

长链非编码 RNA LINC01480 在多发性骨髓瘤微小残留监测中的应用研究

吴应淼¹, 罗吉¹, 吴雅洁¹, 陈川², 郑帅¹, 甘宸羽¹, 孟恬冰¹, 高翌菲¹, 董潇晗¹, 钟凌³

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 华润医学诊断技术(河南)有限公司, 河南 郑州 450003;
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)医学遗传中心, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探讨血浆 LINC01480 在多发性骨髓瘤(MM)中的表达水平及其在疾病早期复发无创监测微小残留(MRD)中的应用。方法 纳入初诊 MM 患者为研究组, 健康骨髓供者为对照组。采用 2024 年更新的 R2-ISS 分期系统对研究组进行预后分层。通过 RT-qPCR 分别检测骨髓浆细胞和血浆 LINC01480 表达量。采用 ELISA 测定血浆 IL-6 水平; 化疗后定期随访监测 LINC01480 表达量及评估无进展生存期(PFS)。结果 MM 患者骨髓浆细胞 LINC01480 水平是对照组的(34.41±10.03)倍($P<0.001$)。R2-ISS 分期 IV 期患者骨髓 LINC01480 的水平显著高于 I、II、III 期($P<0.05$)。初诊时, 骨髓浆细胞 LINC01480 水平与 IL-6、血浆 LINC01480 表达量呈正相关($r=0.948, r=0.924, P<0.0001$)。低表达 LINC01480 的患者较高表达 LINC01480 患者 PFS 明显延长($P<0.05$)。化疗后, 12 例患者达完全缓解状态, 其中 8 例 MRD 持续阴性的患者 LINC01480 表达量维持在较低水平, 其余 4 例患者表达量呈上升趋势, 且出现在二代流式细胞术检出 MRD 之前, 平均提前时间为 3~8 周。结论 初诊 MM 患者血浆 LINC01480 表达水平与肿瘤负荷相关性强, 有望成为 MM 患者监测 MRD 复发的早期指标。

【关键词】 长链非编码 RNA; LINC0148; 多发性骨髓瘤; 预后; 微小残留病

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)03-0091-06

Application of long non-coding RNA LINC01480 in monitoring minimal residual in multiple myeloma WU Ying-miao¹, LUO Ji¹, WU Ya-jie¹, CHEN Chuan², ZHENG Shuai¹, GAN Chen-yu¹, MENG Tian-bing¹, GAO Yi-fei¹, DONG Xiao-han¹, ZHONG Ling³ 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. China Resources Medical Diagnostic Technology (Henan) Co, Ltd, Zhengzhou 450003, China; 3. Center for Medical Genetics, Sichuan Academy of Medical Sciences & 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 investigate the expression level of plasma LINC01480 in patients with multiple myeloma (MM) and its application in non-invasive monitoring of minimal residual disease (MRD) in early disease recurrence. **Methods** Patients with newly diagnosed MM were included as a study group and healthy bone marrow donors as a control group. The 2024-updated R2-ISS staging system was used to stratify the prognosis of the study group. RT-qPCR was used to detect the expression of LINC01480 in bone marrow plasma cells and in plasma. The plasma IL-6 level was measured by ELISA. Patients were regularly followed up after chemotherapy to monitor LINC01480 expression and assess progression-free survival (PFS). **Results** The bone marrow plasma cells LINC01480 level in the MM patients was (34.41±10.03) times higher than that in the control group ($P<0.001$). The expression of bone marrow LINC01480 in R2-ISS stage IV patients was significantly higher than that in the stage I, stage II, and stage III patients ($P<0.05$). At the initial diagnosis, the bone marrow plasma cells LINC01480 level was positively correlated with IL-6 and plasma LINC01480 expression ($r=0.948$ and $r=0.924, P<0.0001$). Patients with low expression of LINC01480 had significantly longer PFS than those with high expression of LINC01480 ($P<0.05$). After chemotherapy, 12 patients achieved complete remission. Among them, 8 patients with sustained MRD negativity maintained low levels of LINC01480 expression. The remaining 4 patients showed an upward trend in LINC01480 expression levels, which occurred prior to the detection of MRD by next-generation flow cytometry. The average lead time was 3~8 weeks. **Conclusions** The expression level of plasma LINC01480 in newly diagnosed MM patients is strongly correlated with tumor burden. It has the potential to serve as an early indicator for monitoring MRD relapse in MM patients.

【Key words】 Long non-coding RNA; LINC0148; Multiple myeloma; Prognosis; Minimal residual disease

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种不可治愈的浆细胞恶性血液病,绝大多数患者终会复发^[1],且生存异质性显著^[2],故早期精准风险评估

至关重要。修订的国际分期系统(revised international staging system, R-ISS)存在局限性,约 62% 患者被归类为 II 期,而该群体预后差异大^[3]。2024 年更新的 R-ISS 二次修订系统(R2-ISS),能够对 R-ISS II 期患者进行更精准的分类,同时增加了 1q+ 指标,可更精准预测生存期^[4]。二代流式细胞术(next-

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号:82002212)

【通讯作者】 钟凌

generation flow cytometry, NGF) 是更主流先进检测微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 的技术, 国际公认的准确、高敏感性的用于 MM 诊断和预后分层^[5], 但仍存在 MRD 假阴性的风险。因此, 亟需高特异性、无创的动态监测指标。长链非编码 RNA (lncRNA) 稳定性高, 有望成为新型监测的指标。LINC01480 作为 lncRNA, 已被证实参与肿瘤进展^[6-8]。IL-6 是维持 MM 增殖和生存的核心因子^[9], 其中 lncRNA 与 IL-6 的调节有关^[10]。本研究通过检测 LINC01480 在 MM 骨髓和血浆的表达情况, 探究两者之间的相关性, 及与 MM 患者预后和复发的相关性, 探讨血浆 LINC01480 作为 MM 早期复发监测 MRD 的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1 月至 2024 年 12 月于四川省人民医院血液科就诊的 60 例 MM 患者为研究组, 男 32 例, 女 28 例, 患者年龄 46~75 岁, 中位年龄 57 岁。依据最新 2024 年 R2-ISS 分期标准^[11], 包括 I 期 8 例、II 期 17 例、III 期 25 例、IV 期 10 例。纳入标准: ①符合国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 制定的 MM 诊断标准^[12]; ②具备完整的临床诊疗记录。排除标准: ①曾患有其他造血系统疾病、淋巴组织增殖性疾病或实体肿瘤; ②处于妊娠期或哺乳期的女性患者。所有病例的诊断和治疗均严格遵循《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2024 年修订)》^[11] 的标准规范。同期选取我院健康骨髓供者 20 例为对照组, 男 10 例, 女 10 例, 年龄 37~65 岁, 中位年龄 48 岁。两组在性别和年龄方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究所有参与者均签署知情同意书, 研究方案经四川省人民医院伦理委员会批准 [批件号: 伦审 (研) 2022 年第 366 号]。

1.2 试剂与仪器

SteadyPure 快速 RNA 提取试剂盒 (AG21023, 艾科瑞生物技术有限公司, 中国); lncRNA 专用逆转录试剂盒 (KR202, 天根生化科技有限公司, 中国); lncRNA 荧光定量检测试剂盒 (FP402, 天根生化科技有限公司, 中国); Applied Biosystems™ 7500 实时荧光定量 PCR 仪 (ABI7500, 赛默飞世尔科技, 美国); IL-6 的 ELISA 定量检测试剂盒 (ab178013, Abcom 公司, 美国); 实验所需的引物设计与合成 (擎科生物技术有限公司, 中国); LINC01480 基因的阳性对照慢病毒载体 (吉凯基因

公司, 中国)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集

收集整理初诊 MM 患者性别、年龄、血红蛋白、骨病分级、M 蛋白、乳酸脱氢酶 (LDH) 及 R2-ISS 分期。

1.3.2 检测方法

①IL-6 水平检测: 采集初诊 MM 患者及健康供者所有研究对象空腹静脉血 5 ml, 3000 rpm, 离心 5 min, 留取上层血浆。利用购于美国 Abcom 公司的 ELISA 试剂盒, 严格按照试剂盒说明书所规定的操作步骤, 对血浆样本中的 IL-6 水平进行测定。②LINC01480 水平检测: 使用 EDTA-K2 抗凝管采集初诊 MM 患者及健康供者所有研究对象的骨髓液 4 ml。采用 Ficoll 密度梯度离心法分离并提取单个核细胞 (PBMC)。经台盼蓝染色计数后, 取 2×10^7 个细胞用 80 μ l PBS 缓冲液重悬, 随后加入 20 μ l CD138 免疫磁珠。混悬液经涡旋混匀后于 4 $^{\circ}$ C 孵育 15 min 完成抗体标记。加入 1~2 ml PBS 缓冲液, 300 \times g 离心 10 min 去除上清。先用 PBS 平衡分选柱, 将细胞悬液过柱, 最后用适量 PBS 洗脱获得 CD138 阳性浆细胞。分别取上述分选的骨髓浆细胞及血浆样本, 按照 SteadyPure RNA 提取试剂盒操作说明进行核酸提取。提取的 RNA 经 Nano-drop 测定浓度及纯度后, 使用 lncRNA 专用逆转录试剂盒合成 cDNA。实时荧光定量 PCR 反应体系配置如下: 20 μ l 总反应体积包含 1 μ l cDNA, 10 μ l 2 \times lncRNA PreMix, 0.4 μ l 50 \times ROX Reference Dye, 上下游引物各 1 μ l (序列见表 1), 最后用无 RNase 水补足至 20 μ l。扩增程序设置: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min; 随后进行 40 个循环的 PCR 反应: 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 退 60 $^{\circ}$ C 火/延伸 32 s。采用比较阈值法 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行相对定量分析^[13]。③NGF 监测 MRD: 随访中, 定期采集化疗后 MM 患者骨髓样本, 通过 NGF 监测 MRD。EuroFlow 建立的 NGF 是更先进、灵敏度更高的技术, 可达 10^{-5} ~ 10^{-6} , 检测限低至 2×10^{-6} 。将骨髓样本分别建立一组检测胞膜抗原 CD45、CD38、CD138、CD19、CD56、CD117、CD81 和 CD27 的 8C-Mem 组, 另一组检测胞膜及胞质抗原 CD45、CD38、CD138、CD19、CD56、CD27、 κ 和 λ 的 8C-Cyto 组, 将 8C-Mem 组和 8C-Cyto 组合成 8C-2tubes 组。采用 Infinicyt 软件将 8C-2tubes 组两管数据整合, 分析浆细胞特异性抗原的表达, 从而检测恶性克隆异常浆细胞^[14]。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')
LINC01480	CCACAAGGGAGTCAGAGCAG	ACGCATGACAAAATCAGCCG
GAPDH	CTGACTTCAACAGCGACACC	TGCTGTAGCCAAATTCGTTG

1.3.3 随访 采用多元化随访方式,包括电话回访、定期门诊复查、住院病历追踪及微信沟通等多种途径,完整记录患者自确诊之日起到死亡、失访、删失及随访截止时间。随访记录到 2024 年 12 月结束。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用 Pearson 法评估骨髓浆细胞中 LINC01480 表达水平与血浆游离 LINC01480 及 IL-6 浓度之间的相关性。生存分析采用 Kaplan Meier 法构建生存曲线,并通过 log-rank 检验比较不同组患者的预后生存期的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊时 MM 患者组与对照组骨髓浆细胞中 LINC01480 表达水平比较 在 60 例初诊 MM 患者中,骨髓浆细胞 LINC01480 的相对表达量 (35.93 ± 5.765) 高于健康对照组 (1.514 ± 0.1145),差异有统计学意义 ($t = 3.432, P < 0.001$)。见图 1。

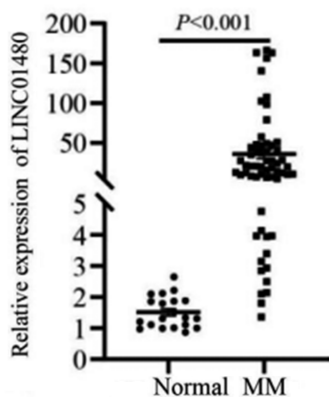


图 1 研究组和对照组骨髓浆细胞中 LINC01480 表达水平比较

2.2 不同 R2-ISS 分期 MM 患者骨髓浆细胞 LINC01480 水平比较 分析显示,R2-ISS IV 期的 MM 患者骨髓 LINC01480 相对表达量 (130.7 ± 11.28) 显著高于 R2-ISS III 期患者 (26.22 ± 3.625),差异有统计学意义 ($t = 11.66, P < 0.0001$)。R²-ISS III 期的 MM 患者骨髓 LINC01480 相对表达量显著高于 R²-ISS II 期患者 (15.53 ± 2.353),差异有统计学意义 ($t = 2.190, P = 0.0343$)。R²-ISS II 期的 MM 患者骨髓浆细胞 LINC01480 表达量较 R²-ISS I 期患者 (4.238 ± 1.453) 也显著升高,差异有统计学意义 ($t = 3.133, P = 0.0047$)。见图 2。

2.3 研究组骨髓浆细胞 LINC01480 与血浆游离 LINC01480、IL-6 水平的关系分析 Pearson 相关性分析显示,在 60 例初诊 MM 患者中,骨髓浆细胞

LINC01480 的表达水平与血浆游离 LINC01480 的表达水平呈正相关性 ($r = 0.924, P < 0.0001$, 图 3a);骨髓浆细胞 LINC01480 与血浆 IL-6 表达水平呈现正相关性 ($r = 0.948, P < 0.0001$, 图 3b)。

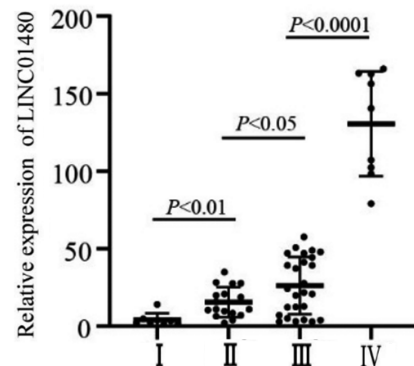


图 2 研究组中不同 R2-ISS 分期患者骨髓浆细胞 LINC01480 表达水平分析

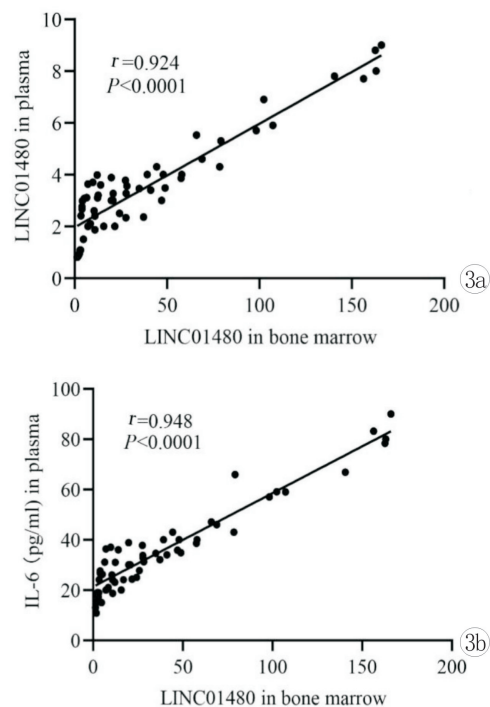


图 3 初诊 MM 患者骨髓浆细胞中 LINC01480 与血浆游离 LINC01480 和 IL-6 水平的相关性分析 a: 研究组骨髓浆细胞 LINC01480 与血浆游离 LINC01480 表达量的相关性;b: 研究组骨髓浆细胞 LINC01480 与血浆 IL-6 水平的相关性

2.4 不同临床病理参数初诊 MM 患者 LINC01480 水平比较 不同年龄、性别、骨病分级以及 M 蛋白亚型 MM 患者骨髓 LINC01480 表达水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Hb ≤ 90 g/L 患者的骨髓 LINC01480 表达水平较 Hb > 90 g/L 患者高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LDH ≥ 250 U/L 患者 LINC01480 的表达水平明显高于 LDH < 250 U/L 患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理参数初诊 MM 患者 LINC01480 水平比较

项目	例数	LINC01480	统计量	P	
性别	男	32	34.7726±7.83247	$t=0.198$	0.843
	女	28	37.0797±8.59029		
年龄	≤60 岁	34	38.2018±8.59206	$t=0.392$	0.697
	>60 岁	26	33.6505±7.81356		
骨病分级	0~1 级	24	30.4206±9.45113	$t=0.954$	0.344
	2~3 级	36	41.4317±9.45113		
M 蛋白	IgG	36	40.7866±11.40562	$F=0.247$	0.782
	IgA	16	36.2490±10.53365		
	轻链	8	30.7428±8.11800		
Hb	≤90 g/L	33	44.6778±8.95268	$t=6.900$	0.011
	>90 g/L	27	25.2297±6.24712		
LDH	<250 U/L	24	20.4192±5.70666	$t=5.843$	0.019
	≥250 U/L	36	46.2641±8.45423		

2.5 研究组预后及完全缓解 MM 患者的随访观察 本研究对 60 例初诊 MM 患者进行随访,随访时间 24 个月。基于血浆游离 LINC01480 的平均表达水平(3.48),将 MM 患者分为 LINC01480 低表达组(≤3.48)和高表达组(>3.48)。Kaplan-Meier 生存分析显示,LINC01480 低表达患者的无进展生存期(PFS)明显较高表达患者显著延长($P<0.05$)。见图 4a。

经接受标准诱导化疗后,患者中有 12 例 MM

获得完全缓解。采用新一代 NGF 监测 MRD 发现,其中 8 例 MRD 持续阴性患者的 LINC01480 表达维持在基线水平以下(图 4b),其余 4 例患者在临床复发前表现出 LINC01480 动态变化:患者 9-12 分别在 MRD 阳性前 5、8、16 和 12 周出现 LINC01480 表达量急剧上升(图 4c)。血浆游离 LINC01480 表达量的显著变化拐点较 MRD 检测结果转阳提前 3~8 周,提示其在疾病早期复发监测 MRD 方面具有潜在的临床价值。

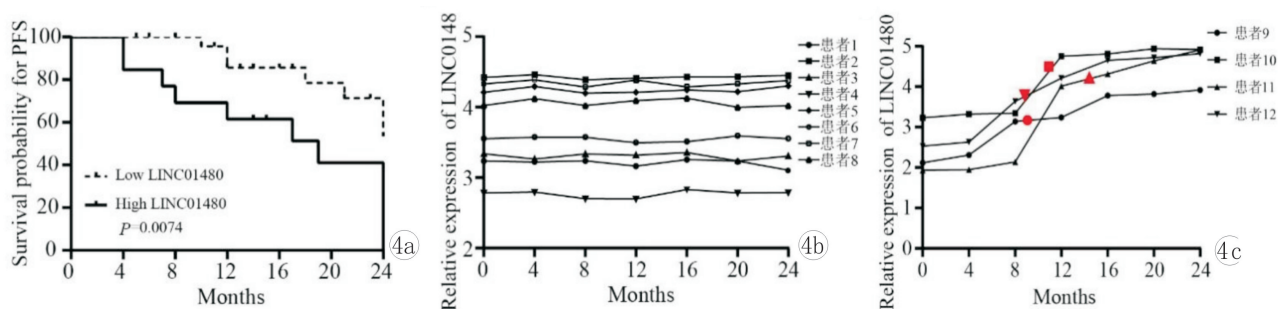


图 4 研究组预后及完全缓解 MM 患者的随访观察 a:Kaplan-Meier 生存曲线分析比较 LINC01480 低表达与高表达组 MM 患者的 PFS; b:8 例达到完全缓解 MM 患者的 MRD 随访监测结果;c:随访期复发患者 9~12 的 NGF 监测 MRD 阳性结果(红色)及 LINC01480 表达量的变化

2.6 LINC01480 的诊断方法学评价 本研究制备针对 LINC01480 基因的阳性对照慢病毒载体和特异性引物对,该引物对能特异性扩增 LINC01480 基因。通过 10 倍系列梯度稀释阳性对照慢病毒载体,分别稀释成含有 105、104、103、102 个拷贝的 LINC01480 基因片段。经 PCR 扩增后,阳性对照慢病毒载体 105、104、103、102 个拷贝的 qPCR 扩增曲线(图 5a)和标准曲线(图 5b)。结果显示,检测 LINC01480 基因片段的灵敏度可达 100 个拷

贝,表明其具备检测低丰度 LINC01480 基因的能力,具有较高的灵敏度。经 PCR 扩增人 LINC01480 基因后,阴性对照未出现非特异性扩增产物;阳性对照组及 4 例 MM 患者骨髓样本均在 512bp 位置观察到单一且特异的扩增条带,与预期产物大小完全吻合(图 5c)。这一结果说明该检测体系兼具较高的灵敏度与特异性,能够准确检测 LINC01480 基因的表达。

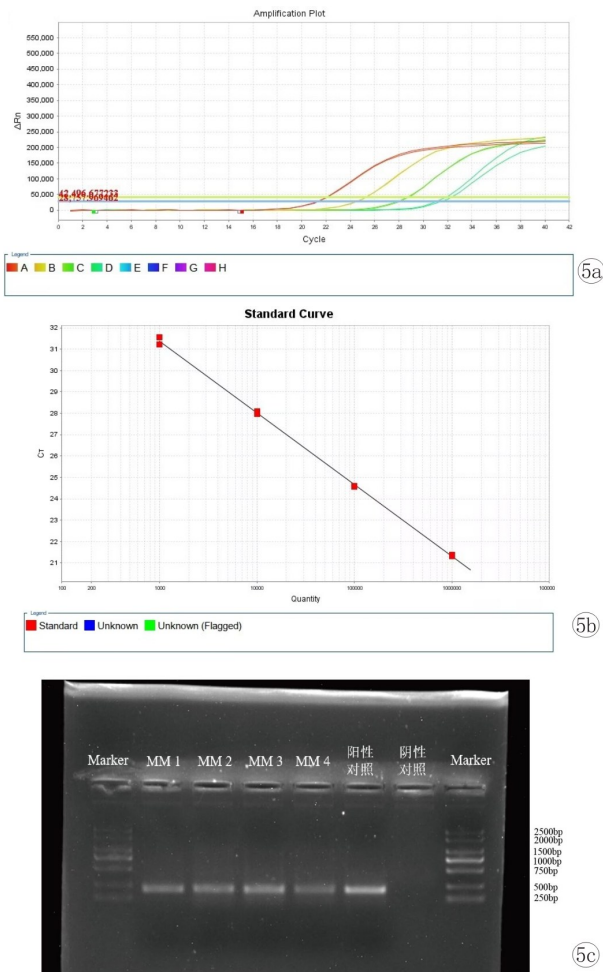


图5 PCR试剂盒的灵敏度和特异性检测结果 a: 阳性慢病毒载体 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 个拷贝的 RT-qPCR 扩增曲线; b: 阳性慢病毒载体 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 个拷贝的标准曲线; c: PCR 扩增人 LINC01480 基因的琼脂糖凝胶电泳图

3 讨论

MM 是一种以克隆性浆细胞异常增生为特点的造血系统恶性肿瘤,在血液系统恶性肿瘤里约占 10%,而在所有恶性肿瘤中大约占 1%^[15]。尽管来那度胺和硼替佐咪等新药近年来疗效显著,有效化疗率为 40%~60%,但完全缓解率仍维持在较低水平 (<5%)^[16]。该疾病具有显著的临床异质性,表现为不同患者在疾病特征、治疗敏感性及生存预后等方面存在明显差异。基于此,建立精准的危险分层体系对实现个体化治疗至关重要^[17]。最新提出的 R2-ISS 预后分期系统在原有 R-ISS 基础上整合了 $1q^+$ 等新的细胞遗传学危险因素。R2-ISS 不仅提高了预后评估的准确度,同时保持了对中国新诊断 MM 人群的有效风险分布能力^[3]。治疗后,MRD 动态监测对于早期发现疾病复发、及时调整治疗方案及改善患者预后具有重要临床价值。目前,监测 MM MRD 高灵敏、主流的技术是 NGF 和二代测序 (NGS)。NGF 是采用八色以上抗体组合,检测敏感

度可达 10^{-5} ; NGS 通过多重 PCR 扩增结合深度测序,特异性识别肿瘤性浆细胞的免疫球蛋白基因重排特征。这两种技术的检测准确性均高度依赖于骨髓样本质量。由于骨髓瘤细胞在骨髓中常呈局灶性分布以及穿测过程中稀释血液可导致肿瘤浸润的低估,产生 MRD 假阴性,往往需要进行重复连续采集骨髓,但该方法患者接受度低。因此,血浆肿瘤细胞和核酸的检测可以克服这一难题。相比于肿瘤细胞,血浆 RNA 表达水平相对稳定, qPCR 检测 RNA 具有快速、准确、操作简便等优点,仅需微量 RNA 即可完成检测, RNA 检测数据的可重复性更高^[18]。因此,我们评估了 lncRNA LINC01480 作为新型无创监测 MRD 的临床应用价值。

LINC01480 是一种具有致癌特性的 lncRNA,已被证实与多种恶性肿瘤相关。研究数据显示,该分子在子宫内膜癌和透明细胞肾细胞癌中呈现组织特异性高表达,其表达水平与患者较差的生存率相关,且在体外的下调可抑制肿瘤的生长和侵袭能力^[19, 20]。此外,肿瘤来源的外泌体 LINC01480 可作为 miR-204-5p 的竞争性内源性 RNA,通过调控 VCAM1 表达促进上皮-间质转化、血管生成等恶性生物学行为^[21]。在 MM 领域,目前仅有 Giannakakis 团队首次通过转录组测序发现 LINC01480 在新诊断患者中异常高表达,且在 t(4;14) 易位亚型中表达尤为显著^[22]。本研究显示, LINC01480 在初诊 MM 患者骨髓浆细胞中明显高表达于健康对照组;随着 MM 患者的 R2-ISS 分期越高, LINC01480 表达量越高;骨髓浆细胞的 LINC01480 水平与血浆游离 LINC01480、IL-6 均呈正相关,能够较特异地反映 MM 的疾病危险程度; LINC01480 与初诊 MM 患者常规临床参数无显著关联,但与 Hb 和 LDH 密切相关; LINC01480 低表达组 MM 患者的总生存期较高表达组显著延长,表明 LINC01480 作为预测 MM 患者预后具有重要意义。更具临床价值的是,动态监测发现血浆 LINC01480 水平在 NGF 检测到 MRD 阳性前即出现显著升高,说明 LINC01480 是一个较好的早期复发无创监测 MRD 的新指标。

LINC01480 在正常人血浆中含量很低,但在 MM 患者中特异性高表达,这种差异表达模式可能与 IL-6 信号通路异常激活密切相关。IL-6 作为 MM 发病的关键细胞因子,来源于骨髓瘤细胞的自分泌和骨髓微环境基质细胞的旁分泌^[23]。STAT3/JAK2 是 IL-6 介导的核心通路之一。当 IL-6 与 IL-6 受体结合后,可诱导 gp130 亚基的活化,从而触发 JAK2 激活,随后磷酸化 STAT3 的 Y705 和 S727 位点,导致 STAT3 发生构象变化并二聚化,形成磷酸化活化

的 p-STAT3。p-STAT3 转移到细胞核,作为转录因子,通过识别启动子区域的保守序列来调节下游基因的表达^[24]。此外,IL-6/STAT3 信号通路是 MM 的关键致癌通路之一。本研究发现,IL-6 与 LINC01480 之间存在正相关性。基于此,我们推测 LINC01480 可能参与了 IL-6/STAT3 信号通路的调控过程。然而,本研究还存在样本量不足的限制性,尤其是复发的患者仅 4 例,尚需进一步扩大样本量来验证;其次,还需进一步通过基础机制实验验证 LINC01480 是否受 STAT3 直接调控。由于 MM 细胞中 STAT3 的异常激活与 lncRNA 表达异常密切相关,提示 STAT3 可能通过 DNA、RNA 和蛋白质相互作用,在染色质结构调控、基因转录及 RNA 加工等多个层面发挥重要作用。

综上,LINC01480 有望成为评估 MM 生存预后以及无创监测 MRD 的一种新指标,为 MM 的早期复发监测提供新的临床价值。靶向 LINC01480 可能为 MM 的临床治疗开辟新的思路。本研究仅基于临床数据,其作用机制尚需进一步深入探究。

【参考文献】

- [1] Xiong XD, Ren X, Cai MY, et al. Long non-coding RNAs: an emerging powerhouse in the battle between life and death of tumor cells [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 26: 28-42.
- [2] Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6): 1099-1104.
- [3] Yan W, Fan H, Xu J, et al. Prognostic value of the Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) in a real-world cohort of patients with newly-diagnosed multiple myeloma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(14): 1744-1746.
- [4] D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the international staging system (r2-iss) for overall survival in multiple myeloma: a european myeloma network (emn) report within the HARMONY project [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3406-3418.
- [5] Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Puig N, et al. Blood monitoring of circulating tumor plasma cells by next generation flow in multiple myeloma after therapy [J]. *Blood*, 2019, 134(24): 2218-2222.
- [6] Yang H, Chen Y, Zeng M, et al. Long non-coding RNA LINC01480 is activated by Foxo3a and promotes hydroquinone-induced TK6 cell apoptosis by inhibiting the PI3K/AKT pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 255: 114786.
- [7] Zhang Y, Guo S, Mao T, et al. Tumor-Derived Exosomal LINC01480 Upregulates VCAM1 Expression by Acting as a Competitive Endogenous RNA of miR-204-5p to Promote Gastric Cancer Progression [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(1): 550-562.
- [8] Ma Y, Wu C, Deng S. LINC01480 as a prognostic biomarker associated with proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(7): 3037-3046.
- [9] Matthes T, Manfroi B, Huard B. Revisiting IL-6 antagonism in multiple myeloma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 105: 1-4.
- [10] Zhang J, Chu M. Targeting of IL-6-relevant long noncoding rna profiles in inflammatory and tumorous disease [J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1139-1146.
- [11] 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(2024 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2024,63(12):1186-1195.
- [12] Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(5): 83.
- [13] 张燕,沈茵. 实时逆转录聚合酶链反应检测细胞因子表达相对定量方法的建立[J]. *中华检验医学杂志*,2003,26(10):18-20.
- [14] Meier J, Jensen JL, Dittus C, et al. Game of clones: Diverse implications for clonal hematopoiesis in lymphoma and multiple myeloma [J]. *Blood Rev*, 2022, 56: 100986.
- [15] van de Donk NW, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma [J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410-427.
- [16] Saka B, Sayitoğlu M, Istemihan Z, et al. The role of the local bone marrow renin-angiotensin system in multiple myeloma [J]. *Turk J Haematol*, 2019, 36(3): 178-185.
- [17] 李永莉,傅琼瑶,赵莲,等. 多发性骨髓瘤患者血清 HSP90 mRNA、β2-MG 的表达水平及其与患者预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*,2023,31(10):1875-1879.
- [18] 孙常铭,朴宗方,赵维川,等. 多发性骨髓瘤患者血清 LncRNA MALAT1 表达水平及临床意义[J]. *四川医学*,2021,42(11): 1121-1126.
- [19] Chen BJ, Byrne FL, Takenaka K, et al. Transcriptome landscape of long intergenic non-coding RNAs in endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3): 654-662.
- [20] Ma Y, Wu C, Deng S. LINC01480 as a prognostic biomarker associated with proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(7): 3037-3046.
- [21] Zhang Y, Guo S, Mao T, et al. Tumor-derived exosomal LINC01480 upregulates VCAM1 expression by acting as a competitive endogenous RNA of miR-204-5p to promote gastric cancer progression [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(1): 550-562.
- [22] Giannakoulas A, Nikolaidis M, Amoutzias GD, et al. A comparative analysis of transcriptomics of newly diagnosed multiple myeloma: exploring drug repurposing [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1390105.
- [23] Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 788.
- [24] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.

(收稿日期:2025-05-22;修回日期:2025-10-20)

(本文编辑:林 贇)