

引用本文:王宁,匡歆,赫宁宁.血清白细胞介素-35、乳酸脱氢酶在骨髓增生异常综合征 120 例中的临床意义[J].安徽医药, 2024, 28(1): 105-110. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.022.

◇临床医学◇



血清白细胞介素-35、乳酸脱氢酶在骨髓增生异常综合征 120 例中的临床意义

王宁, 匡歆, 赫宁宁

作者单位: 青岛市胶州中心医院检验科, 山东 青岛 266300

摘要 目的 分析血清白细胞介素(IL)-35、乳酸脱氢酶(LDH)在骨髓增生异常综合征(MDS)中的临床意义,为探究MDS的潜在靶点提供参考依据。**方法** 选取青岛市胶州中心医院2019年5月至2020年5月收治的128例MDS病人作为研究对象,所有病人均根据指南在医院接受个体化治疗,于治疗6个月疗程时评估病人治疗效果,分为治疗失败组($n=28$)和治疗有效组($n=92$)。于治疗前检测研究相关指标[白细胞(WBC)、血小板(PLT)、中性粒细胞绝对计数(ANC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、IL-35、LDH]并统计病人临床资料,分析血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的关系,并检验IL-35、LDH联合预测MDS病人治疗失败的最佳阈值。**结果** 128例MDS病人随访期间共剔除8例,120例MDS病人,治疗6个疗程时,治疗失败占23.33%(28/120),治疗有效组占76.67%(92/120);治疗失败组WHO分型预后积分系统(WPSS)评分、修订的国际预后积分系统(IRSS-R)均高于治疗有效组,较高危病人占比多于治疗有效组($P<0.05$);治疗失败组全血ANC,血浆Hb、PLT低于治疗有效组,血清IL-35、LDH表达量高于治疗有效组($P<0.05$)。经logistics回归分析显示,MDS病人治疗失败与全血ANC,血浆Hb、PLT低表达,血清IL-35、LDH高表达有关($P<0.05$)。绘制ROC曲线图发现,血清IL-35、LDH单独及联合预测MDS病人治疗失败风险截断值分别为129.70 ng/L、324.28 U/L。限制性立方样条分析显示,血清IL-35、LDH与MDS病人治疗失败风险呈线性剂量反应关系。**结论** 血清IL-35、LDH水平与MDS病人治疗失败风险呈线性剂量反应关系,检测血清IL-35、LDH有助于预测MDS病人治疗失败风险。

关键词 骨髓增生异常综合征; 治疗结果; 白细胞介素-35; 乳酸脱氢酶; 中性粒细胞; 血红蛋白类

Clinical significance of serum interleukins-35 and lactate dehydrogenase in 120 cases with myelodysplastic syndrome

WANG Ning, KUANG Xin, HE Ningning

Author Affiliation: Department of Laboratory, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong 266300, China

Abstract Objective To analyze the clinical significance of serum interleukin (IL)-35 and lactate dehydrogenase (LDH) in myelodysplastic syndrome (MDS) and to provide a reference for exploring potential targets of MDS. **Methods** A total of 128 MDS patients treated in Jiaozhou Central Hospital of Qingdao from May 2019 to May 2020 were selected as the research subjects. All patients received individualized treatment in the hospital according to the guidelines, the therapeutic effect of the patients was evaluated at the 6-month course of treatment, and they were divided into the treatment-failure group ($n=28$) and the treatment-effective group ($n=92$). Before treatment, the relevant indexes [white blood cell (WBC), platelet (PLT), absolute neutrophil count (ANC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hb), IL-35 and LDH] were measured and the clinical data of the patients were counted. To analyze the relationship between serum IL-35 and LDH and the therapeutic effect of MDS patients, and to test the optimal threshold for the combination of IL-35 and LDH in predicting the therapeutic failure of MDS patients. **Results** A total of 8 of 128 MDS patients were excluded during the follow-up period, and in 120 MDS patients, treatment failure accounted for 23.33% (28/120) and treatment effectiveness accounted for 76.67% (92/120) at the time of 6 courses of treatment. The WHO staged prognostic scoring system (WPSS) score and the revised international prognostic scoring system (IRSS-R) were higher in the treatment failure group than in the treatment effective group, and the percentage of higher-risk patients was greater than that in the treatment effective group ($P < 0.05$). Whole blood ANC, plasma Hb and PLT were lower in the treatment failure group than in the treatment effective group, and serum IL-35 and LDH expression were higher than in the treatment effective group ($P < 0.05$). Logistics regression analysis showed that treatment failure in MDS patients was associated with whole blood ANC, low expression of plasma Hb and PLT, and high expression of serum IL-35 and LDH ($P < 0.05$). ROC curve plotting revealed that the cutoff values of serum IL-35 and LDH alone and combined in predicting the risk of treatment failure in MDS patients were 129.70 ng/L and 324.28 U/L, respectively. Restricted cubic spline analysis showed that there was a linear dose-response relationship between

serum IL-35 and LDH and the risk of treatment failure in patients with MDS. **Conclusion** Serum IL-35 and LDH levels show a linear dose-response relationship with the risk of treatment failure in MDS patients, and the detection of serum IL-35 and LDH can help predict the risk of treatment failure in MDS patients.

Keywords Myelodysplastic syndrome; Treatment outcome; Interleukin-35; Lactate dehydrogenase; Neutrophil; Hemoglobin

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的肿瘤性疾病,其主要特征是骨髓造血功能异常、血细胞发育异常,且高风险向急性髓系白血病(AML)转化^[1]。MDS病情具有多样性,且众多病人病情危险程度不一,临床常给予个体化治疗以延缓病情进展为主^[2]。因MDS存在极大异质性,尽管目前已推广出众多治疗方案,仍有部分病人治疗疗效和生存时间存在显著差异^[3]。因此,临床应探究与MDS病人疗效有关的指标,评估病人治疗失败风险。修订的国际预后积分系统(IRSS-R)被认为是评估MDS预后的金标准,但其评估标准是否适用于化疗或靶向治疗等病人依然未知,以此成为应用局限。研究指出,MDS发病机制主要涉及造血前体细胞的特定分子缺陷,不同免疫途径均参与其中,自身免疫异常和T细胞介导的免疫抑制被认为是MDS的主要特征^[4]。白细胞介素(IL)-35属于I型细胞因子受体,主要在细胞相互接触时大量生成,可促进效应T细胞活化、成熟^[5]。有研究发现,IL-35与免疫负向调节有关,可通过抑制辅助性T细胞17(Th17)分化而产生免疫抑制作用^[6]。韩冰等^[7]研究发现,MDS仍存在病态造血、原位溶血及细胞过度损害等病理反应。乳酸脱氢酶(LDH)是人体组织中细胞代谢酶,其活性增高常见于白血病、恶性肿瘤等疾病,尤其可反应细胞增殖、代谢异常,与骨髓原位溶血、红细胞破坏等紧密相关^[8]。由此推测,IL-35、LDH可通过增强免疫抑制途径和加速细胞损坏,促进MDS病情进展,影响治疗效果。本研究将分析血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的关系,评估MDS治疗失败风险,制定后续干预方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取青岛市胶州中心医院2019年5月至2020年5月收治的128例MDS病人作为研究对象。纳入标准:①MDS符合《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》^[9]中相关诊断;②伴有贫血相关症状,如乏力、疲倦等;③参照上述指南在医院接受个体化治疗,治疗期间同步进行随访;④入院时预计生存周期>6个月。排除标准:①合并白血病或实体恶性肿瘤;②合并急性感染;③合并先天性免疫功能缺陷;④合并先天性造血干细胞功能障碍;⑤合并其他血液疾病;⑥合并自身免疫性疾病;⑦合并其他骨髓疾病;⑧长期接受激素

治疗者。剔除标准:①发生任何不良反应需停止用药;②随访期间突发重大疾病需停止观察;③随访期间全因死亡;④病人或其近亲属主动要求退出研究。本研究病人或其近亲属知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 设计调查问卷,统计病人临床资料:年龄、性别(男/女)、WHO分型[MDS伴单系发育异常(MDS-SLD)/MDS伴多系发育异常(MDS-MLD)/MDS伴原始细胞过多-I(MDS-EB-I)]、WHO分型预后积分系统(WPSS)^[9]、IRSS-R评分^[9]、危险程度[较低危(IRSS-R≤3.5分)/较高危(IRSS-R>3.5分)]^[9]。

1.2.2 MDS治疗及预后评估方法 (1)治疗方案:研究中120例病人均参照《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》^[9]在医院接受个体化治疗:对于较低危病人以改善造血,提高生活质量为治疗目标,包括成分输血、造血生长因子、去铁治疗等,对于存在输血依赖性贫血,且对细胞因子治疗效果不佳病人可采用免疫调节剂治疗,如来那度胺治疗,28 d为1个疗程。对于较高危病人以降低病情向AML转化风险,改善生存为治疗目标,采用去甲基化药物治疗,如5-阿扎胞苷(AZA)、5-阿扎-2-脱氧胞苷(地西他滨)等药物;AZA治疗:用法用量为皮下注射AZA(Celgene Europe BV,批号H20170238), $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$,28 d为1个疗程。(2)疗效评估^[9]:治疗6个疗程时参照指南中疗效标准评估治疗效果,分为完全缓解(CR):原始细胞≤5%且所有细胞系均成熟,血红蛋白(Hb)≥110 g/L、血小板(PLT)≥ $100\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞绝对计数(ANC)≥ $1.0\times 10^9/\text{L}$ 、原始细胞为0;部分缓解(PR):外周血绝对值持续≥2个月、其余条件达到CR标准但原始细胞较治疗前仅减少≥50%,仍>5%不考虑骨髓细胞增生程度;疾病稳定(SD):未达部分缓解最低标准但至少8周病情未进展;治疗失败(failure):治疗期间病死或病情进展,主要表现为血细胞进一步减少、骨髓原始细胞增高等。根据病人治疗效果分为治疗有效组(CR、PR、SD)和治疗失败组(Failure)。

1.3 研究相关实验室指标检测方法 治疗前,采集病人空腹外周静脉血8 mL分别放置于两支试管中,取其中一支试管采用全自动血细胞分析仪(南

京贝登医疗股份有限公司, BH-5360)检测全血白细胞(WBC):参考值 $(4\sim 10)\times 10^9/L$ 、ANC:参考值 $(1.8\sim 6.3)\times 10^9/L$;取另一支试管以3 500 r/min速率离心10 min分离血清和血浆(离心半径为10 cm),血浆中加入抗凝剂,采用全自动血细胞分析仪检测血浆红细胞(RBC):参考值男 $(4.3\sim 5.8)\times 10^{12}/L$;女 $(3.8\sim 5.1)\times 10^{12}/L$ 、Hb:参考值男130~175 g/L;女115~150 g/L、PLT:参考值 $(125\sim 350)\times 10^9/L$,采用连续检测法测定血清LDH水平,采用酶联免疫吸附法检测血清IL-35水平,LDH参考为120~250 U/L、IL-35正常值为3.3~200.0 ng/L,试剂盒均购自南京贝登医疗股份有限公司。

1.4 样本量估算 使用Kendall粗略样本量估算方法,样本量为自变量的5~10倍,本研究以MDS病人治疗效果作为因变量,纳入的自变量包括一般资料(6项),检测指标(7项),共计13项,考虑到10%的失访病人,研究至少需纳入72~143例病人,以2019年5月至2020年5月收治的128例MDS病人作为研究对象。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,采用例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;采用Shapiro-Wilk正态分布检验计量资料的正态性情况;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较以独立样本 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数(第25、75百分位数)、即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney U 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的关系,采用logistic回归分析检验;绘制受试者操作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC),获取血清IL-35、LDH预测MDS病人治疗失败的最佳阈值;采用限制性立方样条函数评估血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的OR值关系,采用样条函数与logistic回归相结合的限制性立方样条法分析自变量与因变量之间关系,以估血清IL-35、LDH最佳阈值为参考值,采用限制性立方样条法分析血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的剂量反应关系。

2 结果

2.1 MDS病人治疗效果 128例MDS病人,治疗期间2例要求退出研究,2例因使用来拿度胺发生PLT

减少,1例发生中性粒细胞减少症,需停止用药,3例失访,共剔除8例病人,以120例病人为实际研究对象。120例MDS病人,于治疗6个疗程时,CR占12例(10.00%)、PR占60例(50.00%)、SD占20例(16.67%)、Failure占28例(23.33%);治疗失败组占23.33%(28/120),治疗有效组占76.67%(92/120)。

2.2 治疗有效组和治疗失败组一般资料比较 治疗失败组WPSS评分、IRSS-R均高于治疗有效组,较高危病人占比多于治疗有效组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 骨髓增生异常综合征120例中治疗有效组和治疗失败组一般资料比较

临床资料	治疗失败组 (n=28)	治疗有效组 (n=92)	$\chi^2(U)$ 值	P值
性别/例(%)			1.47	0.225
男	20(71.43)	54(58.70)		
女	8(28.57)	38(41.30)		
年龄/例			0.38	0.535
<60岁	21	74		
≥60岁	7	18		
WHO分型/例(%)			0.26	0.878
MDS-SLD	12(42.86)	38(41.30)		
MDS-MLD	10(35.71)	30(32.61)		
MDS-EB- I	6(21.43)	24(26.09)		
WPSS评分/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(2.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	(4.48)	<0.001
IRSS-R评分/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.00(3.00, 4.00)	3.00(2.00, 3.00)	(6.46)	<0.001
危险层级/例(%)			3.41	0.001
较低位	8(28.57)	60(65.22)		
较高危	20(71.43)	32(34.78)		

注:WPSS评分为WHO分型预后积分系统,IPSS-R评分为修订的国际预后积分系统。

2.3 治疗有效组和治疗失败组实验室指标比较 治疗失败组全血ANC,血浆Hb、PLT低于治疗有效组,血清IL-35、LDH表达量高于治疗有效组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组其他指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 各指标与MDS病人治疗效果关系的logistic回归分析 以MDS病人治疗效果作为因变量(1=治

表2 骨髓增生异常综合征120例中治疗有效组和治疗失败组实验室指标比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	WBC/ $(\times 10^9/L)$	ANC/ $(\times 10^9/L)$	RBC/ $(\times 10^{12}/L)$	Hb/(g/L)	PLT/ $(\times 10^9/L)$	IL-35/(ng/L)	LDH/(U/L)
治疗失败组	28	6.65±0.64	0.43±0.11	3.87±0.32	85.61±5.31	82.62±3.72	140.03±11.75	347.22±31.82
治疗有效组	92	6.43±0.56	0.54±0.13	3.78±0.30	89.34±6.44	85.80±4.47	128.17±10.63	315.58±26.03
t值		1.84	3.91	1.36	2.78	3.43	5.04	5.34
P值		0.069	<0.001	0.176	0.006	0.001	<0.001	<0.001

注:WBC为白细胞,ANC为中性粒细胞绝对计数,RBC为红细胞,Hb为血红蛋白,PLT为血小板,IL-35为白细胞介素-35,LDH为乳酸脱氢酶。

疗失败,0=治疗有效),将差异有统计学意义的指标纳入作为自变量,经 logistic 回归分析显示,MDS 病人治疗失败与全血 ANC,血浆 Hb、PLT 低表达,血清 IL-35、LDH 高表达有关($P<0.05$)。见表3。

表3 各指标与骨髓增生异常综合征 120 例治疗效果关系的 logistic 回归分析

项目	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
ANC	-7.87	2.84	7.70	0.006	0.00	(0.00,0.10)
Hb	-0.21	0.07	10.23	0.001	0.81	(0.71,0.92)
PLT	-0.21	0.09	5.07	0.024	0.81	(0.68,0.97)
IL-35	0.11	0.03	12.66	<0.001	1.12	(1.05,1.19)
LDH	0.04	0.01	8.14	0.004	1.04	(1.01,1.07)
常量	10.56	10.65	0.98	0.321		

注:ANC 为中性粒细胞绝对计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板,IL-35 为白细胞介素-35,LDH 为乳酸脱氢酶。

2.5 血清 IL-35、LDH 联合预测 MDS 病人治疗效果 以 MDS 病人治疗效果作为状态变量(1=治疗失败,0=治疗有效),将血清 IL-35、LDH 作为检验变量,绘制 ROC 曲线图发现,血清 IL-35、LDH 单独及联合预测 MDS 病人治疗失败风险的 AUC 分别为 0.77、0.79、0.83,当二者截断值分别取 129.70 ng/L、324.28 U/L 时,可获取最佳预测效能。见表4。

表4 血清 IL-35、LDH 联合预测骨髓增生异常综合征 120 例治疗效果

指标	AUC	95%CI	截断值	特异度	灵敏度	约登指数
IL-35	0.77	(0.67,0.87)	129.70 ng/L	0.55	0.82	0.38
LDH	0.79	(0.69,0.89)	324.28 U/L	0.63	0.82	0.45
联合预测	0.83	(0.74,0.93)		0.45	0.93	0.38

注:IL-35 为白细胞介素-35,LDH 为乳酸脱氢酶。

2.6 血清 IL-35、LDH 与 MDS 病人治疗效果的剂量反应关系 以血清 IL-35、LDH 最佳截断值 129.70 ng/L、324.28 U/L 为参考值,采用样条函数与 logistic 回归相结合的限制性立方样条法,分析血清 IL-35、LDH 与 MDS 病人治疗效果的剂量反应关系。血清 IL-35、LDH 连续变化与 MDS 病人治疗失败的关联强度成线性剂量反应关系($P<0.05$);血清 IL-35、LDH 与 MDS 病人治疗失败呈显著正相关,当血清 IL-35>129.70 ng/L、血清 LDH>324.28 U/L 时,MDS 病人治疗失败风险随血清 IL-35、LDH 升高而升高。

3 讨论

文献指出,MDS 病人自然病程和危险层级差异有统计学意义,治疗宜个体化,以改善自然病程、血液学质量及生存质量为主^[10]。然而目前 MDS 治疗方案存在多样性,不同病情病人所制定治疗方案不

同,整体疗效难以提升,这也导致 MDS 病人预后产生一定差异^[11]。为评估 MDS 病人整体治疗效果,郑丽坤等^[12]研究发现,80 例 MDS 病人治疗 24 个月时疾病进展率高达 31.25%。但本研究中,120 例 MDS 病人治疗失败率约 23.33%,与上述研究不同原因在于,病人危险层级、观察周期等差异,但上述研究数据均表明 MDS 的整体治疗收益有待提高,探究与 MDS 病人治疗效果有关的指标十分必要。

研究指出,自身免疫异常参与骨髓造血抑制与疾病进展,其中 Tregs 细胞在维持免疫耐受、调节 T 细胞稳态等方面具有重要作用,能够抑制免疫效应细胞对异常发育克隆细胞的清除能力,促进 MDS 病情进展^[13]。IL-35 为 IL-12 家族成员,与其他家族成员不同,IL-35 是由 Tregs 分泌的免疫抑制性细胞因子,能够抑制 T 细胞增殖及向 Th1、Th17 细胞分化,诱导 Tregs 增殖,以发挥免疫抑制作用^[14]。除此之外,IL-35 能够诱导新型 Tregs(即 iTR35)生成,即使无 Tregs 存在,iTR35 仍可发挥强大免疫抑制效应,加重疾病进展^[15]。近年来,Ye 等^[16]研究证实,高浓度的 IL-35 可有效抑制 T 细胞增殖,增强免疫抑制作用。LDH 为糖代谢中重要酶系之一,广泛存在于器官和骨骼肌等组织中。早在 2011 年,Kim 等^[17]研究证实,LDH 与白血病病情进展有关,通过参与 RBC、PLT 损伤而增加出血风险,加重白血病病情。近年来研究发现,LDH 与 MDS 发病风险有关,可进一步引起细胞损伤,从而加重 MDS 病情^[18]。

本研究中,治疗失败组血清 IL-35、LDH 表达均高于治疗有效组,也进一步证实血清 IL-35、LDH 与 MDS 病情进展有关。与此同时,治疗失败组较高危病人居多,该结果也表明较高危病人血清 IL-35、LDH 水平普遍较高。这可能与血清 IL-35、LDH 参与 MDS 病情进展有关。结合上述研究结果认为,IL-35 通过增强免疫抑制作用,导致异常发育克隆细胞增生,从而导致 MDS 病情进展,增加病情危险程度。LDH 介导 RBC、PLT 等细胞损伤参与 MDS 的发病过程,增加病情危险程度。这也成为较高危病人治疗失败普遍较多的主要原因。为进一步明确血清 IL-35、LDH 与 MDS 的关系,经 logistics 回归分析显示,MDS 病人治疗失败与血清 IL-35、LDH 高表达有关。

目前认为 IL-35、LDH 通过以下机制参与 MDS 进展,影响治疗效果:(1)IL-35:IL-35 可通过抑制细胞毒性 T 细胞过度增殖及 CD4⁺ 细胞分化为 Th 或 Th17 效应细胞,发挥免疫抑制作用,从而加速异常发育细胞克隆和血细胞损伤,以此加重 MDS 危险层级,最终增加治疗难度^[19]。IL-35 与 Treg 可相互上调表达,诱导 T 细胞转化为 iTR35 细胞,构成机体免疫

调控网络,进一步加重免疫抑制,加重MDS病人细胞损伤,从而增加治疗难度^[20]。Egwuagu等^[21]研究显示,IL-35可协同Treg发挥免疫抑制作用,从而加重相关疾病病情。(2)LDH:LDH升高与细胞结构和功能改变有关,LDH在RBC红含量比正常血清中活性高出1 000余倍,LDH升高可导致RBC过度损伤,从而加重MDS病情进展^[22];除此之外,LDH通过糖酵解可产生大量乳酸,而乳酸可通过促进异常发育细胞增殖、转移,从而加速MDS病人骨髓细胞损伤,利于病情恶性发展,增加临床治疗难度^[23]。为明确LDH与MDS病人预后的关系,陈春平等^[24]研究发现,血清LDH高表达可作为MDS病人病死的危险因素。由此可见,血清LDH高表达一定程度上增加MDS病人治疗失败风险。

本研究在最后通过绘制ROC曲线获取血清IL-35、LDH预测MDS病人治疗失败的最佳阈值,结果显示,当二者截断值分别取129.70 ng/L、324.28 U/L时,在预测MDD治疗失败时可获取最佳预测效能,由此认为,临床在预测MDS治疗效果时,不仅可采用ANC、Hb、PLT等指标,仍可将血清IL-35、LDH水平作为参考,以提高预测效能。然而本研究中,血清IL-35、LDH预测MDS病人治疗失败的灵敏度偏高,特异度偏低,这是由于IL-35属于天然免疫和适应性免疫反应中重要细胞因子,在MDS中免疫反应可有效激活IL-35导致其水平升高,这也是导致其灵敏度偏高的原因。而LDH是机体损伤的重要标志物,机体几乎所有脏器损伤均可导致LDH升高,在MDS中,骨髓细胞损伤导致造血功能和免疫功能等多系统功能障碍,这是造成LDH灵敏度偏高的原因之一。此外,本研究为明确血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的关系,采用限制性立方样条分析显示,血清IL-35、LDH与MDS病人治疗失败风险呈线性剂量反应关系,由此可见,临床在治疗MDS前可考虑优先获取血清IL-35、LDH最佳阈值,评估MDS病人治疗失败风险,从而制定更加有效的干预方案,以改善治疗预后。

本研究虽证实血清IL-35、LDH与MDS病人治疗效果的关系,但由于观察周期较短,尚未针对血清IL-35、LDH实施针对性干预,并观察病人治疗效果。与此同时,本研究为单中心研究,能够提供的MDS样本量有限,这也导致本研究结果一定程度上与后期研究产生差异,此为为本研究的局限。今后研究将联合多中心开展,扩增样本量,继续延长随访周期,将血清IL-35、LDH作为MDS病人治疗靶点之一,进一步评估病人治疗效果,为探究MDS治疗方案提供新的参考。

综上所述,MDS治疗失败与血清IL-35、LDH高表达有关,血清IL-35、LDH高表达与MDS病人治疗失败风险呈线性剂量反应关系,临床中或可以血清IL-35、LDH作为MDS的潜在治疗靶点,通过改善血清IL-35、LDH水平,延缓MDS病情进展,尽可能降低治疗失败风险。

参考文献

- [1] VERYASKINA YA, TITOV SE, KOVYNEV IB, et al. Prognostic markers of myelodysplastic syndromes [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(8): 376.
- [2] FENAUX P, PLATZBECKER U, ADES L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6): 1061-1027.
- [3] 鲍振华, 赵洪国, 于虹娥. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临床观察及预后因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(6): 1702-1707.
- [4] GRIGNANO E, JACHET V, FENAUX P, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(11): 2015-2023.
- [5] 张亚敏, 王瑞云, 李军, 等. B细胞活化因子的双向性: 促进调节性T细胞分泌白细胞介素-35 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(5): 640-644.
- [6] BELLO RO, CHIN VK, RACHMAN ISNADI MFABD, et al. The role, involvement and function(s) of interleukin-35 and interleukin-37 in disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1149.
- [7] 韩冰, 李红敏, 陈芳菲, 等. 骨髓增生异常综合征贫血原因及治疗策略 [J]. *天津医药*, 2018, 46(8): 794-798.
- [8] KHAN AA, ALLEMAILEM KS, ALHUMAYDHI FA, et al. The biochemical and clinical perspectives of lactate dehydrogenase: an enzyme of active metabolism [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(6): 855-868.
- [9] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.
- [10] GERMING U, SCHROEDER T, KAIVERS J, et al. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(46): 893-908.
- [11] BĚLOHLÁVKOVÁ P. Treatment strategies for myelodysplastic syndrome in 2021 [J]. *Vnitr Lek*, 2021, 67(3): 150-155.
- [12] 郑丽坤, 成雪, 高庆峰, 等. 骨髓增生异常综合征患者血清乳酸脱氢酶水平动态变化及其意义 [J]. *山东医药*, 2018, 58(15): 73-75.
- [13] ARINOBU Y, KASHIWADO Y, MIYAWAKI K, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13): e25406. DOI: 10.1097/MD.00000000000025406.
- [14] 刘佳, 谢晓宝, 顾伟英, 等. 血清IL-35水平变化与再生障碍性贫血免疫抑制治疗效果的关系 [J]. *山东医药*, 2018, 58(5): 79-81.
- [15] PYLAYEVA-GUPTAY. Molecular pathways: interleukin-35 in autoimmunity and cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 4973-4978.
- [16] YE C, YANO H, WORKMAN CJ, et al. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11): 391-406.
- [17] KIM DY, LEE JH, LEE JH, et al. Significance of fibrinogen, D-dimer, and LDH levels in predicting the risk of bleeding in patients

- with acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2011, 35(2): 152-158.
- [18] 张敏, 陈恬, 徐徐, 等. 血清SF, LDH, 维生素B₁₂水平及骨髓细胞形态学对骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血的鉴别诊断[J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1500-1503.
- [19] DAMBUZA IM, HE C, CHOI JK, et al. IL-12p35 induces expansion of IL-10 and IL-35-expressing regulatory B cells and ameliorates autoimmune disease[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 719.
- [20] 徐昭娟, 赵冬, 李付平, 等. T淋巴细胞亚群及外周血IL-17、IL-35和IFN- γ 在多发性骨髓瘤患者中的水平及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1444-1448.
- [21] EGWUAGU CE, YU CR, SUN L, et al. Interleukin 35: critical regulator of immunity and lymphocyte-mediated diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5): 587-593.
- [22] 陈丽娟, 吴亚兵, 韩少玲. 血清SF、LDH及骨髓细胞形态学表现在骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血鉴别诊断中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(11): 1654-1657.
- [23] 李荣芳, 金龙, 赵立丹. 外周血T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3和血清乳酸脱氢酶联合检测在骨髓增生异常综合征诊断中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(9): 1143-1146.
- [24] 陈春平, 王娟, 徐徐. 骨髓增生异常综合征患者血清LDH、 β_2 -MG、铁蛋白、维生素B₁₂变化与预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(4): 647-650, 691.
- (收稿日期: 2022-06-29, 修回日期: 2022-09-01)

引用本文: 陈芸, 李淑娟, 汪宇. 新型冠状病毒感染疫情前后儿童流感流行病学调查研究[J]. 安徽医药, 2024, 28(1): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.023.



◇临床医学◇

新型冠状病毒感染疫情前后儿童流感流行病学调查研究

陈芸^a, 李淑娟^b, 汪宇^a

作者单位: 西安医学院第一附属医院, ^a儿科, ^b感染控制科, 陕西 西安 710077

通信作者: 汪宇, 男, 副主任医师, 研究方向为儿童重症、新生儿疾病, Email: butifull@126.com

摘要 目的 分析新型冠状病毒感染疫情前后儿童流感的流行特征, 为流疫情防控提供科学依据。**方法** 整理2018年1月至2021年12月西安医学院第一附属医院儿科流感病例流行病学资料, 分析近年儿童流感感染情况, 使用描述性流行病学方法进行统计学分析。**结果** 共上报6 881例儿童流感病例, 甲型流感共6 308例, 占91.67%, 乙型流感573例, 占8.33%, 不同年份、不同抗原型流感比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 男: 女为1.22: 1.00, 性别对于流感感染无影响($P > 0.05$); 流感发病随年龄增加呈现递增趋势, 以学龄期(>6~14岁)儿童为主, 不同年龄段感染流感比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 每年第一、四季度为流感高发季节, 新冠前后不同季节发生流感病儿比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 流感地区分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 新型冠状病毒感染疫情后儿童流感病例明显下降, 疫情防控政策也有有效的控制了流感流行; 每年第一、四季度为流感高发季节, 应注重流感季节流感防控及筛查; 学龄期(>6~14岁)儿童发病率高, 关注此类人群的防护。

关键词 流感; 人; 甲型流感; 乙型流感; 儿童; 新型冠状病毒感染(COVID-19); 疫情防控; 流行病学

Epidemiological investigation of influenza in children before and after the COVID-19 epidemic

CHEN Yun^a, LI Shujuan^b, WANG Yu^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Pediatrics, ^bDepartment of Infection Control, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract Objective To analyze the epidemiological characteristics of influenza in children before and after the COVID-19 epidemic and to provide a scientific basis for the prevention and control of influenza epidemics. **Methods** The epidemiological data of pediatric influenza cases in the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from January 2018 to December 2021 were collected to analyze influenza infections in children in recent years and statistically analyzed using descriptive epidemiological methods. **Results** A total of 6 881 cases of influenza in children were reported, including 6 308 cases of influenza A, accounting for 91.67%, and 573 cases of influenza B, accounting for 8.33%, and the difference in different years and different antigenic types of influenza was statistically significant ($P < 0.05$). The ratio of males to females was 1.22 : 1.00, and there was no significant difference between the sexes in influenza infection ($P > 0.05$). The incidence of influenza increased with and was dominated by school-age (>6-14 years old) children, and the difference in influenza infection among different age groups was statistically significant ($P < 0.05$). The first and fourth quarters of each year had a high incidence of influenza, and the difference between children with influenza in different seasons before and after the