

• 短篇论著 •

# 多发性骨髓瘤患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平与预后的相关性分析

王 娇<sup>1</sup>, 杨 雪<sup>1△</sup>, 马周宇<sup>2</sup>

1. 重庆大学附属肿瘤医院检验科, 重庆 400030; 2. 重庆市沙坪坝区中医院骨科 重庆 400030

**摘要:**目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血清同源盒基因 A9(HOXA9)、信号转导及转录激活因子 1 (STAT1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (CASP1)水平与预后的相关性。方法 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月重庆大学附属肿瘤医院收治的 MM 患者 101 例为研究对象,根据随访患者的生存情况将其分为存活组(67 例)与死亡组(34 例)。采用酶联免疫吸附试验检测标本中血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平,采用 Pearson 相关分析 MM 死亡患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平的相关性,采用多因素 Cox 回归分析 MM 患者死亡的相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平预测 MM 患者死亡的效能。结果 死亡组与存活组 DS 分期、ISS 分期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。死亡组血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平高于存活组( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,MM 死亡患者血清 HOXA9 水平与 STAT1、CASP1 呈正相关( $r = 0.505, 0.517, P < 0.05$ ),STAT1 水平与 CASP1 呈正相关( $r = 0.498, P < 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示,DS 分期为 III 期、ISS 分期为 III 期及高水平血清 HOXA9、STAT1、CASP1 均为 MM 患者发生死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平单独及联合预测 MM 患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.801、0.823、0.819、0.902,联合预测的 AUC 更大( $Z_{HOXA9-联合预测} = 2.244, Z_{STAT1-联合预测} = 2.133, Z_{CASP1-联合预测} = 2.205, P = 0.025, 0.033, 0.027$ )。结论 在 MM 死亡患者中血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平高于存活患者,三者联合检测可对 MM 患者预后情况进行准确、有效的评估。

**关键词:**多发性骨髓瘤; 同源盒基因 A9; 信号转导及转录激活因子 1; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.023

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2026)04-0509-04

文献标志码:A

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,其特征是异常增生的浆细胞在骨髓中积聚,并可能影响其他器官和系统,MM 通常会导致患者出现钙代谢异常、肾功能衰竭、贫血和骨质疏松等症状<sup>[1]</sup>。近年来,关于 MM 的治疗取得了显著进展,尤其是新型药物和干细胞疗法的应用。然而,尽管治疗手段不断进步,MM 的预后仍然具有挑战性。大多数患者在治疗后能够达到完全或部分缓解,但仍有部分患者在治疗后会复发<sup>[2]</sup>。因此,寻找可准确预测 MM 预后情况的生物学标志物意义重大。同源盒基因 A9(HOXA9)是一种属于同源盒基因家族的转录因子,其编码产物在胚胎发育和细胞分化过程中具有重要作用<sup>[3]</sup>。研究表明,HOXA9 在 MM 患者中水平升高,这与疾病进展有关,HOXA9 的异常表达可能通过调控多种信号通路来促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[4]</sup>。信号转导及转录激活因子(STAT)1 是一种重要的转录因子,属于 Janus 激酶(JAK)-STAT 信号通路的关键分子<sup>[5]</sup>。STAT1 在 MM 中的作用主要体现在其对干扰素  $\alpha$  的敏感性及对 JAK2V617F 阳性细胞的影响<sup>[6]</sup>。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(CASP1)是一种重要的炎

症相关蛋白酶,在人机体内广泛参与多种生物过程和疾病的发生<sup>[7]</sup>。已有相关研究报道了,CASP1 在 MM 细胞系(如 NCI-H929 和 U266)中水平升高,并且该研究发现沉默蛋白精氨酸甲基转移酶 5 基因可调节 CASP1 水平<sup>[8]</sup>。虽然 HOXA9、STAT1、CASP1 在 MM 发生发展中的作用已有相关研究,但将三者联合用于评估 MM 患者预后的相关报道较少,因此,本研究通过检测不同预后情况 MM 患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平,以期明确三者水平变化对 MM 患者预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月重庆大学附属肿瘤医院收治的 MM 患者 101 例为研究对象,所有患者均按照中国 MM 诊治指南给出的标准治疗方案进行治疗。纳入标准:(1)符合 MM 相关诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)首次确诊为 MM;(3)入院前未采取相关治疗措施;(4)年龄  $> 18$  岁。排除标准:(1)对本研究拒不配合;(2)未完成治疗过程;(3)合并机体严重感染;(4)合并自身血液系统疾病;(5)合并自身其他部位肿瘤;(6)合并重要器官功能障碍。本研究对

△ 通信作者, E-mail:593511090@qq.com。

象对研究内容已知情同意,已获医院伦理委员会批准(审批号:L201910-005)。

### 1.2 方法

**1.2.1 随访及分组** 对纳入的所有 MM 患者出院后进行门诊及电话随访,每 3 个月 1 次,随访时长为出院后 3 年,随访截止时间为 2024 年 12 月,其中 3 例患者脱落,随访率为 97.12%,根据随访患者的生存情况将其分为存活组(67 例)与死亡组(34 例),两组患者基线资料、入院后治疗方案及出院后后续治疗方案等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2.2 血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平测定** 采集所有研究对象入院第 2 日清晨空腹静脉血 3 mL,离心后取上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测标本中血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平,试剂盒购自上海科艾博公司,血清 HOXA9 试剂盒货号:CB16615-Hu, STAT1 试剂盒货号:CB11509-Hu,

CASP1 试剂盒货号:CB16287-Hu。

**1.2.3 资料收集** 收集所有研究对象病历信息及实验室检测指标等相关资料。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件分析数据。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;计量资料经正态性检验后符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行  $t$  检验;采用 Pearson 相关分析 MM 死亡患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平的相关性,采用 Cox 回归分析 MM 患者死亡的相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平预测 MM 患者死亡的效能。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 死亡组与存活组 DS 分期、ISS 分期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组其余资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别(男)	吸烟史	饮酒史	DS 分期		
						I 期	II 期	III 期
死亡组	34	59.21±8.32	21(61.76)	15(44.12)	18(52.94)	2(5.88)	14(41.18)	18(52.94)
存活组	67	58.75±7.84	43(64.18)	30(44.78)	33(49.25)	15(22.39)	31(46.27)	21(31.34)
$t/\chi^2$		0.273	0.057	0.004	0.123		6.507	
P		0.785	0.812	0.95	0.726		0.039	

  

组别	n	ISS 分期			M 蛋白			FISH		
		I 期	II 期	III 期	IgG	IgA	IgM	1 号	17 号	RB1
死亡组	34	3(8.82)	14(41.18)	17(50.00)	16(47.06)	9(26.47)	9(26.47)	6(17.65)	12(35.29)	16(47.06)
存活组	67	19(28.35)	30(44.78)	18(26.87)	34(50.75)	15(22.39)	18(26.86)	11(14.91)	22(32.84)	34(50.75)
$t/\chi^2$			7.502			0.221			0.123	
P			0.023			0.895			0.941	

**2.2 两组血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平比较** 与存活组比较,死亡组血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平升高( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HOXA9 (ng/mL)	STAT1 (pg/mL)	CASP1 (U/L)
死亡组	34	16.47±3.05	98.24±15.40	28.56±4.17
存活组	67	12.46±2.19	72.59±12.81	22.39±3.75
$t$		7.588	7.836	7.523
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 MM 死亡患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平的相关性** Pearson 相关分析结果显示,MM 死亡患者血清 HOXA9 水平与 STAT1、CASP1 呈正相关( $r = 0.505、0.517, P < 0.05$ ),STAT1 水平与

CASP1 相关( $r = 0.498, P < 0.05$ )。

**2.4 MM 患者发生死亡的多因素 Cox 回归分析** 以 MM 患者是否发生死亡(是=1,否=0)为因变量,以 DS 分期(III 期=1, I 期、II 期=0)、ISS 分期(III 期=1, I 期、II 期=0)、血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平(连续变量原值录入)为自变量进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,DS 分期为 III 期、ISS 分期为 III 期及高水平血清 HOXA9、STAT1、CASP1 均为 MM 患者发生死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 MM 患者死亡多因素分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
DS 分期	0.786	0.306	6.601	2.195	1.205~3.999	0.010
ISS 分期	0.801	0.295	7.366	2.227	1.249~3.970	0.007
HOXA9	1.000	0.382	6.857	2.719	1.286~5.749	0.009
STAT1	0.736	0.274	7.210	2.087	1.220~3.571	0.007
CASP1	0.810	0.318	6.482	2.247	1.205~4.191	0.011

**2.5 血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平预测 MM 患者死亡的效能** 血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平单独及联合预测 MM 患者死亡的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.801、0.823、0.819、0.902, 联合预测

的 AUC 更大 ( $Z_{HOXA9-联合预测} = 2.244$ 、 $Z_{STAT1-联合预测} = 2.133$ 、 $Z_{CASP1-联合预测} = 2.205$ ,  $P = 0.025$ 、 $0.033$ 、 $0.027$ )。见表 4。

表 5 血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平预测 MM 患者死亡的效能

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳临界值	AUC	95%CI	约登指数
HOXA9	70.59	80.60	14.22 ng/mL	0.801	0.702~0.899	0.512
STAT1	67.65	86.57	91.35 pg/mL	0.823	0.736~0.910	0.542
CASP1	75.53	79.10	25.23 U/L	0.819	0.734~0.904	0.546
联合预测	88.24	77.61	—	0.902	0.836~0.967	0.659

注:—为此项无数据。

### 3 讨 论

MM 作为血液系统中较为常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈逐渐上升趋势<sup>[10]</sup>。该疾病以骨髓中克隆性浆细胞异常增生为特征,会导致骨破坏、贫血、肾损伤及免疫功能紊乱等一系列严重并发症,极大地降低了患者的生活质量,严重威胁其生命健康<sup>[11]</sup>。本研究通过检测 MM 患者 HOXA9、STAT1、CASP1 水平,探究三者与 MM 患者预后情况的相关性。

本研究结果显示,死亡组与存活组 DS 分期、ISS 分期比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。DS 分期主要基于患者的贫血程度、血清钙水平、骨质破坏情况及 M 蛋白水平等综合判断<sup>[12]</sup>。而 ISS 分期则主要依据血清  $\beta_2$ -微球蛋白和血清白蛋白水平<sup>[13]</sup>。较高的分期意味着肿瘤细胞的负荷更大、侵袭范围更广、对机体正常功能的破坏更为严重,这些因素均会导致患者的生存情况恶化<sup>[14]</sup>。本研究结果印证了分期是 MM 患者预后判断不可或缺的重要因素,在临床实践中,医生可依据分期对患者的预后进行初步且重要的评估。同时,本研究还发现死亡组血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平高于存活组,这意味着上述 3 个指标可能与患者预后有关。HOXA9 作为一种在胚胎发育进程中发挥关键调控作用的同源盒基因,其功能涉及细胞的分化、增殖与迁移等多个重要生物学过程。有研究表明,HOXA9 的异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[15]</sup>。在 MM 的发生发展过程中,高水平的 HOXA9 可能通过能够激活 JAK/STAT 信号通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路等,这些通路在细胞增殖、迁移、侵袭和抗凋亡中起重要作用<sup>[16]</sup>。除此之外,HOXA9 还可能通过抑制细胞凋亡相关基因的表达,阻碍肿瘤细胞的正常凋亡进程,使得肿瘤细胞能够持续存活并不断积累<sup>[15]</sup>。本研究中死亡组 HOXA9 水平升高,进一步为 HOXA9 在 MM 进展中扮演促癌角色提供了有力的临床证据。STAT1 是信号转导及转录激活因子家族的核心成员,广泛参与多种细胞因子和生长因子的信号传导通

路<sup>[17]</sup>。在正常生理状态下,STAT1 对于维持机体的免疫平衡、调控细胞的增殖和分化起着关键作用,然而,在肿瘤微环境中,STAT1 的激活模式发生异常改变。研究表明,异常激活的 STAT1 可能通过上调免疫抑制因子的表达,帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视和攻击<sup>[18]</sup>。此外,STAT1 还可能激活一系列与肿瘤细胞增殖、存活相关的基因,导致肿瘤细胞的生长失控,这使得在 MM 患者中,高表达的 STAT1 为肿瘤细胞的存活和生长提供了有利条件,进而增加了患者死亡的风险<sup>[19]</sup>。CASP1 作为细胞凋亡途径中的关键蛋白酶,其经典功能是介导炎症反应和细胞凋亡。然而,在 MM 的特殊环境下,CASP1 水平的升高并非单纯意味着细胞凋亡的增强,实际上,肿瘤细胞为了应对机体免疫系统的攻击及自身面临的生存压力,可能通过异常激活 CASP1 相关信号通路,促使肿瘤细胞产生适应性改变,已有研究显示 CASP1 通过调节肿瘤细胞的代谢途径,增强其对营养物质的摄取和利用效率,从而提高肿瘤细胞的存活能力<sup>[20]</sup>。同时,CASP1 的异常激活还可能与肿瘤细胞的耐药性产生密切相关,使得肿瘤细胞对化疗药物等治疗手段更加耐受<sup>[21]</sup>。虽然已有研究报道了 CASP1 的低表达与 MM 患者总体生存率相关<sup>[20]</sup>,这可能是由于在病情发展的终末时期,患者机体免疫功能已经受到了较大程度的损伤,导致免疫功能出现紊乱,致使其检测结果数值降低。本研究中 CASP1 在死亡组水平升高,充分提示其在 MM 死亡的进程中扮演着至关重要的角色。

进一步深入研究显示,在 MM 死亡患者中,血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平呈两两正相关,这表明上述指标在 MM 的疾病发展进程中并非各自独立发挥作用,它们会通过共同激活信号通路,从多方面促进肿瘤细胞的增殖、存活与侵袭。具体分析如下,HOXA9 可通过调控细胞因子受体等 STAT1 的上游信号分子,间接对 STAT1 的磷酸化水平及活性产生影响,进而改变 STAT1 下游基因的表达模式;同时,STAT1 被激活后可能借助反馈调节机制作用于

HOXA9 基因的转录与翻译过程。除此之外, CASP1 也可能与 HOXA9、STAT1 发生相互作用, 通过调节细胞内蛋白水解平衡及细胞代谢状态, 共同影响肿瘤细胞的生物学行为。本研究通过 Cox 回归分析, 明确了 MM 患者死亡的独立危险因素, 包括 DS 分期 III 期、ISS 分期 III 期及血清中高水平的 HOXA9、STAT1、CASP1。这一结论为临床医生在日常诊疗中评估 MM 患者预后, 提供了重要的量化参考指标。在临床实践中, 医生可结合患者的疾病分期与这 3 个指标的血清水平, 更精准地判断患者的预后趋势, 进而制订出更具针对性与个性化的治疗方案。从 ROC 曲线分析结果来看, 血清 HOXA9、STAT1、CASP1 单独检测及三者联合检测, 对 MM 患者死亡风险的预测均具有一定效能。其中, 三者联合预测的 AUC 高达 0.902, 显著大于单个指标的预测效果。这一结果充分表明联合检测这 3 个指标在 MM 患者预后评估中的重要价值, 即联合检测能从多个维度更全面地反映患者体内肿瘤细胞的生物学特性、疾病进展程度及机体整体状态, 为临床决策提供更为可靠的依据。

综上所述, 本研究明确表明在 MM 死亡患者血清 HOXA9、STAT1、CASP1 水平高于存活患者, 三者联合检测能够对 MM 患者预后情况进行准确、有效的评估。这一成果为临床医生早期精准识别死亡的 MM 患者提供了有力工具, 有助于及时调整治疗策略, 改善患者的生存结局。然而, 本研究不可避免地存在一定的局限性。研究的样本量相对较小, 可能无法全面涵盖 MM 患者群体的各种特征和亚型, 在后续研究中, 需要开展更大样本量的多中心、前瞻性研究, 广泛收集不同地域、不同种族、不同临床特征的 MM 患者数据, 以进一步验证和拓展本研究的结论。

## 参考文献

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. *JA-MA*, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] RODRIGUEZ-OTERO P, PAIVA B, SAN-MIGUEL J F. Roadmap to cure multiple myeloma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100: 102284.
- [3] ARYAL S, LU R. HOXA9 regulome and pharmacological interventions in leukemia[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1459: 405-430.
- [4] GAO Y, MIAO Y, ZHANG W, et al. MicroRNA-365 induces apoptosis and inhibits invasion of human myeloma cells by targeting homeobox A9 (HOXA9) [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 85: 103627.
- [5] 吴雅珣, 何松, 钱丽萍, 等. STAT1 在多发性骨髓瘤增殖及细胞黏附介导耐药中的作用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(12): 1432-1436.
- [6] CLARK D N, BEGG L R, FILIANO A J. Unique aspects of IFN- $\gamma$ /STAT1 signaling in neurons[J]. *Immunol Rev*, 2022, 311(1): 187-204.
- [7] 何琛, 张秋堂, 汤平. 急性髓系白血病患者血清 SALL4 和 CASP1 表达与预后的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(11): 1139-1144.
- [8] XIA T, LIU M, ZHAO Q, et al. PRMT5 regulates cell pyroptosis by silencing CASP1 in multiple myeloma[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 851.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(12): 1186-1195.
- [10] 高静. LncRNA CATG00000112921.1 在多发性骨髓瘤中的诊断价值与临床意义[D]. 广州: 广东医科大学, 2024.
- [11] 张宇杰, 曹启辉, 杨永红. JMJD3-IRF4 信号通路介导的巨噬细胞极化对多发性骨髓瘤细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1455-1462.
- [12] 王思英, 邱东鹰, 范翠花. 血清白介素-33、 $\beta$ 2-微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者 DS 分期的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(3): 788-793.
- [13] 邓书会, 徐燕, 麦玉洁, 等. 112 例多发性骨髓瘤患者 ISS 分期分析及与 DS 分期、IFM 分期的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(4): 217-221.
- [14] 张文龙, 周广宇, 王婉宁, 等. 117 例多发性骨髓瘤患者 DS 分期与 ISS 分期比较[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3): 445-449.
- [15] SHENOY U S, ADIGA D, ALHEDYAN F, et al. HOXA9 transcription factor is a double-edged sword: from development to cancer progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 709-728.
- [16] POJO M, GONÇALVES C S, XAVIER-MA-GALHÃES A, et al. A transcriptomic signature mediated by HOXA9 promotes human glioblastoma initiation, aggressiveness and resistance to temozolomide[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7657-7674.
- [17] 林艳凤, 洪小颖, 黄莹莹, 等. IFN- $\beta$  通过 STAT1 诱导 SARI 表达抑制 AML 细胞增殖并促进凋亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(6): 1137-1141.
- [18] AJINA R, MALCHIODI Z X, FITZGERALD A A, et al. Antitumor T-cell immunity contributes to pancreatic cancer immune resistance [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(4): 386-400.
- [19] 颜凤, 邱佳韵, 庄丽丽, 等. 转录因子 STAT1 对癌症相关基因 Gas6 的调控研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(11): 1487-1493.
- [20] CASAS-BENITO A, MARTÍNEZ-HERRERO S, MARTÍNEZ A. Succinate-directed approaches for Warburg effect-targeted cancer management, an alternative to current treatments? [J]. *Cancers*, 2023, 15(10): 2862.
- [21] 王露桥. NLRP3 炎性体及 Caspase1 诱导急性淋巴细胞白血病耐药机制的初探[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.