

儿科疾病多学科研究专题

儿童急性 B 淋巴细胞白血病诱导治疗第 8 天外周血微小残留病的临床意义

魏圣洁¹, 窦留瑞¹, 刘 炜², 时明月³, 肖梦宇¹, 李 丹¹,
牛晓娜³, 牛俊伟³, 白炎亮³, 孙 恺³

(1. 郑州大学人民医院, 河南 郑州, 450003; 2. 河南省儿童医院 血液肿瘤科, 河南 郑州, 450000;
3. 河南省人民医院 血液科, 河南 郑州, 450003)

摘要: 目的 基于 TARGET 数据库分析诱导治疗第 8 天外周血微小残留病(MRD)检测在急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患儿预后评估中的临床意义。方法 下载 TARGET 数据库中 2000—2010 年诱导治疗第 8 天外周血 MRD 和第 29 天骨髓 MRD 资料完整的 359 例 B-ALL 患儿的数据。采用 Spearman 相关分析法探讨第 8 天外周血 MRD 与同期骨髓细胞形态学的相关性。采用 Kaplan-Meier 曲线分析第 8 天外周血 MRD 与无事件生存(EFS)的关系,并分析第 8 天外周血 MRD 联合第 29 天骨髓 MRD 与 EFS 率的关系。采用 Cox 回归分析探讨 B-ALL 患儿预后的危险因素。**结果** Spearman 相关分析显示,第 8 天外周血 MRD 与同期骨髓原始细胞占比呈正相关($r=0.620, P<0.001$)。生存曲线显示,第 8 天外周血 MRD $<0.01\%$ 、 $0.01\% \sim <0.10\%$ 、 $0.10\% \sim <1.00\%$ 、 $\geq 1.00\%$ 患儿的 5 年 EFS 率比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。第 8 天外周血 MRD 与第 29 天骨髓 MRD 检测结果双阴性者预后最佳,单阳性者次之,双阳性者预后最差,差异有统计学意义($P<0.001$)。第 29 天骨髓 MRD 阴性患儿中,第 8 天外周血 MRD 阴性者的 5 年 EFS 率高于第 8 天外周血 MRD 阳性者,差异有统计学意义($P=0.009$)。Cox 回归分析显示,第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ ($HR=1.967, 95\% CI$ 为 $1.234 \sim 3.134, P=0.004$)、第 29 天骨髓 MRD $\geq 0.01\%$ ($HR=2.076, 95\% CI$ 为 $1.423 \sim 3.027, P<0.001$) 均为 B-ALL 患儿 EFS 的独立危险因素。**结论** 诱导治疗第 8 天外周血 MRD 在儿童 B-ALL 预后评估中具有重要的临床意义,可作为第 29 天骨髓 MRD 的强有力补充。

关键词: 儿童; 急性 B 淋巴细胞白血病; 外周血; 微小残留病; 无事件生存; TARGET 数据库

中图分类号: R 733.71; R 552 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)15-114-06 DOI: 10.7619/jcmp.20220480

Clinical significance of peripheral blood minimal residual disease detection at the eighth day of induction therapy in children with B-cell acute lymphoblastic leukemia

WEI Shengjie¹, DOU Liurui¹, LIU Wei², SHI Mingyue³, XIAO Mengyu¹,
LI Dan¹, NIU Xiaona³, NIU Junwei³, BAI Yanliang³, SUN Kai³

(1. People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450003; 2. Department of Hematology and Oncology, Henan Children's Hospital, Zhengzhou, Henan, 450000; 3. Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, 450003)

Abstract: Objective To analyze clinical significance of peripheral blood minimal residual disease (MRD) detection at the eighth day of induction therapy in evaluating prognosis of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) based on the TARGET database. **Methods** Data of 359 B-ALL children with peripheral blood MRD at the eighth day of induction therapy and bone marrow MRD at 29th day of induction therapy from year 2000 to 2010 were downloaded from TARGET database. Spearman correlation analysis was used to explore the association between peripheral blood MRD at the eighth day and morphology of bone marrow cells in the same period. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between peripheral blood MRD at the eighth day and event free survival (EFS), and further analyze the relationship of combined detection of peripheral blood MRD

at the eighth day and bone marrow MRD at 29th day with EFS. Cox regression model was used to analyze the risk factors for prognosis in B-ALL children. **Results** Spearman correlation analysis showed that the level of peripheral blood MRD at the eighth day was positively correlated with the proportion of bone marrow blasts at day 8 ($r = 0.620$, $P < 0.001$). Survival analysis showed that there were significant differences in 5-year EFS rates of MRD $< 0.01\%$, 0.01% to 0.10% , 0.10% to 1.00% and $\geq 1.00\%$ in peripheral blood at the eighth day ($P < 0.001$). Double-negative patients with peripheral blood MRD at the 8th day and bone marrow MRD at the 29th day had the best prognosis, followed by single-positive patients, and double-positive patients had the worst prognosis, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). The combined MRD at both time points showed that the prognosis was best in the double-negative group, followed by the single-positive group and worst in the double-positive group ($P < 0.001$). In children with negative bone marrow MRD at day 29, the 5-year EFS rate of children negative for MRD in peripheral blood at the eighth day was significantly higher than those positive for MRD in peripheral blood at the eighth day ($P = 0.009$). Cox regression analysis showed that MRD $\geq 0.10\%$ in peripheral blood on day 8 ($HR = 1.967$; $95\% CI$, 1.234 to 3.134; $P = 0.004$), MRD $\geq 0.01\%$ in bone marrow on day 29 ($HR = 2.076$; $95\% CI$, 1.423 to 3.027; $P < 0.001$) were independent risk factors for EFS in B-ALL children. **Conclusion** Peripheral blood MRD at day 8 of induction therapy has important clinical significance in prognosis assessment in children with B-ALL, and can be used as a strong supplement for the prognosis assessment of B-ALL children with bone marrow MRD at day 29.

Key words: children; B-cell acute lymphoblastic leukemia; peripheral blood; minimal residual disease; event free survival; TARGET database

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是儿童最常见的血液系统恶性疾病,具有高度异质性。随着预后危险度分层和治疗策略的不断完善, B-ALL 患儿 5 年生存率高达 90%, 而缓解后复发仍是治疗失败的根本原因^[1]。微小残留病(MRD)是指白血病治疗后体内残存白血病细胞低于常规形态学检测阈值的状态,常用的检测方法包括流式细胞术(FCM)、实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)和二代测序(NGS)技术^[2]。国内外多项研究^[3-4]显示, MRD 阳性是导致复发的关键因素,在 B-ALL 患儿预后评估、复发预测、风险分层及个体化治疗指导中具有重要作用。目前,临床大多通过有创性操作方式骨髓穿刺抽取新鲜骨髓液进行 MRD 检测,但检测时机尚不完全统一。美国癌症综合网(NCCN)指南^[5]已明确将诱导治疗第 8 天外周血 MRD 作为调整儿童 B-ALL 危险度分层的依据,而中国关于早期外周血 MRD 检测在 B-ALL 患儿危险度分层及预后中应用效果的研究尚较缺乏。本研究基于美国国家癌症研究所(NCI)支持的 TARGET 公共数据库^[6]探讨诱导治疗第 8 天外周血 MRD 检测在 B-ALL 患儿预后评估中的意义,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 TARGET 数据库(<https://ocg.cancer.gov/>)中 2000—2010 年初诊的 359 例 B-ALL 患儿作为研究对象。患儿均经 FCM 检测诱导治疗第 8 天外周血 MRD 和诱导治疗第 29 天骨髓液 MRD,敏感度为 0.01%。纳入标准:① 年龄 1~18 岁者;② 符合 B-ALL 诊断标准^[5]者;③ 诱导治疗第 8 天外周血 MRD 和第 29 天骨髓 MRD 均检测者。排除标准:① 临床资料不完整者;② 合并其他恶性肿瘤者。

1.2 治疗方法

所有患儿接受 B-ALL 标准方案治疗,即美国儿童肿瘤协作组(COG)治疗方案(AALL0331、AALL0232 和 P9906)^[5],均采用甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松鞘内注射以预防中枢神经系统白血病,其中诱导治疗方案以 VDLP 方案为基础,包括长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、糖皮质激素。

1.3 疗效评估及随访

数据库随访截止日期为 2022 年 1 月 26 日,

平均随访时间为 8(4, 9)年,分析 5 年无事件生存(EFS)率,疗效评估标准参照文献[5, 7]。完全缓解(CR):①骨髓原始淋巴细胞 < 5%;②外周血中性粒细胞计数 > $1.0 \times 10^9/L$,血小板计数 > $100 \times 10^9/L$,无原始淋巴细胞;③无髓外白血病。复发:CR 后重新出现骨髓原始淋巴细胞 > 5%,或外周血出现原始淋巴细胞,或出现白血病髓外侵犯。EFS 时间:自确诊日期至诱导治疗失败、复发、死亡或末次随访日期的时间。

1.4 统计学方法

分别采用 SPSS 23.0、GraphPad Prism 8.0.1 软件对入组患儿临床资料进行统计学分析、绘图。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示。相关性分析采用 Spearman 相关分析法;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,以 Log-rank 检验分析 EFS 率的组间差异;采用 Cox 单因素及多因素回归分析探讨预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

359 例 B-ALL 患儿中,男 219 例,女 140 例,男女比例为 1.6 : 1,平均年龄 10.1(3.9, 14.3)岁;*TCF3-PBX1* 基因阳性 38 例,*ETV6-RUNX1* 基因阳性 35 例,4 号和 10 号染色体三倍体阳性 35 例,*MLL* 基因重排阳性 22 例,*BCR-ABL1* 基因阳性 6 例;初诊时平均白细胞计数为 24.8(8.0, 112.0) $\times 10^9/L$,平均 DNA 指数为 1.0(1.0, 1.1);第 8 天骨髓原始细胞占比为 10.0(2.0, 40.0)%,第 29 天骨髓原始细胞占比为 0(0, 1.0)%,第 8 天外周血 MRD 为 0.5(0.1, 2.3)%,第 29 天骨髓 MRD 为 0(0, 0.1)%。见表 1。至数据库随访截止日期,未发生事件者 223 例,发生事件者 136 例(诱导治疗失败 3 例,死亡 9 例,复发 124 例),总体 5 年 EFS 率为 (62.2 \pm 2.6)%。

2.2 第 8 天外周血 MRD 与第 8 天骨髓细胞形态学的相关性

Spearman 相关分析显示,诱导治疗第 8 天外周血 MRD 水平与第 8 天骨髓原始细胞占比呈正相关($r = 0.620, P < 0.001$)。

2.3 第 8 天外周血 MRD、第 29 天骨髓 MRD

水平对 B-ALL 患儿 5 年 EFS 率的影响
诱导治疗第 8 天,外周血 MRD < 0.01%、

表 1 359 例 B-ALL 患儿的临床特征分析

特征	分类	[n(%)]
性别	男	219(61.0)
	女	140(39.0)
年龄	<10 岁	176(49.0)
	≥ 10 岁	183(51.0)
白细胞	< $50 \times 10^9/L$	219(61.0)
	$\geq 50 \times 10^9/L$	140(39.0)
<i>TCF3-PBX1</i> 基因	阴性	321(89.4)
	阳性	38(10.6)
<i>ETV6-RUNX1</i> 基因	阴性	324(90.3)
	阳性	35(9.7)
4 号和 10 号染色体三倍体	阴性	324(90.3)
	阳性	35(9.7)
<i>MLL</i> 基因重排	阴性	337(93.9)
	阳性	22(6.1)
<i>BCR-ABL1</i> 基因	阴性	353(98.3)
	阳性	6(1.7)
DNA 指数	<1.16	308(85.8)
	≥ 1.16	51(14.2)
第 8 天骨髓原始细胞占比	<20%	219(61.0)
	$\geq 20\%$	140(39.0)
第 29 天骨髓原始细胞占比	<5%	349(97.2)
	$\geq 5\%$	10(2.8)
第 8 天外周血 MRD	<0.01%	45(12.5)
	0.01% ~ <0.10%	65(18.1)
	0.10% ~ <1.00%	114(31.8)
	$\geq 1.00\%$	135(37.6)
第 29 天骨髓 MRD	<0.01%	227(63.2)
	0.01% ~ <0.10%	47(13.1)
	0.10% ~ <1.00%	54(15.0)
	$\geq 1.00\%$	31(8.6)

MRD:微小残留病。

0.01% ~ <0.10%、0.10% ~ <1.00%、 $\geq 1.00\%$ 的 B-ALL 患儿分别为 45、65、114、135 例,5 年 EFS 率分别为 (76.9 \pm 6.4)%、(81.2 \pm 4.9)%、(59.8 \pm 4.7)%、(49.9 \pm 4.4)%,不同外周血 MRD 水平患儿的 5 年 EFS 率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 是 B-ALL 患儿 5 年 EFS 率低的高危因素。见图 1。

诱导治疗第 29 天,骨髓 MRD < 0.01%、0.01% ~ <0.10%、0.10% ~ <1.00%、 $\geq 1.00\%$ 的 B-ALL 患儿分别为 227、47、54、31 例,5 年 EFS 率分别为 (74.4 \pm 3.0)%、(45.4 \pm 7.4)%、(48.8 \pm 6.9)%、(20.2 \pm 7.8)%,不同骨髓 MRD 水平患儿的 5 年 EFS 率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。第 29 天骨髓 MRD 0.01% ~ <0.10%、0.10% ~ <1.00%、 $\geq 1.00\%$ 患儿的生存

曲线大幅下降,提示第 29 天骨髓 MRD $\geq 0.01\%$ 是 B-ALL 患儿 5 年 EFS 率低的高危因素。见图 2。

2.4 第 8 天外周血 MRD 联合第 29 天骨髓 MRD 检测结果与 5 年 EFS 率的关系

以第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 、第 29 天骨髓 MRD $\geq 0.01\%$ 为界值,将 359 例 B-ALL 患儿分为双阴性组 90 例、单阳性组 157 例和双阳性组 112 例,5 年 EFS 率分别为 $(84.0 \pm 3.9)\%$ 、 $(66.8 \pm 3.9)\%$ 和 $(38.0 \pm 4.7)\%$,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见图 3。

第 29 天骨髓 MRD 阴性患儿中,第 8 天外周

血 MRD 阴性者(骨髓 MRD 阴性外周血 MRD 阴性组)90 例、第 8 天外周血 MRD 阳性者(骨髓 MRD 阴性外周血 MRD 阳性组)137 例,5 年 EFS 率分别为 $(84.0 \pm 3.9)\%$ 、 $(67.9 \pm 4.1)\%$,差异有统计学意义($P = 0.009$)。见图 4。

第 29 天骨髓 MRD 阳性患儿中,第 8 天外周血 MRD 阴性者(骨髓 MRD 阳性外周血 MRD 阴性组)20 例、第 8 天外周血 MRD 阳性者(骨髓 MRD 阳性外周血 MRD 阳性组)112 例,5 年 EFS 率分别为 $(59.2 \pm 11.1)\%$ 、 $(38.0 \pm 4.7)\%$,差异无统计学意义($P = 0.095$)。见图 5。

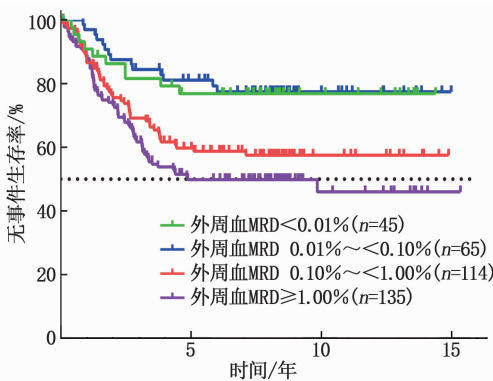


图 1 诱导治疗第 8 天不同外周血 MRD 水平 B-ALL 患儿的生存曲线

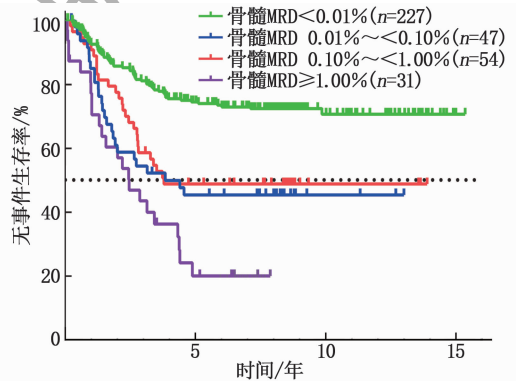


图 2 诱导治疗第 29 天不同骨髓 MRD 水平 B-ALL 患儿的生存曲线

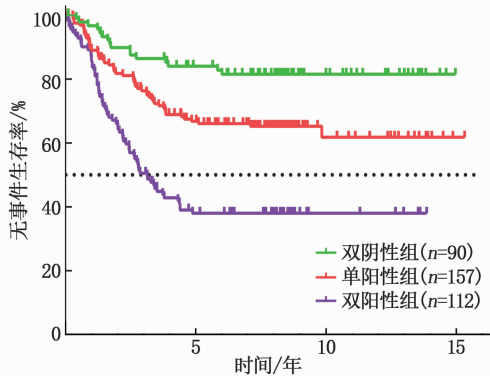


图 3 第 8 天外周血 MRD 与第 29 天骨髓 MRD 联合检测不同结果患儿的生存曲线

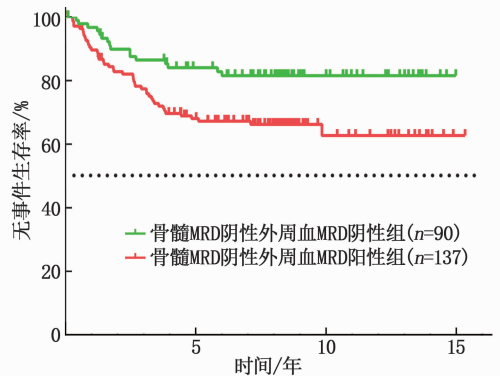


图 4 第 29 天骨髓 MRD 阴性患儿第 8 天外周血 MRD 阳性、阴性者的生存曲线

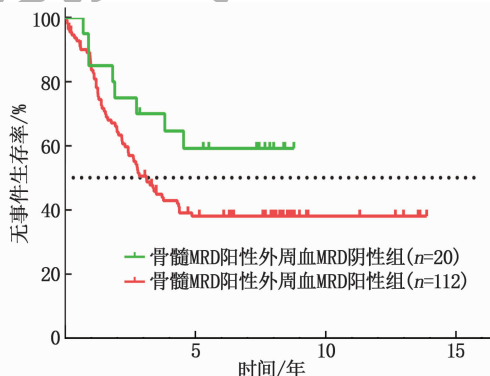


图 5 第 29 天骨髓 MRD 阳性患儿第 8 天外周血 MRD 阳性、阴性者的生存曲线

2.5 B-ALL 患儿 EFS 的危险因素

单因素 Cox 回归分析结果显示,初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、DNA 指数 < 1.16 、*ETV6-RUNX1* 基因阴性、4 号和 10 号染色体三倍体阴性、第 8 天骨髓原始细胞占比 $\geq 20\%$ 、第 29 天骨髓原始细胞占比 $\geq 5\%$ 、第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 和第 29 天骨髓 MRD $\geq 0.01\%$ 是 B-ALL 患儿 EFS 的危险因素($P < 0.05$); 将上述变量进一步纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示 DNA 指数 < 1.16 、第 29 天骨髓原始细胞占比 $\geq 5\%$ 、第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 、第 29 天骨髓 MRD $\geq 0.01\%$ 是 B-ALL 患儿 EFS 的独立危险因

素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 B-ALL 患儿 EFS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.205	0.859 ~ 1.688	0.280	—	—	—
白细胞	1.466	1.047 ~ 2.053	0.026	1.287	0.914 ~ 1.813	0.149
DNA 指数	0.330	0.162 ~ 0.675	0.002	0.250	0.087 ~ 0.716	0.010
ETV6-RUNX1 基因	0.412	0.192 ~ 0.881	0.022	0.540	0.250 ~ 1.170	0.118
4 号和 10 号染色体三倍体	0.427	0.200 ~ 0.914	0.028	1.541	0.501 ~ 4.736	0.450
MLL 基因重排	1.560	0.841 ~ 2.894	0.159	—	—	—
TCF3-PBX1 基因	1.253	0.744 ~ 2.112	0.396	—	—	—
BCR-ABL1 基因	1.622	0.516 ~ 5.095	0.407	—	—	—
第 8 天骨髓原始细胞占比	1.866	1.332 ~ 2.613	<0.001	1.070	0.731 ~ 1.567	0.726
第 29 天骨髓原始细胞占比	4.404	2.236 ~ 8.676	<0.001	2.636	1.309 ~ 5.307	0.007
第 8 天外周血 MRD	2.502	1.609 ~ 3.890	<0.001	1.967	1.234 ~ 3.134	0.004
第 29 天外周血 MRD	2.720	1.937 ~ 3.820	<0.001	2.076	1.423 ~ 3.027	<0.001

MRD: 微小残留病。

3 讨论

B-ALL 是一种源自造血干细胞/祖细胞的恶性增殖性血液系统肿瘤,具有显著个体化差异。现有指南^[5, 7-8]已明确提出多种因素与 B-ALL 患儿预后相关,如初诊时年龄、外周血白细胞计数、细胞遗传学特征、早期治疗反应、治疗过程中骨髓缓解状态和 MRD 水平等。BOROWITZ M J 等^[9-10]研究指出,儿童 B-ALL 细胞遗传学预后取决于 MRD 状态,MRD 是患儿预后不良的独立危险因素。近期有学者^[11]基于 TARGET 数据库建立儿童 B-ALL 预后列线图,再次证实 MRD 水平在儿童 B-ALL 预后评估中具有重要价值。

目前,临床研究大多建议首选骨髓标本作为 MRD 检测标本。早期国外研究^[12]显示,外周血 MRD 和骨髓 MRD 在急性 T 淋巴细胞白血病预后评估中具有较好一致性,但在 B-ALL 中一致性较差。一项前体 B-ALL 研究^[13]发现,外周血 MRD 预测复发的敏感度较骨髓 MRD 更高,这可能是由于前体 B 细胞来源于骨髓,外周血 MRD 阳性更能提示疾病复发。葛丽卫等^[14]亦发现,以骨髓形态学复发为金标准,外周血 MRD 水平在急性白血病患者复发率评估中具有较好的敏感性。本研究结果显示,诱导治疗第 8 天外周血 MRD 水平在 B-ALL 患儿预后评估中具有重要意义,随着第 8 天外周血 MRD 水平的升高,患儿 5 年 EFS 率降低。本研究还发现,第 8 天外周血 MRD 水平与第 8 天骨髓原始细胞占比具有强正相关性;单因素 Cox 回归分析显示,第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$

和第 8 天骨髓原始细胞占比 $\geq 20\%$ 均提示 EFS 差;多因素 Cox 回归分析显示,第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 是 EFS 的独立危险因素。由此提示,外周血 MRD 可作为 B-ALL 患儿较为可靠的预后指标,是骨髓细胞形态学的有益补充。此外,从创伤性角度分析,由于白血病的异质性,MRD 检测结果仅能反映穿刺部位骨髓情况,有时需多部位取材,这在一定程度上加重了患儿的痛苦,而外周血 MRD 检测操作简便且创伤性小,可提高患儿就医依从性^[15]。

第 8 天泼尼松试验结果是早期治疗反应的重要观察指标,采用外周血细胞形态学方法进行评估,灵敏度相对较低。本研究采用 FCM 检测诱导治疗第 8 天外周血 MRD,敏感度为 0.01%,优于泼尼松试验。近期多项研究^[16-18]显示,与 FCM、RQ-PCR 等方法相比,敏感度更高的检测方法如 NGS 可更加灵敏地测定骨髓 MRD 甚至外周血 MRD 水平,证实外周血作为 MRD 测定标本及危险分层依据的可行性极高。同时,与骨髓间歇采样相比,增加外周血检测频率可扩大 MRD 动态监测范围,有助于全面了解疾病缓解与复发情况。

多项研究^[19-23]表明,不同时点的 MRD 水平对 B-ALL 患儿预后均具有预测价值。目前,临床医师大多选择诱导治疗中期、后期和巩固治疗期作为 MRD 检测时点。本研究基于 TARGET 数据库分析诱导治疗更早期(第 8 天)MRD 在儿童 B-ALL 预后评估中的价值,结果显示,随着诱导治疗第 8 天外周血 MRD 水平的升高,B-ALL 患儿 5 年 EFS 率降低;联合检测诱导治疗第 8 天外周

血 MRD 与第 29 天骨髓 MRD 发现, 双阴性者预后最佳, 单阳性者次之, 双阳性者预后最差, 提示诱导治疗第 8 天外周血 MRD 可作为第 29 天骨髓 MRD 的有益补充评估儿童 B-ALL 预后。进一步分析发现, 在第 29 天骨髓 MRD 阴性患儿中, 第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 者的 5 年 EFS 率显著低于第 8 天外周血 MRD $< 0.10\%$ 者, 表明第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 的患儿即使在诱导治疗第 29 天骨髓 MRD 转为阴性, 其预后仍然较差, 这可能与该类患儿骨髓原始淋巴细胞清除缓慢有关。BOROWITZ M J 等^[10] 研究显示, 在第 29 天骨髓 MRD 阴性患儿中, 第 8 天外周血 MRD $\geq 1\%$ 者的 5 年 EFS 率较 MRD $< 1\%$ 者降低。由此提示, 本研究可进一步细化风险分层, 识别出具有潜在高复发风险 (第 8 天外周血 MRD $0.10\% \sim < 1.00\%$) 的患儿。本研究结果还显示, 在第 29 天骨髓 MRD 阳性患儿中, 虽然第 8 天外周血 MRD $\geq 0.10\%$ 者的 5 年 EFS 率低于第 8 天外周血 MRD $< 0.10\%$ 者, 但 2 组间差异无统计学意义, 考虑可能与第 8 天外周血 MRD 阴性患儿样本量较少导致结果偏倚有关, 今后还需进一步扩大样本量深入研究。

综上所述, 诱导治疗第 8 天外周血 MRD 在儿童 B-ALL 预后评估中具有重要的临床意义, 可作为第 8 天骨髓细胞形态和第 29 天骨髓 MRD 的有力补充。但本研究所用数据源于国外早期回顾性资料, 缺乏中国 B-ALL 患儿相关特征数据及进一步验证结果, 后续亟待开展关于中国儿童 B-ALL 诱导治疗早期外周血 MRD 检测的研究, 从而制订符合中国 B-ALL 患儿的最佳检测策略。

参考文献

- [1] PUL C H, YANG J J, HUNGER S P, *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948.
- [2] 冯静, 陈晓娟, 刘晓明, 等. 多参数流式细胞术检测的微小残留病与儿童急性 B 淋巴细胞白血病预后的相关性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8): 678-680.
- [3] JABBOUR E, GÖKBÜGET N, ADVANI A, *et al.* Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial[J]. *Leuk Res*, 2020, 88: 106283.
- [4] 丁超, 单建芝, 吕姬, 等. 急性淋巴细胞白血病微小残留病检测的方法、标本选择、临床意义研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(6): 103-106.
- [5] BROWN P, INABA H, ANNESLEY C, *et al.* Pediatric acute

- lymphoblastic leukemia, version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(1): 81-112.
- [6] 吕敏, 田国祥, 郭晓娟, 等. TARGET 数据库的介绍及数据提取[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(4): 387-390.
- [7] 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.
- [8] 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(第三次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [9] BOROWITZ M J, PULLEN D J, SHUSTER J J, *et al.* Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study[J]. *Leukemia*, 2003, 17(8): 1566-1572.
- [10] BOROWITZ M J, DEVIDAS M, HUNGER S P, *et al.* Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5477-5485.
- [11] MAO R, HU S X, ZHANG Y C, *et al.* Prognostic nomogram for childhood acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive analysis of 673 patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1673.
- [12] VAN DER VELDEN V H J, JACOBS D C H, WIJKHUIJS A J M, *et al.* Minimal residual disease levels in bone marrow and peripheral blood are comparable in children with T cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), but not in precursor-B-ALL[J]. *Leukemia*, 2002, 16(8): 1432-1436.
- [13] COUSTAN-SMITH E, SANCHO J, HANCOCK M L, *et al.* Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2399-2402.
- [14] 葛丽卫, 王笑颜. 流式细胞术用于白血病外周血细胞检测对急性白血病复发判断的意义[J]. *检验医学*, 2018, 33(3): 239-241.
- [15] 程丽萍, 张莉. 家长认知行为干预在提高白血病患者治疗依从性中的应用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(16): 214-216.
- [16] WOOD B, WU D, CROSSLEY B, *et al.* Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL[J]. *Blood*, 2018, 131(12): 1350-1359.
- [17] MUFFLY L, SUNDARAM V, CHEN C, *et al.* Concordance of peripheral blood and bone marrow measurable residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(16): 3147-3151.
- [18] BARTRAM J, WRIGHT G, ADAMS S, *et al.* High-throughput sequencing of peripheral blood for minimal residual disease monitoring in childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: a prospective feasibility study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(3): e29513.

沉积在肾脏组织时可激活肾小球系膜细胞,从而使机体释放多种炎症介质,引起肾小球损伤。

本研究中,20 例初诊时有胃肠道受累的患儿出现了急性期肾脏损害的表现,这些患儿的 D-D 水平升高,但 IgA、D-D/IgA 水平低,年龄也较小。分析原因为本研究纳入的均为初诊时伴有胃肠道受累的患儿,且年龄越小的患儿胃肠道受累越严重^[17],则 D-D 水平越高越容易发生肾脏损害^[6, 18]。Logistic 回归分析显示, D-D/IgA 是初诊时伴有胃肠道受累 HSP 患儿出现急性期肾脏损害的相关因素。

综上所述,对于初诊时有胃肠道损害的 HSP 儿童,可通过 D-D/IgA 监测出现急性期肾脏损害的风险,进而采取有效的措施来保证患儿的生命安全。

参考文献

[1] HONG J, YANG H R. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of henoch-sch nlein Purpura in children[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2015, 18(1): 39-47.

[2] BLANCO R, MARTÍNEZ-TABOADA V M, RODRÍGUEZ-VALVERDE V, et al. Henoch-Schönlein Purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(5): 859-864.

[3] PERU H, SOYLEMEZOGLU O, GÖNEN S, et al. HLA class I associations in Henoch-Schönlein Purpura: increased and decreased frequencies[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(1): 5-10.

[4] ZHANG Q, LAI L Y, CAI Y Y, et al. Serum-urine matched metabolomics for predicting progression of henoch-schonlein Purpura nephritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 657073.

[5] ZHAO Y L, LIU Z J, BAI X M, et al. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein Purpura[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(10): 1357-1363.

[6] WANG X H, ZHU Y M, GAO L Q, et al. Henoch-Schönlein Purpura with joint involvement: analysis of 71 cases[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016, 14(1): 20.

[7] OZEN S, PISTORIO A, IUSAN S M, et al. EULAR/

PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein Purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5): 798-806.

[8] KAWASAKI Y. The pathogenesis and treatment of pediatric henoch-Schönlein Purpura nephritis[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 648-657.

[9] HOCEVAR A, TOMSIC M, JURCIC V, et al. Predicting gastrointestinal and renal involvement in adult IgA vasculitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 302.

[10] 殷海斌, 周承. 幽门螺杆菌感染与儿童过敏性紫癜早期肾损伤的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(24): 47-50, 54.

[11] KARADAC S G, TANATAR A, SONMEZ H E, et al. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein Purpura in children: a single-center study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(6): 1707-1714.

[12] MIR S, YAVASCAN O, MUTLUBAS F, et al. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis[J]. *Pediatr Nephrol Berlin Ger*, 2007, 22(1): 64-70.

[13] SONG Z, NIE Y, YANG L, et al. Predicting severe renal and gastrointestinal involvement in childhood immunoglobulin A vasculitis with routine laboratory parameters[J]. *Dermatology*, 2021: 1-8.

[14] YILMAZ D, KAVAKLI K, ÖZKAYIN N. The elevated markers of hypercoagulability in children with henoch-schönlein Purpura[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22(1): 41-48.

[15] 杜川, 李骏, 董璇. 儿童过敏性紫癜早期肾损伤的危险因素分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(15): 2057-2059.

[16] MAO Y Y, YIN L, HUANG H, et al. Henoch-Schönlein Purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(4): 1043-1049.

[17] ZHAO Q, YANG Y, HE S W, et al. Risk factors for intussusception in children with Henoch-Schönlein Purpura: a case-control study[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(22): 6244-6253.

[18] ANIL M, AKSU N, KARA O D, et al. Henoch-Schönlein Purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases[J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(5): 429-436.

(本文编辑: 梁璇)

(上接第 119 面)

[19] 李红, 邵静波, 朱嘉蔚, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病早期治疗反应对预后的预测价值[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(8): 600-604.

[20] 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.

[21] PIETERS R, DE GROOT-KRUSEMAN H, VAN DER VELDEN V, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 from the Dutch

childhood oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2591-2601.

[22] 薛玉娟, 陆爱东, 王毓, 等. 微小残留病在儿童急性 B 淋巴细胞白血病预后中的意义[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(5): 321-326.

[23] O'CONNOR D, MOORMAN A V, WADE R, et al. Use of minimal residual disease assessment to redefine induction failure in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6): 660-667.

(本文编辑: 陆文娟)