

• 论 著 •

TIM-3 及 NTN-1 水平与 B-ALL 复发风险的关系研究*

廖 婷¹, 魏利华¹, 李绍琴²

资阳市中心医院:1. 儿内科;2. 药剂科, 四川资阳 641300

摘要:目的 探讨血清 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(TIM-3)及神经轴突导向因子-1(NTN-1)水平与急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)复发风险的关系。方法 选取 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日该院诊治的 B-ALL 患儿 60 例作为研究对象。根据患儿的融合基因表达情况,将其分为融合基因阳性组(26 例)和融合基因阴性组(34 例)。对比融合基因阴性组和融合基因阳性组入院时的血常规、炎症因子水平、TIM-3 及其配体半乳糖凝集素-9(Gal-9)、NTN-1 及其下游蛋白磷酸化蛋白激酶 B(pAKT)、蛋白激酶 B(AKT)水平差异。随访 1 年并统计患儿 B-ALL 复发情况,比较复发患儿及未复发患儿血清 TIM-3、NTN-1 水平差异,分析 TIM-3、NTN-1 水平与复发的相关性。结果 与治疗前比较,两组治疗后 TIM-3 和 Gal-9 水平均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后 TIM-3 和 Gal-9 水平均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。融合基因阳性组 NTN-1、pAKT 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 AKT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。融合基因阳性组在随访期共复发 9 例(34.61%)患儿,融合基因阴性组复发 2 例(5.88%)患儿,融合基因阳性组复发率高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发患儿 TIM-3、NTN-1 水平显著高于未复发患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,TIM-3、NTN-1 是影响患儿预后的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 TIM-3、NTN-1 水平与 B-ALL 复发风险呈正相关($r = 0.445, 0.437, P < 0.05$)。结论 TIM-3 及 NTN-1 水平在 B-ALL 不同分型中存在差异,能反映 B-ALL 复发风险,建议密切关注。

关键词: T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 神经轴突导向因子-1; 急性 B 淋巴细胞白血病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.008 **中图法分类号:**R747.9

文章编号:1673-4130(2025)04-0425-05

文献标志码:A

**Relationship between TIM-3 and NTN-1 levels and
the risk of recurrence of B-ALL***

LIAO Ting¹, WEI Lihua¹, LI Shaoqin²

1. Department of Pediatrics; 2. Department of Pharmacy, Ziyang Central
Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum T cell immunoglobulin mucin molecule-3 (TIM-3) and netrin-1 (NTN-1) levels and the risk of recurrence of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** A total of 60 children with B-ALL were selected from January 1, 2021 to January 1, 2023. According to the expression of fusion gene, the children were divided into fusion gene positive group (26 cases) and fusion gene negative group (34 cases). The blood routine, inflammatory factor levels, TIM-3 and its ligand galectin-9 (Gal-9), NTN-1 and its downstream protein phosphorylated protein kinase B (pAKT) and protein kinase B (AKT) levels were compared between the negative fusion gene group and the positive fusion gene group at admission. The patients were followed up for 1 year and the recurrence of B-ALL was counted. The difference of serum TIM-3 and NTN-1 levels between the children with recurrence and those without recurrence was compared, and the correlation between the levels of TIM-3 and NTN-1 and recurrence was analyzed. **Results** Compared with before treatment, the levels of TIM-3 and Gal-9 in both groups decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of TIM-3 and Gal-9 in both groups were decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of NTN-1 and pAKT in fusion gene positive group were significantly higher than those in fusion gene negative group, with statistical significance ($P < 0.05$), but there was no statistical significance in AKT comparison ($P > 0.05$). In the follow-up period, there were 9 cases (34.61%) of recur-

* 基金项目:四川省科技计划项目(2022YFS0152)。

作者简介:廖婷,女,主治医师,主要从事儿内科方面研究。

rence in the fusion gene positive group and 2 cases (5.88%) in the fusion gene negative group. The recurrence rate in the fusion gene positive group was higher than that in the fusion gene negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TIM-3 and NTN-1 in recurrent children were significantly higher than those in non-recurrent children, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that TIM-3 and NTN-1 were independent risk factors affecting the prognosis of children ($P < 0.05$). Serum TIM-3 and NTN-1 levels were positively correlated with the risk of recurrence of B-ALL ($r = 0.445, 0.437, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of TIM-3 and NTN-1 are different in different types of B-ALL, which can reflect the risk of recurrence of B-ALL, and it is recommended to pay close attention to them.

Key words: T cell immunoglobulin mucin molecule-3; netrin-1; B-cell acute lymphoblastic leukemia

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是一种血液性恶性肿瘤,占儿童急性淋巴细胞白血病的 85%,与淋巴母细胞分化受阻及增殖障碍有关^[1]。B-ALL 在临床上主要表现为贫血、出血、骨与关节疼痛及感染等,而不同的细胞遗传学和分子生物学特征患者的疾病严重程度及预后存在显著差异^[2]。B-ALL 发病机制较为复杂,多种信号通路及相关分子参与其中^[3]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(TIM-3)是一种负调控的免疫检查点蛋白,最初在辅助 T 细胞中发现,其在树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞中发现均有表达,其通过与配体半乳糖凝集素-9(Gal-9)相互作用,诱导辅助性 T 细胞凋亡,发挥免疫抑制和诱导免疫耐受的作用,与多种实体瘤的发生发展相关^[4-6]。神经轴突导向因子-1(NTN-1)是层粘连蛋白家族成员之一,近年来,大量研究表明 NTN-1 及其受体在非神经系统组织中也有广泛表达,并在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等多种实体瘤中表达异常,在肿瘤细胞的增殖和侵袭迁移中起着重要作用,并与肿瘤的预后直接相关^[7-8]。尽管 TIM-3 和 NTN-1 在 B-ALL 中的表达情况和相关研究较少,但它们在预测复发风险方面具有潜在的重要性。因此,本研究的目的通过详细分析 B-ALL 患儿血清中 TIM-3 和 NTN-1 水平,探索二者与 B-ALL 不同疾病分型及复发风险之间的关系。希望通过这项分析,为 B-ALL 的早期诊断、风险评估和治疗策略提供新的临床参考和依据,进而提高患儿的生存率和生活质量。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日本院诊治的 B-ALL 患儿 60 例作为研究对象,患儿包括男性 35 例、女性 25 例,年龄 3~12 岁,平均(6.21±2.48)岁,病程 3 个月至 5 年,平均(3.27±1.16)年。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合文献^[9]儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)诊断标准;(2)3~12 岁患儿;(3)首次确诊患儿。排除标准:(1)合并其他血液性疾病患儿;(2)病理性黄疸患儿;(3)免疫系统疾病患儿;(4)合并其他恶性肿瘤的患儿。

1.3 检测方法

1.3.1 融合基因检测 在患儿出入院时,使用乙二胺四乙酸抗凝管采集患儿的骨髓血 2 mL,分离单个核细胞,通过 Trizol 法提取细胞 RNA,逆转录得到 cDNA,采用荧光定量聚合酶链反应(qPCR)技术对多种白血病融合基因检测^[10]。qPCR 反应体系共 25.0 μ L,ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 12.5 μ L,上游引物 1.0 μ L,下游引物 1.0 μ L,RNase-free ddH₂O 8.5 μ L,cDNA 2.0 μ L。检测的融合基因包括 TEL/AML1、BCR/ABL、TCF3/PBX1、E2A-PBX1。

1.3.2 治疗方案 所有患儿均采取常规输血、抗感染等基础治疗,并采用 CCLG-ALL-2018 化疗方案,28 d 为一个治疗周期,在两个治疗周期后,对患儿的症状缓解情况、血液指标改善程度等进行全面评估。

1.3.3 血常规水平检测 在融合基因阳性和融合基因阴性患儿初入院时,采集其空腹静脉血,通过 BC20 全自动血细胞检测仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,粤械注准 20152220196)检测患儿白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)水平。

1.3.4 炎症因子水平检测 在融合基因阳性和融合基因阴性在患儿初入院时,采集其空腹静脉血,室温静置 1 h 凝固分层,离心半径 13.5 cm,2 500 r/min 离心 10 min,取上清置干净离心管中,12 000 r/min,4 $^{\circ}$ C,再次离心 10 min,取上层血清并分装储存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测患儿血清中炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。实验步骤为将特异性的捕获抗体包被于 ELISA 板中,经过封闭后,加入血清样品和标准品进行孵育。然后加入检测抗体和酶结合物,进一步孵育并多次洗涤。洗涤后添加底物溶液并避光孵育直至显色反应完成,随后用终止液终止反应。最后,通过酶标仪在适当波长下读取吸光度值,并根据标准曲线计算样品中 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。

1.3.5 TIM-3/Gal-9 水平检测 在融合基因阳性和融合基因阴性在患儿初入院和治疗结束时采集患儿骨髓血 3 mL。在无菌无酶离心管中加入 3 mL 人全血单个核细胞分离液(Ficoll 液),将患儿骨髓血与磷酸盐缓冲液(PBS)按 1:1 稀释后加入该管,室温 2 000 r/min 离心 20 min,离心半径 13.5 cm。离心后

弃去最上层死细胞和血小板层,吸取中间白色的单个核细胞层至干净离心管中,加入 1 mL 红细胞裂解液,冰上裂解 2 min 后加入 8 mL PBS 终止裂解,4 000 r/min,离心 10 min,得到患儿的单个核细胞沉淀。采用 ELISA 检测患儿治疗前后 TIM-3 及 Gal-9 水平,人 TIM-3 ELISA 试剂盒购自艾博抗(上海)贸易有限公司,人 Gal-9 ELISA 检测试剂盒购自上海将来实业股份有限公司。操作步骤参考 1.3.3。

1.3.6 NTN-1、磷酸化蛋白激酶 B(pAKT)、蛋白激酶 B(AKT)水平检测 在融合基因阳性和融合基因阴性患儿初入院和治疗结束时采集患儿骨髓血 3 mL,室温静置 1 h 凝固分层,离心半径 13.5 cm,2 500 r/min 离心 10 min,取上清置干净离心管中,12 000 r/min,4 °C,再次离心 10 min,取上层血清并分装储存于 -80 °C 冰箱备用。采用 ELISA 检测患儿治疗前后 NTN-1 水平,并通过免疫印迹对 NTN-1 及其下游蛋白 pAKT、AKT 水平进行评价。实验步骤为在细胞沉淀内加入 NP-40 裂解液,冰浴条件下裂解 10 min 提取细胞总蛋白,通过 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。配制浓度为 10% 的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶进行蛋白电泳,每个泳道加入待测蛋白样品 30 μg,80 V 转 120 V 恒压电泳,蛋白分子量标准物跑至分离胶底部时停止电泳。400 mA 恒流条件下将蛋白从凝胶转至聚偏二氟乙烯膜,然后用 5% 脱脂奶粉进行封闭 2 h。封闭结束后,4 °C 条件下,将 NTN-1、pAKT、AKT 条带在对应一抗(1×抗体稀释液按 1:1 000 稀释)中孵育 12 h,使用 TBST 缓冲液洗膜 3 次,每次 10 min。然后室温条件下在对应二抗(1×抗体稀释液按 1:3 000 稀释)中孵育 2 h,再次使用 TBST 缓冲液洗膜 3 次,每次 10 min,利用增强化学发光法(ECL)进行化学发光显影,并利用 image j 软件进行目的蛋白灰度分析。

1.3.7 随访 在患儿治疗后的 1 年内每 3 个月进行一次门诊复查,记录患儿随访时的状态和复发情况。

1.4 评价指标 (1)比较融合基因阳性组和融合基因阴性组患儿在入院时的血常规水平和各炎症因子水平,包括 WBC、Hb、PLT 水平及外周血 IL-6、IL-8、TNF-α 水平;(2)比较两组患儿在入院和治疗后 TIM-3 及其配体 Gal-9 水平;(3)比较两组患儿在入院和治疗后 NTN-1 及其下游蛋白 AKT 的磷酸化水平;(4)比较及分析复发和未复发患儿 TIM-3、NTN-1 的水平差异,探讨其相关性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,对 TIM-3、Gal-9、NTN-1 水平等计量资料首先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料继续进行方差齐性检验,若符合正态分布且通过方差齐性检验,使用单样本或者两独立样本 *t* 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;对性别和复发情况等计数资料或者等级资料使用 χ^2 检验。采用多元 Logistic 回归模型分析患儿预后

影响因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿融合基因检测 60 例患儿中有 26 例患儿检出白血病融合基因,阳性率 43.44%,检出的阳性基因包括 TEL/AML1 阳性 14 例(23.33%)、TCF3/PBX1 阳性 5 例(8.33%)、BCR/ABL 阳性 5 例(8.33%)和 E2A-PBX1 阳性 2 例(3.33%)。根据患儿的融合基因表达情况,将其分为融合基因阳性组(26 例)和融合基因阴性组(34 例)。

2.2 两组血常规水平比较 两组在入院时 WBC、Hb、PLT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 WBC、Hb、PLT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
融合基因阳性组	26	11.45±4.15	92.34±8.87	72.31±2.56
融合基因阴性组	34	10.26±3.82	85.56±7.19	75.83±4.89
<i>t</i>		1.152	4.717	3.049
<i>P</i>		0.254	0.124	0.103

2.3 两组炎症因子水平检测 两组在入院时 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	TNF-α
融合基因阳性组	26	32.14±2.05	92.34±8.87	13.11±2.96
融合基因阴性组	34	29.36±1.22	85.56±7.19	12.23±2.89
<i>t</i>		2.353	3.270	1.157
<i>P</i>		0.102	0.124	0.252

2.4 两组 TIM-3、Gal-9 水平比较 融合基因阳性组治疗前 TIM-3 和 Gal-9 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后 TIM-3 和 Gal-9 水平均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组 NTN-1、pAKT、AKT 水平比较 融合基因阳性组治疗前 NTN-1 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,两组治疗后 NTN-1 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。免疫印迹结果显示,融合基因阳性组 NTN-1、pAKT 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 AKT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 复发及未复发患儿 TIM-3、NTN-1 水平比较 融合基因阳性组在随访期共复发 9 例(34.61%)患儿,融合基因阴性组复发 2 例(5.88%)患儿,融合基因阳性组复发率高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发患儿 TIM-3、NTN-1 水平显著高于未复发患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 6。

2.7 TIM-3、NTN-1 水平与 B-ALL 复发风险的关系分析

在随访期收集患儿病程、年龄、性别、治疗方案、外周血计数和其他病历资料,多元 Logistic 回归

分析显示,TIM-3、NTN-1 是影响患儿预后的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 TIM-3、NTN-1 水平与 B-ALL 复发风险呈正相关($r = 0.445, 0.437, P < 0.05$)。

表 3 两组患儿 TIM-3、Gal-9 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	TIM-3		Gal-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
融合基因阳性组	26	226.36 ± 23.05	210.32 ± 21.03	211.27 ± 28.87	192.08 ± 14.52
融合基因阴性组	34	160.21 ± 19.64	103.78 ± 12.09	302.41 ± 30.89	157.82 ± 10.29
t		11.990	9.241	11.647	8.722
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组治疗前后 NTN-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	治疗前	治疗后
融合基因阳性组	26	242.18 ± 14.39	219.12 ± 13.75
融合基因阴性组	34	165.98 ± 11.29	89.17 ± 2.71
t		10.032	10.168
P		<0.001	<0.001

表 5 两组 NTN-1、pAKT、AKT 免疫印迹水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NTN-1	pAKT	AKT
融合基因阳性组	26	0.82 ± 0.03	0.63 ± 0.08	0.89 ± 0.03
融合基因阴性组	34	0.51 ± 0.10	0.22 ± 0.12	0.88 ± 0.04
t		2.453	1.271	1.163
P		0.014	0.002	0.352

注:NTN-1、pAKT、AKT 为灰度值。

表 6 复发及未复发患儿 TIM-3、NTN-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

项目	n	TIM-3	NTN-1
复发	11	241.88 ± 24.09	279.47 ± 27.71
未复发	49	176.98 ± 17.79	189.19 ± 17.75
t		10.224	10.303
P		<0.001	<0.001

3 讨论

白血病是儿童期最常见的恶性肿瘤之一。B-ALL 发生、发展相关的分子学机制研究能为临床提供针对性治疗思路,儿童 B-ALL 复发风险依旧较大,分子机制复杂^[11]。白血病融合基因是在染色体突变过程中形成的,具有肿瘤特性的基因。通常情况下这些融合基因由染色体的易位、插入、缺失或逆位等结构变化所引起,这些变异导致两个原本独立的基因片段融合在一起,形成新的融合基因。融合基因在白血病的发生和发展中起到了重要作用,它们可以改变细胞内正常的信号传导和基因表达调控,导致细胞异常增

殖、分化受阻及凋亡抑制。近年来临床研究证实,基因融合和重组与儿童 B-ALL 预后密切相关,如 TEL/AML1 阳性和 BCR/ABL1 融合基因阳性 B-ALL 患儿预后不佳,复发风险较高^[12-13]。除融合基因外,参与调控淋巴细胞增殖或凋亡的基因同样影响儿童 B-ALL 的风险分层和预后^[5]。

本研究两组生化指标表现出差异,WBC 升高,而 Hb 和 PLT 降低,反映出骨髓功能的损伤和血液系统的异常。此外,B-ALL 患儿的促炎细胞因子水平也显著升高,包括 IL-6、IL-8 和 TNF- α ,这些变化与疾病的进展和全身性炎症反应密切相关。但两组患儿入院时血常规水平和炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。因此,在该分组基础上分析基因表达的差别来为不同亚型的 B-ALL 患者探索潜在的治疗靶点。如 TIM-3 基因与免疫功能调节密切相关^[14]。既往研究指出,TIM-3 在乳腺癌等恶性肿瘤中表达上调,TIM-3 信号通路可作为新靶点来研发免疫治疗药物^[6,15]。本研究结果发现,融合基因阳性组治疗前 TIM-3 和 Gal-9 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后 TIM-3 和 Gal-9 水平均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。当表达在单个核细胞上的 TIM-3 与其配体 Gal-9 相互作用时,会促进相应信号通路的激活。通过这些通路,T 细胞的数量和它们分泌的细胞因子水平降低,导致 T 细胞的功能耗竭,进而削弱了 T 细胞对抗肿瘤的免疫反应,这一过程促进了白血病细胞在免疫监视下避免被识别和清除。因此,阻碍 TIM-3 与 Gal-9 之间的相互作用可能成为改善 B-ALL 治疗效果,阻止免疫逃逸的一个潜在策略。针对融合基因阳性组患儿的治疗策略或需进一步优化,以提高其治疗效果。

NTN-1 属于神经轴突导向因子 Netrins 家族,可在多种恶性肿瘤中异常表达,通过激活相应的信号传导通路,调控肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、抗凋亡和促进血管生成等作用^[8]。有研究表明,NTN-1 具有增强白血病细胞增殖能力和强转移性的特点^[8]。NTN-1

可能通过激活 AKT 信号通路促进白血病细胞的增殖与分化,导致免疫炎症反应紊乱,从而引发机体异常。AKT 在细胞内信号转导中起重要作用,在磷脂酰肌醇-3-羟基激酶作用下,AKT 被充分激活并发生磷酸化,调控炎症介质基因转录过程,调节细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等多种生理过程。近年来的研究发现,AKT 异常活化与 NTN-1 的表达密切相关^[16]。本研究结果发现,融合基因阳性组 NTN-1、pAKT 水平显著高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这提示 NTN-1 表达异常可能与患儿基因改变有关,AKT 信号通路中的关键蛋白磷酸化参与了融合基因阳性患儿的病情进展。

患儿复发是 B-ALL 临床治疗的关键事件和研究热点,因此预测 B-ALL 患儿复发风险的生物学指标具有重要临床价值^[17-18]。本研究结果显示,融合基因阳性组在随访期共复发 9 例(34.61%)患儿,融合基因阴性组复发 2 例(5.88%)患儿,融合基因阳性组复发率高于融合基因阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发患儿 TIM-3、NTN-1 水平显著高于未复发患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 TIM-3 及 NTN-1 水平对预测 B-ALL 患儿复发风险具有较好的预测价值,且检测方法简单可靠,在临床应用的可行性较高。本研究仍存在一些不足之处。首先,本研究的样本量相对较少,可能影响结果的统计学处理和普遍适用性。增加样本量可以提高研究的可靠性和结论的可信度。其次,本研究缺乏对 TIM-3 及 NTN-1 在 B-ALL 中的具体分子通路机制的深入研究。此外,本研究未能全面探讨影响这些蛋白表达和功能的外在因素,如基因突变、表观遗传调控和蛋白降解机制等。这些因素可能对蛋白的稳定性和功能产生重要影响。因此,未来的研究需要在更大样本量的基础上,深入解析 TIM-3 及 NTN-1 在 B-ALL 中的具体分子机制,探讨影响这些蛋白的调控因素,为临床诊治提供更科学的依据。

综上所述,儿童 B-ALL 患者的 TIM-3 和 NTN-1 水平对预测复发风险具有一定的临床价值,可以为早期干预和治疗策略的制订提供重要参考。

参考文献

[1] HUNGER S P, RAETZ E A. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population[J]. *Blood*, 2020, 136(16): 1803-1812.

[2] MALARD F, MOHTY M. Acute lymphoblastic leukemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.

[3] BLOOM M, MACIASZEK J L, CLARK M E, et al. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(1): 55-70.

[4] YANG R, SUN L, LI C F, et al. Galectin-9 interacts with

PD-1 and TIM-3 to regulate T cell death and is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 832.

[5] XIE X, FENG Y, FAN P, et al. Increased co-expression of TIM-3 with TIGIT or 2B4 on CD8⁺ T cells is associated with poor prognosis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(4): 584-595.

[6] BURUGU S, GAO D, LEUNG S, et al. TIM-3 expression in breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(11): e1502128.

[7] MENTXAKA A, GÓMEZ-AMBROSI J, NEIRA G, et al. Increased expression levels of netrin-1 in visceral adipose tissue during obesity favour colon cancer cell migration[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1038.

[8] 高星, 叶甲舟, 卢露, 等. 神经轴突导向因子 Netrins 及其受体在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(5): 586-592.

[9] 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.

[10] 黄倩雯, 陈海雷, 黄燕, 等. 223 例儿童白血病 30 种融合基因检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(2): 154-157.

[11] 薛玉娟, 陆爱东, 王毓, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病治疗失败相关因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(3): 204-209.

[12] 吴崇军, 赖长城, 熊婷, 等. 儿童 TEL/AML1 阳性急性淋巴细胞白血病临床特点及预后分析[J]. *江西医药*, 2021, 56(5): 620-623.

[13] 王书春, 郭晔, 陈晓娟, 等. 21 例 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病儿童不同治疗疗效分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1): 38-42.

[14] ZHAO L, CHENG S, FAN L, et al. TIM-3: an update on immunotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99(1): 107933.

[15] AUSEJO-MAULEON I, LABIANO S, DE LA NAVA D, et al. TIM-3 blockade in diffuse intrinsic pontine glioma models promotes tumor regression and antitumor immune memory[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1911-1926.

[16] JIN X, LUAN H, CHAI H, et al. Netrin-1 interference potentiates epithelial-to-mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway under the hypoxic microenvironment conditions of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1457-1465.

[17] 李晓兰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的安全性及近期疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(4): 374-380.

[18] 王建祥. 中国复发难治急性淋巴细胞白血病的治疗概况[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(4): 283-290.