

91 种炎症蛋白水平与急性髓系白血病发病风险相关的孟德尔随机化研究

安慧慧^{1,2}, 吴涛^{1,2}, 刘文慧², 田思锐²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液内科, 甘肃 兰州 730050;

2. 兰州大学第二医院血液内科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的: 分析循环炎症蛋白与急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 发生风险间的相关性。方法: 从 FinnGen 联盟获取 AML 数据, 以 91 种循环炎症蛋白的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 数据作为暴露因素, 使用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析评估 91 种循环炎症蛋白对 AML 发生风险的影响。采用逆方差加权法 (Inverse Variance Weighted, IVW) 作为主要分析方法, 用 MR-Egger 和加权中位数 (Weighted Median, WM) 方法进一步强化结果。此外, 用敏感性分析评估结果的稳定性和可靠性。结果: 91 种循环炎症蛋白中有 8 种与 AML 的发生有因果关联 ($P < 0.05$)。其中, 神经鞘肽素 (artemin, ARTN) ($OR = 0.4583$, 95%CI 为 0.2190 ~ 0.9591)、白细胞介素 (interleukin, IL)-2 受体 β ($OR = 0.2347$, 95%CI 为 0.0941 ~ 0.5853)、沉默蛋白 2 (sirtuin-2, SIRT2) ($OR = 0.3104$, 95%CI 为 0.1380 ~ 0.6982)、信号转导接头分子结合蛋白 (signal-transducing adaptor molecule binding protein, STAMPB) ($OR = 0.2890$, 95%CI 为 0.1049 ~ 0.7961) 水平升高与 AML 发生风险降低相关; 而 CD6 ($OR = 3.2693$, 95%CI 为 1.2853 ~ 8.3159)、趋化因子配体 5 (C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5) ($OR = 1.6946$, 95%CI 为 1.0134 ~ 2.8336)、IL-15 受体 α ($OR = 1.5729$, 95%CI 为 1.0500 ~ 2.3448)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-10 ($OR = 1.8820$, 95%CI 为 1.0614 ~ 3.3371) 水平升高与 AML 发生风险升高相关。使用 Cochran's Q 检验 ($P > 0.05$) 和 MR-Egger 回归检验 ($P > 0.05$) 进行敏感性分析, 结果显示炎症蛋白的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 之间没有异质性和多效性。结论: 基于 MR 研究提示, 循环炎症蛋白 ARTN、IL-2RB、SIRT2 和 STAMPB 水平与 AML 发生风险呈负相关, CD6、CXCL5、IL-15RA 和 MMP-10 水平与 AML 发生风险呈正相关, 为今后 AML 的病理机制研究提供一定的参考信息。

关键词: 急性髓系白血病; 孟德尔随机化分析; 全基因组关联研究; 细胞免疫治疗

中图分类号: R733.71; R446.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2024)05-0509-08

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.05.007

A Mendelian randomized study on the correlation between 91 inflammatory protein levels and the risk of acute myeloid leukemia

AN Huihui^{1,2}, WU Tao^{1,2}, LIU Wenhui², TIAN Sirui²

1. Departments of Hematology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Gansu Lanzhou 730050, China; 2. Departments of Hematology, The second clinical medical school of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China

[Abstract] **Objective** The study aims to analyze the correlation between circulating inflammatory proteins and the risk of acute myeloid leukemia (AML). **Methods** AML data were obtained from the FinnGen alliance as the outcome. The Genome-wide Association Studies (GWAS) data of 91 circulating inflammatory proteins were used as exposure factors. Mendelian randomization (MR) analysis was conducted to evaluate the effects of 91 circulating inflammatory proteins on the risk of AML. Inverse Variance Weighted (IVW) was used as the main analysis method, and the MR-Egger and Weighted Median (WM) methods were used to further strengthen the results. In addition, sensitivity analysis was used to evaluate the stability and reliability of the results. **Results** Among the 91 circulating inflammatory proteins, 8 were causally associated with the occurrence of AML ($P < 0.05$). Specifically, higher levels of artemin (ARTN) ($OR = 0.4583$, 95% CI: 0.2190–0.9591), inter-

基金项目: 甘肃省创新基地和人才计划 (甘肃省白血病临床医学研究中心) (21JR7RA015)、甘肃省重点研发计划 (22YF7FA106)、联勤保障部队第九四〇医院血液病医学研究中心项目 (2021yxky078)

通信作者: 吴涛 E-mail: wutaozhen@yeah.net

leukin (IL)-2 receptor β (OR=0.2347, 95% CI: 0.094 1–0.585 3), sirtuin-2 (SIRT2) (OR=0.310 4, 95%CI: 0.138 0–0.698 2), and signal-transducing adaptor molecule binding protein (STAMPB) (OR=0.289 0, 95% CI: 0.104 9–0.796 1) were associated with a reduced risk of AML. In contrast, higher levels of CD6 (OR=3.269 3, 95% CI: 1.285 3–8.315 9), C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5) (OR=1.694 6, 95% CI: 1.013 4–2.833 6), IL-15 receptor α (OR=1.572 9, 95% CI: 1.050 0–2.344 8), and matrix metalloproteinase (MMP)-10 (OR=1.882 0, 95% CI: 1.061 4–3.337 1) were associated with an increased risk of AML. Sensitivity analysis using Cochran's Q test ($P>0.05$) and MR-Egger regression test ($P>0.05$) showed no heterogeneity or pleiotropy in the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of inflammatory proteins. **Conclusions** The Mendelian randomization study suggests that circulating inflammatory proteins ARTN, IL-2 β , SIRT2, STAMPB, CD6, CXCL-5, IL-15 α , and MMP-10 are causally associated with the risk of AML, which provides valuable insights for future research on the pathological mechanism of AML.

Key words: Acute myeloid leukemia; Mendelian randomization analysis; Genome-wide association study; Cellular immunotherapy

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是造血干细胞异常分化和增殖导致的血液系统恶性疾病, 常伴有贫血和感染, 是成年人最常见的急性白血病。研究显示, 2020 年我国因白血病死亡人数 5.49 万人, 死亡率为 3.91/10 万人^[1]。阿糖胞苷联合蒽环类药物以及造血干细胞移植方案是 AML 常见的治疗手段^[2]。近年来, 随着医学的发展和靶向药物、细胞免疫和抗体的出现, 急性白血病患者的生存率明显提高^[3], 但 AML 因异质性高, 易导致疾病复发和患者死亡^[4]。

持续发展或异常的炎症反应可以引起自身免疫或自身炎症性疾病、神经退行性疾病和癌症^[5]。炎症相关蛋白组学的研究能为疾病的生理学和病因学提供新见解, 也为新药研发提供可能的靶点^[6]。目前研究表明, 炎症蛋白可以促进肿瘤微环境的形成, 或直接参与肿瘤免疫逃逸反应, 促进白血病的发生^[7], 然而这些研究只探讨了少数炎症因子的作用, 机体内大量的炎症蛋白与 AML 之间的因果关联尚未明确。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种利用遗传变异作为工具变量推断疾病与病因之间因果关系的方法。当检验因果关系的随机对照试验不可行, 或观察性研究偏倚较大时, MR 将提供一种可靠的方法^[8]。近年来, 随着蛋白组学全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 的发展, 蛋白组学作为暴露因素可以在癌症、炎症性肠病、多发性骨髓瘤等疾病的发病机制和治疗方面另辟新径^[9-11]。本研究将高通量蛋白组学与遗传数据相结合, 在最近发表的 GWAS 数据库中总结出 91 种循环炎症蛋白, 采用双样本 MR 分析, 探讨 91 种循环炎症蛋白与 AML 发生风险之间的因果关联。

1 资料与方法

1.1 数据资料

本研究中所用的数据均来自公开的 GWAS 数据总结。AML 数据来自 FinnGen 联盟 (R10), 包括来自欧洲的 244 例病例组和 314 192 例对照组^[12]。91 种循环炎症蛋白来自包括 11 个队列共 14 824 名欧洲参与者的荟萃分析^[6], 原始文献提供了用于测量炎症蛋白方法的详细描述。每种蛋白质的 GWAS 汇总统计数据可在 <https://www.phpc.cam.ac.uk/ceu/proteins> 下载。暴露组和结局组的人群选择不重叠。所有的原始数据均获得了伦理批准和知情同意。

1.2 方法

1.2.1 MR 分析设计原则

本研究使用双样本 MR 分析探索 91 种循环炎症蛋白与 AML 发生风险的因果关系。MR 分析设计必须遵守以下三大假设, ①选择的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 必须与暴露呈强相关 (“相关性假设”); ②SNP 与混杂因素无关 (“独立性假设”); ③SNP 不直接作用于结局 (“排他性假设”)^[13]。本研究思路见图 1 所示。

1.2.2 工具变量的选择

基于 MR 分析的三大核心假设, 本研究制定了选择 SNP 的标准。首先, 将与暴露强相关的 SNP 作为工具变量, 使用 F-statistic 评估 SNP 的强度, 排除 F-statistic < 10 的 SNP, 减少偏倚^[14]。通过全基因组显著水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 选择 SNP。因考虑到炎症蛋白的 SNP 数有限, 为了获得更多的阳性 SNP, 本研究降低阈值为 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。同时, 本研究利用表型法检测每个 SNP 与混杂因素之间的潜在关系, 确保所

选的 SNP 满足“独立性假设”, 不与任何潜在的混杂因素相关联^[15]。最后, 用距离 >10 000 kb, $r^2 < 0.001$ 为条件, 对 SNP 进行检测, 并去除消除连锁不平衡, 确保 SNP 的独立性^[16]。

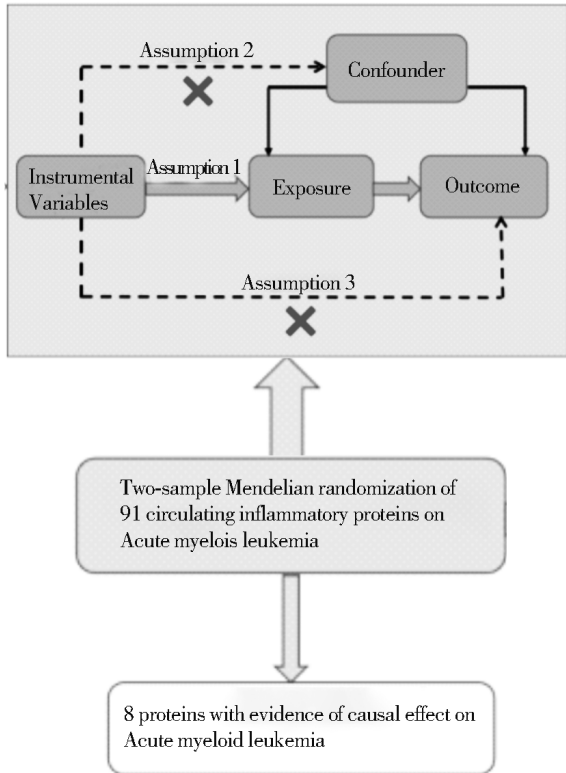


图1 孟德尔随机化三大假设示意图

Figure 1 Schematic diagram of Mendelian randomization's three major hypotheses

exposure: 暴露; outcome: 结局; instrumental variables: 工具变量; confounder: 混杂因素; assumption.

1.2.3 MR 和敏感性分析

本研究采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数 (weighted median, WM) 和 MR-Egger 等 3 种 MR 方法评估 91 种循环炎症蛋白与 AML 发生风险间的关系。IVW 为主要的分析方法, 能够确保所有的 SNP 都是有效的工具变量, 并且彼此完全独立, 不存在多效性^[17]。WM 和 MR-Egger 模型评估 IVW 的结果, 以确保结果可靠和稳定。MR-Egger 回归能够评估 AML 潜在的多效性, 其截距的值可以评估水平多效性^[18]。WM 提供了一个稳定的结果, 但有一半的工具变量是无效或多效的^[19]。当 3 种模型的因果效应预测结果不一致时, 以 IVW 的结果为准。OR (odds ratio) 作为因果关系的效应量, $OR > 1$ 表明暴露是影响结局的一个危险因素, $OR < 1$ 则反之。 $P < 0.05$ 表明有统计学意义。Cochran's Q 检验评估 SNP 之间的异质性, 当 P

> 0.05 表明所选择的工具变量没有显著异质性。如果没有显著异质性采用固定效应模式, 反之, 采用随机效应模式^[20]。此外, 本研究使用 MR-PRESSO 分析来检测离群值 (IV abnormalities), 通过去除离群值减少偏倚^[21]。MR 分析是在 R 软件 (版本 4.3.3) 中实现的, 使用 R 软件包“Two Sample MR” (版本 0.5.6) 和“MR-PRESSO” (版本 1.0)。

2 结果

2.1 工具变量的筛选

为研究 91 种循环炎症蛋白对 AML 的因果影响, 本研究选择了 1 684 个与循环炎症蛋白显著相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-6}$)。为了确保与暴露相关 SNP 的独立性, 本研究去除了连锁不平衡的 425 个 SNP ($r^2 > 0.001$, 距离 $< 10\ 000$ kb)。然后把这些 SNP 与 AML 的 GWAS 数据重叠后, 删除了与结局强相关的 19 个 SNP。最终有 1 240 个独立的 SNP 被纳入 MR 分析。MR 分析中包含的所有 SNP 的最小 F-statistic 为 18.65, 表明没有出现弱工具变量 ($F > 10$)。

2.2 MR 分析

91 种循环炎症蛋白中, 有 8 种循环炎症蛋白共 83 个 SNP 与 AML 发生风险呈显著水平的因果关系 ($P < 0.05$)。根据 IVW 结果显示, 其中神经鞘脂素 (artemin, ARTN) ($OR = 0.458\ 3$, 95%CI 为 0.219 0 ~ 0.959 1)、白细胞介素 (interleukin, IL)-2 受体 β ($OR = 0.234\ 7$, 95%CI 为 0.094 1 ~ 0.585 3)、沉默蛋白 2 (sirtuin-2, SIRT2) ($OR = 0.310\ 4$, 95%CI 为 0.138 0 ~ 0.6982)、信号转导接头分子结合蛋白 (signal-transducing adaptor molecule binding protein, STAMPB) ($OR = 0.289\ 0$, 95%CI 为 0.104 9 ~ 0.796 1) 水平的升高与 AML 发生风险降低相关, 相反 CD6 ($OR = 3.269\ 3$, 95%CI 为 1.285 3 ~ 8.315 9)、趋化因子配体 5 (C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5) ($OR = 1.694\ 6$, 95%CI 为 1.013 4 ~ 2.833 6)、IL-15 受体 α ($OR = 1.572\ 9$, 95%CI 为 1.055 0 ~ 2.344 8)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-10 ($OR = 1.882\ 0$, 95%CI 为 1.061 4 ~ 3.337 1) 水平升高与 AML 发生风险升高相关 (见表 1、图 2)。

2.3 敏感性分析

对使用 IVW 方式达到统计学意义的 8 种循环炎症蛋白进行异质性和多效性检测 (见表 2), Cochran's Q 检验 ($P > 0.05$) 和 MR-Egger 回归检验 ($P > 0.05$) 结果表明, IVW 和 MR-Egger 分析中没有观察

表1 循环炎症蛋白和急性髓系白血病发生风险的孟德尔随机化分析结果

Table 1 Mendelian randomization analysis of circulating inflammatory proteins and risk of acute myeloid leukemia

Exposure	Outcomes	SNPs	IVW			MR-Egger			Weighted median		
			SE	OR (95%CI)	P	SE	OR (95%CI)	P	SE	OR (95%CI)	P
ARTN	AML	14	0.3768	0.4583(0.2190-0.9591)	0.0384	0.8732	0.3252(0.0587-1.8007)	0.2226	0.5050	0.3688(0.1371-0.9922)	0.0482
CD6	AML	6	0.4763	3.2693(1.2853-8.3159)	0.0129	1.7673	2.4846(0.0778-79.3565)	0.6337	0.5444	3.1903(1.0975-9.2740)	0.0331
CXCL5	AML	11	0.2623	1.6946(1.0134-2.8336)	0.0443	0.3990	1.5728(0.7196-3.4377)	0.2857	0.2694	1.7337(1.0224-2.9397)	0.0411
IL-15RA	AML	9	0.2037	1.5729(1.0550-2.3448)	0.0262	0.3623	0.8618(0.4237-1.7531)	0.6937	0.2276	1.4059(0.9000-2.1962)	0.1344
IL-2RB	AML	11	0.4662	0.2347(0.0941-0.5853)	0.0019	0.9384	0.5465(0.0869-3.4385)	0.5357	0.6405	0.3298(0.0940-1.1573)	0.0833
MMP-10	AML	11	0.2922	1.8820(1.0614-3.3371)	0.0305	0.4725	1.6175(0.6407-4.0836)	0.3354	0.3657	1.7830(0.8707-3.6512)	0.1138
SIRT2	AML	11	0.4136	0.3104(0.1380-0.6982)	0.0047	0.8396	0.1697(0.0327-0.8798)	0.0638	0.5670	0.2611(0.0859-0.7935)	0.0179
STAMPB	AML	10	0.5171	0.2890(0.1049-0.7961)	0.0164	1.5349	0.2560(0.0126-5.1855)	0.4006	0.7170	0.2570(0.0630-1.0477)	0.0581

ARTN: Artemin, IL-2RB: interleukin-2 receptor β , SIRT2: sirtuin-2, STAMPB: STAM binding protein, CXCL5: C-X-C motif chemokine ligand 5, IL-15RA: interleukin-15 receptor α , MMP-10: matrix metalloproteinase-10.

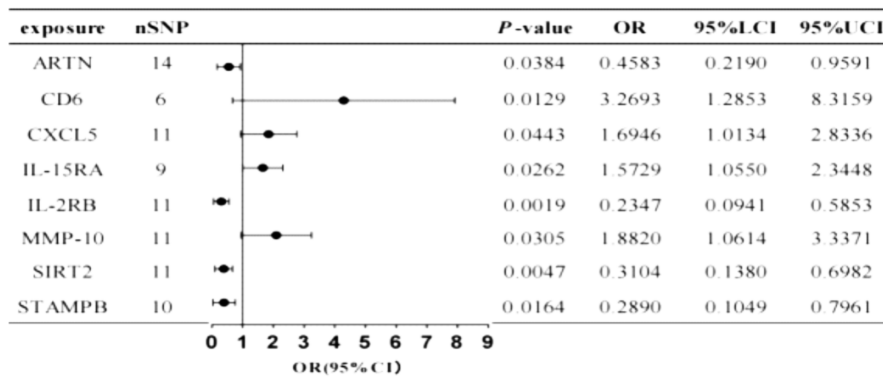


图2 循环炎症蛋白对AML风险的森林图

Figure 2 Forest plot of circulating inflammatory proteins on the risk of acute myeloid leukemia

表2 循环炎症蛋白和急性髓系白血病发生风险的敏感性分析结果

Table 2 Sensitivity analysis results of circulating inflammatory proteins and risk of acute myeloid leukemia

exposure	Outcomes	SNPs	Cochran's Q test		MR-Egger intercept		MR-Presso	
			IVW	MR Egger	Egger intercept	P	Global Test RSSobs	P
ARTN	AML	14	10.7366	10.5471	0.0349	0.6711	12.2728	0.6667
CD6	AML	6	1.4264	1.4004	0.0242	0.8797	0.9447	0.9447
CXCL5	AML	11	12.5723	12.4797	0.0170	0.8019	13.4745	0.4093
IL-15RA	AML	9	7.0478	3.0151	0.1516	0.0846	16.1052	0.4327
IL-2RB	AML	11	7.7765	6.6991	-0.1012	0.3264	9.3245	0.6887
MMP-10	AML	11	10.1907	9.9951	0.0315	0.6845	11.2204	0.5253
SIRT2	AML	11	10.4870	9.7401	0.0838	0.4276	12.7845	0.4190
STAMPB	AML	10	8.5948	8.5872	0.0148	0.9350	10.8371	0.4917

ARTN: Artemin, IL-2RB: interleukin-2 receptor β , SIRT2: sirtuin-2, STAMPB: STAM binding protein, CXCL5: C-X-C motif chemokine ligand 5, IL-15RA: interleukin-15 receptor α , MMP-10: matrix metalloproteinase-10.

到存在异质性的 SNP, MR-Presso 方法没有检测到离群值。采用 leave-one-out 方法对上述 8 种循环炎症蛋白进行分析,排除了结果受单个 SNP 影响的可能性。

3 讨论

本研究通过 MR 分析,探讨 91 种循环炎症蛋白

与 AML 发生风险的因果关系,结果发现,其中 8 种循环炎症蛋白是 AML 发生的风险预测因子。其中,ARTN、IL-2 受体 β 、SIRT2、STAMPB 的高表达与 AML 的发生风险呈负相关;CD6、CXCL5、IL-15 受体 α 、MMP-10 的高表达与 AML 的发生风险呈正相关。用 IVW 方法筛选出的 8 种循环炎症蛋白均具有统计学意义。

炎症因子对血液系统疾病产生影响的学说早

在 20 世纪 80 年代提出,但直到近十年才开始研究其中的关联。综合已有的相关研究结果,自身免疫性疾病或者慢性炎症性疾病患者发生 AML 的风险更高^[22-23]。但目前研究只局限于少数几种促炎因子和抗炎因子在 AML 进展和预后中的作用,大多数炎症因子与 AML 发生间的因果关系尚不明确。

3.1 SIRT2、ARTN、STAMPB、IL-2RB 炎症蛋白水平与 AML 发生风险降低相关

虽然 SIRT 家族在实体肿瘤中被广泛讨论,但在 AML 中尚未得到全面研究。SIRT2 是 sirtuin 家族的一员,可以去除乙酰化组蛋白和 α -微管蛋白上的赖氨酸。与线粒体中发挥作用的 sirtuin 家族成员不同,SIRT2 是唯一一个存在于细胞质中参与细胞骨架调节的 sirtuin 家族成员,参与 AML 的增殖和存活^[24-25]。研究显示,SIRT2 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶家族蛋白之一,SIRT2 高表达是 AML 进展和预后不良的标志^[26]。但 Strzalka 等^[27]提出,SIRT 家族成员在 AML 中的表达没有差异,且 SIRT 的表达对 AML 的预后没有影响。但本研究显示,SIRT2 的基因多态性是 AML 发生风险降低的标志,可能存在种群等混杂因素的影响,与既往研究结果相反。临床观察性研究表明,与健康人群和低危组 AML 患者相比,高危组 AML 患者中 SIRT2 mRNA 水平显著升高^[28]。Xu 等^[29]发现,SIRT2 在复发 AML 患者中的水平高于新诊断 AML 患者,机制可能是高表达的 SIRT2 通过 ERK1/2 通路导致 AML 细胞中 DNR/Ara-C 耐药,从而导致 AML 的复发。另外,其他研究发现,PI3K/mTOR 的抑制剂 VS-5584 能够有效抑制 AML 细胞增殖,而 SIRT2 的特异性抑制剂联合 VS-5584 对 AML 细胞有协同抑制作用^[30]。

ARTN 是神经营养因子家族成员,通常与神经营养因子家族受体 $\alpha 3$ 结合,促进交感神经元的存活、增殖和神经突的生长。ARTN 也可通过 AKT 信号通路促进肝细胞癌的发生、转移和复发^[31]。ARTN 在癌症性疾病中的研究多局限于实体瘤,如乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌等^[32-34]。关于 ARTN 与血液系统肿瘤,尤其是 AML 之间的关系,目前鲜有研究,本研究结果显示 ARTN 水平升高可能降低 AML 的发生。

STAMPB 是 Jab1/MPN 金属酶家族的去泛素化酶,通过特异性去除泛素分子来调节细胞中底物的稳定性。研究发现,STAMPB 可以通过 EGFR/MAPK 信号通路促进肺腺癌的转移,也可以通过泛

素化来稳定 RAI14 蛋白而驱动三阴性乳腺癌的发生^[35-36]。但既往研究并未体现 STAMPB 与 AML 之间的关系,本研究发现高表达的 STAMPB 能够降低 AML 的发生风险。

3.2 CD6、CXCL5、IL-15RA、MMP-10 炎症蛋白水平与 AML 发生风险增高相关

CD6、MMP-10、CXCL5 在 AML 中的研究较少,其对 AML 的作用存在争议。CXCL5 是参与血管生成、细胞生长和免疫调节的可溶性介质,目前关于其在血液系统疾病中的作用存在争议。Kittang 等^[37]针对 49 例骨髓增生异常综合症(Myelodysplastic Syndromes, MDS)患者和 23 名健康人的队列研究发现,与健康人相比,MDS 患者体内的 CXCL5 水平较低;且与低危组 MDS 患者相比,高危组 MDS 患者体内的 CXCL5 水平更低。但 Pardanani 等^[38]研究示,与健康对照组相比,MDS 患者血浆中的 CXCL5 水平广泛升高。Pardanani 的研究与本研究结果相互表证,CXCL5 水平越高,发生 AML 的风险越高,但具体 CXCL5 在 AML 中的生物学机制还有待研究。有研究者发现,CXCL5 可以通过 CXCL5/CXCR2 通路介导血管生成,并且对自然杀伤细胞具有趋化作用,在 AML 的免疫调节中发挥作用^[39]。另外,研究表明,酪氨酸激酶抑制剂在治疗 AML 过程中,激活非典型的 NF- κ B2 途径,通过 NF- κ B2-CXCL5-CXCL2R 途径引起 AML 细胞的增殖和存活,导致酪氨酸激酶抑制剂治疗后 AML 的复发,因此研究者提出靶向 NF- κ B2-CXCL5-CXCL2R 治疗可能是预防 AML 复发的一种方法^[40]。

CD6 是最早发现的 T 细胞表面受体蛋白,但 CD6 是 T 细胞的共刺激受体还是共抑制受体存在争议。Sui 等^[41]研究表明,CD6 在急性淋巴细胞白血病患者中较为常见,且与低表达 CD6 的急性淋巴细胞白血病患者相比,高表达 CD6 的急性淋巴细胞白血病患者总生存率较高。但 Stratmann 等^[42]发现,成人 AML 患者复发时存在明显的 CD6 过表达,可能的机制是由于淋巴相关表面糖蛋白的异常表达有利于 AML 细胞逃避免疫治疗,导致 AML 患者复发。研究显示,CD6 是一种在 T 细胞上表达的共刺激受体,可结合活化的白细胞粘附分子(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM),表达于抗原提呈细胞、上皮细胞和内皮组织上。CD6-ALCAM 通路在调节 T 细胞的激活、增殖和运输中起着不可或缺的作用,CD6-ALCAM 通路可以抑制急性移植物抗宿主病的发生^[43-44]。

IL-15受体 α 可以将IL-15呈现在T细胞上,能促进CD8⁺T细胞的磷酸化和增生^[45]。IL-15是一种重要的免疫刺激分子,能够提供持续性嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)细胞,而IL-15受体 α 可以减少IL-15的毒性反应,为恶性肿瘤的CAR-T治疗提供强有力支持^[46]。但目前尚无充足的证据表明IL-15受体 α 在AML发生过程中起作用。本研究发现高表达的IL-15受体 α 可导致AML发生风险增高。

MMP在癌症相关的血管生成中起着重要作用,一些研究表明,白血病细胞的侵袭性涉及蛋白水解酶的过表达^[47]。也有研究者证明,MMP-10在淋巴瘤和实体瘤中能促进瘤细胞的生长,但其在AML中的作用暂时尚不清楚^[48]。

本研究的优点是利用公开的GWAS数据库数据,扩大了样本量,增强了分析的稳健性,并且MR分析可以有效减少混杂因素的干扰。但本研究也有一些局限性,为了减少人群的异质性,将研究限制在欧洲患者的个体上,因此,应该谨慎将本研究结果推断到其他人群中。

总之,本研究经MR分析发现,ARTN、IL-2RB、SIRT2和STAMPB水平与AML发生风险呈负相关,CD6、CXCL5、IL-15RA和MMP-10水平与AML发生风险呈正相关。这些发现为循环炎症蛋白与AML之间的关系提供了新的见解,但需要进一步的研究来阐明生物学机制并探索潜在的靶点。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

安慧慧负责数据分析和文章撰写;吴涛负责文章审阅和修改;刘文慧、田思锐负责数据挖掘。

[参考文献]

- [1] 章新, 郑莹. 2005—2020年中国国家及分省疾病监测点的肿瘤死亡疾病负担数据解读[J]. 诊断学理论与实践,2024,23(4):371-377.
ZHANG X, ZHENG Y. Interpretation of cancer death burden data from disease surveillance sites in China from 2005 to 2020[J]. J Diagn Concepts Pract,2024,23(4):371-377.
- [2] DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL-HAY M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update[J]. Blood Cancer J,2016,6(7):e441.
- [3] DÖHNER H, ESTEY E H, AMADORI S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. Blood,2010,115(3):453-474.
- [4] WHITELEY A E, PRICE T T, CANTELLI G, et al. Leukaemia: a model metastatic disease[J]. Nat Rev Cancer, 2021,21(7):461-475.
- [5] DINARELLO C A. Anti-inflammatory agents: present and future[J]. Cell,2010,140(6):935-950.
- [6] ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol,2023,24(9):1540-1551.
- [7] ELLEGAST J M, ALEXE G, HAMZE A, et al. Unleashing cell-intrinsic inflammation as a strategy to kill aml blasts[J]. Cancer Discov,2022,12(7):1760-1781.
- [8] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. Res Synth Methods,2019, 10(4):486-496.
- [9] ZHU M, MA Z, ZHANG X, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis[J]. BMC Med,2022,20(1):301.
- [10] WANG Q, SHI Q, WANG Z, et al. Integrating plasma proteomes with genome-wide association data for causal protein identification in multiple myeloma[J]. BMC Med, 2023,21(1):377.
- [11] CHEN J, XU F, RUAN X, et al. Therapeutic targets for inflammatory bowel disease: proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analyses[J]. EBioMedicine,2023,89:104494.
- [12] KURKI M I, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature,2023,613(7944):508-518.
- [13] SEKULA P, DEL GRECO M F, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(11):3253-3265.
- [14] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. BMJ,2018,362:k601.
- [15] STALEY J R, BLACKSHAW J, KAMAT M A, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics,2016,32(20):3207-3209.
- [16] SEKULA P, DEL GRECO M F, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27

- (11):3253-3265.
- [17] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*,2017,36(11):1783-1802.
- [18] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR - Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*,2017,32(5):377-389.
- [19] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*,2016,40(4):304-314.
- [20] HEMANI G, BOWDEN J, DAVEY SMITH G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(R2): R195 - R208.
- [21] VERBANCK M, CHEN CY, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*,2018,50(5):693-698.
- [22] GIL-LIANES J, LUQUE-LUNA M, ALAMON-REIG F, et al. Sweet syndrome: clinical presentation, malignancy association, autoinflammatory disorders and treatment Response in a Cohort of 93 Patients with Long-term Follow-up[J]. *Acta Derm Venereol*,2023,103:adv18284.
- [23] KRISTINSSON S Y, BJÖRKHOLM M, HULTCRANTZ M, et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2897-2903.
- [24] INOUE T, HIRATSUKA M, OSAKI M, et al. The molecular biology of mammalian SIRT proteins: SIRT2 in cell cycle regulation[J]. *Cell Cycle*,2007,6(9):1011-1018.
- [25] NAKAGAWA T, GUARENTE L. Sirtuins at a glance[J]. *J Cell Sci*,2011,124(Pt 6):833-838.
- [26] RUSSO C, MAUGERI A, DE LUCA L, et al. The SIRT2 pathway is involved in the antiproliferative effect of flavanones in human leukemia monocytic THP-1 cells[J]. *Biomedicines*,2022,10(10):2383.
- [27] STRZALKA P, KRAWIEC K, JARYCH D, et al. Assessment of SIRT1-SIRT7 and TP53 genes expression in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*,2023, 142: 6048.
- [28] DENG A, NING Q, ZHOU L, et al. SIRT2 is an unfavorable prognostic biomarker in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Sci Rep*,2016,6:27694.
- [29] XU H, LI Y, CHEN L, et al. SIRT2 mediates multidrug resistance in acute myelogenous leukemia cells via ERK1/2 signaling pathway[J]. *Int J Oncol*,2016,48(2): 613-623.
- [30] LUO Y, ZHAO H, ZHU J, et al. SIRT2 inhibitor SirReal2 enhances anti-tumor effects of PI3K/mTOR inhibitor VS-5584 on acute myeloid leukemia cells[J]. *Cancer Med*, 2023,12(18):18901-18917.
- [31] HEZAM K, JIANG J, SUN F, et al. Artemin promotes oncogenicity, metastasis and drug resistance in cancer cells [J]. *Rev Neurosci*,2018,29(1):93-98.
- [32] BANERJEE A, WU Z S, QIAN P, et al. ARTEMIN synergizes with TWIST1 to promote metastasis and poor survival outcome in patients with ER negative mammary carcinoma[J]. *Breast Cancer Res*,2011,13(6):R112.
- [33] JIANG X, CHEN K, FAN K, et al. Prognostic significance of artemin in gastric cancer and its role in tumorigenesis[J]. *Transl Cancer Res*,2020,9(1):12-20.
- [34] WANG X H, LIU Y N, TIAN K, et al. Expression and clinical significance of ARTN and MMP-9 in endometrial carcinoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*,2017,31(4): 879-887.
- [35] XU H, YANG X, XUAN X, et al. STAMBP promotes lung adenocarcinoma metastasis by regulating the EGFR/MAPK signaling pathway[J]. *Neoplasia*,2021, 23(6): 607-623.
- [36] YANG Q, YAN D, ZOU C, et al. The deubiquitinating enzyme STAMBP is a newly discovered driver of triple-negative breast cancer progression that maintains RAI14 protein stability[J]. *Exp Mol Med*,2022,54(11):2047-2059.
- [37] KITTANG A O, SAND K, BRENNER A K, et al. The systemic profile of soluble immune mediators in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(7):1080.
- [38] PARDANANI A, FINKE C, LASHO T L, et al. IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2012,26(4):693-699.
- [39] BRUSERUD Ø, RYNINGEN A, OLSNES A M, et al. Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells[J]. *Haematologica*,2007,92(3):332-341.
- [40] CAO H, TADROS V, HIRAMOTO B, et al. Targeting TKI-activated NFKB2 - MIF/CXCLs - CXCR2 signaling pathways in FLT3 mutated acute myeloid leukemia reduced blast viability[J]. *Biomedicines*,2022,10(5):1038.
- [41] SUI S, LI Z, TAN J, et al. Low expression of CD5 and CD6 is associated with poor overall survival for patients with T-cell malignancies[J]. *J Oncol*,2022,2022:2787426.
- [42] STRATMANN S, YONES S A, GARBULOWSKI M, et

- al. Transcriptomic analysis reveals proinflammatory signatures associated with acute myeloid leukemia progression[J]. *Blood Adv*,2022,6(1):152-164.
- [43] RAMBALDI B, KIM H T, ARIHARA Y, et al. Phenotypic and functional characterization of the CD6-ALCAM T-cell co-stimulatory pathway after allogeneic cell transplantation[J]. *Haematologica*,2022,107(11):2617-2629.
- [44] SOIFFER R J, FAIRCLOUGH D, ROBERTSON M, et al. CD6-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission[J]. *Blood*, 1997,89(8):3039-3047.
- [45] ROWLEY J, MONIE A, HUNG C F, et al. Expression of IL-15RA or an IL-15/IL-15RA fusion on CD8+ T cells modifies adoptively transferred T-cell function in cis[J]. *Eur J Immunol*,2009,39(2):491-506.
- [46] ZHANG Y, ZHUANG Q, WANG F, et al. Co-expression IL-15 receptor alpha with IL-15 reduces toxicity via limiting IL-15 systemic exposure during CAR-T immunotherapy[J]. *J Transl Med*,2022,20(1):432.
- [47] REIKVAM H, HATFIELD K J, OYAN A M, et al. Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation[J]. *Eur J Haematol*, 2010,84(3):239-251.
- [48] HATFIELD K J, REIKVAM H, BRUSERUD Ø. The crosstalk between the matrix metalloprotease system and the chemokine network in acute myeloid leukemia[J]. *Curr Med Chem*,2010,17(36):4448-4461.

收稿日期(Received):2024-08-11

接收日期(Accepted):2024-10-08

出版上线(Published online):2024-10-25

(本文编辑:张 宁)

· 简讯 ·

《内科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《内科理论与实践》杂志由国家教育部主管、上海交通大学医学院附属瑞金医院主办,为中国科技核心期刊,国内外公开发行人,被“中文科技期刊数据库(全文版)”及“中国期刊全文数据库(CJFD)”收录。为广大医务工作者、特别是内科医师的学术交流、讨论提供更广阔的空间。

办刊宗旨:提高临床内科医师的理论水平和诊治技能,拓宽临床诊断思维,丰富诊治经验,以综合提高对内科疾病分析、诊断、鉴别诊断、治疗、病情观察和预后判断的能力。

办刊特色:以提高诊断、辨别和分析能力为目的,突出基础理论与临床实践相结合,重点报道和介绍内科跨专业或交叉性疾病,提高和拓展药理知识,系统介绍时代发展要求临床内科医师需掌握的新知识。

栏目及内容:述评、专家论坛、论著、临床疑难病例讨

论、临床药理、生理和病理生理讲座、综述、临床诊治经验、新技术应用。充分反映现代内科学的新理论、新知识、新技术、新方法和新治疗。

《内科理论与实践》杂志为双月刊,大16开,64页,采用全铜版纸,每期定价18元,全年定价108元,邮发代号:4-797。

欢迎广大医师积极投稿,并向当地邮政局或直接向杂志编辑部订阅!

地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦15F

邮政编码:200025

电话:021-54653351,021-64370045-611532

E-mail:physirj@163.com

《内科理论与实践》编辑部