

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002514

某医院 810 例儿童白血病流行病学特征分析

刘倩¹, 莫霖², 黄先巧¹, 余璐², 刘洋³

(重庆医科大学; 1. 儿科学院、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室; 2. 附属儿童医院特需门诊; 3. 附属儿童医院血液科, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨儿童白血病发病趋势、危险因素及预后, 为白血病的预防和诊治提供科学依据。**方法:**回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院 2014 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 810 例川渝地区儿童白血病病例年龄、性别、发病季节、首诊症状、形态学分类、免疫学分型、细胞遗传学分型及分子生物学分型等流行病学资料, 并通过二元 logistic 回归分析儿童白血病转归的影响因素。**结果:**810 例白血病患者中男孩发病人数多于女孩, 其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的各年龄阶段男孩发病人数均较女孩多。ALL 在 1~4 岁年龄段人数最多(50.93%), 急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)患儿的发病年龄分布差异不明显。10% 的患儿有家族肿瘤史, 34.44% 的患儿存在有毒化学物质暴露史。MICM 分析显示, 形态学分类以 ALL 为主(79.26%); 免疫学分型以急性 B 淋巴细胞白血病(acute B-lymphocytic leukemia, B-ALL)为主; 染色体核型异常检出率为 41.56%; ALL 患儿 ETV6/RUNX1 检出率最高(14.86%), 急性 T 淋巴细胞白血病(acute T-lymphocytic leukemia, T-ALL)患儿的阳性融合基因均为 SIL/TAL1, AML 患儿中 PML/PARα 检出率最高(35.25%)。二元 logistic 回归分析结果显示, 家族肿瘤史、细胞遗传学分型、ETV6/RUNX1 融合基因为白血病转归的影响因素, OR 值分别为 5.234(1.166~23.485)、3.442(1.666~7.115)、0.131(0.031~0.556)。**结论:**家族肿瘤史、细胞遗传学分型、ETV6/RUNX1 融合基因可能是白血病转归的预测因素, 存在家族肿瘤史和非低危型细胞遗传学可能为白血病预后的危险因素, ETV6/RUNX1 融合基因阳性可能为保护因素。

【关键词】儿童; 白血病; 流行病学; 回顾性分析**【中图分类号】**R179**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-09-20

Epidemiological characteristics of 810 children with leukemia

Liu Qian¹, Mo Lin², Huang Xianqiao¹, Yu Lu², Liu Yang³

(1. Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Chongqing); China International Science and Technology Cooperation Base of China Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; 2. Department of VIP Outpatients, Children's Hospital of Chongqing Medical University; 3. Department of Hematology, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the new 810 cases of childhood leukemia in the past five years, and to explore its incidence trend, risk factor and prognosis, laying a foundation for the prevention and treatment of leukemia. **Methods:** The epidemiological data of 810 cases of childhood leukemia in our hospital from January 2014 to December 2018 were retrospectively analyzed, including age, gender, onset season, initial symptoms, morphology classification, immunology typing, cytogenetics typing and molecular biology typing. And the influencing factor of children's leukemia outcome were obtained through binary logistic regression. **Results:** Among the 810 children with leukemia, the number of boys was more than that of girls, and the number of boys with acute lymphoblastic leukemia (ALL) at all ages was higher than that of girls. ALL was most common in 1-4 years age group, but there was no significant difference in the age distribution of acute myeloid leukemia. Patients of 10% had a family history of cancer and 34.44% had been exposed to toxic chemicals. According to results of MICM, ALL took dominant position in morphology classification(79.26%); acute B-lymphocytic leukemia(B-ALL) took dominant position in immunology typing; patients had clonal abnormalities had a detection rate of 41.56%; the highest positive rate of ETV6/RUNX1(TEL/AML1) in children with ALL was 14.86%; the positive fusion gene in children with acute

T-ALL was SIL/TAL1; the detection rate of PML/PARα in children with acute myeloid leukemia(AML) was the highest (35.25%). Results of binary logistic regression analysis showed that family tumor history, cytogenetic typing and ETV6/RUNX1 fusion gene were influencing factors of leukemia outcome, and OR values were 5.234(1.166~23.485), 3.442(1.666~7.115) and

作者介绍: 刘倩, Email: 570148176@qq.com,

研究方向: 儿科护理。

通信作者: 莫霖, Email: molin999@126.com。

基金项目: 重庆市卫健委资助项目(编号: 2017ZDXM013)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200526.0959.008.html>

(2020-05-27)

0.131(0.031–0.556), respectively. **Conclusion:** Family tumor history, cytogenetic typing and ETV6/Runx1 fusion gene may be the predictive factors of leukemia prognosis. The family tumor history and non-low-risk cytogenetics may be the risk factors of leukemia prognosis, and the positivity of ETV6 / Runx1 fusion gene may be the protective factor.

[Key words] childhood; leukemia; epidemiology; retrospective analysis

白血病是儿童时期最常见的恶性肿瘤,分为急性白血病(acute leukemia, AL)和慢性白血病(chronic leukemia, CL),儿童则以 AL 多见,其中 80%为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)^[1-2]。据统计^[3],我国儿童白血病发病率约为 4/10 万,并以每年 9 000 的增长速度攀升。白血病预后差,是导致儿童死亡的主要原因之一^[4]。因此掌握儿童白血病的流行病学特征,对白血病的早诊断、早治疗有重要指导意义。但近年来本地区缺乏儿童白血病流行病学特征调查,因此本研究将对近 5 年来重庆医科大学附属儿童医院初次就诊的 810 例川渝地区白血病儿童的流行病学特征进行分析,以了解此地区儿童白血病发病的基本情况、危险因素及预后特点,进一步探索白血病发生的遗传学和高危因素,为制定三级预防策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 对象

对 2014 年 1 月至 2018 年 12 月于重庆医科大学附属儿童医院确诊的 810 例川渝地区初发白血病儿童病例进行回顾性分析,其中 ALL 有 642 例,急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)145 例,慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)12 例,急性混合细胞白血病(acute hybrid leukemia, AHL)11 例。

1.2 诊断标准

所有 ALL 和 AML 患儿诊断标准均参照 FAB 分型或 MICM 分型。所有白血病患者均行骨髓涂片形态学分析,部分患儿行免疫表型、染色体核型和融合基因检测。

1.3 调查方法

于本院病案室收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月所有来源于四川和重庆地区的白血病住院儿童的病案资料,包括姓名、性别、年龄、首次确诊日期、现住址、主要照护人、出生史、喂养史、家族肿瘤史、暴露因素、首次出院诊断、形态学分型、免疫学分型、细胞遗传学及分子生物学检测等,并将收集的所有数据整理录入 Microsoft Office Excel 2010。

1.4 统计学处理

所有数据分析均由 SPSS 22.0 完成。计数资料均以百分比(%)表示,采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。若行 χ^2 列表的

卡方检验存在任意一个格子的理论频数小于 1,则采取措施以防出现分析偏性。采用 Bonferroni 方法进行多个样本率的两两比较,由于本研究共需要进行 6 次两两组间多重比较,故检验水准调整为 $0.05/6=0.0083$ 。利用二元 logistic 回归分析 ALL 患儿的 ETV6/RUNX1 融合基因、ALL 和 AML 患儿的发病年龄、性别、分娩方式、家族肿瘤史、暴露因素、细胞遗传学类型对其疾病转归的影响。

2 结果

2.1 人口学分布特征

2.1.1 年龄构成 810 例白血病患儿的年龄为 19 d 21 h 至 16 岁 4 个月,中位年龄为 5 岁。0~9 岁共 662 例(81.73%),其中婴儿白血病(1 岁以内但不包含 1 岁)23 例。23 例婴儿白血病中 ALL 占 69.57%(16/23),AML 占 26.09%(6/23),AHL 占 4.35%(1/23)。642 例 ALL 患儿年龄 19 d 21 h 至 16 岁 4 个月,其中 1~4 岁阶段人数最多,共 327 例(50.93%)。145 例 AML 患儿年龄 1 个月 4 d 至 15 岁 2 个月,中位年龄为 6 岁 5 个月,年龄分布差异不明显,1~4 岁和 5~9 岁年龄段人数占比相近。由于“<1 岁”年龄段中存在数据的理论频数小于 1,故将“<1 岁”和“1~4 岁”年龄段人数合并,对不同类型白血病患儿的 0~4 岁、5~9 岁和 10 岁及以上 3 个年龄段的分布做卡方检验,差异有统计学意义($\chi^2=23.119, P<0.01$)。将 642 例 ALL、145 例 AML、12 例 CML、11 例 AHL 患儿的年龄分布(0~4 岁、5~9 岁、10 岁及以上)两两之间做卡方检验,校正检验水准为 0.0083。结果仅显示 ALL 和 CML 组间比较差异有统计学意义($\chi^2=13.047, P=0.001$)(表 1)。

2.1.2 性别构成 810 例儿童白血病中男孩 463 例,女孩 347 例,男女比例为 1.33:1。ALL 中男性 377 例,女性 265 例,男:女=1.42:1;AML 中男性 75 例,女性 70 例,男:女=1.07:1。ALL 中各年龄段的男孩发病人数均较女孩多。不同类型白血病患儿的性别分布做卡方检验,差异无统计学意义($\chi^2=3.597, P=0.308$)(表 1)。

2.2 发病季节分布特征

将一年分为春季(2~4 月)、夏季(5~7 月)、秋季(8~10 月)和冬季(11、12、次年 1 月),结合主诉与首次入院时间对 810 名白血病患儿的初次发病季节进行观察,以探究季节与儿童白血病之间的关系。结果显示,一年四季均可发病,于春季、夏季、秋季及冬季初次发病的白血病儿童数分别为 205、202、235 和 168 人。将初次发病季节与儿童白血病类型做卡方检验,差异无统计学意义($\chi^2=4.007, P=0.911$)(表 1)。

表 1 不同类型儿童白血病人口学分布特征、发病季节及地区分布

组别	ALL		AML		CML		AHL		合计	χ^2 值	P 值
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%			
年龄/岁										23.119	0.001
<1	16	2.49	6	4.14	0	0.00	1	9.09	23		
1~	327	50.93	53	36.55	1	8.33	2	18.18	383		
5~	195	30.37	52	35.86	5	41.67	4	36.36	256		
10~	104	16.20	34	23.45	6	50.00	4	36.36	148		
性别										3.597	0.308
男	377	58.72	75	51.72	5	41.67	6	54.55	463		
女	265	41.28	70	48.28	7	58.33	5	45.45	347		
发病季节										4.007	0.911
春季	165	25.70	36	24.83	2	16.67	2	18.18	205		
夏季	159	24.77	37	25.52	3	25.00	3	27.27	202		
秋季	188	29.28	39	26.90	3	25.00	5	45.45	235		
冬季	130	20.25	33	22.76	4	33.33	1	9.09	168		
地区										1.598	0.660
四川	251	80.19	56	17.89	3	0.96	3	0.96	313		
重庆	391	78.67	89	17.91	9	1.81	8	1.61	497		

2.3 地域分布

本研究纳入的 810 名白血病儿童均来自川渝地区,其中重庆地区 497 例,四川地区 313 例。不同类型儿童白血病的地域分布情况见表 1。对 2 个地区不同类型白血病初诊人数做卡方检验,差异无统计学意义($\chi^2=1.598, P=0.660$)。

2.4 主要病史

2.4.1 出生史及喂养史 详细登记生产史的白血病儿童中,足月者占 93.49%(747/799),早产者占 5.01%(40/799),过期产者占 1.50%(12/799);顺产者占 52.96%(429/810),剖宫产者占 47.04%(381/810)。详细登记喂养方式的白血病儿童有 795 例,其中母乳喂养 605 例(76.10%),人工喂养 99 例,混合喂养 91 例。因此,799 例白血病患者多为足月,以母乳喂养为主。

2.4.2 家族史 204 例病例详细记录了家族肿瘤史,81 例患儿有家族肿瘤史(20 例白血病、14 例肺癌、12 例肝癌、6 例直肠癌、4 例淋巴瘤、3 例胰腺癌、3 例宫颈癌、3 例甲状腺癌、其他 16 例),其中 56 例为直系亲属,提示遗传因素与白血病发病有关。

2.4.3 暴露因素 接触苯及其衍生物的人群发病率高于一般人群。研究结果显示,279 例(34.44%)白血病患者存在有毒化学物质接触史,包括 156 例家庭装修史,17 例新家具、新车购置史;73 例患儿父母的工作能接触有毒化学物质(如装修工人、鞋厂工人、美发师等),33 例患儿居家周围存在严重污染源。

2.5 MICM 分型

2.5.1 形态学分类 810 名白血病儿童中 ALL 为 642 例,占 79.26%,AML 为 145 例,AML 为 12 例,AHL 为 11 例。ALL 亚型中,L1 型 231 例、L2 型 357 例、L3 型 39 例,其余 15 例未说明。AML 亚型中,M0 型 2 例、M1 型 4 例、M2 型 46 例、M3 型 47 例、M4 型 7 例、M5 型 26 例、M6 型 3 例、M7 型 9 例,其余 1 例未报告。因此本研究纳入的 810 白血病患者以 ALL 为主,且多为 L2 亚型(图 1);AML 患儿以 M2 和 M3 亚型为主

(图 2)。

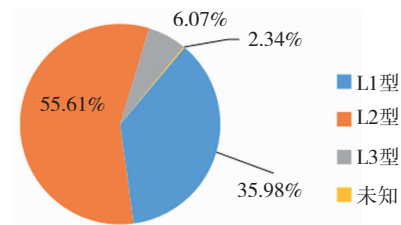


图 1 ALL 各亚型分布情况

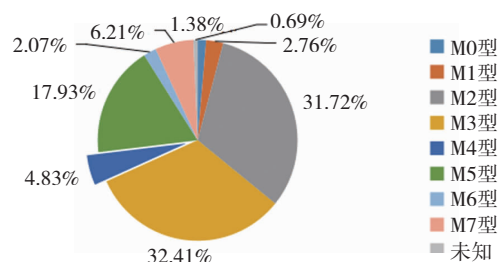


图 2 AML 各亚型分布情况

2.5.2 免疫学分型 行免疫学分型的 ALL 患儿共 641 例(99.84%),其中急性 B 淋巴细胞白血病(acute B-lymphocytic leukemia, B-ALL)575 例,占 89.70%,急性 T 淋巴细胞白血病(acute T-lymphocytic leukemia, T-ALL)66 例,占 10.30%,B-ALL 与 T-ALL 的比例为 8.71:1。575 例 B-ALL 患儿以普通 B-ALL 为主,占 76.70%(441/575)。AHL 有 11 例,免疫学分型为 5 例 AML+B-ALL 和 6 例 AML+T-ALL。

2.5.3 细胞遗传学 ALL 中细胞遗传学低危组、中危组、高危组分别有 314 例、248 例、49 例;低危型 AML 14 例、中危型 AML 19 例、高危型 AML 49 例。713 例白血病患者行染色体核型检测,其中未见分裂相 109 例。可行染色体核型分析

的 604 例白血病儿童中异常检出率为 41.56% (251/604), 其中 ALL 核型异常检出率为 32.91% (157/477), AML 核型异常检出率为 75.44% (86/114), AHL 核型异常检出率为 44.44% (4/9), CML 核型异常检出率为 100.00% (4/4)。各类型儿童白血病染色体检测情况见表 2, 可见 477 例 ALL 患儿中存在 t(9;22)(q34;q11) 的人数较多, 占 3.56%; 114 例 AML 患儿中存在 t(15;17)(q22;q21) 的人数最多, 占 26.32%; 4 种白血病中 AML 染色体异常率最高。

2.5.4 分子生物学检测 738 例白血病儿童进行融合基因检测, 包括 599 例 ALL、122 例 AML、9 例 CML 及 8 例 AHL。ALL 患儿中 ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) 占比最多 (14.86%); T-ALL 患儿的阳性融合基因均为 SIL/TAL1。AML 患儿中 PML/PARα 检测率最高 (35.25%); 9 例 CML 患儿 BCR/ABL1 融合基因的检出率为 100%。各类型儿童白血病融合基因检测结果见表 3。

2.6 儿童白血病 5 年发病趋势

2014 年至 2018 年本院收治的川渝地区儿童白血病初发病例数未见增加 (图 3), 对不同年份不同白血病类型人数做趋势卡方检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.719$, $P=0.397$)。

2.7 治疗及转归

642 例 ALL 患儿的治疗方案均参考 CCCG-ALL-2015 方案, 主要为“Dex+VDLP 诱导缓解、CAM (CAT) 早期强化、HD-MTX 巩固、IR/HR 间期治疗及再诱导 I 和再诱导 II”。AML 中 M0、M1 及 M4 型多采用“ADE 诱导+AE 强化+维持

治疗”的方案进行治疗; AML 中 M2、M5、M6 和 M7 型大多使用“ADE 诱导、ADE (IA) 巩固、ID-AraC+VP16 (HD-AraC+VP16)、ID-AraC+DNR (HD-AraC+DNR) 强化、HA1、HA2”方案; AML 中 M3 型患儿多采用“ATRA+ATO+DNR (IDA) 诱导缓解、ATRA+DNR (IDA) 巩固、维持治疗”的方案。通过二元 logistics 回归分析 270 例 ALL 患儿的 ETV6/RUNX1 融合基因对其转归的影响, 结果显示 ETV6/RUNX1 融合基因是 ALL 转归的影响因素 [$OR=0.131$ (0.031~0.556), $P=0.006$], ETV6/RUNX1 阳性是白血病完全缓解的保护因素; 利用二元 logistic 回归分析各因素对 261 例 ALL 和 AML 患儿 (标记了所有因素的病例) 转归的影响, 结果显示家族肿瘤史 [$OR=5.234$ (1.166~23.485), $P=0.031$] 和细胞遗传学类型 [$OR=3.442$ (1.666~7.115), $P=0.001$] 是 ALL 和 AML 转归的影响因素, 其中存在家族肿瘤史和非低危型细胞遗传学类型是良好转归危险因素 (表 4)。

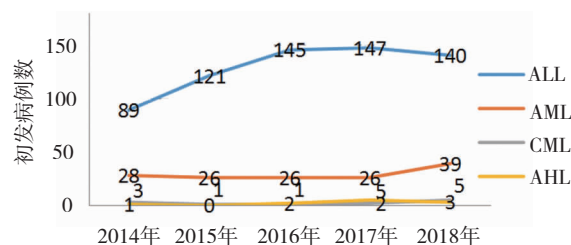


图 3 2014 至 2018 年不同类型白血病初发人数情况

表 2 不同类型儿童白血病染色体检测结果 (n, %)

染色体	白血病类型			
	ALL (n=477)	AML (n=114)	CML (n=4)	AHL (n=9)
正常	320 (67.09)	28 (24.56)	0 (0)	5 (55.56)
高超二倍体	68 (14.26)	0 (0.00)	0 (0)	0 (0.00)
低超二倍体	16 (3.35)	10 (8.77)	0 (0)	2 (22.22)
亚二倍体	16 (3.35)	12 (10.53)	0 (0)	0 (0.00)
t(1;19)(q23;p13)	9 (1.89)	0 (0.00)	0 (0)	0 (0.00)
t(4;11)(q21;q23)	4 (0.84)	0 (0.00)	0 (0)	1 (11.11)
t(9;22)(q34;q11)	17 (3.56)	0 (0.00)	4 (100)	1 (11.11)
t(8;14)(q24;q11)	2 (0.42)	0 (0.00)	0 (0)	0 (0.00)
t(15;17)(q22;q21)	0 (0.00)	30 (26.32)	0 (0)	0 (0.00)
t(8;21)(q22;q22)	0 (0.00)	19 (16.67)	0 (0)	0 (0.00)

表 3 不同类型儿童白血病融合基因检测结果

融合基因	ALL (n=599)		AML (n=122)		CML (n=9)		AHL (n=8)	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
BCR/ABL1	29	4.84	0	0.00	9	100.00	1	33.33
ETV6/RUNX1	89	14.86	0	0.00	0	0.00	0	0.00
E2A/PBX1	31	5.18	0	0.00	0	0.00	0	0.00
SIL/TAL1	18	3.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
MLL	22	3.67	0	0.00	0	0.00	2	66.67
HOX11	11	1.84	1	0.82	0	0.00	0	0.00
PML/PARα	0	0.00	43	35.25	0	0.00	0	0.00
AML1/ETO	0	0.00	26	21.31	0	0.00	0	0.00
CBFβ/MYH11	0	0.00	6	4.92	0	0.00	0	0.00

表 4 二元 logistics 多因素回归分析结果

组别	<i>B</i>	Wald χ^2	df	<i>P</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>Exp(B)</i> 95%CI	
						下限	上限
单因素分析							
ETV6/RUNX1 (阴性=0, 阳性=1)	-2.036	7.578	1	0.006	0.131	0.031	0.556
多因素分析							
发病年龄	0.002	0.342	1	0.559	1.002	0.995	1.009
性别(男=0, 女=1)	0.624	3.789	1	0.052	1.867	0.996	3.501
分娩方式(剖宫产=0, 顺产=1)	0.097	0.100	1	0.752	1.102	0.602	2.016
细胞遗传学类型(低危型=0, 非低危型=1)	1.236	11.138	1	0.001	3.442	1.666	7.115
家族肿瘤史(无=0, 有=1)	1.655	4.669	1	0.031	5.234	1.166	23.485
暴露因素(有=0, 无=1)	-0.241	0.537	1	0.464	0.786	0.413	1.497

注:完全缓解=0,未完全缓解=1

3 讨 论

白血病是儿童最常见的恶性肿瘤,约占儿童恶性肿瘤的 35%,已成为严重威胁儿童健康的慢性、非传染性疾病之一^[5-6]。儿童白血病在疾病谱组成、形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学表现及临床预后等方面与成人有较大差异^[7-9],提示儿童白血病在发病机制、流行病学特征等方面存在特异性。我国目前尚无覆盖全国的肿瘤登记体系,缺乏儿童白血病流行病学的权威数据。因此本研究基于病例数据,分析总结了本院白血病儿童的人口学特征、病史治疗及 MICM 分型特征,并通过二元 logistic 回归分析发现存在家族肿瘤史和非低危型细胞遗传学分型是儿童白血病转归的危险因素,ETV6/RUNX1 融合基因阳性可能是 ALL 转归的保护因素。

3.1 人口学特征

本研究中 810 名初诊儿童白血病病例男性 463 例,女性 347 例,男女比例为 1.33:1,儿童白血病初诊病例男性多于女性,此与常锐霞^[10]、王陆敏^[11]等报道的结果一致,证实儿童白血病好发于男孩。10 岁以下白血病患者共 662 例占 81.73%,ALL 在 1~4 岁年龄阶段发病人数最多,AML 年龄分布差异不明显,与朱美君^[12]、罗静^[13]等对重庆和四川巴中地区儿童白血病发病情况的统计分析结果相类似。因此,若 1~4 岁男孩出现不明原因的鼻出血、瘀斑瘀点或贫血的,应及时就诊。

3.2 白血病转归影响因素

3.2.1 家族肿瘤史 国内外研究发现,白血病患者具有家族聚焦性,家族肿瘤史可增加儿童患白血病的风险^[14-15]。本研究结果显示,10.00%的白血病患者存在家族肿瘤史,且存在家族肿瘤史是白血病良好转归的危险因素,说明血液家族肿瘤史既可能是儿童白血病发病的危险因素之一,也是影响白血病发

生发展或预后的重要性素。因此,具有家族肿瘤史的儿童应定期体检,注意饮食的均衡,保证充足睡眠,增强体质,预防疾病的发生;具有家族肿瘤史的白血病患者在结疗后应定时随访,防止复发。

3.2.2 细胞遗传学类型 细胞遗传学异常作为白血病预后独立影响因素,是决定白血病患者转归的重要因素之一。本研究结果显示,低危型白血病患者完全缓解人数占比最大(89.13%),其次为中危型,高危型白血病患者完全缓解人数占比最少。二元 logistic 回归分析结果提示低危白血病患者预后优于非低危白血病患者,与少数研究结果类似^[16]。高危型白血病存在较高的复发率,因此针对高危患儿,采取去甲氧柔红霉素强化预处理和单倍体造血干细胞移植方案治疗高危 AL,可在不增加移植相关死亡率的前提下有效降低复发率^[17];或对无人类白细胞抗原相同同胞供者的高危患儿进行非血缘脐血移植以降低移植物抗宿主病发生率和移植后复发率^[18]。

3.2.3 分子生物学 本研究中 ETV6/RUNX1 阳性的 ALL 患儿中完全缓解人数占比 94.87%(37/39),且通过回归分析发现 ETV6/RUNX1 阳性是转归的保护因素,提示 ETV6/RUNX1 融合基因阳性可能是预后良好的标志,与 Ampatzidou M 等^[19]的研究结果一致。*t*(12;21)(p13;q22)易位导致 ETV6/RUNX1 融合基因是儿童 ALL 最常见的基因改变,其阳性表达提示低危型 ALL,与化疗敏感和低复发率相关^[20-21]。但本研究中 ETV6/RUNX1 融合基因总检出率与朱美君等^[12]研究结果相似,仅为 13.19%,提示川渝地区 ALL 儿童的总体预后可能低于平均水平。

3.2.4 性别 目前较少研究结果指出白血病女性患儿的转归好于男性患儿,分析其原因可能为白血病男性患儿骨髓和中枢神经复发多于女患儿^[22]。但本研究结果提示性别对白血病转归无影响,因此未来需增大样本量以分析性别对儿童白血病转

归的影响。

3.3 暴露因素

本研究结果显示,34.44%的白血病患者存在有毒化学物质接触史,提示此类暴露因素可能为诱发儿童白血病的重要因素。近年来,城市化发展、工业化推进造成的环境污染与白血病的发生密切相关,房屋装修、接触农药杀虫剂等也可导致患儿接触苯、甲醛等有毒化学物质,从而诱发白血病。国内外研究显示,住宅周围有污染源(皮革厂或尾气污染)^[14,23]、儿童接触农药杀虫剂^[24]、房屋装修^[25-26]是儿童白血病的危险因素,可增加儿童患病风险。因此,儿童应远离有毒化学物质如苯类、甲醛等污染的生活环境,进食的蔬菜水果宜多次清洗以避免残留农药;响应国家号召节能减排,各工厂规范进行污水处理;新装修房屋或购置新家具需开窗通风至少半年后使用,同时定期对室内污染情况进行监测。

综上所述,本研究以病例为基础,分析了 2014 年至 2018 年 810 例川渝地区儿童白血病的流行病学特征,统计结果提示儿童白血病好发于男孩,ALL 在 1~4 岁年龄段人数最多,房屋装修史、有毒化学物质接触史、居家周围存在污染源等暴露因素为可能为诱发儿童白血病发生的危险因素。回归分析发现,家族肿瘤史、细胞遗传学类型、ETV6/RUNX1 融合基因可能为影响儿童白血病预后的重要因素。因此,明确儿童白血病发病危险因素和预后影响因素有助于开展有效的卫生宣传教育及优化临床诊治方案,以提升儿童白血病的防治水平,实现提高儿童健康水平的目标。

参 考 文 献

- [1] Mwirigi A, Dillon R, Raj K. Acute leukaemia[J]. *Medicine*, 2017, 45(5):280-286.
- [2] Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2016, 46(7):229-241.
- [3] 周艳玲. 中国儿童恶性肿瘤防控体系研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.
- [4] Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data[J]. *Cancer Epidemiology*, 2015, 39(5):720-726.
- [5] Ward E, Desantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2):83-103.
- [6] 吴 双. 1 241 例白血病流行特征及直接经济负担评价[D]. 兰州:兰州大学, 2014.
- [7] Jin MW, Xu SM, An Q, et al. A review of risk factors for childhood leukemia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(18):3760-3764.
- [8] Clarke RT, Ann VDB, Bankhead C, et al. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Childhood*, 2016, 101(10):894-901.
- [9] Arora RS, Arora B. Acute leukemia in children: a review of the current Indian data[J]. *South Asian J Cancer*, 2016, 5(3):155-160.
- [10] 常锐霞, 吴 双, 陈文材, 等. 2003—2012 年甘肃省白血病流行病学基本特征分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(21):3841-3844.
- [11] 王陆敏. 儿童白血病生物学特征的临床调查分析[D]. 济南:山东大学, 2013.
- [12] 朱美君, 徐西华, 胡艳妮. 重庆地区 2000~2009 年儿童白血病流行病学回顾性分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(11):1742-1745.
- [13] 罗 静, 宋 钰, 虎春元, 等. 四川省巴中地区 2007~2016 年儿童白血病发病情况流行病学分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(6):323-326.
- [14] 朱 航, 雷 迅, 张 帆, 等. 中国儿童白血病发病危险因素及人群归因危险度的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(10):1246-1250.
- [15] Infante-Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Detect Prev*, 2004, 28(2):83-87.
- [16] Zhang SH, An FY, Xu JX, et al. Clinical features and prognostic factors of children with acute lymphoblastic leukemia in high-risk group[J]. *Chin Assoc Pathophysiol*, 2017, 25(2):365-370.
- [17] Zhang R, Lu X, Wang H, et al. Idarubicin-intensified hematopoietic cell transplantation improves relapse and survival of high-risk acute leukemia patients with minimal residual disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(1):47-55.
- [18] 孙燕玲, 李旭东, 林东军, 等. 非血缘脐血移植治疗高危急性白血病的临床研究[J]. *器官移植*, 2015, 6(6):420-424.
- [19] Ampatzidou M, Papadimitriou SI, Paterakis G, et al. ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): the spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis[J]. *Cancer Genetics*, 2018, 13(5):1-11.
- [20] 王邢玮, 李本尚, 沈树红, 等. ETV6/RUNX1 阳性儿童急性 B 系淋巴细胞白血病临床预后研究[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(5):321-325.
- [21] 李壮壮. iAMP21 和 ETV6/RUNX1 在儿童急性 B 淋巴细胞白血病中的临床意义及预后研究[D]. 郑州:郑州大学, 2019.
- [22] 卢新天. 儿童急性白血病预后影响因素[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(15):1155-1158.
- [23] Magnani C, Ranucci A, Badaloni C, et al. Road traffic pollution and childhood leukemia: a nationwide case-control study in Italy[J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(8):694-705.
- [24] 陈迪迪, 张 妍, 施 蓉, 等. 室内杀虫剂暴露与儿童急性白血病发病的关系[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(2):201-205.
- [25] 杨雯雯, 孙业恒, 沈国栋, 等. 中国儿童白血病发病与室内装修关系的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(12):1450-1455.
- [26] Whitehead TP, Adhatamsootra P, Wang Y, et al. Home remodeling and risk of childhood leukemia[J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27(2):140-144.e4.

(责任编辑:张学颖)