

- [18] LIU L J, SUN X Y, YANG C X, et al. MiR-10a-5p re- strains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37 (4): 276-285.
- [19] LIU X, SHEN X, ZHANG J. Long non-coding RNA LINC00514 promotes the proliferation and invasion through the miR- 708-5p/HOXB3 axis in cervical squamous cell carcinoma [J]. Environ Toxicol, 2022, 37(1): 161-170.
- [20] CUI M, CHEN M, SHEN Z, et al. LncRNA-UCA1 mod-

ulates progression of colon cancer through regulating the miR-28-5p/HOXB3 axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (5): 6926-6936.

- [21] FU H, FU L, XIE C, et al. miR-375 inhibits cancer stem cell phenotype and tamoxifen resistance by degrading HOXB3 in human ER-positive breast cancer[J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 1093-1099.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2023-01-26)

• 短篇论著 •

TIM-3、hPEBP4 在多发性骨髓瘤患者 BMCS 中的水平 及其与体内硼替佐米累积量的相关性研究^{*}

韩东海, 骈晓琴, 申清云, 张亚朋, 高 大[△]

内蒙古医科大学附属医院血液内科, 内蒙古呼和浩特 010050

摘 要:目的 探讨 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白(TIM)-3、人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4(hPEBP4)在多发性骨髓瘤患者骨髓来源细胞(BMCs)中的水平及其与体内硼替佐米累积量的相关性。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 12 月该院收治的 126 例多发性骨髓瘤患者为研究组, 同期选取 30 例骨质疏松患者为骨质疏松组, 50 例体检健康者为对照组。收集受试者 BMCs, 通过密度梯度离心分离单个核细胞, 同时保留分离后的血清, 采用流式细胞仪检测单个核细胞中 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比; 采用酶联免疫吸附试验检测血清中 hPEBP4 水平。多发性骨髓瘤患者采用硼替佐米治疗 3 个疗程, 治疗结束后以硼替佐米中位累积量 21 mg/m² 为临界值, 将累积量<21 mg/m² 作为低累积量组, ≥21 mg/m² 作为高累积量组。比较低、高累积量组 TIM-3、hPEBP4 水平, 并分析其水平与硼替佐米累积量的关系。结果 研究组 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平高于骨质疏松组、对照组($P<0.05$)。经 3 个疗程化疗后, 患者体内硼替佐米累积量为 $(21.86\pm4.28)\text{mg/m}^2$ 。低累积量组有 54 例; 高累积量组有 72 例。高累积量组 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平低于低累积量组($P<0.05$)。经 Pearson 相关分析结果显示, TIM-3、hPEBP4 水平与体内硼替佐米累积量呈负相关($P<0.05$)。结论 多发性骨髓瘤患者 BMCs 中 TIM-3、hPEBP4 水平较高, 临床监测 TIM-3、hPEBP4 水平变化有助于评估治疗效果。

关键词: 多发性骨髓瘤; T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3; 人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4; 硼替佐米

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 11. 023

中图法分类号: R733. 3

文章编号: 1673-4130(2023)11-1393-04

文献标志码: A

多发性骨髓瘤多发于老年人群, 为浆细胞恶性增生疾病^[1]。该骨髓瘤是因大量单克隆恶性浆细胞增殖引发, 贫血、肾功能损伤、骨痛等为其常见并发症。多发性骨髓瘤的完全缓解率较低, 患者复发率高, 若不及时进行合理治疗, 对患者生命健康有一定威胁^[2-3]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白(TIM)-3 为新型免疫负性调控因子, 为 TIM 基因家族成员, 在 T 辅助细胞与细胞毒性 T 细胞中表达而产生抑制信号, 使其细胞发生凋亡^[4]。研究显示, TIM-3 在多种肿瘤组织表面有表达, 肿瘤组织浸润 T 细胞表面致使 TIM-3 水平升高, 且与肿瘤患者预后机体 T 细胞功能障碍有

关。磷脂酰乙醇胺结合蛋白(PEBP)为天然抑制蛋白, 能调节核因子- κB 等通路, 调节细胞增殖分化与凋亡过程^[5]。研究显示, PEBP4 过度表达与肺癌、乳腺癌等发生和肿瘤细胞的化疗抵抗有一定关联, 目前关于其与多发性骨髓瘤的研究较少。目前治疗多发性骨髓瘤的方式有化疗、造血干细胞移植等, 但均以化疗为基础, 硼替佐米为蛋白酶体抑制剂, 是根据蛋白质降解机制研发的双肽基硼酸盐衍生物, 该药为首个用于治疗多发性骨髓瘤的抑制剂。硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中具有显著优越性, 但关于其在体内累积量的相关研究较少^[6]。本研究通过检测多发性

^{*} 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2016MS08146)。

[△] 通信作者, E-mail: hanxiao660@163. com。

骨髓瘤体内硼替佐米不同积累量患者骨髓来源细胞(BMCs)中 TIM-3、人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4(hPEBP4)水平,分析 TIM-3、hPEBP4 表达与硼替佐米积累量的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 12 月本院收治的 126 例多发性骨髓瘤患者为研究组,其中男 71 例,女 55 例;年龄为 48~76 岁,平均(62.48±10.06)岁。纳入标准:符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》标准^[7],确诊为多发性骨髓瘤,且经病理检查确诊为浆细胞瘤;初次治疗患者;预生存期超过半年;患者签署知情同意书。排除标准:存在化疗禁忌证;有脑血管疾病;有自身免疫性疾病;对本研究药物不耐受;肝肾功能不全;有精神疾病。同期选取 30 例骨质疏松患者为骨质疏松组,男 17 例,女 13 例;年龄为 46~74 岁,平均(58.69±10.03)岁。另选取于本院体检的 50 例体检健康者为对照组,其中男 29 例,女性 21 例;年龄为 45~75 岁,平均(59.64±9.88)岁。各组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 仪器:高速离心机、流式细胞仪均购自美国贝克曼库尔特公司;试剂:人淋巴细胞分离液(Ficoll)购自美国 sigma 公司,鼠抗人 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体购自美国 biolegend 公司,PE 标记鼠抗人 TIM-3 单克隆抗体购自美国 R&D 公司,hPEBP4 试剂盒购自武汉优尔生公司;药物:注射用硼替佐米(国药准字 H20193175,规格 3.5 mg)购自先声药业有限公司,地塞米松磷酸钠注射液(国药准字 H53020670,规格 1 mL:5 mg)购自昆药集团股份有限公司。

1.3 TIM-3 与 hPEBP4 检测方法 采集受试者 BMCs 中骨髓液,提取其血清后冷冻保存。使用 Ficoll 密度梯度离心法将单核细胞从骨髓抽吸物中分离,放于显微镜下利用牛鲍氏计数板计数,并重悬在 10%胎牛血清中使细胞终浓度至 1×10^7 /mL 备用。分离单核细胞中留下的血清于液氮状态下保存。用带有荧光标记素的鼠抗人单克隆抗体检测 TIM-3 在 T 细胞上的表达分子;避光下将以上抗体分离出的单核细胞染色并孵育,待抗原抗体孵育后用流式洗涤液洗涤,重悬于磷酸盐缓冲液内。使用 FlowJo 软件程序分析流式细胞术检测的数据:CD3⁺CD4⁺ TIM-3 占 CD3⁺CD4⁺ T 细胞百分比、CD3⁺CD8⁺ TIM-3 占 CD3⁺CD8⁺ T 细胞百分比。采用酶联免疫吸附试验检测血清中 hPEBP4 水平,hPEBP4 试剂盒来源于武汉优尔生公司,检测步骤严格参照试剂盒说明书

进行。

1.4 硼替佐米化疗 患者行以地塞米松为主的联合化疗,方法:第 1、4、8、11 天分别以 1.3 mg/m² 标准快速注射硼替佐米;在第 1~4 天、第 9~12 天静注 20 mg 地塞米松,以 3 周为 1 疗程,患者持续治疗 3 疗程。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 LSD- 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 Pearson 相关分析 TIM-3、hPEBP4 水平与硼替佐米积累量的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 TIM-3、hPEBP4 水平比较 研究组 CD3⁺CD4⁺ TIM-3、CD3⁺CD8⁺ TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平高于骨质疏松组、对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组 TIM-3、hPEBP4 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ CD4 ⁺ TIM-3(%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ TIM-3(%)	hPEBP4 (μg/L)
对照组	50	9.31±2.24	8.44±2.11	0.30±0.11
骨质疏松组	30	10.28±2.53 ^a	9.14±2.32 ^a	0.45±0.26 ^a
研究组	126	16.78±3.88 ^{ab}	14.78±3.19 ^{ab}	1.49±0.68 ^{ab}
<i>F</i>		14.145	11.639	13.284
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与骨质疏松组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 患者化疗后体内硼替佐米积累量 经 3 个疗程化疗后,患者体内硼替佐米积累量为(21.86±4.28) mg/m²。以硼替佐米中位积累量 21 mg/m² 为临界值^[8],将积累量<21 mg/m² 作为低积累量组,共 54 例;≥21 mg/m² 作为高积累量组,共 72 例。

2.3 低、高积累量组 TIM-3、hPEBP4 水平比较 高积累量组 CD3⁺CD4⁺ TIM-3、CD3⁺CD8⁺ TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平低于低积累量组($P<0.05$),见表 1。

表 2 低、高积累量组 TIM-3、hPEBP4 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ CD4 ⁺ TIM-3(%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ TIM-3(%)	hPEBP4 (μg/L)
低积累量组	54	18.64±3.95	15.62±3.27	1.53±0.76
高积累量组	72	15.38±3.71	14.15±3.08	1.06±0.53
<i>t</i>		4.748	2.582	3.890
<i>P</i>		<0.001	0.011	<0.001

2.4 患者 TIM-3、hPEBP4 水平与体内硼替佐米累积

量的相关性 经 Pearson 相关分析结果显示, TIM-3、hPEBP4 水平与体内硼替佐米累积量呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 患者 TIM-3、hPEBP4 水平与体内硼替佐米累积量的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺ CD4 ⁺ TIM-3	-0.731	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ TIM-3	-0.685	<0.001
hPEBP4	-0.677	<0.001

3 讨 论

多发性骨髓瘤的发病机制复杂,目前临床尚无根治该病的方法,化疗为其主要治疗手段。VAD 化疗方案(长春新碱+表柔比星+地塞米松)对癌细胞具有较强的杀伤力,但难以有效延长生存期限^[9-10]。随着硼替佐米的上市,为多发性骨髓瘤治疗提供了新思路,该药物对多种类型肿瘤细胞的毒性较强,对多发性骨髓瘤治疗有确切疗效,能提高患者完全缓解率^[11]。硼替佐米属于硼酸二肽衍生物,是一种人工合成的靶向药物,能降低细胞因子水平,可逆性结合 26S 蛋白酶体以抑制其活性,能阻断细胞中大多蛋白降解途径,诱导癌细胞凋亡以发挥抑制癌细胞扩散与生长作用^[12-13]。

TIM-3 为免疫负性调控因子,该物质在细胞免疫调节与肿瘤免疫逃逸等过程中有重要作用,是目前临床中研究的热点因子^[14]。该因子均表达于 T 细胞表面,与其配体相互作用,使 T 细胞发生负性调控活化,共同作用后对肿瘤发生具有促进作用^[15]。不同血液系统肿瘤中以免疫检查点变化为基础的免疫抑制具有明显差异,其中以 TIM-3 变化最为显著。本研究多发性骨髓瘤患者体内 CD3⁺CD4⁺ TIM-3、CD3⁺CD8⁺ TIM-3 T 细胞百分比高于骨质疏松组、对照组,提示 TIM-3 参与多发性骨髓瘤的发生。TIM-3 高表达可抑制多发性骨髓瘤患者 T 细胞功能,经化疗后患者体内硼替佐米累积量越高,其体内 TIM-3 水平越低。hPEBP4 为磷脂酰乙醇胺下游物质,可连接糖脂代谢和细胞凋亡、信号转导^[16]。钙蛋白最早发现于牛大脑中,是在进化上较为保守的蛋白分子,对膜成分磷脂酰乙醇胺具有较强的亲和力。hPEBP4 为新型肿瘤抗凋亡分子,在乳腺癌、肺癌等多肿瘤中高表达,可参与癌症发生发展^[17]。本研究多发性骨髓瘤患者 hPEBP4 水平高于对照组,证实该蛋白可在多发性骨髓瘤发展中发挥作用;化疗后患者体内硼替佐米累积量越高者 hPEBP4 水平越低。将硼替佐米累积量进行相关性分析,结果显示 TIM-3、hPEBP4 水平表达与其呈负相关,表明通过监测体内硼替佐米累积量和

TIM-3、hPEBP4 水平对临床疗效评估具有促进作用,可为下一步治疗提供依据^[18]。由于本研究的样本量相对较少,结果可能有偏差,后续需进一步扩大样本再次研究。

综上所述,在多发性骨髓瘤患者 BMCs 中 TIM-3、hPEBP4 水平相对于健康人群较高,经硼替佐米化疗后,药物在其体内逐渐积累,且 TIM-3、hPEBP4 水平与硼替佐米累积量呈负相关,临床可通过监测体内 TIM-3、hPEBP4 水平以评估治疗效果。

参考文献

[1] ENANY G E, NAGUI N, NADA H, et al. Crystalglobulinemia: a rare presenting manifestation of multiple myeloma[J]. Am J Dermatopathol, 2021, 43(9): 653-655.

[2] MERZ M, HIELSCHER T, SCHULT D, et al. Cytogenetic subclone formation and evolution in progressive smoldering multiple myeloma[J]. Leukemia, 2020, 34(4): 1192-1196.

[3] 况小红, 童浩, 代明辉, 等. 多发性骨髓瘤组织 CTGF 表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(10): 36-40.

[4] 赵春兰, 于华凤, 吕欣. T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白 3 在多种疾病中的作用机制[J]. 生命的化学, 2016, 36(6): 918-928.

[5] 王林月, 黄仲夏, 李新, 等. 人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 在多发性骨髓瘤中的表达及其意义[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(4): 201-206.

[6] 韩娜, 李勇华, 高颀, 等. 硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3): 440-444.

[7] 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(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346.

[8] 黄增艺, 朱伯满, 朱万寿, 等. 多发性骨髓瘤初治患者体内硼替佐米累积量与 M 蛋白, β_2 微球蛋白变化的相关性研究[J]. 首都食品与医药, 2021, 28(6): 48-49.

[9] MOHYUDDIN G R, ABDALLAH A O, MCCLUNE B, et al. Multiple myeloma triplet therapies: baseline characteristics and control groups[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1620-1621.

[10] LAMANUZZI A, SALTARELLA I, FRASSANITO M A, et al. Thrombopoietin promotes angiogenesis and disease progression in patients with multiple myeloma[J]. Am J Pathol, 2021, 191(4): 748-758.

[11] 李星, 石昊. 多发性骨髓瘤应用硼替佐米为主化疗方案的临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(19): 2593-2595.

[12] 申曼, 黄仲夏, 李新, 等. 硼替佐米治疗新诊断多发性骨髓瘤期间心脏不良事件的影响因素及其对生存时间影响的

真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 210-218.

[13] 胥灵敏, 郝森旺, 张静宜, 等. 硼替佐米的累计剂量对多发性骨髓瘤患者生存的影响[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(5): 725-729.

[14] 姜雪峰, 陶荣. T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 在肿瘤免疫中的作用和机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(12): 1350-1355.

[15] 刘卉, 赵建强, 倪增峰, 等. 多发性骨髓瘤患者外周血 Tim-3 的表达变化及与 T、B 细胞功能异常的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 881-885.

[16] 张涛, 王辉, 杨晓文, 等. 复发性脑胶质瘤患者磷脂酰乙醇 • 短篇论著 •

胺结合蛋白 4 表达情况及其临床意义研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 36-39.

[17] 曹学全, 魏科娜, 卢洪胜, 等. 磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 表达与宫颈癌临床病理因素的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(5): 552-555.

[18] 朱伯满, 成红青, 黄增艺, 等. 多发性骨髓瘤初治患者体内硼替佐米累积量与 M 蛋白、 β_2 微球蛋白变化相关性研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(5): 1112-1113.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2023-01-27)

高血压患者血清 25(OH)D、BGP、UA 异常表达与血脂异常的相关性

李素芳¹, 朱富佳², 李芳奇³, 刘盈盈⁴

首都医科大学附属北京世纪坛医院: 1. 干部综合科; 2. 神经与精神科; 3. 消化内科, 北京 100038; 4. 北京市石景山医院血管外科, 北京 100040

摘要:目的 探讨高血压患者血清 25 羟维生素 D[25(OH)D]、骨钙素(BGP)、尿酸(UA)异常表达与血脂异常的相关性。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 4 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的 112 例原发性高血压患者作为研究对象, 根据是否发生血脂异常分为非血脂异常组($n=77$)和血脂异常组($n=35$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 BGP 水平, 采用罗氏化学发光法检测血清 25(OH)D 水平, 采用全自动生化分析仪检测血清 UA、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。采用 Pearson 相关分析探讨血清 25(OH)D、BGP、UA 与血脂异常的相关性, 采用受试者工作特性曲线评估血清 25(OH)D、BGP、UA 对高血压合并血脂异常的诊断价值, 采用多因素 Logistic 回归分析探讨影响高血压合并血脂异常的相关因素。结果 非血脂异常组患者的体重指数、吸烟、有血脂异常家族史、糖代谢异常比例及 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平与血脂异常组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。非血脂异常组的血清 25(OH)D、BGP 水平高于血脂异常组, UA 水平低于血脂异常组($P<0.05$)。血清 25(OH)D、BGP 水平与 TC、TG、LDL-C 呈负相关, 与 HDL-C 呈正相关($P<0.05$); 血清 UA 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。血清 25(OH)D、BGP、UA 预测高血压合并血脂异常的曲线下面积(95%CI)分别为 0.903(0.853~0.953)、0.835(0.785~0.885)、0.874(0.824~0.924), 最佳临界值分别为 19.76 $\mu\text{g/L}$ 、8.57 ng/mL 、389.67 $\mu\text{mol/L}$, 特异度分别为 87.01%、55.84%、66.23%, 灵敏度分别为 85.71%、91.42%、91.42%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 吸烟($OR=2.298, 95\%CI\ 1.547\sim3.414$)、糖代谢异常($OR=2.396, 95\%CI\ 1.594\sim3.603$)、25(OH)D $\leq 19.76\ \mu\text{g/L}$ ($OR=3.347, 95\%CI\ 2.083\sim5.378$)、BGP $\leq 8.57\ \text{ng/mL}$ ($OR=2.625, 95\%CI\ 1.709\sim4.032$)、UA $\geq 389.67\ \mu\text{mol/L}$ ($OR=2.765, 95\%CI\ 1.782\sim4.289$)是高血压合并血脂异常的独立危险因素($P<0.05$)。结论 高血压合并血脂异常患者的血清 25(OH)D、BGP 水平降低, UA 水平升高, 且与 TC、TG、HDL-C 等血脂指标密切相关, 是影响高血压合并血脂异常的独立危险因素。

关键词: 高血压; 25 羟维生素 D; 骨钙素; 尿酸; 血脂异常

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.024 **中图法分类号:** R544.1

文章编号: 1673-4130(2023)11-1396-04 **文献标志码:** A

高血压是一种多发性疾病, 近年来随着人们生活方式和饮食结构的改变, 其发病率逐年升高, 已成为威胁我国居民健康的重大公共卫生问题^[1]。血脂异常是指机体的脂质代谢或转运过程发生异常, 导致血浆中血脂过高, 与高血压并存容易增加心脑血管疾病的患病风险^[2]。因此, 如何防控高血压患者发生血脂异常, 是现阶段医护工作者面临的重大挑战。25 羟维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 在循环中的主要表现形式, 能够参与机体的钙磷代谢、骨形成、免疫调节等过程, 研究发现, 25(OH)D 缺乏与血脂异常密切相关^[3-4]。骨钙素(BGP)是一种特异性非胶原蛋白, 主要由成骨细胞合成与分泌, 可反映机体的骨代谢情况, 并且能够参与机体的糖脂代谢过程^[5]。尿酸(UA)是机体嘌呤代谢的产物, 当 UA 堆积过多可导致高尿酸血症, 增加心脑血管疾病的发生风险^[6]。目前, 关于血清 25(OH)D、BGP、UA 与血脂异常关系的报道较少。因此, 本研究