

造血因子在急性白血病中的研究进展

孙琦¹, 李文倩^{2*}, 周厚法¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月9日; 发布日期: 2022年11月16日

摘要

急性白血病(acute leukemia, AL)是造血干细胞恶性克隆性疾病,在我国AL发病率为2.78/10万人口,且呈逐年提高趋势,严重威胁公众健康,目前AL主要利用有创性的骨髓细胞学进行临床预后及治疗效果评估,造血因子作为骨髓微环境重要组成成分,通过自分泌或旁分泌促进急性白血病的发生、发展,甚至也参与其耐药的发生,因此阐明急性白血病中常见造血生长因子表达水平的变化及其在AL中的研究进展,有利于进一步探究急性白血病发生发展及其预后,并为临床治疗新方向提供思路,本文选取目前研究较多的造血因子(EPO, TPO, FLT3L, IFN- γ)作一综述,为进一步临床研究提供参考。

关键词

急性白血病, 造血因子, 造血生长因子, 骨髓微环境

Research Progress of Hematopoietic Factors in Acute Leukemia

Qi Sun¹, Wenqian Li^{2*}, Houfa Zhou¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Rheumatology and Hematology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 9th, 2022; published: Nov. 16th, 2022

Abstract

Acute leukemia (acute leukemia, AL) is a malignant clonal disease of hematopoietic stem cells, the incidence of AL in China is 2.78/100,000 population, and it is increasing year by year, seriously threatening public health. At present, AL mainly uses invasive bone marrow cytology for clinical prognosis and treatment effect evaluation, hematopoietic factors as an important component of

*通讯作者。

the bone marrow microenvironment, through autocrine or paracrine to promote the occurrence and development of acute leukemia, and even participate in the occurrence of its drug resistance. Therefore, elucidating the changes in the expression level of common hematopoietic growth factors in acute leukemia and its research progress in AL is conducive to further exploring the occurrence and development of acute leukemia and its prognosis, and provide new directions for clinical treatment. This paper selects the hematopoietic factors (EPO, TPO, FLT3L, IFN- γ) that have been studied more at present for a review, providing a reference for further clinical research.

Keywords

Acute Leukemia, Hematopoietins, Hematopoietic Cell Growth Factor, Bone Marrow Microenvironment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性白血病是造血干细胞恶性克隆性疾病，主要表现为大量原始细胞及白血病细胞异常增殖占据骨髓腔进而抑制正常造血功能[1]。我国AL发病率为2.78/10万人口[2]。近年来对于骨髓微环境研究的深入，造血因子作为骨髓微环境必不可少的一员，也越来越被重视，我们发现，AL患者造血因子表达水平与正常人之间存在差异[3][4]，可能参与了AL的发生、发展过程，同时还可介导化疗后骨髓抑制及其随后的骨髓恢复，相关研究表明，AL疾病缓解或复发时造血因子水平也存在一定差异，监测造血因子水平也可进一步判断患者疾病状态及预后。本文旨在阐述造血因子在急性白血病中的研究进展及其应用，为临床研究及治疗提供新思路。

2. 骨髓微环境与造血因子

由造血细胞和造血微环境组成的骨髓是人体内主要造血场所。骨髓微环境主要由骨髓基质细胞(BMSCs)/间充质干细胞(MSC)、细胞外基质以及由基质细胞分泌的细胞因子等共同构成[5]，造血干细胞在其中生存，并在造血因子调节下协调各种血细胞的生成。造血因子主要有正性调节因子，如促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)、FMS样酪氨酸激酶3配体(Flt3 ligand, Flt3-L)、促血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)及白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等，负性调控因子如干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等，造血生长因子及造血抑制因子之间相互作用，保持平衡，才能使造血细胞的增殖更新处于和谐状态。造血因子与血液系统肿瘤之间的关系也密不可分，据研究报道，AML患者机体造血因子水平明显高于正常人，且Flt3-L、TPO、IL-6等造血因子可能在白血病的发病过程中起着重要作用，造血因子可能通过自分泌或旁分泌环节，刺激白血病细胞增殖的同时抑制白血病细胞凋亡，介导化疗后骨髓抑制及其随后的骨髓恢复。下面本综述将着重阐述在造血调控方面研究较多的细胞因子在血液系统肿瘤中的研究进展，为临床诊断、治疗等提供新思路。

3. 造血因子与急性白血病

3.1. EPO

红细胞生成素(EPO)是一种远距调控的造血生长因子，主要由肾小球旁分泌，肝脏也可分泌少量EPO

[6]。EPO 作为造血生长因子，主要作用于红系造血，对巨核系造血也有辅助作用[7]，其表达水平主要受氧分压及循环中血细胞比容调节，当机体缺氧时，分泌 EPO 的细胞氧分压感受器受到刺激，生成更多的 EPO，促进红系造血；同理，当机体血细胞比容降低，血液循环携氧能力降低，可反馈性促进 EPO 的分泌，促进红系造血，当机体 RBC 恢复正常，又可通过反馈性抑制降低 EPO 表达水平，维持机体红系造血稳态[6]。董奎良等人发现 AL 患者 EPO、EPOR 表达水平增高，且恶性程度与其水平呈正相关，这可能与 EPO 与受体结合进一步激活 JAK/STAT 信号通路，从而介导白血病细胞增殖密切相关。苏娜[8]等人也发现 AL 患者初治组、骨髓抑制组、完全缓解伴贫血组 AL 患者的 EPO 表达水平均高于正常人，因此，结合相关文献报道，我们推测，治疗前 AL 患者由于大量白血病细胞增殖，导致红系增生受抑制，与 IL-1、TNF 等炎性抑制因子导致骨髓对 EPO 反应的敏感性降低共同作用，使机体携氧能力下降，反馈至肾小管间质细胞，促进 EPO 生成增加；化疗后骨髓抑制期间，由于骨髓微环境损伤及干细胞衰老等原因，红系增生暂时低下，加之靶细胞 EPO 受体对其发生耐受，导致 EPO 分泌代偿性增高；当疾病处于完全缓解阶段时，无贫血组 EPO 表达水平与正常对照组无明显差异，而完全缓解伴贫血组，EPO 表达水平仍旧处于代偿性增高状态，这提示 EPO 水平主要受 Hb 水平调节，且肿瘤患者在骨髓抑制期间机体对于贫血仍具有强大的自我调节能力。研究表明，尽管血液系统肿瘤患者体内 EPO 水平较正常人偏高，但使用 rhEPO 或促进 EPO 分泌相关药物治疗原发疾病或化疗后骨髓抑制所致贫血仍具有一定疗效[9]，这可能与使用 rhEPO 可降低 EPO 受体刺激阈值、解除炎性因子对红系造血抑制、增加骨髓对 EPO 反应性相关。综上所述，EPO 可能通过 JAK/STAT 信号通路参与了急性白血病的发病过程，其表达水平可用于评估患者预后、分级，但我们认为因 EPO 分泌水平与血红蛋白浓度密切相关，因此临床上使用 EPO 作为评判 AL 患者的预后指标时，应结合患者血红蛋白水平综合判断，不可一概而论。

3.2. TPO

TPO 在人体内主要促进巨核细胞增殖分化及血小板产生，是一种造血生长因子。主要由肝细胞分泌，现发现肾、脾、骨髓中也有表达。生成后主要运输至血液循环中，通过与巨核细胞上的表面受体(c-Mpl)结合而清除，并同时激活了 JAK/STAT、Ras/MAPK 等信号通路，进一步活化巨核细胞，促使巨核细胞增殖、分化并产生血小板，提高血液循环中血小板水平[10]。TPO 表达水平主要受表达有 c-Mpl 的巨核细胞及血小板调节，当机体巨核细胞减少时，TPO 则会出现代偿性增加。TPO/c-MPL 通路不仅能促血小板生成，同时也是急性白血病的驱动因素。张勇[11]等人对 AML 患者化疗前后 TPO 表达水平进行测定，发现 AML 初治患者化疗前 TPO 表达水平明显升高，疾病缓解后 TPO 水平可降至正常，若病情复发 TPO 表达水平再次升高，且高于初治时 TPO 水平，该研究还指出 TPO/c-MPL 的高表达可作为 AML 复发和难治的独立预后相关因素。DJ, Kuter 等人也证实，血清 TPO 水平与疾病肿瘤负荷呈正相关，与疗效呈负相关。这可能与 c-MPL 可赋予白血病干细胞化疗抗性和白血病启动的潜能有关，也是造成 c-MPL 阳性 AL 患者耐药的重要原因之一[12]，体外实验证实经 Ara-C 处理后，c-MPL 阳性的白血病细胞存活率明显高于 MPL 阴性白血病细胞，临床中也发现 c-MPL+ 的 AL 患者预后更差、缓解时间更短、总生存时间更短，Li 等研究表明，使用阿糖胞苷(Ara-C)联合 c-MPL 受体抑制剂(AMM2)治疗后的小鼠，生存时间较阿糖胞苷单药治疗延长。能否通过 TPO/c-MPL 通路抑制剂的使用，在保证生理功能的同时，为治疗 AL 开辟新的治疗靶点，有待进一步研究。临床中 AL 患者初诊及化疗后骨髓抑制期间多会出现血小板水平减低，危及 AL 患者生存，TPO 作为造血生长因子，其使用可减轻 AL 患者出现风险，但因 TPO 可通过与 c-MPL 结合促进白血病细胞的增殖，应谨慎使用，且 TPO 与 c-MPL 结合可能作为参与白血病耐药机制之一，影响 AL 患者的疾病进展及预后，那么对于复发难治的 AL 是否可通过抑制 TPO 及其受体表达延

缓疾病进展,如何在病理状态下干预 TPO/MPL 信号通路,达到治疗疾病的效果仍需进一步研究,目前我们认为, TPO 作为无创性检测手段,临床上或许可通过其表达水平预测疾病预后指标之一,指导临床治疗具有重要意义。

3.3. Flt3L

Flt3L 主要由 BMSCs 分泌,属于造血细胞生长因子中的一种,通过与 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3, Flt3)结合,促进造血干/祖细胞增殖、分化,也可促进淋巴细胞的增生[13] [14]。在 AML 中,Flt3 与配体结合后激活 PI3K, RAS 和 STAT5 信号通路,促进异常细胞的增殖引起 AML 疾病进展[15]。近年来 FLT3 抑制剂在治疗 AML 中起到了良好的效果,但耐药性的出现给患者带来了巨大挑战,研究表明,伴有 FLT3-WT 的 FLT3-ITD 突变患者对骨髓微环境中高表达的 FLT3L 敏感,使 FLT3/MAPK 通路持续激活,产生耐药[16]。检测治疗前后 AL 患者血清 Flt3L 发现初发及复发患者表达水平明显降低,且随着病情缓解血清 Flt3L 表达水平逐渐升高,宋辉[4]等人发现血清 Flt3L 是影响 AML 患者死亡的独立因素,灵敏度和特异度分别为 84.15%、79.83%。Pierre Peterlin [17]等人在 D1、D8、D15 天检测初发 AML 患者 Flt3L 水平,发现 FLI 组(D1-D22 天 Flt3L 水平持续增加)、FLD 组(D1-D15 天 Flt3L 水平增加, D22 水平减低)预后优于 FLL 组(D1-D22 天 Flt3L 水平持续减低),且与是否存在 FLT3-ITD 突变无关; Flt3L 作为造血生长因子,在化疗后骨髓抑制期间处于高表达状态,以促进骨髓抑制的恢复,但当骨髓造血微环境受损时, Flt3L 表达水平明显降低[18],因此,缓解期患者接受多次化疗,导致骨髓基质损伤后, Flt3L 水平可一直低于正常水平。结合上述研究报道,我们认为 Flt3L 对于初发 AL 患者,可作为评估患者预后的重要指标,且 Flt3L 表达水平用于判断预后指标时更侧重于对治疗的反应,但因 Flt3L 表达水平受到骨髓基质的影响,对行多次化疗患者能否使用 Flt3L 进行疾病评估应谨慎。同时因 FLT3 突变患者出现对 FLT3 抑制剂耐药时骨髓微环境中 FLT3 配体水平升高,能否通过适当调控 FLT3L 水平使患者获益,未来在这一方面的研究可能会发现新的治疗靶点,从而改善 FLT3 突变的患者预后。

3.4. IL-6

由骨髓基质中成纤维细胞、成骨细胞等分泌的 IL-6,作为造血生长因子,可作用于造血干细胞使 G0 期缩短,加速造血干细胞增殖分化,同时还可促使骨髓中红系和粒系的增生。IL-6 与其他细胞因子一样,不仅在局部起作用,而且在特定状态下可以大量分泌进入血液循环。近年研究发现, IL-6 异常表达在白血病的发病过程中起重要作用[19]。杨莹[3]等人发现不同危险分层 ALL 患者的血清及脑脊液中 IL-6 水平均高于正常人,且标危组、中危组、高危组水平呈不断上升趋势,这提示我们 IL-6 水平可有效反映 ALL 的病情变化。刘亚强[20]等人发现在儿童急性白血病中, IL-6 表达水平不仅可反映患儿病情发展,还可通过作用于干细胞上 IL-6 受体激活 JAK2/STAT3 通路,促进铁调素基因表达,加重患者贫血症状,这与国外学者观点一致[21]。任峰[22]等人也在不同类型急性白血病患者中发现血清 IL-6 与患者疾病治疗密切相关,这可能与 IL-6 与其受体 STAT3 结合,并在肿瘤微环境通过上调血管源性因子促进肿瘤血管新生介导 AL 疾病的发生、发展有关;因此, IL-6 检测手段简单,在临床中密切监测 IL-6 水平,可反映疾病的预后并评价治疗效果,且因 IL-6 与 AML 预后密切相关,目前已有学者提出在 AML 标准化疗方案基础上加用抗 IL-6 治疗可能使患者有更好的获益,但此治疗方案仍需大量研究加以支持。同时 IL-6 作为促炎因子,不仅参与造血调控,还参与并促进机体炎症免疫反应,其表达水平与机体感染状况密切相关[19],并可作为预测细菌感染患者的病情评估及预后,因 AL 患者初诊时多伴随感染,故使用 IL-6 评估 AL 患者病情时,需结合患者有无感染综合评判,且针对不同程度感染及不同病原体感染患者能否使用 IL-6 作为预后指标进行疾病评估仍需进一步研究。

3.5. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF)

GM-CSF 是较常见的造血生长因子, 主要参与调控髓系祖细胞的增殖及分化, 促进粒细胞及巨噬细胞的生成, 也可协同 EPO 与 TPO 作用于红系及巨核系造血。仲华[23]等人通过研究发现, AML 患者治疗前血清 GM-CSF 水平异常增高, 经化疗完全缓解时表达水平明显降低, 国内外学者[24]也曾报道 GM-CSF 与 AML 预后存在一定相关性, 但目前该方面研究较少。同时 GM-CSF 作为重要的免疫刺激因子, 通过增强抗原提呈作用, 诱发机体抗肿瘤的免疫效应, 目前粒细胞集落刺激因子(G-CSF)已广泛用于增强白血病细胞对 Ara-C 和蒽环类药物的敏感性, 这与 G-CSF 与白血病细胞上受体结合, 促其进入 S 期相关, 但临床中发现此方案非 M4/M5 亚型患者获益多于 M4/M5 亚型患者, 这可能与 G-CSFR 在 M1/M2 细胞上的表达水平较高有关, 与 G-CSF 类似, GM-CSF 也可通过调节细胞周期动力学使白血病细胞更容易受到化疗药物的影响, 且研究报道 GM-CSFR 在 M5 细胞系和原代细胞上的表达水平高于其他细胞, 因此 Meiqing Lei [25]等人通过体外研究发现将 CAG 方案中 GM-CSF 代替 G-CSF 可以增强急性单核细胞白血病的抗白血病作用。结合上述学者研究报道, 我们认为: 1) GM-CSF 与 AML 预后存在一定相关性, 但目前该方面研究较少, GM-CSF 能否作为判断预后指标尚无定论; 2) GM-CSFR 在 M5 细胞系和原代细胞上的表达水平较高, 且 GM-CSF 也可通过调节细胞周期动力学加强化疗药物效果, 但 GM-CSF 浓度不足可能不足以刺激细胞周期转换, 浓度过量又将促进细胞周期进入 G2 期, 这表明在临床中应用 GM-CSF 加强化疗效果时, 应探索 GM-CSF 的最佳剂量, 以达到最佳获益。

3.6. IFN- γ

IFN- γ 由 NK 细胞、NKT 细胞产生, 属于造血抑制因子, 能引发巨噬细胞的杀肿瘤效应, 促进白血病细胞凋亡, 抑制其增殖。任峰[19]发现治疗前 AL 患者 IFN- γ 水平低于常人, 尤其是 AML 患者, 化疗后 IFN- γ 表达水平上升, 且治疗有效患者的 IFN- γ 上升更显著, 国外学者也曾报道初发 AL 患者 IFN- γ 较低, 完全缓解后 IFN- γ 逐步恢复正常[26]; 临床中也发现, 且 IFN- γ 水平越低的患者, 白细胞数和幼稚细胞比例越高, 这与机体免疫功能失调相关。因此, 近年来人们越来越重视恶性肿瘤治疗中的免疫疗法的应用, PD-1/PD-L1 轴作为肿瘤微环境中重要的负性免疫调节信号, 通过抑制 T 细胞的增殖及其功能, 引起肿瘤细胞免疫逃逸。PD1 主要表达在活化的 T 细胞、调节性 T 细胞、B 细胞和单核细胞。其配体包括 PD-L1 和 PD-L2, 其中 PD-L1 是其主要配体, 主要表达于 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等免疫效应细胞。正常生理状态下, 免疫细胞表面 PD-1 与抗原呈递细胞表面 PD-L1 结合产生抑制信号, 抑制 T 细胞活化, 但生理状态下 PD-L1 表达较少, 故抑制信号作用有限; 肿瘤状态下, PD-1 与 PD-L1 均呈高表达状态, 二者结合后, 诱导调节性 T 细胞产生并抑制效应 T 细胞活性, 引起肿瘤细胞免疫逃逸[27]。且大量文献已证明急性白血病 PDL-1 阳性预后较差、复发率较高, 在 AML 患者出现疾病进展时, PD-1 及 PDL-1 表达率逐渐增加[28]。而使用 PD-1 抑制剂, 增强机体 T 细胞功能。程诚[29]等人研究发现抑制人单核细胞白血病(THP-1)细胞 PD-L1 表达, 可上调 NKG2D(NK 细胞活化性受体)表达并促进 IFN- γ 、TNF- α 分泌, 进而增强 NK 细胞肿瘤杀伤活性。综上所述, INF- γ 作为造血负性调控因子, 可以较好的反映 AL 患者的治疗效果, 可作为 AL 患者对治疗反应的标志物, 评估病情; 同时, 因 INF- γ 作为免疫系统重要细胞因子之一, 适当调控其表达水平或许可作为治疗 AL 手段, 应当在 AL 中做更深入的基础及临床研究, 为复发/难治急性白血病提供崭新且有前途的免疫治疗手段。

4. 结语与展望

AL 作为高发恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升, 目前 AL 主要利用有创性的骨髓细胞学进行临床诊断

及治疗效果评估, 不利于日常监测, 近年来对于骨髓微环境研究的深入, 造血因子在急性白血病中的作用越来越被重视, 造血因子不仅参与了 AL 的发生、发展, 也可作为判断预后或治疗效果的重要指标, 同时通过适当调控造血因子表达水平可作为治疗 AL 的重要靶点, 关于如何最大程度发挥造血因子治疗效应以及使用造血因子作为评估治疗效果指标等问题目前尚无明确标准, 这将是今后关注的重点, 我们期待未来有更多更大规模的相关研究不断深入优化, 造血因子在 AL 病情评估及治疗中发挥其临床价值, 让更多患者从中获益。

参考文献

- [1] Quesada, A.E., Hu, Z., Routbort, M.J., *et al.* (2018) Mixed Phenotype Acute Leukemia Contains Heterogeneous Genetic Mutations by Next-Generation Sequencing. *Oncotarget*, **9**, 8441-8449. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23878>
- [2] 张佳丽, 姜华. 生命关怀护理对哈尔滨市某医院青少年白血病患者认知情绪调节及心理弹性的影响[J]. 医学与社会, 2018, 31(12): 67-68.
- [3] 杨莹, 关红梅, 王舒, 等. 脑脊液与血清 IGF-1、IGF-2、IGFBP-3、IL-2、IL-6、IL-8 在急性淋巴细胞性白血病中的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(11): 1438-1441.
- [4] 宋辉, 于艺冰, 郭媛媛. FMS 样酪氨酸激酶 3 配体在急性髓系白血病患者血清中的表达及其临床意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(1): 41-45.
- [5] Galán-Díez, M., Cuesta-Domínguez, Á. and Kousteni, S. (2018) The Bone Marrow Microenvironment in Health and Myeloid Malignancy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a031328. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031328>
- [6] Nekoui, A. and Blaise, G. (2017) Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. *The American Journal of the Medical Sciences*, **353**, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.10.009>
- [7] 冯俊月, 马宝新, 李跃荣. 促红细胞生成素及受体在肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3264-3267.
- [8] 苏娜, 柳金. 急性白血病患者血清促红细胞生成素浓度检测意义[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(11): 2321-2323.
- [9] 张群秀, 王丽娜, 祝微, 等. 补肾生血法对化疗后骨髓抑制小鼠造血生长因子 GM-CSF, EPO, TPO mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 1836-1839.
- [10] 陈陆昕, 谷冬梅, 罗微. 血小板生成素的研究新进展[J]. 中华全科医学, 2021, 19(2): 290-292.
- [11] 张勇, 孔佩艳, 曾东风, 等. 骨髓 TPO 及受体 c-MPL 表达变化在急性髓系白血病化疗中的意义[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(5): 511-514.
- [12] Li, H., Zhao, N., Li, Y., *et al.* (2018) c-MPL Is a Candidate Surface Marker and Confers Self-Renewal, Quiescence, Chemotherapy Resistance, and Leukemia Initiation Potential in Leukemia Stem Cells. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, **36**, 1685-1696. <https://doi.org/10.1002/stem.2897>
- [13] Audiger, C. and Lesage, S. (2020) FLT3 Ligand Is Dispensable for the Final Stage of Type 1 Conventional Dendritic Cell Differentiation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **205**, 2117-2127. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000742>
- [14] Tort Tarrés, M., Aschenbrenner, F., Maus, R., *et al.* (2019) The FMS-Like Tyrosine Kinase-3 Ligand/Lung Dendritic Cell Axis Contributes to Regulation of Pulmonary Fibrosis. *Thorax*, **74**, 947-957. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212603>
- [15] Daver, N., Schlenk, R.F., Russell, N.H., *et al.* (2019) Targeting FLT3 Mutations in AML: Review of Current Knowledge and Evidence. *Leukemia*, **33**, 299-312. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>
- [16] Yang, X., Sexauer, A. and Levis, M. (2014) Bone Marrow Stroma-Mediated Resistance to FLT3 Inhibitors in FLT3-ITD AML IS Mediated by Persistent Activation of Extracellular Regulated Kinase. *British Journal of Haematology*, **1**, 61-72. <https://doi.org/10.1111/bjh.12599>
- [17] Peterlin, P., Gaschet, J., Guillaume, T., *et al.* (2021) A New Cytokine-Based Dynamic Stratification during Induction Is Highly Predictive of Survivals in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Medicine*, **10**, 642-648. <https://doi.org/10.1002/cam4.3648>
- [18] Tsapogas, P., Mooney, C.J., Brown, G., *et al.* (2017) The Cytokine Flt3-Ligand in Normal and Malignant Hematopoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1115. <https://doi.org/10.3390/ijms18061115>

- [19] Binder, S., Luciano, M. and Horejs-Hoeck, J. (2018) The Cytokine Network in Acute Myeloid Leukemia (AML): A Focus on Pro- and Anti-Inflammatory Mediators. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **43**, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.08.004>
- [20] 刘亚强, 全义娜, 全宜芳. 急性白血病患者血清铁调素与白细胞介素-6 表达水平的临床意义[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(3): 371-372.
- [21] Zhang, T.Y., Dutta, R., Benard, B., *et al.* (2020) IL-6 Blockade Reverses Bone Marrow Failure Induced by Human Acute Myeloid Leukemia. *Science Translational Medicine*, **12**, eaax5104. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5104>
- [22] 任峰, 姜俊秋. 不同类型急性白血病患者血清 IFN- γ 、TGF- β 、IL-6 和 IL-17 水平变化及其预后判定分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 796-799.
- [23] 仲华, 林志强, 薄德映, 等. TGF- β 1、GM-CSF 及 TNF- α 对急性髓系白血病患者病情转归的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 807-810+815.
- [24] 杨娜, 朱澜, 邢立娟, 等. 急性白血病患者血清 SDF-1、GM-CSF、 α -HBDH 的表达水平及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1416-1418.
- [25] Lei, M., Liu, L. and Wu, D. (2019) Priming with GM-CSF Instead of G-CSF Enhances CAG-Induced Apoptosis of Acute Monocytic Leukemia Cells *in Vitro*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 265-273. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03857-8>
- [26] Allahbakhshian Farsani, M., Kamel, M., Mehrpouri, M., *et al.* (2020) The Expression of Interferon Gamma (IFN- γ) and Interleukin 6 (IL6) in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pathology Oncology Research: POR*, **26**, 461-466. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0536-z>
- [27] 周歌, 王叨, 刘玉峰. PD1/PD-L1 通路在急性白血病中作用的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(1): 50-52.
- [28] Assi, R., Kantarjian, H., Ravandi, F., *et al.* (2018) Immune Therapies in Acute Myeloid Leukemia: A Focus on Monoclonal Antibodies and Immune Checkpoint Inhibitors. *Current Opinion in Hematology*, **25**, 136-145. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000401>
- [29] 程诚. PD-1/PD-L1 在急性髓系白血病中的表达及其对 PD-1~+NK 细胞抗肿瘤作用的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.