

• 论 著 •

第 19 天微小残留病与急性 B 淋巴细胞白血病患儿的预后关系分析

辛 聪, 密 鑫, 潘俞凤, 郭 雷, 王勇超, 高吉照[△]

徐州医科大学附属医院儿科血液与肿瘤病区, 江苏徐州 221006

摘要:目的 探究第 19 天(D19)微小残留病(MRD)与急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患儿预后的关系及与相关生物学改变的联系。方法 统计 2016 年 4 月至 2020 年 4 月于该院初诊且符合入组条件的 88 例 B-ALL 患儿诱导治疗 D19 MRD、总生存(OS)率、无事件生存(EFS)率、染色体核型、融合基因和突变基因,以 MRD $\geq 0.01\%$ 为阳性,将入选儿童分为 MRD 阳性组和 MRD 阴性组,比较两组 3 年 OS 率、EFS 率、免疫表型和分子生物学/细胞遗传学特点。结果 88 例患儿 3 年 OS 率和 EFS 率分别为 92.0% 和 86.4%,MRD 阳性组 OS 率及 EFS 率均低于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MRD 阳性组 CD10 检出率低于 MRD 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。32 例(36.4%)患儿检出 8 种 35 个融合基因。MRD 阳性组中 BCR-ABL1、E2A-PBX1 检出率均高于 MRD 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);48 例(54.5%)患儿检出 41 种 91 个突变基因,余突变基因均 < 5 例;18 例(20.5%)患儿检出异常染色体核型,17 例无核分裂相,正常和异常核型 MRD 无区别。二分类 Logistic 回归分析显示,BCR-ABL1、E2A-PBX1 均是 B-ALL 患儿预后的影响因素($P < 0.05$)。结论 D19 MRD 阳性是 B-ALL 患儿 OS 和 EFS 不良的影响因素,E2A-PBX1、BCR-ABL1 均对 B-ALL 患儿预后有不良影响。

关键词:急性 B 淋巴细胞白血病; 免疫表型; 微小残留病; 儿童**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.009**中图法分类号:**R725.5**文章编号:**1673-4130(2025)01-0038-06**文献标志码:**A**Relationship between minimal residual disease on the 19th day and prognosis of children with acute B-lymphoblastic leukemia**XIN Cong, MI Xin, PAN Yusu, GUO Lei, WANG Yongchao, GAO Jizhao[△]

Department of Pediatric Hematology and Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between minimal residual disease (MRD) on the 19th day (D19) and prognosis of children with acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL), as well as the correlation with related biological changes. **Methods** A total of 88 children with B-ALL newly diagnosed in this hospital from April 2016 to April 2020 who met the enrollment conditions were analyzed for induction therapy D19 MRD, overall survival (OS) rate, event-free survival (EFS) rate, chromosome karyotype, fusion gene and mutation gene. MRD $\geq 0.01\%$ was considered positive, and they were divided into MRD positive group and MRD negative group. The characteristics of OS rate, EFS rate, immunophenotype and molecular biology/cytogenetics were compared between the two groups over a period of 3 years. **Results** The 3-year OS rate and EFS rate of 88 pediatric patients were 92.0% and 86.4%, respectively. The rates of OS rate and EFS rate in MRD positive group were lower than those in MRD negative group, with statistical significance ($P < 0.05$). The detection rate of CD10 in MRD positive group was lower than that in MRD negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Thirty-two patients (36.4%) detected 8 types of 35 fusion genes. The detection rates of BCR-ABL1 and E2A-PBX1 in MRD positive group were higher than those in MRD negative group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among 48 cases (54.5%) of pediatric patients, 41 types of 91 mutated genes were detected, and the remaining mutated genes were less than 5 cases. Abnormal karyotype was detected in 18 cases (20.5%), and no mitotic phase was detected in 17 cases. There was no difference in MRD between normal and abnormal karyotype. Binary Logistic regression analysis showed that BCR-ABL1 and E2A-PBX1 were prognostic factors of children with B-ALL. **Conclusion** The

作者简介:辛聪,男,医师,主要从事儿童血液与肿瘤方面研究。 [△] 通信作者, E-mail: xz3765595@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241203.1848.002.html\(2024-12-04\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241203.1848.002.html(2024-12-04))

positive D19 MRD is the influential factor of adverse OS and EFS in children with B-ALL. Both E2A-PBX1 and BCR-ABL1 have adverse effects on the prognosis of children with B-ALL.

Key words: acute B-lymphoblastic leukemia; immunophenotype; minimal residual disease; child

急性淋巴细胞白血病是儿童发病率最高的白血病,而急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是最为常见的亚型,5 年总生存(OS)率可达 90% 以上,但仍有 10%~20% 不缓解或复发/难治,部分最终死亡^[1]。影响儿童白血病预后的因素众多,细胞遗传学/分子生物学改变的影响越来越受到重视,但许多改变的意义不明。当诱导缓解达骨髓完全缓解(CR)时体内尚有大量白血病细胞($10^8 \sim 10^9$ /L)^[2],目前主张采用微小残留病(MRD)评估复发和预后,灵敏度达 10^{-4} 甚至 10^{-6} ^[3]。然而,分子生物学/细胞遗传学改变与 MRD 间关系的相关报道较少。本研究通过回顾性分析,探讨第 19 天(D19)MRD 对儿童 B-ALL 预后的影响,以及与分子生物学/细胞遗传学特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 统计 2016 年 4 月至 2020 年 4 月于本院初诊的 109 例 B-ALL 儿童诱导治疗的 D19 MRD、OS 率、无事件生存(EFS)率、免疫表型、染色体核型、融合基因和突变基因。纳入标准:(1)年龄 0~14 岁;(2)按照《CCCG-ALL 2015, 儿童急性淋巴细胞白血病多中心临床研究进展报告——迄今为止我国最大的注册儿童 ALL 多中心临床研究》(以下简称《CCCG-ALL 2015 方案》)^[4] 诊断及治疗;(3)完成随访。排除标准:(1)既往有肿瘤疾病史;(2)治疗前使用过激素或细胞毒性药物;(3)未行 D19 MRD 评估、放弃治疗或转院。本研究共纳入 88 例符合纳入标准的儿童,其中男 53 例,女 35 例,年龄 3 个月至 14 岁,中位年龄 6 岁。随访截止时间为 2023 年 5 月 31 日。本研究获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法 以 D19 MRD $\geq 0.01\%$ 为阳性,将入选患者分为 MRD 阳性组和 MRD 阴性组^[5],比较两组 OS 率、EFS 率和符合统计条件的分子生物学/细胞遗传学资料。采用瑞氏染色法检测骨髓细胞形态,流式细胞术(FMC)检测免疫表型和 MRD,R 显带检测染色体核型,荧光定量 PCR(qPCR)/荧光原位杂交(FISH)法检测融合基因,NGS 法检测突变基因。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验(Pearson χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验)。对单因素分析差异有统计学意义的项目行二分类 Logistic 回归分析,采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,Log-rank 法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MRD 与预后的关系 88 例患儿 3 年 OS 率为

92.0%,EFS 率为 86.4%。见图 1。MRD 阳性组 3 年 OS 率(80.0%)和 EFS 率(68.0%)均低于阴性组(96.8%、93.6%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、2、3。

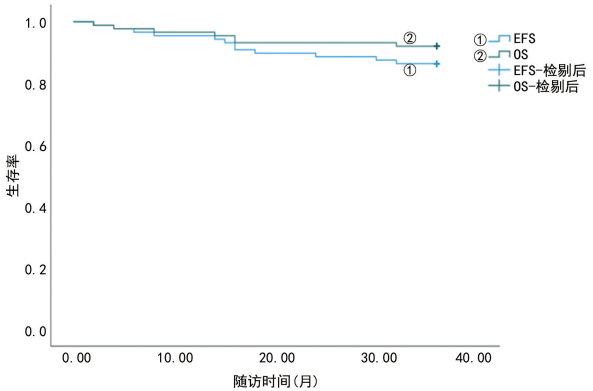


图 1 88 例患儿的 OS 率和 EFS 率

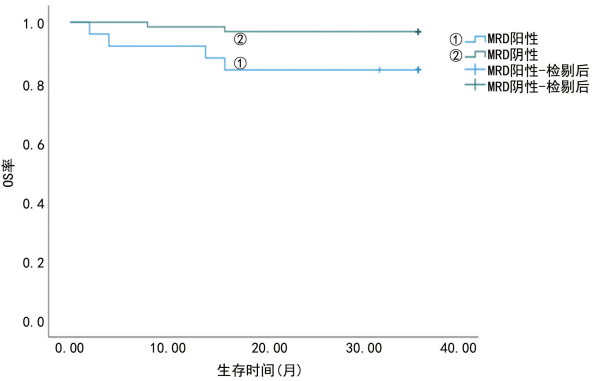


图 2 MRD 对 OS 率的影响

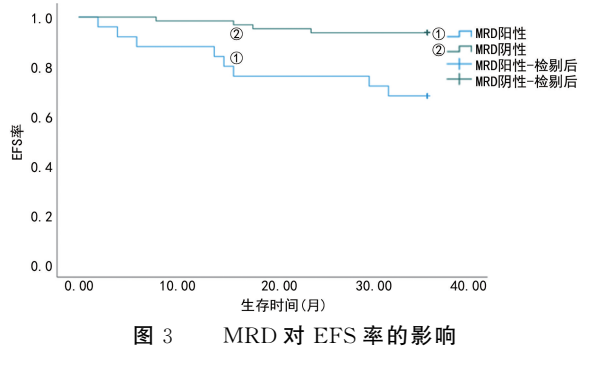


图 3 MRD 对 EFS 率的影响

2.2 D19 MRD 与免疫表型的关系 MDR 阳性组 CD10 检出率低于 MRD 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 分子生物学/细胞遗传学改变 88 例患儿中,32 例(36.36%)检出 8 种 35 个融合基因,见图 4。48 例(54.55%)检出 41 种 91 个突变基因,见图 5。18 例(20.45%)检出染色体核型异常,均有结构异常,8 例数量异常,小于 46 条 1 例,大于 46 条 7 例,复杂核型 5 例,17 例无核分裂相,53 例正常核型。见表 2。

表 1 免疫表型比较[n(%)]

免疫表型	MRD 阳性组	MRD 阴性组	χ^2	P
CD10 ⁺	19(24.4)	59(75.6)	3.922	0.048
CD10 ⁻	6(60.0)	4(40.0)		
CD20 ⁺	5(35.7)	9(64.3)	0.114	0.736
CD20 ⁻	20(27.0)	54(73.0)		
CD45 ⁺	9(28.1)	23(71.9)	0.002	0.964
CD45 ⁻	16(28.6)	40(71.4)		
CD13 ⁺	4(36.4)	7(63.6)	0.072	0.789
CD13 ⁻	21(27.3)	56(72.7)		
CD33 ⁺	7(33.3)	14(66.7)	0.329	0.566
CD33 ⁻	18(26.9)	49(73.1)		
CD34 ⁺	18(27.3)	48(72.7)	0.168	0.682
CD34 ⁻	7(31.8)	15(68.2)		
HLA-DR ⁺	20(31.7)	43(68.3)	1.214	0.271
HLA-DR ⁻	5(20.0)	20(80.0)		
CD123 ⁺	15(35.7)	27(64.3)	2.108	0.147
CD123 ⁻	10(21.7)	36(78.3)		

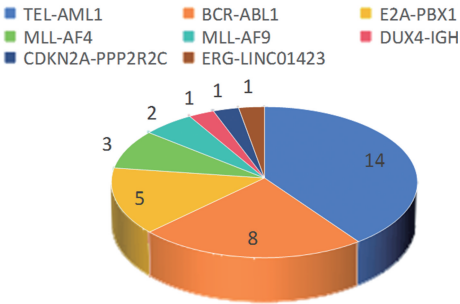


图 4 融合基因

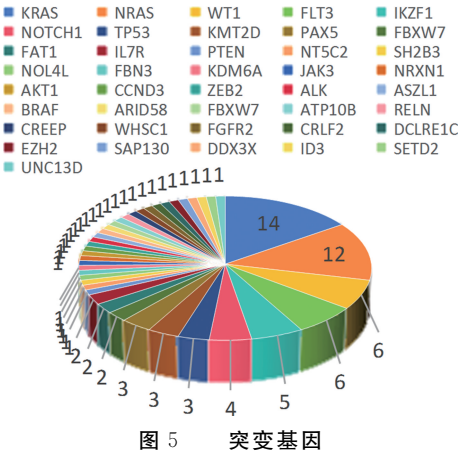


图 5 突变基因

2.4 MRD 与分子生物学/细胞遗传学改变的关系
MRD 阳性组 BCR-ABL1、E2A-PBX1 检出率均高于 MRD 阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 Logistic 回归分析 对单因素分析差异有统计学意义的项目 BCR-ABL1、E2A-PBX1、CD10 行二分类 Logistic 回归分析, 结果显示, BCR-ABL1、E2A-

PBX1 均是 B-ALL 患儿预后的影响因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 异常染色体核型

序号	异常染色体核型
1	46,XY,6q-,8q-,der(11),? 13,-17,,21p+,+mar(1)/46,XY(2)
2	47,XY,+2,t(9;22)(q34;q11)(10)
3	45,XY,inv(3)(q21q26),-8,t(9;22)(q34;q11),add(11)(q25)(10)
4	46,XY,i(9)(q10),t(9;22)(q34;q11)
5	46,XX,t(9;22)(q34;q11)(20)
6	46,XX,3q-,t(9;22)(q34;q11)
7	46,XY,t(1;19)(q23;p13)
8	46,XX,t(4;11)(q21;q23)(2)/46,XX(7)
9	46,XX,t(9;11)(p22;q23)(4)/46,XX(3)
10	41-48,XY,-8,der(9)del9(p22)t(9;22)(q34;q11),? del(11)(q23),der(22)t(9;22),+mar1,+mar2,inc(cp13)
11	46,XX,? 9p-(4)/47,idem,+21(6)
12	47,XY,+22(9)/46,XY(1)
13	46,X,der(X),13q-,20q-(CP8)/46,XX(2)
14	47,XX,-20,+21,+21,inc(5)/46,XX(15)
15	46,XX,2q-,9q+,12p+,inc(4)/46,XX(8)
16	47,XY,+22(9)/46,XY(1)
17	48,XX,+del(1)(q21),del(6)(q21q22),del(12)(p11.2p12),+21/46,XX
18	46,XY,t(6;7)(q15;p22),? t(8;14)(q24;q32)(4)/46,XY,t(6;7)(q15;p22),8q-(1)/46,XY,8q-,17q+(1)/51,X,-Y,+1,+7,8q-,+8q-,+13,-14,+15,+19,+21(1)/46,XY(3)

表 3 MRD 与分子生物学/细胞遗传学改变的关系[n(%)]

项目	MRD 阳性组	MRD 阴性组	χ^2	P
TEL-AML1 ⁺	3(21.4)	11(78.6)	0.095	0.758
TEL-AML1 ⁻	22(29.7)	52(70.3)		
E2A-PBX1 ⁺	4(80.0)	1(20.0)	4.509	0.034
E2A-PBX1 ⁻	21(25.3)	62(74.7)		
BCR-ABL1 ⁺	6(75.0)	2(25.0)	7.041	0.008
BCR-ABL1 ⁻	19(23.6)	61(76.4)		
MLLr ⁺	3(60.0)	2(40.0)	1.215	0.270
MLLr ⁻	22(26.5)	61(73.5)		
FLT3 ⁺	1(16.7)	5(83.3)	0.037	0.848
FLT3 ⁻	24(29.3)	58(70.7)		
NRAS ⁺	2(16.7)	10(83.3)	0.392	0.531
NRAS ⁻	23(30.3)	53(69.7)		
KRAS ⁺	5(35.7)	9(64.3)	0.114	0.739
KRAS ⁻	20(27.0)	54(73.0)		
WT1 ⁺	4(66.7)	2(33.3)	2.835	0.092

续表 3 MRD 与分子生物学/细胞遗传学改变的关系[n(%)]				
项目	MRD 阳性组	MRD 阴性组	χ^2	P
WT1 ⁻	21(25.6)	61(74.4)	1.215	0.270
IKZF1 ⁺	3(60.0)	2(40.0)		
IKZF1 ⁻	22(26.5)	61(73.5)	0.001	0.975
染色体核型异常	4(23.5)	13(76.5)		
染色体核型正常	15(27.8)	39(72.2)		

注:17 例无核分裂相不计入染色体核型组。

表 4 Logistic 回归分析结果			
项目	OR	95%CI	P
BCR-ABL1	13.063	2.337~73.008	0.003
E2A-PBX1	15.182	1.540~149.711	0.020
CD10	0.064	0.064~1.549	0.155

注:以预测概率 0.5 为判别分类点,疾病预后的总判对率为 80.7%。

3 讨 论

近年来,随着儿童化疗方案的改进、小分子靶向药物和免疫治疗的应用及造血干细胞移植技术的进步,B-ALL 患儿的预后得到极大改善。然而,当前我国仍存在 10%~20%的 B-ALL 患儿治疗过程中存在复发难治,甚至死亡。本研究中患儿的 OS 和 EFS 与既往报道基本一致,MRD 阳性的 OS 和 EFS 均较低^[1]。一项收录了 20 篇共 11 249 例儿童 ALL 的 Meta 分析表明,D19 MRD 阳性的患儿复发率高,预后较差^[6]。我国在总结《CCCG-ALL 2015 方案》时发现,除 ETV6-RUNX1-ALL 外,其他初诊低危患儿复发率按 D19 MRD <0.01%、0.01~0.09%、0.10%~0.99% 和 ≥1% 分层依次升高^[4],故《CCCG-ALL 2020 方案》建议,在诱导缓解治疗中给予 D19 MRD >0.1% 的低危和 >0.01% 的中/高危患儿 CAT+ 早期强化,彰显了其在儿童 ALL 复发、预后评估中的重要意义。

MRD 阴性患儿呈现出较高的 CD10 表达,这提示在《CCCG-ALL 2015 方案》下,CD10 表达与 MRD 水平相关。CD10 是一种中性肽链内切酶,多表达于各种造血细胞、发生中心 B 细胞及一些胸腺细胞,可以通过水解刺激 B 细胞分化的肽类物质,使 B 细胞的分化发生下调^[7]。有研究认为 CD10 高表达患儿预后较好是其削弱了 CD20 对化疗的不良影响所致^[8]。CD10 表达水平也与染色体异常高度相关,阳性的 B-ALL 患儿常伴超二倍体改变,此类患儿对细胞毒药物治疗敏感,可能是早期疗效较好的原因之一^[9]。

融合基因检出率低于国内报道的 47.8%^[10],可能是由样本量、检测误差所致。检出率最高的 TEL-AML1 由 t(12;21)产生,该基因在儿童 ALL 发生率很高(20.5%),阳性患儿生存期远长于阴性儿,是儿童 ALL 的良好预后因素^[11-12]。本研究显示,该融合

基因对 D19 MRD 无影响,尽管 TEL-AML1 检出率是所有融合基因中最高的,但本研究仅检出 14 例,可能是导致这一结果的原因,并不能说明该融合基因对儿童 ALL 远期预后无良好影响;其次是 BCR-ABL1,酪氨酸激酶抑制剂的应用使其 OS 率有了很大提高^[13]。本研究所有 BCR-ABL1 患儿均使用伊马替尼和(或)达沙替尼,但 MRD 阳性患儿 BCR-ABL1 检出率依然较高,说明即使用了靶向药物,仍不能完全抵消该基因所带来的不良影响,这与 MERAJ 等^[14]的报道一致,也有研究用吉瑞替尼取得了比伊马替尼/达沙替尼更好的效果^[15]。文献报道,E2A-PBX1 发生率占儿童 ALL 的 4.7%^[16],本研究统计结果高于该报道,且有该融合基因的 MRD 阳性率较高。E2A-PBX1 能使造血干细胞或淋巴祖细胞获得自我更新的能力^[17],有报道表明 E2A-PBX1 者对糖皮质激素敏感,5 年 OS 率可达 81.6%^[18]。小分子靶向药 OUL35、KJ-Pyr-9 和 CID44216842 能有效抑制伴 E2A-PBX1 的前 B-ALL 细胞增殖,相关研究仍在进行^[19]。MLLr 即 KMT2Ar,本中心检出 3 例 MLL-AF4,2 例 MLL-AF9,并未发现与 MRD 水平相关。因 ERG-LINC01423、CDKN2A-PPP2R2C 和 PAX5-INIP 检出率较低,不再一一分析。

突变基因检出率低于国内报道的 60.5%^[20]。RAS 突变最为常见,包括 HRAS、KRAS 和 NRAS,在儿童 B-ALL 发生率分别为 0%、10%和 12%^[21],本中心亦未检出 HRAS。KRAS 相对较多,其是 B-ALL 儿童 OS 的独立不良预后因素^[22],但本研究未发现其对 D19 MRD 存在影响。WT1 在众多肿瘤中均有发现,利用其作为抗原进行免疫治疗(CAR-T/疫苗)的临床试验尚在进行中^[23]。FLT3 检出率高于目前报道的 4.7%^[24],负性影响 B-ALL 儿童预后^[25],未发现其对 D19 MRD 存在影响,可能与使用索拉非尼有关。儿童 IKZF1 发生率在 0~15%不等,其编码的转录因子 IKAROS 在淋巴细胞发育中起关键作用^[26]。在 B-ALL 中,IKZEF1 的缺失会导致 IKAROS 功能丧失,引起细胞自我更新的增强,《CCCG-ALL2015 方案》明确把有该突变的排除低危组,其他突变基因均少于 5 例。

本研究中,18 例染色体核型异常患儿均存在结构异常,t(9;22)最为常见,即 Ph+,形成 BCR-ABL1,是 D19 MRD 的不良影响因素^[27]。t(4;11)和 t(9;11)形成 MLLr,有研究显示,即使非婴儿的患儿 5 年 EFS 也仅为 64%,行造血干细胞移植(HSCT)并不比单纯化疗预后好^[28],本中心 5 例患儿目前均存活。t(1;19)形成 E2A-PBX1,仅检测到 1 例,结合上文 E2A-PBX1 对 D19 MRD 有不良影响的结果,t(1;19)应该也有不良影响,而中国台湾和巴基斯坦的 2 篇回顾性研究却并未发现该异常患儿的预后差于 TEL-AML1

或超二倍体者^[29]。1 例同时存在 t(6;7)、t(8;14) 和超二倍体。t(8;14) 产生新的增强子 DNA 序列, 加速细胞从 G₀/G₁ 期向 S 期的转变^[30], 预后较差, 日本报道的 10 例患儿 3 例死亡^[31]; t(6;7) 的报道较少, 临床意义不清楚, 本研究检测到的这例同时伴 i(9)(q10) 及 IGH 重排, 目前处于 EFS, SRUTHI 等^[32]报道了 1 例伴 i(9)(q10) 及 IGH 重排的儿童 B-ALL, 认为该患儿 14q13 至 14q32 拷贝数的增加可能与疾病的发生有关。

本研究中, B-ALL 患儿病死率与国内外报道相近^[1]。3 例 D19 MRD 阳性, 其中 2 例 BCR-ABL1 阳性复发后均重新诱导, 1 例达第 2 次完全缓解 (CR2) 后行 HSCT, 死于急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 合并感染, 1 例同时检测到 IGH 重排和 IKZF1, 达 CR2 后拒绝 HSCT, 缓解后再次复发放弃治疗死亡, 还有 1 例未检测到分子生物学和细胞遗传学异常, 无骨髓复发, 死于粒细胞缺乏合并感染。4 例 D19 MRD 阴性, 1 例 TEL-AML 患儿停药后 2 年复发, 仍有 TEL-AML, 贝林妥欧治疗达 CR2 后行 HSCT, 3 个月后再次复发, 等待嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法期间死于脓毒血症。1 例存在 PBX5 突变和 IGH 重排, 重新诱导达 CR2, 死于颅内出血。2 例未检测到分子生物学和细胞遗传学异常, 1 例 2 次复发, 贝林妥欧达第 3 次完全缓解 (CR3) 后行 HSCT, 死于新冠病毒感染, 1 例复发后重新诱导不缓解, 行 CAR-T 治疗依然未缓解, 放弃治疗死亡。

本研究发现 D19 MRD 可影响儿童 B-ALL 预后, 而 BCR-ABL1 及 E2A-PBX1 则对 D19 MRD 有影响。本研究同时检测出不少其他分子生物学/细胞遗传学改变, 但检出率低, 无法进行统计学分析, 它们的意义尚不能明确; 由于样本量有限, 一些对儿童 ALL 预后影响的改变未能得到, 如 TEL-AML1。因此, 尚需多中心、大样本的进一步研究。

参考文献

[1] INABA H, MULLIGHAN CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2020, 105(11): 2524-2539.

[2] 常英军, 王玥雯. 微小残留病指导的急性淋巴细胞白血病免疫干预和治疗策略[J]. 现代免疫学, 2023, 43(2): 89-94.

[3] PULSIPHER M A, HAN X, MAUDE S L, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer Discov, 2022, 3(1): 66-81.

[4] 沈树红, 汤静燕, 蔡娇阳, 等. CCCG-ALL 2015, 儿童急性淋巴细胞白血病多中心临床研究进展报告——迄今为止我国最大的注册儿童 ALL 多中心临床研究[C]. 中华医

学会. 中华医学会第 14 次全国血液学学术会议论文集. 北京, 2016: 275-275.

[5] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性淋巴细胞白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识 (2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(4): 267-275.

[6] BERRY D A, ZHOU S, HIGLEY H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(7): e170580.

[7] OHKI K, TAKAHASHI H, FUKUSHIMA T, et al. Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L04-16[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2020, 59(10): 551-561.

[8] 王月芳, 张鸽, 江咏梅, 等. 免疫分型分化抗原与儿童 B-ALL 早期微小残留病的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1301-1308.

[9] DAKKA N, BELLAOUI H, BOUZID N, et al. CD10 AND CD34 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia in Morocco: clinical relevance and outcome[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2009, 26(4): 216-31.

[10] 邹媛, 唐远燕, 杜翠, 等. 1058 例初诊急性白血病患者 46 种融合基因筛查分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(6): 424-429.

[11] 李宁, 丁璐月, 刘炜, 等. 341 例儿童急性淋巴细胞白血病融合基因表达及临床特点分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(3): 311-316.

[12] JAKOBCZYK H, JIANG Y, DEBAIZE L, et al. ETV6-RUNX1 and RUNX1 directly regulate RAG1 expression: one more step in the understanding of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia leukemogenesis[J]. Leukemia, 2022, 36(2): 549-554.

[13] BADAR T, ALKHATEEB H, ALJURF M, et al. Management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in the current era [J]. Curr Res Transl Med, 2023, 71(2): 103392.

[14] MERAJ F, JABBAR N, NADEEM K, et al. Minimal residual disease in childhood B lymphoblastic leukemia and its correlation with other risk factors[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(1): S20-S26.

[15] DEANGELO D J, JABBOUR E, ADVANI A. Recent advances in managing acute lymphoblastic leukemia[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020, 40: 330-342.

[16] YIN M M, WU R C, GAO J, et al. Cytogenetic characteristics of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study of 1541 chinese patients newly diagnosed between 2001 and 2014[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(1): 201-209.

[17] YANG M, TANG Y, ZHU P, et al. The advances of E2A-PBX1 fusion in B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. Ann Hematol, 2024, 103(9): 3385-3398.

[18] ALECSA M S, MOSCALU M, TRANDAFIR L M, et al. Outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a

single-center romanian experience[J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (12): 4052.

[19] LUO H, LI Q, HONG J, et al. Targeting TNF/IL-17/ MAPK pathway in hE2A-PBX1 leukemia: effects of OUL35, KJ-Pyr-9, and CID44216842[J]. *Haematologica*, 2024, 109(7): 2092-2110.

[20] 陈燕, 祁闪闪, 丁丽丽, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者 基因突变谱与预后相关性的临床研究[J]. *中国实验血液 学杂志*, 2023, 31(1): 17-24.

[21] VASEVA A V, YOHE M E. Targeting RAS in pediatric cancer: is it becoming a reality[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(1): 48-56.

[22] LI X, LIN S, LIAO N, et al. The RAS-signaling-pathway- mutation-related prognosis in B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from South China children's leukemia group[J]. *Hematol Oncol*, 2024, 42(3): e3265.

[23] JIANG Y, LV X, GE X, et al. Wilms tumor gent 1 (WT1)-specific adoptive immunotherapy in hematologic diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107504.

[24] OKABE A, GUIRALES F, ZHAO D, et al. FLT3 gene involvement in B-cell acute lymphoblastic leukemia (B- ALL)[J]. *J Assoc Genet Technol*, 2021, 47(1): 6-14.

[25] MEDINA K L. Flt3 signaling in B lymphocyte develop- ment and humoral immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13): 7289.

[26] PAOLINO J, TSAI H K, HARRIS M H, et al. IKZF1 al- terations and therapeutic targeting in B-cell acute lym- phoblastic leukemia[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 89.

[27] KACZMARSKA A, ŠIIWA P, ZAWITKOWSKA J, et al. Genomic analyses of pediatric acute lymphoblastic leuke- mia Ph+ and Ph-like-recent progress in treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6411.

[28] ATTARBASCHI A, MORICKE A, HARRISON C J, et al. Outcomes of childhood noninfant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/KMT2A rearrangements in a mod- ern therapy era: a retrospective international study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1404-1422.

[29] REHMAN P, QAZI R, HAMMAD-UR-REHMAN M. Translocation t(1;19) in acute precursor B-cell lympho- blastic leukaemia in paediatric patients: Pakistani popula- tion[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(9): 1736-1739.

[30] KUMARI N, DAS K, SHARMA S, et al. Evaluation of potential role of R-loop and G-quadruplex DNA in the fragility of c-MYC during chromosomal translocation as- sociated with Burkitt's lymphoma[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(12): 105431.

[31] ATTARBASCHI A, MORICKE A, HARRISON C J, et al. Outcomes of childhood noninfant acute lymphoblastic leuke- mia with 11q23/KMT2A rearrangements in a modern thera- py era: a retrospective international study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1404-1422.

[32] SRUTHI B, AHMED T, HERTADO R, et al. An isoch- romosome 9q: a rare event in pediatric B-ALL[J]. *J As- soc Genet Technol*, 2023, 49(3): 127-132.

(收稿日期: 2024-05-30 修回日期: 2024-08-16)

(上接第 37 页)

[9] WU M Y, LI J, LI S C, et al. Frequencies of HKαα and anti-HKαα alleles in chinese carriers of silent deletional α- thalassemia[J]. *Hemoglobin*, 2015, 39(6): 407-411.

[10] SHAMOON R P, YASSIN A K, POLUS R K, et al. Gen- otype-phenotype correlation of HbH disease in northern Iraq[J]. *BMC Med Genetics*, 2020, 21(1): 203.

[11] XU L, MAO A, LIU H, et al. Long-molecule sequencing a new approach for identification of clinically significant DNA variants in α-thalassemia and β-thalassemia carriers [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(8): 1087-1095.

[12] 吕丽娜, 杨灿华. 地中海贫血的诊疗现状及分子生物学研 究[J]. *医学信息*, 2022, 35(11): 33-36.

[13] LAM J C M, LEE S Y, KOH P L, et al. Clinical and health- related quality of life outcomes of transfusion-dependent thalassaemia patients in Singapore[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2021, 88: 102547.

[14] 邱月, 赵君. 地中海贫血风险防控体系建设的国内外进展 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(2): 264-268.

[15] 高海明, 赵彦艳. 二代及三代测序技术在遗传学诊断中的 应用进展[J]. *生物技术进展*, 2020, 10(6): 646-654.

[16] 骆明勇, 胡听听, 王继成, 等. 基于 PCR-RDB 的地中海贫 血基因复合型检测方法的临床应用[J]. *中国优生与遗传 杂志*, 2016, 24(4): 22-24.

[17] 付月, 刘文君. 地中海贫血实验室诊断研究进展[J]. *中国 实验血液学杂志*, 2018, 26(2): 631-636.

[18] HASSAN S, BAHAR R, JOHAN M F, et al. Next-gener- ation sequencing (NGS) and third-generation sequencing (TGS) for the diagnosis of thalassemia[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(3): 373.

[19] JIANG F, MAO A, LIU Y, et al. Detection of rare thalas- semia mutations using long-read single-molecule real-time sequencing[J]. *Gene*, 2022, 825: 146438.

[20] CHEN D, MA S, TANG X, et al. Diagnosis of the accu- rate genotype of HKαα carriers in patients with thalasse- mia using multiplex ligation-dependent probe amplifica- tion combined with nested polymerase chain reaction[J]. *Chinese Med J*, 2020, 133(10): 1175-1181.

[21] 杜丽, 王继成, 秦丹卿, 等. HKαα 地中海贫血的基因诊断 及临床表型分析[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2017, 9(3): 20-22.

(收稿日期: 2024-06-16 修回日期: 2024-09-11)