

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.033

急性淋巴细胞白血病患儿的血清 25 羟维生素 D3、乳酸脱氢酶、白细胞介素 -6 水平与危险度分层和预后不良的关系研究 *

贾丽媛 王 丽 温 丽 翟小颖 梁玉丽

(河北省儿童医院血液肿瘤科 河北 石家庄 050031)

摘要 目的:探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿血清 25 羟维生素 D3(25-OH-D3)、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素 -6(IL-6)水平与危险度分层和预后不良的关系。**方法:**选择 2018 年 6 月至 2019 年 8 月在我院住院治疗的 ALL 患儿 60 例为病例组,另选取同期到我院健康查体的同龄健康儿童 60 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 25-OH-D3 和 IL-6 水平,采用全自动生化分析仪检测血清 LDH 水平,对比病例组与对照组血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平,对比不同危险度分层 ALL 患儿血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平,分析其与危险度分层的相关性。ALL 患儿进行规范化治疗,根据治疗结果分为预后良好组和预后不良组,对比预后良好组和预后不良组临床特征及血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平,采用 COX 比例风险回归模型分析预后不良的危险因素。**结果:**病例组患儿血清 25-OH-D3 水平低于对照组,血清 LDH、IL-6 水平高于对照组($P<0.05$)。低危型、中危型 ALL 患儿血清 25-OH-D3 水平高于高危型,且低危型高于中危型($P<0.05$);低危型、中危型 ALL 患儿血清 LDH、IL-6 水平低于高危型,且低危型低于中危型($P<0.05$)。预后不良组高危型患儿及白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ 的患儿所占比例、血清 LDH 及 IL-6 水平高于预后良好组($P<0.05$),血清 25-OH-D3 水平低于预后良好组($P<0.05$)。血清 25-OH-D3 水平与 ALL 患儿危险度分层呈负相关($P<0.05$),血清 LDH、IL-6 水平与 ALL 患儿危险度分层呈正相关($P<0.05$)。危险度分层及血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 是 ALL 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**ALL 患儿血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平异常改变,与危险度分层相关,是预后不良的危险因素。

关键词:急性淋巴细胞白血病;25 羟维生素 D3;乳酸脱氢酶;白细胞介素 -6;危险度分层;预后

中图分类号:R733.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)11-2166-05

Relationship between Serum 25 Hydroxyvitamin D3, Lactate Dehydrogenase and Interleukin-6 Levels and Risk Stratification and Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*

JIA Li-yuan, WANG Li, WEN Li, ZHAI Xiao-ying, LIANG Yu-li

(Department of Hematology Oncology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum levels of 25 hydroxyvitamin D3 (25-OH-D3), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6) and risk stratification and prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** The 60 children with all hospitalized in our hospital from June 2018 to August 2019 were selected as the case group, and another 60 healthy children of the same age who came to our hospital for physical examination in the same period were selected as the control group. The levels of serum 25-OH-D3 and IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the levels of serum LDH were detected by automatic biochemical analyzer. The levels of serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 in case group and control group were compared. The levels of serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 in children with all in different risk stratification were compared, and their correlation with risk stratification was analyzed. According to the treatment results, all children were divided into good prognosis group and poor prognosis group. The clinical characteristics and serum levels of 25-OH-D3, LDH and IL-6 were compared between good prognosis group and poor prognosis group. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors of poor prognosis. **Results:** The levels of serum 25-OH-D3 in the case group were lower than those in the control group, and the levels of serum LDH and IL-6 were higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of serum 25-OH-D3 in children with low-risk and medium-risk ALL was higher than that in high-risk type, and the level of low-risk type was higher than that in medium-risk type ($P<0.05$); The levels of serum LDH and IL-6 in children with low-risk and medium-risk ALL were lower than those in high-risk type, and the levels of low-risk type were lower than those in medium-risk type ($P<0.05$). High risk children in poor prognosis group and leukocyte count $>100 \times 10^9/L$ of children and the levels of serum LDH and IL-6 were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), and the level of serum 25-OH-D3 was lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The levels of serum 25-OH-D3 were negatively correlated with

* 基金项目:河北省 2019 年度医学科学研究计划项目(20190828)

作者简介:贾丽媛(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿童血液肿瘤,E-mail: jly4110468585@163.com

(收稿日期:2022-01-23 接受日期:2022-02-18)

the risk stratification of all children ($P<0.05$), and the levels of serum LDH and IL-6 were positively correlated with the risk stratification of all children ($P<0.05$). Risk stratification and serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 were risk factors for poor prognosis in children with ALL ($P<0.05$). **Conclusion:** The abnormal changes of serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 levels in children with ALL are related to the risk stratification and are risk factors for poor prognosis.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; 25 hydroxyvitamin D3; Lactate dehydrogenase; Interleukin-6; Risk stratification; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2166-05

前言

急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种起源于B系或T系淋巴细胞异常增生的恶性肿瘤性疾病^[1,2]。据相关调查^[3,4]显示,白血病在儿童癌症相关死亡中的死亡率占首位。我国每年约新增15000例白血病患者,其中15岁以下儿童白血病发病率4/10万,约占该时期恶性肿瘤的35%,其中约80%是ALL患儿^[5]。近年来随着遗传学、分子生物学的发展和综合诊疗技术的进步,ALL患儿的临床预后明显改善^[6,7]。但仍有近20%的ALL患儿最终复发,影响预后。因此,探寻早期预测ALL患儿预后的指标仍有极大的现实意义。25羟维生素D3(25 hydroxyvitamin D3, 25-OH-D3)具有维持机体内钙环境稳定和调节多种细胞增殖、分化的功能^[8]。乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)是无氧糖酵解及糖异生途径的重要氧化还原酶,与肿瘤的病理进展有关^[9,10]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)能促进B淋巴细胞分化成熟,其表达水平与白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤等疾病密切相关^[11]。因此本课题组推测血清25-OH-D3、LDH、IL-6水平与ALL患儿病情有关,本文特探讨其与ALL危险度分层和预后不良的关系,以期ALL的临床诊治提供一定参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2018年6月至2019年8月在我院住院治疗的ALL患儿60例为病例组。纳入标准:(1)根据ALL诊疗建议中的标准^[12],经骨髓形态学检查确诊;(2)年龄 ≤ 14 岁;(3)首次确诊且未经治疗,近期(1月内)未使用过免疫调节剂、维生素D抑制剂及肾上腺皮质激素等药物;(4)死亡或失访前在我院接受规范化治疗;(5)患儿监护人签署知情同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾等疾病或其他恶性肿瘤者;(2)治疗过程中转院或另选治疗方案或因各种原因放弃治疗退出研究者;(3)成熟B系及混合系白血病者;(4)病历资料不全无法满足本研究者。选取同期到我院健康查体的同龄健康儿童60例为对照组。病例组60例患儿,男34例,女26例;年龄1~14岁,平均 (7.48 ± 2.18) 岁;危险度分层^[13]:低危型30例,中危型16例,高危型14例;免疫分型:B-ALL 47例,T-ALL 13例。临床表现:发热23例,面色苍黄18例,骨关节疼痛8例,皮肤出血5例,肝肿大41例,脾肿大36例,淋巴结肿大45例。对照组60例儿童,男32例,女28例;年龄1~14岁,平均 (7.52 ± 3.26) 岁。两组性别构成、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案及随访 病例组患儿根据中华医学会儿科学分会血液学组制定的诊疗建议^[13]进行治疗,确诊后即进行诱导化疗,诱导化疗成功后依据患儿病情危险度分级进行强化治疗。采用电话、网络、门诊、住院复查等方式进行随访,随访终点事件为患儿死亡或复发,随访截止时间2021年9月,全部患儿均获得随访结果。根据随访结果,将复发、死亡患儿归为预后不良组,其余患儿归为预后良好组。复发判断标准^[12]:有下列情况之一的判断为复发:(1)骨髓原始细胞+幼稚淋巴细胞 $\geq 5\%$;(2)除腰椎穿刺损伤外脑脊液白细胞计数 $>5\times 10^6 L^{-1}$,有原始及幼稚淋巴细胞,影像学检查发现颅神经浸润或视网膜浸润;(3)睾丸无痛性肿大(质地较硬,活检见白血病细胞浸润)。

1.2.2 标本采集与处理 病例组患儿确诊后及时采集清晨(上午6:00~8:00)空腹静脉血4 mL,对照组儿童查体当日采集空腹静脉血4 mL。置于促凝管中凝固30 min,后在2500 r/min下离心20 min,有效离心半径8 cm,常规分离留取血清保存于 $-80^{\circ}C$ 冰箱待测。

1.2.3 血清指标检测 所有对象血清25-OH-D3、IL-6水平均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检查,25-OH-D3 ELISA试剂盒购于上海丰翔生物科技有限公司,人IL-6 ELISA试剂盒购于上海吉泰依科赛生物科技有限公司,检测过程中严格按照试剂盒配套说明书进行操作。血清LDH水平采用速率法检测,仪器为HITA CHI 7600全自动生化分析仪(日本日立公司),检测过程严格按照仪器操作说明进行。

1.3 统计学方法

本研究中所有数据均采用统计学软件SPSS20.0进行统计分析。25-OH-D3、LDH、IL-6等计量资料经正态性检验符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组比较采用独立样本t检验,多组比较采用单因素方差分析及LSD-t检验;计数资料用例数表示,组间比较用 χ^2 检验;血清25-OH-D3、LDH、IL-6与ALL危险度分层的相关性采用Spearman相关性分析法进行分析;采用COX比例风险回归模型分析ALL预后的影响因素。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组血清25-OH-D3、LDH、IL-6水平与对照组比较

病例组患儿血清25-OH-D3水平低于对照组,血清LDH、IL-6水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

2.2 不同危险度分层患儿血清25-OH-D3、LDH、IL-6水平比较

低危型、中危型ALL患儿血清25-OH-D3水平高于高危型,且低危型高于中危型,差异有统计学意义($P<0.05$)。低危

型、中危型 ALL 患儿血清 LDH、IL-6 水平低于高危型,且低危型低于中危型,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 1 血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平病例组与对照组比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 levels between case group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	25-OH-D3(nmol/L)	LDH(U/L)	IL-6(pg/mL)
Case group	60	31.47± 5.72	387.43± 31.28	12.46± 1.35
Control group	60	74.18± 7.32	146.52± 11.26	3.78± 0.52
t		-35.612	56.130	46.475
P		0.000	0.000	0.000

表 2 不同危险度分层患儿血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 levels in children with different risk levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	25-OH-D3(nmol/L)	LDH(U/L)	IL-6(pg/mL)
Low risk	30	39.47± 6.75	307.54± 26.47	7.63± 0.82
Medium risk	16	29.18± 4.36*	422.48± 29.45*	14.37± 1.48*
High risk	14	16.94± 3.75*#	518.57± 33.48*#	20.63± 1.87*#
F		14.375	43.592	39.546
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with low risk, * $P<0.05$; compared with medium risk, # $P<0.05$.

2.3 不同预后患儿临床特征及血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平比较

随访结果:病例组 60 例 ALL 患儿中,2 例患儿强化治疗期间感染死亡,死亡率 3.33%(2/60);9 例患儿复发,复发率 15.00%(9/60)。死亡的 2 例和复发的 9 例共 11 例(18.33%)归

为预后不良组,其余 49 例(81.67%)归为预后良好组。预后不良组高危型及白细胞计数 $>100\times 10^9/L$ 的患儿所占比例、血清 LDH 及 IL-6 水平高于预后良好组($P<0.05$),血清 25-OH-D3 水平低于预后良好组($P<0.05$)。两组性别、年龄、免疫分型、血红蛋白浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 不同预后患儿临床特征及血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平比较

Table 3 Comparison of clinical characteristics and serum 25-OH-D3, LDH and IL-6 levels in children with different prognosis

Indicators and standards		Poor prognosis group (n=11)	Good prognosis group (n=49)	χ^2/t	P
Sex(n,%)	Males	6(54.55)	28(57.14)	0.746	0.413
	Females	5(45.45)	21(42.86)		
Age(,years old)		7.51± 1.75	7.47± 2.04	0.735	0.528
Risk stratification(n,%)	Low risk	0(0.00)	30(61.22)	13.576	0.000
	Medium risk	4(36.36)	12(24.49)		
	High risk	7(63.64)	7(14.29)		
Immunophenotyping (n,%)	B-ALL	6(54.55)	28(57.14)	0.746	0.413
	T-ALL	5(45.45)	21(42.86)		
Leukocyte count(n,%)	$<50\times 10^9/L$	2(18.18)	20(40.82)	5.374	0.037
	$50\sim 100\times 10^9/L$	4(36.36)	18(36.73)		
	$>100\times 10^9/L$	5(45.46)	3(22.45)		
Hemoglobin concentration(n,%)	$\geq 90\text{ g/L}$	7(63.64)	33(67.35)	0.468	0.674
	$<90\text{ g/L}$	4(36.36)	16(32.65)		
25-OH-D3($\bar{x}\pm s$, nmol/L)		14.38± 1.84	35.31± 5.32	-22.244	0.000
LDH($\bar{x}\pm s$, U/L)		567.48± 35.28	347.01± 25.86	11.579	0.000
IL-6($\bar{x}\pm s$, pg/mL)		24.58± 2.27	9.74± 1.93	14.042	0.000

2.4 相关性分析

血清 25-OH-D3 水平与 ALL 患儿危险度分层呈负相关关系($r_s = -0.627, P = 0.007$),血清 LDH、IL-6 水平与 ALL 患儿危险度分层呈正相关关系($r_s = 0.865, 0.738, P = 0.000, 0.002$)。

2.5 影响 ALL 患儿预后的 COX 比例风险回归分析

以表 3 中有差异的指标危险度分层(低危 = 0, 中危 = 1, 高危 = 2)、白细胞计数($< 50 \times 10^9/L = 0, 50 \sim 100 \times 10^9/L = 1, > 100 \times$

$10^9/L = 2$)、血清 25-OH-D3 ($> 31.47 \text{ nmol/L} = 0, \leq 31.47 \text{ nmol/L} = 1$)、血清 LDH ($< 387.43 \text{ U/L} = 0, \geq 387.43 \text{ U/L} = 1$)、血清 IL-6 ($< 12.46 \text{ pg/mL} = 0, \geq 12.46 \text{ pg/mL} = 1$)为自变量,以预后是否良好(预后良好 = 0, 预后不良 = 1)为因变量进行 COX 比例风险回归分析,显示危险度分层及血清 25-OH-D3、LDH 及 IL-6 是 ALL 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 影响 ALL 患儿预后的多因素 Cox 回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting the prognosis of children with ALL

Variables	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
Risk stratification	1.224	0.334	14.365	5.732	1.875~7.364	0.000
Leukocyte count	0.873	0.445	3.752	1.032	0.614~1.765	0.903
25-OH-D3	2.458	0.243	32.684	13.176	8.473~22.657	0.000
LDH	1.863	0.285	18.973	7.496	4.186~13.574	0.000
IL-6	1.516	0.244	20.577	8.135	4.682~16.897	0.000

3 讨论

维生素 D 是机体内钙磷代谢调控的主要脂溶性维生素,25-OH-D3 是维生素 D 在机体内主要的存在形式,其生物学活性在抗癌、抗炎及抗氧化病理生理过程中扮演着重要角色^[14,15]。相关研究^[16]表明,25-OH-D3 通过抑制癌细胞增殖、转移、侵袭、血管生产,诱导细胞分化、促进细胞分化以及调节原癌基因等机制发挥作用。本研究显示,ALL 患儿血清 25-OH-D3 水平显著低于同龄健康儿童,其水平与患儿危险度分层呈负相关。Pistor 等^[17]、马慧平等^[18]的研究也表明 ALL 患儿血清 25-OH-D3 低于健康同龄儿童。ALL 患儿血清 25-OH-D3 水平降低,其原因可能是因为患儿体内脂代谢、糖代谢异常,导致体内维生素相对缺乏,导致血清 25-OH-D3 含量降低^[19];另外,ALL 患儿血清 25-OH-D3 水平降低还可能与患儿机体调节需求过度消耗有关^[20]。ALL 患儿血清 25-OH-D3 水平降低,导致其对肿瘤细胞的抑制能力降低,其降低程度越大,危险度分层越高。基于此,本研究组推测在对 ALL 患儿的规范治疗中,可适当给予维生素 D 予以配合,但其疗效尚需进一步研究证实。

ALL 患儿癌细胞存在能量代谢异常的沃伯格效应^[21],即相对于正常细胞而言,ALL 癌细胞中糖酵解活性增加,代谢的产物乳酸含量升高。LDH 是沃伯格效应的中心角色,同时也是人体代谢的重要代谢酶,广泛存在于各种组织细胞胞质中,与肿瘤的生长、浸润及转移密切相关,是常见的肿瘤标志物^[22]。本研究显示,ALL 患儿血清 LDH 水平较同龄健康儿童显著升高,与危险度分层呈正相关关系。由于 ALL 癌细胞能力代谢异常,有氧代谢转为无氧代谢,产生大量 LDH,加上 ALL 患儿存在炎症因子、免疫缺陷^[23],组织细胞遭到破坏,细胞膜的通透性增加,使大量 LDH 释放进入血液,导致 ALL 患儿血清 LDH 含量增加。LDH 水平越高,表明肿瘤细胞的糖酵解活性越强,促进癌细胞生长、转移能力越强,疾病危险度越高。有研究^[24]指出糖酵解活性增加与糖皮质激素耐药性有关,LDH 水平增高增强了 ALL 癌细胞对化疗药物的耐药性,导致预后较差。

IL-6 作为趋化因子家族的一员,具有多种生物学活性,可促进活化的 B 淋巴细胞分化成熟,与多种肿瘤性疾病关系密切^[25,26]。本研究显示,ALL 患儿血清 IL-6 水平较同龄健康儿童显著升高,与危险度分层呈正相关关系。IL-6 是由氨基酸组成的一种糖蛋白,主要由 B 淋巴细胞、巨噬细胞及单核细胞分泌,ALL 患儿淋巴细胞异常增生,分泌大量 IL-6,导致患儿血清 IL-6 水平上升^[27]。在 ALL 患儿机体中,IL-6 受体通过与 IL-17 结合介导炎症反应,IL-6 还可诱导 B 细胞、T 细胞及自然杀伤细胞的增殖分化,促使造血祖细胞异常增殖参与肿瘤病理进展过程^[28],其水平越高,疾病危险程度越高,治疗效果越差。

本研究显示,危险度分层及血清 25-OH-D3、LDH 及 IL-6 是 ALL 患儿预后不良的危险因素。这提示我们,对 ALL 患儿的临床治疗中,在根据危险度分层进行规范治疗的同时,有必要对其 25-OH-D3、LDH 及 IL-6 水平进行干预,以进一步提高临床疗效。既往研究^[29]显示,由于男性患儿存在血睾屏障,存在更高睾丸白血病发病风险,且血睾屏障会影响化疗药物的疗效,认为性别是 ALL 预后的影响因素。与本研究中的 ALL 患儿预后与性别无关不一致,其原因可能是由于近年来化疗药物的优化^[30]。

综上所述,ALL 患儿血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平异常改变,其水平与患儿疾病危险度分级和预后密切相关,早期检测 ALL 患儿血清 25-OH-D3、LDH、IL-6 水平可能为临床治疗提供一定辅助。

参考文献(References)

- [1] Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult[J]. J Oncol Pract, 2019, 15(2): 67-75
- [2] Abbasi MR, Karin N, Sabrina H, et al. Copy Number Changes and Allele Distribution Patterns of Chromosome 21 in B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Cancers, 2021, 13(18): 4597
- [3] Seyedeh MN, Zaher K, Moslem LN, et al. GLOBAL Leukemia in Children 0-14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(5): 1487-1494

- [4] 王军, 陈永胜, 丁璐璐, . 江苏省启东市 1972-2016 年白血病死亡特征分析[J]. 肿瘤, 2021, 41(1): 36-44
- [5] 龚爱红, 邸益红, 王晓佳, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病流行病学回顾性分析[J]. 中国病案, 2019, 20(10): 59-62
- [6] Janine S, Inge MS, Paola L, et al. Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Interfant-06 Protocol [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6): 652-662
- [7] Medinger M, Heim D, Lengerke C, et al. Acute lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy [J]. Ther Umsch, 2019, 76 (9): 510-515
- [8] 王淑慧, 高雪婷, 周银月, 等. 儿童运动发育迟缓与血碱性磷酸酶、血 25-羟维生素 D3 表达水平的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1356-1359, 1314
- [9] Christina CP, Joesph RW. Lactate Dehydrogenase Variation in a Patient with History of Giant Cell Tumor[J]. J Appl Lab Med, 2021, 6 (5): 1355-1359
- [10] John AGM, Anna L, Beate H, et al. Therapeutic Strategies Toward Lactate Dehydrogenase Within the Tumor Microenvironment of Pancreatic Cancer[J]. Pancreas, 2020, 49(10): 1364-1371
- [11] Dutkowska A, Szmyd B, Kaszkowiak M, et al. Expression of inflammatory interleukins and selected miRNAs in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5092
- [12] 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
- [13] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 183-184
- [14] David CG, Veronika F, Caroline U, et al. Associations of Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations With Incident, Sporadic Colorectal Adenoma Risk According to Common Vitamin D-Binding Protein Isoforms[J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(9): 1923-1930
- [15] Deepika C, Amit KY, Pratima RS. Carbon cloth-based immunosensor for detection of 25-hydroxy vitamin D3 [J]. Mikrochim Acta, 2021, 188(4): 145
- [16] 李祎龙, 雷凯, 张小昭, 等. 1,25-二羟维生素 D3 对人结肠癌细胞凋亡和自噬的影响及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 5-9
- [17] Pistor M, Schrewe L, Hauptelshofer S, et al. 1,25-OH 2 vitamin D 3 and AKT-inhibition increase glucocorticoid induced apoptosis in a model of T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. Leuk Res Rep, 2018, 17(9): 38-41
- [18] 马慧平, 王立华, 童琳琳, 等. 急性髓系白血病患者血清 25 羟维生素 D3 含量与疗效及预后的相关性 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (22): 4006-4009
- [19] Wang Q, Zhou X, Jiang J, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels and severity of chronic periodontitis in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study[J]. J Periodontal Res, 2019, 54(6): 671-680
- [20] 向金峰, 王刚, 卜凡丹, 等. 血清 sIL-3、VEGF、25-(OH)D3 在急性白血病患者中水平及其与凝血功能相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1822-1825, 1829
- [21] Ayman HS, Aamer A, Mohammad SA, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting with Liver Infiltration and Severe Lactic Acidosis[J]. Am J Case Rep, 2018, 17(19): 453-457
- [22] Agata F, Maja D, Kamilla S, et al. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice [J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 9(25): 35
- [23] Archie B. Important factors improving outcome of young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2021, 34(4): 101322
- [24] 王一娜, 邹银萍, 郑义, 等. 与病毒感染相关的糖酵解研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(5): 686-691
- [25] Pruthvi G, Shruti P, Shanker DJ, et al. Repurposing Methotrexate in Dampening SARS-CoV2-S1-Mediated IL6 Expression: Lessons Learnt from Lung Cancer[J]. Inflammation, 2021, 9(3): 1-8
- [26] 任峰, 姜俊秋. 不同类型急性白血病患者血清 IFN- γ 、TGF- β 、IL-6 和 IL-17 水平变化及其预后判定分析 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 796-799
- [27] Liu RT, Wang XX, Sun JR, et al. Correlations of IL-6 and IL-10 gene polymorphisms with childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(15): 8048-8056
- [28] 杨莹, 关红梅, 王舒, 等. 脑脊液与血清 IGF-1、IGF-2、IGFBP-3、IL-2、IL-6、IL-8 在急性淋巴细胞性白血病中的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(11): 1438-1441
- [29] 陈姣, 张乐萍. X 性联隐性鱼鳞病伴髓系白血病 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(11): 840-843
- [30] Rafieemehr H, Calhor F, Esfahani H, et al. Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Case-Control Study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(8): 2477-2483