

儿童急性 B 淋巴细胞白血病 ACTH 异常临床特征与预后分析

聂琪^{1,2)}, 刘莉^{1,3)}, 田玥^{1,3)}, 毛晓燕⁴⁾, 郭渠莲⁴⁾, 田新¹⁾

(1)昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 云南昆明 650228;

2)大理大学临床医学院, 云南大理 671003; 3)昆明医科大学临床医学院,

云南昆明 650500; 4)西南医科大学附属医院儿科, 四川泸州 646000)

[摘要] 目的 探讨促肾上腺皮质激素(ACTH)异常儿童急性B淋巴细胞白血病的临床特征及预后情况。方法 收集2019年1月至2023年1月昆明市儿童医院血液科收治的54例B-ALL患儿为研究对象, 根据是否存在ACTH降低分为降低组75例, 正常组79例, 收集患者临床资料进行比较, 分析影响预后的危险因素。结果 2组基线资料(性别, 民族, 年龄)、化疗次数、病情严重程度、血红蛋白、血小板计数、原始细胞百分比、复发率、死亡率、无事件生存率、总生存率、单因素、多因素COX回归分析临床因素对OS率的影响差异均无统计学意义($P > 0.05$), 外周血白细胞计数及分组、糖皮质激素(GC)抵抗率、MRD阳性率以及单因素Cox回归分析中年龄 ≥ 10 岁、伴有中枢神经系统白血病、白细胞计数、白细胞分组($< 50 \times 10^9/L$ vs $\geq 50 \times 10^9/L$)对初诊B-ALL患儿EFS率的影响差异有统计学意义($P < 0.05$), 睾丸浸润、血小板计数、血红蛋白水平、骨髓原始细胞计数、皮质醇水平、ACTH水平、性别、MRD、民族、分组(ACTH正常组 vs ACTH降低组)、病情严重程度对初诊B-ALL患儿EFS率的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。进一步行多因素Cox逐步回归分析(方法: 向前, 有条件)发现白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、年龄 ≥ 10 岁是患儿EFS率的独立不良预后因素($P < 0.05$)。结论 ACTH降低的B-ALL患儿GC抵抗率、MRD阳性率、白细胞计数更高, 白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、年龄 ≥ 10 岁是患儿EFS率的独立不良预后因素。

[关键词] 白血病; 肾上腺功能; GC抵抗; 预后

[中图分类号] R725.5 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)10-0075-10

Abnormal Clinical Features and Prognosis of ACTH in Pediatric Acute B Lymphocytic Leukemia

NIE Qi^{1,2)}, LIU Li^{1,3)}, TIAN Yue^{1,3)}, MAO Xiaoyan⁴⁾, GUO Qulian⁴⁾, TIAN Xin¹⁾

(1) Dept. of Hematology and Oncology, Kunming Children's Hospital / Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650228; 2) School of Clinical Medicine,

Dali University, Dali Yunnan 671003; 3) School of Clinical Medicine, Kunming Medical

University, Kunming Yunnan 650500; 4) Dept. of Pediatrics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, China)

[Abstract] Objective To explore the clinical characteristics and prognosis of acute B lymphocytic leukemia in children with abnormal adrenal corticotrophic hormone (ACTH). Methods A total of 154 children with B-ALL admitted to the hematology Department of Kunming Children's Hospital from January 2019 to January 2023 were collected as the study objects. According to whether ACTH decreased, they were divided into the reduced group (75 cases) and the normal group (79 cases). Clinical data of the patients were collected for comparison, and the risk factors affecting the prognosis were analyzed. Results The baseline data from two groups (gender, ethnicity,

[收稿日期] 2024-07-10

[基金项目] 四川省科技计划基金资助项目(2022YFS0622; 2022YFS0622-B4)

[作者简介] 聂琪(1994~), 女, 湖南衡阳人, 在读硕士研究生, 主要从事儿童血液内科工作。

[通信作者] 田新, E-mail: 876346865@qq.com

age), number of chemotherapy sessions, severity of illness, hemoglobin levels, platelet counts, percentage of blast cells, relapse rates, mortality rates, event-free survival rates, overall survival rates, and both univariate and multivariate COX regression analyses of clinical factors affecting OS rates showed no statistical significance ($P > 0.05$). However, peripheral blood leukocyte counts and groupings, glucocorticoid (GC) resistance rates, MRD positivity rates, and in the univariate Cox regression analysis, age ≥ 10 years, presence of central nervous system leukemia, leukocyte counts, and leukocyte groupings ($50 \times 10^9/L$ vs $\geq 50 \times 10^9/L$) had a statistically significant impact on the EFS rates of newly diagnosed B-ALL patients ($P < 0.05$). Testicular infiltration, platelet counts, hemoglobin levels, bone marrow blast cell counts, cortisol levels, ACTH levels, gender, MRD, ethnicity, groupings (normal ACTH group vs reduced ACTH group), and severity of illness on the EFS rates of newly diagnosed B-ALL patients was not statistically significant ($P > 0.05$). Further multivariate Cox stepwise regression analysis (method: forward, conditional) revealed that leukocyte counts $\geq 50 \times 10^9/L$ and age ≥ 10 years are independent adverse prognostic factors for the EFS rates in these patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Children with B-ALL with reduced ACTH had higher rates of GC resistance, MRD positivity, and white blood cell count, $\geq 50 \times 10^9/L$ and age ≥ 10 years were independent adverse prognostic factors for the EFS rate in children.

[**Key words**] Leukemia; Adrenal function; GC resistance; Prognosis

急性 B 淋巴细胞白血病 (acute B-lymphocytic leukemia, B-ALL) 为儿童常见恶性肿瘤, 约占急性淋巴细胞白血病的 80%^[1]。随着对白血病发病机制的深入研究及诊疗水平的提高, ALL 患儿的 5 a 生存率较前明显提高, 目前我国 ALL 患儿 5 a 总生存率(OS)已达 85%^[2], 但仍有部分患儿对化疗反应差, 缓解及预后情况不理想。GC 为 ALL 患儿化疗方案的重要药物, 研究显示, 20% 的患儿存在糖皮质激素(GC)抵抗^[3], 涉及的机制研究尚不十分清楚, 可能与 GC 受体的数量和性质相关, 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和 GC 成负反馈关系, 为了解云南地区 ACTH 异常 B-ALL 患儿的临床特征、与 GC 抵抗的关系以及影响预后的危险因素, 本研究对 154 名 B-ALL 患儿的临床资料进行了比较分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日 1 日云南省昆明市儿童医院收治的初诊 B-ALL 患儿为研究对象。本研究遵照《赫尔辛基宣言》, 经昆明市儿童医院伦理委员会审核通过(No.2020-03-144-K01), 并获得患儿合法监护人的知情同意。入组标准^[4]: (1) 经 MICM 确诊的初诊 ALL, 且化疗前未使用 GC 治疗; (2) 年龄 < 18 岁。 (3) 根据《2018 年版儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(CCLG-ALL 2018 方案)》, 按序规律化疗的 ALL 患儿。排除标准^[4]: (1) 非原发性 ALL 或急性混

合性白血病; (2) 确诊后因各种原因放弃治疗或未规律化疗的 ALL 患儿; (3) 合并严重的脏器功能不全。

1.2 研究方法

1.2.1 ACTH 和皮质醇激素检测 取 EDTA 抗凝管采集患儿空腹静脉血 5 mL, 置于离心机中, 3000 r/min 的离心速度进行离心 10 min。用移液枪吸取上清液后放入 -80 °C 冰箱保存, 根据试剂盒(北京北方生物技术研究所生产)的说明书中的步骤采用放射免疫法检测血清皮质醇和 ACTH 水平。ACTH 的参考范围为 (7.2 ~ 63.6) pg/mL, 皮质醇的参考范围为 (69 ~ 630) nmol/L。ACTH < 7.2 pg/mL 为 ACTH 降低组, ACTH 水平在正常参考范围内为 ACTH 正常组。ACTH 降低组按照浓度的中位数分为 2 组, 即 ACTH < 3.2 pg/mL 分为 ACTH 重度降低组, ACTH ≥ 3.2 pg/mL 为 ACTH 轻度降低组。

1.2.2 MRD 检测 取 EDTA 抗凝管收集患儿的骨髓血液样本 3 mL, 采用流式细胞仪对初治 ALL 患儿进行细胞免疫分型和各化疗阶段 MRD 的监测。

1.2.3 化疗方案 ACTH 降低组及正常组共 154 例 B-ALL 患儿均采用中国儿童医学中心血液肿瘤协作组的 CCLG-ALL, 2018 (Chinese Children Leukemia Group-ALL 2018) 化疗方案治疗, 在化疗期间动态监测 MRD 及评估治疗反应。

1.3 临床诊疗定义

白血病微小残留 (minimal residual disease, MRD) 阳性指化疗第 15 天 MRD $> 10^{-3}$, 或第 33 天 MRD $> 10^{-4}$ 。无事件生存(event-free survival, EFS) 指从治疗开始到发生任何不良事件(包括复发、死

亡、更换化疗方案、出现疾病进展等)的时间。总生存(overall survival, OS)指从治疗开始到出现各种原因导致死亡的时间或末次随访时间。糖皮质激素抵抗使用强的松(泼尼松)试验作为评价标准,即要求确诊患儿口服泼尼松7d,注射甲氨蝶呤1次,在第8天时测定外周血未成熟细胞数目。当外周血未成熟细胞数 <1000 个/ μL ,判定为对泼尼松敏感,否则说明存在抵抗。

1.4 随访时间与观测指标

通过电话以及门诊就诊系统进行随访,随访时间从2019年2月7日至2024年1月1日。观测指标(初诊患儿化疗后第8天外周血未成熟细胞数,MRD,复发率,死亡率,EFS率,OS率)

1.5 统计学处理

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料进行正态性检验,不符合正态性检验的数据以 $M(P25, P75)$ 表示,组间白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、骨髓原始细胞百分数比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,采用Pearson χ^2 检验或校正检验比较组间性别、民族、年龄、复发率、缓解情况、死亡率、化疗次数、病情严重程度;采用Kaplan-Meier analysis法绘制EFS及OS生存曲线图,log-rank test法比较组间EFS率和OS率;采用Cox回归法分析各临床因素(性别、民族、年龄、复发率、缓解情况、死亡率、化疗次数、病情严重程度、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、骨髓原始细胞百分数)对预后的影响。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入ACTH异常B-ALL患儿75例,ACTH正常B-ALL患儿79例;随访时间为12~56个月,中位随访时间30个月;ACTH异常组患儿女性29例;男性46例;汉族49例,少数民族26例;年龄5(3.0, 8.3)岁;初诊时外周血白细胞计数 $20 \times 10^9/\text{L}$ ($5.6 \times 10^9/\text{L}$, $61.8 \times 10^9/\text{L}$);血红蛋白87(74, 103)g/L;血小板计数 $52 \times 10^9/\text{L}$ ($21 \times 10^9/\text{L}$, $97 \times 10^9/\text{L}$);骨髓原始细胞数为73.4%(30%, 87.8%)。对照组79例ACTH正常的B-ALL患儿中女性34例,男性45例;汉族51例,少数民族28例;年龄5岁(3.6, 9.2);初诊时外周血WBC计数 $12.2 \times 10^9/\text{L}$ ($3.4 \times 10^9/\text{L}$, $32.8 \times 10^9/\text{L}$);血红蛋白81(69, 104)g/L;血小板计数 $56 \times 10^9/\text{L}$

($28 \times 10^9/\text{L}$, $112 \times 10^9/\text{L}$);骨髓原始细胞数64%(21.8%, 82.3%)。依照患儿入院时的肿瘤负荷程度及肿瘤溶解与否、精神状态、自发出血风险等级、生命体征等分为病重和病情相对平稳。为排除携带基因对预后的影响,且危险度分层为低危、高危的例数较少,故未纳入本次研究,154例均为携带中危基因且危险度分层为中危的B-ALL患儿,所有患儿均完善了腹部B超和腹部螺旋CT以及头颅磁共振检查,肾上腺和头颅影像学未见异常。

2.2 ACTH异常组 and 对照组 B-ALL 患儿部分临床基线资料比较

白细胞计数、白细胞分组、GC抵抗率、诱导缓解治疗后的MRD阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);年龄、性别、民族、化疗次数、病情严重程度、血红蛋白、血小板计数、骨髓原始细胞百分比、化疗次数、复发率、死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1、表2。为探究ACTH降低组不同浓度水平对GC抵抗的影响情况,将ACTH降低组分为2组,ACTH ≥ 3.2 pg/mL为ACTH轻度降低组,ACTH < 3.2 pg/mL为ACTH重度降低组,2组白细胞计数、白细胞分组、GC抵抗率、诱导缓解治疗后的MRD阳性率比较、年龄、性别、民族、血红蛋白、血小板计数、骨髓原始细胞百分比、化疗次数、复发率、死亡率比较,无统计学差异($P > 0.05$),见表3、表4。ACTH降低组绘制散点图中ACTH和皮质醇不存在相关性,ACTH正常组绘制散点图中ACTH和皮质醇存在正相关,见图1。

2.3 生存和预后比较

随访截至2024年1月1日,绘制ACTH降低组和ACTH正常组B-ALL患儿的生存曲线,2组患儿EFS率、OS率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图2、图3、表5(1)、表5(2)。采用单因素Cox回归方法分析影响ACTH降低组和ACTH正常组初诊B-ALL患儿EFS率和OS率相关的临床因素,将 $P < 0.2$ 的临床因素纳入多因素COX回归分析进行生存预后分析。单因素Cox回归分析发现年龄 ≥ 10 岁、伴有中枢神经系统白血病、白细胞计数、白细胞分组($< 50 \times 10^9/\text{L}$ vs $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$)对初诊B-ALL患儿EFS率的影响有统计学意义($P < 0.05$),睾丸浸润、血小板计数、血红蛋白水平、骨髓原始细胞计数、皮质醇水平、促肾上腺皮质激素水平、性别、MRD、民族、分组(ACTH正常组 vs ACTH降低组)、病情严重程度

表1 ACTH降低组和正常组B-ALL患儿一般资料比较 [M(P25, P75)]

Tab. 1 Comparison of general data of B-ALL children in ACTH reduced and normal group [M(P25, P75)]

类别	ACTH正常组	ACTH降低组	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	12.2(3.4, 32.8)	20(5.6, 61.8)	-2.069	0.039*
HB(g/L)	81(69, 104)	87(74, 103)	-0.954	0.340
PLT($\times 10^{12}/L$)	56(28, 112)	52(21, 97)	-0.992	0.321
骨髓原始细胞(%)	64(21.8, 82.3)	73.4(30, 87.8)	-1.477	0.140
皮质醇(nmol/L)	420(323.65, 504.8)	261.5(72.5, 370.5)	-5.319	0.001*
年龄(岁)	5(3.6, 9.2)	5(3.0, 8.3)	-0.220	0.826
ACTH(pg/mL)	420.3(323.6, 504.8)	3.2(1.0, 4.6)	-9.799	0.001*
化疗次数(次)	11(7.5, 11)	11(5, 11)	-0.095	0.924

* $P < 0.05$

表2 ACTH降低组和正常组B-ALL患儿临床资料比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical data of children with B-ALL in the ACTH reduced and normal groups [n(%)]

影响因素	n	ACTH降低组	ACTH正常组	χ^2	P
性别				0.304	0.581
男	91	46(50.5)	45(49.5)		
女	63	29(46)	34(54)		
年龄(岁)				0.396	0.529
< 10	122	61(50)	61(50)		
≥ 10	32	14(43.75)	18(56.25)		
民族				0.01	0.92
汉族	100	49(49)	51(51)		
少数民族	54	26(48.2)	28(51.8)		
白细胞分组($\times 10^9/L$)				4.118	0.042*
< 50	114	50(43.9)	64(56.1)		
≥ 50	40	25(62.5)	15(50.5)		
MRD				4.338	0.037*
阴性	118	52(44.1)	66(55.9)		
阳性	36	23(63.9)	13(36.1)		
GC抵抗				4.652	0.031*
阴性	109	47(43.1)	62(56.9)		
阳性	45	28(62.25)	17(37.8)		
复发				0.006	0.936
阴性	145	70(48.3)	75(51.7)		
阳性	9	5(55.6)	4(44.4)		
中枢神经系统白血病				1.058	0.304
阴性	143	68(47.6)	75(52.4)		
阳性	11	7(63.6)	4(36.4)		
睾丸浸润				0.005	0.944
阴性	147	71(48.3)	76(51.7)		
阳性	7	4(57.1)	3(42.9)		
死亡				0.006	0.936
阴性	145	70(48.3)	75(51.7)		
阳性	9	5(55.6)	4(44.4)		
病情严重程度				1.196	0.274
病重	45	25(55.6)	20(44.4)		
相对平稳	109	50(45.9)	59(54.1)		

* $P < 0.05$ 。

表 3 ACTH 重度降低组和轻度降低组 B-ALL 患儿一般资料比较 [M(P25, P75)]

Tab. 3 Comparison of general data of B-ALL children with severe ACTH and mild reduction group [M(P25, P75)]

类别	ACTH重度降低组	ACTH轻度降低组	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	12.2(3.4, 32.8)	19.98(4.5, 93.5)	-0.101	0.92
HB(g/L)	81(69, 104)	83(71, 104.5)	-0.573	0.567
PLT($\times 10^{12}/L$)	56(28, 112)	46(20, 79.25)	-0.806	0.42
骨髓原始细胞(%)	72.9(25, 86.5)	76.5(30, 88.8)	-0.711	0.477
皮质醇(nmol/L)	43.3(78.5, 322.1)	300.85(254.6, 419.8)	-3.818	0.001*
年龄(岁)	3(4.6, 8.7)	4.5(3.3, 7.9)	-0.738	0.461
ACTH(pg/mL)	1.17(1, 2.53)	4.55(3.8, 5.8)	-7.506	0.001*
化疗次数(次)	11(5, 11)	11(8, 11)	-1.319	0.187

* $P < 0.05$ 。

表 4 ACTH 重度降低组和轻度降低组 B-ALL 患儿临床资料比较 [n(%)]

Tab. 4 Comparison of clinical data of children with B-ALL in severe and mild ACTH reduction [n(%)]

影响因素	人数(n)	ACTH重度降低组	ACTH轻度降低组	χ^2	P
性别				0.001	0.97
男	46	22(47.8)	24(52.2)		
女	29	14(48.3)	15(51.7)		
年龄(岁)				0.028	0.868
< 10	14	7(50)	7(50)		
≥ 10	61	29(47.5)	32(51.5)		
民族				0.545	0.460
汉族	26	14(53.8)	12(46.2)		
少数民族	49	22(44.9)	27(55.1)		
白细胞分组($\times 10^9/L$)				0.24	0.624
< 50	50	25(50)	25(50)		
≥ 50	25	11(44)	14(56)		
MRD				0.555	0.456
阴性	59	27(45.8)	32(54.2)		
阳性	16	9(56.25)	7(43.75)		
GC抵抗				0.473	0.491
阴性	28	12(42.9)	16(57.1)		
阳性	47	24(51.1)	23(48.9)		
复发				0.009	0.926
阴性	70	33(47.1)	37(52.9)		
阳性	5	3(60)	2(40)		
中枢神经系统白血病				0.012	0.911
阴性	68	32(47.1)	36(52.9)		
阳性	7	4(57.1)	3(42.9)		
睾丸浸润				0.356	0.551
阴性	71	33(46.5)	38(53.5)		
阳性	4	3(75)	1(25)		
死亡				0.009	0.926
阴性	70	33(47.1)	37(52.9)		
阳性	5	3(60)	2(40)		

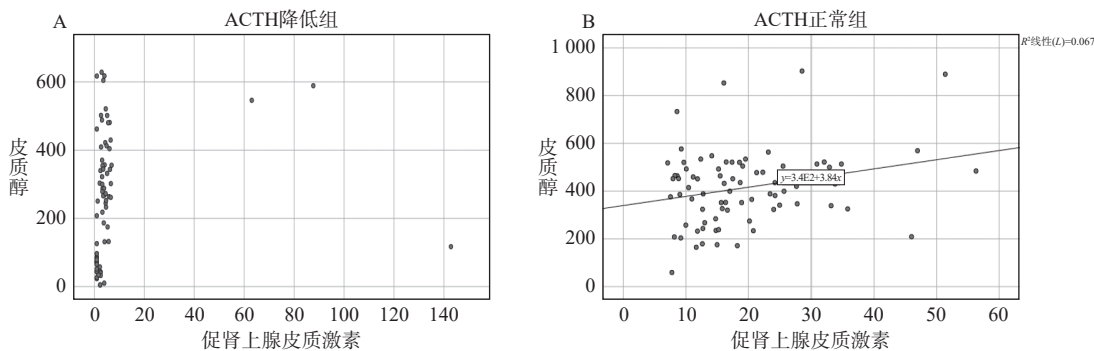


图 1 ACTH 降低组及正常组 B-ALL 患儿 ACTH 与皮质醇相关性散点图

Fig. 1 Scatter plot of ACTH and cortisol correlation in B-ALL children with ACTH reduction and normal group

A: ACTH 降低组 B-ALL 患儿的散点图; B: ACTH 正常组 B-ALL 患儿的散点图。

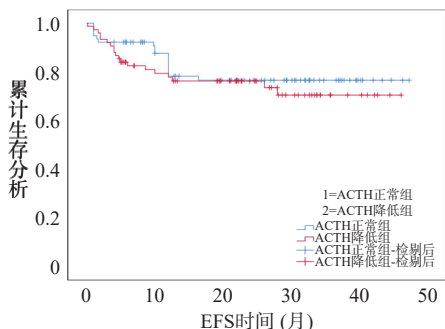


图 2 ACTH 降低组和正常组 B-ALL 患儿的 EFS 生存曲线图

Fig. 2 EFS survival plots of children with B-ALL in the ACTH reduced and normal groups

度对初诊 B-ALL 患儿 EFS 率的影响无统计学意义 ($P > 0.05$)。进一步行多因素 COX 回归分析及多因素 Cox 逐步回归分析(方法: 向前, 有条件)发现白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\text{Exp}(B) = 1.003$, $95\%CI = 1.001 \sim 1.005$, $P = 0.001$)、年龄 ≥ 10 岁 ($\text{Exp}(B) = 2.535$, $95\%CI = 1.255 \sim 5.121$, $P = 0.01$) 是患儿 EFS 率的独立不良预后因素。见表 6(1)、6(2)。单因素、多因素 Cox 回归分析各临床因素对 OS 率的影响均没有统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 7(1)、7(2)。

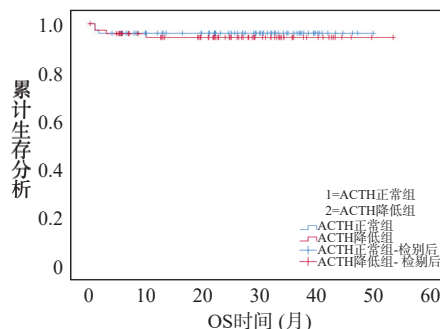


图 3 ACTH 降低组和正常组 B-ALL 患儿的 OS 生存曲线图

Fig. 3 OS survival plots of children with B-ALL in the ACTH reduced and normal groups

A: ACTH 降低组和正常组 B-ALL 患儿的 EFS 生存曲线图; B: 2 组患儿的 OS 生存曲线图

3 讨论

3.1 GC 抵抗对 B-ALL 的影响

近年来关于难治性 B-ALL 的研究越来越多, 其中 GC 抵抗备受关注。GC 在白血病治疗中为重要的化疗药物, 依赖与糖皮质激素受体(GCR)结合后激活GCR直接结合的 DNA 或 AP-1 和 NF-

表 5 2 组间 1 年、2 年 EFS 率比较(1)

Tab. 5 Comparison of 1-year and 2-year EFS rates between the two groups(1)

生存分析	n	事件数	1 a EFS率 (%)	2 a EFS率 (%)	log-rank χ^2	P
ACTH降低组	75	15	78	84	0.523	0.470
ACTH正常组	79	14	82.9	87.2		

表 5 2 组间 1 年、2 年 OS 率比较(2)

Tab. 5 Comparison of 1-year and 2-year OS rates between the two groups(2)

生存分析	n	事件数	1 a OS率 (%)	2 a OS率 (%)	log-rank χ^2	P
ACTH降低组	75	4	94	94	0.155	0.694
ACTH正常组	79	3	96.1	96.1		

表 6 初诊 B-ALL 患儿的 EFS 单因素 Cox 回归(1)
Tab. 6 Univariate Cox regression of EFS in newly diagnosed B-ALL(1)

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI	
						下限	上限
睾丸浸润	-0.086	0.729	0.014	0.907	0.918	0.220	3.831
中枢神经系统白血病	0.952	0.483	3.874	0.049*	2.590	1.004	6.681
年龄(1~10岁 vs ≥10岁)	1.048	0.351	8.925	0.003*	2.853	1.434	5.677
PLT (×10 ¹² /L)	-0.004	0.003	1.726	0.189	0.996	0.990	1.002
HB (g/L)	0.004	0.007	0.344	0.558	1.004	0.990	1.019
WBC (×10 ⁹ /L)	0.003	0.001	10.480	0.001*	1.003	1.001	1.005
骨髓原始细胞(%)	0.002	0.006	0.107	0.744	1.002	0.991	1.013
皮质醇(nmol/L)	0.000	0.001	0.006	0.938	1.000	0.998	1.002
ACTH(pg/mL)	-0.008	0.016	0.267	0.605	0.992	0.961	1.023
性别	-0.001	0.342	0.000	0.997	0.999	0.511	1.952
GC抵抗	0.305	0.357	0.731	0.393	1.357	0.674	2.730
MRD	0.383	0.387	0.977	0.323	1.466	0.686	3.133
民族	0.191	0.350	0.297	0.586	1.210	0.609	2.404
分组	-0.243	0.340	0.512	0.474	0.784	0.403	1.526
病情严重程度	0.172	0.365	0.222	0.637	1.188	0.581	2.427
白细胞分组(×10 ⁹ /L)	0.690	0.350	3.883	0.049*	1.994	1.004	3.962

* $P < 0.05$ 。

表 6 初诊 B-ALL 患儿的 EFS 多因素 Cox 回归(2)
Tab. 6 Multivariate Cox regression of EFS in newly diagnosed B-ALL(2)

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI	
						下限	上限
年龄(1~10岁 vs ≥10岁)	0.917	0.366	6.276	0.012*	2.501	1.221	5.124
中枢神经系统白血病	0.531	0.524	1.027	0.311	1.701	0.609	4.751
WBC (×10 ⁹ /L)	0.003	0.001	3.989	0.046*	1.003	1.000	1.006
白细胞分组(×10 ⁹ /L)	-0.152	0.501	0.092	0.762	0.859	0.322	2.294

* $P < 0.05$ 。

kB4 等转录因子, 从而发挥诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖的作用^[5], GC 的反应性和 ALL 患儿的预后密切相关^[6], 然而并非所有的细胞都对 GC 诱导敏感。15%–20% 的 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病(BCP-ALL)对 GC 反应差, 易复发^[7]。GCR 在正常 B 细胞中表达水平高, 但在 B-ALL 患儿细胞中, 表达水平降低。体外和体内糖皮质激素治疗表明, GCR 对 B 细胞发育与糖皮质激素通路之间的相互作用, 以及对白血病细胞的 GC 抵抗至关重要^[8-9]。B-ALL 患儿体内 ACTH 水平降低可能与 GC 抵抗有关。近期有学者发现达沙替尼通过靶向抑制 GC 抗药细胞中的 PI3K/mTOR 和 CREB 信号通路, 能克服 GC 抵抗^[10]。

3.2 ACTH 水平与 GC 抵抗的关系

本数据分析结果显示 ACTH 降低组 B-ALL 患

儿皮质醇较正常组低, 经过绘制散点图后发现 ACTH 与皮质醇之间无相关性, 而 ACTH 正常组 B-ALL 患儿 ACTH 与皮质醇之间提示正相关。国内学者陈青云^[11]、刘忠民等^[12]的研究发现白血病患儿的肾上腺皮质激素生理性节律出现了紊乱, 但不同时间段组内及白血病与健康对照组间皮质醇水平比较无统计学差异, 考虑可能与应激反应干扰了下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的完整性相关。本研究通过比较 ACTH 降低组与正常组 B-ALL 患儿的 GC 抵抗率发现, ACTH 降低的 B-ALL 患儿皮质醇水平更低并且存在更高的 GC 抵抗率, 结合患儿影像学结果并未发现肾上腺和下丘脑以及垂体的异常, 不排除 ACTH 降低组的 ACTH 和皮质醇水平均较正常组低, 以及二者间的相关性受到

表 7 初诊 B-ALL 患儿的 OS 单因素 Cox 回归(1)
Tab. 7 Univariate Cox regression of OS in newly diagnosed B-ALL(1)

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI	
						下限	上限
分组	0.322	0.764	0.178	0.673	1.380	0.309	6.168
中枢神经系统白血病	0.882	1.080	0.667	0.414	2.416	0.291	20.071
年龄(1~10岁 vs ≥10岁)	0.449	0.837	0.288	0.592	1.566	0.304	8.074
PLT (×10 ¹² /L)	-0.006	0.008	0.576	0.448	0.994	0.979	1.009
HB (g/L)	0.015	0.016	0.850	0.357	1.015	0.983	1.048
WBC (×10 ⁹ /L)	-0.002	0.005	0.215	0.643	0.998	0.988	1.007
骨髓原始细胞(%)	-0.004	0.012	0.095	0.757	0.996	0.973	1.020
皮质醇(nmol/L)	0.002	0.002	1.656	0.198	1.002	0.999	1.006
ACTH(pg/mL)	-0.023	0.042	0.310	0.578	0.977	0.900	1.060
性别	-1.483	1.080	1.885	0.170	0.227	0.027	1.885
GC抵抗	-0.050	0.837	0.004	0.952	0.951	0.184	4.902
MRD	1.051	0.764	1.892	0.169	2.861	0.640	12.791
民族	-0.253	0.837	0.092	0.762	0.776	0.151	4.003
睾丸浸润	-1.193	1.080	1.219	0.270	0.303	0.036	2.521
病情严重程度	-0.050	0.837	0.004	0.952	0.951	0.184	4.902
白细胞分组(×10 ⁹ /L)	0.186	0.837	0.050	0.824	1.205	0.234	6.210

表 7 初诊 B-ALL 患儿的 OS 多因素 Cox 回归(2)
Tab. 7 Multivariate Cox regression of OS in newly diagnosed B-ALL(2)

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI	
						下限	上限
皮质醇(nmol/L)	0.002	0.002	1.464	0.226	1.002	0.999	1.006
MRD	0.807	0.772	1.090	0.296	2.240	0.493	10.181
性别	-1.361	1.089	1.562	0.211	0.257	0.030	2.167

影响是由于 GC 抵抗的原因。且 ACTH 降低组 B-ALL 患儿的白细胞较 ACTH 正常 B-ALL 患儿高, 这与巫娟等^[13] 通过构建预测模型得出 WBC 水平能够更好地为临床判断 ALL 患儿的 GC 反应性的结果相符合。另外, 笔者还发现 ACTH 降低的 B-ALL 患儿 MRD 阳性率高于 ACTH 正常患儿, 与已报道的文献中提及的 GC 能促进 MRD 细胞向成熟 B 细胞发展, 若存在 GC 抵抗的情况下则 MRD 阳性率将受到影响的情况一致^[10]。

3.3 ACTH 降低的 B-ALL 患儿生存预后分析

ACTH 是由垂体分泌的 1 种多肽氨基酸激素, 能促进肾上腺皮质组织的增生和皮质激素的生成和分泌。受到 HPA 的调控, ACTH 的水平与肾上腺皮质的功能密切相关。增高常见于应激状态、Nelson 综合征、库欣综合征、原发性肾上腺功能不全、先天性肾上腺增生以及垂体促肾上腺皮质激素细胞瘤。而减低常见于垂体功能减退、垂体前叶受损、垂体瘤、肾上腺皮质肿瘤。ACTH 能

参与多种疾病的发展进程, 并且已经成为治疗婴儿痉挛症的一线药物^[14]。当机体受到威胁急性期时, 可通过调节体内 HPA, 释放 ACTH 和皮质醇等应激激素, 帮助机体应对危险。然而, 肿瘤患者长期处于慢性应激状态下, GC 受体的数量和性质可能发生了变化, 导致 HPA 反馈机制受到抑制, 体内应激激素出现紊乱, 导致 ACTH 水平持续低下, 严重者出现肾上腺功能不全(adrenal insufficiency, AI)及肾上腺危象, 患者的重症感染发生率和死亡率增加^[15]。据研究报道 ACTH 水平与甲状腺髓样癌和胃泌素瘤患者的不良预后有关^[16-17]。岳利英等^[18] 的研究发现 ACTH 在急性白血病细菌感染预后不良患者的血清中显著高表达, 对急性白血病患者发生细菌感染具有提示作用以及与患者的预后不良显著相关。丁林林等^[19] 的研究发现, ACTH 水平低下是急性髓系白血病患者生存的独立不良预后因素, 并推测可能与盐诱导激酶有关。本研究结果显示, 2 组患儿间 EFS 率

和 OS 率无明显差异, 与上述研究结果不相符, 但是相较于 ACTH 正常组, EFS、OS 率在 ACTH 降低组有着更低的趋势, 目前尚不清楚原因, 可能与以下因素有关: 首先在样本方面, 为单中心数据, 例数较少, 只纳入了中危病例, 可能导致选择偏倚, 对得出的结论产生影响; 其次, 因为高白细胞 B-ALL 患儿入院后, 为了患儿的安全着想, 给与积极的水化及减积治疗, 只采集了分泌激素最高的时间段早上 8 时(8AM)的血样, 下午 4 时(4 PM)及夜间 0 时(0 PM)未进行采血, 无法进行不同时间段数据的组内比较; 再者没有进行 GCR 的检测, 无法明确 ACTH 降低组 B-ALL 患儿的 GC 抵抗率增加与这些患儿体内的 GCR 数量减少及性质改变, 从而破坏肾上腺皮质轴的反馈机制有关; 并且, 研究表明 ACTH 降低与免疫抑制药物治疗有关, 在化疗过程中可能会影响患者体内 ACTH 水平^[20-21]。孤立性 ACTH 缺乏症是免疫检查点抑制剂不良反应之一^[22-23]。另外, 无法明确 ACTH 降低组中 ACTH 严重降低患儿与 ACTH 轻度降低患儿间临床特征比较无统计学差异性, 是否与 ACTH 降低组患儿的体内 GCR 的数量均很低或性质均明显改变有关。CCLG-ALL 2018 诊疗方案中初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 和年龄 ≥ 10 岁是危险度分层的重要依据。本研究发 现 ACTH 降低患儿白细胞计数水平更高, 且白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 和年龄 ≥ 10 岁是患儿 EFS 率的独立不良预后因素, 与诊疗规范情况相符。

综上所述, ACTH 降低的 B-ALL 患儿 GC 抵抗率、MRD 阳性率、白细胞计数更高。提示 ACTH 降低可能是 B-ALL 患儿的预后不良因素, 为 B-ALL 患儿临床诊疗方面提供一定的参考。后期将扩大样本量, 深入研究 ACTH 降低在 B-ALL 诊疗中的意义及作用机制。

[参考文献]

- [1] 蔡玉丽, 邹尧, 陈晓娟, 等. 982 例儿童急性淋巴细胞白血病流行病学研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 371-376.
- [2] Pui C H, Nichols K E, Yang J J. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(4): 227-240.
- [3] Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster [J]. *Leukemia*, 2000, 14(12): 2205-2222.
- [4] 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.
- [5] Schmidt S, Rainer J, Ploner C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: Molecular mechanisms and clinical relevance [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11 (Suppl 1): S45-S55.
- [6] Widjajanto P H, Sutaryo S, Purwanto I, et al. Early response to dexamethasone as prognostic factor: Result from indonesian childhood WK-ALL protocol in yogyakarta [J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 417941.
- [7] Nguyen K, Devidas M, Cheng S C, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(12): 2142-2150.
- [8] Good Z, Sarno J, Jager A, et al. Single-cell developmental classification of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia at diagnosis reveals predictors of relapse [J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 474-483.
- [9] Sarno J, Davis K L. Single-cell mass cytometry and machine learning predict relapse in childhood leukemia [J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(5): e1472057.
- [10] Sarno J, Domizi P, Liu Y, et al. Dasatinib overcomes glucocorticoid resistance in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2935.
- [11] 陈青云, 林郁华, 姚道光, 等. 血浆皮质醇在急性白血病患者中的变化及其临床意义 [J]. 广西医科大学学报, 1995, (4): 530-531.
- [12] 刘忠民, 张秀英, 丁建仁, 等. 急性白血病患者皮质醇水平的研究 [J]. 医学综述, 1995(11): 522-523.
- [13] 巫娟, 陈培松. 儿童急性淋巴细胞白血病糖皮质激素反应性的危险预测因子研究 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2021, 9(4): 211-216.
- [14] He W, Wang Q H, Li J W, et al. Adrenocorticotrophic hormone combined with magnesium sulfate therapy for infantile epileptic spasms syndrome: A real-world study [J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(8): 834-847.
- [15] Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, et al. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 78-91.

- [16] Owattanapanich W, Sirinvaravong S, Suphadirekkul K, et al. Transient adrenal insufficiency in diffuse large B cell lymphoma patients after chemotherapy with short-course, high-dose corticosteroids [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(12): 2403–2410.
- [17] Husebye E S, Pearce S H, Krone N P, et al. Adrenal insufficiency [J]. *Lancet*, 2021, 397(10274): 613–629.
- [18] 岳利英, 林雪容, 张盟盟. 血清 ACTH、ESM-1 对急性白血病合并细菌感染患者的诊断和预后评估价值 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(4): 468–471, 476.
- [19] 丁林林, 赵苗苗, 刘文洁, 等. 促肾上腺皮质激素在初诊急性髓系白血病患者中的预后价值分析 [J]. *医学研究杂志*, 2024, 6(8): 1–7.
- [20] Iglesias P, S ú nchez J C, D í ez J J. Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: A systematic review [J]. *Pituitary*, 2021, 24(4): 630–643.
- [21] Hashinokuchi A, Haro A, Minagawa R, et al. Hypothyroidism with ACTH deficiency during pembrolizumab therapy for lung cancer: Case report and literature review [J]. *Cancer Diagn Progn*, 2023, 3(4): 498–503.
- [22] Wang F, Shi X, Yu X, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: A systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1326684.
- [23] Matsuhira M, Shibue K, Osawa K, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency as an immune-related adverse event following combination immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e62863.