

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.012

论著·临床

急性髓系白血病患者血清 LncRNA PVT1、miR-486-5p 表达及预后价值

陈珊, 安和兵, 王腾飞, 宗广帅, 周蕾



基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20200492)

作者单位: 075100 河北张家口, 河北北方学院附属第二医院检验科(陈珊、安和兵), 血液科(王腾飞、宗广帅、周蕾)

通信作者: 安和兵, E-mail: 15933333307@163.com

【摘要】目的 探讨急性髓系白血病(AML)患者血清长链非编码 RNA PVT1 基因(LncRNA PVT1)、微小 RNA-486-5p(miR-486-5p)表达水平与疾病病理特征和预后的关系。**方法** 回顾性选取 2017 年 4 月—2019 年 3 月河北北方学院附属第二医院血液科就诊的 AML 患者 100 例为 AML 组, 选取同期健康体检者 100 例为健康对照组, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清 LncRNA PVT1、miR-486-5p 相对表达量; 采用 Pearson 相关法分析 AML 患者血清 LncRNA PVT1 与 miR-486-5p 水平的相关性; Kaplan-Meier 法分析 AML 患者生存曲线; 采用 Cox 回归分析评价影响 AML 患者预后的危险因素。**结果** AML 组患者 LncRNA PVT1 水平高于健康对照组, miR-486-5p 水平低于健康对照组($t/P = 15.403 / < 0.001, 18.305 / < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示, AML 患者 LncRNA PVT1 与 miR-486-5p 水平呈负相关($r = -0.261, P < 0.01$); 不同白细胞计数、骨髓原始细胞比率、NCCN 危险分层患者 LncRNA PVT1、miR-486-5p 水平比较差异有统计学意义(LncRNA PVT1: $t/P = 2.934 / 0.004, 2.901 / 0.005, 10.985 / < 0.001$; miR-486-5p: $t/P = 2.598 / 0.012, 2.604 / 0.012, 8.593 / < 0.001$)。LncRNA PVT1 高水平表达者 3 年总生存率低于 LncRNA PVT1 低水平表达者($\chi^2 / P = 14.16 / < 0.001$), miR-486-5p 高水平表达者 3 年总生存率高于 miR-486-5p 低水平表达者($\chi^2 / P = 16.82 / < 0.001$)。Cox 回归分析显示, LncRNA PVT1 高表达、miR-486-5p 低表达、NCCN 危险分层高是急性髓系白血病患者预后不良的危险因素[RR(95% CI) = 1.982(1.148 ~ 2.993), 1.668(1.085 ~ 2.641), 1.659(1.068 ~ 2.602)]。**结论** AML 患者 LncRNA PVT1 高表达, miR-486-5p 低表达, 二者水平与白细胞计数、骨髓原始细胞比率、NCCN 危险分层和患者预后有关。

【关键词】 急性髓系白血病; 长链非编码 RNA PVT1 基因; 微小 RNA-486-5p; 病理特征; 预后**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** A

Expression and prognostic value of serum LncRNA PVT1, miR-486-5p in patients with acute myeloid leukemia

Chen Shan*, An Hebing, Wang Tengfei, Zong Guangshuai, Zhou Lei. * Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075100, China

Funding program: Research Fund Project of Hebei Provincial Health Commission (20200492)

Corresponding author: An Hebing, E-mail: 15933333307@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the serum expression levels of long non-coding RNAPVT1 gene (LncRNAPVT1) and microRNA-486-5p (miR-486-5p) in plasma and the pathological characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia (AML) patients. **Methods** One hundred patients with AML were selected as AML group and 100 healthy subjects were selected as healthy control group. The relative expression levels of serum LncRNA PVT1 and miR-486-5p were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Pearson correlation method was used to evaluate the correlation between serum LncRNA PVT1 and miR-486-5p in AML patients and its relationship with pathological characteristics. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival curve of AML patients, and Cox regression analysis was used to evaluate the risk factors affecting the prognosis of AML patients. **Results** The levels of LncRNA PVT1 in AML experimental group patients were higher than those in the healthy control group. the levels of miR-486-5p in AML experimental group patients were lower than those in the healthy control group ($t/P = 15.403 / < 0.001, 18.305 / < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that LncRNA PVT1 was negatively correlated with miR-486-5p level in AML group ($r = -0.261, P < 0.01$). There were statistically significant differences in leukocyte count, bone marrow original cell ratio, prognostic risk stratification, LncRNA PVT1 and miR-486-5p levels in AML group (LncRNA PVT1: $t/P = 2.934 / 0.004, 2.901 / 0.005, 10.985 / < 0.001$; miR-486-5p: $t/P = 2.598 / 0.012, 2.604 / 0.012, 8.593 / < 0.001$). The 3-year overall survival rate of those

with high expression of LncRNA PVT1 was lower than those with low expression of LncRNA PVT1($\chi^2/P=14.160/ <0.001$), and the 3-year overall survival rate of those with high expression of miR-486-5p was higher than that of those with low expression of miR-486-5p($\chi^2/P=16.820/ <0.001$). Comprehensive analysis of study data showed that high level of LncRNA PVT1 expression and low level of miR-486-5p expression were risk factors for poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia[*RR(95% CI) = 1.982(1.148 - 2.993) , 1.668(1.085 - 2.641) , 1.659(1.068 - 2.602)*]. **Conclusion** The high expression of LncRNA PVT1 and low expression of miR-486-5p in AML patients are related to white blood cell count, bone marrow primitive cell ratio, risk stratification of prognosis and patient prognosis.

[Key words] Acute myeloid leukemia; Long non-coding RNA PVT1 gene; Micro RNA-486-5p; Pathological characteristics; Prognosis

急性白血病是一种由于造血干细胞基因突变而形成的原始细胞恶性克隆性疾病,其发生和发展涉及多种基因和信号通路的异常,急性白血病的发生可能与遗传、环境、生活方式等多种因素有关^[1]。急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人急性白血病最常见类型,尽管 AML 的诊治在近年来取得一定进展,但长期生存率仍较低^[2],主要受累细胞为骨髓细胞,AML 的发病率和病死率相对较高,且随着年龄的增长而增加。目前,化疗仍然是 AML 的主要治疗方式,但存在耐药性、预后差、复发率高等缺点,严重影响了治疗效果,因此寻找新的生物标志物为临床提供新的诊断和评估显得尤为重要^[3]。近年研究表明^[4-5],长链非编码 RNA(LncRNA)、微小 RNA(miRNA)与 AML 关系密切,参与白血病细胞增殖、生长、分化、凋亡等过程。LncRNA PVT1 位于染色体 8q24,研究表明其在正常组织中低水平表达,在各种恶性肿瘤和肿瘤细胞系中高表达,如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌和白血病等^[6-8],可用于多种恶性肿瘤的诊断和预后预测。miR-486-5p 是近年新发现的一种 miRNA,研究报道其在结直肠癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤中发挥抑癌因子的作用,可作为癌症诊断新型生物标志物^[9-10],但在急性髓系白血病中的作用未见相关报道。本研究拟观察 AML 患者血清中 LncRNA PVT1、miR-486-5p 的表达水平,分析二者与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 4 月—2019 年 3 月河北北方学院附属第二医院血液科就诊的 AML 患者 100 例,作为 AML 组,其中男 54 例,女 46 例,年龄 38~70(56.68±8.25)岁,选取同期健康体检者 100 例为健康对照组,其中男 55 例,女 45 例,年龄 36~70(55.89±8.41)岁;2 组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(202021),全部受试者及其家属均知情并签署知情并同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①AML 诊断符合

《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)》^[10];②经骨髓细胞形态学、免疫学、染色体检查确诊者;③初诊患者,入院前未接受任何抗肿瘤治疗;④年龄 > 18 岁;⑤可配合治疗;⑥临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②合并其他血液疾病者;③严重心、肝、肺、肾病等患者;④患急性早幼粒细胞白血病;⑤既往多药过敏史或过敏性体质者。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、实验室检查、骨髓穿刺检查等信息,并进行美国国立综合癌症网络(NCCN)危险分层,记录患者基本信息。

1.3.2 血清 LncRNA PVT1、miR-486-5p 表达水平检测:全部受试者早晨空腹采集肘静脉血 10 ml,3 500 r/min 离心 15 min(山东百欧公司型号 TDL-420R 离心机),分离血清 -80 ℃ 保存待测,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清 LncRNA PVT1、miR-486-5p 相对表达量,根据试剂盒说明书进行操作,提取总 RNA,在设定好反应体系的荧光定量 PCR 仪连续检测荧光并进行扩增,反应条件为 94 ℃ 5 min,94 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s;72 ℃ 30 s,共 40 个扩增循环;相对表达量用 2^{-ΔΔCt}法计算。将 LncRNA PVT1 基因内参设定为 GAPDH,miR-486-5p 内参设定为 U6,分析时将内参设定为 1,得到 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 的相对定量值。引物序列由上海生工合成,见表 1。

表 1 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 引物序列

Tab. 1 Primer sequences of LncRNA PVT1 and miR-486-5p

基因	上游引物	下游引物
miR-486-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGT-3'	5'-CTCAACTGGTGTCTGTGCTGA-3'
U6	5'-GAAACACCCGTGCTCGCTT-3'	5'-TGCTAATCTTCTCTGTATCC-3'
LncRNA PVT1	5'-GCCTTCCTCCTTCTGGAAG-3'	5'-GGTCCAGGTGGAGTCAATG-3'
GAPDH	5'-TGAACGGGAAGCTCACTGG-3'	5'-GCTTACCACCTTCTTGTATGTC-3'

2.5 AML 患者血清 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 表达水平与预后的关系 AML 患者以 LncRNA PVT1 基因表达量的中位值 3.415 作为界值,高于中位值为高表达(46 例),低于中位值为低表达(54 例);以 miR-486-5p 基因表达量的中位值 0.320 作为界值,高于中位值为高表达(41 例),低于中位值为低表达(59 例),计算各组总生存率。2 年的随访结果显示,100 例 AML 患者存活 62 例,总生存率为 62.00%,其中 LncRNA PVT1 低表达组生存率 75.93% (41/54),LncRNA PVT1 高表达组生存率 45.65% (21/46),2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 14.160, P < 0.001$)。miR-486-5p 低表达组生存率 40.68% (24/59),miR-486-5p 高表达组生存率 92.68% (38/41),2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 16.820, P < 0.001$)。见图 2、图 3。

2.6 Cox 回归分析 AML 患者预后的危险因素 以 AML 患者预后为因变量(1 = 不良,0 = 良好),将单因素分析结果中有差异的项目作为自变量纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,NCCN 危险分层高、LncRNA PVT1 高表达、miR-486-5p 低表达是 AML 患者不良预后的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

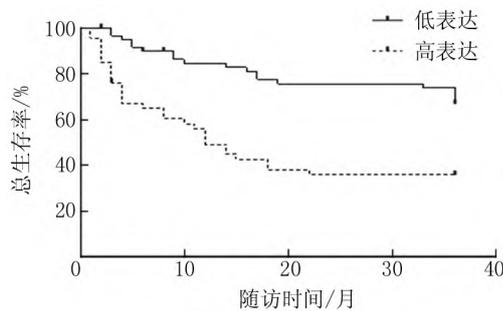


图 2 K-M 曲线分析 LncRNA PVT1 血清表达水平与 AML 患者预后的关系

Fig. 2 K-M curve analysis of the relationship between serum expression level of LncRNA PVT1 and prognosis of AML patients

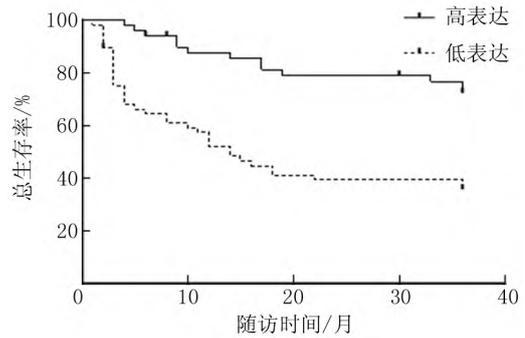


图 3 K-M 曲线分析 miR-486-5p 血清表达水平与 AML 患者预后的关系

Fig. 3 K-M curve analysis of the relationship between miR-486-5p serum expression level and prognosis of AML patients

3 讨论

AML 是造血干细胞或祖细胞中特定细胞转录、表观遗传、点突变、遗传突变等导致的恶性肿瘤^[11],主要表现为骨髓衰竭引起的贫血、出血、感染、发热及肝、脾、淋巴结等器官功能障碍^[12]。目前,造血干细胞移植仍然是 AML 最有效的治疗手段,但受限于造血干细胞来源和经济条件的影响,临床未能有效开展^[13],随着医学技术的不断进步,联合序贯化疗、靶向药物治疗、免疫治疗等多种治疗方案显著提高了 AML 的治愈率,缓解率可达 50% ~ 80%^[2],但仍有部分 AML 患者不能达到完全缓解或出现多次复发,因此研究 AML 的治疗和预后,开发新的与 AML 预后相关的生物标志物,制定靶向治疗方案显得尤为重要。

长链非编码 RNA(LncRNA)是长度 > 200 bp 且不编码蛋白质的 RNA 亚类,研究表明 LncRNA 在细胞的生长、分化和疾病发生中起着关键作用^[14-15]。已有大量文献报道 LncRNA 与恶性肿瘤的复发、转移和预后关系密切,多种生物标志物被认为可以作为肿瘤诊断和预后的检测方法。PVT1 是一种位于染色体 8q24 的 LncRNA,被认为是 MYC 的激活因子,c-MYC 可以结合

表 4 多因素 Cox 回归分析 AML 患者预后的危险因素

Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of risk factors for prognosis in AML patients

变 量	回归系数	标准误	WALD 值	P 值	RR(95% CI)
白细胞计数高	-0.246	0.672	0.134	0.715	0.782(0.509 ~ 1.421)
骨髓原始细胞比率大	-0.205	0.837	0.060	0.806	0.814(0.558 ~ 1.502)
NCCN 高风险	1.007	0.333	9.147	0.002	1.659(1.068 ~ 2.602)
LncRNA PVT1 高表达	1.548	0.610	6.443	0.011	1.982(1.148 ~ 2.993)
miR-486-5p 低表达	2.038	0.825	6.018	0.013	1.668(1.085 ~ 2.641)

到 PVT1 的启动子区域并促进其转录^[16-17]。最早发现 LncRNA PVT1 在前列腺癌中表达上调,有研究陆续报道 LncRNA PVT1 在肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌等高表达,且表达量与肿瘤的恶性程度和预后不良相关^[18-19]。近年有研究表明 LncRNA PVT1 也参与了血液系统疾病,如 Zeng 等^[20]报道急性早幼粒细胞白血病患者外周血细胞 PVT1 高表达,敲低 PVT1 可抑制白血病细胞的增殖。本研究观察到 AML 患者外周血 PVT1 表达异常升高,与上述文献报道一致,推测 PVT1 可以作为 AML 有潜力的肿瘤生物标志物。

近年来,微小 RNA(miRNA)在肿瘤发生和发展中的作用备受关注,miRNA 通过细胞增殖、生长、分化、细胞凋亡、细胞周期等过程,影响肿瘤疾病进程^[21]。miR-486-5p 是近年新发现的一种 miRNA,可以通过与靶基因的 3'UTR 结合,抑制靶基因的表达,从而参与肿瘤的发生和发展。有研究报道 miR-486-5p 在结直肠癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤中发挥抑癌因子的作用,且 miR-486-5p 具有较高稳定性及特异性,可以作为肿瘤诊断和预后的新型生物标志物^[22]。研究表明在急性白血病中,miR-486-5p 的表达水平可能受到多种因素的影响,如性别、年龄、疾病分期、治疗方式等,此外,miR-486-5p 可能通过调节细胞周期、影响细胞凋亡等方式参与急性白血病的发生和发展,Ninawe 等^[23]报道 miR-486-5p 在慢性粒细胞白血病(CML)患者中发挥抑癌因子的作用,影响 CML 的进程,miR-486-5p 表达高的患者预后良好。本研究观察到 AML 患者外周血 miR-486-5p 表达下调,提示 miR-486-5p 低水平与 AML 有关。

Luo 等^[24]研究报道结肠癌中 LncRNA PVT1 上调,miR-486-5p 下调,PVT1 通过调控 miR-486-5p/CDK4 轴促进 5-FU 的耐药性。本研究生物信息学分析结果显示 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 存在结合位点,AML 患者血清中 LncRNA PVT1 上调,miR-486-5p 下调,相对表达水平呈负相关,笔者因此推测 LncRNA PVT1 与 miR-486-5p 可能共同参与 AML 的进展,LncRNA PVT1 可能负向调控 miR-486-5p 影响 AML 形成。本研究进一步观察到 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 表达量与 WBC 计数、骨髓原始细胞比例、NCCN 危险分层有关,与患者性别、年龄、血红蛋白、血小板计数、髓外病变无关,提示 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 表达与 AML 临床病理特征相关。2 年随访结果表明 LncRNA PVT1 高水平表达、miR-486-5p 低水平表达和 AML 患者不良预后密切相关,监测 AML 患者血清中 LncRNA PVT1 和 miR-486-5p 的表达水平,可以有效地评估患者的预

后,为制定 AML 患者的有效治疗方案提供了依据。

综上所述,AML 患者血清中 LncRNA PVT1 高水平表达和 miR-486-5p 低水平表达,与 AML 患者的预后危险分层及疾病的病理特征进展关系密切,同时血清中 miR-486-5p 高表达提示患者生存率较高,预后较好,但 LncRNA PVT1 调控 miR-486-5p 参与 AML 发生发展的具体机制还需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈珊:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;安和兵:提出研究思路、分析试验数据,论文审核,论文修改;王腾飞、宗广帅、周蕾:实施研究过程、资料收集整理、进行统计学分析、论文撰写

参考文献

- [1] Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: A review[J]. R I Med J, 2020, 103(3): 38-40. DOI: 10. 1007/s00520-021-06119-7.
- [2] 邱林, 马军. 急性髓系白血病靶向治疗研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(4): 197-203. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115356-20220210-00033.
- [3] Paul S, Short NJ. Central nervous system involvement in adults with acute leukemia: Diagnosis, prevention, and management [J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(4): 1-10. DOI: 10. 1007/S11912-022-01220-4.
- [4] Nojima T, Proudfoot NJ. Mechanisms of LncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(6): 389-406. DOI: 10. 1038/s41580-021-00447-6.
- [5] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: From cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626. DOI: 10. 1093/nar/gkac003.
- [6] Umemori M, Kurata M, Yamamoto A, et al. The expression of MYC is strongly dependent on the circular PVT1 expression in pure gleason pattern 4 of prostatic cancer[J]. Med Mol Morphol, 2020, 53(3): 156-167. DOI: 10. 1007/s00795-020-00243-9.
- [7] 王速捷, 刘俊, 许波, 等. 宫颈癌组织 PVT1 表达及其作用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(14): 1145-1150, 1165. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjept. 2020. 14. 07.
- [8] 刘晶晶, 陆娟, 张彬彬, 等. 卵巢癌组织中 LncRNA-PVT1、miR-31 的表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2019, 59(36): 58-60. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 36. 014.
- [9] Sun B, Guo S. miR-486-5p serves as a diagnostic biomarker for sepsis and its predictive value for clinical outcomes [J]. Inflamm Res, 2021, 30(14): 3687-3695. DOI: 10. 2147/JIR. S323433.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2017. 03. 001.
- [11] 尹薇, 王欣. 急性髓系白血病患者血浆 LncRNA SNHG16、miR-183-5p 水平与病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 1-5. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2022. 34. 001.
- [12] DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, et al. Acute myeloid leukaemia

- [J]. *Lancet*, 2023, 401 (10393): 2073-2086. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00108-3.
- [13] 仲照东. 急性髓系白血病造血干细胞移植后复发的预防及治疗[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35 (5): 375-379. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.015.
- [14] 曲梦媛, 张丽君, 姜楠, 等. LncRNA BCYRN1 调节 miR-363-3p/PAX6 轴对非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45 (21): 3205-3210, 3216. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.21.001.
- [15] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: LncRNA localization and function[J]. *Cell Biol*, 2021, 220 (2): e202009045. DOI: 10.1083/jcb.202009045.
- [16] Jin K, Wang S, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA PVT1 interacts with MYC and its downstream molecules to synergistically promote tumorigenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (21): 4275-4289. DOI: 10.1007/s00018-019-03222-1.
- [17] Palcau AC, Canu V, Donzelli S, et al. CircPVT1: A pivotal circular node intersecting long non-coding-PVT1 and c-MYC oncogenic signals[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 33. DOI: 10.1186/s12943-022-01514-y.
- [18] 王速捷, 刘俊, 许波, 等. 宫颈癌组织 PVT1 表达及其作用[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (14): 1145-1150, 1165. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.14.07.
- [19] 刘晶晶, 陆娟, 张彬彬, 等. 卵巢癌组织中 LncRNA-PVT1、miR-31 的表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2019, 59 (36): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.36.014.
- [20] Zeng C, Yu X, Lai J, et al. Overexpression of the long non-coding RNA PVT1 is correlated with leukemic cell proliferation in acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 8 (4): 126. DOI: 10.1186/s13045-015-0223-4.
- [21] 王婧妍, 黄彬涛, 高大, 等. 急性髓系白血病患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (10): 1056-1060. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.009.
- [22] Sun B, Guo S. miR-486-5p serves as a diagnostic biomarker for sepsis and its predictive value for clinical outcomes[J]. *Inflamm Res*, 2021, 30 (14): 3687-3695. DOI: 10.2147/JIR.S323433.
- [23] Ninawe A, Guru SA, Yadav P, et al. miR-486-5p: A prognostic biomarker for chronic myeloid leukemia[J]. *ACS Omega*, 2021, 6 (11): 7711-7718. DOI: 10.1021/acsomega.1c00035.
- [24] Luo Z, Chen R, Hu S, et al. PVT1 promotes resistance to 5-FU in colon cancer via the miR-486-5p/CDK4 axis[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24 (2): 280. DOI: 10.3892/OL.2022.13400.

(收稿日期: 2024-03-22)

(上接 954 页)

- [10] 全国防聋治聋技术指导组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 等. 老年听力损失诊断与干预专家共识(2019)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54 (3): 166-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.03.002.
- [11] 李克勇, 宋远航, 黄沪涛, 等. 1990—2019 年全球和中国听力损失疾病负担分析[J]. *职业卫生与应急救援*, 2023, 41 (4): 414-420. DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.04.005.
- [12] Agrawal M, Singh CV. Sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: A comprehensive review[J]. *Cureus*, 2023, 15 (11): e48244. DOI: 10.7759/cureus.48244.
- [13] 丁永军, 杨蕊, 陈始明. 听力障碍与轻度认知功能障碍患病率之间的关系[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29 (2): 236. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2021.02.029.
- [14] Greenberg D, Rosenblum ND, Tonelli M. The multifaceted links between hearing loss and chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20 (5): 295-312. DOI: 10.1038/s41581-024-00808-2.
- [15] Sarin V, Sharma A, Chopra I. High frequency hearing loss in chronic renal disease: A cross-sectional study[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74 (Suppl 3): 4046-4052. DOI: 10.1007/s12070-021-02811-6.
- [16] 徐慈, 李亚茜, 项涛, 等. 血浆 FGF23 及 Ang2 水平预测急性呼吸窘迫综合征患者并发急性肾损伤的价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.010.
- [17] 王艺凯, 郭利伟. 成纤维细胞因子 23-Klotho 轴在血管钙化中的作用机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40 (11): 1083-1086. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2023.11.015.
- [18] Krick S, Grabner A, Baumlin N, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52 (1): 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
- [19] McKnight Q, Jenkins S, Li X, et al. IL-1 β drives production of FGF-23 at the onset of chronic kidney disease in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (7): 1352-1362. DOI: 10.1002/jbmr.4003.
- [20] Wang Y, Lyu J, Qian X, et al. Involvement of DMP1 in the precise regulation of hair bundle formation in the developing cochlea[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12 (4): 625. DOI: 10.3390/biology12040625.
- [21] 刘宇超, 尹时华. 炎症因子及其相关信号通路在内耳疾病中的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19 (3): 506-510. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2021.03.020.
- [22] Tseng YS, Liao CH, Wu WB, et al. N-methyl-d-aspartate receptor hyperfunction contributes to d-serine-mediated renal insufficiency[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320 (5): F799-F813. DOI: 10.1152/ajprenal.00461.2020.
- [23] Kawamura M, Hesaka A, Taniguchi A, et al. Measurement of glomerular filtration rate using endogenous d-serine clearance in living kidney transplant donors and recipients[J]. *Eclinical Medicine*, 2021, 12 (43): 101223. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101223.
- [24] 谭茹尹, 韦庆臣, 罗佐杰. D-丝氨酸的氧化代谢途径与疾病关系的研究进展[J]. *广东医学*, 2018, 39 (10): 1575-1577, 1582. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.10.033.
- [25] Wang J, Serratrice N, Lee CJ, et al. Physiopathological relevance of D-serine in the mammalian cochlea[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 12 (15): 733004. DOI: 10.3389/fncel.2021.733004.

(收稿日期: 2024-03-29)