

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.005

肿瘤防治专题

儿童急性淋巴细胞白血病骨髓 CASZ1、TAL1 表达对维持化疗期间口服 6 巯基嘌呤耐受性的影响

薛红娟, 高伟, 张衡璐, 夏红, 陈丹



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20220696)

作者单位: 054000 河北省邢台市人民医院小儿血液肿瘤科(薛红娟、高伟、张衡璐、陈丹), 儿一科(夏红)

通信作者: 高伟, E-mail: gaoweidarling1@126.com

【摘要】 目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)骨髓 Castor 锌指转录因子 1(CASZ1)、T 细胞急性淋巴细胞白血病蛋白 1(TAL1) 基因表达对维持化疗期间口服 6 巯基嘌呤(6-MP) 耐受性的影响。方法 选取 2022 年 1 月—2024 年 2 月邢台市人民医院小儿血液肿瘤科行 6-MP+环磷酰胺+阿糖胞苷(CAT) 化疗的 ALL 患儿 94 例为 ALL 组, 同期非恶性血液病且骨髓正常的儿童 40 例为对照组。根据 6-MP 耐受性将 ALL 患儿分为不耐受亚组 46 例和耐受亚组 48 例。采用实时荧光定量 PCR 检测 ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达; Pearson 相关分析 ALL 骨髓组织 CASZ1 与 TAL1 表达的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析骨髓 CASZ1、TAL1 表达对 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的预测价值。结果 ALL 组骨髓组织 CASZ1、TAL1 的相对表达量高于对照组 ($t/P = 26.706 / <0.001, 29.722 / <0.001$); ALL 患儿骨髓组织 CASZ1 与 TAL1 表达呈正相关 ($r/P = 0.667 / <0.001$); 中高危 ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达高于低危 ALL 患儿 ($t/P = 12.055 / <0.001, 13.497 / <0.001$), 二者表达在性别、年龄、免疫分型、是否感染、是否输红细胞、PLT 及人粒细胞刺激因子中比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 临床危险度中高危、CASZ1 高、TAL1 高是影响 ALL 患儿 6-MP 化疗不耐受的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 1.508 (1.188 \sim 1.916), 1.377 (1.123 \sim 1.688), 1.359 (1.085 \sim 1.703)$]; 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达单独及二者联合预测 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的 AUC 分别为 0.878、0.811、0.934, 二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P = 4.611 / <0.001, 5.222 / <0.001$); 骨髓 CASZ1、TAL1 高表达组 ALL 患儿 WBC $< 1 \times 10^9 / L$ 、Neu $< 0.5 \times 10^9 / L$ 、PLT $< 25 \times 10^9 / L$ 持续时间均长于 CASZ1、TAL1 低表达组 (CASZ1: $t/P = 12.682 / <0.001, 7.483 / <0.001, 14.645 / <0.001$; TAL1: $t/P = 12.426 / <0.001, 7.562 / <0.001, 16.606 / <0.001$)。结论 ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 表达上调, 两者与 6-MP 的耐受性密切相关, 是新的评估骨髓抑制的指标。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病; 6-巯基嘌呤; Castor 锌指转录因子 1; T 细胞急性淋巴细胞白血病蛋白 1; 耐受性; 儿童

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

The effect of CASZ1 and TAL1 expression in bone marrow tissue of children with acute lymphoblastic leukemia on maintaining oral 6-mercaptopurine tolerance during chemotherapy Xue Hongjuan*, Gao Wei, Zhang Henglu, Xia Hong, Chen Dan.*

Department of Pediatric Hematology and Oncology, Xingtai People's Hospital Hebei, Xingtai 054000, China
Funding program: Hebei Medical Science Research Project Plan (20220696)

Corresponding author: Gao Wei, E-mail: gaoweidarling1@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Castor zinc finger 1 (CASZ1) and basic helix-loop-helix transcription factor TAL1 expression in bone marrow tissue of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) on maintaining oral 6-mercaptopurine (6-MP) tolerance during chemotherapy. **Methods** Clinical data of 94 children with ALL who underwent 6-MP + cyclophosphamide + cytarabine (CAT) chemotherapy in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of Xingtai People's Hospital from January 2022 to February 2024 were selected, and 40 children with non-malignant hematological diseases and normal bone marrow were selected as the control group. Quantitative real-time PCR was used to detect the expression of CASZ1 and TAL1 in bone marrow tissue of children with ALL. Factors influencing 6-MP tolerance during maintenance chemotherapy and the value of CASZ1 and TAL1 expression in evaluating 6-MP chemotherapy tolerance were statistically analyzed. **Results** The relative expression levels of CASZ1 and TAL1 in bone marrow tissue of the ALL group were (3.24 ± 0.54) and (2.98 ± 0.42) , respectively, which were significantly higher than those in the control group (0.89 ± 0.20)

and (0.91±0.18) ($t=26.706, 29.722$, both $P<0.001$). The expression of CASZ1 and TAL1 in ALL bone marrow tissue was positively correlated ($r=0.667, P<0.001$). The expression levels of CASZ1 and TAL1 in bone marrow tissue of children with ALL were significantly higher in the high-risk group than in the low-risk group ($t=12.055, 13.497$, both $P<0.001$). There were no statistically significant differences in the expression of these two markers with respect to gender, age, treatment regimen, immunophenotype, infection status, red blood cell transfusion status, platelet count, or human granulocyte colony-stimulating factor (all $P>0.05$). High levels of CASZ1 and TAL1 were risk factors for 6-MP chemotherapy intolerance in children with moderate-to-high clinical risk ALL [OR (95%CI) =1.508(1.188-1.916), 1.377 (1.123-1.688), 1.359 (1.085-1.703)]. The AUCs for bone marrow CASZ1 expression, TAL1 expression, and their combination in predicting 6-MP chemotherapy tolerance were 0.878, 0.811, and 0.934, respectively. The combination of the two was superior to their individual predictive values ($Z=4.611, 5.222$, both $P<0.001$). The durations of white blood cell count $<1\times 10^9/L$, absolute neutrophil count $<0.5\times 10^9/L$, and platelet count $<25\times 10^9/L$ in ALL children with high expression of bone marrow CASZ1 and TAL1 were all significantly longer than those in the low expression groups ($t=12.426, 7.562, 16.606$, all $P<0.05$). **Conclusion** Upregulation of CASZ1 and TAL1 expression in bone marrow tissue of children with ALL is associated with 6-MP tolerance and may serve as novel indicators for evaluating bone marrow suppression.

【Key words】 Acute lymphoblastic leukemia; 6-Mercaptopurine; Castor zinc finger 1; T-cell acute lymphocytic leukemia protein 1; Tolerance; Children

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤,占儿童白血病的 75%~80%^[1]。全球范围内,儿童 ALL 的年发病率为 3/10 万~4/10 万^[2]。维持治疗是实现 ALL 长期缓解的关键阶段,6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP) 作为一种嘌呤类似物,通过干扰 DNA 合成发挥抗白血病作用,但其疗效受个体代谢差异的影响显著。Castor 锌指转录因子 1 (Castor zinc finger 1, CASZ1) 是一种锌指转录因子,参与调控细胞分化、凋亡及血管生成^[3]。研究表明,在结直肠癌、神经母细胞瘤等肿瘤中,CASZ1 表达上调可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinase, MAPK/ERK) 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与转移^[4]。T 细胞急性淋巴细胞白血病蛋白 1 (T-cell acute lymphocytic leukemia protein 1, TAL1) 属于碱性螺旋-环-螺旋转录因子,是 T 细胞 ALL 的关键驱动基因。研究显示,TAL1 异常高表达可通过激活极光激酶 B 的转录,促进白血病细胞的增殖和转移^[4]。目前,关于 CASZ1、TAL1 与 6-MP 维持治疗期间耐受性之间的关系尚不明确。本研究旨在分析儿童 ALL 骨髓组织中 CASZ1、TAL1 的表达水平,探讨其与 6-MP 治疗耐受性的相关性,为优化个体化治疗策略提供潜在新靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 2 月邢台市人民医院小儿血液肿瘤科行 6-MP+环磷酰胺+阿糖胞苷 (CAT) 联合化疗方案的 ALL 患儿 94 例为 ALL 组,男 54 例,女 40 例;年龄: >5 岁 44 例,≤5 岁 50 例;

病程 6~48 (16.23±6.24) d; 无先天性疾病及家族遗传疾病; 参考儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议^[5] 进行临床危险度分层: 低危 32 例 (低危需同时满足以下条件: 初诊年龄 ≥1 岁且 <10 岁; 初诊 WBC <50×10⁹/L; 非 T 细胞免疫表型; 未携带高危细胞遗传学特征; 泼尼松反应良好,诱导治疗第 33 d 骨髓微小残留病变 <0.01%), 中高危 62 例 (高危需满足以下任一条件: 泼尼松反应不良; 诱导治疗第 33 d 骨髓微小残留病变 ≥1.0%; 携带高危细胞遗传学特征。中危为不符合低危或高危标准者); 免疫分型: T-ALL 43 例, B-ALL 51 例; 感染 56 例; 输红细胞 78 例, 输 PLT 62 例, 输入粒细胞刺激因子 80 例。另选取非恶性血液病且骨髓正常的儿童 40 例为对照组,男 24 例,女 16 例; 年龄: >5 岁 18 例, ≤5 岁 22 例。2 组性别、年龄比较,差异无明显统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2021120603), 患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《第 3 版血液病诊断及疗效标准》中急性淋巴细胞白血病的诊断标准^[6]; ② ALL 患儿均接受 CCG-ALL2020 方案化疗,完成 CAT 化疗; ③年龄 0~12 岁。(2) 排除标准: ①成熟 B-ALL、混合型白血病; ②合并其他恶性肿瘤; ③继发于免疫缺陷病; ④慢性髓细胞白血病急淋变; ⑤临床资料不完整。

1.3 治疗方法 所有 ALL 患儿入院后均接受 CAT 联合化疗方案,具体治疗方案为: 环磷酰胺 1.0 g/m², 于第 1 d 静脉滴注 (每日 1 次); 阿糖胞苷 50 mg/m², 于 1~7 d 静脉滴注 (每 12 h 1 次); 6-MP 40~60 mg/m², 于 1~7 d 口服 (每晚 1 次)。完成 7 d 联合用药后,后

续 14 d 为治疗间歇期。此方案持续用药 3 个月(约合 4 个完整周期)。记录患儿 CAT 化疗后血常规: WBC < 1×10⁹/L 持续时间, Neu < 0.5×10⁹/L 持续时间, PLT < 25×10⁹/L 持续时间, Hb < 80 g/L 持续时间。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 检测: 采集 ALL 患儿 CAT 化疗开始前及对照组骨髓液 3 ml, EDTA 抗凝 4℃ 保存。采用 Ficoll 密度梯度离心法分离骨髓单个核细胞, PBS 洗涤后冻存于 - 80℃。采用 PrimeScript™ RT Reagent Kit 逆转录试剂盒(Takara, 货号 RR047A), 实验步骤按试剂盒说明书操作。参考 NCBI 数据库进行引物设计, Primer-BLAST 验证。CASZ1 上游引物 5'-CCGAGGGTGTCTACATGGTG-3', 下游引物 5'-CCCCTCCGAATCCTTCTCC-3'; TAL1 上游引物 5'-TCCTCGGCATGTTTGGCTATG-3', 下游引物 5'-CTGAGGGTATCCTCGGAGGT-3'; GAPDH 上游引物 5'-CCGTCTCCACTGTCAAGAACG-3', 下游引物 5'-GGTAGTTACTCAGGGTCAAGG-3'。PCR 反应体系 (XμL) SYBR Green Master Mix 10 μl, cDNA 模板 1 μl, 上、下游引物各 0.5 μl, ddH₂O 8 μl。应用美国 ABI 公司(ABI7500) 实时荧光定量 PCR 系统进行扩增。扩增条件: 95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s, 共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达量。

1.4.2 6-MP 耐受性评价: 根据 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准, 将骨髓抑制程度进行分级, 其中 I ~ II 级为轻度不良反应, III ~ IV 级为重度/严重不良反

应。将轻度不良反应 ALL 患儿纳入耐受亚组 48 例, 重度/严重不良反应 ALL 患儿纳入不耐受亚组 46 例。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ² 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; Pearson 相关分析 ALL 骨髓组织 CASZ1 与 TAL1 表达的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达对 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的预测价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达比较及其相关性分析 ALL 组骨髓组织 CASZ1、TAL1 的 mRNA 相对表达量分别为 (3.24±0.54) 、(2.98±0.42) , 高于对照组的(0.89±0.20) 、(0.91±0.18) , 差异有统计学意义 (t/P=26.706/<0.001、29.722/<0.001) 。Pearson 相关分析结果显示, ALL 骨髓组织 CASZ1 与 TAL1 表达呈正相关(r/P=0.667/<0.001) 。

2.2 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达在不同临床特征中的差异比较 中高危 ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 表达高于低危 ALL 患儿(P < 0.01) , 见表 1。

2.3 2 亚组临床资料及骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 表达比较 与耐受亚组比较, 不耐受亚组中高危比例高, CASZ1、TAL1 相对表达量高(P < 0.05 或 P < 0.01) ; 2 亚组其他临床资料比较, 差异无统计学意义(P > 0.05) , 见表 2。

表 1 ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达在不同临床特征中的差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of CASZ1 and TAL1 expression in bone marrow tissue of children with ALL in different clinical features

项 目		例数	CASZ1 mRNA	t 值	P 值	TAL1 mRNA	t 值	P 值
性别	男	54	3.16±0.56	1.676	0.097	2.95±0.40	0.795	0.428
	女	40	3.35±0.52					
年龄	>5 岁	44	3.17±0.58	1.156	0.250	2.92±0.41	1.248	0.215
	≤5 岁	50	3.30±0.51					
临床危险度	低危	32	2.36±0.48	12.055	<0.001	2.19±0.49	13.497	<0.001
	中高危	62	3.69±0.52					
免疫分型	T-ALL	43	3.29±0.57	1.903	0.060	3.05±0.47	1.449	0.151
	B-ALL	51	3.08±0.51					
感染	是	56	3.28±0.55	0.891	0.375	3.03±0.46	1.329	0.187
	否	38	3.18±0.51					
输红细胞	是	78	3.26±0.58	0.766	0.446	3.00±0.44	1.005	0.318
	否	16	3.14±0.52					
输 PLT	是	62	3.27±0.59	0.729	0.468	3.02±0.45	1.271	0.207
	否	32	3.18±0.52					
输入粒细胞刺激因子	是	80	3.23±0.55	0.442	0.660	2.96±0.43	0.889	0.376
	否	14	3.30±0.53					

表 2 不耐受亚组与耐受亚组 ALL 患儿临床资料及骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达比较

Tab.2 Comparison of clinical data and CASZ1 and TAL1 expression in bone marrow tissues of two subgroups of ALL children with different tolerance to 6-MP chemotherapy

项 目		例数	耐受亚组(n=48)	不耐受亚组(n=46)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	54	24(50.00)	30(65.22)	0.795	0.428
	女	40	24(50.00)	16(34.78)		
年龄[例(%)]	>5 岁	44	25(52.08)	19(41.30)	1.096	0.295
	≤5 岁	50	23(47.92)	27(58.70)		
临床危险度[例(%)]	低危	32	22(45.83)	10(21.74)	6.073	0.014
	中高危	62	26(54.17)	36(78.26)		
免疫分型[例(%)]	T-ALL	43	25(52.08)	18(39.13)	1.588	0.208
	B-ALL	51	23(47.92)	28(60.87)		
感染[例(%)]	是	56	30(62.50)	26(56.52)	0.349	0.555
	否	38	18(37.50)	20(43.48)		
输红细胞[例(%)]	是	78	42(87.50)	36(78.26)	1.420	0.233
	否	16	6(12.50)	10(21.74)		
输 PLT[例(%)]	是	62	28(58.33)	34(73.91)	2.539	0.111
	否	32	20(41.67)	12(26.09)		
输入粒细胞刺激因子[例(%)]	是	80	41(85.42)	39(84.78)	0.007	0.931
	否	14	7(14.58)	7(15.21)		
CASZ1 表达量($\bar{x}\pm s$)			2.14±0.38	4.39±0.58	22.338	<0.001
TAL1 表达量($\bar{x}\pm s$)			2.01±0.36	3.99±0.44	23.923	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的因素 以 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性为因变量(1 = 不耐受, 0 = 耐受), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 临床危险度中高危、CASZ1 高、TAL1 高是影响 ALL 患儿 6-MP 化疗不耐受的独立危险因素($P < 0.001$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting 6-MP chemotherapy tolerance in children with ALL

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
临床危险度中高危	0.411	0.122	11.349	<0.001	1.508	1.188~1.916
CASZ1 高	0.320	0.104	9.467	<0.001	1.377	1.123~1.688
TAL1 高	0.307	0.115	7.127	<0.001	1.359	1.085~1.703

2.5 骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 表达对 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的预测价值 绘制骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达预测 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达单独及二者联合预测 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的 AUC 分别为 0.878、0.811、0.934, 二者联合优于各自单独预测价值($Z/P = 4.611 / < 0.001, 5.222 / < 0.001$), 见表 4、图 1。

表 4 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达对 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性的预测价值

Tab.4 Analysis of the predictive value of bone marrow CASZ1 and TAL1 expression for 6-MP chemotherapy tolerance

因 素	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CASZ1	3.45	0.878	0.834~0.915	0.752	0.867	0.619
TAL1	3.06	0.811	0.770~0.844	0.687	0.852	0.539
二者联合		0.934	0.892~0.963	0.903	0.813	0.716

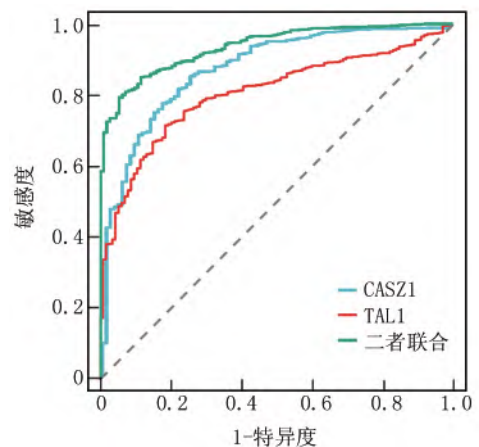


图 1 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达预测 ALL 患儿 6-MP 化疗耐受性价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of bone marrow CASZ1 and TAL1 expression predicting 6-MP chemotherapy tolerance value

2.6 骨髓组织 CASZ1、TAL1 mRNA 表达与 ALL 患儿骨髓抑制的关系 以骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达的最佳截断值 3.45、3.06 为临界值,分为 CASZ1 高表达组($n=32$)和低表达组($n=62$)、TAL1 高表达组($n=34$)和低表达组($n=60$)。CASZ1 高表达组 ALL 患儿 WBC $<1\times 10^9/L$ 、Neu $<0.5\times 10^9/L$ 、PLT $<25\times 10^9/L$ 持续时间均长于 CASZ1 低表达组($P<0.01$); TAL1 高表达组 ALL 患儿 WBC $<1\times 10^9/L$ 、Neu $<0.5\times 10^9/L$ 、PLT $<25\times 10^9/L$ 持续时间均长于 TAL1 低表达组($P<0.01$) ,见表 5。

表 5 骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达与 ALL 患儿骨髓抑制的关系 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Relationship between bone marrow CASZ1 and TAL1 expression and bone marrow suppression in children with ALL

组 别	例数	WBC $<1\times 10^9/L$ 持续时间	Neu $<0.5\times 10^9/L$ 持续时间	PLT $<25\times 10^9/L$ 持续时间
CASZ1				
高表达组	32	6.12 \pm 1.65	9.20 \pm 2.14	2.13 \pm 0.42
低表达组	62	3.11 \pm 0.64	6.03 \pm 1.84	1.15 \pm 0.23
<i>t</i> 值		12.682	7.483	14.645
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
TAL1				
高表达组	34	5.92 \pm 1.48	9.04 \pm 2.08	2.20 \pm 0.40
低表达组	60	3.21 \pm 0.62	6.13 \pm 1.61	1.14 \pm 0.22
<i>t</i> 值		12.426	7.562	16.606
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

近年来,随着化疗方案的优化和风险分层治疗的推广,儿童 ALL 的 5 年无进展生存率已超过 85%^[7]。ALL 的治疗包括诱导缓解、巩固强化和长期维持治疗。但维持治疗阶段的药物耐受性差异仍然是影响疗效的关键因素。6-MP 是维持治疗的核心药物,通过代谢为硫鸟嘌呤核苷酸整合入 DNA,抑制白血病细胞增殖。然而,6-MP 的耐受性存在显著个体差异,部分患者因骨髓抑制需减量或停药。目前 6-MP 的剂量调整主要依赖 TPMT 基因多态性和红细胞硫鸟嘌呤核苷酸水平监测,但这些指标仅能解释部分毒性或耐药现象^[8]。因此,探索新的分子标志物以优化 6-MP 个体化治疗至关重要。

CASZ1 编码蛋白包含 C2H2 型锌指结构域,介导 DNA 结合及蛋白质间相互作用,参与神经发育、血管组装和心脏形态发生等过程^[9]。研究表明,肺癌中 CASZ1 过表达,其能结合整合素 αV 启动子并促进其表达,促进癌细胞上皮间质转化、迁移和侵袭,导致不良预后^[10]。本研究中,ALL 患儿骨髓 CASZ1 表达上

调,这与既往学者在 ALL 细胞中报道的结果一致,该研究表明,ALL 中 CASZ1 的过表达能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT/人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞的过度增殖及侵袭^[11]。既往学者对 TCGA 的 RNA-seq 数据分析发现,肾癌中 CASZ1 高表达的肿瘤微环境中肿瘤相关中性粒细胞等免疫抑制细胞浸润增加,程序性死亡因子配体 1 等免疫检查点标志物表达上调,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[12]。本研究中,ALL 患儿骨髓 CASZ1 表达与 6-MP 化疗耐受性有关,提示检测 ALL 患儿骨髓 CASZ1 表达有助于评估 6-MP 化疗耐受性。分析其原因,6-MP 作为嘌呤类似物,其细胞毒性主要通过其在细胞内代谢为硫鸟嘌呤核苷酸,掺入 DNA 并抑制其合成,从而诱导细胞凋亡,CASZ1 能够维持基因组稳定性,其高表达导致癌细胞对于 DNA 损伤剂,如 6-MP 的活性代谢物的修复能力增强。研究表明,CASZ1 的表达能够促进 ALL 肿瘤细胞系 Ba/F3 细胞的体外转化和体内恶性扩增,并与活化的 NOTCH1 结合,促进 ALL 化疗耐药性形成,降低 ALL 细胞 6-MP 化疗治疗的疗效^[11]。CASZ1 高是影响 ALL 患儿 6-MP 化疗不耐受的危险因素。笔者分析,6-MP 是 ALL 维持治疗的核心药物,CASZ1 可能通过多种机制影响患儿耐受性。研究表明,CASZ1 可通过磷脂酰肌醇 3 激酶-AKT-mTOR 通路改变嘌呤代谢,减少 6-MP 介导的氧化应激损伤,增强 6-MP 耐药性^[13]。此外,CASZ1 高表达可能增强白血病细胞的 DNA 修复能力,降低 6-MP 诱导的细胞凋亡。研究发现,CASZ1 中多聚核糖结合基序能够与 DNA 损伤修复蛋白相互作用,促进 CASZ1 向 DNA 损伤位点的募集,促进放疗诱导的 DNA 损伤修复,增强癌细胞对化疗的耐药性,而应用 PARP 抑制剂能够抑制 CASZ1 向 DNA 损伤位点的募集,增加癌细胞对放疗介导的 DNA 损伤的敏感性^[14]。

TAL1,也称为干细胞白血病基因(SCL),属于 E 盒结合蛋白家族,其作为一种碱性螺旋-环-螺旋转录因子,与 bHLH 蛋白形成异源二聚体调控靶基因表达,在造血干细胞自我更新及各系血细胞分化中发挥重要作用^[15]。研究表明,前列腺癌中 TAL1 的表达上调能够调控 MAPK/ERK 通路,促进癌细胞增殖、集落形成,抑制癌细胞凋亡^[16]。本研究中,ALL 患儿骨髓 TAL1 表达上调,这与既往学者的研究结果一致,该研究发现,T 细胞 ALL 细胞系中微小 RNA-401、微小 RNA-140-5p 在 ALL 骨髓样本和细胞系中下调,导致其下游靶点 TAL1 mRNA 稳定性增加,引起 TAL1 蛋白表达增加^[17]。本研究中,中高危 ALL 患儿骨髓 TAL1

表达升高,提示 TAL1 能够促进 ALL 的肿瘤进展。研究表明,ALL 细胞中 TAL1 的表达能够显著激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,抑制癌细胞凋亡,促进癌细胞的增殖,导致肿瘤进展^[18-22]。本研究中,ALL 患儿骨髓 TAL1 表达与 6-MP 化疗耐受性有关,提示检测 ALL 骨髓 TAL1 表达有助于评估 6-MP 化疗的耐受性。分析其机制,TAL1 高表达可能上调同源重组修复相关基因的表达,减少 6-MP 诱导的 DNA 损伤积累,增强癌细胞化疗抵抗性。研究表明,胶质瘤中 TAL1 的表达上调能够通过蜗牛家族转录抑制因子(SLUG)协同,促进癌细胞干性形成,诱导癌细胞上皮间质转化,增强癌细胞对 6-MP 化疗的耐药性^[23]。此外,TAL1 还可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路,增强嘌呤核苷酸合成,竞争性抑制 6-MP 代谢物硫鸟嘌呤核苷酸(TGN)的活性,增强癌细胞对 6-MP 耐药性^[18]。有学者利用 TAL1 抑制剂 ABT-199 对 ALL 细胞进行治疗,其能够下调 BCL-2 的表达,抑制癌细胞凋亡,增强癌细胞对阿霉素等多种不同化疗药物的敏感性^[24]。本研究通过相关性分析发现,ALL 骨髓组织 CASZ1 与 TAL1 表达呈正相关。既往学者分析发现,TAL1 能在转录水平上调 ALL 细胞中 CASZ1 的表达,继而激活 Notch 信号通路,促进 T-ALL 的发展和对化疗的耐药性^[11]。TPMT 和 NUDT15 基因型主要影响药物代谢动力学,决定个体将 6-MP 转化为活性/毒性产物的能力。与经典的 6-MP 代谢酶基因(如 TPMT、NUDT15)多态性研究相比,本研究的切入点有所不同。CASZ1 和 TAL1 作为与细胞基本生物学行为,包括凋亡、分化、增殖相关的因子,其表达水平可能影响细胞对药物的反应性,这可能是影响 6-MP 耐受性的重要因素。

4 结论

综上所述,ALL 患儿骨髓组织 CASZ1、TAL1 表达上调,两者表达与儿童 ALL 患者 6-MP 耐受性相关,是维持化疗期间口服 6-MP 化疗不耐受的危险因素,可作为预测 6-MP 耐药性的新标志物。通过检测 CASZ1、TAL1 的表达可能有效识别出需要密切监护和个体化剂量管理的高风险患儿,为优化儿童 ALL 维持治疗、减少治疗相关毒副作用、提高治疗安全性和生活质量提供了新的分子视角和潜在工具。本研究存在不足:首先,本研究对于 CASZ1、TAL1 如何精确调控 6-MP 代谢尚无直接证据,需结合代谢组学或 CRISPR 筛选进行实验验证,将有望推动 ALL 治疗向更加精准化的方向迈进。其次,本研究缺乏大样本临床队列分析,未来将设计前瞻性大样本临床试验进一步

研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

薛红娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;高伟:实施研究过程,分析试验数据,论文审核;张衡璐:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;夏红:进行统计学分析;陈丹:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Kantarjian H, Jabbour E. Adult acute lymphoblastic leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(7): 1205-1231. DOI: 10.1002/ajh.27708.
- [2] Kulczycka M, Derlatka K, Tasior J, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia-new therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3721-3732. DOI: 10.3390/ijms25073721.
- [3] Liu Z, Zhang X, Xu M, et al. Loss of CASZ1 tumor suppressor linked to oncogenic subversion of neuroblastoma core regulatory circuitry [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 871-885. DOI: 10.1038/s41419-022-05314-6.
- [4] Jiang J, Wang J, Yue M, et al. Direct phosphorylation and stabilization of MYC by Aurora B kinase promote T-cell leukemogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 200-215. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.001.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001.
- [6] Zhang Y, Fan X, Hong J, et al. Diagnostic implications of lncRNA NORAD in breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20426. DOI: 10.1038/s41598-023-47434-9.
- [7] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2524-2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
- [8] 王彩丽,方常莹. 贵州地区急性淋巴细胞白血病儿童 TPMT、NUDT15 基因多态性与 6-MP 耐受性分析 [J]. *贵州医药*, 2024, 48(1): 27-29. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2024.01.005.
- [9] 齐元莉,闫红娟,祖木热提古丽·阿不来提,等. 口腔鳞状细胞癌中 CASZ1 的表达及临床意义 [J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(1): 30-33. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2022.01.007.
- [10] Wang X, Shi D, Zhao D, et al. Aberrant methylation and differential expression of SLC2A1, TNS4, GAPDH, ATP8A2, and CASZ1 are associated with the prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1807089. DOI: 10.1155/2020/1807089.
- [11] Cardoso BA, Duque M, Girio A, et al. CASZ1 upregulates PI3K-AKT-mTOR signaling and promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2024, 109(6): 1713-1725. DOI: 10.3324/haematol.2023.282854.
- [12] Li F, Liang J, Wei X. Epigenetic modification of Castor zinc finger 1 (CASZ1) is associated with tumor microenvironments and prognosis of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 988-997. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002070.

(下转 417 页)

diopulmonary bypass: A retrospective study [J]. BMC Pediatr , 2024 ,24(1) : 510. DOI: 10.1186/s12887-024-04989-4.

[10] 张盼盼,田莹莹,陶伏莹,等.新生儿术中获得性压力性损伤预防和护理的最佳证据总结[J].中华护理杂志,2024,59(10):1233-1241. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2024.10.012.

[11] 王震,王欣琦,张伟英.患儿术中获得性压力性损伤危险因素的 Meta 分析[J].循证护理,2023,9(14):2488-2493. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2023.14.004.

[12] 王文华,贾英萍,王园园,等.某三甲儿童专科医院婴幼儿围手术期压疮风险的现状调查及影响因素分析[J].中国卫生统计,2021,38(1):104-106,110. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2021.01.027.

[13] 陈晓媚,周穗,徐邦磊,等.肝移植患儿术中获得性压力性损伤风险预测模型的构建[J].广西医科大学学报,2023,40(7):1251-1258. DOI: 10.16190/j.cnki.45-2111/r.2023.07.026.

[14] 蒋琪霞,洪艳燕,彭青,等.21 所三级医院成人住院患者压力性损伤流行特征及 Braden 量表预测效能研究[J].医学研究与创伤救治,2023,36(4):369-374. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.04.006.

[15] 吴光英,陈劫,金爱丽,等.中文版 Braden QD 压力性损伤风险评估量表在患儿中的信效度研究[J].护理学杂志,2021,36(5):47-51. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.05.047.

[16] 屈虹.儿童术中获得性压力性损伤风险评估量表的构建研究[D].重庆:重庆医科大学,2023.

[17] Suh D, Kim SY, Yoo B, et al. An exploratory study of risk factors for pressure injury in patients undergoing spine surgery [J]. Anesth Pain Med (Seoul), 2021, 16(1): 108-115. DOI: 10.17085/apm.20081.

[18] 广东省护理学会手术室专业委员会,石锐,张瑞,等.术中获得性压力性损伤手术室全程管理专家共识[J].护理学报,2024,31(19):58-64. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2024.19.058.

[19] 屈虹,唐绪容,周蓉,等.脑肿瘤切除手术患儿术中压力性损伤风险预测模型的构建[J].军事护理,2023,40(4):19-23. DOI: 10.3969/j.issn.2097-1826.2023.04.005.

[20] 王震,张伟英.小儿术中获得性压力性损伤影响因素分析及风险预测模型构建[J].护理研究,2022,36(13):2292-2297. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.13.007.

[21] Qu H, Tang X, Zeng W, et al. Risk factors and the nomogram model for intraoperatively acquired pressure injuries in children with brain tumours: A retrospective study [J]. Int Wound J, 2023, 20(6): 2250-2259. DOI: 10.1111/iwj.14106.

[22] Gao L, Yang L, Li X, et al. The use of a logistic regression model to develop a risk assessment of intraoperatively acquired pressure ulcer [J]. J Clin Nurs, 2018, 27(15-16): 2984-2992. DOI: 10.1111/jocn.14491.

(收稿日期: 2025-08-05)

(上接 411 页)

[13] Yokota K, Shibata H, Kurihara I, et al. CASZ1: A promising factor modulating aldosterone biosynthesis and mineralocorticoid receptor activity [J]. Hypertens Res, 2023, 46(2): 417-420. DOI: 10.1038/s41440-022-01131-8.

[14] Liu Z, Kruhlak MJ, Thiele CJ. Zinc finger transcription factor CASZ1b is involved in the DNA damage response in live cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 663: 171-178. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.085.

[15] 牛凤凤,李君,王莹,等.监测 SIL: TAL1 融合转录本在儿童急性 T 淋巴细胞白血病中的临床意义[J].中华儿科杂志,2025,63(12):1336-1342. DOI: 10.3760/ema.j.cn112140-20251013-00901.

[16] Wu X, Xiao Y, Yan W, et al. The human oncogene SCL/TAL1 interrupting locus (STIL) promotes tumor growth through MAPK/ERK, PI3K/Akt and AMPK pathways in prostate cancer [J]. Gene, 2019, 686(5): 220-227. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.048.

[17] Meyer A, Herkt S, Kunze-Schumacher H, et al. The transcription factor TAL1 and miR-17-92 create a regulatory loop in hematopoiesis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21438. DOI: 10.1038/s41598-020-78629-z.

[18] Thielemans N, Demeyer S, Mentans N, et al. TAL1 cooperates with PI3K/AKT pathway activation in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2022, 107(10): 2304-2317. DOI: 10.3324/haematol.2021.279718.

[19] 卫雪利,费英山,张银娟,等.儿童急性淋巴细胞白血病血清 GPAA1、Endocan mRNA 表达及临床意义[J].疑难病杂志,2022,21(10):1075-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.014.

[20] 汪明利,杨丽萍,黄刚,等.急性淋巴细胞白血病 P-gp、CD31 及 LDH 水平变化及临床意义[J].临床误诊误治,2022,35(5):38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.05.012.

[21] 汤长超,左锋,白华,等.急性淋巴细胞白血病患者血清 SEMA3A、SEMA4D 与危险度分层和预后的关系[J].中国临床新医学,2025,18(9):1016-1020. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2025.09.12.

[22] 杨青,张翼宇,吕瑜,等.外周血 IL-17、LDH 水平与小儿急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后复发的关系[J].河北医药,2025,47(9):1476-1480. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2025.09.013.

[23] Guelfi S, Orsetti B, Deleuze V, et al. SLUG and truncated TAL1 reduce glioblastoma stem cell growth downstream of Notch1 and define distinct vascular subpopulations in glioblastoma multiforme [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5393-5399. DOI: 10.3390/cancers13215393.

[24] Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1926-1937. DOI: 10.3390/jcm10091926.

(收稿日期: 2025-10-13)