XXXX DOI:

成人急性髓系白血病患者血清低氧诱导因子-1α、血红素加氧酶-1、血小板生成素水平对短期预后的预测价值

金唤然[1],高晶晶[2],王丽红[3],刘艳杰[1],赵 航[1]

(1.郑州大学第一附属医院血液内科三病区,郑州 450000;2.郑州大学第一附属医院康复医学科一病区,郑州 450000;
3.郑州大学第一附属医院呼吸及睡眠科室,郑州 450000)

【摘 要】目的:探讨成人急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)患者血清缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)及血小板生成素(thrombopoietin,TPO)水平对短期预后的预测价值。**方法:**将郑州大学第一附属医院2020年1月至2022年8月收治的86例AML患者纳入研究(AML组),另选取同期90例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测AML组和对照组受试者血清HIF-1α、HO-1、TPO水平;根据患者的治疗效果分为完全缓解组(n=52)、部分缓解组(n=14)、未缓解组(n=20);随访患者预后并分为生存组(n=63)和死亡组(n=23),采用多因素Cox回归分析影响AML患者死亡的因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve,ROC)曲线分析血清HIF-1α、HO-1、TPO对AML患者死亡的预测价值。**结果:**AML组较对照组血清HIF-1α[(66.75±10.20) pg/mL vs.(41.96±5.29) pg/mL]、TPO[(546.42±80.27) pg/mL vs.(297.66±31.62) pg/mL]水平升高,HO-1[(56.98±6.79) ng/mL vs.(74.24±8.55) ng/mL]水平降低(P<0.05);完全缓解组、部分缓解组、未缓解组患者血清HIF-1α、TPO水平逐渐升高,HO-1水平逐渐降低(P<0.05);与生存组相比,死亡组骨髓原始细胞/幼稚细胞比例、中/高风险能级比例、法美英白血病分型(French-American-British classification,FAB)M4/M5型比例、未缓解患者比例以及血清HIF-1α[(76.25±8.41) pg/mL vs. (63.28±7.11) pg/mL]、TPO[(622.13±62.44) pg/mL vs.(518.78±58.65) pg/mL]水平升高,HO-1[(48.24±6.15) ng/mL vs.(60.17±7.02) ng/mL]水平降低(P<0.05);HIF-1α(HR=2.115,95%CI=1.382~3.236)、TPO(HR=2.156,95%CI=1.099~4.231)是AML患者死亡的危险因素,HO-1(HR=0.521,95%CI=0.330~0.823)是保护因素(P<0.05);血清HIF-1α、HO-1、TPO及联合预测患者死亡的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为0.893(95%CI=0.808~0.949)、0.822(95%CI=0.724~0.896)、0.870(95%CI=0.780~0.933)、0.985(95%CI=0.931~0.998),三者联合检测的AUC优于单独检测(Z=2.453、3.406、2.189,P<0.05)。**结论:**AML患者血清HIF-1α、TPO水平升高,HO-1水平降低,三者对患者短期预后具有预测价值。

【关键词】急性髓系白血病;缺氧诱导因子-1α;血红素加氧酶-1;血小板生成素;预后

【中图分类号】R733.72;R733.71 **【文献标志码】**A

Value of the serum levels of hypoxia-inducible factor 1α, heme oxygenase-1, and thrombopoietin in predicting the short-term prognosis of adult patients with acute myeloid leukemia

Jin Huanran[1], *Gao Jingjing*[2], *Wang Lihong*[3], *Liu Yanjie*[1], *Zhao Hang*[1]

(*1.Third Ward Area, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University;*
2.First Ward Area, Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University;
3.Department of Respiratory and Sleep Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of the serum levels of hypoxia-inducible factor 1α(HIF-1α), heme oxygenase-1(HO-1), and thrombopoietin(TPO) in predicting the short-term prognosis of adult patients with acute myeloid leukemia(AML). ***Methods*:** A total of 86 AML patients who were hospitalized in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to August

作者介绍:金唤然,Email:n46cst@163.com,
研究方向:白血病。

通信作者:赵 航,Email:13803820430@126.com。

基金项目:河南省卫生健康委员会资助项目(编号:LHGJ202100221)。

2022 were enrolled as AML group, and 90 healthy subjects who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as control group. ELISA was used to measure the serum levels of HIF-1α, HO-1, and TPO in both groups. According to the treatment outcome of patients, they were divided into complete remission group with 52 patients, partial remission group with 14 patients, and non-remission group with 20 patients; according to the prognosis of patients during follow-up, they were divided into survival group with 63 patients and death group with 23 patients. A multivariate *Cox* regression analysis was used to identify the influencing factors for death in AML patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum HIF-1α, HO-1, and TPO in predicting death of AML patients. ***Results***: Compared with the control group, the AML group had significant increases in the serum levels of HIF-1α (66.75 ± 10.20 pg/mL vs. 41.96 ± 5.29 pg/mL, $P<0.05$) and TPO (546.42 ± 80.27 pg/mL vs. 297.66 ± 31.62 pg/mL, $P<0.05$) and a significant reduction in the serum level of HO-1 (56.98 ± 6.79 ng/mL vs. 74.24 ± 8.55 ng/mL, $P<0.05$). The serum levels of HIF-1α and TPO gradually increased in the complete remission group, partial remission group, and non-remission group, while the level of HO-1 gradually decreased ($P<0.05$). Compared with the survival group, the death group had a significantly higher level of bone marrow blasts/juvenile cells, a significantly higher proportion of patients with medium/high risk levels, a significantly higher proportion of patients with M4/M5 leukemia based on the French-American-British classification system, and a significantly higher proportion of patients without remission, as well as significant increases in the serum levels of HIF-1α (76.25 ± 8.41 pg/mL vs. 63.28 ± 7.11 pg/mL, $P<0.05$) and TPO (622.13 ± 62.44 pg/mL vs. 518.78 ± 58.65 pg/mL, $P<0.05$) and a significant reduction in the serum level of HO-1 (48.24 ± 6.15 ng/mL vs. 60.17 ± 7.02 ng/mL, $P<0.05$). HIF-1α (hazard ratio[*HR*]=2.115, 95%CI=1.382-3.236, $P<0.05$) and TPO (*HR*=2.156, 95%CI=1.099-4.231, $P<0.05$) were risk factors for death in AML patients, while HO-1 (*HR*=0.521, 95%CI=0.330-0.823, $P<0.05$) was a protective factor against death. Serum HIF-1α, HO-1, and TPO alone or in combination had an area under the ROC curve (AUC) of 0.893 (95%CI=0.808-0.949), 0.822 (95%CI=0.724-0.896), 0.870 (95%CI=0.780-0.933), and 0.985 (95%CI=0.931-0.998), respectively, in predicting death, and the combination of these three indicators had a better AUC than each indicator alone (Z=2.453, 3.406, 2.189, $P<0.05$). ***Conclusion***: There are increases in the serum levels of HIF-1α and TPO and a reduction in the serum level of HO-1 in patients with AML, and all three indicators have a certain value in predicting the short-term prognosis of patients.

【Key words】acute myeloid leukemia; hypoxia-inducible factor 1α; heme oxygenase-1; thrombopoietin; prognosis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种起源于髓系干细胞前体(红细胞、白细胞)的恶性血液系统疾病,主要发病机制是遗传变异导致的肿瘤克隆性增殖,其发病率约占所有白血病的1/3[1]。过去几十年,临床研究致力于开发AML的有效治疗策略,但因基因组突变和旁路信号激活引起的耐药性和难治性病例仍是重大挑战,目前尚缺乏能够有效预测疾病进展的生物标志物[2]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)普遍存在于人和哺乳动物细胞内,在初诊骨髓增生异常综合征患者血清中表达异常升高,且对患者治疗效果具有较好的预测价值[3]。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是血红素代谢过程中的关键酶,研究发现,采用悬浮去白细胞红细胞输注法在提高骨髓增生异常综合征患者外周血HO-1表达水平的同时,改善患者免疫功能[4]。血小板生成素(thrombopoietin, TPO)主要作为血小板减少症的治疗药物应用于临床,TPO作用于其受体c-骨髓增殖性白血病(c-myeloproliferative leukaemia, c-MPL)能够激活下游信号通路,刺激造血细胞增殖和巨核细胞生成。近年来的研究证实,TPO/c-MPL通路在白血病干细胞的更新中发挥作用,对AML患者的化疗耐药和预后具有提示意义[5]。HIF-1α、HO-1、TPO在AML患者血清中的表达水平及其联合预测价值尚不明确,本研究旨在探讨三者对AML患者短期预后的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取郑州大学第一附属医院2020年1月至2022年8月收治的86例AML患者作为研究对象(AML组),其中男46例,女40例,中位年龄47(39~55)岁。纳入标准:符合AML

诊断标准[6]；临床资料完整；首次确诊，且未接受相关治疗。排除标准：合并其他血液系统疾病、恶性肿瘤等。另选取同期90例健康体检者（无慢性疾病或血液系统异常）作为对照组，其中男49例，女41例，年龄（46.25±6.11）岁。2组受试者性别、年龄比较，差异无统计学意义（P>0.05）。所有受试者均签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准（批准号：2019-11-126）。

1.2 方法

1.2.1 血清HIF-1α、HO-1、TPO水平检测 AML组患者入院次日（治疗前）、对照组体检当日采集空腹静脉血，4 ℃、550×g离心30 min，分离上层血清，置于-80 ℃保存待测。取血清冻融后，制备血清悬液，采用HIF-1α（科艾博生物，CB10511-Hu）、HO-1（科艾博生物，CB11560-Hu）和TPO（科艾博生物，CB10784-Hu）酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒按照说明书检测血清样本中相应指标水平，标准品线性回归与预期浓度相关系数R值为0.95以上，批内变异系数<10%，批间变异系数<15%，每个样本重复检测3次。

1.2.2 治疗方案 <60岁患者均给予柔红霉素45~60 mg/(m²·d)，静脉注射，第1~3天；阿糖胞苷100~200 mg/(m²·d)，持续静脉滴注，第1~7天，7~10 d为1个疗程，通常需进行2~3个疗程以达到完全缓解；阿糖胞苷1~3 g/(m²·次)，每12 h 1次，静脉滴注3 h，第1、3、5天，5~7 d为1个疗程，巩固强化期为1~2个月。60岁及以上患者根据身体状况、年龄、预后不良因素等，选择常规化疗或去甲基化药物联合Venetoclax或去甲基化药物单药治疗。治疗过程中记录患者症状及体征变化，并配合保心、保肝、护胃等对症处理，必要时输注血小板。14 d为1个疗程，治疗2个疗程后进行疗效判定。

1.2.3 疗效判断 参照血液病疗效判断标准[7]评定患者治疗效果并分为完全缓解组、部分缓解组、未缓解组。

1.2.4 资料收集及预后随访 收集患者基线资料，包括年龄、性别、血常规、骨髓原始细胞/幼稚细胞比例、风险等级、法美英白血病分型（French-American-British classification，FAB）等资料。所有患者出院后通过电话、复查、门诊随访1年，每月随访1次，记录患者预后状态，根据预后结局分为生存组与死亡组，无失访病例。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件统计分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验；计数资料以频数和百分数（n，%）表示，2组比较采用卡方检验；采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析血清HIF-1α、HO-1、TPO水平对AML患者死亡的预测价值，曲线下面积（area under the curve，AUC）比较采用Z检验；采用Cox回归分析影响AML患者预后的因素。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 对照组和AML组血清HIF-1α、HO-1、TPO水平比较

与对照组相比，AML组血清HIF-1α、TPO水平升高，HO-1水平降低（P<0.05）。见表1。

表1 对照组和AML组血清HIF-1α、HO-1、TPO水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（n）	HIF-1α（pg/mL）	HO-1（ng/mL）	TPO（pg/mL）
对照组	90	41.96±5.29	74.24±8.55	297.66±31.62
AML组	86	66.75±10.20	56.98±6.79	546.42±80.27
t值		20.369	14.787	27.272
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同治疗效果AML患者血清HIF-1α、HO-1、TPO水平比较

完全缓解组、部分缓解组、未缓解组患者血清HIF-1α、TPO水平逐渐升高，HO-1水平逐渐降低（P<0.05）。见表2。

2.3 生存组和死亡组一般资料及血清HIF-1α、HO-1、TPO水平比较

生存组和死亡组年龄、性别、血红蛋白、血小板计数、基础疾病、白细胞计数比较，差异无统计学意义（P>0.05）；与生存组相比，死亡组骨髓原始细胞/幼稚细胞比例、中/高风险能级比例、FAB M4/M5型比例、未缓解比例以及血清HIF-1α、TPO水平升高，HO-1水平降低（P<0.05）。见表3。

表2 不同治疗效果AML患者血清HIF-1α、HO-1、TPO水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（n）	HIF-1α（pg/mL）	HO-1（ng/mL）	TPO（pg/mL）
完全缓解组	52	59.76±6.51	61.72±7.74	474.14±54.27
部分缓解组	14	68.31±7.29[a]	53.12±6.81[a]	598.88±62.01[a]
未缓解组	20	83.83±8.66[ab]	47.36±5.95[ab]	697.63±69.21[ab]
F值		81.593	30.930	109.375
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与完全缓解组比较，P<0.05；b，与部分缓解组比较，P<0.05

2.4 影响AML患者预后的多因素Cox回归分析

以AML患者预后(死亡=1,生存=0)为因变量,以HIF-1α(实测值)、HO-1(实测值)、TPO(实测值)、骨髓原始细胞/幼稚细胞比例(实际值)、FAB分型(M4/M5=1,其他=0)、风险等级(高风险=2,中风险=1,低风险=0)及疗效(未缓解=2,部分缓解=1,完全缓解=0)为自变量进行多因素Cox回归分析,发现HIF-1α、TPO是AML患者死亡的危险因素,HO-1是保护因素(P<0.05)。见表4。

2.5 血清HIF-1α、HO-1、TPO水平对AML患者死亡的预测价值

以AML患者血清HIF-1α、HO-1、TPO水平为检验变量,以患者是否死亡为状态变量绘制ROC曲线,结果显示,血清HIF-1α、HO-1、TPO单独及联合预测死亡的AUC分别为0.893、0.822、0.870、0.985,三者联合检测的AUC优于任一指标单独检测(Z=2.453、3.406、2.189,P=0.014、0.001、0.029;图1,表5)。

表3 生存分析($\bar{x}\pm s$;n,%)

组别	生存组(n=63)	死亡组(n=23)	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	46.25 ± 6.01	46.44 ± 6.16	0.129	0.898
男性	30(47.62)	16(69.57)	3.262	0.071
血红蛋白(g/L)	73.25 ± 8.42	70.33 ± 8.20	1.433	0.156
血小板计数(×10^9/L)	61.20 ± 7.21	59.25 ± 7.13	1.113	0.269
白细胞计数(×10^9/L)	22.14 ± 2.67	21.33 ± 2.39	1.279	0.204
骨髓原始细胞/幼稚细胞比例(%)	36.33 ± 4.61	54.68 ± 6.67	14.406	<0.001
风险等级			463.000	0.004
低风险	39(61.90)	6(26.09)		
中风险	20(31.75)	14(60.87)		
高风险	4(6.35)	3(13.04)		
FAB分型			5.278	0.022
M4/M5	35(55.56)	19(82.61)		
其他	28(44.44)	4(17.39)		
疗效			16.500	<0.001
完全缓解	52(82.54)	0(0.00)		
部分缓解	11(17.46)	3(13.04)		
未缓解	0(0.00)	20(86.96)		
HIF-1α(pg/mL)	63.28 ± 7.11	76.25 ± 8.41	7.125	<0.001
HO-1(ng/mL)	60.17 ± 7.02	48.24 ± 6.15	7.198	<0.001
TPO(pg/mL)	518.78 ± 58.65	622.13 ± 62.44	7.110	<0.001

表4 影响AML患者预后的多因素Cox回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
HIF-1α	0.749	0.217	11.915	2.115	1.382~3.236	0.001
HO-1	−0.652	0.233	7.831	0.521	0.330~0.823	0.005
TPO	0.768	0.344	4.988	2.156	1.099~4.231	0.026
骨髓原始细胞/幼稚细胞比例	0.859	0.477	3.240	2.360	0.927~6.011	0.072
风险等级	0.140	0.287	0.237	1.150	0.655~2.018	0.626
FAB分型	0.293	0.458	0.410	1.341	0.546~3.291	0.522
疗效	0.157	0.225	0.487	1.170	0.753~1.818	0.485

表5 血清HIF-1α、HO-1、TPO水平对AML患者发生死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异性(%)	截断值
HIF-1α	0.893	0.808~0.949	91.30	74.60	68.50 pg/mL
HO-1	0.822	0.724~0.896	86.96	65.08	56.63 ng/mL
TPO	0.870	0.780~0.933	91.30	71.43	560.06 pg/mL
联合	0.985	0.931~0.998	91.30	96.83	–

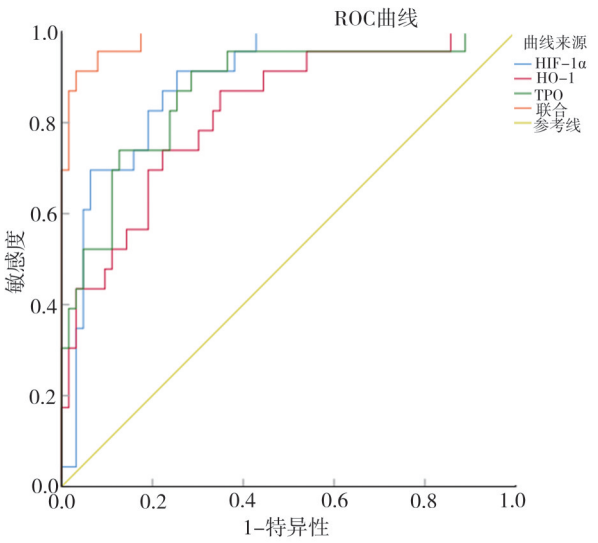


图1 血清HIF-1α、HO-1、TPO水平预测AML患者发生死亡的ROC曲线

3 讨 论

AML是一种起源于骨髓干细胞的恶性血液系统疾病，其特征为骨髓干细胞恶性增殖、分化受阻、凋亡障碍等，临床表现为贫血、感染和出血[8]。尽管遗传风险分层和新疗法（包括靶向治疗及同种异体干细胞移植）的进步正在改善AML患者的缓解率，但这类患者依然面临高死亡率及生存期有限的问题[9]，因此，寻找正确评估及预测AML患者短期预后的临床指标具有重要意义。

所有实体瘤和转移瘤存在缺氧微环境，这引起缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）转录因子家族激活，通过一系列细胞适应性变化，减轻缺氧所致的损伤，对肿瘤微环境中免疫细胞和肿瘤细胞的基因表达发挥调控作用，进而影响肿瘤的进展[10]。HIF包括HIF-1α、HIF-2α、HIF-3α 3种亚型，缺氧环境可激活HIF-1α以促进上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），有利于原发癌细胞向继发部位迁移和转移；循环缺氧可使HIF-1α活性达到最高水平，从而进一步增强癌细胞的侵袭性[11]。缺氧骨髓微环境下，HIF-1α调控白血病干细胞的遗传、转录和代谢重编程，建立介导治疗抵抗的保护性生态位，从而导致患者的预后不良[12]。本研究结果显示，AML患者血清HIF-1α水平异常升高，部分缓解、未缓解患者较完全缓解患者血清HIF-1α水平更高，推测AML患者的缺氧骨髓微环境激活HIF-1α，使其表达上调，并通过促进EMT加速癌细胞转移和侵袭，并建立治疗抵抗生态位，弱化临床治疗效果。

一般情况下，给予促动员药物后，骨髓造血干细胞（hematopoietic progenitor cell，HSPC）被释放到外周血中，并在骨髓微环境中诱导无菌炎症状态；清髓化疗/放疗移植可以诱导无菌炎症反应，促进HSPC植入骨髓龛。HO-1可有效抑制炎性小体的细胞内激活，促进造血细胞迁移的补体级联裂解，抑制HO-1活性可能促进正常HSPC动员和归巢，激活HO-1可能抑制白血病细胞的扩散和增殖[13]。骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndromes，MDS）可发展为AML，HO-1是MDS、AML患者耐药和病情恶化的两个关键因素，HO-1可在MDS患者化疗期间通过pRB-E2F途径上调zeste同源物增强子2（enhancer of zeste homolog 2，EZH2）的转录与表达，从而降低抑癌基因 *TP53* 和 *P15INK4B* 的表达，可能影响MDS患者的耐药性和AML的进展[14]。本研究也发现，AML患者血清HO-1水平降低，且HO-1水平越低，治疗效果越差，提示低水平的HO-1可能促进HSPCs动员，促进白血病细胞的扩散和增殖，增强患者的耐药性，影响治疗效果。

血小板减少是血液系统恶性肿瘤患者化疗的主要并发症之一，患者在化疗前使用TPO刺激血小板生成，可以减少化疗后血小板降低的程度和持续时间[15]。在人肝母细胞瘤细胞系HUH-6细胞存在情况下，TPO可能参与了骨髓增生异常的祖细胞生长和巨核细胞分化增加过程，与白血病的发生有关[16]。Schnell BR等[17]分析AML患者在首个诱导周期后血小板的恢复情况，发现血浆TPO水平可以提示血小板过量反弹，从而便于及早干预。本研究结果显示，AML患者血清TPO水平异常升高，部分缓解、未缓解患者较完全缓解患者血清TPO水平更高，表明，AML患者治疗后出现血小板减少，TPO可能参与骨髓异常增生中祖细胞、巨核细胞的功能障碍，加速疾病的进展。

HIF-1α促进糖酵解代谢、抑制细胞凋亡、增强化疗耐药；HO-1可清除活性氧、维持线粒体功能、激活抗氧化通路；TPO刺激白血病干细胞自我更新，与高白细胞计数相关。HIF-1α与TPO存在正反馈调节，HO-1降解血红素产生的一氧化碳可进一步稳定HIF-1α蛋白，放大缺氧适应反应。本研

究通过多因素Cox回归分析结果显示，HIF-1α、TPO、HO-1都是AML患者发生死亡的影响因素，提示，血清HIF-1α、HO-1、TPO对AML患者预后具有重要的临床意义。ROC曲线分析表明，血清HIF-1α、HO-1、TPO单独及联合预测患者发生死亡的AUC分别为0.893、0.822、0.870、0.985，三者联合检测的效能更高，提示临床实践中，联合检测三者的表达变化，评估AML患者治疗后的预后情况，可能有利于采取治疗措施，提高患者的生存率。

综上所述，AML患者血清HIF-1α、TPO水平升高，HO-1水平降低，三者对患者的短期预后具有预测价值。本研究未进行动态监测HIF-1α、HO-1、TPO水平进行动态监测，亦未分析其对患者长期预后的影响，后续研究需进一步完善该方面内容。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 金唤然：设计研究目标、执行实验、收集数据、数据分析、撰写论文初稿和修订稿件；高晶晶、王丽红、刘艳杰：收集病例资料；赵航：监督研究执行、指导团队成员

参 考 文 献

[1] Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: a review[J]. R I Med J, 2020, 103(3): 38-40.

[2] Wu RH, Zhu CY, Yu PH, et al. The landscape of novel strategies for acute myeloid leukemia treatment: Therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 473: 116585.

[3] 黄 琴，安 利，翟顺生，等. 血清HIF-1α、LDH、SA水平对初诊骨髓增生异常综合征疗效的预测价值[J]. 山东医药，2023，63(25)：33-36.

Huang Q, An L, Zhai SS, et al. Predictive value of serum HIF-1α, LDH and SA levels for efficacy of newly diagnosed myelodysplastic syndrome [J]. Shandong Med J, 2023, 63(25): 33-36.

[4] 陈 敏，唐建华，贺韦东，等. 悬浮去白细胞红细胞输注对骨髓增生异常综合征患者外周血血红素加氧酶-1表达和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国医师进修杂志，2021，44(10)：908-912.

Chen M, Tang JH, He WD, et al. Effects of suspended leukocyte depleted red blood cell infusion on HO-1 expression and T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with MDS[J]. Chin J Postgrad Med, 2021, 44(10): 908-912.

[5] 王 楠，朱海燕. TPO/c-MPL通路在急性髓系白血病中的研究现况[J]. 中国实验血液学杂志，2021，29(4)：1351-1354.

Wang N, Zhu HY. Research status of TPO/c-MPL signaling pathway in acute myeloid leukemia: review[J]. J Exp Hematol, 2021, 29(4): 1351-1354.

[6] 金 洁，周一乐. WHO 2022第5版急性髓系白血病分类解读[J]. 临床血液学杂志，2023，36(3)：145-147.

Jin J, Zhou YL. Clinical interpretation of the 2022 revision 5th edition of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. J Clin Hematol, 2023, 36(3): 145-147.

[7] 中国医师协会血液科医师分会，中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志，2020，59(10)：754-763.

Hematologists Branch of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)[J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(10): 754-763.

[8] Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 502-526.

[9] Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, et al. Management of acute myeloid leukemia: a review for general practitioners in oncology [J]. Curr Oncol, 2022, 29(9): 6245-6259.

[10] Cowman SJ, Koh MY. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment[J]. Trends Cancer, 2022, 8(1): 28-42.

[11] Saxena K, Jolly MK, Balamurugan K. Hypoxia, partial EMT and collective migration: Emerging culprits in metastasis[J]. Transl Oncol, 2020, 13(11): 100845.

[12] Bruno S, Mancini M, De Santis S, et al. The role of hypoxic bone marrow microenvironment in acute myeloid leukemia and future therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6857.

[13] Ratajczak MZ, Adamiak M, Ratajczak J, et al. Heme oxygenase 1 (HO-1) as an inhibitor of trafficking of normal and malignant hematopoietic stem cells - clinical and translational implications[J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(3): 821-828.

[14] He ZC, Zhang SY, Ma D, et al. HO-1 promotes resistance to an EZH2 inhibitor through the pRB-E2F pathway: correlation with the progression of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 366.

[15] Broome C. Efgartigimod Alfa for the treatment of primary immune thrombocytopenia[J]. Ther Adv Hematol, 2023, 14: 20406207231172831.

[16] Miyauchi J, Kawaguchi H. The *in vitro* effects of hepatoblastoma cells on the growth and differentiation of blasts in transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome[J]. Leuk Res, 2021, 105: 106570.

[17] Schnell BR, Seipel K, Bacher U, et al. Rebound thrombocytosis after induction chemotherapy is a strong biomarker for favorable outcome in AML patients[J]. HemaSphere, 2019, 3(2): e180.

(收稿：2025-10-20；修回：2026-01-20；录用：2026-02-25)

(责任编辑：曾 玲)

本文引用格式：

金唤然，高晶晶，王丽红，等. 成人急性髓系白血病患者血清低氧诱导因子-1α、血红素加氧酶-1、血小板生成素水平对短期预后的预测价值[J]. 重庆医科大学学报，XXXX，XX(XX)：1-6.