

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.009

肿瘤防治专题

# 急性髓系白血病患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达及临床意义

王婧妍, 黄彬涛, 高大, 李慧婷, 韩东海



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2023LHMS08015); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2022MS014)

作者单位: 010010 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院血液内科

通信作者: 黄彬涛, E-mail: huangbintao1979@sina.com

**【摘要】目的** 分析急性髓系白血病(AML)患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达与临床病理特征以及预后的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月—2020 年 3 月内蒙古医科大学附属医院血液内科收治 AML 患者 88 例为 AML 组, 同期医院健康体检志愿者 41 例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)法检测血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达。比较不同临床病理特征 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达差异, 分析 LncRNA XIST 与 miR-196b 之间相关性以及 LncRNA XIST、miR-196b 与 AML 患者预后的关系。**结果** AML 组血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达高于健康对照组( $t/P=12.820/ <0.001$ ,  $14.405/ <0.001$ )。NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数  $\geq 10 \times 10^9/L$  的 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达显著高于 NCCN 分级低中危、无髓外浸润、白细胞计数  $< 10 \times 10^9/L$  的 AML 患者(LncRNA XIST:  $t/P=8.410/ <0.001$ ,  $5.830/ <0.001$ ,  $5.430/ <0.001$ ; miR-196b:  $t/P=7.261/ <0.001$ ,  $5.658/ <0.001$ ,  $10.329/ <0.001$ )。AML 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-196b 表达呈正相关( $r/P=0.423/ <0.001$ )。高 LncRNA XIST 表达、高 miR-196b 表达 AML 患者 OS 率低于低 LncRNA XIST 表达、低 miR-196b 表达( $\chi^2/P=12.290/ <0.001$ ,  $5.413/0.012$ )。Cox 回归分析显示, NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数  $\geq 10 \times 10^9/L$ 、高 LncRNA XIST 表达、高 miR-196b 表达是影响 AML 患者预后不良的危险因素[OR(95% CI) = 1.881(1.201 ~ 2.947)、1.540(1.113 ~ 2.133)、1.484(1.180 ~ 1.767)、1.655(1.172 ~ 2.337)、1.508(1.171 ~ 1.942)]。**结论** AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达均增高, 且与 AML 恶性临床病理特征以及不良预后的发生有关。

**【关键词】** 急性髓系白血病; 临床病理; 预后; 微小核糖核酸; 长链非编码核糖核酸**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** A

**The expression and clinical significance of serum LncRNA XIST and miR-196b in patients with acute myeloid leukemia** Wang Jingyan, Huang Bintao, Gao Da, Li Huiping, Han Donghai. Department of Hematology, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Inner Mongolia, Hohhot 010010, China

Corresponding author: Huang Bintao, E-mail: huangbintao1979@sina.com

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia (2023LHMS08015); General Project of Inner Mongolia Medical University (YKD2022MS014)

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between the expression of serum LncRNA XIST and miR-196b, clinical pathological features, and prognosis in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 88 AML patients admitted to the Hematology Department of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital from March 2016 to March 2020 were selected as the AML group, while 41 health examination volunteers from the hospital during the same period were selected as the healthy control group. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression of serum LncRNA XIST and miR-196b. Compare the expression differences of serum LncRNA XIST and miR-196b in AML patients with different clinical and pathological characteristics, analyze the correlation between LncRNA XIST and miR-196b, and the relationship between LncRNA XIST and miR-196b and the prognosis of AML patients. **Results** The expression of serum LncRNA XIST and miR-196b in the AML group was higher than that in the control group ( $t/P=12.820/ <0.001$ ,  $14.405/ <0.001$ ). The expression of serum LncRNA XIST and miR-196b in AML patients with NCCN grading high-risk, extramedullary infiltration, white blood cell count  $\geq 10 \times 10^9/L$  is higher than that in NCCN grading with low to medium risk, no extramedullary infiltration, and white blood cell count  $< 10 \times 10^9/L$  AML patients

(LncRNA XIST:  $t/P=8.410/ <0.001$ ,  $5.830/ <0.001$ ,  $5.430/ <0.001$ ; miR-196b:  $t/P=7.261/ <0.001$ ,  $5.658/ <0.001$ ,  $10.329/ <0.001$ ). There is a positive correlation between serum LncRNA XIST and miR-196b expression in AML patients ( $r/P=0.423/ <0.001$ ). The OS rate of AML patients with high LncRNA XIST expression and high miR-196b expression is lower than that of low LncRNA XIST expression and low miR-196b expression ( $\chi^2/P=12.290/ <0.001$ ,  $5.413/0.012$ ). Cox regression analysis showed high risk of NCCN grading, extramedullary infiltration, and white blood cell count  $\geq 10 \times 10^9/L$ , high LncRNA XIST expression, and high miR-196b expression are risk factors for poor prognosis in AML patients [OR (95% CI)=1.881 (1.201 – 2.947), 1.540 (1.113 – 2.133), 1.484 (1.180 – 1.767), 1.655 (1.172 – 2.337), and 1.508 (1.171 – 1.942)]. **Conclusion** The expression of LncRNA XIST and miR-196b in serum of AML patients is increased, which is related to the malignant clinical and pathological characteristics of AML and the occurrence of adverse prognosis.

**【Key words】** Acute myeloid leukemia; Clinicopathology; Prognosis; Micro ribonucleic acid; Long noncoding RNA

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是最常见的一种侵袭性恶性血液肿瘤,起源于产生血细胞的骨髓细胞异常增殖,尽管 AML 的治疗技术不断改进,但随着疾病的发展 AML 细胞迅速进入血液甚至转移到淋巴结和脾脏、肝脏、脑等人体重要器官,导致预后不良,长期生存率偏低<sup>[1]</sup>。微小核糖核酸 (microRNAs) 和长链非编码核糖核酸 (long noncoding RNA, LncRNAs) 可影响蛋白质合成,调节抑癌或致癌基因表达,在 AML 癌症生物学中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA X 染色体失活特异性转录因子 (LncRNA XIST) 是一种致癌基因,在非小细胞肺癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中过表达,促使癌细胞增殖侵袭和对化疗耐药<sup>[3-4]</sup>。miR-196b 也是一种致癌基因,在非小细胞肺癌、卵巢癌等实体肿瘤中高表达,可增强癌细胞的迁移和浸润,与预后不良显著相关<sup>[5-6]</sup>。现分析血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达与 AML 患者临床病理特征以及预后的关系,旨在为临床病情分析和预后评估提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 3 月—2020 年 3 月内蒙古医科大学附属医院血液内科收治的 AML 患者 88 例为 AML 组,男 59 例,女 29 例;年龄:  $<50$  岁 55 例,  $\geq 50$  岁 33 例;AML 分型: M2、M3 62 例, M4、M5 26 例;NCCN 分级: 低中危 46 例, 高危 42 例;髓外浸润 21 例;骨髓原始细胞比  $\geq 50\%$  63 例,  $<50\%$  25 例;白细胞计数  $\geq 10 \times 10^9/L$  31 例,  $<10 \times 10^9/L$  57 例。另选择同期于医院体检中心体检的健康志愿者 41 例为健康对照组,男 23 例,女 18 例,年龄  $<50$  岁 26 例,  $\geq 50$  岁 15 例。2 组性别和年龄比较差异无统计学意义,具有可比性 ( $P > 0.05$ )。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (S. 2016029),受试者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学分型确诊为

AML; ②临床资料完整; ③定期接受随访。(2) 排除标准: ①其他类型白血病或血液肿瘤,比如急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症等; ②入组前接受抗肿瘤治疗; ③合并严重肝肾功能障碍和心肺疾病; ④合并自身免疫性疾病、感染性疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 LncRNA XIST、miR-196b 表达检测: AML 患者入组次日 (健康对照组体检当日) 采集空腹外周静脉血 3 ml 注入干燥试管,取血液凝固后上层液离心,取上层液  $-80^\circ\text{C}$  保存待检。取血清样本采用血液 RNA 分离试剂盒 (美国赛默飞公司) 按照说明书提取总 RNA,琼脂糖凝胶电泳选取吸光值 260/280 在 1.8 ~ 2.0 的总 RNA,采用 RT-qPCR 试剂盒 (美国 Promega 公司) 将总 RNA 逆转录为 cDNA。Real-Time qPCR 试剂盒 (德国 QIAGEN 公司), 7500 实时 PCR 系统 (美国 Applied Biosystems 公司) 定量检测 LncRNA XIST、miR-196b 表达。引物序列: LncRNA XIST, 正向, 5'-AAT-GACTGCCACTGCTGGG-3', 反向, 5'-GTGTAGGTGGT-TCCCCAAGG-3'; miR-196b, 正向, 5'-TAGGTACCACTT-TATCCCCTTCACCA-3', 反向, 5'-ATCTCGAGGCAGG-GAGAGAGGAATAA-3'; U6, 正向, 5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3', 反向, 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应条件:  $95^\circ\text{C}$  15 min,  $94^\circ\text{C}$  15 s,  $55^\circ\text{C}$  30 s,  $70^\circ\text{C}$  30 s, 共 40 个循环。反应体系: Power SYBR<sup>®</sup> Green PCR Master Mix 2.5  $\mu\text{l}$ , cDNA 2  $\mu\text{l}$  (12.5 ng) 特异引物, RNase-Free ddH<sub>2</sub>O 21  $\mu\text{l}$ 。以 U6 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法检测 LncRNA-XIST、miR-196b 相对表达量。

1.3.2 随访: AML 患者出院后均定期电话随访以及门诊复查,第 1 年每 3 个月复查 1 次,之后每 6 个月复查 1 次,随访截至 2023 年 3 月。记录患者生存情况,总生存期 (OS) 定义为自诊断到因任何原因死亡或最后一次随访的时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较

采用独立样本 *t* 检验; Pearson 相关分析 LncRNA XIST 与 miR-196b 之间相关性; Kaplan-Meier 和 Log-Rank 检验不同 LncRNA XIST、miR-196b 表达 AML 患者生存率的差异; COX 回归分析影响 AML 患者预后的危险因素。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达比较  
AML 组血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达高于健康对照组 (*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 AML 组和健康对照组血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum LncRNA XIST and miR-196b expression between AML group and healthy control group

组别	例数	LncRNA XIST	miR-196b
健康对照组	41	2.12 ± 0.63	1.12 ± 0.45
AML 组	88	5.23 ± 1.49	3.65 ± 1.08
<i>t</i> 值		12.820	14.405
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病理特征 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达比较 NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数  $\geq 10 \times 10^9/L$  的 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达高于 NCCN 分级低中危、无髓外浸润、白细胞计数  $< 10 \times 10^9/L$  的 AML 患者 (*P* < 0.01), 不同性别、年龄、AML 分型、骨髓原始细胞比例 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

2.3 LncRNA XIST 与 miR-196b 的相关性分析 AML 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-196b 表达呈正相关 ( $r = 0.423, P < 0.001$ )。

2.4 不同 LncRNA XIST、miR-196b 表达 AML 患者生存分析 中位随访 51 (36 ~ 72) 个月, 随访期间死亡 55 例, 存活 33 例。高 LncRNA XIST 表达 ( $\geq 5.23, 45$  例)、高 miR-196b 表达 ( $\geq 3.65, 46$  例) AML 患者 OS 率分别为 24.44%、28.26%, 分别低于低 LncRNA XIST 表达 ( $< 5.23, 43$  例)、低 miR-196b 表达 ( $< 3.65, 42$  例) 的 51.16%、47.62%, 差异均有统计学意义 (Log-Rank  $\chi^2/P = 12.290/ < 0.001, 5.413/0.012$ ), 见图 1。

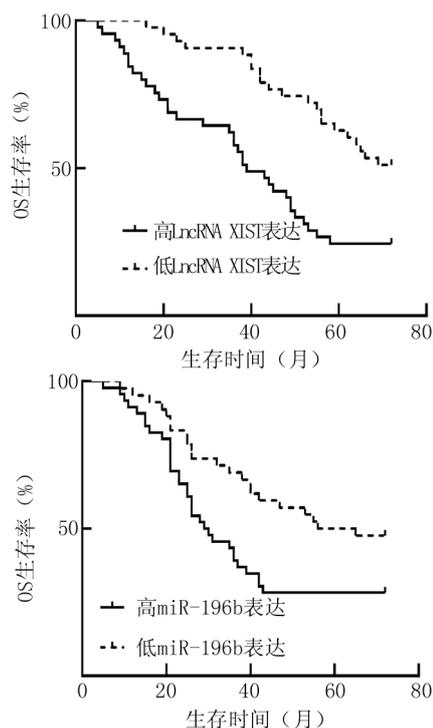


图 1 不同 LncRNA XIST、miR-196b 表达 AML 患者生存曲线  
Fig.1 Survival curve of AML patients with different LncRNA XIST and miR-196b expressions

表 2 不同病理特征 AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum LncRNA XIST and miR-196b expression in AML patients with different pathological characteristics

项目	例数	LncRNA XIST	<i>t</i> / <i>P</i> 值	miR-196b	<i>t</i> / <i>P</i> 值
性别	男	5.29 ± 1.36	0.564/0.574	3.70 ± 0.89	0.681/0.498
	女	5.11 ± 1.50		3.55 ± 1.12	
年龄	< 50 岁	5.19 ± 1.43	0.369/0.713	3.52 ± 1.21	1.507/0.135
	$\geq 50$ 岁	5.30 ± 1.21		3.87 ± 0.72	
AML 分型	M2、M3	5.29 ± 1.09	0.777/0.439	3.75 ± 1.02	1.414/0.161
	M4、M5	5.09 ± 1.13		3.41 ± 1.05	
NCCN 分级	低中危	4.63 ± 0.73	8.410/ <0.001	3.22 ± 0.69	7.261/ <0.001
	高危	5.89 ± 0.67		4.12 ± 0.43	
髓外浸润	有	5.92 ± 0.53	5.830/ <0.001	4.23 ± 0.41	5.658/ <0.001
	无	5.01 ± 0.65		3.47 ± 0.57	
骨髓原始细胞比例	< 50%	5.16 ± 1.13	0.433/0.666	3.52 ± 1.06	0.828/0.410
	$\geq 50%$	5.26 ± 0.91		3.70 ± 0.86	
白细胞计数	$< 10 \times 10^9/L$	4.93 ± 0.72	5.430/ <0.001	3.31 ± 0.45	10.329/ <0.001
	$\geq 10 \times 10^9/L$	5.79 ± 0.69		4.28 ± 0.36	

2.5 影响 AML 患者预后的多因素 COX 回归分析  
以 AML 患者预后为因变量(赋值:0 = 存活,1 = 死亡),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量,进行 AML 患者预后的多因素 COX 回归分析,结果显示:NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数  $\geq 10 \times 10^9/L$ 、高 LncRNA XIST 表达、高 miR-196b 表达是影响 AML 患者预后不良的危险因素( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 影响 AML 患者预后的多因素 COX 回归分析

Tab. 3 COX regression analysis of multiple factors affecting the prognosis of AML patients

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR(95% CI)
常数项	10.658	2.452	18.893	<0.001	-
NCCN 分级高危	0.632	0.229	7.617	0.001	1.881(1.201 ~ 2.947)
髓外浸润	0.432	0.166	6.773	0.002	1.540(1.113 ~ 2.133)
WBC $\geq 10 \times 10^9/L$	0.395	0.117	11.398	<0.001	1.484(1.180 ~ 1.767)
LncRNA XIST 高	0.504	0.176	8.200	<0.001	1.655(1.172 ~ 2.337)
miR-196b 高	0.411	0.129	10.151	<0.001	1.508(1.171 ~ 1.942)

### 3 讨论

AML 是一种遗传、表观遗传和临床异质性疾病,其特征是骨髓和外周血中未成熟髓系细胞的积累和扩增,导致正常造血功能的失败。AML 的发生与复杂多变的基因突变有关,使其在分子特征、发病机制、临床表现等方面具有很大的异质性<sup>[7]</sup>。LncRNA 是长度超过 200 个核苷酸且缺乏有意义的开放阅读框的非编码 RNA,参与基因表达的表观遗传调控,在骨髓细胞分化和成熟中发挥重要作用,参与正常造血和 AML 的发生<sup>[8]</sup>。miRNAs 是一种约有 22 个核苷酸的小 RNA,通过调控表观遗传改变、转录因子或癌蛋白改变等参与 AML 的发病过程<sup>[9]</sup>。

本研究发现,AML 患者血清中 LncRNA XIST 表达较健康对照组显著上调,且 LncRNA XIST 过表达与 NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数增加、低生存率有关,可见 LncRNA XIST 在 AML 中发挥促癌基因作用。Wang 等<sup>[10]</sup>也发现 AML 骨髓细胞中 LncRNA XIST 表达上调,沉默 LncRNA XIST 可抑制细胞活性和对化疗耐药。LncRNA XIST 是最早被发现的 LncRNA 之一,主要负责 X 染色体失活,雄性和雌性性染色体之间剂量补偿的进化过程,LncRNA XIST 可招募染色质修饰酶参与染色质结构的调控,从而导致 LncRNA XIST 调控的致癌或抑癌基因的表达发生变化,参与癌症发生过程<sup>[11]</sup>。研究显示 LncRNA XIST 在结直肠癌、肺癌、口腔癌中表达增高<sup>[12-14]</sup>,下调 LncRNA XIST 表达可显著抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭,诱导其凋

亡。分析 LncRNA XIST 参与 AML 的机制:首先,LncRNA XIST 通过靶向抑制其下游基因 miR-29a 表达上调髓细胞增生原癌基因,增加 AML 细胞活力,促进其增殖<sup>[14]</sup>。其次,组蛋白去乙酰化酶(HDAC1)作为表观遗传调控因子,在肿瘤发生发展中发挥重要作用,HDAC1 表达上调可导致 AML 癌细胞侵袭和迁移,LncRNA XIST 可通过海绵化 miR-34a 在 AML 细胞中上调 HDAC1 表达,促使 AML 细胞增殖<sup>[15]</sup>。可见 LncRNA XIST 过表达有助于 AML 细胞增殖,导致 AML 病情恶性进展和不良预后的发生。

本研究发现,miR-196b 在 AML 患者中表达上调,miR-196b 高表达与 NCCN 分级高危、髓外浸润、白细胞计数增加、低生存率有关,miR-196b 高表达可能促使 AML 恶性进展和预后不良。Xu 等<sup>[16]</sup>研究也显示 miR-196b 过表达与儿童 AML 总生存率较低之间存在显著关联。miR-196b 属于 miR-196 家族,位于染色体 7p15.2 上,在食管癌、非小细胞肺癌中过表达<sup>[17-18]</sup>,可促进癌细胞增殖、细胞侵袭、淋巴结转移并阻断癌细胞凋亡,导致癌细胞对化疗和放疗耐药。分析 miR-196b 参与 AML 的机制:首先,CDKN1B(p27kip1)是 miR-196b 的直接靶点,miR-196b 通过靶向抑制 p27Kip1 的表达减少白血病潜伏期和白血病干细胞数量增加,拮抗 miR-196b 活性则增加 p27Kip1 表达抑制 AML 细胞增殖和生长<sup>[19]</sup>。其次,TLR 信号通路激活可诱导免疫刺激反应,抑制造血干细胞的恶性克隆和增殖<sup>[20]</sup>,miR-196b 直接靶向 TLR 先天免疫信号通路及其通路中的细胞因子等抑制 TLR 信号传导,维持 AML 细胞未成熟状态,恶性增殖和存活<sup>[21-22]</sup>。由此可见 miR-196b 在 AML 可能发挥促癌基因作用,导致 AML 恶性进展。

在恶性肿瘤发生和进展过程中,LncRNAs 可通过靶向 microRNAs 调控抑癌或促癌基因表达,影响细胞增殖和凋亡,本研究相关性分析表明 LncRNA XIST 与 miR-196b 表达呈正相关,研究显示 miR-196b 是 LncRNA XIST 的下游靶点,LncRNA XIST 调控 miR-196b 的表达<sup>[23]</sup>,因此推测 LncRNA XIST 与 miR-196b 之间可能存在相互作用机制,两者过表达协同促使 AML 细胞恶性增殖,导致 AML 预后不良的发生。

综上,AML 患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达均增高,高 LncRNA XIST、miR-196b 表达与 AML 恶性生物学行为以及不良预后的发生有关。LncRNA XIST 可能通过调控 miR-196b 表达促使 AML 恶性进展。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

## 作者贡献声明

王婧妍:设计研究方案、研究流程,数据收集,实施研究过程,撰写论文;黄彬涛:提出研究方向、研究思路、研究选题,分析试验数据;高大:提出研究思路,论文审核;李慧婷:数据收集,分析整理;韩东海:数据收集,修订论文,论文终审

## 参考文献

- [1] 陈晓奉,王蒙,李忠玉,等. Venetoclax 联合化疗治疗复发/难治性急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国全科医学,2022,25(8):957-962. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.02.005.  
Chen XF, Wang M, Li ZY, et al. Clinical study of Venetoclax combined with chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of General Medicine, 2022, 25(8):957-962. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.02.005.
- [2] Li H, Bi K, Feng S, et al. MiR-140 targets lncRNA DNAJC3-AS1 to suppress cell proliferation in acute myeloid leukemia[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2022, 14(1):e2022005. DOI: 10.4084/MJHID.2022.005.
- [3] Liu J, Yao L, Zhang M, et al. Downregulation of lncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(18):7830-7846. DOI: 10.18632/aging.102291.
- [4] Liu H, Deng H, Zhao Y, et al. lncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):279. DOI:10.1186/s13046-018-0950-9.
- [5] Li H, Feng C, Shi S. miR-196b promotes lung cancer cell migration and invasion through the targeting of GATA6[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):247-252. DOI:10.3892/ol.2018.8671.
- [6] Li Y, Li J, Liu Z, et al. High expression of miR-196b predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:9797-9806. DOI:10.2147/OTT.S254942.
- [7] 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):868. DOI:10.3390/genes11080868.
- [8] Li P, Li J, Wen F, et al. A novel cuproptosis-related lncRNA signature: Prognostic and therapeutic value for acute myeloid leukemia[J]. Front Oncol, 2022, 12:966920. DOI: 10.3389/fonc.2022.966920.
- [9] Xin X, Xu Z, Wei J, et al. MiR-376a-3p increases cell apoptosis in acute myeloid leukemia by targeting MTIX[J]. Cancer Biol Ther, 2022, 23(1):234-242. DOI:10.1080/15384047.2022.2054243.
- [10] Wang C, Li L, Li M, et al. Silencing long non-coding RNA XIST suppresses drug resistance in acute myeloid leukemia through down-regulation of MYC by elevating microRNA-29a expression[J]. Mol Med, 2020, 26(1):114. DOI:10.1186/s10020-020-00229-4.
- [11] Liu H, Wang D, Kan S, et al. The role of lncRNAs and XIST in oral cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:826650. DOI: 10.3389/fcell.2022.826650.
- [12] Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: Functions and mechanisms in colon cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):167. DOI:10.1186/s12943-020-01287-2.
- [13] Liu JH, Li C, Cao L, et al. Cucurbitacin B regulates lung cancer cell proliferation and apoptosis via inhibiting the IL-6/STAT3 pathway through the lncRNA XIST/miR-let-7c axis[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):154-162. DOI:10.1080/13880209.2021.2016866.
- [14] Tao B, Wang D, Yang S, et al. Cucurbitacin B Inhibits cell proliferation by regulating X-Inactive specific transcript expression in tongue cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:651648. DOI: 10.3389/fonc.2021.651648.
- [15] Wen C, Lu X, Sun Y, et al. Naringenin induces the cell apoptosis of acute myeloid leukemia cells by regulating the lncRNA XIST/miR-34a/HDAC1 signaling[J]. Heliyon, 2023, 9(5):e15826. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15826.
- [16] Xu L, Guo Y, Yan W, et al. High level of miR-196b at newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia predicts a poor outcome[J]. EXCLI J, 2017, 16:197-209. DOI:10.17179/excli2016-707.
- [17] Chen C, Ma Z, Jiang H. EMT participates in the regulation of exosomes secretion and function in esophageal cancer cells[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20:15330338211033077. DOI: 10.1177/15330338211033077.
- [18] Liang G, Meng W, Huang X, et al. miR-196b-5p-mediated downregulation of TSPAN12 and GATA6 promotes tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(8):4347-4357. DOI:10.1073/pnas.1917531117.
- [19] Meyer SE, Muench DE, Rogers AM, et al. miR-196b target screen reveals mechanisms maintaining leukemia stemness with therapeutic potential[J]. J Exp Med, 2018, 215(8):2115-2136. DOI:10.1084/jem.20171312.
- [20] Ignatz-Hoover JJ, Wang H, Moreton SA, et al. The role of TLR8 signaling in acute myeloid leukemia differentiation[J]. Leukemia, 2015, 29(4):918-926. DOI:10.1038/leu.2014.293.
- [21] 罗婷,刘丽,饶琦,等.血清 miR-214, miR-143 在急性髓系白血病中的表达水平及与疾病复发的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(2):155-160. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.008.  
Luo T, Liu L, Rao Q, et al. The expression level of serum miR-214 and miR-143 in acute myeloid leukemia and their relationship with disease re-currence[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2023, 22(2):155-160. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.008.
- [22] Gamlen HA, Romer-Seibert JS, Lawler ME, et al. miR-196b-TLR7/8 signaling axis regulates innate immune signaling and myeloid maturation in DNMT3A-Mutant AML[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(20):4574-4586. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1598.
- [23] 刘军,郑慧敏,丁洋洋,等. lncRNA XIST 在急性髓系白血病中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(9):1439-1443. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.022.  
Liu J, Zheng HM, Ding YY, et al. Expression of lncRNA XIST in acute myeloid leukemia and its clinical significance[J]. Journal of Anhui Medical University, 2019, 54(9):1439-1443. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.022.

(收稿日期:2023-06-06)