

HbA1c、TG、FMN、FMN/TP 比值、2 h PG 等均明显高于对照组($P<0.01$),而两组间的年龄和 TC 等比较则无明显差异($P>0.05$)。根据本院对两组入选人员的各项指标运用受试者工作特征曲线进行评估,选择最大的 Youden 指数为 cut-off 值,结果显示 2 h PG 的敏感度最高,HbA1c 的特异度最高。而 FMN/ALB 诊断糖尿病的敏感度为 89.6%、特异度为 95.2%;FMN/TP 的敏感度为 88.4%、特异度 96.3%,均高于 FMN。由此提示了 FMN/TP 和 FMN/ALB 能够有效排除血清蛋白浓度对果糖胺水平所造成的影响,从而提高对糖尿病的诊断效能。通过本次研究结果表明,在临床诊断糖尿病中,FMN 具有浓度稳定和影响因素少等优势,并且其测定成本低,能够在普通的生化仪上完成测定,较好地弥补了其他诊断指标的不足,对于血糖水平波动较大的糖尿病患者初期诊断具有非常重要的意义,能够符合基层医院的医疗条件进行全面推广运用。而 FMN/TP 和 FMN/ALB 两比值均有果糖胺的优点,在临床糖尿病的诊断效能中值得继续深入研究并广泛运用于临床^[11]。

综上所述,FMN/ALB 和 FMN/TP 均能有效排除血清蛋白浓度对果糖胺水平的影响,较好地提高糖尿病的诊断效能。

参考文献

[1] 张丽红,黄婷婷. 果糖胺/血清蛋白比值对糖尿病的诊断价值[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(10):912-914.
[2] 王金行,周雯雯,扬志东,等. 糖化血红蛋白与果糖胺在妊娠糖代谢异常诊断中的临床应用[J]. 大连医科大学学报,2013,35(5):483-485.
[3] Bohm A,Tothova L,Urban L,et al. The relation between oxidative stress biomarkers and atrial fibrillation after pulmonary veins isolation[J]. J Electrocardiol, 2016, 49

(3):423-428.
[4] 王霖. 空腹血糖、血清果糖胺及糖化血红蛋白联合检测在糖尿病患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2016, 37(9):1250-1252.
[5] 彭素芳,宋静,刘宁. 妊娠糖尿病患者血液流变学与果糖胺的关系[J]. 中国实验诊断学,2013,17(2):347-349.
[6] Gorar S, Alioglu B, Ademoglu E, et al. Is there a tendency for thrombosis in gestational diabetes mellitus[J]. J Lab Physicians, 2016, 8(2):101-105.
[7] Oshaghi EA, Khodadadi I, Tavilani H, et al. Aqueous extract of anethum graveolens L. has potential antioxidant and antiglycation Effects[J]. Iran J Med Sci, 2016, 41(4): 328-333.
[8] 徐晔. 糖化血红蛋白、果糖胺测定在妊娠糖尿病中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(2):124-125.
[9] Frick KD, Snyder CF, Herbert RJ, et al. Relationship between quality of comorbid condition care and costs for cancer survivors[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(6):e734-e745.
[10] Dick WR, Fletcher EA, Shah SA. Reduction of fasting blood glucose and hemoglobin a1c using oral aloe vera: a meta-analysis[J]. J Altern Complement Med, 2016, 22(4):450-457.
[11] Kameya M, Tsugawa W, Yamada-Tajima M, et al. Electrochemical sensing system employing fructosamine 6-kinase enables glycated albumin measurement requiring no proteolytic digestion[J]. Biotechnol J, 2016, 11(6):797-804.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-05-14)

• 临床研究 •

血清 IL-10、IL-12 和 IFN-γ 水平对急性白血病的诊断价值

王爱萍

(山东玲珑英诚医院有限公司检验科,山东招远 265400)

摘要:目的 研究急性白血病(AL)患者血清中白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)和干扰素-γ(IFN-γ)水平变化,探讨其在 AL 诊疗中的价值。**方法** 选取 2010 年 5 月至 2016 年 9 月该院初治白血病患者 39 例,其中急性髓性白血病(ALL)28 例,急性淋巴细胞性白血病(AML)11 例,收集患者性别、年龄、外周血白血病细胞总数以及骨髓和外周血白血病细胞比例等临床指标。同时选取 30 例正常血液样本作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 IL-10、IL-12 和 IFN-γ 的含量。**结果** 39 例 AL 患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN-γ 水平分别为(28.45±8.07)、(24.77±9.63)和(21.34±8.76)ng/L,与对照组相比,AL 患者血清 IL-10 水平显著升高($P<0.01$),而 IL-12 和 IFN-γ 水平则明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。经化疗后 27 例完全缓解(CR)患者血清 IL-10 较 AL 组明显下降($P<0.01$),且 IL-12 和 IFN-γ 水平与之相比显著升高($P<0.01$),而 12 例未缓解(NR)患者与化疗前相比均无明显差异($P>0.05$)。此外,除患者年龄外,不同性别及病理类型间的血清 IL-10、IL-12 和 IFN-γ 水平均无明显差异($P>0.05$),且 IL-10 与 IL-12 和 IFN-γ 水平均显著负相关($P<0.01$),IL-12 和 IFN-γ 水平显著正相关($P<0.01$)。**结论** 急性白血病患者化疗前血清 IL-10 与对照组相比显著升高,而 IL-12 和 IFN-γ 水平均显著下降,且与化疗疗效存在一定关联,提示其可能对急性白血病的早期诊断具有意义。

关键词:白细胞介素-10; 白细胞介素-12; 干扰素-γ; 急性白血病; 诊断价值
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.043 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)16-2290-03

急性白血病(AL)是以血细胞正常分化、凋亡过程受阻或 过度增殖为特征的一类造血系统恶性肿瘤,其发病率呈逐年上

升趋势,严重威胁人类的健康^[1-2]。研究发现,由细胞因子介导的细胞免疫是机体清除肿瘤细胞的重要手段之一^[3]。正常生理条件下,造血系统稳态受正、负调控细胞因子调节,Th1 细胞因子介导细胞免疫,Th2 细胞因子介导体液免疫,且与 Th1 互相拮抗,二者比例的动态平衡共同维护机体的免疫稳态^[4]。白细胞介素-12(IL-12)是一类促 Th1 型细胞生成因子,其可通过刺激 NK 细胞和淋巴 T 细胞,进一步增强其细胞杀伤能力和调节 CD4⁺ T 细胞向 Th1 型细胞方向分化,同时促进干扰素- γ (IFN- γ)的分泌^[5-6]。由 NK 细胞和 T 细胞分泌的 IFN- γ 是一类 Th1 细胞因子,能增强母细胞的细胞杀伤能力,协同发挥细胞免疫效应^[7]。白细胞介素-10(IL-10)是一类由 Th2 型细胞分泌的细胞因子,具有介导体液免疫和抑制细胞免疫等生物活性^[8]。研究显示,机体内肿瘤的发生与 Th2 型细胞增多有关,其可通过分泌 Th2 细胞因子抑制细胞免疫功能,或导致肿瘤的发生^[8-9]。本课题通过研究 AL 患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 等细胞因子的水平变化,进一步探讨其在 AL 早期诊断中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集本院于 2010 年 5 月至 2016 年 9 月初治白血病患者 39 例(AL 组),其中男 23 例,女 16 例,男女比例 1.44 : 1,年龄范围 24~67 岁(40.9±10.7)。其中急性髓性白血病(ALL)28 例,依据 FAB 系统分型:M1 4 例,M2 7 例,M3 12 例,M4 4 例,M5 1 例;急性淋巴细胞性白血病(AML)11 例,按 FAB 分型:L1 型 2 例,L2 型 6 例,L3 型 3 例。诊断依据参照《血液病诊断及疗效标准》实施^[10],且均由组化染色及骨髓细胞形态学诊断确诊。同时选取本院同期健康体检者正常血液样本 30 例作为对照组,两者年龄、性别均较 AL 组无显著差异($P>0.05$)。以上所有受试者均排除重大心脑血管后遗症,初次采血前均未接受任何治疗,其中 AL 组在化疗前后均采集血样。

1.2 样本采集与检测 所有受试者均于清晨空腹采集外周静脉血,静置分层后于 2 000 r/min 离心 15 min 分离血清,于-20℃下保存待测。血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 含量检测均采用 ELISA 双抗夹心法,所用试剂盒均由美国 BD 公司提供,检测仪器为美国 Thermo 公司生产的多功能酶标仪。所用检测方法均严格按照试剂盒说明书执行,样品含量由标准曲线计算得出。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计分析软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。计量资料采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,组间相关性采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料临床特征与血清生化指标 39 例 AL 患者血

清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 含量在性别、年龄及病理类型的分布如表 1 所示。结果显示,不同性别及病理类型间的血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平均无明显差异($P>0.05$),而“ ≥ 45 岁”组患者与“ <45 岁”组相比血清 IL-10 含量有所上升,IL-12 和 IFN- γ 含量均有所下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平检测 30 例健康受试者和化疗前后的 39 例 AL 患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平如表 2 所示。结果显示,化疗前 AL 组患者血清 IL-10 含量与对照组相比显著升高($P<0.01$),IL-12 和 IFN- γ 含量均显著下降($P<0.01$)。AL 患者化疗后 27 例完全缓解(CR)患者血清 IL-10 含量与治疗前相比有所下降($P<0.01$),IL-12 和 IFN- γ 含量均有所上升($P<0.01$);而 12 例未缓解(NR)患者的以上指标与治疗前相比均无明显差异($P>0.05$)。

表 1 患者一般临床资料的血清生化指标($\bar{x}\pm s$,ng/L)

分组	<i>n</i>	IL-10	IL-12	IFN- γ
性别				
男	23	28.23±8.97	24.85±8.91	20.84±9.66
女	16	28.79±9.34	24.11±9.67	21.40±10.75
年龄				
<45 岁	20	27.63±8.84	25.65±9.33	21.89±8.51
≥ 45 岁	19	29.19±8.10*	22.94±8.63*	19.89±10.13*
病理类型				
ALL	28	27.89±9.40	24.71±9.90	20.77±8.91
AML	11	28.60±9.93	24.08±10.75	21.29±11.64

注:与“ <41 岁”组相比,* $P<0.05$ 。

表 2 各组患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平($\bar{x}\pm s$,ng/L)

分组	<i>n</i>	IL-10	IL-12	IFN- γ
对照组	30	16.28±4.24	50.65±9.69	47.29±10.66
AL 组	39	28.45±8.07**	24.77±9.63**	21.34±8.76**
CR 组	27	24.45±7.78##	29.91±9.27##	27.57±8.11##
NR 组	12	30.65±9.46	22.54±10.53	20.16±9.48

注:与对照组相比,** $P<0.01$;与 AL 组相比,## $P<0.01$ 。

2.3 相关关系分析 AL 患者各生化指标的相关关系分析结果如表 3 所示。结果可见,血清 IL-10 与 IL-12 和 IFN- γ 水平均呈显著负相关性($P<0.01$),IL-12 和 IFN- γ 间呈显著正相关性($P<0.01$)。而骨髓与外周血白血病细胞比例及外周血白细胞总数均与血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平间无明显相关性($P>0.05$)。

表 3 AL 患者各生化指标的相关关系分析

项目	IL-10 水平		IL-12 水平		IFN- γ 水平	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-10 水平	—	—	-0.642	<0.01	-0.563	<0.01
IL-12 水平	-0.642	<0.01	—	—	0.557	<0.01
外周血白细胞总数	0.244	>0.05	0.217	>0.05	0.189	>0.05
骨髓与外周血白血病细胞比例	0.181	>0.05	-0.167	>0.05	-0.277	>0.05

3 讨 论

恶性肿瘤的发生常与体内肿瘤细胞恶性增殖和清除肿瘤细胞功能抑制相关,已经研究证明由 T 细胞介导的细胞免疫和各种细胞因子参与其中^[1-2]。本课题研究的 AL 由造血干细胞恶性克隆引起,已有研究显示机体免疫调节稳态紊乱在 AL 的病理生理过程中扮演重要角色^[11]。正常生理条件下,造血系统稳态受淋巴 T 细胞分泌的 Th1/Th2 细胞因子调节^[4]。我们通过实验发现,与对照组相比,AL 组患者化疗前血清 IL-10 水平显著升高,IL-12 和 IFN- γ 含量均明显下降。IL-10 是一类典型的 Th2 细胞因子,其可通过高度抑制 Th1 细胞、巨噬细胞及 NK 细胞等分泌细胞因子,进一步抑制细胞免疫活动^[7,12]。结合本课题中观察到的 IL-12 和 IFN- γ 水平同时降低的现象,推测体内高水平的 IL-10 可能抑制了树突状细胞、巨噬细胞及单核细胞等分泌 IL-12,进而阻断了下游 Th1 细胞的分化和 IFN- γ 的分泌过程,或导致 AL 的发生。

通过化疗治疗后,虽然 27 例 CR 患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平均未达到正常值,但血清 IL-10 含量与治疗前相比有所下降,且 IL-12 和 IFN- γ 含量均有所上升,病情得到暂时缓解,而 12 例 NR 患者的以上指标与治疗前相比均无明显差异。相关性分析结果显示,血清 IL-10 与 IL-12 和 IFN- γ 水平均呈显著负相关性,IL-12 和 IFN- γ 间呈显著正相关性,且以上指标均与骨髓和外周血白血病细胞比例以及外周血白细胞总数无显著相关关系。以上结果表明 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 等因子可能参与 AL 的病理生理过程,IL-10 水平升高可引起 Th1/Th2 稳态偏向 Th2 方向,导致细胞免疫功能抑制;化疗后,患者体内 IL-10 水平短时间内下降,引起 IL-12 和 IFN- γ 等细胞免疫相关因子释放量增加,机体细胞免疫功能活跃。

此外,笔者还发现患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平与性别和病理类型等因素无明显关联。根据 WHO 提出的年龄分段,笔者以“45 岁”为分界限将 39 例 AL 患者分成青年(<45 岁)和中老年(≥ 45 岁)两组。结果显示,中老年患者血清 IL-10 水平明显高于青年患者,且 IL-12 和 IFN- γ 水平较低,这可能与机体衰老和免疫系统功能减退相关,同时进一步表明了由 IL-12 和 IFN- γ 介导的细胞免疫在机体自我更新、修复及肿瘤细胞清除等方面的重要作用^[13]。

总之,本课题通过研究 AL 患者化疗前后血清 IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平的变化,旨在探索一种新型、快捷的 AL 诊断方法,同时也为开发安全、有效的 AL 治疗手段提供实验依据。

参考文献

[1] 桑奕雯. 外周血细胞计数与形态学检查对常见白血病诊断的重要性[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(21): 2934-2936.

[2] 王小亚. 急性白血病患者并发感染联合检测 C 反应蛋白和 D-二聚体的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1):

88-90.

[3] Xin Y, Wan DH, Wang X, et al. Effect of tumor necrosis factor-induced protein 8 on T-cell-mediated immunity in mice after thermal injury[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(7): 777-784.

[4] Zhao J, Liu J, Denney J, et al. TLR2 involved in naive CD4⁺ T cells rescues Stress-Induced immune suppression by regulating Th1/Th2 and Th17[J]. Neuroimmunomodulation, 2015, 22(3): 328-336.

[5] 姜焕好, 曾东良, 吴春风, 等. 急性白血病患者治疗前后血清 IFN- γ 、VEGF、IL-10 及 IL-12 水平的变化及意义[J]. 医学综述, 2012, 18(2): 299-300.

[6] Nursal AF, Pehlivan M, Sahin HH, et al. The associations of IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-10, and TGF- β 1 functional variants with acute myeloid leukemia in Turkish patients[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(5): 544-551.

[7] 李培岭, 石太新, 高俊, 等. 急性特发性血小板减少性紫癜患儿 T 细胞亚群、NK 细胞及 IFN- γ 、IL-4 变化的探讨[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(2): 180-183.

[8] Shi L, Chen S, Zha X, et al. Enhancement of the TCR ζ expression, polyclonal expansion, and activation of t cells from patients with acute myeloid leukemia after IL-2, IL-7, and IL-12 induction[J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(4): 481-488.

[9] Tharmalingam J, Prabhakar AT, Gangadaran P, et al. Host Th1/Th2 immune response to Taenia solium cyst antigens in relation to cyst burden of neurocysticercosis[J]. Parasite Immunol, 2016, 38(6): 628-634.

[10] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998.

[11] 吴泽霖, 胡光玉, 陈福雄, 等. 急性白血病患者外周血 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞和 NK 细胞的变化及其在白血免疫中的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(7): 709-713.

[12] Madelon N, Puga Y, Seebach JD. Human anti-pig NK cell and CD8(+) T-cell responses in the presence of regulatory dendritic cells[J]. Xenotransplantation, 2016, 23(4): 479-489.

[13] Yang SX, Wei WS, Ouyan QW, et al. Interleukin-12 activated CD8(+) T cells induces apoptosis in breast cancer cells and reduces tumor growth[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84(14): 1466-1471.

(收稿日期: 2017-03-15 修回日期: 2017-05-15)