

• 论 著 •

血清 Flt3L、PGRN 水平与急性淋巴细胞白血病患者疾病危险度、疾病转归的关系*

董 婷¹, 张 芹^{1△}, 汤一菲¹, 甸自金¹, 王晨蓉¹, 胡 芑²

云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院:1. 医学检验科;2. 血液科, 云南昆明 650032

摘 要:目的 探讨血清 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)、颗粒蛋白前体(PGRN)水平与急性淋巴细胞白血病(ALL)患者疾病危险度、疾病转归的关系。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月该院收治的 104 例 ALL 患者作为研究对象。ALL 患者根据按疾病危险度分为低危组($n=34$)、中危组($n=39$)、高危组($n=31$)。采用酶联免疫吸附试验法检测患者入院时血清 Flt3L、PGRN 水平。采用 Pearson 相关性分析 ALL 患者血清 Flt3L、PGRN 与 ALL 疾病危险度的关系。根据 ALL 患者的随访结果分为预后良好组($n=81$)和预后不良组($n=23$)。采用受试者工作特征曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 Flt3L、PGRN 对 ALL 患者预后的评估价值,以及多因素 Cox 回归分析 ALL 患者预后危险因素。结果 低危组、中危组血清 Flt3L 水平高于高危组,差异有统计学意义($P<0.05$);低危组、中危组血清 PGRN 水平低于高危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALL 患者血清 Flt3L 与 ALL 疾病危险度呈负相关($r=-0.461, 0.593, P<0.05$);ALL 患者血清 PGRN 与 ALL 疾病危险度呈正相关($r=0.593, P<0.05$)。预后不良组白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 占比、血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ 占比、血清 PGRN 水平高于预后良好组,血清 Flt3L 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Flt3L、PGRN 评估 ALL 患者预后的 AUC 分别为 0.762(95%CI:0.717~0.816)、0.815(95%CI:0.764~0.863)、0.915(95%CI:0.866~0.964)。白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ 、Flt3L $<92.07\text{ pg/mL}$ 、PGRN $\geq 335.14\text{ pg/mL}$ 是影响 ALL 患者预后的危险因素($P<0.05$)。结论 ALL 患者血清 Flt3L、PGRN 水平与 ALL 疾病危险度和疾病转归有关,二者联合检测对成年 ALL 患者的预后具有良好的评估价值。

关键词:急性淋巴细胞白血病; FMS 样酪氨酸激酶 3 配体; 颗粒蛋白前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.13.001

中图法分类号:R733.71

文章编号:1673-4130(2025)13-1537-05

文献标志码:A

Relationship between the serum Flt3L, PGRN levels and the disease risk and disease outcome of patients with acute lymphoblastic leukemia*

DONG Ting¹, ZHANG Qin^{1△}, TANG Yifei¹, DIAN Zijin¹, WANG Chenrong¹, HU Peng²

1. Department of Medical Laboratory; 2. Department of Hematology, the First People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the serum FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (Flt3L), progranulin(PGRN) levels and the disease risk and disease outcome of patients with acute lymphoblastic leukemia(ALL). **Methods** A total of 104 patients with ALL admitted to the hospital from September 2019 to September 2021 were selected as the research subjects. ALL patients were divided into the low-risk group ($n=34$), the medium-risk group ($n=39$), and the high-risk group ($n=31$) according to the disease risk. The levels of serum Flt3L and PGRN of the patients at admission were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum Flt3L, PGRN in ALL patients and the risk of ALL disease. According to the follow-up results of ALL patients, they were divided into the good prognosis group ($n=81$) and the poor prognosis group ($n=23$). The receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC) were used to analyze the evaluation value of serum Flt3L and PGRN for the prognosis of ALL patients, and multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic risk factors of ALL patients. **Results** The serum Flt3L levels in the low-risk group and the medium-risk group were higher than those in the high-risk group, and the difference was statistically signifi-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82260871);云南省第一人民医院临床医学中心开放课题(2022LCZXKF-XY10)。

作者简介:董婷,女,主管技师,主要从事血液肿瘤实验诊断研究。△ 通信作者, E-mail: zhangqinkm@126.com。

cant ($P < 0.05$). The serum PGRN levels in the low-risk group and the medium-risk group were lower than those in the high-risk group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum Flt3L in ALL patients was negatively correlated with the risk of ALL disease ($r = -0.461, 0.593, P < 0.05$). Serum PGRN in ALL patients was positively correlated with the risk of ALL disease ($r = 0.593, P < 0.05$). The proportions of white blood cell count $\geq 50 \times 10^9/L$, hemoglobin < 90 g/L, and serum PGRN level in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, while the serum Flt3L level was lower than that in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of serum Flt3L and PGRN in evaluating the prognosis of ALL patients were 0.762 (95%CI: 0.717–0.816), 0.815 (95%CI: 0.764–0.863), and 0.915 (95%CI: 0.866–0.964), respectively. White blood cell count $\geq 50 \times 10^9/L$, hemoglobin < 90 g/L, Flt3L < 92.07 pg/mL, and PGRN ≥ 335.14 pg/mL were risk factors affecting the prognosis of ALL patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum Flt3L and PGRN in ALL patients are related to the disease risk and disease outcome of ALL. The combined detection of the two has a good evaluation value for the prognosis of adult ALL patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; progranulin

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种由骨髓中的B淋巴细胞或T淋巴细胞前体细胞异常增殖引起的恶性肿瘤^[1]。尽管目前治疗手段不断进展,但成人ALL相较儿童ALL的化疗耐受性更差,且许多患者还会遇到复发等问题^[2]。因此,寻找有效的生物标志物来预测疾病进展和监测反应对于指导治疗决策至关重要。FMS样酪氨酸激酶3配体(Flt3L)是一种重要的细胞因子,作用于Flt3受体,参与细胞增殖和凋亡的调节^[3]。相关研究表明,血清Flt3L与急性髓性白血病的不良预后有关^[4]。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种分泌型糖蛋白,已被证明在肿瘤发生及炎症反应中发挥着重要作用^[5]。有研究显示,PGRN通过促进细胞恶性转化和血管生成、上皮间质-转化等推动儿童ALL的疾病进展^[6]。鉴于Flt3L和PGRN与肿瘤患者的预后关联性,本研究探讨血清Flt3L、PGRN水平与ALL患者疾病危险度、疾病转归的关系,旨在为改善成人ALL预后提供新的见解。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年9月至2021年9月本院收治的104例ALL患者作为研究对象。ALL患者纳入标准:(1)符合《血液病诊断及疗效标准》^[7]中相关ALL的诊断标准,并且均经临床骨髓象、血液检查等确诊;(2)初次诊出ALL;(3)入院前未接受任何治疗;(4)年龄 > 18 岁;(5)预计生存期 > 3 个月。排除标准:(1)合并严重感染性疾病;(2)既往重大疾病、手术史;(3)合并其他恶性肿瘤、免疫性疾病;(4)肝、肾等重要器官功能不全;(5)合并精神疾病或认知功能障碍;(6)处于妊娠期及哺乳期女性。104例ALL患者根据按疾病危险度分为低危组(34例)、中危组(39例)、高危组(31例)。低危组:男性19例,女性15例;年龄 $25 \sim 59$ 岁,平均 (40.62 ± 8.28) 岁;体重指数(BMI) $19.61 \sim 29.03$ kg/m²,平均 (24.20 ± 2.51) kg/m²;基础疾病:糖尿病10例,高血压15例,高脂血症8例。中危组:男性20例,女性19例;年龄 $24 \sim 60$

岁,平均 (41.06 ± 8.15) 岁;BMI $19.42 \sim 29.86$ kg/m²,平均 (24.39 ± 2.48) kg/m²;基础疾病:糖尿病11例,高血压18例,高脂血症10例。高危组:男性20例,女性11例;年龄 $26 \sim 60$ 岁,平均 (41.32 ± 8.09) 岁;BMI $20.17 \sim 29.43$ kg/m²,平均 (24.60 ± 2.31) kg/m²;基础疾病:糖尿病9例,高血压15例,高脂血症11例。3组ALL患者性别、年龄、BMI、基础疾病占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员批准审核,所有研究对象及监护人均自愿参加本次研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的临床资料,包括性别、年龄、BMI、是否骨髓浸润、是否白血病家族史、白细胞计数、血红蛋白及血清Flt3L、PGRN水平。

1.2.2 血清指标检测 所有ALL患者入院24 h内采集5 mL空腹静脉血样,以3 500 r/min离心10 min(离心半径为15 cm),收集上层清液待检。采用酶联免疫吸附试验法检测患者血清Flt3L、PGRN水平,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。所有检测结果均由同一实验室的两名经验丰富的实验室技术人员独立解读,如有异议,则由第三方做出决定。

1.3 随访 104例ALL患者出院后,采用线上、门诊、住院复查等方式进行随访,随访终点事件为患者死亡或复发,随访截止时间2023年9月30日,全部患者均获得随访结果。根据104例ALL患者的随访结果,将复发、死亡患者分入为预后不良组,其余患者归为预后良好组。复发判断标准:骨髓中原始细胞或病变细胞的数量 $\geq$ 细胞总数的5%和(或)病变扩展到骨髓外^[8]。死亡判定标准:心肺功能永久性停止,无法触及动脉搏动,呼吸完全停止;瞳孔散大固定,对光反射消失;脑干反射(如角膜反射、眼球运动反射、咽反射)消失;全身肌肉松弛,体温下降;脑电图呈持续

平坦^[9]。由两名以上具资质医生独立检查确认,排除可逆因素,并符合当地法律规定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,两组间比较行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析 ALL 患者血清 Flt3L、PGRN 与 ALL 疾病危险度的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 Flt3L、PGRN 对 ALL 患者预后的评估价值,以及多因素 Cox 回归分析探讨 ALL 患者预后的影响因素,双侧检验数准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 Flt3L、PGRN 水平比较 低危组、中危组血清 Flt3L 水平高于高危组,差异有统计学意义($P<0.05$);低危组、中危组血清 PGRN 水平低于高危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 Flt3L、PGRN 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

项目	<i>n</i>	Flt3L	PGRN
低危组	34	124.61±18.53	276.32±21.85
中危组	39	92.67±13.59	315.44±19.15
高危组	31	76.38±10.83	397.32±37.10
<i>F</i>		9.265	17.085
<i>P</i>		0.009	<0.001

2.2 ALL 患者血清 Flt3L、PGRN 与 ALL 疾病危险度的关系 ALL 患者血清 Flt3L 与 ALL 疾病危险度呈负相关($r=-0.461$, 0.593 , $P<0.05$);ALL 患者血清 PGRN 与 ALL 疾病危险度呈正相关($r=0.593$, $P<0.05$)。

2.3 不同预后 ALL 患者临床特征及血清 Flt3L、PGRN 水平比较 两组性别、年龄、骨髓浸润、白血病家族史占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ /L 占比、血红蛋白 <90 g/L 占比、血清 PGRN 水平高于预后良好组,血清 Flt3L 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 血清 Flt3L、PGRN 对 ALL 患者预后的评估价值 血清 Flt3L、PGRN 及二者联合评估 ALL 患者预后的 AUC 分别为 0.762(95%CI:0.717~0.816)、0.815(95%CI:0.764~0.863)、0.915(95%CI:0.866~0.964)。见表 3。

2.5 影响 ALL 患者预后的多因素 Cox 回归分析 将 ALL 患者的预后作为因变量(良好=0、不良=1),将单因素分析差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ /L($HR=1.866$,95%CI:1.259~2.768)、血红蛋白 <90 g/L($HR=2.123$,95%CI:

1.288~3.500)、Flt3L <92.07 pg/mL($HR=3.684$,95%CI:1.739~7.804),PGRN ≥ 335.14 pg/mL($HR=5.150$,95%CI:2.082~12.737)是影响 ALL 患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同预后 ALL 患者临床特征及血清 Flt3L、PGRN 水平比较

项目	预后良好组 (<i>n</i> =81)	预后不良组 (<i>n</i> =23)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]			0.206	0.650
男	45(55.56)	14(60.87)		
女	36(44.44)	9(39.13)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	41.37±8.13	41.12±8.35	0.129	0.897
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.25±4.37	22.93±4.17	0.665	0.508
白细胞计数[<i>n</i> (%)]			5.095	0.024
$\geq 50 \times 10^9$ /L	46(56.79)	19(82.61)		
$<50 \times 10^9$ /L	35(43.21)	4(17.39)		
血红蛋白[<i>n</i> (%)]			4.090	0.043
≥ 90 g/L	44(54.32)	7(30.43)		
<90 g/L	37(45.68)	16(69.57)		
骨髓浸润[<i>n</i> (%)]			0.385	0.535
是	47(58.02)	15(65.22)		
否	34(41.98)	8(34.78)		
白血病家族史[<i>n</i> (%)]			0.954	0.329
是	33(40.74)	12(52.17)		
否	48(59.26)	11(47.83)		
Flt3L($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	109.75±13.62	82.83±10.06	8.808	<0.001
PGRN($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	293.69±21.34	376.54±23.81	16.014	<0.001

表 3 血清 Flt3L、PGRN 对 ALL 患者预后的评估价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Flt3L	0.762	0.717~0.816	92.07 pg/mL	90.02	55.33
PGRN	0.815	0.764~0.863	335.14 pg/mL	90.02	65.74
Flt3L+PGRN	0.915	0.866~0.964	—	84.23	86.51

注:—表示无数据。

表 4 影响 ALL 患者预后的多因素 Cox 回归分析

变量	回归 系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	HR(95%CI)
白细胞计数	0.624	0.201	9.638	0.002	1.866(1.259~2.768)
血红蛋白	0.753	0.255	8.720	0.003	2.123(1.288~3.500)
Flt3L	1.304	0.383	11.592	0.001	3.684(1.739~7.804)
PGRN	1.639	0.462	12.586	<0.001	5.150(2.082~12.737)

注:赋值:白细胞计数($<50 \times 10^9$ /L=0; $\geq 50 \times 10^9$ /L=1);血红蛋白(≥ 90 g/L=0; <90 g/L=1);Flt3L(<92.07 pg/mL=1; ≥ 92.07 pg/mL=0);PGRN(<335.14 pg/mL=0; ≥ 335.14 pg/mL=1)。

3 讨 论

ALL 属于造血系统恶性肿瘤,其发病率占急性白血病的 30%~40%,主要表现为贫血、发热、感染、出血和淋巴结肿大等^[10]。成人 ALL 患者的早期复发率较高,1 年内的复发率可达 50%以上^[11]。虽然目前的临床治疗水平有所提高,但低危及高危 ALL 的总体预后普遍较差^[12]。因此寻找有效生物标志物早期评估预后具有重要临床意义,本研究拟探讨血清 Flt3L、PGRN 水平与 ALL 患者危险度、疾病转归的关系。

Flt3 是一类主要在造血干细胞和淋巴祖细胞上表达的受体酪氨酸激酶,Flt3L 与其结合后可激活下游信号传导途径,促进细胞存活、分化和增殖^[13-14]。在正常生理状态下,Flt3L 主要由骨髓基质干细胞分泌,对祖细胞、干细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞具有重要的生物学功能^[15]。相关研究表明,Flt3L 具有造血、抗肿瘤和免疫支持等作用^[16-17]。既往研究显示,血清 Flt3L 水平升高是成人急性髓系白血病短期预后的保护影响因素^[18]。本研究结果显示,随着 ALL 疾病危险度升高,ALL 患者血清 Flt3L 水平依次降低,并与 ALL 疾病危险度呈负相关;预后不良组血清 Flt3L 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清 Flt3L 与 ALL 疾病危险度及预后有关。分析其原因,Flt3L 是造血因子 Flt3 的配体,在正常生理条件下由骨髓基质干细胞分泌,参与干细胞、树突状细胞和祖细胞的增殖,而 ALL 的发生会抑制骨髓基质干细胞分泌 Flt3L,导致其造血和抗肿瘤作用减弱,而且随着 Flt3L 水平的降低,上述影响的程度会变得更加明显,继而对 ALL 患者预后产生负面影响^[19-20]。

PGRN 由 12 个含有半胱氨酸的重复结构域组成,具有多种生物学功能,在神经系统疾病、炎症反应和肿瘤生物学中发挥重要作用^[21-22]。癌症中 PGRN 过度表达通常与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭性及肿瘤的生长和进展有关^[23]。近年来,EL-GHAMMAZ 等^[24]研究报道,成人 ALL 患者血清 PGRN 水平显著升高,其可作为增加复发风险的预测因素。本研究结果显示,随着 ALL 疾病危险度升高,ALL 患者血清 PGRN 水平依次升高,并与 ALL 疾病危险度呈正相关;预后不良组血清 PGRN 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析原因为 PGRN 与细胞信号通路的激活、细胞凋亡抑制及肿瘤微环境调控相关,高水平的 PGRN 可以增强肿瘤细胞对抗凋亡信号的能力,并可能通过改变转化生长因子 β 信号通路等机制来增加 ALL 细胞的存活率^[25]。此外, PGRN 还能够调节肿瘤微环境,通过促进炎症反应或影响免疫细胞对肿瘤细胞的反应,促进 ALL 细胞存活和扩散^[26]。因此, PGRN 水平与 ALL 患者疾病的转归有关,有可能为识别更加精准的治疗靶点和制订个性化疗法提供线索。

ROC 曲线分析结果显示,血清 Flt3L、PGRN 评估 ALL 患者预后的 AUC 为 0.762、0.815,且二者联合检测可提高评估效能,联合检测的 AUC 为 0.915。表明血清 Flt3L 和 PGRN 在评估 ALL 患者预后具有良好的临床价值。此外,多因素回归分析结果显示,白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 90 g/L$ 也是影响 ALL 患者预后的危险因素($P<0.05$)。可能与以下几点有关:(1)高白细胞计数反映了肿瘤负荷大,提示疾病进展迅速,可能导致白细胞淤滞综合征,增加早期并发症和死亡风险^[27]。同时,高白细胞计数可能与某些预后不良的遗传学改变相关^[28]。(2)低血红蛋白水平则表明骨髓造血功能严重受损,可能与更具侵袭性的白血病细胞克隆有关^[29]。此外,贫血会导致组织缺氧,影响患者对化疗的耐受性,增加治疗相关并发症风险^[30]。

综上所述,ALL 患者血清 Flt3L、PGRN 水平与 ALL 疾病危险度和疾病转归有关,二者联合检测对成年 ALL 患者的预后具有良好的评估价值。但本研究也存在一些局限性,本研究为单中心研究,涉及的样本数量也较少,Flt3L、PGRN 水平是否还受其他因素的影响尚未考虑,因此需要多中心、大样本的前瞻性试验来验证结果。

参考文献

- [1] ZVER T,FRONTCAZAK S,POIROT C,et al. Minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in cryopreserved ovarian tissue from leukemia patients[J]. J Ovarian Res,2022,15(1):9.
- [2] 徐丹丹,刘洋. 急性淋巴细胞白血病患者 miR-377 和 SMYD3 表达水平与临床预后意义[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(17):2129-2133.
- [3] ZHANG Y,YANG J,LI M,et al. A recombinant rabies virus expressing Fms-like tyrosine kinase 3 ligand(Flt3L) induces enhanced immunogenicity in mice[J]. Virologica Sinica,2019,34(6):662-672.
- [4] ZULFIQAR M,ALI N,SHAIKH U,et al. Outcomes of patients with FLT3 positive acute myeloid leukaemia; an experience from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan[J]. J Cancer Allied Spec,2023,9(2):553.
- [5] ZHU Y,OHAMA T,KAWASE R,et al. Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced β -catenin activation[J]. J Mol Cell Cardiol,2020,138(1):197-211.
- [6] 侯芳,李志瑶,刘瀚翔,等. 急性淋巴细胞白血病患者血清 PGRN、XCL1 与危险度分层和预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2023,23(23):4537-4541.
- [7] 高婷. PDCA 护理管理对白血病患者经外周静脉置入中心静脉导管护理效果的影响--评《血液病诊断及疗效标准(第 4 版)》[J]. 中国医药,2021,16(2):321.
- [8] BROWN P,INABA H,ANNESLEY C,et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Clin Oncol,2020,38(26):3815-3844.

- cal practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(1): 81-112.
- [9] SHEMIE S D, WILSON L C, HORNBY L, et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline[J]. Can J Anaesth, 2023, 70(4): 483-557.
- [10] ZWICKER J I, WANG T F, DEANGELO D J, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: guidance from the SSC on hemostasis and malignancy of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(2): 278-284.
- [11] 左英熹, 贾月萍, 吴珺, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童复发、难治急性 B 淋巴细胞白血病 48 例的长期疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(4): 270-275.
- [12] HUANG Y H, WAN C L, DAI H P, et al. Targeted therapy and immunotherapy for T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Ann Hematol, 2023, 102(8): 2001-2013.
- [13] LEVIS M, PERL A, SCHILLER G, et al. A phase 1 study of the irreversible FLT3 inhibitor FF-10101 in relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv, 2024, 8(10): 2527-2535.
- [14] ZHU Y, HE X, LIN Y C, et al. Targeting PRMT1-mediated FLT3 methylation disrupts maintenance of MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2019, 134(15): 1257-1268.
- [15] ZHANG K, ZHENG Y, BAO G, et al. Flt3 activation mitigates mitochondrial fragmentation and heart dysfunction through rebalanced L-OPA1 processing by hindering the interaction between acetylated p53 and PHB2 in cardiac remodeling[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9): 1657.
- [16] XU N, CHEN W M, LI L D, et al. High WT1 expression predicted induction chemotherapy failure in acute myeloid leukemia patients with non-favorable cytogenetic risk[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6): 2629-2638.
- [17] D'ANNIBALLE V M, HUANG M N, LUECK B D, et al. Antigen-loaded monocyte administration and Flt3 ligand augment the antitumor efficacy of immune checkpoint blockade in a murine melanoma model[J]. J Immunother, 2023, 46(9): 333-340.
- [18] ZHANG H, SAVAGE S, SCHULTZ A R, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 244.
- [19] ZHONG Y, QIU R Z, SUN S L, et al. Small-molecule fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors: an attractive and efficient method for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. J Med Chem, 2020, 63(21): 12403-12428.
- [20] ZHENG W S, HU Y L, GUAN L X, et al. The effect of the detection of minimal residual disease for the prognosis and the choice of post-remission therapy of intermediate-risk acute myeloid leukemia without FLT3-ITD, NPM1 and biallelic CEBPA mutations[J]. Hematology, 2021, 26(1): 179-185.
- [21] ZHANG T, FENG T, WU K, et al. Progranulin deficiency results in sex-dependent alterations in microglia in response to demyelination[J]. Acta Neuropathol, 2023, 146(1): 97-119.
- [22] YU T, LIN Y, XU Y, et al. Repressor element 1 silencing transcription factor (REST) Governs microglia-like BV2 cell migration via progranulin (PGRN)[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8855822.
- [23] ZHOU D, ZHOU M, WANG Z, et al. Progranulin alleviates podocyte injury via regulating CAMKK/AMPK-mediated autophagy under diabetic conditions[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(11): 1507-1520.
- [24] EL-GHAMMAZ AMS, AZZAZI MO, MOSTAFA N, et al. Prognostic significance of serum progranulin level in de novo adult acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Clin Exp Med, 2020, 20(2): 269-276.
- [25] QIN J, HUANG S, QIAN J, et al. The prognostic relevance and expression of progranulin in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(1): 18574.
- [26] DU Z, HUANG L, DAI X, et al. Progranulin regulates the development and function of NKT2 cells through EZH2 and PLZF[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(10): 1901-1912.
- [27] 吴剑, 冯杰, 高艳红, 等. 肝功能、凝血因子及血常规检测在肺癌诊断与治疗中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1706-1709.
- [28] VAITINADIN N S, STEIN C M, MOSLEY J D, et al. Genetic susceptibility for autoimmune diseases and white blood cell count[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5852.
- [29] LI H, LONG Z, WANG T, et al. Stanazolol and danazol have different effects on hematopoiesis in the murine model of immune-mediated bone marrow failure[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8(1): 615195.
- [30] ZHENG Q, YANG H, SUN L, et al. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a network meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2020, 159(1): 105020.

(收稿日期: 2024-10-20 修回日期: 2025-03-22)