

骨髓增生异常综合征血清 TIM-3、IL-10 的表达及其与病情程度及临床预后的关系

范青¹ 满其航² 王玉³

[摘要] 目的:分析血清 T 细胞免疫球蛋白黏液素 3(T cell immunoglobulin and mucin 3, TIM-3)、白细胞介素-10(interleukin, IL-10)在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者中表达,并验证 2 项指标与患者病情程度及临床预后的关系。方法:回顾性分析 2016 年 7 月—2021 年 7 月收治的 100 例 MDS 患者临床资料。根据患者病情程度[参照骨髓增生异常综合征国际预后评分系统(IPSS)、WHO 的预后积分系统(WPSS)、修订的 IPSS(IPSS-R)评定]分为相对低危组和相对高危组。同时查阅及统计患者基线资料、血清 TIM-3、IL-10 水平。比较 2 组患者血清 TIM-3、IL-10 水平。根据 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 分期对治疗前血清 TIM-3、IL-10 水平绘制受试者工作特征曲线图分析,根据最佳截断值分为 TIM-3 与 IL-10 高表达组和低表达组;比较不同血清 TIM-3、IL-10 表达情况的 MDS 患者基线资料及 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分情况。同时查阅患者随访 1 年(截至 2022 年 7 月)的结果,比较不同 TIM-3、IL-10 表达情况的 MDS 患者生存情况。结果:100 例患者中相对低危组 38 例,相对高危组 62 例;相对高危组血清 TIM-3、IL-10 水平均高于相对低危组($P < 0.05$)。按 TIM-3 为 1.680 ng/mL 分组, TIM-3 高表达组 50 例, TIM-3 低表达组 50 例;按 IL-10 为 119.075 pg/mL 分组, IL-10 高表达组 54 例, IL-10 低表达组 46 例。不同血清 TIM-3、IL-10 水平患者性别、年龄、FAB 分型情况及治疗前白细胞、血小板、血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TIM-3 高表达组 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分高危占比均高于 TIM-3 低表达组, IL-10 高表达组 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分高危占比均高于 IL-10 低表达组($P < 0.05$)。血清 TIM-3 高表达的 MDS 患者 1 年生存时间(10.68 ± 0.42)个月,明显低于低表达患者(11.94 ± 0.04)个月($\chi^2 = 5.192, P = 0.023$)。IL-10 高表达的 MDS 患者 1 年生存时间(10.89 ± 0.37)个月,明显低于低表达患者(11.80 ± 0.17)个月($\chi^2 = 3.888, P = 0.049$)。结论:血清 TIM-3、IL-10 在 MDS 患者中表达存在一定的差异性,其中 TIM-3 高表达与 IL-10 高表达提示患者病情较重、预后较差。

[关键词] 骨髓增生异常综合征; T 细胞免疫球蛋白黏液素 3; 白细胞介素-10; 病情程度; 生存时间

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.010

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Expression of serum TIM-3 and IL-10 in myelodysplastic syndrome and their relationship with severity of disease and clinical prognosis

FAN Qing¹ MAN Qihang² WANG Yu³

(¹Department of Hematology, Beijing Shunyi Hospital, Beijing, 101300, China; ²Department of Hematology, Beijing Aerospace Center Hospital; ³Department of Hematology and Oncology, Beijing Aerospace General Hospital)

Abstract Objective: To analyze the expression of serum T-cell immunoglobulin mucin 3 (TIM-3) and interleukin-10 (IL-10) in the patients with myelodysplastic syndrome (MDS), and verify the relationship between the two indexes and the severity of the disease and clinical prognosis. **Methods:** The clinical data of 100 MDS patients admitted to the hospital from July 2016 to July 2021 were analyzed retrospectively. The patients were divided into relatively low risk group and relatively high risk group according to the degree of illness (with reference to the International Prognosis Scoring System [IPSS] for myelodysplastic syndromes, the WHO Prognosis Scoring System [WPSS], and the revised IPSS-R evaluation). At the same time, the baseline data, serum TIM-3 and IL-10 levels of patients were reviewed and counted. The serum TIM-3 and IL-10 levels were compared between the two groups. According to IPSS, WPSS and IPSS-R stages, the levels of TIM-3 and IL-10 in serum before treatment were analyzed by receiver operating characteristic curve. According to the best cut-off value, TIM-3 and IL-10 were divided into high expression group and low expression group. The baseline data and IPSS, WPSS and IPSS-R scores of MDS patients with different serum TIM-3 and IL-10 expressions were compared. At the same time, the patients were followed up for 1 year (the end time was July 2022), and the survival of MDS patients with dif-

¹北京市顺义区医院血液内科(北京,101300)

²北京航天中心医院血液科

³北京航天总医院血液肿瘤科

引用本文:范青,满其航,王玉.骨髓增生异常综合征血清 TIM-3、IL-10 的表达及其与病情程度及临床预后的关系[J].临床血液学杂志,2023,36(8):577-583. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.010.

ferent expressions of TIM-3 and IL-10 were compared. **Results:** Among the 100 patients, 38 were in the relatively low-risk group and 62 in the relatively high-risk group. The serum TIM-3 and IL-10 levels in the relatively high-risk group were higher than those in the relatively low-risk group ($P < 0.05$). According to the TIM-3 ratio of 1.680 ng/mL, 50 patients were in the TIM-3 high expression group and 50 patients in the TIM-3 low expression group. According to the IL-10 level of 119.075 pg/mL, 54 cases were in the IL-10 overexpression group and 46 cases were in the IL-10 low expression group. There was no statistical significant difference in sex, age, FAB classification and WBC, BPC, HGB levels before treatment among patients with different serum TIM-3 and IL-10 levels ($P > 0.05$). The high risk proportion of IPSS, WPSS and IPSS-R scores in TIM-3 high expression group was higher than that in TIM-3 low expression group, and the high risk proportion of IPSS, WPSS and IPSS-R scores in IL-10 high expression group was higher than that in IL-10 low expression group ($P < 0.05$). The 1-year survival time of MDS patients with high serum TIM-3 expression was (10.68 ± 0.42) months, which was lower than that of patients with low serum TIM-3 expression (11.94 ± 0.04) months ($\chi^2 = 5.192, P = 0.023$). The 1-year survival time of MDS patients with high expression of IL-10 was (10.89 ± 0.37) months, which was lower than that of patients with low expression of IL-10 (11.80 ± 0.17) months ($\chi^2 = 3.888, P = 0.049$). **Conclusion:** There were some differences in the expression of TIM-3 and IL-10 in serum of MDS patients. The high expression of TIM-3 and IL-10 might suggest that the patients have a severe disease and a poor prognosis.

Key words myelodysplastic syndrome; T cell immunoglobulin mucin 3; interleukin-10; degree of illness; survival time

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 具有起病急、生存期短、病死率高等特点, 临床多表现为造血功能衰竭、髓系分化及发育异常等, 随着病情进展可发展为急性白血病^[1]。据相关文献统计, MDS 的转急性白血病率高达 35%, 转为急性白血病后对化疗方案的敏感性较差, 预后更差^[2-3]。MDS 患者的自然病程存在着较大的遗传不稳定性和异质性, 因而 MDS 患者预后的差异性较大。

近些年, 诸多血液学专家研究发现, 体内细胞免疫等免疫监视失能, 导致异常克隆免疫逃逸/耐受是 MDS 发病的重要机制之一^[4-5]。T 细胞免疫球蛋白黏液素 3 (T cell immunoglobulin and mucin 3, TIM-3) 是重要的细胞免疫负调控因子, 在肿瘤免疫监视逃逸中充当重要的角色。Asayama 等^[6] 研究发现, TIM-3 在大部分亚型急性髓系白血病患者中呈高表达, 而在正常造血干细胞中几乎无表达。因而, 认为 TIM-3 与恶性血液疾病发生、发展有关。此外, 临床研究也发现, T 淋巴细胞异常免疫引起的免疫功能紊乱是 MDS 发病的重要机制之一^[7]。而白细胞介素-10 (interleukin, IL-10) 是一种抑制性淋巴因子, IL-10 可通过与其受体结合而产生免疫反应, 抑制 T 细胞、巨噬细胞生物学活性, 诱导 T 细胞对抗原的免疫耐受。且临床研究发现, MDS 患者 IL-10 水平异常增高与 MDS 转化有关^[8]。因而, IL-10 的免疫抑制与调控与 MDS 发生、发展相关。但 TIM-3、IL-10 与 MDS 患者病情及预后的关系研究较少。本研究从免疫监视逃逸的机制出发, 验证血清 TIM-3、IL-10 的表达与 MDS 患者病情程度及临床预后的关系, 以期为 MDS 患者临床治疗方案选择提供依据或新的靶点。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2016 年 7 月—2021 年 7 月收治的 100 例 MDS 患者临床资料, 其中男 69 例, 女 31 例; 平均年龄 (65.52 ± 7.40) 岁。纳入标准: ①符合《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识 (2014 年版)》^[9] 诊断标准, 经血常规、骨髓细胞形态学、骨髓活检、染色体核型分析、基因突变检测等综合检查确诊; ②年龄 ≥ 18 岁; ③初诊原发性 MDS; ④美国东部肿瘤合作组 (Eastern Cooperative Group, ECOG)^[10] 评分为 0~2 分; ⑤预计生存周期 > 4 周。排除标准: ①存在先天性或获得性免疫缺陷综合征; ②伴有非克隆性疾病引发的骨髓增生异常; ③因其他肿瘤或肿瘤经放射、化疗后继发 MDS; ④入组前有其他任何可能影响疾病病程及预后的严重伴发病, 如伴有严重脏器功能障碍; ⑤伴精神异常、认知功能障碍; ⑥妊娠期、哺乳期女性; ⑦近 3 个月内服用免疫调节药物; ⑧合并心血管、肝脏及肾脏急慢性疾病; ⑨研究期间 4 周内死亡者; ⑩失访者。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 查阅医院电子病历系统, 筛选并统计本次研究对象的基线资料, 包括性别、年龄 (≥ 60 岁、< 60 岁)、FAB 分型^[9] [难治性贫血 (refractory anemia, RA)、环形铁粒幼红细胞性难治性贫血 (RA with ringed sideroblasts, RAS)、难治性贫血伴原始细胞增多 (RA with excess blasts, RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多转化型 (RAEB in transformation, RAEB-t)、慢性粒-单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML)] 等。

1.2.2 检测方法 查阅实验室相关检查资料, 记

录患者血清 TIM-3、IL-10 水平。检查方法于临床治疗前,采集患者空腹 >8 h 的外周静脉血 6 mL,均分成 3 份(2 mL/份)收集于无菌干燥的剂管中,取其中 1 份样品,以 4 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 TIM-3、IL-10 水平,试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司。取另 1 份样品,采用 Dx FLEX 流式细胞仪(美国 Beckman 公司)检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT);取余下 1 份样品,采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司)检测血红蛋白(HGB)水平。参考值:WBC($<4 \times 10^9/L$ 、 $\geq 4 \times 10^9/L$)、PLT($<100 \times 10^9/L$ 、 $\geq 100 \times 10^9/L$)、HGB 水平(<90 g/L、 ≥ 90 g/L)。

1.2.3 病情程度评估 患者入组时参照 MDS 国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS)、WHO 的预后积分系统(WHO-based Prognostic Scoring System, WPSS)、修订的 IPSS(Revised IPSS, IPSS-R)评估患者病情程度。其中 IPSS 是 1997 年 Greenberg 等^[11]制定,分为骨髓原始细胞(0~2.0 分)、染色体核型(0~1.0 分)、血细胞减少(0~0.5 分)3 个变量,低危(0 分)、中危 I (0.5~1.0 分)、中危 II (1.5~2.0 分)、高危(≥ 2.5 分)。WPSS 于 2011 年提出^[12],分为 WHO 分型(0~3.0 分)、染色体核型(0~2.0 分)、输血(0~1.0 分)3 个变量,极低危(0 分)、低危(1.0 分)、中危(2.0 分)、高危(3.0~4.0 分)、极高危(5.0 分)。IPSS-R 于 2012 年由 Greenberg 等^[13]提出,分为细胞遗传学(0~4.0 分)、骨髓原始细胞(0~3.0 分)、HGB(0~1.5 分)、PLT(0~1.0 分)、中性粒细胞绝对值(0~0.5 分)5 个变量,极低危(≤ 1.5 分)、低危($> 1.5 \sim 3.0$ 分)、中危($> 3.0 \sim 4.5$ 分)、高危($> 4.5 \sim 6.0$ 分)、极高危(> 6.0 分)。根据 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分结果分为相对低危组(IPSS:低危、中危 I; WPSS:极低危、低危、中危; IPSS-R:极低危、低危、中危组)和相对高危组(IPSS:中危 II、高危; WPSS:高危、极高危; IPSS-R:中危、高危、极高危)。

1.2.4 临床预后评估 查阅患者随访 1 年(随访至 2022 年 7 月 30 日,通过电话及门诊随访或再次入院治疗等渠道获取患者信息)的相关资料,记录患者随访结束时临床终点事件的发生情况(存活、病死)。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 25.0 软件进行数据处理,计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,服从正态分布以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)进行统计描述,行 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线图(receiver operating characteristic curve, ROC)获取 TIM-3 与 IL-10 最佳截断值;

比较不同组间的生存分布采用 Kaplan-Meier 估计生存函数,并使用 log-rank 检验比较不同组间的生存分布差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。本研究中 TIM-3 与 IL-10 对比图采用 GraphPad Prism 8.0 绘制。

2 结果

2.1 不同病情程度患者血清 TIM-3、IL-10 水平

经评估,100 例患者中相对低危组 38 例,相对高危组 62 例。相对高危组血清 TIM-3、IL-10 水平均明显高于相对低危组($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同病情程度患者血清 TIM-3、IL-10 水平

组别	例数	$\bar{X} \pm S$	
		TIM-3/(ng/mL)	IL-10/(pg/mL)
相对低危组	38	1.53 \pm 0.14	108.88 \pm 14.96
相对高危组	62	1.87 \pm 0.32	128.63 \pm 16.15
t		6.084	6.218
P		<0.001	<0.001

2.2 根据 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 分期对治疗前血清 TIM-3、IL-10 水平 ROC 曲线分析

根据 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 分期绘制 ROC 曲线,见图 1。AUC=0.836、0.813,选取最佳截断值:TIM-3 为 1.680 ng/mL,IL-10 为 119.075 pg/mL,由截断值分组,治疗前 TIM-3 ≥ 1.680 ng/mL 为高 TIM-3 组,TIM-3 < 1.680 ng/mL 为低 TIM-3 组;治疗前 IL-10 ≥ 119.075 pg/mL 为高 IL-10 组,IL-10 < 119.075 pg/mL 为低 IL-10 组,见表 2。

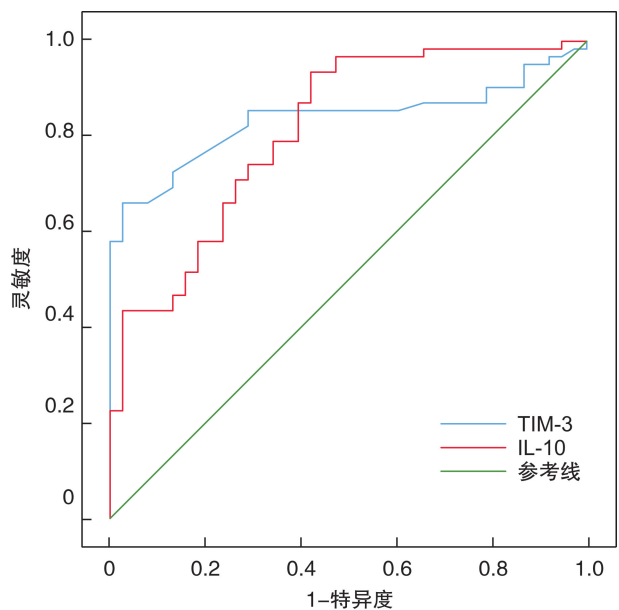


图 1 治疗前血清 TIM-3、IL-10 水平 ROC 曲线

2.3 不同血清 TIM-3、IL-10 水平患者治疗前相关资料比较

按 TIM-3 为 1.680 ng/mL 分组,TIM-3 高表达组 50 例,TIM-3 低表达组 50 例;按 IL-10 为

119.075 pg/mL 分组,IL-10 高表达组 54 例,IL-10 低表达组 46 例,见图 2、3。不同血清 TIM-3、IL-10 水平患者性别、年龄、FAB 分型情况及治疗前 WBC、BPC、HGB 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 不同血清 TIM-3、IL-10 水平下 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分情况

TIM-3 高表达组 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分高危占比均高于 TIM-3 低表达组,IL-10 高表达组

IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分高危占比均高于 IL-10 低表达组 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 不同血清 TIM-3、IL-10 水平下患者预后情况

血清 TIM-3 高表达 MDS 患者 1 年生存时间 (10.68 ± 0.42)个月,明显低于低表达患者 (11.94 ± 0.04)个月 ($\chi^2=5.192, P=0.023$)。IL-10 高表达 MDS 患者 1 年生存时间 (10.89 ± 0.37)个月,明显低于低表达患者 (11.80 ± 0.17)个月 ($\chi^2=3.888, P=0.049$),见图 4、5。

表 2 治疗前血清 TIM-3、IL-10 水平 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	P	敏感度	特异度	约登指数
TIM-3	0.836	0.756~0.917	1.680 ng/mL	<0.001	0.726	0.868	0.594
IL-10	0.813	0.727~0.899	119.075 pg/mL	<0.001	0.710	0.737	0.447

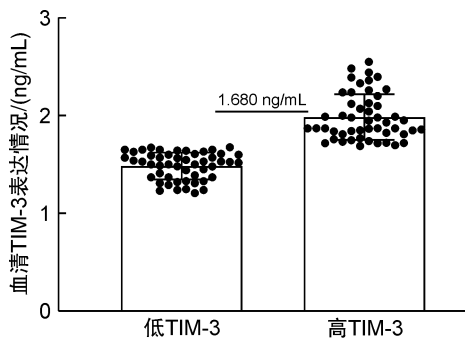


图 2 血清 TIM-3 表达情况

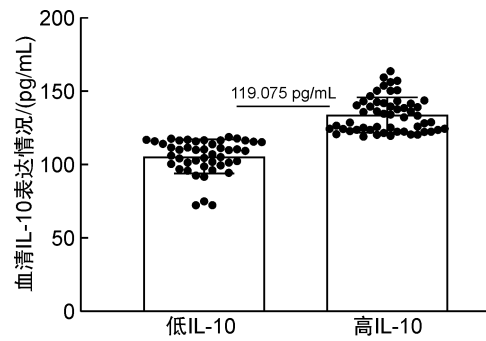


图 3 血清 IL-10 表达情况

表 3 不同血清 TIM-3、IL-10 水平患者治疗前相关资料比较

项目	例数	TIM-3		χ^2	P	IL-10		χ^2	P
		高表达 (n=50)	低表达 (n=50)			高表达 (n=54)	低表达 (n=46)		
性别				0.047	0.829			0.299	0.585
男	69	35(70.00)	34(68.00)			36(66.67)	33(71.74)		
女	31	15(30.00)	16(32.00)			18(33.33)	13(28.26)		
年龄/岁				0.762	0.383			0.276	0.599
≤60	30	13(26.00)	17(34.00)			15(27.78)	15(32.61)		
>60	70	37(74.00)	33(66.00)			39(72.22)	31(67.39)		
FAB 分型				7.254	0.123			3.394	0.494
RA	43	19(38.00)	24(48.00)			26(48.15)	17(36.96)		
RAS	15	8(16.00)	7(14.00)			5(9.26)	10(21.74)		
RAEB	25	14(28.00)	11(22.00)			14(25.93)	11(23.91)		
RAEB-t	13	5(10.00)	8(16.00)			7(12.96)	6(13.04)		
CMML	4	4(8.00)	0			2(3.70)	2(4.35)		
WBC/($\times 10^9/L$)				0.071	0.790			0.979	0.322
<4	83	42(84.00)	41(82.00)			42(77.78)	31(67.39)		
≥4	17	8(16.00)	9(18.00)			12(22.22)	5(10.87)		
BPC/($\times 10^9/L$)				0.932	0.334			0.182	0.670
<100	78	41(82.00)	37(74.00)			43(79.63)	35(76.09)		
≥100	22	9(18.00)	13(26.00)			11(20.37)	11(23.91)		
HGB/(g/L)				0.285	0.594			0.351	0.554
<90	71	36(72.00)	35(70.00)			37(68.52)	34(73.91)		
≥90	29	13(26.00)	16(32.00)			17(31.48)	12(26.09)		

表 4 不同血清 TIM-3、IL-10 水平下 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分

例(%)

项目	TIM-3		χ^2	P	IL-10		χ^2	P
	高表达(n=50)	低表达(n=50)			高表达(n=54)	低表达(n=46)		
IPSS/分			41.674	<0.001			30.034	<0.001
0~1.0	5(10.00)	33(66.00)			10(18.52)	28(60.87)		
1.5~2.0	19(38.00)	15(30.00)			10(18.52)	13(28.26)		
≥2.5	26(52.00)	2(4.00)			34(62.96)	5(10.87)		
WPSS/分			38.503	<0.001			31.637	<0.001
0~2.0	5(10.00)	33(66.00)			10(18.52)	28(60.87)		
3.0~4.0	18(36.00)	13(26.00)			15(27.78)	16(34.78)		
5.0	27(54.00)	4(8.00)			29(53.7)	2(4.35)		
IPSS-R/分			36.115	<0.001			26.834	<0.001
≤4.5	5(10.00)	31(62.00)			10(18.52)	26(56.52)		
>4.5~6.0	18(36.00)	15(30.00)			16(29.63)	17(36.96)		
>6.0	27(54.00)	4(8.00)			28(51.85)	3(6.52)		

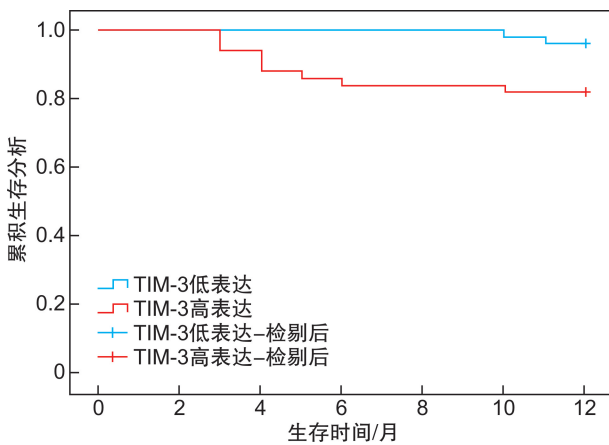


图 4 不同血清 TIM-3 表达情况与 MDS 患者 1 年生存时间比较

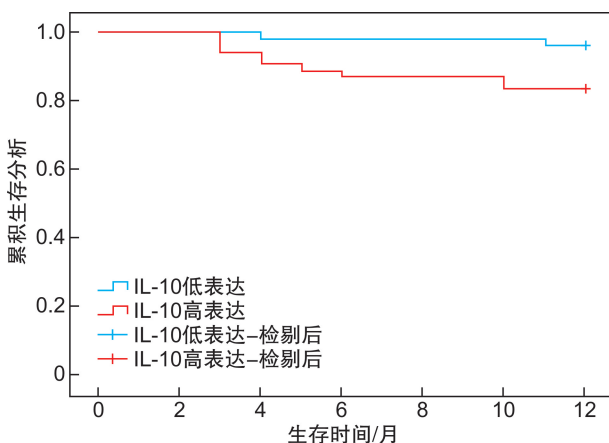


图 5 不同血清 IL-10 表达情况与 MDS 患者 1 年生存时间比较

3 讨论

MDS 患者的临床病程可从惰性到高度侵袭性,部分惰性患者的生存预期可与同年龄组的健康人相似,而也有部分患者病情迅速进展为急性髓性

白血病,预后较差。因此,进行风险度相关治疗策略的制定尤为重要,这要求临床医师于治疗前精确评估患者病情及预后情况,以此选择较优的治疗方案。通过分析 MDS 患者的发病机制,发现 TIM-3、IL-10 与 MDS 的发生、发展有关,但目前根据血清 TIM-3、IL-10 水平指导选择 MDS 患者治疗方案的相关研究较少。因此本研究以此为出发点,验证 2 项指标与 MDS 患者病情及预后的关系,以指导临床治疗方案的选择。

本研究结果显示,相对高危的 MDS 患者血清 TIM-3 水平明显高于相对低危 MDS 患者,且通过 ROC 曲线确定血清 TIM-3 截断值,并依据截断值进行分组,发现血清 TIM-3 高表达者 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分较高。该结果提示了 TIM-3 水平高低与 MDS 患者病情严重程度相关。TIM-3 属于负免疫调控因子,临床较多研究已证实,TIM-3 表达升高与机体自身免疫相关方面疾病、慢性病毒感染、细胞恶性增多等病理状态有关^[14-15]。目前,尚不清楚 TIM-3 在 MDS 患者中高度表达的确切原因,但相关研究发现,TIM-3 可与其配体半乳糖素 9 相结合,促使 Th1 细胞凋亡,CD8⁺ T 细胞功能缺失,伴随干扰素- γ 生成减少,导致髓源性免疫抑制细胞不断增殖,抑制免疫功能,免疫监视系统失衡,针对异常克隆的清除受阻,导致白血病干细胞免疫逃逸/耐受,骨髓细胞过早凋亡,导致病情不断进展^[16]。此外,在相关的小鼠试验中发现,TIM-3 的结构包含免疫球蛋白 N 末端可变区,而免疫球蛋白 N 末端可变区由 4 个半胱氨酸组成的高度保守的区域,可与磷脂酰丝氨酸相结合,大量表达时可促进巨噬细胞和树突状细胞清除凋亡小体,诱导周围免疫耐受^[17]。由此可见,TIM-3 表达升高与疾病的恶性程度有关。因此,应用 TIM-3 阻断剂可能在改善白血病干细胞负荷上具有一定的作用,

可考虑将其作为治疗靶点,以此改善患者预后。

本研究分析 IL-10 与 MDS 患者病情程度的关系发现,IL-10 在相对高危的 MDS 患者中呈高表达,且 IL-10 高表达者 IPSS、WPSS 及 IPSS-R 评分较高,由此可见,IL-10 在 MDS 患者病情进展中发挥重要的作用。Serio 等^[18] 研究指出,干扰素- γ 、IL-2、肿瘤坏死因子 α 等造血负调控因子水平异常可导致病态造血。而 IL-10 是由 T 和 B 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞等产生的抑制性细胞因子,可抑制 T 细胞分泌干扰素- γ 和 IL-2,抑制自然杀伤细胞释放肿瘤坏死因子 α 。由此可知,IL-10 可通过调控上述造血负调控因子的表达来促使造血细胞增殖、分化等,提示 IL-10 与 MDS 患者的病情进展密切相关。另外,有研究分析 IL-10 的基因多态性,发现 IL-10 基因多态性可能与 MDS 的严重程度和预后有关^[19]。由此可见,IL-10 表达情况可体现 MDS 患者的病情严重程度。但是 IL-10 作用较广泛,其在 MDS 发病机制中具体作用尚需进行深入研究。

本研究进一步观察血清 TIM-3、IL-10 与 MDS 患者的预后情况,结果显示,TIM-3 及 IL-10 高表达患者的 1 年生存状况相对较差。该结果进一步提示,TIM-3 可能是造血干细胞恶性克隆的标志物,与病情进展、预后有关。虽然,TIM-3 在 MDS 患者中高表达的具体机制尚不明确,但进行骨髓 TIM-3⁺ 干细胞检测时发现,TIM3⁺ 干细胞中检测到异常核型的敏感性较高;而 MDS 作为前白血病状态出现 Lin-CD38⁻CD34⁺ 细胞群上 TIM-3 高表达^[20]。因而,TIM-3 增多可能是白血病干细胞分子突变导致的结果,可影响疾病进展及预后。而 IL-10 的免疫抑制及调控作用与 MDS 的发生及发展有一定关系。因此,临床可考虑将 TIM-3、IL-10 作为潜在的治疗靶点,以此改善患者预后。

综上所述,血清 TIM-3、IL-10 在 MDS 患者中表达存在一定的差异性,其中 TIM-3 高表达与 IL-10 高表达提示患者病情较重、预后较差。本研究为 MDS 患者临床诊疗、预后评估等提供了参考,可为患者临床治疗方案选择提供依据,且 TIM-3、IL-10 有成为 MDS 治疗靶点的可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.

[2] 杨倩,冯献启,聂淑敏,等. 中高危骨髓增生异常综合征转化为急性髓系白血病的高危因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 558-566.

[3] Hospital MA, Vey N. Myelodysplastic Syndromes: How to Recognize Risk and Avoid Acute Myeloid Leukemia Transformation[J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(1): 4.

[4] 姚文亚. 骨髓增生异常综合征患者血清 LDH、SF、Th17 水平变化及临床价值[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(4): 264-267.

[5] Durrani J, Groarke EM. Clonality in immune aplastic anemia: Mechanisms of immune escape or malignant transformation[J]. Semin Hematol, 2022, 59(3): 137-142.

[6] Asayama T, Tamura H, Ishibashi M, et al. Functional expression of Tim-3 on blasts and clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88904-88917.

[7] Lamprianidou E, Kordella C, Kazachenka A, et al. Modulation of IL-6/STAT3 signaling axis in CD4⁺ FOXP3⁻ T cells represents a potential antitumor mechanism of azacitidine[J]. Blood Adv, 2021, 5(1): 129-142.

[8] Han D, Tao J, Fu R, et al. Myeloid-derived suppressor cell cytokine secretion as prognostic factor in myelodysplastic syndromes[J]. Innate Immun, 2020, 26(8): 703-715.

[9] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048.

[10] Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status[J]. J Pain Symptom Manage, 2015, 49(2): 258-264.

[11] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 1997, 89(6): 2079-2088.

[12] Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System(WPSS) [J]. Haematologica, 2011, 96(10): 1433-1440.

[13] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120(12): 2454-2465.

[14] Lu X. Structure and Functions of T-cell Immunoglobulin-domain and Mucin-domain Protein 3 in Cancer [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(11): 1851-1865.

[15] 刘琼,杨歆,唐简,等. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞 Tim-3 和血清 IL-33 表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(13): 2014-2017.

[16] Yang R, Sun L, Li CF, 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.

[17] Smith CM, Li A, Krishnamurthy N, et al. Phosphatidylserine binding directly regulates TIM-3 function [J]. Biochem J, 2021, 478(17): 3331-3349.

极低和超低出生体重儿高频次输血相关因素分析

宋贺¹ 李建刚¹ 赵家宁¹ 王琳²

[摘要] **目的:** 分析影响极低和超低出生体重儿高频次输血的相关危险因素, 为此类患儿临床输血治疗提供帮助。**方法:** 回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 6 月出生并输血的极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI)和超低出生体重儿(extremely low birth weight infant, ELBWI)临床资料。根据输血次数分为普通组(输血次数 ≤ 3 次)和高频次组(输血次数 > 3 次), 收集 2 组患儿的一般资料、住院期间疾病发生和治疗情况及母亲一般情况, 比较 2 组差异, 通过 Lasso 回归结合 logistic 回归分析影响 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的危险因素。**结果:** 本研究共纳入 142 例, 其中普通组 79 例, 高频次组 63 例。2 组间出生体重、胎龄、阿氏评分 1 min、阿氏评分 5 min、出生时血红蛋白、住院时长、首次输血日龄、首次输血前抽血次数、累计输血量、平均输血量、新生儿败血症、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、新生儿脑病、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Lasso 回归筛选出 7 个显著变量, 即胎龄、阿氏评分 1 min、首次输血日龄、累计输血量、平均输血量、早产儿脑病、BPD。多因素 logistic 回归结果显示, 首次输血日龄 ≥ 14 d($OR = 0.036, 95\%CI 0.012 \sim 0.104, P < 0.01$)是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素, BPD ($OR = 6.275, 95\%CI 2.101 \sim 18.742, P < 0.01$)是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素。**结论:** 本回顾性研究提示首次输血日龄 ≥ 14 d 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的保护因素, BPD 是 VLBWI 和 ELBWI 高频次输血的独立危险因素。

[关键词] 早产儿贫血; 输血; 支气管肺发育不良

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.011

[中图分类号] R556 **[文献标志码]** A

Analysis of factors associated with high frequency transfusion in very low and ultra-low birth weight infants

SONG He¹ LI Jianguang¹ ZHAO Jianing¹ WANG Lin²

(¹Department of Blood Transfusion, Xi'an People's Hospital[Xi'an Fourth Hospital], Xi'an, 710000, China; ²Department of Clinical Laboratory, Xi'an People's Hospital[Xi'an Fourth Hospital])

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: songhe0328@126.com

Abstract Objective: To analyze the risk factors related to high frequency blood transfusion in very low and ultra-low birth weight infants, and provide help for clinical blood transfusion treatment of such infants. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed for very low birth weight infants (VLBWI) and ultra-low birth weight infants (ELBWI) that were born and transfused in our hospital from January 2019 to June 2022. According to the frequency of transfusion, they were divided into normal group (≤ 3 times of transfusion) and high frequency group (> 3 times of transfusion), and the general data, disease occurrence and treatment during hospitalization, and general condition of their mothers were collected for both groups of preterm infants. The differences between the two groups were compared, and the risk factors influencing high frequency transfusions in VLBWI and ELBWI were analyzed by Lasso regression combined with logistic regression. **Results:** A total of 142 cases were included in

¹ 西安市人民医院(西安市第四医院)输血科(西安, 710000)

² 西安市人民医院(西安市第四医院)检验科

通信作者: 王琳, E-mail: songhe0328@126.com

引用本文: 宋贺, 李建刚, 赵家宁, 等. 极低和超低出生体重儿高频次输血相关因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(8): 583-587. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.011.

[18] Serio B, Selleri C, Maciejewski JP. Impact of immunogenetic polymorphisms in bone marrow failure syndromes [J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11(6): 544-552.

[19] Kasamatsu T, Saitoh T, Minato Y, et al. Polymorphisms of IL-10 affect the severity and prognosis of myelodysplastic syndrome [J]. Eur J Haematol, 2016,

96(3): 245-251.

[20] 张青霞, 李晓, 贺琪, 等. 骨髓增生异常综合征患者骨髓异常克隆细胞起源的初步研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 930-934.

(收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-01-06)

(本文编辑: 叶莎)