



血液病与肿瘤学组

MLL 基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病临床特征及预后

邱坤银

中山大学孙逸仙纪念医院

【摘要】

目的：探讨 MLL 基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后。

方法：选取 2008 年 6 月至 2020 年 6 月在我院儿童医学中心血液科初诊的 ALL 患儿作为研究对象，采用回顾性病例对照研究方法，分析对比其临床特征和预后。

结果：在 637 例初诊 ALL 儿童检出 31 例 MLL-r 阳性患儿，阳性率为 4.9%。对影响 MLL-r 基因阳性患儿 Cox 模型多因素回归分析结果显示：T 细胞表型、 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 、伙伴基因类型 MLL-AF4、D15 MRD 阳性均是影响 MLL-r 基因阳性患儿预后的独立危险因素。SCT 是影响 MLL-r 基因阳性患儿 EFS 的有利独立预后因素 ($P=0.027$)，且对患儿 OS 有趋向独立预后作用的趋势 ($P=0.065$)。对整个队列进行随访，K-M 生存曲线结果显示 MLL-r 阳性 10 年预测 EFS 率明显低于阴性者 (EFS: $56.01 \pm 16.89\%$ 对 $77.33 \pm 10.81\%$, $P=0.022$)。对仅接受化疗的 ALL 儿童进行 K-M 生存分析结果显示：仅接受化疗的 MLL-r 阳性患儿 10 年预测 EFS 率显著低于阴性者 (EFS: $54.32 \pm 16.89\%$ 对 $76.78 \pm 11.01\%$, $P=0.018$)。在 31 例 MLL-r 阳性患儿中，接受 SCT 的患儿 10 年预测 EFS 率明显高于单纯化疗者 (EFS: 100% 对 $54.32 \pm 16.89\%$, $P=0.038$)；而接受 SCT 患儿 10 年预测 OS 率呈现高于单纯化疗者的趋势 (OS: 100% 对 $72.19 \pm 16.88\%$, $P=0.053$)。MLL-AF4、MLL-PTD、MLL-ENL、其他 MLL 伙伴基因和 MLL 阴性患儿的 10 年预测 EFS 分别是 $46.67 \pm 28.61\%$ 、 $85.71 \pm 22.37\%$ 、 $75 \pm 32.41\%$ 、 $75 \pm 32.41\%$ 和 $77.33 \pm 10.81\%$ ($P=0.048$)；10 年预测 OS 分别为 $46.67 \pm 28.61\%$ 、 $85.71 \pm 22.37\%$ 、 $75 \pm 32.41\%$ 、 $75 \pm 32.41\%$ 和 $85.2 \pm 9.77\%$ ($P=0.049$)。

结论：儿童 MLL 基因重排阳性 ALL 缓解率尚可，但容易发生复发，总体生存率低，并且单纯化疗者预后不佳，SCT 可改善高危 MLL-r 阳性患儿的生存结局。MLL-r 阳性 ALL 儿童预后与 MLL 融合基因类型密切相关，临床上应注意筛查 MLL 伙伴基因，并结合其他预后因素进行准确的危险度分层。



华南地区急性髓系白血病儿童相关基因突变的流行情况及预后影响

李怡蓉

南方医科大学南方医院

【摘要】

目的：探讨华南地区儿童急性髓系白血病（AML）相关基因突变的流行情况

方法：回顾性分析华南协作组九大中心从2015年1月至2020年12月收治的AML（非APL）患儿584例，通过基因测序方法检测患儿骨髓标本中的基因突变谱，分析AML患儿基因突变情况及预后影响。

结果：本研究数据来自华南地区九大医院。本研究共纳入546例AML患儿，男女比例1.47:1，中位月龄71（2-201）月，随访截至2021年4月，中位随访时间21月（1月-75月），存活448例，死亡98例，复发死亡42例。本研究患儿的OS=77.0±2.2%，EFS=70.1±2.3%。共检测出343处融合基因和468处突变基因的改变，其融合基因和突变基因发生率为58.1%、54.2%。融合基因发生频率、总体生存率（OS）及无事件生存率（EFS）：AML1-ETO145例（26.6%），OS：86.8±3.1%，EFS：82.7±3.5%、MLL-重排100例（18.3%）OS：72.4±6.5%，EFS：68.4±6.5%、MLL-AF9 44例（8.1%），OS：79.6±10.4%，EFS：79.6±10.4%、EVI1 38例（7.0%），OS：63.0±8.8%，EFS：62.2±6.5%、CBFB-MYH11 37例（6.8%），OS：89.4±6.0%，EFS：89.4±6.0%。突变基因发生频率、总体生存率（OS）及无事件生存率（EFS）：WT1 116例（21.3%），OS：84.9±4.5%，EFS：77.3±6.6%、c-KIT 61例（11.2%）OS：90.5±4.2%，EFS：88.7±4.5%、ASXL1 58例（10.6%）OS：82.2±6.7%，EFS：74.3±6.6%、FLT3-ITD 55例（10.1%），OS：61.2±7.6%，EFS：53.5±7.2%、NRAS 43例（7.9%），OS：73.4±12.5%，EFS：71.3±12.3%、KRAS 20例（3.7%），OS：78.7±11.3%，EFS：81.7±9.7%、CEBPA 双 17例（3.1%），OS：88.2±7.8%，EFS：70.8±12.9%、NPM1 12例（2.2%），OS：90.9±8.7%，EFS：90.9±8.7%。通过生存分析AML1-ETO基因阳性组OS及EFS明显高于阴性组（OS： $\chi^2=6.720$ $P=0.010$ ；EFS： $\chi^2=11.738$ $P=0.001$ ）；CBFB-MYH11基因阳性组EFS明显高于阴性（EFS： $\chi^2=6.051$ $P=0.014$ ）；EVI1基因阳性组OS低于阴性组（OS： $\chi^2=4.877$ $P=0.027$ ）；FLT3-ITD基因阳性组OS及EFS明显低于阴性组（OS： $\chi^2=7.936$ $P=0.005$ ；EFS： $\chi^2=8.383$ $P=0.004$ ）；WT1基因阳性组OS及EFS明显高于阴性组（OS： $\chi^2=4.952$ $P=0.026$ ；EFS： $\chi^2=8.034$ $P=0.005$ ）。

结论：华南地区儿童AML融合基因发生率最高是AML1-ETO，突变基因发生率最高为WT1。AML1-ETO、CBFB-MYH11、WT1基因可能是AML患儿的预后良好因素，FLT3-ITD、EVI1基因可能是AML患儿的预后不良因素。



The comparison of plasma arsenic concentration and urinary arsenic excretion during treatment with Realgar-Indigo naturalis formula and arsenic trioxide in children with acute promyelocytic leukemia.

廖柳华

中山大学附属第一医院

Abstract

Realgar-Indigo naturalis formula (RIF) is a traditional Chinese medicine containing As_4S_4 and effective in treating acute promyelocytic leukemia (APL). The dose of RIF remains to be determined in pediatric patients. Comparison of plasma arsenic concentrations and toxicity between RIF and arsenic trioxide (ATO) treatment in APL may help to establish an appropriate therapeutic dose of RIF for children. From October 2018 to March 2020, 19 pediatric patients with APL treated with SCCLG-APL protocol were included, 9 in RIF group at 135 mg/kg/day orally three times daily, and 10 in ATO group at 0.16 mg/kg/day intravenously over 12 hours daily. Peak and trough plasma arsenic concentrations were assayed at D1, 2, 7 and 14 of induction treatment. Urine arsenic excretions were assessed with spot urine samples and the measurements were adjusted using creatinine. Toxicities were compared between two groups. The plasma arsenic concentration reached steady-state at D7 either in the RIF or ATO group, and the mean peak and trough concentrations were similar between two groups ($P>0.05$), which were 0.54 $\mu\text{mol/L}$ and 0.48 $\mu\text{mol/L}$ in RIF group, and 0.63 $\mu\text{mol/L}$ and 0.51 $\mu\text{mol/L}$ in ATO group, respectively. Urine arsenic excretion rate was positively correlated with the concentration of plasma arsenic. The rates of treatment-related adverse events were similar in two groups. In conclusion, the dose of RIF at 135 mg/kg/day may be an appropriate therapeutic dose in children with APL. Urine arsenic level can be used as an indicator to estimate plasma arsenic concentration.



小檗碱对脐带间充质干细胞干性维持 及延缓细胞衰老的作用研究

李艾珈

汕头大学医学院第二附属医院

【摘要】

目的： 本实验旨在探究不同浓度小檗碱（BBR）作用于脐带来源的间充质干细胞（HuMSCs）后，HuMSCs 的干性保持能力及细胞凋亡及细胞周期变化；以及衰老相关因子表达情况及端粒酶长度的影响，从多个方面研究 BBR 对 HuMSCs 干性维持及生命周期的调控作用。为 HuMSCs 的体内实验及临床应用提供新的思路。

方法： 1. 通过组织块（废弃脐带组织）贴壁法分离、培养、扩增 HuMSCs；2. 流式细胞术检测 HuMSCs 的间充质干细胞表型。3. 用 DMSO 溶解小檗碱，配制浓度为 10uM, 6uM, 3uM, 1uM, 对照组加入对应体积的 DMSO。4. 将 HuMSCs 培养到第三代，与对照组及实验组 BBR 在适宜条件下共培养。5. 各组 BBR 与 HuMSCs 共培养 24 小时后观察细胞形态变化并使用流式细胞术检测凋亡比率与细胞周期。6. 共培养 24 小时后通过 ELISA 法检测衰老相关因子表达水平。7. 通过实时荧光定量核酸扩增检测系统 (qPCR) 检测共培养 24 小时两组端粒酶的相对长度反应。8. 使用 CCK-8 检测各组 BBR 与 HuMSCs 共培养不同时间点的增殖能力。

结果： 1. 从脐带中分离培养的 HuMSCs 表达间充质干细胞标记 CD73、CD90 和 CD105，缺乏造血谱系标记 CD11b、CD19、CD34、CD45 与 HLA-DR，符合国际细胞治疗学会 (ISCT) 标准。

2. HuMSCs 与 BBR 共培养 24 小时后对照组与实验组细胞具有正常的细长 MSC 形态，细胞核圆形且规则，细胞数量无明显差异。

3. 各浓度 BBR 与 HuMSCs 共培养 24 小时后，细胞凋亡比率（Q2+Q4）较对照组降低（ $P < 0.05$ ）。实验组：10uM、6uM、3uM、1uM BBR 共培养后凋亡率分别为：2.27%、1.8%、1.73%、2.37%；对照组：对应浓度共培养后凋亡率分别为：4.23%、2.97%、3.6%、4.2%。



广东省医学会儿科学分会专业学组优秀论文展示

4. 各浓度 BBR 与 HuMSCs 共培养 24 小时后，细胞增值比率较对照组稍增高，但样本间差异较大，不具有统计学意义。实验组：10 μ M、6 μ M、3 μ M、1 μ M BBR 共培养后（S 期+G2/M）期比例分别为：21%、22.83%、26.4%、28.67%；对照组：对应浓度共培养后（S 期+G2/M）期比例分别为：19.33%、21.13%、23.6%、25.53%。

5. 各浓度 BBR 与 HuMSCs 共培养 24 小时后，与细胞衰老相关的三种物质 GLb、NOX1、ROM01 在实验组中浓度均明显降低（ $P < 0.05$ ）；GLb 实验组平均浓度 6.89ng/ML，对照组平均浓度 20.51ng/ML；NOX1 实验组平均浓度 54.31ng/ML，对照组平均浓度 82.55ng/ML；ROM01 实验组平均浓度 32.67ng/ML，对照组平均浓度 68.84ng/ML。

6. 浓度为 1 μ M 至 10 μ M 的小檗碱与脐带间充质干细胞培养 24h 后，不能有效的延长间充质干细胞端粒长度，但有趣的是，我们观察到随着小檗碱浓度的增高，端粒长度逐渐延长。

7. HuMSCs 与 BBR 共培养 24、48、72、96、120 小时后进行吸光度测定，除 10 μ M BBR 共培养 96 小时增值活性低于 1，其余浓度各培养时段增值活性均大于 1，说明小檗碱与脐带间充质干细胞共培养后作用持续存在，对 HuMSCs 具有保护作用，细胞活力良好，能促进细胞生长。

结论：小檗碱在与间充质干细胞培养 24 小时后能通过促进脐带间充质干细胞增殖，有效减少细胞凋亡、减少相关衰老因子 ROM01、NOX1、GLb 等物质的表达，从而延缓脐带间充质干细胞的衰老，影响 HuMSCs 的生命周期。

关键词：人脐带间充质干细胞，小檗碱，衰老，干细胞干性



诱导分化综合征和凝血功能障碍——口服和静脉用砷剂治疗儿童急性早幼粒细胞白血病的比较

罗杰思

中山大学附属第一医院儿科血液专科

【摘要】

目的： ATRA+砷剂±化疗是急性早幼粒细胞白血病（APL）的基本治疗方案，目前有两种砷剂：静脉用三氧化二砷（ATO）及口服复方黄黛片（RIF）。在成人及儿童 APL，ATO 的疗效和安全性已被证实。然而，RIF 治疗儿童 APL，并发症与安全性尚缺乏系统研究报道。

诱导分化综合征（DS）和出凝血异常是 APL 诱导治疗早期的两个危险并发症。ATRA 与 ATO 或 RIF 联合诱导治疗儿童 APL，对高白细胞血症和 DS 的发生率以及出凝血的改善，两者有无差别？这是除了疗效之外，论证用口服 RIF 代替静脉 ATO 治疗 APL 的另一衡量指标。

方法： 研究对象为 2011-10 至 2018-09 接受 SCCLG-APL 方案治疗的 APL 患儿，年龄 ≤ 16 岁。患者在诱导治疗的第 1 天口服全反式维甲酸（ATRA）；非高危组在第 3 天，高危组在第 2-4 天接受米托蒽醌化疗；第 5 天接受 ATO(0.16mg/kg-d)或 RIF(135mg/kg-d) 治疗。

结果： (1) ATO 组 (n=33) 和 RIF 组 (n=35) 的 DS 发生率分别为 3.0% 和 5.7%， $p=0.590$ ；伴和不伴诱导分化相关高白细胞的患儿 DS 的发生率分别为 10.3% 和 0%， $p = 0.04$ 。

(2) ATO 组和 RIF 组之间 WBC 的动态变化没有统计学差异。

(3) 外周血中 WBC 计数或原核细胞百分比高的患者往往会出现分化相关的白细胞过多症。

(4) ATO 组和 RIF 组的凝血指标的改善没有统计学差异。

(5) 纤维蛋白原和凝血酶原时间的恢复率最快。PT 在 D3-5，Fbg 在诱导治疗的 D9-11 可恢复至正常。

结论： 在 SCCLG-APL 的治疗框架下，用 ATO 及 RIF 诱导治疗儿童 APL，诱导期白细胞动态变化、中度及以上 DS 的发生率、出凝血的改善两组无差别。在之前已证实 SCCLG-APL 方案用 RIF 与 ATO 疗效一致的情况下，进一步从并发症方面论证了用口服 RIF 代替静脉 ATO 的可行性。

关键词： 急性早幼粒细胞白血病；砷剂；白细胞变化动力学；诱导分化综合征；出凝血异常



446 名儿童重型地中海贫血患者异基因造血干细胞

移植疗效分析

余阅

深圳市儿童医院血液肿瘤科

【摘要】

目的：探讨儿童重型地中海贫血患者异基因造血干细胞移植术后的长期预后。

方法：对 2012-2020 年在深圳市儿童医院行异基因造血干细胞移植的 446 名重型地中海贫血患儿的预后进行回顾性分析。供者来源包括亲缘性全相合（27%）、非亲缘性全相合（13%）、同胞脐血（5%）、及单倍型（55%）供者。所有患儿均采用 BU/CY 为基础的清髓性预处理化疗，采用 ATG 进行体内 T 细胞清除。

结果：所有患儿的中位随访时间为 4.1 年。Kaplan-Meier 生存分析表明，亲缘性全相合移植患儿的 5 年总生存率(OS)为 100%，非亲缘性全相合移植患儿的 5 年 OS 为 92.4%，脐血移植患儿 5 年 OS 为 100%，单倍型移植患儿 5 年 OS 为 96.8%。共有 24% 患儿在移植术后出现 III-IV 级急性移植物抗宿主病 (aGVHD)，8% 患儿出现 II-IV 级慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)。36% 患儿在移植后出现巨细胞病毒 (CMV) 活化，16% 患儿有 CMV 终末器官疾病。33% 患儿在移植后出现 EB 病毒活化，共 6% 患儿发展为移植后淋巴细胞增生性疾病 (PTLD)。仅 7 名患者 (1.6%) 在移植后死亡，包括 4 名非亲缘性全相合移植及 3 名单倍型移植患者，其中 5 名患儿因严重感染死亡，2 名患儿因继发性植入失败死亡。

结论：异基因造血干细胞移植是治疗儿童重型地中海贫血相对安全、有效的手段，其中单倍型移植疗效已能优于非亲缘性全相合移植，但未来仍需进一步优化移植方案减少移植相关并发症和提高患者的长期生活质量。