

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.025

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

朱雅文¹, 刘东声^{1△}, 孙正豹²

1. 南京鼓楼医院集团宿迁医院检验科, 江苏宿迁 223800; 2. 江苏省苏州市立医院检验科, 江苏苏州 215100

摘要:目的 探讨血清 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、人类阳离子抗菌蛋白-18(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。方法 选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月南京鼓楼医院集团宿迁医院收治的 84 例急性淋巴细胞白血病患儿作为研究组, 包括标危 28 例、中危 36 例、高危 20 例。另选取同期在南京鼓楼医院集团宿迁医院体检的 84 例健康儿童作为对照组。收集所有研究对象的临床资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平。对研究组患儿进行为期 1 年的随访, 并按随访结果分为预后不良组和预后良好组。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 在急性淋巴细胞白血病患儿诊断和预后不良的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析影响急性淋巴细胞白血病发生的因素。结果 与对照组相比, 研究组患儿白细胞计数(WBC)、DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与研究组标危患儿相比, 中危和高危患儿血清 DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与中危患儿相比, 高危患儿血清 DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合诊断急性淋巴细胞白血病的曲线下面积(AUC)显著高于血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独诊断的 AUC($Z = 2.820, P = 0.005; Z = 5.170, P < 0.001; Z = 5.272, P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 WBC、DKK1、sRAGE、hCAP-18 是急性淋巴细胞白血病发生的影响因素($P < 0.05$)。随访 1 年后, 26 例患儿纳入预后不良组, 58 例患儿纳入预后良好组。与预后良好组相比, 预后不良组患儿血清 DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与预后不良组中危患儿相比, 高危患儿 DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合预测急性淋巴细胞白血病患儿预后不良的 AUC 明显高于血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独预测的 AUC($Z = 2.312, P = 0.021; Z = 3.160, P = 0.002; Z = 2.926, P = 0.003$)。结论 急性淋巴细胞白血病患儿血清 DKK1 高表达, sRAGE、hCAP-18 低表达, 且三者联合检测对急性淋巴细胞白血病具有一定的诊断和预后预测价值。

关键词:急性淋巴细胞白血病; Dickkopf 相关蛋白 1; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 人类阳离子抗菌蛋白-18; 诊断; 预后

中图法分类号:R733.71; R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2431-05

Predictive value of serum DKK1, sRAGE and hCAP-18 in diagnosis and poor prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia

ZHU Yawen¹, LIU Dongsheng^{1△}, SUN Zhengbao²

1. Department of Clinical Laboratory, Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian, Jiangsu 223800, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215100, China

Abstract: Objective To investigate predictive value of serum Dickkopf-related protein 1 (DKK1), soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) and human cationic antimicrobial protein 18 (hCAP-18) in diagnosis and poor prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia. **Methods** A total of 84 children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group from April 2020 to April 2022 were selected as the study group, including 28 cases with standard risk, 36 cases with moderate risk and 20 cases with high risk. In the same period, 84 healthy children underwent physical examination in Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group were selected as control group. Clinical data of all research objects were collected. The levels of serum DKK1, sRAGE and hCAP-18 were detected by ELISA. All the children in the study group were followed up for one year, and they were divided into poor prognosis group and good prognosis group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum DKK1, sRAGE and hCAP-18 in the diagnosis and prognosis of children.

with acute lymphoblastic leukemia. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of acute lymphoblastic leukemia. **Results** Compared with the control group, the levels of white blood cell count (WBC) and DKK1 in the study group were significantly increased, while the levels of sRAGE and hCAP-18 were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the standard risk children in the study group, the serum DKK1 level in children with moderate and high risk were significantly increased, and sRAGE and hCAP-18 levels were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$); compared with moderate risk children, the serum DKK1 level in high risk children was significantly increased, and the serum sRAGE and hCAP-18 levels were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined diagnosis of acute lymphoblastic leukemia by serum DKK1, sRAGE and hCAP-18 was significantly higher than that of serum DKK1, sRAGE and hCAP-18 alone ($Z = 2.820, P = 0.005$; $Z = 5.170, P < 0.001$; $Z = 5.272, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum WBC, DKK1, sRAGE and hCAP-18 were influential factors in the development of acute lymphoblastic disease ($P < 0.05$). After 1 year of follow-up, 26 cases were included in the poor prognosis group and 58 cases in the good prognosis group. Compared with the good prognosis group, the serum level of DKK1 in the poor prognosis group was significantly increased, and the levels of sRAGE and hCAP-18 were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with moderate risk patients in the poor prognosis group, the serum level of DKK1 in high risk patients was significantly increased, and the serum levels of sRAGE and hCAP-18 were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The AUC of poor prognosis of acute lymphoblastic leukemia assessed by serum DKK1, sRAGE, and hCAP-18 combined was significantly higher than the AUC of serum DKK1, sRAGE, and hCAP-18 alone ($Z = 2.312, P = 0.021$; $Z = 3.160, P = 0.002$; $Z = 2.926, P = 0.003$).

Conclusion Children with acute lymphoblastic leukemia have high expression of serum DKK1 and low expression of sRAGE and hCAP-18, and the combined detection of the above three indexes has a certain predictive value and prognostic assessment value for acute lymphoblastic leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; Dickkopf-1; soluble receptor for advanced glycation end-products; human cationic antimicrobial protein 18; diagnosis; prognosis

急性淋巴细胞白血病是一种恶性疾病，在儿童中常见，其特征是造血干细胞或祖细胞的分化阻断和增殖，如果不及时治疗，会迅速导致骨髓衰竭并最终死亡^[1]。即使采用最佳治疗方法，包括强化化疗和同种异体造血干细胞移植，也只有少数患者能够治愈^[2]。因此，寻找与急性淋巴细胞白血病相关的指标对疾病临床研究有重要价值。Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)是一种分泌蛋白，在胚胎发育中起着重要作用，是头部诱导、眼睛和肢体形成、脊椎和骨骼发育所必需的蛋白^[3]。DKK1 的过表达与多种疾病有关，包括多种类型的癌症^[4]。可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)在胃癌中表达水平显著降低，能够作为评估胃癌的生物学指标^[5]。sRAGE 在多发性骨髓瘤患者血清中呈低表达，对多发性骨髓有一定的诊断效能^[6]。血液中的人类阳离子抗菌蛋白-18(hCAP-18)源于骨髓^[7]，在伴有骨髓成熟停滞的先天性中性粒细胞减少症中，血液中 hCAP-18 水平较低，但在骨髓功能正常的自身免疫性中性粒细胞减少症中，hCAP-18 水平表达正常^[8]。目前有关 DKK1、sRAGE、hCAP-18 在急性淋巴细胞白血病患儿中的研究少有报道，因此本研究通过分析急性淋巴细胞白血病患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平变化，旨在探讨其在急性淋巴细胞白血病诊断和预后中的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月南京鼓楼医院集团宿迁医院收治的 84 例急性淋巴细胞白血病患儿作为研究组，其中男 44 例，女 40 例；年龄 6~10 岁，平均(8.50±1.20)岁；平均体质质量指数(BMI)为(21.52±2.30)kg/m²；分级：标危 28 例，中危 36 例，高危 20 例。另选取同期在南京鼓楼医院集团宿迁医院体检的 84 例健康儿童作为对照组，其中男 43 例，女 41 例；年龄 7~10 岁，平均(8.52±1.15)岁；平均 BMI 为(21.26±2.28)kg/m²。两组研究对象性别、年龄、BMI 比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。纳入标准：(1)急性淋巴细胞白血病患儿符合《中国儿童白血病诊疗现状》^[9]中的相关诊断标准；(2)首次确诊的患儿；(3)在本院进行规范化治疗的患儿。排除标准：(1)患有其他恶性肿瘤的患儿；(2)合并心脏、肝脏、肾脏功能异常的患儿；(3)患有免疫性疾病的患儿；(4)患有其他血液性疾病的患儿；(5)依从性差的患儿。本次研究已获得南京鼓楼医院集团宿迁医院医学伦理委员会批准(sqy2019012009)。所有研究对象的监护人均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象的舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、血红蛋白(Hb)水平及白细胞

计数(WBC)等临床资料。

1.2.2 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平检测 抽取研究组患儿入院当天及对照组儿童体检当天空腹静脉血 3 mL, 以 4 500 r/m 的速度离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 取上清液放置于-80℃冰箱内待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平, DKK1、sRAGE、hCAP-18 试剂盒分别购自上海生工生物工程有限公司、上海江莱生物科技有限公司、武汉华美生物工程有限公司, 货号分别为 D711029-0048、abs551008、CSB-E13000h, 试验重复 3 次取其均值。

1.2.3 预后 对所有患儿进行为期 1 年的随访, 记录患儿的预后状况。参考《血液病诊断及疗效标准》^[10]中的判定标准:治疗后效果不佳、复发甚至死亡为预后不良(预后不良组),治疗后完全缓解为预后良好(预后良好组)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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 检验, 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; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 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; 采用多因素 Logistic 回归分析影响急性淋巴细胞白血病的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组 DBP、SBP、WBC、Hb 水平比较

两组研究对象的 DBP、SBP 和 Hb 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组相比, 研究组患儿 WBC 显著升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组 DBP、SBP、WBC、Hb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)	Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
研究组	84	80.63 \pm 9.15	121.32 \pm 13.45	101.32 \pm 11.87	64.03 \pm 7.28
对照组	84	81.05 \pm 9.05	119.57 \pm 12.87	99.85 \pm 10.74	8.65 \pm 1.06
t		-0.299	0.862	0.842	68.993
P		0.765	0.390	0.401	<0.001

2.2 研究组与对照组血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较 与对照组相比, 研究组患儿血清 DKK1 水平显著升高, sRAGE、hCAP-18 水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 研究组不同危重级别患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较 中危和高危患儿血清 DKK1 水平显著高于标危患儿, 而 sRAGE、hCAP-18 水平显著低于标危患儿, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 高危患儿血清 DKK1 水平显著高于中危患儿, 而 sRAGE、hCAP-18 水平显著低于中危患儿, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 研究组与对照组血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	DKK1	sRAGE	hCAP-18
研究组	84	5.05 \pm 0.55	20.06 \pm 2.06	35.27 \pm 3.58
对照组	84	4.25 \pm 0.51	22.10 \pm 2.28	39.12 \pm 3.92
t		9.775	-6.085	-6.647
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 研究组不同危重级别患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

分级	n	DKK1	sRAGE	hCAP-18
标危	28	4.52 \pm 0.55	21.65 \pm 2.08	37.00 \pm 3.62
中危	36	5.12 \pm 0.57 [*]	20.05 \pm 2.06 [*]	35.12 \pm 3.58 [*]
高危	20	5.68 \pm 0.62 [#]	17.85 \pm 2.02 ^{*#}	33.10 \pm 3.52 ^{*#}
F		24.109	19.900	6.977
P		<0.001	<0.001	0.002

注:与标危患儿比较, * $P < 0.05$; 与中危患儿比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独及联合检测对急性淋巴细胞白血病的诊断价值 以对照组为阴性样本, 以研究组为阳性样本绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独诊断急性淋巴细胞白血病的曲线下面积(AUC)分别为 0.884(95%CI: 0.826 ~ 0.928)、0.773(95%CI: 0.703 ~ 0.834)、0.749(95%CI: 0.676 ~ 0.813), 灵敏度分别为 95.20%、90.70%、86.90%, 特异度分别为 67.90%、81.00%、51.00%, 最佳截断值分别为 4.366 ng/mL、20.833 ng/mL、38.841 ng/mL, 且血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合诊断急性淋巴细胞白血病的 AUC 为 0.937(95%CI: 0.889 ~ 0.969), 明显高于血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独诊断的 AUC ($Z = 2.820, P = 0.005; Z = 5.170, P < 0.001; Z = 5.272, P < 0.001$), 灵敏度为 85.10%, 特异度为 83.30%。见图 1。

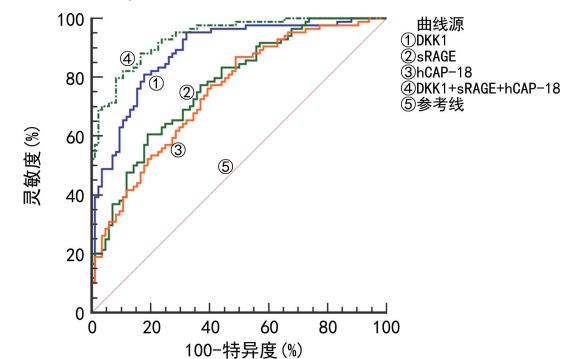


图 1 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独及联合诊断急性淋巴细胞白血病的 ROC 曲线

2.5 影响急性淋巴细胞白血病发生的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生急性淋巴细胞白血病(赋值: 是 = 1, 否 = 0)为因变量, 以 WBC、DKK1、sRAGE、hCAP-18 为自变量(原值输入), 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, WBC、DKK1、sRAGE、hCAP-18 均是急性淋巴细胞白血病发生的

影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 不同预后状态下血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较 本研究中预后不良组有 26 例患儿，预后良好组有 58 例患儿。与预后良好组相比，预后不良组患儿血清 DKK1 水平显著升高，sRAGE、hCAP-18 水平显著降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 影响急性淋巴细胞白血病发生的多因素

Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
WBC	0.814	0.217	14.088	<0.001	2.258	1.476~3.455
DKK1	0.477	0.106	20.290	<0.001	1.612	1.310~1.984
sRAGE	-0.601	0.261	5.311	0.021	0.548	0.329~0.914
hCAP-18	-1.370	0.352	15.157	<0.001	0.254	0.127~0.506

表 5 不同预后患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	DKK1	sRAGE	hCAP-18
预后不良组	26	5.66 ± 0.61	18.04 ± 1.98	32.29 ± 3.35
预后良好组	58	4.78 ± 0.52	20.97 ± 2.10	36.61 ± 3.68
t		6.792	-6.014	-5.109
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.7 预后不良组不同级别患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较 本研究预后不良组有中危患者 7 例，高危患者 19 例。高危患者 DKK1 水平显著高于低危患者，而 sRAGE、hCAP-18 水平显著低于低危患者，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 预后不良组不同级别患儿血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	DKK1	sRAGE	hCAP-18
中危	7	4.92 ± 0.58	19.52 ± 2.02	35.74 ± 3.36
高危	19	5.88 ± 0.62	17.50 ± 1.97	31.02 ± 3.34
t		-3.558	2.304	3.191
P		0.002	0.030	0.004

2.8 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 对急性淋巴细胞白血病患儿预后不良的预测价值 以预后良好组为阴性样本，预后不良组为阳性样本绘制 ROC 曲线。结果显示，血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 预测急性淋巴细胞白血病患儿预后不良的 AUC 分别为 0.903(95%CI: 0.818~0.956)、0.867(95%CI: 0.775~0.931)、0.891(95%CI: 0.804~0.948)，灵敏度分别为 80.80%、88.50%、88.50%，特异度分别为 91.40%、74.10%、81.00%，最佳截断值分别为 5.283、20.202、34.602 ng/mL，且血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合预测急性淋巴细胞白血病预后不良的 AUC 为 0.983(95%CI: 0.927~0.999)，明显高于血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独预测的 AUC($Z = 2.312, P = 0.021; Z = 3.160, P = 0.002; Z = 2.926, P = 0.003$)，灵敏度为 76.90%，特异度为

96.60%。见图 2。

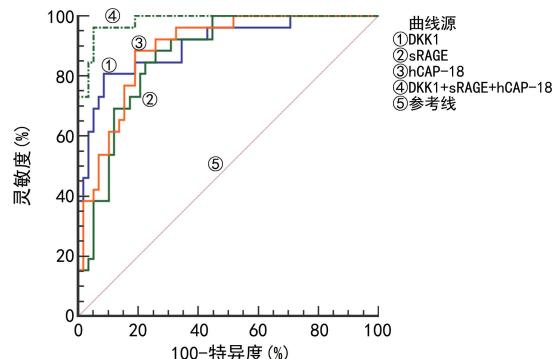


图 2 血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 单独及联合预测急性淋巴细胞白血病患儿预后不良价值的 ROC 曲线

3 讨 论

急性淋巴细胞白血病患儿常出现发烧、感染及贫血的症状，虽然近年来的医学水平不断提高，但仍然有部分患儿进行治疗后出现病情反复甚至死亡的状况^[11]。因此，寻找与急性淋巴细胞白血病相关的生物学指标对早期预测预后至关重要。

DKK1 是一种成骨细胞抑制剂和 Wnt 信号转导的负调节因子，对造血和骨骼发育都至关重要^[12]。DKK1 水平升高与引起多发性骨髓瘤和转移性乳腺癌的溶骨表型有关^[13]。在胰腺癌、胃癌、肝癌、肺癌和食道癌患者的血清学标本中也发现 DKK1 水平升高^[14]。DKK1 在范可尼贫血患者来源的细胞中过表达^[15]。本研究发现，研究组患儿血清 DKK1 水平显著高于对照组($P < 0.05$)，预后不良组患儿血清 DKK1 水平显著高于预后良好组($P < 0.05$)，表明 DKK1 水平与急性淋巴细胞白血病的发生有关，检测其水平能够评估患儿的预后状况。

研究表明，sRAGE 表达增强能够抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖，减缓疾病进展^[6]。在多发性骨髓瘤患者血清中，sRAGE 水平的降低与预后不良相关，sRAGE 水平降低和 AGFs/RAGE 轴激活促进癌细胞生长和迁移有关^[16]。本研究结果显示，研究组患儿血清 sRAGE 水平显著低于对照组($P < 0.05$)，预后不良组患儿血清 sRAGE 水平显著低于预后良好组($P < 0.05$)，提示 sRAGE 低表达可能促进急性淋巴细胞白血病的发生，sRAGE 水平降低是急性淋巴细胞白血病预后不良的警示性指标。

血浆 hCAP-18 水平降低与重度先天性中性粒细胞减少症患者的复发性牙周感染及白血病患儿的口腔黏膜炎有关^[17]。与非血液系统恶性肿瘤患儿或健康儿童相比，急性淋巴细胞白血病患儿和再生障碍性贫血患儿血清 hCAP-18 水平较低^[18]。患有损害骨髓生成疾病的(如急性白血病或再生障碍性贫血)的患者血清 hCAP-18 水平降低，而非血液系统恶性肿瘤患儿的 hCAP-18 水平与健康儿童相当^[18]。在再生障碍性贫血患者中，免疫介导的造血干细胞破坏导致骨髓细胞减退，低 hCAP-18 水平反映了骨髓生成功能受损^[19]。本研究结果显示，研究组患儿血清 hCAP-18

水平显著低于对照组($P < 0.05$)，预后不良组患儿血清 hCAP-18 水平显著低于预后良好组($P < 0.05$)，表明 hCAP-18 水平与急性淋巴细胞白血病的发生有一定的关联，且与急性淋巴细胞白血病患儿预后有关。

与研究组标危患儿相比，中危和高危患儿血清 DKK1 水平显著升高，sRAGE、hCAP-18 水平显著降低；与中危患儿相比，高危患儿血清 DKK1 水平显著升高，sRAGE、hCAP-18 水平显著降低，提示 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平与急性淋巴细胞白血病患儿病情严重程度有关。与预后不良组中危患儿相比，高危患儿 DKK1 水平显著升高，sRAGE、hCAP-18 水平显著降低，进一步提示 DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平能够影响急性淋巴细胞白血病患儿的预后。李运玲等^[20]研究发现，血清乳酸脱氢酶单独预测急性淋巴细胞白血病预后不良的灵敏度为 80.00%，AUC 为 0.895。本研究中血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合预测急性淋巴细胞白血病患儿预后不良的 AUC 为 0.983，灵敏度为 76.90%，显著高于李运玲等^[20]等的研究结果。本研究中，血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合诊断急性白血病的 AUC 显著高于各指标单独诊断的 AUC($P < 0.05$)，且多因素 Logistic 回归分析结果显示，WBC、DKK1、sRAGE、hCAP-18 水平是急性淋巴细胞白血病发生的影响因素($P < 0.05$)，进一步表明血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 与急性淋巴细胞白血病发生有关，且三者对急性淋巴细胞白血病的诊断有一定的辅助价值。血清 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合预测急性淋巴细胞白血病患儿预后不良的 AUC 明显高于各指标单独预测的 AUC($P < 0.05$)，表明 DKK1、sRAGE、hCAP-18 联合检测可能有助于预后状况的预测。上述结果表明，对于血清 DKK1 高表达，sRAGE、hCAP-18 低表达的急性淋巴细胞白血病患儿，应进行早期诊断及预后评估并制订合理的治疗方案。

综上所述，急性淋巴细胞白血病患儿血清 DKK1 高表达，sRAGE、hCAP-18 低表达，且三者联合检测对急性淋巴细胞白血病具有一定的诊断和预后不良的预测价值。但本研究的样本量有限，后续将加大样本数量并且延长随访时间，优化试验步骤，深入探讨其作用机制。

参考文献

- [1] 张然然,任媛媛,张小燕,等.以急性淋巴细胞白血病首诊的儿童慢性粒细胞白血病临床特征分析[J].国际儿科学杂志,2021,48(4):286-290.
- [2] 刘扬.抗 Tim-3 单抗联合化疗药物对同种异体造血干细胞移植后淋巴瘤复发和黑色素瘤的治疗研究[D].武汉:华中科技大学,2017.
- [3] 蒙珊,周美玲,白改改. Dickkopf(DKK1)在多发性骨髓瘤骨病中的作用及其靶向治疗的研究进展[J].肿瘤,2011,31(3):273-276.
- [4] 陈娟,杨红忠.分泌蛋白 DKK1(Dickkopf-1)在非小细胞肺癌患者血清及组织中的表达及其意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2014(3):10-15.
- [5] 金静,林青,黄鑫,等.sRAGE、CEA 和 CA-199 在胃癌患者中的表达及联合诊断价值[J].蛇志,2023,35(1):38-41.
- [6] ALLEGRA A, MUSOLINO C, PACE E, et al. Evaluation of the AGE/sRAGE axis in patients with multiple myeloma[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(3):55-65.
- [7] 王娟,曾爱明,梁树芬.血清 HMGB1、sRAGE 在初诊多发性骨髓瘤的诊断、疗效监测及预后中的价值[J].中国实验血液学杂志,2022,30(2):493-500.
- [8] 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.
- [9] 向日葵儿童.中国儿童白血病诊疗现状[J].癌症康复,2019,2(3):1-2.
- [10] 陈益飞,曲红,姜璐.血液病诊断及疗效标准[J].健康大视野,2013,21(019):517-517.
- [11] 孙慧宇,李梅君.替加环素治疗成人急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏伴发热疗效及对患者凝血功能、炎症因子的影响[J].陕西医学杂志,2021,50(11):1437-1440.
- [12] 王露霏,白丁,韩向龙.Wnt 信号通路拮抗 Ndkk1 调节骨代谢的最新进展[J].中国组织工程研究,2013,17(2):337-341.
- [13] SHAILESH H, SIVEEN K S, SIF S. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) activates WNT/ β -catenin signalling in breast cancer cells via epigenetic silencing of DKK1 and DKK3[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(3):1583-1600.
- [14] D' AMICO L, MAHAJAN S, CAPIETTO A H, et al. Dickkopf-related protein 1 (Dkk1) regulates the accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in cancer[J]. J Exp Med, 2016, 213(5):827-840.
- [15] 李胜利.多发性骨髓瘤骨髓间充质干细胞的生物学特征和临床意义[D].济南:山东大学,2017.
- [16] AL-KURAISHY H M, AL-GAREEB A I, MOHAMMED A A, et al. The potential Link between Covid-19 and multiple myeloma: a new saga[J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10(12):e701.
- [17] JACKMANN N, ENGLUND S, FRISK P, et al. The human cathelicidin hCAP-18 in serum of children with haematological diseases[J]. Br J Haematol, 2022, 198(6):1023-1031.
- [18] YE Y, CARLSSON G, KARLSSON-SJÖBERG J M T, et al. The antimicrobial propeptide hCAP-18 plasma levels in neutropenia of various aetiologies: a prospective study [J]. Sci Rep, 2015, 5:11685.
- [19] 沈安令,周芳.单倍体相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血患者的研究现状[J].国际输血及血液学杂志,2023,46(2):121-127.
- [20] 李运玲,李战华,周令,等.血清乳酸脱氢酶,胰岛素样生长因子-1,铁蛋白在急性淋巴细胞白血病患儿中的变化及预后价值[J].河南医学研究,2022,31(16):2957-2960.