

血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 在儿童 ALL 诊断及预后中的价值

魏琪琪¹, 杨俊奇², 傅玲玲³, 李萍萍^{1△}

1. 山东第一医科大学第二附属医院儿科, 山东泰安 271000; 2. 山东第一医科大学第二附属医院普外科, 山东泰安 271000; 3. 首都医科大学附属北京儿童医院血液病科, 北京 101300

摘要:目的 分析人类阳离子抗菌蛋白-18(hCAP-18)、颗粒蛋白前体(PGRN)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)对儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的诊断价值和 ALL 患儿预后不良的预测价值。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月山东第一医科大学第二附属医院收治的 163 例 ALL 患儿作为白血病症组,包括低危 55 例、中危 68 例、高危 40 例。另选取同期在山东第一医科大学第二附属医院体检的 163 例健康儿童作为健康组。根据 1 年的随访结果,将 ALL 患儿分为预后良好组和预后不良组。收集 ALL 患儿的基线资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 水平。采用多因素 Logistic 回归分析发生 ALL 及 ALL 患儿预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 对 ALL 的诊断价值及对 ALL 患儿预后不良的预测价值。结果 白血病症组血清 hCAP-18 水平低于健康组,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中危、高危患儿血清 hCAP-18 水平明显低于低危患儿,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平明显高于低危患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高危患儿血清 hCAP-18 水平明显低于中危患儿,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平明显高于中危患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 hCAP-18 水平升高为发生 ALL 的保护因素($P < 0.05$),而血清 PGRN、MMP-2 水平升高是发生 ALL 的危险因素($P < 0.05$)。血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独及三者联合诊断 ALL 的曲线下面积(AUC)分别为 0.837、0.834、0.826、0.935,三者联合诊断的 AUC 明显大于各指标单独诊断($P < 0.05$)。随访结果显示,101 例患儿纳入预后良好组,62 例患儿纳入预后不良组。预后不良组白细胞计数(WBC) $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 基因重排阳性、有淋巴结肿大占比均明显高于预后良好组($P < 0.05$);预后不良组患儿血清 hCAP-18 水平低于预后良好组,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 基因重排阳性、有淋巴结肿大及血清 PGRN、MMP-2 水平升高均为 ALL 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$),血清 hCAP-18 水平升高为 ALL 患儿预后不良的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 联合预测 ALL 患儿预后不良的 AUC 为 0.937,明显大于各指标单独预测的 AUC ($P < 0.05$)。结论 ALL 患儿血清 hCAP-18 水平降低,而血清 PGRN、MMP-2 水平升高,血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 联合检测对 ALL 具有较高的诊断价值,同时对 ALL 患儿预后不良也具有较高的预测价值。

关键词:人类阳离子抗菌蛋白-18; 颗粒蛋白前体; 基质金属蛋白酶-2; 儿童; 急性淋巴细胞白血病; 诊断; 预后

中图分类号:R733.71;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1017-08

Value of serum hCAP-18, PGRN and MMP-2 in the diagnosis and prognosis of children with ALL

WEI Qiqi¹, YANG Junqi², FU Lingling³, LI Pingping^{1△}

1. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an, Shandong 271000, China; 2. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an, Shandong 271000, China; 3. Department of Hematological, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101300, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of human cathelicidin antimicrobial peptide-18 (hCAP-18), progranulin (PGRN) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), as well as their predictive value for poor prognosis in children with ALL. **Methods** A total of 163 children with ALL admitted to the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University

作者简介:魏琪琪,女,主治医师,主要从事儿童血液疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:aogkwi@163.com。

引用格式:魏琪琪,杨俊奇,傅玲玲,等.血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 在儿童 ALL 诊断及预后中的价值[J].检验医学与临床,2026,23(8): 1017-1024.

from June 2019 to June 2022 were selected as the leukemia group, including 55 cases with low-risk, 68 cases with intermediate-risk, and 40 cases with high-risk cases. Additionally, 163 healthy children who underwent physical examinations in the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University during the same period were selected as the healthy group. Based on the results of a 1-year follow-up, the ALL patients were classified into a favorable prognosis group and an unfavorable prognosis group. Baseline data of the ALL patients were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure serum levels of hCAP-18, PGRN and MMP-2 in all study subjects. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify influencing factors for the development of ALL and for poor prognosis in ALL patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the diagnostic value of serum hCAP-18, PGRN and MMP-2 for ALL and their predictive value for poor prognosis in children with ALL. **Results** Compared with the healthy group, the leukemia group had significantly lower serum hCAP-18 levels and significantly higher PGRN and MMP-2 levels ($P < 0.05$). The serum level of hCAP-18 in ALL children with intermediate-risk and high-risk was significantly lower than that in children with low-risk, while the serum levels of PGRN and MMP-2 were significantly higher than those in the low-risk group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Moreover, the serum level of hCAP-18 in ALL children with high-risk was significantly lower than that in children with intermediate-risk, while the serum levels of PGRN and MMP-2 were significantly higher than those in children with intermediate-risk, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated serum hCAP-18 level was a protective factor for the development of pediatric children with ALL ($P < 0.05$), whereas elevated serum PGRN and MMP-2 levels were risk factors ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of hCAP-18, PGRN and MMP-2 alone and in combination of the three indicators for diagnosing ALL were 0.837, 0.834, 0.826 and 0.935 respectively, and the AUC of the combination of the three indicators was significantly greater than that of each indicator alone ($P < 0.05$). Follow-up results showed that 101 cases were classified into the favorable prognosis group and 62 cases into the unfavorable prognosis group. The proportions of patients with a white blood cell (WBC) count $\geq 50 \times 10^9/L$, positive MLL gene rearrangement and lymphadenopathy in the unfavorable prognosis group were higher than those in the favorable prognosis group ($P < 0.05$); serum hCAP-18 level in the unfavorable prognosis group were lower than that in the favorable prognosis group, while serum PGRN and MMP-2 levels were higher than those in the favorable prognosis group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that WBC $\geq 50 \times 10^9/L$, positive MLL gene rearrangement, lymphadenopathy, as well as elevated serum PGRN and MMP-2 levels, were risk factors for poor prognosis in children with ALL ($P < 0.05$), while elevated serum hCAP-18 level was a protective factor for poor prognosis ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of the combined of serum hCAP-18, PGRN and MMP-2 for poor prognosis in ALL children was 0.937, which was significantly higher than that of each indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum hCAP-18 level is decreased in ALL children, while serum PGRN and MMP-2 levels are increased, and the combined detection of serum hCAP-18, PGRN and MMP-2 has high diagnostic value for ALL meanwhile, it also has high predictive value for poor prognosis in ALL children.

Key words: human cathelicidin antimicrobial peptide-18; progranulin; matrix metalloproteinase-2; children; acute lymphoblastic leukemia; diagnosis; prognosis

儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种严重影响血液和骨髓的恶性肿瘤,主要因为骨髓中白血病细胞异常增生并大量积聚,抑制正常血细胞的生成,ALL在儿童恶性肿瘤中发病率较高,约占25%,是导致儿童癌症相关死亡的主要原因之一^[1-2]。儿童ALL的早期症状常缺乏特异性,易与儿童常见感染性疾病、风湿性疾病等混淆,但ALL的病情发展迅速,其临床表现主要源于白血病细胞恶性增殖导致的

正常造血抑制和髓外组织浸润,可归纳为贫血、出血、感染、白血病细胞髓外浸润症状等4个方面^[3]。尽管化疗、干细胞移植和靶向治疗等手段在提高儿童ALL生存率方面取得了显著成效,但由于个体化差异和肿瘤细胞的生物学异质性,不同患儿的预后和复发风险仍然难以精确预测^[4]。因此,寻找能够有效用于儿童ALL诊断及预后的生物标志物,对于降低患儿预后复发率、提高其长期生存率至关重要。人类阳离子抗菌

蛋白-18(hCAP-18)是一种天然抗菌肽,主要源于骨髓中的免疫细胞,在免疫和抗感染过程中,hCAP-18 能够通过干扰病原体细胞膜的完整性致使其溶解,从而杀死病原体^[5]。相关研究显示,患有影响髓系造血功能疾病(如急性白血病、再生障碍性贫血或骨髓增生异常综合征)的儿童,其血清 hCAP-18 水平较低^[6]。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种多功能分泌性糖蛋白,在炎症反应、细胞增殖、肿瘤发生等病理生理过程中发挥作用。已有研究表明,ALL 患儿血清 PGRN 水平升高,并且与疾病危险度分层及预后有关^[7]。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)是能够降解细胞外基质的锌依赖性蛋白酶,其过表达与白血病有关,尤其是慢性髓性白血病^[8]。尽管 hCAP-18、PGRN、MMP-2 在炎症性疾病及其他恶性肿瘤中的研究已取得一定进展,但在 ALL 领域的作用及潜在应用价值仍有待深入探讨。因此,本研究旨在对 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 在儿童 ALL 诊断及预后中的价值进行分析,以期为临床诊治 ALL 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月山东第一医科大学第二附属医院(以下简称本院)收治的 163 例 ALL 患儿作为白血病组,其中男 84 例、女 79 例,年龄 2~14 岁、平均(6.51±2.21)岁,入院时危险度分层^[9]:低危 55 例、中危 68 例、高危 40 例。纳入标准:(1)符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[10]中 ALL 的诊断标准;(2)在本院接受完整治疗周期;(3)年龄≤14 岁;(4)入组前未接受过抗肿瘤治疗。排除标准:(1)病历资料不完整;(2)合并严重心、肝、肾功能不全或严重的先天性心脏病、终末期肺病等;(3)拒绝随访。按照 1:1 匹配原则选取同期在本院体检的 163 例健康儿童作为健康组,其中男 80 例、女 83 例,年龄 2~14 岁、平均(6.45±2.18)岁。白血病组和健康组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象家属均签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2019-09-066-015)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 收集 ALL 患儿的基线资料,包括 MLL 基因重排(阳性、阴性)^[10]、淋巴结是否肿大及入院时血红蛋白(Hb)水平($Hb<90$ g/L 为中、高危参考标准^[10])、白细胞计数(WBC,其中 $WBC\geq 50\times 10^9/L$ 为中、高危参考标准^[10])。

1.2.2 血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 水平检测 采集 ALL 患儿入院次日(已确诊且未治疗前)、健康儿童体检当天外周静脉血 5 mL,并于 4 h 内以 3 500 r/min 离心 6 min,取上层血清,并储存在-80 °C 环境中待测。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 水平,hCAP-18、PGRN、MMP-2 ELISA 试剂盒均购

自上海科艾博生物技术有限公司,货号分别为 CB16311-Hu、CB10187-Hu、CB10745-Hu。具体测定过程:首先将血液标本、标准品及辣根过氧化物酶标记检测抗体提前加入人捕获抗体的包被微孔中,充分孵育;孵育结束后,彻底洗涤;随后加入 TMB 进行显色反应;最后,在 450 nm 波长处测量吸光度。通过将吸光度与标准曲线上的相应浓度进行对比作图,从而确定血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 水平。

1.2.3 治疗方法 所有 ALL 患儿均按照《CCCG-ALL-2015 方案多中心临床报告》^[11]进行治疗,包括诱导缓解、巩固、延迟强化、维持治疗和中枢神经系统预防等多个阶段,总治疗周期为 2.0~2.5 年。具体方案依据患者年龄、WBC、免疫分型、染色体/分子遗传学异常等因素进行风险分层,分别采用相应治疗程序。

1.3 随访 所有 ALL 患儿完成上述治疗方案后,以门诊复查的方式对入组 ALL 患儿进行 1 年的随访(每 3 个月 1 次)。复查内容包括:体格检查、血常规、外周血涂片、骨髓细胞形态学分析及流式细胞术微小残留病检测。随访终点事件为出现以下任意一项:(1)骨髓复发(骨髓原始/幼稚淋巴细胞 $>5\%$);(2)髓外复发(如中枢神经系统白血病、睾丸白血病);(3)混合复发;(4)因任何原因导致的死亡。参考《血液病诊断及疗效标准》^[12],将随访期间出现骨髓复发(骨髓原始/幼稚淋巴细胞 $>5\%$)、髓外复发(如中枢神经系统白血病、睾丸白血病)或混合复发或死亡的患儿纳入预后不良组,其余纳入预后良好组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析发生 ALL 及 ALL 患儿预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 对 ALL 的诊断价值及对 ALL 患儿预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白血病组和健康组血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较 白血病组血清 hCAP-18 水平低于健康组,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同危险度 ALL 患儿血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较 不同危险度患儿血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);中危、高危患儿血清 hCAP-18 水平明显低于低危患儿,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平明显高于低危组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高危患儿血清

hCAP-18 水平明显低于中危患儿,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平明显高于中危患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 白血病症和健康组血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hCAP-18 ($\mu\text{g/mL}$)	PGRN (pg/mL)	MMP-2 (ng/mL)
白血病症	163	12.88 \pm 2.56	212.16 \pm 39.62	7.48 \pm 1.49
健康组	163	16.27 \pm 1.97	155.14 \pm 34.38	5.09 \pm 1.33
t		-13.399	13.878	15.278
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ALL 发生的影响因素 以是否发生 ALL 为因变量(是=1,否=0),以表 1 中有差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 hCAP-18 水平升高是发生 ALL 的保护因素($P < 0.05$),而血清 PGRN、MMP-2 水平升高均是发生 ALL 的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 对 ALL 的诊断价值 根据 2.3 多因素 Logistic 回归分析结果构建血

清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 联合诊断 ALL 的模型:
 $\text{Logit}(P) = -5.560 \times X_{\text{hCAP-18}} + 0.787 \times X_{\text{PGRN}} + 0.073 \times X_{\text{MMP-2}} - 9.454$,以是否发生 ALL 为状态变量(是=1,否=0),血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独及三者联合模型为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独及三者联合诊断 ALL 的 AUC 分别为 0.837、0.834、0.826、0.935,三者联合诊断的 AUC 明显大于血清 hCAP-18($Z = 3.911, P < 0.05$)、PGRN($Z = 4.030, P < 0.05$)、MMP-2($Z = 4.202, P < 0.05$)单独诊断。见表 4。

表 2 不同危险度患儿血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

危险度	n	hCAP-18 ($\mu\text{g/mL}$)	PGRN (pg/mL)	MMP-2 (ng/mL)
低危	55	14.57 \pm 2.43	182.73 \pm 32.64	6.26 \pm 1.14
中危	68	12.85 \pm 2.15 ^a	218.69 \pm 36.41 ^a	7.58 \pm 1.32 ^a
高危	40	10.60 \pm 2.32 ^{ab}	241.54 \pm 37.26 ^{ab}	8.97 \pm 1.44 ^{ab}
F		34.833	33.942	51.187
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低危患儿比较,^a $P < 0.05$;与中危患儿比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ALL 发生的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
hCAP-18	原值输入	-5.560	0.902	38.537	0.004	0.001~0.022	<0.001
PGRN	原值输入	0.787	0.235	11.205	2.197	1.385~3.481	<0.001
MMP-2	原值输入	0.073	0.032	5.240	1.076	1.011~1.456	0.022
常数项	-	-9.454	1.738	15.877	-	-	<0.05

注:-表示无数据。

表 4 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 对 ALL 的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
hCAP-18	0.837	0.793~0.880	82.80	71.80	15.29 $\mu\text{g/mL}$	0.546	<0.05
PGRN	0.834	0.791~0.876	77.30	69.90	180.38 pg/mL	0.472	<0.05
MMP-2	0.826	0.781~0.870	76.70	77.30	6.31 ng/mL	0.540	<0.05
三者联合	0.935	0.911~0.959	94.50	68.70	0.418	0.632	<0.05

注:三者联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值。

2.5 不同预后患儿基线资料比较 随访结果显示,101 例纳入预后良好组,62 例纳入预后不良组,预后不良中复发 34 例、死亡 28 例,总生存率为 82.8%(135/163),无病生存率为 61.96%(101/163)。预后不良组和预后良好组性别、年龄、Hb、危险度分层比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 基因重排阳性、有淋巴结肿大占比例明显高于预后良好组($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 不同预后患儿血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较 预后不良组患儿血清 hCAP-18 水平低于预后良好组,而血清 PGRN、MMP-2 水平高于预后良

好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿预后不良的影响因素 以 ALL 患儿预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,以表 5、6 中差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 基因重排阳性、有淋巴结肿大及血清 PGRN、MMP-2 水平升高均为 ALL 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$),而血清 hCAP-18 水平升高为 ALL 患儿预后不良的保护因素($P < 0.05$)。为进一步评估血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独成模的效能(用于后续 ROC 曲线分析),

另行拟合仅含血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 的简化模型,结果显示,血清 hCAP-18 水平升高仍为 ALL 患儿预后不良的保护因素 ($P < 0.05$),血清 PGRN、

MMP-2 水平升高仍为 ALL 患儿预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 5 不同预后患儿基线资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	Hb(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
		男	女		<90	≥ 90	<50	≥ 50
预后不良组	62	35(41.67)	27(34.18)	6.33 \pm 1.85	37(45.12)	25(30.86)	21(24.42)	41(53.25)
预后良好组	101	49(58.33)	52(65.82)	6.62 \pm 2.11	45(54.88)	56(69.14)	65(75.58)	36(46.75)
χ^2/t		0.969		-0.892	3.515		14.325	
P		0.325		0.374	0.061		<0.001	

组别	n	MLL 基因重排		淋巴结肿大		危险分层		
		阴性	阳性	有	无	低危	中危	高危
预后不良组	62	47(32.87)	15(75.00)	43(69.35)	19(18.81)	23(37.10)	19(30.64)	20(32.26)
预后良好组	101	96(67.13)	5(25.00)	19(30.65)	82(81.19)	32(31.68)	49(48.52)	20(19.80)
χ^2/t		13.215		41.640		5.703		
P		<0.001		<0.001		0.058		

表 6 不同预后患儿血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hCAP-18 ($\mu\text{g/mL}$)	PGRN (pg/mL)	MMP-2 (ng/mL)
预后不良组	62	10.61 \pm 2.37	237.85 \pm 42.43	8.45 \pm 1.53
预后良好组	101	14.28 \pm 2.66	196.39 \pm 37.52	6.89 \pm 1.26
t		-8.907	6.514	7.065
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.8 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 对 ALL 患儿预后不良的预测价值 根据 2.7 多因素 Logistic 回归分析结果构建血清 hCAP-18、PGRN 和 MMP-2 联合预

测 ALL 患儿预后不良的模型: $\text{Logit}(P) = -4.284 \times X_{\text{hCAP-18}} + 0.543 \times X_{\text{PGRN}} + 0.155 \times X_{\text{MMP-2}} - 5.627$, 以 ALL 患儿预后情况(预后良好=0, 预后不良=1)为状态变量, 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独及三者联合模型为检验变量, 绘制 ROC 曲线。分析结果显示, 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 单独及三者联合预测 ALL 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.844、0.800、0.819、0.937, 三者联合预测的 AUC 明显大于血清 hCAP-18 ($Z = 3.765, P < 0.05$)、PGRN ($Z = 4.862, P < 0.05$)、MMP-2 ($Z = 4.466, P < 0.05$) 单独预测。见表 8。

表 7 多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿预后不良的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
模型 1							
WBC	<50 $\times 10^9/L=0, \geq 50 \times 10^9/L=1$	1.270	0.243	27.328	3.561	2.212~5.735	<0.001
MLL 基因重排	阴性=0, 阳性=1	0.804	0.251	10.267	2.234	1.367~3.655	0.001
淋巴结肿大	无=0, 有=1	0.903	0.268	11.343	2.464	1.458~4.170	0.001
hCAP-18	原值输入	-0.926	0.236	15.407	0.396	0.249~0.629	<0.001
PGRN	原值输入	1.134	0.273	17.254	3.108	1.820~5.307	<0.001
MMP-2	原值输入	0.900	0.257	12.257	2.460	1.486~4.069	<0.001
常数项		-7.176	3.932	3.330	-	-	0.068
模型 2							
hCAP-18	原值输入	-4.284	0.845	25.701	0.014	0.003~0.072	<0.001
PGRN	原值输入	0.543	0.174	9.735	1.721	1.224~2.420	0.002
MMP-2	原值输入	0.155	4.175	4.175	1.168	1.006~1.356	0.041
常数项		-5.627	1.827	27.094	-	-	<0.001

注: 模型 1 是全模型; 模型 2 是拟合仅含血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 的简化模型, 用于后续的 ROC 曲线分析; - 表示无数据。

表 8 血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 对 ALL 患儿预后不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
hCAP-18	0.844	0.802~0.886	88.30	63.20	13.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.515	<0.05
PGRN	0.800	0.752~0.848	84.00	62.60	206.63 pg/mL	0.466	<0.05
MMP-2	0.819	0.774~0.865	84.70	61.30	7.12 ng/mL	0.460	<0.05
三者联合	0.937	0.912~0.961	93.30	81.60	0.452	0.749	<0.05

注:三者联合取 Logistic 回归模型的预测概率值。

3 讨 论

ALL 是儿童最常见的恶性肿瘤,以淋巴细胞异常增殖和分化障碍为特征,具有起病急、进展快的特点。尽管多数患儿经规范化疗后预后良好,但危险度分层差异及治疗抵抗导致部分患儿复发难治、预后不良^[13]。因此,早期诊断、合理的治疗方案和长期的随访管理对于提高儿童 ALL 的治愈率具有重要意义。

hCAP-18 属于抗菌肽的家族,具有免疫调节、抗菌、抗炎、抗肿瘤等多重生物学活性。有研究表明,血液中 hCAP-18 水平降低,往往预示着严重的中性粒细胞减少症的发生^[14]。有研究表明,在严重先天性中性粒细胞减少症患者中,血浆 hCAP-18 水平降低不仅与复发性牙周感染有关,还是促进白血病患者口腔黏膜炎发生的重要原因^[15]。在血液肿瘤疾病中,患有急性白血病、再生障碍性贫血或骨髓增生异常综合征等损害骨髓生成疾病患儿的 hCAP-18 水平显著低于非血液系统恶性肿瘤患儿,且 hCAP-18 水平低表明患儿的骨髓生成功能受损,而骨髓生成功能受损会严重威胁患儿预后^[6,16]。本研究结果显示,白血病患者血清 hCAP-18 水平低于健康组,且血清 hCAP-18 水平升高是 ALL 发生的保护因素。提示 hCAP-18 在白血病的发展中起到一定的作用。本研究中危组和高危组血清 hCAP-18 水平均低于低危组,且高危组低于中危组,提示血清 hCAP-18 水平降低可能与白血病更高的复发风险相关。本研究预后不良组患儿血清 hCAP-18 水平低于预后良好组,且血清 hCAP-18 水平升高为 ALL 患儿预后不良的保护因素,提示 hCAP-18 水平降低与 ALL 患儿预后不良有关。推测由于骨髓功能被抑制及白血病细胞的增殖侵占了骨髓空间,进一步抑制了正常造血干细胞的生长与分化,导致 hCAP-18 合成减少,血清 hCAP-18 水平降低不仅反映了造血功能的衰退,也进一步增加患儿预后感染并发症的发生率^[15]。

PGRN 是参与多种肿瘤进展的高糖基化分泌型生长因子,其高表达可能促进肿瘤细胞的增殖、迁移及免疫逃逸,是参与肿瘤发病及预后过程的一个重要指标^[17-18]。在白血病中,血浆 PGRN 水平升高不仅与慢性淋巴细胞白血病患者的不良危险因素密切相关,还是成人新发 ALL 患者复发风险增加的预测因素^[19]。此外,PGRN 水平与骨髓中未成熟细胞的比例

有关,未成熟细胞的比例越高,血浆 PGRN 水平越高^[20]。本研究结果显示,白血病患者血清 PGRN 水平高于健康组,且血清 PGRN 水平升高是 ALL 发生的危险因素。提示 PGRN 水平升高可能是导致 ALL 发生的原因之一。本研究中危组和高危组血清 PGRN 水平显著高于低危组,且高危组血清 PGRN 水平显著高于中危组,提示 PGRN 可能在 ALL 的病理进展中发挥重要作用。推测 PGRN 可能通过与其受体 Ephrin A2 结合,激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B(Akt)信号通路,促进白血病细胞增殖,并抑制细胞凋亡^[21]。本研究预后不良组血清 PGRN 水平高于预后良好组,且血清 PGRN 水平升高为 ALL 患儿预后不良的危险因素,提示 PGRN 高水平可能是疾病恶化的标志。推测 PGRN 在 ALL 中的上调与白血病细胞的增殖、免疫逃逸、抗凋亡等特性密切相关,加剧了 ALL 的进展过程,导致治疗效果不佳和复发发生^[20]。

MMP-2 也被称为明胶酶 A,主要功能是降解细胞外基质中关键的结构成分,在肿瘤细胞中 MMP-2 通常呈高表达,其活性增加能够促进肿瘤细胞的浸润和转移^[22]。在急性淋巴细胞白血病裸鼠模型中,MMP-2 在耐药肿瘤细胞中表现出高表达和低 DNA 甲基化水平,沉默 MMP-2 降低了肿瘤细胞的侵袭能力^[23]。MMP-2 在中高危急性髓系白血病患者中呈高表达,对患者风险分级和预后预测具有较高的特异度和灵敏度^[24]。此外,MMP-2 基因的-1306T 等位基因与白血病患者复发风险和较低的生存率显著相关,提示 MMP-2 基因的-1306T 多态性与白血病的易感性和预后密切相关^[25]。本研究结果显示,白血病患者血清 MMP-2 水平高于健康组,且血清 MMP-2 水平升高是 ALL 发生的危险因素。提示血清 MMP-2 水平升高与白血病的发生有关。本研究中危组和高危组血清 MMP-2 水平显著高于低危组,且高危组血清 MMP-2 水平显著高于中危组,提示血清 MMP-2 可能与疾病的恶化密切相关。有研究推测 hCAP-18 的 C 端活性片段 LL-37 能够与细胞膜上的受体(如 FPR2、P2X7 等)结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK 和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路,不仅促进了白血病细胞的增殖和生存,还能诱导血管内皮生长因子的产生,从而促进血管生成,进一步促进

白血病细胞的快速增殖^[26-27]。MMP-2 作为降解细胞外基质的关键酶,其表达也受 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的调控^[27]。LL-37 介导的信号激活可能通过上调 MMP-2 表达,增强白血病细胞的侵袭和迁移能力,进而促进髓外浸润和复发。本研究中预后不良组患儿血清 MMP-2 水平高于预后良好组,且血清 MMP-2 水平升高为 ALL 患儿预后不良的危险因素,提示 MMP-2 可作为 ALL 患儿预后评估中的一个潜在生物标志物。推测 MMP-2 水平升高可在体内与多种炎症因子相互作用,参与白血病肿瘤细胞的浸润和转移,并在高危患者中大量积累,对患者预后造成严重威胁^[28]。

此外,本研究进一步研究发现,预后不良组 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 基因重排阳性、有淋巴结肿大占比均显著高于预后良好组,且均为 ALL 患儿预后不良的影响因素,提示这些因素可能与 ALL 的临床预后不良相关。极高的 WBC 通常意味着白血病细胞增殖失控严重,肿瘤负荷高,且更容易发生肿瘤溶解综合征和髓外浸润;MLL 重排产生的融合蛋白能异常调控造血干细胞的增殖和分化,极易导致化疗耐药和复发;淋巴结肿大意味着疾病的侵袭性更强^[29]。本研究绘制 ROC 曲线分析发现,血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 联合诊断 ALL 患儿及预测 ALL 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.935、0.937,三者联合诊断 ALL 及预测 ALL 患儿预后不良的 AUC 明显大于各指标单独检测,说明三者之间可能具有协同作用。hCAP-18 主要参与炎症反应和抗感染过程,而 PGRN 和 MMP-2 则在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用,hCAP-18 缺乏导致的炎症反应增强可能通过调节免疫微环境,间接影响 PGRN 和 MMP-2 的表达和活性^[18,22]。提示三者联合诊断 ALL 和预测 ALL 患儿预后的能力较强,具有较高的准确性,可能成为评估 ALL 患儿预后和疾病进展的潜在工具。

综上所述,ALL 患儿血清 hCAP-18 水平降低,而血清 PGRN 和 MMP-2 水平升高,血清 hCAP-18、PGRN、MMP-2 联合检测具有较高的 ALL 诊断价值及 ALL 患儿预后不良的预测价值,具有潜在的临床指导意义。但本研究也存在一定局限性,如病例的纳入时间范围较早、样本量小、随访时间短等。未来研究将扩大规模、延长随访时间,利用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归模型,深入探讨血清 hCAP-18、PGRN 及 MMP-2 水平与患儿长期生存、无事件生存及无复发生存之间的关联,从而更准确地评估其作为预后生物标志物的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 魏琪琪:设计研究方案、实施研究过程、论文撰写和修改;杨俊奇、傅玲玲:实施研究过程、

分析试验数据、资料搜集与整理;李萍萍:研究指导、论文审核。

参考文献

- [1] HU Y, LIU Y, FU J, et al. Global, regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: epidemiological trends analysis from 1990 to 2021 [J]. *iScience*, 2024, 27(12): 111356.
- [2] KIMURA S, MULLIGHAN C G. Molecular markers in ALL: clinical implications [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(3): 101193.
- [3] MALARD F, MOHTY M. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [4] STANULLA M, CAVÉ H, MOORMAN A V. IKZF1 deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia: still a poor prognostic marker [J]. *Blood*, 2020, 135(4): 252-260.
- [5] SØRENSEN O E, FOLLIN P, JOHNSEN A H, et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 [J]. *Blood*, 2001, 97(12): 3951-3959.
- [6] JACKMANN N, ENGLUND S, FRISK P, et al. The human cathelicidin hCAP-18 in serum of children with haemato-oncological diseases [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(6): 1023-1031.
- [7] 侯芳, 李志瑶, 刘瀚翔, 等. 急性淋巴细胞白血病患儿血清 PGRN、XCL1 与危险度分层和预后的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(23): 4537-4541.
- [8] BAIDYA S K, PATEL T, HIMAJA A, et al. Biphenylsulfonamides as effective MMP-2 inhibitors with promising antileukemic efficacy: Synthesis, in vitro biological evaluation, molecular docking, and MD simulation analysis [J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(6): e22255.
- [9] 吴敏媛, 李志刚. “儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)”解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 645-648.
- [10] 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.
- [11] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病 2015 多中心研究协作组. CCG-ALL-

- 2015 方案多中心临床报告[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10):1002-1010.
- [12] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 92-116.
- [13] LEJMAN M, CHAŁUPNIK A, CHILIMONIUK Z, et al. Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2755.
- [14] MÖRTBERG A, PÜTSEP K, HÖGLUND P. The blood protein hCAP-18 in neutropenia: an 18-month experience of a new ELISA for clinical use[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(1): e13037.
- [15] YE Y, CARLSSON G, AGHOLME M B, et al. Pretherapeutic plasma pro- and anti-inflammatory mediators are related to high risk of oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64918.
- [16] 朱雅文, 刘东声, 孙正豹. 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 对急性淋巴细胞白血病患儿的诊断和预后不良的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(16): 2431-2435.
- [17] PURRAHMAN D, MAHMOUDIAN-SANI M R, SAKI N, et al. Involvement of progranulin (PGRN) in the pathogenesis and prognosis of breast cancer[J]. *Cytokine*, 2022, 151: 155803.
- [18] CHEN S C, BIE M J, WANG X W, et al. PGRN exacerbates the progression of non-small cell lung cancer via PI3K/AKT/Bcl-2 antiapoptotic signaling[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(6): 1650-1661.
- [19] AZAZZI M O, EL-GHAMMAZ A M S, MOHAMED H S. Prognostic value of serum progranulin in de novo adult acute myeloid leukemia patients[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2023, 45(1): 25-31.
- [20] QIN J J, HUANG S G, QIAN J, et al. The prognostic relevance and expression of progranulin in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1): e18574.
- [21] PURRAHMAN D, SHOJAEIAN A, PONIATOWSKI Ł A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the pathogenesis of ischemic stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3435-3447.
- [22] LIN M X, ASHRAF N S, MAHJABEEN I. Deregulation of MMP-2 and MMP-9 in laryngeal cancer: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(27): e38362.
- [23] LIN C, XIE Y, HUANG W, et al. 5-Aza-dC promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia cell invasion via downregulation of DNMT1 and upregulation of MMP-2 and MMP-9[J]. *Exp Hematol*, 2022, 114(1): 43-53.
- [24] LIU M, YANG Q, ZHANG L C. Analysis of the influence of serum MMP-2 and vWF levels on the predictive value of risk grade and prognosis of patients with acute myeloid leukemia[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 1865189.
- [25] LIN C M, ZENG Y L, XIAO M, et al. The relationship between MMP-2-1306C>T and MMP-9-1562C>T polymorphisms and the risk and prognosis of T-cell acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population: a case-control study[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1458-1468.
- [26] HABIBI A, DAVARI A, ISAZADEH K. A novel LL-37@NH₂@Fe₃O₄ inhibits the proliferation of the leukemia K562 cells: in-vitro study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22245.
- [27] ZHANG H D, YUAN X L, YANG Y X, et al. Cathelicidin LL-37 promotes EMT, migration and metastasis of hepatocellular carcinoma cells in vitro and mouse model[J]. *Cell Adh Migr*, 2023, 17(1): 20-34.
- [28] SALEH M, KHALIL M, ABDELLATEIF M S, et al. Role of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in the clinical progression of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 758-768.
- [29] 李梅, 郑湧智, 李健, 等. MLL 基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病患者临床特征及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(4): 973-979.

(收稿日期: 2025-04-22 修回日期: 2025-11-25)

(编辑: 李菲菲 陈秋莲)