

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中 miR-448 和 KDM2B 的水平表达及临床意义

陈思言, 张伶俐, 杨丽华 (达州市中心医院血液内科, 四川达州 635000)

摘要: 目的 探讨微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -448 和赖氨酸特异性脱甲基酶 2B[lysine(K)-specific demethylase 2B, KDM2B] 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 组织中的表达及临床意义。方法 选择 2017 年 7 月~2018 年 3 月在达州市中心医院收治的 97 例 DLBCL 患者作为观察对象, 选取同期 50 例淋巴结反应性增生 (reactive lymph node hyperplasia, RHL) 组织患者作为对照组, 采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测 DLBCL 组织与 RHL 组织中 miR-448 和 KDM2B mRNA 表达水平, 免疫组织化学染色法检测 KDM2B 蛋白表达水平, 分析 miR-448 和 KDM2B 表达水平与 DLBCL 患者临床病理特征的关系, Pearson 分析 miR-448 和 KDM2B 表达水平的相关性, Kaplan-Meier 生存分析 miR-448 和 KDM2B 表达与 DLBCL 患者生存率的关系以及 COX 回归模型分析影响 DLBCL 患者预后的影响因素。结果 DLBCL 组织中 miR-448 表达水平为 0.65 ± 0.08 , 显著低于对照组的 1.04 ± 0.19 , 差异有统计学意义 ($t=17.473$, $P < 0.001$); DLBCL 组织中 KDM2B mRNA 表达水平为 2.89 ± 0.54 , 显著高于对照组的 0.98 ± 0.21 , 差异有统计学意义 ($t=24.058$, $P < 0.001$); 免疫组织化学染色结果显示, 与对照组比较, DLBCL 组织中 KDM2B 蛋白阳性表达率 (72.16% vs 22.00%) 显著升高, 差异有统计学意义 ($\chi^2=33.561$, $P < 0.001$); miR-448 和 KDM2B 表达与 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Hans 分型有关 ($\chi^2=4.227 \sim 12.960$, 均 $P < 0.05$); 与年龄、性别、LDH 水平、ECOG 评分和有无 B 症状无关 ($\chi^2=0.072 \sim 3.726$, 均 $P > 0.05$); 相关性分析显示, miR-448 和 KDM2B 表达水平呈负相关 ($r=-0.602$, $P < 0.001$); Kaplan-Meier 生存分析显示, miR-448 高表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著高于 miR-448 低表达组患者 (55.53% vs 31.38%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.434$, $P=0.006$)。KDM2B 阳性表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著低于阴性表达组患者 (31.73% vs 56.67%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.877$, $P=0.006$); COX 多因素分析结果显示, Ann Arbor 分期 (95%CI=1.567 ~ 4.012, $P=0.005$), miR-448 (95%CI=2.213 ~ 4.478, $P=0.001$), KDM2B (95%CI=1.506 ~ 4.554, $P=0.003$) 是影响 DLBCL 患者不良预后的独立危险因素。结论 在 DLBCL 组织中, miR-448 低表达, KDM2B 高表达, 且二者表达与 DLBCL 病理特征和患者生存有关, 可作为 DLBCL 患者潜在的预后标志物。

关键词: 微小核糖核酸 -448; 赖氨酸特异性脱甲基酶 2B; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

中图分类号: R733; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-128-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.025

Expression Levels and Clinical Significance of miR-448 and KDM2B in Diffuse Large B-cell Lymphoma Tissues

CHEN Si-yan, ZHANG Ling-li, YANG Li-hua

(Department of Hematology, Dazhou Central Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of microRNA (miR)-448 and lysine(K)-specific demethylase 2B (KDM2B) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) tissues. **Methods** A total of 97 DLBCL patients who were admitted to Dazhou Central Hospital from July 2017 to March 2018 were selected as the observation object, and 50 patients with reactive hyperplasia of lymph node (RHL) during the same period were selected as the control group. The expression levels of miR-448 and KDM2B mRNA in DLBCL tissues and RHL were detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR), the expression level of KDM2B protein was detected by immunohistochemical staining method, the relationship between the expression levels of miR-448, KDM2B and clinicopathological characteristics in DLBCL patients was analyzed, the relationship between the expression of miR-448, the correlation between the expression levels of miR-448 and KDM2B was detected by Pearson analysis. KDM2B and the survival rate of DLBCL patients was detected by Kaplan-Meier survival analysis, and COX regression model was used to analyse the influencing factors of prognosis in patients with DLBCL. **Results** The expression

作者简介: 陈思言 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事血液肿瘤方面研究, E-mail: csy110518@163.com。

通讯作者: 杨丽华 (1963-), 女, 本科, 主任医师, 主要从事血液肿瘤方面研究, E-mail: 824826@qq.com。

level of miR-448 in DLBCL tissue was 0.65 ± 0.08 , which was significantly lower than 1.04 ± 0.19 in the control group, and the difference was statistically significant ($t=17.473$, $P < 0.001$). The expression level of KDM2B mRNA in DLBCL tissue was 2.89 ± 0.54 , which was significantly higher than 0.98 ± 0.21 of the control group, the difference was statistically significant ($t=24.058$, $P < 0.001$). The results of immunohistochemical staining showed that compared with the control group, the positive expression rate of KDM2B protein in DLBCL (72.16% vs 22.00%) tissue was significantly increased, the difference was statistically significant ($\chi^2=33.561$, $P < 0.001$). The expression of miR-448 and KDM2B was related to Ann Arbor staging, IPI score and Hans classification ($\chi^2=4.227 \sim 12.960$, all $P < 0.05$). But not related to age, gender, LDH level, ECOG score, and the presence or absence of B symptom ($\chi^2=0.072 \sim 3.726$, all $P > 0.05$). Correlation analysis showed that the expression levels of miR-448 and KDM2B were negatively correlated ($r=-0.602$, $P < 0.001$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year cumulative survival rate of DLBCL patients in the miR-448 high expression group was significantly higher than that in the miR-448 low expression group (55.53% vs 31.38%), the difference was statistically significant ($\chi^2=7.434$, $P=0.006$). The 3-year cumulative survival rate of DLBCL patients in the KDM2B positive expression group was significantly lower than that in the negative expression group (31.73% vs 56.67%), the difference was statistically significant ($\chi^2=8.877$, $P=0.006$). COX multivariate analysis showed that Ann Arbor staging (95%CI=1.567 ~ 4.012, $P=0.005$), miR-448 (95%CI=2.213 ~ 4.478, $P=0.001$) and KDM2B (95%CI=1.506 ~ 4.554, $P=0.003$) were independent risk factors affecting the poor prognosis of DLBCL patients.

Conclusion In DLBCL tissues, miR-448 was lowly expressed and KDM2B was highly expressed, and their expressions were related to the pathological characteristics of DLBCL and patient survival, and may serve as potential prognostic markers for DLBCL patients.

Keywords: microRNA-448; lysine(K)-specific demethylase 2B; diffuse large B-cell lymphoma

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是常见的恶性淋巴瘤之一,为非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的一个亚型,DLBCL临床表现多样、复杂,具有高异质性,目前对DLBCL的治愈率有很大提高,但仍有30%~40%的患者出现耐药和复发,因此,寻找有效标志物对DLBCL的诊断、治疗和预后评估具有重要价值^[1-2]。微小核糖核酸(miRNA, miRNA)是一类内源性小分子,参与恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭等多种生物学行为,研究表明,miRNA在DLBCL等多种恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用,可作为肿瘤的生物标志物^[3-4]。如歧红阳等^[5]研究表明,在结肠癌细胞SW480中,过表达hsa-miR-448通过下调缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)可减弱细胞的侵袭、迁移能力及抑制SW480上皮间质转化,从而抑制结肠癌的发生和发展。赖氨酸特异性脱甲基酶2B[lysine(K)-specific demethylase 2B, KDM2B]是一种去甲基化酶,主要通过调节组蛋白的甲基化状态发挥生物学作用,在细胞增殖、分化、肿瘤的发生中起重要作用^[6]。研究表明,胃癌患者胃癌组织中KDM2B表达水平明显升高,且与患者组织分型、淋巴结状态、TNM分期和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her2)及患者预后相关^[7]。miR-448, KDM2B在DLBCL中的表达尚未见报道。本研究检测miR-448, KDM2B mRNA及蛋白在DLBCL组织中表达情况,分析其与患者临床特征之间的关联,探讨

miR-448, KDM2B在DLBCL发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年7月~2018年3月在达州市中心医院收治的DLBCL患者97例,其中男性59例,女性38例,患者年龄41~78(59.80 ± 9.50)岁。纳入标准:①符合DLBCL的诊断标准^[8];②经活检组织病理学确诊;③临床病理资料及随访资料完整。排除标准:①并发其他器官或系统恶性肿瘤患者;②临床资料不全者。应用Hans法则对DLBCL患者进行分型,其中GCB(germinal center B cell)型55例,non-GCB型42例。Ann Arbor分期:I~II期45例,III~IV期52例。国际预后指数(International prognostic index, IPI)评分:0~2分50例,3~4分47例;东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分<2分43例, ≥ 2 分54例。有B症状46例,无B症状51例。血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)正常60例,升高37例。

选取同期50例淋巴结反应性增生组织(reactive hyperplasia of lymph node, RHL)患者为对照组,其中男性28例,女性22例,年龄38~79(59.40 ± 9.70)岁。两组观察对象之间年龄、性别等资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

研究样本采集均经过本院伦理委员会批准,患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Trizol试剂(美国Invitrogen Life Technologies公司);反转录试剂盒,real-time PCR试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司);

兔抗人 KDM2B 多克隆抗体 (美国 Elabscience); 免疫组化试剂盒, 羊抗兔二抗 (上海碧云天生物科技有限公司); miR-448, KDM2B 和内参基因引物均由上海生工生物公司设计与合成。罗氏 480 定量 PCR 系统 (德国 Roche 公司)。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 检测 miR-448, KDM2B mRNA 的

表 1 qRT-PCR 引物序列

RNA	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-448	TGCATATGTAGGATGTCC	GAACATGTCTGCGTATCTC
KDM2B	CTCACTGCTGTTGCCACCAC	TGCTTGCACTACCTCAGGTCA ATA
U6	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	CGCTTCACGAATTTGCGTGTCTAT
β -action	TCCTGTGGCATCCACGAAACT	GAAGCATTTGCGGTGGACGAT

1.3.2 免疫组织化学染色检测 KDM2B 蛋白: Envision 两步法对石蜡切片进行染色。将包埋 DLBCL 组织及 RHL 组织的石蜡标本切成 3 μ m 的切片后, 经过脱蜡、修复后, 加 10g/dl 山羊血清封闭, 兔抗人 KDM2B 多克隆抗体 (稀释倍数 1:100), 室温孵育 1h, PBS 洗涤后, 加羊抗兔二抗 (稀释浓度 1:500), 孵育后显色。染色结果判断: 随机取 5 个高倍视野, 对细胞进行计数。①根据阳性细胞数: 阳性细胞 $\leq 5\%$, 0 分; 6% ~ 25%, 1 分; 26% ~ 50% 2 分; 51% ~ 75%, 3 分; $> 75\%$, 4 分。②根据细胞染色强度评分: 无染色为 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分。将两项评分相乘作为评判标准: 得分 0 ~ 1 分为 KDM2B 阴性表达, 2 分以上为 KDM2B 阳性。

1.3.3 随访: 对所有 DLBCL 患者进行电话或门诊随访, 每 3 个月随访一次, 共随访 36 个月, 末次随访时间为 2020 年 3 月 31 日, 记录患者生存情况, 计算三年总生存率。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 采用 t 检验分析对照组和 DLBCL 组 miR-448, KDM2B mRNA 表达水平的差异, 用卡方检验和独立样本 t 检验分析不同 DLBC 患者 miR-448, KDM2B 表达与临床病理特征关系, Kaplan-Meier 生存分析 miR-448, KDM2B 表达与 DLBCL 患者生存率的关系, Pearson 分析 miR-448, KDM2B 表达水平相关性, COX 回归模型分析影响 DLBCL 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象 DLBCL 患者组织中 miR-448, KDM2B 表达水平比较 DLBCL 患者组织中 miR-448 表达水平显著低于对照组 (0.65 ± 0.08 vs 1.04 ± 0.19), 而 KDM2B mRNA 表达水平显著高

表达: 分别取 DLBCL 组织与 RHL 组织, 研钵研碎后, Trizol 试剂提取总 RNA, 使用逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA, 采用 qRT-PCR 检测 miR-448, KDM2B mRNA 水平。miR-448, KDM2B 和内参基因 U6, β -action 基因序列设计引物, 由上海生物工程公司合成, 引物序列见表 1, 反应结束后, miR-448, KDM2B 相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 分析法计算。

于对照组 (2.89 ± 0.54 vs 0.98 ± 0.21), 差异均有统计学意义 ($t=17.473$, 24.058 , 均 $P < 0.001$)。

2.2 两组研究对象 DLBCL 组织中 KDM2B 蛋白表达水平比较 见图 1。免疫组织化学染色结果显示, KDM2B 表达主要定位于细胞核, 对照组阳性表达 11 例 (22.00%), DLBCL 组阳性表达 70 例 (72.16%), DLBCL 组 KDM2B 蛋白阳性表达率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=33.561$, $P < 0.001$)。

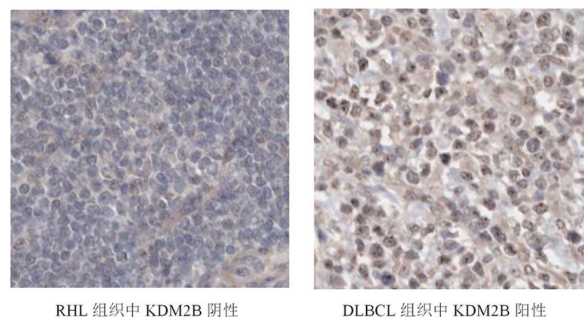


图 1 KDM2B 蛋白在 DLBCL 组织中阳性表达 ($\times 400$)

2.3 miR-448, KDM2B 表达水平与临床病理特征的关系 见表 2。以 DLBCL 组织中 miR-448, KDM2B 蛋白阳性表达情况, 将 DLBCL 患者分为 miR-448 高表达组 (≥ 0.65), miR-448 低表达组 (< 0.65) 和 KDM2B 阳性表达组, KDM2B 阴性表达组。分析发现 miR-448, KDM2B 表达与 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Hans 分型有关 ($\chi^2=4.227 \sim 12.960$, 均 $P < 0.05$); 与年龄、性别、LDH 水平、ECOG 评分、有无 B 症状无关 ($\chi^2=0.072 \sim 3.726$, 均 $P > 0.05$)。

2.4 DLBCL 患者组织中 miR-448 与 KDM2B 表达水平的相关性 见图 2。DLBCL 患者组织中 miR-448 与 KDM2B 表达水平呈负相关 ($r=-0.602$, $P < 0.01$)。

表2 miR-448, KDM2B 表达水平与 DLBCL 临床病理特征的关系

类别	n	miR-448		χ^2 值	P 值	KDM2B		χ^2 值	P 值
		高表达 (n=48)	低表达 (n=49)			阳性 (n=70)	阴性 (n=27)		
年龄 (岁)	< 60	41	25	16	1.247	33	8	2.449	0.118
	≥ 60	56	23	33		37	19		
性别	男	59	33	26	2.505	42	17	0.072	0.789
	女	38	15	23		28	10		
Ann Arbor 分期	I ~ II	45	17	28	4.602	37	8	4.227	0.040
	III ~ IV	52	31	21		33	19		
LDH	正常	60	34	26	3.246	44	16	0.107	0.744
	升高	37	14	23		26	11		
ECOG 评分 (分)	0 ~ 1	43	26	17	3.726	30	13	0.221	0.638
	≥ 2	54	22	32		40	14		
IPI (分)	0 ~ 2	50	32	18	8.698	42	8	7.196	0.007
	3 ~ 4	47	16	31		28	19		
B 症状	有	46	19	27	2.342	35	11	0.670	0.413
	无	51	29	22		35	16		
Hans 法分型	GCB	55	36	19	12.960	34	21	6.770	0.009
	Non-GCB	42	12	30		36	6		

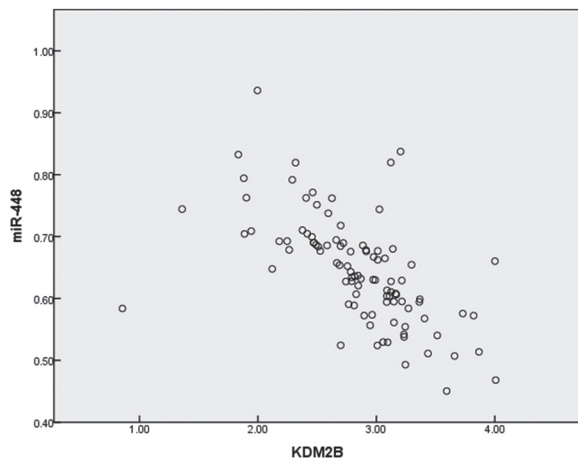
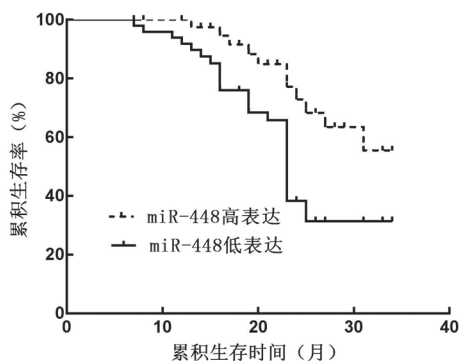


图2 DLBCL 患者组织中 miR-448 与 KDM2B 表达水平相关性

2.5 miR-448, KDM2B 表达与 DLBCL 患者生存率



的关系 见图3。通过 Kaplan-Meier 生存分析可知, miR-448 高表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著高于 miR-448 低表达组患者 (55.53% vs 31.38%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.434$, $P=0.006$)。KDM2B 阳性表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著低于阴性表达组患者 (31.73% vs 56.67%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.877$, $P=0.006$)。

2.6 DLBCL 患者预后影响因素分析 见表3。单因素分析结果显示, Ann Arbor 分期、IPI 评分、Hans 法分型、miR-448, KDM2B 是影响 DLBCL 患者不良预后的危险因素。多因素分析结果显示, Ann Arbor 分期 (95%CI=1.567~4.012, $P=0.005$), miR-448 (95%CI=2.213~4.478, $P=0.001$), KDM2B (95%CI=1.506~4.554, $P=0.003$) 是影响 DLBCL 患者不良预后的独立危险因素。

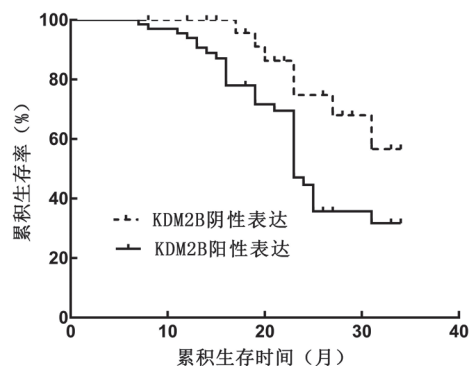


图3 miR-448, KDM2B 表达与 DLBCL 患者生存率的 Kaplan-Meier 生存分析

表3 影响DLBCL患者不良预后的危险因素分析结果

类别	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别 (男 vs 女)	0.903	0.295 ~ 2.766	0.137	-	-	-
年龄 (< 60岁 vs ≥ 60岁)	1.167	0.269 ~ 5.063	0.205	-	-	-
Ann Arbor 分期 (I ~ II vs III ~ IV)	2.088	1.219 ~ 3.575	0.012	2.507	1.567 ~ 4.012	0.005
LDH (正常 vs 升高)	1.631	0.621 ~ 2.768	0.309	-	-	-
ECOG 评分 (0~1 vs ≥ 2)	1.839	0.834 ~ 4.055	0.082	-	-	-
IPI 评分 (0~2 vs 3 ~ 4)	2.205	1.323 ~ 3.674	0.009	1.429	0.531 ~ 3.845	0.073
B 症状 (有 vs 无)	1.541	0.554 ~ 4.289	0.057	-	-	-
Hans 法分型 (GCB vs non - GCB)	2.948	1.732 ~ 5.018	0.011	1.567	0.531 ~ 4.265	0.061
miR-448 (高表达 vs 低表达)	2.661	1.514 ~ 4.678	0.005	3.148	2.213 ~ 4.478	0.001
KDM2B (阳性 vs 阴性)	2.380	1.453 ~ 3.898	0.007	2.619	1.506 ~ 4.554	0.003

3 讨论

miR-448 在多种肿瘤组织或细胞中低表达, 发挥抑癌基因的作用, miR-448 与细胞免疫应答、细胞增殖、凋亡、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和肿瘤细胞耐药密切相关^[9]。多项研究表明, miR-448 在结肠癌、膀胱癌、肺癌和口腔鳞状细胞癌等多种肿瘤的发生发展中发挥着重要作用^[10-11]。研究表明, miR-448 在乳腺癌组织和细胞中表达下调, 通过靶向 E 盒结合锌指蛋白 (ZEB)1/2 抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭和 EMT^[12]。另有研究^[11]显示, 与正常组织相比, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织中 miR-448 水平降低, 过表达 miR-448 可降低细胞的生长和迁移能力, 抑制 EMT, 影响 EMT 相关分子波形蛋白和 E-cadherin 的表达, miR-448 有望成为 NSCLC 患者的治疗靶点。本研究结果显示, 与对照组比较, DLBCL 组织中 miR-448 表达水平降低, 且其表达水平与 DLBCL 的 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Hans 分型有关, 推测 miR-448 在 DLBCL 的发生发展中发挥作用。SHAN 等^[13]研究表明, miR-448 在肺鳞状细胞癌组织和细胞系中的表达降低, miR-448 的表达与肺鳞癌的分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、临床分期及预后相关, 本研究结果与此类似。JIN 等^[14]人研究表明, 胰腺癌组织和细胞系中 miR-448 表达水平降低, 过表达 miR-448 导致 G0/G1 细胞周期停滞, 显著降低癌细胞增殖并促进癌细胞的凋亡, 表明 miR-448 发挥抑癌基因的作用, 低表达可促进肿瘤生长, 本研究中 miR-448 在 DLBCL 中低表达, 推测 miR-448 也是发挥抑癌基因的作用。

KDM2B 在调节细胞生长、增殖、分化、迁移及炎症反应、免疫调节等多方面发挥重要作用^[15]。多项研究结果表明, KDM2B 在乳腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞中高表达, 其被认为是一种致癌基因^[16]。有研究表明, 胰腺导管腺癌 (PDAC)

中 KDM2B 高表达, 可促进胰腺癌的进展, 沉默 KDM2B 表达使 PDAC 细胞丧失上皮分化能力, 敲除 KDM2B 的表达可抑制胃癌细胞增殖, 诱导细胞自噬^[17-18]。本研究结果显示, DLBCL 组织中 KDM2B mRNA 及蛋白阳性表达率显著高于对照组, 且其表达水平与 DLBCL 患者的 Ann Arbor 分期、IPI 评分、Hans 分型有关, 提示 KDM2B 与 DLBCL 的发生发展有关。易叶叶等^[19]研究表明, 卵巢恶性肿瘤组织中 KDM2B 蛋白表达水平升高, 与卵巢癌低分化、国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期和淋巴结转移有关, 此研究结果与本研究在 DLBCL 结果类似, 表明 KDM2B 参与了 DLBCL 的进展过程, 促进 DLBCL 的发生发展。

另外, 本研究结果显示, DLBCL 组织中 miR-448 与 KDM2B 表达水平呈负相关, 提示两者在 DLBCL 的发生发展过程中可能具有负向调控作用。研究表明, miR-448 通过下调 KDM2B 的表达, 刺激糖酵解并促进胃癌细胞的增殖^[20]。本研究也通过查询 targetsan 数据库发现, miR-448 与 KDM2B 存在靶向关系, 因此本研究推测, miR-448 可能通过下调 KDM2B 的表达, 参与 DLBCL 的发生发展。有研究显示, miR-448 与口腔鳞状细胞癌患者的预后相关, KDM2B 与胶质瘤患者预后有关^[21-22], 本研究分析结果显示, miR-448 高表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著高于 miR-448 低表达组患者, KDM2B 阳性表达组 DLBCL 患者三年累积生存率显著低于阴性表达组患者, 提示 miR-448, KDM2B 表达水平可能通过调控肿瘤发展影响患者预后情况。COX 回归分析结果显示, miR-448, KDM2B 是影响 DLBCL 患者不良预后的独立危险因素, 提示 miR-448, KDM2B 可作为评估 DLBCL 患者不良预后的标志物。

综上所述, 在 DLBCL 患者组织中 miR-448 低

表达、KDM2B 高表达,二者与 DLBCL 临床病理特征和患者预后有关,可作为 DLBCL 患者潜在的预后标志物。但二者在 DLBCL 中具体作用机制需从细胞和分子层面做进一步研究。

参考文献:

- [1] WRIGHT G W, HUANG Dawei, PHELAN J D, et al. A probabilistic classification Tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 551-568,e14.
- [2] 葛晓雯,姚家美,朱娜,等. Calreticulin 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 30(5):347-354.
GE Xiaowen, YAO Jiamei, ZHU Na, et al. Expression and clinical implication of calreticulin in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 30(5):347-354.
- [3] 吴荣娟,邹勇,马旭东,等. miR215,KDM1B 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中的表达及临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5):1570-1577.
WU Rongjuan, ZOU Yong, MA Xudong, et al. Expression and clinical significance of miR-215 and KDM1B in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2020, 28(5):1570-1577.
- [4] FENG Yuhua, ZHONG Meizuo, ZENG Shan, et al. Exosome-derived miRNAs as predictive biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma chemotherapy resistance[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(1): 35-51.
- [5] 歧红阳,王云溪,肖占宇,等. hsa-miR-448 过表达下调 HIF-1 α 对结肠癌细胞 SW480 作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(19):2350-2356.
QI Hongyang, WANG Yunxi, XIAO Zhanyu, et al. Effect and mechanism of overexpression of hsa-miR-448 by down-regulating HIF-1 α on colon cancer cell line SW480 [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(19):2350-2356.
- [6] ISSHIKI Y, NAKAJIMA-TAKAGI Y, OSHIMA M, et al. KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis[J]. *Blood Advances*, 2019, 3(17): 2537-2549.
- [7] 夏苏华,陈东芹,覃玲艳,等. 赖氨酸特异性脱甲基酶 2B 在胃癌组织表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10):1931-1933.
XIA Suhua, CHEN Dongqin, QIN Lingyan, et al. Expression and significance of lysine-specific histone demethylase 2B in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2018, 35(10):1931-1933.
- [8] ARBER D, 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.
- [9] PEI Xinhong, WANG Xinxing, LI Huixiang. LncRNA SNHG1 regulates the differentiation of Treg cells and affects the immune escape of breast cancer via regulating miR-448/IDO[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 118(A): 24-30.
- [10] 张杰,韩增胜,董立新,等. miR152 和 miR-448 靶向于 Rictor 并抑制结肠癌细胞增殖 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(5):533-539.
ZHANG Jie, HAN Zengsheng, DONG Lixin, et al. MicroRNA-152 and microRNA-448 inhibit proliferation of colorectal cancer cells in vitro by targeting Rictor [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2019, 39(5):533-539.
- [11] QI Hongfeng, WANG Haifeng, PANG Dabin. MiR-448 promotes progression of non-small-cell lung cancer via targeting SIRT1 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(3): 1907-1913.
- [12] MA Peng, NI Kan, KE Jing, et al. MiR-448 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by directly targeting the e-cadherin repressor ZEB1/2[J]. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 2018, 243(5): 473-480.
- [13] SHAN Changting, FEI Fan, LI Fengzhu, et al. MiR-448 is a novel prognostic factor of lung squamous cell carcinoma and regulates cells growth and metastasis by targeting DCLK1[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 89(1): 1227-1234.
- [14] JIN Jing, WU Yingsheng, ZHOU Dongkai, et al. MiR-448 targets Rab2B and is pivotal in the suppression of pancreatic cancer[J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(3): 1379-1389.
- [15] ZACHAROPOULOU N, TSAPARA A, KALLERGI G, et al. The epigenetic factor KDM2B regulates cell adhesion, small rho GTPases, actin cytoskeleton and migration in prostate cancer cells[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2018, 1865(4): 587-597.
- [16] 蒙家华,况燕,卢芳芳,等. KDM2B 过表达慢病毒载体构建及其在人卵巢癌细胞中的表达 [J]. *山东医药*, 2018, 58(5): 5-8.
MENG Jiahua, KUANG Yan, LU Fangfang, et al. Construction of lentiviral vector with KDM2B overexpression and its expression in ovarian cancer cells [J]. *Shandong Medical Journal*, 2018, 58(5): 5-8.
- [17] QUAN Ming, CHEN Zhiqin, JIAO Feng, et al. Lysine demethylase 2 (KDM2B) regulates hippo pathway via MOB1 to promote pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) progression[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 13.
- [18] ZHAO Erhu, TANG Chunling, JIANG Xiaolan, et al. Inhibition of cell proliferation and induction of autophagy by KDM2B/FBXL10 knockdown in gastric cancer cells[J]. *Cellular Signalling*, 2017, 36(1): 222-229.
- [19] 易叶叶,况燕,蒙家华,等. 赖氨酸特异性脱甲基酶 2B 及 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白、Hrk 蛋白在卵巢癌组织中的表达情况及其临床意义 [J]. *广西医学*, 2019, 41(10):1205-1209.
YI Yeye, KUANG Yan, MENG Jiahua, et al. Expression and clinical significance of lysine (K)-specific demethylase 2B, B-cell lymphoma-2 protein, and Hrk protein in ovarian cancer tissues [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2019, 41(10):1205-1209.
- [20] HONG Xuehui, XU Yang, QIU Xingfeng, et al. MiR-448 promotes glycolytic metabolism of gastric cancer by downregulating KDM2B[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22092-22102.
- [21] WEI Hui, YU Kang, LIU Yongheng, et al. Tumor expression of miR-448 is a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 756.
- [22] WANG Yiwei, ZANG Jin, ZHANG Dongyong, et al. KDM2B overexpression correlates with poor prognosis and regulates glioma cell growth[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2018, 11(1): 201-209.

收稿日期: 2021-06-09 修回日期: 2021-10-09