

• 论 著 •

# 血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平在急性白血病中的变化及临床价值

何昊<sup>1</sup>, 郑克春<sup>1</sup>, 周友根<sup>1</sup>, 漆星<sup>2</sup>

1. 安岳县人民医院检验科, 四川资阳 642350; 2. 资阳市第一人民医院检验科, 四川资阳 641300

**摘要:**目的 探讨血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性跨膜蛋白(sFas)在急性白血病中的变化及临床意义。方法 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月安岳县人民医院收治的急性白血病患者 89 例为观察组,另选同时段该院的体检健康者 65 例为对照组。所有患者入院后给予化疗,对其实施 1 年电话、门诊随访。比较两组患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平差异,比较不同疗效、不同预后急性白血病患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估相关指标对急性白血病疗效、预后的预测价值。结果 与对照组比较,观察组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平升高( $P < 0.05$ )。与非完全缓解(CR)患者比较,CR 患者血清 VEGF 水平升高( $P < 0.05$ )。与预后良好患者比较,预后不良患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平升高( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,VEGF 评估急性白血病疗效的曲线下面积(AUC)为 0.778,sICAM-1、VEGF、sFas 单独与联合评估急性白血病预后的 AUC 分别为 0.793、0.729、0.666、0.889。结论 血清 sICAM-1、VEGF、sFas 在急性白血病患者中水平升高,sICAM-1、VEGF、sFas 联合评估急性白血病疗效、预后均有一定临床参考价值。

**关键词:**可溶性细胞间黏附分子-1; 血管内皮生长因子; 可溶性跨膜蛋白; 急性白血病

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.015

**中图法分类号:**R733.7

**文章编号:**1673-4130(2024)12-1487-04

**文献标志码:**A

## Changes and clinical value of serum sICAM-1, VEGF and sFas levels in acute leukemia

HE Hao<sup>1</sup>, ZHENG Kechun<sup>1</sup>, ZHOU Yougen<sup>1</sup>, QI Xing<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Anyue County People's Hospital, Ziyang, Sichuan 642350, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Ziyang City First People's Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China

**Abstract: Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble across a membrane protein (sFas) in acute leukemia. **Methods** A total of patients with acute leukemia admitted to the People's Hospital of Anyue County from May 2020 to May 2022 were selected as the observation group, and 65 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. All patients were treated with chemotherapy after admission, and followed up by telephone and outpatient for 1 year. The levels of serum sICAM-1, VEGF and sFas were compared between the two groups, and the levels of serum sICAM-1, VEGF and sFas were compared between the patients with different efficacy and different prognosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was established to evaluate the predictive value of related indicators for the efficacy and prognosis of acute leukemia. **Results** Compared with control group, the levels of serum sICAM-1, VEGF, sFas in the observation group were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the non-complete remission (CR) patients, the serum VEGF level in CR patients was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the good prognosis patients, the levels of serum sICAM-1, VEGF and sFas in the poor prognosis patients were increased ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of VEGF in evaluating the efficacy of acute leukemia was 0.778. The AUC for evaluating the prognosis of acute leukemia with sICAM-1, VEGF, and sFas alone and in combination were 0.793, 0.729, 0.666, and 0.889, respectively. **Conclusion** The levels of serum sICAM-1, VEGF and sFas are increased in patients with acute leukemia. The combination of sICAM-1, VEGF and sFas has certain clinical reference value in evaluating the efficacy and prognosis of acute leukemia.

**Key words:** soluble intercellular adhesion molecule-1; vascular endothelial growth factor; soluble across a membrane protein; acute leukemia

急性白血病是一种高度恶性的血液系统疾病,其发生率逐年增加,威胁着人类的健康和生命<sup>[1]</sup>。虽然针对急性白血病的治疗手段不断发展,但许多患者仍面临着复发和预后不良的风险。因此,探索急性白血病发病机制及早期诊断、评估和治疗的生物标志物显得尤为重要。作为细胞间黏附分子家族成员之一,可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)能够促进肿瘤细胞的侵袭和转移,且在急性白血病的发生和发展中扮演着重要的角色<sup>[2]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)也是影响急性白血病发生和发展的一个关键指标<sup>[3]</sup>。VEGF不仅可以促进新血管的生成,且能直接影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。此外,可溶性跨膜蛋白(sFas)也是一个重要的生物标志物,其在肿瘤细胞的凋亡和存活中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。当 sFas 结合其配体 FasL 时,会促进肿瘤细胞死亡。因此,sFas 水平可以用作判断急性白血病治疗效果和预后的重要指标。上述生物标志物在急性白血病的发生和发展中都扮演着重要的角色,其动态变化和临床意义对急性白血病治疗和预后的评估具有重要的指导意义,但目前鲜有上述生物标志物在急性白血病中的应用研究。鉴于此,笔者将 2020 年 5 月至 2022 年 5 月安岳县人民医院收治的急性白血病患者 89 例纳入本研究,旨在探讨 sICAM-1、VEGF、sFas 在急性白血病中的变化及临床意义,这将有助于深入了解急性白血病的发生机制,并为急性白血病的早期诊断、治疗及预后提供更为科学、有效的方法和手段。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月安岳县人民医院(以下简称本院)收治的急性白血病患者 89 例为观察组,另选同时段本院的体检健康者 65 例为对照组。纳入标准:(1)观察组患者符合《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)》<sup>[5]</sup>中关于急性白血病的定义;(2)年龄在 18 周岁以上;(3)观察组患者入院后完成骨髓细胞形态学评估,确诊急性白血病;(4)对照组无其他血液系统疾病,体检结果正常。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并其他血液系统疾病;(3)入组前 1 个月内有免疫抑制剂等药物使用史;(4)存在全身或局灶性感染;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)合并心脑血管疾病、凝血功能异常。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经患者与家属同意,且经本院伦理委员批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 全部的患者自入院后接受化疗,给予患者 1.4 mg/m<sup>2</sup> 长春新碱(国药准字 H44021772,深圳万乐药业有限公司)静脉滴注 1 d,去甲氧柔红霉素(浙江海正医药公司,国药准字 H20040600)6~10 mg/(m<sup>2</sup>·d)第 1 周服药 2~3 d,波尼松(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H41020636)1~2 mg/(kg·d)口服 7 d,根据患者的

病情情况增加环磷酰胺联合剂量,干预 4 周。

**1.2.2 实验室检测方法** 所有受试者在入组当天空腹状态下采集静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 5 min,取上层清液于一 80 °C 保持备用,应用酶联免疫吸附试验检测 sICAM-1、VEGF、sFas 水平,试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,货号: EHO126。

表 1 两组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ )

组别	n	性别		年龄 (岁)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
观察组	89	42(47.2)	47(52.8)	40.98±5.88	20.50±1.72
对照组	65	31(47.7)	34(52.3)	40.63±6.60	20.60±1.71
$\chi^2/t$			0.004	0.343	-0.345
P			0.951	0.732	0.731

**1.3 疗效评估及分组** 患者化疗 4 周后,对患者的疗效进行评估,将患者分为完全缓解(CR)组(28 例)与非 CR 组(61 例),CR 标准:治疗后,患者的骨髓原始细胞占比不足 5%,外周血无原始细胞,且中性粒细胞计数在 1.0×10<sup>9</sup>/L,血小板在 100×10<sup>9</sup>/L。

**1.4 预后判定及分组** 采用电话、门诊随访的方式对白血病患者进行为期 1 年的随访,将预后良好的 70 例患者分为预后良好组,预后不良的 19 例患者分为预后不良组。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;呈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;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断价值分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较** 与对照组比较,观察组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平升高( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	sICAM-1 (ng/mL)	VEGF (ng/L)	sFas (pg/mL)
观察组	89	451.46±60.93	118.45±17.90	10.56±1.28
对照组	65	252.44±59.95	75.44±34.12	2.85±1.09
t		20.155	10.141	38.833
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同疗效急性白血病患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较** 与非 CR 组患者比较,CR 组患者血清 VEGF 水平升高( $P<0.05$ );两组 sICAM-1、sFas 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

**2.3 不同预后急性白血病患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较** 与预后良好组比较,预后不良组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平升高( $P<$

0.05), 见表 4。

表 3 不同疗效急性白血病患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sICAM-1 (ng/mL)	VEGF (ng/L)	sFas (pg/mL)
CR 组	28	462.11 ± 67.21	130.37 ± 5.53	10.48 ± 1.28
非 CR 组	61	446.57 ± 57.75	112.97 ± 16.26	10.45 ± 1.29
t		1.119	4.752	0.091
P		0.266	<0.001	0.928

## 2.4 血清 sICAM-1、VEGF、sFas 评估急性白血病预后、疗效的分析 VEGF 评估急性白血病疗效的曲线

表 5 血清 sICAM-1、VEGF、sFas 评估急性白血病预后、疗效的分析

项目	AUC	SE	P	95%CI	灵敏度	特异度	最佳临界值
评估疗效							
VEGF	0.778	0.054	<0.001	0.671~0.884	0.714	0.787	127.430 ng/mL
评估预后							
sICAM-1	0.793	0.059	<0.001	0.677~0.909	0.526	0.971	513.185 ng/mL
VEGF	0.729	0.065	0.002	0.601~0.857	0.684	0.700	126.225 ng/mL
sFas	0.666	0.065	0.027	0.538~0.794	0.684	0.614	10.620 pg/mL
联合	0.889	0.038	0.000	0.815~0.964	0.789	0.857	0.772

## 3 讨 论

急性白血病的发病机制比较复杂<sup>[6]</sup>,可能与遗传、环境、化学物质等多种因素有关。一些具有致癌作用的物质,如化学药物、放射线、病毒等,也被认为是急性白血病的诱发因素之一<sup>[7]</sup>。化疗是治疗急性白血病的主要手段之一<sup>[8]</sup>,针对白血病细胞的快速增殖和分裂,化疗药物可以抑制白血病细胞的增殖以达到治疗的效果。化疗通常采用多种药物联合应用,以提高疗效和减少不良反应,但化疗也可能对正常细胞造成损伤,导致一些不良反应的发生。

血清学指标在评估和诊断急性白血病时非常重要,可以帮助医生了解患者的白血病类型、病情严重程度和预后情况。sICAM-1、VEGF 和 sFas 都是血清学指标,sICAM-1 是一种黏附分子,广泛存在于各种细胞表面,也可在机体受到刺激或损伤后被释放到血液中。在急性白血病患者中,白血病细胞可能产生大量的 VEGF,从而促进血管生成和转移,导致其水平升高<sup>[9]</sup>。VEGF 是一种促进血管新生的因子,它可以通过促进内皮细胞增殖和血管生成来促进肿瘤的发展和转移。在急性白血病患者中,血源 VEGF 水平也可能升高<sup>[10]</sup>。sFas 是可溶性 Fas 受体,可以与膜结合型 Fas 受体结合,抑制 Fas-Fas 配体信号通路,从而减少细胞凋亡<sup>[11]</sup>。本研究显示,与对照组比较,观察组 sICAM-1、VEGF 和 sFas 水平均升高。提示 sICAM-1、VEGF 和 sFas 作为血清学指标,参与了急性白血病的病理过程。sICAM-1 水平变化可能是由于

下面积(AUC)为 0.778,sICAM-1、VEGF、sFas 单独及联合评估急性白血病预后的 AUC 分别为 0.793、0.729、0.666、0.889,见表 5。

表 4 不同预后急性白血病患者血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sICAM-1 (ng/mL)	VEGF (ng/L)	sFas (pg/mL)
预后不良组	19	502.56 ± 51.08	130.12 ± 16.27	11.08 ± 1.03
预后良好组	70	437.59 ± 56.04	115.28 ± 17.08	10.29 ± 1.29
t		4.562	3.390	2.472
P		<0.001	0.001	0.015

白血病细胞对黏附分子表达改变导致的。sICAM-1 在白血病细胞黏附、浸润和转移中起着重要的作用,因此其释放到血液中,水平也会相应升高。sFas 水平升高可能是由于白血病细胞本身的产生和释放,以及细胞间相互作用的改变所致。这些细胞可能过度表达 Fas 受体,但由于其他因素的影响,无法通过正常的细胞凋亡途径处理,从而导致细胞死亡抑制和异常增殖。

化疗是治疗急性白血病的主要手段之一<sup>[12]</sup>。化疗 CR 者与非 CR 者的 VEGF、sICAM-1 和 sFas 水平的变化可能反映了化疗的疗效和不同病理生理机制作用过程。本研究结果显示,与非 CR 组患者比较,CR 组患者血清 VEGF 水平明显更高。主要原因为 VEGF 作为一种促进血管生成的因子,在肿瘤生长和转移过程中起着重要的作用。在化疗过程中,白细胞减少后,肿瘤组织也随之减少,从而减少 VEGF 的产生和分泌。因此,化疗 CR 者的 VEGF 水平明显高于非 CR 者,可能是由于肿瘤组织减少后,VEGF 水平相对升高所致<sup>[13]</sup>。与 VEGF 不同,sICAM-1 和 sFas 被认为是白血病细胞黏附、浸润和凋亡等过程中的重要因子。然而,化疗可能不会直接影响这些因子的产生和分泌。因此,化疗 CR 者与非 CR 者在 sICAM-1 和 sFas 水平上未见明显差异,这可能是由于这些指标水平受其他因素的影响,例如治疗前的病理生理状态、个体差异等。

sICAM-1、VEGF、sFas 等因子与急性白血病患

者化疗预后密切相关,本研究结果显示,与预后良好组比较,预后不良组血清 sICAM-1、VEGF、sFas 水平明显更高。主要原因为 sICAM-1 能够促进白血病细胞的浸润和转移。白血病细胞越活跃,需要浸润和转移的可能性就越高,从而改变 sICAM-1 水平。因此,预后不良的患者白血病细胞活跃度较高,sICAM-1 水平会相应升高。同时,VEGF 是一种调节血管生成和增殖的因子,癌症细胞需要通过血管系统来获取充分的营养和氧气。预后不良的患者体内 VEGF 水平升高可能表示癌细胞的代谢活跃度较高,需要更多的营养和氧气,癌细胞的增殖和扩散能力也更强。另外,sFas 是一种诱导肿瘤细胞凋亡的因子,预后不良者的 sFas 水平明显升高<sup>[14]</sup>,这可能反映了抗凋亡机制的紊乱,导致白血病细胞的异常增殖和存活。

本研究结果认为,VEGF 作为单独的预测指标,在评估急性白血病疗效方面的 AUC 为 0.778,表明其诊断准确度较高,但并不完美。同时,sICAM-1、VEGF 和 sFas 联合预测急性白血病预后的 AUC 为 0.889,比单独使用 VEGF 时的 AUC 大,因此可以认为联合检测这些指标可提高对急性白血病疗效和预后的预测能力。主要原因是多个指标的联合检测可以更全面地反映急性白血病患者的生理状态和病情进展,从而提高诊断和预测的准确性<sup>[15]</sup>。同时,这 3 个生物标志物具有不同的分子机制,相互之间存在相关性<sup>[16]</sup>,其联合检测可以更准确地反映急性白血病的病理生理变化。例如,sICAM-1 可以反映白细胞黏附、介导炎症反应等过程,VEGF 则是一种血管生成因子,与肿瘤血管形成、淋巴结转移等过程密切相关,而 sFas 可以反映白血病细胞的凋亡和增殖能力等生理特性<sup>[17]</sup>。联合检测这些指标可以更全面地评估急性白血病患者的病情。

综上所述,血清 sICAM-1、VEGF、sFas 在急性白血病患者中水平升高,VEGF 可评估急性白血病疗效,sICAM-1、VEGF、sFas 单独及联合评估急性白血病预后均有一定临床参考价值。但本研究选取的样本量有限,期望今后扩大样本量进行更深入的研究。

## 参考文献

- [1] TREMBLAY Z, WONG A, OTISA S, et al. Use of midostaurin in mixed phenotype acute leukemia with FLT3 mutation; a case series [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(2):163-165.
- [2] 屈爱春,郭平. 1 例急性白血病患者多次血小板输注无效原因分析与解决思路 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(3):381-384.
- [3] 王霞,刘训涛,周素涛,等. 急性白血病患者凝血指标和 VEGF 的检测及临床意义 [J]. *医学综述*, 2022, 28(1):184-189.
- [4] 屈伟侠,安昱. 急性白血病患者血清可溶性跨膜蛋白和肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平与临床疗效的相关性及对应护理对策探讨 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(8):1015-1018.
- [5] 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.
- [6] HAN X, SONG N, SAIDAHMATOV A, et al. Rational design and development of novel CDK9 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19):14647-14663.
- [7] CHEN X, WANG F, ZHANG Y, et al. Fusion gene map of acute leukemia revealed by transcriptome sequencing of a consecutive cohort of 1 000 cases in a single center [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(6):112.
- [8] 孙立,叶少杰,周楠,等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合标准化疗的新诊断急性髓系白血病疗效分析:单中心数据 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(10):826-832.
- [9] 丁行成,夏琴,谢健,等. 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷巩固治疗急性髓系白血病的临床疗效 [J]. *医学综述*, 2021, 27(9):1868-1872.
- [10] 潘铭,张国梁,王艳芝,等. 急性白血病患者骨髓 VEGF 高表达及其与预后的相关性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(2):428-432.
- [11] PEDERSEN L H, STERGAARD A, BANK V, et al. Socioeconomic position and maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia: a national cohort study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(7):e29508.
- [12] 刘悦. 白血病患者血清 VEGF 及 sFas 水平的关系研究 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(34):163.
- [13] 王成祥,常绍鸿,邢二庆,等. 2015-AML03 化疗方案治疗急性髓系细胞白血病患儿的疗效及预后影响因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(3):510-514.
- [14] SEUFERT A L, HICKMAN J W, TRAXLER S K, et al. Palmitic acid reprograms inflammatory responses to microbial ligands in macrophages, and mediates innate immune memory in vivo [J]. *J Immuno*, 2022, 208(1):163.
- [15] TRINITE B, ASTOLFI A. The impact of sound field amplification systems on speech perception of pupils with and without language disorders in natural conditions [J]. *Applied Acoustics*, 2021, 175(3):107824.
- [16] NAKANO T, KOBAYASHI R, MATSUSHIMA S, et al. Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5):744-750.
- [17] HOSONO N, OOKURA M, ARAIE H, et al. Clinical outcomes of gemtuzumab ozogamicin for relapsed acute myeloid leukemia: single-institution experience [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(3):362-369.