



青年委员会

IKZF1 基因缺失儿童急性 B 淋巴细胞白血病的临床特征 和预后以及强化化疗对其预后的影响

林少汾 周敦华 许吕宏 黄科 徐宏贵 方建培

中山大学孙逸仙纪念医院、儿童医学中心

【摘要】

目的：分析 IKZF1 基因缺失的儿童急性 B 淋巴细胞白血病（acute B lymphoblastic leukemia, B-ALL）的临床特征和预后，探讨强化化疗对其预后的影响。

方法：回顾性分析 2016 年 10 月 7 日至 2020 年 12 月 31 日确诊 B-ALL 并按照 SCCLG2016 方案规范化疗的 1223 例患儿临床资料。根据是否伴 IKZF1 缺失分为两组，比较两组临床特点及预后。伴 IKZF1 缺失组中剔除 IKZF1 缺失因素判定为非高危患者，根据是否强化化疗分为两组，比较其预后。

结果：1223 例 B-ALL 患儿中，共有 106 例（8.7%）伴 IKZF1 基因外显子大片段缺失。同非 IKZF1 缺失组相比，IKZF1 基因缺失组合并大年龄（ >10 岁）、高白细胞（ $>50 \times 10^9/L$ ）的比例明显增高（ $P < 0.001$ ），第 8 天强的松反应佳、d15MRD $< 0.1\%$ 、d33MRD $< 0.01\%$ 的比例减低（ $P = 0.069$ 、 < 0.001 、 < 0.001 ）。IKZF1 缺失组合并 BCR/ABL 基因阳性、P16 缺失的比例明显增高（ $P < 0.001$ ），合并 TEL/AML1 基因阳性的比例明显减低（ $P < 0.001$ ），IKZF1 缺失组患儿不合并 MLL 易位。IKZF1 基因缺失组的 PFS 和 OS 明显降低（3y PFS: $85.7\% \pm 4.1\%$ vs. $94.1\% \pm 0.7\%$, $P = 0.011$ ；3yOS: $91.1\% \pm 3.1\%$ vs. $96.0\% \pm 0.6\%$, $P = 0.036$ ），累积复发率明显升高（ 10.1% vs. 2.8% , $P = 0.029$ ）。106 例 IKZF1 基因缺失患儿中，剔除 IKZF1 缺失因素判定为非高危的共 63 例，其中 39 例采用高危方案，24 例采用低危/中危方案。高危方案组患儿 PFS 高于非高危方案组（3yPFS: $97.4\% \pm 2.5\%$ vs. $83.1\% \pm 7.7\%$, $P = 0.051$ ）。

结论：IKZF1 基因缺失的儿童 B-ALL 合并不良预后因素比例明显增高，预后差。强化化疗可能改善 IKZF1 缺失的儿童 B-ALL 的预后。



Gpam 基因敲除引起小鼠运动功能障碍的作用机制研究

黄园¹ 黄竞毓^{1,2} 徐开寿¹

¹广州市妇女儿童医疗中心、²广州医科大学

【摘要】

背景：脑瘫引起儿童严重肢体残疾，给家庭及社会带来极其沉重的精神和经济负担。目前脑瘫无法治愈，临床上主要根据患儿需求行功能训练、矫形器、肉毒毒素注射、骨科手术等治疗，但疗效仍不满意。基于此，脑瘫的防治已成为保护儿童健康亟待解决的关键问题。脑瘫是一组在病因与病理生理学上有很大异质性的临床症候群。研究提示，约 1/3 脑瘫与遗传密切相关，其中单基因突变在脑瘫发病中起重要作用。因此，寻找脑瘫的致病基因并开展相关功能学及分子机制的研究，不仅有助于脑瘫的明确诊断和预防，也可为脑瘫的临床治疗探索新的治疗靶点。课题组研究了一例特发性脑瘫家系，通过遗传连锁分析、高通量测序筛选出一个新致病候选基因 GPAM。本研究拟确证 Gpam 基因敲除可引起小鼠运动功能障碍，并探索其可能的作用机制。

方法：验证 Gpam 基因敲除小鼠模型：提取鼠尾基因组 DNA 进行基因型鉴定。提取小鼠脑组织 RNA，行 qRT-PCR 检测 Gpam 基因的表达差异。应用小鼠行为学实验评估小鼠的运动能力、空间记忆与学习能力。分析小鼠体重及全脑组织重量结果。测定小鼠外周血中磷脂酸及溶血磷脂酸的浓度。应用免疫荧光染色，观察小鼠脑组织中 GPAM、胶质纤维酸性蛋白及髓鞘蛋白的表达情况。

结果：实验小鼠的基因型均符合预期。qRT-PCR 结果显示 Gpam(-/-) 小鼠的 mRNA 表达量极显著下降 ($P < 0.0001$)，提示该基因已被完全敲除。与野生型 (WT) 小鼠相比，Gpam(-/-) 小鼠在转棒仪上运动耐力变差、持续时间减少、运动协调性变差，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)；Gpam(-/-) 小鼠的学习记忆能力无明显变化，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；Gpam(-/-) 小鼠体重及全脑重均无明显变化，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与野生型 (WT) 小鼠相比，Gpam(-/-) 小鼠的外周血中磷脂酸、溶血磷脂酸的浓度无明显改变，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。GPAM 与星形胶质细胞有部分共定位。与野生型 (WT) 小鼠相比，Gpam(-/-) 小鼠脑延髓区的星形胶质细胞表达明显减少 ($P < 0.01$)，而皮质、胼胝体区的 GFAP 表达未见明显改变。Gpam(-/-) 小鼠脑延髓区的髓鞘蛋白表达明显减少 ($P < 0.01$)，而皮质、胼胝体区的髓鞘蛋白表达无明显改变。

结论：Gpam 基因敲除可引起小鼠运动功能障碍，其作用机制可能与抑制 mTOR/SREBPs 信号通路引起星形胶质细胞生成减少和髓鞘形成不良有关。

关键词：脑性瘫痪；遗传因素；运动障碍；星形胶质细胞；髓鞘



儿童意外伤害 5898 例分析

黎贺年 赖志君 杨文海

广东医科大学附属东莞儿童医院

【摘要】

目的：分析儿童意外伤害的原因，探讨其预防措施，为降低儿童意外伤害的发生提供参考。

方法：回顾分析 2017 年 1 月至 2021 年 12 月东莞市儿童医院收治的 5898 例因意外伤害住院的患儿病例的临床资料，分析儿童意外伤害发生的组成特点费用情况。

结果：在 5898 病例中，男女比例约为：2.04:1，儿童意外伤害的病因按“二八”原则，排在前 5 位的分别为：跌落/坠落伤(61.9%)，机械伤害(8.5%)，异物伤害(7.4%)，交通事故伤害(7.4%)及烧烫伤(6.4%)，总体发病率呈逐年上升趋势。儿童意外伤害的发生在年龄分布上主要集中在 0~3 岁婴幼儿身上(38.1%)；时间分布上以第三季度(7~9 月)的发生比例最高(28.4%)；各受伤病因仍以跌伤最为多见($P=0.012$)；人均住院天数为 5[3, 8]天，平均住院费用为 6217.46[2721.20, 10622.23]元。在所有意外伤害病例中，重症病例共 349 例(5.9%)，近 3 年年占比也呈上升趋势；重症病例较非重症病例在性别、年龄、住院时间及住院总费用上均具有统计学差异($P<0.05$)，其中重症病例占总死亡病例是 71.4%。

结论：跌落/坠落伤是儿童意外伤害的首位原因；婴幼儿是意外伤害发生的主要人群；儿童意外伤害发生率呈逐年上升趋势，重症病例占比也逐年增加；重症病例的死亡率及住院负担均为患儿家庭带来沉重打击。要降低儿童意外伤害的发生应以预防为主，根据儿童年龄、性别特点以及季节特点有针对性加强居住及游玩环境的防撞防跌措施，同时加强安全知识的教育。



脆弱拟杆菌 BF839 辅助治疗儿童药物难治性癫痫的随机双盲对照临床研究

陈鸿 邹东方 邹华芳 钟金花 乔晓颖 胡雁 廖建湘 操德智*

深圳市儿童医院

【摘要】

目的：评估脆弱拟杆菌 BF839 治疗儿童药物难治性癫痫的安全性和有效性；同时采用宏基因组全基因组检测，评估 BF839 干预儿童 DRE 前后的肠道菌群情况，初步探究 BF839 治疗儿童 DRE 可能的作用机制。

方法：采用随机、双盲、安慰剂、临床研究方法。将难治性癫痫儿童随机分为试验组或安慰剂对照组，给予 BF839 或安慰剂，疗程 3 月。疗程结束后统计干预前后的各项指标，主要包括癫痫发作频率及不良反应。同时采用宏基因组学检测 DRE 儿童（试验组与安慰剂组）干预前后的大便标本，分析其肠道菌群的多样性、物种组成及基因功能。

结果：

- 1.一般资料：共纳入 70 例 DRE 患者，试验组 46 例，对照组 24 例。在人口学数据及基线发作频率方面，两组之间没有显著差异（ $P>0.05$ ）。
- 2.有效率：试验组有效率为 28.3%，安慰剂组有效率为 4.2%，试验组有效率明显高于安慰剂组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。
- 3.不良反应：在研究期间有少部分患者出现腹痛、腹泻、便秘等症状，多数都是轻度的和暂时的，不影响继续治疗，安全可控。
- 4.BF839 辅助治疗儿童 DRE 在干预前后肠道菌群物种多样性有下降趋势，肠道菌群物种多样性下降可能有有益的抗癫痫作用。
- 5.DRE 儿童经 BF839 干预后肠道菌群物种丰度发生显著改变，其中双歧杆菌属、乳杆菌属两大类益生菌可能有潜在的癫痫保护作用。
- 6.BF839 辅助治疗儿童 DRE 在干预前后肠道菌群的基因功能注释存在显著差异，其中磷酸戊糖途径及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢存在显著差异且这些途径的破坏具有



广东省医学会儿科学分会专业学组优秀论文展示

潜在的促惊厥作用，意味着 BF839 可能通过恢复这些通路的代谢功能来减少癫痫的发生。

结论：BF839 辅助治疗 DRE 疗效优于安慰剂，且安全可控。经 BF839 干预后，DRE 儿童的肠道菌群物种丰度、多样性及基因功能注释存在显著差异，可能是 BF839 治疗 DRE 的潜在机制。益生菌疗法可能在不久的将来成为 DRE 治疗方案的一种选择。





Initial status and 3-month results relating to the use of biodegradable nitride iron stents in children and the evaluation of right ventricular function

孙凌 许毓楷 李俊杰 谢育梅 王树水 张智伟

广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省心血管病研究所

Abstract

Background: Pulmonary artery stenosis is often associated with congenital heart disease. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of stenting for branch pulmonary artery stenosis using a biodegradable nitride iron stent (IBS® Angel™) and right ventricular systolic and diastolic function.

Methods: From July 2021 to February 2022, a total of 11 cases (ages ranged from 36 months to 86 months old) were included in this pre and post-intervention, prospective, cohort and preclinical study. All cases underwent transthoracic echocardiographic (TTE), chest radiography, along with computed tomography (256-slice scanner, multiple-detector) and right heart catheterization. Different types of biodegradable nitride iron stents were implanted. TTE was performed serially 1 day, 1 month and 3 months after the procedure to evaluate the rate of restenosis and right ventricular function.

Results: Stenting was successful in 11 patients. There were no major adverse cardiovascular events related to the device or to the procedure. Blood perfusion in the branch pulmonary artery was improved immediately. At follow-up, there was no significant restenosis that required re-intervention. None of the patients suffered from in-stent thrombosis, vascular embolism, stent displacement or heart failure. Furthermore,



广东省医学会儿科学分会专业学组优秀论文展示

we found that the tricuspid annular plane systolic excursion correlated significantly with pulsed Doppler S wave ($p = 0.008$) and left ventricular ejection fraction ($p < 0.01$). The early trans-tricuspid inflow velocities E/E' (tissue doppler at the lateral tricuspid annulus) correlated significantly with E'/A' ($p = 0.009$). Fractional area change and E'/A' were statistically different from those prior to stenting ($p = 0.041$ and $p = 0.035$) when tested one month postoperatively. At three months postoperatively, only E/A showed a statistical difference ($p = 0.015$).

Conclusions: Our analysis suggests that biodegradable nitride iron stents are feasible, safe, and effective in children. Some small improvements were observed in right ventricular systolic and diastolic function after successful transcatheter intervention, although change was not statistically significant due to the small sample number. (A clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of IBS Angel in Patients With Pulmonary Artery Stenosis (IRIS); [NCT04973540](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04973540))



miR-155-5p 靶向下调 FOXO3a 信号通路 促进儿童急性淋巴细胞白血病早期复发

唐燕来 梁聪 刘小俭 李毓 张晓莉 谭惠珍 黄礼彬 罗学群

中山大学附属第一医院

【摘要】

目的: 儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 早期复发治疗效果差, 亟需研究其发生机制来寻找其靶向治疗策略提高其预后。通过筛选 ALL 早期复发最相关的 miRNA, 为 ALL 早期复发寻求新的治疗方法提供依据。

方法: 采用 miRNA 测序技术分析 3 例未复发的 ALL 患儿初诊样本和 3 例早期复发的初诊样本的 miRNAs 表达情况; 采用 qRT-PCR 在 31 例未复发的 ALL 患儿初诊样本和 10 例早期复发的初诊样本中验证该 miRNA 的表达情况; 通过在线 miRNA 数据库预测该 miRNA 的可能靶基因, 并通过双荧光报告实验及 Western Blot 对可能的靶基因进行验证; 采用 qRT-PCR 和 Western Blot 分别检测 mRNA 及蛋白表达水平; 用 MTS 实验和流式细胞技术分别检测 ALL 细胞增殖及细胞凋亡的影响。

结果: 1) miRNAs 在儿童 ALL 是否发生早期复发中有特异的表达模式, 其中 6 个 miRNAs (miR-155-5p、miR-194-5p、miR-6825-5p、miR-532-3p、miR-199-3p 和 miR-499a-5p) 具有差异性表达; 在进一步 qRT-PCR 验证中发现 miR-155-5p 在发生早期复发的儿童 ALL 初诊标本中表达量高于未发生复发者 ($P < 0.05$), 另外 5 个 miRNAs 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2) 在线 miRNA 数据库预测以及双荧光报告实验验证了 FOXO3a 是 miR-155-5p 的靶基因之一; 3) 在 ALL 细胞系中过表达 miR-155-5p 能下调 FOXO3a、下游 Bim 及 p27kip1 的 mRNA 及蛋白的表达, 并能促进 ALL 细胞增殖, 抑制凋亡; 干扰 miR-155-5p 表达能上调 FOXO3a、Bim 及 p27kip1 的 mRNA 及蛋白的表达, 能抑制 ALL 细胞增殖, 促进细胞凋亡; 4) siRNA 沉默 FOXO3a 后促进 ALL 细胞增殖, 抑制凋亡。

结论: miR-155-5p 高表达可能促进儿童 ALL 早期复发, 并通过靶向下调 FOXO3a 信号通路促进 ALL 增殖, 抑制凋亡; 因此, 靶向抑制 miR-155-5p 的表达有可能是治疗儿童 ALL 早期复发的新策略。