

· 论著 · 系统性疾病 ·

儿童B细胞急性淋巴细胞白血病复发的危险因素分析

杨晓亭* 黄彩娟 邱少佳

河南科技大学第一附属医院血液内科(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 分析儿童B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)复发的危险因素。**方法** 收集了2021年1月至2023年3月期间在医院就诊的81名患有B-ALL的患者纳入研究,为复发组(21人)和未复发组(60人)。比较两组的基本临床特点和白血病病例特点。使用Logistic回归分析B-ALL复发的相关因素。**结果** 在21例复发B-ALL病例中,18例(85.71%)为单纯骨髓复发,2例(9.52%)为中枢神经系统复发,1例(4.76%)为睾丸复发。两组的年龄,化疗引起的白细胞减少时间(天)、新诊断时外周血白细胞计数、33天的最小残留病(MRD)和12周的MRD具有显著差异。因素Logistic回归分析结果发现年龄 ≥ 10 岁(调整后OR=2.54, 95%CI 1.14~5.23, $P=0.002$)、12周的MRD $>10^{-4}$ (调整后OR=2.34, 95%CI 1.53~5.21, $P=0.001$)为B-ALL患者复发的独立危险因素。**结论** 儿童年龄 ≥ 10 岁和12周的MRD $>10^{-4}$ 为B-ALL患者复发的独立危险因素。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病; 儿童; 复发; 危险因素; 最小残留病

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.8.045

Analysis of Risk Factors for Relapse of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

YANG Xiao-ting*, HUANG Cai-juan, QIU Shao-jia.

Department of Hematopathology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the risk factors for relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children. **Methods** Eighty-one patients with B-ALL who attended the hospital between January 2021 and March 2023 were collected for inclusion in the study, as the relapsed group (21) and the non-relapsed group (60). Basic clinical characteristics and leukemia case characteristics were compared between the two groups. Factors associated with B-ALL relapse were analyzed using logistic regression. **Results** Of the 21 relapsed B-ALL cases, 18 (85.71%) were pure bone marrow relapses, 2(9.52%) were central nervous system relapses, and 1 (4.76%) was a testicular relapse. Age, duration of chemotherapy-induced leukopenia decreased (days), peripheral blood leukocyte count at new diagnosis, minimal residual disease (MRD) at 33 days and MRD at 12 weeks were significantly different between the two groups. Factor logistic regression analysis revealed that age ≥ 10 years (adjusted OR=2.54, 95% CI 1.14~5.23, $P=0.002$) and MRD $>10^{-4}$ at 12 weeks (adjusted OR=2.34, 95% CI 1.53~5.21, $P=0.001$) were found to be recurrence in patients with B-ALL independent risk factor for recurrence. **Conclusion** MRD $>10^{-4}$ in children aged ≥ 10 years and 12 weeks were independent risk factors for relapse in B-ALL patients.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; Children; Relapse; Risk Factors; Minimal Residual Disease

儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤, 占有儿童ALL的80%以上, 占儿童癌症的25%^[1-2]。随着多药化疗策略的应用, 儿童ALL患者的长期临床疗效得到显著改善, 总生存率(overall survival, OS)超过90%^[3]。B细胞急性淋巴细胞白血病(B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)是最常见的ALL类型, 占70%以上的病例^[4]。然而, 由于中国不同地区、不同医院的医疗水平存在差异, ALL的治愈率明显低于欧美国家^[5]。ALL患儿通常伴有心肺功能障碍、神经肌肉功能障碍和骨骼病变, 这些都会影响患儿的身体机能^[6]。虽然细胞毒性治疗策略能提高ALL的治愈率, 但其引起的长期和急性并发症的发生率也较高^[7]。尽管儿童ALL患者的总体预后令人满意, 但仍迫切需要找到一种更有效、毒性更低的治疗方法。更好的诊断策略(如活检、骨髓穿刺检查和外周血计数)改善了小儿ALL的诊断^[8-9]。近年来, 人们发现了许多风险因素^[10-11], 如骨坏死、青春期、高脂血症、电离辐射、遗传病和唐氏综合征等, 这些因素

可以预测ALL的发生。ALL治疗失败最常见的原因是复发, 尤其是B-ALL患者^[12]。然而, 儿童ALL复发的风险因素尚不明确。基于此, 本研究于2021年1月至2023年3月期间开展了一项基于B-ALL儿童的研究, 以发现小儿B-ALL复发的风险因素。这项研究旨在探索儿童B-ALL复发的风险因素, 并优化疾病评估和治疗策略, 以提高B-ALL患儿的生存率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在本研究中, 收集了2021年1月至2023年3月期间在医院就诊的81名患有B-ALL的患者纳入研究, 保证对每个研究对象随访时间均超过6个月, B-ALL患者分为复发组(21人)和未复发组(60人)。

纳入标准: 年龄小于18岁; 诊断B-ALL的免疫表型分析、形态学分析、细胞遗传学检测和分子生物学检查均参考^[13]。排除标准: 患有先天性心脏病、唐氏综合征患者; 诱导缓解化疗15天内死亡患者; 不配合治疗患者、不规则化疗患者。所有

【第一作者】杨晓亭, 女, 住院医师, 主要研究方向: 血液肿瘤。E-mail: 15038550071@163.com

【通讯作者】杨晓亭

患者和对照组均对该研究知情同意书，并且本研究已经获得医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)基本治疗：所有B-ALL患者均按照^[13]指南的方案接受常规治疗。诱导化疗(第一个月)：标准风险ALL患儿在治疗的第一个月通常会接受3种药物治疗。其中包括化疗药物L-天冬酰胺酶和长春新碱，以及一种类固醇药物(如地塞米松)。对于高风险组的儿童，通常会增加第四种蒽环类化疗药物(最常见的是柔红霉素)。其他可早期使用的药物还有甲氨蝶呤和/或6-巯基嘌呤。巩固(强化)治疗：标准风险ALL患儿通常使用甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、长春新碱、L-天冬酰胺酶和/或泼尼松等药物进行治疗。维持治疗：如果白血病在诱导和巩固治疗后仍处于缓解期，就可以开始维持治疗。大多数治疗方案都使用每天一次的6-巯基嘌呤和每周一次的甲氨蝶呤(以药丸形式服用)，通常还使用静脉注射的长春新碱和类固醇(泼尼松或地塞米松)。后两种药物每4到8周短期服用一次。根据ALL的类型和复发风险，还可能添加其他药物。(2)化疗引起白细胞减少的时间：每五天对患者的白细胞进行一次检测，白细胞计数 $<25\times10^9/L$ 时，视为化疗引起白细胞减少。(3)BCR/ABL融合基因的表达：BCR-ABL基因检测使用血液或骨髓样本来进行检测，检测方法为实时定量PCR。(4)最小残留病(minimal residual disease, MRD)的测量：使用骨髓细胞(抽取)样本采用多参数流式细胞术进行检测，骨髓样本在诱导缓解的第33天和第12周进行采集。(5)B-ALL患者的结局：分为复发、死亡、失去随访和无病生存。复发是指根据骨髓形态学测定，完全缓解后再次出现白血病。失去随访是指由于任何原因无法与患者取得联系。无病生存期是指患者自确诊为B-ALL后至最后一次随访时未出现复发或死亡。无病生存期是主要终点。化疗诱发粒细胞减少时间、新诊断患者的白细胞计数和融合基因表达为次要终点。

1.3 统计学方法 数据采用专业的SPSS统计软件(版本：17.0，SPSS, Inc.)数字变量以 $(\bar{x} \pm s)$ (SD)表示，并通过Tukey's事后检验和方差分析对组间测量数据进行比较。分类变量以"n"或"%"表示，采用 χ^2 检验进行分析。采用Logistic回归分析，以估算复发相关因素的比值比(OR)值、95%置信区间(95%CI)。P值 <0.05 视为差异显著。

2 结 果

2.1 一般资料比较 共有84名新确诊的B-ALL儿童符合研究条件。我们排除了2例治疗相关死亡患者和1例失去随访的患者。因此，81例患者完成基线检测和随访的B-ALL病例被纳入分析，其中包括复发病例(21例，占25.93%)和未复发病例(60例，占74.07%)。在21例复发B-ALL病例中，18例(85.71%)为单纯骨髓复发，2例(9.52%)为中枢神经系统复发，1例(4.76%)为睾丸复发。如下表1所示，两组的年龄，化疗引起的白细胞减少时间(天)、新诊断时外周血白细胞计数、33天的MRD和12周的MRD具有显著差异，且差异具有统计学意义。

2.2 B-ALL患者复发相关因素的Logistic回归分析 首先进行单因素Logistic回归分析多种因素与B-ALL患者复发(单变量模型，模型1)。单因素Logistic回归分析结果显示，年龄 ≥ 10 岁(OR =2.53，95%CI 1.14~5.97，P=0.004)、新诊断时外周血白细胞计数 $<100\times10^9/L$ (OR =1.84，95%CI 1.12~4.23，P=0.014)、33天的MRD $>10^{-4}$ (OR =1.95，95%CI 1.23~3.67，P=0.031)、12周的MRD $>10^{-4}$ (OR =2.53，95%CI 1.56~5.34，P=0.001)为B-ALL患者复发的危险因素。多因素Logistic回归分析是在单因素的基础上对有差异的因素校正后进行的分析(多变量模型，模型2)。结果如表2所示，该研究发现年龄 ≥ 10 岁(OR =2.54，95%CI 1.14~5.23，P=0.002)、12周的MRD $>10^{-4}$ (OR =2.34，95%CI 1.53~5.21，P=0.001)为B-ALL患者复发的危险因素。

表1 复发组和未复发组的一般资料对比

研究变量		复发组(n=21)	未复发组(n=60)	F/t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	<1	3(14.29%)	6(10.00%)	14.321	0.001 [*]
	1≤年龄<10	13(61.90%)	51(85.00%)		
	≥10	5(23.81%)	3(5.00%)		
性别	男	11(52.38%)	31(51.67%)	0.124	0.931
	女	10(47.62%)	29(48.33%)		
化疗引起的白细胞减少时间(天)		9.81±7.82	17.01±10.35	10.701	0.001 [*]
新诊断时外周血白细胞计数	$<100\times10^9/L$	16(76.19%)	57(95.00%)	5.322	0.015 [*]
	$\geq 100\times10^9/L$	5(23.81%)	3(5.00%)		
新诊断时骨髓祖细胞(%)		76.31±13.32	80.01±13.22	1.092	0.103
BCR/ABL融合基因	阴性	13(61.90%)	32(53.33%)	0.629	0.411
	阳性	8(38.10%)	28(46.67%)		
33天的MRD	$\leq 10^{-4}$	10(47.62%)	39(65.00%)	3.872	0.052
	$>10^{-4}$	11(52.38%)	21(35.00%)		
12周的MRD	$\leq 10^{-4}$	9(42.86%)	44(73.33%)	7.382	0.006 [*]
	$>10^{-4}$	12(57.14%)	16(26.67%)		

注：^{*}，P<0.05，具有统计学意义。

表2 B-ALL患者复发相关因素的Logistic回归分析

研究变量		单变量模型(模型1)			多变量模型		
		OR	95%CI	P值	校正后OR	95%CI	P值
年龄(岁)	<1	参考	-	-	参考	-	-
	1≤年龄<10	2.13	0.93~3.39	0.167	2.13	0.93~3.78	0.163
	≥10	2.53	1.14~5.97	0.004 [*]	2.54	1.14~5.23	0.002 [*]
性别	男	参考	-	-	-	-	-
	女	2.29	0.84~4.05	0.166	-	-	-
化疗引起的白细胞减少时间(天)		2.12	0.87~4.34	0.324	-	-	-
新诊断时外周血白细胞计数	≥100×10 ⁹ /L	参考	-	-	参考	-	-
	<100×10 ⁹ /L	1.84	1.12~4.23	0.014 [*]	1.76	0.82~4.23	0.094
新诊断时骨髓祖细胞(%)		2.34	0.76~5.30	0.837	-	-	-
BCR/ABL融合基因	阴性	参考	-	-	-	-	-
	阳性	1.88	0.67~4.34	0.611	-	-	-
33天的MRD	≤10 ⁻⁴	参考	-	-	参考	-	-
	>10 ⁻⁴	1.95	1.23~3.67	0.031 [*]	1.95	0.78~5.11	0.071
12周的MRD	≤10 ⁻⁴	参考	-	-	参考	-	-
	>10 ⁻⁴	2.53	1.56~5.34	0.001 [*]	2.34	1.53~5.21	0.001 [*]

3 讨 论

B-ALL占有儿童ALL的80%以上^[1-2]。细胞免疫治疗等B-ALL治疗策略使B-ALL治疗效果不断改善^[3]，许多患者无病生存，但约15%~20%的患者B-ALL复发，预后差^[4-5]。

本研究探讨了儿童B-ALL的危险因素，该研究发现年龄≥10岁(OR=2.54，95%CI1.14~5.23，P=0.002)、12周的MRD>10⁻⁴(OR=2.34，95%CI1.53~5.21，P=0.001)为B-ALL患者复发的危险因素。有研究报道显示2005-2009年ALL的生存率为60%~64%，预后和结局受生理和社会心理因素、生物学异质性、医疗团队缺乏经验和方法的影响^[14-15]。我们的研究结果显示，年龄≥10岁的B-ALL儿童复发B-ALL的风险较高，这也是预后不良的原因之一。因此，一般的化疗方案对治疗B-ALL可能无效，大型治疗中心应采用针对≥10岁B-ALL儿童的治疗策略。高危B-ALL患儿往往具有一种或多种预后不良的危险因素，包括感染、难以治愈和死亡。MRD是ALL复发的根源，因此在治疗过程中监测MRD至关重要。有研究报道，第33天MRD≥10⁻⁴的B-ALL患儿复发率更高，这与本研究分析结果一致。国外研究表明，较低水平的MRD也会诱发不良结局。然而，由于国内外的评估方法、估计时间和预测值的标准不同^[16]，MRD较低在ALL中的意义尚未得到评估。然而，在全球范围内，监测MRD在定义风险分层和指导临床治疗方面具有足够的一致性。因此，更全面地了解患者的MRD对ALL研究至关重要。同时，本研究发现复发和未复发人群的粒细胞减少时间有显著的差异，我们推测，化疗引起粒细胞减少的时间越长，骨髓抑制时间越长，对化疗越敏感，化疗效果越好。然而，长期粒细胞减少也会增加感染风险^[17]。因此，评估化疗引起粒细胞减少的时间并准确预测ALL的治疗时机将是一个很有前景的研究方向。此外，外周血白细胞计数超过100×10⁹/L的新诊断儿童比低于100×10⁹/L的儿童更容易复发B-ALL，这可能与肿瘤过度侵犯多个器官有关。本研究存在一些局限性。首先，本研究的样本量较小，这可能会影响结果的准确性。其次，本研究只对融合基因的表达进行了定性研究，没有进行定量和分类分析。第三，本研究没有明确B-ALL的危险因素与

总生存率之间的相关性，这需要在今后的研究加以探讨。

综上所述，本研究对B-ALL进行的长期调查显示，许多风险因素可以预测B-ALL的复发。我们发现，年龄≥10岁、新诊断时外周血白细胞计数<100×10⁹/L、第33天/第12周时的MRD>10⁻⁴与B-ALL复发相关，而年龄≥10岁和第12周时的MRD>10⁻⁴是复发的独立危险因素。此外，准确估计严重程度和精确评估风险分层，再加上有效的干预措施，将有助于提高B-ALL患者的生存率。

参考文献

[1] 杨凯, 方拥军, 孙晓燕, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中枢复发的临床分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41 (4): 564-568.

[2] 张晓南, 孟君霞, 秦春来, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病的复发状况研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29 (21): 3502-3504.

[3] 赵畅, 陆爱东, 张乐萍. 儿童难治复发急性淋巴细胞白血病的新治疗策略 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36 (8): 639-642.

[4] 姬利云, 张文林. 儿童急性淋巴细胞白血病复发与分子遗传学相关性研究 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22 (1): 37-41.

[5] 阙丽萍, 黄科. 儿童急性淋巴细胞白血病复发机制的研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21 (6): 322-326.

[6] 袁静, 王易, 何海龙, 等. 采用CCLG-2008方案治疗的儿童急性淋巴细胞性白血病复发因素分析研究 [C]//浙江省医学会儿科学分会, 江苏省儿科学分会, 上海市儿科学分会, 第十三届江浙沪儿科学术会议暨2016年浙江省儿科学会学术年会论文汇编, 苏州大学附属儿童医院, 2016: 2.

[7] 罗湘琴, 徐宏贵, 薛红漫, 等. 儿童复发急性淋巴细胞白血病临床特征与疗效分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21 (1): 24-29.

[8] 陈晓曦, 吴剑蓉, 王朝敏, 等. 儿童复发急性淋巴细胞白血病的临床特点及随访分析 [J]. 华西医学, 2015, 30 (5): 885-889.

[9] 阮永胜, 吴学东. 儿童急性淋巴细胞白血病复发的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8 (18): 3359-3363.

[10] 赵静, 王聪蕊, 王淑琼. VTCP方案治疗小儿复发与难治性急性淋巴细胞白血病的效果 [J]. 辽宁医学杂志, 2023, 37 (1): 20-22.

[11] 鲍亮, 吴南海, 潘虹宇, 等. CCLG-ALL-2008方案治疗不同危险度儿童B系急性淋巴细胞白血病耐受性和有效性分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27 (3): 193-196.

[12] 徐羽中, 赵惠君, 吴政宏, 等. 流式细胞术检测儿童B细胞急性淋巴细胞白血病微小残留病 [J]. 中华血液学杂志, 2003, 24 (6): 295-299.

[13] Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; Subspecialty Group of Hematology the Society of Pediatrics Chinese Medical Association, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2014, 52 (9): 641-644.

[14] 薛惠良, 陈静, 徐翀, 等. 微小残留病阳性儿童B系急性淋巴细胞白血病的追踪分析 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25 (8): 636-638, 643.

[15] 安粉艳, 张淑红, 孔令军, 等. 微量残留病在儿童B系急性淋巴细胞白血病危险分层及预后中的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25 (3): 729-735.

[16] 朱秋皎, 潘涛, 柏振江, 等. CAR-T细胞治疗儿童复发B系急性淋巴细胞白血病所致细胞因子释放综合征临床分析 [J]. 临床儿科杂志, 2022, 40 (11): 848-853.

[17] 王丽, 蒋慧, 李红, 等. 动态监测儿童B系急性淋巴细胞白血病微量残留病的临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (6): 400-403.

(收稿日期: 2024-05-19)
(校对编辑: 江丽华、赵望淇)