

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.003

❖ 基础研究 ❖

# miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义

闫薛, 张巍, 张婷, 师锦宁

(南京医科大学附属江宁医院血液科, 江苏 南京 211100)

**【摘要】目的:** 探讨 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 在多发性骨髓瘤(MM)中的表达及临床意义。**方法:** 提取 100 例 MM 患者(病例组)和 100 名健康人群(对照组)血清 RNA。实时荧光定量 PCR 测定血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平,分析其表达量与临床病理特征的关系,Kaplan-Meier 生存分析法分析三种不同基因相对表达量与患者预后的关系。**结果:** 病例组血清 miRNA-720、miR-17-3p 相对表达量高于对照组( $P < 0.05$ ),miR-215-5p 相对表达量低于对照组( $P < 0.05$ );血清 miR-17-3p 相对表达量与 ISS 分期有统计学差异( $P < 0.05$ ),血清 miR-215-5p 相对表达量与血红蛋白水平有统计学差异( $P < 0.05$ );血清 miRNA-720 高表达患者初次化疗有效率低于低表达患者( $P < 0.05$ ),血清 miR-215-5p 低表达患者初次化疗有效率高于高表达患者( $P < 0.05$ );miRNA-720 及 miR-17-3p 低表达和 miR-215-5p 高表达患者生存情况较好( $P < 0.05$ )。**结论:** miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 可能与 MM 密切相关,可作为 MM 诊断、治疗及预后的评估指标。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤;miRNA-720;miR-17-3p;miR-215-5p;预后

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A

## Expression and clinical significance of miRNA-720, miR-17-3p and miR-215-5p in multiple myeloma

YAN Xue, ZHANG Wei, ZHANG Ting, SHI Jin-ning

(Department of Hematology, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the expression and clinical significance of miRNA-720, miR-17-3p and miR-215-5p in multiple myeloma (MM). **Methods:** Serum RNA was extracted from 100 mm patients (case group) and 100 healthy people (control group). The expression levels of miRNA-720, miR-17-3p and miR-215-5p in serum were determined by real-time quantitative PCR. The relationship between the expression levels and clinicopathological features was analyzed. The relationship between the relative expression levels of three different genes and the prognosis of patients was analyzed by Kaplan Meier survival analysis. **Results:** The relative expression levels of serum miRNA-720 and miR-17-3p in the case group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the relative expression levels of miR-215-5p in the case group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was significant difference between the relative expression of serum miR-17-3p and ISS stage ( $P < 0.05$ ), and the relative expression of serum miR-215-5p was significant different from hemoglobin level ( $P < 0.05$ ). The response rate of primary chemotherapy in patients with high expression of serum miR-720 was lower than that in patients with low expression ( $P < 0.05$ ), and the response rate of primary chemotherapy in patients with low expression of serum mR-215-5p was lower than that in patients with high expression ( $P < 0.05$ ). The patients with low expression of miRNA-720, low expression of miR-17-3p and high expression of miR-215-5p had better survival ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** MiRNA-720, miR-17-3p and miR-215-5p may be closely related to MM and can be used as an indicator for the diagnosis, treatment and prognosis of MM.

**【Key words】** Multiple myeloma; miRNA-720; miR-17-3p; miR-215-5p; Prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统中的一种恶性肿瘤,约占中国血液肿瘤的12%,是第二常见的血液肿瘤<sup>[1]</sup>,其病理特征为骨髓中浆细胞的异常克隆增殖,以血中高水平免疫球

蛋白造成骨、肾等多器官损害为主要特点<sup>[2]</sup>。近年来,造血干细胞移植在临床中被广泛运用及沙利度胺、硼替佐米等化疗药物的联合使用帮助延缓了患者的死亡时间,但由于肿瘤细胞所产生的耐药性,

基金项目:江苏省基础研究计划青年基金资助项目(BK20180280)

作者简介:闫薛(1986-),男,主治医师。E-mail:yanxue198601@163.com

通讯作者:师锦宁。E-mail:s8j8n8@126.com

MM 仍然属于不可治愈的疾病<sup>[3-4]</sup>。随着对微小 RNA (miRNA) 研究的逐渐加深,人们明确认识到 miRNA 可以调节肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。近年来研究<sup>[5-10]</sup>表明,miRNA 可影响靶基因 mRNA 稳定性,转录后水平调控基因表达,在细胞发育、分化、增殖、凋亡等过程中发挥重要调节作用,循环中 miRNA 可作为诊断、疗效评价和预后预测的重要标志物,且 miRNA 的表达模式与实体瘤和血液肿瘤的生物学和临床特点相关。其中有研究<sup>[11-13]</sup>发现,miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 可在肿瘤的发生、发展中起关键作用,但对于这三种 miRNA 在 MM 中的表达及临床意义报道较少。本研究旨在通过检测 MM 患者 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 的表达情况与 MM 的联系,为 MM 的诊疗提供新研究思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月南京医科大学附属江宁医院收治的 100 例多发性骨髓瘤患者为研究对象作为病例组;另选取同期入院体检的 100 名健康志愿者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,患者自愿参加试验并签署知情同意书。纳入标准:(1)MM 诊断经骨髓穿刺组织病理学检查确诊,符合 2014 年国际骨髓瘤工作组 MM 诊断标准<sup>[14]</sup>,骨髓克隆性浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和(或)活组织检查证实有浆细胞瘤,骨髓浆细胞(BMPC) $\geq 60\%$ ,一种或多种定义骨髓瘤的事件;(2)临床及随访资

料完整。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)严重精神障碍,不能配合治疗者;(3)合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病患者;(4)合并其余恶性肿瘤患者;(5)合并其他免疫、血液系统疾病患者。

### 1.2 方法

1.2.1 血清样本采集 采集 MM 患者入院后和化疗后及对照组入院时的空腹外周血 2 mL,放至带有分离胶的真空采血管中,3 500 rpm 离心 5 min,收集上清,将上层血清分装于无 RNA 酶 2 mL EP 管中,置于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。

1.2.2 样本总 RNA 提取计逆转录 按 TaKaRa 公司试剂盒(货号:RR718)提供说明书进行,反应体系 20  $\mu\text{L}$ ,包括 dNTP 2  $\mu\text{L}$ ,10  $\times$  RT Buffer 2  $\mu\text{L}$ ,RT 特异引物(1  $\mu\text{m}$ ) 0.3  $\mu\text{L}$ ,Total RNA 100 ng,MMLV 反转录酶(200 U/ $\mu\text{L}$ ) 0.2  $\mu\text{L}$ ,RNA 酶抑制剂(40 U/ $\mu\text{L}$ ) 0.3  $\mu\text{L}$ ,RNase Free  $\text{dH}_2\text{O}$  补足至 20  $\mu\text{L}$ ,逆转录条件:16  $^{\circ}\text{C}$  30 min;42  $^{\circ}\text{C}$  40 min;85  $^{\circ}\text{C}$  5 min。

1.2.3 实时荧光定量 PCR 反应测定 以荧光定量 PCR 法(ABI7300 实时荧光 PCR 仪,美国 ABI 公司)检测 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 水平,反应体系:2  $\times$  Master Mix 5  $\mu\text{L}$ ,cDNA 2  $\mu\text{L}$ ,10  $\mu\text{M}$  的 PCR 特异引物 0.5  $\mu\text{L}$ ,10  $\mu\text{m}$  的 PCR 特异引物 R 0.5  $\mu\text{L}$ ,以 RNase Free  $\text{dH}_2\text{O}$  补足至 10  $\mu\text{L}$ ,PCR 引物采用 Primer 5 软件设计,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。反应条件:95  $^{\circ}\text{C}$  10 min,95  $^{\circ}\text{C}$  10 s,60  $^{\circ}\text{C}$  20 s,循环 40 次;95  $^{\circ}\text{C}$  10 s,60  $^{\circ}\text{C}$  60 s,95  $^{\circ}\text{C}$  15 s。以 U6 为内参采用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  方法计算 miRNA 相对表达水平。

表 1 引物序列

	正向	反向	扩增片段大小(bp)
miRNA-720	5'-TGCAAAGTGCCTACAGTGCAG-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'	240
miR-17-3p	5'-GTCAACCATCGCTGCATCCAC-3'	5'-GACTGACGACGTCCGTGCCAC-3'	162
miR-215-5p	5'-GTCAACCATCGCTGCATCCAC-3'	5'-GACTGACGACGTCCGTGCCAC-3'	178
U6	5'-GGAAGTAGCACCTGATTAGC-3'	5'-TTGGAATACGAATCCG-3'	202

1.2.4 临床指标采集 收集患者和健康人入院时的临床指标,包括浆细胞、血红蛋白、白蛋白、血钙和乳酸脱氢酶。浆细胞以  $< 40\%$  为正常<sup>[15]</sup>、血红蛋白以  $\geq 10\text{ g/dL}$  为正常<sup>[16]</sup>、白蛋白以  $\geq 35\text{ g/L}$  为正常<sup>[17]</sup>、乳酸脱氢酶以  $< 245\text{ IU/L}$  为正常<sup>[18]</sup>。ISS 分期标准<sup>[19]</sup>: I 期:血清  $\beta 2$  微球蛋白含量  $< 3.5\text{ mg/L}$ ,切白蛋白  $\geq 35\text{ g/L}$ ; II 期:  $3.5\text{ mg/L} \leq$  血清  $\beta 2$  微球蛋白含量  $< 5.5\text{ mg/L}$ ; III 期:血清  $\beta 2$  微球蛋白  $\geq 5.5\text{ mg/L}$ 。M 蛋白分型采用血清免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)检测。疗效评价:

参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的多发性骨髓瘤疗效判定国际统一标准<sup>[20]</sup>,严格完全缓解(strict complete remission, sCR)为骨髓内无克隆性浆细胞;完全缓解(complete remission, CR)为骨髓内浆细胞  $\leq 5\%$ ;非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)为血清 M 蛋白下降  $\geq 90\%$ ;部分缓解(partial response, PR)为血清 M 蛋白下降  $\geq 50\%$ ;疾病稳定(stable disease, SD)为不符合 CR、VGPR、PR、PD 标准;疾病进展(progressive disease, PD)为血清 M 蛋白增加  $\geq 25\%$ 。以达到 sCR、VGPR 和 PR

为有效。

1.2.5 生存分析 对 100 例初治 MM 患者进行生存分析,由于时间限制,选取无进展生存期(PFS)作为评判指标进行分析,随访时间截止到 2020 年 12 月。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行独立样本  $t$  检验,计数资料以  $[n(\%)]$  表示,采用  $\chi^2$  分析。预后情况采用 Kaplan-Meier 生存分析法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组对象血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平比较

病例组血清 miRNA-720、miR-17-3p 相对表达量高于对照组,miR-215-5p 相对表达量低于对照

组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组对象血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	miRNA-720	miR-17-3p	miR-215-5p
病例组 ( $n = 100$ )	3.334 ± 0.781	3.092 ± 0.648	0.513 ± 0.141
对照组 ( $n = 100$ )	0.998 ± 0.206	1.115 ± 0.227	0.927 ± 0.102
$t$ 值	28.921	28.794	23.790
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 病例组血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达与临床病理特征的相关性

血清 miRNA-720 相对表达量与年龄、性别、分期、分型、浆细胞、血红蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶水平无关( $P > 0.05$ );miR-17-3p 相对表达量与 ISS 分期相关( $P < 0.05$ );miR-215-5p 相对表达量与血红蛋白水平相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 病例组血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达与临床病理特征的相关性  $[\bar{x} \pm s, n = 100]$

项目	例数	miRNA-720 相对表达量	$t/F$ 值	$P$ 值	miR-17-3p 相对表达量	$t/F$ 值	$P$ 值	miR-215-5p 相对表达量	$t/F$ 值	$P$ 值
年龄(岁)			0.246	0.806		0.696	0.488		0.596	0.553
>65	22	3.298 ± 0.662			2.987 ± 0.781			0.498 ± 0.129		
≤65	78	3.344 ± 0.801			3.122 ± 0.809			0.517 ± 0.133		
性别			0.114	0.909		0.440	0.661		0.312	0.756
男	56	3.342 ± 0.715			3.123 ± 0.802			0.510 ± 0.120		
女	44	3.324 ± 0.863			3.053 ± 0.773			0.517 ± 0.099		
ISS 分期			0.470	0.631		22.371	<0.001		0.468	0.636
I 期	34	3.209 ± 0.889			2.673 ± 0.618			0.511 ± 0.134		
II 期	30	3.335 ± 0.619			2.917 ± 0.845			0.508 ± 0.140		
III 期	36	3.451 ± 0.637			3.634 ± 0.901			0.519 ± 0.096		
M 蛋白分型			1.096	0.354		0.553	0.480		0.915	0.398
IgG 型	41	3.406 ± 0.728			3.104 ± 0.698			0.505 ± 0.128		
IgA 型	30	3.344 ± 0.909			3.220 ± 0.715			0.515 ± 0.126		
其他	29	3.222 ± 0.945			2.943 ± 0.836			0.522 ± 0.117		
浆细胞(%)			1.510	0.134		1.370	0.174		0.467	0.641
>40	45	3.208 ± 0.780			3.217 ± 0.670			0.518 ± 0.098		
≤40	55	3.437 ± 0.733			2.990 ± 0.931			0.509 ± 0.094		
血红蛋白(g/dL)			0.540	0.590		1.320	0.190		9.590	<0.001
>10	38	3.381 ± 0.781			2.970 ± 0.680			0.614 ± 0.102		
≤10	62	3.305 ± 0.616			3.167 ± 0.750			0.451 ± 0.068		
白蛋白(g/L)			1.024	0.308		1.719	0.089		1.756	0.082
>35	52	3.412 ± 0.680			3.226 ± 0.819			0.496 ± 0.101		
≤35	48	3.250 ± 0.895			2.947 ± 0.802			0.531 ± 0.098		
乳酸脱氢酶(IU/L)			0.355	0.723		0.199	0.843		0.319	0.750
>245	11	3.417 ± 0.734			3.139 ± 0.818			0.503 ± 0.130		
≤245	89	3.324 ± 0.829			3.086 ± 0.835			0.514 ± 0.105		

### 2.3 不同疗效患者血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平比较

以中位数为节点,将 MM 患者血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平高于中位数组定义为高表达组 ( $n = 45$ ),低于中位数组定义为低表达组 ( $n = 61$ )。血清 miRNA-720 高表达患者初次化疗有效率低于低表达患者 ( $P < 0.05$ ),血清 miR-215-5p 低表达患者初次化疗有效率低于高表达患者 ( $P < 0.05$ );血清 miRNA-720 高表达与低表达患者初次化疗有效率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 不同表达水平 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-

### 215-5p 患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析

miRNA-720 高表达、低表达患者总生存期分别为 8 ~ 36 个月(中位 26.74 个月)、12 ~ 36 个月(中位 30.08 个月);miR-17-3p 高表达、低表达患者总生存期分别为 10 ~ 36 个月(中位 26.22 个月)、16 ~ 36 个月(中位 30.36 个月);miR-215-5p 高表达、低表达患者总生存期分别为 17 ~ 36 个月(中位 30.30 个月)、11 ~ 36 个月(中位 26.20 个月);Kaplan-Meier 生存分析结果显示,miRNA-720 低表达、miR-17-3p 低表达及 miR-215-5p 高表达患者生存情况较好 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

表 4 不同疗效患者血清 miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 表达水平比较 [ $n$  (%) ]

效果	miRNA-720		miR-17-3p		miR-215-5p	
	高表达组 ( $n = 39$ )	低表达组 ( $n = 61$ )	高表达组 ( $n = 45$ )	低表达组 ( $n = 55$ )	高表达组 ( $n = 46$ )	低表达组 ( $n = 54$ )
有效	22 (56.41)	47 (77.05)	29 (64.44)	40 (72.73)	37 (80.43)	32 (59.26)
无效	17 (43.59)	14 (22.95)	16 (35.56)	15 (27.27)	9 (19.57)	22 (40.74)
$\chi^2$ 值	4.738		0.794		5.207	
$P$ 值	0.030		0.373		0.022	

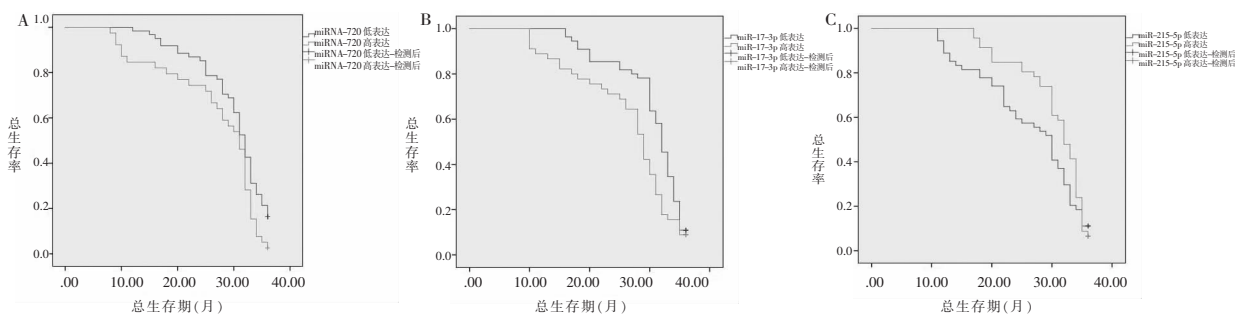


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

A. miRNA-720 高表达、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线;B. miR-17-3p 高表达、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线;C. miR-215-5p 高表达、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线。

## 3 讨论

目前 MM 的病因机制尚未完全明确,年龄过高、电离辐射的影响、机体肥胖或慢性感染等因素均是 MM 发生的危险因素。研究<sup>[21]</sup>显示,M 患者的 5 年生存率约 40%。因此进一步研究 MM 发生发展机制,帮助 MM 患者的诊断、治疗及预后,及早发现并为开发新的靶向药物提供条件,对改善患者预后和延长患者的整体生存时间具有重要意义。miRNA 可通过转录水平、转录后水平及翻译水平调节控制基因的表达,细胞的发育、分化、衰老、凋亡等过程均可受其影响,在炎症、肿瘤及免疫等多种疾病的发生发展中起着重要的作用,成熟的 miRNA 参与构成 RNA 诱导的沉默复合物,与靶基因信使 RNA 的 3',非编码区结合,调控靶基因的翻译,miRNA 在转录

后水平可调控约 30% 的基因,与肿瘤的发生和发展有着密切的关系<sup>[22]</sup>。

本研究中病例组血清 miRNA-720、miR-17-3p 相对表达量高于对照组 ( $P < 0.05$ ),miR-215-5p 相对表达量低于对照组 ( $P < 0.05$ ),与 miRNA-720 在宫颈鳞癌中高表达,miR-17-3p 在结肠癌中高表达、miR-215-5p 在乳腺癌中低表达<sup>[23-25]</sup>的研究结论相似,分析原因为 miRNA-720 受抑癌基因 p53 基因相关新基因的调节,可在一定程度上抑制靶蛋白 p63 和 ADAM9 的表达,从而发挥致癌基因的功能,因此其表达水平升高可对促进肿瘤细胞增殖具有一定促进作用;MM 患者 miR-17-3p 表达水平上升可能是由于与肿瘤微环境 TNF- $\alpha$  产生增加与细胞表面肿瘤坏死因子受体 1 相结合,从而激活核转录因子- $\kappa$ B 信号通路,使得转录因子 AP-1 直接与 miR-17-3p 基

因启动子区相结合,最终促进其表达水平上升;而 miR-215-5p 可通过 AKT/GSK-3 $\beta$ /Snail 信号通路对肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭产生抑制作用,其表达水平下降有利于促进肿瘤 MM 的发生发展。

本研究中,血清 miR-215-5p 相对表达量仅与血红蛋白水平相关( $P < 0.05$ ),与宋翠薇等<sup>[26]</sup>研究结论一致,但其作用机制尚未明确。而血清 miR-17-3p 相对表达量与 ISS 分期相关( $P < 0.05$ ),其可能的用机制包括:(1)miR-17-3p 的高表达可能通过促进 MM 细胞的恶性增殖,促使血  $\beta 2$ -MG 水平升高, $\beta 2$ -MG 主要是由单核细胞及 B 淋巴细胞等组成的物质,当 MM 发生时大量的  $\beta 2$ -MG 合成入血,所以通过观察此指标可反映机体肿瘤的严重情况,从而 ISS 分期加重;(2)高表达的 miR-17-3p 可能通过结合 lncRNA GCASPC 信使 RNA 并抑制 lncRNA GCASPC 的表达,使得丙酮酸羧化酶的稳定程度增加,从而导致肿瘤细胞始终维持在一种高代谢的状态、不断增殖,最终导致疾病严重程度增加,从而影响 ISS 分期。血清 miRNA-720 高表达患者初次化疗有效率低于低表达患者( $P < 0.05$ ),与食管鳞癌患者中<sup>[27]</sup>在放化疗抵抗组患者血清 miRNA-720 水平高于放化疗敏感组结果相似,作用机制可能与高表达的 miRNA-720 会促进淋巴结转移和脉管浸润,导致患者出现化疗药物耐药性有关。此外,本研究发现,血清 miR-215-5p 低表达患者化疗有效率高于高表达患者( $P < 0.05$ ),作用机制可能是由于 miR-215-5p 低表达预示肿瘤处于较高的增殖状态,肿瘤生长速度较快,对周围组织的侵袭性也较强<sup>[28]</sup>,且 miR-215-5p 的异常表达破坏了原有的增殖平衡,正、负调节失衡,细胞增殖加快,药物对疾病的治疗效果降低。生存分析结果显示,miRNA-720 低表达、miR-17-3p 低表达及 miR-215-5p 高表达患者生存情况较好( $P < 0.05$ )。与 Ren 等<sup>[29]</sup>对于 MM 中 miRNA-720 的表达增加与较短的无进展生存期相关,表明预后不良的结果相似。有研究<sup>[30]</sup>表明,MM 患者血浆 miR-17-3p 表达水平与初始化疗疗效无关,但 miR-17-3p 高表达患者 3 年总体生存率低于低表达者( $P < 0.05$ ),机制可能与上述的相应的基因表达情况与肿瘤的发生发展和化疗的有效率相关,例如 miR-215-5p 低表达时 MM 病理情况更加严重且化疗有效率较低,miR-215-5p 在 MM 浆细胞和人骨髓瘤细胞中呈现高表达状态时可抑制骨髓瘤细胞增殖,诱导其凋亡,在 MM 中发挥抑癌基因的作用<sup>[31]</sup>。

综上所述,miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-

5p 的表达与 MM 的发生发展有密切联系,可通过监测此三种基因的情况反映患者的病情,得到化疗药物的有效情况,从而实施更有效的治疗措施,提升患者的生存率。

#### 参考文献

- [1] Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64 (6) : 422 - 444.
- [2] Allart-Vorelli P, Porro B, Baguet F, et al. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review [J]. Blood Cancer J, 2015, 5 (4) : e305.
- [3] Kroemeke A, Sobczyk-Kruszelnicka M, Kwissa-Gajewska Z. Everyday life following hematopoietic stem cell transplantation: decline in physical symptoms within the first month and change-related predictors [J]. Qual Life Res, 2018, 27 (1) : 125 - 135.
- [4] Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Cancer Sci, 2018, 109 (5) : 1552 - 1561.
- [5] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16 (3) : 203 - 222.
- [6] Wilczyński M, Żyto E, Danielska J, et al. Clinical significance of miRNA-21, -103, -129, -150 in serous ovarian cancer [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297 (3) : 741 - 748.
- [7] Xu B, Liu J, Xiang X, et al. Expression of miRNA-143 in Pancreatic Cancer and Its Clinical Significance [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2018, 33 (9) : 373 - 379.
- [8] Zhou X, Lu Z, Wang T, et al. Plasma miRNAs in diagnosis and prognosis of pancreatic cancer: A miRNA expression analysis [J]. Gene, 2018, 673 : 181 - 193.
- [9] Sun Z, Shi K, Yang S, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1) : 147.
- [10] Martino MT, Amodio N, Tassone P, et al. Functional Analysis of microRNA in Multiple Myeloma [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1375 : 181 - 194.
- [11] 芦嘉, 史伟峰. 血清 miRNA-720 和 miRNA-484 在结肠癌分期及早期诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32 (1) : 77 - 79, 83.
- [12] 肖军, 汪其贤, 朱尤庆, 等. miR-17-5p, miR-17-3p 和 miR-20a-5p 在胃间质瘤中表达 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24 (3) : 270 - 274.
- [13] 袁甫军, 张帆, 全卫涛, 等. lncRNA Xist/miR-215-5p 下调 LPAR4 表达对乳腺癌细胞增殖与转移的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27 (15) : 2656 - 2661.
- [14] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (12) : e538 - e548.
- [15] 王新高, 唐鹤飞, 张在强. IgG4 相关神经肌肉损害 [C]. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文集, 2015 : 574 - 575.

(下转第 1560 页)