

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250328.1419.017\(2025-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250328.1419.017(2025-03-28))

骨髓增殖性肿瘤 WT1、BCR-ABL 基因与 IL-6、VEGF、PC、PS 的相关性分析*

邓健威, 罗庆任, 朱会文, 林玉萍

(江门市五邑中医院检验科, 广东江门 529000)

[摘要] **目的** 探讨骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者 WT1、BCR-ABL 基因与白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、血浆蛋白 C(PC)、血浆蛋白 S(PS)的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月到 2024 年 1 月于该院接受治疗的 54 例 MPN 患者作为 MPN 组,另选取同期进行体检的 54 例健康者作为对照组。检测并比较两组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平和 IL-6、VEGF、PC、PS 水平,分析 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 WT1、BCR-ABL 基因对 MPN 的诊断效能。**结果** 与对照组比较,MPN 组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平和 IL-6、VEGF 水平更高,PC、PS 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF 水平呈正相关,与 PC、PS 水平呈负相关($P < 0.05$)。WT1、BCR-ABL 基因二者联合较单独指标诊断 MPN 的效能高,曲线下面积(AUC)为 0.833,灵敏度为 88.69%。**结论** MPN 患者 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平存在相关性,WT1 联合 BCR-ABL 基因可有效诊断 MPN。

[关键词] 骨髓增殖性肿瘤;WT1;BCR-ABL;白细胞介素-6;血管内皮生长因子;血浆蛋白 C;血浆蛋白 S;相关性

[中图法分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)06-1319-04

Correlation analysis of WT1,BCR-ABL genes with IL-6,VEGF,PC and PS in myeloproliferative neoplasms*

DENG Jianwei,LUO Qingren,ZHU Huiwen,LIN Yuping

(Department of Clinical Laboratory,Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangmen,Jiangmen,Guangdong 529000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between WT1,BCR-ABL genes and interleukin-6 (IL-6),vascular endothelial growth factor (VEGF),plasma protein C (PC),plasma protein S (PS) in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). **Methods** A total of 54 MPN patients treated in this hospital from January 2021 to January 2024 were selected as the MPN group,and 54 healthy subjects undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The gene relative expression levels of WT1,BCR-ABL and levels of IL-6,VEGF,PC,and PS were detected and compared between the two groups. The correlations between WT1,BCR-ABL gene relative expression levels and IL-6,VEGF,PC,PS levels were analyzed,and the diagnostic efficacy of WT1 and BCR-ABL genes for MPN was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group,the gene relative expression levels of WT1,BCR-ABL and the levels of IL-6 and VEGF in the MPN group were higher,while the levels of PC and PS were lower,with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that WT1 and BCR-ABL gene relative expression levels were positively correlated with IL-6 and VEGF levels,and negatively correlated with PC and PS levels ($P < 0.05$). The combined use of WT1 and BCR-ABL genes has higher diagnostic efficacy for MPN than single indicators,with an area under the curve (AUC) of 0.833 and a sensitivity of 88.69%. **Conclusion** The relative expression levels of WT1 and BCR-ABL genes are correlated with IL-6,VEGF,PC,and PS levels in MPN patients. The combination of WT1 and BCR-ABL genes can effectively diagnose MPN.

[Key words] myeloproliferative tumor;WT1;BCR-ABL;interleukin-6;vascular endothelial growth fac-

* 基金项目:广东省江门市科技计划项目(2024YL02019)。

tor; plasma protein C; plasma protein S; correlation

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)作为临床较为常见的疾病类型,预后较差^[1-2]。研究指出,MPN 发病时,凝血和抗凝过程常不平衡,可产生凝血亢进血栓^[3-4]。目前,MPN 的发病机制不明,考虑与多种因素有关,因此从分子生物学角度对 MPN 进行分析具有重要的价值。近年,WT1、BCR-ABL 基因较为热门,且表达情况与血液肿瘤发生、发展相关,而白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血浆蛋白 C(plasma proteins C, PC)及血浆蛋白 S(plasma proteins S, PS)则主要与炎症反应、血管内皮功能、凝血状况有关,可能与血液肿瘤存在潜在联系^[5-7]。因此,本研究分析 MPN 患者 WT1、BCR-ABL 基因与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平的相关性,旨在为探寻 MPN 分子生物学检测指标提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月到 2024 年 1 月于本院接受治疗的 54 例 MPN 患者作为 MPN 组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 岁;(2)满足 MPN 相关诊断标准^[8-9]。排除标准:(1)其他恶性肿瘤;(2)免疫系统类疾病;(3)其他血液疾病;(4)临床资料缺失。另选取同期体检的 54 例健康者作为对照组。MPN 组中男 29 例,女 25 例,年龄 21~64 岁,平均(42.73 \pm 2.94)岁;对照组中男 30 例,女 24 例,年龄 23~65 岁,平均(42.76 \pm 2.87)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 检测方式

抽取空腹静脉血 6 mL,其中 3 mL 置于乙二胺四乙酸管常规抗凝,3 000 r/min 离心,设置离心半径为 8 cm,时间为 20 min。完成后通过无菌吸管将上层血浆轻柔吸取,置入-80 °C 冰箱中保存待测。WT1 基因测定时将 ab1 基因作为内参,若此基因相对表达水

平 $< 1 \times 10^3$,判定为标本不合格,可剔除。WT1 基因相对表达水平=(WT1 拷贝数/ab1 拷贝数) $\times 10^4$ 。BCR-ABL 测定时,相关引物由上海生工生物工程有 限公司合成并提供。常规选择 1~1 $\times 10^7$ kb/ μ L 的标准品 1 μ L,另选 10 \times ExTaq 缓冲液 5 μ L 及 dNTP 4 μ L,另加上下游的引物及荧光探针各含 10 pmol,其中上游引物序列为 5'-CGG GAG CAG CAG AAG AAG TGT-3',下游引物序列为 5'-AAA GGT TGG GGT CAT TTT CAC-3',以及购自日本 TaKaRa 公司的 Ex Taq 酶 0.5 μ L,加水补足体积至 50 μ L,反应条件为 94 °C 5 min,95 °C 30 s,65 °C 45 s,72 °C 60 s,40 个循环。将 1~1 $\times 10^7$ kb/ μ L 用作标准品,设置横坐标用于初始模板浓度对数,而纵坐标记作 Ct 值,相关曲线方程 $Ct = -3.29 \times 10 \lg X_0 + 35.12$, R^2 为 0.968,回归系数为 0.984。通过 ELISA 检测 IL-6、VEGF、PC、PS 水平,相关操作均参照试剂盒说明书进行。

1.2.2 观察指标

(1)比较两组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平及 IL-6、VEGF、PC、PS 水平;(2)分析 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平的相关性;(3)分析 WT1、BCR-ABL 基因对 MPN 的诊断效能。

1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;Pearson 检验分析相关性,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平及 IL-6、VEGF、PC、PS 水平比较

与对照组比较,MPN 组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平和 IL-6、VEGF 水平更高,PC、PS 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平及 IL-6、VEGF、PC、PS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	MPN 组($n=54$)	对照组($n=54$)	t	P
WT1 基因	157.64 \pm 23.54	18.32 \pm 3.68	42.970	< 0.001
BCR-ABL 基因	59.46 \pm 6.51	21.49 \pm 3.50	37.750	< 0.001
IL-6(ng/L)	171.38 \pm 20.49	123.41 \pm 19.26	12.535	< 0.001
VEGF(pg/mL)	178.36 \pm 7.26	81.34 \pm 9.19	60.875	< 0.001
PC(ng/mL)	2 874.98 \pm 146.55	3 318.57 \pm 84.71	-19.257	< 0.001
PS(ng/mL)	65 121.58 \pm 159.69	89 418.55 \pm 184.56	-731.576	< 0.001

2.2 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF 水平呈正相关,与 PC、PS 水平呈负相关($P < 0.05$),见表 2。

2.3 WT1、BCR-ABL 基因对 MPN 的诊断效能分析

WT1、BCR-ABL 基因二者联合对 MPN 的诊断效能较单独检测高,见表 3。

表 2 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平的相关性分析(r)

项目	WT1 基因	BCR-ABL 基因
IL-6	0.692 ^a	0.687 ^a
VEGF	0.713 ^a	0.709 ^a
PC	-0.635 ^a	-0.651 ^a
PS	-0.747 ^a	-0.728 ^a

^a: $P < 0.05$ 。

表 3 WT1、BCR-ABL 基因对 MPN 的诊断效能分析

项目	截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
WT1 基因	150.32	0.695	0.234~0.825	74.34	75.27	0.496
BCR-ABL 基因	60.13	0.702	0.211~0.819	75.21	73.18	0.484
二者联合		0.833	0.147~0.997	88.69	70.34	0.590

3 讨 论

MPN 是一组以一系或多系重要成熟粒细胞和红细胞及巨核细胞和单核细胞发生扩增性变化为特点的克隆型病症,通常源自造血干细胞病变^[10-11]。MPN 属于恶性骨髓增生过程,且可涉及髓系细胞的自身过度增殖,易产生血栓,严重者甚至会引发出血及脾肿大等情况^[12-13]。研究发现,MPN 患者在发病过程中往往会出现凝血及抗凝的不平衡,导致凝血亢进血栓等症状,还可能存在基因突变^[14-15],且伴随着 MPN 突变基因的发现,临床诊治也进入分子生物学阶段^[16-17]。

本研究结果显示,MPN 组 WT1 及 BCR-ABL 基因相对表达水平高于对照组($P < 0.05$),提示 WT1 及 BCR-ABL 基因参与了 MPN 的发生、发展。具体而言,WT1 基因在最初时被认为属于肿瘤抑制基因,主要位于 11 号染色体短臂的第 3 个带内,编码的 mRNA 能够经由 2 个可变剪接产生 4 个异构体,而产生剪接的区域依次处在外显子 5 上和 9~10 之间^[18-19]。WT1 基因能够抑制患者造血细胞自身的异常增殖,同时阻碍基因进行分化转录,并可调节细胞凋亡水平,因此与造血细胞所产生的增殖、分化及凋亡等因素密切相关,对其实施检测分析有助于评价血液系统各类恶性病症^[20-22]。BCR-ABL 主要是按照 BCR 基因产生的断裂位点实施分类,其中融合基因所产生的致癌机制相对较为复杂,且 BCR N 端所含环状结构针对 ABL 1 中存在酪氨酸激酶有关活性区域的自磷酸化存在促进作用,而活化之后形成的下游底物如 MARK 或 CRTL 等会激活相关通路,最终导致肿瘤的发生、发展^[23-24]。

本研究结果还显示,MPN 组 IL-6、VEGF 水平高于对照组,PC、PS 水平低于对照组($P < 0.05$)。IL-6

属于多功能型细胞因子,其兼具促炎及抗炎双重作用,且来源较广,通常包含活化后的 B 细胞、T 细胞及内皮细胞等,涉及 JAK/STAT、PI3K 及 RAS/ERK 3 种通路,对于 MPN 患者而言,上述通路被激活后强化炎症反应,影响机体微环境,最终促使癌细胞不断生长^[25-27]。VEGF 作为与血管内皮有关的重要标记物,可经由癌细胞所含的自/旁分泌等途径结合相应受体,加速癌细胞的增殖和转移,并同时抑制癌细胞的凋亡^[28-29]。此外,VEGF 还可通过调节细胞途径,加速细胞的克隆性增殖,促使骨髓组织不断分泌产生 VEGF,打破骨髓中微血管相关平衡,增大了微血管的密度,最终加速了 MPN 的发生、发展。PC、PS 水平下降通常会导致抗凝及促纤溶效果降低,促进血液凝固,从而诱发血栓^[30],同时二者是抗凝蛋白,PC 能够转化成存在抗凝活性的重要活化蛋白 C,促进纤溶酶原激活剂被释放,强化抗凝及促纤溶效果。而 PS 存在独立抗凝特性,可在锌离子作用下减少凝血因子 X 的活化,同时可与组织因子通路抑制剂发生作用,产生抗凝效果^[31]。

本研究相关性分析结果显示,WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF 水平呈正相关,与 PC、PS 水平呈负相关($P < 0.05$),提示在临床诊治过程中,应对上述指标实施监测以更好地辅助临床治疗及预后判断。同时,本研究发现 WT1、BCR-ABL 基因二者联合对 MPN 的诊断效能高,AUC 为 0.833,灵敏度为 88.69%,今后可尝试在临床诊断中应用这两种指标协助诊断。

综上所述,MPN 患者 WT1、BCR-ABL 基因相对表达水平与 IL-6、VEGF、PC、PS 水平存在相关性,WT1 和 BCR-ABL 基因可联合诊断 MPN,诊治过程中可将其作为监测靶点以更好辅助治疗及预后判断。

参考文献

- [1] 徐如涛,崔明哲,梁凯,等.以消化道出血或腹腔积液为首发症状的骨髓增殖性肿瘤合并门静脉血栓形成或门静脉海绵样变性 6 例诊治分析[J].血管与腔内血管外科杂志,2023,9(3):372-375.
- [2] 陈禾惠,王冲,陈朴,等.血清 LDH、TIMP1、BLC、Eotaxin2 预测骨髓增殖性肿瘤患者骨髓纤维化程度的效能[J].临床检验杂志,2023,41(3):204-207.
- [3] 向光朋,杜晨霄,张宇卉,等.干扰素- α 治疗对骨髓增殖性肿瘤患者炎症因子及免疫细胞的影响研究[J].中国实用内科杂志,2023,43(4):301-306.
- [4] 山蕾,刘朝霞,赵媛媛.尚德俊大师所创“四虫片”在骨髓增殖性肿瘤中的应用[J].中医临床研究,2022,14(28):47-49.
- [5] 相丹红.JAK2V617F 突变背景下骨髓增殖性肿瘤临床表型异质性的研究进展[J].中国临床新医学,2023,16(5):521-525.
- [6] 尹凤雷,许卫星,李淑晨,等.骨髓增殖性肿瘤患者 NGAL、VEGF、PC 及 PS 表达水平及意义研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(2):167-171.
- [7] 余延芳,王明迪,黄燕华,等.骨髓增殖性肿瘤患者卒中的临床特点和危险因素分析[J].血栓与止血学,2021,27(5):721-724.
- [8] 章澜,黄健.免疫微环境失调在骨髓增殖性肿瘤发生发展及治疗中的作用研究进展[J].山东医药,2022,62(26):108-111.
- [9] 冯璐瑶,石镇港,姜德建,等.骨髓增殖性肿瘤动物模型和药物研发进展[J].中国新药杂志,2022,31(5):448-454.
- [10] 黄志芳,郑梅.骨髓增殖性肿瘤临床病理学特征分析[J].浙江临床医学,2024,26(5):722-724.
- [11] 宫跃敏,李悦,何广胜.2022 年 WHO 骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常性/骨髓增殖性肿瘤诊断及分类[J].中国实用内科杂志,2023,43(1):28-31.
- [12] 闫姣,丁雅雯,王芄培,等.JAK2 V617F 突变和 BCR-ABL 融合基因双阳性骨髓增殖性肿瘤临床特征分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(5):1540-1547.
- [13] 李艳秋,丁超,胥国强,等.p53 基因突变与骨髓增殖性肿瘤临床特征及预后关系[J].西部医学,2022,34(12):1835-1838.
- [14] 陈朴,马艳婷,陈楠,等.炎症相关细胞因子与 Ph 阴性骨髓增殖性肿瘤的相关性[J].检验医学,2021,36(2):167-172.
- [15] 蒋玲琳,李曼倩,常银银,等.骨髓增殖性肿瘤 JAK2 基因和 CALR 基因突变双表达 3 例并文献复习[J].重庆医学,2023,52(17):2713-2716.
- [16] ABOU N,PIAZZOLA P,GABERT J,et al. Impact of molecular biology in diagnosis, prognosis, and therapeutic management of BCR: ABL1-negative myeloproliferative neoplasm [J]. Cells,2022,12(1):105.
- [17] ZULKEFLEE R H,ZULKAFI Z,JOHAN M F, et al. Clinical and laboratory features of JAK2 V617F, CALR, and MPL mutations in malaysian patients with classical myeloproliferative neoplasm (MPN)[J]. Int J Environ Res Public Health,2021,18(14):7582.
- [18] 齐林,成志勇.非 JAK-STAT 信号通路在 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤中的研究进展[J].生理科学进展,2022,53(1):33-38.
- [19] 胡忠利,杨艳丽,胡忠亭.WT1 在不同类型骨髓增殖性疾病病人中的表达及临床意义[J].蚌埠医学院学报,2023,48(6):745-749.
- [20] 胡忠利,杨艳丽,胡忠亭.WT1 在不同类型骨髓增殖性疾病病人中的表达及临床意义[J].蚌埠医学院学报,2023,48(6):745-749.
- [21] 杨晓慧,许蕾,晏耀明,等.多重 PCR 高分辨熔解分析同时检测骨髓增殖性肿瘤 JAK2, MPL 及 CALR 基因突变的初步研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(4):63-66.
- [22] 尹凤雷,尹娟,赵芳,等.NSE、VEGF、MMP-9 在 MPN 患者血清中变化的临床意义[J].实用癌症杂志,2020,35(4):552-555.
- [23] 袁小庚,万润涛,赵晓武,等.共表达 BCR-ABL1 与 JAK2 V617F 的骨髓增殖性肿瘤患者实验室及临床特征分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(4):1236-1241.
- [24] 石翠翠,徐正婕,周惠清,等.JAK2V617F 基因突变阳性骨髓增殖性肿瘤相关门静脉海绵样变性 1 例[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):443-444.
- [25] 成志勇,付建珠,张丽军,等.芦可替尼对骨髓增殖性肿瘤患者 PD-1/PD-L1 及 Treg 细胞水平的影响[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(10):926-931.