

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.014

论著·临床

儿童急性淋巴细胞白血病血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达及临床意义

卫雪利, 费英山, 张银娟, 刘静, 马金海

基金项目: 宁夏回族自治区自然科学基金(2018AAC02143)

作者单位: 750003 银川, 宁夏医科大学总医院儿内科(卫雪利、张银娟、刘静、马金海), 新生儿科(费英山)

通信作者: 马金海, E-mail: makhcn@163.com

【摘要】目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)血清糖基磷脂酰肌醇锚附着蛋白1(GPAA1)和 Endocan mRNA 表达及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月宁夏医科大学总医院儿内科收治 ALL 患儿 86 例为 ALL 组,根据 1 年后是否复发分为未复发亚组 70 例与复发亚组 16 例,另选取医院同期体检健康儿童 54 例为健康对照组,采用 qPCR 法检测血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达。采用 Pearson 相关性分析 ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 与 Endocan mRNA 表达的相关性,多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿复发的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达对 ALL 患儿复发的预测价值。结果 ALL 组血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达高于健康对照组($t = 13.375, 17.485, P$ 均 < 0.001)。复发亚组血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达水平高于未复发亚组($t = 4.069, 3.791, P$ 均 < 0.001)。Pearson 相关性分析显示,血清 GPAA1 mRNA 表达与 Endocan mRNA 表达呈正相关($r = 0.564, P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,免疫表型 T-ALL、WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、混合谱系白血病重排、危险度分型中高危及血清 GPAA1、Endocan mRNA 高表达为 ALL 患儿复发的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.958(1.612 ~ 4.748)、1.465(1.076 ~ 1.995)、1.979(1.094 ~ 3.581)、2.854(2.327 ~ 5.916)、1.512(1.054 ~ 2.170)、2.133(1.080 ~ 4.214)]。ROC 曲线分析显示,血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达及二者联合预测 ALL 患儿复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.786、0.784、0.866,二者联合预测 ALL 患儿复发的 AUC 大于单独预测($Z = 2.574, 2.919, P = 0.010, 0.004$)。结论 儿童 ALL 血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达上调,为 ALL 患儿复发的独立危险因素,可作为 ALL 患儿复发的预测指标。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病;糖基磷脂酰肌醇锚附着蛋白1;Endocan;复发;儿童**【中图分类号】** R733.71**【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of serum GPAA1 and Endocan mRNA in children with acute lymphoblastic leukemia

Wei Xueli*, Fei Yingshan, Zhang Yinjuan, Liu Jing, Ma Jinhai. * Department of Pediatrics, General Hospital of Ningxia Medical University, Ningxia Province, Yinchuan 750003, China

Corresponding author: Ma Jinhai, E-mail: makhcn@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (2018AAC02143)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of glycosylphosphatidylinositol anchored protein 1 (GPAA1) and Endocan mRNA in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Eighty-six children with ALL who were admitted to the Department of Pediatrics of the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2018 to January 2021 were selected as the ALL group. They were divided into 70 non relapse subgroups and 16 relapse subgroups according to whether they recurred one year later. In addition, 54 healthy children who were examined at the same time in the hospital were selected as the healthy control group. The expression of serum GPAA1 and Endocan mRNA was detected by qPCR method. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of serum GPAA1 mRNA and Endocan mRNA in children with ALL, multifactor logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the recurrence of children with ALL, and the predictive value of serum GPAA1 and Endocan mRNA expression on the recurrence of children with ALL was analyzed by the subject's work characteristic curve (ROC). **Results** The expression of GPAA1 and Endocan mRNA in serum of ALL group was higher than that of healthy control group ($t = 13.375, 17.485, P < 0.001$). The expression levels of serum GPAA1 and Endocan mRNA in the recurrent subgroup

were higher than those in the non-recurrent subgroup ($t = 4.069, 3.791, P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that the expression of GPAA1 mRNA in serum was positively correlated with that of Endocan mRNA ($r = 0.564, P < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that the immune phenotype T-ALL and $WBC \geq 50 \times 10^9/L$, mixed lineage leukemia rearrangement, middle and high risk of risk classification, and high expression of serum GPAA1 and Endocan mRNA were independent risk factors for relapse in children with ALL [OR (95% CI) = 1.958 (1.612 - 4.748), 1.465 (1.076 - 1.995), 1.979 (1.094 - 3.581), 2.854 (2.327 - 5.916), 1.512 (1.054 - 2.170), 2.133 (1.080 - 4.214)]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum GPAA1, Endocan mRNA expression and their combined prediction of relapse in children with ALL were 0.786, 0.784 and 0.866, respectively. The AUC of the combined prediction of relapse in children with ALL was greater than that of the single prediction ($Z = 2.574, 2.919, P = 0.010, 0.004$). **Conclusion** The up-regulated expression of serum GPAA1 and Endocan mRNA in children with ALL is an independent risk factor of relapse in ALL children, and can be used as a predictor of relapse in ALL children.

【Key words】 Acute lymphoblastic leukemia; Glycosylphosphatidylinositol anchor attachment 1; Endocan; Recurrence; Children

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种恶性造血系统疾病, 因造血功能被破坏, 可引起贫血、感染、出血和组织浸润等一系列临床症状, 我国每年新发儿童白血病 1.5 万例, 其中儿童 ALL 占 70% ~ 80%, 是儿童最常见的恶性肿瘤^[1-2]。尽管国际上对 ALL 有较统一的诊断标准和不同系统治疗方案, 但仍有部分儿童 ALL 会出现复发, 其病理生理机制是研究热点。肿瘤发生发展是多基因、多因素参与的复杂过程, 糖基磷脂酰肌醇锚附着蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol anchor attachment 1, GPAA1) 是糖基磷脂酰肌醇转移酶的关键亚基, 参与糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚结合到前体蛋白质上的过程, 介导 GPI 锚定相关蛋白质^[3]。研究显示, GPAA1 过表达参与黑色素瘤、肝癌发生发展^[4-5]。Endocan 是一种内皮细胞特异性分子, 参与体内炎症反应、血管生成和细胞周期、迁移、凋亡等调控^[6]。既往研究报道, Endocan 在伴发热性中性粒细胞减少症的儿童血清中升高, 有助于监测白血病儿童有无发热性中性粒细胞减少症^[7]。目前, 关于 GPAA1、Endocan mRNA 与儿童 ALL 的关系和临床意义尚不明确, 本研究通过检测 ALL 患儿血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达, 探讨二者与儿童 ALL 临床病理特征的关系及对 ALL 患儿复发的预测价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月宁夏医科大学总医院儿内科收治 ALL 患儿 86 例为 ALL 组, 其中男 53 例, 女 33 例; 年龄 2 ~ 14 (7.20 ± 1.23) 岁, 根据 1 年后是否复发分为未复发亚组 70 例与复发亚组 16 例。与未复发亚组比较, 复发亚组 ALL 患儿免疫表型 T-ALL、 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 、混合谱系白血病 (MLL) 重排阳性、有淋巴结肿大、危险度分型中高危

占比及血清 GPAA1、Endocan mRNA 水平升高 ($P < 0.05$), 而 2 组性别、年龄、血红蛋白、BCR/ABL 等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。另选取同期医院体检健康儿童 54 例为健康对照组, 男 33 例, 女 21 例; 年龄 1 ~ 14 (7.17 ± 1.37) 岁; 2 组儿童性别、年龄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 (2017-063), 受试儿家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 未复发亚组与复发亚组 ALL 患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of ALL children in non recurrent subgroup and recurrent subgroup

项 目	未复发亚组 (n = 70)	复发亚组 (n = 16)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	43 (61.43)	10 (62.50)	0.006	0.937
[例 (%)]				
女	27 (38.57)	6 (37.50)		
年龄				
≥ 10 岁	24 (34.29)	9 (56.25)	2.657	0.103
[例 (%)]				
< 10 岁	46 (65.71)	7 (43.75)		
免疫表型				
T-ALL	21 (30.00)	11 (68.75)	8.370	0.004
[例 (%)]				
B-ALL	49 (70.00)	5 (31.25)		
血红蛋白				
≥ 90 g/L	30 (42.86)	4 (25.00)	1.737	0.187
[例 (%)]				
< 90 g/L	40 (57.14)	12 (75.00)		
WBC				
$\geq 50 \times 10^9/L$	42 (60.00)	15 (93.75)	6.637	0.010
[例 (%)]				
$< 50 \times 10^9/L$	28 (40.00)	1 (6.25)		
BCR/ABL				
阳性	3 (4.29)	3 (18.75)	2.265	0.132
[例 (%)]				
阴性	67 (95.71)	13 (81.25)		
MLL 重排				
阳性	2 (2.86)	6 (37.50)	14.657	< 0.01
[例 (%)]				
阴性	68 (97.14)	10 (62.50)		
淋巴结肿大				
有	38 (54.29)	13 (81.25)	3.923	0.048
[例 (%)]				
无	32 (45.71)	3 (18.75)		
危险度分型				
低危	55 (78.57)	4 (25.00)	17.353	< 0.01
[例 (%)]				
中高危	15 (21.43)	12 (75.00)		
GPAA1 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	7.39 ± 2.31	9.94 ± 2.03	4.069	< 0.01
Endocan mRNA ($\bar{x} \pm s$)	4.96 ± 1.25	6.35 ± 1.61	3.791	< 0.01

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“儿童急

性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018 年版)”^[8]诊断标准;②初诊,入院前未接受任何抗肿瘤治疗;③接受中国儿童白血病协作组-ALL2008 方案^[9]治疗;④年龄≤14 岁。(2)排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②合并其他血液系统疾病;③合并免疫系统疾病;④先天性畸形;⑤合并严重心、肝、肾功能损害;⑥难治性 ALL;⑦不能进行随访或中途失访。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达检测:收集 ALL 患儿确诊当日和健康对照组体检时空腹静脉血 3 ml,离心留取血清保存于 -80℃ 冰箱中待测。Trizol 法(北京凯诗源生物科技有限公司)提取血清总 RNA, TB Green Premix Ex TaqTM试剂盒(武汉科昊佳生物科技有限公司)逆转录合成 cDNA,按照 SYBR Green qPCR Mix 试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司)说明书进行 PCR 扩增。引物设计合成由广州锐博生物技术有限公司完成:GPAA1 上游引物:5'-TCTCAAG-GCTCTGGAACG-3',下游引物:5'-GCCCCACACCCT-GTGATG-3';GPAA1 内参 GAPDH 上游引物:5'-CCTG-GCACCAGCACAAT-3',下游引物:5'-TGCCGTAGGT-GTCCCTTTG-3';Endocan mRNA 上游引物:5'-GGTG-GACTGCCCTCAACACT-3',下游引物:5'-AAGGTGC-CGTAGGGACAGTCT-3';Endocan 内参 GAPDH 上游引物:5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTTGGT-3',下游引物:5'-CATGTGGCCATGAGGTCCACCAC-3'。反应条件:95℃ 90 s,95℃ 30 s,63℃ 30 s,72℃ 15 s,循环 40 次后进行熔融曲线分析,2^{-ΔΔCT}法计算血清 GPAA1、Endocan mRNA 相对表达量。

1.3.2 随访情况:所有 ALL 患儿经规范治疗后通过电话或门诊方式随访 1 年,观察 ALL 患儿复发情况。以治疗后再次出现骨髓中原始/幼稚淋巴细胞 >5% 定义为复发^[8]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;Pearson 相关性分析 ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 与 Endocan mRNA 表达的相关性;多因素 Logistic 回归分析 ALL 患儿复发的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达对 ALL 患儿复发的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Hanley & McNeil 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达比较

ALL 组血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达水平为(8.36 ± 2.29)、(5.62 ± 1.13),高于健康对照组的(4.07 ± 1.50)、(2.37 ± 1.03),差异有统计学意义(*t* = 13.375、17.485,*P* 均 < 0.001)。

2.2 不同预后亚组间 ALL 患儿血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达比较 复发亚组血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达水平为(9.94 ± 2.03)、(6.35 ± 1.61),高于未复发亚组的(7.39 ± 2.31)、(4.96 ± 1.25),差异有统计学意义(*t* = 4.069、3.791,*P* 均 < 0.001)。

2.3 ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 与 Endocan mRNA 表达的相关性 ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 表达与 Endocan mRNA 表达呈正相关(*r* = 0.564,*P* < 0.001)。

2.4 ALL 患儿复发的多因素 Logistic 回归分析 随访 1 年,ALL 患儿 86 例复发 16 例(18.60%)。以 ALL 患儿是否复发(是“1”,否为“0”)为因变量,以免疫表型(T-ALL 为“1”,B-ALL 为“0”)、WBC(≥50 × 10⁹/L 为“1”,<50 × 10⁹/L 为“0”)、MLL 重排(阳性为“1”,阴性为“0”)、淋巴结肿大(有为“1”,无为“0”)、危险度分型(中高危为“1”,低危为“0”)、GPAA1 mRNA(原值录入)、Endocan mRNA(原值录入)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示,T-ALL、WBC ≥ 50 × 10⁹/L、MLL 重排阳性、危险度分型中高危及血清 GPAA1 mRNA 升高、Endocan mRNA 升高为 ALL 患儿复发的独立危险因素(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 ALL 患儿复发的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate Logistic regression analysis of relapse in ALL children

因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
T-ALL	0.685	0.260	4.758	0.029	1.958	1.612 ~ 4.748
WBC ≥ 50 × 10 ⁹ /L	0.382	0.158	4.758	0.029	1.465	1.076 ~ 1.995
MLL 重排阳性	0.683	0.303	5.780	0.016	1.979	1.094 ~ 3.581
淋巴结肿大	0.568	0.638	3.365	0.067	1.765	0.505 ~ 6.169
危险度分型中高危	1.082	0.340	6.109	0.013	2.854	2.327 ~ 5.916
GPAA1 mRNA 升高	0.414	0.184	5.042	0.025	1.512	1.054 ~ 2.170
Endocan mRNA 升高	0.758	0.347	6.839	0.009	2.133	1.080 ~ 4.214

2.5 血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达预测 ALL 患儿复发的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 GPAA1、Endocan mRNA 及二者联合预测 ALL 患儿复发的 AUC 分别为 0.786、0.784、0.866,二者联合预测 ALL 患儿复发的 AUC 大于各项单独预测(*Z* = 2.574、2.919,*P* = 0.010、0.004),见表 3、图 1。

3 讨论

ALL 是起源于 T 系或 B 系淋巴细胞在髓内异常增生的恶性肿瘤,其特征是造血细胞的克隆性增殖停

表 3 血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达预测 ALL 患儿复发的价值

Tab.3 The value of serum GPAA1, Endocan mRNA expression in predicting relapse in children with ALL

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
GPAA1 mRNA	8.51	0.786	0.684 ~ 0.867	0.812	0.729	0.541
Endocan mRNA	5.68	0.784	0.683 ~ 0.866	0.750	0.743	0.493
二者联合	—	0.866	0.799 ~ 0.944	1.000	0.714	0.714

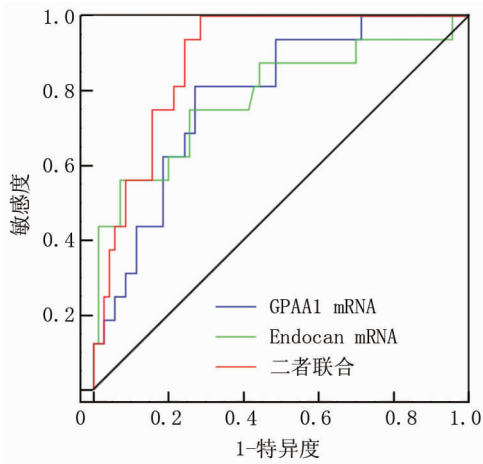


图 1 血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达单独及联合预测 ALL 患儿复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting recurrence of ALL children by serum GPAA1, Endocan mRNA expression alone or jointly

滞 in 原始的低分化阶段, 细胞功能失调的白细胞进入血液循环后可渗入全身组织器官, 导致正常血细胞数量逐渐减少^[10]。目前, ALL 发病机制仍未完全明确, 可能与病毒感染、理化刺激、遗传缺陷等有关^[11]。尽管近年来随着现代免疫学、分子生物学和遗传技术的进步, 对 ALL 病因和机制有了更深层的认识, 临床诊断和个体化治疗方案不断完善, 儿童 ALL 的 5 年生存率可达 90%, 但仍有 20% ~ 30% 的患儿可再次复发, 复发的患儿生存率不足 50%^[12-14]。因此有必要进一步研究 ALL 患儿复发相关调控机制, 对改善 ALL 患儿治疗策略和预后十分重要。

蛋白质翻译后修饰几乎参与细胞所有的生命活动过程, 能通过影响蛋白质结构、功能和其参与的分子网络系统等, 协同或竞争地调控蛋白质功能, 参与肿瘤发生发展^[15]。GPI 与蛋白质 C 末端以共价形式相连接, 是真核生物中一种常见的蛋白质翻译后修饰, GPI 修饰的蛋白质能通过 GPI 锚定于细胞膜的外叶, 调节锚定蛋白结构和功能, 参与炎症反应、信号转录、蛋白降

解、染色体稳定、细胞增殖、细胞死亡等生物学过程^[16]。既往研究证实, GPI 能通过锚定癌胚抗原参与肿瘤进展, 也能通过锚定基质金属蛋白酶促进肿瘤细胞上皮-间充质转化^[17]。糖基磷脂酰肌醇转移酶是 GPI 锚合成不可缺少的物质, GPAA1 则是糖基磷脂酰肌醇转移酶的一个关键亚基, 自身不参与 GPI 锚合成, 但能通过催化 GPI 末端与蛋白质 C 末端形成酰胺键, 使 GPI 锚定蛋白质^[3]。GPAA1 参与促进 GPI 锚定蛋白质, 而 GPI 能通过锚定相关蛋白参与肿瘤发生发展。研究发现, 在胃癌中 GPAA1 过表达能促进 GPI 锚定相关蛋白以激活 ERBB 信号通路, 促进胃癌生长和转移^[18]。然而关于 GPAA1 与儿童 ALL 的关系尚不明确。本研究结果显示, ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 表达明显上调, 为 ALL 患儿复发的独立危险因素, 说明 GPAA1 mRNA 参与儿童 ALL 发生发展。其机制可能与 GPAA1 高表达能促进 GPI 锚定蛋白表达, 激活 c-myc 基因有关。c-myc 是一种原癌基因, 能通过扩增和染色体易位重排方式激活, 参与包括 ALL 在内的几乎所有的恶性肿瘤进展^[19]。Zhang 等^[20] 研究发现, GPAA1 与 c-myc 均定位于人染色体 8q24, 荧光素酶报告基因证实 GPAA1 能靶向上调 c-myc 促进 ALL 细胞恶性进展。

尽管 ALL 是一种“液体”肿瘤, 但 ALL 仍然存在骨髓血管新生现象, 骨髓血管新生能通过增加骨髓血管密度促进 ALL 进展^[21]。血管内皮细胞的新陈代谢对骨髓血管新生至关重要, Endocan 是主要由活化细胞分泌并受多种细胞因子调节的可溶性硫酸皮肤素糖蛋白, 能通过多种信号转导途径参与炎症反应、血管生成、维持血管内皮完整等众多病理生理过程^[22]。既往研究发现, Endocan 能介导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通过促进血管新生参与糖尿病视网膜病变进展^[23]。近年研究发现, Endocan 介导的血管新生等过程也参与多种恶性肿瘤进展, 如 Endocan 能通过介导 VEGF 诱导浸润性膀胱癌血管生成, 促进肿瘤进展^[24]。在乳腺癌耐药性研究中, Endocan 过表达能增加乳腺癌放疗耐药性, 敲除 Endocan 能抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭^[25]。本研究结果显示, ALL 患儿血清 Endocan mRNA 表达明显上调, 分析是 ALL 患儿因血液系统异常引起的血小板异常、凝血因子异常、白细胞浸润等损伤血管内皮, 导致血管内皮活化释放 Endocan。进一步分析显示, 血清 Endocan mRNA 高表达为 ALL 患儿复发的独立危险因素, 说明 Endocan mRNA 参与儿童 ALL 发生发展。分析与 Endocan 能通过介导 VEGF 促进骨髓血管新生,

进而促进 ALL 进展有关。VEGF 是介导血管新生的关键调节因子,参与白血病骨髓血管新生过程,Endocan 能通过磷脂酰肌醇 3-激酶途径上调 VEGF 表达^[26]。本研究结果还显示,T-ALL、WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、MLL 重排、危险度分型中高危也能独立影响 ALL 患儿复发,分析原因:研究表明,T-ALL 在确诊时至少属于中危危险度分型,且在诱导缓解过程中对药物反应不如 B-ALL 敏感,因此更容易复发^[14]。WBC 增加是 ALL 患者最常见表现,与造血细胞恶性增生进入外周血循环有关,WBC 越高反映 ALL 患儿髓内异常增生越严重,因此复发风险更高。MLL 重排能通过产生嵌合基因促进致癌融合蛋白转录,对白血病细胞增殖和自我更新具有重要作用,研究显示,尽管 MLL 重排在儿童 ALL 中发生率较低,但 79% 的 ALL 患儿复发与其相关^[27]。危险度分型是临床常用的儿童 ALL 危险度分组标准,中高危反映 ALL 患儿初始肿瘤细胞遗传学特征更严重,对治疗的敏感性更差,因此复发风险增加^[8]。本研究通过相关性分析发现,ALL 患儿血清 GPAA1 mRNA 表达与 Endocan mRNA 表达呈正相关,提示 GPAA1 可能和 Endocan 共同参与 ALL 患儿复发,其机制可能是 GPAA1 能促进 GPI 锚定 Endocan 蛋白质,促进 Endocan 表达,但具体机制还需进一步研究。最后本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 GPAA1、Endocan mRNA 可单独作为 ALL 患儿复发的预测指标,且联合检测血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达能提升预测价值,但仍需多中心大样本研究证实。

综上所述,ALL 患儿血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达升高,为 ALL 患儿复发的独立危险因素,可作为 ALL 患儿复发的辅助预测指标,且二者联合能提升辅助预测价值。由于研究时间限制,未进一步分析血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达与儿童 ALL 长期预后的关系,有待进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

卫雪利:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;费英山:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析,论文审核;张银娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘静:课题设计,论文修改;马金海:设计研究方案,论文审核

参考文献

[1] 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. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2021. 09. 001. Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treat-

ment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2021. 09. 001.

[2] Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(3): 420-444. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2021. 6987.

[3] Xu Y, Jia G, Li T, et al. Molecular insights into biogenesis of glycosylphosphatidylinositol anchor proteins [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2617. DOI: 10. 1038/s41467-022-30250-6.

[4] Gao Y, Li Y, Niu X, et al. Identification and validation of prognostically relevant gene signature in melanoma [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5323614. DOI: 10. 1155/2020/5323614.

[5] Ge S, Zhang Q, Yang X. GPAA1 promotes the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by binding to RNA-binding protein SF3B4 [J]. Oncol Lett, 2022, 23(5): 160. DOI: 10. 3892/ol. 2022. 13280.

[6] 隋清爽, 孙敬霞, 袁磊, 等. 内皮细胞特异性分子与子痫前期关系的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(2): 169-173. DOI: 10. 12280/gjfcx. 20200798. Sui XS, Sun JX, Yuan J, et al. Research progress on the relationship between Endocan and Pre-Eclampsia [J]. Journal of International Obstetrics And Gynecology, 2021, 48(2): 169-173. DOI: 10. 12280/gjfcx. 20200798.

[7] Kiral E, Dinleyici EC, Bozkurt-Turhan A, et al. Serum Endocan levels in children with febrile neutropenia [J]. Hematol Rep, 2016, 8(1): 6110. DOI: 10. 4081/hr. 2016. 6110.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018 年版) [EB/OL]. (2018-10-16) [2022-05-31]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/10/201810-16180401747.doc>.

[9] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2014. 09. 001. Hematology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of "Chinese Journal of Pediatrics". Recommendations for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children (the fourth revision) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2014, 52(9): 641-644. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2014. 09. 001.

[10] Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(1): 81-112. DOI: 10. 6004/jnccn. 2020. 0001.

[11] Pastorcak A, Domka K, Fidyk K, et al. Mechanisms of immune evasion in acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(7): 1536. DOI: 10. 3390/cancers13071536.

[12] Tang J, Yu J, Cai J, et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradi-

- ation [J]. *Blood*, 2021, 138 (4): 331-343. DOI: 10. 1182/blood. 2020010438.
- [13] 蔡娇阳,王宁玲,蒋慧,等. 儿童急性淋巴细胞白血病 2005 方案多中心远期临床报告[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(7): 511-517. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 07. 008.
- Cai JY, Wang NL, Jiang H, et al. Long-term results of multicenter study based on childhood acute lymphoblastic leukemia 2005 protocol [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2018, 56 (7): 511-517. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 07. 008.
- [14] 林艳艳,许岩,李慧. 儿童急性淋巴细胞白血病化学治疗常规药物耐药机制的研究进展[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2022, 42(2): 211-217. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2022. 02. 012.
- Lin YY, Xu Y, Li H. Progress in research on the mechanism of drug resistance to conventional chemotherapeutic drugs in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University; Medical Science*, 2022, 42 (2): 211-217. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2022. 02. 012.
- [15] 耿楼,顾文莉. 蛋白质的翻译后修饰与肿瘤代谢[J]. *生命的化学*, 2020, 40(4): 600-606. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20190387.
- Geng L, Gu WL. Protein post-translational modifications and tumor metabolism [J]. *Chemistry of Life*, 2020, 40 (4): 600-606. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20190387.
- [16] 陈茜茜,王立萍,余雯静,等. 糖基转移酶超家族在肿瘤转移中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44 (10): 877-887. DOI: 10. 16476/j. pibb. 2017. 0314.
- Chen XX, Wang LP, Yu WJ, et al. The role of glycosyltransferase superfamily in tumor metastasis [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2017, 44 (10): 877-887. DOI: 10. 16476/j. pibb. 2017. 0314.
- [17] Yip C, Foidart P, Noel A, et al. MT4-MMP: The GPI-anchored membrane-type matrix metalloproteinase with multiple functions in diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (2): 354. DOI: 10. 3390/ijms20020354.
- [18] Zhang XX, Ni B, Li Q, et al. GPA1 promotes gastric cancer progression via upregulation of GPI-anchored protein and enhancement of ERBB signalling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 214. DOI: 10. 1186/s13046-019-1218-8.
- [19] 刘雅惠,高露,王亚菁,等. c-Myc 调控肿瘤代谢作用机制的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(3): 379-386. DOI: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 20210316.
- Liu YH, Gao L, Wang YJ, et al. Advances in the research on mechanism of tumor metabolism regulated by c-Myc [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2021, 52(3): 379-386. DOI: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 20210316.
- [20] Zhang JX, Wang JH, Sun XG, et al. GPA1 promotes progression of childhood acute lymphoblastic leukemia through regulating c-myc [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (9): 4931-4939. DOI: 10. 26355/eurrev_202005_21182.
- [21] Simioni C, Conti I, Varano G, et al. The complexity of the tumor microenvironment and its role in acute lymphoblastic leukemia: Implications for therapies [J]. *Front Oncol*, 2021, 5 (11): 673506. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 673506.
- [22] 周福亮,贾大林. 内皮细胞特异分子-1 在心血管疾病中的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(5): 554-557. DOI: 10. 16695/j. cnki. 1006-2947. 2018. 05. 028.
- Zhou FL, Jia DL. Advance of serum endothelial cell-specific molecule 1 in the cardiovascular diseases [J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2018, 24(5): 554-557. DOI: 10. 16695/j. cnki. 1006-2947. 2018. 05. 028.
- [23] Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, et al. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40 (3): 321-331. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 921312.
- [24] Roudnicky F, Poyet C, Wild P, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (3): 1097-1106. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-12-1855.
- [25] Jin H, Rugira T, Ko YS, et al. ESM-1 overexpression is involved in increased tumorigenesis of radiotherapy-resistant breast cancer cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (6): 1363. DOI: 10. 3390/cancers12061363.
- [26] Song M, Wang H, Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 103. DOI: 10. 1186/s13643-020-01368-9.
- [27] 刘青,张娜,邵静波,等. MLL 基因重排阳性的儿童急性白血病患者临床特点及预后分析[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2021, 41(7): 903-909. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2021. 07. 009.
- Liu Q, Zhang N, Shao JB, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric acute leukemia patients with MLL gene rearrangements [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University; Medical Science*, 2021, 41 (7): 903-909. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2021. 07. 009.

(收稿日期: 2022 - 07 - 17)

(上接 1074 页)

- [23] Lanchou J, Corbel M, Tanguy M, et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (2): 536-542. DOI: 10. 1097/01. CCM. 0000048626. 02184. F8.
- [24] Liang Y, Yang N, Pan G, et al. Elevated IL-33 promotes expression of

MMP2 and MMP9 via activating STAT3 in alveolar macrophages during LPS-induced acute lung injury [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 52. DOI: 10. 1186/s11658-018-0117-x.

- [25] Liang Q, Lin Q, Li Y, et al. Effect of SIS3 on extracellular matrix remodeling and repair in a lipopolysaccharide-induced ARDS rat model [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6644687. DOI: 10. 1155/2020/6644687.

(收稿日期: 2022 - 07 - 25)