

恶性肿瘤实验室研究专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.002

急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、OPN 水平与疗效及 VEGF 的关系研究^{*}

冯砚平

广东省中山市人民医院检验医学中心,广东中山 528400

摘要:目的 探讨血清可溶性程序性死亡因子配体-1(sPD-L1)、骨桥蛋白(OPN)对急性髓系白血病(AML)患者疗效的评估价值,以及 sPD-L1、OPN 表达与血管内皮生长因子(VEGF)的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月在该院诊治的 AML 患者 60 例作为 AML 组,并选取同期 60 例健康志愿者作为对照组。比较各组血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平,并分析 sPD-L1、OPN 水平与 VEGF 的相关性。结果 AML 组治疗后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平均降低($P<0.05$),AML 组治疗前后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。经治疗,完全缓解(CR)18 例、部分缓解(PR)27 例和未缓解 15 例,AML 患者治疗后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较:CR 组<PR 组<未缓解组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 相关分析,患者治疗前后血清 sPD-L1、OPN 水平与 VEGF 均呈正相关(治疗前: $r=0.345,0.557, P<0.05$;治疗后: $r=0.799,0.888, P<0.05$)。结论 AML 患者血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平均呈异常高表达,且疗效越差其水平越高,故血清 sPD-L1、OPN 对疗效具有一定的评估价值。

关键词:急性髓系白血病; 可溶性程序性死亡因子配体-1; 骨桥蛋白; 血管内皮生长因子

中图法分类号:R733.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)15-2148-04

Study on relationship between the levels of serum sPD-L1 and OPN with curative effect and VEGF in patients with acute myeloid leukemia^{*}

FENG Yanping

Laboratory Medicine Center, Zhongshan Municipal People's Hospital,
Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: Objective To investigate the evaluation value of serum soluble programmed death factor ligand-1 (sPD-L1) and osteopontin (OPN) in the curative effect of the patients with acute myeloid leukemia (AML) and the relationship between the expression of sPD-L1 and OPN with vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** Sixty AML patients diagnosed and treated in this hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the AML group and contemporaneous 60 cases of healthy volunteers were selected as the control group. The levels of serum sPD-L1, OPN and VEGF were compared among the various groups, and the correlation between sPD-L1 and OPN levels with VEGF were analyzed. **Results** The serum sPD-L1, OPN and VEGF levels after treatment in the AML group were decreased ($P<0.05$), and the serum sPD-L1, OPN and VEGF levels before and after treatment in the AML group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, there were 18 cases of complete remission (CR), 27 cases of partial remission (PR) and 15 cases of non-remission. In the comparison of serum sPD-L1, OPN and VEGF levels after treatment in AML patients: CR group < PR group < non-remission group, and the differences all were statistically significant ($P<0.05$). According to Pearson analysis, serum sPD-L1 and OPN levels before and after treatment were positively correlated with the VEGF level (before treatment: $r=0.345, 0.557, P<0.05$; after treatment: $r=0.799, 0.888, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum sPD-L1, OPN and VEGF in AML patients are abnormally high expression, moreover the poorer the curative effect, the higher the levels. Therefore

* 基金项目:广东省中山市重大科研专项(2019B1007)。

作者简介:冯砚平,男,主管技师,主要从事白血病方面的研究。

本文引用格式:冯砚平.急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、OPN 水平与疗效及 VEGF 的关系研究[J].检验医学与临床,2021,18(15):

serum sPD-L1 and OPN levels have a certain evaluation value for the curative effect.

Key words: acute myeloid leukemia; soluble programmed death factor ligand-1; osteopontin; vascular endothelial growth factor

急性髓系白血病(AML)由造血干细胞恶性增殖、异常分化导致,临床表现常有贫血、出血、感染,发病率和病死率均较高,且病情发展快^[1]。因此,寻求能够评估 AML 患者疗效的指标,对于降低病死率具有重要价值。可溶性程序性死亡因子配体-1(sPD-L1)会和程序性死亡因子(PD)结合,使肿瘤细胞逃避免疫杀伤,导致恶性肿瘤的发生以及发展,其水平的变化能够反映细胞凋亡能力^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)作为血管再生的关键因子,在实体瘤的发生、发展以及转移中起到重要作用。研究表明,VEGF 在血液恶性肿瘤的有丝分裂中起到促进作用^[3]。骨桥蛋白(OPN)是促血管新生因子,可促进肿瘤血管新生^[4]。但目前对于 sPD-L1、OPN 与 VEGF 关系的报道较少,基于此,本文以 AML 患者为研究对象,分析血清 sPD-L、OPN 对 AML 患者疗效的评估价值,以及 sPD-L1、OPN 表达与 VEGF 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月在本院诊治的 AML 患者 60 例作为 AML 组,其中男 38 例,女 22 例;年龄 28~69 岁,平均(43.21±11.67)岁;按照 FAB 分型分为 M1 型、M2 型、M3 型、M4 型、M5 型各 4 例、15 例、17 例、14 例、10 例。纳入标准:临床确诊为 AML。排除标准:(1)肺、肾、肝等脏器发生器质性病变者;(2)精神系统、免疫系统疾病者;(3)其他类型白血病患者;(4)对本研究药物过敏者;(5)妊娠期或者哺乳期的女性;(6)中途退出本研究者。选取同期健康志愿者 60 例作为对照组,其中男 36 例,女 24 例;年龄 22~68 岁,平均(42.92±12.61)岁。两组的性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 AML 组均采用诱导化疗,除 M3 型外,其余的 43 例患者中 7 例采用 MA 方案,13 例采用 CAG 方案,23 例采用 DA 方案;M3 型患者采用 ATRA+砷剂方案。MA 方案:阿糖胞苷静脉滴注,每次 120~150 mg/m²,每天 1 次,连续滴注 3 d;米托蒽醌静脉滴注,每次 6~8 mg/m²,每天 1 次,连续滴注 3 d。CAG 方案:阿糖胞苷皮下注射,每次 10 mg/m²,1 天 2 次,连续注射 14 d;阿克拉霉素静脉滴注,每次 10 mg,每天 1 次,连续滴注 8 d;粒细胞集落刺激

因子皮下注射,每次 200 μg/m²,每天 1 次,当白细胞计数(WBC)>20×10⁹/L 则停用。DA 方案:阿糖胞苷静脉滴注,每次 120~150 mg/m²,每天 1 次,连续滴注 7 d;柔红霉素静脉滴注,每次 35~45 mg/m²,每天 1 次,连续滴注 3 d。ATRA+砷剂方案:10 mg/d 的三氧化二砷与 500 mL 5%的葡萄糖溶液静脉滴注,每天 1 次,连续滴注 14 d。

1.2.2 观察指标 (1)AML 组于治疗前后、对照组于体检当天空腹抽取 3 mL 的外周肘静脉血,采用转速为 1 000 r/min 的低温离心机进行 15 min 的离心处理,取上清液保存于-80℃待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平,试剂盒购自北京健平九星生物医药科技有限公司。(2)疗效评判标准:按照《血液病评估及疗效标准》进行评估。经过治疗,AML 患者临床症状已经消失,中性粒细胞≥1.5×10⁹/L,血小板计数≥100×10⁹/L,并且骨髓内原始粒细胞 I 型和 II 型占比≤5%,在白细胞分类里没有检测出白血病细胞,红细胞以及巨核细胞恢复正常,则为完全缓解(CR);经过治疗,骨髓内原始粒细胞 I 型和 II 型占比>5%且≤20%,或者临床表现、血象中,有一个没有完全缓解,则为部分缓解(PR);临床表现、血象、骨髓象都没有部分缓解,则为未缓解。

1.3 统计学处理 对本次研究所得数据均采用 SPSS22.0 统计软件展开分析。其中,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法,两组间比较采用独立样本 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较 AML 组治疗后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平与治疗前比较均降低($P<0.05$),AML 组治疗前后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平均高于对照组($P<0.05$),见表 1。AML 组按照疗效分为 CR 组 18 例、PR 组 27 例和未缓解组 15 例,sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较均为 CR 组<PR 组<未缓解组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

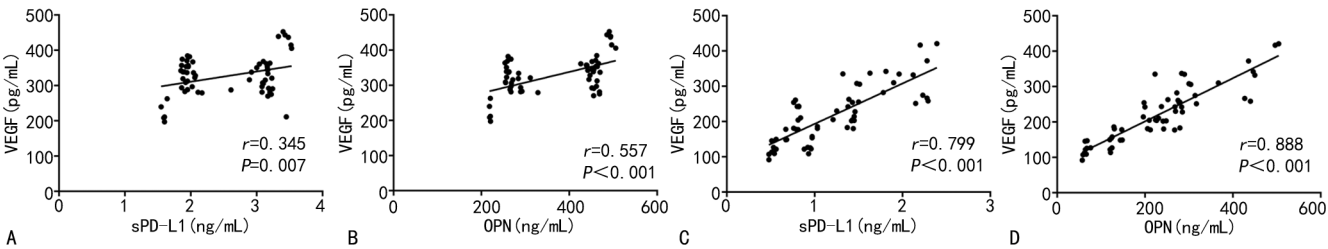
2.2 血清 sPD-L1、OPN 水平与 VEGF 的相关性 经 Pearson 相关分析,AML 患者治疗前后血清 sPD-

L1、OPN 水平与 VEGF 均呈正相关(治疗前: $r = 0.345$ 、 0.557 , $P < 0.05$; 治疗后: $r = 0.799$ 、 0.888 ,

表 1 AML 组、对照组血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	sPD-L1(ng/mL)	OPN(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
AML 组	60	治疗前	2.54±0.67*	362.25±104.13*	326.64±56.36*
		治疗后	1.21±0.56*△	227.04±117.28*△	218.10±68.51*△
对照组	60		0.67±0.16	94.44±28.43	129.72±24.24

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,△ $P < 0.05$ 。



注:A、B 为治疗前,C、D 为治疗后。

图 1 AML 患者治疗前后血清 sPD-L1、OPN 水平与 VEGF 的相关性

表 2 AML 组不同疗效患者血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sPD-L1(ng/mL)	OPN(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
CR 组	18	0.74±0.23*#	94.46±30.64*#	133.16±25.58*#
PR 组	27	1.11±0.34*	238.15±45.87*	220.26±41.91*
未缓解组	15	1.97±0.36	366.14±96.71	316.13±60.67
F		64.328	86.227	72.127
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与未缓解组比较,* $P < 0.05$;与 PR 组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

AML 是血液系统疾病,其发病可能和酗酒、吸烟、病毒感染、地域环境等有关,相对于其他类型的白血病,其危害程度更高,病情更为凶险,且进展更快。AML 患者体内一些生物活性因子以及生物标志物会发生增殖异常,导致造血干细胞的凋亡受到阻碍,并且新血管的生成可为造血干细胞提供养分,有助于恶性造血干细胞的异常增殖,最终导致造血功能遭受破坏^[5-6]。研究证实,AML 造血干细胞的异常增殖和凋亡与许多生物细胞因子有关^[7]。sPD-L1 作为能够反映细胞凋亡的细胞因子,在淋巴细胞、树突状细胞、肿瘤细胞中表达,和其受体 PD-1 结合后能够传出抑制信号,阻碍 T 细胞的活化,并对免疫系统功能产生抑制作用,从而使疾病发展^[8]。OPN 是可分泌的细胞因子,和细胞外基质形成有关,在肿瘤中异常高表达,并且会促进新血管生成^[9]。VEGF 作为评估新血管形成的标志物,通过作用于络氨酸激酶受体,从而增加血管通透性,促进血管形成、血管内皮细胞的迁移

和增殖、细胞外基质变性^[10]。因此,本文检测并分析 AML 患者的 sPD-L1、OPN、VEGF 水平,为 AML 的临床治疗提供辅助参考。

本研究中,AML 组血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平在治疗后均降低($P < 0.05$),AML 组治疗前后均明显高于对照组($P < 0.05$);AML 患者治疗后血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平比较:CR 组<PR 组<未缓解组($P < 0.05$)。研究结果表明,AML 的发生可能和血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平异常升高有关,而随着预后的好转,sPD-L1、OPN、VEGF 水平逐渐下降。分析其原因可能在于,当 sPD-L1 水平升高时,可以和 PD-1 受体更多地结合,从而对 T 细胞的活化起到抑制作用,抑制正常免疫系统,导致恶性增殖的造血干细胞躲过免疫的杀伤,并且阻碍细胞的凋亡,加重病情的发展^[11]。肿瘤的生长、转移、侵袭和新生血管有关,OPN 可促进新生血管的生成、内皮细胞的增殖以及迁移,和肿瘤血管的生成密切相关^[12]。AML 患者为获得更为充足的营养物质,通过将某些信号转导激活,增加 OPN 的表达,建立更多血管通路,而当 AML 患者完全缓解后 OPN 水平下降,可能是治疗后降低了肿瘤的负荷,从而使 OPN 分泌减少。VEGF 是促血管生成因子,具有高度特异性,当 VEGF 水平升高时,可刺激、加快 AML 患者血液恶性肿瘤细胞的有丝分裂,促进自我更新恶性祖细胞、干细胞,提供养分给恶性造血干细胞,使其异常增殖,加速 AML 病情的进展^[13]。

经 Pearson 相关分析,治疗前后血清 sPD-L1、

OPN 水平与 VEGF 均呈正相关,提示在 AML 的发生和发展中血清 sPD-L1、OPN、VEGF 有相互促进以及协同作用。VEGF 为 AML 的发生、发展提供合适的环境,促进分泌 sPD-L1,血清 sPD-L1 帮助逃避抗肿瘤免疫,促进了疾病进展,因此 sPD-L1 与 VEGF 相互促进^[14]。OPN 可激活 VEGF,且是正反馈的信号通路,可对 VEGF 抗体的负反馈信号起到拮抗作用。OPN 能够上调 VEGF,二者协同刺激形成管腔以及促进内皮细胞的迁移,而 VEGF 可诱导 OPN 表达,二者协同促进新血管生成,并促进肿瘤的生长以及转移^[15]。

综上所述,AML 患者血清 sPD-L1、OPN、VEGF 水平均呈异常高表达,且疗效越差其水平越高,故血清 sPD-L1、OPN 对疗效具有一定的评估价值。

参考文献

[1] JONGEN-LAVRENCIC M, GROB T, HANEKAMP D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. N Eng J Med, 2018, 378(13): 1189-1199.

[2] OKUMA Y, WAKUI H, UTSUMI H, et al. Soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) as a novel biomarker for nivolumab therapy for non-small cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(5): 410-417.

[3] SONG M, WANG H, YE Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Syst Rev, 2020, 9(1): 103-106.

[4] NAKATSUKA Y, SHIBA M, NISHIKAWA H, et al. Acute-phase plasma osteopontin as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6841-6849.

[5] 黄晓兵, 李成龙, 王春森, 等. 异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病单中心临床疗效分析 [J]. 重庆医学,

2018, 47(3): 302-305.

[6] 宣丽, 范志平, 张钰, 等. 索拉非尼联合化疗、供者淋巴细胞输注挽救性治疗 FLT3 阳性急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 351-354.

[7] 郑正, 夏徐. 不同诱导方案对成人急性髓系白血病的应用效果及安全性研究 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 69-72.

[8] 张纯, 董航, 赵悦荣, 等. 急性髓系白血病患者血清中 sPD-L1、VEGF 的表达及意义 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(4): 85-87.

[9] 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.

[10] 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): 130-135.

[11] 王改锋, 张琰, 王升, 等. 急性髓细胞白血病患者联合检测血清 VEGF 和 sPD-L1 对疗效及预后评估价值的研究 [J]. 感染·炎症·修复, 2019, 20(1): 41-45.

[12] ABDULRAHMAN N, JASPARD-VINASSA B, FLIEGEL L, et al. Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1-induced osteopontin expression facilitates cardiac hypertrophy through P90 ribosomal S6 kinase [J]. Physiol Genomics, 2018, 50(5): 332-342.

[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] 吴福群, 阴常欣, 邓绍团, 等. 急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、VEGF 表达及相关性 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 76-79.

[15] 于韦韦, 王海, 张捷, 等. 骨桥蛋白、基质金属蛋白酶 2 和血管内皮生长因子在胃癌组织中的表达及其预后价值 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(6): 390-394.

(收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2021-05-14)

(上接第 2147 页)

and nuclear factor κ B-silenced LNCaP prostate cancer cells by RT-qPCR [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(6): 1695-1700.

[8] PRASAD S, RAVINDRAN J, AGGARWAL B B. NF-kappaB and cancer; how intimate is this relationship [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 336(1/2): 25-37.

[9] CUI X, SHEN D, KONG C, et al. NF- κ B suppresses apoptosis and promotes bladder cancer cell proliferation by upregulating survivin expression in vitro and in vivo [J].

Sci Rep, 2017, 7(8): 40723-40728.

[10] 赵旭, 王晓寒, 广东, 等. NF- κ B 对肺癌细胞生长, 细胞周期及肿瘤坏死因子- α 分泌的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4223-4226.

[11] SUNG M H, BAGAIN L, CHEN Z, et al. Dynamic effect of bortezomib on nuclear factor-B activity and gene expression in tumor cells [J]. Mol Pharmacol, 2008, 12(6): 415-420.

(收稿日期: 2020-12-22 修回日期: 2021-05-13)