

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240904.0945.004\(2024-09-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240904.0945.004(2024-09-04))

多发性骨髓瘤组织 lncRNA CCAT2、OTUD1 的表达及其临床病理特征和预后的关系*

权 阳,何佩东,朱 娇,王红仓,刘素荣[△]

(兵器工业五二一医院肿瘤血液病科,西安 710065)

[摘要] **目的** 研究多发性骨髓瘤(MM)组织中长链非编码 RNA(lncRNA) 结肠癌相关转录物 2 (CCAT2)、卵巢癌结构域蛋白酶 1(OTUD1) 的表达及其与 MM 临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2020 年 4 月于该院诊治的 MM 患者 132 例(MM 组),以同期行骨髓穿刺且无骨髓功能异常的 70 例非血液病患者为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测骨髓组织中 lncRNA CCAT2 及 OTUD1 mRNA 表达水平。Pearson 相关分析 MM 患者骨髓组织中 lncRNA CCAT2 与 OTUD1 mRNA 表达水平的相关性。比较不同临床病理特征 MM 患者 lncRNA CCAT2 及 OTUD1 mRNA 表达差异。Kaplan-Meier 曲线分析不同 lncRNA CCAT2 及 OTUD1 mRNA 表达 MM 患者预后差异。Cox 回归分析 MM 患者预后影响因素。**结果** MM 组患者骨髓组织 lncRNA CCAT2 表达水平为 2.31 ± 0.67 ,高于对照组的 0.85 ± 0.24 ,而 OTUD1 mRNA 表达水平 (1.22 ± 0.37) 低于对照组 (2.54 ± 0.75),差异均有统计学意义 ($t = 17.624, 16.760$, 均 $P < 0.001$)。MM 组患者骨髓组织中 lncRNA CCAT2 表达水平与 OTUD1 mRNA 表达水平呈明显负相关 ($r = -0.731, P < 0.001$)。不同 ISS 分期、 β_2 -微球蛋白水平的 MM 患者 lncRNA CCAT2 及 OTUD1 mRNA 表达水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。lncRNA CCAT2 高、低表达组 3 年总生存率分别为 42.19% (27/64)、66.18% (45/68)。OTUD1 mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 72.31% (47/65)、37.31% (25/67)。lncRNA CCAT2 低表达组 MM 患者 3 年累积生存率高于 lncRNA CCAT2 高表达组,差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 7.151, P = 0.007$)。OTUD1 mRNA 低表达组 MM 患者 3 年累积生存率低于 OTUD1 mRNA 高表达组,差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 13.667, P < 0.001$)。ISS 分期 III 期、lncRNA CCAT2 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素 ($P < 0.001$),OTUD1 mRNA 高表达是保护因素 ($P < 0.001$)。**结论** MM 患者骨髓组织中 lncRNA CCAT2 表达水平升高,OTUD1 表达水平降低,两者与 MM 不良临床病理特征有关,是影响 MM 患者预后的独立因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤骨病;长链非编码 RNA 结肠癌相关转录物 2;卵巢癌结构域蛋白酶 1;预后

[中图分类号] R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)21-3215-07

Expression of lncRNA CCAT2 and OTUD1 in multiple myeloma tissue and their relationship with clinicopathological features and prognosis*

QUAN Yang, HE Peidong, ZHU Jiao, WANG Hongcang, LIU Surong[△]

(Department of Tumor Hematology, Ordnance Industry 521 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710065, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) CCAT2 and ovarian cancer domain-containing protease 1 (OTUD1) in multiple myeloma (MM) tissue and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis of MM. **Methods** A total of 132 patients with MM (MM group) diagnosed and treated in this hospital from April 2018 to April 2020 were selected. Seventy patients with non-hematological disease who underwent bone marrow puncture without abnormal bone marrow function during the same period served as the control group. The real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression levels of lncRNA CCAT2 and OTUD1 mRNA in bone marrow tissue. The Pearson correlation was performed to analyze the correlation between lncRNA CCAT2 and OTUD1 mRNA expression in bone marrow tissues. The expression differences of lncRNA CCAT2 and OTUD1 mRNA were compared among the MM patients with different clinical and pathological characteristics. The Kaplan-Meier curve was used to analyze the difference of prognosis among the MM patients with different lncRNA CCAT2 and OTUD1 mRNA expressions. The Cox regression was performed to analyze the factors affecting the prognosis in MM patients. **Results** The expression level of lncRNA CCAT2 in the bone marrow tissue of the MM group

* 基金项目:陕西省科学技术厅科技计划项目(2021SF-127)。 [△] 通信作者, E-mail:460214010@qq.com。

was significantly higher than that of the control group (2.31 ± 0.67 vs. 0.85 ± 0.24), while the expression level of OTUD1 mRNA in the MM group was lower than that of the control group (1.22 ± 0.37 vs. 2.54 ± 0.75), and the differences were statistically significant ($t = 17.624, 16.760$, all $P < 0.001$). The lncRNA CCAT2 expression level in the bone marrow tissue of the MM group had significantly negative correlation with the OTUD1 mRNA expression level ($r = -0.731, P < 0.001$). The lncRNA CCAT2 and OTUD1 mRNA expression levels had statistical differences among the MM patients with different ISS stages and $\beta 2$ -microglobulin levels ($P < 0.001$). The 3-year overall survival rates of the high and low expression groups of lncRNA CCAT2 were 42.19% (27/64) and 66.18% (45/68), respectively. The 3-year overall survival rates of the high and low expression groups of OTUD1 mRNA were 72.31% (47/65) and 37.31% (25/67) respectively. The 3-year cumulative survival rate of MM patients in the lncRNA CCAT2 low expression group was significantly higher than that in the lncRNA CCAT2 high expression group, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 7.151, P = 0.007$). The 3-year cumulative survival rate of MM patients in the OTUD1 mRNA low expression group was significantly lower than that in the OTUD1 mRNA high expression group (Log Rank $\chi^2 = 13.667, P < 0.001$). The ISS stage III and lncRNA CCAT2 high expression were the risk factors affecting the prognosis of MM patients ($P < 0.01$), while the OTUD1 mRNA high expression was the protective factor. **Conclusion** The lncRNA CCAT2 expression level in bone marrow tissue of the MM patients is increased and OTUD1 expression level is decreased, the both are associated with adverse clinical and pathological characteristics of MM and independent factors affecting the prognosis of MM patients.

[Key words] multiple myeloma osteopathy; long non-coding RNA colon cancer-related transcript 2; ovarian cancer domain protease 1; prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是中老年常见的恶性浆细胞病,占血液系统恶性肿瘤的10%^[1]。MM的治疗包括化疗、靶向治疗及造血干细胞移植等,患者经治疗后的缓解率和生存率得到明显改善,但治疗后复发率较高、容易产生耐药,严重影响MM患者预后^[2]。深入研究影响MM患者预后的因素,对于MM患者的个体化治疗具有重要意义。长链非编码RNA(long non-coding, lncRNA)结肠癌相关转录物2(colon cancer associated transcript 2, CCAT2)基因位于8q24.21染色体,其能作为分子支架,结合MYC等转录因子,激活Wnt通路,促进细胞增殖、侵袭及迁移等生物学过程^[3]。研究表明,胶质母细胞瘤^[4]、结直肠癌^[5]等恶性肿瘤中lncRNA CCAT2表达上调,其通过抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖,导致肿瘤恶性进展。卵巢癌结构域蛋白1(OTU domain-containing protein 1, OTUD1)属于去泛素化酶OUT家族成员,包含有OUT和泛素相互作用基序,参与调节K63型泛素化修饰过程,维持细胞内底物蛋白环境的平衡^[6]。研究^[7]表明,在食管鳞癌等恶性肿瘤中OTUD1作为一种抑癌因子,通过去泛素化凋亡诱导因子,激活半胱天冬蛋白酶依赖性凋亡信号传导,促进肿瘤细胞凋亡。目前临床上MM中lncRNA CCAT2、OTUD1表达及临床意义尚不明确。本研究旨在分析MM患者骨髓组织中lncRNA CCAT2、OTUD1表达水平与MM临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月至2020年4月来本院诊治的

132例MM患者(MM组)为研究对象。纳入标准:(1)MM诊断符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》^[8]标准;(2)初次诊治,既往未接受化疗或免疫治疗;(3)至少完成2~4个诱导缓解化疗疗程;(4)临床病理资料及随访资料完整;(5)患者已签署知情同意书。排除标准:(1)复发性MM、孤立性浆细胞瘤及原发性浆细胞白血病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)妊娠哺乳期女性;(4)伴有精神疾病;(5)合并严重的呼吸、循环系统功能不全;(6)合并急慢性感染性疾病或自身免疫性疾病。MM组男72例、女60例,年龄40~79岁,平均(56.14 ± 6.23)岁,BMI 18.15~27.49 kg/m²,平均(23.44 ± 2.20)kg/m²;免疫球蛋白分型:IgG型80例,IgD型22例,轻链型30例;根据MM国际分期体系(international staging system, ISS)标准^[9],I期57例、II期45例、III期30例;骨髓中瘤细胞比例: < 0.3 者62例, ≥ 0.3 者70例。以同期行骨髓穿刺且无骨髓功能异常的70例非血液病患者为对照组,其中男38例、女32例;年龄38~78岁,平均(55.69 ± 6.10)岁,BMI 18.26~27.76 kg/m²,平均(23.59 ± 2.14)kg/m²。两组患者性别、年龄及BMI比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过医院伦理委员会伦理批准(审批号:202408071011000425472)。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR检测lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA表达

MM组、对照组患者入院后骨髓穿刺获取2 mL骨髓组织,RIPA冰上裂解10 min后,3 500 r/min离心15 min,取上清液用TRIzol试剂提取总RNA。反转录为cDNA后,进行荧光定量PCR。引物由深圳

华大基因股份有限公司设计合成。引物序列: lncRNA CCAT2 正向: 5'-GAC GAG AAG CTG GCC CTA TAC-3', 反向: 5'- TGG AAT GAT GTG GAA TCG GTA CT-3'; OTUD1 正向: 5'-CAA CTG CCT CTA CCG AGC TG-3', 反向: 5'-GAG ATG GTC GGC GAT GTA GTG-3'; GAPDH 正向: 5'-GGG GAG TTT ATC ATC GCT GCT-3', 反向: 5'-TGA GCC AAC TGA GCC AAA TAC-3'。PCR 反应总体积 20 μL: cDNA 1 μL, 2 × SYBR Green Master Premix 10 μL, 正、反向引物各 0.5 μL, DEPC 水 8 μL。PCR 反应条件: 95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 34 s, 72 °C 延伸 30 s, 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示骨髓组织中 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 的表达水平。根据 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 的平均数 2.31、1.22, 进一步将 MM 组患者分为 lncRNA CCAT2 高表达组 (> 2.31, n = 64)、lncRNA CCAT2 低表达组 (≤ 2.31, n = 68)。OTUD1 mRNA 高表达组 (> 1.22, n = 65)、OTUD1 mRNA 低表达组 (≤ 1.22, n = 67)。

1.2.2 随访

MM 组患者出院后定期随访, 每 3~6 个月门诊随访 1 次, 随访 3 年, 记录患者生存状况。总体生存时间为 MM 确诊时间至患者死亡时间或随访终止时间, 随访截至 2023 年 5 月。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.3 观察指标

记录所有患者性别、年龄、BMI 等一般资料。记录骨髓检查指标, 包括免疫球蛋白分型、骨髓中浆细胞比例及 ISS 分期等。记录入院后首次实验室检查指标, 包括血红蛋白、血白蛋白、β2-微球蛋白、血肌酐等。根据 X 射线、CT 或 MRI 等影像学检查, 符合《多

发性骨髓瘤骨病诊治指南》^[10] MM 骨病分级标准, 0 级: 骨质疏松及溶骨性损害; 1 级: 严重的弥漫性骨质疏松; 2 级: 一个解剖学部位的一个或多个溶骨性损害; 3 级: 多个解剖学部位的多个溶骨性损害; 4 级: 严重溶骨性损害并发病理性骨折。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22. 软件处理数据, 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 CCAT2 与 OTUD1 mRNA 的相关性。Kaplan-Meier 曲线分析 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平对 MM 患者预后的影响。Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组骨髓组织 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平比较

MM 组骨髓组织 lncRNA CCAT2 表达水平为 2.31 ± 0.67 , 高于对照组的 0.85 ± 0.24 , 而 OTUD1 mRNA 表达水平 (1.22 ± 0.37) 低于对照组 (2.54 ± 0.75), 差异有统计学意义 ($t = 17.624, 16.760, P < 0.001$)。

2.2 MM 组骨髓组织 lncRNA CCAT2 与 OTUD1 mRNA 表达水平的相关性

MM 组患者骨髓组织中 lncRNA CCAT2 表达水平与 OTUD1 mRNA 表达水平呈明显负相关 ($r = -0.731, P < 0.001$)。

2.3 不同临床病理特征 MM 患者 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达比较

不同 β2-微球蛋白水平、ISS 分期的 MM 患者 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。

表 1 不同临床病理特征 MM 患者 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平比较 (n = 132, $\bar{x} \pm s$)

项目	n	lncRNA CCAT2	t/F	P	OTUD1 mRNA	t/F	P
性别			1.293	0.198		1.087	0.279
男	72	2.24 ± 0.69			1.25 ± 0.34		
女	60	2.39 ± 0.63			1.18 ± 0.40		
年龄			1.353	0.178		1.087	0.279
≤ 60 岁	75	2.24 ± 0.66			1.25 ± 0.33		
> 60 岁	57	2.40 ± 0.69			1.18 ± 0.41		
血红蛋白			0.927	0.356		0.628	0.531
≤ 85 g/L	73	2.36 ± 0.70			1.20 ± 0.35		
> 85 g/L	59	2.25 ± 0.65			1.24 ± 0.38		
血白蛋白			1.010	0.314		1.588	0.115
≤ 35 g/L	78	2.26 ± 0.65			1.26 ± 0.33		
> 35 g/L	54	2.38 ± 0.70			1.16 ± 0.39		

续表 1 不同临床病理特征 MM 患者 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平比较 ($n=132, \bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	lncRNA CCAT2	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	OTUD1 mRNA	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
β2-微球蛋白			7.318	<0.001		8.681	<0.001
≤5.5 mg/L	61	1.85±0.74			0.92±0.30		
>5.5 mg/L	71	2.71±0.61			1.48±0.42		
血肌酐			0.778	0.438		0.998	0.320
≤177 μmol/L	94	2.28±0.66			1.20±0.35		
>177 μmol/L	38	2.38±0.69			1.27±0.40		
骨病分级			0.124	0.889		0.401	0.669
0~1 级	40	2.27±0.69			1.26±0.39		
2~3 级	70	2.32±0.65			1.21±0.33		
4 级	22	2.35±0.70			1.18±0.41		
免疫球蛋白分型			0.860	0.428		1.541	0.219
IgG 型	80	2.36±0.60			1.18±0.34		
IgD 型	22	2.30±0.69			1.24±0.38		
轻链型	30	2.18±0.72			1.31±0.36		
ISS 分期			188.381	<0.001		211.674	<0.001
I 期	57	1.31±0.51			1.80±0.31		
II 期	45	2.34±0.66			1.01±0.38		
III 期	30	4.16±0.85			0.43±0.12		
骨髓中瘤细胞比例			1.842	0.068		1.737	0.085
<0.3	62	2.20±0.69			1.28±0.33		
≥0.3	70	2.41±0.62			1.17±0.39		

2.4 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平对 MM 患者预后的影响分析

132 例 MM 患者随访过程中,死亡 60 例,3 年总生存率为 54.55%(72/132)。lncRNA CCAT2 高、低表达组 3 年总生存率分别为 42.19%(27/64)、66.18%(45/68)。OTUD1 mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 72.31%(47/65)、37.31%(25/67)。lncRNA CCAT2 低表达组患者 3 年累积生存率高于 lncRNA CCAT2 高表达组(Log-Rank $\chi^2 = 7.151$, $P = 0.007$)。OTUD1 mRNA 低表达组 MM 患者 3

年累积生存率低于 OTUD1 mRNA 高表达组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 13.667$, $P < 0.001$),见图 1。

2.5 影响 MM 患者预后的因素分析

以 MM 患者预后为因变量(赋值:死亡=1,生存=0),单因素及多因素 Cox 回归分析显示:ISS 分期 III 期、lncRNA CCAT2 高表达为影响 MM 患者预后的危险因素($P < 0.001$),OTUD1 mRNA 高表达为保护因素($P < 0.001$),见表 2、3。

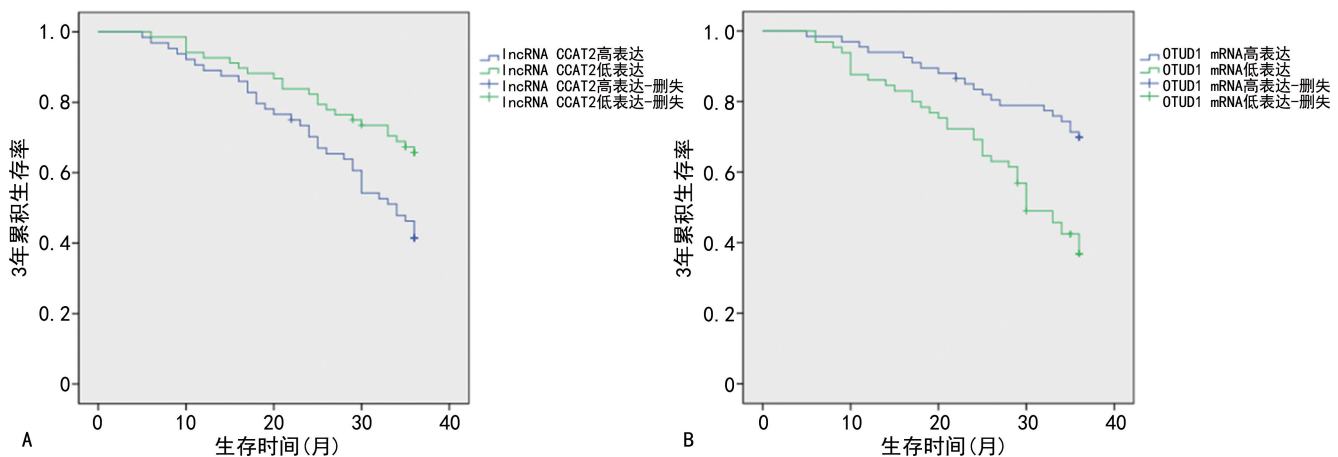


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平对 MM 患者预后的影响

表 2 单因素 Cox 回归分析

项目	赋值	β	S. E.	Wald	P	OR	95%CI
性别	男=1,女=0	0.379	0.250	2.298	0.261	1.461	0.895~2.385
年龄	>60岁=1,≤60岁=0	0.311	0.247	1.585	0.448	1.365	0.841~2.215
血红蛋白	原值录入	0.287	0.210	1.868	0.313	1.332	0.883~2.011
血白蛋白	原值录入	0.303	0.225	1.814	0.339	1.354	0.871~2.104
β 2-微球蛋白	原值录入	0.344	0.191	3.244	0.134	1.411	0.970~2.051
血肌酐	原值录入	0.220	0.182	1.461	0.533	1.246	0.872~1.780
免疫球蛋白分型	IgG型=1,其他=0	0.306	0.238	1.653	0.411	1.358	0.852~2.165
骨髓中瘤细胞比例	≥0.3=1,<0.3=0	0.280	0.213	1.728	0.346	1.323	0.872~2.009
ISS分期	Ⅲ期=1,I~Ⅱ期=0	0.476	0.141	11.397	<0.001	1.610	1.221~2.122
lncRNA CCAT2	原值录入	0.607	0.205	8.767	<0.001	1.835	1.228~2.742
OTUD1 mRNA	原值录入	-0.556	0.172	10.449	<0.001	0.573	0.409~0.803

表 3 多因素 Cox 回归分析

项目	β	S. E.	Wald	P	OR	95%CI
ISS分期	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252~2.028
lncRNA CCAT2	0.372	0.132	7.942	<0.001	1.451	1.120~1.879
OTUD1 mRNA	-0.353	0.137	6.639	<0.001	0.703	0.537~0.919

3 讨 论

MM是仅次于淋巴瘤的第二大常见血液恶性肿瘤。近年来随着我国人口老龄化及诊断水平的不断升高,MM的发病率呈逐年升高的趋势^[11]。虽然近年来造血干细胞移植及传统化疗联合靶向药物的应用使得MM的治疗取得了较大的进展,但由于MM具有明显的异质性,导致不同MM患者的治疗反应和预后存在明显差异^[12]。近年来随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等的应用,传统的基于 β 2-微球蛋白、血白蛋白等临床指标构建的ISS分期系统、D-S分期系统在评估MM患者预后中存在一定的局限性。因此,有必要深入研究MM的发生机制,寻找能有效评估MM预后的生物标志物,指导临床诊治。

lncRNA CCAT2是一种长链非编码RNA,其能够作为分子海绵结合MYC等转录因子,调节下游增殖及侵袭等基因的表达,在结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中发挥促进肿瘤的增殖、转移及干性特征形成等效应,是新的评估肿瘤患者预后的肿瘤标志物^[13]。本研究中,MM患者骨髓组织lncRNA CCAT2表达水平上调,这与既往在MM患者血清中的研究结果^[14]报道一致,该研究中证实血清lncRNA CCAT2是MM诊断和预后评估的较为特异的血清标志物。本研究在MM患者骨髓组织中的研究结果进一步提示lncRNA CCAT2参与MM肿瘤发生。分析其原因,肿瘤中N6甲基腺苷转移酶VIRMA能够增加lncRNA CCAT2的N6甲基腺苷修饰水平,增加lncRNA CCAT2的稳定性和表达水平^[15]。本研究

中,MM患者骨髓组织lncRNA CCAT2表达水平与ISS分期、 β 2-微球蛋白水平有关,提示lncRNA CCAT2促进MM的疾病进展。分析其机制,肿瘤中lncRNA CCAT2的表达增加能够促进糖原合成酶激酶3 β 的磷酸化,进而激活 β -连环蛋白通路,促进肿瘤细胞的恶性增殖,而在体外敲除lncRNA CCAT2的表达后肿瘤细胞增殖和集落形成能力明显受抑制^[16]。有研究表明,骨肉瘤中lncRNA CCAT2的表达升高能激活转化生长因子 β /Smad通路,上调 α -SMA的表达水平,促进肿瘤细胞周期由G₀期向G₁期转换,促进肿瘤侵袭和迁移,导致肿瘤恶性进展^[17]。本研究中,lncRNA CCAT2是影响MM患者预后的独立危险因素,提示检测MM患者骨髓组织中lncRNA CCAT2表达有助于评估MM患者预后。分析其原因,lncRNA CCAT2高表达的肿瘤细胞恶性程度较高,肿瘤侵袭和转移能力强,对化疗治疗不敏感,导致患者预后不良。研究表明,肿瘤中lncRNA CCAT2与核糖体生物发生因子1直接相互作用,上调核糖体生物发生因子1的表达,导致染色体错误分选,增加肿瘤细胞集落形成和侵袭能力,增加肿瘤对5-氟尿嘧啶、奥沙利铂等化疗药物治疗耐药性,导致不良预后^[18]。

OTUD1编码基因位于10p12.2染色体上,其作为一种去泛素化酶,能去除底物蛋白的泛素标记,避免底物蛋白被蛋白酶体降解,在个体生长发育及肿瘤等病理生理过程中发挥重要的调节作用^[19]。研究表明,OTUD1作为p53的活性调节因子,能够增加半胱

氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达水平,促进细胞凋亡的发生^[20]。本研究中,MM 组患者骨髓组织中 OTUD1 mRNA 表达水平较对照组降低,且 OTUD1 mRNA 与 MM 不良临床病理特征有关,提示 OTUD1 参与 MM 的发生、发展。分析其原因,MM 中 OTUD1 作为一种关键的去泛素化酶,是参与 MM 细胞中免疫球蛋白合成、蛋白酶体抑制剂敏感性的关键介质。有学者通过 CRISPA 筛选的方法发现,MM 细胞中 OTUD1 的表达水平下调增加了过氧化物酶体 4 的蛋白稳定性,促进未折叠蛋白的积累和内质网应激的发生,过氧化物酶体 4 促进 MM 细胞的过度增殖及免疫球蛋白的产生,并降低 MM 肿瘤细胞对蛋白酶体抑制剂硼替佐米治疗的敏感性^[21]。另有研究表明,OTUD1 的表达下调能够增加磷酸酶张力蛋白同源物基因蛋白的稳定性,促进肾癌细胞中的蛋白激酶 B 和核因子- κ B 通路的活化,促进肿瘤细胞的过度增殖,降低肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂治疗的敏感性^[22]。本研究中,OTUD1 mRNA 表达水平降低能够增加 MM 患者不良预后的风险,表明 OTUD1 mRNA 是新的评估 MM 患者预后的标志物。分析其原因,OTUD1 mRNA 低表达的 MM 肿瘤细胞增殖、侵袭及转移能力较强,肿瘤对化疗蛋白酶体抑制剂治疗的敏感性差,这些因素均会导致 MM 患者治疗过程中骨髓内微小残留病灶的残留,增加 MM 患者治疗后疾病复发及疾病进展的风险。本研究中,MM 骨髓组织中 lncRNA CCAT2 表达水平与 OTUD1 mRNA 表达水平呈负相关,提示两者在 MM 中可能存在相互调控的关系。作者分析,lncRNA CCAT2 能够作为分子支架,结合下游微 RNA,如 miR-204-3p、miR-145 等,进而降低下游 OTUD1 mRNA 的稳定性,抑制 OTUD1 mRNA 的表达^[23-24]。但 MM 中两者的相互作用关系尚不明确,有待今后进行基础实验深入研究。

综上所述,MM 患者骨髓组织中 lncRNA CCAT2 表达水平升高,OTUD1 mRNA 表达水平降低,两者与 ISS 分期、 β 2-微球蛋白有关,在 MM 疾病中均发挥重要的作用。ISS 分期 III 期、lncRNA CCAT2 高表达是影响 MM 患者预后的危险因素,OTUD1 mRNA 高表达是保护因素。临床医生可根据 lncRNA CCAT2、OTUD1 mRNA 表达水平,评估 MM 患者不良预后的风险,根据风险分层指导治疗方案的选择。

参考文献

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 151-159.
- [3] XIN S, YE X. Knockdown of long non-coding RNA CCAT2 suppresses the progression of thyroid cancer by inhibiting the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 2047-2056.
- [4] CHEN M, ZHAO M, HOU Y, et al. Expression of lncRNA CCAT2 in children with neuroblastoma and its effect on cancer cell growth[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(4): 1871-1879.
- [5] GAO P, SUN D, GUO H, et al. LncRNA CCAT2 promotes proliferation and suppresses apoptosis of colorectal cancer cells[J]. J BUON, 2020, 25(4): 1840-1846.
- [6] WU B, QIANG L, ZHANG Y, et al. The deubiquitinase OTUD1 inhibits colonic inflammation by suppressing RIPK1-mediated NF- κ B signaling[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(2): 276-289.
- [7] LUO Q, WU X, ZHAO P, et al. OTUD1 Activates caspase-independent and caspase-dependent apoptosis by promoting AIF nuclear translocation and MCL1 degradation[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(8): 2002-2014.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [9] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26): 2863-2869.
- [10] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(10): 721-723.
- [11] LIU J, LIU W, MI L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006 - 2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 136.
- [12] DUTTA A K, ALBERGE J B, SKLAVENTI-ISPSTOFIDIS R, et al. Single-cell profiling of tumour evolution in multiple myeloma-opportunities for precision medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(4): 223-236.
- [13] XU Z, LIU C, ZHAO Q, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes oncogenesis in triple-

- negative breast cancer by regulating stemness of cancer cells[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104628.
- [14] XU H, YIN Q, SHEN X, et al. Long non-coding RNA CCAT2 as a potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(9): 2159-2171.
- [15] BARROS-SILVA D, LOBO J, GUIMARAEST-EIXEIRA C, et al. VIRMA-dependent n6-methyladenosine modifications regulate the expression of long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 in prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 771.
- [16] RUAN R, ZHAO X L. LncRNA CCAT2 enhances cell proliferation via GSK3beta/beta-catenin signaling pathway in human osteosarcoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(10): 2978-2984.
- [17] WU Z J, LI Y, WU Y Z, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes the breast cancer growth and metastasis by regulating TGF-beta signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 706-714.
- [18] CHEN B, DRAGOMIR M P, FABRIS L, et al. The long noncoding RNA CCAT2 induces chromosomal instability through BOP1-AURKB signaling[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(6): 2146-2162.
- [19] OIKAWA D, SHIMIZU K, TOKUNAGA F. Pleiotropic roles of a KEAP1-associated deubiquitinase, OTUD1[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 350-361.
- [20] PIAO S, PEI H Z, HUANG B, et al. Ovarian tumor domain-containing protein 1 deubiquitinates and stabilizes p53[J]. *Cell Signal*, 2017, 33: 22-29.
- [21] VDOVIN A, JELINEK T, ZIHALA D, et al. The deubiquitinase OTUD1 regulates immunoglobulin production and proteasome inhibitor sensitivity in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6820-6833.
- [22] LIU W, YAN B, YU H, et al. OTUD1 stabilizes PTEN to inhibit the PI3K/Akt and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathways and sensitize ccRCC to TKIs[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1401-1414.
- [23] NIU C, WANG L, YE W, et al. CCAT2 contributes to hepatocellular carcinoma progression via inhibiting miR-145 maturation to induce MDM2 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 6307-6320.
- [24] HUANG K, WU H, XU X, et al. Identification of TGF-beta-related genes in cardiac hypertrophy and heart failure based on single cell RNA sequencing[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(14): 7187-7218.

(收稿日期: 2024-03-28 修回日期: 2024-08-11)

(编辑: 姚 雪)

(上接第 3214 页)

- [21] ZUBRZYCKI M, LIEBOLD A, SKRABAL C, et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1599-1611.
- [22] LIU V, MARIANO E R, PRABHAKAR C. Pecto-intercostal fascial block for acute poststernotomy pain: a case report[J]. *A A Pract*, 2018, 10(12): 319-322.
- [23] BURNS L T, BEASLEY D A, STEVENS M A, et al. Pectointercostal fascial block catheters for thoracic injuries: a case series [J]. *A A Pract*, 2018, 11(12): 340-343.
- [24] EREMENKO A A, KUSLIEVA E V. Analgesic and opioid-sparing effects of intravenous paracetamol in the early period after aortocoronary bypass surgery[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2008, 5: 11-14.
- [25] JELACIC S, BOLLAG L, BOWDLE A, et al. Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 997-1004.

(收稿日期: 2024-01-19 修回日期: 2024-06-28)

(编辑: 唐 璞)