

多发性骨髓瘤骨髓组织中 BRD9 mRNA 和 HNRNPA2B1 mRNA 表达水平与患者生存预后的相关性研究

袁瑞丽^{1a}, 孟昊², 刘妮^{1a}, 柳娟^{1b} (1. 西安交通大学第一附属医院 a. 检验科; b. 血液内科, 西安 710061; 2. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004)

摘要: 目的 分析多发性骨髓瘤(MM)中溴结构域蛋白9(BRD9)、核不均一核糖核蛋白A2B1(HNRNPA2B1)的表达水平及与患者生存预后的相关性。方法 选取2017年5月~2020年5月于西安交通大学第一附属医院诊治的102例MM患者为MM组,以60例经骨髓穿刺明确无骨髓功能异常的患者为对照组。应用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测骨髓组织BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA表达。Pearson相关分析BRD9 mRNA与HNRNPA2B1 mRNA的相关性;Kaplan-Meier曲线和COX回归分析BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA表达与MM患者生存预后的关系。结果 MM组骨髓组织BRD9 mRNA (3.14 ± 0.66), HNRNPA2B1 mRNA (2.93 ± 0.57)的相对表达量高于对照组 (0.84 ± 0.22 , 0.92 ± 0.36), 差异具有统计学意义 ($t=26.124, 24.567$, 均 $P < 0.001$)。Pearson相关分析MM组骨髓组织中BRD9 mRNA与HNRNPA2B1 mRNA表达呈正相关 ($r=0.761$, $P < 0.001$)。国际预后评分系统(ISS)分期Ⅲ期MM组骨髓组织中BRD9 mRNA (3.90 ± 0.69), HNRNPA2B1 mRNA (4.13 ± 0.64)的相对表达量高于ISS分期Ⅰ, Ⅱ期 (2.70 ± 0.60 , 3.15 ± 0.65 ; 2.23 ± 0.51 , 2.95 ± 0.56), 差异具有统计学意义 ($t=7.399, 4.272$; $13.255, 7.551$, 均 $P < 0.05$)。BRD9 mRNA高表达和低表达组三年总生存率分别为60.00% (30/50), 82.69% (43/52), HNRNPA2B1 mRNA高表达和低表达组三年总生存率分别为57.14% (28/49), 84.91% (45/53), 组间比较差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=7.572$, 9.686 , $P=0.006, 0.002$)。ISS分期Ⅲ期、BRD9 mRNA高表达、HNRNPA2B1 mRNA高表达是影响MM患者不良生存预后的危险因素 (均 $P < 0.001$)。结论 MM骨髓组织中BRD9, HNRNPA2B1表达升高, 两者均是影响MM患者不良预后的危险因素。

关键词: 多发性骨髓瘤; 溴结构域蛋白9; 核不均一核糖核蛋白A2B1

中图分类号: R733.3; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-030-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.006

Expression Levels of BRD9 mRNA and HNRNPA2B1 mRNA in Bone Marrow Tissue of Multiple Myeloma Patients and Their Correlation with Survival Prognosis

YUAN Ruili^{1a}, MENG Hao², LIU Ni^{1a}, LIU Juan^{1b} (1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Abstract: **Objective** To analyze the bromodomain-containing protein 9 (BRD9) and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1(HNRNPA2B1) in the bromine domain of multiple myeloma (MM) and explore their correlation with the survival prognosis of MM patients. **Methods** A total of 102 MM patients who received treatment in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from May 2017 to May 2020 were selected as the MM group, while 60 patients who were confirmed to have no bone marrow dysfunction through bone marrow puncture were selected as the control group. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was applied to detect the expression of BRD9 mRNA and HNRNPA2B1 mRNA in bone marrow tissue. Pearson correlation analysis was applied to analyze the relationship between BRD9 mRNA and HNRNPA2B1 mRNA. Kaplan-Meier curve and COX regression analysis were used to investigate the relationship between BRD9 mRNA and HNRNPA2B1 mRNA expression and the survival prognosis of MM patients. **Results** The relative expression levels of BRD9 mRNA (3.14 ± 0.66) and HNRNPA2B1 mRNA (2.93 ± 0.57) in the bone marrow tissue of the MM group were higher than those in the control group (0.84 ± 0.22 , 0.92 ± 0.36), and the differences were statistically significant ($t=26.124, 24.567$, all $P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between BRD9 mRNA and HNRNPA2B1 mRNA expression in the bone marrow tissue of MM group ($r=0.761$, $P < 0.001$). The relative expression levels of BRD9 mRNA (3.90 ± 0.69) and HNRNPA2B1 mRNA (4.13 ± 0.64) in the bone marrow tissue of the MM group with ISS stage III were higher than those in international staging system (ISS) stages I, II ($2.70 \pm$

基金项目: 陕西省科学技术厅科技计划项目 (2021SF-207)。

作者简介: 袁瑞丽 (1985-), 女, 硕士研究生, 主管检验师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: yrl0211001@163.com。

0.60, 3.15 ± 0.65 ; 2.23 ± 0.51 , 2.95 ± 0.56), and the differences were statistically significant ($t=7.399, 4.272$; $13.255, 7.551$, all $P<0.05$). The 3-year overall survival rates of the BRD9 mRNA high expression and low expression groups were 60.00% (30/50) and 82.69% (43/52), respectively, the overall 3-year survival rates of HNRNPA2B1 mRNA high and low expression groups were 57.14% (28/49) and 84.91% (45/53), respectively, with statistically significant differences between the groups (Log Rank $\chi^2=7.572, 9.686$, $P=0.006, 0.002$). ISS stage III, high expression of BRD9 mRNA, and high expression of HNRNPA2B1 mRNA were risk factors affecting the poor survival prognosis of MM patients (all $P<0.001$). **Conclusion** The expression of BRD9 and HNRNPA2B1 are elevated in MM patients, both of them are risk factors for poor prognosis in MM patients.

Keywords: multiple myeloma; bromodomain-containing protein 9; heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统常见恶性肿瘤,全世界发病率达2/10万~3/10万^[1]。目前硼替佐米、沙利度胺及造血干细胞移植等治疗方案改善了MM患者的临床预后,但部分患者治疗后可出现肿瘤复发和/或耐药^[2]。溴结构域蛋白9(bromodomain-containing protein 9, BRD9)具有结合赖氨酸乙酰化修饰组蛋白的活性,能激活信号转导与转录激活因子1,增强MM中破骨细胞的活化,导致骨病的发生^[3]。研究表明,BRD9在前列腺癌、胃癌等^[4-5]肿瘤中表达上调,其能够激活催产素信号通路,促进癌细胞恶性增殖,增强癌细胞对阿霉素和顺铂的耐药性。核不均一核糖核蛋白A2B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, hnRNP-A2B1)属于核不均一核糖核蛋白A/B亚家族成员,参与信使核糖核酸(mRNA)代谢和转运^[6]。研究表明,结直肠癌中HNRNPA2B1能够识别结合转录因子7类似物2 mRNA的N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)位点,促进癌细胞的远处转移^[7]。目前临床上MM中BRD9, HNRNPA2B1的表达及临床预后意义尚不清楚。本研究通过检测MM患者骨髓组织中BRD9, HNRNPA2B1表达,探讨两者与MM患者预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年5月~2020年5月在西安交通大学第一附属医院接受诊治的102例MM患者为MM组。纳入标准:①均接受骨髓穿刺检查,MM的诊断参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》标准^[8];②患者确诊前均未进行治疗;③患者确诊后采用了VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案化疗,且化疗 ≥ 4 个疗程;④患者资料完整;⑤患者及家属已签署该项研究的知情同意书。排除标准:①复发性或难治性MM;②并发其它血液系统恶性肿瘤或其他器官恶性肿瘤;③并发严重的心肺功能不全;④患者无法按照医嘱进行规律治疗;⑤并发自身免疫性疾病、肺炎等感染性疾病。男性60例,女性42例,年龄41~78(55.27 ± 6.41)岁;体质指数 $18.21 \sim 27.58$ (23.30 ± 2.34) kg/m²;参考国际预

后评分系统分期(international staging system, ISS)^[9], I期42例, II期36例, III期24例;骨髓中瘤细胞比例 < 0.3 者50例, ≥ 0.3 者52例;根据《多发性骨髓瘤骨病诊治指南》MM骨病分级标准^[9]分为0~1级32例, 2~3级48例, 4级22例。以60例经骨髓穿刺明确无骨髓功能异常的患者为对照组。男性36例, 女性24例;年龄36~79(55.82 ± 7.11)岁;体质指数 $18.15 \sim 27.80$ (23.52 ± 2.28) kg/m²。MM组和对照组性别、年龄及体质指数差异无统计学意义($\chi^2/t=0.022, 0.506, 0.583$, 均 $P>0.05$)。本研究经西安交通大学第一附属医院伦理委员会审核通过(批号:MD2023-KB0024)。

1.2 仪器与试剂 SYBR Green 荧光定量PCR试剂盒(广州Biosharp生物科技公司,货号BL705A),实时荧光定量PCR仪器(美国赛默飞公司,型号:Thermo Q5),引物的设计和合成均由深圳华大科技公司完成。

1.3 方法

1.3.1 资料收集:记录MM患者性别、年龄、体质指数、血红蛋白、血肌酐、骨髓浆细胞比例及ISS分期等。

1.3.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA表达:入院后次日留取MM组和对照组骨髓穿刺的骨髓组织2ml, RIPA裂解液冰上裂解10min, 4 000r/min离心10min, 取上清于-80℃保存。采用Trizol法提取组织RNA, 反转录成cDNA, 并以其为模板进行qRT-PCR反应。引物序列:BRD9上游:5'-GCAATGACATACAATAGGCCAGA-3', 下游:5'-GAGCTGCCTGTTTCTCATCA-3'; HNRNPA2B1上游:5'-CCAAAAAGCCGAGTAGAGAAGT-3', 下游:5'-CTGCGGTACTGTCCGTCAAG-3'; 内参GAPDH上游:5'-GGCAAGATGGGCTATCTGAAG-3', 下游:5'-GGGAGTAGCTTACTGGAGAGC-3'的表达。总体积10 μ l, 其中包含cDNA 1 μ l, 2 \times SYBR Green Master Premix 5 μ l, 上下游引物各1 μ l, DEPC水2 μ l。反应程序:94℃预变性5min, 一个循环;94℃变性30s, 62℃

退火 34s, 70℃延伸 30s, 共 35 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示 BRD9 mRNA, hnRNPA2B1 mRNA 的相对表达量^[10]。 $\Delta Ct = Ct_{\text{靶基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ 。 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$ 。 根据 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 的平均数 3.14, 2.93, 将 MM 组分为 BRD9 mRNA 高表达组 (> 3.14 , $n=50$) 和低表达组 (≤ 3.14 , $n=52$)。 HNRNPA2B1 mRNA 高表达组 (> 2.93 , $n=49$) 和低表达组 (≤ 2.93 , $n=53$)。

1.3.3 治疗及随访方法: MM 患者在明确诊断后均接受了 VTD (硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松) 的方案化疗。 VTD 方案为: 第 1, 4, 8, 11 天皮下注射硼替佐米, 1.3mg/m²/qd, 第 1 ~ 2, 4 ~ 5, 8 ~ 9, 11 ~ 12 天静脉滴注地塞米松 20mg/qd, 第 1 天至第 21 天口服沙利度胺 100mg 每日一次。 一个疗程为 21 天, 化疗均 ≥ 4 个疗程。 MM 组患者出院后每 3 ~ 6 个月随访 1 次, 随访三年, 通过打电话、 查找门诊或住院病历的方式对 MM 患者进行随访。 随访时间截止至 2023 年 6 月 1 日。 记录患者生存状况。 总体生存时间 (overall survival, OS) 为 MM 确诊时间至患者死亡时间或随访终止时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。 Pearson 相关分析 MM 患者骨髓组织 BRD9 mRNA 与 HNRNPA2B1 mRNA 的相关性。 Kaplan-Meier 曲线分析 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 与 MM 患者生存预后的关系。 单因素和多因素分析 COX 回归模型分析 MM 患者不良生存预后的独立因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 表达与 MM 临床病理特征的关系 (相对表达量, $\bar{x} \pm s$)

类 别		<i>n</i>	BRD9 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	HNRNPA2B1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	男	60	3.20 \pm 0.64	1.135	0.259	2.96 \pm 0.51	0.619	0.537
	女	42	3.05 \pm 0.68			2.89 \pm 0.63		
年龄 (岁)	≤ 60	62	3.09 \pm 0.69	0.897	0.372	2.87 \pm 0.62	1.353	0.179
	> 60	40	3.21 \pm 0.61			3.03 \pm 0.52		
血红蛋白 (g/L)	≤ 85	65	3.22 \pm 0.71	1.589	0.115	3.01 \pm 0.63	1.783	0.078
	> 85	37	3.00 \pm 0.60			2.79 \pm 0.54		
骨病分级	0 ~ 1 级	32	3.09 \pm 0.64	0.164	0.849	2.88 \pm 0.54	0.223	0.801
	2 ~ 3 级	48	3.15 \pm 0.65			2.94 \pm 0.56		
	4 级	22	3.19 \pm 0.68			2.98 \pm 0.59		
ISS 分期	I 期	42	2.70 \pm 0.60	26.887	< 0.001	2.23 \pm 0.51	87.896	< 0.001
	II 期	36	3.15 \pm 0.65			2.95 \pm 0.56		
	III 期	24	3.90 \pm 0.69			4.13 \pm 0.64		
骨髓中瘤细胞比例	< 0.3	50	3.10 \pm 0.67	0.612	0.542	2.85 \pm 0.53	1.439	0.153
	≥ 0.3	52	3.18 \pm 0.65			3.01 \pm 0.59		

2 结果

2.1 MM 组和对照组 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 表达 MM 组骨髓组织 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 的相对表达量分别为 3.14 \pm 0.66, 2.93 \pm 0.57, 高于对照组 (0.84 \pm 0.22, 0.92 \pm 0.36), 差异具有统计学意义 ($t=26.124, 24.567$, 均 $P < 0.001$)。

2.2 MM 组骨髓组织 BRD9 mRNA 与 HNRNPA2B1 mRNA 的相关性 Prarson 相关分析, MM 组骨髓组织中 BRD9 mRNA 与 HNRNPA2B1 mRNA 表达呈正相关 ($r=0.761$, $P < 0.001$)。见图 1。

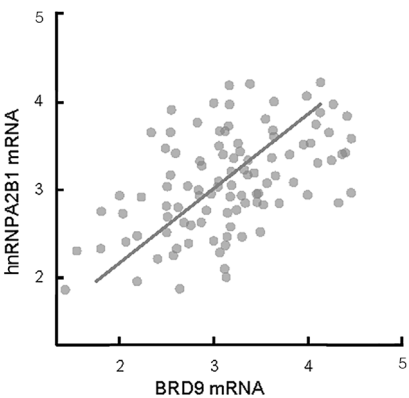


图 1 MM 组骨髓组织 BRD9 mRNA 与 HNRNPA2B1 mRNA 的相关性散点图

2.3 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 表达与 MM 临床病理特征的关系 见表 1。ISS 分期 III 期的 MM 组骨髓组织中 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 的相对表达量高于 ISS 分期 I, II 期, 差异具有统计学意义 ($t=7.399, 4.272; 13.255, 7.551$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 与 MM 患者预后的关系 见图 2。Kaplan-Meier 生存曲线分析, 102 例 MM 患者死亡 47 例, 三年总生存率为 71.57% (73/102)。BRD9 mRNA 高表达和低表达组三年总生存率分别为 60.00% (30/50), 82.69% (43/52),

HNRNPA2B1 mRNA 高表达和低表达组三年总生存率分别为 57.14% (28/49), 84.91% (45/53), 组间比较差异具有统计学意义 ($\text{Log-Rank}\chi^2=7.572, 9.686, P=0.006, 0.002$)。

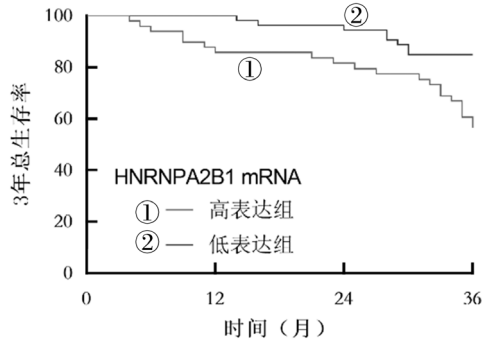
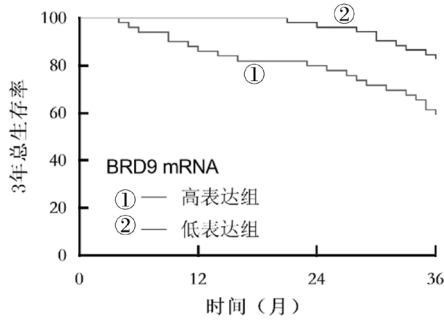


图 2 K-M 曲线分析 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 表达对 MM 患者生存预后的影响

2.5 COX 回归分析 MM 患者不良预后的影响因素 见表 2, 3。以 MM 患者预后为因变量 (赋值: 1=死亡, 0=生存), 纳入各临床病理特征及 BRD9 mRNA, HNRNPA2B1 mRNA 表达为自变量,

多因素 COX 分析结果显示, ISS 分期Ⅲ期、BRD9 mRNA 高表达、HNRNPA2B1 mRNA 高表达是影响 MM 患者不良预后的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 2 单因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	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
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 ~ I 期=0	0.475	0.139	11.678	< 0.001	1.608	1.225 ~ 2.122
BRD9 mRNA	高表达=1, 低表达=0	0.606	0.203	8.912	< 0.001	1.833	1.231 ~ 2.729
HNRNPA2B1 mRNA	高表达=1, 低表达=0	0.557	0.170	10.735	< 0.001	1.745	1.251 ~ 2.436

表 3 多因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
ISS 分期Ⅲ期	0.468	0.120	15.210	< 0.001	1.594	1.262 ~ 2.020
BRD9 mRNA 高表达	0.375	0.131	8.194	< 0.001	1.455	1.126 ~ 1.881
HNRNPA2B1 mRNA 高表达	0.359	0.136	6.968	< 0.001	1.432	1.097 ~ 1.869

3 讨论

MM 是克隆性浆细胞异常增殖并广泛浸润的血液系统恶性肿瘤, 是继非霍奇金淋巴瘤之后的第二常见的血液肿瘤。MM 以中老年人群最为常见, 表现为高钙血症、肾功能衰竭、贫血、骨骼疾病伴有溶解性病变等器官损害的表现。目前 MM 的治疗以免疫调节药、蛋白酶体抑制剂及自体造血干细胞移植等, 患者的生存期得到显著的延长, 但 MM 患者的预后具有高度异质性, 部分患者疾病快速进展导致死亡^[2]。细胞遗传学检查有助于评估 MM 患者预后, 但该检查所需的荧光原位杂交技术尚未普及基层医院, 且价格昂贵, 难以普及所有人群。进一步探索 MM 患者预后相关的易于获得、价格便宜的生

物标志物, 意义重大。

BRD9 结构上具有溴结构域, 参与构成染色质重塑 SWI/SNF 复合体, 能够识别并结合组蛋白 3 赖氨酸 27 调控基因转录, 参与炎症、肿瘤等疾病的发病过程^[11]。研究表明, BRD9 在肺癌、肾癌和肝癌中表达上调, 其能上调缺氧诱导因子 1 α 的表达, 促进癌细胞恶性增殖, 是潜在的肿瘤治疗靶点^[12-13]。本研究中, MM 中 BRD9 表达升高, 这与既往学者在人类基因组图谱库中报道的结果一致^[14], 但该研究并未在组织水平对 BRD9 mRNA 的表达进行验证, 本研究在较大样本量的基础上证实 MM 中 BRD9 mRNA 表达上调, 提示 BRD9 参与 MM 的发生。研究表明, 肺癌 A549 和 H1299 细胞中环状

RNA CSP1 的上调能够特异性结合微小 RNA-486-3p, 导致微小 RNA-486-3p 的靶点 BRD9 mRNA 稳定性增加, 促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[15]。本研究中, ISS 分期Ⅲ期的 MM 患者骨髓组织中 BRD9 mRNA 表达较高, 提示 BRD9 参与促进 MM 的病情进展。研究表明, BRD9 通过结合核糖体生物发生基因的启动子区, 增强癌基因 MYC 的转录, 促进癌细胞的恶性增殖, 而利用 shRNA 或 BRD9 蛋白的水解靶向嵌合体下调 BRD9 的表达后, 破坏骨髓瘤细胞的蛋白质合成, 抑制骨髓瘤细胞的增殖^[14]。研究表明, 胰腺癌中 BRD9 通过与转化生长因子 β 结合并激活下游 SMAD2/3 信号通路, 增强胰腺癌细胞干性基因的表达, 促进癌细胞的自我更新及恶性增殖, 导致肿瘤恶性进展^[16]。本研究中, BRD9 mRNA 高表达 MM 患者预后较差, 表明 MM 中 BRD9 的表达是评估 MM 患者生存预后的肿瘤标志物。有学者报道, 使用 BRD9 的小分子抑制剂或降解剂下调急性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤中 BRD9 的表达后, 癌细胞发生终末分化, 凋亡增加, 且癌细胞对化疗药物和靶向药物治疗的敏感性显著增加^[17]。此外, 应用 BRD9 抑制剂 BI9564 可抑制 MGC-803 胃癌肿瘤细胞中催产素信号通路, 增强癌细胞对阿霉素和顺铂的敏感性, 将 BI9564 与阿霉素或顺铂联合使用能够降低化疗药的给药剂量^[5]。因此, MM 中 BRD9 的表达上调促进 MM 疾病的发生发展, 导致患者不良预后, 是潜在的 MM 治疗靶点。

HNRNPA2B1 是 hnRNP 家族成员, 作为初级微小 RNA 的 m6A “读码器”, 可以特异性识别并剪接 m6A 序列, 参与 DNA 修复和基因组稳定性的调控^[18]。研究表明, 结肠癌中 HNRNPA2B1 的表达上调能激活细胞外信号调节激酶 / 丝裂原活化的蛋白激酶通路, 促进癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 是潜在的肿瘤标志物^[19]。本研究中, MM 中 HNRNPA2B1 的表达升高, 提示 HNRNPA2B1 参与 MM 的肿瘤发生。其原因与非编码 RNA 的调控有关。研究表明, 环状 RNA MYH9 能上调 HNRNPA2B1 的表达, HNRNPA2B1 与 p53 mRNA 前体的 m6A 位点结合, 促进缺氧诱导因子 1 α 的表达, 引起癌细胞的恶性增殖^[20]。本研究中, MM 患者骨髓组织中 HNRNPA2B1 mRNA 表达与 ISS 分期表达有关, 提示 HNRNPA2B1 促进 MM 的疾病进展。研究表明, MM 细胞中 HNRNPA2B1 能够识别白细胞介素增强子结合因子 3 的 m6A 位点并增强其 mRNA 的稳定性, 激活 AKT3 的表达, 促进骨髓瘤细胞的恶性增殖^[21]。此外, HNRNPA2B1 能识别并富集在 Toll 样受体 4 的 m6A 位点, 激活 Toll 样受

体 4 信号通路, 促进骨髓瘤细胞的增殖及侵袭^[22]。HNRNPA2B1 还能通过上调 miR-92a-2-5p 和 miR-373-3p 的表达, 两者以外泌体转运到单核细胞或间充质干细胞, 抑制干扰素调节因子 8, 激活破骨细胞并抑制成骨细胞生成, 加重骨髓瘤患者溶骨性骨病变数量和病情程度^[23]。本研究中, HNRNPA2B1 mRNA 高表达是 MM 患者不良预后的独立危险因素, 提示 HNRNPA2B1 的表达有助于评估 MM 患者的生存预后。分析其原因, HNRNPA2B1 能与插头框 M1 的 3' 非编码区结合, 并通过 m6A 修饰稳定插头框 M1 mRNA, 激活脂质运载蛋白 2 的表达, 进而增强癌细胞对顺铂等化疗药的耐药性, 导致患者不良生存预后^[24]。

本研究中, MM 骨髓组织中 BRD9 mRNA 与 HNRNPA2B1 mRNA 的表达呈正相关, 提示两者存在协同的作用关系。笔者分析, BRD9 和 HNRNPA2B1 均参与细胞周期及细胞外基质通路相关癌基因转录的表观遗传调控过程, 在肿瘤发生和发展的过程中存在协同的作用关系。研究表明, BRD9 mRNA 的稳定性受 m6A 修饰调节, 而 HNRNPA2B1 能够识别 m6A 修饰位点, 增加 BRD9 mRNA 的稳定性, 抑制肿瘤细胞的凋亡, 促进肿瘤细胞增殖和细胞外基质沉积, 导致肿瘤的发生^[25]。

综上所述, MM 骨髓组织中 BRD9, HNRNPA2B1 表达升高, 两者与患者 ISS 分期, β 2-微球蛋白有关, 均促进 MM 疾病的发生发展。ISS 分期Ⅲ期、BRD9 mRNA 高表达、HNRNPA2B1 mRNA 高表达是影响 MM 患者不良生存预后的危险因素。临床上可参考 MM 骨髓组织中 BRD9, HNRNPA2B1 的表达, 评估患者生存预后情况, 同时综合传统的 ISS 分期等因素, 对不同 MM 患者进行风险分层, 指导临床诊治。本研究的局限在于样本量较小, 未能对不同分子分型的 MM 患者进行分层分析, 有待今后设计大样本量的临床试验进一步探索。另外, MM 中 BRD9 与 HNRNPA2B1 的相互作用的临床意义尚不明确, 通过干预两者之间的相互作用是否有助于抑制 MM 的增殖及侵袭等生物学表型, 进而改善 MM 患者的预后, 有待后续进行深入地实验和临床研究。

参考文献:

- [1] HEMMINKI K, FÖRSTI A, HOULSTON R, et al. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases[J]. International Journal of Cancer, 2021, 149(12): 1980-1996.
 - [2] 任梅, 石培民, 谢静, 等. 血清 CXCL9 和 IL-34 水平检测对多发性骨髓瘤患者的疗效监测及其预后价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(5): 127-132.
- REN Mei, SHI Peimin, XIE Jing, et al. Serum CXCL9

- and IL-34 levels in multiple myeloma patients for monitoring efficacy and prognostic value[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(5): 127-132.
- [3] DU Jiahui, LIU Yili, WU Xiaolin, et al. BRD9-mediated chromatin remodeling suppresses osteoclastogenesis through negative feedback mechanism[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 1413.
- [4] ALPSOY A, UTTURKAR S M, CARTER B C, et al. BRD9 is a critical regulator of androgen receptor signaling and prostate cancer progression[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(4): 820-833.
- [5] WANG Yuan, JIANG Xueyan, YU Xiyong. BRD9 controls the oxytocin signaling pathway in gastric cancer via Cana2D4, CALML6, GNAO1, and KCNJ5[J]. *Translational Cancer Research*, 2020, 9(5): 3354-3366.
- [6] KIM H J, MOHASSEL P, DONKERVOORT S, et al. Heterozygous frameshift variants in HNRNPA2B1 cause early-onset oculopharyngeal muscular dystrophy[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 2306.
- [7] LIU Hao, LI Danxiu, SUN Lina, et al. Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNP A2B1 facilitates m6A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 74-81.
- [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.
Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (revised in 2015)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [9] 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.
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for treatment of myeloma bone disease [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2011, 32(10): 721-723.
- [10] 张燕, 沈茜. 实时逆转录聚合酶链反应检测细胞因子表达相对定量方法的建立 [J]. *中华检验医学杂志*, 2003, 26(10): 591-593.
ZHANG Yan, SHEN Qian. Establishment of relative quantification in real time reverse transcription polymerase chain reaction to measure cytokine expression[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2003, 26(10): 591-593.
- [11] MAIR N K, HALE B G. Ultra-rare BRD9 loss-of-function variants limit the antiviral action of interferon[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 15360.
- [12] SABNIS R W. Novel compounds for targeted degradation of BRD9 and their use for treating cancer[J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2022, 13(1): 17-18.
- [13] ZHANG Chuanjie, CHEN Lu, LOU Weijuan, et al. Aberrant activation of m6A demethylase FTO renders HIF2 α low/- clear cell renal cell carcinoma sensitive to BRD9 inhibitors[J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(613): 6045-6058.
- [14] KURATA K, SAMUR M K, LIOW P, et al. BRD9 degradation disrupts ribosome biogenesis in multiple myeloma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2023, 29(9): 1807-1821.
- [15] XIE Dan, ZHANG Shuyi, JIANG Xiaocong, et al. Circ_CSPP1 regulates the development of non-small cell lung cancer via the miR-486-3p/BRD9 axis[J]. *Biochemical Genetics*, 2023, 61(1): 1-20.
- [16] FENG Yuliang, CAI Liuyang, POOK M, et al. BRD9-SMAD2/3 orchestrates stemness and tumorigenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(1): 139-154.
- [17] WEISBERG E, CHOWDHURY B, MENG Chengcheng, et al. BRD9 degraders as chemosensitizers in acute leukemia and multiple myeloma[J]. *Blood Cancer Journal*, 2022, 12(7): 110.
- [18] RUFFENACH G, MEDZIKOVIC L, ARYAN L, et al. HNRNPA2B1: RNA-binding protein that orchestrates smooth muscle cell phenotype in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2022, 146(16): 1243-1258.
- [19] TANG Jingzhi, CHEN Zhimin, WANG Qi, et al. HnRNP A2B1 promotes colon cancer progression via the MAPK pathway [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 666451.
- [20] LIU Xin, LIU Yunze, LIU Zhao, et al. CircMYH9 drives colorectal cancer growth by regulating serine metabolism and redox homeostasis in a p53-dependent manner[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 114.
- [21] JIANG Fengjie, TANG Xiaozhu, TANG Chao, et al. HNRNPA2B1 promotes multiple myeloma progression by increasing AKT3 expression via m6A-dependent stabilization of ILF3 mRNA[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 54.
- [22] JIA Chuiming, GUO Yiwei, CHEN Yao, et al. HNRNPA2B1-mediated m6A modification of TLR4 mRNA promotes progression of multiple myeloma[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 537.
- [23] LIU Rui, ZHONG Yuping, CHEN Rui, et al. M6A reader hnRNP A2B1 drives multiple myeloma osteolytic bone disease[J]. *Theranostics*, 2022, 12(18): 7760-7774.
- [24] JIANG Juan, ZHU Jiamei, QIU Ping, et al. HNRNPA2B1-mediated m6A modification of FOXM1 promotes drug resistance and inhibits ferroptosis in endometrial cancer via regulation of LCN2[J]. *Functional & Integrative Genomics*, 2023, 24(1): 3.
- [25] YANG Qiwei, VAF AEI S, FALAHATI A, et al. Bromodomain-containing protein 9 regulates signaling pathways and reprograms the epigenome in immortalized human uterine fibroid cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(2): 905.

收稿日期: 2024-05-04

修回日期: 2024-06-14