

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.19.012
文章编号: 1005-8982 (2025) 19-0073-07

临床研究·论著

急性B型淋巴细胞白血病患者免疫球蛋白、补体改变及诱导化疗后微小残留病灶对预后的影响*

韩德祥¹, 高吉照²

(1. 徐州医科大学 第一临床医学院 儿科学, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院 儿科, 江苏 徐州 221006)

摘要: **目的** 探讨急性B型淋巴细胞白血病(BALL)患儿免疫球蛋白、补体改变及诱导化疗后微小残留病灶(MRD)对预后的影响。**方法** 选取徐州医科大学附属医院2019年7月—2021年7月行诱导化疗治疗的108例BALL患儿为研究对象。治疗前采用免疫比浊法检测免疫球蛋白、补体,治疗过程中和治疗结束时分别采用流式细胞仪检测骨髓MRD。通过电话或上门随访统计预后,以患儿死亡或随访截止时间(2023年3月30日)为随访终点,将死亡患儿纳入A组,存活患儿纳入B组。采用多因素一般Logistic回归模型分析影响BALL患儿预后的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析以上影响因素预测BALL患儿预后的价值。**结果** 随访20~44个月,中位随访时间32个月。随访期间,12例患儿主动退出,7例患儿因家庭住址更换失去联系,其余89例患儿的死亡率为20.22%(18/89)。A组补体C3、免疫球蛋白M(IgM)、FMS样酪氨酸激酶3配体(Flt3L)水平平均低于B组($P<0.05$)。治疗结束后A组MRD阳性率、危险度高危层、血管性血友病因子(vWF)水平平均高于B组($P<0.05$)。多因素一般Logistic回归分析结果显示:危险度分层高危[$\hat{OR}=7.629(95\%CI:2.608,22.321)$]、治疗结束后MRD阳性[$\hat{OR}=8.508(95\%CI:2.908,24.892)$]、vWF水平高[$\hat{OR}=1.302(95\%CI:1.122,1.510)$]均是BALL患儿死亡的危险因素($P<0.05$);补体C3水平低[$\hat{OR}=0.516(95\%CI:0.176,0.854)$]、IgM水平低[$\hat{OR}=0.596(95\%CI:0.204,0.906)$]、Flt3L水平低[$\hat{OR}=0.805(95\%CI:0.721,0.897)$]均是BALL患儿死亡的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示:IgM、补体C3、危险度分层高危、治疗结束后MRD阳性、vWF、Flt3L及联合预测BALL患儿死亡的敏感性分别为77.8%(95%CI:0.676,0.880)、77.8%(95%CI:0.676,0.880)、72.2%(95%CI:0.620,0.824)、72.2%(95%CI:0.620,0.824)、76.7%(95%CI:0.665,0.869)、80.0%(95%CI:0.698,0.902)、94.4%(95%CI:0.842,1.000);特异性分别83.1%(95%CI:0.729,0.933)、80.3%(95%CI:0.701,0.905)、78.9%(95%CI:0.687,0.891)、74.7%(95%CI:0.645,0.849)、80.0%(95%CI:0.698,0.902)、53.3%(95%CI:0.431,0.635)、93.0%(95%CI:0.828,1.000);曲线下面积分别为0.818(95%CI:0.706,0.929)、0.803(95%CI:0.687,0.919)、0.750(95%CI:0.622,0.878)、0.733(95%CI:0.603,0.864)、0.777(95%CI:0.661,0.894)、0.799(95%CI:0.688,0.910)、0.925(95%CI:0.842,1.000)。**结论** IgM、补体C3、危险度分层高危、治疗结束后MRD阳性、vWF、Flt3L联合预测BALL患儿死亡具有较高的价值。

关键词: 急性B淋巴细胞白血病;免疫球蛋白;补体改变;诱导化疗;微小残留病灶;预后

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

The influence of immunoglobulin, complement alterations and minimal residual disease after induction chemotherapy on the prognosis of children with acute B-cell lymphoblastic leukemia*

收稿日期: 2025-04-10

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No:BK20230296)

[通信作者] 高吉照, E-mail: xz3765595@163.com, Tel: 18052268102

Han De-xiang¹, Gao Ji-zhao²

(1. Pediatrics, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China)

Abstract: Objective To explore the effects of immunoglobulin, complement changes and minimal residual disease (MRD) after induction chemotherapy on the prognosis of children with acute B-cell lymphoblastic leukemia (BALL). **Methods** A total of 108 children with BALL who underwent induction chemotherapy in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2019 to July 2021 were selected as the research subjects. Immunoglobulin and complement were detected by immunoturbidimetry before treatment, and bone marrow MRD during and at the end of treatment was detected by flow cytometry. The prognosis of children with BALL was statistically analyzed through telephone or home visits. With the death of the children or the end date of follow-up (March 30, 2023) as the follow-up endpoint, the deceased children were included in Group A and the surviving children in group B. The factors influencing the prognosis of children with BALL were analyzed, and the ROC curve was used to analyze the value of predicting the prognosis of children with BALL. **Results** As of the follow-up date, the follow-up period ranged from 20 to 44 months, with a median follow-up period of 32 months. During the follow-up period, 12 children voluntarily withdrew, 7 children lost contact due to the change of home address, and among the remaining 89 children, the mortality rate was 20.22% (18/89). The levels of complement C3, IgM and Flt3L in group A were all lower than those in group B ($P < 0.05$). After the treatment, the positive rate of MRD, the high-risk layer of risk stratification and the level of vWF in group A were all higher than those in group B ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the risk stratification was high-risk [$\hat{OR} = 7.629$ (95% CI: 2.608, 22.321)] and positive MRD at the end of treatment [$\hat{OR} = 8.508$ (95% CI: 2.908, 24.892)] and high vWF level [$\hat{OR} = 1.302$ (95% CI: 1.122, 1.510)] were risk factors for death in children with BALL ($P < 0.05$); Low complement C3 level [$\hat{OR} = 0.516$ (95% CI: 0.176, 0.854)], low IgM level [$\hat{OR} = 0.596$ (95% CI: 0.204, 0.906)] and low Flt3L level [$\hat{OR} = 0.805$ (95% CI: 0.721, 0.897)] were protective factors for the death of children with BALL ($P < 0.05$). Through ROC curve analysis, the sensitivities of IgM, complement C3, high-risk risk stratification, positive MRD after treatment, vWF, Flt3L, and combined prediction of death in children with BALL were 77.8% (95% CI: 0.676, 0.880), 77.8% (95% CI: 0.676, 0.880), 72.2% (95% CI: 0.620, 0.824), 72.2% (95% CI: 0.620, 0.824), 76.7% (95% CI: 0.665, 0.869), 80.0% (95% CI: 0.698, 0.902), 94.4% (95% CI: 0.842, 1.000); The specificities were 83.1% (95% CI: 0.729, 0.933), 80.3% (95% CI: 0.701, 0.905), 78.9% (95% CI: 0.687, 0.891), 74.7% (95% CI: 0.645, 0.849), 80.0% (95% CI: 0.698, 0.902), 53.3% (95% CI: 0.431, 0.635), 93.0% (95% CI: 0.828, 1.000); area under the curve were 0.818 (95% CI: 0.706, 0.929), 0.803 (95% CI: 0.687, 0.919), 0.750 (95% CI: 0.622, 0.878), 0.733 (95% CI: 0.603, 0.864), 0.777 (95% CI: 0.661, 0.894), 0.799 (95% CI: 0.688, 0.910), 0.925 (95% CI: 0.842, 1.000). **Conclusions** The combined prediction of IgM, complement C3, risk stratification, positive MRD after treatment, vWF, and Flt3L has a relatively high value in predicting the death of children with BALL.

Keywords: acute B lymphoblastic leukemia; immunoglobulin; complement alteration; induction chemotherapy; minimal residual disease; prognosis

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种严重的血液系统恶性肿瘤, 其发病率较高, 约占儿童肿瘤的 19%^[1]。据调查统计, 约有 80% ~ 85% 的 ALL 属于急性 B 淋巴细胞白血病 (acute B lymphoblastic leukemia, BALL)^[2]。诱导化疗是治疗 BALL 患儿的重要手段。研究发现, 部分经治疗后达到形态学完全缓解 (complete remission, CR) 的 ALL 患儿, 体内仍然存在一定量的 ALL 细胞负荷, 即微小残留病 (minimal residual disease,

MRD)^[3-4]。有研究报道, 仍有 20% 的患儿在治疗后出现复发, 增加治疗失败、死亡的风险。因此, 对患儿进行持续的监测和治疗尤为重要^[5]。有研究指出, BALL 患儿的免疫球蛋白往往出现异常, 这些异常可能与其发病机制、疾病进展相关, 从而影响患儿预后^[6]。且补体成分的异常表达或功能失调可能导致白血病细胞的增殖和存活增加, 从而影响疾病的进展和预后^[7]。基于此, 本研究分析免疫球蛋白、补体改变及诱导化疗后 MRD 对 BALL 患儿预后的

影响,旨在为临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性研究方法。选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月徐州医科大学附属医院行诱导化疗治疗的 108 例 BALL 患儿为研究对象。纳入标准:①符合《标准白血病诊疗学》^[8]中 BALL 的诊断标准;②年龄 3 个月~14 岁;③首次进行诱导化疗;④精神状态正常;⑤既往未使用激素类药物;⑥患儿家属均知晓本次研究,并签署知情同意书。排除标准:①入院前接受过抗白血病治疗;②初诊时合并中枢神经系统白血病和/或睾丸白血病;③双表型和双系列型急性白血病;④继发性 BALL 或合并其他肿瘤;⑤确诊后放弃治疗;⑥合并先天性心肝肾异常。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准(No:XYFY2025-JS003-04)。

1.2 方法

1.2.1 临床相关指标检测 于治疗前收集患儿一般资料,包括年龄、性别、病程时间、体质量指数(body mass index, BMI)、危险度分层、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、法美英(French-American-British, FAB)分型及临床相关指标。抽取患儿静脉血 3 mL,以 2 000 r/min 离心 10 min,留取血清并储存在-20℃的冰箱中。采用免疫比浊法检测患儿免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)、IgA、IgM。操作步骤严格遵循试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)说明。采用免疫比浊法检测血清补体 C3、C4,试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司。采用免疫比浊法检测 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白($\alpha 1$ -acidic glycoprotein, AAG)水平,试剂盒及特定蛋白分析仪均购自德国西门子公司。采用全自动血液细胞分析仪(法国 Horiba ABX 公司,型号 ABXpentraXL80)及配套试剂盒检测 WBC。采用免疫吸附试验检测 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L),试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。选取双抗体夹心法检测血清血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF),试剂盒购自美国 Biotang 公司。

1.2.2 MRD 检测和危险度分层标准 于化疗诱导结束第 21 天后开始,采用 FACSCanto II 型流式细胞

仪(美国 BD 公司)检测骨髓 MRD,出现双参数点图上明显区别于正常骨髓淋巴细胞免疫表型组合,即考虑 MRD,这部分细胞占骨髓单个核细胞总数的比例为 MRD 检测结果。MRD 阳性: $\geq 1 \times 10^{-4}$ 。危险度分层标准参考《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》^[9],标危组须同时满足以下所有条件:①年龄 1~<10 岁;②WBC< $50 \times 10^9/L$;③非急性 T 淋巴细胞白血病;④非成熟 B 细胞型 ALL;⑤无 t(9;22)或 BCR/ABL 融合基因,无 t(4;11)或 MLL/AF4 融合基因,无 t(1;19)或 E2A/PBX1 融合基因;⑥治疗第 15 天骨髓呈 M₁(原幼淋细胞<5%)或 M₂(原幼淋细胞 5%~25%),第 33 天骨髓完全缓解。中危组须同时满足以下所有个条件:①无 t(9;22)或 BCR/ABL 融合基因;②中枢白血病或和睾丸白血病;③标危诱导缓解治疗第 15 天骨髓呈 M3(原幼淋细胞>25%)或中危诱导缓解治疗第 15 天骨髓呈 M₁或 M₂;④如有条件进行微小残留病检测,第 33 天危险残留病< 10^{-2} 。同时至少符合以下条件之一:①WBC> $50 \times 10^9/L$;②年龄 ≥ 10 岁;③急性 T 淋巴细胞白血病;④t(1;19)或 E2A/PBX1 融合基因阳性;⑤年龄<1 岁且无 MLL 基因重排。高危组须满足下列条件之一:①t(9;22)或 BCR/ABL 融合基因阳性;②t(4;11)或 MLL/AF4 融合基因阳性;③中危诱导缓解治疗第 15 天骨髓呈 M₃;④第 33 天骨髓形态学未缓解(>5%),呈 M₂或 M₃;⑤如有条件进行微小残留病检测,则第 33 天危险残留病> 10^{-2} ,或第 12 周危险残留病 $\geq 10^{-3}$ 。

1.2.3 治疗方法和治疗效果 参考《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》^[9]中的诊疗标准,给予患儿长春新碱(广东岭南制药有限公司, H20065857, 1 mg) 1.5 mg/m², 每次 ≤ 2 mg/m², 1 次/周,静脉注射,持续 4 周;柔红霉素(Actavis Italy S. p. A 意大利, H20100552, 20 mg) 30 mg/m², 1 次/周,静脉注射,持续 2 周;泼尼松(江西国药有限责任公司, H36022365, 2 mL:10 mg) 45 mg/m², 2 次/d,持续 4 周;培门冬酰胺酶(广州白云山明兴制药有限公司, H19993914, 5 000 单位), 2 000 u/m², 2 次/d, 肌内注射。

1.2.4 预后状况 患儿治疗后通过电话或上门随访统计预后,以患儿死亡或随访截止时间(2023 年 3 月 30 日)为随访终点,将死亡患儿纳入 A 组,存活患儿纳入 B 组。死亡原因:完全缓解期感染、出

血、多器官功能障碍综合征及休克等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿基础资料和相关指标比较

随访时间 20~44 个月,中位随访时间为 32 个月。

表 1 两组患儿基础资料和相关指标比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI/(Kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	病程时间/(d, $\bar{x}\pm s$)	AAG/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	IgG/(ng/L, $\bar{x}\pm s$)	IgA/(ng/L, $\bar{x}\pm s$)
A 组	18	9/9	7.45 \pm 1.06	23.62 \pm 2.58	3.25 \pm 0.86	152.73 \pm 11.52	10.19 \pm 1.53	0.91 \pm 0.29
B 组	71	41/30	7.69 \pm 1.12	23.74 \pm 2.63	3.27 \pm 0.84	158.99 \pm 12.41	11.06 \pm 1.74	0.89 \pm 0.26
χ^2/t 值		0.350	0.820	0.174	0.090	1.938	1.938	0.285
<i>P</i> 值		0.554	0.414	0.863	0.929	0.056	0.056	0.776

组别	IgM/(ng/L, $\bar{x}\pm s$)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /(%, $\bar{x}\pm s$)	CD3 ⁺ CD19 ⁺ /(%, $\bar{x}\pm s$)	补体 C3/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	补体 C4/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	Flt3L/(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)
A 组	0.78 \pm 0.12	23.63 \pm 3.06	50.36 \pm 4.96	0.93 \pm 0.25	0.27 \pm 0.07	76.25 \pm 11.52
B 组	1.10 \pm 0.24	25.39 \pm 3.74	52.85 \pm 5.39	1.17 \pm 0.20	0.31 \pm 0.08	89.63 \pm 12.74
χ^2/t 值	5.469	1.844	1.777	4.316	1.940	4.053
<i>P</i> 值	0.000	0.069	0.079	0.000	0.056	0.000

组别	vWF/(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	Th/Ts	Hs-CRP	原始淋巴细胞/(%, $\bar{x}\pm s$)	成熟淋巴细胞/(%, $\bar{x}\pm s$)	淋巴细胞百分比/(%, $\bar{x}\pm s$)	淋巴细胞数/($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)
A 组	48.26 \pm 5.96	28.24 \pm 4.63	26.52 \pm 3.02	74.26 \pm 4.39	10.94 \pm 1.52	77.20 \pm 3.62	28.63 \pm 3.65
B 组	42.18 \pm 5.08	29.41 \pm 5.02	27.84 \pm 3.26	76.48 \pm 5.02	11.74 \pm 1.89	79.18 \pm 4.02	30.26 \pm 3.96
χ^2/t 值	4.377	0.896	1.556	1.716	1.662	1.902	1.583
<i>P</i> 值	0.000	0.373	0.123	0.090	0.100	0.060	0.117

组别	治疗后 MRD 情况 例(%)		危险度分层 例(%)			WBC/($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)		FAB 分型 例(%)		
	阳性	阴性	高危	中危	标危	<50	≥ 50	L1	L2	L3
A 组	7(38.89)	11(61.11)	12(66.67)	4(22.22)	2(11.11)	10(55.56)	8(44.44)	9(50.00)	5(27.78)	4(22.22)
B 组	8(11.27)	63(88.73)	10(14.08)	24(33.80)	37(52.11)	32(45.07)	39(54.93)	33(46.48)	23(32.39)	15(21.13)
χ^2/t 值	5.971		3.965			0.633		0.144		
<i>P</i> 值	0.015		0.000			0.426		0.886		

2.2 影响 BALL 患儿预后的 Logistic 回归分析

以 BALL 患儿预后是否死亡(否=0,是=1)为因变量,将治疗结束后 MRD 状况(阴性=0,阳性=1)、危险度分层(标危=0,中危、高危=1)、补体 C3(实测值)、IgM(实测值)为自变量,进行多因素一般 Logistic 回归分析,结果显示:危险度分层高危[\hat{OR} =

随访期间,12 例患儿主动退出,7 例患儿因家庭住址更换失去联系,其余 89 例患儿的死亡率为 20.22%(18/89)。A 组与 B 组的性别构成、年龄、病程时间、BMI、IgG、IgA、AAG、补体 C4、WBC 和 FAB 分型比较,经 t/χ^2 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A 组与 B 组的补体 C3、IgM、Flt3L、MRD 阳性率、危险度分层和 vWF 比较,经 t/χ^2 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);A 组补体 C3 水平、IgM 水平、Flt3L 水平均低于 B 组,治疗结束后 MRD 阳性率、危险度分层高危、vWF 水平均高于 B 组。见表 1。

7.629(95% CI: 2.608, 22.321)]、治疗结束后 MRD 阳性[\hat{OR} =8.508(95% CI: 2.908, 24.892)]、vWF 水平高[\hat{OR} =1.302(95% CI: 1.122, 1.510)]均是 BALL 患儿死亡的危险因素($P<0.05$);补体 C3 水平低[\hat{OR} = 0.516(95% CI: 0.176, 0.854)]、IgM 水平低[\hat{OR} = 0.596(95% CI: 0.204, 0.906)]、Flt3L 水平低[\hat{OR} =

0.805 (95% CI: 0.721, 0.897)]均是 BALL 患儿死亡的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 预测 BALL 患儿预后的效能分析

IgM、补体 C3、危险度分层高危、治疗后 MRD 阳性、vWF、Flt3L 及联合预测 BALL 患儿预后的敏感性分别为 77.8% (95% CI: 0.676, 0.880)、77.8% (95% CI: 0.676, 0.880)、72.2% (95% CI: 0.620, 0.824)、72.2% (95% CI: 0.620, 0.824)、76.7% (95% CI: 0.665, 0.869)、80.0% (95% CI: 0.698, 0.902)、94.4% (95% CI:

0.842, 1.000); 特异性分别 83.1% (95% CI: 0.729, 0.933)、80.3% (95% CI: 0.701, 0.905)、78.9% (95% CI: 0.687, 0.891)、74.7% (95% CI: 0.645, 0.849)、80.0% (95% CI: 0.698, 0.902)、53.3% (95% CI: 0.431, 0.635)、93.0% (95% CI: 0.828, 1.000); 曲线下面积分别为 0.818 (95% CI: 0.706, 0.929)、0.803 (95% CI: 0.687, 0.919)、0.750 (95% CI: 0.622, 0.878)、0.733 (95% CI: 0.603, 0.864)、0.777 (95% CI: 0.661, 0.894)、0.799 (95% CI: 0.688, 0.910)、0.925 (95% CI: 0.842, 1.000)。见表 3、图 1。

表 2 影响 BALL 患儿预后的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2 值	P 值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
IgM	-0.518	0.227	5.207	0.010	0.596	0.204	0.906
补体 C3	-0.662	0.241	7.545	0.006	0.516	0.176	0.854
危险度分层	2.032	0.352	33.324	0.000	7.629	2.608	22.321
治疗结束后 MRD	2.141	0.365	34.407	0.000	8.508	2.908	24.892
vWF	0.264	0.076	12.138	0.000	1.302	1.122	1.510
Flt3L	-0.217	0.056	15.255	0.000	0.805	0.721	0.897

表 3 预测 BALL 患儿预后的效能分析

指标	截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		曲线下面积	95% CI		P 值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
IgM	0.89 ng/L	77.8	0.676	0.880	83.1	0.729	0.933	0.818	0.706	0.929	0.000
补体 C3	1.03 g/L	77.8	0.676	0.880	80.3	0.701	0.905	0.803	0.687	0.919	0.000
危险度分层		72.2	0.620	0.824	78.9	0.687	0.891	0.750	0.622	0.878	0.001
治疗后 MRD		72.2	0.620	0.824	74.7	0.645	0.849	0.733	0.603	0.864	0.002
vWF	45.22 μ g/L	76.7	0.665	0.869	80.0	0.698	0.902	0.777	0.661	0.894	0.000
Flt3L	83.03 pg/mL	80.0	0.698	0.902	53.3	0.431	0.635	0.799	0.688	0.910	0.000
联合		94.4	0.842	1.000	93.0	0.828	1.000	0.925	0.842	1.000	0.000

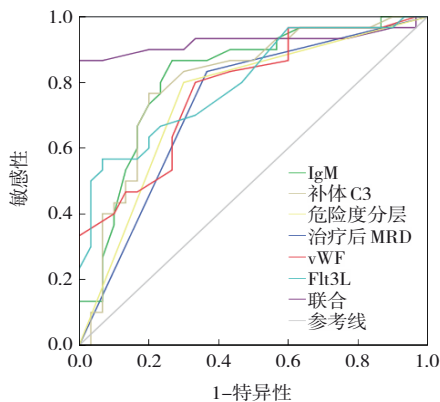


图 1 影响 BALL 患儿预后的 ROC 曲线

3 讨论

ALL 由淋巴细胞异常、过度增殖引起, 以疲劳、发热、皮肤出血、淋巴结肿大等症状为主要表现^[10-11]。且由于病情发展迅速, 若不及时进行治疗, 患儿生存期会受到严重威胁^[12-13]。本研究通过随访发现, 89 例患儿中死亡率为 20.22%, 低于刘玉等^[14]的研究成果, 可能与纳入样本量、治疗手段、随访时间等因素相关。故早期识别 ALL 病情状况具有重要价值。ALL 的早期识别主要依赖于临床症状和实验室检查, 一旦确诊, 医生会根据患儿的

病情制订个性化的治疗方案,以提高治愈率和生存质量。因此,及早发现 ALL 的早期迹象,及时就诊和治疗,对改善患儿预后具有重要意义。

本研究经多因素一般 Logistic 回归分析,发现危险度分层高危、治疗结束后 MRD 阳性、补体 C3、IgM、Flt3L、vWF 均是 BALL 患儿死亡的影响因素。究其原因在于,补体 C3 作为补体系统中的核心成分,在补体介导的肿瘤细胞裂解过程中扮演着关键角色。补体系统存在多种激活途径,包括经典途径、旁路途径和凝集素途径,而补体 C3 是这些途径的交汇点。补体系统被激活后,补体 C3 会被裂解为 C3a 和 C3b,其中 C3b 能够与肿瘤细胞表面的抗原结合,形成抗原-C3b 复合物。后该复合物可进一步激活补体系统的后续成分,形成膜攻击复合物,膜攻击复合物能够插入肿瘤细胞的细胞膜,形成跨膜通道,导致细胞内物质外流和水分子内流,最终使肿瘤细胞发生渗透性裂解。在 BALL 患儿中,补体 C3 水平较低时,补体系统的激活受到限制,形成膜攻击复合物的能力减弱,肿瘤细胞就难以被有效裂解,白血病细胞得以继续存活和增殖,从而促进了白血病的进展。较低的补体 C3 水平意味着免疫功能受损,可能会导致患儿面临更高的感染风险和严重的炎症反应,在这种情况下,患儿机体无法有效抵抗病菌入侵,从而容易引发各种并发症,增加死亡风险。患儿年龄较小,其免疫功能较差,当补体 C3 水平过低时,免疫系统的能力受到削弱,使其无法有效地消灭感染源,导致感染恶化,引发严重的炎症反应。抗体依赖性细胞毒性是免疫系统对抗肿瘤的另一种重要机制,而 IgM 在其中发挥着重要作用。IgM 抗体可以特异性地识别白血病细胞表面的抗原,当 IgM 与白血病细胞结合后,其 Fc 段会暴露出来^[15]。Fc 段能够与自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞等免疫细胞表面的 Fc 受体结合,激活这些免疫细胞,被激活的免疫细胞会释放细胞毒性物质,如穿孔素和颗粒酶,对白血病细胞进行杀伤。同时,这些免疫细胞还可通过吞噬作用清除白血病细胞,但 BALL 患儿体内 IgM 水平较低时,能够与白血病细胞结合的 IgM 抗体数量减少,免疫细胞的激活受到抑制,抗体依赖性细胞毒性效应减弱,白血病细胞就更容易逃避免疫系统的攻击,进而导致白血病的进展^[16-17]。且低水

平的 IgM 可能会引起免疫细胞就无法有效激活,导致机体对抗感染和疾病的能力下降,从而增加死亡风险。高危 BALL 患儿的白血病细胞可能具有一些特殊的特点,使得其更具侵袭性和扩散能力,如这些白血病细胞可能具有更高的增殖速度、更强的侵袭性、更强的迁移能力等,导致疾病负荷和扩散程度增加。且高危 BALL 患儿通常会伴随着一些不良的分子遗传学异常,例如 MLL/AF4、BCR/ABL 等,这些分子遗传学异常可能与白血病细胞的恶性特性相关,使其更容易扩散和侵袭周围组织,从而降低患儿预后^[18]。治疗结束后 MRD 阳性意味着白血病细胞的清除不彻底,这些残存的癌细胞随时可能引发疾病的复发,即使患儿在治疗期间可能表现出较好的疗效,但 MRD 阳性表明病情尚未达到根治,这使得患儿面临更高的死亡风险^[19-21]。Flt3L 是一种生长因子,主要在骨髓微环境中发挥作用,对造血干细胞的增殖和分化具有重要影响。研究表明,高水平的 Flt3L 可能与 BALL 患儿的不良预后相关,因为其可能促进白血病细胞的增殖和存活^[22]。vWF 是一种主要由血管内皮细胞和巨核细胞分泌的蛋白质,其在血小板黏附和凝血过程中起关键作用^[23-24]。在 BALL 患儿中,vWF 水平的异常升高可能反映了血管内皮细胞的损伤或激活,这可能与疾病的严重程度和并发症的发生有关^[25]。高 vWF 水平可能导致血栓形成,增加患儿发生严重并发症的风险,从而影响其生存率。因此,治疗结束后及时检测 MRD 对于评估患儿预后具有重要意义。本研究结果中,vWF、Flt3L、IgM、补体 C3、危险度分层高危、治疗结束后 MRD 阳性联合预测 BALL 患儿死亡具有较高的价值。上述指标联合检测,有助于临床医生对患儿病情进行全面评估,制订更合理的治疗方案,以提高患儿的生存率。

综上所述,IgM、补体 C3、危险度分层高危、治疗结束后 MRD 阳性、vWF、Flt3L 联合预测 BALL 患儿死亡具有较高的价值,可为临床医生提供有力支持,有助于优化治疗方案,从而提升生存率。但本研究存在一定局限性,样本选取量较小,这可能导致研究结果的普遍性受到影响。在今后的研究中,可扩大样本量,进行更多类似的研究,以期获得更准确的研究结果。

参 考 文 献 :

- [1] 杨凤英, 许吕宏, 王健, 等. *MTHFR C677T* 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶呤治疗不良反应的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 967-972.
- [2] 覃祥, 陈曦, 刘静, 等. 芍药苷抑制 *SENP1/c-Myc* 信号通路诱导急性B淋巴细胞白血病细胞的凋亡和周期阻滞[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3312-3319.
- [3] DUFFIELD A S, MULLIGHAN C G, BOROWITZ M J. International consensus classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. *Virchows Arch*, 2023, 482(1): 11-26.
- [4] 黄远玲, 黄涛, 王少雄, 等. 急性淋巴细胞白血病化疗后感染外周血 *cGAS/STING* 信号通路因子表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(21): 3254-3258.
- [5] 王买红, 饶军, 陈果, 等. 急性早前T淋巴细胞白血病新方案诱导缓解的疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(1): 61-66.
- [6] 肖琳, 许晶晶, 张丹丹, 等. 浆膜腔积液淋巴瘤母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病的细胞学诊断分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(1): 49-54.
- [7] 阿迪娜·乌提库尔, 石雨薇. 急性淋巴细胞白血病患者外周血中 *KIR2DL4* 的表达及其对NK细胞杀伤功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(3): 450-455.
- [8] 吕跃. 标准白血病诊疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 104-109.
- [9] 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.
- [10] JAIN S, ABRAHAM A. BCR-ABL1-like B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: a comprehensive review[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(2): 150-155.
- [11] ALDOSS I, GU Z H, AFKHAMI M, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in adults: understanding pathogenesis, improving outcomes, and future directions for therapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(6): 1092-1101.
- [12] 李晓兰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的安全性及近期疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 374-380.
- [13] 丁丽丽, 熊昊, 杨李, 等. 流式细胞术检测初诊儿童急性淋巴细胞白血病患者脑脊液状态与预后的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3): 654-658.
- [14] 刘玉, 岳迎宾, 严媚. 血清铁蛋白水平与儿童急性淋巴细胞白血病预后相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(2): 113-117.
- [15] 张胜, 曹君, 金婕妤, 等. *IgG* 亚类分子生物学特性及在相关疾病临床应用的研究进展[J]. 中华全科医学, 2023, 21(11): 1932-1935.
- [16] HAO W Z, MA Q Y, WANG L, et al. Gut dysbiosis induces the development of depression-like behavior through abnormal synapse pruning in microglia-mediated by complement C3[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 34.
- [17] KISS M G, PAPAC-MILIČEVIĆ N, PORSCH F, et al. Cell-autonomous regulation of complement C3 by factor H limits macrophage efferocytosis and exacerbates atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1809-1824.e10.
- [18] 常子维, 谈捷, 李秋红, 等. BCR-ABL 融合基因与免疫表型在急性B淋巴细胞白血病中的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 137-141.
- [19] 潘攀, 王佳丽, 翟卫华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗≤50岁高危多发性骨髓瘤患者14例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(1): 28-34.
- [20] 宋春艳, 林云碧, 雷庆龄, 等. 血清白介素-10、胸苷激酶1在急性淋巴细胞白血病患者中的表达及与危险度分层的相关性[J]. 临床输血与检验, 2022, 24(5): 621-625.
- [21] 田云, 艾昊, 纪旭, 等. 维奈托克联合TKI及含地塞米松小剂量化疗对复发/难治 *Ph⁺* 急性B淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 745-748.
- [22] 高磊, 赵梅, 魏兴禹. *Flt3L*、*TGF-β1* 及 *EGFR* 与急性髓系白血病患者不良预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(1): 74-77.
- [23] KALOT M A, HUSAINAT N, ABUGHANIMEH O, et al. Laboratory assays of VWF activity and use of desmopressin trials in the diagnosis of VWD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(12): 3735-3745.
- [24] 王健, 刘雯馨, 兰翠霞, 等. 原发性醛固酮增多症与原发高血压患者血浆 *vWF*、*sICAM-1* 的变化及诊断学价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 87-91.
- [25] 陆洋, 李海兰, 王珊. 替罗非班联合尼可地尔对急性心肌梗死PCI患者早期心绞痛的疗效及 *vWF*、*CD62P*、*GPIIb/IIIa* 受体复合物的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(9): 1-6.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 韩德祥, 高吉照. 急性B型淋巴细胞白血病患者免疫球蛋白、补体改变及诱导化疗后微小残留病灶对预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(19): 73-79.

Cite this article as: HAN D X, GAO J Z. The influence of immunoglobulin, complement alterations and minimal residual disease after induction chemotherapy on the prognosis of children with acute B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(19): 73-79.