

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.005
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0027-06

血液系统疾病专题·论著

血清 microRNA-506、microRNA-146a 对急性淋巴细胞白血病患者预后不良的预测价值研究*

陈雨华¹, 高蕾¹, 孙果¹, 包鸿²

(江南大学附属儿童医院 1. 检验科, 2. 儿血液科, 江苏 无锡 214000)

摘要: **目的** 探讨血清 microRNA-506(miR-506)联合 microRNA-146a(miR-146a)对急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿预后不良的预测价值。**方法** 随机选取江南大学附属儿童医院2020年4月—2022年4月收治的76例 ALL 患儿为研究组,同时选取同期在本院体检的健康儿童80例为对照组。检测并比较所有儿童血清 miR-506、miR-146a 表达。对研究组患儿进行规范化治疗,并进行为期1年的随访,记录患儿的预后情况,比较不同预后患儿血清 miR-506、miR-146a 表达。采用多因素逐步 Logistic 回归模型分析影响患儿预后的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-506 联合 miR-146a 对患儿预后的预测价值。**结果** 研究组 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量高于对照组($P < 0.05$)。ALL 患儿预后不良发生率为 27.63%(21/76)。预后不良患儿 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量高于预后良好患儿($P < 0.05$)。预后不良与预后良好患儿的性别、年龄、体质指数、免疫分型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);预后不良患儿危险程度为高危占比、初诊白细胞计数在 $100 \times 10^9/L$ 以上占比高于预后良好患儿($P < 0.05$)。多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示,miR-506 [OR = 2.147 (95% CI: 1.294, 3.559)], miR-146a [OR = 2.251 (95% CI: 1.221, 4.149)] 是 ALL 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,miR-506 预测 ALL 患儿预后的敏感性为 76.20%(95% CI: 0.143, 0.952),特异性为 63.60%(95% CI: 0.036, 0.964); miR-146a 预测 ALL 患儿预后的敏感性为 76.20%(95% CI: 0.095, 0.952),特异性为 56.40%(95% CI: 0.018, 0.945);两者联合预测 ALL 患儿预后的敏感性为 90.50%(95% CI: 0.048, 0.962),特异性为 89.10%(95% CI: 0.018, 0.982)。**结论** miR-506 与 miR-146a 在 ALL 患儿血清中异常高表达,是影响患儿预后的独立危险因素,且 miR-506 联合 miR-146a 可有效预测 ALL 患儿预后不良。

关键词: 急性淋巴细胞白血病; 儿童; microRNA-506; microRNA-146a; 预后不良; 预测价值

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

The value of serum microRNA-506 combined with microRNA-146a in predicting poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia*

Chen Yu-hua¹, Gao Lei¹, Sun Guo¹, Bao Hong²

(1. Department of Laboratory, 2. Department of Pediatric Hematology, Children's Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum microRNA-506 (miR-506) in combination with microRNA-146a (miR-146a) for adverse outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 76 children with ALL treated at Jiangnan University Children's Hospital from April 2020 to April 2022 were included in the study group. Simultaneously, 80 healthy children who underwent medical check-ups

收稿日期: 2023-05-24

* 基金项目: 江苏省基础研究计划(青年基金)项目(No: BK20210081)

[通信作者] 孙果, E-mail: sunnysunguo@126.com; Tel: 15261573989

during the same period were selected as the control group. Serum levels of miR-506 and miR-146a were measured and compared between the two groups. The study group received standardized treatment and was followed up for one year to record the outcomes of the children. The serum levels of miR-506 and miR-146a were compared between children with different outcomes. Multifactorial stepwise logistic regression analysis was used to identify risk factors for children's outcomes. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the predictive value of miR-506 in combination with miR-146a for children's outcomes. **Results** The relative expression levels of miR-506 and miR-146a mRNA were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of adverse outcomes in children with ALL was 27.63% (21/76). Children with adverse outcomes had higher relative expression levels of miR-506 and miR-146a mRNA compared to children with good outcomes ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in gender, age, body mass index, and immunophenotype between children with adverse and good outcomes ($P > 0.05$). However, a higher proportion of children with adverse outcomes were classified as high risk, and a higher proportion had an initial white blood cell count above $100 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$). Multifactorial stepwise logistic regression analysis showed that miR-506 [$\hat{OR} = 2.147$ (95% CI: 1.294, 3.559)] and miR-146a [$\hat{OR} = 2.251$ (95% CI: 1.221, 4.149)] were independent risk factors for adverse outcomes in children with ALL ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that miR-506 had a sensitivity of 76.20% (95% CI: 0.143, 0.952) and specificity of 63.60% (95% CI: 0.036, 0.964) in predicting outcomes in children with ALL. miR-146a had a sensitivity of 76.20% (95% CI: 0.095, 0.952) and specificity of 56.40% (95% CI: 0.018, 0.945). When combined, miR-506 and miR-146a had a sensitivity of 90.50% (95% CI: 0.048, 0.962) and specificity of 89.10% (95% CI: 0.018, 0.982) in predicting adverse outcomes in children with ALL. **Conclusion** High levels of miR-506 and miR-146a are independently associated with adverse outcomes in children with ALL. Moreover, a combination of miR-506 and miR-146a can effectively predict adverse outcomes in children with ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; children; microRNA-506; microRNA-146a; adverse outcomes; predictive value

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 属于儿童时期高发恶性肿瘤, 由前体 B、T 或成熟的 B 淋巴细胞异常增殖而导致, ALL 患儿临床可见感染、发热、贫血等症状^[1-2]。临床治疗以联合化疗为主, 虽然近年来医学技术不断提升, 儿童 ALL 治疗方案不断优化, 临床疗效也明显提升, 但仍有部分患儿治疗后会出现复发、死亡等不良预后结局^[3-4]。因此, 早期进行有效的预后评估, 降低不良预后结局对保障患儿生命健康至关重要。MicroRNA (miRNA) 属于小分子非编码 RNA, 参与转录水平基因表达的调控, 可通过与靶基因序列互补配对进行特异性结合, 介导细胞增殖、分化等^[5-6]。MicroRNA-506 (miR-506) 通常被认为是一种具有肿瘤抑制作用的 miRNA, 可以通过多种方式抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力, 如调节细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移等^[7]。MicroRNA-146a (miR-146a) 在调节性 T 细胞和其他白细胞中广泛存在^[8]。有研究显示, miR-146a 与多种白血病的发生、发展有关, 可通过增强静止状态的白血病细胞增殖活性影响疾病进展^[9]。基于此, 本研究检测 ALL 患儿血清 miR-506 和

miR-146a 水平, 并分析其对患儿预后的预测价值, 以期为临床改善 ALL 患儿预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取江南大学附属儿童医院 2020 年 4 月—2022 年 4 月收治的 76 例 ALL 患儿为研究组, 同时选取同期在本院体检的健康儿童 80 例为对照组。研究组男童 41 例, 女童 35 例; 年龄 1~12 岁, 平均 (6.58 ± 1.65) 岁; 体质量指数 (body mass index, BMI) 为 $(16.2 \sim 20.5) \text{kg/m}^2$, 平均 $(18.52 \pm 0.93) \text{kg/m}^2$ 。对照组男童 37 例, 女童 43 例; 年龄 1~13 岁, 平均 (6.87 ± 1.72) 岁; BMI 为 $(16.5 \sim 21.1) \text{kg/m}^2$, 平均 $(18.67 \pm 0.94) \text{kg/m}^2$ 。两组儿童基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: ①研究组患儿符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》^[10] 的儿童 ALL 相关诊断标准; ②首次确诊并在本院进行规范化治疗; ③临床相关资料准确完整; ④对照组儿童均身体健康, 无任何疾病, 体检资料准确完整。排除标准: ①参与研究前未进行过相关治疗; ②伴有其他恶性肿瘤疾病;

③合并心、肝等脏器功能不全或损伤;④参与研究前 1 个月内服用过维生素 D 抑制剂、免疫调节剂、糖皮质激素等药物;⑤对本研究所用治疗方案中药物过敏;⑥依从性较差,未能配合研究顺利进行。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有儿童家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集 ALL 患儿病历资料 包括性别、年龄、BMI、病情危险程度^[11]、初诊白细胞计数水平等。

1.2.2 检测血清 miR-506、miR-146a 表达 研究组患儿于确诊当日、对照组儿童于体检当日,抽取空腹静脉血 3 mL,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,取上清液。用 TRIzol 法(试剂盒购自武汉纯度生物科技有限公司)提取总 RNA,用琼脂糖凝胶电泳法检测 RNA 提取完成性,用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(ABI Q5 型)进行逆转录,将总 RNA 逆转成 miR-506 和 miR-146a 特定 cDNA,PCR 反应总体系为 20 μ L:正、反向引物各 1 μ L, TaqDNA 聚合酶 10 μ L, cDNA 1 μ L,双蒸馏水 7 μ L;反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 60 s,共 45 个循环。miR-506 引物序列:正向 5'-GCATCGATCAG CAGTATCAG-3',反向 5'-ACTAGTCATAGTCGTACT TG-3',引物长度 20 bp;miR-146a 引物序列:正向 5'-CGTAGCATCCTTAGAACTCAGC-3',反向 5'-CCG CTCGAGGAACTATTGTTGAACGGCACT-3',引物长度 22 bp。扩增引物以 U6 为内参,引物序列:正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向 5'-AACGCTTCA CGAATTTGCGT-3',引物长度 20 bp。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-506 和 miR-146a mRNA 相对表达量。

1.2.3 预后情况判定标准 将治疗后完全缓解纳入预后良好;将治疗后效果不佳、治疗后复发、死亡纳入预后不良。其中,疗效不佳和复发判定标准参考《血液病诊断及疗效标准》^[12]。

1.3 随访

对研究组患儿进行为期 1 年的随访,记录患儿疗效不佳、治疗后复发、死亡不良预后结局发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料

以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验。影响因素的分析采用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组儿童血清 miR-506 和 miR-146a mRNA 相对表达量比较

研究组与对照组血清 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量高于对照组。见表 1。

表 1 研究组和对照组儿童血清 miR-506 和 miR-146a mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-506 mRNA	miR-146a mRNA
研究组	76	3.75 \pm 1.25	0.62 \pm 0.16
对照组	80	1.03 \pm 0.34	0.28 \pm 0.07
t 值		18.749	17.342
P 值		0.000	0.000

2.2 ALL 患儿预后情况

对 ALL 患儿进行为期 1 年的随访,76 例患儿中有 2 例死亡,7 例复发,12 例疗效不佳,共 21 例患儿出现不良预后结果,发生率为 27.63%(21/76)。

2.3 不同预后结果 ALL 患儿血清 miR-506 和 miR-146a mRNA 相对表达量比较

预后不良与预后良好患儿血清 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良患儿 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量高于预后良好患儿。见表 2。

2.4 影响 ALL 患儿预后因素的单因素分析

预后不良与预后良好患儿的性别、年龄、BMI、

表 2 不同预后结果 ALL 患儿血清中 miR-506 和 miR-146a mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-506 mRNA	miR-146a mRNA
预后良好	55	3.48 \pm 1.16	0.57 \pm 0.14
预后不良	21	4.45 \pm 1.48	0.75 \pm 0.19
t 值		3.014	4.524
P 值		0.004	0.000

免疫分型比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 预后不良与预后良好患儿的危险程度、初诊白细胞计数比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 预

后不良患儿危险程度为高危占比、初诊白细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 占比高于预后良好患儿。见表 3。

表 3 预后不良与预后良好患儿的临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	免疫分型 例(%)		危险程度 例(%)			初诊白细胞计数[$\times 10^9/L$, 例(%)]		
					B-ALL	T-ALL	低危	中危	高危	< 50	50 ~ 100	> 100
预后良好	55	32/23	6.67 ± 1.67	18.37 ± 0.92	32(58.18)	23(41.82)	35(63.64)	15(27.27)	5(9.09)	29(52.73)	23(41.82)	3(5.45)
预后不良	21	9/12	6.35 ± 1.59	18.22 ± 0.91	11(52.38)	10(47.62)	5(23.81)	6(28.57)	10(47.62)	7(33.33)	6(28.57)	8(38.10)
χ^2/t 值		1.437	0.757	0.637	0.208		16.019			13.092		
P 值		0.231	0.452	0.526	0.648		0.000			0.001		

2.5 影响 ALL 患儿预后危险因素的多因素逐步 Logistic 回归分析

以患儿预后结局为因变量, 以患儿 miR-506、miR-146a mRNA 相对表达量、危险程度、初诊白细胞计数为自变量 (赋值见表 4), 进行多因素逐步 Logistic 回归分析 ($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$), 结果显示, miR-506 [$\hat{OR} = 2.147$ (95% CI: 1.294, 3.559)], miR-146a [$\hat{OR} = 2.251$ (95% CI: 1.221, 4.149)] 是 ALL 患儿预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 miR-506 联合 miR-146a 对 ALL 患儿预后的预测效能

ROC 曲线分析结果显示, miR-506 预测 ALL 患儿预后的敏感性为 76.20% (95% CI: 0.143, 0.952), 特异性为 63.60% (95% CI: 0.036, 0.964); miR-146a

表 4 赋值表

因素	变量	赋值
预后结局	Y	预后良好 = 0, 预后不良 = 1
miR-506	X1	实测值
miR-146a	X2	实测值
危险程度	X3	中低危 = 0, 高危 = 1
初诊白细胞计数	X4	$\leq 100 \times 10^9/L = 0, > 100 \times 10^9/L = 1$

预测 ALL 患儿预后的敏感性为 76.20% (95% CI: 0.095, 0.952), 特异性为 56.40% (95% CI: 0.018, 0.945); 两者联合预测 ALL 患儿预后的敏感性为 90.50% (95% CI: 0.048, 0.962), 特异性为 89.10% (95% CI: 0.018, 0.982)。见表 6 和图 1。

表 5 影响 ALL 患儿预后危险因素的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
miR-506	0.764	0.258	8.771	0.003	2.147	1.294	3.559
miR-146a	0.811	0.312	6.762	0.009	2.251	1.221	4.149

表 6 血清 miR-506 联合 miR-146a 对 ALL 患儿预后的预测效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		曲线下面积	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
miR-506	3.87	76.20	0.143	0.952	63.60	0.036	0.964	0.694	0.541	0.847
miR-146a	0.64	76.20	0.095	0.952	56.40	0.018	0.945	0.730	0.609	0.852
联合	-	90.50	0.048	0.962	89.10	0.018	0.982	0.920	0.855	0.985

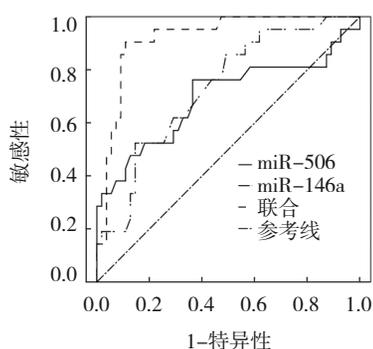


图1 miR-506联合miR-146a预测ALL患儿
预后的ROC曲线

3 讨论

儿童 ALL 是临床儿科常见的造血系统恶性肿瘤,其临床病因、发病机制目前尚不清楚。有研究显示,理化因素、病毒、遗传等可能与 ALL 的发生有关^[13]。近年来 ALL 的患病率逐渐上升,且多为学龄前或学龄期的儿童,若未及时治疗或治疗不合理会严重影响儿童身心健康,甚至可能会导致儿童死亡^[14]。临床对 ALL 患儿的治疗方案通常包括化疗、放疗、造血干细胞移植等,具体的治疗方案需要根据患儿的年龄、病情、分型等多种因素来综合考虑,随着治疗手段和技术的不断进步,目前 ALL 患儿的治愈率已经达到了 70% 以上,但仍有 20% ~ 30% 患儿治疗后会出现死亡或复发等不良预后结果^[15-16]。本研究中 ALL 患儿预后不良发生率为 27.63%,临床发生率较高。ALL 患儿的预后与疾病的分型和治疗方案密切相关。因此,寻找可靠的预后标志物对指导临床治疗具有重要意义。

近年来,越来越多的研究表明 miRNA 是一种有前途的预后标志物。miRNA 是具有调控作用的非编码、单链 RNA,一般会与特定靶 mRNA 结合,通过抑制其翻译或促进其降解,导致靶基因转录后沉默发挥调控功能^[17]。miRNA 广泛表达于多种组织中,参与生命过程中的细胞增殖、分化、凋亡等,调控免疫、炎症反应,miRNA 可通过激活白血病细胞,促进其增殖、分化、凋亡等,在白血病的发生、发展中发挥关键作用^[18]。miRNA 有抑癌基因或促癌基因的作用,在不同肿瘤中有特异性表达谱,对肿瘤的临床诊断、治疗及预后评估有指导意义^[19]。miR-506 在不同肿瘤中也有抑癌或促癌作用,有研究显示,ALL 患儿血清 miR-506 异常高表达,可促进肿瘤进展^[20]。miR-146a 主要特异性结合转录基因发挥沉默基因功能,从而

产生不同生物学效应。有研究显示,miR-146a 在成人或儿童 ALL 中的表达均高于健康人群,与 ALL 患者的病情危险程度、临床疗效及预后有关^[21]。本研究结果显示,研究组血清 miR-506、miR-146a 表达高于对照组,提示 miR-506、miR-146a 可能参与儿童 ALL 的发生;预后不良患儿血清 miR-506、miR-146a 表达高于预后良好患儿,提示 miR-506、miR-146a 可能与 ALL 患儿的预后有关。ROSTAMI 等^[22]研究也显示,miR-506 有致癌作用,过度表达会促进肿瘤细胞增殖,促进 ALL 的发展,这可为临床 ALL 治疗提供新方向,改善预后。miR-146a 可与相对转录基因上游特定定位点结合,影响效应基因转录和蛋白翻译,从而促进细胞分化、浸润等,miR-146a 水平升高可使淋巴细胞占比增加,外周血白细胞计数异常,从而促进疾病发展,增加 ALL 患儿预后不良发生风险^[23-24]。本研究结果显示,预后不良患儿危险程度为高危占比、初诊白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ 占比高于预后良好患儿,提示 ALL 患儿临床危险程度及初诊白细胞计数可能会影响患儿预后。王瑞仓等^[25]研究也显示,ALL 患儿的疾病危险程度、初诊白细胞计数与其预后有关,有助于评估患儿预后。对高危 ALL 患儿,临床须及时治疗,以改善患儿预后。初诊白细胞计数较高是 ALL 患儿预后不良的高危因素,白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ 时,ALL 患儿容易出现白细胞淤滞症或者肿瘤细胞溶解综合征,从而导致患儿预后不佳^[26],因此临床对于初诊白细胞计数较高的 ALL 患儿,应及时进行有效治疗,降低不良预后结局发生风险。多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示,miR-506、miR-146a 是 ALL 患儿预后不良的独立危险因素,提示 miR-506、miR-146a 高表达患儿预后不良发生风险较高,因此临床需更加关注 miR-506、miR-146a 高表达的 ALL 患儿,选取合理有效的治疗方案,以改善患儿预后,保障患儿生命安全。ROC 曲线分析结果显示,miR-506 联合 miR-146a 预测 ALL 患儿预后的曲线下面积高于其单独预测,提示 miR-506 联合 miR-146a 可有效预测 ALL 患儿不良预后结局发生情况。

综上所述,血清 miR-506 联合 miR-146a 作为一种潜在的预后标志物,对 ALL 患儿的预后评估具有重要预测价值。但是,由于样本量和时间跨度的限制,目前的研究结果尚不具有充分的可靠性和普适性,需要更多的临床研究来验证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] LEE S H R, YANG W J, GOCHO Y, et al. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment response[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 170-179.
- [2] 崔清彦, 张婷, 陈森. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后感染的临床特征及危险因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 72-76.
- [3] CZOGALA M, ROGATKO I, PAWIŃSKA-WĄSIKOWSKA K, et al. Monitoring of treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukaemia, with a focus on silent inactivation and its influence on the treatment outcome[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2022, 26(4): 282-288.
- [4] DAI Z J, HUANG Y Q, LU Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(2): 244-255.
- [5] SHAFIK R E, ABD EL WAHAB N, MOKHTAR M M, et al. Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(11): 3429-3434.
- [6] NAIR R A, VERMA V K, BEEVI S S, et al. MicroRNA signatures in blood or bone marrow distinguish subtypes of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(9): 100800.
- [7] WANG K P, WANG B, WANG Z Q, et al. Alginic acid inhibits non-small cell lung cancer-induced angiogenesis via activating miR-506 expression[J]. *J Nat Med*, 2021, 75(3): 553-564.
- [8] NARIMAN-SALEH-FAM Z, MANSOORI Y, SAADATIAN Z, et al. Dysregulated expression of miR-146a and its associated immune effectors in peripheral blood mononuclear cells of esophageal carcinoma patients[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(2): 290-300.
- [9] 胡晓燕, 尹姣姣, 晁荣, 等. 血浆 miR-146a、miR-223 水平与儿童急性淋巴细胞白血病预后的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(6): 1727-1732.
- [10] 中华医学会儿科学分会血液学组, «中华儿科杂志»编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644.
- [11] AKIYAMA H. Guideline, acute lymphoblastic leukemia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2013, 54(10): 1737-1745.
- [12] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-132.
- [13] WIEMELS J L, WANG R, ZHOU M, et al. *Cytomegalovirus* proteins, maternal pregnancy cytokines, and their impact on neonatal immune cytokine profiles and acute lymphoblastic leukemogenesis in children[J]. *Haematologica*, 2022, 107(9): 2266-2270.
- [14] JANG W, JO S, YOO J W, et al. Prognostic impact of total body irradiation dose in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in second complete remission[J]. *Blood Res*, 2022, 57(4): 256-263.
- [15] GUPTA S, WANG C, RAETZ E A, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1897-1905.
- [16] CAPRIA S, MOLICA M, MOHAMED S, et al. A review of current induction strategies and emerging prognostic factors in the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(7): 755-769.
- [17] YOSHIDA M, YUKAWA H, HAYASHI K, et al. Clinical impact of bile-derived exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for biliary tract cancers[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(1): 295-305.
- [18] MARDANI R, JAFARI NAJAF ABADI M H, MOTIEIAN M, et al. MicroRNA in leukemia: tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8465-8486.
- [19] AL-AWSI G R L, JASIM S A, FAKRI MUSTAFA Y, et al. The role of miRNA-128 in the development and progression of gastrointestinal and urogenital cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(38): 4209-4231.
- [20] 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.
- [21] SHAHID S, SHAHID W, SHAHEEN J, et al. Circulating miR-146a expression as a non-invasive predictive biomarker for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22783.
- [22] ROSTAMI YASUJ S, OBEIDI N, KHAMISIPOU G, et al. Overexpression of MiR-506 in jurkat (acute T cell leukemia) cell line[J]. *Iran J Pathol*, 2020, 15(4): 282-291.
- [23] 李绍武, 李欢, 张志鹏, 等. miR-146a 和 miR-221 在儿童急性 T 淋巴细胞白血病中的表达及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 436-441.
- [24] 谭文敏, 黄芬, 李国雄, 等. 急性淋巴细胞白血病患者 miR-146a 和 STAT1 表达水平与临床特征相关性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(3): 821-827.
- [25] 王瑞仑, 杨洁, 张晓霞, 等. Hsa-miR-9 在儿童急性淋巴细胞白血病中的表达及与 CDX2 基因的相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1523-1527.
- [26] 周平, 熊昊, 李建新, 等. 初诊儿童急性淋巴细胞白血病治疗相关死亡的危险因素的分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 1837-1841.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 陈雨华, 高蕾, 孙果, 等. 血清 microRNA-506、microRNA-146a 对急性淋巴细胞白血病患者预后不良的预测价值研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 27-32.

Cite this article as: CHEN Y H, GAO L, SUN G, et al. The value of serum microRNA-506 combined with microRNA-146a in predicting poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 27-32.