24			3.08±0.89		
ECOG 评分(分)			1.667	0.102		0.881	0.382
0~1	34	0.62±0.24			3.16±1.08		
≥2	20	0.51±0.23			2.90±0.98		
β_2 -MG(mg/L)			11.577	<0.001		-5.485	<0.001
<5.5	29	0.76±0.16			2.48±0.74		
≥5.5	25	0.36±0.08			3.73±0.93		

续表 3 不同临床特征 MM 患者骨髓 miR-28-3p、IL-16 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-28-3p 表达水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	IL-16 mRNA 表达水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
CCr(mL/min)			-0.407	0.671		0.259	0.797
≥60	13	0.55±0.26			3.12±0.65		
<60	41	0.58±0.23			3.04±1.13		
细胞遗传学			11.915	<0.001		-6.133	<0.001
低危	25	0.79±0.14			2.34±0.66		
高危	29	0.39±0.10			3.68±0.91		

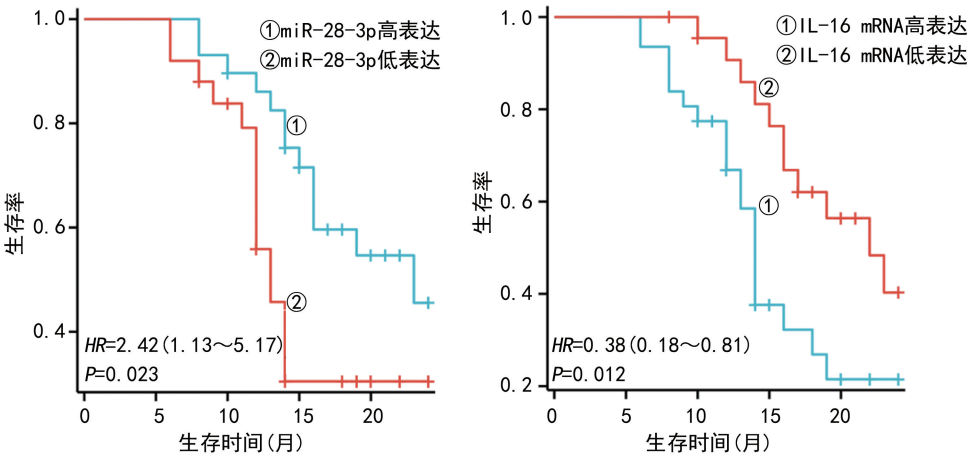


图 3 不同骨髓 miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 表达水平初诊 MM 患者 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨 论

MM 的多发性特征源于其可在骨髓同时形成多个病灶,而其确切病因尚未完全阐明,但年龄、遗传因素及免疫系统异常等通常被认为与其发病密切相关,全球年新发病例约 13 万例^[10]。由于缺乏特异性早期症状及高度异质性临床表现,许多患者在确诊时疾病已进展至晚期,常伴有肾功能衰竭和病理性骨折等继发性病变^[10-11]。生物标志物对于疾病的诊断、监测和预后评估具有极为重要的价值^[12],现有生物标志物种类繁多,包括免疫相关、骨髓微环境相关、遗传学相关及液体活检相关等,各有优缺点;其中液体活检等新技术为早期诊断、治疗监测和预后评估带来希望,但目前生物标志物检测仍面临技术要求高、成本高、标准化不足等挑战^[13]。因此,鉴定参与 MM 发病的新生物标志物对于深入理解其发病机制以及探索新的治疗策略具有重要意义。

miRNA 是一类内源性非编码单链 RNA 分子,其通过与靶标 mRNA 的 3'-非翻译区结合,进而阻断与病理生理过程相关的靶标 RNA 的翻译,实现对基因表达的负向调控^[14]。miR-28 是一个重要的 miRNA, miR-28 前茎环的相对臂上切除 2 个不同的成熟 miRNA 序列,即 miR-28-5p 和 miR-28-3p^[15]。既往有研究证明,miR-28-5p 在 MM 中异常表达,并发挥抑癌作用^[16]。有研究发现,MM 患者血清中 miR-28-5p 表达水平降低,而高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平升高,且 miR-28-5p、HMGB1 指标与患者的分期和预后密切相关,可作为 MM 患者预后评价的潜在血清学标志物^[17]。相关研究报道显示,在不同的肿瘤类型中

miR-28-3p 在发挥着不同的作用,在急性淋巴细胞白血病患者群体中 miR-28-3p 的表达水平显著低于健康人群^[18]。另有研究发现,在 MM 中,miR-28-3p 通过调控基因主要影响肿瘤细胞的生物学行为,过表达 miR-28-3p 可以促进肿瘤细胞的发生、发展、转移及耐药等作用^[19]。此外,ISS/RISS 分期通过特定指标对 MM 患者进行分期,以指导治疗决策和评估治疗反应,并且能预测患者生存率、识别高危患者^[20]。

本研究结果发现,MM 组患者的 miR-28-3p 表达水平显著低于对照组 ($P<0.05$),并且 ISS/RISS 分期晚、 β_2 -MG 水平高、细胞遗传学高危的初诊 MM 患者 miR-28-3p 表达水平明显低于 ISS/RISS 分期早、 β_2 -MG 水平正常及无高危细胞遗传学异常患者 ($P<0.05$)。同时,miR-28-3p 高表达患者的累积生存率高于 miR-28-3p 低表达患者 ($P<0.05$)。这些结果表明,miR-28-3p 有望成为初诊 MM 患者诊断和预后评估的新型生物标志物,并为未来的治疗策略提供潜在靶点。

IL-16 作为促炎性细胞因子在恶性肿瘤发生发展中具有重要作用。该细胞因子由多种免疫细胞经酶切加工后分泌其生物活性形式,主要通过诱导细胞趋化、调控 T 细胞活化增殖及介导细胞间通信等机制参与肿瘤微环境调控^[21]。此外,在 IL-16 基因多态性方面,携带 GT 基因型或 GG/GT 基因型会使患肿瘤的风险有所增加^[22-23]。有研究发现,IL-16 在 MM 细胞中表达上调,其分泌水平与细胞增殖活性密切相关,IL-16 可以促进 MM 细胞增殖,并可能与 MM 高复发率相关^[24]。有研究表明,MM 细胞与骨髓基质细胞通

过自分泌或旁分泌途径产生 IL-16、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子,进而相互作用并影响 MM 细胞的增殖^[22]。本研究发现,MM 组 IL-16 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ISS/RISS 分期晚、 β_2 -MG 水平高及细胞遗传学异常高危患者 IL-16 mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$)。此外,初诊 MM 患者 miR-28-3p 与 IL-16 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.599, P<0.001$),这可能因为 miR-28-3p 与 IL-16 之间存在潜在的分子相互作用,二者可能通过结合位点直接或间接影响彼此的表达水平。本研究生存曲线分析结果表明,IL-16 mRNA 低表达 MM 患者的生存率显著高于 IL-16 mRNA 高表达患者($P<0.05$)。

本研究结果还发现,miR-28-3p、IL-16 mRNA 及二者联合 IL-16 对 MM 患者的诊断效能较高,AUC 分别为 0.901、0.969 和 0.973,灵敏度分别为 96.30%、87.04% 和 94.44%,特异度分别为 76.19%、95.24% 和 90.48%。因此,miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 联合检测在诊断 MM 方面具有更高的效能,有望作为潜在的诊断标志物组合用于临床诊断和预后评估。从分子机制层面分析,miR-28-3p 作为一种非侵入性生物标志物,其表达水平与 MM 的进展和预后密切相关,能够及时反映治疗效果和疾病复发情况;而 IL-16 在 MM 细胞中的高表达及其与细胞增殖的紧密联系,提示其在 MM 发病机制中具有关键作用,这为靶向治疗提供了新方向;二者联合检测可以弥补单一标志物的不足,提高诊断的准确性和可靠性,有助于早期发现 MM 患者,尤其是对于那些临床症状不典型或处于疾病早期的患者,具有重要的临床意义。此外,联合检测策略还可以为 MM 的个体化治疗提供依据,有助于临床通过动态监测 miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 的表达水平,及时调整治疗方案,提高患者的治疗效果和生存率。

综上所述,本研究发现初诊 MM 患者中 miR-28-3p 呈低表达,而 IL-16 mRNA 呈高表达,二者水平呈显著负相关。此外,miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 的表达水平与患者的疾病分期及高危细胞遗传学异常密切相关,并对患者的预后具有显著影响。因此,miR-28-3p 和 IL-16 mRNA 有望作为 MM 患者辅助诊断及预后评估的潜在生物学指标。然而,本研究仍存在局限性。首先,研究样本来源单一,可能存在选择偏倚,限制了研究结果的普适性。其次,样本量有限,进一步限制了结论的广泛适用性。本研究仍初步揭示了 miR-28-3p 和 IL-16 在 MM 患者中的潜在生物学作用,为疾病的早期诊断和预后评估提供了新的思路。未来研究将致力于深入探索 miR-28-3p 与 IL-16 之间的相互作用机制,明确其在 MM 发生发展中的具体作用路径。此外,未来将通过多区域、多中心的大规模临床研究进一步验证其作为生物标志物的可行

性,并深入探究 miR-28-3p 与 IL-16 的相互作用机制,以为 MM 的精准诊断和治疗提供更有力的支持。

参考文献

[1] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma; 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2024, 99(9): 1802-1824.

[2] DOU X, DUAN G, ZHONG Y, et al. The burden of multiple myeloma in China: trends from 1990 to 2021 and forecasts for 2050 [J]. Cancer Lett, 2025, 611: 217440.

[3] RAFAE A, RHEE F V, AL HADIDI S. Perspectives on the treatment of multiple myeloma [J]. Oncologist, 2024, 29(3): 200-212.

[4] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 151.

[5] 吴越, 苏丽萍. 多发性骨髓瘤肿瘤微环境研究进展 [J]. 中国综合临床, 2024, 40(6): 427-433.

[6] GREGOROVA J, VLACHOVA M, VYCHYTILOVA-FALTEJSKOVA P, et al. MicroRNA profiling of bone marrow plasma extracellular vesicles in multiple myeloma, extramedullary disease, and plasma cell leukemia [J]. Hematol Oncol, 2025, 43(1): e70036.

[7] JI H, LIU S, YANG L, et al. miR-28-3p suppresses gastric cancer growth and EMT-driven metastasis by targeting the ARF6/Hedgehog axis [J]. Mol Cell Probes, 2025, 79: 102010.

[8] SHERIDAN R, BRENNAN K, BAZOU D, et al. Multiple myeloma derived extracellular vesicle uptake by monocyte cells stimulates IL-6 and MMP-9 secretion and promotes cancer cell migration and proliferation [J]. Cancers, 2024, 16(5): 1011.

[9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会等. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.

[10] HOU Q, LI X, MA H, et al. A systematic epidemiological trends analysis study in global burden of multiple myeloma and 29 years forecast [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2204.

[11] 胡聪, 匡春梅, 周文, 等. 多发性骨髓瘤骨病发病机制的研究进展 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(9): 1403-1410.

[12] 王蕊, 张连生, 李莉娟, 等. 多发性骨髓瘤的预后与免疫生物标志物 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(7): 642-647.

[13] 杨晗春, 陈元荣, 成斐. 多发性骨髓瘤预后和预测性生物标志物的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(6): 566-571.

[14] ELKADY M A, YEHIA A M, ELSAKKA E G E, et al. miRNAs driving diagnosis, progression, and drug resistance in multiple myeloma [J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154704.

[15] HOSSEINI S F, JAVANSHIR-GIV S, SOLEIMANI H, et al. The importance of hsa-miR-28 in human malignancies [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114453.

[16] 高铁男, 马艳萍. microRNA-28-5p 在多发性骨髓瘤的表

- 达分析与表观遗传学研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5):1540-1547.
- [17] 李超, 杨如玉, 段丽娟. 血清 miR-28-5p、HMGB1 表达与多发性骨髓瘤患者病理特征及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):392-395.
- [18] DERAKHSHAN Z, KHAMISPOUR G, SOLEIMANI F H, et al. Serum microRNAs: -28-3p, -31-5p, -378a-3p, and -382-5p as novel potential biomarkers in acute lymphoblastic leukemia[J]. Gene Rep, 2022, 27:101582.
- [19] ZHANG H, DU Z, TU C, et al. Hypoxic bone marrow stromal cells secrete miR-140-5p and miR-28-3p that target SPRED1 to confer drug resistance in multiple myeloma[J]. Cancer Res, 2024, 84(1):39-55.
- [20] FAN H, YAN W, LI L, et al. The prognostic utility of dynamic risk stratification at disease progression in patients with multiple myeloma[J]. Hematology, 2023, 28(1):2182156.
- [21] WU X, THISDELLE J, HOU S, et al. Elevated expression of interleukin 16 in chronic lymphocytic leukemia is associated with disease burden and abnormal immune microenvironment[J]. Leuk Res, 2023, 131:107315.
- [22] WANG Y, ZHANG W, LI T, et al. Identification of potential immune-related mechanisms related to the development of multiple myeloma[J]. Chin Med J, 2024, 137(13):1603-1613.
- [23] 李连保, 陈泰桂, 罗丽莎, 等. 白介素-16 致炎作用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(9):1115-1118.
- [24] TEMPLIN J, ATANACKOVIC D, HASCHE D, et al. Oscillating expression of interleukin-16 in multiple myeloma is associated with proliferation, clonogenic growth, and PI3K/NFKB/MAPK activation [J]. Oncotarget, 2017, 8(30):49253-49263.

(收稿日期:2025-03-11 修回日期:2025-07-27)

• 短篇论著 •

高原地区慢性心力衰竭患者外周血 Hb、CRP 和 β_2 -MG 表达与病情及预后关系*

童有福, 陆爱民, 张胜祺

青海省心脑血管病专科医院冠心病二科, 青海西宁 810000

摘要:目的 探究高原地区慢性心力衰竭患者外周血血红蛋白(Hb)、C反应蛋白(CRP)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)表达与病情及预后关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 9 月该院收治的 192 例慢性心力衰竭患者为心力衰竭组,另选取同期就诊的体检健康 84 例为对照组,比较两组的外周血 Hb、CRP 和 β_2 -MG 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 Hb、CRP 和 β_2 -MG 对高原地区慢性心力衰竭患者的预后价值。结果 心力衰竭组的 Hb 水平低于对照组($P<0.05$),CRP、 β_2 -MG 水平均高于对照组($P<0.05$)。不同病情程度的外周血 Hb、CRP 和 β_2 -MG 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。心功能 NYHAⅣ级组的 CRP 和 β_2 -MG 水平均高于 NYHAⅢ级组, NYHAⅢ级组高于 NYHAⅡ级组, Hb 水平则是 NYHAⅡ级组高于 NYHAⅢ级组, NYHAⅢ级组高于 NYHAⅣ级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组的 Hb 水平低于预后不良组($P<0.05$),CRP 和 β_2 -MG 水平均高于预后不良组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, Hb、CRP 和 β_2 -MG 单项及联合检测预测慢性心力衰竭预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.769、0.697、0.759、0.870。结论 高原地区慢性心力衰竭患者外周血 Hb 水平下降,CRP 和 β_2 -MG 水平升高,慢性心力衰竭严重的患者外周血 Hb 水平更低,CRP 和 β_2 -MG 水平更高,三者对预后有良好的预测价值。

关键词:高原; 慢性心力衰竭; 血红蛋白; C反应蛋白; β_2 -微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.015

文章编号:1673-4130(2025)21-2653-05

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

心力衰竭(简称心衰)指由于心肌受损或功能下降,心脏泵血能力不足,无法在不增加血管压力的情况下满足身体的需求,临床表现为呼吸困难、乏力等^[1,2]。慢性心衰是指持续存在的心衰状态,也是各类心脏疾病发展至末端的表现,病死率高^[3]。青海省位于海拔较高的地区,由于长期的慢性缺氧状态,心衰患者的病理生理过程往往会加速,导致这一地区的心衰患者多数处于疾病的晚期阶段^[4],增加了治疗的复杂性和经济负担。因此,对高原区域心衰患者开展

风险评估,及时发现风险较高的个体并加以干预,具有非常重要的现实意义。血红蛋白(Hb)是红细胞中含血红素的复合蛋白,负责从肺部向全身输送氧气,它由四条肽链组成,每条链都与一个亚铁血红素结合,形成四聚体结构。Hb 能与氧气结合生成氧合血红蛋白,与一氧化碳结合生成碳氧血红蛋白。Hb 水平是衡量氧气运输能力的重要指标,其异常可能指示贫血或缺氧等问题^[5]。C反应蛋白(CRP)是一种在出现感染或组织受损时,血浆浓度会快速上升的急性时