

• 论 著 •

急性淋巴细胞白血病患者细胞因子水平与疾病状态的关系研究*

宋晓梅^{1,2}, 李 化^{1,3}, 舒莉萍^{1,3△}

1. 贵州医科大学细胞工程生物医药技术国家地方联合工程实验室/贵州省再生医学重点实验室/
贵州医科大学基础医学院免疫学教研室, 贵州贵阳 550004; 2. 贵州省贵阳市妇幼保健院检验科,
贵州贵阳 550004; 3. 中国医学科学院成体干细胞转化研究重点实验室, 贵州贵阳 550004

摘 要:目的 观察急性淋巴细胞白血病患者细胞因子水平与疾病状态的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月贵阳市妇幼保健院收治的 212 例急性淋巴细胞白血病患者纳入急性淋巴细胞白血病学组, 根据患儿不同疾病状态将其分为初诊组(128 例)、缓解组(84 例), 并将同期在该院常规体检的 200 例健康儿童纳入对照组, 同期收治的 50 例急性髓细胞白血病患者纳入急性髓细胞白血病学组, 对比各组血清白细胞介素(IL)-2、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞计数(WBC)水平, 并分析初诊急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2、IL-10、TNF-α、WBC 水平与临床特征的相关性。随访 6 个月, 根据急性淋巴细胞白血病患者有无复发分为复发组(72 例)与未复发组(140 例), 比较各组细胞因子水平。结果 急性淋巴细胞白血病学组 TNF-α、IL-10、WBC 水平高于急性髓细胞白血病学组与对照组, IL-2 水平低于急性髓细胞白血病学组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。初诊组 IL-2 水平明显低于缓解组, TNF-α、IL-10、WBC 水平高于缓解组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。初诊急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2、IL-10、TNF-α、WBC 水平与患儿年龄、性别及肝大等无关($P > 0.05$), 与患儿疾病危险程度分型有关($P < 0.05$)。与未复发组相比, 复发组血清 IL-2 水平降低, IL-10、WBC、TNF-α 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2 水平降低, TNF-α、IL-10、WBC 水平升高, 以上指标水平变化能够反映出患儿免疫功能好坏, 可作为疾病状态及预后的评估指标, 判断患儿疾病复发风险。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 白细胞介素-2; 白细胞介素-10; 肿瘤坏死因子-α; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.006 **中图法分类号:**R725.5

文章编号:1673-4130(2021)15-1816-05 **文献标志码:**A

Relationship between cytokines levels and disease status in children with acute lymphoblastic leukemia*

SONG Xiaomei^{1,2}, LI Hua^{1,3}, SHU Liping^{1,3△}

1. State and Local Joint Engineering Laboratory of Cell Engineering and Biomedical Medical Technology/Guizhou Provincial Key Laboratory of Regenerative Medicine/Teaching and Researching Section of Immunology, School of Basic Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang, Guizhou 550004, China; 3. Key Laboratory of Adult Stem Cell Transformation, Chinese Academy of Medical Sciences, Guiyang, Guizhou 550004, China

Abstract: Objective To observe the relationship between the cytokines levels and disease status in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 212 children patients with ALL admitted to Guiyang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from January 2018 to December 2019 were selected in the ALL group. According to their different disease statuses, the cases were divided into the newly diagnosed group (128 cases) and remission group (84 cases). Contemporaneous 200 healthy children undergoing the routine physical examination in this hospital were included in the control group and 50 children patients with acute myeloid leukemia (AML) were included in the AML group. The levels of serum interleukin (IL)-2, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)-α and white blood cell count (WBC) were compared among the

* 基金项目:贵州省科学技术厅科技项目(黔科合平台人才[2017]5611号,黔科合基础[2019]1436号,黔科中引地[2019]4008号)。

作者简介:宋晓梅,女,主管技师,主要从事干细胞与血液免疫研究。△ 通信作者, E-mail: gyslp-456@163.com。

本文引用格式:宋晓梅,李化,舒莉萍.急性淋巴细胞白血病患者细胞因子水平与疾病状态的关系研究[J].国际检验医学杂志,2021,42

groups. The correlation between serum IL-2, IL-10, TNF- α and WBC levels with the clinical characteristics in newly diagnosed children patients with ALL was analyzed. After 6-month follow-up, the children patients with ALL were divided into the recurrent group (72 cases) and non-recurrent group (140 cases) according to whether there was recurrence or not, and the cytokine levels were compared between the groups. **Results** The levels of TNF- α , IL-10 and WBC in the ALL group were higher than those in the AML group and control group, while the IL-2 level was lower than that in the AML group and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The IL-2 level in the newly diagnosed group was significantly lower than that in the remission group, while the levels of TNF- α , IL-10 and WBC were higher than those in the remission group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum IL-2, IL-10, TNF- α and WBC in the children patients with newly diagnosed ALL had no correlation with the age, sex and hepatomegaly, etc ($P > 0.05$), but had close correlation with the risk degree of disease ($P < 0.05$). Compared with the non-recurrence group, the serum IL-2 level in the recurrence group was decreased, while the levels of IL-10, WBC and TNF- α were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum IL-2 level in the children patients with ALL is decreased, while the serum TNF- α , IL-10 and WBC levels are increased. The levels change of above indexes can reflect the good or bad status of immune function in children patients, which can serve as the evaluation indexes of disease status and prognosis to judge the risk of disease recurrence.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; interleukin-2; interleukin-10; tumor necrosis factor- α ; children

白血病是一种造血干细胞异常增生性肿瘤,急性白血病可分为急性淋巴细胞白血病和急性非淋巴细胞白血病两大类,其中急性淋巴细胞白血病较易治疗。根据病情轻重,人们将急性淋巴细胞白血病分为低危、中危和高危 3 种。骨髓移植是通过移植正常的造血干细胞到患儿体内来治疗白血病的一种可行的方法^[1-2],其最为关键的步骤是找到与患儿匹配的造血干细胞。儿童急性淋巴细胞白血病具有较高的病死率,尽管临床医师在白血病患者体内细胞因子变化方面已有诸多研究,但大部分是以成人为主,部分研究覆盖儿童群体,但病例选择年龄偏大。近年来,儿童急性白血病发病率呈逐年增高的趋势,患儿表现为不同程度贫血、出血及关节浸润等,病情进展速度快、复发率高^[3-4]。既往研究发现,细胞免疫功能在急性淋巴细胞白血病发病机制中有着重要的作用^[4],为探讨急性淋巴细胞白血病患儿的细胞因子水平与疾病状态的关系,本研究收集急性淋巴细胞白血病患儿的 212 例进行相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月贵阳市妇幼保健院收治的 212 例急性淋巴细胞白血病患儿的纳入急性淋巴细胞白血病患组,根据患儿不同的疾病状态将其分为初诊组(128 例)、缓解组(84 例),并将同期在该院进行常规体检的 200 例健康儿童纳入对照组,同期收治的 50 例急性髓细胞白血病患儿的纳入急性髓细胞白血病患组。初诊组:男 76 例,女 52 例;

年龄 1~13 岁,平均(7.38 $\pm$ 1.25)岁;其中 116 例为 B 型,12 例为 T 型。缓解组:男 52 例,女 32 例;年龄 1~14 岁,平均(7.35 $\pm$ 1.22)岁;其中 76 例为 B 型,8 例为 T 型。对照组:男 120 例,女 80 例;年龄 1~14 岁,平均(7.34 $\pm$ 1.26)岁。急性髓细胞白血病患组:男 29 例,女 21 例;年龄 1~12 岁,平均(7.21 $\pm$ 1.35)岁;其中 M0 型 12 例, M1 型 10 例, M2 型 17 例, M3 型 5 例,其他类型 6 例。4 组研究对象年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象家属对研究目的、注意事项表示了解,均签署知情同意书。

1.2 患儿纳入与排除标准 纳入标准:(1)儿童急性淋巴细胞白血病诊断参照中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会发布的《淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3]相关标准,急性髓细胞白血病诊断参照《急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)》^[4]相关标准。(2)患儿临床资料及病史、检查记录等资料完整。排除标准:(1)合并肝、肾疾病患儿;(2)神志不清或精神障碍患儿;(3)经过病原学检测及临床检查诊断为合并感染患儿;(4)合并其他类型血液系统疾病患儿;(5)存在语言交流沟通障碍、听力障碍以及无法配合研究者;(6)预计生存期 $\leq$ 3 个月患儿。

1.3 方法 于清晨空腹状态下采集各组研究对象静脉血 3 mL,室温环境下静置直至血细胞凝固,3 000 r/min 离心 5~10 min,将血清分离后,于-80℃冰箱

中保存待测。采用 ELISA 双抗体夹心法对研究对象白细胞介素(IL)-2、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子进行检测。静脉采血 2 mL,采用 Sysmex XS-500i 全自动五分类血液分析仪测定各项血常规指标。

1.4 观察指标^[5] (1)对比急性淋巴细胞白血病组、急性髓细胞白血病组及对照组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及白细胞计数(WBC)水平。(2)比较初诊组、缓解组及对照组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平。(3)随访 6 个月,根据急性淋巴细胞白血病患者是否复发分为复发组与未复发组。比较两组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平。实验室参考值范围如下:IL-2 0~7.5 pg/mL,IL-10 0~12.9 pg/mL,TNF- α 0~16.5 pg/mL,WBC (4~12) $\times 10^9$ /L。

1.5 急性淋巴细胞白血危险程度分型 WBC $>10\times 10^9$ /L,属于高危。WBC $<10\times 10^9$ /L,血小板计数 $>40\times 10^9$ /L,属于低危。WBC $<10\times 10^9$ /L,血小板计数 $<40\times 10^9$ /L,属于中危^[6]。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析和处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验,组间两两比较采用 SNK-*q* 法,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,

组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平比较 急性淋巴细胞白血病组 TNF- α 、IL-10、WBC 水平高于急性髓细胞白血病组与对照组,IL-2 水平低于急性髓细胞白血病组与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 初诊组、缓解组、对照组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平比较 初诊组 IL-2 水平低于缓解组及对照组,TNF- α 、IL-10、WBC 水平高于缓解组及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 IL-2、IL-10、TNF- α 、WBC 水平与初诊急性淋巴细胞白血病患者临床特征的关系 初诊急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 、WBC 水平与患儿年龄、性别以及肝大无关($P>0.05$),与患儿疾病危险程度分型有关($P<0.05$),见表 3。

2.4 复发组与未复发组 IL-2、IL-10、TNF- α 、WBC 水平比较 急性淋巴细胞白血病患者复发 72 例,未复发 140 例。与未复发组相比,复发组血清 IL-2 水平降低,IL-10、WBC 以及 TNF- α 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 1 各组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)
急性淋巴细胞白血病组	212	2.39 $\pm$ 1.04	19.38 $\pm$ 3.24	22.48 $\pm$ 2.46	90.38 $\pm$ 8.53
急性髓细胞白血病组	50	5.53 $\pm$ 1.94	15.63 $\pm$ 3.16	17.53 $\pm$ 2.15	82.31 $\pm$ 7.40
对照组	200	6.25 $\pm$ 2.02	5.56 $\pm$ 1.36	3.96 $\pm$ 1.21	16.38 $\pm$ 2.12
<i>F</i>		366.336	197.392	743.253	677.42
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 初诊组、缓解组、对照组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 及 WBC 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)
初诊组	128	3.58 $\pm$ 1.14	15.83 $\pm$ 4.83	18.24 $\pm$ 3.42	83.14 $\pm$ 6.59
缓解组	84	4.78 $\pm$ 1.54	8.14 $\pm$ 2.84	7.93 $\pm$ 1.27	34.32 $\pm$ 5.25
对照组	200	6.25 $\pm$ 2.02	5.56 $\pm$ 1.36	3.96 $\pm$ 1.21	16.38 $\pm$ 2.12
<i>F</i>		99.064	427.802	1 721.838	8 282.494
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 血清 IL-2、IL-10、TNF- α 、WBC 水平与初诊急性淋巴细胞白血病患者临床特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床特征	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)	<i>P</i>	IL-10(pg/mL)	<i>P</i>	TNF- α (pg/mL)	<i>P</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	<i>P</i>
年龄(岁)			>0.05		>0.05		>0.05		>0.05
1~10	72	3.67 $\pm$ 1.03		15.28 $\pm$ 4.24		17.23 $\pm$ 2.34		84.28 $\pm$ 3.34	
>10	56	3.53 $\pm$ 1.32		15.37 $\pm$ 4.02		17.31 $\pm$ 2.41		85.23 $\pm$ 3.21	
性别			>0.05		>0.05		>0.05		>0.05
男	76	3.47 $\pm$ 1.21		15.45 $\pm$ 4.31		18.41 $\pm$ 2.43		81.28 $\pm$ 4.34	

续表 3 血清 IL-2、IL-10、TNF-α、WBC 水平与初诊急性淋巴细胞白血病患者临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)	<i>P</i>	IL-10(pg/mL)	<i>P</i>	TNF-α(pg/mL)	<i>P</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	<i>P</i>
女	52	3.56±1.34		15.32±3.38		18.39±2.28		83.38±3.67	
FAB 分型			>0.05		>0.05		>0.05		>0.05
L1	68	3.63±1.04		15.41±3.84		18.38±2.45		82.59±4.21	
L2	60	3.60±1.04		15.38±3.92		18.40±2.31		83.53±4.25	
危险程度分型			<0.05		<0.05		<0.05		<0.05
低、中危	64	3.68±1.32		14.02±3.25		16.82±2.14		45.39±2.25	
高危	64	3.02±1.90		16.85±4.29		20.28±2.03		85.37±3.13	
肝大			>0.05		>0.05		>0.05		>0.05
是	112	3.58±1.26		15.39±3.34		17.31±2.39		82.17±2.42	
否	16	3.61±1.42		15.42±3.45		17.29±2.27		82.49±3.12	
淋巴结肿大			>0.05		>0.05		>0.05		>0.05
是	108	3.57±1.31		15.39±3.28		18.32±2.26		80.29±3.62	
否	20	3.60±1.36		15.41±3.32		18.29±2.43		82.18±3.12	

注:FAB 分型为急性白血病的分型。

表 4 复发组与未复发组 IL-2、IL-10、TNF-α、WBC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)
复发组	72	4.04±1.14	10.76±4.21	8.17±2.39	25.16±3.30
未复发组	140	5.54±1.35	6.26±2.49	4.13±0.24	10.39±2.52
<i>t</i>		4.121	5.161	10.951	20.913
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

儿童肿瘤的发病率为 12.2/10 万~17.3/10 万,而白血病的发病率在儿童恶性肿瘤中位列第 1,约占全部儿童恶性肿瘤的 1/3。在儿童血液系统肿瘤中,白血病是最为常见且最为严重的一种^[7-9]。儿童白血病治疗首选化疗方案,针对部分复发、难治、高危的患儿则需要进行骨髓移植。目前,规范化的白血病诊治方案在全国各儿童白血病定点医院已经推广实施多年,经过规范化的诊治,80%以上的急性淋巴细胞白血病患者可以治愈。以往研究发现:辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1 细胞)主要分泌的细胞因子包括 IL-2、干扰素(IFN)-γ 等,Th1 细胞在细胞免疫中具有较高的效能;辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2 细胞)主要分泌的细胞因子包括 IL-10、IL-4 等,Th2 细胞在免疫系统具有负调控作用。一旦 Th1 细胞、Th2 细胞在人体免疫应答中动态平衡被打破,将会导致免疫功能紊乱,诱发一系列疾病^[10-13]。

白血病是对人体危害较大的一种疾病,该病在发展过程中会因为克隆性白血病细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等机制而导致白血病细胞在骨髓或者其他造血组织中大量增殖,累积浸润其他非造血组织与器官,影响正常造血功能,引发一系列相关症状。白

血病进展时患者会有感染现象,多以细菌入侵为主,而感染发生时身体会出现一系列不良反应。作为细胞免疫主要调节因子,IL-2 来源于活化的 Th1 细胞,其他免疫细胞如 B 淋巴细胞、树突状细胞尽管也能分泌 IL-2,但分泌量较少^[14-15]。以往学者在研究中对 IL-2 免疫调节作用进行了如下总结:(1)IL-2 对 B、T 淋巴细胞增殖、分化具有促进作用,且能够促使 B 淋巴细胞分泌抗体;(2)IL-2 一方面可加强淋巴细胞表面黏附分子的表达,另一方面能够对细胞杀伤靶细胞起到诱导作用;(3)IL-2 刺激 CD8⁺ 细胞产生,加快 TNF、IFN 等细胞因子的分泌,强化抗白血病作用机制;(4)在对自然杀伤(NK)细胞产生诱导作用的同时,促使活化的 NK 细胞杀伤力的提升;(5)对巨噬细胞具有激活作用,能够促进吞噬及抗原呈递功能的提升,参与抗肿瘤过程。本研究结果显示,与对照组相比,初诊组、缓解组 IL-2 水平明显降低,考虑是由于白血病细胞分泌可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R),与 IL-2R 竞争性结合 IL-2,导致 IL-2 水平减少,另外 Th1 细胞数量减少,其分泌 IL-2 能力也会下降,进而导致 IL-2 水平降低。作为一种负向调控的细胞因子,IL-10 能够起到免疫抑制的作用。IL-10 能够对抗原已致敏的 CD4⁺ Th 细胞(Th0 型细胞)向 Th1 细胞的

增殖、分化起到抑制作用,使其向 Th2 细胞方向增殖、分化,弱化 Th1 细胞分泌细胞因子的能力,抑制机体免疫功能,在肿瘤性疾病形成中具有参与作用。其次,IL-10 能够对炎症反应起到抑制作用,引起自身免疫性疾病的发生,在 IL-10 作用下,细胞毒性 T 淋巴细胞对免疫无应答,更容易发生免疫功能缺陷。当机体出现恶性病变,调节性 T 细胞(Treg 细胞)显著增多,进而增加 IL-10 的分泌,血清 IL-10 水平呈现出升高趋势。本研究中,与对照组相比,初诊组及缓解组患儿 IL-10 水平均升高,IL-10 对机体免疫功能产生抑制作用,降低了免疫监控能力,使得白血病细胞发生免疫逃逸,导致了白血病的发生。TNF- α 主要来源于巨噬细胞及活化的单核细胞,具有多种生物活性,抗肿瘤能力强,在多种机体病理反应中有着一定的参与作用。与此同时,该指标还能够促使细胞凋亡^[16]。本研究中 TNF- α 在急性淋巴细胞白血病患者中有所升高,且初诊组 TNF- α 水平高于缓解组及对照组($P<0.05$)。单纯性的 WBC 升高是不能确诊为白血病的,但是白血病患者在进行血常规检查时,往往出现 WBC 过高的情况,WBC 过高是白血病的一种表现。本研究中初诊急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 、WBC 水平与患儿年龄、性别及肝大等无关,与患儿疾病危险程度分型密切相关,说明上述指标能够反映患儿疾病状态,可用于患儿病情及预后的评估。对急性淋巴细胞白血病患者进行为期 6 个月随访,与未复发组相比,复发组血清 IL-2 水平降低,IL-10、WBC 及 TNF- α 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示急性淋巴细胞白血病患者疾病复发后仍伴随炎症因子水平的升高,对急性淋巴细胞白血病患者给予细胞因子水平监测,能够掌握患儿肿瘤生长情况及复发风险,以便予以有效的干预措施。但由于样本量少,本研究可能存在一定偏倚,在后续研究中应加大样本量,增加随访指标,从更多方面探讨急性淋巴细胞白血病患者细胞因子表达变化情况,为临床提供更可靠的依据。

综上所述,血清 IL-2、TNF- α 、IL-10、WBC 水平能反映出急性淋巴细胞白血病患者疾病状态,其水平变化能够对患儿免疫功能起到预测作用,在急性淋巴细胞白血病预后及治疗进展评估中有着重要的意义。

参考文献

[1] 李子丰,钱茂祥,翟晓文. 转录因子锌指蛋白 384 相关融合基因与儿童急性淋巴细胞白血病研究进展[J]. 中华儿科杂志,2020,58(1):69-72.

[2] 张傲利,陈晓娟,邹尧,等. 不同血小板水平儿童急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后研究[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(8):766-771.

[3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(9):729-734.

[4] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志,2011,32(12):887-888.

[5] 闭军琴,包黎明. 儿童急性 B 淋巴细胞白血病中 IKAROS 家族锌指转录因子 1 基因异常的特征及临床意义[J]. 临床儿科杂志,2018,36(11):880-883.

[6] 裴哲宗,余红岚,费樱,等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者外周血 IL-7、TK1、LDH 水平变化的临床意义及其相关性研究[J]. 贵州医药,2018,42(4):401-403.

[7] LIN J L,LIU K K,CHU J H,et al. Relationship between nutritional status and nosocomial infection in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Chin Assoc Pathophysiol,2020,28(3):767-774.

[8] 吴正玉,王宁玲,刘亢亢,等. 儿童急性淋巴细胞白血病 SOCS3 mRNA 的表达水平与临床特点、早期治疗反应的相关性[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(5):1367-1372.

[9] 刘录恒. 血清 IGF-1、TSGF 水平在儿童急性淋巴细胞白血病中的相关性研究[J]. 广西医科大学学报,2017,34(7):1048-1050.

[10] 梁永生,李堃,李佐祥,等. 儿童急性淋巴细胞白血病不同时期血清 LDH 水平变化及临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(9):225-226.

[11] 吴正玉. 儿童急性淋巴细胞白血病 SOCS3 的表达水平与临床特点、早期治疗反应的相关性[D]. 合肥:安徽医科大学,2017.

[12] 谭英,高吉照,赵继鸥. 儿童急性淋巴细胞白血病患者骨髓细胞中 Wnt/ β -catenin 基因表达水平的研究[J]. 吉林医学,2016,37(10):2441-2443.

[13] 徐丹丹. miR-495 甲基化及表达水平在儿童急性淋巴细胞白血病中的研究[C]//中国中西医结合学会儿科专业委员会. 第二十次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编. 北京:中国中西医结合学会儿科专业委员会,2016:93.

[14] 张晓敏. 急性淋巴细胞白血病患者外周血 IL-17、IL-35 及 T 淋巴细胞亚群的变化及意义[D]. 郑州:郑州大学,2016.

[15] AISYI M,ANDRIASTUTI M,KURNIATI N. The effect of combination of steroid and l-asparaginase on hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. APJCP,2019,20(9):242-245.

[16] 霍婉莹,袁粒星,吴剑蓉,等. 儿童急性 B 前体淋巴细胞白血病铁转蛋白表达水平与其临床特征和预后相关性研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(2):164-172.