

# 急性淋巴细胞白血病患者巩固维持期中枢神经系统受累的影响因素及生存率随访分析

赵孟霞, 何继祥, 陈建行, 李章坤

(南方医科大学第十附属医院·东莞市人民医院造血干细胞移植中心, 广东 东莞 523000)

**【摘要】目的:** 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患者巩固维持期发生中枢神经系统受累及患者生存率的影响因素。**方法:** 选取 120 例 ALL 巩固维持期患者为研究对象, 根据是否出现中枢神经系统白血病(CNSL)分为 CNSL 组( $n=40$ )和非 CNSL 组( $n=80$ )。比较两组患者一般资料及 CNSL 组不同预后患者临床特征; Logistic 回归分析 ALL 巩固维持期 CNSL 发生的危险因素; 随访 1 年 CNSL 患者生存情况, 多因素 Cox 比例风险模型分析 1 年生存率的影响因素。**结果:** 两组患者性别、年龄、体质指数、形态学分型、肝脾肿大情况比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); CNSL 组患者危险度分型为高危、免疫分型 T 型、初诊白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、初诊血清 LDH 水平  $\geq 1000 U/L$  的占比高于非 CNSL 组( $P<0.05$ )。回归分析显示, 危险度分型为高危、免疫分型 T 型、初诊白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、初诊血清 LDH 水平  $\geq 1000 U/L$  是 ALL 巩固维持期 CNSL 发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。随访 1 年, CNSL 患者生存 25 例, 死亡 15 例, 死亡率为 37.50%; 不同预后 CNSL 患者性别、年龄、CNSL 诊断时血清 LDH 水平、合并与未合并其他髓外浸润情况患者生存情况比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 死亡组患者 CNSL 诊断时外周血白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$  的比例高于生存组( $P<0.05$ ), 1 个疗程达完全缓解比例低于生存组( $P<0.05$ ); 多因素 Cox 比例风险模型分析结果表明, 外周血白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、1 个疗程未达完全缓解是 CNSL 患者 1 年生存率的独立影响因素( $P<0.05$ )。**结论:** 高危危险度分型、免疫分型 T 型、初诊白细胞计数水平高、LDH 高表达均可导致 ALL 患者巩固维持期 CNSL 风险升高, 且 CNSL 发生后患者外周血白细胞计数水平高、1 个疗程未达完全缓解均可导致预后不良。

**【关键词】** 急性淋巴细胞白血病; 巩固维持期; 中枢神经系统受累; 影响因素; 生存率

**【中图分类号】** R733.71 **【文献标志码】** A

## Follow-up analysis of influencing factors and survival rate of central nervous system involvement in patients with acute lymphoblastic leukemia during consolidation and maintenance period

ZHAO Meng-xia, HE Ji-xiang, CHEN Jian-xing, LI Zhang-kun

(Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University · Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the influencing factors of central nervous system involvement in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during consolidation and maintenance period, and to analyze the survival rate of the disease. **Methods:** 120 patients with ALL during the consolidation and maintenance period were selected as the research subjects, and they were divided into CNSL group ( $n=40$ ) and non CNSL group ( $n=80$ ) according to the presence of central nervous system leukemia (CNSL). The general information between two groups and clinical characteristics of patients with different prognoses in the CNSL group were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of CNSL during the consolidation and maintenance period of ALL. Follow up the survival status of CNSL patients for 1 year, and the influencing factors of 1-year survival rate using a multivariate Cox proportional hazards model were analyzed. **Results:** There was no significant difference in gender, age, body mass index, morphological classification, and hepatosplenomegaly between the CNSL group and the non-CNSL group ( $P>0.05$ ). The proportion of high risk type, immune type T, white blood cell count level  $\geq 100 \times 10^9/L$  and serum LDH level  $\geq 1000 U/L$  in CNSL group was higher than that in non-CNSL group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that high risk type, immune type T, white blood cell count level  $\geq 100 \times 10^9/L$  and serum LDH level  $\geq 1000 U/L$  were independent risk factors for central nervous system involvement in ALL patients during consoli-

基金项目: 广东省东莞市社会科技发展(重点)项目(202050715001214)

作者简介: 赵孟霞(1982-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: zhaomx15a@163.com

通讯作者: 李章坤。E-mail: Lzk8239@163.com

dation and maintenance period. 40 patients with CNSL were followed up for 1 year, including 25 survivors and 15 deaths, with a mortality rate of 37.50%. There was no statistically significant difference in gender, age, serum LDH levels at CNSL diagnosis, and survival between patients with and without other extramedullary infiltrations among different prognoses of CNSL ( $P > 0.05$ ). The proportion of peripheral blood leukocyte count levels  $\geq 100 \times 10^9/L$  in the death group patients diagnosed with CNSL was higher than that in the survival group ( $P < 0.05$ ), and the proportion of complete remission in one treatment course was lower than that in the survival group ( $P < 0.05$ ). The results of the multi factor Cox proportional hazards model analysis showed that peripheral white blood cell count  $\geq 100 \times 10^9/L$  at the time of diagnosis of CNSL and incomplete remission after one course of treatment were independent risk factors for poor prognosis in patients with CNSL. **Conclusion:** High-risk risk classification, immunophenotyping T type, high level of white blood cell count at initial diagnosis, and high expression of LDH can all lead to increased risk of CNSL in ALL patients during consolidation and maintenance period, and high level of white blood cell count in peripheral blood of patients after CNSL occurs, and failure to achieve complete remission after one course of treatment can lead to poor prognosis.

**【Key words】** Acute lymphoblastic leukemia; Consolidation maintenance period; Central nervous system involvement; Influencing factors; Survival rate

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是造血干细胞异常分裂而诱发的恶性血液疾病类型, 患者原始细胞增殖过度干扰机体正常造血, 并可浸润胸腺、肝脏等脏器, 引发贫血、感染等一系列症状<sup>[1]</sup>。随着现阶段医疗技术水平的进步, 临床 ALL 治愈率得到大幅度提升, 但初期缓解后, 仍有 15% ~ 20% 的复发率, 其中中枢神经系统复发是 ALL 髓外复发重要因素之一<sup>[2]</sup>。中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL) 是指白血病细胞多途径通过血脑屏障, 侵袭中枢神经系统组织 (如颅神经、蛛网膜、脑实质等), 从而引发一系列临床症状体征<sup>[3]</sup>。因血脑屏障的存在, 较多常规化疗药物中枢神经系统进入困难, 难以达有效血药浓度, 因此增加了 CNSL 风险<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患者巩固维持期中枢神经系统受累的影响因素及生存率, 为临床早期识别易复发人群。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 9 月南方医科大学第十附属医院收治的 120 例巩固维持期 ALL 患者为研究对象, 根据是否出现中枢神经系统白血病 (CNSL) 分为 CNSL 组 ( $n = 40$ ) 和非 CNSL 组 ( $n = 80$ )。本研究经院伦理委员会审核批准。纳入标准: (1) 符合中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南诊断<sup>[5]</sup>; (2) 于本院行初始诱导及缓解后巩固化疗, 巩固维持期发生或未发生中枢神经系统受累; (3) 年龄  $\geq 14$  岁。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤、颅内严重感染; (2) 合并其他重要脏器损害; (3) 活动性肝炎、艾滋病病毒感染者; (4) 合并严重伴发疾病, 如心功能衰竭等; (5) 临床资料不全。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括患者性别、年龄、体质

量指数 (BMI)、形态学分型 (L1、L2、L3)、临床危险度分型 (低危、高危)、免疫分型 (B 型、T 型)、肝脾肿大情况、外周血白细胞计数水平、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平等。

1.2.2 CNSL 诊断标准 参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[6]</sup>, 排除其他原因导致的中枢神经系统相似改变, 至少符合下述一条即可诊断, (1) 出现中枢神经系统浸润症状, 如头痛、视乳头水肿、颅高压等, 经抗 CNSL 治疗后好转。(2) 脑脊液脱落细胞学检测显示幼稚细胞可见。(3) 脑脊液改变: ①脑脊液压力  $> 200 \text{ mmHg}$ ; ②脑脊液中白细胞计数水平  $> 10 \times 10^6/L$ ; ③脑脊液蛋白  $> 450 \text{ mg/L}$  或 Pandy 试验阳性, 至少符合上述 3 项中的两项。(4) 连续两次及以上脑压测量增高, 予以抗 CNSL 治疗后脑压水平降低或恢复正常。(5) 影像学诊断 CNSL。

1.2.3 CNSL 治疗 CNSL 组患者给予三联鞘注 (氨甲喋呤 + 阿糖胞苷 + 地塞米松), 2 次/周, 直至脑脊液正常, 之后 1 次/周, 持续 4 ~ 6 周。对于耐药性 CNSL, 即连续 3 次治疗后, 脑脊液白血病细胞仍存在或诱导缓解后中枢神经系统受累影像学表现未消失者, 诱导后行 18 Gy 放疗。

1.2.4 随访 随访 1 年, 观察 CNSL 组患者生存情况。总生存期定义为从诊断到患者死亡或末次随访时间。

### 1.3 观察指标

(1) 两组患者一般资料; (2) 影响 ALL 患者巩固维持期 CNSL 发生的因素; (3) CNSL 患者预后生存情况; (4) 不同预后 CNSL 患者临床特征比较; (5) 影响 CNSL 患者预后的因素。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较行独立样本  $t$  检验; 计数资料以  $[n (\%)]$  表示, 组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher

确切概率法检验;影响因素采用 Logistic 回归分析或多因素 Cox 比例风险模型分析;生存情况采用 Kaplan-Maier 生存曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、体质指数、形态学分型、肝脾肿大情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); CNSL 组患者危险度分型为高危、免疫分型 T 型、初诊白细胞计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、初诊血清 LDH 水平  $\geq 1000 U/L$  的占比高于非 CNSL 组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	CNSL 组 (n=40)	非 CNSL 组 (n=80)	$t/\chi^2$ 值	P 值
男/女	24(60.00)/16(40.00)	46(57.50)/34(42.50)	0.069	0.793
年龄(岁)	42.51 ± 10.89	41.86 ± 11.17	0.303	0.762
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.23 ± 2.15	19.91 ± 1.88	0.837	0.404
形态学分型			0.778	0.678
L1	24(60.00)	53(66.25)		
L2	14(35.00)	25(31.25)		
L3	2(5.00)	2(5.00)		
危险度分型			6.787	0.009
低危	16(40.00)	52(65.00)		
高危	24(60.00)	28(35.00)		
免疫分型			10.588	0.001
B	28(70.00)	74(92.50)		
T	12(30.00)	6(7.50)		
是/否肝脾肿大	27(67.50)/13(16.25)	48(60.00)/32(40.00)	0.640	0.424
初诊外周血白细胞计数( $\times 10^9/L$ )			6.128	0.013
<100	29(72.50)	72(90.00)		
$\geq 100$	11(27.50)	8(10.00)		
初诊血清 LDH 水平(U/L)			8.213	0.004
<1000	10(25.00)	42(52.50)		
$\geq 1000$	30(75.00)	38(47.50)		

### 2.2 影响 ALL 患者巩固维持期 CNSL 发生的因素

以 CNSL 自变量,一般资料中有统计学差异的指标作为因变量先行赋值,Logistic 回归分析显示,危险度分型为高危、免疫分型 T 型、初诊外周血白细胞计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、初诊血清 LDH 水平  $\geq 1000 U/L$  是 ALL 患者巩固维持期 CNSL 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2 及表 3。

### 2.3 CNSL 患者预后生存情况

随访 1 年,40 例 CNSL 患者中生存 25 例,死亡 15 例,死亡率为 37.50%。见图 1。

### 2.4 不同预后 CNSL 患者临床特征比较

不同预后 CNSL 患者性别、年龄、CNSL 诊断时血清 LDH 水平、合并与未合并其他髓外浸润情况患者生存情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );死亡组患者 CNSL 诊断时外周血白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$  的比例高于生存组( $P < 0.05$ ),1 个疗程达完全缓解比例低于生存组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 ALL 患者巩固维持期 CNSL 发生的多因素赋值情况

因素	变量名	赋值方法
中枢神经系统受累	Y	非 CNSL 组 = 0, CNSL 组 = 1
危险度分型	X1	低危 = 0, 高危 = 1
免疫分型	X2	B 型 = 0, T 型 = 1
初诊外周血白细胞计数水平	X3	$< 100 \times 10^9/L = 0, \geq 100 \times 10^9/L = 1$
初诊血清 LDH 水平	X4	$< 1000 U/L = 0, \geq 1000 U/L = 1$

表 3 影响 ALL 患者巩固维持期中 CNSL 发生的因素

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
危险度分型	0.914	0.318	8.261	0.004	2.494	1.337 - 4.652
免疫分型	0.619	0.224	7.636	0.006	1.857	1.197 - 2.881
初诊外周血白细胞计数水平	0.543	0.185	8.615	0.004	1.721	1.198 - 2.473
初诊血清 LDH 水平	0.490	0.147	11.111	0.001	1.632	1.224 - 2.177

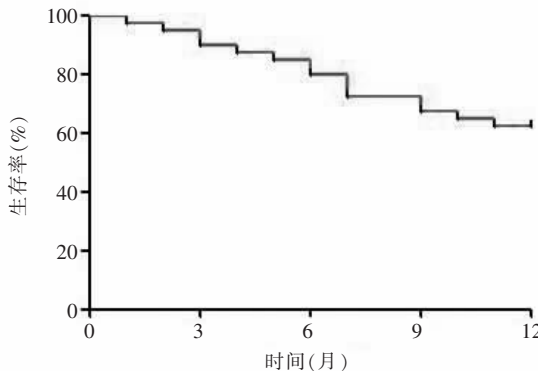


图 1 CNSL 组患者随访 1 年 Kaplan-Maier 生存曲线

表 4 不同预后 CNSL 患者临床特征比较 [ $\bar{x} \pm s, n$ ]

特征	生存组 (n=25)	死亡组 (n=15)	$\chi^2$ 值	P 值
男/女(例)	14/11	10/5	0.444	0.505
年龄(岁)	42.87 ± 10.13	41.91 ± 10.66	0.285	0.778
CNSL 诊断时外周血白细胞计数水平( $\times 10^9/L$ )			6.222	0.013
<100	21	7		
$\geq 100$	4	8		
CNSL 诊断时血清 LDH 水平(U/L)			0.320	0.572
<1000	7	3		
$\geq 1000$	18	12		
有/无其他髓外浸润	4/21	4/11	0.667	0.414
是/否 1 个疗程达完全缓解	20/5	5/10	8.711	0.003

### 2.5 影响 CNSL 患者预后的因素

多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示,外周

血白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、1 个疗程未达完全缓解是 CNSL 患者 1 年生存率的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 影响 CNSL 患者预后的因素

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	R 值	95% CI
外周血白细胞计数水平	0.629	0.195	10.405	0.001	1.876	1.280 ~ 2.749
1 个疗程未达完全缓解	0.922	0.253	13.281	<0.001	2.514	1.531 ~ 4.128

### 3 讨论

中枢神经系统为 ALL 髓外浸润常见部位,任何类型白血病均有可能引发 CNSL,且以 ALL 类型最高,达到 3% ~ 10%,并发 CNSL 是导致 ALL 治疗失败的重要原因之一<sup>[7]</sup>。ALL 临床危险度分型中包括了患者年龄、染色体核型、初治诱导治疗等多方面的评估。本研究结果显示,危险度分型越高的 ALL 患者 CNSL 发生风险越高 ( $P < 0.05$ )。ALL 起源于 B 系或 T 系淋巴细胞,不同免疫学分型患者临床表现存在差异。相关研究<sup>[8]</sup>数据显示,起源于 T 细胞的 ALL 患者起病时约 9.5% 伴中枢神经系统浸润,而起源于 B 细胞的患者仅约 3%。本研究中,ALL 患者中免疫分型 T 型者中枢神经系统受累发生风险达到 B 型患者的 1.512 倍。T 免疫分型患者细胞组织起源较为特殊,具有增殖周期短、细胞突变快的特点,与 B 分型患者比较,具肿瘤负荷高和髓外浸润表现,CNSL 发生风险更高<sup>[9]</sup>。

Enshaei 等<sup>[10]</sup>研究发现,ALL 患者外周血白细胞计数高是其预后不良的独立危险因素,相较于正常或低白细胞计数 ALL 患者,高白细胞计数水平 ALL 患者完全缓解率较低,无复发生存及总生存时间较短。本研究也显示,初诊外周血白细胞计数水平  $\geq 100 \times 10^9/L$  是 ALL 患者巩固维持期中枢神经系统受累的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。高白细胞计数水平 ALL 患者具有高侵袭性,患者机体循环中白血病细胞增加可视为外周浸润表现之一;此外白细胞计数高可导致血流缓慢,易引发内皮细胞损伤,若损伤中枢部位血管,则幼稚细胞更易进入,增加中枢神经系统受累风险<sup>[11]</sup>。ALL 患者 LDH 合成增加,并经细胞能量代谢障碍、细胞损伤机制等促使白血病细胞释放 LDH<sup>[12]</sup>。金香淑等<sup>[13]</sup>研究指出,血清 LDH 水平  $> 600 U/L$  是 ALL 患者 CNSL 发生的危险因素,血清 LDH 表达水平被认为是 ALL 及淋巴瘤等疾病的疗效和预后影响因素之一。本研究显示,血清 LDH 水平高于  $1\ 000 U/L$  是 ALL 患者巩固维持期中枢神经系统受累的独立危险因素之一 ( $P < 0.05$ ),与上述研究结果一致。LDH 可作为 ALL 患

者白血病细胞负荷评估指标,高 LDH 往往代表肿瘤负荷水平较高,意味着白血病细胞侵袭性高,预示患者中枢神经系统受累风险较高<sup>[14]</sup>。

由于血脑屏障的存在,化疗药物难以进入中枢并达有效血药浓度的难度较大,导致临床 CNSL 预防及治疗效果不佳,死亡率较高。本研究 40 例 CNSL 患者随访 1 年共有 15 例患者死亡,死亡率为 37.50%。CNSL 诊断时外周血白细胞计数水平高是 CNSL 患者不良预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ),机制可能是白细胞计数水平高使得血液粘性增加,使白血病细胞发生淤滞,对机体微循环造成影响,并可能引起血管内皮损伤;白血病细胞若于肺毛细血管淤滞则可阻碍肺部的正常微循环,引发呼吸窘迫综合征,严重时甚至可能引发肺泡弥漫性出血,导致预后不良;外周血高白细胞者更易出现白血病细胞髓外浸润,影响疾病持续缓解<sup>[15]</sup>。本研究中 1 个疗程未达完全缓解的 CNSL 患者死亡风险高于 1 个疗程达完全缓解患者,1 个疗程达完全缓解患者疾病控制效果更佳,预后良好。

综上,ALL 患者危险度分型为高危、免疫分型 T 型、初诊外周血白细胞计数水平高、初诊血清 LDH 高表达均可导致其巩固维持期 CNSL 发生风险增加,且 CNSL 发生后患者生存率较低,CNSL 诊断时外周血白细胞计数水平高、1 个疗程未达完全缓解均可导致患者预后不良。

### 参考文献

- [1] Zhou K, Gong D, He C, et al. Targeted therapy using larotrectinib and venetoclax for the relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia harboring a cryptic ETV6-NTRK3 fusion[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2023, 62(7): 899 - 906.
- [2] Guzelkucuk Z, Karapinar DY, Gelen SA, et al. Central nervous system thrombosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey: a multicenter study[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2023, 70(8): e30425.
- [3] Rodriguez-Sevilla JJ, Calvo X, Garcia S, et al. Morphological central nervous system differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia relapse[J]. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2022, 44(3): 442 - 443.
- [4] Egyed B, Kutszegi N, Sági JC, et al. MicroRNA-181a as novel liquid biopsy marker of central nervous system involvement in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1): 250.
- [5] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 837 - 845.
- [6] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2018: 128 - 130.
- [7] Lauer M, Kernen E, Schwabe D, et al. The role of magnetic reso-

- nance imaging in the diagnosis of central nervous system involvement in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2020, 67(10): e28294.
- [8] Meyer LK, Roy R, Huang BJ, *et al.* Targeted gene expression classifier identifies pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) patients at high risk for end induction minimal residual disease positivity [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15\_suppl): 10002.
- [9] Burns MA, Place AE, Stevenson KE, *et al.* Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001 [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2021, 68(1): e28719.
- [10] Enshaei A, O'Connor D, Bartram J, *et al.* A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(17): 1438 - 1446.
- [11] Kachuri L, Jeon S, DeWan AT, *et al.* Genetic determinants of blood-cell traits influence susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2021, 108(10): 1823 - 1835.
- [12] Gao L, Lu J, Li J, *et al.* Lineage switch in a pediatric patient with KMT2A-MLLT3 from acute megakaryoblastic leukemia to T cell acute lymphoblastic leukemia at the fourth relapse after allo-HSCT: with literature review [J]. *International Journal of Hematology*, 2023, 117(5): 781 - 785.
- [13] 金香淑, 杨岚, 汪变红, 等. 急性淋巴细胞白血病中枢神经系统白血病 21 例临床特征与预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1675 - 1682.
- [14] Geva M, Shouval R, Fein JA, *et al.* Lactate dehydrogenase is a key prognostic factor in acute myeloid leukemia and lymphoma patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement\_1): 3304.
- [15] Biondi A, Cario G, De Lorenzo P, *et al.* Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor [J]. *Haematologica*, 2019, 104(1): e13 - e16.
- (收稿日期: 2023 - 10 - 13 修回日期: 2023 - 12 - 12)

(上接第 501 页)

#### 参考文献

- [1] 呼改琴, 黄绍瑜. 早发型重度子痫前期患者血清 sFlt1、NO、PLGF 对胎儿生长受限的预测价值 [J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(5): 749 - 751.
- [2] Li CP, Su HQ, He LP. Vitamin D may alleviate pre-eclampsia by modulating the ferroptosis signalling pathway: a hypothesis based on recent literature [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023, 27(14): 1923 - 1927.
- [3] 殷平珍, 李新, 李惠琴, 等. 复合维生素对妊娠期妇女子痫前期发病率及妊娠结局的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(14): 1992 - 1994.
- [4] Gee SE, Ma'ayeh M, Kniss D, *et al.* Glycemic control and aspirin resistance in patients taking low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention [J]. *American Journal of Perinatology*, 2022, 39(4): 349 - 353.
- [5] Zen M, Haider R, Simmons D, *et al.* Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with pre-existing diabetes: systematic review [J]. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2022, 62(1): 12 - 21.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压管理中国专家共识(2021) [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(11): 737 - 745.
- [7] 张孝认, 周旭平, 吴巧萍. 血清生化指标在孕晚期妊娠期高血压疾病病情评估中的临床价值 [J]. *现代实用医学*, 2023, 35(2): 227 - 230.
- [8] Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, *et al.* Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022, 10(4): 243 - 252.
- [9] Li Y, Han B, Salmeron AG, *et al.* Estrogen-induced uterine vasodilation in pregnancy and preeclampsia [J]. *Maternal-Fetal Medicine (Wolters Kluwer Health, Inc)*, 2021, 4(1): 52 - 60.
- [10] Bajpai D, Popa C, Verma P, *et al.* Evaluation and management of hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Kidney360*, 2023, 4(10): 1512 - 1525.
- [11] 李帆, 徐佳, 闫晋琪. 小剂量阿司匹林联合维生素 E 预防子痫前期高危孕妇临床效果 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(7): 1555 - 1559.
- [12] 刘云. 小剂量阿司匹林辅助治疗早发型子痫前期患者的效果及对不良妊娠结局发生率的影响 [J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(9): 63 - 66, 70.
- [13] 王紫娟. 不同剂量阿司匹林预防子痫前期的临床效果比较及对妊娠结局的影响 [J]. *医学食疗与健康*, 2022, 20(17): 85 - 88.
- [14] 王星语, 张美玲, 张师前. 不同剂量阿司匹林对子痫前期预防作用的 Meta 分析 [J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2022, 12(2): 1 - 9.
- (收稿日期: 2023 - 12 - 03 修回日期: 2024 - 01 - 19)