

• 论 著 •

B7H3 和 c-Cbl 基因在多发性骨髓瘤中的表达水平及临床意义*

王 珏¹, 徐桂珍¹, 熊慕琚^{2△}

湖南省郴州市第一人民医院:1. 检验科;2. 血液内科, 湖南郴州 423000

摘 要:**目的** 探讨共刺激因子 B7 同源体 3(B7H3)和泛素连接酶 c(c-Cbl)在多发性骨髓瘤(MM)中的表达水平及临床意义。**方法** 选取该院 2017 年 1 月至 2018 年 9 月收治的 92 例 MM 患者纳入 MM 组。选取 90 例同期同年龄层来该院体检的健康者纳入对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应测定 MM 组和对照组血清 B7H3 和 c-Cbl 的表达水平。通过 Pearson 相关分析 B7H3 和 c-Cbl 的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 B7H3 和 c-Cbl 表达水平患者的生存情况。通过 Cox 回归模型分析患者预后的影响因素。**结果** MM 组血清 B7H3 表达水平较对照组升高,而 c-Cbl 表达水平较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MM 患者血清 B7H3 表达水平与 c-Cbl 表达水平呈负相关($r=-0.818, P<0.05$)。不同分化程度和国际分期系统(ISS)分期 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B7H3 高表达组治疗有效率较 B7H3 低表达组降低,而 c-Cbl 高表达组治疗有效率较 c-Cbl 低表达组升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B7H3 高表达组 3 年总生存率较 B7H3 低表达组降低,而 c-Cbl 高表达组 3 年总生存率较 c-Cbl 低表达组升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,ISS 分期为 II、III 期,分化程度为中、高分化, $B7H3 \geq 3.52$, 以及 $c-Cbl \leq 0.73$ 是影响 MM 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** MM 患者血清 B7H3 水平升高、c-Cbl 水平降低,且均与分化程度和 ISS 分期有关。B7H3 水平升高和 c-Cbl 水平降低时,不仅降低了 MM 患者的治疗有效率,更降低了 MM 患者的生存率,对临床进行针对性干预治疗具有重要指导意义。

关键词: 多发性骨髓瘤; 共刺激因子 B7 同源体 3; 泛素连接酶 c; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.020

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2022)20-2535-06

文献标志码:A

Expression levels and clinical significance of B7H3 and c-Cbl genes in multiple myeloma*

WANG Jue¹, XU Guizhen¹, XIONG Mujun^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hematology, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of costimulate molecules B7 homolog 3 (B7H3) and casitas B-lineage lymphoma c (c-Cbl) in multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 92 as MM patients admitted to the hospital from January 2017 to September 2018 were selected as MM group. At the same time, 90 healthy patients with the same age who came to the hospital for physical examination were selected as control group. The expression levels of serum B7H3 and c-Cbl in MM group and control group were determined by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The correlation between B7H3 and c-Cbl was analyzed by Pearson correlation. Kaplan-Meier survival curve was performed for patients with different levels of B7H3 and c-Cbl expression. Cox regression model was used to analyze the prognostic factors. **Results** The expression level of B7H3 in serum of MM group was higher than that of control group, while the expression level of c-Cbl was lower than that of control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression level of B7H3 in serum of MM patients correlated negatively with the expression level of c-Cbl ($r=-0.818, P<0.05$). There were significant differences on the expression levels of B7H3 and c-Cbl in serum of MM patients with different differentiation degrees and different International Staging Sytem (ISS) stages ($P<0.05$). The treatment effective rate of B7H3 high expression group was lower than that of B7H3 low expression group, while the treatment effective rate of c-Cbl high expression group was higher than that of c-Cbl low expression group, the differences were statistically significant

* 基金项目:湖南省自然科学科卫联合基金项目(2019JJ80048);湘南学院 2019 年度校级科研项目(2019XJ73)。

作者简介:王珏,女,主治医师,主要从事血液病相关诊治研究。△ 通信作者,E-mail:xmj340@126.com。

($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of the B7H3 high expression group was lower than that of the B7H3 low expression group, while the 3-year overall survival rate of the c-Cbl high expression group was higher than that of the c-Cbl low expression group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that ISS stage II and III, the medium and high degree of differentiation, $B7H3 \geq 3.52$ and $c-Cbl \leq 0.73$ were independent risk factors affecting the prognosis of MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** B7H3 level increases and c-Cbl level decreases in MM patients, both of which relate to the degree of differentiation and ISS stage. The increase of B7H3 level and the decrease of c-Cbl level could not only reduce the treatment efficiency of MM patients, but also reduce their prognostic survival rate, which has important guiding significance for clinical targeted intervention

Key words: multiple myeloma; costimulate molecules B7 homolog 3; casitas B-lineage lymphoma c; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)是一种以浆细胞异常增殖为特征的恶性血液系统疾病,其异质性较强,且治愈困难、复发率较高,严重威胁患者生命安全^[1]。MM能够在血液或尿液中生成大量的单克隆免疫球蛋白,从而导致贫血、骨质破坏及肾衰竭等^[1]。因此,高效准确地评估患者预后情况是目前临床亟待解决的热点问题。共刺激因子 B7 同源体 3(B7H3)是 B7 家族的新成员,定位于人 15 号染色体,广泛存在于脾脏和胸腺等淋巴器官中,能够介导抗原递呈、调控 T 细胞增殖及启动细胞免疫等过程^[2]。有研究表明,抑制 B7H3 表达能够使套细胞淋巴瘤的肿瘤细胞周期处于 G0/G1 期,同时抑制免疫组织化学指标 Ki-67 表达,抑制肿瘤细胞的快速增殖^[2]。泛素连接酶 c(c-Cbl)是一种泛素蛋白酶体,定位于人染色体 11q23.3,能够在真核细胞内特异性结合底物蛋白,使其泛素化降解,对酪氨酸激酶及其受体具有重要的调控作用^[3]。有研究表明,在急性髓细胞白血病中,c-Cbl 编码基因的多个位点发生突变,使其转录受到抑制,导致 T 细胞受体(TCR)及 B 细胞受体(BCR)功能异常,使其抑制白血病进展的能力减弱^[4]。目前,B7H3、c-Cbl 与 MM 的研究较少,且二者对 MM 患者预后的评估能力尚不清楚。因此,本研究旨在探讨 B7H3 和 c-Cbl 在 MM 中的表达水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 9 月收治的 92 例 MM 患者纳入 MM 组,纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》^[5]中的诊断准则;(2)均经骨髓穿刺活检确诊;(3)均为首次确诊,既往无放化疗史。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤(如淋巴瘤、肺癌及肝癌等);(2)合并其他血液系统疾病,如再生障碍性贫血、特发性血小板减少症及巨幼细胞性贫血等;(3)先天性免疫系统异常;(4)对硼替佐米和地塞米松过敏;(5)肝肾功能异常;(6)临床资料缺失或不全。另选取 90 例同期同年龄层来本院体检的健康者纳入对照组。MM 组中男 50

例,女 42 例;年龄 52~70 岁,平均(61.06 ± 7.29)岁;高分化 50 例,中分化 30 例,低分化 12 例;有贫血 71 例,无贫血 21 例;有高钙血症 60 例,无高钙血症 32 例;国际分期系统(ISS)分期^[6]: I 期 49 例,II 期 35 例,III 期 8 例。对照组中男 47 例,女 43 例;年龄 50~69 岁,平均(61.25 ± 7.08)岁。所有研究对象均自愿加入本研究,且签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 采集所有研究对象外周静脉血 10 mL 置于乙二胺四乙酸抗凝管中,通过离心机(山东博科科学仪器有限公司;型号:TD-6M)离心 5 min,条件为 6 000 r/min,取其上清液置于试管中,在 -80°C 冰箱中保存。采用 Trizol 试剂(Invitrogen 公司,批号:20161226)提取总 RNA,严格遵循试剂盒的操作规定。将提取的总 RNA 滴入 20 μL 无核糖核酸酶的水中溶解,通过紫外分光光度计(美国 Promega 公司)检测 A_{260} 和 A_{280} ,计算其 RNA 的纯度和浓度,选取 A_{260}/A_{280} 为 1.8~2.0 的标本用于后续试验。采用 HG TaqMan miRNA 试剂盒(新海基因检测有限公司,批号:20161230)将总 RNA 反转录为 cDNA。B7H3 mRNA 和 c-Cbl mRNA 的反转录条件均为 16°C 30 min, 42°C 30 min, 85°C 5 min。采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 B7H3 mRNA 和 c-Cbl mRNA 的表达水平。通过 SYBR Premix Ex TaqTM II 试剂盒(Qiagen 公司,批号:20161221)测定二者的表达水平,严格遵循操作流程。PCR 扩增体系:SYBR Premix 10.0 μL 、cDNA 样品 3.0 μL 、ddH₂O 5.0 μL 、正向引物 1.0 μL 及反向引物 1.0 μL ,共计 20.0 μL 。B7H3 mRNA 的正向引物序列为 5'-GCTCCACTCCACTCAGCCAGTAC-3';反向引物序列为 5'-GCTCATCTTTGCCTTCTT-3'。内参基因 GAPDH 的正向引物序列为 5'-ACCACAGTC-CATGCCATCAC-3';反向引物序列为 5'-TCCAC-CACCCTGTTGCTGTA-3'。c-Cbl mRNA 的正向引物序列为 5'-GCCCATTAGTAGGTCCAGAGTG-

3′;反向引物序列为 5′-GATGTATCCAAAGGCCG-TA GAG-3′。内参基因 U6 的正向引物序列为 5′-GAATCCTGATCTGACTGGCTTATG-3′;反向引物序列为 5′-GCTGCGGCAGAAGGTCAAGT-3′。B7H3 mRNA 和 c-Cbl mRNA 的 PCR 反应条件均为预变性 95 ℃ 20 s、变性 95 ℃ 20 s、退火 60 ℃ 30 s、延伸 70 ℃ 5 s,扩增 40 个循环。每份标本设置 3 个复孔。引物序列由苏州瑞博生物技术股份有限公司合成。以 Ct 值法检测 B7H3 mRNA 和 c-Cbl mRNA 的相对表达水平,相对于 GAPDH 和 U6 的比值为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$,以 ΔC_t 值为结果,其中 $\Delta C_t = C_{t_{\text{目的基因}}} - C_{t_{\text{内参基因}}}$ 。

1.3 治疗方法 MM 患者均采用硼替佐米(西安杨森制药有限公司,国药准字:J20160071)联合地塞米松(广东华南药业集团有限公司,国药准字:H44024469)及沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字:H32026130)的化疗方案^[7]。以 21 d 为 1 个疗程,在第 1、4、8、11 天采用硼替佐米,剂量为 1.3 mg/m²。沙利度胺每日服用 100 mg,地塞米松每个疗程应用总量为 80~160 mg,口服,按平均每天每次剂量应用,具体每天每次剂量视患者具体情况而定。共计治疗 6 个疗程。采用国际骨髓瘤工作组制定的疗效标准评估疗效^[8],疗效分为完全缓解、部分缓解、稳定及无效。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。所有患者随访观察 1~36 个月,随访时间 2017 年 1 月至 2021 年 9 月,随访期间无失访病例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。通过 Pearson 相关分析 B7H3 和 c-Cbl 的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 B7H3 和 c-Cbl 表达水平患者的生存情况,采用 log-rank χ^2 检验进行比较。通过 Cox 回归模型分析患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 B7H3 和 c-Cbl 表达水平比较 MM 组血清 B7H3 表达水平较对照组升高,而 c-Cbl 表达水平较对照组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 MM 患者血清 B7H3 与 c-Cbl 表达水平的相关性 MM 患者血清 B7H3 表达水平与 c-Cbl 表达水平呈负相关($r = -0.818, P < 0.05$)。

2.3 不同特征 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较 不同分化程度和 ISS 分期 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、性别 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。有贫血、有高钙血症与无贫血、无高钙血症 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 B7H3 和 c-Cbl 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	B7H3	c-Cbl
对照组	90	1.29±0.47	1.63±0.52
MM 组	92	3.52±1.71	0.73±0.27
<i>t</i>		12.052	14.606
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同特征 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

特征	<i>n</i>	B7H3	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	c-Cbl	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.471	0.639		1.339	0.184
≥60	39	3.45±1.23			0.77±0.23		
<60	53	3.57±1.19			0.70±0.26		
性别			0.137	0.891		0.632	0.529
男	50	3.50±1.42			0.75±0.32		
女	42	3.54±1.36			0.71±0.28		
分化程度			12.712	<0.001		11.184	<0.001
高分化	50	2.92±1.27			0.81±0.21		
中分化	30	3.91±1.39			0.68±0.20		
低分化	12	5.05±1.96			0.52±0.18		
贫血			0.227	0.821		1.126	0.263
有	71	3.54±1.61			0.71±0.31		
无	21	3.45±1.55			0.80±0.36		
高钙血症			0.489	0.626		0.428	0.669

续表 2 不同特征 MM 患者血清 B7H3、c-Cbl 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

特征	<i>n</i>	B7H3	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	c-Cbl	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
有	60	3.46±1.52			0.74±0.33		
无	32	3.63±1.71			0.71±0.30		
ISS 分期			24.893	<0.001		9.229	<0.001
I 期	49	2.85±1.03			0.83±0.27		
II 期	35	3.93±1.28			0.65±0.26		
III 期	8	5.83±1.67			0.47±0.19		

2.4 B7H3、c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者一般资料比较 以 MM 患者血清 B7H3 表达水平的中位数 3.53 为临界值,大于该值为 B7H3 高表达组,反之则为 B7H3 低表达组。以 c-Cbl 表达水平的中位数 0.72 为临界值,大于该值为 c-Cbl 高表达组,反之则为 c-Cbl 低表达组。B7H3、c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者一般资料比较,差异均无统计学意义

($P>0.05$)。见表 3、表 4。

2.5 B7H3、c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者治疗有效率比较 B7H3 高表达组治疗有效率较 B7H3 低表达组降低,而 c-Cbl 高表达组治疗有效率较 c-Cbl 低表达组升高,差异均有统计学意义($\chi^2=4.464, P=0.035; \chi^2=4.234, P=0.040$)。见表 5、表 6。

表 3 B7H3 高表达组和低表达组 MM 患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男	贫血	高钙血症
B7H3 高表达组	45	60.01±8.69	23(51.11)	36(80.00)	32(71.11)
B7H3 低表达组	47	62.11±8.77	27(57.45)	35(74.47)	28(59.57)
<i>t</i> / χ^2		1.153	0.372	0.400	1.348
<i>P</i>		0.252	0.542	0.527	0.245

表 4 c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男	贫血	高钙血症
c-Cbl 高表达组	48	60.03±8.15	30(62.50)	34(70.83)	29(60.42)
c-Cbl 低表达组	44	62.09±8.23	20(45.45)	37(84.09)	31(70.45)
<i>t</i> / χ^2		1.205	2.688	2.290	1.020
<i>P</i>		0.231	0.101	0.130	0.313

表 5 B7H3 高表达组和低表达组治疗有效率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	无效	治疗有效率
B7H3 高表达组	45	4(8.89)	20(44.44)	18(40.00)	6(13.33)	24(53.33)
B7H3 低表达组	47	9(19.15)	26(55.32)	8(17.02)	4(8.51)	35(74.47)

表 6 c-Cbl 高表达组和低表达组治疗有效率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	无效	治疗有效率
c-Cbl 高表达组	48	10(20.83)	26(54.17)	7(14.58)	5(10.42)	36(75.00)
c-Cbl 低表达组	44	6(13.64)	18(40.91)	15(34.09)	5(11.36)	24(54.55)

2.6 B7H3、c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者生存情况比较 B7H3 高表达组 3 年总生存率为 37.78%(17/45), B7H3 低表达组 3 年总生存率为 61.70%(29/47), B7H3 高表达组 3 年总生存率较 B7H3 低表达组降低,差异有统计学意义($\chi^2=4.778,$

$P=0.029$)。c-Cbl 高表达组 3 年总生存率为 60.42%(29/48), c-Cbl 低表达组 3 年总生存率为 36.36%(16/44), c-Cbl 高表达组 3 年总生存率较 c-Cbl 低表达组升高,差异有统计学意义($\chi^2=5.757, P=0.016$)。见图 1。

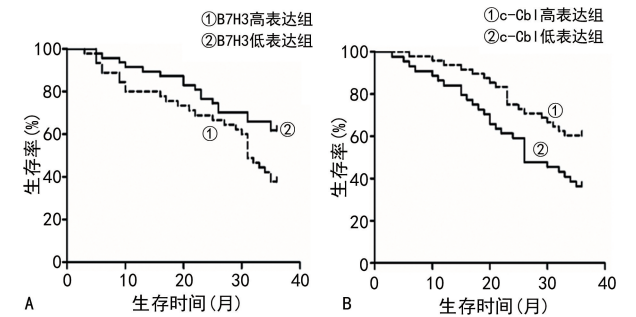
2.7 Cox 回归模型分析 MM 患者预后的影响因素

Cox 回归分析结果显示,ISS 分期为Ⅱ、Ⅲ期,分化程

度为中、高分化,B7H3≥3.52 及 c-Cbl≤0.73 是影响 MM 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 7。

表 7 Cox 回归模型分析 MM 患者预后的影响因素

因素	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR	95%CI
ISS 分期	1=Ⅱ、Ⅲ期,0=Ⅰ期	0.753	0.415	3.292	0.070	2.123	0.941~4.789
分化程度	1=低分化,0=中、高分化	0.625	0.298	4.399	0.036	1.868	1.042~3.350
B7H3	1=≥3.52,0=<3.52	0.727	0.312	5.429	0.020	2.069	1.122~3.813
c-Cbl	1=≤0.73,0=>0.73	0.697	0.317	4.834	0.028	2.008	1.079~3.737



注:A 为 B7H3 高表达组和低表达组 MM 患者生存曲线;B 为 c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者生存曲线。

图 1 B7H3、c-Cbl 高表达组和低表达组 MM 患者生存曲线

3 讨 论

据流行病学统计,我国 MM 发病率为 3/100 000,在血液系统恶性肿瘤中位居第二位^[1]。尽管烷基化剂、肠溶酶制剂及蛋白酶体抑制剂等新型治疗方案在一定程度上延长了患者的生存时间,但 MM 仍无法完全治愈^[1]。因此,寻找合适的指标早期评估 MM 患者的预后情况,对临床进行针对性治疗至关重要。

B7H3 基因编码的 B7H3 蛋白属于 I 型跨膜蛋白,主要位于抗原递呈细胞、T 细胞及靶细胞内,包含两种同分异构体,在辅助免疫应答过程中发挥重要作用^[2]。B7H3 通过共刺激信号,辅助免疫细胞识别抗原,同时增强 T 细胞的黏附能力,加强抗原递呈作用^[2]。基础研究表明,在 B7H3 基因表达沉默的癌细胞内,基质金属蛋白酶-9 和转录激活因子 3 等转移相关蛋白转录合成水平明显下降,使癌细胞的转移能力降低^[9]。AHMED 等^[10]研究证实,小分子抑制剂通过结合 B7H3 中的 FG 环结构域,使免疫细胞和癌细胞之间的配体-受体相互作用减弱,从而恢复免疫细胞原有的效应器功能。本研究结果表明,MM 组血清 B7H3 表达水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 B7H3 可能在 MM 发病过程中发挥一定作用。其原因可能为 MM 患者骨髓微环境的改变诱导 B7H3 启动子的活化,复制转录合成 B7H3 并释放入血,使血清 B7H3 表达水平升高^[9]。本研究结果表明,不同分化程度和 ISS 分期 MM 患者血清

B7H3 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 B7H3 可能在 MM 进展过程中具有促进作用。其机制可能是 B7H3 能够抑制转录因子 AP-1 和核因子 κ B,抑制 T 细胞受体转录,从而抑制 T 细胞启动细胞免疫应答,使癌细胞在血液中快速克隆增殖^[11]。此外,B7H3 过表达能够抑制 E-钙粘连蛋白的转录合成,同时增强癌细胞的上皮-间质转化,有利于癌细胞侵袭至其他器官^[12]。

c-Cbl 基因属于 CBL 家族,其全长约为 11 242 bp,仅存在一种剪切方式,主要存在于细胞质内,在造血组织中广泛表达^[3]。c-Cbl 主要包含 TKB 结构域和 RF 结构域,具有调节泛素连接酶活性和结合磷酸酪氨酸残基的功能^[13]。RASHID 等^[4]通过基因测序发现,急性髓系白血病(AML)患者 c-Cbl 基因的 RF 结构域中的谷氨酸错义突变为甘氨酸,c-Cbl 外显子处存在多处突变位点是 AML 发病的遗传易感因素。有研究表明,c-Cbl 能够结合表皮生长因子受体酪氨酸残基位点,经磷酸化使其形成非对称聚合物,最终通过胞吞作用进入细胞质完成泛素化过程,使癌细胞的增殖速度降低^[13]。本研究结果发现,MM 组血清 c-Cbl 表达水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 c-Cbl 可能在 MM 发病的某个环节具有调控作用。其原因可能是 MM 患者血清 c-Cbl 基因发生甲基化,使 c-Cbl 沉默,无法进一步转录,导致血清 c-Cbl 表达水平下降^[13]。本研究结果表明,不同分化程度和 ISS 分期 MM 患者血清 c-Cbl 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 c-Cbl 可能参与 MM 进展的调控。其原因可能是 c-Cbl 表达下调能够促进生长因子受体结合蛋白 2 与干细胞因子(SCF)受体结合,使 SCF 受体泛素化,诱导干细胞无限单克隆分裂增殖,促进 MM 进展^[14]。此外,c-Cbl 沉默能够诱导 FMS 样酪氨酸激酶 3 磷酸化,激活其下游信号转导和转录激活因子 5 信号通路,促进癌细胞的增殖及分化,并抑制机体免疫应答反应,使 MM 易于免疫逃避,同时增强其侵袭能力^[15]。

本研究结果显示,MM 患者血清 B7H3 表达水平与 c-Cbl 表达水平呈负相关($P<0.05$),提示 B7H3

和 c-Cbl 在 MM 的发生和发展过程中可能具有一定联系。上述结果的具体机制目前尚不清楚,但可能与 c-Cbl 通过氧化还原反应使自身磷酸化,激活蛋白激酶 B 信号通路,通过正反馈作用,诱导 B7H3 上调有关^[8]。本研究结果显示,B7H3 高表达组治疗有效率较 B7H3 低表达组降低,而 c-Cbl 高表达组治疗有效率较 c-Cbl 低表达组升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示 B7H3 高表达和 c-Cbl 低表达能够促进 MM 的演化,降低治疗有效率。其原因可能是 B7H3 高表达能够使其受体髓样细胞转录因子 2 失活,抑制 CD8 和 CD4 合成,降低机体中 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的比例,减弱机体的免疫能力,促进 MM 的进展,降低药物治疗的有效率^[16]。磷酸化的 c-Cbl 通过其酪氨酸残基结合磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)的 SH2 结构域,激活 PI3K 信号通路,促进细胞增殖分裂,降低治疗有效率^[8,15]。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,B7H3 水平升高和 c-Cbl 水平降低时 MM 患者生存率更低,提示 B7H3 和 c-Cbl 表达水平可能影响 MM 患者的预后生存周期。Cox 回归分析进一步证明,B7H3 及 c-Cbl 表达水平可能是预测 MM 患者预后生存时间的潜在标志物。

综上所述,MM 患者血清 B7H3 水平升高,而 c-Cbl 水平降低,且均与分化程度和 ISS 分期有关。血清 B7H3 表达水平与 c-Cbl 表达水平呈负相关。B7H3 水平升高和 c-Cbl 水平降低时,不仅降低了 MM 患者的治疗有效率,更降低了患者的生存率,这对临床进行针对性干预治疗具有重要指导意义。但受本研究条件的限制,血清 B7H3 和 c-Cbl 水平变化的具体机制尚不清楚,需要进一步的研究证实。

参考文献

[1] 原瑞凤,董玉君,李春蕊,等. 初治多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常流行病学的多中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志,2020,41(1):10-15.

[2] MITCHELL K G, PARRA E, NELSON D B, et al. Tumor cellular proliferation is associated with enhanced immune checkpoint expression in stage I non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(3):911-919.

[3] KABURAGI T, YAMATO G, SHIBA N, et al. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2022, 107(3):583-592.

[4] RASHID A, DUAN X, GAO F, et al. Roscovitine enhances all-trans retinoic acid (ATRA)-induced nuclear enrichment of an ensemble of activated signaling mole-

cules and augments ATRA-induced myeloid cell differentiation[J]. Oncotarget, 2020, 11(12):1017-1036.

[5] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12):1066-1070.

[6] KYLE R A, RAJKUMAR S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. Leukemia, 2009, 23(1):3-9.

[7] 范丽, 马艳萍, 晁瑶, 等. 老年多发性骨髓瘤肾损害患者的临床特征、预后及疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(1):145-151.

[8] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12):e538-e548.

[9] LIU F, ZHANG T, ZOU S, et al. B7-H3 promotes cell migration and invasion through the Jak2/Stat3/MMP9 signaling pathway in colorectal cancer[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4):5455-5460.

[10] AHMED M, CHENG M, ZHAO Q, et al. Humanized affinity-matured monoclonal antibody 8H9 has potent anti-tumor activity and binds to FG loop of tumor antigen B7-H3[J]. J Biol Chem, 2015, 290(50):30018-30029.

[11] MENG F, YANG M, CHEN Y, et al. MiR-34a induces immunosuppression in colorectal carcinoma through modulating a SIRT1/NF-κB/B7-H3/TNF-α axis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(8):2247-2259.

[12] LIAO C, AN J, TAN Z, et al. Changes in protein glycosylation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Cancer, 2021, 12(5):1455-1466.

[13] LIU J, YANG L, HE A, et al. Stable and EGF-Induced temporal interactome profiling of CBL and CBLB highlights their signaling complex diversity[J]. J Proteome Res, 2021, 20(7):3709-3719.

[14] HYNDMAN B D, CRUPI M J F, PENG S, et al. Differential recruitment of E3 ubiquitin ligase complexes regulates RET isoform internalization [J]. J Cell Sci, 2017, 130(19):3282-3296.

[15] ZHOU J, KRYCZEK I, LI S, et al. The ubiquitin ligase MDM2 sustains STAT5 stability to control T cell-mediated antitumor immunity[J]. Nat Immunol, 2021, 22(4):460-470.

[16] ZHANG S S, TANG J, YU S Y, et al. Expression levels of B7-H3 and TL2 in human oral squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2015, 10(2):1063-1068.