

# 急性淋巴细胞白血病儿童血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平及其临床价值研究

岳俊刚, 陈芳 (江油市第二人民医院检验科, 四川江油 621701)

**摘要:** 目的 检测急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 儿童血清微小核糖核酸 (microRNA, miR) -1301-3p, 足糖萼蛋白 (podocalyxin, PODXL) 的表达情况, 探讨二者表达水平对儿童急性淋巴细胞白血病的诊断和预后价值。方法 以2017年1月~2019年1月江油市第二人民医院收治的146例儿童急性淋巴细胞白血病患者为观察组, 另选取同期体检的健康儿童100例作为对照组。采用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 技术检测两组血清 miR-1301-3p 表达水平; 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测两组血清 PODXL 表达水平。采用 Pearson 相关性分析血清 miR-1301-3p 和 PODXL 的关系; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估患者血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达对儿童急性淋巴细胞白血病的诊断价值; 采用 Kaplan-Meier 法分析血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达对预后的影响; 采用 COX 回归分析影响儿童急性淋巴细胞白血病的危险因素。结果 观察组血清 miR-1301-3p ( $0.81 \pm 0.13$ ) 表达水平低于对照组 ( $0.98 \pm 0.11$ ), 血清 PODXL ( $18.69 \pm 4.96$  ng/ml) 表达水平高于对照组 ( $15.56 \pm 4.32$  ng/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=10.710, 5.119$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析显示, 观察组血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平呈负相关 ( $r=-0.487, P < 0.05$ )。血清 miR-1301-3p 和 PODXL 联合诊断儿童急性淋巴细胞白血病的 AUC (95% CI: 0.893 ~ 0.967) 大于 miR-1301-3p 单独诊断的 AUC (95% CI: 0.806 ~ 0.910) ( $Z=2.236, P=0.025$ ) 及 PODXL 单独诊断的 AUC (95% CI: 0.665 ~ 0.792) ( $Z=5.428, P < 0.001$ )。血清 miR-1301-3p 表达水平与染色体核型、淋巴结肿大、MLL 基因重排、危险分层、白细胞计数有关 ( $\chi^2=4.375, 5.047, 5.773, 11.333, 12.962$ , 均  $P < 0.05$ )。PODXL 表达水平与白细胞计数、危险分层、染色体核型、MLL 基因重排、淋巴结肿大有关 ( $\chi^2=7.038, 7.912, 11.440, 11.843, 23.708$ , 均  $P < 0.05$ )。生存分析显示, miR-1301-3p 高表达组患者的总生存率高于 miR-1301-3p 低表达组 ( $\chi^2=10.311, P < 0.05$ ); PODXL 高表达组的总生存率明显高于 PODXL 低表达组 ( $\chi^2=9.419, P < 0.05$ )。多因素 COX 回归分析表明, miR-1301-3p 低表达 (95% CI: 1.061 ~ 3.118)、PODXL 高表达 (95% CI: 1.030 ~ 2.291)、白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/L$  (95% CI: 1.096 ~ 2.943)、中高危险分层 (95% CI: 1.418 ~ 4.614) 和 MLL 基因重排阴性 (95% CI: 1.432 ~ 8.454) 是影响儿童急性淋巴细胞白血病不良预后的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。结论 儿童急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-1301-3p 呈低表达而 PODXL 呈高表达, 二者表达水平对疾病的诊断和预后均具有良好评估效果。

**关键词:** 急性淋巴细胞白血病; 微小核糖核酸 -1301-3p; 足糖萼蛋白

中图分类号: R557.4; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-064-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.012

## Study on the Expression Levels and Clinical Value of Serum miR-1301-3p and PODXL in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

YUE Jungang, CHEN Fang (Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Jiangyou, Sichuan Jiangyou 621701, China)

**Abstract: Objective** To detect the expression of microRNA (miR) -1301-3p and podocalyxin (PODXL) in serum of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and explore the diagnostic and prognostic value of the two expression levels in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Methods** From January 2017 to January 2019, 146 children with acute lymphoblastic leukemia patients who were treated in the Second People's Hospital of Jiangyou were served as the observation group. Another 100 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were served as the control group. The expression level of miR-1301-3p in the serum of the two groups was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) technology, and the expression level of PODXL in serum of the two groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation was used to analyze the relationship between miR-1301-3p and PODXL expression in serum. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum

基金项目: 2020年度江油市科技计划项目(27): 江油地区0~6岁健康儿童外周血淋巴细胞亚群调查分析。

作者简介: 岳俊刚(1985-), 男, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床血液学, E-mail: umjwp@163.com。

通讯作者: 陈芳(1971-)女, 本科, 主任技师, 研究方向: 医学微生物, E-mail: 405393128@qq.com。

miR-1301-3p and PODXL expression in children with acute lymphoblastic leukemia. Kaplan-Meier method was used to analyze the effect of serum miR-1301-3p and PODXL expression on the prognosis of patients, and COX regression analysis was used to analyze the risk factors affecting acute lymphoblastic leukemia in children. **Results** The expression level of serum miR-1301-3p ( $0.81 \pm 0.13$ ) in the observation group was lower than that in the control group ( $0.98 \pm 0.11$ ), the expression level of serum PODXL ( $18.69 \pm 4.96$  ng/ml) was higher than that in the control group ( $15.56 \pm 4.32$  ng/ml), and the differences were statistically significant ( $t=10.710, 5.119$ , all  $P<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of miR-1301-3p and PODXL in serum of the observation group were negatively correlated ( $r=-0.487, P<0.05$ ). The AUC (95% CI: 0.893 ~ 0.967) of serum miR-1301-3p combined PODXL expression in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia was greater than that of miR-1301-3p alone (95% CI: 0.806 ~ 0.910) ( $Z=2.236, P=0.025$ ) and PODXL alone (95% CI: 0.665 ~ 0.792) ( $Z=5.428, P<0.001$ ). The expression levels of serum miR-1301-3p were associated with karyotype, lymphadenopathy, MLL gene rearrangement, risk stratification and white blood cell count ( $\chi^2=4.375, 5.047, 5.773, 11.333, 12.962$ , all  $P<0.05$ ). The expression levels of serum PODXL were associated with white blood cell count, risk stratification, karyotype, MLL gene rearrangement and lymphadenopathy ( $\chi^2=7.038, 7.912, 11.440, 11.843, 23.708$ , all  $P<0.05$ ). Survival analysis showed that the overall survival rate of patients in the miR-1301-3p high expression group was higher than that in the miR-1301-3p low expression group ( $\chi^2=10.311, P<0.05$ ), the overall survival rate in PODXL low expression group was obviously higher than that in the PODXL high expression group ( $\chi^2=9.419, P<0.05$ ). Multivariate COX regression analysis showed that low expression of miR-1301-3p (95% CI: 1.061 ~ 3.118), high expression of PODXL (95% CI: 1.030 ~ 2.291), white blood cell count  $\geq 50 \times 10^9/L$  (95% CI: 1.096 ~ 2.943), medium-high risk stratification (95% CI: 1.418 ~ 4.614), and negative MLL gene rearrangement (95% CI: 1.432 ~ 8.454) were risk factors for poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum miR-1301-3p expression in children with acute lymphoblastic leukemia was low and PODXL is high expression, and the expression levels of both have good evaluation effects on the diagnosis and prognosis of the disease.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia; microRNA-1301-3p; podocalyxin

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的一种恶性肿瘤, 起源于造血干细胞向淋巴细胞分化过程中的恶性增殖, 与染色体变异、基因突变、蛋白异常表达等因素有关, 其具体发病机制暂未明确<sup>[1-2]</sup>。微小核糖核酸 (microRNA, miR) 具有调控蛋白质翻译和 mRNA 稳定性的作用<sup>[3]</sup>。研究表明, miRNAs 的异常表达和儿童急性淋巴细胞白血病关系密切, 可将其作为诊断儿童急性淋巴细胞白血病, 并预测患者预后的生物标志物<sup>[4-5]</sup>。据报道, miR-1301-3p 可作为肺癌的生物标志物<sup>[6]</sup>。足糖萼蛋白 (podocalyxin, PODXL) 可调控癌细胞的增殖、凋亡, 并广泛存在于多种恶性肿瘤中<sup>[7]</sup>。研究发现, 在成熟的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤细胞增殖、存活、迁移、耐药性和代谢重编程过程中 PODXL 具有重要作用<sup>[8]</sup>。目前, miR-1301-3p 和 PODXL 在儿童急性淋巴细胞白血病中作用的研究鲜有报道。因此本研究通过检测儿童急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达情况, 探讨 miR-1301-3p 和 PODXL 对儿童急性淋巴细胞白血病患者诊断和预后价值, 为相关研究提供参考。

## 1 材料与与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月 ~ 2019 年 1 月在江油市第二人民医院就诊的 146 例儿童急性淋巴细胞白血病患者作为观察组, 收集其临床资料。其中

男性 81 例, 女性 65 例;  $< 8$  岁 90 例,  $\geq 8$  岁 56 例, 平均年龄  $8.50 \pm 3.60$  岁。另选择同期在本院体检的健康儿童 100 例作为对照组, 其中男性 55 例, 女性 45 例,  $< 8$  岁 55 例,  $\geq 8$  岁 45 例, 平均年龄  $8.30 \pm 3.92$  岁。本研究经家属知情同意并签署知情同意书, 且经江油市第二人民医院伦理委员会批准。

纳入标准: ①年龄  $\leq 14$  岁患者; ②新发急性淋巴细胞白血病患者; ③诊断、分型符合中华医学会制定的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》<sup>[9]</sup> 患者; ④临床资料完整患者。排除标准: ①非首次确诊、经过放疗化疗的患者; ②由其他类型的白血病转化导致的急性淋巴细胞白血病患者; ③并发血液系统疾病、恶性肿瘤或自身免疫疾病的患者。

1.2 仪器与试剂 TRIzol 试剂 (货号: NR0002, 北京雷根生物技术有限公司); miRNA-T 反转录试剂盒 (货号: ST-200158-H, 北京依托华茂生物科技有限公司); 荧光定量 PCR 试剂盒 (货号: BES-21153CBR, 上海博尔森生物科技有限公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪 (型号: F-430, 美国 Bio-Rad 公司), PODXL 酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (货号: QS9814-A, 上海钦胜生物科技有限公司)。

### 1.3 方法

1.3.1 样品采集: 采集观察组患者确诊当天和对照组健康儿童体检当天的静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清。

1.3.2 qRT-PCR 检测血清 miR-1301-3p 相对表达量: 使用 TRIzol 法提取血清总 RNA, 采用逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA (反转录反应体系:

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物	反向引物
miR-1301-3p	5'-ACCACCATCAGCCATACTATG-3'	5'-TGTTCACATTACTCTACTCAGA-3'
U6	5'-CGTCGACGTGCATGCACG-3'	5'-GCTTAAGCTAGCTAGCCG-3'

1.3.3 ELISA 法检测血清 PODXL: 采用 ELISA 检测血清 PODXL 表达水平, 操作过程严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.3.4 随访: 从患者初次确诊为儿童急性淋巴细胞白血病开始, 进行为期三年的随访, 通过门诊或电话的方式记录患者生存情况。随访截止时间为 2022 年 1 月 31 日。随访终点为患者死亡或者随访结束。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 作为本研究的统计学分析软件。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以  $n$  (%) 表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验; 血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平关系采用 Pearson 相关性方法; 采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic curves, ROC) 曲线评估患者血清 miR13013p 和 PODXL 的表达对儿童急性淋巴细胞白血病的诊断价值, 采用  $Z$  检验比较 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC); 采用 Kaplan-Meier 法分析患者血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达对预后的影响; 采用 COX 回归分析影响儿童急性淋巴细胞白血病的影响因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平及相关性分析 观察组血清 miR-1301-3p ( $0.81 \pm 0.13$ ) 表达水平低于对照组 ( $0.98 \pm 0.11$ ), 血清 PODXL ( $18.69 \pm 4.96$  ng/ml) 表达水平高于对照组 ( $15.56 \pm 4.32$  ng/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=10.710, 5.119$ , 均  $P < 0.001$ )。经 Pearson 相关性分析, 观察组血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平呈负相关 ( $r=-0.487, P < 0.05$ )。

2.2 血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平对儿童急性淋巴细胞白血病的诊断价值分析 见图 1。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-1301-3p 诊断儿童急性淋巴细胞白血病的 AUC 为 0.858 (95%CI: 0.806~0.910), 截断值为 0.897, 敏感度和特异度分别为 78.1%, 88.0%, 约登指数为 0.661; 血清 PODXL 诊断儿童

总 RNA  $2 \mu\text{l}$ , RNase Free  $\text{dH}_2\text{O}$  ( $20 \mu\text{l}$ ), Prime-Script RT Master Mix ( $4 \mu\text{l}$ ) 后进行 qRT-PCR 反应, qRT-PCR 检测条件:  $95^\circ\text{C}$  预变性 5 min, 循环 1 次,  $95^\circ\text{C}$  变性 30s,  $55^\circ\text{C}$  退火 45s,  $75^\circ\text{C}$  延伸 15s, 共循环 35 次。以 U6 为内源对照, 以  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 miR-1301-3p 的表达水平。引物由上海烜雅生物科技有限公司合成, 引物序列见表 1。

急性淋巴细胞白血病的 AUC 为 0.729 (95%CI: 0.665~0.792), 截断值为 16.740, 敏感度和特异度分别为 50.0%, 87.0%, 约登指数为 0.370; miR-1301-3p 和 PODXL 联合诊断儿童急性淋巴细胞白血病的 AUC 为 0.930 (95%CI: 0.893~0.967), 显著大于 miR-1301-3p 和 PODXL 单独诊断的 AUC ( $Z=2.236, P=0.025; Z=5.428, P < 0.001$ ), 敏感度和特异度分别为 94.5% 和 85%, 约登指数为 0.795。

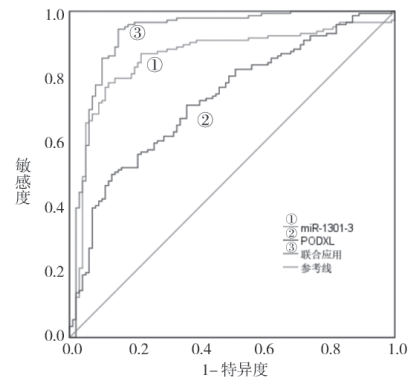


图 1 血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达诊断儿童急性淋巴细胞白血病的 ROC 曲线

2.3 miR-1301-3p 和 PODXL 表达与患者临床特征的关系 见表 2。分别以 miR-1301-3p 和 PODXL 的 ROC 曲线分析的截断值 0.897, 16.740 ng/ml 为界限, 将 146 例急性淋巴细胞白血病患者分为 miR-1301-3p 低表达组 ( $n=98$ ) 和 miR-1301-3p 高表达组 ( $n=48$ ), PODXL 低表达组 ( $n=58$ ) 和 PODXL 高表达组 ( $n=88$ )。两组间卡方检验显示, miR-1301-3p 低表达组患者的中高危险分层、白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ , MLL 基因重排阴性、染色体核型异常、淋巴结肿大的比例均高于 miR-1301-3p 高表达组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=11.333, 12.962, 5.773, 4.375, 5.047$ , 均  $P < 0.05$ ); PODXL 高表达组患者的中高危险分层、白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ , MLL 基因重排阴性、染色体核型异常和淋巴结肿大比例均高于 PODXL 低表达组患者, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=7.912, 7.038, 11.843, 11.440$ ,

23.708, 均  $P < 0.05$  )。

表2 血清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平与患者临床病理特征的关系 [n (%) ]

类别	n	miR-1301-3p				PODXL				
		高表达 (n=48)	低表达 (n=98)	$\chi^2$ 值	P 值	高表达 (n=88)	低表达 (n=58)	$\chi^2$ 值	P 值	
性别	男	81	28(34.15)	53(65.85)	0.236	0.627	51(62.96)	30(37.04)	0.549	0.459
	女	65	20(30.77)	45(69.23)			37(56.92)	28(43.08)		
年龄 (岁)	< 8	90	27(30.00)	63(70.00)	0.880	0.348	58(64.44)	32(35.56)	1.704	0.192
	≥ 8	56	21(37.50)	35(62.50)			30(53.57)	26(46.43)		
危险分层	标危	46	24(52.17)	22(47.83)	11.333	0.001	20(43.48)	26(56.52)	7.912	0.005
	中高危	100	24(24.00)	76(76.00)			68(68.00)	32(32.00)		
血红蛋白 (g/L)	<90	87	25(28.74)	62(71.26)	1.673	0.196	57(65.52)	30(34.48)	2.472	0.116
	≥ 90	59	23(38.98)	36(61.02)			31(52.54)	28(47.46)		
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	<50	47	25(53.19)	22(46.81)	12.962	<0.001	21(44.68)	26(55.32)	7.038	0.008
	≥ 50	99	23(23.23)	76(76.77)			67(67.68)	32(32.32)		
MLL 基因重排	阳性	16	1(6.25)	15(93.75)	5.773	0.016	16(100.00)	0(0.00)	11.843	0.001
	阴性	130	47(36.15)	83(63.85)			72(55.38)	58(44.62)		
染色体核型	异常	37	7(18.92)	30(81.08)	4.375	0.036	31(83.78)	6(16.22)	11.440	0.001
	正常	109	41(37.61)	68(62.39)			57(52.29)	52(47.71)		
淋巴结肿大	无	60	26(43.33)	34(56.67)	5.047	0.025	22(36.67)	38(63.33)	23.708	<0.001
	有	86	22(25.58)	64(74.42)			66(76.74)	20(23.26)		
存活状态	存活	69	30(43.48)	39(56.52)	6.663	0.010	34(49.28)	35(50.72)	6.610	0.010
	死亡	77	18(23.38)	59(76.62)			54(70.13)	23(29.87)		

2.4 miR-1301-3p 和 PODXL 表达与患者生存率的关系 见图 2。对 146 例儿童急性淋巴细胞白血病患者进行为期三年的随访。Kaplan-Meier 法分析结果显示, miR-1301-3p 低表达组的总生存率(39.80%)

低于 miR-1301-3p 高表达组 (62.50%), PODXL 高表达组的总生存率 (38.64%) 低于 PODXL 低表达组 (60.34%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=10.31, 9.419$ , 均  $P < 0.05$  )。

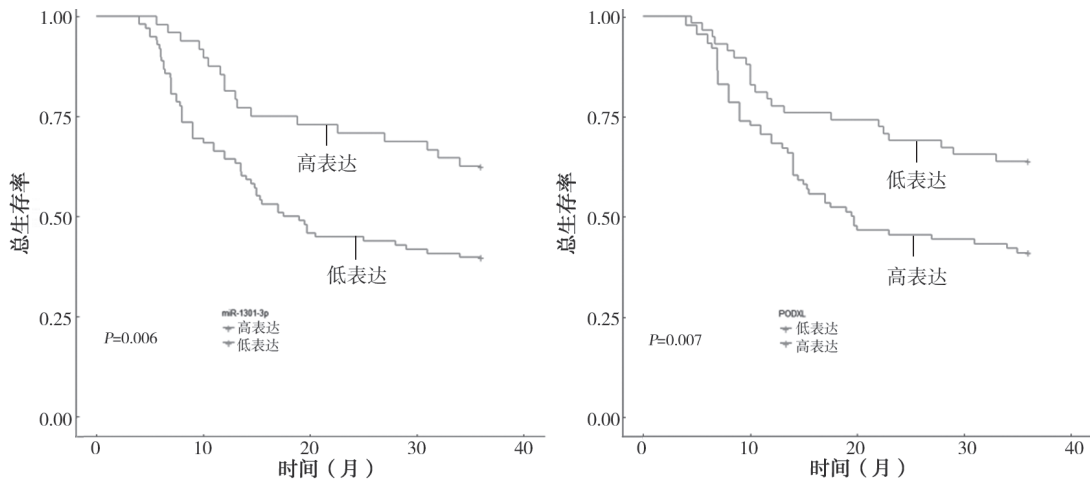


图2 miR-1301-3p 和 PODXL 表达与患者生存率的关系

2.5 COX 回归分析影响儿童淋巴细胞白血病预后的危险因素 自变量赋值见表 3。以患者生存情况为因变量(0=存活, 1=死亡), 以白细胞计数( $\times 10^9/L$ )、危险分层、染色体核型、MLL 基因重排、淋

巴结肿大以及 miR-1301-3p 和 PODXL 作为自变量进行 COX 回归分析, 见表 4。单因素 COX 回归分

析显示, miR-1301-3p 低表达、PODXL 高表达、白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/L$ 、中高危险分层、染色体核型异常、MLL 基因重排阴性、淋巴肿大是影响儿童急性淋巴细胞白血病患者不良预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。多因素 COX 回归分析表明, miR-1301-3p 低表达、PODXL 高表达、白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/L$ 、中高危险分层、MLL 基因重排阴性是影响儿童急性淋巴细胞白血病不良预后的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

表4 COX 回归分析影响患者预后的危险因素

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
miR-1301-3p	1.605	1.162 ~ 2.218	0.004	1.819	1.061 ~ 3.118	0.030
PODXL	1.926	1.579 ~ 2.410	0.003	1.563	1.030 ~ 2.291	0.035
白细胞计数	2.003	1.464 ~ 2.741	<0.001	1.796	1.096 ~ 2.943	0.020
危险分层	2.853	1.326 ~ 6.252	0.007	2.558	1.418 ~ 4.614	0.002
染色体核型	0.385	1.231 ~ 5.819	0.009	1.469	0.932 ~ 2.315	0.097
MLL 基因重排	0.412	1.712 ~ 8.513	0.001	3.479	1.432 ~ 8.454	0.006
淋巴肿大	0.425	1.525 ~ 8.453	0.003	1.572	0.841 ~ 2.938	0.156

### 3 讨论

急性淋巴细胞白血病是一种骨髓造血干细胞异常分化、增殖导致的恶性肿瘤, 包括多种亚型<sup>[10]</sup>。急性淋巴细胞白血病多发于儿童和青少年, 联合化疗和异基因造血细胞移植是治疗该病的主要方法<sup>[11]</sup>。急性淋巴细胞白血病是儿童和癌症相关死亡的主要原因, 尽管该病的临床治愈率超过 85%, 但仍有约 20% 的患者会复发<sup>[12-13]</sup>。目前, 临床尚缺乏诊断儿童急性淋巴细胞白血病并评价其预后的特异性指标, 故筛选与该病相关的诊断和预后指标极其重要。

研究表明, miR-1301-3p 在多种癌症中发挥重要作用。例如, 在前列腺癌细胞和组织中 miR-1301-3p 表达明显上调, 高水平 miR-1301-3p 能促进前列腺癌发病相关基因表达, 诱导前列腺癌干细胞增殖<sup>[14]</sup>。在非小细胞肺癌组织中, miR-1301-3p 的表达水平与非小细胞肺癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移和预后不良显著相关<sup>[15]</sup>。而在胰腺癌组织中 miR-1301-3p 表达则下调, 且其低表达水平与胰腺癌患者的预后不良密切相关<sup>[16]</sup>。以上研究表明, 在不同癌症中 miR-1301-3p 的作用机制也各不相同。目前, miR-1301-3p 在儿童急性淋巴细胞白血病发病中相关机制仍未明确。本研究中, 儿童急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-1301-3p 表达水平低于健康儿童, 与上述研究结果一致<sup>[16]</sup>, 且其与危险分层、白细胞计数、MLL 基因重排、染色体核型、淋巴

表3 COX 回归分析中自变量赋值表

因素	赋值
miR-1301-3p	低表达=1, 高表达=0
PODXL	高表达=1, 低表达=0
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	$\geq 50=1$ , $< 50=0$
危险分层	标危=0, 中高危=1
染色体核型	正常=0, 异常=1
MLL 基因重排	阴性=1, 阳性=0
淋巴肿大	有=1, 无=0

肿大有关, 表明血清 miR-1301-3p 低表达对儿童急性淋巴细胞白血病的发生、发展具有重要作用。此外, 本研究中 miR-1301-3p 低表达患者的总生存率较低, 说明低水平 miR-1301-3p 是影响儿童急性淋巴细胞白血病不良预后的危险因素, 可增加儿童急性淋巴细胞白血病患者死亡的风险。PODXL 蛋白是一种跨膜蛋白, 广泛参与多种肿瘤的发生发展过程<sup>[17]</sup>。HE 等<sup>[18]</sup> meta 分析结果显示, PODXL 高表达与胰腺癌和多形性胶质母细胞瘤患者总生存率显著相关。YAO 等<sup>[19]</sup> 认为 PODXL 在卵巢癌中过表达, BBOX1-AS1 通过 miR-1-1p/PODXL 途径诱导卵巢癌细胞生长, 提示 PODXL 可作为卵巢癌治疗的新潜在靶点。本研究中, 儿童急性淋巴细胞白血病患者血清 PODXL 高表达, 与上述研究结果类似<sup>[19]</sup>, 且其与危险分层、白细胞计数、MLL 基因重排、染色体核型、淋巴肿大有关, 表明高表达 PODXL 促进了儿童急性淋巴细胞白血病的发生、发展。此外, 有报道称, PODXL 还可作为多种癌症预后的生物标志物<sup>[17]</sup>。例如, 外周血 PODXL 水平异常改变与胰腺癌的术后生存率密切相关<sup>[20]</sup>。本研究中 PODXL 高表达组的总生存率较低, 说明 PODXL 高表达是影响儿童急性淋巴细胞白血病不良预后的危险因素, 与上述研究结果类似<sup>[21]</sup>。

YU 等<sup>[21]</sup> 报道, 胃癌中 PODXL 过表达, 且 CTCF 诱导的 LINC01207 激活通过调节 miR-1301-3p / PODXL 轴有助于胃癌进展。本研究也发现血

清 miR-1301-3p 和 PODXL 表达水平呈负相关, 进一步验证二者具有靶向作用, 说明在儿童急性淋巴细胞白血病的发生发展过程中二者间存在相互作用。进一步研究发现, 血清 miR-1301-3p 和 PODXL 联合诊断儿童急性淋巴细胞白血病的 AUC 显著大于两者单独诊断的 AUC, 表明二者联合诊断儿童急性淋巴细胞白血病具有更高的诊断价值, 故 miR-1301-3p 和 PODXL 有望成为诊断儿童急性淋巴细胞白血病的新指标。

综上所述, 儿童急性淋巴细胞白血病患者血清 miR-1301-3p 表达下调、PODXL 表达上调, 二者与儿童急性淋巴细胞白血病患者危险分层、白细胞计数、MLL 基因重排、染色体核型、淋巴结肿大密切相关, 是影响该病患者预后的重要因素, 故 miR-1301-3p 和 PODXL 可作为诊断儿童急性淋巴细胞白血病并预测患者预后的生物标志物。但本研究未分析儿童急性淋巴细胞白血病的发病机制与 miR-1301-3p 和 PODXL 的关系, 需继续展开相关研究对其进行深入探索, 以获得更为明确的证据, 为儿童急性淋巴细胞白血病诊治提供参考。

#### 参考文献:

- [1] 郭晓波, 蔺京, 史敏, 等. T 细胞型急性淋巴细胞白血病患者 HOX11L2 基因的表达及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 9-12.  
GUO Xiaobo, LIN Jing, SHI Min, et al. Expression and clinical significance of HOX11L2 gene in patients with T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 9-12.
- [2] 许凤玲, 管贤敏, 温贤浩, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 828-833.  
XU Fengling, GUAN Xianmin, WEN Xianhao, et al. Serious adverse events associated with chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2020, 22(8): 828-833.
- [3] 刘睿, 王玉明. 竞争性内源性 RNA 在急性髓系白血病中的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 198-204.  
LIU Rui, WANG Yuming. Research progress of competitive endogenous RNA in acute myeloid leukemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 198-204.
- [4] 刘牧, 杨夏茵, 薄海美. miR-27a-3p 调控 XIAP 表达对急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 重庆医学, 2021, 50(9): 1446-1450.  
LIU Mu, YANG Xiayin, BO Haimei. Effects of miR-27a-3p regulating XIAP expression on proliferation and apoptosis of Jurkat cells in acute T lymphocytic leukemia [J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(9): 1446-1450.
- [5] 沈文翠, 石雨薇. miR-142-3p 靶向 HOXA5 对急性 B 淋巴细胞白血病细胞增殖、周期阻滞与凋亡作用的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1085-1092.  
SHEN Wencui, SHI Yuwei. Effect of miR-142-3p targeting HOXA5 on proliferation, cycle arrest and apoptosis of acute B lymphocytic leukemia cells[J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(4): 1085-1092.
- [6] WU Yun, SHEN Qianwen, CHEN Xiaoyu, et al. MiR-1301-3p promotes the proliferation and migration of lung cancer cells via direct repression of polymerase I and transcript release factor[J]. Oncology Letters, 2020, 20(6): 286.
- [7] 何梓健. DDX39 及 PODXL 蛋白在胃癌中的表达及与病理特征的统计分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(6): 64-66.  
HE Zijian. The expression of DDX39 and PODXL proteins in gastric cancer and statistical analysis of their pathological characteristics[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2020, 38(6): 64-66.
- [8] TAMAYO-ORBEGOZO E, AMO L, DÍEZ-GARCÍA J, et al. Emerging role of podocalyxin in the progression of mature B-cell non-hodgkin lymphoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(2): 396.
- [9] 吴敏媛, 李志刚. “儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)”解读 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 645-648.  
WU Minyuan, LI Zhigang. Recommendations for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children(fourth revision)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2014, 52(9): 645-648.
- [10] 朱奕月, 吴日暖, 李霞, 等. 血清 miR-922 及 miR-506 对儿童急性淋巴细胞白血病诊断及预后判断的价值 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(10): 1021-1026.  
ZHU Yiyue, WU Rinuan, LI Xia, et al. Value of serum miR-922 and miR-506 expression levels in the diagnosis and prognostic assessment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(10): 1021-1026.
- [11] WANG Xueliang, DENG Decheng, YAN Yaping, et al. Genetic variants in m5C modification core genes are associated with the risk of Chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia: A five-center case-control study [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1082525.
- [12] JO H Y, SHIN J H, KIM H Y, et al. Identification of a novel variant in the PHEX gene using targeted gene panel sequencing in a 24-month-old boy with hypophosphatemic rickets[J]. Annals of Pediatric Endocrinology Metabolism, 2020, 25(1): 63-67.
- [13] VERNERIS M R, MA Qiufei, ZHANG Jie, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Adv, 2021, 5(23): 5387-5395.
- [14] QIAO Dehui, HE Xuemei, YANG Hui, et al. MiR-1301-3p suppresses tumor growth by downregulating PCNA in thyroid papillary cancer[J]. American Journal of Otolaryngology, 2021, 42(2): 102920.
- [15] XU Ling, NI Na, GAO Haiyang, et al. MicroRNA-1301-3p promotes the progression of non-small

- cell lung cancer by targeting Thy-1 and predicts poor prognosis of patients[J]. *Oncology Letters*, 2021, 21(4): 327.
- [16] ZHANG Xinxue, REN Zhangyong, XU Junming, et al. MiR-1301-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition via targeting RhoA in pancreatic cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2022, 2022: 5514715.
- [17] NAGANO H, OGATA S, ITO S, et al. Knockdown of podocalyxin post-transcriptionally induces the expression and activity of ABCB1/MDR1 in human brain microvascular endothelial cells[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 111(6): 1812-1819.
- [18] HE Siying, DU Wenjie, LI Menglan, et al. PODXL might be a new prognostic biomarker in various cancers: a meta-analysis and sequential verification with TCGA datasets[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 620.
- [19] YAO Huiping, CHEN Rui, YANG Yongxiu, et al. LncRNA BBOX1-AS1 aggravates the development of ovarian cancer by sequestering miR-361-3p to augment PODXL expression[J]. *Reproductive Sciences*, 2021, 28(3): 736-744.
- [20] TANIUCHI K, UENO M, YOKOSE T, et al. Upregulation of PODXL and ITGB1 in pancreatic cancer tissues preoperatively obtained by EUS-FNAB correlates with unfavorable prognosis of postoperative pancreatic cancer patients[J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265172.
- [21] YU Lan, GAO Yanwei, JI Beibei, et al. CTCF-induced upregulation of LINC01207 promotes gastric cancer progression via miR-1301-3p/PODXL axis[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2021, 53(4): 486-495.
- 收稿日期: 2022-12-28  
修回日期: 2023-07-10

(上接第63页)

- [12] BAUTISTA G M, CERA A J, CHAABAN H, et al. State-of-the-art review and update of in vivo models of necrotizing enterocolitis[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, 11: 1161342.
- [13] FLAHIWE C, SCHLEGEL A, MEZOFF E A. Necrotizing enterocolitis: updates on morbidity and mortality outcomes[J]. *Jornal Pediatria*, 2020, 220: 7-9.
- [14] GUZ M, DWORZAŃSKI T, JELENIEWICZ W, et al. Elevated miRNA inversely correlates with E-cadherin gene expression in tissue biopsies from crohn disease patients in contrast to ulcerative colitis patients [J]. *Biomed Res Int*. 2020, 2020:4250329.
- [15] GUO Weinan, WU Zhenjie, CHEN Jianru, et al. Nanoparticle delivery of miR-21-3p sensitizes melanoma to anti-PD-1 immunotherapy by promoting ferroptosis[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(6): e004381.
- [16] AHMED HASSAN E, EL-DIN ABD EL-REHIM A S, MOHAMMED KHOLEF E F, et al. Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer[J]. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 2020, 13(2): 147-154.
- [17] MARTÍNEZ-GUTIERREZ A, CARBAJAL-LOPEZ B, BUI T M, et al. A microRNA panel that regulates proinflammatory cytokines as diagnostic and prognosis biomarkers in colon cancer[J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2022, 30: 101252.
- [18] 谢春燕, 谢刚, 季语竹. 柚皮素通过 miR-22 抑制 NLRP3 炎症小体并减轻溃疡性结肠炎大鼠模型肠屏障损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1573-1581.
- XIE Chunyan, XIE Gang, JI Yuzhu. Naringenin inhibits NLRP3 inflammasome through miR-22 and reduces intestinal barrier damage in a rat model of ulcerative colitis[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2021, 37(9): 1573-1581.
- [19] MA Dongjie, ZHOU Xiaoyun, QIN Yingzhi, et al. MiR-22-3p expression is down-regulated in lung adenocarcinoma[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2021, 68(4): 667-672.
- [20] WANG Yan, LIN Changkun. Exosomes miR-22-3p derived from mesenchymal stem cells suppress colorectal cancer cell proliferation and invasion by regulating RAP2B and PI3K/AKT pathway[J]. *Journal of Oncology*, 2021, 2021: 3874478.
- [21] MARKEL T A, MARTIN C A, CHAABAN Ha-la, et al. New directions in necrotizing enterocolitis with early-stage investigators[J]. *Pediatric Research*, 2020, 88(Suppl 1): 35-40.
- [22] 葛贵杰, 吕志宝. 肠道菌群失调在新生儿坏死性小肠结肠炎中的研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(3): 285-288, F3.
- GE Guijie, LÜ Zhibao. Research advances in gut bacteria dysbiosis and neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2020, 41(3): 285-288, F3.
- [23] 陈锐, 赵云, 赵晓霞, 等. 沉默信息调节因子 1 在新生儿坏死性小肠结肠炎肠组织中的表达特点 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2021, 41(9): 1154-1161.
- CHEN Rui, ZHAO Yun, ZHAO Xiaoxia, et al. Expression characteristics of silent information regulator transcript 1 in intestinal tissues of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2021, 41(9): 1154-1161.
- [24] 陈小冰, 张雪梅, 陈求凝, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患者血清 IL-12 及 IL-17 水平检测及临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 179-182.
- CHEN Xiaobing, ZHANG Xuemei, CHEN Qiuning, et al. Detection and clinical significance of serum IL-12 and IL-17 levels in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 179-182.
- 收稿日期: 2023-04-10  
修回日期: 2023-06-30