

· 论 著 ·

# 急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 和 SMYD3 表达水平与临床预后意义

徐丹丹, 刘 洋<sup>△</sup>

中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院检验科, 安徽合肥 230031

**摘 要:**目的 探讨急性淋巴细胞白血病患者微小 RNA-377(miR-377)和 SET 及 MYND 结构域包含蛋白 3(SMYD3)表达水平及临床预后意义。方法 选择 2016 年 3 月至 2020 年 6 月该院收治的 135 例急性淋巴细胞白血病患者作为观察组,同时选择同期 120 例体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测研究对象外周血 miR-377、SMYD3 表达水平。随后比较不同组别、不同临床特征及不同疗效的患者 miR-377、SMYD3 表达水平差异,并采用 Kaplan-Meier 法和多因素 Cox 回归模型分析 miR-377、SMYD3 与急性淋巴细胞白血病患者预后的关系。结果 观察组 miR-377 表达水平低于对照组,SMYD3 表达水平高于对照组( $P<0.05$ )。miR-377 高表达组患者的危险度分型,白细胞计数(WBC)(入院时、入院 1 月后),乳酸脱氢酶(LDH)(入院时、入院 1 月后),骨髓原幼细胞比例均明显低于 miR-377 低表达组( $P<0.05$ )。SMYD3 高表达组患者的危险度分型,WBC(入院时、入院 1 月后),LDH(入院时、入院 1 月后),骨髓原幼细胞比例均明显高于 SMYD3 低表达组( $P<0.05$ )。完全缓解(CR)组 miR-377、SMYD3 表达水平与对照组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),miR-377 表达水平从低到高依次为未缓解(NR)组、部分缓解(PR)组、CR 组、对照组( $P<0.05$ ),SMYD3 表达水平从高到低依次为 NR 组、PR 组、CR 组、对照组( $P<0.05$ )。miR-377 高表达组总生存率(65.33%)明显高于 miR-377 低表达组(41.67%)( $P<0.05$ ),SMYD3 高表达组总生存率(41.94%)明显低于 SMYD3 低表达组(65.75%)( $P<0.05$ )。多因素 Cox 回归模型分析显示,危险度分型、WBC、LDH、骨髓原幼细胞比例、miR-377、SMYD3 均为影响急性淋巴细胞白血病患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。结论 急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 呈低表达水平,SMYD3 呈高表达水平,且二者表达水平与患者临床特征、疗效及预后均密切相关,因此可作为评估患者临床预后的有效指标。

**关键词:**急性淋巴细胞白血病; 微小 RNA-377; SET 及 MYND 结构域包含蛋白 3; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.016 **中图法分类号:**R557

**文章编号:**1673-4130(2023)17-2129-05 **文献标志码:**A

## Expression levels of miR-377 and SMYD3 in patients with acute lymphoblastic leukemia and their clinical prognostic significance

XU Dandan, LIU Yang<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the 901st Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army, Hefei, Anhui 230031, China

**Abstract:** **Objective** To explore the expression levels and clinical prognostic significance of microRNA-377 (miR-377) and SET and MYND domain-containing protein 3 (SMYD3) in patients with acute lymphoblastic leukemia. **Methods** A total of 135 cases with lymphocytic leukemia treated in the hospital were selected as the observation group, and 120 healthy subjects were selected as the control group. The expression levels of miR-377 and SMYD3 in peripheral blood of the subjects were detected by qRT-PCR. Then, the differences in the expression levels of miR-377 and SMYD3 among cases with different groups, clinical characteristics and different therapeutic effects were compared, and the Kaplan-Meier method and multivariate Cox regression model were used to analyze the relationship between miR-377 and SMYD3 and the prognosis of cases with acute lymphoblastic leukemia. **Results** The expression level of miR-377 in the observation group was lower compared with control group, and the expression level of SMYD3 was higher compared with the control group ( $P<0.05$ ). The risk classification, white blood cell (WBC) (at admission, one month after admission), lactate dehydrogenase (LDH) (at admission, one month after admission), and the proportion of bone marrow blasts in the miR-377 high expression group were significantly lower than those in the miR-377 low expression group ( $P<0.05$ ). The risk classification, WBC (at admission, one month after admission), LDH (at admission, one month after admission), and the proportion of bone marrow protoblasts in the SMYD3 high expression group were significantly higher than those in the SMYD3 low expression group ( $P<0.05$ ). The expression levels of

miR-377 and SMYD3 in the complete remission (CR) group were not significantly different from those in the control group ( $P>0.05$ ). The expression levels of miR-377 in four groups from low to high were no response (NR) group, partial remission (PR) group, CR group and control group ( $P<0.05$ ), and the expression level of SMYD3 in four groups from high to low were NR group, PR group, CR group and control group ( $P<0.05$ ). The overall survival rate in the miR-377 high expression group (65.33%) was higher than that in the miR-377 low expression group (41.67%) ( $P<0.05$ ), and the overall survival rate in the SMYD3 high expression group (41.94%) was lower than that in the SMYD3 low expression group (65.75%) ( $P<0.05$ ). Risk classification, WBC, LDH, proportion of myeloblasts, miR-377 and SMYD3 were all risk factors affecting the prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In patients with acute lymphoblastic leukemia, the expression level of miR-377 is low, and the expression level of SMYD3 is high, and the expression levels of both are closely related to the clinical characteristics, curative effect and prognosis of patients, so they could be used as effective indicators to evaluate the clinical prognosis of patients.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia; microRNA-377; SET and MYND domain-containing protein 3; prognosis

急性淋巴细胞白血病是一种以骨髓、外周血原始及幼稚淋巴细胞浸润为特征的血液系统疾病,同时也是儿童及青少年高发的肿瘤疾病<sup>[1-2]</sup>。近年来虽随着我国医疗技术地不断进步,急性淋巴细胞白血病患者临床治疗效果已得到有效改善,但仍有部分患者预后较差<sup>[3]</sup>。因此,探寻有效的诊断和预后标志物为临床早期选择最佳治疗方案提供依据至关重要。微小RNA(miRNA)由内源基因编码,目前广泛参与细胞生长、分化及凋亡等多个生物过程<sup>[4]</sup>。miR-377 是一种非编码 miRNA,已有研究发现 miR-377 在其他肿瘤疾病中异常表达,并且与疾病预后密切相关<sup>[5]</sup>。而 SET 及 MYND 结构域包含蛋白 3(SMYD3)是新发现的一种能够参与组蛋白甲基化修饰的组蛋白甲基转移酶<sup>[6]</sup>,既往研究发现,SMYD3 在多种疾病中高表达,并且与患者预后密切相关<sup>[7]</sup>。但目前 miR-377 和 SMYD3 与急性淋巴细胞白血病发病及预后的关系尚不清楚。因此,本研究拟探讨急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 和 SMYD3 表达水平及其临床预后意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2016 年 3 月至 2020 年 6 月收治的 135 例急性淋巴细胞白血病患者作为观察组,其中男 80 例,女 55 例;年龄 20~59 岁,平均(40.69±2.36)岁。纳入标准:(1)观察组均符合《血液病诊断及疗效标准》中关于急性淋巴细胞白血病的诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)所有纳入患者及家属对本研究知情同意;(3)年龄 20~60 岁。排除标准:(1)肝、肾、心等重要脏器存在功能不全或衰竭者;(2)合并严重感染者;(3)中枢神经系统白血病、成熟淋巴细胞白血病等其他类型白血病患者;(4)接受化疗耐药治疗者;(5)精神病史者;(6)临床资料不完整或中途退出者。同时选择同期 120 例体检健康者作为对照组,其中男 70 例,女 50 例;年龄 21~60 岁,平均(40.88±2.87)岁。本研究经本院伦理委员会审批通过。

**1.2 方法** 样本收集:抽取患者入院及健康者体检时清晨外周静脉血样本 8 mL,每份样本液 4 mL,随

后加入等体积的淋巴细胞分离液,并在室温下以 2 000×g 离心 10 min,然后将离心管中白雾状层转移至另一干净离心管中,用 Hank 液清洗两遍后,将单核细胞浓度调整为  $1\times 10^7$ /mL,在无菌 1.5 mL PE 管中加入 100  $\mu$ L 单核细胞悬液,分别加入异硫氰酸荧光素标记的 HLR-DR 抗体,经 4℃培养 30 min,存放至-20℃冰箱内备用。

**RNA 提取:**从-80℃冰箱取出样本后按照 3 倍体积比例加入提取试剂 Trizol 后充分摇匀,室温下静置 15 min,随后 4℃下 2 000 r/min 离心 15 min,使用 EP 管吸取上部液体血清,提取总 miRNA。具体方法参照 miRNA 试剂盒。

**检测方法:**采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血 miR-377、SMYD3 表达水平,反应条件为:94℃、5 min,94℃、30 s,60℃、35 s,72℃、10 s,共 35 个循环。miR-377 引物:上游 5'-ATCACACAAAGGCAAC-3',下游 5'-GTGCAGG GTCCGAGG-3'; U6 引物:上游 5'-ATTG-GAACGATACAGAGAAGATT-3',下游 5'-GGA ACGTTCAGAATTTA-3'。SMYD3 引物:上游 5'-TGAATGTGACTGTTTCCGTTGC-3',下游 5'-AT-TGCTGCTTATGATCGCCTGG-3'; U6 引物:上游 5'-GAACGGTGAAGGTGACAG-3',下游 5'-TAGAGAGAAGTGGGGTGG-3'。利用 CFX manager 3.0 软件对 Cq 值进行分析,再通过  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算血清 miR-377、SMYD3 表达水平。

**1.3 观察指标** 观察记录各组患者年龄、性别、免疫分型、危险度分型、骨髓原幼细胞比例,以及入院时、入院 1 月后血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、乳酸脱氢酶(LDH)等临床资料。

**疗效标准**<sup>[9]</sup>:完全缓解(CR)表示临床症状消失,原始细胞+幼稚淋巴细胞比例 $\leq 5\%$ ;部分缓解(PR)表示临床症状缓解,骨髓中原始细胞+幼稚淋巴细胞比例为  $5\%\sim 20\%$ ;未缓解(NR)表示临床症状未缓解,骨髓中原始细胞+幼稚淋巴细胞比例 $>20\%$ 。

随访:本研究所有患者均随访 2 年,截止时间为 2022 年 6 月,并记录 miR-377、SMYD3 水平低表达和高表达患者的生存情况。

**1.4 统计学处理** 运用 SPSS23.0 进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Kaplan-Meier 生存分析及多因素 Cox 回归模型分析 miR-377、SMYD3 与急性淋巴细胞白血病患者预后的关系。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组 miR-377、SMYD3 表达水平比较** 观察组 miR-377 表达水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),SMYD3 表达水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 miR-377、SMYD3 表达水平与急性淋巴细胞白血病患者临床指标的关系** 本研究根据均数将外周血 miR-377、SMYD3 表达水平分为高表达和低表达。miR-377  $> 3.65$  为高表达组 (75 例),miR-377  $\leq 3.65$

为低表达组 (60 例),SMYD3  $> 4.11$  为高表达组 (62 例),SMYD3  $\leq 4.11$  为低表达组 (73 例)。miR-377 高表达组与低表达组患者的年龄,性别,免疫分型,Hb (入院时、入院 1 月后),PLT (入院时、入院 1 月后) 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),miR-377 高表达组的危险度分型,WBC (入院时、入院 1 月后),LDH (入院时、入院 1 月后),骨髓原幼细胞比例均明显低于 miR-377 低表达组 ( $P < 0.05$ )。SMYD3 高表达组与低表达组患者的年龄,性别,免疫分型,Hb (入院时、入院 1 月后),PLT (入院时、入院 1 月后) 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),SMYD3 高表达组的危险度分型,WBC (入院时、入院 1 月后),LDH (入院时、入院 1 月后),骨髓原幼细胞比例均明显高于 SMYD3 低表达组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

| 表 1 两组 miR-377、SMYD3 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |           |           |
|------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|
| 组别                                             | <i>n</i> | miR-377   | SMYD3     |
| 观察组                                            | 135      | 3.65±0.39 | 4.11±0.47 |
| 对照组                                            | 120      | 4.98±0.71 | 1.25±0.22 |
| <i>t</i>                                       |          | 18.809    | 30.976    |
| <i>P</i>                                       |          | <0.001    | <0.001    |

表 2 miR-377、SMYD3 表达水平与急性淋巴细胞白血病患者临床指标的关系 ( $n$  或  $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                              | miR-377        |                | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> | SMYD3          |                | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> |
|---------------------------------|----------------|----------------|---------------------|----------|----------------|----------------|---------------------|----------|
|                                 | 高表达组( $n=75$ ) | 低表达组( $n=60$ ) |                     |          | 高表达组( $n=62$ ) | 低表达组( $n=73$ ) |                     |          |
| 性别                              |                |                |                     |          |                |                |                     |          |
| 男                               | 48             | 32             | 1.571               | 0.210    | 34             | 46             | 0.928               | 0.335    |
| 女                               | 27             | 28             |                     |          | 28             | 27             |                     |          |
| 年龄(岁)                           |                |                |                     |          |                |                |                     |          |
| ≥40                             | 40             | 31             | 0.037               | 0.847    | 32             | 39             | 0.001               | 0.982    |
| <40                             | 35             | 29             |                     |          | 30             | 34             |                     |          |
| 危险度分型                           |                |                |                     |          |                |                |                     |          |
| 低危                              | 38             | 11             | 17.983              | <0.001   | 13             | 36             | 16.206              | <0.001   |
| 中危                              | 22             | 20             |                     |          | 19             | 23             |                     |          |
| 高危                              | 15             | 29             |                     |          | 30             | 14             |                     |          |
| 免疫分型                            |                |                |                     |          |                |                |                     |          |
| B-ALL                           | 37             | 30             | 0.152               | 0.985    | 32             | 35             | 0.225               | 0.973    |
| T-ALL                           | 16             | 14             |                     |          | 13             | 17             |                     |          |
| TB-ALL                          | 14             | 10             |                     |          | 11             | 13             |                     |          |
| Ph+ALL                          | 8              | 6              |                     |          | 6              | 8              |                     |          |
| WBC(入院时)( $\times 10^9/L$ )     | 42.30±7.14     | 56.25±8.65     | 10.265              | <0.001   | 55.10±8.51     | 41.12±7.26     | 10.301              | <0.001   |
| WBC(入院 1 月后)( $\times 10^9/L$ ) | 42.82±7.63     | 54.04±7.42     | 8.594               | <0.001   | 23.05±8.24     | 18.73±7.04     | 3.285               | <0.001   |
| Hb(入院时)(g/L)                    | 74.46±14.10    | 75.24±14.22    | 0.318               | 0.751    | 76.45±14.74    | 75.85±14.02    | 0.280               | 0.780    |
| Hb(入院 1 月后)(g/L)                | 75.03±13.11    | 74.03±14.84    | 0.415               | 0.679    | 95.93±13.95    | 94.23±13.52    | 0.718               | 0.474    |
| LDH(入院时)(U/L)                   | 220.10±16.69   | 277.96±19.87   | 18.386              | <0.001   | 276.65±19.50   | 221.08±16.39   | 17.992              | <0.001   |
| LDH(入院 1 月后)(U/L)               | 224.94±16.24   | 273.04±18.27   | 16.170              | <0.001   | 267.02±18.03   | 227.63±17.02   | 13.040              | <0.001   |
| PLT(入院时)( $\times 10^9/L$ )     | 73.20±10.22    | 74.26±10.80    | 0.584               | 0.560    | 75.62±11.09    | 74.85±10.94    | 0.405               | 0.686    |
| PLT(入院 1 月后)( $\times 10^9/L$ ) | 73.02±11.02    | 74.04±10.72    | 0.589               | 0.541    | 84.83±12.52    | 85.52±11.64    | 0.332               | 0.741    |
| 骨髓原幼细胞比例(%)                     | 65.63±12.22    | 78.96±15.20    | 5.650               | <0.001   | 77.14±14.89    | 62.36±11.07    | 6.602               | <0.001   |

**2.3 急性淋巴细胞白血病 miR-377 和 SMYD3 表达水平与临床疗效的关系** 本研究根据临床疗效将观察组患者分为 CR 组 (44 例)、PR 组 (60 例)、NR 组 (30 例)。CR 组 miR-377、SMYD3 表达水平与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );miR-377 表达水平从低到高依次为 NR 组、PR 组、CR 组、对照组

( $P < 0.05$ ),SMYD3 表达水平从高到低依次为 NR 组、PR 组、CR 组、对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 急性淋巴细胞白血病 miR-377、SMYD3 表达水平与预后的关系** 本研究随访患者 2 年,记录了所有患者的生存时间,经 Kaplan-Meier 生存分析发现,miR-377 高表达组总生存率 (65.33%,49/75) 明显高

于 miR-377 低表达组(41. 67%, 25/60)( $P<0. 05$ ), 见图 1; SMYD3 高表达组总生存率(41. 94%, 26/62)明显低于 SMYD3 低表达组(65. 75%, 48/73)( $P<0. 05$ ), 见图 2。

| 表 3 miR-377、SMYD3 表达水平与急性淋巴细胞白血病患者临床疗效的关系( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                            |                            |
|-------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|
| 组别                                                          | <i>n</i> | miR-377                    | SMYD3                      |
| 对照组                                                         | 120      | 4. 98±0. 71                | 1. 25±0. 22                |
| CR 组                                                        | 44       | 4. 86±0. 66 <sup>a</sup>   | 1. 37±0. 28 <sup>a</sup>   |
| PR 组                                                        | 60       | 3. 40±0. 54 <sup>ab</sup>  | 4. 90±0. 35 <sup>ab</sup>  |
| NR 组                                                        | 30       | 2. 50±0. 46 <sup>abc</sup> | 6. 69±0. 40 <sup>abc</sup> |
| <i>F</i>                                                    |          | 80. 790                    | 137. 360                   |
| <i>P</i>                                                    |          | <0. 001                    | <0. 001                    |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P>0. 05$ ;与 CR 组比较,<sup>b</sup> $P<0. 05$ ;与 PR 组比较,<sup>c</sup> $P<0. 05$ 。

**2.5 影响急性淋巴细胞白血病患者预后的多因素 Cox 回归模型分析** 本研究将表 2 单因素分析中差异有统计学意义( $P<0. 05$ )的因素设为自变量进行多因素 Cox 回归模型分析,结果显示,危险度分型、WBC、LDH、骨髓原幼细胞比例、miR-377、SMYD3 均

为影响急性淋巴细胞白血病患者预后的危险因素( $P<0. 05$ )。见表 4。

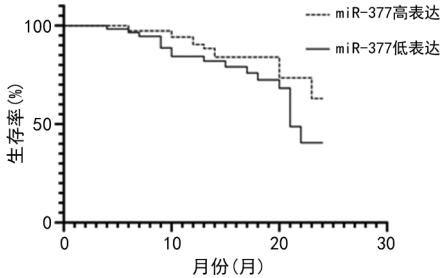


图 1 miR-377 表达水平与患者生存关系图

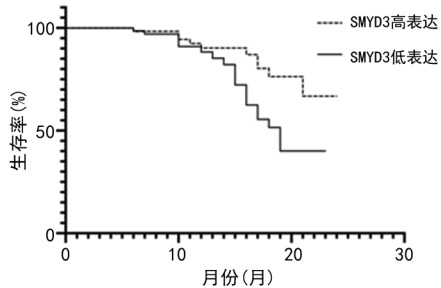


图 2 SMYD3 表达水平与患者生存关系图

| 表 4 急性淋巴细胞白血病患者预后的多因素 Cox 回归模型分析 |        |        |               |          |                    |
|----------------------------------|--------|--------|---------------|----------|--------------------|
| 因素                               | 回归系数   | 标准误    | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | HR(95%CI)          |
| 危险度分型                            | 0. 388 | 0. 114 | 11. 584       | 0. 003   | 1. 47(1. 18~1. 84) |
| WBC                              | 0. 410 | 0. 152 | 7. 276        | 0. 009   | 1. 51(1. 12~2. 03) |
| LDH                              | 0. 474 | 0. 168 | 7. 960        | 0. 008   | 1. 61(1. 16~2. 23) |
| 骨髓原幼细胞比例                         | 0. 340 | 0. 102 | 11. 111       | 0. 004   | 1. 41(1. 15~1. 72) |
| miR-377                          | 0. 986 | 0. 241 | 16. 739       | <0. 001  | 2. 68(1. 67~4. 30) |
| SMYD3                            | 1. 362 | 0. 324 | 16. 789       | <0. 001  | 3. 91(2. 04~7. 49) |

3 讨 论

急性淋巴细胞白血病作为血液系统恶性肿瘤,其发病率占急性白血病的 70%以上<sup>[10]</sup>。虽目前临床治疗水平有一定提升,但仍有部分患者临床预后较差,因此为进一步改善患者预后,早期评估预后具有重要意义。因此,本研究拟探讨急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 和 SMYD3 表达水平与临床预后意义。

miRNA 是一类长度为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,可通过序列部分互补结合抑制目的基因的表达,研究发现其具有调控分化、增殖、凋亡、迁移等细胞行为<sup>[11]</sup>。既往已有相关研究显示,miRNA 异常表达在许多肿瘤中发挥促进癌细胞增殖及抑制凋亡等作用<sup>[12]</sup>。既往研究发现,miR-377 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织中表达下调,且可预测不良预后<sup>[13]</sup>。而本研究结果显示,观察组 miR-377 表达水平低于对照组( $P<0. 05$ ),说明 miR-377 在急性淋巴细胞白血病患者中表达下调,与以上研究结果一致。同时本研究发现,miR-377 高表达组患者的危险度分型,WBC(入院时、入院 1 月后),LDH(入院时、入院 1 月后),骨髓原幼细胞比例均明显低于 miR-377 低表达组

( $P<0. 05$ ),即 miR-377 低表达患者骨髓原幼细胞比例异常增加,危险分级上升,WBC 与 LDH 升高,表示 miR-377 低表达可能与患者病情进展相关,并且能够在一定程度反映患者疾病程度。有研究发现,miR-377 表达水平降低可导致癌细胞异常增殖<sup>[14]</sup>。本研究通过分析 miR-377 与疗效的关系发现,NR 组 miR-377 表达水平明显低于 PR 组、CR 组、对照组( $P<0. 05$ ),说明 miR-377 低表达水平可使患者更不易治愈,进而可影响患者预后。本研究生存分析发现,miR-377 高表达组总生存率明显高于 miR-377 低表达组( $P<0. 05$ ),多因素 Cox 回归模型分析结果显示,miR-377 是影响急性淋巴细胞白血病患者预后的危险因素( $P<0. 05$ ),进一步证实 miR-377 表达水平与急性淋巴细胞白血病预后密切相关,临床可通过检测 miR-377 表达水平及时评估患者预后状况,从而提高临床疗效提供参考依据。既往研究显示,miR-377 在胶质瘤中表达失调,且上调 miR-377 可显著抑制胶质瘤细胞增殖与侵袭<sup>[15]</sup>。因此 miR-377 表达下调可促进急性淋巴细胞白血病患者细胞增殖,进而影响治疗效果及预后。



SMYD3 属于 SET 和 MYND 结构域蛋白家族成员之一,具有通过催化 H3K4 甲基化调控基因表达的作用,并且在多种恶性肿瘤中发挥重要的调控作用<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,观察组 SMYD3 表达水平高于对照组( $P<0.05$ ),提示 SMYD3 可能参与疾病发生,与刘方<sup>[18]</sup>研究结果一致。另外本研究发现,SSMYD3 高表达组患者的危险度分型,WBC(入院时、入院 1 月后),LDH(入院时、入院 1 月后),骨髓原始细胞比例均明显高于 SMYD3 低表达组( $P<0.05$ )。既往研究发现,SMYD 表达水平降低可导致癌细胞迁移和侵袭受到明显抑制<sup>[19]</sup>,说明 SMYD 高表达可使病情加重,参与疾病进展。本研究结果显示,NR 组 SMYD3 表达水平明显高于 PR 组、CR 组、对照组( $P<0.05$ ),说明 SMYD 表达与临床疗效有关。生存分析发现,SMYD3 高表达组总生存率明显低于 SMYD3 低表达组( $P<0.05$ ),提示 SMYD3 表达水平可为患者预后的预测提供参考。多因素 Cox 回归模型分析显示,SMYD3 是影响急性淋巴细胞白血病患者预后的危险因素( $P<0.05$ ),证实 SMYD3 高表达参与患者病情进展及预后。既往研究发现,SMYD3 高表达上皮性卵巢癌患者的中位生存期更低<sup>[20]</sup>。可能是由于 SMYD3 可通过活化下游癌基因,导致肿瘤的发生和发展,当 SMYD3 表达上调时能够影响下游癌基因、细胞周期调控基因、信号转导相关基因,进而导致肿瘤细胞增殖增加,因此促使患者预后不良。

综上所述,急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 呈低表达水平,SMYD3 呈高表达水平,且其表达水平与患者临床特征、疗效及预后生存率均密切相关,因此可作为评估患者临床预后的有效指标。但是由于本次研究为单中心分析,因此在今后研究中可需加大样本量进一步分析 miR-377、SMYD3 在急性淋巴细胞白血病患者中的作用机制,以期为临床治疗提供实验依据。

## 参考文献

- [1] BROWN P A, SHAH B, ADVANI A, et al. Acute lymphoblastic leukemia, Version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021,19(9):1079-1109.
- [2] JIMÉNEZ-MORALES S, ARANDA-URIBE I S, PÉREZ-AMADO C J, et al. Mechanisms of immunosuppressive tumor evasion: focus on acute lymphoblastic leukemia[J]. Front Immunol, 2021,12:737340.
- [3] EL-KHAZRAGY N, NOSHI M A, ABDEL-MALAK C, et al. miRNA-155 and miRNA-181a as prognostic biomarkers for pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. J Cell Biochem, 2019,120(4):6315-6321.
- [4] YAN W, SONG L, WANG H, et al. Extracellular vesicles carrying miRNA-181b-5p affects the malignant progres-

- sion of acute lymphoblastic leukemia[J]. J Transl Med, 2021,19(1):511.
- [5] BU N, DONG Z, ZHANG L, et al. CircPVT1 regulates cell proliferation, apoptosis and glycolysis in hepatocellular carcinoma via miR-377/TRIM23 axis [J]. Cancer Manag Res, 2020,12(1):12945-12956.
- [6] ZHU C L, HUANG Q. Overexpression of the SMYD3 promotes proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer[J]. Dig Dis Sci, 2020,65(2):489-499.
- [7] 李燕, 谢晋玲, 邓文英, 等. 结直肠癌组织中 EZH2 和 SMYD3 蛋白表达情况及相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(8):1366-1371.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:186-193.
- [9] HIXON J A, ANDREWS C, KASHI L, et al. New anti-IL-7R $\alpha$  monoclonal antibodies show efficacy against T cell acute lymphoblastic leukemia in pre-clinical models[J]. Leukemia, 2020,34(1):35-49.
- [10] 孙莹. 急性淋巴细胞白血病患者 miR-34a 表达水平与预后的相关性[J]. 临床血液学杂志, 2021,34(10):709-712.
- [11] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020,16(14):2628-2647.
- [12] 杨鑫苗, 张永强. miRNA 调控实体肿瘤发生发展机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020,28(9):1587-1589.
- [13] 王欣如, 张丽, 肖太武, 等. miR-377 和 FBNP1 mRNA 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021,20(11):1095-1099.
- [14] YU R, CAI L, CHI Y, et al. miR-377 targets CUL4A and regulates metastatic capability in ovarian cancer[J]. Int J Mol Med, 2018,41(6):3147-3156.
- [15] LIU Y, GAO Y, LI D, et al. LASP1 promotes glioma cell proliferation and migration and is negatively regulated by miR-377-3p[J]. Biomed Pharmacother, 2018,108:845-851.
- [16] 李玮玮, 朱莹. 组蛋白甲基转移酶 SMYD 家族与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018,34(2):142-152.
- [17] YANG D, SU Z, WEI G, et al. H3K4 methyltransferase Smyd3 mediates vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointima formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021,41(6):1901-1914.
- [18] 刘方. SMYD3 和 AR 在乳腺癌中的关系及 SMYD3 在 ER 阴性乳腺癌中作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [19] RUEDA-ROBLES A, AUDANO M, ÁLVAREZ-MERCADO A I, et al. Functions of SMYD proteins in biological processes: What do we know? An updated review[J]. Arch Biochem Biophys, 2021,712:109040.
- [20] 张涛, 常颖, 朱俊南, 等. 上皮性卵巢癌患者 SMYD3 蛋白表达与化疗耐药、预后的相关性分析[J]. 中国临床研究, 2022,35(4):483-486.