

CRLF2过表达在儿童急性B淋巴细胞白血病中的临床特征分析

王易予¹ 魏娟² 周燕³ 刘莉⁴ 田新¹

(1.四川省妇幼保健院血液科, 四川成都 610032; 2.达州市中心医院, 四川达州 635000;
3.昆明市儿童医院, 云南昆明 650228; 4.南方科技大学医学院/前沿生物技术研究, 广东深圳 518055)

[摘要] **目的** 研究CRLF2过表达的急性B淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患儿的临床特征及其预后影响。**方法** 回顾性选取2018年10月—2022年10月于四川省妇幼保健院和昆明市儿童医院收治的B-ALL患儿为研究对象。根据初诊时CRLF2基因检测情况, 分为CRLF2过表达组与对照组, 比较两组患儿临床特征及预后情况。**结果** 共纳入93例B-ALL患儿, 其中CRLF2过表达组29例, 对照组64例, 发病年龄为2~12岁。CRLF2过表达组在初诊时肝脾大、血小板减少的比例显著低于对照组($P<0.05$), 初诊时出现包块的比例显著高于对照组($P<0.05$)。CRLF2过表达组的CRLF2蛋白表达量较对照组显著升高($P<0.05$)。CRLF2过表达组患儿3年平均无事件生存率和总生存率分别为75.9%、85.9%, 均低于对照组(90.1%、91.0%), 但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CRLF2过表达可能对B-ALL的疾病进展有一定作用, 其预后价值需扩大样本量进一步验证。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28(7): 832-838]

[关键词] 急性B淋巴细胞白血病; CRLF2基因; 临床特征; 预后; 儿童

Clinical features of CRLF2 overexpression in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia

WANG Yi-Yu, WEI Juan, ZHOU Yan, LIU Li, TIAN Xin. Department of Hematology, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610032, China (Tian X, Email: a13014994917@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and prognostic impact of CRLF2 overexpression in children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** A retrospective study included pediatric B-ALL patients admitted to Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital and Kunming Children's Hospital from October 2018 to October 2022. Patients were divided into a CRLF2 overexpression group and a control group without CRLF2 overexpression according to CRLF2 gene testing at initial diagnosis. Clinical features and prognosis between groups were compared. **Results** A total of 93 children with B-ALL were enrolled, including 29 with CRLF2 overexpression. The age of onset ranged from 2 to 12 years. At diagnosis, the proportions of hepatosplenomegaly and thrombocytopenia in the CRLF2 overexpression group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the proportion of masses was significantly higher ($P<0.05$). Significantly higher CRLF2 protein expression in the CRLF2 overexpression group than in the control group ($P<0.05$). The mean 3-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates in the CRLF2 overexpression group were 75.9% and 85.9%, respectively, lower than the control group (90.1% and 91.0%, respectively), but the differences lacked statistical significance by log-rank test. **Conclusions** These findings suggest a potential role of CRLF2 overexpression in disease progression. Further studies with larger sample sizes are warranted to confirm its prognostic significance.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(7): 832-838]

Key words: Acute B-lymphoblastic leukemia; CRLF2 gene; Clinical feature; Prognosis; Child

[收稿日期] 2025-10-31; [接受日期] 2026-06-12

[基金项目] 助力云南血液病基础研究项目(YJY001-202203); 成都医学院联合科研基金项目(25LHSFY3-54)。

[作者简介] 王易予, 女, 研究实习生。

[通信作者] 田新, 男, 主任医师。Email: a13014994917@163.com。

急性白血病是一组克隆性增殖的恶性血液系统肿瘤，其中最常见的是急性B淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)，B-ALL占儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的80%~85%^[1-2]。近几十年，随着治疗方案的不断改进，B-ALL患者的生存预后明显改善，但仍有一小部分B-ALL患者的预后不佳。随着基因检测技术的不断发展，更多与B-ALL预后相关的基因被发现。其中有一类B-ALL的基因表达谱类似费城染色体阳性，但缺乏BCR-ABL1融合基因^[3-4]，即费城染色体样ALL(Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia, Ph-like ALL)。国外一项Meta分析发现Ph-like ALL患者的5年总生存(overall survival, OS)率为43%左右^[5]。CRLF2过表达是Ph-like ALL常见的基因异常，有35.7%~75.0%的Ph-like ALL患者有CRLF2过表达^[6-7]。CRLF2基因定位于性染色体Xp22.3/Yp11.3的旁染色体区1，编码CRLF2蛋白。目前CRLF2基因过表达在儿童B-ALL中的研究尚少，且其对B-ALL的预后影响存在争议。本研究通过回顾性分析93例诊断为B-ALL患儿的临床资料，并进行生存预后分析，以探讨CRLF2基因过表达对B-ALL的预后价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集四川省妇幼保健院和昆明市儿童医院2018年10月—2022年10月初诊为B-ALL的患儿450例，将其中合并CRLF2过表达且未合并其他融合基因阳性的B-ALL患儿作为CRLF2过表达组(29例)，无CRLF2过表达且无合并其他基因阳性的B-ALL患儿作为对照组(64例)。收集93例患儿初诊时的临床特点。本研究获得了我院伦理委员会的批准(伦理批号：20250909-219)。患儿标本的采集及研究均获得法定监护人的同意。

1.2 纳排标准

纳入标准：(1)诊断符合B-ALL的诊断标准；(2)年龄<18岁的初治B-ALL；(3)完善基因检查的B-ALL患儿；(4)按照中国儿童白血病协作组-ALL 2018(Chinese Children Leukemia Group, CCLG-ALL 2018)诊疗方案规律化疗及完成随访的患儿。排除标准：(1)未行CRLF2基因检测者；(2)诊断后放弃治疗者或随访中失访者。

1.3 基因检测

采集B-ALL患儿新鲜骨髓标本2 mL于EDTA抗凝管，于2~8℃保存运输。24 h内送达实验室后提取单个核细胞，TRIzol法提取细胞内总RNA，并采用逆转录试剂盒按照说明书将RNA逆转录为cDNA。采用逆转录聚合酶链反应技术对CRLF2的表达水平进行检测。反应液融合基因的Ct值≤33判定融合基因为阳性，≥35判定融合基因为阴性，CT值为33~35时需要重新进行检测。CRLF2过表达的判定标准为CRLF2-ABL的 ΔC_t 值≤2。以上实验过程由昆明金域医学检验所和四川金域医学检验中心完成。

1.4 蛋白检测方法

收集B-ALL患儿外周血液样本，提取单核淋巴细胞，存放于-80℃冰箱中备检。使用RIPA裂解缓冲液制备细胞的蛋白质提取物。根据BCA法进行蛋白质浓度测定。随后通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离等量的裂解物，并使用半干转印方法转印到PVDF膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上。在TBST缓冲液中用5%脱脂牛奶在室温下封闭膜2 h后与CRLF2抗体(稀释比例1:1 000, Abcamab, 109626)， β -actin抗体(稀释比例1:25 000，正能生物科技有限责任公司，200068-8F10)在4℃下孵育过夜。然后，在室温下加入二抗(二抗稀释比例1:10 000，Thermo Fisher, A16110)孵育30 min，并使用ECL(Thermo Fisher, 32106)标记免疫印迹。Image J软件对条带结果进行分析，将目的条带灰度值与内参组 β -actin条带灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.5 评估及随访

随访期限为确诊之日至患儿死亡或截至2023年2月2日，随访方式为电话联系或门诊。无事件生存(event-free survival, EFS)期定义为确诊时间到第一次发生任何事件的时间(包括复发、更换化疗方案、发生致死性或不能耐受的副作用、疾病进展或死亡)。OS期定义为确诊时间至末次随访时间或任何原因导致患儿死亡的时间。

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析，用GraphPad Prism 9.0软件进行作图。对于服从正态分布、方差齐的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，比较两组数据时采用两样本t检验。计数资料用例数和百分比(%)表示，组间比较采用卡方检

验或 Fisher 确切概率法。预后分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并用 log-rank 法比较生存率。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床特征比较

本研究共纳入 93 例 B-ALL 患儿。*CRLF2* 过表达组 29 例,其中男性 17 例 (59%), 女性 12 例 (41%), 中位年龄为 4 岁 5 个月; 对照组 64 例, 其中男性 36 例 (56%), 女性 28 例 (44%), 中位年龄为 4 岁 8 个月。*CRLF2* 过表达组与对照组在年龄和性别构成比上比较差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 1)。

CRLF2 过表达组中, 绝大部分以面色苍白、发热、关节疼痛为首发症状 (表 2)。该组所有的患儿都存在贫血, 其中以中度贫血为主 (52%, 表 1); 与对照组相比, *CRLF2* 过表达组患儿肝大、脾大、血小板减少的比例显著低于对照组 (P 分别为 0.030、0.012、0.031, 表 1), 而出现包块的比例显著高于对照组 ($P=0.034$, 表 2), 但包块位置分布差异无统计学意义 ($P=0.678$), 两组患儿均是颈部更容易出现包块 (67% vs 43%)。

2.2 危险度分级与微小残留病阳性的差异比较

CRLF2 过表达组中, 高危患儿 6 例 (21%, 6/29); 对照组中, 高危患儿 13 例 (20%, 13/64)。从第 15 天微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 及第 33 天 MRD 阳性率情况来看, *CRLF2* 过表达组患儿转阴率更低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.3 患儿 *CRLF2* 蛋白的表达情况

与对照组相比, *CRLF2* 过表达组的 *CRLF2* 蛋白表达量显著升高 (0.628 ± 0.045 vs 0.485 ± 0.055 , $t=4.558$, $P=0.002$)。见图 1。

2.4 生存分析

CRLF2 过表达组 3 年 EFS 率和 OS 率均低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4、图 2~3。

表 1 两组患儿临床特征与血液学相关指标 [例 (%)]

临床特征	对照组 (<i>n</i> =64)	<i>CRLF2</i> 过表达组 (<i>n</i> =29)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	36(56)	17(59)	3.012	0.803
女	28(44)	12(41)		
年龄 (岁)				
<1	2(3)	0(0)	-	0.245 [#]
1~10	50(78)	27(93)		
>10	12(19)	2(7)		
民族				
汉族	46(72)	15(52)	3.590	0.058
非汉族	18(28)	14(48)		
Hb (g/L)				
<30	1(2)	0(0)	-	0.764 [#]
30~	9(14)	4(14)		
60~	36(56)	15(52)		
90~	15(23)	10(35)		
≥120	3(5)	0(0)		
PLT 计数 ($\times 10^9/L$)				
<100	50(78)	21(72)	-	0.031 [#]
100~300	12(19)	7(24)		
>300	2(3)	1(3)		
WBC 计数 ($\times 10^9/L$)				
<4	20(31)	4(14)	-	0.069 [#]
4~100	43(67)	22(76)		
>100	1(2)	3(10)		
外周血幼稚细胞比例 (%)				
<30	41(65)	13(45)	4.051	0.132
30~60	15(24)	8(28)		
>60	8(13)	8(28)		
LDH 水平 (U/L)				
<300	19(30)	10(35)	-	0.867 [#]
300~600	37(58)	15(52)		
>600	8(13)	4(14)		
肝大				
无或轻度	20(31)	12(41)	5.012	0.030
中重度	44(69)	17(59)		
脾大				
无或轻度	24(38)	19(66)	6.302	0.012
中重度	40(63)	10(35)		

注: [Hb] 血红蛋白; [PLT] 血小板; [WBC] 白细胞; [LDH] 乳酸脱氢酶; [肝大] 肝下缘在锁骨中线肋缘与脐水平连线的中点以上为轻度肿大, 肝下缘在该连线中点以下到脐水平之间为中度肿大, 肝下缘在脐水平以下为重度肿大; [脾大] 脾缘不超过肋下 2 cm 为轻度肿大, 超过 2 cm 在脐水平线以上为中度肿大, 超过脐水平线或前正中线则为重度肿大。#示 Fisher 确切概率法。

表2 两组患儿初发症状 [例 (%)]

初发症状	对照组 (n=64)	CRLF2 过表达组 (n=29)	χ^2 值	P 值
发热	25(39)	11(38)	0.011	0.917
面色苍白	38(59)	16(55)	0.145	0.703
关节/下肢疼痛	15(23)	8(28)	0.185	0.668
乏力	12(19)	2(7)	—	0.212 [#]
包块	7(11)	9(31)	—	0.034 [#]
颌下	1(14)	1(11)		
耳后	1(14)	1(11)		
颈部	3(43)	6(67)	—	0.678 [#]
腹股沟	1(14)	2(22)		
阴囊	1(14)	0(0)		
出血	6(9)	4(14)	—	0.497 [#]

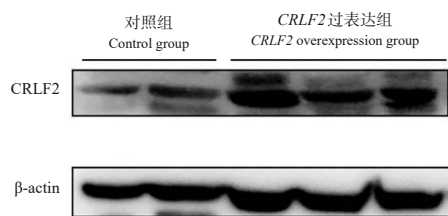
注：#示 Fisher 确切概率法。

表3 两组患儿危险程度分层 [例 (%)]

类别	对照组 (n=64)	CRLF2 过表达组 (n=29)	χ^2 值	P 值
危险度				
中危	51(80)	23(79)	0.002	0.967
高危	13(20)	6(21)		
第 15 天 MRD				
阳性	13(20)	8(28)	0.604	0.437
阴性	51(80)	21(72)		
第 33 天 MRD				
阳性	2(3)	2(7)	—	0.593 [#]
阴性	62(97)	27(93)		

注：#示 Fisher 确切概率法。[MRD] 微小残留病。

A



B

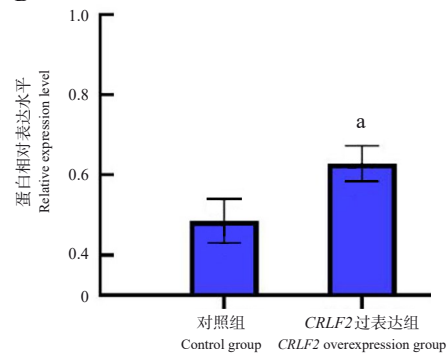


图1 患儿CRLF2蛋白的表达情况 A：CRLF2蛋白表达条带图。B：相对蛋白质表达量的灰度值统计图。a 示与对照组比较， $P < 0.01$ 。

表4 两组患儿3年EFS率及OS率比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	EFS 率	OS 率
对照组	64	90.1 ± 1.5	91.0 ± 1.5
CRLF2过表达组	29	75.9 ± 2.7	85.9 ± 2.2
χ^2 值		1.736	0.108
P 值		0.188	0.743

注：[EFS] 无事件生存；[OS] 总生存。

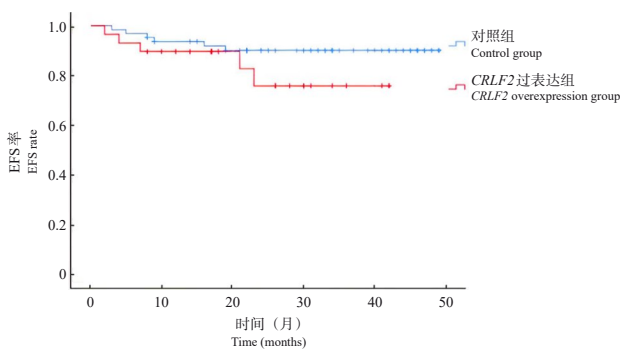


图2 两组患儿EFS曲线

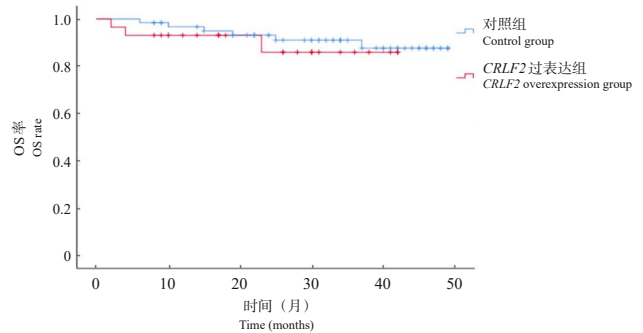


图3 两组患儿OS曲线

3 讨论

B-ALL是一种恶性血液系统肿瘤，可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各个器官，临床主要表现为发热、贫血、出血及浸润等。尽管近几十年来，随着联合化疗、异基因造血干细胞移植及免疫治疗等治疗手段的完善，儿童B-ALL的治疗已经取得

很大进展, B-ALL的5年OS率可达90%左右^[8]。但仍有20%~30%的患儿出现复发或难治, 预后不佳^[9]。

20世纪初, 人们注意到在费城染色体阴性的患者中, 有一部分患者染色体核型正常, 但其预后较差。随着科技的进步, Den Boer等^[3]于2009年提出了Ph-like ALL。Ph-like ALL的基因组学共同特征是存在激酶和细胞因子受体相关信号通路的异常变化, 且常合并B细胞发育所必需的转录因子基因的缺失^[10]。Ph-like ALL在幼儿中很少见, 但随着年龄的不断增长其患病率也增加, 其中Ph-like ALL在ALL患儿中的比例约为21%, 在成年ALL患者中约为27%^[11]。有研究发现, Ph-like ALL在WBC计数较高的男性(初诊时 $>50 \times 10^9/L$)、唐氏综合征、西班牙裔/拉丁裔以及美洲原住民中更常见^[12-13]。然而在亚洲人群中的分布特点尚不明确。Ph-like ALL遗传涉及多种基因和信号通路的异常, 其中有约90%的Ph-like ALL患者有激酶的改变, 主要包括*CRLF2*重排、*ABL*类融合、*JAK2*或*EPOR*重排、*RAS*基因突变、基因异常所致的JAK-STAT信号通路及其他激酶的激活^[14-16]。

*CRLF2*基因位于性染色体的蛋白酶激活受体区域, 其编码细胞因子受体样因子2, 即胸腺基质淋巴细胞生成素受体^[17], 受体与白介素7受体 α 相结合, 形成胸腺基质淋巴细胞生成因子的异二聚体受体^[18], 与相应的配体结合, 从而激活下游的相关信号通路^[19]。胸腺基质淋巴细胞生成因子通过树突状细胞促进炎症、过敏反应的发生, 同时促进T细胞的发育^[20], 并刺激B细胞的增殖, 从而影响ALL的进展^[21]。*CRLF2*基因高表达的原因包括存在*P2RY-CRLF2*融合基因、*IGH/CRLF2*易位、*CRLF2 F232C*基因突变以及*CRLF2*基因扩增等^[22]。

目前*CRLF2*基因过表达与儿童B-ALL的发病机制尚不明确, 同时*CRLF2*基因过表达对B-ALL的高危复发及预后仍没有统一定论。2010年Harvey等^[22]采用德国柏林法兰克福—蒙斯特方案治疗207例急性前体B细胞ALL(B-cell precursor ALL, BCP-ALL)高危组患儿, 结果显示, 具有*CRLF2*重排的BCP-ALL患儿的疗效显著差于阴性组($P<0.05$), 两组患儿的4年无复发生存率分别为35.3%与71.3%, 差异有统计学意义($P<0.001$)。Cario等^[23]对555例BCP-ALL患儿分析, 发现*CRLF2*高表达组患儿与*CRLF2*低表达组患儿的6年复发率分别为31%和11%, 差异有统计学意义(P

<0.01)。然而, 仍有部分研究表示*CRLF2*基因的高表达对B-ALL的预后无明显影响。例如Krawczyk等^[24]研究表明, *CRLF2*过表达组与*CRLF2*正常组患儿相比, OS率与无进展生存率差异均无统计学意义, 其中两组的无进展生存率分别为93.2%和86%($P=0.11$)。同时, *CRLF2*过表达组患儿与*CRLF2*表达正常组患儿在临床和实验室特征上差异也无统计学意义。但这些研究中儿童的年龄分布、机构采用的治疗方案、*CRLF2*的检测方法均存在差异, 可能对*CRLF2*的预后价值产生影响。在本研究中, *CRLF2*过表达组B-ALL的患儿发病年龄在2~12岁, 幼儿少见, 但与对照组相比, 差异没有统计学意义。研究表明*CRLF2*重排和过表达在墨西哥裔美国患者和西班牙裔群体中更为常见^[25-27], 但目前关于*CRLF2*在亚洲人群中分布的流行病学研究尚少, 在本研究中显示出*CRLF2*过表达组在少数民族中发病率更高, 但差异无统计学意义。我国西南地区属于多民族地区, 未来可以进一步开展关于*CRLF2*基因的多民族相关研究。本研究中, *CRLF2*过表达组在初诊时肝脾大、血小板减少的比例显著低于对照组, 提示*CRLF2*过表达组患儿不易发生肝脾浸润。*CRLF2*过表达组在初诊时出现包块的比例显著高于对照组, 提示*CRLF2*过表达组患儿更容易出现包块。但顾岩^[28]对65例成人B-ALL患者进行研究发现, *CRLF2*高表达组在初诊时肝脾发生率显著高于*CRLF2*低表达组(58.6% vs 27.8%, $P=0.012$), 本研究结果与上述报道^[28]相反。儿童与成人白血病在生物学背景如伴随遗传学异常、免疫微环境、器官基质的差异上可能导致相同的分子标志物(*CRLF2*过表达)呈现出不同的临床表型。

在本研究中, *CRLF2*过表达组的B-ALL患儿3年EFS率和OS率分别为75.9%、85.9%, 均低于对照组(90.1%、91.0%), 但差异无统计学意义。本研究发现*CRLF2*过表达组的*CRLF2*蛋白表达量较对照组明显升高, 这与既往研究报道的结果^[29]一致。

综上所述, *CRLF2*过表达对B-ALL的进展存在一定影响。鉴于本研究为单中心研究, 样本量较小且随访时间较短(最长随访时间达49个月, 最短随访时间为2个月), 未来仍需通过多中心、大样本研究并延长随访时间, 进一步验证*CRLF2*过表达对B-ALL患儿的预后价值及临床意义。

作者贡献声明：王易予负责数据收集与分析、论文撰写；魏娟、周燕负责病例治疗、数据收集和整理；刘莉负责病例治疗；田新负责设计研究方案、指导研究实施、团队协作、指导数据分析与解读、对最终版本进行审阅与定稿，并负责相关学术沟通。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 郑雪岭, 郑胡镛. 儿童急性B淋巴细胞白血病基因表达谱分型的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(3): 182-184. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.03.014.
- [2] Mroczek A, Zawitkowska J, Kowalczyk J, et al. Comprehensive overview of gene rearrangements in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 808. PMID: 33467425. PMCID: PMC7829804. DOI: 10.3390/ijms22020808.
- [3] Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(2): 125-134. PMID: 19138562. PMCID: PMC2707020. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70339-5.
- [4] Liang J, van Abbema A, Balazs M, et al. Lead optimization of a 4-aminopyridine benzamide scaffold to identify potent, selective, and orally bioavailable TYK2 inhibitors[J]. J Med Chem, 2013, 56(11): 4521-4536. PMID: 23668484. DOI: 10.1021/jm400266t.
- [5] Owattanapanich W, Rujirachun P, Ungprasert P, et al. Prevalence and clinical outcome of Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: systematic review and Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk[J]. 2020;20(1):e22-e29. PMID: 31699654. DOI: 10.1016/j.clml.2019.08.003. Epub 2019 Aug 27.
- [6] Chiaretti S, Messina M, Della Starza I, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913[J]. Haematologica, 2021, 106(6): 1559-1568. PMID: 32467145. PMCID: PMC8168510. DOI: 10.3324/haematol.2020.247973.
- [7] Sánchez R, Ribera J, Morgades M, et al. A novel targeted RNA-seq panel identifies a subset of adult patients with acute lymphoblastic leukemia with *BCR-ABL1*-like characteristics[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(4): 43. PMID: 32332702. PMCID: PMC7182567. DOI: 10.1038/s41408-020-0308-3.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. PMID: 31912902. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [9] 曹星玉, 邱丽媛, 张建平, 等. CART序贯二次异基因造血干细胞移植治疗移植后复发急性B淋巴细胞白血病41例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 318-323. PMID: 33979977. PMCID: PMC8120115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.009.
- [10] Tasian SK, Hurtz C, Wertheim GB, et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL[J]. Leukemia, 2017, 31(4): 981-984. PMID: 27932787. PMCID: PMC5382063. DOI: 10.1038/leu.2016.375.
- [11] 李增政, 王娅婕, 冯嘉昆, 等. Ph-like急性淋巴细胞白血病致病基因的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 695-699. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.02.057.
- [12] Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(3): 212-221. PMID: 29050694. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
- [13] Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group[J]. Blood, 2017, 129(25): 3352-3361. PMID: 28408464. PMCID: PMC5482101. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758979.
- [14] Chuang S, Chu A, Hurtado R, et al. Integrative insights into Philadelphia-like B-cell acute lymphoblastic leukemia: a genetic and molecular landscape[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(3): 385. PMID: 39941315. PMCID: PMC11816510. DOI: 10.3390/diagnostics15030385.
- [15] Soverini S, Albano F, Bassan R, et al. Next-generation sequencing for *BCR-ABL1* kinase domain mutations in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a position paper[J]. Cancer Med, 2020, 9(9): 2960-2970. PMID: 32154668. PMCID: PMC7196068. DOI: 10.1002/cam4.2946.
- [16] Kilpivaara O, Mukherjee S, Schram AM, et al. A germline *JAK2* SNP is associated with predisposition to the development of *JAK2*^{V617F}-positive myeloproliferative neoplasms[J]. Nat Genet, 2009, 41(4): 455-459. PMID: 19287384. PMCID: PMC3676425. DOI: 10.1038/ng.342.
- [17] Alkashgari HR, Ruiz-Jimenez C, Stoian C, et al. TSLP as a potential therapy in the treatment of *CRLF2* B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 474. PMID: 36613920. PMCID: PMC9820664. DOI: 10.3390/ijms24010474.
- [18] Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation[J]. Leukemia, 2001, 15(8): 1286-1292. PMID: 11480573. DOI: 10.1038/sj.leu.2402175.
- [19] Marković I, Savvides SN. Modulation of signaling mediated by TSLP and IL-7 in inflammation, autoimmune diseases, and cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1557. PMID: 32849527. PMCID: PMC7396566. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01557.
- [20] Lei L, Zhang Y, Yao W, et al. Thymic stromal lymphopoietin interferes with airway tolerance by suppressing the generation of antigen-specific regulatory T cells[J]. J Immunol, 2011, 186(4): 2254-2261. PMID: 21242516. PMCID: PMC3125594. DOI: 10.4049/jimmunol.1002503.
- [21] Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute

- lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome[J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4874-4884. PMID: 20699438. PMCID: PMC3321747. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239681.
- [22] Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 218-228. PMID: 31935290. PMCID: PMC6960477. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000163.
- [23] Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the *P2RY8-CRLF2* rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol[J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5393-5397. PMID: 20378752. DOI: 10.1182/blood-2009-11-256131.
- [24] Krawczyk J, Haslam K, Lynam P, et al. No prognostic impact of *P2RY8-CRLF2* fusion in intermediate cytogenetic risk childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 555-556. PMID: 23145900. DOI: 10.1111/bjh.12130.
- [25] Aldoss I, Kamal MO, Forman SJ, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: considerations for allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): e41-e45. PMID: 30292743. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.041.
- [26] Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of *CRLF2* is associated with mutation of JAK kinases, alteration of *IKZF1*, hispanic/latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5312-5321. PMID: 20139093. PMCID: PMC2902132. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245944.
- [27] Jain N, Lu X, Daver N, et al. Co-occurrence of *CRLF2*-rearranged and Ph+ acute lymphoblastic leukemia: a report of four patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(12): e514-e517. PMID: 28860345. PMCID: PMC5709127. DOI: 10.3324/haematol.2016.161000.
- [28] 顾岩. 成人急性淋巴细胞白血病预后分子标记 *CRLF2* 和 *SH2B3* 特征研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [29] Palmi C, Savino AM, Silvestri D, et al. *CRLF2* over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59260-59272. PMID: 27449287; PMCID: PMC5312310. DOI: 10.18632/oncotarget.10610.
- (本文编辑: 张辉)
- (©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议)
(© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license)