

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.001

急性白血病患者血清铁调素及白细胞介素-6 表达的水平分析*

李程辉¹, 高 晖¹, 边 爽¹, 梁亚军²

(1. 大连医科大学附属大连市儿童医院血液科, 辽宁大连 116012; 2. 济宁医学院
儿童医学研究所, 山东济宁 272001)

摘 要:目的 探讨急性白血病患者血清铁调素及炎症因子白细胞介素-6 (IL-6) 表达的临床意义。
方法 选取 2012 年 1 月至 2017 年 6 月大连医科大学附属大连市儿童医院收治的初诊未治急性白血病患者 73 例纳入观察组; 另选同期该院健康体检儿童 60 例纳入对照组。所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验测定铁调素和 IL-6 水平。**结果** 38 例初诊未治的急性髓性细胞白血病 (AML) 患儿经首次化疗 1 个月后, 其中 32 例患儿达到病情缓解, 继续化疗 6 个月后, 32 例患儿均持续完全缓解。35 例初诊未治急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患儿经首次化疗 1 个月后, 其中 31 例患儿达到病情缓解, 继续化疗 6 个月后, 31 例患儿均持续完全缓解。AML、ALL 组中初诊未治时, 首次化疗 1 个月后缓解和继续化疗 6 个月缓解的患儿血清铁调素和 IL-6 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。首次化疗 1 个月后缓解和继续化疗 6 个月缓解的 AML、ALL 患儿血清铁调素和 IL-6 水平均低于初诊未治时, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。
结论 血清铁调素和 IL-6 水平在一定程度上反映了急性白血病患儿的病情严重程度及治疗效果。

关键词: 急性白血病; 铁调素; 白细胞介素-6

中图法分类号: R557+.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)15-2193-03

Analysis on serum hepcidin and interleukin 6 expression in children with acute leukemia*

LI Chenghui¹, GAO Hui¹, BIAN Shuang¹, LIANG Yajun²

(1. Department of Hematology, Dalian Children's Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116012, China; 2. Institute of Children's Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of serum hepcidin and inflammatory factor interleukin (IL)-6 expression in children with acute leukemia. **Methods** A total of 73 patients newly diagnosed acute leukemia admitted in Dalian Children's Hospital of Dalian Medical University from January 2012 to June 2017 were selected as the observation group, meanwhile 60 healthy children undergoing physical examination were selected in the control group. Fasting blood samples were collected in early morning, and serum levels of hepcidin and IL-6 were determined by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** The levels of serum hepcidin and IL-6 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were 32 cases in 38 untreated acute myeloid leukemia (AML) patients had remission after receiving 1 month chemotherapy, and had completely remission after receiving 6 months chemotherapy. There were 31 cases in 35 untreated acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients had remission after receiving 1 month chemotherapy, and had completely remission after receiving 6 months chemotherapy. The levels of serum hepcidin and IL-6 in AML and ALL patients when untreated, remitted after 1 month chemotherapy and completely remitted after 6 months chemotherapy were higher than those in control group ($P < 0.05$), while serum hepcidin and IL-6 levels at remitted after 1 month chemotherapy and completely remitted after 6 months chemotherapy were significant lower than those when untreated ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of serum hepcidin and IL-6 in children with acute leukemia reflects the disease condition and treatment effect to a certain degree.

Key words: acute leukemia; hepcidin; interleukin-6

急性白血病是血液系统一种恶性克隆性病, 主要表现为造血干细胞的异常分化及成熟障碍。急性白

血病占有小儿恶性肿瘤第一位, 贫血为其常见的临床症状^[1]。急性白血病贫血产生机制较为复杂, 常因

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302496)。

作者简介: 李程辉, 女, 主治医师, 主要从事儿童血液肿瘤研究。

白血病细胞的恶性增殖而致使骨髓中红系细胞的生成减少,即炎症因子水平上升造成红系细胞的生成受抑制,且肾脏合成红细胞生成素功能受影响、铁的吸收利用障碍及红细胞的寿命缩短等都是贫血发生的可能原因,严重影响患儿生活质量,且影响患儿预后^[2-4]。铁调素和白细胞介素(IL)-6 在贫血发生、发展中具有重要作用。本研究旨在探讨急性白血病患儿的血清铁调素及 IL-6 表达的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 6 月大连医科大学附属大连市儿童医院收治的 73 例初诊急性白血病患儿的作为观察组。纳入标准:(1)经骨髓细胞遗传学、形态学及流式细胞免疫学分型首次确诊,均未接受过治疗;(2)患儿家属同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并造成贫血的其他疾病;(2)合并肺、肾、肝功能损伤者;(3)合并内分泌系统、神经系统疾病者。73 例患儿中,男 42 例,女 31 例,年龄 3~14 岁,平均(7.94±1.65)岁,包括急性髓性细胞白血病(AML)患儿 38 例(AML 组),急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿 35 例(ALL 组)。另选择本院同期健康体检儿童 60 例纳入对照组,其中男 35 例,女 25 例,年龄 3~14 岁,平均(7.65±1.71)岁。2 组研究对象性别比例及年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过本院伦理委员会批准后进行。

1.2 仪器与试剂 芬兰 Thermo 公司酶标仪,日立 7600 型全自动生化分析仪。人铁调素酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司,人 IL-6 试剂盒(上海双赢生物科技有限公司)。

1.3 铁调素和 IL-6 检测 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血 3 mL,放置于促凝管中,凝固 0.5 h,以离心半径 15 cm,转速 3 000 r/min,离心时间为 12 min,分离血清标本,于-20℃下保存待测。采用 ELISA 法测定铁调素和 IL-6 水平,严格按照试剂盒说明书标准测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组比较采用 SNK- q 检验,组内比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平比较 观察组初诊未治时血清铁调素和 IL-6 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 AML 组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平变化比较 38 例初诊未治的 AML 患儿经首次化疗 1 个月,其中 32 例患儿达到病情缓解,继续化疗 6 个月,32 例患儿均持续完全缓解。AML 组各个时期血清铁调素和 IL-6 水平均高于对照组,差异有统计学意

义($P<0.05$)。AML 组中,首次化疗 1 个月后缓解和继续化疗 6 个月缓解的患儿血清铁调素和 IL-6 水平均低于 AML 患儿初诊未治时,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 观察组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	铁调素(g/L)	IL-6(pg/mL)
观察组	73	73.13±8.76	21.47±3.35
对照组	60	10.94±2.43	5.89±1.20
<i>t</i>		53.299 0	34.344 7
<i>P</i>		<0.05	<0.05

表 2 AML 组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	铁调素(g/L)	IL-6(pg/mL)
AML 组			
初诊未治时	38	73.36±8.95	21.71±3.40
初次化疗 1 个月缓解	32	37.13±6.72	13.29±3.12
继续化疗 6 个月缓解	32	26.41±5.14	8.76±2.41
对照组		10.94±2.43	5.89±1.20
<i>F</i>		34.192 4	18.655 2
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 ALL 组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平比较 初诊未治的 ALL 患儿 35 例经首次化疗 1 个月,其中 31 例患儿达到病情缓解,继续化疗 6 个月,31 例患儿均持续完全缓解。ALL 组各个时期血清铁调素和 IL-6 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALL 组中,首次化疗 1 个月后缓解和继续化疗 6 个月缓解的患儿血清铁调素和 IL-6 水平均低于 ALL 患儿初诊未治时,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 ALL 组与对照组血清铁调素和 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	铁调素(g/L)	IL-6(pg/mL)
ALL 组			
初诊未治时	35	73.01±8.54	21.25±3.27
初次化疗 1 个月缓解	31	30.12±4.51	10.28±2.15
继续化疗 6 个月缓解	31	18.32±3.61	7.13±2.01
对照组		10.94±2.43	5.89±1.20
<i>F</i>		38.971 4	26.142 5
<i>P</i>		<0.05	<0.05

3 讨 论

急性白血病常存在不同程度的贫血,当急性白血病患者发生贫血时,患儿生活质量严重下降,也是急性白血病预后不良的重要因素^[5-6]。因此,探讨小儿急性白血病分子机制,尤其是急性白血病贫血分子机制具有重要意义,可为临床治疗提供作用靶标。

铁调素在贫血发生、发展中越来越受到重视。人类的铁调素基因 HAMP 定位于 19 号染色体上的长臂上,组成包括 2 个内含子和 3 个外显子。铁调素主要由肝脏合成,能够经调控十二指肠对铁的吸收及巨噬细胞对铁的释放,进一步调节组织细胞内铁的稳态^[7-8]。近年来,铁调素被发现是富含半胱氨酸的一种抗菌多肽,能够经泛素化及铁调素受体内化降解进行铁的负性调节^[9]。有研究显示,急性白血病患者初治组与缓解组铁调素水平明显高于健康对照组,且初治组铁调素水平高于缓解组,随着铁调素增加,血红蛋白明显下降,二者呈负相关,提示铁调素水平与急性白血病贫血程度相关^[10]。本研究结果表明,观察组血清铁调素水平高于对照组,说明急性白血病患者血清铁调素水平明显升高;AML 和 ALL 初诊未治患儿、初次化疗 1 个月后缓解患儿、治疗 6 个月后缓解患儿血清铁调素水平高于对照组,而 AML 和 ALL 初次化疗 1 个月后缓解患儿、治疗 6 个月后缓解患儿血清铁调素水平低于初诊未治患儿,说明血清铁调素水平在一定程度上反映了急性白血病患儿的病情严重程度及治疗效果。

IL-6 是由 184 个氨基酸组成的一种糖蛋白,其生物学活性包括诱导 B 细胞增殖分化,活性 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞,促进造血祖细胞增殖,且参与自身免疫疾病及恶性肿瘤的形成等^[11-12]。有研究显示,急性白血病患者血清 IL-6 水平明显升高,但其具体机制尚未完全阐明,认为可能与异常 B 淋巴细胞的出现相关^[13]。有研究显示,IL-6 与其受体可通过结合来激活 JAK/STAT 信号通路,促进铁调素基因启动子的转录,进一步促使铁调素表达增加而引发贫血^[14-15]。本研究结果表明,观察组血清 IL-6 水平高于对照组,说明 AML 患儿血清 IL-6 水平明显升高;AML 和 ALL 初诊未治患儿、初次化疗 1 个月后缓解患儿、治疗 6 个月后缓解患儿 IL-6 水平高于对照组,而 AML 和 ALL 初次化疗 1 个月后缓解患儿、治疗 6 个月后缓解患儿 IL-6 水平低于初诊未治患儿,说明 IL-6 水平也在一定程度上反映了急性白血病患儿的病情严重程度及治疗效果。

综上所述,血清铁调素和 IL-6 水平在一定程度上反映了急性白血病患儿的病情严重程度及治疗效果。

参考文献

[1] SAIKI J H, BODEY G P, HEWLETT J S, et al. Effect of schedule on activity and toxicity of 5-azacytidine in acute leukemia; a Southwest Oncology Group Study[J]. Cancer, 2015, 47(7): 1739-1742.

[2] 蔡玮, 吴智翔, 孙丹, 等. 急性白血病患者化疗后中性粒细胞缺乏性肠炎的护理[J]. 护理学杂志, 2015, 30(3): 31-32.

[3] MACMILLAN M L, DAVIES S M, NELSON G O, et al. Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National marrow donor program[J]. Biol Blood Marrow Tr, 2015, 14(9): 16-22.

[4] VOGLER D R, JR C H, RUNDLES R W. Comparison of methotrexate with 6-mercaptopurine-prednisone in treatment of acute leukemia in adults[J]. Cancer, 2015, 20(8): 1221-1226.

[5] BERNSTEIN M L, MICHAEL W V, DEVINE S, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide in recurrent, refractory acute leukemia in childhood: a pediatric oncology group study [J]. Cancer, 2015, 72(5): 1790-1794.

[6] PIEMONTESE S, CICERI F, LABOPIN M, et al. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia[J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1069-1075.

[7] 沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 等. 血清铁调素在急性胰腺炎患者中的临床价值[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(14): 2236-2240.

[8] 梁衍, 金刚, 冯婷, 等. 腹膜透析患者血清铁调素-25 与铁代谢的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(5): 561-564.

[9] 穆慢慢, 徐学聚, 孙绘霞, 等. 淋巴瘤患儿血清铁调素, IL-6 的水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 62-64.

[10] 蔡华菊, 王宁玲, 刘亢亢, 等. 血清铁调素在婴幼儿缺铁性贫血诊断中的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 546-550.

[11] 何光翠, 邓锐, 刘一岚, 等. 急性白血病患者血清 IFN- γ , TGF- β , IL-6 和 IL-17 水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(6): 19-21.

[12] 倪渐凤, 岳冬丽, 刘源, 等. DC-CIK 细胞输注对急性白血病患者血清 IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 115-118.

[13] 张睿, 高石磊, 王娟, 等. 化疗联合免疫治疗对急性白血病患者 T 淋巴细胞亚群, 白介素-6, 肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(20): 3499-3500.

[14] 牛国敏, 尹松梅, 张复华, 等. PCT, TNF- α , IL-6 在急性白血病化疗后粒细胞期感染患者的表达[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(9): 27-29.

[15] 胡依民, 李尚珠. 血清高迁移率族蛋白 1, 前列腺素 E2, 血管内皮生长因子及白介素与急性淋巴细胞白血病的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 28(9): 42-44.

(收稿日期: 2018-02-22 修回日期: 2018-05-01)