doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2512035

论著·临床研究

# 单中心神经母细胞瘤标志物检测在儿童神经母细胞瘤中的应用及分析

尹泽西　田鑫　李湘　汤文芳　刘丹宁　贺湘玲

（湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院小儿血液肿瘤科，湖南长沙　410005）

［摘要］**目的**　探讨骨髓（bone marrow, BM）及外周血（peripheral blood, PB）中 5 种神经母细胞瘤（neuroblastoma, NB）标志物（嗜铬粒蛋白 A、双皮质素、多巴脱羧酶、配对样同源框 2b 及酪氨酸羟化酶，合称 NB5）的 mRNA 表达对儿童 NB 的转移、复发的预测价值，对比流式细胞术微小残留病（measurable residual disease, MRD）检测效能，并分析其与无进展生存（progression-free survival, PFS）期的相关性。**方法**　回顾性收集 2018 年 10 月—2024 年 12 月湖南省人民医院 47 例 NB 患儿的临床资料，采用实时荧光定量逆转录酶聚合酶链反应检测 BM 及 PB 中 NB5 表达。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，采用多因素 Cox 回归校正混杂因素。**结果**　共纳入 47 例患儿，其中高危患儿 44 例（94%），低危患儿 3 例（6%）。共完成 99 例次 BM 检测，BM-NB5 阳性率为 31%（31/99），显著高于 MRD 阳性率（19%，19/99）及 BM 形态学阳性率（15%，15/99）（均 $P$<0.001）。19 例配对 BM-PB 样本中，PB-NB5 阳性 4 例，BM-NB5 阳性 8 例，阳性一致率为 100%，阴性一致率为 47%，*Kappa* 值为 0.321（弱一致性）。log-rank 分析显示，MRD 阴性患儿中 NB5 阳性组 PFS 率显著短于阴性组（$P$=0.040）。Cox 分析显示，NB5 表达与 PFS 率呈临界相关（风险比为 4.367，95%*CI*：0.896~21.277，$P$=0.068）。**结论**　BM-NB5 检测对高危 NB 患儿 MRD 的检出灵敏度优于流式 MRD 及 BM 形态学，可早期预警复发风险。NB5 表达对 NB 患儿的预后可能存在分层趋势，需扩大样本量进一步验证其独立预后价值。

［中国当代儿科杂志，2026，28（9）：1113-1119］

［关键词］神经母细胞瘤；NB5 检测；实时荧光定量逆转录酶聚合酶链反应；儿童

## Single-center application and analysis of neuroblastoma marker detection in childhood neuroblastoma

*YIN Ze-Xi, TIAN Xin, LI Xiang, TANG Wen-Fang, LIU Dan-Ning, HE Xiang-Ling. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hunan Provincial People's Hospital/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China (He X-L, Email: hexiangl@163.com)*

**Abstract: Objective**　To investigate the predictive value of mRNA expression of five neuroblastoma (NB) markers—chromogranin A, doublecortin, dopa decarboxylase, paired-like homeobox 2b, and tyrosine hydroxylase (collectively referred to as NB5)—in bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) for metastasis and recurrence in pediatric NB, to compare its performance with conventional flow cytometric measurable residual disease (MRD) detection, and to analyze its correlation with progression-free survival (PFS). **Methods**　Clinical data of 47 children with NB admitted to Hunan Provincial People's Hospital from October 2018 to December 2024 were retrospectively collected. Real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction was used to detect NB5 expression in BM and PB. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method, and multivariable Cox regression was performed to adjust for confounders. **Results**　A total of 47 children were enrolled, including 44 high-risk (94%) and 3 low-risk (6%) patients. Overall, 99 BM tests were completed. The BM-NB5 positivity rate was 31% (31/99), significantly higher than the MRD positivity rate (19%, 19/99) and the BM morphologic positivity rate (15%, 15/99) (both $P$<0.001). Among 19 paired BM-PB

［收稿日期］2025-12-05；［接受日期］2026-07-30

［基金项目］湖南省科技创新计划项目（2024JJ9153）。

［作者简介］尹泽西，女，硕士研究生，主治医师。

［通信作者］贺湘玲，女，主任医师。Email：hexiangl@163.com。

samples, PB-NB5 was positive in 4 cases and BM-NB5 was positive in 8 cases; the positive concordance rate was 100%, the negative concordance rate was 47%, and the *kappa* coefficient was 0.321 (weak agreement). Log-rank analysis showed that among MRD-negative patients, the NB5-positive group had significantly shorter PFS than the NB5-negative group (*P*=0.040). Cox regression indicated a marginal association between NB5 expression and PFS (*HR*=4.367, 95%*CI*: 0.896-21.277, *P*=0.068). **Conclusions** BM-NB5 detection shows superior sensitivity for MRD identification compared with flow cytometric MRD and BM morphology in high-risk NB patients and can provide early warning of recurrence risk. NB5 expression appears to stratify prognosis in NB, warranting validation in a larger cohort to confirm its independent prognostic value. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(9): 1113-1119]**

**Key words:** Neuroblastoma; NB5 detection; Real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction; Child

神经母细胞瘤（neuroblastoma, NB）是儿童最常见的颅外实体肿瘤，占儿童恶性肿瘤死亡的15%[1]。尽管NB的临床病程具有异质性且可能自发消退，但多数患儿初诊时已是高危，超50%的患儿初诊时已存在远处转移[2]。微小残留病（measurable residual disease, MRD）是早期发现高危NB复发和难治的主要机制。MRD是指存在于骨髓（bone marrow, BM）及外周血（peripheral blood, PB）中的低于组织病理学检测下限的肿瘤细胞，因此需要结合高灵敏度检测技术检测更具特异性的标志物，从而早期识别NB患儿肿瘤转移和疾病复发。BM形态学检查常规通过细胞学和组织学检查用于诊断BM转移，其分析灵敏度低于$1\times10^{-3}$。因此，这种灵敏度可能严重低估BM受累的普遍性[3-4]。免疫细胞学检查或流式细胞术对MRD的分析灵敏度最高可达$1\times10^{-4}$~$1\times10^{-5}$[5]，借助明确的实时荧光定量逆转录酶聚合酶链反应（quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR）标志物，可实现$1\times10^{-6}$的MRD检测灵敏度，为早期诊断提供可能。

目前已有多种基于多基因标记表达的MRD诊断方法被报道[6-9]。作为NB的新型诊断手段，通过qRT-PCR技术检测患儿BM和PB中5种NB标志物（简称为NB5）的mRNA表达，包括嗜铬粒蛋白A（chromogranin A, CHGA）、双皮质素（doublecortin, DCX）、多巴脱羧酶（dopa decarboxylase, DDC）、配对样同源框2b（paired-like homeobox 2b, PHOX2B）及酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase, TH）[6]。该检测方法由洛杉矶儿童医院研发，对BM和PB中的MRD具有极高的检出灵敏度。

目前学界共识认为，MRD始终处于休眠状态，直至被激活后才会发展为明显转移灶[10]。存在于PB和BM中的MRD可能含有肿瘤起始细胞，这些细胞通过异常增殖和分化形成新肿瘤[11]。理想的MRD检测标志物应仅在NB细胞中特异性表达，而非存在于非NB细胞，但目前尚无临床研究评估这些方法对NB标志物的灵敏度和有效性。本研究采用NB5检测辅助NB临床诊断，并对其灵敏度和特异度进行了初步评估。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2018年10月—2024年12月湖南省人民医院诊断为NB的患儿资料。研究者获得了所有患儿法定监护人的书面知情同意，并经湖南省人民医院医学伦理委员会批准（2024-222）。纳入标准：（1）年龄≤18岁；（2）诊断标准参考《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识》[12]及《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识CCCG-NB-2021方案》[13]。

### 1.2 样本处理及检测

本研究采用qRT-PCR技术检测NB5表达，结果以阈值循环数（cycle threshold，Ct值）表示。检测服务由武汉康圣环球基因技术有限公司提供。同时采用多参数流式细胞术，依据国际细胞治疗学会及欧洲白血病网国际标准[14]开展MRD检测（后文MRD均为流式细胞术检测的结果）。BM及PB总RNA经TRIzol试剂提取后于–80 ℃保存。通过生物分析仪检测RNA完整性。取合格总RNA进行反转录。以β-2-微球蛋白为内参基因，采用相对定量法（ΔCt法）定量分析*TH*、*DCX*、*DDC*、*PHOX2B*和*CHGA*的表达水平。本研究基于30例健康儿童阴性BM标本及100例独立于本研究的NB患儿临床BM标本（不含研究内47例患儿/99例次样本）构建基线数据集，规避数据混用偏倚。通过受试者操作特征曲线分析确定最佳阳性阈值：Ct值≤39且ΔCt<18，满足至少1个NB5基因ΔCt<18即判定为阳性。灵敏度分析显示，该阈值下假阳性率<5%，检测稳定性良好。

### 1.3 疾病评估

在诊断时，至少由两位专家对BM穿刺或活检样本进行NB细胞的存在性评估。采用流式细胞术

检测 MRD。在 BM 评估的每个疾病评估时间节点，所分配的缓解状态包括：完全缓解（complete remission, CR）（无论基线时 BM 是否浸润，重新评估 BM 时未见 BM 浸润）、疾病稳定（BM 浸润，重新评估时 BM 浸润程度>5% 但不符合 CR、部分缓解和进展标准）、部分缓解（BM 无浸润，但重新评估时 BM 浸润程度>5%；或 BM 有浸润，重新评估时 BM 浸润程度>2 倍且超过 20%）、非常好的部分缓解（满足以下任一条件即可判定：BM 浸润范围<5%，重新评估时存在 BM 浸润但范围在 0~5% 之间；BM 无浸润，重新评估时存在 BM 浸润但范围在 0~5% 之间；BM 浸润范围>20%，重新评估时 BM 浸润范围在 0~5% 之间）。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。部分资料采用描述性分析。计数资料以例数和百分率或构成比（%）表示，组间比较采用 Fisher 确切概率法。配对 BM-PB 标本的检测一致性采用 *Kappa* 检验评价，*Kappa*<0.4 提示一致性较弱。正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用方差分析。使用 Kaplan-Meier 生存分析评估无进展生存（progression-free survival, PFS）期的显著性，并使用双侧 log-rank 检验比较生存曲线。通过 Cox 比例风险回归模型对 NB5 ΔCt 等变量的预测值进行单因素分析。评价基于随访结果的 NB5 检测的灵敏度和特异度。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿特征

共纳入 47 例患儿，其中男性 27 例（57%），女性 20 例（43%），起病中位年龄 5 岁（范围 0~13 岁）。低危组 3 例（6%），高危组 44 例（94%），无中危患儿。NB5 检测共 99 例次（每个患儿至少进行 1 次）。BM 标本 NB5 阳性率为 31%（31/99），PB 标本 NB5 阳性率为 21%（4/19），流式 MRD 阳性率为 19%（19/99），BM 形态学阳性率为 15%（15/99）。

### 2.2 NB5 表达与临床特征的关系

以患儿为单位分析，20 例 NB5 阳性组中男性 12 例（60%）、女性 8 例（40%），均为高危组；27 例 NB5 阴性组男性 12 例（56%）、女性 12 例（44%），高危组 24 例（89%）、低危组 3 例（11%）。2 组在性别和危险度分层方面比较，差异无统计学意义（*P* 值分别为 0.773、0.085）。以 99 例次 BM 检测为单位分析，治疗阶段分布差异显著（*P*=0.004），诱导治疗阶段阳性率最高（47%），化疗结束阶段最低（4%）。并且在流式 MRD、BM 形态学方面差异存在统计学意义（*P*<0.001）（表 1）。

### 2.3 BM 和 PB 标本的 NB5 qRT-PCR 检测

19 例次配对的 BM 和 PB 标本中，BM-NB5 阳性率（42%，8/19）高于 PB-NB5 阳性率（21%，4/19），但差异无统计学意义（*P*=0.248）。一致性分析显示，阳性一致率 100%（4/4），阴性一致率 47%（7/15），总体一致率 58%（11/19），*Kappa*=0.321（弱一致性）。与 PB 标本相比，BM 标本显示了额外的 4 个阳性结果（图 1）。5 个基因的 ΔCt 值分析显示，BM 和 PB 标本之间有很强的相关性。值得注意的是，所有基因在 BM 中的 ΔCt 值始终小于 PB 中的值。这些结果表明 PB 中的 NB 细胞浓度低于 BM。在 qRT-PCR 强表达的 5 个基因的标本中（ΔCt<10），*TH*、*DCX*、*DDC*、*PHOX2B*、*CHGA* 在 BM 中的表达分别为 7.0 ± 0.6、5.1 ± 1.0、5.4 ± 1.0、4.1 ± 1.1、4.6 ± 1.0，明显强于 PB 标本中的表达（分别为 9.4 ± 0.8、7.8 ± 1.1、8.1 ± 1.0、6.7 ± 1.2、7.6 ± 1.0）（图 1）。

### 2.4 NB5 检测和 PFS 率相关性

NB5 检测阳性组与阴性组生存曲线差异存在统计学意义（*P*<0.05），而 MRD 和 BM 形态学两组生存曲线差异无统计学意义（*P*≥0.05），见图 2。Cox 回归分析显示，4 组患儿的分组变量差异均无统计学意义（均 *P*>0.05）。见表 2。

**表 1 NB5 检测结果与临床特点的比较** ［例（%）］

| 临床指标 | *n* | NB5 阳性 | NB5 阴性 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|
| 治疗阶段 | | | | |
| 诱导治疗 | 47 | 22(47) | 25(53) | 0.004 |
| 巩固治疗 | 5 | 1(20) | 4(80) | |
| 维持治疗 | 22 | 7(32) | 15(68) | |
| 结束化疗 | 25 | 1(4) | 24(96) | |
| MRD | | | | |
| 阳性 | 19 | 19(100) | 0(0) | <0.001 |
| 阴性 | 80 | 12(15) | 68(85) | |
| 骨髓形态学 | | | | |
| 阳性 | 15 | 15(100) | 0(0) | <0.001 |
| 阴性 | 84 | 16(19) | 68(81) | |

注：［MRD］微小残留病。

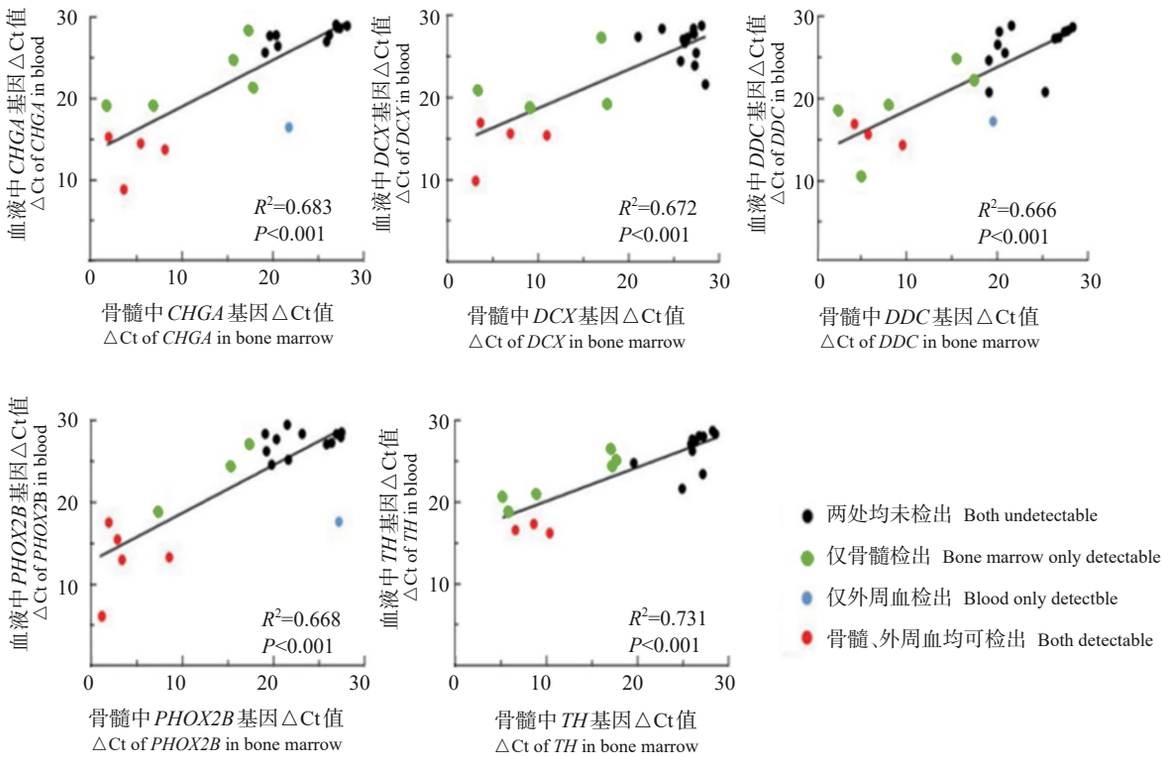



图1　NB5 ΔCt值与不同标本的关系

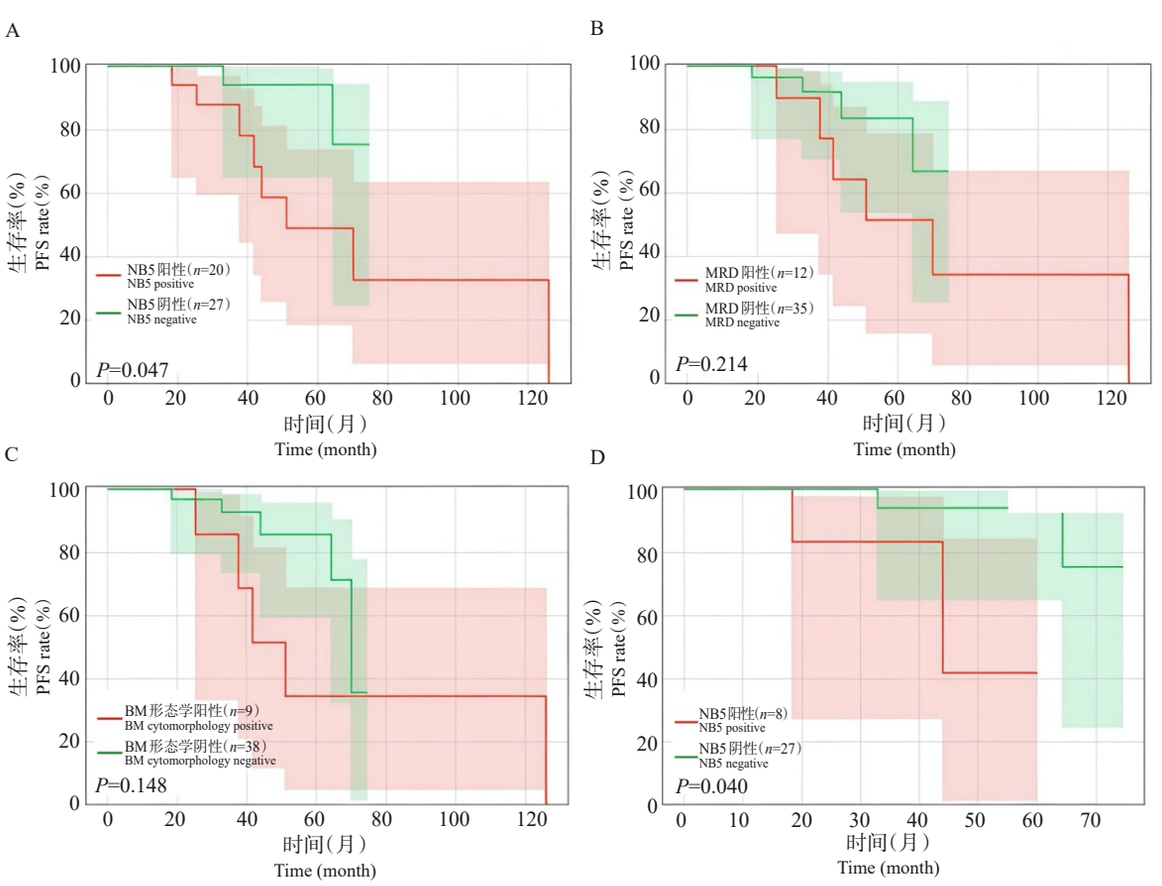



图2　不同检测方法对患儿PFS的影响　A：NB5阳性与阴性患儿的PFS率；B：MRD阳性与阴性患儿的PFS率；C：骨髓形态学阳性和阴性患儿的PFS率；D：在MRD为阴性的患儿中，依据NB5结果分为阳性和阴性组的PFS率。

表2　不同变量的Cox比例风险回归模型分析

| 类别 | 例数 | 阳性 | 阴性 | *P*值 | 风险比 | 95%置信区间 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NB5检测 | 47 | 20 | 27 | 0.068 | 4.367 | 0.896~21.277 |
| MRD | 47 | 12 | 35 | 0.226 | 2.309 | 0.597~8.929 |
| 骨髓形态学 | 47 | 9 | 38 | 0.162 | 2.604 | 0.683~9.982 |
| MRD阴性的骨髓标本再进行NB5检测 | 35 | 8 | 27 | 0.085 | 8.264 | 0.748~91.318 |

注：[MRD]微小残留病。所有变量均为二分类变量。

## 3　讨论

既往研究表明，*CHGA*、*DCX*、*DDC*、*PHOX2B*和*TH*的表达水平可单独或联合作为NB微转移的标志物[6, 15]。CHGA是一种神经内分泌标志物，参与编码神经分泌颗粒，而这些颗粒可促进NB细胞的分化[16]。*DCX*特异性表达于中枢及外周神经系统的迁移神经元中，并通过信号通路调控微管细胞骨架[17]。*PHOX2B*基因编码一种同源域转录因子，该因子参与多种主要去甲肾上腺素能神经细胞的分化与发育[18]。*PHOX2B*在NB中高表达，且已有研究表明其可作为NB MRD的特异性标志物[19-20]。*TH*基因编码儿茶酚胺合成通路中的首个关键酶。由于儿茶酚胺主要由NB细胞产生，该酶在NB微转移灶的检测中发挥功能性作用[4]。DDC也是儿茶酚胺合成通路中的关键酶，且被认为是NB的敏感标志物[21]。因此，评估这5种基因的表达在NB检测中具有重要的临床价值。

本研究同期进行BM及PB样本检测，发现BM样本阳性检出率更高，且PB样本检测阳性者BM样本必然为阳性，反之不成立。BM-NB5检测的灵敏度（8/19，42%）高于PB-NB5（4/19，21%），但两组间差异无统计学意义，可能与样本量小有关。此外外，BM-NB5检测在评估治疗效果方面优于BM MRD检测及BM形态学检测。同一标本同时进行NB5、MRD及BM形态学检测。其中NB5检测阳性31份（31/99，31%），显著高于MRD检测阳性19份（19/99，19%），以及BM形态学检测阳性15份（15/99，15%）。1例4岁男孩，第1次和第2次NB5检测均为阴性，处于CR状态的维持治疗阶段。在第3次NB5检测中，所有5个基因均呈阳性，但BM形态学和MRD监测均为阴性，同期影像学检查未发现任何复发迹象。密切随访监测，半个月后复查，左肾门附近、双侧下颌支、双侧髂骨附近有间碘苄胍摄取，右坐骨病变处有局灶性摄取，提示骨转移。居里评分为5分，提示广泛复发。另外1例患儿，最初检测的NB5中4项（*DCX*、*DDC*、*PHOX2B*、*CHGA*）阳性，但MRD阴性。6个月后，随访BM检查显示NB5均仍呈阳性，且MRD和BM形态学均转阳。提示BM-NB5检测在反映肿瘤残留方面比MRD及BM形态学更灵敏。此外，当NB5检测结果由阴性变为阳性时，可较早预测NB复发，早期干预和治疗可大大改善患儿的最终预后。

研究进一步对比不同检测方法的预后分层价值：流式MRD阳性/阴性组、骨髓形态学阳性/阴性组的生存曲线差异均无统计学意义；而NB5检测阳性/阴性组、以及MRD阴性亚组内的NB5检测阳性/阴性组的生存曲线存在统计学差异，提示NB5具备更好的预后分层潜力。基于Cox比例风险回归模型，以NB5阴性为参照，NB5阳性提示疾病进展风险升高（*HR*=4.367），该关联的统计学检验*P*=0.068，属于临界显著；在MRD阴性亚组中，NB5阳性同样观察到进展风险升高的趋势（*HR*=8.264，*P*=0.085）。上述结果未达到统计学显著性，考虑主要受限于本研究单中心样本量偏小，若开展更大样本的队列研究，该预后价值有望得到验证。综合生存曲线与回归结果提示，NB5检测相比传统流式MRD，对评估高危NB患儿疾病进展及复发风险更有优势，具备成为预后评价指标的潜力，但尚不能确立其独立预后价值。已有研究探索了使用不同的基因来评估NB的存活率。Viprey等[22]研究了*PHOX2B*、*TH*和*DCX*在BM中的表达水平，发现这些表达水平可用于预测无事件生存期和总生存期，以及监测治疗反应。此外，Marachelian等[6]使用*CHGA*、*DCX*、*DDC*、*PHOX2B*和*TH*来评估表达水平及其与PFS的显著相关性。尽管假阳性和假阴性的数量较少，但需要多个更大规模的多中心研究，纳入额外的临床特征，并使用不同的检测方法来综合评估和探索这5个基因在NB中的应用价值。

目前，儿童高危NB生存率仍不理想，尽管有手术、放化疗、移植、免疫治疗等综合治疗手段，但很多时候，由于MRD难以早期发现而延误治疗，

故尽早发现，及时介入治疗，是提高患儿无事件生存率及生活质量的关键。NB5基因检测技术是目前国际上NB MRD的先进检测手段，多项研究证明其灵敏度及特异度较传统方式显著提高，可进一步完善及评估NB5检测技术，对进一步提高NB患儿无事件生存率有积极作用。

BM-NB5 qRT-PCR检测对高危NB患儿MRD的检出灵敏度高于MRD及BM形态学检测，能更敏感地反映BM状态及治疗效果。NB5由阴转阳可早期提示复发风险，NB5表达对高危NB患儿的预后可能存在分层趋势，其独立预后价值需扩大样本量、开展多中心研究进一步验证。

作者贡献声明：尹泽西负责数据分析、论文撰写；李湘、刘丹宁、汤文芳负责数据收集、整理和分析；田鑫、贺湘玲负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：作者均声明无利益冲突。

## ［参 考 文 献］

[1] Yue C, Zhang Q, Sun F, et al. Global, regional and national burden of neuroblastoma and other peripheral nervous system tumors, 1990 to 2021 and predictions to 2035: visualizing epidemiological characteristics based on GBD 2021[J]. Neoplasia, 2025, 60: 101122. PMID: 39855015. PMCID: PMC11795104. DOI: 10.1016/j.neo.2025.101122.

[2] Morandi F, Corrias MV, Pistoia V. Evaluation of bone marrow as a metastatic site of human neuroblastoma[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1335: 23-31. PMID: 25315505. DOI: 10.1111/nyas.12554.

[3] Nishimura N, Ishida T, Yokota I, et al. Minimal residual disease detected by the 7NB-mRNAs ddPCR assay is associated with disease progression in high-risk neuroblastoma patients: a prospective multicenter observational study in Japan[J]. Biology (Basel), 2023, 12(10): 1350. PMID: 37887060. PMCID: PMC10604505. DOI: 10.3390/biology12101350.

[4] Gelineau NU, Bozsaky E, van Zogchel LMJ, et al. Sensitive detection of minimal residual disease and immunotherapy targets by multi-modal bone marrow analysis in high-risk neuroblastoma: a multi-center study[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 224. PMID: 40753395. PMCID: PMC12317575. DOI: 10.1186/s13046-025-03481-w.

[5] Wang Z, Wang C, Xu Y, et al. The application of and factors influencing, the NB5 assay in neuroblastomas[J]. Front Oncol, 2021, 11: 633106. PMID: 34055604. PMCID: PMC8162211. DOI: 10.3389/fonc.2021.633106.

[6] Marachelian A, Villablanca JG, Liu CW, et al. Expression of five neuroblastoma genes in bone marrow or blood of patients with relapsed/refractory neuroblastoma provides a new biomarker for disease and prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5374-5383. PMID: 28559462. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2647.

[7] Yáñez Y, Hervás D, Grau E, et al. *TH* and *DCX* mRNAs in peripheral blood and bone marrow predict outcome in metastatic neuroblastoma patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142 (3): 573-580. PMID: 26498952. PMCID: PMC11819078. DOI: 10.1007/s00432-015-2054-7.

[8] Grèze V, Brugnon F, Chambon F, et al. Highly sensitive assessment of neuroblastoma minimal residual disease in ovarian tissue using RT-qPCR-A strategy for improving the safety of fertility restoration[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(5): e26287. PMID: 27734578. DOI: 10.1002/pbc.26287.

[9] Druĭ AE, Tsaur GA, Popov AM, et al. The *TH*, *ELAVL4* and *GD2* gene expression as diagnostic markers of bone marrow lesions in patients with neuroblastoma[J]. Vopr Onkol, 2012, 58 (4): 514-520. PMID: 23607207.

[10] Maman S, Witz IP. The Metastatic Microenvironment[M]// Shurin MR, Umansky V, Malyguine A. The Tumor Immunoenvironment. Dordrecht: Springer Netherlands, 2013: 15-38.

[11] Janghorban M, Yang Y, Zhao N, et al. Single-cell analysis unveils the role of the tumor immune microenvironment and notch signaling in dormant minimal residual disease[J]. Cancer Res, 2022, 82(5): 885-899. PMID: 34965936. PMCID: PMC8898263. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1230.

[12] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中华医学会小儿外科学分会肿瘤外科学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36 (1):3-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.01.002.

[13] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组 . 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识CCCG-NB-2021方案[J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(7): 588-598. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20211227-00638.

[14] Burchill SA, Beiske K, Shimada H, et al. Recommendations for the standardization of bone marrow disease assessment and reporting in children with neuroblastoma on behalf of the International Neuroblastoma Response Criteria Bone Marrow Working Group[J]. Cancer, 2017, 123(7): 1095-1105. PMID: 27984660. DOI: 10.1002/cncr.30380.

[15] Asgharzadeh S, Marachelian A, Villablanca JG, et al. Expression of neuroblastoma-related genes in bone marrow at end of high-risk neuroblastoma therapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69 (9): e29719. PMID: 35441784. PMCID: PMC9329214. DOI: 10.1002/pbc.29719.

[16] Zhang D, Babayan L, Ho H, et al. Chromogranin a regulates neuroblastoma proliferation and phenotype[J]. Biol Open, 2019, 8(3): bio036566. PMID: 30833285. PMCID: PMC6451332. DOI: 10.1242/bio.036566.

[17] Oltra S, Martinez F, Orellana C, et al. The doublecortin gene, a new molecular marker to detect minimal residual disease in neuroblastoma[J]. Diagn Mol Pathol, 2005, 14(1): 53-57. PMID: 15714065. DOI: 10.1097/01.pas.0000149876.32376.c0.

[18] Bachetti T, Di Zanni E, Ravazzolo R, et al. miR-204 mediates post-transcriptional down-regulation of *PHOX2B* gene expression in neuroblastoma cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1849(8): 1057-1065. PMID: 26145533. DOI: 10.1016/j.bbagrm.2015.06.008.

[19] Yue Z, Gao C, Xing T, et al. Combined analysis of *PHOX2B* at two time points and its value for further risk stratification in high-risk neuroblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(5): e30261. PMID: 36815592. DOI: 10.1002/pbc.30261.

[20] Stutterheim J, Gerritsen A, Zappeij-Kannegieter L, et al. *PHOX2B* is a novel and specific marker for minimal residual disease testing in neuroblastoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33): 5443-5449. PMID: 18838715. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6531.

[21] Bozzi F, Luksch R, Collini P, et al. Molecular detection of dopamine decarboxylase expression by means of reverse transcriptase and polymerase chain reaction in bone marrow and peripheral blood: utility as a tumor marker for neuroblastoma[J]. Diagn Mol Pathol, 2004, 13(3): 135-143. PMID: 15322424. DOI: 10.1097/01.pdm.0000128699.14504.06.

[22] Viprey VF, Gregory WM, Corrias MV, et al. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (10): 1074-1083. PMID: 24590653. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.3604.

（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）