临床研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1742-04

重庆地区 2000～2009 年儿童白血病流行病学回顾性分析

朱美君,徐酉华,胡艳妮
(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014)

【摘 要】目的:分析 10 年间重庆医科大学附属儿童医院收治的 915 例白血病患儿的流行病学资料,探讨重庆地区儿童白血病分布特征及规律。方法:对 2000 年 1 月至 2009 年 12 月我院收治的 915 例儿童白血病病例的流行病学资料进行回顾性分析。结果:10 年间儿童白血病初发病例共 915 例,平均年增长速度 19.6%。型别最多为急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia,ALL),ALL 免疫表型中 B 系表达为主,初诊白血病核型异常率为 47.59%。男性发病率高于女性。10 岁以下白血病患儿 737 例占 80.55%,ALL 患儿以 1～4 岁组最多。结论:我院儿童白血病初发病例数呈逐年上升趋势,可能与环境污染加重及就诊病例数增加有关。重庆地区特有的儿童白血病流行病学特征,提示遗传及环境因素在白血病起源中作用,从而导致预后的差别。

【关键词】儿童;白血病;流行病学资料
【中国图书分类法分类号】R733.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-29

Epidemiological data analysis of newly diagnosed childhood leukemia in Chongqing between 2000 and 2009

ZHU Mei-jun, et al
(*Department of Hematology and Oncology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the epidemiological characteristics of newly diagnosed childhood leukemia in Children's Hospital of Chongqing Medical University between 2000 and 2009, and to understand the features of childhood leukemia in the region of Chongqing, so as to provide references for prevention of childhood leukemia. *Methods*: The records of 915 children with leukemia who were initially diagnosed at Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2000 to December 2009 were retrospectively studied. *Results*: The number of cases increased from 26 up to 156 in this decade, with annual increase of 19.6%. Of the 915 patients, 71.48% were diagnosed as Acute lymphoblastic leukemia (ALL), among whom, 382 children were classified as B-cell ALL. 47.59% patients had clonal abnormalities. The ratio of males to females was 1.63:1. Most of the patients were younger than 10 years (80.55%). ALL was most common in 1～4 years age group. *Conclusions*: The newly diagnosed childhood leukemia has continuously upward trend in Children's Hospital of Chongqing Medical University. There are differences in the epidemiological characteristics of childhood leukemia between Chongqing and other regions, which suggests that there might be differences in the pathogenesis of childhood leukemia in different ethic origins and different environmental exposures.

【Key words】Childhood; Leukemia; Epidemiological characteristics

白血病是造血系统恶性增生性疾病,是儿童时期最常见的恶性肿瘤。对不同地区不同种族白血病患儿的流行病学调查,可以提供肿瘤发生的遗传学或环境暴露因素等病因学方面的线索。但目前国内缺乏全国范围内儿童白血病的流行病学资料,西南地区近年来也无相关文献报道。本文对近 10 年来我院就诊的 915 例住院儿童白血病初发病例的流行病学资料进行回顾性分析,初步了解重庆地区儿童白血病发病的基本情况及规律,以期通过病因学预防、早期诊断白血病、根据不同生物学特征选用不同治疗策略等提高儿童健康水平。

作者简介:朱美君(1985-),女,硕士,
研究方向:小儿血液肿瘤。
通讯作者:徐酉华,女,教授,E-mail:xuyouhua54@163.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2000 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日于重庆医科大学附属儿童医院住院确诊的儿童白血病初发病例共 915 例。915 例白血病患儿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。急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia,ALL)及急性髓细胞白血病(A-

cute myeloid leukemia，AML）患儿诊断标准均参照 FAB 分型或（Morphology imemuncology cytogenetics molecularbiology，MICM）分型[1]。

1.2 研究方法

本文对 915 例儿童白血病病例流行病学资料进行回顾性分析。患儿登记形态学类型、免疫分型、染色体核型、融合基因、性别、年龄、出生年月、发病年月、喂养史、生产史、居住地、家族及生活环境史。

1.3 统计方法

所有数据分析均由 SPSS13.0 完成，计数资料采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 儿童白血病 MICM 分型

2.1.1 形态学类型构成 915 例儿童白血病中 ALL 654 例占 71.48%，AML 232 例占 25.36%，慢性粒细胞白血病（Chronic myeloid leukemia，CML）25 例占 2.73%，其他 4 例，占 0.44%，见图 1。ALL 的亚型分布情况：L1 280 例，L2 318 例，L3 46 例。AML 亚型分布情况：M0 2 例，M1 17 例，M2 52 例，M3 21 例，M4 14 例，M5 109 例，M6 14 例，M7 3 例。

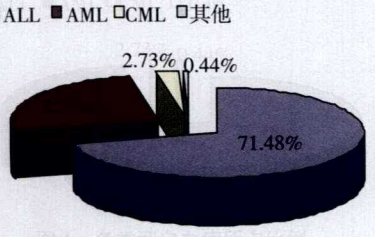


图 1 各类型白血病所占比例

2.1.2 免疫学分型 ALL 患儿行免疫学分型 432 例，B-ALL 占 88.43%（382 例），T-ALL 占 11.57%（50 例）；B-ALL：T-ALL =7.64:1。ALL 中 21.06%（91/432）患儿有髓系抗原表达。141 例 AML 患儿可进行免疫分析，其中 13.48%（19/141）患儿有淋巴系抗原表达。有 1 例混合白血病，免疫分型为 AML+T-ALL。

2.1.3 细胞遗传学检查 569 例白血病患儿行染色体核型检查，174 例未见分裂相。可行染色体核型分析的 395 例白血病患儿中细胞核型异常检出率为 47.59%（188/395）。其中 ALL 患儿中发现克隆性核型异常 120 例，核型异常率为 44.28%（120/271）。AML 中核型异常 54 例，核型异常率为 50.94%（54/106）。各类型白血病患儿初诊时染色体检测结果见表 1。

2.1.4 分子生物学检测 382 例 B 系 ALL 中行融合基因检查 131 例。BCR/ABL、TEL/AML1 阳性率分别为 7.63%（10/131）、11.45%（15/131）。232 例 AML 患儿中行融合基因检测 42 例。AML1/ETO、PML/RARa 阳性率分别为 28.57%（12/42），21.43%（9/42）。25 例 CML 患儿中行融合基因检测 7 例，6 例检测到 BCR/ABL，阳性率为 85.71%。

2.2 年龄构成

915 例白血病患儿年龄 2 d 23 h ~ 16 岁 6 月，中位年龄 5 岁 3 月；10 岁以下 737 例占 80.55%，其中 <1 岁组 64 例、1 ~ 4 岁组 347 例、5 ~ 9 岁组 326 例。64 例婴儿白血病中 ALL 38 例占 59.38 %，AML 22 例占 34.38%，CML 4 例占 6.25%。654 例 ALL 患儿发病高峰为 1 ~ 4 岁，共 274 例占 41.90%；AML、CML 患儿年龄分布无明显差别，见表 2。白血病各类型的年龄分布作 χ^2 检验，$\chi^2=9.187$，$P=0.002$（$P<0.05$）。

2.3 性别构成

915 例初发儿童白血病病例中男性 567 例，女性 348 例，男:女 = 1.63:1。ALL 中男性 398 例，女性 256 例，男女比例为 1.55:1；AML 患儿中男性 151 例，女性 81 例，男女比例为 1.86:1。男性及女性发病总人数与儿童白血病发病类型行 χ^2 检验，$\chi^2=1.321$，$P=0.516$（$P>0.05$）。ALL 及 AML 各年龄阶段的男性发病人数均较女性多，见表 3。

2.4 季节分布

本调查对 915 例儿童白血病患者进行了首发症状时间观察。以 3、4、5 月为春季、6、7、8 月为夏季、9、10、11 月为秋季、12、1、2 月为冬季化分四季，探讨季候变化与儿童白血病之间的关系。发病季节统计结果为春季 248 例，占 27.1%，夏季 237 例，占 25.9%，秋季 208 例，占 22.7%，冬季 222 例，占 24.3%。发病季节和儿童白血病类型作 χ^2 检验 $\chi^2=5.047$，$P=$

表 1 各类型白血病患儿初诊时染色体检测结果

染色体	ALL	AML	CML
正常	151/271(55.72%)	52/106(49.06%)	2/16(12.50%)
高超二倍体	31/271(11.44%)	0/106(0.00%)	0/16(0.00%)
低超二倍体	23/271(8.49%)	11/106(10.38%)	0/16(0.00%)
亚二倍体	21/271(7.75%)	12/106(11.32%)	1/16(6.25%)
t(9;22)(q34;q11)	8/271(2.95%)	0	13/16(81.25%)
t(8;14)(q24;q32)	4/271(1.48%)	0	0
t(4;11)(q21;q23)	7/271(2.58%)	0	0
t(1;19)(q23;p13)	4/271(1.48%)	0	0
t(8;21)(q22;q22)	0	17/106(16.04%)	0
t(15;17)(q22;q11)	0	10/106(9.43%)	0

0.538(P>0.05),见表 4。

2.5 儿童白血病 10 年发病趋势

10 年间重庆医科大学附属儿童医院收治住院的儿童白血病初发病例数呈现动态上升的趋势,初发病例数由 2000 年 26 例上升到 2009 年的 156 例,平均年增长速度为 19.6%(见图 2,表 5)。

表 2 不同类型白血病患儿各年龄组发病情况

年龄(岁)	白血病类型 (病例数)				合计
	ALL	AML	CML	其他	
0~1	38	22	4	0	64
1~4	274	68	4	1	347
5~9	242	74	8	2	326
10~15	95	66	8	1	170
15~	5	2	1	0	8
合计	654	232	25	4	915

表 3 ALL 和 AML 患儿各年龄段男女发病情况(病例数,%)

年龄段	ALL		AML	
<1 岁	男 27	71.1%	男 14	63.6%
	女 11	28.9%	女 8	36.4%
1 岁~4 岁	男 171	62.4%	男 42	61.8%
	女 103	37.6%	女 26	38.2%
5 岁~9 岁	男 139	57.4%	男 47	63.5%
	女 103	42.6%	女 27	36.5%
10 岁~15 岁	男 56	58.9%	男 47	71.2%
	女 39	41.1%	女 19	28.8%

表 4 儿童白血病发病季节构成比

发病季节	白血病类型(病例数)				总计	构成比
	ALL	AML	CML	Other		
春(3 月~5 月)	184	57	7	0	248	27.10%
夏(6 月~8 月)	162	68	6	1	237	25.90%
秋(9 月~11 月)	141	59	5	3	208	22.73%
冬(12 月~2 月)	167	48	7	0	222	24.26%
合计	654	232	25	4	915	100.00%

表 5 2000 年至 2009 年儿童白血病初发病例数量观察表

年份	白血病类型(病例数)					增长速度	
	ALL	AML	CML	其他	合计	定基	环比
2000	19	5	2	0	26	~	~
2001	44	14	1	0	59	126.90%	126.90%
2002	31	10	1	1	43	65.40%	-27.10%
2003	61	16	1	0	78	200.00%	81.40%
2004	56	20	2	0	78	200.00%	0.00%
2005	67	30	4	0	101	288.50%	29.50%
2006	78	25	4	1	108	315.40%	6.90%
2007	74	37	3	1	115	342.30%	6.50%
2008	112	35	3	1	151	480.80%	31.30%
2009	112	40	4	0	156	500.00%	3.30%
合计	654	232	25	4	915	(平均值)19.6%	

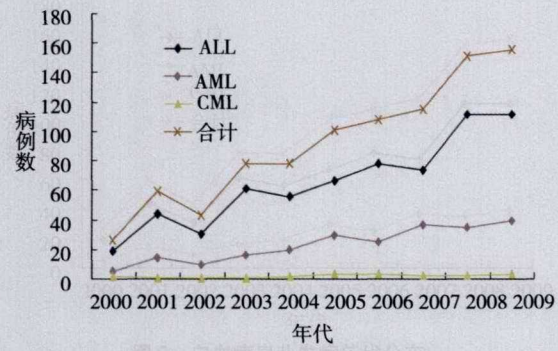


图 2　白血病患儿发病年代分布

3　讨　论

儿童白血病是造血干细胞增殖分化异常而引起的恶性疾病，在小儿恶性肿瘤中发病率居首位。国外文献表明儿童白血病发生率有逐年增多的趋势[2]。白血病的诊断主要依靠骨髓细胞学检查，大多数患者需要住院才能确诊。因此住院病人资料在一定程度上也可反映该地区白血病流行情况。重庆医科大学附属儿童医院作为西南地区最大的一所儿童专科医院，收治了重庆地区大部分白血病患儿，其资料应该可以在一定程度上反映重庆地区儿童白血病的发病情况。我院 10 年来儿童白血病的初发病例数呈现动态上升的趋势，平均年增长速度 19.6%。病例数的上升可能与城市工业发展，环境、空气污染加重有关，另外居住环境改善，房屋装修、家具翻新，与苯、油漆等接触增加也存在一定的影响。同时随着交通发展和经济状况的好转，偏远区县病人能到重庆就诊，也可使单个医院就诊病例增加。

915 例初发儿童白血病病例，ALL 所占比例最高，占 71.48%，ALL 所占比例与文献报道的基本一致[3]。ALL 的亚型分布中 L1、L2 多见，L3 较少，提示儿童白血病较好的预后。免疫学分型对白血病的分型、预后及治疗有重要意义。根据免疫分型，儿童 ALL 可分为 B 系 ALL、T 系 ALL，一般认为 T 系 ALL 预后差，但通过强化疗可以提高其缓解率和无病生存率。本研究中儿童 ALL 免疫表型中以 B 系表达为主，与国内文献报道基本相似[4]。

文献报道大约 60%～85%的 ALL 有克隆性染色体异常[5]。本组研究显示 ALL 核型异常频率为 44.28%，这可能与细胞培养，显带技术，分辨能力及病例数有关。ALL 患儿中异常核型：低超二倍体、高超二倍体、亚二倍体检出率分别为8.49%、11.44%、7.75%。临床中提示预后较好的高超二倍体检出率较国外报道的 25%～35%低，而预后差的亚二倍体检出率较国外报道的 5%高[6]。生物学特征的差异提示本地区 ALL 的总体预后可能低于国外。

t(12;21)(p13;q22)是儿童 ALL 最常见的染色体易位，产生 TEL-AML1 融合基因，通常被认为是标危指标。国内韩洁等[7]报道该融合基因在初发 ALL 儿童中阳性率为 22.2%。本研究中 TEL/AML1 融合基因检出率为 11.45%，细胞遗传学常规核型分析未能检出 t(12;21)易位，TEL/AML1 融合基因检出率低可能与地理环境及种族有关。BCR-ABL（+）在 ALL 中为预后不良的独立相关因素。本研究 ALL 中 BCR/ABL 融合基因 10 例(7.63%)，高于台湾地区 6%的报道[8]。

本研究中 915 例初发儿童白血病病例男性 567 例，女性 348 例，男：女 = 1.63:1；ALL 及 AML 各年龄阶段的男性发病人数均较女性多，儿童白血病新发病例男性高于女性；10 岁以下白血病患儿 737 例占 80.55%，ALL 的年龄分布以 1～4 岁组最多。AML 及 CML 年龄差别均不明显；均与国内文献报道一致[9]。

大部分病毒感染有季节趋势，季节变化与儿童白血病的关联性也可为其感染病原学研究提供相关证据，如果儿童白血病被证实有一定的季节趋势，那么从这一侧面也可以反映出儿童白血病与相关病毒感染有关[10]。我国北方的的一项研究[11]发现儿童白血病夏季和冬季发病例数较多，考虑季节变化带来感染的小流行，提示儿童白血病与感染的相关性。但本研究中白血病患儿发病季节差别不明显。季节变化可能引起感染的流行，同时带来其他环境因素如阳光、气温、杀虫剂等诸多因素的影响，可能导致本调查中儿童白血病季节变化不明显。儿童白血病的感染病因学说尚需大样本的流行病学研究及进一步分子水平的研究。

本文探讨了近 10 年来重庆地区儿童白血病流行病学特征，为进一步开展儿童白血病的防治提供参考依据。我院儿童白血病的初发病例数呈逐年上升趋势，提示加强儿童白血病的防治越显重要。重庆地区儿童白血病的特有的流行病学特征，提示在不同遗传背景及环境因素作用下的白血病的发生可能存在差别，同时也提示可能导致预后的差别。应通过有效的监测以及现代流行病学研究方法对儿童白血病的流行特征作深入的研究，以获得我国儿童白血病患儿特有的遗传暴露及环境暴露因素，从而指导儿童白血病的预防及治疗，提高儿童健康水平。

参　考　文　献

[1] 王吉耀.内科学[M].北京：人民卫生出版社，2005.749-750.

[2] Linabery A M, Ross J A.Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992~2004)[J].Cancer, 2008, 112(2): 416-432.

[3] Deschler B, Lubbert M.Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology [J].Cancer, 2006, 107(9): 2099-2107.

[4] 郭　晔，陈玉梅，邹　尧，等.688 例儿童急性白血病群体生物学特征现况调查－单中心小样本研究[J].中国当代儿科杂志，2009，11(10)：793-796.

[5] 薛永权.细胞遗传学改变在恶性血液病诊断与预后中的意义[J].诊断学理论与实践，2004，3(6)：401.

[6] Downing J R, Shannon K M. Acute leukemia: a pediatric perspective [J]. Cancer Cell, 2002, 2 (6): 437-445.

[7] 韩　洁，朱晓华，高怡瑾，等.急性淋巴细胞白血病患儿 TEL-AML1 融合基因表达的意义[J].实用儿科临床杂志，2007，22(3)：191-194.

[8] Liang D C, Shih L Y, Yang C P, et al.Multiplex reverse transcription polymerase chain reaction assay for the detection of major fusion transcripts in Taiwanese children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J].Med Pediatr Oncol, 2002, 9(1): 12-17.

[9] 俞　燕，曹励之，张朝霞，等. 2002－2005 年湖南省儿童白血病临床资料分析[J].中国当代儿科杂志，2007，9(3)：198-200.

[10] 朱美君，徐西华. 感染与儿童白血病关系的研究进展 [J]. 重庆医学，2010，39(6)：745-746.

[11] 郭　晔，杨文钰，陈晓娟.儿童急性白血病 688 例发病情况流行病学调查[J].白血病·淋巴瘤，2008，12(17)：445-448.

（责任编辑：张学颖）