

循环 STAiR18 在多发性骨髓瘤患者微小残留监测中的临床应用研究

罗澜¹, 罗吉², 吴应森², 姜涛^{3a}, 钟凌^{3b}

1. 成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都 610075; 2. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054;
3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 血液内科, b. 医学遗传中心, 四川 成都 610072

【摘要】 **目的** 探讨 STAiR18 作为无创监测新型标志物动态监测多发性骨髓瘤(MM)治疗缓解后体内微小残留病(MRD)的可能性和早期复发的临床价值。**方法** 收集初诊和治疗后随访患者的骨髓、血浆。采用 ELISA 测定血浆 IL-6 水平;提取骨髓浆细胞 RNA 和循环血浆 RNA,通过 qRT-PCR 分析 STAiR18 表达水平。化疗后定期随访评估无进展生存率(PFS)和生存期,监测 STAiR18 表达量。**结果** 共收集 46 例 MM 患者,其骨髓浆细胞的 STAiR18 表达量是对照组的(4.97±1.24)倍($t=2.223, P=0.022$),R-ISS 分期越差,STAiR18 表达量越高(I、II、III 期的相对表达量分别为 2.49±1.43、5.47±1.14、6.93±1.23)。各期中,STAiR18 表达量高于组内均值的患者的 PFS 均较低于组内均值患者的 PFS 差($\chi^2=5.49, P=0.019; \chi^2=15.96, P<0.05; \chi^2=0.021, P=0.88$)。初诊时,循环 STAiR18 表达量与骨髓浆细胞 STAiR18 的表达量显著相关($r=0.99, P<0.0001$),也与相同时间点血浆 IL-6 浓度呈正相关($r=0.88, P<0.0001$)。化疗后,11 例患者达完全缓解,其中 7 例患者微小残留监测持续阴性,其 STAiR18 持续处于较低水平。而另 4 例患者循环 STAiR18 表达量逐渐增高,且在多参数流式细胞术 MRD 报阳前发生显著升高,平均提前 4~8 周。**结论** 循环 STAiR18 有望成为 MM 患者 MRD 监测的新型无创标志物。

【关键词】 LncRNA; STAiR18; 多发性骨髓瘤; 微小残留监测; 无创

【中图分类号】 R552

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0059-07

Study on the clinical application of circulating STAiR18 in the monitoring of minimal residue in patients with multiple myeloma

LUO Lan¹, LUO Ji², WU Ying-miao², JIANG Tao^{3a}, ZHONG Ling^{3b}
1. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 3a. Department of Hematology, 3b. Center of Medical Inheritance, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China) Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 ZHONG Ling

【Abstract】 **Objective** To explore the potential of STAiR18 as a novel non-invasive biomarker for dynamic monitoring of minimal residual disease (MRD) after treatment remission in MM and its clinical value for early diagnosis of relapse. **Methods** Bone marrow (BM) and plasma samples were collected from patients at the time of initial diagnosis and during follow-up after treatment. Plasma interleukin-6 (IL-6) was measured by ELISA. RNA from BM plasma cells and circulating plasma were extracted and STAiR18 expression levels were analyzed through qRT-PCR. Following chemotherapy, regular follow-up assessments were conducted to evaluate progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). STAiR18 expression was also monitored. **Results** Forty-six MM patients were included in the study. The expression level of STAiR18 in their bone marrow plasma cells was (4.97 ± 1.24) times higher compared to the control group ($t=2.223, P=0.022$). Furthermore, as the R-ISS stage worsened, STAiR18 expression levels increased. The relative expression levels of STAiR18 were (2.49 ± 1.43), (5.47 ± 1.14), and (6.93 ± 1.23) at stage I, II, and III, respectively. In each stage, PFS of patients with STAiR18 expression higher than the mean of the group was lower than that of patients with STAiR18 expression lower than the mean of the group ($\chi^2=5.49, P=0.019$ for stage I; $\chi^2=15.96, P<0.05$ for stage II; $\chi^2=0.021, P=0.88$ for stage III). At the time of initial diagnosis, the circulating STAiR18 expression level showed a significant correlation with the bone marrow plasma cell STAiR18 expression level ($r=0.99, P<0.0001$) and was also positively correlated with plasma IL-6 concentration at the same time point ($r=0.88, P<0.0001$). After chemotherapy, 11 patients achieved complete remission, with 7 of them maintaining continuous negative MRD status, and their STAiR18 levels remained consistently low. However, in the remaining 4 patients, the circulating STAiR18 expression levels were gradually increased and showed a significant rise before a positive detection in multi-parameter flow cytometry MRD testing. The STAiR18 monitoring was on average 4 to 8 weeks earlier than the MRD testing. **Conclusions** Circulating STAiR18 is expected to become a novel non-invasive biomarker for monitoring MRD in MM patients.

【Key words】 LncRNA; STAiR18; Multiple myeloma; Monitoring of MRD; Non-invasive

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种

克隆浆细胞异常增殖的恶性血液肿瘤,占血液系统恶性肿瘤的 10%, 占有恶性肿瘤的 1%^[1]。到目前为止,MM 仍不能治愈,化疗有效率为 40%~60%,完全缓解率低于 5%。MM 患者病程差异大,

【基金项目】四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2019YJ0593)

【通讯作者】钟凌

从数月数十年不等,初诊时危险分层对患者预后评估意义重大^[2]。目前使用的危险分层体系是修订版国际分期系统(revised international staging System, R-ISS),它以细胞遗传学和乳酸脱氢酶(LDH)水平为核心,较好地地区分患者预后,已在临床上广泛使用。治疗后的可测量残留病灶(MRD)检测与治疗结局相关,包括无进展生存期(PFS)和总生存期(overall survival, OS)。检测细胞遗传学改变的方法灵敏度较低,影响 LDH 水平因素众多,两者都不是用于 MRD 评估的理想指标。大多数 MRD 检测使用多参数流式细胞术(multiparameter flow cytometry, MFC),但对 PFS 和 OS 的预测准确度均不足^[3]。因此亟需更准确、特异的方法来预测 PFS 和 OS,尤其是更便捷的无创监测手段。游离核酸的液体活检是一种非侵入性技术,可用于诊断、评价和/或监测多种肿瘤。游离长链非编码 RNA(LncRNA)因其二级结构稳定,有望成为血浆无创监测指标。骨髓瘤生长存活因子 IL-6 是维持 MM 细胞生存和增殖的核心细胞因子^[4,5]。最新研究发现,MM 中过量 IL-6 诱导 STAT3 的表达量上调,STAT3 可上调长链非编码 RNA(LncRNA) STAiR18 的表达,过表达的 STAiR18 具有促癌作用^[6-9],但其临床应用价值尚未探究。由此,本研究将分析 MM 患者 STAiR18 表达水平与临床疗效的相关性,探讨循环血浆 STAiR18 能否作为 MRD 监测的新指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1~7 月在四川省人民医院血液科治疗的 46 例 MM 患者为研究组,其中男 29 例,女 17 例;中位年龄 66 岁[(46~88)岁];其中 R-ISS I 期 13 例、R-ISS II 期 15 例、R-ISS III 期 18 例。纳入标准:符合国际骨髓瘤工作组(international myeloma working group, IMWG)中 MM 诊断标准者^[1];年龄 ≥ 18 岁;骨髓涂片或骨髓活检确诊为 MM;患者签署知情同意书。排除标准:其他血液系统浆细胞肿瘤(包括浆细胞白血病、单克隆丙种球蛋白血症、POMES 综合征、系统性淀粉样变性等);反应性浆细胞增多;非初诊和复发难治性 MM 患者;既往外院治疗,缺乏完整资料。另选取本院健康骨髓供者 7 例为对照组,其中男 4 例,女 3 例;中位年龄 37 岁[(21~56)岁]。

1.2 研究方法 按照 R-ISS 进行分期和预后分层。初诊患者在初诊时采样,化疗后或移植后患者依照复查周期进行采样。研究终止标准:患者要求不参与该项研究。采用电话随访和门诊复诊等方式对

患者随访 24 个月,每月随访 1 次,记录多发性骨髓瘤患者生存情况。患者生存期从确诊之日开始,随访截至时间为 2023 年 7 月。

PFS 和完全缓解(complete response, CR)作为肿瘤的疗效标准,常用于判断恶性肿瘤预后生存。PFS 是指肿瘤疾病患者从接受治疗开始,到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的这段时间。MM 的完全缓解:血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞 $<5\%$;对仅依靠血清 FLC 水平作为可测量病变的患者^[10]。

1.3 样本收集 ①血浆:采集多发性骨髓瘤患者(治疗前)及健康供者静脉空腹血样以 EDTA-K2 抗凝,3000 rpm 离心 5 min 后取上层血浆 1.5 ml,用于提取循环核酸和 IL-6 水平测定。②骨髓:取 2 ml 骨髓标本以 EDTA-K2 抗凝,加入 20 μ l 的 CD138 磁珠混匀,置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育 15 min,用 PBS 润湿分选柱后,将骨髓过柱分离,取下分选柱,用 PBS 洗脱分选柱上吸附的浆细胞。分离的浆细胞用于 RNA 提取。

1.4 试剂与仪器 RNA 提取试剂盒(52304,北京诺博莱德科技有限公司,中国),反转录试剂盒(KR202-02,天根生化科技(北京)有限公司,中国),IL-6 ELISA 试剂盒(ab46027,武汉益普生物科技有限公司,中国),qRT-PCR 仪(ABI 7500 Fast,应用生物系统公司,美国),流式细胞仪(Navios,贝克曼库尔特公司,美国)。

1.5 样本检测 ①血浆 IL-6 水平测定:按照说明书进行。将相应标准品和待测样本分别加入酶标板各孔中,加入酶结合物后置 37 $^{\circ}$ C 温育 1 h,洗板 3 次后加入显色剂,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 min,加入终止液并在反应终止后 10 min 内用酶标仪检测 OD450 值。②骨髓和血浆 STAiR18 表达水平测定:采用血浆 RNA 试剂盒提取血浆总 RNA:取 1.0 ml 血浆,解冻后转移到 15 ml 离心管,加入 300 μ l RPI 缓冲液,剧烈振荡 5 s,室温静置 3 min;加 100 μ l RPP 缓冲液,剧烈振荡 20 s,冰上静置 3 min,室温、3000 rpm 离心 10 min,转移上层液到新的离心管,加入 1 倍体积冰异丙醇,充分混匀后,转移到 15 ml 收集柱,室温、3000 rpm 离心 3 min,丢弃收集管中的滤液,收集柱加入 4 ml RWT 缓冲液,室温、3000 rpm 离心 3 min,丢弃收集管中的滤液,收集柱加入 2.5 mL RPE 缓冲液,室温、3000 rpm 离心 5 min,更换新的收集管,收集柱加入 80 μ l 的 RNase-free 水,室温静置 1 min,3000 rpm 离心 2 min,洗脱 RNA。反转录试剂

盒将 RNA 反转录得 cDNA。采用 ABI 7500 Fast 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 仪对目的基因 STAiR18 和内参基因 GAPDH 进行扩增。反应体系共 20 μ l: cDNA (100 ng/ μ l) 1 μ l, 正反向引物各 (10 μ mol/L) 0.5 μ l, SYBR @ Green qPCR 2 \times InR IncRNA

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
STAiR18	TTGACATTCCAGACAAGCGGT	ACCTTCCCAGGAAGTGTGCT
GAPDH	GAGCACGCATTACCAATTAG	CGTTCATTTCGATATGGTCGCTC

1.6 多参数流式监测 MRD 随访中,利用 MFC 监测 MRD。通过抗体组合 CD38、CD138、CD45、CD19、CD56、CD117 以及胞浆轻链限制性表达情况区分正常浆细胞和异常浆细胞,以分析是否存在 MRD^[6,7]。

1.7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 23.0 软件包录入和分析。计量资料以均值 \pm 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;相关性分析采用 Spearman 检验;以 Kaplan-Meier 描述患者的 PFS,log-rank 检验分析预后生存的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊时研究组与对照组骨髓 STAiR18 表达量比较 46 例初诊研究组的骨髓浆细胞 STAiR18 表达量为对照组的 (4.97 \pm 1.24) 倍 ($t = 2.223, P = 0.022$)。见图 1。

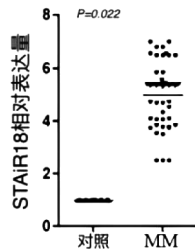


图 1 研究组和对照组骨髓浆细胞中 STAiR18 表达量比较

2.2 研究组不同 R-ISS 分期间骨髓浆细胞 STAiR18 表达量分析 研究组 R-ISS III 期患者骨髓 STAiR18 表达量明显高于 I、II 期患者, R-ISS II 期患者骨髓 STAiR18 表达量明显高于 I 期患者 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组不同 R-ISS 分期间骨髓浆细胞 STAiR18 表达量分析

分期	患者比例 (%)	STAiR18 表达量
R-ISS I 期	28.26	2.49 \pm 1.43 * Δ
R-ISS II 期	32.61	5.47 \pm 1.14 Δ
R-ISS III 期	39.13	6.93 \pm 1.23
<i>F</i>		7.683
<i>P</i>		<0.05

* 与 R-ISS II 期比较, $P < 0.05$; Δ 与 R-ISS III 期比较, $P < 0.05$

PreMix 10 μ l, 50 \times ROX Reference Dye 0.4 μ l, ddH₂O 7.6 μ l, 引物序列见表 1。反应程序: 95 $^{\circ}$ C 3 min; 95 $^{\circ}$ C 5 sec, 60 $^{\circ}$ C 15 sec, 40 个循环。每个样品均进行 3 次重复。骨髓和血浆血清 STAiR18 相对表达量采用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算。

2.3 研究组骨髓浆细胞 STAiR18 与循环 STAiR18 表达量、血清 IL-6 水平的相关性 初诊时,研究组骨髓浆细胞中 STAiR18 表达水平与循环血浆中游离 STAiR18 表达量呈正相关 ($r = 0.99, P < 0.0001$, 图 2a); 与相同时间点血浆 IL-6 浓度也呈正相关 ($r = 0.88, P < 0.0001$, 图 2b)。

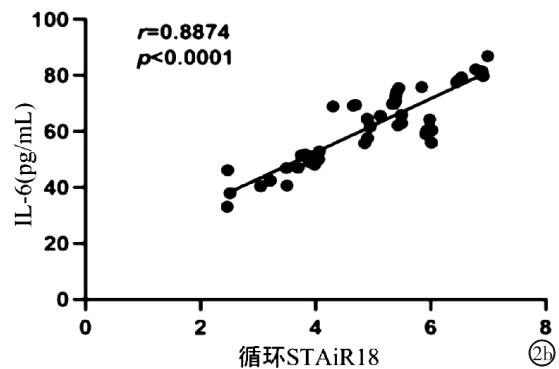
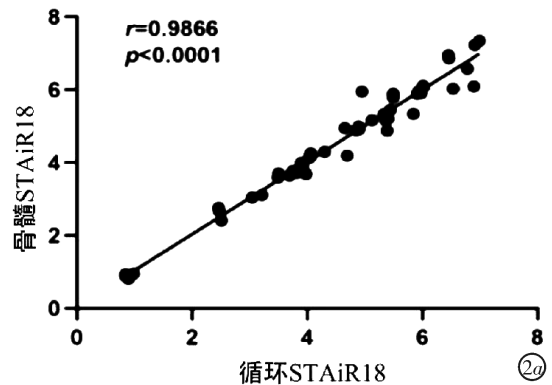


图 2 初诊时研究组骨髓浆细胞 STAiR18 表达量分析 a: 研究组骨髓浆细胞 STAiR18 与循环 STAiR18 表达量的相关性; b: 研究组骨髓 STAiR18 和血浆 IL-6 水平的相关性

2.4 研究组预后与 STAiR18 表达水平的关系 本研究中收集的 46 例 MM 患者, R-ISS 分期不同, 其 PFS 差异明显。R-ISS I 期患者的 PFS 为 (21.77 \pm 1.23) 月; R-ISS II 期患者的 PFS 生存期为 (15.32 \pm 1.81) 月; R-ISS III 期患者的 PFS 仅为 (6.53 \pm 1.52) 月 (图 3a)。在同一 R-ISS 分期中, 患者循环 STAiR18 的表达量仍存在差异。I 期患者中

STAiR18 的均值为 3.45, 同组内高于均值的患者的 PFS 较差 ($\chi^2 = 5.49$, $P = 0.019$, 图 3b)。II 期患者中 STAiR18 的均值为 5.04, 同组内高于均值的患者

的 PFS 较差 ($\chi^2 = 15.96$, $P < 0.05$, 图 3c)。III 期患者中 STAiR18 的均值为 6.45, 同组内高于均值的患者的 PFS 较差 ($\chi^2 = 0.021$, $P = 0.88$, 图 3d)。

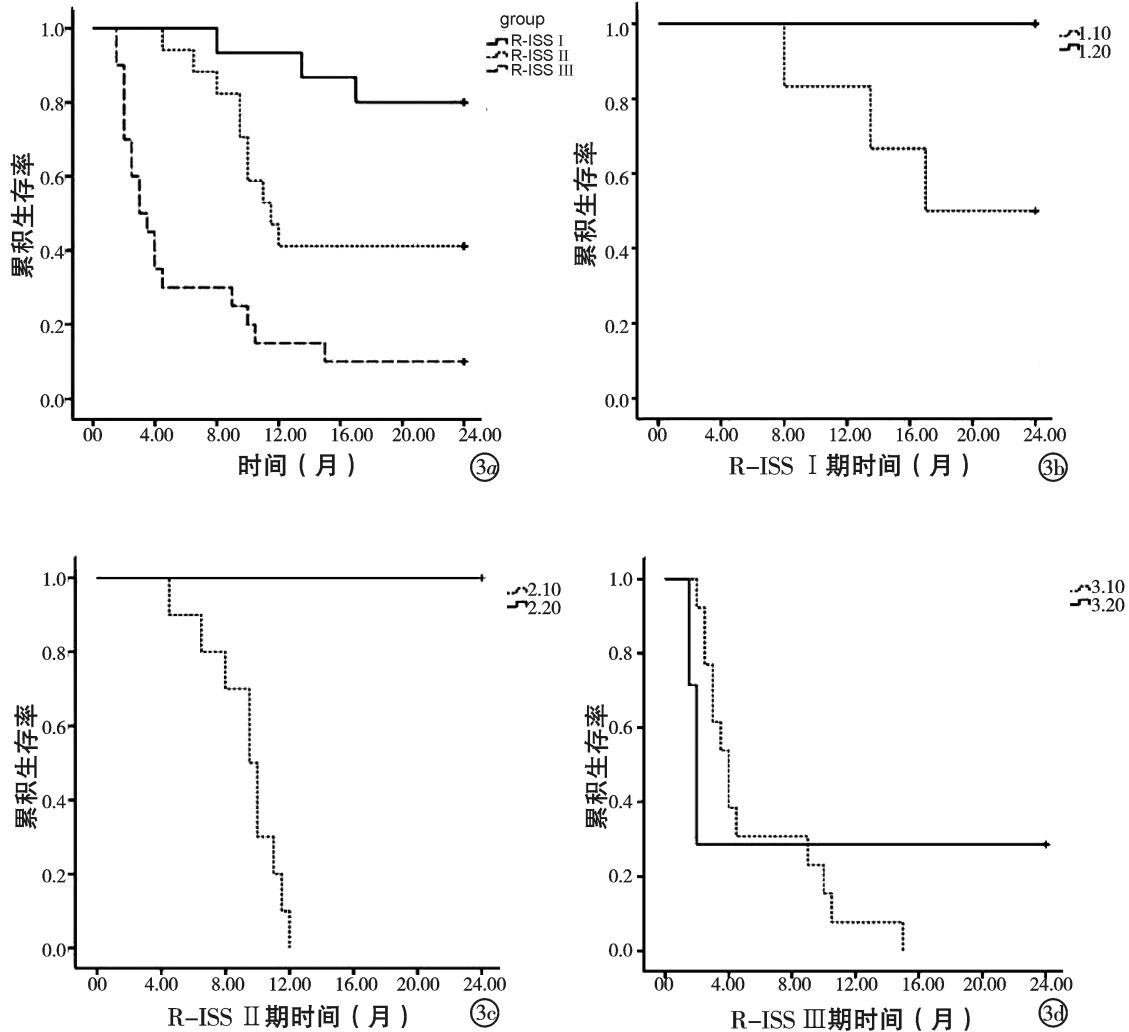


图3 MM 患者生存分析图 a:不同 R-ISS 分期的患者生存曲线;b:R-ISS I 期患者中,低于(虚线)和高于(实线)STAiR18 表达均值患者不同的生存曲线;c:R-ISS II 期患者中,低于(虚线)和高于(实线)STAiR18 表达均值患者不同的生存曲线;d:R-ISS III 期患者中,不同 STAiR18 表达量患者的生存曲线。

2.5 完全缓解 MM 患者的随访观察 经诱导化疗后,46 例研究组患者中有 11 例患者达完全缓解。通过 MFC 法监测 MRD,其中 7 例患者持续阴性,其 STAiR18 表达量在随访期内持续处于较低水平(图 4)。而另外 4 例已达完全缓解的患者在随访期内循环 STAiR18 表达量逐渐增高,并在某一阶段发生显著的升高。患者 8 MFC 检测 MRD 报阳时间在第 13 个月,而其循环 STAiR18 表达量突然增高的拐点在第 8 个月(图 5)。患者 9 MFC 检测 MRD 报阳时间在第 18 个月,循环 STAiR18 表达量在第 16 个月突然增高(图 6)。患者 10 MFC 检测 MRD 报阳在第 10 个月,在第 4 个月,循环 STAiR18 表达量突然增加(图 7)。患者 11 MFC 检测 MRD 出现阳性在

第 21 个月,循环 STAiR18 表达量第 16 个月突然增高(图 8)。STAiR18 表达量显著变化的拐点较 MFC 报阳提示复发,平均提前 4~8 周。

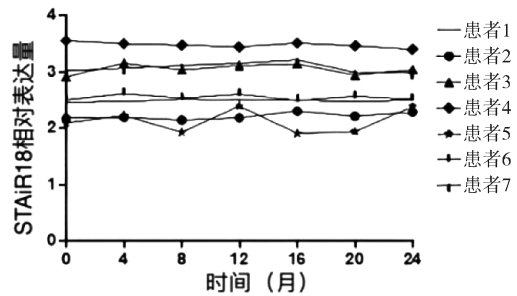


图4 MM 完全缓解患者的 MRD 随访监测

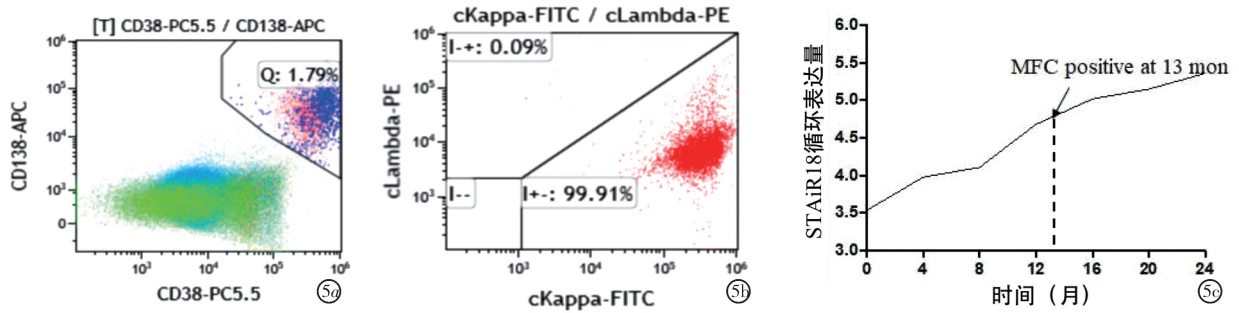


图5 患者8在观察期内复发患者 MFC MRD 监测结果及 STAiR18 表达量的变化 a:MRD 监测结果;b:MRD 监测结果;c:STAiR18 表达量的变化

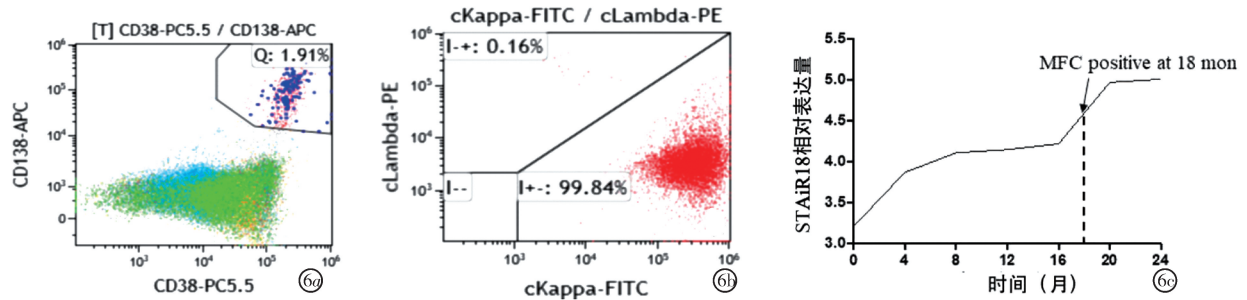


图6 患者9在观察期内复发患者 MFC MRD 监测结果及 STAiR18 表达量的变化 a:MRD 监测结果;b:MRD 监测结果;c:STAiR18 表达量的变化

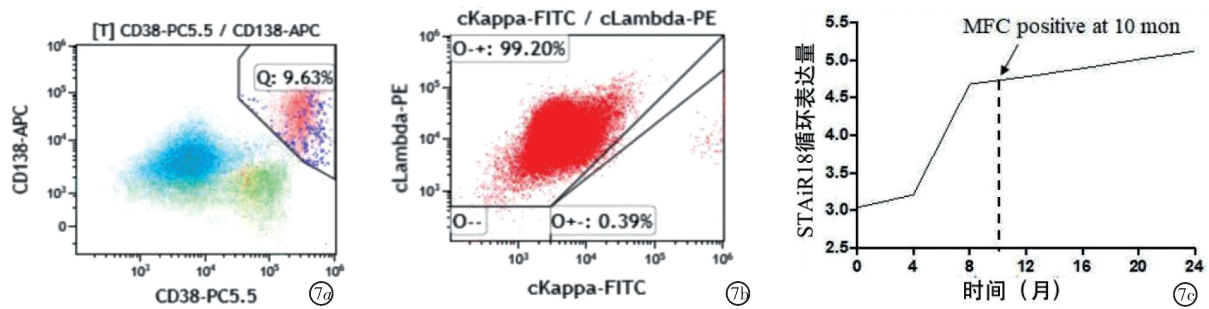


图7 患者10在观察期内复发患者 MFC MRD 监测结果及 STAiR18 表达量的变化 a:MRD 监测结果;b:MRD 监测结果;c:STAiR18 表达量的变化

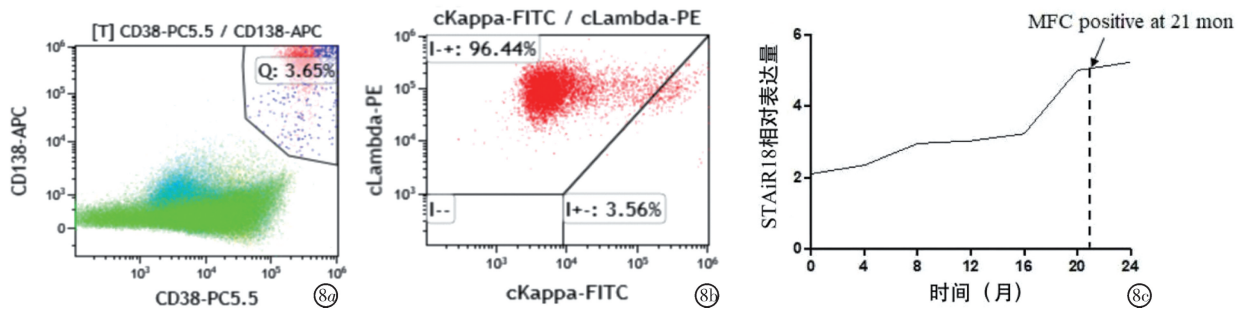


图8 患者11在观察期内复发患者 MFC MRD 监测结果及 STAiR18 表达量的变化 a:MRD 监测结果;b:MRD 监测结果;c:STAiR18 表达量的变化

2.6 STAiR18 的诊断方法学评价 经 PCR 扩增后,该引物能特异性扩增人 STAiR18 基因(图 9):正常对照组无条带。U266(多发性骨髓瘤的细胞株)只扩增出单一浓聚条带,该条带大小与预设大小一致(194 bp)。MM 患者只扩增出单一浓聚条带,该条带大小与预设大小一致(194 bp)。将扩增条带进行一代测序鉴定,测序结果(图 10a)经与 NCBI 序列比对后,确定为 STAiR18 基因(MIR4435-2HG)(图 10b)。因此,该反应体系具有较高的特异性和灵敏度。

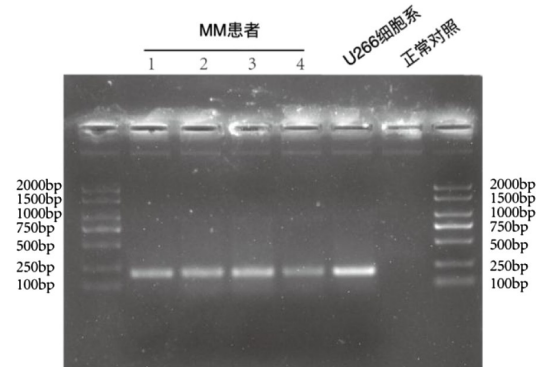


图9 PCR 扩增人 STAiR18 基因的琼脂糖凝胶电泳图



图 10 测序结果对比图 a:STAiR18 扩增条带测序图;b:与 NCBI 序列对比结果

3 讨论

MM 是血液系统第二位常见的恶性肿瘤^[1]。我国每年的诊断率逐步上升,MM 患者成为不容忽视的庞大的社会群体^[1]。随着自体造血干细胞移植和蛋白酶体抑制剂以及新型免疫调节剂等新药在一线治疗中的应用,MM 患者的总生存期已明显延^[11]。单克隆抗体(如达雷妥尤单抗、isatuximab、elotuzumab)、嵌合抗原受体 T 细胞治疗(如 Idecabtagene vicleucel 和 ciltacabtagene autoleucel)、核输出蛋白抑制剂(如塞利尼索)、抗体偶联细胞毒药物等多种作用机制的新型药物也不断涌现^[11],进一步延长了 MM 患者生存期,降低了疾病进展或死亡风险。但目前 MM 仍不可治愈,所有患者终将复发。因此治疗缓解后,体内微小残留病的动态监测是早诊复发、早期用药、延长生存的核心环节。

如何实施敏感、特异、侵入性较小的技术来评估 MRD 是目前 MM 研究中最热门的问题之一。目前用于检测多发性骨髓瘤 MRD 高灵敏度的方法主要是下一代测序(next generation sequencing, NGS)和 MFC。NGS 是以超深靶向测序的形式,使用通用引物来针对免疫球蛋白的 DNA 序列。NGS 可以达到 10^{-6} 的灵敏度。NGS 可以达到预期 2×10^{-6} 左右的检测限,即在几乎 90% 的 MM 患者中检测到一百万个正常细胞内的两个肿瘤细胞。这两种方法都会受到一个关键因素的影响即骨髓样本的质量。采样时存在的片状浸润和穿刺过程中稀释血液都

可导致低估肿瘤浸润,产生假阴性 MRD。血液稀释的骨髓样本是不符合 MRD 评估条件的^[12]。此外,MM 具有较高的空间和时间异质性,单点骨髓采样可能无法采集肿瘤异质性,而重复进行连续评估时患者的接受度又较低。新兴的微创“液体活检”是解决这些问题的利器。液体活检主要包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和循环肿瘤核酸。相对于 CTC,循环肿瘤核酸尤其是 LncRNA 因其稳定性较好,半衰期较长,PCR 检测方法具有扩大效应,具有更广泛的临床应用价值^[13]。目前关于 MM 中循环 LncRNA 监测 MRD 的研究尚有限,因此我们探索了 LncRNA STAiR18 在多发性骨髓瘤 MRD 监测中的临床应用价值。

STAiR18 又称为 LINC00978,在胃癌、肺癌、食管鳞状细胞癌等恶性肿瘤组织中呈高表达,且与肿瘤预后不良密切相关,可作为肿瘤的诊断标志物^[14]。并且在患者血清中也呈过表达,提示其可能作为无创监测的靶标^[14~17]。研究发现,STAiR18 在多种 MM 细胞株中高表达^[6]。本研究结果显示,初诊 MM 患者循环 STAiR18 水平明显高于健康人群;R-ISS 分期越高,STAiR18 的表达量越高;循环 STAiR18 与血清 IL-6,骨髓浆细胞的 STAiR18 水平均呈正相关,提示循环 STAiR18 可较特异地反映 MM 的疾病危险程度。更为关键的是,循环 STAiR18 水平能够在 MFC 检测 MRD 阳性之前报警,提示其具有较好的灵敏度,是早诊复发的优选

靶标。

STAiR18 在正常人血清中浓度极低,几乎检测不到。但在 MM 患者中特异性高表达,其机制与 IL-6 密切相关。骨髓瘤生长存活因子 IL-6 的发现具有里程碑式的意义,它是维持 MM 细胞生存和增殖的重要细胞因子^[14, 15]。在 MM 中,IL-6 表达量明显增高,它主要来自于骨髓瘤细胞的自分泌和骨髓基质细胞的旁分泌^[17]。IL-6 需与其受体(IL-6R)结合才能发挥其生物学作用。JAK2/STAT3 信号通路是 IL-6 发挥作用的核心通路^[18]。目前已知 IL-6 与 IL-6R 结合激活 JAK2 蛋白,活化的 JAK2 蛋白对受体和自身进行磷酸化,其磷酸化位点成为 STAT3 蛋白的结合位置。STAT3 蛋白被磷酸化后形成二聚体,转移进入核内作为转录因子调控基因表达^[19]。过量 IL-6 诱导后 STAT3 的表达量上调,尤其是磷酸化活化形式的 p-STAT3。活化的 STAT3 诱导上调 STAiR18。若将 STAT3 沉默后,STAiR18 的表达量显著下降,提示 STAT3 连接了 MM 发生发展的编码世界和非编码世界。STAiR18 的初级形式定位于胞核,但经剪切后的剪切成熟体转移定位于胞浆中,提示 STAiR18 可能通过内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调节机制持续激活 JAK2/STAT3 信号通路,促进 MM 的发生发展。

综上,STAiR18 有望成为 MM 预后评估的新型标志物,尤其是循环 STAiR18 是无创 MRD 监测的理想靶标。但本研究样本量仍较小,有待大规模的临床研究验证和深挖该新指标的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma [J]. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 2021, 9(1):3.
- [2] Termini R, Žihala D, Terpos E, et al. Circulating Tumor and Immune Cells for Minimally Invasive Risk Stratification of Smoldering Multiple Myeloma [J]. *Clinical cancer research*, 2022, 28(21):4771-4781.
- [3] Soh KT, Wallace PK. Monitoring of Measurable Residual Disease in Multiple Myeloma by Multiparametric Flow Cytometry [J]. *Current Protocols in Cytometry*, 2019, 90(1):e63.
- [4] Li X, Wang J, Zhu S, et al. DKK1 activates noncanonical NF- κ B signaling via IL-6-induced CKAP4 receptor in multiple myeloma [J]. *Blood Advances*, 2021, 5(18):3656-3667.
- [5] Akhmetzyanova I, Aaron T, Galbo P, et al. Tissue-resident macrophages promote early dissemination of multiple myeloma via IL-6 and TNF α [J]. *Blood Advances*, 2021, 5(18):3592-3608.
- [6] Meier J, Jensen JL, Dittus C, et al. Game of clones: Diverse implications for clonal hematopoiesis in lymphoma and multiple myeloma [J]. *Blood Reviews*, 2022, 56:100986.
- [7] Binder S, Zipfel I, Friedrich M, et al. Master and servant: LINC00152-a STAT3-induced long noncoding RNA regulates STAT3 in a positive feedback in human multiple myeloma [J]. *BMC Medical Genomics*, 2020, 13(1):22.
- [8] Fu M, Huang Z, Zang X, et al. Long noncoding RNA LINC00978 promotes cancer growth and acts as a diagnostic biomarker in gastric cancer [J]. *Cell Proliferation*, 2018, 51(1):e12425.
- [9] Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9:788.
- [10] 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(2022年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5):480-487.
- [11] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review [J]. *Jama*, 2022, 327(5):464-477.
- [12] 冯睿婷, 赵继智. 流式细胞术分析血液淋巴细胞免疫表型方法学因素对实验结果的影响. *临床研究* [J]. 2021, 29(3):14-15,31.
- [13] Bertamini L, D'agosino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges [J]. *Current Hematologic malignancy Reports*, 2021, 16(2):162-171.
- [14] Binder S, Zipfel I, Müller C, et al. The noncoding RNA LINC00152 conveys contradicting effects in different glioblastoma cells [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):18499.
- [15] Trtkova KS, Luzna P, Drozdkova DW, et al. The epigenetic impact of suberoyloxamic acid and 5-Aza-2'-deoxycytidine on DNMT3B expression in myeloma cell lines differing in IL-6 expression [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2022, 26(4):321.
- [16] Liu Y, Liao S, Bennett S, et al. STAT3 and its targeting inhibitors in osteosarcoma [J]. *Cell Proliferation*, 2021, 54(2):e12974.
- [17] Liu Y, Cheng P, Zhao W, et al. MiR-197-3p reduces bortezomib resistance in multiple myeloma by inhibiting IL-6 expression in a MEAF6-dependent manner [J]. *Leukemia Research*, 2022, 114:106785.
- [18] 段昆朋, 高超, 左彦波, 等. 长链非编码 RNA LINC00978 通过调控 MAPK 信号通路对肝癌细胞的影响. *华中科技大学学报(医学版)* [J]. 2019, 48(4):432-436.
- [19] Binder S, Hösler N, Riedel D, et al. STAT3-induced long noncoding RNAs in multiple myeloma cells display different properties in cancer [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):7976.

(收稿日期:2023-11-21;修回日期:2024-01-30)

(本文编辑:林 贇)