

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.009

论著 · 临床

# 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 与再生障碍性贫血患者病情、Treg/Th17 失衡的关系及预后预测价值

宋森花 周敏 冉启杰



基金项目: 湖北省卫生健康科研立项项目( WJ2021N033)

作者单位: 430012 武汉 中国人民解放军中部战区总医院血液内科

通信作者: 周敏 ,E-mail: okzhoumin@ 126.com

**【摘要】** 目的 探究血清血小板源性生长因子 BB( PDGF-BB)、膜联蛋白 A1( ANXA1)、Toll 样受体 4( TLR4) 与再生障碍性贫血( AA) 患者病情、调节性 T 细胞( Treg)/辅助性 T 细胞 17( Th17) 失衡的关系及预后预测价值。方法 选取 2021 年 3 月—2024 年 8 月中国人民解放军中部战区总医院血液内科诊治的 AA 患者 85 例作为 AA 组,另选取同期医院健康体检者 85 例作为 NC 组。将 AA 患者根据病情程度分为非重度亚组 46 例和重度亚组 39 例,又根据预后分为预后良好亚组 58 例与预后不良亚组 27 例。ELISA 法检测血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平;流式细胞术检测血清中 Treg、Th17 细胞比例,计算 Treg/Th17 比值;Pearson 相关和点二列系数法分别分析血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞比例的关系;多因素 Logistic 回归分析影响 AA 患者预后的因素;ROC 曲线和 DCA 曲线评估血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平对 AA 患者预后的预测价值及预测模型临床价值。结果 AA 组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平低于 NC 组,血清 TLR4 水平高于 NC 组( $t/P=11.966/<0.001, 10.279/<0.001, 9.092/<0.001$ ); AA 组患者血清 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值低于 NC 组,血清 Th17 细胞比例高于 NC 组( $t/P=11.718/<0.001, 21.657/<0.001, 10.365/<0.001$ )。血清 PDGF-BB、ANXA1 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 呈正相关( PDGF-BB:  $r/P=-0.602/<0.001, -0.501/0.007, 0.542/0.005, 0.411/0.026$ ; ANXA1:  $r/P=-0.587/0.002, -0.534/0.006, 0.481/0.008, 0.398/0.037$ );血清 TLR4 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈正相关,与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 呈负相关( $r/P=0.593/0.001, 0.573/0.003, -0.432/0.010, -0.452/0.020$ )。重度亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平、Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值低于非重度亚组,血清 TLR4 水平、Th17 细胞比例高于非重度亚组( $t/P=4.872/<0.001, 6.235/<0.001, 8.136/<0.001, 10.146/<0.001, 4.186/<0.001, 4.800/<0.001$ );血清 TLR4 高、病情加重是 AA 患者预后不良的危险因素[OR( 95% CI) = 2.651( 1.289 ~ 5.453)、2.756( 1.236 ~ 6.144) ],血清 PDGF-BB 高、ANXA1 高是 AA 患者预后不良的保护因素[OR( 95% CI) = 0.472( 0.272 ~ 0.819)、0.615( 0.436 ~ 0.868) ];血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 及三者联合预测 AA 患者预后不良的曲线下面积( AUC) 分别为 0.842、0.901、0.881、0.966,三者联合预测优于各自单独预测( $Z/P=3.173/<0.001, 2.365/<0.001, 2.001/<0.001$ )。当高风险阈值为 0.03~0.88 时,血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良临床净获益率优于单独预测。结论 AA 患者血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg/Th17 失衡相关,联合检测对患者预后具有较高预测价值。

**【关键词】** 再生障碍性贫血;血小板源性生长因子 BB;膜联蛋白 A1;Toll 样受体 4;调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 失衡;预后;预测价值

【中图分类号】 R556.5

【文献标识码】 A

**The relationship between serum PDGF-BB , ANXA1 , TLR4 and the condition , Treg/Th17 imbalance in patients with aplastic anemia and their prognostic predictive value** Song Senhua , Zhou Min , Ran Qijie. Department of Hematology , Chinese PLA General Hospital of Central Theater Command , Hubei , Wuhan 430012 , China

Funding program: Hubei Province Health Research Project ( WJ2021N033)

Corresponding author: Zhou Min , E-mail: okzhoumin@ 126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), annexin A1 (ANXA1), toll-like receptor 4 (TLR4) and the condition, and the regulatory T cell (Treg)/helper T cell 17 (Th17) imbalance in patients with aplastic anemia (AA), and to evaluate their prognostic predictive value. **Methods** A total of 85 AA patients treated in the Hematology Department of the Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's

Liberation Army from March 2021 to August 2024 were selected as the AA group (subgrouped based on disease severity and prognosis), and 85 healthy individuals who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as the normal control (NC) group. ELISA was used to detect serum levels of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4. Flow cytometry was used to detect the proportions of Treg and Th17 cells and the Treg/Th17 ratio. Pearson correlation and point-biserial correlation were used to analyze the relationships between serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels and disease severity, Treg and Th17 cell proportions. Multivariate analysis was performed to identify factors affecting the prognosis of AA patients. ROC curves and DCA were used to evaluate the predictive value of the above serum factors for the prognosis of AA patients and the clinical value of the predictive model. **Results** Serum levels of PDGF-BB and ANXA1 in the AA group were significantly lower than those in the NC group, while serum TLR4 level was significantly higher ( $t=11.966, 10.279, 9.092$ ; all  $P<0.001$ ). The proportion of Treg cells and the Treg/Th17 ratio in the AA group were significantly lower than those in the NC group, whereas the proportion of Th17 cells was significantly higher ( $t=11.718, 10.365, 21.657$ ; all  $P<0.001$ ). Serum PDGF-BB and ANXA1 levels were negatively correlated with disease severity and Th17 cell proportion, and positively correlated with Treg cell proportion and Treg/Th17 ratio ( $t=-0.602, -0.501, 0.542, 0.411$  for PDGF-BB;  $r=-0.587, -0.534, 0.481, 0.398$  for ANXA1; all  $P<0.05$ ). Serum TLR4 level was positively correlated with disease severity and Th17 cell proportion, and negatively correlated with Treg cell proportion and Treg/Th17 ratio ( $t=0.593, 0.573, -0.432, -0.452$ ; all  $P<0.05$ ). Serum levels of PDGF-BB, ANXA1, Treg cell proportion, and Treg/Th17 ratio in the severe subgroup were significantly lower than those in the non-severe subgroup, while serum TLR4 level and Th17 cell proportion were significantly higher ( $t=4.872, 6.235, 4.186, 8.136, 4.800, 10.146$ ; all  $P<0.001$ ). High serum TLR4 and severe disease were risk factors for poor prognosis [OR (95%CI)=2.651 (1.289-5.453), 2.756 (1.236-6.144)], whereas high serum PDGF-BB and high ANXA1 were protective factors against poor prognosis in AA patients [OR (95%CI)=0.472 (0.272-0.819), 0.615 (0.436-0.868)]. The AUC values of serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 alone and their combination in predicting poor prognosis of AA patients were 0.842, 0.901, 0.881, and 0.966, respectively. The AUC of the combined panel was significantly larger than that of each single indicator ( $Z=3.173, 2.365, 2.001$ ; all  $P<0.001$ ). When the high-risk threshold ranged from 0.03 to 0.88, the combined prediction model using PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 yielded a higher clinical net benefit than individual indicators. **Conclusion** Serum levels of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 in AA patients are correlated with disease severity and Treg/Th17 imbalance. Combined detection of these markers has high value for predicting the prognosis of patients.

**【Key words】** Aplastic anemia; Platelet-derived growth factor BB; Annexin A1; Toll-like receptor 4; Regulatory T cell/helper T cell 17 imbalance; Prognosis; Predictive value

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一类异质性高、发病率较低的造血功能衰竭性疾病, 主要由免疫异常介导, 临床表现以出血风险增加及反复感染为主要特征<sup>[1]</sup>。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 与辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 分别具有免疫抑制及促炎作用, 二者平衡对维持机体免疫稳态至关重要, 现有研究表明 Treg/Th17 失衡是 AA 发生发展的关键机制<sup>[2-3]</sup>。血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB) 是调控血管新生、骨形成及组织修复的关键因子, 可通过激活 PDGFR $\alpha$ / $\beta$  信号通路参与炎症反应、组织形成、重塑及成熟等修复阶段<sup>[4]</sup>。研究显示, 再生障碍性贫血患者血清 PDGF-BB 水平明显降低, 并与疾病严重程度相关<sup>[5]</sup>。膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1) 是具有促炎消退作用的蛋白, 可通过胞吐机制介导凋亡细胞的识别与清除, 其缺失会明显降低巨噬细胞吞噬效率<sup>[6]</sup>。在 AA 患者骨髓组织中 ANXA1 表达显著降低, 可作为病情

进展的重要标志物<sup>[7]</sup>。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 是重要的模式识别受体, 可识别病原体及损伤相关分子模式, 在炎症反应中发挥关键作用, 研究发现其在 AA 患者骨髓组织中表达明显升高<sup>[8-9]</sup>。基于以上研究现状, 本研究主要通过探究血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 与 AA 患者病情、Treg/Th17 失衡的关系及预后预测价值, 以期为 AA 临床研究提供新的生物标志组合, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2024 年 8 月中国人民解放军中部战区总医院血液内科诊治的 AA 患者 85 例作为 AA 组, 男 52 例, 女 33 例, 年龄 29~41 (35.33 $\pm$ 6.07) 岁。另选取同期医院健康体检者 85 例作为 NC 组, 男 47 例, 女 38 例, 年龄 29~41 (34.79 $\pm$ 5.72) 岁。本研究已得到医院伦理委员会批准 (2021-010-011), 受试者和/或家属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 AA 相关诊断标准<sup>[10]</sup>; ②入组前已完善相关实验室检查, 可获得完整的基线临床资料。(2) 排除标准: ①诊断为阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征等或其他可能引起全血细胞减少的疾病; ②合并其他自身免疫性疾病、活动性感染等影响血清因子水平或免疫状态; ③近 4 周内重大手术、创伤或输血史, 可能干扰炎症与免疫指标水平。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平检测: 于患者入院时/健康者体检时采集其空腹肘静脉血 8 ml, 其中 3 ml 离心后留取血清于 -80℃ 条件下保存。使用 ELISA 试剂盒检测血清 PDGF-BB( CSB-E08923h, 武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO®)、ANXA1 ( KM093106 温州科森生物科技有限公司)、TLR4( CSB-E12954h, 武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO®) 水平, 实验过程严格按照说明书操作。

1.3.2 血清 Treg、Th17 细胞比例检测: 取上述静脉血 5 ml 经密度梯度离心提取单个核细胞。对细胞进行染色: Treg 细胞通过 CD4、CD25 表面染色及 Foxp3 胞内染色( CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) 鉴定; Th17 细胞通过 CD4 表面染色及 IL-17A 胞内染色( CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>) 鉴定。使用流式细胞仪分析在淋巴细胞群中圈定 CD4<sup>+</sup> 细胞, 并分别计算 Foxp3<sup>+</sup> 和 IL-17A<sup>+</sup> 细胞的比例, 以此评估 Treg/Th17 平衡。

1.3.3 病情程度判定: 根据 Camitta 分型评估<sup>[11]</sup> AA 患者病情严重程度, 重度: 骨髓象示造血细胞比例低于 25%, 同时外周血常规检查结果至少符合以下 3 项中的 2 项: 中性粒细胞计数 < 0.5 × 10<sup>9</sup> /L, 血小板计数 < 20 × 10<sup>9</sup> /L, 以及网织红细胞计数 < 20 × 10<sup>9</sup> /L。所有不符合上述重度标准的患者均被纳入非重度亚组, 根据病情程度将 AA 患者分为非重度亚组 46 例和重度亚组 39 例。

1.3.4 预后判定: 随访通过门诊复查或电话沟通实施, 对 AA 患者进行为期 1 年的随访。预后不良定义为随访期间出现疾病急性复发或患者死亡事件, 根据预后将 AA 患者分为预后良好亚组 58 例与预后不良亚组 27 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  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 相关和点二列系数法分别分析血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞比例的关系; 多因素 Logistic

回归分析影响 AA 患者预后的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线和 DCA 曲线评估血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平对 AA 患者预后的预测价值及预测模型临床价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 与 NC 组比较, AA 组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平降低, 血清 TLR4 水平升高( P < 0.01), 见表 1。

表 1 NC 组与 AA 组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels between NC group and AA group

组别	例数	PDGF-BB( ng/L)	ANXA1( $\mu$ g/L)	TLR4( $\mu$ g/L)
NC 组	85	102.37±14.53	5.76±1.72	5.13±1.31
AA 组	85	77.56±12.42	3.58±0.93	7.20±1.64
<i>t</i> 值		11.966	10.279	9.092
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组血清 Treg、Th17 细胞比例比较 与 NC 组比较, AA 组患者血清 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值降低, 血清 Th17 细胞比例升高( P < 0.01), 见表 2。

表 2 NC 组与 AA 组血清 Treg、Th17 细胞比例比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum Treg and Th17 cell ratios between NC group and AA group

组别	例数	Treg( %)	Th17( %)	Treg/Th17
NC 组	85	6.78±0.79	1.26±0.32	5.38±0.91
AA 组	85	5.43±0.71	1.89±0.46	2.96±0.56
<i>t</i> 值		11.718	10.365	21.657
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同病情程度 AA 患者血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平及 Treg、Th17 细胞比例比较 与非重度亚组比较, 重度亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平、Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值显著降低, 血清 TLR4 水平、Th17 细胞比例显著升高( P < 0.05), 见表 3。

2.4 AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞的相关性分析 血清 PDGF-BB、ANXA1 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关, 与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值均呈正相关( P < 0.05); 血清 TLR4 平与病情程度、Th17 细胞比例均呈正相关, 与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值均呈负相关( P < 0.05 或 0.01), 见表 4。

2.5 不同预后 AA 患者临床资料及血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 与预后良好亚组比较, 预

表 3 非重度亚组与重度亚组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平及 Treg、Th17 细胞比例比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of Treg and Th17 cell ratios and serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels in severe subgroup and non-severe subgroup

项目	非重度亚组 (n=46)	重度亚组 (n=39)	t 值	P 值
PDGF-BB(ng/L)	83.46±13.85	70.61±9.67	4.872	<0.001
ANXA1(μg/L)	4.14±1.02	2.92±0.73	6.235	<0.001
TLR4(μg/L)	6.57±1.39	7.95±1.65	4.186	<0.001
Treg(%)	5.98±0.69	4.79±0.65	8.136	<0.001
Th17(%)	1.68±0.35	2.13±0.51	4.800	<0.001
Treg/Th17	3.56±0.68	2.25±0.47	10.146	<0.001

表 4 AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels in the serum of AA patients with disease severity, Treg, Th17

项目	PDGF-BB		ANXA1		TLR4	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
病情程度	-0.602	<0.001	-0.587	0.002	0.593	0.001
Treg	0.542	0.005	0.481	0.008	-0.432	0.010
Th17	-0.501	0.007	-0.534	0.006	0.573	0.003
Treg/Th17	0.411	0.026	0.398	0.037	-0.452	0.020

后不良亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平降低,血清 TLR4 水平及重度病人数占比显著升高 ( $P < 0.01$ );其他资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 5。

2.6 多因素 Logistic 分析影响 AA 患者预后不良的因素 以 AA 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 TLR4 高、病情程度重是 AA 患者预后不良的危险因素,血清 PDGF-BB 高、ANXA1 高是 AA 患者预后不良的保护因素 ( $P < 0.01$ ),见表 6。

2.7 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值 绘制血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 及三者联合预测 AA 患者预后不良的 AUC 分别为 0.842、0.901、0.881、0.966,三者联合预测的 AUC 优于其三者单独预测 ( $Z/P = 3.173 / < 0.001, 2.365 / < 0.001, 2.001 / < 0.001$ ),见图 1 表 7。

2.8 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良预测模型内部验证及临床价值评估 当高风

险阈值为 0.03~0.88 时,血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良临床净获益率优于单独预测,见图 2。

表 5 预后不良亚组与良好亚组 AA 患者临床资料及血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较

Tab.5 Comparison of clinical data and serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels of AA patients in the poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup

项目	预后良好亚组 (n=58)	预后不良亚组 (n=27)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别[例(%)]	男 35(60.34) 女 23(39.66)	17(62.96) 10(37.04)	0.053	0.818
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	35.52±5.31	34.92±5.64	0.476	0.636
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.84±0.87	23.12±0.95	1.342	0.183
病程( $\bar{x}\pm s$ ,月)	5.23±3.11	5.49±3.54	0.343	0.732
吸烟[例(%)]	16(27.59)	9(33.33)	0.293	0.588
饮酒[例(%)]	19(32.76)	10(37.04)	0.150	0.699
高血压[例(%)]	8(13.79)	5(18.52)	0.318	0.573
糖尿病[例(%)]	11(18.97)	6(22.22)	0.122	0.727
AA 家族遗传史[例(%)]	3(5.17)	3(11.11)	0.990	0.320
病情程度	重度 21(36.21) 非重度 37(63.79)	18(66.67) 9(33.33)	6.884	0.009
白细胞( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L)	1.98±0.32	2.14±0.41	1.958	0.054
中性粒细胞( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L)	0.39±0.10	0.37±0.08	0.911	0.365
PDGF-BB( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)	82.96±12.33	65.95±8.92	6.420	<0.001
ANXA1( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)	4.02±1.09	2.62±0.63	6.197	<0.001
TLR4( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)	6.48±1.28	8.76±1.75	6.778	<0.001

表 6 多因素 Logistic 分析影响 AA 患者预后不良的因素

Tab.6 Multivariate Logistic analysis of risk factors affecting poor prognosis in AA patients

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
病情程度重	1.014	0.409	6.144	0.013	2.756	1.236~6.144
PDGF-BB 高	-0.751	0.281	7.139	0.008	0.472	0.272~0.819
ANXA1 高	-0.486	0.176	7.629	0.006	0.615	0.436~0.868
TLR4 高	0.974	0.368	7.019	0.008	2.651	1.289~5.453

表 7 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值比较

Tab.7 Comparison of the predictive value of serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels for poor prognosis in AA patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PDGF-BB	79.76 ng/L	0.842	0.747~0.912	0.963	0.672	0.635
ANXA1	3.26 μg/L	0.901	0.817~0.955	0.852	0.828	0.680
TLR4	7.57 μg/L	0.881	0.793~0.941	0.852	0.793	0.645
三者联合		0.966	0.901~0.993	0.889	0.948	0.837

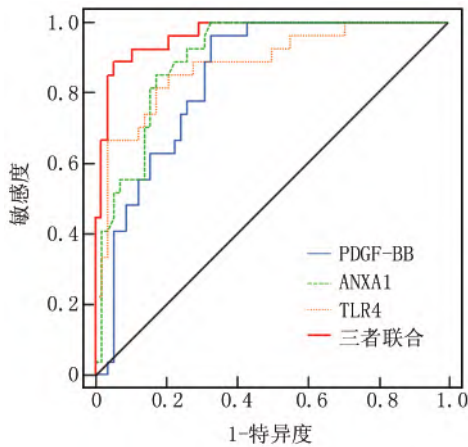


图 1 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the value of serum PDGF-BB , ANXA1 , TLR4 levels in predicting poor prognosis in AA patients

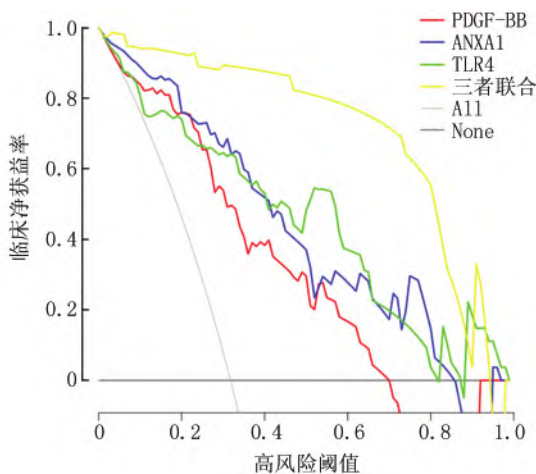


图 2 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of serum PDGF-BB , ANXA1 , TLR4 levels predicting poor prognosis in AA patients

### 3 讨论

AA 是一种由免疫介导的骨髓造血功能衰竭综合征,以造血细胞增生降低和外周血全血细胞减少为特征,临床主要表现为贫血、出血和感染。其核心病理机制尚未完全阐明,根据病情严重程度可分为重型与非重型<sup>[12-13]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞是适应性免疫应答的中枢调控细胞,其中 Treg 和 Th17 为功能相互拮抗的 2 个亚群,其比例失衡与功能异常会直接破坏免疫稳态。这种紊乱是免疫系统攻击自身组织,并诱发多种自身免疫性疾病的核心机制之一<sup>[14]</sup>。本研究中观察到的 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值下降、Th17 细胞比例

升高,本质是这一分化调控网络紊乱的具体体现,与以往研究结论一致<sup>[15]</sup>。提示 Treg/Th17 失衡反映免疫细胞分化调控网络的紊乱,是 AA 发生发展中的重要机制。

PDGF-BB 是血小板源性生长因子家族中的高活性同源二聚体,能同时高效激活 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  受体。作为强效的促有丝分裂与趋化因子,通过驱动间充质细胞的增殖、迁移与存活,在创伤愈合、血管新生及骨骼形成等过程中发挥不可或缺的调控作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,PDGF-BB 在 AA 患者血清中显著降低,且与非重度患者比较,重度患者血清中 PDGF-BB 水平明显降低,其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例呈正相关,提示 PDGF-BB 可能通过调节 Treg/Th17 免疫平衡,在 AA 的疾病发生与发展中扮演重要角色。PDGF-BB 主要由血小板的  $\alpha$  颗粒储存和释放。在 AA 中,免疫攻击破坏造血干细胞,导致严重的血小板减少症。重度 AA 患者血小板计数更低,这使得 PDGF-BB 的总体“原料库”显著减少,因此血清 PDGF-BB 水平整体低于健康人群和非重度患者<sup>[17]</sup>。PDGF-BB 的缺乏可能通过损害骨髓基质功能和参与免疫调节,与 Treg/Th17 免疫失衡(Th17 升高、Treg 降低)相互影响,共同推动疾病进展<sup>[5]</sup>。此外,与预后良好患者比较,PDGF-BB 在预后不良患者中明显下调,且其血清水平低表达是影响 AA 患者预后不良的危险因素,提示 PDGF-BB 可能是评估 AA 患者预后的潜在生物标志物。PDGF-BB 通过激活受体,能强力驱动骨髓间充质基质细胞增殖,从而修复和维持造血微环境。研究证实,AA 患者血清中 PDGF-BB 的缺乏,会直接削弱这种对健康基质细胞的增殖支持能力,PDGF-BB 的长期不足,意味着骨髓的自我修复功能严重受损,导致即使免疫攻击被清除,造血干细胞也会因为造血微环境不完整而难以重建,从根本上造成了造血恢复失败<sup>[18]</sup>。

ANXA1 是一种钙离子依赖性磷脂结合蛋白,作为关键的促炎性反应消退介质,其主要功能是通过促进凋亡细胞清除和抑制炎症细胞过度活化,在调控炎症反应终止、组织修复及维持免疫稳态中发挥核心作用<sup>[19]</sup>。在本研究中,AA 患者血清 ANXA1 水平明显降低,且重度患者降低更明显,其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例呈正相关,提示 ANXA1 可能通过调控炎症反应消退和细胞清除功能,参与 AA 的免疫失衡与疾病进展。ANXA1 是由糖皮质激素诱导产生的关键促炎性反应消退介质,主要通过抑制白细胞迁移与活化、促进凋亡细胞清除,从而主

动终止炎性反应<sup>[7]</sup>。当其水平降低时,炎性反应加剧,AA 患者病情加重。研究指出,ANXA1 是维持 Treg/Th17 免疫平衡的关键因子,其缺乏会同时削弱 Treg 的免疫抑制功能并解除对 Th17 的抑制,导致促炎因子大量分泌,从而驱动免疫失衡<sup>[7]</sup>。另外,与预后良好患者比较,ANXA1 在预后不良患者血清中显著下降,其高水平可能是影响 AA 患者预后的保护因素,提示 ANXA1 可能通过增强免疫调节和炎性反应消退,成为保护患者免于不良预后的内源性因子。ANXA1 缺乏使炎性反应无法主动消退,过度活化的 Th17 细胞等持续释放 IL-17、IFN- $\gamma$  等细胞因子,维持骨髓处于慢性、破坏性炎性反应状态,从而增加患者预后不良可能性<sup>[20]</sup>。

TLR4 是免疫系统识别病原体的关键受体,位于免疫细胞表面,其主要功能是特异性地识别细菌毒素等危险信号,并迅速启动下游信号通路,从而介导和放大机体的先天性免疫反应与急性炎性反应过程,是抵御感染的核心分子<sup>[21]</sup>。本研究结果表明,TLR4 在 AA 患者血清中显著升高;与非重度患者比较,其在重度患者血清中明显上升,且其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈正相关,与 Treg 细胞比例呈负相关,提示 TLR4 可能通过持续激活先天免疫与炎性反应,加剧 AA 的免疫病理损伤,是驱动疾病进展与 Treg/Th17 失衡的重要因子。研究指出,TLR4 信号通路可干扰 Treg 分化所必需的信号。在 AA 中,受损和凋亡的造血细胞释放大量的内源性损伤相关分子模式(DAMPs),其持续刺激免疫细胞和基质细胞上的 TLR4 受体。这种持续的刺激导致 TLR4 表达上调和异常活化,从而使血清中可检测到的 TLR4 水平升高。病情越严重,组织损伤越广泛,释放的 DAMPs 就越多,对 TLR4 的刺激也就越强,因此重度患者表现出更高的血清 TLR4 水平<sup>[9]</sup>。TLR4 诱导产生的 IL-6,是 TGF- $\beta$  驱动下 Treg 分化的强力抑制剂。在高 IL-6 环境下,TGF- $\beta$  更倾向于诱导 Th17 而非 Treg<sup>[22]</sup>。同时,本研究结果还显示,TLR4 在预后不良患者血清中明显上调,其高表达是影响 AA 患者预后不良的危险因素,提示 TLR4 可能是评估 AA 预后的潜在风险指标。TLR4 作为固有免疫受体,其过度激活可能导致免疫应答紊乱,反而削弱了对真正病原体的有效清除,或引发过度炎性反应。同时,严重的骨髓衰竭导致中性粒细胞缺乏。患者面临极高的严重感染和脓毒症风险,这是 AA 患者最主要的死亡原因之一,直接导致预后变差<sup>[23-25]</sup>。

本研究基于以上结论,进一步将以上血清指标联合应用于 AA 患者预后的预测,效能分析结果显示,联

合预测 AUC 显著优于单独预测,提示联合预测模型具有较高预测价值。DCA 曲线评估表明,在广泛阈值范围内,联合预测临床价值显著优于单独预测。以上结果基于多维指标的客观评估,可为制定个体化的辅助治疗与随访策略提供核心依据,有助于优化临床决策流程,并潜在地提升患者的远期生存获益。本研究结果推测:在 AA 中,PDGF-BB 通过维持造血微环境、ANXA1 通过促进炎性反应消退,共同参与调控 Treg/Th17 平衡,抑制异常炎性反应;而 TLR4 通过过度激活炎性通路、促进促炎因子分泌,加剧 Treg/Th17 失衡,三者相互作用、相互影响,均围绕免疫稳态调控和造血微环境修复发挥作用,共同参与 AA 的发病进程及预后转归,且联合检测可更精准地反映患者病情严重程度及预后情况。

#### 4 结论

综上所述,AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1 水平显著下降,TLR4 水平显著上升,三者血清水平与病情程度及 Treg/Th17 相关,且三者联合检测对 AA 患者预后具有较高预测效能。本研究为 AA 临床研究提供了新的理论依据,但受限于样本量和样本来源,本研究结论外推性需要进一步验证,后续仍需扩大样本来源及样本量验证本研究结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

宋森花:设计研究方案、实施研究过程、论文撰写与修改;周敏:分析试验数据,论文审核、研究指导;冉启杰:实施研究过程、数据整理、统计分析

参考文献

- [1] Wang P, Jiang W, Lai T, et al. Germline variants in acquired aplastic anemia: Current knowledge and future perspectives [J]. *Haematologica*, 2024, 109 ( 9 ): 2778-2789. DOI: 10.3324/haematol.2023.284312.
- [2] Lan H, Qiu W, Wu J, et al. Formononetin reverses Treg/Th17 imbalance in immune-mediated bone marrow failure mice by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2024, 19 ( 1 ): 55. DOI: 10.1186/s13020-024-00919-9.
- [3] Li JP, Wu KH, Chao WR, et al. Alterations of mesenchymal stem cells on regulating Th17 and Treg differentiation in severe aplastic anemia [J]. *Aging ( Albany NY )*, 2023, 15 ( 2 ): 553-566. DOI: 10.18632/aging.204500.
- [4] Cao H, Shi K, Long J, et al. PDGF-BB improves cortical bone quality through restoring the osteogenic microenvironment in the steroid-associated osteonecrosis of rabbits [J]. *J Orthop Translat*, 2025, 52: 97-115. DOI: 10.1016/j.jot.2025.03.010.
- [5] Dorofeeva AI, Shipounova IN, Nikiforova KA, et al. PDGF-BB deficiency in the blood serum from aplastic anemia patients affects bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells [J]. *Cells*, 2024, 13 ( 22 ): 1908. DOI: 10.3390/cells13221908.

- [6] Hou Z, Lu F, Lin J, et al. Loss of Annexin A1 in macrophages restrains efferocytosis and remodels immune microenvironment in pancreatic cancer by activating the cGAS/STING pathway [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12 ( 9 ): e009318. DOI: 10.1136/jitc-2024-009318.
- [7] Liu X, Li X, Li H, et al. Annexin A1: A key regulator of T cell function and bone marrow adiposity in aplastic anaemia [J]. *J Physiol*, 2024, 602( 22 ): 6125-6152. DOI: 10.1113/JP286148.
- [8] Fu Y, Gong T, Loughran PA, et al. Roles of TLR4 in macrophage immunity and macrophage-pulmonary vascular/lymphatic endothelial cell interactions in sepsis [J]. *Commun Biol*, 2025, 8 ( 1 ): 469. DOI: 10.1038/s42003-025-07921-3.
- [9] Gao M, Meng X, Cui Y, et al. Role of macrophage TLR4 expression in the immunopathogenesis of severe aplastic anemia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2025, 39( 12 ): e70055. DOI: 10.1002/jcla.70055.
- [10] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识( 2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 ( 1 ): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [11] 中华医学会血液学分会红细胞疾病( 贫血) 学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识( 2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 ( 1 ): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [12] 李洋洋, 高明洁, 田飞, 等. 罗普司亭治疗再生障碍性贫血的机制与临床应用研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 ( 4 ): 504-508. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.024.
- [13] 寇宏, 胡晓, 熊安秀, 等. 宜昌城区 3~6 岁儿童贫血现状调查及影响因素分析 [J]. *巴楚医学*, 2022, 5 ( 3 ): 98-102. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2022.03.021.
- [14] Li G, Xiong Y, Li Z, et al. Gut microbiota-derived metabolites modulate Treg/Th17 balance: Novel therapeutic targets in autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1710733. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1710733.
- [15] 吴安琪, 宁小康, 张立. 再生障碍性贫血患者外周血 Blimp-1 表达与 Treg/Th17 失衡及预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16 ( 6 ): 1138-1142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.06.036.
- [16] Cui Z, Wu H, Xiao Y, et al. Endothelial PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation [J]. *Bone Res*, 2022, 10 ( 1 ): 58. DOI: 10.1038/s41413-022-00229-6.
- [17] Zhou H, Zhang YF, Zhang QQ, et al. Cathepsin K inhibition alleviates periodontal bone resorption by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  axis [J]. *Oral Dis*, 2024, 30 ( 8 ): 5335-5348. DOI: 10.1111/odi.14920.
- [18] Geppner AC. Aplastic anemia: A person-centered approach to diagnosis and treatment [J]. *JAAPA*, 2025, 38 ( 4 ): 18-27. DOI: 10.1097/01.JAA.000000000000195.
- [19] Gong Y, Chen L, Wang H, et al. ANXA1 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth by regulating glutamine metabolism through GOT1 stabilization [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44 ( 1 ): 151. DOI: 10.1186/s13046-025-03400-z.
- [20] Zemba M, Ionescu MA, Pirvulescu RA, et al. Biomarkers of ocular allergy and dry eye disease [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2023, 67 ( 3 ): 250-259. DOI: 10.22336/rjo.2023.42.
- [21] Luo S, Liao C, Zhang L, et al. METTL3-mediated m6A mRNA methylation regulates neutrophil activation through targeting TLR4 signaling [J]. *Cell Rep*, 2023, 42 ( 3 ): 112259. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112259.
- [22] Zhang RY, Zhang XS, Lu C, et al. TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B signaling imbalances Th17 and Treg cells in thymoma with myasthenia gravis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27 ( 21 ): 10342-10364. DOI: 10.26355/eurev\_202311\_34309.
- [23] 曹翔, 曹春燕. 再生障碍性贫血患者外周血  $\gamma$  $\delta$ T 细胞亚群与红细胞生成素、血小板生成素水平关系 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51 ( 12 ): 1309-1312. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.12.28.
- [24] 谷宏伟, 鲁静, 海鑫. 环孢素浓度对再生障碍性贫血患者糖脂和尿酸代谢以及肾功能的影响 [J]. *中国医药*, 2025, 20 ( 9 ): 1344-1347. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.09.014.
- [25] Abdolrasouli A, Schelenz S. Photo Quiz: Bloodstream infection in a neutropenic patient with severe aplastic anemia [J]. *J Clin Microbiol*, 2023, 61 ( 9 ): e0056623. DOI: 10.1128/jcm.00566-23.

( 收稿日期: 2026-02-13)

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来, 各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化, 相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷, 对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读, 可为国内同行提供相关参考证据, 有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践, 有利于规范临床诊疗活动, 提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目, 邀请相关专家组织了一系列专栏文章, 收到良好的效果, 文章获得较高的下载率和引用率。2026 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿, 对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读, 其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等, 字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定, 即可在《疑难病杂志》当期发表, 稿酬从优, 欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735