

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.027

急性淋巴细胞白血病患者血清 PGRN、XCL1 与危险度分层和预后的关系*

侯芳 李志瑶 刘瀚翔 张熔 李戈[△]

(四川省第四人民医院儿科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿血清颗粒蛋白前体(PGRN)、X-C 基序趋化因子配体 1(XCL1)与危险度分层和预后的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的 102 例 ALL 患儿为 ALL 组,根据危险度分层分为低危组 27 例、中危组 42 例、高危组 33 例,根据生存结局分为死亡组和存活组,另选取同期 50 名于我院体检健康儿童为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 PGRN、XCL1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿死亡的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PGRN、XCL1 水平对 ALL 患儿死亡的评估价值。**结果:**与对照组比较,ALL 组血清 PGRN、XCL1 水平升高($P<0.05$)。低危组、中危组、高危组血清 PGRN、XCL1 水平依次升高($P<0.05$)。随访 2 年,102 例 ALL 患儿死亡率为 34.31%(35/102)。单因素分析显示,白细胞计数(WBC)、混合谱系白血病(MLL)重排、危险度分层、PGRN、XCL1 为 ALL 患儿死亡的影响因素($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 重排阳性、危险度分层高危和 PGRN、XCL1 升高为 ALL 患儿死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 PGRN 联合 XCL1 评估 ALL 患儿死亡的曲线下面积(AUC)大于 PGRN、XCL1 单独评估。**结论:**ALL 患儿血清 PGRN、XCL1 水平升高,与危险度分层和预后有关,血清 PGRN 联合 XCL1 评估 ALL 患儿预后的价值较高,可能成为 ALL 患儿预后辅助评估指标。

关键词:儿童;急性淋巴细胞白血病;PGRN;XCL1;危险度分层;预后

中图分类号:R733.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)23-4537-05

Relationship between Serum PGRN, XCL1 and Risk Stratification and Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*

HOU Fang, LI Zhi-yao, LIU Han-xiang, ZHANG Rong, LI Ge[△]

(Department of Pediatrics, The Fourth People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum progranulin (PGRN), X-C motif chemokine ligand 1 (XCL1), risk stratification and prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** 102 children with ALL who were admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the ALL group, and the children were divided into 27 cases in the low risk group, 42 cases in the medium risk group and 33 cases in the high risk group according to the risk stratification. They were divided into the death group and the survival group according to the survival outcome, another 50 healthy children who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum PGRN and XCL1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The influence factors of mortality in children with ALL were analyzed by multivariate Logistic regression, and the evaluation value of serum PGRN and XCL1 levels for the death of children with ALL was analyzed by subject operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the control group, the serum PGRN and XCL1 levels were increased in the ALL group ($P<0.05$). The levels of serum PGRN and XCL1 in the low risk group, medium risk group and high risk group increased sequentially ($P<0.05$). Follow up for 2 years, the mortality rate of 102 children with ALL was 34.31% (35/102). The univariate analysis revealed, white blood cell count (WBC), mixed lineage leukemia (MLL) rearrangement, risk stratification, PGRN and XCL1 were the influence factors for death in children with ALL ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed, $WBC \geq 50 \times 10^9/L$, positive MLL rearrangement, high risk stratification and elevated PGRN and XCL1 were independent risk factors for death in children with ALL ($P<0.05$). ROC curve analysis showed, the area under the curve (AUC) of death in serum PGRN combined with ALL was greater than PGRN and XCL1 alone. **Conclusion:** The levels of serum PGRN and XCL1 in children with ALL increase, which relate to risk stratification and prognosis, and the combination of serum PGRN and XCL1 has a high value in evaluating the prognosis of children with ALL, which may become an auxiliary prognostic indicator for ALL patients.

Key words: Children; Acute lymphoblastic leukemia; PGRN; XCL1; Risk stratification; Prognosis

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(080344)

作者简介:侯芳(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿童血液疾病,E-mail: 15802834874@163.com

[△] 通讯作者:李戈(1961-),女,博士,硕士研究生导师、主任医师,研究方向:儿童血液肿瘤,E-mail: mantna@163.com

(收稿日期:2023-05-01 接受日期:2023-05-27)

Chinese Library Classification(CLC): R733.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)23-4537-05

前言

儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈上升趋势,据最新数据报道,白血病是我国儿童最常见的恶性肿瘤,发病率为 43.33/百万人,其中 70%~80%为 ALL^[1]。近年来随着诊疗技术、分型水平和治疗方案的改进,儿童 ALL 已有较系统的治疗方案,发达国家 ALL 患儿 5 年总生存率已达到 90%,我国 ALL 患儿 5 年总生存率已达到 85%,但仍有部分患儿死亡率较高^[2,3]。目前临床常通过危险度分层对 ALL 患儿进行分层治疗,以取得最佳治疗效果^[4]。因此,积极探索 ALL 患儿危险度分层和预后影响因素,对改善预后至关重要。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种分泌型糖蛋白,能通过促进细胞恶性转化和血管生成、上皮间质-转化等促进血液系统肿瘤发生发展^[5]。X-C 基序趋化因子配体 1(XCL1)是一种趋化因子,能通过免疫逃逸促进 T 淋巴母细胞淋巴瘤细胞增殖、分化、侵袭和迁移^[6]。本研究拟探讨 ALL 患儿血清 PGRN、XCL1 与危险度分层和预后的关系,旨在为改善 ALL 患儿预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的 102 例 ALL 患儿为 ALL 组,女 48 例、男 54 例;年龄 1~14 岁,平均(5.86±2.71)岁;危险度分层^[7]:低危型 27 例,中危型 42 例,高危型 33 例。纳入标准:(1)ALL 符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[7]诊断及危险度分层标准;(2)患儿为初次确诊 ALL;(3)入院前未接受抗肿瘤治疗;(4)接受中国儿童白血病协作组-ALL2008 方案^[8]治疗;(5)患儿家属或监护人书面知情同意。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并急慢性感染;(3)合并严重肝肾肺等重要器官损害;(4)合并其他血液系统疾病(5)未能完成治疗出院或院内死亡;(6)病历资料不全、不能接受随访。另选取同期 50 名于我院体检健康儿童为对

照组,女 25 例、男 25 例;年龄 1~14 岁,平均(5.77±2.83)岁。两组性别、年龄比较无差异($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 PGRN、XCL1 水平检测 采集 ALL 组确诊时和对照组体检时 3 mL 静脉血,3000 r/min 离心 15 min(半径 8 cm),取上层血清采用酶联免疫吸附法检测 PGRN、XCL1 水平(试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司,编号:XY0096A、XY0346A)。

1.2.2 临床资料收集 收集 ALL 患儿性别、年龄、免疫表型[前体 T 细胞-ALL(T-ALL)、前体 B 细胞-ALL(B-ALL)]、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、B 细胞抗原受体/ABL(BCR/ABL)融合基因、混合谱系白血病(MLL)重排、淋巴结肿大、危险度分层^[7]等资料。

1.3 随访及分组

ALL 患儿完成中国儿童白血病协作组-ALL2008 方案^[8]治疗后,通过电话或门诊随访 2 年(1 次/3 个月),统计患儿生存情况。根据 ALL 患儿生存结局分为死亡组和存活组。随访截止 2022 年 1 月,以随访到期或患儿死亡为随访终止事件。

1.4 统计学方法

选用 SPSS28.0 统计学软件处理数据,计数资料行 χ^2 检验,例(%)表示;等级资料采用秩和检验;计量资料两组间行 t 检验,多组间行方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 校正,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;ALL 患儿死亡的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;血清 PGRN、XCL1 水平对 ALL 患儿死亡的评估价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALL 组与对照组血清 PGRN、XCL1 水平比较

ALL 组血清 PGRN、XCL1 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 ALL 组与对照组血清 PGRN、XCL1 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum PGRN and XCL1 levels in the ALL group and control group(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Groups	N	PGRN	XCL1
ALL group	102	354.33±52.49	37.19±9.99
Control group	50	163.84±53.67	7.41±2.35
<i>t</i>	-	20.706	28.551
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001

2.2 不同危险度分层 ALL 患儿血清 PGRN、XCL1 水平比较

低危组、中危组、高危组血清 PGRN、XCL1 水平依次升高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ALL 患儿死亡的单因素分析

随访 2 年,无失访病例,102 例 ALL 患儿死亡 35 例,死亡率为 34.31%(35/102)。单因素分析显示,WBC、MLL 重排、危险

度分层、PGRN、XCL1 为 ALL 患儿死亡的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 ALL 患儿死亡的多因素 Logistic 回归分析

以表 3 单因素分析有差异因素为自变量,预后(死亡/存活=1/0)为因变量,回归过程采用逐步后退法排除无关变量。多因素 Logistic 回归分析显示,WBC $\geq 50\times 10^9/L$ 、MLL 重排阳性、

表 2 不同危险度分层 ALL 患儿血清 PGRN、XCL1 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum PGRN and XCL1 levels in children with ALL stratified by different risks (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	N	PGRN	XCL1
Low risk group	27	291.83±27.59	25.10±5.44
Medium risk group	42	348.15±19.88 ^a	36.40±3.53 ^a
High risk group	33	413.32±25.22 ^{ab}	48.08±5.33 ^{ab}
<i>F</i>	-	358.046	354.478
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001

Note: Compare with the low risk group, ^a*P*<0.05. Compare with the medium risk group, ^b*P*<0.05.

表 3 ALL 患儿死亡的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of deaths in children with ALL

Project	Death group(<i>n</i> =35)	Survival group(<i>n</i> =67)	χ^2/t	<i>P</i>
Gender (male/female)	20/15	34/33	0.378	0.539
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	6.43±2.90	5.56±2.58	1.549	0.125
Immunophenotype [n(%)]				
Precursor T-ALL	21(60.00)	28(41.79)	3.054	0.081
Precursor B-ALL	14(40.00)	39(58.21)		
Hb[n(%)]				
≥ 90 g/L	9(25.71)	29(43.28)	3.036	0.081
<90 g/L	26(74.29)	38(56.72)		
WBC[n(%)]				
≥ 50×10 ⁹ /L	32(91.43)	40(59.70)	11.147	0.001
<50×10 ⁹ /L	3(8.57)	27(40.30)		
BCR/ABL fusion gene [n(%)]				
Positive	7(20.00)	5(7.46)	3.481	0.062
Negative	28(80.00)	62(92.54)		
MLL rearrangement[n(%)]				
Positive	13(37.14)	3(4.48)	18.548	<0.001
Negative	22(62.86)	64(95.52)		
Lymphadenopathy[n(%)]				
Exist	28(80.00)	40(59.70)	3.715	0.054
Non-existent	7(20.00)	27(40.30)		
Risk stratification [n(%)]				
Low-risk	3(8.57)	24(35.82)	3.227	0.001
Medium-risk	15(42.86)	27(40.30)		
High-risk	17(48.57)	16(23.88)		
PGRN(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	387.89±46.30	336.80±46.93	5.244	<0.001
XCL1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	43.65±8.67	33.81±8.95	5.329	<0.001

危险度分层高危和 PGRN、XCL1 升高为 ALL 患儿死亡的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 血清 PGRN、XCL1 水平对 ALL 患儿死亡的评估价值

ROC 曲线分析显示,血清 PGRN 联合 XCL1 评估 ALL 患儿死亡的曲线下面积(AUC)大于 PGRN、XCL1 单独评估。见

表 5 和图 1。

3 讨论

ALL 是起源于 T 系或 B 系淋巴祖细胞的恶性肿瘤,主要因上述细胞在髓内异常增生和聚集,抑制骨髓正常造血所致,

表 4 ALL 患儿死亡的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of deaths in children with ALL

Variable	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
WBC $\geq 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 / < 50 \times 10^9/L = 1/0$	1.159	0.586	3.911	0.048	3.187	1.010~10.051
MLL rearrangement positive	positive/negative=1/0	1.399	0.543	6.624	0.010	4.050	1.396~11.751
High-risk	High-risk/Non high-risk=1/0	1.335	0.673	3.937	0.047	3.800	1.017~14.205
PGRN rise	original value entry	0.034	0.009	14.181	<0.001	1.034	1.016~1.053
XCL1 rise	original value entry	0.146	0.045	10.585	0.001	1.157	1.060~1.263

表 5 血清 PGRN、XCL1 水平对 ALL 患儿死亡的评估价值

Table 5 Evaluation value of serum PGRN and XCL1 levels for death in children with ALL

Factor	AUC	95%CI	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
PGRN	0.775	0.682~0.852	386.69 pg/mL	57.14	86.57	0.437
XCL1	0.778	0.685~0.854	40.77 pg/mL	68.57	77.61	0.462
Binomial union	0.866	0.784~0.925	-	82.86	77.64	0.605

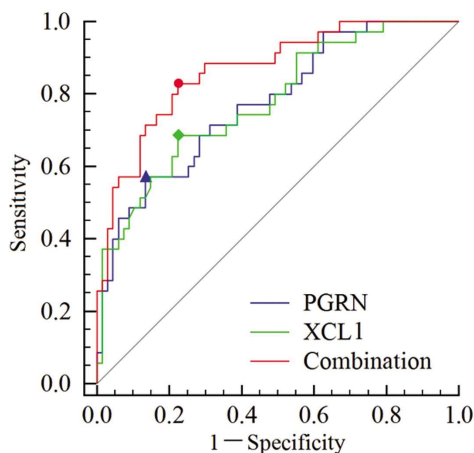


图 1 血清 PGRN、XCL1 水平评估 ALL 患儿死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum PGRN, XCL1 levels for assessing death in children with ALL

以中性粒细胞、血小板减少和贫血为主要临床表现,且随着病情进展,细胞功能失调的白细胞还能从血液循环侵入其他组织器官,引起骨组织、脑膜、胸腺、性腺、脾、肝、淋巴结等髓外组织器官病变^[9]。虽然儿童 ALL 相较于成人 ALL 的化疗耐受性更好,且近年来随着化疗方案的改进,使儿童 ALL 取得了较好的治疗效果,但部分 ALL 患儿具有高度异质性,对化疗方案不耐受,导致预后仍然较差^[10]。本研究结果显示,102 例 ALL 患儿死亡率为 34.31%,这与李莲乔等^[11]报道的 35.5%接近,提示 ALL 患儿死亡发生率较高。研究 ALL 患儿死亡的影响因素对促进预后改善具有重要意义。

PGRN 是一种多效糖蛋白,在胚胎发育早期于神经系统广泛表达,最初研究发现其能促进神经元轴突生长和修复,因此被认为是一种神经营养因子^[12]。近年研究发现,PGRN 还能通过细胞表面受体产生的生物学效应,激活多条信号通路参与肿瘤发生发展^[13]。方文丽等^[14]研究报道,PGRN 能激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 信号通路和上皮间质转化促进乳腺癌细胞侵袭

和迁移。Chen S 等^[15]研究报道,PGRN 能激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B/B 淋巴细胞瘤 -2 信号通路促进非小细胞肺癌细胞增殖并抑制其凋亡。Zhao Z 等^[16]研究报道,PGRN 能激活核因子 - κ B/ 整合素 - α 4 信号通路促进前列腺癌细胞粘附在骨髓内皮上并增强其转移潜力。上述研究表明,PGRN 可能是一种促癌蛋白,能激活多条信号通路促进肿瘤发生发展。El-Ghammaz AMS 等^[17]首次报道了高水平 PGRN 的成人 ALL 患者具有更高的复发风险。本研究结果显示,ALL 患儿血清 PGRN 水平升高,并随着危险度分层增加而升高,是死亡的独立危险因素,这说明血清 PGRN 水平升高会增加 ALL 患儿危险度分层和死亡风险。分析原因可能是 PGRN 升高能激活细胞外调节蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B、核因子 - κ B 等信号通路刺激新生血管形成、上皮间质转化等,促进 ALL 患儿化疗后微小残留病灶持续生长繁殖,促进 ALL 进展导致危险度分层增加和死亡风险增加^[18]。

免疫逃逸是 ALL 发生发展的关键机制之一,能帮助肿瘤细胞逃避机体免疫监视,在体内迅速分裂增殖、迁移和侵袭,是 ALL 化疗不耐受、复发、难治、预后差异的重要因素^[19]。趋化因子是介导各种免疫细胞进入肿瘤微环境的信号蛋白,能影响免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,进而参与免疫逃逸^[20]。XCL1 是 C 趋化因子家族唯一成员,主要由激活的 CD8⁺T 细胞产生,少量由 CD4⁺T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤 T 细胞等分泌,能结合其唯一受体 "X-C 基序趋化因子受体 1(XCR1)",趋化 CD8⁺T 细胞、NK 细胞等免疫细胞,调节 T 细胞介导的免疫反应^[21]。Bergamaschi C 等^[22]研究报道,下调 XCL1 能增强肺腺癌细胞 CD8⁺T 细胞、NK 细胞浸润,提高免疫治疗肺腺癌的成功率。Tamura R 等^[23]研究报道,肿瘤细胞产生的 XCL1 能与程序性死亡受体 1/ 程序性死亡分子配体 1 相互作用,诱导 CD8⁺T 细胞功能障碍,促进卵巢囊性畸胎瘤免疫逃逸。Do HTT 等^[24]研究报道,XCL1 能激活缺氧诱导因子 -1 α / 细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路促进乳腺癌细胞上皮间质转化和迁移。上述研

究表明,XCL1也可能是一种促癌蛋白。Zhao C等^[25]通过综合生物信息学分析发现,XCR1是ALL患者关键免疫基因。XCR1作为XCL1的唯一受体,因此推测XCL1可能参与ALL进展。本研究结果显示,ALL患儿血清XCL1水平升高,并随着危险度分层增加而升高,是死亡的独立危险因素,这说明血清XCL1水平升高会增加ALL患儿危险度分层和死亡风险。分析原因可能是XCL1能与程序性死亡分子配体1相互作用,诱导CD8⁺T细胞功能障碍,抑制免疫细胞对ALL细胞的杀伤作用,促进微小残留ALL细胞生长繁殖,导致危险度分层增加和预后降低^[26]。

本研究结果显示,除高危分层外,WBC $\geq 50\times 10^9/L$ 、MLL重排也会增加ALL患儿死亡风险,分析原因可能是WBC越高反映ALL患儿髓内异常增生更严重,病情更严重,因此预后更差;MLL重排多见于难治性ALL,化疗敏感性低,因此预后更差^[27]。本研究ROC曲线分析显示,血清PGRN水平为386.69 pg/mL时,评估ALL患儿死亡的AUC为0.775;血清XCL1水平为40.77 pg/mL时,评估ALL患儿死亡的AUC为0.778;血清PGRN联合XCL1评估ALL患儿死亡的AUC为0.866,大于PGRN、XCL1单独预测。这说明血清PGRN、XCL1水平可能成为ALL患儿预后辅助评估指标,且联合检测血清PGRN、XCL1水平能提升其评估价值。

综上所述,ALL患儿血清PGRN、XCL1水平升高与危险度分层增加和死亡密切相关,血清PGRN、XCL1水平对ALL患儿死亡具有一定评估价值,且二者联合的评估价值更高。

参考文献(References)

- [1] Ni X, Li Z, Li X, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10357): 1020-1032
- [2] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组, 中华医学会儿科学分会. 异基因造血干细胞移植治疗儿童急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(10): 793-801
- [3] Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 913-920
- [4] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2524-2539
- [5] 樊盼, 陆建荣, 姚俊涛. 颗粒蛋白前体在肿瘤发生和发展中的作用研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(7): 910-913
- [6] Pritchett JC, Yang ZZ, Kim HJ, et al. High-dimensional and single-cell transcriptome analysis of the tumor microenvironment in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) [J]. *Leukemia*, 2022, 36 (1): 165-176
- [7] 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
- [8] Gao C, Zhao XX, Li WJ, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1,004 patients[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11): 1022-1027
- [9] Advani A. Acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30(3): 173-174
- [10] 薛玉娟, 陆爱东, 王毓, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病治疗失败相关因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(3): 204-209
- [11] 李莲乔, 黄倩蕾, 齐琦, 等. 血清IFN- γ 、ESR以及sIL-2R在急性淋巴细胞白血病患儿中的表达水平与病情的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(11): 2176-2180
- [12] Rhinn H, Tatton N, McCaughey S, et al. Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 641-652
- [13] Liu C, Li J, Shi W, et al. Progranulin Regulates Inflammation and Tumor [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(2): 88-102
- [14] 方文丽, 岳妹君, 甘德露, 等. 颗粒蛋白前体(PGRN)促进小鼠乳腺癌4T1细胞上皮间质转化与侵袭和迁移[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(2): 125-131
- [15] Chen S, Bie M, Wang X, et al. PGRN exacerbates the progression of non-small cell lung cancer via PI3K/AKT/Bcl-2 antiapoptotic signaling[J]. *Genes Dis*, 2021, 9(6): 1650-1661
- [16] Zhao Z, Li E, Luo L, et al. A PSCA/PGRN-NF- κ B-integrin- α 4 axis promotes prostate cancer Cell adhesion to bone marrow endothelium and enhances metastatic potential [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3): 501-513
- [17] El-Ghammaz AMS, Azzazi MO, Mostafa N, et al. Prognostic significance of serum progranulin level in de novo adult acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(2): 269-276
- [18] Zhou C, Huang Y, Wu J, et al. Anarrative review of multiple mechanisms of progranulin in cancer: a potential target for anti-cancer therapy[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(9): 4207-4216
- [19] 彭思静, 卢婕伦, 王子成, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病免疫治疗进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(23): 2903-2907
- [20] 吴德南, 庄建良, 许荣誉, 等. 肿瘤免疫中Treg细胞与趋化因子及受体的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(2): 112-115
- [21] 余磊, 杨贵波. C型趋化因子XCL1研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(7): 602-609
- [22] Bergamaschi C, Pandit H, Nagy BA, et al. Heterodimeric IL-15 delays tumor growth and promotes intratumoral CTL and dendritic cell accumulation by a cytokine network involving XCL1, IFN- γ , CXCL9 and CXCL10[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000599
- [23] Tamura R, Yoshihara K, Nakaoka H, et al. XCL1 expression correlates with CD8-positive T cells infiltration and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary[J]. *Oncogene*, 2020, 39(17): 3541-3554
- [24] Do HTT, Cho J. Involvement of the ERK/HIF-1 α /EMT pathway in XCL1-induced migration of MDA-MB-231 and SK-BR-3 breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 89
- [25] Zhao C, Yang S, Lu W, et al. Increased NFATC4 correlates with poor prognosis of AML through recruiting regulatory T cells [J]. *Front Genet*, 2020, 11(11): 573124
- [26] Chen K, Wu Z, Zhao H, et al. XCL1/Glypican-3 fusion gene immunization generates potent antitumor cellular immunity and enhances anti-PD-1 efficacy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 81-93
- [27] 卫雪利, 费英山, 张银娟, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病血清GPAA1、Endocan mRNA表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(10): 1075-1080