

# 急性 B 淋巴细胞白血病患者外周血 IL-7、NK 细胞表达对化疗效果的预测价值\*

夏亚林<sup>1</sup> 孔令军<sup>1,2</sup> 李建琴<sup>2</sup> 褚培培<sup>1</sup> 盛烨萍<sup>1</sup> 沈晨涛<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:** 分析急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患儿外周血白细胞介素-7(IL-7)、自然杀伤(NK)细胞表达对化疗效果的预测价值,为临床治疗 B-ALL 提供经验指导。**方法:** 采用前瞻性研究方法,研究对象来源 2015 年 4 月—2020 年 2 月治疗的 B-ALL 患儿,所有患儿均采用 VDLD 方案(长春新碱+柔红霉素+门冬酰胺酶+地塞米松)化疗,化疗前检测外周血 IL-7、NK 细胞水平,化疗 33 d 后统计化疗效果。比较不同化疗效果中 B-ALL 患儿性别、年龄、临床危险度、IL-7、NK 细胞等资料,分析 B-ALL 患儿外周血 IL-7、NK 细胞表达对化疗效果的预测价值。**结果:** 本研究共纳入 308 例 B-ALL 患儿进行研究,300 例按规定完成 33 d 的规范治疗,其中完全缓解 140 例(46.67%),部分缓解 98 例(32.67%),疾病进展 36 例(12.00%),疾病复发 26 例(8.67%)。缓解组白细胞计数、IL-7 低于未缓解组,纤维蛋白原、D-二聚体及 NK 细胞水平高于未缓解组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经点二列相关性分析显示,B-ALL 患儿 IL-7 水平与化疗效果呈正相关( $r = 0.350, P < 0.05$ ),NK 细胞水平与化疗效果呈负相关( $r = -0.342, P < 0.05$ )。经 Pearson 相关性分析显示,B-ALL 患儿外周血 IL-7 与 NK 细胞呈负相关( $r = -0.191, P < 0.05$ );绘制受试者工作特征曲线,结果显示化疗前 IL-7、NK 细胞单独及联合预测 B-ALL 患儿化疗效果的曲线下面积分别为 0.722、0.739、0.768,均有一定预测价值,当 IL-7 与 NK 细胞临界值分别取 15.590 pg/mL、7.185 时预测价值最佳。**结论:** B-ALL 患儿外周血 IL-7 水平升高、NK 细胞水平降低,外周血 IL-7、NK 细胞可作为化疗效果的预测指标。

**[关键词]** 急性 B 淋巴细胞白血病;白细胞介素-7;自然杀伤细胞;化疗;预测

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.006

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Predictive value of expression of IL-7 and NK cells in peripheral blood of children with acute B-lymphocytic leukemia on effect of chemotherapy

XIA Yalin<sup>1</sup> KONG Lingjun<sup>1,2</sup> LI Jianqin<sup>2</sup> CHU Peipei<sup>1</sup>  
SHENG Yeping<sup>1</sup> SHEN Chentao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pediatric Internal Medicine, Children's Hospital of Wujiang District, Suzhou, 215200, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Children's Hospital of Soochow University)

Corresponding author: KONG Lingjun, E-mail: ikonglingjun@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the predictive value of the expression of interleukin-7(IL-7) and natural killer (NK) cells in the peripheral blood of children with acute B-lymphocytic leukemia(B-ALL) on the effect of chemotherapy, so as to provide experience guidance for clinical treatment of B-ALL. **Methods:** A prospective study was conducted. The subjects were children with B-ALL who were treated in the Affiliated Children's Hospital of Suzhou University from April 2015 to February 2020. All children were treated with VDLD regimen(vincristine+daunorubicin+asparaginase+dexamethasone). The levels of IL-7 and NK cells in peripheral blood were detected before chemotherapy, and the chemotherapy effect was counted 33 days after chemotherapy. The sex, age, clinical risk, IL-7, NK cells and other data of children with B-ALL with different chemotherapy effects were compared, and the predictive value of the expression of IL-7, NK cells in the peripheral blood of children with B-ALL on the chemotherapy effect were analyzed. **Results:** A total of 308 children with B-ALL were included in this study. 300 patients completed the standardized treatment for 33 days according to the regulations. Among the 300 children, 140(46.67%) had complete remission, 98(32.67%) had partial remission, 36(12.00%) had disease progression, and 26(8.67%) had disease recurrence. The WBC count and IL-7 in remission group were lower than

\*基金项目:苏州市吴江区“科教兴卫”项目(No: WWK202013);苏州市“科教兴卫”青年科技项目(No: KJXW2020078, KJXW2022080)

<sup>1</sup>苏州市吴江区儿童医院儿内科(江苏苏州,215200)

<sup>2</sup>苏州大学附属儿童医院血液科

通信作者:孔令军, E-mail: ikonglingjun@163.com

引用本文:夏亚林,孔令军,李建琴,等.急性 B 淋巴细胞白血病患者外周血 IL-7、NK 细胞表达对化疗效果的预测价值[J].临床血液学杂志,2023,36(8):558-562. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.006.

those in non remission group, while the levels of fibrinogen, D-dimer and NK cells in remission group were higher than those in non remission group, with a statistical significant difference ( $P < 0.05$ ). The point binary correlation analysis showed that the level of IL-7 in children with B-ALL was correlated with the effect of chemotherapy ( $r = 0.350, P < 0.05$ ), and the level of NK cells was negatively correlated with the effect of chemotherapy ( $r = -0.342, P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between IL-7 and NK cells in peripheral blood of children with B-ALL ( $r = -0.191, P < 0.05$ ). The ROC curve of the subjects was drawn. The results showed that the AUC of IL-7 and NK cells alone and jointly predicting the chemotherapy effect of children with B-ALL before chemotherapy were 0.722, 0.739 and 0.768, respectively, which had certain predictive value. When the critical values of IL-7 and NK cells were 15.590 pg/mL and 7.185, respectively, the predictive value was the best. **Conclusion:** The levels of IL-7 and NK cells in peripheral blood of children with B-ALL increased and decreased, respectively. IL-7 and NK cells in peripheral blood could be used as predictive indicators of chemotherapy effect.

**Key words** acute B-lymphocytic leukemia; interleukin-7; natural killer cells; chemotherapy; prediction

急性 B 淋巴细胞白血病 (acute B-lymphocytic leukemia, B-ALL) 约占急性淋巴细胞白血病的 80%, 发病人多集中于 15 岁以下儿童<sup>[1]</sup>。目前, 临床多采用化疗、放疗等方式治疗 B-ALL, 虽可在一定程度上延缓疾病进展、提高患儿生存率, 但仍具有一定的复发风险, 而在治疗过程中及时监测治疗效果, 对临床合理调整治疗方案、提高疾病缓解率具有重要意义<sup>[2-3]</sup>。白细胞介素-7 (interleukin-7, IL-7) 主要由胸腺和骨髓基质细胞生成, 可促进 B 淋巴细胞生长发育, 维持免疫系统平衡<sup>[4]</sup>。NK 细胞分布于外周各淋巴器官和血液循环系统中, 可分泌多种细胞因子和趋化因子, 在免疫系统中占据重要地位<sup>[5]</sup>。血清细胞因子是当前血液疾病领域研究的热点, IL-7、NK 细胞在血液系统疾病中的功能和价值也逐渐显露, 但关于 IL-7、NK 细胞能否预测 B-ALL 患儿化疗效果仍缺乏明确证据。本研究着重探讨 IL-7、NK 细胞表达对 B-ALL 患儿化疗效果的预测价值, 为临床治疗 B-ALL 提供经验指导, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究采用前瞻性研究方法, 收集 2015 年 4 月—2020 年 2 月来我院治疗的 B-ALL 患儿。

纳入标准: ①符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》<sup>[6]</sup>中 B-ALL 的诊断标准, 且经实验室检查和血液检查确诊; ②年龄 3~15 岁; ③首次接受治疗; ④认知功能良好, 可配合本研究; ⑤患儿家属签署研究知情同意书。

排除标准: ①合并心、肝、肾等重要器官功能异常; ②合并免疫系统疾病; ③合并恶性肿瘤疾病; ④伴有严重内科疾病; ⑤既往放疗、化疗或生物学治疗史; ⑥合并其他血液系统疾病; ⑦预计生存期 < 3 个月; ⑧神志不清或精神障碍; ⑨存在药物治疗禁忌证。

剔除及脱落标准: ①治疗期间发生严重毒副反应被迫中断治疗; ②违反既定治疗方案; ③未完成

研究中指标评估; ④中途主动退出研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 化疗方法** 参照《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》<sup>[6]</sup>中相关内容, 给予 B-ALL 患儿 VDLD 方案(长春新碱 + 柔红霉素 + 门冬酰胺酶 + 地塞米松)治疗。VDLD 方案: 长春新碱 1.5 mg/(m<sup>2</sup> · d), 静脉注射, 第 8、15、22、29 天; 柔红霉素 30 mg/(m<sup>2</sup> · d), 静脉滴注, 低度危险, 第 8、15 天, 中度及高度危险, 第 8、15、22、29 天; 门冬酰胺酶 5 000 U/(m<sup>2</sup> · d), 静脉滴注, 第 8、11、14、17、20、26、29 天; 地塞米松 6 mg/(m<sup>2</sup> · d), 口服, 第 8~28 天, 第 29 天起用药量每 2 d 减半, 1 周内减停; 低度危险者第 1、15、33 天鞘注甲氨蝶呤, 中度和高度危险者第 1 天鞘注甲氨蝶呤, 第 15、33 天, 鞘注甲氨蝶呤、地塞米松和阿糖胞苷。所有患儿均治疗 33 d。

**1.2.2 化疗效果评估方法** 参照《血液病诊断及疗效标准(第 4 版)》<sup>[7]</sup>评价 B-ALL 患儿的化疗效果。完全缓解: ①外周血无原始细胞, 无淋巴结肿大、脾大, 无皮肤、牙龈浸润, 无中枢神经浸润; ②骨髓三系造血恢复, 原始细胞 < 5%; ③中性粒细胞绝对计数 > 1.0 × 10<sup>9</sup>/L; ④血小板计数 > 100.0 × 10<sup>9</sup>/L; ⑤4 周内无复发。部分缓解: 血小板计数 < 100.0 × 10<sup>9</sup>/L 和(或)中性粒细胞绝对计数 < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L, 其他应满足完全缓解的标准。疾病进展: 外周血或骨髓原始细胞绝对数增加 25% 或出现髓外疾病。疾病复发: 已取得完全缓解的患者外周血或骨髓又出现原始细胞(原始细胞比例 > 5%) 或出现髓外疾病。将完全缓解 + 部分缓解的患儿纳入缓解组, 疾病进展 + 疾病复发的患儿纳入未缓解组。

**1.2.3 实验室指标** 所有患儿均于化疗前采集外周空腹肘静脉血 10 mL, 分装于 2 支试管中备用, 取其中 1 支试管样本经离心机进行离心处理 (2 500 r/min, r = 15 cm), 离心完毕后取血清用酶联免疫吸附试验测定 IL-7、NK 细胞水平。另一支试管样本用全自动血细胞分析仪测定血小板计数、

红细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞计数及血红蛋白含量,用凝血分析仪检测凝血酶原时间(plasma prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thomboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(Fibrinogen,FIB)、D-二聚体(D-dimer,D-D)。

**1.2.4 基线资料调查方法** 研究人员设计基线资料调查表,询问患儿家属并记录相关内容,包括性别(男、女)、年龄、体重、临床危险度(低危、中危、高危)等。

**1.3 统计学方法**

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理,计量资料均接受 Shapiro-Wilk 正态性检验,呈正态分布的计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验;血清 IL-7、NK 细胞与 B-ALL 患儿化疗效果的关系采用点二列相关性分析检验;血清 IL-7 与 NK 细胞之间的关系采用 Pearson 相关性分析检验;绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic curve,ROC)曲

线,以曲线下面积(area under curve,AUC)检验血清 IL-7、NK 细胞对 B-ALL 患儿化疗效果的预测价值,AUC>0.9 表示预测价值较高,0.71~0.90 表示预测价值中等,0.50~0.70 表示预测价值较差;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 化疗效果**

本研究共纳入 308 例 B-ALL 患儿进行研究,300 例按规定完成 33 d 的规范治疗,5 例因无法耐受化疗药物毒副作用而被迫停药,3 例因擅自调整地塞米松用药剂量导致研究中断。300 例患儿中完全缓解 140 例(46.67%),部分缓解 98 例(32.67%),疾病进展 36 例(12.00%),疾病复发 26 例(8.67%)。

**2.2 基线资料及实验室指标**

缓解组白细胞计数、IL-7 低于未缓解组,FIB、D-D 及 NK 细胞水平高于未缓解组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );组间其他基线资料及实验室资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 基线资料及实验室指标对比

组别	缓解组(n=238)	未缓解组(n=62)	统计值	P
性别/例(%)			$\chi^2 = 0.732$	0.392
男	116(48.74)	34(54.84)		
女	122(51.26)	28(45.16)		
年龄/例(%)			$\chi^2 = 0.974$	0.324
≥8 岁	93(39.08)	20(32.26)		
<8 岁	145(60.92)	42(67.74)		
体重/kg	24.58±2.86	24.73±2.90	$t = 0.366$	0.714
临床危险度/例(%)			$Z = 0.223$	0.823
低危	46(19.33)	11(17.74)		
中危	102(42.86)	27(43.55)		
高危	90(37.81)	24(38.71)		
血小板计数/( $\times 10^9/L$ )	93.02±8.13	92.48±8.20	$t = 0.465$	0.642
红细胞计数/( $\times 10^{12}/L$ )	4.68±0.65	4.72±0.70	$t = 0.321$	0.748
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	55.56±6.75	65.10±6.58	$t = 9.956$	<0.001
中性粒细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	1.06±0.23	1.10±0.19	$t = 1.043$	0.298
血红蛋白/(g/L)	75.46±5.42	74.10±5.48	$t = 1.754$	0.080
PT/s	12.51±1.02	12.58±0.98	$t = 0.484$	0.629
APTT/s	31.84±2.02	31.75±1.96	$t = 0.313$	0.754
TT/s	14.79±1.24	14.83±1.28	$t = 0.169$	0.866
FIB/(g/L)	2.80±0.50	2.45±0.46	$t = 4.964$	<0.001
D-D/( $\mu g/L$ )	162.85±20.54	156.74±20.63	$t = 2.085$	0.038
IL-7/(pg/mL)	14.15±3.49	17.66±4.82	$t = 6.458$	<0.001
NK 细胞	7.85±1.25	6.66±1.57	$t = 6.280$	<0.001

**2.3 IL-7、NK 细胞与化疗效果的关系**

经点二列相关性分析显示,B-ALL 患儿 IL-7 水平与化疗效果呈正相关( $r > 0, P < 0.05$ ),NK 细

胞水平与化疗效果呈负相关( $r < 0, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 IL-7、NK 细胞与化疗效果的关系分析

指标	r	P
IL-7	0.350	<0.001
NK 细胞	-0.342	<0.001

2.4 B-ALL 患儿外周血 IL-7 与 NK 细胞的关系

经 Pearson 相关性分析显示,B-ALL 患儿外周血 IL-7 与 NK 细胞呈负相关( $r = -0.191, P = 0.001$ ),见图 1。

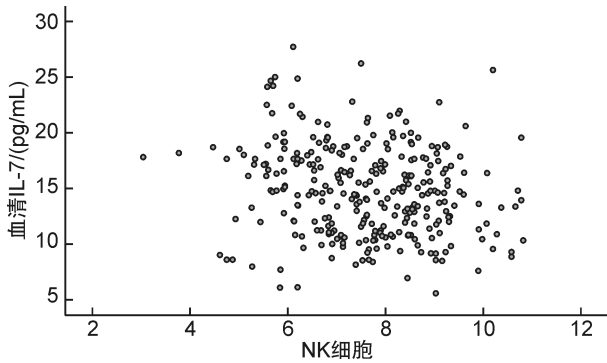


图 1 B-ALL 患儿外周血 IL-7 与 NK 细胞的关系

2.5 IL-7、NK 细胞单独及联合对化疗效果的预测价值

将 B-ALL 患儿化疗效果作为状态变量(未缓解赋值为“1”,缓解赋值为“0”),将 IL-7、NK 细胞

表 3 化疗前 IL-7、NK 细胞单独及联合对化疗效果的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P	最佳阈值	特异度	灵敏度	约登指数
IL-7	0.722	0.643~0.801	0.040	<0.001	15.590 pg/mL	0.647	0.710	0.357
NK 细胞	0.739	0.661~0.817	0.040	<0.001	7.185	0.676	0.694	0.370
联合	0.768	0.696~0.839	0.036	<0.001	—	0.651	0.742	0.393

3 讨论

目前,临床对于 B-ALL 患儿的疗效观察多依赖于骨髓穿刺、细胞病理检查等手段,存在可重复性差、患儿及家属接受度差等问题,因此探寻其他辅助检查指标对 B-ALL 患儿进行疗效观察成为当前研究探索的新方向。IL-7 是骨髓基质细胞分泌的糖蛋白,可促进 B 淋巴细胞增殖和胸腺细胞分化成熟,在免疫调节方面起着重要作用<sup>[8]</sup>。NK 细胞主要来源于骨髓,是机体抗肿瘤、抗感染的重要免疫因素<sup>[9]</sup>。有研究指出,IL-7、NK 细胞与急性白血病发生有一定关联,但对于 IL-7、NK 细胞能否预测 B-ALL 患儿化疗效果仍缺乏明确证据<sup>[10-11]</sup>。

本研究对比了缓解组和未缓解组基线资料及实验室资料后发现,缓解组 IL-7 水平显著高于未缓解组、NK 细胞水平显著低于未缓解组,经相关性分析发现 IL-7、NK 细胞与 B-ALL 患儿化疗效

作为检验变量,绘制 ROC 曲线,见图 2,结果表明化疗前 IL-7、NK 细胞单独及联合预测 B-ALL 患儿化疗效果的 AUC 分别为 0.722、0.739、0.768,均有一定预测价值,当 IL-7 与 NK 细胞临界值分别取 15.590 pg/mL、7.185 时预测价值最佳。见表 3。

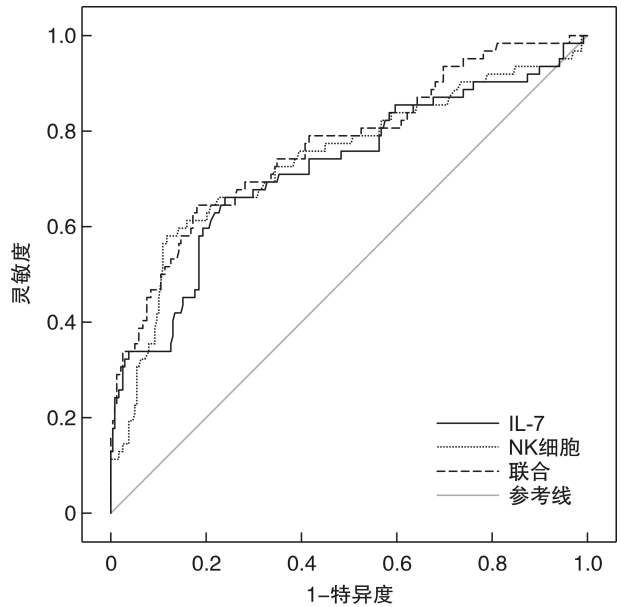


图 2 化疗前 IL-7、NK 细胞单独及联合对化疗效果预测价值的 ROC 曲线

果有关。IL-7 对 B-ALL 的影响与其对 PI 3K/AKT 信号通路的调节作用密不可分。一方面,IL-7 能够激活 PI 3K/AKT 信号通路,促进葡萄糖载体蛋白 1 表达来提高白血病细胞内氧自由基水平,为白血病细胞的增殖和存活提供有利条件<sup>[12]</sup>。另一方面,IL-7 在激活 PI 3K/AKT 信号通路时,可使白血病细胞周期进程加快引起白血病细胞异常增殖,从而导致 B-ALL 进展或复发。且 IL-7 还能够与 IL-7 受体结合激活 JAK-1、JAK-3 酶,活化的 JAK 激酶可募集信号传导及转录激活蛋白,进入细胞核内调控核内基因表达促进白血病细胞增殖,导致化疗药物作用减弱<sup>[13]</sup>。苒哲宗等<sup>[14]</sup>报道 IL-7 可辅助诊断儿童淋巴细胞白血病,且对儿童淋巴细胞白血病疗效观察有一定价值,但该项研究未进一步绘制 ROC 曲线分析 IL-7 对 B-ALL 患儿化疗效果的预测价值,本研究经 ROC



曲线分析表明 IL-7 对 B-ALL 患儿化疗效果具有中等预测价值,联合 NK 细胞可进一步提高临床对 B-ALL 患儿化疗效果的预测价值。

NK 细胞包含 CD56<sup>low</sup> 和 CD56<sup>hi</sup> 两个细胞亚群,前者可对肿瘤细胞产生细胞毒作用,后者可调节干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子分泌,刺激抗原呈递并产生抗肿瘤细胞抗体,阻碍 B-ALL 的持续进展,提高化疗药物治疗效果促进患儿病情缓解<sup>[15]</sup>。NK 细胞水平降低后其产生干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  的能力也随之减弱,从而降低机体免疫力、引起白血病细胞增殖,增加 B-ALL 复发风险<sup>[16]</sup>。刘露等<sup>[17]</sup>分析了 NK 细胞在急性髓系白血病患者中的表达情况,发现与健康人群相比急性髓系白血病患者 NK 细胞数量明显降低,进一步经相关性分析表明急性髓系白血病患者 NK 细胞与 CD34<sup>+</sup> 表达呈正相关关系,该项研究证实了 NK 细胞与人体免疫功能密切相关,说明 NK 细胞可能通过影响免疫功能的方式对 B-ALL 患儿化疗效果产生影响。本研究还发现 B-ALL 患儿外周血 IL-7 与 NK 细胞也密切相关,这可能与 IL-7 水平升高可促进白血病细胞增殖、造成机体免疫力下降从而降低 NK 细胞活性有关,但二者之间的具体作用机制还需要后续进行更深入的探讨。

ROC 曲线分析表明化疗前 IL-7、NK 细胞单独及联合对 B-ALL 患儿化疗效果均具有一定的预测价值,且当 IL-7 与 NK 细胞临界值分别取 15.590 pg/mL、7.185 时可获得最佳预测价值。而且未缓解组白细胞计数高于缓解组,FIB 与 D-D 水平高于缓解组,这可能与 IL-7 水平升高可促进白血病细胞生存、NK 细胞数量减少可影响免疫功能恢复从而加重出血、发热等症状有关。需要说明的是,本研究仅能证明 IL-7、NK 细胞与 B-ALL 患儿化疗效果有关,无法明确 IL-7、NK 细胞与化疗效果之间的因果关系,未来还需深入分析,由于研究时间限制未能进一步分析外周血 IL-7、NK 细胞表达与 B-ALL 患儿长期治疗效果的关系,还需要后续研究不断完善。

综上所述,B-ALL 患儿外周血 IL-7 水平升高、NK 细胞水平降低,外周血 IL-7、NK 细胞可作为化疗效果的预测指标,监测外周血 IL-7、NK 细胞水平变化可为 B-ALL 靶向治疗提供指导。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 蔡玉丽,邹尧,陈晓娟,等. 982 例儿童急性淋巴细胞白血病流行病学研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(2):371-376.

[2] 田云,艾昊,纪旭,等. 维奈托克联合 TKI 及含地塞米松小剂量化疗对复发/难治 Ph<sup>+</sup> 急性 B 淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2022,102(10): 745-748.

[3] 张战强,张改玲,李文倩,等. 血小板数值与 CD19<sup>-</sup> CAR-T 细胞治疗难治/复发急性 B 淋巴细胞白血病疗效的关系[J]. 临床血液学杂志, 2022,35(9):674-676,679.

[4] Ribeiro D, Melão A, van Boxtel R, et al. STAT5 is essential for IL-7-mediated viability, growth, and proliferation of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Blood Adv*, 2018,2(17):2199-2213.

[5] Sportoletti P, de Falco F, del Papa B, et al. NK cells in chronic lymphocytic leukemia and their therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(13):6665.

[6] 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.

[7] 沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社, 2018:91-95.

[8] 宋好,薛彦. IL-7 通过调节 CD127 表达调控脓毒症患者 CD8<sup>+</sup> T 细胞的体外活性[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022,42(4):293-301.

[9] 杨雨霞,刘文洁,孙倩,等. NK 细胞绝对值对初诊慢性粒细胞白血病慢性期患者 TKI 治疗反应的预测价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020,40(7):991-995.

[10] Buffière A, Uzan B, Aucagne R, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia displays autocrine production of Interleukin-7 [J]. *Oncogene*, 2019,38(48):7357-7365.

[11] Locatelli F, Pende D, Falco M, et al. NK cells mediate a crucial graft-versus-leukemia effect in haploidentical-HSCT to cure high-risk acute leukemia[J]. *Trends Immunol*, 2018,39(7):577-590.

[12] Almeida ARM, Neto JL, Cachucho A, et al. Interleukin-7 receptor  $\alpha$  mutational activation can initiate precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):7268.

[13] Zhang XY, Tu HJ, Yang YZ, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia via the IL-7/JAK1/STAT5 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2019,294(32):12167-12179.

[14] 裴哲宗,余红岚,费樱,等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者外周血 IL-7、TK1、LDH 水平变化的临床意义及其相关性研究[J]. 贵州医药, 2018,42(4):401-403.

[15] 曹勋红,王志东,孙于谦,等. 两种扩增体系 NK 细胞生物学特性比较及治疗异基因造血干细胞移植后白血病复发的初步研究[J]. 中华血液学杂志, 2022,43(5):400-407.

[16] 金婷,王芳,王利. 老年 AML 微移植治疗前后 NK 细胞比例与 IFN- $\gamma$  浓度的相关性研究[J]. 重庆医学, 2021,50(17):2963-2967.

[17] 刘露,陈肖,金慧敏,等. 急性髓系白血病患者 NK 细胞表达及功能变化研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022,30(1):49-55.

(收稿日期:2023-01-12)