

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.029

血清 miR-203、miR-217 表达与急性髓系白血病患者预后的关系 *

张 蕾¹ 刘 英² 王 欢¹ 何瑾瑜³ 苏 媛¹

(1 陕西省中医医院检验科 陕西 西安 710003; 2 陕西省人民医院检验科 陕西 西安 710068;

3 陕西省中医医院血液科 陕西 西安 710003)

摘要 目的:探究血清 miR-203、miR-217 表达与急性髓系白血病(AML)患者预后的关系。**方法:**选择 2010 年 4 月至 2014 年 4 月我院诊治的 101 例 AML 患者作为 AML 组,AML 组根据治疗效果进一步分为完全缓解组和复发组,选择同期在我院体检的 101 例健康者作为健康组。采用荧光定量 PCR 检测各组的血清 miR-203、miR-217 表达水平,分析血清 miR-203、miR-217 表达水平与患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 法分析不同血清 miR-203、miR-217 表达水平 AML 患者的预后。**结果:**与健康组相比,AML 组的血清 miR-203、miR-217 表达水平明显更低($P<0.05$)。与完全缓解组相比,复发组的血清 miR-203、miR-217 表达水平明显更低($P<0.05$)。血清 miR-203 表达水平与 AML 患者白细胞计数相关($P<0.05$),而血清 miR-217 表达水平与 AML 患者血小板计数相关($P<0.05$)。血清 miR-203 相对高表达和 miR-217 相对高表达的 AML 患者 5 年生存率分别高于血清 miR-203 相对低表达和 miR-217 相对低表达患者(Log Rank_{miR-203}=17.870, Log Rank_{miR-217}=28.926, 均 $P=0.000$)。**结论:**血清 miR-203、miR-217 的表达水平与 AML 密切相关,检测血清 miR-203、miR-217 表达水平可能有助于评估 AML 患者的预后。

关键词:miR-203;miR-217;急性髓系白血病;预后

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1743-06

Relationship between the Expression of Serum miR-203 and miR-217 and the Efficacy and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia*

ZHANG Lei¹, LIU Ying², WANG Huan¹, HE Jin-yu³, SU Yuan¹

(1 Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

3 Department of Blood Specialty, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of serum miR-203 and miR-217 and the efficacy and prognosis of patients with acute myeloid leukemia. **Methods:** 101 patients with acute myeloid leukemia treated in our hospital from April 2010 to April 2014 were selected as the AML group. The AML group was further divided into the complete remission group and the relapse group according to the treatment effect, and 101 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The expression levels of serum miR-203 and miR-217 in each group were detected by fluorescence quantitative PCR, and the relationship between the expression levels of serum miR-203 and miR-217 and the clinicopathological features of the patients was analyzed. Kakaplan-Meier method was used to analyze the survival of AML patients with different serum miR-203 and miR-217 levels. **Results:** Compared with the healthy group, the serum miR-203 and miR-217 levels in the AML group were significantly lower ($P<0.05$). Compared with the complete response group, the serum miR-203 and miR-217 levels in the relapse group were significantly lower($P<0.05$). Serum miR-203 levels were associated with leukocyte count in AML patients ($P<0.05$), while serum miR-217 levels were associated with platelet count in AML patients($P<0.05$). The 5-year survival rate of AML patients with relatively high expression of serum miR-203 and miR-217 was higher than those with relatively low expression of serum miR-203 and miR-217, respectively (Log Rank_{miR-203}=17.870, Log Rank_{miR-217}=28.926, all $P=0.000$). **Conclusion:** The expression levels of serum miR-203 and miR-217 are closely related to AML. Detection of serum miR-203 and miR-217 expression levels might be helpful in evaluating the efficacy and prognosis of AML patients.

Key words: miR-203; miR-217; Acute myeloid leukemia; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)09-1743-06

前言

急性白血病按主要受累的细胞系列可分为急性淋巴细胞

* 基金项目:陕西省科技厅攻关项目(2012K16-06-02)

作者简介:张蕾(1983-),女,硕士,副主任检验技师,研究方向:临床检验与诊断,E-mail: yjy3497@163.com

(收稿日期:2021-10-06 接受日期:2021-10-28)

白血病和急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML), 其中 AML 是一种异质性较高的造血系统恶性肿瘤, 此类患者的外周血和骨髓中存在大量未成熟骨髓干细胞, 并且呈现恶性增殖趋势^[1,2]。近年来医学界对 AML 的诊断和治疗均取得较大进展, 目前 AML 患者化疗后的完全缓解率可达到 60-70%, 但是只有约 25% 的 AML 患者可长期无病生存^[3]。为进一步改善 AML 患者的预后, 提高 AML 患者的生存率, 需要对 AML 的发病机制进行深入探究。微小 RNA(miRNA, miR) 是一种短链 RNA, 长度为 20~25 个碱基, 不参与蛋白质的编码过程, 其在基因转录以及翻译等过程中均有参与并发挥一定的调控作用^[4,5]。肿瘤的疾病进展情况与部分 miRNA 的表达水平存在一定关系, 并且其表达水平对肿瘤细胞的增殖、侵袭等生理过程起到调节作用, 在一定程度上可以影响患者的化疗敏感性^[6,7]。其中 miR-203 在鼻咽癌和肝癌中的表达量下调, 能够抑制鼻咽癌和肝癌细胞的增殖和迁移, 起到抑癌基因的作用^[8,9]。而 miR-217 在胰腺癌和直肠癌中呈低表达, 同样起到抑癌基因的作用, 能够抑制胰腺癌和直肠癌细胞的增殖和转移^[10,11]。本研究通过检测血清 miR-203、miR-217 表达水平, 旨在探讨二者表达水平与 AML 患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从我院在 2010 年 4 月至 2014 年 4 月时间段内接治疗的 AML 患者中按照纳入和排除标准抽选 101 例作为 AML 组。纳入标准: (1) 免疫表型、细胞遗传学和分子学检测, 符合 AML 的诊断标准^[12]; (2) 到院就诊之前未采取任何放疗、化疗等临床治疗; (3) 精神状态良好并且情绪稳定。排除标准: (1) 肝、心、肾等主要器官存在严重功能衰退问题; (2) 合并 AML 以外的其他恶性肿瘤; (3) 临床资料和随访资料不完整。其中 AML 组男性患者 65 例, 女性 36 例。年龄 45-68 岁, 平均年龄 (51.78 ± 5.17) 岁。体质指数 (Body mass index, BMI) 19.1-22.9 kg/m², 平均 BMI 为 (20.58 ± 1.29) kg/m²。参考世界卫生组织 AML 形态学诊断标准^[13] 的八种亚型, 纳入的 101 例 AML 患者中包含 6 例 M0 型、7 例 M1 型、28 例 M2 型、9 例 M3 型、21 例 M4 型、22 例 M5 型、6 例 M6 型、2 例 M7 型。参考世界卫生组织 AML 遗传学诊断标准^[13], 纳入的 101 例 AML 患者中包含 2 例 t(8;21)(q22;q22.1)、3 例 inv(16)(p13.1;q22)、4 例 t(9;11)(p21.3;q23.3)、2 例 t(6;9)(p23;q34.1)、2 例 inv(3)(q21.3;q26.2) 和 3 例 t(1;22)(p13.3;q13.3)。选择同期在我院进行体检的 101 例健康者作为健康组, 其中男性 64 例, 女性 37 例。年龄 43-67 岁, 平均年龄 (51.01 ± 7.69) 岁。BMI 为 18.2-22.1 kg/m², 平均 BMI 为 (20.11 ± 1.49) kg/m²。AML 组和健康组在性别比例、平均年龄和 BMI 上比较无统计学差异, 具有可比性 ($P > 0.05$)。所有纳入本次研究对象均具有知情权并签订同意书, 本次所有的研究流程均通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

M3 型 AML 患者的治疗采用米托蒽醌联合维 A 酸治疗: 米托蒽醌 (四川宝鉴堂药业有限公司, 国药准字 H10960189, 规格: 20 mg/支) 20 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 5 d, 维 A 酸 (山东良福制药有限公司, 国药准字 H37022380, 规格: 10 mg/支) 10 mg·m⁻²·d⁻¹

治疗 7 d。其余 AML 患者均采用 "3+7" 标准治疗方案进行治疗: 去甲氧柔红霉素 9 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 3 d, 阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 7 d; 或柔红霉素 50 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 3 d, 阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 7 d; 或米托蒽醌 8 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 3 d, 阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹ 治疗 7 d。

1.3 分组及标准

根据治疗效果将 AML 患者进一步分为完全缓解组和复发组。AML 完全缓解标准^[14]: (1) 白血病细胞的浸润性症状消失, 患者的白血病体征消失; (2) 中性粒细胞绝对值在 $1.5 \times 10^9/L$ 及以上; (3) 白细胞检测显示无白血病细胞; (4) 骨髓当中的原始粒细胞比例 < 5%, 红细胞和巨核细胞正常。AML 复发标准^[15]: (1) 患者完全缓解之后外周血中重新检测到白血病细胞; (2) 患者骨髓当中的原始细胞比例 > 5.0%; (3) 患者骨髓外区域出现白血病细胞浸润, 以上三项中符合一项即可判定为 AML 复发。

1.4 血清 miR-203、miR-217 检测及细胞分析、基因分型和 CD34 抗原分析

于 AML 患者化疗前、健康组体检时采集空腹静脉血 3 mL, 离心半径 10 m, 5000 r/min 离心 10 min 后留取上清液, 采用荧光定量 PCR 检测血清 miR-203、miR-217 的表达水平。cDNA 合成试剂盒、mirVana miRNA 分离试剂盒均是从美国赛默飞世尔科技有限公司购买。分离纯化血清中的 miRNA, 制成 20 μ L 的 cDNA 逆转录反应体系分别在 37℃、98℃ 条件下反应 2 h、5 min, 其中 miRNA、RT- 缓冲液、逆转录引物、蒸馏水分别为 2 μ L、5 μ L、2 μ L、11 μ L。制成 20 μ L 的 qRT-PCR 反应体系, 使用从美国赛默飞世尔科技有限公司购买的试剂盒分别在 95℃、60℃ 条件下定量分析逆转录获取的 cDNA, 两阶段分别持续 30s、45s, 其中水、5× PCR 缓冲液、Q5 DNA 聚合酶、PCR 上游及下游引物分别为 12 μ L、5 μ L、1 μ L、1 μ L、1 μ L, 反应 40 个循环。miR-203 正向引物: 5'-TGCGCTAACAGTCTACAGC-CA-3', 反向引物: 5'-CCAGGTACTGGTCAGTATT-3'。miR-217 正向引物: 5'-TGCGTTGAGAACTGAAAAGTGCAT-3', 反向引物: 5'-CCAGTGCAGAAAGGTGTATT-3', 以 U6 基因为内参基因, U6 正向引物: 5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3', 反向引物: 5'-AAATATGGAACGCTTCACGA-3'。miR-203、miR-217 采用 2^{-ΔΔCt} 法分析相对表达量。以 AML 组血清 miR-203、miR-217 表达水平均值作为相应的分组依据, 其中血清 miR-203 表达水平 ≥ 10.25 为相对高表达, 血清 miR-203 表达水平 < 10.25 为相对低表达。血清 miR-217 表达水平 ≥ 9.76 为相对高表达, 血清 miR-217 表达水平 < 9.76 为相对低表达。白细胞数、血小板数和骨髓原始细胞比例使用美国贝克曼库尔特科技有限公司生产的 AM756 血细胞自动分析仪作为测定仪器, 血红蛋白浓度采用同公司生产的 UT1500 全自动生化分析仪测定。采用核仁磷酸蛋白 1 基因突变分型检测试剂盒 (中山大学达安基因股份有限公司, 货号: DA1009) 检测核仁磷酸蛋白 1 基因突变, 采用流式细胞分析仪 (美国赛默飞世尔科技有限公司, 型号: Attune NXT) 检测 CD34 抗原表达情况。

1.5 随访

从患者出院开始定期以门诊复查、电话和邮件等形式进行随访调查, 随访时间截止至 2019 年 10 月 17 日, 患者在随访期间死亡则结束随访, 以患者治疗后出院至患者死亡或者随访结

束作为生存时间。

1.6 统计学分析

数据分析软件选用 SPSS20.0,将均值 $\pm$ 标准差作为计量资料的表示方式,开展 t 检验。将百分比(%)作为计数资料的表现形式,实施 χ^2 检验,绘制 Kaplan-Meier 曲线分析生存时间, $P<0.05$ 表示数据存在统计学差异。

2 结果

2.1 AML 组与健康组血清 miR-203、miR-217 表达水平比较

相较于健康组,AML 组的血清 miR-203、miR-217 表达水平明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 AML 组与健康组血清 miR-203、miR-217 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-203 and miR-217 expression levels between AML group and healthy group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-203	miR-217
Healthy group	101	26.73 $\pm$ 8.62	18.92 $\pm$ 6.10
AML group	101	10.25 $\pm$ 2.85	9.76 $\pm$ 2.71
t		18.239	13.785
P		0.000	0.000

2.2 完全缓解组与复发组血清 miR-203、miR-217 表达水平比较

101 例 AML 患者中有 40 例治疗后获得完全缓解(完全缓解组),61 例治疗后复发(复发组)。相较于完全缓解组,复发组

的血清 miR-203、miR-217 表达水平均明显更低($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 完全缓解组与复发组血清 miR-203、miR-217 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-203 and miR-217 expression levels between complete response group and relapse group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-203	miR-217
Complete response group	41	15.28 $\pm$ 4.93	13.79 $\pm$ 4.45
Relapse group	60	6.81 $\pm$ 1.89	7.00 $\pm$ 1.95
t		12.088	10.456
P		0.000	0.000

2.3 AML 患者血清 miR-203、miR-217 表达水平与临床病理特征的关系分析

血清 miR-203、miR-217 表达水平与性别、年龄、血红蛋白浓度、骨髓原始细胞比例、核仁磷酸蛋白 1 突变与否、CD34 表达情况、FAB 分型和遗传因素均无相关性($P>0.05$)。血清 miR-203 表达水平与患者白细胞计数相关,并且白细胞计

数 $\leq 10\times 10^9/L$ 的患者血清 miR-203 表达水平明显高于白细胞计数 $>10\times 10^9/L$ 的患者($P<0.05$)。血清 miR-217 表达水平与患者血小板计数相关,并且血小板计数 $\leq 50\times 10^9/L$ 的患者血清 miR-217 表达水平明显低于血小板计数 $>50\times 10^9/L$ 的患者($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 AML 患者血清 miR-203、miR-217 表达水平与临床病理特征的关系分析

Table 3 Analysis of the relationship between serum miR-203 and miR-217 expression levels and clinicopathological features of AML patients

Clinical characteristic parameters	n	miR-203			miR-217		
		$\bar{x}\pm s$	t/F	P	$\bar{x}\pm s$	t/F	P
Gender							
Male	65	10.12 $\pm$ 3.24	0.558	0.578	9.84 $\pm$ 3.17	0.359	0.720
Female	36	10.48 $\pm$ 2.91			9.62 $\pm$ 2.67		
Age(year)							
≤ 55	72	9.89 $\pm$ 3.19	1.802	0.075	9.58 $\pm$ 3.09	0.944	0.348
>55	29	11.14 $\pm$ 3.10			10.21 $\pm$ 2.84		
White blood cell count($\times 10^9/L$)							
≤ 10	53	11.26 $\pm$ 3.63	3.375	0.001	10.19 $\pm$ 3.29	1.528	0.130
>10	48	9.13 $\pm$ 2.54			9.29 $\pm$ 2.58		

Hemoglobin concentration(%)								
≤ 80	51	10.73± 3.46	1.565	0.121	10.25± 3.31	1.677	0.097	
>80	50	9.76± 2.71			9.26± 2.57			
Platelet count(× 10 ⁹ /L)								
≤ 50	45	10.37± 3.35	0.353	0.725	8.45± 2.73	4.093	0.000	
>50	56	10.15± 2.82			10.81± 3.00			
Bone marrow primitive cell ratio (%)								
≤ 50	54	10.45± 3.37	0.692	0.490	9.59± 3.09	0.622	0.536	
>50	47	10.02± 2.78			9.96± 2.77			
Nucleolar phosphoprotein 1								
Mutant type	42	10.87± 3.51	1.711	0.090	10.23± 3.30	1.365	0.175	
Wild type	59	9.81± 2.72			9.43± 2.62			
CD34								
Positive	55	9.79± 3.16	1.637	0.105	9.42± 3.04	1.270	0.207	
Negative	46	10.80± 3.00			10.17± 2.82			
FAB classifications								
M0	6	9.87± 1.94	1.126	0.263	8.97± 1.76	1.577	0.118	
M1	7	10.07± 1.80			9.23± 1.66			
M2	28	10.16± 1.99			9.83± 1.93			
M3	9	10.35± 1.85			9.48± 1.69			
M4	21	10.27± 2.01			10.02± 1.96			
M5	22	10.71± 1.91			9.96± 1.78			
M6	6	9.51± 1.86			9.85± 1.93			
M7	2	9.78± 1.75			9.06± 1.62			
Genetic factors								
t(8;21)(q22;q22.1)	2	9.82± 1.75	1.562	0.186	9.77± 1.73	1.268	0.215	
inv(16)(p13.1q22)	3	10.09± 1.98			10.04± 1.98			
t(9;11)(p21.3;q23.3)	4	9.93± 1.77			9.88± 1.77			
t(6;9)(p23;q34.1)	2	9.56± 1.87			9.51± 1.89			
inv(3)(q21.3q26.2)	2	9.89± 1.77			9.85± 1.77			
t(1;22)(p13.3;q13.3)	3	10.24± 2.01			10.19± 2.01			

2.4 AML 患者血清 miR-203、miR-217 表达水平与预后的关系

根据 Kaplan-Meier 生存曲线结果,miR-203 相对高表达的 AML 患者 5 年生存率为 72.72%(40/55)、中位生存期为 55 个月,明显高于 miR-203 相对低表达患者 63.04%(29/46)的 5 年生存率、48 个月的中位生存期,差异有统计学意义(Log Rank=17.870, $P=0.000$)。miR-217 相对高表达的 AML 患者 5 年生存率、中位生存期分别为 74.13%(43/58)、55 个月,明显高于 miR-217 相对低表达患者的 60.47%(26/43)、44 个月,差异有统计学意义(Log Rank=28.926, $P=0.000$)。见图 1。

3 讨论

成人中最为常见的白血病类型为 AML,近年来 AML 的发病率和死亡率均呈逐年上升趋势,对 AML 的发病机制进行深

入探究并从中寻找到 AML 的诊断和治疗靶点是目前 AML 研究的主要内容之一^[16]。对于 AML 发病机制的研究,miRNA 在 AML 中的表达和功能逐渐引起学界的重视^[17]。miRNA 在细胞内的调控作用机制较为复杂,单个 miRNA 可同时对多个基因 mRNA 产生调控作用进而影响其转录、翻译过程,另外 miRNA 可以通过相互结合以及反向调控等参与细胞的一系列生理过程,进而发挥调节肿瘤细胞生理进程的作用^[18]。

miR-203 在不同肿瘤当中的作用不尽相同,其抑癌基因的作用是通过抑制肿瘤细胞增殖,进而抑制肿瘤的发生发展来实现的,作用机制主要包括两个方面:首先是 miR-203 能够促进肿瘤细胞的凋亡,导致肿瘤细胞大量死亡,从而抑制肿瘤细胞增殖,例如 Chen 等人^[19]的研究表明在前列腺癌细胞中 miR-203 能够诱导 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)

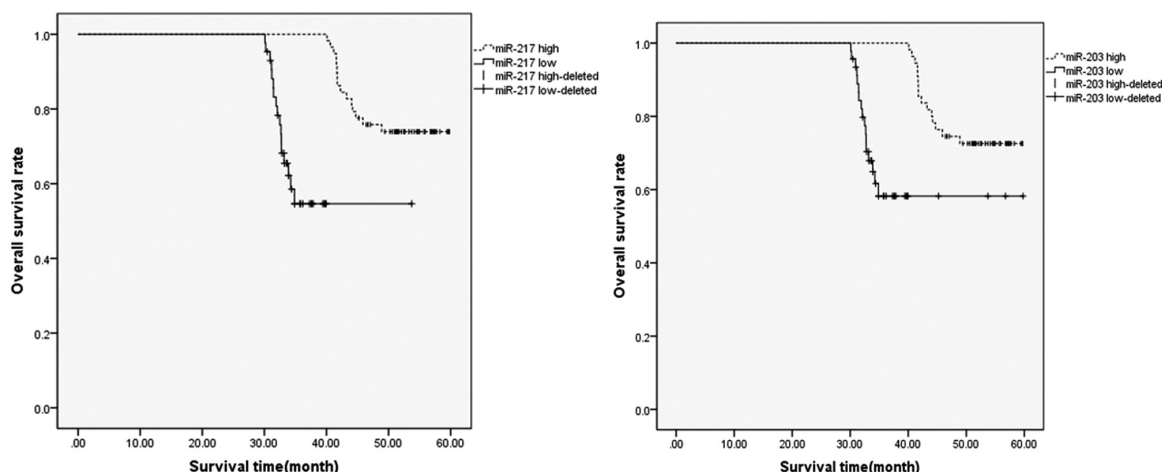


图1 AML患者血清miR-203、miR-217表达水平与预后的关系

Fig.1 Relationship between the expression levels of serum miR-203 and miR-217 and prognosis in patients with AML

蛋白的表达,进而促进前列腺癌细胞凋亡。其次 miR-203 在细胞周期的调控中发挥重要作用,通过抑制细胞周期进程达到抑制肿瘤细胞增殖的作用,如 Wu 等人^[20]的研究结果表明 miR-203 能够抑制 B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位点 1(B-cell specific moloney murine leukemia virus insertion site 1, Bmi-1)基因的表达,使得细胞周期阻滞在 G1/S 期,导致细胞增殖抑制。另外,miR-203 在部分肿瘤的发生发展中也起到一定促进作用,如 Xiao 等人^[21]的研究发现在卵巢癌中 miR-203 通过影响糖酵解促进肿瘤细胞的增殖和转移,起到促癌基因的作用。本研究发现在 AML 患者中 miR-203 表达量下调,结果表明在 AML 当中 miR-203 可能也起到抑癌基因的作用。进一步研究结果发现 AML 复发组的血清 miR-203 表达水平明显低于完全缓解组,并且血清 miR-203 相对高表达患者的总生存率更高,表明血清 miR-203 表达水平与 AML 患者的预后相关,血清 miR-203 相对低表达 AML 患者的预后较差。同时,本研究发现白细胞计数增高患者血清 miR-203 表达水平明显下降,表明血清 miR-203 表达水平可能与 AML 患者高白细胞瘀滞综合症的发生有关。AML 的发病主要是由未成熟骨髓干细胞的恶性增殖所导致,AML 患者中 miR-203 表达水平下降会促进未成熟骨髓干细胞的恶性增殖,导致 AML 的恶性程度增加,患者的预后也随之下降^[22]。高白细胞瘀滞综合症是 AML 患者中较为常见的并发症,高白细胞瘀滞综合症的发生会导致血液粘稠度增加和局部组织微环境缺氧,进而导致血栓形成,此类患者的治疗难度较大,并且患者的预后较差^[23]。在白细胞计数增高的 AML 患者中血清 miR-203 表达水平明显下降说明 miR-203 对白细胞的异常增殖具有一定的抑制作用。已有的研究表明白细胞增殖受到丝裂原激活的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal Regulated Kinase, ERK) 信号通路的调控,MAPK 和 ERK 信号通路的活化能够明显促进白细胞增殖。同时 MAPK 和 ERK 信号通路的活化受到 miR-203 的调控,miR-203 通过抑制 MAPK 和 ERK 蛋白的表达抑制 MAPK 和 ERK 信号通路的活化,进而抑制白细胞增殖,减少 AML 患者高白细胞瘀滞综合症的发病风险^[24,25]。

miR-217 在肿瘤当中同样既可以起到抑癌作用,又可以起

到促癌作用,其抑癌作用是通过抑制 MAPK 和胰岛素样生长因子(Insulin-Like Growth Factor,IGF)等增殖相关信号通路的活化抑制肿瘤细胞的增殖,如 Li 等人^[26]的研究表明在卵巢癌中 miR-217 能够下调 IGF1R 基因的转录,使得 IGF1R 表达下调,导致 IGF 信号通路抑制和卵巢癌细胞的增殖抑制。而 Wang 等人^[27]的研究发现 miR-217 能够抑制 MAPK1 蛋白表达,使得 MAPK 信号通路活化抑制,进而抑制肝癌细胞的增殖和转移。另外,Jiang 等人^[28]的研究显示在肝癌当中 miR-217 能够通过活化 WNT 信号通路促进肿瘤增殖,起到促癌基因的作用,而本研究发现在 AML 患者中 miR-217 表达量下调,表明在 AML 当中 miR-217 可能也起到抑癌基因的作用。进一步研究结果发现 AML 复发组的血清 miR-217 表达水平明显低于完全缓解组,并且血清 miR-217 相对高表达患者的总生存率更高,表明血清 miR-217 表达水平与 AML 患者的预后相关,血清 miR-217 相对低表达 AML 患者的预后较差。同时,本研究发现血小板计数增高患者血清 miR-217 表达水平明显上升,实验结果表明血清 miR-217 表达水平与 AML 患者血小板计数增加密切相关。AML 患者化疗后容易发生血小板减少的症状,血小板减少容易造成 AML 患者出血,使得 AML 患者的治疗难度加大^[29]。AML 血清 miR-217 表达水平的升高可能能够促进细胞因子的释放,而细胞因子作用于血小板后能够有效促进血小板增殖,使得 AML 患者的血小板计数增高^[30]。

综上所述,血清 miR-203、miR-217 表达水平与 AML 密切相关,同时血清 miR-203 水平与 AML 患者白细胞计数相关,而血清 miR-217 水平与 AML 患者血小板计数相关,血清 miR-203 高表达和 miR-217 高表达患者的总生存率分别高于血清 miR-203 低表达和 miR-217 低表达患者,并且血清 miR-203、miR-217 低表达与 AML 患者病情复发相关。

参考文献(References)

- [1] Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(3): 17
- [2] Cai SF, Levine RL. Genetic and epigenetic determinants of AML pathogenesis[J]. Semin Hematol, 2019, 56(2): 84-89
- [3] 刘平,陈宝安.急性髓系白血病的化疗方案及进展[J].临床血液学杂志, 2012, 25(5): 552-554

- [4] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-221
- [5] Liu Y, Lei P, Qiao H, et al. miR-9 Enhances the Chemosensitivity of AML Cells to Daunorubicin by Targeting the EIF5A2/MCL-1 Axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 579-586
- [6] Armand-Labit V, Pradines A. Circulating cell-free microRNAs as clinical cancer biomarkers[J]. *Biomol Concepts*, 2017, 8(2): 61-81
- [7] Sandiford OA, Moore CA, Du J, et al. Human Aging and Cancer: Role of miRNA in Tumor Microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1056(13): 137-152
- [8] Jiang Q, Zhou Y, Yang H, et al. A directly negative interaction of miR-203 and ZEB2 modulates tumor stemness and chemotherapy resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67288-67301
- [9] Zheng XB, Chen XB, Xu LL, et al. miR-203 inhibits augmented proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma residual in the promoted regenerating liver[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 338-346
- [10] Idichi T, Seki N, Kurahara H, et al. Regulation of actin-binding protein ANLN by antitumor miR-217 inhibits cancer cell aggressiveness in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53180-53193
- [11] Zhang N, Lu C, Chen L. miR-217 regulates tumor growth and apoptosis by targeting the MAPK signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4589-4597
- [12] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2010, 115(3): 453-474
- [13] Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know [J]. *Semin Hematol*, 2019, 56(2): 90-95
- [14] 林鹏, 王炜, 黄伟波, 等. 不同化疗方案治疗成人初治非 M3 型 AML 的完全缓解率及不良反应[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2): 422-426
- [15] 张之南, 沈悝. *血液病诊断及疗效标准*[M]. 第 3 版. 北京:科学出版社, 2007: 133-134
- [16] 苗玉迪, 焦红霞, 李艳春, 等. 急性髓系白血病 ERG,MDR1 及 BAALC 基因的表达水平及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(6): 1099-1102
- [17] 胡献丽, 汤爱萍. microRNA-155 在急性髓系白血病中的表达及临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4): 980-984
- [18] Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 199-227
- [19] Chen LZ, Ding Z, Zhang Y, et al. MiR-203 over-expression promotes prostate cancer cell apoptosis and reduces ADM resistance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3734-3741
- [20] Wu SQ, Niu WY, Li YP, et al. miR-203 inhibits cell growth and regulates G1/S transition by targeting Bmi-1 in myeloma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4795-4801
- [21] Xiaohong Z, Lichun F, Na X, et al. MiR-203 promotes the growth and migration of ovarian cancer cells by enhancing glycolytic pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14989-14997
- [22] Guo Y. Clinical significance of serum MicroRNA-203 in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Bioengineered*, 2019, 10(1): 345-352
- [23] 周英, 关军, 程平, 等. 伴高白细胞血症难治性急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(6): 553-556
- [24] Schmidt C, Berger T, Groettrup M, et al. Immunoproteasome inhibition impairs T and B cell activation by restraining ERK signaling and proteostasis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2386
- [25] 高晓, 沈莉菁, 刘嘉颖, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂阻断 ERK/MAPK 信号通路抗急性 T 淋巴细胞白血病机制研究[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(10): 23-28
- [26] Li J, Li D, Zhang W. Tumor suppressor role of miR-217 in human epithelial ovarian cancer by targeting IGF1R[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1671-1679
- [27] Wang H, Ke J, Guo Q, et al. Long non-coding RNA CRNDE promotes the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells through miR-217/MAPK1 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5862-5876
- [28] Jiang C, Yu M, Xie X, et al. miR-217 targeting DKK1 promotes cancer stem cell properties via activation of the Wnt signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2351-2359
- [29] Just VP, Højrup KG, Sperling S, et al. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(8): 891-901
- [30] Yi X, Taoran D, Changliang S, et al. MicroRNA 217 inhibits cell proliferation and enhances chemosensitivity to doxorubicin in acute myeloid leukemia by targeting KRAS [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4986-4994