

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.008

肿瘤防治专题

血清 miR-214、miR-143 在急性髓性白血病中的表达水平及与疾病复发的关系

罗婷, 刘丽, 饶琦, 巫涵, 沈恺

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1463)

作者单位: 610044 成都, 四川大学华西医院血液内科/四川大学华西护理学院

通信作者: 沈恺, E-mail: 545235787@qq.com

【摘要】目的 探讨急性髓性白血病(AML)患者血清微小 RNA(miR)-214、miR-143 的表达水平,并分析二者与 AML 治疗后复发的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月四川大学华西医院血液内科治疗的 AML 患者 94 例作为研究对象(AML 组),根据 AML 患者治疗后 1 年内是否复发分为 AML 缓解亚组 60 例和 AML 复发亚组 34 例,另选择同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-214、miR-143 表达水平;Spearman 等级相关分析 AML 患者血清 miR-214、miR-143 表达与治疗复发的关系,多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 患者治疗后复发的效能。**结果** AML 组患者血清 miR-214 表达水平高于健康对照组,miR-143 表达水平低于健康对照组($t/P = 7.024 / < 0.001, 7.191 / < 0.001$);复发亚组 AML 患者血清 miR-214 表达水平高于缓解亚组,miR-143 表达水平显著低于缓解亚组($t/P = 2.940 / 0.004, 6.596 / < 0.001$);复发亚组 AML 患者 WBC 高于缓解亚组,Hb、PLT 水平低于缓解亚组($t/P = 3.788 / < 0.001, 2.093 / 0.039, 2.974 / 0.004$);AML 患者复发与血清 miR-214 表达呈正相关($r/P = 0.584 / < 0.001$),与血清 miR-143 表达呈负相关($r/P = -0.428 / < 0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,WBC 高、miR-214 高为 AML 患者复发的危险因素[$OR(95\% CI) = 1.647(1.062 \sim 2.555), 1.392(1.031 \sim 1.879)$],Hb 高、PLT 高、miR-143 高是其保护因素[$OR(95\% CI) = 0.839(0.805 \sim 0.991), 0.714(0.514 \sim 0.992), 0.768(0.606 \sim 0.974)$];ROC 曲线分析显示,血清 miR-214、miR-143 及二者联合预测 AML 复发的曲线下面积为 0.765、0.900、0.939,二者联合预测 AML 复发的效能优于单项指标预测($Z/P = 3.318 / 0.002, 2.342 / 0.019$)。**结论** AML 患者血清 miR-214 表达上调,miR-143 表达下调,二者对预测 AML 患者复发具有较好的效能。

【关键词】 急性髓性白血病;微小 RNA-214;微小 RNA-143;复发**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** A

The expression level of serum miR-214 and miR-143 in acute myeloid leukemia and their relationship with disease recurrence Luo Ting, Liu Li, Rao Qi, Wu Han, Shen Kai. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University/West China School of Nursing, Sichuan University, Sichuan Province, Chengdu 610044, China

Corresponding author: Shen Kai, E-mail: 545235787@qq.com

Funding program: Sichuan Natural Science Foundation Project (2022NSFSC1463)

【Abstract】 Objective To investigate the expression level of serum microRNA (miR) - 214 and miR-143 in patients with acute myeloid leukemia (AML), and analyze the relationship between them and relapse after AML treatment. **Methods** Ninety-four AML patients treated in the Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University from January 2019 to April 2021 were selected as the study subjects (AML group). According to whether the AML patients recurred within 1 year after treatment, they were divided into 60 AML remission subgroups and 34 AML recurrence subgroups. In addition, 50 healthy people in the same hospital were selected as the healthy control group. The expression levels of serum miR-214 and miR-143 were detected by real-time fluorescence quantitative PCR; Spearman grade correlation analysis was used to analyze the relationship between the expression of serum miR-214 and miR-143 and the relapse of AML patients after treatment. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of relapse of AML patients. The work characteristic curve (ROC) analysis of subjects was used to analyze the level of serum miR-214 and miR-143 to predict the efficacy of relapse of AML patients after treatment. **Results** The expression level of serum miR-214 in AML group was

higher than that in healthy control group, and the expression level of miR-143 was lower than that in healthy control group ($t/P=7.024/<0.001, 7.191/<0.001$). The serum miR-214 expression level of AML patients in the relapse subgroup was higher than that in the remission subgroup, and the miR-143 expression level was lower than that in the remission subgroup ($t/P=2.940/0.004, 6.596/<0.001$). The WBC of AML patients in the relapse subgroup was higher than that in the remission subgroup, and the levels of Hb and PLT were lower than those in the remission subgroup ($t/P=3.788/<0.001, 2.093/0.039, 2.974/0.004$). Recurrence of AML patients was positively correlated with the expression of serum miR-214 ($r/P=0.584/<0.001$), and negatively correlated with the expression of serum miR-143 ($r/P=-0.428/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that high WBC and miR-214 were risk factors for relapse in AML patients [$OR(95\% CI)=1.647(1.062-2.555), 1.392(1.031-1.879)$], and high Hb, PLT and miR-143 were protective factors [$OR(95\% CI)=0.839(0.805-0.991), 0.714(0.514-0.992), 0.768(0.606-0.974)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum miR-214, miR-143 and their combination to predict the recurrence of AML was 0.765, 0.900 and 0.939. The combined prediction of the two was better than the single index prediction ($Z/P=3.318/0.002, 2.342/0.019$). **Conclusion** The expression of miR-214 and miR-143 in serum of AML patients were up-regulated and down-regulated, both of which were effective in predicting the recurrence of AML patients.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; miR-214; miR-143; Recurrence

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是指髓系造血干细胞、祖细胞发生分化障碍,恶性克隆性增生导致的恶性肿瘤,具有高度异质性^[1-2]。AML 一旦发生,病情恶化可能引发患者出现严重感染、出血和器官浸润等一系列症状,导致患者预后效果差,易出现复发等现象^[3]。因此,探究 AML 复发的影响因素对提高患者预后生活质量具有重要的意义。研究发现,微小 RNA(miRNA)调控机体约 30% 的基因表达,作为促癌基因或抑癌基因参与多种疾病的发生与发展过程^[4]。大量研究表明,miR-214 在多种恶性肿瘤中异常表达,如在乳腺癌、胃癌和胰腺癌等肿瘤中呈高表达,在宫颈癌和食管鳞癌等肿瘤中呈低表达^[5-6]。miR-143 在胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中亦有异常表达,参与并调控细胞因子及相关通路表达^[7]。目前,miR-214 和 miR-143 在 AML 中的作用研究较少,因此,本研究检测 AML 患者血清 miR-214、miR-143 的表达水平,并分析二者与 AML 治疗后复发的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月四川大学华西医院血液内科治疗的 AML 患者 94 例作为研究对象(AML 组),男 48 例,女 46 例,年龄 44 ~ 73 (58.37 ± 12.41)岁。按照 AML 患者治疗后 1 年内是否复发分为 AML 缓解亚组 60 例和 AML 复发亚组 34 例,另选择同期医院体检的健康者 50 例作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,年龄 45 ~ 78 (59.18 ± 12.59)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(201811-21),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:复发诊断标准依

据“复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017 年版)”中的相关标准^[8]。(2) 纳入标准:①符合世界卫生组织关于 AML 的诊断标准^[9];②AML 患者之前未接受过放疗、化疗和分子靶向治疗;③患者均首次诊断为 AML,且临床资料和随访资料完整。(3) 排除标准:①伴有严重感染者;②伴有严重肝肾功不全等患者;③伴有严重心力衰竭或免疫缺陷患者;④伴有恶性肿瘤等相关疾病的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-214、miR-143 表达水平检测:健康对照组体检时、AML 患者入院时采集空腹肘静脉血 4 ~ 6 ml,离心留取血清置于 -80℃ 保存备用。采用实时荧光定量 PCR 方法检测血清中 miR-214、miR-143 相对表达量。使用 RNA 提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)提取各组血清中总 RNA,然后将 RNA 反转录为 cDNA,根据实时荧光定量 PCR 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)操作说明进行操作。引物序列见表 1,以 U6 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示相对表达水平。

表 1 miR-214、miR-143 PCR 反应引物序列

Tab. 1 miR-214, miR-143 PCR reaction primer sequence

基 因	引物序列	
miR-214	上游引物	5'-ACAGCAGCACAGACAGGCAGT-3'
	下游引物	5'-GCTACGGCCATACCACCCTGA-3'
miR-143	上游引物	5'-ATGGCTAGTAGCCTAGCACTAG-3'
	下游引物	5'-GATCTGATGACTACTCTGAAGTCC-3'
U6	上游引物	5'-TCCACTGGCGTCTTCACC-3'
	下游引物	5'-GGCAGAGATGATGACCCTTTT-3'

1.3.2 实验室相关指标检测:采用 BC-5000 全自动血

液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),检测 AML 患者入院时白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)。采用 BS-830 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),检测 AML 患者入院时总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)表达水平,检测试剂盒均购自美康生物科技股份有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组比较采用成组 t 检验;采用 Spearman 等级相关分析 AML 患者治疗后复发与血清 miR-214、miR-143 表达的关系;采用多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素;使用 medcal 软件绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-214、miR-143 水平检测对预测 AML 患者治疗后复发的效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较

AML 组患者血清 miR-214 表达水平高于健康对照组,miR-143 表达水平低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与 AML 组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum miR-214 and miR-143 expression levels between healthy control group and AML group

组别	例数	miR-214	miR-143
健康对照组	50	0.97 ± 0.28	1.04 ± 0.31
AML 组	94	1.39 ± 0.37	0.74 ± 0.19
t 值		7.024	7.191
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 复发亚组 AML 患者血清 miR-214 表达水平高于缓解亚组,miR-143 表达水平低于缓解亚组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.3 缓解亚组和复发亚组 AML 患者临床资料比较 复发亚组 AML 患者 WBC 高于缓解亚组,Hb、PLT 水平低于缓解亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),2 亚组患者性别、年龄、体质量、病程、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、基础病、疾病分型、脾肿大、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 AML 缓解亚组和复发亚组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum miR-214 and miR-143 expression levels between AML remission subgroup and relapse subgroup

组别	例数	miR-214	miR-143
缓解亚组	60	1.32 ± 0.29	0.84 ± 0.22
复发亚组	34	1.51 ± 0.32	0.56 ± 0.15
t 值		2.940	6.596
P 值		0.004	<0.001

表 4 缓解亚组和复发亚组 AML 患者临床病理特征比较

Tab.4 Comparison of clinical pathological characteristics of AML patients in remission subgroup and relapse subgroup

项目	缓解亚组 ($n=60$)	复发亚组 ($n=34$)	t/χ^2 值	P 值	
性别(男/女)	32/28	16/18	0.342	0.559	
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	57.59 ± 11.86	59.76 ± 12.63	0.833	0.407	
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	21.14 ± 6.48	21.85 ± 6.92	0.498	0.620	
病程($\bar{x} \pm s$,月)	11.28 ± 2.24	10.68 ± 1.95	1.306	0.195	
吸烟史[例(%)]	28(46.67)	13(38.24)	0.627	0.428	
饮酒史[例(%)]	31(51.67)	18(52.94)	0.014	0.905	
家族遗传史[例(%)]	3(5.00)	4(11.76)	1.441	0.230	
基础病 [例(%)]	高血压	13(21.67)	5(14.71)	0.679	0.410
	冠心病	8(13.33)	3(8.82)	0.427	0.513
	糖尿病	10(16.67)	6(17.65)	0.015	0.903
疾病分型 [例(%)]	M1	26(43.33)	11(32.35)	2.189	0.534
	M2	14(23.33)	8(23.53)		
	M3	16(26.67)	10(29.41)		
	M5	4(6.67)	5(14.71)		
脾肿大[例(%)]	33(55.00)	21(61.76)	0.406	0.524	
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.46 ± 0.94	4.51 ± 1.02	0.240	0.811	
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.56 ± 0.73	2.62 ± 0.79	0.372	0.711	
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.58 ± 0.42	1.64 ± 0.48	0.632	0.529	
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.79 ± 0.81	2.71 ± 0.75	0.472	0.638	
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	10.37 ± 2.90	12.84 ± 3.27	3.788	<0.001	
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	93.62 ± 20.76	84.63 ± 18.60	2.093	0.039	
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	82.64 ± 20.50	70.16 ± 17.73	2.974	0.004	

2.4 血清 miR-214、miR-143 水平与 AML 患者复发的关系分析 Spearman 等级相关分析显示,AML 患者复发与血清 miR-214 表达呈正相关,与血清 miR-143 表达呈负相关($r/P=0.584/ <0.001$, $-0.428/ <0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者治疗复发的影响因素 以 AML 患者复发为因变量(复发 = 1,缓解 = 0),以上述单因素分析中具有显著性差异的指标为自变量,WBC、Hb、PLT、miR-214 和 miR-143 水平均为连续变量。多因素 Logistic 回归分析显示,WBC 高、miR-214 高为 AML 患者复发的危险因素($P < 0.05$),而 Hb 高、PLT 高、miR-143 高为其保护因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting relapse in AML patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
WBC 高	0.499	0.224	4.962	0.026	1.647	1.062 ~ 2.555
Hb 高	-0.113	0.053	4.559	0.033	0.893	0.805 ~ 0.991
PLT 高	-0.337	0.168	4.021	0.045	0.714	0.514 ~ 0.992
miR-214 高	0.331	0.153	4.673	0.031	1.392	1.031 ~ 1.879
miR-143 高	-0.264	0.121	4.759	0.029	0.768	0.606 ~ 0.974

2.6 血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 复发的价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-214、miR-143 及二者联合预测 AML 复发的曲线下面积为 0.765、0.886、0.938,二者联合预测 AML 复发的效能优于血清 miR-214、miR-143 单独预测 ($Z/P = 3.318/0.002, 2.342/0.019$),见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 复发的价值比较

Tab. 6 Value comparison of serum miR-214 and miR-143 levels in predicting AML recurrence

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 miR-214	1.51	0.765	0.666 ~ 0.846	0.529	0.950	0.479
血清 miR-143	0.66	0.886	0.804 ~ 0.942	0.853	0.783	0.636
二者联合	—	0.938	0.868 ~ 0.977	0.912	0.883	0.795

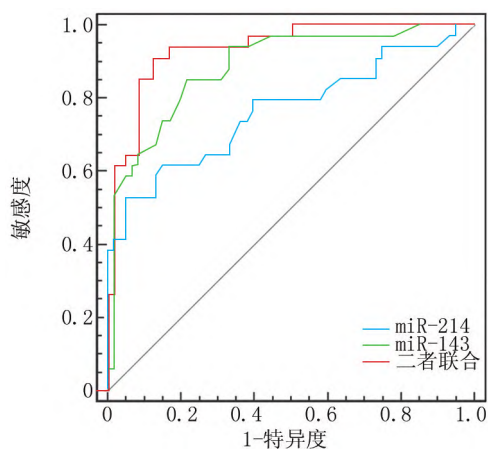


图 1 血清 miR-214 和 miR-143 水平对 AML 患者复发的预测效能

Fig. 1 The predictive effect of serum miR-214 and miR-143 levels on relapse in AML patients

3 讨论

AML 是最为常见的急性白血病之一,据统计,成年人患急性白血病类型中 80% ~ 90% 为 AML^[10]。AML 发病机制复杂、发病急、病情进展快且易复发,严

重影响患者预后生活质量^[11]。AML 主要发病特点是患者造血干细胞功能出现障碍,临床症状主要表现为乏力、贫血、细菌感染和发热等,严重者还会出现肝、脾和淋巴结肿大^[12]。目前,AML 患者主要采用化疗和干细胞移植的手段进行治疗,但大约有 70% 的患者在治疗后会复发现象,随着病情恶化发展为难治性白血病,威胁患者生命健康^[13]。因此,寻找 AML 复发的影响因素进行及时干预治疗对改善患者预后生活质量具有重要的意义。沈宏宇等^[14]研究显示,AML 复发患者血清 WBC 水平显著高于缓解患者,Hb、PLT 水平显著低于缓解患者。本研究显示,与缓解亚组比较,AML 复发亚组患者 WBC 水平更高,Hb、PLT 水平更低,与上述研究结果一致。

miRNA 是一类内源性非编码的小分子单链 RNA,在机体内广泛且稳定存在,具有高度保守性、表达阶段特异性和组织特异性等特点^[15-17]。miRNA 在体内的主要作用方式是其与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 互补配对,降解 mRNA 或抑制翻译过程,另一方面,miRNA 可以与 5'-UTR、编码序列及基因启动子的 mRNA 序列相互作用^[18-20]。正常情况下,miRNA 稳定存在于机体各个组织部位,调节蛋白质编码基因的表达,当机体出现炎症反应、肿瘤、心脑血管疾病等各类疾病时,相应的 miRNA 就会出现异常表达,可作为相关疾病诊断治疗的临床生物性指标^[21]。近年来研究发现,miRNA 的异常表达参与并影响 AML 的发生与发展,AML 属于遗传学高度异质性疾病,体内约有 200 种染色体异常,miRNA 的异常表达与染色体异常密切相关^[22]。miR-214 在多种肿瘤组织中异常表达,可能参与肿瘤疾病的发展,miR-214 在不同类型疾病中存在异质性,既可作为致癌基因发挥作用,也可作为抑癌基因缓解疾病的发展^[23]。miR-214 在机体内可调控细胞的凋亡过程,影响细胞增殖并对细胞的耐药性产生影响^[24]。王中等^[25]研究发现,食管鳞癌 (ESCC) 患者血浆 miR-214 水平较健康者明显上调,其水平变化与 ESCC 分期密切相关,ROC 曲线分析显示其可作为 ESCC 诊断的分子标志物。本研究显示,与健康人群比较,AML 患者血清 miR-214 表达明显上调,其变化趋势与 ESCC 疾病中 miR-214 表达变化一致,此外研究还发现,miR-214 表达与 AML 患者复发呈正相关,与缓解亚组比较,复发亚组 miR-214 表达明显上升,提示 miR-214 水平变化与 AML 患者治疗后复发情况密切相关。

miR-143 位于 5q33 染色体上,具有茎环结构的前体,在多种肿瘤组织中呈低表达状态,如直肠癌、乳腺癌和卵巢癌等^[26]。miR-143 通过参与细胞增殖、分化

和凋亡等过程发挥作用,影响多种疾病的发生发展^[27]。姚金晓等^[28]研究显示,AML 患者血浆和细胞系中 miR-143 表达水平显著降低($P < 0.05$),miR-143 过表达可显著抑制人髓性白血病细胞 HL60 细胞的迁移和侵袭能力。本研究显示,与健康人群比较,AML 患者血清 miR-143 表达水平明显下调,与既往研究结果一致。此外研究还发现,miR-143 表达与 AML 患者复发呈负相关,与缓解亚组比较,复发亚组 miR-143 表达明显下调,提示 miR-143 可能作为抑癌因子参与 AML 的发生与发展,其水平变化与 AML 患者复发情况密切相关。

综上所述,AML 患者血清 miR-214 水平上调,miR-143 水平下调,两者均与 AML 患者复发有关,二者联合检测可提高对 AML 患者复发的预测价值,有利于临床判断 AML 患者预后情况。但本研究未深入探讨两者影响 AML 复发的作用机制,后续需进一步设计试验进行研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗婷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘丽、沈悦:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;饶琦:提出研究思路,论文审核;巫涵:分析试验数据,进行统计学处理

参考文献

[1] Fu D, Zhang B, Wu S, et al. Prognosis and characterization of immune microenvironment in acute myeloid leukemia through identification of an autophagy-related signature[J]. *Front Immunol*, 2021, 31(12):6958-6965. DOI:10.3389/fimmu.2021.695865.

[2] Yan H, Qu J, Cao W, et al. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia immune microenvironment based on TCGA data analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(12):1971-1978. DOI:10.1007/s00262-019-02408-7.

[3] Aitken MJL, Ravandi F, Patel KP, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):13-17. DOI: 10.1186/s13045-021-01148-5.

[4] 高秋英, 荀利如, 李岚, 等. 上调 miR-125a-5p 抑制急性髓系白血病细胞系的增殖和侵袭[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(11):1594-1605. DOI:10.3969/j.issn.1001-6325.2021.11.008.

Gao QY, Xun LR, Li L, et al. Up-regulation of miR-125a-5p inhibits proliferation and invasion of acute myeloid leukemia cell lines[J]. *Basic and Clinical Medicine*, 2021, 41(11):1594-1605. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.11.008.

[5] Zhang H, Sun P, Wang YL, et al. MiR-214 promotes proliferation and inhibits apoptosis of oral cancer cells through MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7):3710-3716. DOI:10.26355/eurrev_202004_20834.

[6] Peng R, Cheng X, Zhang Y, et al. miR-214 down-regulates MKK3 and suppresses malignant phenotypes of cervical cancer cells[J].

Gene, 2020, 72(4):1441-1446. DOI: 10.1016/j.gene.2019.144146.

[7] Harati-Sadegh M, Sargazi S, Saravani M, et al. Relationship between miR-143/145 cluster variations and cancer risk: proof from a Meta-analysis[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2021, 40(5):578-591. DOI:10.1080/15257770.2021.1916030.

[8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.

Leukemia Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia (relapse/refractory) in China (2017)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2017, 38(3):183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.

[9] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[10] 潘静, 张园园, 焦霞霞, 等. CD47 分子在初诊成人急性髓系白血病患者中的表达及与临床预后的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4):1071-1078. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.015.

Pan J, Zhang YY, Jiao XX, et al. Correlation between expression of CD47 molecule in patients with newly diagnosed adult acute myeloid leukemia and clinical prognosis[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(4):1071-1078. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.015.

[11] 杨淳, 张莺莺, 张军. 急性髓系细胞白血病免疫分型特点及其与疗效、预后关系的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(3):462-465, 523. DOI: 10.11748/bimy.issn.1006-1703.2021.03.021.

Yang C, Zhang YY, Zhang J, et al. Immunophenotyping features of acute myeloid leukemia and their relationship with curative effect and prognosis[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(3):462-465, 523. DOI: 10.11748/bimy.issn.1006-1703.2021.03.021.

[12] Kantarjian HM, Short NJ, Fathi AT, et al. Acute myeloid leukemia: Historical perspective and progress in research and therapy over 5 decades[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(9):580-597. DOI:10.1016/j.clml.2021.05.016.

[13] 张蕾, 刘英, 王欢, 等. 血清 miR-203、miR-217 表达与急性髓系白血病患者预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(9):1743-1748. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.029.

Zhang L, Liu Y, Wang H, et al. Relationship between the expression of serum miR-203 and miR-217 and the efficacy and prognosis of patients with acute myeloid leukemia[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(9):1743-1748. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.029.

[14] 沈宏宇, 何川, 余娟, 等. 急性髓系白血病患者血清 miR-182-5p 和 HOXA9 mRNA 表达及与复发的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1):7-11, 23. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.

- Shen HY, He C, Yu J, et al. Expression of miR-182-5p and HOXA9 mRNA in serum of patients with acute myeloid leukemia and its relationship with recurrence[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 002.
- [15] Cheng Y, Su Y, Wang S, et al. Identification of circRNA-lncRNA-miRNA-mRNA competitive endogenous RNA network as novel prognostic markers for acute myeloid leukemia [J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 86-78. DOI: 10. 3390/genes11080868.
- [16] 阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼, 徐丽, 艾克拜尔·阿布都热衣木, 等. WT-1 mRNA 表达动态分析对成人急性髓系白血病患者早期复发风险的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 588-592, 598. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 007.
- Ayimunisa A, Xu L, Aikebaier A, et al. Predictive value of dynamic analysis of WT-1 mRNA expression for early relapse risk in adult patients with acute myeloid leukemia [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(6): 588-592, 598. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 007.
- [17] 沈宏宇, 何川, 余娟, 等. 急性髓系白血病患者血清 miR-182-5p 和 HOXA9 mRNA 表达及与复发的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 002.
- Shen HY, He C, Yu J, et al. Expression of miR-182-5p and HOXA9 mRNA in serum of patients with acute myeloid leukemia and its relationship with recurrence[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 002.
- [18] Zhang L, Nguyen LXT, Chen YC, et al. Targeting miR-126 in inv (16) acute myeloid leukemia inhibits leukemia development and leukemia stem cell maintenance [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 615-624. DOI: 10. 1038/s41467-021-26420-7.
- [19] 王真真, 李炜静. 奥佐米星对急性髓细胞性白血病的细胞毒性及其与 CD33 表达水平的关系研究[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7): 15-18.
- Wang ZZ, Li WJ. Study on cytotoxicity of Gemtuzumab Ozogamicin in acute myeloid leukemia and its relationship with expression level of CD33 [J]. China Medical Herald, 2022, 19(7): 15-18.
- [20] 张诗佳, 许旋旋, 唐元艳. 地西他滨联合维奈克拉与地西他滨联合 CAG 方案治疗老年初治急性髓系白血病的临床疗效比较[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(11): 1061-1066. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2022. 11. 13.
- Zhang SJ, Xu XX, Tang YY. Comparison of the clinical efficacy of decitabine combined with venetoclax and decitabine combined with CAG regimen in treatment of elderly patients with newly treated acute myeloid leukemia [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 15(11): 1061-1066. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2022. 11. 13.
- [21] 胡秀娟, 徐晓东. miRNA-600 在急性髓系白血病中的表达及意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 69-72. DOI: 10. 13429/j. cnki. cjr. 2020. 01. 016.
- Hu XJ, Xu XD. Expression and significance of miRNA-600 in acute myeloid leukemia [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2020, 33(1): 69-72. DOI: 10. 13429/j. cnki. cjr. 2020. 01. 016.
- [22] 缪华伟, 孔凡良, 蒋英俊, 等. miRNA-100 低表达间充质干细胞对急性髓细胞性白血病细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(20): 20-23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 20. 005.
- Miao HW, Kong FL, Jiang YJ, et al. Effects and mechanism of low expression of miR-100 in mesenchymal stem cells on proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells [J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(20): 20-23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 20. 005.
- [23] Jia J, Li H, Chu J, et al. LncRNA FAM83A-AS1 promotes ESCC progression by regulating miR-214/CDC25B axis [J]. J Cancer, 2021, 12(4): 1200-1211. DOI: 10. 7150/jca. 54007.
- [24] 周立涛, 陶善东, 史文婷, 等. 长链非编码 RNA ENST00000415964 调控 miR-214/DKK3 对急性白血病细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1959-1964. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 08. 051.
- [25] 王中平, 范晓英, 李亮亮, 等. 食管鳞癌患者血浆 miR-106b-3p 和 miR-214 检测的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2021, 21(23): 4-5, 9. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-3141. 2021. 23. 002.
- Wang ZP, Fan XY, Li LL, et al. Clinical value of plasma miR-106b-3p and miR-214 in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2021, 21(23): 4-5, 9. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-3141. 2021. 23. 002.
- [26] Luan Y, Li X, Luan Y, et al. Circulating lncRNA UCA1 promotes malignancy of colorectal cancer via the miR-143/MYO6 axis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 6(19): 790-803. DOI: 10. 1016/j. omt. 2019. 12. 009.
- [27] 黄劲龙, 方静平, 沈建箴. MicroRNA-143 对白血病细胞系 U-937 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1695-1703. DOI: 10. 19746/j. cnki. issn1009-2137. 2021. 06. 001.
- Huang JL, Fang JP, Shen JZ. The effect of microRNA-143 on the proliferation and apoptosis of leukemia cell line U-937 [J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(6): 1695-1703. DOI: 10. 19746/j. cnki. issn1009-2137. 2021. 06. 001.
- [28] 姚金晓, 杨如玉, 马海龙, 等. miR-143 通过靶向调控 HK2 的表达抑制急性髓系白血病细胞迁移和侵袭的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1397-1401. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 06. 039.
- Yao JX, Yang RY, Ma HL, et al. miR-143 inhibiting the migration and invasion of acute myelogenous leukemia via targeting hexokinase 2 [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(6): 1397-1401. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 06. 039.

(收稿日期: 2022-11-20)