

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.036

急性髓系白血病患者血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平与临床疗效及预后的关系研究 *

袁媛 李佳佳 王蒙 韩莉莉 张凤

(蚌埠医学院第一附属医院血液内科 安徽 蚌埠 233004)

摘要 目的:探讨急性髓系白血病(AML)患者血清可溶性E 钙粘蛋白(SE-CAD)、可溶性程序性死亡因子配体-1(sPD-L1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)水平与临床疗效及预后的关系。**方法:**选取2018年1月~2020年1月蚌埠医学院第一附属医院收治的69例AML患者纳入AML组,另选同期在我院进行体检的健康志愿者50例为对照组。对所有受试者的SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平进行检测对比。对AML组患者经标准化治疗后,进行为期9个月的随访观察,评估患者的疗效和预后,对比不同疗效及不同预后患者的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平。并采用Pearson检验对AML患者血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 间的相关性进行分析。**结果:**AML组患者的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平均高于对照组($P<0.05$)。在不同疗效患者对比中,未缓解组的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平高于部分缓解组和完全缓解组,且部分缓解组高于完全缓解组($P<0.05$)。在不同预后患者对比中,死亡组的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平均高于存活组($P<0.05$)。经Pearson检验分析,SE-CAD与sPD-L1、MIP-1 α 呈正相关性(r 值=0.498、0.509, P 值=0.006、0.002)。sPD-L1与MIP-1 α 呈正相关性(r 值=0.517, P 值=0.000)。**结论:**AML患者血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平异常升高,且观察以上指标水平对患者疗效及预后评估有一定指导作用,可能作为AML诊断、疗效及预后评估的辅助指标。

关键词:急性髓系白血病;SE-CAD;sPD-L1;MIP-1 α ;疗效;预后

中图分类号:R733.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-570-04

Relationship Study between Levels of Serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α and Their Curative Effect and Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemi*

YUAN Yuan, LI Jia-jia, WANG Meng, HAN Li-li, ZHANG Feng

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between levels of serum soluble E-cadherin (SE-CAD), soluble programmed death factor ligand-1 (sPD-L1) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and their curative effect and prognosis in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 69 patients with AML who were admitted to The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2018 to January 2020 were included in the AML group, and 50 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α of all subjects were compared. Patients in the AML group were followed up for 9 months after standardized treatment, the curative effect and prognosis of the patients were evaluated, and the levels of serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in patients with different curative effect and different prognosis were compared. The correlation among serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in patients with AML was analyzed by Pearson test. **Results:** The levels of serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in AML group were higher than those in the control group ($P<0.05$). In the comparison of different curative effect patients, the levels of serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in the non-remission group were higher than those in the partial remission group and complete remission group, and those in the partial remission group were higher than those in the complete remission group ($P<0.05$). In the comparison of different prognosis patients, the levels of serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). After Pearson test and analysis, SE-CAD was positively correlated with sPD-L1 and MIP-1 α (r value=0.498, 0.509, P value=0.006, 0.002), and there was a positive correlation between sPD-L1 and MIP-1 α (r value=0.517, P value=0.000). **Conclusion:** The levels of serum SE-CAD, sPD-L1 and MIP-1 α in patients with AML are abnormally increased. The observation of the above indexes has a certain guiding role in the evaluation of curative effect and prognosis of patients, and which may be used as auxiliary indexes for the diagnosis, curative effect and prognosis of AML.

Key words: Acute myeloid leukemia; SE-CAD; sPD-L1; MIP-1 α ; Curative effect; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-570-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81071942)

作者简介:袁媛(1981-),女,硕士,主治医师,讲师,从事白血病、淋巴瘤及造血干细胞移植方向的研究,E-mail: yuan20222021@163.com

(收稿日期:2021-06-07 接受日期:2021-06-30)

前言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是以髓系原始细胞克隆性恶性增殖为特征的一类血液系统肿瘤,其早期症状不明显,随着病情的进展患者逐渐表现出乏力、食欲不振、腹部胀满、盗汗和体重降低,贫血、自发性出血、感染、代谢异常、器官衰竭等临床症状,严重影响患者的生命健康^[1-3]。根据相关的流行病学调查显示^[4],AML在临床上具有较高的发生率,各年龄阶层的人群均可发病,且该病的治疗难度大,患者预后较差,3年生存率偏低^[5]。目前,临床对于AML诊断、治疗的研究在不断深入,但对于该病发病机制的研究尚未完全明确,寻找评估AML疗效和预后的有效标志物,对于指导AML患者的相关诊疗活动、降低其病死率具有重要意义^[6,7]。血清可溶性E钙粘蛋白(Serum soluble E-cadherin, SE-CAD)是维系造血干细胞骨髓微环境的重要调节因子,可能在AML等血液疾病发生过程中发挥一定的作用^[8]。可溶性程序性死亡因子配体-1(Soluble programmed death factor ligand-1, sPD-L1)是调节机体免疫过程的重要因子,可阻止T细胞活化,抑制机体免疫系统功能,在多种肿瘤疾病中呈现高表达^[9,10]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)通过介导机体的免疫作用进而参与肿瘤微环境的形成^[11]。但这些细胞因子在AML患者血清中如何变化,以及对患者的疗效及预后是否有指导价值,尚未有系统的临床研究报道。为此,本研究对AML患者血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平进行检测,并探讨以上指标与患者疗效及预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月~2020年1月蚌埠医学院第一附属医院收治的69例AML患者纳入AML组,纳入标准:①符合世界卫生组织AML的诊断标准^[12],且经相关检查确诊;②均在我院开展住院治疗;③患者知情主要内容。排除标准:①基础资料、临床检测数据缺失或不完善的患者;②患者合并其他血液科疾病;③患者入组前已接受过相关治疗;④患者合并影响指

标结果判断的其他炎症性疾病。69例患者中男性34例、女性35例,年龄16~80岁,平均年龄(52.15 $\pm$ 7.23)岁。另选取同期在我院进行体检的健康志愿者50例为对照组,女性23例、男性27例,年龄20~70岁,平均(50.69 $\pm$ 8.23)岁。两组一般资料无差异性($P>0.05$),可比性佳。研究方案经我院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 检测 对照组受试者体检当日、AML组患者入院时采集3 mL空腹静脉血,使用Centrifuge 5415R型高速离心机(德国Eppendorf),设置转速3200 r/min,离心15 min后分离得到血清样本。采用伯乐iMark酶标仪(美国BIO-RAD),经酶联免疫吸附法检测所有受试者的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平,检测试剂盒均购于上海梵态生物科技有限公司。

1.2.2 疗效判定及分组 对患者进行规范化治疗,治疗效果判定标准如下^[13]:原粒细胞I型+II型 $\leq$ 5%,中性粒细胞 $\geq$ 1.5 $\times$ 10⁹/L,临床无白血病浸润所致的体征和症状为完全缓解;骨髓原粒细胞I型+II型 $>$ 5%而 $\leq$ 20%,或症状体征、血象中有一项未达完全缓解标准者为部分缓解;症状体征无改善或加重,血象和骨髓象检查无改善或加重为未缓解。根据患者的治疗效果将患者分为完全缓解组(18例)、部分缓解组(29例)和未缓解组(22例)。

1.2.3 后随访及分组 对患者进行9个月的随访观察,随访方式为门诊复查或电话联系。根据患者的预后将其分为死亡组(24例)和存活组(45例)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,三组间比较实施单因素方差分析。相关性分析采用Pearson检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AML组与对照组各项指标水平比较

AML组患者的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平均高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 AML组与对照组各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of various index levels between AML group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SE-CAD(ng/mL)	sPD-L1(ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)
AML group	69	7.97 $\pm$ 2.98	6.19 $\pm$ 2.43	203.11 $\pm$ 24.87
Control group	50	1.79 $\pm$ 0.62	0.83 $\pm$ 0.34	122.38 $\pm$ 14.76
t	-	15.124	15.470	20.475
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 不同疗效患者各项指标水平比较

在不同疗效患者对比中,未缓解组的血清SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平高于部分缓解组和完全缓解组,且部分缓解组高于完全缓解组($P<0.05$),见表2。

2.3 不同预后患者各项指标水平比较

在不同预后患者对比中,死亡组的血清SE-CAD、sPD-L1、

MIP-1 α 水平均高于存活组($P<0.05$),见表3。

2.4 相关性分析

经Pearson检验分析,SE-CAD与sPD-L1、MIP-1 α 呈正相关性(r 值=0.498、0.509, P 值=0.006、0.002)。sPD-L1与MIP-1 α 呈正相关性(r 值=0.517, P 值=0.000)。

表 2 不同疗效患者各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of various index levels of patients with different curative effects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SE-CAD (ng/mL)	sPD-L1 (ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)
Non-remission group	22	13.97 $\pm$ 1.86 ^{ab}	9.89 $\pm$ 1.83 ^{ab}	239.81 $\pm$ 21.42 ^{ab}
Partial remission group	29	5.97 $\pm$ 1.78 ^b	4.13 $\pm$ 1.02 ^b	182.38 $\pm$ 16.70 ^b
Complete remission group	18	3.86 $\pm$ 0.89	2.09 $\pm$ 0.56	149.82 $\pm$ 15.98
F	-	16.098	17.114	18.370
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with partial remission group, ^a $P < 0.05$; compared with complete remission group, ^b $P < 0.05$.

表 3 不同预后患者各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of various index levels of patients with different prognosis($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SE-CAD (ng/mL)	sPD-L1 (ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)
Death group	24	14.92 $\pm$ 2.93	10.87 $\pm$ 2.21	237.91 $\pm$ 20.92
Survival group	45	4.26 $\pm$ 0.75	3.69 $\pm$ 0.92	184.55 $\pm$ 14.23
t	-	23.158	19.012	12.544
P	-	0.000	0.000	0.000

3 讨论

AML 作为白血病的主要类型,其发病率约占所有白血病的 30%,虽然临床有关 AML 的研究不断深入,但其发病机制仍然未被完全了解,现有的报道认为环境因素、遗传因素均在 AML 发病中发挥了一定的作用^[14,15]。通过对一些生物学标志物和细胞因子水平的检测,初步发现 AML 患者在受到一些因素的影响下,出现了异常造血干细胞凋亡过程受阻的现象^[16]。另外免疫功能的受损、肿瘤微环境的形成都会加重对患者造血功能的破坏^[17]。在 AML 患者病情进展过程中可伴有一系列细胞因子的异常表达,而这些细胞因子的异常表达还可影响相应的受体^[18]。这些细胞因子可以参与血管生成、细胞生长控制和免疫调节,同时它们也受氧、分化状态、化学药物干预等因素的影响^[19]。因此,探索 AML 发生发展中异常表达的生物学标志物对于 AML 诊断、疗效及预后评估都具有重要价值。

在本研究中对 AML 患者的血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平进行检测,并与对照组比较,结果显示 AML 组患者的血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平均高于对照组,表明 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 等指标在 AML 患者血清中呈现高表达。这是因为 SE-CAD 是多种恶性肿瘤的血清标志物,主要表达于机体器官的上皮细胞中,其在机体内的主要作用是介导细胞内的信号转导并调控组织生长发育过程^[20,21]。在患者机体中出现肿瘤细胞时,且肿瘤细胞间的黏附结构被破坏,会导致血清 SE-CAD 水平的显著升高^[22,23]。sPD-L1 在机体内通过与 PD-1 受体结合抑制机体 T 细胞的活化过程,导致机体正常的免疫功能受到抑制,进而可使肿瘤细胞大量增殖^[24]。在 AML 患者体内恶性增殖的造血干细胞可规避机体的免疫杀伤,恶性造血干细胞凋亡受阻,进而导致 AML 患者的病情加重和进展^[25,26]。MIP-1 α 作为趋化因子家族中的一员,在机体内通过多种途径发挥多向性的生物学效应,既往研究表明 MIP-1 α 可介导机体

的免疫反应,并且还能通过自分泌或者旁分泌途径参与肿瘤的血管生成^[27],也形成了肿瘤本身的微环境,因此在 AML 患者血清中 MIP-1 α 也呈现高水平表达^[28]。在患者经过治疗后,不同疗效患者间上述指标水平也有明显不同,未缓解组的血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平高于部分缓解组和完全缓解组,且部分缓解组高于完全缓解组。同样经过随访观察可知不同预后患者中死亡组的血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平均高于存活组。提示血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平变化可能与 AML 患者的疗效及预后有关,对患者的疗效及预后评估有一定的指导价值。经过相关性分析可知 SE-CAD 与 sPD-L1、MIP-1 α 呈正相关性,sPD-L1 与 MIP-1 α 也呈正相关性。提示 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 三者间相互作用,共同在 AML 造血干细胞的恶性增殖过程及免疫损伤过程中发挥协同作用。因此,联合检测血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平可能为 AML 患者的诊断、疗效及预后评估提供辅助作用。

综上所述,AML 患者血清 SE-CAD、sPD-L1、MIP-1 α 水平异常升高,且观察以上指标水平对患者疗效及预后评估有一定指导作用,可能作为 AML 诊断、疗效及预后评估的辅助指标。

参考文献(References)

- [1] 马金凤,李彩霞,吴德沛,等. Tim-3 在急性髓系白血病患者 NK 细胞上的表达特征及其临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(9): 755-758
- [2] 何玲,吴红卫,谭大为. 急性髓系白血病患者外周血 WT1 基因的表达水平及其与血清 IL-6、C3、C4 的关系 [J]. 癌症进展, 2018, 16(4): 512-515
- [3] 叶芳,马东升,王洁,等. 骨髓增生异常综合征转化为急性髓系白血病患者临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 202-207
- [4] Song X, Peng Y, Wang X, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)

- Database, 2001-2013[J]. *Acta Haematol*, 2018, 139(2): 115-127
- [5] 赛音其木格, 王佳波, 张梅, 等. 2015-2017 年内蒙古自治区鄂尔多斯市白血病流行病学调查[J]. *中国保健营养*, 2019, 29(4): 22-23
- [6] 汪靖园, 刁文, 彭饼, 等. 可溶性 E-钙粘蛋白、糖类抗原 125、人附睾蛋白 4 联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(16): 2921-2924
- [7] Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Røthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1): 63-76
- [8] 赵莲, 郑子阳, 钟敏. 血清 SE-CAD 与 Matrilysin 在急性髓系白血病患者中的表达水平及其临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3): 753-757
- [9] 齐悦, 李薇, 高素君, 等. DNA 甲基转移酶 3A 基因突变急性髓系白血病患者临床特征及预后研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3): 227-231
- [10] Lu T, Chen Y, Li J, et al. High Soluble Programmed Death-Ligand 1 Predicts Poor Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1757-1765
- [11] 陶石, 徐珊琦, 焦明秀, 等. 地西他滨对老年急性髓细胞白血病患者肿瘤相关巨噬细胞及调节性 T 淋巴细胞表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(11): 2290-2293
- [12] Arber DA, 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
- [13] 李宏, 何萌, 黎亮, 等. 参芪扶正注射液联合地西他滨对急性髓系白血病患者血清 HGF、VEGF 与 LDH 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(6): 1085-1088
- [14] 陈熙勤, 张皓旻, 杨波, 等. 急性髓系白血病患者预后不良相关基因的多组学分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2): 331-338
- [15] Jahn N, Terzer T, Strang E, et al. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(24): 6342-6352
- [16] Almotiri A, Alzahrani H, Menendez-Gonzalez JB, et al. Zeb1 modulates hematopoietic stem cell fates required for suppressing acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e129115
- [17] Cui P, Zhang Y, Cui M, et al. Leukemia cells impair normal hematopoiesis and induce functionally loss of hematopoietic stem cells through immune cells and inflammation[J]. *Leuk Res*, 2018, 65: 49-54
- [18] 陈文婷, 姚红霞, 吴从明, 等. TGF β 1 及 VEGF 基因在急性髓系白血病患者中的表达水平及其临床预后价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 142-147
- [19] 肖函, 王欣, 罗小华, 等. 非高危急性髓系白血病患者首次完全缓解后行自体与异基因外周血造血干细胞移植的疗效对比[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 29(17): 182-185
- [20] Zhu S, Zhao G, Zhao X, et al. Elevated soluble E-cadherin during the epithelial-mesenchymal transition process and as a diagnostic marker in colorectal cancer[J]. *Gene*, 2020, 754: 144899
- [21] Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Significance of the serum level of soluble E-cadherin in patients with HCC [J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(85): 1390-1393
- [22] Hu QP, Kuang JY, Yang QK, et al. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12): 2804-2812
- [23] 李焱, 叶敬伟, 郭晓玲. IL-12、IL-15 对急性髓系白血病患者骨髓来源 CD34⁺ 白血病细胞转化为 NK 细胞作用研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 29(12): 2881-2885
- [24] Brusgard JL, Choe M, Chumsri S, et al. RUNX2 and TAZ-dependent signaling pathways regulate soluble E-Cadherin levels and tumor-sphere formation in breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 28132-28150
- [25] 姜晔, 詹立辉, 李娜嘉, 等. 不同剂量 FLAG 方案治疗难治性急性髓系白血病[J]. *黑龙江医学*, 2008, 32(10): 760-761
- [26] Salik B, Yi H, Hassan N, et al. Targeting RSPO3-LGR4 Signaling for Leukemia Stem Cell Eradication in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 263-278
- [27] Baba T, Mukaida N. Role of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α /CCL3 in leukemogenesis[J]. *Mol Cell Oncol*, 2014, 1(1): e29899
- [28] 裴荣荣, 张荣辉, 于吉峰, 等. FLT3-ITD 及 CEBPA 基因共突变成人急性髓系白血病患者临床特征及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4): 297-301