

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.035

血清 IFN- γ 、ESR 以及 sIL-2R 在急性淋巴细胞白血病患者中的表达水平与病情的相关性*

李莲乔 黄倩蕾 齐琦 田浴阳[△] 王香

(海南医学院附属肿瘤医院(海南省肿瘤医院)血液内科 海口 570000)

摘要 目的:探讨与分析血清干扰素- γ (IFN- γ)、血沉(ESR)以及可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)在急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿中的表达水平与病情的相关性。**方法:**选择2017年2月到2020年10月在本医院血液科诊治的急性淋巴细胞白血病患者62例作为ALL组,同期选择在本医院体检的健康小儿62例作为对照组,检测所有小儿的血清IFN- γ 、ESR、sIL-2R水平,判定ALL组患儿的免疫表型、染色体分析,随访患儿的预后并进行相关性分析。**结果:**ALL组的CD34⁺阳性、CD117⁺阳性、染色体核型异常占比分别为77.4%、58.1%、54.8%,高于对照组的27.4%、17.7%、14.5%($P<0.05$)。ALL组的血清ESR、sIL-2R含量高于对照组,IFN- γ 含量低于对照组($P<0.05$)。在ALL组小儿中,随访到2021年12月1日,平均随访时间 29.14 ± 4.28 个月,总生存时间为 18.29 ± 1.22 个月,无事件生存时间为 10.48 ± 0.33 个月;死亡22例,生存40例,死亡率为35.5%。Spearman相关分析显示:血清IFN- γ 、ESR、sIL-2R含量与CD34⁺阳性、CD117⁺阳性、染色体核型异常、总生存时间、无事件生存时间具有相关性($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示:IFN- γ 、ESR、sIL-2R为影响急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的重要因素($P<0.05$)。受试者操作特征曲线(ROC)显示IFN- γ 、ESR、sIL-2R预测急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的曲线下面积分别为0.867、0.735、0.796。**结论:**急性淋巴细胞白血病患者多伴有血清IFN- γ 的高表达与血清ESR、sIL-2R的低表达,三者都与患儿的免疫表型与染色体核型存在相关性,也是影响患儿预后的重要因素。

关键词:急性淋巴细胞白血病;干扰素- γ ;可溶性白细胞介素2受体;血沉

中图分类号:R733.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2176-05

Correlation between the Expression Levels of Serum IFN- γ , ESR and sIL-2R in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*

LI Lian-qiao, HUANG Qian-lei, QI Qi, TIAN Yu-yang[△], WANG Xiang

(Department of Hematology, The Affiliated Tumor Hospital of Hainan Medical College(Hainan Cancer Hospital), Haikou, Hainan, 570000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate and analysis the correlation between the expression levels of serum Interferon- γ (IFN- γ), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and soluble interleukin receptor (sIL-2R) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** From February 2017 to October 2020, 62 cases of children with acute lymphoblastic leukemia who were diagnosed and treated in the Department of Hematology of our hospital were selected as the ALL group, and the other 62 cases of healthy children who had physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum IFN- γ , ESR, and sIL-2R levels were used to determine the immunophenotype and chromosome analysis of children in the ALL group, followed up the prognosis of the children and given correlation analysis. **Results:** The proportions of CD34⁺, CD117⁺, and karyotype abnormalities in the ALL group were 77.4 %, 58.1 %, 54.8 %, respectively, which were higher than those of the control group (27.4 %, 17.7 %, 14.5 %)($P<0.05$). The levels of serum ESR and sIL-2R in the ALL group were higher than those in the control group, and the levels of IFN- γ were lower than those in the control group ($P<0.05$). In children in the ALL group, followed-up until December 1, 2021, the average follow-up time were 29.14 ± 4.28 months, the overall survival time were 18.29 ± 1.22 months, and the event-free survival time were 10.48 ± 0.33 months; there were 22 cases were died and 40 cases were survived, the mortality rate were 35.5 %. Spearman correlation analysis showed that serum IFN- γ , ESR, sIL-2R levels were correlated with CD34⁺ positive, CD117⁺ positive, abnormal chromosomal karyotype, overall survival time, event-free survival time ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that IFN- γ , ESR, sIL-2R were important factors affected the prognosis and death of children with acute lymphoblastic leukemia ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the area under the curve of IFN- γ , ESR, sIL-2R predicted the prognostic death of children with acute lymphoblastic leukemia were 0.867, 0.735, and 0.796, respectively. **Conclusion:** Children with acute lymphoblastic leukemia are mostly accompanied

* 基金项目:国家癌症中心攀登基金(NCC201808B026)

作者简介:李莲乔(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:血液病学相关研究,电话:19943220595, E-mail: lilianqiao198508@163.com

[△] 通讯作者:田浴阳(1980-),男,硕士,副主任医师,研究方向:血液病学相关研究,电话:19943220595, E-mail: lilianqiao198508@163.com

(收稿日期:2021-12-04 接受日期:2021-12-27)

by high expression of serum IFN- γ and low expression of serum ESR and sIL-2R. All three of them are related to the immune phenotype and chromosome karyotype of the child, and are also the important factors for the prognosis of children.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Interferon- γ ; Soluble interleukin 2 receptor; Erythrocyte sedimentation rate

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

Article ID: 1673-6273(2022)11-2176-05

前言

白血病是由于基因组发生变化而导致的造血干/祖细胞疾病^[1]。急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 为白血病的主要类型,也是儿童时期最常见的血液恶性肿瘤,可反复复发,死亡主要原因为复发,目前长期生存率仍较低^[2]。现代研究表明:急性淋巴细胞白血病特点是高度异质性、分化差异性大,患儿多伴有免疫状态紊乱,也伴随有细胞因子网络失衡,伴随有血液肿瘤细胞的恶性增殖、生长^[3,4]。同时临床上只有部分急性淋巴细胞白血病患者可通过传统细胞形态学分型法得以准确分型,为此极难判断病情并对预后进行预测^[5]。干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 由活化辅助性 T 细胞与 NK 细胞产生,该因子介导细胞免疫,可参与激活中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和促进 B 细胞活化产生抗体,进而发挥抗炎与抗病毒能力^[6,7]。可溶性白细胞介素 2 受体 (Solubility interleukin receptor, sIL-2R) 是一种重要的免疫抑制因子,可作为淋巴细胞被外源化合物活化的敏感性免疫指标,在机体内含量的升高与异常激活的淋巴细胞的水平有关,与人类多种恶性肿瘤的发生与发展存在相关性^[8,9]。现代研究表明急性淋巴细胞白血病表现为外周血和骨髓的异常,而且存在酶学的异常,可导致血沉

(Erythrocyte sedimentation rate, ESR) 增快,促使肿瘤细胞增长加快,从而形成恶性循环^[10]。本文具体探讨了血清 IFN- γ 、ESR 以及 sIL-2R 在急性淋巴细胞白血病患者中的表达水平与病情的相关性,希望明确急性淋巴细胞白血病患者病情进展的机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 2 月到 2020 年 10 月在本院血液科诊治的急性淋巴细胞白血病患者 62 例作为 ALL 组,并选择同期在本院体检的健康小儿 62 例作为对照组。

纳入标准:所有小儿知情家长知情同意本研究,在自愿条件下签署了知情同意书;小儿年龄 3-12 岁;初诊患者;ALL 组经骨髓细胞学及免疫学检测确诊为急性淋巴细胞白血病;对照组患儿的血常规与骨髓检查功能正常;医院伦理委员会批准了此次研究;无手术、化疗病史。

排除标准:伴有除 ALL 之外的其他血液系统疾病;先天性生理缺陷;严重器官功能障碍

两组小儿一般资料对比无差异 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	n	Gender (Male/female)	Age (years)	White blood cell count ($\times 10^9/L$)	Weight (kg)	Height (cm)
ALL group	62	32/30	6.44 $\pm$ 0.42	36.20 $\pm$ 3.41	21.47 $\pm$ 1.11	118.83 $\pm$ 12.68
Control group	62	31/31	6.42 $\pm$ 0.43	36.01 $\pm$ 3.01	21.87 $\pm$ 0.26	118.98 $\pm$ 13.33

1.2 血清 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 检测

ELISA 检测试剂盒购自深圳晶美公司,ELISA 测定仪购自美国 BD 公司,MDF-792 型超低温冰箱购自日本 SANYO 公司。

抽取所有小儿的空腹肘静脉血 2-3 mL,4 $^{\circ}\text{C}$ 低温静置 30 min 后,2000 rpm 离心 10 min,取上层血清并保存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待检,采用 ELISA 检测血清 IFN- γ 、sIL-2R 含量。采用 Sed Tate Timer 20 血沉仪(重庆南方医疗设备公司)测定 ESR。

1.3 病情指标调查

调查所有 ALL 组患儿的免疫分型 (CD34+ 阳性、CD117+ 阳性)、染色体核型异常等,随访 ALL 组小儿的总生存时间与无事件生存时间。

1.4 统计方法

采用 SPSS 20.00 进行分析,相关性分析采用 Spearman 相关分析与多因素 logistic 回归方法,检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有显著性意义。计量数据用均数 $\pm$ 标准差描述,计数数据用 n%描述,对比采用 t 检验、卡方检验等,预测价值分析采

用受试者操作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 分析。

2 结果

2.1 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常对比

ALL 组的 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常占比分别为 77.4%、58.1%、54.8%,高于对照组的 27.4%、17.7%、14.5% ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血清 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 含量对比

ALL 组的血清 ESR、sIL-2R 含量高于对照组,IFN- γ 含量低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 预后情况

在 ALL 组小儿中,随访到 2021 年 12 月 1 日,平均随访时间 29.14 $\pm$ 4.28 个月,总生存时间为 18.29 $\pm$ 1.22 个月,无事件生存时间为 10.48 $\pm$ 0.33 个月;死亡 22 例,生存 40 例,死亡率为 35.5%。

2.4 相关性分析

在 ALL 组小儿中, Spearman 相关分析显示血清 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 含量与 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常、总生存时间、无事件生存时间具有相关性($P<0.05$)。见表 4。

2.5 影响因素分析

在 ALL 组小儿中, 多因素 logistic 回归分析显示: IFN- γ 、

ESR、sIL-2R 为影响急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的重要因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 诊断价值分析

在 ALL 组小儿中, ROC 显示: IFN- γ 、ESR、sIL-2R 预测急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的曲线下面积分别为 0.867、0.735、0.796。见图 1。

表 2 两组 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常对比(n)

Table 2 Comparison of CD34+ positive, CD117+ positive and chromosomal karyotype abnormalities between the two groups (n)

Groups	n	CD34+ positive	CD117+ positive	Chromosomal karyotype abnormalities
ALL group	62	48(77.4%) [#]	36(58.1%) [#]	34(54.8%) [#]
Control group	62	17(27.4%)	11(17.7%)	9(14.5%)

Note: Compared with control group, [#] $P<0.05$.

表 3 两组血清 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 含量对比(均数 $\pm$ 标准差)

Table 3 Comparison of serum IFN- γ , ESR and sIL-2R contents between the two groups (mean $\pm$ standard deviation)

Groups	n	IFN- γ (pg/mL)	sIL-2R(U/mL)	ESR(mm/h)
ALL group	62	18.24 $\pm$ 1.32 [#]	496.31 $\pm$ 25.68 [#]	56.79 $\pm$ 4.86 [#]
Control group	62	33.20 $\pm$ 4.58	156.39 $\pm$ 11.52	9.11 $\pm$ 0.24

Note: Compared with control group, [#] $P<0.05$.

表 4 血清 IFN- γ 、ESR 以及 sIL-2R 在急性淋巴细胞白血病患者中的表达水平与病情的相关性(n=62)

Table 4 Correlation between serum IFN- γ , ESR and sIL-2R expression levels and disease in children with acute lymphoblastic leukemia (n=62)

Indexs	IFN- γ	ESR	sIL-2R
CD34+ positive - r	-0.563	0.666	0.713
P	0.002	0.000	0.000
CD117+ positive - r	-0.673	0.655	0.700
P	0.000	0.000	0.000
Chromosome karyotype abnormality - r	-0.655	0.710	0.742
P	0.000	0.000	0.000
Total survival time- r	-0.522	0.586	0.602
P	0.006	0.001	0.000
No event lifetime- r	-0.622	0.599	0.761
P	0.000	0.000	0.000

表 5 影响急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的多因素 logistic 回归分析(n=62)

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of prognosis and death in children with acute lymphoblastic leukemia (n=62)

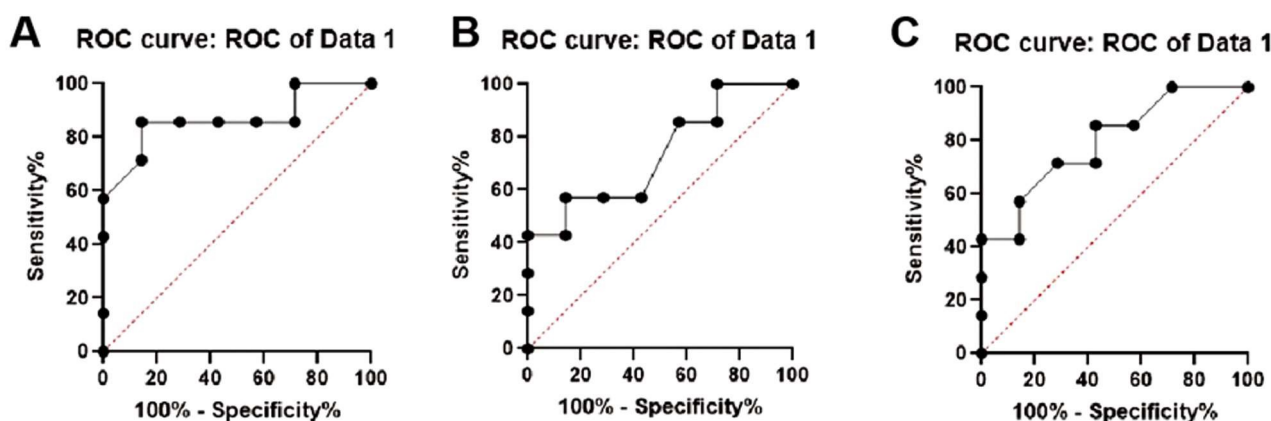
Indexs	B	SE	Wald	P	OR	95 %CI
ESR	0.089	0.012	50.378	0.000	1.098	1.043-1.155
sIL-2R	0.056	0.017	10.902	0.000	1.045	1.023-1.139
IFN- γ	1.294	0.541	5.442	0.021	0.294	0.110-0.829

3 讨论

急性淋巴细胞白血病为最常见的白血病类型, 约占所有白血病的 60.0 %^[1]。目前针对急性淋巴细胞白血病的治疗包括化疗药物与放疗治疗, 可降低病死率, 但因患儿对化疗药产生耐

受, 导致治疗失败, 为此进行早期病情判断具有重要价值^[12]。

本研究显示: 两组 ALL 组的 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常占比分别为 77.4 %、58.1 %、54.8 %, 高于对照组的 27.4 %、17.7 %、14.5 %。这一结果与 Park SH^[13]的报道具有一致性, 分析可知: 免疫表型与染色体核型分析是急性淋巴细

图1 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 预测急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的 ROC 曲线Fig.1 ROC curve of IFN- γ , ESR and SIL-2R for predicting prognostic death in children with acute lymphoblastic leukemia

白血病的病情判断最为重要的检查之一,其中前者指通过单克隆抗体检测白血病细胞的细胞膜抗原、细胞浆进行表型分析,进而达到了了解白血病细胞的分化程度^[14]。免疫表型与染色体核型分析都能有效反映急性淋巴细胞白血病的本质,有利于预后判断,制定治疗策略^[15]。但上述检测分析对于检验技术的要求较高,且检测费用较高,在很多基层医院难以推行。

细胞因子网络失衡是急性淋巴细胞白血并细胞能够免疫逃逸的机理之一^[16]。本研究显示 ALL 组的血清 ESR、sIL-2R 含量高于对照组,IFN- γ 含量低于对照组。该结果与 Zhao H^[17]及 Allahbakhshian Farsani M^[18],分析可知,IFN- γ 是 Th1 型细胞因子,由激活的 T 细胞和 NK 细胞产生。IFN- γ 具有巨噬细胞激活因子的作用,能抑制肿瘤增殖,还可增强 NK 细胞杀伤能力,并抑制 Th2 细胞增殖^[19,20]。sIL-2R 是一种重要的免疫抑制因子,血液系统恶性疾病患儿血清 sIL-2R 水平明显升高。sIL-2R 可对血液中单核细胞活性产生敏感定量作用,反映机体免疫活性的具体状态,并通过对 T 淋巴细胞增生予以诱导。有研究表明当机体 sIL-2R 呈高表达时,提示机体的免疫功能比较低,容易出现恶性肿瘤^[21]。ESR 是指红细胞在一定条件下沉降的距离,是血常规检测的重要指标之一。当白血病发生后,机体红细胞数量、大小、形态、可塑性会发生改变,表现为红细胞聚集与表面负荷减少,可促进 ESR 增快。特别是白血病患者由于肿瘤细胞增长迅速,伴有继发感染、大分子蛋白质增多,也可使得 ESR 增加^[22,23]。

急性淋巴细胞白血病由多种因素共同作用,染色体核型是影响急性淋巴细胞白血病患者疗效及预后因素之一,且当其正常时,免疫表型可能是影响急性淋巴细胞白血病预后的主要因素^[24,25]。本研究 Spearman 相关分析显示:血清 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 含量与 CD34+ 阳性、CD117+ 阳性、染色体核型异常、总生存时间、无事件生存时间具有相关性;多因素 logistic 回归分析显示:IFN- γ 、ESR、sIL-2R 为影响急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的重要因素;ROC 显示 IFN- γ 、ESR、sIL-2R 预测急性淋巴细胞白血病患者预后死亡的曲线下面积分别为 0.867、0.735、0.796。该结果与 Mikhael NL^[26]结果具有一致性,分析可知,IFN- γ 能发挥双向免疫调节、抗肿瘤等作用,可抑制白血病细胞生长白血病细胞分泌的免疫修饰因子抑制了 T 辅助细胞与 IFN- γ 分泌,也使得造成诱导杀伤细胞产生 IFN- γ 的能力降

低,从而导致 IFN- γ 水平下降。IFN- γ 可单独或通过 NK 细胞作用发挥抗肿瘤转移作用,也具有独立的控制肿瘤发生、生长及转移的作用。IFN- γ 可直接或间接增加 NK 细胞的杀伤毒性,IFN- γ 表达水平下降,导致 Th1/Th2 平衡遭到破坏,使机体免疫功能发生改变,可诱发白血病的发生^[27,28]。同时当白血病发生时,sIL-2R 可在 T 细胞早期激活时被释放至血液。并且 sIL-2R 可与细胞膜竞争结合 IL2,阻碍 IL-2 发挥抗肿瘤作用,所以血清 sIL-2R 水平与白血病的预后呈现负相关性,sIL-2R 水平越高,患儿预后越差^[29]。特别是在急性白血病患者中,由于肿瘤细胞增长迅速,可使得 ESR 增加,后者可导致白血病细胞进行快速增殖,从而形成恶性循环^[30]。不过本研究由于人员限制,没有纳入其他白血病患者或者其他血液病患者进行分析,调查的人数也比较少,也没有对各种指标进行动态检测分析,将在后续继续探讨。

总之,急性淋巴细胞白血病患者多伴随有血清 IFN- γ 的高表达与血清 ESR、sIL-2R 的低表达,三者都与患儿的免疫表型与染色体核型存在相关性,也是影响患儿预后的重要因素。

参考文献(References)

- [1] 杨小燕,李鹏,吴西军,等. RUNX3 基因在急性髓系白血病中的表达及预后意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 7
- [2] Farag S S, Abu Zaid M, Schwartz J E, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition for Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 384(1): 11-19
- [3] Fernando F, Robertson H F, El-Zahab S, et al. How I Use Measurable Residual Disease in the Clinical Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Leukemia, 2021, 3(4): 130-141
- [4] Gao Y, Feng X Q, Liu S S, et al. Acute myeloid leukemia with T lymphoblastic lymphoma: a case report and literature review [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 49(5): 16138-16144
- [5] Locatelli F, Whitlock J A, Peters C. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2020, 34(9): 2473-2478
- [6] Genescà E, Fregona V, Bayet M, et al. Oncogene-Induced Reprogramming in Acute Lymphoblastic Leukemia: Towards Targeted Therapy of Leukemia-Initiating Cells [J]. Genes (Basel), 2021,13(21): 145-149

- [7] Harada N, Nishimoto M, Ikemoto A, et al. Recurrence of Acute Lymphoblastic Leukemia with Bone Marrow Necrosis: A Case Report and Review of the Literature on the MRI Features of Bone Marrow Necrosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 60(7): 1083-1088
- [8] Jackson T R, Ling R E, Roy A. The Origin of B-cells: Human Fetal B Cell Development and Implications for the Pathogenesis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(9): 637975
- [9] Tomori S, Morishima S, Nishi Y, et al. Transplant-related complications are impediments to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia patients in non-complete remission [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1): 233-241
- [10] Zhou Y, Gao H, Hua H, et al. Clinical effectiveness of matriline sitz bath in treating perianal infection after chemotherapy for acute leukemia[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 1109-1116
- [11] 及月茹, 陈怡, 李国辉, 等. 急性髓系白血病患者 HtrA2 基因, Set 基因表达与疗效和预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11): 4
- [12] Loftus J P, Yahiaoui A, Brown P A, et al. Combinatorial efficacy of entospletinib and chemotherapy in patient-derived xenograft models of infant acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2021, 106(4): 1067-1078
- [13] Park SH, Lee MJ, Park CJ, et al. Bone marrow recovery of hematopoietic stem cells and microenvironment after chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: consecutive observations according to chemotherapy schedule [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(4): 222-235
- [14] Mansur M B, Furness C L, Nakjang S, et al. The genomic landscape of teenage and young adult T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 10(14): 4864-4873
- [15] Myers G D, Verneris M R, Goy A, et al. Perspectives on outpatient administration of CAR-T cell therapy in aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): 567-569
- [16] Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, et al. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e321-e327
- [17] Zhao H, Zhou H, Cao Q, et al. Effect of allogeneic blood transfusion on levels of IL-6 and sIL-2R in peripheral blood of children with acute lymphocytic leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 849-852
- [18] Allahbakhshian Farsani M, Kamel M, Mehrpouri M, et al. The Expression of Interferon Gamma (IFN- γ) and Interleukin 6 (IL6) in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 461-466
- [19] Partanen M, Phipps S, Russell K, et al. Longitudinal Trajectories of Neurocognitive Functioning in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *J Pediatr Psychol*, 2021, 46(2): 168-178
- [20] Úsuga-Monroy C, González Herrera LG, Echeverri Zuluaga JJ, et al. IFN- γ mRNA expression is lower in Holstein cows infected with bovine leukemia virus with high proviral load and persistent lymphocytosis[J]. *Acta Virol*, 2020, 64(4): 451-456
- [21] Yonekura K, Kusumoto S, Choi I, et al. Mogamulizumab for adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter prospective observational study[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(20): 5133-5145
- [22] 陈娜, 宋春兰, 景钰, 等. 两种门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的近期效果及对患儿血清 LDH, SF 和 ESR 的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(2): 4
- [23] Liu J, Wu DS, Zhang S, et al. Relation between the expression of sIL-2R and the relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Peking Univ (Health Sci)*, 2015, 37(3): 249-51
- [24] Jabbour E, Gökbuğet N, Advani A, et al. Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial[J]. *Leuk Res*, 2020, 88(9): 106283
- [25] Symeonidou V, Ottersbach K. HOXA9/IRX1 expression pattern defines two subgroups of infant MLL-AF4-driven acute lymphoblastic leukemia[J]. *Exp Hematol*, 2021, 93(9): 38-43
- [26] Mikhael NL, Seif H, Gendi MA, Hassab H, et al. Evaluation of multiplexed biomarkers in assessment of CSF infiltration in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2019, 8(3): 1JH22
- [27] 王立林, 傅泽钦, 廖延, 等. IFN- γ 对人脐带间充质干细胞细胞因子分泌和免疫调节蛋白表达的体外细胞学研究 [J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(9): 7
- [28] Kauffman MR, Nazemidashtarjandi S, Ghazanfari D, et al. Evidence that knock down of GSK-3 β in Chronic Myelogenous Leukemia cells augments IFN- γ -induced apoptosis[J]. *Leuk Res*, 2020, 99(1): 106464
- [29] Komiya I, Tomoyose T, Ouchi G, et al. Low level of serum HDL-cholesterol with increased sIL-2R predicts a poor clinical outcome for patients with malignant lymphoma and adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Cytokine*, 2018, 105(1): 57-62
- [30] 张永强, 杨珏, 饶青, 等. 基于网络药理学预测定清片治疗白血病的潜在靶点及其机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 7