

2022



江苏省第二十六次血液学学术会议

论文汇编

主办单位 江苏省医学会

江苏省医学会血液学分会

协办单位 南京大学医学院附属鼓楼医院

2022年8月12~14日 江苏·南京

目次

一、大会发言

1. DNA 甲基化诱导 SLC22A3 沉默提示急性髓系白血病不良预后 谷 雨(1)
2. BTG2 基因突变预示原发睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后不良 郭 丹(2)
3. 敲除供者 T 细胞 ADAM10 在小鼠单倍体骨髓移植中减轻 GVHD 保留 GVL 效应 ... 陈 翀(2)
4. 抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞制备条件优化及其体内外杀伤作用研究 赵 恺(3)
5. A novel 2-iminobenzimidazole compound XYA1353 repressed myeloma growth via targeting NF- κ B signaling 姚若斯(4)
6. MALT1 inhibition as a therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia by blocking Notch1-induced NF- κ B activation 牛铭山(4)
7. 骨髓增生异常综合征的临床和分子遗传学研究 姜胜华(5)
8. Th1/Th2 失衡对多发性骨髓瘤患者预后的影响 张翠玲(5)
9. 成人混合表型急性白血病患者突变谱及表达谱特征 王 谦(6)
10. 抗 BCAM 联合 CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的长期随访结果 王 莹(7)
11. 基线控制营养状况评分与多发性骨髓瘤患者临床结局的相关性 夏 琨(8)
12. 南京市单中心 30 例成人重型血友病 A 低/中剂量预防治疗分析 袁燕慧(8)
13. 胸部影像驱使的肺泡灌洗液二代测序病原学检测对持续/反复发热血液肿瘤患者抗菌治疗的指导意义 陆雯萍(9)
14. 地西他滨联合安罗替尼对多发性骨髓瘤细胞增殖和凋亡的影响 曹 阳(9)
15. 硼替佐米治疗复发/难治性 TTP 的疗效及安全性评估 殷 杰(10)
16. 青少年白血病患者过渡期准备现状及影响因素分析 孙洁洁(11)
17. 多西环素对骨髓瘤细胞 JNK 信号通路及糖酵解的影响 耿佳伟(11)
18. 慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化的病理特征与疾病预后关系 张 谦(12)
19. 基于 GC/MS 技术的慢性再生障碍性贫血患者粪便非靶向代谢组学分析 李 峻(13)
20. 真实世界中多发性骨髓瘤患者的治疗模式和结局:一项来自县级医院血液科的回顾性分析 周 华(14)
21. 不同 SF3B1 突变类型的骨髓异常综合征患者临床特征及预后分析 金慧敏(15)
22. 含维奈克拉联合阿扎胞苷为主的方案治疗复发难治 ALL 疗效与安全性观察 林国强(16)
23. 血浆外泌体 PD-L1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的表达水平及临床意义研究 ... 林 艳(16)
24. 单倍体和非血缘造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效比较 朱 晗(17)
25. 应用二代流式细胞术(NGF)和二代测序(NGS)方法评估多发性骨髓瘤微小残留病灶的比较 王晴晴(18)
26. 慢性粒单核细胞白血病的临床特征及预后分析 陈 好(19)
27. 宏基因组测序 mNGS 技术在血液病患者肺孢子菌肺炎诊疗中的应用 黄赛兰(19)
28. 西格列汀预防异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的安全性及疗效的单中心

回顾性分析·····	乔曼(20)
29. 艾曲泊帕对再生障碍性贫血模型小鼠的调控及其机制研究·····	贾惠(21)
30. Identifying the Critical Regulator of Chidamide Sensitivity in Diffuse Large B-cell Lymphoma ·····	李琦(22)
31. PET 影像组学特征多参数模型对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤老年患者生存预后的预测价值·····	范思宇(26)
32. ctDNA 在淋巴瘤精准诊断的临床应用 ·····	张涵(27)
33. 血液病合并接合菌感染的真实世界研究·····	徐俊(28)
34. 基于 MCL1-M 分子分型预测多发性骨髓瘤化疗敏感性 ·····	李瑾(28)
35. 伴 NOTCH 突变的初诊急性髓系白血病患者临床特征及预后分析 ·····	韩好好(29)
36. Tislelizumab with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: A single-arm, multicenter, phase II trial ·····	刘海玲(30)
37. Identifying a Novel Ferroptosis-related Prognostic Score for Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia ·····	潘必慧(31)
38. 基于中国 PCNSL 患者的改良 IELSG 评分系统及 POD18 预后价值 ·····	杜凯欣(32)
39. 染色质调节因子突变在多发性骨髓瘤中的临床意义及预后模型的建立·····	张丽娜(33)
40. 大颗粒淋巴细胞白血病相关纯红细胞再生障碍治疗、疗效及影响因素 ·····	刘晓庆(34)
41. PP2A 抑制剂 LB100 增强 NPM-ALK+ALCL 对克唑替尼的敏感性以及逆转 ALCL 对克唑替尼的耐药性 ·····	薛庆锋(34)
42. 供者 CMV 和 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植患者临床预后的影响 ·····	黄一虹(35)
43. 前瞻性自身对照分析糖皮质激素维持治疗 PNH 疗效 ·····	杨慧(36)
44. 单细胞转录组测序分析 Richter 综合征及加速期慢性淋巴细胞白血病惰性肿瘤细胞向高增殖活性转化的共同机制及耗竭 T 细胞免疫微环境 ·····	沙业钦(37)
45. 西达本胺、卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷及环磷酰胺(Chi-BEAC)方案联合自体造血干细胞移植治疗高危及复发/难治性侵袭性淋巴瘤的多中心、单臂、开放性 II 期临床试验·····	夏奕(38)

二、书面交流

· 成分输血 ·

1. 零缺陷护理在血液科输血风险控制效果中的应用 ·····	徐琳洁(39)
2. 护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果及对 GSES 评分的影响·····	徐晓敏(39)
3. 全程管理的临床输血信息管理系统的构建策略分析 ·····	徐琳洁(40)
4. 护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果及对 GSES 评分的影响 ·····	徐晓敏(40)
5. A meta-analysis of different risk factors associated with platelet transfusion refractoriness ·····	宋晓斐(41)

· 各类白血病的发病机制、诊断和治疗 ·

1. Pan-cancer analysis identifies CD300 molecules as potential immune regulators and promising therapeutic targets in acute myeloid leukemia ·····	徐子浚(42)
2. Integrated pan-cancer analysis reveals distinct clinical, genomic and immunological features of the LILRB immune checkpoint family in acute myeloid leukemia ·····	徐子浚(42)
3. Detection of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia by using drop-off droplet digital PCR and its clinical application ·····	金晔(43)

4. Drop-off 数字 PCR 检测髓系肿瘤 U2AF1 基因突变	金 晔(44)
5. Drop-off 数字 PCR 检测急性髓系白血病 IDH1 基因突变	金 晔(44)
6. Drop-off 数字 PCR 检测急性髓系白血病 IDH2 基因突变	金 晔(45)
7. HOXA9 基因在混合表型急性白血病中的表达及临床意义	王 谦(46)
8. 骨髓增生异常综合征进展的伴骨髓增生异常相关改变急性髓系白血病生存分析	商丽梅(46)
9. 抗 CD22 序贯抗 CD19 CAR-T 细胞输注治疗复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病二例 临床报告并文献复习	张 剑(47)
10. miR-17 在急性髓系白血病(AML)中的临床预后意义	曹 阳(47)
11. 继发/转化性急性髓系白血病患者的诱导治疗结果临床分析	黄永芬(48)
12. 华氏巨球蛋白血症治疗相关的骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习	陈 璨(48)
13. 急性早幼粒细胞白血病分化综合征的临床特征及相关因素分析	何 斌(49)
14. Abnormal regulation of miR-29b-ID1 signaling is involved in the process of decitabine resistance in leukemia cells	马吉春(50)
15. 氟马替尼治疗 1 例不典型 E13a2Bcr-Abl1 融合基因的慢性髓系白血病并文献复习	马亚男(51)
16. 急性髓系白血病中 DLX4 基因异构体的差异性表达及其临床相关性分析	周静东(52)
17. 成人急性淋巴细胞白血病患者化疗院内感染的危险因素分析	朱贵华(52)
18. 14 例 NUP98-NSD1 融合基因阳性成人急性髓系细胞白血病患者临床及遗传学特征分析	孙妍璐(53)
19. 短疗程 Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗 难治/复发急性髓系白血病	雷 芳(54)
20. 短程维奈托克联合小剂量阿糖胞苷治疗急性髓系白血病的报道	雷 芳(54)
21. 活化内皮指数在急性早幼粒细胞白血病中的研究	严 琦(54)
22. 1 例继发于套细胞淋巴瘤的急性髓系白血病病例经验分享	周 华(55)
23. 含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 29 例疗效观察	曹 蓝(56)
24. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗 ≥ 70 岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察	曹 蓝(56)
25. 急性全髓增生伴骨髓纤维化单中心临床诊疗经验	陈百川(57)
26. 地西他滨联合三氧化二砷对急性髓系白血病细胞的作用研究	刘 月(58)
27. 成人 Ph- 急性 B 淋巴细胞白血病远期获得 Ph+ 一例	王珮璇(58)
28. ETV6-SYK 阳性急性髓系细胞白血病一例并文献复习	张兴霞(59)
29. 基于整合生物信息学与加权基因共表达网络挖掘急性髓系白血病的潜在预后生物标志物	徐晓燕(60)
30. 维奈克拉为主联合方案治疗非典型慢性髓系细胞白血病 一例并文献复习	张兴霞(61)
31. SPON1, ELAVL4, RAB40B, SLC22A3, VWF associated with the poor prognosis of acute myeloid leukemia by integrated bioinformatics analysis	杨 萌(62)
32. T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒单核细胞白血病一例	张兴霞(62)
33. 含西达本胺、阿扎胞苷方案序贯异基因造血干细胞移植治疗急性早前 T 细胞淋巴细胞 白血病一例	管子莹(63)
34. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗复发难治性白血病的疗效分析	孟凡静(64)
35. 低剂量地西他滨单药与含地西他滨联合化疗治疗较高危骨髓增生异常综合征疗效和 安全性分析	李肖兵(64)
36. 氟马替尼治疗慢性髓系白血病的临床疗效及安全性分析	万 艳(65)

37. 多参数流式细胞术和 WT-1 基因表达评估急性白血病诱导治疗后微小残留病及其预后意义	张 军(66)
38. 以单独+8 为染色体异常的 AML 患者的分子学特点	晁红颖(66)
39. 以单独+4,+11,+21 为染色体异常的 AML 患者的分子学特点	晁红颖(67)
40. 伴 CEBPA 双突变或单突变的急性髓系白血病相关基因突变情况及临床意义分析	何金媛(68)
41. The downregulation of circ_0059707 in acute myeloid leukemia inhibits cell growth and increases apoptosis by up-regulating miR-1287-5p	马吉春(68)
42. Predicting the Influence of Circ_0059706 Expression on Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia using Classical Statistics and Machine Learning	马吉春(69)
43. 不同积分系统预测伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病患者疗效和预后的比较.....	赵利东(70)
44. Bcl-2 抑制剂维奈克拉联合去甲基化药物治疗在 8 例老年急性髓系白血病中的疗效观察	颜春霞(70)
45. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤一例及文献复习.....	邹志建(71)
46. 2 例 ETV6:ACSL6 融合基因在髓系恶性肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多的报道:t(5;12)或 正常核型	张婷婷(72)
47. Analysis of clinical characteristics of chronic neutrophilic leukemia complicated with monoclonal gammopathy of undetermined significance	高家沛(73)
48. Prognostic analysis of clinical data of patients with acute myeloid leukemia with FLT3 gene mutation	陈 洋(74)
49. 非青少年和年轻成人急性髓细胞白血病中 TARP 与 FLT3 突变相关	史玉叶(75)
50. 乳腺癌治疗相关性血液恶性肿瘤 13 例临床分析并文献复习	杨海飞(75)
51. Ph 样急性淋巴细胞白血病 9 例临床分析并预后评估	陆天宇(76)
52. 地西他滨联合 HAG 预激方案诱导缓解治疗难治性急性髓系白血病 21 例分析	贾 韬(76)
53. D-CAG 方案治疗 ≥70 岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察	洪 鸣(77)
54. 含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 29 例临床疗效观察	洪 鸣(78)
55. 去甲基化药物联合标准剂量 IA 方案诱导治疗年轻初治 AML 的临床疗效研究	洪 鸣(78)
56. 影响儿童急性白血病发病的相关因素分析.....	薛连国(79)
57. 羟基脲治疗的原发性血小板增多症转化为纯红白血病一例并文献复习.....	张立莹(79)
58. 小剂量地西他滨联合 HAG 方案治疗 MDS/MPN 的临床研究	陈 智(80)
59. 维奈克拉治疗老年继发性纯红细胞白血病 1 例及文献复习.....	吴源兵(81)
60. 白消安与大剂量伊达比星预处理方案联合自体造血干细胞移植用于低中危急性髓系 白血病患者缓解后治疗与中大剂量阿糖胞苷巩固方案的疗效比较.....	洪 鸣(81)
61. 去甲基化药物联合塞利尼索治疗 MDS 伴 TP53 双等位基因突变	宫跃敏(82)
62. 1 例红细胞肉瘤的临床资料分析并文献复习	张盈盈(83)
• 各类贫血的诊断与治疗 •	
1. 艾曲泊帕联合强化免疫治疗老年重型再生障碍性贫血	柴星星(84)
2. 急性造血功能停滞 1 例报告	谢 婷(84)
3. Retrospective single center study evaluating the efficacy of Eltrombopag plus cyclosporine A in transfusion-dependent non-severe aplastic anemia	查 菁(85)
4. GPI 基因突变致葡萄糖磷酸异构酶缺乏症 1 例报告并文献复习	万 艳(85)

5. 新发 ALAS2 突变致 X 连锁铁粒幼细胞贫血 1 例	宫跃敏(86)
6. IST 联合艾曲泊帕治疗初治重型再生障碍性贫血真实世界研究 —— 超过 6 个月的结果	李瑞鑫(87)
• 骨髓瘤的诊断与治疗 •	
1. 重组人血小板生成素治疗多发性骨髓瘤治疗相关血小板减少药物管理	陆益龙(88)
2. PFKFB4 促进多发性骨髓瘤对缺氧微环境的适应	杨洁(88)
3. 初诊伴有髓外病变多发性骨髓瘤患者的风险预测模型	李雅婷(89)
4. LINC00475 在多发性骨髓瘤中的表达与临床意义	卢玲(90)
5. C 反应蛋白/白蛋白比值在多发性骨髓瘤患者中的预后价值	黄春群(90)
6. 苯达莫司汀为主方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析	王婧(91)
7. CD200 在初诊多发性骨髓瘤患者中的表达及临床意义	左依凡(91)
8. 双克隆型多发性骨髓瘤 1 例报告并文献复习	吴琼(92)
9. 伴 t(8;22) 的多发性骨髓瘤患者的临床及实验室特点研究	龚盈盈(92)
10. 一项来自真实世界的研究: 基于环磷酰胺为主的维持治疗方案在初发未经移植的多发性 骨髓瘤中的探索	赵茜(93)
11. 泊马度胺、环磷酰胺和地塞米松治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的临床研究	庄万传(94)
12. 多发性骨髓瘤; 泊马度胺; 环磷酰胺; 疗效; 安全性	庄万传(95)
13. 安罗替尼克服硼替佐米耐药有效治疗多发性骨髓瘤	岳延华(95)
14. CD47 单抗克服硼替佐米耐药有效治疗多发性骨髓瘤	岳延华(96)
15. 血小板闭合时间对复发/难治性多发性骨髓瘤 CAR-T 细胞治疗疗效的预测作用	陈伟(97)
16. Comparison of Clinical Features of Multiple Myeloma with Paraosseous and Extraosseous Plasmacytoma in the Era of Novel Drugs	周迪(97)
17. 改良的 PCD 方案治疗老年多发性骨髓瘤疗效观察	朱贵华(98)
18. 来那度胺维持治疗多发性骨髓瘤 49 例	朱贵华(99)
19. 初诊多发性骨髓瘤合并 PT、TT 极度延长一例并原因分析	王飞(99)
20. 一例多发性骨髓瘤化疗后合并肝静脉闭病的护理体会	许梦(100)
21. PRC1 基因在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义	徐嘉轩(101)
22. 复发难治性多发性骨髓瘤患者接受嵌合抗原受体 T 细胞输注后细胞因子释放综合征与 长期预后的相关性研究	曹江(102)
23. 使用 R2-ISS 分期评估多发性骨髓瘤细胞高危遗传学异常及其对疗效和预后的影响	施春燕(103)
24. 初诊髓外多发性骨髓瘤的临床特征、疗效及预后分析	孙晶晶(104)
25. 回顾性分析多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及其对疗效和预后的影响	施春燕(105)
26. 基于含来那度胺的方案对多发性骨髓瘤患者疗效、预后及安全性影响	田雨露(106)
27. 抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞治疗超高危复发/难治性多发性骨髓瘤 1 例	于迪(107)
28. Integrated analysis of a two-gene prognostic signature based on m6A regulators for multiple myeloma	王晶(107)
29. 初诊多发性骨髓瘤的基因突变与临床特征和预后的关系分析	杨海玲(108)
30. Successful treatment in a patient with POEMS syndrome by anti-B cell based regimen	周鹭(109)

31. 多发性骨髓瘤患者 NLR 水平与 T 淋巴细胞亚群的相关性及对肾功能的影响	凌逸鹏(109)
32. Association between baseline Controlling Nutritional Status score and clinical outcomes of patients with multiple myeloma	周新(110)
33. 多发性骨髓瘤并化脓性脑膜炎误诊为多发性骨髓瘤中枢浸润 1 例	关朝阳(110)
34. 免疫球蛋白异常升高为首诊的 IgG4 相关性疾病并发卵巢恶性肿瘤 1 例	邵晓雁(111)
35. Cancer cell and Platelet cell Biomimetic Nanoparticles for Targeted Delivery of Proteasome Inhibitor bortezomib to Multiple Myeloma	高广涛(112)
36. Molecular characteristics and clinical significance of circulating plasma cells in multiple myeloma	夏园(112)
37. 低 T3 综合征对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响	张珏(113)
38. 多发性骨髓瘤驱动基因的筛选	李炳宗(113)
39. Multiple myeloma with high expression of SLC7A11 is sensitive to erastin-induced ferroptosis	庄文卓(114)
40. Anwulignan is a Potent Therapeutic Agent Against Multiple Myeloma	张馨芸(115)
• 淋巴瘤的诊断与治疗 •	
1. 原发性睾丸淋巴瘤的临床特征及预后评分系统的建立	蒋钰雯(117)
2. 伴有单克隆免疫球蛋白血症的初诊淋巴瘤患者临床特征分析	范洪明(117)
3. Nomograms for predicting overall survival and disease-specific survival of adult patients with primary ocular adnexal lymphomas: a SEER database retrospective analysis	何杰(118)
4. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤重叠发生两例	贺白(118)
5. 伴单克隆 IgM 增高的淋巴结边缘区淋巴瘤一例并文献复习	蔡伟欣(119)
6. Toll 样受体 8 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的表达及临床意义	蔡伟欣(120)
7. 地西他滨在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用及其机制研究	张琳琳(121)
8. 基于血小板膜包裹的纳米载药体系增强抗肿瘤免疫应答的作用研究	左华芹(122)
9. 改良 SMILE 方案治疗儿童 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤 8 例疗效安全性分析	李健(123)
10. 原发中枢神经系统淋巴瘤相关差异基因分析	徐喜慧(123)
11. 超声造影精确引导穿刺诊断淋巴瘤伴坏死	朱森(124)
12. 南蛇藤提取物促 Burkitt 淋巴瘤凋亡机制研究	朱森(124)
13. 原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤伴继发中枢神经系统弥漫大 B 细胞瘤 1 例	林国强(124)
14. 关于原发性腮腺淋巴瘤的临床特点及预后影响因素的研究	林艳(125)
15. 西达本胺联合阿霉素抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)作用机制研究	殷运燕(126)
16. 纵膈原发性 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习	冷加燕(127)
17. 维奈克拉联合化疗治疗 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤一例	王力(127)
18. Higher levels of peripheral blood circulating CD34+ cells are associated with poor clinical characteristics and prognosis in lymphoma patients	周东明(128)
19. RAC1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的作用研究及临床风险预测模型的构建	吴雪(129)
20. 一项关于外周 T 细胞淋巴瘤预后因素分析的单中心研究及风险模型的构建	黄蓉(130)
21. 预后营养指数、控制营养状况对外周 T 细胞淋巴瘤患者预后的影响:单中心分析	金楠(131)
22. IgG 型淋巴瘤浆细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习	陈娟(131)
23. Venetoclax-based combination therapy in R/R DLBCL patients with failure of CAR-T	

therapy	朱颖(132)
24. 不一致性淋巴瘤的临床特征分析	夏园(134)
25. 伴 JAK3 基因突变的肝脾 T 细胞淋巴瘤一例并文献复习	颜婉惠(134)
26. BTK 抑制剂治疗复发难治套细胞淋巴瘤一例	钱震(135)
27. 外周血单核细胞计数及淋巴细胞/单核细胞比值在 MALT 淋巴瘤中的预后意义	商春雨(135)
28. 靶向治疗联合自体造血干细胞移植治疗伴有 CD79B/MYD88/P53 突变的复发/难治中 淋巴瘤一例	吕成兰(136)
29. 伴有幽门螺杆菌和既往乙型肝炎病毒感染的原发性肝 MALT 淋巴瘤一例并文献复 习	刘心意(137)
30. 肠型 T 淋巴瘤的临床特征及预后分析	高文菁(138)
31. 苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)一线治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋 巴瘤的真实世界研究	杜凯欣(138)
32. Analysis of The Risk of Developing Second Primary Tumor in Lymphoma Patients: A Population-Based Retrospective Study	刘灵娟(139)
33. 真实世界 CLL/SLL 患者一线服用伊布替尼有效性及安全性分析	商春雨(140)
34. B7-H5 促进套细胞淋巴瘤的细胞增殖并降低肿瘤的化疗敏感性	张巍(141)
35. MYC expression analysis and prognosis value in transformed follicular lymphoma	杜凯欣(142)
36. Metronomic chemotherapy for indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract	刘海玲(143)
37. Effect of radiotherapy on survival in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a population-based analysis 2010-2018	刘海玲(143)
38. Low T3 Syndrome as a predictor of poor outcomes in patients with follicular lymphoma	薛连国(144)
39. CONUT 与 PNI 评分在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后中的作用研究	张宜婧(145)
40. 18 例浆母细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析	徐勇(146)
41. 如何在 I/II 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中对 POD24 进行危险分层	邢彤瑶(146)
42. 伴 IGH-CCND3 融合基因的弥漫大 B 细胞淋巴瘤一例并文献复习	何川(147)
43. 一项泽布替尼联合利妥昔单抗、来那度胺、CHOP(ZR2-CHOP)治疗初诊非生发中心 起源型弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的临床研究结果	朱华渊(148)
• 血栓与出血性疾病的基础与临床 •	
1. 5 例遗传性血栓性血小板减少性紫癜临床诊治与文献复习	殷杰(150)
2. 血小板输注在成人免疫性血小板减少症患者的治疗中缺乏有效性:一项来自真实世界 的研究	杨蕾(150)
3. 血友病患者家庭自我注射治疗现状调查与研究	伍淇子(151)
4. 川芎嗪靶向 P2ry1 和 P2ry12 受体发挥抗血小板聚集作用的研究	马硕(152)
5. 健康教练技术在血友病患者家庭注射管控效果中的研究	吴玉梅(152)
6. 免疫性血小板减少症住院期间穿刺后皮肤瘀斑的原因分析与对策研究	赵素芳(153)
7. 原发性骨髓纤维化患者右心功能减退临床指标研究	柴星星(153)
8. SIRT1 介导的内皮损伤在移植后血栓性微血管病发病过程中的作用机制研究	杨萌(153)
9. 低剂量预防治疗对成人重型血友病 A 患者关节功能保护的疗效评价	孙梅(155)

10. 三种方案治疗重症原发免疫性血小板减少症的短期疗效、安全性及成本—效果分析
..... 周芬芬(155)
11. 凝血指标联合 TEG 检测对急性早幼粒细胞白血病出血风险的评价作用 孙 幸(156)
12. 狼疮抗凝物所致凝血异常及 VIII/IX 抑制物一例报告并文献复习 沈连军(157)
13. 艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗 ITP 王 莹(157)
14. 05 例血栓性血小板紫癜患者的临床特征和预后分析 何静怡(158)
15. 阿伐曲泊帕在移植后血小板减少中的治疗 周 萌(159)
16. 慢性粒单核细胞白血病患者经抗感染治疗后出现凝血异常 1 例并文献复习 方慧子(159)
17. 以肺栓塞、纤溶亢进及胸腔、心包积液为首发症状的肺癌 1 例报告 高文菁(160)
18. Severe hemorrhage complicated with acute multiple cerebral infarction in a patient with
thrombocytopenia caused by chemotherapy 周荣富(160)
19. 以全血细胞减少、原发纤溶亢进为首表现的转移癌 1 例 周荣富(161)

• 血液学临床与基础研究 •

1. Inhibition of interleukin—1 receptor—associated kinase 1 decreases acute graft—versus—
host disease while preserving graft—versus—lymphoma effect in mice 潘 彬(163)
2. Combination of Mesenchymal Stem Cell and Endothelial Progenitor Cell Infusion
Accelerates Injured Intestinal Repair by Regulating Gut Microbiota after Hematopoietic
Cell Transplantation 朱升云(163)
3. Assessment of oral cipro 84308234 in impaired gut barrier integrity on gut bacteria in mice
..... 朱升云(164)
4. RNA—seq 分析下调 AURKB 对 MARIMO 细胞存活相关的信号通路的影响 于翔茹(165)
5. Stromal cells attenuate imatinib cytotoxicity on Philadelphia chromosome— positive
acute lymphoblastic leukemia cells by activating Wnt/Ca2+/NFAT signaling via
upregulating FZD8 张焕新(166)
6. The acetyltransferase KAT5 inhibitor NU 9056 promotes apoptosis and inhibits
JAK2/STAT3 pathway in extranodal NK/T cell lymphoma 徐林艳(166)
7. Dimethyl fumarate inhibits antibody—induced platelet destruction in immune
thrombocytopenia mouse 桂 翔(167)
8. 血清白蛋白和尿素氮水平在新诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后中的意义 刘亚姣(168)
9. AKT mediates 8p11 myeloproliferative syndrome caused by TPR—fibroblast growth
factor receptor 1 fusion gene 李 锋(169)
10. 多壁碳纳米管加速小鼠白血病的发生 朱 颖(170)
11. 二甲双胍通过上调肿瘤细胞内源性 TRAIL 表达促进多发性骨髓瘤细胞凋亡 周卢琨(170)
12. 转录因子 KLF2 通过调控 SOCS3 的转录介导 JAK2/STAT3 通路抑制急性髓系白血病
糖酵解及恶性增殖 安竞男(171)
13. 外周血淋巴细胞比值在血细胞减少性疾病鉴别诊断中的价值 徐岳一(172)
14. MicroRNA—143—3p 抑制 KAT6A 的表达、抑制白血病细胞的增殖 徐 丹(173)
15. Myeloid—derived suppressor cells suppress multiple myeloma cells by increasing
phosphorylated STAT3 and ROS level in vitro 周 敏(174)
16. Effects of the PLK4 inhibitor Centrinone on the biological behaviors of acute myeloid
leukemia cell lines 穆星如(174)
17. ROBO4 inhibits irradiation—induced microvascular permeability, endothelial to

- mesenchymal transition, and improves hematopoietic reconstitution
 Seyram Yao Adzraku(175)
18. PEDF reduces malignant cells proliferation and inhibits the progression of myelofibrosis
 in myeloproliferative neoplasms 李艳杰(176)
19. Effect Of Combined Infusion With EPC On Vascular Endothelial Injury During Acute
 Graft—Versus—Host Disease 王维维(177)
20. 套细胞淋巴瘤伴乳酸酸中毒 1 例并文献复习 湛廷妹(178)
21. CCL5 overexpression predicts the clinical implication and prognosis in acute myeloid
 leukemia 夏培慧(178)
22. Distinct associations of NEDD4L expression with genetic abnormalities and prognosis
 in acute myeloid leukemia 周静东(179)
23. Comprehensive analysis of SPAG1 expression as a prognostic and predictive biomarker
 in acute myeloid leukemia by integrative bioinformatics and clinical validation ... 谷雨(180)
24. MDS 微环境对巨噬细胞生物学特性的影响 杨斐斐(181)
25. 血浆外泌体来源的 has—circ—0006123 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的差异表达及其意义
 刘娟(181)
26. 生信分析筛选多发性骨髓瘤缺氧微环境相关的关键基因 王飞(182)
27. 慢性再生障碍性贫血患者的肠道微生物组学分析 李峻(183)
28. 伴 CALR 和 MPL 双突变的骨髓增殖性肿瘤的临床特点研究 张启国(184)
29. 粪肠球菌通过产生肉豆蔻酸促进 T 细胞介导 aGvHD 的机制研究 杨萧天(184)
30. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发第二原发肿瘤的临床特点及生存情况研究 林艳(185)
31. Front—line rabbit—ATG bssed immunosuppressive therapy combined with eltrombopag
 in na 81308 A bterly patients with severe aplastic anemia 柴星星(186)
32. 单中心 555 例成人噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的病因研究 张菁(187)
33. Clinical significance of down—regulated LPCAT1 expression in acute myeloid leukemia
 陈芹(188)
34. 急性早幼粒细胞白血病双诱导过程中两次分化综合征且以剧烈腹痛为首发临床表现
 一例并文献复习 卞梅茹(188)
35. 嵌合性抗原受体 T 细胞疗法桥接自体干细胞移植在急性淋巴细胞白血病患者中的安全性
 及有效性分析 邱艳(189)
36. 19 例血液恶性肿瘤合并脑血管病变病例分析 韦卫萍(190)
37. (S)—10—羟基喜树碱抑制急性髓系白血病细胞增殖的机制研究 马邦云(191)
38. Eltrombopag in the treatment of severe chemotherapy induced thrombocytopenia in
 malignant solid tumor as an alternative for recombinant human thrombopoietin /
 interluekin—11—refractory thrombocytopenia ;a retrospective single —centre study in China
 查菁(191)
39. 基于网络药理学探索升麻治疗多发性骨髓瘤的分子机制 马邦云(193)
40. 65 例获得性噬血细胞综合征临床特点及预后影响因素研究 杨浩男(193)
41. 再生障碍性贫血伴 CSF3R 基因突变发生克隆演变的临床研究 黄菲(194)
42. 黄芩素联用阿霉素抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)作用机制 邵智琴(195)
43. FISH 和基因芯片检测 1q21 扩增在初治多发性骨髓瘤患者中的临床意义 尤红英(195)
44. 一种新型免疫机制介导的小鼠 SAA 模型的建立及特征 郑红慧(196)

45. CD47 在髓外多发性骨髓瘤的表达及临床意义 孙晶晶(197)
46. 克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉治疗复发/难治急性白血病:一项单中心 II 期
临床研究 李岩岩(198)
47. Histone methyltransferase G9a promotes the proliferation of diffuse large B-cell
lymphoma cells by silencing the tumor suppressor gene PTEN 徐佩(199)
48. Prognostic biomarker TRAIP and its correlation with immune infiltrates in Diffuse
Large B Cell Lymphoma 杜心怡(200)
49. 外周血 CD64 指数与 C 反应蛋白在恶性血液病合并细菌感染患者诊断中的价值 ... 方悦之(201)
50. CircRIC8B is involved in the progression of chronic lymphocytic leukemia by regulating
the lipid metabolism through miR-199b-5p /LPL axis 伍紫娟(201)
51. 在 NPM1 突变背景下 PTPN11 突变在急性髓系白血病中的发生率及临床意义 刘洁(203)
52. 分析多发性骨髓瘤中的 IgH 重排 刘锦雯(204)
53. 去甲基化药物治疗老年急性髓系白血病的疗效、预后及实验研究 徐敏(204)
54. 抑制铁死亡发生促进巨核细胞分化和血小板产生 宋宝全(205)
55. 综合分析伴 RUNX1-RUNX1T1 或 CFBF-MYH11 融合基因的急性髓细胞白血病
患者的基因突变谱 秦伟(205)
56. 降低预防性血小板输注剂量应用于化疗后血小板减少症患者的效果研究 沈奕新(206)
57. 基于营养状态的多发性骨髓瘤长期预后因素分析及临床应用 马柯娃(206)
58. 两个简易预后模型在初诊多发性骨髓瘤中的比较及应用 叶鉴南(207)
59. t(8;21)急性髓系白血病患者 CSF3R 基因突变分析 崔苗(207)
60. CMML 患者二次移植后并发人细小病毒 B19 系统性感染病例报道一例 任永亚(208)
61. RUNX1 基因突变急性髓系白血病的分子学特点 李青芸(208)
62. 达沙替尼治疗 CML 继发胸腔积液转氟马替尼病例及文献复习 刘红(209)
63. TET2、IDH1 基因突变在老年急性髓系白血病中的研究 魏计锋(210)
64. TP53 突变的原发性骨髓增生异常综合征患者的临床特征及预后转归 张丽娟(210)
65. Clinical significance of prognostic nutritional index in myelodysplastic syndrome
..... 陈月(211)
66. Identification of three immune molecular subtypes associated with immune profiles,
immune checkpoints, and clinical outcome in multiple myeloma 高广涛(212)
67. 免疫性血小板减少症发生艾曲泊帕治疗相关动脉血栓形成一例并文献复习 陶红(212)
68. m6A 修饰的环状 RNA circTET2 通过结合 HNRNPC 促进慢性淋巴细胞白血病脂肪酸
氧化及疾病进展过程 伍紫娟(213)
69. 基于炎症评分的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者新预后模型的建立 刘亚姣(214)
70. XPO1 基因突变的慢性淋巴细胞白血病临床特征及预后研究 许张娣(214)
71. 中国华氏巨球蛋白血症患者免疫球蛋白重链序列的克隆性分析 汤菁(215)
72. Integrative Analysis of Enrichment and Prognostic Value of Ferroptosis-related
Genes and Pathways in Multiple Myeloma 庄文卓(216)
73. Clinical significance of prolymphocytes in Chinese patients with chronic lymphocytic
leukemia including those treated with BTK inhibitors 邢凌霄(216)
74. 33 例 IgA 型多发性骨髓瘤患者临床特征与预后关系分析 张权斌(218)
75. scRNA-seq and imaging mass cytometry analysis reveals the tumor microenvironment
remodelling in the progression of AITL 金晖(219)

76. NOTCH 通路突变在伴有乙型肝炎病毒感染的初诊 CLL/SLL 患者的预后意义	李悦(220)
77. EBV-miR-BART5-5p 通过靶向细胞质中的 p53 非依赖途径在 EB 病毒阳性淋巴瘤中发生作用	王伟婷(220)
78. 低风险骨髓增生异常综合征相关噬血细胞综合征一例诊治	李晓莉(221)
• 造血干细胞移植 •	
1. 序贯双次自体干细胞移植在高危复发骨髓瘤患者中的应用	余先球(223)
2. 淋巴瘤及骨髓瘤患者自体外周造血干细胞动员相关影响因素分析	余先球(224)
3. 两种剂量依托泊苷联合 G-CSF 动员自体造血干细胞有效性及安全性分析	余先球(224)
4. Prevents activation of caspase-1 in a Mouse Model of graft versus host disease	陈伟(225)
5. 后置环磷酸胺在恶性血液病异基因造血干细胞移植 GVHD 预防中的临床应用	陶善东(226)
6. 4 例联合小剂量 PT-CY 预防 GVHD 的亲缘半相合造血干细胞移植患者移植后泌尿系统潜伏 BK 病毒激活	余先球(226)
7. 聚焦解决护理模式对造血干细胞移植患者心理韧性、癌因性疲乏及应对方式的效果研究	韩雪(227)
8. 预见性护理在美法仑预处理造血干细胞移植患者中的应用	冯媛媛(227)
9. 粪菌移植治疗激素耐药肠道移植宿主病 11 例临床观察	杨萧天(228)
10. 营养风险筛查与造血干细胞移植预后评估的关系分析	郝子怡(228)
11. 急性肾损伤显著缩短外周血单倍体造血干细胞移植的生存期	朱晗(229)
12. 供受者 MDR1 基因多态性与异基因造血干细胞移植后临床结局及预后生存的关联性研究	朱晗(230)
13. 1 例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理	胡文静(231)
14. 1 例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理体会	胡文静(231)
15. 7 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤行自体造血干细胞移植桥接 CAR-T 细胞治疗的护理	鲍增卫(231)
16. 小剂量 TBI 联合克拉屈滨、白消安、阿糖胞苷、ATG 预处理方案治疗成人髓系恶性肿瘤疗效分析	郭嫣婷(232)
17. PD-1 单抗联合阿扎胞苷治疗 AML 移植后髓外复发 1 例伴文献复习	王秒(233)
18. 单份非血缘脐血移植治疗老年 CMML1 例	冷加燕(234)
19. 双份非血缘脐血移植治疗成人重型再生障碍性贫血 1 例	冯媛(234)
20. 14 例 NPM1 基因突变阳性骨髓增生异常综合征患者异基因造血干细胞移植预后分析	王依(234)
21. 14 例急性髓系白血病患者自体造血干细胞移植生存分析	张兵(235)
22. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in R/R B-NHL patients with disease progression after CAR-T therapy	丛萌雅(236)
23. 血浆置换联合利妥昔单抗治疗 DSA 阳性单倍型造血干细胞移植受者的疗效与安全性	司叶俊(238)
24. 异基因外周血干细胞移植后难治性巨细胞病毒再激活的危险因素及预后	朱晗(238)
25. 异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征临床及预后分析	黄一虹(239)
26. Belinostat 调节的树突状细胞对小鼠 GVHD 和 GVL 作用的研究	黄一虹(240)
27. Features of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus reactivation in acute leukemia patients after haplo-HCT with myeloablative ATG-containing conditioning regimen	茹煜华(241)

28. 单倍体脐血移植在恶性血液病中的应用:系统性回顾与 Meta 分析	丁亦扬(243)
29. 自体移植与单倍体供体移植在急性白血病患者中疗效对比的系统性回顾与 Meta 分析	朱锦锦(244)
30. 一例人类白细胞抗原抗体(HLA-Ⅱ)强强阳性患者行异基因造血干细胞移植植入成功的护理	周锡慧(244)
31. HLA- Loss 是影响造血干细胞移植术后复发患者治疗疗效的重要影响因素	张婷婷(245)
32. 自体造血干细胞移植在华氏巨球蛋白血症治疗中的作用	王 骏(246)
33. 一例大体重急性髓系白血病患者行双份脐带血干细胞移植并文献复习	张 凡(247)
34. 伴 SET-NUP214 融合基因急性白血病异基因造血干细胞移植疗效分析	夏 晶(248)
35. 单倍体造血干细胞移植是否联合无关脐血输注在重型再生障碍性贫血中的比较:一项多中心研究成果	沈耀耀(249)
36. HLA-mismatched micro-transplantation as post-remission treatment compared to autologous hematopoietic stem cell transplantation or consolidation with single agent cytarabine for favorable or intermediate risk acute myeloid leukemia	陶善东(250)
37. 西罗莫司治疗造血干细胞移植后 Evan's 综合征 1 例报告	李东洋(251)
38. Comparison of multiple treatments in the management of transplant-related thrombotic microangiopathy: A network meta-analysis.	杨静怡(251)
39. 基因编辑对造血干细胞功能的影响及其潜在风险	任泽民(252)
40. Zanubrutinib combine with DLI and anti-CD20 Treatment of Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation—A Case Report.	王子妍(253)
• 其他 •	
1. 64 例恶性血液病伴侵袭性真菌病的危险因素分析	余正平(254)
2. 中青年非霍奇金淋巴瘤患者阶段性锻炼自我效能与疲乏、体力活动之间的相关性研究	张田格(254)
3. 白血病患者癌因性疲乏的影响因素及护理对策分析	田春英(255)
4. 血管内皮生长因子与弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效及预后的相关性研究	周 航(255)
5. 淋巴结转移性低分化癌继发意义未明的单克隆丙种球蛋白病一例及文献复习	邹志建(256)
6. 基于营养状态的多发性骨髓瘤长期预后因素分析及应用	马柯娃(257)
7. 负担对淋巴瘤化疗患者照顾者生活质量的影响:社会支持的中介作用	陈夏瑜(258)
8. 浆母细胞性淋巴瘤继发急性髓系白血病伴中枢侵犯一例	周怡芳(258)
9. 淋巴瘤合并间质性肺炎临床分析	潘 琪(259)
10. 奥雷巴替尼治疗个案报道	张 硕(260)
11. 阿扎胞苷治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤两例报告并文献复习	王玲玲(261)
12. 中青年非霍奇金淋巴瘤患者健康体适能现状及影响因素分析	张田格(262)
13. 5 例血液系统患者嵌合抗原受体 T 细胞治疗后同时并发 CRS 及 CRES 的护理	孙 晗(262)
14. 心智觉知干预模式对 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤患者心理状况及创伤后成长的影响	何莉丽(263)
15. 预见性护理对白血病患者癌因性疲乏和胃肠道反应的影响观察	陈雪红(264)
16. 多元化护理干预对初治急性白血病患者全身感染的预防作用探讨	门媛媛(264)
17. 针对性护理对急性白血病患者化疗后肛周感染的影响	田 甜(265)
18. 皮下注射联合康惠尔溃疡贴在硼替佐米注射部位的效果观察	刘玉萍(265)

19. 奥妥珠单抗治疗复发和难治性恶性淋巴瘤输注不良反应的回顾性分析 何 娜(266)
20. 一体化延续性护理对多发性骨髓瘤患者效果的影响分析 荣 义(266)
21. T 淋巴母细胞淋巴瘤伴费城染色体阳性急性髓系白血病一例报告并文献复习 陈浩月(267)
22. The induction of HMGB1 release by LPS stimulation in THP-1 and RAW264.7 cells
..... 陈 伟(267)
23. CAR-T 治疗桥接异基因造血干细胞移植治疗复发难治性急性淋巴细胞白血病的护理
..... 周 婷(268)
24. 阿扎胞苷联合 BCL-2 抑制剂治疗老年急性髓系白血病的不良反应的观察及护理
..... 毛燕琴(269)
25. 嗜麦芽窄食单胞菌致 1 例复发难治多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗后重症感染的救治体会
..... 曾 慧(269)
26. 多西环素对 MC3T3 - E1 细胞的成骨分化的影响及机制 李海璐(270)
27. Swollen inguinal lymph nodes with low fever and night sweats;Diagnosis and treatment
of a case of cat-scratch disease lymphadenitis with sinus formation 朱 森(271)
28. 有氧运动训练对 CD19/CD22CAR-T 治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者肺功能的影响
..... 冯艳艳(271)
29. 增强型透明贴与优洁外贴预防血液科患者骶尾部压力性损伤的效果观察 肖 青(272)
30. 个体化健康教育在急性白血病护理中的应用价值及对生活质量的影响 肖 青(273)
31. 溶血性贫血、血小板减少伴 NBAS 基因突变一例并文献复习 严 琦(273)
32. 全程优质护理模式在外周血造血干细胞采集管理中的效果研究 邱媛媛(274)
33. 护士主导多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药管理方案的构建研究 黄 婷(274)
34. 基于 SEER 数据库分析社会经济学地位对多发性骨髓瘤患者发病率和生存率的影响
..... 徐嘉轩(275)
35. 改良式正念减压法对白血病化疗患者自我超越及复发恐惧的影响 杨 敏(276)
36. 亲情陪护在骨髓移植手术患者中的应用 杨 敏(276)
37. 以语义图示工具为基础健康教育对住院血液科患者跌倒的防控效果 张 艳(277)
38. 基于免疫相关基因构建多发性骨髓瘤患者预后风险模型 徐嘉轩(277)
39. 一例初治 AML 患者合并 DIC 的临床高危因素分析及护理应对 吴 宇(278)
40. 基于改良版患者主观整体评估量表的营养干预在白血病化疗患者中的应用 孙丽丽(278)
41. BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者的右心功能损伤评估指标研究 柴星星(279)
42. MPN10 评分在骨髓纤维化中的应用 柴星星(279)
43. 原发性骨髓纤维化患者芦可替尼治疗前后 CD 34+ 细胞水平变化及临床意义 柴星星(280)
44. 单倍体造血干细胞移植供者健康指导体会 常海亚(280)
45. 恶性血液病患者化疗后骨髓抑制期入住层流床的护理观察及体会 蔡先勤(281)
46. 主动脉夹层相关慢性弥散性血管内凝血一例并文献复习 张 军(281)
47. 品管圈活动在降低血小板低下的血液病患者 PICC 穿刺点持续性渗血发生率中的运用
..... 于友欢(282)
48. 静注巨细胞病毒人免疫球蛋白(CMV-IVIG)联合抗病毒治疗移植后巨细胞病毒感染
临床分析 张兴霞(283)
49. 染色体 5q- 异常合并 JAK2 突变 1 例病例报告 杨 磊(283)
50. 阿扎胞苷治疗不典型慢性粒细胞白血病 1 例病例报告 马玉娟(284)
51. 赋能健康教育对血液肿瘤 PICC 使用患者自我管理能力及生活质量的影响 王 敏(285)

52. FMEA 模式在降低白血病患者 PICC 穿刺点持续性渗血发生率中的应用	王文雅(285)
53. 朗格汉斯组织细胞增多症累及淋巴结、扁桃体、腮腺伴文献复习	岳俊帅(286)
54. 肺部感染的血液肿瘤与非血液肿瘤患者支气管肺泡灌洗液二代测序病原检测的对比研究	陆雯萍(287)
55. 原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤缓解后继发急性早幼粒细胞白血病一例并文献复习	高玲(288)
56. 多发性骨髓瘤合并带状疱疹临床特征分析	王丽霞(288)
57. 外周静脉留置针护理质量敏感指标的构建	李寻飞(289)
58. 1 例急性早幼粒细胞白血病行颅脑钻孔术患者的护理	张丹(289)
59. 骨髓坏死综合征的临床特征、误诊分析及预后研究	黄一虹(290)
60. 达雷妥尤单抗在复发难治多发性骨髓瘤中的用药护理	朱婷(291)
61. 血液肿瘤患者两种中心静脉置管方式疗效及安全性比较	凌逸鹏(291)
62. Physical fitness, physical activity, and fatigue in patients with lymphoma during chemotherapy	张田格(292)
63. 基于疾病风险评估模型的血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表的构建	韩世钰(293)
64. 血液肿瘤患者病情变化风险评估工具的范围综述	韩世钰(293)
65. 血液病感染患者的凝血功能、内皮细胞损伤、炎症因子的相关性研究及临床意义	毛建平(294)
66. The prognostic role of platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with Myelodysplastic syndromes: A retrospective cohort study	卢传洋(294)
67. 控制营养状态评分在骨髓增生异常综合征中的预后价值	陈秋妮(295)
68. 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤伴干燥综合征一例并文献复习	马晶晶(296)
69. 血液病患者合并阿萨希毛孢子菌菌血症 1 例及相关文献回顾	王婧婧(296)
70. POT1 突变的慢性淋巴细胞白血病临床特征及突变研究	贝丽叶(297)
71. 以血细胞减少及骨髓广泛浸润为首要表现的腺泡状横纹肌肉瘤病例一例	唐翰宁(298)
72. 以多发性骨破坏为显著特征的老年戈谢病 1 例—附见新的基因突变位点	秦姝超(298)
73. 多发性骨髓瘤中细胞焦亡基因相关预后模型的建立及评估	徐嘉轩(299)
74. 康替唑胺长程治疗高龄白血病合并多器官功能不全患者的肺部感染	张晓艳(299)
75. 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物的输注反应导致血降钙素原升高	薛小凤(300)

DNA 甲基化诱导 SLC22A3 沉默提示 急性髓系白血病不良预后

谷雨*、钱军

镇江市第一人民医院

目的:本研究通过二代测序筛选了急性髓系白血病(AML)中一些异常高甲基化的基因(包括 SLC22A3)。SLC22A3 基因编码一种属于 SLC22A 家族的有机阳离子转运蛋白,该蛋白对药物转运和解毒至关重要。有研究报道 SLC22A3 在多种实体肿瘤中显著下调,并与肿瘤进展和不良预后有关。然而,目前还没有关于 SLC22A3 在 AML 中发挥作用的机制研究。AML 是成人最常见的急性白血病,长期生存率低,许多患者在常规临床治疗后仍会复发。因此,有必要进一步研究其发病机制,探索其潜在的治疗相关分子靶点。本研究旨在探讨 DNA 甲基化对 SLC22A3 表达水平的调控及其在 AML 发生发展中的临床意义。

方法:选取 336 例急性髓系白血病(AML)患者外周血(PB)和骨髓(BM)标本(其中新发急性髓系白血病 271 例,诱导治疗后完全缓解(CR)患者 66 例,复发患者 24 例),新发 MDS 患者 93 例,健康供者 45 例。采用简并亚硫酸氢盐测序(RRBS)检测 4 例健康供体和 4 对 MDS-sAML 患者的差异甲基化基因。采用靶向亚硫酸氢盐测序法、实时定量甲基化特异性 PCR(real-time quantitative Methylation-specific PCR, RQ-MSP)和实时定量 PCR(real-time quantitative PCR, RQ-PCR)检测 SLC22A3 基因的甲基化态势和表达情况。进一步分析 SLC22A3 高甲基化与 SLC22A3 低甲基化患者 SLC22A3 甲基化的临床意义及预后相关性。来自 TCGA、GEO 和 OHSU(beat AML)的数据被用作辅助筛选和验证。另外,我们在 8 个白血病细胞系、2 个自建的耐药白血病细胞系以及 4 个 AML 患者原代细胞中研究了 SLC22A3 对去甲基化药物 5-aza-2'-deoxycytidine, DAC)发挥抗白血病作用的影响。

结果:AML 患者 SLC22A3 甲基化水平明显高于正常对照组和 MDS 患者($P < 0.0001$ 和 $P = 0.002$)。同时,AML 患者 SLC22A3 低表达依赖于其高甲基化调控($r = -0.412$, $P = 0.045$)。SLC22A3 高甲基化 AML 患者具有 CEBPA 突变率较高,血小板计数较低的临床特征($P = 0.015$ 和 $P = 0.025$)。此外,SLC22A3 高甲基化与较短的总生存期(OS)和无白血病生存期(LFS)相关($P = 0.038$ 和 $P = 0.041$)。对 TCGA RNA-seq 数据的分析验证了这些结果,SLC22A3 低表达与较短的 OS 和 LFS 相关($P = 0.005$ 和 $P = 0.001$)。通过随访发现,当患者处于 CR 时 SLC22A3 表达高于初诊时,且在疾病复发时再次下降($P = 0.002$ 和 $P = 0.009$)。对 8 名 AML 患者从初诊至 CR 到复发三个时段的随访证实 SLC22A3 表达发生了有规律的动态变化($P = 0.012$)。另外,在 8 个白血病细胞系中 SLC22A3 均表现出高甲基化和低表达态势,在 2 个 DAC 耐药白血病细胞系中 SLC22A3 表达水平均高于亲本。用 DAC 处理 4 个 AML 患者原代细胞发现,SLC22A3 表达水平随 DAC 浓度增加而显著上调。

结论:被高甲基化沉默的 SLC22A3 表达可以预示 AML 患者预后,SLC22A3 参与 DAC 发挥的抗白血病作用,具有潜在的预后预测和治疗靶点价值。

BTG2 基因突变预示原发睾丸弥漫 大 B 细胞淋巴瘤预后不良

郭丹*、洪乐旻、王信峰、黄红铭

南通大学附属医院

背景:原发睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PT-DLBCL)是一种罕见且具有高度侵袭性的 B 细胞淋巴瘤,常见于老年男性,但目前对其遗传特征知之甚少。在这项研究中,我们对 76 名中位年龄为 65 岁(33-89)的 PT-DLBCL 患者进行了 360 个淋巴瘤相关基因的靶向测序,并对这部分患者的基因组特征进行了全面分析。

方法:对 76 例 PT-DLBCL 患者进行二代测序,收集临床资料和随访资料,采用统计软件回顾性分析 PT-DLBCL 患者突变基因与临床特征和生存之间的关系。

结果:在我们的数据中,观察到有 40 个基因发生了高频突变。错义突变是最常见的变异分类,SNPs 是最常见的突变类型,而在 SNV 类别中 C>T 最常见。同时我们还发现 PIM1(74%)是突变频率最高的基因,其次是 MYD88(50%)、KMT2D(38%)、KMT2C(34%)、BTG2(34%)、TBL1XR1(34%)等。与经典 DLBCL 相比,PT-DLBCL 表现出 PIM1、MYD88、BTG2 的突变频率增加,TBL1XR1 和 BTG2 存在突变共现性,而 NOTCH1 与 PIM1、MSH3 和 ETV6 出现排他性突变。Cox 回归分析显示年龄 ≥ 60 岁、IPI 3-5 分、BTG2 突变和结外器官侵犯提示预后不良。最后,我们利用上述因素构建了一个具有高精度的 PT-DLBCL 患者 OS 预测模型。

结论:总之,我们的结果揭示了 PT-DLBCL 的基因组特征,而 BTG2 的突变是预测 PT-DLBCL 不良预后的独立因素。

敲除供者 T 细胞 ADAM10 在小鼠单倍体骨髓移植中 减轻 GVHD 保留 GVL 效应

陈翀*、王雪、祁娜、宋旭光、陈红、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的:探索敲除供者 T 细胞解聚素金属蛋白酶 10(ADAM10)在小鼠单倍体造血干细胞移植模型中是否具有分离移植物抗宿主病(GVHD)和移植物抗白血病效应(GVL)的作用,并初步揭示其机制,为分离 GVHD 与 GVL 提供新策略。

方法:1. 将 C57BL/6(B6)背景的 ADAM10^{flox/flox}小鼠和 Lck-Cre 小鼠交配,PCR 筛选 ADAM10^{flox/flox}. Lck-Cre 小鼠,即为 T 细胞特异性敲除 ADAM10 小鼠。2. 流式细胞术检测 T 细胞特异性敲除 ADAM10 小鼠外周血 T 细胞亚群及胸腺 DP 细胞的比例。3. B6D2F1 小鼠为受鼠,野生型 B6 小鼠或 ADAM10^{flox/flox}. Lck-Cre 为供鼠,建立 GVHD 模型。受鼠接受 9.5Gy TBI 后尾静脉注射 B6 或 CKO(ADAM10)小鼠去除 T 细胞的骨髓细胞 5×10^6 个,纯化的脾 T 细胞 1×10^6 个,观察移植后小鼠的生存率和 GVHD 临床评分。4. H&E 组织病理切片评价 allo-HSCT 受鼠肝、肺、大肠病理评分。CBA 法测定动态测定移植受鼠外周血多种细胞因子水平,流式细胞术测定移植受鼠外周血 Th1 细胞与 Th17 细胞的比例。5. CFSE 标记小鼠 T 细胞,比较 ADAM10 缺陷对 T 细胞的

影响。6. 取 allo-HSCT 受鼠 GVHD 靶器官肝、肺、肠和次级淋巴器官(SLO)脾和淋巴结,分离纯化其中的 CD3+T 细胞并计数。7. 逆转录病毒载体转导 BCR-ABL P190 建立 Ph+ALL 小鼠模型,并进行免疫表型和分子生物学鉴定。8. B6D2F1 为受鼠,TBI 后输注 5×10^2 个纯化的 BCR-ABL+B-ALL 细胞、B6 或 CKO(ADAM10)小鼠去除 T 细胞的骨髓细胞 5×10^6 个,加或不加纯化的脾 T 细胞 1×10^6 个,观察 allo-HSCT 后受鼠存活时间,GVHD 发病和白血病负荷。

结果: 1 成功筛选出基因型为 ADAM10^{flox/flox}.Lck-Cre 的 B6 背景 T 细胞特异性敲除 ADAM10 小鼠。2. 敲除供者 T 细胞 ADAM10 对胸腺细胞 CD4+CD8+ 双阳性(DP)计数无明显影响,对外周血 CD4+ 和 CD8+ 亚群比例亦无明显影响。3. 敲除供者 T 细胞 ADAM10 的受鼠在异基因移植后生存率较接受野生型 T 细胞输注的受鼠明显提高($P < 0.05$)且 GVHD 临床评分下降,其包括肝、肺、肠道病理评分、外周血 Th1 亚群比例和 IL-6、 γ -干扰素、TNF 等炎性细胞因子亦明显下降(与接受野生型 T 细胞输注的受鼠相比, $P < 0.05$)。5. 敲除 ADAM10 的小鼠 CD4+ 和 CD8+ T 细胞与野生型小鼠相比体外增殖速率均无明显差异($P > 0.05$)。6. 与受野生型 T 细胞输注的受鼠相比,敲除供者 T 细胞 ADAM10 的受鼠肝、肺、肠中 CD3+ T 细胞计数下降,而脾和淋巴结中 CD3+T 细胞增加($P < 0.05$)。7. 建立的白血病小鼠免疫表型为 CD45^{dim}CD19⁺,PCR 和 Western Blot 可检测到 BCR-ABL 融合基因和蛋白,符合 Ph+ ALL 小鼠模型免疫表型和分子生物学特点。8. 未接受 T 细胞输注的白血病受鼠均死于白血病,接受 ADAM10 缺陷 T 白血病受鼠与野生型 T 细胞受鼠相比白血病死亡率无差异($P > 0.05$),但 GVHD 死亡率明显下降($P < 0.05$)。

结论: 1 特异性敲除 T 细胞 ADAM10 基因的小鼠没有明显缺陷,该小鼠 T 细胞发育与野生型小鼠类似。2 敲除供者 T 细胞 ADAM10 能够显著减轻单倍体骨髓移植后受鼠 GVHD,该作用可能主要通过抑制 T 细胞自 SLO 向 GVHD 靶器官迁移实现。3 敲除供者 T 细胞 ADAM10 能够在 Ph+ ALL 小鼠 allo-HSCT 模型中保留 GVL 效应的同时控制 GVHD。

抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞制备条件优化及其体内外杀伤作用研究

赵恺*、任春晓、陈嫻嫻、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的:优化小鼠 CD3+T 细胞体外刺激活化体系及最佳感染时机,建立小鼠 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(mCD19 CAR-T),并验证其在体内外的杀伤效力。

方法:磁珠分选纯化 C57BL/6 小鼠的脾脏 CD3+T 细胞,在 Soluble anti-CD3/CD28、PMA+Ionomycin、Plated anti-CD3/CD283 种不同条件下刺激培养,分别于 0h、8h、24h、48h 和 72h 流式细胞术检测细胞活性情况;用包含小鼠 CD19 的 scFv 质粒感染 Plat-E 细胞,包装逆转录病毒后感染活化的 CD3+T 细胞,制备鼠特异性的 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(mCD19 CAR-T 细胞)。mCD19 CAR-T 细胞在体外与 B 细胞淋巴瘤细胞株 A20 共培养,利用流式细胞术检测其对 A20 的靶向杀伤效果;建立淋巴瘤小鼠模型,体内输注 mCD19 CAR-T 细胞,检测 CAR-T 细胞的体内杀伤和分布情况。

结果:Plated anti-CD3/CD28 的刺激活化效果最佳,且在刺激后 24-48h 具有较好的细胞活性;抗 mCD19 的逆转录病毒感染 CD3+T 细胞效率稳定,制备的 mCD19 CAR-T 细胞特异性杀伤 A20 肿瘤细胞;体内检测发现输注 mCD19 CAR-T 细胞 3 天后即可检测到脾中 CD19+ 细胞百分比显著降低,到建模后第 12 天骨髓和脾中 CD19+ 细胞清除更为显著,与对照组相关差异具有统计学意

义。且 mCD19 CAR-T 细胞在外周血、脾脏和骨髓中均有分布且以骨髓中占比最高。

结论:获得优化的 CD3+T 细胞活化刺激体系和最佳感染时间,稳定构建了抗 mCD19 CAR-T 细胞,并在体内外验证其具备良好的杀伤能力。

A novel 2-iminobenzimidazole compound XYA1353 repressed myeloma growth via targeting NF- κ B signaling

Ruosi Yao *, Kailin Xu

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Multiple myeloma(MM) is an accumulated disease of malignant plasma cells, which is still incurably owing to therapeutic resistance and disease relapse. Herein, cell-based bioactivity screening of our internal compound library led to discovering a novel 2-iminobenzimidazole compound, XYA1353, with well anti-myeloma activities in vitro and in vivo. Compound XYA1353 dose-dependently promoted MM cell apoptosis via activating caspase-dependent endogenous pathways. Moreover, compound XYA1353 could enhance bortezomib(BTZ)-mediated DNA damage via elevating γ H2AX expression levels. Notably, compound XYA1353 interacted synergistically with BTZ was able to overcome drug resistance. RNA sequencing analysis and experiments confirmed that compound XYA1353 inhibited primary tumor growth and myeloma distal infiltration by disturbing canonical NF- κ B signaling pathway via decreasing expression of P65/P50 and p-I κ B α phosphorylation level. Due to its importance in regulating MM progression, compound XYA1353 alone or combined with BTZ may potentially exert therapeutic effects on multiple myeloma by suppressing canonical NF- κ B signaling.

MALT1 inhibition as a therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia by blocking Notch1-induced NF- κ B activation

Mingshan Niu *, Kailin Xu

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Aim:Current treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL) is primarily based on high-intensity combination chemotherapy which has serious side effects. Therefore, developments of novel targeted therapeutics are urgently needed for treatment of T-ALL.

Methods:In this study, we investigated the potential therapeutic role of MALT1 inhibitor MI-2 in T-ALL. We evaluated the viability of CCRF and MOLT-4 cells treated with MI-2 using the CCK-8 assay. The CCRF and MOLT-4 cells were treated with MI-2, followed by a flow cytometry analysis to assess cell apoptosis. To evaluate the preclinical efficacy of MI-2 in vivo, we used a mouse xenograft model of T-ALL.

Results:We found that MALT1 is a novel promising therapeutic target for treatment of T-

ALL. MALT1 inhibitor MI-2 significantly suppressed the cell growth, proliferation and colony formation of T-ALL cells. Furthermore, MI-2 induced cell apoptosis of T-ALL via a mitochondrial dependent pathway. In a T-ALL mouse model, MI-2 significantly reduced leukemic burden and prolonged the survival of leukemia-bearing mice. Mechanistically, MALT1 inhibition effectively blocked both baseline and Notch1-induced activation of NF- κ B pathway which mediates T-ALL cell survival.

Conclusion: our results highlight the potential role of MALT1 as an attractive target for treatment of T-ALL and support the potential of MI-2 or other MALT1 inhibitors to clinical trials in T-ALL.

骨髓增生异常综合征的临床和分子遗传学研究

姜胜华*、李俊宏、陆伟、曹鑫、宋国齐、刘红
南通大学附属医院

目的: 探讨荧光原位杂交技术(Fluorescence in Situ hybridization, FISH)在检测骨髓增生异常综合征(MDS)中的应用及分子遗传学特征的相关性, 分析其临床预后价值。

方法: 对我院诊治的 320 例骨髓增生异常综合征患者应用荧光原位杂交技术检测分析, 应用特异性探针 5q-、7q-、20q-、-y、+8、P53。

结果: 在 320 例 MDS 中: 170 例检出分子遗传学异常, 占 53.13%(170/320)。其中 120 例 MDS 患者, 存在 1 种及 1 种以上分子遗传学异常, 占 70.59%(120/170); 50 例存在 2 种及 2 种以上分子遗传学异常, 占 29.41%(50/170), 其中最为常见的异常+8, 其它依次 20q-、5q-、7q-、P53。

结论: 在染色体核型分析基础上选用合适的荧光原位杂交探针和方法, 可对大多数骨髓增生异常综合征患者作出精确的染色体分析, 以提高骨髓增生异常综合征患者异常的检出率和准确率, 深入了骨髓增生异常综合征细胞遗传学研究, 为临床分子靶向治疗提供可靠的理论依据。因此分子遗传学研究不但有助于骨髓增生异常综合征的诊断和鉴别诊断, 而且还是临床监测病情缓解和判断疗效的重要指标。

Th1/Th2 失衡对多发性骨髓瘤患者预后的影响

张翠玲*、许佩佩、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 探讨辅助性 T 细胞 1(Th1)与辅助性 T 细胞 2(Th2)比值对多发性骨髓瘤(MM)患者预后的影响。

方法: 对 2016 年 1 月至 2021 年 1 月在我院初诊的 168 名 MM 患者临床资料进行回顾性分析。比较不同 ISS 分期、R-ISS 分期和 mSMART3.0 危险分层患者的 Th1/Th2 比值。采用 ROC 曲线确定 Th1/Th2 比值判断高危 MM 患者的最佳阈值。以最佳阈值作为 Th1/Th2 高低比值组的分界。通过 Kaplan-Meier 法分析两组患者无进展生存期(PFS)的情况。使用 Cox 回归模型分析 PFS 影响因素。

结果:①Th1/Th2 比值在 ISS 分期($H=6.675, P=0.036$)及 R-ISS 分期($H=7.257, P=0.027$)中均有明显差异,III 期患者的 Th1/Th2 比值最低。高危组 Th1/Th2 比值明显低于标危组($U=2612, P=0.009$)。②Th1/Th2 比值预测 MM 患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.618(95% CI 0.531~0.705, $P=0.010$), cut-off 值为 16.55。③所有患者的中位 PFS 时间为 36 个月(95% CI, 29-43 个月), Th1/Th2 高比值组患者的 PFS 优于 Th1/Th2 低比值组($c_2=4.203, P=0.040$), 中位 PFS 分别为 39 个月(95% CI, 26-51 个月)比 28 个月(95% CI, 21-34 个月)。④单因素 Cox 回归分析结果显示, 肾功能损害、R-ISS 分期、Th1/Th2 比值是 MM 患者 PFS 的影响因素(均 $P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 肾功能损害、Th1/Th2 比值是 MM 患者 PFS 的独立影响因素(均 $P<0.05$)。

讨论:MM 是一种血液学恶性肿瘤,其进展与先天和适应性免疫系统功能障碍的增加有关,特别是 T 细胞库。多项研究显示,MM 患者体内存在明显的 Th1/Th2 平衡异常,且与疾病的分期、进展及预后相关,然而不同研究关于平衡异常改变的报道结果相互矛盾。本研究结果显示,ISS、R-ISS 分期 III 期及高危 MM 患者的 Th1/Th2 比值降低,平衡向 Th2 偏移。这与朱明霞等人的报道相一致,在 45 例 MM 患者中,与 ISS 分期 I 期和 II 期患者相比,III 期患者的 Th1/Th2 比值显著减低($P<0.05$)。随访结果显示,Th1/Th2 低比值组的 PFS 明显短于 Th1/Th2 高比值组,且 Th1/Th2 比值是 MM 患者 PFS 的独立影响因素。这表明,Th1/Th2 比值降低的 MM 患者进展风险升高,预后差。在许多实体肿瘤的研究中,如结直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等,也提示 Th1/Th2 比值减低与疾病的进展及不良预后相关;在癌症患者中,Th1 细胞可刺激抗肿瘤免疫反应,而 Th2 细胞可诱导免疫抑制性促肿瘤反应。综上,Th1/Th2 比例失衡与 MM 患者的预后相关,低比值组的患者进展风险高。Th1/Th2 可作为判断 MM 预后的预测指标。

成人混合表型急性白血病患者突变谱及表达谱特征

王谦^{*1,2}、蔡文治^{1,2}、王琴荣^{1,2}、戴海萍^{1,2}、朱明清^{1,2}、

颜灵芝^{1,2}、吴德沛^{1,2}、陈苏宁^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院
2. 江苏省血液研究所

目的:本研究旨在比较成人混合表型急性白血病(MPAL)不同亚型的突变谱及基因表达谱的特点及临床意义,并建立 MPAL 基于突变谱和表达谱特征的新的分子亚型。

方法:采用靶向二代测序(NGS)技术分析 104 例成人 MPAL 患者的单核苷酸变异(SNVs)和插入缺失(indels)变异;采用转录组测序(RNA-seq)技术分析 89 例成人 MPAL 患者的基因表达谱,并总结成人 MPAL 患者的突变谱和表达谱特征及临床意义。

结果:MPAL 常见的三种亚型中 T 淋系和髓系混合表达(T/M)组突变个数多于 Ph+ 和 B 淋系和髓系混合表达(B/M)组,以 CEBPA、NOTCH1、DNMT3A 突变为主,主要活化 T 细胞受体信号通路;Ph+ 组以 RUNX1 突变为主,上调的通路主要包括 MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路及 RAS 信号通路等 BCR-ABL1 经典的下游信号通路;B/M 组主要上调的信号通路为 PI3K-Akt 信号通路。临床预后方面,T/M、Ph+ 和 B/M 三组间的完全缓解率(CR)和总生存率(OS)方面均无显著差异;基因突变组与野生型组相比,除 JAK3 突变组预后差于野生型组(5 年总生存率:20.0% ± 12.6% vs 41.1% ± 6.8%, $P=0.019$)外,其他基因两组预后无统计学差异。

通过基因表达谱和突变谱特征整合分析,可以将 MPAL 分为 8 个亚组:G1-G8。G1 组以 CEBPA 突变为主;G2 组以 NOTCH1 和 DNMT3A 突变为主;G3 组以 NOTCH1、JAK3 和 PHF6 突变为

主;G4组以FLT3突变为主,同时伴随BCL11B基因过表达;G5和G8组以BCR-ABL1融合基因为主要特征;G6组多伴有KMT2A重排;G7与G8组表达谱特征相似,均显著富集在B淋系祖细胞通路及BCR-ABL1相关信号通路,提示G7组可能为Ph-like。但8组在完全缓解率和总生存率方面均无显著差异,可能与每组病例数少有关。

结论:MPAL是一类高度异质性疾病,不同亚型具有不同的突变谱和表达谱特征。本研究基于基因组学及转录组学特征,提出了MPAL新的分子亚型。

抗BCAM联合CD19 CAR-T细胞治疗复发/难治性 多发性骨髓瘤患者的长期随访结果

王莹*、曹江、闫志凌、潘彬、齐昆明、程海、朱锋、孙海英、桑威、李德鹏、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的:已有文献报道,抗B细胞成熟抗原(BCMA)和抗CD19 CAR-T细胞联合治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)可以诱导较高的应答率,但目前尚无关于长期疗效及安全性的报道。本研究评估了在62例接受抗BCMA联合CD19 CAR-T细胞联合输注的患者的长期疗效和安全性。

方法:本研究是单臂、开放的2期临床试验,研究纳入18-69岁之间的多发性骨髓瘤患者,卡氏体能状态评分在50分以上,并符合国际骨髓瘤工作组的复发或难治性疾病的诊断标准。患者应用氟达拉滨($30\text{mg}/\text{m}^2$, -5~-3d)和环磷酰胺($750\text{mg}/\text{m}^2$, -5d)的清除淋巴细胞预处理化疗后,d0序贯输注抗BCMA CAR-T和抗CD19 CAR-T细胞,输注剂量分别为 1×10^6 细胞/kg。评估患者的近期疗效、长期疗效和安全性,以及它们与临床和疾病特征的关系。

结果:入组69例RRMM患者,7例患者由于疾病进展、撤销知情同意、挽救性治疗后死亡以及单采失败等原因未接受CAR-T细胞输注。62例接受抗BCMA和抗CD19 CAR-T细胞联合输注的患者可评估疗效及安全性,中位随访时间21.3个月。患者的总有效率(ORR)为92%(57/62),37例(60%)患者达到完全缓解或更好的疗效。可评估微小残留病灶(MRD)的56例患者中,43例(77%)患者MRD转阴。估计中位缓解持续时间(DOR)为20.3个月(95%可信区间[CI],9.1-31.5)。中位无进展生存期(PFS)为18.3个月(95%CI,9.9-26.7),中位总生存期未达到。伴有髓外疾病患者的生存期较不伴有髓外病变的患者明显缩短。59例(95%)患者出现细胞因子释放综合征(CRS),其中10%为3级及以上。7例(11%)患者发生神经毒性,其中3级或3级以上患者占3%。除了B细胞再生障碍、低丙种球蛋白血症和感染晚期外,不良反应很少见。治疗有反应的患者CAR-BCMA和CAR-CD19前28天的扩增峰值水平和累积水平较高;较长的PFS与CAR-BCMA的峰值或累积水平较高相关。CAR的峰值和累积水平与CRS的严重程度无关。

结论:联合使用抗BCMA和抗CD19 CAR-T细胞输注可以诱导RRMM患者获得持久的反应,中位无进展生存期为18.3个月,长期安全性可控。抗BCMA和抗CD19 CAR-T细胞联合治疗RRMM具有良好的耐受性和可控的长期安全性,是一种具有前景的治疗方法。

基线控制营养状况评分与多发性骨髓瘤患者 临床结局的相关性

夏琚*、周新、陆焱、毛静珏、王婧、郭宏锋
无锡市人民医院

背景:控制营养状态(CONUT)评分是一种新的免疫营养指数,据报道可作为某些肿瘤总生存期(OS)的预测指标。

目的:我们旨在调查基线 CONUT 评分与多发性骨髓瘤(MM)患者临床结果之间的关联。

方法:我们对 245 名 MM 患者进行了回顾性分析。CONUT 评分在治疗前确定。

结果:在整个队列中,低 CONUT(≤ 3)组的完全缓解率明显高于中 CONUT(4-9)组或高 CONUT(> 9)组(44.1% vs 25.8%, $P=0.039$;44.1% vs 12.5%, $P=0.002$)。CONUT 评分 > 9 分的患者预后显著差,CONUT 评分 ≤ 3 组的生存结局优于其他组($P<0.001$)。此外,我们通过在模型中结合国际分期系统(ISS)分期和 CONUT 评分对患者进行分层,发现 CONUT 评分可以改善 ISS 分期对 OS 的预后影响。在多变量分析中,年龄较大(> 70 岁)和高 CONUT 评分(> 4)是 OS 的独立预后危险因素。

结论:CONUT 评分是 MM 患者 OS 的预测指标,尤其是在 ISS 分期和 CONUT 评分均较低的情况下。基线 CONUT 评分可能是预测抗骨髓瘤治疗效果的早期和实用指标。

南京市单中心 30 例成人重型血友病 A 低/中剂量预防治疗分析

袁燕慧*
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:评估本中心部分成人重型血友病 A 患者接受低/中剂量八因子制剂进行预防治疗的疗效。

方法:回顾性分析在本血友病中心登记的 30 例成人重型血友病 A 患者的相关临床资料,分为 20 例进行低剂量预防组和 10 例进行中剂量预防组。中位随访 48 个月,比较两组预防前、后的年出血次数(ABR)、年关节出血次数(AJBR)、靶关节数目、关节彩超评分、血友病功能独立性评分(FISH)、生活质量评分及健康状况评分(SF-36)。

结果:与预防前按需治疗相比,低、中剂量预防治疗均明显降低 ABR、AJBR、靶关节数目($P<0.05$),且中剂量预防治疗组改善优于低剂量预防治疗组($P<0.05$)。低、中剂量预防治疗与按需治疗相比,患者的 FISH 评分、生活质量评分及 SF-36 评分均明显改善($P<0.05$),但低剂量预防组和中剂量预防组无明显统计学差异($P>0.05$)。11 例患者行超声 HEAD-US 评分,1 例患者行右膝关节置换手术后超声评分明显改善,3 例患者超声评分无变化,另 7 例患者预防治疗后彩超评分提示关节损害仍在缓慢加重。

结论:低、中剂量预防治疗较按需治疗可明显降低重度血友病 A 患者出血频率,延缓关节病变的进展,提高患者生活质量。中剂量预防组临床出血改善方面优于低剂量预防组。

胸部影像驱使的肺泡灌洗液二代测序病原学检测对持续/反复发热血液肿瘤患者抗菌治疗的指导意义

陆雯萍*、费小明、丁明

江苏大学附属医院

目的:血液肿瘤患者化疗后常伴发各种感染,而临床上对于病原不明确的持续(或反复)发热患者处理困难。本临床研究拟针对此类患者,探索进行支气管肺泡灌洗液(BALF)二代测序(NGS)病原学检测的时机及其对抗感染治疗结果的影响。

方法:2020年7月至2021年9月在江苏大学附属医院血液科住院的10例血液肿瘤化疗后感染性发热的患者,虽然曾经积极经验性抗感染治疗,仍有反复或持续发热,并且病原微生物经传统病原检测后不能确定。在患者进行胸部影像学随诊过程中,一旦在胸部影像学上发现有肺部病灶进展证据后,则及早行纤维支气管镜下肺泡灌洗术(BAL),获取BALF的同时进行NGS和传统病原学检查。根据病原学结果调整抗菌药物治疗,并评价临床治疗效果。

结果:这10例患者均为化疗后出现感染性发热,先前经经验性抗菌治疗后患者仍持续或再次高热,相关痰液、血液标本常规病原学检测没有发现明确的致病微生物。在进行BAL检查前,患者中位发热时间中位发热时间8天(2-19天),中位最高体温39.6℃(38.8-40.7℃),中位正在使用抗菌药物种类3种(1-5种),5/10患者不吸氧情况下血氧饱和 <0.90 ,9/10患者有咳嗽/咳痰症状,4/10患者有胸水表现。在出现新发的肺部影像学改变后,9/10患者为累及双侧,4/10患者结节样或片状实变。BAL检查前距离最后一次影像学检查的中位时间为1天(0-9天)。BALF送检NGS检测后,9/10患者有明确的病原菌检出,其中5例患者检出细菌,5例患者检出真菌,1例患者为病毒,1例患者为分枝杆菌,并且总共3例患者的病原为混合性;而BALF、血、痰标本的传统病原检测仅有1/10患者有阳性病原结果。对于9例有阳性病原检出的患者,则根据病原结果调整抗菌药物。调整后3/9患者抗菌药物总数减少,7/9的患者有抗菌药物类别的变化,调整抗菌药物治疗后,8/9例患者的体温正常,并且咳嗽/咳痰等症状消失。

结论:对于化疗后出现持续(或反复)发热血液恶性肿瘤患者,在常规经验性抗感染治疗效果不佳时,需要密切随诊胸部影像学检查。一旦发现有新出现的肺部影像学改变,此时除了常规方法的病原检测外,需及时纤维支气管镜下取BALF进行NGS检测以寻找病原微生物,并且根据病原结果调整抗菌策略。本研究提示出现胸部影像学变化时是进行NGS检测的关键时机。

地西他滨联合安罗替尼对多发性骨髓瘤细胞增殖和凋亡的影响

曹阳*、刘月、刘琰、岳延华、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:研究地西他滨联合安罗替尼杀伤多发性骨髓瘤(MM)的生物学效应及可能机制。

方法:分别应用不同浓度地西他滨、安罗替尼以及地西他滨+安罗替尼处理MM细胞系和原代细胞,CCK-8法检测两药对细胞增殖的影响,并计算协同指数;流式细胞仪检测细胞凋亡率;Western

blot 实验检测药物对 c-Myc 蛋白的影响。

结果:地西他滨和安罗替尼单药均能有效地抑制 NCI-H929 和 RPMI-8226 细胞的增殖,并且诱导细胞凋亡;两药联合组抑制细胞增殖和诱导凋亡的效果明显强于单药组。两药联合在原代 MM 病人细胞中也显示出较强的细胞毒性。地西他滨和安罗替尼能够下调 MM 细胞中 c-Myc 蛋白的水平,并且联合用药组的 c-Myc 水平最低。

结论:地西他滨联合安罗替尼能够有效地抑制 MM 细胞的增殖并且诱导凋亡,为地西他滨联合安罗替尼治疗 MM 提供一定的理论基础。

硼替佐咪治疗复发/难治性 TTP 的疗效及安全性评估

殷杰*、田竑、孔丹青、李云、顾骋圆、王兆钺、吴德沛、余自强

苏州大学附属第一医院

目的:血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种罕见的、严重的血栓性微血管病。复发/难治性 TTP 临床表现重,死亡率高,对一线治疗方案反应差,迫切需要有效治疗方案。但是因其发病率极低,多为个案报道,缺少推荐的有效治疗方案。本研究采用硼替佐咪为主的治疗方案治疗复发/难治性 TTP 患者,以评估其临床有效性和安全性。

方法:本研究纳入 6 例复发/难治性 TTP 患者,采用激素、血浆置换及 2 个疗程的硼替佐咪($1.3\text{mg}/\text{m}^2$, d1,4,8,11)为主的方案治疗。评估患者临床缓解率、ADAMTS13 活性及 ADAMTS13 抑制物的变化。同时评估治疗后患者复发率和治疗相关的不良反应。

结果:6 例 TTP 患者有 1 例是难治性 TTP,经过血浆置换、大剂量激素冲击、利妥昔单抗、环孢素等治疗均无法获得缓解,经过 2 个疗程硼替佐咪治疗后获得临床缓解。另外 5 例复发性 TTP 患者,3 例为利妥昔单抗治疗后复发,1 例患者在利妥昔单抗治疗过程出现严重过敏反应而停用,这 5 例复发性 TTP 患者经过硼替佐咪治疗后也获得临床缓解。所有 TTP 患者治疗后,ADAMTS13 活性恢复正常,ADAMTS13 抑制物转阴。在平均 18.6 月的随访过程中,5 例患者持续缓解,有 1 例患者 16 个月后再次复发,利妥昔治疗后再次缓解。4 例患者除了有 ADAMTS13 抗体外,还有其他抗体,包括抗核抗体、抗甲状腺抗体、血小板膜糖蛋白等,有 1 例患者甚至还合并获得性血友病。血小板减少是最常见的副作用,见于 4 例 TTP 患者,血小板计数最低达 $17 \times 10^9/\text{L}$ 。其他的副作用还有末梢神经炎和腹痛,有 1 例患者因出现明显腹痛暂停了最后一剂硼替佐咪。血小板减少的出现,可能会干扰临床医生对 TTP 疾病状态的评估。当硼替佐咪治疗后出现小板减少时,不能单凭血小板数量来判断疾病好转或恶化,需要联合患者临床症状、血红蛋白、网织红细胞水平、乳酸脱氢酶变化来综合评估。

结论:复发/难治性 TTP 患者体内出现多种抗体,提示这些患者出现了严重的体液免疫功能紊乱,提高了 TTP 的治疗难度。硼替佐咪为主的方案可作为复发/难治性 TTP 的治疗选择之一。其临床有效率较高,复发率低,与利妥昔单抗治疗初诊 TTP 的复发率相当。但是,硼替佐咪治疗 TTP 患者可导致血小板减少等副作用,可能会干扰 TTP 疾病状态的评估。

青少年白血病患者过渡期准备现状及影响因素分析

孙洁洁*、朱霞明、徐香、毛燕琴、葛永芹、汤芳、卫峰
苏州大学附属第一医院

目的:探讨青少年白血病患者过渡期准备现状并分析其影响因素,以期为临床医务工作者对青少年白血病患者过渡期准备干预性研究提供参考。

方法:采用便利抽样法,选取2021年2月—2022年2月苏州大学附属第一医院就诊的135名12—25岁白血病患者为研究对象,采用一般资料调查表、领悟社会支持量表(PSSS)、健康坚韧性量表(HRHS)、过渡期准备量表(STARx)对其进行调查。采用单因素及多元线性回归分析进行影响因素分析。

结果:135名青少年白血病患者领悟社会支持总分(58.53 ± 9.87)分,健康坚韧性总分(90.56 ± 5.68)分,过渡期准备总分(56.37 ± 10.68)分,均处于中等偏低水平。单因素分析结果显示,不同年龄、性别、病程、家庭住址、家庭月收入、付费方式、父亲职业、母亲职业、是否独生子、主要照顾者、是否复发/转移、精神状态的青少年白血病患者过渡期准备得分差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,青少年白血病患者健康坚韧性总分与领悟社会支持总分呈正相关($r = 0.723, P < 0.001$);健康坚韧性总分与过渡期准备总分及医患沟通、就诊参与、健康责任承担、资源利用维度得分均呈正相关($r = 0.839, 0.816, 0.630, 0.573, 0.688, P < 0.001$);领悟社会支持总分与过渡期准备总分及各维度得分均呈正相关($r = 0.766, 0.267, 0.407, 0.599, 0.378, 0.653, 0.457, P < 0.001$)。多元线性回归分析显示,健康坚韧性及其承诺维度、领悟社会支持、家庭月收入、是否独生子、年龄、性别、父亲职业、母亲职业、精神状态是青少年白血病患者过渡期准备的影响因素($P < 0.05$),共解释过渡期准备总变异的82.5%。

结论:青少年白血病患者过渡期准备处于中等偏低水平,且受多种因素共同影响。提示医务人员应采取有效的干预措施,提高患者的健康坚韧性水平与领悟社会支持能力,激发其与病痛抗争的勇气与决心,运用社会支持,以提高疾病过渡期准备度,帮助青少年白血病患者从儿童医疗向成人医疗顺利过渡。

多西环素对骨髓瘤细胞 JNK 信号通路及糖酵解的影响

耿佳伟*、费小明、李海璐
江苏大学附属医院

目的:多西环素(Doxycycline, DOX)是一种常用抗生素,近年来多西环素的抗肿瘤作用引起了较多关注及探究,但对骨髓瘤作用未见其它报道。

本课题组在前期实验中发现,多西环素可导致骨髓瘤细胞 c-Jun 蛋白表达上调以及 HK2 蛋白的下调,其原因及机制尚不明确。本实验研究在不同条件下多西环素对骨髓瘤细胞株 JNK 通路及糖酵解途径的影响,以及探索 JNK 通路在 H929 糖酵解途径中可能所起的作用。

方法:

1、用 Western Blot 法检测多西环素处理 H929 细胞后 JNK 通路相关蛋白(JNK、p-JNK)以及糖

酵解途径关键酶(HK2,PFKP,PKM2,LDHA)的表达。设计用不同浓度的 DOX(5mg/L、10mg/L、20mg/L)处理 H929 细胞 2 天;以无药物处理组为对照组。

2、用 Western Blot 法检测 JNK 抑制剂(AEG3482)处理 H929 细胞后 JNK 通路相关蛋白(JNK、p-JNK)以及糖酵解途径关键酶(HK2,PFKP,PKM2,LDHA)的表达。设计用不同浓度的 AEG3482(10uM、15uM、20uM)处理 H929 细胞 2 天;以无药物处理组为对照组。

3、用 ATP 试剂盒来检测多西环素、AEG3482 分别处理 H929 细胞后 ATP 的含量变化。设计用不同浓度的 DOX(5mg/L、10mg/L、20mg/L)、AEG3482(10uM、15uM、20uM)分别处理 H929 细胞 2 天;以无药物处理组为对照组。

4、用 20uM 的 AEG3482 联合 10mg/L 的 DOX 处理 H929 细胞 2 天,Western Blot 法检测 JNK、p-JNK、HK2,PFKP,PKM2,LDHA 等蛋白的表达;ATP 试剂盒检测 ATP 的含量变化。实验设计为 3 组:无任何药物处理对照组、10mg/L 的 DOX 处理 2d 组、20uM 的 AEG3482 联合 10mg/L 的 DOX 处理 2d 组。

结果:

1、不同浓度 DOX 处理 H929 细胞 2 天后,Western Blot 结果显示:与对照组相比各实验组 JNK、LDHA 表达无明显变化,PKM2、p-JNK 表达增加($P < 0.05$),HK2,PFKP 表达减少($P < 0.05$)。

2、不同浓度 AEG3482 处理 H929 细胞 2 天后,Western Blot 结果显示:与对照组相比各实验组 JNK、LDHA 表达无明显变化,PKM2 表达增加($P < 0.05$),p-JNK、HK2,PFKP 表达减少($P < 0.05$)。

3、不同浓度 DOX 处理 H929 细胞 2 天后,与对照组相比各实验组 ATP 含量减少($P < 0.05$)。

4、不同浓度 AEG3482 处理 H929 细胞 2 天后,与对照组相比各实验组 ATP 含量增加($P < 0.05$)。

5、用 20uM 的 AEG3482 联合 10mg/L 的 DOX 处理 H929 细胞 2 天,Western Blot 结果显示:两药联合组 p-JNK 蛋白表达低于 DOX 单药处理组($P < 0.05$),且蛋白表达高于无药物处理对照组($P < 0.05$);两药联合组 PKM2 蛋白表达高于 DOX 单药处理组及无药物处理对照组($P < 0.05$);两药联合组 HK2 蛋白表达低于 DOX 单药处理组及无药物处理对照组($P < 0.05$);且两药联合组 ATP 含量较西环素单药处理组增加($P < 0.05$)。

结论:

1、DOX 可激活 H929 细胞的 JNK 通路。

2、DOX 可抑制 H929 细胞的糖酵解水平。

3、抑制 H929 细胞的 JNK 通路可上调其糖酵解水平。

4、DOX 对 H929 细胞糖酵解水平的抑制,可能与 JNK 通路无关。

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化的 病理特征与疾病预后关系

张谦*、陈兰昕、马硕、周敏、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探讨慢性粒细胞白血病继发网硬蛋白纤维化增生的骨髓活检病理特征及与疾病预后的关系。

方法:观察本院血液科 63 例慢性粒细胞白血病患者的骨髓活检病理特征,对比分析骨髓涂片及

活检增生程度,治疗后纤维化程度的变化,并与未继发骨髓纤维化患者进行预后比较。

结果:骨髓纤维化可使骨髓涂片出现假性增生减低。活检显示除原发病的病理特征外均有不同程度的网硬蛋白增多,其中 CML-CP:40 例,CML-AP:15 例,CML-BP:8 例。在 CML-CP 患者中有 10 例(25%)伴骨髓纤维化,2 例(5%)可见纤维组织巨灶性增生,而在 CML-AP 中有 6 例(40%)伴骨髓纤维化,CML-BP 中可见 4 例(50%)伴骨髓纤维化。

结论:从以上的结果可以看出,随着 CML 患者病情的发展,患者骨髓中纤维组织的数量明显增多。有证据证明大量增殖的巨核细胞、巨大血小板可以释放血小板衍生性生长因子(PDGF)、 β -转移生长因子(β -TGF)、表皮生长因子(EGF)和内皮细胞生长因子(ECGF)等,而这些因子可以导致纤维母细胞增生和胶原纤维增生。治疗后骨髓纤维化程度有一定改善,总体继发骨髓纤维化患者预后欠佳。治疗后骨髓纤维化程度减轻,但总体患者预后差。慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化时骨髓活检对诊断有重要价值。

基于 GC/MS 技术的慢性再生障碍性贫血患者 粪便非靶向代谢组学分析

李峻*、谢菁菁、陈健一、朱学军、孙雪梅、王恒
南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)

目的:通过分析慢性再生障碍性贫血(CAA)患者粪便代谢组学变化,发现 CAA 差异性的粪便代谢物谱,通过生物信息学分析,揭示代谢物参与的代谢通路,探讨 CAA 发病相关的代谢改变状况。

方法:纳入 2018 年 7 月至 2021 年 6 月南京中医药大学附属医院血液科门诊和病房的初治 CAA 患者 21 例(男 5 例,女 16 例,年龄 18—82 岁,中位年龄 55 岁),有活动性感染、其他免疫性疾病、精神病患者、合并有心血管、脑血管、肝、肾和其他造血系统原发疾病、怀孕及哺乳期妇女均排除在外。正常对照组 24 例来自健康体检者(男 8 例,女 16 例,年龄 20—78 岁,中位年龄 48 岁)。本试验通过本院伦理委员会批准,受试者知情同意后进行。通过粪便采集、样本预处理、气相色谱-质谱分析(GC-MS)、数据分析(总离子流图、质量控制)、数据预处理,采用主成分分析(PCA)、偏最小二乘法分析(PLS-DA)及正交偏最小二乘法分析(OPLS-DA)进行多元统计分析,运用 T 检验(Student's t test)和变异倍数分析(Fold change analysis)进行单变量统计分析来比较两组之间的代谢产物,筛选差异代谢物,进行相关性分析、代谢通路富集分析。

结果:通过筛选和鉴定 38 种代谢物在 CAA 组与正常对照组之间有明显差异,其中 3-羟基苯乙酸、腺嘌呤、腺苷-5'-磷酸、 α -酮戊二酸、 β -谷甾醇、细胞分裂素、脱氧鸟苷酸、双半乳糖醛酸、二羟基丙酮、龙胆酸、甘油酸、鸟嘌呤、高丝氨酸、异柠檬酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-谷氨酰胺、L-犬尿氨酸、甘露糖 6-磷酸、N-乙酰谷氨酸、邻磷酸乙醇胺、邻苯二甲酸、奎宁酸、丝氨酸、酪醇、Udp-葡萄糖醛酸、尿酸的相对含量在 CAA 中呈现上调,3-腺苷酸、花生酸、山葵酸、D-核糖、对苯二酚、肌苷、N-乙酰鸟氨酸、去甲肾上腺素、哌啶酸、吡咯-2-羧酸、四氨基甲酸则为下调。这些代谢物主要为核糖核苷酸、磷酸、脂肪酰基、有机氧化合物、酚类、嘌呤核苷、羧酸及其衍生物、吡咯、咪唑啉、嘌呤核苷酸、酮酸及其衍生物、类固醇和类固醇衍生物、二氮杂苯、苯和取代衍生物、有机磷酸及其衍生物、内酯。差异代谢物富集的主要代谢通路包括:精氨酸生物合成、癌症的中心碳代谢、嘌呤代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、GABA 能突触、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢、ABC 运输机、近端小管碳酸氢盐回收、FoxO 信号通路、酪氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、味觉传导、氨基酸生物合成、谷氨酸能突触、蛋白质消化吸收。

讨论:CAA 患者的粪便代谢组学与正常人相比较存在明显的差异,这可能反映了 CAA 肠道菌群改变介导免疫失调、造血衰竭发生的代谢方面的变化,为明确再障的分子发病机制及发现新的治疗靶点提供依据。

基金资助:江苏省卫健委科研课题(Z2018004),江苏省中管局课题(YB201812),全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函 2019-36 号),第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函 2022-1 号)。

真实世界中多发性骨髓瘤患者的治疗模式和结局: 一项来自县级医院血液科的回顾性分析

周华*、徐丹、姜金龙、刘鑫、王萍、顾利民、吴小杰、计成阜

阜宁县人民医院

背景:多发性骨髓瘤是血液科位居第二的恶性肿瘤。随着老年化的加剧、药物集采政策的红利、第三方检测平台的便利以及国家对县域医疗的强大支持,县域多发性骨髓瘤患者选择就地就医人数正逐渐增多。

方法:回顾性分析阜宁县人民医院血液科自 2010 年 7 月至 2021 年 5 月在我院接受 1 次化疗以上的多发性骨髓瘤患者。

结果:本研究共纳入 76 例多发性骨髓瘤患者,其中男性患者占 51.3%;患者的中位年龄为 68(44~93)岁,其中>75 岁的患者占 16%;IgG 型 42 例,IgA 型 24 例,轻链型 10 例。采用 ISS 分期进行临床分析,在可评估的 46 例患者中,其中 III 期患者 32 例,占 69.6%。仅 4 例患者接受了 FISH 检查,1 例为 1q21 扩增异常、P53 缺失伴 IgH 重排,其余 3 例为 IgH 重排。49 例可评估肾小球滤过率患者中,其中 17 例患者肾小球滤过率为 30~59ml/min,12 例患者<30mL/min。76 例患者中,26 例患者接受至少 1 次以蛋白酶体抑制剂为基础的化疗方案,33 例接受至少 1 次以免疫调节剂为基础的化疗方案,其中,5 例患者同时接受包含有蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂的方案,6 例患者在诱导治疗期间使用含来那度胺的方案;2020 年后初诊的多发性骨髓瘤患者中有 5 例患者行 VRD 诱导化疗;21 例患者接受传统化疗方案;39 例患者完成 4 个周期诱导化疗;1 例患者在苏大附一院行造血干细胞移植;12 例患者在随访日期截止前行维持治疗,其中 9 例口服沙利度胺,3 例口服来那度胺。3 例患者在治疗期间出现二次肿瘤:2 例为病理证实的贲门鳞癌,1 例为影像高度怀疑的肺部占位。患者中位生存时间 37(0-139)个月,95%置信区间(32.2,41.7)个月;5 年累积生存率 33%,95%置信区间(21.24%,44.76%);10 年累积生存率 10%,95%置信区间(-1.76%,21.76%)。单因素分析及多因素分析均显示 ISS 分期及 ECOG 评分与患者的生存有显著统计学差异。

讨论:以我中心单样本数据分析结果,县域多发性骨髓瘤患者的预后仍不容乐观。近年来,多发性骨髓瘤治疗新药不断涌现。与此同时,国家政策层面加大对药品的集中采集。硼替佐米联合免疫调节剂为基础的方案目前已成为县域医院初治多发性骨髓瘤治疗的一线方案,坚信与之伴随的是患者的生存极大改善,这仍需时间验证。县级医院血液科需要尽可能完善疾病评估,目前仍有难度,尤其是完善 FISH 检查和 PET-CT 检查。疾病评估也应包括患者体能状态的综合评估。更新专业知识、熟悉医保政策和科学合理的治疗才能更好地改善多发性骨髓瘤患者的预后。

不同 SF3B1 突变类型的骨髓异常综合征患者 临床特征及预后分析

金慧敏*、朱莉颖、仇海荣、王琰、沈文怡、李建勇、乔纯

南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院

目的:探讨携带不同 SF3B1 突变类型的骨髓异常综合征(MDS)患者的临床特征和生存情况。

方法:回顾性分析 2013 年 1 月至 2022 年 1 月我院诊断的 377 例初治 MDS 患者临床资料,进行实验室特点比较和生存分析。

结果:在 377 例 MDS 患者中有 60 例(60/377, 15.9%)具有 SF3B1 突变,其中 39 例(39/60, 65.0%)具有 SF3B1 K700E 突变,21 例(21/60, 35.0%)具有 SF3B1 非 K700E 突变,主要包括 K666T/Q/E(6/21, 28.6%)、R625C/H(5/21, 23.8%)和 H662Q/D(4/21, 19.0%)。与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 K700E 突变型女性患者更多($P=0.003$),且骨髓原始细胞数明显更低($P<0.001$),同时 SF3B1 K700E 突变型和 SF3B1 非 K700E 突变型患者血小板计数显著增高($P<0.001$ 和 $P=0.039$)。与 SF3B1 非 K700E 突变型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者中性粒细胞数更高($P=0.025$)。根据 WHO 分型,SF3B1 K700E 突变和 SF3B1 非 K700E 突变均多见于伴环形铁粒幼细胞增多的 MDS(MDS-RS)($P<0.001$),SF3B1 野生型多见于伴原始细胞增多的 MDS(MDS-EB1/2)($P<0.001$)。根据 IPSS 评分系统,与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者中危-2 和高危患者更少($P<0.001$);与 SF3B1 非 K700E 突变型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者低危和中危-1 患者更多($P=0.034$)。染色体核型分析显示,与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者三种及以上复杂核型更少($P=0.006$)。利用靶向测序检测 21 个基因突变情况发现,与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者 ASXL1、U2AF1 和 SRSF2 突变率显著降低($P=0.018$ 、 $P=0.003$ 和 $P=0.048$);与 SF3B1 非 K700E 突变型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者 ASXL1 突变率更低($P=0.025$)。生存分析结果显示,在所有 MDS 患者中,SF3B1 野生型患者、SF3B1 非 K700E 突变型患者和 SF3B1 K700E 突变型患者的中位总生存时间(OS)分别为 18、37 和 48 个月,SF3B1 K700E 突变型患者 OS 明显优于其他两组($P=0.045$ 和 $P<0.001$);三组患者的中位无进展生存时间(PFS)分别为 15、24 和 36 个月,与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 K700E 突变型患者 PFS 更长($P<0.001$)。在骨髓原始细胞不增多($<5\%$)的 MDS 患者中,与 SF3B1 野生型患者相比,SF3B1 突变型患者 OS 和 PFS 均明显更长($P<0.001$ 和 $P<0.001$)。在骨髓原始细胞数增多($\geq 5\%$)的 MDS 患者中,SF3B1 野生型和突变型患者 OS 和 PFS 均无统计学差异($P>0.05$)。

讨论:相比于野生型患者,SF3B1 K700E 突变型与 SF3B1 非 K700E 突变型患者预后更好,其中 SF3B1 K700E 突变型 MDS 的 OS 明显优于 SF3B1 非 K700E 突变型以及 SF3B1 野生型患者,而 SF3B1 突变不能克服骨髓原始细胞增多的不良预后,提示 SF3B1 突变类型对骨髓原始细胞不增多患者的 MDS 预后分层非常重要。

含维奈克拉联合阿扎胞苷为主的方案治疗 复发难治 ALL 疗效与安全性观察

林国强^{*1}、郝子怡²、黄赛兰²、王力²、张兴霞²、司叶俊²、卞梅茹²、张彦明²

1. 徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院 血液科

2. 徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院 血液科

目的:观察含维奈克拉联合阿扎胞苷为主的方案治疗复发难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)的疗效与安全性。

方法:复习报道 3 例 B-ALL 行异基因造血干细胞移植后再次复发患者,均接受含维奈克拉联合阿扎胞苷为主的方案化疗,动态观察治疗期间患者一般状态、血常规、生化、外周血镜检、骨髓穿刺等指标。

结果:1、3 例患者,男性 2 例,女性 1 例,中位年龄 50(16-56)岁;3 例均为 B-ALL,2 例为二次移植后复发;1 例是 CD19 联合 CD22CAR-T 桥接自体造血干细胞移植后复发、再次行女供母单倍型造血干细胞移植术后再复发,1 例为同胞全合移植后复发再行女供父单倍型移植后再复发。1 例为父供子单倍型移植后复发,患者接受维奈克拉联合阿扎胞苷(维奈克拉 100mg d1, 200mg d2, 400mg d3-d7, 注意检测浓度,根据情况调整药物剂量)。2、3 例患者治疗后,2 例再次达到 CR(MRD-),1 例治疗后 STR 由 34.9%升高至 97%,化疗结束后 3 天突发脑梗塞后死亡。3、3 例患者治疗期间均在 II-IV 度骨髓抑制,无明显恶心呕吐等胃肠道反应,无严重感染、出血事件发生。

讨论:Bcl-2 是一类负责调节细胞凋亡的基因家族,在维持细胞存活以及抑制细胞凋亡中发挥着重要作用。Bcl-2 选择性抑制剂维奈克拉,通过抑制凋亡 Bcl-2 达到促进肿瘤细胞凋亡。维奈克拉联合阿扎胞苷方案在复发难治急性髓系白血病(AML)、老年体弱 AML 患者中已经广泛使用,我们报道的 3 例复发难治 B-ALL 患者,使用该方案,结果显示其同样有一定疗效,对于反复复发、难治的急性淋巴细胞白血病患者缺乏其他治疗选择时,亦可以考虑使用该方案。

血浆外泌体 PD-L1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的表达水平及临床意义研究

林艳*、徐鹏、谢晓宝、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:通过检测弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者血浆中外泌体程序性细胞死亡配体 1(ExoPD-L1)的表达水平,探讨其与临床病理特征和疗效的关系。

方法:收集苏州大学附属第三医院 2019 年 7 月至 2021 年 6 月期间经过病理确诊并且确诊后均经过标准一线 R-CHOP 方案化疗 6 疗程的 DLBCL 患者外周血标本及对应临床病历资料。其中跟踪收集外周血标本:治疗前 48 例、治疗 3 疗程后 43 例、治疗 6 疗程后 44 例。采用流式细胞术检测血浆 ExoPD-L1 表达水平。统计分析血浆 ExoPD-L1 表达水平与临床病理特征和疗效的关系。

结果:1、治疗前血浆 ExoPD-L1 表达水平在高 Ki67 组($Ki67 \geq 90\%$)和双表达淋巴瘤组(DEL 组,即免疫组化 C-myc $\geq 40\%$ 且 Bcl-2 $\geq 50\%$)显著高于低 Ki67 组和非双表达淋巴瘤组。治疗前血

浆 ExoPD-L1 表达水平与 PET-CT 中原发灶最大标准摄取值(SUV_{max})值呈正相关。2、治疗前血浆 ExoPD-L1 表达水平在终期评估未达到 CR 组的患者中高于终期评估达到 CR 组的患者,通过 ROC 曲线分析确定了血浆 ExoPD-L1 的最佳切点(cut-off 值)为 22%。3、在终期评估达到 CR 组中,相比治疗前,治疗 3 疗程后和治疗 6 疗程后血浆 ExoPD-L1 显著降低;在终期评估未达到 CR 组中,将治疗前,治疗 3 疗程后和治疗 6 疗程后血浆 ExoPD-L1 进行两两比较均无明显差异。治疗 3 疗程后血浆 ExoPD-L1 表达水平在未达 CR 组显著高于 CR 组;与此同时,我们比较了治疗 3 疗程后的影像学评估结果在两组之间无统计学差异。4、单因素和多因素 Logistic 回归分析显示 SUV_{max} 值和治疗前血浆 ExoPD-L1 是影响 DLBCL 患者经过一线 R-CHOP 方案化疗 6 疗程后能否获得 CR 的独立影响因素。

讨论:本研究发现治疗前血浆 ExoPD-L1 表达水平与 Ki67、DEL、SUV_{max} 值相关,并且是影响 DLBCL 患者经过一线 R-CHOP 方案化疗 6 疗程后能否获得 CR 的独立影响因素。推测 DLBCL 可能通过分泌高水平的 ExoPD-L1 创造一个免疫抑制的微环境来促使肿瘤细胞免疫逃逸,从而影响 DLBCL 患者的疗效。我们还发现通过检测治疗前血浆 ExoPD-L1 表达水平,可以有效判断 DLBCL 患者终期疗效,从而指导临床医生在早期选择更加合适的个体化治疗方案。同时,我们还发现血浆 ExoPD-L1 在治疗效果较好的患者中明显下降,然而在治疗效果较差的患者中,其表达水平无明显变化。经过标准一线 R-CHOP 方案治疗 3 疗程后的 DLBCL 患者,通过检测血浆 ExoPD-L1 表达水平可以比传统影像学更有效的判断 DLBCL 患者的终期疗效。因此,血浆 ExoPD-L1 有望成为动态监测 DLBCL 治疗反应的潜在生物标志物,并指导一线治疗反应欠佳患者及时更换治疗方案。然而,由于本研究样本量较小,随访时间较短,仍需要进一步扩大样本量和延长随访时间进行进一步验证我们目前获得的实验结果。

单倍体和非血缘造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效比较

朱晗*、张晓、段孜文、李芳、刘燕平、李建勇、缪扣荣

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨单倍体和无关供者异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)治疗恶性血液病的疗效差异及相关影响因素。

方法:回顾性分析了 2013 年 3 月至 2021 年 11 月在南京医科大学第一附属医院血液科行 allo-HSCT 的 174 例恶性血液病患者。按供者类型分为单倍体供者(haploidentical donor, HID)组(114 例)和无关供者(unrelated donor, URD)组(60 例),对移植后临床疗效进行比较,并进行预后危险因素分析。

结果:HID 组的中性粒细胞及血小板植入时间较 URD 组均显著延迟(14 天对 11 天, $P < 0.001$; 14 天对 12 天, $P = 0.006$)。HID 组 II-IV 度及 III-IV 度急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)的发生率均较 URD 组显著增高(39.6%对 20.4%, $P = 0.011$; 22%对 5%, $P = 0.005$)。HID 组及 URD 组患者 3 年慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)、广泛 cGVHD 和累积复发率(cumulative incidence of relapse, CIR)均没有显著差异(41.5%对 32.2%, $P = 0.404$; 11.2%对 2.8%, $P = 0.140$; 21.6%对 18.8%, $P = 0.371$)。HID 组 3 年无复发死亡率(non-relapse mortality, NRM)显著高于 URD 组(28.2%对 11.2%, $P = 0.026$)。URD 组患者 3 年总生存率(overall survival, OS)及无进展生存率(progress-free survival, PFS)显著高于 HID 组患者(76.5%对 61.7%, $P = 0.022$; 72.1%对 56.2%, $P = 0.024$)。多因素分析显示,

与 HID 相比,URD 是 OS(HR 0.325, 95%CI 0.153-0.690, $P=0.003$)、PFS(HR 0.358, 95%CI 0.184-0.697, $P=0.003$)和 NRM(HR 0.194, 95%CI 0.066-0.569, $P=0.003$)独立保护性因素。对 139 例急性白血病患者进行亚组分析,其中 HID 组有 95 例,URD 组有 44 例。HID 组中位中性粒细胞及血小板植入时间较 URD 组均显著延迟(13 天对 11 天, $P<0.001$; 14 天对 11 天, $P=0.001$)。HID 组 III-IV 度 aGVHD 发生率较 URD 组显著增高(19%对 2.3%, $P=0.009$)。两组 II-IV 度 aGVHD、cGVHD 及广泛 cGVHD 发生率均无显著差异($P>0.05$)。两组 3 年 OS(HID 组 63.7%对 URD 组 74.6%, $P=0.109$)、PFS(HID 组 58.3%对 URD 组 73.4%, $P=0.1$)、CIR(HID 组 23.9%对 URD 组 21.2%, $P=0.501$)、NRM(HID 组 23.3%对 URD 组 6.9%, $P=0.091$)均无显著统计学差异。对人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)10/10 相合和 9/10 相合无关供者进行亚组分析显示,两组在造血重建、aGVHD、cGVHD、OS、PFS、CIR 及 NRM 发生率方面均无显著差异($P>0.05$)。

讨论:无关供者造血干细胞移植治疗恶性血液病在造血重建、II-IV 度 aGVHD、III-IV 度 aGVHD、OS、PFS 和 NRM 方面优于单倍体造血干细胞移植;对于急性白血病患者而言,两组生存结局相当,单倍体供者是可靠的替代选择;HLA 10/10 相合和 9/10 相合无关供者 allo-HSCT 疗效未发现显著差异。

应用二代流式细胞术(NGF)和二代测序(NGS)方法评估 多发性骨髓瘤微小残留病灶的比较

王晴晴*、姚利、朱明清、颜灵芝、金松、商京晶、施晓兰、翟英颖、颜霜、姚卫芹、尤红英、吴德沛、傅琤琤
苏州大学附属第一医院

目的:二代流式(next generation flow cytometry, NGF)和二代测序(next generation sequencing, NGS)是国内外指南规定检测多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)的标准方法。但各医院的实验室技术无法统一并标准化,导致结果判断不可靠。为应对多发性骨髓瘤 MRD 数据评估和可比性的挑战,进一步证实 MRD 对深度缓解的评估作用,我们同时应用 NGF 及 NGS 两种检测方法在每个患者治疗后进行疗效评估和比较。

方法:在本中心的一项 VRD 登记性研究中,队列分析苏州大学附属第一医院自 2019 年 9 月 1 日至 2022 年 1 月 31 日初诊的 82 名多发性骨髓瘤患者,在治疗过程中同时采用 NGF 及 NGS 方法检测患者骨髓微小残留病灶情况,统计检测线(limit of detection, LOD)及肿瘤负荷(tumor load, TL),界定 MRD 阴性概念,并进行 MRD 结果的逐步统计分析,证实其对缓解深度的评估作用,分析比较两种方法是否有一致性,以及在检出率上的差异。评估 MRD 检测对患者生存的预测。

结果:82 名患者中,100.00%NGF 标本及 96.34%NGS 的标本达到 LOD 值为 $1.0e-5$ 的标准,并将在 $1.0e-5$ 水平未检测到肿瘤细胞定义为 NGF-MRD 阴性或 NGS-MRD 阴性。在诱导治疗后,NGS 较 NGF 的阳性检出率更高(81.01% vs 51.22%)。血清学疗效未达到 VGPR 的患者 MRD 皆为阳性。血清学疗效达到 VGPR 及以上的患者 NGF-MRD 阳性率为 42.25%,NGS-MRD 阳性率为 78.26%。随着血清学疗效的不断加深:由 PR 到 VGPR 乃至 CR 及 sCR,MRD 的阳性率随之逐渐减少(NGF:100.00%-70.37%-25.00%;NGS:100.00%-96.15%-67.44%),中位肿瘤负荷逐也层次减少(NGF:10-3-10-4-10-6 水平;NGS:10-1-10-2-10-4 水平)。NGS 较 NGF 不仅检出率更高,且能检测到更多的肿瘤负荷。将 NGF-MRD 与 NGS-MRD 结果进行配对,两种方法的一致性(NGF+NGS+和 NGF-NGS-)为 63.77%,且 Pearson 相关系数表明在 TL 定量方面

有一定的相关性($n=54, r=0.4371, P=0.001$)。

结论:应在获得 VGPR 及以上疗效后进行 MRD 评估(至少 10^{-5} 水平)。在进行 MM-MRD 的分析时应标注 LOD 数值,说明 MRD 阴性定义。诱导治疗后获得 CR 及以上疗效患者中 NGS 较 NGF 不仅对 MRD 阳性检出率更高(67.44% vs 25.00%),且能检测到更多的肿瘤负荷,有更高的敏感性。NGF 检测的 MRD 阳性预测更短的 PFS,早期复发。NGF 和 NGS 检测 MRD 阴性预测 2 年 PFS100.00%。

关键字:多发性骨髓瘤;微小残留病灶;二代流式细胞术;二代基因测序;检测线;肿瘤负荷

慢性粒单核细胞白血病的临床特征及预后分析

陈好*、黄菲、查蔷、骆成荣、陈百川、沈文怡

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:分析慢性粒单核细胞白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)的临床特征,探讨其对患者疗效及预后的影响。

方法:回顾性分析本院 65 例初诊 CMML 患者的临床表型特征及实验室检查资料,结合文献复习该病的临床特征及治疗方案的选择。

结果:65 例初诊 CMML 患者中位年龄 67(30-87)岁。23 例(35.4%)为发育异常型(MD),42 例(64.6%)为增殖型(MP)。采用 CMML 临床/分子预后积分系统(CPSS-mol)评估患者预后,其中低危组 5 例(7.7%),中危-1 组 10 例(15.4%),中危-2 组 30 例(46.1%),高危组 20 例(30.8%)。36 例患者资料可随访,中位随访 13(1-57)月,其中 14 例 CMML 患者随访期间进展为 AML。共 22/36 例患者接受去甲基化治疗(地西他滨/阿扎胞苷),其中 10/22 例患者接受去甲基药物单药治疗,12/22 例患者接受去甲基化药物+细胞毒药物联合治疗。接受去甲基药物单药治疗患者预后较好(OS 28.91 月 vs 16.82 月),但差异无统计学意义($P=0.219$)。与单用去甲基化治疗+细胞毒药物联合治疗相比,4 例患者接受阿扎胞苷联合 BCL2 抑制剂治疗患者预后较好(OS 30 月 vs 23 月, $P=0.342$)。单因素生存分析提示,血细胞计数、细胞遗传学、诊断分型及危险度分层均非影响 CMML 患者生存期的独立预后因素($P>0.05$)。TET2(60.0%)、ASXL1(55.4%)、NRAS(18.5%)、RUNX1(12.3%)及 SRSF2(18.5%)是 CMML 患者最常见的突变。25 例(38.5%)患者伴有 RAS/MAPK 信号通路相关基因(BRAF, CBL, KRAS, NRAS, NF1)突变,在转白患者中突变频率较高。

结论:CMML 好发于老年人,预后较差,去甲基化药物可有效改善患者临床症状,提高疗效。BCL2 抑制剂也是 CMML 患者的一个较好的治疗选择。RAS/MAPK 信号通路相关基因突变更常见于转白患者。更多结论的得出仍需进一步扩大样本量。

宏基因组测序 mNGS 技术在血液病患者肺孢子菌肺炎诊疗中的应用

黄赛兰*、卞梅茹、林国强、张兴霞、司叶俊、万艳、张兵、王秒、杨萧天、赵广圣、张彦明

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的:探讨宏基因组测序(mNGS)技术在血液病患者肺孢子菌肺炎(Pneumocystis jirovecii pneu-

monia, PCP) 诊疗中的应用价值, 为临床经验性预防和治疗提供参考。

方法: 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 2 月在淮安市第二人民医院血液科收治的经 mNGS 确诊为肺孢子菌肺炎的血液病患者的一般临床资料, 分析患者的临床特点与 mNGS 检测情况。所有患者一经确诊予磺胺甲恶唑(SMZ)(75-100mg/kg/d)联合卡泊芬净、克林霉素等药物治疗, 疗程至少 2 周, 后续根据患者病情给予不同时间的维持治疗。

结果: 8 例 PCP 患者, 其中男 4 例, 女 4 例, 中位年龄 38(18-78)岁。7 例患者经支气管肺泡灌洗液 mNGS 确诊, 其余 1 例经血液 mNGS 确诊。8 例患者分别为 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 1 例、Ph 阳性混合表型急性白血病 1 例、纯红再生障碍性贫血 1 例、溶血性贫血 1 例、急性淋巴细胞白血病 2 例、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例、滤泡细胞淋巴瘤 1 例, 其中父供女单倍型造血干细胞移植后 1 例。6 例患者伴有不同程度的发热、咳嗽等症状, 4 例患者胸部 CT 示大片磨玻璃影, 4 例患者 G/GM 试验阳性, 2 例患者血培养提示真菌感染(假丝酵母菌、念珠菌)。患者肺孢子菌 mNGS 检测的核酸序数为 99~12005, 相对丰度为 15.3%~88.2%。经治疗, 6 例患者临床症状好转, 2 例患者在常规抗菌治疗 1 周内出现血氧饱和度下降, 复查胸部 CT 示双肺磨玻璃影范围增大, 转至 ICU, 其中 1 例经辅助通气、强化抗感染等治疗后好转出院, 院外继续口服 SMZ 治疗, 治疗过程中仅有 2 例患者出现 1/2 级不良事件, 没有 3/4 级不良事件。

讨论: PCP 是一种机会性真菌病原体, PCP 感染是癌症相关免疫抑制患者肺炎的常见原因, 随着免疫抑制剂使用的增加, HIV 阴性人群的发病率在不断增加, 尤其对于长期接受免疫抑制剂及强化治疗的血液病患者, 导致显著的发病率和死亡率, 早期诊断是早期治疗以改善结果的关键。HIV 阴性的中高风险血液病患者要注意 PCP 的预防, 甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(TMP/SMX)是预防和治疗的的首选药物, 患者临床耐受性良好。对于未行预防的血液病患者, 一旦在非粒细胞缺乏期出现疑似 PCP 的临床表现, 要考虑 PCP 的诊断。及早行经验性抗 PCP 治疗是改善预后的关键。采用 mNGS 可显著提高病原菌的检出率, 有助于 PCP 早期诊断, 有效指导临床治疗, 提高治愈率改善预后。

西格列汀预防异基因造血干细胞移植后急性移植物 抗宿主病的安全性及疗效的单中心回顾性分析

乔曼*

苏州大学附属第一医院; 国家血液系统疾病临床研究中心;
江苏省血液研究所; 卫生部血栓与止血重点实验室

目的: 评估西格列汀用于预防 allo-HSCT 后 aGVHD 发生的有效性及其安全性。

方法: 连续纳入本中心 2021 年 1 月至 9 月之间行 allo-HSCT 同时在常规预防 GVHD 的方案中加用西格列汀药物治疗的全部恶性血液病患者。所有患者均接受改良 Bu/Cy 方案预处理, 其中接受同胞全相合移植的患者常规预防 GVHD 方案包括 CsA、MTX; 接受无关或单倍体移植患者的常规予 CsA、MTX、MMF、ATG 预防 GVHD; 西格列汀预防 aGVHD 的具体用药方案为在前述常规预防 GVHD 方案基础上, 自移植 -1d 至 +14d 口服西格列汀 600mg BID。移植后免疫抑制剂的调整减停根据移植类型、本病危险度及 GVHD 的发生情况调整决定。我们收集了足量完成西格列汀预防治疗患者的移植后临床资料, 统计分析他们在移植后 +100 天内 II-IV 度 aGVHD 的发生率及重度 aGVHD 的发生率, 其中 aGVHD 分级分度采用急性 GVHD 国际联盟(MAGIC)分级标准。随访至今今年 3 月, 统计了这些患者 cGVHD 的发生、疾病复发、总生存、无病且无 GVHD 的生存情况。

结果: 本中心自 2021 年 1 月至 9 月患恶性血液病行 allo-HSCT 并加用西格列汀预防的患者共

有 33 人,其中男 24 人,女 9 人,中位年龄 38(15-63)岁。其中有 6 位患者[男 3 人,女 3 人,中位年龄 28(19-47)岁]用药中出现以腹痛为主的胃肠道反应而不能耐受继续用药中断治疗,中位服药时间为 7.5(3-10)天,停药 2 天后腹痛即好转。另有 1 位因依从性差中断治疗。其余 26 位患者,男 20 人,女 6 人,中位年龄 41.5(15-64)岁,顺利完成治疗,他们的恶性血液病组成如下:16 例 AML(其中 1 例为 CML 急髓变),4 例 MDS,3 例 ALL,1 例混合细胞白血病,2 例 CMML;其中行 SIB-HSCT 的 7 例,UNR-HSCT 的 7 例,haplo-HSCT 的 12 例。自移植预处理开始随访至 2022 年 3 月或患者死亡、失访终止,中位随访时间 10(4-14)个月。26 例患者中,+100 天内有 5 例发生 II-IV 度 aGVHD,发生率为 19.23%(95%CI,7-39%);其中同胞全相合移植中有 1(7)例 II 度 aGVHD,无关供体移植中亦有 1(7)例 III 度 aGVHD,亲缘单倍体移植中有 1(12)例 II 度及 2(12)例 III 度 aGVHD。移植后+100d 内重度(III-IV 度)aGVHD 的发生率为 11.54%(3/26)(95%CI,2-30%)。发生 aGVHD 的 5 例患者在应用了一线、二线治疗后 GVHD 均得到有效控制好转,无因 GVHD 导致死亡。非复发死亡率为 11.54%(95%CI,2-30%),死亡原因主要为感染及脏器功能不全。1 年累积 cGVHD 发生率为 55.04%(95%CI,42.6-67.5%),1 年 EFS 为 81.45%(95%,72.9-90.0%),1 年 OS 为 86.38%(95%,78.9-93.8%),1 年无复发且无 GVHD 的生存率为 27.69%(95%,17.5-37.9%)。

讨论:西格列汀是一种选择性 DPP-4 抑制剂,可通过下调共刺激分子的表达而抑制 T 细胞活化达到减少 GVHD 发生而不影响 GVL 的效果。与既往数据比较,本研究可见西格列汀降低了 allo-HSCT 后 aGVHD 的发生,但不同类型移植间差异较大,有待开展多中心随机对照研究验证。

艾曲泊帕对再生障碍性贫血模型小鼠的调控及其机制研究

贾惠*、刘红

南通大学附属医院

目的:应用构建的再生障碍性贫血(再障)小鼠模型,观察艾曲泊帕(Epag)对模型小鼠造血的影响并分析其作用机制,为再障的治疗提供新的理论依据。

方法:(1)全身辐照联合异基因淋巴结输注的方法建立再障小鼠模型并随机分为实验组和对照组,分别以 PBS 和 Epag 灌胃。小鼠血常规、骨髓有核细胞计数评估治疗效果。流式细胞术检测小鼠 T 细胞亚群。Western Blot、PCR、免疫组化检测小鼠骨髓及脾脏中 Akt、Tet2 的表达情况。(2)Epag 刺激 IFN- γ 诱导的 32D 细胞,Western Blot、PCR 检测 32D 细胞 Akt、Tet2 的表达情况。CCK8、流式双染法检测 32D 细胞生长、凋亡情况。CHX 处理 Epag 刺激的 IFN- γ 诱导的 32D 细胞,检测 Akt 蛋白半衰期。蛋白酶体抑制剂 MG132 处理 Epag 刺激的 IFN- γ 诱导的 32D 细胞,观察 Akt 蛋白表达,并进一步检测 Epag 刺激后 32D 细胞总泛素化蛋白的表达情况。

结果:(1)Epag 灌胃后,再障模型小鼠血常规及骨髓有核细胞计数无明显变化。(2)Epag 灌胃可使再障模型小鼠 Tet2 在蛋白及 mRNA 水平表达均下降。尽管 Akt 在 mRNA 水平表达上升,但在蛋白水平表达下降。(3)PBS 组小鼠脾脏及骨髓中 CD3+CD8+T 淋巴细胞比例分别为(51.2 \pm 2.17)%、(14.1 \pm 5.78)%,Epag 组小鼠脾脏及骨髓中 CD3+CD8+T 淋巴细胞比例分别为(63.8 \pm 3.36)%、(41.3 \pm 2.68)%,Epag 灌胃后小鼠骨髓及脾脏中 CD3+CD8+T 淋巴细胞比例不仅没有下降,反而上升,且 CD8+T/CD4+T 细胞比值也有一定程度的增高。(4)Epag 在体外不仅不能促进 IFN- γ 诱导的 32D 细胞生长,反而有一定的抑制作用,其可能机制是虽然一方面 Epag 可通过抑制 Tet2 表达促进细胞增殖,但同时通过泛素化依赖的蛋白酶体途径可介导 Akt 蛋白发生降解,半衰期缩短,使 Akt 在蛋白水平表达减少,而抑制细胞增殖。

结论: E_{pag} 对造血的调控是一个复杂的网络结构, 在不同物种、不同时期发挥截然不同的正向和负向调控作用。与再障患者不同, E_{pag} 对再障模型小鼠没有明显的促进造血作用。其可能原因是: (1) 由于物种特异性, E_{pag} 不与小鼠 TPO-R 结合。因而缺乏通过 TPO-R 激动剂的途径促进造血。E_{pag} 仅通过非 TPO-R 依赖途径对小鼠进行调控时, 在抑制 Tet2 表达促进造血的同时, 可发生泛素化介导的 Akt 蛋白稳定性下降, 半衰期缩短, 降解增快, 使得 Akt 在蛋白水平表达下降, 因而又同时抑制造血。E_{pag} 抑制 Tet2 表达产生促进造血作用, 但不能逆转 Akt 降解导致的造血功能受抑。(2) E_{pag} 单药使再障小鼠 CD3+CD8+T 淋巴细胞比例上升、CD8+T/CD4+T 细胞比值增高。细胞毒性 T 淋巴细胞的进一步活化, 可同时导致再障小鼠造血受抑。这可能也是临床上 E_{pag} 单药治疗再障疗效有限, 而与免疫抑制剂联合使用可提高其疗效的原因之一。

Identifying the Critical Regulator of Chidamide Sensitivity in Diffuse Large B-cell Lymphoma

Qi Li, Wenzhuo Zhuang, Bingzong Li *

The Second Affiliated Hospital of Suzhou University

Objective: This study aims to identify the critical regulator of chidamide sensitivity in DLBCL, and explore novel combination treatment options for patients with DLBCL relapsed or refractory.

Methods:

1. High-throughput mRNA sequencing was used to screen out the differential protein-coding genes after chidamide treatment. Differential genes enrichment analysis based on GO (Gene Ontology Resource), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) and GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) databases was used to clarify the signaling pathways and biological processes affected by chidamide.

2. The gene expression profile of tumor cell lines and the datasets of their sensitivity to four HDAC inhibitors were collected from CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia) and GDSC (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer) databases, and screened out HDAC inhibitor resistance-related protein-coding genes. By comparing the differential genes after chidamide treatment, the protein-coding genes that mediate drug resistance in DLBCL cells were identified.

3. The IC₅₀ and the expression levels of BCL-6 of three DLBCL cell lines to chidamide were detected to determine the relationship between BCL-6 and chidamide resistance. The cell proliferation, cell cycle distribution and apoptosis were detected after down-regulate the expression of BCL-6 by RNAi. CRISPR-Cas9 was used to knock out BCL-6 in the chidamide resistant FARAGE cell line, and CCK-8 was used to detect the new IC₅₀ to indicate the effect of BCL-6 on chidamide resistance. SU-DHL-8 and SU-DHL-2 cell lines were used to construct chidamide-resistant cell lines, and changes in BCL-6 gene expression were observed by western blot.

4. To elucidate the mechanism of BCL-6 mediated resistance to chidamide, the ability of chidamide to up-regulate histone H3 acetylation level in cell lines with different BCL-6 protein expression was compared. Co-immunoprecipitation and western blot experiments were used to evaluate the effect of BCL-6 on the binding ability of HDAC1 to histone H3. Moreover, the histone H3 acetylation level after chidamide treatment was detected to reveal the effect of chidamide on histone

H3 acetylation.

5. The cytotoxicity of decitabine, lenalidomide and ibrutinib alone or combined with chidamide on DLBCL cells was tested, and the combination index with chidamide was calculated. The effect of lenalidomide on the expression of BCL-6 was detected, and immunoprecipitation experiment was performed to clarify the mechanism of lenalidomide degrading BCL-6 protein. In vivo, xenograft DLBCL models was established to verify the effect of chidamide combine lenalidomide in the treatment of DLBCL.

6. Clinical trials of chidamide for DLBCL are currently underway. Chidamide-based chemotherapy is administered. The chemotherapy regimen included chidamide 20 mg p. o. b. i. w. , the duration of the two medications is not less than 3 days; rituximab 375 mg/m² iv. q. 4. w. , dosing once per cycle and lenalidomide 25 mg p. o. q. n. , the first and 21st days of each cycle. In the absence of disease progression or intolerable toxicity, the default is every 28 days as a cycle, and no more than 6 cycles at most.

Results:

1. Chidamide had a significant effect on the overall transcription level of DLBCL cells, and the expression of most differential genes was up-regulated. Pathway enrichment analysis results showed that chidamide regulates many biological pathways, including cell cycle, energy metabolism, protein translation and transport, and affects a variety of pathways related to tumorigenesis and development.

2. Correlation analysis showed that a total of 5 genes were associated with resistance to four different HDAC inhibitors. By comparing with sequencing results, BCL-6 was screened out as the target gene that mediates chidamide resistance in DLBCL.

3. The expression levels of BCL-6 in the three DLBCL cell lines were significantly different, and the sensitivity to chidamide in DLBCL cells was negatively correlated to the levels of BCL6 expression, rather than the subtype of DLBCL. Down-regulating the expression of BCL-6 reduced cell proliferation, arrested cell cycle arrest and increased cell apoptosis in the FARAGE cell line with high BCL-6 expression. Knock out the BCL-6 in FARAGE cells increased sensitivity to chidamide. The expression of BCL-6 in the chidamide-resistant cell line constructed with SU-DHL-2 was up-regulated.

4. The histone H3 acetylation level in FARAGE cell line with high expression of BCL-6 was low. The ability of HDAC1 to bind histone H3 was decreased by knockdown BCL-6 in FARAGE. Down-regulating the BCL-6 expression level enhanced the effect of chidamide to histone H3 acetylation levels.

5. Decitabine, lenalidomide and ibrutinib had no significant cytotoxicity on DLBCL cells. All the three drugs had different degree of synergism with chidamide, among which lenalidomide have the best synergistic effect with chidamide. Lenalidomide could significantly reduce BCL-6 protein content without affecting mRNA levels. Co-immunoprecipitation experiments proved that BCL-6 was degraded by the ubiquitination process, which could be restored through proteasome inhibitor MG-132. In vivo, chidamide combined with lenalidomide effectively inhibited the growth of DLBCL tumor, and was more effective than chidamide alone.

6. One patient with refractory DLBCL has been enrolled. The patient has survived for >1 year since the date of diagnosis. Partial remission has been maintained for up to 9 months following the

chidamide-based chemotherapy.

Conclusion: In vitro and in vivo studies demonstrated that BCL-6 drove chidamide sensitivity in DLBCL. Highly expressed BCL-6 could promote chidamide-resistance by recruiting HDAC1 binding to histone H3. Lenalidomide could decrease the BCL-6 protein through the ubiquitination degradation process, which led to overcome the resistance of DLBCL cells to chidamide. Moreover, we reported a case of a patient with R-CHOP-resistant DLBCL that obtained partial remission following treatment using chidamide in combination with lenalidomide and rituximab. Further clinical trials and experimental investigations are needed.

Objective: This study aims to identify the critical regulator of chidamide sensitivity in DLBCL, and explore novel combination treatment options for patients with DLBCL relapsed or refractory.

Methods:

1. High-throughput mRNA sequencing was used to screen out the differential protein-coding genes after chidamide treatment. Differential genes enrichment analysis based on GO (Gene Ontology Resource), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) and GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) databases was used to clarify the signaling pathways and biological processes affected by chidamide.

2. The gene expression profile of tumor cell lines and the datasets of their sensitivity to four HDAC inhibitors were collected from CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia) and GDSC (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer) databases, and screened out HDAC inhibitor resistance-related protein-coding genes. By comparing the differential genes after chidamide treatment, the protein-coding genes that mediate drug resistance in DLBCL cells were identified.

3. The IC₅₀ and the expression levels of BCL-6 of three DLBCL cell lines to chidamide were detected to determine the relationship between BCL-6 and chidamide resistance. The cell proliferation, cell cycle distribution and apoptosis were detected after down-regulate the expression of BCL-6 by RNAi. CRISPR-Cas9 was used to knock out BCL-6 in the chidamide resistant FARAGE cell line, and CCK-8 was used to detect the new IC₅₀ to indicate the effect of BCL-6 on chidamide resistance. SU-DHL-8 and SU-DHL-2 cell lines were used to construct chidamide-resistant cell lines, and changes in BCL-6 gene expression were observed by western blot.

4. To elucidate the mechanism of BCL-6 mediated resistance to chidamide, the ability of chidamide to up-regulate histone H3 acetylation level in cell lines with different BCL-6 protein expression was compared. Co-immunoprecipitation and western blot experiments were used to evaluate the effect of BCL-6 on the binding ability of HDAC1 to histone H3. Moreover, the histone H3 acetylation level after chidamide treatment was detected to reveal the effect of chidamide on histone H3 acetylation.

5. The cytotoxicity of decitabine, lenalidomide and ibrutinib alone or combined with chidamide on DLBCL cells was tested, and the combination index with chidamide was calculated. The effect of lenalidomide on the expression of BCL-6 was detected, and immunoprecipitation experiment was performed to clarify the mechanism of lenalidomide degrading BCL-6 protein. In vivo, xenograft DLBCL models was established to verify the effect of chidamide combine lenalidomide in the treatment of DLBCL.

6. Clinical trials of chidamide for DLBCL are currently underway. Chidamide-based chemotherapy is administered. The chemotherapy regimen included chidamide 20 mg p. o. b. i. w., the du-

ration of the two medications is not less than 3 days; rituximab 375 mg/m² iv. q. 4. w. , dosing once per cycle and lenalidomide 25 mg p. o. q. n. , the first and 21st days of each cycle. In the absence of disease progression or intolerable toxicity, the default is every 28 days as a cycle, and no more than 6 cycles at most.

Results:

1. Chidamide had a significant effect on the overall transcription level of DLBCL cells, and the expression of most differential genes was up-regulated. Pathway enrichment analysis results showed that chidamide regulates many biological pathways, including cell cycle, energy metabolism, protein translation and transport, and affects a variety of pathways related to tumorigenesis and development.

2. Correlation analysis showed that a total of 5 genes were associated with resistance to four different HDAC inhibitors. By comparing with sequencing results, BCL-6 was screened out as the target gene that mediates chidamide resistance in DLBCL.

3. The expression levels of BCL-6 in the three DLBCL cell lines were significantly different, and the sensitivity to chidamide in DLBCL cells was negatively correlated to the levels of BCL6 expression, rather than the subtype of DLBCL. Down-regulating the expression of BCL-6 reduced cell proliferation, arrested cell cycle arrest and increased cell apoptosis in the FARAGE cell line with high BCL-6 expression. Knock out the BCL-6 in FARAGE cells increased sensitivity to chidamide. The expression of BCL-6 in the chidamide-resistant cell line constructed with SU-DHL-2 was up-regulated.

4. The histone H3 acetylation level in FARAGE cell line with high expression of BCL-6 was low. The ability of HDAC1 to bind histone H3 was decreased by knockdown BCL-6 in FARAGE. Down-regulating the BCL-6 expression level enhanced the effect of chidamide to histone H3 acetylation levels.

5. Decitabine, lenalidomide and ibrutinib had no significant cytotoxicity on DLBCL cells. All the three drugs had different degree of synergism with chidamide, among which lenalidomide have the best synergistic effect with chidamide. Lenalidomide could significantly reduce BCL-6 protein content without affecting mRNA levels. Co-immunoprecipitation experiments proved that BCL-6 was degraded by the ubiquitination process, which could be restored through proteasome inhibitor MG-132. In vivo, chidamide combined with lenalidomide effectively inhibited the growth of DLBCL tumor, and was more effective than chidamide alone.

6. One patient with refractory DLBCL has been enrolled. The patient has survived for >1 year since the date of diagnosis. Partial remission has been maintained for up to 9 months following the chidamide-based chemotherapy.

Conclusion: In vitro and in vivo studies demonstrated that BCL-6 drove chidamide sensitivity in DLBCL. Highly expressed BCL-6 could promote chidamide-resistance by recruiting HDAC1 binding to histone H3. Lenalidomide could decrease the BCL-6 protein through the ubiquitination degradation process, which led to overcome the resistance of DLBCL cells to chidamide. Moreover, we reported a case of a patient with R-CHOP-resistant DLBCL that obtained partial remission following treatment using chidamide in combination with lenalidomide and rituximab. Further clinical trials and experimental investigations are needed.

PET 影像组学特征多参数模型对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤老年患者生存预后的预测价值

范思宇*¹、蒋冲¹、滕月¹、李昂²、陈建新²、许景艳³

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科
2. 南京邮电大学通信与信息工程学院
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院血液科

目的:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)约占非霍奇金淋巴瘤的 30%,高龄是其生存预后不良的危险因素,约 1/3 的 DLBCL 老年患者在一线治疗后 24 个月内会出现肿瘤复发。因此,提高 DLBCL 老年患者的治疗效果和延长其生存期是临床关注的热点。本研究探讨基于机器学习的¹⁸F-FDG PET 影像组学特征对 DLBCL 老年患者的预后评估价值。

方法:回顾性分析 2011 年 3 月至 2019 年 11 月 166 例未经治疗的 DLBCL 老年患者(年龄 ≥ 60 岁)的¹⁸F-FDG PET/CT 资料,其中男 88 例、女 78 例,年龄 60~93 岁;训练组 115 例,验证组 51 例。对患者 PET 图像病灶进行勾画及影像组学特征提取,运用 3 种机器学习方法[最小绝对值收敛和选择算子(LASSO)、随机森林(RF)和极端梯度提升(Xgboost)]筛选特征,采用支持向量机(SVM)生成对特征进行分类并生成影像组学标签(RS),对患者总生存(OS)率进行预测。根据 Cox 比例风险回归模型构建列线图,通过一致性指数(C-index)对模型进行评估。

结果:共提取 1421 种影像组学特征,筛选出 10 个预测效能强的特征并生成 RS。单因素 Cox 回归分析示,RS[风险比(HR)=5.685,95% CI:2.955~10.939;P<0.001]是 OS 率的危险因素。构建出包含 RS、代谢特征及临床危险因素的多参数模型,其较临床模型、基于 PET 模型及美国国家综合癌症网络国际预后指数(NCCN-IPI)在预测 OS 率上具有更高的效能(训练组 C-index:0.752、0.737、0.739、0.688;验证组 C-index:0.845、0.798、0.844、0.775)。

结论:基于机器学习¹⁸F-FDG PET 影像组学特征的 RS 是 DLBCL 老年患者生存预后的预测因素。构建的包含影像组学特征的多参数模型能较好地预测患者预后。

ctDNA 在淋巴瘤精准诊断的临床应用

张涵*、张晓慧、陈萍、李炳宗

苏州大学附属第二医院

1. 病历资料:患者女性,67岁,既往2021-10月因“四肢麻木乏力一年余”就诊,诊断“(慢性)吉兰-巴雷综合征脱髓鞘型”,予激素、丙球治疗(具体不详),入院时强的松40mg qd维持;有“高血压、糖尿病”病史。2021年12月因“发热3天”就诊,入住ICU,查血常规:白细胞计数 $2.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞数 $1.2 \times 10^9/L$,血小板计数 $125 \times 10^9/L$,血红蛋白63g/L;血清LDH 595U/L,甘油三酯2.61mmol/L,余肝肾功能未见明显异常;血清铁蛋白1661ng/mL;纤维蛋白原1.14g/L;尿培养检出光滑假丝酵母菌、尿肠球菌,外周血病原学m-NGS检出大肠埃希菌、尿肠球菌、光滑念珠菌、多瘤病毒属;期间血压进行性下降,血细胞进行性减少,考虑感染性休克,予升压、抗感染、输血、升白细胞等治疗。入院时查体神志嗜睡,四肢肌力下降,肌力2级,腱反射减弱,行腰椎穿刺,脑脊液压力:190mmH₂O,脑脊液潘迪氏试验阳性,白细胞计数 $83 \times 10^6/L$,脑脊液总蛋白3989mg/L,糖定量6.84mmol/L,氯化物及腺苷脱氨酶正常范围,墨汁染色阴性、真菌涂片及隐球菌抗原检测、培养均阴性。12-17转入我科,经抗感染及对症支持治疗后体温正常,但血象进行性下降,遂行骨穿,骨髓形态见9.5%形态异常细胞,考虑淋巴瘤细胞,巨噬细胞易见,部分吞噬血细胞;流式见1.4%CD5+CD10-克隆性B细胞,FSC较大;染色体(CpG刺激):47,XX,+del(1)(p31),del(6)(q21q23),+12,-18,add(19)(p13)[1]/46,XX[9];NGS:MYD88 p. L265P(VAF 1.4%);骨髓活检考虑B细胞淋巴瘤累及骨髓。进一步行PET-CT:左侧基底节区尾状核头旁、左侧颞叶局部、右侧小脑蚓部、右侧胼胝体压部、右侧丘脑区、双侧C6神经根远端、L2-5水平椎管内、右侧L3神经根、左侧L5神经根、左侧骶神经、心包内、肝左内叶镰旁、肝右前叶下段胆囊旁、双肾实质内、右肾后筋膜、双侧上颌骨额突、左侧上颌窦内下侧壁、左侧髌白、右侧顶部颅骨局部、脾脏及骨髓系统不同程度FDG代谢异常增高灶,均考虑淋巴瘤病灶。考虑入院时脑脊液细胞数及蛋白均升高,再次复查腰穿,脑脊液流式未见明显异常发育或异常表型细胞群;脑脊液ct-DNA:CD79B p. V196N(丰度11.3%),MYD88 p. L265P第5外显子错义突变(丰度20.2%),同步患者血浆样本对照未检出突变。结合上述检查结果,明确诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤(IV期B组,MCD亚型,NCCN-IPI评分6分高危),继发性中枢神经系统淋巴瘤。予起行奥布替尼联合R-miniCDOP方案化疗。1个疗程后患者神志转清,可正常进食、自主大小便,四肢麻木明显减轻,肌力逐渐恢复,血象逐步回升,中期疗效评估为CR。

2. 讨论:中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型,可分为原发性(PCNSL)和继发性(SCNSL)。CNSL部分病例表现为弥漫性病灶、组织活检不可行或病灶位于具有重大风险的解剖部位;部分患者因意识障碍起病,临床上早期使用类固醇治疗脑水肿可能会掩盖诊断细节,高达10%的病例因组织不足,需要进行二次活检。目前CSF的流式细胞术和细胞病理学可虽然可用于诊断PCNSL,但不敏感,需要大量(>10 ml)的CSF脑脊液。既往研究显示ctDNA突变与肿瘤组织具有较高一致性,能体现肿瘤的基因型,携带CNS病变的突变信息,且随肿瘤的发展呈现动态变化,可用于肿瘤的病理分型。PCNSL的CSF常见突变谱包括MYD88、CD79B、PIM1和CARD11。CSF标本的临床检测敏感性高于血浆,甚至在CSF细胞学、流式阴性的情况下,仍能检测到突变。因此CSF ctDNA可用于对淋巴瘤进行精准基因分型,具有作为诊断工具的潜在价值。另一项研究探索了脑脊液ctDNA预测DLBCL中枢侵犯的临床价值。研究显示,高水平CSF-ctDNA与高CNS-IPI评分相关,但血浆ctDNA水平与CNS-IPI无相关性;与组织对比,有48个突变是脑脊液特有的;在10例

PCNSL 患者队列中,前述的 48 个 CSF 特有突变中,BTG2、PIM1、DUSP2、ETV6 和 CXCR4 基因在脑组织和脑脊液中发生异常的频率较高(>20%)。10 例高危 DLBCL 患者(9 例 CSF ctDNA 阳性)中有 7 例后来通过 MRI 和流式细胞术证实 CNS 累及,这 7 例患者的脑脊液中也检测到以上基因突变,提示这 5 个基因可能增加中枢侵犯的风险。3. 结论:液体活检可用于对淋巴瘤进行精准基因分型,具有作为诊断工具的潜在价值。脑脊液 ctDNA 可能可以预测 DLBCL 的中枢侵犯风险。

血液病合并接合菌感染的真实世界研究

徐俊*、何雪峰

苏州弘慈血液病医院

方法:回顾性分析苏州弘慈血液病医院 2019 年 5 月至 2021 年 12 月诊治的 12 例血液病合并接合菌感染的患者的临床资料,分析其临床特征、治疗过程和转归

结果:12 例血液病患者中,男性 10 例,女性 2 例。中位年龄 38.5(17~68 岁)岁。基础疾病:急性髓系白血病 1 例,急性髓系白血病骨髓移植后 6 例,急性淋巴细胞白血病 1 例,急性淋巴细胞白血病骨髓移植后 2 例,骨髓增生异常综合征移植术后 2 例。接合菌感染临床类型:9 例为肺型,1 例为鼻窦型,1 例为鼻窦+中枢型,1 例为肺+鼻窦型。12 例均经外周血或肺泡灌洗液或分泌物 NGS 检查发现接合菌属,其中 2 例行肺组织病理再次确诊。治疗药物为两性霉素 B 胆固醇硫酸脂复合物、两性霉素 B 脂质体、泊沙康唑混悬液及卡泊芬净。手术治疗 1 例,还有 3 例坚持了 6—11 次不等的肺部病灶支气管镜下局部两性霉素注射。坚持接受抗接合菌治疗的患者 11 例,2 例存活,存活者均接受了泊沙康唑混悬液长期维持治疗。9 例直接死因为接合菌进展。

结论:血液病合并接合菌感染患者临床表现及影像学表现多样,病情进展迅速,死亡率高,常规检出率低,外周血或肺泡灌洗液或分泌物病原体二代测序可助早期精确诊断。早期诊断、控制基础疾病、改善免疫抑制状态、新药以及联合治疗方案对于改善血液病和合并接合菌感染患者的预后具有重要意义。

基于 MCL1-M 分子分型预测多发性骨髓瘤化疗敏感性

李瑾*、韩文敏、刘洁、肖溶、卢绪章

常州市第二人民医院

目的:尽管多发性骨髓瘤治疗已进入新药时代,但患者最终均将面临复发耐药。如何精准地定义动态演变的分子亚群,对不同危险分层的患者实行分层管理是当今血液肿瘤治疗的重要发展趋势。我们根据已有的 MCL1-M 分子分型,将多发性骨髓瘤患者分为高危组和低危组,在对低危组患者基因表达谱研究过程中发现 IFN 信号通路显著富集。故本研究的目的主要是探讨 IFN 信号通路上调是否可以作为预测骨髓瘤患者化疗敏感性的生物学标志物,避免对低危组患者过度治疗,为其提供更多治疗方案的选择。

方法:1. 采用不同浓度的阿霉素处理五株骨髓瘤细胞系 24、48 小时,通过 CCK8 及流式细胞术检测不同药物浓度下细胞存活率,筛选出药物敏感细胞系以及药物不敏感细胞系。2. 对药物敏感细胞系进行二代测序,得到阿霉素使用前后差异表达基因,找到差异表达上调基因与 MCL1-M 低危组基

因列表中的重叠基因,对这部分重叠基因进行蛋白质相互作用网络分析。3. 通过 PCR 的方法对测序结果进一步验证,同时比较相关基因在药物不敏感细胞系中的表达情况。4. 通过免疫荧光的方法检测不同药物敏感性细胞系中 DNA 损伤标志物 γ -H2AX 表达情况。

结果:1. CCK8 法和流式细胞术检测细胞凋亡得到了一致的结论,阿霉素诱导的细胞凋亡在不同骨髓瘤细胞系中具有不同的药物敏感性,其中 H929 为药物敏感细胞系,OPM-2 为药物不敏感细胞系。2. 重叠基因的蛋白质相互作用分析结果显示这部分基因与 I 型 IFN 信号通路显著相关。3. PCR 的结果与测序结果一致,一系列 IFN 反应相关基因,如 ISG15、JAK1、MX2、PML、STAT1、USP18 等,在药物敏感细胞系中均上调,在药物不敏感细胞系中均未上调。4. 免疫荧光检测 γ -H2AX 结果显示,阿霉素对细胞内 DNA 造成不同程度的损伤,其中药物敏感细胞系受损严重。

讨论:以上研究结果提示,一些化疗药物在作用于肿瘤细胞的过程中会不可避免地损伤细胞核内 DNA,触发胞质内核酸感受器,激活 I 型 IFN 信号通路。而 IFN 反应的缺失提示了可能存在肿瘤细胞耐药。同时在 MCL1-M 分子分型低危组中,I 型 IFN 信号通路显著上调,而高危组中该信号通路受损。进一步提示我们,对 I 型 IFN 信号通路响应良好的患者对化疗敏感,治疗反应好。而 MCL1-M 分子分型可以筛选出 IFN 信号通路响应良好的患者,为低危组提供更多治疗方案的选择,避免过度治疗,改善患者的生存质量。

伴 NOTCH 突变的初诊急性髓系白血病患者 的临床特征及预后分析

韩好好*、韩悦

苏州大学附属第一医院

目的:NOTCH 信号通路不仅维持正常的造血功能,而且与肿瘤的发生密切相关。既往研究发现超过 50% 的急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)患者中存在 NOTCH 突变的激活,与临床预后密切相关,但 NOTCH 在急性髓系白血病(AML)中突变频率较低,对 AML 患者临床预后的影响目前尚不明确。

方法:我们回顾性地分析了 2015 年 2 月至 2019 年 7 月至苏州大学附属第一医院就诊及治疗的 882 例初诊 AML 患者的临床资料,所有患者均经过细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学检测,符合 AML 诊断标准。根据 NOTCH 突变检测结果,将患者分为 NOTCH 突变(NOTCHmut)组和 NOTCH 野生型(NOTCHwt)组,对比两组的临床特征及 NOTCH 突变对其预后的影响。

结果:纳入的 882 例 AML 患者中,3.6% (32/882) 存在 NOTCH 突变,其中 28 例(87.5%)合并 NOTCH1 突变,4 例(12.5%)合并 NOTCH2 突变,突变类型包括错义突变、移码突变、无义突变和插入突变。与 NOTCHwt 患者相比,NOTCHmut 患者初诊血小板水平($29 \times 10^9/L$ vs $42 \times 10^9/L$, $P=0.024$)较低,两组间白细胞及血红蛋白水平无明显差异。NOTCHmut 更易伴随 BCOR/BCORL1 (15.6% vs 3.3%, $P=0.002$)、DNMT3A (28.1% vs 12.6%, $P=0.022$)和 MPL (9.4% vs 0.8%, $P=0.004$)突变。此外,NOTCHmut 和 NOTCHwt 患者对诱导治疗反应并没有显著差异,但 NOTCHmut 患者总生存(Overall survival, OS)更差,1 年 OS:68.0% vs 84.3%; 3 年 OS:48.3% vs 59.8%; $P=0.055$; NOTCHmut 患者也合并更差的无复发生存率(Relapse free survival, RFS):1 年 RFS:78.3% vs 85.4%; 3 年 RFS:54.5% vs 76.8%; $P=0.017$ 。根据欧洲白血病网络(ELN)2017 危险度分层,高危组中,NOTCHmut 患者 RFS 更差($P=0.069$);中危组中,NOTCHmut 患者的 OS 和 RFS 更差(OS, $P=0.011$; RFS, $P=0.084$);而 NOTCHmut 对低危组患者预后无显著影响。应用

传统化疗进行巩固治疗的患者合并 NOTCH 突变, RFS 更差($P=0.005$), 但异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)可能会消除 NOTCH 突变对 RFS 的不良影响($P=0.961$)。多因素分析显示, NOTCH 突变是影响 RFS 的独立危险因素(HR: 2.159, 95% CI: 1.170-3.985, $P=0.014$)。

结论: NOTCH 突变在 AML 中的突变频率较低, 合并 NOTCH 突变与不良预后相关。

Tislelizumab with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: A single-arm, multicenter, phase II trial

Hailing Liu^{*1}, Kaiyang Ding², Jie Ma³, Haiyan Yang⁴, Lei Cao¹, Huihan Wang⁵, Hongling Peng⁶, Wei Shi⁷, Xiaoli Zhao¹, Wei Wu¹, Xiaoyan Zhang¹, Huayuan Zhu¹, Jianyong Li¹, Lei Fan¹

1. Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

2. Anhui Provincial Hospital, the First Affiliated Hospital of USTC

3. the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

4. Zhejiang Cancer Hospital, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Science

5. Shengjing Hospital, China Medical University

6. the Second Xiangya Hospital, Central South University

7. the Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture

Background: Although classic Hodgkin lymphoma (cHL) is highly curable with current treatment paradigms, 20% - 30% of patients experience therapeutic failure. PD-1 inhibitors have shown clinical promise in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (rr cHL) with complete remission rate (CRR) from 16.5% to 62.9%, but there is still potential for improvement. Due to specific binding to the PD-1 CCR2-like loop and Fc fragment modification, tislelizumab exhibits a higher affinity and slower dissociation than other anti-PD-1 antibodies. A phase II study demonstrated numerically better response rates in patients with rr cHL treated with tislelizumab. Besides, there is evidence that gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) not only have direct cytotoxic effects, but also can synergize with PD-1 inhibitors to enhance immunogenic death of tumor cells. Therefore, we designed this phase II study attempted to investigate the efficacy and safety of a combination of tislelizumab with GemOx in patients with rr cHL.

Methods: Participants received up to 8 courses of gemcitabine (1 g/m² on day 1) and oxaliplatin (100 mg/m² on day 1) combined with tislelizumab (200 mg on day 2) at 21-day intervals, followed by tislelizumab maintenance (every 2 months for 2 years) or autologous stem cell transplant.

Results: As of March 27, 2022, a total of 30 patients were consecutively enrolled and had at least one efficacy evaluation. The disease control rate was 96.7%, the overall response rate was 93.3%, and the complete remission rate (CRR) reached 90.0%. Among 27 patients who completed induction, the best CRR was 92.6%. After a median follow-up of 10.7 months, the 12-month progression-free survival rate was 94.4%. Total 25 patients received tislelizumab maintenance, with the longest complete remission duration of 16.8 months. There were 96 AEs were recorded, of which 89 (92.7%) were grade 1 or 2. The main toxic and side effects were bone marrow suppression

and immune-related reactions and were tolerated by most patients. Logistic regression showed patients' performance status and serum albumin were associated with the initial response to tislelizumab plus GemOx.

Conclusions: Tislelizumab and GemOx demonstrated promising antitumor activity with manageable toxicities as a salvage treatment for rr cHL. Tislelizumab maintenance has produced promising results, providing a potential way to reduce the need for ASCT in the relapsed or refractory disease setting in the future. Further controlled studies and long-term follow-up are needed to determine the durability of response and potential toxicities of this regimen.

Identifying a Novel Ferroptosis-related Prognostic Score for Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia

Bihui Pan*, Yue Li, Zhangdi Xu, Li Wang, Jianyong Li, Jiazhu Wu, Wei Xu

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital

Background: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in the western world. Although the treatment landscape for CLL is rapidly evolving, there are still part of the patients remain drug resistance or disease refractory, which shows CLL's heterogeneity. Ferroptosis is a type of lipid peroxidation-induced cell death, and has been suggested with the prognostic value in several cancers. Our research aims to build a prognostic model to improve risk stratification in CLL patients and facilitate more accurate assessment for their clinical management.

Methods: The differentially expressed ferroptosis-related genes (FRGs) in CLL were filtered through univariate Cox regression analysis based on public databases. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) Cox algorithms were performed to construct a prognostic risk model. CIBERSORT and single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) were performed to estimate the immune infiltration score and immune-related pathways. A total of thirty-six CLL patients in our center were enrolled in this study as a validation cohort. Moreover, a nomogram model was established to predict the prognosis.

Results: A total of differentially expressed 15 FRGs with prognostic significance were screened out. After minimizing the potential risk of overfitting, we constructed a novel ferroptosis-related prognostic score (FPS) model with nine FRGs (AKR1C3, BECN1, CAV1, CDKN2A, CXCL2, JDP2, SIRT1, SLC1A5 and SP1), and stratified patients into low risk and high risk groups. Kaplan-Meier analysis showed that patients with high FPS had worse overall survival (OS) ($P < 0.0001$) and treatment free survival (TFS) ($P < 0.0001$). ROC curves evaluated the prognostic prediction ability of FPS model. Additionally, the immune cell types and immune-related pathways were correlated with the risk scores in CLL patients. In the validation cohort, the results confirmed that the high-risk group was related to worse OS ($P < 0.0001$), progress-free survival (PFS) ($P = 0.0140$) and TFS ($P = 0.0072$). In the multivariate analysis, only FPS ($P = 0.011$) and CLL-IPI ($P = 0.010$) were independent risk indicators for OS. Furthermore, we established a nomogram including FPS and CLL-IPI which could strongly and reliably predict individual prognosis.

Conclusion: A novel FPS model could be used in CLL for prognostic prediction. The model index may also facilitate the development of new clinical ferroptosis-targeted therapies in patients with CLL.

基于中国 PCNSL 患者的改良 IELSG 评分系统及 POD18 预后价值

杜凯欣*、潘必慧、吴佳竹、许张娣、王莉、李建勇、徐卫
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种侵袭性强、异质性高的结外非霍奇金淋巴瘤,其局限于中枢神经系统包括大脑、颅神经、软脑膜和脊髓等部位。目前临床上广泛应用国际结外淋巴瘤研究组(IELSG)评分系统对 PCNSL 患者进行风险分层并预测预后。虽然 IELSG 评分系统的有效性已由原始验证队列和相应的多项临床试验证实,但该模型的提出及验证均基于西方人群。因此,本研究基于中国单中心人群对 IELSG 评分系统进行验证及改良。另一方面,无论是惰性还是侵袭性淋巴瘤,一线治疗后疾病的早期进展与不良预后密切相关。本研究进一步分析了 PCNSL 中疾病早期进展的预后价值并提出基于中国人群的新预后模型。

方法:回顾性分析 2011 年 6 月至 2021 年 6 月于南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)就诊的 73 例初诊 PCNSL 患者的临床资料。最佳截断值由 ROC 曲线计算。疾病进展(POD)的危险率由 Epanechnikov 曲线预测。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。采用单因素、多因素 Cox 回归模型进行生存分析。应用森林图可视化预后相关的生存因素,并通过独立预后因素建立列线图预测模型。

结果:该研究共纳入了 73 例患者,其中 42 例(57.5%)为男性,中位年龄为 63 岁(14-83 岁)。45.2% 的患者 ECOG 体能状态评分 ≥ 2 。43 例进行脑脊液(CSF)检查的患者中,20.9% 的患者 IELSG 预后评分为低危,67.4% 为中危,11.6% 为高危。治疗方面,5 例患者仅接受了放疗,68 例患者接受了化疗(联合或不联合放疗)。中位随访时间为 46 个月,中位总生存期(OS)为 32 个月,中位无进展生存期(PFS)为 15 个月。在单因素分析中,年龄 ≥ 60 岁、LDH、CSF 蛋白、是否存在脑深部组织病变对 OS 和 PFS 没有显著影响,而仅仅 ECOG ≥ 2 分与 OS($P=0.007$)和 PFS($P=0.028$)相关。传统的 IELSG 评分系统无法对 PCNSL 患者进行危险分层。采用 ROC 曲线重新计算 IELSG 评分系统中各指标的最佳截断值:年龄 ≥ 68 岁(AUC=0.551, 敏感性=0.27, 特异性=0.83)、CSF 蛋白水平 > 0.75 g/L(AUC=0.707, 敏感性=0.79, 特异性=0.625)、LDH > 197 U/L(AUC=0.653, 敏感性=0.69, 特异性=0.583)。年龄 ≥ 68 岁、CSF 蛋白水平 > 0.75 g/L 与较短的 OS 和 PFS 显著相关。因此,本研究建立了改良的 IELSG 评分系统,包括:年龄 ≥ 68 岁、CSF 蛋白水平 > 0.75 g/L、LDH > 197 U/L、ECOG ≥ 2 分、脑深部组织病变。另一方面,通过 Epanechnikov 平滑曲线以及 ROC 曲线下面积,识别出 POD18 作为 PCNSL 新的有力预后因素。多因素分析中,POD18 和改良 IELSG 评分是 OS 的独立预后因素。纳入两项独立预后因素构建列线图模型,列线图模型显示出最佳的性能(C 指数=0.794, AUC=0.867)。

讨论:传统的 IELSG 评分系统无法对中国 PCNSL 患者进行有效的风险分层,基于中国人群对 IELSG 评分系统进行改良并纳入新的预后指标——POD18 构建列线图预后模型,可以进一步提高模型预测能力,从而有助于识别高危 PCNSL 患者。

染色质调节因子突变在多发性骨髓瘤中的临床意义及预后模型的建立

张丽娜*、张闰、王静、陈颖、乔纯、史青林、金媛媛、沈旭星、李建勇、陈丽娟

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术推动了多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)遗传学的发展,然而大量突变的意义至今未能明确,本研究利用 NGS 技术深入探索了 MM 中基因突变的临床价值。

方法:使用 CD138 磁珠从患者骨髓液中分选纯化 MM 肿瘤细胞,选取与 MM 相关度较高的 387 个基因组成 Panel 进行测序。收集患者临床资料和生存数据,探索基因突变与患者临床特征以及预后的相关性;进一步地,采用 COX 比例风险模型构建基因突变预后评估体系,Bootstrap 法重抽样 100 次建立验证集数据对模型进行内部验证,最终绘制列线图(nomogram)完成模型可视化。

结果:共纳入 147 例 2016 年 7 月至 2020 年 12 月就诊于本中心的初诊 MM 患者,中位年龄 63 岁(38~84 岁),男性患者占 60.5%;中位随访时间为 26 个月(2~67 个月)。共检测到 343 个基因发生了突变,突变类型以错义突变为主,每位患者携带的突变总数中位数为 17(1~35)。IgD 型患者的突变总数明显高于 IgG 型($P=0.0219$)和 IgA 型($P=0.0363$);ISS 分期 III 期的患者突变总数明显高于 I 期和 II 期的患者($P=0.0249$);高突变负荷组(突变总数 ≥ 20)患者的无进展生存(progress-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)较低突变负荷组(突变总数 < 20)患者均明显缩短(中位 PFS 分别为 19 个月 vs. 32 个月, $P=0.0098$;中位 OS 尚未达到,3 年 OS 分别为 66.1%和 80.0%, $P=0.0290$)。GO 富集结果显示突变频率最高的 TOP15 基因在转录调控相关功能富集最为明显,其中 KMT2D、KMT2C 和 EP300 均为染色质调节因子(chromatin regulators, CRs),并共同参与构成 KMT2C/D COMPASS 转录复合体。随后的生存分析发现,该转录复合体中另一成员,ARID 家族(也属于 CRs)基因突变,在初诊 MM 患者中具有显著的预后价值:携带 ARID 家族突变的患者 PFS 和 OS 较无突变患者均明显缩短(中位 PFS 分别为 15.5 个月 vs. 34 个月, $P=0.0003$;中位 OS 尚未达到,3 年 OS 分别为 64.9%和 81.0%, $P=0.0351$);将 ARID 家族基因突变加入 ISS 和 R-ISS 分期系统中可提高该分期对患者预后的区分度。最后,根据本研究中发现的新预后指标和目前公认的 MM 预后因素,本课题组构建了初诊 MM 的患者的 PFS 和 OS nomogram 预后模型。PFS 预后模型纳入了 1q21 拷贝数、ARID 家族突变、是否合并髓外病变、突变负荷及 TP53 突变 5 个因素,在训练集和验证集中均能较好地预测 1 年和 2 年 PFS。OS 预后模型纳入了 1q21 拷贝数、ARID 家族突变、突变负荷及 TP53 突变 4 个因素,在训练集和验证集中均能较好地预测 1 年、2 年和 3 年的 OS。

结论:KMT2C/D COMPASS 功能异常可能参与了 MM 的形成;高突变负荷、ARID 家族突变可作为 MM 患者预后不良的新指标,本研究中新建立的新预后风险模型有望用于指导患者预后评估。

大颗粒淋巴细胞白血病相关纯红细胞再生障碍治疗:疗效及影响因素

刘晓庆*¹、杨慧¹、龙启强²、乔纯¹、杨岩³、

张闰¹、贾晋松⁴、张东华⁵、何广胜¹、李建勇¹

1. 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

2. 南京市第二医院(南京中医药大学附属南京医院)

3. 吉林大学第一医院

4. 北京大学人民医院

5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的:比较环孢菌素(cyclosporine, CsA)及环磷酰胺联合泼尼松(cyclophosphamide + prednisolone, CP)方案治疗大颗粒淋巴细胞白血病(large granular lymphocyte leukemia, LGLL)相关纯红细胞再生障碍(pure red cell aplasia, PRCA)疗效差异,并探索可能与疗效相关因素。

方法:2009年10月至2022年5月间,登记于中国东部贫血协作组(CECGA)数据库的68例LGLL相关PRCA患者临床资料及接受CsA和CP方案治疗结果,评估疗效及相关影响因素。

结果:68例患者中,可评估疗效病例66例(2例CsA疗效待评估)。60例初始接受CsA治疗,ORR为43.3%,CRR为20.0%。共27例患者接受CP方案治疗,累积ORR(81.5%,22/27)及CRR(70.4%,19/27)均明显高于CsA($P=0.001$; $P<0.001$)。亚组分析发现,T-LGLL克隆非TRBV06家族者有效率明显高于TRBV06阳性表达组(63.6% vs 12.5%, $P=0.035$)。多因素分析发现TRBV06基因表达与CsA疗效相关($P=0.032$, $OR=17.245$)。整体疗效多因素Logistic回归分析示,TRBV06基因表达阴性组有效率高于阳性组($P=0.027$, $OR=20.262$),CP方案有效率高于CsA($P=0.022$, $OR=29.631$);STAT3基因突变与免疫抑制疗效无关($P=0.539$)。

结论:LGLL相关PRCA免疫抑制治疗中,CP方案疗效优于CsA;TRBV06基因表达可能与疗效不佳有关。

PP2A抑制剂LB100增强NPM-ALK+ALCL对克唑替尼的敏感性以及逆转ALCL对克唑替尼的耐药性

薛庆锋*、周欢、张亚平、施文瑜

南通大学附属医院

目的:间变大细胞淋巴瘤(ALCL)是一种常见于儿童和青少年的罕见的具有侵袭性非霍奇金淋巴瘤。尽管基于常规CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)的传统化学疗法,ALCL能够实现较高的缓解率,但超过40%以上的患者会发生复发和耐药。近年来ALK抑制剂克唑替尼在大多数复发难治NPM-ALK+ALCL上的临床应用表现出了强大而有效的治疗效果,但是仍然有30%的病例出现了克唑替尼耐药。这急需我们寻找新的治疗手段来增强克唑替尼的敏感性以及克服克唑替尼的耐药性。

方法:本研究首先通过将高度敏感的NPM-ALK阳性ALCL细胞系暴露于持续增加剂量的克

唑替尼直至出现抗性,进而建立克唑替尼耐药的 NPM-ALK+ALCL 细胞模型。然后将 PP2A 抑制剂 LB100 应用于正常和耐药细胞株探索其生物学活性的改变,此外在正常和耐药细胞株中应用 LB100 和克唑替尼联合治疗来分析 LB100 对克唑替尼的增敏性以及逆转耐药性的影响。通过流式细胞术,Western blot 和免疫荧光探讨了其增敏的机制。

结果:研究发现 PP2A 抑制剂 LB100 可以明显抑制正常和耐药 ALCL 细胞株的活力,在耐药株中更加敏感。与此同时,LB100 可以明显增强克唑替尼在正常肿瘤细胞株中的杀伤作用以及在耐药株中部分逆转克唑替尼的耐药性。此外,蛋白和免疫荧光显示 LB100 通过增加细胞 DNA 损伤来导致细胞 G1 期阻滞增多,进而增强克唑替尼的敏感性。

讨论:PP2A 过去一直被认为是一种肿瘤抑制基因,但随着人们的深入了解发现其具有双面性,在不同类型的肿瘤中发挥不同的作用。此外研究发现 PP2A 与药物敏感性和耐药性密切相关。LB100 作为新型的水溶性 PP2A 抑制剂,因其安全性明显高于传统的 PP2A 抑制剂越来越受到人们的关注。它具有强大的抑制肿瘤和增加肿瘤对于放化疗敏感性的作用。通过上述实验表明 LB100 作为 PP2A 的有效抑制剂,能够显著增加正常 NPM-ALK+ALCL 对克唑替尼的杀伤作用,抑制克唑替尼耐药株的生长以及部分恢复克唑替尼的敏感性,有望成为一种 ALCL 新的治疗手段。另外同时靶向 PP2A 和 ALK 在克服 ALCL 中 ALK 抑制剂耐药方面具有非常大的潜力,能够成为一种新的克服耐药的治疗策略。

供者 CMV 和 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植患者临床预后的影响

黄一虹*、戴文露、高艳林、王凤霞、李德鹏、李振宇
徐州医科大学附属医院血液科

目的:研究供者 CMV 与 EBV 血清学状态是否影响异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后患者的 CMV 与 EBV 激活、临床特征及预后。

方法:纳入 2017 年 9 月至 2020 年 9 月徐州医科大学附属医院 215 例 allo-HSCT 患者及相应的供者,统计供、受者移植前的 CMV 与 EBV 血清学状态,并持续监测移植后患者 CMV 和 EBV DNA 拷贝数至移植后至少 6 个月,采用 χ^2 检验和 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模型分析 CMV 及 EBV 病毒血症的发生情况及临床随访资料。

结果:1. 移植后 CMV D+/R+组和 D-/R+组、D+/R-组和 D-/R-组患者的 CMV 病毒血症的中位发生时间、CMV 最高病毒拷贝数的中位数、CMV 与 EBV 共激活率、CMV 激活率、CMV 病毒持续阳性率、移植后急性移植物抗宿主病(aGVHD)、慢性 GVHD(cGVHD)、移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)、CMV 肺炎发生率、2 年总生存(OS)、非复发死亡(NRM)差异无统计学意义($P > 0.05$); D-/R+组 CMV 病毒反复激活率、出血性膀胱炎发生率高于 D+/R+组,差异有统计学意义(P 值分别为 0.042 和 0.026)。单因素和多因素分析均提示对于 CMV 血清学阳性受者,供者 CMV 血清学阴性是 CMV 病毒反复激活、出血性膀胱炎的独立危险因素。2. 移植后 EBV D+/R+组和 D-/R+组、D+/R-组和 D-/R-组患者的 EBV 病毒血症的中位发作时间、EBV 激活率、CMV 与 EBV 共激活率、EB 病毒反复激活率、cGVHD、淋巴结增长或确诊 PTLD 的发生率、CMV 肺炎、2 年 OS 差异无统计学意义($P > 0.05$)。D+/R+组患者的 aGVHD 发生率高于 D-/R+组,D+/R-组患者的 aGVHD 发生率高于 D-/R-组(P 值均为 0.001);D+/R+组患者移植后 2 年 NRM 高于 D-/R+组,D+/R-组患者移植后 2 年 NRM 高于 D-/R-组,差异均有统计学意义(P 值分别为 0.001,

0.033)。单因素和多因素分析均提示不论受者移植前 EBV 血清学状态如何,供者 EBV 血清学阳性是 aGVHD 和 NRM 的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论:1. CMV-供者移植使 CMV+受者 CMV 反复激活率、出血性膀胱炎发生率升高,接受 CMV-供者移植可能会对 CMV+受者临床预后产生不利影响。2. 不论受者移植前 EBV 血清学状态如何,与供者 EBV+组相比,供者 EBV-组的患者 aGVHD 发生率和 2 年 NRM 低,移植患者可能受益于 EBV 血清学阴性供者。

前瞻性自身对照分析糖皮质激素维持治疗 PNH 疗效

杨慧*、宫跃敏、李瑞鑫、乔纯、张闰、何广胜、李建勇

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:补体抑制剂尚未引进国内市场,糖皮质激素为治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)常用方案,但糖皮质激素治疗 PNH 的治疗作用尚不明确。本研究评价泼尼松在 PNH 中维持治疗的疗效。

方法:前瞻性分析 36 名疾病高活动状态(High disease activity,HDA)的 PNH 患者予以泼尼松龙 1.0mg/kg/d 治疗前后的对贫血、溶血、血栓形成、慢性肾损伤及肺动脉高压指标变化。

结果:(1)治疗前输血 33 例(91.67%,33/36),泼尼松龙治疗 1 个月后,输血 27 例:(75%,27/36),血红蛋白稳定 2 例(5.56%,2/36);泼尼松龙治疗 3 个月后输血 25 例:(83.33%,25/30),血红蛋白稳定 4 例(13.33%,4/30),血红蛋白改善 2 例(6.67%,2/30);泼尼松龙治疗 6 个月后输血 21 例:(80.77%,21/26),血红蛋白稳定 2 例(7.69%,2/26),血红蛋白改善 1 例(3.84%,1/26);(2)治疗后 1、3、6 月达到溶血控制(乳酸脱氢酶 $< 1.5 \times \text{ULN}$)分别为:0,1 例(3.33%,1/30),0。(3)4 例患者发生血栓事件;治疗前 D 二聚体升高($> 0.55\text{mg/L}$):10 例(30.30%,10/33),治疗后 1 个月,D 二聚体 2 例降至正常,新增 1 例升高($> 0.55\text{mg/L}$),治疗 3 个月降至 3 例正常,新增 1 例升高($> 0.55\text{mg/L}$);治疗 6 个月 3 例降至正常,新增 1 例升高($> 0.55\text{mg/L}$)。

(4)治疗 1 个月后:肾功能无改变:34 例(94.44%,34/36),肾功能改善:1 例(2.8%,1/36),肾功能恶化:1 例(2.8%,1/36);治疗 3 个月后:肾功能无改变:28 例(93.33%,28/30),肾功能改善:1 例(3.33%,1/30);肾功能恶化:1 例(3.33%,1/30);治疗 6 个月后:肾功能无改变:23 例(92%,23/25),肾功能改善:1 例(4%,1/25),肾功能恶化:1 例,(4%,1/25)。

(5)NT-proBNP 8 例治疗前后无明显变化(56.03 vs 84.68, $p = 0.859$);1 例治疗治疗前 $< 160\text{pg/ml}$,治疗后 NT-proBNP $> 160\text{pg/ml}$ 。

结论:泼尼松在 PNH 的维持治疗过程中不能改善贫血、溶血、血栓发生情况;肾功能及肺动脉高压情况也无明显变化。

关键词:糖皮质激素;阵发性睡眠性血红蛋白尿;疾病高活动状态;溶血;贫血;血栓;肺动脉高压

单细胞转录组测序分析 Richter 综合征及加速期慢性淋巴细胞白血病惰性肿瘤细胞向高增殖活性转化的共同机制及耗竭 T 细胞免疫微环境

沙业钦*、缪祎、秦姝超、姜睿、吴微、夏奕、王莉、范磊、徐卫、金晖、朱华渊、李建勇

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

背景:Richter 综合征(RS)是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)转化为侵袭性淋巴瘤的特殊形式,而基于病理诊断加速期 CLL/SLL(aCLL/SLL)被认为是惰性 CLL/SLL 的高增殖活化形式(扩张的增殖中心或 Ki-67>40%)。RS 及 aCLL/SLL 被认为是惰性 CLL/SLL 向高增殖活性转化的两种疾病形式,其发生发展机制尚未得到充分阐释。

目的:本研究通过单细胞转录组(scRNA-seq)技术探索 RS 及 aCLL/SLL 的肿瘤间异质性,揭示惰性单克隆 B 细胞向高增殖活性转化过程中的关键分子通路激活及 T 细胞免疫微环境的差异。

方法:研究收集了本中心 2 例病理确诊 RS 及 2 例病理确诊 aCLL/SLL 淋巴结穿刺组织以及对应节点配对外周血样本进行 scRNA-seq(样本具体信息见图 A)并对于结果进行生信信息学分析。

结果:对于 4 例患者淋巴结组织及外周血进行细胞群体注释发现 RS 及 aCLL/SLL 存在高度的瘤内及瘤间异质性。使用 monocle 对于 4 例患者的肿瘤细胞进行拟时序分析构建了肿瘤细胞从惰性向高增殖活性的演化轨迹。使用单样本 GSEA(ssGSEA)分析从惰性向高增殖活性状态的通路活化情况发现,包括细胞周期检查点、三羧酸循环、MYC 相关通路、表观遗传学相关、DNA 损伤修复、糖酵解、氧化磷酸化、剪接在内的通路出现显著激活,提示共同驱动了 CLL 细胞从惰性向高增殖活性的演化。此外,aCLL/SLL 拟时序轴通路活化水平均较 RS 患者低,提示 aCLL/SLL 可能是 CLL Richter 转化的中间疾病状态。此外,CLL 细胞从惰性向高增殖活性的演化过程中,MHC I 类及 II 类分子出现了先上调后下降的趋势,且受到上游包括 EZH2、MYC 等转录因子的共同调控作用,可能是 CLL 高增殖活性演化过程中逃逸免疫监视的重要机制。研究进一步对于患者免疫微环境进行分析发现,在患者的淋巴结组织中,一类高表达 BCL-2 家族分子以及 OX40 等免疫检查点的耗竭 T 细胞特异性富集在淋巴结组织中。使用 BCL-2 抑制剂及免疫检查点抑制剂逆转 T 细胞耗竭状态,EZH2 抑制剂等促使高增殖细胞抗原递呈活化与识别,可能为 Richter 转化的治疗提供了全新的靶点与临床证据。

结论:本研究使用 scRNA-seq 技术,在国际上首次对于 RS 及 aCLL/SLL 中的肿瘤细胞异质性 & 免疫微环境进行单细胞层次的解析。构建了惰性向侵袭性 B 细胞演化的拟时序轴,进一步对于惰性肿瘤细胞高增殖活化的信号通路活化进行探讨,高增殖活化的肿瘤细胞中 EZH2、MYC 等转录因子共同调控了 MHC 抗原递呈通路的下降。此外,对于患者免疫微环境的分析 BCL-2+OX40+耗竭 T 细胞在淋巴结组织中大量富集,提示可能成为 RS 治疗的潜在靶点。

西达本胺、卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷及环磷酰胺(Chi-BEAC)方案联合自体造血干细胞移植治疗高危及复发/难治性侵袭性淋巴瘤的多中心、单臂、开放性 II 期临床试验

夏奕*¹、王莉¹、丁凯阳²、吴佳竹¹、尹华¹、胡茂贵²、申浩睿¹、
梁金花¹、李悦¹、朱华渊¹、李建勇¹、徐卫¹

1. 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

2. 安徽省肿瘤医院

西达本胺是一种新型的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,在非霍奇金淋巴瘤(NHL)自体移植的预处理方案发挥出潜在疗效。这项 II 期试验旨在评估西达本胺联合卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和环磷酰胺(Chi-BEAC)联合自体干细胞移植(ASCT)治疗高危和复发/难治性侵袭性 NHL 的疗效和安全性。从 2018 年 8 月至 2021 年 11 月,共纳入 69 名患者,其中 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHLs)患者 53 名,T 细胞或 NK T 细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHLs)患者 16 名。所有患者均完成治疗并成功移植。中性粒细胞植入时间中位数为 10 天,血小板植入时间中位数为 11 天。Chi-BEAC 预处理方案耐受性良好,无治疗相关死亡率。在第一次随访时,78.2%(54/69)的反应为完全缓解(CR),14.5%(10/69)的部分缓解(PR)和 7.2%(5/69)的疾病进展。40.9%(9/22)的 ASCT 前 PR 患者改善为 CR。六名患者撤回同意并开始维持治疗。在其余 63 名患者(符合方案组)中,2 年无进展生存期(PFS)率为 81.1%,2 年总生存期(OS)率为 86.1%。接受前期 ASCT 的 B-NHL、接受挽救性 ASCT 的 B-NHL 和 T-NHL 的 2 年 PFS 分别为 79.9%、78.8% 和 84.8%。因此,将西达本胺纳入 ASCT 预处理方案可能会改善高危或复发/难治性侵袭性 NHL 患者的预后,尤其是 T-NHL 患者。该研究已在 ClinicalTrials.gov(NCT03629873)注册。

· 成分输血 ·

零缺陷护理在血液科输血风险控制效果中的应用

徐琳洁 *

无锡市人民医院

目的:探讨血液科住院患者输血过程中选用零缺陷护理进行干预的效果及对输血风险的控制。

方法:选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月于本院血液科住院接受输血的 100 例患者按护理方式平均分为对照组(50 例,常规护理)、观察组(50 例,零缺陷护理),观察患者满意度、输血不良反应及不规范事件等发生情况。

结果:经干预,观察组护理满意度为 96.00%,与对照组的 80.00% 相较显著更高($P < 0.05$);干预后,观察组输血不良反应总发生率为 4.00%,与对照组的 16.00% 相较,均显著更低($P < 0.05$);观察组输血不规范事件总发生率较对照组更低($P < 0.05$)。

结论:血液科住院输血患者临床治疗中选用零缺陷护理干预方案,能明显降低输血过程中输血不良事件的发生几率,输血安全性更高,可获得更理想的护理有效性。

护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果及对 GSES 评分的影响

徐晓敏 *

无锡市人民医院

探讨全程情景视频在护理安全输血管理中的应用效果及对 GSES 评分的影响。

方法:选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月医院接收成分血输注治疗的 60 例患者作为对照组,选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月医院接收的 60 例患者为观察组。本科室 50 名护理人员参与本研究。观察比较两组护理人员评估结果、输血护理质量及护理人员输血操作错误发生情况等。

结果:实施全程情景视频后,护理人员理论、操作考核分数及一般自我效能感量表(GSES)评分等均明显提升;护理人员核心关键项目、其他项目及核对方法等操作错误发生率明显降低,与实施前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者血标本采集、输血前核对、安全输血及护理记录等合格率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:护理安全输血管理中行全程情景视频指导,护理人员的考核情况、自我效能感以及输血护理质量等均得到了明显提高,且能有效降低护理人员输血操作过程中的错误发生概率。

全程管理的临床输血信息管理系统的构建策略分析

徐琳洁*、殷丹

无锡市人民医院

目的:对全程管理的临床输血信息管理系统的构建策略进行分析。

方法:选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月期间输血科工作人员 16 名作为对照组,进行常规输血信息管理,由 2015 年 2 月—2016 年 2 月输血科工作人员作为观察组,其对对照组管理过程中存在的问题进行总结,并开展全程管理的临床输血信息管理系统,对两组输血科工作人员的服务能力、服务质量等进行比较,同时对比两组库存血液报废及发生输血不良反应的情况。

结果:观察组输血科工作人员的服务能力评分明显较对照组高,其服务质量评分亦高于对照组,观察组的库存血液报废概率明显较对照组低,且发生输血不良反应的概率明显优于对照组, $P<0.05$ 。

结论:全程管理的临床输血信息管理系统可以对临床输血信息管理系统数据的流程进行明确,可以分析系统架构的各项功能模块,有利于提升输血科工作人员的服务质量及能力,将由于输血所引发的不良反应以及血液的报废概率降低。

护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果及对 GSES 评分的影响

徐晓敏*

无锡市人民医院

目的:探讨全程情景视频在护理安全输血管理中的应用效果及对 GSES 评分的影响。

方法:选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月本院在职的 50 名护理人员与同期的 120 例患者作为研究对象,以时间段及实施前后进行分组,对照组(2020 年 1 月之前未接受全程情景视频指导的 50 例护理人员、同期的 60 名患者)、观察组(2020 年 1 月之后接受全程情景视频指导的 50 例护理人员、同期的 60 名患者),观察对比两组评估结果、输血护理质量及护理人员输血操作错误发生情况等。

结果:两组护理人员评估结果相较,观察组理论、操作考核分数及 GSES 评分等均显著高于对照组($P<0.05$);两组血标本采集、输血前核对、安全输血及护理记录等合格率相较,观察组显著更高($P<0.05$);两组护理人员核心关键项目、其他项目及核对方法等操作错误发生率对比,观察组均显著更低($P<0.05$)。

结论:护理安全输血管理中行全程情景视频指导,护理人员的考核情况、自我效能感以及输血护理质量等均得到了明显提高,且能有效降低护理人员输血操作过程中的错误发生几率,获得更理想的应用效果。

A meta-analysis of different risk factors associated with platelet transfusion refractoriness

Xiaofei Song*, Jiaqian Qi, Kun Fang, Xueqian Li, Yue Han
the First Affiliated Hospital of Soochow University

Background: Platelet transfusion refractoriness (PTR) remains an intractable issue in clinical works, commonly happened in hematological patients. At present, it is believed that there are immune factors and non-immune factors. We aimed to compose this meta-analysis of various risk factors which may contribute to the occurrence of platelet transfusion refractoriness.

Methods: Pubmed, Embase, Cochrane library and Web of Science were selected as research database platform. Citations included were further assessed for quality and bias using the Newcastle - Ottawa Scale.

Results: The preliminary results revealed 1069 publications, and seventeen (5929 patients in total) were finally included in the quantitative analysis. The following variables were associated with the occurrence of PTR: fever (OR=2.26, 95%CI=2.00-2.55, $p<0.00001$), bleeding (OR=2.10, 95%CI=1.36-3.24, $p=0.0008$), females (OR=2.06, 95%CI=1.13-3.75, $p=0.02$), antibiotics (OR=2.94, 95%CI=1.54-5.59, $p=0.001$), infection (OR=2.19, 95%CI=1.20-4.03, $p=0.01$). Antibodies which were involved in immune activation exhibited as a higher risk factor (OR=3.30, 95%CI=2.07-5.28, $p<0.00001$). Though mentioned extensively in the literature, splenomegaly displayed on the edge of difference (OR=1.73, 95%CI=0.97-3.07, $p=0.06$).

Conclusions: We identified some important risk factors for PTR. But there still exist diverse possible elements awaiting for further studies which may contribute or intermediate to PTR given the limited sample size and heterogeneity of this meta-analysis.

· 各类白血病的发病机制、诊断和治疗 ·

Pan-cancer analysis identifies CD300 molecules as potential immune regulators and promising therapeutic targets in acute myeloid leukemia

Zi jun Xu^{*1}, Ye Jin¹, Xin-long Zhang², Pei-hui Xia¹, Xiang-mei Wen¹,
Ji-chun Ma¹, Jiang Lin¹, Jun Qian¹

1. Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

2. 江苏丹阳市人民医院

Background: CD300s are a group of proteins playing vital roles in immune responses. However, much is yet to be elucidated regarding the expression patterns and clinical significances of CD300s in cancers.

Methods: In this study, we comprehensively investigated CD300s in a pan-cancer manner using multi-omic data from The Cancer Genome Atlas. We also studied the relationship between CD300s and the immune landscape of AML.

Results: We found that CD300A-CD300LF were generally over-expressed in tumors (especially AML), whereas CD300LG was more often down-regulated. In AML, transactivation of CD300A were not mediated by genetic alterations but by histone modification. Survival analyses revealed that high CD300A-CD300LF expression predicted poor outcome in AML patients; the prognostic value of CD300A was validated in seven independent datasets and a meta dataset including 1115 AML patients. Furthermore, we demonstrated that CD300A expression could add prognostic value in refining existing risk models in AML. Importantly, CD300A-CD300LF expression were closely associated with T cell dysfunction score and could predict response to AML immunotherapy. Also, CD300A was found to be positively associated with HLA genes and critical immune checkpoints in AML, such as VISTA, CD86, CD200R1, Tim-3, and the LILRB family genes.

Conclusions: Our study demonstrated CD300s as potential prognostic biomarker and an ideal immunotherapy target in AML, which warrants future functional and clinical studies.

Integrated pan-cancer analysis reveals distinct clinical, genomic and immunological features of the LILRB immune checkpoint family in acute myeloid leukemia

Zi jun Xu^{*1}, Xin-long Zhang², Ye Jin¹, Shi-sen Wang¹, Yu Gu¹, Ji-chun Ma¹,
Xiang-mei Wen¹, Jia-yan Leng¹, Zhen-wei Mao¹, Jiang Lin¹, Jun Qian¹

1. Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

2. 丹阳市人民医院

Background: Leukocyte immunoglobulin(Ig)-like receptor Bs(LILRBs), a family of type I

transmembrane glycoproteins, are known to inhibit immune activation.

Methods: We comprehensively evaluated the transcriptional levels and prognostic significances of LILRB members in a broad spectrum of cancer types, focusing on its role in AML. In addition, we systematically characterized the genomic and immune landscape in AML patients with altered LILRBs expression.

Results: Here, we show that LILRBs were significantly dysregulated in a number of cancers, especially in acute myeloid leukemia(AML). Clinically, high expression of LILRB1—LILRB4 predicted poor survival in six independent AML cohorts. Genetically, LILRB1 was associated with more mutational events than other LILRB members, and multiple genes involving in immune activation were deleted in LILRB1—high patients. Epigenetically, LILRB4 was significantly hypomethylated and marked by MLL—associated histone modifications in AML. Immunologically, LILRBs were positively associated with monocytic cells including M2 macrophages, but were negatively associated with tumor—suppressive CD8 T cells. Importantly, patients with higher LILRBs expression generally showed a better response to immune checkpoint blockade(ICB) in five independent immunotherapy cohorts.

Conclusions: Our findings reveal critical immunological and clinical implications of LILRBs in AML, and indicate that LILRBs may represent promising targets for immunotherapy of AML.

Detection of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia by using drop—off droplet digital PCR and its clinical application

Ye Jin^{*1}, Zijun Xu¹, Xinlong Zhang², Peihui Xia¹, Dongming Yao¹,
Qian Yuan¹, Ting Li¹, Helin Xiang¹, Jichun Ma¹, Xiangmei Wen¹, Jiang Lin¹, Jun Qian¹

1. Affiliated People's Hospital of Jiangsu University
2. 丹阳市人民医院

Abstract

Objective: Nucleophosmin 1 (NPM1) mutation, which occurred in 25~30% of acute myeloid leukemia(AML) and 50~60% of AML with normal karyotype, has been identified as an important marker for stratification of prognosis in AML. This study aimed to establish a new quantitative polymerase chain reaction(PCR) technique, the drop—off digital droplet PCR(ddPCR), for rapid and sensitive detection of NPM1 mutations.

Methods: The drop—off ddPCR system was established and optimized for detecting the mutant NPM1 gene. The efficacy for the detection of NPM1 mutation was evaluated. Furthermore, NPM1 mutations were screened in 130 AML patients using this technique. The drop—off ddPCR was validated by next—generation sequencing(NGS). In addition, the NPM1 mutation burden was dynamically monitored in five patients.

Results: The limit of blank(LOB) of drop—off ddPCR established for mutant NPM1 detection was 3.12 copies/50 ng DNA(absolute quantification), 0.03%(relative quantification), and the limit of detection(LOD) for type A, D, and two rare types was similarly close to 5.14 copies/50 ng DNA

($\approx 0.05\%$), which had good linearity. Drop-off ddPCR identified 33/130 (25.4%) of mutated cases, consistent with Sanger sequencing. In 18 positive cases selected randomly, NGS identified fourteen with type A mutation, two with type D mutation, and two with rare type mutations. The mutation burden of NPM1 mutation analyzed by NGS correlated with the drop-off ddPCR. The detection of sequential samples for measurable residual disease (MRD) monitoring in 5 patients showed that the NPM1 mutation burden decreased even close to 0 when patients achieved complete remission (CR) after chemotherapy. However, the mutation burden increased again at the time of relapse. Compared with traditional ddPCR, drop-off ddPCR was also suitable for MRD monitoring.

Conclusion: In this study, we established a drop-off ddPCR method for detecting NPM1 mutation with good sensitivity and repeatability, which can be used to screen NPM1 mutation in newly diagnosed AML patients and for MRD monitoring after remission to guide treatment.

Drop-off 数字 PCR 检测髓系肿瘤 U2AF1 基因突变

金晔*、徐子浚、夏培慧、姚东明、袁倩、李婷、向鹤麟、林江、冷加燕、马玉娟、钱军
镇江市第一人民医院

目的: U2AF1 是 U2 核糖核蛋白辅助因子, 属于 RNA 剪接体复合物蛋白的一种。U2AF1 基因在骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者中突变率较高, 8.7%~11.6% 初发 MDS 患者伴 U2AF1 基因突变。本研究旨在建立 drop-off 数字 PCR (ddPCR) 检测髓系肿瘤患者 U2AF1 突变的方法, 评价该方法的特异性、灵敏度及其临床应用价值。

方法: 针对 U2AF1 基因 Q157 以及 S34 突变区域的 DNA 序列分别设计一对引物以及一对野生型探针, 一条探针跨越突变位点, 一条探针位于突变位点外。使用上述引物及探针分别扩增 U2AF1 基因 Q157、S34 突变阳性及阴性质粒, 分别重复 10 次, 确定阴阳性阈值。使用二代测序确认为 U2AF1 基因 Q157、S34 突变型及野生型样本对该方法进行空白限 (LOB)、最低检测下限 (LOD)、线性性能验证。

结果: 检测 U2AF1 基因 Q157、S34 突变的 drop-off ddPCR 方法, LOB 分别为 2.10 拷贝/微升、3.59 拷贝/微升, LOD 分别为 4.07 拷贝/微升、5.32 拷贝/微升。线性关系验证显示理论值与实际检测值均呈良好的线性关系 ($r=0.99$)。且对 0.02%~0.05% 以上浓度样本检测的线性及重复性好。

结论: 本研究建立了一种检测 U2AF1 突变的 drop-off ddPCR 方法, 仅使用两对引物探针, 即可检测出 Q157、S34 位点上的所有突变类型, 且具有良好的灵敏度和重复性, 可用于髓系肿瘤患者 U2AF1 基因突变的筛选, 对临床预后评估以及微小残留病 (MRD) 监测具有潜在价值。

Drop-off 数字 PCR 检测急性髓系白血病 IDH1 基因突变

金晔*、徐子浚、夏培慧、姚东明、袁倩、李婷、向鹤麟、林江、冷加燕、马玉娟、钱军
镇江市第一人民医院

目的: IDH1 基因所编码的蛋白名为异柠檬酸脱氢酶 1, 定位于细胞质和过氧化物酶体中, 且在急性髓系白血病 (AML) 患者中突变率较高, 7%~14% 初发 AML 患者伴 IDH1 基因突变。本研究旨在

建立 drop-off 数字 PCR(ddPCR)检测 AML 患者 IDH1 突变的方法,评价该方法的特异性、灵敏度及其临床应用价值。

方法:针对 IDH1 基因 R132 突变区域的 DNA 序列设计一对引物以及一对野生型探针,一条探针跨越突变位点,一条探针位于突变位点外。使用上述引物及探针分别扩增 IDH1 基因 R132 突变阳性及阴性质粒,分别重复 10 次,确定阴阳性阈值。使用二代测序确认为 IDH1 基因 R132 突变型及野生型样本对该方法进行空白限(LOB)、最低检测下限(LOD)、线性性能验证。

结果:检测 IDH1 基因 R132 突变的 drop-off ddPCR 方法,LOB 为 3.23 拷贝/微升,LOD 为 5.78 拷贝/微升。线性关系验证显示理论值与实际检测值呈良好的线性关系($r=0.99$)。且对 0.05% 以上浓度样本检测的线性及重复性好。

结论:本研究建立了一种检测 IDH1 突变的 drop-off ddPCR 方法,仅使用一对引物探针,即可检测出 R132 位点上的所有突变类型,且具有良好的灵敏度和重复性,可用于初诊 AML 患者 IDH1 基因突变的筛选,对临床预后评估以及微小残留病(MRD)监测具有潜在价值。

Drop-off 数字 PCR 检测急性髓系白血病 IDH2 基因突变

金晔*、徐子浚、夏培慧、姚东明、袁倩、李婷、向鹤麟、林江、冷加燕、马玉娟、钱军
镇江市第一人民医院

目的:IDH2 基因所编码的蛋白名为异柠檬酸脱氢酶 2,定位于线粒体中,且在急性髓系白血病(AML)患者中突变率较高,8%~19%初发 AML 患者伴 IDH2 基因突变。本研究旨在建立 drop-off 数字 PCR(ddPCR)检测 AML 患者 IDH2 突变的方法,评价该方法的特异性、灵敏度及其临床应用价值。

方法:针对 IDH2 基因 R140、R172 突变区域的 DNA 序列分别设计一对引物以及一对野生型探针,一条探针跨越突变位点,一条探针位于突变位点外。使用上述引物及探针分别扩增 IDH2 基因 R140、R172 突变阳性及阴性质粒,分别重复 10 次,确定阴阳性阈值。使用二代测序确认为 IDH2 基因 R132、R140 突变型及野生型样本对该方法进行空白限(LOB)、最低检测下限(LOD)、线性性能验证。ddPCR 及 Sanger 测序法检测 130 例初诊 AML 患者骨髓标本。使用 ddPCR 动态监测 2 例 IDH2 R140 突变患者化疗后突变负荷水平。

结果:检测 IDH2 基因 R140、R172 突变的 drop-off ddPCR 方法,LOB 分别为 1.18 拷贝/微升、3.70 拷贝/微升,LOD 分别为 2.99 拷贝/微升、5.74 拷贝/微升。线性关系验证显示理论值与实际检测值呈良好的线性关系($r=0.99$)。且对 0.02%~0.05% 以上浓度样本检测的线性及重复性好。ddPCR 及 Sanger 测序法检测 130 例初诊标本 IDH2 突变结果完全一致,R140 突变 6 例、R172 突变 3 例。2 例患者 IDH2 突变水平动态监测结果揭示,化疗达完全缓解(CR)时 IDH2 突变水平明显下降甚至接近于 0,但复发时再次明显增高。

结论:本研究建立了一种检测 IDH2 突变的 drop-off ddPCR 方法,仅使用两对引物探针,即可检测出 R140、R172 位点上的所有突变类型,且具有良好的灵敏度和重复性,可用于初诊 AML 患者 IDH2 基因突变的筛选,对临床预后评估以及微小残留病(MRD)监测具有潜在价值。

HOXA9 基因在混合表型急性白血病中的表达及临床意义

王谦*^{1,2}、戴海萍^{1,2}、潘金兰^{1,2}、王琴荣^{1,2}、蔡文治^{1,2}、
仇惠英^{1,2}、吴德沛^{1,2}、陈苏宁^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院

2. 江苏省血液研究所

目的:HOXA9 基因在 50% 以上的急性髓系白血病中高表达,并与不良预后密切相关。然而 HOXA9 在混合表型急性白血病(MPAL)中的表达水平鲜有报道。本研究旨在分析在初诊 MPAL 患者中,HOXA9 基因的表达与实验室特征、突变谱的关系,并进一步探讨其临床意义。

方法:筛选本中心 89 例成人 MPAL 患者的标本,进行转录组测序,利用生物信息学分析 HOXA9 的表达水平。进一步比较 HOXA9 高表达组与低表达组的临床特征及突变谱特征,并利用 GO 和 KEGG 分析两组的差异表达基因。

结果:在成人 MPAL 患者中,HOXA9 高表达组预后差于低表达组(5 年总生存率:13.0% ± 11.7% vs 50.4% ± 7.3%, P=0.047)。通过比较两组的实验室特征及突变谱特征发现,HOXA9 高表达组免疫表型以 T 淋系和髓系混合表达为主,完全缓解率低(P=0.045),并且多伴有 NOTCH1、NRAS、DNMT3A 基因突变(P<0.05)。HOXA9 高表达组相比于低表达组,有 140 个显著上调的差异表达基因,累及 Apelin 信号通路及 Wnt 信号通路等信号通路。

结论:在成人 MPAL 患者中,HOXA9 高表达可能与不良预后相关。

骨髓增生异常综合征进展的伴骨髓增生异常 相关改变急性髓系白血病生存分析

商丽梅*、陈惠娟、刘月、曹阳、李枫、郭嫣婷、董伟民、林艳、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:由骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndrome, MDS)进展的伴骨髓增生异常相关改变的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC)预后差。本研究旨在探讨 MDS 进展为 AML-MRC 的时间(Interval Time, IT)对 AML-MRC 阶段总生存(OS)的影响。

方法:回顾分析 2012 年 1 月至 2020 年 10 月就诊于常州市第一人民医院,59 例具有完整随访资料的由 MDS 进展的 AML-MRC 患者的临床资料,根据 MDS 进展为 AML 时间(Interval time, IT)分成 IT<3 个月和 IT≥3 个月两组,比较两组的生存时间及临床特征。

结果:59 例患者中,IT<3 个月组 17 例,9(52.9%)例获得完全缓解(CR);IT≥3 个月组 42 例,5(11.9%)例达到 CR,两组间差异有统计学意义(P=0.001);IT<3 个月的患者中位 OS 时间为 15.2 个月,IT≥3 个月的患者中位 OS 时间为 2.4 个月,差异有统计学意义(P=0.003)。除进展时间外,确诊为 AML-MRC 时的不良的细胞遗传学核型、骨髓原始细胞数≥30%及 AML-MRC 阶段未进行诱导治疗或造血干细胞移植均提示较差的预后(P=0.009, 0.000, 0.000)。

结论:由 MDS 进展的 AML-MRC 患者,IT<3 个月组与 IT≥3 个月组相比 CR 率高,OS 延长。

不良的细胞遗传学核型、骨髓原始细胞 $\geq 30\%$ 及 AML-MRC 阶段仅接受支持治疗均提示较差的预后。

抗 CD22 序贯抗 CD19 CAR-T 细胞输注治疗复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病二例临床报告并文献复习

张剑*、宋宝全、吴小霞、郇梦云、孔欣、仇惠英、陈苏宁、吴德沛

苏州大学附属第一医院 血液科 江苏省血液研究所

目的:探讨双靶标序贯 CAR-T 细胞治疗复发/难治性儿童急性 B 淋巴细胞白血病(R/R ALL)安全性和有效性。

方法:分别采集患者自体或 HLA 不全相合供体外周血淋巴细胞制备 CAR-T 细胞治疗 2 例一次 CAR-T 回输后复发的 R/R ALL 患者。2 例患者经 FC 方案(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理后行抗 CD22 序贯人源化抗 CD19 CAR-T 细胞回输。

结果:2 例 R/R ALL CAR-T 细胞回输后,疗效评估均达到完全缓解(CR),MRD 阴性。不良反应包括血液学和非血液学,均出现细胞因子释放综合征(CRS),分级 II 级。

讨论:近年来,CAR-T 细胞治疗是白血病肿瘤免疫领域热点之一,其中针对 CD19 靶抗原的 CAR-T 治疗是该领域被研究和临床应用最多且最成熟的,尤其是在复发/难治急性淋巴细胞白血病取得令人瞩目的治疗效果,完全缓解率可达 90%以上。尽管 CAR-T 治疗临床上取得卓越的治疗效果,但 CAR-T 治疗后疾病复发仍是治疗中遇到的瓶颈问题。CD19 靶抗原 CAR-T 治疗后复发原因可能与 CD19 抗原缺失、CD19-CAR 拷贝数下降、CAR-T 细胞耗竭等原因有关。复发后无标准的治疗方式。本文汇总两例一次 CAR-T 治疗后复发急性 B 淋巴细胞白血病患者的治疗中,考虑此类患者大多数携带抗 CD19 CAR 鼠 ScFV 抗体,故预计再次输注同种 CAR 后疗效不佳,所以针对上述类型患者治疗急需寻找新的治疗靶点。CD22 在大多数成熟 B 细胞和大多数恶性 B 淋巴细胞系统疾病病例中表达,成为复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病的另外一个 CAR-T 细胞治疗靶点。本文中两名患者 CD19 鼠源性 CAR-T 回输复发后的共同特征白血病细胞 CD19、CD22 呈强阳性表达,考虑此类患者疾病高危,异质性大,予单一靶点输注恐难控制疾病进展,为克服患者体内既往回输后可能存在鼠源性抗体,故考虑行双靶点 CD22、人源化 CD19 序贯输注治疗方式。此双靶点 CAR-T 序贯输注方式可阶梯式降低患者的肿瘤负荷,回输反应较轻,且可预防肿瘤免疫逃逸。本文汇总病例中应用双靶点序贯输注 CAR-T 细胞治疗技术在临床中展现了很好的疗效,兼顾治疗安全性和有效性。此种治疗可使患者获得 MRD 阴性的完全缓解,为后续有移植意愿的患者赢得治疗时机。本研究仍需进一步加强随访及扩大临床实验数据,确定抗 CD22、人源化抗 CD19CAR-T 序贯输注治疗的长期疗效。

miR-17 在急性髓系白血病(AML)中的临床预后意义

曹阳*、刘月、商丽梅、陈惠娟、刘琰、张晓膺、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:探索 miR-17 在急性髓系白血病(AML)中的临床预后意义。

方法:通过 q-PCR 方法检测 115 例初发 AML 患者和 30 例正常对照组中的 miR-17 表达,收集患者临床资料,统计分析 miR-17 的预后价值。

结果:与正常人相比,miR-17 在 AML 中异常高表达。miR-17 低表达的患者更容易合并 CEBPA 双突变、预后良好遗传学、CR 率较高。miR-17 的水平在 CR 期显著降低,在复发期时升高,甚至恢复到初诊时水平。此外,Cox 回归分析显示,miR-17 表达对总生存期(OS)具有独立的预后意义。

结论:miR-17 在 AML 初发患者中存在高表达,与临床的不良预后和疾病复发相关,可作为 AML 患者的新型预后生物标志物。

继发/转化性急性髓系白血病患者的 诱导治疗结果临床分析

黄永芬*、徐亚、卢锦波、陈璨、徐浩、董剑明、丁艳、程月新、苗雨青
盐城市第一人民医院

目的:探讨恶性实体瘤患者放、化疗后,继发急性髓系白血病(AML)的发生率、诱导治疗的效果。

方法:选择盐城市第一人民医院血液科 2020 年 2 月至 2021 年 7 月,收治的 76 例急性髓系白血病患者中,随访至 2021 年 09 月时。其中被确诊为恶性实体瘤继发白血病 6 例、继发于骨髓增生异常综合征(MDS)的 AML 6 例,原发性 AML 64 例。所有患者按照中国成人急性髓系白血病诊疗指南进行诊断及诱导治疗,分析 3 组患者对诱导治疗的效果。

结果:①恶性实体瘤继发 AML 的发生率为 7.9%(6/76);继发于 MDS 的 AML 的发生率为 7.9%(6/76),两者发生率无统计学差异。②恶性实体瘤继发 AML 组 1 疗程完全缓解(CR)率为 60%(3/5);MDS 继发 AML 组 1 疗程 CR 率为 0;原发性 AML 组 1 疗程 CR+部分缓解(PR)率为 65.5%(19/29)。

结论:恶性实体瘤继发 AML 患者治疗可以按照中国成人急性髓系白血病诊疗指南推荐的方案进行诱导治疗;继发于 MDS 的 AML 患者常规治疗疗效不佳,需临床进一步探索有效的治疗方案。但本组样本量小,所得结论需进一步扩大样本量进行验证。

华氏巨球蛋白血症治疗相关的骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习

陈璨*、黄永芬、徐亚、卢锦波、苗雨青
盐城市第一人民医院(南通医学院第四附属医院)

目的:提高华氏巨球蛋白血症(WM)治疗相关的骨髓增生异常综合征(MDS)的认识。

方法:回顾性分析江苏省盐城市第一人民医院血液科收治的 1 例华氏巨球蛋白血症患者,序贯氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗及苯达莫斯汀治疗后继发骨髓增生异常综合征的临床资料,并结合文献探讨 WM 治疗相关的 MDS 的发生机制。

结果:该例老年 WM 患者间断序贯接受 6 周期氟达拉滨±环磷酰胺、6 周期利妥昔单抗及 3 周期苯达莫斯汀治疗,WM 获得完全缓解,但是血象一直未恢复正常。在常规随访中,患者反复发热伴鼻

髓,骨髓细胞形态检查示:MDS-EB2,给予阿扎胞苷诱导化疗,化疗间隙期因合并重症感染死亡,明确 MDS 诊断后生存期仅 46 天。

讨论:本例病人自 2018 年 3 月确诊为 WM 以来,应用环磷酰胺、苯达莫司汀、氟达拉滨和利妥昔单抗等单用或联合治疗长达 29 个月。患者初诊为华氏巨球蛋白血症,在接受化疗后 29 个月继发骨髓增生异常综合征,考虑长期应用烷化剂+嘌呤类似物化疗是发生 MDS 的重要诱因。最新骨髓增生异常综合征 NCCN 指南表明,大多数 t-MDS 患者的预后比原发性 MDS 患者差,治疗通常与高风险 MDS 一致,取决于是否有可能进行强化治疗(如异体造血干细胞移植、强化化疗等),但这需要考虑患者的年龄、体能状态、共病以及是否有合适的供者等,对于不适合移植及强化治疗的高危患者,应考虑阿扎胞苷、地西他滨治疗或参加临床试验。本例为 77 岁老年患者,诊断 MDS-EB2 明确,预后分组为高危组(IPSS-3 分,WPSS-6 分),考虑其年龄不符合异基因造血干细胞移植指征,予阿扎胞苷诱导治疗,遗憾的是化疗间隙期合并重症感染死亡,生存期仅 46 天。

伊布替尼已成为 WM 患者的标准治疗方法。在一项 2 期针对 63 例复发/难治性(R/R)WM 患者的研究中,73%的 WM 患者获得了部分缓解(PR)以上的疗效,2 年无进展生存期(PFS)为 69%。随访至中位 47 个月时,主要反应率(MRR)增加到 78%,其中 27%患者达到 PR(VGPR),中位 PFS 大于 5 年。对于 30 例初诊 WM 患者,中位随访 13.4 月,MRR 为 83%,其中 VGPR 患者占 20%[12]。但其毒副作用不容忽视。在一项回顾性研究中,112 例接受伊布替尼治疗的 WM 患者(治疗时间 \leq 43 个月),房颤发生率为 11%。在接受伊布替尼/利妥昔单抗联合治疗的患者中,中位治疗时间 25.8 个月,房颤和高血压发生率分别为 12%和 13%。伊布替尼多因脱靶效应产生的不良反应导致患者停药,第二代 BTK 抑制剂泽布替尼与伊布替尼相比,泽布替尼经过分子结构的优化,能够对 BTK 靶点精准抑制,降低脱靶效应;奥布替尼同样在安全性方面有一定优势。有研究比较泽布替尼和伊布替尼在 R/R 或初诊 WM 患者中的有效性和安全性。对比伊布替尼,泽布替尼为 WM 患者带来更深缓解(VGPR 率 28.4% vs. 19.2%),18 个月 PFS 和 OS 更高(85%vs84%、97%vs93%),心房扑动/颤动、高血压等不良事件的发生率显著降低(2% vs 15%、11% vs 16%)。同时队列 2 显示无论初治或经治患者,MYD88 野生型 WM 患者均良好获益[15]。奥布替尼是新型高效选择性不可逆 BTK 抑制剂,在美国第六十三届国家血液学会上,首次发表了奥布替尼治疗 R/R WM 患者的初步疗效与安全性数据,结果表明用奥布替尼治疗 R/R WM 病人有显著疗效,且安全性和耐受性良好,BTK 抑制剂的不不良反应少见。

急性早幼粒细胞白血病分化综合征的 临床特征及相关因素分析

何斌*

江苏省苏北人民医院

目的:急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的一种独特亚型,占急性髓系白血病发病率的 10%~15%。初诊 APL 患者予全反式维甲酸(All-trans retinoic acid, ATRA)和(或)亚砷酸(Arsenite trioxide, ATO)诱导治疗后完全缓解率可高达 90%~95%,诱导治疗过程中需要警惕分化综合征(Differentiation syndrome, DS),DS 起病急,病情凶险,导致 APL 患者早期死亡。故本研究通过对初诊 APL 患者发生 DS 的临床特征及相关因素进行分析,以寻找 DS 相关的危险因素,指导临床及时有效地干预,对降低 APL 早期死亡率具有重要意义。

方法:选取从 2014 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日,在苏北人民医院血液科诊治的 76 例初诊 APL 患者,所有患者予血常规、生化检测、凝血常规、骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体及融合基因检查,诊断均符合中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)的诊断标准。使用 SPSS 24.0 进行统计分析,通过绘制 ROC 曲线,确定白细胞峰值的最佳临界值,并分析其灵敏度和特异度。计数资料使用例数(%)来表示,计数资料组间比较使用独立样本卡方检验和 Fisher 确切概率法。使用 logistic 回归分析法,进行多因素分析比较。DS 与预后的关系采用 Kaplan-Meier 生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果:

1. 76 例初诊 APL 患者中,男性 48 例,女性 28 例;中位年龄为 48(15~78)岁;有 71 例患者获得 CR,中位时间为 30(21~45)天,CR 率达到 93.4%。5 例患者因不同原因死亡,未获得 CR,故早期死亡率为 6.57%。

2. 发生 DS 组 33 例,未发生 DS 组 43 例,故 DS 发生率为 43.4%。DS 发生的中位时间为 6(2~20)天。重度 DS 组 16 例,轻度 DS 组 17 例。DS 最常见的临床症状是发热(82.8%),其次为呼吸困难(79.3%)。其中肺部浸润($P = 0.025$)、肾脏衰竭($P = 0.042$)、心包积液($P = 0.017$)和水肿($P = 0.002$)在重度 DS 组发生率明显高于轻度 DS 组。

3. 绘制 ROC 曲线,化疗后白细胞峰值的 cut-off 值为 $20 \times 10^9/L$ 。单因素分析结果显示,化疗后白细胞峰值 $> 20 \times 10^9/L$ ($P = 0.005$)、体重指数(BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0.025$)在发生 DS 组与未发生 DS 组有统计学差异;多因素分析结果显示,化疗后白细胞峰值 $> 20 \times 10^9/L$ ($P = 0.029$, OR = 1.023)、BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0.015$, OR = 3.888)是 DS 的独立预测因素。

4. 患者的性别、年龄、预后分层、体重增加量、初诊外周血白细胞计数、外周血异常早幼粒细胞比例、骨髓异常早幼粒细胞比例、附加基因突变(FLT3-ITD、WT-1)、乳酸脱氢酶在发生 DS 组与未发生 DS 组无统计学差异($P > 0.05$)。

5. 至随访终点,中位随访时间为 37(1.7~72.3)个月,71 例获得 CR 患者中有 3 例在维持治疗过程中因疾病复发死亡,发生 DS 组的 5 年生存率明显低于未发生 DS 组($P = 0.025$),有统计学差异。重度 DS 组的 5 年生存率低于轻度 DS 组($P = 0.322$),但无统计学差异。

结论:

1. 本研究分析了 76 例初诊 APL 患者,发生 DS 组 33 例,发热为 DS 组最常见的临床症状,其次为呼吸困难。其中肺部浸润、肾脏衰竭、心包积液和水肿在重度 DS 组发生率高于轻度 DS 组。

2. 发生 DS 组的 5 年生存率明显低于未发生 DS 组,说明 DS 缩短了 APL 患者的生存期。

3. 化疗后白细胞峰值 $> 20 \times 10^9/L$ 、BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 是 DS 的独立预测因素。

Abnormal regulation of miR-29b-ID1 signaling is involved in the process of decitabine resistance in leukemia cells

Jichun Ma*, Xiangmei Wen, Zijun Xu, Peihui Xia, Ye Jin, Jiang Lin, Jun Qian
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Decitabine(DAC) is an inhibitor of DNA methyltransferase used to treat leukemia, but primary or secondary resistance to DAC may develop during therapy. The mechanisms related to DAC resistance remain poorly understood.

Methods: Real-time quantitative polymerase chain reaction(RQ-PCR) was carried out to detect microRNA(miR)-29b expression in samples from 102 de novo acute myeloid leukemia(AML) patients and 25 normal controls. Up-/down-regulation of miR-29b and inhibitor of DNA binding 1(ID1) were assessed in leukemia cells and DAC-resistant cells, cell growth was analyzed by CCK-8 assays, apoptosis was detected by flow cytometry, and the sensitivity of cells to DAC was examined by determining the half maximal inhibitory concentration. Bisulfite sequencing PCR was used to detect the methylation density of the miR-29b promoter region.

Results: miR-29b expression was decreased in various leukemia cell lines and AML patients and was associated with poor prognosis. In DAC-sensitive cells, miR-29b inhibited cell growth, promoted apoptosis, and increased the sensitivity to DAC. Similarly, it exerted anti-leukemic effects in DAC-resistant cells. When the miR-29b promoter in DAC-resistant cells was demethylated, its expression was not up-regulated. Furthermore, the expression of ID1, one of the target genes of miR-29b, was down-regulated in miR-29b transfected leukemic cells. ID1 promoted cell growth, inhibited cell apoptosis, and decreased DAC sensitivity in leukemic cells in vitro and in vivo. ID1 was down-regulated in DAC-sensitive cells treated with DAC, while it was up-regulated in DAC-resistant cells. Interestingly, the ID1 promoter region was completely unmethylated in both DAC-resistant cells and sensitive cells before DAC treatment. The growth inhibition, increased DAC sensitivity, and apoptosis induced by miR-29b can be eliminated by increasing ID1 expression.

Conclusion: DAC regulates ID1 expression by acting on miR-29b. Abnormal ID1 expression of ID1 that is methylation independent and induced by miR-29b may be involved in the process of leukemia cells acquiring DAC resistance.

氟马替尼治疗 1 例不典型 E13a2Bcr-Abl1 融合基因的慢性髓系白血病并文献复习

马亚男*、姜艳、苗雨青、陈慧、徐浩
盐城市第一人民医院

In the present study, an atypical case of chronic myeloid leukemia(CML) with extreme thrombocytosis was reported. CML cases with uncommon e13a2 breakpoint cluster region(BCR)-ABL transcripts are extremely rare. His cytogenetic analysis showed the t(9;22) translocation generating the Philadelphia chromosome(Ph), with a multiplex reverse-transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) detecting an atypical fragment. Given the diagnosis, the patient received 600mg of

Flumatinib everyday and was then monitored by measuring both hematological and cytogenetic parameters, while his BCR-ABL1 transcripts were examined by multiplex RT-PCR. The patient responded well to Flumatinib and achieved a complete cytogenetic response after 3 months.

急性髓系白血病中 DLX4 基因异构体的差异性表达及其临床相关性分析

周静东*、冷加燕、张婷娟、林江、谷雨、于迪、马吉春、钱军
镇江市第一人民医院

目的:本研究旨在探索 DLX4 基因异构体在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中的表达与甲基化态势及其临床意义。

方法:应用定量 PCR 方法检测 37 例健康骨髓捐献者(对照组)、8 例人白血病细胞株及 153 例初诊 AML 患者骨髓单个核细胞中 DLX4 基因异构体(BP1 及 DLX7)表达及甲基化水平,并分析其临床意义。

结果:DLX4 异构体 BP1 在 AML 中表达上调,而异构体 DLX7 在 AML 中表达下调。异构体 BP1 启动子区域 CpG 岛呈完全未甲基化,而异构体 DLX7 启动子区域 CpG 岛呈现高甲基化态势。接收者操作特征曲线分析揭示 DLX4 异构体表达可作为 AML 辅助诊断的潜在分子标志。通过相关性分析发现异构体 BP1 高表达与患者高白细胞计数、FLT3-ITD 突变有显著相关性,而异构体 DLX7 表达与临床参数无相关性。预后相关性分析揭示异构体 BP1 高表达非 M3 患者经过诱导化疗后完全缓解率显著低于 BP1 低表达非 M3 患者,而异构体 DLX7 中并无差异。此外,非 M3 及正常核型患者中,与 BP1 低表达者相比,异构体 BP1 高表达的总体生存显著缩短。

结论:DLX4 基因两个异构体 BP1 和 DLX7 在 AML 中表达态势不同。其中,BP1 表达上调与启动子甲基化无相关性,而 DLX7 表达下调可能受其启动子高甲基化调控。此外,BP1 高表达可能是 AML 患者预后不良的影响因素。

成人急性淋巴细胞白血病患者化疗院内感染的危险因素分析

朱贵华*、何耀、庄万传
连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:探讨成人急性淋巴白血病(ALL)患者化疗后院内感染的危险因素。

方法:回顾性分析 2017 年 01 月至 2021 年 12 月间在我院进行联合化疗的 80 例成人 ALL 患者的临床资料,患者在化疗骨髓抑制期出现感染作为研究组;选取同期在本院行联合化疗且未感染的 80 例 ALL 患者作为对照组。记录两组患者的一般临床资料,统计患者感染发生部位和病原菌的分布状况,通过单因素和 Logistic 回归分析影响患者院内感染的相关因素。

结果:研究组患者行化疗 198 例次,感染出现 131 例次,感染率为 66.16%(131/198),主要感染部位为肺部感染,占 36.81%,其次为肛周感染,占 19.72%;患者 131 例次感染中获取 57 株病原菌,其阳性率为 43.5%(57/131),其中 24 株为革兰阴性杆菌,占 42.10%,18 株为革兰阳性杆菌,占 31.58%,8 株为真菌,占 14.04%,7 株为其他,占 12.28%;研究组和对照组患者在白细胞计数、中性粒细胞计数、化疗强度、降钙素原水平、年龄、是否予糖皮质激素治疗、血红蛋白浓度方面比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示,中性粒细胞数、年龄大于 45 岁、血红蛋白浓度、

高强度化疗及行糖皮质激素治疗是患者院内感染的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论:中性粒细胞计数、年龄大于45岁、血红蛋白浓度、化疗强度及行糖皮质激素治疗是患者院内感染的独立危险因素,临床对有上述特征者要注意及早干预。

14例NUP98-NSD1融合基因阳性成人急性髓细胞白血病患者临床及遗传学特征分析

孙妍璐^{*1,2}、陆琴琦²

1. 苏州卫生职业技术学院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:探讨NUP98-NSD1融合基因阳性成人急性髓细胞白血病(AML)患者的临床及遗传学特征,并分析治疗效果。

方法:回顾性分析2011年1月-2016年3月在苏州大学附属第一医院就诊的507例初治成人AML患者,采用第二代DNA测序技术对患者骨髓标本进行筛选检测,对NUP98-NSD1融合基因阳性患者进一步分析其临床及遗传学特征和临床治疗转归。

结果:共14例患者NUP98-NSD1融合基因阳性(阳性率2.76%),其中,男性7例,女性7例。中位年龄33.5(18-51)岁,中位初治白细胞计数 $43.8(5.5-193.6) \times 10^9/L$,中位血红蛋白计数101(61-141)g/L,中位血小板计数 $50(12-112) \times 10^9/L$,中位骨髓原幼细胞百分比为74.5(47-90.5)%。按血细胞形态学FAB分型标准,4例为 M_1 ,2例为 M_2 ,3例为 M_4 ,5例为 M_5 。14例患者初诊染色体情况如下:7例为正常核型,1例伴8号染色体三体(+8),1例伴6号染色体三体(+6),1例伴16号染色体倒位(inv(16)),1例伴复杂核型异常,3例涉及11p15异常。基于2017 ELN危险度分层,4例患者为高危,5例中危,5例纳入低危组。伴FLT3-ITD突变患者4例(28.57%),伴CEBPA双突变患者3例(21.43%),伴KMT2C、WT1突变患者均为2例(14.29%)。14例患者分别给予IA/DA/FA/AAG等方案化疗,其中1例患者经多个疗程化疗始终不缓解,2例患者部分缓解,2例患者缓解后复发。14例患者均进行造血干细胞移植,9例患者于移植后1-15月死亡(死于GVHD 4例,复发3例,感染2例),5例存活。中位总生存期(OS)为14月。4例伴FLT3-ITD突变患者中,3例死亡(死亡率75%),1例存活。3例伴CEBPA双突变患者中,1例死亡,2例存活。

结论:NUP98-NSD1是具有显著临床预后意义的重现性遗传学异常,在成年人AML中具有独特的临床和遗传学特征:发病年龄年轻化,NUP98-NSD1融合基因阳性的成人AML患者伴有较高的初治白细胞计数及骨髓原幼细胞比例,血小板计数较低,FAB分型多见于 M_1 、 M_4 及 M_5 。NUP98-NSD1融合基因阳性的成人AML患者预后不佳,尤其是伴FLT3-ITD突变患者死亡率较高。因此,对于初诊AML患者应常规筛查NUP98-NSD1融合基因以评估预后。

短疗程 Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗 难治/复发急性髓系白血病

雷芳*、费小明、陆益龙、王丽霞、余先球、陆雯萍、严琦、张硕
江苏大学附属医院

目的:评价短疗程 Venetoclax(VEN)联合低剂量阿糖胞苷(ara-C)方案在难治/复发急性髓系白血病(AML)患者的疗效和安全性。

方法:收集 2018-10 月至 2022-1 月在江苏大学附属医院血液科就诊的 16 例以“短疗程 VEN+低剂量 ara-C”方案联合治疗的难治/复发 AML 患者。VEN 使用剂量为 200~400mg QD 口服,ara-C 10mg/m² Q12h 皮下注射,每疗程用药时间 10~14 天。

结果:初始治疗后 4 例达完全缓解(CR),1 例达骨髓象完全缓解(mCR),6 例达 PR(部分缓解),2 例疾病稳定(SD),3 例评估为疾病进展(DP),ORR 为 68.75%。生存曲线显示预计 1 年生存率 36%,2 年生存率 20%。发生的不良反应主要是 3~4 级的血液学不良反应。

结论:短疗程 VEN 联合低剂量 ara-C 方案治疗难治/复发 AML 患者有较好的有效率和安全性,但对急性单核细胞白血病疗效不佳。

短程维奈托克联合小剂量阿糖胞苷 治疗急性髓系白血病的报道

雷芳*、费小明、陆益龙、王丽霞、余先球、陆雯萍、严琦、张硕
江苏大学附属医院

目的:评价短程维奈托克(Venetoclax,VEN)联合小剂量阿糖胞苷(ara-C)方案在初诊及难治/复发急性髓系白血病(AML)患者的疗效和安全性。

方法:收集 2018-10 月至 2022-1 月在江苏大学附属医院血液科就诊的 32 例以“短程 VEN+小剂量 ara-C”方案联合治疗的难治/复发 AML 患者。VEN 使用剂量为 200~400mg QD 口服,ara-C 10mg/m² Q12h 皮下注射,每疗程用药时间 10~14 天。

结果:初始治疗后 11 例达完全缓解(CR),14 例达 PR(部分缓解),2 例疾病稳定(SD),5 例评估为疾病进展(DP),ORR 为 78.125%。发生的不良反应主要是 3~4 级的血液学不良反应。

结论:短程 VEN 联合小剂量 ara-C 方案治疗 AML 患者有较好的有效率和安全性。

活化内皮指数在急性早幼粒细胞白血病中的研究

严琦*、雷芳、费小明
江苏大学附属医院

目的:内皮活化和应激指数(EASIX)可用于预测异基因干细胞移植后的总生存率,在骨髓增生异

常综合征、多发性骨髓瘤等血液系统疾病中也发现其与疾病预后或生存相关。本研究拟评估 EASIX 评分在初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)患者中的疾病预判功能。

方法:回顾性分析本院自 2013 年 5 月至 2022 年 2 月共 28 例初诊 APL 患者,分析其 EASIX 指数与患者危险度分层与预后等是否相关。

结果:28 例初诊 APL 患者中,低危组 4 例,中危组 14 例,高危组 10 例,计算 EASIX 指数平均值低危组 2.51,中位组 14.77,高危组 31.88,单向方差分析显示三组间 EASIX 指数有统计学差异($F=7.403, P<0.05$),组间分析显示低危组和高危组之间 EASIX 指数有统计学差异($P<0.05$)。28 例患者中有 14 例发生分化综合征,14 例未发生,计算 EASIX 指数发生组为 25.77,未发生组为 8.42, Mann-Whitney U 秩和检验显示两组间 EASIX 指数有统计学意义($X=37, P<0.05$)。

结论:EASIX 指数可能与急性早幼粒细胞白血病危险程度相关,并且可用于预测初诊患者分化综合征的发生。

1 例继发于套细胞淋巴瘤的急性髓系白血病病例经验分享

周华*、徐丹、姜金龙、刘鑫、王萍、顾利民、吴小杰、计成卓

阜宁县人民医院

背景:抗肿瘤药物治疗是治疗相关性急性髓系白血病的主要病因。烷化剂相关的白血病在用药后平均 4 到 6 年发生。

方法:分享 1 例继发于套细胞淋巴瘤的急性髓系白血病患者的诊治经验。

结果:患者男性,63 岁,有高血压病史 20 年,高血压 3 级(高危组)。患者于 2014 年经病理诊断为套细胞淋巴瘤(Ⅲ期 A 组,MIPI3 分),后入组西安杨森公司的 PCI-32765MCL3002 临床研究,治疗后评估为完全缓解,后定期随访,本病一直缓解中。患者于 2021 年 9 月出现乏力症状,后于 2021 年 11 月就诊上海长海医院,查血常规示白细胞 1.7×10^9 ,血红蛋白 73g/L,血小板 107×10^9 ,后完善骨穿检查,骨髓形态可见原始细胞,骨髓流式示原始向髓系细胞延伸的分布区域可见异常细胞群体,约占核细胞的 22.5%,表达 HLA-DR、CD2、CD7、CD13、CD33、CD34、CD38、CD117;多重 PCR:阴性;AML15 种基因突变:检测到 ASXL1、DNMT3A、WT1 及 CEPBA 突变,突变频率不祥;染色体示正常核型。结合患者检查结果诊断为急性髓系白血病。患者诊断明确后在我院化疗。患者予以阿扎胞苷联合维奈克拉后骨髓原始细胞未下降,后予以地西他滨联合 CAG 方案达到骨髓缓解。患者后予以 1 次地西他滨联合 CAG 方案,2 次中剂量阿糖胞苷(3g q12h d1-d3)方案,因患者第 2 次阿糖胞苷治疗骨髓抑制重,发生肺炎克雷伯菌败血症,结合患者的骨髓 MRD 评估结果,后予以 1 次地西他滨联合 CAG 方案。患者诱导治疗缓解后予以常规腰椎穿刺及鞘内化疗。最近一次出院时间为 2022 年 3 月 12 日。患者目前本病持续缓解中,且体能状况良好。

讨论:治疗相关性急性髓系白血病患者总体预后恶劣。本例患者因体能状态良好,能够耐受中大剂量化疗,从而从治疗中获益。治疗相关性急性髓系白血病老年患者需依据指南结合患者的骨髓客观检查结果和虚弱指数制定合理使用治疗策略,方能从治疗中获益。

含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 29 例疗效观察

曹蓝*、江兆清、刘文洁、孙倩、李建勇、钱思轩、洪鸣

江苏省人民医院

目的:探讨含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)患者的临床疗效及安全性。

方法:对2012年11月至2022年1月在南京医科大学第一附属医院血液科接受含去甲基化药物方案治疗的29例中高危MDS/MPN患者进行回顾性分析,按治疗方案分为单用去甲基化药物(HAMs)组和地西他滨(DAC)联合小剂量化疗(D-CAG)组,比较两组患者的临床缓解率、中位总生存期(OS)及无白血病生存期(LFS)。

结果:29例MDS/MPN患者中男性22例,女性7例,中位年龄66岁。单用HAMs组16例,D-CAG组13例,两组患者临床特征无显著性差异($P>0.05$)。两组患者临床有效率无明显差异。生存分析结果显示D-CAG组患者中位OS较单用HAMs组明显延长(26.3个月 vs. 13.5个月, $P=0.0095$)。且与单用HAMs组患者相比,D-CAG组患者有较长的中位LFS(24.2个月 vs. 8.7个月, $P=0.0455$)。单因素分析发现初诊时血红蛋白(≥ 70 vs. < 70 g/L)和治疗方案是OS的影响因素;多因素分析结果表明仅有治疗方案是影响患者OS的独立预后因素。两组患者主要不良反应为3~4级骨髓抑制,肺部感染、发热(未查明感染灶)。与单用HAMs方案相比,D-CAG组更容易发生3~4级骨髓抑制,但并未增加患者感染的风险。

结论:D-CAG方案应用于MDS/MPN患者是安全有效的,并可能带来生存获益,这将为临床治疗提供参考。

地西他滨联合半量CAG方案治疗 ≥ 70 岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察

曹蓝*、江兆清、刘文洁、孙倩、李建勇、钱思轩、洪鸣

江苏省人民医院

目的:探讨地西他滨联合半量CAG(D-CAG)方案治疗 ≥ 70 岁的初诊急性髓系白血病(AML)的临床疗效及安全性。

方法:回顾性分析2010年11月至2021年6月南京医科大学第一附属医院血液科初诊的59例 ≥ 70 岁的老年AML患者的临床资料。

结果:59例AML患者中,男性28例,女性31例,中位年龄74(70-86)岁。D-CAG方案诱导治疗2疗程CR率为69.4(34/49),中位CR持续时间为10.7(0.6-125.4)个月。依据英国医学研究理事会(MRC)染色体核型标准分组,预后良好组仅有1例,获得CR,预后中等组CR率71.8%(28/39例),预后不良组CR率55.6%(5/9例),预后中等及不良组CR率无统计学差异($P=0.432$)。参考AML(2017年)ELN预后分层,预后良好组CR率88.2%(15/17),预后中等组CR率45.5%(5/11),预后不良组CR率66.7%(14/21),预后良好组及不良组CR率无差异,但均优于预后中等组($P=$

0.003)。通过二代测序(NGS)分析 59 例患者基因突变发现,发生频率在 10%以上的基因突变有 11 种,分别为:TET2 突变 35.6%,ASXL1 突变 30.5%,NPM1 突变 28.8%,FLT3 - ITD 突变 27.1%,DNMT3A 突变 22.0%,IDH1 突变 15.3%,CEBPA 单突变、TP53 突变均为 13.6%,IDH2 突变、RUNX1 突变均为 11.9%,NRAS 突变 10.2%,上述 11 种基因突变频率在 CR 与非 CR 两组之间无统计学差异。与正常染色体核型相比,复杂核型的患者更易出现 TP53 突变($P<0.001$),而 FLT3 - ITD 及 DNMT3A 突变更容易出现在正常核型的患者($P=0.04$; $P=0.047$)。所有患者中位随访时间为 11.7(1.5-128.2)个月,中位 OS 为 12.3(1.5-128.2)个月,中位 EFS 为 8.5(1.5-128.2)个月。CR 患者的中位 OS 及中位 EFS 明显长于治疗失败的患者(19.8 vs 6.4 个月, $P<0.001$; 13.3 vs 5.7 个月, $P=0.009$)。对于突变频率大于 10%的突变基因,通过卡方检验及生存分析对比突变型与野生型的患者,发现其 CR 率、中位 OS 及中位 EFS 无统计学差异。单因素分析发现初诊时患者年龄、血红蛋白、乳酸脱氢酶、细胞遗传学、是否获得 CR 等是影响预后的因素,但多因素回归分析结果表明,仅未达到 CR 是影响患者 OS 的独立预后不良因素。D-CAG 方案的主要不良反应为 3-4 级骨髓抑制、肺部感染、发热(未查明感染灶)。

结论:D-CAG 方案治疗 ≥ 70 岁的 AML 患者安全有效,同时能部分改善高龄且高危患者的不良预后。

急性全髓增生伴骨髓纤维化单中心临床诊疗经验

陈百川*、黄菲、查菁、骆成荣、陈妤、沈文怡
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:回顾性分析急性全髓增生伴骨髓纤维化(acute panmyelosis with myelofibrosis, APMF)的临床特征、治疗以及预后。以为临床医师提供及时、准确的诊断意见,并为临床医师选择治疗方案以及疾病管理模式提供参考。

方法:对本中心 5 例 APMF 患者的实验室检查结果、临床表现、治疗方法、预后等进行回顾性分析。

结果:5 例患者中 3 例为男性,2 例为女性。临床以发热、贫血为主要表现,均不伴有脾脏肿大。5 例患者均为中重度贫血。治疗上其中 1 例予仅联合化疗治疗,1 例放弃化疗,选择对症支持治疗。2 例予以联合化疗以及骨髓移植,1 例进行了联合化疗、靶向治疗。骨髓表现为增生活跃伴原始细胞增多,2 例进行骨髓网染检查均有骨髓纤维化。5 例患者均存在至少 2 系病态造血,均有巨核系异常。其中 3 例患者发现有基因突变,2 例患者伴有复杂核型。5 例中位 OS 时间为 21 个月。

讨论:急性全髓增生伴骨髓纤维化是一种罕见且定义不明确的恶性血液系统疾病,根据最近的 WHO 造血肿瘤分类认为 APMF 是急性髓系白血病的一个特殊亚型。APMF 患者主要表现为外周血细胞减少,骨髓原始细胞增多伴至少一系病态造血(均有巨核系造血异常),且有骨髓纤维化,患者均无脾肿大。据报道 APMF 中位生存期仅为 2-9 月,而本组的中位生存期为 21 个月,显著优于既往文献报道,说明本中心的联合化疗加造血干细胞移植治疗策略是有效的。2 例复杂核型患者(1 例仅进行对症支持治疗,1 例进行了多次化疗以及 2 次造血干细胞移植)分别在确诊 1 月以及 40 个月死亡,而无核型异常的患者截至随访终点均存活,这或许说明复杂核型提示较差的预后。本组 5 例患者均进行了二代测序检查,其中 3 例患者存在基因突变,且均发现了 TET2 基因突变,且有 2 例患者 TET2 基因突变均发生在 p. P29R 位点,这为探讨 APMF 患者是否存在特异性驱动变异基因提供了一个方向,但这需要更多的样本去进行验证。本组 2 例进行造血干细胞移植的患者总体生存期分别

为 40 个月以及 96 个月,均长于既往文献报道的中位生存期(2-9 月),这说明移植治疗是一种有效的治疗手段。以往文献报道,异基因造血干细胞移植或许可以为化疗后缓解的 APMF 患者争取到治愈机会,这与本研究的结论是一致的。对于化疗后暂无条件进行造血干细胞移植的 APMF 患者,芦可替尼以及维奈克拉等靶向治疗或许可以成为一种潜在的有效治疗手段,乃至为患者创造合适的移植机会。

地西他滨联合三氧化二砷对急性髓系白血病细胞的作用研究

刘月*、曹阳、顾伟英、高丽梅、刘琰
常州市第一人民医院

目的:急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人最常见的恶性髓系肿瘤,具有复发率高、预后差的特点。本文旨在探讨地西他滨(decitabine, DAC)联合三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)对 AML 细胞生物学效应的影响及潜在分子机制。

方法:采用 DAC 和 ATO 单药或联合处理 AML 细胞系。细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK8)检测细胞活力,Compusyn 软件分析两药联合的协同效应。采用流式细胞术分析细胞凋亡率及细胞周期分布。mRNA 测序探索两药联合发挥抗 AML 效应的分子机制。蛋白印迹法(Western blot)分析两药联合对凋亡相关蛋白多聚 ADP 核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路的影响。

结果:DAC 及 ATO 单药以浓度依赖的方式抑制 AML 细胞增殖,两药联合协同抑制 AML 细胞增殖、诱导细胞凋亡和周期阻滞。两药联合抑制 PI3K/Akt 信号通路,显著降低 AML 细胞 PI3K 及 Akt 的磷酸化水平。

讨论:目前 AML 患者的治疗选择还很有限,很大程度上依赖于阿糖胞苷联合蒽环类(7+3)强化化疗及去甲基化药物。既往临床中常采用支持疗法、低剂量的阿糖胞苷、去甲基化药物、预激方案、临床试验等方案治疗老年 AML,但疗效有限。目前尚缺乏公认的标准方案为不能耐受强烈化疗的老年 AML 患者提供治疗指南。本研究结果显示, DAC 与 ATO 两药合加组细胞增殖抑制率、凋亡率、G2/M 期比例较单药组高,表明 DAC 与 ATO 具有协同抑制 AML 细胞生长、诱导凋亡和周期阻滞的效应。DAC 与 ATO 联合对 AML 细胞具有协同杀伤作用,可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活发挥作用。DAC 联合 ATO 有望成为老年不适宜标准化疗 AML 患者新的治疗选择。

成人 Ph⁻ 急性 B 淋巴细胞白血病远期获得 Ph⁺ 一例

王珮璇*、王飞、葛峥
东南大学附属中大医院血液科

目的:BCR-ABL 融合基因由 9 号与 22 号染色体长臂相互易位形成,编码表达酪氨酸酶活性的蛋白,在成人急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphocytic Leukemia, ALL)占 20%~30%。通常认为该遗传学异常将终身伴随,不会发生改变,但我们介绍一例 Ph⁻ ALL 在复发后出现 BCR-ABL 融合

基因阳性,并进行文献回顾,探究这一罕见病例的可能发生机制,以提高对该类情况的认识。

方法:患者 33 岁女性,因头晕乏力于外院就诊,骨髓象:原幼细胞占 84.5%;流式免疫分型示:幼稚细胞占 88.4%,为 B 淋系,主要表达 CD22、CD25、CD123、CD38、CRLF2;FISH:BCR-ABL 融合基因阴性。二代测序技术检测基因突变示:U2AF1、EPOR 突变阳性,突变频率不详。初诊为 Ph⁻ B-ALL。经过 DVLP、MD-AraC+VP-16 方案多疗程化疗后均未获得缓解。初诊 3 月后行自体来源 CD19、CD22 贯续 CAR-T 细胞治疗,后检测微小残留病(MRD)阴性,未规律复查。初诊 14 月后复发合并感染,IVP+CTX、HD-MTX 化疗后仍未获得缓解。初诊 16 月后行第二次自体来源 CD19、CD22 贯续 CAR-T 细胞治疗,术后出现反复高热、炎症指标及细胞因子升高,考虑 CRS,对症处理好转后出院,因未规律复诊,第二次 CAR-T 细胞治疗未进行疗效评价。初诊 27 月后再次复发伴感染,骨髓象:原幼淋占 86.8%;流式免疫分型:幼稚细胞占 95.9%,主要表达 CD22、CD25、CD123,表达 CD34、CD10、CD19,弱表达 CD45、CD20,符合 B-ALL 表型;NGS 淋系基因突变:检测到 IKZF1 基因突变,突变频率为 83.47%,类型为移码突变;FISH:BCR-ABL 融合基因阳性;PCR 检测 BCR-ABL1 P210 型 7.58×10^5 拷贝/ml,BCR-ABL1/ABL1 60.874%;染色体核型分析因细胞生长不良未获得数据。患者合并严重面部软组织及肺部感染,血液标本行病原微生物高通量基因检测检出分枝横梗霉菌(横梗霉属)。初诊 28 月后患者因严重感染死亡。

结果:Ph⁻ ALL 在疾病进展过程中出现 Ph⁺ 转换的临床现象十分罕见,可能与遗传物质不稳定,疾病进展及克隆进化有关,或是由于疾病初期存在少量 Ph 阳性克隆,在现有技术下未检出以及被优势 Ph 阴性克隆所掩盖,随着对优势克隆的治疗,Ph 阳性克隆在治疗的选择压力下逐渐增殖而显现出来。CAR-T 细胞治疗作为新型治疗方法,同样存在治疗选择压力下,致弱势克隆增殖的可能。有文献指出白血病细胞可通过谱系转换来逃避 CAR-T 细胞的治疗作用,但是否能让 Ph⁻ 转化为 Ph⁺ ALL,有待进一步研究。回顾既往文献,共计 9 例 Ph⁻ B-ALL 远期获得 Ph 染色体,均在疾病复发或难治晚期发现,提示疾病进展,预后较差。使用 FISH 和 PCR 技术能更好地识别和动态监测、评估远期出现的 Ph 阳性克隆。本例患者在明确 BCR-ABL 融合基因阳性后因严重感染很快死亡,未进行酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗。目前已知 TKI 对 Ph⁺ ALL 的疗效是显著的,但针对远期获得 Ph 染色体的 ALL 患者,TKI 的治疗效果尚不明确。一部分患者可能通过该治疗达到完全缓解,但大部分该类型患者因 Ph 阴性克隆存在,即使 Ph 阳性克隆受抑,仍无法获得预期疗效。因此 TKI 对 Ph 阴性转为阳性的 ALL 患者的疗效有待于进一步临床研究的研究。

结论:针对本例 B-ALL 患者在发病时采用 FISH 及二代测序均无 BCR-ABL 融合基因阳性发现,行多次化疗及两次 CAR-T 细胞治疗后,初诊 27 月后再次复发检出 BCR-ABL 融合基因。由于患者缺乏持续有效的治疗,为疾病提供了克隆进化的环境,导致远期新发 Ph⁺ 可能性更大。

ETV6-SYK 阳性急性髓细胞白血病一例并文献复习

张兴霞*、杨萧天、卞梅茹、司叶俊、林国强、赵广圣、王力、王秒、万艳、张兵、黄赛兰、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:急性髓细胞白血病(AML)伴 ETV6-SYK 融合临床罕见,通过本例复习相关文献。

方法:分析一例以嗜酸细胞增多起病 3 年后转化为 AML 患者临床资料,总结伴 ETV6-SYK 融合基因 AML 临床特点。

结果:患者女性,51 岁,既往史无特殊。2017 年体检发现白细胞、嗜酸细胞增多,嗜酸细胞波动在 $1.7-12.11 \times 10^9/L$,Hb、Plt 正常。骨穿:嗜酸细胞比例 18%,染色体 46,XX,t(4;12;9)(q21;p11;

q11)[10],多重 PCR 阴性,WT1 12.28%,PCMI-JAK2 阴性,基因突变:ASXL1 1.8%、GATA2 3%。激素治疗嗜酸细胞比例有下降,减量后反复。2019 年底出现颜面部环形红斑皮损,伴疼痛,活检考虑 Sweet 病。经验性加用伊马替尼 100mg qd 治疗皮损略有消退,长期小剂量激素维持。2021 年 5 月因腹痛再次就诊,血常规仍提示嗜酸细胞比例增高,伴有贫血,彩超:脾不大,腹部 CT 检查未见明显占位性病灶。骨穿:原幼细胞占 22%,流式:CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD117、CD38 阳性,常见融合基因阴性,WT1 62.57%,EVII 8.38%,IgH/TCR 重排阴性,染色体核型同前。行 R-seq 技术检出 ETV6-SYK 阳性,拷贝数 73.76%,全外显子测序亦检测到 ETV6-SYK。骨髓活检:网染 3+,骨纤 2 级,粒系核左移,巨核细胞可见异型,组化 MPO ++ 20%、CD34+1%、TDT-、CD138+ <5%、CD79a+2%、CD3+5%、Lysozyme+15%、CD4+10%、CD235a+10%、CD42b(巨核细胞+,大小不等)。复查基因突变:GATA2 44.4%。患者在当地行 IA、阿扎胞苷(AZA)+维奈克拉(VEN)×3 周期,血象改善不明显,仍间断腹痛,复查彩超提示脾大(Max18.5×6.3cm)。2021-11-13 血常规 WBC 26.85×10⁹/L,Hb 72g/L,Plt 正常,行 VEN400mgd1-21,Ara-C 25mg q12h d1-7,DAC25mg d1-5 治疗一周期。2021-12-18 来我院,查血常规 WBC 42.2×10⁹/L,Hb 66g/L,Plt 120×10⁹/L,外周血嗜酸占 4%,骨穿示:原始细胞占 46%,嗜酸细胞占 4.5%。流式:CD34、CD13、CD33、CD38、CD4 阳性,基因突变及染色体同前。患者无条件行移植术,治疗上予以 DAC+HAAG×2 周期,疾病处于 CR 状态,ETV6-SYK 融合基因转阴,随访中。

结果及讨论:ETV6 融合基因中以 SYK 为伙伴基因融合甚罕见。本例患者染色体存在 4、12、9 三元易位,但经 R-seq 及全外显子测序证实其真正致病仅涉及 9、12 号染色体,同时检出 ETV6-SYK 阳性,ETV6-SYK 属于 ph-like 亚型,推测 ETV6-SYK 参与疾病发生、发展。患者转白后使用多疗程 BCL2 为主方案效果不佳,考虑存在耐药,寻找新的靶向 ETV6-SYK 药物或行造血干细胞移植有望改善预后。

基于整合生物信息学与加权基因共表达网络挖掘 急性髓系白血病的潜在预后生物标志物

徐晓燕*、姚奕芳、杨静怡、戚嘉乾、韩悦

苏州大学附属第一医院

目的:急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是一种具有分子异质性的骨髓造血干细胞恶性克隆性疾病。目前 AML 的治疗虽取得了一定进展,但仍有部分患者存在原发耐药、复发,预后不良,因此探讨 AML 的发病机制、寻找新的治疗靶点、潜在预后生物标志物迫在眉睫。

方法:从美国国立生物技术信息中心基因表达数据库(Gene expression omnibus, GEO)中下载 5 个高质量、样本量大于 100 的 AML 数据集(GSE37642、GSE76009、GSE16432、GSE12417 和 GSE71014)以及 TCGA 数据库中的 AML 高通量测序数据集。通过 R 软件中的 Limma 程序包筛选差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs)以及 WGCNA 程序包进行加权基因共表达网络分析。对关键模块内的基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,采用基因相互作用数据库检索工具(Search tool for the retrieval of interacting genes, STRING)进行蛋白质-蛋白质相互作用网络分析(Protein-protein interaction, PPI)。此外,验证关键基因的表达水平和预后价值,并利用本中心的临床数据进行外部验证。同时体外建立 TRIM32 敲低 AML 细胞系进一步验证。

结果:通过对 TCGA 的 151 例和 GEO 数据集 2041 例 AML 患者的高通量测序数据进行加权基因共表达网络分析和差异表达基因分析,筛选出 20 个差异共表达基因,GO 功能富集分析显示这些基

因主要富集在磷脂代谢过程、中性粒细胞脱粒和激活、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性中。KEGG 表明在肿瘤细胞胆碱代谢通路中富集。PPI 网络包含 15 个节点和 10 个关键基因(TLE1、GLI2、HDAC9、MICALL2、DOCK1、PDPN、RAB27B、SIX3、TRIM32 和 TBX1)。除 TLE1 外,4 个关键基因(DOCK1、GLI2、RAB27B 和 TRIM32)在死亡患者中高表达,其余 5 个关键基因(HDAC、MICALL2、PDPN、SIX3 和 TBX1)表达水平较低($p < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 DOCK1、GLI2、TRIM32 的高表达是 AML 患者预后不良的危险因素($p < 0.05$)。提取本中心 46 例 AML 患者和 11 例正常人的骨髓单个核细胞,实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测结果显示,AML 患者 TRIM32 表达明显高于正常人。单因素分析显示高表达 TRIM32 与 PTPN11 突变相关,同时提示较差的 OS、RFS。首次诱导治疗后,TRIM32 表达较低的患者更有可能获得完全缓解(CR1)。体外检测 6 种 AML 细胞系 TRIM32 mRNA 水平明显高于正常人。利用慢病毒载体构建 TRIM32 敲低的 AML 细胞系模型,RT-qPCR 验证敲低效率。CCK-8 增殖实验显示,shRNA 敲低 TRIM32 可显著抑制体外增殖。

结论:通过整合生物信息学分析并验证了 TRIM32 与 AML 疾病进展及预后相关,未来有望成为 AML 潜在的治疗靶点和生物标志物。

维奈克拉为主联合方案治疗非典型慢性髓细胞白血病 一例并文献复习

张兴霞*、卞梅茹、司叶俊、林国强、赵广圣、王力、万艳、张兵、杨萧天、黄赛兰、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:进一步提高对非典型慢性髓细胞白血病(aCML)的认识。

方法:对我院收治的一例 aCML 患者的临床资料结果进行分析,观察以维奈克拉(BCL2)为主方案治疗 aCML 疗效并文献复习。

结果:患者女性,59 岁,2020-11 月就诊,血常规 WBC $20.48 \times 10^9/L$,Hb102g/L。Plt $33 \times 10^9/L$,外周血分类见 1%原始细胞,可见部分中、晚幼粒细胞及约 10%粒细胞分叶不良 P-H 畸形。腹部彩超:脾大(14.4cm * 5.2cm)。骨髓形态:粒系增生明显活跃,中晚幼粒比例增高,部分粒系核浆发育不平衡,可见 Pelger 畸形,红系增生活跃,比例形态大致正常,淋巴细胞比例减低。全片见巨核细胞 40 只,多见单原核、双圆核,偶见多圆核,血小板散在偶见。骨髓活检:增生明显活跃,粒红比例增大伴粒系核左移,巨核细胞少见。流式:分析 2.3%幼稚细胞群体,93.5%成熟粒细胞群体,0.1%的单核细胞群体,1.4%的成熟淋巴细胞群体,均未见异常表达。常见白血病融合基因筛查阴性,BCR/ABL(p210_x0001_90 81)阴性, CALR 第 9 号外显子、JAK2 V617F、MPL、PCM1-JAK2 等均阴性,染色体:46,xx,del(5)(q13q31)[10],二代测序:ASXL1 突变 49%,EZH2 突变 46.9%,RUNX1 突变 48.7%,CBL 突变 96.7%,综合诊断为 aCML,BCR/ABL 阴性。治疗上予以羟基脲降肿瘤负荷,患者无移植意愿,于 2021-1-19 起行单药阿扎胞苷(AZA)去甲基化治疗 5 周期,复查血象未达缓解(CR),骨髓形态原始粒细胞占 7.5%,染色体未转阴。后改用 AZA 联合 BCL2、来那度胺联合方案治疗 3 周期,后调整为维耐克拉联合来那度胺治疗 2 周期,目前血象 CR,MRD 阴性,染色体仍未转阴,继续治疗中。

结论:BCR/ABL 阴性 aCML 的诊断依赖于形态学、免疫学、遗传学和分子生物学综合诊断,该病治疗缺乏有效靶向药物,单用去甲基化药物治疗疗效有限,以 BCL2 为主的联合方案正在探索中。5 号染色体缺失常见于骨髓增生异常综合征(MDS),对来那度胺有效,但在 aCML 中该类染色体异常较

为罕见,易与 MDS(5q-综合征)混淆,来那度胺联合 BCL2 治疗方案对该患者治疗有效,仍需进一步探索。

SPON1, ELAVL4, RAB40B, SLC22A3, VWF associated with the poor prognosis of acute myeloid leukemia by integrated bioinformatics analysis

Meng Yang^{* 1,2}, Jiaqian QI^{1,2}, Chengsen Cai^{1,2,3}, Xiaoyan Xu^{1,2},
Haohao Han^{1,2}, Ting Pan^{1,2}, Yue Han^{1,2,3}

1. National clinical research center for hematologic diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China.

2. 苏州大学造血干细胞移植研究所

3. 卫生部血栓与止血重点实验室

Abstract Improved insight into the molecular mechanisms of acute myeloid leukemia (AML) is required to predict prognosis and develop a new therapeutic strategy for targeted genes. The aim of this study is to identify significant genes associated with AML and to further analyze its prognostic significance. In our study, the cancer genome atlas (TCGA, LAML) database and the gene expression profiles of GSE37642, GSE16432, GSE12417, GSE71014 from the Gene Expression Omnibus (GEO) were used to explore the differential co-expression genes in AML. A total of 20 differential co-expression genes were screened out by Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA) and differential gene expression analysis methods. As suggested in functional annotation analysis using the R "ClusterProfiler" package, these genes were mainly enriched in amoeboid cell migration (biological process), cell leading edge (cellular component), and protein serine/threonine kinase activity (molecular function). Then the ten hub genes (DDAH1, ELAVL4, GABRA1, LRRFIP2, RAB40B, SCN2A, SLC3A1, SLC22A3, SPON1, and VWF) were identified using the CytoHubba plugin of Cytoscape. Based on survival analysis, the expression of five genes (ELAVL4, RAB40B, SLC22A3, SPON1, VWF) associated with worse overall survival (OS) in patients with AML. In summary, our study demonstrated that a survival-related gene is highly correlated with AML development. Thus, ELAVL4, RAB40B, SLC22A3, SPON1, VWF levels make great contribution to poor prognosis in AML.

T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒单核细胞白血病一例

张兴霞*、杨萧天、卞梅茹、司叶俊、林国强、赵广圣、王力、王秒、万艳、张兵、黄赛兰、张彦明
淮安市第二人民医院

目的: T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 的病例少见, 通过本例及复习相关文献, 进一步强化认识。

方法: 对我科收治的一例 T 淋巴母细胞淋巴瘤合并 CMML 患者的临床资料进行分析, 并文献

复习。

结果:患者男性,68岁,既往史无特殊。2020年8月因咳嗽就诊,血常规:WBC $66.48 \times 10^9/L$, M $3.06 \times 10^9/L$,外周血分类:原始细胞比例7%,骨穿:原幼细胞60.5%,胸部CT示前纵隔占位,右胸腔积液。腹部彩超未见明显异常,PET/CT拟诊淋巴瘤,纵隔穿刺活检病理:CD20-、CD79a-、CD3+、CD45RO+、Ki-67+70%、CD21小灶+、CD23-、CyclinD1-、SOX11-、CD43+、CD8-、TDT+、CD10-、BCL2-、BCL6-、MUM1-、CD38+、K- λ -、CD5+,患者拒绝再次骨穿,诊断T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病IV期,于2020-9起行CHOP $\times 3$ 及CHOPE $\times 4$ 周期化疗,PET/CT评估疗效为CRu。治疗期间出现血栓、脾梗死及心肺功能不全中断治疗。于2021-4月查血常规提示白细胞计数再次升高,于2021-7-10查血常规白细胞计数最高升至 $131 \times 10^9/L$,伴有贫血,分类单核细胞占30%。多部位骨髓穿刺:增生极度活跃,原幼单核细胞最高14.5%,流式:未见明显幼稚细胞群体。IgH/TCR重排阴性,PCR:常见融合基因阴性,EVII 17.4%,FGFR1、PCM-JAK2阴性,BCL2-FISH阴性。染色体:46,XY,t(16;18)(q24;q21)[9]/46,XY,i(17)(q10)[1]。骨髓病理:网染(+);免疫组化:CD3(+,5%),CD20(+,1%),CD5(+,5%),TDT(-),CD34(+,<1%),CD117(+,1%),CD61(可见小巨核细胞),E-Ca(+,10%),CD42b(可见小巨核细胞),CD13(+,80%),CD235a(+,10%),CD4(+,10%),CD8(+,5%),P53(少量+),Ki-67(+,40%)。二代测序:ASXL1 exon12 p. Gln522Ter 47%、SETBP1 exon4 p. Asp868Asn 46.4%、ETNK1 exon3 p. Asn155Ser 52.8%、EZH2 exon8 p. His297Tyr 46.1%,R-seq检出USP10-SETBP1阳性,拷贝数11.7%。诊断:CMML-2(CPSS、CPSS-mol、MMM高危)。治疗上予羟基脲及白细胞单采术,使用阿扎胞苷(AZA)联合维奈克拉(BCL2,400mgd1-28,后3疗程BCL2因不耐受减为21d)治疗5周期,复查血象恢复正常,染色体、融合基因转阴,继续治疗中。

结果及讨论:同时发生两种类型血液肿瘤临床罕见,USP10-SETBP1的致病作用目前尚不清楚,采用AZA联合BCL2治疗效果好,需扩大样本研究。

含西达本胺、阿扎胞苷方案序贯异基因造血干细胞移植治疗急性早前T细胞淋巴细胞白血病一例

管子莹*、高冲、葛峥
东南大学附属中大医院

目的:探讨含西达本胺、阿扎胞苷方案序贯异基因造血干细胞移植治疗急性早前T细胞淋巴细胞白血病。

方法:患者,男性,22岁,因“心悸伴活动后气喘1月”,外院查白细胞计数 $18 \times 10^9/L$ 、血红蛋白30g/L、血小板计数 $68 \times 10^9/L$,于2020年12月18日入我院。入院后骨髓穿刺提示骨髓增生极度活跃,淋巴细胞极度增生,原始细胞占83.2%;免疫分型示:CD7+ 99.1%、CD34+ 86.0%、CD13+ 41.8%、CD11b+ 12.9%、CD99+ 91.8%、CD56+ 11.5%、CD2+ 99.2%、CD10+ 40.4%、CD38+ 96.8%、CD71+ 22.4%、cCD3+ 96.5%;CD1a、CD5、CD3、CD4、CD8、CD117、HLA-DR、CD33、CD11c、CD19、CD22、CD20、cCD79a、cMPO阴性;染色体46,XY[9];白血病NGS基因突变、融合基因未见明显异常,诊断为急性早前T细胞淋巴细胞白血病(ETP-ALL)。于2020-12-22开始予第一疗程VDCLP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、门冬酰胺酶、泼尼松)诱导化疗。化疗第15、21天骨髓原幼淋分别占48%、38.8%,WT1/ABL 20.838%。考虑其对经典方案不明感,于VDCLP方案基础上加用西达本胺10mg/天治疗。化疗第35天复查骨髓原幼淋占19.6%,MRD 14.81%。因急性早

前 T 细胞淋巴细胞白血病表达髓系及干细胞免疫分型,结合本例送检体外药敏检查发现其对含有阿糖胞苷方案敏感,遂于 2021-02-04 行第二周期西达本胺+AZA+HAG(阿扎胞苷、高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、G-CSF)挽救治疗。化疗半程时复查骨髓原幼淋占 0.4%。全程结束后复查流式未见原始细胞,WT1/ABL 降至 12.654%。于 2021-03-13 开始西达本胺+大剂量阿糖胞苷巩固。治疗结束后复查骨髓未见原始细胞、WT1 表达进一步降至 0.321%、T 细胞基因重排阴性。于 2021-04-19 予西达本胺+阿扎胞苷再巩固一周期,治疗后复查 MRD 阴性。后患者因血小板减少停用西达本胺。整个治疗过程中多次鞘注预防中枢神经系统白血病。考虑 ETP-ALL 预后差,于 2021-05-25 使用改良 Bu/Cy 方案进行预处理,2021-06-04 回输 CD34+ $6.2 \times 10^6/\text{kg}$ 的异基因造血干细胞。移植后 15 天骨髓造血恢复。移植 4 周后继续予西达本胺维持治疗。

结果:移植后 5 周复查骨髓幼淋占 1.2%、MRD 0.107%;移植后 6 周复查骨髓幼淋占 0.8%,MRD 0.0386%,表现为完全嵌合状态;移植后第 9 周 MRD 阴性;此后每三周复查 MRD 及嵌合状态。患者现骨髓造血完全恢复,持续 MRD 阴性、完全嵌合状态。

讨论:ETP-ALL 表达髓系及干细胞免疫分子,细胞行为学特征更倾向于髓系白血病。本病例通过使用含有 HAG、阿糖胞苷等偏向髓系白血病的化疗方案,联合西达本胺、阿扎胞苷增强疗效,最后序贯异基因造血干细胞移植,使患者获得完全缓解,现持续 MRD 阴性、完全嵌合状态,治疗效果好。

地西他滨联合半量 CAG 方案治疗 复发难治性白血病的疗效分析

孟凡静*、朱贵华、何耀、柴星星、庄万传

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:观察地西他滨联合半量 CAG 方案治疗难治性白血病的疗效和不良反应。

方法:11 例难治性白血病患者应用地西他滨联合半量 CAG 方案治疗 1 个疗程(地西他滨 15 mg/m²,静脉滴注第 1~5 天,阿糖胞苷 10mg/m²,静脉滴注,每 12 小时 1 次,第 3~9 天;阿克拉霉素 10mg/d,静脉滴注,第 3~6 天;集落刺激因子(G-CSF)200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,皮下注射,第 1~12 天,白细胞数大于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 停用),观察患者疗效及不良反应。

结果:11 例患者中完全缓解 2 例、部分缓解 2 例、病情稳定 4 例、病情进展 1 例、死亡 2 例。疾病控制率 72.72%,有效率 36.36%。不良反应主要包括骨髓抑制、肺部感染、恶心呕吐和肝功能损害,部分患者经过输血和抗感染等支持治疗可以耐受。

结论:地西他滨联合半量 CAG 方案是复发难治性急性白血病有效且安全的再诱导治疗手段。

低剂量地西他滨单药与含地西他滨联合化疗治疗 较高危骨髓增生异常综合征疗效和安全性分析

李肖兵*、朱剑锋

泰州市人民医院

目的:回顾性分析低剂量的地西他滨(Decitabine,Dac)单药与含地西他滨联合化疗方案治疗较高危骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndrome,MDS)患者的临床疗效和不良反应。

方法:收集 2011 年 6 月至 2020 年 12 月泰州市人民医院血液科收治的、符合入组条件的 81 例 MDS 患者,分为地西他滨单药组(单药组)和地西他滨联合化疗药物组(联合组),其中单药组 40 例,联合组 41 例。观察两组患者的临床特征、不良反应、疗效以及生存时间等。

结果:1. 单药组和联合组中位治疗时间均为 2 个疗程,单药组 12 例(30%)患者获得完全缓解/骨髓完全缓解(CR/mCR),6 例(15%)获得部分缓解(PR),6 例(15%)获得血液学改善(HI),4 例(10%)病情稳定(SD),12 例(30%)治疗失败(NR),总有效率(ORR)为 60%;联合组 24 例(58.54%)患者获得 CR/mCR,2 例(4.88%)获得 PR,2 例(4.88%)获得 HI,5 例(12.2%)病情稳定,8 例(19.5%)治疗失败,总有效率为 68.29%。联合组患者 CR/mCR 率明显高于单药组($P=0.034$),两组患者 ORR 差异无统计学意义($P=0.436$)。对可能影响患者 CR/mCR 率的因素进行分析,发现低剂量地西他滨联合化疗方案治疗较高危 MDS 患者可以获得更高的 CR/mCR 率。

2. 联合组中位生存时间(OS)为 13[3-66]个月,单药组中位生存时间为 18[1-86]个月,单药组中位生存时间与联合组比较差异无统计学意义。1 年生存率两组患者无显著差别,2 年生存率单药组明显高于联合组(35.14% VS 10.53%, $P=0.011$)。对可能影响患者生存时间的因素进行分析,发现细胞遗传学预后好组患者 OS 明显延长($P<0.05$)。

3. 治疗过程中两组患者均出现了不同程度的骨髓抑制、感染、胃肠道反应、出血、肝肾功能异常等。其中,联合组患者骨髓抑制、感染等不良反应的发生虽较单药组严重,但经对症治疗后好转,两组无明显统计学差异。

4. 截止到 2020 年 12 月 31 日,15 例患者最终转化为急性髓系白血病(Acute Myelogenous Leukemia, AML),其中单药组 8 例(21.05%),IPSS-R 分组包括中危组(>3.5 分)2 例,高危组 4 例,极高危组 2 例;联合组 7 例(18.42%),IPSS-R 分组包括高危组 2 例,极高危组 5 例。两组患者转白率及中位转白时间均无明显差异。

结论:1. 低剂量地西他滨联合化疗治疗较高危 MDS 患者的近期疗效优于低剂量的地西他滨单药,远期疗效待观察。

2. 细胞遗传学是影响较高危 MDS 患者预后的独立因子。

3. 两种方案治疗较高危 MDS 患者的不良反应发生率相似,但单药组患者发生的不良反应程度更低且持续时间更短。

4. 联合组在延长较高危 MDS 患者总生存时间及向 AML 转化时间上无独特优势。

氟马替尼治疗慢性髓系白血病的临床疗效及安全性分析

万艳*、赵广圣、张兵、张兴霞、司叶俊、卞梅茹、王秒、孙雨梅、张彦明

淮安市第二人民医院

目的:探讨氟马替尼一线及二线治疗慢性髓系白血病(CML)的疗效及安全性。

方法:回顾性分析我科 2020 年 7 月至 2022 年 1 月收治的 10 例 CML 的患者,均接受氟马替尼 600 mg 每日一次治疗,其中男性 8 例,女性 2 例。5 例初诊 CML 患者,5 例既往接受其他 TKI 治疗失败或存在严重不良反应、治疗不耐受的患者。分别在给药前及给药后进行血液学评价,3、6、12 月进行形态学、细胞遗传学和分子生物学评价。观察治疗后不良反应。

结果:①治疗后 3 月达到完全血液学反应(CHR)的患者比例 80%(8/10)、完全细胞遗传学反应(CCyR)的患者比例 90%(9/10);主要分子学反应(MMR)的患者比例 80%(8/10);②治疗后 6 月达到 CHR 的患者比例 83.3%(5/6)、CCyR 的患者比例 100%(6/6);MMR 的患者比例为 83.3%(5/

6);获 MMR、MR4、MR4.5、MR5 的患者比例分别为 83.3%(5/6)、16.6%(1/6)、0%、0%。③治疗后 12 月达到 CHR 的患者比例 100%(3/3)、CCyR 的患者比例 100%(3/3);MMR 的患者比例为 100%(3/3);获 MMR、MR4、MR4.5、MR5 的患者比例分别为 100%(3/3)、66.66%(2/3)、33.33%(1/3)、0%。④氟马替尼治疗警告 1 例,治疗失败 1 例;⑤目前 10 例患者未见严重血液学及非血液学不良反应。

讨论:慢性髓系白血病是造血干细胞恶性克隆性疾病,BCR-ABL 融合基因是 CML 的发病基础。TKI 的问世极大程度延长了 CML 患者的生存期,改善了预后。近年来发现,一代 TKI 伊马替尼治疗后产生了耐药问题,二代 TKI 可以诱导更早、更深的细胞遗传学和分子学反应,但达沙替尼、尼洛替尼不良反应较大。而氟马替尼作为伊马替尼的衍生物,是一种新型的二代 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂,临床实践证明氟马替尼一线及二线治疗 CML 具有较优的有效性和安全性。

多参数流式细胞术和 WT-1 基因表达评估急性白血病诱导治疗后微小残留病及其预后意义

张军*、施青青、孙幸、王红、倪军、吴蔚、顾健、孙梅*

江苏省苏北人民医院

目的:分别采用多参数流式细胞术(MFC)检测细胞膜表面标记及实时荧光定量(qPCR)术检测 WT-1 基因表达,评估急性白血病治疗后微小残留病灶(MRD)水平及对预后影响。

方法:我院 2018-2020 年诊断的急性白血病患者 52 例,女性 32 例,男性 20 例,平均年龄 53 岁(年龄分布 14~76 岁),其中 ANLL 43 例,ALL 9 例,分为初诊组、化疗组、缓解组。MFC 监测 MRD >0.1% 为阳性分为 MRD 阴性组及阳性组,以 WT-1 中位数为界,分为 WT-1 高表达组(WT-1 >0.59%)和低表达组(WT-1% <0.59%)。

结果:1. 初诊时所有患者原幼细胞数及 WT-1 表达明显增高。经 1/2 疗程化疗后 45 例获缓解(CR),7 例未缓解(NR),缓解组 MRD 及 WT-1 表达显著低于未缓解组。2. 缓解组有 23 例随访 1 年后其 MRD 及 WT-1 显著升高伴疾病复发,MRD 水平与 WT-1 表达两者呈正相关;3. MRD 阳性及 WT-1 均高表达组复发率高达 63.33%(n=19/30)。MRD 阴性及 WT-1 高表达组复发率为 37.50%(n=3/8)。MRD 阳性及 WT-1 低表达组复发率为 20%(n=1/5)。MRD 阴性及 WT-1 低表达者无复发为 2 例;4. MRD 及 WT-1 表达水平与年龄、性别、初诊时 WBC 水平以及疾病类型等一般生物学信息无显著相关性(P>0.05)。

结论:同时监测 MRD 水平及 WT-1 表达对 AL 患者疗效评估和预后有意义。

以单独+8 为染色体异常的 AML 患者的分子学特点

晁红颖*、周峰、刘洁、卢绪章

常州市第二人民医院

目的:探讨以单独+8 为染色体异常的急性髓系白血病(AML)患者的分子学特点及其与临床的相关性。

方法:采用常规 R-显带或 FISH 进行染色体分析,采用高通量 DNA 测序技术联合 Sanger 测序

法检测基因突变。

结果:回顾性分析 35 例以单独+8 为染色体异常的 AML 患者,二代测序显示:最常见的基因突变为:DNMT3A(37.14%), RUNX1(28.57%), FLT3-ITD(28.57%), IDH2(22.86%), NPM1(17.14%)和 ASXL1(14.29%)。与正常核型相比,单独+8 的 AML 患者表现为更高的 RUNX1 突变(28.57% vs. 4.76%, $P=0.001$)及 ASXL1 突变(14.29% vs. 4.76%, $P=0.039$)。与野生型相比,伴有这 RUNX1 或 IDH2 基因突变者具有更低的白细胞,而伴有 FLT3-ITD 突变者具有更高的白细胞水平。首次诱导化疗后,45.7%的患者达到了完全缓解,其中,伴有 FLT3-ITD 或 IDH1 突变患者的初次诱导缓解率低于野生型($P=0.047, 0.005$)。所有伴有+8 的 AML 患者的总体生存时间为 18 个月(95% CI:10.8 - 25.2),FLT3-ITD 突变和异基因造血干细胞移植是影响预后生存的独立危险因素。

结论:以单独+8 为染色体异常的 AML 患者有独特的分子突变谱,部分基因突变与临床特征和预后相关。

以单独+4,+11,+21 为染色体异常的 AML 患者的分子学特点

晁红颖*、刘洁、周峰、卢绪章

常州市第二人民医院

目的:探讨以单独+4,+11,+21 为染色体异常的急性髓系白血病(AML)患者的分子学特点及其与临床的相关性。

方法:采用常规 R-显带或 FISH 进行染色体分析,采用高通量 DNA 测序技术联合 Sanger 测序法检测基因突变。

结果:回顾性分析 29 例以单独+4($n=9$),或单独+11($n=7$),或单独+21($n=13$)为染色体异常的 AML 患者,二代测序显示:29 例患者最常见的基因突变为:CEBPA(11/29, 37.93%), TET2(7/29, 24.14%), NPM1(7/29, 24.14%), DNMT3A(6/29, 20.69%), FLT3-ITD(5/29, 17.24%), 和 IDH1/2(5/29, 17.24%)。与单独+21 相比,单独+11 的 AML 患者表现出更高的 FLT3-ITD 突变率($P=0.031$)及更低变的 CEBPA 突变($P=0.07$),单独+11 的 AML 患者的总体生存时间明显低于单独+4($P=0.015$)或单独+21 的 AML 患者($P=0.07$),但单独+4 和单独+21 的 AML 患者之间的生存时间无明显差异。与 FLT3 野生型相比,FLT3-ITD 突变患者的总体生存时间为 18 个月,明显低于阴性患者的 35 个月,差异显著($P=0.023$),所有基因突变中,FLT3-ITD 是唯一有独立预后意义的突变。

结论:以单独+4,+11,+21 为染色体异常的 AML 患者有独特的分子突变谱,部分基因突变与临床特征和预后相关。

伴 CEBPA 双突变或单突变的急性髓系白血病 相关基因突变情况及临床意义分析

何金媛*、刘洁、晁红颖、卢绪章、陈涛、贾祝霞、陈梅玉

常州市第二人民医院

CEBPA 基因突变为急性髓细胞白血病常见的基因异常之一。CEBPA 双突变和 CEBPA 单突变具有不同的临床意义。我们分析了 302 例伴 CEBPA 突变急性髓系白血病患者的基因突变情况及其与临床特征的关联性。

方法:用二代测序的方法回顾性分析 302 例伴 CEBPA 突变急性髓系白血病患者中的 112 个基因的突变情况,并研究了 CEBPA 双突变和 CEBPA 单突变的共突变谱和临床特征。

结果:①CEBPA 双突变和 CEBPA 单突变急性髓系白血病患者的平均突变数有差异,但没有统计学意义($P=0.17$)。②CEBPA 双突变患者中 CSF3R、GATA2、WT1 突变发生率显著高于 CEBPA 单突变患者($P=0.037, 0.022, 0.046$)。相反地,CEBPA 单突变患者中 NPM1、FLT3-ITD、NOTCH2 突变发生率更高($P=0.000, 0.025, 0.043$),同样在信号通路及剪切体相关基因的突变发生率也更高($P=0.064, 0.027$)。③CEBPA 单突变合并 TET2 突变或 GATA2 突变的患者血小板计数更高(P 均为 0.011)。CEBPA 双突变合并 TET2 突变的患者血红蛋白计数更高($P=0.009$)。合并 FLT3-ITD 突变的 CEBPA 单突变患者比 CEBPA 双突变患者 CR 率更低($P=0.028$)。

结论:伴 CEBPA 单突变和 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者均有各自复杂的共突变基因。一些共突变对不同 CEBPA 突变状态患者的临床特征和 CR 率有不同的影响。

The downregulation of circ_0059707 in acute myeloid leukemia inhibits cell growth and increases apoptosis by up-regulating miR-1287-5p

Jichun Ma*、Xiangmei Wen、Zijun Xu、Peihui Xia、Ye Jin、Jiang Lin、Jun Qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common type of hematological malignancy. Recently, increasing reports have shown that many circular RNAs can act as effective biomarkers for AML. However, the roles of circ_0059707 in AML remain largely unclear. In this study, we found that the expression levels of circ_0059707 were significantly decreased in AML patients than in normal healthy controls ($P < 0.001$). Low expression levels of circ_0059707 were also associated with a poor prognosis. Furthermore, circ_0059707 inhibited cell growth, promoted apoptosis. circ_0059707-K562 cells and control cells were injected subcutaneously into BALB/c nude mice. We found tumor volume of mice in the circ_0059707 group was significantly lower than in the control ($P < 0.01$). Nuclear pyknosis, nuclear fragmentation, nuclear dissolution, and cell necrosis were observed in circ_0059707 group by HE staining. CircInteratome analysis showed that 25 microRNAs (miRNAs), including miR-1287-5p, hsa-miR-1825, and hsa-miR-326, may be potential

targets for circ_0059707; of these miRNAs were analyzed and intersected by the GEO database GSE51908 and GSE142700. miR-1287-5p were lower in AML patients compared with controls in both the GSE51908 and GSE142700 datasets. Moreover, we demonstrated that miR-1287-5p expression was down-regulated in AML patients and up-regulated in overexpressed circ_0059707 cells. Collectively, our research demonstrated that the downregulation of circ_0059707 was highly evident in de novo AML patients. Analysis also demonstrated that circ_0059707 inhibited cell growth and promoted apoptosis by up-regulating miR-1287-5p.

Predicting the Influence of Circ_0059706 Expression on Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia using Classical Statistics and Machine Learning

Jichun Ma *, Xiangmei Wen, Zijun Xu, Peihui Xia, Ye Jin, Jiang Lin, Jun Qian
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Various circular RNA(circRNA) molecules are abnormally expressed in acute myeloid leukemia (AML), and associated with disease occurrence and development, as well as patient prognosis. The roles of circ_0059706, a circRNA derived from ID1, in AML remain largely unclear. Here, we reported circ_0059706 expression in Chinese patients with de novo AML and its association with prognosis. We found that circ_0059706 expression was significantly lower in bone marrow mononuclear cells from patients with AML than in those from controls($P < 0.001$). Survival analysis of patients with AML divided into two groups according to high and low circ_0059706 expression showed that overall survival(OS) of patients with high circ_0059706 expression was significantly longer than that of those with low expression($P < 0.05$). Further, female patients with AML and those aged > 60 years in the high circ_0059706 expression group had longer OS than male patients and those younger than 60 years. Multiple regression analysis showed that circ_0059706 was an independent factor affecting prognosis of all patients with AML. To evaluate the prospects for application of circ_0059706 in machine learning predictions, we developed seven types of algorithm: logistic regression(LR), random forest(RF), gradient boosting(GB), neural network(NNK), support vector machine(SVM), k-NearestNeighbor(KNN), and Gaussian naïve Bayes(GNB). The GB model exhibited higher performance in prediction of one-year prognosis, while the GB and LR models showed better performance in three-year prognosis prediction. We analyzed the importance of variables included in the GB, LR, and RF algorithms, which had good modeling performance. Circ_0059706 expression level was the most important variables among all 26 factors included in the GB and RF algorithms and also among the most important in the LR algorithm. Further, circ_0059706 overexpression inhibited cell growth and increased apoptosis of leukemia cells in vitro. These results provide evidence that high expression of circ_0059706 is propitious for patient prognosis and suggest circ_0059706 as a potential new biomarker for diagnosis and prognosis evaluation in AML, with high predictive value and good prospects for application in machine learning algorithms.

不同积分系统预测伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病患者疗效和预后的比较

赵利东*、贾茜婷、蔡志梅
连云港市第一人民医院

目的:比较现有预后评分系统在新诊断的慢性粒细胞白血病慢性期(CML-CP)患者中预测疗效及预后工具的有效性。进一步评估 ELTS 评分作为预测“CML 相关性死亡发生率”这一新指标的能力。

方法:回顾性分析 2010 年 1 月至 2019 年 8 月在我院确诊并接受一线伊马替尼治疗的 172 例 CML-CP 患者,采用 Sokal、Hasford、EUTOS 及 ELTS 评分,将患者分为各个风险组并比较各评分系统对 CML 患者总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、主要分子学反应(MMR)及与 CML 相关性死亡发生率等治疗效果和随访评估的作用。

结果:在 172 名 CML-CP 患者中,EUTOS 及 ELTS 评分系统能较好的预测 MMR 的累积发生率($P < 0.001$, $P = 0.015$), OS($P < 0.001$, $P = 0.001$) 和 PFS($P < 0.001$, $P < 0.001$)。但是,Sokal 评分和 Hasford 评分均未能预测伊马替尼治疗 CML-CP 的反应和结果(MMR、OS、PFS P 值均大于 0.05)。在 ELTS 评分系统中,接受一线伊马替尼治疗的早期 CML-CP 高危组患者 8 年与 CML 相关性死亡的发生概率为 9%,中危组为 7%,低危组为 1%,中高危组患者死于 CML 的概率明显高于低危组。ELTS 评分在因 CML 导致相关性死亡方面具有统计学意义($P < 0.01$),而 Sokal、Hasford 和 EUTOS 评分系统均未见显著差异($P = 0.07$, $P = 0.1$, $P = 0.08$),与其他三个预后评分相比,ELTS 评分在预测与 CML 相关性死亡方面具有更高的准确性。

结论:在预测伊马替尼治疗的 CML-CP 患者的 MMR、OS 及 PFS 等结局方面,EUTOS、ELTS 评分系统优于 Sokal、Hasford 评分。EUTOS、ELTS 评分系统是预测酪氨酸激酶抑制剂(TKI)特别是伊马替尼治疗效果的有效评估工具。在疾病特异性死亡率方面,ELTS 评分系统能够识别出 CML 相关性死亡发生率明显更高的高、中危组。新的 ELTS 评分可以对一线伊马替尼治疗 CML 患者的长期抗白血病疗效进行更好的前瞻性评估。

Bcl-2 抑制剂维奈克拉联合去甲基化药物治疗在 8 例老年急性髓系白血病中的疗效观察

颜春霞*、王信峰、杨力、钱娟(通信)
南通大学附属医院

目的:探讨 Bcl-2 抑制剂维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年急性髓系白血病(AML)的临床疗效,并观察其不良反应。

方法:本中心 8 例老年急性髓系白血病患者,其中 6 例复发/难治 AML,2 例初治 AML,予以维奈克拉联合去甲基化药物治疗,观察患者的治疗效果及不良反应。

结果:8 例患者中,2 疗程以上获得完全缓解(CR) 3 例,骨髓完全缓解(mCR)1 例,部分缓解(PR) 2 例,疾病进展(PD)1 例(后改用其他方法治疗),最终死亡(Dead)1 例(疾病进展放弃),客观缓解率

(ORR)为75%。非血液学不良反应中,感染发生率为50%,Ⅲ~Ⅳ度血液学不良反应发生率为37.5%,Ⅲ~Ⅳ级胃肠道反应发生率为12.5%,经治疗后均好转。

结论:Bcl-2抑制剂维奈克拉联合去甲基化药物方案治疗老年急性髓系白血病效果好,安全性高,不良反应小,可在临床推广使用。

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤一例及文献复习

邹志建*、庄芸、杨国华、周新
南京医科大学附属无锡人民医院

目的:报道1例母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)。

方法:总结患者病史与治疗经过,完善相关检查,查阅文献。

结果:患者男,65岁,因胸前壁、后背、下肢多发黑色斑块2年余,头痛3月入院。2019年10月胸前壁出现黑色斑块,逐渐累及全身,未予重视。2021年12月头痛在外院就诊,头颅CT和CTA:未见明显异常,MRI:额叶皮层少许小缺血灶,小脑扁桃体稍下移。上腹壁皮肤活检:找到异型淋巴细胞,考虑结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型。2022年1月至我院就诊,血常规:白细胞计数 $10.1 \times 10^9/L$,血红蛋白102 g/L,血小板计数 $294 \times 10^9/L$ 。LDH 393 U/L,铁蛋白1367 ng/ml。PET/CT:多发肿大淋巴结(SUV_{max} 4.5)、前胸壁(SUV_{max} 2.7)、骨髓多发淋巴瘤浸润(SUV_{max} 4.0)。骨髓象:异常细胞63.5%,胞体中等偏大,胞核不规则,淋巴瘤细胞白血病?骨髓流式:可见占有核细胞26.50%的异常原始细胞,表型为CD38+CD2部分+CD56+CD7p+CD117dimCD34-TDTdimCD33-CD13-MPOcCD3-CD1a-CD99+CD138-。骨髓活检:骨髓增生较活跃(约90%),异常细胞弥漫增生,胞体大,胞浆中等量,胞核不规则,核染色质偏细,少量偏成熟阶段粒红系细胞散在分布,巨核细胞不少,分叶核为主。染色体:42-44,XY,dup(1)(q11q44),add(10p)[1],-13,-17[5],-18[3][CP][16]/46,XY[24]。2022年1月至3月予3次P联合GemOx化疗。患者斑块有消退,中期评估骨髓象:异常细胞49.5%。骨髓流式:异常细胞53.2%,强表达CD123,表达CD38、CD56、CD303、CD123、CD304、CD99、TCL-1、HLA-DR,部分表达CD7、CD2、CD117,弱表达CD304、不表达CD4、CD8、CD5、MPO、TDT、mCD3、cCD3、CD33、CD34,符合BPDCN表型。2022年4月予PD-1抗体联合VDCLP化疗。3周后复查骨髓象:未见异常细胞。

讨论:BPDCN是一类罕见的、具有高侵袭性的血液恶性肿瘤,预后差,诊断和治疗困难,新型药物联合急淋样化疗有望提高缓解程度。

2 例 ETV6:ACSL6 融合基因在髓系恶性肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多的报道:t(5 ;12)或正常核型

张婷婷*^{1,2,3}、王谦^{1,2,3}、徐溢^{1,2,3}、王蔓^{1,2,3}、

马珍妮^{1,2,3}、潘金兰^{1,2,3}、陈苏宁^{1,2,3}

1. 江苏省血液研究所

2. 国家血液学疾病临床研究中心

3. 苏州大学附属第一医院

伴有 t(5;12)(q13-33)/ETV6::ACSL6 的病例非常罕见,目前已报告 18 例。该异常与髓系恶性肿瘤、明显的嗜酸性粒细胞增多、对酪氨酸激酶抑制剂无反应和预后不良有关。在本报告中,我们描述了另外两例 ETV6::ACSL6 的病例,一例是 CEL,NOS 为 t(5;12)(q33;p13),另一例是具有核型正常的 AML。这是第一例正常核型携带 ETV6::ACSL6 的病例报告。

病例 1:61 岁男性,2016 年 6 月诊断为慢性嗜酸性粒细胞病白血病(CEL)。最初的细胞遗传学分析显示了为 46,XY,t(5;12)(q33;p13),融合基因提示 PDGFRB 重排,患者开始服用伊马替尼 50mg/天,然后失去随访。2021 年 9 月,患者因持续发热、头晕 2 个月就诊。血常规提示 WBC 为 $74.62 \times 10^9/L$,HB 为 141g/L,PLT 为 $120 \times 10^9/L$ 。外周血涂片显示嗜酸性粒细胞占 81%。骨髓形态提示骨髓增生极度活跃,嗜酸性粒细胞占 57.5%。染色体为 46,XY,t(5;12)(q33;p13)[5]/46,XY[6]。原位荧光使用 ETV6 分离探针进行的杂交(FISH)分析显示,在 20%的间期分析细胞中有 ETV6 重排。RNA-seq 发现 ETV6 第 1 外显子与 ACSL6 第 2 外显子的框外融合,而不是 PDGFRB。通过 RT-PCR 进一步证实为 ETV6::ACSL6。二代测序检测到 ASXL1、RUNX1 突变。在 RNA-seq 数据公布之前,患者再次接受伊马替尼治疗 3 个月,但出现进行性贫血,病情进展迅速,在确认 ETV6::ACSL6 后一月内死亡。

病例 2:67 岁女性,2018 年 8 月因头痛、头晕就诊。血常规示 WBC $16.42 \times 10^9/L$,HB 136g/L,PLT $257 \times 10^9/L$ 。骨髓形态提示原幼细胞占 31.5%,嗜酸细胞比例占 10.5%。流式检查见 38.2%的嗜酸性粒细胞和 20.6%原始细胞。使用 ETV6 和 FGFR1 分离探针进行 FISH 分析,发现 48%的间期分析细胞中有 ETV6 重排,并排除了 FGFR1 重排。RNA-seq 发现 ETV6 的第 5 外显子与 ACSL6 的第 2 外显子在框内融合。RT-PCR 进一步证实为 ETV6::ACSL6。NGS 检测到 DNMT3A 突变。病人接受 2 疗程的 HAG 方案化疗未缓解,随后进行 3 疗程的地西他滨+HAG 方案和 VEN+AZA 方案治疗仍未缓解。由于缺乏血液学反应(WBC $10.45 \times 10^9/L$,HB 51g/L,PLT $28 \times 10^9/L$)。她开始 VEN 单药治疗,未观察到形态学缓解,外周血涂片为 30%原始细胞,10.5%嗜酸性粒细胞。患者在诊断的第 16 个月时死亡。

我们这是第一例正常核型携带 ETV6::ACSL6 的病例。ETV6::ACSL6 基因融合病例的真实频率可能被低估。当 R/g 显带制剂显示 t(5;12)(q31;p13),即使是正常的核型,同时出现明显的嗜酸性粒细胞增多时,则应进行 FISH、PCR 或 RNA-seq,以确认 ETV6::PDGFRB 或 ETV6::ACSL6 的存在。鉴定与 t(5;12)(q31;p13)相关的融合基因对于指导一个有效的治疗计划非常重要。携带 PDGFRB 重排的病例将对 TKI 有反应,而这些携带 ETV6::ACSL6 的病例将对 TKI 没有反应。

Analysis of clinical characteristics of chronic neutrophilic leukemia complicated with monoclonal gammopathy of undetermined significance

Jiapei Gao *¹、Fengling Min²

1. Yangzhou unversity

2. 扬州大学附属医院

Purpose:To study the clinical and molecular biological characteristics of chronic neutrophilic leukemia complicated with monoclonal gammopathy of undetermined significance(CNL—MGUS).

Methods:The clinical data of a patient with CNL—MGUS in our hospital were reviewed, and review related literature.

Results:A 73—year—old male had persistent leukocytosis for 18 months. White blood cell count: $46.77 \times 10^9/L$, primarily composed of mature neutrophils, hemoglobin: 77 g/L; platelet count: $189 \times 10^9/L$. Serum immunofixation electrophoresis showed IgG— λ monoclonal M protein. CT scan showed splenomegaly. A small number of monoclonal plasma cells were discovered by flow cytometry in bone marrow. Polymerase chain reaction results for the BCR—ABL fusion, JAK2, MPL, and CALR genes were negative. Next—generation sequencing(NGS) showed that CSF3R T618I, ASXL1 and RUNX1 mutations were positive. Chromosome detection: $47, XY, +21$. It was diagnosed as CNL—MGUS. Hydroxyurea was given to inhibit the proliferation of leukocytes, but the therapeutic effect was not good. Night sweats, weight loss, and splenic infarction occurred during the course of the disease. The second NGS revealed that CSF3R T618I, ASXL1 and NRAS mutations were positive. After treatment with ruxolitinib, the patient's white blood cells gradually returned to normal. Laboratory findings in February 2022 showed the following results:white blood cells: $24.47 \times 10^9/L$, neutrophils:53.9%, monocytes:29.8%, hemoglobin:65 g/L, platelets: $187 \times 10^9/L$. Bone marrow smear showed that myeloid hyperplasia was obviously active, with blast cells accounting for 4.5%. Myeloid cells showed pathological conditions such as poor segmentation, binucleate and annular nuclei, and increased proportion of monocytes, and immature monocytes were seen. The third NGS showed that CSF3R T618I, ASXL1, NRAS and KRAS mutations were positive. It was diagnosed as CMML(chronic myelomonocytic leukemia).

Discussion:CNL is a rare BCR—ABL negative myeloproliferative neoplasm(MPN). Due to the limitations in understanding the disease in the past, some early literature reported that chronic neutrophilic leukemia complicated with plasma cell disorder(CNL—PCD) may be a leukemoid reaction caused by plasma cell disorder(PCD), not real CNL. Myeloma cells and the abnormal immunoglobulins produced by them can stimulate bone marrow stromal cells to produce large amounts of cytokines(such as IL—6) and stimulate the proliferation of granulocytes.

Their shared pathogenesis is currently unclear, the common genetic susceptibility loci in MPN and MM, and chronic inflammatory bone marrow microenvironment in MPN that in favor of the proliferation of monoclonal B cells, may be the pathogenesis of concurrence of these two different diseases. In 2016, the World Health Organization updated the diagnostic criteria for CNL, which

emphasized that” if present plasma cell disorder, demonstration of clonality of myeloid cells by cytogenetic or molecular studies”.

Like isolated CNL, in addition to CSF3R mutations, ASXL1, SETBP1, SRSF2 and other mutations are also common in CNL-PCD, and CNL-PCD carrying ASXL1 and SETBP1 mutations are more prone to undergo clonal evolution or blastic evolution. There were some reports that MPN carrying M protein have a worse prognosis, but this phenomenon has not been found in CNL. We believe that modern molecular gene detection provides an effective means for accurate diagnosis. With the continuous emergence of future advanced detection technologies such as NGS, as well as the accumulation of research on these cases, more related questions, such as pathogenesis, disease transformation and prognosis factors, will be revealed.

Prognostic analysis of clinical data of patients with acute myeloid leukemia with FLT3 gene mutation

Yang Chen *¹、Jinning Shi¹、Sixuan Qian²

1. Department of Hematology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University

2. 江苏省人民医院

Introduction:To study the correlation between clinical data and prognosis in acute myeloid leukemia patients with FMS like tyrosine kinase 3 gene mutation. **Material and Methods:**Second-generation sequencing were used to detect the related gene mutations of 279 patients with AML. The blood cell count at the initial diagnosis was counted. **Results:**The patients were categorized into three groups namely; the good prognosis, medium prognosis, and poor prognosis. The distribution difference of FLT3 ITD(+), FLT3 ITD(-)+TKD(-), NPM1, DNMT3A, NRAS, ASXL1 among the three groups has statistical significance; The leukocyte count of patients having a poor prognosis was reduced in comparison with that of patients having medium and good prognosis, and the difference was statistically significant ($P=0.0103$), which impacted the OS and DFS ($P=0.006$, $P=0.005$); The OS of patients with FLT3 TKD(+) mutation was better than FLT3 ITD(+) along with a statistically significant difference ($P=0.0413$). The patients were categorized into groups based on blood cell count level. There was a considerable variation in OS between groups in the leukocyte count and platelet count groups ($P=0.0031$, $P=0.0492$) and DFS between groups ($P<0.001$, $P=0.001$). **Conclusion:**In AML patients with FLT3 gene mutation, different gene mutation types and blood cell count affects the prognosis of patients. Patients with TKD(+) have better OS than patients with ITD(+) mutation. Low leukocyte count and high platelet count can act as poor prognostic factors in AML patients with FLT3(+) mutation.

非青少年和年轻成人急性髓细胞 白血病中 TARP 与 FLT3 突变相关

史玉叶*、何正梅、贝利叶、陶红、丁邦和、陶善东、王春玲、于亮
淮安市第一人民医院

目的:急性髓系白血病(AML)是一种预后不良的造血系统恶性肿瘤。临床中,基于新的更有效的预后标志物进行风险分层对精准治疗至关重要。T 细胞受体8 选择阅读框蛋白(TARP)与前列腺癌及乳腺癌预后相关,但在 AML 中的意义暂不清楚。

方法:首先应用 UALCAN 在线平台分析不同 AML 亚型中 TARP mRNA 的表达差异。然后基于 GSE1159、GSE425 和 GSE6891 三个微阵列数据集(数据下载自 Gene Expression Omnibus(GEO)和 Oncomine 数据库)分析 TARP 表达与基线期临床特征、生存和疗效的关系。进一步荧光定量 PCR 检测 AML 患者来源的骨髓单个核细胞(BMNCs)中 TARP mRNA 水平。

结果:TARP 在 AML 患者中显著过表达。低表达 TARP 与 CBF β -MYH11 融合基因相关(低表达组及高表达组分别 24.5%(12/49)及 4.2%(2/48), $P=0.01$)。非青少年和年轻成人(non-AYA, >39 岁)AML 患者亚组人群中,高表达 TARP 的患者 FLT3 突变比例显著高于低表达 TARP 的患者。但 AYA(15-39 岁)AML 患者亚组人群中并未观察到类似趋势。单因素分析显示 TARP 过表达为 AML 不良预后因素,但是多因素分析显示 TARP 并非 AML 独立预后因素。此外,TARP 过表达患者疗效欠佳,但是可以被造血干细胞移植克服。

结论:我们的研究表明 TARP 可能是 AML 的一个潜在的预后标志物,而且是为一个很有前途的免疫治疗靶点。

乳腺癌治疗相关性血液恶性肿瘤 13 例 临床分析并文献复习

杨海飞*^{1,2}、陆天宇^{1,2}、马骁^{1,2}、吴德沛^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院
2. 苏州弘慈血液病医院

目的:探讨乳腺癌治疗相关性血液恶性肿瘤的发病特点、治疗及预后。

方法:回顾性分析 2012 年 1 月至 2019 年 12 月间苏州大学附属第一医院收治的 13 例乳腺癌治疗相关性血液恶性肿瘤患者的临床特点、染色体核型、融合基因、治疗方案及转归,并进行相关文献复习。

结果:13 例患者从开始辅助治疗至发生乳腺癌治疗相关性血液肿瘤的中位时间为 29(7~86)个月;所有患者均使用过蒽环类药物,11 例使用过环磷酰胺,6 例接受过放疗,13 例患者均使用过重组人粒细胞集落刺激因子;其中,继发急性髓系白血病(t-AML)10 例,继发急性淋巴细胞白血病(t-ALL)2 例,还有 1 例为治疗后继发性骨髓瘤。细胞遗传学方面表现为 t(4; 11),t(11; 19),t(9; 11),t(15; 17),MLL(+),PML/RAR α ,KMT2D(+),S687N(+),DEK-NUP214(+),NRAS(+),KRAS(+),FLT3-TKD(+)等异常。针对继发性血液肿瘤的治疗,13 例患者接受化疗,5 例患者行

造血干细胞移植。13例继发性血液肿瘤患者的中位总生存时间为23个月,2年生存率为53.8%;10例患者获得完全缓解,中位生存时间为29个月;5例接受造血干细胞移植的患者中位总生存时间为41个月,2年生存率为100.0%。

结论:乳腺癌患者接受烷化剂、蒽环类药物化疗以及放疗可发生t-AL,且以t-AML为主,常合并多种细胞遗传学及分子遗传学异常;t-AL治疗以化疗为主,HSCT治疗可改善患者预后;t-AL患者预后较差。

Ph样急性淋巴细胞白血病9例临床分析并预后评估

陆天宇*^{1,2}、杨海飞^{1,2}、马骁^{1,2}、吴德沛^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院

2. 苏州弘慈血液病医院

目的:探讨Ph样急性淋巴细胞白血病(Ph-like ALL)的发病特点、治疗及预后。

方法:采用荧光原位杂交检测9例Ph-like ALL患者常见基因重排,给予化疗联合芦可替尼、酪氨酸激酶抑制剂诱导治疗。未缓解的患者接受嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞治疗,在获得完全缓解后行造血干细胞移植。其中6例受者接受异基因造血干细胞移植,1例受者接受自体造血干细胞移植。

结果:随访2014-09~2019-12在我院血液科进行治疗的9例Ph-like ALL患者,其中男5例,女4例,发病中位年龄21(17-81)岁。所有患者均进行骨髓形态学、免疫分型、FISH、基因突变等检查,均符合Ph-like ALL的诊断标准。通过FISH检测技术提示例2、例3、例4和例7累及CRLF2重排,其中例3为累及CRLF2缺失重排;例1和例9合并EBF1-PDGFRB重排阳性;例5和例8携带有EPOR重排,例6为JAK2重排阳性。在9例患者中,例1和例7患者合并有BCORL1突变,例3和例5合并有CBL突变,例3和例4合并JAK2突变,例6和例7合并有NOTCH1突变,例7另外还合并有SETD2和NRAS突变。9例患者中有7例进行了造血干细胞移植,其中6例受者移植后处于持续完全缓解,1例受者移植后早期复发。剩余2例未进行移植,其中1例在CAR-T治疗后本病复发死亡,另1例因重度感染死亡。

结论:联合传统化疗、芦可替尼、酪氨酸激酶抑制剂和CAR-T等综合治疗手段使患者尽快达完全缓解,并序贯造血干细胞移植,有望改善此类患者的预后。未进行造血干细胞移植的此类患者预后较差。

地西他滨联合HAG预激方案诱导缓解治疗 难治性急性髓系白血病21例分析

贾韬*、朱原辛、苗蕾、毛建平、薛连国、魏计锋、蔡志梅、陈泽、赵利东、王莹

连云港市第一人民医院

目的:探讨地西他滨联合小剂量阿糖胞苷(Ara-c)、高三尖山酯碱(HHT)联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(HAG方案)治疗难治性急性髓系白血病(AML)的临床疗效及患者不良反应。

方法:选择难治性AML患者21例,采用地西他滨联合HAG方案化疗;地西他滨20 mg/m²/天,

第1天至第5天; Ara-C 10-15 mg/m², 每12h1次, 第1天至第14天; 高三尖杉酯碱(HHT)1mg/m²/天, 第1天至第14天; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)100-200ug/m². 化疗前1d开始, 共14d。对照组采取中剂量阿糖胞苷方案化疗, Ara-C 1.5-2g/m², 每12h1次, 第1天至第3天; 联合柔红霉素(DNR)45mg/m²/天, 第4天至第5天或伊达比星(IDA)12mg/m², 第4天至第5天; 观察其疗效和患者不良反应。结果: HAG组完全缓解12例(57%), 部分缓解6例(29%), 总有效率为86%。中剂量阿糖胞苷组15例患者, 完全缓解7例(46.7%), 部分缓解3例(20%), 总有效率为66.7%。P<0.05, 两组差异有显著性。探讨地西他滨联合差异有统计学意义。化疗相关不良反应: 以骨髓抑制为主, 严重不良反应少见。结论: HAG方案治疗难治性AML的疗效优于传统化疗方案, 不良反应小, 缩短粒细胞缺乏时间, 严重感染发生率低, 是廉价高效低毒的化疗方案, 值得推广。

D-CAG 方案治疗 ≥ 70 岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察

洪鸣*、曹蓝

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 探讨地西他滨(Decitabine, DAC)联合半量CAG(D-CAG)方案治疗 ≥ 70 岁的初诊急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)患者的临床疗效及安全性。

方法: 回顾性分析2010年11月至2021年6月南京医科大学第一附属医院血液科初诊的59例 ≥ 70 岁的老年AML患者的临床资料。收集患者的一般资料、外周血及骨髓相关检查结果, 分析患者基因突变谱、临床缓解率、总生存期(Overall Survival, OS)、无事件生存期(Event-Free Survival, EFS)及不良反应, 同时采用单因素及多因素分析影响患者OS的预后因素。统计学分析采用SPSS 26.0软件进行, 以P<0.05为有统计学差异。

结果: 59例AML患者中, 男性28例, 女性31例, 中位年龄74(70-86)岁。D-CAG方案诱导治疗2疗程完全缓解(Complete Response, CR)率为69.4(34/49), 中位CR持续时间为10.7(0.6-125.4)个月。依据英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)染色体核型标准分组, 预后良好组仅有1例, 获得CR, 预后中等组CR率71.8%(28/39例), 预后不良组CR率55.6%(5/9例), 预后中等及不良组CR率无统计学差异(P=0.432)。参考AML(2017年)欧洲白血病网(European Leukemia Net, ELN)预后分层, 预后良好组CR率88.2%(15/17), 预后中等组CR率45.5%(5/11), 预后不良组CR率66.7%(14/21), 预后良好组及不良组CR率无差异, 但均优于预后中等组(P=0.003)。通过二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)分析59例患者基因突变发现, 发生频率在10%以上的基因突变有11种, 分别为: TET2突变35.6%, ASXL1突变30.5%, NPM1突变28.8%, FLT3-ITD突变27.1%, DNMT3A突变22.0%, IDH1突变15.3%, CEBPA单突变、TP53突变均为13.6%, IDH2突变、RUNX1突变均为11.9%, NRAS突变10.2%, 上述11种基因突变频率在CR与非CR两组之间无统计学差异。与正常染色体核型相比, 复杂核型的患者更易出现TP53突变(P<0.001), 而FLT3-ITD及DNMT3A突变更容易出现在正常核型的患者(P=0.04; P=0.047)。所有患者中位随访时间为11.7(1.5-128.2)个月, 中位OS为12.3(1.5-128.2)个月, 中位EFS为8.5(1.5-128.2)个月。CR患者的中位OS及中位EFS明显长于治疗失败的患者(19.8个月 vs. 6.4个月, P<0.001; 13.3个月 vs. 5.7个月, P=0.009)。对于突变频率大于10%的突变基因, 通过卡方检验及生存分析对比突变型与野生型的患者, 发现其CR率、中位OS及中位EFS无统计学差异。单因素分析发现初诊时患者年龄、血红蛋白、乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)、细胞遗

传学、是否获得 CR 等是影响预后的因素,但多因素回归分析结果表明,仅未达到 CR 是影响患者 OS 的独立预后不良因素。D-CAG 方案的主要不良反应为 3-4 级骨髓抑制、肺部感染、发热(未查明感染灶)。

结论:D-CAG 方案治疗 ≥ 70 岁的 AML 患者安全有效,同时能部分改善高龄且高危患者的不良预后。

含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 29 例临床疗效观察

洪鸣*、曹蓝

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨含去甲基化药物(Hypomethylating Agents, HMAs)方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, MDS/MPN)患者的临床疗效及安全性。

方法:对 2012 年 11 月至 2022 年 1 月在南京医科大学第一附属医院血液科接受含 HAMs 方案治疗的 29 例中高危 MDS/MPN 患者进行回顾性分析,按治疗方案分为单用 HAMs 组和 DAC 联合小剂量化疗(D-CAG)组,比较两组患者的临床缓解率、OS 及无白血病生存期(Leukemia-Free Survival, LFS)。

结果:29 例 MDS/MPN 患者中男性 22 例,女性 7 例,中位年龄 66 岁。单用 HAMs 组 16 例,D-CAG 组 13 例,两组患者临床特征无显著性差异($P > 0.05$)。两组患者临床有效率无明显差异。生存分析结果显示 D-CAG 组患者中位 OS 较单用 HAMs 组明显延长(26.3 个月 vs. 13.5 个月, $P = 0.0095$)。且与单用 HAMs 组患者相比,D-CAG 组患者有较长的中位 LFS(24.2 个月 vs. 8.7 个月, $P = 0.0455$)。单因素分析发现初诊时血红蛋白(≥ 70 vs. < 70 g/L)和治疗方案是 OS 的影响因素,多因素分析结果表明仅有治疗方案是影响患者 OS 的独立预后因素。两组患者主要不良反应为 3-4 级骨髓抑制,肺部感染、发热(未查明感染灶)。与单用 HAMs 方案相比,D-CAG 组更容易发生 3-4 级骨髓抑制,但并未增加患者感染的风险。

结论:D-CAG 方案应用于 MDS/MPN 患者是安全有效的,并可能带来生存获益,这将为临床治疗提供参考。

去甲基化药物联合标准剂量 IA 方案诱导治疗年轻初治 AML 的临床疗效研究

洪鸣*、孙倩、刘文洁

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:地西他滨/阿扎胞苷联合标准剂量 IA 方案对比标准剂量 IA 方案诱导治疗年轻初治 AML 的疗效。

方法:52 例初诊 AML(中位年龄 47 岁,15~58 岁)患者采用地西他滨($20\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,d1~5)或阿扎胞苷($75\text{mg}/\text{m}^2$,皮下注射,d1~7)联合标准 IA 方案(伊达比星 $10\sim 12\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,

d1~3;阿糖胞苷 50mg/m²,皮下注射,q12h)诱导治疗,初步总结患者的缓解率及不良反应。

结果:52例患者男性22例,女性20例。FAB分型为M1型8例,M2型31例,M4型8例,M5型5例;WHO分型为AML伴重现性遗传学异常(AML-RCA)31例,AML,不能分类(AML-NOS)21例。ELN危险度分层低危28例,中危12例,高危12例。一疗程完全缓解(CR)44例(84.6%),部分缓解(PR)6例,3例未缓解,客观缓解率96.2%。未发生治疗相关的早期死亡(诱导开始后4周)常见不良反应为3~4级血液学毒性及粒细胞缺乏相关的感染。

结论:地西他滨/阿扎胞苷联合标准剂量IA方案对比标准剂量IA方案诱导治疗年轻初治AML缓解率高,不良反应轻微。

影响儿童急性白血病发病的相关因素分析

薛连国*、姚玉前、赵利东
连云港市第一人民医院

目的:主要从室内环境暴露与行为和生活方式的角度分析影响儿童急性白血病发病的相关因素。

方法:回顾性分析本院64例初发急性白血病患儿的临床资料,另同期选取本院50例体检健康儿童为对照组。记录2组儿童的基本资料、室内环境暴露、行为及生活方式等情况。采用单因素和多因素Logistic回归分析影响儿童急性白血病发病的相关因素,并计算OR(95%CI)值。

结果:单因素分析结果显示,急性白血病患者父亲日常饮酒率和12个月内杀虫剂使用率较对照组明显升高($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,儿童夏季睡眠时保持通风($OR=0.35, 95\% CI:0.14-0.88$)和3岁前与其他儿童接触($OR=0.34, 95\% CI:0.18-0.65$)均是防止儿童急性白血病发病的保护因素($P<0.05$),母亲伴有化学物质接触史($OR=3.68, 95\% CI:1.64-8.27$)、儿童伴有化学物质接触史($OR=3.84, 95\% CI:1.64-9.01$)、儿童出生后家庭有室内装修史($OR=1.38, 95\% CI:1.05-1.81$)、在儿童0-3岁期间家庭使用杀虫剂($OR=2.17, 95\% CI:1.08-4.36$)均是影响儿童急性白血病发病的独立危险因素($P<0.05$)。

结论:室内环境暴露和儿童、父母行为及生活方式与儿童急性白血病的发病可能存在密切关系。

羟基脲治疗的原发性血小板增多症转化为纯红白血病一例并文献复习

张立莹*、王盼君、张涵、孙谕
苏州大学附属第二医院

目的:提高对原发性血小板增多症(ET)转化的纯红白血病(PEL)的认识。

方法:报道1例经羟基脲治疗的ET进展为PEL患者的临床和实验室检查特征、诊疗经过、预后并文献复习。

结果:75岁女性患者,因发现贫血、白细胞减低近1年于2022年5月13日入我科。既往有ET病史10年,规律服用羟基脲治疗,2022年5月6日停羟基脲。患者2021年7月查血常规:WBC $2.7 \times 10^9/L$ 、HGB76g/L、MCV129.9fL、PLT $193 \times 10^9/L$;叶酸及VitB12正常;骨髓形态:骨髓增生低下,粒、红两系可见巨幼样变;骨髓活检:骨髓增生较活跃、巨核细胞易见;基因突变:检测到JAK2 exon4

阳性及 JAK2-V617F 阳性。予羟基脲减量,后未定期随访。2022 年 5 月 4 日血常规:WBC $2.82 \times 10^9/L$ 、HGB81g/L、MCV112.1fL、PLT $195 \times 10^9/L$ 、Fer692.71ng/mg、VitB12 143pg/ml,予“叶酸、弥可保”治疗。2022 年 5 月 6 日因腰痛至我院就诊,胸腰椎 MRI 示 T10-11 椎体及附件异常信号,建议除外血液系统疾病,血常规:WBC $2.6 \times 10^9/L$ 、HGB75g/L、MCV114.5fL、PLT $160 \times 10^9/L$ 。2022 年 5 月 13 日入我科。查体为贫血貌,腰椎叩击痛伴活动受限,无出血点,无淋巴结肝脾肿大等。血常规:WBC $1.5 \times 10^9/L$ 、HGB46g/L、MCV106.1fL、PLT $68 \times 10^9/L$ 、NEU $1.0 \times 10^9/L$;生化:LDH970U/L;VitB12、叶酸升高;PET-CT:全身骨髓系统 FDG 代谢不均匀增高(胸骨、双侧肩胛骨、多个脊椎、双侧髌骨和四肢骨等),脾脏 FDG 代谢略增高;骨髓形态:骨髓增生明显活跃,红系共占 70.5%,原始红细胞占 26%,红系形态明显异常,巨核细胞 12 个;骨髓活检:骨髓增生极度减低(造血面积 $<10\%$),造血细胞减少,未见巨核细胞;骨髓流式:有核红细胞占有核细胞 31.2%,免疫表型:CD34-,CD117-,HLA-DR-,CD71+,CD3+,CD235a+;染色体核型:54~55,XX,+der(1;8)(p10;q10)[9],+der(1;21)(p10;q10)[5],+2,+6,+6,+8,add(8)(p11.2),+add(8)(p11.2)[7],der(10)t(1;10)(q21;q23),+11,add(11)(p11.2),+14[13],der(14)t(8;14)(q13;p11.2)ins(14;?)(p11.2;?)[11],-15,del(16)(p13.1),+21,-22,+1~3mar[cp17]/46,XX[3];骨髓 MDS/MPN 基因突变组套:检测到 JAK2 p. V617F(VAF80.4%)、TET2 p. N1266K(VAF43.9%)和 TP53 p. I251S(VAF37%)、p. R248W(VAF36.1%)病理性突变。诊断纯红白血病。在等待检查结果期间,给予输血支持、促粒红巨系造血、补充造血原料等治疗,其一般状态及血象进行性变差,血象最低 WBC $0.5 \times 10^9/L$ 、HGB46g/L、MCV89.2fL、PLT $1 \times 10^9/L$ 、NEU $0 \times 10^9/L$,血小板输注无效,家属放弃进一步诊治自动出院。

结论:PEL 恶性程度高,常规化疗疗效不佳,预后极差。ET 转化为 PEL 极为罕见,文献回顾仅 3 例 ET 转化为 PEL 报道,2 周至 2 月内死亡,其中 1 例为羟基脲治疗近 10 年 ET 转化为 PEL。由于羟基脲抑制 DNA 的合成、阻止 DNA 修复,可能有助于 ET 中肿瘤细胞克隆向急性白血病转化。本例患者为羟基脲治疗近 10 年 ET,虽骨髓形态学未达纯红白血病红系细胞 $>80\%$ 、原始红细胞 $\geq 30\%$ 标准,但结合流式红系发育异常、复杂染色体核型、TP53 双等位基因突变,纯红白血病诊断明确。患者病情进展迅速,血常规 2 周内进行性下降,诊断明确后放弃进一步治疗。

小剂量地西他滨联合 HAG 方案治疗 MDS/MPN 的临床研究

陈智*、张丽娟,邓媛,吴晶晶,李蕴劼,丁邦和,何正梅,于亮,王春玲,陈侃侃

淮安市第一人民医院

目的:研究小剂量地西他滨(DAC)联合 HAG 方案在初诊 MDS/MPN 患者中的治疗效果。

方法:研究纳入 2016 年至 2021 年以来我科收治的 8 例初诊的 MDS/MPN 患者,均采用了小剂量 DAC 联合 HAG 的化疗方案,具体:DAC 10mg 静脉滴注 d1-5,高三尖杉酯碱 1mg,静脉滴注 d3-12 或 16(根据患者血象情况),阿糖胞苷 $10\text{mg}/\text{m}^2$ q12h 皮下注射 d1-14,粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300ug/d,皮下注射,化疗前 1 天开始应用,如果白细胞计数 $>20 \times 10^9/L$ 暂停用 G-CSF,待白细胞计数回落后继续应用。每 28 天为 1 个化疗周期。治疗过程中动态监测患者的血常规、肝肾功能、电解质及凝血指标,观察患者的不良反应,包括血液学及非血液学反应,进行分级及记录。如出现 III-IV 级血液学及非血液学反应停止化疗。患者初诊时完善骨髓涂片及骨髓活检、骨髓染色体检查。每 2 个疗程化疗结束后复查骨髓形态以评估疗效。

结果:8 例 MDS/MPN 患者,在 4 个疗程化疗后复查骨髓形态,5 例患者达完全缓解(CR),2 例未

缓解,1例患者治疗过程中出现疾病进展,CR率达62.5%。整个疗程中患者未达到III级以上的血液学及非血液学毒性,最常出现的并发症包括I-II级血液学毒性、肺部感染、软组织感染、脓毒症。

结论:小剂量DAC联合HAG方案是治疗初诊MDS/MPN安全有效的治疗方法,在数个疗程化疗后,大部分患者获得缓解,但仍有部分患者疾病进展。对于该病患者,如无异基因造血干细胞移植禁忌症,建议化疗缓解后尽早行异基因造血干细胞移植以获长期生存。

维奈克拉治疗老年继发性纯红细胞白血病1例及文献复习

吴源兵*¹、胡晓慧²、平娜娜²、姜珊珊¹

1. 苏州弘慈血液病医院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:探讨维奈克拉对继发性纯红细胞白血病老年患者的疗效和安全性。

方法:回顾性分析2021年10月25日苏州弘慈血液病医院收治的1例应用维奈克拉治疗老年纯红细胞白血病的临床资料,并文献复习。

结果:患者经老年综合评估(CGA),为不适合组(unfit)纯红细胞白血病,经维奈克拉治疗后血象有所回升,骨髓原始细胞降低,临床症状好转,但出现严重感染,继发心力衰竭。

讨论:维奈克拉联合阿扎胞苷可作为不适合组纯红细胞白血病老年患者的一种新治疗选择,但需注意积极预防骨髓抑制期感染。

白消安与大剂量伊达比星预处理方案联合自体造血干细胞移植用于低中危急性髓系白血病患者缓解后治疗与中大剂量阿糖胞苷巩固方案的疗效比较

洪鸣*、江兆清

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:低中危的急性髓系白血病(AML)患者缓解后最佳治疗方案尚不明确,可选择中大剂量阿糖胞苷化疗或自体造血干细胞移植,本研究回顾性分析比较白消安与大剂量伊达比星预处理方案联合自体造血干细胞移植用于低中危AML患者缓解后治疗与中大剂量阿糖胞苷巩固方案的疗效。

方法:回顾性分析2004年12月至2021年12月在南京医科大学第一附属医院血液科接受治疗的116例AML患者(非急性早幼粒细胞白血病),依据NCCN标准预后分层均为低危或中危,均在首次或第二次诱导治疗后达到完全缓解(CR),FAB分型为M0型1例(0.8%),M1型13例(11.2%),M2型71例(61.2%),M4型9例(7.7%),M4Eo3例(2.5%),M5型14例(12%),M6型3例(2.5%)。诱导方案均为标准IA方案(去甲氧柔红霉素12 mg/m²第1天到第3天,每日1次,静脉滴注,联合阿糖胞苷100 mg/m²自第1天到第7天,每日1次,静脉滴注),巩固方案以中大剂量阿糖胞苷(2-3g/m²,第1至3天,每日2次,静脉滴注)为主。58例患者(中位年龄38(14-62)岁)在巩固化疗后接受了白消安与大剂量伊达比星预处理方案联合自体造血干细胞移植(自体移植组),另外58例患者(中位年龄为32(14-61)岁)接受了中大剂量阿糖胞苷的巩固方案治疗(巩固化疗组)。自体干细胞移植

患者的预处理方案为伊达比星(20mg/m²,每日1次,24小时静脉滴注,d-13 ~ -11)联合白消安(0.8mg/kg,静脉滴注,q6h或1mg/kg,口服,q6h,d-5 ~ -2)。

结果:所有患者中位随访时间为68个月(1~200月中位总生存期(OS)均未达到,分析得出自体移植组5年OS为77.5%,10年OS为71.5%,自体移植组5年的无病生存期(DFS)为73.9%,10年为71.1%,巩固化疗组5年OS与DFS分别为53.5%与52.4%,自体移植组中位OS及DFS明显优于巩固化疗组(OS:p=0.009,HR=0.444,CI 0.237 to 0.831;DFS:p=0.018,HR=0.494,CI 0.268 to 0.911)。自体移植组观察到治疗相关的早期死亡(预处理方案治疗后8周内死亡),主要不良反应为3~4级血液学毒性、粒细胞缺乏导致的发热、口腔溃疡等。

结论:白消安与大剂量伊达比星预处理方案联合自体造血干细胞移植用于低中危AML患者缓解后治疗安全有效,可能改善长期生存。

去甲基化药物联合塞利尼索治疗 MDS伴TP53双等位基因突变

宫跃敏*、何广胜、李建勇

南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院

目的:MDS伴TP53双等位基因突变(MDS-biTP53)作为一个独立的MDS遗传学亚型(WHO 2022)具有预后差、快速转化为AML、对常规治疗手段反应差的特点。我们采用去甲基化药物联合塞利尼索治疗两例年龄>60岁、一般状况欠佳的MDS伴TP53双等位基因突变患者,评估其疗效和安全性,目的在于探索这类MDS亚型的优化治疗方案。

方法:两例患者均通过骨髓MICM确诊。患者A接受地西他滨20mg/m²*5天联合塞利尼索60mg biw*3周方案治疗2个疗程,动态监测血常规,每个疗程末评估骨髓MICM;患者B接受阿扎胞苷75mg/m²*7天联合塞利尼索60mg biw*3周方案治疗1个疗程,动态监测血常规,治疗4周后评估外周血MICM。两例患者均使用阿瑞匹坦、多拉司琼和奥氮平预防塞利尼索相关副作用,以及抗感染、细胞因子刺激造血、成分输血、纠正电解质失衡等对症支持治疗。按照CTACE 5.0标准评估不良反应。

结果:患者A外院骨穿诊断MDS-EB2(原始细胞18%),经阿扎胞苷联合维奈托克治疗4周后骨髓原幼细胞占47.6%,流式MRD 11.8%,染色体核型分析示复杂核型,NGS示TP53(c.376-1G>A p.?,22.18%;p.Q104*,21.42%)一级变异,诊断为MDS-biTP53转AML。地西他滨联合塞利尼索治疗1个疗程后中性粒细胞计数稳定在正常范围;治疗2个疗程后脱离红细胞和血小板输注,骨髓原始细胞8.4%,流式MRD 0.6%,NGS示TP53(c.376-1G>A p.?,4.24%;p.Q104*,5.78%)一级变异,评估疗效为PRi,患者选择出院转HID-HSCT治疗。患者B入院前已反复发热伴胸腔积液1月余,血浆和胸水病原学检测均为阴性,抗感染治疗无效,血常规示三系极度低下、粒细胞缺乏,骨髓原始粒细胞占15%,MF-2级,流式示髓系原始细胞5.6%,FISH检测-5/5q-阳性,NGS示TP53(exon9;c.993+1G>A,2.10%;p.P301_A307del,1.44%;p.P278T,2.71%)一级变异,诊断为MDS-biTP53。阿扎胞苷联合塞利尼索治疗开始2周后体温稳定在正常范围、胸腔积液减少,4周后外周血流式示原始细胞MRD阴性,但血细胞计数仍未好转,评估疗效为SD,患者选择出院转当地支持治疗。两例患者入院时体力状况评分ECOG 2-3分,治疗过程不良反应评估:贫血(3级)、发热性中性粒细胞减少(3级);恶心、呕吐、腹泻(1级)、胃痛(2级);四肢水肿(1级);感染(3级);鼻出血(2级);胸腔积液(1级);疲乏(2级);高血糖症(3级)、低钠血症(1-2级)。出院时ECOG评

分 2 分。

讨论:近期研究表明,MDS-biTP53 与 AML 伴 TP53 突变在分子学和生存期上无明显差异,应视作同一疾病来治疗。据统计,MDS-biTP53 无论接受去甲基化药物、来那度胺还是造血干细胞移植治疗,中位生存时间均不超过 1 年。对于年龄>60 岁、体力状况差的患者,可选择的治疗方案更加有限。我们这两例患者的结果提示,去甲基化药物联合塞利尼索治疗 MDS-biTP53 耐受良好,可使本病达到稳定或部分缓解,可能是 MDS-biTP53 患者潜在可行的治疗方案,尚需前瞻对照临床试验进一步研究。

1 例红细胞肉瘤的临床资料分析并文献复习

张盈盈*、李军、袁育青、傅晋翔、孙谕

苏州大学附属第二医院

目的:探讨红细胞肉瘤(Erythroblastic Sarcoma,EBS)的临床诊断、病理及免疫组织化学、细胞遗传学改变、治疗方法及预后。

方法:对 1 例 EBS 患者的临床资料进行分析,并复习相关文献。

结果:本例患者既往慢性粒细胞性白血病病史二十余年,2010 年起口服伊马替尼治疗,近 3 年自行停药,随访结果不详,2022 年 3 月因“右髋疼痛 2 月”就诊,查血常规示白细胞计数 $38.7 \times 10^9/L$,血红蛋白 $67g/L$,血小板计数 $9 \times 10^9/L$,外周血血片示杆状核粒细胞 12%,分叶核粒细胞 58%,行骨髓穿刺示原始细胞占 76%,骨髓免疫分型示异常 CD34+ 细胞占有核细胞 13.53%,FSC 大,考虑为红系原始细胞,骨髓免疫组化显示 CD34 小血管(+),圆核细胞多(+),CD117 少(+),CD61 巨核细胞(+),可见单圆核,E-cad(+),CD117 散在(+),CD71(+),CD56 偶见小丛(+),核型分析示 46,XX,ins(17;X)(25;q25q26),t(9;22)(q34;q11.2)[cp4]/72<3n>,ins(17;X),+1,-4,+5,+6,+6,add(6)(q12)[11],-7,+8,+8,-9,t(9;22),-12,-13,-17,+19,+21,der(22)t(9;22),+mar[cp16],BCR-ABL1 融合基因阳性,基因突变筛查示 ASXL1、TP53 基因突变阳性,PET-CT 示全身骨骼多发骨质破坏(部分伴软组织肿块包绕)呈弥漫性及多发局灶性 FDG 代谢异常增高(SUV_{max}:11.53),T7-10 处椎管内脊髓受侵,骨髓和脾脏 FDG 代谢增高。患者疾病进展迅速,出现肢体活动障碍,乳头平面以下感觉减退,结合影像学及骨髓检查,诊断为慢性粒细胞白血病急变为纯红系细胞白血病,红细胞肉瘤。该患者放弃进一步治疗,于诊断数天后死亡。

讨论:EBS 罕见,目前没有明确的诊断标准,诊断主要依靠形态学、细胞遗传学、免疫表型和临床特征。导致 EBS 发生发展的特异性分子学或遗传性异常尚不清楚。现有临床数据显示,此类患者疾病进展迅速,预后极差。

· 各类贫血的诊断与治疗 ·

艾曲泊帕联合强化免疫治疗老年重型再生障碍性贫血

柴星星*¹、何广胜²

1. 连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院
2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:评估艾曲泊帕联合抗人胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte immunoglobulin, ATG)和环孢素(cyclosporin A, CsA)强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapy, IST)老年重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)疗效。

方法:收集2017年11月至2020年11月来自连云港市第二人民医院、江苏省人民医院、江苏省南京市第二人民医院、浙江省中医院、吉林省吉林大学第一医院、北京大学人民医院的35例老年重型再生障碍性贫血患者的临床资料,分析治疗方案、疗效及死亡影响因素。

结果:强化免疫抑制治疗单用或联合艾曲泊帕治疗1个月、3个月、6个月、9个月的有效率分别为0% vs. 8.6%($P=0.464$), 9% vs. 47.8%($P=0.03$), 27.3% vs. 72.7%($P=0.025$), 30% vs. 79.2%($P=0.002$)。高龄(≥ 70 岁)和高查尔森指数(≥ 5 分)患者的疗效不佳(60% vs. 40%, $P=0.011$; 73.3% vs. 26.7%, $P=0.033$)。多因素分析发现:使用艾曲泊帕($P=0.012$)、中性粒细胞计数($P=0.035$)与IST疗效正相关,而年龄($P=0.004$)、查尔森合并症指数($P=0.022$)与疗效负相关;高查尔森合并症指数($P=0.041$)和低中性粒细胞计数($P=0.035$)对患者生存不利。

结论:对于老年严重型再生障碍性贫血,IST联合艾曲泊帕疗效肯定;高龄(≥ 70 岁)、高查尔森合并症指数(≥ 5 分)以及治疗前粒细胞缺乏症($< 0.5 \times 10^9/L$)患者,疗效较差,生存不佳。

急性造血功能停滞1例报告

谢婷*、杨永公、欧阳建
南京大学医学院附属鼓楼医院

急性造血功能停滞又称急性再障危象,常由药物、感染、射线等原因引起造血功能急性停滞,是急性、自限性、可逆性的血液系统疾病,由于其血象及骨髓象的特殊表现,极易误诊为血液系统恶性疾病。现将本院收治的1例报告如下。患者女性,65岁,因反复发热伴咳嗽咳痰2月就诊,病程中自行服用退热药及抗生素(具体不详),效果不佳。至当地医院就诊,查血常规:白细胞 $0.62 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.1 \times 10^9/L$,血红蛋白119g/L,血小板 $126 \times 10^9/L$;胸部CT示左肺感染;骨髓涂片:粒红巨核三系增生均减低(淋巴细胞占82%);予退热、升白细胞、抗感染等治疗,效果不佳,并出现血小板进行性下降。转入我院后查血常规:白细胞 $0.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.1 \times 10^9/L$,血红蛋白96g/L,血小板 $27 \times 10^9/L$,网织红细胞:0.15%,网织血小板:1.32%;铁蛋白469.4ng/ml;自身抗体:抗核抗体HEP2/猴肝颗粒型:1:100阳性,其余阴性;巨细胞病毒及EB病毒DNA均阴性;两次骨髓涂片:骨髓增生减低,粒红二系均增生减低,巨核细胞未见,淋巴细胞比例增高(55-75%);骨髓流式:分析见2.89%的幼稚细胞群体,表型未见异常,另见粒细胞比例显著降低,淋巴细胞比例增加;骨髓FISH:未

检测到-5/5q-、-7/7q-、20q-、+8染色体异常,未检测到P53基因缺失;骨髓活检:造血组织增生极度低下(脂肪组织90%);染色体正常。经积极抗感染治疗后体温逐渐恢复正常,复查胸部CT示肺部感染好转,17天后血常规恢复正常,诊断为急性造血功能停滞。急性造血功能停滞临床特点为起病急,有发热、贫血、出血倾向,网织红细胞显著减少,血常规可表现为两系或三系同时减低;骨髓象:增生从活跃到极度减低,红系明显受抑,粒系及巨核系可有成熟障碍,病情多为自限性,预后良好。在临床工作中极易误诊为重型再生障碍性贫血,应引起重视。

Retrospective single center study evaluating the efficacy of Eltrombopag plus cyclosporine A in transfusion-dependent non-severe aplastic anemia

Qiang Zha*, Yu Chen, Chun Qiao, Yan Wang, Rong Wang, Wenyi Shen

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, China

Objectives: The main purpose of our study was to evaluate the efficacy and safety of Eltrombopag plus cyclosporine A in transfusion-dependent non-severe aplastic anemia.

Method: The clinical characteristics of 13 TD-NSAA patients who received initial treatment of Eltrombopag plus CsA from 2019 to 2021 were retrospectively analyzed to evaluate the efficacy, related adverse reactions, relapse and clonal evolution characteristics.

Results: 13 patients were enrolled, the 3-month overall hematological response(OR) rate was 92.3%. Until the end of follow-up, 12 patients responded, of which 2 patients reached CR and 9 patients reached PR and 1 achieved HR. Hemolytic PNH developed in one patient at 6 months after treatment. Five of thirteen patients(38.5%) had adverse reactions during the treatment, which had no effect on the treatment.

Conclusion: Compared with historical research data, the combination of Eltrombopag with CsA is a suitable choice for TD-NSAA considering its efficacy and safety profile.

GPI 基因突变致葡萄糖磷酸异构酶缺乏症 1 例报告并文献复习

万艳*、赵广圣、张兵、张兴霞、司叶俊、卞梅茹、王秒、孙雨梅、张彦明

淮安市第二人民医院

目的:探讨葡萄糖磷酸异构酶(glucose phosphate isomerase, GPI)缺乏症的临床表现、致病基因、诊断及治疗。

方法:回顾分析 1 例 GPI 缺乏症患者的临床资料,并复习相关文献。

结果:①患者,女,20岁,反复发热、黄疸、酱油色小便 14 年。有胆结石病史。14 年前于外院诊断溶血性贫血,予以激素、水化碱化、退黄保肝、抗感染等治疗,症状好转,但易反复。长期皮肤黄染,血常规未监测。3 月前出现高热、腰痛、酱油尿入我院。②查体:中度贫血貌,皮肤黏膜、巩膜黄染,浅表淋巴结未及,肝脾肋下未及。③诊疗经过:入院查:血常规:Hb 75g/L(大细胞性贫血,红细胞形态正

常),Ret 13%;UCB163.5 μ mol/L;贫血四项正常;G6PD酶、血红蛋白电泳、直接抗人球蛋白试验、红细胞脆性试验、酸溶血试验、血红蛋白F/A2、PNH、自身免疫系列正常;彩超提示脾稍大;淋巴结未见明显肿大;骨髓形态:增生性贫血;淋巴瘤免疫分型未见异常表达;异常血红蛋白基因突变正常;染色体:46,XX[20]。治疗上起初予以甲泼尼龙1mg/Kg免疫抑制、保护细胞膜、碱化水化、保护脏器、预防感染、输血补液治疗。Hb仍进行性下降至37g/L,精神极度萎靡,下病重,予以甲泼尼龙500mg冲击,人免疫球蛋白中和抗体治疗,Hb逐步升至正常,尿色转清。甲泼尼龙逐步减量至12mg,再次出现溶血,加用环孢素治疗无改善。考虑患者病情反复,结合自幼发病特点,遗传性因素不能排除,完善遗传相关红系基因突变组套提示GPI第4号外显子存在c.301G>A纯合变异。追问家族史,其父母有近亲婚配史。

讨论:GPI缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由于编码GPI蛋白的GPI基因发生变异所致,GPI蛋白在所有组织中均有表达,主要参与糖酵解第二步骤。其可在出生或婴幼儿期起病。患者主要临床表现为慢性非球形大细胞性溶血性贫血,严重者可有神经肌肉等多系统症状。患者易反复发生感染,而感染、药物等可诱发严重的溶血危象,易被误诊。

GPI缺乏症临床表现轻重不一,轻者可存活至成年,重者出生即可死亡。但GPI缺乏的程度与贫血、黄疸的严重程度无关。一些纯合变异患者可能没有任何症状,而部分患者可能并发严重的神经肌肉功能障碍。个体异质性大。基因检测是目前确诊该病最精准的方法。

目前GPI缺乏症无特异性治疗,常规治疗方法主要为脾切除、输血、对症支持等。造血干细胞移植治疗已经有成功病例。

新发 ALAS2 突变致 X 连锁铁粒幼细胞贫血 1 例

宫跃敏*、何广胜、李建勇

南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院

目的:报道新发现ALAS2 c.1108G>T突变的X染色体连锁性铁粒幼细胞性贫血(X-linked sideroblastic anemia,XLSA) 1例。

方法:对1例幼年起病的难治性贫血患者进行血常规、铁代谢、骨髓形态学和铁染色等相关检测。对患者进行家系调查,应用高通量测序的方法对患者及家族成员进行突变基因二代测序,并以一代测序法验证。

结果:患者血常规表现为全血细胞减少、正细胞正色素性贫血,网织红细胞比例正常;血清铁和转铁蛋白增高;骨髓增生活跃,红系增生活跃,以中晚幼红为主,环状铁粒幼细胞占60%;二代测序显示ALAS2,c.1108G>T p.A370S,chrX:55042071半合子突变,该突变来自患者母亲,母亲为杂合突变,胞弟为半合子突变,符合X染色体连锁遗传模式,关联疾病与患者临床表现吻合。给予先证者补充维生素B6 200mg,tid,4周后患者脱离输血,血红蛋白升至103g/L。

讨论:本例患者血常规表现易与一系列先天性和获得性骨髓衰竭性疾病混淆,加之合并慢性乙型肝炎、脾亢,给鉴别诊断带来了干扰。完善的骨髓形态学评估,包括骨髓活检、多平面骨穿、骨髓铁染色等,对于鉴别诊断有重要意义。对于幼年起病或/和有家族史的贫血患者,应对患者及家属及早进行基因突变筛查,以便早发现早诊断,尽量避免长期并发症的发生。ALAS2是血红素合成途径的第一个限速酶,其催化功能需依靠吡哆醛-5-磷酸(pyridoxal 5'-phosphate,PLP)作为辅因子。目前收录于人类基因突变数据库(HGMD)的ALAS2突变共99种,大多数为错义/无义突变,常发生于ALAS2基因的保守区域(外显子5-11),影响ALAS2的催化作用、与辅因子或底物的亲和力、或蛋

白质的加工,造成血红素合成障碍,铁不能被利用而沉积在红细胞的线粒体中。该病例突变发生于 ALAS2 第 8 个外显子,导致第 370 位丙氨酸变为丝氨酸,至今尚未被报道过。该位点是个保守位点,其所在的肽链区域形成 α 螺旋,推测突变导致疏水性氨基酸变为亲水性氨基酸,会影响这个区域正常二级结构的形成。而且这个位点附近的 E374 是 ALAS2 与底物甘氨酸结合的关键位点,二级结构的异常可能会导致 ALAS2 与底物结合力的下降。维生素 B6(吡哆醇)在体内转化为 PLP,可增强 ALAS2 与底物的亲和力和催化作用,对多数 XLSA 患者有效。

IST 联合艾曲泊帕治疗初治重型再生障碍性贫血 真实世界研究——超过 6 个月的结果

李瑞鑫*¹、杨慧¹、宫跃敏¹、龙启强²、贾晋松³、
杨岩⁴、林圣云⁵、张东华⁶、乔纯¹、张闰¹、何广胜¹、李建勇¹

1. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

2. 南京市第二医院

3. 北京大学人民医院

4. 吉林大学第一医院

5. 浙江省中医院(浙江中医药大学附属第一医院)

6. 华中科技大学同济医学院附属同济医院

背景: 临床试验显示艾曲泊帕联合免疫抑制疗法(IST)可提高初治重型再生障碍性贫血(SAA)疗效,但艾曲泊帕仅使用 6 个月。本研究评估初治 SAA 患者持续使用艾曲泊帕超过 6 个月对疗效的影响。

方法: 收集 92 例 SAA 患者接受艾曲泊帕联合 IST 治疗超 6 个月的临床资料,评估疗效。

结果: 治疗后 1、3、6、12 个月,总体反应率(ORR)分别为 25%、55%、73%和 81%,完全缓解(CR)率分别为 1%、11%、20%和 34%。12 个月内起效的患者中,累计 93%和 58%的患者治疗后 6 个月达 PR 或 CR。治疗后 6 个月 49 例患者获得 PR,25 例患者 NR。41 例 PR 患者持续使用艾曲泊帕,20 例(49%) [中位时间 15(7~36)月]达 CR。25 例患者 NR 中 12 例患者持续使用艾曲泊帕,6 例(50%) [中位时间 12.5(6~36)月]获得缓解。

结论: 艾曲泊帕联合 IST 的疗效反应多在 6 个月内获得,艾曲泊帕应足量应用至少 6 个月;6 个月后 PR/NR 患者持续使用艾曲泊帕可提高 CR 率和反应率。

· 骨髓瘤的诊断与治疗 ·

重组人血小板生成素治疗多发性骨髓瘤治疗 相关血小板减少药物管理

陆益龙*、余先球、陆雯萍、费小明

江苏大学附属医院

目的:探讨 TPO 在多发性骨髓(MM)合并血小板减少患者治疗过程中对患者血小板水平的影响,评价 TPO 对 MM 患者化疗相关血小板减少的治疗作用。

方法:MM 治疗方案:根据 MM 患者体能状况,选择 BD、BCD、BLD 方案。预防血小板减少用药方案:常规组 MM 患者在接受 RVD 方案治疗当日予患者咖啡酸片、利血生片口服预防血小板减少,咖啡酸用量 0.2g(2 片)/3 次/天口服;利血生片用量 20mg(1 片)/3 次/天口服。治疗过程中每周二次血常规检查,如血小板降低 $<60 \times 10^9/L$ 时预约输注血小板。TPO 治疗组:选择治疗前血小板偏低 MM 患者,过程中同样每周二次血常规检查,患者 $PLT < 70 \times 10^9/L$ 时予 TPO 治疗,rhTPO 注射液(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字 S20050048)用量:15000U 皮下注射,1 次/天, $PLT > 100 \times 10^9/L$ 患者为常规治疗组。统计分析 MM 患者化疗过程中不同升血小板治疗方式的有效率及治疗过程中副作用发生率。

结果:MM 患者前三个疗程治疗后血小板水平下降明显而改其它药物治疗。该组患者随着化疗次数增加,血小板水平进行性下降,第 5、6 疗程血小板减少治疗有效率分别为 52.1%、43.4%。TPO 组患者 3 例因第三疗程过程中出现重症感染死亡,9 例 MM 患者顺利完成 6 个疗程持续治疗,该组患者化疗过程中未出现明显血小板减少,第 5、6 疗程血小板减少治疗总有效率均为 100%,明显高于常规治疗组。3、MM 患者化疗过程中予 TPO 升血小板治疗并不增加患者药物副作用发生。

结论:MM 患者 CIT 发生率高,rhTPO 可有效改善 MM 患者治疗过程中血小板水平,对 MM 患者 CIT 治疗效果明显。

PFKFB4 促进多发性骨髓瘤对缺氧微环境的适应

杨洁*、王飞、陈宝安

东南大学附属中大医院

目的:多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种异常浆细胞单克隆增殖的血液系统恶性肿瘤,至今仍无法完全治愈。影响 MM 疾病发展和预后的因素诸多,研究表明骨髓缺氧微环境是重要因素之一。既往研究发现,6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4, PFKFB4)参与多种实体和血液肿瘤疾病的糖酵解、细胞周期进程、自噬和转移,PFKFB4 的高表达与疾病预后不良相关。然而,目前为止 PFKFB4 在 MM 缺氧适应中的潜在机制尚未见报道,因此,我们对 PFKFB4 在 MM 适应骨髓缺氧微环境中的潜在作用及其机制进行探索。

方法:本研究采用从 GEO 数据库下载的两个数据集 GSE80140 和 GSE80545 进行生物信息学分

析,并将常氧和缺氧处理后的 MM 细胞株(RPMI-8226、U266)进行转录组测序。根据生信分析以及转录组测序结果,明确 PFKFB4 在常氧(20% O₂)和缺氧(20% O₂)条件下表达水平差异。通过利用 PFKFB4 的特异性抑制剂 5MPN 进行细胞功能学实验,明确 PFKFB4 对 MM 细胞增殖、凋亡和周期以及糖代谢水平的影响。同时 CHIP-qPCR 分别对常氧和缺氧条件下低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)促进 PFKFB4 转录进行检测。通过以上实验探索 PFKFB4 在促进 MM 适应缺氧微环境中的作用。

结果:与常氧条件(20% O₂)相比,MM 细胞在缺氧条件(1% O₂)下表达 PFKFB4 水平显著升高($p < 0.05$)。特异性抑制剂 5MPN 能够抑制缺氧条件下 MM 细胞的活力和生长增殖,诱导 MM 细胞阻滞于 G1 期,但抑制 PFKFB4 的功能对 MM 细胞凋亡无显著影响($p > 0.05$)。PFKFB4 受到抑制后,人 2,6-二磷酸果糖(2,6-FD)含量下降,说明糖酵解能力减弱。利用 Western blot 方法检测增殖、凋亡和细胞周期相关蛋白的表达,结果与此前一致。CHIP-qPCR 结果显示,HIF-1 α 在常氧和缺氧条件下均可以与 PFKFB4 基因启动子区域结合,促进 PFKFB4 转录,其中,染色质片段 CR3 在缺氧条件下与 HIF-1 α 结合程度最高($p < 0.05$),表明 HIF-1 α 可以与 PFKFB4 基因启动子 CR3 区域结合,促进 PFKFB4 转录及其后续的表达,同时缺氧环境进一步促进了这一过程。

结论:缺氧环境 MM 细胞中 PFKFB4 表达水平升高,促进 MM 细胞增殖、细胞周期进程以及糖酵解过程。同时,缺氧诱导 HIF-1 α 表达水平升高,进一步促进 PFKFB4 转录翻译的进行。因此,PFKFB4 可以作为 MM 的潜在治疗靶点。

初诊伴有髓外病变多发性骨髓瘤患者的风险预测模型

李雅婷*、郭睿、孙正旭、李建勇、屈晓燕

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:髓外病变是多发性骨髓瘤的预后不良因素,髓外病变通常可分为两种亚型:骨旁髓外病变和软组织相关髓外病变。我们的回顾性研究目的是描述初诊时伴有髓外病变的多发性骨髓瘤患者的特征,并且建立风险预测模型来评估初诊伴有髓外病变的高危因素。

方法:我们收集了 2014 年 1 月至 2019 年 3 月在我院接受治疗的 58 例初诊伴有髓外病变的多发性骨髓瘤患者,同时以 97 例无髓外病变的骨髓瘤患者作为对照组。我们对两组患者进行了临床特征比较及生存分析,并且确定了与髓外病变患者较差的总生存期(OS)相关的风险因素。

结果:与不伴有髓外病变的多发性骨髓瘤患者相比,初诊伴有髓外病变者有血清高铁蛋白水平、异常循环浆细胞数量、高乳酸脱氢酶水平等特点。骨旁髓外病变的常见部位是肋骨(43.7%),胸骨(15.6%),骨盆(12.5%);软组织相关髓外病变的常见部位是皮肤和软组织(23.07%),胸膜(15.3%)和肺(19.2%)。软组织相关髓外病变较骨旁髓外病变预后更差(OS:33 个月 vs 50 个月, $p = 0.003$),多部位髓外病变较单一部位髓外病变预后更差(OS:33 个月 vs 60 个月, $p = 0.001$)。在初诊伴有髓外病变的患者中,接受蛋白酶体抑制剂联合免疫抑制剂疗法的患者预后好于单药治疗者。高乳酸脱氢酶水平、多部位髓外累积、软组织相关髓外病变以及未达到深度缓解是初诊伴有髓外病变患者的预后不良因素。

结论:根据以上结论,我们开发了一个风险预测模型,用于初诊伴有髓外的多发性骨髓瘤患者的预后分层。它可以帮助临床医生更加关注这些病例的预后评估、风险分层和有效管理。

LINC00475 在多发性骨髓瘤中的表达与临床意义

卢玲*、郭丹、洪乐旻、蒋钰雯、范洪明、黄春群、卢金凤、陈洁、徐宏慧、黄红铭
江苏省南通大学附属医院

目的:探讨 LINC00475 在多发性骨髓瘤(Multiple myeloma,MM)中的表达及与疾病临床特征的相关性。

方法:用 qPCR 技术检测 108 例 MM 患者血清及 CAG、8226、H929、U266 和 OPM2 这 5 个 MM 细胞系中 LINC00475 的表达情况,并分析 LINC00475 表达与患者临床特征的相关性。

结果:与对照组相比,在 MM 患者血清及 MM 细胞系中 LINC00475 表达明显上调。ROC 曲线表明,LINC00475 在 MM 患者中具有良好的诊断价值。与 LINC00475 低表达组患者相比,LINC00475 高表达组的 MM 患者具有较高的 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平和较高的胱抑素 C(Cys-C)水平,但白蛋白(ALB)水平更低。与 ISS 分期 I 期的患者相比,II 期和 III 期的 MM 患者 LINC00475 的表达水平明显增高。

结论:LINC00475 在 MM 患者血清和 MM 细胞系中表达上调,并与 β_2 -MG 水平、Cys-C 水平、白蛋白水平和 ISS 分期相关。LINC00475 可能成为 MM 的诊断和预后评估的新靶点。

C 反应蛋白/白蛋白比值在多发性骨髓瘤患者中的预后价值

黄春群*、郭丹、洪乐旻、范洪明、卢金凤、蒋钰雯、卢玲、陈洁、徐宏慧、黄红铭
南通大学附属医院

目的:免疫系统和炎症在推动肿瘤疾病发生发展过程中起着重要作用。C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)作为炎症标志物,已被报道为多种癌症的新型预后指标。本研究探讨 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)在多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma,MM)患者中的预后价值。

方法:我们回顾性分析了 2008 年至 2017 年南通大学附属医院初诊的 165 例多发性骨髓瘤患者的临床资料。根据国际分期(ISS)系统将 MM 患者进行临床分期,并收集患者的年龄、性别、血红蛋白、C 反应蛋白、白蛋白、 β_2 -微球蛋白、LDH、ISS 分期、纤维蛋白原、血小板等资料。根据受试者工作特征(ROC)曲线确定 CAR 的最佳截止值,将患者分为 L-CAR 组和 H-CAR 组,比较两组之间各项指标的相关性,通过单因素及多因素 COX 回归分析比较 CAR 对 MM 疾病预后的影响。将 CAR 加入 ISS 分期,构建新的生存预后模型。使用 R 软件建立了 Nomogram,评估患者生存时间、生存状态及新预后模型整合后的预后显著性。

结果:将 CAR 分组来分析两组之间临床指标的相关性,发现两组患者之间的 5 年总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)存在显著差异(L-CAR:70.3%,H-CAR:29.7%,OS: $P<0.001$,PFS: $P<0.001$)。单因素结果显示年龄、C 反应蛋白、白蛋白、ISS 分期、CAR 是影响 MM 患者预后的危险因素。多因素分析中,年龄(HR=1.030,CI1.003~1.057)、ISS 分期(HR=2.482,CI1.149~5.359)、CAR(HR=1.309,CI1.134~1.511)是影响 MM 患者预后的独立危险因素。将年龄、ISS 分期及 CAR 结合起来,构建新的疾病预后评分风险模型,结果显示,对比 ISS 分期中标危及高危的差距($P=0.0035$),新评分模型能够更好的将标危及高危区分开来($P<0.001$)。在 R 软件中,整合生存时间、生

存状态和新风险评分模型 3 个特征的数据,利用 Cox 方法建立了 Nomogram,评估了这些特征在 165 个样本中的预后显著性。模型总体的 C-index 为:0.640,95%CI0.569~0.711,P=0.0001。

结论:CAR 可以作为独立预后因素预测 MM 患者的生存进展。CAR、年龄与 ISS 分期结合构建新的疾病风险预后评分模型可以更好的对 MM 患者进行危险分层,从而达到显著的预测效果。

苯达莫司汀为主方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析

王婧*

苏州弘慈血液病医院

目的:观察苯达莫司汀为主的化疗方案治疗多发耐药的复发/难治多发性骨髓瘤的疗效及安全性。

方法:回顾性分析了 2020 年 7 月至 2021 年 4 月于苏州弘慈血液病医院一病区就诊的复发/难治多发性骨髓瘤病人(共 20 例),均接受 BPD 方案,具体剂量:苯达莫司汀(国产,乐唯欣)70mg/m² d1-2+泊马度胺 2~4mg d1-21+地塞米松 20~40mg qw*4w,观察治疗后的疗效及不良反应。

结果:在 20 例多药耐药的复发难治 MM 患者中,共有 2 例患者未完成疗效评估,共 18 例患者完全疗效评估,最佳疗效的总体有效率(ORR)为 44.4%,其中非常好的部分缓解(VGPR)以上达 11.11%,没有达到 CR 以上的。第一疗程结束后的总体有效率(ORR)为 33.3%,第二疗程结束后的总体有效率(ORR)为 38.5%,第三疗程结束后的总体有效率(ORR)为 25%,中位随访时间 11 个月,6 个月 OS 为 84%,12 个月 OS 为 59%,截止到 2020 年 5 月,中位 OS 尚未达到。苯达莫司汀为主的方案治疗中发生 3-4 级血液学不良反应发生率 16.7%,主要血液学毒性为血小板及中性粒细胞技术降低,非血液学不良反应主要为肺部感染(38.9%)。

结论:在多药耐药复发/难治的多发性骨髓瘤患者治疗中,以苯达莫司汀为主的化疗方案起效较快,安全性可,但缓解持续时间一般,在中枢累及患者中体现出良好的疗效。

CD200 在初诊多发性骨髓瘤患者中的表达及临床意义

左依凡*

南京大学医学院附属鼓楼医院

研究目的:研究在新诊断多发性骨髓瘤(Newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者中,CD200 的表达与临床相关指标及预后的关系,并探讨与其相关的可能的肿瘤调控机制。

研究方法:

1. 借助 GEO 数据库中的数据集,利用生物信息技术分析 CD200 在骨髓瘤患者中的表达及预后,并通过 Spearman 相关性分析探讨 CD200 相关的肿瘤调控机制。

2. 采集南京鼓楼医院血液科 52 例 NDMM 患者的骨髓标本,并用流式细胞术(Flow cytometry, FCM)检测骨髓瘤细胞上 CD200 的表达。同时收集相对应患者的临床资料(临床实验室检验、骨髓检查及影像学检查等)并进行统计学分析。

研究结果:

1. CD200 表达缺失患者更常见于轻链型骨髓瘤。
 2. CD200 表达与临床预后不良指标相关:CD200 阳性组白细胞($P=0.041$)和中性粒细胞($P=0.027$)显著低于阴性组;CD200 阳性组白蛋白水平显著低于阴性组($P=0.018$),且高表达组显著低于低表达组($P=0.002$),二者呈负相关($r=-0.4614$);低表达组的 $\beta 2$ 微球蛋白($P=0.049$)、肌酐($P=0.011$)水平显著低于高表达组。
 3. CD200 表达与免疫负调节相关,且与 CD200 表达强度相关:CD200 阳性组 Th1 比率低于阴性组($P=0.023$),Th2 比率则高于阴性组($P=0.033$),CD200 阳性组 Tregs 比率明显高于阴性组($P=0.012$),且表达越强,Tregs 比率越高($P=0.047$)。
 4. CD200 在骨髓瘤患者中高度表达且与治疗反应差、生存率低相关:CD200 阳性组的客观缓解率(Objective response rate, ORR)低于阴性($P=0.038$),CD200 的高表达可能与更差的预后相关($P=0.041$)。
 5. CD200 阳性患者预后差可能与 JAK2/ STAT3 信号通路的激活相关。
- 研究结论:CD200 可能作为 NDMM 患者的一个不良预测因子,CD200 高表达与多种临床预后不良指标相关,且 CD200 表达越强,疗效及预后可能越差。CD200 可能是通过激活 JAK2/STAT3 信号通路来实现肿瘤调控机制,为骨髓瘤患者的研究提供一个新思路。

双克隆型多发性骨髓瘤 1 例报告并文献复习

吴琼*

江苏省泗阳中医院

目的:讨论及总结双克隆型多发性骨髓瘤的临床特点及诊治疗效。

方法:收集泗阳县中医院血液科一例双克隆型多发性骨髓瘤患者的临床资料并进行相关文献复习。

结果:患者为超高龄男性,有 IgG κ 型,IgM λ 型 M 蛋白,使用 4 周期 PD 方案+4 周期 ICD 方案,效果差,改用伊沙佐米+泊马度胺 4 周期效果可,目前随诊半年,仍处于 PR 状态。

结论:蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体的多种不同组合正改变复发/难治多发性骨髓瘤(RRMM)的治疗前景,伊沙佐米联合泊马度胺对老年难治双克隆型 MM 的疗效情况。

伴 t(8;22)的多发性骨髓瘤患者的临床及实验室特点研究

龚盈盈^{*1}、刘丹丹²、陈苏宁²、杨蕾¹、周新¹

1. 南京医科大学附属无锡市人民医院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:回顾性分析总结近 14 年来送检至苏州大学附属第一医院行常规染色体核型检测的伴有 t(8;22)的 11 例初治 MM 患者的临床及实验室资料,并与 176 例初治非 t(8;22)MM 患者进行比较,了解伴 t(8;22)MM 患者的临床及实验室特点并分析其对预后的影响。

方法:收集了 2015 年 8 月至 2019 年 12 月苏州大学附属第一医院收治的行常规染色体核型检查的 176 例初治 MM 患者及 2005 年 1 月至 2019 年 12 月送检至苏州大学附属第一医院行常规染色体

核型检测发现合并有 t(8; 22) 的 11 例初治 MM 患者的临床及实验室资料,包括性别、年龄、外周血象、生化各项指标、骨髓浆细胞比例、染色体、FISH 等资料,根据是否伴 t(8; 22) 进行分类比较,并总结伴 t(8; 22) MM 患者的临床、实验室特点及相关预后。

结果:

1、纳入分析的初诊 MM 患者共 187 例,其中伴 t(8; 22) 组 11 例(5.9%),不伴 t(8; 22) 组 176 例(94.1%)。所有患者中位发病年龄为 59 岁,年龄分布及性别比例在两组中无明显差异。

2、在外周血和骨髓象方面,伴 t(8; 22) 组和不伴 t(8; 22) 组相比较,其外周血白细胞、血小板、血红蛋白、 β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶水平、骨髓浆细胞比例、多发性骨损害、髓外浆细胞瘤、淀粉样变性以及各临床分期方面均无显著差别。而伴 t(8; 22) MM 的初诊时血钙水平明显高于不伴 t(8; 22) 组(2.45mg/dl vs 2.224mg/dl),且具有统计学差异($P=0.025$)。

3、细胞遗传学方面,伴/不伴 t(8; 22) 的染色体核型异常均主要为复杂核型异常。总体患者中, FISH 异常阳性率最高的为 IgH 重排(95/185, 51.4%),其它依次为 1q21 扩增、13q14 缺失、P53 缺失。伴 t(8; 22) 组最常见的 FISH 异常为 IgH 重排(88.9%)、1q21 扩增(88.9%)以及 13q14 缺失(77.8%),不伴 t(8; 22) 组同样以 IgH 重排(49.4%)、1q21 扩增(43.2%)和 13q14 缺失(41.5%)为主。伴 t(8; 22) MM 组的 FISH 异常发生率明显高于不伴 t(8; 22) MM 组,且有统计学差异(100% vs 67.6%, $P=0.040$)。在伴 t(8; 22) MM 组中,1q21 扩增、13q14 缺失、IgH 重排阳性率明显较不伴 t(8; 22) 组高,且有显著统计学差异($P<0.05$)。

4、生存曲线分析提示伴/不伴 t(8; 22) 生存率有显著差别(3 年 OS 率 54.4% vs 86.5%),且伴 t(8; 22) MM 患者的生存率显著低于不伴 t(8; 22) 组中的复杂核型及 mSMART 高危组($P<0.05$)。

5、多因素分析显示,初诊时年龄 ≤ 55 岁、不伴 t(8; 22) 易位、R-ISS 分期 I-II 期的 MM 患者在 OS 上有明显优势($P<0.05$)。

结论:

1、初诊时伴 t(8; 22) MM 患者除血钙及 FISH 以外的临床及实验室指标与不伴 t(8; 22) MM 患者均无明显差异。

2、伴与不伴 t(8; 22) MM 患者的 FISH 异常类型及频率趋势均同总体患者,伴 t(8; 22) 组的 IgH 重排、1q21 扩增、13q14 缺失阳性率明显高于不伴 t(8; 22) 组。

3、生存分析提示伴 t(8; 22) 较不伴 t(8; 22) 表现出明显 OS 生存劣势,同时伴 t(8; 22) 组 OS 明显差于不伴 t(8; 22) 组中 mSMART 危险分层的高危组患者。

4、t(8; 22) 是 MM 患者的独立预后影响因素。

一项来自真实世界的研究:基于环磷酰胺为主的维持治疗方案在初发未经移植的多发性骨髓瘤中的探索

赵茜*、李锋、宋萍、安志明、王旭丽、翟勇平

中国人民解放军东部战区总医院

Abstract:

Objective: Maintenance therapy is widely used to to deepen response and delay disease progression in multiple myeloma(MM). However, there is no current evidence demonstrating the superiority of one regimen over the other and a lack of data on real-world outcome.

Patients and methods: We analyzed 110 MM patients without transplantation received cyclo-

phosphamide-based regimen for maintenance therapy in our center.

Results: It was found cyclophosphamide-based regimen maintenance improved depth of response in 29.09% (32/110) of MM patients, with 20% (22/110) converting to complete response or better and 17.27% (19/110) converting to minimal residual disease-negative status. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was respectively 41.00 months and 89.97 months. For 32 MM patients with deepening response after maintenance who also had better OS (Not Reach VS 80.93 months, $P=0.016$). The most frequently presented hematologic and non-hematologic adverse events were neutropenia and nausea, in 38.18% and 36.36% of MM patients respectively. The rate of grade 3 or 4 peripheral neutropenia and nausea were 8.18% and 11.82%. Second primary cancers occurred in 5 patients.

Conclusion: Our findings confirm the importance of cyclophosphamide-based maintenance in real-world, not only to maintain the response obtained after induction/consolidation therapy in MM, but also to improve the depth and quality of this response and consequently to improve survival outcomes.

泊马度胺、环磷酰胺和地塞米松治疗 复发/难治性多发性骨髓瘤的临床研究

庄万传*、柴星星

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的: 评估泊马度胺、环磷酰胺和地塞米松 (PCD) 方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤 (MM) 的疗效及安全性。

方法: 纳入 2021 年 01 月至 2022 年 01 月接受至少 2 个周期 PCD 方案治疗的复发/难治 MM 患者, 之前接受了至少 2 个骨架药物的治疗, 包括一种蛋白酶体抑制剂和一种免疫调节药物, 并且在接受最后一个方案时出现了疾病进展。研究方案: 泊马度胺胶囊, 4mg/d 口服, d1-d21/28 天, 环磷酰胺 50mg/d 口服, d1-d21/28, 地塞米松每周 40 mg (或 75 岁或有严重合并症的患者 20mg)。持续治疗直到疾病进展、不可接受的毒性。所有患者根据风险分层接受预防性抗血栓治疗, 收集诊断时的疾病特征 (细胞遗传学异常、国际分期系统评分和修订的国际分期系统评分)、先前的治疗方法、剂量和持续时间、最佳反应、耐受性等。

结果: 共纳入 14 例患者, 中位年龄 65 岁。总体反应率 (ORR) 为 57.1% (8/14), 其中 1 例 (7.1%) 达完全缓解, 2 例 (14.3%) 达非常好的部分缓解, 5 例 (35.8%) 达部分缓解, 4 例 (28.6%) 疾病稳定, 2 例 (7.1%) 患者进展。其中有 2 名患者分别存在 1q21 染色体扩增、del(17p), 分别获得部分缓解和疾病稳定。主要血液学不良反应为贫血、血小板、白细胞减少, 非血液学不良反应为乏力、消化道症状, 没有患者因不良反应中断治疗。

结论: PCD 方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤具有较好的疗效及安全性。

多发性骨髓瘤;泊马度胺;环磷酰胺;疗效;安全性

庄万传*、柴星星

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:评估泊马度胺、环磷酰胺和地塞米松(PCD)方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤(MM)的疗效及安全性。

方法:纳入2021年01月至2022年01月接受至少2个周期PCD方案治疗的复发/难治MM患者,之前接受了至少2个骨架药物的治疗,包括一种蛋白酶体抑制剂和一种免疫调节药物,并且在接受最后一个方案时出现了疾病进展。研究方案:泊马度胺胶囊,4mg/d口服,d1-d21/28天,环磷酰胺50mg/d口服,d1-d21/28,地塞米松每周40mg(或75岁或有严重合并症的患者20mg)。持续治疗直到疾病进展、不可接受的毒性。所有患者根据风险分层接受预防性抗血栓治疗,收集诊断时的疾病特征(细胞遗传学异常、国际分期系统评分和修订的国际分期系统评分)、先前的治疗方法、剂量和持续时间、最佳反应、耐受性等。

结果:共纳入14例患者,中位年龄65岁。总体反应率(ORR)为57.1%(8/14),其中1例(7.1%)达完全缓解,2例(14.3%)达非常好的部分缓解,5例(35.8%)达部分缓解,4例(28.6%)疾病稳定,2例(7.1%)患者进展。其中有2名患者分别存在1q21染色体扩增、del(17p),分别获得部分缓解和疾病稳定。主要血液学不良反应为贫血、血小板、白细胞减少,非血液学不良反应为乏力、消化道症状,没有患者因不良反应中断治疗。

结论:PCD方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤具有较好的疗效及安全性。

讨论:来那度胺难治的多发性骨髓瘤患者已成为一个难以治疗的群体,根据前期体外试验和动物研究表明,泊马度胺可以克服来那度胺的难治性,然而,泊马度胺单药使用PFS相对较短,故需要其他基于泊马度胺的组合。此外,其中一些方案还存在着需要静脉输液或定期到医院进行皮下注射的不便。与其它方案相比,PCD方案有明显优点,如,以口服药物为基础,有低剂量的环磷酰胺,可以每天使用,容易调整剂量,而且可以避免住院,此外,PCD方案获得的反应率较低,延长了反应的持续时间,而不是增加反应率,不良反应是可控的,很少有患者因为毒性而停止治疗。本方案值得进一步推广应用和研究,特别是在细胞遗传学中高危组的应用,同样有望获得良好疗效。

安罗替尼克服硼替佐米耐药有效治疗多发性骨髓瘤

岳延华*¹、曹阳¹、王飞¹、李枫¹、郭嫣婷¹、刘月¹、

董伟民¹、林艳¹、黄玉辉²、顾伟英¹

1. 常州市第一人民医院

2. 苏州大学唐仲英医学院

目的:探索多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者来源的(patient-derived xenograft, PDX)小鼠模型的新型构建方法和多靶点抗血管生成药安罗替尼治疗硼替佐米耐药型MM的疗效及作用机制。

方法:收集初治和复发难治MM患者的骨髓标本15例、MM髓外侵犯的组织标本1例和MM胸膜腔侵犯的胸水标本1例,利用Ficoll分离骨髓和髓外胸水标本的单个核细胞(mononuclear cells,

MNCs),通过在 NSG 小鼠皮下接种原代 MNCs 或组织小块及序贯肿瘤组织块皮下移植建立 MM PDX 模型,利用 Giemsa 染色、HE 染色、免疫组化和多色流式研究 MM PDX 模型的肿瘤特点,利用 MM 小鼠模型研究安罗替尼治疗 MM 的疗效,并进一步利用多色流式、荧光共聚焦和细胞凋亡检测等手段从肿瘤微环境的角度阐释安罗替尼治疗 MM 的作用机制。

结果:通过皮下接种和序贯移植的方法成功建立了 4 例 MM PDX 模型(命名为 PDX1-4),其中 3 例来源于初诊的 MM 患者(PDX1-3),1 例来自 MM 髓外侵犯的胸水(PDX4),该种模型保留了原代 MM 细胞的药物敏感性,PDX4 模型对硼替佐米耐药,该模型的肿瘤细胞形态类似成熟的浆细胞,胞浆丰富,核偏位,细胞核畸形,阳性表达 CD138 和 CD38,限制性轻链表达,细胞增殖速度比 MM 细胞系 MM.1S 慢。在 PDX1 和 PDX4 模型中,安罗替尼治疗组肿瘤生长曲线和瘤重与对照组比较均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);在 PDX1 和 PDX4 模型中,与对照组比较,安罗替尼治疗组肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)以及 M1 型 TAMs 的比例均增加,组间差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);在 PDX1 和 PDX4 模型中,安罗替尼治疗组肿瘤血管的密度和血管灌注与对照组比较均降低差异有统计学意义($P<0.01$),安罗替尼治疗组细胞凋亡与对照组比较均增加差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

结论:利用 NSG 小鼠皮下接种原代 MM 细胞建立 MM PDX 模型是一种简单可行的建模方法,该种模型具备 MM 的形态学和表型的基本特点,并保留了原代 MM 细胞的药物敏感性,可用于 MM 治疗方案研究。安罗替尼有效抑制了硼替佐米耐药的 MM PDX 的生长,并且安罗替尼治疗增加了肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)以及 M1 型 TAMs 的比例,降低了 MM 血管的功能,诱导了 MM 细胞的凋亡。因此,多靶点抗血管生成药安罗替尼能够克服硼替佐米耐药有效治疗 MM。

CD47 单抗克服硼替佐米耐药有效治疗多发性骨髓瘤

岳延华*¹、曹阳¹、王飞¹、李枫¹、郭嫣婷¹、

刘月¹、董伟民¹、林艳¹、黄玉辉²、顾伟英¹

1. 常州市第一人民医院

2. 苏州大学唐仲英医学院

目的:探索免疫检查点抑制剂 CD47 单抗治疗硼替佐米耐药型多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的疗效及作用机制。

方法:通过 NSG 小鼠皮下接种原代 MM 细胞和肿瘤组织块皮下移植构建硼替佐米耐药的 MM 患者来源的(patient-derived xenograft, PDX)模型以及 MM 细胞系来源的小鼠模型,利用 Giemsa 染色和免疫组化染色阐明 MM PDX 模型的特点,通过 MM 细胞系小鼠模型和 MM PDX 模型研究 CD47 单抗治疗 MM 的疗效,进一步通过多色流式、荧光共聚焦和 qRT-PCR 等手段从肿瘤血管及免疫微环境的角度阐释 CD47 单抗治疗 MM 的作用机制。

结果:在 MM 细胞系 MM.1S、HCl929 小鼠模型和 MM PDX 模型中,CD47 单抗治疗组肿瘤生长曲线及瘤重与对照组比较均降低差异有统计学意义($P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.05$);在 MM.1S 和 MM PDX 模型中,CD47 单抗治疗组肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)以及 M1 型 TAMs 的比例与对照组比较均增加差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.001$)而 M2 型 TAMs 的比例与对照组比较均降低差异有统计学意义($P<0.001$, $P<0.01$);在 MM.1S 和 MM PDX 模型中,CD47 单抗治疗组肿瘤血管密度与对照组比较均降低差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)而

CD47 单抗治疗组肿瘤血管灌注与肿瘤血管密度的比值与对照组比较均增加差异有统计学意义($P < 0.01$), CD47 单抗治疗组促血管生成因子与对照组比较均降低而抑血管生成因子与对照组比较均增加差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。

结论: CD47 单抗治疗能够克服硼替佐米耐药有效治疗 MM, CD47 抗体治疗促进 TAMs 由 M2 型向 M1 型极化, 改善了促血管生成因子与抗血管生成因子的平衡, 促进了 MM 血管的正常化。因此, 免疫检查点抑制剂 CD47 单抗是一种治疗硼替佐米耐药的 MM 的新药物。

血小板闭合时间对复发/难治性多发性骨髓瘤 CAR-T 细胞治疗疗效的预测作用

陈伟*、马瑞雪、张芊芊、陈惠敏、程海、曹江、齐昆明、朱锋、
闫志凌、桑威、张琦、李德鹏、李振宇、徐开林

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

背景: 血小板功能闭合时间(platelet closure time, PCT)在复发难治(Relapse/refractory, R/R)多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者行 CAR-T 细胞(Chimeric antigen receptor T cell)治疗还没有得到很好的研究。

方法: 收集本院 2019 年 4 月至 2021 年 12 月收治的行 CAR-T 细胞治疗的 44 例 R/R MM 患者临床资料, 检测经 CAR-T 细胞治疗前后外周血标本及 20 例门诊健康对照组血标本胶原/二磷酸腺苷(Collagen/Adenosinediphosphate, CADP)和胶原/肾上腺素(Collagen/Epinephrine, CEPI)诱导的 PCT, 进行相关性分析。

结果: 对 CAR-T 细胞治疗有效的患者, 治疗前的 CADP CT、CEPI CT 分别为(189.70 ± 16.134)s、(200.95 ± 11.091)s, 对照组 CADP CT、CEPI CT 分别为(115.25 ± 3.187)s、(127.70 ± 4.716)s。R/R MM 患者经 CAR-T 细胞治疗前血小板功能闭合时间较健康对照组明显异常($p < 0.01$)。经 CAR-T 细胞治疗后患者 CADP CT、CEPI CT 分别为(126.00 ± 6.215)s、(145.65 ± 10.151)s, PCT 较治疗前显著缩短, 差值分别为(差值为 83.00, 95%CI 64.99-101.01, $P < 0.01$)、(差值为 83.00, 95%CI 64.99-101.01, $P < 0.01$)。治疗后患者 PCT 与健康对照组无统计学意义, 且治疗前后患者 PLT 变化无统计学意义, 患者 PCT 恢复; CADP CT 与 TT、ISS 分级呈正相关; 与 IgM、L 轻链、IgA 呈负相关。

结论: 经 CAR-T 细胞治疗后, R/R MM 患者的血小板功能闭合时间较之前缩短, 提示血小板功能改善, 并可作为 CAR-T 细胞治疗有效的评估指标。

Comparison of Clinical Features of Multiple Myeloma with Paraosseous and Extraosseous Plasmacytoma in the Era of Novel Drugs

Di Zhou*、Jian Ouyang、Bing Chen

The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Purpose: Extramedullary myeloma constitutes a small portion of multiple myeloma(MM) with a

more aggressive clinical course and inferior prognosis. Two types of extramedullary myeloma, paraosseous(PO) and extraosseous(EO) plasmacytoma, differ significantly in pathogenesis, clinical features and outcomes but there have been limited studies comparing them based on large patient cohorts.

Methods: Relevant studies published before June 2021 were searched in MEDLINE, Embase and Cochrane databases. A total of 997 MM patients with PO and 288 with EO plasmacytoma were analyzed.

Results: Patients with EO plasmacytoma tended to have larger tumor burden according to International Staging System though it did not reach statistical significance($P=0.1$). Newly diagnosed MM(NDMM) patients with EO plasmacytoma had significantly inferior outcome than PO plasmacytoma(OS OR=2.32, 95% CI 1.80–2.98, $P<0.001$, $I^2=40.9\%$; PFS OR=1.66, 95% CI 1.39–1.99, $P<0.001$, $I^2=0.0\%$). No significant difference in OS was found in relapsed MM patients. Auto-HSCT seemed to attenuate the disadvantage in response rate of EO plasmacytoma compared with PO group.

Discussion: NDMM patients with EO plasmacytoma had significantly inferior prognosis than PO plasmacytoma, while relapsed MM patients did not show such difference. More strategies are needed to improve its clinical outcome.

改良的 PCD 方案治疗老年多发性骨髓瘤疗效观察

朱贵华*、庄万传、何耀、柴星星、孟凡静、徐艳秋

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:探讨改良的 PCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)治疗老年多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性。

方法:选取 58 例年龄 ≥ 60 岁的多发性骨髓瘤患者,根据用药方案分为 3 组。A 组:硼替佐米 2 mg/d, d 1、6、11 和 16;地塞米松 20 mg/d, d 1–2、6–7、11–12。B 组:硼替佐米 1.3 mg/m², d 1、6、11 和 16;环磷酰胺 0.3 g/m², d 1、6、11;地塞米松 20 mg/d, d 1–2、6–7、11–12。C 组:硼替佐米 2 mg/d, d 1、6、11 和 16;环磷酰胺 0.3 g/m², d 1、6、11;地塞米松 20 mg/d, d 1–2、6–7、11–12。每 28 天为 1 个疗程,3 组患者均治疗 4 个疗程,比较 3 组的疗效及治疗反应。

结果:3 组患者的完全缓解(CR)率分别为 28.28%、37.19%和 32.61%,总有效率(ORR)分别为 55.36%、65.27%和 62.24%($P>0.05$)。贫血的患者经治疗后血红蛋白水平均较基础值上升;3 组患者 4 个疗程期间的化疗后骨髓抑制率、感染率、人均红细胞输血注次数均无统计学差异。3 组周围神经病、胃肠道反应、粒细胞减少、血小板减少发生率有统计学差异,C 组较其他 2 组明显降低。随访 1 年,3 组患者生存率无统计学差异。

结论:改良的 PCD 方案治疗老年多发性骨髓瘤患者的疗效反应与标准剂量类似,但胃肠道反应、周围神经病、粒细胞减少、血小板减少的发生率均较低,患者对减低剂量 PCD 方案具有更好的耐受性。

来那度胺维持治疗多发性骨髓瘤 49 例

朱贵华*、庄万传、柴星星、何耀、孟凡静、徐艳秋

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:研究多发性骨髓瘤(MM)患者接受来那度胺维持治疗的临床疗效。

方法:选择连云港市第二人民医院血液科 2017 年—2020 年确诊为 MM 的患者 49 例,检测并评估其基本临床特征和实验室检查指标。对 MM 患者进行来那度胺维持治疗后,评估其短期和长期疗效以及不良反应发生率,并分析影响疗效的相关因素。

结果:维持治疗前,46.9%的患者(23/49)未达到完全缓解(CR),53.1%(26/49)达 CR 的患者中 20.6%的患者为微小残留白血病(MRD)阴性。来那度胺维持治疗后,未达到 CR 患者降低至 24.5%(12/49),75.5%(37/49)达 CR 的患者中 46.3%的患者为 MRD 阴性,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。维持治疗后,患者的中位无进展生存期为 56 个月,5 年生存率达 76.2%。不良反应发生率为 40.8%(20/49),主要表现为中性粒细胞减少(13/20,65.0%)、疲乏(11/20,55.0%)、血小板减少(9/20,45.0%)、胃肠道反应(6/20,30.0%)。停药率为 18.4%(9/49),停药的中位时间为 19 个月,停药原因主要是中性粒细胞减少症(5/9,55.6%)、血小板减少(2/9,22.2%)和胃肠道反应(2/9,22.2%)。MRD 阳性和高龄是影响患者预后的危险因素,调整后 OR 分别为 1.42(95%CI,1.03—1.76, $P=0.032$)和 3.23(95%CI 2.36—8.25, $P=0.037$)。

结论:来那度胺维持治疗对 MM 患者有良好的疗效,检测 MRD 可辅助临床判断患者预后。维持治疗过程中需注意监控患者的临床症状,特别是血液系统损害,避免严重不良反应的发生。

初诊多发性骨髓瘤合并 PT、TT 极度延长一例并原因分析

王飞*、高冲、葛峥

东南大学附属中大医院

目的:探讨初诊多发性骨髓瘤合并 APTT 及 TT 极度延长患者 1 例的诊疗过程及原因分析。

诊断:患者男,56 岁,因“乏力 1 月”入院。入院血常规:血红蛋白:65g/L,血小板计数: $98 \times 10^9/L$;生化:钙 3.25mmol/L,肌酐 712 μ mol/L,球蛋白正常,纤溶功能检查:PT>100 秒,TT>60 秒,APTT、D 二聚体正常;血液免疫蛋白:IgG、IgA、IgM、 κ 轻链降低, λ 轻链增高(4.31g/L), β_2 微球蛋白增高(41.1mg/L);M 蛋白:检出游离 λ 型轻链抗体;尿 λ 轻链显著增高(5570mg/L)。胸腹盆 CT:全身多发骨质破坏。骨髓像:浆细胞占 62.8%。CD138 分选 FISH:13q-(77.5%)、1q21+(81%)、t(4:14)(92.5%)。染色体:44-46,XY,add(1)(q42),? del(6)(q13),del(10)(p13),-13,-14,+1-2mar,inc[cp8]/46,XY[12]。诊断:多发性骨髓瘤 λ 轻链型 III 期 B 组,高危。因 PT、TT 异常增高,完善凝血因子检测:凝血因子 II 活性:42.8%(参考范围 79—131%),V 活性:106.7%(参考范围 62—139%),VII 活性:63.1%(参考范围 50—129%),X 活性:66.3%(参考范围 77—131%),提示 II 和 X 因子活性降低。

治疗:患者接受两周期 PAD(硼替佐米 2.5mg,皮下,d1、4、8、11,地塞米松 20mg,静滴,d1-2、4-5、8-9、11-12,表柔比星 10mg,静脉泵入,d4-7)方案治疗,血 λ 轻链正常,尿 λ 轻链 26.3mg/L

(参考范围 0—3.9mg/L),肌酐 264 μ mol/L,高钙血症纠正,PT 和 TT 恢复正常。

讨论:本例患者凝血功能表现为 PT、TT 明显延长,而 APTT 正常。PT 异常与外源性和共同凝血途径(因子 VII、X、V、II 和 I)相关。PT 延长而 APTT 正常,通常与 VII 因子缺乏或中度共同通路凝血因子异常有关。骨髓瘤所致 PT 延长更多是共同通路如 X 因子缺乏引起。本例患者除 X 因子活性降低外,还伴有 II 因子活性降低,这可能是该患者 PT 显著延长,甚至超出检测范围上限的原因。但该患者无明显出血表现,分析原因可能与获得性凝血因子缺乏临床表现呈异质性有关,或与患者疾病进展时间短,尚未造成明显出血表现有关。

获得性凝血因子缺乏通常由免疫性自身抗体中和造成。而非免疫因素中涉及机制较多,如淀粉样吸附、病变蛋白对凝血因子活性的抑制、循环单克隆免疫球蛋白肝素样活性、选择性作用于纤维蛋白单体使其不能聚集而影响纤溶功能。骨髓瘤淀粉样蛋白或轻链介导的对凝血因子的吸附是影响凝血功能的主要因素,通常可以造成 X 因子或 von Willebrand 因子缺乏,少见的吸附可以造成 V 因子缺乏。不同于自身抗体造成的凝血因子减少,骨髓瘤在接受治疗后,凝血因子可以迅速增加,恢复正常的凝血功能。

对于合并出血的患者,输注凝血因子或新鲜冰冻血浆可以改善症状,但凝血因子快速失活仍然影响患者凝血功能。局部出血可以尝试物理止血方法,但效果有限。因此,及早针对原发病治疗,尤其是合并出血患者显得更为重要。本例虽无明显出血表现,但 PT 与 TT 显著延长,在接受包含硼替佐米方案一周期治疗后,PT 和 TT 恢复正常,且两周期治疗时间内未见反复,说明该患者 λ 轻链对凝血因子产生较大影响,也说明原发病的及早治疗对疾病相关凝血功能异常的改善发挥重要作用。

一例多发性骨髓瘤化疗后合并肝静脉闭塞病的护理体会

许梦*

苏州大学附属第一医院

目的:探讨一例多发性骨髓瘤患者行大剂量环磷酰胺化疗后,发生肝静脉闭塞病的临床护理方法及效果展开研究。

方法:2022年1月,我科收治一位多发性骨髓瘤患者,男性,70岁,2021年初无明显诱因左季肋区疼痛,与活动无关,于当地医院就诊,行PCT-CT检查示:左侧第7肋骨/左侧髂骨骨质破坏,伴葡萄糖代谢不均性轻度增高,考虑恶性变;局部葡萄糖代谢增高,考虑龋齿可能。骨穿结果提示:骨髓增生活跃,浆细胞占32%(MM髓像);骨髓活检示:不成熟型,浆细胞占比90%,诊断多发性骨髓瘤。为进一步治疗入住我科,先后予BiRD治疗2疗程后缓解。后予CART-BCMA细胞治疗。此次入院预行外周干细胞动员,予2022年1月15日入院。入院后予完善各类检查,排除禁忌后予01-18号以环磷酰胺5.6g化疗,同时辅以水化、碱化、护胃、止吐、利尿、降尿酸等治疗。化疗后出现IV°骨髓抑制,2022-01-24患者突发右上腹疼痛,出现腹胀伴肝区疼痛,肝区叩击痛,体重增加,情绪激动。腹部超声检查:轻度脂肪肝考虑胆囊炎可能。腹水、门静脉内未见血流形成,考虑栓子可能。血常规:白细胞:0.11 $\times 10^9$ /L、血红蛋白87g/L、血小板1 $\times 10^9$ /L。予抗凝、保护内皮血管、保护脏器、控制补液、维持电解质平衡、成分输血等对症治疗。01-26生化全套:天冬氨酸氨基转移酶1874.2U/L、丙氨酸氨基转移酶1119.1U/L,直接胆红素45.8 μ mol/L,总胆红素69.3 μ mol/L;乳酸脱氢酶:1388.64U/L。血栓标记物:凝血酶原-抗凝血酶III复合物:22ng/mL、APTT:57.8S、PT:21.0s、纤维蛋白降解物31.18 μ g/mL。腹部彩超:肝脏肿大,门静脉稍增宽、血流瘀滞。对其进行综合护理干预,包括心理护理、并发症护理、用药护理和仪器监护等,观察护理效果。2022-02-11患者无不适,血常规:1.9 $\times 10^9$

9/L、血红蛋白 95g/L/血小板 $45 \times 10^9/L$;生化:天冬氨酸氨基转移酶 10.0U/L、丙氨酸氨基转移酶 8.5U/L,腹部 B 超:肝胆胰脾无异常,门静脉血流正常。

结果:患者在经过治疗、护理后,痊愈出院。

结论:多发性骨髓瘤合并肝脏静脉闭塞病患者病情危重死亡率高,积极的预防、早期诊断和恰当的治疗和护理可降低其发生率和死亡率。

PRC1 基因在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义

徐嘉轩*、董晓庆、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:胞质分裂蛋白调节因子 1(PRC1)是细胞分裂所必需的关键基因,其失调易导致肿瘤异质性和癌症进展。本研究旨在评估 PRC1 在多发性骨髓瘤(MM)患者中的表达水平及其与预后的相关性。

方法:从 GEO 数据库中下载多个 MM 基因芯片后整合患者基因表达水平和临床信息,检测 PRC1 在 MM 疾病进展各阶段的表达差异。按 559 例 MM 样本中 PRC1 的表达量中位值分为高表达组和低表达组,分析 PRC1 表达水平与 MM 患者临床病理学因素的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存分析、受试者工作特征曲线(ROC)和 Cox 回归模型评价 PRC1 对 MM 患者生存预后的影响。

结果:与正常对照相比,PRC1 表达值在意义未明的单克隆丙种球蛋白血症($P=0.028$)、MM($P=0.002$)及浆细胞白血病($P=0.004$)中表达显著上调,且随着单克隆球蛋白增多症病程的进展,PRC1 基因的表达水平逐渐上升($P<0.001$)。回顾性队列分析显示 PRC1 高表达组患者 B2 微球蛋白、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、MRI 病灶数量及细胞遗传学异常比例与低表达组相比均更高($P<0.001$),ISS 分期中 II 和 III 期的比例也明显升高($P=0.001$),而血红蛋白则更低($P<0.001$)。Kaplan - Meier 生存分析结果显示 PRC1 高表达组患者相比低表达组而言总生存期明显更差($P=0.001$),其 3、5、10 年 ROC 曲线下面积均较大,提示 PRC1 具有较好的生存预测能力。此外,Cox 回归分析也表明 PRC1 表达水平是 MM 患者总生存期高风险程度的一个重要预后指标($P=0.002$)。

讨论:本研究通过对 GEO 数据库中 MM 基因芯片的分析首次证实了 PRC1 在 MM 中的异常表达及预后价值,并验证了该基因良好的预后预测能力及其与 MM 临床病理特征间的显著相关性。PRC1 在细胞周期调节中具有关键的生理功能,参与有丝分裂中后期纺锤体结构的形成,其表达异常容易造成胞质分裂缺陷,从而促进染色体不稳定性。本研究通过生物信息学分析初步确定了 PRC1 在 MM 中的诊断提示性、预后可靠性及临床特征相关性,提示 PRC1 能够成为 MM 的预后标记物和潜在治疗靶点,抑制 PRC1 可能成为一种治疗 MM 的靶向策略。后续需要收集患者标本从蛋白水平验证 PRC1 的表达情况,补充细胞及动物实验确定其在 MM 中发挥的生物学功能,进一步加强该靶点的临床实用性。

复发难治性多发性骨髓瘤患者接受嵌合抗原受体 T 细胞输注后细胞因子释放综合征与长期预后的相关性研究

曹江*、赵李娜、王诗媛、姚越、程海、陈伟、齐昆明、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的:探讨复发难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)患者接受嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗后,细胞因子释放综合征(CRS)与长期预后的相关性,并分析影响 CRS 严重程度相关危险因素。

方法:选择 2017 年 7 月 1 日至 2020 年 8 月 30 日于徐州医科大学附属医院血液科接受 CAR-T 细胞治疗,并且临床资料完整的 54 例 MM 患者为研究对象。患者于 CAR-T 静脉输注前,接受 FC(氟达拉滨联合环磷酰胺)预处理方案。患者均接受人源化抗 CD19 CAR-T 联合抗 B 细胞成熟抗原(BCMA) CAR-T 细胞输注,输注的 CAR-T 数量均为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 。采用回顾性分析方法收集患者的相关临床资料、实验室及辅助检查结果,随访截止时间为 2021 年 5 月 31 日,存活时间以月表示。

结果:1. 54 例 R/R MM 患者中位随访 19.6(0.6 - 48.1)个月,CAR-T 细胞输注后,3 个月内最佳疗效:总反应率(ORR)为 94%(51/54),其中严格意义的完全缓解(sCR)率为 31%(17/54);完全缓解(CR)率为 22%(12/54);非常好的部分缓解(VGPR)22%(12/54);部分缓解(PR)率为 19%(10/54)。单因素分析显示,治疗反应与患者临床特征和 CRS 严重程度无相关关系;2. 54 例患者输注 CAR-T 细胞后 CRS 发生率为 100%(54/54)。其中,发生 1-2 级 CRS 的 MM 患者为 47 例(87%),3-5 级 CRS 为 7 例(13%)。发生 CRS 的 MM 患者的临床表现主要为发热、低血压、肝、肾功能损害、凝血功能异常、中枢神经系统不良反应等,经过积极对症支持治疗后症状基本可缓解,只有 1 例患者死于重度 CRS。3. 相关性分析显示:外周血 23 种细胞因子中 G-CSF、IL-6、IL-8、IP10、MIP-1a 和 RANTES 的水平与 CRS 分级呈正相关关系($r^2=0.468, p<0.001$; $r^2=0.487, p<0.001$; $r^2=0.679, p<0.001$; $r^2=0.400, p<0.001$; $r^2=0.467, p<0.001$, $r^2=0.420, p=0.002$);发生重度 CRS 患者血清细胞因子 G-CSF、IL-6、IL-8、IP10、MIP-1a 和 RANTES 的中位峰值分别高于轻度 CRS 患者,并且差异均有统计学意义($p=0.002$; $p=0.008$; $p=0.001$; $p<0.001$; $p=0.003$; $p<0.001$)。4. 重度 CRS 患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)较轻度 CRS 患者的 PFS 和 OS 时间更短($P=0.029, P=0.020$),单因素风险回归模型分析结果表明,骨髓肿瘤负荷($p=0.045$)、发热开始时间($p=0.011$)和发热持续时间($p=0.004$)是 CRS 严重程度的危险因素,经多因素分析后发现发热持续时间是影响 CRS 严重程度的独立危险因素。

结论:1. 在 R/R MM 患者中,抗 BCMA 和 CD19 CAR-T 细胞输注后,患者总体疗效可观;2. CAR-T 细胞输注后 CRS 发生率虽较高,但大多数都属于轻度,且通过积极对症治疗后基本可控,相关性分析显示细胞因子 G-CSF、IL-6、IL-8、IP-10、MIP-1a 和 RANTES 的水平与 CRS 严重程度有关;3. 发生重度 CRS 的 MM 患者 PFS 和 OS 较差;单因素分析示骨髓肿瘤负荷、发热开始时间和发热持续时间是 CRS 严重程度的危险因素,经多因素分析显示发热持续时间是 CRS 严重程度的独立危险因素。

使用 R2-ISS 分期评估多发性骨髓瘤细胞高危遗传学异常及其对疗效和预后的影响

施春燕^{*1,2}、管子莹²、葛峰^{1,2}

1. 东南大学医学院

2. 东南大学附属中大医院血液科

目的:探究不同细胞遗传学异常在初诊多发性骨髓瘤(MM)患者中的分布情况、预后及疗效之间的相关性,并探索 R2-ISS 分期系统对 MM 患者的预后价值,为 MM 患者的预后评估及和优化治疗提供临床依据。

方法:回顾性分析 2013 年 9 月—2021 年 5 月在东南大学附属中大医院血液科住院的 109 例初诊 MM 患者的临床资料。参照 2018 年梅奥 mSMART 3.0 预后分层系统,定义高危细胞遗传学。按照欧洲骨髓瘤工作组的标准,设定阳性阈值。根据 ISS 分期、细胞遗传学、乳酸脱氢酶水平将患者分为 R2-ISS I 至 IV 期,比较 R2-ISS 分期和不同高危遗传学异常及两者相结合的预后差异,分析患者不同治疗方案和遗传学异常的疗效差异。采用 SPSS19.0 软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果:

(1)根据 mSMART 3.0,109 例患者中细胞遗传学检测高危的有 80 例(73.4%)。其中,有 1 种高危遗传学异常的患者有 54 例(49.5%),“双重打击”患者有 23 例(21.1%),“三重打击”患者有 3 例(2.8%);

(2)使用 R2-ISS 分期综合统计 I 至 IV 期 109 例患者的 OS 发现:相较于 I、II 期患者,III 期和 IV 期中位 OS 更短(分别为 52 个月和 26 个月, $P = 0.002$);同时分析其中 87 例患者中位 PFS 发现:III 期和 IV 期 PFS 更短(III、IV 期 vs I、II 期:18 月、11 月 vs 52 月、30 月, $P = 0.027$);

(3)详细分析 R2-ISS 分期在不同因素下对 OS 的影响,发现 III—IV 期患者合并存在女性、骨质破坏、髓外浸润、硼替佐米为基础的治疗、血红蛋白 $\geq 100\text{g/L}$ 、白蛋白 $\geq 35\text{g/L}$ 、LDH 正常、血清钙 $\leq 2.75\text{mmol/L}$ 时,分期越高,OS 越差。具体为:女性组(III 期 43 月 vs IV 期 26 月, $P = 0.024$)、骨质破坏组(III 期 43 月 vs IV 期 22 月, $P = 0.001$)、髓外浸润组(III 期 37 月 vs IV 期 18 月, $P = 0.012$)、硼替佐米为基础方案组(III 期 54 月 vs IV 期 18 月, $P = 0.01$)、血红蛋白 $\geq 100\text{g/L}$ 组(III 期 52 月 vs IV 期 28 月, $P = 0.026$)、白蛋白 $\geq 35\text{g/L}$ 组(III 期 52 月 vs IV 期 26 月, $P = 0.004$)、LDH 正常组(III 期 52 月 vs IV 期 22 月, $P = 0.034$)、血清钙 $\leq 2.75\text{mmol/L}$ 组(III 期 54 月 vs IV 期 26 月, $P = 0.001$)。

(4)mSMART 3.0 定义的“多重打击”患者只出现在 R2-ISS III 期、IV 期,且分期越高,OS 越差(III 期患者中位 OS 未达到,IV 期的患者中位 OS 为 22 月, $P = 0.028$)。

讨论:R2-ISS 是一种基于 R-ISS 的新的分期系统,R2-ISS 分期越高,PFS 和 OS 时间越短,提示预后越差,这对多发性骨髓瘤患者的预后评估有重要意义。另外,通过分析发现,“多重打击”患者只出现在 R2-ISS 分期 III 期、IV 期中,这提示这种新型的分期系统可以有效识别超高危的“多重打击”患者,为临床应用提供新的思路。

初诊髓外多发性骨髓瘤的临床特征、疗效及预后分析

孙晶晶^{*1,2}、徐勇²、陈兵^{1,2}、董晓庆²、周敏²

1. 南京医科大学鼓楼临床医学院

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:本文旨在分析我们治疗中心初诊 EMM 患者及其分组(bEMD 和 sEMD)临床遗传学特征、疗效及预后的关系,并通过总结既往治疗方案的优缺点,改善 EMM 的临床管理。

方法:收集了南京鼓楼医院血液科 2015 年 1 月至 2021 年 1 月诊治的 69 例初诊 EMM 和 111 例 NDMM 患者的临床基线数据、治疗方案及生存进展时间,后进行回顾性统计学分析。

结果:临床基线数据方面,初诊 EMM 较 NDMM 具有更高的 LDH($P=0.030$)及染色体异常率($P=0.001$)。亚组分析中,bEMD 组与 NDMM 具有相似临床基线特征。相较于初诊 bEMD 组及 NDMM 组,初诊 sEMD 组具有更高的肾功能受累率、更晚的 ISS、R-ISS 分期、更低的 Hb 值、更高的血磷和 β_2 -MG 值($P<0.05$);在遗传学上,初诊 sEMD 组具有更高的中位骨髓浆细胞比例及 13 号染色体异常($P<0.05$)及 $t(4;14)$ 检出率,异常染色体中亚二倍体及假二倍体比率明显高于 bEMD 组及 NDMM 组。治疗及疗效评估方面,相较于 NDMM 组,初诊 EMM 组的具有较低的 ORR 率(77.0% vs 94.4%, $P=0.001$)及较高的 PD 率(11.3% vs 0.9%, $P<0.05$)。亚组中,相较于初诊 bEMD 组及 NDMM 组,初诊 sEMD 具有更低的 ORR 率(50.0% vs 86.7% vs 94.4%, $P=0.000$)及更高的 PD 率(37.5% vs 2.2.% vs 0.9%)。治疗上,在初诊 EMM 诱导治疗中,PI 联合 IMiD 明显优于单药治疗,同时序贯 ASCT 治疗可明显改善 EMM 预后(mOS:44 月 vs 未达到 mOS,LogRank $P=0.047$)。预后方面,EMM 的 mPFS 及 OS 低于 MM 患者(mPFS:23.00 vs 38.10 月,LogRank $P=0.010$;mOS:58.00 月 vs 未达到,LogRank $P=0.063$)。亚组分析中,sEMD 组 mPFS(10 个月)及 mOS(13 个月)显著低于 bEMD 组(mPFS:34.00 个月;mOS:未达到)及 MM 组(LogRank $P<0.05$)。在 sEMD 组中,合并有骨旁及软组织累及的 sEMD2 组预后明显差于单纯软组织累及的 sEMD2 组;在初诊 bEMD 组中, ≥ 3 处骨旁累及的 bEMD2 组 mPFS(21 个月)及 mOS(39 个月)明显低于仅 1-2 处骨旁累及的 bEMD1。在 EMM 的预后影响因素分析中,单因素显示分组 1(bEMD/sEMD)、分组 2(bEMD1/bEMD2/sEMD1/sEMD2)、ISS(I+II)/(III)、Hb <100 g/l、白蛋白 <30 g/l、白球比 <0.7 、B2-MG >3.5 g/l、1q21 gain(+),13q14 缺失对于 PFS 的影响具有统计学意义($P<0.05$);分组 1(bEMD/sEMD)、分组 2(bEMD1/bEMD2/sEMD1/sEMD2)、ISS(I+II)/(III)、Hb <100 g/l、白球比 <0.7 、B2-MG >3.5 g/l、高危核型、13q14 缺失对于 OS 的影响具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示分组 2(bEMD1/bEMD2/sEMD1/sEMD2)是 EMM PFS 及 OS 独立预后不良因素(HRPFS=2.579, $P=0.016$;HROS=3.217, $P=0.042$)。

结论:初诊 EMM 居于较高的 LDH 水平,多合并有遗传学异常,总体疗效及预后较 NDMM 差。初诊 sEMD 是初诊 EMM 中预后较差的分型,常合并高肿瘤负荷、复杂遗传学异常,疗效有限,具有较高的早期复发率及死亡率。 ≥ 3 处骨旁累及的初诊 bEMD 的生存预后明显低于 NDMM,而 1-2 处骨旁累及的初诊 bEMD 与 NDMM 生存预后相似,生存分析显示髓外累及部位及数目的定义较单纯 bEMD/sEMD 分组能更好的预测预后,且髓外累及部位及数目是初诊 EMM 的独立预后影响因素。治疗上,PI 联合 IMiD(硼替佐米+来那度胺)诱导治疗,并序贯 ASCT 治疗可改善初诊 EMM 的预后。

回顾性分析多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及其对疗效和预后的影响

施春燕^{*1}、管子莹²、葛峥^{1,2}

1. 东南大学医学院

2. 东南大学附属中大医院血液科

目的:根据 mSMART 3.0 预后分层系统,探究不同细胞遗传学异常在初诊多发性骨髓瘤患者中的分布情况、预后及疗效之间的相关性,为多发性骨髓瘤患者的预后评估及优化治疗提供临床依据。

方法:回顾性分析 2013 年 9 月—2021 年 5 月在东南大学附属中大医院血液科住院治疗的 109 例初诊多发性骨髓瘤患者的临床资料。参照 2018 年梅奥 mSMART 3.0 预后分层系统,定义非高危、高危、“双重打击”、“三重打击”细胞遗传学异常。比较不同细胞遗传学异常多发性骨髓瘤患者的预后和疗效差异。采用 SPSS19.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果:

(1)根据梅奥 mSMART 3.0 预后分层系统,在 109 例多发性骨髓瘤患者中细胞遗传学检测结果非高危的有 29 例(26.6%),高危的有 80 例(73.4%)。其中,只有 1 种高危细胞遗传学异常的患者有 54 例(49.5%),“双重打击”患者有 23 例(21.1%),“三重打击”患者有 3 例(2.8%);

(2)在 109 例患者中,涉及到的细胞遗传学改变包括: $t(4;14)$ 、 $t(11;14)$ 、 $t(14;16)$ 、 $13q-$ 、 $17p-$ 、 $1q21+$ 、TP53 突变,检出率分别为 22.9%(25/109)、11.9%(13/109)、1.8%(2/109)、53.2%(58/109)、11.9%(13/109)、62.4%(68/109)、0.9%(1/109)。13q- 为最易出现的遗传学改变,1q21+、 $t(4;14)$ 为最易出现的高危遗传学异常;

(3)“双重打击”多发性骨髓瘤中,最易出现的高危遗传学组合是 $1q21+$ 、 $t(4;14)$,占 60.9%(14/23),其次是 $17p-$ 、 $1q21+$,占 26.1%(6/23)。

(4)根据 mSMART 3.0 预后分层系统,和非高危组患者相比,高危组患者合并白蛋白 $\geq 35g/L$ (40 月 vs 18 月, $P=0.008$)或伴有骨质破坏(33 月 vs 17 月, $P=0.014$)或伴有髓外浸润(40 月 vs 21 月, $P=0.015$)时,PFS 时间更短;

(5)高危组患者总 CR 率为 35.0%,非高危组患者总 CR 率为 31.0%。对高危组“双重打击”患者进行疗效评估,具有 $17p-$ 、 $1q21+$ 遗传学异常组比具有 $t(4;14)$ 、 $1q21+$ 遗传学异常组的 CR 率更高(83.3% vs 21.4%, $P=0.018$)。

讨论:

(1)我中心具有高危细胞遗传学的多发性骨髓瘤患者相较于非高危患者更多见,在高危患者中, $1q21+$ 、 $t(4;14)$ 这 2 种细胞遗传学异常更多见;

(2)对高危遗传学患者来说,伴有白蛋白 $\geq 35g/L$ 、骨质破坏、髓外浸润时提示患者可能短期内会出现疾病进展;

(3)在“双重打击”患者中,高危细胞遗传学异常组合的种类不同,对治疗的反应不同。同时具有 $17p-$ 和 $1q21+$ 遗传学改变时,患者可能会具有更好的疗效。

基于含来那度胺的方案对多发性骨髓瘤患者疗效、预后及安全性影响

田雨露*¹、胡心惠²、马金龙¹、葛峥¹

1. 东南大学附属中大医院

2. 东南大学

目的:对比含来那度胺方案与不含来那度胺方案治疗多发性骨髓瘤患者有效性、安全性及预后的差异。方案收集2016年8月至2021年10月在东南大学附属中大医院血液科101例初诊多发性骨髓瘤(MM)患者临床资料。其中来那度胺组58例,非来那度胺组43例。观察比较两组治疗方案下患者的缓解率、无进展生存(PFS)率、总生存(OS)率及药物相关不良反应;另分析不同方案对伴有高危细胞遗传学MM疗效及预后影响。

结果:初诊时来那度胺组较非来那度胺组患者年龄偏高[69.5(46.0-88.0)岁对63.0(47.0-81.0)岁, $P=0.007$],而来那度胺组患者白细胞计数较非来那度胺组[$4.46(1.79-11.7)\times 10^9/L$ 对 $5.1(2.0-3.8)\times 10^9/L$, $P=0.016$]。在接受自体造血干细胞移植前,对不同治疗方案疗效进行对比,含来那度胺的三药组较不含来那度胺三药组总体有效率(ORR)显著升高(66.7%对34.9%, $P=0.006$);但RVD方案与PCD、PAD方案在CR率、 $\geq VGPR$ 率、ORR中差异无统计学差异[P分别为0.972与0.851、0.629与0.928、0.236与0.074]。两药组成的化疗方案中,含来那度胺与不含来那度胺方案相比,在疗效 $\geq VGPR$ 率中差异具有统计学意义(60.0%对18.2%, $P=0.050$)。伴有高危细胞遗传学MM患者,来那度胺组方案与非来那度胺组方案疗效无显著差异。单因素分析显示,初诊时较低LDH($P=0.062$)及血红蛋白水平($P=0.099$),无髓外病变($P=0.080$)和冠心病发生($P=0.026$)以及接受来那度胺化疗($P=0.076$)可影响疗效达ORR。多因素分析显示,无冠心病病史[HR=0.169(95%CI 0.048-0.597), $P=0.06$]、含来那度胺化疗[HR=3.620(95%CI 1.186-11.054), $P=0.024$]是疗效达ORR的独立影响因素。对MM患者预后分析发现,来那度胺组中位PFS较非来那度胺组明显延长[34.70(95%CI 24.55~44.85)个月对18.50(95%CI 13.25~23.75)个月, $P=0.016$],同时含来那度胺三药方案中位PFS[39.80(95%CI 24.43~55.17)个月],明显长于不含来那度胺三药方案[20.80(95%CI 16.32~25.28)个月]($P=0.040$)。RVD与PCD方案相比,RVD方案中位PFS[39.80(95%CI 27.45~55.15)个月],明显优于PCD方案[20.80(95%CI 14.85~26.75)个月]($P=0.004$)。在伴有高危细胞遗传学的MM患者中,仅含来那度胺三药组PFS显著优于不含来那度胺三药组[34.70(95%CI 23.38~46.02)个月对20.80(95%CI 14.61~42.99)个月, $P=0.014$],其余含来那度胺方案在伴有高危细胞遗传学MM患者中未显示出生存优势;在化疗方案不良反应方面中,来那度胺组的非血液学不良反应3-4级周围神经病变率明显低于非来那度胺组(1.7%对14.0%, $P=0.040$);在血液学不良反应中,来那度胺组1-2级中性粒细胞及血小板减少明显高于非来那度胺组(P 分别为0.010,0.014),但短期使用升白细胞治疗或者降低来那度胺给药剂量,中性粒细胞及血小板均可恢复至正常水平。

结论:含来那度胺方案较不含来那度胺方案在疗效、预后方面有显著优势,尤其对于无高危细胞遗传学情况下,含来那度胺化疗方案更优;两组患者安全性基本一致。对于合并有高危细胞遗传学MM患者,建议选择新一代免疫调节剂(IMiD)联合不同作用机制药物组成的三药或者四药方案以及临床试验提高疗效和预后。

抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 超高危复发/难治性多发性骨髓瘤 1 例

于迪 *

镇江市第一人民医院

目的:探讨鼠源抗 B 细胞成熟抗原(BCMA)联合人源化抗 CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性。

方法:采集患者自体外周血淋巴细胞,制备抗 BCMA 及 CD19 CAR-T 细胞,FC 方案(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理后,联合输注抗 BCMA 及 CD19 CAR-T 细胞。输注后监测细胞因子变化、不良反应及基础病评估。

结果:患者 CAR-T 细胞回输后第 4 天,出现四肢抽动较前加重,考虑阵发性肌痉挛,+7 天患者开始出现持续高热,IL6、IL8、IL10、IFN- γ 、铁蛋白、转氨酶等指标逐步异常增高,凝血功能明显异常,生命体征平稳,考虑 CRS3 级,予积极治疗后症状及指标好转。+28d 疗效评估 PR,骨髓 MRD 阴性。+2、+3 月疗效评估持续 PR,骨髓 MRD 阴性。

结论:抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治性多发性骨髓瘤有效且安全性可控。

Integrated analysis of a two-gene prognostic signature based on m6A regulators for multiple myeloma

Jing Wang *, Chenglan Lv

the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Background: N6-methyladenosine(m6A) regulators play a critical role in tumorigenesis; however, their role in multiple myeloma(MM) remains unknown. This study aimed to create an mRNA prognostic signature based on the m6A regulators status of in patients with MM.

Methods: We integrated data from the Multiple Myeloma Research Foundation CoMMpass Study and the Genotype-Tissue Expression database to analyze gene expression profiles of 21 m6A regulators. Consistent clustering analysis was performed to identify the clusters of patients with MM having different clinical outcomes. Gene distribution was analyzed using principal component analysis. Next, we generated an mRNA gene signature of m6A regulators through a multivariate logistic regression model with least absolute shrinkage and selection operator.

Results: The expressions of m6A regulators, except FMR1, were significantly different in MM samples compared with those in normal samples. The expression levels of KIAA1429, HNRNPC, FTO, and WTAP were significantly downregulated in tumor samples, whereas those of other signatures were remarkably upregulated. Three clusters of patients with MM were identified, and significant differences were found in terms of overall survival($P=0.024$). A prognostic two-gene signature(KIAA1429 and HNRNPA2B1) was constructed, which had a good prognostic significance(area under the receiver operating curve=0.792). High- and low-risk groups showed differential im-

mune cells infiltration. 16 significant KEGG pathways were significantly enriched in the high-risk group. The prognostic signature might be an independent prognostic indicator for patients with MM ($P=0.002$).

Conclusion: Our findings may improve the understanding of the functional organization of m6A regulators in MM and provide new insights into the treatment for MM patients.

初诊多发性骨髓瘤的基因突变与临床特征和预后的关系分析

杨海玲*、陈萍、李炳宗、张晓慧

苏州大学附属第二医院

目的:分析初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者的基因突变与临床特征、染色体异常、疗效及预后的相关性,探讨基因突变的临床意义,为优化多发性骨髓瘤(MM)的预后评估及临床决策提供参考。

方法:回顾性分析2016年7月至2021年12月期间苏大附二院完善基因检测的94例NDMM患者。采用二代测序(NGS)检测骨髓细胞的56个与骨髓瘤密切相关的基因突变,免疫荧光杂交检测染色体异常。

结果:1. 66例(70.00%)NDMM患者检出基因突变,24例(25.53%)检出2种及以上基因突变。

2. MAPK通路基因突变(KRAS、NRAS、BRAF)与高钙血症、高尿酸血症、高C反应蛋白相关,DNA修复通路基因突变(ATM、TP53、ZFHX4)与较低的中性粒细胞相关($P<0.05$);未发现表观遗传学相关基因突变(DNMT3A、CREBBP、TET2)与常见临床指标的相关性。

3. 基因突变与常见染色体异常未发现显著相关性。

4. 基因突变相关的信号通路对NDMM患者诱导治疗后的缓解深度无显著影响。

5. 男性、del(17p)、t(4;14)、TP53、TET2和DNA修复通路基因突变与较短OS相关;发生amp(1q)、del(17p)、ATM、TP53和DNA修复通路基因突变的患者可能出现较短的PFS;造血容量 $<55\%$ 、TP53突变和t(4;14)是影响NDMM患者OS的独立预后因素。

6. NDMM患者的基因突变检测对于骨髓瘤常见遗传学危险分层具有一定的补充作用。

讨论: NGS对MM基因水平的分析已成为新的危险度分层依据,本文总结了本中心近年来NDMM患者基因突变情况,分析了基因突变与临床特征、生存预后之间的相关性,并验证了NGS检测对于常见遗传学低危患者有补充识别作用。目前认为MAPK通路突变对NDMM患者预后的影响属于中性影响,我们发现MAPK通路突变与R-ISS III期、高血钙、高CRP、高尿酸有关,可能预示着该通路突变与疾病高危、溶骨反应、炎症反应及代谢异常有关,但疗效和预后均未发现显著差异。研究认为DNA修复通路突变为预后不良因素,结果证实了TP53突变和DNA修复通路突变是影响患者生存和进展的危险因素,ATM基因突变与mSMART低危患者的较短PFS相关。TET2和DNMT3A基因常见于髓系肿瘤,我们发现TET2和DNMT3A基因突变对遗传学低危患者的不良预后具有补充识别作用。

Successful treatment in a patient with POEMS syndrome by anti-B cell based regimen

Lu Zhou *、hongmin Huang
Affiliated Hospital of Nantong University

POEMS syndrome is a rare plasma cell disorder, which has been increasingly recognized. It is characterized by polyneuropathy(P), organomegaly(O), endocrinopathy(E), monoclonal protein(M), and skin changes(S). POEMS syndrome has no approved treatment regimens. Treatment frequently includes alkylators and steroids, lenalidomide and bortezomib, high-dose chemotherapy, and autologous stem cell transplantation to target the plasma cell clone. Here we report a patient with POEMS syndrome complicated with B-cell lymphoma, who got complete remission after anti-B cell treatment including Bendamustine and Rituximab, with low dose immunomodulator Lenalidomide. Our case provides a new angle for further understanding of POEMS syndrome, especially on its clonal origin.

多发性骨髓瘤患者 NLR 水平与 T 淋巴细胞亚群 的相关性及对肾功能的影响

凌逸鹏 *、陈兵、曾慧、周东明
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探讨多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与 T 淋巴细胞亚群的相关性及对肾功能的影响。

方法:选择 2016 年 6 月—2020 年 6 月在南京鼓楼医院接受诊治的 202 例多发性骨髓瘤患者,设为 MM 组;选择同期在南京鼓楼医院就诊的健康供者 50 例,设为健康对照组。比较 2 组研究对象 NLR 水平、外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞水平, Pearson 法分析 MM 组中 NLR 与 T 细胞亚群水平的相关性。另将 MM 组分为高 NLR 水平组($NLR \geq 2.69$, 74 例)和低 NLR 水平组($NLR < 2.69$, 128 例),进行 2 组肌酐清除率、肾小球滤过率的比较。

结果:MM 组中 NLR、CD8⁺ 水平明显高于健康对照组 [2.81 ± 0.64 vs 1.54 ± 0.44 , (48.25 ± 4.32)% vs (21.36 ± 3.21)%, $P < 0.05$], CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显低于健康对照组(均 $P < 0.05$), NK 细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。MM 患者 NLR 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($r = -0.52$ 、 -0.41 、 -0.57 , 均 $P < 0.05$), 与 CD8⁺ 呈正相关($r = 0.36$, $P < 0.05$)。高 NLR 组肌酐清除率、肾小球滤过率明显低于低 NLR 组(均 $P < 0.05$)。

结论:MM 患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显低于健康人群, NLR、CD8⁺ 水平明显高于健康人群, 机体 NLR 水平与患者肾功能密切相关, 高 NLR 水平提示 MM 患者肾功能差。

Association between baseline Controlling Nutritional Status score and clinical outcomes of patients with multiple myeloma

Xin Zhou *、YAN LU、jun xia
Hematology Department

BACKGROUND: The Controlling Nutritional Status (CONUT) score, a novel immuno-nutritional index, was reported as a predictor of overall survival (OS) in some tumors. **OBJECTIVE:** We aimed to investigate the association between baseline CONUT Score and clinical outcomes in patients with multiple myeloma (MM).

METHODS: We performed a retrospective analysis of 245 patients with MM. The CONUT score was determined prior to therapy. **RESULTS:** Among the entire cohort, the complete remission rate was markedly higher in the low-CONUT (6-3) group compared to the mid-CONUT (4-9) group or high-CONUT (>9) group (44.1% vs 25.8%, $P=0.039$; 44.1% vs 12.5%, $P=0.002$). Patients with CONUT score > 9 had significant poor prognosis, and CONUT score 6-3 group showed better survival outcome than other groups in OS ($P<0.001$). Besides, we stratified the patients by combining International Staging System (ISS) stage and CONUT score in a model, and found that CONUT score could improve the prognostic impact of ISS stages on OS. In multivariate analysis, older age (> 70 years) and a high CONUT score (> 4) were independent prognostic risk factors for OS.

CONCLUSIONS: The CONUT score was a predictor of OS in MM patients especially in cases with both low ISS staging and CONUT score. The baseline CONUT score may be an early and practical indicator of the efficacy of anti-myeloma treatment.

多发性骨髓瘤并化脓性脑膜炎误诊为 多发性骨髓瘤中枢浸润 1 例

关朝阳 *

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 通过病例报道探讨多发性骨髓瘤合并化脓性脑膜炎(化脑)的临床特点,以减少误诊误治。

方法: 分析 1 例误诊为多发性骨髓瘤中枢浸润的化脑的临床资料。

结果: 患者 74 岁男性,多发性骨髓瘤病史 4 年余,脑梗塞病史 2 年余,1 年前始多发性骨髓瘤复发,进入临床试验,经过临床试验治疗后骨髓缓解,但髓外肋骨处病灶较前加重,退出临床试验。后给予伊沙佐米+地塞米松方案 3 周期化疗;末次伊沙佐米+地塞米松方案化疗期间出现重症肺炎,经过抗感染治疗后好转。后换用泊马度胺+地塞米松方案化疗 1 周期,患者髓外病灶有所缩小,但出现右侧颞部头痛伴右眼复视,在眼科门诊查头颅 CT 示右侧上颌窦炎,眼部检查未见明显异常,给予外用眼药水治疗效果不佳,后至神经内科就诊,查骨 ECT 示 1、右侧眼眶、左侧第 11 后肋、右侧第 9-10 后

肋、右侧第5前肋、T6椎体病变;2、双侧指间关节炎。磁共振3.0T头颅肿瘤功能示1.右侧额顶岛叶片状异常信号,考虑陈旧性脑梗死伴软化灶形成。2.双侧脑室旁白质慢性缺氧性改变(Fezaks I级);脑萎缩。3.右侧上颌窦及筛窦炎症,右眼内直肌及下直肌增粗、强化;患者拒绝行腰穿检查,考虑原发病中枢浸润可能性大;后转血液科治疗,行骨髓穿刺检查正常,球蛋白、血尿游离轻链正常;予行甲氨喋呤+兆珂+地塞米松化疗1周期,化疗期间右侧颞部头痛减轻,但复视未缓解并逐渐出现右眼失明,右侧颞部疼痛加重,无呕吐,无发热,无咳嗽、咳痰,无头昏、乏力,无肢体活动障碍等不适,在急诊间断地塞米松5-10mg治疗,头痛可短暂缓解,但右眼仍失明。查CT示肺部未见感染病灶,胸部诸骨及颅骨多发骨质密度减低,右侧顶叶颞叶脑梗塞伴软化灶形成。右侧上颌窦炎。副鼻窦横断位+冠状位CT平扫检查结论1.右侧上颌窦炎症。2.鼻中隔轻度右偏曲。3.颅面骨多发骨质密度不均匀减低。4.右侧顶颞叶软化灶可能。耳鼻咽喉内镜:双鼻腔粘膜充血,双下鼻甲肥大,鼻中隔偏曲,双侧中鼻道及鼻咽部未见明显新生物。行腰穿检查,脑脊液常规示脑脊液性状浑浊,体液白细胞计数 $3723.0 \times 10^6/L$,淋巴细胞比率3.3%,中性粒细胞比率96.7%,脑脊液球蛋白定性阳性。脑脊液涂片:中性杆状核粒细胞1%,中性分叶核粒细胞98%↑,单核细胞1%↓。脑脊液流式:未识别出免疫表型异常的浆细胞。脑脊液找新型隐球菌、墨汁染色找隐球菌阴性。脑脊液 γ 干扰素2.0pg/ml。脑脊液抗酸杆菌涂片阴性。脑脊液培养+药敏无细菌生长M。请感染科、神经内科、耳鼻咽喉科、眼科多学科会诊后修正诊断为化脓性脑膜炎。给予美平联合万古霉素抗感染、止痛、补液、营养支持等治疗,患者头痛逐渐减轻,但右眼仍为失明状态,后脑脊液NGS检出铜绿假单胞菌3618条、人疱疹病毒5型(CMV)8条;停用万古霉素,继续美平抗感染,此后复查脑脊液基本恢复正常,病情明显好转,予头孢他啶+环丙沙星巩固治疗。

结论:当多发性骨髓瘤未缓解状态出现与中枢相关症状时,即使没有发热,在排除脑血管意外的情况下,需要想到中枢感染可能,及时行腰穿脑脊液常规、生化、病原学、NGS等检查,以明确感染性质,减少误诊误治。

免疫球蛋白异常升高为首诊的IgG4相关性 疾病并发卵巢恶性肿瘤1例

邵晓雁*、周迪、周荣富、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:回顾一例以免疫球蛋白异常升高为首表现的IgG4相关性疾病,并发卵巢恶性肿瘤病例。

方法:患者,女性,73岁。患者有慢性肾炎病史,查免疫球蛋白示:IgA:1.95g/L,IgG:51.3g/L,IgM:0.766g/L,ANA、SSA阳性,腮腺造影:符合SS,因IgG异常增高入院,查免疫固定电泳多克隆免疫球蛋白,IgG4 2970mg/L,骨髓细胞学提示骨髓增生活跃,粒红巨核三系均增生活跃,浆细胞比例升高占4.5%;骨髓流式提示未识别出免疫表型异常的浆细胞、成熟B细胞淋巴瘤细胞。PET-CT:1.食管旁、左第11后肋周、膈脚后、腹盆腔、腹膜后、双侧腰大肌肌间隙、左腹股沟及左盆底肌间隙多发大小不等淋巴结,葡萄糖代谢显著增高,考虑血液系统疾病(淋巴瘤?)多发累及可能大。行腹股沟淋巴结彩超下穿刺,初步报告提示条索样淋巴结内见异型上皮样细胞巢团生长,组织学倾向转移性低分化癌,完善免疫组化后示转移性低分化腺癌,以卵巢、子宫等女性生殖道来源可能性大,免疫组化:癌细胞表达CK(+),CK7(+),CK20(-),Villin(-),Ki67(80%+),GATA3(-),PAX8(+++),TTF-1(-),CK5/6(-),CK8/18(+++)。补充免疫组化:WT1(++),P53(+++)。腹部增强CT右侧附件区及子宫区子宫直肠陷占位,考虑卵巢来源恶性肿瘤可能。肿瘤科会诊后诊断为卵巢恶

性肿瘤卵巢浆液性癌,IV期。目前该患者在肿瘤科进一步化疗。

结果:以首发免疫球蛋白升高为主要表现的,诊断考虑 IgG4 相关性疾病,进一步病理提示合并卵巢恶性肿瘤。

结论:IgG4-RD 常有多克隆高丙种球蛋白血症,IgG4 相关性疾病是一类以血清 IgG4 水平升高和 IgG4 阳性浆细胞浸润器官为特征的自身免疫性疾病,然而,该两种特点并无特异性,亦可见于肿瘤和其他结缔组织疾病,因此临床上难以鉴别,容易造成误诊。因此,在诊断 IgG4 相关性疾病时,应充分评估症状、血清学指标以及病理结果,避免误诊。

Cancer cell and Platelet cell Biomimetic Nanoparticles for Targeted Delivery of Proteasome Inhibitor bortezomib to Multiple Myeloma

Guangtao Gao *, Mengkun Fang, Xiaoqing Dong, Yiran Fang, Ruoyi Wang, Peipei Xu, Bing Chen

Hematology Department of the Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu Province, China

Bortezomib(BTZ) provides one of the best treatments for multiple myeloma(MM) though its benefits are controversial owing to a low cancer-specificity and concomitant treatment-related toxic effects. Here, we report on targeted BTZ therapy of MM in vivo by poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles(PLGA) coated with multiple myeloma membranes and platelet membranes(PM) encapsulating BTZ(PM/BTZNPs). PM/BTZNPs encapsulating 7 wt% BTZ is small, robust and easy to fabricate. Of note, the coating markedly augments the uptake and anticancer activity of BTZ in multiple myeloma cells. PM/BTZNPs displays a remarkable targeting ability to orthotopic LP-1 MM, causing depleted bone damage and striking survival benefits compared to nontargeted BTZ. Overall, PM/BTZNPs, as a simple and intelligent nanotherapeutic, demonstrates high potential for clinical translation.

Molecular characteristics and clinical significance of circulating plasma cells in multiple myeloma

Yuan Xia *, Run Zhang, Yuanyuan Jin, Qinglin Shi, Yujie Wu, Jianyong Li, Lijuan Chen

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital

Objective:Clonal plasma cells can be detected in the peripheral blood of most patients with multiple myeloma(MM), and previous studies have shown an association between circulating plasma cells(CPC) and prognosis. However, the significance of CPC for response assessment and prognosis prediction as well as the mechanism underlying CPC formation in Chinese population has not been fully elucidated. This study aimed to investigate the molecular characteristics and clinical significance of CPC in Chinese patients with multiple myeloma.

Methods:Patients with newly diagnosed MM admitted to the First Affiliated Hospital of Nan-

jing Medical University were enrolled in the study. Clinical data were extracted from medical records. Multi-parameter flow cytometry(MFC) was used for quantifying the CPC and next-generation sequencing(NGS) technology were applied for screening the mutational landscape regarding the CPC level. The clinical, prognostic and molecular features of patients with different CPC levels were analyzed. GO and KEGG enrichment were performed to identify the underlying biological function of genes.

Results: We demonstrated that CPC quantification could effectively mirror the tumor load, and $CPC \geq 0.105\%$ at diagnosis or detectable CPC after therapy indicates poor treatment response and adverse outcome, and it is verified that the introduction of CPC level into the R-ISS system enables a more accurate risk stratification. We also noticed an elevated percentage of light-chain MM in patients with high CPC. Mutational landscape revealed that TP53 mutations and pathways involving chromatin or chromosome regulation and adhesion may be potential mechanisms accounting for CPC formation.

Conclusion: Accordingly, the detection of CPC by MFC may provide a less-invasive and reliable approach for risk stratification and disease monitoring in Chinese population.

低 T3 综合征对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响

张珏*、张丽娜、夏园、金媛媛、沈旭星、陈丽娟
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:探讨低 T3 综合征(LT3S)与初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者的预后相关性。

方法:回顾性分析 2009 年 07 月至 2020 年 12 月江苏省人民医院血液科诊治的 NDMM 患者 211 例,所有患者均进行了甲状腺功能检查以评估是否合并 LT3S。分析 LT3S 与临床特征的关联及对预后的影响。

结果:211 例患者中男性 119 例、女性 92 例,中位年龄 60(33-86)岁。与 T3 水平正常的患者相比,LT3S 组患者初诊时 β_2 -微球蛋白、C-反应蛋白和肌酐水平明显升高(P 值分别为 <0.001 、 <0.001 、 <0.001),血红蛋白、血小板和血清白蛋白水平显著降低(P 值分别为 <0.001 、 $=0.018$ 、 <0.001)。LT3S 组的 NDMM 患者较非 LT3S 组具有更短的中位无进展生存期(PFS)(16 个月 vs. 30 个月, $P=0.0032$)和总生存期(OS)(57 个月 vs. 75 个月, $P=0.0035$)。在多因素分析中,LT3S 是预测 PFS($HR=2.114$;95% CI:1.271-3.516, $P=0.004$)和 OS($HR=2.231$;95% CI:1.088-4.577, $P=0.029$)的独立不良预后因素。

结论:低 T3 综合征是初诊多发性骨髓瘤的独立不良预后预测因子。

多发性骨髓瘤驱动基因的筛选

李炳宗*、苏琪、庄文卓
苏州大学附属第二医院

目的:鉴定并比较不同测序方案中多发性骨髓瘤潜在的驱动基因,为探讨多发性骨髓瘤的发生机

制提供研究基础。

方法:选择两套数据,一套数据为本院 84 例多发性骨髓瘤患者的基因组靶向突变测序数据,另一套数据从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库下载 205 例多发性骨髓瘤全基因组测序数据。在 R4.1.0 环境下,利用驱动基因识别算法对多发性骨髓瘤的潜在驱动基因进行挖掘,分析并比较两套数据筛选出的驱动基因及具体突变信息。

结果:NRAS、KRAS、TP53、IDH1 为两套数据共同识别出的驱动基因。两套数据中突变基因在 NOTCH、RTK-RAS、Cell-Cycle、TP53、MYC 及 WNT 通路均有富集。显著突变的 NRAS、KRAS、TP53 和 IDH1 在两套数据中发生突变的位点无显著性差异。另外,通过靶向突变测序方法,鉴定出多发性骨髓瘤新的驱动基因:CBL、BCOR 和 DNMT3A。

结论:通过本研究,我们获得了多发性骨髓瘤可能的驱动基因,有助于从基因分子层面揭示多发性骨髓瘤发生发展机制。

Multiple myeloma with high expression of SLC7A11 is sensitive to erastin-induced ferroptosis

Wenzhuo Zhuang*, Bingzong Li

Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University

Ferroptosis, a nonapoptotic form of cell death marked by iron-dependent peroxidation of phospholipids, is associated with the occurrence and progression of tumors. Erastin, a selective inhibitor of the cystine/glutamate transporter system Xc⁻, can induce the ferroptosis of cancer cells. Multiple myeloma (MM) has been reported to be insensitive to erastin-induced ferroptosis. However, we found the erastin sensitivity of different MM cells varied widely. Specifically, SLC7A11 abundance determined the sensitivity of MM cells to erastin-induced ferroptosis. MM cells expressing a high SLC7A11 level were more sensitive to erastin-induced ferroptosis than cells expressing a low level of SLC7A11. Moreover, the expression of SLC7A11 gradually increased with the progression of plasma cell dyscrasias. Survival analysis indicated that high levels of SLC7A11 predicted a poor prognosis for MM patients. Knocking down SLC7A11 expression significantly inhibited the proliferation of MM cells and induced ferroptotic cell death. Additionally, we revealed that the long noncoding RNA (lncRNA) SLC7A11-AS1 was a critical regulatory factor of SLC7A11 expression. SLC7A11-AS1 overexpression diminished SLC7A11 levels, leading to the ferroptosis of MM cells. In summary, our data show that heterogeneous SLC7A11 expression affects MM cell sensitivity to ferroptosis, suggesting a potential individualized therapeutic strategy for MM.

Anwulignan is a Potent Therapeutic Agent Against Multiple Myeloma

Xinyun Zhang*、Wenzhuo Zhuang、Bingzong Li

Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose: Anwulignan is a monomer compound of the Chinese traditional medicine Schisandra sphenanthera lignans. The goal of this study was to provide a basis for the treatment of multiple myeloma with the natural product anwulignan, clarify its mechanism of action, and explore novel combination treatment options for the treatment of MM.

Methods:

1. In vitro, the IC₅₀ of four MM cell lines to anwulignan was detected to determine the inhibitory effect of anwulignan on MM cells. Cell cycle distribution and apoptosis were detected after the treatment of anwulignan in MM cells. In vivo, orthotopic MM xenograft models were established to evaluate the anti-myeloma effect of anwulignan.

2. To identify the mechanism and targets underlying the inhibitory anwulignan activity, we performed a high-throughput proteomics platform to screen the potential targets of anwulignan. We synthesized biotinylated anwulignan to label anwulignan. MM.1S cell lysates were incubated with biotin-anwulignan or free biotin, and the mixtures were precipitated with streptavidin-coated agarose beads, followed by gel electrophoresis and silver staining. Only one band was clearly precipitated by biotin-anwulignan but not by free biotin. The differential band was prepared for LC-MS/MS analysis. Cluster analysis was used to screen out the preferred binding partners of anwulignan.

3. To insight into the binding mode between anwulignan and target protein, various simulation techniques were carried out, including molecular docking, conventional molecular dynamics simulation and Gaussian accelerated molecular dynamics simulation. The surface plasmon resonance (SPR) biosensor method and DARTS were used to verify the interactions of anwulignan-binding proteins. Biotinylated protein interaction pull-down assay was used to verify the binding of anwulignan to the target protein.

4. The value of the target gene in the tumorigenesis, progression and prognosis of MM was evaluated in the dataset derived from Gene Expression Omnibus (GEO) database. To prove the role of target protein in the anti-tumor effect of anwulignan, RNAi and CRISPR/Cas9 methods were used to knock out the target protein in MM cells, and the cytotoxicity of anwulignan to target protein knock-out cells was detected.

5. The cytotoxicity of bortezomib and carfilzomib combined with anwulignan on multiple myeloma cells was tested, and the combination index was calculated. In vivo, an orthotopic MM xenograft model was established to verify the effect of anwulignan combined with protease inhibitors in the treatment of multiple myeloma.

Results:

1. CCK8 assays showed that the IC₅₀ values were 38.29 μM, 51.09 μM, 70.61 μM and 87.16 μM at 72 8136 A05 LP-1, ARH-77, U266, and MM.1S cells, respectively. Anwulignan treatment in-

duced cell cycle arrest at the G1 phase and cell apoptosis in multiple myeloma cells. Bioluminescent imaging results revealed a dramatic reduction of tumor burden in mice that received anwulignan treatment. Treatment with anwulignan prolonged the overall survival of mice without significant toxicity.

2. High-throughput proteomics platform detected a series of candidate proteins that may bind to anwulignan. Cluster analysis was performed using STRING software and showed that anwulignan preferably binds to NPM1(Nucleophosmin 1) proteins.

3. Molecular docking and simulation study showed a high distribution of both docking scores and MM/ GBSA(molecular mechanics/generalized born/surface area) scores between NPM1 and anwulignan, suggesting that anwulignan may bind to domains of NPM1. The biotinylated protein interaction pull-down assay was performed and the results showed that anwulignan binds to NPM1 protein in MM cells.

4. NPM1 expression was significantly increased in CD138+ cells from MM patients compared to those from HD. NPM1 levels appeared a progressive increase in the progression of plasma cell dyscrasias. Kaplan-Meier analysis showed that high NPM1 expression in CD138+ MM cells was associated with poor OS($p=0.0164$). Silencing of NPM1 expression inhibited the proliferation of MM cells.

5. The combination index of anwulignan and either bortezomib or carfilzomib was far below 1.0, indicating a synergistic effect of the combination. In vivo, monotherapy with either anwulignan, bortezomib or carfilzomib was able to retard tumor growth, but the effect was more pronounced in combination.

Conclusion:Our findings proved that anwulignan exhibited a significant anti-tumor effect on MM. Anwulignan induced cell cycle arrest in the G1 phase and apoptosis in vitro, and decreased tumor burden in vivo. NPM1 was identified as the target protein that binds to anwulignan, elucidating the mechanism of action of anwulignan. Anwulignan combined with proteasome inhibitors effectively inhibited the proliferation of MM. Anwulignan is expected to be used as an anti-tumor agent for clinical application in the management of multiple myeloma, improving the existing therapeutic strategies.

· 淋巴瘤的诊断与治疗 ·

原发性睾丸淋巴瘤的临床特征及预后评分系统的建立

蒋钰雯*、郭丹、黄春群、卢金凤、范洪明、黄红铭

南通大学附属医院

背景:原发性睾丸淋巴瘤(PTL)在淋巴瘤中较为罕见,近年来有关 PTL 预后的研究较少。为准确判断 PTL 患者的预后,本研究旨在分析 PTL 的临床特征,探讨影响预后的可能因素。

方法:我们收集了 89 例 PTL 患者的临床资料,并对其临床特征进行了回顾性分析。采用 log-rank 检验及 Cox 多因素回归模型分析患者的预后生存情况并建立预后评分系统。

结果:本研究收集的患者资料中,病理类型以弥漫性大 B 细胞淋巴瘤为主(94.38%)。单因素分析结果显示,年龄、IPI 评分、是否有结外器官受累、CD5 表达与 PTL 患者总生存期(OS)有关($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、IPI3~5分、CD5(+)表达是 PTL 患者的独立预后因素($P < 0.05$)。根据多变量分析的结果,我们进一步建立了预后评分系统并绘制 K-M 曲线,发现高危型 PTL 患者的 OS 最短,差异有统计学意义($P = 0.000$)。

结论:年龄、CD5 表达水平、IPI 积分可作为 PTL 独立预后因素,由此建立的预后评分系统的建立对 PTL 患者预后生存的有一定评估价值。

伴有单克隆免疫球蛋白血症的初诊淋巴瘤患者 临床特征分析

范洪明*、洪乐旻、郭丹、黄春群、卢金凤、卢玲、蒋钰雯、黄红铭

南通大学附属医院

目的:探讨伴单克隆免疫球蛋白血症的初诊淋巴瘤(lymphoma)患者临床特征分析,为临床预后评估提供依据。

方法:回顾性分析 2013 年 11 月至 2021 年 10 月南通大学附属医院的 117 例初诊 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者的临床与病理资料,根据血清免疫固定电泳(sIFE)结果分为单克隆免疫球蛋白血症(McIg 血症)阳性组(39 例)和阴性组(78 例),对其临床特点、治疗方案、实验室检查结果进行统计学分析。

结果:117 例 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中,伴 McIg 血症患者共 39 例,男性居多(男:女=2.9:1),中位发病年龄 63 岁(46—84 岁),其中 IgM 亚型 25 例(64.1%),IgG 型 10 例(25.6%),IgA 型 4 例(10.3%),以 IgM- κ 最为多见,Ann Arbor 分期多为 III、IV 期,多数患者存在骨髓浸润,以惰性淋巴瘤为主,其中边缘区淋巴瘤有 13 例。合并 McIg 血症的边缘区淋巴瘤,男性为主,中位年龄 63 岁(46—82 岁),M 蛋白阳性患者最常见的类型为 IgM- κ 。其中 IgM 亚型 8 例(61.5%),IgG 型 3 例(23.1%),IgA 型 2 例(15.4%)。单克隆免疫球蛋白阳性组和阴性组两组间比较,白细胞($P = 0.032$)、血红蛋白($P = 0.016$)、球蛋白($P < 0.001$)、白蛋白($P = 0.001$)及 Cys-c($P = 0.017$)具有差异性。M 蛋白阳性的边缘区淋巴瘤两组间比较,发现球蛋白($P = 0.003$)、白蛋白($P = 0.014$)存在显著

差异。伴 McIg 血症的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中位生存时间较阴性患者缩短,但不同类型 M 蛋白生存期无统计学差异,McIg 血症是影响 B-NHL 患者的 OS 的因素。

结论:不同病理类型 B 细胞非霍奇金淋巴瘤伴 McIg 血症患者临床特点相似,但长期生存率和预后影响因素不同。本研究提示 McIg 血症在 B-NHL 患者的临床评估中具有一定价值。

Nomograms for predicting overall survival and disease-specific survival of adult patients with primary ocular adnexal lymphomas: a SEER database retrospective analysis

Jie He*、Huihui Li、Xihui Xu、Bing Chen、Jingyan Xu

Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School

Purpose: Primary ocular adnexal lymphomas (POALs) account for a small proportion of all lymphomas, which are usually present in the orbit, conjunctiva, lacrimal glands, and eyelids. This study intended to 1) investigate the clinical features and prognostic outcome of POALs and 2) establish nomograms to predict the survival of POALs.

Methods: 3864 POALs patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database were enrolled. Multivariate analysis was performed to explore independent prognostic factors, and nomograms were established to predict overall and disease-specific survival. Predictive performance was assessed by concordance index, receiver operating characteristic methodology, and calibration curves.

Results: The median follow-up period of 3864 patients was 70 months, the median overall survival (OS) was 163 months, and the median disease-specific survival (DSS) had not been reached. The 1-, 5-, and 10-year OS rates were 93.8%, 77.0%, and 59.4%, while the 1-, 5-, and 10-year DSS rates were 96.6%, 90.1%, and 83.8%. Multivariate analysis suggested that subtype, age, primary site, stage, and radiation treatment were independent predictors for OS and DSS. Furthermore, laterality was of independent significance for DSS. All of these factors were performed to build the predictive nomograms, which showed good performance with a high discriminant and accurate degree.

Conclusion: The proposed nomograms resulted in a more accurate prognostic prediction for POALs patients. Hence, these nomograms could be used to identify high-risk patients and improve their prognosis.

弥漫大 B 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤重叠发生两例

贺白*、李枫、王飞、曹阳、郭嫣婷、董伟民、林艳、谢小宝、顾伟英

常州市第一人民医院

目的: B 细胞淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤重叠发生非常罕见, 本文报道弥漫大 B 细胞淋巴瘤和外周 T

细胞淋巴瘤重叠发生的临床特点。

方法:回顾分析两例弥漫大 B 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤重叠发生的临床资料。

结果:1、患者,女性,58岁,已婚。2016年8月左乳肿块切除术后病理检查示:左乳弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,大小 3.5 × 2.3cm,免疫组化:AE1/AE3(-),CD20(+),CD3(-),Ki67(>90%+),MPO(-),CD79? (+),Bcl-6(+),Bcl-2(+),CD10(-),CyclinD1(-),MUM1(-),c-Myc(60%3+),CD5(-),CD21(-),CD30(-)。诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Ⅲ期 A 组,ECOG 评分 0 分,IPI 评分 1 分,aaIPI 评分 1 分)。标准 RCHOP 方案 6 次,R 维持 2 次,患者完全缓解。2018 年 8 月复发,R2-GDP 方案化疗 4 次,再次达完全缓解,来那度胺维持治疗。2021-06-01 复查淋巴结 B 超:右侧颈部淋巴结肿大,腹膜后淋巴结肿大,建议进一步检查。右侧颈部淋巴结组织学活检示:免疫组化 I2021-2413:CD20(-),CD3(+),Bcl-6(-),Bcl-2(-),CD10(-),MUM1(+),c-Myc(60%+),Ki67(80%+),PAX-5(-),CD30(+),ALK 1A41H7(-),EMA(-);右颈部 T 细胞淋巴瘤,倾向间变性大细胞淋巴瘤,ALK(-)。根据 PET-CT 等影像学表现诊断间变大 T 细胞淋巴瘤(ALK 阴性,Ⅲ期 A 组,IPI 评分 1 分,aaIPI 评分 1 分)。2021.06.24 采用硼替佐米+Gemox 方案治疗(硼替佐米 2mg d1,4,8,11,吉西他滨 1.6g d1,奥沙利铂 150mg d1),住院期间两次骨髓穿刺,支持间变大细胞淋巴瘤骨髓累及伴骨髓坏死,给予口服西达苯胺靶向治疗及阿扎胞苷化疗治疗淋巴瘤,化疗期间发热及骨痛有所缓解,但持续血细胞低下,给予粒细胞集落刺激因子、血小板生长因子皮下注射及成分输血,同时积极抗感染支持治疗,于 2022 年 10 月死亡,第二淋巴瘤后生存 6 月。2、患者,男,54 岁,已婚。2020 年 9 月扁桃体取活检,病理回示:(右扁桃体)恶性肿瘤,肿瘤细胞免疫组化示:LCA(++) ,CD20(++),CD79a(+),CD3(背景+),CD45RO(背景+),CK5/6(-),CKpan(-),Ki67(+,约 60%),P16(-),Bcl-2(-),Bcl-6(-),CD10(-),MUM1(+),Cyclin D1(-),c-Myc(5%+)。结合 PET-CT 等检查考虑为弥漫大 B 细胞淋巴瘤非生发中心型Ⅲ期 A 组,IPI 评分 1 分,ECOG 评分 0 分。2020 年 10 月开始予 R2-CHOP 方案化疗 6 疗程达完全缓解。2021 年 6 月 CT 提示腹股沟淋巴结增大,07-01 再次行左侧腹股沟淋巴结穿刺活检,结果回报:符合外周 T 细胞淋巴瘤,非特指;CD20-,CD3+,CD5-/+,CD21-,Ki67 70%,EBER-,CD79a-,CD4+,CD8-,CD30-,CD56-,CD10-,Bcl-6-,PD1-。FISH:TP53 出现缺失现象,缺失比例 50%。患者排除禁忌后于 07-29 行 VP16(VP16 2.8gd0)方案动员自体造血干细胞,08 月 11 日 10:20 开始采集自体外周血造血干细胞,2021-08-28 予西达本胺联合阿扎胞苷联合 CHOP 方案治疗,具体:阿扎胞苷 100mg d1-7,西达本胺 30mg Biw,CHOP d8-12。2021.11.02 起予 BEAM 方案预处理自体造血干细胞移植。目前移植术后 4 月,疗效评价处于完全缓解状态。

结论:弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗继发外周 T 细胞淋巴瘤罕见,选择临床试验方案治疗为主,疗效差。

伴单克隆 IgM 增高的淋巴结边缘区淋巴瘤一例并文献复习

蔡伟欣*、周美玲、舒凌、王玲玲、卢锦波、程月新

盐城市第一人民医院

目的:探讨伴单克隆 IgM 增高的淋巴结边缘区淋巴瘤(NMZL)的临床病理特征及诊断、鉴别诊断和治疗方法。

方法:回顾性报道江苏省盐城市第一人民医院诊治的一例伴单克隆 IgM 增高的 NMZL 患者的临床资料,并结合相关文献进行分析。

结果:患者女性,57岁,因“全身乏力2月,左侧肋骨疼痛15天”入院。查体:轻度贫血貌,皮肤黏膜(-),浅表淋巴结不肿大,胸骨无压痛,心肺查体阴性,腹软,肝脾未触及。血检:血红蛋白(Hb)107g/L,血小板(Plt)60×10⁹/L,清蛋白47g/L,球蛋白47.5g/L,HbeAb(+),HbcAb(+),余均为(-)。丙型肝炎抗体(-),自身抗体(-)。免疫球蛋白:IgM 18.2g/L,IgG 18.5g/L,IgA 1.94g/L。血清免疫固定电泳示IgM-κ型M蛋白血症。腹部增强CT检查:右侧腹膜后及右侧髂血管旁、腹膜外多发肿大淋巴结,最大者2.2cm×1.9cm。PET/CT:右侧腹膜后及右侧髂血管周围异常信号,考虑肿大淋巴结(SUV_{max}4.0);全身多发淋巴结轻度肿大。骨髓形态学检查见少量浆细胞样淋巴细胞;流式见淋巴细胞占有核细胞31.5%,其中CD19+细胞占20.6%,主要表达HLA-DR、CD11c、CD19、CD20、CD22、κκ、κ,部分表达CD25,为单克隆B细胞;CD45dimCD38+的浆细胞约占占有核细胞的0.1%,为κκ、κλ多克隆表达;骨髓活组织检查和免疫组织化学检测提示B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL);骨髓基因检测MYD88 L265P和CXCR4均阴性。2020年7月17日全麻下行腹膜后淋巴结穿刺活组织术,术后病理示:边缘区淋巴瘤(成熟小B类,倾向NMZL),免疫组化:CD3、CD5、CD138、κ、λ、CD10、CyclinD1阴性,CD20、Pax-5、CD23(FDC)、bcl-2阳性,Ki67增殖指数<5%。诊断为伴单克隆IgM增高的NMZL。2020年7月29日至2021年1月8日予减低剂量的CHOP方案化疗8疗程,8疗程后复查颈胸腹CT示全身肿大淋巴结均进一步缩小,脾大小正常。血清IgM正常。疾病达部分缓解(PR)。后续予沙利度胺维持治疗,病情稳定中。

结论:伴单克隆IgM增高的NMZL较为罕见,诊断时应注意和华氏巨球蛋白血症(WM)、其他惰性B细胞淋巴瘤相鉴别。目前尚无标准治疗方案,遵循个体化治疗原则可改善患者预后。

Toll样受体8在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的表达及临床意义

蔡伟欣*、周美玲、舒凌、王玲玲、苗雨青、徐浩、程月新

盐城市第一人民医院

目的:探讨Toll样受体8(TLR8)在弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的表达及其与患者临床病理特征和预后的相关性。

方法:采用Oncomine数据库分析TLR8 mRNA在DLBCL肿瘤组织与正常淋巴细胞中的差异化表达,并进一步在GEO数据库的两个独立子集GSE 25638与32018中进行验证TLR8 mRNA表达情况。通过K-M曲线分析OSDLBCL在线生存数据库中TLR8 mRNA相对表达水平与DLBCL患者总生存(OS)及无进展生存(PFS)的相关性。采用GSEA软件通过基因本体生物过程(GO_BP)富集分析与TLR8表达相关的信号通路。通过TIMER在线工具网站分析TLR8 mRNA表达与肿瘤免疫细胞浸润程度及免疫检查点相关分子表达的关系。选择2020年6月至2021年6月盐城市第一人民医院53例接受淋巴结活组织检查的DLBCL患者,采用免疫组织化学法检测TLR8蛋白表达情况及其与患者临床病理特征的关系。

结果:Oncomine数据库与GEO数据库中两组数据集分析显示DLBCL或活化B细胞型(ABC)DLBCL患者肿瘤组织中的TLR8 mRNA相对表达水平均高于正常淋巴细胞(均 $p < 0.01$)。OSDLBCL在线分析结果提示高表达TLR8 mRNA的DLBCL患者在随访200个月以上的时间里OS(HR 1.60, 95%CI:1.08~2.38, $p = 0.020$)与PFS(HR 1.71, 95%CI:1.18~2.46, $p = 0.004$)均较TLR8 mRNA低表达患者下降。GO_BP功能富集分析发现TLR8表达水平与免疫反应、细胞因子代谢及DNA损伤监测的功能异常有关。TIMER在线分析结果显示在免疫微环境中,TLR8 mRNA表

达水平与中性粒细胞的浸润(Pearson's $r=0.782$, $p=2.85E-05$)及树突状细胞(Pearson's $r=0.553$, $p=9.34E-03$)的浸润程度呈现正相关的关系。TIMER 数据库进一步分析得出 TLR8 mRNA 与 DLBCL 患者的肿瘤免疫微环境中抑制性免疫分子标志物,如 HAVCR2(Pearson's $r=0.851$, $p=1.90E-12$), LAG3(Pearson's $r=0.638$, $p=7.14E-06$), CD274(Pearson's $r=0.755$, $p=2.67E-09$), TIGIT(Pearson's $r=0.326$, $p=3.72E-02$), C10ORF54(Pearson's $r=0.340$, $p=2.94E-02$)的表达正相关。本院 53 例确诊 DLBCL 患者免疫组化示,TLR8 蛋白低表达 29 例(54.7%)、高表达 24 例(45.3%),两组 TLR8 蛋白阳性细胞百分比差异具有统计学意义(低表达组: 0.21 ± 0.011 , 高表达组: 0.55 ± 0.026 , $t=12.71$, $p<0.001$)。相对于低表达组,高表达 TLR8 组的血清 LDH(31% vs 75%, $p=0.001$)、 $\beta 2$ MG(27% vs 70%, $p=0.002$)升高的患者比例显著增加,差异具有统计学意义。而性别($p=0.328$),年龄($p=0.782$),Ann-Arbor 分期($p=0.621$),ECOG 评分($p=0.709$),结外累及数目($p=0.930$)与 IPI 评分($p=0.728$)在两组间无明显统计学差异。

结论:TLR8 mRNA 和蛋白在 DLBCL 中表达升高,且高表达的 TLR8 参与促进 DLBCL 的发生、发展,可能是判断 DLBCL 预后的有效标志物。

地西他滨在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用及其机制研究

张琳琳*、苗雨青

盐城市第一人民医院

目的:1. 明确去甲基化药物地西他滨联合利妥昔单抗在弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞中的作用;2. 通过细胞及动物实验从体内外探讨去甲基化药物地西他滨在化疗增敏过程中的分子机制。

方法:1. 数据库分析 DLBCL 的 DNA 甲基化改变情况、甲基化对 DLBCL 患者生存的影响、收集去甲基化药物治疗过程中可能引起改变的目的分子或相关信号通路;

2. 应用地西他滨单用或联合利妥昔单抗刺激 DLBCL 细胞 U2932 及 SU-DHL-4,检测细胞的增殖、周期、凋亡等情况;

3. WB、PCR 等方法检测目的分子及信号通路在 DLBCL 细胞(药物刺激前后)中的改变;

4. 构建裸鼠皮下成瘤模型,观察药物治疗前后肿瘤变化情况,取瘤组织行 WB、PCR、免疫组化等检测相关目的分子表达情况;

5. 收集临床样本,检测目的分子表达情况,分析其表达与患者临床特征及预后相关性。

结果:1. 淋巴瘤细胞甲基化与正常 B 细胞差异显著,同时,甲基化模式差异越大,患者的存活率越差。2. 地西他滨、利妥昔单抗单用及联合用药对弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞的增殖有显著的抑制作用,联合地西他滨及利妥昔单抗明显调节细胞周期阻滞,诱导细胞凋亡,且联合用药具有协同作用。3. 地西他滨处理弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞可诱导 CD20 表达并使淋巴瘤细胞对利妥昔单抗增敏。4. 构建裸鼠皮下成瘤模型,观察单一及联合药物治疗前后肿瘤变化情况,结果显示,地西他滨联合利妥昔单抗对小鼠皮下肿瘤有显著的抑制生长作用。

讨论:我们的研究表明地西他滨联合利妥昔单抗可能是治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的有效治疗方案,但这仍需要在多个临床试验中进行验证。我们的研究表明地西他滨对甲基转移酶的抑制上调了 CD20 表达,克服了利妥昔单抗诱导的 CD20 的下降。因此,地西他滨与利妥昔单抗的组合可能是治疗对 R-CHOP 不耐受或对利妥昔单抗反应差的复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的有效方案。

基于血小板膜包裹的纳米载药体系增强 抗肿瘤免疫应答的作用研究

左华芹*、谢晓艳、钱玲玲、管俊、何斌、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的:肿瘤组织内髓源性抑制细胞(MDSC)是肿瘤免疫抑制微环境的关键细胞,与淋巴瘤难治愈发密切相关,但现有的针对 MDSC 的药物靶向性差、副作用明显。本研究用血小板膜(PM)包裹携载阿霉素(DOX)和吉西他滨(GEM)的 PLGA 纳米粒子,构建一种可选择性清除瘤内 MDSC 以解除肿瘤免疫抑制、并诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡来协同增强抗肿瘤免疫应答的新型载药体系(PM-PLGA-DOX/GEM)。

方法:利用 TEM、HPLC、DLS 等手段对载药体系进行表征,不断优化反应条件,制备稳定性好、载药量高的 PM-PLGA-DOX/GEM 新型载药体系。通过 CCK-8、流式、免疫荧光、ELISA 等检测淋巴瘤细胞 EL-4 免疫原性死亡水平和 MDSC 活性及功能抑制情况。用 HPLC 测定载药体系在淋巴瘤荷瘤小鼠体内药物组织分布情况,通过检测荷瘤小鼠肿瘤体积变化和肿瘤组织 HE 染色、Ki67 和 TUNEL 等,评价载药体系体内疗效。通过免疫荧光检测经不同处理后小鼠瘤内 MDSC 以及效应 T 细胞水平,综合评价 PM-PLGA-DOX/GEM 能否有效逆转免疫抑制、增强机体抗肿瘤免疫应答。检测载药体系对正常组织的毒性,评价其安全性。

结果:构建的 PM-PLGA-DOX/GEM 载药体系呈均匀分散的球形,具有合适的尺寸(直径约 180nm),在类似生理环境下可保持良好的稳定性。该体系对 DOX 和 GEM 的包封率分别为 $79.16 \pm 0.35\%$ 、 $75.43 \pm 0.48\%$,具有较高的包封率。PM-PLGA-DOX/GEM 能有效增加 EL-4 细胞免疫原性死亡相关蛋白 CRT 和 HMGB1 的表达($P < 0.05$),能显著杀伤 MDSC 并下调其 IL-10、TGF- β 等功能相关细胞因子的分泌,从而逆转其对效应 T 细胞的抑制作用。PM 包裹的纳米载药体系在肿瘤组织中的药物浓度约为 PLGA-DOX/GEM 的 2 倍,显著提高了载药体系的肿瘤靶向性。经 PM-PLGA-DOX/GEM 处理的淋巴瘤荷瘤小鼠的瘤体积较其他各组均有明显缩小,肿瘤组织凋亡水平显著增加,而增殖能力显著下降($P < 0.05$)。PM-PLGA-DOX/GEM 处理后的小鼠瘤内 MDSC 数量明显减少,CD8+T 细胞数量较其他各组明显增高($P < 0.05$)。和对照组相比,PM-PLGA-DOX/GEM 不引起正常组织发生病理改变,对主要脏器功能无影响($P > 0.05$)。

讨论:实验成功制备了 PM-PLGA-DOX/GEM 载药体系,该载药体系具有较高的载药率及良好的稳定性和靶向性,可诱导淋巴瘤细胞免疫原性死亡并选择性清除瘤内 MDSC,从而解除肿瘤免疫抑制,协同增强抗肿瘤免疫应答,有望为淋巴瘤治疗提供新策略。

改良 SMILE 方案治疗儿童 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤 8 例疗效安全性分析

李健*、戎留成、薛瑶、王娅萍、孙晓燕、郭雪梅、王永初、林如峰、周莉、
黄婕、芮瑶瑶、吴鹏、陆勤、何璐璐、陆世丰、方拥军
南京儿童医院

目的:回顾性分析改良 SMILE 方案(mSMILE)治疗儿童 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤的安全性和疗效。

方法:纳入 8 例于 2017-07 月-2020 年 05 月在南京医科大学附属南京儿童医院血液科接受 mSMILE 方案治疗的儿童 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤患者。收集患儿临床资料及治疗随访资料,分析其临床疗效及不良反应。

结果:8 例患儿中男性 3 例,女性 5 例,中位年龄为 4.5 岁。单纯 T 细胞淋巴瘤 6 例,NK-T 细胞淋巴瘤 2 例。临床分期 II~III 期 2 例,IV 期 6 例。8 例患儿病初均伴有噬血细胞综合征表现,2 例合并明显淋巴结肿大,4 例伴骨髓累及。所有患儿病初 LDH 值均升高,平均值为 1165u/l。血浆 EBV-DNA 定量均阳性,平均值为 2.3E+5。TCR 重排均阳性。8 例患儿平均接受 3.6 疗程 mSMILE 方案化疗,3 例于化疗后接受造血干细胞移植巩固治疗(自体 2 例,异基因 1 例)。疗效评估其中 6 例达完全缓解,1 例部分缓解,1 例未缓解,完全缓解率达 75%,总有效率 87.5%。中位随访 30 个月,3 年 OS 达 85%。III~IV 及血液学毒性较为常见,非血液学不良反应主要为感染及口腔黏膜炎,经积极抗感染治疗均好转。

结论:mSMILE 方案治疗儿童 EBV 相关 T/NK 淋巴瘤安全有效,值得进一步推广研究。

原发中枢神经系统淋巴瘤相关差异基因分析

徐喜慧*、何杰
南京大学医学院附属鼓楼医院

原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种局限于中枢神经系统的特异性非霍奇金淋巴瘤。在免疫功能正常的患者中,组织学类型几乎为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。随着人口的老龄化,其发病率呈逐年增加趋势。本研究旨在探索 PCNSL 的分子生物学特征,探寻潜在分子治疗靶点。通过 GEO 数据库 GSE25297 数据集(7 例 PCNSL,7 例正常淋巴结组织),将 PCNSL 与正常淋巴结组织进行差异表达基因(DEGs)分析,共筛选出 238 个 DEGs(62 个上调,176 个下调)。KEGG 富集分析显示 DEGs 在造血、原发免疫缺陷、细胞因子受体相互作用、细胞外基质受体相互作用、PI3K/AKT 通路富集。通过 Cytoscape 软件 MCODE 插件构建功能模块,发现功能模块主要集中在细胞外基质受体相互作用、PI3K/AKT 等通路。研究表明细胞外基质受体相互作用、PI3K/AKT 通路在 PCNSL 中发挥重要作用,为潜在治疗靶点。

超声造影精确引导穿刺诊断淋巴瘤伴坏死

朱森*、李田田、顾健、何斌、孙梅
江苏省苏北人民医院

目的:分析一例超声造影诊断伴坏死淋巴瘤患者临床资料,为超声造影指导穿刺及诊断淋巴瘤提供理论依据,方法:二维超声及超声造影诊断并引导穿刺,结果:一例淋巴结肿大患者,造影诊断:淋巴瘤伴坏死可能,转移性肿瘤不排除。经患者及家属同意后超声引导下左腹股沟淋巴结穿刺活检:超声造影高增强区域穿刺,病理确诊淋巴瘤,结合 PET 明确淋巴瘤伴坏死诊断,结论:证明了二维超声结合超声造影在淋巴结性质的诊断中有非常大的优势,在穿刺活检前均建议完善超声造影明确穿刺部位,提高穿刺精准度。

南蛇藤提取物促 Burkitt 淋巴瘤凋亡机制研究

朱森*^{1,2}、刘延庆²、顾健¹、何斌¹、孙梅¹

1. 江苏省苏北人民医院
2. 扬州大学医学院

目的:分析南蛇藤提取物抑制 Burkitt 淋巴瘤增殖,促进其凋亡机制研究,方法:南蛇藤提取物梯度干预 Burkitt 淋巴瘤细胞 Ramos 及 Raji,分析其系形态,凋亡,周期,凋亡相关蛋白的改变,体外淋巴瘤荷瘤后予以南蛇藤提取物干预,观察小鼠瘤体改变。

结果:南蛇藤提取物梯度干预后,Ramos 及 Raji 细胞肿胀,破裂,凋亡增加,细胞周期阻滞在 G2/M 期,EDU 提示增殖峰降低,凋亡相关蛋白表达改变,体内实验中南蛇藤提取物干预后小鼠存活时间延长,结论:南蛇藤提取物对 Burkitt 淋巴瘤有治疗作用。

原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤伴继发 中枢神经系统弥漫大 B 细胞瘤 1 例

林国强*、岳梦园、黄赛兰、王力、张兴霞、司叶俊、卞梅茹、张彦明
徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的:提高对原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤以单纯中枢神经系统为唯一复发表现的认识。

方法:复习报道 1 例原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤缓解 3 年后,以单纯中枢神经系统受累为复发。

结果:患者,男性,61 岁,因 2018-09-14 因体检发现纵隔占位,胸腔镜下纵隔肿瘤活检术,术中见肿瘤位于前上纵隔,约 6.0cm * 5.0cm * 4.0cm,质韧、界不清,少部分可推动,左侧膈神经从其后侧纵行穿过,予行胸腔镜下纵隔肿瘤活检术,术后病理:纵隔符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤;免疫组化:PLAP(-), CD30(-), D2-40(1+), CD99(-), CD20(3+), Pax-5(3+), CD3(部分区+), CD5(-), TdT(-), CD15(-), CKpan(-), Bcl-2(2+), TTF-1(-), Ki-67(90%+);诊断为原发纵隔

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PS 1 分)。R-DA-EPOCH 方案化疗 6 疗程,予以美罗华 2 疗程巩固,期间 6 月复查一次。2021-04-04 患者因“头痛伴行走不稳 2 周”入院,PET-CT:右侧额叶皮层下及基底节区多发结节状、团块状异常密度肿块,较大者约为 2.4cm * 3.5cm,边界清晰,PDG 代谢结节状、团块状异常增高,周围见斑片状低密度水肿区,双侧脑室及第三脑室受压,中线结构向左移位,结合病史及 MRI 增强扫描,考虑淋巴瘤颅内浸润,现左前纵隔区见细条状软组织影,未见 PDG 代谢增高,提示肿瘤组织灭活。活检病理(右侧额叶)示:弥漫大 B 细胞淋巴瘤;免疫组化:CD20(+),CD21(-),CD3(-),CD5(-),CD(56-),CXCL-13(-),CyclinD1(-),EBER(-),CD79a(+),c-myc(30%+),Pax-5(+),Bcl-2(+),Bcl-6(部分+),MuM-1(部分+),CD10(-),Ki-67(50%+),SALL4(-),免疫球蛋白基因重排鉴定为纵膈、中枢淋巴瘤为同一源性。行 R-MTZ 方案化疗 3 次,后予以,具体为美罗华 700mg d1,MTX 6.6g d2,替莫唑胺 200mg d1-,泽布替尼 80mg Bid,3 次后达 CR。后予以稳态动员采集外周干细胞,予 R-MTZ+地塞米松+大剂量阿糖胞苷方案巩固 1 疗程,2021-10-26 行卡莫司汀+VP-16+Ara-c+白消安方案预处理,11-03 回输自体外周血造血干细胞,移植后+11d 粒系造血重建。患者移植后病情稳定。

讨论:弥漫大 B 细胞淋巴瘤是成人中最常见的非霍奇金淋巴瘤,纵膈大 B 淋巴瘤是弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的一种亚型,和结节硬化型的霍奇金淋巴瘤有密切的相关性,原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)发病率可占 DLBCL 的 6%-10%,多累及前纵膈,PMBCL 复发时可侵犯神经系统,继发中枢神经系统的淋巴瘤(SCNSL)是指系统性淋巴瘤累及中枢神经系统(CNS),区别于原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)仅存在 CNS 病灶,大多数发生于系统性淋巴瘤疾病进展时期。

关于原发性腮腺淋巴瘤的临床特点及预后影响因素的研究

林艳*、徐鹏、谢晓宝、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:探讨原发性腮腺淋巴瘤(PPGL)患者的临床特点及预后影响因素,并为 PPGL 中病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PPGDLBCL)患者构建临床预测模型。

方法:基于美国国立癌症研究所的监测、流行病学、结果:(SEER)数据库选择 1984 年至 2016 年期间确诊为 PPGL 患者的临床相关资料以及从中分选出病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PPGDLBCL)的临床相关资料。分别通过单因素和多因素 Cox 回归分析来确定影响 PPGL 和 PPGDLBCL 的独立预后因素。在已知 PPGDLBCL 独立预后因素的前提下建立预测模型。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。应用 Log-rank 检验比较不同组别患者的生存率差异。

结果:1、本研究中共有 2610 名 PPGL 患者,中位年龄 66 岁(18 岁-93 岁),男女比例为 1:1.8,种族以白种人多发(约占 86.3%);Ann Arbor 分期以早期(I/II 期)多见(约占 83.3%);组织学分型中,结外边缘区粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)是 PPGL 中最常见的亚型,约占 33.8%,其次是滤泡型淋巴瘤(FL)(26.1%)和弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)(20.5%),伯基特淋巴瘤(BL)(0.9%)和淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)(0.4%)是最不常见的亚型。所有 PPGL 患者的中位总体生存期(OS)为 54.5 月,5 年 OS 为 46.5%。其中霍奇金淋巴瘤(HL)和惰性淋巴瘤(LPL,CLL/SLL,FL,MALT)的中位 OS 和 5 年中位 OS 明显高于侵袭性淋巴瘤(DLBCL,BL)。2、所有 PPGL 患者中,有 70.6%的人接受了手术治疗,有 39.8%的人接受了放疗,有 16.7%的人接受了化疗,其中通过手术和放疗均可有效延长 PPGL 患者的 OS,而是否应用化疗对 PPGL 患者的 OS 无显著影响。3、通过 Cox 多因素回归分

析,我们发现年龄、性别、诊断年限、婚姻状况、分期、组织学亚型、是否手术、是否放疗为 PPGL 生存的独立预后影响因素。4、对于 PPGDLBCL 患者的 Cox 多因素回归分析显示,年龄、婚姻状况、是否化疗、是否手术为其独立预后影响因素,我们进而构建了用于预测 PPGDLBCL 患者 3 年和 5 年生存情况的列线图,并通过 C-index 和校正图来评估该模型的区分度和校准度。

讨论: PPGL 发病率低,缺乏相关临床研究,本文回顾性的分析了 SEER 数据库中 2610 例 PPGL 患者的人口统计学和临床相关资料。我们发现年龄、性别、诊断年限、婚姻状况、分期、组织学分型、是否手术、是否放疗是 PPGL 患者独立预后影响因素,同时本研究为 PPGDLBCL 患者构建的预测模型具有良好的预测价值,为此类病人的临床个体化用药选择和预后判断等提供重要的参考价值。然而由于数据库数据的限制,不同病例具体的治疗方案无法获取;此外,SEER 数据库数据采集有限,无法获取并分析某些淋巴瘤传统预后因素,例如 LDH 水平、IPI 评分、Ki-67 等因素对生存的影响。

西达本胺联合阿霉素抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)作用机制研究

殷运燕*、惠慧、许景艳

中国药科大学南京鼓楼医院

目的:弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种具有高度异质性的恶性侵袭性淋巴瘤,近二十年来以利妥昔单抗联合蒽环类药物为基础的 RCHOP 方案显著提高了 DLBCL 的总生存率。然而仍有约三分之一的患者难治或复发转移,其中非 GCB 型患者的预后更差,总缓解率仅为 GCB 亚型的一半。因此寻找更佳的联用方案对于提高 DLBCL 患者治疗效果具有重要的临床意义。西达本胺是一种组蛋白乙酰化转移酶抑制剂,具有诱导肿瘤细胞凋亡,恢复耐药细胞对化疗药物敏感性的作用,用于治疗复发难治的外周 T 细胞淋巴瘤。研究发现西达本胺联合化疗方案可提高 DLBCL 患者的总生存率,且能显著提高非 GCB 型 DLBCL 的临床预后。本研究将探讨西达本胺单药及联合阿霉素对不同亚型 DLBCL 细胞的增殖和凋亡的影响及机制,为弥漫大 B 细胞淋巴瘤的个体化和精准治疗提供新思路。

方法:使用 DLBCL 细胞株 RI-1(非 GCB 型)和 SU-DHL8(GCB 型),采用 CCK-8 法测单药及联合用药对两株细胞增殖抑制的影响,用 CompuSyn 测定联合作用指数(CI)。采用流式细胞术检测细胞凋亡率的变化。采用蛋白免疫印迹法(Western blotting)检测凋亡相关蛋白 Cleaved caspase3、PARP1 和 MCL1 表达水平。

结果:1. 西达本胺单药对 RI-1 细胞株在 24h、48h、72h 的 IC₅₀ 值分别为 24.48 μ mol/L 和 1.80 μ mol/L 和 0.9 μ mol/L;对 SU-DHL8 细胞株在 24h、48h 的 IC₅₀ 值分别为 0.53 μ mol/L 和 0.24 μ mol/L 和 0.15 μ mol/L;2. 西达本胺联合阿霉素处理 RI-1 细胞 24h、48h、72h 后,抑制率 Fa_{0.5} 时 CI 分别为 0.53、0.67、0.41,联合指数 <0.7 具有协同作用;处理 SU-DHL8 细胞 48h、72h 后,抑制率 Fa_{0.5} 时 CI 分别为 1.19 和 2.16,联合指数 >1 具有拮抗作用;3. 西达本胺分别处理两种细胞,细胞凋亡增加, Cleaved caspase3 和 PARP1 剪切型蛋白上调;4. 西达本胺联合阿霉素处理 RI-1 细胞 48h 后的凋亡率(48.5 \pm 12.02)%与单用西达本胺(5.5 \pm 0.71)%或单用阿霉素(15 \pm 2.82)%相比明显升高(P <0.05),联合用药组较对照及单药作用组凋亡相关 Cleaved caspase3 和 PARP1 剪切型蛋白明显上调,抑制凋亡的 MCL1 蛋白下调。

讨论:西达本胺时间浓度依赖性的方式抑制 DLBCL 细胞增殖,促进 DLBCL 细胞凋亡。西达本胺联合阿霉素对非 GCB 型 RI-1 细胞具有协同抑制增殖和促进凋亡的作用,对 GCB 型 SU-DHL8

则无协同抑制作用。与 GCB 型 DLBCL 相比,抗凋亡蛋白 MCL1 在非 GCB 型 DLBCL 细胞中表达水平更高,西达本胺联合阿霉素可能通过抑制 MCL1 的抗凋亡作用协同抗肿瘤。西达本胺联合蒽环类化疗药治疗恶性程度更高的非 GCB 型 DLBCL 具有很好的临床应用前景。

纵膈原发性 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

冷加燕*、钱震、于迪、陈元贤、钱军
镇江市第一人民医院

目的:探讨纵膈原发性 NK/T 细胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma)的临床病理学特征、免疫表型、分子表型、诊断、治疗及预后。方法回顾性分析 1 例 NK/T 细胞淋巴瘤的临床病理学特征、影像学资料、免疫表型、治疗并复习相关文献。

结果:患者男性,65 岁,颈部及纵膈巨大实性占位。颈部肿物活检,病理示:淋巴结(纵膈)考虑为 NK/T 细胞淋巴瘤,(左带状肌)横纹肌组织见肿瘤累及。免疫组化:CD56、CD3、CD8、EBER、TiA-1、GraB、CD38(+)阳性;CD5、CD20、CD4 阴性;Ki67 50%阳性。原位杂交 EBER(+),PD-L1(SP142)(约 10%+)。符合纵膈原发性 NK/T 细胞淋巴瘤。予 P-Gemox 方案化疗后,颈部淋巴结消失,纵膈占位明显缩小。

结论:原发纵膈 NK/T 细胞淋巴瘤极其罕见。迄今为止,仅有 1 例文献报道。目前尚无针对 NK/T 细胞淋巴瘤的标准治疗方案,含 L-天冬酰胺酶的化疗联合放疗,骨髓移植为主要治疗方法,免疫检查点抑制剂及分子靶向治疗肽疫苗是目前较有前景的治疗方案。

维奈克拉联合化疗治疗 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤一例

王力*、林国强、赵广圣、张兴霞、司叶俊、卞梅茹、万艳、王秒、张兵、杨萧天、周红、黄赛兰、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:探讨 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗方法。

方法:对一例 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的患者,行维奈克拉联合化疗治疗。

结果:患者,女,64 岁,2021 年 2 月因“乏力、盗汗,全血细胞减少 2 月”就诊,查骨髓形态学示异常细胞占 2%;免疫分型示分析 61.4%的成熟淋巴细胞群体,见 16.1%CD5+CD10-成熟克隆性 B 淋巴细胞;染色体示复杂核型;淋巴瘤 Fish 未见异常;MYD88 L265P 突变阳性;骨髓活检示(骨髓)见异型淋巴细胞片状浸润,结合免疫组化结果,符合 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(非生发中心)累及,免疫组化示瘤细胞 CD20(+),CD79a(+),Ki67(60%+),CD5(+),BCL2(+),MUM1(+),P53(个别+),CD10(-),TDT(-),CD3(-),MPO(-),BCL6(-),CyclinD1(-),MYC(20%+);PET-CT 示肝、脾肿大,FDG 代谢增高,全身骨骼系统(包括双侧肱骨、锁骨、肩胛骨、胸骨、肋骨、脊椎椎体、骨盆诸骨及双侧股骨)对称性弥漫性 FDG 代谢增高,考虑血液系统疾病;诊断为“弥漫大 B 细胞淋巴瘤(CD5 阳性,非生发中心,IV 期 B 组,IPI 5 分 高危,ECOG 2 分)”,行 R-CHOP、R2-CHOP、MTX(3g)+维奈克拉+R2-CHOP 方案化疗各 1 周期,中期评价,PET-CT 示双下肢骨髓腔内见阶段性 FDG 代谢增高,SUV_{max} 1.6,余全身骨髓未见明显 FDG 代谢增高,肝脾体积缩小,FDG 代谢明显减低,双下肢皮下脂肪稍混浊,内见片絮样高密度影,放射性摄取轻度增高,SUV_{max} 2.0;免疫分型示分

析 20.8% 的成熟淋巴细胞群体, 见 0.18% 的 CD5-CD10- 成熟克隆性 B 淋巴细胞群体, 骨髓活检未见淋巴瘤累及骨髓, 未见原始细胞增多; 后行 MTX(3g) + 维纳克拉 + R-CHOPE 方案化疗 3 周期, 复查骨穿, 免疫分型示分析 5.3% 的成熟淋巴细胞群体, 未见异常表达; 患者及家属不考虑移植, 后继行利妥昔单抗 + 维纳克拉方案维持化疗, 目前持续缓解。

结论: CD5 阳性 DLBCL 是一种特殊类型的 DLBCL, 具有独特的生物学特征, 虽然 DLBCL 患者的生存状况在利妥昔单抗时代显著改善, 但利妥昔单抗并未显著改善 CD5 阳性 DLBCL 患者的治疗结局。研究表明, Bcl-2 在 DLBCL 肿瘤组织中呈高表达状态, 但关于 Bcl-2 抑制剂维奈克拉联合治疗 DLBCL 的报道少见, 且其疗效有待进一步证实。我们采用维奈克拉联合化疗疗效较好, 为 CD5 阳性 DLBCL 的治疗提供新的思路, 但仅有 1 例, 仍有待增加病例数进一步验证。

Higher levels of peripheral blood circulating CD34+ cells are associated with poor clinical characteristics and prognosis in lymphoma patients

Dongming Zhou*, Hui Zeng, Bing Chen

The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Objectives: To investigate dynamic changes in the peripheral blood circulating CD34+ cell counts in lymphoma patients and explore its clinical significance in guiding diagnosis, treatment and prognosis.

Methods: Dynamic changes in the CD34+ cell counts were determined by flow cytometry in 408 lymphoma patients. The correlations of CD34+ cell counts with clinical characteristics and therapeutic efficacy were analyzed. The survival time of high-risk lymphoma patients was calculated and compared using Kaplan - Meier curves.

Results: All patients with higher CD34+ cell counts ($\geq 10 \times 10^6/L$) had aggressive lymphoma that progressed to the leukemia stage, and high-risk patients accounted for the majority. They usually presented with poor clinical characteristics, such as hyperleukocytosis, anemia, thrombocytopenia, complex chromosome karyotypes, extranodal organ involvement (≥ 2), decreased albumin, increased lactate dehydrogenase and increased $\beta 2$ microglobulin. Significantly increased CD34+ cell counts were found in aggressive, T-cell or above intermediate-risk groups with leukemia stage. Decreased or even close to normal CD34+ cell counts were found after effective treatment. A positive correlation was identified between higher CD34+ cell counts and therapeutic efficacy. Moreover, a significantly decreased survival time was observed with higher CD34+ counts. Multivariate analysis identified age, CD34+ cell counts and leukemia stage as independent risk factors for a shorter survival time.

Conclusions: High level of circulating CD34+ cell count in lymphoma patient could be used as a critical poor predictor for clinical stage, efficacy and prognosis assessments.

RAC1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的作用研究及 临床风险预测模型的构建

吴雪*、葛峥

东南大学附属中大医院

目的:本研究的目的在于阐明 RAC1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的表达情况及其与预后的关系,同时构建出相关风险预测模型,对该模型进行临床验证,为 DLBCL 早期评估及精准化治疗提供理论依据。

方法:在这项研究中,我们首先利用癌症基因组图谱(TCGA)中的公开数据,对 RAC1 所属的 Rho/Rac 家族中所有基因的表达情况与 DLBCL 患者的预后相关性进行分析。再采用 Wilcoxon 符号秩次检验和 Logistic 回归分析来评估 RAC1 表达与患者临床特征之间的关系、Kaplan-Meier 和 Cox 回归方法检测 RAC1 表达水平对患者总生存率的影响,用列线图说明 RAC1 基因表达与 DLBCL 预后之间的相关性,从而构建相应的风险预测模型。最后,收集过去 5 年就诊于我院的 DLBCL 患者病理组织石蜡标本进行免疫组化分析,评估患者总生存率(OS)及无进展生存期(PFS),以进一步验证该风险模型的准确性和实用性。

结果:RAC 亚家族基因 RAC1(AUC=0.877)和 RAC3(AUC=0.869)在预测 DLBCL 患者的结局预测方面均显示出较高的准确性。其中,RAC1 的高表达与较好的 OS 显著相关(HR=0.2,95% CI:0.05 - 0.84,P=0.008)。具体来说,RAC1 与临床分期显著相关,其在 I/II 期患者中的表达显著高于 III/IV 期患者(III/IV 与 I/II:优势比[OR]=0.234,95% CI=0.058 - 0.844,P=0.032)。该结果也经由免疫组织化学染色检测 RAC1 在淋巴结炎和不同临床阶段中的 DLBCL 的组织蛋白表达情况进行验证。单变量 Cox 分析结果表明,在 DLBCL 患者中,RAC1 的高表达提示较好的 OS(HR=0.106,95% CI=0.013 - 0.867,P=0.036)。多变量 Cox 分析结果表明,RAC1 高表达是评估 DLBCL 患者 OS 的独立危险因素(HR=10.480,95% CI=2.292 - 47.922,P=0.002)。根据过去 5 年就诊于我院的初发 DLBCL 患者的数据显示,RAC1 高表达的患者较低表达的患者具有更好的 OS 及 PFS(P<0.05)。

讨论:目前,对于淋巴瘤患者的预后评估主要以其临床特征和生化指标为基础的评分系统为主。随着对淋巴瘤分子遗传学改变的不断认知,人们已意识到目前尚缺少一个能够将患者临床、生化和基因改变整合为一体的风险预测模型。已有研究证实,RAC1 是 B 细胞受体信号通路中的重要分子,但其与 DLBCL 发生发展及预后的关系尚未得到系统性探索。本研究的结果提示,RAC1 的高表达能够促进 DLBCL 的发生发展,且和其预后密切相关。本研究所构建的基于分子遗传学改变的 DLBCL 的新型临床风险预测模型将较现有评分系统更加精准和实用,可进一步指导临床医师的治疗决策,同时为根据患者遗传学改变选择靶向药物治疗提供客观理论依据和实践依据。在后续研究中,我们将继续探索 RAC1 参与 DLBCL 生物学行为的相关信号通路,进一步揭示二者之间的内在联系。

一项关于外周 T 细胞淋巴瘤预后因素分析的 单中心研究及风险模型的构建

黄蓉*¹、吴雪^{1,2}、葛峰^{1,2}

1. 东南大学医学院

2. 东南大学附属中大医院血液科

目的:分析我中心既往 8 年间外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)患者的临床特征及预后情况,探究影响其预后的重要因素,从而构建出预测 PTCL 的临床风险模型,为临床诊断与治疗提供理论依据。

方法:对 2013 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间就诊于东南大学附属中大医院并经病理确诊为 PTCL 的 72 例患者进行回顾性分析。收集患者临床信息,对相关指标进行单因素及多因素分析,利用独立预后因素建立新的预后评估模型。

结果:

1、总体临床特征:72 例 PTCL 包括:PTCL-NOS 27 例(37.5%)、AITL 17 例(23.6%)、ENKTL 16 例(22.2%)、ALK+ALCL 5 例(6.9%)、ALK-ALCL 3 例(4.2%)、其他亚型 4 例(5.6%)。62 例(86.1%)患者 Ann Arbor 分期 III-IV 期,12 例(12.7%)骨髓受累,41 例(56.9%)IPI 评分 ≥ 3 分(中高危组或高危组)。

2、疗效:所有患者中,22 例(30.6%)获得 CR,ORR(CR+PR)为 55.6%,DCR 为(CR+PR+SD) 76.4%。不同的病理亚型治疗后缓解率(CR/ORR)无统计学差异($P>0.05$)。6 例患者在化疗无效或复发后接受西达本胺联合化疗治疗,其中 5 例获得缓解。

3、单因素及多因素分析:1) 在 31 例复发难治患者中,单因素分析显示,B 症状、年龄、PLT、CRP、CRP/ALB、LDH、HDL-C 对患者预后具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析结果显示:初诊时 CRP 升高及 PLT 降低是复发难治 PTCL 患者的独立预后危险因素。2) 在所有患者中,单因素分析显示,B 症状、体能状态(ECOG)、骨髓受累、结外受累数量、CRP、 $\beta 2$ -MG、PLT、CRP/ALB、TC、HDL-C 对患者 OS 及 PFS 的影响具有统计学意义($P<0.05$),LDH 仅对患者 PFS 的影响具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,B 症状、ECOG、结外受累数量、HDL-C 是影响 PTCL 患者 OS 及 PFS 的独立预后危险因素。

4、风险模型构建:整合影响患者预后的 4 个独立因素:ECOG、B 症状、结外受累数量、HDL-C,建立一个新的预后评估模型。该模型较 IPI 评分(AUC 差值 0.120, $P=0.02$)及 PIT 评分(AUC 差值 0.155, $P=0.0147$)表现出更高的预测潜能。

讨论:

1、PTCL 侵袭性强,近一半患者为复发难治,初诊时 CRP 升高及 PLT 降低是复发难治 PTCL 的独立预后危险因素。

2、PTCL 传统化疗疗效欠佳,新药西达本胺可能获得更好的疗效,生存时间需要进一步跟踪。

3、多因素分析显示 B 症状、ECOG、结外受累数量、HDL-C 是影响 PTCL 患者 OS 及 PFS 的独立预后危险因素。根据以上 4 个因素建立预后评估模型,该模型的准确性优于 IPI 评分及 PIT 评分,临床应用前景值得期待。

预后营养指数、控制营养状况对外周 T 细胞淋巴瘤患者预后的影响:单中心分析

金楠*

东南大学附属中大医院

目的:探讨预后营养指数(PNI)、控制营养状况(CONUT)对外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)患者预后的影响。

方法:回顾性分析 2014 年 1 月至 2021 年 12 月东南大学附属中大医院收治的 60 例 PTCL 患者的临床资料,通过受试者工作特征(ROC)曲线得出最佳截断值,根据 PNI、CONUT 分值进行分组,采用 Log-rank 检验及 Cox 比例风险回归模型分析影响 PTCL 患者的预后因素。

结果:PNI、CONUT 评分是总生存(OS)时间的影响因素;单因素分析结果显示年龄、结外器官受累、B 症状、是否使用 CHOP/类 CHOP 方案、PNI、CONUT 评分是影响 PTCL 患者 OS 时间的危险因素;多因素分析显示,年龄、IPI 评分、PNI 是影响 PTCL 患者 OS 时间的独立危险因素。

讨论:PTCL 的病因学以及发病机制较为复杂,其不同亚型之间组织病理、治疗方法和生存预后存在较大差异。初诊 PTCL 患者 PNI 低提示预后不良,是影响预后的独立危险因素。

IgG 型淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习

陈娟*¹、吴琼¹、陈冬云¹、管俊²、林国强³、司叶俊³、张兴霞³、卞梅茹³、张彦明³

1. 扬州大学医学院附属泗阳县中医院

2. 扬州大学附属苏北人民医院

3. 徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的:有关非 IgM 型淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)临床少见,通过本例及复习相关文献,进一步深化对该疾病的认识。

方法:总结一例非 IgM 型 LPL/WM 患者的诊治经过,并进行文献复习。

结果:患者男性,64 岁,主因发热咳嗽伴球蛋白增高 2 天入院。既往史无特殊。入院查体:中度贫血貌,浅表淋巴结可触及,较大者位于颈部,约 3cm×2cm,质韧,活动度差,无触痛。两肺可闻及湿啰音,左中下肺呼吸音减弱。腹平软,肝脾肋下未及,下肢无水肿。辅助检查:血常规:Hb 75g/L。CRP 53.99mg/L。生化:Alb 25.6g/L,Glb 68.4g/L,A/G 0.4。血清免疫球蛋白:IgG 39.32 g/L。血尿轻链:Kappa/Lambda 升高。血、尿 β₂ 微球蛋白>3.5ug/ml。血尿免疫固定电泳见 IgG-k 型 M 蛋白。M 蛋白定量 48.5g/L,尿本周氏蛋白阳性。24 小时尿蛋白定量:1.827g。EB 病毒 DNA:9.30×10² copies/ml。CT 示左侧胸腔大量积液伴左肺下叶部分膨胀不全;未见骨质破坏。肝胆胰脾彩超未见异常。浅表淋巴结彩超:颈部、颌下、腋窝、右侧腹股沟、腹主动脉旁多发淋巴结肿大,最大处位于颈部(31mm×19mm)。骨髓形态:有核细胞增生活跃;淋巴细胞占 38%,细胞多为小型、成熟;粒、红系增生活跃;血小板散在可见;浆细胞 2%。外周血未见幼稚细胞。骨髓流式检出 CD19+CD20+CD22+CD24+HLA-DR+ckappa±CD138-CD5-clambda-FMC7-CD23-CD200-CD10-CD38-CD103-异常成熟 B 淋巴细胞,占有核细胞计数的 6.20%;浆细胞未见异常表达。骨髓活检:有核细

胞增多,CD5-CD10- CD19+CD20+BCL-2+淋巴细胞约占 60%,呈大片状分布;CD38+CD138+Kappa+浆细胞约占 20%-30%,局部达 40%,呈片状分布;粒红 2 系正常细胞减少;MF-0 级。MYD88 L265P 阳性。FISH:BCL6、BCL2/IGH 均阴性。骨髓染色体:46,XY,t(3;7)(p25;p22)[3]/46,XY[17]。综合诊断:淋巴浆细胞淋巴瘤 IgG-K 型,R-IPSS 2 分,中危组。治疗上予 BR 方案治疗(具体为:硼替佐米 1.6mg/m² 第 1、8、15、28 天(共 8 次),利妥昔单抗 375mg /m² (1 次)),化疗后复查 M 蛋白下降 39%,CT 示胸腔积液吸收,淋巴结较前缩小,症状改善,密切随访中。

讨论:LPL/WM 属于惰性,临床较少见。非 WM 型 LPL 相关研究较少,诊断时不能仅凭免疫表型排除 LPL/WM,患病后通常难以获得治愈,目前相关治疗主要以改善症状、延缓病情进展为主要目的。本例患者使用 BR 方案治疗疗效可,后续有待进一步随访观察。

Venetoclax-based combination therapy in R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy

Ying Zhu *¹, Mengya Cong¹, Mao Jin¹, Qian Wang¹, Sicheng Ai², Haiwen Huang¹

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University

2. 纽约大学

Purpose:

Autologous stem cell transplantation(ASCT) is the standard second-line treatment for relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma(R/R DLBCL). But patients still experience relapses. For patients with R/R DLBCL who had unsatisfactory prognosis treated by chemotherapeutic regimens, CAR-T cell therapy has demonstrated great efficacy in plenty of clinical or pre-clinical trials. Outcomes in adults with B-NHL are variable with CR rates ranging from 52% to 82%. Responses with CAR-T therapy are durable in only 30% to 40% of patients and 60% to 70% of patients will still relapse. High relapse rate remains a challenge to overcome.

Venetoclax, a highly selective potent oral inhibitor of BCL-2, has shown promising clinical activity in a range of non-Hodgkin lymphoma(NHL) subtypes. Our study aims to evaluate the efficacy of venetoclax-based combination therapy in R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy.

Methods:

We retrospectively analyzed 10 patients who a diagnosis of relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma and received venetoclax-based combination therapy after failure of CAR-T therapy in our center between July 2020 and December 2021, and who also had complete medical records. Clinical data included sex, age, stage(according to the Ann Arbor system), treatments, and responses to treatment. Response to therapy was evaluated according to the Lugano 2014 Evaluation criteria for therapeutic effect of lymphoma.

Venetoclax was administered according to a 5-week schedule of a gradual increase in the dose (ramp-up) from 100 mg per day to 400 mg per day; prophylactic and monitoring measures were instituted to mitigate the potential for development of the tumor lysis syndrome. Because these patients were also taking CYP3A inhibitor to prevent fungal infections, the dose of venetoclax was adjusted according to serum drug reaction concentration.

Results:

The patients' baseline characteristics at diagnosis are detailed in following. The median age was 54.5 years (range 31 - 69 years). 5 patients were diagnosed with DLBCL (GCB subtype) and 5 patients were DLBCL (non-GCB subtype). 4 patients had B symptoms. 9 patients were at stage IV and 1 patient was at stage II.

All of 10 patients were treated with first-line chemotherapy but still relapsed. They took CAR-T therapy as salvage treatment but the disease continues to progress. And then they received venetoclax-based combinations after failure of CAR-T therapy. We recorded the duration and response of these patients to venetoclax. 8 of them have received venetoclax 100mg twice a day and 2 of them 100mg per day. 6 patients received venetoclax in combination with zanubrutinib and lenalidomide. 2 patients received venetoclax in combination with zanubrutinib, lenalidomide and chidamide. 2 patients received venetoclax in combination with zanubrutinib. The objective response rate (ORR) is 80% and the complete response rate is 30%. 7 patients were alive at the time of analysis. The median follow-up was 6 months and the median PFS has not yet been reached.

Severe side effects (ARs) occurred in these patients with venetoclax-based combinations. The most common side effects at any grade were neutropenia, diarrhea, fatigue, nausea, anemia and upper respiratory tract infection.

Discussion:

Although CAR-T therapy is a highly active treatment for R/R DLBCL patients, the prognosis for these patients remains poor, especially in those who have failed after CAR-T therapy. There is little standard guidance on the optimal treatment approaches for these patients.

Related preclinical studies have shown that the combination of venetoclax with R-CHOP demonstrated increased, but manageable, myelosuppression and potential improved outcomes in high-risk Bcl-2 IHC+ subgroups compared with matched covariate-adjusted R-CHOP control data from the GOYA study. CAVALLI phase 2 data provide a rationale to further explore this combination in previously untreated DLBCL Bcl-2 IHC+ patients, for whom the unmet medical need is greatest.

In a study of dose extension of ASCT after venetoclax in combination with BEAM in R/R or high-risk NHL patients (NCT03583424), the addition of venetoclax to BEAM appears to be safe and well tolerated in the typically high-risk elderly population, and has produced encouraging results.

In another study, venetoclax-based combination therapy showed synergistic activity in BCR-dependent DLBCL. The combination of umbralisib and the proteasome inhibitor cafezomib showed synergistic cytotoxicity in B-cell lymphoma in the presence of BCL-2 disorders in vitro and in vivo. The latter combination is currently being evaluated in DLBCL patients.

Although CAR-T therapy has changed the treatment landscape for R/R DLBCL patients, high relapse rate presents great challenges to researchers and clinicians. Our study has shown that Venetoclax-based combination therapy has high efficacy and tolerable toxicity for R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy. It has good tolerance with grade ≥ 3 Hematologic adverse events occurring rarely.

不一致性淋巴瘤的临床特征分析

夏园*、朱剑锋、赵奕、吴正东

泰州市人民医院

目的:总结不一致性淋巴瘤的临床特征及病理学、分子生物学、细胞遗传学等特点,以提高临床医师对不一致性淋巴瘤的认识。

方法:回顾性分析泰州市人民医院血液科收治的3例不一致性淋巴瘤患者的临床资料,包括年龄、性别、发病部位、临床表现、实验室检查、病理和分子生物学特点和诊治过程等,结合相关文献探讨该病的发病机制、诊断、治疗等方面的特点。

结果:(1)病例1,女,60岁。患者起病时行颈部淋巴结活检,病理提示为血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤;后因消化道出血行肠道病灶切除术,术后病理提示弥漫大B细胞淋巴瘤。予以R2-CHOP方案化疗,仍反复出现消化道出血,一般情况较差,后患者拒绝化疗,改为来那度胺单药治疗。患者最终因多脏器功能衰竭死亡,总生存期13月。(2)病例2,男,70岁。患者起病时行腹膜后淋巴结活检诊断为滤泡性淋巴瘤,给予R-CHOP方案化疗后原发部位好转,但其他部位出现新的肿块,活检病理提示外周T细胞淋巴瘤。给予局部放疗联合化疗,但效果差,患者最终死亡,总生存期19个月。(3)病例3,女,64岁。患者起病时诊断胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。后在颅骨出现新病灶,活检病理提示弥漫大B细胞淋巴瘤。予以R-CHOP方案化疗6周期后原发病灶较前缩小,疗效评价为部分缓解。

结论:淋巴瘤虽为血液系统常见恶性肿瘤,但两种淋巴瘤发生于不同解剖部位的不一致性淋巴瘤并不多见。目前不一致性淋巴瘤的发病机制尚未明确,两种淋巴瘤的发生可能有一定的相关性。不一致性淋巴瘤的诊断尚无统一标准,其准确诊断在很大程度上取决于病理学检查。针对不一致性淋巴瘤在制定治疗方案时需兼顾到两种类型的淋巴瘤,并以侵袭性较高的淋巴瘤为主,针对不同组合类型的淋巴瘤制定不同的个体化方案,且其总体预后较差。临床医师应重视多次或多部位活检,避免误诊、漏诊。

伴JAK3基因突变的肝脾T细胞淋巴瘤一例并文献复习

颜婉惠*、江艾蕊、王谦

苏州大学附属第一医院

目的:探讨肝脾T细胞淋巴瘤(hepatosplenic T cell lymphoma, HSTCL)合并JAK3基因突变的临床特征,旨在提高对该类疾病的认识水平。

方法:回顾性分析一例伴有JAK3及STAT5B基因突变的HSTCL的临床症状及实验室检查特点,并复习相关文献。

结果:患者女性,58岁,既往糖尿病病史,口服二甲双胍及达格列净。因双下肢水肿6月余就诊,伴乏力,无发热,辅助检查:血常规:WBC $3.05 \times 10^9/L$, Hb 120.0g/L, PLT $35.2 \times 10^9/L$;腹部B超:肝右叶强回声,肝区回声稍粗,胆囊小息肉,脾肿大($164 \times 45mm$);胸部CT:肺部结节,最大者9mm;血清肿瘤特异生长因子阳性。骨髓涂片:骨髓增生活跃,原幼样细胞占34%。骨髓活检:骨髓增生明

显活跃,可见一类分类不明细胞,散在或窦内分布,结合免疫组化染色示 T 细胞起源,且突显了其窦内浸润模式。流式细胞术免疫分型:成熟淋巴 $\gamma\delta$ T 细胞比例增高,CD3 + TCR $\gamma\delta$ + CD4 - CD8 - : 54.0%。染色体:核型分析未见明显异常。多重 PCR:未检测到 43 种白血病相关的融合基因转录本。二代测序:检测到 JAK3 基因 p. Met1097Thr 突变(变异比例 49.10%),STAT5B 基因 p. Asn642His 热点突变(变异比例 5.20%)及 SF3B1 基因 p. Val1001Ala 突变(变异比例 1.10%),综上诊断为 $\gamma\delta$ 表型 HSTCL 合并 JAK3 基因突变。患者回当地医院进一步诊治,治疗情况不详。

讨论:HSTCL 是一种罕见的外周 T 细胞淋巴瘤,在东亚及东南亚约占所有成熟 T、NK 细胞淋巴瘤的 0.2%,呈侵袭性病程,预后差,有强烈的造血干细胞移植指征。复习相关文献,约 62% 的 HSTCL 病例存在染色质修饰相关基因的突变,其中 SETD2 的失活突变最常见,见于约 25% 的病例;STAT5B 和 STAT3 基因突变见于 10%~30% 的病例,可导致 JAK/STAT 信号通路的持续激活;此外,HSTCL 还存在 PI3K/AKT 信号通路异常激活,且 PI3K/AKT 和 JAK/STAT 信号通路存在协同作用。本例患者检测到新型 JAK3 基因突变,同时合并 STAT5B 和 SF3B1 基因变异,目前国际上未见关于 JAK3 基因 p. Met1097Thr 突变位点的文献报道,意义尚不明确,可能与 JAK/STAT 信号通路的持续激活有关,目前还缺乏全面长期的追踪观察,其临床价值有待进一步研究。

BTK 抑制剂治疗复发难治套细胞淋巴瘤一例

钱震*

镇江市第一人民医院

目的:探讨 BTK 抑制剂泽步替尼单药治疗老年复发难治套细胞淋巴瘤的安全性和有效性。

方法:患者为 70 岁男性,诊断为套细胞淋巴瘤Ⅵ期 A 组 MIPI 2 分,予以美罗华+CDOP、美罗华+来那度胺治疗后效果不佳,出现胸腔积液,考虑基础病浸润转移,予以口服单药泽步替尼治疗。

结果:经口服单药 BTK 抑制剂及抗感染治疗后,患者胸腔积液渐吸收好转,症状改善,血常规指标好转。

结论:BTK 抑制剂泽步替尼单药治疗老年复发难治套细胞淋巴瘤的有效性安全性良好。

外周血单核细胞计数及淋巴细胞/单核细胞比值 在 MALT 淋巴瘤中的预后意义

商春雨*、任映敏、吴佳竹、梁金花、尹华、夏奕、王莉、李建勇、徐卫

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨外周血单核细胞绝对计数(AMC)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)对黏膜相关淋巴组织结外边缘区(MALT)淋巴瘤患者预后的影响。

方法:回顾性分析 2010 年 1 月至 2021 年 1 月于江苏省人民医院血液科确诊的 316 例 MALT 淋巴瘤患者的临床资料,包括年龄、性别、Ann arbor 分期、B 症状、血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)评分、结外受累数目、原发部位、国际预后指数(MALT-IPI)、AMC、LMR。依据 X-tile 软件确定 AMC、LMR 的最佳截断值并将患者分为两

组,比较各组间的临床特征。应用卡方检验分析 MALT 淋巴瘤与临床各因素的相关性;采用 Kaplan-Meier 分析比较不同分组患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS);用 Cox 比例风险模型进行影响预后因素的多变量分析。

结果:通过 X-tile 软件对 PFS 的预后分析,确定 AMC、LMR 的最佳截断值,分别为 $0.6 \times 10^9/L$ 、1.8。低 LMR 组更倾向于发生在年龄大于 70 岁、LDH 水平高于正常值、 β_2 -MG 水平高于正常值、临床分期较晚、有 B 症状、体能状态较差、接受系统治疗及 MALT-IPI 评分较高的患者。Kaplan-Meier 生存分析显示,低 AMC 组的 PFS($p < 0.0001$)及 OS($p < 0.0001$)均明显优于高 AMC 组,高 LMR 组的 PFS($p < 0.0001$)及 OS($p = 0.0002$)均明显优于低 LMR 组。多因素 COX 分析结果显示,MALT-IPI($p < 0.001$)、ECOG PS($p = 0.010$)及 LMR($p = 0.003$)对 PFS 具有独立的预后意义;MALT-IPI($p = 0.018$), β_2 -MG 水平($p = 0.015$)及 LMR($p = 0.029$)是 MALT 患者 OS 独立的预后不良因素,受试者工作特征(ROC)曲线结果显示,加入 LMR 构建的新的预后指数模型对于 PFS 的预测均较传统 MALT-IPI 预后模型更为精准($p = 0.0407$)。

结论:LMR 可作为评估 MALT 患者 PFS 及 OS 预后的临床参数。

靶向治疗联合自体造血干细胞移植治疗伴有 CD79B/MYD88/P53 突变的复发/难治中枢淋巴瘤一例

吕成兰*、王晶、许景艳、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探索伴有不良基因突变中枢淋巴瘤的治疗方案。

方法:观察并总结一例难治/复发中枢淋巴瘤患者的诊疗过程。

结果:52 岁男性,主要不适症状为声音嘶哑、头晕、呃逆、消瘦。查体未见明显异常。【辅助检查】脑干术后病理提示弥漫大 B 细胞淋巴瘤,GCB 亚型。淋巴瘤 NGS 基因突变为 CD79B、MYD88、P53。PET-CT 提示小脑、前列腺、喉部代谢异常增高。头颅磁共振提示四脑室占位性病变。骨髓检查、眼科检查、喉镜检查均未见明显异常。【诊断】弥漫大 B 细胞淋巴瘤(GCB)IV 期 B 组。【预后评分】IPI 评分 4 分,为高危。aaIPI 评分为高危。NCCN-IPI 评分为中高危。IELSG 评分为高危。MSKCC 评分为高危。【外院治疗过程】患者接受大剂量 MTX($12g/m^2$)化疗,复查头颅磁共振提示 PD,行大剂量阿糖胞苷+泽布替尼治疗,复查提示 PD。行全脑放疗后,颅内病灶逐渐缩小。【我院诊治过程】患者至我院后予奥布替尼治疗,后再予两疗程 R-CHOP+PD-1 单抗、一疗程 R-HD-MTX+PD-1 单抗方案化疗,复查 PET-CT 及头颅磁共振提示小脑病灶较前减小,再予 R-HD-MTX+PD-1 单抗方案化疗 3 疗程。复查头颅磁共振提示小脑病灶较前稍增大,予 R2-HD-MTX+PD-1 单抗方案化疗 2 疗程,并动员外周血干细胞。复查 PET-CT 及头颅磁共振提示小脑病灶 SD。评估病情为部分缓解。接受 BCNU+TT 方案预处理后,回输自体外周血造血干细胞。患者粒系顺利重建,红系及巨核系重建不良,移植后+66 天,骨髓提示红系、巨核系增生减低,予海曲泊帕治疗,后患者血象逐渐改善。复查提示颅内病灶稳定。

结论:对于伴有不良基因突变的复发/难治中枢淋巴瘤,靶向治疗存在一定的疗效,但仍可能无法防止复发,自体造血干细胞移植的巩固治疗作用有待进一步研究。

伴有幽门螺杆菌和既往乙型肝炎病毒感染的原发性肝 MALT 淋巴瘤一例并文献复习

刘心意*、闵凤玲

扬州大学附属医院,扬州大学

目的:原发性肝粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)是一种较为罕见的疾病,仅占原发性肝淋巴瘤的 2—4%,该病恶性程度较低,一般局限于肝脏,肿瘤大多表现为孤立性病灶,其病因尚不明确,本文旨在研究该病的发病特点、潜在病因及相关发病机制。

方法:本文报告一例经病理证实的肝 MALT 淋巴瘤患者,通过检索 PubMed、Web of Science、Medline、SpringerLink、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库以及维普数据库(VIP),统计了 1995 年至今报道的中英文肝 MALT 淋巴瘤病例,总结分析了该病的发病特点及伴随疾病,并结合既往文献回顾针对肝 MALT 淋巴瘤的病因做简要分析。

结果:本文报告了一例 65 岁的中国男性原发性肝 MALT 淋巴瘤患者,因“右上腹疼痛一周余”入院。肝炎病毒检查提示既往乙型肝炎病毒(HBV)感染,碳 13 尿素呼气试验证实有幽门螺杆菌(HP)感染。全腹部 CT 增强检查提示肝右后叶见一片状异常密度影,强化稍低于肝实质密度。手术探查见肝右后方片状结节性增生改变,大小约 7×4cm,局部取活检送病理检查提示淋巴组织增生伴异型增生,为进一步明确肝脏肿块性质,患者接受了肝 VI 段切除术,术后病理结合免疫组化结果诊断为肝 MALT 淋巴瘤。患者术后接受四联抗幽门螺杆菌(HP)治疗,拒绝其他治疗,出院后电话随访至今(22 个月)无明显复发征象。经文献检索,截止目前,国内外共有 105 例(包括本例)关于原发性肝 MALT 淋巴瘤的中英文报道。分析数据发现该病无明显性别差异,中位年龄为 61.50 岁,多表现为单发肿块,肿块平均直径 4.43cm。病因分析发现,一半以上患者(56/105)有肝脏疾病,其中以病毒感染为主。在 76 例有肝炎病毒感染情况评估数据的病例中,32 例合并 HBV 感染,12 例合并丙型肝炎病毒(HCV)感染,32 例未见肝炎病毒感染。在 30 例有 HP 感染检查数据的病例中,14 例阳性,感染率达 46.67%。另外,伴随恶性肿瘤 15 例,原发性胆汁性肝硬化 5 例。合并自身免疫性疾病的 9 例病例中,慢性自身免疫性甲状腺炎 3 例,自身免疫性肝炎 2 例,自身免疫性溶血性贫血、类风湿性关节炎、免疫复合物相关血管炎及不明类型风湿病各 1 例。疾病预后方面,中位随访时间 21 个月,有预后转归记录的 87 例中,73 例无复发存活,8 例复发,6 例死亡。

讨论:结合文献复习,我们考虑肝 MALT 淋巴瘤发病与慢性感染性疾病尤其是病毒感染(包括 HCV、HBV)和 HP 感染导致 T 淋巴细胞免疫监视功能的丧失和 B 淋巴细胞增殖失去限制有较为密切的联系,自身免疫性疾病及基因突变可能也起到了一定的作用。针对个体,原发性肝 MALT 淋巴瘤的病因及相应的发病机制仍需进一步研究。

肠型 T 淋巴细胞瘤的临床特征及预后分析

高文菁*¹、周荣富^{1,2}

1. 南京医科大学鼓楼临床医学院

2. 南京鼓楼医院

目的:探讨肠型 T 淋巴细胞瘤(enteropathy-associated T cell lymphoma, EATCL)的临床特征、治疗模式、转归及影响因素。

方法:回顾性分析 2013 年—2022 年南京鼓楼医院住院及随访期间确诊肠病型 T 细胞淋巴瘤的 7 份临床资料,其中男性 5 例,女性 2 例。并结合相关文献对其临床表现、诊疗思路、治疗效果进行分析总结。

结果:收集的 7 份病历资料中,临床特征以腹胀为首表现占 85.7%,其余伴随症状表现为腹痛 42.9%,大便不规律 28.6%,体重下降 28.6%,发热 14.3%。治疗上 6 例患者选择了手术切除,1 例患者未手术干预。术后采用化疗占 57.1%,其中患者 1 应用 COP+培门冬酶方案及 CHOP 化疗方案。患者 2 应用 CDOP 方案化疗。患者 3 因营养状态差,基础疾病众多,无法耐受常规化疗,而选择替雷利珠单抗+西达本胺方案化疗。随访期间 6 例患者死亡,1 例存活。

讨论:临床上肠型 T 淋巴细胞瘤罕见且诊断困难,治疗方面存在争议。临床表现呈侵袭性,以腹痛、腹胀、发热多见,可伴有腹泻、便血、营养不良,少数见腹块、消化道梗阻、肝脾肿大和全血细胞减少等。临床诊断主要依据病理,由于瘤细胞常在黏膜深层或黏膜下层浸润性生长,内镜下活检常因取材表浅只能观看到黏膜层的炎性坏死组织而误诊为非特异性炎症。有时在内镜下高度怀疑为恶性病变,活检时只能发现异型性不明显的瘤细胞,与炎症反应中增生的淋巴细胞难以鉴别,导致诊断上的困难。PCR 技术检测基因重排以其灵敏、快速等优点受到临床重视,但由于 PCR 敏感性过高,容易出现假阳性结果。故在临床诊断中,强调 PCR 检测结果分析与光镜下组织学改变、免疫组化相结合进行诊断。目前对 EATCL 的治疗尚无统一的标准,对于无并发症的患者是否手术也存在争议。手术切除病变肠管的目的主要为病理诊断、以及减轻肠梗阻和降低肠穿孔发生的危险。化疗是治疗 EATCL 的重要手段,CHOP 方案多作为一线方案,但效果较差。近年来有研究报道,自体干细胞移植对 EATCL 治疗有一定疗效,二线化疗方案 IVE/MTX(异环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、甲氨蝶呤)在个别病例中也有较好的效果。

苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)一线治疗 惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋巴瘤 的真实世界研究

杜凯欣*、申浩睿、王莉、梁金花、吴佳竹、李悦、夏奕、尹华、李建勇、徐卫

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:我国苯达莫司汀获批适应症为经利妥昔单抗治疗的复发/难治的惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL),但国内尚无苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)方案一线治疗 iNHL 和套细胞淋巴瘤(MCL)的疗效和安全性的报道。本文探讨了单中心 BR 方案一线治疗 iNHL 和 MCL 的疗效、安全性以及相

关预后因素。

方法:回顾性分析2020年3月至2021年9月于南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)接受BR方案一线治疗的60例iNHL和6例MCL的临床资料,评估该方案的疗效及安全性。采用单因素、多因素Cox回归模型分析与生存相关的预后因素。

结果:苯达莫司汀中位使用剂量为 83.6 mg/m^2 ($66.8\sim 99.5$),中位治疗周期数为6周期(1~6)。有6例患者发生了停药或更换方案,其中3例患者因发生3/4级AE停药(1例为4级皮疹,1例为4级中性粒细胞减少,1例为肺部感染),2例患者因疾病控制不佳予更换方案,1例患者因自身原因停止治疗。其余患者在BR方案治疗期间均未进行剂量调整。可评估的64例一线使用BR方案患者的总有效率为95.3%,完全缓解率为76.6%。中位随访时间为14.0个月(4.0~23.0个月),中位无进展生存、中位总生存均未达到。最常见的血液学毒性是CD4+T细胞减少(53例,80.3%),3/4级占78.8%(52例),但仅3例患者出现3/4级肺部感染。对53例患者进行了规律的淋巴细胞亚群检查,发现在完成诱导治疗后进入随访阶段大部分(79.3%)患者的CD4+T细胞计数恢复。多因素Cox回归分析提示 $\text{SUV}_{\text{max}} > 13.0$ 是PFS的独立预后因素。对不同病理类型的患者进行了亚组分析,FL患者中, $\text{SUV}_{\text{max}} > 13.0$ 与较短的PFS和OS有关。MZL中,高 $\beta 2\text{-MG}$ 水平的患者具有较短的OS。

讨论:一线BR方案治疗iNHL和MCL患者总体具有良好的疗效和安全性,本研究为我国iNHL和MCL患者一线应用BR方案提供了一定的依据。但由于是回顾性分析,样本量小,且未与同期使用RCHOP或RCVP治疗的患者进行对比分析,存在一定的局限性。此外,由于苯达莫司汀在国内上市时间较短,随访时间仍需进一步延长以获得更准确的预后信息。

Analysis of The Risk of Developing Second Primary Tumor in Lymphoma Patients: A Population—Based Retrospective Study

lingjuan liu *、baoan chen

Zhongda Hospital Southeast University

Objective: Studies have shown that cancer patients are at increased risk for secondary tumors, but no large studies have identified risk factors for secondary tumors in lymphoma patients. This study aimed to understand the risk of developing a second tumor in lymphoma survivors and to identify risk factors associated with developing a second tumor in this specific cohort.

Methods: This retrospective study identified first primary lymphoma patients diagnosed between January 1, 1992, and December 31, 2019 from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) database. Patients with lymphoma were divided into primary lymphoma and secondary tumor patients. The relationship between categorical variables was assessed using the Person chi-square test. The study used Poisson Regression model to compare the Standardized Incidence Ratios (SIR) and Excess Absolute Risk (EAR) of cancer in lymphoma patients and the general population. Survival analysis (Kaplan—Meier) and proportional hazards regression model (Cox Regression Model) were used to evaluate the effect of secondary second tumor on the survival time of lymphoma patients. Taking secondary tumor as the outcome event, multivariate logistic regression a-

analysis was used to generate an odds ratio(OR) for identifying risk factors for secondary tumor in lymphoma patients.

Results: From January 1, 1992 to December 31, 2019, a total of 157,189 lymphoma patients (mean age, 59.42 years) were included in this study, including 137,296 patients with single lymphoma and 19,893 patients with secondary tumors. Among patients with multiple primary cancers, 208(85.2%) were male, 10,138(51.0%) were 60–79 years old, 16,701(84.0%) were white, 17,657(88.8%) were non-Hispanic, and 12,004(60.3%) were married, 13,333(67.0%) patients with intranodal lymphoma, 8,055(40.5%) patients with Ann Arbor stage III–IV, 16,943(85.2%) patients with non-unilateral distribution, and 18,674(93.9%) patients without B symptoms(Body temperature $>38.0^{\circ}\text{C}$, weight loss $>10\%$, night sweats) or unknown status, 11710(58.9%) received chemotherapy and 15544(78.1%) did not receive radiotherapy. Survival analysis showed that the disease-specific survival rate of patients with secondary second primary tumor was significantly lower than that of patients with single lymphoma. Study suggests significant differences in risk of secondary tumors at different lymph node sites. Multivariate logistic regression analysis showed that diagnosed after 2000, minor, female, Hispanic, single, Ann Arbor stage III–IV, and survival time of more than 5 years were risk factors for secondary tumors in lymphoma patients.

Conclusion: We found that lymphoma patients had a significantly higher risk of secondary tumors than the general population. Standardized incidence rates varied by demographics and disease characteristics. It is critical to understand risk factors for secondary tumors in lymphoma survivors. For lymphoma patients who are identified to have a high risk of secondary tumors, clinicians should provide more personalized treatment recommendations and follow-up plans during diagnosis and treatment, and provide timely interventions to improve the prognosis of this population.

真实世界 CLL/SLL 患者一线服用伊布替尼 有效性及安全性分析

商春雨*、李悦、夏奕、王莉、梁金花、尹华、吴佳竹、朱华渊、范磊、李建勇、徐卫
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探究真实世界中慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)患者一线使用含伊布替尼方案治疗的安全性及有效性。

方法:回顾性分析了2018年1月至2021年1月南京医科大学第一附属医院收治的138例一线使用伊布替尼联合或不联合方案治疗的CLL/SLL患者资料,包括人口学统计、临床特征、治疗预后等。

结果:①临床特征:138例CLL/SLL患者中,118例(85.5%)患者诊断为CLL,20例患者为SLL,73.9%为男性,中位年龄为60岁,28.3%的患者年龄 ≥ 65 岁,体能状态(ECOG)0~1分89.9%。部分患者具有不良预后因素:P53突变或缺失(15.9%)、11q缺失(19.6%)、IGHV基因无突变(46.4%)及染色体复杂核型(26.8%)。根据慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)评分系统进行分层:低危组(0~1分)26.27%,中危组(2~3分)34.75%,高危组(4~6分)25.42%,极高危组(7~10分)13.56%。纳入患者中,79例患者予伊布替尼单药治疗,59例患者予伊布替尼联合治疗(37例为iFCR,13例为iR,13例,9例为iBR)。②有效性及安全性:中位随访49个月,ORR为87.68%,中位OS、PFS未达到,3年的PFS及OS分别为87.8%、94.8%,5年的PFS及OS分别为78.5%、93.2%。

安全性方面,有 34.78% 的患者出现至少一级的不良事件,最常见的是皮疹(37.5%)、中性粒细胞减低(25.0%)、血小板降低(20.8%)、关节痛(20.8%)、腹泻(16.7%)、房颤(14.6%)、肺部感染(14.6%)。中位用药时间 28 个月,40.6% 的患者停药,其中 41.1% 因为不良事件。③进展及耐药:20 例患者出现伊布替尼耐药,16 例患者有二代测序结果,ATM 突变 6 例(30%),TP53 突变 5 例(25%),KMT2D 突变 5 例(25%),BTK 突变 3 例(15%),NOTCH1 突变 3 例(15%),BIRC3 突变、EGR2 突变、FBXW7 突变、FAT1 突变、POT1 突变各 2 例(10%)。

结论:真实世界队列中,伊布替尼在 CLL/SLL 一线治疗中有效率较高,安全可耐受,不良事件发生率及停药率高于临床试验。伊布替尼耐药的机制及治疗选择仍有待进一步研究。

B7-H5 促进套细胞淋巴瘤的细胞增殖 并降低肿瘤的化疗敏感性

张巍*、师锦宁

南京市江宁医院

目的:免疫检查点分子 B7-H5 参与了多种肿瘤的进展并提示预后,然而 B7-H5 对套细胞淋巴瘤(MCL)增殖和化疗敏感性的影响以及调控机理尚不明确。

方法:本研究分别通过 ONCOMINE、LinkedOmics、Starbase 和 TCGAportal 等数据库分析 B7-H5 在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中的表达和预后意义。慢病毒转染构建靶向 B7-H5 敲减的稳定转染 MCL 细胞株。CCK-8 检测敲减或中和 B7-H5 对 MCL 细胞株增殖的影响。CCK-8 和 Annexin V-FITC/PI 检测敲减或中和 B7-H5 对 MCL 细胞株化疗敏感性的影响。Co-IP 联合质谱筛选 JeKo-1 细胞中与 B7-H5 结合的靶蛋白,进行 GO 和 KEGG 富集分析。mRNA 转录组测序结合生物信息学分析筛选 B7-H5 沉默前后 JeKo-1 细胞中显著改变的关键信号通路。

结果:经典型 MCL 患者与母细胞变异型相比,B7-H5 mRNA 异常高表达;B7-H5 高表达的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者与低表达组相比,具有预后较差的趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$)。分别与各自转染阴性无关序列对照组(NC 组)相比,B7-H5 敲减组(KD 组)的 MCL 稳定转染细胞株 shB7-H5/JeKo-1 和 shB7-H5/Mino 中 B7-H5 mRNA 表达的平均抑制率分别为 80.5% 和 78.8%。与各自 NC 组相比,JeKo-1 和 Mino 细胞 KD 组的细胞生长减慢,培养 72 h 差异最显著($P < 0.05$);加入抗 B7-H5 单抗后,JeKo-1 和 Mino 的生长均明显受抑且呈剂量依赖性,半数抑制浓度(IC50)约为 10ng/mL。环磷酰胺对靶向 B7-H5 基因敲减各组 MCL 细胞均具有杀伤作用并呈浓度依赖性;选择 IC50 附近环磷酰胺处理细胞,JeKo-1 和 Mino 细胞的 KD 组较各自 NC 组的细胞生长受抑更显著($P < 0.05$)。加入抗 B7-H5 单抗后,JeKo-1 和 Mino 的凋亡和焦亡细胞比例均随单抗浓度升高而增加,100ng/mL 和 1 μ g/mL 单抗组差异最显著($P < 0.05$);倒置显微镜下可见细胞胀大、胞膜破裂、细胞内容物外泄的焦亡细胞数增多。JeKo-1 细胞中,与 B7-H5 存在相互作用的蛋白参与细胞增殖和分化、转录因子调控、内切酶和阳离子通道等多种信号通路。与 NC 组相比,shB7-H5/JeKo-1 细胞涉及免疫反应、细胞分裂、细胞因子介导的通路、糖代谢等多种信号通路的改变。

讨论:本研究发现 B7-H5 在 MCL 等 NHL 中的异常表达可能参与疾病进展。B7-H5 具有促进 MCL 肿瘤细胞增殖的作用。B7-H5 沉默或中和能够显著增强 MCL 细胞的凋亡和焦亡,提高肿瘤对环磷酰胺的敏感性。MCL 中具有多种与 B7-H5 存在相互作用的蛋白并且在 B7-H5 沉默后多种信号通路分子的表达发生改变,这些分子可能参与 MCL 增殖和化疗敏感性的调控。这些提示 B7-H5 可能成为 MCL 的治疗靶点,有待进一步研究深入探讨其调控肿瘤增殖和化疗敏感性的作用

机理,为 B7-H5 分子靶向治疗在 MCL 中的应用提供依据。

MYC expression analysis and prognosis value in transformed follicular lymphoma

Kaixin Du * ,Jinhua Liang,Wei Xu

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital

Aims: Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent lymphoma in the Western World, accounting for approximately 20–25% of all non-Hodgkin lymphomas. A subset of patients happened to high-grade transformation(HT) to the more aggressive diffuse large B cell lymphoma(DLBCL), associated with inferior clinical outcomes. MYC is an oncogene that occupies an important position in proliferation, apoptosis, and regulation of microRNA. Many human neoplasms show unscheduled MYC expression and it is important in pathogenesis of some lymphomas. Several RNA expression studies have identified MYC up-regulation as an important pathway in transformation of FL. This study aimed to investigate and quantify MYC expression in a series of FL with subsequent transformation. Furthermore, we tried to identify the role of MYC expression in transformed follicular lymphoma(tFL) and its prognosis value.

Methods: We retrospectively analyzed a cohort of 414 patients newly diagnosed with FL treated at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University(Jiangsu Province Hospital) from June 2009 to April 2021. In addition, we performed RNA sequencing on 6 paired biopsies from 3 patients with FL with subsequent transformation to double-hit lymphoma(DHL). We combined our sequencing data with GSE142334. The dataset GSE142334 and GSE16131 were downloaded from Gene Expression Omnibus database(GEO). GSE142334 was gene expression profiling in paired tFL. GSE16131 were analyzed by survival data using the Kaplan - Meier method.

Results: 414 FL patients were retrospectively analyzed in our study. Among them, 48 cases were stained for MYC in immunohistochemistry with 16 tFL. These 48 patients were divided into 4 groups, including MYC+ with transformation, MYC+ without transformation, MYC- with transformation and MYC- without transformation. The prevalence of MYC+ with transformation was 27.08%, found significant difference between MYC expression and transformation applied by chi-square test($P=0.002$). The 4 groups were analyzed by the Kaplan - Meier method for the survival curves, which MYC+ with transformation associated with worse PFS($P=0.001$). The MYC expression was significantly higher in tFL than in the corresponding FL. It is worth noting that three cases showed lower MYC expression in the tFL sample, suggesting that MYC independent mechanisms are involved in transformation. From there, we took further analysis on survival data with GSE16131. MYC high expression contributed to adverse outcomes for OS($P=0.031$).

Discussion: MYC expression was uniformly high in tFL but much more heterogeneous and MYC high expression was associated with adverse outcomes in FL.

Metronomic chemotherapy for indolent T—cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract

Hailing Liu*、Lei Cao、Xiaoli Zhao、Yi Miao、Wei Wu、Xiao Shi、Xiaoyan Zhang、
Hua Yin、Huayuan Zhu、Wei Xu、Jianyong Li、Lei Fan
Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Background: Indolent T—cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iTLPD—GI) is a rare clinical entity. Most patients were generally observed without therapy, but small subsets experienced frequent and severe symptoms. There is little guidance on therapies for this population with high treatment needs.

Methods: Eight consecutive patients with iTLPD—GI were reviewed. Three of them reported clinically significant symptoms that were refractory to conventional treatments. All these symptomatic patients received a metronomic strategy, including prednisolone (20mg, orally, once daily in the morning), cyclophosphamide (50mg, orally, once daily around mid—day), and thalidomide (50mg, orally, once daily in the evening), called CPT regimen. Clinical response and toxicities were evaluated.

Results: All three patients complained of abdominal discomfort, diarrhea and wasting with different degrees of severity. Before CPT administration, these symptoms lasted 7.67 years on average (range 2—20 years) without spontaneous regression. Two of the three had microcytic anemia and hypoproteinemia. At a median follow—up of 17.0 months (range: 5.0—30.6 months) all patients remain alive. All three achieved a significant clinical response, including resolved diarrhea, weight gain, improvement of the anemia, and an increase in serum albumin levels, without significant adverse effects. As of June 6, 2022, one patient obtained an endoscopic and histologic remission after 1 year when in CPT.

Conclusions: Our studies suggest that CPT regimen shows promise as a therapy for treating severe symptomatic iTLPD—GI. Further case accumulation and long—term observations are needed.

Effect of radiotherapy on survival in primary mediastinal large B—cell lymphoma: a population—based analysis 2010—2018

Hailing Liu*¹、Lin Quan²、Xiaoling Zuo¹、Lei Cao¹、Xiaoli Zhao¹、
Wei Wu¹、Yi Miao¹、Xiao Shi¹、Jianyong Li¹、Lei Fan¹

1. Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University
2. Nanjing Chest Hospital, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University

Background: The heterogeneity of studies evaluating radiotherapy in primary mediastinal large B—cell lymphoma (PMBCL) does not allow definite conclusions to be drawn regarding this approach.

We sought to address this question via analyzing the latest data set of a large ‘real—world’ database.

Methods: Patients with PMBCL were identified from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program registry. Cox models, propensity score matching(PSM), and competing—risk analysis were applied to investigate the effect of radiotherapy on PMBCL.

Results: There were 546 eligible cases of PMBCL recorded between 2010 and 2018 for this study. Chemotherapy dominated all the time for these years, while rates of radiotherapy use gradually diminished from 44.1% to 16.7%. Multivariate Cox regression analysis revealed that increased age (≥ 60 years) and advanced disease status were independent predictors of worse OS and DSS in patients with PMBCL. Chemotherapy recipients had a better OS and DSS than non—recipients, but radiotherapy recipients showed a worse OS and a comparable DSS than non—recipients. The result was further confirmed by propensity score matching analysis and competing—risk analysis. Even in the early—stage subgroup, there was no survival benefit of radiotherapy.

Conclusions: We propose that radiotherapy does not confer a survival benefit for PMBCL in the rituximab era. The integration of rituximab with intensive chemotherapeutic regimens may have diminished the effectiveness of radiotherapy.

Low T3 Syndrome as a predictor of poor outcomes in patients with follicular lymphoma

lianguo xue * ,haorui shen,li wang ,jianyong li,jinhua liang,wei xu

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

The aim of this study was to investigate the prognostic value of low T3 syndrome in follicular lymphoma(FL). A total of 221 FL patients with detailed serum thyroid hormone levels and other complete clinical data were enrolled. Baseline features associated with low T3 syndrome were analyzed and balanced by propensity score matching. Univariate and multivariate regression analyses were performed to determine independent risk factors for progression—free survival(PFS) and overall survival(OS). A receiver operating characteristic(ROC) curve was plotted and the area under the curve(AUC) was calculated to assess the predictive accuracy of FL international prognostic index FLIPI—1/FLIPI—2 and low T3 syndrome. A total of 22 patients(10.0%) had low T3 syndrome at diagnosis, which was associated with poor PFS and OS in the rituximab era. It is an independent prognostic factor for PFS and OS. Low T3 syndrome and FLIPI—1/FLIPI—2 significantly increased the AUC of PFS and OS compared to FLIPI—1/FLIPI—2 alone. In conclusion, low T3 syndrome may be a good candidate for predicting the prognosis of CLL in future clinical practice. Our study demonstrates that low T3 syndrome is associated with poorer survival outcomes in FL patients.

CONUT 与 PNI 评分在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后中的作用研究

张宜婧*、陈秋妮、于亮
南京医科大学附属淮安第一医院

目的:探讨控制营养状况(Controlling Nutritional Status, CONUT)和预后营养指数(Prognostic Nutrition Index, PNI)两种评分系统在初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后中的作用,评估 CONUT 和 PNI 评分在初诊 DLBCL 中的预后价值。

方法:回顾性分析 2016 年 3 月 11 日至 2021 年 5 月 29 日,于南京医科大学附属淮安第一医院诊治的 105 名初诊 DLBCL 患者的一般情况。1,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分别计算 CONUT 和 PNI 评分对患者生存结局预测的 cut-off 值,并且根据 cut-off 值将患者分为 CONUTlow 组和 CONUThigh 组, PNIlow 组和 PNIhigh 组;2,采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验进行组间年龄、性别、Ann Arbor 分期、B 症状等不同临床特征的构成比比较;3,采用 Kaplan-Meier 法绘制各组以及亚组之间的生存曲线,组间比较用 Log-rank 检验;采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验对各亚组之间患者的 1 年总生存(overall survival, OS)率比较;4,采用 Spearman 相关性来分析 CONUT 与 PNI 评分的相关性;5,采用 Cox 比例风险回归模型,对可能影响 DLBCL 患者 OS 的因素进行单因素、多因素分析。

结果:

1. 共有 105 例初诊 DLBCL 患者最终纳入研究;通过 ROC 曲线分别得出 CONUT 评分的 cut-off 值为 6.5 分, PNI 的 cut-off 值为 47.28。CONUT < 6.5 为 CONUTlow 组(70 例), CONUT 评分 \geq 6.5 为 CONUThigh 组(35 例); PNI < 47.28 为 PNIlow 组(61 例), PNI \geq 47.28 为 PNIhigh 组(44 例);

2. 相关性分析结果显示, CONUT 与 PNI 评分呈高度负相关($r = -0.79, P < 0.01$);

3. CONUT 评分下, DLBCL 患者的 PNI 评分的亚组生存分析结果发现, CONUTlowPNIlow(28 例)和 CONUTlowPNIhigh 亚组(42 例)的 1 年 OS 率无明显差异(85.9% vs 91.3%, $P = 0.68$), CONUThighPNIlow(33 例)和 CONUThighPNIhigh 亚组(2 例)之间 1 年 OS 率也无明显差异(63.2% vs 100%, $P = 0.91$);

4. PNI 评分下, DLBCL 患者的 CONUT 评分的亚组生存分析结果发现, PNIlowCONUTlow(28 例)和 PNIlowCONUThigh 亚组(33 例)的 1 年 OS 率无明显差异(85.9% vs 63.2%, $P = 0.12$), PNIhighCONUTlow(42 例)与 PNIhighCONUThigh 亚组(2 例)之间 1 年 OS 率也无明显差异(91.3% vs 100%, $P = 0.87$);

5. 对可能影响本研究 105 例 DLBCL 患者 OS 的因素进行单因素分析,结果显示 IPI ($P < 0.01$)、ALB ($P < 0.01$)、CHO ($P = 0.04$)、CONUT 分组 ($P < 0.01$)、PNI 分组 ($P = 0.04$) 影响初诊 DLBCL 患者的预后。多因素分析结果显示 CONUT 评分是初诊 DLBCL 患者 OS 的独立预后因素 ($P = 0.04$), PNI 不是初诊 DLBCL 患者 OS 的独立预后因素 ($P = 0.35$)。

讨论:DLBCL 是最常见的非霍奇金淋巴瘤,具有高度异质性。现有的预后评估体系未纳入初诊患者的营养状况。多项研究表明,营养状态与肿瘤患者预后密切相关。研究探讨了 CONUT 及 PNI 评分在初诊 DLBCL 患者预后中的意义,有助于临床早期识别预后不良患者,从而更为精准地指导临床评估预后。

18 例浆母细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析

徐勇*、周荣富、许景艳、王晶、徐喜慧、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:总结浆母细胞淋巴瘤患者的临床特征和治疗,探讨诊断和预后因素。

方法:回顾分析 2015 年 3 月至 2021 年 11 月在南京鼓楼医院诊治过的 18 例 PBL 患者的临床及病理特点、治疗及预后因素,并进行文献复习。

结果:18 例患者中位发病年龄 64(44~79)岁,男 12 例,女 6 例,常见受累部位是胃肠(6 例),睾丸(4 例),淋巴结(3 例)肌肉软组织(2 例),鼻咽(1 例),扁桃体(1 例),乳腺(1 例)。HIV 感染 1 例。Ann Arbor 分期 I~II 期 9 例,III~IV 期 9 例。IPI 评分低~中低危组 11 例,中高~高危组 7 例。肿瘤细胞表达 CD38、CD138、MUM1、CD79a,常不表达 CD20、ALK、CD3、CD56,检测阴性率较高的为 CD30、BCL-2,阳性率较高为 BCL-6、 λ 或 κ ,2 例 EBER 阳性,Ki67 呈高表达。18 例患者均接受 CHOP 样方案一线治疗,5 例加用硼替佐米,3 例加用来那度胺,2 例患者接受局部放疗,3 例接受局部手术,1 例接受自体造血干细胞移植。治疗后达 CR8 例(44.4%),达 PR6 例(33.4%),SD2 例(11.1%),PD2 例(11.1%),ORR 为 77.5%。IPI 低~中低危组 CR7 例(63.6%)优于中高~高危组 CR1 例(14.3%)($R=0.04$)。13 例 CD30 阴性 ORR92.3%优于 5 例 CD30 阳性 ORR40%($R=0.017$)。18 例患者中位随访时间 10.5 月,中位 PFS 9 月,OS 11 月。影响 OS 的独立因素包括分期 III~IV(HR 6.230,CI 1.507~25.762, $R=0.012$),IPI 评分中高~高危(HR 4.538,CI 1.230~16.739, $R=0.023$),初始治疗后 \geq PR(HR 0.233,CI 0.062~0.873, $R=0.031$)。影响 PFS 的独立因素包括分期 III~IV(HR 6.426,CI 1.528~27.021, $R=0.011$),IPI 评分中高~高危(HR 4.587,CI 1.229~17.123, $R=0.023$),初始治疗后 \geq PR(HR 0.214,CI 0.056~0.811, $R=0.023$),骨髓浸润(HR 21,CI 0.056~0.811, $R=0.023$)。

结论:PBL 常见于中老年男性,常累及结外组织,Ki67 呈高表达,治疗无统一方案,预后较差,IPI 指数、疾病分期和初始治疗的反应与预后相关。

如何在 I/II 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中对 POD24 进行危险分层

邢彤瑶*^{1,2,3}、梁金花^{1,2,3}、杜凯欣^{1,2,3}、王伟婷^{1,2,3}、
申浩睿^{1,2,3}、丁重阳⁴、吴佳竹^{1,2,3}、尹华^{1,2,3}、李悦^{1,2,3}、
李建勇^{1,2,3}、王莉^{1,2,3}、徐卫^{1,2,3}

1. 南京医科大学第一附属医院血液科
2. 南京医科大学血液学重点实验室
3. 中国癌症个体化医学协同创新中心
4. 南京医科大学第一附属医院核医学科

目的:虽然早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者对以培门冬酶为基础的化疗方案的治疗反应良好,但仍有部分患者在 24 个月内发生疾病进展(progression of disease within 24 months, POD24),并且生存期较短。因此,这项回顾性研究的目的是建立以 POD24 为基础的预后分层模型(POD24-IPI),以

识别发生 POD24 的高危 I/II 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者,对早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行危险分层。

方法:对 2015 年 8 月至 2021 年 5 月在南京医科大学第一附属医院确诊为结外 NK/T 细胞淋巴瘤并使用 P-GemDOx(吉西他滨 1000 mg/m² IVD. D1-D5,奥沙利铂 75 mg/m² IVD. D1,地塞米松 40mg IVD. D1-D4,培门冬酶 3750IU IM. D2)方案治疗的 60 例早期初诊患者进行回顾性分析。

结果:60 例初患者的中位年龄为 52.5(21-73)岁,在完成 4-6 周期 P-GemDOx 方案化疗后,总体反应率(overall response rate, ORR)为 96.7%,其中包括 46 例(76.7%)获得完全缓解(complete response, CR)。4 年的无进展生存率(progression free survival, PFS)为 66.3±7.1%,4 年的总生存率(overall survival, OS)为 79.5±6.0%。其中 23.3%的患者发生了 POD24。将 60 例患者分为 POD<24 组和 POD≥24 组,4 年 OS 分别为 34.3±13.1%和 96.4±3.5%(P<0.001),存在显著差异。根据 PINK/PINKE 预后评分系统,大多数早期患者被归类为低中危组,并且不同危险度的组别之间的生存情况无明显差异。分析结果显示,诊断时 PET-CT 检查存在病灶 SUV_{max}>12.8(P=0.0341)、存在非局限于单个鼻腔的病灶(P=0.0126)、完成 4-6 周期治疗后疗效评估未达 CR(P=0.0002),以上三项指标在 POD<24 组和 POD≥24 组间存在差异。基于这三项指标,建立了 POD24-IPI 预后分层模型(诊断时 PET-CT 检查存在病灶 SUV_{max}>12.8、存在非局限于单个鼻腔的病灶、完成 4-6 周期治疗后疗效评估未达 CR),根据 POD24-IPI 将这 60 例患者分为低危组(1 分)、中危组(2 分)和高危组(3 分)。低危组的 4 年 OS 为 100%,中危组的 4 年 OS 为 73.7±11.8%,高危组的 4 年 OS 为 42.1±11.2%,P=0.014。

讨论:研究表明,POD24-IPI 预后分层模型能对早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行良好的危险分层,且危险分层能力显著优于 PINK/PINKE 模型,弥补了 PINK/PINKE 模型在早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中预后分层能力不足的缺陷。此外,P-GemDOx 化疗方案的不良反应较少且主要为较小的血液学毒性,早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者具有良好的耐受性,并且有效率和 PFS、OS 具有较好的结果。因此 P-GemDOx 化疗方案是一个安全性和有效性兼具的早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者一线治疗方案。

伴 IGH-CCND3 融合基因的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 一例并文献复习

何川*、葛雪苹、张晓慧、陈萍、李炳宗

苏州大学附属第二医院

目的:探讨 IGH-CCND3 融合基因阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤的鉴别诊断、病理及免疫组织化学、细胞遗传学及分子改变。

方法:回顾性分析 1 例伴 IGH-CCND3 融合基因阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征,对淋巴瘤组织进行分子学分析,并复习相关文献。

结果:患者女性,83 岁,入院时 ECOG 评分 1 分,2022 年 4 月出现间断干咳伴气急,后感症状较前加重于 2022 年 5 月 4 日至当地医院查胸部 CT 提示纵膈、双侧肺门、双侧锁骨区淋巴结肿大,左颈部淋巴结穿刺病理考虑淋巴瘤。5 月 19 日收住我中心,查体双侧颈部可扪及多个肿大淋巴结,最大约 3 × 2.5cm,血常规示白细胞 12.8 × 10⁹/L、血红蛋白 100g/L、血小板 754 × 10⁹/L,外周血片分析示分叶粒细胞 66%、淋巴细胞 22%,乳酸脱氢酶及血 β₂ 微球蛋白正常,免疫固定电泳发现 0.3% IgM-κ 型 M 蛋白,EBV-DNA 8.42 × 10⁻² 拷贝数,骨髓检查未提示淋巴瘤累及,PET-CT 示:1、颈部、纵

隔、两肺门、腹腔、腹膜后、盆腔及腹股沟多发肿大淋巴结,FDG 代谢不同程度异常增高,其中颈部锁骨下区为著,较大短径约 31mm,SUV_{max}:10.71,双侧腋窝、两侧肺门区和纵隔内散在多发增大淋巴结,较大短径约 39mm,SUV_{max}:17.9,期间患者左侧淋巴结组织病理回报,结合免疫组化倾向低级别 B 细胞淋巴瘤,5 月 25 日行再次行右颈部淋巴结穿刺活检,病理结合免疫组化倾向弥漫大 B 细胞淋巴瘤。对右颈部淋巴结组织进行二代测序发现 B2M、CD79B、CREBBP、PIM1(38%)、ZFHX4 基因突变阳性,RNA 测序发现 IGH::CCND3 融合阳性,基因拷贝数变异发现 3q、18q 拷贝数增加,9p 拷贝数减少,未检测到 BCL2、BCL6、MYC 重排,根据病理、免疫组化及组织二代测序结果,综合诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

讨论:淋巴瘤的诊断逐渐由病理诊断转变为病理为主、基因为辅的模式,IGH-CCND1 基因融合见于套细胞淋巴瘤,对其诊断具有重要意义,而 CCND3 与 CCND1 高度同源,国际上对于是否可根据 IGH-CCND3 融合基因阳性诊断套细胞淋巴瘤仍有争议,此例患者最终根据病理及免疫组化结果诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

一项泽布替尼联合利妥昔单抗、来那度胺、 CHOP(ZR2-CHOP)治疗初诊非生发中心起源型 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的临床研究结果

朱华渊*、沙业钦、唐翰宁、缪祎、秦姝超、夏奕、邱婧妍、秘红岭、彭晨、丁重阳、
王震、史传兵、王莉、范磊、徐卫、李建勇
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:评价泽布替尼联合利妥昔单抗、来那度胺、CHOP(ZR2-CHOP)方案治疗 DLBCL 的疗效与安全性。

方法:对于 2020 年 7 月至今江苏省人民医院浦口慢淋中心收治的 18 例初诊非生发中心起源的 DLBCL 患者,给予 ZR2-CHOP 方案治疗,具体为:泽布替尼 160mg bid,来那度胺 25mg/d d1-7,利妥昔单抗 375mg/m² d0,环磷酰胺 750mg/m² d1,表柔比星 70mg/m² d1,长春地辛 3mg/m² d1,泼尼松 100mg d1-5。所有患者计划接受 6 疗程 ZR2-CHOP 方案;3 疗程后予全身增强 CT 或者 PET/CT 行中期评估,6 疗程后予 PET/CT 按照 Lugano 2014 标准进行疗效评估,治疗前、3 疗后、6 疗后利用循环肿瘤 DNA(circulating-tumor DNA,ctDNA)对于肿瘤负荷水平进行动态监测。首要观察终点为中期评估及 6 疗程后的完全缓解率(CRR);次要观察终点为总缓解率(ORR)、ctDNA 肿瘤负荷及不良反应事件(Adverse Event,AE)。

结果:2020 年 7 月至 2022 年 2 月期间 18 例初诊非生发中心起源的 DLBCL 患者。中位年龄 57.5 岁,ECOG-PS≤2 分。截至 2022 年 2 月 1 日,中位随访及治疗时间 15 个月(2 个月至 19 个月),16 例完成 6 周期 ZR2-CHOP 方案并行评估。中期评估 ORR 为 100%,15 例患者 CR,1 例患者 PR,所有患者 6 疗程结束后均取得 CR。14 例患者在治疗过程中动态检测 ctDNA,基线可检测中位突变数为 8 个(0-12),其中 2 例患者为 MCD 型,1 例患者为 N1 型,1 例患者为 BN2 型,此外有 6 例患者检出 TP53 突变及缺失。13 例患者在中期评估时 ctDNA 未测得,仅有 1 例患者中期评估测得 TP53 p. R248W 突变,且该突变在六疗程后未测得。16 例可评估患者中,最常见的血液学毒性为淋巴细胞(ALC)、中性粒细胞(ANC)、血小板计数(PLT)降低与贫血;3-4 级的发生率分别为 68.8%、43.8%、43.8%及 25.0%。非血液学毒性最常见为恶心,疲乏和厌食。2 例患者在治疗过程中未能完

整使用 ZR2-CHOP 全周期化疗,1 例患者因药物性皮炎和乙肝病毒再激活在最后两个周期仅使用 R-CHOP 方案化疗,1 例患者由于腰椎骨折最后一周期仅使用利妥昔单抗治疗。

结论:ZR2-CHOP 方案治疗体能状态良好的高危 DLBCL 患者 CR 率高且可达到早期循环肿瘤 DNA 清零,耐受性可控。可作为高危 DLBCL 治疗探索新方案。

· 血栓与出血性疾病的基础与临床 ·

5 例遗传性血栓性血小板减少性紫癜临床诊治与文献复习

殷杰*、吕昕波、孔丹青、田竑、李云、王兆铖、余自强

苏州大学附属第一医院

目的:遗传性 TTP(cTTP),也称 Upshaw-Schulman 综合征,一种常染色体隐性遗传性疾病。因 ADAMTS13 基因突变致 ADAMTS13 合成、释放障碍,血浆 ADAMTS13 活性部分或完全缺乏,微血管内血小板-VWF 异常聚集,导致严重血小板减少、微血管病性溶血性贫血、相关脏器缺血性损伤及功能障碍。cTTP 占全部 TTP 患者不到 5%,临床极其罕见。本研究报道 5 例遗传性血栓性血小板减少性紫癜(cTTP)患者临床表现及实验室检查特点,结合文献资料探讨 cTTP 患者的临床特点和 cTTP 的规范化诊治。

方法:收集患者发病年龄、疾病表现、个人史、家族史、误诊情况等临床资料,观察血浆输注疗效和器官功能评估等治疗结局;结合血浆 ADAMTS13 活性测定及 ADAMTS13 基因突变分析,探讨 cTTP 临床表现、治疗结局与 ADAMTS13 基因突变间的相互内在联系。

结果:起病年龄除 1 例为 1 岁时起病外,其余在儿童期或成年时期;主要表现为明显血小板减少、贫血、各种程度神经系统受累表现。即使经过治疗,5 例患者中有 4 例患者仍遗留脏器功能不全,表现为肝损害、肾损害或神经系统损害。有 3 例患者既往被误诊为免疫性血小板减少症,且对免疫抑制剂治疗反应不佳。对于有父母亲近婚配、自幼发病及同时合并贫血的患者,临床需警惕 cTTP 的可能。所有 TTP 患者的发作均有诱因,2 例患者因妊娠诱发,其他病例均由感染诱发。所有病例均检出 ADAMTS13 基因突变,为复合杂合突变或纯合突变,以错义突变为主。3 例患者突变位于 ADAMTS13 蛋白酶活性(MP)区,发病年龄早,症状重。1 例突变位于 ADAMTS 酶 C 端的 CUB 区,其发病晚,妊娠时首次发病。cTTP 治疗原则主要包括祛除诱因、补充缺乏的 ADAMTS13、保护器官功能。感染和炎症是引起 cTTP 发作的主要诱因,应积极抗感染治疗祛除诱因,减少炎症因子对血管内皮损伤及活化血小板。补充缺乏的 ADAMTS13 是目前 cTTP 治疗和预防的主要方法,主要采用新鲜(冰冻)血浆输注。治疗性和预防性血浆输注是目前有效的治疗方法。

结论:cTTP 临床表现个体差异大,易被误诊而延误治疗。严密病情分析、ADAMTS13 活性检测和基因突变分析可以确立诊断。基因突变区域与患者临床表现及器官损伤程度之间存在内在联系。预防性血浆输注对减少疾病发作、阻止器官损伤十分重要。

血小板输注在成人免疫性血小板减少症患者的治疗中 缺乏有效性:一项来自真实世界的研究

杨蕾*、杨国华、庄芸、周新

南京医科大学附属无锡人民医院

目的:免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)是临床上最常见的出血性疾病,可出现轻微出血或危及生命的严重出血。对于出血严重急须提升血小板的患者应给予随机供者的血小

板输注。但血小板输注是能否让 ITP 患者临床获益,此类相关报道较少。尤其在中国目前的医疗环境下,存在患者对诊疗安全要求较高但血小板资源短缺的矛盾,本文从患者治疗疗效及安全性出发,结合血小板计数及患者出血风险评估,回顾性分析寻找最需要血小板输注治疗的 ITP 人群,避免资源浪费及减少血小板输注不良反应。

方法:回顾性分析 249 例接受一线治疗的成人新诊断 ITP 患者,所有病例均为住院患者,分为两组观察,一组接受 ITP 一线治疗(激素或丙球联合激素)同时接受血小板输注,另一组不接受血小板输注,分析其临床特点、疗效、不良反应及与出血评分之间的关系。

结果:住院期间接受一线治疗的成人新诊断 ITP 患者,无论是否输注血小板,两组在性别、年龄、并发症及一些检测指标如血小板相关抗体、免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群方面无显著差异。另外,两组间的疗效、起效时间、治疗不良反应、死亡率、住院时间等均未见明显差异。这意味着血小板输注似乎不能使 ITP 患者有较多获益,反而增加输血带来的高费用及可能风险。出血评分 >8 的患者,无论是否输注血小板,其在治疗疗效、治疗起效时间、治疗不良反应、死亡率、住院时间、T 淋巴细胞亚群分析等方面均未见明显差异。同时所有患者中均为观察到致死性出血表现。因此,临床上新诊断 ITP 患者,在一线治疗同时进行血小板输注似乎并不能使 ITP 患者有较多获益,反而增加输血带来的高费用及可能风险。除非 ITP 患者发生致命性出血,临床上不建议血小板输注。

讨论:本文依据 Khellaf 出血评分进行出血评估,尚未找到最需要血小板输注治疗的 ITP 人群,可进一步提高出血评分阈值或按照 2020 年更新的国内 ITP 诊疗指南中出血评分参数重新设置分析相关数据。一旦找到评估阈值,可利用此出血评分阈值前瞻性研究血小板输注的疗效及安全性。另外,ITP 患者的临床出血风险会随年龄增加,且老年 ITP 患者通常合并有高血压、糖尿病、脑梗塞、冠心病等慢性疾病,限制了激素及其他治疗手段,其总体疗效往往不佳,治疗更需个体化。需进一步收集老年 ITP 患者的数据,评估血小板输注在老年 ITP 患者治疗中的作用与利弊。

血友病患者家庭自我注射治疗现状调查与研究

伍洪子*

南京鼓楼医院

血友病是一种罕见的因遗传因素导致凝血因子功能和数量异常而引起的一组出血性疾病,其发病率约为 1/10 万。临床上根据因子 VIII 或因子 IX 的缺乏将其分为血友病 A 和血友病 B 两大类,其中血友病 A 发病率占 80~85%。血友病的治疗主要目标为预防或者减少出血事件,其它目标还包括减少关节损伤和残疾,提高生活质量。长期以来,不管是针对无抑制物产生的因子替代治疗还是存在抑制物的免疫耐受治疗,都需要反复建立静脉通道。因此,良好静脉通道的及时建立及长期维持显得尤为重要。对于那些突发严重出血而不能及时就医的患者来说,家庭治疗(包括自我注射、父母或家庭成员的辅助注射等)将发挥重要作用,成为血友病综合治疗中的重要组成部分。国外有研究显示,将近 70%~90%的患者为参与到家庭治疗中,其中 44%的家庭治疗由患者自我注射完成。在我国,由于经济、医疗、文化等因素影响,家庭治疗在血友病的综合管理中起步较晚。为了解南京及其周边地区血友病患者自我注射的现状及内心体验,为进一步提高家庭自我注射的管理提供依据,特实施此次调查研究。

川芎嗪靶向 P2ry1 和 P2ry12 受体发挥 抗血小板聚集作用的研究

马硕*

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: P2ry12 受体拮抗剂是目前临床一线广泛使用的抗凝药, 在抗血小板治疗中起着不可或缺的作用, 但是患者对抗血小板药的反应有很大的个体差异, 表现为对体外血小板聚集未能充分抑制和(或)未达到预期治疗效果, 即常见的阿司匹林抵抗、氯吡格雷抵抗。研究发现, 血小板中还存在 P2ry12 受体的“兄弟”P2ry1 受体, P2ry1 的缺失可造成血小板聚集减少, 出血时间增加, 增加对血栓栓塞的抵抗, 且与 P2ry12 有偶联, 提示 P2ry1 可能偶联 P2ry12, 共同在凝血/抗凝中发挥重要作用。

方法: 1) 利用计算机药物模拟技术, 从具有活血化瘀作用的中药有效成分中筛选出在自然状态下可与 P2ry1、P2ry12 对接良好的小分子物质; 2) 应用凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间实验检测小分子物质在体外的抗凝血作用; 3) 制备小鼠模型, 通过鼠尾静脉流血实验、凝血时间实验验证小分子物质在小鼠体内抗凝作用的有效性。结果: 1) 利用计算机药物模拟分析, 川芎嗪与 P2ry1、P2ry12 的对接结合能 $< -1.2 \text{ kcal/mol}$, 对接良好; 2) 川芎嗪能在体外抑制促凝血酶生成; 3) 川芎嗪组小鼠相比对照组鼠和氯吡格雷组鼠的尾静脉流血减少, 凝血时间延长。结论: 1) 川芎嗪在体外有显著的抗凝作用; 2) 川芎嗪在小鼠体内能够发挥显著的抗凝作用。

健康教练技术在血友病患者家庭注射管控效果中的研究

吴玉梅*、何丹

江苏省苏北人民医院

目的: 探讨健康教练技术在血友病患者家庭注射的管控效果。方法选择 2020 年 1 月至 2020 年 12 月于江苏省苏北人民医院血液科门诊就诊的血友病 A 型患者 68 例, 随机分为观察组及对照组; 观察组 34 例患者在血友病专科护士指导下, 运用健康教练技术实施家庭注射, 对照组 34 例患者通过定期至医院血友病门诊常规指导后, 实施家庭注射, 比较两组静脉穿刺的成功率, 注射因子相关知识掌握率、不良反应的观察与处理, 半年后追踪患者年出血次数(ABR)、疼痛评分(VAS)、血友病关节健康评分(HJHS)、关节超声评分(HEAD-US-C 评分)。

结果: 随访半年后, 观察组患者从静脉穿刺的成功率, 注射因子相关知识掌握率、不良反应的观察与处理较对照组均有提高; ABR、VAS、HJHS、HEAD-US-C 较对照组下降($P < 0.05$)。结论: 8 月 3 日 9 实施家庭注射的同时, 运用健康教练技术是提高血友病患者家庭注射安全实施的保障, 能有效提高家庭管控能力。

免疫性血小板减少症住院期间穿刺后皮肤瘀斑的原因分析与对策研究

赵素芳*、李西霞、薛丽梅、顾淑岚、刘梦艳
苏州大学附属第一医院

探讨免疫性血小板减少性症(ITP)患者住院期间穿刺后皮肤瘀斑的原因分析与应对策略。

方法:选择苏州大学附属第一医院血液科 2020 年 7 月—2021 年 7 月收治的血小板计数在 $(0-50) \times 10^9/L$,且血凝结果无异常的 104 例 ITP 患者作为研究对象,观察和统计穿刺后皮肤瘀斑情况,分析穿刺后皮肤瘀斑发生原因及制定护理对策。

原发性骨髓纤维化患者右心功能减退临床指标研究

柴星星*¹、何广胜²

1. 连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院
2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:探讨原发性骨髓纤维化(PMF)患者右心功能减退相关指标变化。

方法:收集 2015 年 8 月至 2019 年 12 月 PMF 55 例病例资料。比较纤维化前/早期和明显纤维化期组间右心功能相关超声心动图指标和生化指标差异,采用单因素线性回归法分析肺动脉压影响因素。结果:纤维化前/早期组血红蛋白($P=0.02$)及血小板计数($P=0.035$)高于明显纤维化期组,差异均有统计学意义。90.9%(20/22)肺动脉压增高,76.1%(16/21)左心房直径增加,95.2%(20/21)右心室舒张期内径增加,无射血分数异常者。纤维化前/早期患者肺动脉压($P=0.01$)、左心室舒张期内径($P=0.03$)、短缩率($P=0.02$)均高于明显纤维化期组,差异均有统计学意义。患者肺动脉压与年龄($r=0.59$)及血清铁蛋白($r=0.608$)、乳酸脱氢酶($r=0.711$)、可溶性生长刺激表达基因 2($P=0.58$)水平正相关,与血小板计数($r=-0.596$)负相关。结论:PMF 患者易出现右心功能减退,PMF 患者的 SF、LDH、ST-2 水平升高,年龄越高,血小板计数越低时,肺动脉压越高。

SIRT1 介导的内皮损伤在移植后血栓性微血管病发病过程中的作用机制研究

杨萌*^{1,2}、戚嘉乾^{1,2}、蔡成森^{1,2,3}、潘婷^{1,2}、韩好好^{1,2}、徐晓燕^{1,2}、韩悦^{1,2,3}

1. 苏州大学附属第一医院
2. 苏州大学造血干细胞移植研究所
3. 卫生部血栓与止血重点实验室

背景与目的:移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)是造血干细胞移植(HSCT)后的严重并发症,死亡率高。既往研究表明补体异常活化等多种因素介导的血管内皮损伤在 TA-TMA 发病过程

中起重要作用,但具体机制尚未明确。SIRT1被认为是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性(NAD⁺)脱乙酰酶,与氧化应激、补体和血小板功能相关,但其在TA-TMA中发挥的作用不明确。我们探索SIRT1在TA-TMA发病过程中的可能机制。

研究方法:

1. 本研究收集了2018年1月至2022年1月苏州大学附属第一医院确诊的10名TA-TMA患者,20例移植后无并发症患者,GVHD的患者的外周血标本。

2. 高通量RNA-seq分析TA-TMA组和对照组中SIRT1表达,通过ELISA检测患者血浆中SIRT1浓度。

3. 用TA-TMA患者血浆孵育人脐静脉内皮细胞(HUVECs)构建TA-TMA的体外模型。流式细胞术检测内皮细胞表面粘附补体C3的表达,免疫荧光检测补体C5b-9的表达。RT-PCR和Western-blot检测TA-TMA体外模型中SIRT1的表达。在模型中分别加入SIRT1刺激剂白藜芦醇和SIRT1720并运用流式或免疫荧光的方法,探究其对补体和活性氧(ROS)作用。分离健康供者的血小板,探索体外模型中对血小板功能的影响。蛋白水平探索SIRT1下游涉及的细胞信号通路。

研究结果:

(1)TA-TMA患者与移植后无并发症患者相比,SIRT1表达水平降低。

(2)HUVECs与TA-TMA血浆和对照组血浆体外共培养24h后,TA-TMA组中,HUVECs表面C3和C5b-9的粘附增加,ROS表达增加,HUVECs表面粘附较多,血小板聚集增加。RES和SIRT1720可以逆转上述过程,包括抑制补体C3和(或)C5b-9的沉积,降低ROS水平,减少血小板-内皮细胞粘附。

(3)TA-TMA组中SIRT1和Nrf-2总蛋白表达下降,P-AKT/AKT表达增加,加入SIRT1刺激剂后Nrf-2总蛋白表达增加,下调P-AKT/AKT。

结论:

(1)过表达SIRT1可通过抑制补体激活和ROS,同时抑制血小板粘附和血小板聚集。

(2)SIRT1可通过调节SIRT1/Nrf-2和AKT轴来抑制补体和ROS,表明SIRT1可能是TA-TMA的一个潜在保护性治疗靶点。

讨论:

我们发现TA-TMA患者和移植后无并发症患者相比,血浆中SIRT1蛋白水平的表达减少。虽然,TA-TMA患者血浆中的总体SIRT1表达水平低于移植后无并发症患者,但也仍有部分患者表达量较高。我们推测可能不同移植患者之间存在个体差异,但也有可能SIRT1受上游靶向分子的调控。SIRT1可以减少内皮细胞-血小板的粘附,推测这有可能是TA-TMA组血小板表面粘附分子通过与内皮细胞上的p选择素结合,介导血小板沿着内皮细胞滚动。然后整合素介导这种滚动粘附,而黏附在内皮上的血小板可以产生和释放ROS,对微血管中的内皮产生影响。TA-TMA患者中ROS增加,提示未来NAC对TA-TMA的治疗具有潜在的临床价值。GVHD和TA-TMA两者之间有重叠的病理过程,同时间内移植后无并发症患者和GVHD中SIRT1表达没有差异,SIRT1增高可以抑制补体激活。我们推测SIRT1主要通过介导补体以及ROS来减少内皮损伤,抑制TA-TMA的发生。但是,我们的研究由于TA-TMA发病率低,死亡率高,因此收集的病人数非常有限。

低剂量预防治疗对成人重型血友病 A 患者 关节功能保护的疗效评价

孙梅*、施青青、王红、沈连军、陈祉悦、顾健
江苏省苏北人民医院

目的:观察和评价低剂量预防治疗对成人重型血友病 A 患者关节功能保护作用的疗效。

方法:收集 2019 年 1 月至 2021 年 12 月共 21 例重型血友病 A 患者的临床资料,给予接受低剂量重组 VIII 因子预防治疗,治疗方案 500u qw,进行 3 年的观察,随访患者关节出血情况,并在观察期前后应用彩色多普勒超声、能量多普勒超声以及 HJHS 对关节进行评估。

结果:①21 例患者均为男性,接受低剂量预防治疗后,19 例较按需治疗时明显改善临床出血,年出血次数、年关节出血次数均明显减少。有 2 例患者改善不明显,增加剂量至中剂量预防。②关节出血减少的 19 例患者,在关节超声检查及功能综合评估方面,血友病关节健康评分(HJHS)总分变化,最严重单个靶关节彩超和同一最严重单个靶关节 HJHS 变化 4 个指标,随访 3 年无进展。

结论:低剂量预防治疗成人重型血友病 A,能减少关节临床出血,延缓血友病患者关节损伤的进展。

三种方案治疗重症原发性免疫性血小板减少症的 短期疗效、安全性及成本—效果分析

周芬芬*、朱剑锋
泰州市人民医院

目的:比较糖皮质激素单药、糖皮质激素联合静脉用丙种球蛋白(IVIg)、糖皮质激素联合重组人血小板生成素(rhTPO)等 3 种方案治疗重症原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)的短期疗效、安全性及成本—效果分析,为临床医生在治疗重症 ITP 时选择更具有效性、安全性且经济可行的个体化治疗方案提供依据。

方法:回顾性分析 2015 年 1 月 1 日~2020 年 8 月 31 日泰州市人民医院血液科收治的 92 例初治重症原发性免疫性血小板减少症住院患者,根据患者已经接受的治疗方案分为糖皮质激素单药治疗组(激素单药组)、糖皮质激素联合静脉用丙种球蛋白治疗组(激素+丙球组)、糖皮质激素联合重组人血小板生成素治疗组(激素+rhTPO 组)。分析比较三组患者的一般临床特征(年龄、性别、基线血小板计数、出血评分、平均住院日)、短期疗效(住院期间总有效率、不同治疗时间段 CR 率和总有效率、治疗后 d3、d5、d7 血小板增长幅度、将血小板计数提升至 $30 \times 10^9/L$ 、 $50 \times 10^9/L$ 、 $100 \times 10^9/L$ 时所用天数)及不良反应发生率,并且通过成本—效果分析来比较三组的经济效用。

结果:① 3 种治疗方案在住院期间总有效率分别为 77.42%(激素单药组)、92.31%(激素+丙球组)、85.71%(激素+rhTPO 组),三组总有效率相比无显著差异。

② 在不同治疗时间段总有效率的比较中,治疗第 3 天激素单药组总有效率最低(22.58%),与其余两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

③在血小板增幅的比较中,治疗后第 3 天三组血小板增幅具有差异($P < 0.05$),联合用药组的增

幅均高于激素单药组,其中激素+丙球组的血小板增幅最高 $26.5 \times 109/L$ [P25, P75(9.75, 34.25)]。治疗后的第5天三组患者相比也具有显著差异,其中联合组用药的血小板增幅均高于单用激素组 ($P < 0.05$),而两种不同的联合用药方案在血小板增幅比较中无显著差异。治疗后第7天,三组血小板增幅相比无显著差异。

④在提升血小板至 $30 \times 109/L$ 、 $50 \times 109/L$ 所用天数的比较中,三组治疗方案具有显著差异 ($H_{30} = 8.816$ $P_{30} = 0.015$, $H_{50} = 14.402$ $P_{50} = 0.001$),其中联合组用药的 TTR(达目标血小板计数所用时间)均短于单用激素组 ($P < 0.05$),且两种不同的联合用药方案相比无统计学差异。

⑤三组患者不良反应发生率分别 16.12%、11.54%和 11.42%,三组相比无显著差异 ($P > 0.05$)。

⑥三组不同的治疗方案中,在住院期间总有效率无显著差异的情况下,激素+丙球组花费成本明显高于激素+rhTPO 组。

结论:糖皮质激素联合 rhTPO 在重症 ITP 的治疗中具有高效、安全、经济、用药方便等特点,是治疗重症 ITP 患者的一线选择。

凝血指标联合 TEG 检测对急性早幼粒细胞白血病出血风险的评价作用

孙幸*、吴蔚、王红、沈连军、施青青、倪军、吉薇、方悦之、孙梅、顾健、何斌*

江苏省苏北人民医院

目的:回顾性分析急性早幼粒细胞白血病(APL)患者凝血指标及血栓弹力图(TEG)指标变化,探讨其对 APL 出血风险的评价价值。

方法:选取 2017—2021 年我院住院治疗初诊 APL 患者共 39 例,其中男性 21 例,女性 18 例,年龄分布在 17~88 岁,平均年龄 51 岁。按照治疗时间,分为治疗前,化疗两周和缓解组,按照有无出血表现,分为出血组和无出血组。分析其出血情况与凝血指标及 TEG 指标变化相关性。

结果:39 例患者中,7 例未继续治疗,其余 32 例列入统计,经维甲酸+亚砷酸加或不加去甲氧柔红霉素化疗后 27 例获缓解,5 例治疗过程中死亡,死亡率 12.8%,其中 4 例死于颅内出血,1 人死于感染。27 例缓解病例中有出血表现组 13 例,合并 DIC 11 例;无出血表现组 14 例,合并 DIC 2 例。两者相比有明显统计学差异 ($p < 0.01$);所有病例中有 15 例,治疗前、化疗 2 周及缓解后均进行 TEG 检测,分析结果发现,凝血因子反应时间治疗前 (7.61 ± 1.58) vs 化疗 2 周 (7.98 ± 2.99) vs 缓解后 (7.19 ± 1.82),无统计学差异。而纤维蛋白原反应时间和血小板功能 MA 随着治疗时间逐渐好转趋势。且缓解组较治疗前均有统计学差异 ($P < 0.05$)。15 例患者按照有无出血表现分为,无出血表现组 5 例,有出血表现组 10 例,两者相比,血小板功能无统计学差异,但纤维蛋白原反应时间和血块形成强度有统计学差异 ($P < 0.05$)。

结论:1、APL 发生出血并发症是其死亡的主要原因,多数出血患者合并 DIC 表现。2、诱导分化化疗,不会增加患者出血风险,且能改善患者出血状况。3、TEG 检测纤维蛋白原反应时间和血块形成强度对 APL 出血风险有预测价值。

狼疮抗凝物所致凝血异常及 VIII/IX 抑制物 一例报告并文献复习

沈连军*、吉薇、孙幸、王红、倪军、施青青、吴蔚*

江苏省苏北人民医院

目的:对狼疮抗凝物所致凝血异常及 VIII/IX 抑制物的探讨并文献复习。

方法:回顾分析本院 1 例 2 型糖尿病患者的临床特征、实验室检查指标、筛查经过及转归,并进行相关资料文献复习和讨论。

结果:患者女,86 岁,因高血压、2 型糖尿病肾病入院;查 PLT 减少、PT、APTT、TT 延长,血浆蝰蛇毒时间(dRVVT)筛选比值 2.65,确诊比值 1.21,标准化比值 2.19、抗 β_2 -GPI65.17RU/ml,凝血因子 II、VIII、IX、X、XI、XII 活性下降,APTT 纠正试验不被正常混合血浆纠正,VIII 抑制物 1.08BU/ml、IX 抑制物检测 2.05BU/ml。临床诊断:凝血功能异常伴抑制物(时间和温度依赖性 & 非时间和温度依赖性),2 型糖尿病肾病。

讨论:LA 阳性的患者,一般仅表现为 APTT 延长,患者凝血酶异常,需排除样本送检及抗凝药物影响。不同 APTT 试剂对凝血因子缺乏、LA 和其他抑制物的敏感性不同;在 APTT 混合试验中,对混合比例的把握对于狼疮抗凝物和凝血因子缺乏的样本可清晰的鉴别,而混合试验对于高滴度的 LA 标本检测可能至关重要,应当在 DRVV 筛选时间延长且比率“正常”情况下应用。狼疮抗凝物所致凝血异常患者的临床表现具有异质性;在体内,LAC 可激活血小板和(或)通过 β_2 -GPI 结合,诱导黏附分子、组织因子表达及补体活化而产生血栓前状态,促进血栓形。所以患者凝血异常表现,狼疮抗凝物及制物的异常变得复杂,需结合患者病史,临床表现综合性分析,有出血血栓要及时治疗,无出血或出血少也不要过度治疗,12 周后复查,看是否有所缓解。

艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗 ITP

王莹*、贾韬、朱原辛、苗蕾

连云港市第一人民医院

目的:探讨艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗原发性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。

方法:2022 年 1 月至 6 月,初治 ITP 患者 16 例,应用艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗。临床资料:男性 6 例,女性 10 例,中位年龄:44 岁(22-74 岁),中位血小板计数: $7(1-13) \times 10^9/L$ 。治疗方案:艾曲泊帕 50mg qd;地塞米松:40mg ivgtt qd \times 4 天。血小板恢复正常后予缓慢减少艾曲泊帕用量,方法为减少用药天数,而不是减少用药剂量。用药期间同时给予护胃、补钙、补钾等治疗,同时监测血常规、血糖、血压,观察患者的治疗反应与副作用。

结果:疗效评价:按照《成人原发性免疫性血小板减少症诊断 与治疗中国指南(2020 年版)》:完全反应(CR):治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血表现。2. 有效(R):治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,比基础血小板计数增加至少 2 倍,且无出血表现。3. 无效(NR):治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$,或血小板计数增加不到基础值的 2 倍,或有出血。本组患者完全反应(CR)率 79%,有效(R)率 96%,达 CR、R 时间为 $(10.2 \pm 3.0)d$ 、 $(6.2 \pm 2.8)d$ 。最长随访时间 162 天,无复发患者。不良反

应;大多数耐受性好,无高血压、高血糖发生,1例出现肝功能异常,谷丙转氨酶最高上升至236U/L,给予护肝治疗后恢复正常。

结论:艾曲泊帕联合大剂量地塞米松方案治疗原发免疫性血小板减少症起效快,有效率高,血小板输注量少,不良反应可耐受。但对患者的维持治疗方案尚需更多样本,以及更长时间的随访观察确定。

05 例血栓性血小板紫癜患者的临床特征和预后分析

何静怡^{*1,2,3,4,5}、戚嘉乾^{1,2,3,4,5}、韩悦^{1,2,3,4,5}

1. 苏州大学附属第一医院
2. 江苏省血液研究所
3. 国家血液系统疾病临床医学研究中心
4. 苏州大学造血干细胞移植研究所
5. 血液学协同创新中心

目的:血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种罕见且严重的血栓性微血管疾病。本研究旨在通过分析本中心血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征、治疗方案及结局转归,探索影响预后的危险因素,选择合适的治疗策略,改善患者的预后。

方法:纳入本中心2013年3月1日至2021年11月1日在我院收治的105例TTP患者,诊断标准参考《血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2022年版)》。收集患者的临床资料,包括一般资料、临床症状和体征及实验室检查结果,通过查阅患者住院病历或电话对患者进行随访,回顾性分析患者的临床特征,探索影响预后的危险因素。

结果:105例TTP患者中,男44例(41.90%),女61例(58.10%),诊断时中位年龄44(30.5~53)岁。105例患者均为急性起病,其中67例(63.81%)患者无明显诱因,为特发性,其余38例患者分别合并自身免疫性疾病、感染、慢性乙型肝炎、妊娠、恶性肿瘤。79例患者PLASMIC评分6~7分,为高风险组。40例(38.10%)患者表现为“五联症”,9例(8.57%)患者表现为“三联症”。100例(98.04%)ADAMTS13活性 $<5\%$,89例(87.25%)患者ADAMTS13抑制物阳性。100例患者接受血浆置换(PEX)/血浆输注(PI)+糖皮质激素治疗,其中79例联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂。中位随访47(26.2~65.6)个月,有效率为75.24%,死亡率为24.76%。治疗有效的79例患者中有4例出现复发,复发率为5.1%。Cox比例风险回归分析显示,初诊时年龄 >43 岁($P=0.029$)、初诊时 $PLT<10 \times 10^9/L$ ($P=0.037$)、治疗时糖皮质激素总量 $\leq 1035\text{mg}$ ($P=0.043$),是影响患者总生存的独立危险因素。

结论:TTP的诊断主要依赖临床表现,一旦有不明原因的溶血性贫血、血小板减少及神经精神症状,应考虑TTP可能,结合PLASMIC评分等立即启动治疗。TPEX/PI联合糖皮质激素为TTP的一线治疗方案,可考虑联合利妥昔单抗。慢性期应定期监测ADAMTS13酶水平,积极治疗预防复发。

阿伐曲泊帕在移植后血小板减少中的治疗

周萌*、韩悦

苏州大学附属第一医院

目的:造血干细胞移植(HCT)后的血小板减少往往与不良预后相关。然而,针对移植后血小板减少,目前缺乏统一而有效的治疗方法。TPO受体激动剂(TPO-RA),诸如艾曲泊帕和罗米司亭对移植后血小板减少有一定的疗效,但是新一代TPO-RA,阿伐曲泊帕在移植后血小板减少中的应用尚未被报道。本研究旨在评估阿伐曲泊帕在移植后血小板减少中的有效性和安全性。

方法:我们回顾性地分析了本中心61名HCT后出现血小板减少并予阿伐曲泊帕治疗的患者。阿伐曲泊帕起始剂量为每日20mg,而后进行剂量调整,观察血小板重建的比例、时间以及不良事件。总反应(Overall response, OR)定义为:血小板恢复至 $>20 \times 10^9/L$ 且连续7天无血小板输注;完全反应(Complete response, CR)定义为:恢复至 $>50 \times 10^9/L$ 且连续7天不输血。

结果:阿伐曲泊帕的总有效率(ORR)为68.9%,OR的累积发生率(CI)为69.1%。完全缓解率(CRR)和CR的CI均为39.3%。阿伐曲泊帕用药起始至OR和CR的中位时间分别为21和25天。阿伐曲泊帕用药前,骨髓中有正常数量的巨核细胞数量是阿伐曲泊帕治疗的独立保护因素,达到OR的风险比(HR, Hazard ratio)=4.628, 95%置信区间1.92 ~ 11.15, $P=0.0006$;达到CR的HR=4.892, 95%置信区间1.58 ~ 15.18, $P=0.006$ 。在单因素分析中,骨髓衰竭综合征可能是导致阿伐曲泊帕未达OR的相关因素($p=0.027$),但在多因素分析中,二者之间的相关性缺乏统计学意义($p=0.53$)。所有患者对阿伐曲泊帕耐受性良好。

结论:阿伐曲泊帕在HCT后血小板减少的治疗中拥有较高的有效性和安全性。

慢性粒单核细胞白血病患者经抗感染治疗后出现凝血异常1例并文献复习

方慧子*¹、卢瑞南²

1. 南京市浦口区中心医院

2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的 1. 探讨慢性粒单核细胞白血病患者临床特点;2. 探讨广谱抗生素应用对凝血功能的影响,以及干预治疗的必要性。

方法:系统分析1例CMML患者经广谱抗生素抗感染治疗后出现凝血异常的临床资料,并查阅参考相关文献。

结果:患者因"血细胞异常5月,皮肤瘀斑1月"入院,分析外院多次血常规以及骨髓相关检查,诊断慢性粒单核细胞白血病明确,外院予以广谱抗生素联合抗感染治疗,患者出现凝血功能异常,予以补充人凝血酶原复合物、维生素K1后凝血功能较前恢复。

结论 1、对于持续性单核细胞计数增高的患者,需警惕慢性粒单核细胞白血病可能。2、应用广谱抗生素抗感染治疗,应定期监测凝血功能指标,警惕凝血功能异常发生,必要时停用抗生素,并进行干预性治疗。

关键字:慢性粒单核细胞白血病;广谱抗生素;凝血障碍;维生素 K;凝血酶原复合物

以肺栓塞、纤溶亢进及胸腔、心包积液为首发症状的肺癌 1 例报告

高文菁*、周荣富

南京医科大学鼓楼临床医学院

目的:讨论以肺栓塞、纤溶亢进及胸腔、心包积液为首发表现的肺癌临床特点,及其对肺癌诊断的意义。

方法:回顾性分析 2021 年在本院急诊收治的一例以肺栓塞、纤溶亢进及胸腔、心包积液为首发表现的肺癌患者临床特征,结合相关文献进行讨论。

结果:患者男性,56 岁,因“胸闷 1 月余”于外院就诊。外院胸部 CT 示双下肺感染伴胸腔积液。心超提示 LVEF:47%,大量心包积液,左室收缩及舒张功能降低。予抗感染、胸腔积液引流、利尿等对症处理未见好转。遂至我院急诊就诊,血常规 wbc 18.3x10⁹/l, N82.6%, Hb 133g/l, plt 155x10⁹/l。肝肾功能;ALT/AST 77/1u/l, LDH 428U/l, Bun17.24mmol/l, Cr 80.2umol/l, 凝血五项示:PT 15.3s, APTT 21.7s, TT 21.5s, Fib 0.7g/L, D-二聚体 4.13mg/L。FDP 19.4mg/L, 肿瘤指标提示:CEA >100ng/ml, CA125 311.1U/ml, CA19-9 66.65U/ml, CA15-3 >300U/ml, CA242 15.3U/ml, CA50 29.98IU/ml, 非小细胞肺癌相关抗原 12.8ng/m, 神经特异性烯醇化酶 37.6ng/ml。查肺动脉 CTA 示:1. 左上肺动脉局部分支腔内栓子形成;2. 心包积液, 双侧胸腔积液伴左肺膨胀不全;3. 胸骨、脊柱、两侧肩关节及两侧部分肋骨骨质异常, 考虑转移性病变可能性大。治疗上予速碧林抗凝, 并补充纤维蛋白原。行心包穿刺引流、涂片及胸水穿刺引流和细胞学检查, 提示为腺癌细胞。给予靶向治疗。

讨论:肺癌的临床表现多样, 主要首发症状为气促、胸闷、刺激性干咳等非特异性症状。以肺栓塞、纤溶亢进及胸腔、心包积液为首发症状较为罕见。结合相关文献就患者肺栓塞和纤溶亢进的机制进行讨论。

Severe hemorrhage complicated with acute multiple cerebral infarction in a patient with thrombocytopenia caused by chemotherapy

Rongfu Zhou*, Dongming Zhou

the Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Objective: To understand possible mechanisms in a patient with thrombocytopenia why cerebral infarction occurs when there is severe bleeding.

Methods: To review retrospectively the patient's past history, related test results and to discuss the possible mechanisms combined with the relevant literature.

Results: The 46-year-old woman was admitted to hospital for ecchymosis for 3 days. One year before, she was diagnosed as sigmoid adenocarcinoma and removed with Dixon method. Subse-

quently, she was treated with chemotherapy for six cycles of mFOLFOX6 protocol. After that, she had Grade IV myelosuppression. She was treated with rhTPO, Eltrombopag, Avatrombopag, glucocorticoid and gamma globulin successively with no efficiency. The amount of menstruation increased significantly. On admission, she couldn't walk on herself. Body examination suggested she had nasal bleeding and petechia and ecchymosis on lower limb. Muscle strength of lower limb was Grade 1 with tactile hypoesthesia. Blood test showed Hb 52 g/l, platelet 6×10^9 /l, fibrinogen 0.9 g/l and D-dimer 2.48 mg/l. Antiphospholipid antibodies were negative. Liver function test showed albumin 19.6 g/l (normal, 35–51 g/l), Alanine amino-transferase 80U/l. Head and chest CT scan showed subarachnoid hemorrhage, multiple nodules and masses in both lungs considering as tumor metastasis, pleural effusion, pericardial effusion, periliver and perisplenic effusion. She was given albumin and fibrinogen infusion, RBC and platelet transfusion. Brain MRI on day 3th revealed multiple acute cerebral infarction in the left basal ganglia, radiation crown, bilateral semioval center and parietal occipital lobe. PET/CT on day 8th showed that there were nodules near the sigmoid anastomosis, multiple lymph nodes near the left psoas major muscle, left presacral and left iliac, bilateral multiple masses and nodules, and glucose metabolism increased in varying degrees. Tumor recurrence and metastasis was considered. Because of platelet lower than 10×10^9 /l, Avatrombopag was used again. On day 12th, she was discharged from hospital with petechial regression, muscle strength Grade IV and tactile sensation recovered. The possible mechanism and treatment was discussed combined with related literature.

Conclusions: Patient with thrombocytopenia may has bleeding and thrombosis simultaneously, which needs weighing the pros and cons and gives appropriate treatment.

以全血细胞减少、原发纤溶亢进为首表现的转移癌 1 例

周荣富*、曾慧、徐勇、周敏
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探讨全血细胞减少、纤溶亢进为首表现的转移癌的发生机制。

方法:回顾性分析以全血细胞减少、纤溶亢进为首表现的转移癌患者的临床资料,结合相关文献报道,讨论可能的发生机制。

结果:患者,俞 XX,女,51岁。因“乏力 1 月休息后缓解”于 2022.5.5 入院诊治。门诊检查血常规:WBC 3.2×10^9 /l, Hb 78g/l, Plt 30×10^9 /l。凝血四项:PT 14.6s, APTT 25.1s, TT 42.4s, Fib 0.9g/l。患者既往身体健康。入院时查体:神志清,贫血貌,浅表淋巴结未及,未见皮肤瘀点瘀斑,胸骨无压痛,腹软无压痛,肝脾肋下未及。入院后检查血常规 WBC 2.9×10^9 /l, Hb 69g/l, Plt 22×10^9 /l。生化检查中除碱性磷酸酶 1659U/l 外均正常,B 超肝胆脾胰未见异常,腹腔淋巴结未见肿大。胸部 CT 见有多发性小结节。输注 4g 纤维蛋白原后复查凝血功能:PT 12.3s, APTT 24.9s, TT 17.4s, Fib 1.3/1.5(PT 衍算法)g/l, D-二聚体 5.37mg/l, FDP 32.8mg/l。直接/间接抗人球蛋白试验(-),血清铁、铁蛋白、叶酸及维生素 B12 检测正常,CD55/59 未见异常。自身抗体阴性,免疫常规正常。骨髓穿刺干抽,骨髓病理提示:纤维化-3 级,可见分类不明细胞,考虑为转移癌。建议患者进行 PET/CT 检查遭拒绝。患者出院后转他院,发现有牙龈出血, Fib 持续低于 1.0 g/l, D-二聚体、FDP 升高,予

补充纤维蛋白原。骨髓病理提示有核细胞增生程度大致正常(造血面积约 60%),粒系、红系极少见,全片未见巨核细胞,骨髓间质胶原纤维增生,可见成簇/巢状分布异型细胞增生,偶见印戒样细胞。考虑为骨髓转移癌,胃肠道来源。患者在行胃肠镜检查(未能很好配合)后 3 小时左右因突发呼吸困难、抢救无效而死亡。结合相关文献报道,讨论其可能发生机制。

结论:以全血细胞减少、原发纤溶亢进为首表现的转移癌较为罕见。在不能以常见疾病进行诊断时,应高度警惕实体瘤转移,尽可能通过相关检查,发现肿瘤原发部位并给予积极治疗。

• 血液学临床与基础研究 •

Inhibition of interleukin—1 receptor—associated kinase 1 decreases acute graft—versus—host disease while preserving graft—versus—lymphoma effect in mice

Bin Pan *、Jun Gao、Yan Xu、Yiwen Liang、Kailin Xu

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu Prov, China.

Activation of antigen presenting cells(APC) is crucial in initiating inflammation and alloreaction during acute graft—versus—host disease(aGVHD). Interleukin—1 receptor—associated kinase 1(IRAK1) regulates activation of APC. Inhibition of IRAK1 might decrease APC activation and aGVHD. We tested this hypothesis by giving allotransplant mice a selective IRAK1 inhibitor Jh—X—119—01. Jh—X—119—01 increased survival and decreased aGVHD of recipients. Jh—X—119—01 decreased proportions of Th1 cells and Tc1 cells in the aGVHD model and in the in vitro mixed lymphocyte reaction(MLR). The IRAK1 inhibitor suppressed not only the alloreaction elicited from combined T—cell and APC, but also the activation of T—cell and APC separately. IRAK1 inhibition did not impair granzyme B production in T cells or the allotransplant—related graft—versus—lymphoma(GVL) effect against A20 lymphoma cells. In conclusion, we show selective IRAK1 inhibition ameliorates murine aGVHD but preserves GVL effect.

Combination of Mesenchymal Stem Cell and Endothelial Progenitor Cell Infusion Accelerates Injured Intestinal Repair by Regulating Gut Microbiota after Hematopoietic Cell Transplantation

Shengyun Zhu *、Huiqi Li、Chaoran Lv、Jing Liang、Lu Liu、Xue Zhang、Kailin Xu、Lingyu Zeng
Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Pretransplant chemoradiotherapy can impair intestinal barrier function and disrupt immune homeostasis, and thus increase the incidence of infection and other related complications. Mesenchymal stem cells(MSCs) have the potential to rescue Inflammatory Bowel Disease and intestinal graft versus host disease owing to their immunosuppressive capabilities. However, limited studies regarding MSC administration has been reported to aggravate T cell mediated tissue injury. Plus, endothelial progenitor cells(EPCs) could improve endothelium repair, facilitate hematopoietic reconstitution and alleviate complications associated with hematopoietic cell transplantation(HCT). The key goals of this study were to i) identify the role of MSC derived soluble and contact dependent factors and how these affect intestinal injury ii) investigate the effect of MSC combined EPC therapy for repair

ring the injured intestine.

In this study, BALB/c mice were randomly divided into five groups, namely, total body irradiation only, bonemarrow transplantation (BMT), MSC (BMT with 1×10^6 MSC infusion), EPC (BMT with 5×10^5 EPCs infusion), and MSC+EPC (BMT with 1×10^6 MSC and 5×10^5 EPCs infusion). Results showed that the best performance of intestine was found in the MSC+EPC treated group, which showed more epithelial and goblet cells, and less apoptosis cells and adjacent crypts fusion in intestine morphology. EPC or MSC only group improved the intestinal injuries slightly compared with BMT group. The higher MECA 81320832 expression level was found in the intestinal tissue of MSC+EPC and MSC groups compared with other treated groups. The tight junction molecules occludin had highest expression level in the intestinal epithelial cells of MSC+EPC group, followed by MSC group and then EPC groups, but the expression level in BMT group was extremely low. Further study demonstrated that in MSC+EPC group the phosphorylated P38 enhanced heat shock protein HSP27 activation, which promoted cytoskeleton reconstruction and intestinal epithelial cells proliferation. Phosphorylated P38 also downregulated the expression of apoptosis related molecule caspase3. Moreover, the multiple effects of MSCs on cellular immunity may reflect their diverse influences on the different T cell subpopulations. MSC+EPC infusion increased the number of IL17 secreting cells (Th17 and Tc17) in mesenteric lymph nodes early after HCT, and decreased Th1 cells at day 10 and delayed expanding of Tc1 from day 10 to day 15. The soluble IL17 in intestinal tissue was significantly increased after MSC+EPC infusion in accordance with IL17 secreting cells in mesenteric lymph nodes. Furthermore, the gut bacterial information analyzed by high throughput sequencing uncovered that MSC and MSC+EPC groups had higher bacterial diversity and richness compared with other groups, and the bacterial community structures exhibited big changes regarding different treatment. Coexistence analysis demonstrated that the genus Akkermansia inducing PD8130832 expression of T cells had significant correlation with phosphorylation of P38 and HSP27 in MSC+EPC and EPC treated groups, which indicated Akkermansia may be a key bacteria participating the intestinal repairing in MSC and MSC+EPC groups.

In conclusion, this study confirmed that the MSC+EPC infusion can obviously repair injured intestine, and gut bacteria Akkermansia correlated with phosphorylation of P38 and HSP27 expression and participated in intestinal repairing.

Assessment of oral ciprofloxacin impaired gut barrier integrity on gut bacteria in mice

Shengyun Zhu*, Huiqi Li, Jing Liang, Chaoran Lv, Kai Zhao, Mingshan Niu, Zhenyu Li, Lingyu Zeng, Kailin Xu
Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Gut bacteria and gut barrier plays important roles in body homeostasis. Ciprofloxacin (CPFX) is widely used to treat bacterial infections. However, whether high dosage of CPFX has side effects on gut barrier integrity is still unclear. Our results indicated that the High CPFX treatment (1 mg/ml) caused weight loss, nervousness, anorexia, and increased apoptosis cells in gut, but less influence was observed in the Low CPFX group (0.2 mg/ml). Meanwhile, the High CPFX treatment

impaired tight junction molecules Ocln/ZO-1 level and down-regulated antibacterial genes expression (reg3 γ , pla2g2 α and defb1). Further, the High CPFX treatment increased pro-inflammatory cytokine IL-1 β in intestinal tract, decreased IL-17A of duodenum but increased IL-17A of colon at day 37. In addition, the gut bacterial diversity and richness behaved significantly loss regarding CPFX treatment, especially in the High CPFX group during the experiment. Indole exhibited sharply decline in both Low and High CPFX groups at day 7, and the High CPFX mice needed longer time on restoring indole level. Meanwhile, CPFX treatment strongly decreased the concentrations of butyric acid and valeric acid at day 1. Correlation analysis indicated that the linked patterns between the key bacteria (families Bacteroidales_S247, Ruminococcaceae and Desulfovibrionaceae) and metabolites (indole and butyric acid) were disturbed via the CPFX treatment. In conclusion, the High CPFX treatment impaired the gut barrier with the evidence of reduced expression of tight junction proteins, increased apoptosis cells and inflammatory cells, decreased the bacterial diversity and composition, which suggesting a proper antibiotic-dosage use should be carefully considered in disease treatment.

RNA-seq 分析下调 AURKB 对 MARIMO 细胞存活相关的信号通路的影响

于翔茹、胡雪婷、王淑瑾、张启岗、徐开林、付春玲
徐州医科大学附属医院

目的:构建靶向 AURKB 的小干扰 RNA,检测下调 AURKB 所引起信号通路的改变对 MARIMO 细胞生长、分化及凋亡的影响。通过转录组测序技术 (RNA sequencing, RNA-seq) 分析下调 AURKB 引起 MARIMO 细胞生物学行为改变的相关信号通路,深入分析 AURKB 在 CALR 基因突变的 MPN 细胞中的作用及机制。

方法:构建干涉 AURKB 的小干扰 RNA,利用慢病毒包装系统,转染 MARIMO 细胞,筛选获得稳定转染细胞。通过流式细胞仪检测、HE 染色分析下调 AURKB 对 MARIMO 细胞生长、分化及凋亡的影响;进一步,采用 RNA-seq 技术进行转录组测序分析,分析下调 AURKB 后与对照组的相关差异基因,对其进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析。

结果:下调 MARIMO 细胞中 AURKB 的表达水平抑制细胞生长及增殖,并促进其凋亡及分化;转录组学数据分析表明,下调 AURKB 引起基因转录水平的富集变化,GO 分析主要富集在细胞代谢等生物学过程,KEGG 分析主要富集在细胞代谢、凋亡、细胞周期等信号通路;与对照组比较,下调 AURKB 的细胞中 NDFUV1 表达水平显著上调, NPRL2、MAP2K4、CPBE1 表达水平显著降低。

结论:下调 AURKB 抑制细胞生长代谢、分裂通路的活化,促进细胞凋亡通路的活化。

Stromal cells attenuate imatinib cytotoxicity on Philadelphia chromosome— positive acute lymphoblastic leukemia cells by activating Wnt/Ca²⁺/NFAT signaling via upregulating FZD8

huanxin zhang * , Zhiling Yan, Yahui Han, Qian Sun, Jianlin Qiao, Mingshan Niu, Shengyun Shengyun Zhu, Kai Zhao, Chong Chen, Qingyun Wu, Yuekun Qi, Hai Cheng, Jiang Cao, Lingyu Zeng, Zhenyu Li, Kailin Xu
Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

General chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment significantly improves the complete remission of Philadelphia chromosome— positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its five— year survival rate. However, although the BCR— ABL mutation is not detected in a significant number of patients, these patients may still experience initial drug resistance or disease recurrence. FZD8 is a poorly characterized Wnt receptor, whose signaling in mammalian cells remains largely unstudied. In our study, FZD8 was detected in Ph⁺ primary leukemia and Ph⁺ leukemia cell lines. Coculturing with stromal cells regulated FZD8 expression and the nuclear factor of activated T— cells (NFAT) nuclear locations of Ph⁺ ALL cells. FZD8 knock— down resensitized Ph⁺ leukemia cells to imatinib (IM) despite the presence of bone marrow stromal cells. Further study showed that knockdown of FZD8 destabilized NFAT in Ph⁺ ALL cells, and inhibiting Ca²⁺— NFAT signaling sensitized Ph⁺ ALL cells to IM despite the presence of bone marrow stromal cells. These findings demonstrate that stromal cells may mediate Ph⁺ leukemia cell IM resistance by activating the Wnt/Ca²⁺/NFAT signaling pathway via upregulating FZD8, and inhibiting the Ca²⁺/NFAT signaling pathway can increase Ph⁺ leukemia cells' sensitivity to IM.

The acetyltransferase KAT5 inhibitor NU 9056 promotes apoptosis and inhibits JAK2/STAT3 pathway in extranodal NK/T cell lymphoma

Linyan Xu * , Yuanyuan Qin, Wei Sang, Kailin Xu
Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: Extranodal natural killer/T cell lymphoma (ENKTL) is an aggressive malignant Non— Hodgkin's Lymphoma (NHL) and the prognosis is dismal. Therefore, it is essential to identify novel therapeutic biomarkers and agents. KAT5 inhibitor NU 9056 is a small molecule compound can inhibit cellular proliferation. However, the role of NU 9056 and the involvement of KAT5 in ENKTL is not well study now.

Objectives: In this study, we investigated the effect of NU 9056 in ENKTL cells, and explored the possible molecular mechanism of the anti— tumor effect.

Methods: ENKTL cells were used to investigate the role of NU 9056 in ENKTL cells by CCK8,

Flow cytometry, Western blot, and RT-qPCR assay.

Results: We studied that NU 9056 inhibited ENKTL cell proliferation and induced G2/M phase arrest. NU 9056 induced apoptosis by up-regulating the expression of DR4, DR5, and Caspase 8. NU 9056 also increased the expression of Bax, Bid, and cytochrome C, and decreased the expression of Bcl-2, Mcl-1, and XIAP. Furthermore, NU 9056 activated ER stress, inhibited JAK2/STAT3 signaling pathway. P38 MAPK signaling pathway was also enhanced by NU 9056, and ERK signaling pathway was suppressed in NKTCL cells.

Conclusions: NU 9056 inhibited cell proliferation, arrested cell cycle in G2/M phase, and induced apoptosis via stimulating ER stress, inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway, and regulating the MAPK pathways in ENKTL cells.

Dimethyl fumarate inhibits antibody-induced platelet destruction in immune thrombocytopenia mouse

Xiang Gui *, Xiang Chu, Huan Tong, Lingyu Zeng, Kailin Xu, Jianlin Qiao

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized as a low platelet count resulting from immune-mediated platelet destruction. Dimethyl fumarate (DMF) is widely applied for the treatment of several autoimmune diseases with immunosuppressive effect. However, whether it ameliorates ITP is unclear. This study aims to evaluate whether DMF has a preventive effect on ITP in mice.

Methods: DMF (30, 60 or 90 mg/kg body weight) was intraperitoneally injected into mice followed by injection of rat anti-mouse integrin GPIIb/CD41 antibody to induce ITP. Peripheral blood was isolated to measure platelet count and spleen mononuclear cells were extracted to measure Th1 and Treg cells along with detecting the levels of IFN- γ , and TGF β -1 in plasma and CD68 expression in spleen by immunohistochemical staining. Additionally, macrophage cell line RAW264.7 was cultured and treated with DMF followed by analysis of cell apoptosis and cycle, and the expression of Fc γ RI, Fc γ RIIb and Fc γ RIV mRNA.

Results: DMF significantly inhibited antiplatelet antibody-induced platelet destruction, decreased Th1 cells and the expression of T-bet and IFN- γ , upregulated Treg cells and the expression of Foxp3 and TGF- β 1 as well as reduced CD68 expression in the spleen of ITP mouse. DMF-treated RAW264.7 cells showed S-phase arrest, increased apoptosis and downregulated expression of Fc γ RI and Fc γ RIV. Meanwhile, in vitro treatment of DMF also decreased the expression of cyclin D1 and E2, reduced Bcl-2 level and increased Bax expression and caspase-3 activation.

Conclusions: In conclusion, DMF prevents antibody-mediated platelet destruction in ITP mice possibly through promoting apoptosis, indicating that it might be used as a new approach for the treatment of ITP.

血清白蛋白和尿素氮水平在新诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后中的意义

刘亚姣^{*1}、陈夏瑜¹、盛丽¹、华海应²、周竞奋²、赵莹²

1. 江南大学

2. 江南大学附属医院血液科

目的:虽然近年来弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的诊治水平不断提高,但仍有部分患者的预后不够理想,影响 DLBCL 患者预后的因素仍是当前研究的热点。寻找简单、可靠,且在医院能够普及应用的预后指标对 DLBCL 患者具有重要的临床意义。目前关于治疗前血清白蛋白(ALB)对 DLBCL 患者预后影响的研究甚少,治疗前尿素氮(BUN)水平对 DLBCL 预后影响的研究尚未见报道。本研究旨在进一步探讨治疗前血清白蛋白和尿素氮水平对 DLBCL 患者预后的价值。

方法:回顾性分析自 2014 年 6 月至 2019 年 12 月在江南大学附属医院接受 R-CHOP 样治疗的 115 例 DLBCL 患者的临床资料。从患者的电子医疗记录中收集人口统计学数据和临床数据,包括患者的年龄、性别、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平、Hans 分型、Ann Arbor 分期、B 症状、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分、结外累及数目以及诊断时的 ALB 和 BUN 水平。采用住院、门诊以及电话随访的方式对患者进行随访,随访时间截至 2021 年 7 月 31 日。以总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)评估患者预后生存情况。根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristics, ROC)计算出的截断值将 ALB 和 BUN 水平分为高、低两组。分析 ALB 和 BUN 与 DLBCL 患者临床病理特征及预后的关系。Person 卡方检验进行组间比较,以 Log-rank 检验和 Cox 比例风险模型探索影响 DLBCL 患者生存预后的因素,根据 IPI 评分进行进一步的亚组分析,以探究 ALB 和 BUN 在 IPI 定义的不同危险分层 DLBCL 患者中的预后价值。

结果:ALB 的最佳截断值为 38.5g/L(95%CI:0.547~0.771, P=0.005),BUN 的最佳截断值为 6.09mmol/L(95%CI:0.577~0.799, P=0.001)。低 ALB 水平在老年、LDH 升高、IPI 评分 3~5 分、有较多结外累及的患者中占比较多。尿素氮水平在各因素的分布中无差异。单因素分析发现,与 ALB>38.5g/L 的患者相比,ALB≤38.5g/L 的患者 OS 和 PFS 较短(HR:3.085, 95%CI:1.407~6.763; HR:2.946, 95%CI:1.359~6.387),与 BUN≤6.09mmol/L 的患者相比,BUN>6.09mmol/L 的患者的 OS 和 PFS 较短(HR:2.229, 95%CI:1.199~4.143; HR:2.177, 95%CI:1.171~4.408)。此外,高龄、男性、临床分期 III~IV 期、IPI 评分 3~5 分、LDH 水平升高也是 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的不良预后因素(P<0.05)。Cox 多因素风险回归发现,ALB≤38.5g/L、BUN>6.09mmol/L、LDH 水平升高可以作为 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的独立预后因素。此外,本研究的亚组分析结果也表明,在 IPI 风险分层为低危及低中危患者组中,ALB 和 BUN 仍然能够将预后较好和预后较差的患者区分开来。

结论:治疗前血清白蛋白水平和尿素氮水平与 DLBCL 患者的预后存在相关性,低血清白蛋白水平和高尿素氮水平均可以作为预测 DLBCL 患者不良预后的敏感、便捷的指标。

AKT mediates 8p11 myeloproliferative syndrome caused by TPR—fibroblast growth factor receptor 1 fusion gene

Feng Li*、Yongping Zhai、Qing Yan、Qian Zhao、Jingjing Shao、Xuli Wang

Department of Hematology, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University,
305 Zhongshan EAST Rd, Nanjing 210002, Jiangsu, People's Republic of China

We identified and cloned the fusion gene TPR—FGFR1, the 13th fusion gene of 8p11 myeloproliferative syndrome(EMS) for the first time, and proved its pathogenicity. Transfected with TPR—FGFR1 partially inhibited BaF3 cells viability after being treated by tyrosine kinase inhibitors(TKIs) such as AZD4547. TKIs could inhibit the phosphorylation of FGFR1 completely, but no effect on the activation of AKT signaling pathway, which implicated AKT signaling pathway activation was not induced by FGFR1. We investigated the regulatory effects of AKT signaling pathway on EMS with TPR—FGFR1. Western blot and qRT—PCR were used to detect the protein and mRNA expression of PTEN, AKT and its downstream in BaF3 transfected with TPR—FGFR1. CCK8, colony formation assay and flow cytometry assay were conducted to determine cell proliferation and apoptosis in BaF3 cells transfected with AKT siRNA. Balb/c mouse hematopoietic stem cells containing TPR—FGFR1 were stably transfected with AKT shRNA, and transplanted into Balb/c mice. TKI (NVP—BGJ398), AKT inhibitor(GSK2141795) were used alone or combined to stably transfect Ba/F3 cells with TPR—FGFR1, and the cell biological characteristics and the phosphorylation of AKT signaling pathway were detected. With Balb/c mouse model containing TPR—FGFR1, after TPR—FGFR1 was detected in the peripheral blood, we use NVP—BGJ398, GSK2141795 alone or combined to observe the survival time and hematoxylin—eosin(HE) staining of bone marrow and spleen. Flow cytometry was used to detect the expression of myeloid antigens. In result, AKT and GSK3 β was phosphorylated in BaF3 cells transfected with TPR—FGFR1, while the expression of PTEN was decreased. AKT knockdown or TKI alleviated cell proliferation promoted apoptosis. AKT signaling pathway was alleviated in AKT depletion cells but not in TKI treated cells. Vivo experiments also showed that after AKT knockdown, the survival time of Balb/c mice containing TPR—FGFR1 was prolonged, while the myeloid cells and the expression of myeloid antigens in peripheral blood was reduced. Finally, TKI and AKT inhibitors inhibited cell proliferation while promoted cell apoptosis in BaF3 cells containing TPR—FGFR1. The mice treated with TKI and AKT inhibitors showed longer survival time. AKT exerted important impacts on EMS with TPR—FGFR1, where AKT signaling pathway was abnormally activated. On the basis of this, joint use of TKI and AKT inhibitors could significantly inhibit the pathogenicity of tumor cells, improve the survival of mice with TPR—FGFR1, which might be a promising therapeutic strategy for EMS.

多壁碳纳米管加速小鼠白血病的发生

朱颖*¹、尹洪超²、汪青青¹、缪惠锴¹、张敏¹、黄红宇¹、王智¹、
郑彦文³、陶惠泉³、许海燕²、Robert Peter Gale⁴、尹斌¹

1. 无锡市第二人民医院
2. 中国医学科学院北京协和医院
3. 苏州大学附属第一医院
4. Haematology Research Centre

目的:纳米技术在现代生活中的应用越来越广泛,多壁碳纳米管(MWCNT)作为碳纳米管的一种形式,已运用于医学研究和有关药物制剂在内的领域中。最近的研究表明,接触碳纳米管可能会对人体的健康产生不良影响,包括遗传毒性和诱发炎症,而炎症反应与多种癌症发生的风险增加密切相关。因此,研究血液癌患者在治疗过程中使用 MWCNTs 配制的药物的安全性是必要的。

方法:首先制备多壁碳纳米管和多壁碳纳米管-聚乙二醇(MWCNTs-PEG),培养小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 和感染 MOL4070LTR 病毒的 NIH3T3 细胞,之后使用 MOL4070LTR 小鼠白血病病毒(MuLV)诱导建立小鼠白血病模型,同时每 2 周对小鼠皮下注射 MWCNTs 或 MWCNTs-PEG;通过 ELISA 检测促炎细胞因子的表达水平,运用流式细胞术分析白血病细胞系、细胞周期和凋亡,之后检测活性氧(ROS)的表达情况。

结果:注射 MuLV 及 MuLV 和 MWCNTs 的小鼠在注射后约 80 天开始出现异常,并患有白血病。随着注射时间的延长,注射 MuLV 和 MWCNTs 的小鼠在注射区域周围的皮下组织中观察到 MWCNTs 的积聚,这表明多壁碳纳米管暴露与加速白血病发生存在相关性。之后给小鼠注射 MWCNTs 或 MWCNTs-PEG,检测其促炎细胞因子的水平,同时对 RAW264.7 细胞进行 MWCNTs 或 MWCNTs-PEG 处理,探究其吞噬作用,结果表明与 MWCNTs-PEG 相比,经 MWCNTs 处理后 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达呈现上升的趋势;流式细胞术检测发现,经过 MWCNTs-PEG 处理后,巨噬细胞内 ROS 水平显著降低。综上所述,MWCNT 通过诱导巨噬细胞释放促炎细胞因子,从而增加细胞内活性氧的表达水平。

讨论:MWCNTs 注射加速了潜伏 MuLV 的小鼠白血病的发生,这种加速与血液水平中促炎细胞因子的表达和巨噬细胞内 ROS 浓度的升高有关。但对于免疫缺陷小鼠和注射 MWCNT-PEG 的小鼠没有明显影响。本研究表明炎症和免疫紊乱是加速潜在白血病发生的基础。

二甲双胍通过上调肿瘤细胞内源性 TRAIL 表达促进多发性骨髓瘤细胞凋亡

周卢琨*、刘爽、葛峥
东南大学附属中大医院

目的:肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)通过与 TRAIL 受体 1 或 2(TRAIL-R1 或 TRAIL-R2,又称死亡受体 4(DR4)或死亡受体 5(DR5))结合,选择性地启动肿瘤细胞外源性凋亡,而不影响正常细胞。这一特性推动了重组型 TRAIL 和 DR4/DR5 激动剂的研究。尽管上述药物

在实体肿瘤的体外和体内实验中显示出强大的抗肿瘤活性和良好的耐受性,但在临床试验中并未显示出显著的疗效。失败的部分原因是由于它们在体内的半衰期短,而且诱导 TRAIL 受体多聚化的能力较弱。另外,重组型 TRAIL 诱导机体产生抗药抗体反应,继而导致肝脏毒性。而诱导肿瘤细胞内源性 TRAIL 表达能够克服上述局限性,为肿瘤治疗提供新思路。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线用药,具有毒性低和价格低廉等优点。一些回顾性研究与前瞻性试验显示二甲双胍可降低多种肿瘤的发病率及死亡率。临床前实验亦表明二甲双胍可以在体内外抑制多种肿瘤细胞生长。目前,二甲双胍抑制肿瘤生长的机制并未完全阐明。我们研究发现,在多发性骨髓瘤(MM)细胞中,二甲双胍可以触发外源性凋亡信号。在本研究中,我们探讨了二甲双胍对 MM 细胞 TRAIL 表达的影响,并探讨 TRAIL 诱导的细胞凋亡是否在二甲双胍介导的抗肿瘤效应中起关键作用。

方法:MTS 实验和长期集落形成实验检测二甲双胍对 MM 细胞增殖能力和集落形成能力的影响。使用细胞凋亡 ELISA 试剂盒检测二甲双胍 MM 细胞凋亡的影响;western blot 检测凋亡标志蛋白 caspase 8, caspase 3 和 PARP 的切割情况以及 TRAIL 蛋白、TRAIL 受体 DR4、DR5 的表达情况。流式细胞术进一步检测二甲双胍对 DR4 和 DR5 细胞膜表面表达的影响。收集对照组和二甲双胍处理组细胞的培养上清,超速离心并浓缩后,western blot 和 ELISA 实验检测二甲双胍对分泌型 TRAIL 蛋白表达的影响。使用浓缩后的细胞培养上清处理 TRAIL 敏感型 MM 细胞系,凋亡 ELISA 实验和凋亡染色检测分泌型 TRAIL 诱导细胞凋亡的活性;在上述实验基础上加入可溶性 TRAIL 诱骗受体阻断分泌型 TRAIL 功能,进一步检测细胞凋亡情况。分别使用可溶性 TRAIL 诱骗受体和 TRAIL 特异性 shRNA 序列阻断 TRAIL 功能和敲降 TRAIL 表达,western blot 和凋亡 ELISA 检测其对二甲双胍诱导细胞凋亡能力的影响。构建裸鼠移植瘤模型,体内实验观察二甲双胍对肿瘤细胞生长的影响,western blot 和免疫组化染色检测二甲双胍对肿瘤组织 TRAIL 蛋白、TRAIL 受体和凋亡相关蛋白表达的影响。

结果:(1)二甲双胍以剂量依赖性的方式抑 MM 细胞增殖和集落形成。(2)二甲双胍通过诱发 caspase 依赖的外源性细胞凋亡发挥抗肿瘤作用,此过程中 TRAIL 蛋白表达上调,而 TRAIL 受体 DR4 和 DR5 表达无明显变化。(3)二甲双胍诱导肿瘤细胞表达分泌型 TRAIL 蛋白,分泌型 TRAIL 蛋白具有诱导肿瘤细胞凋亡的生物学活性。(4)TRAIL 信号通路在二甲双胍诱导肿瘤细胞凋亡过程中发挥重要作用,使用可溶性 TRAIL 诱骗受体阻断 TRAIL 功能或使用 TRAIL 特异性 shRNA 序列敲降 TRAIL 表达均能抑制二甲双胍诱导细胞凋亡的效应。(5)裸鼠移植模型实验证实二甲双胍抑制肿瘤细胞体内生长,诱导肿瘤细胞表达 TRAIL 蛋白进而促进细胞凋亡。

讨论:二甲双胍通过诱导肿瘤细胞内源性 TRAIL 蛋白表达促进细胞凋亡;抑制 TRAIL 功能或特异性敲降 TRAIL 表达显著降低二甲双胍诱导细胞凋亡的效应,提示 TRAIL-死亡受体信号通路是二甲双胍促进 MM 细胞凋亡的关键。我们的研究证实二甲双胍是一种新型的诱导肿瘤细胞内源性 TRAIL 表达的药物,并揭示了二甲双胍对 MM 具有抗肿瘤活性的新的作用机制。

转录因子 KLF2 通过调控 SOCS3 的转录介导 JAK2/STAT 3 通路抑制急性髓系白血病糖酵解及恶性增殖

安竞男*、赵涪竹、陈楠
苏州大学附属第一医院

目的:急性髓系白血病(AML)是一种起源于白血病干细胞的恶性克隆性疾病。研究发现转录因子 KLF2 异常低表达于 AML 患者骨髓标本且与病人预后显著正相关,但其作用机制尚未明确。

方法:基于本院 AML 病人临床病例样本并结合临床数据库,运用蛋白免疫印迹技术和荧光定量 PCR 实验等技术分析临床 AML 患者样本及大量细胞系中 KLF2 的表达情况;通过体外实验发现 KLF2 对 AML 细胞的增殖及克隆形成能力的影响;将过表达组及对照组细胞通过尾静脉接种到 NSG 小鼠,构建 AML 小鼠模型,观察实验组及对照组小鼠的疾病发病情况,记录生存时间,小鼠发病时将小鼠处死后对其体重及肝脾进行称重,对实验组及对照组剥除的小鼠肝脾组织进行拍照;利用流式细胞术检测发病小鼠肝、脾组织及骨髓中的 GFP 百分率;HE 染色切片观察实验组及对照组小鼠肝、脾及骨髓组织的浸润情况;运用 RNA-seq 技术对 KLF2 过表达组与对照组进行了转录组测序,运用统计学软件,将差异基因进行 KEGG 功能和通路富集分析,预测 KLF2 在 AML 中作用及机制;利用 PROMO 数据库获取编码 SOCS3 基因上游启动子序列,通过荧光素酶报告基因实验等技术验证 KLF2 是否转录激活 SOCS3 的表达;结合临床数据库及本院收集到的 AML 病人标本分析临床 AML 患者样本中 SOCS3 表达;运用蛋白免疫印迹技术和荧光定量 PCR 实验等技术分析 AML 病人中 KLF2 与 SOCS3 表达的相关性;将 KLF2 过表达组及对照组细胞进样品经干冰运输至深圳华大基因股份有限公司进行非靶向代谢组学测序;应用 ATP 检测试剂盒、葡萄糖及乳酸检测试剂盒检测 KLF2 表达的变化对 AML 细胞 ATP 含量、葡萄糖摄取及乳酸生成的影响;应用 qPCR 和 Western blot 法检测 KLF2 表达的变化对糖酵解相关基因及关键蛋白的影响;应用 Seahorse 实验检测 KLF2 表达的变化对细胞外酸化率(ECAR)的影响;通过 qPCR 和 Western blot 检测 KLF2 过表达对糖酵解相关分子表达的影响。

结果:转录因子 KLF2 通过调控能量代谢重编程关键通路影响 AML 发生发展的疾病过程,并可能成为潜在的预后标志物和治疗靶点。

讨论:本研究拟通过检测转录因子 KLF2 在 AML 患者肿瘤组织中的表达水平,着手研究转录因子 KLF2 对 AML 细胞代谢重编程等生物学行为的影响和下游信号通路调控网络机制,阐明转录因子 KLF2 在 AML 发生发展中的作用和具体机制,为临床诊疗及预后判断提供理论依据。

外周血淋巴细胞比值在血细胞减少性 疾病鉴别诊断中的价值

徐岳一*、周荣富

南京大学医学院附属南京鼓楼医院

目的:探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)在血细胞减少性疾病鉴别诊断中的价值。

方法:回顾性分析了我中心 2017 年至 2020 年期间收治的初发再生障碍性贫血(AA)、骨髓增生异常综合征(MDS)以及原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者共 105 名,其中初发 MDS 及 ITP 患者各 42 名,初发 AA 患者 21 名。记录每名患者初诊时的外周血淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数,并计算 NLR、MLR 及 PLR,分析并比较不同病种间 NLR、MLR、PLR 水平的差异。

结果:AA、MDS、ITP 三组患者的 NLR 水平整体差异有统计学意义($F=35.82, p<0.001$),依次分别为 0.631 ± 0.414 、 1.285 ± 1.165 、 3.527 ± 2.033 ,两两组间比较均有差异($p<0.001$)。低增生 MDS 患者的 NLR 水平低于非低增生的 MDS 患者,分别为 0.927 ± 1.139 和 1.440 ± 1.196 ,虽然二者之间没有显著性差异,但前者更接近于 AA 组($p>0.05$);三组患者的 MLR 水平分别为 0.114 ± 0.099 、 0.316 ± 0.297 、 0.275 ± 0.136 ($F=6.584, p=0.002$)。AA 组 MLR 水平显著低于 MDS 组和 ITP 组($p<0.05$),MDS 组和 ITP 组之间无显著性差异($p>0.05$)。同样,低增生 MDS 患者的 MLR

水平低于非低增生的 MDS 患者,分别为 0.253 ± 0.300 和 0.338 ± 0.321 ,前者亦是更接近于 AA 组 ($p > 0.05$);三组患者的 PLR 水平分别为 16.718 ± 23.322 、 87.628 ± 155.335 、 10.972 ± 18.697 ($F = 5.689$, $p = 0.001$)。MDS 组 PLR 水平显著高于 AA 组和 ITP 组 ($p < 0.05$)。

讨论:外周血 NLR、MLR 和 PLR 在 AA、MDS 及 ITP 患者中存在差异,对于三种疾病的鉴别诊断有一定参考价值。

MicroRNA-143-3p 抑制 KAT6A 的表达、抑制白血病细胞的增殖

徐丹*、计成阜、姜金龙

阜宁县人民医院

目的:本研究旨在探讨 MicroRNA-143-3p(miR-143-3p)和 KAT6A 在急性髓系白血病(AML)组织和 AML 细胞系中的表达,并探讨 MIR-143-3p 通过靶点 KAT6A 对 AML 细胞增殖的可能影响和潜在机制,为 AML 的治疗提供新的策略。

方法:采用 qRT-PCR 方法检测 AML 组织和细胞系中 MIR-143-3p 和 KAT6A 的表达水平,以评价 KAT6A 在 AML 细胞增殖中的作用。用 EDU 法测定 KAT6A 对 AML 细胞增殖的影响。采用 Westernblot 分析评价 KAT6A 对 AML 细胞增殖相关蛋白表达的影响。此外,用 ENCORI 和 miRWalk 预测了 KAT6A 与 miR-143-3p 之间的关系,并通过双荧光素酶报告试验证实了这一点。此外,通过抢救实验,研究了 KAT6A 对 MIR-143-3p 介导的 AML 细胞增殖的影响。

结果:KAT6A 表达明显上调,而 MIR-134-4p 在 AML 组织和 AML 细胞系中均表达较低。此外,通过 CCK-8 检测,KAT6A 的下调显著抑制 AML 细胞的增殖。此外,KAT6A 基因敲除还能显著抑制 AML 细胞的增殖。此外,KAT6A 的沉默显著降低了 Ki-67 和 PCNA 与增殖有关的蛋白表达。此外,KAT6A 通过结合其 3'-UTR 被证实为 MIR-143-3p 的直接靶点,并经双荧光素酶报告试验证实。过表达 miR-143-3p 抑制 AML 细胞的活性和增殖,上调 KAT6A 部分逆转了 miR-143-3p 模拟物对 AML 细胞活性和增殖的抑制作用。

讨论:KAT6A,位于 8p11 号染色体上,含有 18 个外显子,编码 2004 氨基酸[24]。KAT6A 蛋白,赖氨酸乙酰转移酶,属于人类 MYST 蛋白家族[25]。功能上,KAT6A 乙酰化细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 p27kip1(p27),zeste2 多梳抑制复合物 2 亚基(EZH2),Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)等肿瘤相关基因的增强子,在转录调控[26,27]中起直接作用。由于乙酰化和转录调控的作用,KAT6A 与肿瘤的发生和发展密切相关。我们的数据表明 KAT6A 在 AML 组织中明显上调,表明 KAT6A 可能作为 AML 中的癌基因。因此,我们需要进一步探讨 KAT6A 在 AML 发展中的分子机制,KAT6A 的下调显著抑制 AML 细胞的活力和增殖。因此,我们试图寻找调节 KAT6A 的主要因素,成为 AML 诊断和治疗的新分子生物学标记之一。

总之,KAT6A 明显上调,而 MIR-143-3p 在 AML 组织和细胞系中明显下调。此外,下调 KAT6A 可显著抑制 AML 细胞的活力和增殖,而 MIR-143-3p 对 AML 细胞具有负调控作用。综上所述,miR-143-3p/KAT6A 成为治疗 AML 患者的有效靶点,为今后 AML 的基因靶向治疗提供了研究依据。

Myeloid—derived suppressor cells suppress multiple myeloma cells by increasing phosphorylated STAT3 and ROS level in vitro

MIN ZHOU *、YIFAN ZUO、XIAOHUI WANG、JING WANG、BIGN CHEN

the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, PR China.

Purpose: To evaluate the immunosuppressive effects and mechanism of myeloid—derived suppressor cells on multiple myeloma cells. **Method:** RPMI—8226, U266 and NCI—H929 cell lines are cultured. The Peripheral blood mononuclear cells and bone marrow cells of 18 newly diagnosed patients with MM and a cohort of CR patients and healthy donors were separated by Ficoll—Hypaque density gradient centrifugation. Flow cytometry analysis and CFDA SE Cell Proliferation Assay and Tracking Kit were used. **Results:** MM cells can induce co—cultured monocytes phenotype alteration in vitro. Monocytes co—cultured with MM cells express a lower level of HLA—DR, CD33, and CD11b, while expression of CD16 is higher than monocytes cultured without MM cells. Level of phosphorylated STAT3 and ROS in newly generated cells were elevated. The newly generated cells can suppress T cells activation and proliferation, as well as can inhibit the ability of T cells to kill MM cells. Moreover, we also investigated the phenotype of monocyte in patients with myeloma, the results demonstrated that phenotype alteration of monocytes in MM was similar to monocytes co—cultured with MM cells in vitro. In addition, the expression of DC—SIGN and CD1a on DCs induced from monocytes co—cultured with MM cells are dramatically decreased. **Conclusion:** Myeloid—derived suppressor cells suppress multiple myeloma cells in vitro by increasing phosphorylated STAT3 and ROS level.

Effects of the PLK4 inhibitor Centrinone on the biological behaviors of acute myeloid leukemia cell lines

Xingru Mu *、Jun Liu、Ziyi Lu、Yutong Xue、Lingyu Zeng、Kailin Xu、Qingyun Wu

Xuzhou Medical University

Polo—like kinase 4(PLK4), a key regulator of centriole biogenesis, is frequently overexpressed in cancer cells. However, roles and the mechanism of PLK4 in the leukemiogenesis of acute myeloid leukemia(AML) remain unclear. In this study, the PLK4 inhibitor Centrinone and the shRNA knockdown were used to investigate roles and mechanisms of PLK4 in the leukemiogenesis of AML. This study showed that Centrinone inhibited AML cell proliferation in a concentration— and time—dependent manner via inhibited PLK4 expression both in the protein and mRNA levels. Moreover, colony formation assays indicated that Centrinone reduced both the number and the size of the AML colonies. Centrinone also could induce AML cell apoptosis by inducing the activation of caspase—3/poly ADP—ribose polymerase(PARP). Notably, Centrinone caused the G2/M cell cycle arrest by

decreasing the expression of cell cycle-related proteins such as CyclinA2, CyclinB1, and Cyclin-dependent kinases 1(CDK1). Consistent with above results, knockdown the expression of PLK4 also inhibited the cell proliferation and clonogenic ability, induced cell apoptosis, caused cell cycle arrest and without affecting cell differentiation. All in all, this study implied that PLK4 inhibited the progression of AML in vitro, and the results herein may provide clues to the roles of PLK4 in the leukemiogenesis of AML.

ROBO4 inhibits irradiation-induced microvascular permeability, endothelial to mesenchymal transition, and improves hematopoietic reconstitution

Seyram Yao Adzraku *, Guozhang Wang, Yurong Bao, Alhaji Osman Smith,
Wen Ju, Chunling Fu, Kailin Xu, Jianlin Qiao Qiao, Zeng Lingyu
Xuzhou Medical University

Background: Hematopoietic Stem Cells Transplantation (HSCT) involves irradiation preconditioning which causes bone marrow endothelial cells (BMEC) dysfunction. While much emphasis is on the reconstitution of an adequate number of HSPCs to repopulate the hematopoietic system after HSCT, EC preservation and survival are indispensable to overcome the preconditioning damages. ROBO4 is an endothelial-specific receptor that is important in maintaining the vasculature. The purpose of this study is to ascertain ROBO4's role in regulating irradiation-induced damage of the endothelium and its subsequent effect on hematopoietic reconstruction.

Method: Microvascular endothelial cells were treated with γ -radiation to establish an endothelial cell injury model. The expression of Robo4 in the microvascular endothelial cells was manipulated employing lentiviral mediated RNAi (shRNA) and gene overexpression technology before irradiation treatment. The permeability of endothelial cells and its mesenchymal transition (Endo-MT) was measured using qPCR, immunocytochemistry, and immunoblotting to analyze the effect on the expression and distribution of junctional molecules (CD144, Connexin 43 and Occludin, etc.), endothelial cell-specific molecules (PECAM-1, VEGFR2 and TIE2, etc.), and specific mesenchymal cell markers (Fibronectin, Vimentin, S100A4, and ACTA2, etc.). Using Transwell and wound healing migration, Matrigel tube formation, and Transwell and FITC-Dextran permeability assays, we determined the changes in endothelial functions after ROBO4 gene manipulation and irradiation. In addition, a co-culture model of endothelial cells and hematopoietic stem cells isolated from C57BL/6 mice was constructed, and the effects of irradiated endothelial cells on the proliferation, differentiation, and cell cycle of hematopoietic stem cells were analyzed using flow cytometry.

Results: Ionizing radiation upregulates ROBO4 expression but disrupts endothelial junctional molecules. ROBO4 deletion causes further degradation of endothelial junctions hence increasing permeability of the EC monolayer, and also facilitates endothelial to mesenchymal transition (Endo-MT). Endothelial ROBO4 overexpression reduces microvascular permeability and mitigates Endo-MT following irradiation. Even though ROBO4 overexpression does not substantially affect endothelial functions, tube formation and migration potentials of endothelial cells significantly increase

upon the knockdown of ROBO4 and irradiation. We also found that EC ROBO4 silencing inhibits the expansion of HSPC and promotes HSC quiescence. On the other hand, ROBO4 overexpression lessened the inhibitory effects of the injured endothelium on hematopoietic stem cells expansion. Lastly, we saw that ROBO4 overexpression inhibits erythrocytosis and granulocytosis after irradiation compared to the control groups suggesting that EC ROBO4 may play a regulatory role in HSC differentiation.

Conclusion: ROBO4 maintains microvascular integrity after radiation preconditioning treatment by regulating permeability and Endo-MT, protects endothelial function, and reduces the inhibitory effect of injured endothelium on hematopoietic reconstitution.

PEDF reduces malignant cells proliferation and inhibits the progression of myelofibrosis in myeloproliferative neoplasms

Yanjie Li*, Hui Gao, Hui Gao, Hongyan Dong, Weiwei Wang, Zhengqing Xu, Guozhang Wang, Yahui Liu, Haiyang Wang, Wen Ju, Jianlin Qiao, Kailin Xu, Chunling Fu, Lingyu Zeng
Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College. Xuzhou, Jiangsu Prov, China.

Pigment epithelial-derived factor (PEDF) exerts a broad spectrum of activities and has been implicated in diverse biological processes and a variety of diseases. However, the role of PEDF in myeloproliferative neoplasms (MPN) remains unknown. In this study, we found that PEDF expression was down-regulated in MPN patients and MPLW515L-transduced mice. Exogenous PEDF inhibited the peripheral blood cell proliferation in MPLW515L-transduced mice, reduced tumor cells in bone marrow and spleen, ameliorated hepatosplenomegaly, reduced extramedullary hemopoiesis in the spleen, and prolonged the overall survival of MPN mice. More importantly, PEDF inhibited the progression of myelofibrosis. Moreover, PEDF significantly reduced the proliferation of MPN cells in vitro, especially megakaryocyte-biased HSCs. Furthermore, PEDF induced the apoptosis of MPN cells and reduced the secretion of TGF- β 1 in cell culture supernatant. Exogenous PEDF inhibits the proliferation of MPN cells and the progression of myelofibrosis, indicating that it might play an anti-tumor and anti-fibrotic role in MPN. This study implies that PEDF might be a novel agent for the treatment of MPN.

Effect Of Combined Infusion With EPC On Vascular Endothelial Injury During Acute Graft—Versus—Host Disease

Weiwei Wang*、Yali Ye、Zhengqing Xu、Wen Ju、Chunling Fu、Jianlin Qiao、Kailin Xu、Lingyu Zeng
Xuzhou Medical University

Objective: To investigate the damage of vascular endothelium from target damaged tissue in acute graft—versus—host disease(aGVHD) and the effect of endothelial progenitor cell co—infusion on the repair of vascular endothelium damage after aGVHD.

Methods: Male BALB/c mice were randomly divided into 5 groups: Normal control group(Normal group); simple irradiation group(TBI group); allogeneic bone marrow cell transplantation group(Allo—BMT group); BMCs were got from female C57BL/6 mice; acute graft—versus—host disease group(aGVHD group); BMCs and the spleen mononuclear cells were obtained from female C57BL/6 mice; and co—infusion of EPCs group(GVHD+EPC group); on the basis of aGVHD group, co—infusion of bone marrow derived EPCs. The survival time was recorded, and the aGVHD clinical and pathological scores were performed. The infiltration of T cells in the involved tissues(liver, ileum and colon) was evaluated by immunofluorescence technique. Furtherly, immunofluorescence was tested to evaluate the damage of vascular endothelial structure and function in each group, including the invasion of vascular endothelial inflammatory cells, vascular continuity and activation of vascular endothelial.

Results: 1. After transplantation, the aGVHD group showed obvious symptoms, rapid progression and high mortality, with higher clinical and pathological scores than Allo—BMT group. On the 21 days after transplantation, a large number of inflammatory cells were observed in the involved tissues of aGVHD, and all mice died within 30 days after transplantation. Combined infusion of EPC reduced the clinical and pathological score of aGVHD, reduced the inflammatory cell infiltration of tissue, and improved the survival rate. 2. The infiltration of CD3+ T cells in the liver perivascular of the aGVHD group was significantly increased, suggesting that the vascular endothelium of the aGVHD tissue was seriously damaged and the blood vessels were invaded by T cells. The level of VE—cadherin in the vascular endothelium of liver tissue from the aGVHD group was decreased, indicating the broken vascular endothelial continuity and the destruction of vascular integrity. And more, MHC—II molecules were expressed in the hepatic vascular endothelium with antigen—presenting ability, suggesting that the activation of vascular endothelium may play a role in the occurrence of aGVHD. Interestingly, combined infusion of EPC reduced infiltration of inflammatory cells around vascular tissues, reduced loss of VE—cadherin in endothelial tissues, and decreased MHC—II molecules levels in the hepatic vascular endothelium.

Conclusion : Combined infusion of EPC can repair the damage of blood vessels and reduce the abnormal activation of vascular endothelium, and then relieve the clinical symptoms of aGVHD, prolong the survival time.

套细胞淋巴瘤伴乳酸酸中毒 1 例并文献复习

湛廷妹*、陈慧、苗雨青、徐浩
盐城市第一人民医院

目的:提高套细胞淋巴瘤合并乳酸酸中毒的认识。

方法:回顾性分析 2018 年 7 月盐城市第一人民医院收治的 1 例套细胞淋巴瘤合并乳酸酸中毒的患者,对其诊疗经过进行分析,并复习相关文献。

结果:患者,男性,51 岁,因“反复黑便 7d”入院,伴有腹胀、食欲不振、畏寒、发热、乏力、消瘦、盗汗。查血常规:白细胞计数 $13.74 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.44 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 $73g/L$,血小板计数 $106 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 0.201,单核细胞比例 0.413。凝血常规基本正常。指脉氧 89%,血气分析:二氧化碳分压:12mmHg、全血剩余碱: $-21.5mmol/L$ 、氧分压:130mmHg、乳酸: $14.3mmol/L$ 、PH 值:7.19、钾: $7.0mmol/L$ 、血氧饱和度 98%。骨髓穿刺,形态学见异常细胞,考虑血液系统肿瘤。流式细胞术免疫分型:在 CD45/SSC 点图上设门分析,P3 门内细胞约占占有核细胞的 56.1%,其中 CD19+ 的细胞约占占有核细胞的 28.3%,表达 HLA-DR、CD5、CD19、CD20、CD22、cIgM、lambda,考虑为 B 系淋巴瘤白血病可能。染色体:46,XY[20]。髂骨活检+免疫组化:套细胞淋巴瘤。免疫组化结果:CD3、CD2、CD4、CD8、CD7、CD56、CD138、CD235a、MPO、CD34、CD10、CD23 阴性,CD5、CD20、Pax-5、CyclinD1、bcl-2 阳性。颈胸腹部增强 CT:左侧上颌窦囊肿;右上肺炎症;左肺节段性肺不张,纵隔内小淋巴结,两侧少量胸腔积液。脾肿大;后腹膜及两侧腹股沟区小淋巴结;余未见明显异常。入院诊断:(1)套细胞性淋巴瘤 IV 期 B 组,sMIPI 6 分,ECOG 评分 4 分(2)乳酸酸中毒;(3)肺部感染。入院后予 R-CHOP 方案化疗 3 周期,辅以抗感染、碳酸氢钠碱化、补充维生素 B1 等对症支持治疗。患者 2 周期 R-CHOP 方案化疗后腹胀等症状明显改善,脾大明显缩小,乳酸水平一度纠正至正常范围内。后患者病情进展,乳酸 $>15mmol/l$,意识模糊,呼吸急促,病情危重,予第 3 周期 R-CHOP 方案化疗未见好转。最终由于严重酸碱平衡紊乱死亡。

结论:套细胞淋巴瘤合并乳酸酸中毒患者临床少见,是一种少见的副肿瘤现象,一旦出现提示病情危重,病死率高,且死亡率与乳酸浓度呈正相关。尽早化疗是治疗肿瘤性乳酸酸中毒患者最根本的方法,改善低灌注、纠正缺氧及肾脏替代疗法仅能暂时降低乳酸水平。单纯 R-CHOP 化疗效果不佳,加入 BTK 抑制剂、Bcl-2 抑制剂、来那度胺等新药治疗可增加疗效,同时抑制 Warburg 效应为抗肿瘤开拓新思路。由于发病率低,发病机制暂不明确,虽然淋巴瘤合并乳酸中毒对化疗敏感,但更加持久有效的化疗方案有待深入研究。

CCL5 overexpression predicts the clinical implication and prognosis in acute myeloid leukemia

Peihui Xia*、Zijun Xu、Ye Jin、Ting Li、Helin Xiang、Xiangmei Wen、Jichun Ma、Jun Qian、Jiang Lin
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background:CC chemokine ligand-5(CCL5) has been found to be highly expressed in many tumors and regarded as an important predictor of tumor prognosis. However, the expression and

impact of CCL5 in acute myeloid leukemia(AML) remains unclear.

Methods:Four public datasets from Gene Expression Omnibus(GEO) and The Cancer Genome Atlas(TCGA), containing the expression data of CCL5 in AML samples, were used to dig the clinical significance. CIBERSORT algorithm was used to estimate relative immune cell fractions. The online website of STRING was used to conduct Gene ontology(GO) enrichment and Kyoto encyclopedia of genes and genomes(KEGG) analysis.

Results:CCL5 was significantly up-regulated in bone marrow cells from AML patients compared to normal controls, especially associated with M5 to M7 subtypes. Clinically, patients with high CCL5 expression were more likely to have lower white blood cell(WBC) counts($P=0.040$), blasts in BM and PB($P=0.035$ and 0.003 , respectively), and have a higher frequency of TP53 mutations($P=0.002$). Moreover, high CCL5 expression implied lower overall survival(OS) in whole-AML and non-M3-AML patients. As for the association with immune cells, high CCL5 expression patients were prone to emerge the infiltration of memory B cells, CD8 T cells, and NK cells. Biologically, CCL5 was found positively correlated with KIR gene family, and negatively correlated with some microRNAs with anti-leukemia effects such as miR-193b, miR-195 and miR-455.

Conclusions:CCL5 is highly expressed in AML, and high CCL5 expression may predict adverse prognosis in AML patients.

Distinct associations of NEDD4L expression with genetic abnormalities and prognosis in acute myeloid leukemia

Jingdong Zhou*、Mingqiang Chu、Tingjuan Zhang
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background:There is mounting evidence that demonstrated the association of aberrant NEDD4L expression with diverse human cancers. However, the expression pattern and clinical implication of NEDD4L in acute myeloid leukemia(AML) remains poorly defined.

Methods:We systemically determined NEDD4L expression with its clinical significance in AML by both public data and our research cohort. Moreover, biological functions of NEDD4L in leukemogenesis were further tested by in vitro experiments.

Results:By the public data, we identified that low NEDD4L expression was correlated with AML among diverse human cancers. Expression of NEDD4L was remarkably decreased in AML compared with controls, and was confirmed by our research cohort. Clinically, low expression of NEDD4L was correlated with greatly lower age, higher white blood cells, and higher bone marrow/peripheral blood blasts. Moreover, NEDD4L underexpression was positively correlated with normal karyotype, FLT3 and NPM1 mutations, but negatively associated with complex karyotype and TP53 mutations. Importantly, the association between NEDD4L expression and survival was also discovered in cytogenetically normal AML patients. Finally, a number of 1024 RNAs and 91 microRNAs were identified to be linked to NEDD4L expression in AML. Among the negatively correlated microRNAs, miR-10a was also discovered as a microRNA that may directly target NEDD4L.

Further functional studies revealed that NEDD4L exhibited anti-proliferative and pro-apoptotic effects in leukemic cell line K562.

Conclusions: Our findings indicated that NEDD4L underexpression, as a frequent event in AML, was associated with genetic abnormalities and prognosis in AML. Moreover, NEDD4L expression may be involved in leukemogenesis with potential therapeutic target value.

Comprehensive analysis of SPAG1 expression as a prognostic and predictive biomarker in acute myeloid leukemia by integrative bioinformatics and clinical validation

Yu Gu * ,Mingqiang Chu,Zijun Xu,Jiang Lin ,Jingdong Zhou,Tingjuan Zhang
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Recently, an increasing number of studies have reported that sperm-associated antigen(SPAG) proteins play crucial roles in solid tumorigenesis, and may serve as potentially helpful biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. However, very few studies systematically investigated the expression of SPAG family members and their clinical significance in acute myeloid leukemia(AML).

Methods: The expression of SPAGs and their prognostic significance in AML were determined by a systematic analysis on data gathered from public databases, and the results were validated in clinical samples.

Results: Using public data, we identified only increased SPAG1 expression negatively associated with survival in AML by Cox regression($P < 0.001$) and Kaplan - Meier analysis($P < 0.001$). The prognostic value of SPAG1 expression was further confirmed in other independent cohorts. Clinically, higher SPAG1 expression was significantly correlated with white blood cell counts($P = 0.014$) and French - American - British(FAB) subtypes($P = 0.024$). Moreover, higher SPAG1 expression was more common in +8 patients($P = 0.034$), rarely found with t(8;21)($P = 0.014$), and correlated with FLT3($P < 0.001$) and DNMT3A mutations($P = 0.001$). Despite these associations, multivariate analysis confirmed the independent prognostic value of SPAG1 expression in AML($P < 0.001$). Notably, AML patients with higher SPAG1 expression may benefit from hematopoietic stem cell transplantation(HSCT), whereas patients with lower SPAG1 expression appeared less likely to benefit. Finally, we further validated that SPAG1 expression was significantly increased in newly diagnosed AML patients compared with normal controls($P < 0.001$) and with AML patients who achieved complete remission($P < 0.001$). Additionally, SPAG1 expression could act as a potentially helpful biomarker for the diagnosis and prognosis of AML($P < 0.001$ and $= 0.034$, respectively).

Conclusions: Our findings demonstrated that SPAG1 overexpression may serve as an independent prognostic biomarker and may guide the choice between HSCT and chemotherapy in patients with AML.

MDS 微环境对巨噬细胞生物学特性的影响

杨斐斐*

南京市第一医院

目的:分析 MDS 病人铁过载微环境中巨噬细胞的形态、表型、极化类型,及体外对铁、铁螯合剂的刺激的反应,探究 MDS 微环境对巨噬细胞生物学特性的影响。

方法:分别取 MDS 病人和健康人外周血,分离单个核细胞(PBMC),将 PBMC 悬浮在无血清 RPMI 1640 中,接种在六孔培养板中,在 37°C 的 5% CO₂ 的环境中培养 3 小时,以允许单核细胞粘附。随后,非贴壁细胞用 PBS 洗涤两次并去除,贴壁的单核细胞在补充有 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素溶液和 100 ng/ml 重组人(rh) M-CSF 的 RPMI 1640 中进一步培养 7 天,每 3 天更换一次培养基。产生对照和 MDS 巨噬细胞。之后,在显微镜下观察细胞形态并收集用于进一步的流式细胞术分析。

结果:对照和 MDS 巨噬细胞在细胞形态上均呈现“煎蛋”椭圆形或长梭形,没有明显差别。MDS 病人的巨噬细胞表达 CD68、CD86 和 CD163。然而,MDS 巨噬细胞表现出更多与 M2 相关的特征。此外,MDS 巨噬细胞中的许多表型相关基因在氯化铁或去铁胺(DFO,一种铁螯合剂)的刺激下表现出对铁过载或铁螯合的不同反应。三氯化铁极化 MDS 巨噬细胞以表现出更多与 M1 相关的特征,这种现象可以被 DFO 部分逆转。

讨论:内在和外因因素都在恶性肿瘤的发生和发展中起关键作用。越来越多的证据表明,肿瘤微环境(TME)在肿瘤进展中起着至关重要的作用。作为肿瘤微环境的细胞成分,巨噬细胞已知会受到环境信号的影响。异质性是巨噬细胞的一个关键特征。研究表明,巨噬细胞在各种病理条件下表现出显著的多样性,包括它们的起源、活化表型和功能。因此,本研究揭示了 MDS 巨噬细胞的特征和表型演变,拓宽了造血恶性肿瘤中巨噬细胞可塑性的认识。

血浆外泌体来源的 has-circ-0006123 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的差异表达及其意义

刘娟*、徐鹏、林艳、刘琰

苏州大学第三附属医院

目的:探究弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)患者血浆外泌体来源的 circ-RNA 的差异性表达谱,并分析其中高表达的 has-circ-0006123 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的意义,探讨其可能的作用机制。

方法:选取苏州大学第三附属医院自 2019 年 07 月起,经病理确诊为 DLBCL 患者 51 例(其中女性 29 例,男性 22 例,中位年龄 65 岁),抽取我院行健康检查的 20 例健康体检者作为对照组。我们随机选择了 3 例患者和 3 例健康对照组的血浆外泌体进行 circ-RNA 的微阵列分析,获得了具有显著表达差异的环状 RNA 谱。用试剂盒法提取 DLBCL 患者及健康对照组的外泌体中的 RNA,应用实时荧光定量 PCR 方法验证了其中高表达的 has-circ-0006123 的表达水平。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)判断 has-circ-0006123 诊断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的效能。利用 TargetScan、mi-

Randa 和 starBase 软件构建了 circRNA/microRNA/mRNA 相互作用网络,利用京都基因(GO)与基因组百科全书(KEGG)通路分析预测 has-circ-0006123 相关基因的潜在作用机制。

结果:与对照组相比,has-circ-0006123 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血浆外泌体中显著高表达,has-circ-0006123 诊断 DLBCL 的 ROC 曲线下面积 $AUC=0.725$ ($CI=0.593\sim 0.858$)。另外,与患者的临床病理资料相联系,发现淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分高(3~5 分)的非生发中心细胞型(non-GCB)的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 has-circ-0006123 的表达显著高于 IPI 评分低(0~2 分)的患者,GO 注释和 KEGG 通路分析富集了几个重要的术语包括“有丝分裂”、“核分裂”、“细胞器破裂”、“纺锤体”、“组蛋白激酶活性”、“微管蛋白结合”、“细胞周期”、“卵母细胞减数分裂”、“细胞衰老”。

讨论:DLBCL 是最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,是一组侵袭性强且高度异质性的疾病。探索能够预测初发 DLBCL 患者的疾病进展、治疗反应及预后的生物标志物对于这部分患者至关重要。我们利用微阵列分析获得在弥漫大 B 细胞淋巴瘤血浆外泌体里表达差异性显著的 circ-RNA(上调 152 个,下调 117 个),为研究可能的生物标志物奠定了基础。has-circ-0006123 是其中表达上调前 5 的 circ-RNA,被证实在肝肿瘤细胞中高表达,可能促进了肝癌的转移。我们的研究证实了 has-circ-0006123 在 DLBCL 患者血浆外泌体中显著高表达,并且具有一定的诊断价值。通过分析发现非生发中心细胞型(non-GCB)的 DLBCL 患者的 has-circ-0006123 表达与 IPI 评分呈一定的正相关,在生发中心细胞型(GCB)患者中则没有发现相关性,可能与该类型样本量过少有关(non-GCB 35 例, GCB 11 例,5 例未记录病理报告)。GO 注释和 KEGG 通路分析富集的术语多与细胞分裂增殖相关,我们猜测 has-circ-0006123 作用机制可能与促进肿瘤细胞增殖有关。

生信分析筛选多发性骨髓瘤缺氧微环境相关的关键基因

王飞*、杨洁、陈宝安

东南大学附属中大医院

目的:多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种无法治愈的血液肿瘤,其发生发展与缺氧的骨髓微环境密切相关。我们利用美国国家生物技术信息中心—基因表达综合数据库(National Center for Biotechnology Information—Gene Expression Omnibus database, NCBI—GEO)下载的数据集进行综合生物信息学分析,筛选可能与 MM 缺氧适应相关的关键基因。

方法:从 NCBI—GEO 数据库中下载符合要求的数据集 GSE110113,首先利用 R 包“limma”筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),使用“clusterProfiler”包进行基因本体(Gene ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。然后,利用 STRING 在线数据库(<https://www.string-db.org/>)根据筛选出的候选基因建立蛋白质—蛋白质相互作用网络(Protein—Protein Interaction Networks, PPI)。随后将构建得到的 PPI 网络导入 Cytoscape3.7.2 软件进行数据集成、分析和可视化处理,采用最大团中心性(maximal clique centrality, MCC)算法筛选出关键基因。最后,利用在线工具 PrognScan 对包含生存数据的 GSE2658 进行生存分析,评估所有候选关键基因与疾病预后的关系。同时利用 ScanGEO 对数据集 GSE47552 评价筛选出的关键基因在 MM 与健康人群中的表达差异。

结果:通过“limma”R 包分析,共筛选出 1285 个 DEGs,包括 614 个上调基因和 671 个下调基因。GO 分析结果筛选出适应性免疫应答途径($p=1.31e-10$, $FDR=6.59e-07$),包括 65 个 DEGs。KEGG 分析筛选出单纯疱疹病毒 1 感染途径($p=1.39e-08$, $FDR=3.63e-06$),包括 70 个 DEGs。

根据以上结果,共有 9 个共同 DEGs 被筛选出来,包括 SYK, POU2F2, LTA, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DMA 和 HLA-DMB。然后,我们使用 Cytoscape 插件 cytoHubba 根据节点等级筛选每个途径的前 15 个候选中心基因,结果得到 HLA-DPA1、DQHLA-DQA1 和 HLA-DQB1 基因作为最后的候选基因。使用 PrognScan 评估候选基因的潜在预后价值,结果表明,基于 GSE2658 数据集中的 559 名患者,只有 HLA-DPA1(Cox $p=0.005411$)对 MM 患者的疾病特异性生存期(disease specific survival, DSS)的影响有统计学意义。在线分析工具 ScanGEO 结果表明,基于 GSE47552 数据集,MM 患者 HLA-DPA1 的表达水平显著低于健康对照组人群($p=0.017$)。

结论:我们筛选出 HLA-DPA1 作为与骨髓瘤缺氧微环境相关的可能关键基因。HLA-DPA1 表达水平显著低于健康对照组人群,且 HLA-DPA1 下调与骨髓瘤患者的不良预后可能相关。然而,目前仍然需要进一步的功能和机制研究来证实 HLA-DPA1 是否可以作为潜在的骨髓瘤治疗靶点。

慢性再生障碍性贫血患者的肠道微生物组学分析

李峻*、谢菁菁、陈健一、朱学军、孙雪梅、王恒

南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)

目的:通过分析慢性再生障碍性贫血(CAA)患者粪便微生物组学信息,寻找与 CAA 发病相关的肠道微生态失调状况,探讨微生态失调在 AA 免疫介导发病中的可能作用机制。

方法:纳入 2018 年 7 月至 2021 年 6 月南京中医药大学附属医院血液科门诊和病房的初治 CAA 患者 21 例(男 5 例,女 16 例,年龄 18—82 岁,中位年龄 55 岁),有活动性感染、其他免疫性疾病、精神病患者、合并有心血管、脑血管、肝、肾和其他造血系统原发疾病、怀孕及哺乳期妇女均排除在外。正常对照组 24 例来自健康体检者(男 8 例,女 16 例,年龄 20—78 岁,中位年龄 48 岁)。本试验通过本院伦理委员会批准,受试者知情同意后进行。通过粪便采集及粪便 DNA 提取,应用 16s rRNA 测序分析受试者肠道菌群结构信息的变化,16s 基本数据处理采用 Quantitative Insights into Microbial Ecology(QIIME)1.8.0 软件进行,并且运用 R studio 进行统计学分析。采用 Wilcoxon rank-sum 检验和 T test 进行差异物种显著性检验,当 $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

结果:从门纲目科属种不同物种层面水平分析,CAA 患者均存在与正常人显著不同的肠道菌群群落,Alpha 多样性分析提示,CAA 组 chao 指数、observed species 指数均低于正常组($P<0.05$),说明 CAA 患者肠道菌群多样性要低于正常人。进一步运用微生物多元变量统计分析,CAA 组相对丰度较高的肠道菌群包括:普雷沃菌属(*Prevotella*),普雷沃菌科(*Prevotellaceae*),放线菌门(*Actinobacteriota*),双歧杆菌属(*Bifidobacterium*),双歧杆菌科(*Bifidobacteriaceae*),双歧杆菌目(*Bifidobacteriales*),放线菌纲(*Actinobacteria*),鼠杆菌科(*Muribaculaceae*),鼠杆菌属(*Muribaculaceae*),巴恩斯氏菌属(*Barnesiella*),光岗菌属(*Mitsuokella*),红螯杆菌目(*Coriobacteriales*),红螯杆菌纲(*Coriobacteriia*),红螯杆菌科(*Coriobacteriaceae*),柯林斯菌属(*Collinsella*),异普氏菌属(*Alloprevotella*),巴斯德菌目(*Pasteurellales*),巴斯德菌科(*Pasteurellaceae*)。同时 CAA 患者肠道毛螺旋菌属丰度低于正常人。关联与模型预测分析 CAA 组及正常组关联优势物种之间的相关性,发现拟杆菌属(*Bacteroides*)和普雷沃菌属(*Prevotella*)具有很强的竞争关系。

讨论:CAA 患者存在毛螺旋菌丰度降低、普雷沃菌丰度的升高,这可能与 CAA Treg/Th17 失衡所介导的免疫失调、进而导致造血衰竭密切相关。

基金资助:江苏省卫健委科研课题(Z2018004),江苏省中管局课题(YB201812),全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函 2019-36 号),第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函 2022-1 号)。

伴 CALR 和 MPL 双突变的骨髓增殖性肿瘤的临床特点研究

张启国^{*1}、傅文静²、宫文玉²、鲍文强²、凌春²、徐士云²、金其川²、陈兵¹

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院

2. 滁州市第一人民医院

目的:驱动基因突变常被认为是相互排斥的,研究表明 10—15% 的 JAK2V617F 等位基因负荷低的骨髓增殖性肿瘤(MPN)病例可同时合并发生钙网蛋白(CALR)或血小板生成素受体(MPL)突变,CALR 和 MPL 基因双突变更罕见,目前文献报道不足 10 例。及早发现诊断此类患者,加强对其的临床特点认识。

方法:报道本院 1 例和国际文献 6 例具 CALR 和 MPL 双突变 MPN 患者的临床和实验室特点,结合文献复习讨论。

结果:患者、女性,67 岁,体检发现血小板增多入院,骨髓病理符合“原发性血小板增多症(ET)”,MPN 常见驱动基因 sanger 法测序,检测到 CALR 基因(2 型突变),JAK2V617F、JAK2 12 及 13 外显子,MPL W515 基因突变均阴性。MDS/MPN 相关基因突变二代测序:检测到 CALR K385Nfs * 47 (2 型突变),VAF 27.8%;MPL p. S204P 突变,VAF 71.5%;SETBP1 W222S 突变,VAF 50.2%。3.5 个月后血小板下降明显,复查骨髓原始细胞 12%,骨髓活检:未见明显纤维化,巨核细胞数目由病初 25 个/40HPF,疏松成簇分布,分叶核为主减少为 15 个/40HPF,胞体小、分叶少,见单圆核,诊断为 ET 加速期。髓系肿瘤相关基因突变二代测序:MPL S204P 突变,VAF 94.7%、CALR 突变丢失;另检测到 ASXL1、RUNX1、CBL、ETV6、PTPN11、SETBP1 突变。予 D-CAGx3 疗程,维奈托克联合阿扎胞苷无效,总生存期仅 2 年。综述国内外 CALR 和 MPL 双突变的 7 例 MPN 患者,老年女性为主,骨髓纤维化相对多见,除本例外均为 CALR 1 型,双突变时发生疾病进展和治疗抵抗等特点。MPL S204P 突变的功能性研究系 MPN 再现性作用相对弱的功能获得性突变。CALR 可发生克隆丢失。

结论:CALR 和 MPL 基因可共存但罕见,建议采用覆盖髓系基因数目较广的高通量二代测序法有助敏感诊断和随访患者。本文报道的 MPL 合并 CALR 2 型共突变系国际首例,其侵袭性的临床过程,是否为独立疾病实体,待积累更多样本证实。

粪肠球菌通过产生肉豆蔻酸促进 T 细胞 介导 aGvHD 的机制研究

杨萧天^{*}、王力、卞梅茹、王秒、张兵、万艳、黄赛兰、赵广圣、司叶俊、林国强、张兴霞、张彦明

淮安市第二人民医院

目的:探讨粪肠球菌代谢产物肉豆蔻酸(MA)调控供体 T 细胞促进急性移植物抗宿主病(aGvHD)发生发展的机制。

方法:收集 aGvHD 患者和模型小鼠粪便,通过 16sRNA 检测粪便粪肠球菌变化;将小鼠分为对照组、aGvHD 组、粪肠球菌组,采用 H&E 染色观察小鼠肠道组织炎症浸润,western blot 检测各模型组肠道组织中 Th1 和 Th17 细胞核心转录因子 T-bet 和 ROR- γ t 的蛋白表达量变化,ELISA 检测小鼠外周血中 Th1 细胞因子(IL-2、TNF- α)和 Th17 细胞因子(IL-17、IL-23)表达;体外通过分离小鼠脾脏 CD4+T 细胞,加入 MA 共培养,流式分选 Th1、Th17 细胞,western blot 检测 Th1 和 Th17 细胞核心转录因子 T-bet 和 ROR- γ t 的蛋白表达量,ELISA 检测细胞上清中 Th1 细胞因子和 Th17 细胞因子的分泌量。

结果:16sRNA 结果显示 aGvHD 患者和小鼠粪便中粪肠球菌比例升高;aGvHD 小鼠肠道组织炎症浸润重,与 aGvHD 组相比,粪肠球菌处理组小鼠肠道炎症浸润加重;粪肠球菌组小鼠肠道组织中 T-bet 和 ROR- γ t 蛋白表达较 aGvHD 组增加,粪肠球菌组小鼠外周血 IL-2、TNF- α 、IL-17 和 IL-23 同样增高;MA 作用于 CD4+T 细胞后,流式细胞术显示 Th1、Th17 细胞分化增多,检测细胞中 T-bet 和 ROR- γ t 的蛋白表达量增加,细胞培养上清中 IL-2、TNF- α 、IL-17 和 IL-23 分泌量增多。

结论:粪肠球菌代谢产物 MA 通过诱导 CD4+T 细胞向 Th1、Th17 细胞分化产生免疫炎症介导 aGvHD 的发生发展。

弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发第二原发肿瘤的 临床特点及生存情况研究

林艳*、徐鹏、谢晓宝、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:比较利妥昔单抗时代弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)继发第二原发肿瘤(SPMs)与其相对应原发肿瘤的临床特点和生存差异,分析弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)继发第二原发肿瘤(SPMs)在不同治疗方式组的生存差异。

方法:基于美国国立癌症研究所的监测、流行病学、结果:(SEER)数据库,选择 2002 年至 2016 年期间确诊为 DLBCL 并且诊断间隔时间大于 6 个月以上继发乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠/直肠、膀胱癌、黑色素瘤、骨髓瘤和白血病患者临床相关资料以及同期诊断为原发乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠/直肠癌、膀胱癌、黑色素瘤、骨髓瘤和白血病患者临床相关资料。使用比例风险模型,以诊断年份为分层因素,对患者的年龄、种族、性别和疾病分期进行了调整,分析比较了 DLBCL 继发 SPMs 和其相对应原发肿瘤的基本临床特点、治疗方式、总体生存期(OS)的关系以及所有类型 DLBCL 继发 SPMs 患者在强化治疗组(化疗/手术/放疗)和支持治疗组的生存差异情况。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并应用 Log-rank 检验比较不同组别患者的生存率差异。

结果:1、DLBCL 继发 SPMs 患者比其相对应原发肿瘤患者诊断时年龄大。与其相对应原发肿瘤患者相比,DLBCL 继发结肠/直肠癌、肺癌和膀胱癌患者更容易在疾病早期被发现、DLBCL 继发肺癌患者的手术应用率较高。2、DLBCL 继发前列腺癌、黑色素瘤、骨髓瘤和白血病患者 OS 明显低于其所对应原发肿瘤患者,然而,在肺癌的分析中显示,DLBCL 继发肺癌患者的 OS 明显高于原发肺癌患者。3、在对 DLBCL 继发乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌、黑色素瘤或膀胱癌患者的治疗方式分析中显示,强化治疗组的 OS 要明显高于支持治疗组。然而,在 DLBCL 继发骨髓瘤和白血病患者分析中显示,强化治疗组和支持治疗组的生存状况没有显著差异。

讨论:随着利妥昔单抗的运用,DLBCL 患者生存期明显延长,继发第二原发肿瘤(SPMs)的风险

也显著增加。通过回顾性分析 SEER 数据库中自 2002 年以来 DLBCL 继发 SPMs 患者的临床相关资料,我们发现 DLBCL 继发前列腺癌、黑色素瘤、骨髓瘤和白血病患者 OS 低于其所对应原发肿瘤患者,然而,DLBCL 继发肺癌患者的 OS 却高于原发肺癌患者,这强调了对 DLBCL 患者治疗后定期复查的重要意义。我们还发现在 DLBCL 继发乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌、黑色素瘤或膀胱癌患者中,通过强化治疗可延长患者的生存,然而,在 DLBCL 继发骨髓瘤和白血病患者中,强化治疗组和支持治疗组的生存状况没有显著差异,这为 DLBCL 继发不同种类 SPMs 患者选择合理的治疗方案提供了重要的参考价值。

Front-line rabbit-ATG based immunosuppressive therapy combined with eltrombopag in naïve elderly patients with severe aplastic anemia

柴星星^{*1}、何广胜²

1. 连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院
2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

Background: The incidence of acquired aplastic anemia (AA) varies with age, and one of the peaks occurs in individuals over 60 years old. Although age is not the only risk factor for severe aplastic anemia (SAA) during administration of front-line immunosuppressive therapy (IST) comprising horse antithymocyte globulin (h-ATG) and cyclosporine (CsA), it remains one of the negative predictors of hematologic response and overall survival. The effect of h-ATG is better than that of r-ATG, but only r-ATG is available in China. Whether addition of eltrombopag to rabbit-ATG based IST could improve treatment efficacy and patient survival in elderly SAA cases is unknown.

Methods: The clinical data and treatment outcomes of 27 elderly SAA patients (age ≥ 60 years) registered in the Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia were analyzed. All patients were treated with eltrombopag (75 mg/day for 6 months) combined with ATG and CsA.

Results: A median time of 3 (range, 1~6) months was needed to achieve response, with an overall response rate (ORR) of 79.2%. Patients with advanced age (≥ 70 years) and high Charlson comorbidity index (≥ 5 points) had lower ORRs compared with those under 70 years (50% vs 93.3%, $P=0.001$) and low Charlson comorbidity index (50% vs 93.3%, $P=0.022$), respectively. The estimated 4-year overall survival rate was 79.2%. No cumulative toxicities were observed after addition of eltrombopag. No clonal disease occurred.

Conclusion: Eltrombopag in combination with ATG+CsA in elderly patients with SAA as front-line treatment is well tolerated and results in satisfactory efficacy. In patients with advanced age and/or high Charlson comorbidity index, this protocol does not improve prognosis.

单中心 555 例成人噬血细胞性淋巴组织 细胞增多症的病因研究

张菁*、陈晴晴、朱华渊、范磊、缪祎、李建勇
南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院

目的:噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)是一类以炎症因子风暴为特征的致命的罕见综合征。HLH可分为原发性和继发性两大类,后者常继发于淋巴样肿瘤、感染及风湿免疫病。不同于儿童HLH,成人HLH的相关研究较少,尤其是病因诊断。本研究回顾性分析了单中心的555例成人HLH,重点描述了相关病因。

方法:本研究纳入了年龄 ≥ 18 岁的HLH患者。根据HLH-2004标准,HLH的诊断应符合 ≥ 5 项:(1)发热持续 > 7 d,体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$;(2)脾肿大;(3)血细胞减少(累及外周血 ≥ 2 系):血红蛋白 < 90 g/L,血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/\text{L}$ 且由非骨髓造血功能减低所致;(4)高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症:甘油三酯 > 3 mmol/L或纤维蛋白原 < 1.5 g/L;(5)血清铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g}/\text{L}$;(6)骨髓、脾脏或淋巴结病理中发现噬血细胞;(7)可溶性CD25(sCD25) ≥ 2400 U/mL;(8)NK细胞活性降低或缺如。HLH的潜在病因分为四组:恶性肿瘤、感染、风湿免疫病和不明原因。

结果:

基线特征:555例HLH患者中,中位诊断年龄为51岁,男女比例为1.4:1。伴有发热和脾大的患者分别占97.3%(535/550)和86.1%(458/532)。血细胞减少 ≥ 2 系的患者占83.6%(464/555)。铁蛋白升高和sCD25升高的患者分别占97.5%(539/553)和97.7%(335/343)。共75.0%(415/553)的患者表现为高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症。有噬血现象者占87.8%(484/551)。11例患者检测了NK细胞功能,结果均降低。

病因分析:共76.2%(423/555)的HLH患者病因明确。肿瘤相关的HLH有242例,233例为淋巴样肿瘤。其中,131例为T/NK细胞肿瘤,侵袭性NK细胞白血病和结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型是最常见的亚型;82例为B细胞非霍奇金淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤和主要侵犯骨髓的大B细胞淋巴瘤为最常见的亚型。感染相关的HLH共有145例,其中EBV感染占69.0%(100/145)。风湿免疫病相关的HLH有36例,系统性红斑狼疮和成人Still病最常见。

结合骨髓形态和EBV状态鉴别HLH病因:我们结合骨髓形态学和EBV DNA拷贝数构建了快速鉴别HLH病因的流程。将具有骨髓形态学和EBV DNA拷贝数的患者分为四组:骨髓形态见异形淋巴细胞且EBV DNA拷贝数升高(BM+EBV+)、见异形淋巴细胞而EBV DNA正常(BM+EBV-)、EBV DNA升高但未见异形淋巴细胞(BM-EBV+)、未见异形淋巴细胞且EBV DNA正常的患者。在BM+EBV+患者中,48.9%(45/92)为侵袭性NK细胞白血病。BM+EBV-患者中,B细胞非霍奇金淋巴瘤最多见(66.2%,47/71)。而BM-EBV+患者中,71%(98/138)为EBV感染相关的HLH。

讨论:本研究中,淋巴样肿瘤是成人HLH最常见的病因,其次是EBV感染。基于骨髓形态学和EBV DNA拷贝数,我们构建了HLH病因的快速鉴别流程,有助于HLH的早期诊断和治疗。

Clinical significance of down-regulated LPCAT1 expression in acute myeloid leukemia

Qin Chen *、Zijun Xu、Jiang Lin、Zhaoqun Deng、Jun Qian、Wei Qian
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1(LPCAT1) overexpression has been found in various solid cancers and promoted the progression, metastasis, and recurrence of these diseases. This study aimed to assess expression status of LPCAT1 and its clinical relevance in acute myeloid leukemia(AML).

Materials and methods: Public databases were used to discover the expression changes of LPCAT1. Real-time quantitative PCR(RQ-PCR) was used to validate the LPCAT1 expression in bone marrow samples from 92 primary AML patients. The DiseaseMeth version 2.0 and The Cancer Genome Atlas were used to evaluate the methylation alterations of LPCAT1 promoter and the association between LPCAT1 methylation and expression.

Results: LPCAT1 expression was significantly lower in AML than controls analyzed by public databases. A significantly down-regulated of LPCAT1 of bone marrow in AML compared with controls was validated by RQ-PCR [0.056(0.000-0.846) vs 0.253(0.031-1.000)]. LPCAT1 promoter was hypermethylated in AML and a strongly negative correlation was found between LPCAT1 expression and methylation($R = -0.610$, $P < 0.001$) by bioinformatics analysis. The frequency of LPCAT1 low-expression in FAB-M4/M5 subtype was lower than other subtypes($P = 0.018$). The ROC curve revealed LPCAT1 expression might serve as a potential diagnostic marker for differentiating AML from normal with an area under the ROC curve of 0.819(95% CI 0.743-0.894, $P < 0.001$). In cytogenetically normal AML, the overall survival in patients with LPCAT1 low-expression was significantly longer than that in those without LPCAT1 low-expressed group(median 19 versus 5.5 months, $P = 0.036$).

Conclusion: LPCAT1 is downregulated and LPCAT1 expression can be as a potential biomarker for diagnosis and evaluating prognosis in AML.

急性早幼粒细胞白血病双诱导过程中两次分化综合征 且以剧烈腹痛为首发临床表现一例并文献复习

卞梅茹*、林国强、司叶俊、张兴霞、万艳、张兵、王秒、杨萧天、赵广圣、张彦明
淮安市第二人民医院

目的: 探讨全反式维甲酸和三氧化二砷双诱导治疗急性早幼粒细胞白血病过程中分化综合征症状及治疗,以期提高 APL 治愈率。

方法: 通过呈现 1 例初诊急性早幼粒细胞白血病患者双诱导过程中先后出现 2 次分化综合征,并以罕见腹痛症状为分化综合征首发临床表现的具体诊治过程。并对国内外 APL 双诱导过程中出现

腹部并发症进行文献复习。

结果:本例患者,男性,62岁,低危组,经 MICM 明确诊断急性早幼粒细胞白血病,经维甲酸及三氧化二砷双诱导治疗第7天出现发热、体重增加、呼吸困难,指脉氧下降至83%,予停用维甲酸、糖皮质激素、吸氧、控制液体量、利尿等综合治疗后症状改善;双诱导治疗第20天出现剧烈全腹疼痛,不伴恶心、呕吐及肛门停止排便排气,先后予山莨菪碱、强痛定、吗啡镇痛效果差,完善相关检查排除器质性病变,第21日再次出现发热、呼吸困难,脉氧下降至90%,考虑两次分化综合征,予糖皮质激素、停用维甲酸及降细胞等治疗后患者腹痛症状很快消失,体温、脉氧逐渐好转。后经复查骨穿提示原发病缓解。

讨论:对于 APL 双诱导治疗过程中出现腹部并发症报道极少,目前仅有5例个案报道。Yamamoto Y 于2004年报道了 APL 在双诱导治疗第15天出现腹痛,X线提示多发气液平,后续内镜发现结肠黏膜广泛水肿伴多发溃疡形成。Bhargava R 和 Kimura K 分别报道了一例 APL 患者在治疗第18天和48天出现腹痛,腹部X线提示膈下游离气体,术中见回肠穿孔。De D 报道了1例 APL 在诱导治疗第12天出现腹痛,后诊断为胰腺炎,予经验性抗感染及激素治疗后症状改善。Yan H 等报道1例 APL 在双诱导治疗第14天出现剧烈腹痛,完善相关检查未见器质性病变,予停用 ATRA,降细胞及激素等治疗后症状改善。分化综合征在双诱导过程中可能出现不止1次,并且可能以腹痛等一些不典型症状作为首发表现,早期诊断及治疗可降低分化综合征死亡率,提高急性早幼粒细胞白血病治愈率。

嵌合性抗原受体 T 细胞疗法桥接自体干细胞移植在急性淋巴细胞白血病患者中的安全性及有效性分析

邱艳*¹、钱崇升¹、周海侠¹、徐明珠¹、康丽清²、

孙爱宁¹、吴德沛¹、俞磊²、薛胜利¹

1. 苏州大学附属第一医院

2. 上海优卡迪生物医药科技有限公司

目的:嵌合性抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗在急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)中取得了显著疗效,但治疗后复发成为了目前临床面临的重点和难点。CAR-T 细胞治疗与其他方案的联合可能降低复发率。本研究的主要目的是观察 CD22/CD19 CAR-T 后桥接自体干细胞移植(auto-HSCT)方案在 B-ALL 患者中的安全性和有效性。

方法:我们共纳入9名初治 B-ALL 患者,通过标准的诱导及巩固化疗后使患者获得完全缓解,后予 CD22 CAR-T 和 CD19 CAR-T 细胞序贯回输(共刺激分子为 4-1BB,回输剂量分别为 5×10^6 /kg)。CAR-T 回输后第4周行自体干细胞动员及采集。采集成功后第4周行自体造血干细胞移植,预处理为标准 BuCy 方案,之后进行长期随访,采用流式细胞术监测 MRD。

结果:目前共纳入9名患者(ph-ALL n=5,ph+ALL n=3,PH-like n=1)。细胞因子释放综合征(CRS)的发生率22.2%(2/9),均为1-2级,无免疫相关性神经系统症状(ICANS)发生。CAR-T 治疗后所有患者均达到形态学完全缓解(CR)(100%),其中8名患者为 MRD 阴性 CR,1名患者为 MRD 阳性 CR。截止到2022/3/1,所有患者中位随访时间为18个月(1-24月),目前仍有77.8%的患者处于 MRD 阴性 CR(1-24月),其中有6名患者 MRD 阴性 CR 时间大于1年,1名患者大于2年,中位无白血病生存期(LFS)和中位总体生存期(OS)未达到。1名 T315I 突变的 ph+B-ALL 患者在移植后2月复发,该患者在自体干细胞治疗前出现 MRD 阳性。1名患者因肺部感染死亡。我们

在3名患者的自体干细胞中检测了CAR-T拷贝,发现在自体干细胞中存在CAR-T细胞,同时我们对5名患者在自体干细胞回输后监测了外周血CAR-T拷贝数,发现均有升高,并且在后续随访中监测到外周血中持续存在CAR-T细胞(1-24月)。

讨论:CAR-T细胞治疗与HSCT联合可能降低治疗后复发率。有研究表明,CAR-T后桥接异基因骨髓移植(allo-HSCT)可能延长患者的LFS,而较高的非复发死亡(NRM)率影响了患者的OS。有文献报道,与allo-HSCT相比,auto-HSCT虽然复发率较高,但由于NRM率显著降低,因此OS并无显著差异。我们首次采用CAR-T联合auto-HSCT用于B-ALL的缓解后治疗,所有患者均未出现严重的CRS及ICANS,提示该方案有较好的安全性。既往研究表明,allo-HSCT治疗B-ALL的2年OS为40%-70%,2年LFS为30%-60%,NRM为15%-38%。我们的研究显示中位随访时间18个月,77.8%的患者仍处于MRD阴性CR,1名患者出现NRM,提示CAR-T桥接auto-HSCT用于改善B-ALL患者的LFS可能与allo-HSCT相似,而NRM显著下降,从而可能使患者在OS中获益。此外,我们发现CAR-T后进行自体干细胞采集,干细胞中存在CAR-T细胞,解释了虽然采用了清髓性的预处理方案,但在自体干细胞回输后,外周血中仍然能持续监测到CAR-T细胞,提示CAR-T细胞治疗后采集自体干细胞再回输,可能改善因清髓性方案所致的CAR-T细胞清除。

19例血液恶性肿瘤合并脑血管病变病例分析

韦卫萍*、费小明

江苏大学附属医院

目的:在恶性肿瘤患者中,急性脑血管病是常见的并发症之一。分析19例血液恶性肿瘤合并脑血管病变基本信息及临床数据,探讨血液恶性肿瘤合并脑血管病变病理生理机制及其预后,为其临床诊治提供更多的文献参考及理论依据。

方法:选取2013年03月至2022年01月期间江苏大学附属医院血液科收治的19例血液恶性肿瘤合并脑血管病变患者,其中5例急性早幼粒细胞白血病,3例急性淋巴细胞白血病,3例慢性粒细胞性白血病,3例多发性骨髓瘤,2例急性髓系白血病,1例浆细胞白血病,1例骨髓增殖性疾病,1例骨髓增生异常综合征,收集其相关基本信息及临床资料进行统计,并分析预后。

结果:1. 一般情况 19例患者中男性10例(52.6%),女性9例(47.4%),年龄最大的82岁,最小的17岁,其中脑出血8例(42.1%),脑梗塞9例(47.3%),出血合并梗塞2例(10.5%),脑血管病变发生距入院日期最长的为92d,最短的为1d,平均13.95d,而发生脑出血距入院日期平均8.13d,发生脑梗塞距入院日期平均20d。2. 血液恶性肿瘤合并脑血管病变预后极差,其中脑出血合并脑梗塞死亡率达100%,脑出血死亡率达70%,脑梗塞死亡率达20%。

结论:血液恶性肿瘤合并脑血管病变死亡率极高,预后极差,可能与脑血管病变发病机理及原发病进展有关,后续将扩大样本量进一步深入探讨相关机制。

(S)-10-羟基喜树碱抑制急性髓系白血病细胞增殖的机制研究

马邦云*

江苏省中医院

目的:通过体外研究探讨(S)-10-羟基喜树碱(S)-10-Hydroxycamptothecin;(S)-10-HCPT)治疗急性髓系白血病的潜在机制。

方法:采用MTT法观察(S)-10-HCPT对急性髓系白血病THP-1细胞增殖的抑制作用;采用流式细胞术观察(S)-10-HCPT对THP-1细胞的凋亡诱导作用;Western blot检测(S)-10-HCPT对THP-1细胞凋亡相关蛋白的表达影响。

结果:(S)-10-HCPT可呈时间-浓度依赖性抑制THP-1细胞的增殖,并诱导其凋亡。Western blot结果显示,抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低,促凋亡蛋白Bax、凋亡相关蛋白Caspase-3、PARP剪切体即cleaved caspase-3、cleaved PARP表达升高。

结论:(S)-10-HCPT能抑制THP-1细胞的增殖,其机制可能是通过诱导急性髓系白血病THP-1细胞凋亡实现的。

Eltrombopag in the treatment of severe chemotherapy induced thrombocytopenia in malignant solid tumor as an alternative for recombinant human thrombopoietin /interleukin-11-refractory thrombocytopenia: a retrospective single-centre study in China

Qiang Zha*¹, Shuangfeng Zhang², Xinwei Wang³, Yu Chen¹, Fei Huang¹, Jianyong Li¹, Wenyi Shen¹

1. 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

2. The Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Wuxi, China

3. Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing, China

Objectives: Chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) is a common complication in malignant solid tumors. Till now there is no standard or widely effective treatment for CIT, especially for patients with poor responses to recombinant human thrombopoietin (rhTPO) and/or human interleukin-11 (IL-11). In our retrospective study, the clinical feasibility of eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) monotherapy in treating CIT was evaluated. We reported 16 CIT patients treated with eltrombopag after failed to rhTPO/IL-11 therapy and evaluated the feasibility of the treatment and adverse reactions, which may provide a reference for the treatment of CIT patients.

Method: Clinical data of a total of 16 patients with malignant solid tumors who received eltrombopag treatment following no favorable response to rhTPO/IL-11 therapy for persistent thrombo-

cytopenia due to radiotherapy/chemotherapy was collected from May 2019 to July 2021. Bone marrow aspiration was performed in all patients before starting Eltrombopag treatment to exclude hematological malignancies and bone marrow invasion of primary diseases. The starting dose of eltrombopag was 25mg/d or 50mg/d and then adjusted to reach the effective dose. Data collected included changes in platelet count, platelet transfusion requirements and adverse reactions. Based on the latest adult ITP and SAA diagnosis and treatment guide and the clinical symptoms of the patients, the efficacy of treatment were assessed according to the following criteria: ① complete response (CR): platelet count $\geq 100,000/\mu\text{L}$ after treatment; ② response (R): platelet count $\geq 30,000/\mu\text{L}$ after treatment with no bleeding tendency; ③ partial response (PR): platelet count $> 20,000/\mu\text{L}$ after treatment or independent from platelet transfusions; ④ no response (NR): platelet count $\leq 20,000/\mu\text{L}$ after treatment or still dependent on platelet transfusion. The overall effective rate of the treatment was the sum of CR, R, and PR.

Results: Among the 16 patients, 15 patients received a starting dose of 50 mg daily. Only 1 patient started at a dose of 25 mg daily and had a response when dose escalated to 75 mg daily. 4 patients responded at a dose of 50 mg daily, 4 at 75 mg daily, 7 at 100mg and the remaining 1 did not respond with dose adjusted to 100 mg daily during one month of follow-up. The median total duration of the treatment with eltrombopag was 4 months (range, 1 - 19 months), and the median time to response was 4 weeks (range, 1 - 12 weeks). Subsequently, 15 (93.75%) patients were platelet transfusions independent, and the median time from starting eltrombopag to the transfusion independence was 4 weeks (range, 1 - 12 weeks).

15 patients have met the criteria of response by the end of follow-up. The left case 10 had no response with dose adjusted to 100 mg daily during one month of follow-up. Among the 13 patients reached 12 weeks of follow-up, four cases (30.8%) had CR, seven cases (53.8%) had R, and two cases (15.4%) had PR. The PR cases included case 7 and case 9. Case 1 and Case 2 both have reached complete response at one year of follow-up. Case 15 continued chemotherapy with a stable platelet count. Case 11 and case 14 planned to restart their chemotherapy cycles. In 10 of these 16 patients, eltrombopag was gradually reduced when platelet count levels stabilized and was discontinued in 2 cases with no significant fluctuations in platelet counts after dose reduction and withdrawal.

Conclusion: Recently, persistent thrombocytopenia in CIT patients has received more and more attention from oncologists and hematologists. Currently, no standard treatment is available for CIT patients; the primary treatment options were platelet transfusion and the application of platelet-promoting factors. Besides bleeding events, Persistence of platelet count less than $10,000/\mu\text{L}$ can cause dose delays and/or reductions of planned chemotherapy cycles and requirement of preventive platelet transfusion. However, The difficulty of platelet transfusion lies in domestic blood source tension and prolonged transfusion places a heavy burden on hospital resources and decreases patients' quality of life. The common platelet growth-promoting factor includes human IL-11 and rhTPO, and the former has adverse reactions of the cardiotoxicity, especially in elderly patients. Recombinant human thrombopoietin had a definite effect on platelet elevation, but it also led to competition with endogenous thrombopoietin to produce antiplatelet antibodies, reducing the duration of platelet-raising effect, and driving patients towards thrombocytopenia. Thus, the need for a novel strategy to treat CIT patients is imperative.

In conclusion, eltrombopag could still improve the platelet value with dose-dependency and

had fewer adverse reactions for CIT patients with poor or no response to rhTPO/IL-11, although it cost a relative longer time to response.

基于网络药理学探索升麻治疗多发性骨髓瘤的分子机制

马邦云*

江苏省中医院

目的:采用网络药理学方法研究升麻治疗多发性骨髓瘤(MM)的主要有效成分和潜在分子机制。

方法:利用 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库检索升麻主要活性成分,通过 BingdingDB、Swiss Target Prediction 等数据库对升麻进行靶点预测,通过 Therapeutic Target Database、DrugBank、Dis-GeNET 数据库搜索获得 MM 相关靶点,构建疾病模型。获得共有靶点后,利用 Cytoscape 构建“药物-靶点”映射网络,并通过网络拓扑分析方法筛选关键靶点,进行 GO 富集和 KEGG 通路分析。

结果:本研究共预测得到 97 个升麻治疗 MM 的潜在靶点,利用网络拓扑分析筛选得到 PTPN11、MAPK3、MAPK1、JAK2、HRAS、SRC 等 20 个关键靶点。根据关键靶点 GO 富集分析和 KEGG 通路注释结果,升麻作用于 MM 的信号通路与肿瘤蛋白多糖、胰腺癌、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、肾细胞癌等相关。

结论:升麻治疗多发性骨髓瘤是多成分-多靶点-多途径的复杂过程,可通过调控 PTPN11、MAPK3、MAPK1、JAK2、HRAS、SRC 等靶点、影响多条癌症相关通路发挥治疗作用。

65 例获得性噬血细胞综合征临床特点及预后影响因素研究

杨浩男*、刘月、曹阳、刘琰

常州市第一人民医院

目的:对成人获得性噬血细胞综合征(HPS)的病因、临床特点、实验室检查结果及预后影响因素进行研究分析,以提高对获得性 HPS 及其相关影响因素的认识。

方法:分析 2010 年 01 月至 2021 年 12 月我院收治的 65 例获得性 HPS 患者的病因、临床特点、实验室检查结果及转归,应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行 log-Rank 检验分析生存时间并分组比较预后影响因素。

结果:65 例患者中,患者的性别比男:女为 1:1.708,年龄 15-84 岁,中位年龄 60 岁,肿瘤继发 HPS 有 21 例,16 例为淋巴瘤相关 HPS,以 NK/T 细胞淋巴瘤多见;28 例感染继发 HPS 大多未明确病原,病毒感染以 EBV 为主,同时可见败血症;14 例自身免疫疾病继发 HPS 以系统性红斑狼疮为主;2 例 HPS 病因不明。HLH-2004 八项诊断标准在病例中均可见到,其中发热、血细胞减少、铁蛋白升高、sCD25 升高及骨髓噬血现象更为常见。此外,HPS 也可有呼吸系统症状(咳嗽,咽痛)、消化系统症状(腹胀、腹痛、纳差)、神经系统症状(头晕、头痛、意识模糊)及淋巴结肿大、乏力、肌肉酸痛、尿频尿急尿痛、皮疹等临床表现。在实验室检查中,除过诊断标准所包含的,肝功能损害、乳酸脱氢酶升高、白蛋白下降、血钠下降、载脂蛋白 A1 下降、高密度脂蛋白下降、纤维蛋白原降解产物(FDP)及 D-二聚体升高也比较常见。生存分析中,患者总体 1、3、5、10 月的生存率依次为 54.8%、40.1%、30.1%、27.8%,中位生存时间为 1.8 月,不同病因 HPS 生存曲线差异无统计学意义($\chi^2=0.861, P=$

0.835)。同预后较好组比较,预后不良组的发病年龄、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、EB病毒感染率较高,同时红细胞计数、血小板计数、血红蛋白、白蛋白、球蛋白较低($P < 0.05$)。

讨论:成人获得性HPS病因较多,临床特征及实验室检查多样而没有特异性,早期诊断困难且病情凶险,预后较差。不同病因导致的预后研究显示有差异,本研究可能因样本量过少,显示不同病因HPS生存曲线差异无统计学意义,需要进一步扩大样本量探讨分析。对于有HPS临床特征,同时具有发病年龄较高、胆红素较高、EBV感染或者红细胞计数、血小板计数、血红蛋白、白蛋白、球蛋白较低的患者,需要尽早确诊并治疗,从而改善预后。

再生障碍性贫血伴CSF3R基因突变发生 克隆演变的临床研究

黄菲*、陈妤、陈百川、查嵩、骆成荣、沈文怡

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探究再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)伴有粒细胞集落刺激因子3受体(colony stimulating factor 3 receptor, CSF3R)基因突变发生克隆演变为骨髓增生异常综合征(myeloid dysplastic syndrome, MDS)或急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的相关性,分析基因突变在克隆演变过程中的机制以及对疾病预后的影响,同时探究潜在的治疗方法。

方法:回顾性分析本中心6例再生障碍性贫血合并CSF3R基因突变患者的临床特征、疾病演变、治疗和预后。

结果:本中心2010年至2021年再生障碍性贫血患者中有6例患者合并CSF3R基因突变,其中2例在疾病初诊时检出,2例在疾病的治疗过程中出现,2例在疾病的治疗中出现,并分别进展为骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病。2例发生疾病转化病例的CSF3R突变位点分别为CSF3R(p. Q776X, VAF: 2.45%)和CSF3R(p. Y779X, VAF: 19.04%; p. G780fs, VAF: 7.14%; p. G780W, VAF: 18.97%),随访到目前为止,未发生疾病转化的病例的CSF3R基因突变位点分别为CSF3R(p. M231fs, p. K722N, p. S624L, p. P733T)。发生转化的2例除CSF3R基因突变外伴随的其他基因突变有TET2、ASXL1、SH2B3、WT1、TET2。

讨论:再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由多种病因和发病机制引起的一种骨髓造血功能衰竭性疾病,主要表现为骨髓有核细胞增生低下、全血细胞减少以及由其导致的贫血、出血和感染。AA确诊后5~11年骨髓增生异常综合征(MDS)/急性髓系白血病(AML)转化率为1.7%~57%。AA中常见的体细胞突变为PIGA、BCOR/BCORL1、DNMT3A、ASXL1、TET2、TP53、SF3B1、JAK2、SRSF2、U2AF1、MPL、IKZF1和ERBB2等。CSF3R突变位于染色体1p34.3,CSF3R基因编码的受体与其配体CSF3结合后,通过JAK/STAT、SRC家族激酶(Src family kinase, SFK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和PI3K/PKB(phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B)信号通路发挥促进中性粒细胞增殖和分化的作用。2016年WHO将CSF3R纳入慢性中性粒细胞白血病的特征性基因突变,常见的突变位点为CSF3R T618I,并与不良预后相关。既往报道CSF3R与重症先天性中性粒细胞减少症转化急性白血病相关。在AA的克隆演变中均无报道。基于本中心的2例AA向MDS/AML转化病例中CSF3R突变的相关性仍需要进一步的临床研究进行探索。

黄芩素联用阿霉素抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)作用机制

邵智琴*¹、许景艳¹、惠慧²

1. 南京市鼓楼医院

2. 中国药科大学

目的:阿霉素(DOX)是一类蒽环类广谱抗肿瘤的抗生素,为临床上一线化疗药物,但该药物在化疗过程中产生明显的心脏毒性等不良反应,以及易产生多药耐药性而限制其临床应用。寻找更多有效治疗靶点或提高现有治疗方案的疗效具有重要临床意义。目前研究发现黄芩素(Baicalein)对乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝细胞性肝癌、皮肤癌等多种恶性肿瘤均有一定预防及治疗效果,但 Baicalein 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中是否存在抗肿瘤效应及其具体作用机制尚不明确。本研究将探讨 Baicalein 治疗 DLBCL 的药效作用,阐述其抑制 DLBCL 增殖和促进细胞凋亡的作用机制。同时与化疗药物 DOX 联用克服弥漫大 B 细胞淋巴瘤 DOX 耐药,为下一个临床应用奠定实验基础。

方法:体外培养人 DLBCL 细胞株 Su-DHL-8,以 CCK8 检测 Baicalein 单药、DOX 单药、Baicalein 与 DOX 联用对细胞增殖活力的影响;利用 Annexin V-FITC/PI 双染法及流式细胞术研究 Baicalein 单药、DOX 单药、Baicalein 与 DOX 联用对细胞凋亡的影响;Western blot 检测凋亡相关蛋白 Cleaved caspase3、Bcl-2、Bcl-xL 等细胞凋亡相关蛋白及 P53 通路蛋白的表达水平;采用周期检测试剂盒对 Baicalein 单药、DOX 单药、Baicalein 与 DOX 联用的细胞进行检测,确定细胞周期的每个阶段的细胞比例;利用 MMP 检测荧光探针(JC-1)工作液检测线粒体膜电位。

结果:CCK8 结果显示 Baicalein 联用 DOX 联合指数小于 1,表明两药具有协同作用。Annexin V-FITC/PI 双染结果显示 Baicalein 增强了耐药细胞凋亡的数量且具有时间剂量依赖性。Western-blot 分析发现,Baicalein 处理组和联合治疗组 p53 被激活,激活的 p53 上调 p21、凋亡调节重组蛋白(Puma)和促凋亡蛋白 Bax,下调凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Bcl-2,激活半胱天冬酶级联诱导凋亡。与 Baicalein 单药治疗相比,Baicalein 联合 DOX 对弥漫大 B 细胞细胞在体外有显著的细胞毒性。细胞周期分布结果显示,无论是否添加 DOX,Baicalein 均能引起 G0/G1 细胞周期阻滞,抑制细胞生长。Baicalein 可使弥漫大 B 细胞 Su-DHL-8 的线粒体膜电位降低。

结论:Baicalein 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Su-DHL-8 细胞的活性抑制能力较强,且具有浓度及时间依赖性,在高浓度下表现为较强的细胞凋亡效应。可能是 Baicalein 发诱导 P53 驱动的细胞周期阻滞以及细胞凋亡达到抗淋巴瘤的目的,同时增加了 DLBCL 对蒽环类药物的敏感性。

FISH 和基因芯片检测 1q21 扩增在初治多发性骨髓瘤患者中的临床意义

尤红英*、颜霜、姚卫芹、施晓兰、商京晶、颜灵芝、金松、吴德沛、傅琤琤

苏州大学附属第一医院

目的:1q21 扩增是多发性骨髓瘤常见核型异常,相关研究认为中国人阳性比例更高,将 1q21 扩增纳入预后不良因素会大大增加患者中高危比例,因此初治多发性骨髓瘤患者(NDMM)1q21 扩增预后

意义具有争议。本研究主要分析合并 1q21 扩增的 NDMM 患者的临床特点、疗效及预后意义。

方法:在本中心的一项 VRD 登记性研究中,回顾性分析苏州大学附属第一医院自 2018 年 09 月 01 日至 2021 年 08 月 31 日收治的 248 例 NDMM 患者,根据荧光原位杂交技术(FISH)及基因芯片(Cytoscan)检测,共有 135 例(54.4%)合并 1q21 扩增,分析其临床特点、疗效及预后意义。

结果:1q21 扩增阳性(54.4%)患者易合并贫血、低白蛋白血症、肾功能不全、高乳酸脱氢酶、R-ISS III 期等。FISH 检测更易合并出现 13q14 缺失及 t(4;14)核型异常。基因芯片表明 1q21 扩增阳性且累及 CKS1B 基因出现复杂化核型及 CNV 异常的比例更高,易合并 1p32 缺失,且均为 PI 中高危人群($P < 0.0001$)。两种检测方式有一致性及不一致性。总人群中位随访时间为 20(1-42)个月。1q21 扩增对患者预后影响明显,与相比,表现为更短的 PFS(中位未达到, $P = 0.0266$),及更短的 OS(中位未达到, $P < 0.0001$)。mSMART 定义双打击及三打击组中位 PFS 为 22 个月,中位 OS 为 32 个月,均具有临床意义(PFS $P = 0.0001$, OS $P = 0.0200$)。1q21 amplification 比 1q21 gain 的 PFS 更短(中位 24 个月 vs 未达到, $P = 0.0156$),两组 OS 差异暂未有临床意义(中位均未达到, $P = 0.2808$)。通过自体干细胞移植,可有效改善 1q21 扩增患者生存期及预后。

结论:合并 1q21 扩增患者临床上终末器官损伤明显,具有更高的肿瘤负担,易合并 1p32-、13q14-、IgH 重排、染色体异常等多种细胞遗传学异常,核型较为复杂,基因更不稳定。1q21 扩增是 MM 不良预后的独立高危细胞遗传学因子,累及 CKS1B 基因与 MM 的疾病进展和耐药性以及浆细胞疾病的侵袭性表型相关。1q21 amplification 比 1q21 gain 预后更差,通过自体干细胞移植可有效改善 1q21 患者生存期及预后。FISH 与基因芯片检测技术相结合补充,能更早识别核型高危患者,从而提高患者长期生存获益。

一种新型免疫机制介导的小鼠 SAA 模型的建立及特征

郑红慧*¹、林赠华²

1. 南通大学附属医院
2. 南通大学附属医院

目的:建立一种新型免疫介导的重型再生障碍性贫血(SAA)小鼠模型并观察其特征。

方法:使用 DBA/2 雄鼠与 C57BL/6 雌鼠杂交产下的子一代 B6D2F1(以下简称 F1)的雌性小鼠作为受鼠,使用亚致死剂量(5 Gy)的 X 线对其全身均匀照射,在照射后 4-6 小时内经腹腔注射同周龄 B6 雌鼠的淋巴结单个核细胞悬液,12 天后 SAA 小鼠模型即建立成功。将同周龄的 F1 雌鼠随机分为以下组:(1)正常对照组:同周龄正常 F1 雌鼠。(2)AA 组:上述造模方法制备的 SAA 小鼠。(3)单纯全身辐照(TBI)组:仅接受同等剂量 X 线辐照的 F1 雌鼠。(4)单纯异基因淋巴细胞输注(ALI)组:仅接受腹腔注射 B6 雌鼠淋巴结单个核细胞悬液的 F1 雌鼠。(5)PBS 组:腹腔注射等体积量 PBS 的 F1 雌鼠。比较 5 组小鼠之间体征、血常规、骨髓活组织病理学检查、骨髓及外周血和脾脏中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞分布情况等。

结果:(1)AA 组小鼠在上述处理后陆续出现了典型的重型再障症状,以第 12 天为检测时间点,该组小鼠血常规提示 WBC、RBC、HB、PLT 较正常组和 ALI 组明显降低($P < 0.05$);T 淋巴细胞亚群检测提示在 AA 组小鼠脾脏、骨髓及外周血中 CD4⁺、CD8⁺T 细胞比例均较正常小鼠明显增加,其中 CD8⁺T 淋巴细胞的增幅更为显著($P < 0.05$)。骨髓活组织病理学检查示 AA 组小鼠骨髓具有典型的造血组织衰竭,组织病理学检查显示四组小鼠肺、肝脏、小肠等靶器官均未见明显淋巴细胞浸润及组织破坏等移植物抗宿主(aGVHD)征象。(2)TBI 组小鼠自全身辐照后第 3 天陆续出现一般状态不

佳后逐渐恢复正常,以第 12 天为检测时间点,TBI 组小鼠 WBC、PLT、NE 计数较正常小鼠显著下降 ($P < 0.05$),但 RBC、HB 与正常小鼠无明显差异,不符合 SAA 外周血象表现。TBI 组小鼠骨髓中无明显的 T 淋巴细胞浸润,且骨髓活检未提示骨髓衰竭征象。(3)ALI 组小鼠在 0-12 天内状态良好,以第 12 天为检测时间点,血常规指标均与正常小鼠无统计学差异,其小鼠骨髓中无明显的 T 淋巴细胞浸润,骨髓活检未提示骨髓衰竭征象。

结论:新型免疫机制介导的 SAA 小鼠模型具有典型重型再障表现,外周血出现明显的三系减少,骨髓造血细胞也明显减少。对模型小鼠外周血、骨髓和脾脏进行 T 淋巴细胞亚群的分析可发现 CD8⁺T 淋巴细胞比例显著升高。除骨髓外,小肠、肺、肝脏等重要的 T 细胞靶器官未见明显 aGVHD 损伤,符合人类再障的表现。

CD47 在髓外多发性骨髓瘤的表达及临床意义

孙晶晶*¹、陈兵^{1,2}、周敏¹、董晓庆¹

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院

2. 南京医科大学鼓楼临床医学院

背景及目的:目前新药、联合化疗、靶向治疗等对于 EMM 的疗效欠佳,新兴免疫治疗疗效争议不断,因此 EMM 是一个高度未满足的需求人群。既往研究证明 CD47 高表达与多种实体肿瘤(胃癌、头颈部鳞状细胞癌和平滑肌肉瘤等)及血液恶性肿瘤(非霍奇金淋巴瘤,急/慢性髓细胞白血病,骨髓增生异常综合征)耐药、转移及预后不良相关。在 MM 中,CD47 的高表达与 MM 的发生发展、耐药及预后不良密切相关,但在 EMM 中表达如何却鲜为人知。故本文旨在对于潜在治疗靶点 CD47 在初诊 EMM 患者中的表达及临床意义进行初步探究。

方法:选取 GEO 数据库中的 GSE5900 和 GSE2658 两个数据集,利用生物信息技术分析 CD47 相关基因在不同类型人群中的表达。同时收集 2021 年 1 月至 2021 年 12 月 14 例 MM 患者的临床数据及初次诊断的骨髓活检标本,其中包括 10 例初诊 EMM 患者和 4 例正常人,通过免疫组化染色的方法探究 CD47 在现实 EMM 患者中的表达及临床意义。

结果:通过生信分析表明,与 SMM、MGUS 和 NPC 相比,MM 中 CD47 相关 mRNA 的表达明显增加。临床数据上,EMM 组较非 MM 组具有较差的 DS、ISS、R-ISS 分期,较低的 Hb 值和较高的 $\beta 2$ -MG、Cr、LDH、骨髓 PCs。免疫组化结果表明,在正常人、NDMM 和 EMM 组的免疫组化结果中均可看到 CD47 的表达,但 EMM 中 CD47 的表达明显高于非 EMM 患者及正常人($P_1 = 0.036$ 、 $P_2 = 0.007$),进一步探究三者中 CD47 表达趋势的相关性结果显示,CD47 的高表达与 EMM 形成有非常密切的关系($r = -0.778$, $P = 0.001$)。

结论:在基因及蛋白表达层面,本文初步证明了 CD47 在 EMM 中的表达增加可能是 EMM 的发生发展的机制,且有可能成为治疗 EMM 的一个新的治疗靶点。

克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉治疗复发/难治急性白血病:一项单中心 II 期临床研究

李岩岩*、周海侠、万超玲、徐明珠、钱崇升、张彤彤、吴德沛、孙爱宁、薛胜利

苏州大学附属第一医院

目的:评价克拉屈滨(cladribine)、小剂量阿糖胞苷(cytarabine)联合维奈克拉(venetoclax)组成的CAV方案治疗复发/难治急性白血病的有效性和安全性。

方法:研究纳入2021年2月至2022年3月在苏州大学附属第一医院治疗的23例复发/难治急性白血病患者,其中男性14例,女性9例。复发/难治急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)16例;复发/难治急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)6例,其中5例为B-ALL,1例为ETP-ALL;复发/难治T/M混合表型急性白血病(T/myeloid mixed-phenotype acute leukemia, MPAL)1例。患者中位年龄39(13~68)岁。所有患者均接受CAV方案挽救性化疗,具体为:克拉屈滨5mg/m²/d,第1至第3天;阿糖胞苷20mg/12h,第1至第7天;维奈克拉400mg/d,第1至第7天。统计患者的总体反应(OR)率、完全缓解(CR)率、CR伴不完全血液学恢复(CRi)率、形态学无白血病状态(MLFS)、部分缓解(PR)率、总体生存期(OS)和无进展生存期(EFS)。AML和MPAL患者的ORR定义为 $ORR = CR/CRi + MLFS + PR$;ALL患者的ORR定义为: $ORR = CR/CRi + PR$ 。

结果:研究共纳入23例患者,16例为AML,6例为ALL,1例为MPAL,所有患者均接受了1个疗程的CAV方案治疗,中位随访时间为2.5(0.5~9)个月。在16例AML及1例MPAL患者中,1例(5.9%)获得CR,3例(17.6%)获得CRi,9例(52.9%)获得MLFS,2例(11.8%)获得PR,ORR为88.2%。从2021年2月随访至今,AML及MPAL患者的中位OS及EFS均未达到。在6例ALL患者中,1例(16.7%)获得CR,2例(33.3%)获得CRi,2例(33.3%)获得PR,ORR为83.3%。从2021年4月随访至今,1例(16.7%)经CAV方案诱导缓解后3个月内复发,其余5例患者均处于疾病缓解状态,ALL患者的中位OS及EFS均未达到。在23例入组患者中,治疗相关的3级以上的非血液学不良反应主要为感染(47.8%),肝酶升高(30.4%),恶心呕吐(21.7%),乏力(17.3%)。无治疗相关的死亡发生。

讨论:在当前已有的治疗模式下,复发/难治急性白血病的再诱导缓解率低,治疗相关不良事件发生率高,患者的长期预后仍然不佳。探索低毒且高效的联合化疗方案以提高再诱导缓解率进而改善患者预后是临床工作中亟待解决的问题。本研究初步评估了CAV方案治疗复发/难治急性白血病患者的疗效。在入组的23例患者中,AML及MPAL患者的ORR为88.2%,ALL患者ORR为83.3%,无论在髓系还是淋系血液肿瘤患者中均能取得较高的反应率,且无严重不良事件发生。综上所述,CAV方案治疗复发难治急性白血病是有效的、安全的,值得临床进一步扩大样本研究确认疗效。

Histone methyltransferase G9a promotes the proliferation of diffuse large B-cell lymphoma cells by silencing the tumor suppressor gene PTEN

Pei Xu *

Taizhou People's Hospital

Background: G9a is a H3K9 methyltransferase, which is highly expressed in many types of human cancers, such as lung cancer, hepatocellular carcinoma, as well as lymphoma. However, the tumorigenic mechanism of G9a is unclear. Diffuse large B lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin's lymphoma. Only 40% - 50% of patients can be relieved by routine combined chemotherapy, and its potential mechanism is not fully understood. Epigenetic derangement is an important factor in the occurrence of many tumors. G9a is an important epigenetic regulator. However, its role in the occurrence of DLBCL remains to be studied.

Method: Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) and immunohistochemical (IHC) staining were used to detect the expression of G9a in lymphoma tumor tissues and adjacent non-tumor tissues. The G9a expression level and the survival time of lymphoma patients were statistically analyzed. CCK8 and flow cytometry were used to detect the effect of overexpression and interference of G9a on the proliferation of diffuse large B lymphoma cell line (SUDHL-4). The SCID mouse model was injected with SUDHL-4 subcutaneously to construct a lymphoma model, and the G9a inhibitor BIX01294 was used to intervene to evaluate the therapeutic value of BIX01294 in vivo. The downstream targets of G9a were predicted through the website, and Western blot, CHIP-qPCR and qRT-PCR verified and revealed the mechanism of G9a on the proliferation of DLBCL cells.

Results: The results showed that the high expression of histone methyltransferase G9a is highly correlated with the short survival time of patients with diffuse large B lymphoma. In vitro, interference with G9a increased the expression of PTEN and inhibited tumor cell proliferation, while overexpression of G9a promoted the proliferation of SUDHL-4 cells. In mice, BIX01294 inhibited the proliferation of SUDHL-4 cells by inhibiting the expression of G9a, significantly attenuated the development of tumor nodule. Importantly, CHIP-qPCR and WB analysis showed that G9a regulates the tumor suppressor gene PTEN in lymphoma and affects the PI3K-AKT pathway to promote cell proliferation. The expression of tumor marker genes was positively correlated with the expression of G9a.

Conclusion: We propose that G9a participates in the occurrence and development of diffuse large B-cell lymphoma, and can be used as a target to provide new ideas for the treatment of this disease.

Prognostic biomarker TRAIP and its correlation with immune infiltrates in Diffuse Large B Cell Lymphoma

Xinyi Du * ,Lingling Qian,Qingqing Shi,Dan Liu,Mei Sun
Department of Hematology, Northern Jiangsu People's Hospital

Purpose: TRAIP is highly expressed in various malignant tumors, while the associations between TRAIP expression and clinical outcomes across human cancers are different. So far, The role of TRAIP in Diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL), the most common subtype of lymphoma, remains unknown. This study aimed to identify the differential expression of TRAIP and its effects in the prognostic significance, co-expression genes, related pathways and immune microenvironment in patients with DLBCL through integrated bioinformatics analysis.

Methods: The mRNA expression levels and prognoses of TRAIP in various malignant tumors were analyzed by TIMER database. GEPIA and UALCAN were used for validating its differential expression between normal and DLBCL tissues. Survival curves which were stratified based on TRAIP expression were obtained from GEPIA and reviewed by K-M survival analysis. Univariate and multivariate analyses was done by COX proportional hazard model. The infiltration of 24 kinds of immune cells as well as the three kinds of immunomodulators(immunoinhibitors, immunostimulators and MHCs) regulated by different TRAIP expression, were from CIBERSORT and TISIDB database. From LinkedOmics database, co-expressed genes of TRAIP and its functional enrichment analysis in DLBCL were arrived.

Results: The mRNA expression level of TRAIP was elevated in DLBCL than that in normal tissues. While among DLBCL patients, high TRAIP expression was strongly associated with better clinical outcome($P=0.0028$). Our study underlined TRAIP as an independent prognostic factor in patients with DLBCL. CIBERSORT analysis revealed that the lower expression status of TRAIP was closely correlated with higher enrichment scores of immune cells, including T cells($P=0.012$), activated dendritic cells($P=0.009$), CD8+ T cells($P=0.004$), T helper cells($P=0.034$), T central memory($P<0.01$), T follicular helper($P=0.01$), Th1 cells($P=0.046$), Th17 cells($P=0.002$) and regulatory T cells($P=0.017$). TIMER database also showed a negative correlation between the amount of neutrophile and TRAIP expression($P=0.0201$). The results that co-expressed genes of TRAIP mainly related to a variety of pathways, including cytokine receptor interaction, cytokine signaling pathway, JAK/STAT signaling pathway and so on, were found by GO and KEGG pathway analyses.

Conclusion: The study indicated TRAIP as a new prognostic biomarker in DLBCL and it was the first attempt to look into the mechanisms behind how it influence the development of DLBCL from the perspective of tumor immune microenvironment.

外周血 CD64 指数与 C 反应蛋白在恶性血液病合并细菌感染患者诊断中的价值

方悦之*、孙幸、倪军
江苏省苏北人民医院

目的:研究外周血 CD64 指数与 C 反应蛋白(CRP)在恶性血液病合并细菌感染诊断中的临床价值。

方法:选取确诊的恶性血液病合并细菌感染患者 50 例为实验组,同期入院的 50 例恶性血液病无细菌感染者为对照组,比较两组患者的 CD64 指数、CRP 水平及阳性率,并对 CD64 指数及 CRP 用于细菌感染诊断的效能进行分析。

结果:与对照组相比,实验组 CD64 指数、CRP 水平及阳性率明显更高,差异均有显著性($P < 0.05$);CD64 指数诊断细菌感染的灵敏度、特异度、约登指数分别为 86.0%、85.0%、0.71,CRP 分别为 78.0%、80.0%、0.58。

结论:外周血 CD64 指数和 CRP 水平检测对恶性血液病合并细菌感染的诊断具有重要的临床价值,且 CD64 指数价值高于 CRP。

CircRIC8B is involved in the progression of chronic lymphocytic leukemia by regulating the lipid metabolism through miR-199b-5p /LPL axis

Zijuan Wu*、Hui Jin、Lei Fan、Luqiao Wang、Xiaoling Zuo、Xueying Lu、Wei Xu、Jianyong Li
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital

Objective: During tumor development, energy constraints caused by malnourished microenvironments could exert selective pressure on cancer cells. Tumor cells are driven to metabolic reprogramming to meet the increased demand for energy and metabolites for their rapid proliferation and survival. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease with about 1% of CLL cells proliferating every day which is highly than commonly thought. CLL cells were reported to maintain high levels of proliferation through metabolic changes, but extensive studies did not clearly explain the underlying mechanism of driving genes in CLL metabolism. Accumulating evidence has illustrated the pivotal role of metabolism in tumors, and metabolism pattern is dictated by a variety of intrinsic and extrinsic factors. Non-coding RNAs (ncRNAs), including circular RNAs (circRNAs) was reported to influence tumor metabolism and lipid metabolism is one of the most symbolic features. The purpose of this study is to explore the role of circRNA in lipid metabolism of CLL and provide novel therapeutic targets for CLL.

Methods: We investigated the expression and metabolic patterns of circRNAs in a cohort of 53 patients with CLL using whole transcriptome sequencing. The expression and prognostic significance of circRIC8B were evaluated using real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-

PCR). The functions of circRIC8B were investigated by proliferation analysis, liquid chromatography with tandem mass spectrometry(LC-MS/MS) analysis, lipid analysis, Nile red staining, and triglyceride(TG) assay. The regulatory mechanisms of circRIC8B / miR-199b-5p / lipoprotein lipase(LPL) axis were explored by luciferase assay, RNA immunoprecipitation(RIP), qRT-PCR, and fluorescence in situ hybridization(FISH). CCK-8 and flow cytometry were used to verify the inhibition role of cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in CLL cells.

Results: Transcriptome analysis showed that abnormal lipid metabolism was significantly related to the survival and prognosis of patients with CLL, and circRNAs could be involved in the regulation of lipid metabolism. circRIC8B which is positively correlated with the expression of lipoprotein lipase(LPL) was found significantly higher expressed in CLL compared with healthy donors. Moreover, consistent with the sequencing results, circRIC8B was positively correlated with LPL and highly relevant to IGHV region mutation status, which has long been considered as an important prognostic indicator of CLL. Patients with higher circRIC8B level are associated with worse survival and advanced disease progression. LC - MS/MS results showed that circRIC8B could modulated lipid metabolism of CLL cells. Functional analysis demonstrated the promoting role of circRIC8B in cell proliferation. Nile red staining showed lipid accumulation in CLL cells with circRIC8B overexpression increased significantly, while lipid accumulation in circRIC8B knockdown cells decreased significantly, and the quantitative results of triglycerides were similar.

Next, we unraveled an original mechanism in CLL that up-regulated circRIC8B was mainly enriched in the cytoplasm, acted as a "sponge" of miR-199b-5p. CCK8 assay, Nile red staining showed that the cell viability and lipid accumulating of CLL cell lines were evidently decreased after RNAi of circRIC8B and this result could be reversed by miR-199b-5p inhibitor transfection.

Recent studies suggest there is a high incidence of elevated LDL levels in CLL patients. Thus, lipid lowering therapy may benefits CLL. As LPL was the target gene of circRIC8B, which was positively correlated with LDL-C, and contributed to lipid accumulation, ezetimibe was then applied to assess its antitumor function. As expected, ezetimibe showed effective inhibitory effects on CLL cells by reducing the levels of LPL. Knockdown of circRIC8B significantly suppressed the lipid accumulation and proliferation of CLL cells. What's more, decreased expression of circRIC8B also enhanced their sensitivity to ezetimibe, which indicated that higher levels of circRIC8B may be the factor that blocked the effectiveness of ezetimibe. Meanwhile, the levels of circRIC8B were upregulated with ezetimibe treatment, which may be explained by a compensatory regulation underlying some other signaling pathways while this needs to be further illustrated in future study. Our findings indicated that targeting circRIC8B with the addition of metabolic inhibitors may be a potential therapeutic strategy for CLL.

Conclusions: In this study, the expressional and metabolic patterns of circRNAs in CLL was illustrated for the first time. Our findings revealed that circRIC8B, a novel metabolism-related circRNA was associated with the prognosis of CLL patients. In addition, circRIC8B regulates the lipid metabolism abnormalities and development of CLL through the miR-199b-5p / LPL axis. circRIC8B may serve as a promising prognostic marker and therapeutic target, which enhances the sensitivity to ezetimibe in CLL.

有道词典 chronic. 详细 XChronic lymphoc. . . Detailed X Basic translation [medical] [tumors] chronic lymphocytic leukemia [medical] [tumors] chronic lymphocytic leukemia The network defi-

nition Chronic Lymphocytic Leukemia;Chronic Lymphocytic Leukemia Chronic lymphocytic leukemia CLL;chronic lymphocytic leukemia B — B cell chronic lymphocytic leukemia;chronic lymphocytic leukemia

在 NPM1 突变背景下 PTPN11 突变在急性髓系白血病中的发生率及临床意义

刘洁*¹、秦伟¹、王彪²、王征³、华海应⁴、周峰¹、

贾祝霞¹、吴品⁵、晁红颖¹、卢绪章¹

1. 常州市第二人民医院
2. 常州市第一人民医院
3. 苏州大学附属第一医院
4. 无锡市第三人民医院
5. 无锡市第二人民医院

目的:超过 90% 的 NPM1 突变急性髓系白血病(NPM1-mutated acute myeloid leukaemia, NPM1^{mut} AML)患者被确定存在其他已知的并发突变。据我们所知,带有 PTPN11 突变的成年突变 NPM1(NPM1^{mut})AML 的特征尚未得到全面研究,与 PTPN11 突变在 NPM1^{mut} AML 发病机制中协同作用的基因改变仍不明确。

方法:254 名 NPM1^{mut} AML 患者被纳入本研究,接受过细胞毒性治疗或之前诊断为任何髓系肿瘤的患者被排除在本研究之外。对 254 例 NPM1^{mut} AML 患者的 112 个基因进行了回顾性下一代测序(Next-generation sequencing, NGS)。调查了 254 名 NPM1^{mut} AML 患者队列中 PTPN11 突变的患病率、类型、共突变和临床影响。

结果:①总的来说,在筛查的 254 例患者中,有 29 例(11.42%)检测到 33 个 PTPN11 突变。PTPN11 的改变完全是错义突变,影响位于 N-SH2(N=25)和 PTP(N=8)结构域内的残基,并且绝大多数聚集在外显子 3(N=25)中。②与野生型 PTPN11 患者相比,突变型 PTPN11 的 NPM1^{mut} AML 患者与表观遗传调节因子(72.41% vs 46.67%, $P=0.009$)和内聚蛋白(10.34% vs 1.33%, $P=0.02$)的突变显著相关。这些伴随突变中,尤以 DNMT3A 的突变更为普遍($P=0.009$),其他伴随突变,如 NRAS、KRAS、FLT3、TET2、FAT1、IDH1、WT1 和 CEBPA 等,在 PTPN11^{mut}/NPM1^{mut} AML 和 PTPN11^{wt}/NPM1^{mut} AML 组之间显示出平衡分布。③有 PTPN11 突变和无 PTPN11 突变的患者的年龄和性别相似,在核型、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、细胞遗传学核型或 WT1 表达等临床参数方面没有显著差异。PTPN11^{mut} 和 PTPN11^{wt} 组中 M1、M2、M4 和 M5 突变的分布是平衡的。PTPN11 的大多数突变出现在 FAB-M5 亚型中;然而,在 FAB M5 和非 FAB M5 人群中,PTPN11 突变的患病率没有显著差异。④在我们的研究中,共有 227 名 NPM1^{mut} AML 患者可用于 CR 率评估,在 NPM1 突变的情况下,PTPN11^{mut} 和 PTPN11^{wt} 队列之间的 CR 率没有差异。在接受强化化疗的患者中,突变型和野生型 PTPN11 患者的无病生存率(DFS)和总生存率(OS)差异不显著(分别为 $P=0.4$ 和 0.83)。

讨论:总之,PTPN11 突变在 NPM1^{mut} AML 患者中经常被发现,并聚集在外显子 3 中。PTPN11 突变更频繁地与涉及表观遗传调节因子的突变同时发生,但对预后没有影响。许多问题仍然没有答案,需要进一步的研究来揭示确切的分子机制、临床特征和预后意义。

分析多发性骨髓瘤中的 IgH 重排

刘锦雯*

南京鼓楼医院

目的:多发性骨髓瘤(MM)伴随着多种分子遗传学的改变,14号染色体免疫球蛋白重链(IgH)重排是MM结构异常中最常见的改变。IgH重排主要包括4p16(FGFR3)、11q13(CCND1)、16q23(MAF)、20q11(MAFB)与6p21(CCND3)等不同亚型。分析初发MM患者的不同亚型IgH重排,为MM的诊断和治疗等提供帮助。方法:利用荧光原位杂交技术(FISH)检测66例新诊断为MM患者的分子遗传学变化,分析IgH的重排情况。

结果:28例发生t(4;14)易位,约占42.42%;15例发生t(11;14)易位,约占22.73%;4例发生t(14;16)易位,约占6.06%;2例发生t(14;20)易位,约占3.03%;0例发生t(6;14)易位,占0%;17例IgH基因断裂后未与这5种常见亚型进行重排,约占25.76%。

讨论:在这5种常见IgH重排中,t(4;14)易位和t(11;14)易位发生的比例较高。

去甲基化药物治疗老年急性髓系白血病的疗效、预后及实验研究

徐敏*、张悦、陈锦豪

张家港市第一人民医院

目的:探讨去甲基化药物(HAMs)治疗老年急性髓系白血病(AML)的效果。

方法:回顾性分析2019年7月至2021年10月我院收治的47例接受HAMs治疗的老年AML患者,DAC+HAG组19例,AZA+HAG组27例,比较两组的缓解率、生存情况以及不良反应;CCK8法检测DAC对Kasumi-1细胞的增殖抑制率;流式细胞仪检测DAC作用于Kasumi-1细胞48h、72h后的凋亡;Western blotting检测不同浓度DAC作用于Kasumi-1细胞72h后DNMT3A、TET2表达的变化。

结果:治疗一疗程后,DAC组和AZA的总有效率分别为57.9%和60.7%;差异无统计学差异($P>0.05$);DAC组和AZA组的中位生存期分别为9个月和10个月,差异无统计学差异($P>0.05$);两组的不良反应主要是骨髓抑制,在对症支持治疗过程中,DAC组和AZA组之间的血小板输注量差异有统计学意义($P<0.05$),而血小板恢复时间和少白悬浮红细胞输注量无统计学差异($P>0.05$)。DAC可以抑制kasumi-1细胞增殖,一定范围内与时间和药物剂量呈正相关性;不同浓度的DAC作用于kasumi-1细胞时,随着浓度的增加,可上调TET2表达,下调DNMT3A蛋白表达。

结论:去甲基化药物联合HAG方案治疗老年AML患者有一定的疗效,但DAC组和AZA组之间未见明显差异,AZA组毒性反应相对较低,安全性更高;DAC可以抑制白血病细胞的增殖,上调TET2表达,下调DNMT3A的表达。

抑制铁死亡发生促进巨核细胞分化和血小板产生

宋宝全*、缪文静、崔庆亚、石冰玉
苏州大学附属第一医院

目的:铁死亡(Ferroptosis)是一种铁依赖性非凋亡性细胞死亡方式,最新研究表明,铁死亡可以调节细胞增殖和分化。本研究旨在探讨铁死亡在巨核细胞分化和产板中的作用。

方法:1. 通过静脉注射右旋糖酐铁(总剂量 50 mg)建立 BALB/c 小鼠铁过载模型(IO),6.5Gy 骨髓剂量辐照 IO 小鼠/正常对照小鼠后,接受来自正常小鼠的骨髓造血干细胞移植(BMT),观察两组血象恢复情况及铁死亡相关基因(GPx4, FTH1, PTGS2)表达情况;2. 体外诱导 CD34+造血干细胞巨核细胞(MKs)分化,在巨核细胞分化不同阶段,qRT 法检测铁死亡相关基因变化;3. 巨核细胞诱导分化阶段,添加铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1(Fer-1),观察对巨核细胞分化和产板功能影响。

结果:1. 与正常受鼠相比,接受 BMT 的 IO 受鼠血小板(PLT)重建延迟,并且骨髓单个核细胞中存在铁死亡的激活;2. 在巨核细胞分化过程中,GPx4 和 FTH1 mRNA 水平显著降低,PTGS2mRNA 水平增加($p<0.05$),提示巨核细胞分化过程中伴有铁死亡事件发生;3. 在巨核细胞诱导分化第 9 天, Fer-1 组中 CD41a+ MKs 和 CD41a+CD42b+ MKs 的比例显著增加;同时,血小板的产生(CD41a+ CD42b+ PLTs)也明显增加($p<0.05$, $p<0.01$)。

结论:巨核细胞生成过程中可能伴随铁死亡的发生,抑制铁死亡能在一定程度上促进巨核分化和血小板产生。

综合分析伴 RUNX1-RUNX1T1 或 CBFβ-MYH11 融合基因的急性髓细胞白血病患者的基因突变谱

秦伟*、晁红颖、刘洁、陈梅玉、蔡晓辉、贾祝霞、姜乃可
常州市第二人民医院

目的:为了更好地了解核心结合因子(CBF)急性髓细胞白血病(CBF-AMLs)的基因图谱。

方法:利用二代测序(NGS),我们回顾性分析了 134 例新发 CBF-AML 患者中的 112 个突变基因。通过 DNA-PCR 和 Sanger 测序检测 FLT3-ITD、NPM1 和 CEBPA 突变。

结果:①在整个队列中,最常见的突变基因是 c-KIT(33.6%)和 NRAS(33.6%),其次是 FLT3(18.7%)、KRAS(13.4%)、RELN(8.2%)、NOTCH1(8.2%)。与表观遗传修饰相关的突变基因(如 IDH1、IDH2、DNMT3A 和 TET2)的频率较低,分别占 1.5%、0.7%、2.2% 和 7.5%。②与 t(8;21) AML 患者相比,Inv(16)/t(16;16) AML 患者的 NRAS 和 KRAS 突变较多($P=0.001, 0.0001$)。在功能上,inv(16)/t(16;16) AML 组中更多参与信号通路的突变基因($P=0.016$),而在 t(8;21) AML 组中更多发现黏附分子突变($P=0.011$)。③c-KIT 突变或 NRAS 突变的 inv(16)/t(16;16) AML 患者的白细胞计数(WBC)显著高于 t(8;21) AML/c-KITmut 和 t(8;21) AML/NRASmut 组(分别为 $P=0.001, 0.009$)。

结论:t(8;21) AML 患者的突变谱与 inv(16)/t(16;16) AML 患者的突变谱有明显差异,我们全面概述了 CBF-AML 患者的突变情况。

降低预防性血小板输注剂量应用于化疗后血小板减少症患者的效果研究

沈奕新*

无锡市人民医院

目的:探讨降低预防性血小板输注剂量应用于化疗后血小板减少症患者的效果。

方法:选择2018年10月—2019年10月收治的化疗后血小板减少症患者96例,按随机数字表法分为2组,各48例。对照组接受标准剂量预防性血小板输注,观察组接受低剂量预防性血小板输注。对比2组血小板输注相关指标、输血后出血情况及不良反应发生率。

结果:观察组输血后血小板计数、平均血小板输注总量低于对照组($P<0.05$);观察组前后2次输血间隔时间短于对照组($P<0.05$);观察组平均每例患者血小板输注次数高于对照组($P<0.05$);观察组至少出现1次2级以上出血、2级、3级、4级出血发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组输血后不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论:低剂量预防性血小板输注应用于化疗后血小板减少症患者可减少血小板输注总量,保障输血安全,值得推广。

基于营养状态的多发性骨髓瘤长期预后因素分析及临床应用

马柯娃*、叶鉴南、毛静珏、孙超、周新

无锡市人民医院

目的:基于营养状态探讨多发性骨髓瘤(MM)的预后影响因素。

方法:回顾性分析无锡市人民医院血液科2007年1月1日至2019年6月30日203例初诊MM患者控制营养状况评分(CONUT)及其他临床特征,通过ROC曲线选取最佳截断值,将患者分为高CONUT组(>6.5 分)和低CONUT组(<6.5 分);通过对总生存期(OS)进行COX回归多因素分析,选择CONUT、ISS分期、LDH及治疗反应作为多参数预后分析手段。

结果:高CONUT组MM患者OS较短;多参数风险分层低危组(≤ 2 分)与高危组(>2 分)相比具有更长的OS及无进展生存时间(PFS),且在不同年龄或染色体亚组、含硼替佐米的新药组及不适合移植组中仍有意义。

结论:基于CONUT、ISS分期、LDH和治疗反应对MM进行风险分层具有临床实用性。

两个简易预后模型在初诊多发性骨髓瘤中的比较及应用

叶鉴南*、马柯娃、曹永芹、周新、孙超
无锡市第一人民医院

目的:探讨英国骨髓瘤研究联盟提出的 MRP 预后评分系统与国内提出的 IPSI 预后系统对基于硼替佐米治疗的初诊多发性骨髓瘤患者的预后价值。

方法:回顾性分析无锡市人民医院血液科 2007 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日初发的多发性骨髓瘤患者临床及实验室资料,对这两种预后评分系统进行比较。

结果:MRP 预后评分系统与 IPSI 预后系统的不同组生存期差异均有统计学意义,且 MRP 高危亚组中 IPSI 分层具有统计学意义,IPSI 高危亚组中 MRP 分层亦具有统计学意义。

结论:同时具有 MRP 高危因素及 IPSI 高危因素的骨髓瘤患者属超高危患者,预后极差,两种简易预后模型的综合应用可以作为现有主流预后模型的补充。

t(8;21)急性髓系白血病患者 CSF3R 基因突变分析

崔苗*、卢绪章
常州市第二人民医院

目的:探讨 t(8,21)急性髓系白血病患者(AML) CSF3R 突变的发生情况及其与部分临床参数的相关性。

方法:采用高通量 DNA 测序技术联合 Sanger 测序法检测 112 种基因突变。

结果:167 例 t(8;21)易位的 AML 患者中,CSF3R 突变率为 8.98%(15/167),其中膜近端突变 6 例和胞质尾部截短突变 9 例。CSF3R 最常见的共存突变依次为 KIT(40.0%)、TET2(33.3%)、DNMT3A (26.6%)、FLT3(20%)、CBL (20%)、IDH1(13.3%)等。与野生型相比,突变组具有更高的 DNA 甲基化基因突变发生率。CSF3R 基因突变阳性组患者初诊时外周白细胞计数中位数为 $5.80(3.2-8.56) \times 10^9/L$,显著低于 CSF3R 突变野生组患者的 $8.80(5.26-19.92) \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P=0.017$);两组在性别、中位年龄、FAB 分型、外周血红蛋白、血小板水平等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。CSF3R 基因突变组 CR 率(100%)明显高于野生组(86.8%),差异无统计学意义($P>0.05$)。CSF3R 基因突变组患者 CD19 阳性率显著高于野生组(86.8% vs 47.3%, $P=0.004$),且具有更高的 X 缺失伴随率(33.3% vs 13.1%, $P=0.037$)。

结论:CSF3R 突变在 t(8;21)AML 中有较高发生率,CSF3R 突变阳性患者的临床特征及共存突变基因与野生型有所不同。

CMML 患者二次移植后并发人细小病毒 B19 系统感染病例报道一例

任永亚*¹、陈峰^{1,2}、赵晔^{1,2}、夏晶^{1,2}、王婷敬^{1,2}、

杨永¹、车梅¹、李东洋¹、钱琪琪¹

1. 苏州大学附属第一医院弘慈血液病医院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:探讨白血病二次移植后人细小病毒 B19 感染的临床表现及疗效。

方法:报道 1 例 CMML 患者二次移植后并发人细小病毒 B19 感染的临床表现、治疗经过,并复习相关文献。

结果:患者男,37 岁,2012 年 6 月确诊 CMML。2012 年 10 月行无关供体全相合造血干细胞移植。2020 年 10 月本病复发;经过多疗程化疗及 CD38-CART 治疗均 NR。2021 年 1 月 CLL1-CART 治疗达 CR。2021 年 03 月 03 起予 DAC+改良 BUCY 方案预处理,2021 年 03 月 15 日回输亲缘单倍体外周干。期间多次复查骨穿均在缓解中。二次移植后+26d 患者出现轻度咳嗽、指脉氧下降,查胸部 CT 示两肺多发感染性病变,两侧胸腔少量积液。血 NGS:人细小病毒 B19(HPVB19)(序列数 330);考虑病毒性肺炎可能;予以丙球冲击,甲强龙抗炎,调整抗感染等治疗;后复查胸部 CT 示病灶基本吸收。+49d 无明显诱因下出现癫痫发作,查 CSFNGS:HPVB19:序列数 572;头颅 MRI:两侧脑室旁及额顶叶白质多发高信号;脑电图:异常脑电图;考虑病毒性脑炎可能,予以丙球冲击、抗癫痫等治疗后好转。+66d 再次出现脉氧下降,复查胸部 CT:两肺感染较前进展;血 HPVB19PCR(+);予以甲强龙抗炎,丙球冲击,调整抗感染等治疗效果不佳,期间复查胸部 CT 均提示感染进展,后转入 ICU 治疗。+101d 行纤支镜诊疗,灌洗液 NGS:HPVB19(序列数 4700)。予加强抗病毒等治疗。+111d 复查胸部 CT:两肺多发感染性病变,较前病灶普遍显示收缩,密度增高;+122d 患者出现胸闷、指脉氧下降,复查胸部 CT:两肺多发感染性病变,较前病灶增多,两侧胸腔少量积液,较前略增多。予加强抗感染、丙球冲击及大剂量激素联合治疗。后患者指脉氧进一步下降,再次转 ICU 治疗。后患者由于经济原因办理自动出院。

结论:结合患者反复出现脉氧低下;多次胸部 CT 见:两肺见多发磨玻璃密度斑片影,逐渐演变为片絮状模糊影、条索样实变影;HPVB19PCR(+);多次血、CSF 及肺泡灌洗液 NGS 检出 HPVB19 序列。诊断病毒性肺炎,病毒性脑炎明确。病例报告中患者反复肺部感染加重,并发脑炎,考虑与其二次移植后,既往 CAR-T 治疗后引起的免疫缺陷状态有关;针对 HPVB19 感染的治疗方法主要是丙球冲击等治疗。免疫抑制状态的患者,需要进一步减少免疫抑制剂。

RUNX1 基因突变急性髓系白血病的分子学特点

李青芸*、卢绪章

常州市第二人民医院

目的:RUNX1 又称为急性髓系白血病 1(AML1),是 RUNX 转录因子蛋白家族中的成员之一,可双向调节造血相关基因的表达。RUNX1 基因突变可见于多种血液系统肿瘤,尤其在急性髓系白血病(AML)中发生频率约 5.6-17.9%,并提示预后不良。2001 年 Gilliland 提出“二次打击”学说,即

AML 发病必须有提高细胞增殖、存活能力的突变和使细胞分化受阻的突变产生协同作用,单一的突变并不会引起白血病发病。本次研究中,进一步检测 RUNX1 基因与共存基因在 AML 中的突变发生和分布情况,并探讨其分子学特点、细胞遗传学及其与部分临床参数的相关性。

资料和方法:回顾性分析 2015 年 11 月至 2021 年 10 月于多家医院血液科门诊及住院的初发 AML 患者的骨髓标本及临床资料(包括年龄、性别、外周血细胞计数(白细胞、红细胞、血小板)、突变基因、诱导缓解方案等)241 例。采用高通量 DNA 测序技术联合 DNA-PCR 及 Sanger 测序法检测 50 种基因突变。抽取患者初诊时肝素抗凝骨髓悬液 2~4ml,采用 24h 短期培养法、常规 R 或 G 显带技术进行染色体核型分析。

结果:

1. 241 例初发 AML(非 APL)中,共筛选到 30 例 RUNX1 突变患者,与野生组相比,RUNX1 突变组患者具有更高的 SRSF2(6.7% vs 0.0%, $P<0.05$)突变率,以及更低的 NPM1(3.3% vs 28.1%, $P<0.01$)及 CEBPA 突变率(3.3% vs 20.7%, $P<0.05$),功能归类后显示,RUNX1 突变组患者具有更高的剪切子基因突变伴随率(13.3% vs 0.9%, $P<0.01$)及更低的转录因子基因突变伴随率(13.3% vs 50.2%, $P<0.01$)。

2. 与 RUNX1 突变及 DNMT3A 野生型的 AML 患者相比,RUNX1 及 DNMT3A 突变共存的 AML 年龄更大,共存基因突变个数更多,差异显著($P<0.05$ 和 $P<0.01$)。

3. RUNX1 突变的 AML 患者中,90%伴有额外基因突变,与野生型相比,突变组中具有 2 种基因突变的患者比例明显更低,3 种或 3 种以上基因突变明显更高,均有统计学意义($P<0.05$)。

4. 本研究发现,30 例 RUNX1 突变的 AML 中,在 FAB 亚型分布方面,最常见的类型是 M5(63.3%),其次为 M2(16.7%)、M0(10%)、M1(6.7%)及 M4(3.3%)。伴 RUNX1 突变的 AML 患者中,表现为 M0 亚型患者的比例高于野生型($P<0.05$),细胞遗传学分析发现,RUNX1 突变不存在于预后良好组中($P<0.05$)。与野生型相比,在年龄、性别、外周血细胞水平方面的差异无统计学意义,在预后中等及预后不良等方面的发生率无明显差异($P>0.05$)。

5. 与野生型相比,RUNX1 基因突变的 AML 患者初始诱导缓解率明显减低(53.3% vs 75%, $P<0.05$)。

结论:1. RUNX1 突变的 AML 具有独特的细胞遗传学及分子生物学特征,以及与部分临床参数相关。

2. RUNX1 突变的 AML 患者中,90%伴有额外基因突变,与野生型相比,在基因突变个数及突变谱系上有一定的差异。

达沙替尼治疗 CML 继发胸腔积液 转氟马替尼病例及文献复习

刘红*、于亮

淮安市第一人民医院

背景:达沙替尼是第二代 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI),被批准用于治疗慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)。虽然通常耐受性良好,但达沙替尼与胸腔积液的高风险相关,这有时会导致达沙替尼中断或剂量减少。氟马替尼是一种新型的第二代 TKI,据报道是一种强效抑制剂,发生胸腔积液的可能性较小,这意味着未来有更好的生存结果和更安全的停止治疗。由于氟马替尼治疗 CML-CP 的持续时间短,氟马替尼在现实世界中的疗效和安全性需要进一步研究。

方法:我们回顾性分析了4例因达沙替尼不耐受达沙替尼引起的胸腔积液而接受氟马替尼治疗的CML-CP患者,并回顾了文献以提供有关氟马替尼疗效和安全性的更多信息。

结果:4例患者在达沙替尼治疗9~31个月后均出现大量胸腔积液,病情好转后重新开始达沙替尼治疗并减量。不幸的是,在再次服用达沙替尼后不久,他们都再次出现大量胸腔积液。患者选择氟马替尼作为后续治疗,疗效稳定,无难以控制的副作用。氟马替尼的不良事件(AEs)为呕吐(病例1;1级)、腹泻(病例2;1级)、皮疹(3病例;1级)、中性粒细胞减少(病例2、3、4;1级)、血小板减少(病例3;2级)、贫血(病例3;1级)、肌酐升高(病例3、4;1级)。4例患者的疾病缓解深度维持在先前水平或更高水平。

结论:氟马替尼可替代达沙替尼不耐受达沙替尼诱导的CML-CP患者胸腔积液患者。然而,氟马替尼诱导的肌酐应引起更多关注,需要进一步研究以验证其频率和结果。

TET2、IDH1 基因突变在老年急性髓系白血病中的研究

魏计锋*、蔡志梅、陈泽、王莹、赵利东
连云港市第一人民医院

目的:探讨老年急性髓系白血病(AML)患者表观遗传学调控基因TET2、IDH1突变的发生率,并了解其临床特征。

方法:采用基因组DNA-PCR方法扩增TET2、IDH1基因外显子,基因测序来分析其基因突变,同时检测NPM1、FLT3-TKD、FLT3-ITD、C-KIT、CEPBA、JAK2V617及MLL-PTD突变情况,随访判定其疗效。

结果:50例老年AML(非APL)患者中,12例患者检测到TET2基因突变,8例患者检测到IDH1基因突变,19例(38%)患者检测到至少一种表观遗传学调控基因的突变。TET2及IDH1基因突变与NPM1基因突变有一定的相关性。TET2、IDH1基因突变易发于正常核型的老年AML患者中,在25例正常核型的老年AML患者中,发生TET2或IDH1基因突变为13例,发生率为52.0%($P < 0.05$)。老年AML患者加用去甲基药物联合化疗可能有较高的完全缓解率。

结论:在老年AML患者中,TET2和IDH1两种基因突变较为常见,尤其在正常核型的老年AML中,TET2、IDH1基因突变与患者的临床特点、疗效有一定相关性,对指导老年AML的个体化治疗有一定的意义。

TP53 突变的原发性骨髓增生异常综合征患者的临床特征及预后转归

张丽娟*
淮安市第一人民医院

目的:TP53突变是骨髓增生异常综合征(MDS)患者的常见基因突变之一。本研究探讨伴有TP53突变的原发性MDS患者的临床特征及预后转归。

方法:回顾性分析2018年1月至2021年9月期间在我院血液科诊治的74例初诊的原发性MDS患者。患者的资料包括全血细胞计数(CBC)、平均红细胞体积(MCV)、乳酸脱氢酶(LDH)、骨髓细胞

形态、骨髓病理和 MDS 相关的 20 个热点突变。经常规染色体分析和荧光原位杂交检测,69 例患者有完整的细胞遗传学结果。

结果:74 例患者分为 TP53 突变型(TP53 Mut)组($n=19$)和 TP53 野生型(TP53 WT)组($n=55$)。两组患者的 CBC、LDH 水平,环形铁粒幼细胞(RS)、骨髓病态造血及骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 的患者比例无显著统计学差异($P>0.05$)。与 TP53 WT 组相比,TP53Mut 组的染色体异常比例(82.4% vs. 30.8% , $P=0.000$)、伴有 5q-核型(64.70% vs. 38.5% , $P=0.000$)、复杂核型(64.70% vs. 38.5% , $P=0.000$)、IPSS-R 较高危(94.7% vs. 61.8% , $P=0.008$)和急性髓系白血病(AML)转化(21.1% vs. 12.7% , $P=0.000$)均显著高于 TP53Mut 组。TP53Mut 组的 MCV 均值显著低于 TP53WT 组(95.12 fl vs. 101.40 fl , $P=0.020$)。此外,将 $MCV\leq 100\text{ fl}$ 与 $MCV>100\text{ fl}$ 进行了比较,结果显示 $MCV\leq 100\text{ fl}$ 在 TP53Mut 组中更为常见(73.7% vs. 38.2% , $P=0.000$)。化疗 1-4 个疗程后,TP53Mut 组患者的总反应率显著高于 TP53 WT 组(83.3% vs. 71.4% , $P=0.012$)。两组患者的中位总生存期(OS)分别为 5.0 月和 16.0 月,提示 TP53 Mut 组的中位 OS 较 TP53 WT 组显著缩短(HR 3.479,95%CI:1.204~10.05 月, $P=0.0013$)。

Clinical significance of prognostic nutritional index in myelodysplastic syndrome

yue chen *

Department of Hematology, The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Background:Prognostic nutritional index has been found to be related to the clinical outcomes of patients with cancer. However, its role in myelodysplastic syndromes(MDS) patients is unclear. We aimed to assess the value of nutritional status in predicting the prognosis of MDS patients.

Methods:Totally 121 MDS patients were analyzed retrospectively. The prognostic nutritional index(PNI) was used to assess nutritional status of the patients. The bio-informatics tool X-tile was used to define the threshold, and accordingly patients were divided into PNIlow and PNIhigh groups, the characteristics were compared between two groups.

Results:The PNIhigh was associated with better OS(Overall Survival) than PNIlow in MDS patients(Median OS, 28.03 months versus 19.63 months, $P=0.0205$). But there were no statistical differences in PFS(Progression-Free-Survival) between the two groups($P=0.9373$). The univariate and multivariate COX proportional hazard analysis adjusted for gender, bone marrow blasts level, platelet count, HB level and IPSS scores, and the results showed that PNI scores is a useful index in evaluation the OS of MDS(HR 0.563, 95%CI 0.348-0.912, $P=0.020$).

Conclusion:PNI would be a simple and immediately available tool for predicting the prognosis of MDS.

Identification of three immune molecular subtypes associated with immune profiles, immune checkpoints, and clinical outcome in multiple myeloma

Guangtao Gao*, Mengkun Fang, Xiaoqing Dong, Yiran Fang, Ruoyi Wang, Peipei Xu, Bing Chen

Hematology Department of the Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu Province, China

Purpose: To identify the immune molecular subtype for MM to help achieve individualized and precise targeted therapy.

Methods: The GDC API was used to download the TCGA—MM profile dataset, which contains 859 samples in total, all of which were anterior to the standard treatment after diagnosis. Moreover, 282, 298, and 258 samples were Stage I, Stage II and Stage III separately. We used the immune gene expression profile for consistent clustering; and used the R software package ConsensusClusterPlus to sort the immune molecular subtypes. Correlation between subtypes and clinical features, immunity, and prognosis were then analyzed.

Results: A total of 859 tumor samples were separated into these three subtypes, which were not meaningfully related to age or sex but showed a remarkable association with stage. The results suggested that obvious differences in immune metagene expression and expression of 10 immune checkpoint genes appeared among the three subtypes.

Conclusion: The three subtypes are distinctly different in terms of immune metagenes, immune checkpoint molecules, and clinical prognosis. The discovery of the immune microenvironment of MM could further reveal the strategy for immunotherapy in MM and provide a promising candidate prognostic tool for survival.

免疫性血小板减少症发生艾曲泊帕治疗 相关动脉血栓形成一例并文献复习

陶红*

淮安市第一人民医院

目的:通过分析1例原发性免疫性血小板减少症(ITP)使用艾曲泊帕后并发动脉血栓形成患者的临床资料并复习相关文献,提高对该病的认识。

方法:结合1例艾曲泊帕治疗相关的ITP合并动脉血栓形成的临床资料分析,并对相关文献进行复习。

结果:ITP是一种以外周血的血小板计数减少为主的自身免疫性疾病,病理机制复杂,以出血为主要临床表现,并发血栓事件相对较少。艾曲泊帕是一种促血小板生成素受体激动剂(TPO—RA),可提升复发及难治性ITP患者的血小板计数。本报道的患者在服用艾曲泊帕治疗ITP期间并发三次动脉血栓事件,经艾曲泊帕减量使用及同时使用抗凝药物后预后较好。

结论:ITP发生艾曲泊帕治疗相关血栓事件罕见,且治疗存在矛盾,及时识别这两种疾病同时存

在且采取综合性、个体化治疗措施是成功治疗的关键。

m6A 修饰的环状 RNA circTET2 通过结合 HNRNPC 促进慢性淋巴细胞白血病脂肪酸氧化及疾病进展过程

伍紫娟*、金晖、左小玲、范磊、李建勇

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种成熟 B 淋巴细胞克隆性增殖的血液系统恶性肿瘤,CLL 细胞的大小、增殖率与疾病进展和预后密切相关。肿瘤细胞可驱动代谢重编程以满足其能量需求,据报道 CLL 细胞的代谢重编程更依赖于脂质代谢,但内在机制尚不明确。近年来,表观遗传学的研究进展极大丰富了人们对于生理病理过程的认知,其中 N6-腺苷酸甲基化(N6-methyladenine, m6A)作为最常见的转录后修饰成为生命科学领域研究热点。本研究希望扩展对 m6A 修饰在 CLL 中作用的认识,及其在 CLL 脂质代谢中的调控作用提供新的证据。

方法:收集 CLL 患者临床样本进行全转录组测序,描绘 m6A 相关 circRNAs 表达图谱,构建风险评估模型,筛选、鉴定与 CLL 患者预后密切相关的环状 RNA—circTET2。结合生物信息学分析、meRIP、质谱等检测手段,筛选 RNA 结合蛋白,并通过 RIP、CHIRP、FISH-IF 等实验进行验证,探究 circTET2 生成调控以及作用机制。

结果:基于 53 例 CLL 患者全转录组测序结果,利用 m6A 相关的 circRNAs,构建风险预后评估模型,揭示了其作为 CLL 患者预后分子标志物的临床价值。筛选其中的 circTET2,发现其在 CLL 患者中显著高表达且和患者的预后不良相关。circTET2 主要分布在细胞质内,通过结合 HNRNPC,促进 mTOR1 通路的激活,并通过脂肪酸氧化(FAO)促进 CLL 细胞增殖。此外,circTET2 的表达水平受剪接体抑制剂的影响,RBMX 和 YTHDC1 这两个被广泛报道作用于 mRNA 剪切的调控因子可影响 circTET2 的生成。FAO 抑制剂可显著抑制 CLL 细胞的增殖,且其联合剪接体抑制剂效果更为显著。

讨论:CLL 是一种代谢异质性大的血液系统恶性肿瘤,脂质代谢与其发生发展密切相关。对脂代谢的深入探索可以丰富我们对 CLL 发病机制的认识,同时为发现新的生物标志物和治疗策略提供支持。证据表明 circRNAs 参与脂肪酸摄取、生成、氧化等脂质代谢过程,而 m6A 修饰可通过调控 circRNAs 在其中发挥关键作用。在本研究中,我们发现了 m6A 修饰的 circTET2 在 CLL 细胞的脂质代谢过程中扮演着重要角色,其通过调控 FAO 为 CLL 细胞提供能量,促进其增殖;揭示了 circTET2 在 CLL 患者预后评估中的潜在临床价值。同时为 circRNAs 在 CLL 脂质代谢中的作用和机制研究提供了新的证据。这些发现填补了 circRNA 在 CLL 脂代谢研究中的空白,拓宽了对 CLL 代谢异常和疾病进展机制的研究思路,有助于挖掘靶向脂质代谢的标志物。

基于炎症评分的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 患者新预后模型的建立

刘亚姣*、盛丽、华海应、周竞奋、赵莹

江南大学附属医院

目的:一些基于炎症的预后评分如预后营养指数(PNI)、全身炎症指数(SII)、改良的格拉斯哥预后评分(m-GPS)、中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、血小板和淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(LMR)、C反应蛋白和白蛋白比值(CAR)的预后价值已在不同类型的实体肿瘤中进行了比较,并构建了几种基于上述指标的炎症累积预后模型,但在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的数据很少。因此本研究旨在比较基于炎症的预后评分对 DLBCL 患者的预后价值,并构建一个更佳的预后指标。

方法:回顾性分析 367 名 DLBCL 患者的数据。使用 ROC 曲线计算 cut-off 值,使用 Kaplan-Meier 分析和 Cox 比例风险模型探讨影响患者预后的因素。使用时间依赖性 ROC 曲线评估上述所有参数和新模型分别在 1 年、3 年、5 年时的预后能力。结果:在单变量分析中,高龄、男性、IPI ≥ 3 分、结外累计数目 ≥ 2 、LDH 升高、 $\beta 2$ 微球蛋白升高、ECOG ≥ 2 分、临床分期 III-IV 期、骨髓累及、有 B 症状、低 PNI、高 SII、高 NLR、高 PLR、低 LMR 和高 CAR 均和较差的 OS 和 PFS 相关,但在多变量分析中,仅 IPI(P=0.001, HR 2.099, 95% CI:1.376-3.201)、SII(P=0.026, HR 1.988, 95% CI 1.087-3.637)、CAR(P=0.036, HR 2.311 95% CI 1.055-5.064)和 $\beta 2$ 微球蛋白(P=0.015, HR 1.684 95% CI 1.107-2.561)是 OS 的独立预后因素。基于这四个独立变量,我们构建了一个新的预后评分系统,将患者分为四个风险组,时间依赖性 ROC 曲线下面积显示,新预后模型预测 1 年、3 年、5 年生存率的曲线下面积分别为 0.822、0.816、0.822,明显优于 IPI 的 0.740、0.737、0.740。为了进一步验证新模型的可靠性,我们根据 CHOP 和 R-CHOP 方案对患者进行亚组分析,结果显示,在不同的亚组中,新预后模型也表现出了较好的预测效能。

讨论:炎症和肿瘤的发生发展密切相关,存在于肿瘤微环境中的炎性细胞可以促进肿瘤增殖、血管生成、侵袭和转移,并在预测患者的预后中起关键作用。机体对肿瘤细胞、肿瘤负荷和微环境的免疫反应对 DLBCL 的预后具有很大影响。我们结论不仅证明了基于炎症的预后评分如 PNI、SII、m-GPS、NLR、PLR、LMR、CAR 均与 DLBCL 患者的不良预后相关,还发现 CAR 和 SII 是与 DLBCL 患者预后不良的相关性更强的炎症指标,可以作为独立预测因子。更重要的是,我们还发现了基于炎症的 IPI 评分模型相比于传统的 IPI 具有更强大的预后辨别能力。新模型可以为 DLBCL 患者提供更准确的预后信息,早期识别高危患者,为选择个体化治疗策略提供支持。

XPO1 基因突变的慢性淋巴细胞白血病临床 特征及预后研究

许张娣*、吴佳竹、潘必慧、王莉、李建勇、徐卫

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨携带核输出蛋白 1(XPO1)基因突变的慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的临床特征及

对预后影响,为临床诊治提供线索。

方法:回顾性分析 2017 年 3 月至 2022 年 3 月就诊于南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科,且检测出 XPO1 基因突变的 CLL 患者临床资料,比较初诊未治(TN)和复发/难治(R/R) XPO1 突变患者的临床数据、治疗反应及生存结局。

结果:在 606 例 CLL 患者中,15 例(2.48%)患者 XPO1 基因突变检测阳性, TN、R/R 患者的突变率分别为 2.23%(9 例)及 3.02%(6 例)。15 例 CLL 患者发生 XPO1 基因突变,均为错义突变,且存在热点突变(E571K)。患者疾病分期多为 Rai III/IV 期, Binet B/C 组,且免疫球蛋白重链可变区基因(IGHV)无突变。XPO1 基因突变与 NOTCH1、SF3B1、KMT2D、TP53 等基因可同时出现,且与疾病状态无关,而 TP53 与 XPO1 基因突变同时发生多见于 R/R 组(TN:11.1%;R/R:50%)。在 15 例 XPO1 突变患者中,除 3 例未达到治疗指征,其余 12 例已经接受治疗。XPO1 突变患者中位至首次治疗时间(TTFT)为 12.9(0.2~142.5)个月,中位无进展生存期(PFS)为 24.9(1.1~43.1)个月,中位总生存时间(OS)为 102.4(1.2~138.9)个月。且 26.7%(4/15)患者发生了 Richter 综合征。

结论:携带 XPO1 突变的 CLL 患者更倾向于具有不良预后的高危因素,如 IGHV 无突变、TP53 异常、 β_2 -MG 升高等,且有发生 Richter 综合征的风险,复发/难治患者肿瘤负荷更高。XPO1 突变常伴随其他基因突变同时发生。BTK 抑制剂对 XPO1 突变的 CLL 患者多数疗效良好,部分无效,可能与其他因素相关。对于极其难治患者,XPO1 抑制剂联合靶向治疗或许是治疗新选择。

中国华氏巨球蛋白血症患者免疫球蛋白重链序列的克隆性分析

汤菁*、尹华、王莉、吴佳竹、陈睿泽、梁金花、朱华渊、范磊、李建勇、夏奕、徐卫
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:研究已经证实,免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因的突变状态与慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的预后有关。然而,中国尚未报告对瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)患者的 IGHV 基因进行研究。我们旨在研究中国 WM 患者 IGHV 基因突变状态及典型模式的分布情况,并与国外报道的数据进行对比,以探讨其差异。

方法:我们进行了免疫球蛋白重链基因(IGH)克隆测序分析,分析了 44 名中国 WM 患者的血液和/或骨髓样本中的 IGHV 突变状态及 IGHV 的 VDJ 序列。

结果:39 名患者有 IGHV 突变(88.64%)。最常见的 IGHV 家族是 IGHV3,这与意大利数据相似,但与意大利患者相比,中国 WM 患者的 IGHV4 家族使用频率明显增高(15.91% vs. 1.82%, $p=0.02$)。与中国 CLL 患者相比,中国 WM 患者的 IGHV3-23(20.45% vs. 8.89%, $p=0.011$), IGHV3-74(11.36% vs. 2.36%, $p=0.001$)使用频率较高,IGHD3(23.68%对 41.08%, $p=0.034$)使用频率较低。与 IGHV 未突变患者相比,IGHV 突变患者的无进展生存期(PFS)及总体生存期(OS)差异无统计学意义($P=0.430$)。此外,在中国 WM 患者中未发现 B 细胞受体的典型模式。

讨论:IGHV 基因编码 BCR 的抗原结合区域。在 CLL 的研究中,已证明各种抗原与 BCR 相互作用,以激发下游信号,超过 30% 的 CLL 可以根据其典型的 BCR 的表达模式进行分类这些现象表明,抗原选择在 B 细胞肿瘤发生机理中具有一定的作用。此外,东亚和西方国家的 B 淋巴增殖性疾病患者在 IGHV 家族使用和 BCR 典型模式上存在差异。例如,在西方 CLL 患者中,IGHV1-69、IGHV3-37、IGHV3-23 和 IGHV4-34 是最常见的高频使用片段,而 IGHV4-34、IGHV3-23、IGHV3-7 和 IGHV4-39 是东亚患者最常见的高频使用片段。在中国脾边缘区淋巴瘤(SMZL)患

者 IGHV 基因的优先使用片段是 IGHV1-2 (26%), 其次是 IGHV4-34 (18%) 和 IGHV2-70 (10%), 而西方 SMZL 中 IGHV1-2 (25%) 和 IGHV3-23 (16%) 是两个最常见的使用片段。据我们所知, 这是首次对中国 WM 患者 IGHV 进行克隆分析, 并探讨了是否存在典型 BCR 模式。与西方研究相比, 我们的研究也证实了中国 WM 患者的 IGHV 与国外数据相比的异质性。

Integrative Analysis of Enrichment and Prognostic Value of Ferroptosis-related Genes and Pathways in Multiple Myeloma

Wenzhuo Zhuang*, Bingzong Li

Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University

Background: Ferroptosis is a non-apoptotic form of cell death caused by excessive iron exposure. The role of the ferroptosis-related genes and pathways in multiple myeloma (MM) is poorly understood.

Methods: Gene expression profiling obtained from the GEO database was used to analyze the involvement of ferroptosis-related genes and pathways in tumorigenesis and progression, cytogenetic abnormalities, and the osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells (MSCs) in MM. Cox survival regression and Kaplan-Meier analysis were performed to illustrate the impact of ferroptosis-related genes on prognosis of MM.

Results: The ferroptosis-related pathways involve in tumorigenesis and are closely correlated with the prognosis of MM. High expression of ferroptosis suppressor genes is correlated with high International Staging System (ISS) and Revised-ISS (R-ISS) stages of MM, as well as the poor outcomes, while the ferroptosis driver genes is the opposite. Moreover, ferroptosis-related genes are associated with cytogenetic abnormalities of MM. The ferroptosis-related pathways might impact the osteogenic differentiation of MSCs in MM patients.

Conclusions: Our analyses uncovered ferroptosis-related genes and pathways might play critical roles in MM development and progression. A better understanding ferroptosis process would contribute to elevating the efficiency of multiple treatment strategies for MM.

Clinical significance of prolymphocytes in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia including those treated with BTK inhibitors

Lingxiao Xing*, Yan Wang, Yeqin Sha, Tonglu Qiu, Li Wang, Lei Fan, Huayuan Zhu, Wei Xu, Jianyong Li, Yi Miao

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, China, 210029

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL), characterized by monoclonal CD5+ B cells appearing in blood, marrow, and lymphoid tissues are the most common chronic leukemia in western countries. Until now CLL remains incurable with a heterogeneous clinical course, some patients developing progression rapidly while the others presenting a relatively indolent course. It has been re-

ported that a higher percentage of prolymphocytes was associated with increasing refractoriness to treatment and a worse prognosis. In this study, we were trying to explore the effect of prolymphocytes on the prognosis of CLL.

Methods: Three hundred treatment naïve CLL patients in Jiangsu Province Hospital were retrospectively enrolled in our study from October 2011 to December 2020. The median time from diagnosis to peripheral-blood smear examination was 0.2 months and the median follow-up time was 40.5 months.

A total of 200 lymphocytes and prolymphocytes were counted. The percentage of prolymphocytes was collected. Basic clinical characteristics and other prognostic markers including age, sex, Rai and Binet stages, $\beta 2$ -MG, lactate dehydrogenase(LDH), CD38 and zeta-chain-associated protein kinase 70(ZAP70) expression level, hemoglobin(HB), platelets(PLT) count, absolute lymphocyte count(ALC), albumin(ALB), ataxia telangiectasia mutated(ATM) status or trisomy 12, karyotype, IGHV mutation status, and TP53 status were also collected in our analysis. Treatment free survival(TFS) was defined as the time from blood smear sampling to first treatment and overall survival(OS) was the time from blood smear sampling to death or last follow-up. Progression free survival(PFS) was defined as the time from treatment to any evidence of relapse or progression.

An X-tile analysis provided the optimal prolymphocyte cutoff point. Wilcoxon rank-sum test was used to compare the distribution of prolymphocytes percentage in different subgroups. The Kaplan-Meier method was used to construct the survival curves and the log-rank test was used to compare the difference. Multivariate analysis was conducted based on the Cox regression model. All tests were two-sided and $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Afterwards a new nomogram prognostic model was constructed. ROC curves and calibration plots were constructed to assess the predictive accuracy. Statistical analysis and curves were performed with SPSS and R software.

Results: Among 300 patients, the median age was 62 years, with 38.7% older than 65 years old. Two hundred and sixty-one patients(87%) had advanced Rai(I-IV) or Binet(B or C) stage. Thirty-eight percent and twenty-two percent of the patients showed elevated $\beta 2$ -MG and LDH, respectively. IGHV mutation status of 96 patients(39.3%) was unmutated and 14% of the patients harbored TP53 aberrations, including TP53 mutation and deletion. The median prolymphocytes percentage was 0(range:0-40%). The optimal cutoff of prolymphocytes percentage provided by X-tile analysis was 1%. Then all the patients were divided into two groups based on the prolymphocytes percentage and an obvious survival difference between the two groups was shown in both TFS ($P < 0.001$) and OS($P = 0.007$). Age, Rai or Binet stage, $\beta 2$ -MG, IGHV mutation status, TP53 mutation status, and prolymphocytes percentage were further included in a multivariate analysis in which, prolymphocytes percentage didn't show an independent prognostic effect on OS($P = 0.913$, HR=1.051(0.433-2.550)) however a prognostic tendency on TTFT($P = 0.071$, HR=1.405(0.971-2.032)). Then we established nomograms that integrated 5 parameters of CLL-IPI and the percentage of prolymphocytes to assess TFS and OS in untreated CLL patients respectively. Compared with CLL-IPI, the new prognostic model significantly improved the prediction accuracy (0.778 vs. 0.637, $P = 0.006$) of TFS but this improvement was not significant for OS(0.737 vs. 0.712, $P = 0.717$). Calibration plots showed an optimal agreement between the prediction by the

nomogram and actual observation, suggesting good predictive power of the new prognostic model. To further investigate the prognostic value of lymphocytes, we divided all the patients into three groups with prolymphocytes percentage $\leq 1\%$ (group A, 74 patients), $1\% < \text{prolymphocytes percentage} \leq 5\%$ (group B, 62 patients), and prolymphocytes percentage $> 5\%$ (group C, 64 patients). We found that patients in group B were more likely to present higher $\beta 2\text{MG}$ and CD38 expression as well as lower HB and PLT compared with group A. Besides, the proportion of patients with unmutated IGHV and TP53 aberration including both TP53 mutation and deletion in group B was larger. Fifty patients who received BTK inhibitor (BTKi) monotherapy or BTKi-based combination therapy as first-line therapy were included in our further analysis. Survival analysis indicated that patients with higher prolymphocytes percentage were more likely to develop progression ($P=0.038$).

Conclusion: In summary, our research demonstrated that higher prolymphocytes percentage was connected with worse prognostic markers and first reported that prolymphocytes were associated with shorter TFS. The cutoff value of 1% prolymphocytes percentage could distinguish different survival outcomes even it lost independent prognostic effect in multivariate analysis. A new prognostic model combining CLL-IPI and prolymphocyte percentage was proven to have a better predictive accuracy. Further analysis validated patients with higher prolymphocytes percentage had a worse PFS after receiving BTKi or BTKi based regimen. Prolymphocytes should get more attention in clinical work in the future to help better recognize survival outcomes of treatment naïve CLL patients.

33 例 IgA 型多发性骨髓瘤患者临床特征与预后关系分析

张权娥*

淮安市第一人民医院(南京医科大学附属淮安第一医院)

目的:单中心回顾性分析初诊 IgA 型多发性骨髓瘤(MM)患者的临床表现、疗效、总生存(OS)和无进展生存(PFS)情况。

方法:收集淮安市第一人民医院血液科 2018 年 1 月~2020 年 10 月住院的 33 例 IgA 型 MM 患者的临床资料,分析临床特征、不同治疗方案的疗效及生存情况。

结果:33 例 IgA 型 MM 临床表现以骨质破坏、贫血、感染最为常见。21 例 MM 存在细胞遗传学异常。采用含硼替佐米方案治疗获得完全缓解(CR)或非常好的部分缓解(VGPR)的比例明显高于传统化疗组。24 例患者于首次获得 CR 后进行微小残留病变(MRD)水平测定,MRD 转阴率为 66.7%。MRD 阴性组复发率明显低于 MRD 阳性组。33 例患者中位随访时间为 33 月(5~127 月),OS 为 81.3%(26/32),1 年及 2 年 PFS 为 72%和 37%。中位生存时间未达到,中位 PFS 时间是 22 月。MRD 阴性患者中位 PFS 时间明显长于 MRD 阳性组。

结论:IgA 型 MM 骨质破坏易见,易发生贫血,且不良预后的细胞遗传学多见,MRD 阳性是其不良预后因素,采用含硼替佐米治疗的方案可提高疗效,改善 MM 预后。

scRNA-seq and imaging mass cytometry analysis reveals the tumor microenvironment remodelling in the progression of AITL

Hui Jin*, Xueying Lu, Lei Cao, Zijuan Wu, Renfu Gui, Lei Fan, Jianyong Li
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital

Objective: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a common subtype of peripheral T-cell lymphoma (PTCL). AITL is an aggressive malignancy with a poor prognosis, and its clinical manifestations vary greatly among individuals. The current chemotherapy regimens based on anthracycline show limited efficacy, and there is no best rescue treatment for patients with relapsed and refractory (RR) AITL. In addition, the lack of optimal AITL models in vitro greatly limits the basic research on the mechanism of disease occurrence and progression, and also hinders the development of new drugs and preclinical trials.

Our study aims to deeply analyze the tumor heterogeneity and microenvironment remodelling in the progression of AITL at single cell resolution, discovering key molecules of drug resistance and potential therapeutic targets.

Methods: We detected fresh lymph node samples from initial diagnosed (ID) and relapsed and refractory (RR) AITL patients using single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), combined with imaging mass cytometry (IMC) and whole exome sequencing. scRNA-seq was performed to compare the differential transcriptome expression patterns in ID- and RR-AITL samples. IMC was performed to analyze the spatial position relationship and protein expression characteristics of different subgroups in the tumor microenvironment of AITL. Immunofluorescence staining was conducted to detect the expression of relative markers on tissue microarrays in patients with AITL. In addition, AITL patient-derived organoid model was established to study the regulatory role of YY1 and its inhibitors in relapsed and refractory AITL.

Results: We found that RR-AITL samples exhibited significant differences in the tumor microenvironment compared with ID patients. ScRNA-seq analysis revealed that transcription factor YY1 was significantly highly expressed in follicular helper T cells (Tfh) of RR-AITL patients, which promoted the proliferation and drug resistance of AITL cells (Fig A-D), consistent with the results of IMC (Fig E, F). The proportion of CD8+ T cells in the RR-AITL sample was reduced, while the proportion of Treg was increased, as well as the depletion of T cells (Fig G). Furthermore, the stemness of B cells in RR-AITL was enhanced and exhibits significant malignant characteristics (Fig H). We also found decreased interaction in RR-AITL samples. B cells and myeloid subgroups may play important roles in the progression of AITL (Fig I, J). As shown in Fig K, EBV+ B cells exhibited a wider and more distribution in RR-AITL (Fig L). Interestingly, EBV+ endothelial cells were presented in both ID- and RR- samples, while the spatial analysis showed that the distance of EBV+ endothelial cells to B cells in RR-AITL was obviously greater than in ID group, and the distance of Tfh to B cells also showed similar result (Fig M, N). Moreover, for the first time, we established AITL patient-derived organoid models that can be stably cultured in

vitro. On this basis, we could further clarify the important roles of transcription factor YY1 in the drug resistance of AITL, evaluate the cytotoxic effect of YY1 inhibitor NP-001 on AITL tumor cells.

Conclusion: In conclusion, our study revealed the differences between initial diagnosed and relapsed/refractory AITL in terms of tumor microenvironment, single-cell transcriptomes, the spatial distributions of different clusters and their interactions features. YY1 may serve as a novel target for drug resistance for RR-AITL patients. These findings may provide a theoretical foundation for improving the clinical treatment of AITL.

NOTCH 通路突变在伴有乙型肝炎病毒感染的初诊 CLL/SLL 患者的预后意义

李悦*、商春雨、梁金花、吴佳竹、尹华、夏奕、王莉、李建勇、徐卫
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 评估 NOTCH 通路病变初诊慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)患者中的预后意义, 尤其是在伴有乙型肝炎病毒(HBV)感染患者群体中。

方法: 纳入 2015 年 1 月至 2021 年 12 月在南京医科大学附属第一医院初诊未治的 CLL/SLL 患者。HBV 感染定义为血清学乙肝表面抗原(HBsAg)阳性或 HBsAg 阴性但乙肝核心抗体(HBcAb)阳性。通过二代测序进行基因检测确定基因组学突变谱。

结果: 我们分析了 98 例既往未治疗的 HBV 阳性 CLL/SLL 患者和 244 例 HBV 阴性患者。98 例 HBV 阳性患者中有 14 例(14.3%)检测到 NOTCH1 突变, 98 例中有 1 例(1.0%)检测到 NOTCH2 突变。244 例 HBV 阴性患者中有 16 例(6.6%)存在 NOTCH1 或 NOTCH2 突变。NOTCH 通路病变频率在伴有 HBV 感染的 CLL/SLL 患者中明显增高($p=0.033$)。其次, HBV 感染患者更容易出现高龄($p=0.028$)、体能状态较差($p=0.011$)。生存分析显示, HBV 感染与更短的总生存期(OS)($p=0.0099$)和首次治疗时间(TTT)($p=0.0446$)相关。而 NOTCH 通路病变预后更差。多因素分析显示, NOTCH 突变在伴有 HBV 感染的 CLL/SLL 患者中的 OS($p=0.016$)及 PFS($p=0.023$)均具有独立的预后意义。然而, HBV 感染的患者中 NOTCH 通路无突变的患者 OS($p=0.4962$)及 TTT($p=0.4778$)与总人群无明显统计学差异, 这表明该亚组的预后可能较好。

结论: 伴有 HBV 感染的 CLL/SLL 患者临床预后较差, NOTCH 信号通路的状态可能起重要作用。

EBV-miR-BART5-5p 通过靶向细胞质中的 p53 非依赖途径在 EB 病毒阳性淋巴瘤中发生作用

王伟婷*、郭婧冉、梁金花、徐卫
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(非特指型)(EBV+DLBCL, NOS)是一种与免疫缺陷无关的 EBV 阳性的克隆性 B 细胞增殖性病变。目前尚无标准治疗方案。在以 R-CHOP 为基础的化

学免疫治疗时代,EBV+DLBCL 患者预后仍极差,平均生存期不超过 2 年。因此,需要进一步的研究来探索 EBV 淋巴瘤发生的潜在机制。EBV 编码的 RNA(miRNAs)已被证明有助于 EBV 相关恶性肿瘤的发病机制和致癌机制。我们研究的重点是 miRNAs 在 EBV+DLBCL 发生与发展中的作用,为改善这类患者的预后提供新思路。

方法:本研究中使用的 DLBCL 细胞系包括 FARAGE、DOHH2、SUDHL2 和 KIS-1。根据制造商的说明书进行双重荧光素酶报告试验和慢病毒转染实验。EBV-miR-BART5-5p 的敲低和过表达实验是在细胞中转染相应慢病毒后,使用 1 μ g/ml 嘌呤霉素筛选转染成功细胞,通过定量 RT-PCR 检测 EBV-miR-BART5-5p 的表达情况。使用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)检测细胞增殖。使用 annexin V-APC/7-AAD 凋亡试剂盒检测细胞凋亡情况。对于细胞周期分析,将固定的细胞与 DNA 染色缓冲液进行孵化。免疫印迹和免疫荧光使用的抗体包括 PDLIM7(Proteintech)、PUMA(Abcam)、p53(Abcam)、Phospho-p53(Cell Signaling Technology)、cleaved PARP(Cell Signaling Technology)、p21(Cell Signaling Technology)、Bcl-2(Cell Signaling Technology)、Histon-H3(Proteintech)、LC3(Cell Signaling Technology)、P62/SQSTM1(Proteintech)、Beclin-1(Cell Signaling Technology)和 GAPDH(Cell Signaling Technology)。使用多柔比星(Selleck)、Pifithrin- α (Selleck)或 Chloroquine(Selleck)刺激细胞。

结果:我们评估了 DLBCL 患者血浆中 EBV-miR-BART5-5p 的水平,发现 EBV-miR-BART5-5p 比 EBV 阴性的 DLBCL 患者表达得高。然后,我们通过搜索公开的数据库确定 PUMA 是 miR-BART5-5p 的直接靶点,并进行双荧光素酶报告实验以证实 EBV-miR-BART5-5p 与 PUMA 3'UTR 相互作用。我们发现,EBV-miR-BART5-5p 的高表达与 DLBCL 细胞系中 PUMA 的低表达相关。将 EBV-miR-BART5-5p 模拟物和抑制剂转染到细胞中,进一步证明了 EBV-miR-BART5-5p 和 PUMA 之间的负相关关系。结果显示,EBV-miR-BART5-5p 可以加速宿主细胞的增殖,促进细胞周期的进展并赋予细胞凋亡的抵抗力。此外,我们发现高表达的 EBV-miR-BART5-5p 的细胞在用多柔比星处理时对细胞凋亡的敏感性较低。同时,高水平的 EBV-miR-BART5-5p 往往会降低 p53 的表达。免疫荧光和 Western blot 分析的结果表明,p53 的核和细胞质分布可能受到 EBV-miR-BART5-5p 表达的影响。进一步的实验表明,EBV-miR-BART5-5p 可以抑制线粒体依赖性凋亡,并诱导自噬,通过降低细胞质 p53 的水平进一步减少宿主细胞的凋亡。

结论:我们的实验证明 EBV-miR-BART5-5p 可以通过直接靶向 PUMA 3'UTR 和降低细胞质 p53 水平来抑制 PUMA 的表达,并刺激自噬以促进宿主细胞的生存。此外,EBV-miR-BART5-5p 可降低 DLBCL 细胞对多柔比星化疗的敏感性。

低风险骨髓增生异常综合征相关 噬血细胞综合征一例诊治

李晓莉^{*1}、何雪峰²、王子妍¹、戴海萍²、马骁²

1. 苏州弘慈血液病医院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:报道一例骨髓增生异常综合征相关噬血细胞综合征的发病和治疗,探讨其可能的发生机制和有效治疗方法。

方法:病例报道:患者女,76 岁,2021 年 5 月开始反复乏力伴活动后胸闷心悸,未特殊诊治,2022-5-11 出现发热,体温最高 39.4 $^{\circ}$ C,血常规:WBC 3.17 \times 10E9/L,Hb 77g/L,PLT 53 \times 10E9/L,

NEUT $2.19 \times 10^9/L$ 。腹部 B 超:脾大 $140 \times 46\text{mm}$ 。血凝常规:Fib 4.13g/L 。甘油三酯: 1.26mmol/L 。可溶性 CD25 15873pg/ml 。NK 细胞活性:CD158e: 24.8% ,CD158i: 44.3% 。肿瘤标志物:铁蛋白 2508ng/ml 。抗核抗体全套阴性。病原体高通量基因测序阴性。细胞因子检测:IL-6 164pg/ml ,IL-10 568pg/ml 。骨髓形态:增生活跃,原幼细胞占 2% ,红系增生活跃,比例偏高,可见子母核、花瓣核、核异形等,巨核细胞 106 只,偶见单圆核、核分叶减少巨核细胞,网状细胞占 1% ,易见噬血细胞;流式免疫分型:见 12.9% 的单核分化抗原表达异常;IgH、TCR 重排、多重 PCR、MDS-FISH 阴性,染色体核型分析未见异常,基因突变:CREBBP、EGFR 突变阳性。相关检查确诊骨髓增生异常综合征(IPSS-R 2.5 分,低危组),噬血细胞综合征(MDS),予以芦可替尼抗炎治疗,后加用地塞米松 5mg bid 。6-16 予以阿扎胞苷 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 7$ 天去甲基化治疗。

结果:患者单用芦可替尼抗炎效果不佳,仍发热反复,加用地塞米松后体温控制,血三系开始缓慢回升,脾脏回缩至 $118 \times 39\text{mm}$,铁蛋白、可溶性 CD25 水平暂无下降。阿扎胞苷治疗耐受可。目前院外芦可替尼、地塞米松缓慢减量中,未再有发热,白细胞、血小板恢复正常,血红蛋白上升至 95g/L ,待第二疗程去甲基化治疗。

讨论:血液肿瘤所致的噬血细胞综合征以恶性淋巴瘤最为常见,而骨髓增生异常综合征(MDS)合并 HLH 的情况并不多见。在此病例中,患者诊断 HLH 前至少有一年的全血细胞减少,提示在 HLH 发生前很长时间内存在 MDS。骨髓流式免疫分型中有 12.9% 的异常单核细胞,可能伴随单核巨噬系统的异常活化,导致了 HLH 的发生。阿扎胞苷的细胞毒和激活抑癌基因的作用是治疗 MDS 的主要机制,而其免疫调节作用可同时针对 HLH 协同治疗,但由于 HLH 病情进展较快,可能需要免疫抑制剂联合使用。总之,本病例显示 MDS 可导致免疫紊乱,继发 HLH,而阿扎胞苷联合免疫抑制可能是一种很有前途的治疗方法。

· 造血干细胞移植 ·

序贯双自体干细胞移植在高危复发骨髓瘤患者中的应用

余先球*

江苏大学附属医院

目的:报道我科收治的三例高危/复发多发性骨髓瘤接受序贯双自体造血干细胞移植治疗情况。

方法与结果:三例骨髓瘤患者诊治过程如下:患者1,男,63岁。2019-05诊断多发性骨髓瘤 IgA-k 轻链型 DS III B 期 ISS III 期 R-ISS 分期 III 期, FISH:17p- 10%, 13q 7%, 1q21 6%, t(4;14) 70%, BCD 方案化疗三疗程获 CR, 2019-11-26 予 Melphalan 200/m² 预处理化疗, 第0天回输自体干细胞 CD34+ 细胞总数为: 2.5×10^6 /kg, 体重。+11 天粒细胞植入, +12 天血小板植入。复查骨髓瘤相关指标提示疗效为 CR。2020-05-30 起予 Melphalan 140mg/m² 预处理化疗, 第0天回输自体干细胞 CD34+ 细胞总数为: 9.891×10^6 /kg, 体重, +9 天粒细胞植入, +13 天血小板植入。现口服伊沙佐米+来那度胺维持治疗中, 动态复查骨髓瘤相关指标, 持续保持缓解状态。患者2, 男, 55 岁。2017-08 诊断多发性骨髓瘤 κ 轻链型, DS 分期 III 期 A 组, ISS 分期 III 期。FISH 检测 IGH 重排: 36%, P53/CEP17、IGH/MAFB、MAF/IGH、CCND1/IGH 均阴性。予 VTD 方案化疗 4 疗程 CR。此后又接受 VTD 方案化疗两疗程后患者间断口服来那度胺 10mg/天维持, 2020-04 疾病复发。予 BCD 方案化疗三疗程后获 PR, 于 2020-09-04 给予 Melphalan 200g/m² 预处理化疗, 第0天回输干细胞 CD34+ 细胞总数为: 1.69×10^8 (2.5×10^6 /kg), +11 天粒细胞植入, +14 天血小板植入。2020-10-22 入院复查评估获 CR。2021-03-12 予 Melphalan 140mg/m² 预处理化疗, 2021-03-15 予回输干细胞 CD34+ 细胞总数为: 3.535×10^8 (5.35×10^6 /kg), +11 天粒细胞植入, +15 天血小板植入。此后口服来那度胺、间断硼替佐米维持治疗, 此后尿 κ 轻链进行性升高, 2021-5-7 血游离轻链 κ : 241mg/L, κ/λ : 38.871, 2021-11 患者全面复发。患者3, 男, 53 岁。2020-08 诊断多发性骨髓瘤 IgA- λ 型, D-S III 期 A 组, ISS I 期。PET-CT 示: 右侧锁骨远端、右侧髂骨翼局部骨质破坏伴骨质密度增高, 边界模糊, 放射性摄取增高, SUV_{max} 为 8.05-24.94; 右侧锁骨远端邻近软组织放射性摄取条片状增高, SUV_{max} 为 3.35。T6 椎体及附件、邻近右侧第 6 后肋局部骨质破坏伴骨质密度增高, 边界模糊, 放射性摄取增高, SUV_{max} 为 31.43, T6 椎管显示受累。同时患者查心电图检查示: 多发性周围神经损伤, 有糖尿病、脾肿大, 眼底检查示视乳头充血水肿, 血管内皮生长因子 (VEGF): 857.52pg/ml, 诊断为多发性骨髓瘤合并 POEMS 综合征, 予 VTD 方案化疗三疗程评估病情获 PR, 2021-02-27 予 Melphalan 200/m² 预处理化疗, 第0天回输 CD34+ 细胞总数为 4.35×10^8 (6×10^6 /kg), +13 天粒细胞植入, +14 天血小板植入, 第一次移植后+70 天复查 PET-CT: 右侧锁骨远端及右侧髂骨翼、T6 椎体及附件病灶较前缩小、摄取较前减轻。病情评估较前好转。07-13 予 Melphalan 140mg/m² 预处理化疗, 07-16 回输 CD34+ 细胞总数为: 4.335×10^8 (6.19×10^6 /kg), +11 天粒细胞植入, +15 天血小板植入。复查免疫固定电泳转阴性, 骨髓见 0.16% 的正常浆细胞, 血尿游离轻链阴性, PET-CT: 右锁骨远端、T6 椎体、右侧附件病灶进一步缩小, 摄取较前进一步减轻, 疗效达 VGPR。现口服来那度胺维持治疗中。

结论: 高危/复发多发性骨髓瘤患者序贯双自体造血干细胞移植安全有效, 而对自体干细胞移植后复发患者治疗仍是难点。

淋巴瘤及骨髓瘤患者自体外周造血干细胞 动员相关影响因素分析

余先球*、费小明

江苏大学附属医院

目的:回顾分析单中心淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者自体外周造血干细胞动员的临床资料,探讨干细胞动员相关影响因素。

方法:回顾分析2012年3月至2021年12月间,在我中心行自体外周造血干细胞动员和移植的淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者共30例,收集患者年龄、性别、疾病类型、化疗疗程、采集次数、CD34+细胞计数、不良事件、移植后中性粒细胞及血小板植入天数等临床指标,据依托泊苷(VP-16)剂量不同,动员方案分高剂量组和低剂量组,高剂量组第1天接受VP-16 1.6g/m²静脉泵入,低剂量组第1-2天接受VP-16 375mg/m².d静脉滴注,两组均在第3天起G-CSF 10μg/kg/d分2次皮下注射。

结果:动员方案中VP-16药物剂量对CD34+细胞动员成功率有显著性影响,低剂量VP-16+G-CSF动员成功率及最佳动员率均较高剂量VP-16+G-CSF高(p<0.05);既往化疗疗程数≤4较化疗疗程数>4动员成功率高(100% vs. 72.22%, p<0.05);淋巴瘤患者较多发性骨髓瘤患者动员成功率低(66.67 vs. 94.44 p<0.05);淋巴瘤患者接受低剂量VP-16+G-CSF较高剂量VP-16+G-CSF动员成功率高(100% vs. 42.86%, p<0.05);性别、年龄、确诊到动员间隔时间、疾病状态等对干细胞动员无显著影响。有15例(50%)患者干细胞动员期间有粒缺伴发热,两种动员方案粒缺期发热发生率无差异(p>0.05);低剂量VP-16+G-CSF组严重血小板减少发生率较高剂量VP-16+G-CSF组高(p<0.05);不同动员方案患者干细胞移植后粒细胞植入时间及血小板植入时间无统计学差异(p>0.05)。

结论:动员方案中VP-16剂量、既往化疗疗程数、疾病类型影响干细胞动员效率;低剂量VP-16+G-CSF能提高淋巴瘤患者动员效率,但需注意出血风险。

两种剂量依托泊苷联合G-CSF动员自体 造血干细胞有效性及安全性分析

余先球*、费小明

江苏大学附属医院

目的:比较两种不同剂量依托泊苷联合G-CSF动员自体造血干细胞的有效性及其安全性。

方法:高剂量组18例恶性血液病患者第1天接受依托泊苷1.6g/m²静脉泵入,第3天起G-CSF 10μg/kg/d分2次皮下注射;低剂量组12例恶性血液病患者第1-2天接受依托泊苷375mg/m².d静脉滴注,第3天起G-CSF 10μg/kg/d分2次皮下注射,粒细胞恢复期进行干细胞采集,所采集CD34+细胞大于2.0×10⁶/kg定义为动员成功,CD34+细胞大于5.0×10⁶/kg定义为优质动员,分析两组患者干细胞动员有效性及其安全性。

结果:高剂量组患者平均年龄54.0岁(20-71),11例为多发性骨髓瘤患者(61.11%),7例为淋巴瘤患者(38.89%),低剂量患者平均年龄55.5岁(21-68),7例为多发性骨髓瘤患者(58.33%),5

例为淋巴瘤患者(41.67%);高剂量组有13例患者(72.22%)动员成功,最佳动员10例(55.56%),获得CD34+细胞 $9.9034 \times 10^6/\text{kg}$ (0.03-50.41),低剂量组12例患者(100%)全部动员成功,较高剂量组有统计学差异($p < 0.05$),优质动员11例(91.67%),较高剂量组有统计学差异($p < 0.05$),获得CD34+细胞 $9.7136 \times 10^6/\text{kg}$ (4.44-18.67);相关分析示CD34+细胞采集量与化疗疗程数、年龄无相关性;高剂量组中有8例(44.44%)在粒缺期出现发热,低剂量组有7例(58.33%)($p > 0.05$)粒缺期出现发热;高剂量组有1例血小板低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ (5.56%),低剂量组有6例血小板低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ (50%)($p < 0.05$);两组均无严重粘膜炎、菌血症发生,无治疗相关死亡。

结论:依托泊苷联合G-CSF具有较好的干细胞动员作用,低剂量依托泊苷动员成功率、最佳动员率均较高剂量高,但出血风险较高剂量高。

Prevents activation of caspase-1 in a Mouse Model of graft versus host disease

Wei Chen*, Qingling Kong, Wentong Guo, Kailin Xu

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Objective: To explore the role and the mechanism of caspase-1 and HMGB1 in murine acute graft-versus-host disease(aGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT).

Methods: Recipient mice transplanted with allogeneic hematopoietic stem cell combined with splenic cells to established a aGVHD model, with injection of caspase inhibitor group(Z-VAD-FMK group). The body weights of each group were dynamic detected, and the clinical manifestations of GVHD and scores of aGVHD were determined. Th1, Th2 and Th17 cells were examined by flow cytometry. Peripheral HMGB1 was examined by ELISA. The tissues that sections of GVHD target organs were stained with HE. The expression of HMGB1 was detected by immunohistochemistry.

Results: The caspase inhibitor Z-VAD-FMK can reduce the pathological damage degree of aGVHD in mouse; compared with BS group, the clinical and pathological GVHD score in Z-VAD-FMK group were lower($P < 0.05$); used flow cytometry to detect each group of murine Th cells subsets in peripheral blood, we also found that the Th1 cells reduced($P < 0.05$), while Th2 and Th17 cells elevated($P < 0.05$); the level of HMGB1 in mice peripheral blood tested by ELISA decreased($P < 0.05$); Immunohistochemistry analyzed the HMGB1 expression in spleen, skin and lung which achieved on 21 day after HSCT, the results showed that HMGB1 level was markedly decreased in the Z-VAD-FMK group($P < 0.05$).

Conclusion: HMGB1 is involved in the pathological process of acute GVHD, and Z-VAD-FMK can inhibit the HMGB1 upstream signal caspase, thus reducing the release of HMGB1, so as to improve the pathological damage of GVHD.

后置环磷酰胺在恶性血液病异基因造血干细胞移植 GVHD 预防中的临床应用

陶善东*、邓媛、宋立孝、陈月、张欣、何正梅、丁邦和、王春玲

淮安市第一人民医院

目的:探讨后置环磷酰胺移植预处理方案在恶性血液病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)移植抗宿主病(GVHD)预防中的疗效与安全性。

方法:采用氟达拉滨、白消安联合后置环磷酰胺的异基因造血干细胞移植预处理方案治疗 18 例恶性血液病患者(2 例骨髓增生异常综合征、4 例急性淋巴细胞白血病、1 例 B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤、11 例急性髓系白血病)。采用 Flu-Bu-ATG-PTCY(氟达拉滨+白消安+兔抗人胸腺免疫球蛋白+环磷酰胺)或 Flu-Bu-PTCY(氟达拉滨+白消安+环磷酰胺)预处理方案。观察 GVHD 发生率、移植相关并发症、总生存(OS)与无事件生存(EFS)、复发率与非复发死亡。

结果:1、粒细胞植入中位时间 14(11-16)天,血小板植入中位时间为 13(10-28)天;2、慢性 GVHD 1 例,Ⅰ~Ⅱ度急性 GVHD 3 例,Ⅲ~Ⅳ度急性 GVHD 1 例,12 例治疗相关并发症;3、最长 OS 为 37 个月,EFS 为 35.5 个月,中位 OS、EFS 未达到,半年内复发率为 5.5%,非复发相关死亡 4 例(22.2%)。

结论:后置环磷酰胺移植预处理方案能够降低 GVHD 发生率、延长接受 allo-HSCT 的恶性血液病患者 OS、EFS,是恶性血液病患者 allo-HSCT 一种较好的预处理方案。

4 例联合小剂量 PT-CY 预防 GVHD 的亲缘半相合造血干细胞移植患者移植后泌尿系统潜伏 BK 病毒激活

余先球*、陆益龙、王丽霞、雷芳、陆雯萍、费小明

江苏大学附属医院

目的:报道我中心 4 例接受亲缘半相合造血干细胞移植患者移植后 GVHD 的发生及泌尿系统潜伏 BK 病毒激活的情况。

方法:2020 年 12 月至 2021 年 12 月间,在我中心行亲缘半相合造血干细胞移植的患者,GVHD 预防以 GIAC 方案为基础:G-CSF 动员供者造血干细胞、环孢素、移植后小剂量 MTX、吗替麦考酚酯、兔抗 ATG 总量为 6mg/kg·体重,同时在移植后+3 及+4 天给予小剂量的 PT-CY(环磷酰胺 14.5mg/kg)进行 GVHD 的预防。观察总结 4 例患者移植后 GVHD 发生及泌尿系统潜伏 BK 病毒激活的情况。

结果:4 例患者中 2 例为复发急性淋巴细胞白血病,其中 1 例为费城染色体阳性,1 例为急性髓系白血病,1 例为慢性粒单核细胞白血病,平均年龄 47(39-62)岁,男性 2 例,女性 2 例,均接受亲缘半相合异基因造血干细胞移植,3 例供者为子女,1 例为父供女。移植预处理方案 3 例为清髓预处理,1 例患者为减低剂量预处理方案。异基因造血干细胞移植后 4 例患者中有 2 例有皮肤 I 度 aGVHD,1 例有消化道 aGVHD,主要表现为恶心、呕吐,予糖皮质激素治疗后均好转,目前移植后随访 10-14 月,无 cGVHD 发生。4 例患者在移植后+39.5(27-61)天出现 BK 病毒激活,尿 BKV-DNA 定量

2. 28×10^8 copies/ml 至 3.56×10^{10} copies/ml, 其中 3 例出现尿频、尿急、血尿等出血性膀胱炎症状, 4 例患者在出现 BKV 激活后均予撤减免疫抑制剂, 同时 3 例有症状患者给予左氧氟沙星抗炎、高压氧治疗、加强水化、碱化尿液等治疗后膀胱炎症状在 11-20 天后缓解, 复查尿 BKV-DNA 滴度明显下降。

结论: GIAC 方案联合小剂量 PT-CY 可有效预防 GVHD 的发生; 异基因造血干细胞移植需注意泌尿系潜伏 BK 病毒激活的发生, 发生 BKV 激活后通过撤减免疫抑制剂、水化、碱化尿液、抗炎及高压氧治疗后预后良好。

聚焦解决护理模式对造血干细胞移植患者心理韧性、癌因性疲乏及应对方式的效果研究

韩雪*

徐州医科大学附属医院

目的: 探讨聚焦解决护理模式对造血干细胞移植患者心理韧性、癌因性疲乏及应对方式的影响效果。

方法: 选取 2020 年 12 月到 2021 年 12 月在我科移植中心行造血干细胞移植的 80 例患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组各 40 例。对照组给予造血干细胞移植常规护理干预, 观察组在常规护理的基础上联合聚焦解决护理模式对患者移植的预处理前期、预处理期、骨髓抑制期、造血功能重建期所面临的问题进行评估、干预、反馈及评价。采用心理弹性量表(CD-RISC)、癌因性疲乏自评量表(RPFC)、物质应对方式问卷(TCSQ)评估两组患者护理效果。结果: 在移植的各阶段, 观察组心理弹性各维度明显高于对照组($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 癌因性疲乏各维度比较观察组明显低于对照组($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 积极应对明显高于对照组, 消极应对低于对照组($P < 0.05$), 差异有统计学意义。结论: 造血干细胞移植的各阶段患者面临的问题不同, 聚焦解决护理模式为基础的干预措施能针对性的给予干预, 有效的提高患者的心理韧性, 降低癌因性疲乏程度, 提高积极应对能力。

预见性护理在美法仑预处理造血干细胞移植患者中的应用

冯媛媛*

江苏省徐州医科大学附属医院

目的: 探讨预见性护理方案在含有美法仑为主要预处理药物的造血干细胞移植患者中的应用效果。

方法: 选取 2019 年 12 月到 2020 年 12 月的 37 例造血干细胞移植患者为对照组, 2021 年 1 月到 2022 年 1 月的 34 例行造血干细胞移植患者为观察组, 两组患者预处理药物中均含有美法仑(静滴或口服)。对照组患者采用造血干细胞移植患者的常规护理方案, 观察组在常规护理的基础上采用预见性的护理方案, 具体方法为: 1、基础护理: 建立患者护理档案、心理健康指导、营养支持、口腔微生物检测。2、口腔护理: 评估患者口腔情况及症状的自我管理能力, 用药当日加用氨磷汀漱口, 用前 30min,

用后 6h 内冰盐水含漱,溃疡患者加用康复新漱口。3、肠道毒性反应,严格用药规范、适度增加入量、保证出量、检测尿 pH、监测生化指标。比较两组患者口腔黏膜炎发生率和胃肠毒性反应的差异。结果观察组患者的胃肠毒性反应和口腔黏膜炎的发生率明显低于对照组($p < 0.05$)。

结论:预见性的护理方案能够减少美法仑引起的造血干细胞移植患者的胃肠道毒性反应程度和口腔黏膜炎的发生率,值得临床推广。

粪菌移植治疗激素耐药肠道移植物宿主病 11 例临床观察

杨萧天*、王力、卞梅茹、王秒、张兵、万艳、黄赛兰、赵广圣、司叶俊、林国强、张兴霞、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:研究粪菌移植(FMT)治疗异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后激素耐药肠道移植物抗宿主病(GI-GvHD)的疗效及安全性。

方法:纳入 2017—2021 年 11 例异基因造血干细胞移植后激素耐药 GI-GvHD 的患者,每例患者经鼻空肠管/粪菌胶囊注入粪菌 1—3 次,每次 4.5—8.0 单位,观察 FMT 的疗效与不良反应。结果① 11 例激素耐药 GI-GvHD 患者,男性 6 例,女性 5 例,平均年龄 31.1 岁,单倍型移植 9 例,全相合移植 2 例,均采用 ATG+CsA+MMF+短程 MTX 预防 GvHD 治疗,其中 5 名患者合并肝移植物抗宿主病,7 名患者合并皮肤移植物抗宿主病,GI-GvHD 的平均发病时间为造血干细胞移植后+52.8 天,GI-GvHD 评估均为 IV 度,腹痛评分均为 4 分;② 11 例 GI-GvHD 患者中 8 例采用鼻空肠管粪菌移植,3 例采用粪菌胶囊口服,11 例患者中,CR 9 例(81.8%),PD 2 例(18.2%)。③ 3 例患者出现恶心、呕吐症状,8 例患者未出现 FMT 相关不良反应。

结论:针对异基因造血干细胞移植后激素耐药 GI-GvHD,FMT 联合二线治疗能有效改善 GI-GvHD 病情,且安全性高,是治疗激素耐药 GI-GvHD 的有效方法。

讨论:GI-GvHD 是异基因造血干细胞移植的严重并发症,III—IV 级的 GI-GvHD 严重影响患者的预后和生活质量。目前,GI-GvHD 的一线治疗主要是糖皮质激素,但几乎一半的患者无效或激素耐药,其他二线治疗包括 MMF、他克莫司、ATG、CD25 单抗、TNF α 拮抗剂、间充质干细胞、芦可替尼等,但目前尚未建立标准的二线治疗方案,且疗效不一。GI-GvHD 的发病与多种因素相关,其中预处理时抗生素及化学药物的使用导致肠道菌群失调,多样性降低,损伤肠道上皮及免疫细胞,从而使病菌侵入肠道组织,释放毒素诱发疾病。因此,如何恢复肠道菌群多样性是治疗异基因造血干细胞移植后 GI-GvHD 的关键,越来越多的证据表明粪菌移植能够重建肠道微生物多样性,在激素耐药 GI-GvHD 的治疗中取得良好疗效,有望成为治疗移植后 GI-GvHD 更为有效的新方法。

营养风险筛查与造血干细胞移植预后评估的关系分析

郝子怡*、岳梦园、林国强、司叶俊、张兴霞、卞梅茹、杨萧天、张彦明
徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的:探讨不同营养风险筛查方法与患者造血干细胞移植术后并发症及预后的关系,以寻找预测其临床结局较佳的营养评估方法,为早期识别可能存在的营养问题和制定临床干预措施提供实证依据。

方法:回顾性分析淮安市第二人民医院 2015 年 1 月至 2020 年 12 月行异基因造血干细胞移植的 107 例患者临床资料,收集患者初诊入院 48 小时内的血红蛋白(g/L)、中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)、淋巴细胞绝对值($\times 10^9/L$)、单核细胞绝对值($\times 10^9/L$)、血清白蛋白(g/L)、总胆固醇(mmol/L)。按照 NRS 2002、PNI、NPS、CONUT、SII 评分五种营养不良筛查方法分别将患者分为暴露组(存在营养不良风险或营养不良)和对照组(无营养不良风险或无营养不良),分别比较各组患者的临床病理特征、造血干细胞植入、移植后并发症、生存及复发等情况。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素、多因素生存分析;Kaplan-Meier 法分析患者总生存(OS)及无疾病进展生存期(PFS)情况,并进行 log-rank 检验。

结果:107 例患者中位随访时间 472 天(13-1625d),1 年总生存率(OS)率 74%,1 年无进展生存率 71.2%。COUNT 评分、NPS 评分是总生存时间的影响因素;单因素分析显示年龄、急性移植物抗宿主病、巨细胞病毒感染、EB 病毒感染、NRS 2002、PNI、NPS 评分及 COUNT 评分是影响 allo-HSCT 患者 OS 时间的危险因素;多因素分析显示,年龄、急性移植物抗宿主病、COUNT 评分是影响 allo-HSCT 患者 OS 时间的独立不良影响因素。

讨论:既往大多数学者认为,由于疾病因素和移植的高强度治疗,使得营养不良在造血干细胞移植患者中成为一个显著的问题。而营养不良又与移植患者较差的预后及生存质量密切相关。目前常用的营养风险评估方法均需要复杂的资料采集过程,包括体重变化、食物摄入、症状以及功能方面的内容,且易受主观因素的干扰。因此,探究一种实施相对简便且能够有效预测造血干细胞移植患者预后和并发症风险的营养筛查方法,对实施合理的营养干预方案、提高患者的生存质量具有重要意义。

急性肾损伤显著缩短外周血单倍体造血干细胞移植的生存期

朱晗*、刘燕平、段孜文、张晓、李芳、李建勇、缪扣荣

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:外周血单倍体造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)在血液系统疾病的治疗中发挥着重要作用,并取得了令人满意的生存率。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是影响异基因造血干细胞移植后患者生存的常见并发症之一。明确 AKI 的危险因素,对高危患者尽早采取措施预防 AKI 对降低 AKI 的发生率及提高移植后患者的生存率有着极其重要的意义。

方法:回顾性分析 2013 年 2 月 - 2020 年 12 月在江苏省人民医院行外周血 haplo-HSCT 的 151 例患者。研究接受 haplo-HSCT 的患者中 AKI 的发生率及其对移植后生存的影响,并分析 AKI 的危险因素。在本研究中,AKI 的定义采用改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)标准,AKI 的累积发生率使用竞争风险模型计算。

结果:整组患者的中位生存期为 15 个月,2 年总生存期(OS)和无病生存期(DFS)分别为 45.6% 和 43.2%。在单因素分析中,性别、AKI 和基线肌酐水平与 OS 和 DFS 显著相关。多因素分析显示 AKI 是影响 haplo-HSCT 后 OS 和 DFS 的最主要因素(HR 3.09, 95%CI 1.95-4.89, $P < 0.001$; HR 1.70, 95%CI 1.08-2.69, $P = 0.022$)。在移植后 100 天内,共 63 例患者发生了 AKI,其中 AKI 1 期 26 例(41.3%),AKI 2 期 18 例(28.6%),AKI 3 期 19 例(30.2%),100 天内 AKI 的累积发生率为 41.7%。与非 AKI 组患者相比,AKI 组患者的移植后死亡率显著升高(HR 3.09, 95%CI:1.95-4.89, $P < 0.001$)。AKI 组和非 AKI 组 2 年 OS 和 DFS 分别为 23.6%比 61.6%和 23.3%比 57.1%。

AKI组 NRM 高于非 AKI 组, AKI 组与非 AKI 组 2 年 NRM 分别为 66.9% 和 22.6% ($P=0.000$), 而 2 组间的累积复发率无显著差异。单因素分析模型显示, 基线肌酐水平和性别是发生 AKI 的独立危险因素。男性患者发生 AKI 的风险显著高于女性, 两者间 AKI 累积发生率为 52.5% 比 29.6% ($P=0.004$)。AKI 组患者预处理前的基线肌酐水平明显高于非 AKI 组患者[中位数(范围)58.6(32.7-102) $\mu\text{mol/L}$ 比 49.7(27.5-83.7) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.002$]。基线肌酐水平 $>58.7 \mu\text{mol/L}$ 为预测 AKI 发生的最佳值。在亚组分析中, 男性患者基线肌酐水平较高, 男性患者的基线肌酐水平是 AKI 的独立预测因子 ($P=0.024$), 而 AKI 组和非 AKI 组的基线肌酐水平在女性患者之间无显著性差异 ($P=1.00$)。

讨论: AKI 是外周血单倍造血干细胞移植的常见并发症之一, 严重影响移植后的生存。基线肌酐是发生 AKI 的独立危险因素。基线肌酐 $\geq 58.7 \mu\text{mol/L}$ 的患者发生 AKI 的风险较高。

供受者 MDR1 基因多态性与异基因造血干细胞移植后临床结局及预后生存的关联性研究

朱晗*、段孜文、张晓、李芳、刘燕平、李建勇、缪扣荣

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 探讨异基因造血干细胞移植供受者多药耐药基因(Multidrug resistance gene 1, MDR1) C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点基因型多态性、以及供受者 MDR1 C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点基因型相合与否对移植后患者临床结局、预后生存的影响。

方法: 收集 100 例于 2018 年 3 月至 2021 年 10 月在南京医科大学第一附属医院接受异基因造血干细胞移植的患者预处理前及相应供者的外周血标本, 采用 DNA 基因测序的方法检测 MDR1 C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点的基因型。结合临床资料, 利用卡方检验、非参数检验、Cox 回归等统计学方法分析比较移植供受者 MDR1 C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点基因型多态性、以及供受者 MDR1 C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点基因型相合与否对移植后患者临床结局、预后生存的影响。

结果: 供者和受者 MDR1 C1236T、G2677T/A 及 C3435T 位点的等位基因频率及基因型频率相仿, 未见统计学差异。受者 MDR1 C3435T 位点 TT 基因型组患者的中位体重指数更高(TT 比 CT 比 CC, 24.5 比 22.5 比 22.1, $p=0.018$); 供者 C1236T 位点为 TT 基因型组的患者更易出现移植后血小板减少(TT 比 CT 比 CC, 42.5% 比 37.5% 比 20%, $p=0.039$)。供受者 MDR1 C1236T 位点不相合组出现出血性膀胱炎的患者比例更高($p=0.023$); 供受者 MDR1 G2677T/A 位点基因型不相合组出现 EB 病毒感染的患者比例更高($p=0.007$), 而相合组出现巨核系未植入的患者比例更高($p=0.023$), 非复发死亡人数更多($p=0.009$)。供受者 G2677T/A 基因型相合($HR=2.99$, 95% $CI=1.084-8.243$, $p=0.034$)、造血干细胞合并症指数 ≥ 1 分($HR=3.366$, 95% $CI=1.039-10.9$, $p=0.043$)以及移植后血小板减少($HR=4.358$, 95% $CI=1.445-13.14$, $p=0.009$)均是影响移植后患者生存的独立危险因素。单因素分析结果表明, 供受者 G2677T/A 基因型相合组非复发死亡率高($HR=4.419$, 95% $CI=1.445-13.514$, $p=0.009$), 但多因素分析仅发现患者造血干细胞合并症指数 ≥ 1 分组($HR=4.918$, 95% $CI=1.299-18.619$, $p=0.019$)是影响移植后患者非复发死亡的独立危险因素。在接受异基因造血干细胞移植的 100 例患者中, 供受者 G2677T/A 基因型相合组较不相合组(54.9% 比 78.6%, $p=0.012$)、移植后合并急性肾损伤组较无急性肾损伤组(52.6% 比 85.9%, $p=0.001$)、合并移植后血小板减少组较无移植后血小板减少组(54.2% 比 83.1%, $p=0.001$)以及原

发疾病复发组较非复发组(37.2%比81.9%, $p=0.011$)的预后差。

讨论:供者 1236TT 基因型组更易出现移植后血小板减少,供受者 MDR1 C1236T 位点不相合组更易并发出血性膀胱炎。供受者 G2677T/A 基因型相合、造血干细胞合并症指数 ≥ 1 分及移植后血小板减少均是影响移植后患者生存的独立危险因素。供受者 MDR1 G2677T/A 位点基因型相合的患者更易发生巨核系植入失败,其非复发死亡率更高,但仅造血干细胞合并症指数 ≥ 1 分是影响移植后患者非复发死亡的独立危险因素。在移植后患者中,供受者 G2677T/A 基因型相合组、移植后合并急性肾损伤组、合并移植后血小板减少组、以及原发疾病复发组的总体预后较差。

1 例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理

胡文静*

淮安市第二人民医院(淮安仁慈医院)

总结了1例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理体会。护理要点:全面评估患者既往史及皮损进展;联合肛肠外科制定个性化肛周护理方案;制定合理的饮食方案;给予患者保护性隔离,预防感染;减轻疼痛,增加患者舒适度。患者予移植后+22天顺利出仓,肛周皮损愈合良好,患者表示满意。

1 例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理体会

胡文静*

淮安市第二人民医院(淮安仁慈医院)

总结了1例肛瘘术后患者行异基因造血干细胞移植的护理体会。护理要点:全面评估患者既往史及皮损进展;联合肛肠外科制定个性化肛周护理方案;制定合理的饮食方案;给予患者保护性隔离,预防感染;减轻疼痛,增加患者舒适度。患者予移植后+22天顺利出仓,肛周皮损愈合良好,患者表示满意。

7 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤行自体造血干细胞移植桥接 CAR-T 细胞治疗的护理

鲍增卫*、卫峰、沈薇、朱霞明

苏州大学附属第一医院

目的:分析总结7例弥漫大B细胞淋巴瘤行自体造血干细胞移植桥接CAR-T细胞治疗的护理经验,为临床护理提供参考。

方法:观察并收集我科2021年7月—2022年2月经阿扎胞苷+BEAM预处理后行自体造血干细胞移植+2天桥接CAR-T细胞治疗,输注靶点为CD19+CD22的7例弥漫大B细胞淋巴瘤患者

的护理资料,回顾性分析并总结护理重点和难点。

结果:7例患者经治疗和护理后全部好转出院,平均住院日30天。过程中发生急性CRS的患者2例。其中2例分别在回输自体造血干细胞移植+6天,+2天出现发热,经区分为CRS引起的发热,无患者出现神经精神症状,ICANS评分均大于7分。2例分别在自体造血干细胞移植预处理-4天,自体造血干细胞移植+2天均出现腹泻经对症处理后好转。1例在自体造血干细胞移植预处理+4天出现低氧血症经持续吸氧后于自体造血干细胞移植+10天好转。7例在自体造血干细胞移植期间均出现了程度不同的口腔黏膜炎,经对症处理后愈合。

讨论:自体造血干细胞移植桥接CAR-T细胞治疗弥漫大B细胞淋巴瘤与单纯自体造血干细胞移植相比,前者造血重建的时间延长,双重不良反应延续,尤其是消化道黏膜炎持续时间长,症状较重,期间对患者口腔、食道、肛周观察护理尤为重要。此外,CAR-T细胞回输后患者存在神经毒性症状发生的可能,对患者神志的观察及预见性护理能有效预防跌倒、外伤等护理安全事件的发生。自体造血干细胞移植患者本身存在严重的不良反应,此时再叠加上CAR-T细胞输注后的各种并发症,以及净化仓内住院时间的延长、治疗费用增加,对患者而言,其自我感受负担较大,护理过程中应加强观察,及时进行心理疏导,争取获得家庭、社会支持系统的帮助。对护士来说,由于该项技术较新,护士输注时心理压力较大,因此,应定期在科内对护士开展相关培训。我科在护理过程中经分析总结后,修改并制定了CAR-T细胞输注护理流程及观察要点、CAR-T细胞治疗病情观察护理表,能有效减缓护士在输注CAR-T细胞时的心理压力。

小剂量 TBI 联合克拉屈滨、白消安、阿糖胞苷、ATG 预处理 方案治疗成人髓系恶性肿瘤疗效分析

郭嫣婷*、董伟民、林艳、李枫、曹阳、贺白、谢晓宝、顾伟英
常州市第一人民医院

目的:探讨小剂量TBI联合克拉屈滨、白消安、阿糖胞苷、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)方案预处理在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗成人髓系恶性肿瘤的疗效及安全性。

方法:回顾性分析2019年04月至2021年7月间在常州市第一人民医院使用小剂量TBI联合克拉屈滨、白消安、阿糖胞苷、ATG预处理方案进行异基因造血干细胞移植的17例成人髓系恶性肿瘤患者临床资料。预处理方案:TBI 3Gy -7d,克拉屈滨 5mg/m²/d -6d~-2d,白消安 3.2mg/kg/d -6d~-4d,阿糖胞苷 2g/m²/d -6d~-2d,ATG 总量 10mg/kg(单倍体)或总量 6-8mg/kg(无关供者)或总量 5-6mg/kg(同胞全相合) -4~-1d。对于单倍体及HLA9/10相合无关供者移植回输造血干细胞当日输注脐血库脐血。环孢素联合吗替麦考酚酯及短程甲氨蝶呤预防移植抗宿主病。

结果:17例患者中,男性8例,女性9例,中位年龄42岁(21-55岁)。同胞全相合移植1例,单倍体移植8例,无关供者移植8例。13例患者为急性髓系白血病(AML),3例为骨髓增生异常综合征(MDS),1例为慢性髓系白血病(CML)进展期。13例AML患者中,根据ELN 2017细胞遗传学危险分层3例高危;7例中危,其中1例初诊时高白细胞($>100 \times 10^9/L$),2例伴DNMT3A突变;3例低危,其中2例为CBF β -MYH11伴c-KIT突变,另1例标准IA诱导2方案未达CR。3例MDS患者均IPSS-R评分高危或极高危。移植前化疗中位疗程3个(0~5个)。回输单个核细胞中位数为 $8.46 \times 10^8/kg$,CD34细胞 $10.25 \times 10^6/kg$ 。16例患者获得造血重建,1例患者血小板植入失败。16例重建患者粒系重建中位时间为12d(10~14d),巨核系重建中位时间为13d(10~27d)。所有患者均发生黏膜炎,经过抗感染、输白蛋白等对症支持治疗后均好转。所有重建患者中,4例发生出血性膀胱

炎,9例发生CMV血症,4例发生EBV血症,3例发生肺炎,5例患者发生I~II度aGVHD。8例患者发生慢性局限性GVHD。截至随访2022年3月15日,中位随访16.2月(2.7~47.2月),无复发患者,1~3年OS均为86.8%,中位OS未达到。2例患者死亡,1例为血小板植入失败患者,该患者移植过程中出现渗漏综合征、IV度aGVHD(4级肠道GVHD,4级肝脏GVHD,1级皮肤GVHD)、肺炎、CMV血症、EBV血症、急性左心衰;另1例患者单倍体移植半年后出现CMV综合征、间质性肺炎、呼吸衰竭。

结论:小剂量TBI联合克拉屈滨、白消安、阿糖胞苷、ATG预处理方案治疗成人髓系恶性肿瘤安全有效,但需注意移植后病毒激活、感染等并发症。

PD-1 单抗联合阿扎胞苷治疗 AML 移植后髓外 复发 1 例伴文献复习

王杪*、卞梅茹、林国强、张兴霞、四叶俊、万艳、张兵、杨萧天、赵广胜、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:探讨PD-1单抗联合阿扎胞苷治疗1例急性髓系白血病(AML)单倍型造血干细胞移植后髓外复发的疗效及安全性。

方法:报告1例AML患者,单倍型造血干细胞移植后出现早期髓外复发,采用PD-1单抗联合阿扎胞苷治疗的疗效以及不良反应。

结果:患者女性,49岁,2020年7月诊断急性髓系白血病(AML-M5),伴KMT2A-MLLT10(MLL-AF10)融合基因,行地西他滨+HAAG方案诱导化疗后缓解,后巩固化疗2周期,其后出现全身多部位皮下肿物,行颈部包块活检术,病理示粒细胞肉瘤,同期骨髓原始细胞占7.5%,诊断急性白血病复发(髓内及髓外),行大剂量阿糖胞苷联合脂质体阿霉素、依托泊苷方案再诱导化疗,复查骨髓形态缓解,体表包块缩小,同方案巩固化疗后于2021年4月桥接行异基因造血干细胞移植术,采用含全身照射治疗(TBI)的清髓性预处理方案,植入顺利。移植后复查骨髓提示分子学缓解,+3月行阿扎胞苷 $32\text{mg}/\text{m}^2$ qd d1-d5维持治疗。+4月患者因背部、腋下包块再次就诊,查血常规:白细胞数 $1\times 10^9/\text{L}$,血红蛋白:84g/L,血小板数: $71\times 10^9/\text{L}$,骨髓MLL-AF10融合基因定量0,STR:99%。背部包块病理:CD117(+),CD68(+),CD43(+),MPO(+/-);MLL重排(FISH):阳性,提示髓外复发。征得患方同意后行阿扎胞苷 $75\text{mg}/\text{m}^2$ qd d1-d7,替雷利珠单抗200mg d8方案治疗。替雷利珠单抗用药后第二天开始出现反复高热,持续约2周。观察患者体表包块逐渐缩小,最终消失。治疗结束9天患者出现双下肢肌肉、关节酸胀、麻木伴乏力,症状进行性加重。期间患者情绪消极,拒绝任何检查,并于治疗结束后12天自动出院。1周后患者院外复查血小板、血红蛋白回升至正常,但下肢乏力进一步加重,且逐渐出现双上肢乏力、复视、眼睑下垂及饮水呛咳。患者于治疗结束后22天再次返院,经多学科会诊后诊断吉兰巴利综合征。予丙种免疫球蛋白治疗,患者病情快速进展,入院当日晚间出现休克伴呼吸衰竭,行气管插管及机械辅助通气,次日凌晨患者自动出院后死亡。

讨论:文献报道移植后髓外复发(EMR)的发生率低于髓内复发,有研究发现移植前存在髓外病灶(EM)、FAB分型的M4、M5类型白血病、预处理方案不含TBI、移植前未缓解状态以及预后不良的细胞遗传学改变为EMR的危险因素。目前EMR尚无标准化治疗,可采用系统联合局部治疗,新近研究认为免疫治疗(CTLA-4)具有较好的治疗前景。本例患者移植后早期髓外复发,采用替雷利珠单抗联合阿扎胞苷治疗后髓外病灶消失,血象改善,提示治疗有效,但治疗后出现吉兰巴利综合征,为免疫监察点抑制剂导致的神经系统免疫相关不良事件,因患者早期拒绝配合检查及治疗延误救治,最终

导致死亡。

单份非血缘脐血移植治疗老年 CMML1 例

冷加燕*、钱震、于迪、陈元贤、汤文银、何敏、焦丽萍、周艳、钱军
镇江市第一人民医院

目的:探讨单份非血缘脐血移植治疗老年慢性粒单核细胞白血病的安全性和有效性。

方法:63岁女性患者,诊断慢性粒单核细胞白血病,阿扎胞苷联合维奈克拉治疗3个疗程后达缓解状态。后桥接单份非血缘脐血移植。采用BU/CY/Flu(白消安+环磷酰胺+氟达拉滨)预处理,环孢素、骁悉、甲氨蝶呤预防GVHD。

结果:脐血移植后+27天中性粒细胞植活。+38天血小板植活。+28天供体细胞嵌合率97.6%,+60天供体细胞嵌合率99.0%。出现轻度GVHD,予免疫抑制剂治疗后好转。至今已生存3月余,未见复发。

结论:单份非血缘脐血移植治疗老年CMML安全有效。

双份非血缘脐血移植治疗成人重型再生障碍性贫血 1 例

冯媛*
镇江市第一人民医院

目的:探讨双份非血缘脐血移植治疗重型再生障碍性贫血的安全性和有效性。

方法:48岁男性患者,诊断重型再生障碍性贫血。采用Flu/CY(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理,环孢素、骁悉、甲氨蝶呤预防GVHD。

结果:脐血移植后+25天中性粒细胞植活。+44天血小板植活。移植后出现CMV病毒感染,予更昔洛韦治疗已好转。

结论:双份非血缘脐血移植治疗重型再生障碍性贫血安全有效。

14 例 NPM1 基因突变阳性骨髓增生异常综合征患者 异基因造血干细胞移植预后分析

王依*、陈佳、薛胜利、韩悦、唐晓文、仇惠英、吴德沛、王莹
苏州大学附属第一医院

目的:探讨NPM1基因突变阳性骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床特征及预后。

方法:回顾性分析2015年7月至2020年6月在苏州大学附属第一医院接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的14例NPM1基因突变阳性MDS患者的临床资料。

结果:14例患者中,男4例,女10例,中位年龄38(16-54)岁,均隶属MDS伴原始细胞增多型(MDS-EB),其中EB-1患者4例,EB-2患者10例,中位IPSS-R评分5(3.5-7)分。A型突变

11例,D型和H型和罕见型各1例。12例患者伴有其他基因突变,其中FLT3-ITD 4例,RAS 4例, DNMT3A 3例。10例EB-2患者中,7例患者移植前接受了地西他滨联合预激方案,1例接受了FLAG方案诱导治疗,7例患者获得完全缓解(CR),1例获得骨髓完全缓解(mCR)。4例EB-1患者中,1例患者接受了地西他滨联合预激方案诱导,获得CR。3例患者行同胞HLA全相合移植,11例行亲缘单倍体移植。3例患者死亡,其中2例死于移植并发症,1例死于复发。其余患者均获得供体完全植入,并无病生存至今。患者的中位存活时间为42(1-69)个月,3年总生存率为73%。

讨论:NPM1基因突变是急性髓系白血病(AML)常见的分子学异常,也偶见于MDS和MPN。研究显示,NPM1突变阳性的MDS和MPN患者生物学特征与阴性患者明显不同;本研究中,患者骨髓原始细胞比例较高,女性患者多见,主要见于正常核型,这些特点与NPM1突变AML有很大的相似性。本研究中,8例接受地西他滨联合预激方案诱导治疗的患者均获得满意疗效,提示这一相对温和的联合方案可以获得与传统高强度化疗一致的疗效。近期临床研究结果显示,NPM1突变阳性AML患者阿扎胞苷联合维奈克拉治疗后疗效较好,一线治疗患者复合缓解率超过90%。这一新型去化疗方案对于MDS患者,包括NPM1突变阳性患者的疗效及安全性如何,仍有待数据积累。此外,一般认为,NPM1突变阳性AML患者预后相对良好,尤其是不伴高频FLT3-ITD突变的患者。对于这类预后良好型患者,指南推荐缓解后大剂量阿糖胞苷作为巩固治疗,复发后再考虑allo-HSCT。但对于NPM1突变阳性的MDS-EB患者,尤其是不伴有其他高危基因突变的患者,是否有可能通过化疗和(或)自体HSCT获得临床治愈,目前尚无大样本临床数据,需要将来进一步研究。本组患者中,仅有一例患者移植后复发,发生率似低于高危MDS患者allo-HSCT后30%左右的累积复发水平。鉴于CR患者移植耐受性好,移植早期治疗风险相对较低,以及前述的患者临床特征的特殊性,有理由推测,NPM1突变阳性的MDS患者可能从移植前的桥接化疗中获益。

综上所述,NPM1突变阳性MDS-EB患者allo-HSCT前诱导治疗反应高,allo-HSCT后复发率低,有较好的长期疗效,但本研究入组例数少,确切结论尚需大样本的研究进一步论证。

14例急性髓系白血病患者自体造血干细胞移植生存分析

张兵*、卞梅茹、万艳、杨萧天、司叶俊、张兴霞、林国强、赵广圣、孙雨梅、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:观察自体造血干细胞移植治疗14例急性髓系白血病(AML)的疗效及生存分析。

方法:回顾性分析淮安市第二人民医院2007年01月至2021年12月收治的14例急性髓系白血病患者行自体造血干细胞移植的随访情况。

结果:收集14例患者,男性7例,女性7例,移植时中位年龄43.5(19-64)岁。依据遗传学危险程度分层,低危组13例,分别为AML-M2伴t(8;21)(q22;q21)、RUNX1-RUNX1T1共6例,其中初治5例,复发1例;AML-M4伴inv(16),CBF β -MYH11共3例,其中1例伴乳腺髓外病变;AML伴CEBPA双突变2例;AML伴NPM1突变2例;中危组1例,AML伴t(9;11)、MLL-AF9。所有患者经1-2疗程诱导化疗达到CR,后经2-3疗程大剂量阿糖胞苷(2-3g/m² q12h \times 3-4d)巩固化疗。自体造血干细胞移植前MRD阴性。动员方案采用葱环类药物+大剂量阿糖胞苷+重组人粒细胞刺激因子。预处理方案采用清髓改良Bu/Cy方案。随访至2021年12月31日。仅1例患者移植后2月复发死亡,其余13例患者随访移植后1月、2月、3月、6月、1年及以上,均处于CR状态。CR率:92.9%。中位生存时间62.5(2-173)月。有1例患者血小板至今仍未重建,定期门诊随诊,无出血表现。

讨论:自体造血干细胞移植不受供者限制,年龄可以适当放宽,移植相关死亡率低。我院 14 例急性髓系白血病患者行自体造血干细胞移植后,缓解率高,并发症少,获得长期生存,生活质量也得到明显提高。分析原因考虑为患者在自体造血干细胞移植前严格按照大剂量阿糖胞苷巩固化疗 2-3 疗程,移植前 MRD 阴性。与化疗相比,低危组 AML 行自体造血干细胞移植,复发率明显降低,且在中危组 AML 患者中也有改善 OS 趋势。

Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in R/R B-NHL patients with disease progression after CAR-T therapy

Mengya Cong*、Mao Jin、Ying Zhu、Haiwen Huang
The First Affiliated Hospital of Soochow University

BACKGROUND Chimeric antigen receptor(CAR) T-cell therapy is a novel cellular immunotherapy for patients with refractory/relapsed B cell non-Hodgkin's lymphoma(R/R B-NHL). High response rates were observed in adult patients with R/R B-NHL receiving CAR-T19 with ORRs ranging from 50% to 82%. Despite this impressive efficacy, the benefits are often transient, and relapse occurs in 30% - 50% patients who receive CD19 CAR T cells infusion. R/R B-NHL patients with disease progression after CAR-T therapy still have poor prognosis and limited therapeutic options. This retrospective analysis aimed to explore whether receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) could improve the outcomes of R/R B-NHL patients who have disease progression after CAR-T therapy.

METHODS We performed a retrospective analysis of patients with R/R B-NHL who relapsed after CAR-T therapy at the First Affiliated Hospital of Soochow University. From October 2017 to June 2021, we report outcomes of R/R B-NHL patients with disease progression after CAR-T cell treatment, then receiving allo-HSCT. In our analysis, 11 patients' clinical data were collected and a total of 2 patients were not eligible for the analysis due to the lack of efficiency evaluation of allo-HSCT. All patients were diagnosed based on histopathologic examinations and the clinical stages were defined according to the Ann Arbor clinical staging. The overall survival(OS), progression-free survival(PFS) and no-relapse mortality were analyzed.

RESULTS Among 9 patients, 4 were males and 5 females, with a median age of 44(27-52) years. 5 patients were diagnosed refractory/relapsed diffuse large B cell lymphoma, 1 patient was Burkitt lymphoma, 1 was B lymphoblastic lymphoma, 1 was transformed DLBCL and 1 was gray zone lymphoma. 8/9 donors were haploidentical family member, 1/9 donor was identical sibling. The median time from CAR-T treatment to transplantation was 2.3(1.0-12.3) months. 9/9 patients obtained complete engraftment. The median time of neutrophil implantation was 12(11-19) days, and 13(9-20) days of platelet implantation. The median follow-up was 7.9(3.4-48.6) months. 4/9 patients received CR and 1/9 patient received PR during the follow up. The objective response rate(ORR) was 55.6%. The six-months overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) were 66.7% and 33.3%, respectively. 1 case experienced acute graft-versus-host disease(aGVHD) grade II, 1 case with aGVHD grade III. Among 5 survivals, localized chronic

GVHD occurred in 1 patient. During the follow up, four patients have died and the causes were disease relapses and progressions(2 patients), acute renal failure(1 patient), severe pulmonary infection(1 patient). No-relapse mortality was 22.2%.

DISCUSSION CAR-T therapy is a promising new treatment option for patients with multiply relapsed and refractory(R/R) B cell non-Hodgkin's lymphoma. Patients with chemorefractory DLBCL treated with conventional therapies have a CR rate of 7%, a median OS of 6 months, and 1-year OS rate of 28%, as illustrated by the retrospective SCHOLAR-1 study. The three CAR-T pivotal trials recruited heavily pre-treated patients, the majority of whom were chemorefractory (76% in ZUMA-1, 55% in JULIET, and 67% in TRANSCEND). The overall response rates (ORR) ranged from 52% to 74% with 1-year OS rates of 48% to 59%, demonstrating that CAR-T cell therapies have altered the natural history of chemorefractory DLBCL, in comparison with nonrandomized historical controls. Although CAR T-cell therapy is accompanied by unprecedented rates of initial response, emerging data reveal the existence of resistance mechanisms to CAR T-cell therapy. In DLBCL, approximately 60% of patients are expected to progress or relapse after CAR T-cell therapy, with most events occurring within the first 3-6 months, thus representing a new unmet need in the treatment of this disease.

Currently there is no standard of care treatment options for LBCL patients post CAR-T failure. Data from the US CART Consortium included 136 CAR-T failures that received checkpoint inhibitor based, lenalidomide based, chemotherapy, and radiation with an ORR of 40%, 19%, 18%, and 30%, respectively. The overall median PFS with each treatment category was very short (48 - 88 days). Thus, there is interest in understanding the role of newly approved agents/regimens for LBCL. FDA-approved therapies for R/R LBCL which can be employed after CAR-T failure include pola-BR, tafa-len, and selinexor, which are not available in China. Thus, to those who achieve a type of response post CAR-T failure, a consolidation with allo-HCT may be considered.

In this study, we analyzed the data of nine R/R B-NHL patients who had received allo-HSCT after CAR-T failure retrospectively. CRS occurred in 9/9 patients(100%) during CAR-T therapy, including 7/9(77.8%) patients assessed as grade 1 or 2 and 2/9(22.2%) as grade 3. All patients had received allo-HSCT post CAR-T failure. The median time from CAR-T treatment to transplantation was 2.3(1.0-12.3) months. 9/9 patients obtained complete engraftment. 4/9 patients received CR and 1/9 patient received PR during the follow up. The ORR was 55.6%. The six-months OS and PFS were 66.7% and 33.3%, respectively. The adverse events associated with pretreatment are mainly gastrointestinal reactions such as vomiting and mild diarrhea. There were no graft failures, and no episodes of grade 4 acute graftversus-host disease(GVHD); only 2/9 (22.2%) of patients had grade 2 to 3 GVHD, and 1/9(11.1%) had localized chronic GVHD. The non-relapse mortality rate was 22.2%.

In summary, the case data of this group show that allo-HSCT in R/R B-NHL patients with disease progression after CAR-T therapy has a good efficacy. Pretreatment tolerable, related adverse events, transplant-related risks and post-transplant related complications are acceptable.

血浆置换联合利妥昔单抗治疗 DSA 阳性单倍型造血干细胞移植受者的疗效与安全性

司叶俊*、卞梅茹、杨萧天、张兵、张兴霞、林国强、赵广圣、王力、黄赛兰、王秒、张彦明

淮安市第二人民医院

目的:血浆置换联合利妥昔单抗治疗供者特异性抗体(donor-specific antibodies, DSA)阳性单倍型造血干细胞移植受者的有效性与安全性。

方法:采用免疫磁珠液相芯片技术,对2018年01月至2021年12月我院 DSA 阳性单倍型造血干细胞移植受者进行 HLA 抗体及 DSA 的检测,DSA 阳性患者,进行血浆置换联合利妥昔单抗治疗,探索针对 DSA 的处理方法的有效性和安全性。

结果:共检测了80例拟行单倍型造血干细胞移植患者的 HLA 抗体,15例(17.4%)在移植前检出群体反应性抗体(PRA)阳性,其中 DSA 阳性9例(11.25%),非供者特异性抗体(non-DSA)阳性6例。9例 DSA 阳性的患者,移植前2周进行3次血浆置换,同时联合应用1次利妥昔单抗 375 mg/m²,以清除预存 HLA 抗体并抑制 B 细胞产生新的抗体,结果发现9例患者经过上述处理后 DSA 明显降低或转为阴性,供者细胞顺利植入,造血功能完全重建。

讨论:DSA 是导致单倍体相合造血干细胞植入失败或造血功能重建不良的关键因素,移植前应进行常规检查。DSA 阳性患者应根据抗体 MFI 进行重新供者选择或 DSA 抗体的清除。血浆置换可以迅速清除预存的 DSA,利妥昔单抗可抑制 B 细胞产生新的抗体,二者联合应用显著提高了 DSA 的清除率,可促进造血干细胞的植入和造血重建。

异基因外周血干细胞移植后难治性巨细胞病毒再激活的危险因素及预后

朱晗*、段孜文、张晓、李芳、刘燕平、李建勇、缪扣荣

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后难治性巨细胞病毒再激活(Refractory cytomegalovirus reactivation, RCR)是移植后常见且相对严重的并发症,与移植后患者的不良预后相关。目前关于移植后巨细胞病毒再激活患者中 RCR 的危险因素和预后生存的研究仍然有限。因此本研究拟探讨影响 allo-HSCT 后 RCR 的危险因素及预后生存。

方法:回顾性分析2013年1月至2020年12月在江苏省人民医院接受 allo-HSCT 的163例巨细胞病毒再激活患者。

结果:在移植后巨细胞病毒再激活患者的群体中,RCR 的发生率为26.4%。统计学分析显示最高巨细胞病毒血症 $>1 \times 10^4$ copies/ml(HR 16.895, 95%CI 3.394-84.109, $p=0.001$),第90天血小板计数低于 $87.3 \times 10^9/L$ (HR 0.381, 95%CI 0.154-0.945, $p=0.037$)以及预处理方案中含有 ATG(HR 3.994, 95%CI 1.089-14.524, $p=0.036$)均是影响 RCR 的独立危险因素。关于移植后巨细胞病毒再激活患者的预后分析,研究结果显示 RCR 患者的非复发死亡(NRM)风险较高(39.5%)

vs 22.5%, $p=0.045$),同时除血小板植入失败(HR 0.122, 95%CI 0.047-0.316, $p<0.001$)、患者年龄(HR 2.594, 95%CI 1.334-5.045, $p=0.005$)及移植后是否合并急性移植物抗宿主病(HR 1.906, 95%CI 1.005-3.617, $p=0.048$)以外,RCR(HR 2.216, 95%CI 1.137-4.317, $p=0.019$)是影响 NRM 的独立危险因素。RCR 患者与非 RCR 患者相比,两者总生存期(OS)(50.7% vs 55.6%, $p=0.281$)和无复发生存期(RFS)(43.6% vs 52.0%, $p=0.179$)相仿,但 RCR 患者移植后 5 月的 OS($p=0.024$)及 RFS($p=0.051$)较非 RCR 患者低且具有统计学差异。亚组分析结果显示,在移植物单个核细胞(MNCs) $\leq 9.31 \times 10^8/\text{kg}$ (HR 2.794, 95%CI 1.388-5.626, $p=0.004$)以及男性(HR 2.119, 95%CI 1.056-4.253, $p=0.035$)患者群体中,合并 RCR 的患者 OS 较低。此外,本研究发现在移植后巨细胞病毒再激活的患者群体中,合并出血性膀胱炎(40.9% vs 64.5%, $p=0.028$)和出现病毒血症 $>1 \times 10^5$ copies/ml(43.4% vs 58.4%, $p=0.033$)的患者与较差的 OS 相关。

讨论:在移植后巨细胞病毒再激活患者群体中,较高的病毒载量、血小板减少和预处理方案中使用 ATG 等因素均会增加 RCR 的发生率。RCR 患者的非复发风险较高,且移植后 5 月的 OS 和 RFS 较低。因此,及时识别具有 RCR 高危因素的巨细胞病毒再激活患者,采用积极有效的治疗措施,如更昔洛韦/缬更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦、巨细胞病毒特异性免疫球蛋白等对改善移植后患者的预后至关重要。

异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎 综合征临床及预后分析

黄一虹*、赵青、李春雨、戴文露、李德鹏、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的:探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后闭塞性细支气管炎综合征(BOS)的临床特征及高危因素。

方法:回顾性分析徐州医科大学附属医院 2013 年 1 月至 2018 年 1 月行 allo-HSCT 并且生存期 >100 d 的 213 例患者的临床资料。根据诊断标准分为 BOS 组和非 BOS 组,总结 BOS 患者的临床表现、血清学指标、肺功能、影像学、高危因素、预测因素及预后等方面的特征。

结果:213 例患者中 17 例(7.9%)诊断为 BOS,中位发病时间为 222(131~782)d,中位生存时间为 207(13~787)d,总体存活率 35.2%。发病时血中 CD4+T 细胞明显下降($P=0.011$),CD8+T 细胞显著上升($P<0.001$),CD4/CD8 比值明显下降($P=0.007$)。肺功能参数第 1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC)较移植前明显下降($P<0.05$)。BOS 组影像学上较非 BOS 组更常见磨玻璃样改变和支气管充气征($P<0.05$)。单因素分析显示:CMV 感染($P=0.054$)、出血性膀胱炎(HC)($P=0.014$)、EB 病毒高定量($P=0.029$)、肺间质性改变($P=0.045$)、Score2 肝脏慢性移植物抗宿主病(cGVHD)($P<0.001$)、Score3 肝 cGVHD($P<0.001$)、口腔 GVHD($P=0.086$)及 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GGT)4 级($P=0.005$)提示与 BOS 的发生有较密切关系。多因素分析显示 HC($P=0.017$, HR=5.332, 1.354~21.002)、Score 2 肝 cGVHD($P=0.020$, HR=6.662, 1.341~33.093)、Score 3 肝 cGVHD($P=0.016$, HR=8.676, 1.496~50.313)和 γ -GGT $>158\text{U/L}$ ($P=0.034$, OR=6.349, 1.149~35.088)是影响 BOS 发生的独立危险因素。HC+肝 cGVHD Score 2~3 联合 γ -GGT($>158\text{U/L}$)的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.87(0.76~0.98, $P<0.001$)。

结论:BOS 是 allo-HSCT 晚期的一种严重并发症,呈进展性,治疗效果差,预后不良。HC、肝 cGVHD Score 2~3 和 γ -GGT($>158\text{U/L}$)是移植后 BOS 发生的独立危险因素。3 个指标联合可以

较好地预测 BOS 的发生,早期识别 BOS 高危患者。

Belinostat 调节的树突状细胞对小鼠 GVHD 和 GVL 作用的研究

黄一虹*、高艳林、王凤霞、贾文华、李德鹏、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的:研究 Belinostat 调节的树突状细胞(DC)对白血病异基因骨髓移植(allo-BMT)小鼠移植物抗宿主病(GVHD)和移植物抗白血病(GVL)的作用。

方法:以雄性 C57BL/6(H-2Kb)小鼠为供鼠,雄性 BALB/c(H-2Kd)小鼠为受鼠,建立小鼠白血病骨髓移植模型。实验随机分为 allo-BMT 联合脾细胞+SHI-1 单核白血病细胞输注组(allo-BMT 组)、allo-BMT 联合脾细胞+SHI-1 细胞输注并注射 imDC 组(imDC 组)、allo-BMT 联合脾细胞+SHI-1 细胞输注并注射 Belinostat 调节的 imDC 组(Belinostat-imDC 组)、allo-BMT 联合脾细胞+SHI-1 细胞输注及腹腔注射 Belinostat 组(Belinostat 组)和单纯照射组(TBI 组)。动态观察移植后各时间点(7 d、14 d、21 d、28 d、35d)各组小鼠体重变化,生存期,急性 GVHD 发生情况,白细胞计数,嵌合率检测,血浆中 IFN- γ 、IL-4 水平,以及 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞比例。RT-PCR 检测移植后小鼠肝脏组织中 MLL/AF6 融合基因的表达。

结果:① 在移植后第 3d,各组小鼠体重即出现下降,第 18d,imDC 组与 Belinostat-imDC 组小鼠体重有所回升,第 21~32d,Belinostat-imDC 组体重变化率与 allo-BMT 组相比, $P<0.05$ 。② 移植后 21 d 各实验组外周血白细胞计数均大于 $1\times 10^9/L$,但 allo-BMT 组小鼠白细胞恢复较慢。第 21d 开始,imDC 组、Belinostat-imDC 组和 Belinostat 组白细胞数目相对稳定,而 allo-BMT 组小鼠白细胞异常升高。③ 嵌合体的检测:骨髓移植+21 d,各组受鼠骨髓细胞经 FCM 检测嵌合体,H-2Kb 阳性细胞接近 100%,提示骨髓植入成功。④ 移植后 15 d、33d,Belinostat-imDC 组 GVHD 临床评分明显低于 allo-BMT 组($P<0.01$)。⑤ Belinostat-imDC 组小鼠+9d 开始死亡,+60 d 有 10%的小鼠存活,中位生存期 42 d,较 allo-BMT 组、imDC 组、Belinostat 组生存延长($P<0.05$)。⑥ 移植后第 21d Belinostat-imDC 组受鼠血浆中 IFN- γ 浓度低于 allo-BMT 组($P<0.05$)。移植后第 14d,imDC 组血浆中 IL-4 浓度为 (166.71 ± 61.47) 明显高于 allo-BMT 组 (62.02 ± 23.24) , $P<0.05$ 。⑦ imDC 组较 allo-BMT 组(第 14d),Belinostat-imDC 组小鼠与 allo-BMT 组(第 28d)相比,Th1 细胞数目少($P<0.05$)。第 21d,imDC 组小鼠 Th 2 细胞比例为 $(8.43\pm 7.2)\%$ 、Belinostat-imDC 组为 (18.48 ± 5.20) ,均高于 allo-BMT 组 $(6.66\pm 2.49)\%$ ($P<0.05$)。⑧ 第 28d,Belinostat-imDC 组 Th17 细胞比例为 $(8.08\pm 2.72)\%$,高于 allo-BMT 组 $(4.16\pm 1.54)\%$ ($P<0.05$)。⑨ 移植后 7 d、14 d、21d,Belinostat-imDC 组淋巴结中 Treg 细胞明显高于 allo-BMT 组($P<0.001$)。⑩ 融合基因的检测:取各移植组小鼠肝脏组织检测其融合基因,allo-BMT 组与 Belinostat 组于 21d 检测出 MLL/AF6。

结论:输注 Belinostat 调节的 imDC 在一定程度上减轻早期 GVHD 的发生同时保留 GVL 效应。

Features of Epstein—Barr virus and cytomegalovirus reactivation in acute leukemia patients after haplo—HCT with myeloablative ATG—containing conditioning regimen

Yuhua Ru*、Jinjin Zhu、Tiemei Song、Yiyang Ding、Ziling Zhu、Yi Fan、Yang Xu、Aining Sun、
Huiying Qiu、Zhengming Jin、Xiaowen Tang、Yue Han、Chengcheng Fu、Suning Chen、
Xiao Ma、Feng Chen、Jia Chen、Depei Wu
the First Affiliated Hospital of Soochow University

Objective: Hematopoietic cell transplantation (HCT) is potentially curative for acute leukemia patients, and haploidentical donor HCT (haplo—HCT) has become the preferred option for patients without an available HLA—matched donor. However, there are considerable concerns on viral reactivations and related mortalities due to the use of both haploidentical donor and antithymocyte globulin (ATG) for T—cell depletion *in vivo*. Epstein—Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) are most common viruses post—HCT, but limited data have been reported in the setting of haplo—HCT. On account of the ambiguous results of limited researches focusing on the co—reactivation of EBV and CMV after haplo—HCT, here we conducted a retrospective analysis to preliminarily describe the features of co—reactivation of EBV and CMV in a group of acute leukemia patients undergoing haplo—HCT.

Methods: We conducted a retrospective study to consecutively enroll acute leukemia patients who received haplo—HCT with myeloablative conditioning regimen employing ATG in our center. Patient inclusion criteria were as follows: (i) patients who underwent haplo—HCT in our center from July 2014 to July 2017; (ii) patients who were diagnosed as acute leukemia (except acute promyelocytic leukemia); (iii) patients who received regular EBV and CMV management according to the institutional protocol. EBV and CMV reactivation were regularly monitored according to an institutional protocol.

Results: Totally 602 patients were recruited including 331 with acute myeloid leukemia (AML) and 271 with acute lymphoblastic leukemia (ALL). One—year cumulative incidences of EBV reactivation ($22.9\% \pm 2.4\%$ vs $27.4\% \pm 2.8\%$, $P=0.169$) and CMV reactivation ($24.7\% \pm 2.4\%$ vs $29.4\% \pm 2.8\%$, $P=0.190$) were comparable between AML and ALL patients. Intriguingly, EBV reactivation and CMV reactivation were independent risk factors for each other in both AML and ALL groups. In AML group, male gender of recipients ($HR=1.275$, $95\%CI [1.001 - 1.624]$, $P=0.049$) was an independent risk factor for EBV reactivation, and acute graft—versus—host disease (aGVHD) ($HR=1.592$, $95\%CI [1.001 - 2.533]$, $P=0.049$) for CMV reactivation. No additional independent risk factor for viral reactivation were identified in ALL patients. CMV rather than EBV reactivation was related to a trend of worsened treatment—related mortality (TRM) ($15.6\% \pm 0.1\%$ vs $10.2\% \pm 0.0\%$, $P=0.067$) and progression—free survival (PFS) ($60.6\% \pm 4.1\%$ vs $70.3\% \pm 2.3\%$, $P=0.073$), but significant impacts on transplant outcomes were revealed only in subgroup analysis. CMV reactivation resulted in a remarkable inferior 2—year overall survival

al(OS)(64.2% ± 5.7% vs 77.6% ± 3.2%, P=0.038) and PFS(55.0% ± 5.9% vs 71.9% ± 3.4%, P=0.042) in ALL patients. Both AML and ALL patients were respectively divided into four subgroups according to the status of EBV and CMV co- reactivation: EBV-/CMV-, EBV+/CMV-, EBV-/CMV+ and EBV+/CMV+. While in the subgroup EBV+/CMV-, relapse was lower in ALL patients(8.2% ± 0.2% vs 32.4% ± 0.8%, P=0.010) compared to AML patients, which led to a superior 2-year OS(82.0% ± 6.2% vs 60.3% ± 8.8%, P=0.016) and PFS(74.5% ± 7.0% vs 57.5% ± 8.4%, P=0.036). Moreover, late effect on relapse was consistent in patients survived for more than 6 months post-HCT. AML patients in the EBV+/CMV- subgroup still had an increased 2-year CIR when compared to ALL patients(31.8% ± 1.0% vs 12.4% ± 0.4%, P=0.049), contrary to the results in the whole cohort again(8.7% ± 0.0% vs 16.3% ± 0.1%, P=0.048).

Discussion: Allo-HCT is a potentially curative treatment modality for most patients with malignant and non-malignant hematological disorders, and acute leukemia is the main indication. However, not all the patients have an available HLA-matched sibling donor or unrelated donor. Given the feasible accessibility to the donor as well as reliable engraftment and graft-versus-leukemia(GVL) effect, haploidentical donor has become the optimal alternative donor in recent years. The "Beijing protocol" is currently the most popular haplo-HCT conditioning regimen in China which employing ATG for T cell depletion(TCD) in vivo, while both the use of ATG and haploidentical donor will exacerbate the risk of viral reactivation after transplantation. Although management strategies for viral reactivation in immunocompromised patients are well established, EBV and CMV reactivations and subsequent tissue-invasive diseases remain challenging for post-HCT patients. The considerable mortality of EBV and CMV diseases has been little ameliorated in recent years, so it is necessary to learn the prevalence of the viral reactivation which may benefit the improvement of management strategy. We conducted a retrospective study to analyze the features of both EBV and CMV reactivation after haplo-HCT in patients with acute leukemia, since relative data are rarely reported.

A series of impactors for viral reactivation in recipients after allo-HCT have been reported, including haploidentical donor, ATG use, age, and GVHD, etc. Although patients receiving haplo-HCT generally bear a higher risk of viral reactivation, it is meaningful to further define the risk category in this group of patients. In our study, risk analyses were performed in AML and ALL patients respectively because of the apparent differences on biology and induction therapies. We concluded that EBV and CMV reactivation was frequent in acute leukemia patients after haplo-HCT, with possibly distinctive risk factors from HLA-matched donor HCT. There could be a potential interaction between EBV and CMV reactivation, but the impact on transplant outcomes remained complex. Further studies are warranted to validate our findings and to explore underlying mechanisms.

单倍体脐血移植在恶性血液病中的应用： 系统性回顾与 Meta 分析

丁亦扬*、周必琪、杨陵懿、徐杨、陈佳、吴德沛

苏州大学附属第一医院

目的：异基因干细胞移植(allo-SCT)仍是恶性血液病患者唯一有潜在治愈可能的治疗方案。在缺乏 HLA 全相合供体时,替代供体的选择则至关重要。目前主要的替代供体移植包括单倍体供体移植(haploidentical SCT)和脐带血移植(UCBT),但两种方案各有利弊。单倍体脐血移植(haplo-cord SCT),在国内也被称为“双重移植”,是一种同时优化 haploidentical SCT 和 UCBT 短板的新兴方法,被定义为来自亲缘单倍体供体和第三方脐带血的移植物共同输注。根据国内外已发表的报道,haplo-cord SCT 患者拥有较早期的造血系统重建、快速的免疫重建以及令人满意的预后疗效。然而,由于每项研究的样本量较小、移植中心的移植策略并不完全统一,故而缺少大样本数据下 haplo-cord SCT 与其它异基因移植方式横向比较的证据。

方法：我们进行了一项系统性回顾和 Meta 分析,比较了 haplo-cord SCT 与其他 allo-SCT 在恶性血液病中的疗效。我们对 Pubmed、Web of science、Embase 及 Cochrane Library 数据库进行了系统性检索,检索时间截至 2021 年 8 月 21 日。搜索词包括(“haplo”或“third party donor”)和“cord”和“transplant”。主要结局包括总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、复发和非复发死亡率(NRM)。次要结局是造血功能重建和移植物抗宿主病(GVHD)的发生率。疗效定量指标为风险比(HR)和 95%置信区间(95%CI)。应用亚组分析来确定研究之间异质性的来源。所有纳入的所有文献均由 QUIPS(Quality In Prognosis Studies)工具表评估文献质量。

结果：一共纳入了来自 11 项研究的 1492 名患者。总体分析结果显示,haplo-cord SCT 可降低复发(pooled HR=0.66, 95%CI:0.54-0.88, P<0.01)和慢性 GVHD(pooled HR=0.48, 95%CI 0.32-0.72, P<0.01)的风险,以及在 OS(pooled HR=0.87, 95%CI:0.74-1.02, P=0.10)和 PFS(pooled HR=0.89, 95%CI:0.77-1.02, P=0.10)上拥有潜在优势。在亚组分析中,haplo-cord SCT 显示出和 HLA 全相合供体移植相似的疗效;与 UCBT 以及 haploidentical SCT 相比,haplo-cord SCT 的复发风险显著降低(分别为 pooled HR=0.69, 95%CI:0.49-0.97, P=0.03;和 pooled HR=0.54, 95%CI:0.38-0.76, P<0.01),同时 II-IV 级急性 GVHD 的风险也更低(pooled HR=0.33, 95%CI:0.18-0.62, P<0.01;和 pooled HR=0.55, 95%CI:0.31-0.98, P=0.04)。

讨论：我们的研究结果证实了 haplo-cord SCT 作为一种替代供体,其预后与 HLA 全相合移植的疗效相当,且明显地优于 UCBT 以及 haploidentical SCT。还需要多中心随机临床试验来证实我们的结论。

自体移植与单倍体供体移植在急性白血病患者中疗效对比的系统性回顾与 Meta 分析

朱锦锦*、丁亦扬、茹煜华、陈佳、吴德沛

苏州大学附属第一医院

目的:造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)对于大多数急性白血病患者来说仍是唯一具有治愈潜力的治疗方案。其中 HLA 全相合供体(HLA-matched donor)是目前首选的异基因移植供体,但是全球仅有少数人可拥有全相合的移植供体。单倍体供体移植(HLA-haploidentical HSCT, haplo-HSCT)和自体移植(autologous HSCT, ASCT)同为当前广为使用的替代方案。但患者的移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)及治疗相关死亡率(treatment-related mortality, TRM)的风险仍居高不下。ASCT 则正好相反,虽然患者移植后复发率较高,但具有不受供体限制、治疗相关死亡率较低、移植后生活质量较好等显著优势。同为常见的替代供体,目前针对 ASCT 与 haplo-HSCT 的移植后疗效比较的研究较少,且大多为单中心小样本数据,缺少大样本数据下 haplo-HSCT 与 ASCT 横向比较的证据。**方法:**我们进行了一项系统性回顾和 Meta 分析,比较了 haplo-HSCT 与 ASCT 在急性白血病患者中的疗效。我们对 Pubmed、Web of science、Embase 及 Cochrane Library 数据库进行了系统性检索,检索时间截至 2021 年 12 月 20 日。搜索词包括“haplo”和“auto”和“transplant”。主要结局包括总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、复发和非复发死亡率(NRM)。疗效定量指标为比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI)。应用亚组分析来确定研究之间异质性的来源。所有纳入的所有文献均由 QUIPS(Quality In Prognosis Studies)工具表评估文献质量。**结果:**Meta 分析共纳入 7 篇文献,共 1453 例患者,所有的研究均为回顾性研究。总体分析结果显示,ASCT 与 haplo-HSCT 患者移植后 OS(总生存率)相仿,差异无统计学意义(合并后的 OR=1.06, 95%CI:0.67-1.67, P=0.82),急性白血病患者行 haplo-HSCT 后的 PFS(无进展生存率)有更好的趋势,但无统计学意义(合并后的 OR=0.61, 95%CI:0.37-1.01, P=0.06),ASCT 后患者的复发率明显地高于 haplo-HSCT,差异有统计学意义(合并后的 OR=0.37, 95%CI:0.29-0.47, P<0.01),ASCT 患者的 TRM(治疗相关死亡率)明显地高于 haplo-HSCT,差异有统计学意义(合并后的 OR=5.65, 95%CI:3.95-8.07, P<0.01)。

讨论:我们的研究结果证实了 ASCT 的复发率要明显高于 haplo-HSCT,因此在 PFS 上拥有潜在劣势,但随之下降的 TRM,使得二者有相似的 OS。在缺乏 HLA 全相合供体时,ASCT 以及单倍体供体均可作为首选的替代供体。还需要多中心随机临床试验来证实我们的结论。

一例人类白细胞抗原抗体(HLA-Ⅱ)强强阳性患者行异基因造血干细胞移植植入成功的护理

周锡慧*

苏州大学附属第一医院

目的:探讨供者人类白细胞抗原抗体(HLA-Ⅱ)强强阳性对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的影响及清除人类白细胞抗体的护理要点,为人类白细胞抗原抗体(HLA-Ⅱ)阳性患者行造

血干细胞移植提供护理依据。

方法:对该人类白细胞抗原抗体(HLA-Ⅱ)强强阳性行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的血液病患者,在首次未清除人类白细胞抗体的情况下,行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)造血未重建。于二次移植前采取免疫吸附措施并动态监测群体反应抗体滴度水平。分别从两次移植后白细胞、中性粒细胞 2 个方面,采用对照法进行血象重建的评估,并分析该患者免疫吸附中的护理难点。首先免疫吸附前,该患者首次移植失败,粒缺时间长,伴肺部感染,血小板低下,股静脉置管后增加其潜在感染灶伴穿刺点反复渗血;其次免疫吸附耗时长,七至八个小时患者需要保持一个卧位,外加净化仓无家属陪护,其生活护理;另外该患者经历过一次失败的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),面对二次移植的恐惧心理,加之免疫吸附费用昂贵,增加了患者及家属的经济压力。

结果:在首次吸附前后分别进行 HLA 特异性抗体检测,首次吸附后,患者抗体类型减少,但 DSA-DR7 MFI 值未见明显下降,五次免疫吸附完成后,MFI 值明显下降。患者于二次移植后+11d 成功造血重建。在五次免疫吸附过程中及吸附后,股静脉穿刺点皮肤无红肿触痛,渗血逐渐减少,未见新发感染灶,期间患者的基本生理需求得到满足,心理状态平稳。

结论:人类白细胞抗体阳性异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者移植后的造血重建受益于免疫吸附疗法。人类白细胞抗体阳性患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)护理:患者入住百级无菌层流净化病房,全程无家属陪伴,免疫吸附时移植护士全程陪伴,做好心理护理,预处理期间关注患者有无恶心、呕吐,给予生活护理,移植过程中严格遵守无菌操作,监测 HLA 特异性抗体滴度,移植后密切监测造血是否重建、感染、出血倾向及移植物抗宿主病等并发症。经过精心的治疗和护理,造血干细胞移植植入成功,无急性移植物抗宿主病发生。

HLA-Ⅰ-Loss 是影响造血干细胞移植术后复发患者治疗疗效的重要影响因素

张婷婷*^{1,2,3}、周美佳⁴、张智博^{1,2,3}、文丽君^{1,2,3}、冯宇峰^{1,2,3}、
曾招^{1,2,3}、苗丽丽⁵、李晓博⁵、刘向军⁵、何雪峰^{1,2,3}、陈苏宁^{1,2,3}

1. 江苏省血液研究所
2. 国家血液学疾病临床研究中心
3. 苏州大学附属第一医院
4. 常熟市第一人民医院
5. 北京博富瑞基因检测有限公司

研究目的:HLA 基因的丢失是恶性肿瘤中常见的免疫逃避的机制,特别是在血液肿瘤异基因移植造血干细胞移植后复发患者中。目前多个中心对髓系异基因造血干细胞移植后复发进行了关于 HLA-loss 的研究;但 HLA-LOSS 对于复发治疗疗效的影响分析相关的报道还很少。本项回顾性研究目的在于比较术后发生 HLA-Loss 与没有发生 HLA-Loss 的复发患者在各类治疗方案中的疗效。为今后优化复发患者的个性化治疗策略提供依据。

研究方法:回顾性将本中心 2010-2021 年 177 例 AML/MDS 异基因造血干细胞移植后复发患者,复发后各种治疗前后 474 个 DNA 标本,其中可用的 DNA 标本为 283 个;进行以 NGS 为基础的 HLA-loss 基因检测,疑似为 HLA-LOSS 的 DNA 标本通过 HLA-SSO 分型方法进行独立验证。

研究结果:分析比较 HLA-loss 组和非 HLA-Loss 组基线特征;总共 177 例移植后复发的患

者,其中 AML 占 88.1%($n=156$ 例),MDS 占 11.9%($n=21$ 例);共检出 HLA-LOSS 病例 44 例(22.5%)。32 例(72.7%)为移植后早期复发。23 例在移植后首次复发和疾病终末期均呈现 HLA-loss(全程 HLA-loss)。两组在异基因移植的时间,异基因造血干细胞移植前疾病状态,移植前 CR 患者 MRD 状态,移植前中枢侵犯,髓外侵犯等均无明显统计学差异。而供受体血源关系、HLA 相合度在 loss 组和非 loss 组有明显的统计学差异(P 均 <0.001)。随着 HLA 错配位点数的减少,HLA-loss 发生比例随之明显减少,HLA 位点相合度为 5/10、6/10 时 HLA-loss 发生率分别为 40.3%和 35.3%,而在 7/10 和 8/10 时分别为 12.5%和 15.4%。

分析 HLA-LOSS 的影响因素,初诊时突变基因和 HLA-LOSS 发生无明显相关性,但是 CEB-PA 持续阳性对 HLA-LOSS 显著相关($p=0.02$)。FLT3 转阴和 HLA-LOSS 显著相关($P=0.03$)。

本研究中 HLA-Loss 复发组经过治疗的患者是 40 例;非 HLA-Loss 复发组经过治疗的患者是 109 例。下面是分析 24 个月的累计生存差异的结果。

在 HLA-loss 复发组($n=40$ 例),化疗($n=22$ 例)与非化疗组($n=18$)相比,有明显的生存优势(39.1% vs 18.1%, $P=0.006$);干扰素治疗($n=14$ 例)并不能改善 HLA-loss 组的生存($P=0.992$),但是明显改善非复发组的生存(30.0% vs 18.5%, $p=0.006$)。HAMs 可同时改善 HLA-Loss 组和非 HLA-Loss 组的生存(25.5% vs 17.7%, $P=0.001$,33.1% vs 16.7%)。DLI($n=14$ 例)对 HLA-loss 复发组的生存无明显影响($P=0.992$)。在非 HLA-Loss 复发组($n=109$ 例),DLI 输注组($n=40$ 例)的生存有一定的优势(26.2% vs 22.8%, $P=0.024$)。BCL-2 抑制剂对 HLA-loss 复发组($n=16$ 例)及传统复发组($n=23$ 例)的生存无显著影响($p=0.116$)。在 HLA-loss 组,二次移植($n=4$ 例)可改善生存(100% vs 17.2%, $P=0.065$)。

结论:本研究结果提示 HLA-LOSS 复发用传统化疗药物、HAMs 及二次移植 24 个月的累计生存率明显好于其他治疗组,但是使用 DLI 和干扰素治疗没有疗效。非 HLA-loss 组 FLT3 转阴的患者明显多于 HLA-Loss 组转阴的,潜在的提示 HLA-loss 患者对治疗效果反应差。

自体造血干细胞移植在华氏巨球蛋白血症治疗中的作用

王骏*、赵刚、夏静雅、周娇

东南大学附属中大医院

目的:探讨自体造血干细胞移植在华氏巨球蛋白血症治疗中的作用。

方法:回顾性分析我院 2020 年 9 月至 2021 年 11 月收治的一例男性患者。

结果:患者男 53 岁,2020 年 5 月因“乏力、消瘦半年余”至当地医院就诊,免疫球蛋白提示 IgM : 22.5g/L,行骨穿提示“骨髓有核细胞增殖明显活跃,淋巴细胞比例增高,占 86.4%”,彩超提示全身多发浅表淋巴结肿大,于 2020-05-07 行右锁骨上淋巴结活检术,病理提示符合淋巴浆细胞性淋巴瘤,免疫固定电泳示:IgM κ 型,外周血淋巴瘤免疫分型示:47.8%的成熟淋巴细胞群体,见 7.6% CD5+ CD10+ 成熟克隆性 B 淋巴细胞,MYD88L265P 突变阳性,骨髓活检病理提示:骨髓见小淋巴细胞弥漫浸润,结合免疫组化结果,支持诊断为小细胞来源的肿瘤,诊断为华氏巨球蛋白血症(ISSWM 2 分中危),患者于外院 2020-05-16,06-08,06-30,08-03 行 4 周期 DRC 方案(利妥昔单抗 375mg/m², d1,地塞米松 20mg d1,环磷酰胺 0.4 d1-3)化疗。

患者为进一步诊治,来我院就诊,入院复查 M 蛋白示:检出 IgM κ 型 M 蛋白,血 IgM 示: IgM 20.6g/L, κ 轻链 4.3g/L,2020-9-3 骨穿提示“骨髓有核细胞增生活跃,淋巴细胞比例 24%”,流式细

胞学:浆细胞比例占 0.05%,FISH:阴性,MYD88L265P 检测到突变,CXCR4Exon2 未检测到突变;染色体核型 46,XY[20],评估疾病状态为 SD,遂于 2020-09-04、09-28、10-30、11-24 行 PD 方案(硼替佐米 1.3mg/m² d1、4、8、11 + 地塞米松 20mg d1-2、4-5、8-9、11-12)化疗;复查免疫球蛋白 IgM 11.3g/L,评估原发病达 MR,2020-12-23 开始行动员采集方案,具体为:环磷酰胺 2g/m² d1-2,2021-1-5 行 GCSF 动员干细胞,2021-01-09 行外周造血干细胞采集术,共采集干细胞 262ml,单个核计数:9.935×10⁸/kg,CD34+计数:10×10⁶/kg,于 2021-1-14 开始 CBV 方案(环磷酰胺 1.5g/m² d-5~-2,卡莫司汀 300mg/m² d-5,依托泊苷 125mg/m² q12h -d-5~-4)预处理,于 2021-1-19 回输自体造血干细胞 170ml,d10 患者达粒缺状态,d18 患者脱离粒缺,d20 脱离输血,血常规提示:WBC:5.97×10⁹/L,Hb:82g/L,PLT:63×10⁹/L,N:4.94×10⁹/L;MYD88L265P 及 CXCR4Exon2 均未检测到突变;IgM:3g/L,κ 轻链:1.42g/L,评估病情达 PR。

讨论:华氏巨球蛋白血症(WM)是临床上发病率较低的一种惰性非霍奇金淋巴瘤。适合行自体造血干细胞移植的 WM 患者在初始治疗时应尽量避免选择对骨髓有毒性的药物,如烷化剂、核苷类似物等。对于适合自体造血干细胞移植的患者,自体造血干细胞移植是重要的挽救治疗,而异基因造血干细胞移植多在临床试验中进行。

该患者一年前确诊 WM,予四个疗程 RCD 方案治疗,病情未缓解,续予四个疗程 VD 方案治疗,病情轻微缓解,三月余前予造血干细胞采集,续自体干细胞移植,移植病情部分缓解,突变基因消失。对于<65 岁患者 ASCT 作为挽救治疗可成为 WM 治疗的重要选择之一。

一例大体重急性髓系白血病患者行双份脐带血干细胞移植并文献复习

张凡*、施玲玲、丁家华
南京医科大学附属明基医院

目的:观察双份脐带血干细胞移植治疗 1 例大体重急性髓系白血病患者治疗的效果。

方法:报告 1 例大体重急性髓系白血病患者双份脐带血干细胞移植治疗经过,复习文献探讨治疗效果。

结果:患者男,35 岁,体重 97 公斤。于 2021 年 6 月初出现发热,在当地医院查血常规:wbc:44.38×10⁹/L,HB:85g/L,Plt:55×10⁹/L。骨髓涂片:ANLL-M4,免疫分型:急性髓细胞白血病伴单核细胞分化,染色体:46,XY[20],基因检查:FLT3-ITD 阳性。予以第一疗程:地西他滨+IA 方案化疗,达到完全缓解,08-06、09-20 分别予以“中剂量阿糖胞苷”、“FLAG”方案巩固化疗,期间口服索拉非尼靶向治疗。在亲属及骨髓库中未找到合适供者,遂行双份脐带血干细胞移植术。11-09 开始 FLU+BU+CY+AlaC 方案预处理,11-20 回输双份脐带血干细胞,份 1 含 TNC 17.02×10⁸,CD34+ 3.74×10⁶,份 2 含 TNC 21.79×10⁸,CD34+ 14.82×10⁶,与患者都是 7/10 相合。环孢素和骁悉预防 GVHD。+25 白细胞植入,+29 天血小板植入。12-15 开始出现反复腹泻,甲强龙 2mg/d 效果不佳,每日腹泻量最高达 2000ml。改用巴利昔单抗 20mg 静推共四次,甲强龙逐渐减量,增加西罗莫司口服,腹泻逐渐停止。随之出现反复右上腹痛,无黄疸,无呕吐、腹泻,超声提示胆囊壁粗糙、胆汁淤积;结肠镜检查:全结肠未见明显异常。胃十二指肠镜检查:糜烂出血性胃炎。予以利胆、消炎、解痉、护胃、止痛后好转。2022-01-07 出现发热,肺部 CT 提示两肺下叶、右肺中叶见条片状密度增高影,CMV-DNA 定量检测 8870copies/ml,定量宏基因组检测提示人疱疹病毒 5 型(CMV)感染,予膦甲酸钠、更昔洛韦交替抗病毒治疗,CMV-DNA 降至正常。2-14 骨髓穿刺提示

原幼单 4.4%，逐渐减停环孢素和西罗莫司。3—15 日血常规完全正常，骨髓涂片：骨髓增生明显活跃，粒系增生减低，原粒 0.4%，早幼 1.2%；单核细胞比例正常，幼单 1.2%。骨髓嵌合：99.64%，全部来源于份 1。

讨论：双份脐带血干细胞移植治疗大体重急性髓细胞白血病患者成功，长期疗效值得进一步观察。

伴 SET—NUP214 融合基因急性白血病异基因造血干细胞移植疗效分析

夏晶*、赵晔、陈峰、苗瞄、仇惠英、马骁、唐晓文、王荧、吴小津、傅铮铮、吴德沛、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的：探讨异基因造血干细胞移植(allo—HSCT)治疗伴 SET—NUP214 融合基因急性白血病(SET—NUP214+AL)的疗效和预后。

方法：回顾性分析 2014 年 12 月至 2021 年 10 月在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院接受 allo—HSCT 治疗的 18 例 SET—NUP214+AL 患者的临床资料，分析其疗效、相关并发症及预后。

结果：18 例患者中男性 12 例，女性 6 例，中位年龄 29(13~55)岁。急性淋巴细胞白血病(ALL)9 例(T—ALL 8 例，B—ALL 1 例)、急性混合细胞白血病(MPAL)6 例(髓/T 表达 3 例，B/T 表达 2 例，髓/B/T 表达 1 例)、急性髓系白血病(AML)3 例。所有患者确诊后接受诱导化疗，17 例(94.4%)患者化疗后获得完全缓解(CR)，后续均接受异基因造血干细胞移植，包括 13 例接受单倍型移植，4 例接受同胞全相合移植，1 例接受无关供者全相合移植。移植前状态：第 1 次完全缓解(CR1)15 例，第 2 次完全缓解(CR2)1 例，部分缓解(PR)1 例，未缓解(NR)1 例。所有患者完全植入，中性粒细胞植活和血小板植活的中位时间分别为 12(10~17)d 和 13(10~35)d。中位随访时间为 23(4~80)个月，18 例患者中 15 例(83.3%)存活，死亡 3 例，死因均为移植后复发。SET—NUP214+AL 患者行 allo—HSCT 后，复发 5 例(27.8%)，移植后预期 3 年总生存(OS)率为(83.3±15.2)%，无复发生存(RFS)率为(55.4±20.7)%。15 例移植前获得 CR 的患者中，单倍型移植和同胞全相合移植的 OS 及 RFS 差异无统计学意义(P=0.999, P=0.564)。

结论：allo—HSCT 可显著改善该病预后，使患者获得长期生存，单倍型移植以及同胞全相合移植治疗 SET—NUP214+AL 的疗效相仿。

单倍体造血干细胞移植是否联合无关脐血输注在重型再生障碍性贫血中的比较:一项多中心研究成果

沈耀耀^{*1,2}、刘立民^{1,2}、雷美清³、张彦明¹、焦文静⁵、
李晓莉¹、周惠芬²、汪清源²、仇惠英²、唐晓文²、韩悦²、
傅琤琤²、金正明²、陈苏宁²、孙爱宁²、苗瞄²、吴德沛²

1. 苏州弘慈血液病医院
2. 苏州大学附属第一医院
3. 海口市人民医院
4. 淮安市第二人民医院
5. 咸阳市中心医院

目的:本研究旨在分析单倍体造血干细胞移植联合无关脐血输注(Haplo-cord-HSCT)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的可行性和有效性,并与不联合脐血输注的单倍体移植进行比较。

方法:在2011年3月至2020年8月期间,来自五个移植中心的255名获得性重型再生障碍性贫血或极重型再生障碍性贫血患者被纳入本研究。

结果:研究发现,两组之间的5年无GVHD无失败生存(GFFS)无明显差异($72.4 \pm 3.4\%$ vs. $65.4 \pm 5.2\%$, $P=0.178$);而Haplo-cord-HSCT组的5年总生存(OS)明显优于无脐血组($84.0 \pm 2.8\%$ vs. $72.6 \pm 4.9\%$, $P=0.022$),且移植相关死亡率明显低于后者(16.4% vs. 27.4% , $P=0.039$)。多变量分析表明,Haplo-cord HSCT是延长总生存的唯一独立决定性因素($P=0.013$)。探索性亚组分析表明,在Haplo-cord-HSCT组中,只有脐血和受体之间的人类白细胞抗原-A(HLA-A)匹配是获得较好GFFS的有利因素($P=0.011$);且与HLA-A错配($n=32$)的病例相比,HLA-A匹配($n=139$)情况下的I-IV度和III-IV度aGVHD发生率更低。此外,HLA-A匹配Haplo-cord-HSCT组的5年OS显著高于无脐血组($85.4 \pm 3.0\%$ vs. $72.6 \pm 4.9\%$, $P=0.013$),且5年GFFS显著高于HLA-A错配Haplo-cord-HSCT组($76.2 \pm 3.6\%$ vs. $56.3 \pm 8.8\%$, $P=0.011$)。

讨论:联合无关脐血输注可提高SAA患者单倍体造血干细胞移植的存活率,且与受体HLA-A匹配的无关脐血是治疗首选。

HLA—mismatched micro—transplantation as post—remission treatment compared to autologous hematopoietic stem cell transplantation or consolidation with single agent cytarabine for favorable or intermediate risk acute myeloid leukemia

Shandong Tao*, Lixiao Song, Dan Zhou, Banghe Ding, Yuan Deng, Yue Chen, Zhengmei He, Chunling Wang, Liang Yu
Department of Hematology, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University

There was some heterogeneity in low or intermediate risk acute myeloid leukemia (AML) stratified by European LeukemiaNet (ELN), the optimal post-remission treatment for an individual favorable and intermediate risk genetics AML patient has not yet been established. HLA-mismatched stem cell micro-transplantation (MST), a novel approach of transplantation, which may improve outcomes and avoid graft versus host disease in first complete remission AML patients. We retrospectively analyzed the efficacy, safety and survival of the 63 patients with favorable or intermediate risk AML received MST, autologous stem cell transplantation (ASCT) or cytarabine single agent (CSA) as post-remission treatment from January 2014 to August 2021. Neutrophil recovery time was shorter in the MST group than CSA group. There was no significant difference in three groups of infection and bleeding. The 2-year cumulative incidences of relapse were 27.27%, 29.41% and 41.67% in the MST, ASCT and CSA groups, respectively. During the period of follow-up, there were 21 patients (33.3%) died to relapse, including 6 (9.52%), 5 (7.94%) and 10 (15.84%) deaths in MST, ASCT and CSA groups, respectively. The estimated overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) at 2 years were 62.2% vs 50.0% ($P=0.101$) and 57.1% vs 50.0% ($P=0.136$) in MST and CSA group ($P=0.101$) for patients over 60 years. The estimated OS at 2 years was 100.0%, 66.2%, and 69.1% in MST, ASCT and CSA group (MST vs CSA, $P=0.044$), meanwhile, the estimated RFS at 2 years was 100.0%, 65.4%, and 59.8% in patients ≤ 60 years. We concluded that MST, ASCT and CSA were all acceptable options for favorable and intermediate risk AML patients as post-remission treatment. Moreover, MST could not only improve the prognosis of the elderly but also prolong the OS and RFS of low or intermediate-risk patients ≤ 60 years.

西罗莫司治疗造血干细胞移植后 Evan's 综合征 1 例报告

李东洋*¹、陈峰^{1,2}、赵焱^{1,2}、夏晶^{1,2}、王婷敬^{1,2}、

杨永¹、车梅¹、任永亚¹、钱棋棋¹

1. 苏州弘慈血液病医院

2. 苏州大学附属第一医院

目的:探讨西罗莫司治疗造血干细胞移植后 Evan's 综合征(ES)的疗效。

方法:报道 1 例造血干细胞移植后合并 ES 患者多次应用西罗莫司治疗经过,并文献复习。

结果:患者,男,14 岁,2019-05 诊断为 T 淋巴母细胞性淋巴瘤白血病(MLL-AF9 阳性)。予以多次化疗后,2019-08-23 起予 BUCY 方案预处理,2019-09-02 起回输亲缘单倍体骨髓+外周干细胞(父供子,血型为 B+供 AB+),移植后造血重建顺利,无 GVHD 发生,+3 月停用免疫抑制剂。定期复查骨穿及 PET-CT 提示本病持续缓解,完全嵌合状态。2020-04 下旬(移植后 7 月)患者出现血小板下降,04-26 入我院查血常规白细胞: $3.57 \times 10^9/L$;血红蛋白:103g/L;血小板: $7 \times 10^9/L$ 。生化全套:AST:69U/L; γ -GGT:127U/L;TB:22.9 μ mol/L;DB:10.0 μ mol/L;LDH:407U/L。狼疮全套:抗心磷脂抗体 IgG 阳性。血小板特异性抗体阴性,组织相关融性抗体阴性,抗中性粒细胞浆抗体阴性。GM 试验、G 试验、PCT、病原学高通量检测、ADAMTS13 活性、腹部 B 超、全身 PET-CT 均未见明显异常。骨髓形态提示本病缓解中,巨核细胞成熟障碍。入院后患者血红蛋白进行性下降,并出现小便颜色加深,查肝功能提示 TB:59.1 μ mol/L;DB:38.6 μ mol/L;LDH:511U/L,溶血筛选:直接 coombs 试验 1:512 阳性,抗 IgG 1:512 阳性;抗 C3b 1:512 阳性;血清结合珠蛋白<3.0mg/dL,冷凝集试验(CAT)阴性。复查血小板特异性抗体阳性;组织相关融性抗体阳性。诊断 ES。诊断明确后,治疗上先后给予甲泼尼龙(2mg/kg)、人免疫球蛋白、利妥昔单抗、环孢素、血浆置换、硼替佐米治疗后血红蛋白恢复正常。血小板最高回升至 $61 \times 10^9/L$,后再次下降。07-09 起予加用西罗莫司,并根据浓度调整用量。监测患者血小板逐步回升至正常。后逐渐减停西罗莫司。2020-12 患者出现血小板及血红蛋白下降,相关检查后诊断 ES。再次予以西罗莫司治疗后血小板稳定。

结论:allo-HSCT 后 ES 发生率低,病因复杂,多数对 ES 的一线治疗效果差,建议早期联用二线药物。西罗莫司对 ES 有一定治疗效果,其在 allo-HSCT 后 ES 的疗效值得进一步探究。

Comparison of multiple treatments in the management of transplant-related thrombotic microangiopathy: A network meta-analysis.

Jingyi Yang*、Xiaoyan Xu、Jiaqian Qi、Yue Han

The First Affiliated Hospital of Soochow University

Background: Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is a fatal post-transplant complication. It has high mortality rate and worse prognosis, but treatment strategies remain controversial.

Methods: We screened 8 out of 3453 studies on the treatment of TA—TMA. These investigations compared 5 treatment strategies with network meta—analysis approach. The final outcome was the proportion of patients who responded to these therapies.

Results: There were significant differences in response rates for each treatment. Achieving analysis through direct and indirect evidence. In the rank probabilities show that rTM(recombinant human soluble thrombomodulin) is most likely to be rank 1(50.15%), Eculizumab intervention rank 2(48.64%), ISM(Immunosuppression manipulation) rank 3(25.50%), supportive care intervention rank 4(73.34%), and TPE(Therapeutic plasma exchange) intervention rank 5(94.34%). Eculizumab and ISM having significantly higher efficacy than supportive care(OR:18.25, 18.38 respectively); and TPE having lower efficacy than all other TA—TMA therapies.

Conclusions: rTM and Eculizumab may be the best choice when treating TA—TMA.

基因编辑对造血干细胞功能的影响及其潜在风险

任泽民*^{1,2}、Lucy Field²、Adam Mead²

1. 江南大学 医学院

2. 牛津大学 The MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine

基因编辑技术为血液疾病的治疗和建模提供了一系列前所未有的遗传操作工具,它在β地中海贫血和镰状细胞病疗法的开发以及在急性髓性白血病异种移植模型的建立中显示出很大的应用价值。然而,围绕造血干细胞基因编辑的血液病治疗方法的安全性仍然存在很大隐患,已经有研究表明基因编辑可以激活细胞 P53 信号通路,另外经过基因编辑的造血干细胞在移植后需要保持所有谱系分化的能力才能发挥治疗作用,因此在分子和功能水平上了解基因编辑如何具体影响造血干细胞是一个至关重要问题。我们这项工作的目的是探索基因编辑对造血干细胞的功能影响,并验证造血干细胞基因编辑是否可能会导致 P53 突变克隆的恶性扩张从而有导致血液肿瘤发生的隐患。

我们优化了一种高效、高特异性的 RNP 介导的造血干细胞基因编辑方法,通过编辑造血干细胞中荧光报告基因 tdTomato,可以追踪经过基因编辑的造血干细胞全谱系造血能力,我们对基因编辑过的造血干细胞进行了小鼠移植,并定期分析移植小鼠的外周血中不同细胞谱系的供体植入情况。同时我们对基因编辑后造血干细胞进行了 RNA 测序以分析其对转录组影响。另外为了验证造血干细胞基因编辑是否会导致 P53 突变克隆的扩张,我们在 tdTomato 小鼠的基础上构建了一系列造血系统特异的 P53 突变杂合子以及半合子的小鼠模型,我们对这些小鼠的造血干细胞进行了体外编辑并进行骨髓移植,移植 20 周之后我们分析了小鼠骨髓中造血干细胞 P53 突变克隆比例。

我们的研究结果显示利用 RNP 介导的基因编辑方法可以高效的进行造血干细胞的基因编辑,并且对造血干细胞的全谱系造血功能包括血小板和红细胞谱系都没有显著的影响。在转录组分析中我们发现基因编辑能够激活造血干细胞 P53 信号通路,P53 通路和 DNA 损伤修复通路在编辑的造血干细胞中明显富集。在基因编辑 P53 突变的造血干细胞研究中,我们发现经过 20 周后,移植的经过基因编辑的 P53 突变造血干细胞在骨髓中克隆性扩张,P53 突变的克隆比例明显高于未编辑的细胞。

这项研究中我们对基因编辑在造血干细胞功能影响进行了探究,从分子水平上验证了造血干细胞基因编辑在血液病治疗上的可行性,但同时本研究发现造血干细胞基因编辑可能导致 P53 突变克隆的异常扩张,这些结果提示在造血干细胞基因编辑相关的治疗中应特别注意供体细胞中 P53 突变,即使非常低比例的 P53 突变都会导致癌症的风险。本研究证明了造血干细胞基因编辑在血液病治疗

方面具有很大应用前景,但是同时我们应该注意其可能导致致癌突变的克隆扩张引发的安全隐患。

Zanubrutinib combine with DLI and anti—CD20 Treatment of Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation ——A Case Report.

ziyan wang *

Soochow hopes hematonosis hospital

Posttransplant lymphoproliferative disorder(PTLD) is a rare complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo—HSCT) with poor prognosis.

Most PTLDs originate from B cells, associated with Epstein—Barr virus(EBV) reactivation. Compared with PTLD in solid organ transplantation, PTLD after hematopoietic stem—cell transplantation(HSCT) is characteristic of high invasion, early dissemination and high mortality. Currently, there is no consensus regarding the treatment of PTLD.

We report two patients with PTLD involved central nervous system(CNS) who treated with zanubrutinib, a second—generation Bruton tyrosine kinase(BTK) inhibitor, combine with or not DLI and anti—CD20.

Our report supports the efficacy of bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib in the treatment of CNS—PTLD, which provides a new therapeutic option.

• 其他 •

64 例恶性血液病伴侵袭性真菌病的危险因素分析

余正平*、温士赢、丁家华、陈宝安、夏静雅、管子莹、葛峥

东南大学附属中大医院

目的:分析恶性血液病患者化疗或移植后侵袭性真菌病的发生率、高危因素、预后和生存情况。

方法:回顾性分析 2019 年 3 月 1 日至 2021 年 8 月 31 日在我科住院行化疗的恶性血液病患者和造血干细胞移植患者的临床资料。单因素分析采用卡方检验, Logistic 回归进行多因素分析, 分析影响疗效的相关因素。预后分析应用 Kaplan—Meier 生存曲线。

结果:64 例恶性血液病合并侵袭性真菌感染患者主要病原菌为热带念珠菌 9 例、白念珠菌 13 例、曲霉菌 20 例、未明确病原菌者 22 例。感染部位主要为肺部(78.1%)、肠道(12.5%), 血流感染(9.4%)。治疗有效率为 78.1%;多因素回归分析显示, 年龄 ≥ 60 岁(OR=2.05, 95% CI 2.01~2.41, P=0.002)、中性粒细胞缺乏持续时间(OR=1.58, 95% CI 1.14~1.79, P=0.01)、疾病的进展期(OR=2.61, 95% CI 1.78~4.86, P=0.001)、使用糖皮质激素(OR=1.36, 95% CI 1.14~1.82, P=0.02)是 IFD 的独立危险因素。

结论:IFD 的危险因素包括年龄、中性粒细胞缺乏持续时间和活动性基础疾病;年龄 > 60 岁、粒细胞缺乏持续时间 > 10 天、具有活动性疾病的患者是 IFD 的主要的高危人群, 需要引起关注。IFD 早期诊断和治疗预后较好, 相关死亡率较低。

中青年非霍奇金淋巴瘤患者阶段性锻炼自我效能与疲乏、体力活动之间的相关性研究

张田格*、崔盼盼、李雪坤、陈长英

郑州大学

目的:了解中青年非霍奇金淋巴瘤患者锻炼自我效能水平及影响因素, 为促进体力活动参与提供干预靶点。

方法:采用便利抽样法, 于 2021 年 3 月—6 月, 采用一般资料调查表、锻炼自我效能量表、锻炼阶段诊断量表、多维疲乏量表、国际体力活动量表, 对郑州市某三级甲等医院肿瘤病区符合纳排标准的 204 名中青年非霍奇金淋巴瘤患者进行调查。采用多元线性回归分析锻炼自我效能影响因素。

结果:中青年非霍奇金淋巴瘤患者锻炼行动、保持、恢复自我效能得分依次为(12.37 \pm 4.15、28.76 \pm 9.22、7.63 \pm 3.01), 低于国内健康成人(P < 0.05)。多元线性回归分析显示, 人均家庭月收入、文化程度、躯体及心理疲乏、体力活动水平是中青年非霍奇金淋巴瘤患者锻炼自我效能的主要影响因素(P < 0.05);同时, 锻炼行动自我效能影响保持自我效能, 锻炼保持自我效能影响锻炼恢复自我效能(P < 0.05)。

结论:这提示医护人员, 应注意聚焦重点人群, 评估患者不同阶段的锻炼自我效能水平, 并可通过改善不同维度的疲乏状态、体力活动水平, 进而提高锻炼自我效能感。同时, 本研究提供一个研究视

角,即未来研究可探讨锻炼自我效能 在疲乏与体力活动之间的作用路径。

白血病患者癌因性疲乏的影响因素及护理对策分析

田春英*

宿迁市第一人民医院

目的:探讨白血病患者癌因性疲乏的影响因素,并分析相应的护理对策。

方法:回顾性分析 2019 年 12 月~2021 年 2 月我院 64 例白血病患者 的临床资料,采用 Piper 疲乏量表(PFS)评估所有患者癌因性疲乏程度;查阅患者资料,设计基线资料调查表填写患者基线资料,并将可能因素纳入,经单因素与多因素分析白血病患者癌因性疲乏的影响因素。

结果:64 例白血病患者中轻度疲乏 23 例,PFS 评分为(2.13±0.40)分;中度疲乏 29 例,PFS 评分为(5.86±0.67)分;重度疲乏 12 例,PFS 评分为(9.12±0.47)分;重度疲乏患者一般自我效能感量表(GSES)评分、家庭关怀度指数问卷(APGAR)评分、血红蛋白(Hb)水平均低于轻度、中度疲乏患者,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度疲乏患者 GSES 评分、APGAR 评分、Hb 水平与中度疲乏患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经 Logistic 回归分析发现,GSES 评分、APGAR 评分、Hb 水平低为白血病患者癌因性疲乏的影响因素($OR>1,P<0.05$)。

讨论:白血病细胞具有增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等机制在骨髓或其他造血组织中大量累积,并对周边组织造成浸润,最终抑制血液系统。绝大多数的白血病患者均需接受不同方案的化疗,直至获得完全缓解;但部分患者在接受化疗后常伴有恶心、呕吐等毒副反应,进而出现癌因性疲乏,大大降低患者的治疗依从性,增加白血病的治疗的难度,需积极探究白血病患者发生癌因性疲乏的影响因素并制定相应的护理对策。本研究显示,64 例白血病患者中轻度疲乏 23 例,中度疲乏 29 例,重度疲乏 12 例;经 Logistic 回归分析发现,Hb、APGAR 评分与 GSES 评分均是白血病患者癌因性疲乏的影响因素。因白血病患者癌因性疲乏受 GSES 评分、APGAR 评分、Hb 水平的影响,故临床可就此展开针对性的干预措施,增强患者自我效能与家庭关怀度,并予以足够的营养支持以提高 Hb 水平。

血管内皮生长因子与弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效及预后的相关性研究

周航*

连云港市第一人民医院

目的:本研究回顾性分析了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者临床特征、实验室指标、病理特征及生存状况等方面的关系,旨在探讨免疫化疗时代,VEGF 的表达水平在 DLBCL 患者疗效以及预后中的价值。

方法:纳入经病理学诊断为 DLBCL 的 65 例患者进行回顾性研究。完善患者相关临床资料,分别在化疗 3 周期、6 个周期后对患者进行疗效评估。采用酶联吸附法分析血浆样本获取 VEGF 数据,依据患者 VEGF 水平将患者分为 VEGF 正常组及 VEGF 升高组进行组间比较,并将患者 VEGF 水平和免疫组化相结合进一步分析患者预后。对其不同指标进行单因素、多因素预后分析,根据其结果在

国际预后指数(international prognostic index, IPI)基础上结合 VEGF 表达情况建立新预后模型 V-IPI。

结果:1. 65 例患者,中位年龄为 54(29-86)岁。VEGF 升高组与正常组在年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分等变量上无明显差异($P>0.05$)。VEGF 升高组患者 Ann Arbor 分期为 III/IV 期、结外受累数 ≥ 1 人数所占比例均明显高于 VEGF 正常组患者($P<0.05$),且 VEGF 升高组患者乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、IPI 等级均明显高于 VEGF 正常组患者($P<0.05$)。2. 初诊及中期评估时 VEGF 水平正常组治疗有效率明显高于 VEGF 水平升高组(84.2% VS 38.5%、66.7% VS 23.5%, $P<0.05$);中期治疗无效组相比有效组患者在初诊和中期评估时 VEGF 皆呈高水平表达(215.45 ± 89.76 VS 152.88 ± 84.25 、 273.70 ± 153.97 VS 146.19 ± 75.48 , $P<0.05$)。截止随访日期 2020 年 3 月共 26 人发生进展或死亡,占总人数的 40%,其中死亡 19 人,占总人数的 29.2%。初诊时 VEGF 正常组累积无进展生存(progression free survival, PFS)率、总生存(overall survival, OS)率明显高于 VEGF 增高组(82.6% VS 37.2%、86.7% VS 49.5%, $P<0.05$)。3. 免疫组化方面,VEGF 升高组的患者比 VEGF 水平正常的患者更多表达 C-Myc、Bcl-2 和 C-Myc/Bcl-2 的病理特征($P<0.05$);同样,VEGF 升高患者的 Ki-67 水平明显高于 VEGF 正常患者($P<0.05$)。Bcl-2 阳性表达和 C-Myc/Bcl-2 双表达患者的 PFS、OS 皆明显低于阴性组患者($P<0.05$),而 C-Myc 阳性组和阴性组两组间 PFS、OS 无明显差异($P>0.05$)。而单一指标基础上联合 VEGF 水平可以进一步区分 C-Myc、Bcl-2 和 C-Myc/Bcl-2 表达组患者的分级预后。4. 单因素分析结果显示:影响患者 OS 及 PFS 的不良因素包括年龄、Ann Arbor 分期、结外受累、ECOG 评分、LDH、IPI、VEGF($P<0.05$)。

讨论:1. VEGF 水平升高的 DLBCL 患者结外受累常加重,Ann Arbor 分期多为 3-4 期,多表达 C-Myc、Bcl-2 或多呈 C-Myc/Bcl-2 双表达、且 Ki-67 水平升高。2. VEGF 水平升高与治疗效果差和生存率低相关。VEGF 可进一步对 C-Myc、Bcl-2 和 C-Myc/Bcl-2 双表达组的预后进行重新分层。

淋巴结转移性低分化癌继发意义未明的 单克隆丙种球蛋白病一例及文献复习

邹志建*、孙鸿丽、周新

南京医科大学附属无锡人民医院

目的:报道 1 例淋巴结转移性低分化癌继发意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)。

方法:总结患者病史与治疗经过,完善相关检查,查阅文献。

结果:女性患者,58 岁,因“腰痛一年,头晕面白乏力解泡沫尿两月余”入院。一年前腰背部疼痛,未重视。两月前出现头晕面白乏力,伴纳差消瘦,解泡沫尿。入院后患者反复高热,39-41℃,抗感染效果欠佳。血常规:WBC $9.8\times 10^9/L$, N 80%, Hb 52g/L, PLT $364\times 10^9/L$, Ret 0.024, CRP 216.3mg/L, ESR:50mm/h, 正细胞性贫血。生化:球蛋白 62.3g/L, 白蛋白 21.9g/L。免疫功能:IgG 31.3g/L, κ 轻链 18.9g/L, β_2 -MG:4.63mg/L。尿常规:潜血+++ , 白细胞 75.7/ul, 蛋白质+, 胆红素+。尿生化:尿 β_2 -MG 41.76mg/L, 尿 κ 轻链:0.20g/L。血清蛋白电泳:M 蛋白 13.8%。免疫固定电泳:IgG- κ 型 M 蛋白, λ 型轻链。肿瘤四项:CEA 12.99ng/ml, CA125 197.70U/ml。骨髓象:成熟浆细胞 8.5%, 增生性贫血。骨髓活检:骨髓增生低下,粒红巨三系细胞增生伴浆细轻度增多。染色体:46, XX, inv(9)(p11q12)[10]。流式、MM 预后相关 FISH 未见异常。PET/CT 示:1. 食道中段

管壁增厚, SUVMAX3.7, 平均2.2。2. 肝脏稍低密度影 $24 \times 30\text{mm}$, SUVMAX9.1, 平均5.6。3. 左侧锁骨区、右侧心膈角、双侧膈脚后方、肝胃间隙、肝门区、胰腺后上方及左侧腹腔多发肿大淋巴结, SUVMAX8.5, 平均4.8。考虑: ①肿瘤病变(食道? 肝脏?)伴全身淋巴结转移, ②淋巴瘤? 4. 垂体窝内异常糖代谢增高灶, SUVMAX5.9, 平均3.9。肝肾功能、HIV、梅毒、肝炎病毒、风湿免疫、胃镜无异常。尿培养: 产酸克雷伯菌, 尿肠球菌。多次血、骨髓、咽拭子培养、T-SPOT 阴性。CT 定位下后腹膜肿块经皮穿刺: 免疫组化: EMA、AE1/AE3、CD138(+), Ki-67+(60%), CD79 α 、CD20、CD3、CD30、CD38、ALK、CD56(-)。诊断: 转移性低分化癌。

讨论: 患者最终腹膜后淋巴结活检, 取材诊断艰难。原发灶不明转移性癌占所有癌症病人0.5%—0.7%, 30%转移性肿瘤无法明确原发灶, 预后差。合并MGUS更为罕见, 临床表现极具混淆。

基于营养状态的多发性骨髓瘤长期预后因素分析及应用

马柯娃*、叶鉴南、毛静珏、周新、孙超

无锡市人民医院

目的: 探讨 CONUT 评分对多发性骨髓瘤的预后价值, 并基于营养状态对真实世界中的 MM 进行风险分层。

方法: 回顾性分析无锡市人民医院血液科 2007 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日 203 例初诊 MM 患者控制营养状况评分(CONUT)及其他临床特征, 通过 ROC 曲线选取 CONUT 最佳截断值 6.5 分, 将患者分为高 CONUT 组(>6.5 分)和低 CONUT 组(≤ 6.5 分); 使用 t 检验及卡方检验对两组患者临床特征进行比较, 通过 COX 风险比例模型对总生存期(overall survival time, OS)进行单因素及多因素分析, 使用 Graphpad Prism 6.0 绘制生存曲线。

结果: 与低 CONUT 组 MM 患者相比, 高 CONUT 组 OS 较短($P < 0.05$); 根据 COX 回归多因素分析及所得风险比(Hazard Ratio, HR), 以最低系数为基础, 其他变量系数除以该系数后四舍五入取整数值即为该变量风险权重, 对 CONUT >6.5 (HR 1.380)、LDH $>245\text{U/L}$ (HR 2.005)、缓解深度未及 VGPR(HR 2.032)分别赋值 1 分。为综合考虑宿主因素、肿瘤负荷和生物学因素及治疗反应, 将 ISS 分期纳入多参数预后分析, ISS III 期(HR 1.305)为 1 分。经过多参数评分可以将患者分为 0—4 分的危险等级($P < 0.05$)。两两比较后 0 分组与 1 分组($P = 0.078$)、1 分组与 2 分组($P = 0.069$)以及 3 分组与 4 分组($P = 0.864$)无统计学差异。因此, 将 >2 分定义为高危组, ≤ 2 分定义为低危组。在所有 203 例 MM 患者中, 低危组与高危组相比有更长的中位 OS(48 个月 vs. 13 个月, $P < 0.05$)及无进展生存时间(progression-free survival time, PFS)(31 个月 vs. 6 个月, $P < 0.05$)。在亚组分析中, 该风险分层在高龄亚组(>65 岁)或低龄亚组(≤ 65 岁)、复杂染色体核型亚组或未发现染色体异常亚组、含硼替佐米治疗亚组及不适合移植亚组中, 低危组较高危组 MM 患者的 OS 和 PFS 也同样具有统计学差异($P < 0.05$)。

结论: CONUT 评分是影响 MM 预后的重要因素。基于 CONUT 评分, 与 ISS 分期、LDH 和治疗反应联合对 MM 患者进行多参数风险分层具有临床实用性。

负担对淋巴瘤化疗患者照顾者生活质量的影响： 社会支持的中介作用

陈夏瑜*¹、刘亚姣¹、周竞奋²、华海应²

1. 江南大学

2. 江南大学附属医院

目的:探讨淋巴瘤化疗患者照顾者负担、社会支持及生活质量水平现状及三者的关系。

方法:采用横断面调查,随机纳入2020年2月至2021年4月期间在江南大学附属医院住院治疗淋巴瘤化疗患者照顾者150例。使用照顾者负担评定量表、社会支持评定量表、世界卫生组织生存质量测定量表简表分别评估照顾者的负担、社会支持、生活质量。采用皮尔逊相关性分析、bootstrap法进行中效应分析。

结果:(1)照顾者负担量表评分为(39.54±5.35)分,其中133位(88.7%)为中度负担,17位(11.3%)为轻度负担。照顾者社会支持量表评分为(36.26±4.44)分,其中4位(2.7%)为高社会支持,144位(96.0%)为中度社会支持,2位1.3%为低社会支持。照顾者生活质量量表评分为(59.76±5.97)分。

(2)负担对生活质量的负向预测作用显著($B=-0.33, t=-3.81, p<0.001$),且当放入中介变量后,负担对生活质量的直接预测作用依然显著($B=-0.24, t=-2.20, p<0.01$)。负担对社会支持的负向预测作用显著($B=-0.34, t=-5.55, p<0.01$)。社会支持对生活质量的正向预测作用也显著($B=0.28, t=2.48, p<0.01$)。

(3)负担不仅能够直接预测生活质量,而且能够通过中介作用预测生活质量。该直接效应(-0.24)和中介效应(-0.10)分别占总效应(-0.33)的70.83%、29.14%。

结论:研究结果表明淋巴瘤化疗患者照顾者的负担、社会支持和生活质量之间存在显著相关。且淋巴瘤化疗患者照顾者的负担降低了他们的生活质量,这种关系是由社会支持水平介导的。因此,建议加强社会支持,从而提高淋巴瘤化疗患者照顾者的生活质量。医疗保健专业人员可以组织支持小组,帮助患者参与各种社交网络,以改善社会支持。

浆母细胞性淋巴瘤继发急性髓系白血病伴中枢侵犯一例

周怡芳*、陈惠娟、商丽梅、李枫、贺白、林艳、谢小宝、顾伟英

常州市第一人民医院

病史介绍:患者,男,55岁,退休。2017年6月份无明显诱因下出现右颈部肿块进行性增大,行穿刺活检术,术后病理示:淋巴组织高度活跃增生,恶性淋巴瘤不能除外,复旦大学附属肿瘤医院会诊,免疫组化:CD3(-),CD20(-),CD30(-),ALK1(-),EMA(-),CD56(-),TIA-1(-),MUM1(部分+),MPO(+/-),结合HE形态与免疫组化表型淋巴造血系统恶性肿瘤要考虑,髓细胞源性有可能,建议临床重新取较大组织明确诊断。2017-09-04行右颈部淋巴结活检术,病理示:(左颈活检组织)示恶性肿瘤侵横纹肌组织,免疫组化I2017-2413:AE1/AE3-,CD117-,CD68-,CD99+,Desim-,FLI-1+,Syn-,Vimentin+,MPO-,TdT-,Myogenin-,倾向尤因肉瘤。2017-09-

21、10-26 予 CTX1. 2gd1+脂质体阿霉素(多美素)40mgd1+VP-16 0.1gd1-5+VDS4mgd1 全身化疗二程,过程顺利,化疗后肿块退缩明显。期间患者取原肿块组织切片多次至上海肿瘤医院病理科李小秋会诊,补充免疫组化 CD45/LCA+,CD20-,CD79a-,PAX5-,Oet-2-,Bcl-6-,MUM1+,CD30-,CD3-,CD43-,CD68/kp1-,CD117-,MPO-,Ki-67+(约70%),BOB.1+,OCT-2-,CD38+,CD138+,κ+,λ-,EMA-,ALK1-,EBER-。考虑(右颈部)浆母细胞性肿瘤(浆母细胞性浆细胞瘤或浆母细胞性淋巴瘤,如病变广泛,则倾向浆母细胞性淋巴瘤)。2017-11-22、12-15、2018-01-09、02-02 改予“CTX1. 2gd1+脂质体阿霉素 40mgd1+VP-16 0.1gd1-5+VDS4mgd1+强的松 50 Bid d1-5”方案全身化疗 4 疗程。2018-3-7 至 4-3 予以放疗一程,采用 VMAT 放疗,靶区及 OAR 剂量:计划完成 DVH 显示:95%PTV36(右侧颈部 Ib, II, III, IV, Va, Vb 区淋巴引流区)=3600.1cGy/20FX, 95%PTVnd40(右侧颈部 Ib, II, III, IV 肿大淋巴结)=4000.8cGy/20FX。后定期复查 PET-CT。2020 年 10 月因乏力纳差入院,10.21 转科至我科,完善骨穿涂片、骨髓活检、染色体、融合基因、二代测序等相关检查。骨髓涂片及免疫分型确诊急性髓系细胞白血病,部分分化型,二代测序发现 TET2、NRAS 突变阳性。予以 IA 方案治疗 2 次,MD-Ara-C 巩固化疗,出现严重骨髓抑制,并发败血症,呼吸衰竭,转重症医学科抢救成功。2021 年 8 月底因“突发抽搐 1 小时”送至急诊就诊,查头颅 MRI 示:左侧枕叶占位。2021 年 9 月初行颅内占位开颅活检术,术后病理免疫组化回报:CD117(-),CD34(-),MPO(-),Tdt(-),Ki67(60%+),Desmin(-),MyoD1(-),Lambda(-),Kappa(+),PAX-5(-),CD3(-),CgA(-),Syn(-);(颅内占位)小细胞恶性肿瘤,结合病史,倾向淋巴造血系统来源,结合病史考虑浆母细胞中枢侵犯。2021.09.23 全身 PET-CT 显像 1. 浆母细胞淋巴瘤放化疗后、中枢复发切除术后:椎管内及椎间孔区多处(颈、胸、腰、骶段)FDG 代谢增高灶,盆腔系膜区及右盆壁区淋巴结 FDG 代谢增高,上述病灶考虑淋巴瘤浸润;双侧颈部(II-IV 区)数枚小淋巴结部分伴 FDG 代谢轻度增高,建议随诊;与 2018-07-09 本院 PET/CT 比较,鼻咽后壁病灶消失,双侧颈部淋巴结较前减少、代谢减低或消失;其余上述病灶均为新发。2021-9-23、11-4 分别予以 PD-1 单抗联合减低剂量的 R2-GemOx 方案化疗,具体剂量为:替雷利珠单抗 200mg d0,来那度胺 10mg d1-7,吉西他滨 1.4g d1,奥沙利铂 140mg d1。2021-11-18 三系细胞持续减少,复查骨髓涂片提示 AML 复发。11-23、12-18 分别予以 AZA 75mg/m² d1-7 治疗,病情无好转,2022-1-22 予以 PD-1+AZA 治疗,患者复查头颅 MRI 提示颅内病灶增大,2022-2-23 日予以 MTX 3.0 联合替莫唑胺化疗,目前仍全血细胞减少,左眼睑下垂,以对症支持治疗为主。

结论:治疗相关性白血病多伴有表观遗传学基因改变,总体预后不良,治疗过程中需兼顾原发肿瘤的治疗。

淋巴瘤合并间质性肺炎临床分析

潘琪*

南通大学附属医院

目的:本研究旨在回顾性分析我院淋巴瘤患者 400 余例的 IP 临床特征、复发、危险因素和对生存的影响,以解决临床问题,提高患者的生存率并改善预后。

方法:2006 年 1 月至 2020 年 12 月,南通大学附属医院、南通大学附属南通市第一人民医院及南通大学附属盐城市第一人民医院共收治淋巴瘤患者 786 例,其中发生间质性肺炎 42 例(5.3%)。间质性肺炎诊断和疗效参照文献标准。分析患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、基础疾病、疾病

的临床特征和分期、血常规检测、生化指标、间质性肺炎的发病情况和预后。

结果:本研究的 786 例淋巴瘤患者,间质性肺炎的发生率 5.3%。其中男性患者 31 例(73.8%),明显高于女性,和非 IP 患者相比,没有明显差异。但淋巴瘤 IP 更见于老年患者(≥ 60 岁),66.7%(28 例,IP)vs50.9%(379 例,非 IP)($P=0.047$)。吸烟同样影响 IP 的发生,57.1%(24 例,IP)vs40.4%(301 例,非 IP)($P=0.033$)。既往病史中,和非 IP 患者相比,糖尿病和 COPD 史没有明显差异(21.4%vs15.0%,14.2%vs7.8%, $P=0.254$, $P=0.135$)。在淋巴瘤临床特征中,分型、体能状态(ECOG 评分)和肺累及,IP 和非 IP 患者,两者没发现有明显差异(B 细胞 66.7%,T 细胞 19.0%,14.2%vs74.7%,15.3%,7.9%,40.4%vs34.4%,4.7%vs3.0%, $P=0.322$, $P=0.422$, $P=0.371$)。疾病的分期、有无 B 组症状和 IPI 积分,提示 IP 患者中,III-IV 期、有 B 组症状和高 IPI 积分的患者比例更高(71.4%vs55.7%,50.0%vs34.5%,61.9%vs40.1%, $P=0.046$, $P=0.042$, $P=0.005$)。治疗方案上,我们也发现 IP 患者中博来霉素、利妥昔单抗和多柔比星脂质体的使用比率更高(21.4%vs5.6%,71.4%vs55.6%,42.3%vs27.3%, $P=0.023$, $P=0.041$, $P=0.029$)。

生化指标上,和非 IP 患者相比,IP 患者中低淋巴细胞计数和高 LDH 的患者更多(16.7%vs7.8%,73.8%vs54.2%, $P=0.042$, $P=0.013$)。单因素分析显示,年龄,晚期,B 症状,药物过敏史和吸烟史是 IP 的统计学显著危险因素。在多变量 Cox 回归分析中,B 症状和药物过敏史被确定为 IP 的危险因素。化疗方案中加用利妥昔单抗是 IP 的独立危险因素。

讨论:统计学分析显示 B 症状和药物过敏史被确定为 IP 的危险因素,化疗方案中加用利妥昔单抗是 IP 的独立危险因素。但由于本研究具有回顾性,因此在很难完全排除 IP 的其他原因。且采用了大量使用不同药物的联合化疗方案,无法分析特定药物对知识产权的影响;尽管在确定了 IP 的风险因素,但考虑样本量小,会出现偏倚,应继续收集数据,扩大样本量。

奥雷巴替尼治疗个案报道

张硕*

江苏大学附属医院

1. 张某某,女,66 岁。患者 2019-10 因头晕、乏力查:白细胞:744.4 $10^9/L$ 、血红蛋白:70g/L、血小板:144 $10^9/L$,外周血:原始细胞 12%。骨髓:慢性粒细胞白血病-加速期可能性大(原幼细胞占 13.5%),BCR-ABL-FISH:阳性 92%;染色体:46,XX,t(9;22)(q34;q11),inc[2],BCR-ABL-210 融合基因阳性,诊断慢性粒细胞白血病,予尼罗替尼治疗,出现胆红素升高及血小板减少,2020-08 改为伊马替尼,血小板减少,2021-10 骨髓融合基因:BCR-ABL(P210)/ABL48.58%,ABL 激酶区突变为 p.(Gly250Glu^{Arg})。2021-10 改为氟马替尼 0.6g qd。患者 2022-01 出现左下肢疼痛麻木,考虑左下肢动脉硬化闭塞症伴坏疽,CT:1. 腹主动脉上段及左侧髂总动脉远段局限性充盈缺损样影(栓子形成?),左侧髂总动脉局部溃疡形成样表现,双侧股深动脉闭塞,双侧小腿及足部多发血管未见明确显影(多系闭塞),双下肢动脉粥样硬化伴多发血管狭窄或间断显影。血细胞分析:白细胞:18.7 $10^9/L$ 、血红蛋白:73g/L、血小板:191 $10^9/L$;血片:原幼细胞:40.0%;骨髓涂片:原粒 24.5%;意见:CML 急性髓系白血病之骨髓象。FISH(BCR/ABL)阳性。BCR-ABL-210:IS32.02705%;染色体:46,XX,t(3;3)(q25;q28),t(9;22)(q34;q11)20]。考虑患者慢粒加速期,2022-1-21 予奥雷巴替尼 40 mg qd 口服。患者左下肢持续疼痛,反复高热,予抗感染等治疗。血红蛋白及血小板进行性下降,血肌酐进行性升高至 777 $\mu\text{mol/L}$,少尿,低血压予床边血透治疗。反复黑便,予奥曲肽、奥美拉唑、补液及营养支持等治疗。1-27 融合基因 BCR-ABL-210:IS:29.78632%;1-30 查白细胞:3.6

10⁹/L、血红蛋白:64g/L、血小板:58 10⁹/L;血片原粒 3%,患者家属放弃治疗自动出院。

2. 戴某某,男,75岁。患者 2021-04-16 检查发现白细胞:18.3 10⁹/L、中性:2.9 10⁹/L、血红蛋白:102 g/L、血小板:17 10⁹/L;血片:原幼细胞:39.0%,考虑急性白血病,骨髓:原始淋巴细胞 80.5%,幼稚淋巴细胞 8.5%,示急性淋巴细胞白血病。免疫分型:骨髓有核细胞中有 79%的异常原始 B 淋巴细胞;融合基因 BCR-ABL-190:阳性;染色体:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XY[8],诊断成人 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病,因患者肺功能差,04-26 起予达沙替尼 100mg qd 口服,因血小板下降服药不规律,06-11 复查骨髓象示完全缓解。09-21 患者出现血便,查超敏 C 反应蛋白:298.3mg/L、白细胞:7.2 10⁹/L、血红蛋白:69 g/L、血小板 33 10⁹/L;血片:幼稚淋巴细胞:22.0%、原始淋巴细胞:16.0%;融合基因:BCR-ABL-190:阳性;骨髓检查:原幼淋 93.5%,急性淋巴细胞白血病复发;9-26 起口服 venetoclax 治疗,10-25 复查骨髓检查:部分血稀,可见 1.0%幼淋。予 venetoclax 200mg qd、泼尼松 10mg qd 维持治疗。11-08 复查白细胞 9.6 10⁹/L、血红蛋白:95g/L、血小板:370 10⁹/L、中性粒:7.3 10⁹/L,此后白细胞持续升高,血小板持续降低。11-29 复查白细胞:60.1 10⁹/L、血小板:26 10⁹/L,考虑病情反复,予 venetoclax 400mg qd、泼尼松 30mg qd 口服。12-7 查白细胞:47.0 10⁹/L、血小板:15 10⁹/L;血片:幼稚淋巴细胞 33.0%、原始淋巴细胞:40.0%;骨髓:此部位骨髓坏死。骨髓细胞 BCR-ABL1 激酶区突变检测 T315I 阳性,患者反复发热,胸部 CT:两肺间质性改变伴感染,予万古霉素、伏立康唑、比阿培南抗感染治疗,12-17 起口服奥雷巴替尼 40 mg qod 治疗。12-18 患者呼吸衰竭,予呼吸机辅助呼吸。12月20日出现快速型房颤,同时血压降低,予胺碘酮,持续多巴胺、间羟胺升压治疗,呼吸机无创通气,指脉氧仍低,21日患者死亡。

阿扎胞苷治疗母细胞性浆细胞样 树突细胞肿瘤两例报告并文献复习

王玲玲*

盐城市第一人民医院

目的:提高对母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)的认识。

方法:回顾性分析盐城市第一人民医院诊治的 2 例 BPDCN 患者的临床资料,并进行相关文献报道分析。

结果:2 例患者均为老年男性,因全身多发肿大淋巴结就诊,其中 1 例以全身散在红色结节为首发表现。入院检查提示贫血伴血小板减少,予以骨髓活检及淋巴结活检,病理均提示 BPDCN。

讨论:BPDCN 是一种临床罕见的血液系统侵袭性肿瘤,起源于树突状细胞前体,最常见侵犯皮肤、淋巴结和(或)骨髓,该病预后差,易向急性白血病转化。可发生于各年龄阶段,最常见于 70 岁左右男性。约 10-20%的 BPDCN 与其他髓系肿瘤相关,包括 MDS、CML。该病缺乏特异性遗传学畸变,最常见的突变包括 TET2、ASXL1、RAS 和 TP53。其诊断依赖于特异性的免疫表型:CD4、CD56、CD123。此外,表达特异性的类浆细胞树突状细胞抗原(CD303、TCF4、TCL1、CD2AP)。髓系(MPO、CD13、CD64)、淋系(CD19、CD20、CD79a、CD3)标志物阴性可协助诊断。研究发现,BPDCN 患者易出现复杂染色体核型,包括 5q、12p13、13q21、6q23、9 号染色体缺失;遗传学上易出现 RB1、TP53、CDKN1B、CDKN2A 失活;致癌基因 KRAS、NRAS、HES6、RUNX2、FLT3 的激活;TET2、TET1、DNMT3A、IDH1、IDH2 突变;NK-kB 通路异常。9p21.3 等位基因丢失可能与预后差相关。BPDCN 目前没有统一的治疗方案。其诊断依赖于广泛的免疫组化,包括骨髓、皮肤、淋巴结来源的病理组织。该病复发不可避免,缓解期非常短。Tagraxofusp-erzs 是目前最具前景的靶向 CD123 的药

物,对 BPDCN 的治疗和预后有显著的效果。本篇报道中 1 例患者合并骨髓坏死考虑与原发病相关,表现为全血细胞减少,尤其是血小板极度减少,血小板输注治疗效果欠佳。该患者二代测序检测到髓系相关基因突变,诊断明确后予以阿扎胞苷治疗,复查血常规可见血小板较入院时明显上升、外周血异常细胞比例明显下降,证实治疗有效。

中青年非霍奇金淋巴瘤患者健康体适能现状及影响因素分析

张田格*¹、崔盼盼¹、李雪坤¹、陈长英²

1. 郑州大学

2. 郑州大学第一附属医院

目的:了解中青年非霍奇金淋巴瘤患者健康体适能现状及影响因素,为促进身体机能恢复提供干预靶点。

方法:采用便利抽样法,于 2021 年 2 月—5 月,采用一般资料调查表、体适能测试(30s 前臂弯举测试、30s 座椅起—坐测试、6 分钟步行测试)、国际体力活动量表、多维疲乏量表、锻炼自我效能量表,对郑州市某三级甲等医院肿瘤病区符合纳排标准的 204 名中青年非霍奇金淋巴瘤患者进行调查。采用多元线性回归分析体适能影响因素。

结果:中青年非霍奇金淋巴瘤患者 30s 前臂弯举测试为(18.39±5.59)次,30s 坐一起测试为(16.99±4.14)次,低于国内中青年乳腺癌人群($P<0.05$);6 分钟步行测试女性患者为(384.94±73.82)m,男性患者为(466.32±83.58)m,低于国内中青年健康人群($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,性别、家庭人均月收入、体力活动水平、锻炼行动自我效能、疲乏是中青年非霍奇金淋巴瘤患者体适能的主要影响因素($P<0.05$)。

结论:中青年非霍奇金淋巴瘤患者体适能水平较低。医护人员可通过增加体力活动水平及锻炼自我效能、改善疲乏状态等措施,改善患者体适能水平。

5 例血液系统患者嵌合抗原受体 T 细胞治疗后同时并发 CRS 及 CRES 的护理

孙晗*、周婷、何莉丽、王曼丽、张倩

徐州医科大学附属医院

目的:近年来,利用嵌合抗原受体修饰的 T(CAR-T)细胞治疗血液肿瘤取得了成功,成为肿瘤免疫治疗的临床热点,CAR-T 相关性脑病综合征(CRES)和细胞因子释放综合征(CRS)是最主要的毒副作用。CRS 是 CAR-T 细胞的标志性毒性,这种毒性的特点是全身免疫激活,导致发烧、低血压、呼吸功能不全和毛细血管渗漏。CRES 是另一种毒副反应,临床症状有:癫痫、头痛、呕吐、意识模糊等。本文总结本科室血液系统疾病患者在 CAR-T 回输后并发 CRS 及 CRES 的护理,并观察其效果,为临床护理提供经验。

方法:对本病区自 2018 年 12 月至 2021 年 12 月使用 CAR-T 细胞回输后同时并发 CRS 和

CRES 的 5 例患者为研究对象,其中白血病 4 例,淋巴瘤 1 例。采用 CD19 靶点 4 例,CD79 靶点 1 例。监测患者血液学指标:包括血常规、C 反应蛋白、铁蛋白、电解质、肿瘤坏死因子、IL-6 等。记录 CAR-T 治疗后患者抽搐、低血压、发热、低氧血症情况,并密切监测生命体征,给予患者积极有效的护理措施进行干预。护理要点包括:细胞回输护理、病情观察(CAR-T 并发症的观察、CAR-T 相关性脑病的观察)、CRS 护理(发热的护理、低血压的护理、低氧血症的护理)、癫痫发作期的护理、抽搐发作停止时的护理、相关性脑病护理、消毒隔离及心理护理等。

结果: CAR-T 疗法应用于血液科肿瘤疾病,给患者的治疗带来了希望和很好的疗效,针对复发难治的恶性血液病人采用 CAR-T 细胞治疗的护理,促使患者渡过生命危险期,降低 CRS 反应和神经毒性发生风险。根据临床实践证明,通过治疗和积极护理干预,所有患者安全度过了 CAR-T 引起的 CRS 相关性脑病及其他不良反应。通过后期随访,4 例达到 CR,1 例疾病复发死亡。

结论: CAR-T 治疗是血液肿瘤治疗领域的重大创新,还存在诸多的不良反应。如对并发症的早期观察、识别、处理不及时,可能影响治疗效果,甚至危及患者生命。而且,CAR-T 细胞是利用患者自身的 T 细胞制备的,所以,对于患者的预后,也有很大的不确定性,要依据患者自身病情的发展情况而定的。采用无菌技术严格把关 CAR-T 细胞的回输,认真进行病情观察,做好患者的健康教育,加强对患者进行心理护理、日常生活护理,预防感染出血及特异并发症的发生,是保证治疗成功的关键。综上所述,在 CAR-T 细胞治疗的过程中,通过优化临床护理措施能够降低 CRS 反应和神经毒性发生风险,促使患者渡过生命危险期,提升临床疗效,值得进一步推广研究。

心智觉知干预模式对 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤患者心理状况及创伤后成长的影响

何莉丽*、李艳辉、周婷
徐州医科大学附属医院

目的:探讨心智觉知干预模式对嵌合抗原受体 T 淋巴细胞(CAR-T)治疗多发性骨髓瘤(MM)患者心理状况及创伤后成长的影响。

方法:2020 年 1 月至 2021 年 6 月选取接受 CAR-T 治疗的 MM 患者 84 例,应用随机数字表将患者分为观察组(n=42)及对照组(n=42),对照组 CAR-T 治疗期间行常规健康指导,观察组在对照组基础上行心智觉知干预模式,干预时间为 8 周,比较两组干预前后心理状况、创伤后成长、应对方式及生活质量。

结果:干预后观察组与对照组相比,汉密尔顿焦虑评分(HAMA)、汉密尔顿抑郁评分(HAMD)、屈服评分、回避评分显著下降($P < 0.05$),干预后观察组创伤后成长总评分、面对评分及生活质量综合评定问卷-74(GQOLI-74)较对照组明显提高($P < 0.05$)。

结论:心智觉知干预模式能有效减轻 MM 患者 CAR-T 治疗期间不良情绪,促使患者创伤后成长,使患者能以积极的方式面对疾病,提高患者生活质量。

预见性护理对白血病患者癌因性疲乏和胃肠道反应的影响观察

陈雪红*

徐州医科大学附属医院

目的:探讨预见性护理对白血病患者癌因性疲乏和胃肠道反应的影响。

方法:研究对象选取 2019 年 3 月~2021 年 2 月期间我院收治的 100 例急性白血病患者,随机将患者分为 50 例应用常规护理的常规组和 50 例应用预见性护理的研究组,对两组患者的癌因性疲乏评分、胃肠道反应发生率、生活质量评分和护理满意度进行比较。

结果:护理后研究组的癌因性疲乏评分和胃肠道反应发生率均明显低于常规组($P<0.05$);研究组护理后的四项生活质量评分均明显高于常规组($P<0.05$);研究组和常规组的护理满意度为 94.00%,明显高于对照组的 80.00%。

结论:在接受化疗的白血病患者护理中应用预见性护理干预能够对患者的癌因性疲乏水平进行有效改善,不但可以降低患者的胃肠道反应发生率,同时有利于提高患者的生活质量和护理满意度。值得推广应用。

多元化护理干预对初治急性白血病患者全身感染的预防作用探讨

门媛媛*

徐州医科大学附属医院

目的:探讨在初治急性白血病患者全身感染预防中应用多元化护理干预的效果。

方法:在 2019 年 2 月~2021 年 2 月期间选取到我院接受治疗的 90 例急性白血病患者作为研究对象,使用双盲法分两组,分别为 45 例应用常规护理的常规组和 45 例应用多元化护理的观察组,比较两组患者的护理效果。

结果:观察组的四项生活质量评分均明显高于常规组($P>0.05$);观察组全身感染发生率为 13.33%,明显低于常规组的 35.56%($P<0.05$);观察组分护理满意度为 95.56%,明显高于常规组的 80.00%($P<0.05$)。

结论:在初治急性白血病患者全身感染预防中应用多元化护理干预有较好的预防效果,可以降低患者全身感染的发生率,同时有利于患者生活质量的改善,患者对护理也有较高满意度,值得推广应用。

针对性护理对急性白血病患者化疗后肛周感染的影响

田甜*

徐州医科大学附属医院

目的:探究针对性护理对急性白血病患者化疗后肛周感染的影响。

方法:选择我院2019年5月到2020年5月收诊的82例急性白血病患者为研究对象,分析观察组和对照组,了解针对性护理措施对于患者肛周感染的影响。

结果:观察组患者感染程度低于对照组,差异明显($P < 0.05$);观察组患者焦虑和抑郁评分改善,与对照组相比具有差异($P < 0.05$);观察组患者生活质量高于对照组,统计学差异明显($P < 0.05$);观察组患者护理满意度比较高,与对照组相比有明显差异($P < 0.05$)。

结论:急性白血病患者化疗后肛周感染采取针对性护理措施可以改善患者心理状态,降低患者感染率,提高患者生活质量,提高患者护理满意度,适合推广应用。

皮下注射联合康惠尔溃疡贴在硼替佐米注射部位的效果观察

刘玉萍*

常州市第一人民医院

目的:分析硼替佐米分别应用皮下注射法联合康惠尔溃疡贴与常规皮下注射法在腹部注射的效果。

方法:选取2020年10月~2022年1月在本院进行治疗的70例多发骨髓瘤患者作为研究对象,分为对照组和研究组,每组35例。对照组实施腹部常规皮下注射法,研究组实施腹部常规皮下注射法联合康惠尔溃疡贴,比较两组患者注射部位红晕直径、色素沉着和瘙痒。

结果:研究组注射部位无红晕占比68.6%高于对照组8.6%、注射部位红晕直径范围 $< 2\text{cm}$ 占比20%低于对照组31.4%、注射部位红晕直径范围 $2\text{cm} - 5\text{cm}$ 占比11.4%低于对照组42.9%、注射部位红晕直径范围 $> 5\text{cm}$ 占比0%低于对照组17.1% ($P < 0.05$),研究组色素沉着阴性率88.6%高于对照组色素沉着阴性率57.1%、研究组色素沉着阳性率11.4%低于对照组色素沉着阳性率42.9% ($P < 0.05$);研究组瘙痒阳性率2.9%低于对照组瘙痒阳性率22.9%,研究组瘙痒阴性率97.1%高于对照组瘙痒阴性率77.1% ($P < 0.05$)。

结论:在硼替佐米皮下注射中应用皮下注射法联合康惠尔溃疡贴效果显著,能够缩小注射部位红晕直径,减少注射部位色素沉着和瘙痒的发生,促使药物得到较好地吸收,减少不良反应,从而提高患者耐受性。

奥妥珠单抗治疗复发和难治性恶性淋巴瘤 输注不良反应的回顾性分析

何娜*、朱霞明、汤芳、于梅梅、殷冰凌、仲伟莹、曲昌菊

苏州大学附属第一医院

目的:通过分析奥妥珠单抗用于复发和难治性恶性淋巴瘤患者治疗,输注时出现的输注相关不良反应进行分类分析,总结用药护理经验,为患者提供预见性护理措施,减少输注不良反应的发生。

方法:总结我科2021年9月~2022年3月35例首次使用奥妥珠单抗治疗的复发和难治性恶性淋巴瘤患者,其中男性20人、女性15人,年龄分布为24~78岁,诊断滤泡性淋巴瘤17人、弥漫大B细胞淋巴瘤13人、套细胞淋巴瘤3人、霍奇金淋巴瘤1人、NK/T细胞淋巴瘤1人,均为复发难治性。使用奥妥珠单抗单药治疗22人,使用奥妥珠单抗联合用药治疗13人。奥妥珠单抗注射液配置方法:0.9%氯化钠注射液250ml中加入奥妥珠单抗1000mg。奥妥珠单抗注射液输注方法:输注前患者床边备好吸氧用物、多功能心电监护仪,建立双路静脉通路。遵医嘱给药前30min予泰诺林650mg、盐酸异丙嗪25mg口服,输注初始滴速调节为50mg/h,每30min调节一次,每次提高50mg/h,最大速率为400mg/h,0.9%氯化钠注射液250ml中加入地塞米松5mg同步伴行输注。回顾性分析35例患者在输注该药时有无出现不良反应、不良反应的分类及相关对症处理方法及护理措施。

结果:35例首次输注奥妥珠单抗患者中发生输注相关反应的4例,余31例未见明显输注相关反应。发生输注相关反应4例当中,1例在输注50min时发生消化系统反应,1例在输注30min时出现胸闷伴大汗淋漓症状,减慢滴速后缓解但在输注结束后10h出现高热,最高体温达39℃,1例在输注结束后10min出现头颈部散在红色皮疹,1例在输注2h后出现畏寒、寒战,持续约30min,但最高体温为37.9℃。4例发生输注相关反应患者均得到第一时间对症处理,并完成药物的完全输注。现35例患者中有1例因疾病因素死亡,余34例处于病情稳定状态,继续治疗中。

结论:奥妥珠单抗输注前给予相关药物作用及不良反应的宣教,准备好吸氧及急救药物,严格无菌技术配置药物,由低到高调节输液滴速,加强用药过程中病情观察,可减少或避免输注不良反应的发生,使药物安全有效地输注,促进患者康复。

一体化延续性护理对多发性骨髓瘤患者效果的影响分析

荣义*

徐州医科大学附属医院

目的:探讨一体化延续性护理对多发性骨髓瘤患者效果的影响分析。

方法:选取2019年7月~2020年7月本院就诊的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者100例作为研究对象,按照数字表达法将其分为两组:观察组(n=50)、对照组(n=50),对照组采取常规护理措施,观察组则实施一体化延续性护理,对比两组自护能力、骨痛有效缓解率;对两组护理满意度进行分析,并比较两组不良反应发生发生情况。

结果:干预后,观察组自护能力各项评分均高于对照组,差异显著($P < 0.05$);观察组骨痛有效缓解率为98.00%,低于对照组86.00%,差异显著($P < 0.05$);观察组护理满意度为96.00%,明显高于

对照组 82.00%，并发症发生率为 4.00%，低于对照组 16.00%，差异显著($P < 0.05$)。

结论：一体化延续性护理对多发性骨髓瘤患者效果显著，可有效缓解患者骨痛情况，可提升其自护能力、护理满意度，使得并发症发生率得以下降，值得推广应用。

T 淋巴母细胞淋巴瘤伴费城染色体阳性急性髓系白血病一例报告并文献复习

陈浩月*、孙森、刘春华、韩乔燕、陈璐、姜鑫
靖江市人民医院

目的：通过分析 1 例 T 淋巴母细胞淋巴瘤(T-LBL)伴费城染色体阳性急性髓系白血病(Ph+AML)的临床资料并复习文献，提高对该病的认识与诊治水平。

方法：回顾性分析 1 例 T-LBL 伴 Ph+AML 患者的临床表现、遗传学检查、组织病理、治疗，并进行文献复习。

结果：该患者为首例报道成人 T-LBL 伴 Ph+AML，回顾性病初病理切片 FISH 检测提示 BCR-ABL 融合基因阳性。

结论：T-LBL 伴 Ph+AML 非常罕见，谱系转换的机制仍不清楚，该患者表现形式为相继发病，来源相同。

The induction of HMGB1 release by LPS stimulation in THP-1 and RAW264.7 cells

Wei Chen*、Qingling Kong、Wentong Guo、Zhenyu Li、Kailin Xu

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Objective: To explore the role and the mechanism of HMGB1 release by LPS stimulation in THP-1 and RAW264.7 cells.

Methods The changes of cell proliferation were detected by CCK8 method after stimulation with lipopolysaccharide(LPS) at 100ng/ml, 200ng/ml and 1000ng/ml for THP-1 and RAW264.7 cells 24h. Flow cytometry were used to test the level of apoptosis. The Level of HMGB1 in the culture supernatant and cell was detected by western blot at 4h, 12h and 24h. The level of HMGB1 from the nucleus to the cytoplasm was observed by immunofluorescence. Q-PCR tested the level of HMGB1 transcription. The expression of CD80, CD83 and CD86 on the cell surface were detected by flow cytometry.

Results: With cell proliferation detected by CCK8 assay, the LPS promoted the proliferation of RAW264.7. By contrast, low concentration LPS restrained THP-1 proliferation, while high concentration LPS promoted THP-1 proliferation($P < 0.05$). Flow cytometry detected the THP-1, RAW264.7 cell apoptosis, displayed that LPS promoted its apoptosis($P < 0.05$). LPS can activate RAW264.7 and THP-1 cells with different concentrations stimulated. the HMGB1 was detected by western blot and the results showed the HMGB1 in THP-1 and RAW264.7 cells culture super-

nantant raised($P < 0.05$) and at the same time the intracellular HMGB1 decreased($P < 0.05$). We found HMGB1 in RAW264.7 cells had obvious transposition via the immunofluorescence. The transcriptional level of HMGB1 in THP-1 and RAW264.7 cells went up, which was tested by Q-PCR ($P < 0.05$). Using flow cytometry to detect the expression of CD80, CD83, CD86 on these two cells, the result demonstrated that LPS increased the expression of CD80, CD83 and CD86 ($P < 0.05$).

Conclusion: LPS can activate THP-1 and RAW264.7 cells causing corresponding intracellular HMGB1 translocation and secretion, transcription, cell apoptosis, and the cell surface expression of CD80, CD83, CD86 increased, so led to the cellular inflammatory response.

CAR-T 治疗桥接异基因造血干细胞移植治疗复发难治性急性淋巴细胞白血病的护理

周婷*、孙晗、何莉丽、魏冉、张倩

徐州医科大学附属医院

目的: 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法是近年来国内外重点研究且广泛应用于临床的一种新型细胞免疫疗法,它具有靶向性强、效果明显等特点。尤其是对常规放化疗无效的急性淋巴细胞白血病患者,嵌合抗原受体 T 细胞治疗桥接异基因造血干细胞移植,为复发难治性急性 B 淋巴细胞肿瘤患者提供了治疗机会。但 CAR-T 治疗不良反应众多,有细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性等,加之异基因移植术后的各种并发症,稍有不慎,就会危及患者的生命。本文总结 15 例复发难治性急性淋巴细胞肿瘤患者 CAR-T 治疗后桥接异基因造血干细胞移植并发症的护理经验。

方法: 对本病区 2019 年 1 月至 2020 年 12 月 15 例接受 CAR-T 治疗桥接异基因造血干细胞移植复发难治性急性 B 淋巴细胞肿瘤患者作为研究对象,对其出现的并发症加强评估、观察和护理,进行回顾分析。回输过程实行规范化的护理,严密监护患者治疗中的情况,对 CAR-T 及异基因造血干细胞回输后出现发热、感染、口腔黏膜炎等并发症的观察与护理,给予积极有效的护理干预。

结果: 15 例患者 CAR-T 治疗桥接异基因造血干细胞移植后均获得造血重建,半年内随访 1 例因肺部感染死亡,2 例疾病复发,其余 12 例骨穿显示完全缓解。在 CAR-T 治疗后 15 例均有发热、低血压等不同程度的细胞因子释放综合征,其中出现神经系统症状 4 例,出现低血压 5 例,出现凝血功能异常 2 例;在异基因造血干细胞移植后,发生口腔黏膜炎 8 例,发生肛周感染 1 例,发生肠道 GVHD 2 例,发生出血性膀胱炎 1 例,经给予相应的护理支持和临床干预后症状均得到控制。通过后期随访,10 例达到 CR,3 例肺部感染死亡,2 例疾病复发死亡。

结论: CAR-T 治疗后桥接异基因造血干细胞移植作为新型肿瘤免疫治疗方法,其对治疗复发难治性急性淋巴细胞白血病疗效明显,但其临床细胞因子释放综合征(CRS)及异基因移植术后的并发症发生率高、程度严重。因而,加强 CAR-T 治疗后桥接异基因造血干细胞移植并发症及不良反应的评估、预防及处理,是保证其治疗成功的关键。

阿扎胞苷联合 BCL-2 抑制剂治疗老年急性髓系白血病的不良反应的观察及护理

毛燕琴*、朱霞明

苏州大学附属第一医院

目的:总结阿扎胞苷联合 BCL-2 抑制剂治疗老年急性髓系白血病的不良反应以及护理经验。

方法:通过回顾我科 2019 年 11 月~2022 年 1 月收治的 10 例年龄大于 65 岁的急性髓系白血病患者临床资料,总结阿扎胞苷联合 BCL-2 抑制剂在老年急性白血病治疗过程中出现的不良反应及相应护理经验。

结果:10 例白血病患者使用阿扎胞苷皮下注射同时使用 BCL-2 抑制剂口服治疗,不良反应发生情况:本组患者均有不同程度的贫血;6 例患者出现恶心、呕吐、胃部不适;3 例患者出现腹胀不适;6 例患者出现头晕、乏力等全身症状,6 例患者出现注射部位出现红斑、瘙痒、硬结,5 例患者出现不同程度的心功能损伤,3 例患者出现全身皮疹的过敏反应表现,2 例患者出现肾功能损伤,2 例患者出现肝功能损伤。通过加强护理、指导,不良反应明显好转或减轻。

讨论:阿扎胞苷联合 BCL-2 抑制剂治疗的不良反应可表现在全身多个器官,乏力、头晕等全身症状的发生率为 60%;本组患者均有不同程度的贫血,通过指导患者多休息,并给予一系列的防跌措施,本组患者无 1 例发生发生跌倒坠床等护理不良事件;本组患者恶心呕吐发生率达 60%,在用药前即对患者进行针对性的心理疏导,详细告知疾病知识和用药情况,使患者能提前做好治疗准备,以积极的心态接受治疗,同时遵医嘱按时使用止吐药物,能减少胃肠道不良反应的发生,通过对症护理后未发生中重度恶心呕吐,同时在恶心呕吐后及时对口腔进行清洁护理,无 1 例发生口腔并发症;心脏毒性反应以及肝肾功能损伤在本组患者中发生率分别为 50%、20%、20%,在用药期间对患者定期进行心功能、肝肾功能的检查,及早发现异常表现,及时配合医生使用保护脏器,改善功能的药物及措施,9 例患者顺利完成疗程治疗;皮肤过敏反应发生率在本组发生率为 30%,借鉴文献经验对患者进行护理指导,3 例患者均在 1 周内皮疹消退;本组 60%患者在注射部位出现发红、硬结等反应,对该部分患者进行了湿敷、喜辽妥局涂等措施后减轻了皮肤的损害,症状得到较好的控制。

嗜麦芽窄食单胞菌致 1 例复发难治多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗后重症感染的救治体会

曾慧*、陈兵、周荣富

南京大学医学院附属鼓楼医院

嗜麦芽窄食单胞菌是一种广泛存在于自然界和医院环境的革兰阴性杆菌,致病力弱,属条件致病菌[1]。然对于免疫功能存在缺陷的血液系统肿瘤患者而言,由于嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药物尤其是碳青霉烯类抗生素固有耐药、仅对少数抗菌药物敏感,常以混合感染形式存在,临床症状重、治疗难度大,因此该菌感染往往导致较高的病死率,尤其是对合并血流感染、脓毒性休克的患者[2,3]。我中心近期收治 1 例复发/难治多发性骨髓瘤(relapsed/refractory multiple myeloma, R/RMM)靶向 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor,

CAR-T)细胞治疗后3月余并发嗜麦芽窄食单胞菌感染的患者,起病急、进展快、合并真菌及病毒感染,迅速出现感染性休克、多脏器功能不全,治疗期间出现多药耐药,给予联合抗感染、生命支持等治疗后患者病情曾好转,然最终因感染再次加重而死亡,现报道如下。

多西环素对 MC3T3 - E1 细胞的成骨分化的影响及机制

李海璐*、费小明、耿佳伟

江苏大学附属医院

目的:多西环素(Doxycycline, DOX)是一种常用抗生素,近年来其抗肿瘤的作用引起了较多关注及探究,本课题组既往发现 DOX 有抗骨髓瘤细胞增殖的作用,同时下调 MEK/Erk 通路相关蛋白表达,但 DOX 对成骨分化的影响尚不明确。骨髓瘤骨病作为骨髓瘤主要的并发症,故本次研究注意探讨不同浓度的多西环素的作用下,体外培养的前成骨细胞(MC3T3-E1 细胞)的增殖、分化的变化,以及相关通路信号变化的研究,为进一步揭示多西环素对成骨分化的影响及机制,为该药在临床上的使用提供一定的理论基础。

方法:1. 用 CCK8 法检测 DOX 处理前成骨细胞 MC3T3-E1 细胞,检测其对细胞增殖的影响,以用无药物处理的为对照组。用酶标仪检测各组吸光度值,并绘制各实验组细胞生长曲线。DOX 的浓度分别为 0、5、10、20、40、80mg/L;分别处理 1、2、3 天。2. MC3T3-E1 细胞经过成骨诱导液培养 14、21 天后,通过茜素红、碱性磷酸酶染色进行成骨鉴定;成骨诱导液中 DOX 的浓度为 10mg/L。3. MC3T3-E1 细胞经成骨诱导 21 天后,提取 RNA,利用 RT-PCR 检测相关成骨基因 OCN、RunX2 的表达相对量;成骨诱导液中 DOX 的浓度为 10mg/L。4. 用 Western Blot 法检测多西环素处理 MC3T3-E1 细胞后 N-cadherin 蛋白的表达。用 0、5、10mg/L 的 DOX 处理 MC3T3-E1 细胞 2 天,0mg/L 为对照组。5. 多西环素处理 MC3T3-E1 细胞 2 天后,用 Western Blot 法检测 p-MEK、p-Erk 蛋白的表达。DOX 的浓度分为 0、10mg/L,0mg/L 为对照组。6. 用 Western Blot 法检测不同浓度 U0126(MEK 抑制剂)处理 MC3T3-E1 细胞后对 N-cadherin、p-MEK 及 p-Erk 蛋白的表达影响。U0126 的浓度分别为 0、5、10 μ mol/L,处理时间为 2 天,0 μ mol/L 为对照组。7. 用 5 μ mol/L 的 U0126 联合 10mg/L 的 DOX 处理 MC3T3-E1 细胞 2 天,Western Blot 法检测 N-cadherin、p-Erk、p-MEK 蛋白的表达。8. MC3T3-E1 细胞经过成骨诱导液培养 21 天后,通过茜素红染色进行成骨鉴定;实验分为 3 组:对照组、DOX 单药组、DOX 联合 U0126 组。其中,DOX 的浓度为 10mg/L, U0126 的浓度为 5 μ mol/L。

结果:1. 不同浓度 DOX 处理 MC3T3-E1 细胞 1、2、3 天,cck8 结果显示:10mg/L 以下浓度的 DOX 对 MC3T3-E1 细胞的增值没有明显抑制。2. 在体外,成骨趋势有一定时间依赖性;多西环素持续刺激成骨诱导组,成骨趋势比对照组增强,但 ALP 活力较对照组比较是下降的。3. 成骨诱导 21 天后,RT-PCR 检测相关成骨基因;DOX 对 OCN、RunX2 基因表达未产生显著影响($P < 0.05$)。4. 与对照组相比,多西环素处理 MC3T3-E1 细胞后 2 天,N-cadherin 蛋白表达减少($P < 0.05$)。5. 多西环素处理 MC3T3-E1 细胞后 2 天,DOX 处理组与对照组相比,p-MEK、p-Erk 蛋白的表达增加($P < 0.05$)。6. 不同浓度 U0126 处理 MC3T3-E1 细胞 2 天,N-cadherin 蛋白表达增加,p-MEK 及 p-Erk 蛋白表达降低($P < 0.05$)。7. DOX 联合 U0126(MEK 抑制剂)处理 H929 细胞 2 天后,两药联合处理组 N-cadherin 蛋白表达较多西环素单药处理组增加,且联两药处理组 p-MEK 及 p-Erk 蛋白表达较单药处理组降低($P < 0.05$)。8. DOX 联合 U0126 持续刺激成骨诱导细胞组,成骨趋势低于单药 DOX 组,且高于 U0126 单药处理组。

结论:多西环素持续刺激成骨诱导的 MC3T3-E1 细胞,成骨趋势增强,但 ALP 活性下降;多西环素处理 MC3T3-E1 细胞后,N-cadherin 蛋白表达减少,p-MEK、p-Erk 蛋白的表达增加;同时,用 MEK 抑制剂(U0126)联合 DOX 处理 MC3T3-E1 细胞,发现 DOX 对 N-cadherin、p-MEK、p-Erk 蛋白及增强成骨的影响可被 U0126 所拮抗。这为多西环素对骨髓瘤骨病的积极影响提供了证据。

Swollen inguinal lymph nodes with low fever and night sweats: Diagnosis and treatment of a case of cat-scratch disease lymphadenitis with sinus formation

Miao Zhu *、Tiantian Li、Jian Gu、Bin He、Mei Sun
Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou

Purpose Diagnosis of rare lymphadenopathy

Method Pathological biopsy and metagenomic sequencing diagnosed Bartonella henselae infection

Result 52 year old middle-aged woman. The chief complaint was inguinal lymph node enlargement with low fever and night sweat for 20 days. The patient's lymph nodes continued to increase, accompanied by obvious redness, swelling, heat and pain, multiple ulcers in the affected area and sinus formation. Azithromycin anti-infection treatment was given according to the Sanford Guide to antimicrobial therapy 2020, combined with wound repair and partial resection of inguinal lymph nodes, the patient recovered well after operation

Discussion Lymphadenitis associated with B. henselae infection is difficult to diagnose, which needs to be differentiated from tuberculosis and lymphoma. Lymphadenitis with suppuration and sinus formation needs multidisciplinary consultation. When the pathogen of infection is unknown, it is recommended to carry out metagenomic sequencing for definite diagnosis

有氧运动训练对 CD19/CD22CAR-T 治疗 复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者肺功能的影响

冯艳艳 *
徐州医科大学附属医院

目的:目前临床上针对 CD19 或 CD22 的 CAR-T 治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤,取得了令人满意的缓解率。然而,很多 B 细胞淋巴瘤患者在 CAR-T 治疗后,常常因为疾病本身以及化疗预处理并输注 CAR-T 细胞后免疫力低下而并发感染,加之长期贫血等因素,导致患者虚弱无力而被迫卧床,不但心肺功能下降、焦虑抑郁、日常活动能力下降,而且长期卧床制动也可进一步导致机体免疫功能下降,易发生肺部感染,加之卧床使坠积性肺炎发生率增加,明显影响了患者整体疗效及生活质量,长期生存并不令人满意。目前国内外有癌症患者的运动疗法研究,但是对淋巴瘤 CAR-T 治疗患者运动疗法的研究尚无先例。

此研究探讨用 Motomed 进行有氧运动训练对 CD19/CD22CAR-T 治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者肺功能的影响。

方法:1. 选取江苏省徐州市徐州医科大学附属医院血液内科 CD19/CD22CAR-T 治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤住院患者 40 例,用信封法将其分为对照组和实验组,每组 20 例。实验组用 Motomed(上下肢康复训练器)进行有氧运动训练,具体的运动方案是基于 6 分钟步行试验的体能评估,结合 PRE 自我疲劳感觉程度表,给患者制定运动处方,运动处方包括运动时间、运动方式、运动强度、运动注意事项,每周运动 5 次,每次 30 分钟以内。分别监测患者 CAR-T 治疗前一天、治疗开始后第 4 周的肺功能各项参数和 6 分钟步行能力。

监测运动过程中的心率、血压、脉氧、呼吸、体温、疲劳程度及心血管反应,记录患者治疗过程中的不良事件,并提前制定处理预案,积极评估治疗的安全性和有效性。对照组接受正常治疗,不采用监督式有氧运动治疗,不干涉患者进行日常自主锻炼。

2. 观察指标

①6MWT 测定:6min 内在康复治疗师的监测下,患者在不引起气短的情况下进行测定。标准:1 级 <300m,2 级 300-374.9m,3 级 375-449.5m,4 级 >450m。②肺功能检测:肺功能检测仪检测干预前后肺功能,测定患者肺活量(VC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比率(FEV1/FVC)、最大呼气中段平均流速(MMEF)、呼气峰值流速(PEF)。

结果:经过 4 周的监督式有氧运动训练,对比两组 6MWT 及肺功能监测指标,实验组肺功能改善优于对照组。

讨论:有氧运动训练对 CD19/CD22CAR-T 治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者肺功能的改善有积极的影响。既往研究提示,规律的有氧运动运动锻炼可以改善幸存者的身体功能和生命质量,并且与非监督形式的运动锻炼计划相比,面对面监督形式的运动锻炼计划效果更好,因此,有氧运动作为一种非药物治疗干预手段也越来越广泛地应用到肿瘤康复中,成为近年来肿瘤康复的研究热点。本研究通过体能评估,给予接受 CD19/CD22 CAR-T 疗法的复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者制定科学的运动处方,并评估治疗的有效性、安全性,改善患者生存,提高患者生活质量,为此类淋巴瘤患者的康复治疗提供参考和指导。

增强型透明贴与优洁外贴预防血液科患者 骶尾部压力性损伤的效果观察

肖青*

苏北人民医院

目的:探讨增强型透明贴与优洁外贴对预防血液科患者骶尾部压力性损伤的效果。

方法:将 2020 年 11 月-2021 年 10 月我科收治的 76 例长期卧床不能自主翻身的患者,随机分为对照组 38 例和观察组 38 例;对照组采用优洁外贴骶尾部,观察组采用增强型透明贴外贴骶尾部,比较两组的皮肤状况。

结果:两组压力性损伤程度比较差异无统计学意义($P>0.05$);敷料的脱落率与耗材费用比较有统计学意义($P<0.05$)。

结论:增强型透明贴与优洁外贴均可有效预防骶尾部压力性损伤的发生,采用增强型透明贴更能保证治疗效果,且具有经济性,值得推广。

个体化健康教育在急性白血病护理中的应用价值及对生活质量的影响

肖青*

江苏省苏北人民医院

目的:评价个体化健康教育在急性白血病护理中对其生活质量的影响。

方法:选取2020年2月~2022年2月我院就诊的急性白血病患者为调查目标,统计出70例以随机数表法分组,对照组实施常规护理,观察组联合个体化健康教育,评价对比两组患者的生活质量、健康知识达标率。

结果:相较于对照组,观察组患者的健康知识达标率显著升高,差异有统计意义($P < 0.05$);观察组患者的各方面生活质量评分显著高于对照组,统计结果 $P < 0.05$ 。

结论:在急性白血病护理中实施个体化健康教育不仅能良好控制感染,提高患者的疾病认知水平,还能良好改善其生活质量,值得临床采纳。

溶血性贫血、血小板减少伴 NBAS 基因突变一例并文献复习

严琦*、王丽霞、韦卫萍、费小明

江苏大学附属医院

目的:探讨 NBAS 基因突变可能导致的血液系统疾病及临床特征。

方法:回顾性分析江苏大学附属医院血液科收治的1例 NBAS 基因突变患者的临床资料、基因突变特点,总结 NBAS 基因缺陷患者的临床特征。

结果:患者男,20岁,幼年患有“婴儿肝衰竭综合征”,并有“癫痫”“脑萎缩”“视神经萎缩”“生长激素缺乏症”“先天性免疫球蛋白缺乏症”等疾病。2019年5月因“贫血待查”入院。查血常规示:白细胞 $4.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 $60g/L$,红细胞 $1.58 \times 10^9/L$,血小板 $254 \times 10^9/L$,网织红细胞百分比 28.39%,网织红细胞绝对值 $500 \times 10^9/L$ 。生化:总胆红素 $49.4 \mu mol/L$,间接胆红素 $35 \mu mol/L$,球蛋白 $12.2g/L$,乳酸脱氢酶: $591U/L$ 。自身抗体系列无异常。直接抗人球蛋白试验阳性。骨髓涂片提示增生明显活跃,G/E 0.13/1,增生性贫血之骨髓象。染色体:46XY,+21P[16]/46XY[4]。诊断为温抗体型自身免疫性溶血性贫血。以大剂量丙种球蛋白冲击治疗,联合激素治疗后病情好转。2021年10月出现血小板减少,最低至 $2 \times 10^9/L$,伴皮肤粘膜出血表现。复查骨髓涂片提示增生性贫血伴巨核细胞成熟障碍之骨髓象。先后予以血小板输注,激素、人免疫球蛋白、重组人血小板生成素、艾曲波帕等治疗后血小板升至正常。患者行2021年11月行全基因组测序提示 NBAS 基因 c.6840G>A 和 c.335+1G>A 双等位基因胚系突变,遗传自父母双方。

结论:NBAS 基因缺陷性疾病明确可导致 SOPH 综合征、婴儿肝衰竭综合征,表现为免疫缺陷、身材矮小、视神经萎缩、骨骼发育异常、反复感染、肝酶异常等,文献报道还可并发再生障碍性贫血、血小板减少等血液系统表现。但因该类病例临床罕见,其预后及治疗仍有待进一步研究。

全程优质护理模式在外周血造血干细胞采集管理中的效果研究

邱媛媛*、吴玉梅

江苏省苏北人民医院

目的:分析我科在护理实践中及时更新护理理念,在外周血造血干细胞采集管理中引入全程优质护理模式的应用价值。

方法:分析对象为2021.1~2022.2在我院血液科采集外周血造血干细胞者19例(36例次),随机数字法予以分组,9例(18次)予以全程优质护理模式管理者纳入试验组,10例(18次)予以常规管理者纳入对照组,对比和分析护理管理效果。试验组予以全程优质护理模式。在护理管理前,所有护理人员均接受专业的培训,考核合格后为外周血干细胞采集计划动员患者提供全程的心理、休息和饮食、环境、深静脉置管、不良反应预防性护理。对比采集达标情况;对比不良反应的发生率;利用焦虑自评量表及抑郁自评量表评估患者心理情况,对比心理情况情绪;根据患者满意度对比护患关系。利用SPSS23.0处理资料和结果中数据。

结果:与对照组(0.00%)对比,试验组一次采集达标率(44.44%)明显较高, $P<0.05$;与对照组(44.44%)对比,试验组不良反应发生率(5.56%)明显较低, $P<0.05$;护理前2组心理情绪评分比较 $P>0.05$;与对照组对比,试验组护理后心理情绪评分明显较低, $P<0.05$;与对照组(60.00%)对比,试验组护患关系(100.00%)明显较好, $P<0.05$;与对照组(50.00%)对比,试验组采集依从性(100.00%)明显较高, $P<0.05$ 。

结论:在采集造血干细胞过程中予以全程优质护理模式,通过心理护理改善患者心理情绪,对不良反应实施预见性护理,避免发生不良反应,避免对采集效果造成严重影响,提前让患者了解不良反应,使其做好心理准备,使其对采集过程有效配合,提前干预相应的不良反应,使患者不适感降低,提升依从性,提升了患者满意度。可见,全程优质护理模式的实施一次采集达标率明显较高,不良反应发生率较低,心理情绪得以改善,有利于良好护患关系的建立,采集依从性明显较高,全程优质护理模式有效性和可行性较高。综上所述,采集外周血造血干细胞过程中予以全程优质护理模式效果突出,可有效提升采集质量,有利于良好护患关系建立,为成功移植做好基础,建议推广。

护士主导多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药管理方案的构建研究

黄婷*

南京市鼓楼医院

目的:结合国内外护士在主导口服靶向药物管理的情况及方法进行综述,通过病例回顾分析、文献检索分析以及专家讨论,构建有效可行的以护士为主导的多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药干预方案,为临床工作提供科学有效的管理工具,以期运用到院外口服靶向药的多发性骨髓瘤患者中,观察干预后对患者服药依从性、不良反应及生活质量的影响,保障患者安全。

方法:通过病例回顾性研究,了解我院多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药的用药情况;通过访谈,

了解患者对于疾病信息、用药安全、情感支持等方面的需求情况;借鉴国内外较成熟的患者院外口服药干预方案,结合我院多发性骨髓瘤患者口服靶向药期间的质性研究结果,构建以护士为主导的多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药管理方案。

结果:构建涵盖血液内科医生、护士、药师的多学科干预团队,提供更加全面、系统、专业的干预方案

讨论:通过构建有效可行的以护士为主导的多发性骨髓瘤患者院外口服靶向药干预方案,为临床工作提供科学有效的管理工具,本研究结果应用于临床,便于临床护士工作流程化、规范化,有助于患者在治疗全过程中获益,提高患者在长期多发性骨髓瘤治疗过程中服药依从性和改善自身生活质量。

基于 SEER 数据库分析社会经济学地位对多发性骨髓瘤患者发病率和生存率的影响

徐嘉轩*、董晓庆、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:社会经济学因素与多发性骨髓瘤(MM)患者的流行病学相关性有待证实,本研究旨在探究 MM 患者发病和死亡差异与社会经济学地位(SES)的关系。

方法:利用美国国立癌症中心监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库,提取其中 2000—2016 年间 18 个癌症登记注册区的 MM 病例信息,计算 MM 的发病率和总生存率(OS)。进一步在该数据库中根据严格的纳排标准筛选出 2007—2016 年间 32625 位患者构建回顾性研究队列,选取的社会人口学变量包括年龄、性别、种族、保险状况、婚姻状况、城乡性和 SES 指数,按照 SES 指数高低(Q1 至 Q5, Q1 最低, Q5 最高)均分为五组后进行基线特征描述。采用 Kaplan—Meier 生存分析和 Log—rank 检验评估 SES 的预后价值,使用单变量和多变量 Cox 比例风险模型评估各因素对骨髓瘤特异性生存(MSS)的独立预后作用。

结果:2000—2016 年间各 SES 组的 MM 发病率均呈平稳上升趋势, Q1 组发病率始终高于其他四组,从 2000 年的 5/10 万增加到 2016 年的 6.8/10 万,年百分比变化 1.9%。生存率方面,随着 SES 指数的递减,MM 患者的生存率逐级下降。Q1 组 OS 的中位生存时间为 34 个月, Q5 组 OS 的中位生存时间则为 57 个月。基线特征表显示高 SES 指数组的患者中男性、非西班牙裔白人、已保险状态者、已婚状态者及城市居民的比例明显较高。社会经济地位最低的 Q1 组中,非西班牙裔黑人、未保险人群、单身状态者和农村居民的相对比例最大。在回顾性队列中, KM 曲线提示 Q5 组患者中位 MSS 时间为 83 个月,远高于其他四组(Q4—Q1 组分别为 67、60、57 及 52 个月, $P < 0.001$)。多变量 Cox 比例风险模型确定了年龄、性别、种族、保险、婚姻状况和 SES 指数能够作为 MSS 的独立预后指标。与 Q5 组相比, Q4 到 Q1 组 MSS 风险比(HR)逐级升高(Q4—Q1 组分别为 1.16、1.29、1.36 及 1.49, $P < 0.001$)。

讨论:本研究首次描述了基于 SES 的 21 世纪 MM 发病及生存的流行病学趋势,并明确了社会经济因素在 MM 患者预后中的重要作用。通过 SEER 大数据分析表明较低 SES 人群的 MM 发病率较高且 OS 更差,另外我们的研究将 SES 确定为患者 MSS 差异的独立危险因素。尽管患者的 SES 在短期内难以改变,但更公平的保健资源途径可以减少 SES 对疾病进程的影响。临床实践中医务工作者需要关心患者的这类差异,争取提供有效的干预措施和解决对策。此外,建议持续追踪不同社会经济状态群体发病率和死亡率的动态趋势,有助于指导患者的长期治疗及提高其生活质量。

改良式正念减压法对白血病化疗患者自我超越及复发恐惧的影响

杨敏*

徐州医科大学附属医院

目的:分析改良式正念减压法对白血病化疗患者自我超越及复发恐惧的影响。

方法:采用前瞻性研究法,纳入2020年1月~2021年12月期间在我院治疗的106例白血病化疗患者开展研究,依据随机数字表法分为两组,观察组和对照组各53例。两组均给予常规护理,观察组联合改良式正念减压法干预。对两组干预前1d和干预结束后1d的自我效能评分、焦虑自评量表(SAS)评分、抑郁自评量表(SDS)评分、自我超越评分、恐惧疾病进展简化量表(FoP-Q-SF)评分、希望水平评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分进行比较。

结果:与对照组相比,干预前观察组患者的自我效能、SAS、SDS、自我超越、FoP-Q-SF、希望水平、PSQI评分比较差异无统计学意义($p>0.05$);与干预前相比,两组的自我减压、正性态度、自我效能总分、自我超越评分、各项希望水平评分均升高,两组的SAS、SDS评分、FoP-Q-SF评分、PSQI评分均降低;与对照组相比,观察组干预后SAS、SDS评分、FoP-Q-SF评分、PSQI评分均降低,自我减压、正性态度、自我效能总分、自我超越评分、希望水平评分均升高,差异有统计学意义($p<0.05$)。

结论:白血病化疗患者采用改良式正念减压法干预能够在一定程度上提高自我效能,缓解负性情绪,改善自我超越水平,减少对疾病复发的恐惧,提高希望水平,改善睡眠质量,具有较佳的临床意义。

亲情陪护在骨髓移植手术患者中的应用

杨敏*

徐州医科大学附属医院

目的:分析亲情陪护在骨髓移植手术患者中的应用,旨在为骨髓移植手术后的临床护理工作提供依据。

方法:选取2020年1月—2021年7月在我院进行骨髓移植手术的患者98例,利用随机数表法将其分为对照组和观察组,每组各49例。在骨髓移植手术中实施亲情陪护的为观察组,同时,实施常规护理的为对照组。观察比较两组患者骨髓移植后并发症的发生情况、治疗依从性、感染率。

结果:干预后与对照组相比,观察组产生并发症的情况明显较少,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);干预后观察组患者治疗依从性明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);干预后对照组患者感染率为8.16%,对照组为26.53%,观察组感染率明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:亲情陪护可提高骨髓移植手术患者治疗的依从性,降低术后感染率,是值得推行的合理护理方案。

以语义图示工具为基础健康教育对住院血液科患者跌倒的防控效果

张艳*

徐州医科大学附属医院

目的:分析以语义图示工具为基础健康教育对住院血液科患者跌倒的防控效果。

方法:选取 2020 年 6 月—2021 年 6 月期间在我院血液科住院治疗的 100 例患者为研究对象,将其采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 50 例,其中对照组给予常规健康教育,观察组给予以语义图示工具为基础的健康教育。比较两组干预前后跌倒知信行情况,并比较两组干预后的跌倒防范知识掌握情况、跌倒情况、护理工作的满意率、生活质量。

结果:干预后两组的跌倒预防知识、态度、行为和知信行总分较干预前均升高,且观察组较高,各项跌倒防范知识掌握率均高于对照组,跌倒总发生率低于对照组;观察组患者对健康教育、出院指导的满意率和各项生活质量评分均高于对照组,差异统计学有意义($p < 0.05$)。

结论:以语义图示工具为基础健康教育能够明显提升患者对跌倒防范知识的掌握,提高防范态度,改善防范行为,同时能够改善患者对医院护理工作的满意度,提高生活质量。

基于免疫相关基因构建多发性骨髓瘤患者预后风险模型

徐嘉轩*、董晓庆、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:免疫相关基因在多发性骨髓瘤(MM)的发生发展和生存预后中有着重要的作用。本研究旨在筛选影响 MM 患者生存的免疫基因,并构建 MM 免疫相关基因的预后模型。

方法:从 GEO 数据库芯片集中获取 559 例 MM 患者的基因表达谱和临床信息,免疫相关基因集下载自免疫学数据库和分析门户(ImmPort)。通过单因素 Cox 分析筛选与总生存(OS)显著相关的免疫基因,LASSO 回归分析进一步确定关键基因,多因素 Cox 分析构建生存预测模型。使用 Kaplan—Meier 生存分析、受试者工作特征曲线(ROC)、多因素回归森林图及决策曲线分析以评估该预后模型的预测能力。另外对高低风险评分组进行功能富集和免疫分析。

结果:单因素分析鉴定出 47 个免疫基因与 OS 显著相关($P < 0.001$),通过 LASSO 回归筛选出 17 个特征基因,采用多因素 Cox 回归分析构建风险评分模型,最终纳入的 4 个关键基因为 TAPBPL、PGC、TNFRSF21 和 PRKCA。Kaplan—Meier 生存分析显示在训练集和测试集中低风险组生存率明显优于高风险组($P < 0.001$),该预后模型的 3、5、10 年 ROC 曲线下面积均较大,提示其具有优良的预测性能。此外,高风险组乳酸脱氢酶值和细胞遗传学异常比例与低风险组相比均更高。高风险组免疫浸润程度也更高,提示这 4 个免疫特征基因可能在骨髓免疫微环境中发挥重要的调控作用。多因素预后分析表明调整其他临床病理学因素后,该风险评分模型能够成为一个预测患者长期预后的独立指标($P < 0.001$)。决策曲线也提示该预后模型与其他临床特征联合使用时可使患者获得最大的净收益,明显优于 ISS 分期。

讨论:本研究通过对 GEO 数据库中 MM 芯片的基因表达谱分析成功建立了一个由免疫相关基

因构成的风险评估模型,并且验证了该模型良好的预测能力。多因素回归分析证实了该模型在 MM 中的独立预后作用,免疫细胞浸润分析也为研究 MM 免疫微环境中潜在的机制提供了新的见解。决策曲线强调了该模型具有临床有效性,与传统的 ISS 分期系统相比,能够更精确地量化评估患者的长期生存状况,有助于为医务工作者提供更有实际临床指导。后续需要与其他多种 MM 预后模型进行比较,补充基础分子学实验,进一步加强该模型的临床意义。

一例初治 AML 患者合并 DIC 的临床 高危因素分析及护理应对

吴宇*、葛永芹

苏州大学附属第一医院

目的:探讨一例初治急性髓系白血病患者合并弥散性血管内凝血(DIC)的高危因素,总结个性化的精准护理经验,为日后的护理工作提供参考。

方法:回顾性分析我科室 2021 年 11 月 22 日收治的一例初治 AML 患者的病例资料、临床表现、治疗方法、护理体会、转归情况。评估分析患者发生 DIC 高危因素:肿瘤负荷、血凝异常、感染、缺氧、酸中毒、休克等。给予严密观察病情变化,定时监测血象、观察神智、生命体征、脏器功能、肌力等的变化,做好出凝血护理(生殖道出血、皮肤出血)、体液平衡管理、输血护理,用药护理、尿失禁管理、管道护理(包括浅静脉、PICC、导尿管)、继发感染的预防和护理、功能锻炼及出院延续性护理等。

结果:经过精准的治疗及护理,患者 DIC 得到纠正,生命体征平稳,复查骨穿本病缓解,带尿管出院。通过后续延续性护理,加强尿管维护、排尿功能锻炼等追踪随访,最后顺利拔除尿管,疾病预后良好。

结论:DIC 风险高,病情危重,早期预防,早期评估及识别 DIC 的发生,积极干预,实施有效的抢救及护理治疗,对纠正 DIC 具有重要意义。针对患者个性化精准护理,有助于改善患者的预后提高患者生活质量。

基于改良版患者主观整体评估量表的营养干预 在白血病化疗患者中的应用

孙丽丽*、倪卫红、仇杰、成玉露

盐城市第一人民医院

目的:探讨基于改良版患者主观整体评估量表(abPG-SGA)的营养干预在白血病化疗患者中的应用。

方法:2021 年 3 月至 2021 年 12 月选取本院收治的白血病化疗患者 94 例,应用随机数字表将患者分为观察组及对照组,每组各 47 例,对照组化疗期间行常规营养指导,观察组化疗期间基于 abPG-SGA 实施营养干预,干预时间为 3 周,比较两组干预前后营养摄入量、营养状况、相关并发症及生活质量。

结果:观察组干预 3 周后能量摄入量、蛋白摄入量优于对照组($P < 0.05$),而血红蛋白(Hb)、血清前白蛋白(PAB)、血清白蛋白(ALB)、转铁蛋白(TRF)等水平较对照组明显提高($P < 0.05$)。观察组

低蛋白血症、肺部感染、贫血、恶心呕吐、身体疲乏等不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。观察组干预后生存质量核心量表(QLQ-C30)总评分及各维度评分高于对照组($P < 0.05$)。

结论:基于 abPG-SGA 的营养干预可提高白血病化疗患者营养摄入量,改善患者化疗期间营养状况,降低患者化疗相关并发症,提高生活质量。

BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者的右心功能损伤评估指标研究

柴星星^{*}、何广胜²

1. 连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院
2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:分析 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤早期实验室检查相关指标的变化情况。

方法:收集 2015 年至 2021 年间 208 例 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤(myeloid proliferative tumor, MPN)患者,包括:原发性骨髓纤维化(PMF)63 例,真性红细胞增多症(PV)39 例,原发性血小板增多症(ET)106 例,对右心功能损伤及相关实验室检查指标进行分析,包括超声心动图、脑利钠肽前体(BNP)、可溶性生长刺激表达基因-2(ST-2)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体(D-D)、铁蛋白(SF)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、外周血 WT1 基因、CD34+ 细胞计数等。

结果:BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者易出现左房直径、右室舒张内径异常, P 值分别为 0.003、0.005;BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者易出现血清乳酸脱氢酶、铁蛋白增高,血红蛋白及血小板降低, P 值分别 0.003、0.039、 < 0.01 、 < 0.01 ; BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者肺动脉压值与 SF、LDH、ST-2、年龄成正相关,与血小板计数成负相关,相关系数分别为 0.796、0.768、0.915、0.734, $-2.33(P=0.005, P=0.003, P < 0.001, P=0.012, P=0.034)$ 。

结论:PMF 组患者易出现心功能损害;肺动脉压、血清乳酸脱氢酶、铁蛋白增高,血红蛋白及血小板降低易导致 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤发生;BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者的 SF、LDH、ST-2、年龄越高,血小板计数越低,肺动脉压越大。

MPN10 评分在骨髓纤维化中的应用

柴星星^{*}、庄万传

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:探讨原发性骨髓纤维化患者的症状负荷与临床特征(突变状态,治疗方案,性别差异)的关系,为其治疗和预后判断提供依据。

方法:使用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN 10 或 MPN-SAF-TSS)对 64 例 PMF 患者进行现场和网络症状评估,根据突变状态将患者分为 JAK2V617F 突变阳性组,CALR 突变阳性组,三阴性组;根据治疗方案将患者分为芦可替尼治疗组、羟基脲治疗组;根据性别将患者分为男性患者组和女性患者组。结合症状评分回顾性分析患者的病例资料。

结果:各组患者均表现出由低至高的症状负荷,其中芦可替尼治疗组患者症状负荷最高(MPN10

评分均值为 27.9;范围 2—80);与对照组相比,三阴性组、羟基脲治疗组和男性患者组具有更高的总症状和独立症状评分。CALR 突变阳性组和芦可替尼治疗组的总症状和独立症状得分均低于缺乏相应特征的对照组。突变阴性组、羟基脲治疗和男性患者这 3 个因素的累加会导致更严重的症状负荷。

结论:PMF 患者的症状负荷与患者的突变状态、治疗选择和性别差异显著相关,制定治疗方案和进行预后判断时应综合考虑患者的症状负荷和相关临床特征。

原发性骨髓纤维化患者芦可替尼治疗前后 CD34+ 细胞水平变化及临床意义

柴星星*、庄万传

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的:探讨原发性骨髓纤维化患者在芦可替尼治疗前后外周血中 CD 34+ 细胞水平变化及临床意义。

方法:选取我科收治的 35 例服用芦可替尼治疗的原发性骨髓纤维化患者,运用免疫组织化学染色法检测外周血中 CD 34+ 细胞百分比及单核细胞计数,比较治疗前后数据差异。

结果:原发性骨髓纤维化患者治疗后外周血中 CD 34+ 细胞计数较治疗前减低, $P < 0.05$,差异具有统计学意义。

结论:芦可替尼可以原发性骨髓纤维化患者外周血中 CD34+ 细胞数量,进而减轻临床症状负荷。

单倍体造血干细胞移植供者健康指导体会

常海亚*

南京大学医学院附属鼓楼医院

异基因造血干细胞移植是治疗白血病的最重要方案之一,但由于在我国骨髓库内还未能形成完善的资料系统,再加上无关供者的诸多不确定因素和 HLA 全相合同胞供者越来越难以寻觅,使得亲缘相关的单倍体造血干细胞移植成为一种新兴的移植模式,且亲缘单倍体造血干细胞移植总体疗效与亲缘全相异基因造血干细胞相似。造血干细胞的动员,采集是亲缘单倍体造血干细胞移植成功的基础。但造血干细胞移植的亲缘供者均为健康人群,所以大部分医护人员常常忽略对其进行健康指导;加上供者对干细胞采集术知识的缺乏,担心给自己以后的生活与工作带来不利影响,以及社会的舆论等常常会导致健康供者群产生紧张、恐惧以及焦虑感,所以如何使供者达到身心最佳状态,更好地配合整个采集过程,从而采集到足量的造血干细胞是保证移植工作顺利进行的基础。这要求护理人员通过了解供者的心理状态,从而进行针对性的健康指导,调整患者的不良情绪,保证骨髓移植前期采集工作的成功进行。2020 年 10 月~2012 年 6 月我院造血干细胞捐献 10 例,全程健康指导体会如下。

讨论:各类型供者对骨髓干细胞采集术及外周血干细胞采集术的不同的心理状态及压力,给临床护理增加了一定的难度。本类健康指导通过对供者个性化全程细致健康指导,包括入院后对病人进行早期心理疏导,骨髓及外周血干细胞采集前后各项健康指导,出院前的健康指导,以及出院后定期

电话随访,从而保证了动员、采集工作顺利开展,减少了采集相关并发症,减轻了供者焦虑恐惧情绪,保证了供者的安全,从而使供者能够更快恢复,回归正常的工作与学习。

恶性血液病患者化疗后骨髓抑制期入住层流床的护理观察及体会

蔡先勤*、卢应连

南京明基医院

目的:研究恶性血液病患者化疗后骨髓抑制期住层流床的效果及其护理措施。

方法:选取我院 2020 年 12 月~2021 年 12 月化疗后处于骨髓抑制期的恶性血液病患者 60 例,并将其分成研究组与对照组,每组患者 30 例。对照组患者住普通病床,给予常规护理措施,如:严格无菌操作、遵医嘱给药、监测生命体征等。研究组患者住层流床,护理人员严格遵守层流床的使用原则进行管理,给予以下护理措施(1)环境护理:保持病房湿度、温度适宜,减少探视。室内严格消毒,地板每日用 1000mg/L 的含氯消毒液抹洗 3 次,每日用 500mg/L 的含氯消毒液擦拭床椅、桌面 2 次。(2)饮食护理:确保饮食卫生,以流质或半流质食物为主,少吃多餐,食物需要保证高蛋白、高热量以及高维生素。(3)口腔护理:对患者口腔黏膜变化每日观察,指导患者正确漱口方式,同时给予患者合适的漱口液。(4)心理护理:积极与患者沟通,建立良好护患关系,及时疏导患者负面情绪,尽可能满足患者合理需求。(5)呼吸系统感染护理:患者化疗后一般会出现咳嗽、咳痰、咽痛等症状,护理人员应当密切观察患者是否伴随呼吸系统感染,一旦确定,便利用雾化吸入、机械吸痰等措施来进行改善;(6)肛周感染护理:肛周感染在化疗后骨髓抑制期较为常见,轻度者可局部消毒或微波照射,重度者应当抽出脓液,然后对其进行冲洗,敷药后微波照射。(7)皮肤感染护理:患者常因发热、出汗,皮脂腺丰富处易发生疖肿,应保持皮肤清洁,勤洗澡,及时更换内衣,勤理发、剃胡须,以免毛囊皮脂腺管发生阻塞致。对两组患者每日测量呼吸、脉搏与体温,每日四次。当患者发热时,对其可疑部位的标本开展病原学的检查,使用抗生素时要按照经验或者病原学的报告,在必要情况下对患者骨髓象进行动态观察。

结果:研究组患者的住院时间、使用抗生素的时间、发热的时间均明显低于对照组;研究组患者感染的例数、情绪焦虑的例数明显低于对照组。

讨论:层流床构造了一个有效的可移动洁净空间,有效降低了感染机率。护理人员给予主动干预的整体护理可改善患者的情绪状态,对于患者的治疗恢复有着积极的影响。

主动脉夹层相关慢性弥散性血管内凝血一例并文献复习

张军*、顾健、何斌、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的:提高对主动脉夹层相关慢性弥散性血管内凝血的认知,探讨治疗及预防方案。

方法:对一例主动脉夹层术后伴慢性 DIC 患者的临床资料及治疗经过,结合相关文献进行分析。

结果:患者,女,65 岁,既往有主动脉夹层及支架置入手术史,此次因全身瘀斑伴牙龈出血 1 月,血尿 1 天入院,实验室检查提示血小板减少,PT、APTT、TT 明显延长,予以低分子肝素、输注血浆、纤

维蛋白原后症状好转,患者院外长期服用华法林治疗,未再发生出血事件。

结论:替代治疗联合药物治疗可有效改善动脉夹层相关慢性 DIC 的凝血异常及出血症状。

品管圈活动在降低血小板低下的血液病患者 PICC 穿刺点持续性渗血发生率中的运用

于友欢*、王文雅、张舒蓉、胡文静

淮安市第二人民医院

目的:探讨品管圈活动在血小板低下的血液病患者 PICC 穿刺点持续性渗血发生率中的运用。

方法:2021年4月至10月60例在我科行PICC置管的血小板低下的血液病患者为品管圈活动前研究对象。成立品管圈小组,通过两轮投票确定圈名为“心随我动圈”。采用头脑风暴法,结合科室实际,提出了7个主题,从上级政策、重要性、迫切性、圈能力4个方面,最终确定降低血小板低下的血液病患者PICC穿刺点持续性渗血发生率为该期活动的主题,计算出圈员改善能力为74.44分。计算出衡量指标,PICC穿刺点持续性渗血发生率=PICC置管72h后穿刺点渗血患者例数/同期PICC置管患者总例数。设计查检表,对改善前PICC穿刺点持续性渗血进行统计。根据查检表内容统计出PICC持续渗血发生率为48.38%,绘制改善前的柏拉图,得出置管操作不规范、置管后宣教不到位占78.43%,根据80/20原则,将此两大类型列为本期活动改善的重点。根据衡量指标,计算得出目标值:目标值20.13%。拟定对策并组织实施。①优化治疗方案,多学科联合。修订置管前PICC评估单,由医护共同评估出血风险,有出血倾向患者,遵医嘱予以血制品输注;联合检验科,输血科,建立绿色通道,保证血制品输注,输注后立即置管;置管后3日,每日评估血小板、血凝等数值,及时予以相关血制品输注。②整合、更新专科知识,进行培训及考核。查阅更新的指南、文献和资料,护士学习和讨论;改良钝性分离法进行PICC置管扩皮,穿刺人员培训、考核,统一标准,制作中心静脉导管示教模型,模拟穿刺;采取多种培训方式,开展微课堂培训,建立PICC工作坊培训;多形式考核,同质化管理。③改良固定方式,创新固定工具。PICC置管患者穿改良后病员服,便于更换贴膜,减少局部过度用力,创新PICC固定套,患者置管后使用。④采用多元化宣教模式。制作图文并茂的宣教手册并放置于宣传栏或发放给患者;制作健康教育指引表,有计划有评价进行宣教;完善科室视频音频设备,改善播放效果,方便患者学习;录制PICC运动操视频,播放、上传科室公众号,便于患者随时学习。

结果:开展品管圈活动后,血小板低下的血液病患者PICC穿刺点持续性渗血发生率显著低于开展前($P<0.05$);置管后1、3、5d的疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分明显低于常规组($P<0.05$);扩皮、送鞘一次性成功率基本相同($P>0.05$)。

结论:品管圈活动运用于血小板低下的血液病患者PICC穿刺点持续性渗血发生率中可显著降低发生率,提高患者满意度。

静注巨细胞病毒人免疫球蛋白(CMV-IVIG)联合抗病毒治疗移植后巨细胞病毒感染临床分析

张兴霞*、杨萧天、卞梅茹、司叶俊、林国强、赵广圣、王力、王秒、万艳、张兵、黄赛兰、张彦明

淮安市第二人民医院

目的:观察静注巨细胞病毒人免疫球蛋白(CMV-IVIG)联合抗巨细胞病毒药物治疗 allo-HSCT 后巨细胞病毒(CMV)感染的临床有效性。

方法:收集我院自 2020 年 1 月至 2021 年 12 月期间行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生 CMV 感染(CMV-DNA>1000 拷贝/ml)使用 CMV-IVIG 患者病例,观察 CMV-IVIG 联合抗病毒药物治疗 CMV 感染的临床有效性。

结果:共收集 15 例经 allo-HSCT 术后发生 CMV 感染患者病例,其中移植类型 MRD 2 例, Haplo 13 例,中位年龄 30(13-64)岁,男 8 例,女 7 例,其中 SAA 4 例,AML 6 例,ALL 2 例,MDS 2 例, CMML 1 例,有 8 例同时合并肠道 GVHD,单纯 CMV 血症 4 例,CMV 肺炎 2 例,CMV 肠病 1 例, CMV 脑炎 3 例,CMV 视网膜炎 1 例,所有患者使用更昔洛韦/膦甲酸钠或联合抗病毒治疗连续检测病毒复制水平下降不明显,加用 CMV-IVIG(100-150mg/kg,2-3 次/周,直至 CMV-DNA 转阴,然后每周一次,连用两周,观察 CMV 病毒转阴率及不良反应。其中仅有 1 例患者病情迁延,CMV 病毒复燃,检出 UL54 耐药突变,换用西多福为及供者 CMV/CTL 治疗后好转;另外 2 例 CMV 肺炎患者因同时合并肺孢子菌感染及侵袭性肺真菌感染,病情进展快,最终死亡;所有合并肠道 GVHD、CMV 肠炎及 CMV 视网膜炎患者均有效,1 周治疗有效率 22.4%,2 周治疗有效率 56%,且观察早期使用患者疗效更好,复燃率低,很少发生抗病毒药物相关中性粒细胞减少及治疗后继发性植入失败。

结论:CMV-IVIG 联合抗病毒药物可以有效治疗 CMV-DNA 血症及 CMV 相关疾病,早期联合应用有助于缩短 CMV-DNA 血症转阴时间,尤其提高了感染后 2 周内的 CMV-DNA 血症的阴转率,缩短抗病毒药物用药时间,提高治疗效果,同时减少抗病毒药物引起的骨髓抑制,减少 CMV 感染的复燃率,提高临床治疗 CMV 感染的疗效。且 CMV-IVIG 输注过程顺利,耐受性良好,未发生不良反应。

染色体 5q-异常合并 JAK2 突变 1 例病例报告

杨磊*、冯媛、马玉娟、季勇慧、钱军

镇江市第一人民医院

目的:探讨染色体 5q-异常合并 JAK2 突变的临床特点及治疗方案方法。

方法:回顾分析了本院血液科收治的 1 例染色体 5q-异常合并 JAK2 突变患者的临床资料、实验室检查及治疗方案。

结果:患者,男性,64 岁,因“头晕 5 月,加重伴乏力 2 月”入院。血常规示白细胞 $6.8 \times 10^9/L$,血红蛋白 64g/L,血小板 $274 \times 10^9/L$ 。分类:中性粒细胞 61%、嗜酸性粒细胞 20%、淋巴细胞 14%、单核细胞 3%、幼稚细胞 2%。骨髓涂片示增生减低,原始细胞 1%,Eo 易见,易见泪滴状 RBC,可见小巨核细胞。外周血嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞易见,易见泪滴状红细胞,偶见原始细胞。骨髓活检增

生极度活跃(>90%),粒系细胞比例增高,嗜酸粒细胞易见,红系细胞少见,巨核细胞增多、散在或簇状分布,胞体小、分叶少的巨核细胞及核深染浓集的巨核细胞较多见;纤维组织增生;网状纤维染色 MF-2 级。骨髓活检 CD41-IHC:全片巨核细胞 366 个,正常 Meg 217 个,大单圆核 Meg 63 个、单圆核小 Meg 73 个、双圆核 Meg 1 个、淋巴样小 Meg 12 个。流式免疫分型示 1. 髓系原始细胞比例不高,CD34/CD117 聚集表达,CD38 表达减弱,伴部分弱表达 CD7、CD5,表型异常;2. 红系比例减低;3. 嗜酸性粒细胞比例增高,嗜碱性粒细胞易见。染色体:46,XY,del(5)(q13q33)[20]/46,XY[2]。FISH:PDGFRA、PDGFRB、JAK2、FGFR1 重排(-),82%细胞 PDGFRB 为 1 个拷贝。骨髓血液病相关基因二代测序检测结果:CSNK1A1-E98K(67.70%)、JAK2-V617F(37.00%)、ASXL1-G646Wfs(37.00%)、TP53-N235D(0.65%)。诊断为 1. MDS 5q-2. PMF。治疗 2021-06-16 开始来那度胺 10mg qd d1-d21,泼尼松 15mg qd,骨化三醇 0.25ug qd 治疗。治疗后血红蛋白快速升高,2021-07-19 出现血细胞减少,考虑为来那度胺引起骨髓抑制,停药后血细胞恢复,疗效满意。

讨论:符合 5q-综合征但合并 JAK2 突变时根据 WHO2016 造血系统肿瘤疾病分类推荐仍诊断为 5q-综合征、而不归为 MDS/MPN-U。原发性骨髓纤维化合并有 del(5q)情况少见(<1%),其病理特点为骨髓活检巨核细胞多形性,气球样、云朵样核、成簇多见。MPN-del(5q)/JAK2 诊断是“灰区”,克隆演变类型决定疾病变化表型。髓系肿瘤中有 del(5q)异常同时存在 JAK2 突变可能对来那度胺治疗反应较好,但合并 TP53/CSNK1A1 突变可能降低来那度胺疗效。

阿扎胞苷治疗不典型慢性粒细胞白血病 1 例病例报告

马玉娟*、冯媛、杨磊、季勇慧、张永宁、钱军
镇江市第一人民医院

目的:探讨 aCML 的临床特点及治疗方案方法。

方法:回顾分析了本院血液科收治的 1 例 aCML 患者的临床资料、实验室检查及治疗方案。

结果:患者,男性,71 岁,因“牙龈出血 3 月”入院。血常规示白细胞 $58.3 \times 10^9/L$,原始粒细胞 1%;早、中、晚幼粒细胞 41%;杆状核、分叶核细胞 43%;血红蛋白 68g/L,血小板 $114 \times 10^9/L$,骨髓涂片示骨髓增生明显活跃,原始粒细胞 0.49%;早、中、晚幼粒细胞 57.15%;杆状核、分叶核细胞 21.68%;粒细胞胞浆中含密集粗大颗粒。骨髓活检有核细胞增生极度活跃(90%),巨核细胞数量增多,多为胞体较小、分叶少巨核细胞。骨髓间质可见胶原纤维化,网染 1 级。流式免疫分型示粒细胞比例偏高(79.47%)。染色体:46,XY。BCR-ABL1 融合基因 p190、p210 阴性。BCR/ABL FISH 阴性。二代测序:CSF3R-Thr618Ile(48%),CSF3R-Tyr779*(46%),ASL1-Gly646fs(40%),SRSF2-Pro95His(50%)。诊断为 aCML。2020-4-24 开始口服羟基脲,患者出院至外院羟基脲+反应停治疗。患者因乏力症状加重,2021-8-27 至我院就诊。2021-8-31、9-29、10-27、11-25 阿扎胞苷 $75mg/m^2$ qd d1-7。治疗后 WBC 在 $10 \times 10^9/L$ 左右,Hb 升高至 100g/L,脱离输血,PLT $50 \times 10^9/L$ 左右,4 疗程后患者自行停止治疗,2022-1-21 查血常规示 WBC $57.7 \times 10^9/L$,Hb 101g/L,PLT $79 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示骨髓增生极度活跃,原始粒细胞 5%;早、中、晚幼粒细胞 71%;杆状核、分叶核细胞 15.5%。流式免疫分型示髓系表型表达异常,粒细胞(88.41%),CD34+/CD117+/CD33+/CD13+/HLA-DR+。

讨论:aCML 是一种很罕见的 MDS-MPN 亚型,发病时的中位年龄约为 70 岁,中位生存期为 15 个月。预后不良因素:年龄大于 65 岁,女性,诊断时白细胞大于 $50 \times 10^9/L$,出现不成熟的前体细胞。aCML 缺乏标准的治疗方案。目前在其他 MDS 或 MPN 中的治疗策略应用于 aCML,包括羟基脲、大

剂量化疗、去甲基化药物、干扰素和红细胞生成刺激剂。异基因造血干细胞移植可能是 aCML 患者最佳的治疗方案。关于去甲基化治疗 aCML 的数据较少,最多的病例研究报告是有 7 名 aCML 患者,接受了地西他滨治疗,2 名达到完全血液学反应。关于阿扎胞苷使用的数据更为有限。去甲基化反应通常很短,一旦有效就应立即进行移植。去甲基化治疗也可用于不符合移植条件的难治性或非难治性患者的姑息性治疗。靶向药物治疗有 CSF3R T618I;CSF3R 膜近端点突变激活 JAK-STAT 途径、JAK2 抑制剂(芦可替尼)可能有效。CSF3R Tyr779*:胞内段截断型突变激活 SFK-TNK2 途径、SRC 激酶抑制剂达沙替尼可能有效。

赋能健康教育对血液肿瘤 PICC 使用患者自我管理能力及生活质量的影响

王敏*

淮安市第二人民医院

目的:探讨赋能健康教育对血液肿瘤 PICC 使用患者自我管理能力及生活质量的影响。

方法:选择 2017 年 1 月—2018 年 12 月血液肿瘤 PICC 使用患者 80 例为研究对象,根据住院时间分为实验组(2018 年 1 月—2018 年 12 月)42 例、对照组(2017 年 1 月—2017 年 12 月)38 例。对照组给予包括发放健康教育手册、集中或个体指导、随访管理等在内的常规健康教育,实验组联合应用赋能健康教育。随访 6 个月,比较两组 PICC 自我管理能力和 PICC 相关并发症、癌症患者生命质量等。

结果:实验组血液肿瘤 PICC 使用患者导管维护依从性、异常情况处理、带管运动、信息获取、带管日常生活、PICC 自我管理评分高于对照组[(20.48±3.56 vs 17.52±2.20)、(17.52±1.45 vs 15.30±2.32)、(12.43±1.32 vs 10.35±1.28)、(16.20±2.15 vs 14.72±1.54)、(28.12±4.25 vs 25.45±4.42)、(143.65±13.24 vs 130.41±12.65)](t=4.417, 5.184, 7.140, 3.506, 2.753, 4.562, P<0.05);PICC 相关并发症 14.29% 低于对照组 34.21%($\chi^2=4.373$, P<0.05);生理状况、情感状况、活动能力、癌症患者生命质量量表(FACT-G)总分高于对照组[(17.54±3.34 vs 13.24±1.52)、(16.54±2.36 vs 12.36±1.52)、(18.23±3.15 vs 15.45±2.30)、(73.55±9.24 vs 61.70±8.45)](t=7.280, 9.308, 4.468, 5.964, P<0.05, P<0.01)。

结论:赋能健康教育有助于促进血液肿瘤 PICC 使用患者 PICC 自我管理能力的养成,减少 PICC 相关并发症的发生,改善患者生活质量。

FMEA 模式在降低白血病患者 PICC 穿刺点持续性渗血发生率中的应用

王文雅*、于友欢

淮安市第二人民医院

目的:血液科患者 PICC 置管后发生渗血现象是不可避免的,穿刺点渗血的概率更高,护理的风险难度更大。本文探讨失效模式与效应分析(FMEA 模式)在降低 PICC 穿刺点持续性渗血中的预防价值

关键词:PICC;FMEA;持续性渗血

方法:将2020年1月至2020年12月于医院血液科住院并置入巴德4Fr PICC导管的108例患者为对照组,2021年1月至2021年12月于医院血液科住院并置入巴德4Fr PICC导管的122例患者为实验组。运用FMEA分析血液科PICC置管患者持续性渗血发生的原因,并制定相应的改进措施,同时对改进结果进行评估。实验组:1. 组建FMEA团队;2. 绘制PICC置管操作及维护流程,通过整理,把整个流程定义了4个流程步骤(置管前评估、穿刺操作、PICC维护、健康宣教);3. 将4个流程步骤及11个子流程进行分析,计算每个失效模式的优先风险系数(RPN);RPN \geq 125分时,意味着该失效模式有必要采取措施进行干预;4. 制定防范的优先行动计划并实施,根据血液科PICC置管患者发生血流感染的潜在原因,选择RPN值最高的6项的失效模式原因分析,并制定改进方案。评价时间:选择在PICC导管置管后72小时进行,比较两组患者PICC穿刺点持续性渗血发生率;FMEA实施前后,对科室有PICC导管置管和维护资质的护士分别进行理论知识与操作考核。

结果:FMEA未实施阶段患者共发生持续性渗血31例,感染率为28.7%,FMEA实施阶段患者共发生血流感染16例,感染率为13.11%;FMEA后PICC置管患者持续性渗血发生率降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);FMEA实施前后护理人员对PICC导管置管和维护的知识与操作考核得分分别为(72.56 \pm 13.25)和(91.58 \pm 8.51),实施后得分高于实施前($P = 0.011$)。

讨论:本研究结果显示,FMEA未实施阶段持续性渗血发生率为26.98%,FMEA实施阶段持续性渗血发生率为19.74%。FMEA后持续性渗血发生率降低,表明失效模式与效应分析可有效预防血液科PICC置管患者持续性渗血的发生。目前FMEA模式已被国内外护理领域广泛应用,且效果显著。FMEA作为一种前瞻性的风险分析方法,其工作机制为进行假定、分析原因和制定措施,其本质是持续的质量改进过程。本研究结果提示,失效模式与效应分析对血液科PICC置管患者血流感染的原因分析准确,相应的改进措施能有效降低血流感染风险,提高护理人员对PICC导管置管和维护的知识与操作流程的掌握,提高护理质量。

朗格汉斯组织细胞增多症累及 淋巴结、扁桃体、腮腺伴文献复习

岳俊帅*

宿迁市第一人民医院

目的:探讨朗格汉斯组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)累及腮腺、扁桃体及淋巴结等多器官的临床特点及诊治过程。

方法:回顾性分析2021年确诊为LCH 1例患者的临床表现、影像学改变、病理特点,总结其病例特点及诊治要点。

结果:本例LCH表现为无痛性颈部淋巴结肿大,2021-06-09行右侧颈部肿物活检,术后病理:(右侧颈部淋巴结)结合免疫组化及原位杂交结果,本例符合Langerhans组织细胞增多症。免疫组化结果:增生细胞:CK-pan(-)、CD3(背景细胞+)、CD5(背景细胞+)、CD20(背景细胞+)、PAX5(背景细胞+)、BCL2(背景细胞+)、BCL6(残存生发中心+)、CD10(残存生发中心+)、KI67(热点区域0%+)、CyclinD1(+),SOX11(-)、MUM1(散在+)、CD21(FDC网+)、CD23(FDC网+)、CD43(背景细胞+)、CD56(-)、kappa(+),lambda(+),S100(+),CD68(+),CD1a(+),TDT,CD99(-)、SOX10(-)、HMB45(-)、MelanA(-)、CD30(-)。原位杂交:EBER(-)。于2021-07-08行VP方案化疗,具体为地塞米松10mg, d1-28,逐渐减量,2周后减停,长春地辛5mg, d1, d8, d15, d22, d29, d36,化疗后患者两侧腭扁桃体及左侧腮腺受累部位较前明显缩小。其诊断主要依靠病理学,治疗手

段包括手术、化疗、放射及激素治疗。

结论:LCH 早期症状不典型,应及早完善病理学检查,提高诊治效率。

讨论:LCH 可发生于任何年龄,主要见于儿童,是儿童组织细胞增生症中最常见的一种,可呈单灶性或多系统多灶性,根据其疾病范围分为 3 种:慢性局限型 LCH(即嗜酸性肉芽肿)、慢性播散型(即 Hand-Schuller-Christian)和急性播散型(Letterer-Siwe)。除骨组织外,主要累及器官皮肤、淋巴结、肝、脾、肺、女性生殖系统、消化道等。

LCH 是一种肿瘤性疾病,以大量朗格汉斯细胞增生、浸润和肉芽肿形成,伴有数量不等的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及多核巨细胞浸润,引起组织破坏,导致器官功能障碍,以单核巨噬细胞系统中特定树突状细胞和网状细胞增生为共同特点。LCH 通常发生在儿童,LCH 发病率约为 3 / 100 万 ~ 5 / 100 万,发病高峰在 1 ~ 3 岁,男女比例为(1.2 ~ 2) : 1,成人发病率很低。该病比较少见[2],临床表现多样,轻者仅累及皮肤,重者累及骨、肺、肝、脑等多器官并造成脏器功能损害。目前 LCH 的临床分类主要根据侵及的器官和系统分为单系统 LCH(SS-LCH)和多系统 LCH(MS-LCH),其中 SS-LCH 预后很好,而 MS-LCH 预后一般,其高风险器官侵及时,预后较差。LCH 累及腮腺及扁桃体较为罕见。本文报道的 1 例多系统病变的成 LCH,国内报道较少见。诊断主要依赖于影像学及病理学。

LCH 是以朗格汉斯细胞异常增生为主要病理特征的罕见疾病[3]。朗格汉斯细胞来源于胎肝的单核细胞和卵黄囊的巨噬细胞,而非髓系祖细胞系[4]。确诊关键是病变组织找到 LC 以及 CD1a 或 Langerin(CD207)染色阳性[5-6]。LCH 不管病变位于何部位,组织病理学特征基本相似。因此对于多系统受累 LCH 可通过其他受累的组织、器官,如皮肤、骨、淋巴结等部位进行活体组织检查获取病理依据;LCH 累及扁桃体、腮腺比较少见,本例患者通过颈部淋巴结、扁桃体活检及典型的影像学检查确诊,通过淋巴结及扁桃体活体组织检查病理结果为符合朗格汉斯组织细胞增多症,并检测出 CD1a(+),S-100(+),Langerin(+),与相关文献报道相一致[7]。

LCH 治疗暂无统一的标准,目前尚无特效方法[8]。目前诱导治疗反应率约为 80%,5 年存活率为 81%。临床上常用的一线治疗方案为长春花碱联合泼尼松,结合临床分级及预后等,采取个体化的治疗措施,多主张全身联合化疗,常用的化疗方案为激素加 依托泊苷、长春新碱、环磷酰胺、阿糖胞苷、甲氨蝶呤 等[9]。仅累及单系统的局限性病变常有自愈倾向,预后最好;多系统受累病变且伴有脏器功能障碍者预后最差,即使进行系统性化疗,其病死率仍居高不下。本例患者行 VP 方案治疗后,淋巴结明显缩小,胸闷、吞咽困难等政治消失。目前病情持续为稳定状态,肺部病变较前好转。总之,LCH 容易误诊、漏诊,病理学检查是其诊断主要方法。目前无统一治疗方案,若出现多系统损伤预后较差。

肺部感染的血液肿瘤与非血液肿瘤患者 支气管肺泡灌洗液二代测序病原检测的对比研究

陆雯萍*

江苏大学附属医院

目的:通过比较血液肿瘤与非血液肿瘤患者肺部感染时支气管肺泡灌洗液(BLAF)二代测序(NGS)病原检测率、病原分类的差异,了解这两个患者群体肺部感染病原菌的特点。

方法:分别收集 2020 年 6 月至 2021 年 9 月在江苏大学附属医院血液科住院的 10 例肺部感染的血液肿瘤患者(以下简称 H 组)及我院非血液科住院的 56 例肺部感染的患者(以下简称 N 组),每位

患者均在肺部影像学异常改变后行纤维支气管镜下肺泡灌洗术(BAL),获取 BALF 进行 NGS 病原学检查。对比分析两个不同群体 NGS 病原检出率以及病原分类的分布。

结果:1. H 组和 N 组的 BLAF 标本 NGS 病原检出率分别为 90.00%(9/10)和 78.57%(44/56),H 组的检出率高于 N 组,但两者差异无统计学意义($P=0.403$)。2. H 组 9 例阳性病原菌中,细菌感染 5 例,真菌感染 5 例,病毒感染 1 例,其中单一感染 6 例,混合感染 3 例;N 组 44 例阳性病原菌中,细菌感染 35 例,真菌感染 17 例,病毒感染 13 例,其中单一感染 11 例,混合感染 33 例。

结论:本研究初步分析发现,血液肿瘤患者肺部感染以细菌和真菌感染多见,且单一病原菌感染较多见;而非血液肿瘤患者肺部感染以细菌感染多见,且混合感染较多见。本研究的数据分析发现,血液肿瘤和非血液肿瘤的肺部感染患者,其肺泡灌洗液 NGS 的检出率无统计学差异,也可能与本研究样本量小有关,待后续扩大样本量后再进一步探索分析。

原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤缓解后继发急性早幼粒细胞白血病一例并文献复习

高玲*¹、周竟心¹、胡娜¹、陈伟^{1,2}

1. 南京医科大学附属宿迁市第一人民医院

2. 徐州医科大学血液病研究所,徐州医科大学附属医院

目的:探讨治疗相关性急性早幼粒细胞白血病(t-APL)的临床特点和预后。

方法:对我院既往收治的 1 例经利妥昔单抗、依托泊苷、环磷酰胺、阿霉素、长春地辛、泼尼松组成的 R-DA-EPOCH 方案化疗的原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)完全缓解后继发急性早幼粒细胞白血病的患者的临床资料回顾性分析,并文献复习。

结果:本例原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤患者从开始治疗至发生继发性 APL 的间隔时间为 18 个月,在针对原发病的化疗过程中采用了包含依托泊苷、环磷酰胺的 R-EPOCH 方案,其中,依托泊苷为拓扑异构酶抑制剂,总剂量为 2800mg,在治疗后 2 年内发生 APL,主要临床特点为发热伴全血细胞减少,经维甲酸联合亚砷酸治疗,目前仍处于完全缓解状态。故认为 t-APL 发病可能与治疗相关,对接受某些细胞毒性药物治疗的患者建立一个额外的评估体系将有利于评估 t-AML 的发生风险。

结论:非霍奇金淋巴瘤治疗相关的 t-APL 是治疗相关性急性髓系白血病(t-AML)中的特殊类型,其临床特点与原发 APL 类似,预后好于其他类型 t-AML。

多发性骨髓瘤合并带状疱疹临床特征分析

王丽霞*、季艳萍、雷芳、余先球、费小明

江苏大学附属医院

目的:带状疱疹是由水痘带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染再激活引起的。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者相对于一般人群 VZV 再激活的风险增加,本文拟研究多发性骨髓瘤患者带状疱疹的发病情况,并分析其与多发性骨髓瘤的疾病特征、治疗药物等的关系,提高对多发性骨髓瘤患者带状疱疹预防的必要性的认识。

方法:收集在江苏大学附属医院血液科诊治的多发性骨髓瘤合并带状疱疹患者的临床资料。回

回顾性分析合并带状疱疹的多发性骨髓瘤患者的临床特征,包括:性别、年龄、分期、治疗方案、带状疱疹发生时间、抗病毒药物预防等,分析多发性骨髓瘤合并带状疱疹的危险因素。

结果:2011年01月至2021年12月江苏大学附属医院血液科初诊的多发性骨髓瘤患者182例,男104例,女78例,中位年龄65岁(40—87岁)。21例在疾病治疗过程中发生带状疱疹,发生率为11.5%,其中男16例,女5例,中位年龄62岁(51—79岁)。带状疱疹的中位发病时间为MM诊断后181天(32—1284天);其中11例发生在MM诊断后半年内,16例发生在MM诊断后1年内。21例均为局部皮肤感染,无患者出现播散性感染,未在同一患者中记录多次VZV再激活的病例。年龄<60岁的患者和年龄≥60岁的患者发生率无明显差异(14.5% vs 10.4%)。合并肾功能不全的患者发生率更高(20.5%),而肾功能正常患者的发生率为8.7%。这21例带状疱疹患者中,19例接受含有硼替佐米的方案治疗,2例接受不含硼替佐米的方案治疗,接受含硼替佐米方案的患者带状疱疹发生率(19/132,14.4%)明显高于接受不含硼替佐米方案的患者的发生率(2/50,4%)。66.7%(14/21)的带状疱疹患者没有接受抗病毒药物预防。患者接受以阿昔洛韦或更昔洛韦为主的抗病毒药物治疗后,带状疱疹均得到有效控制,1例患者遗留带状疱疹神经痛。

结论:多发性骨髓瘤患者带状疱疹的发生率较正常人增高,应用硼替佐米可能是其发生的危险因素,使用抗病毒药物预防可降低水痘带状疱疹病毒再激活的风险。

外周静脉留置针护理质量敏感指标的构建

李寻飞*

扬州大学护理学院

目的:构建适用于外周静脉留置针的护理质量敏感指标,为外周静脉留置针护理质量的监测和评价提供科学的依据。

方法:以“结构—过程—结果”为研究框架,结合文献检索、专科小组讨论、德尔菲法专家函询,形成外周静脉留置针护理质量敏感指标体系。

结果:研究进行2轮专家函询,专家的积极系数分别为100%、94%,专家的权威系数分别为0.908、0.912,两轮专家函询对于一、二、三指标的肯德尔和谐系数分别为0.214、0.284、0.296和0.238、0.324、0.259。构建的指标体系共包含一级指标3项、二级指标9项和三级指标23项。

结论:构建的外周静脉留置针质量敏感指标体系结构合理、过程科学,具有较高的科学性和实用性,对于临床静脉留置针的护理质量评价和质量改进具有指导意义。

1 例急性早幼粒细胞白血病行颅脑钻孔术患者的护理

张丹*、徐小芳、王维娟、陆茵、朱霞明

苏州大学附属第一医院

摘要:急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia, APL) 独特的生物学临床特征,占急性白血病(Acute leukemia, AL)的6%~9%,是AL致死率最高、生存期最短的亚型之一。颅内出血是初治APL患者早期死亡的首要原因,且由于AL特殊的临床表现及特征,常用颅脑手术被视为APL颅内出血治疗的禁忌症,如何有效干预APL突发颅内出血依然是目前APL治疗的探索

焦点。

目的:总结 1 例初诊高危组急性早幼粒细胞白血病颅内出血行颅脑钻孔术患者的护理经验,以期
为 APL 并发颅内出血护理提供依据。

方法:我中心于 2021 年 8 月收治 1 例初诊高危 APL 女性患者。维甲酸联合砷剂治疗第 9 天突发
颅内出血,经多学科会诊评估后予行床边局麻颅骨钻孔减压术+脑室引流术。我们对该患者实施了
颅骨钻孔术后观察神志变化、引流管护理及术后并发症观察与监测、伤口护理为重点的术后护理措
施;以骨髓抑制期感染、气道管理、免疫性皮肤损伤、腹泻、营养支持为重点和难点的血液病诱导化疗
阶段护理措施;以及含个性化功能复健方案(被动、主动与协同刺激运动交织)、阶段化饮食管理(即含
饮食性质、进食方法、量阶梯式增长的营养方案)和 ICU 治疗并发症—失音(选取患者喜欢的音乐每天
播放 20—30min,提供优美的语言训练背景,通过音频刺激促使患者产生自发语言,并通过哼唱提升
其语言的清晰度及嗓音音量,以此达到改善患者语言功能的目的)为主要内容的康复期个性化护理措
施。有效的帮助患者完成了 APL 诱导缓解期治疗。

结果:经 30 天左右的治疗,患者好转出院。截至投稿日期止,患者疾病缓解,已能正常生活,定期
门诊随访。

讨论:随着医学诊疗技术的进步,以及新型生物靶向、微创技术的开发应用,越来越多研究者聚焦
于 APL 伴颅内出血治疗手段的革新。本案例通过微创外科手术干预、恶性血液病治疗联合危重病管
理相结合的新型医疗、护理手段有效的保障疾病治疗的顺利进行,为患者赢得了重生的机会。同时也
为 APL 并发颅内出血患者护理提供了新的借鉴依据。

骨髓坏死综合征的临床特征、误诊分析及预后研究

黄一虹*、高艳林、毛慧、邱婷婷、李德鹏

徐州医科大学附属医院

目的:分析骨髓坏死(bone marrow necrosis, BMN)的临床特征、诊断及预后影响因素,避免误
诊、漏诊或延误治疗。

方法:回顾性选取 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在徐州医科大学附属医院收治的 51 例 BMN 患者
临床资料,总结其原发病种类、病因、临床表现、实验室检查及影像学表现、治疗转归及预后影响因素,
并对误诊原因进行分析。

结果:51 例 BMN 原发病中血液肿瘤 32 例,实体肿瘤所致骨髓转移癌 14 例,良性病变者 5 例。
从出现症状到确诊 BMN 的时间为 7 d—6 个月,中位时间为 35 d。25.5% BMN 患者存在误诊和漏
诊。51 例 BMN 中贫血占 100%,发热占 58.8%,全身骨痛占 52.9%,出血占 29.4%,淋巴结肿大占
37.3%,肝脾肿大占 19.6%。幼红—幼粒细胞贫血占 84.3%,二系细胞减少 51.0%,全血细胞减少
25.5%,单系细胞减少 23.5%。血清学检查无特异性。1 次骨髓穿刺得到诊断者 38 例,多部位穿刺
获得 BMN 诊断 7 例,骨髓涂片的诊断符合率 88.2%。51 例患者中 41 例行骨髓活检,骨髓活检的诊
断符合率 75.6%。13 例 BMN 患者脊柱/骨盆 MRI 显示多发椎体异常信号,16 例 PET—CT 显像示
骨髓弥漫性摄取 FDG 低下,骨髓浸润时伴局部摄取增高。46 例合并 BMN 的恶性疾病,35 例死亡
(76.1%),中位生存期为 25 d。32 例血液肿瘤患者中,12 例早期死亡,20 例针对原发病积极化疗后
11 例 BMN 情况消失,9 例于 1 周—3 个月内死亡。14 例骨髓转移癌合并 BMN 于 2 周—3 个月内死
亡。5 例继发于非恶性疾病 BMN 患者,4 例经对症支持治疗,坏死灶消失,现仍存活。对 BMN 预后
影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,BMN 预后与原发病因素(良恶性)密切相关。误漏诊主要原

因:原发病隐匿,症状无一定规律,主要临床特点和血液学异常缺乏认识和警惕性,未及时行多部位骨髓穿刺和骨髓活检等。

结论:BMN 主要伴发于血液肿瘤及实体瘤骨髓转移,其预后与原发病性质及本身危重性密切相关,临床上对剧烈骨痛、发热、肝脾淋巴结肿大、血细胞减少伴幼红—幼粒细胞贫血者,应高度警惕 BMN 存在。多部位骨髓穿刺和骨髓活检可相互弥补各自不足,两者联合检查可以提高 BMN 诊断符合率和病因诊断阳性率。

达雷妥尤单抗在复发难治多发性骨髓瘤中的用药护理

朱婷*

江苏省苏北人民医院

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma MM)是血液系统第二大恶性肿瘤,它是一种老年性疾病,临床表现为包括贫血,骨骼病变,感染,高钙血症,肾功能衰竭,疲劳和疼痛。此病治疗周期长,花费多,病人承受身体和心理痛苦,且给家庭带来巨大的打击。达雷妥尤单抗是目前治疗 MM 最有效新药之一,达雷妥尤单抗是一种人源化、抗 CD38 IgG1 单克隆抗体,与肿瘤细胞表达的 CD38 结合,通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、以及 Fc γ 受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡[3]。目前我科已将达雷妥尤单抗应用于复发难治多发性骨髓瘤,现总结了达雷妥尤单抗在我科入住的 5 例复发难治多发性骨髓瘤患者中的应用,包括用药前的准备,用药中的护理、输注速率的调节和不良反应的处理。

血液肿瘤患者两种中心静脉置管方式疗效及安全性比较

凌逸鹏*、曾慧、周东明、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探讨血液肿瘤化疗患者两种中心静脉置管方式疗效及安全性。

方法:选取 2017 年 10 月—2019 年 10 月我院收治的 90 例血液肿瘤化疗患者,分层随机法分为观察组 55 例(植入式静脉输液港)与对照组 35 例(经外周中心静脉置管),比较两组恶性肿瘤化疗患者的各项临床指标。结果治疗后,观察组导管维护时长(3.19 ± 0.47)min、Kol-caba 评分(73.61 ± 5.39)分、KPS 评分(87.18 ± 9.06)分、ADL 评分(77.24 ± 8.07)分、置管 6 个月导管留置率(100%)、置管 1 年导管留置率(82.56%)、不良事件发生率(5.71%)均优于对照组且差异有统计学意义($t=27.297, P=0.000; t=15.704, P=0.000; t=11.004, P=0.000; t=6.271, P=0.000; \chi^2=20.902, P=0.000; \chi^2=14.483, P=0.001; \chi^2=5.285, P=0.016$)。

结论:植入式静脉输液港可有效提高血液肿瘤化疗患者预后质量与安全性,值得推广使用。

讨论:临床上,输液方式主要包括植入式静脉输液港、经外周中心静脉置管、穿刺中心静脉置管(深静脉)、静脉留置套管针(外周)、传统静脉输液术等,但因前两种方法具有留置时间长、输液安全性高、刺激性小、反复穿刺率低等优点,现阶段在恶性肿瘤患者治疗期间应用最为广泛。经外周中心静脉置管是一种具有维护费用低、操作简单等特点的输液管路技术,但由于维护频繁、感染率高、并发症(导管感染、导管堵塞、药液外渗、静脉炎)风险大等因素,疗效安全性不如植入式静脉。通过结果比较

亦可证明植入式静脉输液港在恶性肿瘤化疗患者治疗中的效果较外周中心静脉置管治疗效果更佳。如该文中结果所示,观察组导管维护时长(3.19 ± 0.47)min、不良事件发生率指标(5.71%)均低于对照组且差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组置管6个月导管留置率(100%)、置管1年导管留置率(82.56%)、Kolcaba评分(73.61 ± 5.39)分、KPS评分(87.18 ± 9.06)分、ADL评分(77.24 ± 8.07)分均高于对照组且差异有统计学意义($P < 0.05$)。综上所述,在恶性肿瘤化疗患者治疗期间应用植入式静脉输液港方法,可有效保证患者治疗安全性,改善患者预后效果及治疗水准,应用价值较高。

Physical fitness, physical activity, and fatigue in patients with lymphoma during chemotherapy

Tiange Zhang^{*1}, Panpan Cui¹, Xuekun Li¹, Changying Chen²

1. Zhengzhou university ;the school of nursing and health

2. 郑州大学第一附属医院

Abstract

Background: physical fitness (PF) was a powerful marker of health covering different dimensions. It is necessary to carry out relevant research to provide information on the status of PF and its relationship with important variables.

Purpose: The aim of the study were (1) to assess the overall (PF) level, (PA) status, fatigue degree in patients with lymphoma; (2) to explore the association between the PF level and PA level, and fatigue degree in patients with lymphoma.

Methods: A cross-sectional survey was conducted in a Hospital (Henan, China) from February to June in 2021. The level of PF, PA, and fatigue of the patients were assessed. The overall level of PF were evaluated by the comprehensive scoring method. The association between the PF level and PA level, and fatigue degree were analyzed through the Multivariate ordinal logistic regression.

Results: A total of 207 patients with lymphoma were recruited, and 204 were included in the analyses. Regarding the PF levels, 18.6% were unqualified and 51.5% were qualified, while only 29.9% were good and excellent. 46.6% of patients presented low level of PA, the proportion of patients with severe fatigue reached 47.1%. The results demonstrated that female [OR=0.33, 95% CI:0.18, 0.60] and low level of PA [OR=0.26, 95% CI:0.12, 0.56] were negatively correlated with the increased odds of higher PF levels; Non-severe fatigue [OR=1.84, 95% CI:1.01, 3.32] was positively correlated with the increased odds of higher PF levels. There was no difference in the PF level among the different PA level in the severe fatigue group ($P=0.332$). Low PA level were more common among patients with severe fatigue ($\chi^2=19.824, P<0.001$), unqualified PF ($\chi^2=30.532, P<0.001$), and female ($\chi^2=8.830, P<0.01$). Patients with unqualified PF ($\chi^2=15.173, P<0.01$), low PA level ($\chi^2=19.824, P<0.001$), and female ($\chi^2=10.649, P<0.01$) were more likely to experience severe fatigue.

Conclusions/Implications for Practice: The level of PF, PA, and fatigue in patients with lymphoma were not optimistic, female and patients with severe fatigue and low level PA showed lower level of PF. There is a triangular cycle among fatigue, PA, and PF, which influence each other. Important efforts need to be devoted to the improvement of PF, PA and fatigue in patients with lym-

phoma during chemotherapy.

基于疾病风险评估模型的血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表的构建

韩世钰*、褚红、应秀华

南京鼓楼医院

目的:探讨影响血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化的危险因素,以期形成适合血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表,实现更好的预警效果。

方法:回顾性收集符合纳入标准的 192 例患者资料,采用多因素 Logistic 回归方法分析影响患者预后的独立危险因素,并根据回归分析的结果建立回归方程,作为血液肿瘤患者发生骨髓抑制期病情变化的风险预测模型,并对模型进行验证。依据风险预测模型的结果,将相应指标纳入预警指标,以构建血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表。以诊断阈值为截断点,筛选出资料中真阳性的患者,对真阳性患者的得分进行排序;利用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve,ROC)分析,以此确定量表的阈值。ROC 曲线下面积用于评价所建量表的效果。

结果:多器官功能障碍综合征(MODS)、电解质紊乱、呼吸频率、血氧饱和度及意识变化是影响患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.01$);两种评分在病情变化组、应急处置组中的分值均分别高于非病情变化组、非应急处置组(均 $P < 0.01$);两种评分在预后的分辨度评价上具有中等程度预测价值,且血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表评分(AUROC=0.898)的预测价值明显高于 MEWS 评分(AUROC=0.810),最佳截断点分别为 8.5、4.5 分;在预测实施应急处置上,血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表评分具有中等程度预测价值(AUROC=0.730),最佳截断点为 5.5 分,而 MEWS 评分的预测价值较低(AUROC=0.694),最佳截断点为 4.5 分。

结论:血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险评估表在患者预后及应急处置中呈现中等程度预测价值,更适合血液肿瘤患者骨髓抑制期病情变化风险的评估及预警。

血液肿瘤患者病情变化风险评估工具的范围综述

韩世钰*、褚红、应秀华

南京鼓楼医院

目的:对国内外与血液肿瘤患者病情变化风险评估工具相关补的原始文献、指南和专家共识进行范围综述,为临床实践及相关研究提供参考。

方法:检索 PubMed、Embase、Web of Science 核心合集、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库中有血液肿瘤患者病情变化风险评估工具的研究,检索时限为建库至 2022 年 4 月 1 日。由 2 名研究者独立筛选文献和提取数据。提取的信息包括作者、年份、国家、适用对象、工具类型、研究方法、主要评估内容和高危临界值。采用预测模型偏倚风险评价工具及诊断准确性研究质量评价工具 2 对纳入文献进行偏倚风险及适用性评价。

结果:共纳入 11 篇文献,6 篇为基于德尔菲法和专家会议法等定性研究方法的文献,5 篇为基于病例对照等定量研究方法的文献。临床上关于血液肿瘤患者病情风险变化评估工具的形式多样,目

前尚无统一工具,工具类型分为风险评估表、风险评估体系和风险预测模型。

结论:血液肿瘤患者病情变化风险预测工具的预测效能较好,但纳入文献偏倚风险较高。病情变化风险评估工具的种类多样,但其信效度仍有待进一步检验,需要进一步开展多中心、大范围的临床应用研究。未来应对现有的工具进行验证和完善,或构建低偏倚风险、高适用性的本土化预测工具。

血液病感染患者的凝血功能、内皮细胞损伤、炎症因子的相关性研究及临床意义

毛建平*、薛连国、赵利东

连云港市第一人民医院

目的:探讨凝血相关指标、炎症因子、内皮细胞损伤标记物在恶性血液病(急性早幼粒细胞白血病除外)感染患者早期诊断中的应用。

方法:选取连云港市第一人民医院2019年1月至2021年6月确诊并收治入院的恶性血液病患者98例,进一步按照感染程度分为脓毒血症组(33例)、普通感染组(26例)和未感染组(39例),分别检测三组患者的一般资料、炎症指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)、中性粒细胞表面分子CD64(CD64)]、凝血指标[凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time,APTT)、D-二聚体(D-Dimer,D-D)、抗凝血酶III(Antithrombin-III,AT-III)]和内皮细胞损伤标记物[血管性血友病因子(von Willebrand Factor,vWF)]水平,比较这些指标在三组患者之间的差异及三者的关系,并绘制接受者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价上述各项指标对脓毒血症的诊断效能。

结果:三组恶性血液病患者的年龄、性别、体温、红细胞计数(red blood cell count,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、中性粒细胞计数(NEUT)之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与未感染组相比,脓毒血症组和普通感染组的炎症指标(CRP、PCT、IL-6、CD64)显著升高($P < 0.05$),与普通感染组相比,脓毒血症组的炎症指标水平进一步升高($P < 0.05$)。与未感染组相比,脓毒血症组和普通感染组的PT、APTT、D-D、VWF水平均显著升高($P < 0.05$),而AT-III水平则显著降低($P < 0.05$);与普通感染组相比,脓毒血症组的PT、APTT、D-D、VWF水平水平又有进一步升高,而AT-III水平降低更显著($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,炎症指标PCT、CD64、IL-6、CRP的曲线下面积(AUC)、灵敏性、特异性依次减低。

结论:PCT、CD64可为恶性血液病合并感染患者的早期诊断提供参考,脓毒血症患者的各项指标变化最为明显,多种标志物联合检测能更准确地诊断感染及预测发展成脓毒症的可能性。

The prognostic role of platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with Myelodysplastic syndromes: A retrospective cohort study

Chuanyang Lu*¹、qiuni chen^{1,2}、liang yu^{1,2}

1. Department of Hematology, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University

2. 南京医科大学血液学重点实验室

BACKGROUND: Previous studies validated the prognostic significance of platelet to lympho-

cyte ratio(PLR) in patients with solid tumors and part types of hematologic malignancies. However, the correlation between PLR and Myelodysplastic syndromes(MDS) was not clear. The study intends to investigate the prognostic impact of PLR on MDS patients.

METHODS: A total of 120 patients newly diagnosed with MDS were included in this retrospective study. The cut-off of PLR was 71.4 by X-Tile. All patients were divided into low PLR group (<71.4) and high PLR group (≥ 71.4). Clinical characteristics were compared between the two groups.

RESULTS: Patients in high PLR group ($n=49$) had better OS ($P=0.004$) and PFS ($P=0.022$) from the Kaplan-Meier survival curves. The results of the univariate analysis demonstrated that PLR was a prognostic factor for OS [hazard ratio(HR) 0.506, 95%CI 0.314-0.814, $P=0.005$] and PFS (HR 0.332, 95%CI 0.123-0.899, $P=0.030$).

After multivariate analysis, PLR was confirmed to independently predict the prognosis of MDS patients (OS: HR 0.584, 95%CI 0.359-0.951, $P=0.031$; PFS: HR 0.590, 95%CI 0.362-0.962, $P=0.034$).

CONCLUSIONS: PLR, as a representative marker of systematic inflammation response, has potential prognostic significance in patients with MDS.

Keywords: platelet to lymphocyte ratio(PLR), myelodysplastic syndromes(MDS), overall survival(OS), progression-free survival(PFS), prognosis.

控制营养状态评分在骨髓增生异常综合征中的预后价值

陈秋妮*、张宜婧、陈月、王春玲、于亮

淮安市第一人民医院

目的:探讨控制营养状态(CONUT)评分对骨髓增生异常综合征(MDS)患者预后的影响,对临床治疗提供指导意义。

方法:搜集本中心 121 例 MDS 患者的临床数据资料,计算治疗前 CONUT 评分。采用生物信息学工具 X-tile 选取 CONUT 最佳截断值,为 4 分。根据评分不同,将患者分为 CONUT_{low} 组(CONUT 评分 ≤ 4 分)和 CONUT_{high} 组(CONUT 评分 >4 分),比较两组患者的特点。

结果:结果显示 CONUT_{low} 患者的总生存期(OS)优于 CONUT_{high} 患者(中位 OS, 30.20 个月 vs. 19.63 个月, $P=0.0003$)。但两组患者无进展生存期(PFS)比较无统计学差异 ($P=0.2683$)。单因素和多因素 COX 比例风险分析,校正骨髓原始细胞水平、血小板计数、IPSS 评分、性别、血红蛋白(Hb)水平后,CONUT 评分可作为 MDS 患者 OS 的独立预后因素 (HR 2.377, 95%CI 1.455 ~ 3.884, $P=0.001$)。提示 CONUT 作为一种新的免疫营养生物标志物,可能有助于预测 MDS 的预后。

讨论:在本研究中,我们对 121 例 MDS 患者进行了回顾性分析。比较了 CONUT_{low} 组和 CONUT_{high} 组的生存期,发现高 CONUT 评分的 MDS 患者预后较差。

我们发现,诊断时 CONUT 评分大于 4 分的 MDS 患者的 OS 较差。PFS 的 Kaplan-Meier 曲线似乎有相似的趋势,但差异不显著,可能与本研究样本量小和偏倚有关。单因素和多因素分析的结果表明,CONUT 评分是影响 MDS 患者预后的独立指标。虽然 CONUT 评分的作用机制仍不清楚,但 CONUT 评分是一个有用的工具,可以在诊断时利用外周血指标快速准确地评估预后。

CONUT 评分作为一种免疫营养指数,是根据血清白蛋白(ALB)、总胆固醇(CHO)和总淋巴细胞计数(ALC)计算得出的。CONUT 评分中的三个参数都被研究证实,可以反应不同类型癌症的预后。我们推测 CONUT 评分在癌症患者中具有重要的预后意义有以下几个原因。

首先,研究证实低 ALB 与胃癌患者生存期差有关。在血液系统恶性肿瘤,包括多发性骨髓瘤(MM)、急性髓系白血病和 MDS 中也发现了同样的结论。ALB 作为全身炎症的组成部分,与癌症相关的全身炎症和肿瘤进展有关,可能是由于肿瘤细胞释放的炎症细胞因子导致肝细胞产生的 ALB 减少所致。其次,治疗开始时的 ALC 和绝对单核细胞(AMC)计数被认为是几种髓系和淋巴系恶性血液病的肿瘤微环境和免疫监测的生物标志物。在 DLBCL 中,ALC 计数的减少与耐药性的增加有关。第三,CHO 被发现与癌症的进展和转移有关,如结直肠癌、胆囊癌和 MM。既往研究发现,血清总 CHO 水平较低与肾细胞癌和非小细胞肺癌预后较差有关。目前尚无研究探讨 CHO 对 MDS 患者预后的影响。

因此,CONUT 评分作为这三个因素的综合,可能更好地评估 MDS 预后。因此,早期的营养状况筛查和评估对于为癌症患者的个体化临床治疗提供综合算法具有重要意义。CONUT 评分作为一种容易在医院获得的指标,可以更全面地评估患者的营养状况。

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤伴干燥综合征一例并文献复习

马晶晶*

淮安市第一人民医院

摘要:皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤不同于其余 T 细胞淋巴瘤,其发生率低,于 1991 年首次被报道,目前全球报道不足 200 例。通常,由于免疫组织化学技术和临床经验的限制,它以前被诊断为其他类型的淋巴瘤或脂膜炎。随着知识水平的提高,我们知道 SPTCL 可分为两类:AB 和 GD。AB 型预后较好,GD 型预后较差,因为 GD 型更容易出现噬血现象(HLH)。本文我们报告了一例使用 CHOP 方案有效治疗具有噬血细胞倾向的合并干燥综合征的 AB 亚型患者。

血液病患者合并阿萨希毛孢子菌菌血症 1 例及相关文献回顾

王婧婧*²、徐婷^{1,2}、马骁^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院

2. 弘慈血液病医院

目的:探讨血液病患者合并阿萨希毛孢子菌感染的诊断及治疗转归。

方法:本院收治一例杂合细胞白血病患者在诱导化疗期间出现反复高热、咳嗽、血压、指脉氧降低,肺 CT 见多处感染灶,外周血病原体测序及血培养均发现了阿萨希毛孢子菌。治疗上根据药敏结果予伏立康唑联合卡泊芬净抗感染治疗,同时与广覆盖抗感染、加强生命支持、保护脏器功能等综合治疗。

结果:患者经过治疗后体温控制,脏器功能好转,肺部感染吸收,复查本病亦达到缓解状态。现患者已经完成多次巩固化疗及异基因造血干细胞移植治疗。疾病持续缓解状态。

讨论:系统性毛孢子菌病多发生于有基础疾病,如恶性肿瘤尤其是血液病合并粒细胞减少的患者中。症状可表现为持续发热、侵犯最多的为血液循环、肾,其次是肺、胃肠道、皮肤、脾脏等。在中性粒细胞减少的患者,可从血液、病灶中分离到毛孢子菌。治疗上,目前的研究表明阿萨希毛孢子菌对棘白霉素、氟胞嘧啶体外耐药,对两性霉素 B 敏感度尚不明确,报道中伏立康唑 MIC 相对较低,治疗有效率高。本病例中,患者在化疗诱导粒缺期出现血液循环及肺部阿萨希毛孢子菌感染,且造成呼吸及循环衰竭表现,NGS 首先回报病原体结果,后续血培养亦回报见阿萨希毛孢子菌,药敏提示伏立康唑及卡泊芬净敏感,两性霉素 B 耐药,根据药敏结果抗感染及对症综合治疗后患者体温控制,生命体征平稳。总结治疗经验:1. 阿萨希毛孢子菌侵袭性感染中,疾病多进展迅速,极易导致脏器功能衰竭,预后不良,NGS 技术可快速为临床提供病原学检查结果,本例中血培养验证了 NGS 检查的可靠性。更早的根据病原学及药敏结果的治疗是治疗成功的前提。2. 体外药敏实验准确性有待考证,本病中棘白霉素及伏立康唑联合抗真菌治疗有效,可能更主要的是后者的作用;3. 本例治疗中,患者恶性血液病在诱导后达到缓解,提示粒系及正常免疫的恢复是抗感染治疗成功的基础。本例患者在后续的巩固及异基因造血干细胞移植的治疗均较为顺利,复查肺部感染好转状态,血培养持续阴性,可见前期的抗感染治疗的成功为后续的巩固及造血干细胞移植创造良好的条件,为患者争取更好的预后。

POT1 突变的慢性淋巴细胞白血病临床特征及突变研究

贝丽叶*、许张娣、梁金花、申浩睿、徐卫

江苏省人民医院

目的:探讨 POT1 基因突变的慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的临床特征,为潜在临床意义提供参考。

方法:回顾性分析 2017 至 2019 年就诊于江苏省人民医院 NGS 提示 POT1 基因突变阳性的 CLL 患者的临床资料,总结基线临床数据、POT1 突变特点及生存分析。

结果:共纳入 585 例,其中 25 例 POT1 突变阳性患者,中位年龄 61.6(30~80)岁,男性占 76%,就诊时 97% 的患者 ECOG 评分 0-1 分,44% 的患者诊断时需立即治疗。POT1 突变组与未突变组相比,白细胞数($48.95 \times 10^9/L$ 对 $25.26 \times 10^9/L$)、B 症状(32% 对 23.7%)、IGHV 无突变(52% 对 46.8%)、复杂染色体(36% 对 30.6%)、CLL-IPI ≥ 2 分以上(82% 对 73%),提示 POT1 突变患者与不良预后因素密切相关,可能有更高肿瘤负荷。对 POT1 突变的患者中位随访 60(6~196)个月,总生存时间未达到,2 年 PFS 68%,5 年 OS 90%。另外我们发现在 CLL 中,POT1 以错意突变为主,突变负荷集中在 30%~50%,其中外显子 6 号和 8 号是变热点外显子,单核苷酸 A→G、T→C 转换频率较高。

结论:POT1 突变可能是 CLL 患者不良预后因素,该部分患者可能有更高的治疗需求。

以血细胞减少及骨髓广泛浸润为首要表现的 腺泡状横纹肌肉瘤病例一例

唐翰宁*、吴雨洁、陈肖、王慧、张建富、张智泓、李建勇、卢瑞南
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:腺泡状横纹肌肉瘤为一种罕见的软组织肿瘤,其首发临床表现大多为软组织肿块所致症状,通过肿物切除后的病理活检以明确诊断,而以骨髓浸润为首表现并通过骨髓流式及活检确诊该病却鲜有报道。

方法:本文报告一例以全血细胞减少为主要表现的腺泡状横纹肌肉瘤病例。

结果:该患者因外周血细胞减少及瘀斑血肿症状入院,经排除血友病及其他凝血因子缺乏症后,骨髓涂片提示急性白血病而骨髓流式细胞学检查提示外源性肿瘤转移,最终通过骨髓病理活检明确诊断。

讨论:本病例提醒临床医师血液肿瘤还应与其他骨髓侵犯的恶性肿瘤相鉴别诊断,流式细胞术在患病早期鉴别实体瘤方面也有其重要价值。

以多发性骨破坏为显著特征的老年戈谢病 1 例 —附见新的基因突变位点

秦姝超*、尹华、王蓉、李建勇、卢瑞南
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨一例以多发性骨破坏为显著特征的老年戈谢病患者基因型与表型的关系。

方法:对先证者和 5 名直系亲属进行全外显子测序,送检患者外周血标本进行葡萄糖脑苷脂酶、葡萄糖鞘氨醇以及壳三糖酶活性分析。

结果:先证者为 1 名 59 岁男性,临床表现为多发性骨破坏、贫血及骨密度减低。WES 检测到 GBA 基因发生纯合错义变异 NM_001005741.2 c.770A>G(p. Asp257Gly)。该位点此前未见报道。其母亲为该位点杂合突变,由于先证者父亲及母亲为近亲结婚,推测先证者父亲也携带有该基因位点的杂合突变。进一步检测先证者同胞兄、弟及姐姐 GBA 基因检测,发现其兄及其弟为该位点杂合突变,其姐姐 GBA 基因未见突变。利用串联质谱法对患者外周血进行葡萄糖脑苷脂酶、Lyso-GL1 以及壳三糖酶活性分析显示,葡萄糖脑苷脂酶活性降低, Lyso-GL1 及血浆壳三糖酶活性显著升高,这证明了 Asp257Gly 变异会导致葡萄糖脑苷脂酶活性降低,因此被评估为临床致病性变异。据此我们推断患者 Asp257Gly 纯合变异为临床致病性变异,导致了戈谢病 I 型。

结论:本研究丰富了 GBA 基因变异谱。对于临床疑似戈谢病患者,尽早进行酶学筛查、完善基因检测是早期诊断的关键。

多发性骨髓瘤中细胞焦亡基因相关预后模型的建立及评估

徐嘉轩*、董晓庆、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:细胞焦亡在多发性骨髓瘤(MM)发病机制和临床预后中的作用尚不明确。本研究旨在鉴定显著影响 MM 患者生存的细胞焦亡基因,并构建 MM 细胞焦亡相关基因的风险预测模型。

方法:利用 GEO 数据库中 MM 数据集提取共 559 例患者的基因表达和临床资料,细胞焦亡相关基因集获取自 MSigDB 门户网站。利用单因素 Cox 回归分析鉴定能显著影响总生存(OS)的细胞焦亡基因,进一步采用多因素 Cox 分析构建预后风险模型。根据治疗方式的差异将所有患者分为训练集(n=349)和验证集(n=210)。随后采用 Kaplan-Meier 生存曲线及受试者工作特征曲线(ROC)以评估该预后模型的预测能力。此外,对高低风险组进行功能富集分析和免疫细胞浸润分析。

结果:单因素分析确定了 8 个焦亡基因与 OS 显著相关($P<0.01$),利用多因素 Cox 分析建立风险预后模型,纳入的 4 个关键基因为 AIM2、NOD2、CASP6 和 PLCG1。基于这 4 个基因的预后模型评分中位值,MM 患者被划分入高风险组和低风险组。Kaplan-Meier 生存曲线表明在训练集和测试集中高风险组 OS 比低风险组显著更差($P<0.001$);该预后模型的 1、3、5 年 ROC 曲线下面积均大于 ISS 分期,提示其具有更优的预测能力。高风险组 β_2 -微球蛋白值和细胞遗传学异常比例均比低风险组更高。此外,高风险组免疫浸润细胞程度也更高,表明这 4 个焦亡基因潜在地参与调控肿瘤免疫微环境。多因素分析提示在调整其他临床病理特征后,该预后模型评分能够成为预测 MM 患者生存结局的独立指标($P<0.001$)。ROC 曲线表明该预后模型与其他临床变量联合使用时可准确预测患者 OS,其预测性能较 ISS 分期明显更好。

讨论:本研究通过对 MM 数据集基因表达谱的分析成功构建了一个基于细胞焦亡基因的风险预测模型,并且在验证集中证明了该模型优良的预测效果。多因素回归分析表明了该模型对 MM 患者的独立预后影响,免疫浸润分析也揭示了其在骨髓免疫微环境中发挥的重要作用。决策曲线强调了该模型的临床实用性,相比于传统的 ISS 分期,能够更精确地评估患者的长期生存结局,有助于为临床医师提供更有效的治疗参考。

康替唑胺长程治疗高龄白血病合并多器官功能不全患者的肺部感染

张晓艳*、宫跃敏、秘红岭、钱思轩
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:探讨康替唑胺在伴有多种基础疾病的老年患者肺部感染治疗的有效性和安全性。

方法:根据 NCCN 指南,在评价患者需要覆盖耐药球菌的治疗时,予以康替唑胺 800mg bid 口服治疗。监测血常规、肝肾功能、胸部 CT 等临床指标以评价其安全性和有效性。

结果:患者女性,78 岁,诊断急性混合细胞白血病半年余。因前次化疗后获得完全缓解,但出现肺部感染(痰液病原体宏基因组测定出尿肠球菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、白假丝酵母菌),经替加环素、米

卡芬净抗感染体温控制,出院期间序贯予以莫西沙星、康替唑胺、伏立康唑治疗一月左右停用。后于2021年12月6日起阿扎胞苷、西达苯胺、曲美替尼联合脐带血干细胞输注以支持造血化疗。化疗期间及其后,因肺部病灶予以莫西沙星、康替唑胺、伏立康唑治疗。患者多次出现肝肾功能异常和心衰发作、反复发热,莫西沙星及伏立康唑调整为泰能、卡泊芬净,康替唑胺持续应用。肺部感染病灶得到明显吸收,康替唑胺疗程持续84天,可安全耐受,成功控制耐药球菌导致的肺部感染。测定血药浓度血药谷浓度为0.356 mg/l。长疗程使用未发现突破性感染。

结论:康替唑胺作为骨髓抑制副作用小的噁唑烷酮类口服药物,可安全地使用于白血病化疗的不同阶段。康替唑胺可安全用于高龄且心肝肾功能不全的患者。康替唑胺长程治疗抗感染效果显著副作用小、血药浓度稳定、不易发生突破性感染。

两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物的输注反应 导致血降钙素原升高

薛小凤*、何雪峰

苏州弘慈血液病医院

目的:探索两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物的输注反应和血浆降钙素原的关系

方法:回顾性分析2021年5月至2022年4月,在我院接受两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物输注的患者,观察输注反应和同期血浆降钙素原水平的关系

结果:共纳入81例接受两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物输注的患者,共发生畏寒寒战的输液反应52次,同期降钙素原水平为1.58。未发生输注反应者37次,同期降钙素原水平为0.68,采用wilcoxon秩和检验,观察到两组之间有显著性差异, p 值 <0.05 。

结论:两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物的输注反应导致血降钙素原升高。

