

多发性骨髓瘤与 miRNAs 的研究进展

刘萌萌^{1*}, 王益帆², 赵锡奇²

¹ 延边大学附属医院血液科 吉林延吉

² 延边大学 吉林延吉

【摘要】多发性骨髓瘤（MM）是一种复杂的骨髓浆细胞恶性增殖性疾病，其临床表现多样且预后不佳。近年来，microRNA（miRNAs）作为重要的非编码调控分子，在 MM 的发病机制、疾病进展、药物耐药及预后评估中显示出关键作用。本文综述了近十年来 MM 相关 miRNAs 的研究进展，重点分析了 miRNAs 在 MM 病理机制中的作用，并探讨了其在疾病的诊断、预后评估及靶向治疗中的应用潜力以期 MM 的早期诊断和个体化治疗提供新的思路和策略。

【关键词】多发性骨髓瘤；miRNAs；诊断标志物；药物耐药；骨髓微环境

【收稿日期】2025 年 8 月 20 日

【出刊日期】2025 年 9 月 29 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250458

Research progress on multiple myeloma and MicroRNAs (miRNAs)

Mengmeng Liu^{1*}, Yifan Wang², Xiqi Zhao²

¹Department of Hematology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin

²Yanbian University, Yanji, Jilin

【Abstract】 Multiple myeloma (MM) is a complex malignant proliferative disease of bone marrow plasma cells, characterized by diverse clinical manifestations and poor prognosis. In recent years, microRNAs (miRNAs), as important non-coding regulatory molecules, have been shown to play a crucial role in the pathogenesis, disease progression, drug resistance, and prognostic evaluation of MM. This article reviews the research progress of MM-related miRNAs over the past decade, focuses on analyzing the role of miRNAs in the pathological mechanism of MM, and explores their application potential in disease diagnosis, prognostic evaluation, and targeted therapy, aiming to provide new ideas and strategies for the early diagnosis and individualized treatment of MM.

【Keywords】 Multiple myeloma; miRNAs; Diagnostic biomarkers; Drug resistance; Bone marrow microenvironment

前言

多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）是一种病因不明，目前仍无法治愈的恶性血液系统性疾病^[1]，且具有显著的个体异质性和耐药性，患者的预后仍不理想。寻找新的生物标志物或治疗靶点来优化治疗策略，对 MM 的预后具有重要意义。

近年来，随着科学检测方式的不断更新和优化，细胞分子遗传学异常表达在疾病发生发展及预后的重要作用引起国内外研究者的高度重视，其中 miRNA 作为人类基因组中的重要调节基因，可精确调控细胞内多种信号通路，维持机体生理稳态，其特异的表达

失调与 MM 的发生发展密切相关^[2]。通过对 miRNAs 的深入研究，有望完善 MM 的早期诊断方式并进行有针对性的个体化治疗。

1 多发性骨髓瘤中 miRNAs 的表达谱及调控机制

1.1 MM 细胞中 miRNAs 表达的异常特征

多项研究表明，MM 患者的骨髓浆细胞及其血清中的 miRNAs 表达谱与健康对照组相比存在显著差异。一项研究评估了 MM 患者和健康对照组的血清外泌体 miR-451 的表达，结果显示 MM 患者的 miR-451 表达显著降低，且其表达水平与浆细胞比例和 M 蛋白含量呈负相关，暗示 miR-451 在 MM 的诊断和预后中可能

*通讯作者：刘萌萌（1992-）女，黑龙江省牡丹江市，延边大学附属医院（延边医院），住院医师，硕士研究生。

具有重要价值^[3]。另一研究则识别了 miR-105-5p 作为 MM 患者生存的独立预后因子, 其在疾病严重阶段显著下调, 进一步证明了 miRNAs 在 MM 中的重要作用^[4]。这些异常 miRNAs 的表达不仅揭示了 MM 细胞生物学的复杂性, 也为 MM 的早期诊断和治疗提供了潜在的新策略。

1.2 miRNAs 调控 MM 细胞增殖与凋亡的分子机制

研究表明, miRNAs 通过靶向作用于特定基因, 影响 MM 细胞的生存和发展。miR-1179 通过靶向 Epregrulin (EREG) 调控了 MM 细胞的增殖和迁移。具体而言, 当 miR-1179 过表达时, U266 细胞的存活能力和克隆形成能力显著增强, 而其抑制则导致细胞存活能力下降。同时, EREG 的下调能够抑制 U266 细胞的增殖, 而 EREG 的过表达则可以抵消 miR-1179 对细胞存活能力和迁移的抑制作用, 这表明 miR-1179 在 MM 进展中的潜在治疗价值^[5]。

miR-224 在 MM 细胞中的作用主要体现在调控 TAZ(转录激活因子 Z)及氧化应激反应上。研究发现, miR-224 的上调能够促进细胞的存活, 可能通过抑制氧化应激相关信号通路来实现。在 MM 细胞中, TAZ 的表达与 miR-224 呈负相关, miR-224 通过调控 TAZ 来影响细胞的增殖与凋亡。这种机制为理解 MM 细胞在氧化应激环境下的生存提供了新的视角, 同时也为开发针对 miRNAs 的治疗策略提供了潜在的靶点^[6]。

1.3 miRNAs 与骨髓微环境的互作调控

在多发性骨髓瘤 (MM) 的研究中, miRNAs 在骨髓微环境中的作用日益受到重视。骨髓间质细胞 (BMSCs) 分泌的外泌体 miRNAs, 如 miR-140-5p 和 miR-28-3p, 被证明在药物耐药性中发挥重要作用。这些 miRNAs 通过调节肿瘤细胞与微环境中其他细胞的相互作用, 影响药物的疗效。外泌体中的 miRNAs 还可以影响 MM 细胞的增殖和凋亡, 形成一种反馈机制, 进一步加剧肿瘤的耐药性^[7]。

此外, 有研究显示, miR-423-5p 的下调与 BMSCs 的成骨分化相关, 影响骨髓微环境中的成骨细胞和破骨细胞的平衡, 从而导致骨质疏松和骨病的进展^[8]。由此, 我们通过调控 miRNAs, 可以为 MM 的治疗提供新的思路, 尤其是在改善骨髓微环境和抑制肿瘤进展方面。

2 miRNAs 在多发性骨髓瘤诊断中的应用

2.1 循环 miRNAs 作为非侵入性诊断标志物

近年来, 研究者们发现了多种循环 miRNAs 在 MM 患者血清中的表达变化, 能够用于疾病的早期诊断和

预后评估。具体来说, miR-451 的表达在 MM 患者中显著低于健康对照组, 且 miR-451 的表达与骨髓中的浆细胞比例和 M 蛋白含量呈负相关, 支持了其作为预后指标的潜力^[3]。此外, miR-744 和 miR-130a 也被证实为潜在的诊断生物标志物, 能够有效区分 MM 患者与健康个体^[9]。这些 miRNAs 在血清中的稳定性使其成为理想的非侵入性检测标志物。

2.2 miRNAs 表达与临床症状及疾病分期的相关性

在多发性骨髓瘤 (MM) 患者中, 外泌体 miRNAs 的表达与临床症状之间存在显著的相关性, 特别是在肾损伤、M 蛋白含量及浆细胞比例等关键临床特征方面。一项研究表明, MM 患者的外泌体中 let-7c-5p、let-7d-5p、miR-140-3p、miR-185-5p 和 miR-425-5p 的表达水平显著低于健康对照组, 并且这些 miRNAs 的表达水平与患者的肾功能损伤相关^[10]。另一项研究指出, 通过对 miRNAs 的分析, miR-29c-3p、miR-21-5p 等在不同疾病阶段的表达水平不同, 这与患者的骨病变、疗效及其他临床特征存在显著相关性^[11]。因此, 这些 miRNAs 也许可以作为潜在的生物标志物, 用于辅助 MM 患者的风险分层, 制定个体化治疗策略。

3 miRNAs 作为多发性骨髓瘤预后指标的研究进展

3.1 关键 miRNAs 与患者生存期的相关性

Roseth 认为, miR-105-5p 在重症阶段的表达下调, 与较差的总生存率相关, 且在多变量分析中独立于已知的疾病标志物^[4], 提示 miR-105-5p 在临床上具有潜在的生物标志物价值, 可以帮助提高对 MM 患者的预后风险评估。

3.2 miRNAs 在药物耐药中的预后意义

随着对多发性骨髓瘤 (MM) 研究的深入, miRNAs 在药物耐药性中的作用逐渐显露出其重要性。研究显示, miR-218 在多发性骨髓瘤细胞中的表达显著降低, 这种降低与细胞对硼替佐米的耐药性呈正相关^[12]。此外, miR-224 同样在药物耐药中扮演了重要角色: 其上调可能通过干扰药物代谢和凋亡信号通路, 从而促进耐药性的发展^[13]。

除了单个 miRNA 的作用外, 近年来的研究还探讨了多 miRNAs 联合模型在预测骨病及疾病进展风险中的潜力。研究显示, 特定 miRNAs 的组合能够有效区分高风险和低风险的患者群体, 为临床提供了重要的指导依据。此外, 这些 miRNAs 组合的表达特征与患者对治疗的反应密切相关, 提示其在临床上具有重要的应用价值, 尤其是在评估治疗效果和预后方面^[14]。

4 miRNAs 在多发性骨髓瘤骨病中的调控作用

4.1 骨病相关 miRNAs 的表达与功能

多发性骨髓瘤多伴随骨病的发生。研究表明, let-7b-5p 和 miR-143-3p 在多发性骨髓瘤患者的骨髓样本中被发现显著上调, 且这种上调与骨病的发生存在相关联。miR-214-3p 的上调同样与骨髓瘤骨病 (MMBD) 的发生密切相关, 这些 miRNAs 可能通过调控骨代谢相关的信号通路, 影响骨吸收与骨生成的平衡, 导致骨病的发生和进展^[15]。

这些 miRNAs 的功能主要体现在其调控骨吸收与骨生成的机制上。miRNAs 通过调节多种靶基因的表达, 参与了骨代谢的调控。例如, miR-302b 被证明可以通过靶向 DKK1 而促进 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而促进骨生成^[16]。此外, miRNAs 还可以通过抑制与骨吸收相关的基因 (如 RANKL) 来减缓骨吸收过程, 从而在一定程度上缓解骨病的进展。

此外, miRNAs 在骨髓瘤细胞与骨微环境之间的相互作用中扮演着重要角色。研究显示, miRNAs 可以通过外泌体在骨髓瘤细胞与成骨细胞之间传递信号, 影响成骨细胞的分化和功能, 进一步加剧骨吸收与骨生成的不平衡^[17]。其中, miR-129-5p 通过调控成骨细胞的分化标记, 抑制成骨分化, 从而促进骨病的发生^[18]。

4.2 miRNAs 作为骨病诊断和预后的生物标志物

近年来, microRNAs (miRNAs) 作为生物标志物在多发性骨髓瘤 (MM) 及其相关骨病的诊断和预后评估中逐渐受到重视。研究表明, miRNAs 的表达模式与骨病的发生发展密切相关。特别是在多发性骨髓瘤患者中, 特定的 miRNAs 如 miR-16-5p、miR-20a-5p 和 miR-21-5p 的表达水平显著不同于健康对照组, 这些 miRNAs 的联合表达被证明具有良好的预测能力, 能够用于骨病的早期诊断和预后评估。

在一项研究中, 研究人员对 62 名新诊断的 MM 患者进行了 miRNAs 的表达分析, 结果显示, miR-143-3p、miR-17-5p、miR-214-3p 等 miRNAs 在 MMBD (多发性骨髓瘤骨病) 患者的血浆中明显升高。通过受试者工作特征曲线 (ROC) 分析, 这些 miRNAs 的联合模型在预测 MMBD 方面展现出较高的灵敏度和特异性, AUC 值达到 0.8249, 表明其在临床应用中的潜力。

此外, 研究还发现, 结合多个 miRNAs 的表达特征, 可以显著提高对 MM 患者生存期的预测能力。例如, miR-335-5p 的低表达与患者的无进展生存期显著相关, 这提示了 miRNAs 作为预后标志物的潜力^[19]。通过构建多 miRNAs 联合模型, 研究人员能够更准确

地评估患者的骨病风险和生存期, 为个性化治疗提供依据。

5 未来及展望

miRNAs 在多发性骨髓瘤的研究不仅为理解其病理机制提供了新的视角, 也为临床治疗开辟了新的途径。此外, miRNAs 作为生物标志物和治疗靶点在精准医学中有望发挥重要作用, 但仍需克服检测标准化和安全性等挑战。miRNAs 在多发性骨髓瘤治疗中的递送系统研究已有显著进展, 外泌体、纳米颗粒和量子点技术被广泛应用。此外, 尽管 miRNAs 靶向治疗显示潜力, 但进入临床试验的药物仍有限, 纳米技术的应用, 有望为临床研究带来新机会。未来的研究应继续聚焦于 miRNAs 的功能及其临床应用的转化, 为多发性骨髓瘤的治疗提供更加坚实的科学基础。

参考文献

- [1] 阿纳尔, 贾国荣. 多发性骨髓瘤中表观遗传学修饰的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(21):4000-4004.
- [2] 袁杰, 申娟娟, 景蓉蓉, 等. 多发性骨髓瘤相关信号通路与 miRNA 相互调控的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(09):698-702.
- [3] Zhang J, Luo C, Long H, et al. Circulating exosomal miRNA-451 as an effective diagnostic biomarker and prognostic indicator for multiple myeloma[J]. Int J Biol Markers, 2024,39(4):301-309.
- [4] Roseth Aass K, Nedal T M V, Anshushaug Bouma S, et al. Comprehensive small RNA-sequencing of primary myeloma cells identifies miR-105-5p as a predictor of patient survival[J]. Br J Cancer, 2023,128(4):656-664.
- [5] Liu X, Qin L, Li W, et al. MicroRNA-1179 targets Epiregulin (EREG) regulates the proliferation and metastasis of human multiple myeloma cells[J]. Acta Biochim Pol, 2023,70(2):389-393.
- [6] Liu Z, Han M, Meng N, et al. lncRNA MSTRG.29039.1 Promotes Proliferation by Sponging hsa-miR-12119 via JAK2/STAT3 Pathway in Multiple Myeloma[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021:9969449.
- [7] Zhang H, Du Z, Tu C, et al. Hypoxic Bone Marrow Stromal Cells Secrete miR-140-5p and miR-28-3p That Target SPRED1 to Confer Drug Resistance in Multiple Myeloma[J]. Cancer Res, 2024,84(1):39-55.

- [8] Liu W, Wang X, Zhang X, et al. Shear stress-mediated downregulation of miR-423-5p in M2 macrophage exosomes promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025,164:115298.
- [9] Bamfield-Cummings S, Silva J, Karim Z A. A thematic analysis of prognostic, diagnostic, and therapeutic of circulating miRNA biomarkers in bortezomib-resistant multiple myeloma[J]. *SAGE Open Med*, 2025,13: 352787994.
- [10] Zhang Z, Li Y, Geng C, et al. Potential Relationship between Clinical Significance and Serum Exosomal miRNAs in Patients with Multiple Myeloma[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:1575468.
- [11] Moura S R, Abreu H, Cunha C, et al. Circulating microRNAs Correlate with Multiple Myeloma and Skeletal Osteolytic Lesions[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(21).
- [12] Chen H, Cao W, Chen J, et al. miR-218 contributes to drug resistance in multiple myeloma via targeting LRRC28[J]. *J Cell Biochem*, 2021,122(3-4):305-314.
- [13] Pula A, Robak P, Robak T. MicroRNA in Multiple Myeloma - A Role in Pathogenesis and Prognostic Significance[J]. *Curr Med Chem*, 2021,28(33):6753-6772.
- [14] Xu L, Xie Z, Jiang H, et al. Identification and evaluation of a six-lncRNA prognostic signature for multiple myeloma[J]. *Discov Oncol*, 2024,15(1):204.
- [15] Papanota A, Karousi P, Kontos C K, et al. Multiple Myeloma Bone Disease: Implication of MicroRNAs in Its Molecular Background[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(5).
- [16] Wu Z, Zhang Y, Yang Z, et al. Elevation of miR-302b prevents multiple myeloma cell growth and bone destruction by blocking DKK1 secretion[J]. *Cancer Cell Int*, 2021,21(1):187.
- [17] Soliman A M, Lin T S, Mahakkanukrauh P, et al. Role of microRNAs in Diagnosis, Prognosis and Management of Multiple Myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(20).
- [18] Raimondo S, Urzi O, Conigliaro A, et al. Extracellular Vesicle microRNAs Contribute to the Osteogenic Inhibition of Mesenchymal Stem Cells in Multiple Myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020,12(2).
- [19] Soliman A M, Das S, Teoh S L. Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(14).

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS