

Pediatr, 2014, 21(11): 1173-1179.

[14] Dessart P, Deries X, Guerin-Moreau M, et al. Yellow nail syndrome: two pediatric case reports[J]. Ann Dermatol Venereol, 2014, 141(10): 611-619.

[15] Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. djunct Systemic corticosteroid therapy in children with community-acquired pneumonia in the outpatient setting[J]. J Pediatric

Infect Dis Soc, 2015, 4(1): 21-27.

[16] Akturk H, Sik G, Salman N, et al. Atypical presentation of human bocavirus: Severe respiratory tract infection complicated with encephalopathy[J]. J Med Virol, 2015, 87(11): 1831-1838.

(收稿日期: 2016-04-02 修回日期: 2016-05-02)

• 临床探讨 •

儿童急性淋巴细胞白血病 MICM 检测结果分析

沈 伟, 韦永琼, 于 霞, 罗德幸, 刘成桂

(四川省成都市妇女儿童中心医院检验科 610091)

摘要:目的 了解儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的实验室特征,为临床分组、治疗和预后提供依据。方法 对 104 例新诊断的 ALL 进行临床特征、形态学、免疫学、染色体核型分析和融合基因筛查等检验结果作相似性分析。结果 新确诊的 104 例 ALL 最常见的是 B-ALL, 占 91.4%, 又以 Common-B 为主, 占 76.0%; 男孩稍多于女孩(63:41); 发病年龄主要集中在 1~<10 岁年龄段, 占 83.7%(87/104), 外周血白细胞(WBC)计数在 B-ALL 和 T-ALL 有明显区别, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。染色体核型分析检出率为 71.05%, 在 B-ALL 各分组和 T-ALL 中比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但以 Common-B 为主, 占 88.9%。融合基因筛查共检出 28 例占 26.90%, 其中以 Common-B 中出现的 TEL-AML1 为主, 占 17.30%。结论 临床上 ALL 以 B-ALL 中的 Common-B 最常见, 外周血 WBC 计数可作为 ALL 诊断分型和预后判断的重要筛查指标, 染色体核型分析和融合基因筛查在 ALL 的诊断、治疗和预后中有重要作用。

关键词: 儿童; 白血病; 免疫分型; 染色体; 融合基因

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)19-2808-03

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童最常见的恶性血液病, 通过免疫分型可以确定 ALL 的类型(B 细胞或 T 细胞)和 ALL 的分化阶段, 免疫分型已成为 ALL 分型和临床危险度分组的基本手段, 而细胞遗传学和融合基因分析都是必不可少的危险度分组依据。现将新发病的 104 例 ALL 儿童的实验室检查结果分析如下, 以期临床分组、治疗和预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1~6 月在本院初诊的 104 例 ALL 患儿。其中男 63 例, 女 41 例, 年龄 5 个月至 15 岁, 中位数年龄 5.17 岁。ALL 诊断分型按张之南主编的《血液病诊断及疗效标准(第 3 版)》进行。所有病例均经临床、形态学、免疫学及组化染色确诊, 均进行了染色体核型分析和融合基因筛查。

1.2 免疫分型 应用荧光原位杂交技术(FISH), 流式细胞术(FCM, FACSCalibur, BD)检测分析, 所用单抗包括 T 淋系、B 淋系、髓系、干、祖系细胞标志、胞质抗原等。利用 CD45/SS 设门圈定白血病细胞分析, 细胞膜抗原阳性百分率大于或等于 20%(CD34 \geq 10%)为阳性, 胞质抗原大于或等于 10%为阳性标准, 诊断标准参照世界卫生组织 2008 分类标准。

1.3 染色体核型分析 取患儿骨髓液 2 mL, 肝素抗凝, 分离单个核细胞。经短期(24 h)培养后, 按常规方法制备染色体标本, G 显带分析分裂中期细胞, 核型描述按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》。

1.4 融合基因 患儿骨髓液 2 mL, 肝素抗凝, 采用反转录多重巢式 PCR 检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计数资料采用例数表示, 各组之间相似性分析运用 Microsoft Excel 进行 χ^2 检验。当理论频数小于 5 的 cells(格子)比例超过 20%, 采用确切概率法计算。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ALL 患儿的临床特点 在 104 例 ALL 患儿的实验室结果中, B-ALL (8.6%, 95/104) 病例数明显多于 T-ALL (91.4%, 9/104), 临床资料中只有外周血白细胞(WBC)计数在 B-ALL 和 T-ALL 患儿间有明显区别, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 在性别、年龄、外周血和骨髓的原始细胞、FAB 分类、染色体异常及融合基因等各内部分组中比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。发病率主要集中在 1~<10 岁(81/104, 83.7%), 见表 1。

表 1 ALL 患儿的临床特点(n)

分类	B-A	T-A	合计	P
	LL	LL		
性别				>0.05
男	56	7	63	
女	39	2	41	
年龄(岁)				>0.05
0~1	3	1	4	
1~<10	81	6	87	
10~18	11	2	13	
外周血 WBC 计数($\times 10^9/L$)				<0.05
0~<4	8	0	8	
4~<20	66	1	67	
20~<50	10	3	13	
≥ 50	11	5	16	
外周血原始细胞(%)				>0.05
无	43	3	46	
0~50	27	1	28	

续表 1 ALL 患儿的临床特点(n)

分类	B-A	T-A	合计	P
	LL	LL		
>50	25	5	30	
骨髓原始细胞(%)				>0.05
30~90	26	4	30	
>90	69	5	74	
FAB 分类				>0.05
L1	2	0	2	
L2	87	9	96	
L3	6	0	6	

2.2 ALL 患儿异常染色体检出情况 在 104 例 ALL 患儿能收集到分裂中期细胞的仅 38 例,共检出染色体异常 27 例(71.05%,27/38),以 Common-B 为主,共 24 例(88.90%,24/27)。见表 2。

表 2 ALL 患儿异常染色体检出情况(n)

异常染色体	B-ALL				T-A LL	合计
	Pro-B-ALL	Pre-B-ALL	Comm on-B	Mature -B		
染色体正常	0	0	9	1	1	11
未见分裂象	8	4	46	1	7	66
染色体异常	0	1	24	1	1	27
合计	8	5	79	3	9	104

2.3 ALL 患儿融合基因检出情况 在 104 例 ALL 的实验室结果中,融合基因筛查共检出 28 例(26.9%)。其中 MLL-AF4 基因检出在 Pro-B-ALL 常见,其他常见 TEL-AML1、E2A-PBX1、BCR-ABL、E2A-HLF 等融合基因异常均以 Common-B 为主,分别有 18、3、2、1 例,分别占 17.30%、2.89%、1.92%、0.96%。见表 3。

表 3 ALL 患儿融合基因检出情况(n)

异常染色体	B-ALL				T-A LL	合计
	Pro-B-ALL	Pre-B-ALL	Comm on-B	Mature -B		
未检出	5	5	55	3	8	76
MLL-AF4	3	0	0	0	0	3
TEL-AML1	0	0	18	0	1	19
E2A-PBX1	0	0	3	0	0	3
BCR-ABL	0	0	2	0	0	2
E2A-HLF	0	0	1	0	0	1
合计	8	5	79	3	9	104

3 讨 论

ALL 是儿童最常见的恶性肿瘤,初诊时对其进行精确的诊断分型是规范化治疗的关键,目前国际上对 ALL 普遍采用形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学(MICM)的分型方法。

通过对新确诊的 104 例 ALL 患儿分析,最常见的是 B-ALL,占 91.4%(95/104),明显多于 T-ALL 的 8.7%(9/104),

与国内的一些报道基本一致^[1]。其他临床资料中只有外周血 WBC 计数在 B-ALL 和 T-ALL 有明显区别($P<0.01$),B-ALL 多见 WBC 计数在 $(4\sim<20)\times 10^9/L$ 分组,而多数 T-ALL 外周血 WBC 计数明显升高,与预后可能有关。有报道显示,外周血 WBC $>50\times 10^9/L$ 可作为 ALL 预后独立的危险因素^[2]。Stams 等^[3]也认为初诊外周血 WBL 计数是儿童 ALL 的重要预后指标。ALL 没有性别差异,但男孩稍多于女孩 63:41;发病年龄主要集中在 1~<10 岁年龄段占 83.7%(87/104);外周血和骨髓的原始细胞数不定,对白血病的治疗、预后不是重要和必要的指标,但对如传染性单核细胞增多症、ITP、嗜血细胞综合征等血液系统疾病的鉴别诊断仍有帮助;形态学 FAB 分类均以 L2 为主占 92.3%(96/104)。

在 104 例 ALL 患儿中,能收集到分裂中期细胞的仅有 38 例,制备成功率减低仅为 36.5%(38/104),检出染色体异常有 27 例,检出率为 71.05%(27/38),比国内报道略高^[4],以 Common-B 为主,占 88.9%(24/27)。染色核型分析技术因染色体制备成功率低、灵敏度低等原因,使细胞遗传学异常的检出率较低。由于技术和其他原因,本文未对所有病例进行 FISH 检验。而 FISH 技术可直接检测间期细胞,特别是对核型正常及无分裂象的标本进行检测,可观察较多细胞,能分辨较小的染色异位或缺失区域,可提高异常检出率,弥补染色体核型分析的不足。因此,在对白血病的诊断、治疗和预后中,可常规进行染色体核型分析,提高染色体异常率的检出。

融合基因筛查共检出 28 例,占 26.9%(28/104),绝大多数为 B-ALL(27/28),其中以 Common-B 细胞中出现的 TEL-AML1[t(12;21)]为主,占 17.3%(18/104),其中 1 例为 T-ALL 占 0.96%(1/104),与报道的伴有 TEL-AML1 融合基因表达的患儿 20%~25%的比例一致^[5]。具有 TEL-AML1 基因的儿童 ALL 预后较好,是儿童 ALL 危险度分层的重要标准^[6]。在所有儿童 ALL 病例中,存在混合系白血病(MLL)基因的患儿预后不良,发生率为 6%,其中大部分为婴儿白血病,在儿童 pro-B-ALL 中更常见,本研究中 8 例 Pro-B-ALL 中检出 3 例 MLL-AF4 基因,占 2.9%(3/104),检出率较文献报道的低,可能与患儿年龄和检测方法未能涵盖所有类型的混合系白血病基因 MLL 重排有关。BCR-ABL 基因在 2%~6%儿童 ALL 细胞中存在,是儿童 ALL 预后不良的独立因素之一^[7],本研究中存在 BCR-ABL 基因患儿占 2.9%(3/104),免疫表型均为 Common-B,但大部分发病年龄较大,WBC 计数高,预后不理想^[8]。E2A/PBX1[t(1;9)]亦是儿童 ALL 较为常见的基因重排,在儿童 B-ALL 中的发生率为 3%~5%,预后在高强度化疗后明显提高。本研究有 2 例基因检出,占 1.9%(2/104),较其他报道偏低^[8],可能与样本量有关。

参考文献

[1] 吴韶清,吴洁莹,廖灿,等. 185 例儿童急性白血病流式细胞术免疫分型研究[J]. 现代生物医学进展,2011,12(16):3087-3091.
 [2] 孔圆,江滨,王德炳,等. 80 例青少年急性淋巴细胞白血病 MICM 分型与临床预后分析[J]. 中华血液学杂志,2004,25(7):421-424.
 [3] Stams WA, den-Boer ML, Beverloo HB, et al. Expression levels of TEL, AML1, and the fusion products TEL-AML1 and AML1-TEL versus drug sensitivity and clinical outcome in t(12;21)-positive pediatric acute lymphoblas-

- tic leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(8):2974-2980.
- [4] 刘青, 蒋慧, 孙恒娟, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病细胞遗传学特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 282-285.
- [5] Romana SP, Mauehonffe M, Le-Coniat M, et al. The t(12; 21) of acute lymphoblastic leukemia results in a TEL-AML1 gene fusion[J]. Blood, 1995, 85(12):3662-3670.
- [6] 王恺, 周永安, 苏丽萍, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病 TEL-AML1 融合基因检测[J]. 白血病·淋巴瘤, 2009, 18(11):675-678.
- [7] 张艾, 胡群, 张柳清, 等. BCR-ABL 融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病临床分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(3):160-162.
- [8] Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of child hood[J]. Br J Haema, 2005, 130(8):489-500.

(收稿日期:2016-04-04 修回日期:2016-05-04)

• 临床探讨 •

小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果

周平, 谭忠友[△], 秦弦

(重庆三峡中心医院妇女儿童医院分院内二科 404000)

摘要:目的 探讨低分子肝素和泼尼松联合使用的临床效果,以及对肾病综合征患儿肾功能及凝血系统的影响。方法 纳入该院收治的 62 例肾病综合征患儿,根据随机数字表法分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组患儿单纯给予泼尼松治疗,观察组患儿给予泼尼松联合低分子肝素进行治疗,对比两组临床治疗效果、治疗前后的肾功能指标和凝血指标变化。**结果** 两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应。观察组临床总有效率较对照组明显升高($\chi^2=7.85, P<0.05$)。两组患儿治疗后的 SCr、BUN、24 h 尿蛋白定量和治疗前比较明显降低($P<0.05$), Ccr 和治疗前比较明显升高($P<0.05$)。观察组患儿治疗后的肾功能改善情况明显优于对照组($P<0.05$)。两组患儿治疗前后的 PT、APTT 均无明显变化($P>0.05$), 观察组患儿治疗后的 PT、APTT 与对照组患儿治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小儿肾病综合征采用低分子肝素和泼尼松的联合治疗,可以使两种药物的优点得到充分发挥,改善肾功能指标,临床效果确切,值得推广。

关键词:肾病综合征; 低分子肝素; 泼尼松; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)19-2810-03

小儿肾病综合征属于儿科泌尿系统常见疾病,按发病原因可以分为原发性肾病综合征和继发性肾病综合征,按病情程度可分为轻、中、重度 3 种^[1]。糖皮质激素是治疗小儿肾病综合征的首选药物,治疗效果确切,但长期应用容易产生耐药性,并且不良反应较大,容易引起消化系统溃疡、高血压及生长发育迟缓等,使该类药物在临床上的推广受到限制^[2]。低分子肝素由肝素衍生而来,相比肝素具有抗凝作用强、生物利用度高等优点,且对血小板及血浆的亲合力减弱,大大降低了自发性出血的风险,逐渐应用于小儿肾病综合征的临床治疗中^[3]。近年来,低分子肝素在一些临床相关研究中已被证实为治疗小儿肾病综合征的新型抗血栓药物,对肾功能具有明显改善作用。因此,本研究对本院收治的 62 例小儿肾病综合征患儿进行分组,观察组采用低分子肝素联合泼尼松的治疗方法,从而进一步探讨联合用药的治疗效果及临床优势,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 62 例肾病综合征患儿作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组 31 例和观察组 31 例。对照组中,男 18 例,女 13 例;年龄 2~10 岁,平均(5.63±2.69)岁;病程 1~12 月,平均(5.37±3.14)月。观察组中,男 17 例,女 14 例;年龄 2~10 岁,平均(5.58±2.44)岁;病程 2~11 月,平均(5.25±3.03)月。纳入标准:所有患儿在入院前均未接受过激素治疗,符合原发性肾病综合征诊断标准^[4]:(1)出现蛋白尿并至少持续两周,尿蛋白高于 50 mg/(kg·d);(2)出现低蛋白血症,血浆清蛋白小于 30 g/L;(3)水肿现象严重;(4)出现高脂血症,血浆胆固醇大于

5.7 mmol/L。排除标准:继发性肾病综合征(如狼疮性肾炎、紫癜性肾炎等)患者;凝血功能障碍及糖皮质激素和肝素用药的禁忌症患者,有家族遗传史患者。为保证研究结果的准确性,尽量将可以影响研究结果的相关因素排除在外,两组患儿在年龄、性别及病程方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过本院医学伦理委员会批准后开始进行,两组患儿家属均对各自治疗方案知情同意,主动签署了知情同意书。

1.2 方法 两组患儿入院后先进行利尿、降压及抗感染治疗,纠正水、酸碱及电解质紊乱。对照组患儿给予泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司;国药准字 H33021207,规格:5 mg/100 s)口服,剂量 2.0 mg/(kg·d),总量不超过 60 mg;当患儿尿蛋白转阴两周后将剂量改为 2.0 mg/(kg·d),隔日顿服,连续服用 4 周后逐渐降低用药剂量,直到停药为止。观察组在服用泼尼松的基础上配合低分子肝素钠注射液(克赛,生产单位:Aventis Intercontinental,国药准字 X2000390),泼尼松治疗剂量和治疗方法与对照组相同,低分子肝素 50~100 U/(kg·d)皮下注射,每天 1 次,如果患儿血肌酐大于 200 μ mol/L 或体质量小于 40 kg,则用量减半,总疗程为 4 周。两组患者在治疗过程中均给予低盐、优质低蛋白饮食,均未另外使用其他免疫抑制剂。

1.3 评价指标 对比两组患者的临床治疗效果,以及治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血肌酐清除率(Ccr)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)。临床效果评价:完全缓解,患儿临床症状和体征全

[△] 通讯作者, E-mail: tzy0009@163.com.