

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.022

不同危险度分型急性淋巴细胞白血病患者血清 OPN、HGF 的变化 及其与预后的关系分析*

刘英杰 张凝 万科成 陈远禄 周潮艾 冯小伟[△]

(海南医学院附属海南医院 / 海南省人民医院儿科 海口 570311)

摘要 目的: 研究不同危险度分型急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿血清骨桥蛋白(OPN)、肝细胞生长因子(HGF)的变化及其与预后的关系。**方法:** 选择 160 例 ALL 患儿。根据患儿的危险度分型分为低危(LR)组(n=74)、中危(IR)组(n=55)和高危(HR)组(n=31)。对比不同危险度分型患儿血清 OPN、HGF 水平。依据不同危险度进行规范化治疗,随访 1 年,根据患儿的预后情况分为预后不良组和预后良好组。多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿预后不良的影响因素。**结果:** IR 组和 HR 组患儿血清 OPN、HGF 水平较 LR 组更高,且 HR 组较 IR 组更高($P<0.05$)。随访 1 年,ALL 患儿预后不良发生率为 27.50%。预后不良组血清 OPN、HGF 水平较预后良好组更高($P<0.05$)。多因素的 Logistic 回归分析发现,危险度分型为高危、OPN 和 HGF 升高是 ALL 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:** ALL 患儿血清 OPN、HGF 水平升高,与危险度分型有关,且危险度分型为高危、OPN 和 HGF 升高是 ALL 患儿预后不良的危险因素。

关键词: 危险度分型;急性淋巴细胞白血病;骨桥蛋白;肝细胞生长因子;预后

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)22-4278-03

Analysis of Changes in Serum OPN and HGF Levels and Their Relationship with Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia of Different Risk Classification*

LIU Ying-jie, ZHANG Ning, WAN Ke-cheng, CHEN Yuan-lu, ZHOU Chao-ai, FENG Xiao-wei[△]

(Department of Pediatrics, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University/Hainan Provincial People's Hospital,
Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of serum osteopontin (OPN) and hepatocyte growth factor (HGF) in children with different risk classification of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and their relationship with prognosis. **Methods:** 160 children with ALL were selected. Patients were divided into low risk (LR) group (n=74), intermediate risk (IR) group (n=55) and high risk (HR) group (n=31) according to the risk classification. The levels of serum OPN and HGF in children with different risk classification were compared. Standardized treatment was carried out according to different risk degrees, follow-up 1 year, children were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to their prognosis. The influencing factors of poor prognosis in children with ALL were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The levels of serum OPN and HGF in IR group and HR group were higher than those in LR group, and those in HR group were higher than those in IR group($P<0.05$). Follow-up 1 year, the incidence of poor prognosis in children with ALL was 27.50%. The serum levels of OPN and HGF in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, high risk classification, elevated OPN and HGF were risk factors for poor prognosis in children with ALL ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum OPN and HGF in children with ALL were increased, which are related to the risk classification. High risk classification, elevated OPN and HGF are risk factors for poor prognosis in children with ALL.

Key words: Risk classification; Acute lymphoblastic leukemia; Osteopontin; Hepatocyte growth factor; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4278-03

前言

急性淋巴细胞白血病(ALL)为儿童时期高发的恶性肿瘤

类型。目前临床对于该病患者主要以化疗、放疗以及干细胞移植等方式进行治疗。但是其具体疗法需结合患儿实际病情以及分型等多个方面进行综合判定,且危险度分型越高的 ALL 患

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200091)

作者简介:刘英杰(1991-),男,本科,主治医师,研究方向:儿童血液肿瘤,E-mail:yjiusheng2024@126.com

△ 通讯作者:冯小伟(1965-),男,硕士,主任医师,研究方向:儿科危重症,E-mail:Fengxwei@aliyun.com

(收稿日期:2024-04-24 接受日期:2024-05-20)

儿治疗难度也随之越大^[1]。因而寻找 ALL 患儿预后评估的生物学指标,对改善患儿预后情况具有重要作用。近年研究发现,血清骨桥蛋白(OPN)与 ALL 疾病之间具有较为紧密的关联,对 ALL 的诊治具有重要指导意义^[2]。肝细胞生长因子(HGF)也参与了 ALL 的病情发展,对 ALL 患者临床辅助诊断具有一定的应用价值^[3]。本文通过研究分析不同危险度分型 ALL 患儿血清 OPN、HGF 的变化及其与预后的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择从 2021 年 2 月到 2023 年 1 月在海南省人民医院接受治疗的 ALL 患儿 160 例作为观察对象。纳入标准:(1)满足《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[4];(2)初诊患儿;(3)年龄 ≤ 14 岁。排除标准:(1)其他类别的血液疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)存在心肝肾等脏器功能障碍者;(4)入组前一个月内应用免疫调节类药物和糖皮质激素,亦或是维生素 D 的抑制剂等药物干预者。本次研究已得到海南省人民医院伦理委员会审批。

1.2 资料收集

由医护人员对患儿的资料数据进行统计收集,主要包含以下数据信息:性别、年龄、BMI、免疫分型、危险度分型、初诊白细胞计数、OPN、HGF。

1.3 治疗及预后分组

患儿根据 CCLG-ALL2008 方案实施化疗。治疗时根据诊疗标准^[4],按照泼尼松治疗 7 d 产生的反应和染色体与融合基因测定结果,以及第 15 d、33 d 骨髓缓解情况对不同危险度分型的患儿进行对应治疗。其中预后评定:参照《血液病诊断及疗效标准》^[5]对患儿病情的完全缓解和疗效不佳,以及复发进行评价,其中完全缓解记为预后良好,而疗效不佳和复发,以及死亡均记为预后不良。完全缓解为:骨髓检测结果显示三系血细胞已恢复,且原始细胞低于 5%。可脱离输血,不含髓外白血病相关表现。同时中性粒细胞的绝对计数(ANC)高于 $1.0 \times 10^9/L$,且 PLT(降钙素原)高于 $100 \times 10^9/L$ 。疗效不佳为与治疗前无明显变化。复发为骨髓的原始细胞超过 5%,亦或是在髓外再次存在白血病细胞。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行分析,计数资料用率表示,其比较采用 χ^2 检验。计量数据用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组数据比较采用 t 检验,多组数据比较采用 F 检验。采用 Logistic 回归分析 ALL 患儿预后不良的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危险度分型患儿血清 OPN、HGF 水平的对比

IR 组和 HR 组血清 OPN、HGF 水平较 LR 组更高,且 HR 组较 IR 组更高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同危险度分型患儿血清 OPN、HGF 水平的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum OPN and HGF levels in children with different risk classifications($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OPN(ng/mL)	HGF(pg/mL)
LR group	74	3.81 \pm 1.34	949.71 \pm 125.58
IR group	55	6.50 \pm 2.12*	1137.84 \pm 314.50*
HR group	31	12.04 \pm 3.01* [△]	1301.70 \pm 339.26* [△]
F	-	5.986	12.247
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with LR group, * $P < 0.05$. Compared with IR group, [△] $P < 0.05$.

2.2 不同预后患儿血清 OPN、HGF 水平的对比

预后良好 116 例,预后不良 44 例。预后不良发生率为 27.50%。预后不良组中,疗效不佳 23 例,复发 15 例,死亡 6 例。

预后不良组血清 OPN、HGF 水平较预后良好组更高 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同预后患儿血清 OPN、HGF 水平的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum OPN and HGF levels in children with different prognosis($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OPN(ng/mL)	HGF(pg/mL)
Good prognosis group	116	5.32 \pm 1.59	1003.24 \pm 207.29
Poor prognosis group	44	8.99 \pm 2.45	1291.74 \pm 312.48
t	-	11.122	6.775
P	-	0.000	0.000

2.3 患儿预后不良的单因素分析

患儿预后不良与危险度分型及初诊白细胞计数有关($P < 0.05$),与性别、年龄、BMI、免疫分型无关($P > 0.05$)见表 3。

2.4 患儿预后不良的危险因素分析

将患儿预后不良作为因变量,将危险度分型(赋值:LR 和 IR=0,HR=1)和初诊白细胞计数,以及 OPN 和 HGF(原值输入)

作为自变量,根据 Logistic 回归分析发现,危险度分型为高危 (1.137-10.304)] 是预后不良患儿的危险因素 ($P=0.007$, [OR (95% CI): 1.655 (1.312-11.246)], OPN 升高 [OR (95% CI): 1.974 (1.012-8.255)] 和 HGF 升高 [OR (95% CI): 0.008, 0.012]。

表 3 患儿预后不良的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in children [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Factors	Good prognosis group (n=116)	Poor prognosis group (n=44)	χ^2/t	P
Gender			0.710	0.399
Male	64(55.17)	21(47.73)		
Female	52(44.83)	23(52.27)		
Age(years)	6.82± 1.55	6.79± 1.48	0.111	0.912
BMI(kg/m ²)	17.85± 1.33	17.90± 1.46	0.207	0.837
Immunization typing			1.297	0.255
B-ALL	67(57.76)	21(47.73)		
T-ALL	49(42.24)	23(52.27)		
Risk classification			18.016	0.000
HR	13(11.21)	18(40.91)		
LR and IR	103(88.79)	26(59.09)		
Initial white blood cell count($\times 10^9/L$)			7.953	0.000
<50	59(50.86)	15(34.09)		
50-100	46(39.66)	14(31.82)		
>100	11(9.48)	15(34.09)		

3 讨论

ALL 为急性白血病常见的一种类型,通常起源于 B 系或者 T 系类型淋巴细胞,患者以儿童人群居多。临床多数 ALL 患儿经有效治疗,可获得长期存活效果,并且有望达到无病存活状态甚至治愈。但是部分 ALL 患儿由于缺乏及时对症治疗,其预后结局十分不理想^[1]。因此,根据 ALL 患儿实际危险度进行分型,在患病早期对其实施有效评估,并制定出具有个性化特点的临床治疗方案,对于改善其预后十分关键。

OPN 为非胶原型细胞外基质类蛋白,有研究表明,OPN 和 ALL 肿瘤细胞发生转移,浸润以及复发过程相关^[6]。HGF 即为一种典型血管生长因子,其对 ALL 肿瘤发病机制中起到关键的血管内皮的诱导作用^[7]。本研究发现,IR 组和 HR 组患儿血清 OPN、HGF 水平较 LR 组更高,且 HR 组较 IR 组更高,且预后不良组血清 OPN、HGF 水平较预后良好组更高。OPN 可参与 ALL 患儿机体免疫应答,并且对介导细胞进行粘附以及肿瘤细胞侵袭转移等起到一定作用。此外,OPN 可促进 ALL 患儿的血管生成,并促使肿瘤炎症发生及发展等。已有研究显示,OPN 对白血病患者所表现的白血病类型干细胞迁移活动产生调节作用,并且影响其血管形成以及存活情况^[8]。此外,有报道提出,ALL 肿瘤形成阶段的关键在于异常血管不断形成,并且 ALL 肿瘤细胞自身也存在诱导血管大量生成的能力,此类能力需借助生长因子所产生的刺激作用而发挥效果^[9]。而 HGF 能够直接或者间接发挥诱导作用,使得血管大量生成,进一步促进 ALL

肿瘤形成。ALL 发病既受到骨髓造血环境内异常功能的基质细胞影响,又与骨髓内造血干细胞出现分化异常有关。机体免疫对白血病细胞进行调控,而免疫失控直接影响白血病发病及进展,其过程中 HGF 发挥重要作用,其水平异常能够对骨髓造血状态出现改变起到重要提示作用^[10]。此外,白血病细胞同样具有分泌 HGF 功能,ALL 患者骨髓和血液内 HGF 呈高表达。但 HGF 在健康人群骨髓以及血液内均呈极低表达,因此可考虑将其列为 ALL 的有关监测靶点^[11,12]。最后,本研究还显示,危险度分型为高危、OPN 和 HGF 升高是预后不良患儿的危险因素。究其原因,可能在于危险度分型为高危的 ALL 患儿病情相对复杂,治疗难度也随之增大,产生的临床预后也往往欠佳^[13,14]。

综上所述,危险度分型越高的 ALL 患儿血清 OPN、HGF 水平越高,且血清 OPN 和 HGF 水平升高是 ALL 患儿预后不良的危险因素。

参考文献 (References)

- [1] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2524-2539.
- [2] 刘静,刘翠云,马金海,等.血清 GPAA1、SF、OPN 与儿童急性淋巴细胞白血病危险度的关系及对血栓发生风险的评估效能研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(23): 4488-4491, 4526.
- [3] 陈玥,王建成,张林.肝细胞生长因子及血管内皮生长因子血清水平检测在急性白血病患者临床诊断中的应用价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(8): 832-834.
- [4] 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): 641-642.

- [3] 王小玲, 王研, 吕国庆, 等. BCL-2 抑制剂维奈克拉 -- 革新急性髓系白血病的治疗格局[J]. 中国临床研究, 2023, 36(8): 1247-1251.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.
- [5] CHESON BD, BENNETT J M, KOPECKY KJ, et al. Revised recommendations of the Inter-national Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Out comes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [6] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [7] Chien SH, Yao M, Li CC, et al. Charlson comorbidity index predicts outcomes of elderly after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(12): 2144-2152.
- [8] 王彩翌, 初晓霞, 于红艳, 等. 阿扎胞苷不同诱导方案治疗老年急性髓系白血病多中心前瞻性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 1005-1013.
- [9] Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, et al. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t (11;14) multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2021, 96(4): 418-427.
- [10] 王玉凤. BCL-2 抑制剂 Venetoclax 治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2980-2986.
- [11] 周晓海, 黄玉如, 杨向绸, 等. CD3-CD56+NK 细胞及 CD3+CD56+NKT 样淋巴细胞在急性白血病患者中的变化 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(17): 2086-2089.
- [12] 许京菁, 周谋, 高颀, 等. 急性髓系白血病患者血小板输注疗效不佳及短期死亡的危险因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(17): 3310-3315.
- [13] Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties [J]. Psychother Psychosom, 2022, 91(1): 8-35.

(上接第 4280 页)

- [5] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京:科学出版社, 2018, 1-290.
- [6] 梁月雄, 黄鹏程, 李冰, 等. 急性髓系白血病患者血清骨桥蛋白和 VEGF 水平与其化疗敏感性和复发的相关性分析 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(6): 145-149.
- [7] 陈黎, 陈丹丹, 李雪, 等. 急性白血病患者血清肝细胞生长因子和血管内皮生长因子水平变化及其临床意义 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49(6): 39-42.
- [8] 沈照华, 张曦, 曾东风, 等. 骨桥蛋白在急性髓系白血病的表达[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(11): 1314-1315.
- [9] Giannoni P, Fais F, Cutrona G, et al. Hepatocyte Growth Factor: A Microenvironmental Resource for Leukemic Cell Growth [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 292.
- [10] 田运娇, 李培岭, 王远飞, 等. 甲氨蝶呤对急性淋巴细胞白血病患者 $\beta 2$ 微球蛋白、肝细胞生长因子表达的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(24): 2555-2558.
- [11] Wang LS, Wang H, Zhang QL, et al. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy for Ischemic Diseases [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29 (4): 413-423.
- [12] 李迎迎, 李旭, 杨盛茹, 等. 急性髓系白血病 VEGF、HGF 的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(4): 421-423.
- [13] 郑海莉, 汤静, 李明. 急性淋巴细胞白血病患者血清颗粒蛋白前体、白介素 -35、骨桥蛋白变化及临床意义[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(3): 188-192.
- [14] 任丽蓉, 官晓红, 练颖, 等. 急性髓系白血病患者血清 $\beta 2$ -MG、HGF、TGF $\beta 1$ 表达及临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 488-492.