



江苏省第二十七次血液学学术会议

The 27th Hematology Conference of Jiangsu Province

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

连云港市医学会

苏州大学附属第一医院

连云港市第一人民医院

2023年7月21-23日 江苏·连云港



目次

一、大会发言

1. Tripterygium glycosides alleviated CAR-T cell-induced cytokine release syndrome rapid by depleting CD14+CD16+ monocytesBIQING CHEN (1)
2. 硼替佐米耐药的多发性骨髓瘤患者来源的小鼠模型的建立 岳延华 (2)
3. 众里寻他千百度——NGS挖掘一例MDS患者长期发热的原因 陈碧清 (3)
4. The aberrant activation of AURKA and AURKB are associated with the regulation of growth or metabolism in MARIMO cells with CALR gene mutation Xueting Hu (4)
5. mCD19 CAR T细胞输注后不同阶段肿瘤免疫微环境的成分及功能变化 赵 莉 (5)
6. Abnormal regulation of miR-29b-ID1 signaling is involved in the process of decitabine resistance in leukemia cellsJichun Ma (5)
7. 原发免疫性血小板减少症糖皮质激素耐药早期预测指标的研究 薛宇豪 (6)
8. MLL基因重排急性髓系白血病PARP抑制剂耐药的机制研究 周 迪 (7)
9. NPM1突变急性髓系白血病按FLT3-ITD状态分层下的预后调整 王 彪 (7)
10. ATRA上调ZMYND8表达增强卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效 徐嘉轩 (8)
11. 维奈克拉联合地西他滨作为一线诱导方案治疗新诊断ELN不良风险年轻成人急性髓系白血病的2期临床研究 解琚丹 (9)
12. RPL23 通过c-Myc/Miz-1 分子途径参与MDS 发病的机制研究 祁岳坤 (10)
13. 中心体蛋白CEP72在多发性骨髓瘤中的表达及作用机制研究 郭 丹 (11)
14. 递增剂量芦可替尼治疗难治性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 宋 悦 (12)
15. Suppression of Extracellular Vesicle CD47 Induces Systemic Anti-DLBCL Immunity Qi Li (13)
16. Exosome engineering for targeted and efficient intracellular delivery of Bortezomib Bingzong Li (14)
17. LMP1通过CD30调控BNIP3在EB病毒阳性弥漫大B细胞淋巴瘤中发生作用 王伟婷 (16)
18. 阿扎胞苷联合来那度胺治疗较高危组骨髓增生异常综合征患者的疗效观察 宋丹丹 (17)
19. m6A修饰的circTET2通过结合HNRNPC促进慢淋脂脂肪酸氧化过程及疾病进展 伍紫娟 (18)
20. SLIT2 promoter hypermethylation predicts disease progression in chronic myeloid leukemia Jingdong Zhou (18)
21. NKG2DL嵌合抗原受体NK细胞治疗复发/难治性急性髓系细胞白血病的安全性和有效性的探索性临床研究 费小明 (19)

22. 伴NUP98重排白血病的多组学分析及发病机制研究	王琴荣 (20)
23. XPO1 inhibitor Selinexor induces heme oxygenase-1 mediated p53-dependent ferroptosis in chronic lymphocytic leukemia	Jiazhu Wu (21)
24. 急性早幼粒细胞白血病新型融合基因 ANKRD34C-RARA的鉴定	陈悦 (22)
25. 未缓解状态下的急性淋巴细胞白血病患者接受CAR-T细胞治疗与 CAR-T细胞治疗序贯 异基因造血干细胞移植的疗效比较	陈佳 (23)
26. 成人急性髓系白血病患者免疫表型特点及预后分析	代迎春 (24)
27. 淋巴瘤免疫靶向化疗后合并耶氏肺孢子菌肺炎19例临床特征分析	杨海飞 (25)
28. Metagenomic Sequencing of Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Accurate Diagnosis of COVID-19 in haematological malignancy Patients with negative nucleic acid tests and its value in treatment	Xinyi Du (26)
29. 青少年A型血友病患者向成人过渡期自我管理干预方案的构建	李寻飞 (27)
30. 基于PTG理论模型的团队心理护理对恶性血液病患者灵性健康影响的研究	孙婷婷 (28)
31. 去甲基化治疗对不同危险分层骨髓增生异常综合征的疗效及预后分析	王珮璇 (28)
32. Efficacy and Safety of avatrombopag in the Treatment of Transfusion-Dependent Non-Severe Aplastic Anemia.....	Ting Zhang (29)
33. 遗传性球形红细胞增多症的分析遗传学及基因型-表型关联性分析	王文娟 (30)
34. 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 (31)
35. 862例造血干细胞移植后患者新型冠状病毒感染特征及相关危险因素分析.....	张芷钰 (32)
36. 异基因造血干细胞移植中供体 SARS-CoV-2的感染状态对造血干细胞移植的影响: 一项 单中心观察性队列研究	乔曼 (32)
37. 血复生浸膏结合辨证类方对慢性再障患者粪便微生物组学及代谢组学的影响	李峻 (33)
38. 异基因造血干细胞移植治疗24例重型再生障碍性贫血	付春梅 (34)
39. Eltrombopag通过降低Akt蛋白稳定性和调节T淋巴细胞亚群有效缓解再生障碍性贫血	林赠华 (35)
40. 异基因造血干细胞移植后腺病毒感染26例诊治分析	周斐 (36)
41. 猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗再生障碍性贫血的疗效及体内效 应对比	张盈盈 (36)
42. 重型再生障碍性贫血的一线治疗: 强化免疫联合艾曲波帕与单倍体造血干细胞移植联 合无关脐血输注之间的比较	李晓莉 (37)
43. 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 (38)
44. 非血缘脐血移植治疗难治复发/高危血液病的疗效观察	袁钟姝 (38)
45. 异基因造血干细胞移植前分子突变清除对髓系肿瘤预后影响研究	缪扣荣 (39)
46. 在小鼠水平探索整合素 $\beta 3$ TIH720-722模序对脂代谢及血小板功能的影响	朱奕霖 (40)
47. A combination of pre-infusion serum ferritin, CRP and IL-6 predicts outcome in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with CAR-T cells.....	Yang Liu (41)
48. Impaired platelet function and thrombus formation in PDE5A-deficient mice	Xiang Chu (42)
49. 多参数流式细胞术检测多发性骨髓瘤外周血循环肿瘤浆细胞	刘锦雯 (42)

50. 整合素 α IIb β 3在血小板中作用的研究现状	朱奕霖 (43)
51. Efficacy and safety of BCMA-specific CAR T cell-based therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease	Yuekun Qi (44)
52. 各类型肝硬化患者凝血指标的相关性分析	吉 薇 (45)
53. 髓外病变对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响及预后模型的构建	王 静 (45)
54. 一例继发于P200类天疱疮的获得性血友病病例报道	周 迪 (46)
55. 淮安市血友病中心166例血友病患者临床分析	司叶俊 (46)
56. 14例新型冠状病毒感染引发的过敏性紫癜的初步临床观察	张晓丽 (47)
57. A novel prognostic index for Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma patients (HHLWG -NPI) in the era of pegaspargase/L-asparaginase: a Prognostic Model For ENKTL	Ziyuan Shen (48)
58. 外周血淋巴细胞/单核细胞联合18F-FDG PET/CT对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预后价值研究	贾 韬 (49)
59. 基于倾向性评分逆概率加权法评估EB病毒在结外NK/T细胞淋巴瘤中的预后价值: 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究	桑 威 (49)
60. CDK1抑制剂RO-3306在调节弥漫大B细胞淋巴瘤对BTK抑制剂敏感性中的作用及机制研究	陈秋妮 (50)
61. Identification and evaluation the key immune-related genes in the pathogenesis and therapeutic roles in DLBCL	Qiuni Chen (51)
62. Tislelizumab combined with gemcitabine and oxaliplatin for extranodal NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase	Hailing Liu (52)
63. Molecular features possessed in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma	Wei Hua (53)
64. CD19-CAR-T细胞治疗继发性中枢神经系统淋巴瘤的疗效及安全性分析	张焕新 (54)
65. 弥漫大B细胞淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者的临床特征及生存情况分析	朱 锋 (54)
66. Efficacy and Safety of Lenalidomide, Anti-PD-1 Antibody Combined with Orelabrutinib or Rituximab in the Treatment of Patients with Relapsed /Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Yuqing Miao (55)
67. S100A8/A9介导的骨髓微环境紊乱促进免疫性血小板减少症的发生发展	戚嘉乾 (56)
68. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia post hematopoietic stem cell transplantation	Meng Zhou (57)

二、书面交流

· 白血病 ·

1. A novel treatment regimen of granulocyte colony-stimulating factor combined with ultra-low-dose decitabine and low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes	Yun Ling (59)
2. CEBPG通过激活EIF4EBP1促进急性髓系白血病进展	方 芳 (59)
3. 控制营养状况、预后营养指数对骨髓增生异常综合征患者预后分析	张权娥 (60)
4. 康惠尔溃疡贴防治阿扎胞苷注射部位不良反应的疗效观察	刘玉萍 (60)
5. 费城染色体阳性急性髓系白血病3例	马亚男 (61)
6. Analysis of the clinical characteristics and prognosis of adult de novo Acute myeloid leukemia (none APL) with PTPN11 mutations	Li Sheng (62)

7. 维奈克拉联合去甲基化药物治疗42例老年急性髓系白血病的疗效及安全性·····	钱 娟 (63)
8. 单中心伴有CEBPA突变的骨髓增生异常综合征患者临床特点、实验室特征及预后分析 ·····	江艾蕊 (64)
9. 复杂血液免疫疾病中的单细胞测序分析实例——一例免疫治疗后的单细胞图谱·····	陈碧清 (65)
10. THE STUDY OF SYNERGISTIC INHIBITION OF AZACITIDINE COMBINATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA ·····	Ziqi Liu (66)
11. Comprehensive molecular characterization of methionine metabolism across hematological malignancies ·····	Zi jun Xu (68)
12. 候选肿瘤抑制基因TCF21在骨髓增生异常综合征和急性髓性白血病中的启动子甲基化 ·····	谷 雨 (69)
13. MDS-del(5q)伴骨髓纤维化和JAK2-V617F突变一例 ·····	卢 蒙 (69)
14. Identification and Validation of Necroptosis-Related Gene Signatures to Predict Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Acute Myeloid Leukemia ·····	xiangmei wen (70)
15. ALOX5AP is a new prognostic indicator in acute myeloid leukemia ·····	Xinyi Chen (71)
16. RAD51-G135C和XRCC3-C241T单核苷酸多态性与急性髓系白血病发病的相关性研究 ·····	苗 蕾 (71)
17. LncRNA HCP5 promotes LAML progression via PSMB8-mediated ·····	苗 蕾 (72)
18. DNA methylation-mediated differential expression of DLX4 isoforms has opposing roles in leukemogenesis ·····	Jingdong Zhou (73)
19. OLFML2A overexpression predicts an unfavorable prognosis in patients with AML ···	Xingxing Chai (74)
20. G-CSF联合GM-CSF及高剂量G-CSF治疗急性髓系白血病化疗后中性粒细胞缺乏的临 床研究 ·····	朱原辛 (75)
21. 氟马替尼二线三线对一二线治疗失败的慢性髓系白血病的疗效及安全性分析 ·····	蔡志梅 (75)
22. 氟马替尼一线治疗19例慢性髓系白血病的疗效及安全性分析 ·····	蔡志梅 (76)
23. PHF6基因缺失降低急性髓系细胞白血病中白血病干细胞活性 ·····	袁胜男 (76)
24. CARMA1介导Notch1激活NF- κ B信号影响T-ALL细胞增殖 ·····	牛铭山 (77)
25. Comprehensive analysis of ID genes reveals the clinical and prognostic value of ID3 expression in acute myeloid leukemia using bioinformatics identification and experimental validation ···	Qi Zhao (78)
26. IGFR-1抑制剂AEW541对伊马替尼杀伤SUP-B15细胞的增效作用 ·····	王聪月 (79)
27. RAS基因突变在急性髓系白血病中的临床意义 ·····	魏计锋 (79)
28. 急性髓系白血病表观遗传学修饰基因突变特征分析 ·····	魏计锋 (80)
29. 诱导化疗后血小板恢复过高在初治成人急性髓系白血病中的临床意义 ·····	陈浩月 (80)
30. 急性髓系白血病去甲基化药物联合低剂量 化疗诱导2个疗程后微小残留病检测的预后 预测价值 ·····	陈浩月 (81)
31. 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 ·····	许跃文 (82)
32. 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤-不能分型一例并文献复习 ·····	周 丽 (83)
33. MDS微环境对巨噬细胞生物学特性的影响 ·····	杨斐斐 (83)
34. IRX1异常表达在FLT3抑制剂抗白血病中的作用研究 ·····	谷 雨 (84)
35. 奥加伊妥珠单抗治疗CD19-CART后微小残留病灶复阳的急性B淋巴细胞白血病1例 ·····	黄斯漫 (85)
36. HOXA6与PBX2共同促进急性髓系白血病发生发展的分子机制研究 ·····	秦 伟 (86)

37. Risk factors associated with early death, disease relapse and second primary malignancy in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia.....	Hui Zeng (86)
38. Negative expression of CD117 predicted inferior OS and PFS in acute promyelocytic leukemia	Hui Zeng (87)
39. Predictive factors for hemorrhagic and thrombotic events in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia.....	Hui Zeng (88)
40. Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts	Kai Shen (88)
41. 不伴皮肤累及的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤白血病的诊断挑战	张启国 (89)
42. 基于ELN分层的RUNX1突变阳性急性髓系白血病的临床特征及预后研究	万超玲 (90)
43. 颗粒性急性淋巴细胞白血病 1 例并文献复习	张 谦 (91)
44. DNMT3A enhances PTPN6-mediated phosphorylation of VAV3 to promote the progression of acute myeloid leukemia	Shushu Yuan (92)
45. RIPK3 signaling and its role in different hypotype of AML	Yun Wang (92)
46. 阿扎胞苷皮下注射治疗骨髓增生异常综合症患者给药流程设计与实践	李文佳 (93)
47. 大颗粒淋巴细胞白血病诊断进展	林旻雯 (94)
48. 影响儿童急性白血病发病的相关因素分析	薛连国 (95)
49. Advances in drug resistance of leukemia BCL-2 inhibitor——Venetoclax	Mintian Ju (95)
50. Distinct associations of NEDD4L expression with genetic abnormalities and prognosis in acute myeloid leukemia	Mingqiang Chu (97)
51. 耳穴压豆联合穴位按摩预防化疗后恶心呕吐临床观察	曹顾萍 (98)
52. 急性髓系白血病化疗中福沙匹坦与托烷司琼止吐作用的观察	马 晴 (98)
53. 基因突变对骨髓增生异常综合症患者接受去甲基化药物为基础治疗疗效影响的分析	坎洁琼 (99)
54. VA方案联合高三尖杉酯碱治疗复发/难治急性髓系白血病患者2例报告	王 菲 (100)
55. T-大颗粒淋巴细胞白血病合并纯红细胞再生障碍性贫血一例并文献复习	杨 阳 (100)
56. 慢性中性粒细胞白血病的临床特征、分子生物学及预后因素研究	高家沛 (101)
57. 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 (102)
58. 初诊急性髓系白血病化疗前后肠道菌群变化特点	郝子怡 (103)
59. 携带DNMT3A、FLT3 和 NPM1 突变的初治急性髓性白血病患者临床特征和突变预后意义	陈梅玉 (104)
60. 老年急性髓系白血病中阿糖胞苷联合维奈克拉与其他非强化疗方案治疗比较	杨元林 (105)
61. 尼洛替尼联合卢可替尼治疗合并CALR和TET2突变的慢粒患者一例	霍 丽 (105)
62. 非典型慢性粒细胞白血病的分子突变、治疗及预后特征	孙莺心 (106)
63. 短疗程维奈托克联合小剂量阿糖胞苷治疗初诊急性髓系白血病	雷 芳 (106)
64. Innovative reduced-dose chemotherapy followed by blinatumomab induction therapy for successful management of treatment naive B-cell acute lymphoblastic leukemia adults.....	Jing Lu (107)
65. Myelosuppression-adjusted venetoclax plus low-dose cytarabine salvage for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single institute experience	fang lei (108)
66. 真实世界中甲磺酸氟马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期的临床疗效和安全性分析	李莹莹 (109)

67. 核心结合因子相关急性髓系白血病伴随基因突变与预后的相关性研究	王俊慧 (110)
68. Study on the features and landscapes of immune microenvironment and the mechanisms of difference in immunotherapeutic response in acute myeloid leukemia	杨永公 (111)
69. 基于FAERS数据库维奈克拉不良事件信号挖掘	杨永公 (111)
70. 阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的成本-效用分析	杨永公 (112)
71. A rare case of coexisting Waldenstrom Macroglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2D and MECOM mutations	Lingling Wang (112)
72. 奥雷巴替尼治疗Ph阳性急性淋巴细胞白血病的单中心真实世界研究	朱怿言 (113)
73. 基因治疗对于年轻血液病患者治疗的应用	李 环 (114)
74. 复发、难治性急性髓系白血病患者预后的影响因素分析	邓 媛 (114)
75. 评价奥雷巴替尼治疗FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤患者的探索性临床研究	蔡文治 (115)
76. A Novel Three-Gene Based Risk Signature for Predicting the Prognosis in Acute Myeloid Leukemia	Qiuni Chen (116)
77. 威廉姆斯生活技能训练对老年白血病患者希望水平和生存质量影响	孙 露 (116)
78. 50岁以下AML患者生存及预后影响因素分析	刘 红 (117)
79. 穴位贴敷对恶性血液病患者化疗致恶心呕吐的疗效观察	肖 青 (118)
80. 阿扎胞苷与地西他滨联合半量预激方案联合治疗骨髓增生异常综合征的疗效比较	陶 红 (118)
81. Pathological role and clinical significance of KDM6A in myeloid neoplasms	Ziqi Liu (119)
82. 品管圈活动在提高临床护士输血操作规范率中的应用	何莉丽 (119)
83. 超二倍体核型的急性髓系白血病的临床特征及预后研究	张芷钰 (120)
84. Coexistence of diffuse large B-cell lymphoma, acute myeloid leukemia, and untreated lymphoplasmacytic lymphoma/waldenström macroglobulinemia in a same patient ...	Liubo Zhang (121)
85. 维奈克拉联合高三尖杉酯碱、阿糖胞苷方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察 ...	张 哲 (121)
86. MLL在恶性血液系统肿瘤中的研究进展	刘警安 (122)
87. 控制营养状况评分 在骨髓增生异常综合征患者中的预后价值	夏 珺 (122)
88. 5q-MDS患者I型T淋巴细胞极化优势及其预后意义	祁岳坤 (123)
89. 急性髓系白血病M4和M5型伴系表达及遗传学异常对预后的影响	孙 幸 (123)
90. 小剂量地西他滨联合HAG方案治疗MDS/MPN临床观察	张 欣 (124)
91. 基于基因表达数据库的AML细胞焦亡预后分析及GZMB调节机制研究	党庆秀 (125)
92. NKG2DLS在急性髓性白血病患者中的表达	杨元林 (125)
93. 慢性粒细胞白血病中枢神经系统髓外急变一例并文献复习	唐亚男 (126)
94. Characterization of an m6A-Related lncRNA Prognostic Signature in Acute Myeloid Leukemia	Qingxiu Dang (127)
95. 骨髓增生异常综合征继发噬血细胞综合征：一项单中心、回顾性临床研究	宋 悦 (127)
96. 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 (129)
97. AKAP12 and IGFBP4 are prognostic factors for chronic lymphocytic leukemia.....	史玉叶 (129)
98. 8p11骨髓增殖综合征研究进展	吕梦瑶 (130)
99. 骨髓增生异常综合征伴SF3B1突变患者疾病进展研究	沈宏杰 (131)
100. CD22/CD19 CAR-T桥接自体干细胞移植和第二次CD22/CD19 CAR-T即“夹心疗法” 作为急性B淋巴细胞白血病的巩固治疗的安全性和有效性分析	邱 艳 (131)
101. 维奈克拉在初诊AML高白细胞血症中的应用.....	张静人 (132)

102. 恶性血液病患者肌少症状况及其影响因素分析·····	侍寒雪 (133)
103. 对比维奈克拉联合地西他滨与传统“7+3”方案诱导治疗非老年初治急性髓系白血病的疗效和安全性的研究·····	卢 静 (133)
104. 24例系统性肥大细胞增多症合并RUNX1::RUNX1T1阳性急性髓细胞白血病患者预后生存研究·····	尹 佳 (134)
105. Prognosis Analysis and Validation of Fatty Acid Metabolism-Related Signature in Chronic lymphocytic leukemia·····	Bihui Pan (135)
106. 急性髓系白血病患者骨骼肌质量指数与外周血淋巴细胞亚群的相关性研究·····	孙 倩 (136)
107. 伊马利尤单抗真实世界应用的初步研究·····	白丽云 (137)
108. 基于单细胞转录组测序技术探讨肌肉减少症与急性髓系白血病异质性及微环境的关系·····	孙 倩 (138)
109. 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 (139)
110. High FAAP24 expression reveals poor prognosis and an immunosuppressive microenvironment shaping in AML·····	Xiebing Bao (139)
111. Effects of the Aurora an inhibitor MZ-3B on the biological behaviors of AML cell lines via the JAK2-STAT3 pathway·····	Ziyi Lu (141)
112. 以Donabedian三维理论为基础外周血干细胞采集的质量管理研究·····	冯媛媛 (142)
113. 白血病PICC置管化疗患者发生非计划拔管的影响因素分析·····	许馨月 (142)
114. 骨髓增生异常综合征患者基因突变种类数与预后分析·····	肖梦琴 (143)
115. 芦可替尼联合维奈克拉及阿扎胞苷治疗JAK-STAT通路异常激活的复发/难治性T-ALL患者1例并文献复习·····	彭苗新 (144)
116. 慢性粒单核细胞白血病合并自身免疫性溶血性贫血1例并文献复习·····	韦 慧 (145)
117. VHEA方案治疗KMT2A基因异常急性髓系白血病疗效观察·····	陶善东 (146)
118. 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的疗效及安全性·····	洪 鸣 (146)
119. 骨髓基质细胞可上调Ph+ ALL细胞FZD8表达活化Wnt/Ca2+/NFAT信号通路而使其对伊马替尼的敏感性增加·····	张焕新 (147)
120. 贝林妥欧单抗治疗复发难治急性B淋巴细胞白血病3例·····	林国强 (148)
121. 阿扎胞苷联合维奈克拉、奥雷巴替尼治疗T315I突变Ph阳性急性淋巴细胞白血病3例·····	林国强 (148)
122. 塞利尼索联合芦可替尼治疗高危组骨髓纤维化2例报告并文献复习·····	万 艳 (149)
123. The role of 18F-FDG PET-CT in Richter Transformation and accelerated CLL·····	Ziyuan Zhou (150)
124. CAV方案治疗CAR-T治疗后急性B淋巴细胞白血病髓外复发的1例报道·····	黄赛兰 (151)
125. EVI1阳性AML患者的临床特征及治疗经过·····	蔡奕峰 (151)
126. 探讨JAK/STAT3信号通路在骨髓增生异常综合征发病机制中的作用·····	余正平 (153)
127. Venetoclax combined with Azacitidine and Homoharringtonine in adults with Secondary Acute Myeloid Leukemia·····	Fei Huang (153)
128. 维奈克拉为基础方案治疗EVI1高表达急性髓系白血病(AML)3例并文献复习·····	陈 璨 (154)
129. 不典型慢性粒细胞白血病的临床特征及预后分析·····	陈 好 (155)
130. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤移植后反复复发一例·····	王 力 (155)
131. 1例阿扎胞苷联合Pd-1单抗治疗复发难治急性髓系白血病临床病例分析·····	周 娇 (156)

132. 维奈克拉联合去甲基化药物治疗初诊AML疗效及安全性-血液ICU经验	梁佩淇 (157)
133. 维甲酸联合促造血或阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的疗效观察	卞梅茹 (158)
134. CAV方案治疗复发/难治急性髓系白血病的疗效和安全性的前瞻性临床研究	李岩岩 (159)
135. AML中CMSS1::FLT1重排导致FLT1酪氨酸激酶自主激活和细胞增殖	葛雪苹 (160)
136. CD19 CAR-T细胞治疗对B-ALL患者凝血功能的影响及相关因素研究	戴 兰 (161)
137. 急性混合细胞白血病伴KMT2A: TET1融合基因一例病例报道并文献复习	吴源兵 (161)
138. 克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉治疗复发、难治B系急性淋巴细胞白血病: 一项单中心、单臂临床研究数据更新	李岩岩 (162)
139. VAC (维奈克拉、阿扎胞苷联合西达本胺) 方案治疗不适合或拒绝强化疗的新诊断 AML-M5患者的有效性和安全性研究	李 正 (163)
• 浆细胞疾病 •	
1. 阿达帕林抗骨髓瘤的作用及机制研究	曹馨雅 (165)
2. Identifying potential prognosis markers in relapsed multiple myeloma via integrated bioinformatics analysis and biological experiments	Xinya Cao (165)
3. ACAT1通过调控多发性骨髓瘤细胞代谢重编程促进疾病进展	袁 美 (166)
4. Novel c-Myc G4 stabilizer EP12 promotes myeloma cytotoxicity by disturbing NF- κ B signaling	姚若斯 (167)
5. 多西环素上调骨髓瘤H929细胞株的JNK信号通路对细胞增殖和凋亡的影响	耿佳伟 (167)
6. Selinexor联合Venetoclax对多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡影响的研究	费林荣 (168)
7. Low DUSP1 expression predicts poor prognosis in multiple myeloma	Jinfeng Lu (169)
8. 系统免疫-炎症指数在初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义	闫志凌 (171)
9. Prognostic Evaluation and Staging Optimization of The Mayo Additive Staging System (MASS) in Real World for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients	Yongqin Cao (171)
10. 血浆外泌体来源的hsa-circ-0006123在弥漫性大B细胞淋巴瘤中表达及功能的研究	刘 娟 (174)
11. 轻链型淀粉样变性患者的临床特征及诊治进展分析	卢 玲 (175)
12. 替加环素通过上调JNK信号通路激活骨髓瘤H929细胞凋亡途径	吴 盼 (175)
13. Primary extramedullary plasmacytoma of the spleen with hard-to-correct thrombocytosis: a rare case report	Xinyi Du (176)
14. Anwulignan Suppresses Myeloma Growth by Pyroptosis	Xinyun Zhang (177)
15. Screening and identification of key biomarkers in multiple myeloma through integrated bioinformatics analysis	cuiling zhang (179)
16. 多发性骨髓瘤患者基于营养状态的长期预后因素分析	马柯娃 (179)
17. 多发性骨髓瘤免疫靶向化疗后合并耶氏肺孢子菌肺炎4例临床特征分析	杨海飞 (180)
18. Rd方案治疗MGUS相关散发型成人杆状体肌病1例并文献复习	王丽女 (180)
19. 一例先天性无丙种球蛋白血症家系致病突变的遗传学研究	张玮光 (181)
20. 罗伊适应模式在达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤患者中的应用	巩 敏 (182)
21. 苯达莫司汀联合泊马度胺及地塞米松方案治疗复发难治多发性骨髓瘤患者的疗效及安 全性的回顾性研究	王 婧 (183)
22. 自体造血干细胞移植治疗老年多发性骨髓瘤的临床分析	王 婧 (183)
23. 输血对嵌合抗原受体T细胞治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤患者预后影响	孙滢琚 (184)

24. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma: A Pilot Study	Yuanxin Zhu (185)
25. 达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效和安全性研究 ...	庄万传 (186)
26. 泊马度胺联合环磷酰胺、地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效观察	庄万传 (186)
27. 含伊沙佐米的联合方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析	毛建平 (187)
28. BCMA靶向CAR T细胞治疗在初诊多发性骨髓瘤患者中作为一线巩固的临床研究	费小明 (188)
29. 多发性骨髓瘤中医PRO量表的研制与考评	杨雯豪 (188)
30. 初诊多发性骨髓瘤患者合并胸腔积液临床特征分析	王丽霞 (189)
31. 多发性骨髓瘤患者居家自我管理最佳证据总结	韩世钰 (190)
32. 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 (190)
33. 含达雷妥尤单抗化疗方案治疗多发性骨髓瘤的临床研究	朱贵华 (191)
34. 外周血Treg/Th17比值在初诊多发性骨髓瘤患者中的临床意义	朱贵华 (192)
35. 多发性骨髓瘤合并骨髓纤维化一例	田雨露 (192)
36. 复发/难治多发性骨髓瘤患者采用含达雷妥尤单抗方案治疗患者单中心分析	严 琦 (193)
37. 难治性多发性骨髓瘤CAR-T治疗后出现皮肤浆细胞瘤对马法兰为基础化疗方案报告	孙爱红 (194)
38. 自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效及复发影响因素	邵晓雁 (195)
39. 含卡非佐米方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤伴多发髓外病变1例.....	关朝阳 (195)
40. 多发性骨髓瘤患者取得快速完全缓解与其生存相关性分析	马晶晶 (196)
41. 初诊伴骨旁髓外病变的多发性骨髓瘤患者的组织病理特征及其临床意义	徐 勇 (197)
42. Biomimetic Platelet Nanoparticles Encapsulated with Proteasome Inhibitor Bortezomib for Multiple Myeloma Treatment	Guangtao Gao (197)
43. Biomimetic Metal-Organic Frameworks as Targeted Vehicles to Treat Multiple Myeloma	Guangtao Gao (198)
44. 免疫系统-炎症指数在初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义	闫志凌 (198)
45. Efficacy and safety of ixazomib-based maintenance/continuous therapy for multiple myeloma: a meta-analysis based on phase 3 clinical trials	yue chen (199)
46. 不同1q21异常对初诊多发性骨髓瘤患者临床、治疗及预后影响	陈 智 (200)
47. 有单核细胞增多初诊MM患者分析	卢 玲 (200)
48. 双克隆型多发性骨髓瘤1例报告并文献复习.....	吴 琼 (201)
49. 抗BCMA/CD19 CAR-T细胞治疗伴HBV感染的RRMM患者的安全性及疗效分析	王 莹 (202)
50. Associations of granulocyte colony-stimulating factor with toxicities and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma	sha ma (203)
51. 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 (204)
52. 13例多发性骨髓瘤患者行初次自体造血干细胞移植治疗的临床疗效观察	季艳萍 (205)
53. Liquid extramedullary disease in multiple myeloma strongly predicts a poor prognosis and is associated with bortezomib resistance gene upregulation	Jiamei Ji (205)
54. Circ-CDYL通过miR-223-3p/PHF19轴调节多发性骨髓瘤细胞对硼替佐米的敏感性 ...	周 燕 (206)
55. 基线老年营养风险指数对多发性骨髓瘤预后的影响	顾伟英 (207)
56. 合并肺动脉高压的初诊多发性骨髓瘤临床分析	王丽霞 (207)
57. 基于18F-FDG PET/CT建立列线图对初诊多发性骨髓瘤患者预后的价值	王若奕 (208)

58. 国际骨髓瘤工作组最新修订浆细胞白血病的临床和实验室特征分析	马金龙 (209)
59. Efficacy and Safety evaluation of Ixazomib, Pomalidomide, and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma	wen li (210)
60. VRD和PD方案治疗新诊断老年多发性骨髓瘤的效果及对细胞免疫、安全性的影响	陈 娟 (210)
61. 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 (211)
62. GA评分和临床指标相结合建立多发性骨髓瘤老年患者的预后模型	金媛媛 (212)
63. 达雷妥尤单抗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的临床疗效、安全性及预后因素研究	段雅雅 (213)
64. Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study	Baoan Chen (213)
65. 多发性骨髓瘤不同亚型遗传异质性的生物信息学分析	方梦坤 (214)
66. 达雷妥尤单抗为基础的方案治疗伴肾功能损害的多发性骨髓瘤的疗效与安全性	尹玲玲 (215)
67. 基于常规实验室指标的初诊骨髓外病变多发性骨髓瘤预后模型	李雅婷 (215)
68. Mayo MASS和R2-ISS两种新型分期系统在中国初诊多发性骨髓瘤患者中的预后价值探讨	沈旭星 (216)
69. 13q14缺失在高危多发性骨髓瘤患者的临床特征及对预后的影响	管子莹 (217)
70. VRD方案与VCD方案在新诊断多发性骨髓瘤中的疗效与安全性分析	聂怡宁 (218)
71. Pretreatment D-dimer levels provide prognostic information in patients with multiple myeloma	peipei xu (219)
72. 多发性骨髓瘤患者维持治疗的疗效:系统评价和网状meta分析	支勇金 (219)
73. 单细胞测序技术探索多发性骨髓瘤XPO1 抑制剂耐药机制的研究	崔云起 (220)
74. 单中性回顾研究MRD对多发性骨髓瘤预后价值	金媛媛 (221)
75. 5例BCMA-CART治疗R/RMM后复发给予GPC5D-CART治疗后再次缓解	齐昆明 (221)
76. 安罗替尼治疗多发性骨髓瘤伴胰腺癌肝转移病例1例	岳延华 (222)
77. Bing-Neel综合征合并MOG-抗体相关疾病一例伴文献复习	吕成兰 (222)
78. 罕见华氏巨球蛋白血症合并ADAM9/FGFR1融合 一例并文献复习	张兴霞 (223)
• 实验诊断 •	
1. DETECTION OF NRAS/KRAS MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA BY DROP-OFF DROPLET DIGITAL PCR AND ITS CLINICAL APPLICATION	Helin Xiang (225)
2. DEVELOPMENT OF A DROP-OFF DROPLET DIGITAL PCR METHOD FOR C-KIT GENE MUTATION DETECTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS CLINICAL APPLICATION	Ting Li (227)
3. 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 (229)
4. 华蟾素对巨噬细胞炎症因子风暴的抑制作用及其机制研究	刘细细 (229)
5. 蟾毒灵通过调控TLR4/TLR3信号通路遏制细胞因子风暴机制研究	刘细细 (230)
6. 靶向二代测序在骨髓增生异常综合征患者中的诊断及预后意义	张丽娟 (231)
7. 一株EBV阴性的人 I 型NKT细胞系的建立及鉴定	黎陈斌 (231)
8. Relationship between RAD51-G135C and XRCC3-C241T single nucleotide polymorphisms and development of acute myeloid leukemia	苗 蕾 (232)
9. 在NPM1突变背景下PTPN11突变在成人急性髓系白血病中的发生率及临床意义	刘 洁 (233)
10. DNA异常甲基化诱导IRX1沉默在急性髓系白血病中的临床意义	谷 雨 (234)

11. 伴FLT3突变的急性髓系白血病患者细胞因子及淋巴细胞亚群的表达及意义	陈 洋 (234)
12. Additional cytogenetic abnormalities in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia predict inferior event-free survival	Hui Zeng (235)
13. CD56抗原表达在急性早幼粒细胞白血病中的临床意义和预后分析	曾 慧 (236)
14. DTAS基因突变对初诊急性髓系白血病患者预后的影响	刘俸安 (236)
15. 急性白血病患者血清CMTM6、CCN1表达与临床疗效、预后的关系研究	杨志楠 (237)
16. 伴新融合基因MAPK1::BCR的急性早幼粒细胞白血病一例及文献复习	王 谦 (238)
17. 使用荧光原位杂交 (FISH) 检测慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中13q缺失的发生率和 模式	蒋如如 (238)
18. A novel truncated fusion gene ETV6::AC010198.2 in post-MPN acute myeloid leukemia caused by del(12)(p13p11)	Zheng Wang (239)
19. 缓解期持续存在的克隆性造血对急性髓系白血病伴NPM1突变患者预后的影响	王淋淋 (240)
20. MicroRNA在急性白血病中的作用及研究进展	黄 容 (241)
21. CD117在非M3型急性髓系白血病患者中的表达及其预后意义	纪婷婷 (241)
22. DTA突变在初诊急性髓系白血病患者中的预后价值	陈惠娟 (242)
23. 初诊急性髓系白血病患者CD15的表达及其预后意义	陈惠娟 (243)
24. 初诊急性髓系白血病患者CD64的表达及其预后意义	陈惠娟 (244)
25. CTCF: A novel fusion partner of ETO2 in a multiple relapsed acute myeloid leukemia patient	Jiao Li (245)
26. ASXL1、TET2阳性急性髓系白血病免疫表型及预后研究	苏艳萍 (245)
27. DEK::NUP214融合基因阳性髓系肿瘤71例	张兴霞 (246)
28. 伴复杂变异染色体异常的急性早幼粒细胞白血病一例并文献复习	袁翠英 (247)
29. 外周血参数在骨髓增生异常综合征MDS中的意义及预后价值	张秋程 (248)
30. Prognostic value of metabolic parameters of baseline PET/CT in patients with double expression types of diffuse large B-cell lymphoma	Jincheng Zhao (249)
31. 外周血CD64指数联合C反应蛋白检测对恶性血液病合并细菌感染的诊断价值	方悦之 (249)
32. NGS时代血液病实验室的数字化实践	丁子轩 (250)
33. SLIT2 promoter hypermethylation-mediated SLIT2-IT1/miR-218 repression drives leukemogenesis and predicts adverse prognosis in myelodysplastic syndromes	Jingdong Zhou (251)
34. 多发性骨髓瘤合并嗜酸细胞增多1例	陈 泽 (252)
35. 流式细胞术检测多发性骨髓瘤微小残留病	周 敏 (252)
36. 以出血为主要表现的继发性淀粉样变诊断一例	夏静雅 (253)
37. SNP array在初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学诊断中的应用	陆 娇 (254)
38. 荧光原位杂交技术在多发性骨髓瘤中应用研究	姜胜华 (255)
39. 建立drop-off ddPCR技术检测骨髓增殖性肿瘤JAK2基因突变及其临床应用	范 琪 (255)
40. 建立drop-off ddPCR技术检测骨髓增殖性肿瘤MPL基因突变及其临床应用	范 琪 (256)
41. 一例复发性获得性血友病A病例报道	王 帅 (256)
42. 常规染色体分析(R显带)技术联合Fish荧光原位杂交技术在检测多发性骨髓瘤(MM)细 胞遗传学异常中的应用	董海波 (258)
43. Hereditary coagulation factor FVII deficiency caused by compound heterozygous mutation	Rongfu Zhou (258)

44. 遗传性凝血因子FVII缺乏症14例回顾性研究	周荣富 (259)
45. 血红蛋白水平在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的预后价值: 一项淮海淋巴瘤协作组多中心 回顾性研究	陈玺丞 (260)
46. 套细胞淋巴瘤中免疫相关基因的筛选和预后模型的构建	张 巍 (260)
47. 淋巴细胞亚群在弥漫性大B细胞淋巴瘤化疗前后的动态变化及其意义	张孝平 (261)
48. Prognostic Significance of CDK1 Expression in Diffuse Large B Cell Lymphoma	Qiuni Chen (262)
49. 乳酸脱氢酶、血清白蛋白及乳酸脱氢酶/白蛋白比值对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预 后价值研究	贾 韬 (262)
50. A rare case of fluid overload-associated large B-cell lymphoma with antigens losses	Xue Yan (263)
51. Kindlin-3在非霍奇金淋巴瘤中的表达及作用	刘警安 (265)
52. Low T3 syndrome as a predictor of poor outcomes in patients with follicular lymphoma	lianguo xue (265)
53. 弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中CD30的表达及其临床意义	屈 阳 (266)
54. 血清游离轻链在弥漫大B细胞淋巴瘤中的临床意义	贾祝霞 (266)
55. Atypical nontraumatic chylothorax in a monoclonal IgM elevated nodal marginal zone lymphoma	Lingling Wang (267)
56. 弥漫大B细胞淋巴瘤患者TP53基因异常的临床意义	李蕴勃 (268)
57. LAG3、TIM3、IDO1在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及预后价值研究	沈 辉 (269)
58. 基于SLCO1B1 rs2306283多态性对甲氨蝶呤消除延迟的预测分析	徐喜慧 (270)
59. 血清白蛋白水平与弥漫性大B细胞淋巴瘤预后的相关性研究	周竟心 (270)
60. 应用单细胞RNA多组学技术监测弥漫大B细胞淋巴瘤循环肿瘤细胞	郑卓军 (271)
61. XPO1高表达在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的预后作用	张 静 (272)
62. Clinical implications of ctDNA in predicting the genetic subtype, CNS involvement and outcomes of newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma	Yifan Wu (273)
63. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和组蛋白甲基转移酶对双表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预 后价值	彭雅倩 (274)
64. 免疫共抑制分子CTLA4 在弥漫大B细胞淋巴瘤中基因表达差异和肿瘤微环境中表达特 征的研究	吴 雪 (275)
65. Identify truly high-risk TP53-mutated DLBCL and explore the underlying biological mechanisms	Kaixin Du (276)
• 淋巴瘤 •	
1. IDF-11774对弥漫大B细胞淋巴瘤的作用机制研究	徐林艳 (278)
2. LHPP在B细胞非霍奇金淋巴瘤中的作用及机制研究	黄 容 (278)
3. 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 (279)
4. 基于生物计算的消癌解毒方抗弥漫性大B细胞淋巴瘤作用机制研究	战昕卓 (280)
5. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨芪苓白头翁汤及其活性成分抗弥漫大B细胞淋巴瘤的作 用机制	战昕卓 (281)
6. Evaluation of treatment for diffuse large B-cell lymphoma using plasma D-dimer levels	Ruonan Shao (282)
7. TBL1XR1突变对原发性睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤	范洪明 (283)
8. 难治性ITP合并大颗粒T淋巴细胞白血病患者1例	王婧婧 (283)

9. 伴单克隆免疫球蛋白血症的非霍奇金淋巴瘤临床分析·····	张 硕 (284)
10. Morusinol is a Potent Therapeutic Agent Against DLBCL by Targeting FUT8 ·····	Bingzong Li (285)
11. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗低危骨髓增生异常综合征贫血的疗效和安全 性分析 ·····	吕 悦 (286)
12. FTO及其抑制剂MA对DLBCL利妥昔单抗耐药的影响 ·····	顾季炜 (287)
13. Long non-coding RNA LINC00525 promotes proliferation and inhibits apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells by targeting miR-338-3p/WWP1 axis ·····	Changqing Yang (288)
14. 辛伐他汀联合多柔比星治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效及机制研究 ·····	王 瑶 (288)
15. Binucleated lymphocytes on peripheral blood smear associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia ·····	Miao Zhong (289)
16. Stratified management based on surface antibody for prevention of hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients ·····	Hailing Liu (291)
17. Targeting the cGAS-STING pathway inhibits Peripheral T-cell lymphoma progression and increases chemosensitivity ·····	Hui Jin (292)
18. FEN1在外周T细胞淋巴瘤中的作用及相关机制探讨 ·····	王书楠 (293)
19. 染色体外环状DNA通过激活STING促进DLBCL疾病进展的机制研究 ·····	伍紫娟 (294)
20. cGAS-STING通路在外周T细胞淋巴瘤中的作用及相关机制探讨 ·····	卢雪莹 (294)
21. 应用二代测序技术研究慢性淋巴细胞白血病患者免疫球蛋白可变区特征及预后价值 ·····	郭 祯 (295)
22. MerTK抑制剂在T细胞淋巴瘤中的功能与机制研究 ·····	李文艺 (296)
23. 维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗复发/难治急性T淋巴细胞白血病/T淋巴母细胞淋巴瘤 (R/R T-ALL/LBL)多中心、前瞻性2期临床研究 ·····	曹涵钰 (297)
24. 外周血T细胞亚群及NK细胞的检测在华氏巨球蛋白血症患者中的临床意义 ·····	曹 鑫 (298)
25. 雷公藤多苷治疗伴随侵袭性NK细胞白血病的噬血细胞综合征案例分析 ·····	陈碧清 (298)
26. 侵袭性NK细胞白血病伴噬血细胞综合征一例并文献复习 ·····	许 婷 (299)
27. 培门冬酶致重度脂肪肝1例并文献复习 ·····	王 童 (300)
28. 淋巴浆细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征一例 ·····	于 慧 (301)
29. 罕见的Rosai-Dorfman病一例报道 ·····	张学忠 (302)
30. Associations Between Glycemic Traits and DLBCL: A Mendelian Randomization Analysis ·····	Jing Wang (302)
31. 基于机器学习交叉组合方式构建PET影像组学标签预测原发胃肠道弥漫大B细胞淋巴 瘤患者对R-CHOP化疗方案疗效 ·····	赵金城 (303)
32. 间变大T细胞淋巴瘤自体干细胞移植后转化为急性髓系白血病1例及文献复习 ·····	蒙延娜 (304)
33. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤中医证候学特点探究 ·····	凌冰莹 (304)
34. 铁在淋巴细胞和浆细胞疾病中的作用机制研究 ·····	罗书林 (305)
35. 连续性肾脏替代成功治疗恶性血液肿瘤并发急性肿瘤溶解综合征6例 ·····	郑玉莲 (306)
36. 子午流注雷火灸在恶性淋巴瘤癌因性疲乏脾肾两虚型患者的应用 ·····	陈 欢 (306)
37. 淋巴瘤患者PICC置管后首次换药间隔时间的研究 ·····	徐 琳 (307)
38. 弥漫大B细胞淋巴瘤经CAR-T细胞治疗后继发急性髓系白血病1例并文献复习 ·····	姚梦苏 (307)
39. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy ·····	Mengya Cong (308)

40. 138例鼻外NK/T细胞淋巴瘤患者临床特征和预后分析：一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究	单慧蓉 (309)
41. Chidamide induces EBV lytic infection and acts synergistically with tenofovir eliminate EBV -positive Burkitt lymphoma	Meng Zhang (309)
42. Comparative analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis between nasal and non-nasal natural killer T-cell lymphoma: a 1078 cases retrospective multi-center study from Huaihai lymphoma working group (HHLWG)	Ziyuan Shen (310)
43. 营养控制状态评分 (CONUT) 对晚期弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预后影响：一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究	陈玺丞 (311)
44. 培门冬酶/左旋门冬酰胺酶时代656例结外NK/T细胞淋巴瘤患者预后分析：一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究	沈子园 (311)
45. The prognostic value of Controlling nutritional status (CONUT) score-based nomogram on Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma patients	Shuo Zhang (312)
46. Global, regional and national burden of lymphoma, 1990 to 2019: an analysis of the Global Burden of Disease study 2019	Ziyuan Shen (313)
47. Rescue of HLH with T and B lymphocyte involvement due to Epstein-Barr virus by PD-1 -inhibitor/Ruxolitinib and Rituximab combination regimens	Miao Zhu (314)
48. Effect of Celastrus Orbiculatus Extract on proliferation and apoptosis of human Burkitt lymphoma cells	Miao Zhu (314)
49. 硒吩掺杂聚吡咯纳米功能材料的制备及其在淋巴瘤协同治疗中的研究	闻向梅 (315)
50. 一例罕见血管内NK-T细胞淋巴瘤的病例报道	张孝平 (316)
51. 西达本胺联合阿霉素抗弥漫大B细胞淋巴瘤的药效及机制研究	殷运燕 (317)
52. 原发中枢神经系统淋巴瘤的治疗新探索	何杰 (317)
53. 淋巴瘤中医证候量表的研制及测评	巩明霞 (318)
54. BTK抑制剂联合基础化疗治疗初诊双表达弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床分析	杨丹 (319)
55. 皮肤脂膜炎样T细胞淋巴瘤和狼疮性脂膜炎的临床分析	王飞 (319)
56. 维奈克拉联合芦可替尼治疗T-幼淋巴细胞白血病1例并文献复习	邵晓雁 (320)
57. Lactic Acidosis with Diffuse B-Cell Lymphoma: Cases Report and Literature Review	Xinyan Wang (321)
58. 基于PET/CT评估的弥漫大B细胞淋巴瘤病灶弥散程度及其对临床预后的影响	王飞 (323)
59. 一致性骨髓受累对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响	左华芹 (324)
60. 以梗阻性黄疸为主要症状的十二指肠淋巴瘤1例	谢婷 (324)
61. 18例浆母细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析	徐勇 (325)
62. Zanubrutinib induced dermatological toxicities: A single-center experience and review	Lingling Wang (326)
63. 塞利尼索联合靶向治疗滤泡淋巴瘤转化的DLBCL患者一例	缪韦韦 (327)
64. 塞利尼索联合靶向治疗TP53阳性的复发难治DLBCL患者一例	缪韦韦 (328)
65. DHAX方案治疗初诊弥漫大B细胞淋巴瘤病例分析	韦卫萍 (329)
66. Burden of lymphoma in China From 1990 to 2019: Comparison with Asian, European, and global	Wei Sang (329)
67. 原发中枢神经系统淋巴瘤不同预后因素对治疗反应的影响	冯澜 (330)

68. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for elderly Diffuse large B cell lymphoma patients	Fei Wang (332)
69. BTK inhibitor combined with anti-PD-1 monoclonal antibody for the treatment of CD20-negative primary central nervous system lymphoma: A case report	高小惠 (333)
70. 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 (334)
71. 西达本胺联合多柔比星在外周T细胞淋巴瘤中的应用	陈 洁 (335)
72. PD-1抑制剂治疗T细胞非霍奇金淋巴瘤诱发的免疫性血小板减少症: 病例报告和文献回顾	吕 悦 (335)
73. ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤一例并文献复习	颜婉惠 (336)
74. 泽布替尼联合泊马度胺为基础的方案治疗中枢神经系统淋巴瘤近期疗效与安全性分析	张志鹏 (337)
75. MALT淋巴瘤合并系统性AL型淀粉样变性一例并文献复习	姜 鑫 (337)
76. 淋巴瘤合并间质性肺炎的临床分析	潘 琪 (338)
77. A retrospective analysis of the causes of death after chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma	Liye Bei (338)
78. 经超声内镜引导细针穿刺联合辅助技术在淋巴瘤诊断及分型中的价值	张 涵 (339)
79. A prospective phase II study of combination epigenetic therapy against relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma	Hailing Liu (340)
80. 结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤的疗效与预后分析	董慧凝 (341)
81. Retrospective analysis of the characteristics and risk factors for lymphoma associated second primary malignancies	Baoan Chen (342)
82. POD24在套细胞淋巴瘤中的预后意义	陈 伟 (343)
83. 以噬血细胞综合征起病的弥漫大B细胞淋巴瘤1例	卜欣婷 (343)
84. 血管内大B细胞淋巴瘤两例并文献复习	李希茜 (344)
85. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with peripheral T-cell lymphoma	陈 伟 (345)
86. Prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: a retrospective study	Feng Zhu (345)
87. 初诊伴无明确原因贫血的弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床特征和预后分析	邴梦利 (346)
• 感染 •	
1. mNGS在发热患者(含血液科粒缺)中的诊疗价值	赵 琪 (348)
2. R-CODP方案使用后利妥昔单抗相关间质性肺炎的风险因素及治疗	李 锋 (348)
3. 动态监测降钙素原在感染性发热中的应用价值	徐 娟 (349)
4. 探究层流床的使用对化疗后粒缺患者感染率的影响	郑修慧 (349)
5. UNC13D及RAG1突变的噬血细胞综合征1例并文献复习	湛廷妹 (350)
6. NOTCH pathway mutation contributes to inferior prognosis in HBV-infected chronic lymphocytic leukemia.	Chunyu Shang (351)
7. 粒缺伴发热患者的抗生素使用对病原学宏基因组二代测序技术检测结果影响的初步探讨	徐岳一 (351)
8. 自拟中药坐浴液防治急性白血病化疗后肛周感染的临床效果分析	吴玉梅 (352)
9. 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物治疗急性白血病化疗及移植后合并突破性毛霉菌病患者	徐 洋 (353)

10. 两例肺泡灌洗液二代测序检测提示病毒性肺炎的血液肿瘤患者的临床特点分析 陆雯萍 (354)
11. 病原体高通量测序在异基因造血干细胞移植后早期腹泻鉴别的重要性 李东洋 (355)
12. 维得利珠单抗治疗激素耐药的伴消化道受累的急性移植物抗宿主病 周 斐 (355)
13. 营养方式对异基因造血干细胞移植后肠道菌群的影响 郑雨雨 (356)
14. 新型冠状病毒感染引发混合型过敏性紫癜1例报道并文献复习 热爱拉·加那提 (357)
15. 基于倾向性评分逆概率加权法评估EB病毒对结外NK/T细胞淋巴瘤的预后价值: 一项
淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究 沈子园 (358)
16. Swollen Inguinal Lymph Nodes with Low Fever and Night Sweat: Diagnosis and Treatment of
Cat-scratch Disease Lymphadenitis with Sinus Formation Miao Zhu (358)
17. Single-center study of COVID-19 infection in patients with chronic lymphocytic leukemia
..... Huayuan Zhu (359)

• 红细胞疾病 •

1. 血清铁蛋白阈值在老年缺铁性贫血中的应用 徐 娟 (361)
2. MicroRNA-144/451在不同类型贫血性疾病中的表达 江苏省苏北人民医院 (361)
3. 血液系统疾病造成的慢性贫血与认知障碍之间的关系 周 航 (362)
4. A Novel Frameshift Mutation of HBB Causing Dominant β -thalassemia in a Chinese Individual
..... 薛 军 (362)
5. 困扰患者和医生30多年的贫血: 一例谷固醇血症的确诊 薛 军 (363)
6. SLC4A1基因c.2510C>A突变的遗传性球形红细胞增多症并发Gilbert综合征1例并文献复习
..... 张 军 (364)
7. 艾曲波帕联合强化免疫治疗重型再生障碍性贫血及极重型再生障碍性贫血的疗效比较
..... 李晓莉 (364)
8. T-大颗粒淋巴细胞白血病继发再生障碍性贫血个案报道及文献复习 吴 琼 (365)
9. Comparison of cyclosporine A combined with eltrombopag and immunosuppressive therapy in
the first-line treatment of acquired severe aplastic anemia Xiaoli Li (366)

• 移植和细胞治疗 •

1. 一种新型 CAR-T细胞诱发细胞因子释放综合征的小鼠模型建立及应用研究 黎陈斌 (367)
2. IFN- γ 腺病毒诱发细胞因子释放综合征小鼠模型的建立和观察 杨 箐 (368)
3. 谷氨酰转氨酶与肝脏慢性移植物抗宿主病相关性研究 闫志凌 (369)
4. Biomarkers as targets for CAR-T/NK cell therapy in AML Ruonan Shao (370)
5. CD19 CAR-T治疗CNS受累的B-ALL安全性及有效性研究 祁岳坤 (370)
6. 连续性个性化心理干预在造血干细胞移植过程中的运用及临床效果观察 毕 静 (371)
7. 蛋白C系统在移植相关血栓性微血管病的作用和潜在治疗相关研究 杨静怡 (372)
8. 重组抗CD25人源化单克隆抗体挽救性治疗糖皮质激素耐药型急性移植物抗宿主病的疗
效分析 吴雅雪 (373)
9. Free fatty acid receptor-4 regulates T-cell activation and decreases acute graft-versus-host
disease Jingyi Shen (374)
10. ROBO4 inhibits irradiation-induced endothelial-to-mesenchymal transition and improves
hematopoietic reconstitution Seyram Yao Adzraku (374)
11. 联合输注间充质干细胞和内皮祖细胞可以加快造血干细胞移植后损伤肠道的修复 朱升云 (376)

12. 78例不同干细胞来源的异基因造血干细胞移植治疗急性白血病临床疗效观察	余正平 (376)
13. 小剂量ATG联合后置环磷酰胺用于异基因造血干细胞移植的临床疗效观察	宋立孝 (377)
14. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treatment Diamond-Blackfan anemia: Case report and review of literature	Lukun Zhou (378)
15. 双单位无关脐血移植治疗DSA阳性VSAA一例	卢 蒙 (378)
16. 含马法兰和白消安预处理方案的异基因造血干细胞移植治疗髓系肉瘤2例病例报道...	宋立孝 (379)
17. Case Report: Venetoclax and azacitidine as salvage therapy for post double umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation relapsing of acute myeloid leukemia	Wei Zhao (380)
18. 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安全性分析	余先球 (380)
19. 低剂量PTCY在异基因造血干细胞移植预防GVHD的有效性及安全性分析	余先球 (381)
20. The impact of pre-transplant anti-HLA antibodies in transplants from HLA-identical sibling donors: a multicenter study	Xiya Wei (382)
21. 后置环磷酰胺预处理方案在急性白血病异基因造血干细胞移植中的临床应用	丁邦和 (382)
22. Thymosin β 4 exerts cytoprotective function and attenuates liver injury in murine hepatic sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation	Xiangmin Wang (383)
23. 益生菌提前干预改善异基因造血干细胞移植后aGVHD预后	杨萧天 (385)
24. Efficacy and Safety of Sitagliptin for Prevention of Acute Graft versus Host Disease in Patients received Alternative Donor Transplantations: Interim Analysis of a Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Control, Phase 3 Trial	MAN QIAO (386)
25. 异基因造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病骨髓系表达二例伴文献复习	魏 威 (388)
26. ADOPT模式联合正念冥想训练对造血干细胞移植期患者睡眠质量的影响	张 颖 (389)
27. Comparison of Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Traditional Therapy (without C5 inhibitor) in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Qingyuan Wang (389)
28. 急性淋巴细胞白血病患者异基因造血干细胞移植结果与早期细胞免疫重建的相关性	李慧宇 (390)
29. HLA-DR15通过受者体内预存DSA影响MDS/AA患者移植效果	祁岳坤 (391)
30. 人脐带血间充质干细胞作为类固醇难治性急性移植物抗宿主病挽救治疗的有效性评估	丁亦含 (391)
31. Ruxolitinib improves hematopoietic regeneration by retrieving mesenchymal stromal cell function in aGVHD	Yan Lin (392)
32. 骨髓增生异常综合征移植术后并发难治性呕吐一例报道	王 骏 (393)
33. 移植物组分对异基因造血干细胞移植预后影响的研究	刘燕平 (394)
34. 异基因造血干细胞移植治疗16例DEK-NUP214融合基因阳性急性髓系白血病临床观察	夏 晶 (395)
35. 脐血移植成功治疗一例MDS-RAEB移植后复发转白未能缓解病例报告	毛倩雅 (395)
36. 3例异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后继发吉兰巴雷综合征 (GBS) 的临床特点及预后	张 兵 (396)
37. 异基因造血干细胞移植后继发性植入功能不良治疗	姜惠然 (397)
38. Thymosin β 4 exerts cytoprotective function and attenuates liver injury in murine hepatic sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation Running title: T β 4 ameliorates HSOS	xiangmin wang (397)

39. 聚乙二醇化重组人G-CSF用于自体造血干细胞动员的疗效及安全性研究	张孝平 (398)
40. Successful treatment of a patient with Richter transformation-diffuse large B-cell lymphoma using orelabrutinib-based regimen and allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report and review of the literature	Yuqing Miao (399)
• 护理 •	
1. 移植物抗宿主病(GVHD)患者营养不良发生的相关因素分析及针对护理策略	严 凤 (400)
2. 血液科出血性疾病患者的临床护理探讨	陈倩倩 (400)
3. 血液内科老年患者跌倒相关因素与临床护理干预	于妹妹 (401)
4. 白血病患者伴高血压患者的护理要点及应用	王 玉 (401)
5. 循证护理干预对急性白血病患者化疗后口腔感染发生率和免疫功能影响观察	邱媛媛 (402)
6. 慢性疾病轨迹模式护理对白血病患者护理效果观察	李芳芳 (402)
7. 积极心理护理干预对造血干细胞移植患者极期焦虑的影响分析	张 璐 (403)
8. 一例过敏性紫癜并发急性肾衰患儿的个案护理	张莉泓 (404)
9. 多发性骨髓瘤患者实施延续性护理的效果分析	葛承桂 (405)
10. 多学科协作治疗延伸护理服务在多发性骨髓瘤患者中的应用效果分析	吴 荣 (406)
11. 血小板减少性紫癜的护理体会	周 雪 (407)
12. 5例淋巴瘤病人行化疗联合布妥昔单抗治疗不良反应的观察与护理	毛雨玲 (407)
13. 利妥昔单抗治疗恶性淋巴瘤护理分析	金 湘 (408)
14. 延续护理在血液病患者植入式输液港居家护理中的应用体会	刘 玮 (408)
15. 针对性护理干预在再生障碍性贫血实施免疫抑制治疗中的临床效果观察	王乐琴 (409)
16. PCMC联合PBL模式在护理疑难病例讨论中的应用研究	陈艳萍 (409)
17. 护理干预在多发性骨髓瘤骨痛中的应用效果观察	朱晓敏 (410)
18. 整体化护理对血液系统恶性疾病化疗致白细胞减少的临床价值研究	毛春花 (410)
19. 护理干预对减轻多发性骨髓瘤患者骨痛的影响	徐 玉 (411)
20. 成人急性髓性白血病并发静脉血栓栓塞的预防护理	吴秀梅 (411)
21. 1例初治口腔伯基特淋巴瘤患儿的个案护理	王 慧 (412)
22. 1例复发难治性多发性骨髓瘤患者行自体移植联合CAR-T治疗的个案护理	王 慧 (412)
23. 1例Richter综合征行嵌合抗原受体T细胞治疗合并严重免疫效应细胞相关神经毒性综 合征患者的护理	齐亚丽 (413)
24. 护理个体化健康教育指导在急性白血病患者护理中的临床效果观察	吕雅洁 (414)
25. CAR-T治疗恶性血液病护理质量评价指标体系的初步构建	袁玖莲 (414)
26. 2例复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤合并神经性疼痛患者的护理	孙 晗 (415)
27. 36例自体外周造血干细胞回输的观察及护理	林媛媛 (416)
28. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎的护理措施及相关危险因素分析	温士赢 (416)
29. 异基因造血干细胞移植术后并发肝窦性阻塞综合征病人的护理	王 静 (417)
30. 成分输血在血液病患者中应用的重要性及护理	杨丹璐 (417)
31. 1例异基因造血干细胞移植术后并发出血性膀胱炎患者的护理	吴秀琴 (418)
32. 中西医结合护理干预在慢性再生障碍性贫血患者中的应用效果	周翌歆 (418)
33. 口腔冷疗联合维生素B12漱口等综合护理干预预防造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的 护理研究	于友欢 (419)
34. 预见性护理干预在造血干细胞移植患者预处理期的应用研究	陈 燕 (420)

35. 应用美法仑进行自体造血干细胞移植的病人骨髓抑制期的病情观察与护理体会	马慧杰 (420)
36. 20例多发性骨髓瘤患者皮下注射硼替佐米致不良反应的护理	曹壹然 (421)
37. 骨髓瘤骨痛患者使用止痛药的护理效果研究1	姚 静 (421)
38. 基于留置静脉导管管理基础上的复发难治多发性骨髓瘤患者行CAR-T细胞治疗的护理	薛亚萍 (423)
39. 延续性护理对多发性骨髓瘤化疗患者生存质量及相关并发症的影响	田春英 (423)
40. 多发性骨髓瘤伴骨痛患者的护理进展	鲁芊妤 (424)
41. 一例初发急性髓系白血病患者抗凝治疗后PICC大量渗血的循证护理	宋 平 (424)
· 血栓与止血 ·	
1. 艾曲泊帕单药治疗恶性肿瘤化疗相关血小板减少	查 嵩 (426)
2. 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 (426)
3. 免疫性血小板减少症患者接种新冠疫苗或感染新冠后疾病恶化情况的Meta分析	陆婉琪 (427)
4. 成分输血在白血病中的适应证	潘宇红 (428)
5. 张家港地区全血献血者血管迷走神经反应回顾分析	王 凯 (429)
6. 通过增加输注血小板数量提高无血小板抗体血液病患者输注无效的方法探索	窦广刚 (429)
7. 献血间隔期不同补钙方式对单采血小板献血者部分生化指标的影响	王 凯 (430)
8. 高龄老人输注少白细胞悬浮红细胞不良反应分析	秦佩媛 (431)
9. C反应蛋白在成人原发免疫性血小板减少症患者中的表达及预后价值	张雅楠 (431)
10. 丹参酮IIA调节血小板功能及抗血栓形成	顾 蔚 (432)
11. 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 (433)
12. 血液疾病合并血管事件病例分析	韦卫萍 (433)
13. 海曲泊帕治疗糖皮质激素无效的成人原发免疫性血小板减少症疗效观察	赵利东 (434)
14. 血小板外泌体的功能	杨辰钰 (434)
15. 抑制巨核细胞分化成熟的药物研究	吴 焦 (435)
16. 抗Xa监测在严重肾功能不全患者血液透析抗凝监测中的应用	沈连军 (435)
17. Structure, signal transduction, activation, and inhibition of integrin α IIb β 3	Honglei Xin (436)
18. 艾曲泊帕联合环孢素治疗难治性免疫性血小板减少症的临床观察	周 茉 (437)
19. Clinical efficacy of recombinant human thrombopoietin combined with glucocorticoids in the treatment of immune thrombocytopenia	Jingxin Zhou (437)
20. 骨髓增殖性肿瘤相关基因突变在心脑血管疾病患者中应用研究	吴 蔚 (438)
21. 注射用重组人凝血因子VIIa在血液病血小板减少导致出血的初步应用	钱玲玲 (439)
22. 益气升阳化湿法治疗原发免疫性血小板减少症的临床观察	肖 斌 (439)
23. 基于益气养阴和血组方治疗难治性免疫性血小板减少症的临床研究	张 冰 (440)
24. 李峻中医药治疗免疫性血小板减少经验	陈璐琪 (441)

Tripterygium glycosides alleviated CAR-T cell-induced cytokine release syndrome rapid by depleting CD14+CD16+ monocytes

BIQING CHEN¹, ZUQIONG XU¹, FANG TIAN¹, XIANGTU KONG¹,
XINGBIN DAI¹, PENGJUN JIANG¹, AIPING YANG², LIHONG HU², XUEJUN ZHU¹

1. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine

2. Nanjing University of Chinese Medicine

Cytokine release syndrome (CRS), an acute systemic inflammatory response characterized by fever and multiple organ damages, is a serious life-threatening complication triggered by infections and immunotherapies. Currently, several regimens such as tocilizumab and corticosteroids are available for the management of CRS. However, only a proportion of patients with CRS respond to tocilizumab, and corticosteroids might ablate the CAR-T persistence and efficacy. Recent animal studies have revealed that macrophages and monocytes are the predominant source of cytokines that mediate CRS, and removal of monocytes/macrophages from mice model could prevent the development and lethality of CRS. Tripterygium glycosides (TG), a chloroform/methanol extract from the traditional Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F, has been extensively used to treat a variety of autoimmune and inflammatory diseases in China for over 40 years. Specifically, triptolide, a major active component of TG, could repress mouse macrophage activation and inhibit inflammatory cytokine production.

Two patients with relapsed and refractory hematological malignancies developed CRS six to eight days after receiving chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cell therapy, displayed by persistent or recurrent high fever but not responded to acetaminophen, hypoxia, hypotension, elevated serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, procalcitonin, lactate dehydrogenase. Patient 1 was a female with acute B lymphoblastic leukemia relapsed 15 months after complete remission. Patient 2 was a male with IgD lambda multiple myeloma. The first patient was grade 2 CRS, while the second patient was grade 4 CRS and grade 3 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). After persistent high fever for 48 hours, they both received short-term tripterygium glycosides orally (10 mg TG tid for a total dosage at 50 mg). An ultra-performance liquid-chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was developed and optimized to determine the concentration of triptolide in human blood. Patient 2's peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were collected just prior to TG treatment, treated with triptolide (10 or 30 ng/mL) or vehicle (DMSO+PBS) for 12 hours, and then profiled comprehensively using scRNAseq.

Both patients showed rapid mitigation of fever and hypotension, with evidently decrease in those quickly elevated cytokines, such as IL-6, IL-10, and IFN- γ , and gradual decrease in PCT, LDH, and CRP levels within 72 hours. The first patient's liver and renal function remained normal throughout treatment, while the second patient's liver and renal damage continued exacerbating during treatment. The second patient received methylprednisolone and continuous renal replacement therapy (CRRT) treatment one day later, and his CRS and ICANS symptoms vanished later. A separate study of TG treatment in patients with autoimmune diseases (mainly rheumatoid arthritis) confirmed trivial liver and renal toxicity (7.69% (2 in 26) patients developed mild grade 1 renal

impairment after TG treatment, Supplemental Figure S3), consistent with a previous meta-analysis showing low TG-associated toxicity.

Monocytes rapidly decreased after TG treatment in both patients, while CAR-T cells were minimally affected, indicated by quantitative real-time PCR. Triptolide is a major active component of TG, and often used for pharmacokinetic studies of TG. We developed a modified UPLC-MS/MS method to determine plasma triptolide concentration in patients treated with TG. Blood samples from six patients treated with TG were analyzed for initial optimization, and their plasma triptolide concentrations ranged at 57.4 ~ 149.9 ng/mL. Plasma triptolide after the first oral dosing was 154.4 ng/mL and 34.5 ng/mL in Patient 1 and Patient 2, respectively, and undetectable three days after the last dose. In ex vivo experiments with patients' peripheral blood, treatment of 30 ng/mL triptolide for 24 hours could selectively deplete over half of monocytes. Single cell RNA sequencing of one patient's PBMC suggested selective depletion of CD14+CD16+ monocytes with inhibited synthesis of pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-6, IL-10, and IP-10) in a dose-dependent manner.

TG has been approved by the China Food and Drug Administration (Z32021007) to treat Crohn's disease, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, etc. The most common adverse effects of TG include gastrointestinal complaints, rash, skin pigmentation, leukopenia, thrombocytopenia, and reproductive malfunctions, with rare report of hepatotoxicity and nephrotoxicity in patients treated with low-dose TG (< 20 mg TID). To reduce the potential toxicity of TG, we used a half of the instructed dose (10 mg TID), and TG administration was stopped immediately after symptom relief. However, TG treatment seems to be concomitant with increasing liver and renal damage in Patient 2. It is of note that liver and renal impairment occurred prior to TG treatment (AST = 85U/L, CREA = 163 μ mol/L), possibly caused by severe cytokine storm (IL-6 increased over 70 folds of the upper limit of normal value). Although TG rapidly suppressed cytokine storm, it could not efficiently prevent this deterioration. By contrast, in Patient 1 with grade 2 CRS but without HLH, there was no liver or renal impairment or other toxicities observed during and after TG treatment. Additionally, TG treatment of other patients with autoimmune diseases induced negligible toxicity. Therefore, the possibility of TG causing liver and renal failure in Patient 2 could be excluded. Based on these observations, we suggest prophylactic use, longer-term administration of low-dose TG, or in combination with corticosteroids and tocilizumab, to effectively treat or prevent severe CRS. Tripterygium glycosides could be a promising treatment for CAR-T induced CRS, as well as other diseases complicated with CRS, e.g., hemophagocytic lymphohistiocytosis and COVID19.

Key Words Cytokine release syndrome, monocyte, tripterygium glycosides, CAR-T, cytokine

硼替佐米耐药的多发性骨髓瘤患者来源的小鼠模型的建立

岳延华^{★1}、周怡芳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研究院

目的：探索耐药性多发性骨髓瘤（MM）患者来源的异种移植物（PDX）小鼠模型的构建方法和多靶点酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼治疗耐药性MM的疗效及作用机制。

方法：分别将MM患者来源的单个核细胞（MNCs）、MM细胞株MM.1S和NCI-H929细胞经皮下植入

NOD.CB17-Prkdcscid Il2rgtm1/Bgen (B-NDG) 小鼠, 构建动物模型, 应用苏木精伊红、免疫组织化学染色 (IHC)、细胞周期、流式细胞术和荧光原位杂交研究PDX肿瘤的形态、表型、增殖及遗传学特征, 通过细胞增殖 (CCK8法)、细胞凋亡以及小鼠体内实验研究PDX肿瘤对硼替佐米、安罗替尼单药或联合治疗的敏感性, 利用IHC、TUNEL染色和荧光共聚焦显微镜分析安罗替尼治疗对肿瘤血管及细胞凋亡的影响。

结果: 通过皮下接种原代MNCs的方法成功建立了MM PDX模型, 该种PDX肿瘤细胞形态上类似成熟的浆细胞, 阳性表达CD138和CD38, 存在1q21扩增、Rb1缺失和IGH易位, 细胞增殖活力低于MM细胞系。细胞增殖实验显示硼替佐米和安罗替尼分别处理PDX、MM.1S和NCI-H929细胞24h, 其中硼替佐米的IC50值分别为5716.486、1.025和2.775 nM, 安罗替尼的IC50值分别为55107.337、0.706和5.13 μ M, 安罗替尼处理增加了MM.1S细胞的凋亡 ($P < 0.01$), 但不影响PDX肿瘤细胞的凋亡 ($P > 0.05$)。体内实验结果显示, 安罗替尼单药组和安罗替尼与硼替佐米联合组均有效抑制了PDX肿瘤的生长 (均 $P < 0.05$), 而硼替佐米单药组与对照组比较两组间肿瘤生长没有统计学差异 ($P > 0.05$); 安罗替尼治疗组PDX肿瘤的血管灌注和血管密度均减少 ($P < 0.001$, $P < 0.01$); 安罗替尼治疗组与对照组比较凋亡细胞数增加 ($P < 0.05$)。

结论: 通过在B-NDG小鼠皮下接种MM患者来源的MNCs能够成功建立硼替佐米耐药的MM PDX模型, 该种PDX模型保留了MM的基本生物学特征, 能够用于MM治疗新方案的研究; 安罗替尼可通过降低肿瘤血管功能诱导细胞凋亡克服硼替佐米耐药有效治疗MM, 其有望成为耐药性MM的治疗新选择。

关键字 多发性骨髓瘤; 硼替佐米耐药; PDX模型; 安罗替尼

众里寻他千百度——NGS挖掘一例MDS患者长期发热的原因

陈碧清★、代兴斌、梁好、徐祖琼、朱学军

江苏省中医院

病例女, 63岁, 长期大便隐血, 乏力持续2月, 反复发热持续超过一年半, 每隔一两周发热一次, 间歇越来越短, 体温范围37.5℃-39.8℃ (热峰40℃), 伴畏寒及下肢疼痛, 热退疼痛缓解。

血常规: 白细胞计数 $0.86 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $2.55 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白75g/L, 血小板 $21 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.19 \times 10^9/L$, 淋巴细胞绝对值 $0.62 \times 10^9/L$, 单核细胞绝对值 $0.05 \times 10^9/L$; 外周血细胞形态学: 红细胞明显缗钱状排列, 白细胞减少, 血小板小簇少见; 骨髓细胞形态学: 骨髓增生重度减低, 原始细胞占4.0%, 粒、红系均见病态; 骨髓流式: 骨髓幼稚细胞占2.09%, 表达髓系及干祖细胞抗原, 粒细胞轻度成熟障碍; 骨髓染色体: 46, XX, -5, +8, +9, add(12)(p11), -15, -17, +mar, inc[11]/46, XX[9]。确诊为骨髓增生异常综合征, MDS-MLD (IPSS: 中危-2, IPSS-R: 高危)。

首次入院后开始接受地西他滨25mg qd d1-5去甲基化治疗, 出现IV度骨髓抑制、感染, 后采取沙利度胺、骨化三醇、输血支持治疗。从出现发热开始, 每次发热均采取头孢吡肟、莫西沙星、伏立康唑、炭青霉烯类、替考拉宁等抗生素治疗, 症状短时间内得到一定控制, 但短时间后再度复发。针对MDS的多种治疗最终对该患者无效。

患者发热呈现不规则、无明显病因、抗生素治疗无效以及伴随下肢疼痛等特点, 那么该患者发热的原因究竟为何? 我们列举可能以下几种情况: (1) 感染引起的发热; (2) MDS本病发热; (3) 肺

结核引起的发热；（4）自身免疫性疾病。接着，我们一项项对这些原因进行排查。由于多次血培养阴性、胸部高分辨率CT平扫未发现感染灶、使用多种抗生素无效、感染高通量基因检测未检出病原体，排除感染引起的发热。针对MDS的多种治疗只能短暂上升血象，使得体温一过性下降，并不能遏制反复发热，因此排除MDS本病发热。ANA抗体谱11项仅发现抗Ro-52弱阳性，免疫荧光染色检测总ANA弱阳性，自身免疫性疾病的预示价值较低。对患者外周血进行全外显子组测序，分析发现32个自身炎症性疾病相关基因存在290个突变，其中24个为已报道的自身炎症性疾病相关突变。这些已报道突变中1个为罕见错义突变，MEFV-R202Q，杂合。该突变与Pyrin相关的自身炎症性疾病关联，结合患者反复发热和急性肌痛等特征，最终确诊是显性家族性地中海热类似的自身炎症性疾病引发的反复发热。结合这一判断，予地塞米松10mg qdX2周激素治疗，体温和心率均恢复稳定正常。

关键字 反复发热，骨髓增生异常综合征，自身炎症性疾病，全外显子组测序

The aberrant activation of AURKA and AURKB are associated with the regulation of growth or metabolism in MARIMO cells with CALR gene mutation

Xueting Hu^{★1,2}, Xiangru Yu^{1,2}, Qigang Zhang^{1,2}, Kunming Qi^{1,2},
Zhenyu Li^{1,2}, Kailin Xu^{1,2}, Chunling Fu^{1,2}

1. Xuzhou Medical University ;2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Mutations of CALR are a breakthrough discovery in exon 9 as most common driver mutations in JAK2 or MPL-negative mutant ET and PMF patients, improvement of the therapeutic effect of new inhibitors such as MLN 8237 targeting aurora kinase A (AURKA) is particularly important through exploration of the related targets, which is probably compensated the function of AURKA in patients. Here, we found that aurora kinase B (AURKB), similarly with AURKA, was activated in CALR mutant patients. Selective inhibition of AURKA with MLN 8237 significantly inhibited cell growth and colony formation, induced cell maturation and apoptosis, this cell phenotype was further enhanced until the AURKB was also completely inhibited with more administration of inhibitors. Transcriptomic analyses revealed a similar gene expression on cells caused by knockdown of AURKA or AURKB, which were mainly enriched in metabolism-oxidative phosphorylation, mitogen-activated protein kinase (MAPK) and apoptosis signaling pathway, suggesting functional similarity between AURKA and AURKB in CALR mutant cells.

Key Words CALR gene mutation, AURKA and AURKB, cell growth, metabolism, apoptosis

mCD19 CAR T细胞输注后不同阶段肿瘤免疫微环境的成分及功能变化

赵莉^{★1,2}、唐东海^{1,2}、任春晓^{1,2}、徐开林^{1,2}、赵恺^{1,2}

1. 徐州医科大学血液病研究所;2. 徐州医科大学附属医院

背景:CD19 CAR T细胞在治疗难治复发淋巴瘤中已取得显著成效,但疾病远期复发仍是影响患者生存率的重要原因。CAR T细胞自身质量、肿瘤特征及肿瘤免疫微环境(TME)是影响疗效的三大关键因素,但是肿瘤细胞有适宜生存的微环境是肿瘤复发的根本原因,且CAR T细胞与TME之间的互作研究方兴未艾。

目的:检测mCD19 CAR-T细胞对淋巴瘤小鼠治疗的不同疾病阶段TME的成分及功能。

方法:建立A20淋巴瘤模型,建模后注射 1×10^6 个CAR-T细胞设为第0天,记录小鼠生存期及疾病状态,检测缓解和复发期脾、骨髓和肝脏中肿瘤浸润和CAR T细胞情况,检测TME中细胞成分及表型特征。

结果:输注mCD19 CAR-T细胞显著提高了荷瘤小鼠的生存率。缓解期CD19+肿瘤负荷明显降低且CAR T细胞扩增,巨噬和树突状细胞数量及活性增强,在CAR T细胞有效杀伤靶细胞的体内及体外实验中,内源性T细胞增多且分泌IFN- γ 和TNF- α 升高。复发后T细胞产生IFN- γ 和GzmB能力下降,CD8+T细胞表达PD-1和TIGIT上调,Treg细胞比例升高;M1型巨噬细胞减少而M2细胞增多,M1/M2比值显著降低。结论 mCD19 CAR-T细胞可有效提高淋巴瘤小鼠的生存率但后期仍有复发,与缓解期相比复发后TME倾向于免疫抑制状态。

关键字 嵌合抗原受体T细胞(CAR-T);B细胞淋巴瘤;CD19;肿瘤复发

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

Jichun Ma[★], Xiangmei Wen, Zi-jun Xu, Peihui Xia, Ye Jin, Jiang Lin, Jun Qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

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. In this study, we find that 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. These results suggested that 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.

Key Words Decitabine; ID1; MiR-29b; acute myeloid leukemia; drug resistance.

原发免疫性血小板减少症糖皮质激素耐药 早期预测指标的研究

薛宇豪★、张丽娟、陈侃侃、王春玲、于亮

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：收集初诊原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）患者的临床数据，对可能影响糖皮质激素（glucocorticoid, GC）疗效的临床指标进行分析，筛选激素耐药的预测指标，初步构建ITP患者GC耐药早期预测模型，协助临床早期发现GC耐药患者。

方法：回顾性分析2017年1月至2023年1月于南京医科大学附属淮安第一医院接受一线GC治疗的新诊断ITP患者病例，治疗方案包括静脉滴注大剂量地塞米松（40mg/d × 4d）或口服泼尼松4周（1mg · kg⁻¹ · d⁻¹）。对符合纳入标准的103名患者的一般资料、血小板基线水平、细胞因子谱、淋巴细胞亚群、Treg细胞水平、补体、免疫球蛋白、1,25-(OH)₂-D₃等临床资料进行分析；同时检测了50例健康成人外周血细胞因子的表达水平，比较耐药组、敏感组及健康对照组之间的差异，主要采用非参数检验及 χ^2 检验等统计学方法，统计软件为SPSS 25.0软件。

结果：1. 一般情况：检测细胞因子谱的患者有67例，淋巴细胞亚群有100例，两者均检测的病例数为66例。50例健康人中位年龄为34（28，39）岁，其中男12例、女38例，男：女=1：3.17。2. 疗效分析：103例ITP患者激素治疗有效率为76.70%（79/103），耐药率为23.30%（24/103）。泼尼松组83例，激素有效率75.90%（63/83），耐药率24.10%（20/83）；地塞米松组20例，激素有效率80.00%（16/20），耐药率20.00%（4/10）。泼尼松组和地塞米松组疗效无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。3. 预测指标分析：比较敏感组和耐药组在年龄、性别、血小板基线水平、病毒感染情况、出血表现、出血评分、IL-6、IL-10、CD3、CD4、CD8、CD19、CD3CD4/CD3CD8、Treg细胞水平、补体、免疫球蛋白、抗-HBc、抗核抗体和1,25-(OH)₂-D₃水平上的差异，均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；而耐药组IL-2、IL-4、TNF- α 、INF- γ 和CD16CD56淋巴细胞比例则高于敏感组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；初诊ITP患者六种细胞因子水平（IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和INF- γ ）均低于健康人，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。4. 采用二项logistic回归方程建立“初诊ITP患者GC耐药早期预测模型”：Logit $P = 2.384 - 0.469 * (IL-2) + 0.286 * (IL-4) + 0.257 * (TNF-\alpha) + 0.267 * (INF-\gamma) + 0.040 * (CD16CD56)$ 。利用该方程计算本研究人群预测概率值所得ROC曲线的曲线下面积（the area under the curve, AUC）为0.728，cutoff值为0.255。

结论：1. 初诊ITP患者中，GC敏感组IL-2、IL-4、TNF- α 、INF- γ 的表达水平以及CD16CD56阳性淋巴细胞亚群的比例均低于GC耐药组，可以作为早期预测GC耐药的指标。2. 根据IL-2、IL-4、TNF- α 、INF- γ 和CD16CD56淋巴细胞比例等指标所构建的预测模型具有较好的特异性和敏感性，有助于早期预测GC耐药。

关键字 原发免疫性血小板减少症；细胞因子；淋巴细胞亚群；糖皮质激素；预测模型

MLL基因重排急性髓系白血病PARP抑制剂耐药的机制研究

周迪*、欧阳建、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：MLL基因重排急性髓系白血病（AML）多发于年轻人群，对化疗反应差，预后不良，但目前缺乏有效的治疗靶点。DNA损伤修复同源重组（HR）通路缺陷是MLL基因重排AML的特点，但与HR通路缺陷的实体瘤不同，其对PARP抑制剂耐药。因此，本研究旨在探索MLL基因重排AML对PARP抑制剂耐药的分子机制，期望为该类难治性白血病提供新的治疗靶点。

方法：体外培养伴或不伴MLL基因重排的AML细胞株THP-1及Kasumi-1，PARP抑制剂Olaparib联合柔红霉素或阿糖胞苷处理细胞后，CCK-8及流式检测细胞凋亡水平，同时利用NAD⁺/NADH检测试剂盒检测细胞内NAD⁺/NADH的水平。在上述细胞系中检测Sirt1蛋白表达，蛋白质免疫共沉淀检测Sirt1是否与PARP1直接结合，Sirt1抑制剂联合PARP抑制剂处理细胞后CCK-8及流式检测细胞凋亡水平。

结果：与Kasumi-1细胞相比，THP-1对PARP抑制剂Olaparib不敏感，且Olaparib拮抗柔红霉素及阿糖胞苷的细胞毒作用；与单纯化疗药物处理组相比，加入Olaparib能够提高THP-1细胞内NAD⁺/NADH水平。作为共同依赖NAD⁺/NADH发挥功能的蛋白，Sirt1在THP-1细胞中高表达，蛋白质免疫共沉淀发现Sirt1可直接结合PARP1，联合抑制Sirt1及PARP1可发挥协同抗白血病作用。

讨论：PARP1是DNA损伤修复的关键分子，PARP抑制剂在HR修复通路缺陷的恶性肿瘤中疗效显著，研究者既往利用RNA seq及Q-PCR发现与正常核型AML相比，MLL基因重排AML HR通路分子低表达，提示PARP抑制剂具有潜在应用价值，但体外细胞实验发现MLL基因重排AML细胞株对PARP抑制剂不敏感，具体机制不明。本研究发现作为共同依赖NAD⁺/NADH发挥功能的蛋白，Sirt1可与PARP1直接结合，介导PARP抑制剂耐药，联合抑制上述分子可发挥协同抗白血病作用，该发现期望为该类耐药率高、预后差的AML患者提供新的治疗靶点和理论支持。

关键字 AML；MLL基因；PARP1；Sirt1

NPM1突变急性髓系白血病按FLT3-ITD状态分层下的预后调整

王彪*、华晓莹、李海乾、林艳、顾伟英
常州市第一人民医院

We aimed to retrospectively discern the heterogeneity of outcomes from clinicopathological characteristics and next-generation sequencing (NGS) data in adult patients with NPM1 mutated (NPM1mut) acute myeloid leukemia (AML). In the entire cohort and FLT3-ITD subgroups, multivariate Logistic and Cox regression analyses were used

to analyze the comprehensive complete remission (cCR) rate after one or two induction cycles, event-free survival (EFS), and overall survival (OS). Among a total of 203 NPM1mut patients evaluable for clinical outcome, 144 (70.9%) received a first SD-Ara-C induction and 59 (29.1%) received ID-Ara-C induction. Early death was recorded in 7 (3.4%) after one or two cycles of induction. Focusing analysis on the NPM1mut/FLT3-ITD(-) subgroup, independent factors showing inferior outcome were presence of TET2 mutation [cCR rate, OR=12.82 (95%CI 1.93-85.28), P=0.008; EFS, HR=2.92 (95%CI 1.46-5.86), P=0.003], increasing age [EFS, HR=1.49 (95%CI 1.10-2.02), P=0.012 by every 10-years elevation], white blood cell count $\geq 60 \times 10^9/L$ [EFS, HR=3.30 (95%CI 1.63-6.70), P=0.001], and ≥ 4 mutated genes at initial diagnosis [OS, HR=5.54 (95%CI 1.77-17.33), P=0.003]. In contrast, when focusing on the NPM1mut/FLT3-ITD(+) subgroup, factors showing superior outcome were ID-Ara-C induction [cCR rate, OR=0.20 (95%CI 0.05-0.81), P=0.025; EFS, HR=0.27 (95%CI 0.13-0.60), P=0.001] and allo-transplantation [OS, HR=0.45 (95%CI 0.21-0.94), P=0.033]. Factors showing inferior outcome included CD34(+) [cCR rate, OR=6.22 (95%CI 1.86-20.77), P=0.003; EFS, HR=2.01 (95%CI 1.12-3.61), P=0.020] and ≥ 5 mutated genes [OS, HR=2.85 (95%CI 1.33-6.10), P=0.007]. TET2(+), age and white blood cell count convey an outcome risk modulation for AML with NPM1mut/FLT3-ITD(-), as does CD34 and ID-Ara-C induction for NPM1mut/FLT3-ITD(+). The findings permit restratification of NPM1mut AML into distinct prognostic subsets to guide risk-adapted individualized treatment.

关键字 NPM1; FLT3-ITD; acute myeloid leukemia; next-generation sequencing; cytarabine; prognosis

ATRA上调ZMYND8表达增强卡非佐米 治疗多发性骨髓瘤的疗效

徐嘉轩*、董晓庆、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：多发性骨髓瘤（MM）患者经蛋白酶体抑制剂治疗后易产生耐药及疾病复发。本研究旨在探究完全反式维甲酸（ATRA）联合卡非佐米（CFZ）用药对MM细胞增殖凋亡的影响及其相关作用机制。

方法：培养人NCI-H929细胞系，分别采用0-3 μM ATRA及0-300 nM CFZ按浓度梯度处理细胞，采用CCK-8法检测MM细胞增殖程度，流式细胞术检测细胞凋亡水平，利用qPCR及Western Blot技术分别检测ZMYND8基因mRNA及蛋白表达水平，构建BALB/c nude小鼠皮下瘤模型进行体内药效验证。

结果：CCK-8法检测到ATRA能够明显提升MM细胞对CFZ处理的敏感性，与DMSO对照组相比，两药联合处理48h后细胞生长抑制率为72.8%，显著高于CFZ单药组（45.9%）及ATRA单药组（5.26%）。流式细胞术检测提示ATRA及CFZ联合作用下MM细胞凋亡率较CFZ单独处理时明显上升（ $P < 0.001$ ）。药物协同作用结果提示ATRA和CFZ存在较强的联合作用（ZIP score > 10 ）。我们先前的研究表明ATRA下游应答基因ZMYND8在MM中发挥抑癌功能，分别用0、0.1、0.5、1 μM ATRA处理后qPCR及WB检测出其表达逐步上调，且两药联用时其上调的表达水平不受CFZ影响。过表达ZMYND8显著降低CFZ处理的IC50，而敲低ZMYND8则减弱了MM细胞对CFZ治疗的敏感性。对于ZMYND8低表达的患者，ATRA能够上调ZMYND8表达并有效逆转其CFZ敏感性差的不利特点。体内动物实验证实过表达ZMYND8可提升CFZ的抗肿瘤疗效，ATRA单药使用无或仅有轻微的肿瘤生长抑制作用，而与CFZ联合使用后ZMYND8表达上升，抑制肿瘤效果明显增加。

讨论：MM中ZMYND8表达水平与CFZ治疗的敏感性密切相关，治疗应答率高的MM患者其ZMYND8表达普遍较高，ZMYND8低表达的患者对蛋白酶体抑制剂治疗的应答率往往较低。因此，采用ZMYND8的激动剂ATRA能够提升其表达并促进CFZ处理的效果。本研究观察到在体内外实验中，ATRA可通过激活ZMYND8表达增强CFZ治疗MM的敏感性，双药联用有效地抑制MM细胞增殖并促进其凋亡，有望为应对MM患者治疗后耐药复发提供新的临床思路。

关键字 多发性骨髓瘤；ATRA；卡非佐米；ZMYND8；协同作用

维奈克拉联合地西他滨作为一线诱导方案治疗新诊断ELN不良风险年轻成人急性髓系白血病的2期临床研究

解琚丹^{★1}、杨小飞¹、鲍协炳¹、沈宏杰¹、岑建农¹、姚利¹、胡晓慧²、
吴倩¹、张静人¹、唐晓文¹、孙爱宁¹、薛胜利¹、王荧¹、仇惠英¹、吴德沛¹、陈苏宁¹

1. 苏州大学附属第一医院；2. 苏州弘慈血液病医院

目的：评估维奈克拉联合地西他滨对新诊断的ELN不良风险年轻成人急性髓系白血病（AML）患者进行一线诱导治疗的有效性和安全性。

方法：该临床研究计划入组42例新诊断的ELN不良风险年轻成人AML，在72小时内通过快速下一代测序（NGS）、多重PCR和荧光原位杂交（FISH）对初诊AML患者进行ELN危险度分层。第一个周期中，患者接受地西他滨（20mg/m²静脉滴注，第1-5天）和维奈克拉（第一天100mg，第二天200mg，第三天400mg口服至28天）联合治疗，对于FLT3-ITD高等位基因比率的患者，可选择性应用索拉非尼（400mg口服，每天两次），在入组的第28天和第2周期治疗前进行骨髓穿刺评估疾病缓解情况。达到复合完全缓解（CRc）的患者（定义为完全缓解[CR]+CR伴不完全血液学恢复[CRi]+形态无白血病状态[MLFS]）接受1或2个周期的中高剂量阿糖胞苷为主的强化疗巩固治疗，再行异基因造血干细胞移植。达到部分缓解（PR）或无反应的患者再接受1个周期原方案诱导治疗。该临床研究的主要终点是确定此方案的复合完全缓解率。

结果：从2021年2月至2022年7月，通过快速诊断从286例AML中筛选出ELN不良风险AML78例，其中42位患者入组，中位年龄为39岁（范围为19-58岁）。经过两个疗程的诱导治疗，39（93%）名患者达到CRc，其中31名患者达到可检测残留病灶（MRD）阴性。79%的患者在第2周期前达到CRc。42名患者中有36名患者接受了异基因造血干细胞移植。数据截止至2022年12月，随访中位时间为15.3个月，中位总生存（OS）、无事件生存（EFS）及缓解持续时间（DOR）均未达到，估计12个月的OS、EFS和DOR分别为82%、61%和65%。最常见的3级或更严重的血液学不良事件包括血小板减少症（91%）、中性粒细胞减少症（100%）和贫血（91%）。值得注意的严重不良事件是发热性中性粒细胞减少症（26%）、肺炎（14%）和败血症（2%）。30天和60天的死亡率都是0%。

结论：维奈克拉联合地西他滨是一种有效且低强度的方案，作为新诊断的ELN不良风险年轻成人AML的一线诱导治疗，其耐受性良好，具有较高的缓解率和低感染率，且无早期死亡。未来还需开展随机对照的临床试验来证实这种方案的有效性和安全性。

关键字 维奈克拉；地西他滨；ELN不良风险；急性髓系白血病；临床研究

RPL23 通过c-Myc/Miz-1 分子途径参与MDS发病的机制研究

祁岳坤*、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的：探究核糖体蛋白RPL23 通过c-Myc/Miz-1 分子途径对 MDS 骨髓造血细胞凋亡异常的调控机制，明确RPL23 高表达在高危MDS 骨髓造血细胞凋亡抵抗中的具体作用，并分析RPL23 表达水平对MDS 疾病预后的影响。

方法：运用RNA干扰技术下调SKM-1及K562细胞RPL23的表达，观察细胞增殖、凋亡、周期分布及衰老状态等细胞生物学特性的改变，利用基因表达谱芯片技术在SKM-1 细胞中筛选RPL23 敲减所引起的差异表达基因，同时通过基因集富集分析（Gene Set Enrichment Analysis, GSEA）获得功能性富集的基因集并加以体外验证；采用qRT-PCR及骨髓活检的免疫组化检测RPL23及相关调控因子c-Myc/Miz-1在不同亚型及危险度分类的MDS 病人中的表达，分析RPL23 表达水平对MDS疾病预后的影响。

结果：（1）RPL23敲低表达后，SKM-1/K562细胞增殖受抑，凋亡增加，细胞周期阻滞在G0/G1期；对敲低RPL23表达的SKM-1细胞（RPL23-KD）进行基因芯片的基因表达谱分析表明，在所获取的753个差异表达基因中，Miz-1、p15Ink4b及p21Cip1上调，c-Myc下调，显著富集的功能基因集包括细胞凋亡、肿瘤发生；在RPL23敲减的SKM-1细胞中再度诱导c-Myc表达后，细胞生长受抑解除，凋亡显著降低。（2）与正常人及低危（IPSS≤1.0）MDS病人相比，RPL23在高危MDS病人（IPSS>1.0）中表达升高，c-Myc表现出一致的表达趋势，Miz-1则在低危MDS病人中表达显著上升；生存分析显示，RPL23高表达病人转白率升高，无进展生存及总生存较RPL23表达正常者降低。

讨论：已知c-Myc是核糖体生物生成和蛋白质翻译的关键性调控物，它与众多核糖体蛋白的表达存在反馈调节机制。Miz-1（Myc-interacting zinc finger protein-1），即Myc相互作用锌指蛋白1，可通过与其靶基因的核心启动子结合，进而激活部分靶基因，如p15Ink4b、p21Cip1等细胞周期抑制剂的转录，而当有c-Myc的存在时，Miz-1的转录激活作用便被c-Myc所阻断，所形成的c-Myc/Miz-1复合物便作为转录抑制因子抑制下游靶基因的表达。本研究通过一系列体外试验证实了RPL23/c-Myc/Miz-1调节机制的存在，即当细胞内RPL23的表达水平升高时，可以通过激活PI3K/AKT通路上调c-Myc表达，同时抑制Miz-1的转录激活作用，共同下调细胞周期调节蛋白p15Ink4b、p21Cip1的表达，促进细胞周期进展及抑制凋亡；同时，上调的c-Myc又可以促进其下游靶基因RPL23的继续表达，从而形成一个正反馈的调节环路，藉由此调节环路，将RPL23的表达与癌基因Myc的促增殖效应通过RPL23依赖的Miz-1转录调节功能连接起来，使得细胞出现增殖失控，进而发生恶性转变。

在高危MDS病人中，RPL23的表达具有异质性，在高危MDS中比在低危MDS中表达高。高表达的RPL23通过上调c-Myc及下调Miz-1发挥对细胞凋亡的负调控作用，从而诱导MDS造血细胞发生凋亡抵抗，甚至克隆增殖，进而转化为急性白血病。

关键字 骨髓增生异常综合征，核糖体蛋白，Miz-1, 凋亡抵抗

中心体蛋白CEP72在多发性骨髓瘤中的表达及作用机制研究

郭丹★、卢金凤、洪乐旻、黄红铭、刘红
南通大学附属医院

背景：多发性骨髓瘤(MM)是一种无法治愈的血液恶性浆细胞疾病，中心体蛋白CEP72在维持微管组织活动以及中心体结构强度方面担任重要角色。研究表明高水平的CEP72推动肺癌、结肠癌等的发生发展，而目前CEP72在MM中的作用并未有系统性的研究报道。

方法：利用生物信息学工具探讨CEP72表达与MM之间的关系，QPCR检测MM细胞系CEP72的表达情况，利用慢病毒构建CEP72敲减的稳转细胞，进行细胞生物学功能研究及机制探讨。免疫组化法检测本中心90例MM患者骨髓活检组织中CEP72蛋白表达情况，对其临床特征及生存情况进行分析。

结果：GSE47552数据集中显示与正常浆细胞和SMM相比，CEP72在aMM患者中的表达明显升高。KEGG通路显示CEP72mRNA水平与细胞周期和卵母细胞减数分裂途径呈正相关，与蛋白质输出、溶酶体和N-聚糖生物合成途径呈负相关。PPI网络分析表明，CEP72与PCM1、KIZ、OFD1、BRCA1、HAUS6、CCD14、NME7、PCNT、CDK5RAP2和CEP290相关。药物敏感性分析显示CEP72表达与6-巯基嘌呤、8-氯腺苷、氯法拉滨、氟达拉滨和别嘌呤醇的IC₅₀值呈正相关。细胞实验证实8226、H929细胞系中CEP72基因表达水平较高。敲减CEP72后MM细胞在G2/M周期及凋亡比例明显增加，增殖能力明显下降（ $P < 0.05$ ）。免疫共沉淀法显示CEP72与BRCA1之间存在相互作用。同时qPCR也证实CEP72敲减后MM细胞中BRCA1基因表达水平会明显升高。在shCEP72的MM细胞株中敲减BRCA1进行挽救实验，发现MM细胞增殖能力增强，凋亡的能力减弱，阻滞在G2/M期的细胞比例降低（ $P < 0.05$ ）。WB结果表明BRCA1下调后Cyclin D1、BCL2蛋白表达相对升高，BAX蛋白表达相对降低。。在此基础上我们进一步发现CEP72介导的这种细胞转化是通过PI3K/AKT信号通路实现的。临床上免疫组化结果显示90例初诊MM患者有68例骨髓组织高表达CEP72蛋白（75.6%），22例骨髓组织低表达CEP72蛋白（24.4%）。相对于低表达CEP72的患者，高表达CEP72的患者有较高的RISS分期（ $P = 0.044$ ）和高危的梅奥分层（ $P = 0.013$ ），以及较高的年龄（ $P = 0.032$ ）和较低的血小板计数（ $P = 0.025$ ）。COX回归分析显示梅奥危险分层（ $P = 0.003$ ）和CEP72水平（ $P = 0.013$ ）是MM患者预后的独立危险因素。

结论：CEP72蛋白在MM中过表达，其通过抑制BRCA1表达干扰MM细胞周期，促进细胞增殖，抑制细胞凋亡。CEP72高表达是MM患者预后不良的独立危险因素。

关键字 多发性骨髓瘤，CEP72，生物学信息学，细胞功能，生存预后

递增剂量芦可替尼治疗难治性 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症

宋悦^{★1}、李晓莉²、何雪峰¹、周斐¹、杜丰²、王子妍²、陈苏宁¹、吴德沛¹

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 苏大附一院弘慈血液病医院

目的：噬血细胞综合征（HLH）是一种以细胞因子过度分泌为特征的严重临床综合征，由遗传性或获得性免疫调节异常、淋巴细胞和组织细胞的非恶性增殖以及大量炎性细胞因子的分泌为特征。即使采用标准的HLH-94/2004方案，仍有超过30%的患者对治疗无反应或短期复发。此外，并不是所有的患者都能够良好地耐受化疗，尤其对于器官衰竭者。HLH发病机制的最终共同途径的特征是细胞因子的过量产生，以及 Janus 家族激酶的磷酸化依赖性激活 JAK1 和 JAK2。阻断 JAK-STAT通路通过抑制HLH 相关细胞因子的下游信号传导，诱导控制HLH，并且没有化疗毒性，达到更有效、安全地治疗HLH的效果。芦可替尼（Ruxolitinib）是一种 JAK1/2抑制剂，具有良好的耐受性的同时，在活动性HLH中显示出显著疗效，近年来逐渐广泛应用。然而，对芦可替尼治疗反应不佳的患者缺乏关注。大多数芦可替尼治疗患者仅可获得部分缓解，缓解深度不足可能与剂量有关。芦可替尼是一种明确的剂量依赖性药物。目前的常规使用剂量为10–15mg，每日两次。增加芦可替尼剂量是否可为难治性患者提供更好的缓解，更高剂量的芦可替尼能否增加缓解深度？另外，增加剂量是否会带来更多的不良事件以及耐受性如何。综上，我们进行了本研究，以探讨增加剂量芦可替尼在 HLH 中的治疗效果和安全性。

方法：本研究回顾性分析了就诊于本中心的接受剂量递增芦可替尼治疗的HLH患者。HLH诊断依据 HLH-2004标准，根据病因筛查结果明确HLH类型。所有患者均接受起始剂量为10/15 mg，每日两次的治疗。特定情况下，可联合糖皮质激素、静脉免疫球蛋白和/或连续肾脏替代治疗。芦可替尼治疗后第 3、7、14 和 28 天进行治疗效果评估。对于效果不佳的患者（如治疗 3 天无改善，疾病改善但未达到缓解，或在常规剂量治疗期间的出现疾病进展），逐渐增加芦可替尼剂量。剂量递增速度和最大剂量为临床医生根据各患者情况决定。本研究的主要观察指标为递增剂量芦可替尼的治疗总体反应率 (ORR)，包括完全缓解 (CR)、部分缓解(PR)及HLH改善。次要观察指标包括治疗的安全性、2 个月的生存率、治疗反应时间、达到最佳效果的时间、治疗前后指标变化、以及最终转归。

结果：本研究共纳入 8 例 HLH 患者，中位年龄46.5岁（范围27–76岁），2 例男性，6例女。病因方面，HLH 继发于恶性肿瘤 (n=4)、自身免疫性疾病 (n=3) 或妊娠 (n=1)。在接受 芦可替尼治疗之前，所有患者均表现出活动期HLH的典型特征，包括持续发热 (8/8)、血细胞减少 (8/8)、肝脾肿大 (7/8)、低纤维蛋白原血症/高甘油三酯血症 (8/8)、噬血细胞增多 (5 /8)，NK 细胞活性低 (2/8)，血清铁蛋白 (8/8) 和 sCD25 (8/8) 水平升高。PRF1基因和LYST基因单纯杂合突变分别出现在2例患者中。HLH发病到开始接受芦可替尼治疗的中位时间为18天（6–34天）。

总体上，8例患者中有4例(50%)在芦可替尼增加剂量后获得更好的缓解。2例在常规剂量下仅获得HLH改善的患者在剂量增加后实现了完全缓解 (CR)，另外2例对常规剂量无反应的患者在剂量增加后也获得了CR。达到最佳反应的中位时间为18.5天（IQR 13.25–23.75 天）。2例患者在增加剂量芦可替尼治疗失败后加用小剂量依托泊苷 (<100mg/m²)，均获得缓解。治疗效果与血细胞计数、肝功能、LDH、细胞因子、铁蛋白水平、NK 细胞活性及开始使用芦可替尼的时间和最大剂量没有相关性。HLH的病因 (p=0.029) 和 sCD25水平 (p=0.021) 与剂量递增的芦可替尼的治疗效果明确相关。对于sCD25，当使用

10,000 pg/ml 作为预测疗效的临界值时, ROC曲线下面积达到0.8125 (95%CI 0.5921–1.033, $p=0.035$)。中位随访时间为159天, 2例患者死亡, 2个月的总生存率为75%。研究中芦可替尼最大剂量达到30mg, 每日三次。观察到的可能与芦可替尼剂量增加相关的副作用包括2例肢体疼痛和1例肝功能异常。没有3级或更高级别的不良事件出现。

讨论: 本研究为截至目前的第一项使用剂量递增的芦可替尼治疗HLH的综合研究。研究结果表明, 对于活动期HLH, 当常规剂量失败时, 增加芦可替尼的剂量可以更好地缓解难治性 HLH, 并且毒性可耐受, 为无法耐受大剂量化疗的患者提供了更优的选择。诊断时sCD25水平 (截断值10,000pg/ml) 可作为预后预测指标, 并且可作为指导早期治疗是否需考虑增加化疗的指标。此外, 在大剂量芦可替尼仍治疗失败的情况下, 化疗药物介入的剂量可适当减少, 以减轻相关不良反应, 进而提高治疗安全性。

关键字 芦可替尼, JAK1/2抑制剂, 细胞因子, 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症, 剂量递增, 挽救治疗, 分层

Suppression of Extracellular Vesicle CD47 Induces Systemic Anti-DLBCL Immunity

Qi Li*, Bingzong Li

The Second Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose: Tumor cells evade the immune surveillance by up-regulating surface expression of CD47, which interacts with SIRPa on macrophages to elicit the immune checkpoint response. Anti-CD47 antibody (IBI188) has shown promise in treating tumors, including Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). The objective response rate among DLBCL was 73% (ClinicalTrials.gov number, NCT02953509). The basis of differential therapeutic success between patients remains unknown. Extracellular vesicles (EVs) carry bioactive molecules that influence the immune system. CD47 has been found on surface of EVs. The purpose of this study is to explore whether EV CD47 contributes to immunosuppression and is associated with anti-CD47 response in DLBCL.

Methods: 1. Kaplan - Meier curves and Cox regression models were used to analyze PFS and OS. The area under the ROC curve (AUC) was used to assess the predicted validity of the National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index (NCCN-IPI) model and the NCCN-IPI+ CD47 model.

2. Immunofluorescence experiment was used to detect the infiltration of M1 and M2 subtype macrophages in DLBCL tumor tissue. M1 and M2 macrophages were generated from peripheral blood mononuclear cells obtained from healthy donors. Immunoelectron microscopy, flow cytometry and western blot were performed to detect CD47 on the surface of the EVs derived from DLBCL cells. The activity of macrophage phagocytosis of DLBCL cells was detected by confocal-based phagocytosis assay and flow cytometry - based phagocytosis assay.

3. In DLBCL xenografts, the IBI188 antibody was a macrophage immune checkpoint inhibitor blocking CD47 that induces tumor-cell phagocytosis.

4. Peripheral blood mononuclear cells from DLBCL patients and healthy donors was collected for EVs purification and subsequent detection of human CD47 proteins by ELISA.

Results: 1. The elevated expression of CD47 in DLBCL is significantly correlated with poor PFS and OS in a univariate analysis, and is statistically significant after adjusting for the NCCN-IPI in the univariate and multivariate

analysis (Figure 1A, B). AUC analysis with cross-validation showed that the combination of the CD47 signature and NCCN-IPI had a better prediction of PFS and OS than without the CD47 signature (Figure 1C). Thus, CD47 in DLBCL can be used as a biomarker of prognosis and developed the prognostic stratification of DLBCL patients.

2. EV CD47 derived from DLBCL cells has the same membrane topology as the cell surface CD47, with its extracellular domain exposed on the surface of the EVs (Figure 1D–G). Moreover, EV CD47 could function similarly to cell-surface CD47 in the suppression of macrophage phagocytosis of DLBCL cells (Figure 1H, I). DLBCL cells that had higher levels of cellular CD47 protein packaged greater amounts of CD47 into EVs, and these EVs displayed an increased binding to SIRPa of macrophages, thus inhibiting macrophage-mediated phagocytosis of DLBCL cells (Figure 1J–O).

3. Antibodies against human CD47 specifically identified human CD47 on the circulating exosomes from mice bearing DLBCL xenografts but not the control mice. The level of circulating EV CD47 positively correlated with tumor size. Injection of EVs derived from DLBCL cells promoted the growth of tumors, whereas pre-treatment of the EVs with anti-CD47 antibodies (IBI188), but not IgG isotype or CD63-blocking antibodies, inhibited the effect (Figure 1P, Q).

4. The presence of CD47 in the EVs isolated from the plasma of DLBCL patients, and the level of CD47 on the circulating EVs was significantly higher in DLBCL patients than that in healthy donors (Figure 1R, S). The receiver ROC curve shows that the level of circulating EV CD47 could distinguish DLBCL patients from healthy donors.

Conclusion: Our studies suggest that the EV CD47 – SIRPa interaction may represent a critical mechanism by which DLBCL cells escape immune-mediated clearance. Our study also raises the possibility that disrupting the interaction between the EV CD47 and macrophage SIRPa is a mechanism in the CD47 – SIRPa blockade-based therapies. Moreover, high levels of circulating EV CD47 would follow and correlate positively with the phagocytic activity of macrophages, and reflect the presence of a successful anti-tumor immunity elicited by the anti-CD47 therapy. Together, these findings show that EV CD47 represents an unexplored therapeutic target, which could overcome resistance to current CD47 antibody approaches.

Key Words DLBCL, immunosuppression, CD47–SIRPa, Extracellular vesicles

Exosome engineering for targeted and efficient intracellular delivery of Bortezomib

Bingzong Li*, Shushu Yuan

The Second Affiliated Hospital of Suzhou University

Purpose: Targeted drug delivery vehicles with low immunogenicity and toxicity are needed for multiple myeloma (MM) therapy. Exosomes are appropriate drug delivery vehicles for targeted drug delivery because of their small size, stable structure, non-immunogenicity, and non-toxic nature, as well as their ability to carry a wide variety of compounds. We developed activated monocytes exosome-based targeted delivery platform for Bortezomib by engineering monocytes to express antibodies targeting B cell maturation antigen (anti-BCMA).

Methods and Results:

1. Isolation and characterization of anti-BCMA-EXO

To reduce immunogenicity and toxicity, monocytes were used for exosome production. Activated monocytes-derived exosomes were purified by ultracentrifugation and determined by nanoparticle tracking analysis (NTA) and transmission electron microscope (TEM).

The myeloma targeting capability of exosomes was conferred by engineering the monocytes to express anti-BCMA. BCMA contributes to MM pathophysiology and is a target antigen for MM immunotherapy. Compared with CD38 and SLAMF7, BCMA demonstrates highly restricted expression on malignant plasma cells but no other tissues, is, therefore, an excellent target for immunotherapy in MM.

To confer targeting capabilities, plasmids encoding the anti-BCMA constructs were transfected into the monocytes before exosomes purification. The sequence of anti-BCMA was obtained from the patent (CN201780031233.X). Anti-BCMA was strongly expressed in monocytes, was incorporated into the monocyte-derived exosomes and was localized to the external exosomal surface based on western blots and flow cytometry. This modification did not appear to affect the physical properties of the modified exosomes based on NTA and TEM.

2. In vitro targeting of anti-BCMA-EXO

To investigate whether anti-BCMA-EXO are able to bind to BCMA-positive myeloma cells, anti-BCMA-EXO or blank-Exos were labeled with PKH67 and cultured with the myeloma cell lines LP-1 and U266, which have been detected to highly express BCMA on its surface. Flow cytometry demonstrated that anti-BCMA-Exos bound to myeloma cells more efficiently than blank-Exos.

3. In vitro antimyeloma effect of anti-BCMA-EXO-Btz

We loaded Bortezomib into anti-BCMA-modified exosomes by electroporation and confirmed that electroporation and Bortezomib loading did not alter the physical properties of exosomes by TEM and NTA. The exosomes loaded with Bortezomib were quantified for the encapsulated Bortezomib by High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

To determine whether anti-BCMA-EXO-Btz could effectively deliver Btz to myeloma cells in vitro, we treated cells with free Btz, or an equivalent dose of Btz loaded into either blank-EXO (blank-EXO-Btz) or anti-BCMA-EXO (anti-BCMA-EXO-Btz). Confocal imaging demonstrated that the delivery of Btz to the cells by anti-BCMA-EXO was nearly as efficient as accumulation of free Btz.

We then analyzed the ability of anti-BCMA-EXO-Btz to inhibit myeloma cell proliferation. Myeloma cell lines U266 and LP-1 were treated with control medium, blank-EXO, blank-EXO-Btz, anti-BCMA-EXO, anti-BCMA-EXO-Btz and an equivalent dose of free Btz. A significant suppression of cell proliferation was observed in the anti-BCMA-EXO-Btz treated cells. And blank-EXO had a slight inhibition effect on cells. Mass spectrometry (LC-MS/MS) was performed to detect exosome-associated protein. The results showed that proteins of EXO were enriched in the apoptotic pathway.

4. In vivo antimyeloma efficacy of anti-BCMA-EXO-Btz

To evaluate the efficacy of anti-BCMA-EXO-Btz in vivo, orthotopic MM xenograft models were established. Luciferase labelled myeloma cell line LP-1 luciferase cells were injected via the lateral tail vein in NOD-Prkdcscid Il2rgtm1/Bcgen (NSG) mice. Tumor burden was assessed by serial bioluminescence imaging.

We first assessed the capacity of the anti-BCMA-EXO containing Btz to inhibit myeloma growth in myeloma-bearing mice. Mice bearing established myelomas were randomly sorted into six groups and the groups were treated as follows: PBS, blank-EXO, blank-EXO-Btz, anti-BCMA-EXO, anti-BCMA-EXO-Btz and an equivalent dose of free Btz. A significant suppression of tumor growth was observed in the mice treated with anti-BCMA-EXO-Btz, indicating the specific myeloma targeting ability of anti-BCMA-EXO-Btz.

To investigate the potential of anti-BCMA-EXO-Btz to specifically deliver Btz to the myeloma in vivo, exosomes were labelled using VivoTrack Dil (Fluorescence). The labelled EXO were injected into mice via the tail vein injection. The locations of injected exosomes were monitored in real time over 8 h using in vivo optical imaging system. The uorescence signal from anti-BCMA-EXO-Btz was detected at the myeloma sites, while blank-EXO-Btz distributed all over the body. To further analyze the fate of the injected EXO, we removed the organs of interest 2 h after injection. Ex vivo fluorescence imaging showed more stronger uorescence signals in the liver and spleen from mice treated with blank-EXO-Btz than those from mice treated with anti-BCMA-EXO-Btz. These data suggested that anti-BCMA-EXO-Btz specically targeting Btz to the myeloma in vivo.

Conclusion: Here we show that exosomes, endogenous nano-sized membrane vesicles secreted by monocytes, can deliver Btz to myelomas. Our results suggest that exosomes modied by targeting ligands can be used therapeutically for the delivery of Btz to myelomas, thus having great potential value for clinical applications.

Key Words Multiple myeloma, Exosome engineering, Bortezomib, Drug delivery

LMP1通过CD30调控BNIP3在EB病毒阳性弥漫大B细胞淋巴瘤中发生作用

王伟婷*、邢彤瑶、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：研究发现，与EBV阴性DLBCL患者相比，EBV+DLBCL患者的CD30阳性率更高，且CD30+EBV+DLBCL患者的预后显著差于CD30-EBV+DLBCL患者，这提示CD30表达与EBV感染之间存在协同作用。

方法：本研究中使用的细胞株：FARAGE和GM12878是EBV潜伏感染II型和III型细胞株，而RAJI和DAUDI是潜伏感染I型；SUDHL-1为阳性对照细胞株；其他是EBV-DLBCL细胞株。

结果：共纳入451名初诊DLBCL患者，结果显示在EBV+DLBCL中，CD30阳性患者的PFS及OS均显著差于CD30阴性患者（图1A）。我们发现CD30在潜伏感染II及III型中高表达，而在潜伏感染I型及EBV阴性细胞株中则不表达（图1B）。体内外实验结果提示，CD30可促进肿瘤细胞增殖及降低肿瘤细胞对凋亡的敏感性（图1C-E）。而后在潜伏感染I型中过表达LMP1，发现CD30表达增高（图1F），同时激活BCR及NF- κ B信号通路（图1G）；使用伊布替尼处理潜伏感染II及III型，发现NF- κ B信号通路被抑制，CD30表达下降（图1H）。因此我们可以得出LMP1通过BTK活化NF- κ B信号通路来调控CD30的表达。随后在FARAGE中敲除CD30后进行RNA-Seq，结合相关实验发现CD30可以上调BNIP3（图1I-K）。同时我们发现CD30敲除后，线粒体膜电位显著下降（图1L）。此外，TEM观察到CD30缺陷的小鼠肿瘤细胞中受损线粒体的积累（图1M）。上述结果表明，沉默CD30可导致线粒体损伤和线粒体活性的降低。同时，我们发现BNIP3可促进肿瘤细胞增殖及降低肿瘤细胞对凋亡的敏感性（图1N和1O）。

讨论：研究证明在EBV+DLBCL中，CD30可促进肿瘤细胞增殖及降低对凋亡的敏感性；LMP1可以通过CD30调控BNIP3影响线粒体功能从而促进肿瘤细胞的增殖及生长。

关键字 CD30, EBV, BNIP3, 线粒体自噬, 淋巴瘤

阿扎胞苷联合来那度胺 治疗较高危组骨髓增生异常综合征患者的疗效观察

宋丹丹*、葛峥

东南大学附属中大医院

目的：观察阿扎胞苷联合来那度胺治疗较高危组骨髓增生异常综合征（MDS）患者的疗效及安全性，并探讨TP53基因突变的临床意义。

方法：纳入2020年10月至2023年3月东南大学附属中大医院符合入排标准的41例较高危组MDS患者为研究对象，采用阿扎胞苷联合来那度胺方案治疗（阿扎胞苷75mg/m²/d 皮下注射 d1-7，来那度胺10mg/d 口服d1-21），每28天一个疗程。有反应者持续治疗直至疾病进展或不能耐受。观察疗效及治疗期间安全性，并根据TP53基因突变情况将患者分为TP53基因突变组及TP53基因未突变组，比较两组疗效及无进展生存时间。

结果：41例患者中，可评估患者32例，其中完全缓解（CR）7例，骨髓完全缓解（mCR）加血液学改善（HI）7例，mCR 2例，HI 7例，疾病稳定（SD）3例，治疗失败6例，总有效率（ORR）71.875%。中位随访时间为4.6(1~27.4)个月，中位无进展生存（PFS）时间为12.2个月。治疗期间主要不良反应为3~4级粒细胞减少（7例）。伴TP53突变组（7例）均达mCR及以上深度的缓解，ORR 100%，中位PFS 11.6个月。TP53基因未突变组（25例）ORR 64%，中位PFS 12.2个月。两组ORR及PFS差异均无统计学意义（P>0.5）。

讨论：MDS属于一组异质性的髓系克隆性疾病，可按预后分组系统分为较低危组和较高危组。目前治疗较高危组MDS的方法包括使用去甲基化药物、临床试验和异基因造血干细胞移植。来那度胺被FDA批准用于del(5q) MDS，但多项研究表明其对非del(5q)MDS也存在一定疗效。Sekeres等多中心扩大Ⅱ期试验证实，阿扎胞苷联合来那度胺治疗高危骨髓增生异常综合征患者安全可行，ORR为72%，这与本研究的结果一致，ORR明显高于AZA-001（AZA单药治疗高危MDS）研究中报道的49%。TP53突变在中高危MDS检出率高，是MDS向急性髓系白血病（AML）进展的重要危险因素之一，不仅通过基因突变影响MDS预后，还可能通过表观遗传甲基化机制影响MDS预后。本研究中伴TP53突变组PFS与TP53未突变组持平，ORR优于TP53未突变组，但差异无统计学意义。推测原因可能与纳入病例数及观察时间有关，拟进一步扩大临床病例数并延长时间进一步进行观察分析。综上所述，阿扎胞苷联合来那度胺治疗较高危组MDS患者安全有效，对于伴TP53基因突变这类预后较差的MDS患者，该联合方案也同样有效，阿扎胞苷联合来那度胺方案可能是治疗较高危组MDS或伴TP53突变MDS患者比较好的选择。

关键字 骨髓增生异常综合征，阿扎胞苷，来那度胺

m6A修饰的circTET2通过结合HNRNPC促进慢淋脂肪酸氧化过程及疾病进展

伍紫娟*、金晖、左小玲、张维、李永乐、桂仁斌、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：肿瘤细胞可驱动代谢重编程以满足其能量需求，据报道慢性淋巴细胞白血病（CLL）细胞代谢重编程更依赖于脂质代谢，但内在机制尚不明确。N6-腺苷酸甲基化（m6A）作为新兴生命科学领域研究热点极大丰富了人们对生理病理过程的认知。本研究希望扩展对m6A修饰在CLL中作用的认识，并为其在CLL脂质代谢中调控作用提供新的证据。

方法：计算m6A Sig score，分析其预后意义，利用GEO数据集进行验证。构建m6A相关circRNAs风险模型，筛选、鉴定与预后密切相关的环状RNA—circTET2。机制上：利用生物信息学分析、meRIP、CHIRP、质谱、RIP、FISH-IF等；功能上通过CCK8、凋亡、seahorse实验等，探究circTET2作用及机制。

结果：基于53例CLL患者全转录组测序结果，搭建m6A评分预后模型，发现m6ASig score与预后意义，GSE22762数据集分析验证了这一结果。描绘CLL患者m6A相关circRNAs表达图谱，构建风险预后评估模型，揭示其作为预后分子标志物的临床价值。发现circTET2在CLL患者中显著高表达且和患者预后不良相关。circTET2一方面通过结合HNRNPC，调节靶基因CPT1A，促进CLL细胞的脂肪酸氧化（FAO）为CLL细胞提供能量；另一方面可以直接激活mTORC1通路，促进疾病进展。两者相互依赖，对FAO的抑制会激活mTOR通路，而mTOR1信号抑制则会使CLL细胞更依赖于FAO维持细胞增殖及生存。因此，联合使用FAO以及mTOR1抑制剂，发现抑制CLL细胞增殖，促进凋亡效果显著优于单独使用。

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。在本研究中，我们发现了m6A修饰重要的预后意义，探究了m6A修饰的circTET2在CLL患者预后评估中的潜在临床价值。此外，揭示其通过调控FAO及激活mTORC1信号通路在CLL疾病进展中扮演重要角色。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。

关键字 慢性淋巴细胞白血病，脂肪酸氧化，m6A修饰，circTET2，HNRNPC，预后

SLIT2 promoter hypermethylation predicts disease progression in chronic myeloid leukemia

Jingdong Zhou*, Yun Wang
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Aberrant DNA methylation plays a crucial role in the progression of myeloid neoplasms. Previously, our literature reported that slit guidance ligand 2 (SLIT2) promoter methylation was associated with

disease progression and indicated a poor prognosis in patients with myelodysplastic syndrome. Herein, we further investigated the clinical implications and role of SLIT2 promoter methylation in patients with chronic myeloid leukemia (CML).

Methods: The level of SLIT2 promoter methylation was determined in 104 CML patients, and its clinical significance was analyzed. Moreover, demethylation studies were performed in K562 cells to determine the epigenetic mechanism by which SLIT2 promoter methylation is regulated in CML.

Results: The level of SLIT2 promoter methylation was similar between CML patients and controls. However, deeper analysis revealed that the SLIT2 promoter methylation level in the accelerated phase (AP) and blast crisis (BC) was markedly higher than that in the chronic phase (CP) and controls. Additionally, a marked difference was identified between the SLIT2 promoter hypermethylated and non-hypermethylated groups among CML patients grouped by clinical stage. The frequency of SLIT2 hypermethylation was markedly increased with the progression of clinical stage, that is, it was the lowest in CP samples (12/80, 15%), higher in AP samples (4/8, 50%) and the highest in BC samples (11/16, 69%). Importantly, the level/density of SLIT2 promoter methylation was significantly higher in the advanced stage than in the early stage among the 6 tested paired CML patients. Epigenetically, the expression of the SLIT2-embedded non-coding genes SLIT2-IT1 and miR-218 expression was decreased in patients with CML. SLIT2 promoter hypermethylated cases had a markedly lower SLIT2-IT1 expression level than SLIT2 promoter non-hypermethylated cases. Moreover, SLIT2-IT1 and miR-218 expression was remarkably upregulated in a dose-dependent manner after demethylation treatment of K562 cells.

Conclusions: Hypermethylation of the SLIT2 promoter is correlated with disease progression in CML. Furthermore, SLIT2 promoter methylation may function by regulating the expression of the SLIT2-embedded non-coding genes SLIT2-IT1 and miR-218 during CML progression.

Key Words SLIT2; methylation; expression; progression; chronic myeloid leukemia

NKG2DL嵌合抗原受体NK细胞治疗复发/难治性急性髓系细胞白血病的安全性和有效性的探索性临床研究

费小明*、罗鸣、杨元林、季艳萍、韦卫萍、卢玲、余先球

江苏大学附属医院

目的：探索脐血来源的、以NKG2DL为靶向的CAR-NK细胞产品KN1102回输后，对复发/难治急性髓系白血病（RR-AML）患者的安全性的可行性。

方法：构建针对NKG2DL不同结构的逆病毒载体，体外实验比较不同构建的CAR-NK细胞对白血病细胞株KG-1a的杀伤效果，选择最佳效果的逆病毒载体构建。白血病动物模型进一步验证其清除白血病细胞的能力。

结果：根据体内/外实验筛选的逆病毒载体构建的胞外段为NKG2D的天然受体(GenBank: NP_001186734.1)，膜外及跨膜部分含CD8a (GenBank: NP_001759.3)的膜外及跨膜部分；胞内段包括4-1BB(GenBank: NP_001552.2)和CD3 ζ (GenBank: NP_932170.1)的胞内结构域；装甲CAR包括IL-15(GenBank: NP_000576.1)和IL-15RA sushi (GenBank: NP_002180.1)。将此构建产生的CAR-NK细胞产品命名为KN1102。目前正在准备开展KN1102回输后，治疗RR-AML患者的探索性临床研究。本研究采用

“3+3”剂量爬坡设计，预期病例数为9~12例。主要研究终点是剂量限制性毒性(DLT)和治疗中出现的不良事件(TEAEs)的发生率。次要研究终点为总反应率(ORR)和无进展生存时间(PFS)。

结论：本临床研究为单中心的临床研究，目前已经通过本研究中心伦理，当前已经启动并正在招募RR-AML患者。

关键字 NKG2D; CAR-NK; 复发/难治; 急性髓性白血病; 剂量爬坡

伴NUP98重排白血病的多组学分析及发病机制研究

王琴荣*、曾招、王谦、喻艳、许小宇、解珺丹、沈宏杰、岑建农、潘金兰、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的：1. 分析NUP98重排血液病临床特征及治疗反应，为进一步研究NUP98::HOX发病机制及靶向治疗探索奠定基础。

2. 从95例病例中鉴定出NUP98对手基因，发现及克隆NUP98新的对手基因，绘制NUP98重排的突变谱，寻找NUP98融合基因的协同事件。

3. 探讨NUP98::HOX患者的转录特征，寻找转录调控关键基因，探讨转录失衡的EVI1致病机制与靶向治疗。

方法：1. 通过荧光原位杂交(FISH)、逆转录PCR或多重定量PCR、全转录组测序及靶向基因组测序分析江苏省血液研究所2000年至2021年恶性血液病患者筛选出97例NUP98重排阳性患者，明确其融合基因，回顾性分析其患者的临床特点和实验室特征及预后。

2. 对78例NUP98重排阳性患者进行新一代靶向测序，分析单个基因框移突变和点突变等异常，对3对拟诊NUP98重排患者不同阶段样本进行全转录组测序，全外显子和基因组靶向测序分析其基因突变及融合基因的演化特征；对10例NUP98::HOXA9的患者进行表达谱芯片测序和LncRNA芯片测序，分析NUP98::HOX阳性患者特异性基因的表达和通路异常，结合分子生物学和转录组学技术明确NUP98::HOX的转录特征。

3. 构建融合基因和过表达基因的稳转细胞株和模式小鼠，明确其体内外功能，如增殖、分化和侵袭转移，BET抑制剂的治疗作用。

结果：1. 95 例 NUP98患者鉴定出20种对手基因，其中新发现3个对手基因，HOXA6、HOXD8和HOXD12。

2. NUP98重排患者化疗总缓解率低，复发率高，非移植患者总体生存差，移植可明显改善患者预后延长生存。

3. NUP98重排患者有特征性的突变谱和表达谱，转录因子突变和RAS-RTK突变是其重要的协同事件。NUP98::HOX可以特异性上调EVI1且两者表达量线性相关。

4. NUP98::HOX中GATA2突变特征性地发生在ZF2结构域，影响GATA2转录活性，促进白血病细胞增殖和转移，抑制其分化。

5. EVI1上调在NUP98::HOX致病中起重要作用，过表达EVI1可以促进NHD13和NHA9小鼠的疾病进展，靶向EVI1的BET抑制剂可以下调EVI1并延缓疾病进展，延长小鼠的总体生存。

讨论：1. 根据ELN 2022 & ICC 2022 伴有NPM1突变、KMT2A重排、MECOM重排和NUP98重排的AML需要BM或PB中原始细胞 $\geq 10\%$ 而5th WHO则无论原始细胞计数如何都可以诊断为AML。NUP98重排的确对AML分类、预后评估和治疗选择都极为重要。然而NUP98对手基因多变，转录组测序一方面可以提

高NUP98重排的检出率，明确其对手基因，为治疗选择提供线索；其次还可以帮助我们了解NUP98重排白血病的生物学特性，为揭示NUP98重排的致病机制研究提供理论基础。

2. 此外伴有KMT2A重排、MECOM重排和NUP98重排的AML都可以引起MECOM表达的异常，其中MECOM重排中的MECOM::GATA2为GATA2的超级增强子转置至MECOM启动子区域，导致MECOM表达上调，在其致白血病中起关键作用，而针对MECOM的抑制剂可以延缓AML的进展，我们明确MECOM在NUP98重排中的表达异常机制，将为MECOM表达异常机制提供更高一层的理论基础，为MECOM的靶向治疗提供基础。

3. NUP98的对手基因不同，其表达谱也有所差异。NUP98::HOX可在人的细胞中特异性上调EVI1，EVI1过表达后可抑制K562细胞的红系分化，但在32D细胞中无表型。NHD13转基因小鼠、NHA9的基因敲入小鼠与敲入人源性EVI1的双阳性小鼠的表型更接近于NUP98::HOX患者的表型和转录组特点，敲入的人源EVI1可以显著促进NHD13小鼠的白血病进展，使用针对超级增强子的BET抑制剂JQ1可抑制双阳性小鼠EVI1，延缓疾病进展，延长小鼠的总体生存。

关键字 NUP98重排 MECOM高表达 NUP98::HOXA9 BET抑制剂

XPO1 inhibitor Selinexor induces heme oxygenase-1 mediated p53-dependent ferroptosis in chronic lymphocytic leukemia

Jiazhu Wu*, Bihui Pan, Zhangdi Xu, Jiale Zhang, Yue Li, Jinhua Liang, Li Wang, Jianyong Li, Wei Xu
Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Background: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a chronic disease resulting from B-cells clonal proliferation. In recent years, CLL treatment has entered the era of non-chemotherapy, and exploring new treatment targets and strategies has important value. Exportin-1 (XPO1) is a critical nuclear-cytoplasmic transport protein in cells that is responsible for the unidirectional export of cargo proteins (including tumor suppressors) from the nucleus to the cytoplasm, and is closely related to the occurrence, development, and drug resistance of various tumors. In previous studies, we found high expression of XPO1 is associated with poor prognosis and showed the effect of Selinexor on proliferation inhibition, cell cycle arrest, and apoptosis, and observed effective inhibition of the NF- κ B pathway and up-regulation of the FOXO pathway in CLL (Clin Exp Med. 2023 Feb 4.). In our previous study, we found that the results of CCK8 were not consistent with the flow cytometry results of apoptosis when treating CLL cells with a relatively low concentration of Selinexor. This suggested that there may be other pathways of cell death activated.

Methods: To better understand the relationship between the efficacy of the XPO1 inhibitor Selinexor in chronic lymphocytic leukemia and the involvement of p53 and ferroptosis, we analyzed transcriptome sequencing results and we also used molecular biology techniques, such as immunoblotting, qPCR, immunofluorescence, and CRISPR Cas9 gene editing, to further explore the relevant mechanisms.

Results: We used a variety of cell death inhibitors, including Z-VAD-FMK (an apoptosis inhibitor), Necrosulfonamide (a necrosis inhibitor), 3-MA (an autophagy inhibitor), and the iron chelator DFO (a ferroptosis inhibitor), to treat CLL cell lines. We compared the effects of each inhibitor on the drug activity of Selinexor before and after treatment and found that only the ferroptosis inhibitor DFO could significantly reverse the inhibitory

activity of Selinexor on p53 wild-type JVM3 cells. This suggested that the drug activity of Selinexor can be exerted through the ferroptosis pathway.

After detecting the total ROS and lipid peroxidation levels in cells after Selinexor treatment, we found that the lipid ROS level increased significantly in JVM3 cells. Overproduction of Fe²⁺ was also detected in JVM3 cells after treatment. Then, we used RNA-Seq to perform high-throughput sequencing on JVM3 cells before and after Selinexor treatment and conducted GSEA enrichment analysis on the expression profile data. The results showed that the ferroptosis-related gene pathway was activated in JVM3, suggesting that Selinexor could induce ferroptosis.

We observed the mitochondrial morphology changes in JVM3 cells treated with Selinexor at a concentration of 0.5 μ mol/L for 24 hours using transmission electron microscopy. We found that the mitochondria were reduced in size, the mitochondrial cristae were reduced, the outer membrane was ruptured and shrunk, and the double-layer membrane density was increased. This indicated that Selinexor can induce ferroptosis in p53 wild-type JVM3 cells. Selinexor can also cause p53 nuclear retention. RNAseq analysis revealed that Selinexor activated the p53 pathway in JVM3 cells.

To further investigate whether Selinexor exerts its effects through the TP53 gene, we used CRISPR Cas9 technology to knock out TP53 in the JVM3 cell line. After treating p53 wild-type and knockout cells with Selinexor, we found that the total ROS and lipid ROS levels increased significantly in p53 wild-type JVM3 cell lines, while there was no significant change in the total ROS and lipid ROS levels in p53 knockout cells. These results suggested that Selinexor-induced ferroptosis depends on the normal function of p53. GSEA enrichment analysis showed the ferroptosis-related pathway was also significantly enriched in p53 wild-type JVM3 cells. We then combined the differentially expressed genes (DEGs) from the two groups with the ferroptosis database and identified 34 potential ferroptosis target genes.

After analyzing the expression and relationship with ferroptosis of the potential target genes, we speculated Heme Oxygenase 1 (HMOX1) as the bridge to connect p53 and ferroptosis. HMOX1 degrades heme and releases free iron to generate oxidized lipids in the mitochondria membrane to induce ferroptosis (Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(7):2672–80). The expression of HMOX-1 is regulated by p53 (Nucleic Acids Res. 2007;35(20):6924–34). XPO1 inhibitor treatment increased HMOX1 expression in a dose-dependent manner in JVM3 cells. It was found that the levels of p53 and HMOX1 increased significantly in wild-type cells. Silencing HMOX1 decreased lipid ROS levels in CLL cells after Selinexor treatment.

Conclusion: Our data thus indicated that targeting XPO1 by Selinexor increased HMOX1 expression in a p53-dependent pathway and upregulated the lipid ROS to trigger ferroptosis in CLL.

Key Words XPO1, HMOX1, ferroptosis, chronic lymphocytic leukemia

急性早幼粒细胞白血病 新型融合基因 ANKRD34C-RARA的鉴定

陈悦^{★1}、彭苗新²、杨永公²、欧阳建²、许佩佩²

1. 江苏大学鼓楼临床医学院 血液科; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 血液科

目的: 1位30岁男性患者因“皮肤瘀斑1月余, 牙龈出血7天”入我院就诊。行血常规、凝血功

能、骨髓穿刺、骨髓涂片及流式细胞术免疫表型等检查，临床诊断急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia, APL），予全反式维甲酸联合三氧化二砷的治疗。使用PML-RARA双色双融合探针进行FISH分析，检测到PML-RARA的融合，阳性信号的百分率高达92%。染色体核型分析发现不仅仅有15和17号染色体易位，具体确定核型为46, XY, t(1;3)(q12;p24), t(4;8)(p16;p12), t(15;17;22)(q24;q21;q13)[1]/46,XY[19]，并非目前所认知的融合基因。考虑到有RARA基因重排异常的可能，对该病人外周血进行转录组（mRNA）测序，发现一种新的融合基因---ANKRD34C-RARA，因此，对ANKRD34C-RARA融合基因进一步分析，探究该新型融合基因与APL发病关系。

方法：为了探究该新型融合基因与APL发病关系，进行了一系列功能实验。通过免疫荧光实验，探索ANKRD34C-RARA融合蛋白在APL细胞内的分布；进行免疫共沉淀实验，检测ANKRD34C-RARA是否可以与自身结合形成同源二聚体，并与RXRA结合形成异源二聚体。免疫印迹、WB等方法探索ANKRD34C-RARA促APL细胞增殖的机制。

结果：1.进行免疫荧光实验，结果显示ANKRD34C-RARA融合蛋白在细胞核内分布；此外，我们还发现在全反式维甲酸作用下，ANKRD34C-RARA融合蛋白表达下调。2.进行免疫共沉淀实验，结果发现HA 标记的ANKRD34C-RARA可以被FLAG标记的ANKRD34C-RARA免疫共沉淀，同时，RXRA可以被FLAG标记的ANKRD34C-RARA免疫共沉淀。这些结果表明ANKRD34C-RARA可以与自身结合形成同源二聚体，并与RXRA结合形成异源二聚体。3.我们在单核细胞中表达了空载体及HA联合FLAG标记的ANKRD34C-RARA，并研究了一些下游靶点，如CDK9、BCL-2、AKT、ERK等在细胞信号转导中的作用。免疫印记证实，BCL-2、CDK9、p-ERK的表达被ANKRD34C-RARA下调，p-AKT表达被ANKRD34C-RARA上调，而p-STAT3没有明显的变化。结果表明ANKRD34C-RARA融合基因可以激活PI3K-AKT信号通路中的关键分子AKT，推测可能通过PI3K-AKT相关通路以及激活抗细胞凋亡能力来促进白血病的细胞的增殖能力。此外，在经过了ATRA作用后，免疫印记显示BCL-2、p-ERK上调，CDK9、p-AKT下调，p-STAT3没有变化。上述结果表明ATRA可能抑制ANKRD34C-RARA诱发的单核细胞中的信号转导。

讨论：综上所述，我们确定了ANKRD34C-RARA是另一种新的RARA融合基因，其与APL的发生发展密切相关。且本研究证明可通过多种检测技术手段验证ANKRD34C-RARA融合基因，并通过研究其发病机制为寻求有效的治疗方法提供思路，从而为APL进一步分型和精准治疗提供实验支持及理论依据。

关键字 急性早幼粒细胞白血病，融合基因，ANKRD34C-RARA，机制

未缓解状态下的急性淋巴细胞白血病患者 接受CAR-T细胞治疗与 CAR-T细胞 治疗序贯异基因造血干细胞移植的疗效比较

陈佳^{★1}、茹煜华¹、唐晓文¹、韩悦¹、仇惠英¹、薛胜利¹、苗瞄¹、陈苏宁¹、金正明¹、
傅琤琤¹、李彩霞¹、王荧¹、康立清²、俞磊²、张彦明³、张曦⁴、徐杨¹、吴德沛¹

1. 苏州大学附属第一医院；2. 上海优卡迪生物医药科技公司

3. 淮安市第二人民医院（淮安仁慈医院）；4. 陆军军医大学第二附属医院

目的：成人难治/复发(r/r)急性淋巴细胞白血病(ALL)预后极差。近年来，靶向CD19的嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗是一种新兴疗法，取得了令人鼓舞的结果。对于r/r B-ALL患者，CAR-T治疗可将完全缓解（CR）率大大提高，但其复发率高。尽管allo-HCT对r/r ALL的疗效欠佳，但CAR-T疗法可以作为

allo-HCT前的桥梁,这可能会改善预后。已有部分研究报道了CAR-T治疗的疗效,但缺乏长期随访的研究。此外,少有研究单独针对未缓解状态的ALL人群进行分析。因此,我们进行了一项长期随访研究以比较这部分患者接受CAR-T治疗与CAR-T治疗序贯移植的疗效。

方法:这是一项回顾性多中心长期随访研究,纳入了来自3个移植中心(重庆新桥医院、淮安二院、苏大附一院)的98例未缓解状态下接受CAR-T治疗的B-ALL成人患者,其中36人随后序贯接受了allo-HCT。主要纳入标准为:(1)诊断ALL;(2)白血病细胞CD19阳性(>20%);(3)初始诱导化疗后未能达到CR或复发后未能达到后续缓解;(3)预计生存期在3个月以上。主要排除标准为:(1)接受过免疫抑制治疗;(2)严重中枢神经系统疾病(中枢神经系统白血病除外);(3)严重器官功能障碍;(4)重症感染;(5)孕妇、哺乳期妇女和HIV感染者。

结果:2016年12月至2018年4月共纳入98例受试者,其中男性48例。中位年龄为30岁(IQR, 21-45岁)。在CAR-T细胞输注之前,30例患者从未达到组织学CR,68例患者在第一次(n=38)或第二次(n=21)或更晚(n=9)CR后复发。CAR-T治疗后,36例患者序贯接受了allo-HCT,其中24例来自单倍体相合供体,10例来自同胞全相合供体,2例来自无关全相合供体。CAR-T治疗后,98例患者中有79例达到组织学CR(81%,95%CI[73,89%])。60例患者达到MRD阴性的组织学CR(61%[51,71%])。所有存活患者的中位随访时间为40个月(1至64个月),1年OS和LFS分别为52%(42.62%)和46%(36.56%),而3年总生存率(OS)和无白血病生存率(LFS)分别为38%(28.49%)和27%(18.37%)。在CAR-T治疗后达到组织学CR的76例患者中,31例复发,3年累计复发率(CIR)为45%(44,45%)。进一步地,将接受序贯移植的患者与未序贯移植的患者进行比较,接受序贯移植组的3年CIR显著低于未序贯移植组(28%[27,29%] vs 56%[55,57%]; P=0.014);同时,3年OS(69%[60,78%] vs 28%[20,36%]; P=0.009)和LFS(56%[47,66%] vs 20%[14,26%]; P=0.003)也显著更优。

讨论:我们报道了CAR-T细胞治疗未缓解状态下B-ALL患者的长期疗效,证实了其有效性和安全性。CAR-T细胞治疗后序贯移植的复发率较未序贯移植组降低,生存更佳。未来尚需进一步的前瞻性多中心随机队列研究来进一步证实。

关键字 急性淋巴细胞白血病; CAR-T; 造血干细胞移植

成人急性髓系白血病患者免疫表型特点及预后分析

代迎春★、顾岩、葛峥

东南大学附属中大医院

目的:探讨成人急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者免疫表型特点以及与预后的相关性。

方法:收集184例2014年1月1日至2022年2月1日于东南大学附属中大医院血液科初诊初治的AML(非APL)患者。收集患者年龄、性别、初诊时白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、乳酸脱氢酶水平、原始细胞百分比、首次治疗完全缓解(complete remission, CR)、难治/复发时间、生存时间等临床资料。定义胞内抗体表达 $\geq 10\%$ 、膜抗体表达 $\geq 20\%$ 为阳性。分析AML患者免疫表型分布特点及其与预后的相关性。

结果:依据FAB分型,184例AML患者中,M0患者5例,M1患者13例,M2患者102例,M4患者15例,M5患者45例,M7患者1例,不能分类患者3例。依据2021年中国《急性白血病系列判断的流式细胞免疫分型专家共识》对患者进行免疫分型检测。其中,髓系抗原阳性率分别为CD117(153/184, 83.

2%)、CD33 (149/184, 81.0%)、CD13 (148/184, 80.4%)、MPO (84/184, 45.7%); 造血干/祖细胞标记抗原 CD38 (144/184, 78.3%)、HLA-DR (135/184, 73.4%)、CD34 (125/184, 67.9%); 184例AML中有109例伴淋系抗原表达 (Ly+AML), 阳性率为59.2%, 各抗原表达率依次为CD56 (49/184, 26.6%)、CD7 (48/184, 26.1%)、CD4 (27/184, 14.7%)。一般临床特征中, 年龄分为高龄组 (≥ 60 岁) 和低龄组 (< 60 岁), 两组OS有统计学差异 ($\chi^2=25.46, P=0.00$), 中位生存期分别为7月 (95%CI 3.86–10.14) 及31月 (95%CI NR–NR); 初诊时白细胞 $< 100 \times 10^9/L$ 组与 $\geq 100 \times 10^9/L$ 组OS有统计学差异 ($\chi^2=11.37, P=0.001$), 中位生存时间分别为16月 (95%CI 12.5–19.5) 及7月 (95%CI 2.2–11.9); 原始细胞计数分为 $< 20\%$ 、 $20\%–49\%$ 、 $50\%–70\%$ 、 $> 70\%$ 四组, 中位生存时间分别为21月 (95%CI 6.4–35.6)、10月 (95%CI 4.9–15.0)、27月 (95%CI 8.2–45.8) 及15月 (95%CI 11.7–18.3), 四组OS有统计学差异 ($\chi^2=9.14, P=0.028$)。CD33+组OS明显优于CD33–组 ($\chi^2=6.03, P=0.014$), 中位生存期分别为16月 (95%CI 12.5–19.5) 和6月 (95%CI 1.10–10.90); 而CD10+组OS较CD10–组差 ($\chi^2=5.45, P=0.02$), 中位生存时间分别为5月 (95%CI 2.66–7.34) 和15月 (95%CI 12.24–17.76)。CD15+AML首次化疗CR率为90.4%, 明显高于阴性组, 后者CR率为71.9% ($P=0.06$)。按照AML危险度分层将患者分为低、中、高危组, 结果发现Ly+AML患者预后中等组CR率明显高于Ly–AML (93.5% vs 61.1%, $P=0.013$); 伴T淋系抗原 (93% vs 65%, $P=0.013$) 及CD56 (100% vs 74%, $P=0.036$) 阳性表达的AML患者在预后中等组的CR率均明显高于阴性表达, 其他Ly+AML的免疫表型与阴性组CR率未见明显统计学差异。将单因素分析对预后有意义的变量纳入多因素COX回归分析, 结果显示年龄 ($HR=2.39, 95\%CI 1.53–3.75, P<0.001$)、初诊时白细胞 ($HR=2.40, 95\%CI 1.17–4.95, P=0.017$)、CD10 ($HR=3.09, 95\%CI 1.17–8.17, P=0.023$) 为影响OS的独立预后因素。

讨论: 通过分析184例AML患者免疫表型特点, AML患者主要表达髓系抗原CD117、CD33、CD13、MPO, 其对判断白血病细胞是否髓系来源具有较高的诊断价值。本研究Ly+AML患者以CD56表达最常见。本研究显示CD33阳性为预后良好因素, 而CD10阳性与AML患者预后不良有关。本研究数据显示, AML患者CD15+可显著提高CR率, 对于患者预后判断具有重要意义。因此, 在未来的临床治疗中, 免疫分型分析不仅可以用于疾病诊断, 还将更多的用于AML患者预后分析及个体化精准治疗中。

关键字 急性髓系白血病; 免疫表型; 预后

淋巴瘤免疫靶向化疗后合并耶氏肺孢子菌肺炎19例 临床特征分析

杨海飞^{★1,2}、陆天宇^{1,2}、黄海雯^{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: 分析淋巴瘤患者在接受免疫靶向化疗后并发耶氏肺孢子菌肺炎 (Pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP) 的临床特征及预后。

方法: 对2018年8月1日至2022年11月1日在苏州大学附属第一医院及苏州弘慈血液病医院血液科接受治疗的淋巴瘤合并肺部感染的患者, 通过外周血及支气管镜肺泡灌洗液mNGS检查, 临床诊断为耶氏肺孢子菌肺炎的19例血液病患者进行回顾性分析, 耶氏肺孢子菌肺炎诊断根据临床症状、影像学表现, 并结合外周血和/或肺泡灌洗液 (BALF) mNGS, 以及 (1, 3)- β -D葡聚糖试验 (BDG) 综合诊断。

结果: ①全部19例患者中, 9例 (47.4%) 为弥漫大B细胞淋巴瘤, 其中2例 (10.5%) 接受过CarT细

胞治疗治疗, 滤泡淋巴瘤、边缘区淋巴瘤及慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤各2例; NK/T细胞淋巴瘤1例, 灰区淋巴瘤1例。主要症状为发热(94.7%), 胸闷气急(78.9%); 8例患者并发呼吸衰竭, 接受呼吸机辅助通气治疗。影像学表现为磨玻璃影16例(84.2%), 3例表现为斑片结节影(15.8%)。

②通过BALF-mNGS诊断16例, 其余3例通过外周血-mNGS诊断。BALF-BDG阳性率($>100\text{pg/ml}$)占84.2%, 血清BDG阳性为73.7%, 17例(89.5%)患者外周血CD3+CD4+CD8-T淋巴细胞绝对数值小于200/ μl , 其中6例(47.4%) CD3+CD4+CD8-T淋巴细胞绝对数值小于50/ μl 。

③15例(78.9%)合并其他下呼吸道病原体感染(病毒10株, 细菌6株, 曲霉3株, 念珠菌1株); 其中, 混合病毒感染者有10例, 其CD3+CD4+CD8-T淋巴细胞绝对值明显低于不伴有病毒感染的患者($66.5(16.5-154)$ VS $235.6(18.9-780)$ / μl , $P=0.01$), 且死亡率也明显高于不伴病毒感染者(35.0% VS 10.0%, $p=0.02$)。

④所有患者随访终点为3月, 总体治疗有效率78.9%, 6例(31.6%)患者死于呼吸衰竭, 其中位死亡时间为15(4-32) d。

结论: 淋巴瘤患者接受免疫靶向化疗、造血干细胞移植和CarT细胞治疗是血液病患者发生PJP最常见的诱因; 外周血及BALF mNGS有助于断PJP肺炎; 血液病患者合并PJP的肺部混合感染发生率高, 细胞免疫功能低下者更容易合并病毒感染, 且预后更差。

关键字 淋巴瘤, 肺孢子菌肺炎

Metagenomic Sequencing of Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Accurate Diagnosis of COVID-19 in haematological malignancy Patients with negative nucleic acid tests and its value in treatment

Xinyi Du*, Xiaoping Pei

Department of Hematology, Northern Jiangsu People's Hospital

Objective: To explore the accuracy of metagenomic sequencing of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the detection of COVID-19 infection among patients with hematological malignancies and its instructional value for clinical management. **Methods**

A retrospective analysis was carried out in 15 haematological malignancy patients with the imaging findings of pneumonia in the department of Hematology, Northern Jiangsu People's Hospital between December 2022 and February 2023. All patients' bronchoalveolar lavage fluid was assessed by metagenomic sequencing. Meanwhile, they had repeated COVID-19 nucleic acid testing (NAT), computerized tomography of chest and related laboratory examinations. Patients diagnosed with COVID-19 infection by metagenomic sequencing of BALF especially those negative by NAT were further analysed.

Results: In the analysis, there were 15 haematological malignancy patients with the imaging findings of pneumonia underwent bronchoalveolar lavage and subsequent metagenomic sequencing of BALF, including 2 AML, 1 MDS, 2 MM and 10 lymphoma. 10 of them were male and the rest 5 were females, with a median age of

62.5(36–79) years. Pathogen infections were found in all samples of BALF, 11 bacterial, 11 viral and 3 fungal infections respectively. The diagnosis of COVID–19 infection was validated by metagenomic sequencing of BALF in 6 patients while only 2 positive cases was detected out by NAT over the same period. The mixed infection rate of other viruses(83.33%,5/6) and fungi(50%,3/6) was one of the important features of COVID–19 infection, much higher than those COVID–19 uninfected ones(other viruses 55.56%(5/9) and fungi 11.11%(1/9)). 11 patients were treated with broad–spectrum antibiotics, antiviral and antifungal therapy empirically at the initial stage of their admission to hospital, and targeted anti–infective treatment were adjusted according to the result of BALF metagenomic sequencing. Besides, the average time to next cycle of chemotherapy($58.00 \pm 17.12(31–106)$ days VS $20.86 \pm 9.49(4–74)$ days, $P=0.067$) and hospitalization($38.33 \pm 9.51(20–71)$ days VS $28.78 \pm 5.35(16–59)$ days, $P=0.362$) were both longer in COVID–19–infected patients. All patients were discharged with a better health condition.

Discussion: Accurate diagnosis of COVID–19 by BALF metagenomic sequencing had great practical value because it can provide better instruction to the administration of anti–infection and the following anti–tumor therapy in patients with hematologic tumors, which may lead to better control of both infection and original disease. Its main constraints involved ①patients, especially those with advanced age and severe hemocytopenia that caused by hematological malignancies, prior treatment or virus infection, were unable to tolerate the process of bronchoalveolar lavage. ②Extra cost of metagenomic sequencing was too expensive.

Key Words haematological malignancy, pneumonia, Bronchoalveolar Lavage, Metagenomic Sequencing, COVID–19

青少年A型血友病患者 向成人过渡期自我管理干预方案的构建

李寻飞^{★1}、余菊²

1. 扬州大学; 2. 江苏省苏北人民医院

目的: 借鉴国内外关于青少年向成人过渡期自我管理的实践经验, 结合青少年A型血友病疾病特点, 构建一套适用于青少年A型血友病患者向成人过渡期自我管理方案。

方法: 系统检索国内外青少年向成人过渡期管理相关文献, 结合质性研究结果, 基于健康行为互动模式构建青少年A型血友病患者向成人过渡期自我管理的初稿, 在此基础上开展德尔菲专家函询修订自我管理方案。

结果: 共有15位专家进行2轮德尔菲法专家函询, 10位专家提出了建设性意见, 有效函询问卷的回收率分别为100%和93.75%, 两轮专家权威系数为0.929、0.924, 两轮函询结束后的一级、二级指标的和谐系数分别为0.264、0.188, 最终形成包含5项一级指标、36项二级指标的自我管理方案。

结论: 构建的方案具备科学性和规范性, 可为青少年A型血友病患者向成人过渡期的自我管理实践提供参考。

关键字 A型血友病; 青少年; 过渡期; 自我管理;

基于PTG理论模型的团队心理护理对恶性血液病患者 灵性健康影响的研究

孙婷婷*

江苏省苏北人民医院

目的：探究基于PTG理论模型的团队心理护理对恶性血液病患者灵性健康的影响。

方法：选取本院2019年11月—2022年11月期间接受治疗的200例恶性血液病患者作为研究对象，应用目的性抽样法对其分为对照组（100例）和观察组（100例），对照组采用常规护理干预，观察组则实行常规护理干预+PTG理论模型的团队心理护理干预，对比两组患者创伤后成长水平、心理韧性水平及灵性健康状况。

结果：经护理干预后，观察组创伤后成长评定量表（PTGI）总分高于对照组（ $P < 0.05$ ）；观察组心理韧性量表（CD—RISC）总分高于对照组（ $P < 0.05$ ）；观察组慢性病治疗功能评估量表—灵性子量表（FACIT—Sp）总分高于对照组（ $P < 0.05$ ）。

结论：恶性血液病患者采用PTG理论模型的团队心理护理能够提高创伤后成长及心理韧性水平，进而有助于改善灵性健康状况，临床上具有较好的应用价值。

关键字 PTG 团队心理护理 灵性健康

去甲基化治疗对不同危险分层骨髓增生异常综合征的 疗效及预后分析

王珮璇*、葛峥、金楠

东南大学附属中大医院

目的：评价去甲基化治疗与最佳支持治疗相比在不同危险分层骨髓增生异常综合征(MDS)患者的近期疗效、预后情况及安全性。

方法：回顾性分析东南大学附属中大医院血液内科在2013年6月至2022年10月收治的179例初始治疗接受去甲基化治疗或最佳支持治疗骨髓增生异常综合征MDS患者的临床资料。

结果：1. 共入组179例患者，根据IPSS及IPSS-R评分分为较低危组79例（最佳支持治疗44例，占55.7%；去甲基化治疗35例，占44.3%）和较高危组100例（最佳支持治疗29例，占29.0%；去甲基化治疗71例，占71.0%）。

1.1 在较低危组中，去甲基化治疗2周期后ORR71.43%，CR20.00%，CRL 51.43%，SD及PD 28.57%；4周期后ORR 88.00%，CR 36.00%，CRL 52.00%，CRh 4.00%，SD+PD 8.00%；与最佳支持治疗相比，生存时间存在统计学差异($P=0.036$)。

1.2 在较低危组中，使用低剂量与标准剂量去甲基化药物的患者相比，治疗2周期后和4周期后ORR，CR，CRL，SD+PD均无统计学差异。疗程中不良事件发生率，III-IV级骨髓抑制发生率分别为

77.78%和88.24%，无统计学差异（ $P>0.05$ ）；中性粒细胞减少III-IV级发生率27.78%和70.59%，存在统计学差异（ $P=0.018$ ）；严重感染率分别为16.67%和58.82%，存在统计学差异（ $P=0.015$ ）。

1.3 在较高危组中，去甲基化治疗2周期后ORR 60.56%，CR 15.49%，CRL 38.03%，CRh 1.41%，血液学缓解(HI) 5.63%，SD+PD 39.44%；4周期后ORR 73.17%，CR 31.71%，CRL 26.83%，HI 14.63%，SD+PD 26.83%；与最佳支持治疗相比，生存时间存在统计学差异（ $P=0.024$ ）。

2. 根据IPSS-M评分分为较低危组69例（最佳支持治疗38例，占55.1%；去甲基化治疗31例，占44.9%）和较高危组110例（最佳支持治疗35例，占31.8%；去甲基化治疗75例，占68.2%）。在此评分系统下，较高危组中，两者生存时间存在显著差异（ $P=0.022$ ），中位生存时间分别为42月和29月。

3. 179例患者中发生TP53基因突变25例，使用去甲基化治疗患者19例，其中地西他滨7例，阿扎胞苷12例。2周期后ORR分别为42.86%和66.67%，CR分别为0.00%和50.00%，CRL分别为28.57%和16.67%，SD+PD分别为57.14%和33.33%，CR率存在统计学差异（ $P=0.034$ ），生存时间无统计学差异。

结论：在IPSS和IPSS-R评分系统下，较低危组患者中，低剂量去甲基化药物与标准剂量疗效相当，严重骨髓抑制及感染发生率较低，患者耐受性更好。最新的IPSS-M评分下，较低危组去甲基化治疗与最佳支持治疗不延长患者生存时间；较高危组去甲基化治疗可改善患者预后，延长生存时间。对发生TP53基因突变患者，阿扎胞苷完全缓解率优于地西他滨。

关键字 骨髓增生异常综合征；去甲基化治疗；危险分层；TP53基因

Efficacy and Safety of avatrombopag in the Treatment of Transfusion-Dependent Non-Severe Aplastic Anemia

Ting Zhang^{★1}, Jinning Shi¹, Guangsheng He²

1. Nanjing Jiangning Hospital

2. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province People's Hospital in

Objective: To evaluate the efficacy and safety of avatrombopag (APAG) treatment combined with immunosuppressive therapy (IST) in patients with transfusion-dependent non-Severe aplastic anaemia (TD-NSAA).

Methods: From March 2021 to March 2023, 12 patients with TD-NSAA treated with IST combined with avatrombopag (APAG) in Jiangsu Provincial Hospital were enrolled, Complete the blood counts, biochemical indexes and adverse events during avatrombopag treatment were recorded.

Results: Among the 12 patients with TD-NSAA, the median age was 58 (8-78) years, 5 were male and 7 were female. Of the 12 patients, 2 patients did not respond to IST combined with TPO-RA (eltrombopag/haitrombopag), 3 patients had Abnormal hepatic function., the median duration of treatment with avatrombopag was 5.5 (2-20) months, and ten patients (83.3%) obtained trilineage HR [one cases of complete treatment response (CTR), four case of good treatment response (GPR), and four cases of partial treatment response (PR), one case of partial no treatment response (NR)], one patient was not included in the outcome assessment due to the short duration of treatment, and one patient was treated for 2 months before the time of onset of action. Five of the patients were off transfusion, The median response time was 62 days (range 27-174 days). white blood cell count ($P=0.003$), and platelet count ($P=0.005$) increased significantly after treatment with avatrombopag. No APAG-related grade

2 or higher adverse events occurred during APAG treatment, No thrombotic events and hepatic or renal insufficiency happened during use of avatrombopag.

Conclusion: APAG is a better treatment option for patients with transfusion-dependent non-Severe aplastic anaemia (TD- NSAA).

Key Words TD- NSAA APAG treatment

遗传性球形红细胞增多症的分析遗传学 及基因型-表型关联性分析

王文娟*、解琚丹、姚红、丁子轩、江艾蕊、马亮、沈宏杰、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的: 研究中国东部地区HS患者中ANK1、SPTB、SPTA1、SLC4A1及EPB42基因突变的情况, 并进行基因型-表型的关联性分析, 从而为临床诊断及治疗提供参考。

方法: 收集94例诊断为遗传性球形红细胞增多症的患者标本, 运用靶向二代测序对ANK1、SPTB、SPTA1、SLC4A1及EPB42进行基因突变分析, 分析检测范围内的点突变和片段的插入、缺失型变异, 并对基因变异与患者的临床表型进行统计学分析, 调查基因型与表型的相关性。

结果: 94例患者进行靶向二代测序, 在79例患者中检测到83个基因变异位点。其中, 67个变异为首次报道的新发现的变异。在所有变异中, SPTB变异占比最高, 为32/79 (41%); 其次是ANK1变异, 为22/29 (28%); SLC4A1变异占比为15/79 (19%), SPTA1及EPB42变异分别占比7/79 (9%) 及3/79 (4%)。大部分的变异位点是散发的, 变异位点分散位于这5个膜骨架蛋白基因的不同结构域, 但是EPB42的一个点突变p. Gln377His 检出了3次, 可能是EPB42的一个热点变异。SPTB及ANK1基因变异以无义变异及框移突变为主, 而SPTA1、EPB42及SLC4A1的变异类型以错义变异为主。通过家系调查, SPTB、ANK1、及SLC4A1变异表现出常染色体显性遗传, SPTA1及EPB42变异为常染色体隐性遗传模式, 只有一例SPTA1变异(p. Arg1757Cys)表现出常染色体显性遗传模式。根据发生变异的基因不同, 将携带阳性位点的患者分为5组, 用Kruskal-Wallis检验或Fisher确切概率法进行统计学分析, 发现各组之间的MCH、MCHC、TBIL和IBIL之间的差异有统计学意义 (p值分别为0.002、0.02、0.017、0.045), 通过进一步的两两对比分析, 发现SLC4A1变异组的MCH值显著高于EPB42变异组及SPTA1变异组。各组患者在贫血的严重程度上的差异无统计学意义。另外, 我们统计了ANK1基因和SPTB基因的不同结构域变异的贫血程度, 发现差异无统计学意义。

讨论: 遗传性球形红细胞增多症的变异多为散发的变异, 变异所处的结构域及变异类型和发生变异的基因与表型之间未发现有明显差异。运用二代靶向测序技术可用于辅助遗传性球形红细胞增多症的诊断和鉴别诊断。对于家系的分析, 可以了解患者的遗传情况, 并对产前诊断方面提供一定的指导。

关键字 贫血 遗传性球形红细胞增多症 二代测序

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*, Dan Zhou, Lixiao Song, yuan Deng, Yue Chen, Banghe Ding,
Zhengmei He, Chunling Wang, Liang Yu

Department of Hematology, The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objectives: Optimal post-remission treatment for individual favorable and intermediate risk acute myeloid leukemia (AML) patients has not yet been established. Human leukocyte antigen (HLA)-mismatched stem cell microtransplantation (MST), may improve outcomes and avoid graft-versus-host disease in patients with first complete remission of AML.

Methods: We retrospectively analyzed the efficacy, safety, and survival of 63 patients with favorable- or intermediate-risk AML who received MST, autologous stem cell transplantation (ASCT), or cytarabine single agent (CSA) as post-remission treatment from January 2014 to August 2021.

Results: The neutrophil recovery time was shorter in the MST group than in the CSA group. The 2-year cumulative incidences of relapse in the MST, ASCT, and CSA groups were 27.27 %, 29.41 %, and 41.67 %, respectively. During follow-up, 21 patients (33.30%) died of relapse, including six (9.52%), five (7.94%), and 10 (15.84%) in the MST, ASCT, and CSA groups, respectively. The estimated 2-year overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) were 62.20% vs. 50.00% ($P=0.101$) and 57.10% vs. 50.00% ($P=0.136$), in the >60 years MST and CSA groups ($P=0.101$). The estimated 2-year OS was 100%, 66.20%, and 69.10% in the MST, ASCT, and CSA groups (MST vs CSA, $P=0.044$), meanwhile, the estimated 2-year RFS was 100%, 65.40%, and 59.80% in patients ≤ 60 years.

Conclusion: MST, ASCT, and CSA are acceptable post-remission treatments for patients with favorable- and intermediate-risk AML and may not only improve the prognosis of the elderly but also prolong the OS and RFS of favorable- or intermediate-risk patients ≤ 60 years.

Key Words Acute myeloid leukemia; first complete remission; post-remission treatment; HLA-mismatched stem cell micro-transplantation; autologous stem cell transplantation

862例造血干细胞移植后患者新型冠状病毒感染特征及相关危险因素分析

张芷钰*、乔曼、鲍协炳、窦雪晴、卢静、张静人、吴小津、傅琤琤、薛胜利、韩悦、王荧、何雪峰、唐晓文、苗瞄、金正明、李彩霞、仇惠英、黄海雯、孙爱宁、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的：迄今仍未有对造血干细胞移植（HSCT）后血液病患者感染新型冠状病毒的大规模流行病学调查研究。因此，本研究旨在了解新冠流行期间，HSCT后患者的感染特点，分析相关危险因素，同时观察新冠流行对移植患者生存结局的可能影响。

方法：连续纳入本中心自2021年10月至2022年12月间所有行HSCT的且于2022年12月前仍存活的患者共862例，回顾性分析其2022年12月至2023年3月间新冠感染特征，分析患者感染新冠及发展为危重症新冠的危险因素，并探讨感染对患者预后的影响。

结果：在奥米克戎流行期间，本中心HSCT后患者新冠感染率54.2% (467/862)，远低于社会面整体感染率（97%）。其中，重症率10.1%(47/467)，危重症率4.3%(20/467)，整体死亡率为3.1% (27/862)，新冠为主要诱因导致的死亡占1.6%(14/862)。自体移植（auto-HSCT）和异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）患者感染率无明显差异（52.9% vs 53.6%），但后者的重症(13.2% vs 2.3%)、危重症(5.4% vs 1.6%)和死亡率(3.4% vs 0.8%)更高。移植至新冠流行间隔更长（>200天）的auto-HSCT患者更易感染新冠（ $p=0.004$ ）。相反，该间隔更长（>300天）的allo-HSCT患者更不易感染（ $p=0.04$ ）。在allo-HSCT患者中，口服免疫抑制剂治疗及II-IV级aGVHD与更长的新冠相关症状持续时间及更长的核酸转阴时间显著相关，II-IV级aGVHD和感染后白细胞数下降与发展成危重型肺炎显著相关。2022年12月至2023年3月，确诊新冠的HSCT后患者的死亡率为4.1%，未确诊患者的死亡率为2.0%，通过Simon-Makuch方法比较发现二者总生存（OS）有显著差异，确诊新冠的HSCT后患者OS更短，死亡风险显著升高。

结论：HSCT后患者新冠感染情况不同组别中存在差异，受包括移植至感染间隔时长、aGVHD等多种因素影响。尽管在严格的防护措施下，HSCT后患者的新冠感染较低，但一旦感染会增加其死亡风险，因此积极防护和及时治疗十分重要。

关键字 造血干细胞移植、新型冠状病毒

异基因造血干细胞移植中供体 SARS-CoV-2 的感染状态对造血干细胞移植的影响：一项单中心观察性队列研究

乔曼*、卢静、陈佳、王荧、仇惠英、薛胜利、唐晓文、韩悦、吴小津、马骁、孙爱宁、吴德沛、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的：研究在allo-HSCT中供体感染SARS-CoV-2对干细胞的动员、采集以及动员干细胞并采集的

医疗行为是否对供体COVID-19的恢复、结局产生影响；同时探讨SARS-CoV-2是否会通过干细胞采集物输注导致受者感染，以及供体COVID-19状态对受体早期的造血免疫重建及其他移植相关并发症产生影响。

方法：回顾性连续纳入本中心自2022年12月06日至2023年1月19日之间（COVID-19我国社会面大流行高峰阶段）行allo-HSCT且供体能明确COVID-19感染状态的全部血液病患者68例，排除所有在移植前已感染SARS-CoV-2的受者21例。收集所有供者COVID-19相关症状、诊断以及移植物采集情况。根据供体COVID-19的状态分为三组队列：A队列（供体未感染SARS-CoV-2队列），指供体在采集造血干细胞前从未感染SARS-CoV-2，具体为供体无任何COVID-19相关临床症状且采集干细胞前连续监测SARS-CoV-2核酸均提示阴性。B队列（供体正在感染SARS-CoV-2队列），指供体在采集造血干细胞时正罹患COVID-19（依据WHO定义），且核酸或抗原尚未转阴。C队列（供体曾经感染队列）指供体曾经罹患COVID-19，在行采集造血干细胞时临床症状完全已完全消失，且连续2次及以上核酸或抗原检测为阴性。随访不同队列受体COVID-19的感染情况及移植数据，统计分析在移植后+30天内造血、免疫重建情况以及aGVHD的发生情况。

结果：共纳入满足入排标准的患者47例，其中A队列26例，B队列9例，C队列12例。3组队列供体采集物在NC细胞计数($P = .68$)和CD34+细胞计数($P = .61$)之间的差异没有统计学意义；但C队列供者提供的移植物中淋巴细胞和T细胞亚群的细胞比例明显下降，尤其是CD8+ T细胞($P = .02$)。3组队列受体在移植后白细胞($P = .93$)和血小板($P = .14$)的植入时间以及+14天外周血STR($P = .38$)之间的差异不显著。在移植后早期，供体新冠病毒的感染状态对受者外周血的主要T细胞亚群比例有明显的影响，比如CD4+ T细胞(A队列vs B队列 $P = .02$ ，A队列 vs C队列 $P = .005$)、CD8+ T细胞(A队列vs C队列， $P < .01$)，但是受者移植后的早期感染发生率（移植后14天内COVID-19感染率， $P = .14$ ；30天内COVID-19感染率， $P = .44$ ；以及其他病原体感染发生率， $P = .91$ ）以及aGVHD的发生率并没有受到明显的影响。有3例患者在移植后14天内诊断COVID-19(其中B队列2例，A队列1例)，均为轻症表现。单因素分析显示受体是否罹患COVID-19与供体感染状态无关。

结论：供体SARS-CoV-2的感染状态对受者移植后早期造血、免疫重建影响小，紧急状态下采用轻症感染供体可行，但长期影响有待进一步观察评估。

关键字 异基因造血干细胞移植；供体；COVID-19；造血重建；免疫重建

血复生浸膏结合辨证类方对慢性再障患者 粪便微生物组学及代谢组学的影响

李峻*、谢菁菁、李建敏、朱学军、陈健一、王恒
江苏省中医院

目的：从调节肠道微生态失调、粪便代谢组学变化分析血复生浸膏结合辨证类方治疗慢性再生障碍性贫血（CAA）的作用机制，为再障个体化治疗、精准治疗研究提供新的思路。

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60例（辨证分为肾阴虚型25例，肾阳虚型16例，肾阴阳两虚型19例），分为治疗组与对照组，每组各30例，对照组予常规基础治疗，治疗组在对照组治疗措施基础上加用血复生浸膏结合辨证类方，各组疗程均为6个月，观察临床疗效。应用16s rRNA测序技术及GC-MS非靶向代谢组学方法分析血复生浸膏结合辨证

类方治疗前后患者粪便微生物组学及代谢组学变化,本试验通过本院伦理委员会批准,受试者知情同意后进行。

结果:治疗组患者基本治愈3例,缓解7例,明显进步14例,无效6例,总有效率80%;对照组患者,基本治愈2例,缓解5例,明显进步9例,无效14例,总有效率53.3%,治疗组总有效率高于对照组($P=0.028$)。治疗组患者治疗后chao指数明显高于治疗前($P<0.01$),observed species指数、shannon指数略高于治疗前($P>0.05$),提示治疗后肠道菌群多样性要高于治疗前。同时治疗后毛螺旋菌丰度升高,同时双歧杆菌、厌氧棒杆菌、梭状芽孢杆菌、扭链胃球菌属、丹毒丝菌等丰度也升高,鼠杆菌属、变形杆菌属丰度下降。5种代谢物在治疗前后存在明显差异,其中花生酸、吡咯-2-羧酸、肌氨酸的相对含量在治疗后呈现上调,而5-脱氧-5-甲基硫代腺苷、木糖内酯则为下调。这些代谢物主要为脂肪酰基、吡咯、羧酸及其衍生物、5-脱氧核糖核苷、内酯。其富集的主要代谢通路为精氨酸和脯氨酸代谢。

结论:在西医常规治疗基础上,血复生浸膏结合辨证类方治疗慢性再障的疗效较为满意,其治疗机制可能是通过提高患者肠道菌群多样性,调节肠道菌群结构,提升毛螺旋菌丰度,提高Treg细胞比例,改善Treg/Th17失衡,影响机体的精氨酸、脯氨酸代谢,从而改善机体免疫失调,促进造血恢复。

关键字 慢性再生障碍性贫血,血复生浸膏,辨证类方,粪便微生物组,非靶向代谢组。

异基因造血干细胞移植治疗24例重型再生障碍性贫血

付春梅*、付杰、冯凯、张璞、王洋、李晓林、薛燕、张慈现、杨宇娟
徐州市中心医院

目的:探讨异基因造血干细胞移植(包括同胞全相合造血干细胞移植及单倍体相合造血干细胞移植)治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效。

方法:回顾性分析2015年4月至2021年7月于徐州市中心医院接受异基因造血干细胞移植治疗24例重型再生障碍性贫血患者的临床资料,其中接受同胞全相合造血干细胞移植8例,接受单倍体相合造血干细胞移植16例。24例重型再生障碍性贫血患者预处理方案为氟达拉滨、环磷酰胺、抗淋巴细胞球蛋白方案。同胞全相合造血干细胞移植采用环孢素联合短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病,单倍体相合造血干细胞移植在此基础上增加吗替麦考酚酯。

结果与结论:①24例重型再生障碍性贫血患者中有2例患者预处理期间死于严重感染,其余22例均达造血重建;中性粒细胞植入中位时间为12.5(10-18) d,血小板植入中位时间为14.5(10-26) d;②22例植入成功患者发生急性移植物抗宿主病8例(36%),Ⅲ/Ⅳ度急性移植物抗宿主病2例,慢性移植物抗宿主病累计发生4例(18%),Ⅲ/Ⅳ度慢性移植物抗宿主病1例;③18例患者存活,6例患者死亡,5年预计总生存率为74%;④结果表明,异基因造血干细胞移植为重型再生障碍性贫血的有效治疗手段,同胞全相合供者作为首选,无同胞全相合供者时可选择单倍体相合供者作为替代。

讨论:近年来国内外很多移植中心尝试单倍体相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血,并取得了满意的疗效。研究显示缺乏同胞全相合供者的患者行免疫抑制治疗无效或者复发的重型再生障碍性贫血患者,可以采用单倍体造血干细胞移植作为挽救性治疗。本研究入组24例重型再生障碍性贫血患者,其中8例患者接受同胞全相合造血干细胞移植,16例患者行单倍体相合造血干细胞移植,22例患者获得造血重建,22例植入成功患者中8例发生急性移植物抗宿主病(36%),其中Ⅰ/Ⅱ度急性移植物抗宿主病6例(单倍体5例),2例Ⅲ/Ⅳ度急性移植物抗宿主病均为半相合移植,慢性移植物抗宿主病累

计发生 4 例(18%), 其中 3 例 I / II 度慢性移植物抗宿主病为半相合, 1 例 III / IV 度慢性移植物抗宿主病为同胞全相合, 与其他研究中心报道的类似。表明半相合移植后的移植物抗宿主病发生率高于同胞全相合移植, 但是总生存率无差别, 有待于扩大样本量进一步证实。所有患者均未出现肝静脉闭塞综合征并发症, 仅 2 例患者发生出血性膀胱炎, 且经过充分水化、碱化、持续膀胱冲击对症支持治疗后痊愈。此次研究虽样本量稍小, 但能够证明异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血安全、有效。

关键字 重型再生障碍性贫血; 异基因造血干细胞移植; 单倍体移植; 同胞全相合; 造血重建; 移植物抗宿主病; 预后

Eltrombopag通过降低Akt蛋白稳定性和调节T淋巴细胞亚群有效缓解再生障碍性贫血

林赠华^{★1}、贾惠¹、孙玮¹、李玟¹、张志鹏¹、童来根²、刘红¹

1. 南通大学附属医院; 2. 宜兴人民医院

Aims: Studies have shown that Epag can improve the early response to IST treatment, shorten the time period of pancytopenia, and reduce side effects, which makes Epag converted from second-line therapy to first-line therapy. However, because of the slow onset of Epag, the need for long-term maintenance therapy, and the limited efficacy of monotherapy, further exploration of its mechanism is warranted, resulting in a extensive clinical application.

Methods: In order to further clarify the mechanism of Epag in the treatment of AA, we used BM failure mice and 32D cells. A new possible mechanism of Epag in the treatment of AA has been demonstrated through in vitro and in vivo trials.

Results: Based on our experiments, it is significantly demonstrated that Epag has failure to restore blood counts and mononuclear cells in bone marrow and spleen of BM failure mice, mainly altering the propotion of the T lymphocyte subsets . Our data revealed that Epag had inhibitory effect on the proliferation and induced effect the apoptosis of wild type 32D cells induced by IFN- γ in a concentration-dependent manner. Interestingly, in IFN- γ - induced 32D cells with hTPO receptor overexpression, Epag had no obvious effect on cell apoptosis. This shows that hTPO receptor plays a key role in the function of Epag treatment. To further reveal the mechanism of Epag effect, the stability and ubiquitination of Akt protein were performed. Our results demonstrated that Epag significantly decreased the stability of Akt protein via the proteasome pathway, ultimately resulting in the inhibition of cell growth and proliferation in AA mice.

Summary: In summary, the regulation of hematopoiesis by Epag is a complex network structure, with distinct positive and negative regulation in different species and at different times. Epag lacks the promotion of hematopoiesis through the TPO-R dependent pathway, and also further activated the cytotoxic T cells of BM failure mice.

关键字 aplastic anemia; Eltrombopag; Akt protein stability

异基因造血干细胞移植后腺病毒感染26例诊治分析

周斐^{★1,2,3}、何雪峰^{1,2,3}、陈苏宁^{1,2}、吴德沛^{1,2}、杜丰³、李晓莉³、王子妍³、白丽云³

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 国家血液病临床医学研究中心; 3. 苏州弘慈血液病医院

目的: 分析异基因造血干细胞移植后腺病毒感染患者的临床特征及预后。

方法: 收集2018–2022年苏州大学附属第一医院移植后病房收治的26例异基因造血干细胞移植后腺病毒感染患者, 分析患者基本资料、临床特征、治疗和随访情况。

结果: 26例患者中位年龄30 (22, 44) 岁。22例 (84.62%) 接受亲缘单倍型移植, 3例 (11.54%) 接受无关移植, 1例 (3.85%) 接受脐血移植。25 (96.15%) 例预处理方案中包含ATG。腺病毒感染发生的中位时间为移植后95 (44, 152) d。中位外周血淋巴细胞计数为 $0.30 (0.11, 0.69) \times 10^9/L$ 。12例 (46.15%) 合并急性移植物抗宿主病。24例 (92.31%) 在诊断时仍在接受抗排异治疗。16例 (61.54%) 患者除腺病毒感染外, 合并其他感染。8例 (30.77%) 为无症状感染, 18例 (69.23%) 为腺病毒病: 肺炎 (38.89%)、胃肠炎 (38.89%)、脑炎 (33.33%)、肝炎 (5.56%)、泌尿道炎症 (5.56%)。年龄>30岁是发生腺病毒病的危险因素 ($P=0.03$)。18例 (69.23%) 进行免疫抑制剂减撤治疗, 所有患者均使用至少一种抗病毒药物, 其他治疗包括大剂量丙种球蛋白及供体淋巴细胞输注。10例 (38.46%) 腺病毒感染好转, 16例 (61.54%) 进展或无效。中位随访时间为30 (7, 237) d, 22例患者死亡。全因死亡率为 $(88.5 \pm 7.1) \%$, 归因死亡率为 $(45.5 \pm 20.8) \%$, 无症状感染者与腺病毒病患者死亡率无统计学差异。

结论: 年龄>30岁是发生腺病毒病的危险因素, 异基因造血干细胞移植后腺病毒感染患者死亡率较高。

关键字 异基因造血干细胞移植; 腺病毒

猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白 治疗再生障碍性贫血的疗效及体内效应对比

张盈盈[★]、何川、吴雪梅、孙渝

苏州大学附属第二医院

目的: 比较使用猪抗人淋巴细胞球蛋白 (pATG) 或兔抗人胸腺细胞球蛋白 (rATG) 治疗再生障碍性贫血 (AA) 的疗效及体内效应。

方法: 采用前瞻性、非随机、对照临床试验的方法, 纳入2020年3月至2022年3月在中国贫血东部协作组诊断为重型再生障碍性贫血 (SAA) 并接受免疫抑制治疗 (IST) 的患者。收集其临床资料, 评估治疗后血液学反应率, 根据不同因素进行组内及组间疗效分析。采用酶联免疫吸附法检测患者用药后2个月内血浆中的ATG浓度。通过流式细胞术检测患者用药后1个月内血浆中游离ATG与正常人外周血淋巴细胞的结合能力 (ChiCTR2200055696)。

结果: 1. 本研究共纳入56例患者, 其中pATG组38例, rATG组18例。两组患者年龄、性别、AA严重

程度、治疗前血细胞计数以及治疗前是否感染等基线特征均无统计学差异。

2. pATG组的3个月血液学反应率（68.4%）显著高于rATG组（33.3%， $P = 0.013$ ），并且pATG组的6个月血液学反应率（65.8%）也高于rATG组（50.0%），但差异无统计学意义（ $P = 0.259$ ）。

3. 两组患者组内比较，不同性别及诊断与IST治疗间隔时间对总反应率的影响均没有显著差异。pATG组年龄 <18 岁的患者6个月总反应率明显高于 ≥ 18 岁的患者，rATG组年龄 <18 岁的患者3个月总反应率明显高于 ≥ 18 岁的患者。pATG组SAA患者3个月总反应率明显高于VSAA患者，rATG组内不同疾病严重程度患者的总反应率无明显差异。两组患者组间对比， ≥ 18 岁患者的3个月总反应率（pATG 60.9% vs rATG 20.0%， $P=0.020$ ）及SAA患者的3个月总反应率（pATG 78.6% vs rATG 33.3%， $P=0.017$ ），pATG组均显著高于rATG组。不同性别、年龄、AA严重程度及诊治间隔的6个月总反应率在两组间没有发现显著差异。

4. rATG组治疗后第1个月的感染率为61.1%，高于pATG组的36.8%，但差异不显著（ $P=0.088$ ）。pATG组与rATG组早期死亡率为5.3%、22.2%（ $P=0.077$ ）。至终末随访时间，pATG组与rATG组总死亡率为7.9%、27.8%（ $P=0.115$ ）。在所有的死亡病例中，有87.5%的病例直接死因是感染。

5. 两种ATG治疗后均导致外周血淋巴细胞耗竭；pATG组中性粒细胞绝对值在用药后第1周缓慢升高，rATG组中性粒细胞计数在治疗后5天内有所下降；pATG组治疗后早期血小板计数更稳定，维持在相对更高的水平。

6. 与pATG相比，rATG导致的CD4+T淋巴细胞和CD8+T淋巴细胞损耗更严重且恢复更慢。两组用药后均观察到调节性T细胞的比例和数量有所升高。

7. 药代动力学结果显示pATG的半衰期更长。流式细胞术结果显示输注后第14天患者血浆中的rATG与正常人外周血淋巴细胞的结合明显更多。

讨论：rATG与pATG治疗AA均可获得良好的血液学缓解率。与rATG相比，pATG治疗后免疫系统重建更快，这可能会减少治疗后感染的发生以及促进骨髓造血功能的恢复。

关键字 再生障碍性贫血；猪抗人淋巴细胞球蛋白；兔抗人胸腺细胞球蛋白；免疫抑制治疗

重型再生障碍性贫血的一线治疗：强化免疫联合艾曲波帕与单倍体造血干细胞移植联合无关脐血输注之间的比较

李晓莉^{★1}、张倩¹、李俊红¹、王虹²、杨贞²、吴小霞²、汪清源²、

周惠芬²、马骁²、苗瞄²、吴德沛²、刘立民²

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：比较强化免疫联合艾曲波帕（IST+EPAG）和单倍体造血干细胞移植联合无关脐血输注（haplo-cord HSCT）一线治疗重型再生障碍性贫血（SAA）的疗效。

方法：回顾性分析2016年1月至2021年12月在苏州大学附属第一医院、苏州弘慈血液病医院的268例初诊SAA患者，其中121例接受IST+EPAG治疗，147例接受haplo-cord HSCT治疗。

结果：治疗6个月后，haplo-cord HSCT组86.3%的患者和IST+EPAG组24.1%的患者全血细胞计数（CBC）恢复正常（ $P < 0.001$ ）。Haplo-cord HSCT组脱离输血和中性粒细胞绝对值 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 的时间均较IST+EPAG组要早（ $P < 0.05$ ）。IST+EPAG组和haplo-cord HSCT组3年总生存（OS）分别为 $92.4 \pm 2.4\%$ 和 $82.8 \pm 3.1\%$ （ $P=0.017$ ），3年无失败生存（FFS）分别为 $69.4 \pm 4.2\%$ 和 $81.6 \pm 3.2\%$

($P=0.002$)。亚组分析中,在 <40 岁的患者中观察到了类似的结果。而在 ≥ 40 岁的患者中,IST+EPAG组和haplo-cord HSCT组3年OS无统计学差异(分别为 $88.6 \pm 4.8\%$ 和 $82.4 \pm 8.1\%$, $P=0.517$),IST+EPAG组3年FFS较低(分别为 $58.7 \pm 7.5\%$ 和 $82.4 \pm 8.1\%$, $P=0.043$)。进一步对年龄 <40 岁的患者进行亚组分析,SAA从IST+EPAG中获益更多,而极重型再生障碍性贫血(VSAA)从haplo-cord HSCT中获益更多。多因素分析显示,一线应用haplo-cord HSCT与6个月时完全恢复的CBC相关,并导致更好的FFS($P<0.001$)。

讨论:IST+EPAG在 <40 岁的SAA患者中获得了更好的OS,而haplo-cord HSCT加速了造血恢复,即使在 <40 岁的VSAA和 ≥ 40 岁的SAA患者中也获得了更好的FFS。

关键字 重型再生障碍性贫血;强化免疫治疗;艾曲波帕;单倍体造血干细胞移植;无关脐血输注

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干预效果。

方法:选取2020年12月到2021年12月在徐州医科大学附属医院干细胞移植中心行造血干细胞移植的80例患者,分为对照组和观察组,每组各40例。对照组给予常规护理,观察组在常规护理的基础上联合聚焦解决护理模式,采用心理弹性量表(CD-RISC)、癌因性疲乏自评量表(CSF)、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高于对照组,癌因性疲乏各维度低于对照组,积极应对高于对照组,消极应对低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论:聚焦解决护理模式能有效提高患者的心理韧性,降低癌因性疲乏,激励患者采取积极的方式应对疾病症状。

关键字 护理;聚焦解决模式;干细胞移植;心理韧性;癌因性疲乏

非血缘脐血移植治疗难治复发/高危血液病的疗效观察

袁钟姝★、张凡、周琛、施玲玲、张忠平、毛倩雅、丁家华

南京明基医院

目的:观察脐血移植治疗复发难治性/高危恶性血液病的疗效及安全性

方法:收集2021年4月至2023年3月在南京明基医院进行脐带血干细胞移植的8例复发难治性恶性血液病患者的临床资料。移植前预处理均采用磷酸氟达拉滨、环磷酰胺、白消安、阿糖胞苷联合用药方案。观察中性粒细胞及血小板植入情况、总生存率OS。

结果:病例资料:急性髓系白血病4例,MDS-RAEB转急性髓系白血病1例,MDS-RAEB 1例,急性淋巴细胞白血病1例,侵袭性NK细胞淋巴瘤/白血病1例,中位年龄:40岁(4-63岁),成人7例,儿童1

例，男性2例，女性6例。平均体重为68.06kg，其中2例为肥胖患者，体重分别为97.4kg、80.7kg。单份脐血输注4例，双份脐血输注4例。首次移植7例，其中6例为难治复发患者，二次移植1例，该患者在完成来自其父亲的干细胞移植术后仍复发。

造血恢复及生存情况：中位随访时间 229天（70–739天），OS 100%。8例患者粒细胞均成功植入，外周血WBC $> 1.0 \times 10^9/L$ ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为21天，6例患者后续均脱离血小板输注，其Plat $> 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为62天。

并发症及不良反应：3例发生肠道GVHD，表现为腹痛、腹泻、轻度血便，予巴利昔单抗、止泻、解痉、改善肠道菌群治疗后均缓解，1例发生植入综合征，发热伴明显四肢关节酸痛，予退热、止痛等对症治疗后缓解，2例患者发生出血性膀胱炎，予对症治疗缓解，仅1例患者发生严重巨细胞病毒肺炎，予磷钾酸钠、阿昔洛韦、来特莫韦治疗后病毒DNA低于检测下限，胸闷气喘等症状缓解。至截止日期，仅1例患者复发，其他均保持缓解状态。

讨论：优选的脐血、恰当的预处理方案、精准动态的嵌合观察以及相应的免疫调控是该组患者较好疗效的主因。虽然3例患者在快速减停免疫抑制剂过程中出现肠道GVHD，经对症治疗后症状均得到控制。脐血免疫表型分析T淋巴细胞为naive T，更有利于发挥GVL效应，且具有更低的GVHD发生率，研究证实脐血NK细胞功能造血恢复即恢复正常，这些都与复发率低有关。脐带血可及性高，允许较低的HLA相合度，具有较强的抗白血病效应，大部分患者均可以找到合适的脐血，脐带血移植前景广阔。

关键字 非血缘 脐血移植 复发难治高危血液病 疗效

异基因造血干细胞移植前分子突变清除 对髓系肿瘤预后影响研究

缪扣荣*、朱晗、李芳

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：使用二代测序技术研究分析移植前疾病状态完全缓解下的AML和MDS-EB患者基因突变情况，探讨移植前42种分子突变完全清除与患者移植预后的关系。

方法：回顾性纳入2016年12月至2022年11月间在我院收治的移植前疾病状态为CR的96例的初发AML（非M3）及MDS-EB 移植患者，使用NGS对患者初诊时、移植前一月内的骨髓标本进行髓系肿瘤常见42种分子突变检测，初诊时患者至少存在一种分子突变。通过查找病历资料及电话随访获取患者病情和生存情况。结合临床资料，利用卡方检验、非参数检验、Cox回归分析、竞争风险分析等统计学方法分析比较移植前持续存在体细胞突变及突变完全清除对移植总生存期（OS）、无病生存期（DFS）、复发及非复发死亡（NRM）等的影响。

结果：1.总体分析96例髓系肿瘤患者3年OS为 $64.3\% \pm 6.3\%$ ，3年DFS为 $65.1\% \pm 6.3\%$ 。移植前体细胞突变完全清除组3年OS及DFS均高于存在持续分子突变组（3年OS $87.5\% \pm 11.7\%$ 比 $54.9\% \pm 7.2\%$ ， $P=0.001$ ；3年DFS $87.5\% \pm 11.7\%$ 比 $55.2\% \pm 7.3\%$ ， $P=0.001$ ）。96例患者的3年CIR为 $25.5\% \pm 0.24\%$ ，3年NRM为 $20.6\% \pm 0.59\%$ 。与基因突变完全清除组相比，持续存在突变组3年NRM显著高于突变完全清除组（3年NRM $25.5\% \pm 0.35\%$ vs $11.7\% \pm 1.38\%$ ， $P=0.020$ ），但两者3年CIR相比没有统计学意义（ $P=0.090$ ）。

2.51例患者初诊时可检测到DTA（DNMT3A, TET2, ASXL1）突变，移植前33（64.7%）例患者DTA突

变持续存在，不易被清除。18例移植前DTA突变完全清除患者3年OS及DFS与33例DTA突变持续存在患者相比并无统计学差异。将DTA突变从突变分析中移除，分析初诊时存在非DTA突变87例患者的生存情况，结果显示39例持续存在非DTA突变患者与48例DTA突变完全清除患者相比，非DTA突变完全清除组的3年OS及DFS显著高于持续存在非DTA突变患者。

3.将分子突变清除情况与移植前流式MRD相结合，分析移植后1年OS及DFS，结果显示移植前突变完全清除及流式MRD阴性1年OS及DFS预后最好，移植前分子突变持续存在及流式MRD阳性患者1年DFS及OS最差（ $P < 0.05$ ）。

讨论：NGS不仅可以帮助诊断髓系肿瘤，同时可以进行预后分层和确定靶向治疗方向，为精准治疗以及个体化治疗提供了新思路，甚至可彻底改变移植患者的治疗管理。在移植前突变完全清除患者的预后较分子突变持续存在突变的生存预后较差，这说明将移植前诸多分子突变可视为一个整体，分析是否完全清除，进而定义为分子MRD阴性或阳性，作为一个预后因素进行评估，可识别移植后复发甚至死亡高危人群。

关键字 急性髓系白血病；骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多；二代测序；分子突变；突变清除；预后；

在小鼠水平探索整合素 $\beta 3$ TIH720-722模序对脂代谢及血小板功能的影响

朱奕霖*、黄容、刘警安、施小凤
南京医科大学第二附属医院

近年来，心脑血管血栓性疾病发生率逐年增加，其主要与动脉粥样硬化有关。甘油三酯（triglycerides, TG）和血小板均参与动脉粥样硬化的过程，从而促进病理性血栓的形成。

血小板的功能主要是止血和血栓形成。它功能的实现主要是通过其表面的受体，特别是整合素类受体。整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 是血小板表面数量最多、表达最高的受体，且是血小板活化聚集的终末通路。 $\alpha IIb\beta 3$ 可介导血小板激活的双向信号转导，即细胞内向细胞外信号和细胞外向细胞内信号转导。当存在激动剂刺激时细胞外配体与 $\beta 3$ 细胞尾部结合，导致细胞外结构域（extracellular domain, ECD）的构象变化，血小板对粘附配体如纤维蛋白原、血管性血友病因子（von Willebrand factor, vWF）和纤连蛋白等的亲和力增加，整合素激活，促进血小板聚集，这是整合素细胞内向细胞外信号转导。整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 活化后与细胞外配体的结合由最初的可逆变得不可逆，整合素构象进一步变化，促进血小板进一步聚集、血块收缩等，这就是整合素细胞外向细胞内信号转导，最终的结局即形成稳定的血栓以及止血。

脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase, LPL）是由脂肪细胞、骨骼肌细胞及心肌细胞等分泌的一种糖蛋白水解酶，通过水解体内脂质中的乳糜颗粒、TG以及分解脂肪，减少动脉内脂类物质的沉积，减轻动脉粥样硬化及斑块的形成，对减少冠心病及脑梗死等心脑血管事件的发生起到必不可少的作用。前期我们发现在整合素 $\beta 3$ 缺陷的血小板无力症患者以及整合素 $\beta 3$ 缺陷的小鼠中血浆TG明显升高而LPL明显下降，发现TG升高是因为LPL分泌受阻不能清除TG引起。蛋白激酶D/ $\beta 3$ /LPL可形成复合物调控血脂，在整合素 $\beta 3$ 的结合位点是 $\beta 3$ TIH720-722模序。

关键字 整合素 $\beta 3$ ；血小板功能；自发活化；脂蛋白脂肪酶；甘油三酯

A combination of pre-infusion serum ferritin, CRP and IL-6 predicts outcome in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with CAR-T cells

Yang Liu*, feng Zhu, zhiling Yan, jiang cao, kailin Xu, zhenyu Li

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: Chimeric antigen receptor – T (CAR-T) cell therapy has shown remarkable efficacy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). However, a subset of patients still experienced progression or relapse, and the predictors of prognosis are little known. We analyzed the inflammatory markers before CAR-T cell infusion, to clarify their correlation with survival and toxicity.

Methods: This study involved 109 R/R MM patients who received CAR-T therapy between June 2017 and July 2021. Inflammatory markers, including ferritin, c-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) before CAR-T cell infusion were detected and then categorized by quartiles. Adverse events and clinical outcomes were compared between patients with upper quartile of inflammatory markers and patients with lower three quartiles of inflammatory markers. An inflammatory prognostic index (InPI) based on these three inflammatory markers was developed in this study. Patients were divided into 3 groups according to the InPI score, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared among the groups. In addition, we explored the correlation between cytokine release syndrome (CRS) and pre-infusion inflammatory markers.

Results: We found that the pre-infusion high ferritin (hazard ratio [HR], 3.382; 95% confidence interval [CI], 1.667 to 6.863; $P = .0007$), high CRP (HR, 2.043; 95% CI, 1.019 to 4.097; $P = .044$), and high IL-6 (HR, 3.298; 95% CI, 1.598 to 6.808; $P = .0013$) were significantly associated with inferior OS. The formula of the InPI score was based on the HR value of these 3 variables. Three risk groups were formed: (good, 0 to 0.5 point; intermediate, 1 to 1.5 points; poor, 2 to 2.5 points). Median OS for patients with good, intermediate, and poor InPI was not reached, 24 months, and 4 months, respectively, and median PFS was 19.1 months, 12.3 months, and 2.9 months, respectively. In the cox proportional hazards model, poor InPI remained an independent prognostic factor for PFS and OS. Pre-infusion ferritin was negatively associated with CAR T-cell expansion normalized to baseline tumor burden. Spearman correlation analysis showed that pre-infusion ferritin and IL-6 levels positively correlated with the grade of CRS ($P = .0369$ and $P = .0117$, respectively). The incidence of severe CRS was higher in patients with high IL-6 compared with patients with low IL-6 (26% vs. 9%, $P = .0405$). Pre-infusion ferritin, CRP and IL-6 were positively correlated with each peak values within the first month after infusion.

Conclusions: Our results suggest that patients with elevated inflammation markers before CAR-T cell infusion are more likely to have poor prognosis

Key Words Chimeric antigen receptor T cell; relapsed/refractory; multiple myeloma; prognostic predictor; inflammation

Impaired platelet function and thrombus formation in PDE5A-deficient mice

Xiang Chu*, Xiang Gui, Yueyue Sun, Lingyu Zeng, Kailin Xu, Jianlin Qiao

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Aim: In this study, we characterized the role of phosphodiesterase 5A (PDE5A) in platelet activation and function. **Methods:** Platelets were isolated from WT or PDE5A^{-/-} mice to measure platelet aggregation, activation and phosphatidylserine exposure (annexin-V binding) and ROS generation, platelet spreading as well as clot retraction. Cytosolic calcium mobilization was measured using Fluo-4 AM by a microplate reader. Western blot was used to measure the phosphorylation of VASP, ERK1/2, p38, JNK and AKT. FeCl₃-induced arterial thrombosis and venous thrombosis was performed to evaluate the in vivo hemostatic function and thrombus formation. Additionally, in vitro thrombus formation was assessed in a microfluidic whole-blood perfusion assay. **Results:** PDE5A deficient mice presented significantly prolonged tail bleeding time, delayed arterial and venous thrombus formation. PDE5A deficiency significantly inhibited platelet aggregation, ATP release, P-selectin expression and integrin αIIbβ3 activation. In addition, an impaired spreading on collagen or fibrinogen and clot retraction was observed in PDE5A-deficient platelets. Moreover, PDE5A deficiency reduced phosphatidylserine exposure, calcium mobilization, ROS production and increased intracellular cGMP level along with elevated VASP phosphorylation and reduced phosphorylation of ERK1/2, p38, JNK and AKT. **Conclusions:** PDE5A modulates platelet activation, function and thrombus formation, indicating that therapeutic targeting it might be beneficial for the treatment of thrombotic diseases.

Key Words PDE5A, cGMP, platelets, thrombosis, hemostasis

多参数流式细胞术检测多发性骨髓瘤外周血循环肿瘤浆细胞

刘锦雯*, 周敏、徐勇、邵晓雁、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院血液科

目的: 探讨流式细胞术检测多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 患者外周血循环肿瘤浆细胞 (Circle Plasma Cell, CPC) 的作用和意义。

方法: 采用贝克曼库尔特公司的十色流式细胞仪检测CPC, 检测方案为Kappa-FITC, Lambda-PE, CD19-ECD, CD117-PC5.5, CD56-PC7, CD138-APC, CD81-APC-A700, CD38-APC-A750, CD27-PB, CD45-KRO, 抗体均来自贝克曼库尔特公司, 收集至少1000000个WBC, 阳性判断: 1000000个WBC中检测到>20个克隆性异常浆细胞。

结果: 2021年9年至2022年12月, 我们共检测了193名MM患者的254例次的CPC。(1) 应用随机生

存森林 (RSF) 统计模型的分析显示: 当CPC值 $>0.17\%$, CPC值与MM患者的预后存在相关性。VIMP法和最小深度法统计结果显示: 髓外病变、CPC阳性可以预测MM患者的总生存, 而年龄和性别变量不具有预测作用。(2) 随访至2022年12月, CPC阳性组和阴性组的生存曲线分析结果: 两组患者的中位总生存期(OS)均未达到, CPC阳性组患者15个月的OS明显低于CPC阴性组(87% VS 100%, $P=0.02$), 提示CPC对MM患者的预后分层有重要作用。

讨论: CPC是指从原发骨髓或转移肿瘤部位释放到循环中的细胞, 是MM远处转移和预后的关键环节。CPC在患者血液中出现与否及其数量多少, 一方面代表了原发肿瘤浸润进入血管的能力, 另一方面代表了肿瘤细胞在骨髓外的部位形成转移灶的可能性。FCM具有可分析细胞数量大、速度快, 高敏感性、价格低廉、适用范围广和不需要初诊标本等突出的优点。近来的研究发现, CPC是一种新的MM独立预后标志物, 易于更频繁地监测, 无论骨髓微小残留病和血游离轻链的状态如何, 它都是提示即将发生进展的早期标识。我们的研究结果表明: CPC是判断MM患者的预后及病情进展的重要指标, 为临床医生提供新的判断患者预后和疗效的指标。

关键字 多发性骨髓瘤, 流式细胞术, 外周血循环浆细胞

整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 在血小板中作用的研究现状

朱奕霖*、施小凤

南京医科大学第二附属医院

近年, 心脑血管血栓性疾病的发生率逐年增高。而引起血栓性疾病的首要原因是病理性血栓的形成。血小板在止血和血栓形成中发挥重要作用。整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 是血小板表面表达最丰富的受体, 且是血小板活化聚集的终末通路。目前已有的整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 拮抗剂, 如阿昔单抗、依替巴肽及替罗非班, 具有抑制血栓形成的作用, 但其在抗血栓的同时可导致严重的出血, 因此如何在抗血栓的同时降低出血发生率是相关研究热点。整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 可介导血小板双向信号转导, 血管内皮损伤引起整合素激活, 引起细胞内向细胞外信号转导, 促进血小板粘附、聚集, 引起初期止血; 随后整合素与相应配体结合激活细胞外向细胞内信号转导, 促进血小板第二相聚集, 形成稳定而牢固的血栓, 同时使血小板耗竭, 增加出血风险。因此, 选择性地阻断细胞外向细胞内信号转导而不影响细胞内向细胞外信号转导, 保留了初期止血的功能, 可发挥抗血栓作用而不导致出血, 是新的抗血栓策略。笔者拟重点对整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 及其在血小板相关信号通路中的作用, 以及各种靶向整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 的抗血栓药物进行介绍, 以期提高临床医师对这一领域的认识, 为临床抗血栓治疗提供新的思路。

关键字 血小板; 整合素类; 血栓形成; 止血; 整合素 $\alpha IIb\beta 3$; 拮抗剂

Efficacy and safety of BCMA-specific CAR T cell-based therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease

Yuekun Qi★, Zhenyu Li, Kailin Xu

Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: Relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM) patients with extramedullary disease (EMD) have an unfavorable prognosis and no effective treatment. B-cell maturation antigen (BCMA)-specific chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies have shown promising efficacy in R/R MM; however, data on patients with EMD remain limited. We aimed to assess the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in R/R MM patients with EMD.

Methods: We conducted a retrospective multi-institutional study of 55 R/R MM patients confirmed with EMD at referral. The definition of EMD included (1) soft tissue masses in extraosseous locations resulting from hematogenous spread (EM-E) and (2) bone-related plasmacytomas that extend via disruption of cortical bones into contiguous soft tissues (EM-B). The overall response, long-term outcomes, and safety were assessed. We also characterized differential response between medullary and extramedullary disease, analyzed unique attributes of compartmental toxicity, and explored patterns of relapse in the setting of EMD.

Results: The infusion resulted in an overall response rate of 90.9% (95% confidence interval [CI], 80.4–96.1) in medullary disease and 70.9% (95% CI, 57.9–81.2) in EMD ($P = 0.008$). Discrepant outcomes between medullary and extramedullary response were observed, with suboptimal and delayed overall response and shortened duration of response in the setting of EMD. With a median follow-up of 27.3 months, the median progression-free survival was 8.7 months (95% CI, 3.7–18.8), and the median overall survival was 16.0 months (95% CI, 13.5–20.1). Local cytokine release syndrome (CRS) was depicted in 21.8% patients and was associated with the occurrence of systemic CRS ($r = 0.322$; $P = 0.017$). 80% patients experienced post-infusion progression in EMD, and BCMA+ progression constituted the main pattern of progression in EMD. Landmark analysis was conducted to compare OS in patients who progressed versus remained progression-free at the 6-month landmark time point. We demonstrated that progression before 6 months post-infusion is strongly associated with an increased risk of death (HR = 11.15 [95% CI, 3.49 to 35.60]; $P < 0.001$).

Discussion: Our study shows that anti-BCMA CAR-T therapy has provided apparent therapeutic advantage over the existing drugs in response rate and long-term survival. We describe a discrepancy between medullary and extramedullary response towards CAR T-cell therapy. We suggest that BCMA-specific CAR T cell-based therapy may have limited efficacy in EMD, perhaps due to insufficient expansion and persistence of CAR T cells within the microenvironment.

Key Words Multiple myeloma, Relapse/refractory, Extramedullary multiple myeloma, BCMA, CAR T

各类型肝硬化患者凝血指标的相关性分析

吉薇★、沈连军、吴蔚、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的：通过检测肝硬化患者的D-Dimer、ATIII、PC、PS，探讨肝硬化患者体内凝血系统的平衡关系。

方法：检测我院2014年1月至2020年7月诊断为肝硬化患者72例和21例健康体检者的血浆PC、PS、AT的活性和D-D的浓度，分析比较各组之间的差异。

结果：与对照组比较，肝硬化组的PC、PS、AT的检测结果显示明显降低，D-D的检测结果显示明显升高，有统计学差异（ $P < 0.05$ ）；失代偿组肝硬化PC、PS、AT的检测结果显示明显低于代偿组，D-D的检测结果显示明显高于代偿组，有统计学差异（ $P < 0.05$ ）；不同类型肝硬化PC、PS、AT、D-D的检测结果显示比较，无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。

结论：肝硬化患者PC、PS、AT水平降低，D-D水平升高，严重打破机体抗凝、纤溶的平衡，不同类型肝硬化凝血指标无显著性差异。

关键字 肝硬化；血浆蛋白C；血浆蛋白S；抗凝血酶；D-D聚体

髓外病变对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响 及预后模型的构建

王静★、沈娜、沈旭星、张闰、金媛媛、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：比较无髓外病变（non-EMD）、伴骨相关髓外（EM-B）和骨外髓外（EM-E）病变的初诊多发性骨髓瘤（NDMM）患者的临床特征及预后，探讨影响预后的因素并建立基于髓外病变的预后模型。

方法：回顾性分析江苏省人民医院血液科2013年1月至2021年12月诊治的518例NDMM患者的临床资料。

结果：518例NDMM患者中，121（23.4%）例伴EMD，其中EM-B组91（75.2%）例，EM-E组30（24.8%）例。与non-EMD组患者相比，EM-E组患者更年轻（ $P=0.028$ ），EM-B组有肾功能损害的患者比例更低（ $P<0.001$ ）。non-EMD、EM-B和EM-E 3组患者中位PFS分别为 31.0、26.0 和 14.0 个月，中位OS分别为68.5、60.0和26.5个月，EM-E组患者的PFS（对 non-EMD， $P<0.001$ ；对 EM-B， $P=0.017$ ）和OS（对 non-EMD， $P<0.001$ ；对EM-B， $P<0.001$ ）最差，而EM-B和non-EMD 组的PFS和OS无统计学差异。在121例EMD患者中，多部位髓外累及（ $P=0.013$ ）和肿瘤细胞Ki-67指数较高（ $P=0.045$ ）的患者的中位OS较短；接受以来那度胺为基础的治疗方案的患者预后明显差于接受以硼替佐米为基础、来那度胺联合硼替佐米的治疗方案的患者（PFS， $P=0.040$ ；OS， $P<0.001$ ）；接受ASCT的患者的预后明显优于未接受ASCT的患者（PFS， $P=0.017$ ；OS， $P=0.011$ ）。基于COX回归多因素分析结果建立一个包括乳酸脱氢酶（LDH）、循环浆细胞（CPC）、del(17p)和EMD的风险模型（MM预后指数，MM-PI），将患者分为

低、中、高危，并构建了包括上述4个因素的nomogram预后模型，C-index为0.713，1年、2年和3年AUC（ROC曲线下面积）分别为0.823, 0.744, and 0.719。

结论：non-EMD、EM-B和 EM-E 3组患者有不同的临床特征，EM-E组患者预后最差。本研究建立了包括LDH、CPC、del(17p)和EMD的NDMM患者预后模型，更好的对患者进行风险分层。

关键字 多发性骨髓瘤，髓外病变，预后模型

一例继发于P200类天疱疮的获得性血友病病例报道

周迪*、陈兵、周荣富

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：获得性血友病（Acquired Hemophilia, AH）年发生率约为1/1000000，最常继发于自身免疫性疾病，其次是围生期、恶性肿瘤、药物反应及皮肤疾病，治疗包括止血治疗和清除抗体。P200类天疱疮属于一类罕见的自身免疫性大疱类皮肤病，既往罕见其导致凝血功能异常的报道。本中心报道一例继发于P200类天疱疮的AH患者，探讨继发于该类罕见皮肤病的AH的诊治。

方法及结果：该病例既往体健，2022年11月因全身散在水疱性病变就诊于外院皮肤科，皮肤病理符合皮下免疫性疱病，倾向类天疱疮，皮肤组织基底膜带可见C3及IgG线状沉积，免疫印记法示P200阳性，故明确诊断为P200类天疱疮，予口服甲氨蝶呤7.5mg/周+甲泼尼龙24mg bid治疗，后逐渐减量为8mg bid，皮肤病变明显好转。2023年2月患者开始出现全身散在瘀斑，最大位于右前臂，长径约20cm，伴右手活动受限，至我院门诊查APTT 71.2s且不能被纠正，凝血因子VIII活性0.6%，凝血因子VIII抑制物滴度162 BU/ml，狼疮抗凝物及心磷脂抗体阴性，考虑诊断获得性血友病A，予以甲泼尼龙加量至24mg bid、静脉输注凝血酶原复合物治疗。因凝血因子VIII抑制物滴度下降不明显，05-19、05-26、06-02加用利妥昔单抗375mg/m²治疗。患者目前出血倾向较前好转，治疗随访中。

讨论：P200类天疱疮属于罕见自身免疫性皮肤病，发病机制为机体产生针对皮肤基底膜区透明层分子量200kDa左右抗原的自身抗体，而凝血因子VIII分子量为280kDa左右，可能与该类抗体发生交叉反应继而发生AH。大部分患者AH发生时间晚于皮肤疾病，既往报道最常间隔时间为3年；本例患者P200类天疱疮后3月且在皮肤病变控制良好的情况下出现AH，提示该类自身抗体的组织分布与清除存在差异。既往报道认为P200类天疱疮激素敏感，预后较好，本例患者经激素治疗后皮肤病变明显好转但逐渐AH的表现，糖皮质激素加量后凝血因子活性恢复不明显，加用利妥昔单抗治疗后出血倾向明显好转，提示累及不同系统时治疗敏感性可能不同。

关键字 获得性血友病，P200类天疱疮

淮安市血友病中心166例血友病患者临床分析

司叶俊*、杨萧天、张兵、金民、张彦明

淮安市第二人民医院

目的：总结淮安市血友病患者的临床特征及诊治现状。

方法：分析166例淮安市及周边县区血友病患者的临床资料，检测凝血因子活性及抑制物，对60例4~45岁曾有关节出血史的患者进行血友病关节健康评分（HJHS）及超声（US）检查评估；并回顾性收集入组前3个月关节出血情况数据。对上述数据进行统计分析。

结果：其中血友病A（HA）150例，血友病B（HB）16例；患者中男164例[中位年龄7.2(2.0~41.0)岁]、女2例。轻型血友病患者87例(52.4%)，中型45例(27.1%)，重型34例(21.5%)。88例(53.7%)患者有明确出血性疾病家族史。出血表现以关节出血（34.2%）、皮肤瘀斑(27.5%)、鼻出血(53.7%)、手术或外伤后出血不止(53.1%)为主。患者常见主诉(87.8%)。首次出血的中位年龄2.5(2.0~41.0)岁，合并关节出血124例（75.3%），关节畸形91例（55.3%）；90%的患者按需治疗，乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）的感染率为2.8%和7.2%。对60例中位年龄23（4.00~45）岁HA病例，共进行了217个目标关节血友病关节健康评分（HJHS）及超声（US）检查：其中26.3%（57/217）的关节有出血记录；入组前3个月内60例中位关节出血次数1（0~6）次，有出血的关节HJHS评分与无出血的关节HJHS评分差异有统计学意义，即有出血的关节HJHS评分分数高。HJHS评分与US评分结果存在差异。98个无出血记录的关节中有22.7%（22/98）US评分异常、36.3%（35/88）HJHS评分异常，其中38个关节（17.6%）US评分正常，但HJHS评分异常，此38个关节与有关节出血伴HJHS评分和US评分异常的关节HJHS评分差异有统计学意义。关节异常部位以膝关节（50%，19/38）最多，肿胀（58.3%，22/38）为最常见的评分异常项目。与轻型相比，中型、重型血友病患者躺坐跪站、上下肢功能、使用交通工具、自我照顾、家务劳动、休闲与体育活动等总体量表积分明显降低（ $P < 0.05$ ）。

结论：本中心血友病患者，合并关节出血多，累计关节畸形比例高，以按需治疗为主。

关键字 血友病

14例新型冠状病毒感染引发的过敏性紫癜的初步临床观察

张晓丽*、朱学军

江苏省中医院

目的：探讨新型冠状病毒感染引发过敏性紫癜（HSP）的临床特征。

方法：选择2022.12.15–2023.02.15期间于我院血液科门诊就诊的新型冠状病毒感染引发的过敏性紫癜患者14例，收集其一般资料、临床特点、辅助检查，分析其临床特征。全部病历诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》第四版中过敏性紫癜的诊断标准，且发病前2月内均出现发热、咳嗽等新型冠状病毒感染症状，抗原/核酸检测阳性，并排除其他感染或药物、虫咬等引发HSP的情况。

结果：14例新型冠状病毒引发的HSP患者，年龄5–53岁，平均年龄23.3岁，男5例（占35.7%），女9例（占64.3%）。单纯皮肤型4例，平均年龄33.8岁；混合型10例，平均年龄19.2岁，其中6例为皮肤紫癜合并关节痛者，平均年龄16.8岁；1例为皮肤紫癜合并肾损害、腹痛；1例为皮肤紫癜合并腹痛；1例为皮肤紫癜合并关节痛、腹痛；1例同时有皮肤紫癜、关节痛、腹痛及肾损害。13例以皮疹为首发症状，1例以腹痛为首发症状；皮肤紫癜症状出现在新冠抗原/核酸阳性后第0–38天，平均第11.1天出现；紫癜部位集中在双下肢者12例，四肢者2例；紫癜发作时，4例患者伴瘙痒，1例伴腹泻，2例伴便血；伴关节痛的HSP患者中，4例出现双侧膝关节疼痛，其中1例伴有肘、踝关节疼痛，1例仅表现为双侧踝关节疼痛；伴肾损害的HSP患者中，尿蛋白均为+，尿隐血为+++。治疗方面，14例患者均给予氯雷他定、维生素C及中药“清紫息风汤”治疗，其中10例需短期联合激素（泼尼松5–10mg qd口服5–10d）缓解症状。皮肤紫癜明显消退平均时间为口服“清紫息风汤”后16.8天。

讨论：过敏性紫癜（HSP）是常见的小血管变态反应性疾病，临床表现为非血小板减少性皮肤紫癜、关节痛、腹痛、胃肠道出血及肾炎等。HSP的发病机制主要与机体免疫功能失调有关，感染是HSP最常见的诱发因素，已知的感染有链球菌感染、EB病毒感染、幽门螺杆菌感染、金黄色葡萄球菌感染等。研究发现，新型冠状病毒感染后，病毒颗粒可通过血液免疫复合物激活细胞因子致小血管炎。由新型冠状病毒感染诱发的HSP多见于成人，且多为混合型，症状较普通型过敏性紫癜症状更重，大部分需激素治疗缓解症状、改善预后。国内外已有的病例报道中，多数患者皮肤紫癜的明显消退时间超过开始使用激素后20天。中药“清紫息风汤”具有清热凉血、活血化瘀的功效，对于新冠新发的HSP缓解症状及激素减量方面起到了常规西医治疗不能替代的作用。

关键字 新型冠状病毒；过敏性紫癜；中药治疗

A novel prognostic index for Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma patients (HHLWG-NPI) in the era of pegaspargase/L-asparaginase: a Prognostic Model For ENKTL

Ziyuan Shen^{★1}, Xicheng Chen², Wei Sang²

1. School of Public Health, Anhui Medical University

2. the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: Pegaspargase/L-asparaginase-based regimens improved the survival of Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma (ENKTL) patients while the clinical outcomes of patients are varied widely. This multicenter retrospective study aimed to develop a novel prognostic system for ENKTL patients in the era of pegaspargase/L-asparaginase.

Methods: A total of 844 newly diagnosed ENKTL patients treated with pegaspargase/L-asparaginase based regimens were retrieved from the Huaihai Lymphoma Working Group (HHLWG). Patients were randomized into a training cohort (n = 591) and a validation cohort (n = 253). LASSO-cox and Random Forest were used to identify prognostic factors of ENKTL based on pretreatment clinical and laboratory characteristics. A model of ENKTL prognostic index (HHLWG-NPI) was developed via risk indicators and those relative contributions to predict the overall survival (OS). The receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve analysis (DCA) were utilized to evaluate the prediction performance of HHLWG-NPI model.

Results: The median age at diagnosis was 46 years and the 5-year OS rate for the whole cohort was 73.8%. Multivariable analysis confirmed that ECOG PS, lactate dehydrogenase, Chinese Southwest Oncology Group and Asia Lymphoma Study Group ENKTL (CA) system, and albumin were independent prognostic factors. By rounding up the hazard ratios from 4 significant variables, a maximum of 7 points was assigned. The model of HHLWG-NPI was identified with four risk groups: low risk (0-1 pt), low-intermediate risk (2-3 pts), high-intermediate risk (4-5 pts), and high-risk (≥ 6 pts), and the 5-year OS was 88.2%, 66.7%, 54.3%, and 30.5%, respectively. ROC and DCA analyses revealed that the HHLWG-NPI had a better overall performance and exhibited a wider range of threshold probabilities than IPI, KPI, and PINK models.

Conclusion: HHLWG-NPI provides a feasible stratification system for patients with ENKTL in the era of pegaspargase/L-asparaginase and accurately identifies high-risk patients.

Key Words Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma, pegaspargase/L-asparaginase, prognostic

外周血淋巴细胞/单核细胞联合18F-FDG PET/CT 对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预后价值研究

贾韬^{★1}、武文可（执笔）^{1,2}、王莹¹、苗蕾¹、毛建平¹、朱原辛¹、蔡志梅¹、赵利东¹

1. 连云港市第一人民医院；2. 锦州医科大学

目的：探讨外周血淋巴与单核细胞比值（LMR）联合18F-FDG PET/CT对弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的预后价值。

方法：回顾性分析2017年1月至2022年12月，连云港市第一人民医院收治的203名初治成人DLBCL患者的临床资料，40名治疗前、治疗3疗程两期均行PET/CT检查的成人DLBCL患者，采用受试者工作特征(ROC)曲线确定LMR的最佳临界值；多维尔评分（Deauville5分法）结合Lugano淋巴瘤疗效评估标准明确治疗3疗程后PET/CT检查结果为进展或非进展。采用Kaplan-Meier法Log-rank检验及Cox比例风险模型进行分析。

结果：通过ROC曲线确定203例患者LMR的最佳临界值为3.00；Kaplan-Meier生存分析显示，LMR降低与较短的OS和PFS明显相关（ $P < 0.005$ ）。多因素Cox分析显示LMR < 3.00 是OS和PFS的独立预测因素。40例患者的18F-FDG PET/CT结果分析表明，3疗程治疗后PET/CT进展患者比PET/CT非进展患者PFS预后差（ $P=0.001$ ）；将LMR与18F-FDG PET/CT结合分为18F-FDG PET/CT非进展患者且LMR ≥ 3.00 、18F-FDG PET/CT进展患者且LMR < 3.00 、其他。Kaplan-Meier分析结果证明三组的OS及PFS均具有显著差异（ $P < 0.001$ ）。表明将PET/CT与LMR两者结合对DLBCL的预测效果好。

结论：初诊时LMR降低提示DLBCL患者预后不良；18F-FDG PET/CT与LMR两者联合，对DLBCL患者有更好的预后价值

关键字 关键词：弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）；外周血淋巴/单核细胞比值（LMR）；正电子发射断层扫描18F-FDG PET/CT；多维尔评分（Deauville5分法）；Lugano淋巴瘤疗效评估标准；预后；

基于倾向性评分逆概率加权法评估EB病毒 在结外NK/T细胞淋巴瘤中的预后价值： 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究

桑威[★]

徐州医科大学附属医院

目的：基于倾向性评分逆概率加权法（inverse probability of treatment weighting, IPTW）评估EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）在结外NK/T细胞淋巴瘤（Extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTL）患者中的预后价值。

方法：收集2012年10月～2021年4月淮海淋巴瘤协作组中8家医疗中心初诊为ENKTL且具有全血

EBV-DNA数据的468例患者的临床资料。采用IPTW法分析EBV载量对ENKTL患者生存期的影响；采用Cox比例风险模型进行多因素分析；绘制患者的Kaplan-Meier曲线，组间比较采用Log-rank检验。

结果：468例ENKTL患者5年生存期（Overall survival, OS）为74.3%，其中EBV-DNA阳性患者266例，平均年龄44.3岁，男性患者174例（65.4%）。EBV-DNA阳性组和阴性组患者的5年OS分别为62.5%和89.2%。IPTW前，两组在ECOG PS，原发部分，Ann Arbor分期，和白蛋白等变量间存在差异。IPTW后，EBV-DNA阳性组和阴性组组间均衡，标准均值差（SMD）均小于0.1，两组5年OS分别为63.5%和90.7%。Cox多因素分析显示EBV-DNA和ECOG PS是ENKTL患者预后的独立影响因素。

结论：经IPTW法平衡混杂因素后，EBV-DNA阴性患者生存情况明显优于阳性患者。

关键字 结外NK/T细胞淋巴瘤；EB病毒；逆概率加权法

CDK1抑制剂RO-3306在调节弥漫大B细胞淋巴瘤对BTK抑制剂敏感性中的作用及机制研究

陈秋妮★、卢传洋、史玉叶、王春玲、于亮
淮安市第一人民医院

目的：探寻影响弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）对BTK抑制剂敏感性的关键基因；通过体内及体外实验验证探讨靶向关键基因对DLBCL的生物学作用，并对其中涉及的分子机制和信号通路进行探索。为DLBCL更精准的分子分型，靶向药物人群的精确定位提供理论依据。

方法：1.利用生物信息学相关技术，通过对GEO数据库中GSE138126基因矩阵文件进行差异分析，获取影响DLBCL对BTK抑制剂敏感性的关键基因；2.根据第一步获取的关键基因CDK1，在DLBCL细胞系中，通过CDK1抑制剂RO-3306处理细胞，利用CCK-8、流式细胞学检测对细胞增殖、凋亡、对BTK抑制剂敏感性的影响；3.构建裸鼠皮下移植瘤模型，观察RO-3306对裸鼠成瘤能力及对BTK抑制剂敏感性的影响；4.通过高通量RNA测序手段，经qRT-PCR、Western blot实验，对下游机制探讨。

结果：1.利用R语言相关工具包输出和设定筛选条件，最终锁定CDK1可能是影响DLBCL对BTK抑制剂的关键分子；2.不同浓度的BTK抑制剂、RO-3306单药及两药联用处理DLBCL细胞株Su-DHL-4、Su-DHL-6、U2932细胞，两种单药及两药联用均显示出对细胞株的抑制增殖、促进凋亡作用，且两药联用效果更为显著；3.构建裸鼠皮下移植瘤模型，BTK抑制剂、RO-3306单药及两药灌胃处理裸鼠，两种单药及两药联用均显示出对裸鼠成瘤能力的抑制作用，且两药联用效果更为显著；4.通过对高通量RNA测序结果的分析及一系列功能回复实验，结果提示，RO-3306通过调节IL10/JAK2/STAT3信号通路的活性从而影响DLBCL对BTK抑制剂的敏感性。

讨论：DLBCL异质性强，目前的一线治疗方案是R-CHOP方案，但仍有30%左右的患者对R-CHOP方案无效。即使R-CHOP方案治愈的患者，也有30%左右会复发，且复发的患者预后极差。精准分层、个体化治疗对提高DLBCL的疗效十分必要。本研究通过对公共数据库中基因芯片相关数据挖掘，找出影响DLBCL对BTKi敏感性的关键分子，并通过一系列体外、体内及分子机制实验进行验证，提示靶向CDK1在DLBCL可能是一个重要的治疗手段。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；布鲁顿酪氨酸激酶；细胞周期蛋白；高通量测序；JAK2/STAT3

Identification and evaluation the key immune-related genes in the pathogenesis and therapeutic roles in DLBCL

Qiuni Chen★, Chuanyang Lu, Hong Tao, Chunling Wang, Liang Yu

The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Background: Recent studies found that innate and adaptive immunity and immunocytes are related to cell proliferation, differentiation, apoptosis as well as tumor angiogenesis, . This study aimed to identify immune-related genes associated with the diagnosis of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL).

Methods: Gene expression and clinical data of DLBCL patients and healthy volunteers were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was performed to identify co-expression genes and co-expression modules between DLBCL patients and healthy volunteers. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)-Cox regression analyses were performed to identify the potential genes with diagnostic value for DLBCL. Single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) was utilized to calculate the scores of 28 immune cells of all genes which represents the immune cell infiltration level. The gene signature was further validated using independent datasets from GEO.

Results: The functional enrichment analyses indicating that DEGs were strongly related to intracellular process, transcription regulation and neurodegenerative disease pathways. PRPF8, JKAMP, SDHB, BUD31 and BRI3 were considered as biomarkers for diagnosis of DLBCL, as the AUC were > 0.5, after Pearson correlation coefficient, WGCNA and LASSO regression analysis. Data from GSE93272 were obtained for validation. After validation, PRPF8, JKAMP, SDHB and BUD31 were the characteristic diagnostic genes for DLBCL. Immune cell correlation analysis shows that effector memory CD4+T cells had the strongest correlation with the four diagnostic genes.

Conclusions: We identified 4 immune-related genes to evaluate the diagnosis of DLBCL by comprehensive analyses, which is helpful for precise diagnosis and immunotherapy for DLBCL patients.

Key Words Gene Expression Omnibus; diffuse large B cell lymphoma; weighted gene co-expression network analysis; immune cells; immunotherapy

Tislelizumab combined with gemcitabine and oxaliplatin for extranodal NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase

Hailing Liu^{★1}, Kaiyang Ding², Lixia Sheng⁴, Jie Ma³, Xiaohui Zhang⁵, Hongming Huang⁶,
Wei Shi⁷, Hongling Peng⁸, Lei Cao¹, Wei Wu¹, Zhen He¹, Jianyong Li¹, Lei Fan¹

1. Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University
2. Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital, the First Affiliated Hospital of USTC
3. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University
4. Department of Hematology, Ningbo First Hospital
5. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University
6. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Nantong University
7. Department of Hematology, the Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture
8. Department of Hematology, the Second Xiangya Hospital, Central South University

Objective: Extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTCL) is almost always fatal after the failure of L-asparaginase-based regimens. The present phase II, multicenter, single-arm study attempted to investigate the efficacy and safety of the combination of tislelizumab with gemcitabine and oxaliplatin (Tisle-GemOx) in patients with ENKTCL failing L-asparaginase.

Methods: Eligible patients received Tisle-GemOx as initial induction (gemcitabine 1 g/m² on day 1, oxaliplatin 100 mg/m² on day 1, and tislelizumab 200 mg on day 2) for 6–8 cycles at 21-day intervals. Responders continued tislelizumab maintenance every two months for two years. The primary endpoint was the complete response rate (CRR) based on the best response.

Results: As of February 2023, 32 patients were enrolled in our study. Approximately 90% of patients belonged to the intermediate-/high-risk cohorts, and 31.2% had hemophagocytic syndrome. Among the 30 efficacy-evaluable patients, the best CRR was 56.7% (95% confidence interval [CI], 37.4–74.5%), meeting the primary efficacy endpoint. The best overall response rate was 70.0% (95% CI, 50.6–85.3%). With a median follow-up of 5.6 months, the median progression-free survival (PFS) was 9.1 months (95% CI: 4.2 – not estimable), and the 6-month PFS rate was 52% (95%CI: 32.6 – 68.3%). Subgroup analyses showed that shorter PFS was associated with previous lines of systemic therapy ≥ 2 ($P = 0.018$), concomitant hemophagocytic syndrome ($P = 0.030$), and poor performance status ($P = 0.036$). Eight of the 21 responders (38.1%) maintained remission for over one year. Pseudo-progression was observed in three patients (10%). All 32 patients presented at least one adverse event (AE), with 17 patients (53.1%) experiencing at least one AE of grade ≥ 3 . The most common grade ≥ 3 AEs were lymphopenia (25%) and anemia (15.6%). About 37.5% of patients had immune-related AEs possibly related to tislelizumab, with predominance in grades 1–2 (91.7%).

Conclusions: Tisle-GemOx exhibits promising anti-tumor activity and manageable toxicities as a salvage therapy for ENKTCL failing L-asparaginase. Further long-term follow-up is necessary to evaluate the durability of the response with tislelizumab maintenance in this patient population.

Key Words Asparaginase; chemotherapy; extranodal NK/T-cell lymphoma; PD-1 blockade; hemophagocytic syndrome

Molecular features possessed in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma

Wei Hua^{★1}, Junheng Liang², Haorui Shen¹, Hua Yin¹, Jiazhu Wu¹, Yue Li¹,
Li Wang¹, Jianyong Li¹, Jinhua Liang¹, Wei Xu¹

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

2. Nanjing Geneseeq Technology Inc.

Introduction: Circulating tumor DNA (ctDNA) has been proven to be a promising tumor-specific biomarker in tumors, but its clinical utility in risk stratification and early prediction of relapse for peripheral T cell lymphoma (PTCL) has not been well explored.

Methods: Here, using a lymphoma-specific sequencing panel, we assessed the prognostic and predictive utilities of ctDNA measurements before, during, and after first-line therapy in 41 Chinese PTCL patients.

Results: For the 41 patients, we obtained a total of 36 primary tumor specimens, 41 pretreatment blood samples and 21 serial blood samples before and after first-line therapy. By the last visit in March 2023, the median follow-up duration was 10.0 (range, 2.5–18.8) months. The clinical characteristics of the 41 patients were shown in Figure 1A. All patients received CHOP-like regimen. The top 30 somatic mutations of tissue samples were shown in Figure 1B. Pretreatment ctDNA (Pre-ctDNA) achieved an overall sensitivity of 81.3% (159/196) in detecting variants verified in tumor, indicating that ctDNA is a reliable source for PTCL genotyping. In addition, ctDNA allowed for the identification of additional 98 somatic mutations that were undetectable in tumor gDNA, which demonstrated that ctDNA could overcome tumor spatial heterogeneity (Figure 1C). Pre-ctDNA burden was significantly associated with clinical characteristics, including extranodal involvement ($P<0.001$), LDH levels ($P<0.001$), age ($P=0.047$), B symptoms ($P=0.038$), stage ($P=0.008$) and IPI score ($P<0.001$) (Figure 1D). The cfDNA fragmentome comprehensively represents both genomic and chromatin characteristics, therefore we explored the relationship between pre-treatment cfDNA fragmentation pattern and clinical characteristics or early molecular response in PTCL. Our results suggested that all samples had a more prominent mono-nucleosomal fragments abundance (167 bp), whereas the samples of AITL and the samples with high IPI scores or non-CR in the mid-stage of treatment had a more prominent shift towards shorter cfDNA size (Figure 1E). Similarly, when we analyzed the response to treatment, significant decline in ctDNA levels was observed at end of treatment (EOT) in patients with CR compared with those who did not achieved CR (Figure 1F). Only the 4 patients with CR and EOT ctDNA negative achieved continuous CR until now. Furthermore, high pre-ctDNA levels presented unfavourable PFS ($P=0.002$) and OS ($P=0.020$) (Figure 1G). Multivariate cox regression analysis showed that high pre-ctDNA burden ($P=0.029$) and TP53 mutation ($P=0.005$) (Figure 1H). Subgroup analysis showed that patients without these 2 risk factors (Type 1) had superior PFS than the other patients with more than 0 risk factor (Type 2) ($P<0.001$) (Figure 1I).

Conclusions: CtDNA is a promising noninvasive tool for prognosis prediction, response assessment, and early relapse prediction for newly diagnosed PTCL.

Key Words ctDNA, PTCL

CD19-CAR-T细胞治疗继发性中枢神经系统淋巴瘤的疗效及安全性分析

张焕新*、闫志凌、王莹、祁岳坤、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

Encouraging response has been achieved with chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in relapsed/refractory B-cell lymphoma. However, the efficacy and safety of CAR-T cells in central nervous system lymphoma (CNSL) are still elusive. Herein, we retrospectively analyzed 19 patients with relapsed/refractory CNSL, including 4 primary CNSL (PCNSL) and 15 secondary CNSL (SCNSL). After conditioning regimen of cyclophosphamide and fludarabine, all patients received CD19, CD19/CD20 or CD19/CD22 CAR-T cell infusion. The overall response rate of CNSL was 73.7% (14/19), and 10 (52.6%) patients achieved complete remission (CR), 4 (21.1%) patients achieved partial remission (PR). With a median follow-up of 14 months, the median progression-free survival (PFS) was 5 months, and the median Overall survival (OS) was 9 months. The patients with primary lymphoma had worse Progression-free survival (PFS) than those with relapsed lymphoma (1.5 months vs 9 months, $P=0.0468$). The OS in the patients requiring bridging treatment had a shorter OS than the patients without bridging treatment (5 m vs 11 m, $P=0.036$). Of the 14 patients with systemic tumor infiltration, 9 (64.3%) achieved the CNS complete response, and 6 (42.8%) systemic complete response. Up to the cutoff date, of the 9 patients with the CR of CNS disease, 5 patients were still alive and 4 patients died. The CNS diseases of 5 surviving patients maintained CR status, the 4 dead patients all died of systemic progression, of whom only one patient had the relapsed of CNS disease. Of the 19 patients, 15 (78.9%) experienced grades 1-2 CRS, and no patient had grades 3-4 CRS. Neurological events (NEs) occurred in 4 (21.1%) patients, with grades 3-4 NE occurring in 2 (10.5%) patients. All the CRS or NEs were manageable. The CD19-specific CAR-T cell-based immunotherapy appeared as a promising therapeutic approach in CNSL, based on its antitumor effects and an acceptable side effect profile.

关键字 secondary central nervous system lymphoma, chimeric antigen receptor t cell, relapsed/ refractory, immunotherapy, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

弥漫大B细胞淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者的临床特征及生存情况分析

朱锋^{1,2}、徐艳秋²、沈汉影²、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}

1. 徐州医科大学附属医院血液科; 2. 徐州医科大学血液病研究所

目的: 分析弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 合并乙型肝炎病毒 (HBV) 感染患者的临床特征及生存的影响因素。

方法: 选取从2013年2月至2019年10月徐州医科大学附属医院收治的144例DLBCL患者作为研究对

象,分析不同HBV感染状态的DLBCL患者的临床特征及生存的影响因素。

结果:①与HBV既往感染组比较,HBV现症感染组患者年龄<60岁、LDH及 β 2-MG水平升高、IPI评分3-5分、结外受累数 ≥ 2 个、肝脏受累、不表达HBsAb、HBsAb表达滴度<100 IU/L的比例更高(P值均<0.05)。②HBV现症感染组与HBV既往感染组比较,PFS(P=0.674)及OS(P=0.911)差异无统计学意义。③性别、B症状是影响DLBCL患者PFS预后的独立相关因素;性别、IPI评分、应用利妥昔单抗是影响DLBCL患者OS预后的独立相关因素。

结论:1、对于DLBCL患者,合并HBV现症感染者的危险因素较HBV既往感染组更多;2、不同HBV感染状态的DLBCL患者的生存情况比较,并无统计学差异;3、性别是影响伴有HBV感染的DLBCL患者PFS及OS的共同独立预后因素。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤;乙型肝炎病毒;临床特征;生存

Efficacy and Safety of Lenalidomide, Anti-PD-1 Antibody Combined with Orelabrutinib or Rituximab in the Treatment of Patients with Relapsed /Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Yuqing Miao*, Yongfen Huang, Can Chen, Lingling Wang, Yuexin Cheng, Hao Xu
Yancheng First People's Hospital, Yancheng, China

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma worldwide. Although most patients with DLBCL respond to first-line chemoimmunotherapy with R-CHOP, approximately 40% of patients will have relapsed or refractory disease. Currently, the second-line therapeutic regimen is chemoimmunotherapy followed by consolidative autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHCT) for relapsed/refractory DLBCL (R/R DLBCL). However, the prognosis has remained poor. (Sawalha. J Pers Med. 2021). Thus, discovering effective treatment regimens for patients with R/R DLBCL has become extremely crucial. Recently, a combination regimen of lenalidomide, anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) antibody, and rituximab demonstrated a good efficacy with an overall response rate (ORR) of 40% in R/R DLBCL (Sethi et al. Blood. 2019). Activation of the Bruton's tyrosine kinase (BTK)-mediated B-cell receptor (BCR) signaling pathway is a hallmark of DLBCL (Kapoor et al. Cell Death Dis. 2019). Orelabrutinib, a novel and potent irreversible BTK inhibitor, has shown encouraging efficacy with an ORR of 61.5% in combination with a new generation anti-CD20 antibody MIL62 in R/R DLBCL (Xu et al. Blood. 2020). Thus, we assessed the efficacy and safety of lenalidomide, anti-PD-1 antibody combined with orelabrutinib or rituximab in R/R DLBCL. Methods: This was a prospective, multicenter, single-arm, open-label, phase II study (ChiCTR2200056256). Patients aged 18 to 75 years were eligible if they had histologically confirmed R/R DLBCL, an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-2, adequate organ and bone marrow function, and survival time ≥ 6 months. Eligible patients received a combination regimen (21-day/cycle) of lenalidomide (10-25 mg, days 1-10, QD, oral), Tislelizumab (200 mg, day 1, intravenous), and orelabrutinib (150 mg, QD, oral) or rituximab (375 mg/m², day 1, intravenous). The primary endpoint was ORR. Secondary endpoints included complete response (CR), progression-free survival

(PFS), duration of response (DOR), time to response (TTR) and adverse events (AEs). Efficacy was assessed using Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria (LYRIC, 2016). AEs were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0. Results: Between August 2021 and March 2022, 9 patients (6 males; median age, 73 years, range 65–76) were enrolled. Among them, 8 patients were non-germinal center B-cell-like and 1 was unknown. Most patients had comorbidities (n=8, 88.9%), an Ann Arbor stage of III or IV (n=4, 44.4%), International Prognostic Index (IPI) ≥ 3 (n=4, 44.4%). All patients received lenalidomide, anti-PD-1 antibody combined with orelabrutinib regimen, and the median duration of treatment was 5 cycles (range 3–6). Among them, 4 patients (44.4%) received a second-line therapy, and 5 patients (55.5%) received $\geq$ third-line therapy. Before enrollment, 3 patients attained a CR as their best response during the previous therapies. Eight patients were included in the efficacy analysis. The ORR, CR and median TTR were 87.5%, 25.0%, and 2.45 months (range 1.97–2.73), respectively. Among them, 3 patients completed 6 cycles of therapy with ORR of 100% (Figure 1). The PFS and DOR were not completely mature due to the short follow-up period at the end of follow-up. Eight (80%) patients reported AEs. The most common hematological AEs were anemia (77.8%), platelet count reduced (55.6%), neutrophil count decreased (33.3%) and white blood cell count decreased (22.2%). Three patients (33.3%) discontinued treatment due to AEs (atrioventricular block, n=1; rash, n=2). In addition, the most common AEs were grade 1 or 2, and no grade 4 AEs. One patient died due to electrolyte disturbances and depression. Conclusion: Lenalidomide, anti-PD-1 antibody combined with orelabrutinib or rituximab regimen is effective and well-tolerated for patients with R/R DLBCL in this phase II study. This study provides a potential novel strategy for the treatment.

Key Words Diffuse large B-cell lymphoma hematopoietic stem cell transplantation lenalidomide Tislelizumab orelabrutinib

S100A8/A9介导的骨髓微环境紊乱 促进免疫性血小板减少症的发生发展

戚嘉乾*、韩好好、周萌、李学谦、张紫妍、吴德沛、韩悦
苏州大学附属第一医院

背景：免疫性血小板减少症（Immune thrombocytopenia, ITP）是一种获得性的，以出血为特征表现的自身免疫性疾病，其发病率高，占出血性疾病的1/3。现有研究认为ITP的病理生理主要是巨核成熟障碍以及血小板破坏增多，但具体机制尚未完全明确。

方法：我们通过对ITP患者的骨髓细胞进行10x单细胞测序分析，探索诱发ITP的靶基因，并且在此基础上收集ITP患者外周血样本48例和正常对照20例，通过对S100A8/A9的检测，验证其与ITP相关性。同时，通过GEO数据库收集两家中心的三组ITP的RNA-seq数据，重新分析并作为测序分析的验证。体外实验方面，我们通过ITP血浆孵育干细胞的方式构建体外模型，并干预S100A8/A9水平，通过流式细胞技术标记CD41+、CD42+、CD61+，并且测定倍体数，及产板，从而验证S100A8/A9对巨核生成的影响。同时，我们对体外体系进行单细胞测序，分析巨核前体细胞以及巨核细胞中影响巨核生成抑制的通路，并且在巨核细胞系及原代体系中通过Western-Blot进行验证。最后构建主动型和被动型ITP的模型，对S100A8/A9的作用进行体内功能验证，并且通过单细胞测序分析巨核前体细胞MAPK通路的恢复情况。

结果：（1）我们对ITP患者骨髓细胞的单细胞测序结果显示，在巨核前体细胞及干细胞中，患者的S100A8/A9的表达水平升高。我们通过GEO数据库检索，对国外2家中心的三份RNA-seq数据（GSE23754、GSE46922、GSE23754）进行二次分析，发现S100A8/A9在ITP患者中水平升高。我们同时对本中心的ITP病例样本进行收集，通过qPCR检测结果显示，ITP的S100A8（1.867 vs.0.988, $P < 0.01$ ）和S100A9（1.978 vs.1.024, $P < 0.01$ ）的mRNA水平显著高于健康对照组。同时，我们通过ELISA检测血浆样本的S100A8/A9蛋白水平发现，ITP的S100A8/A9蛋白水平同样显著高于健康对照组（423.4 vs.220.5, $P < 0.01$ ）。

（2）体外研究显示，ITP患者血浆孵育下，体系中巨核细胞的倍体数、CD41+、CD42+、CD61+细胞数均下降，且产板减少，免疫荧光及电镜照片均显示实验组巨核成熟度下降，而使用S100A8/A9抑制剂后可以逆转这种状态。通过对体外体系的单细胞测序发现，在实验组巨核前体细胞中，丝裂原激活的蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号路受到抑制。我们通过原代巨核体系及细胞系中进行MAPK通路的Western-Blot验证，阻断S100A8/A9蛋白，可以看到MAPK通路重新激活，提示该通路可能通过S100A8/A9调控ITP状态下的巨核细胞成熟。

（3）我们构建了主动型和被动型ITP小鼠模型，发现运用S100A8/A9抑制剂后，小鼠的血小板恢复速度明显高于对照组，且对小鼠骨髓切片的免疫荧光及病理HE染色发现，运用S100A8/A9抑制剂后小鼠骨髓中的巨核细胞数量增多，成熟度增加。主动型ITP模型小鼠用药前后的单细胞测序分析也显示，运用S100A8/A9抑制剂后小鼠MAPK信号通路获得恢复。

结论：我们的研究发现，ITP患者的S100A8/A9转录及蛋白水平增高。S100A8/A9可能通过对MAPK通路的抑制引起巨核细胞成熟障碍最终导致ITP的发生。S100A8/A9抑制剂可能能够作为ITP治疗的一种药物，具有潜在的临床价值。

关键字 免疫性血小板减少症；S100A8/A9；巨核细胞分化与成熟；MAPK信号通路

Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia post hematopoietic stem cell transplantation

Meng Zhou*, Jiaqian Qi, Chengyuan Gu, Hong Wang, Ziyang Zhang, Depei Wu, Yue Han

The first affiliated hospital of soochow university

Background: Thrombocytopenia post hematopoietic stem cell transplantation (HCT) usually contributes to poor outcomes with no standardized treatment. Eltrombopag and romiplostim can be feasible for post-HCT thrombocytopenia, but the use of avatrombopag has not yet been evaluated.

Objectives: We aimed to retrospectively analyze the efficacy and safety of avatrombopag treatment in a cohort of sixty-one patients diagnosed with post-HCT thrombocytopenia in our clinical center.

Methods: Avatrombopag was initiated at 20mg daily, with a dosage adjustment to achieve platelet recovery to $>20 \times 10^9/L$ independent from transfusion for 7 consecutive days (overall response, OR) or to $>50 \times 10^9/L$ free from transfusion for 7 consecutive days (complete response, CR). Factors influencing OR and CR were studied in univariate and multivariate analysis respectively. Within the follow-up, adverse events like myelofibrosis, thrombosis and organ toxicities were monitored carefully.

Results: The overall response rate (ORR) to avatrombopag was 68.9% and the cumulative incidence (CI)

of OR was 69.1%. The complete response rate (CRR) and the CI of CR were both 39.3%. The median days from avatrombopag initiation to OR and CR were 21 and 25 days, respectively. An adequate number of megakaryocytes before the initiation of avatrombopag was an independent protective factor of avatrombopag treatment for OR (hazard ratio, HR=4.628, 95% confidence interval 1.92–11.15, P=0.0006) and CR (HR=4.892, 95% confidence interval 1.58–15.18, P=0.006). Avatrombopag was well tolerated in all patients with no severe adverse events.

Conclusion: Our findings suggested that avatrombopag can be optional for thrombocytopenia post HCT.

Key Words avatrombopag, thrombocytopenia, hematopoietic stem cell transplantation (HCT), megakaryocytes (MKs)

· 白血病 ·

A novel treatment regimen of granulocyte colony-stimulating factor combined with ultra-low-dose decitabine and low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes

Yun Ling[★]

The Third Affiliated Hospital of Soochow University, The First People's Hospital of Changzhou

Background: Older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) unfit for intensive chemotherapy are emergent for suitable treatment strategies. Hypomethylating agents and low-dose cytarabine have generated relevant benefits in the hematological malignancies over recent decades. We evaluated the efficacy and safety of the novel treatment regimen consisting of ultra-low-dose decitabine and low-dose cytarabine, with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in this population of patients.

Methods and materials: Patients aged more than 60 years with newly diagnosed AML/ MDS were enrolled to receive therapy combined of 300 μ g subcutaneously per day for priming, decitabine 5.15–7.62 mg/m²/d intravenously and cytarabine 15 mg/m²/d twice a day subcutaneously and G-CSF for consecutive 10 days every 28 days. The study enrolled 28 patients unfit for standard intensive chemotherapy. The median age of patients was 68 years (range 60–83 years) and 20 (71.4%) patients harbored AML. The primary outcome was to evaluate overall response rate.

Results: Overall, this novel ultra-low-dose treatment regimen was well tolerated, with 0% of both 4- and 8-week mortality occurrence. Objective response rate (CR + CRi + PR in AML and CR + mCR + PR in MDS) was 57.1% after the first treatment course. Responses of hematologic improvement (HI) aspect were achieved in 18 of 28 (64.3%) patients, 11 (39.3%), 12 (42.9%), and eight patients (28.6%) achieved HI-E, HI-P, HI-N, respectively.

Conclusions: Untreated elderly with AML/MDS were well tolerated and benefited from this novel ultra-low-dose treatment regimen.

Key Words acute myeloid leukemia, low-dose cytarabine, myelodysplastic syndromes, older patients, ultra-low-dose decitabine

CEBPG通过激活EIF4EBP1促进急性髓系白血病进展

方芳[★]、江优、潘健、卢俊

苏州大学附属儿童医院

目的: 急性髓系白血病 (AML) 是一种占造血系统恶性肿瘤7.6%的髓系肿瘤。AML是一种复杂的疾

病,了解其病理生理有助于AML治疗和预后的改善。在本研究中,我们评估了CEBPG在AML中的表达谱和分子功能。

方法:采用基因干扰系统下调AML细胞CEBPG的表达,用qPCR和western blot检测干扰效率。用CCK-8检测基因敲除对AML细胞生长的影响,western blot检测PARP的裂解,流式细胞仪检测基因敲除对AML细胞凋亡的影响。对敲除CEBPG的AML细胞株进行RNAseq分析,获得与CEBPG相关的下游基因和通路提示。利用基因干扰系统抑制下游基因EIF4EBP1的表达,验证其功能。

结果:我们研究了AML细胞系和非AML造血细胞的ChIP-Seq数据,发现CEBPG在AML细胞系中通过其远端增强子被激活。利用公共转录组数据集、癌细胞系百科全书(CCLE)和western blot,我们还发现CEBPG在AML中异常高表达。此外,我们发现CEBPG通过激活EIF4EBP1促进AML细胞增殖,从而促进AML的进展。这些结果表明CEBPG可以作为AML的潜在治疗靶点。

结论:本研究系统探讨了CEBPG在AML中的分子功能,并确定CEBPG是AML治疗的一个潜在靶点。我们的发现为AML的病理生理学提供了新的见解,并阐明了CEBPG在促进AML进展中的关键作用。

关键词 CEBPG, EIF4EBP1, AML

控制营养状况、预后营养指数 对骨髓增生异常综合征患者预后分析

张权娥*

淮安市第一人民医院

目的:探讨控制营养状况、预后营养指数对骨髓增生异常综合征患者预后作用。

方法:回顾性分析2010年3月至2020年12月在我院血液科治疗的119例骨髓增生异常综合征患者的临床资料,根据受试者工作特征曲线(ROC)计算出观察指标的最佳cut-off值,CONUT评分、PNI分别以4、36.75分界值进行分组,分析各组年龄、性别、血细胞计数、IPSS分组等临床特征及通过单因素和多因素分析其对MDS预后价值。

结果:单因素分析结果显示血小板计数、骨髓原始细胞计数、IPSS评分、PNI、CONUT评分是影响MDS患者OS的危险因素;多因素分析显示,骨髓原始细胞数(HR=1.07, 95%CI 1.01-1.14, P<0.05)、CONUT评分(HR=1.38, 95%CI 1.12-1.69, P<0.05)是影响MDS患者的OS独立危险因素。

结论:初诊MDS患者CONUT评分高提示预后不良,是影响MDS预后的独立危险因素,而PNI不是MDS预后的独立危险因素。

关键词 骨髓增生异常综合征;控制营养状况;预后营养指数;预后

康惠尔溃疡贴防治阿扎胞苷注射部位不良反应的疗效观察

刘玉萍*、苗若楠

常州市第一人民医院

目的:观察康惠尔溃疡贴用于防治阿扎胞苷注射部位不良反应的效果。

方法：选取2020年5月~2022年4月在常州第一人民医院血液科进行首次化疗的70例骨髓增生异常综合征患者作为研究对象，随机分为研究组和对照组，每组35例，研究组实施皮下注射后康惠尔溃疡贴贴敷，对照组实施常规皮下注射法，对患者注射部位皮肤红斑范围、硬结、瘙痒和24小时后疼痛等相关并发症发生率和护理满意度进行对比。

结果：研究组皮下注射后应用康惠尔溃疡贴贴敷注射部位无皮肤红斑为82.9%高于对照组常规皮下注射法为22.9%、注射部位皮肤红斑范围2cm~5cm为5.7%低于对照组45.7%、注射部位皮肤红斑范围>5cm为0低于对照组20%（ $P<0.05$ ），硬结为0低于对照组为17.1%（ $P<0.05$ ），注射部位瘙痒为2.9%低于对照组为22.9%（ $P<0.05$ ）、24小时后注射部位疼痛为5.7%低于对照组为22.9%（ $P<0.05$ ）、患者满意度为91.4%明显高于对照组为68.6%（ $P<0.05$ ），有统计学意义。

结论：康惠尔溃疡贴在阿扎胞苷皮下注射部位的应用能明显减少注射部位皮肤红斑、硬结、瘙痒和24小时后疼痛等相关并发症的发生。缩小皮肤红斑范围，护理满意度明显提高。

关键字 皮下注射；阿扎胞苷；康惠尔溃疡贴；骨髓增生异常综合征

费城染色体阳性急性髓系白血病3例

马亚男*、姜艳、陈慧、黄永芬、张晓玲、董剑明、徐浩、苗雨青
盐城市第一人民医院

目的：分析费城染色体阳性急性髓系白血病（Ph+AML）的临床特点。

方法：收集2021年9月至2022年9月盐城市第一人民医院收治的3例Ph+AML患者资料，分析诊疗经过，并复习相关文献。

结果：3例患者经形态学及免疫分型检查诊断为急性髓系白血病（AML），且检测到t（9；22）。其中病例2合并近四倍体染色体核型，病例3合并+8号染色体。病例1及病例3均检测到BCR-ABL P210，病例2 BCR-ABL检测阴性，考虑与其复杂核型相关。病例1检测到IDH1突变，病例2合并WT1高表达（表达量2.28%），且检测到RUNX1、IDH1、STAG2突变。病例1予传统“3+7”方案化疗后完全缓解（CR），后因经济原因于第2个周期巩固治疗后放弃，仅口服达沙替尼，2022年7月28日复发后死亡；病例2采用伊马替尼、阿扎胞苷联合HAG（高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子）方案化疗后达CR，目前仍处于缓解状态；病例3采用伊马替尼、阿扎胞苷联合维奈克拉治疗未达CR，目前仅口服伊马替尼靶向治疗。

结论：Ph+AML发病率较低，预后不佳，目前尚无统一治疗方案，酪氨酸激酶抑制剂（TKI）联合化疗可使患者获益，CR后应及早行异体基因造血干细胞移植。

关键字 费城染色体；急性髓系白血病；BCR-ABL；酪氨酸激酶抑制剂

Analysis of the clinical characteristics and prognosis of adult de novo Acute myeloid leukemia (none APL) with PTPN11 mutations

Li Sheng*, Yajiao Liu, Yingying Zhu, Jingfen Zhou, Haiying Hua
Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jiangnan University

Objective: Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal malignant proliferative disease of the hematopoietic system, characterized by a heterogeneous and complex genomic landscape. The increasing number of AML associated gene mutations that have been identified using Next-generation sequencing (NGS) technology has become an important basis for AML diagnosis, prognostic stratification and selection of treatment options. The PTPN11 gene encodes a protein tyrosine phosphatase, which has been identified to play a key role in normal hematopoietic cell development. The purpose of this article is to retrospectively investigate the incidence of PTPN11 gene and its associated gene mutations in de novo adult patients with acute myeloid leukemia (AML), and analyzed its clinical characteristics as well as prognosis.

Methods: NGS technology has been widely utilized in molecular testing, particularly in the detection of gene mutations in AML patients. This technology has the advantages of high throughput, high sensitivity and low cost, thus providing a powerful tool to explore the molecular pathogenesis of hematological malignancy, guide clinical diagnosis and treatment, and facilitate the integration of precision medicine. NGS and Sanger sequencing were used to detect 51 gene mutations, and multiplex-PCR was used to detect 41 fusion genes from 232 de novo adult AML patients. We predicted survival of newly diagnosed adult AML patients based on the results of their first induction remission treatment. Using the Log-Rank test and Kaplan-Meier to evaluate overall survival (OS), and using the Cox regression model to analyze multivariate analysis.

Results: In a cohort of 232 adults with de novo AML, 18 (7.76%) harbored PTPN11 mutations. Of these 18 patients, 20 PTPN11 alterations were identified, all of which were missense mutations in the N-SH2 (n=16) and PTP (n=4) domains located in exon 3. Analysis showed that patients with PTPN11 mutations had significantly higher platelet counts [$98 (14,713.0) \times 10^9/L$ vs $35.5 (4.0, 478) \times 10^9/L$, $P < 0.001$] and hemoglobin levels [$97.5 (62, 149.0) \times g/L$ vs $88.5 (33.0, 142) \times g/L$, $P < 0.001$] compared to those without. There were no significant differences in sex, age, white blood cell count, and bone marrow blasts between the two groups ($P > 0.05$). In the study of FAB subtypes, PTPN11 mutations were mainly detected in M5 (n=12, 66.67%, $P < 0.001$), followed by M2 and M4 (n=2, 11.11%). The incidence of PTPN11 mutations in M0, M1 was relatively low, and there was no significant difference between PTPN11mut and PTPN11wt patients ($P > 0.05$). Moreover, of the 118 AML cases, the patients with MLL-AF6 positive showed a higher frequency of PTPN11 mutations ($P = 0.018$). 18 PTPN11 mutations were identified and were found to be accompanied by other mutations in 88.89% of cases, the most frequent of which were NPM1 (44.44%), DNMT3A (38.89%), FLT3 (38.89%) and NRAS (17.2%) etc. Notably, PTPN11 mutation had a negative impact on the CR rate in M5 subtype patients, with CR rate of 66.67%, compared to 82.67% in PTPN11wt patients ($P < 0.001$). However, no statistically significant effect of PTPN11 mutation OS was observed in the whole cohort and age group ($P > 0.05$). Further analysis revealed that there was no significant difference in OS

between NPM1mut/PTPN11mut and NPM1mut/PTPN11wt, as well as DNMT3Amut/PTPN11mut and DNMT3Awt/PTPN11wt patients ($P>0.05$). Multivariate analysis revealed that the proportion of bone marrow blasts $\geq 65.4\%$ was a factor significantly affecting OS in PTPN11mut patients ($P=0.043$). In conclusion, our findings suggested that PTPN11 mutation was associated with lower CR rate in M5 subtype AML patients, while it has no significant effect on OS when other mutations were present.

Conclusion: This study aimed to explore the clinical characteristics of adult PTPN11 gene mutation and its impact on the prognosis of adult AML patients. It has been found that PTPN11 mutations are not limited to adult AML, but are also associated with a range of hematological malignancies, such as Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), Childhood AML, Myelodysplastic Syndromes and Acute B-lymphocytic Leukemia. In addition, PTPN11 mutations have also been linked to the occurrence of solid tumors (e.g. carcinoma of the lungs, hepatic cell carcinoma, breast, ovarian, gastric, and prostate cancers) and Noonan syndrome (NS). Furthermore, the PTPN11 gene has been identified as a drug target for the intrinsic and acquired drug resistance of cancer drugs, which has important implications for clinical treatment. PTPN11 mutations in our study were found to occur in 7.76% of adult de novo AML patients (none APL), all of which were missense mutations, with exon 3 mutations being the most frequent. Patients carrying PTPN11 mutations were more likely to be of the M5 subtype, and had higher hemoglobin and platelet levels, as well as a lower CR rate compared to PTPN11 wildtype patients. Furthermore, the frequency of PTPN11 mutations was higher in patients with MLL-AF6 positive AML. In addition, PTPN11 mutations were most often present in conjunction with NPM1 and DNMT3A mutations, though these had no prognostic impact. The percentage of bone marrow blasts ratio $\geq 65.4\%$ was found to be an independent factor affecting OS for PTPN11 mutated patients. Future research should expand the sample size to further explore the clinical value and gene function of PTPN11 mutations, in order to provide a theoretical basis for future clinical prognostic stratification and treatment.

Key Words Acute myeloid leukemia; PTPN11 mutations; Prevalence; Clinical characteristics; Prognosis

维奈克拉联合去甲基化药物 治疗42例老年急性髓系白血病的疗效及安全性

钱娟*、刘红、尤学芬、黄红铭、王菲

南通大学附属医院

目的：探讨维奈克拉（Venetoclax）联合去甲基化药物治疗老年不适合强化疗的急性髓系白血病的疗效及安全性。

方法：回顾性分析2020年1月至2022年8月在南通大学附属医院接受维奈克拉联合去甲基化药物治疗的42例老年急性髓系白血病的临床资料，临床观察主要终点为完全缓解率（CR）、复合完全缓解率[CR+CR伴血细胞不完全恢复（CRi）]、总反应率（ORR），次要终点是总生存（OS）及药物安全性。

结果：42例患者中男性患者26例，女性患者16例，患者的平均年龄为 71.6 ± 7.4 岁，所有患者中位随访时间为12.0（8.6~15.4）个月，CR患者4例（9.5%），CRi患者10例（23.8%），复合完全缓解率（CR+CRi）为33.3%，总反应率（ORR，CR+CRi+PR）为66.7%，进一步分析，初诊患者ORR为66.7%，中位生存时间为11个月；复发患者ORR为57.1%，中位生存时间为12个月；难治患者ORR为85.7%，中位生存时间

为14个月,差异无统计学意义。此外,缓解患者中位生存时间14.0 (12.3~15.7)月,未缓解患者中位生存时间2.0 (0.1~6.1)月,缓解患者的中位生存时间显著高于未缓解患者,差异具有统计学意义。42例患者的血细胞发生了不同程度减少,其中粒细胞减少35例 (83.3%),贫血16例 (38.1%),血小板减少10例 (23.8%),血液系统以外常见的主要为胃肠道反应,均能控制,未出现肿瘤溶解综合征。

结论:维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年AML患者是安全有效的,且耐受性好,给无法进行强化疗的老年AML患者多一种治疗选择。

关键字 老年急性髓系白血病;维奈克拉;去甲基化;疗效;安全性

单中心伴有CEBPA突变的骨髓增生异常综合征患者 临床特点、实验室特征及预后分析

江艾蕊^{★1}、徐晗²、张慧敏¹、解珺丹¹、姚红¹、许小宇¹、刘红¹、朱明清¹、
刘丹丹¹、潘金兰¹、仇惠英¹、薛胜利¹、吴德沛¹、唐晓文¹、陈苏宁¹、沈宏杰¹

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 浙江省金华市中心医院

目的:世界卫生组织 (WHO) 造血和淋巴组织分型指南第五版认为原始细胞比例高于10%的骨髓增生异常综合征 (MDS) 伴随CEBPA突变患者是否能够归为急性髓细胞白血病 (AML) 伴随CEBPA突变亚型存在争议。本研究目的探讨CEBPA突变MDS是否能够诊断为AML伴CEBPA突变亚型。

方法:本研究中心回顾性分析2016年至2021年MDS患者661例,65例MDS进展AML患者,同期AML伴CEBPA突变患者325例。MDS、MDS转AML、AML伴CEBPA突变患者诊断标准参考2016WHO分型第四版。收集MDS伴CEBPA突变和AML伴CEBPA突变患者基本信息,同时从形态学、流式免疫表型、染色体核型、基因突变谱、基因表达谱等方面考察两组情况。

结果:1.共计722例MDS和MDS进展AML患者中检测到CEBPA突变共27例,其中bZIP区突变占37.0% (10/27)。325例AML伴CEBPA突变患者中bZIP区突变占81.5% (265/325),AML伴CEBPA-bZIP区突变比例显著高于MDS伴CEBPA-bZIP区突变,提示CEBPA-bZIP区突变与AML具有相关性。2.伴有CEBPA-bZIP区突变且原始细胞比例高于10%的MDS患者6例,MDS伴CEBPA-bZIP区突变组中位年龄59 (33~68)岁,与AML组具有差异显著 (43岁, $P<0.05$)。3.血液学特点:MDS伴CEBPA-bZIP区突变组外周血细胞三系可有不同程度减少或增加,中位白细胞 $14.6 (1.4\sim270.0) \times 10^9/L$,中位血红蛋白为 $96 (32\sim163) g/L$,中位血小板为 $27.0 (1.0\sim433.0) \times 10^9/L$,与AML组比较无统计学差异。4.形态学特征:MDS伴CEBPA-bZIP区突变组均伴有一系或多系病态造血,尤其是三系发育异常,与AML组差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。病态造血类型与具有病态造血AML伴CEBPA-bZIP区突变患者类似。5.流式免疫表型特点:MDS伴CEBPA-bZIP区突变组CD33阳性细胞比例显著低于AML组 ($P<0.05$),可能与原始细胞比例低于AML患者相关。其余流式指标与AML组无显著差异。6.细胞遗传学方面:MDS伴CEBPA-bZIP区突变患者均未检出克隆性染色体异常,与AML伴CEBPA bZIP区突变患者大部分为染色体核型正常类型。7.基因突变谱特征:MDS伴CEBPA-bZIP区突变患者中位协同突变基因个数为2.5 (1~5),明显多于CEBPA bZIP区突变的AML组中位数1 (0~6, $P<0.05$)。其中以下4个ASXL1、RUNX1、SRSF2、STAG2基因突变发生率均显著高于AML组,但在都具有病态造血的患者中,MDS伴CEBPA-bZIP区突变患者与AML伴CEBPA-bZIP区突变患者两组基因突变个数无统计学差异。8.全转录组测序结果提示,MDS伴CEBPA-bZIP突变表达谱同AML伴bZIP突变相似,MDS伴CEBPA非bZIP区突变表达谱同MDS对照相似。9.生存情

况：在具有病态造血的患者中，MDS伴CEBPA-bZIP区突变患者与AML伴CEBPA-bZIP区突变患者预后无显著差异（ $P=0.15$ ），而后者与无病态造血的AML伴CEBPA-bZIP区突变患者比较预后相对较差但并不显著（ $P=0.31$ ）。

结论：本研究表明原始细胞比例高于10%的MDS伴CEBPA-bZIP区突变可以属于AML伴CEBPA突变亚型。

关键字 骨髓增生异常综合征，急性髓系白血病，CEBPA，基因突变，预后

复杂血液免疫疾病中的单细胞测序分析实例 ——一例免疫治疗后的单细胞图谱

陈碧清*、刘细细、徐祖琼、朱学军

江苏省中医院

与传统高通量测序相比，单细胞转录组测序能够分析相同表型的多种细胞混合体的异质性，大大促进了珍贵的临床样本的细胞水平的表征，具有广阔的应用前景。单细胞测序分析已被应用于CAR-T细胞免疫治疗中监测整个治疗过程中CAR-T细胞群的动态变化，此外在揭示新细胞亚群、理解疾病发病机制、疾病进展监测等方面已经显示出了良好的实用价值。

我们收集了一例接受CD19 CAR-T细胞免疫治疗后发生细胞因子释放综合征并继而接受抗炎治疗的血液系统疾病患者的外周血，先利用Ficoll试剂分离、提取外周血中的单个核细胞，使用10X Genomics Chromium系统进行了单细胞转录组文库构建和测序。

测序下机数据经过剔除低测序质量和极端值的细胞的质量控制后，过滤得到7558个细胞，这些细胞平均表达约2000个基因，线粒体基因含量约6%，核糖体RNA含量占比约10%~35%。其中，在各细胞内表达水平变化差异最大的基因为S100A9、S100A8、LYZ等。降维和聚类分析确定了8个细胞亚群，根据特征基因的表达情况给这8个细胞亚群进行如下定义：CD8+ T细胞（表达CD3E，CD8A，CA1，GNLY，NKG7），成红细胞（表达CA1，NKG7），NKT/NK细胞（表达CD3E，CD8A，CA1，GNLY，NKG7），CD4+ T细胞（表达CD3E，IL7R，CD4，CA1，GNLY，NKG7），嗜碱性粒细胞（表达CA1，ITGAM，GNLY，NKG7，CLC），CD14+单核细胞（表达CD4，CA1，CD14，LYZ，ITGAM，GNLY，NKG7，CST3），CD16+单核细胞（表达CA1，FCGR3B，LYZ，ITGAM，GNLY，NKG7），间充质干细胞（表达CA1，CST3，PPBP）。

CAR-T免疫治疗的一个副反应就是细胞因子释放综合征，其特征是细胞因子风暴。我们进一步分析了各细胞群中特定的炎症因子的表达水平，发现IP10和IL6R特异性地在CD14阳性单核细胞中表达。这提示在CAR-T病例中，CD14阳性单核细胞易受到高分泌IL-6的自激活的影响，可能导致后续不可控制的细胞因子风暴。

本例中使用的CAR-T细胞靶向B细胞表面的CD19分子，理论上患者外周血中的B细胞被CAR-T疗法清除，这与单细胞测序结果不含有B细胞一致。单核细胞贴壁成熟为树突状细胞，该案例患者体内环境缺乏贴壁成熟过程，所以细胞亚群中没有鉴定到树突状细胞。该患者的外周血中超过一半为T细胞，余下约六分之一为NK/NKT细胞。与一般的PBMC单细胞测序数据不同的是，该患者外周血的单细胞测序数据中少见地出现了相当多的成红细胞（18.0%），我们猜测是因为CART细胞回输后，患者体内发生造血重建的缘故。患者PBMC中出现一定比例的间充质干细胞（1.8%）也支持造血重建的解释。由于样本的

异质性,准确判定免疫细胞亚群是单细胞测序分析的关键环节,需要由医学专业人员和生信分析人员共同参与。

关键字 单细胞转录组测序;免疫治疗;细胞图谱;细胞分群;细胞标记

THE STUDY OF SYNERGISTIC INHIBITION OF AZACITIDINE COMBINATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Ziqi Liu[★],Mingqiang Chu,Helin Xiang,Ting Li,Jun Qian
Zhenjiang First People's Hospital

Purpose:The demethylating drug azacitidine (AZA) plays an important role in the treatment of acute myeloid leukemia (AML), but the efficacy still needs to be further improved. This study was to explore the effects of combining all trans retinoic acid (ATRA) on the biological functions of AML cells on the basis of AZA, and further explore the effects and molecular mechanism of ATRA enhancing AZA inhibiting AML through studies in vitro and in vivo.

Methods:AML cell lines (SKM1 and HL60) were treated with AZA in combination with ATRA to explore the effects on cell proliferation, apoptosis, differentiation and cycle by CCK8 assay, methylcellulose colony formation, Hoechst cell nuclear staining and flow cytometry. Real-time quantitative PCR (qPCR) and Western Blot (WB) were applied to detecting the mRNA and protein expression levels of related molecules and analyzing their significance. Subcutaneous tumor model were constructed to verify the effect of AZA enhanced with ATRA on inhibiting AML by testing nude mice body weight, subcutaneous tumor volume and weight, and HE staining of subcutaneous tumors. Transcript sequencing to screen out potential target molecules by the anti AML effect of AZA enhanced with ATRA and verified by qPCR and WB. The expression levels of target molecules were modulated in SKM1 cells to evaluate the effects of the modulated target molecules on SKM1 cells treated with the AZA+ATRA group by cell functional assays.

Results:1. ATRA enhances the anti AML effect of AZA

In SKM1 and HL60 cells, AZA+ATRA can further inhibit proliferation by 23.17%(AZA+ATRA, $56.29 \pm 2.81\%$; AZA, $73.27 \pm 2.36\%$; $p=0.0028$), inhibit colony formation by 51.80% (AZA+ATRA, 22.33 ± 3.30 ; AZA, 46.33 ± 2.49 ; $p=0.0012$), promote apoptosis by 45.53% (AZA+ATRA, $33.67 \pm 1.70\%$; AZA, $23.13 \pm 1.56\%$; $p=0.0030$), block G0/G1 phase by 39.65% (AZA+ATRA, 56.00 ± 1.63 ; AZA, $40.10 \pm 3.10\%$; $p=0.0103$); In HL60 cells, AZA+ATRA can further inhibit proliferation by 21.40%(AZA+ATRA, $56.33 \pm 5.79\%$; AZA, $71.67 \pm 4.38\%$; $p=0.0404$), inhibit colony formation by 54.12% (AZA+ATRA, 29.67 ± 3.30 ; AZA, 64.67 ± 5.73 ; $p=0.0017$), promote apoptosis by 70.84% (AZA+ATRA, $38.32 \pm 3.70\%$; AZA, $22.43 \pm 2.11\%$; $p=0.0062$), and block G0/G1 phase by 31.21% (AZA+ATRA, $59.70 \pm 1.26\%$; AZA, $45.50 \pm 2.30\%$; $p=0.0063$). In SKM1 and HL60 cells, AZA+ATRA further promoted differentiation than AZA and promoted undifferentiated cells to undergo apoptosis, significantly down-regulated the expression of proliferative molecules PCNA 80.68% ($p=0.0078$), 72.09% ($p=0.0092$), CDC45 42.76% ($p=0.0118$), 74.87% ($p=0.0146$), MCM7 73.35% ($p=0.0123$), 29.63% ($p=0.0222$), significantly down-regulated the expression of anti-apoptotic protein BCL-2 by 63.99% ($p<0.0001$), 42.22%

($p=0.0048$), MCL-1 by 33.40% ($p=0.0007$), 58.52% ($p=0.0101$), and up-regulated the expression of pro-apoptotic protein BAK by 34.71% ($p=0.0314$), 76.07% ($p=0.0120$), NOXA by 31.80% ($p=0.1547$), 47.14% ($p=0.0063$), activated caspase3 by 2.82% ($p=0.5149$), 54.26% ($p=0.0252$), and significantly down-regulated the expression of cycle regulatory molecules CCNB1 47.37% ($p=0.0009$), 47.06% ($p=0.0150$), CCND2 58.43% ($p=0.0082$), 63.01% ($p=0.0073$).

2. AZA+ATRA could further inhibit AML development confirmed in vivo experiment

ATRA promoted the anti AML effect of AZA in vivo, which caused a significant decrease in subcutaneous tumor volume by 32.06% (AZA+ATRA, 330.91 ± 79.89 mm³; AZA, 487.05 ± 109.17 mm³, $p=0.0274$), a significant decrease in subcutaneous tumor weight by 65.48% (AZA+ATRA, 0.184 ± 0.009 g; AZA, 0.322 ± 0.012 g; $p<0.0001$), and massive tumor cell necrosis were found by tumor pathology.

3. AZA+ATRA potentiates the anti AML effect of AZA by modulating S100A8

Transcript sequencing revealed that the S100A8 expression level in AZA treated SKM1 cells was up-regulated by approximately 252.08% compared with that in the NC group. While AZA combining with ATRA could reverse the increase in the S100A8 expression level caused by AZA and down-regulated by approximately 422.81% compared with that in the AZA group. Validated by qPCR and WB, the S100A8 mRNA and protein expression level in the AZA group were up-regulated by approximately 52.49% ($p=0.0001$), 18.92% ($p=0.0004$), respectively, compared with that in the NC group. The S100A8 mRNA and protein expression level in the AZA+ATRA group were down-regulated by approximately 68.56% ($p<0.0001$), 35.68% ($p=0.0001$), respectively, compared with that in the AZA group. Further analysis using online databases found that high expression level of S100A8 was associated with poor prognosis in AML. Treatment of SKM1 cells with S100A8 recombinant protein(the solvent is RPMI 1640) revealed a decrease in apoptosis of approximately 19.60% in the AZA+ATRA group ($p=0.0078$), but there are no significant differences between the AZA+ATRA group treated with RPMI 1640 in other functional experiments. S100A8 expression in SKM1 cells was knocked down with siRNA and the total apoptosis rate was increased by approximately 61.87% ($p=0.0004$), 140.61% ($p<0.0001$) in the AZA+ATRA group compared to the AZA and ATRA group, respectively. In SKM1 cells with S100A8 being knockdown, the mRNA expression of BCL-2 and MCL-1 were down-regulated by approximately 24.23% ($p=0.0175$), 32.41% ($p=0.0049$), and the protein expression were down-regulated by approximately 24.49%($p=0.0218$)、45.92%($p=0.0097$), respectively.

Conclusions:AZA combined with ATRA can inhibit the proliferation of leukemia cells, promote apoptosis and differentiation, and cause cells in G0/G1 phase arrested. S100A8 recombinant protein treatment can reverse the apoptosis induced by AZA+ATRA, while knocking down the expression level of S100A8 can further promote the apoptosis induced by AZA+ATRA, suggesting that AZA combined with ATRA enhances the anti leukemia effect of AZA by inhibiting the expression of S100A8.

Key Words AZA, ATRA, AML, Combined medication, S100A8

Comprehensive molecular characterization of methionine metabolism across hematological malignancies

Zi jun Xu[★], Xiang mei Wen, Ji chun Ma, Yu Gu, Ye Jin, Pei hui Xia, Di Yu,

Jing dong Zhou, Jiang Lin, Jun Qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Methionine metabolism is a key metabolic process that mediates a nexus of cellular functions and is increasingly identified as an indispensable component for cancer development. Recent studies have provided novel and exciting findings showing that methionine metabolism could enhance the tumor-initiating capability of cancer stem cells (CSCs) while impairing the tumor-suppressive function of CD8⁺ T cells through regulating epigenetic reprogramming. As previous studies focused on a certain cancer type or a certain regulator, a comprehensive characterization of multiple methionine metabolism-related regulators (MRGs) across cancers—especially blood cancers—is still lacking. However, the limited availability of well-curated data for pan-hematopoietic cancers provides challenges in performing such investigations.

Methods: Here, we curated genome-wide omics data comprising more than 10,000 samples across diverse hematopoietic cancer types as well as 18 single-cell RNA-seq (scRNA-seq) datasets comprising >380,000 cells from seven hematologic malignancies and our epigenomic resource, aiming to uncover the (epi)genomic, transcriptomic, immuno-oncological, and clinical landscape of methionine metabolism-related regulators (MRGs) in pan-hematopoietic cancers.

Results: We observed that acute myeloid leukemia (AML) had the highest overall alterations frequencies, followed by acute lymphoblastic leukemia (ALL) and myelodysplastic syndrome (MDS). Using Hemap, we observed lineage- and cancer-type-specific expression patterns of MRGs. Using meta-analyses, we showed that the most significant prognosticators were DNMT3B, IL4I1, and EZH2 in AML, DLBCL, and MM, respectively. We also developed a methionine score that defines stemness features and immunosuppressive microenvironment in hematologic malignancies. This score could predict immunotherapy responses and treatment outcomes with pan-cancer applicability.

Conclusions: Collectively, our results introduced a computational framework for studying regulators of metabolism in blood cancers and paved the road for future analyses.

Key Words methionine metabolism; hematological malignancies; stemness; anti-tumor immunity; immunotherapy

候选肿瘤抑制基因TCF21在骨髓增生异常综合征和急性髓性白血病中的启动子甲基化

谷雨★、周静东、徐子浚、林江、钱军
江苏大学附属人民医院

目的：转录因子21（Transcription factor 21, TCF21）在多种人类癌症中被确定为受表观遗传调控的候选肿瘤抑制基因。然而TCF21甲基化在血液系统恶性肿瘤中的作用机制仍然未知。DNA甲基化异常是白血病发生发展中最重要表观遗传修饰之一。本研究旨在探讨MDS和非M3型AML中TCF21甲基化改变及其临床意义。

方法：研究纳入33例MDS患者、100例非M3型AML患者和25例健康供者的骨髓标本。采用靶向亚硫酸盐测序法鉴定TCF21基因启动子CpG岛的甲基化模式。应用TCGA和GEO数据库分析TCF21甲基化和表达改变与MDS和AML患者预后生存的相关性，并筛选与TCF21共表达的基因。

结果：MDS和非M3型AML患者TCF21甲基化水平显著高于对照组($P=0.003$ 和 <0.001)。TCF21高甲基化水平可以将MDS/AML患者与正常对照区分开来。TCF21高甲基化在预后不良的AML患者中发生频率更高（67%）。而TCF21低甲基化的AML患者核型正常的概率更高（ $P=0.003$ ），DNMT3A突变率也显著增高（ $P=0.020$ ）。在正常核型（CN-AML）患者中，TCF21低表达的总生存时间（OS）显著缩短（ $P=0.019$ ）。

结论：TCF21启动子甲基化异常是MDS和非M3型AML的常见分子事件，TCF21高甲基化与AML的预后不良相关。

关键字 急性髓系白血病，骨髓增生异常综合症，TCF21，DNA甲基化

MDS-del(5q)伴骨髓纤维化和JAK2-V617F突变一例

卢蒙★、马玉娟、徐子浚、周静东、季勇慧、钱军
江苏大学附属人民医院

del(5q)是骨髓增生异常综合征（MDS）常见的细胞遗传学异常之一，JAK2基因突变是骨髓增殖性肿瘤（MPN）的重要发病因素之一，在伴del(5q)的MDS亚型中罕见报道。我们报道1例罕见的MDS-del(5q)伴继发骨髓纤维化和JAK2-V617F突变，并通过文献复习讨论本病的诊断及治疗体会。

关键字 骨髓增生异常综合征；del(5q)；骨髓纤维化；JAK2

Identification and Validation of Necroptosis-Related Gene Signatures to Predict Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Acute Myeloid Leukemia

xiangmei wen^{*}, zijun xu, jichun ma, wei qian, jiang lin, jun qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Purpose: Necroptosis is a tightly regulated form of necrotic cell death that promotes inflammation and contributes to disease development. However, the potential roles of necroptosis-related genes (NRGs) in acute myeloid leukemia (AML) have not been elucidated fully. We conducted a study to identify a robust biomarker signature for predicting the prognosis and immunotherapy efficacy based on NRGs in AML.

Methods: We analyzed the genetic and transcriptional alterations of NRGs in 151 patients with AML from the TCGA. Then, we identified three necroptosis clusters and three necroptosis gene clusters. Moreover, a necroptosis score was constructed and assessed based on the differentially expressed genes (DEGs) between the three necroptosis clusters. Finally, survival analysis, mutational analysis, and immune microenvironment analysis were carried out.

Results: We found three necroptosis clusters were correlated with clinical characteristics, prognosis, the tumor microenvironment, and infiltration of immune cells. A high necroptosis score was positively associated with a diverse prognosis, immune-cell infiltration, expression of programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1), immune score, stromal score, interferon-gamma (IFNG), merck18, T-cell dysfunction-score signatures, and cluster of differentiation-86, but negatively correlated with tumor immune dysfunction and exclusion (TIDE) score, myeloid-derived suppressor cells, and M2-type tumor-associated macrophages. Our observations indicated that a high necroptosis score might contribute to immune evasion. More interestingly, AML patients with a high necroptosis score may benefit from treatment based on immune checkpoint blockade.

Conclusion: Our findings may contribute to deeper understanding of NRGs in AML, and facilitate assessment of the prognosis and treatment strategies.

Key Words necroptosis; acute myeloid leukemia; prognosis; tumor microenvironment; immune infiltration; immunotherapy

ALOX5AP is a new prognostic indicator in acute myeloid leukemia

Xinyi Chen[★], Jiang Lin, Xiangmei Wen, Wei Zhao, Mingqiang Chu, Yu Gu,
Haihui Huang, Qian Yuan, Zijun Xu, Jun Qian
镇江市第一人民医院

Objective : To identify the expression and methylation patterns of ALOX5AP in bone marrow (BM) samples of acute myeloid leukemia (AML) patients, and further explore its clinical significance.

Methods: Eighty-two de novo AML patients and 20 healthy donors were included in the study. Meanwhile, seven public datasets from Gene Expression Omnibus (GEO) and The Cancer Genome Atlas (TCGA) were included to confirm the alteration of ALOX5AP. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to determine the discriminative capacity of ALOX5AP expression to discriminate AML. The prognostic value of ALOX5AP was identified by the Kaplan–Meier method and log–rank test. It was further validated in four independent cohorts (n=1186). Significantly different genes associated with ALOX5AP expression were subsequently compared by LinkedOmics, and Metascape database.

Results: The level of ALOX5AP expression was significantly increased in bone marrow cells of AML patients compared with healthy donors ($P<0.05$). ROC curve analysis suggested that ALOX5AP expression might be a potential biomarker to discriminate AML from controls. ALOX5AP overexpression was associated with decreased overall survival (OS) in AML according to the TCGA data ($P=0.006$), which was validated by other four independent cohorts. DNA methylation levels of ALOX5AP were significantly lower in AML patients compared to normal samples ($P<0.05$), as confirmed in the Diseasemeth database and the independent cohort GSE63409. ALOX5AP level was positively associated with genes with proleukemic effects such as PAX2, HOX family, SOX11, H19, and microRNAs that act as oncogenes in leukemia, such as miR125b, miR–93, miR–494, miR–193b, while anti–leukemia–related genes and tumor suppressor microRNAs such as miR–582, miR–9 family and miR–205 were negatively correlated.

Conclusion: ALOX5AP overexpression, associated with its hypomethylation, predicts poorer prognosis in AML.

Key Words ALOX5AP; acute myeloid leukemia; DNA methylation; gene expression; prognosis

RAD51–G135C和 XRCC3–C241T单核苷酸多态性 与急性髓系白血病发病的相关性研究

苗蕾[★]
连云港市第一人民医院

目的：本研究旨在探讨RAD51–G135C和 XRCC3–C241T单核苷酸多态性与急性髓系白血病（AML）发病关系的相关性。

方法 实验共分两组: AML患者组: 545例 AML患者的外周血样本; 对照组: 1034名与患者无血缘关系的正常人的外周血样本。分别抽提两组基因组DNA。通过TaqMan探针实时荧光定量 PCR技术, 应用ABI-7900荧光定量PCR仪检测, 利用SDS 2.2软件分析RAD51-G135C和XRCC3-C241T基因型多态性的分型结果。应用SPSS 16.0软件分析两者多态性与急性髓系白血病发病的相关关系。

结果 对照组样本的RAD51-G135C和 XRCC3-C241T基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律 ($P=0.512$ 和 0.709), 说明对照组样本RAD51-G135C和 XRCC3-C241T基因型分布具有群体代表性。在545例AML患者中, RAD51-G135C野生型(GG)为387例(71.0%); 杂合变异型(GC)为123例(22.6%), 与正常对照组之间无统计学差异($OR=1.022$, 95%CI: 0.797~1.312, $P=0.862$); 纯合变异型(CC)为35例(6.4%), 与正常对照组之间有统计学差异($OR=3.174$, 95%CI: 1.836~5.484, $P<0.001$), 增加了AML的发病风险。XRCC3-C241T野生型(CC)为447例(82.0%); 杂合变异型(CT)为90例(16.5%), 与正常对照组之间有统计学差异($OR=1.483$, 95%CI: 1.105~1.991, $P=0.009$), 增加了AML的发病风险; 纯合变异型(TT)为8例(1.5%), 与正常对照组之间有统计学差异($OR=3.243$, 95%CI: 1.055~9.970, $P=0.040$), 增加了AML的发病风险。

结论 RAD51-G135C和XRCC3-C241T变异型可显著增高AML的发病风险, 对AML的发病有预测价值。

关键字 急性髓系白血病; RAD51基因; XRCC3基因; 单核苷酸多态性; 同源重组修复

LncRNA HCP5 promotes LAML progression via PSMB8-mediated

苗蕾*

连云港市第一人民医院

Acute myeloid leukemia is an aggressive myeloid malignancy, characterized by rapid cellular proliferation and generally high mortality. Due to the lack of a complete understanding of AML, its clinical outcomes are still not satisfactory. In this study, we examined the function of the long non-coding RNA-HLA complex P5 (HCP5) on AML by analyzing the clinical samples, TCGA data, and by shRNA-mediated HCP5 deficiency in vitro. Our results showed that HCP5 is highly expressed in AML and is positive associated with poor prognosis, and HCP5 knockdown was significantly suppressing AML cell line proliferation and inducing G1/S arrest in vitro. In mechanism, the proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) expression was dramatically inhibited in HCP5 knockdown cells while increased in HCP5 overexpression cells. PSMB8 was also highly expressed in AML and with poor prognosis. Furthermore, HCP5 regulates PI3K/AKT pathway activation depending on PSMB8. Our results showed a promoting function of HCP5 on AML and may provide a compelling biomarker and therapy target for AML.

关键字 Long non-coding RNA . HCP5 . AML . PSMB8 . PI3K/AKT pathway

DNA methylation-mediated differential expression of DLX4 isoforms has opposing roles in leukemogenesis

Jingdong Zhou*, Tingjuan Zhang
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Previously, we have reported the expression of DLX4 isoforms (BP1 and DLX7) in myeloid leukemia, nevertheless, the functional role of DLX4 isoforms remains poorly revealed. Herein, we further determined the underlying role of DLX4 isoforms in chronic myeloid leukemia (CML) leukemogenesis.

Methods: DLX4 isoforms expression and methylation were detected by RT-qPCR and RT-qMSP in CML patients. The functional role of DLX4 isoforms was determined in vitro and in vivo. The molecular mechanism of DLX4 isoforms in leukemogenesis was identified based on ChIP-Seq/ATAC-Seq and RNA-Seq.

Results: BP1 expression was increased in CML patients with unmethylated promoter, but DLX7 expression was decreased with hypermethylated promoter. Functionally, overexpression of BP1 increased the proliferation rate of K562 cells with the S/G2 promotion, whereas DLX7 overexpression reduced the proliferation rate of K562 cells with G1 arrest. Moreover, K562 cells with BP1 overexpression increased the tumorigenicity in NCG mice, whereas K562 cells with DLX7 overexpression decreased the tumorigenicity. Mechanistically, a total of 91 genes including 79 mRNAs and 12 lncRNAs were discovered by ChIP-Seq and RNA-Seq as direct downstream targets of BP1. Among the downstream genes, RREB1 and SGMS1-AS1 knockdown partially revived the proliferation caused by BP1 overexpression in K562 cells. Similarly, by ATAC-Seq and RNA-Seq, a number of 282 genes including 151 mRNA and 131 lncRNAs were identified as direct downstream targets of DLX7. Knockdown of downstream genes PTPRB and NEAT1 partially revived the proliferation caused by DLX7 overexpression in K562 cells. Finally, we also identified and validated a SGMS1-AS1/miR-181d-5p/SRPK2 competing endogenous RNA (ceRNA) network caused by BP1 overexpression in K562 cells.

Conclusions: Our findings reveal that DNA methylation-mediated differential expression of DLX4 isoforms BP1 and DLX7 have opposite function in leukemogenesis. BP1 plays an oncogenic role in leukemia development, whereas DLX7 plays as a tumor suppressor gene. These results suggest DLX4 as a therapeutic target in anti-leukemia therapy.

Key Words DLX4; expression; methylation; function; leukemogenesis

OLFML2A overexpression predicts an unfavorable prognosis in patients with AML

Xingxing Chai*

Department of hematology, the Second People's Hospital of Lianyungang

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant clonal disease of the myeloid hematopoietic system. Clinically, standard treatment options include conventional chemotherapy as well as hematopoietic stem cell transplantation. Among them, chemotherapy has a remission rate of 60% to 80% and nearly 50% relapse in consolidation therapy. Some patients have a poor prognosis due to the presence of unfavorable factors such as advanced age, hematologic history, poor prognosis karyotype, severe infection and organ insufficiency, which cannot tolerate or are not suitable for standard chemotherapy regimens, and scholars have tried to find new treatment strategies to improve this situation. In the pathogenesis and treatment of leukemia, epigenetics has received attention from experts and scholars. **Objective.** To investigate the relationship between OLFML2A overexpression and AML patients. **Methods.** From the cancer genome atlas, researchers used the data of OLFML2A gene to analyze and study the pan-cancer using R language, and then divided the high and low levels of this protein into two groups to study its relationship with the clinical characteristics of the disease. The relationship between high levels of OLFML2A and various clinical features of the disease was studied with emphasis on the relationship between high levels of OLFML2A and various clinical features of the disease. A multidimensional Cox regression analysis was also performed to study the factors affecting patient survival. The correlation between OLFML2A expression and immune infiltration through the immune microenvironment was analyzed. The researchers then conducted a series of studies to analyze the data collected in the study. The focus was on the relationship between high levels of OLFML2A and immune infiltration. Gene ontology analysis was also performed to study the interactions between the different genes associated with this protein. **Results.** According to the pan-cancer analysis, OLFML2A was differentially expressed in different tumors. More importantly, the analysis of OLFML2A in the TCGA-AML database revealed that OLFML2A was highly expressed in AML. The researchers found that high levels of OLFML2A were associated with different clinical features of the disease, and that the expression of the protein was different in different groups. Those patients with high levels of OLFML2A were found to have substantially longer survival times compared to those with low protein levels. **Conclusions.** the OLFML2A gene is able to act as a molecular indicator involved in the diagnosis, prognosis and immune process of AML. It improves the molecular biology prognostic system of AML, provides help for the selection of AML treatment options, and provides new ideas for future biologically targeted therapy of AML.

Key Words acute leukemia; myeloid; OLFML2A ; prognosis; multifactorial analysis

G-CSF联合GM-CSF及高剂量G-CSF 治疗急性髓系白血病化疗后中性粒细胞缺乏的临床研究

朱原辛*、贾 韬、毛建平、苗 蕾、赵利东、王莹
连云港市第一人民医院

目的：探讨高剂量G-CSF方案以及G-CSF联合GM-CSF方案治疗以及预防急性髓细胞白血病化疗后粒细胞减少的临床疗效以及安全性。

方法：回顾性分析53例接受化疗的急性髓系白血病患者，对比常规剂量G-CSF、高剂量G-CSF以及G-CSF联合GM-CSF在化疗后的应用，观察中性粒细胞绝对值、中性粒细胞减少持续时间、中性粒细胞减少伴发热发生概率及各组治疗不良反应的区别。

结果：高剂量G-CSF组与G-CSF联合GM-CSF组较标量G-CSF组中位ANC减少的持续时间明显缩短，中性粒细胞减少合并感染的发生率明显减少，[1] [u2] 高剂量G-CSF组与G-CSF联合GM-CSF组之间无统计学差异，三组之间安全性相仿。

结论：G-CSF联合GM-CSF方案以及高剂量G-CSF方案治疗及预防急性髓细胞白血病化疗后粒细胞减少安全有效。

关键字 G-CSF; GM-CSF; 急性髓系白血病

氟马替尼二线三线对一二线治疗失败的慢性髓系白血病的 疗效及安全性分析

蔡志梅*、刘丽影、魏计锋、贾韬、毛建平、赵利东
连云港市第一人民医院

目的：分析我国自主研发的第二代酪氨酸激酶抑制剂（TKI）氟马替尼二线三线治疗慢性髓系白血病（CML）患者的疗效及安全性。

方法：回顾性收集2020年1月至2022年9月连云港市第一人民医院采用氟马替尼治疗的CML患者资料，其中15例曾接受伊马替尼一线治疗且治疗失败，这类患者作为二线组，另外15例采用尼洛替尼或达沙替尼二线治疗失败，他们作为三线组；统计两组患者治疗3、6和12个月时的血液学、分子学反应，以及至随访截止时患者的无事件生存（EFS）和不良反应发生情况。

结果：二线组患者治疗3个月、6个月、12个月时主要分子学反应（MMR）率分别为66.7%、73.3%、80%，均高于三线组患者的26.7%、20%和33.3%，差异均具有统计学意义（ $P=0.010$ 、 $P=0.011$ 、 $P=0.010$ ）；二线组患者治疗3个月时的完全血液学反应（CHR）率、早期分子学反应（EMR）率分别为80%、93.3%，高于三线组患者的60%、86.7%，但两组差异无统计学意义（ $P=0.232$ ， $P=1.000$ ）；治疗6个月、12个月时二线组患者的MR4.5率分别为40%、46.7%，显著高于三线组的20%、13.3%，尽管差异无统计学意义（ $P=0.427$ 、 $P=0.713$ ）。二线组患者治疗期间出现的血液学不良反应主

要为1-2级血小板减少和贫血，未出现3-4级不良反应；三线组中1-2级血小板减少2例，1-2级贫血及白细胞减少各3例，3-4级不良反应贫血1例，中性粒细胞减少2例；二线组非血液学不良反应为皮疹（2例）、头痛（1例）、腹泻（1例）、疲乏（1例）、四肢疼痛（1例），三线组腹泻、恶心、水肿各1例。两组患者在血液学不良反应及非血液学不良反应方面均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。截止随访时，二线组患者的EFS率高于三线组，分别为100%、93.3%， $P=0.317$ 。

结论：我国自主研发的二代TKI氟马替尼二线三线治疗对一二线治疗失败的CML患者具有良好的疗效及安全性。

关键字 氟马替尼；二线；三线；慢性髓系白血病

氟马替尼一线治疗19例慢性髓系白血病的疗效及安全性分析

蔡志梅*、刘丽影、魏计锋、陈泽、王莹、赵利东
连云港市第一人民医院

目的：分析氟马替尼一线治疗19例慢性髓系白血病（CML）患者的疗效及安全性。

方法：回顾性收集2020年1月至今连云港市第一人民医院采用氟马替尼一线治疗19CML患者资料，观察他们的分子学反应和不良反应发生情况。

结果：截止4月30日随访结束，2例失访，17例纳入分析，17例患者中1例随访至10月。治疗3个月时达到早期分子学反应（EMR）共16例（94.1%），达到主要分子学反应（MMR）11例（64.7%），MR4.0 5例（29.4%）；治疗6个月达到MMR 12例（70.6%），MR4.0 7例（41.2%）；16例患者治疗量12个月是12例（75.0%）达到MMR，MR4.0 9例（56.3%）。至随访截止，暂无患者病情进展和/或调整治疗。毒副作用主要是血液学不良反应，主要为1-2级血小板减少和贫血，未出现3-4级不良反应，其中9例（52.9%）出现1-2级血小板减少和贫血；非血液学不良反应为皮疹（1例，5.95%）、腹泻（2例，11.8%）、疲乏（1例，5.95%），对症处理后可以耐受。

结论：我国自主研发的二线酪氨酸抑制剂——氟马替尼作为CML患者一线治疗，具有良好的疗效及安全性。

关键字 氟马替尼；一线；慢性髓系白血病

PHF6基因缺失降低急性髓系细胞白血病中白血病干细胞活性

袁胜男^{1,2,3}、高明明^{1,2,3}、原轲^{1,2,3}、李曰^{1,2,3}、鞠文^{1,2,3}、黄玉金^{1,2,3}、曾令宇^{1,2,3}

1. 徐州医科大学血液病研究所；2. 江苏省骨髓干细胞重点实验室；3. 徐州医科大学附属医院

目的：急性髓系细胞白血病（AML）是一组由血液干祖细胞基因突变和基因组重排引起的恶性血液病，复发率高，患者预后差。对病人临床资料的分析中，我们发现，PHD指蛋白6（PHF6）在伴有MLL

基因重排的AML病人细胞中高表达，并与患者不良预后显著相关。但目前尚未有研究报道PHF6在AML中的作用及致病机理是什么。因此，我们探究PHF6基因突变在AML疾病发展过程中的作用和机制，为PHF6成为AML潜在的治疗靶标，以及开发更加有效的靶向治疗药物，提供可能的科学依据。

方法：该研究从体内、体外实验来探究PHF6基因在AML疾病发展过程中病理机制。首先，我们构建造血系统特异性、可诱导敲除Phf6基因的AML白血病小鼠模型：分选小鼠骨髓造血干细胞，感染带GFP标记的MLL-AF9病毒，移植到致死剂量照射的P0代受体鼠，待发病后进行二次移植。在AML不同发展阶段，通过给小鼠注射pIpC，诱导敲除Phf6基因，并通过WB验证成功敲除Phf6基因。体外实验中，在两种含有MLL-AF9基因重排的AML细胞系中（THP1、MOLM13），通过shRNA方法敲降PHF6基因，通过检测细胞增殖、周期、凋亡等指标，以及检测细胞分化、增殖关键基因和信号通路的变化，研究PHF6缺失性突变在AML中的作用及可能的机制通路。

结果：小鼠体内实验中，发现Phf6缺失能够显著抑制AML白血病细胞增殖，并延长AML小鼠的生存时间。有趣的是，相较于疾病早期阶段，在疾病发展较晚阶段敲除Phf6，白血病干细胞比例进一步下降，自我更新能力显著降低，外周组织肿瘤细胞浸润明显减少，显示出更好的白血病抑制效果。AML细胞因其原始和未成熟特征而不具有造血功能。敲除PHF6，我们发现细胞分化相关的基因表达增加，而抑制分化的基因表达减少。细胞形态学分析发现，PHF6缺失的AML细胞，分化成熟度增加。体外实验中，与对照组相比，PHF6敲降组AML细胞增殖减少，凋亡增加，细胞周期减慢，两种细胞模型的表型检测结果一致。以上结果提示，PHF6缺失能降低白血病干细胞活性及促进白血病细胞分化，从而抑制AML疾病发展。

讨论：研究PHF6在AML中的调控作用很重要，这与其在T-ALL中的肿瘤抑制功能不同。我们的研究表明，PHF6高表达有助于AML白血病干细胞干性的维持。抑制PHF6表达，可能成为治疗AML疾病的新策略。这项研究不仅有助于更好地了解AML临床特征，而且为PHF6成为AML潜在治疗靶点提供了可能的科学依据。

关键字 PHF6；急性髓系细胞白血病；白血病干细胞；细胞分化

CARMA1介导Notch1激活NF- κ B信号 影响T-ALL细胞增殖

牛铭山*、徐开林

徐州医科大学血液病研究所

目的：分析CARMA1基因在T-ALL白血病中的表达及对患者预后的影响；研究其对T-ALL细胞增殖和NF- κ B信号通路的影响。

方法：Western blot分析CARMA1基因在不同类型白血病细胞系；基因芯片分析CARMA1的表达和对预后的影响。采用慢病毒shRNA沉默CARMA1基因，CCK-8和EdU法分析对细胞增殖的影响；流式细胞术分析对细胞周期的影响；NSG小鼠模型分析对体内增殖的影响；荧光素酶双报告基因法对NF- κ B活性的影响。

结果：通过对AML、B-ALL和T-ALL细胞系检测，发现CARMA1蛋白在T-ALL细胞中特异性高表达，在原代T-ALL细胞中也高表达。通过对GEO数据库基因芯片分析，CARMA1基因在T-ALL白血病中高表达，而且CARMA1高表达患者的预后显著好于低表达患者（ $P=0.0043$ ）。CARMA1基因沉默后，

SIL-TIL1阳性的CCRF-CEM细胞增殖未观察到显著变化。但是, MOLT-4和Jurkat细胞的生长和增殖活性显著降低; 细胞周期阻滞在G1/S期。将CARMA1基因沉默的MOLT-4细胞系通过尾静脉接种到NSG小鼠, 小鼠的生存期显著延长 ($P<0.001$)。CARMA1基因沉默后, T-ALL细胞的NF- κ B的转录活性显著降低; 抑制CD3/CD28刺激诱导的I κ B α 蛋白降解。

结论: 在T-ALL细胞中, MALT1和BCL10可能为组成型表达, CARMA1为调节型表达。CARMA1高表达患者的预后显著好于低表达患者。SIL-TIL1融合基因阴性的T-ALL白血病细胞增殖依赖于CARMA1基因的表达。CARMA1通过激活NF- κ B信号途径调控T-ALL细胞增殖。

关键字 CARMA1, T-ALL, 细胞增殖, 预后分析, NF- κ B信号

Comprehensive analysis of ID genes reveals the clinical and prognostic value of ID3 expression in acute myeloid leukemia using bioinformatics identification and experimental validation

Qi Zhao*, jingdong zhou

Zhenjiang First People's Hospital

Background: Dysregulation of inhibitor of differentiation/DNA binding (ID) genes is linked to cancer growth, angiogenesis, invasiveness, metastasis and patient survival. Nevertheless, few investigations have systematically determined the expression and prognostic value of ID genes in acute myeloid leukemia (AML).

Methods: The expression and clinical prognostic value of ID genes in AML were first identified by public databases and further validated by our research cohort.

Results: Using public data, the expression of ID1/ID3 was markedly downregulated in AML, and the expression of ID2 was greatly upregulated in AML, whereas ID4 showed no significant difference. Among the ID genes, only ID3 expression may be the most valuable prognostic biomarker in both total AML and cytogenetically normal AML (CN-AML) and especially in CN-AML. Clinically, reduced ID3 expression was greatly associated with higher white blood cell counts, peripheral blood/bone marrow blasts, normal karyotypes and intermediate cytogenetic risk. In addition, low ID3 expression was markedly related to FLT3 and NPM1 mutations as well as wild-type TP53. Despite these associations, multivariate Cox regression analysis revealed that ID3 expression was an independent risk factor affecting overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in CN-AML patients. Biologically, a total of 839 mRNAs/lncRNAs and 72 microRNAs were found to be associated with ID3 expression in AML. Importantly, the expression of ID3 with discriminative value in AML was further confirmed in our research cohort.

Key Words Keywords: ID; ID3; expression; prognosis; AML

IGFR-1抑制剂AEW541对伊马替尼杀伤SUP-B15细胞的增效作用

王聪月★、张雯雯、年丽、曹旭、席静静、郭纹彤、陈肿
徐州医科大学血液病研究所

目的: 持久耐受细胞 (drug-tolerant persister, DTP) 形成是酪氨酸激酶抑制剂耐受的重要机制, 而IGF1-R在DTP行程中有关键作用。我们拟IGFR-1抑制剂AEW-541联合经典TKI药物伊马替尼对Ph+急性淋巴细胞白血病细胞株 SUP-B15 细胞株的作用, 观察两药联合能否打破耐受, 发挥合成致死作用, 并初步探索其下游机制。

方法: AEW541联合伊马替尼处理 SUP-B15 细胞, 酶标仪检测伊马替尼及AEW541对SUP-B15细胞增殖的影响; 应用 Annexin V/7-AAD 双染流式细胞术检测细胞存活与凋亡; 免疫印迹检测SUP-B15细胞中AKT、ERK1/2和STAT5磷酸化水平变化及凋亡相关分子激活, 并用相关信号通路抑制剂处理SUP-B15细胞。

结果: 药理剂量浓度的伊马替尼能强烈抑制SUP-B15细胞增殖, 但杀伤作用不明显, 呈现耐受状态。AEW-541单药对SUP-B15细胞的增殖和凋亡无明显影响; AEW541联合伊马替尼能强有力的增加Annexin V+细胞比例, 并诱发Caspase 3和PARP的切割等凋亡标志性时间。二者共处理较伊马替尼单药对ERK1/2和STAT5的磷酸化有更强的抑制作用, 对AKT S473磷酸化影响不显著。STAT5抑制剂联合伊马替尼能显著杀伤SUP-B15细胞, 但ERK和AKT抑制剂没有相应作用。

结论: IGF1-R抑制剂能与伊马替尼对SUP-B15细胞发挥强力的合成致死作用, STAT5通路受抑是两药合成致死作用的主要机制。

关键字 Ph+急性淋巴细胞白血病 酪氨酸激酶抑制剂 药物耐受 胰岛素样生长因子受体1

RAS基因突变在急性髓系白血病中的临床意义

魏计锋★
连云港市第一人民医院

目的: 探讨急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者RAS基因突变的临床特征及其对预后的影响。

方法: 通过二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 检测2011年5月至2021年2月初诊180例AML患者的43种髓系基因突变, 回顾性分析了RAS基因突变的分子学及临床特征, 及其对患者疗效及生存的影响。

结果: 180例AML患者中, RAS通路相关基因的突变比例依次为NRAS (14.4%)、KRAS (2.2%)、FLT3-ITD (13.8%)、PTPN11 (7.7%)、KIT (5.0%)、FLT3-TKD (3.8%)、CBL (2.7%)。73例 (40.6%) AML患者伴有RAS通路相关基因突变。NRAS/KRAS基因突变型患者的外周血白细胞数及骨髓原始幼稚细胞比例高于RAS基因野生型的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NRAS/KRAS基因突变与

CBL基因突变有显著相关性($r=0.287$)。在年轻AML(年龄 <60 岁)患者中,RAS基因突变型患者与野生型患者在完全缓解率(complete remission, CR)、无进展生存时间(progression-free survival, PFS)及总生存时间(overall survival, OS)无明显差异($P>0.05$)。在老年AML(年龄 >60 岁)患者中,RAS基因突变型患者的PFS及OS均明显低于野生型患者($P<0.05$)。

结论:在AML患者中,RAS基因突变较为常见,RAS基因突变与患者的临床特点、疗效有一定相关性,对老年AML可能是一种预后不良的分子学标志

关键字 急性髓系白血病;RAS基因;突变;预后

急性髓系白血病表观遗传学修饰基因突变特征分析

魏计锋*

连云港市第一人民医院

目的:探讨急性髓系白血病(AML)患者表观遗传学修饰基因突变(EMMs)的发生率及其临床特征。

方法:选取2011年5月至2021年2月于连云港市第一人民医院就诊的172例初诊AML患者为研究对象。应用二代测序技术检测42种髓系基因变异,回顾性分析EMMs患者的临床及分子学特征,以及去甲基药物(HMAs)对其生存的影响。

结果:172例AML患者中,71例(41.28%)AML患者伴有EMMs,变异基因分别为TET2(14.53%, 25/172)、DNMT3A(11.63%, 20/172)、ASXL1(9.30%, 16/172)、IDH2(9.30%, 16/172)、IDH1(8.14%, 14/172)、EZH2(0.58%, 1/172)。EMMs(+)患者的外周血红蛋白低于EMMs(-)患者($Z=-1.985$, $P=0.041$)。EMMs易发生在老年AML患者中,与NPM1基因变异呈显著正相关性($r=0.413$, $P<0.001$),而与CEPBA双变异呈显著负相关($r=-0.219$, $P=0.004$)。在EMMs(+)的预后中危患者中,含HMAs的化疗方案可以提高患者中位无进展生存时间(PFS)(25.5个月 vs. 11.5个月, $P=0.019$)及中位总生存时间(OS)(27个月 vs. 12.5个月, $P=0.009$)。同样在EMMs(+)的老年AML患者中,含HMAs化疗方案也可以提高患者中位PFS(18.5个月 vs. 4个月, $P=0.017$)及中位OS(23.5个月 vs. 7个月, $P=0.012$)。

结论:EMMs在AML中较为常见,含HMAs的化疗方案可以改善核型中危及老年AML患者的生存,对指导AML的个体化治疗有一定意义。

关键字 急性髓系白血病;表观遗传学修饰基因突变;去甲基化药物;疗效

诱导化疗后血小板恢复过高 在初治成人急性髓系白血病中的临床意义

陈浩月*、孙森、刘春华、韩乔燕、李晓蕊

靖江市人民医院

目的:探讨初治成人急性髓系白血病(AML)经诱导化疗达完全缓解(CR)且血小板恢复患者,分析

其血小板恢复情况与微小残留病灶（MRD）及临床特征的相关性。

方法：回顾性分析2016–2021年靖江市人民医院血液科收治经诱导治疗达CR且血小板恢复患者57例AML患者，进行骨髓形态、免疫学、细胞遗传学及分子生物学（MICM）检查，参照欧洲白血病网络（ELN）AML危险度分层体系，分为预后良好组、预后中等组和预后不良组。年龄 ≥ 60 的老年患者或不能耐受标准化疗（包括ECOG评分 ≥ 2 分、合并重症感染或重要脏器功能不全等）的非老年患者采用去甲基化药物联合预激方案进行诱导化疗； < 60 岁体能状态好且无明显并发症的患者采用"3+7"标准方案进行诱导化疗；伴有BCR-ABL融合基因加酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗。在诱导化疗达CR后根据血小板恢复程度分为两组，一组为CR伴血小板恢复过高，另一组为CR伴血小板恢复正常范围内。利用流式细胞术来分析患者MRD，检测灵敏度达 10^{-4} ，参照ELN指南AML的MFC-MRD评估的阈值为0.1%， $\geq 0.1\%$ 为阳性， $< 0.1\%$ 为阴性。比较两组MRD转阴率、性别、年龄、初治血常规情况、化疗方案的选择、预后分层是否存在显著差异性。

结果：初治AML诱导化疗达CR的57例患者中，血小板恢复过高者31例，MRD转阴21例，转阴率67.7%，血小板恢复正常26例，MRD转阴10例，转阴率38.5%；两组患者转阴率比较，CR伴血小板恢复过高AML患者的阴性率高于CR伴血小板恢复正常组（67.7%比38.5%， $\chi^2=4.887$ ， $P<0.05$ ），两组在性别、年龄、初诊时白细胞计数、血小板计数、化疗方案以及危险度分层方面的差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

讨论：本研究首次分析诱导后血小板恢复过高患者在初治AML中的临床意义，AML在诱导化疗达CR后血小板恢复高水平与MFC-MRD阴性有一定相关性，且不受化疗强度的影响，与初诊时年龄、性别、初诊时白细胞、血小板计数、危险度分层无明显相关性。由于本研究样本量较小，部分患者随访时间太短，目前尚不能进行生存分析。后期我们将进一步扩大样本量，延长随访时间，进一步探讨诱导化疗达CR后血小板恢复情况对AML长期生存的影响。

关键字 急性髓系白血病；血小板；微小残留病灶

急性髓系白血病去甲基化药物联合低剂量化疗诱导2个疗程后微小残留病检测的预后预测价值

陈浩月*、刘春华、韩乔燕

靖江市人民医院

目的：探讨急性髓系白血病(AML)患者采用去甲基化药物(HMA)联合低剂量化疗诱导治疗2个疗程后检测骨髓微小残留病(MRD)的预后预测价值。

方法：回顾性分析2016年1月至2021年1月江苏省靖江市人民医院收治的采用HMA联合低剂量化疗诱导治疗的43例初诊AML患者资料，化疗1个疗程后及2个疗程后均采用多参数十色流式细胞术(MFC)检测患者骨髓MRD水平。根据MRD水平将患者分为3组：诱导化疗1个疗程后MRD转阴组(MRD-1组)、诱导化疗2个疗程后MRD转阴组(MRD-2组)以及诱导化疗2个疗程后MRD仍未转阴组(MRD+组)。比较3组间临床病理特征差异；采用Kaplan-Meier法绘制全部患者和各组患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)曲线，比较采用log-rank检验；采用单因素和多因素Cox比例风险模型分析OS的影响因素。

结果：43例患者中，MRD-1组17例(39.5%)，MRD-2组14例(32.6%)，MRD+组12例(27.9%)。3组在性别、年龄、初诊时血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数、乳酸脱氢酶水平、疾病亚型、WT1表

达量、染色体核型和危险度分层方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。中位随访 15 个月(1–67 个月)。生存分析显示, 43 例患者中位 OS 时间 21 个月(95% CI 15 个月至未达到), 纳入 PFS 分析的 29 例患者中位 PFS 时间 12 个月(95% CI 9–18 个月); MRD-1 均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 其中, MRD+ 组的中位 PFS 时间为 5 个月(95% CI 2 个月至未达到), MRD-1 组为 15 个月(95% CI 7 个月至未达到), MRD-2 组为 18 个月(95% CI 11 个月至未达到); MRD+ 组的中位 OS 时间为 9 个月(95% CI 7 个月至未达到), MRD-1 组中位 OS 时间未达到, MRD-2 组为 38 个月(95% CI 38 个月至未达到)。多因素 Cox 回归分析显示, 年龄($HR = 1.080$, 95% CI 1.004–1.160, $P = 0.038$)、MRD 状况(MRD-1 比 MRD+: $HR = 0.125$, 95% CI 0.031–0.507, $P = 0.004$; MRD-2 比 MRD+: $HR = 0.146$, 95% CI 0.037–0.577, $P = 0.006$) 是 AML 患者 OS 的独立影响因素。

讨论: AML 患者 HMA 联合低剂量化疗诱导治疗 1 个和 2 个疗程后 MRD 转阴患者生存状况均较好, 均优于 2 个疗程后 MRD 仍阳性患者。诱导治疗 1 个和 2 个疗程后检测 MRD 状况对 AML 患者预后具有预测价值。遗憾的是, 因病例太少, 本研究未能进行 PFS 的单因素和多因素分析。本研究对临床的启发是临床医生应考虑 HMA 联合低剂量化疗诱导首个疗程后 MRD 未转阴时是否需要立即调整方案, 尤其是对于老年不能耐受强化疗的 AML 患者, 化疗方案选择较少, 可考虑第 2 次诱导化疗后根据 MRD 水平调整治疗方案。

关键字 白血病, 髓样, 急性; 去甲基化; 肿瘤, 残余; 预后

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

许跃文★、何斌

江苏省苏北人民医院

目的: 通过对初诊急性早幼粒细胞白血病 (Acute Promyelocytic leukemia, 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 2022 年 12 月 31 日, 在江苏省苏北人民医院血液科诊治的 71 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, 使用 SPSS 24.0 进行统计分析, 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: 71 例初诊 APL 患者, 发生 DS 组 32 例, 未发生 DS 组 39 例, DS 发生率为 45.1%。64 例 APL 患者取得 CR, 完全缓解率达到 94.4%, 4 例 APL 患者因不同原因死亡, 未取得 CR, 故早期死亡率为 5.6%。71 例患者中有 3 例患者在维持治疗过程中因疾病复发死亡, 故本组病例的 5 年生存率为 90.1%。单因素结果显示, WBC 峰值 $> 20 \times 10^9/L$ 组 DS 发生率明显升高 ($P < 0.001$); 超重组 DS 的发生率高于未超重组 ($P = 0.003$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而性别 ($P = 0.724$)、年龄 ($P = 0.228$)、预后分层 ($P = 0.172$)、体重增加量 ($P = 0.187$)、初诊白细胞计数 ($P = 0.386$)、外周血 (骨髓) 异常早幼粒细胞比例 ($P = 0.931$; $P = 0.763$)、基因突变 ($P = 0.405$); 乳酸脱氢酶 ($P = 0.527$) 对本研究病例 DS 发生率无影响, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素分析结果表明 BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0.029$, OR = 3.323)、WBC 峰值 $> 20 \times 10^9/L$ ($P = 0.002$, OR = 4.909) 均是 DS 的独立预测因素。

讨论: 1.DS缩短了APL患者的生存期。2.化疗后白细胞峰值 $> 20 \times 10^9/L$ 、 $BMI \geq 24 kg/m^2$ 是DS的独立预测因素。Breccia等研究发现, 超重($BMI: 25 \sim 30 kg/m^2$)和肥胖($BMI \geq 30 kg/m^2$)患者发生DS的风险显著增加, 并证实了BMI为DS的独立危险因素。Leblebjian等也认同BMI是DS的危险因素。肥胖患者体内瘦素水平升高, 对APL细胞凋亡作用减弱。同时在超重人群血浆中发现参与促炎 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸(PUFA, 亚油酸和花生四烯酸)代谢的基因的上调明显增加, 通过以下机制促进疾病发生: 直接促进白血病细胞生长, 产生遗传毒性氧化应激, 免疫调节和产生过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的内源性激动剂。超重患者脂肪组织中可储存更多ATRA, 随着时间的推移持续缓慢地释放, 让APL细胞处于持续分化状态, 使得超重患者更易发生分化综合征。

关键字 急性早幼粒细胞白血病, 分化综合征, 危险因素, 体重指数, 预后

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤-不能分型一例并文献复习

周丽★、单哲

常州市武进人民医院

目的: 提高对骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤-不能分型(MDS/MPN-U)临床特征、预后分层、诊断及治疗的认识。

方法: 回顾性分析常州市武进人民医院血液科于2020年07月收治的1例MDS/MPN-U患者资料, 并复习相关文献。

结果: 患者为61岁男性, 综合临床特征及实验室检查, 初诊确诊为MDS/MPN-U, SF3B1、BCR-ABL P210均阴性, JAK2 V617F阳性, 根据MDA预后分层模型, 患者MDA积分1分, 为低危, 治疗予羟基脲口服及抗血小板聚集, 随访至今, 患者病情平稳。

结论: MDS/MPN-U患者临床表现多样, 较差的体能状态、老年、白细胞增多、血小板降低、贫血、有输血史、7号染色体异常或复杂核型、骨髓原始细胞增多为独立不良预后因素, 可依据患者个体情况来选择不同的治疗方案。

关键字 骨髓增生异常综合征; 骨髓增殖性肿瘤; MDS/MPN

MDS微环境对巨噬细胞生物学特性的影响

杨斐斐★

Nanjing First Hospital

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 $37^\circ C$ 的 $5\% CO_2$ 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，无明显差别。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：内在和外在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。

关键字 MDS，巨噬细胞，生物学特性

IRX1异常表达在FLT3抑制剂抗白血病中的作用研究

谷雨*、林江、钱军

江苏大学附属人民医院

目的：急性髓系白血病（AML）异质性大，复发风险高，长期生存率低，临床上亟需危险分层基础上的个体化精准预后和治疗。近年来针对FMS样酪氨酸激酶3（FLT3）、B细胞淋巴瘤/白血病2（BCL2）、异柠檬酸脱氢酶（IDH）等靶点开发的小分子药物提供了白血病治疗的新方案，但耐药问题依然是影响临床疗效和患者预后的关键。本研究旨在探索易洛魁同源盒基因IRX1对AML细胞的影响，并分析IRX1在靶向FLT3抑制剂（FLT3i）抗FLT3内部串联重复（FLT3-ITD）白血病中的作用及分子机制。

方法：通过慢病毒感染构建稳定过表达IRX1的白血病细胞株，并应用siRNA在AML骨髓原代细胞中敲低IRX1表达，观察IRX1对白血病细胞生物学行为（包括细胞增殖、凋亡、周期、分化、集落形成等），以及对凋亡、周期相关蛋白表达的影响。使用白血病细胞构建NCG小鼠异种移植模型，通过活体成像、生存分析、骨髓活检及流式细胞术、免疫组化染色等方法观察IRX1对体内白血病浸润的影响。应用染色质免疫共沉淀测序（ChIP-seq）筛选IRX1的效应靶分子。根据半抑制浓度（IC50）评估几种AML细胞对FLT3i吉瑞替尼的敏感性。通过体外功能实验和体内药效实验分析IRX1表达对吉瑞替尼抗白血病作用的影响，并探讨其发挥作用的分子机制。

结果：过表达IRX1可抑制K562、HL60和MV4-11细胞增殖和集落形成能力，促进细胞凋亡，并增强某些粒系、红系分化抗原在白血病细胞系的表达。在AML骨髓原代细胞中敲低IRX1表达可促进细胞增殖。IRX1过表达抑制NCG小鼠体内白血病异种移植瘤生长，抑制MV4-11细胞骨髓归巢。IRX1过表达可促进吉瑞替尼诱导的FLT3-ITD突变白血病细胞凋亡，抑制细胞活性和集落形成，并增强吉瑞替尼对MV4-11细胞NCG小鼠异种移植瘤的抑制作用，延长小鼠生存期。

结论：IRX1过表达可在体外和体内发挥抗白血病作用，并促进FLT3-ITD突变细胞对吉瑞替尼的敏感性。

关键字 关键词 急性髓系白血病；易洛魁同源盒基因1；FMS-样酪氨酸激酶3；吉瑞替尼

奥加伊妥珠单抗治疗CD19-CART后微小残留病灶复阳的急性B淋巴细胞白血病1例

黄斯漫★、万超玲、曹涵钰、钱崇生、周海侠、徐明珠、胡晓慧、戴兰、戴海萍、薛胜利
苏州大学附属第一医院

目的：奥加伊妥珠单抗(Inotuzumab Ozogamicin, INO)为靶向CD22阳性B淋巴细胞的抗体药物偶联物，其独特机制能提高复发难治急性B淋巴细胞白血病治疗的完全缓解率（CRR），本文报道1例CD19-CART治疗后微小残留病灶（Minimal Residual Disease, MRD）复阳的急性B淋巴细胞白血病患者经INO治疗后MRD持续阴性，旨在评估INO对于MRD复阳的急性淋巴细胞白血病患者治疗疗效及安全性。

方法：患者，女，21岁女性，因“牙龈出血1月余”就诊，当地医院血常规示：白细胞 $26.98 \times 10^9/L$ ，血红蛋白79g/L，血小板 $12 \times 10^9/L$ ，外周血涂片示：原始幼稚细胞比例91%，骨髓形态提示ALL，流式细胞术检测免疫表型：伴CD13，CD33+的B-ALL。染色体核型未见异常，白血病相关43种基因阴性，二代基因测序：SH2B3及IL7R突变阳性，诊断为急性淋巴细胞白血病。2019年7月患者至当地医院行Hyper-CVAD方案诱导治疗后实现PR，后至我院就诊，予地塞米松，去甲氧柔红霉素联合门冬酰胺酶治疗后达到CR，MRD：1.6%，后续给予甲氨蝶呤联合VP方案及高剂量阿糖胞苷方案巩固治疗，期间鞘内注射甲氨蝶呤预防中枢系统白血病，巩固治疗中形态学持续CR，但MRD仍为阳性，为实现长期生存，2019年8月患者行父供女单倍体造血干细胞移植，移植后未出现GVHD，2021年7月定期复查骨穿，形态学结果显示原幼淋巴细胞占比15.6%，提示移植后复发，再给予IVP方案治疗后复查骨穿提示部分缓解，随后患者参与一项临床试验(NCT04825496)，行CART-19细胞（剂量： $1 \times 10^6/kg$ ）治疗，细胞回输后CRS为2级。回输后第14天时复查骨髓MRD阴性，后患者门诊定期随访，2022年8月骨穿示形态学仍缓解，MRD:2.9%，提示分子学复发，流式细胞术检测CD22表达量63.7%，给予一周期INO治疗（D1 0.8mg/m²，D8 0.5mg/m²，D15 0.5mg/m²），治疗过程中骨髓抑制，观察到II级血液毒性，予优思弗预防肝静脉闭塞病，未见严重不良反应的发生，耐受性良好，治疗结束后骨穿评估形态学完全缓解，MRD: 2.68×10^{-5} 。

结果：目前该患者持续MRD阴性8月，长期疗效持续随访中。

结论：MRD持续阳性预示ALL的复发及不良预后，现仅Blinatumomab获批用于治疗MRD阳性的ALL。该例患者在移植后形态学复发且接受CD19-CART治疗后分子学复发，但经过INO一个周期治疗后MRD转阴，截止到末次随访时间，分子学缓解已持续8月，该例患者的治疗结果初步展示了INO治疗MRD阳性ALL的有效性及安全性，其疗效有赖于未来更多的临床试验加以验证。

关键字 奥加伊妥珠单抗 微小残留病灶 复发/难治急性淋巴细胞白血病

HOXA6与PBX2共同促进急性髓系白血病发生发展的分子机制研究

秦伟★、陈梅玉、蔡晓辉、韩文敏、卢绪章、贾祝霞、刘洁
常州市第二人民医院

目的: 探讨同源盒A6(homeobox A6, HOXA6)与前B细胞白血病同源盒转录因子1 (Pre-B-cell leukemia homeobox transcription factor 1, PBX1)的相互作用促进急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)增殖的作用及其相关机制。

方法: 收集30例AML患者及30例正常对照者, 采用qRT-PCR检测HOXA6和PBX1的表达水平并统计两者表达水平相关性。通过慢病毒将过表达载体(flag-HOXA6、flag-PBX1和flag-NC)转染至THP-1细胞, 采用免疫共沉淀法检测HOXA6和PBX1的相互结合部位。将si-NC、si-HOXA6和si-PBX1转染至THP-1细胞, 实时定量PCR法检测HOXA6和PBX1 mRNA表达水平, 免疫印迹(Western blot, WB)法检测HOXA6和PBX1蛋白表达水平, CCK8检测细胞增殖水平和对药物伊达比星药的敏感性, 细胞划痕实验检测细胞迁移能力, Transwell检测细胞侵袭能力。

结果: 与正常人对比, AML患者HOXA6和PBX1表达水平升高($P<0.05$) HOXA6与PBX1表达水平成正相关($r=0.78$)。在细胞实验中, 过表达flag-HOXA6的flag免疫沉淀产物中可检测到PBX1蛋白, 过表达flag-PBX1的flag免疫沉淀产物中可检测到HOXA6蛋白。与si-NC组比较, si-HOXA6组HOXA6、PBX1 mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$), 细胞增殖能力减弱($P<0.05$), 对伊达比星敏感性增加($P<0.05$), 细胞迁移和侵袭能力降低($P<0.05$)。与si-NC组比较, si-PBX1组PBX1 mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$), 细胞增殖能力减弱($P<0.05$), 对伊达比星药物敏感性增加($P<0.05$), 细胞迁移和侵袭能力降低($P<0.05$)。

讨论: HOXA6通过与PBX1相互作用调节PBX1表达水平, 促进AML细胞增殖、抑制凋亡和对增加化疗药物耐药。

关键字 HOXA6、PBX2、急性髓系白血病、机制

Risk factors associated with early death, disease relapse and second primary malignancy in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia

Hui Zeng★, Qi-Guo Zhang, Xiao-Yan Shao, Jie He, Bing Chen
Nanjing Drum Tower Hospital

Early death (ED), disease relapse and second primary malignancy (SPM) remain major challenges in the long-term management of acute promyelocytic leukemia (APL). To a large extent to avoid poor outcome, it is very imperative to prospectively recognize risk factors. Here, we performed a retrospective analysis of 174 newly diagnosed APL patients with a median follow-up of 59 months. ED occurred in 9 patients, 7 patients had disease

relapse, SPM were identified in 7 patients. Factors significantly associated with ED included worse ECOG performance status ($P=0.021$); higher white blood cell (WBC) counts ($P=0.008$); prolonged prothrombin time (PT) ($P=0.001$); higher lactate dehydrogenase (LDH) level ($P=0.002$); lower fibrinogen ($P=0.001$); higher proportion of promyelocyte in peripheral blood (PB) ($P=0.001$); FLT3 mutation ($P<0.001$) and lower positive expression of CD117 ($P=0.035$). Disease relapse was strongly correlated with prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) ($P=0.037$) and higher positive expression of CD34 and/or CD56 ($P<0.001$ and $P=0.012$). No differences were found regarding clinical parameters in comparison of patients with SPM and without SPM. In the multivariate analysis, FLT3 mutation and lower fibrinogen level retained independent risk factors for ED, CD34 and/or CD56 positive expression were independent risk factors for relapse. The complication of some clinical manifestations probably had indication for ED, disease relapse and SPM. In conclusion, this study identified risk factors of ED and disease relapse, which may be conducive to further guide risk-adapted therapeutic strategies in APL. Continued close monitoring should be undertaken to allow early detection and intervention of SPM in follow-up after APL.

Key Words risk factors, early death, disease relapse ,second primary malignancy, acute promyelocytic leukemia

Negative expression of CD117 predicted inferior OS and PFS in acute promyelocytic leukemia

Hui Zeng*, Yi-Peng Ling, Hai-Bo Dong, Jie He
Nanjing Drum Tower Hospital

Limited information is available on the association between negative expression of CD117 and the survival outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) patients. In this study, we performed a retrospective analysis of negative CD117 expression frequency and assessed its prognostic value in a series of 169 APL patients. The median follow-up period was 63.0 months. Negative CD117 expression was found in 13 (7.7%) APL patients. No significant differences were shown in baseline characteristics between CD117 positive and negative group. By contrast with CD117 positive patients, the incidence of early death in CD117 negative patients was significantly higher ($P=0.023$). In multivariate analysis, negative expression of CD117 was an independent adverse prognostic factor for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) ($P=0.040$; $P=0.030$). This suggested that CD117 may be considered to be used as a marker to guide risk stratification and prognostic prediction of APL.

Key Words negative expression, CD117, inferior OS and PFS ,acute promyelocytic leukemia

Predictive factors for hemorrhagic and thrombotic events in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia

Hui Zeng[★], Yu Ben, Xiao-Yan Shao, Jie He, Bing Bing
Nanjing Drum Tower Hospital

Acute promyelocytic leukemia (APL) is often accompanied by profound complications due to potential coagulopathy. Hemorrhagic and thrombotic events constitute the most common manifestations associated with consumptive coagulopathy. Identification of clinical variables predicting outcomes is crucial to avoid or decrease these life-threatening complications. Here, we conducted a retrospective analysis of 178 newly diagnosed APL patients with a median follow-up of 61.0 months. 28 patients suffered from hemorrhage, with 6 deaths during the first week of admission and 1 death within week 2; 15 appeared in week 1; 8 were noted within the second week; 4 continued to develop within week 1 and 2; and 1 was observed within the third week. By multivariate analysis, male ($P=0.042$), higher triglyceride level ($P=0.008$), lower platelet counts ($P=0.035$) and higher lactate dehydrogenase (LDH) ($P=0.029$) were the most powerful predictors of hemorrhage, whereas prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) ($P=0.024$) and lower fibrinogen concentration ($P=0.016$) strongly correlated with hemorrhage occurring in the first week. FLT3 mutation had a trend toward hemorrhagic mortality during the whole induction and in the first week ($P=0.092$, $P=0.053$, respectively). 11 patients experienced thrombosis with 2 deaths. A positive expression of CD7 retained statistical significance for thrombosis ($P=0.027$). In conclusion, this study identified the risk factors for hemorrhagic and thrombotic events, which may be conducive to further guide risk-adapted therapeutic interventions, reduce the occurrence of thrombo-hemorrhagic disorders and to overcome the adverse prognosis in APL patients.

Key Words predictive factors, hemorrhagic and thrombotic events, acute promyelocytic leukemia

Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts

Kai Shen[★], De-Yuan Hu, Zhi-Bo Zhang, Yu-Sha Guo, Feng-Hong Zhang, Su-Ning Chen
the First Hospital of Soochow University

Introduction: Myeloid tumors typically harbor TP53 mutations, which are linked to a dismal prognosis. There are fewer studies on whether TP53-mutated acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome with excess blasts (MDS-EB) differ in molecular characteristics and should be considered as separate entities.

Methods: Between January 2016 and December 2021, a retrospective analysis was done on a total of 73 newly diagnosed AML patients and 61 MDS-EB patients from the first affiliated hospital of Soochow University. We described a survival profile and a thorough characterization of newly found TP53-mutant AML and MDS-EB and investigated the relationship between these characteristics and overall survival (OS).

Results: 38 (31.1%) were mono-allelic, and 84 (68.9%) were bi-allelic. There is no significant difference between TP53-mutated AML and MDS-EB (median OS 12.9 verse 14.4 months; $p = .558$). Better overall survival was linked to mono-allelic TP53 than bi-allelic TP53(HR = 3.030, CI:1.714–5.354, $p < .001$). However, the number of TP53 mutations and comutations were not significantly associated with OS. TP53 variant allele frequency cutoff of 50% is significant correlation with OS (HR: 2.177,95% CI: 1.142–4.148; $p = .0063$).

Conclusion: Our data revealed that allele status and allogeneic hematopoietic stem cell transplant independently affect the prognostic of AML and MDS-EB patients, with a concordance of molecular features and survival between these two disease entities. Our analysis favors considering TP53-mutated AML/MDS-EB as a distinct disorder

Key Words acute myeloid leukemia, molecular characterization, myelodysplastic syndrome with excess blasts, prognosis, TP53 mutation

不伴皮肤累及的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 白血病期的诊断挑战

张启国^{★1,2}、鲍文强²、傅文静²、凌春²、宫文玉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: 提高对不伴皮肤累及的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)的精准诊断和治疗水平。

方法: 以1例皮肤累及BPDCN进展为白血病期的骨髓标本作阳性参照, 对1例呈白血病骨髓像的BPDCN进行对照研究。

结果: 对照男性, 70岁, 以右前臂皮肤包块为表现, 病理示BPDCN, 仅予地西他滨+CAG一疗程, 5个月后进展为白血病期, 肿瘤细胞表达HLA-DR, CD123, CD4, CD56, CD7, CD36, CD304。髓系肿瘤NGS有ASXL1、IDH2、TP53突变, 随访生存期仅6个月。患者女性, 73岁, 因全血细胞少, 骨髓提示急性白血病(原始细胞81.5%, 形态有甩尾现象), 外院凭部分免疫标记先诊断为“T淋巴母细胞白血病”, 再次骨髓检查并行免疫表型: 原始细胞表达CD56, HLA-DR, CD304; 部分表达CD4, CD33, CD117; 不表达:CD34, CD13, CD3, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD64, CD303, MPO。

结论: 骨髓形态学及化染结果排除BPDCN后考虑AML-M5可能。加做骨髓活检免疫组化学: CD43(-), TdT多(+), CD4少(+), CD56多(+), CD123(+), CD117少(+), Lyso部分弱(+). 骨髓活检结合免疫组化, 考虑急性髓系白血病。仔细判读Lyso染色标本修改判断为(-), 根据WHO第5版血液淋巴样肿瘤BPDCN诊断标准的两种情形: CD4和/或 CD56阳性外, CD123和表达其中一种pDC标志物(TCL1, CD303, CD304)可以诊断BPDCN。若表达任意三个pDC标志物(CD123, TCL1, CD303, CD304), 还需所有预期阴性标记物(CD3, CD14, CD19, CD34, Lysozyme, Myeloperoxidase)阴性诊断也可成立, 最终均确诊为BPDCN。后者查髓系肿瘤NGS有ASXL1、TET2突变, 予维奈托克+阿扎胞

昔一疗程达CR, 间断去甲基化+小剂量化疗, 目前缓解达两年余。结论: 不伴皮肤改变的BPDCN临床少见, 诊断具挑战性, 全面的免疫表型和谨慎的免疫组化结果判读至关重要, 含维奈托克的方案显示较好疗效。

关键字 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤, 皮肤累积, 免疫表型, 维奈托克, 去甲基化

基于ELN分层的RUNX1突变阳性急性髓系白血病的临床特征及预后研究

万超玲*、黄斯漫、黄元宏、谭凯文、戴海萍、孙爱宁、吴德沛、薛胜利

国家血液系统疾病临床医学研究中心, 江苏省血液研究所, 苏州大学附属第一医院

目的: 探讨RUNX1突变阳性急性髓系白血病 (AML-RUNX1mut) 患者的临床及预后特征, 验证新版WHO和ELN指南中对于AML-RUNX1mut诊断和预后分层的更新。

方法: 回顾性收集2017年1月到2021年12月在苏州大学附属第一医院新诊断AML患者的临床资料, 采用覆盖172个基因的靶向NGS panel对初诊时的骨髓细胞进行基因突变检测, 根据RUNX1突变状态将患者分为突变型和野生型组, 根据2017年ELN预后风险分层标准 (除外RUNX1突变) 将患者分为预后良好、预后中等和预后不良三组。采用二元Logistic模型分析治疗反应影响因素, Cox回归模型分析结局影响因素。

结果: 研究共纳入1136例AML患者, 120例患者检测到了RUNX1基因突变, 男性71 (59.2%) 例, 女性49 (40.8%) 例, 中位年龄49 (15~79) 岁。RUNX1基因突变的总体发生率为10.6% (120/1136), RUNX1中位变异等位基因频率为40% (3%~93%)。8例患者只有RUNX1突变, 112例患者合并了其它基因突变, RUNX1常见共突变为FLT3-ITD (22.5%)、DNMT3A (19.2%)、BCOR (16.7%) 和WT1 (15.0%)。RUNX1突变在CEBPA b-zip、NPM1、t(8;21)、inv(16)/t(16;16)等患者中检出率极低, 分别为3.7% (6/163)、1.8% (4/220)、2.6% (3/117) 和0% (0/48)。与RUNX1野生型AML (AML-RUNX1wt) 相比, AML-RUNX1mut患者的首次诱导反应率 (CR/CRi/MLFS) 更低 (62.7% vs 72.9%, $P=0.025$), 5年OS率更低 (35.0% vs 43.0%, $HR=1.643$, 95%CI 1.058~2.488, $P=0.019$), 5年EFS率无明显统计学差异 (40.0% vs 37.3%, $HR=1.427$, 95%CI 0.945~2.154, $P=0.091$)。在ELN危险分层预后良好、预后中等、预后不良的AML患者中, RUNX1mut与RUNX1wt两组患者的OS和EFS均无明显差异 (OS: 预后良好组: $HR=0.702$, 95%CI 0.213~2.308, $P=0.618$; 预后中等组: $HR=1.126$, 95%CI 0.665~1.907, $P=0.646$; 预后不良组: $HR=1.192$, 95%CI 0.657~2.161, $P=0.536$ 。EFS: 预后良好组: $HR=0.482$, 95%CI 0.179~1.300, $P=0.294$; 预后中等组: $HR=1.354$, 95%CI 0.828~2.214, $P=0.184$; 预后不良组: $HR=1.016$, 95%CI 0.483~2.136, $P=0.966$)。多因素Cox回归分析显示, 在总体1136名AML患者中, RUNX1突变阳性患者有发生死亡和疾病进展的趋势, 但差异无明显统计学意义 (OS: $HR=1.352$, 95%CI 0.916~1.994, $P=0.129$; EFS: $HR=1.394$, 95%CI 0.963~2.017, $P=0.078$)。42名AML-RUNX1mut患者接受了异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), allo-HSCT可以明显改善预后中等组患者的OS ($HR=0.227$, 95%CI 0.126~0.607, $P=0.003$)、EFS ($HR=0.426$, 95%CI 0.196~0.965, $P=0.031$) 和预后不良组患者的OS ($HR=0.079$, 95%CI 0.030~0.212, $P=0.001$), 预后良好组患者接受allo-HSCT治疗无明显获益 (OS: $HR=0.190$, 95%CI 0.019~1.921, $P=0.160$; EFS: $HR=0.567$, 95%CI 0.010~2.781, $P=0.214$)。

讨论：与RUNX1野生型相比，RUNX1突变阳性AML患者的诱导缓解率低，预后不良。但在ELN预后风险分层基础上，RUNX1突变对预后良好、预后中等、预后不良组AML患者的临床结局均不产生影响，AML-RUNX1mut可以不作为独立的AML实体。

关键字 急性髓系白血病，RUNX1，基因突变，预后分层

颗粒性急性淋巴细胞白血病 1 例并文献复习

张谦*、周敏、陈兰昕、吴翌娴、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：G - A L L 患者骨髓细胞中含有大量的嗜苯氨蓝颗粒，与急性早幼粒细胞白血病（A M L）细胞中初级颗粒，T 淋巴细胞白血病（T - L G L L）大颗粒和N K 细胞大颗粒性白血病中的嗜天青颗粒及幼稚嗜碱性粒细胞的嗜碱性颗粒难以区分，极易造成误诊。临床工作中遇到 1 例骨髓细胞形态含有大量嗜苯氨蓝颗粒的 G - A L L 病例，现报道如下。

方法：(1)形态学检查：包括骨髓涂片，骨髓病理活检，细胞化学染色。(2)采用多色流式细胞仪免疫表型分析。(3)荧光原位杂交（fish）。(4)细胞遗传学分析。(5)骨髓ALL相关46种基因突变检测。

结果：(1)骨髓涂片提示：原始淋巴细胞占96.5%，POX阴性，PAS阳性，提示为ALL。骨髓病理活检：提示B淋巴瘤细胞白血病/淋巴瘤。(2)多色流式细胞仪免疫表型分析：占有核细胞80.5%的异常幼稚细胞群体，表达CD10，CD19，CD34，cTDT，cCD79a，CD45dim，部分表达CD20，HLA-DR,CD38,CD22。不表达：M P O，C D 3、C D 7、C D 1 5、C D 5 6，C D 1 1 7。(3)荧光原位杂交（fish）未见到t（9，22）形成的BCR/ABL融合基因。(4)染色体分析报告：正常女性核型46，XX [6]。(5)骨髓ALL相关46种基因突变检测均为阴性。

讨论：少数 A L L 患者可表现为较特殊的细胞形态（如胞质中可见较多的粗大颗粒）。目前国内报道仅100例左右。S t e i n 等（1983）最早注意到这一特殊形态的 A L L，将其命名为 G - A L L，诊断标准为 5 % 以上的原始幼稚细胞中存在 直径 $> 0.5 \mu m$ 的 1 个或多个嗜天青颗粒或包涵体者。G - A L L 是继 F A B 白血病分型后提出的一种 A L L 的新亚型，多属于 B 细胞型。G - A L L 原始细胞中的颗粒可能是发育异常的细胞器形成、融合或退变的结果，尽管对其颗粒的确切性质定论尚缺乏直接的依据，然而有一点可以肯定，即它与粒细胞内的原发颗粒有本质的区别。由于细胞形态的特殊性，G - A L L 很容易与大颗粒淋巴细胞白血病和髓系/T/ N K 细胞急性白血病的嗜天青颗粒、原始粒细胞的初级颗粒、幼稚嗜碱粒细胞中的嗜碱性颗粒，甚至小的 A u e r 小体混淆。本例患者为 C D 5 6 -，可排除 L G L L。因此，在 G - A L L 与 L G L L 的鉴别诊断中，免疫表型的检查显得格外重要。P O X 化学染色在区分急性髓系白血病（A M L）和 A L L 的鉴别诊断上有很大帮助。因此，我们在见到细胞质中存在异常粗大颗粒类疾病时，要警惕G-ALL可能，需结合细胞化学染色及流式细胞学等检查综合诊断。阅国内文献，我们复习了 35 例报道较详细的 G - A L L 患者资料，分析得知，儿童 G - A L L 的总体预后和其他类型无显著差异，但成人 G - A L L 总的预后较差，完全缓解率仅为 29.4%（5 / 17），中位生存期 8（0.5 ~ 27）个月。总之，G - A L L 作为 A L L 的一种特殊亚型，还有许多未解之处，尤其是细胞内异常颗粒的性质与起源、临床特征及预后意义等。因此，需要进一步开展对该亚型的研究，争取尽早提出相应有效的治疗方案。

关键字 急性淋巴细胞白血病；颗粒；MICM分型；

DNMT3A enhances PTPN6-mediated phosphorylation of VAV3 to promote the progression of acute myeloid leukemia

Shushu Yuan[★], Xiaohong Xu
Affiliated Tumor Hospital of Nantong

Acute myeloid leukemia (AML), the fatal hematopoietic malignancy, presents itself as the most frequently occurring type of acute leukemia among adults, with a significantly low survival rate. Despite the involvement of DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) in AML, the complexity of its role remains largely elusive, urging the need for a more in-depth exploration of the underlying mechanism.

The current study, thus, sets out to investigate the intricate interplay between DNMT3A and protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 6 (PTPN6) and VAV3 in regulating AML progression. The researchers conducted a series of experiments involving Western blot and RT-qPCR to evaluate the expression of DNMT3A, PTPN6, and phosphorylated VAV3 in peripheral blood mononuclear cells obtained from pediatric AML patients and AML cells NB4.

The team then took a step further by infecting NB4 cells with lentivirus expressing specific overexpression or shRNA sequences, which was followed by assessing cell proliferation, colony formation ability, and apoptosis. The researchers employed methylation-specific PCR (MSP) assay and bisulfite DNA sequencing to detect the methylation of PTPN6 in NB4 cells and mouse spleen. Furthermore, the team examined the progression of liver lesions and bone marrow hyperplasia in mice in vivo.

The team discovered that DNMT3A exhibited an upregulation, while PTPN6 showed a downregulation in peripheral blood mononuclear cells from pediatric AML patients and AML cells, accompanied by activated VAV3 phosphorylation. The researchers then identified that DNMT3A promoted the methylation of PTPN6, which subsequently led to a downregulation of its expression, ultimately leading to the inhibition of cancer cell apoptosis and the promotion of proliferation.

Interestingly, the researchers observed that knockdown of PTPN6 not only partially reversed the alteration caused by silencing of DNMT3A, but also activated VAV3 phosphorylation, further emphasizing the intricate nature of the underlying mechanism. Altogether, the study underscores a possible alternative therapeutic strategy for AML, which involves the acceleration of AML progression by promoting PTPN6-dependent VAV3 phosphorylation.

Key Words DNMT3A; PTPN6; VAV3; Methylation; Phosphorylation; Acute myeloid leukemia

RIPK3 signaling and its role in different hypotype of AML

Yun Wang[★]
Zhenjiang First People's Hospital

RIPK 3 (receptor interacting protein kinase 3) is a key component of the necrotic body RIPK 1-RIPK 3-MLKL

complex (mixed lineage kinase domain like) and is an inflammatory factor such as $\text{TNF-}\alpha$, tumor necrosis factor α). An important mediator of necrotic apoptosis (programmed necrosis) caused by infection. MLKL mediated necrosis has little inhibitory effect on RIPK3 mediated leukemia. AML is maintained by leukemia initiating cells (LICs) produced by pre leukemia hematopoietic stem cells and progenitor cells (HSPCs), carrying selected genetic changes during leukemia development. The expansion of myeloid progenitor cells (CMPs) and short-term hematopoietic stem cells (ST-HSCs) is a marker of disease enhancement, while RIPK3 can induce cell death in CMPs and ST-HSCs, with anti-tumor effects. RIPK3 and MLKL have key tumor suppressive effects in various subtypes of AML, but not all. In previous studies, the deletion of RIPK3 gene mainly accelerated the occurrence and development of FLT3-ITD induced leukemia, while in most subtypes of acute monocytic leukemia, RIPK3 is expressed and activated in the nucleus. RIPK3 signaling in these subtypes promotes leukemia progression by stimulating STAT3 signaling, especially in HOXA+type AML cells. These studies indicate that the role of the RIPK3 signaling pathway in the development and progression of AML is related to the subtypes and stages of the disease. The pro cancer or anti cancer effects of RIPK3 signaling mainly depend on the balance between the produced cytokines and chemokines. This article reviews the pathophysiological roles of RIPK3 gene in different subtypes of leukemia, as well as whether the role of RIPK3 in the pathogenesis of AML is related to gene mutations, tumor subtypes, or developmental stages.

Key Words RIPK3 signaling; MLKL-independent signaling; leukemia

阿扎胞苷皮下注射治疗骨髓增生异常综合症患者 给药流程设计与实践

李文佳★

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨阿扎胞苷皮下注射治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)患者给药流程的应用效果。骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病，其特点是髓系细胞发育异常，高风险向急性髓系白血病(AML)转化。大量研究表明，DNA甲基化等表观遗传学改变在MDS向AML转化的过程中亦起着重要的作用，通过一系列临床试验，降甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)现已成为治疗MDS的一线用药，由于该药价格昂贵，注射剂量大， $\leq 4\text{ml}$ 可在单部位注射，在使用过程中具有特殊要求。2021年6月至2022年9月我科对该药皮下注射治疗MDS给药流程进行设计，并在临床实践，按照住院时间段将患者分为对照组12例和观察组13例。对照组按照常规方法给药，严格执行三查七对、无菌操作，更换注射部位，注射后记录等。观察组按设计的给药流程实施阿扎胞苷皮下注射。流程设计：运用循证护理理念，检索并分析国内外关于阿扎胞苷皮下注射、流程管理等方面文献资料50余篇，借鉴原卫生部2011年《临床护理实践指南》，参考医院相关制度，结合护理专家的建议及该药使用的具体情况，通过规范、优化和再造流程设计出阿扎胞苷皮下注射治疗MDS给药流程。给药流程的各项规范在试用前进行论证，经科室护理质量管理委员会同意后试行后进行补充、修改，经科室护理质量管理委员会批准，全员培训后执行。实验组中，首先对患者进行评估，确定化疗方案和剂量，按照预定的治疗计划进行治疗。具体步骤为：①准备工作：核对患者及药品信息无误；②选择注射部位：按照图1所示，按照标准顺序轮换注射部位；③药物配置：严格按照说明书规定的浓度、剂量要求配置阿扎胞苷，做好职业防护；④实施注射：匀速注射药物，避免混悬液

堵塞针头,注射后根据患者凝血功能按压10-30分钟⑤观察并记录注射后反应:每次皮下注射后,责任护士观察并记录患者注射部位有无淤斑、硬结,用直尺测量淤斑和皮下硬结的范围并记录,直至停止皮下注射后48 h。

结果:观察组注射部位不良反应发生率显著低于对照组,患者满意率显著高于对照组(均 $P<0.01$);培训后护士确认时间明显少于培训前,且操作规范性优于培训前(均 $P<0.01$)。

结论:设计并实施给药流程可以提高用药护理质量,规范护理行为,保障患者用药安全。

关键字 关键词:骨髓增生异常综合症;阿扎胞苷;皮下注射;给药流程;满意度

大颗粒淋巴细胞白血病诊断进展

林旻雯*

江苏大学附属人民医院

大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)是一种罕见的克隆性淋巴细胞增生性疾病,最新版WHO将该疾病明确分为3类:T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL),NK细胞大颗粒淋巴细胞白血病(NK-LGL)和侵袭性NK细胞白血病。前两者病程呈惰性,预后良好;后者进展迅速,预后极差且常见于年轻的亚洲患者。其主要的临床表现为自身免疫性疾病和血细胞减少症,在诊断时有三分之一的患者表现为无明显症状,但是大多数的LGL患者最终在疾病的进展中需要治疗。然而,时至今日,LGL的发病机制尚未阐明,并且由于可区分克隆与正常人身上也可以出现的寡克隆T细胞扩增的分子标记的缺乏、T-LGL和NK-LGL流行病学和惰性病程的相似、部分患者前期的无症状表现、LGL相关疾病的诊断重合、大规模前瞻性实验的匮乏及区域经济、技术的局限等导致了该疾病的诊断困难,目前国际上尚无统一的诊断标准,本篇综述总结了关于LGL的诊断进展。2017年血液学杂志提出当外周血中LGL绝对值为 $2 \sim 20 \times 10^9/L$ 时考虑诊断LGL,而实际上,当LGL患者合并有RA或血细胞减少时,会表现出较低的LGL计数,同时具有LGL相关的临床表现、大颗粒淋巴细胞克隆性、基因突变等临床特征。因此,2018年Lamy T等提出更新的结论,即在适当的临床或生物学背景下,LGL计数较低($0.5 \sim 2 \times 10^9/L$)也可诊断LGL。梅奥诊所推出他们对LGL的诊断标准,无LGL数量要求,注重于临床标准和血液或骨髓标准,并排除其他T/NK细胞肿瘤。而基因突变尚不包括在当前的T-LGL诊断标准中,天津提出重要基因突变是否该纳入诊断标准并且按此对疾病进行分类。而后,法国在综合基因突变对细胞增殖的影响后,纳入LGL基因突变结果,提出新NK细胞克隆性评分标准。现阶段各医院大致上从细胞学、免疫表型、基因突变、细胞单克隆性方面来明确大颗粒淋巴细胞白血病的诊断,然而基因突变等技术相对耗时、操作复杂,并且器械成本高昂,检测结果敏感性和/或特异性有限,检测方法尚未被实验室广泛使用。未来是否能产生更简单便捷的检测方式、更统一的诊断标准,可排除经济、技术局限性,使地方医院同大型医院做出相同、准确的LGL诊断。

关键字 大颗粒淋巴细胞白血病;诊断进展;诊断标准

影响儿童急性白血病发病的相关因素分析

薛连国★

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。

关键字 急性白血病; 儿童; 室内环境暴露; 行为和生活方式; 影响因素

Advances in drug resistance of leukemia BCL-2 inhibitor——Venetoclax

Mintian Ju★, Jun Qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common type of acute leukemia in adults. Introduction of Venetoclax (ABT-199), a selective inhibitor of BCL-2, has advanced the treatment options for AML patients. However, the prevalent use of Venetoclax comes with a new challenge of resistance, particularly in the relapsed/refractory setting. The short duration of response and development of resistance remain major concerns. Understanding mechanisms of resistance is pivotal to devising new strategies and designing rational drug combination regimens. In this review, we will provide a comprehensive summary of the known mechanisms of resistance to Venetoclax and discuss Venetoclax-based combination therapies. Key contributing factors to Venetoclax resistance include dependencies on alternative anti-apoptotic BCL-2 family proteins and selection of the activating kinase mutations. Mutational landscape governing response to Venetoclax and strategic approaches developed considering current knowledge of mechanisms of resistance will be addressed.

Venetoclax (ABT-199) is an oral, selective antagonist of the B-cell lymphoma 2 (BCL-2), a key protein modulating intrinsic (mitochondrial) apoptosis. Apoptosis is regulated and balanced by protein-protein interactions

among BCL-2 family members. Different members of the BCL-2 family share BCL-2 homology motifs (BH1 to BH4). Anti-apoptotic proteins (BCL-2, BCL2A2, MCL-1, and BCL2L1 (BCLxL), BCL-w, BFL-1/A1) sequester pro-apoptotic proteins by binding to its BH3 motifs. Pro-apoptotic proteins consist of BH3-only proteins and effector proteins, BAK and BAX, which have BH1-4 motifs. BH3-only proteins act as sensitizers (BAD, BIK, HRK, NOXA) or activators (BIM, BID, PUMA) of apoptosis. BH3-only sensitizer proteins are unable to activate downstream effector proteins (BAX, BAK) directly. However, they are able to “sensitize” cells toward apoptosis by binding to BCL-2 antiapoptotic protein, releasing bound BAX or BAK or BH3-only activator protein. Upon activation by bound BH3-only activator proteins, effector protein oligomerizes, leading to increase mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) and initiation of cytochrome c mediated intrinsic apoptosis.

Venetoclax sensitivity is associated with genomic biomarkers such as IDH1/2 mutation, NPM1 mutation, ASXL1 mutation and so on.

Activation of intracellular signaling pathways by KRAS/PTPN1 or FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutant proteins is postulated to induce Venetoclax resistance. Genomic biomarkers were analyzed before and after treatment with Venetoclax monotherapy. Three out of 14 patients with pre-treatment FLT3 internal tandem duplication (ITD) and 4 out of 14 patients with PTPN11 mutation failed to achieve bone marrow blast reduction, suggesting intrinsic resistance to Venetoclax. In addition, a subset of patients at the time of relapse were found to harbor FLT3-ITD and/or PTPN11 mutations not identified prior to therapy, strongly indicating the emergence or selection of these mutations as secondary or acquired resistance.

In a recent report, BAX variants were found by deep sequencing performed on samples derived from AML patients who relapsed after initially achieving remission with Venetoclax-based regimens, signifying acquired BAX mutation as adaptive Venetoclax resistance. Reduced survival was also seen when BAX deficient OCI-AML3 cells were transplanted into the AML xenograft model. BAX deficient cells and xenograft model were resistant to cell death induced by Venetoclax, MCL-1 inhibitor (S63845), or a combination of both. This is contrary to a prior study which showed sensitivity of BAX knockout (KO) cells to a different MCL-1 inhibitor (AZD-5991) with similar resistance to Venetoclax and BCL-2/BCL-xL inhibitor (AZD-4320). Hence, particular attention to BAX mutant subsets is warranted in future studies to evaluate its impact on response to BH3 mimetics as single agents or combinations.

Genome-scale CRISPR/Cas9 screening identified BAX along with TP53 and PMA1P1 (NOXA) as genes whose inactivation confers Venetoclax resistance. Gene enrichment and protein-protein interaction analysis identified these genes as an essential part of the mitochondrial apoptosis pathway. TP53 is activated by cellular stress and functions as a transcription factor for genes controlling various cellular processes, including apoptosis and cell cycle arrest. Several BH3-only proteins, including BAK, BAX, PUMA, and NOXA, are also TP53 target genes. As expected, a lower level of BAK1, PUMA, and NOXA was observed in TP53 KO cells. Interestingly, transcriptional changes were observed outside TP53 target genes with an increased ratio of BCL-xL/BCL-2, which may further confer Venetoclax resistance in TP53 KO cells.

Current understanding of the mechanisms behind Venetoclax resistance identified in preclinical studies led to the development of several combination strategies that have entered clinical trials, as summarized in Table 1. Amongst these regimens, the combination of Venetoclax with FLT-3 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is under rigorous clinical investigation. In a phase 1b trial, the combination of Gilteritinib and Venetoclax reached an ORR of 90% in FLT-3 mutated R/R AML, with similarly high responses in patients who failed prior TKIs. Preliminary result from the “triplet” with Quizartinib, Decitabine and Venetoclax is promising, with a composite response rate (CRc)

of 69% and median OS of 7.1 months in the R/R setting, while median OS was not reached in the frontline setting. Recruitment is ongoing for Quizartinib as Venetoclax “doublet” (NCT03735875) or “triplet” (NCT03661307) therapy, and updated results are eagerly anticipated.

Triplets therapy may only be suitable for selected genomic subsets and may require Venetoclax’s dose adjustment to avoid prolonged myelosuppression. Adaptive sequential therapy is an attractive option. However, this strategy requires sensitive molecular techniques for early detection of rising clone(s), which are not readily available at the moment. Reliance on the limited targetable options further hinders its applicability. Hence, the most feasible option currently is a “shot-gun” combo approach aiming at avoiding resistance through the rotating nature of chemo- or immune-therapy agents with different mechanisms of action, aided by Venetoclax as a universal sensitizer.

Key Words Venetoclax, acute myeloid leukemia, resistance, hypomethylating agents, Azacitidine, Decitabine, BCL-2 protein

Distinct associations of NEDD4L expression with genetic abnormalities and prognosis in acute myeloid leukemia

Mingqiang Chu★, Jingdong Zhou

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.

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 positively correlated with French-American-British (FAB)-M4/M5, negatively associated with FAB-M0/M2. Moreover, NEDD4L underexpression was greatly correlated with normal karyotype, FLT3 and NPM1 mutations, as well as IDH1 and RUNX1 wild-type. The markedly association between NEDD4L underexpression and survival was also discovered in AML patients, and was confirmed by another public cohort. Notably, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) greatly improved the survival of AML patients with NEDD4L underexpression but not of those without NEDD4L underexpression, which suggested that AML patients with low NEDD4L expression may benefit from HSCT but not for those without low NEDD4L expression. 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 act as an

underlying marker in guiding the treatment decision between chemotherapy and HSCT in patients with AML after achieving complete remission induced by induction chemotherapy.

Key Words NEDD4L; Expression; Prognosis; Acute Myeloid Leukemia

耳穴压豆联合穴位按摩预防化疗后恶心呕吐临床观察

曹顾萍★

东南大学附属中大医院

目的：观察耳穴压豆联合穴位按摩预防化疗后恶心呕吐的效果。

方法：将90例行化疗后呕吐肿瘤患者随机分为观察组和对照组，各45例，两组均化疗。对照组采用托烷司琼注射液静脉滴注；观察组在对照组的基础上采用耳穴压豆配合穴位按摩。记录2组恶心呕吐、食欲影响和生活质量（KPS评分）变化。

结果：治疗后总有效率观察组93.33%，对照组73.33%，2组比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。治疗后观察组恶心呕吐、食欲影响评分低于对照组，KPS评分高于对照组，2组比较，差异均有统计学意义（ $P<0.01$ ）。

结论：耳穴压豆配合穴位按摩能有效减轻化疗所致恶心呕吐，提高患者耐受度。

关键字 耳穴压豆；穴位按摩；化疗；恶心呕吐

急性髓系白血病化疗中福沙匹坦 与托烷司琼止吐作用的观察

马晴★

东南大学附属中大医院

目的：采用福沙匹坦和托烷司琼分别应用在预防急性髓系白血病化疗引起的恶心呕吐，并对其效果进行观察。

方法：选取2021年10月至2022年3月在东南大学附属中大医院血液科进行化疗的髓系白血病病人，采用随机数字表法分为观察组和对照组，每组10例。观察组于化疗前30分钟予以福沙匹坦30mg加入生理盐水200ml静脉滴注[1]，对照组患者应用托烷司琼5ml加入生理盐水100ml[2]于化疗前30min给药。比较两组患者化疗后恶心呕吐发生的情况、止吐效果及不良反应发生情况的差异。

结果：观察组患者恶心呕吐发生率明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组患者的止吐总有效率为89.19%(66/74)，明显高于对照组的72.97%(54/74)，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为21.62%(16/74)、28.38%(21/74)，差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论：化疗前30min应用福沙匹坦的患者能有效预防患者化疗后的恶心呕吐，且安全可靠。

关键字 福沙匹坦 托烷司琼 化疗 止吐效果

基因突变对骨髓增生异常综合征患者接受去甲基化药物为基础治疗疗效影响的分析

坎洁琼*、蔡奕峰

南通大学附属医院

目的：临床上对不同去甲基化药物地西他滨(DAC)和阿扎胞苷(AZA)如何选择缺乏指导，本研究旨在分析基因突变对骨髓增生异常综合征(MDS)患者接受不同去甲基化药物为基础治疗的疗效及预后的影响，从而为临床上不同去甲基化药物的选择提供一定的依据。

方法：回顾性收集我院从2017年12月至2022年8月共73例行二代基因测序且使用去甲基化药物治疗的MDS患者，根据治疗方案的不同分为地西他滨治疗患者(46例)和阿扎胞苷治疗患者(27例)，分析基因突变与不同去甲基化药物疗效与预后的关系。

结果：1.单因素分析显示接受阿扎胞苷治疗的伴TP53突变患者较无TP53突变患者总体反应率(ORR)更高(100.0 vs 42.9%, $P=0.042$)，总生存期(OS)无明显差异(10个月 vs 未达到, $P=0.281$)。单因素及多因素分析均显示接受阿扎胞苷治疗的伴SETBP1突变患者较无SETBP1突变患者OS缩短(6个月 vs 未达到, 单 $P=0.033$, 多 $P=0.028$)。2.接受地西他滨治疗的伴TP53突变患者OS较无TP53突变患者明显缩短(7 vs 22个月, $P<0.0001$)。接受地西他滨治疗的伴ASXL1突变患者OS较无ASXL1突变患者明显延长(42 vs 15个月, $P=0.035$)。

讨论：1.本研究结果提示接受AZA治疗的TP53突变患者早期应答率增加，但应答率的增加不能带来良好的无进展生存期和OS。既往的研究也提示TP53突变患者对去甲基化药物治疗有良好的反应但并未获得生存受益，可能与去甲基化药物只能暂时抑制TP53突变或不导致完全清除相关。另外，本研究中TP53突变患者合并了更多的高龄及高危险度分层的患者，这可能也是导致生存期短的原因。此外，在接受DAC治疗的患者中，与无TP53突变患者相比，伴TP53突变患者ORR无明显差异，OS明显缩短，与AZA治疗患者结果的不同可能与本研究中与接受AZA治疗患者相比，接受DAC治疗的伴TP53突变患者较无TP53突变患者血红蛋白更低有关。2.ASXL1突变是MDS预后不良因素，既往的研究提示ASXL1突变患者年龄更大、复杂核型更常见，ASXL1突变是去甲基化药物治疗的不良因素。本研究中，接受DAC治疗患者中伴ASXL1突变患者与无ASXL1突变患者基线无差异，并且伴ASXL1突变患者进展为急性白血病患者较无ASXL1突变患者更少(16.7% vs 32.4%)，这可能是本研究中接受DAC治疗的伴ASXL1突变患者较无ASXL1突变患者OS更长的原因，但多因素分析未提示ASXL1突变是独立影响因子。而接受AZA治疗的伴ASXL1突变患者较无ASXL1突变患者OS无统计学差异，但接受AZA治疗的伴ASXL1突变患者较无ASXL1突变患者合并更多的U2AF1突变，这可能对AZA的治疗结果产生影响。3.SETBP1突变也是MDS的不良预后因素，既往有研究提示SETBP1突变患者对去甲基化药物治疗无反应，是AZA治疗患者的不良因素。本研究中，与既往研究一致，单因素及多因素分析均显示接受AZA治疗的伴SETBP1突变患者较无SETBP1突变患者OS更短，这提示SETBP1突变的患者接受AZA治疗不会延长OS。本研究中接受DAC治疗的伴SETBP1突变患者较少，结果提示伴不伴突变对DAC的治疗反应及预后均无影响，后续须进一步扩大样本量。

关键字 骨髓增生异常综合征，基因突变，去甲基化药物，疗效，预后

VA方案联合高三尖杉酯碱 治疗复发/难治急性髓系白血病患者2例报告

王菲★、钱娟
南通大学附属医院

目的：探讨VA方案联合高三尖杉酯碱治疗复发/难治急性髓系白血病的疗效及安全性，并分析其临床有效性。

方法：回顾性分析2022年以来南通大学附属医院血液科收治的2例复发/难治急性髓系白血病患者临床资料，一例为使用IA方案及巩固治疗缓解后的复发患者，另一例为采用IA和CLAG方案治疗均失败的难治患者，通过对比患者治疗前后血液的各项情况以及治疗过程中出现的不良反应，进一步对患者预后进行分析。

结果：2例患者经多线治疗后均未达完全缓解，调整治疗方案后骨髓穿刺提示原始细胞 $<5\%$ ，未发现骨髓以外部位浸润。两例患者治疗过程中的血液毒性反应主要为粒细胞减少，存在的不良反应主要是骨髓抑制，胃肠道反应较常见，但患者可耐受。

结论：VA方案联合高三尖杉酯碱治疗复发/难治急性髓系白血病患者疗效确切，缓解率高，不良反应较少，安全性良好。

关键字 复发/难治急性髓系白血病；维奈克拉；阿扎胞苷；高三尖杉酯碱

T-大颗粒淋巴细胞白血病 合并纯红细胞再生障碍性贫血一例并文献复习

杨阳★、张建军
涟水县人民医院

目的：探讨T-大颗粒淋巴细胞白血病（T-LGLL）合并纯红细胞再生障碍性贫血的临床表现及生物学特征，提高临床医师对以贫血为主要表现的T-LGLL的认识。

方法：回顾并随诊本科收治的1例T-大颗粒淋巴细胞白血病（T-LGLL）合并纯红细胞再生障碍性贫血的患者，并复习相关文献，对该类表现进行分析。

结果：患者男性，68岁，既往体质一般。半年前出现活动后乏力，常伴头昏、耳鸣、失眠，后症状加重，出现行走后心悸，爬楼后气促，查血常规示白细胞 $4.93 \times 10^9/L$ ，红细胞 $1.02 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 $39 g/L$ ，红细胞压积 11.40% ，血小板 $107 \times 10^9/L$ ，红细胞平均体积 $111.8 fL$ ，平均血红蛋白量 $38.2 fpg$ ，全腹CT：心室腔密度减低、肝实质密度增高、脾大，请结合临床。骨髓形态示：1.骨髓增生尚活跃，可见部分淋巴细胞有拖尾、偶见部分淋巴细胞核染色质相对疏松；2.可见约 5% 的浆细胞，偶见双核浆、幼稚浆。血液病免疫分型：成熟淋巴细胞群 37.08% ，髓系原始细胞群 0.46% ，幼稚及成熟粒细胞群 46.78% ，成熟单核细胞群 7.35% ，幼稚红细胞群 3.64% ，异常细胞群占有核细胞的 0.97% ，强表达

CD138, CD38, 表达cLambda, 弱表达CD20, CD45, 不表达cKappa, CD19, CD117, CD22, CD56, 为单克隆浆细胞。结果解释: 1.可见克隆性T-LGL, 占有核细胞17.53%(占淋巴细胞59.66%), 表型为CD2+CD3+TCRg/d-CD4-CD8+CD5dimCD7dimCD56-CD57部分+, TRBC1阳性率为3.74%, 阳性率减低请结合临床及T细胞克隆性检测(流式TCRvb检测及分子TCR重排)。2.可见单克隆浆细胞, 比例及表型如上, 表型异常, 请结合临床、病理及免疫固定电泳等检查结果:浆细胞易被破坏, 细胞比例请结合形态学。3.NK细胞部分CD56表达缺失, KIR系列检测未见克隆性异常。骨髓病理:送检骨髓伴出血, 部分区域增生极度活跃, 粒红巨三系细胞增生, 淋巴细胞、浆细胞散在或簇状分布, 建议结合临床及其他检查进一步确诊。染色体:46, XY, [20], 临床考虑T-LGLL伴纯红再障, 临床主要予10U红细胞输注改善症状, 后患者至江苏省人民医院就诊, 进一步完善基因筛查予以明确诊断, 给予复方皂矾丸、环磷酰胺、环孢素的治疗方案, 目前科室随诊中。

讨论: 大颗粒淋巴细胞白血病是一类少见的克隆性淋巴组织增殖性疾病, 占慢性淋巴细胞增殖性疾病的2-5%, 主要是CD3+ 细胞毒T细胞或CD3-自然杀伤细胞的克隆性扩增引起。目前仍沿用2016WHO分类, 将该病分为3类: T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)、NK细胞的慢性淋巴增生性疾病(CLPD-NK)和侵袭性NK细胞白血病(ANKL)。T-LGLL以表达CD3+CD8+的T细胞为特征, 占LGLL的85%, 老年多见。该病临床过程多呈惰性, 进展缓慢。T-LGLL通常伴有体液免疫异常、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜和免疫性红系发育不良; 合并PRCA的患者一般呈慢性病程, 主要表现为贫血, 部分患者有轻、中度脾大。骨髓检查红系比例减低, 红系前体细胞减少; 粒系和巨核细胞形态数量正常, 无明显病态造血。骨髓中淋巴细胞比例及LGL比例升高。血清学检查一般正常, 但可有抗核抗体、RF阳性。典型的免疫表型为CD3+ CD8+ CD57+。T-LGLL染色体检查一般为正常核型, 少数可出现如inv14、inv7、6q-、+8、+14和t(11; 12)。诊断T-LGLL更强调具有典型的免疫表型的T细胞LGL克隆性增殖。

关键字 大颗粒淋巴细胞白血病 贫血 纯红细胞再生障碍性贫血

慢性中性粒细胞白血病的临床特征、分子生物学及预后因素研究

高家沛^{★1}、闵凤玲^{1,2}

1. 扬州大学; 2. 扬州市中医院

目的: 探讨慢性中性粒细胞白血病(Chronic neutrophilic leukemia, CNL)患者的临床表现、基因突变特点。

方法: 收集2015年1月至2023年1月在扬州大学附属医院、盐城市第一人民医院、泰州市人民医院、徐州医科大学附属医院、常州市第一人民医院、淮安市第二人民医院、苏州大学附属第一医院7家江苏省三甲医院就诊, 共计15例慢性中性粒细胞白血病患者进行回顾性分析。

结果: 共有15例慢性中性粒细胞白血病患者纳入研究, 中位发病年龄为62岁, 男性占比66.7%, 86.7%脾脏肿大。1例合并意义未明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)。确诊时中位白细胞计数为 $66 \times 10^9/L$, 中位血红蛋白计数为109g/L, 中位血小板计数为 $177 \times 10^9/L$ 。中位骨髓原始细胞比例为1.5%, 86.7%患者骨髓无纤维化或仅轻度纤维化。80%患者就诊时染色体核型正常。所有患者均行CSF3R基因检测, 其中有7例行NGS检测。80.0%(12/15)携带CSF3R突变, 其中有11例突变位点在T618I。除了

CSF3R突变外,余突变和频率依次为:ASXL1(50.0%)、SRSF2(28.5%)、JAK2(13.3%)、RUNX1(14.3%)、STAG2(14.3%)、KTM2C(14.3%)、IDH2(14.3%)、SETBP1(12.5%)。93.3%患者携带激活信号通路基因,其次是染色质修饰基因(50.0%)和剪接体和RNA代谢基因(28.5%)。

讨论:CNL是一种罕见的BCR-ABL基因阴性的MPN,多为老年发病,男性略多于女性,临床表现与其他慢性白血病一样无特异性,实验室检查常表现为成熟的中性粒细胞明显升高。与其他经典BCR-ABL阴性的MPN不同,其驱动突变基因是CSF3R。鉴于CNL的罕见性,我国尚无基于整体人群或大宗人口的发病和生存情况的研究报道,国内外仅有少量小宗研究报道。CNL诊断时的中位年龄为66.5岁,男性占比略高于女性,我们的研究显示患者中位发病年龄为62岁,男性占66.7%,与国外研究结果接近。随着人们对CNL认识的深入,除CSF3R突变外,发现了越来越多的额外突变,在国内外研究报道中,ASXL1突变频率在39.1%–85.7%之间,SETBP1突变频率在10%–62.5%之间,SRSF2突变频率在0%–43.6%之间。国内外研究发现CNL的不良预后因素有高白细胞计数、低血小板计数、高龄、男性和携带ASXL1突变,Szuber等人将血小板计数 $<160 \times 10^9/L$ (2分)、白细胞计数 $>60 \times 10^9/L$ (1分)和存在ASXL1突变(1分)纳入风险因素模型中,并将患者分为低风险(0–1分)和高风险(2–4分),发现低风险患者总生存期明显长于高风险患者。因我们的样本量较少,故在今后的临床工作中扩大与其他研究中心的合作,增加CNL样本量,可能会得到更有实际意义的研究结果。

关键字 慢性中性粒细胞白血病;二代测序;基因突变;临床相关指标;预后

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-q33)/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 $10.45 \times 10^9/L$, HB51g/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。

关键字 ETV6: : ACSL6, t(5;12)(q33;p13), AML, RNA-seq

初诊急性髓系白血病化疗前后肠道菌群变化特点

郝子怡*、杨萧天、司叶俊、林国强、张兴霞、卞梅茹、张彦明
淮安市第二人民医院

目的：探索初诊急性髓系细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）患者初诊时肠道菌群的变化及化疗对肠道菌群的影响。

方法：收集2023年01月至2023年04月就诊于淮安市第二人民医院15例初诊AML患者化疗前（初诊72小时内）、化疗粒缺期、化疗后骨髓缓解期的粪便标本，同时收集10例健康供者的粪便样本作为对照组。提取粪便DNA，应用16S rDNA测序法分析受试者肠道菌群结构信息的变化，比较AML组与健康对照组及AML患者化疗前后的肠道菌群差异。

结果：1、从界门纲目科属种不同物种层面分析，初诊AML患者肠道菌群丰度与健康对照组有较大差异，Alpha多样性明显降低(P<0.05)。与化疗前及健康对照组相比，AML患者化疗粒缺期时肠道菌群丰度显著下降，粒缺期Shannon指数及Simpson指数明显低于化疗前组(P<0.05)。2、进一步运用微生物多元变量统计分析，初诊AML患者组相对丰度较高的肠道菌群包括：拟杆菌属(23.2%)、普拉梭菌属(16.3%)、肠球菌属(13.5%)、毛螺菌属(7.2%)、链球菌属(6.1%)、嗜血杆菌属(4.1%)、双歧杆菌属(2.9%)、克雷伯菌属(2.6%)、链球菌属(2.6%)、单胞菌属(2.2%)。AML患者化疗粒缺期组肠道菌群相对表达丰度较高的包括：肠球菌属(25.7%)、拟杆菌属(18.2%)、瘤胃球菌属(16.7%)、萨特氏菌属(14.5%)、克雷伯菌属(13.9%)、普拉梭菌属(7.8%)、毛螺菌属(0.8%)、双歧杆菌属(0.6%)、优杆菌属(0.3%)、罗斯氏菌属(0.2%)。3、分析初诊AML组与健康对照组及AML患者化疗前后肠道菌群相对丰度的统计学差异。与健康对照组和初诊AML患者相比，AML化疗粒缺期肠球菌属、链球菌属和克雷伯菌属的相对丰度有增加趋势，双歧杆菌属、普拉梭菌属相对丰度有降低趋势。双歧杆菌属相对丰度在AML患者化疗粒缺期及骨髓恢复期均较健康对照组显著降低(P<0.05)。克雷伯菌属相对丰度在AML患者化疗粒缺期较健康对照组显著升高(P<0.05)，尽管在化疗后骨髓恢复期与化疗前比较差异无统计学意义(P=0.069)，但仍有升高趋势。

讨论：本研究结果显示AML患者肠道菌群多样性明显低于健康对照组，化疗导致肠道菌群丰度进一步降低，并可致部分有益菌（双歧杆菌属、普拉梭菌属）丰度下降、病原菌（克雷伯菌属、肠球菌属）丰度增加。通过比较AML患者初次诱导化疗期间不同时段肠道菌群丰度及多样性的变化特点，旨在以肠道菌群为切入点，探究肠道菌群变化与AML发病、诱导化疗期相关并发症发生和对疗效影响的相关性及

可能作用机制。

关键字 急性髓系白血病；肠道菌群；诱导缓解化疗

携带DNMT3A、FLT3 和 NPM1 突变的 初治急性髓性白血病患者临床特征和突变预后意义

陈梅玉^{★1}、曾招²、秦伟¹、蔡晓辉¹、陈苏宁²、卢绪章¹

1. 南京医科大学附属常州第二人民医院血液科

2. 苏州大学附属第一医院，江苏省血液研究所，卫生部血栓与止血重点实验室

目的：不同的基因共突变模式与不同的临床表现和预后相关。 本研究的目的是探讨具有 DNMT3A、FLT3 和 NPM1 突变的 AML 患者的临床特征和预后。

方法：本研究探讨了259名新诊断的 AML 患者，包括 148 名 AMLFLT3mutDNMT3Awt、48名 AMLFLT3wtDNMT3Amut 和63 名 AMLFLT3mutDNMT3Amut 患者。通过靶向下一代测序和Sanger测序检测基因突变。利用公开可用的数据来分析 AMLFLT3mutDNMT3AmutNPM1mut 患者的表达谱特征。

结果：对 259 名 AML患者中进行突变共存和互斥的相关性分析，结果表明，DNMT3A 突变与 FLT3-ITD、FLT3-TKD 和 WT1 突变呈负相关 ($p<0.001$, $p=0.034$, $p<0.001$)，但与 NPM1、IDH2 和 RUNX1 突变呈正相关 ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.013$)。FLT3-ITD 突变与 NPM1 ($p<0.01$) 突变显著正相关，但与 IDH2、FLT3-TKD 和 RUNX1 突变相互排斥 ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.035$)。同时携带DNMT3A和FLT3突变的患者具有典型的临床表现，如高疾病负荷和高龄。AMLFLT3mutDNMT3Amut组患者的 CRR 和 ORR 低于 AMLFLT3mutDNMT3Awt 和 AMLFLT3wtDNMT3Amut 组 (CRR: 36.5% vs 54.0%, $p=0.020$; 36.5% vs 58.3%, $p=0.022$; ORR: 46.0% vs 62.1%, $p=0.030$; 46.0% vs 70.8%, $p=0.009$)。进一步分析伴有不同 DNMT3A突变类型的FLT3-ITD患者的临床特征，结果显示，AMLFLT3-ITDmutDNMT3A R882mut 组和 AMLFLT3-ITDmutDNMT3A non-R882mut 组在大多数临床特征上没有显著差异。

AMLFLT3mutDNMT3Amut 组患者的 OS 和 PFS 比 AMLFLT3mutDNMT3Awt 组患者 (OS: HR: 3.1, 95%CI: 1.8–5.0, $p<0.001$; PFS: HR: 3.1, 95%CI: 1.9–5.2, $p<0.001$) 和 AMLFLT3wtDNMT3Amut 组患者缩短 (OS: HR: 3.7, 95%CI: 2.1–6.4, $p<0.001$; PFS: HR: 4.1, 95%CI: 2.4–7.1, $p<0.001$)。进一步分析不同 DNMT3A 突变类型对 FLT3-ITD AML 患者生存的影响，具有 DNMT3A R882 突变的患者比 DNMT3A 非 R882 突变的患者具有更长的生存时间 (OS: 15.2 vs 4.0, $p=0.042$; PFS: 9.0 vs 3.0, $p=0.029$)。对63 名 AMLFLT3mutDNMT3Amut 患者影响OS的危险因素的单变量分析结果显示年龄、治疗反应、DNMT3A R882 突变、NPM1 突变和巩固治疗的选择与 OS 相关。多变量分析结果显示只有巩固治疗选择可被视为独立的预后因素。评估NPM1突变对于AMLFLT3mutDNMT3Amut 患者的临床意义，AMLFLT3mutDNMT3AmutNPM1wt 患者的 OS 和 PFS 较AMLFLT3mutDNMT3AmutNPM1mut 显著缩短 ($p=0.049$, $p=0.014$)。此外，我们分析了 DNMT3A 突变对 AMLFLT3-ITDmutNPM1wt 和 AMLFLT3-ITDmutNPM1mut 患者生存的影响。无论 NPM1 突变状态如何，DNMT3A 突变均可显著缩短两组患者的生存时间。我们的研究中 AMLFLT3mutDNMT3AmutNPM1mut 患者的百分比约为 5.9%。我们分析了 Beat AML 队列中17 名携带 DNMT3A、FLT3 和 NPM1 突变的患者的表达谱，该亚组的表达谱与 HOX 家族和组蛋白 H1 家族显著相关，并富集到与转录失调相关的通路。

结论：我们综合评估了具有FLT3、DNMT3A、NPM1突变的 AML 患者的临床和遗传特征以及表

达谱,发现属于低中风险组(2017 ELN分层)的三突变患者可能需要重新分类为高风险组。FLT3和DNMT3A突变之间可能存在协同或累积效应,但仍需进一步的研究和探索。

关键字 基因突变, DNMT3A, FLT3, NPM1, 预后, 急性髓系白血病

老年急性髓系白血病中阿糖胞苷联合维奈克拉 与其他非强化疗方案治疗比较

杨元林★

江苏大学附属医院

目的: 比较小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉方案与其他非强化疗方案治疗老年初治急性髓系白血病(AML)的临床疗效。

方法: 选择我院2018年1月至2023年2月收治的不适合接受强化疗的老年初治AML患者27例。根据患者选择治疗方案意愿将其分为维奈克拉组(小剂量阿糖胞苷+维奈克拉, 15例)与非维奈克拉组(其他非强化疗方案, 12例)。分析各组完全缓解以及复合完全缓解(CR+Cri)率、中位OS、治疗相关血液学不良反应等, 比较两组的临床疗效及预后情况。

结果: 患者随访时间为5.8~37.7个月,中位随访时间为27.7个月。截止随访结束时, 共有10例患者存活, 其中维奈克拉组6例, 非维奈克拉组4例。其中维奈克拉组(依据ELN预后分层: 低危3例、中危4例、高危8例)治疗后有5例达CR, 2例达Cri, 非维奈克拉组(依据ELN预后分层: 低危2例、中危5例、高危5例)治疗后2例达CR, 2例达Cri。维奈克拉组的完全缓解(CR)率、复合完全缓解(CR+Cri)率均高于非维奈克拉组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。维奈克拉组的中位总生存期(OS)为13.1个月, 非维奈克拉组的中位OS为7.8个月,两组生存预后差异无统计学意义($P>0.05$)。27例患者中有21例(维奈克拉组11例,非维奈克拉组10例)出现了4级血液学不良反应。两组感染、出血发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉较其他非强化疗方案对老年初治AML患者临床疗效无显著差异, 但因病例数较少, 其结果有待进一步探究。

关键字 老年AML, 维奈克拉

尼洛替尼联合卢可替尼治疗合并CALR和TET2突变的 慢粒患者一例

霍丽★

苏州大学附属第一医院

伴有BCR-ABL1融合基因和CALR突变的骨髓增生性肿瘤(MPNs)尤其罕见。两种疾病之间的克隆关系和其他可能导致患者同时出现一种以上MPN的遗传事件是不确定的。此外, 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和JAK1/JAK2抑制剂联合治疗这些患者的安全性和有效性尚不清楚。我们报告了一名同时存在BCR-ABL1融合基因、CALR和TET2突变的患者, 该患者接受了第二代TKI尼洛替尼和JAK1/JAK2抑制剂

卢克替尼的联合治疗。CALR突变、TET2突变、BCR-ABL1阳性的亚克隆在尼洛替尼治疗后立即消失，而CALR突变、TET2突变和BCR-ABL1阴性的亚克隆和初始CALR突变阳性、TET2阴性和BCR-ABL1阴性的克隆即使在尼洛替尼和卢可替尼的组合治疗后仍然存在。由此推断对尼洛替尼敏感的CALR突变、BCR-ABL1阳性的亚克隆可能来源于对尼洛替尼耐药的CALR突变阳性BCR-ABL1阴性的克隆。TKI和卢可替尼联合治疗同时存在BCR-ABL1融合基因和CALR突变的MPN是安全有效的。

关键字 骨髓增生性肿瘤，BCR-ABL1融合基因，CALR突变，尼洛替尼，卢可替尼

非典型慢性粒细胞白血病的分子突变、治疗及预后特征

孙莺心*、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

Atypical chronic myeloid leukemia (CML) is a rare BCR::ABL1-negative hematopoietic stem cell disease characterized by granulocytic proliferation and granulocytic dysplasia. Due to both, the challenging diagnosis and the rarity of atypical CML, comprehensive molecular annotation-based analyses of this disease population have been scarce, and it is currently difficult to identify the optimal treatment for atypical CML. To explore atypical CML genomic landscape and treatment options, we performed a systematic retrospective of the clinical data and outcomes of 31 atypical CML patients. We observed that the molecular landscape of atypical CML was highly heterogeneous, with multiple molecular events driving its pathogenesis. Patients with atypical CML had a low response to current therapies, with an overall response rate (ORR) of 33.3% to hypomethylating agent (HMA)-based therapy. The current treatment strategies, including hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), did not improve overall survival (OS) in atypical CML patients, with a median survival of 20 months. Thus, the benefit from HSCT and candidates for HSCT remain to be further evaluated. Acute myeloid leukemia (AML)-like chemotherapy followed by bridging allogeneic HSCT may be an ideal regimen for suitable individuals. The large-scale and prospective clinical studies will help to address the dilemma.

关键字 Atypical chronic myeloid leukemia; Mutation; Treatment; Clinical outcomes.

短疗程维奈托克联合小剂量阿糖胞苷 治疗初诊急性髓系白血病

雷芳*、费小明、王丽霞、余先球、陆雯萍、杨元林
江苏大学附属医院

目的：评价短疗程维奈托克（VEN）联合小剂量阿糖胞苷（ara-C）方案在初诊急性髓系白血病（AML）患者的疗效和安全性。

方法：报告21例以“短疗程VEN+小剂量ara-C”方案联合治疗的初诊AML患者，中位年龄73岁。VEN使用剂量为200mg第一天，如果没有肿瘤溶解综合征则第二天起400mg 每日一次（quaque die, QD）口服，每疗程用药时间10~14天；小剂量ara-C 10mg/m² 皮下注射 每12小时一次（every 12 hours,

q12h)，每疗程用药时间10~14天。于治疗第8天行骨髓检查，如果有明显的骨髓抑制，则总疗程为10天；反之则总疗程14天。

结果：21例患者有9例接受1疗程联合治疗，3例接受2疗程联合治疗，9例接受大于等于3疗程联合治疗。治疗后9例达完全缓解（CR），2例达到MLFS，8例达PR（部分缓解），治疗的总反应率（ORR）为90.5%。达到最佳治疗疗效的中位疗程数为1疗程。中位总生存期（OS）15个月，中位无病生存期（PFS）未监测到。其中，治疗前合并FLT3-ITD、TP53基因突变及ELN2017中高危组的OS差异有统计学意义， $P < 0.05$ 。治疗前合并ASXL1、RUNX1、NPM1、IDH基因突变的OS差异无统计学差异， $P > 0.05$ 。治疗过程中发生的不良反应主要是3~4级的血液学不良反应。诱导治疗的中位住院时间为26天，粒细胞缺乏的中位时间14天，血小板小于 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间是7天。

结论：短程VEN联合小剂量ara-C方案治疗初诊AML患者有较好的有效率和安全性。治疗前合并FLT3-ITD、TP53基因突变及ELN2017中高危组的初诊AML病人预后差，中位OS更短。该诱导方案治疗初诊AML并不延长其住院时间及粒缺和血小板小于 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间。

关键字 维奈托克；小剂量阿糖胞苷；初诊急性髓系白血病

Innovative reduced-dose chemotherapy followed by blinatumomab induction therapy for successful management of treatment naive B-cell acute lymphoblastic leukemia adults

Jing Lu*, Suning Chen
Soochow U

Part 1:

Aim: To evaluate the efficacy and safety of blinatumomab as induction therapy in newly diagnosed patients with B-ALL receiving reduced-dose chemotherapy in real-world setting in China.

Methods: This is a multicenter, retrospective, observational real-world cohort analysis which included newly diagnosed patients with B-ALL at four hematology treatment centers between December 2021 and October 2022 in China. All patients received 1-3 weeks blinatumomab in induction therapy. Before blinatumomab, all patients had 1-3 weeks prophase treatment, including idarubicin, vindesine, and/or dexamethasone, which we defined as reduced-dose chemotherapy (RDC). Efficacy outcomes included complete remission (CR) and MRD negativity. Safety analysis included adverse events (AEs) including cytokine release syndrome (CRS) and neurological symptoms. Informed consent was obtained from all the patients.

Results: Overall, 20 patients were enrolled. The median age of patients was 44 years (range, 8-92) and 12 (60%) patients had a risk factor. The median blast burden was 82.9% (range, 20.5-98). At the end of induction therapy, a complete remission rate of 100% was achieved after a median treatment duration of 25 days (range, 19-56); 17 (85%) patients achieved MRD negativity ($< 1 \times 10^{-4}$). AEs were reported in 12 (60%) patients; 56.3% AEs were serious AEs ($\geq$ grade 3) during induction therapy. No incidence of neurotoxicity or grade ≥ 3 CRS was reported.

Conclusions: In this first real-world study in newly diagnosed Chinese B-ALL patients, blinatumomab

demonstrated significant improvement in clinical outcomes irrespective of poor risk factors status and the pretreatment blast burden. This study successfully explored the dose balance between chemotherapy and blinatumomab, which could help improve survival outcomes and limit chemotherapy-related toxicity in B-ALL.

Part 2:

Aim: To examine the efficacy and safety of reduced-intensity chemotherapy followed by blinatumomab as induction therapy for newly diagnosed non-elderly Ph-B-ALL.

Methods: This was a phase 2, single-arm, multicenter, prospective clinical trial (NCT05557110). In this study, 35 newly diagnosed non-elderly patients with Philadelphia chromosomal negative (PH-) B-ALL are expected to be enrolled and treat with 1 week reduced-intensity chemotherapy (IVP) followed by 2 weeks blinatumomab (Blina) as induction therapy. Primary outcome measure is overall response rate (ORR=CR+CRh+CRi) for induction therapy. Secondary outcome measures include the negative rate of MRD, treatment-related AEs, time of hematopoietic recovery, EFS and OS.

Results: By the end of May 2023, 21 patients had been enrolled, and 20 patients are available for evaluation of efficacy. No patient achieved ORR in the bone marrow evaluation prior to blinatumomab treatment. At the end of IVP*7d+Blina*14d treatment, 90% of patients achieved ORR and MRD-. Of the 2 patients who did not achieve ORR, 1 patient achieved CR and MRD- after 14d continued use of Blina. All 19 patients (100%) who had completed induction therapy achieved CR and MRD-. A total of 23 AEs were reported in 18 (90%) patients, and the proportion of severe AEs ($\geq$ grade 3) was 31%; no Blina-related neurotoxicity occurred, and the incidence of CRS was 45% (n=9), mainly (88.9%) grade 1-2; the median duration of neutrophil deficiency and platelet deficiency during induction therapy was 8 days (range, 0-20) and 1 day (range, 0-18), respectively.

Conclusions: As of May 2023, 60% of the enrollment has been completed. Available data show that the RDC sequential Blina regimen has a very high rate of CR and MRD negative, as well as a outstanding safety profile in the initial induction therapy of first diagnosed non-elderly Ph-B-ALL patients.

Key Words Blinatumomab, induction therapy, B-ALL

Myelosuppression-adjusted venetoclax plus low-dose cytarabine salvage for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single institute experience

fang lei*, Xiaoming Fei, Lixia Wang, Xianqiu Yu, Wenping Lu, Yuanlin Yang
Affiliated Hospital of Jiangsu University

Background: Venetoclax (VEN) plus low-dose cytarabine (LDAC) is a low-intensity regimen for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). Compared with VEN plus hypomethylating agents (HMAs), the optimal schedule and duration of VEN plus low-dose cytarabine (LDAC) has yet been determined.

Objectives: In this study, we aimed to employ a myelosuppression-adjusted approach to maximize the treatment duration and efficacy of VEN plus LDAC for individual patients with relapsed/refractory (RR) AML.

Methods: A total of 16 RR-AML patients enrolled from October 2018 to January 2022 at a single institute were included in this retrospective study. VEN was given at 200 to 400 mg orally every day, and LDAC was 10mg/

m2 subcutaneously twice daily. The total duration of treatment was decided by BM examination at the end of week 1. The primary endpoint was median objective response rate (ORR).

Results: Based on day 8 bone marrow results, 10 patients had 14-day and 6 patients received 10-day salvage. ORR was observed in 11(69%) patients after cycle 1, including 4 complete responses (CR), 1 CR with incomplete blood count recovery (CRi), and 6 partial responses (PR). With a median follow-up of 3.2 months, the median OS in the whole cohort was 4.1 (0–9.5) months. The median OS was not reached in the arm with $\geq$ CRi, and 3 months (1.6–4.4) in the arm with $\leq$ PR. The median PFS in the arm with $\geq$ CRi was 22.2 months. Grade 3–4 hematological (16/16, 100%) and infectious (10/16, 63%) adverse events (AEs) were common during the first cycle, but their frequencies decreased markedly in the subsequent cycles.

Conclusion: Our results indicated this myelosuppression-adjusted VEN plus LDAC a feasible salvage option and had reasonable safety profile. Majority of patients tolerated a 14-day treatment and the response is generally rapid in the responding patients.

Key Words Venetoclax; low-dose cytarabine; refractory/relapsed; acute myeloid leukemia

真实世界中甲磺酸氟马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期的临床疗效和安全性分析

李莹莹*、史玉叶、陶善东、王春玲
淮安市第一人民医院

背景：慢性髓性白血病(CML)为获得性造血干细胞恶性克隆性疾病，是一种多能干细胞的慢性骨髓增生性肿瘤，可通过使用酪氨酸激酶抑制剂（TKI）药物而功能性治愈的慢性疾病。甲磺酸氟马替尼是一种我国自主研发的新的第二代TKI。尽管氟马替尼的有效性和安全性已经在临床试验中得到证实，然而真实世界中相关的报道并不多。在此，我们探讨了真实世界中国产甲磺酸氟马替尼在慢性髓性白血病慢性期（CML-CP）患者中的临床疗效和安全性。

目的：评价真实世界中国产甲磺酸氟马替尼对慢性髓性白血病慢性期（CML-CP）患者的临床疗效及安全性。

方法：收集2020年1月至2022年9月就诊于淮安市第一人民医院及盐城市第一人民医院的95例确诊为CML-CP并接受国产甲磺酸氟马替尼治疗患者的临床资料进行回顾性研究。95例慢性髓性白血病（CML）患者中32例为新诊断的患者，63例接受氟马替尼作为转换治疗。治疗3、6和12个月后，行血液学、细胞遗传学和分子生物学检测以评估氟马替尼治疗CML-CP患者的临床疗效以及安全性。

结果：纳入本研究的95例患者中，男性53例，女性42例，中位年龄51（19–78）岁。21例患者伴有其他合并症，治疗过程中未出现原有病情进展或复发。患者治疗3个月时，完全血液学缓解（CHR）率为88.9%。3、6和12个月时，完全细胞遗传学（CCyR）应答率分别为51.9%、57.5%和66.7%。主要分子学（MMR）应答率随时间增加，3、6和12个月时分别达到25.9%、41.0%和54.8%。主要不良反应为血液学毒性和非血液学毒性，血液学不良反应中III–IV级血小板减少、贫血、和白细胞减少的发生率分别为42.9%、38.9%和26.3%。非血液学不良反应依次为腹泻（11.6%）、肾功能损害（8.4%）、皮疹及瘙痒症（6.3%）、肝功能损害（5.3%）、骨关节肌肉痛（4.2%）、恶心呕吐（3.2%）。患者2年PFS率和OS率分别为92.6%（88/95）、93.7%（89/95）。

结论：真实世界中国产甲磺酸氟马替尼用于一线治疗CML-CP患者，疗效优于伊马替尼，可获得更快、更深的分子学缓解；用于CML-CP患者的二三线转换治疗时也表现出较好的临床疗效；用于伴有或不伴有合并症的CML-CP患者治疗时均表现出良好的安全性。

关键字 国产；氟马替尼；慢性髓性白血病；临床疗效；真实世界

核心结合因子相关急性髓系白血病伴随基因突变与预后的相关性研究

王俊慧*、陶善东、陈月、丁邦和、王春玲、于亮

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：通过分析核心结合因子相关急性髓系白血病（Core binding factor-acute myeloid leukemia, CBF-AML）患者的临床特征、细胞遗传学、伴随基因突变、疾病状态与生存，探讨CBF-AML伴随基因突变与预后的相关性，初步探讨影响CBF-AML患者预后的可能因素，为指导CBF-AML患者的临床治疗、判断预后提供依据。

方法：收集2012年10月至2022年12月在淮安市第一人民医院与盐城市第一人民医院确诊的137例CBF-AML患者临床资料（包括基线特征、染色体核型、分子生物学、疾病状态等）。观察患者治疗后完全缓解（CR）情况，并采用Kaplan-Meier生存函数分析患者总生存期（Overall survival, OS）与无复发生存期（Relapse free survival, RFS）；采用单因素及多因素Cox回归法分析影响CBF-AML患者OS和RFS的因素。

结果：1. 137例CBF-AML患者分成RUNX1-RUNX1T1（93例）与CBFB-MYH11两个亚组（44例）。RUNX1-RUNX1T1组CD56阳性率（42.5%）较CBFB-MYH11组（17.1%）明显升高（ $P < 0.05$ ）。RAS突变在CBFB-MYH11组中的发生率（43.1%）较RUNX1-RUNX1T1组（16.1%）更高。2. 合并DNMT3A突变和WT1突变患者的CR率较非突变组显著降低，分别为35.7% vs 64.2%（ $p = 0.04$ ）和16.6% vs 68.0%（ $p < 0.001$ ）。3. 与非突变组相比，合并KIT、ASXL1和DNMT3A突变患者的中位OS均显著缩短，分别为18.6个月 vs 33.6个月、11.5个月 vs 30.9个月、17.0个月 vs 33.6个月（ $p < 0.05$ ）；合并DNMT3A突变患者的中位RFS显著缩短，分别为6.5个月 vs 31.4个月（ $p < 0.05$ ）。4. 单因素和多因素分析结果显示：KIT突变和WT1突变是影响CBF-AML患者OS的独立危险因素，DNMT3A突变是影响CBF-AML患者RFS的独立危险因素。

结论：1. 伴随DNMT3A基因突变和WT1基因突变患者的CR率较非突变组明显降低。2. KIT和WT1基因突变是影响CBF-AML患者OS的独立危险因素，DNMT3A基因突变是影响CBF-AML患者RFS的独立危险因素。

关键字 急性髓系白血病；核心结合因子；基因突变；预后

Study on the features and landscapes of immune microenvironment and the mechanisms of difference in immunotherapeutic response in acute myeloid leukemia

杨永公*、汪思亮

南京大学医学院附属鼓楼医院

Immunotyping has been reported to be suggestive of the comprehensive tumor immune microenvironment (TIME) status in multiple cancers, which also has a close relationship with immunotherapeutic response. However, its clinical significance in acute myeloid leukemia (AML) is still unclarified. Hence, the present research attempted to distinguish TIME subtypes of AML, aiming at establishing an immune landscape to select proper patients for immunotherapy. Firstly, we identified five TIME subtypes (IS1–IS5) AML by using ConsensusClusterPlus package, which were consistent in TCGA and GEO cohorts. Then, we found distinct clinical, molecular and immunogenetic features of TIME subtypes. IS4 showed immune response-activated phenotypes, which was also associated with second-best survival in comparison with other subtypes. IS1 and IS5 tumors were immunologically cold, which also had a relationship with lower tumor mutation burden. In addition, immune landscape characterization unraveled the immune heterogeneity among patients with AML. To summarize, our study suggests EGFR, IL17A, FGR, CD247, CD8A, IL22 were potent TIME-related prognostic factors and CD1D, FGR, ACKR1 were immunotherapeutic response biomarkers for AML. Moreover, patients with IS4 cancer are proper candidates for immunotherapy.

关键字 immune microenvironment AML

基于FAERS数据库维奈克拉不良事件信号挖掘

杨永公*、刘梦颖

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库，分析维奈克拉药物不良事件（ADE）的发生情况，为临床安全用药提供参考。

方法：下载FAERS数据库2016年4月1日至2022年6月30日的数据。使用报告比值比法（ROR）、比例报告比值比法（PRR）以及综合标准法（MHRA）对维奈克拉相关不良事件进行分析和风险信号监测。

结果：共提取到19177例以维奈克拉为主要怀疑药物的病例。去除与药物无关和受原发病影响的ADE后，共得到59个阳性ADE信号，涉及9个系统器官分类（SOC），其中报告量最多的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、感染及侵染类疾病及血液及淋巴系统毒性。信号强度最高的ADE为肿瘤溶解综合征（TLS），还发现房颤、肺水肿、耳聋等未记录在维奈克拉药品说明书中的ADE信号。

结论：在维奈克拉使用过程中，应密切关注患者TLS、血液系统毒性、感染等事件的发生，警惕说

说明书未提及的ADE信号,及时采取防治措施,降低临床用药风险。

关键字 FAERS 维奈克拉

阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的成本-效用分析

杨永公*、刘梦颖

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:评价阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的经济性,为临床药物选择提供参考。

方法:从中国医疗卫生体系角度出发,构建Markov模型(模拟时限为10年,循环周期为28天),以质量调整生命年(QALYs)作为健康产出指标计算增量-成本效用比(ICUR)。临床参数来自NCT01409070研究;成本参数来源于米内网及南京鼓楼医院血液科MDS患者住院医疗费用;效用值参数来源于已发表的文献。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳定性。

结果:基础分析结果显示,与地西他滨治疗方案相比,阿扎胞苷治疗方案的总成本降低了281185.46元,且效用增加了0.17QALYs,阿扎胞苷治疗方案为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果表明无进展生存状态效用值、贴现率和地西他滨药费是影响ICUR最大的3个参数。概率敏感性分析结果提示,在0~300000元/QALYs的WTP范围内,阿扎胞苷治疗方案始终具有经济性。

结论:从中国医疗卫生体系角度出发,阿扎胞苷对比地西他滨治疗MDS更具成本-效用优势。

关键字 阿扎胞苷 骨髓增生异常综合征

A rare case of coexisting Waldenstrom Macroglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2D and MECOM mutations

Lingling Wang*, Yuexin Cheng, Hao Xu, Yuqing Miao

The First People's Hospital of Yancheng, The Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University

Background: Waldenstrom Macroglobulinemia (WM) is a rare and indolent lymphoma of B-cell origin characterized by elevated monoclonal IgM, with MYD88L265P mutation and CXCR4 mutation as common molecular alterations. B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) is clinically heterogeneous, characterized by abnormal proliferation and aggregation of immature lymphocytes in the bone marrow and lymphoid tissue. WM and ALL are hematologic malignancies of B-cell origin with completely different clinical manifestations and biological features. KMT2D and MECOM mutations are very rare in ALL and usually indicate poor disease prognosis. The coexistence of WM and ALL with KMT2D and MECOM mutations have not been reported. Case presentation: A 74-year-old female patient was diagnosed with WM in July 2018 and received four cycles of chemotherapy of bortezomib

and dexamethasone. In November 2018, she received immunomodulator thalidomide as maintenance therapy. In November 2020, Bruton's Tyrosine Kinase inhibitors (BTKi) has been introduced into the Chinese market and she took zanubrutinib orally at a dose of 80 mg per day. The disease remained in remission. In December 2021, she presented with multiple enlarged lymph nodes throughout the body. Bone marrow and next-generation sequencing (NGS) suggested the coexistence of WM and B-ALL with KMT2D and MECOM mutations. The patient was treated with zanubrutinib in combination with vincristine and dexamethasone, after which she developed severe myelosuppression and septicemia. The patient finally got remission. Due to the patient's age and poor status, she refused intravenous chemotherapy and is currently treated with zanubrutinib.

Conclusions: The coexistence of WM and B-ALL is very rare and has not been reported. The presence of both KMT2D and MECOM mutations predicts a poor prognosis and the possibility of insensitivity to conventional treatment options. BTKi achieves its anti-tumor effects by inhibiting BTK activation and blocking a series of malignant transformations in B-cell tumors. In addition, it also acts on T-cell immunity and tumor microenvironment. Combination therapy based on BTKi may improve the prognosis of this patient.

Key Words Waldenstrom Macroglobulinemia, acute lymphoblastic leukemia, B cell, plasma cells, IgM, MYD88, KMT2D, MECOM

奥雷巴替尼治疗Ph阳性急性淋巴细胞白血病的 单中心真实世界研究

朱恽言*、蔡文治、杨小飞、吴德沛、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的：探讨奥雷巴替尼治疗初诊或复发难治或其他疾病状态的Ph阳性急性淋巴细胞白血病（Ph+ ALL）的有效性与安全性。

方法：回顾性分析2021年12月至2023年3月期间，苏州大学附属第一医院血液科接受奥雷巴替尼TKI靶向方案治疗的Ph+ ALL患者的临床资料。

结果：共纳入35例患者。可评估疗效患者32例，奥雷巴替尼应用起，中位随访时间8.5个月（2~17个月），中位无事件生存（EFS）时间为8.4个月（2~17个月），中位总生存（OS）时间为8.5个月（2~17个月）。一线应用奥雷巴替尼患者9例，完全缓解（CR）率100%，3月内获得完全分子学反应（CMR）率77.8%，其中2例在诱导治疗时联合贝林妥欧单抗，2月内获得CMR率50%，3月内获得CMR率100%；一线应用奥雷巴替尼后仅1例患者在后续接受同胞全相合异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）；复发/难治患者13例，CR率92.3%，3月内获得CMR率61.5%，其中仅1例因本病复发在换用奥雷巴替尼后1年内死亡；二代TKI治疗后持续未获得CMR换用患者3例，3月内获得CMR率33.3%；接受allo-HSCT后作为单药维持治疗方案6例，均长期血液学缓解中。仅1例患者发生可能与用药相关的小血小板减少。所有患者均未发生≥3级非血液学毒性事件。

结论：以奥雷巴替尼作为TKI靶向药的联合治疗方案对于Ph+ ALL患者具有良好的有效性与安全性，同时减少对异基因移植的需要。

讨论：Ph+ ALL作为一种高危急性白血病，传统观点在接受TKI联合化疗治疗后，一旦达到CR则需要择机进行allo-HSCT。但一部分患者在TKI联合化疗的治疗过程中发生耐药而导致治疗无效，错过移植

最佳时期；另一部分患者在移植后很快出现疾病的进展/复发，如果同时发生T315I突变，那么可更换的TKI药物方案将会受限。而奥雷巴替尼与处于非活化状态和活化状态的BCR-ABL均可结合，能够强效抑制野生型和包含T315I耐药突变的多种突变类型的BCR-ABL蛋白的激酶活性。同时奥雷巴替尼显示出较高的安全性，本中心用药中未发生既往普纳替尼使用中警戒的静脉血栓栓塞和动脉闭塞等心血管事件。既往研究显示因不良缓解终止治疗的比例低于其他同类TKI，本中心也仅1例发生可能相关的血液学毒性（血小板减少）而不良缓解停药。因此奥雷巴替尼在Ph+ ALL治疗中显示出较高的有效性与安全性，未来可以利用国内已获批上市的奥雷巴替尼联合贝林妥欧单抗等用于治疗Ph+ ALL，使更多的患者从中获益。

关键字 Ph阳性急性淋巴细胞白血病；奥雷巴替尼；真实世界

基因治疗对于年轻血液疾病患者治疗的应用

李环★

东南大学附属中大医院

目的：探究基因治疗对于年轻血液疾病患者治疗的应用疗效。

方法：选自我院2022年9月至2023年1月的30粒年轻血液疾病患者作为研究对象，将其分为研究组与对照组，每组15例病患。对照组选用常规药物方法，研究组选用基因治疗进行治疗的方法。对比两组患者治疗前后临床疗效、两组患者治疗前后相关检查情况。

结果：经过研究对比发现，经过基因治疗的研究组患者的治疗疗效明显高于接收常规治疗模式的对照组患者的治疗疗效。经过研究对比发现，经过基因治疗的研究组患者治疗前后相关检查情况明显高于接收常规治疗模式的对照组患者的治疗情况。

结论：经过本文研究发现采用基因治疗具有十分重要的价值意义，值得广泛应用。

关键字 血液病；护理研究；临床治疗

复发、难治性急性髓系白血病患者预后的影响因素分析

邓媛★、陶善东、吴晶晶、史玉叶、王春玲

淮安市第一人民医院

目的：探讨复发、难治性急性髓系白血病（AML）患者预后的影响因素。

方法：回顾性分析49例复发、难治性AML患者的临床资料，采用logistic回归分析和Kaplan-Meier生存曲线分析患者治疗后完全缓解（CR）和总生存期（OS）的可能影响因素。

结果：49例患者经挽救性治疗后，CR 15例，未缓解34例；CD7表达、染色体核型和Fms样酪氨酸激酶3（FLT3）基因突变影响复发、难治性AML患者挽救性治疗疗效（ $P<0.05$ ）。多因素logistic回归分析显示，低、中危的预后危险分层是复发、难治性AML患者治疗后CR的保护性因素（ $P<0.05$ ），CD7阳性表达、异常染色体核型和有FLT3基因突变是其危险因素（ $P<0.05$ ）。CD7阳性表达患者中位OS较CD7阴性表达患者缩短（9.0个月 vs. 20.5个月）（ $P<0.05$ ）；异常染色体核型患者中位OS较正常染色体核型患者

缩短（11.5个月 vs. 20.5个月）（ $P<0.05$ ）。

结论：预后危险分层、CD7表达、染色体核型及FLT3基因突变是AML复发、难治的影响因素；新型靶向药物联合化疗可能提高复发、难治性AML患者CR，可尽早进行异基因造血干细胞移植。

关键字 急性髓系白血病；复发；难治；预后

评价奥雷巴替尼治疗FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤患者的探索性临床研究

蔡文治^{★1}、窦雪晴¹、王荧¹、朱雨²、刘振芳³、田小波⁴、郭碧赞⁵、陈苏宁¹

1. 苏州大学附属第一医院；2. 江苏省人民医院；3. 广西医科大学第一附属医院

4. 陆军军医大学第一附属医院；5. 厦门大学附属第一医院

目的：这是一项评价奥雷巴替尼联合移植治疗FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤患者的有效性和安全性的前瞻性、单臂、开放、多中心的2期临床研究，目的是为了探索奥雷巴替尼联合移植治疗FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤初诊和（或）疾病进展/复发患者的有效性和安全性。

方法：按照2016年WHO诊断标准筛选FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤患者，包括初诊和（或）疾病进展/复发的患者，符合要求的受试者进入治疗组接受研究方案：MPN组口服奥雷巴替尼40mg qod治疗，AL组接受奥雷巴替尼40mg qod联合AML/ALL化疗方案。治疗时间为28天/周期，2周期治疗后进行中期疗效评估，疗效评估为无反应者则退出研究。获得治疗反应的受试者，若存在合适供体且一般身体状况许可，将立即启动移植程序；若受试者无合适供体或一般身体状况较差不能耐受异基因造血干细胞移植（allo-HSCT），将继续初始治疗方案直至治疗结束。

结果：研究目前共入组6例患者，男：女=1:1，中位发病年龄48（8-81）岁。疾病类型包括3例MPN、1例B-ALL、2例T-ALL/LBL，FGFR1重排对手基因包括4例ZMYM2（66.7%）、1例BCR（16.7%）、1例CEP110（16.7%）。中位WBC、Hb和PLT分别为43*10⁹/L、113g/L、190*10⁹/L。骨髓检查显示，3/4例（75%）合并嗜酸性粒细胞增多，NGS检测易见RUNX1、STAG2等基因突变异常。4例患者（包括3例MPN和1例B-ALL）在诱导期使用奥雷巴替尼，1例老年MPN患者服用奥雷巴替尼1月后因新冠感染死亡，其他3例患者均快速获得血液学完全缓解（HCR），2/3例（66.7%）在2个月疗效评估时为完全细胞遗传学缓解（CCyR）和完全分子生物学缓解（CMR）。该2例患者随后进行allo-HSCT，并在移植后继续奥雷巴替尼维持治疗预防复发，目前仍为CCyR/CMR状态（分别为12个月、8个月）；1例MPN患者使用奥雷巴替尼单药口服9个月，目前仍为HCR状态。所有患者未见到明确为奥雷巴替尼相关的血管阻塞、血细胞减少、肝功能异常等不良事件。

结论：奥雷巴替尼单药或联合化疗治疗FGFR1重排的髓系/淋系肿瘤患者具有高效的抗肿瘤活性，联合allo-HSCT有望使患者获得长期无病生存。

关键字 奥雷巴替尼，FGFR1重排，髓系/淋系肿瘤

A Novel Three-Gene Based Risk Signature for Predicting the Prognosis in Acute Myeloid Leukemia

Qiuni Chen★, Chuanyang Lu, Yue Chen, Shandong Tao, Chunling Wang, Liang Yu
The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objectives: Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia. Recent studies found that cytogenetic heterogeneity plays an important role in the prognosis of AML. This study aimed to identify molecular markers associated with the overall survival (OS) of AML patients.

Materials and methods: Gene expression and clinical data of AML patients from the TCGA database were obtained via the UCSC Xena repository. The normal bone marrow samples were obtained from GTEx database and microarray data were obtained from the GEO database. In the TCGA dataset, prognostic differentially expressed genes (DEGs) were identified by comparing gene expression between AML patients and normal tissue. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) cox regression analyses were performed to develop the prognostic risk model. The independent prognostic value of the risk signature was evaluated using Kaplan-Meier and multivariate cox regression analysis. The gene signature was further validated using independent validation datasets from GSE37642.

Results: Totally, 3 DEGs were individually associated with OS of AML patients after univariate analysis. LASSO cox regression analysis was performed to construct a prognostic risk model and finally 3 DEGs, including MPO, GPX1, CD74 were selected to construct the risk model. Then, the prognostic model was validated using the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset. The results of univariate and multivariate cox regression analyses demonstrated that the signature was an independent predictor of OS in AML patients ($P < 0.001$, $HR = 2.906$, 95%CI 2.032–4.156; $P < 0.001$; $HR = 2.308$, 95%CI 1.563–3.408). **Conclusions:** We established a novel three-gene based predictive risk model for AML patients, which is helpful for precise risk stratification and may also the individualized treatment options of AML patients.

Key Words Acute myeloid leukemia (AML); prognostic model; TCGA; GTEx; GEO

威廉姆斯生活技能训练对老年白血病患者 希望水平和生存质量影响

孙露★
淮安第二人民医院

目的: 探讨威廉姆斯生活技能训练 (Williams Life Skills Training, WLST) 对老年白血病患者希望水平和生存质量的影响。

方法: 选择2020年1月~2022年12月淮安市第二人民医院血液科收治老年急性髓系白血病 (Acute

Myelogenous Leukemia, AML) 患者50例作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为两组, 对照组实施常规护理, 观察组在此基础上实施WLST。观察两组患者入组时和干预8周后的心理状态、希望水平及生存质量。

结果: 威廉姆斯生活技巧训练 (Williams Life Skills Training, WLST) 是由美国杜克大学Williams教授创建的一套全面系统的压力自我管理实践体系, 通过对受训者进行表达、倾听、通情等多方面技能的训练, 引导其发现和吸取日常生活事件的积极意义, 旨在减轻受训者心理负担, 为寻求一种能有效改善老年AML患者心理状态, 促进其希望水平和生存质量全面提高的护理模式, 本研究针对老年AML患者实施WLST入组时组间中文版心理韧性量表 (Connor-Davidson Resilience Scale, CD-RISC) 各维度评分及总分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 干预8周后两组CD-RISC各维度评分及总分均较入组时显著提高 ($P<0.05$), 且观察组CD-RISC各维度评分及总分均高于对照组 ($P<0.05$); 入组时组间中文版Herth希望量表 (Herth Hope Index, HHI) 各维度评分及总分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 干预8周后两组HHI各维度评分及总分均较入组时显著提高 ($P<0.05$), 且观察组HHI各维度评分及总分均高于对照组 ($P<0.05$); 入组时组间癌症患者生命质量测定体系之白血病量表 (Quality of Life Instruments for Cancer Patients with Leukemia, QLICP-LE) 各维度评分及总分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 干预8周后两组QLICP-LE各维度评分及总分均较入组时显著提高 ($P<0.05$), 且观察组QLICP-LE各维度评分及总分均高于对照组 ($P<0.05$)。

结论: WLST有助于改善老年AML患者心理状态, 对促进其希望水平和生存质量有效提高可起到突出作用。

关键字 急性髓系白血病; 威廉姆斯生活技能训练; 希望水平; 生存质量影响

50岁以下AML患者生存及预后影响因素分析

刘红★、史玉叶、王春玲、于亮

淮安市第一人民医院

目的: 探讨50岁以下急性髓系白血病(AML)患者生存和预后影响因素。

方法: 回顾性分析数据。采用Kaplan-Meier方法评估总体生存(OS), Cox回归模型评价预后影响因素。

结果: 1、104例患者1年OS率为75.0%, 2年OS率为68.3%, 3年OS率为65.4%, 其中以年龄30-39岁AML患者预后最佳($P=0.031$)。2、诱导化疗1次达CR与 ≥ 2 次达CR患者3年OS率分别为79.4%、87.5%($P=0.679$)。68例仅化疗, 13例联合自体移植, 23例联合异体移植, 3年OS率分别为55.9%、84.6%、82.6%($P=0.007$)。3、关于异常融合基因和染色体核型, RUNX1-RUNX1T1/t(8; 21)在本人群较多见, 余均较少见。发生率较高的突变基因为NRAS、FLT3-ITD、NPM1、CEBPA(双)、DNMT3A等。单因素分析发现年龄、CR、复发、RUNX1突变预后显著有关, NRAS突变预后也较差。

结论: 年龄 <50 岁总体预后较好, 以30-39岁人群预后最佳。具有统计学意义的遗传和分子学异常在本人群中较少。

关键字 急性髓系白血病; 预后; 遗传学异常

穴位贴敷对恶性血液病患者化疗致恶心呕吐的疗效观察

肖青*、吴玉梅
江苏省苏北人民医院

目的：观察穴位贴敷对恶性血液病患者化疗所致恶心呕吐的疗效。

方法：选取2021年1月—2022年12月在我院血液科接受化疗并符合纳入标准的恶性血液病患者60例，根据随机数字表法分为观察组和对照组各30例。对照组为单用帕洛诺司琼，观察组为帕洛诺司琼联合穴位敷贴。比较化疗期及化疗间歇期（5天）两组患者恶心、呕吐的控制率，并于化疗第1天、化疗结束当天、化疗结束第5天采用生活功能量表（FLIE量表）评价生活质量。

结果：观察组在化疗期及化疗间歇期恶心呕吐控制率均明显高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。观察组总体生活质量较对照组改善（ $P < 0.05$ ）。

结论：穴位贴敷在防治恶性血液病化疗相关性恶心呕吐方面具有明确临床疗效，且效果维持时间较长，并能提高患者总体的生活质量，可进一步研究推广。

关键字 穴位贴敷；恶性血液病；化疗；恶心呕吐

阿扎胞苷与地西他滨联合半量预激方案联合治疗骨髓增生异常综合征的疗效比较

陶红*、史玉叶、张丽娟、陈智、张欣、陈侃侃、王春玲
淮安市第一人民医院

目的：探讨阿扎胞苷与地西他滨联合半量预激方案治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的效果。

方法：选取2020年8月至2022年8月淮安市第一人民医院收治的48例初诊MDS患者作为研究对象进行回顾性分析，根据治疗方式的不同将其分为阿扎胞苷组(25例)和地西他滨组(23例)。阿扎胞苷组患者使用阿扎胞苷联合半量预激方案进行治疗，地西他滨组患者使用地西他滨联合半量预激方案进行治疗。比较两组患者治疗4个疗程后的治疗效果，比较两组患者治疗前、治疗4个疗程后的血细胞计数[白细胞(WBC)、血小板(PLT)]，统计治疗期间两组患者的毒副反应发生情况。

结果：治疗4个疗程后，阿扎胞苷组患者的治疗效果优于地西他滨组，治疗总有效率(78.89%)高于地西他滨组(62.34%)，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两组患者治疗后的WBC、PLT均高于治疗前，且阿扎胞苷组患者治疗后的WBC、PLT高于地西他滨组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗期间阿扎胞苷组患者的毒副反应总发生率(7.08%)低于地西他滨组(34.07%)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论：阿扎胞苷联合半量预激方案与地西他滨联合半量预激方案相比，治疗MDS具有较好的效果，能改善患者的血细胞情况，且毒副反应较小。

关键字 骨髓增生异常综合征，阿扎胞苷，地西他滨，联合治疗

Pathological role and clinical significance of KDM6A in myeloid neoplasms

Ziqi Liu*, MingQiang Chu, HeLin Xiang, Ting Li, Jun Qian
Jiangsu University Affiliated People's Hospital

Lysine demethylase 6A (KDM6A) contributes to the growth and development of normal tissues through demethylation. Despite this, its abnormal expression is involved in the process of a variety of malignant tumors. In many solid tumors, accumulated evidence has validated KDM6A as a biomarker in the cancer diagnosis and prognosis. In the hematopoietic system, KDM6A promotes hematopoietic lineage differentiation, regulates immune-related pathways, maintains hematopoietic homeostasis, and so on. However, the aberration of KDM6A leads to drug resistance and relapse of myeloid neoplasms, thus resulting in poor survival. This paper summarizes the physiological and pathological role of KDM6A in the hematopoietic system, and the clinical significance of its abnormal expression in myeloid neoplasms, highlighting the recent in vitro and in vivo studies of KDM6A and providing reference for identifying new therapeutic targets for myeloid neoplasms.

Key Words Lysine demethylase 6A; Myeloid neoplasms; Demethylation; Mutation

品管圈活动在提高临床护士输血操作规范率中的应用

何莉丽*、周培、谷丰、袁伟、胡亭钰
徐州医科大学附属医院

目的：探讨品管圈（QCC）活动在提高临床护士输血操作规范率中的应用效果。

方法：2021年11月至2022年5月，血液内科通过QCC的各项活动步骤，在血标本采集、取血、血液输注、巡视等过程中存在的问题进行改善，比较实施QCC活动前后临床护士交叉配血标本采集规范率、输血过程监控规范率、差错事件发生率、不良反应发生率，以及圈员在质量改善前后理性及感性自我评价的效果。

结果：QCC管理实施后护士的输血操作规范率由改善前的35.56%提升至75.56%，交叉配血标本采集规范率、输血过程监控规范率显著高于QCC管理实施前（ $p < 0.05$ ），差错事件发生率、不良反应发生率显著低于QCC管理实施前（ $p < 0.05$ ），差异具有统计学意义。同时圈员的理性及感性自我评价均有所提高。

结论：通过QCC活动，确定其相应对策，提高了临床护士输血操作规范率，保障临床输血安全，提高护理工作效率，改善护理质量。

关键字 品管圈；输血操作；交叉配血标本采集；输血过程监控

超二倍体核型的急性髓系白血病的临床特征及预后研究

张芷钰*、陈苏宁、潘金兰

苏州大学附属第一医院

目的： ≥ 49 条染色体的超二倍体核型(简称HK)在急性髓系白血病(AML)中很少见。NCCN将所有HK-AML归类为复杂核型，属于预后不良组，但ELN将HK中仅存在染色体数目增加(≥ 3 条)而无结构改变的AML列入中等风险组。因此，本研究旨在将HK-AML分为不同特征的类别，确定类别之间的差异，以阐明HK AML的临床和生物学特点。

方法：连续纳入本中心2006年至2022年的AML病例。从其中筛选出染色体 ≥ 49 条且不存在t(8;21)、t(15;17)、t(8;16)、t(9;11)、inv(16)的患者。将其分为三组：(1)只有染色体数目增加(NUM)；(2)包含-5、del(5q)、-7、-17、abn(17p)、t(6;9)、t(8;16)和单倍体的ELN不良组(ADV)；(3)其他结构异常(STR)，对比分析其临床、分子生物学和预后特征。

结果：共从10131例非m3型AML患者中，选取染色体 ≥ 49 条的患者133例。其中48例仅有染色体数目增加(NUM)，42例为ELN定义的不良异常(ADV)，43例为其他结构异常(STR)。

ADV组患者与NUM和STR组相比，发病年龄更高，首诊外周血白细胞数及骨髓原始细胞数更低。54.1%的NUM病例和64.5%的STR病例的FAB分型为M5，而ADV组病的FAB分型主要为M2和M6。24.3%的ADV组患者有MDS病史，高于NUM和STR组（分别为4%和12%）。只有10.2%的NUM病例和9.3%的STR病例有 ≥ 56 条染色体，而40.5%的ADV病例有 ≥ 56 条染色体。

在ADV组中，68.8%的病例有TP53突变，而仅8%的NUM病例和0%的STR病例有TP53突变。对于NUM和STR组，信号通路突变更常见。

三组的总生存(OS)无明显差异，均较差（中位生存时间18.1月）。在HK AML中，与49-50条染色体的患者相比， ≥ 51 条染色体的患者预后更差。有11号染色体增加的ADV病例预后更差。移植可显著改善HK AML患者的预后。

结论：(1)仅有数目增加的HK AML与有染色体结构变异的HK AML的预后类似，均不佳。(2) NUM组与STR组的临床特征相似，与ADV组不同。(3) ADV组患者TP53突变比例显著更高。(4) 11号染色体增加与ADV AML更差的预后相关。而 ≥ 51 条染色体的HK AML患者预后更差，这是HK AML预后更差的分界点。

关键字 超二倍体核型；复杂核型；TP53突变

Coexistence of diffuse large B-cell lymphoma, acute myeloid leukemia, and untreated lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia in a same patient

Liubo Zhang^{*}, Xiaofeng Shi

the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

BACKGROUND: The Coexistence of myeloid and lymphoid malignancies is rare. Myeloid leukemia occurs more frequently as a secondary event in patients receiving chemotherapy agents for lymphoid malignancies. Synchronous diagnoses of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), acute myeloid leukemia (AML), and untreated lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia (LPL/WM) in the same patient have not been reported. Here we report one such case.

CASE SUMMARY: An 89-year-old man had a chest wall mass histopathologically diagnosed as DLBCL. The bone marrow and peripheral blood contained two groups of cells. One group of cells fulfilled the criteria of AML, and the other revealed the features of small B lymphocytic proliferative disorder, which we considered LPL/WM. Multiple chromosomal or genetic changes were detected in bone marrow mononuclear cells, including ATM deletion, CCND1 amplification, mutations of MYD88 (L265P) and TP53, WT1 overexpression, and fusion gene of BIRC2-ARAP1, as well as complex chromosomal abnormalities. The patient refused chemotherapy because of old age and died of pneumonia 1 mo after the final diagnosis.

CONCLUSION: The coexistence of DLBCL, AML, and untreated LPL/WM in the same patient is extremely rare, which probably results from multiple steps of genetic abnormalities. Asymptomatic LPL/WM might have occurred first, then myelodysplastic syndrome-related AML developed, and finally aggressive DLBCL arose. Therefore, medical staff should pay attention to this rare phenomenon to avoid misdiagnoses.

Key Words Diffuse large B-cell lymphoma; Acute myeloid leukemia; Small B lymphocyte proliferative disorder; Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia; Coexistence; Case report

维奈克拉联合高三尖杉酯碱、阿糖胞苷方案 治疗老年急性髓系白血病的疗效观察

张哲^{*}

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：探讨维奈克拉联合高三尖杉酯碱、阿糖胞苷（HA）方案治疗老年急性髓系白血病（AML）的疗效。

方法：回顾性分析2020年2月—2023年2月南京医科大学附属淮安第一医院治疗的45例老年AML患者的临床资料。其中，33例采用高三尖杉酯碱、阿糖胞苷治疗作为对照组，12例采用维奈克拉联合HA方

案治疗作为研究组。比较两组近期疗效,观察两组不良反应及血制品输注情况,分析两组治疗期间药物安全性及治疗后6个月生存情况。

结果:研究组客观缓解率高于对照组($P < 0.05$)。研究组粒细胞缺乏时间、血小板计数 $< 20 \times 10^9 / L$ 时间短于对照组($P < 0.05$),细胞输注量、血小板输注量少于对照组($P < 0.05$)。三组感染、皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组死亡2例,对照组死亡3例;两组患者总存活率曲线比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:维奈克拉联合HA方案治疗老年AML疗效显著,且安全可靠。

关键字 老年急性髓系白血病 维奈克拉 高三尖杉酯碱 阿糖胞苷

MLL在恶性血液系统肿瘤中的研究进展

刘警安*、黄容、朱奕霖、施小凤
南京医科大学第二附属医院

摘要:混合谱系白血病(MLL)基因是果蝇组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶2(KMT2)基因的哺乳动物同源物,编码一种特异性针对组蛋白H3第4位赖氨酸(H3K4)的甲基转移酶。MLL蛋白家族共有6个成员(MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、SETD1A、SETD1B),是哺乳动物发育过程中重要的表观遗传调控因子,在造血系统中,对造血干细胞的增殖和分化发挥重要作用。MLL发挥其甲基化功能通常需要结合一个核心复合物WRAD(由WDR5、RBBP5、ASH2L和DPY30组成)。研究表明,MLL家族基因突变与恶性血液系统肿瘤的发生密切相关,且常提示预后不良。特别是MLL1易位在急性白血病中尤为常见,MLL1融合蛋白复合物通过多种机制促进MLL1靶基因如HOXA9的过度表达,导致造血干细胞的持续自我更新并永生,阻碍造血过程中的细胞分化,最终导致白血病的发生。对MLL的异常改变及其作用机制的深入了解有助于相关肿瘤的诊断、靶向药物的研发和预后的判断。目前已经有许多针对MLL酶活性及其相关亚基的小分子抑制剂进入临床试验并表现出可观的疗效。本文将对MLL基因在血液恶性肿瘤中的作用及其靶向药物的研究进展进行综述。

关键字 MLL, 甲基化, 恶性血液病, 靶向治疗

控制营养状况评分 在骨髓增生异常综合征患者中的预后价值

夏珺*、王婧、程枫、郭宏锋、周新
无锡市人民医院

目的:评价控制营养状况评分(CONUT)在骨髓异常患者中的预后价值。

方法:回顾性分析2009年10月至2020年9月我院81例经地西他滨治疗的MDS患者的临床资料。根据OS的ROC曲线,获得了最佳截止值。根据最佳临界值将患者分成低和高CONUT评分组,分析其临床特点和生存期。

结果:81例MDS患者中,高CONUT评分组32例,低CONUT评分组49例。与低CONUT组相比,

高CONUT组有较低的血红蛋白、淋巴细胞水平、白蛋白和总胆固醇 ($P = 0.037$, < 0.001 、 $0.009 < 0.001$)。低 CONUT 组和高 CONUT 组的中位数 OS 分别为 17.2 个月和 11.0 个月 ($P = 0.017$)。根据 OS 单变量和多变量生存分析结果, 血小板减少、CONUT 评分高、中高风险 IPSS-R 评分是独立的预后因素。

结论: MDS 患者 CONUT 评分高与血红蛋白低有关。高 CONUT 分数 OS 差, 是 MDS 患者的独立预后因素

关键字 骨髓增生异常综合征 控制营养状况评分 · 预后 · 营养

5q-MDS 患者 I 型 T 淋巴细胞极化优势及其预后意义

祁岳坤*、李振宇、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的: 研究 5q-骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者 T 淋巴细胞的极化状态, 探究 I 型 T 淋巴细胞极化优势对 5q-MDS 发病机制的作用, 及其在来那度胺治疗中的预后作用。

方法: 采用 FCM 术及 ELISA 法检测患者体内 T 细胞极化状态及骨髓上清液中相关细胞因子水平, 并用 TUNEL 法检测骨髓红系造血细胞凋亡状况。随访 17 名接受来那度胺治疗的 5q-MDS 患者的极化状态改变。

结果: 我们比较了 37 例健康对照、21 例 5q-、61 例正常核型和 32 例复杂核型 MDS 患者骨髓 T 淋巴细胞的极化状态 (Th1/Th2 和 Tc1/Tc2)。结果显示: (1) 与正常对照相比, MDS 患者存在 I 型 T 细胞极化的趋势, 其中 5q-患者 Th1/Th2 (82.77 ± 1.01 vs. 25.06 ± 4.01 , $p < 0.001$)、Tc1/Tc2 (145.94 ± 20.59 vs. 46.06 ± 6.49 , $p < 0.001$) 比值明显升高; (2) 与正常对照相比, 5q-患者骨髓上清液中 I 型极化相关细胞因子 IFN- γ (76.64 ± 16.83 vs. 5.66 ± 1.55 pg/ml, $p = 0.004$)、TNF- α 升高 (45.13 ± 6.88 vs. 12.87 ± 1.27 pg/ml, $p < 0.001$), 与复杂核型 MDS 患者相比, 5q-患者 II 型极化相关细胞因子 IL-4 降低 (18.78 ± 8.57 vs. 7.56 ± 1.57 pg/ml, $p < 0.001$); (3) CD235a+ 有核红细胞细胞凋亡比例在 5q-患者中明显升高, 且与 Th1/Th2 ($r = 0.756$, $p = 0.003$) 和 Tc1/Tc2 ($r = 0.763$, $p = 0.002$) 比值呈正相关; (4) I 型极化的 5q-患者对来那度胺的反应率更高, 治疗后 I 型极化优势减弱。

结论: 在 5q-MDS 患者中, T 淋巴细胞表现为 I 型极化优势, 过度的 I 型极化可能在红细胞形成缺陷中起作用。T 细胞极化状态可能是 5q-患者使用来那度胺治疗的预后因素。

关键字 骨髓增生异常综合征, 5q-, T 细胞极化, 来那度胺

急性髓系白血病 M4 和 M5 型伴系表达及遗传学异常对预后的影响

孙幸*、吴蔚、王红、沈连军、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的: 通过回顾性分析我院初诊 AML-M4/M5 患者伴系表达及遗传学异常情况, 探讨伴系表达及遗传学异常对患者化疗预后的影响。

方法：选择2017年1月至2021年12月期间，本院收治初诊AML-M4/M5患者，共76例，其中男性49例，女性27例，平均年龄63岁(22~83岁)，分析患者伴系表达及遗传学异常情况与生存期关系。

结果：76例患者接受化疗52例，未化疗24例。52例患者中，1疗程诱导缓解29例，未缓解23例；未缓解患者追加化疗后缓解6例，仍未缓解17例，生存期，1疗程缓解vs未缓解(20.9 ± 14.8 vs 13.9 ± 11.7)月，两者相比有明显统计学差异($p=0.0032$)。伴淋系表达25例(22.9%)，无伴系51例(67.1%)，伴系表达包括：CD56+ 15例，CD7+ 12例，其他伴系表达5例，其中包括2个及以上伴系9例。对CD56+及CD7+及无伴系伴系表达分析，其中位生存期分别是7.5 vs 7 vs 14月。遗传学预后良好16例，预后中等45例，预后差15例，其中位生存期分别是3.5 vs 2.5 vs 14月，预后良好者生存期较预后中等及预后差明显延长，相比有统计学差异($p=0.027$)。其中重现性遗传学异常CBFB双等位基因16例，无CBFB双等位基因50例，两者中位生存期分别是17.5 vs 4月，两者相比有统计数差异($p=0.029$)。

结论：1、伴系表达患者生存期较无伴系表达低。2、遗传学异常影响患者生存，有CBFB双等位基因患者生存期长。

关键字 急性粒单核细胞白血病 急性单核细胞白血病 伴系表达 遗传学异常 生存期

小剂量地西他滨联合HAG方案治疗MDS/MPN临床观察

张欣★

淮安第一人民医院

目的：研究小剂量地西他滨(DAC)联合HAG方案治疗MDS/MPN的临床疗效。

方法：自2016年以来我科收治的12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 10mg/m² 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。28天为1个化疗周期。用药过程中动态监测患者的血常规、肝肾功能、电解质及血凝指标，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，做好记录。如出现III-IV级血液学及非血液学反应停止化疗。化疗1-4疗程复查骨髓形态。

结果：12例MDS/MPN患者，共7例患者达完全缓解(CR)，1例获得部分缓解，3例未缓解，1例患者治疗过程中出现疾病进展，故CR率达58.3%。整个疗程中患者均无严重的血液学及非血液学毒性，常出现的并发症为肺部感染、软组织感染、脓毒症。

结论：小剂量DAC联合HAG方案是MDS/MPN安全有效的治疗方法，仍有部分患者疾病进展快，建议尽早行异基因造血干细胞移植以获长期生存。

关键字 地西他滨、HAG、MDS/MPN

基于基因表达数据库的AML细胞焦亡预后分析及GZMB调节机制研究

党庆秀^{★1}、李洋²、郭嫣婷¹、沈洋灵¹、顾伟英¹

1. 常州市第一人民医院; 2. 江苏大学

目的: 通过生物信息分析与实验相结合探讨急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 细胞焦亡相关基因在AML患者的预后价值, 并验证AML治疗的新靶点。

方法: 在基因表达谱数据库(TCGA、GTEX) 中选取AML细胞焦亡相关基因表达数据, 采用R语言筛选AML患者和健康对照组中细胞焦亡差异表达基因。对差异的基因进行单因素Cox及Lasso 回归分析并构建预后模型。应用单因素和多因素Cox回归分析风险模型、临床特征与AML患者预后的相关性。Kaplan-Meier法分析预后模型中GZMB表达量与患者生存率的关系, 将AML患者分成GZMB高表达组和低表达组并进行基因集富集分析 (GSEA)。并采用Western Blot验证AML中GZMB/Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡。

结果: 45个焦亡相关基因在AML患者组和正常组中存在差异表达 ($P < 0.05$)。其中7个基因 (BAK1、CASP3、GZMB、GPX4、NLRP2、GSDMB和GSDMA) 被纳入风险模型构建。年龄、FAB分型、风险评分与AML患者预后相关 ($P < 0.05$), 且风险评分是AML的独立危险因素 ($P < 0.05$)。GZMB高表达组的总生存率显著低于低表达组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GSEA富集分析显示GZMB主要参与了细胞因子信号通路、NK细胞、B细胞、T细胞免疫调节等信号途径 ($P < 0.05$, $FDR \leq 25\%$)。Western Blot实验结果初步证实AML中存在GZMB/Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡调节途径。

结论: 通过生物信息学方法, 构建了7个细胞焦亡相关基因的AML预后模型, GZMB高表达与AML发生发展及不良预后相关, 并参与GZMB/Caspase-3/GSDME途径介导的细胞焦亡。

关键字 急性髓系白血病; TCGA; GTEX; 细胞焦亡; GZMB

NKG2DLS在急性髓性白血病患者中的表达

杨元林[★]

江苏大学附属医院

目的: 探索NKG2D配体在急性髓性白血病患者中的表达。

方法: 选取我院急性髓性白血病患者, 流式细胞术检测白血病细胞表面NKG2D配体的表达水平。

结果: 在11例患者中2例为初诊急性髓性白血病患者, 9例为复发/难治急性髓系白血病患者。2例初诊患者白血病细胞表面ULBP-4高表达。在9例难治/复发患者中, 5例患者白血病细胞表面ULBP-4高表达, 其中3例ULBP-4和MICA/MICB同时高表达; 1例难治/复发患者白血病细胞表面MICA/MICB高表达; 3例难治/复发患者白血病细胞表面NKG2DL配体表达低下。

结论: 11例患者中有8例患者白血病细胞表面NKG2D配体高表达, NKG2D配体高表达患者发生了免疫逃逸, 可能与NK细胞杀伤肿瘤细胞效应减弱有关, 这为急性髓性白血病患者治疗提供一种新的方向。

关键字 急性髓系白血病, NKG2D

慢性粒细胞白血病中枢神经系统髓外急变一例并文献复习

唐亚男*、张军、何斌

江苏省苏北人民医院

目的：探讨慢性粒细胞白血病（CML）中枢神经系统髓外急变的临床表现、检查方法及治疗。

方法：报道1例CML中枢神经系统髓外急变的患者，并进行文献复习。

结果：该患者在2017年12月诊断CML（慢性期），规律服用格列卫0.4 qd治疗，p210 bcr-abl融合基因监测持续为0.00%，直至2020-04-22 p210 bcr-abl融合基因为0.782%，2020-07-15复查融合基因6.637%，ABL激酶区突变阴性，改为达希纳0.4 bid口服。后再规律监测BCR-ABL（IS）持续为0.00%。直至2023年1月，患者出现右眼视力降低，MRI示视交叉、两侧视束、视神经弥漫性增粗肿胀，两侧视神经近段异常强化。颈髓弥漫性异常强化信号，考虑白血病浸润。2023年2月患者先后到解放军总医院第一医学中心、第三医学中心就诊，查脑脊液白细胞374/ul，脑脊液流式检查提示粒细胞比例增高，并检出2.73%表型可疑异常的嗜碱性粒细胞及1.41%表型异常的幼稚髓系细胞，不排除CML中枢神经系统受累。BCR-ABL 2.4%。ABL激酶区突变阴性。确诊CML中枢神经系统髓外急变后回我院继续诊治。改奥雷巴替尼 40mg qod口服，一周两次行鞘内注射治疗（甲氨蝶呤15mg+阿糖胞苷50mg+地塞米松5mg），末次复查脑脊液蛋白细胞数降至6*10⁹/L。但遗憾的是患者最后放弃治疗，出院。

讨论：CML是一种慢性骨髓克隆增殖性疾病，95%的CML存在t（9；22）（q34；q11）染色体易位，并导致BCR-ABL融合基因阳性，其自然临床过程分为慢性期、加速期、急变期三个阶段。CML急变期绝大部分表现为髓内急变，如急性髓系变、急性淋系变，而髓外急变期是一种特殊类型的CML急变期，指CML髓外出现原始细胞侵犯浸润。临床上CML髓外急变报道较少见，主要为个案报道，如见于淋巴结、局部皮肤肿块、骨骼肿块等，国外报道CML髓外急变期占CML的4%~10%。髓外急变诊断的金标准是局部病灶的组织病理结果。本例患者为TKI靶向治疗中仍处于血液学缓解状态，视神经、脑脊膜浸润，临床上罕见相关报道。目前CML髓外急变期的发病机制尚未明确，有学者认为与T315I突变相关，第三代药物能有效控制疾病，而本例患者多次行BCR-ABL激酶突变检测均未见T315I突变。CML髓外急变期目前治疗上无统一标准，主要为更换TKI药物靶向治疗、造血干细胞移植或联合局部放疗等。因此，在临床工作中，初诊的CML患者需及早进行TKI药物靶向治疗，规范监测融合基因，若缓解欠佳，及时更换二代、三代药物或行异基因造血干细胞移植控制病情，也需及时完善全身检查，特别是颅内检查、腰穿甚至是肿瘤循环DNA检查等评估颅内病变，如有异常，及早干预，可能可改善患者预后。

关键字 慢性粒细胞白血病；中枢神经系统侵犯

Characterization of an m6A-Related lncRNA Prognostic Signature in Acute Myeloid Leukemia

Qingxiu Dang^{*}, Fenfen Liu, Feng Li, Yanting Guo, Weiying Gu
The First People's Hospital of Changzhou

Background: N6-methyladenosine (m6A) has emerged as a critical regulator in various leukemogenesis, including acute myeloid leukemia (AML). There is little knowledge of the prognostic significance of m6A-related lncRNAs in AML.

Methods: We integrated the RNA sequencing data of 337 normal and 151 AML samples from the GTEx and TCGA databases, the m6A-related lncRNAs were filtered via Pearson correlation and univariate Cox regression analysis as prognostic items. m6A-related lncRNAs prognostic signature (LPS) was established using LASSO Cox regression. The survival analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve identified the predictive significance of the prognostic signature. CIBERSORT and ESTIMATE algorithms had been applied for analyzing the connection of risk score and immune microenvironment. Univariate and multivariate Cox regression analyses verified the independent significance in prognosis of the prognostic signature.

Results: A 13 m6A-related LPS was constructed and proved as an independent prognostic factor for AML. The patients with low-risk score had better OS, and the AUC was 0.855 at 1-year. It had been proved that the prognostic signature observed favorable sensitivity and predicted the prognosis of patients with different stratification by series of analyses. The expression of CTLA-4 and LAG-3 were remarkably increased in the high-risk group, while the immune cell infiltration connected with the risk score. The nomogram played a critical part in predicting prognosis.

Conclusions: In conclusion, our effort illustrated that the prognostic signature could predict the OS of AML and may provide a potential for immunotherapy strategies.

Key Words N6-methyladenosine, acute myeloid leukemia, long non-coding RNAs, prognostic signature, immunotherapy

骨髓增生异常综合症继发噬血细胞综合征： 一项单中心、回顾性临床研究

宋悦^{★2}、何雪峰^{1,2}、李晓莉¹、周斐²、杜丰¹、王子妍¹、陈苏宁²、吴德沛²
1. 苏大附一院弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：噬血细胞综合征 (HLH) 是遗传性或获得性免疫调节异常引起的严重甚至致命的炎症状态，其特征是淋巴细胞和组织细胞的非恶性增生和大量炎症因子的分泌。分为以细胞毒性免疫功能的遗传缺陷为特征的原发性HLH，以及对非自身抗原的反应性免疫过度激活为特征的继发性HLH。恶性肿瘤相

关HLH (M-HLH) 是最常见的继发性HLH类型之一。约1%的血液系统恶性肿瘤患者中可能出现M-HLH。易继发HLH的血液系统恶性肿瘤主要为各类型淋巴瘤和白血病, 而由骨髓增生异常综合征 (MDS) 引发的HLH极为罕见。骨髓增生异常综合征 (MDS)被定义为一组具有一定异质性的血液系统恶性肿瘤, 其特征是骨髓病态造血、无效造血, 伴随进展为急性白血病的风险。截止目前无针对MDS-HLH的大宗性研究, 既往均为个案报道。本研究为迄今为止首项针对MDS-HLH的综合性临床研究。主要通过回顾本中心4年间确诊为MDS-HLH患者的临床资料, 对其临床特点及预后因素进行分析研究。

方法: 回顾性分析 2019.3.1至 2023.3.1间所有诊断为MDS-HLH的患者。HLH的诊断根据HLH-2004标准, MDS的诊断、分类和风险评估标准根据2016年修订的WHO髓系肿瘤和急性白血病分类。主要分析指标包括: 基本临床表现(发病年龄、性别、HLH前MDS病史、体温)、诊断时的化验指标(血常规、肝肾功能、凝血功能、血清铁蛋白、可溶性CD25、NK细胞活性、外周血EBV-DNA、细胞因子)、肝/脾肿大、骨髓穿刺(骨髓形态学、骨髓细胞免疫分型、骨髓染色体核型、基因突变/融合基因)、HLH发病与MDS的关系、治疗方法及效果、转归及生存时间。

结果: 本研究共纳入15例患者, 中位年龄64岁(33-83岁), 8例男性, 7例女性。一半以上的患者年龄 ≥ 60 岁(6/11, 60%)。R-IPSS对MDS的风险分级为: 5例Very-high, 2例High, 4例Intermediate, 4例Low。HLH发病时MDS疾病状态: 10例为新诊断的MDS, 4例为MDS进展状态, 1例为异基因造血干细胞移植后MDS复发状态。诊断时, 所有患者均表现出活动期HLH典型特征, 包括持续发热(15/15)、两系以上血细胞减少(15/15)、肝/脾肿大(13/15)、低纤维蛋白原血症/高甘油三酯血症(11/15)、骨髓噬血现象(11/15)、NK细胞活性下降(3/14)、血清铁蛋白升高(15/15)、sCD25升高(15/15)。67%的患者(10/15)观察到肝功能异常。5例(33%)患者合并EBV感染。14例检测细胞因子水平的患者中, 13例升高。

14例患者(93.3%)接受了针对HLH的特定治疗。初始治疗为: 糖皮质激素1例, 糖皮质激素+静脉丙种球蛋白+环孢素1例, 芦可替尼+糖皮质激素8例, 合并EBV感染的患者中4例接受芦可替尼+PD-1单抗治疗, 3例患者治疗中包含依托泊苷和/或多柔比星化疗药物。总体上, 7例患者达到缓解, 缓解率为50.0%(7/14)。在获得缓解的7例患者中, 1例PR患者HLH复发后死亡, 2例失访(大概率生存), 4例存活。7例未缓解患者中, 5例死亡, 另2例失访(大概率死亡)。1例未经治疗的患者确诊后转入其他医院而失访。

对治疗反应的相关性研究发现: 大多数化验指标未显示与治疗结果有相关性。此外, HLH发病时的MDS状态、MDS的风险等级以及HLH治疗中是否包含化疗药物也与治疗效果无关。唯一有统计学差异的指标是ALB水平($p=0.032$)。中位生存时间为2.9个月(95% CI, 0-6.9)。生存影响因素分析结果显示: 与未达到HLH缓解的患者相比, 达到CR/PR的患者的总生存显著改善($p=0.002$)。其他因素, 包括年龄、性别、HLH发病时的MDS状态、MDS的风险分类等, 未显示与总生存期的相关。

讨论: MDS-HLH在既往文献报道中, 多被归类为M-HLH。M-HLH的发病机制主要分为: 肿瘤本身作为抗原持续刺激引起的炎症因子风暴诱发的HLH, 及肿瘤化疗后出现免疫失调合并感染诱发的HLH。近年来, 对于不同风险类别的MDS具有不同的发病机制的研究引起关注。观点认为, 中低危MDS的致病机制更多的是与免疫细胞失调相关, 包括T淋巴细胞、NK细胞、骨髓来源的抑制细胞和间充质基质细胞, 而不是MDS的克隆性肿瘤的特性。本研究中, 虽然可能受限于病例数较少, 但可观察到, 高危的MDS患者合并HLH, 更多出现在疾病进展期, 并且预后更差; 而低中危的MDS患者, 合并HLH多在MDS新诊断时, 预后相对较好。不同风险及类型的MDS引起HLH可能有着不同的机制: 高危MDS倾向于恶性肿瘤作为抗原诱发HLH, 而低危MDS则更倾向于类似巨噬细胞活化综合征的免疫失调诱发HLH。

关键字 噬血细胞综合征、骨髓增生异常综合征、发病机制、临床特征、预后、治疗

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

方法：将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178例患者为对照组，2022年1月至2022年12月实施FMEA模式后于医院血液科住院并置入巴德4Fr PICC导管的195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置管患者发生持续性渗血的潜在原因，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未实施阶段组渗血率为26.97%，FMEA实施阶段组感染率为14.36%；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（ $P < 0.05$ ）；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 ± 13.25 ）和（ 91.58 ± 8.51 ），实施后得分高于实施前（ $P = 0.011$ ）。

结论：本研究结果提示，失效模式与效应分析对血液科PICC置管患者持续性渗血的原因分析准确，相应的改进措施能有效降低持续性渗血风险，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。

关键字 FMEA模式；PICC；渗血

AKAP12 and IGFBP4 are prognostic factors for chronic lymphocytic leukemia

史玉叶*、徐小虎、何正梅、陶红、陈月、张丽娟、陶善东、丁邦和、王春玲、于亮
淮安市第一人民医院

Introduction: To develop a prognostic model for chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Methods: GEO2R was used to retrieve the gene expression data of CLL and normal B cells from the Gene Expression Omnibus (GEO, GSE22529 and GSE50006 datasets) database. Perl (Practical Extraction and Report

Language) was used to extract the gene expression and overall survival (OS) data of CLL patients from the CLL-ES project in the ICGC (International Cancer Genome Consortium) database. Cox regression with Lasso was used to create and validate a prognostic model for CLL.

Results: A total of 267 genes exhibited differential expression between CLL and normal B cells. Uni-Cox analysis identified 14 DEGs that correlated with overall survival (OS). Lasso multivariate evaluation demonstrated that AKAP12 and IGFBP4 are independent prognostic factors for CLL. Kaplan-Meier survival analysis revealed a significant association between the estimated risk score and survival. The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve (AUC) was calculated to be 0.97, indicating high predictive accuracy. In addition, high AKAP12 and IGFBP4 risk score was associated with the high incidence of trisomy 12q.

Conclusion: Taken together, AKAP12 and IGFBP4 are independent prognostic factors for CLL.

关键字 Chronic lymphocytic leukemia; prognostic model; Cox-Lasso regression; AKAP12; IGFBP4

8p11骨髓增殖综合征研究进展

吕梦瑶*、李锋

中国人民解放军东部战区总医院血液病科

8p11骨髓增殖综合征 (8p11 myeloproliferative syndrome, EMS) 或干细胞白血病/淋巴瘤综合征 (stem cell leukemia / lymphoma syndrome, SCLL), 是一种起源于多能造血干细胞的血液系统恶性肿瘤。该病罕见, 由1992年Abruzzo首次描述, 至今全世界仅报道一百余例。2022年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类将其命名为“FGFR1重排相关的伴有嗜酸细胞增多和酪氨酸激酶融合基因的髓系/淋巴瘤 (MLN-TK)”。分子生物学特征: 所有病例均在分子水平上存在染色体异常, 包括染色体易位、插入和倒位, 截至目前共鉴定出18个伙伴基因, 其中最常见伙伴基因是ZMYM2。TPR-FGFR1为本研究小组首先鉴定和报道, 至今国内外报道TPR-FGFR1的EMS共5例。发病和进展机制: EMS主要发病机制是由定位于髓系和淋巴系细胞8号染色体短臂 (8p11) 上的成纤维细胞生长因子受体1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 与伙伴基因相互易位生成新融合基因, 并诱导FGFR1胞内部分二聚化并激活FGFR1酪氨酸激酶, 进而激活下游PLC- γ 、STAT、PI3K、ERK、MAPK和NF- κ B通路等多条信号转导途径, 促进细胞增殖, 抑制凋亡, 导致细胞恶性转化。EMS进展是个复杂的过程, 有研究表明融合基因单独足以诱导EMS的发生和进展, 但也有研究表明, FGFR1激酶的激活本身可能不足以引起疾病进展, 并且随着EMS的进展, 会检测到一些额外染色体异常, 其中+21最常见, 全外显子测序显示21号染色体上RUNX1、NBPF1、FMNL3和NOTCH1基因均存在变异。临床表现: EMS患者临床表现通常为骨髓增生性肿瘤伴淋巴瘤母细胞淋巴瘤, 伴或不伴嗜酸性粒细胞增多, 多在1-2年内转化为急性髓性白血病或T淋巴细胞白血病, 少部分转化为B淋巴细胞白血病或双表型白血病。治疗: 目前公认的唯一治愈EMS的方法是异体造血干细胞移植 (HSCT)。但由于干细胞供体稀缺、配型困难、经济成本大等, 大多数人会在移植前死于疾病进展, 因此需要寻找有效的靶向药物如酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 或多靶点联合疗法, 为未能移植的患者提供新的、有效的治疗选择。小分子TKIs靶向生长因子受体激酶中的ATP结合裂缝, 与ATP竞争, 并与TK受体激酶裂结合, 抑制激酶活性及其下游细胞内信号级联反应, 从而抑制癌基因的增殖和转化潜能。根据TKI对FGFR的靶向选择性将其分为非选择性和选择性, 目前, 最有前景的是针对FGFR家族的选择性TKI。现就EMS的分子生物学特征、发病和进展机制、临床表现和治疗等的研究进展作一综述。

关键字 8p11骨髓增殖综合征; 骨髓增殖性肿瘤; 成纤维细胞生长因子受体1; 酪氨酸激酶抑制剂

骨髓增生异常综合征伴SF3B1突变患者疾病进展研究

沈宏杰★

苏州大学附属第一医院

目的：SF3B1基因突变常见于骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼细胞比例升高（MDS-RS），与预后良好相关，但也有部分SF3B1突变MDS患者具有向急性髓细胞白血病（AML）进展高风险。本研究目的探讨SF3B1突变MDS患者疾病进展相关风险因素。

方法：回顾性分析本研究中心2016年至2021年诊断为MDS或MDS进展AML的患者共计722例，采用高通量测序技术检测所有患者骨髓细胞常见髓系肿瘤52种基因突变，评估MDS伴SF3B1突变患者与疾病进展相关基因突变。采用全转录组测序检测具有RNA标本的55例患者，评估与疾病进展相关信号通路。

结果：1. 共计检测到SF3B1突变患者73例，占10.1%（73/722）。在原始细胞比例低于5%患者中占15.2（46/303），EB1中占5.6%（10/177），EB2中占5.0%（9/181），MDS进展AML中占13.1%（8/61）。在SF3B1突变患者中，比较原始细胞比例低于5%患者组与原始细胞比例大于等于5%组，发现RUNX1、RAS家族（CBL, KRAS, NRAS, PTPN11）基因突变在原始细胞比例大于等于5%患者中显著高于原始细胞比例低于5%患者组，具有统计学差异 $P < 0.05$ ，提示RUNX1突变、RAS家族基因突变与MDS伴SF3B1突变患者疾病进展密切相关。2. 73例SF3B1突变患者中具有铁染色检查的患者50例，其中3例未检测到环形铁粒幼细胞。其余47例均检测到环形铁粒幼细胞比例大于等于1%。9例原始细胞比例大于等于5%患者中8例检测到环形铁粒幼细胞，中位值19.5%（1%–88%）。1例MDS-EB2患者环形铁粒幼细胞比例达到88%，提示MDS-RS具有进展风险。3. 原始细胞SF3B1突变MDS患者且原始细胞比例大于等于5%患者进行全转录组测序标本主成分（PCA）分析结果提示，MDS伴SF3B1突变组与MDS原始细胞比例低于5%组具有相似性。MDS伴SF3B1合并RUNX1或RAS家族基因突变患者与MDS伴SF3B1突变患者具有差异性。MDS伴SF3B1合并RUNX1或RAS家族基因突变患者与MDS伴U2AF1突变组具有相似性。

讨论：MDS伴SF3B1突变患者中RAS家族基因突变和RUNX1基因突变与疾病进展密切相关。

关键字 骨髓增生异常综合征，SF3B1，进展

CD22/CD19 CAR-T桥接自体干细胞移植 和第二次CD22/CD19 CAR-T即“夹心疗法”作为 急性B淋巴细胞白血病的巩固治疗的安全性和有效性分析

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）中疗效显著，但治疗后复发率较高。CAR-T疗法联合其他方案可能降低复发率。本研究的目的是观察CD22/CD19 CAR-T

后桥接自体干细胞移植（auto-HSCT）和第二次 CD22/CD19 CAR-T即“夹心疗法”在初治成人及青少年 B-ALL患者中的安全性和有效性。

方法：目前共纳入17名初治B-ALL患者，通过标准的诱导及巩固化疗后予CD22 CAR-T和CD19 CAR-T细胞序贯回输（CAR-T1，共刺激分子为4-1BB，回输剂量分别为 $5 \times 10^6/\text{kg}$ ）。在CAR-T细胞治疗后，MRD $>10^{-3}$ （通过流式细胞仪）的患者接受异体造血干细胞移植。CAR-T1回输后第6-8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，预处理为改良BuCy方案，移植后第二天再次序贯回输CD22及CD19 CAR-T细胞（CAR-T2,剂量和共刺激分子同前），之后进行长期随访，采用流式细胞术及IgH重排监测MRD。

结果：17名患者包括14名ph阴性及3名ph-like B-ALL患者，中位年龄28（14-57）岁，根据NCCN指南，7（41.2%）名患者为遗传学高风险。6（35.3%）名患者年龄大于30岁，2（11.8%）名患者初诊白细胞大于 $30 \times 10^9/\text{L}$ 。CAR-T1后细胞因子释放综合征（CRS）的发生率17.6%,CAR-T2后CRS的发生率41.2%，均1-2级。无免疫相关性脑病（ICANS）发生。通过流式及IgH重排检测，CAR-T1后所有患者达到MRD阴性完全缓解（CR）。截至2023/5/1,中位随访时间16（5-30）个月，现82.4%的患者仍为MRD阴性CR，在3名患者中观察到连续的MRD阴性CR超过2年，6名患者超过1年。中位无白血病生存期（LFS）和中位总体生存期（OS）未达到。后续随访中所有患者均监测到外周血中持续存在CAR-T细胞（5-30月）。1名ph-like B-ALL患者在auto-HSCT后10个月抗原阳性复发并接受异基因造血干细胞移植。2名ph阴性B-ALL患者分别在移植后5个月及6个月抗原阳性复发并接受贝林妥单抗治疗。3名患者复发时仍能检测到CAR-T拷贝，治疗后均重新获得MRD阴性缓解。

结论：我们的初步研究证明CD22/CD19 CAR-T桥接auto-HSCT和第二次 CD22/CD19 CAR-T即“夹心疗法”对B-ALL的巩固治疗有良好的安全性和有效性。CD22/CD19 CAR-T使患者在移植前获得了更深的缓解，CD22和CD19 CAR-T序贯回输联合auto-HSCT及第二次CAR-T回输可能使患者从LFS及OS中获益。

关键字 CAR-T；自体干细胞移植；急性B淋巴细胞白血病

维奈克拉在初诊AML高白细胞血症中的应用

张静人★

苏州大学附属第一医院

高白细胞血症是未治疗急性髓系白血病患者常见的并发症，本中心设计了一项小剂量维奈克拉治疗成人初诊AML高白细胞血症有效性和安全性的前瞻、单臂的临床研究。目的是评估单药维奈克拉治疗成人初诊急性髓系白血病高白细胞血症的有效性和安全性。

关键字 急性髓系白血病，高白细胞血症，维奈克拉

恶性血液病患者肌少症状况及其影响因素分析

侍寒雪¹、余菊²

1. 扬州大学护理·公共卫生学院 2. 江苏省苏北人民医院

目的：了解恶性血液病患者肌少症的发生情况及影响因素。

方法：采用便利抽样方法，选取扬州市某三甲医院2023年3月至5月139例恶性血液病住院患者作为研究对象，采用一般资料调查问卷（包括病人个体特征、疾病相关资料、人体测量学指标和实验室指标，个体特征包括性别、年龄、吸烟状况等；疾病相关资料包括原发病、是否合并其他疾病等；人体测量学指标包括身高、体重、体质指数（BMI）等；实验室检测指标包括白蛋白、血红蛋白、总蛋白等。）国际身体活动量表短卷（IPAQ-S）、NARS2002评估量表对其进行问卷调查，肌少症的诊断是依据2019年亚洲肌少症工作组制定的诊断标准：（1）握力男性 $<28\text{kg}$ ，女性 $<18\text{kg}$ ；（2）步行速度 $<1.0\text{m/s}$ ；（3）四肢骨骼肌质量指数：男性 $<7.0\text{kg/m}^2$ ，女性 $<5.7\text{kg/m}^2$ 。满足条件（3）且满足（1）和/（2）即可诊断，其中握力值采用电子握力器对优势手进行测定，测量三次后取最大值，四肢骨骼肌质量指数本研究采用的是Body270人体成分检测仪测定人体四肢骨骼肌量。调查结果采用SPSS25.0软件进行分析，总结恶性血液病患者肌少症状况及影响因素。

结果：纳入的139例恶性血液病患者中，肌少症为48例，非肌少症91例，肌少症的发生率为34.5%，男性中，肌少症29例，男性患者的发生率为37.7%，女性中，肌少症19例，女性患者的发生率为30.6%，其中，白血病46例，肌少症组12例，非肌少症组34例；淋巴瘤57例，肌少症组22例，非肌少症组35例；多发性骨髓瘤27例，肌少症组9例，非肌少症组18例；骨髓异常增生综合征9例，肌少症组5例，非肌少症组4例。单因素分析显示组年龄、体力活动、体重指数、营养、白蛋白均均有统计学差异（ $P < 0.05$ ）；二元logistic回归分析结果显示，年龄、体力活动、营养、体重指数是肌少症的危险因素，差异均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

结论：恶性血液病患者肌少症发生率较高，年龄、体力活动、营养、体重指数是恶性血液病患者发生肌少症的危险因素。

关键字 恶性血液病；肌少症；危险因素

对比维奈克拉联合地西他滨与传统“7+3”方案诱导治疗非老年初治急性髓系白血病的疗效和安全性的研究

卢静*、陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：验证维奈克拉联合地西他滨的治疗方案在年轻AML患者诱导治疗中的有效性，以及对部分患者的疗效优于传统强化疗，从而提高非老年初治急性髓系白血病（AML）患者诱导治疗的缓解率，降低治疗相关并发症，并且改善患者的无事件生存。

方法：这是一个3期、随机对照、非劣效性临床研究(NCT05177731)。拟纳入188例年轻、初治AML

患者，按照1:1的比例随机分配进入两个治疗组。诱导治疗组：维奈克拉+地西他滨（VEN+DAC）；对照组：阿糖胞苷+去甲氧柔红霉素（IA-12）。达CR或CRi后行以高剂量阿糖胞苷为基础的巩固治疗，可以选择进行异基因造血干细胞移植术。主要终点为诱导治疗的总体反应率（ORR=CR+CRh+CRi），次要研究终点包括：微小残留病灶转化率（MRD-的阈值为 1×10^{-3} ），感染发生率，中性粒细胞抑制（ $<0.5 \times 10^9/L$ ）及血小板抑制（ $<20 \times 10^9/L$ ）的持续时间，无事件生存期，总生存期。

结果：截止2023年5月，以纳入104例患者，54例进入VEN+DAC组，44例进入IA-12组。两组在性别、中位年龄、初诊时白细胞计数、骨髓中原始细胞计数以及根据危险分层分组等基线特征上，均没有统计学差异。VEN+DAC组的诱导治疗ORR率与IA-12组没有统计学差异（85.1% vs. 77.4%； $P=0.31$ ），MRD-率也是如此（55.6% vs. 38.6%； $P=0.09$ ）。在中危及高危AML组患者首次诱导治疗中，VEN+DAC的ORR率（中危78.6%，高危100%）和MRD-率（中危57.1%，高危87.5%）均较IA-12组有所提高。主要不良事件包括发热（52%和86%），发热性中性粒细胞减少（40%和81.4%）以及任何等级感染（26%和72.1%），VEN+DAC组均显著少于IA-12组（ $P<0.01$ ）。VEN+DAC显著缩短血小板抑制的中位持续时间（20.5天 vs. 12.3天； $P<0.01$ ），减少血小板（4.3人份 vs. 7.09人份； $P<0.01$ ）及红细胞输注（14.4U vs. 18.8U； $P=0.039$ ）数量。

结论：维奈克拉联合地西他滨作为首次诱导治疗方案在初治非老年AML患者中的疗效不亚于传统强化疗IA-12，同时有较大可能提高中高危组患者的缓解率、缓解深度。维奈克拉联合地西他滨组在感染率、骨髓抑制持续时间以及输血数量上均显著优于IA-12组。

关键字 维奈克拉，AML，诱导治疗，强化疗

24例系统性肥大细胞增多症合并RUNX1::RUNX1T1 阳性急性髓细胞白血病患者预后生存研究

尹佳^{★1}、刘振芳²、刘华胜³、胡萌⁴、于媛⁵、曾彦⁶、左雅蓓⁷、米瑞华⁸、
史鹏程⁹、肖佩芳¹⁰、江倩¹¹、晁红颖¹²、马薇¹³、郭文逸¹⁴、张静¹⁵、段璐芬¹⁶、
吴保¹⁷、于威娟¹⁸、郑伟燕¹⁹、陈苏宁¹

1. 苏州大学附属第一医院；2. 广西医科大学第一附属医院；3. 西安交通大学第一附属医院
4. 河南科技大学第一附属医院；5. 山东大学齐鲁医院；6. 成都市第二人民医院
7. 河北医科大学第二医院；8. 河南省肿瘤医院；9. 南方医科大学南方医院
10. 苏州大学附属儿童医院；11. 北京大学人民医院；12. 常州市第二人民医院
13. 河北燕达陆道培医院有限公司；14. 洛阳市中心医院；15. 内蒙古医科大学附属医院
16. 平顶山市新华区人民医院；17. 四川大学华西医院；18. 烟台毓璜顶医院
19. 浙江大学医学院附属第一医院

目的：系统性肥大细胞增多症是异常肥大细胞在一个或多个皮肤外组织器官中聚集浸润导致的一种罕见的髓系肿瘤，其有一种亚型为系统性肥大细胞增多症合并相关血液肿瘤（systemic mastocytosis associated hematologic neoplasm, SM-AHN）。在白血病人人群中，SM-AHN常合并于RUNX1::RUNX1T1阳性急性髓细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）中，然而，这一SM亚型的预后特征缺乏大数据样本支持，因其皮肤受累较少且医师对肥大细胞的重视不足，其诊断常受延误。本研究旨在分析进行SM筛查的RUNX1::RUNX1T1阳性AML患者在多中心研究中的临床和实验室特征。探讨了我国

RUNX1::RUNX1T1阳性AML患者中合并SM患者的临床特征及预后意义。

方法：回顾性分析了本中心及全国其他19个中心的RUNX1::RUNX1T1阳性AML患者的实验室数据，按照WHO诊断标准重新诊断筛选SM患者，并以非SM患者作为对照组，以阐述SM患者的临床和实验室特征。通过统计学分析探索RUNX1::RUNX1T1阳性AML患者中SM与非SM患者的预后生存差异。

结果：1. 在24例SM患者中，男性15例，女性9例，男女比例1.67；儿童（13 – 16岁）4例，成人（20 – 73岁）20例，中位发病年龄为42（13 – 73岁）岁。将其与50例非SM患者进行比较发现，SM患者的发病年龄（中位值：42岁 vs 33岁， $P = 0.039$ ）、BMMC（中位值：6.65% vs 0.11%， $P = 0.001$ ）、BM-aMC/MC（中位值：72.80% vs 23.74%， $P < 0.001$ ）、FCMMC（中位值：1.75% vs 0.03%， $P < 0.001$ ）、骨髓组织病理学中肥大细胞聚集 ≥ 15 个的比例（76.2% vs 0.0%， $P < 0.001$ ）、骨髓组织病理学中肥大细胞比例（中位值：10.00% vs 2.00%， $P < 0.001$ ）、骨髓组织病理学中肥大细胞免疫组化CD25阳性率（80.0% vs 15.2%， $P < 0.001$ ）和KIT突变率（100.0% vs 70.5%， $P < 0.001$ ）均明显高于非SM患者，而SM患者的初诊外周血小板计数则明显低于非SM患者。

2. 在疗效及预后生存分析中，SM组患者的1个疗程诱导后缓解率仅为50.0%，明显低于非SM组患者的80.0%（ $P = 0.021$ ）；在OS率、LFS率方面，SM组与非SM组无明显差异。SM组患者，移植组相比非移植组的中位OS明显延长（ $P = 0.020$ ）；但在LFS方面则没有明显的统计学差异，（ $P = 0.160$ ）。在非SM患者中，移植组与非移植在OS与LFS方面均没有明显的差异（ $P = 0.160$ 和 $P = 0.840$ ）。在非移植患者中，SM组与非SM组患者在OS方面具有显著的统计学差异（ $P = 0.046$ ），而在移植患者中，SM组与非SM组患者的OS方面的比较没有统计学差异（ $P = 0.820$ ）。

讨论：本研究中，在74例RUNX1::RUNX1T1阳性AML患者中，有24例SM，50例非SM。比较二者基础特征，发现SM患者发病年龄介于既往研究中SM-AHN与RUNX1::RUNX1T1阳性AML两者之间。在骨髓组织病理学与骨髓细胞形态学评估中，肥大细胞的不典型肥大细胞比例（aMC/MC）也是SM诊断次要标准之一。我们发现，在SM患者中，aMC/MC的中位水平达到了72.8%，高于非SM患者的23.7%（ $P < 0.001$ ）。在80%SM患者中病理组织学免疫组化的CD25呈阳性反应；而在免疫分型中，CD25的表达水平并不高于非SM患者，CD2和CD30在免疫组化和免疫分型中都没有高于CD25的阳性率。所有SM患者都合并了KIT基因突变，且D816位点突变达到了65.2%，显著高于非SM患者。虽然RUNX1::RUNX1T1阳性被认为是非SM-AML患者的良好预后因素，但具有相同细胞遗传学异常的AML患者，在合并SM的情况下预后较差。然而，移植可以改善诸如SM-AHN这些进展期SM的长期生存。

关键字 肥大细胞增多症；系统性；预后生存；急性髓系白血病；RUNX1::RUNX1T1；

Prognosis Analysis and Validation of Fatty Acid Metabolism-Related Signature in Chronic lymphocytic leukemia

Bihui Pan^{*}, Zhangdi Xu, Kaixin Du, Jiale Zhang, Yue Li, 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 patients develop disease refractory and relapse, which shows CLL's heterogeneity. Therefore, it is important to distinguish high-risk

patients from CLL population during the early stage of the disease and apply a more suitable treatment strategy. Fatty acid (FA) metabolism contributes to tumorigenesis, progression, and therapy resistance through enhanced lipid synthesis, storage, and catabolism. In this study, we aimed to construct a prognostic model to improve the risk stratification of CLL and reveal the link between FA metabolism and CLL.

Methods: The differentially expressed fatty acid metabolism-related genes (FMGs) in CLL were filtered through univariate Cox regression analysis based on public databases. Patients in the cohort are divided into 2 clusters. Enrichment analysis of prognostic fatty acid (FA) metabolism-related genes was performed to explore functional enrichment. CIBERSORT and single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) were performed to estimate the immune infiltration score and immune-related pathways. Besides, the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) Cox algorithms were carried out to establish a novel prognostic model. 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: We obtained CLL RNA microarray profiles from public database and identified 15 prognostic-related FMGs. CLL patients were divided into two molecular clusters based on the expression of FMGs. The Kaplan-Meier analysis showed that patients in Cluster 1 had statistically significant worse TFS ($P < 0.001$) and OS ($P < 0.001$). KEGG functional analysis showed that several pathways, including the chemokine signaling pathway, IL-17 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer, and T cell receptor signaling pathway were enriched. We used Pearson's correlation analysis to explore the relationship between 15 FA metabolism-related genes and drug sensitivity. The analysis demonstrated that increased ACOT7 expression was associated with increased drug IC50 of Fludarabine and decreased IC50 of umbralisib, increased ALOXE3 expression was associated with decreased IC50 of ABT-199, increased CYP1B1 was associated with increased IC50 of Ibrutinib. Then, we conducted LASSO Cox regression analysis to establish the FA metabolism-related prognostic index (FAPI), exhibiting similar prognostic significance. To further verify the FAPI model effectiveness, we applied the same formula mentioned above to calculate the FAPI score in 36 patients from our center as a validation cohort. It showed that patients with higher FAPI levels were associated with poorer OS ($P < 0.0001$), PFS ($P = 0.0003$), and TFS ($P = 0.0071$). Finally, a novel nomogram prognostic model including CLL-IPI was constructed, exhibiting reliable effectiveness and accuracy.

Conclusion: In conclusion, we established a reliable predictive signature based on FA metabolism-related genes and constructed a novel nomogram prognostic model, supporting the potential preclinical implications of FA metabolism in CLL research.

Key Words Chronic lymphocytic leukemia; fatty acid metabolism; prognosis; immune infiltration; nomogram

急性髓系白血病患者骨骼肌质量指数 与外周血淋巴细胞亚群的相关性研究

孙倩★、刘文洁、洪鸣、李建勇、钱思轩
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：急性髓系白血病（AML）多发于老年人且预后较差。本课题组前期发现肌肉减少症是AML

患者的独立不良预后因素，而免疫细胞参与此类患者肌肉减少的机制未有明确报道。本研究旨在通过血常规及外周血淋巴细胞亚群初步探索AML患者中炎症标志物以及不同类型的淋巴细胞与肌肉减少症的关系，从而进一步揭示肌肉减少症的发生机制和影响预后的机制。

方法：共纳入211名初诊AML患者。治疗前采用生物电阻抗法评估人体成分。骨骼肌质量指数（SMI）定义为四肢骨骼肌质量（ASM）/身高²。肌肉减少症的诊断参照欧洲老年人肌肉减少症工作组2（EWGSOP2）诊断标准。采用流式细胞术分析外周血淋巴细胞亚群比例，结合当天检测的全血细胞计数（CBC），计算各型淋巴细胞绝对计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、血小板与淋巴细胞比值（PLR）。采用线性回归及Spearman相关系数评价各类指标与SMI的相关性，并绘制散点图，利用多重线性回归进一步建模。利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。

结果：38例（18.0%）AML患者诊断为肌肉减少症。肌肉减少症患者相较于对照组的年龄（ $P = 0.001$ ）和ECOG评分（ $P < 0.001$ ）更高，而身高（ $P = 0.005$ ）、体重（ $P < 0.001$ ）、身体质量指数（BMI）（ $P < 0.001$ ）、去脂体重（FFM）（ $P = 0.001$ ）、脂肪质量（FM）（ $P = 0.021$ ）、ASM（ $P < 0.001$ ）、SMI（ $P < 0.001$ ）和去脂体重指数（ $P = 0.001$ ）则更低。Spearman相关性分析提示身高（ $r = 0.440$ ， $P < 0.001$ ）、体重（ $r = 0.683$ ， $P < 0.001$ ）、BMI（ $r = 0.541$ ， $P < 0.001$ ）、FM（ $r = 0.155$ ， $P = 0.024$ ）、FFM（ $r = 0.721$ ， $P < 0.001$ ）、NK细胞比例（ $r = 0.212$ ， $P = 0.002$ ）以及NK细胞计数（ $r = 0.175$ ， $P = 0.011$ ）与AML患者的SMI呈正相关，而体脂率（ $r = -0.193$ ， $P = 0.005$ ）、ECOG评分（ $r = -0.270$ ， $P < 0.001$ ）和NLR（ $r = -0.142$ ， $P = 0.040$ ）与SMI呈负相关。多重线性回归分析最终纳入FFM、身高、ECOG评分、BMI和外周血NK细胞比例构建SMI的相关模型（决定系数 $R^2 = 0.763$ ）。生存分析提示，年龄 ≥ 60 岁（ $P < 0.001$ ）、ECOG评分 ≥ 2 分（ $P = 0.001$ ）、肌肉减少症（ $P = 0.003$ ）、ELN分层（ $P = 0.005$ ）、NK细胞计数 $> 9.53 \times 10^6/L$ （ $P = 0.013$ ）、PLR < 28 （ $P < 0.001$ ）、B细胞计数 $> 94.6 \times 10^6/L$ （ $P = 0.004$ ）和WBC $\geq 11.96 \times 10^9/L$ （ $P < 0.001$ ）是AML患者的不良预后因素。

讨论：本研究表明AML患者中外周血NK细胞的计数和比例与SMI呈正相关，NK细胞比例与SMI独立相关，NK细胞计数相对高的患者预后较差，提示低的骨骼肌质量可能会影响NK细胞的计数和功能，从而对AML的预后起到负面作用。

关键字 急性髓系白血病；肌肉减少症；NK细胞；骨骼肌质量指数

伊马利尤单抗真实世界应用的初步研究

白丽云*、何雪峰

苏州弘慈血液病医院

目的：探索小剂量伊马利尤单抗临床治疗噬血细胞综合征等细胞因子释放疾病的真实世界的疗效和安全性

方法：回顾性分析苏州弘慈血液病医院2023年2月至2023年5月之间使用伊马利尤单抗的9例血液病患者，收集临床资料，分析伊马利尤单抗的临床使用的疗效和安全性。

结果：9例血液病患者中，男性患者6例，女性患者3例。中位年龄34岁。基础疾病为：噬血细胞综合征6例，异基因造血干细胞移植后细胞因子释放综合征（CRS）3例。6例噬血细胞综合征中，EBV相关噬血细胞综合征3例，复发难治的噬血细胞综合征1例，结核感染相关噬血细胞综合征1例，风湿免疫病相关噬血细胞综合征1例。伊马利尤单抗使用时间均在开始治疗6天内。合并用药均有JAK1/2抑制剂芦可替尼，剂量为15mg日两次并根据病情调整剂量。3例EBV相关噬血均联合使用了足叶乙甙以及程序性细

胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein-1,PD-1)抑制剂治疗, 1例对PD-1抗体有效, EBV有效清除, 另外2例对PD-1单抗无效, 无效者接受了挽救治疗或异基因造血干细胞移植。6例噬血细胞综合征患者均给予了间隔2-3天的两次伊马利尤单抗, 单次剂量为1-1.5mg/kg, 其余3例噬血细胞综合征患者均给予了一次伊马利尤单抗, 有2例合用了足叶乙甙。所有患者均超过28天存活, 在使用伊马利尤单抗后, 噬血细胞综合征的发热、细胞因子等指标均得到短期改善。未出现有临床意义的毒性反应。异基因造血干细胞移植后的3例中, 有2例小剂量伊马利尤单抗给药后血小板计数回升, 细胞因子改善, 平息细胞因子风暴, 另1例为异基因造血干细胞移植后行供体嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 出现的4级CRS, 给予两次伊马利尤单抗后症状缓解, 控制疾病, 且不影响CART治疗对本病的治疗效果。

结论: 真实世界中, 小剂量伊马利尤单抗应用于噬血细胞综合征的辅助治疗以及异基因移植后的炎症反应治疗安全有效, 耐受性良好, 未观察到毒性反应。

关键字 伊马利尤单抗; 噬血细胞综合征; 细胞因子释放综合征; 真实世界研究

基于单细胞转录组测序技术探讨肌肉减少症与急性髓系白血病异质性及微环境的关系

孙倩★、刘文洁、朱雨、洪鸣、李建勇、钱思轩
江苏省人民医院 (南京医科大学第一附属医院)

目的: 高度的肿瘤内异质性 (ITH) 和骨髓微环境 (BMM) 组分的改变对急性髓系白血病 (AML) 患者耐药及复发非常重要, 可能对肌肉减少症的表型也存在影响。本研究旨在通过单细胞转录组测序 (scRNA-seq) 技术, 分析肌肉减少症与急性髓系白血病异质性及微环境的关系, 以期后续研究提供理论依据。

方法: 利用人体成分分析诊断肌肉减少症。利用本中心9例复发/难治AML患者的骨髓标本行scRNA-seq, 分析肌肉减少症与非肌肉减少症AML患者肿瘤细胞及微环境组分的细胞亚群差异。进一步收集19例初诊AML患者标本进行bulk RNA-seq, 并进行反卷积, 利用生物信息学方法验证肌肉减少症及非肌肉减少症组患者微环境组分的细胞亚群差异以及肿瘤细胞差异表达的基因及信号通路。

结果: scRNA-seq确定了AML患者中9种白血病样细胞亚群。伴有肌肉减少症的AML患者中, 造血干细胞 (HSC) 细胞亚群在恶性细胞中的占比显著较高, 而祖细胞和单核细胞则在不伴肌肉减少症的AML患者中呈现较高的比例。在肌肉减少症的AML患者中, 微环境组分中, 中性粒细胞、巨核细胞、CD8+ Tcm细胞明显较少, 而免疫抑制的Treg细胞显著较多。利用19例初诊AML患者的bulk RNA-seq数据反卷积后, 证实Treg细胞在伴有肌肉减少症的AML患者中呈现较多分布。伴有肌肉减少症的患者中有167个基因显著上调, 上调最显著的5个基因包括ME3、UBE2E3、PCSK5、LAMC1和PTPRF; 共发现224个显著下调基因, 包括RNF19B、TNFAIP3、GALNT2、ORM2和IL1R2等。对差异表达基因进行通路富集发现, 富集通路包括多能干细胞调节通路、Hippo信号通路、蛋白质消化吸收通路等。

讨论: 肌肉减少症可能与免疫抑制的微环境有关, 并影响AML患者的预后。

关键字 肌肉减少症; 急性髓系白血病; 单细胞转录组测序

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。目前PD-1联合类ALL样维持性化疗中。

关键字 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤，骨髓，淋巴瘤

High FAAP24 expression reveals poor prognosis and an immunosuppressive microenvironment shaping in AML

Xiebing Bao^{★1,2}, Jingyun Chi³, Songbai Liu³, Huiying Qiu¹, Suning Chen^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University

2. Institute of Blood and Marrow Transplantation, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University

3. Suzhou Key Laboratory of Medical Biotechnology, Suzhou Vocational Health College

Objective: As a core member of the FA complex in Fanconi anemia pathway, FAAP24 plays an important role in DNA damage repair. However, the role of FAAP24 in AML remains unclear. The purpose of this study was to explore its expression characteristics, immune infiltration pattern, prognostic value and biological function using

TCGA-AML and to verify it in the Beat AML cohort.

Methods: We examined the expression and prognostic value of FAAP24 across cancers using data from TCGA, TARGET, GTEx, and GEPIA2. To further investigate the prognosis in AML, development and validation of a nomogram containing FAAP24 were performed. GO/KEGG, ssGSEA, GSVA and xCell were utilized to explore the functional enrichment and immunological features of FAAP24 in AML. Drug sensitivity analysis used data from the CellMiner website, and the results were confirmed in vitro.

Results: Integrated analysis showed that FAAP24 is upregulated in AML; meanwhile, high FAAP24 expression was associated with poor prognosis. GSEA analysis revealed that FAAP24 is implicated in pathways of DNA damage repair, cell cycle and cancer. Different steps of the anticancer immune cycle suggested that higher FAAP24 expression in AML strongly correlated with a stronger recruitment of MDSCs, TH2 cells and Treg cells; but was negatively related to the processes of killing cancer cells and priming of anticancer immune. Components of the immune microenvironment also confirmed that FAAP24 shapes an immunosuppressive tumor microenvironment (TME) in AML, which helps to promote AML progression. Drug sensitivity analysis showed a significant correlation between high FAAP24 expression and chelerythrine resistance. In conclusion, FAAP24 could serve as a novel prognostic biomarker and play an immunomodulatory role in AML.

Discussion: AML is a highly heterogeneous stem/progenitor cell disease that results from chromosome translocation and mutation of hematopoietic proliferation- and differentiation-related genes. Recent studies have indicated that some genetic abnormalities and specific chromosomal translocations in AML are associated with deficiencies in DNA repair pathways. The Fanconi anemia pathway is a new player that intersects with many other repair processes to respond to interstrand crosslink DNA lesions and thus to maintain chromosome stability. To date, at least 22 FA complementation groups and many other interacting proteins have been identified in the FA pathway. Although it has been discovered that genetic mutations or abnormal expressions in components of the FA pathway play important roles in the development of AML, treatment strategies targeting this pathway have made little progress.

As a component of the FA core complex, FAAP24 functions in recognizing and binding to damaged DNA and stalled replication forks. FAAP24 is yet to be determined whether it acts as a tumor suppressor gene and how it works. We further analysed the association between FAAP24 and OS across cancers, and FAAP24 expression was significantly associated with survival in patients with 6 cancers. We then verified the prognostic value of FAAP24 in TCGA AML and Beat AML cohort. The results also revealed significant prognostic values of FAAP24 expression in subgroups, including age, cytogenetics risk, patients with NPM1neg mutation and TP53 mutation. All of these confirmed the independent prognostic value of FAAP24 expression for OS in AML. It is worth noting that, FAAP24 is expressed at high levels in AML and the prognosis is also poor in the FAAP24high group. This phenomenon might be caused by the DNA damage repair function of this gene. DNA damage caused by anticancer drugs is quickly recognized and repaired by the over expression of FAAP24, leading to drug resistance.

The enrichment results confirmed that FAAP24 was closely linked to the DNA damage repair process and cell cycle-related process in AML. The mechanisms of DNA repair proteins are often unclear and can be altered during the development of tumors. FANCM-FAAP24 is important for ATR-mediated checkpoint signaling in response to replication stress. These results suggest that abnormal expression of FAAP24 may impact the normal proliferation, differentiation, cell apoptosis and hematopoietic function of bone marrow. The role of genetic and epigenetic changes in regulating cancer development and immune tolerance must be further explored, as well as protein-protein interactions of FAAP24.

Many immunosuppressive factors are present in the TME, which is also an important factor hindering the benefits of cancer treatment. This immunosuppressive effect is attributed to many substances produced by tumors and immune cells. The TME is packed with Tregs, MDSCs, TAMs as well as TANs, and promotes tumor survival through the secretion of TGF- β , IL-10, nitric acid, and IDO. The results of antitumor immune showed that higher FAAP24 expression in AML strongly correlated with a stronger recruitment of MDSCs, TH2 cells and Treg cells but was negatively related to the process of killing cancer cells and priming of antitumor immune. The proliferation and differentiation of MDSCs into TAMs is induced by AML blasts, thus further inhibiting their immunogenicity. Moreover, increased Treg cells mediate T-cell suppression. Meanwhile, the high expression of FAAP24 is positively related to M2 macrophages, which are immunosuppressive and promote tumor progression by facilitating angiogenesis and tissue phagocytosis. All these factors lead to the promotion of leukemia progression, which explains the poor prognosis of high FAAP24 expression in AML in our study. Further exploration of the strategies of tumor immune escape and the regulatory factors of M2 macrophages that are related to FAAP24 in AML would provide immunologic insights into novel treatment.

Through data from the NCI-60 cell line and 4 AML cell lines, our study illustrated that increased FAAP24 expression levels were associated with chelerythrine resistance. Chelerythrine is reported to inhibit proliferation and induce apoptosis through several signaling pathways. Although it is currently the focal point in antitumor research and its effect has been approved in prostate cancer, cervical cancer, gastric cancer cells, non-small cell lung carcinoma, etc., little research has been performed on AML. The findings of our study provide new strategies for treating AML, and further studies are needed to confirm chelerythrine's pharmacological mechanism in AML.

Key Words FAAP24, DNA repair, AML, Prognosis, Immunosuppression, Chelerythrine

Effects of the Aurora an inhibitor MZ-3B on the biological behaviors of AML cell lines via the JAK2-STAT3 pathway

Ziyi Lu*, Yuan Bo Wang, Meng Zhang, YanLing Lu, JiaYin Liu, Jiang Cao,
YouGuang Zheng, KaiLin Xu, QingYun Wu
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University

Acute myeloid leukemia (AML) is a complex heterogeneous disease with many subtypes. Many AML patients still cannot cure with conventional chemotherapy, die from disease recurrence and drug resistance. Therefore, it is crucial to find the novel targeted therapy. Aurora kinases have shown great potential in treating malignant tumors, including acute myeloid leukemia (AML). However, whether it could reduce the drug resistance of AML is still unclear. In this study, we found that MZ-3B is a potential and selective Aurora-A inhibitor. Our results indicated that MZ-3B inhibited AML cell proliferation and arrested the cell cycle at the G0/G1 phase. It also activated the apoptosis signaling pathways in AML cells. Moreover, MZ-3B also reduced the number of the AML colonies and promoted cell differentiation. Mechanistically, MZ-3B inhibited STAT3 expression and regulated the JAK2-STAT3 signaling pathway. Additionally, the Co-administration of Daunorubicin (DNR) and Cytarabine (Ara-c) with Aurora-A inhibitor MZ-3B synergistically inhibited the viability of AML lines, with evidence of attenuated polyploidization, promoted the apoptosis and caused cycle arrest of AML cells. In conclusion, our results highlighted

the potential role of Aurora kinases MZ-3B inhibited the progression of AML in vitro, hereby provided a theoretical basis for the selection of clinical chemotherapy options, especially for Daunorubicin-resistant and cytarabine AML.

Key Words Aurora; MZ-3B; JAK2-STAT3 pathway; Acute myeloid leukemia

以Donabedian三维理论为基础外周血干细胞采集的质量管理研究

冯媛媛*、刘灿霞、赵娇
徐州医科大学附属医院

目的：分析以Donabedian三维理论为基础外周血干细胞采集的质量管理效果。

方法：采用前瞻性研究法，纳入2020年1月~2021年12月期间在我院采集外周血干细胞的218例患者为研究对象，将其依据随机数字表法分为两组，各109例。对照组给予常规采血质量管理，观察组给予以Donabedian三维理论为基础的采血质量管理。对两组的采集情况、采集干细胞（PBSC）产品结果、采集PBSC后对血液成分的影响和采集并发症进行比较。

结果：与对照组相比，观察组的首次穿刺成功率、采集顺利率、肢体耐受率均升高；观察组的循环血量、采集所用时间、混有血小板数、混有红细胞数均减少，产品体积增大，差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。与对照组相比，观察组采集PBSC后血液红细胞（RBC）降低、血红蛋白（Hb）降低、血小板（Plt）降低情况比较差异无统计学意义（ $p > 0.05$ ）。与对照组相比，观察组手足麻木、胸口紧缩、轻度心肌损害发生率均降低，差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

结论：以Donabedian三维理论为基础的外周血干细胞采集能够提高首次穿刺成功率和采集顺利率，改善肢体耐受率和采集效果，且可降低采集并发症发生率，无明显血液不良影响，具有较佳的临床应用价值。

关键字 干细胞采集

白血病PICC置管化疗患者发生非计划拔管的影响因素分析

许馨月*
江苏省中医院

目的：针对影响白血病PICC置管化疗患者产生非计划拔管的因素展开分析，并提出相关改进策略。

方法：选取2018年1月到2020年8月我院收治的白血病患者，且均在此阶段接受PICC置管化疗，总计94例，针对其在接受PICC置管化疗期间出现非计划拔管的情况进行统计，然后分析其具体的影响因素。

结果：患者非计划拔管发生率为8.51%（8/94）。发生组患者并发静脉炎、并发过敏性皮炎、导管相关性血流感染、导管堵塞发生率与未发生组患者之间存在统计学差异（ $P < 0.05$ ）。并发静脉炎、并发过敏性皮炎、导管相关性血流感染、导管堵塞均为导致白血病PICC置管化疗患者发生非计划拔管产生的

危险因素 ($P < 0.05$)。

结论：在对白血病患者实施PICC置管化疗时，容易出现非计划拔管的情况，而导致其产生的主要影响因素包括并发静脉炎、并发过敏性皮炎、导管相关性血流感染、导管堵塞等，应当根据上述因素制定出相应的干预对策，以降低不良事件产生概率。

关键字 非计划拔管；化疗；白血病；PICC置管

骨髓增生异常综合征患者基因突变种类数与预后分析

肖梦琴^{★1}、彭苗新²、欧阳建²、许佩佩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：骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndrome, MDS) 是一种异质性髓系造血系统疾病，以骨髓病态造血及外周血三系血细胞减少为主要临床特征。细胞遗传学及分子生物学异常在其发生发展中起着重要驱动作用。研究发现，MDS的任意病程点均可发生基因突变，部分早期突变甚至发生于疾病临床进展之前。基因突变类型，如TP53、DNMT3A突变对MDS有着重要不良预后影响。在此基础上，本研究拟探讨MDS患者的基因突变类型数对该病预后的影响，以便识别不同预后的MDS患者，指导个性化治疗方案。

方法：回顾性分析我院2012年02月至2023年02月收治的80例初治MDS患者，所纳入患者均完成血常规、骨髓细胞形态学、骨髓活检、染色体核型分析、基因突变检测等检查，达到骨髓 WHO 2016版MDS诊断标准，并拥有完整的二代基因测序结果。运用R 4.2软件进行统计分析，总体生存分析采用Kaplan-Meier法，使用受试者工作曲线确定cutoff点，显著性水平为0.05。

结果：在纳入研究的80例患者中，33例患者 (41.25%) 未检出突变基因，47例患者中检出突变基因。其中，24例患者 (30%) 中检测到1种突变基因，12例患者 (15%) 中检测到2种突变基因，4例患者 (5%) 中检测到3种突变基因，5例患者 (6.25%) 中检测到4种突变基因，1例患者 (1.25%) 检测到5种突变基因，1例患者 (1.25%) 检测到6种突变基因，TP53、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、U2AF1在MDS患者中的突变频率较高 ($>5\%$)。相较于未发生基因突变的MDS患者而言，存在基因突变组生存预期更差，差异有统计学意义 ($P=0.028$)。将患者按照“无基因突变”，“有1种或2种突变基因”，“有3种及以上突变基因”分为三组行生存分析，预后差异有统计学意义 ($P=0.042$)。

讨论：综上所述，在MDS患者中，与未发生基因突变的MDS患者相比较，突变组预后更差。同时，患者存在的基因突变种类数愈多，预后愈差。

关键字 骨髓增生异常综合征，突变基因，预后

芦可替尼联合维奈克拉及阿扎胞苷治疗JAK-STAT通路异常激活的复发/难治性T-ALL患者1例并文献复习

彭苗新★、周迪、杨永公、许佩佩、欧阳建
南京大学医学院附属鼓楼医院 血液科

目的：T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤（T-Cells lymphoblastic leukemia/lymphoma, T-ALL/LBL），是来源于不成熟前驱淋巴细胞的高度侵袭性恶性肿瘤。前驱型淋巴细胞肿瘤根据骨髓内原始淋巴母细胞的比例，将其分为T-LBL（ $< 25\%$ ）和T-ALL（ $\geq 25\%$ ）。其中T-ALL成年患者5年总生存期（overall survival, OS）率为40-60%，病情进展迅速，预后均较差，全身转移常见。目前针对复发难治的T-ALL的治疗手段有限，仍是以高强度化疗为基础的药物治疗和造血干细胞移植为基础。本研究通过对我院一例JAK-STAT通路异常激活的复发/难治性T-ALL患者诊疗进行总结，为复发/难治性T-ALL的诊疗提供参考。

方法：对诊断的一例JAK-STAT通路异常激活的复发/难治性T-ALL患者，行DVLP方案，同时予以鞘内注射阿糖胞苷预防CNSL治疗，第一阶段诱导结束后行骨髓穿刺、二代测序等检查以明确疾病进展情况并指导进一步治疗。后续行靶向治疗、异基因造血干细胞移植治疗，通过骨髓穿刺、骨髓基因学检查等验证T-ALL治疗效果。

结果：对我院诊断的一例JAK-STAT通路异常激活的复发/难治性T-ALL患者行DVLP方案，同时予以鞘内注射阿糖胞苷预防CNSL治疗后，第一阶段诱导结束后骨髓象提示：ALL-NR。根据患者二代测序结果，患者存在JAK1、JAK3、STAT5B等基因突变，行靶向治疗，予以磷酸芦可替尼+维奈克拉+阿扎胞苷治疗原发病。芦可替尼靶向抑制JAK-STAT通路异常激活的同时，作为广谱的细胞因子抑制剂，使JAK1介导的炎症细胞因子水平下调，从而起到降低细胞因子风暴的作用。基因造血干细胞移植的患者，在造血恢复后，需要持久而强烈的免疫抑制剂，防治移植物抗宿主病，芦可替尼可抑制T细胞增殖，降低T细胞分泌的细胞因子，从而达到防治GVHD的作用。STAT5B突变在T-ALL中并不常见，该基因对JAK激酶抑制剂不敏感，但对STAT5B靶分子的抑制剂异常敏感，包括BCL-2抑制剂。针对患者纵膈肿块及胸腔积液，在持续行胸腔引流的同时，胸腔内注射化疗药物，予以地塞米松磷酸钠+依托泊苷注射治疗。两个疗程后，骨髓象提示：ALL-CR。行异基因造血干细胞移植。移植后17天左右粒系恢复恢复正常，23天左右血小板逐渐稳定。移植后一月复查骨髓：ALL-CR，胸部CT提示纵膈肿块较前明显缩小，骨髓基因学检测提示JAK1、JAK3等基因均转阴性。

讨论：此病例为国外内首例应用芦可替尼联合阿扎胞苷、维奈克拉并行VP-16及地塞米松胸腔注射达到完全缓解的病例。对T-ALL的治疗具有重要意义。

关键字 T淋巴母细胞白血病，复发/难治，芦可替尼，JAK-STAT通路，完全缓解

慢性粒单核细胞白血病合并自身免疫性溶血性贫血1例 并文献复习

韦慧★、李峻
江苏省中医院

目的：报告慢性粒单核细胞白血病合并自身免疫性溶血性贫血1例。

方法：报告1例慢性粒单核细胞白血病合并自身免疫性溶血性贫血患者的诊治经过，并复习相关文献。

结果：患者，男，71岁，2021年1月开始出现发热伴乏力时作，血常规：WBC $11.96 \times 10^9/L$ ，N 26%，L 48.3%，M 17.1%，RBC $1.97 \times 10^{12}/L$ ，Hb 64g/L，PLT $16 \times 10^9/L$ ，骨髓像：骨髓增生明显活跃，其中粒系占37.50%，红系占31.00%，粒:红=1.21:1.3，粒系增生活跃，分核为主，可见胞浆颗粒减少；红系增生明显活跃，以中晚幼红细胞增生为主，见巨幼样变，核畸形；淋巴细胞占20.5%，形态正常；环片一周见到巨核细胞4个其中未见产板巨，血小板小簇少见；铁染色:外铁:阳性(+++) 内铁:阳性率:61.0%，原幼单占5.0%；骨髓流式:骨髓幼稚细胞群占2.9%，表达干祖细胞及髓系抗原，部分表达CD15。粒细胞比例减低，SSC减低，抗原表达成熟障碍。单核细胞比例增高占28.5%，HLA-DR表达减低。淋巴细胞占9.52%。有核红细胞占5.89%，CD235a表达轻度减低。融合基因：阴性；基因突变检测：SRSF2和ASXL1基因突变，诊断为慢性粒单核细胞白血病，2022-05-10、2022-06-15、2022-08-12行阿扎胞苷、阿扎胞苷联合维奈托克、阿糖胞苷联合维奈托克化疗。2022-09-28拟行巩固化疗，入院查血常规示 WBC $10.64 \times 10^9/L$ ，N 9.4%，L 59.8%，M 27.2%，RBC $1.87 \times 10^{12}/L$ ，Hb 60g/L，PLT $20 \times 10^9/L$ ，Ret% 29.84%，Ret $558 \times 10^9/L$ ；生化示总胆红素45.69umol/L，直接胆红素9.64umol/L，间接胆红素36.05umol/L，LDH: 789U/L；直接抗人球蛋白试验阳性，间接抗人球蛋白试验阴性，血清铁蛋白919.60ng/ml，新型冠状病毒检测阴性。肝炎系列示HBsAb 阳性，HBcAb 阳性，腹部超声示肝脏肿大，脾脏切除，余辅检未见明显异常，予甲泼尼龙（40mg/d）、输注辐照洗涤红细胞等对症支持治疗。治疗后7天后，患者尿色转清，血常规示WBC $9.5 \times 10^9/L$ ，RBC $2.67 \times 10^{12}/L$ ，Hb 83g/L，PLT $19 \times 10^9/L$ 。甲泼尼龙减量至20mg/g静滴，治疗14天后甲泼尼龙改为12mg/d口服，门诊随诊治疗。

讨论：慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种克隆性造血系统恶性肿瘤，其特征是骨髓粒、单核系细胞显著增殖伴病态造血，外周血单核细胞增多。自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是体内免疫功能紊乱，产生自身抗体和(或)补体吸附于红细胞表面，通过抗原抗体反应加速红细胞破坏而引起的一种溶血性贫血。AIHA多继发于淋巴增殖性疾病，而在CMML中少见，其发病机制仍不明确。有研究表明，CMML患者免疫紊乱的情况，不仅存在免疫监视缺陷，部分患者还伴随全身性炎症和自身免疫性疾病，即存在自身免疫过强的现象。该患者经免疫抑制治疗后，贫血较前明显改善，仍考虑免疫功能紊乱所致，对临床实践有一定指导意义。

关键字 慢性粒单核细胞白血病，自身免疫性溶血性贫血

VHEA方案治疗KMT2A基因异常 急性髓系白血病疗效观察

陶善东★、丁邦和、王春玲、于亮
淮安市第一人民医院

目的：观察VHEA方案诱导缓解治疗KMT2A基因异常的初治与复发难治急性髓系白血病（Acute myeloid leukemia, AML）的治疗反应率与安全性。

方法：采用VHEA方案[维奈克拉 100 mg d 1, 200 mg d 2, 400 mg d 3-14；高三尖杉酯碱 2 mg/(m²·d), d1-7；依托泊苷 100 mg/d, d1-5；阿糖胞苷 100 mg/(m²·d), d1-7]治疗3例KMT2A基因异常AML患者。

结果：患者1伴MLL-AF10基因重排，分别经标准“3+7”IA、克拉屈滨+CAG、维奈克拉+阿扎胞苷+塞利尼索三种诱导化疗方案均未缓解，为难治性AML，经1疗程VHEA方案再诱导化疗后缓解，骨髓细胞形态学完全缓解（CR），微小残留病（MRD）检测，PCR：MLL-AF10 0.01%；流式细胞术： 7.6×10^{-4} 。CR1期行父供子单倍体异基因造血干细胞移植（allo-HCST），目前移植后6月处于无病生存状态；患者2伴MLL-AF1q重排，1疗程IA方案未缓解，经1疗程VHEA方案再诱导化疗后缓解，缓解后复查骨髓形态学CR，MRD检测，PCR：MLL-AF1q 0.01%；流式细胞术： 6.48×10^{-3} ，CR1期行父供子单倍体allo-HSCT，移植后2月处于无病生存状态。患者3伴MLL-ENL重排，为初治患者，VHEA方案诱导化疗后缓解，骨髓形态学CR，MRD检测，PCR：MLL-AF1q 0.01%；流式细胞术： 0.59×10^{-3} 。3例KMT2A异常AML经VHEA方案诱导化疗后，均获得CR，无治疗相关死亡发生，感染、骨髓抑制等化疗相关不良反应均在可控制范围。

结论：VHEA方案能够显著提高KMT2A基因异常AML患者的诱导缓解率，安全性良好，可能是初治与复发难治伴KMT2A基因异常AML患者诱导缓解化疗的一种选择，为allo-HCST创造机会。

关键字 VHEA方案；KMT2A；急性髓系白血病；异基因造血干细胞移植

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的疗效及安全性

洪鸣★、江兆清、钱思轩
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨白消安（busulfan, Bu）与大剂量伊达比星（idarubicin, IDA）预处理方案（I-Bu）联合自体造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation, ASCT）用于首次完全缓解（first complete remission, CR1）的低中危急性髓系白血病（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I-Bu预处理方

案联合ASCT的59例AML（非急性早幼粒细胞白血病）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，分析患者累计复发率、总生存期（Overall Survival, OS）、无病生存期（Disease-Free Survival, DFS）及不良反应，同时采用单因素及多因素分析探讨影响患者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33岁（14–62岁）。所有患者中位随访时间为73个月（7–200月），中位OS及DFS均未达到。所有患者2年的OS及DFS分别为83.1%和77.9%，5年OS和DFS为77.9%和73.8%，10年OS和DFS分别为71.8%和71.0%。参考AML（2022年）欧洲白血病网（European Leukemia Net, ELN）预后分层，结合其中53例患者的细胞遗传学及分子生物学特征，分为预后良好组（低危组）35例，预后中等组（中危组）18例。低危组的OS及DFS均优于中危组，但无显著性差异（ $P = 0.132$, $P = 0.268$ ）。截至2022年6月20日，44例（74.5%）患者存活，其中41例（69.5%）患者处于持续CR状态；16例（27.1%）患者复发。24个月的累计复发率约为22.1%。不良反应轻微且可逆。未观察到移植早期（术后90天）相关死亡。单因素及多因素分析显示初诊时患者年龄是影响患者OS的独立危险因素。该方案的主要不良反应为3–4级骨髓抑制、发热、口腔溃疡，无3–4级心脏不良事件发生。

结论：I-Bu预处理方案联合ASCT用于CR1的低中危AML患者的缓解后治疗安全有效，可能改善患者的长期生存。

关键字 急性髓系白血病；自体造血干细胞移植；大剂量伊达比星；总生存期；无病生存期

骨髓基质细胞可上调Ph+ ALL细胞FZD8表达活化Wnt/Ca²⁺/NFAT信号通路而使其对伊马替尼的敏感性增加

张焕新*、闫志凌、李振宇、徐开林

徐州医科大学附属医院

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 knockdown 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.

关键字 FZD8；PH+ ALL；NFAT；Stromal cells

贝林妥欧单抗治疗复发难治急性B淋巴细胞白血病3例

林国强*、黄赛兰、王力、姜惠然、卞梅茹、张兴霞、司叶俊、杨萧天、万艳、张兵、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：观察贝林妥欧单抗治疗复发难治急性B淋巴细胞白血病疗效和安全性。

方法：总结2022年1月至2023年3月我院使用倍林妥欧单抗治疗的3例复发难治急性B淋巴细胞白血病患者临床资料：1、一般基线资料；2、疗效：治疗前、后肿瘤负荷变化情况；3、安全性：血液学毒性、非血液学毒性。

结果：1、一般特点：3例患者中，2例男性，1例女性；中位年龄20（16—60）岁；其中2例行父子单倍型造血干细胞移植术：1例为术后形态学复发，此例患者配合供者淋巴细胞输注治疗，1例为MRD阳性复发；另外1例为难治性B-ALL；2、疗效：2例移植后复发患者中，1例获得短暂MRD阴性随后复发，1例获得持续MRD阴性，截至目前仍CR中；3、安全性：均存在3-4级血液学毒性；另外，1例患者出现CRS 2级，合并感染性休克、呼吸衰竭死亡；1例出现癫痫发作经药物控制后恢复。

讨论：复发/难治（relapsed/refractory, R/R）-ALL经前期反复多次化疗的淘汰，导致耐药率高，传统化疗手段难以提高再缓解率。近年来新兴起的免疫治疗为R/R-ALL的治疗开启了新纪元。贝林妥欧单抗（blinatumomab）是一种双特异性T细胞衔接器，可激活T细胞靶向杀伤肿瘤细胞，该药物于2021年8月、2022年4月分别在中国获批用于治疗成人、儿童R/R-ALL。前期临床试验数据显示，其在R/R ALL患者和MRD阳性ALL患者中具有临床活性，如果用于早期挽救治疗和疾病负荷极小的患者则结局更佳。本报道中，3例患者中使用该药物后2例获得MRD阴性，尤其1例Allo-HSCT术后分子学复发早期使用贝林妥欧单抗后MRD保持持续阴性。虽然另外1例MRD阴性随后快速复发，但这也为后续治疗如异基因造血干细胞移植等提供了桥接手段。细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性是倍林妥欧单抗治疗过程中的严重的副作用。3例患者中1例出现CRS 2级合并感染性休克死亡。1例出现癫痫发作，这也提示我们使用此药时需注意此类不良反应的发生。

关键字 贝林妥欧单抗；R/R-ALL；CRS

阿扎胞苷联合维奈克拉、奥雷巴替尼 治疗T315I突变Ph阳性急性淋巴细胞白血病3例

林国强*、黄赛兰、王力、姜惠然、卞梅茹、张兴霞、司叶俊、杨萧天、万艳、张兵、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：评价阿扎胞苷联合维奈克拉、奥雷巴替尼（Aza+Ven+O）治疗T315I突变Ph阳性急性淋巴细胞白血病的疗效和安全性。

方法：总结2021年1月至2023年5月就诊我院的3例T315I突变的复发难治急性淋巴细胞白血病（ALL）的临床资料，3例患者出现T315I突变后，均接受了阿扎胞苷联合维奈克拉、奥雷巴替尼的联合化疗方案（阿扎胞苷 75mg/m² 皮下注射 d1-7；维奈克拉 100mg d1，200mg d2，400mg d3-d21）。

结果：1、一般资料：男2例，女1例，中位年龄52（44—68）岁；1例为形态学复发1；2例为单倍型造血干细胞移植后复发：其中1例形态学复1，1例分子学复发1。2、疗效：3例经1疗程治疗均达到CR，其中2例T315I转阴；3、安全性：1）血液学毒性：3例患者均出现III-IV度骨髓抑制：白细胞/中性粒细胞计数减少，粒细胞缺乏中位时间8天，血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 中位时间7天。2）非血液学毒性：感染、恶心、呕吐、腹泻、便秘、外周水肿、疲劳、皮疹。其中2例为肺部感染，1例皮肤软组织感染。

讨论：Ph阳性ALL是一种有独特的生物学特征的ALL，若仅靠化疗，其治愈率仅为20%—30%。目前化疗与TKI联合是Ph阳性ALL患者的标准治疗方案，其中TKI分1、2、3代，此类患者在治疗过程中部分患者会面临ABL激酶突变而导致治疗效果不佳，尤其T315I突变，目前仅普纳替尼、奥雷巴替尼两种TKI对其有效。

阿扎胞苷是一种胞苷类似物。在低剂量时，阿扎胞苷能够通过与DNA甲基化酶DNMT蛋白家族形成共价键抑制其酶活性，使细胞的DNA甲基化水平降低。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3例T315I突变Ph阳性ALL患者，使用Aza+Ven+O方案，结果显示其对有T315I突变的Ph阳性ALL患者疗效较好，无严重不良事件发生，对于出现T315I突变的Ph阳性ALL患者其他方案疗效不佳时，可以考虑使用该方案。

关键字 阿扎胞苷；维奈克拉；奥雷巴替尼；T315I突变Ph阳性ALL

塞利尼索联合芦可替尼治疗高危组骨髓纤维化2例报告 并文献复习

万艳*、司叶俊、杨萧天、姜惠然、卞梅茹、张兵、王瑶、林国强、王力、黄赛兰、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：探讨塞利尼索联合芦可替尼治疗高危组骨髓纤维化的疗效及安全性。

方法：分析2例骨髓纤维化患者的临床资料，并复习相关文献。

结果：病例①：患者，女，60岁，2018年诊断真性红细胞增多症（PV）后骨髓纤维化（MYSEC-PM 高危），初诊：血常规：白细胞 $23.21 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $18.04 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $161g/L$ 、血小板 $162 \times 10^9/L$ ；脾脏： $23.6cm \times 6cm$ 。起初予以羟基脲、干扰素降细胞，后加用芦可替尼 $15-20mg$ bid治疗。后期监测脾脏体积增大，2022-10腹痛入院，彩超：脾脏 $32cm \times 7.2cm$ ，脾梗死表现。血常规：白细胞 $77.52 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $108g/L$ 、血小板 $28 \times 10^9/L$ 。加用塞利尼索 $60mg$ qw，联合芦可替尼治疗1月，脾脏缩至 $24cm \times 6cm$ ，白细胞降至正常；病例②：患者，女，50岁，2019年发现三系细胞减少伴有脾大，诊断原发性骨髓纤维化（PMF），予以芦可替尼、输血、促造血治疗，血象无改善，芦可替尼治疗不耐受停药，2022-07因心衰、巨脾（下缘达脐下，至盆腔）入院。血常规：白细胞 $1.46 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $1 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $32g/L$ 、血小板 $2 \times 10^9/L$ 入院，诊断PMF（DIPSS-PLUS 高危），予以芦可替尼（ $5-10mg$ bid）联合塞利尼索（ $60mg$ qw）、利尿、输血等治疗，脾脏下缘快速缩至平脐，全身水肿消退，输血依赖改善。

讨论：骨髓纤维化（MF）是一种BCR-ABL1阴性的骨髓增殖性肿瘤（MPN），其特征是全身症状、骨髓纤维化、髓外造血导致脾肿大和白血病进展倾向。MF可分为PMF、原发性血小板增多症（ET）或PV后骨髓纤维化。预后差，生存期短，且对羟基脲、干扰素- α 等传统治疗药物反应不佳，目

前唯一可能治愈MF的方法是异基因造血干细胞移植。

JAK-STAT信号级联的过度激活，是MF发病机制的核心。芦可替尼是首个获批的JAK激酶抑制剂，目前批用于中高危的MF治疗，可显著改善症状、缩小脾脏及延长生存期。但达到脾脏体积减少 $\geq 35\%$ （SVR35）的患者比例只占40%左右，且无法阻止疾病进展。目前基于芦可替尼的联合治疗试验开展，有望成为新的治疗策略，比如联合核转运选择性抑制剂等。

塞利尼索（Selinexor）是一款口服的选择性核输出蛋白抑制剂（SINE）。研究证实血液肿瘤中核输出蛋白1（XPO1）高表达，导致大量肿瘤抑制蛋白异常出核，促进肿瘤发生发展。塞利尼索可以促进肿瘤抑制蛋白和其他生长调节蛋白的核内滞留和活化，下调多种致癌蛋白在细胞质的翻译水平，促进肿瘤细胞凋亡。前期基础及临床试验研究显示塞利尼索（60mg qw）联合芦可替尼治疗MF患者耐受性良好，不良反应可控，SVR35较芦可替尼单药显著提高，因此，塞利尼索有望成为MF患者治疗的新选择。

关键字 塞利尼索；芦可替尼；骨髓纤维化

The role of ^{18}F -FDG PET-CT in Richter Transformation and accelerated CLL

Ziyuan Zhou*, Siqi Qian, Xiao Lu, Tonglu Qiu, Luomengjia Dai, Yeqin Sha, Yi Miao,

Shuchao Qin, Yi Xia, Lei Fan, Wei Xu, Jianyong Li, Huayuan Zhu

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

Objective: To investigate the diagnostic and prognostic value of ^{18}F -FDG PET-CT in Richter transformation (RT) and accelerated CLL (aCLL).

Methods: A total of 35 RT patients and 12 aCLL patients who had undergone ^{18}F -FDG PET-CT at Department of Hematology of Jiangsu Provincial People's Hospital were retrospectively examined. The analysis involves the imaging characteristics of ^{18}F -FDG PET-CT, measuring metabolic parameters, including maximum standard uptake value (SUVmax), tumor metabolic volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), maximum lesion distance (Dmax) and etc., with clinical, genetic and molecular biological data at the time of RT and aCLL diagnosis to investigate the diagnostic and prognostic value of ^{18}F -FDG PET-CT in RT and aCLL.

Results: RT patients have higher SUVmax (13.2 vs 7.9 in RT vs aCLL patients, $p < 0.001$) and TLG (1651.9 vs 527.1 in RT vs aCLL, $p < 0.01$). Multivariate analysis results suggest that SUVmax is a significant predictor for RT. A SUVmax cutoff value ≥ 10 (lesions with SUVmax ≥ 10 highly suspicious for transformation) shows a sensitivity, specificity, negative and positive predictive value of 74.3%, 92.3%, 57.1%, and 96.3%, respectively. In comparison to aCLL, RT has a poorer prognosis, with a median overall survival (OS) of 13.5 months. Univariate COX analysis indicates that high MTV, high TLG, high Dmax, low $\beta 2$ -microglobulin, and complex karyotype (≥ 3 chromosomal abnormalities or structural abnormalities) are adverse prognostic factors for OS. In multivariate COX analysis, high TLG and complex karyotype are independently associated with shorter OS.

Conclusion: ^{18}F -FDG PET-CT is a useful diagnostic and prognostic tool for CLL/SLL patients with clinical suspicion of RT or aCLL. SUVmax is a significant predictor for RT, and lesions with SUVmax ≥ 10 should be highly suspected of transformation, warranting pathological biopsy or aspiration for confirmation. RT has a poorer prognosis, with high TLG and complex karyotype being independent associated with shorter OS.

CAV方案治疗CAR-T治疗后 急性B淋巴细胞白血病髓外复发的1例报道

黄赛兰★

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CAV方案治疗急性B淋巴细胞白血病伴多次髓外复发患者的疗效及安全性。

方法：收集我科1例伴有多次髓外复发的急性B淋巴细胞白血病患者病例资料，回顾分析患者的诊治过程，观察患者对CAV方案的治疗反应及耐受性。

结果:病例：1.患者，男，62岁，因“急性淋巴细胞白血病9年余，左腹疼痛半月”入院。患者白血病近10年，病程中曾有“白血病中枢神经系统侵犯、睾丸髓外复发”，此次患者因腹痛半月入院。查体：左下腹可及6*6cm包块。2.辅助检查：腹部CT平扫+增强提示“左中下腹见两处团片状软组织肿块影，大小分别约4.2cm*3.6cm、7.5cm*8.1cm”，骨髓形态示“ALL CR”，骨髓MRD示“ $< 2.9 \times 10^{-4}$ ”，腹腔占位穿刺病理及免疫组化示“B淋巴母细胞白血病/淋巴”。3.治疗方案及转归：患者于2023年04月07予以CAV方案治疗1个疗程，具体为：克拉屈滨 5mg/m²/d d1-d5，维奈克拉 100mg d1，200mg d2，400mg d3-d21，阿糖胞苷 20mg q12h d1-d10。治疗期间患者并发IV度骨髓抑制，经促造血、预防感染、预防出血等治疗，患者血象恢复。于化疗结束后+20d完善骨髓穿刺、腹部超声、增强CT等检查，结果提示疾病达完全缓解（CR）。

讨论：成人急性淋巴细胞白血病是血液系统常见的恶性克隆性疾病，约占成人急性白血病的20%~30%。传统化疗和靶向治疗可以改善成人急性淋巴细胞白血病患者预后，患者5年总存活率可达40%~50%，但仍有50%以上的患者疾病复发。成人复发/难治B-ALL患者预后差，1年总存活率仅24%。复发主要发生在骨髓，部分患者可累及髓外组织，髓外复发占有复发的15%~20%。常规化疗、放疗、造血干细胞移植等对髓外病灶疗效有限，因此髓外复发往往与较差的预后相关。

维奈克拉是一种Bcl-2抑制剂，其选择性与Bcl-2结合，释放促凋亡蛋白，启动肿瘤细胞凋亡。既往研究显示，维奈克拉与其他药物的联合机制可进一步促进肿瘤细胞凋亡，提高疗效。克拉屈滨作为一种嘌呤类免疫抑制剂，可抑制淋巴细胞增殖并诱导其凋亡，且对增殖细胞和静止期细胞都有作用。研究表明克拉屈滨与阿糖胞苷（Ara-C）有协同作用，克拉屈滨可显著提高白血病细胞中Ara-C峰值浓度，并且可提高Ara-C的聚集速率。本研究将CAV方案应用于CAR-T细胞治疗后出现髓外复发的一例B-ALL患者，结果显示临床疗效显著，患者耐受性良好，值得更大规模的推广应用。

关键字 急性淋巴细胞白血病，髓外复发

EVI1阳性AML患者的临床特征及治疗经过

蔡奕峰★、吴亚楠、毛琰杰

南通大学附属医院

目的：探讨亲嗜性病毒整合位点1（EVI1）阳性急性髓系白血病（AML）患者的临床特征、治疗方

案、治疗现状及生存情况。

方法：收集1例成人EVI1(+)AML患者的临床资料，评估其临床特征、治疗方案、治疗现状及生存情况。

结果：患者因“心悸乏力盗汗10天，发热6天”门诊就诊，最高体温达38.2℃，无畏寒，无咳嗽咳痰，无胸闷胸痛，无牙龈出血，无呕血黑便。外院血常规示：白细胞计数 $3.0 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $0.63 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $2.68 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白87g/L，血小板计数 $216.0 \times 10^9/L$ ，乳酸脱氢酶460U/L，拟“贫血，白血病待排”收住我科。患者平素身体健康，否认“高血压、糖尿病”等基础病史，否认肝炎、结核或其他传染病等病史及密切接触史，无手术史，无外伤史，无血制品输注史，无食物、药物过敏史。入院后完善相关检验检查，血常规：白细胞计数 $2.1 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $0.49 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $2.09 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白70.0g/L，血小板计数 $155.0 \times 10^9/L$ ，网织红细胞0.33%，网织红细胞计数 $0.007 \times 10^{12}/L$ ，血沉：95.0mm/h。贫血系列：血清铁蛋白1773.9ng/ml，红细胞生成素724.36mIU/ml。肝功能：门冬氨酸氨基转移酶32U/L，丙氨酸氨基转移酶54U/L，碱性磷酸酶211U/L，乳酸脱氢酶477U/L，白蛋白39.4g/L。免疫球蛋白、ENA+ANA系列、BNP、心肌标志物、43种融合基因检测、降钙素原、粪常规、乙肝病毒核酸定量、巨细胞病毒核酸定量、BCR-ABL融合基因、肾功能、凝血象均正常。外周血细胞形态学分析：原始细胞12%。MPN相关基因检测：JAK2 V617F 阳性，JAK2 (V617F) 基因检测<100.00。骨髓涂片：未见到原始细胞（血稀）。免疫分型：原始细胞约15.0%，免疫表型:cMPO-/CD117+/CD34+/CD15-/CD14-/CD33部分+/CD13+/CD11b-/CD64-/HLA-DR+/CD38-/CD19-/CD5-/CD7-/CD3-/CD10-/CD20-/CD22-/CD56-/C71-/CD36-/CD4-/CD11c 部分+/CD41少许+。骨髓活检：急性白细胞；骨髓纤维化。FISH结果为:EVI1重排阳性62%；细胞遗传学示：所分析1个细胞为46, XY, t(3;3)(q21;q26)不完全核型。检测结论:46, XY, t(3;3)(q21;q26),inc。二代测序：检测到SF3B1突变。于03-06予阿扎胞苷（7天）+维奈克拉（28天）治疗。03-22复查外周血细胞原始细胞3%；03-28 外周血细胞原始细胞2%；03-23外周血细胞免疫分型：原始髓细胞约占8.0%，免疫表型:CD117+/CD34+/CD15-/CD14-/CD33部分+/CD13-/CD11b-/CD64-/HLADR+/CD38-/CD19-/CD5/D7-/CD3-/CD10/CD20/CD22-/CD56-。04-04 外周血细胞原始细胞2%。04-11开始加用米托蒽醌+阿糖胞苷化疗。04-26外周血未见原始细胞；04-28骨髓细胞中CD117+/CD34+ /CD13+/CD33+的原幼细胞约占3.95%；髓象所见：见到原幼细胞约占2.5%。04-28复查FISH结果为:EVI1重排阳性80%；于05-08行异基因造血干细胞移植（父供子-半相合），预处理方案为改良BuCy方案。干细胞输注20天后造血重建，骨髓相未见原始细胞，复查FISH结果为:EVI1重排阴性；查STR示：移植后供体细胞嵌合率为98.9%。06-07复查骨髓象示：未见原始细胞。

讨论：EVI1基因重排，无论骨髓或外周血中原始细胞比例为多少，均诊断AML，且为高危组，总体生存率低，预后不良，强调早期移植。该患者采用维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗，疗效欠佳。后加用米托蒽醌+阿糖胞苷继续治疗，治疗后外周血未见原始细胞。于05-08予异基因造血干细胞移植，造血重建后复查EVI1重排转为阴性且STR嵌合率为98.9%，骨髓象未见原始细胞。因此对于EVI1阳性AML的患者，强化疗接异基因造血干细胞移植可能会带来较好的临床治疗效果。

关键字 EVI1；急性髓系白血病；临床特征；治疗经过；治疗疗效

探讨JAK/STAT3信号通路在骨髓增生异常综合征发病机制中的作用

余正平*、管子莹、周卢琨、魏威、陈宝安、葛峥
东南大学附属中大医院

目的：探讨MDS患者造血干细胞中，Jak/STAT3信号通路的激活与CSN5基因转录表达水平的关系。研究CSN5的表达水平与HSF1的去泛素化作用，以及与SPI1/PU.1基因的转录表达水平的相关性，从而探索MDS的发病机制。

方法：使用PCR与Western blot试验检测CD34+细胞（造血干细胞）中SPI1/PU.1的mRNA与蛋白表达水平。ChIP试验检测CD34+细胞中HSF1与SPI1/PU.1启动子结合情况。Co-IP试验检测CD34+细胞中HSF1泛素化情况。Co-IP试验检测CD34+细胞中HSF1与FBXW7 α 结合情况，以及HSF1与CSN5结合情况。荧光素酶报告基因用于检测CD34+细胞中CSN5启动子上STAT3的激活。Western blot检测MDS患者CD34+细胞中STAT3的磷酸化。Co-IP试验检测CD34+细胞中STAT3与C/EBP β 结合情况。

结果：MDS患者造血干细胞中，Jak/STAT3信号通路的激活减弱，CSN5基因转录水平下调，CSN5的表达减少。HSF1的去泛素化作用减弱，泛素化水平升高及降解增加，HSF1介导的SPI1/PU.1基因转录作用减弱，导致SPI1/PU.1基因的转录水平下调及表达减少。

结论：MDS患者造血干细胞中，由于Jak/STAT3信号通路的激活减弱，CSN5基因转录水平下调，导致其对HSF1的去泛素化作用减弱，致使HSF1介导的SPI1/PU.1基因转录作用减弱，最终会导致下游靶基因转录失常，引起MDS造血干细胞的分化阻滞。

关键字 骨髓增生异常综合征；信号通路；基因转录

Venetoclax combined with Azacitidine and Homoharringtonine in adults with Secondary Acute Myeloid Leukemia

Fei Huang*, jianyong li, zhongxun shi, wenyi shen
the first affiliate hospital with Nanjing Medical university

Secondary acute myeloid leukemia is an aggressive subset of acute myeloid leukemia (AML) that is, in general, is associated with a very poor prognosis and high mortality. Venetoclax combined with hypomethylating agents have showed relatively successful therapeutic effective in patients with relapse/refractory AML, while efficacy is limited in high-risk subset AML. We hypothesised that Venetoclax combined with Azacitidine and Homoharringtonine could have improved activity in patients with secondary acute myeloid leukemia, particularly in high-risk subgroups.

Methods: This single center, phase 2 trial was done at the first affiliated hospital of Nanjing medical university. The study enrolled adult patients with diagnosed of secondary AML (AML progressed after preexisting

myeloid neoplasms or treatment AML arising from prior exposure of leukemogenic therapies). Patients were required to have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 3 or less, and adequate end-organ function. Patients who had received previous BCL2 inhibitor therapy were excluded. Patients received Azacitidine 75mg/m² and Homoharringtonine 3mg for 7 days with venetoclax 400mg daily. The primary endpoint was overall response rate. The secondary endpoints include safety, overall survival, and duration of response (according to recommendations of European LeukemiaNet 2017 guidelines). The trial was registered on ClinicalTrials.gov(NCT 05513131) and continues to accrue patients.

Results: Since now, we enrolled 10 patients; 8(80%) patients had secondary AML, 2 (20%) patients had treatment related AML, while 7(70%) patients had TP53 mutation with complex karyotype. The median age was 62.5 years (38–80 years). At the September 26, 2022 data cutoff, median follow-up time was 10.5months (range 3–15). The overall response rate was 70% (7 of 10 patients). The most common treatment-emergent adverse events included infections with grades 3 or 4 neutropenia (n=100%) and febrile neutropenia (n=80%). The 30-day mortality for all patients was 10% (n=1). 2(20%) patients were eligible for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The median overall survival was 13.2 weeks.

Conclusion: Venetoclax combined with Azacitidine and Homoharringtonine regimen had a tolerable safety profile and showed encouraging clinical activity characterised by a high response rate. further patients are needed to validate these findings.

Key Words Venetoclax; Homoharringtonine; sAML

维奈克拉为基础方案 治疗EVI1高表达急性髓系白血病（AML）3例并文献复习

陈璨^{★1}、黄永芬²、马亚男²、夏焱²、苗雨青^{1,2}

1. 徐州医科大学附属盐城医院；2. 盐城市第一人民医院

目的：分析EVI1高表达急性髓系白血病（EVI1+AML）的临床及实验室特征、治疗效果。

方法：收集2021年4月至2023年2月盐城市第一人民医院收治的3例EVI1+AML患者资料，分析诊疗经过，并复习相关文献。

结果：3例患者经形态学及免疫分型检查诊断为急性髓系白血病（AML），且检测到EVI1高表达（EVI1+）。其中病例一和病例二染色体核型正常，病例三染色体核型:46,XX,del(20)(q12)[2]/46,XX[18]。病例一检测到FLT3-ITD、NPM1突变，病例二和病例三基因突变阴性，三者EVI1基因均高表达。病例一确诊后予阿扎胞苷联合维奈托克方案治疗2周期后骨髓细胞形态学达到完全缓解，继续原方案巩固化疗，2022年7月5日复查急性髓系白血病缓解中，MRD阴性。后因疫情未继续治疗，2023年2月2日复查MRD阳性，于2023年2月4日再次予维奈克拉+阿扎胞苷化疗。病例二确诊后予阿扎胞苷+HAG方案化疗1周期，复查骨髓细胞学示AML治疗后未见明显好转，采用阿扎胞苷联合维奈克拉方案化疗1周期后骨髓细胞形态学达完全缓解（CR）。病例三AZA+HAG方案化疗2周期，1A化疗1周期，2022-09-22复查外周血原始细胞8%，调整化疗方案为阿扎胞苷联合维奈克拉治疗1周期后骨髓细胞形态学达CR，并继续予原方案维持治疗。

结论：EVI1高表达预示着AML患者预后差，本研究中三例患者经阿扎胞苷联合维奈克拉化疗后很快

达到CR, 提示维奈克拉联合化疗方案可能是提高EVI1+AML患者缓解率的有效治疗方案。

关键字 EVI1高表达 急性髓系白血病 阿扎胞苷 维奈克拉

不典型慢性粒细胞白血病的临床特征及预后分析

陈舒★、黄菲、史仲珣、查菁、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：分析不典型慢性粒细胞白血病（Atypical chronic myeloid leukemia, aCML）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31例初诊aCML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：31例初诊aCML患者中位年龄 63（33-88）岁，6/21（28.6%）例患者有脾大，单因素生存分析提示，白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$ 、乳酸脱氢酶水平升高、骨髓原始细胞 $>5\%$ 是影响aCML患者生存期的独立预后因素（ $P < 0.05$ ），提示预后较差。其中5例aCML患者随访期间进展为AML。共13例患者接受去甲基化治疗（地西他滨/阿扎胞苷），其中9/13例患者接受去甲基药物单药治疗，4/13例患者接受去甲基化药物+细胞毒药物联合治疗，总体有效率为61.5%。异基因造血干细胞移植是唯一改善aCML患者预后的方法（ $P = 0.008$ ）。TET2（55.0%）、ASXL1（30.0%）、NRAS（25.0%）、SRSF2（20.0%）及CSF3R（15.0%）是aCML患者最常见的突变。7例（35.0%）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，TP53突变提示预后差（ $P = 0.01$ ）。

结论：aCML发病率低，预后较差，目前暂无标准的治疗方案。去甲基化药物可改善患者临床症状，提高疗效，但持续时间有限。有合适供者的符合条件的患者应考虑异基因造血干细胞移植。RAS/MAPK信号通路相关基因、ASXL1、TP53突变提示预后不佳。更多结论的得出仍需进一步扩大样本量。

关键字 不典型慢性粒细胞白血病；治疗；突变

维奈克拉联合阿扎胞苷 治疗T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤移植后反复复发一例

王力★、林国强、张兴霞、司叶俊、卞梅茹、万艳、张兵、杨萧天、黄赛兰、张彦明

淮安市第二人民医院

目的：探讨T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤移植后复发的治疗方法。

方法：对一例T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤移植后复发的患者，行维奈克拉联合阿扎胞苷治疗。

结果：患者，女，25岁，患者2018年5月发现双侧颈部及腹股沟肿块，左侧腹股沟淋巴结活检病理示T淋巴母细胞淋巴瘤，骨髓形态学示淋巴瘤累及，染色体示复杂核型，诊断为“T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤”，行8周期化疗。2018-11-23查骨髓形态学原幼3.5%，免疫分型示1.1%幼稚细胞群体，为幼稚T淋巴表型，排除禁忌，行TBI+Cy预处理，2018-12-12回输其父外周血干细胞，其中MNC $10.25 \times 10^8/kg$ ，CD34+ $2.97 \times 10^6/kg$ ，CD3+ $1.25 \times 10^8/kg$ 。2019-11-01查PET-CT示左侧锁骨上窝、

双侧腹股沟淋巴结活性残留，左侧腹股沟淋巴结活检病理示见中等大淋巴细胞样细胞弥漫浸润，结合病史及免疫组化结果，支持诊断T淋巴母细胞淋巴瘤复发，行左锁骨上、双侧腹股沟淋巴结放疗，来那度胺（25mg qd × 7d）2周期治疗。2020-02-14查骨髓形态学示原幼淋0.4%，MRD 8.1×10^{-5} ，WT1 8.43%，性染色体FISH示XX 1/1000，STR 97.5%；2020-03-17颈胸腹增强CT示右侧颈部、腮腺区、颌下腺、双侧锁骨上窝及腋窝、纵膈、双侧腹股沟肿大淋巴结，左颈部、颌下腺区、腹膜后小淋巴结，符合淋巴瘤表现。2020-03-27行AAG方案化疗，化疗后第5天查骨髓形态学示血稀，MRD $<4.6 \times 10^{-4}$ ，STR 98%。2020-04-10行供者淋巴细胞输注，其中CD3+ $5 \times 10^6/\text{kg}$ 。2020-06-01查骨髓形态学示缓解，MRD $<6.2 \times 10^{-5}$ ，STR 98.6%，WT1 1.6%；2020-06-01行AAG方案化疗结束后第3d回输供者淋巴细胞，其中CD3+ $1 \times 10^7/\text{kg}$ 。2020-08-19行半程HAG方案化疗。2021-05-14查骨髓形态学示缓解，MRD $<8 \times 10^{-5}$ ，STR 98.7%；2021-06-19浅表淋巴结彩超示右侧腹股沟淋巴结肿大，双侧颈部及双侧腋窝下、左侧腹股沟未见异常肿大淋巴结，右侧腹股沟淋巴结肿大，本病进展可能性大，分别于2021-06-10、2021-12-31行硼替佐米+维奈克拉+西达苯胺化疗2周期。2022-08-11查骨髓形态学示淋巴瘤细胞占8%，MRD 13.3%，WT1 19.25%，STR 85.2%；于2022-08-19行硼替佐米+维奈克拉+西达苯胺化疗1周期。2022-10-04查骨髓形态学示淋巴瘤细胞占15.5%，MRD 5.28×10^{-2} ，WT1 21.74%，STR 91.2%；于2022-11-09行硼替佐米+维奈克拉+西达苯胺化疗1周期。2022-12-27查骨髓形态学示淋巴瘤细胞占60%，MRD 46.6%，WT1 30.36%，STR 58.1%，染色体示46，XY；于2022-12-31行维奈克拉+阿扎胞苷方案化疗，具体为阿扎胞苷 100mg d1-8，维奈克拉 100mg d1，200mg d2，400mg d3-12，化疗后重度骨髓抑制，出现菌血症、感染性休克、肺部感染，予以促造血、升压、加强抗感染治疗后好转，2023-02-20查骨髓形态学示缓解；MRD $<2.8 \times 10^{-4}$ ，STR 98.8%，染色体示46，XY，于2023-03-30行维奈克拉+阿扎胞苷方案化疗，具体为阿扎胞苷 100mg d1-7，维奈克拉 200mg d1-13。2023-05-10查骨髓形态学示缓解，MRD $<7.2 \times 10^{-5}$ ，WT1 0.55%；继于2023-05-15行维奈克拉+阿扎胞苷方案化疗。

结论：T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤是起源于淋巴母细胞的高度侵袭性血液系统肿瘤，移植后复发率高，无有效治疗手段，我们采用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗一例T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤移植后反复复发的患者，重新获得缓解，为复发/难治T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤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。

关键字 维奈克拉；阿扎胞苷；T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤；移植后复发

1例阿扎胞苷联合Pd-1单抗治疗 复发难治急性髓系白血病临床病例分析

周娇★

东南大学附属中大医院

目的：探讨阿扎胞苷联合Pd-1单抗治疗复发难治急性髓系白血病的疗效

方法：回顾及总结1例复发难治AML患者的临床特征，以及使用阿扎胞苷联合Pd-1单抗治疗后的疗效，评估预后。

结果：患者为成年男性，初诊为骨髓增生异常综合症，MLD，骨髓未见原始细胞，骨髓流式细胞学阴性，正常核型，伴有SETBP1 错义突变43.29%，U2AF1错义突变38.58%，IPSS-R评分5分，使用地西他滨（35mg d1、8、15），每4周一个疗程，治疗8疗程后，复查骨穿提示原始细胞11.6%，流式细胞学

0.13%，进展为骨髓增生异常综合征EB2，IPSS-R评分8分，予以增加地西他滨用量至50mg，治疗期间患者同胞全相合配型成功，予改良Bu/Cy方案预处理，移植过程顺利，为完全嵌合状态，移植后3月余，嵌合下降至73%，停用免疫抑制剂，开始使用阿扎胞苷联合来那度胺方案（阿扎胞苷100mg d1-7，来那度胺10mg d1-14，28天一个疗程）治疗，3疗程后复查骨髓原始细胞至26%，其中3.2%为幼稚单核细胞，流式细胞学5.76%，染色体正常核型，WT1基因高表达（17.30%），融合基因阴性。二代测序提示ASXL1 36.46% 移码突变；NRAS 49.04% 错义突变；SETBP1 50.30% 错义突变；U2AF1 49.29% 错义突变；TET2 7.70% 错义突变；GATA2 48.35% 移码突变；患者进展为急性髓系白血病，予以阿扎胞苷联合Pd-1单抗（阿扎胞苷100mg d1-7，Pd-1单抗 200mg d1、15），1疗程后复查提示骨髓原始细胞2.8%，未见幼稚单核细胞，流式细胞学提示异常细胞2.26%，WT1高表达（16.28%），二代测序提示ASXL1 34.02% 移码突变；NRAS 56.14% 错义突变；SETBP1 46.11% 错义突变；U2AF1 46.11% 错义突变；TET2 7.70% 错义突变；GATA2 46.71% 移码突变；疾病达形态学缓解，继续治疗1疗程后复查骨穿提示骨髓原始细胞4.4%，骨髓流式细胞学异常细胞4.76%，染色体正常核型，WT1高表达，二代测序提示ASXL1 36.09% 移码突变；NRAS 45.61% 错义突变；SETBP1 43.99% 错义突变；U2AF1 45.59% 错义突变；TET2 阴性；GATA2 46.43% 移码突变；患者骨髓形态学及分子学均进展，予停用该方案。

讨论：阿扎胞苷联合pd-1单抗用于复发难治的高危急性髓系白血病的诱导治疗效果并不理想，即使患者达形态学缓解，但难以达到更深层次的缓解，异常克隆细胞仍存在，因此同方案巩固1疗程后，患者形态学及分子学均进展，对于此类患者，该方案的治疗强度较低，难以达到诱导缓解的目的。

关键字 复发难治急性髓系白血病 阿扎胞苷 PD-1单抗

维奈克拉联合去甲基化药物治疗初诊AML疗效及安全性—血液ICU经验

梁佩淇^{1,2}、谢妍^{1,2}、刘子溢^{1,2}、陆茵^{1,2}、吴德沛²、付建红^{1,2}

1. 苏州大学附属第一医院血液科ICU；2. 国家血液系统疾病临床医学研究中心

目的：探究维奈克拉（VEN）联合去甲基化药物（HMA）在有严重并发症的初治急性髓系白血病（AML）患者中的近期疗效和安全性。

方法：回顾性分析苏州大学附属第一医院血液科重症监护病房（H-ICU）2021年1月1日至2023年1月31日收治的有严重并发症的初治AML患者17例，接受Ven+HMA方案治疗（VEN100mg第1天，200mg第2天，400mg第3天起，联合唑类抗真菌药物患者最大剂量为200mg，用药天数由患者病情决定，阿扎胞苷75 mg/m²第1~7天，地西他滨15mg/m²第1~5天），分析完全缓解/血细胞计数未完全恢复的完全缓解（CR/CRi）率、总体反应率（ORR）、总生存（OS）率及不良反应发生率。

结果：17例收住H-ICU的初治unfit-AML患者，中位年龄54（20-84）岁，男性9例（52.9%），平均APACHE II评分18.9，平均SOFA评分6.1，平均住ICU天数为26.5天。16例患者合并有肺部感染，5例患者使用无创呼吸机，3例患者使用有创呼吸机，6例使用血管活性药物，3例患者有肺出血，2例脑出血，4例合并有严重肿瘤溶解综合征并使用CRRT治疗。原发AML患者14例（82.4%），MDS转化3例（17.6%），低危4例，中危2例，高危11例。4例使用地西他滨，13例使用阿扎胞苷，3例VEN最大剂量为100毫克，9例为200mg，5例为400mg，平均维奈克拉用药天数为17.4天。经第1疗程VEN+HMA治疗后，12例（70.6%）达CR/CRi，3例（17.6%）达部分缓解（PR），ORR为88.2%；有TP53突变的患者为

5人,其中2例达CR,2例PR,ORR为80%;AML-M5共8例,其中5例达CR/CRi,3例PR,ORR为100%。使用有创呼吸机患者的ORR率为33.3%,应用CRRT患者的ORR率为100%。平均粒缺时间19.9天。所有患者均有3-4级血液学AE,其中粒缺期感染发生率为44.4%,其中3例为鲍曼不动杆菌,1例为肺炎克雷伯菌。早期死亡3例,分别死于肺出血、脑出血及感染性休克。中位随访13(0.5~23)个月,总体OS率为41.1%,中低危组和高危组OS率分别为83.3%和18.1%。

讨论:VEN+HMAs在初治的有严重并发症的AML患者中获得较高的治疗反应率,安全性及耐受性良好,减低剂量及用药疗程也能取得较高的缓解率。

关键字 维奈克拉 去甲基化 ICU 危重病人

维甲酸联合促造血或阿扎胞苷 治疗骨髓增生异常综合征的 疗效观察

卞梅茹*、张兴霞、司叶俊、林国强、张兵、万艳、杨萧天、王瑶、姜惠然、张彦明
淮安市第二人民医院

目的:观察维甲酸联合促造血药物或阿扎胞苷在骨髓增生异常综合征(MDS)患者中的疗效及不良反应。

方法:回顾性分析我院治疗的16例骨髓增生异常综合征患者,根据IPSS积分,较低危组骨髓增生异常综合征患者采用维甲酸联合促造血治疗,每28天为一周期,维甲酸20mg 每日2次,口服14天停14天,促造血药物包括:雄激素、EPO联合或不联合罗沙司他,以白细胞或血小板减少为主要表现的患者采用复方皂凡丸或咖啡酸片口服。较高危组骨髓增生异常综合征患者采用维甲酸联合阿扎胞苷治疗,每28天为一周期,维甲酸20mg 每日2次,口服14天停14天,阿扎胞苷应用剂量75mg/m²×7天皮下注射给药。治疗6周期评价16例MDS患者治疗疗效及药物不良反应。

结果:16例MDS患者中较低危组7例,较高危组9例,其中MDS-MLD的患者4例,MDS-RS的患者3例,MDS伴单纯5q-的患者2例,MDS-EB的患者7例。其中1例患者未完成6周期治疗,15例患者按照国际工作组疗效判定标准,完全缓解3例,部分缓解3例,血液学改善4例,疾病稳定3例,2例治疗失败疾病进展,总有效率66.7%(10/15),有效的10例患者均在2-3周期起效,1例患者1周期治疗达CR。7例MDS-EB的患者,除1例疾病进展,其余均有效。2例来那度胺治疗不耐受的MDS伴单纯5q-的患者调整为维甲酸联合阿扎胞苷治疗均有效。有3例患者出现头痛,可耐受,1例减量至10mg bid症状改善。2例患者有口干症状,维生素B6口服后症状改善。

讨论:维甲酸可影响多种免疫细胞的分化和功能,有利于组织稳态的维持。部分临床数据显示维甲酸和雄激素及去甲基化药物地西他滨有协同作用。本临床以维甲酸联合促造血或阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征,结果显示不良反应发生率低,轻微不影响继续治疗。治疗有效率高,尤其对MDS伴有单纯5q-以及MDS-EB的患者,但仍需扩大病例数进一步研究。不良反应发生率低,轻微不影响继续治疗。

关键字 维甲酸;阿扎胞苷;骨髓增生异常综合征

CAV方案治疗复发/难治急性髓系白血病的疗效和安全性的前瞻性临床研究

李岩岩*、葛帅帅、黄元宏、万超玲、周海侠、徐明珠、钱崇升、

宫文洁、张彤彤、姚振、吴德沛、戴海萍、薛胜利

国家血液系统疾病临床医学研究中心，江苏省血液研究所，苏州大学附属第一医院血液科

背景：异体造血干细胞移植（Allo-HSCT）是治疗复发/难治性急性髓系白血病（R/R AML）的重要策略。目前R/R AML桥接allo-HSCT前的挽救性治疗策略，缺乏标准方案。本研究拟观察克拉屈滨、低剂量阿糖胞苷和维奈克拉（CAV方案）作为R/R AML患者在allo-HSCT前挽救性治疗的疗效和安全性。

方法：本研究纳入年龄在18-65岁的R/R AML患者，ECOG评分为0-1分。用药方案：克拉屈滨，5mg/m²，静滴，d1-5；阿糖胞苷，20mg，q12h，皮下注射，d1-10，维奈克拉（100mg，d1；200mg，d2；400mg，d3-14）。主要研究终点为1年总生存率和1年无事件生存率。次要研究终点为一疗程总体反应率、复合缓解率完全缓解率和不良反应。

结果：2021年5月27日至2023年3月17日，共纳入30名R/R AML患者，包括10例原发难治性AML和20例复发AML患者。18名患者在完成CAV方案后接受异基因造血干细胞移植。5例患者接受了同胞全相合移植，1例患者接受HLA 9/10相合移植，4例患者接受HLA10/10相合的无关供者移植，7例患者接受亲缘单倍型移植，1例患者接受脐血移植(表1)。30例患者接受一疗程CAV方案治疗后，总体反应率(ORR=CR+CRi+MLFS)和复合缓解率(CRc=CR+CRi)分别为70%和63.3% (图1)。52.6%获得治疗反应的患者，接受一疗程CAV方案治疗后，达到可检测残留病阴性缓解。所有30例患者，接受CAV方案治疗后1年的OS为60.0%（95% CI 38.0%-76.4%），1年EFS为54.1%（95% CI 33.6%-70.6%）。所有患者的中位随访时间为12.4个月（95% CI为4.2-20.7个月），中位总生存期（OS）未达到，无事件生存期（EFS）为12.2个月(图2)。与没有接受过维奈克拉治疗的患者相比，有维奈克拉用药史的患者OS较短（中位OS，4.6个月vs未达到，P=0.036）。接受异基因造血干细胞移植的患者与未接受异体造血干细胞移植的患者相比，有较好的OS（中位OS，未达到 vs 3.2个月，P=0.002）(图2)。CAV方案治疗重，最常见的血液学不良反应为3-4级血液学不良事件（AE），9/30（30%）患者合并发热性中性粒细胞减少。11/30（36.8%）名患者合并感染。最常见的非血液学AE是胃肠道症状，如恶心、呕吐。

结论：CAV在R/R AML重获得了较高的反应率。R/R AML患者接受CAV治疗后，续接异基因造血干细胞移植，可显著延长患者的生存。CAV在R/R AML的疗效正在通过我们中心的一项多中心随机对照研究（NCT05657639）进行验证。

关键字 克拉曲滨、阿糖胞苷、维奈克拉、复发难治、急性髓系白血病

AML中CMSS1::FLT1重排导致FLT1酪氨酸激酶自主激活和细胞增殖

葛雪苹^{★1}、李希茜¹、杨小珊²、张宏³、李军¹、刘灵枫²、邵昕昕²、
陈晓军²、胡文涛²、孙瑜¹、张晓慧¹、肖晟⁴、李炳宗¹

1. 苏州大学附属第二医院血液科；2. 苏州精准医疗科技有限公司
3. 苏州大学第二附属医院医学检验科；4. 哈佛大学医学院布莱根妇女医院病理科

目的：血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）在肿瘤发生发展中非常重要，VEGFR扩增或过表达在肿瘤中非常常见，但VEGFR重排从未报道。我们在一例AML首次发现 CMSS1:: VEGFR1重排。本研究的目的在于发现 CMSS1:: VEGFR1重排的致癌机制。

方法：本研究采用 核型分析，DNA NGS，RNA NGS，RT-PCR，Sanger一代测序，FISH进行融合基因断裂点克隆。采用构建CMSS1::FLT1融合基因稳定表达质粒来建立AML 体外细胞模型，采用Western blot技术来分析FLT3的自主激活和下游信号通路细胞。使用CCK-8方法检测细胞的增殖及对化疗药物阿西替尼(Axitinib)的敏感性。

结果：一名79岁的女性患者，表现为白细胞减少入院。骨髓形态和免疫表型诊断为急性髓系白血病。骨髓染色体核型检出3号染色体和13号染色体之间发生重排作为唯一改变，为非重现性重排。全基因组重排DNA NGS发现 13号染色体上的VEGFR1（FLT1）和3号染色体上的CMSS1发生断裂重排，其CMSS1::FLT1基因融合读码框完整，融合蛋白包括了完整的FLT1酪氨酸激酶区。进一步RT PCR和一代测序在RNA水平证实了融合转录本表达。CMSS1::FLT1表达质粒转入NIH3T3后，其细胞增殖明显增加（增加一倍左右）。免疫荧光证实该融合蛋白主要在细胞质中表达。一系列免疫沉淀合并 Western blot分析发现该融合蛋白自主磷酸化（无需生长因子），并自主激活下游靶点MAPK磷酸化。该CMSS1::FLT1表达细胞模型对FLT1抑制剂阿西替尼(Axitinib)敏感。

讨论：我们发现人类肿瘤中首例涉 VEGFR的重排。进一步的功能分析证实该重排可导致 FLT1酪氨酸激酶自主激活，符合其他同类酪氨酸激酶受体重排的致癌机制。VEGF是机体内最重要的血管生成因子，可与血管内皮生长因子受体（VEGFR）结合促进新生血管生成，目前已知的VEGFR主要有5种，分别是VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、NRP-1和NRP-2，其中VEGFR1既能够促进微血管内皮细胞增殖，又能刺激机体内新生血管生成，促进肿瘤的生长和侵袭。FLT1在血管生成和肿瘤转移中的作用众所周知，但CMSS1的功能尚不清楚。但CMSS1是RNA结合蛋白，已知携带多聚功能基团。推测CMSS1可能为融合蛋白提供了二聚化功能区，从而导致融合蛋白可不依赖配体发生二聚化和自主激活。CMSS1::FLT1激活导致其下游MAPK通路的激活，MAPK为诱导内皮细胞增殖所必须，同时MAPK蛋白激活可有助于肿瘤的发生和发展。一般来说，酪氨酸激酶重排的患者通常对阿糖胞苷（Cytarabine）和柔红霉素（daunorubicin）的标准化疗反应不佳，但对酪氨酸激酶抑制剂反应良好。我们的体外研究也证明表达CMSS1::FLT1的细胞对酪氨酸激酶抑制剂Axitinib敏感。同时，靶向plc γ PKC-MAPK信号通路抑制剂，如米朵妥林（Midostaurin）和优立替尼（Ulixertinib），也可能有治疗上的帮助。

关键字 AML，MLL重排，CMSS1::FLT1重排

CD19 CAR-T细胞治疗对B-ALL患者凝血功能的影响及相关因素研究

戴兰★、何林燕、朱子玲、薛胜利、朱明清
苏州大学附属第一医院

目的：观察CD19 CAR-T细胞治疗中，CRS评分不同的B-ALL患者各类细胞因子和凝血功能的变化。

方法：对2018年7月至2020年10月在苏州大学附属第一医院接受CD19 CAR-T细胞治疗的B-ALL患者治疗前后的凝血指标APTT、PT、D-二聚体和纤维蛋白原进行连续的监测；其中患者的年龄为32(20, 56)岁，36例(41.4%)为女性。方法 应用流式细胞术监测B-ALL患者治疗前后体内CD19 CAR-T细胞的比例以及细胞因子IL-6、IL-10、IFN- γ 、TFN- α 、IL-2、IL-4和IL-17A表达，并按照共识标准根据严重程度进行CRS分级。

结果：（1）所有患者CAR-T细胞占CD3+比例在输注后第7.6（7.2，9.1）天到达高峰。（2）B-ALL患者治疗后按照CRS划分标准，其中17例未发生CRS，CRS1级8例，CRS2级23例，CRS3级18例，CRS4级21例，CRS5级0例。重度CRS的发生率为24.1%，明显低于轻度CRS。（3）所有接受CAR-T细胞输注患者，共有69例患者(79.3%)出现凝血功能障碍，包括APTT延长、PT延长、D-二聚体增加、纤维蛋白原降低。（4）CRS >3患者PT、APTT 延长，D-二聚体升高，纤维蛋白原降低（ $P<0.05$ ）。D-二聚体水平与 IL-10水平呈正相关。CRS >3患者血浆中 IFN- γ 、IL-6、IL-10细胞因子水平明显高于对照组（ $P<0.05$ ）。

讨论：近十年来，靶向CD19的CAR-T(CAR T-19)细胞治疗技术取得了巨大的成功。但CAR-T治疗相关的并发症却不容忽视，其中最常见的毒性是CRS。我们的研究结果显示，87例BALL患者接受CAR T治疗后细胞因子在第3~15 达到高峰。未发生CRS的患者组，仅见IL-6轻度升高； $0<CRS<3$ 的患者组，IL-6、IL-10峰值水平高于健康对照组；当CRS>3时，IFN- γ 、IL-6、IL-10水平高于对照组。相关性分析显示CRS严重程度分级与IL-10、IL-6峰值呈正相关性，即患者CRS分级越高，其IL-10、IL-6越呈现较高水平。我们的研究提示，在CAR-T治疗中，密切监测细胞因子水平和凝血功能的变化，有助于临床评估CRS水平与预防DIC的发生，指导临床药物选择。而与此同时细胞因子对于重度CRS的诊断具有一定的价值。

关键字 急性淋巴细胞白血病；细胞治疗；凝血功能

急性混合细胞白血病伴KMT2A：：TET1融合基因一例病例报道并文献复习

吴源兵★¹、吴雅雪¹、姜珊珊¹、包海燕²、陈苏宁²、胡晓慧²

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：急性混合细胞白血病伴KMT2A：：TET1融合基因临床病例罕见，现报道1例此患者的诊治过

程，希望为临床起借鉴作用。

方法：患者王某，女，61岁，因全身散在红点，2022-05-24就诊苏州大学附属第一医院，查血常规：白细胞计数 $138.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $87g/L$ ，血小板计数 $15 \times 10^9/L$ 。骨髓形态：原幼细胞占87%；流式：分析88.6%的幼稚细胞群体，CD34、CD19、CD13、CD117、MPO、CD79a阳性，为B淋系，髓系混合表达；多重PCR:WT1定量68%；染色体:46, XX, t(10;11)(q12;q23)[9]/46, XX[1]；基因突变:FLT3-ITD、IDH1、RUNX1基因突变阳性。2022-06-01予维奈克拉+阿扎胞苷+倍利妥方案诱导达缓解，期间造血恢复较慢。2022-09-07骨髓形态缓解；MRD: 1.0×10^{-4} ，染色体及基因突变阴性。09-21予减量Hyper-CVAD(A)方案+维奈克拉巩固化疗。11-01骨髓形态缓解；MRD: 1.9×10^{-4} ，WT1定量:5.98%，IDH1和RUNX1基因突变阳性。12-21骨髓形态：原幼细胞66.5%；MRD:39.9%；染色体:46, XX, t(10;11)(q12;q23)[6]/46, XX[4]。流式：分析59.2%的幼稚细胞群体，为髓系抗原表达，CD34、CD13、CD33、MPO、CD38阳性。提示本病复发。予以维奈克拉+吉瑞替尼靶向治疗达缓解。2023-01-13骨髓形态：增生极度低下，原幼 1/50；MRD: 46×10^{-4} 。2023-03-06就诊苏州弘慈血液病医院，骨髓形态：原幼细胞占93.5%；流式:55.29%的幼稚细胞群体，为髓系抗原表达，CD34、CD13、CD33、CD117、MPO阳性；多重PCR:WT1:47.51%；染色体:46, XX, t(10;11)(q12;q23)[10]；RNA-seq:检测到KMT2A: : TET1融合基因转录本；二代测序:FLT3-ITD、WT1、IDH1、RUNX1基因突变阳性。提示本病再次复发。03-09起维奈克拉+阿扎胞苷联合预激方案HAG再诱导达缓解。2023-04-04复查骨穿:骨髓抑制;MRD: $<1.2 \times 10^{-3}$;染色体:46, XX[1]。04-10开始FBM方案预处理。04-18回输儿子的外周干细胞(HLA 10/18相合)，有核细胞计数 $24.5 \times 10^8/kg$ ，CD34+细胞计数 $5.88 \times 10^6/kg$ ，CD3+细胞计数 $1.44 \times 10^8/kg$ 。+10天并发移植相关血栓性微血管病，予停用钙调蛋白抑制剂，血浆置换，甲强龙、CD25单抗、芦可替尼联合吗替麦考酚酯替代抗GVHD等治疗后好转。+27天骨髓形态缓解;MRD: $<3.8 \times 10^{-4}$;STR:97%; KMT2A: : TET1融合基因定量:0%;基因突变阴性。+28天并发肠道感染，经抗感染治疗后控制。

结果：现移植术后本病持续缓解状态。

讨论：KMT2A: : TET1融合基因是由染色体t(10;11)(q12;q23)易位产生，该融合基因临床罕见，截止目前为主，仅报道15例，其中12例为AML，2例为B-ALL，1例为T-ALL。而我们首次报道1例急性混合细胞白血病中伴KMT2A: : TET1融合基因。该患者恶性程度高，对常规化疗敏感性差，容易复发，临床预后极差。此患者第二次复发之后，我们给予再诱导化疗达缓解，尽快桥接了异基因造血干细胞移植术。目前本病持续缓解，无GVHD表现，获得很好的疗效。

关键字 急性混合细胞白血病；KMT2A: : TET1融合基因；造血干细胞移植

克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉 治疗复发、难治B系急性淋巴细胞白血病： 一项单中心、单臂临床研究数据更新

李岩岩*、戴海萍、周海侠、徐明珠、张彤彤、钱崇升、宫文洁、
李正、邱桥成、孙爱宁、吴德沛、薛胜利
国家血液病临床研究中心、江苏省血液病研究所、
苏州大学附属第一医院、苏州大学血液与骨髓移植研究所

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B系急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL）有效性和安全性。

方法：研究纳入2021年2月至2022年3月在苏州大学第一附属医院血液治疗中心治疗的14例R/R B-ALL患者，其中男性10例，女性4例。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5天；阿糖胞苷 20mg/12h，第1至第10天；维奈克拉 100mg 第1天，200mg 第2天，400mg，第3天至第21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）率，部分缓解（PR）率，总体生存期（OS）和无进展生存期（EFS），定义OR=CR+CRi+MLFS+PR。

结果：研究共纳入14例患者，患者中位年龄29（13~66）岁。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12.4（2~28）个月。在14例ALL患者中，1例（7.1%）获得CR，5例（35.7%）获得CRi，4例（28.6%）获得MLFS，4例（28.6%）获得PR，患者的ORR为100%。流式检测微小残留病灶（MRD）阴性率（10⁻⁴水平）为80%（8/10）。从2021年2月随访至今，3例患者（21.4%）经CAV方案诱导缓解后复发，1例死于脑出血，1例CAV治疗获得PR后行嵌合抗原受体T细胞治疗（CART）后缓解，其余9例患者均处于疾病缓解状态。7例患者接受CAV方案后进行异基因造血干细胞移植（HSCT），1例行自体造血干细胞移植，2例移植后出现复发，1例死亡。ALL患者1年OS率和EFS率分别为75%和60%，中位OS及EFS均未达到。在14例入组患者中，治疗相关的3-4级的血液学不良反应为粒细胞减少（64.3%）、血小板减少（42.9%）、贫血（42.9%），3-4级非血液学不良反应主要为感染（21.4%）。无治疗相关的死亡发生。

讨论：在当前已有的治疗模式下，R/R B-ALL的挽救化疗缓解率低，患者的长期预后不佳。CART、贝林妥欧单抗、奥加伊妥珠单抗为患者提供了新选择，其缓解率高，然而费用昂贵，亟需探索成本低且缓解率高的治疗方案。在此背景下，本研究初步评估了CAV方案治疗R/R B-ALL患者的疗效及安全性。在入组的14例患者中，ORR达100%，且无严重不良事件发生。综上所述，CAV方案治疗R/R B-ALL是有效的、安全的，值得临床进一步扩大样本研究确认疗效。

关键字 急性淋巴细胞白血病，复发/难治，克拉屈滨，阿糖胞苷，维奈克拉，安全性，有效性

VAC（维奈克拉、阿扎胞苷联合西达本胺）方案 治疗不适合或拒绝强化疗的新诊断AML-M5患者的 有效性和安全性研究

李正^{★1}、张灏²、李岩岩¹、陈璐璐²、戴海萍¹、周海侠¹、徐明珠¹、
张彤彤¹、钱崇升¹、宫文洁¹、邱桥成¹、孙爱宁¹、吴德沛¹、薛胜利¹

1. 苏州大学附属第一医院；2. 济宁医学院附属医院

目的：本研究旨在探索Venetoclax和Azacytidine联合Chidamide（VAC）方案治疗新诊断的不适合或拒绝强化疗AML-M5患者的有效性和安全性。

方法：纳入该研究的均为不适合或拒绝接受强化疗的新诊断AML-M5患者。在第一个治疗周期中，治疗方案如下：Chidamide 10 mg，qd（d1 -d7），Azacytidine 75 mg/m²，qd（d1 -d7），Venetoclax剂量爬坡（100 mg d1，200 mg d2，400 mg d3-d28），d21-d28之间复查骨穿评估，无论是否获得缓解，均可以进入第二周期的治疗，方案为VAC或其它。进入缓解后治疗，根据患者自身情况可继续接受VAC或其他化疗方案，对符合条件的患者可行造血干细胞移植。

结果：2022年3月至2022年8月期间，共纳入了13例新诊断的不适合或拒绝强化疗的AML-M5患者（7例男性，6例女性），中位年龄为53岁（16-63岁）（表1）。

经过1个周期VAC治疗，13例患者中有12例达到CRc（92.3%），1例合并TP53突变患者NR（7.7%）。值得注意的是，这例NR的患者后续接受IA方案化疗后仍然失败。通过多参数流式细胞术（MFC）对12例获得CRc患者进行评估，其中有10例（81.8%）MRD转阴。截止到2023年1月31日，5例达到CRc患者接受了第二周期的VAC治疗（图1）。FLT3-ITD突变患者的CRc率为100%（4/4），TP53突变患者的CRc为66.7%（2/3）。根据2022年ELN指南分类，低、中、高危患者的CRc率分别为100%（5/5）、100%（3/3）和80%（4/5）。

13例患者中，最常见的非血液学不良事件为中性粒细胞减少性发热61.5%（8/13）。严重不良事件有2例患者出现肺炎（15.4%），1例患者出现败血症（7.7%）。随访8周时的治疗相关死亡率（TRM）为7.7%（1/13）。在第1周期治疗期间，有12例患者接受输血，11例患者输注悬浮红细胞，平均9.4U，10例患者输注血小板，平均18.0U。

中位随访时间为7.0个月（1.4-10.6）。1例患者死于疾病进展，1例患者在1个周期的VAC方案和巩固后复发，后续没有接受异基因HSCT。13例患者中有3例（23.1%）在CR1状态下接受了单倍体HSCT，其中1例患者死于移植后严重感染，另外2例患者至今仍存活。

讨论：对于新诊断的AML-M5不适合或拒绝强化疗的患者来说，VAC是一种高效的、低强度、安全的治疗方案，即使一个周期的治疗也可以获得较高的CRc率和良好的耐受性。

关键字 急性单核细胞白血病；维奈克拉；阿扎胞苷；西达本胺

· 浆细胞疾病 ·

阿达帕林抗骨髓瘤的作用及机制研究

曹馨雅^{1,2}、柏桦^{1,2}、陈兵^{1,2}

1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院; 2. 南京鼓楼医院

目的：多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）是一种无法治愈，复发率极高的恶性浆细胞肿瘤。其中MM细胞的耐药性是临床上导致治疗失败及疾病复发的主要原因，因此迫切需要新的治疗方式来逆转MM耐药从而改善MM的预后。因此，我们研究并发现了阿达帕林（Adapalene, Ada）在骨髓瘤中的作用及机制。

方法：体外实验中，我们采取Ada处理MM细胞系，使用台盼蓝和流式细胞术测定来检测MM细胞系细胞增殖及凋亡情况，同时采用Ada作为单一疗法和与硼替佐米（Bortezomib, Btz）联合治疗MM原代细胞。机制研究方面，我们采用RNA-seq，基因富集分析，分子对接模拟及Western Blot探究了Ada的可能靶点及作用机制，最终采用NOD-SCID小鼠皮下成瘤实验进行体内实验验证。

结果：Ada在MM细胞系中以剂量依赖性方式有效地诱导细胞死亡。Ada与Btz一起对MM细胞系和原代细胞的细胞活力均表现出很强的协同抗肿瘤作用。在Btz耐药的复发难治MM（RRMM）患者原代细胞中，Ada再次激活RRMM细胞对Btz诱导的死亡敏感，同样起到很强的协同作用。在机制研究上，分子对接模拟及Western Blot发现Ada能够直接靶向结合CD138，Ada能够在Asp35和Gln34残基上与CD138形成氢键。Ada还充当细胞死亡的多方面调节剂，我们用铁死亡抑制剂DFOM逆转解救了Ada诱导的MM细胞死亡，证明了Ada诱导铁死亡；再者在Btz耐药方面，Ada可以抑制Btz诱导的p-IK β A及p-p65的激活，从而逆转MM细胞中NF- κ B通路激活所致Btz耐药，从而解释了Ada与Btz的协同抗MM作用。

结论：阿达帕林作为新型CD138抑制剂能够靶向抑制CD138蛋白表达，同时能够促进MM细胞发生铁死亡及克服NF- κ B通路激活诱导的硼替佐米耐药性，在MM中表现出较强的抗骨髓瘤作用，可能为MM提供了新的治疗策略。

关键字 骨髓瘤 阿达帕林 CD138 铁死亡 NF- κ B

Identifying potential prognosis markers in relapsed multiple myeloma via integrated bioinformatics analysis and biological experiments

Xinya Cao^{1,2}, Bing Chen^{1,2}, Hua Bai^{1,2}

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine

2. Nanjing Drum Tower Hospital

Purpose: Almost all multiple myeloma (MM) patients will eventually develop disease that has relapsed with or

become refractory to current therapeutic regimes. However, the previous clinical parameters have been demonstrated insufficient for defining MM relapse, and molecular biomarkers have become the focuses of interests. Prognostic predictions based on molecular biomarkers have been more effective to this day. Our study was performed to demonstrate key genes involving relapsed MM by bioinformatics and experimental evaluation.

Methods and results: The integrated bioinformatics analysis in baseline and relapsed MM patients were executed. Gene Ontology enrichment analysis (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were used to analyze functions of up-regulated differentially expressed genes (DEGs). Functional analyses of up-regulated DEGs were used to confirm the biologic functions. Four hub genes (CENPE, ASPM, TOP2A and FANCI) were utilized for construction of relapsed gene score model (RGS), and this RGS model was validated in two independent testing sets. The novel CENPE inhibitor GSK923295 had anti-myeloma effect, including promoting cell death, blocking cell cycle and inducing DNA damage of MM cell lines.

Conclusion: Through bioinformatics analysis, we found that the four hub genes (CENPE, ASPM, TOP2A and FANCI) were related to cell cycle, nuclear division, mitosis and spindle. Our research provided proof-of-concept that RGS model could be utilized to evaluate recurrence risk and prognosis for MM patients, and targeting CENPE contributed to developing novel therapeutic pattern for MM.

Key Words multiple myeloma, bioinformatics, recurrence risk, prognosis

ACAT1通过调控多发性骨髓瘤细胞代谢重编程促进疾病进展

袁美^{★1,2}、郭思邑^{1,2}、李文雨^{1,2}、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}、姚瑶^{1,2}

1. 徐州医科大学血液病研究所; 2. 徐州医科大学附属医院

目的: 多发性骨髓瘤至今仍不可治愈, 因此深入了解骨髓瘤的发病机制是临床亟需解决的问题。代谢重编程在众多肿瘤进展中发挥重要。我们拟通过靶向乙酰转移酶ACAT1, 探索其影响的代谢重编程在多发性骨髓瘤恶性增殖中的作用及机制。

方法: 1. 使用shRNA基因编辑技术敲低骨髓瘤细胞中ACAT1基因, 获得基因稳定敲除细胞株; 2. 应用Western blot, CCK8, 流式细胞术及克隆形成法检测敲除效果及基因敲低后对细胞增殖, 细胞周期及克隆形成能力的影响; 3. 使用ACAT1特异性抑制剂Avasimibe检测对骨髓瘤细胞增殖, 细胞周期及克隆形成能力的检测; 4. RNA-Seq分析ACAT1抑制后转录组及细胞通路的变化; 5. 应用seahorse实验基础ACAT1被抑制后糖酵解及氧化磷酸化水平的变化; 6. 电镜检测ACAT1被抑制后线粒体结构的变化; 7. 检测ACAT1介导能量调控相关通路及关键蛋白的变化

结果: 成功获得ACAT1敲低骨髓瘤细胞株, 细胞周期阻滞, 细胞增殖受到抑制, 克隆形成能力减弱; Avasimibe抑制骨髓瘤细胞增殖及克隆形成能力; RNA-seq分析发现ACAT1被抑制后线粒体功能及糖酵解能力受损; Seahorse结果提示糖酵解和氧化磷酸化水平受损; 电镜结果显示线粒体损伤严重, 膜破损, 基质外溢; ACAT1抑制后线粒体结构发生变化ACAT1抑制后发现MYC蛋白水平显著降低, MYC下游糖酵解通路的HK2和LDHA水平显著降低。

结论: 相比较正常人外周血单个核细胞, ACAT1在骨髓瘤中的水平较高; 靶向ACAT1不仅抑制了氧化磷酸化水平也下调了糖酵解的能力, 提示ACAT1在调控多发性骨髓瘤细胞能量代谢及恶性增殖中起着

关键作用。

关键字 多发性骨髓瘤, ACAT1, 糖酵解, 氧化磷酸化

Novel c-Myc G4 stabilizer EP12 promotes myeloma cytotoxicity by disturbing NF- κ B signaling

姚若斯^{*}、徐开林

Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University

Multiple myeloma (MM) is a B-cell malignancy characterized by the excessive proliferation of bone marrow plasma cells and the production of abnormal immunoglobulins, which, despite advances in therapeutic strategies, it is still incurable. Recently, the development and approval of innovative anticancer drugs have led to the improvement of MM therapy, but drug resistance remains a major problem leading to therapy failure. Therefore, novel agents need to be developed to achieve better therapeutic effects for relapsed/refractory MM patients. We previously identified a novel c-Myc G4 stabilizer, EP12, which could induce MM cell cytotoxicity in vitro. However, the in vivo anti-MM activity of EP12 and underlying molecular mechanisms need to be further elucidated. In this study, we found that compound EP12 inhibited primary myeloma growth in vivo by decreasing the stability of c-Myc and interfering with the canonical or classical nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. Taken together, the c-Myc inhibitor EP12 appears to be a promising therapeutic agent for MM.

关键字 multiple myeloma, c-Myc G4, DNA damage, NF- κ B signaling

多西环素上调骨髓瘤H929细胞株的JNK信号通路对细胞增殖和凋亡的影响

耿佳伟^{*}

江苏大学附属医院

目的: 多西环素 (Doxycycline, DOX) 是一种四环素类抗生素, 除了抗感染作用外, 近年来还发现其有一定的抗肿瘤作用。前期研究中, 本课题组发现DOX有抑制人骨髓瘤细胞株增殖、诱导细胞凋亡的作用。并且在DOX处理过程观察到细胞p-JNK蛋白的表达水平上调, 但p-JNK上调的作用尚不明确。

基于上述原因, 本研究以骨髓瘤细胞株H929为研究对象, 主要探索DOX上调JNK通路对细胞增殖、凋亡的影响。

方法: 1、不同浓度的JNK抑制剂AEG3482处理H929细胞后, 用CCK8法检测对细胞增殖的影响。实验设置空白对照组, 选用无任何药物处理的作为阴性对照组, 检测各组OD值 (吸光度值), 计算细胞增殖抑制率, 画出细胞增殖抑制曲线。AEG3482浓度分别为5、10、15、20 μ mol/L; 处理时间分别为1、2和3天。

2、用CCK8法检测20 μ mol/L的AEG3482联合10mg/L的DOX共同处理H929细胞后对细胞增殖的影

响。设置空白对照组，同时选用无任何药物处理的作为阴性对照组。检测各组OD值，并计算出细胞增殖抑制率。实验设计4组：空白组、对照组、单DOX组、DOX联合AEG3482处理组；处理时间分别为1、2和3天。

3、Annexin V-FITC/PI标记细胞后，流式细胞术（FCM）方法检测不同浓度的AEG3482处理H929细胞2天后对细胞凋亡的影响。AEG3482浓度分别为10 μ M、15 μ M、20 μ M，处理时间为2天；以无任何药物处理组为阴性对照组。

4、20 μ M的AEG3482联合10mg/L的DOX处理H929细胞2天后，FCM方法检测对细胞凋亡的影响。实验分为3组：对照组、单DOX组、DOX联合AEG3482处理组。

5、不同浓度AEG3482处理H929细胞2天后，用Western Blot法检测细胞p-JNK蛋白及剪切的caspase-3蛋白表达的变化。AEG3482浓度分别为10 μ M、20 μ M；以无药物处理组作阴性对照。

6、用DOX联合AEG3482共同处理H929细胞2天，Western Blot法检测p-JNK蛋白及剪切的caspase-3蛋白的表达。实验分为3组：对照组、单DOX处理组、10mg/L的DOX联合20 μ M的AEG3482共同处理组。

结果：

1、与对照组相比，10–20 μ M浓度的AEG3482处理H929细胞1、2、3天后，对H929的细胞增殖均有明显的抑制作用；AEG3482联合DOX共处理H929细胞1–3天后，CCK8结果表明：两药联合处理组的细胞增殖抑制率与单DOX处理组相比显著增高（ $P<0.05$ ）。

2、不同浓度AEG3482处理H929细胞2天后，FCM检测细胞的凋亡比例显示：与对照组相比，各实验组的细胞凋亡比例增高（ $P<0.05$ ）；Western Blot结果显示：与对照组相比，p-JNK蛋白表达更低（ $P<0.05$ ），而剪切的caspase-3蛋白表达更高（ $P<0.05$ ）。

3、用DOX联合AEG3482共同处理H929细胞2天，FCM结果显示：较DOX单独处理组比较，联合处理组细胞的凋亡比例增高（ $P<0.05$ ）；Western Blot结果显示：较DOX单独处理组比较，联合处理组p-JNK蛋白表达更低（ $P<0.05$ ），剪切的caspase-3蛋白表达更高（ $P<0.05$ ）。

结论：1、抑制H929细胞株JNK信号通路的激活，可以抑制细胞的增殖和诱导其凋亡。

2、在DOX处理H929细胞株时，如果同时抑制H929细胞的JNK通路，可以增强DOX对该细胞株的抗增殖、促凋亡作用。

关键字 多发性骨髓瘤；多西环素；H929；JNK信号通路；增殖；凋亡

Selinexor联合Venetoclax 对多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡影响的研究

费林荣*、史玉叶、陈月、王春玲、于亮

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：探讨XPO1抑制剂Selinexor联合选择性Bcl-2抑制剂Venetoclax对多发性骨髓瘤细胞株增殖、凋亡的影响，并对其可能的机制进行初步探索。

方法：1、采用CCK-8法检测Selinexor及Venetoclax单药及联合对MM细胞株KM3及LP1细胞的增殖抑制作用；2、采用流式细胞术检测Selinexor及Venetoclax单药及联合对MM细胞株KM3及LP1细胞凋亡的影响；3、应用q-RT-PCR检测MCL1、BCL2、BCL-XL、BAX、P65、XPO1、Caspase3、MYC、P21、CCND1、TP53等基因mRNA的表达；4、应用Western blot检测C-MYC蛋白的表达。

结果：1、不同终浓度的Selinexor（1 μ mol/L、5 μ mol/L、10 μ mol/L、25 μ mol/L及50 μ mol/L）及Venetoclax（5 μ mol/L、10 μ mol/L、20 μ mol/L及50 μ mol/L）分别处理KM3及LP1细胞24h、48h，CCK-8结果显示Selinexor及Venetoclax单药均可显著抑制KM3及LP1细胞增殖，抑制作用呈剂量及时间依赖性。固定Selinexor浓度为10 μ mol/L，Venetoclax浓度按照上述浓度梯度变化，作用24h、48h后，结果显示Selinexor和Venetoclax两药联合对KM3及LP1细胞的抑制作用增强，两药联合具有协同作用，联合用药组与单药组相比，细胞的生长抑制作用差异具有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。2、10 μ mol/L Selinexor、15 μ mol/L Venetoclax单药及联合用药处理KM3细胞，48h后用流式细胞仪检测凋亡。结果显示空白对照组、Selinexor单药组、Venetoclax单药组及联合用药组处理后KM3细胞的凋亡率分别为 $14.1 \pm 0.74\%$ 、 $62.1 \pm 1.8\%$ 、 $32.6 \pm 0.9\%$ 与 $83.15 \pm 2.65\%$ ，Selinexor及Venetoclax单药可显著诱导MM细胞凋亡，二者联合后MM细胞凋亡显著高于单药处理组，差异均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。10 μ mol/L Selinexor、20 μ mol/L Venetoclax单药及联合用药处理LP1细胞，48h后用流式细胞仪检测凋亡。结果显示空白对照组、Selinexor单药组、Venetoclax单药组及联合用药组处理后LP1细胞的凋亡率分别为 $12.4 \pm 1.2\%$ 、 $63.85 \pm 4.9\%$ 、 $30.21 \pm 4.6\%$ 、 $80.9 \pm 4.9\%$ ，Selinexor及Venetoclax单药可显著诱导MM细胞凋亡，二者联合后MM细胞凋亡显著高于单药处理组，差异均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。上述结果显示Selinexor及Venetoclax单药可显著诱导MM细胞凋亡，两药联合以后作用更强，具有协同作用。3、10 μ mol/L Selinexor、15 μ mol/L Venetoclax单药及联合用药处理KM3细胞48h后，Selinexor单药组、Venetoclax单药组及联合用药组的MYC mRNA的相对表达量均较对照组显著下降，且联合用药组MYC mRNA的表达水平较Selinexor、Venetoclax单药组显著下降，差异均有统计学意义。4、10 μ mol/L Selinexor、15 μ mol/L Venetoclax单药及联合用药处理KM3细胞48h后，Selinexor单药组、Venetoclax单药组C-MYC蛋白表达水平显著下降，两药联合后C-MYC蛋白表达水平显著低于单药处理组。

结论：Selinexor联合Venetoclax对多发性骨髓瘤细胞具有显著的增殖抑制和凋亡诱导作用，机制可能与MYC表达下调有关。

关键字 多发性骨髓瘤；XOP1；BCL-2；MYC

Low DUSP1 expression predicts poor prognosis in multiple myeloma

Jinfeng Lu*, Lemin Hong, Dan Guo, Hongming Huang

Affiliated Hospital of Nantong University

Objective: Dual-specificity phosphatase-1 (DUSP1) is one of the important members of mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP) family, which plays a significant role in the tumorigenesis and development of various human cancers. This study aimed to analyze the expression level in multiple myeloma (MM), to investigate the association between DUSP1 expression and clinicopathological characteristics of MM patients, and its prognostic significance in MM.

Methods: 1. Several eligible MM microarray datasets (GSE47552, GSE24080, GSE31161, GSE2658, GSE6477 and GSE2113) was selected from the GEO database, to investigate the expression level in MM, to analyse the association between DUSP1 expression and clinicopathological characteristics of MM patients, and to analyze its prognostic significance in MM.

2. Clinical data and bone marrow biopsy samples was collected from 90 newly diagnosed MM patients between 2019 and 2022. Immunohistochemistry (IHC) was conducted to investigate the expression of DUSP1 protein in MM. Based on this, we analysed the association between DUSP1 expression and clinicopathological characteristics of MM patients, and its prognostic significance in MM.

3. Using the online tool of STRING, DUSP1 co-expression network was constructed. Correlation analyses between DUSP1 and these co-expression genes were performed. The signal pathways that DUSP1 may participate in MM were predicted by gene set enrichment analysis (GSEA).

Results: 1. The data of multiple datasets from the GEO database showed that the mRNA expression of DUSP1 was significantly decreased in MM compared with normal controls and the expression of DUSP1 decreased with the evolving steps of monoclonal gammopathies. Immunohistochemistry results showed that 65.6% (59/90) of the patients with immunohistochemical scores of less than 8 were considered as low expression.

2. The data of the GSE24080 dataset showed that DUSP1 expression in MM was significantly associated with monoclonal immunoglobulin isotype ($P=0.01$), cytogenetic abnormality ($P=0.003$), ISS stage ($P=0.008$), R-ISS stage ($P=2.20E-05$), β 2-microglobulin ($P=0.004$), C-reactive protein ($P=2.540E-04$), LDH ($P=4.340E-09$), creatinine ($P=0.018$), hemoglobin ($P=0.049$), aspirate plasma cells ratio ($P=5.000E-04$), and biopsy plasma cells ratio ($P=9.081E-06$). The data of the 90 patients showed that DUSP1 expression was significantly associated with ISS stage ($P=0.019$), hemoglobin ($P=0.003$), and serum albumin ($P=0.015$).

3. The data of the datasets showed that the low DUSP1 expression subgroup had inferior OS, EFS and DSS time than the high expression subgroup ($P=0.004$, $P=0.022$, $P=0.003$, respectively). The data of the 90 patients showed that the low DUSP1 expression subgroup had inferior PFS time, higher complete response rate and $\geq$ very good partial response rate in comparison with the high expression subgroup ($P=0.037$, $P=0.044$).

Discussion: In our study, downregulation of DUSP1 expression in MM might also be associated with higher β 2-MG, CRP, creatinine, LDH, bone marrow plasma cells ratio and lower HGB. β 2-MG and LDH were negative prognostic biomarkers of MM. Higher bone marrow plasma cell percentage is associated with inferior prognosis.

In the PPI network, 10 genes can interact with DUSP1 and some were reported to involve in promoting the occurrence and development of MM. Magdalena et al found targeting of HSPA1A can most specifically sensitize tumor cells to the proteasome inhibition. Downregulation of JUN/FOS expression were reported to be associated with malignant transformation of PCs and MM progression. MAPK1 (also known as ERK2), MAPK3 (also known as ERK1), MAPK8 (also known as JNK), and MAPK12 (also known as ERK6) are all members of MAPK family. Recent studies by Liu J et al. have shown that activation of ERK signaling mediates resistance to IMiDs in the bone marrow microenvironmen. S á nchez-Vega found et al. that NR3C1 can regulate glucocorticoid resistance in a MM cell line by the transcription elongation block.

Furthermore, GSEA analysis results showed that DUSP1 was primarily involved in several singnal pathways. A study by Shammass shows that dysfunctional homologous recombination leads to an increased rate of mutation and the development of drug resistance in MM cells. In addition, dysregulated homologous recombination activity can mediate genomic instability and disease progression in MM. Pyrimidine metabolisms changes may be related to melphalan resistance in MM.

All these results discussed above may explain why low expression of DUSP1 in MM could lead to poor prognosis.

Key Words multiple myeloma, DUSP1, prognosis, bioinformatics, immunohistochemistry

系统免疫-炎症指数在初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义

闫志凌★、陈娟、张焕新、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的：研究系统免疫-炎症指数（systemic immune-inflammatory index, SII）对初诊多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者预后的影响。

方法：回顾性分析徐州医科大学附属医院2014年1月至2019年12月收治的初诊MM患者200例，收集患者的临床资料、实验室检查结果计算出SII；根据患者工作特征曲线（ROC曲线）确定SII的最佳截断值，并将患者分为高SII组和低SII组，采用卡方检验分析各组的临床特点，并采用Kaplan-Meier分析、组间采用Log-rank检验进行差异分析，COX回归模型评估患者的预后情况。

结果：ROC结果显示，初诊MM患者SII的AUC为0.611，最佳截断值为366.375，敏感性59.4%，特异性：66.0%， $P=0.007$ ，高SII 95例（47.5%），低SII 105例（52.5%）。单因素分析年龄、疾病分期、血清肌酐水平、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白、骨髓浆细胞占比、SII是影响初诊MM患者OS的危险因素；多因素分析显示，疾病的分期、血清肌酐水平、 $\beta 2$ 微球蛋白、骨髓浆细胞占比及SII是影响患者预后的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。

结论：初诊MM患者的预后与SII相关，SII升高提示预后不良。

关键字 多发性骨髓瘤，系统免疫-炎症指数，预后

Prognostic Evaluation and Staging Optimization of The Mayo Additive Staging System (MASS) in Real World for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients

Yongqin Cao★, Yingying Gong, Xin Zhou, Chao Sun
Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University

Objective : To explore the prognostic value of the Mayo Additive Staging System (MASS) in real-world patients with newly diagnosed multiple myeloma(MM).

Methods: The clinical data of 307 patients with newly diagnosed MM from Wuxi People's Hospital and the First Affiliated Hospital of Soochow University from August 2015 to June 2022 were retrospectively analyzed. Survival analysis was conducted for each subgroup according to the MASS. The MASS was compared to the original staging systems to evaluate its prognostic value. Patients in the high-risk group were further stratified.

Results : Patients were divided into MASS stages I (93 cases), II (91 cases), and III (123 cases), with significant differences in OS and PFS among all groups ($p<0.0001$). Patients were grouped according to treatment regimen, age, transplant status, renal function, and bone destruction; with significant differences in overall

survival (OS) and progression-free survival (PFS) among patients at each MASS stage in all subgroups ($P \leq 0.05$). The MASS was also used for further risk stratification of patients with Mayo Myeloma Stratification and Risk-adjusted Treatment Stratification System 3.0 (mSMART3.0) and Revised International Staging System (R-ISS) staging. Furthermore, in the MASS high-risk group, patients with scores of 2 and 3 vs 4 had OS of 23.7 and 10.1 months ($P=0.004$), and PFS of 17.6 and 8.2 months ($P=0.004$), respectively. Patients in the high-risk complex karyotype group not covered by SMART staging criteria had shorter OS and PFS than those in the mSMART3.0 high-risk and MASS stage III groups (OS: complex karyotype group: 22.4 months, mSMART3.0 single-hit: 55.5 months, multiple-hit: 44.1 months, MASS stage III: 46.7 months).

Discussion: MM is a common malignant tumor of the blood system that cannot be treated. Although the prognosis of MM has greatly improved with the application of proteasome inhibitors, nuclear export protein inhibitors, CD38 mAb, and other drugs, as well as the progress of hematopoietic stem cell transplantation, the prognosis of MM varies greatly among patients owing to its heterogeneity. Therefore, accurate prognostic evaluation is very important for the choice of treatment in patients with MM. With the deepening research on the pathogenesis of MM, genetic abnormalities are considered the main factors in risk stratification. The R-ISS and mSMART stratification systems are widely used for the prognostic evaluation of patients with MM. Based on the previous staging system evaluating tumor load, the R-ISS stage also included the biological characteristics of the disease, including cytogenetic characteristics and LDH; however, it only included three cytogenetic markers, and most patients were uniformly included in stage II, ignoring the heterogeneity of patients, which was still relatively limited. More cytogenetic markers were included in the mSMART stratification system, and the influence of cytogenetics and cell differentiation on prognosis was comprehensively considered. After continuous updating, it was updated to version 3.0, which has been widely used; however, the proportion of the tumor load is relatively low.

In response to the above problems, scholars are committed to exploring a more accurate prognostic model for patients with MM and propose the MASS, which can better reflect the compound effect of high-risk disease characteristics. The MASS relies on a variety of cytogenetic abnormalities, LDH values, ISS staging and other risk scores, which, to some extent, overcomes the limitations of the traditional staging system and is more convenient and flexible.

This study conducted a retrospective analysis of a group of patients with newly diagnosed MM, and found statistically significant differences in survival among the groups according to R-ISS or mSMART3.0 staging, indicating that the original staging systems had a corresponding prognostic value for this group of patients. Subsequently, the latest MASS staging system was used to stratify the risk in this group of patients and perform prognostic survival analysis. Statistical differences were also found among the three groups of patients (stages I, II, and III), which verified the prognostic value of MASS staging in real-world patients. In addition, to eliminate bias caused by treatment plans, this study conducted a subgroup analysis of patients in the PAD treatment group according to the MASS staging system, and verified that risk stratification could be further performed in different age, transplant, and non-transplant groups, which is consistent with the study by Abdallah et al..

Moreover, in the real world, many patients are suitable for transplantation but have not undergone transplantation owing to various objective factors. These patients require attention, and an appropriate prognostic system needs to be identified. Therefore, this study conducted further risk stratification for these patients according to the MASS, and found that there were significant differences in prognosis among patients at each stage, indicating that the MASS also had prognostic significance for these patients. Previous studies have shown that bone

destruction is an adverse prognostic factor for MM. Most patients included in this study had bone destruction. MASS staging was used to analyze the survival of patients in the bone destruction subgroup, and there were differences among the stages. Similarly, differences in survival were observed between the normal and impaired renal groups.

In addition, complex karyotypes are widely considered high-risk prognostic factors for MM. Although some IgH translocations are considered in the mSMART and R-ISS staging, many complex karyotypes that are not IgH translocations have not been considered. Therefore, further prognostic analysis of these patients was conducted in this study, and it was found that the prognosis of the complex karyotype group was worse than that of high-risk patients in other staging systems. Although the sample size of these patients was small, this result suggests that a complex karyotype might be included as a new high-risk factor in the risk stratification criteria.

The evaluation criterion for the MASS high-risk group was 2+ points (patients with at least two risk factors). Analysis of the scoring criteria of MASS staging showed that patients with scores of 2 and 3 may contain only cytogenetic factors or tumor high load factors, while patients with scores ≥ 4 must contain both cytogenetic factors and tumor high load factors. Therefore, in this study, further risk stratification was performed for the MASS high-risk group of patients, who were divided into two groups, scores of 2 and 3 into one group, and scores of 4 and above into the other. Survival analysis revealed significant differences between these two groups. Therefore, it can be inferred that in patients in the MASS high-risk group, the boundary can be set at a score of 3 to further stratify and improve the accuracy of prognosis assessment.

The mSMART stratification mainly divides patients with MM into two groups based on cytogenetic abnormalities, which are not very clearly defined. Although the R-ISS includes a situation of high tumor load, it does not fully consider the situation of both cytogenetic abnormalities and high tumor load from the perspective of defining a high-risk group of patients. Overlap of multiple adverse prognostic factors has not been adequately considered in relatively high-risk patients. The MASS overcomes the above problems, taking into full account the overlap of various high-risk factors through the integral model. In this study, patients in the mSMART3.0 standard and high-risk groups were further stratified according to the MASS, and survival analysis among the groups showed significant differences. By comparing both the C-index and AIC values of the two prognostic models, it was found that the MASS had a higher C-index value and a lower AIC index; thus the MASS had better predictive performance than SMART3.0. Similarly, in R-ISS stage II patients, there were also differences among the groups after MASS staging, indicating that the MASS could be used to stratify the prognosis of patients with newly diagnosed MM more accurately based on the original prognosis model, which was a further optimization of the original staging system.

In conclusion, the MASS can effectively stratify the risk of patients with newly diagnosed MM in the real world more successfully than previous systems. In addition, its "integral accumulation system" can identify patients with heterogeneous prognosis from the previous staging system, and facilitate the timely addition of new prognostic factors in the future, which is more flexible and convenient than the previous staging systems. It has good application value for the prognostic assessment of patients with MM, is worth further popularization and application, and requires further optimization. The validation and exploration of this prognostic model in the era of mAb therapy and its combined application with MRD monitoring remains to be studied.

Key Words Multiple myeloma; MASS; prognostic evaluation

血浆外泌体来源的hsa-circ-0006123 在弥漫性大B细胞淋巴瘤中表达及功能的研究

刘娟★、徐鹏、林艳、刘琰
常州市第一人民医院

目的：利用微阵列分析技术探究弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者血浆外泌体来源的circRNA的差异性表达谱。对显著高表达的hsa-circ-0006123进行验证,并探讨其潜在的诊断评估价值和可能的作用机制。

方法：我们选取了苏州大学第三附属医院自2019年07月起至2022年2月期间,经病理确诊为DLBCL的初诊患者51名作为实验组(女性29例,男性22例,中位年龄65岁),利用微阵列分析、试剂盒法、实时荧光定量PCR分析验证了外泌体来源的hsa-circ-0006123在DLBCL中的高表达,应用软件构建了ceRNA的相互作用网络,利用京都基因(GO)与基因组百科全书(KEGG)通路的分析预测hsa-circ-0006123相关基因的潜在作用机制,从转染了过表达hsa-circ-0006123、干扰hsa-circ-0006123及相对应的空载体慢病毒的正常B淋巴细胞的培养基中分离出外泌体。随后将浓度相同的不同类型的外泌体加入到培养基中对DLBCL细胞进行培养,通过CCK8实验观察暴露于四种外泌体中的细胞增殖情况,以确定外泌体中的hsa-circ-0006123对DLBCL细胞增殖的影响。

结果：1. DLBCL患者血浆外泌体来源的circRNA的表达较健康人有明显的差异性,表达显著上调的有152个,表达显著下调的有117个。其中hsa-circ-0006123在DLBCL患者血浆外泌体中显著高表达。其表达水平约为健康对照组的15.4倍, $P=0.0054$ 。hsa-circ-0006123表达水平在DLBCL患者血浆LDH水平升高组要高于血浆LDH水平正常组($P=0.022$)。通过分层分析发现Non-GCB亚型的DLBCL患者中IPI评分高的患者hsa-circ-0006123的表达水平显著高于IPI评分低的患者, $P=0.027$ 。生信分析提示hsa-circ-0006123的作用机制可能与促进DLBCL细胞增殖有关,体外细胞增殖实验初步证明了血浆外泌体中的hsa-circ-0006123能够促进DLBCL细胞的增殖。

讨论：既往有研究表明,hsa-circ-0006123可能通过参与转化生长因子 β (Tgf- β)诱导的上皮-间充质细胞转化(EMT)过程促进了肝癌的转移。对于恶性肿瘤来说LDH升高通常提示患者体内高肿瘤负荷,hsa-circ-0006123的表达水平与LDH的水平相关联能够在一定程度上提示DLBCL患者预后,而在non-GCB DLBCL中更是与IPI评分相关,它的高表达水平意味着预后不良。hsa-circ-0006123的高表达通过促进肿瘤细胞增殖来促进DLBCL的发展。本研究揭示了弥漫性大B细胞淋巴瘤的血浆外泌体来源的差异性表达的circRNA,为后续淋巴瘤中circRNA的研究提供了一定的基础。血浆外泌体的获取是非侵入性的并且能够做到连续的监测,如果能够通过对血浆外泌体中circRNA的监测来实时监测疾病预后进而指导临床,部分复发难治性的患者能够从中获益。hsa-circ-0006123可能在未来成为弥漫性大B细胞淋巴瘤的预后评估标志物或治疗靶点应用于临床。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 外泌体; 环状RNA; hsa-circ-0006123; 生物标志物

轻链型淀粉样变性患者的临床特征及诊治进展分析

卢玲★、费小明、王丽霞、余先球

江苏大学附属医院

目的：探讨轻链型淀粉样变性患者的临床表现、诊断及治疗方案，以期改善患者预后。

方法：收集江苏大学附属医院2015年1月至2023年5月收治的17例淀粉样变性患者的临床资料，包括一般人口学资料、基础疾病情况、诊断方法、累及器官或组织、免疫球蛋白类型、轻链类型、M蛋白相关检查及治疗方案，对此进行回顾性分析，规范轻链型淀粉样变性患者的诊疗过程。

结果：纳入研究的17例淀粉样变性患者的中位年龄为69岁，其中男性6例，女性11例。原发性轻链型淀粉样变性患者有7例，继发性淀粉样变性患者10例，其中继发于单克隆免疫球蛋白血症的淀粉样变性有2例，继发于多发性骨髓瘤的有8例。这些轻链型淀粉样变性患者的最终确诊主要依靠皮肤脂肪活检、肾脏活检、骨髓活检以及脊柱关节活检，只要其中一种手段取得的活检组织表现为刚果红染色阳性或者活检组织发现轻链型淀粉样物质沉积，即诊断为轻链型淀粉样变性。经统计，本次研究中，有8例轻链型淀粉样变性患者仅进行了骨髓活检，分别有1例患者仅进行了肾脏活检或皮肤脂肪活检，活检组织的刚果红染色皆呈阳性反应，有1例患者进行脊柱关节组织活检术，其组织病理示淀粉样物质沉积，免疫组化示刚果红染色阳性，有7例患者同时完成了两种组织活检，其中有3例患者的肾脏活检组织、皮肤脂肪活检组织的刚果红染色同时呈现阳性反应。通过对这17例患者的病例进行回顾性分析，我们发现轻链型淀粉样变性肾脏受累的患者有9例（占52.9%），皮肤软组织受累的患者有3例（占17.6%），外周神经受累的有2例（占11.8%），心脏受累的仅有1例（5.9%），同时有两个及以上器官受累的患者有5例（占29.4%）。血清免疫固定电泳以IgA- λ 型最常见（4例），其次为IgG- κ 型或 κ 轻链型（分别为3例），而IgA- κ 、IgG- λ 、 λ 轻链型均为2例。最终，这17例患者有4例未接受治疗，有2例接受了BD方案治疗，其余11例患者分别接受了VTD、VRD、VCD、DPD方案的化疗。

讨论：多发性骨髓瘤患者容易继发轻链型淀粉样变性，骨髓活检组织的刚果红染色阳性率较高，必要时可进行两个器官组织的活检，提高淀粉样变性的诊断率。轻链型淀粉样变性累及肾脏的可能性较大，需尽早治疗，在诊治过程中密切关注肾功能变化。

关键字 轻链型淀粉样变性，临床特征，治疗

替加环素通过上调JNK信号通路 激活骨髓瘤H929细胞凋亡途径

吴盼★

江苏大学附属医院

目的：替加环素（Tigecycline）是一种常用抗生素，近年来替加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他报道。本课题组在前期实验中发现，替加环素可抑制骨髓瘤细胞增殖，并同时伴随有p-JNK蛋白的上调，其原因及机制尚不明确，本实验研究在不同条件下替加环素对骨

髓瘤细胞株凋亡的影响, 以及探究替加环素在诱导骨髓瘤细胞株H929凋亡过程中JNK通路可能引起的作用机制。

方法: 用CCK8法检测不同浓度替加环素处理H929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。用酶标仪检测各组细光度值, 并计算各实验组细胞增殖抑制率, 实验设计分别为对照组, 不同浓度的替加环素(5uM、10uM、20uM、40uM)组: 分别处理1、2、3天。

用Western Blot法检测不同浓度替加环素处理H929细胞后对p-JNK、p-Erk1/2、p-MEK、剪切的caspase-3等蛋白的表达影响, 替加环素的浓度分别为5uM、10uM、20uM、40uM, 处理时间为2天。

用Annexin-V/PI双染法检测不同浓度(10mg/L、20mg/L)多西环素联合Z-VAD-FMK(广谱caspase抑制剂)处理H929细胞1、2、3天后, 细胞的凋亡情况。实验分为三组: 对照组、多西环素单药组、多西环素联合Z-VAD-FMK组。

结果: 与对照组相比, 5-40uM浓度的替加环素处理H929细胞1、2、3天后, 对H929细胞增殖均有明显的抑制作用($P<0.05$)

不同浓度替加环素处理H929细胞后, 与对照组相比, 各实验组p-JNK、p-Erk1/2、p-MEK蛋白表达增加, 剪切的caspase-3蛋白表达增加($P<0.05$)

结论: 替加环素可抑制骨髓瘤细胞增殖, 并同时伴随有p-JNK蛋白的上调, 其原因及机制尚不明确。

替加环素对H929细胞株有诱导凋亡的作用, 并且替加环素诱导的H929细胞凋亡可通过caspase途径介导。

替加环素引起H929细胞p-JNK蛋白表达增加, 可能与替加环素诱导H929细胞的凋亡作用有关。

关键字 多发性骨髓瘤 替加环素 H929细胞 增殖 凋亡 JNK

Primary extramedullary plasmacytoma of the spleen with hard-to-correct thrombocytosis: a rare case report

Xinyi Du*, Xiaoyan Xie

Department of Hematology, Northern Jiangsu People's Hospital

Objective: To present and investigate the first reported case of primary splenic plasmacytomas accompanying thrombocythemia that was hard to correct.

Method: The clinical and pathological features, laboratory examination, diagnosis, treatment as well as follow-up result of the patient who was pathologically confirmed as extramedullary plasmacytoma(EMP) of the spleen but also a suspicious essential thrombocythemia admitted in Northern Jiangsu People's Hospital were analyzed retrospectively.

Result: A 42-year-old female patient was found splenomegaly along with severe microcytic hypochromic anemia and thrombocytosis in physical examination, without obvious clinical symptoms in October 2019. Successful laparoscopic splenectomy was conducted after proper preoperative transfusion and postoperative pathological analysis revealed plasmacytoma(CD20(-), CD79 α (+), EMA(+), CD38(+), CD138(+), Ki67(10%+), CD3(-), Kappa(+), Lambda(partial+)). Further bone marrow tests only found significantly-increased platelets while no abnormal plasma cells were observed. In blood tests, no abnormal immunoglobulin secretion was detected while the

levels of both serum(kap30.9mg/L(3.30–19.40mg/L),lam54.2mg/L(5.71–29.30),kap/lam0.5701(0.26–1.65)) and urine(kap116mg/L(0.39–15.10mg/L),lam6.85mg/L(0.81–10.10mg/L),kap/lam16.9343(0.461–4.00)) free light chain were raised.As to the Positron Emission Tomography–Computed Tomography of her whole body,no evidence for any other involvement was seen after the surgery.Based to the systemic evaluation and the patient’ s permission,a strategy of watch and wait was adopted.

The final follow-up didn’t found any clues of disease progression,and the data of her hemoglobin turned normal after regular treatment of oral iron supplementation while the count of platelet still above normal in October 2020.

Discussion: EMP is a rare clinical condition characterized by the proliferation of clonal plasma cells in other parts of the body than the bone marrow. More than 80% of the cases occur in the head and neck, especially in the upper respiratory tract. Spleen is one of extremely unusual primary sites and few cases have been reported so far. Here we present a rare case of primary splenic plasmacytoma with persistent thrombocytosis.The disease kept on stable with no additional symptoms and normal level of hemoglobin,only by limited treatment measures including the splenectomy and iron treatment since her diagnosis in 2019. However, her thrombocytosis did not corrected with the removal of lesion in spleen and improvement of the anemia.It was quite a pity that the patient refused to cooperate with extra gene examinations to identifying the existence of essential thrombocythemia,which kept the cause of thrombocytosis confining to be assumption.

Key Words spleen,extramedullary plasmacytoma,thrombocytosis

Anwulignan Suppresses Myeloma Growth by Pyroptosis

Xinyun Zhang[★],Bingzong Li

The Second Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose: Multiple myeloma resistance to apoptosis and antitumor immunity contribute to poor therapeutic responses. Pyroptosis, an inflammatory programmed cell death distinct from apoptosis, has potential to be clinically harnessed and to address these problems. Chinese traditional medicine has advanced the care of patients; however, detailed knowledge of the medicine is lacking. Anwulignan is a natural small-molecule compound of the Chinese traditional medicine Schisandra sphenanthera lignans. The goal of this study is to determine whether anwulignan could suppress myeloma growth by activating pyroptosis, enhancing anti-tumour immunity.

Methods: 1. IC50 values of four MM cell lines to anwulignan were detected to determine the effect of anwulignan on myeloma cells. To determine whether pyroptosis was involved during anwulignan treatment, markers of pyroptotic cell death, cleavage of gasdermin (GSDM), caspase 3 and release of HMGB1, IL-18, IL-1 β were detected.

2. High-throughput mRNA sequencing was used to screen out the differential genes after anwulignan treatment. Differential genes enrichment analysis based on GO (Gene Ontology Resource), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) was used to clarify the signaling pathways and biological processes affected by anwulignan.

3. To ascertain the functional contribution of the immune system in anwulignan therapeutic efficacy, we compared tumor responses in immunodeficient mice and immunocompetent mice. Orthotopic MM xenograft models

were established in NOD-Prkdcscid Il2rgtm1/Bcgen (NSG) mice with luciferase labelled LP-1 cells. Orthotopic MM allografts models were established in C57Bl/KaLwRij mice with luciferase labelled 5TGM1 cells. Tumor burden was assessed by serial bioluminescence imaging.

4. To determine whether the antitumor immune responses during anwulignan treatment were dependent on mediators of pyroptosis, tumor-infiltrating T lymphocyte populations from control or GSDMD-KO tumors treated with anwulignan were detected.

5. 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.

Results: 1. CCK8 assays showed that the IC₅₀ values were found to be 38.29 μ M, 51.09 μ M, 70.61 μ M and 87.16 μ M at 72 h for LP-1, ARH-77, U266, and MM.1S cells, respectively. In addition to increased cleavage of GSDMD and caspase 3, anwulignan treatment promoted release of HMGB1 and IL-18, indicating that pyroptosis occurred in anwulignan-treated myeloma cells.

2. RNA-seq results revealed that the expression of pyroptosis genes increased significantly in anwulignan treatment group, suggesting that anwulignan induces pyroptotic cell death.

3. Tumors in either immunodeficient mice or immunocompetent mice showed robust tumor regression following anwulignan treatment. However, anwulignan induced prolonged tumor regressions in C57Bl/KaLwRij mice, with tumors taking an average of 106.5 days to regrow to 10s pscr compared with short-term regressions averaging 36.2 days in NSG mice. Moreover, we observed more extended overall survival of anwulignan - treated C57Bl/KaLwRij mice compared with NSG mice. These data suggest that an intact immune system significantly contributes to the therapeutic efficacy of anwulignan.

4. Higher levels of CD8+ T cells were detected in control tumors in comparison with the GSDMD-KO counterparts.

5. 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 pyroptosis proteins.

Conclusion: These data implicate the natural product anwulignan - induced pyroptosis in anti-myeloma immune responses and highlight new therapeutic strategies for MM. Our data suggest that pyroptosis may be an indispensable mediator of immune-driven therapeutic response in MM.

Key Words Natural small-molecule compound, Multiple myeloma, Pyroptosis, Anti-tumour immunity

Screening and identification of key biomarkers in multiple myeloma through integrated bioinformatics analysis

cuiling zhang★

Nanjing Drum Towel Hospital

Purpose: Multiple myeloma (MM) is a common hematologic malignancy worldwide. Although there have been many studies on the pathogenesis of MM, the molecular mechanisms are still not well understood. To identify the candidate genes in the pathogenesis and progression of MM.

Methods: Two gene expression datasets [Zhan Myeloma dataset and Agnelli Myeloma 3 dataset] were obtained from Oncomine. By multi-dataset integration in Oncomine, top 100 over-expression differentially expressed genes (DEGs) and top 100 under-expression DEGs were identified, and function enrichment analyses were performed. The protein-protein interaction network (PPI) was constructed and the module analysis was performed using STRING and Cytoscape.

Results: The enriched functions and pathways of the DEGs include response to cytokine, immune response and MAPK signaling pathway, VEGF signaling pathway. Seven seed genes were identified and survival analysis showed that gene HLA-DMA, COX7B and SOD1 had prognostic value.

Conclusion: DEGs and seed genes identified in the present study help us understand the molecular mechanisms of MM, and provide potential therapeutic targets.

Key Words multiple myeloma; biomarkers; bioinformatics analysis; prognosis

多发性骨髓瘤患者基于营养状态的长期预后因素分析

马柯娃★¹、叶鉴南¹、毛静珏¹、周新¹、孙超¹、李建勇²

1. 无锡市人民医院; 2. 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 基于营养状态探讨多发性骨髓瘤(MM)患者的预后影响因素。

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 日收治的 203 例初诊 MM 患者控制营养状况(CONUT)评分及其他临床特征, 通过 ROC 曲线确定最佳截断值, 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 及治疗反应进行多参数预后分层。

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 患者进行风险分层具有临床实用性。

关键字 多发性骨髓瘤; CONUT 评分; 风险分层; 预后因素

多发性骨髓瘤免疫靶向化疗后合并耶氏肺孢子菌肺炎 4例临床特征分析

杨海飞^{★1,2}、姚卫芹^{1,2}、马骁^{1,2}、傅琤琤^{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: 分析多发性骨髓瘤(MM)患者接受免疫靶向及造血干细胞移植后发生肺孢子菌肺炎(PCP)的高危因素、临床特点及预后转归。

方法: 回顾性收集并分析2018年1月至2022年11月在我院血液科诊断和治疗的发生肺孢子菌肺炎的MM患者的临床特征、实验室资料、治疗及转归。

结果: 共纳入4例符合PCP临床诊断标准的患者, PCP中位发病时间为诊断后150天, 临床症状以发热(100.0%)、咳嗽咳痰(75.0%)、胸闷气促(75.0%)为主要表现; 影像CT以弥漫性磨玻璃样渗出影为主。血清 β -1,3-D葡聚糖中位数为850.25ng/L, 共有91.3%的患者大于60ng/L; 全部患者的淋巴细胞计数低于 $1 \times 10^9/L$; 75.0%的CD4+T淋巴细胞绝对值低于 $200/\mu l$ 。4例患者在肺泡灌洗液mNGS中检测到肺孢子菌属序列, 3例患者为混合感染。治疗上给予TMP-SMX抗肺孢子菌后2例患者好转出院, 2例死亡。

结论: MM患者并发PCP进展较快, 常合并混合感染, 发热、咳嗽、胸闷气促是其PCP主要的临床表现; 血清 β -1,3-D葡聚糖升高对PCP诊断具有指导意义, 肺泡灌洗液中mNGS对肺孢子菌敏感性高; PCP患者进展为需要机械通气及高流量吸氧提示预后不佳。

关键字 多发性骨髓瘤, 肺孢子菌肺炎

Rd方案治疗MGUS相关散发型成人杆状体肌病 1例并文献复习

王丽女[★]、徐祖琼、代兴斌、马邦云、朱学军

江苏省中医院

散发型成人杆状体肌病(Sporadic late-onset nemaline myopathy, SLONM)是罕见的获得性肌病, 常合并意义未明的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、HIV、系统性红斑狼疮等, 多以病例报告、小病例系列和已发表病例的综述等形式被报道, 因此缺乏明确的流行病学数据。对于因双下肢乏力以近端肌力减退就诊的患者, 临床医师应当考虑SLONM, 并积极完善肌肉活检、肌电图及免疫固定电泳等检查。本文报道1例54岁男性, 因“双下肢渐进无力2年, 加重9月余”入院。查体示行走呈鸭步, 双侧冈上肌、冈下肌、肩胛肌、股四头肌见肌萎缩、双上肢肌力5级, 双下肢近端肌力3级, 远端5级-, 咽反射迟钝, 双侧膝腱反射消失, 轻瘫试验阳性, 无呼吸困难、胸闷心慌及下肢水肿。血清肌酸激酶正常, 血清免疫固定电泳IgG- λ 型M蛋白阳性, 免疫八项: IgG: 10.9g/L, λ 轻链: 522mg/dl; 尿液免疫固定电泳阴性; EBV-DNA: $4.08E+03$, 20天后复测阴性; 肌电图示肌源性损害, 双侧尺神经肘上-肘下损伤; 特发性肌炎病谱: 抗cN-1A抗体IgG阳性; 双下肢MR示双小

腿肌肉轻度萎缩，双侧大腿肌肉明显萎缩伴信号增高，符合炎性肌病表现；PET-CT示所见肌肉SUV代谢轻度弥漫性增高，以左侧竖脊肌、双侧臀大肌及双侧大腿后侧肌群为明显。患者曾行2次肌肉活检，2020-09-23（股外侧肌）活检：肌纤维呈片状及簇性萎缩，累及I、II型纤维，以中-重度为主，伴变性、溶解，少量肌纤维“虫噬样”改变，诊断为混合肌损害伴部分炎细胞浸润。后于2021-05-09再次回顾既往病理切片示改良Gomori三色染色见萎缩肌纤维内杆状体形成，并取肱二头肌肌肉活检示肌源性损害伴可疑异常蛋白沉积。骨髓细胞形态学：成熟浆细胞易见，偶见幼浆细胞及其双核型；骨髓流式细胞学：骨髓异常浆细胞占骨髓有核细胞0.09%；染色体核型分析、FISH及MYD88基因检测未见异常。结合表型诊断为SLONM-MGUS，予Rd方案（来那度胺+地塞米松）治疗7疗程后，血清免疫固定电泳阴性，查体示双下肢肌力及精细动作正常，获得血液学完全缓解和神经系统显著缓解。SLONM的致病因素尚不明确，伴MGUS提示疾病更具侵袭性，与不良预后有关。本例患者曾检测到EBV-DNA阳性，目前国内外暂无SLONM合并EB病毒感染的相关报道，但有研究证实潜在EBV LMP2A基因在多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）和MGUS患者中存在过表达，从而过度激活Ras/PI3K/Akt途径，介导MM细胞存活。这可能是引起并导致SLONM-MGUS不良预后的原因之一，但EBV是否直接参与SLONM的病理生理改变仍有待进一步验证。SLONM-MGUS的发病机制目前有三种学说，一是具有神经意义的单克隆免疫球蛋白血症，M蛋白直接沉积或免疫机制介导而引起神经病变，二是认为SLONM-MGUS是一类自身免疫性疾病；三是认为SLONM-MGUS是一种恶性肿瘤。既往报道的SLONM病例多采用ASCT治疗，其中约50%的SLONM-MGUS在行ASCT、IVIg治疗后有效。随着免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体等新药时代的到来，MGUS的治疗，免疫调节治疗及小剂量化疗可能会逐渐取代包含激烈化疗的ASCT。目前，国外已有多项病例报道及临床研究证实Rd方案治疗SLONM-MGUS具有确切疗效，均可获得VGPR以上的血液学反应和神经学反应。本文是国内首次报道应用Rd方案治疗SLONM-MGUS，疗效明显，同时避免了因化疗、ASCT引起严重的并发症。

关键字 散发型成人杆状体肌病，意义未明的单克隆丙种球蛋白病，免疫调节治疗，来那度胺，地塞米松

一例先天性无丙种球蛋白血症家系致病突变的遗传学研究

张玮光^{*1,2}、陈碧清²、朱学军²

1. 南京中医药大学附属医院（第一临床医学院）；2. 江苏省中医院

先天性无丙种球蛋白血症是由于B细胞发育障碍所致的一种原发性免疫缺陷病。临床特征主要包括幼年时期易反复发生感染。该病最常见的为Bruton酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）基因突变引起的X-连锁无丙种球蛋白血症（X-linked agammaglobulinemia, XLA），但是大约还有10%~20%的患者属于非BTK基因突变。本文报道一名17岁男性患者，因“乏力间作9年余，咳嗽半月”入院，自述腿部疼痛，既往反复肺部感染，9年前外院诊断“X-连锁无丙种球蛋白血症”，规律静注人免疫球蛋白治疗（每两月1次）。家系情况：父母非近亲婚配，先证者哥哥于9岁去世，原因未明，先证者舅舅于13岁去世，原因未明，先证者表弟有反复呼吸道感染史，于3岁去世。入院查体：身高145cm，体重28kg，体形中等，贫血貌，发育迟缓，智力低下，言语欠清，听力下降。辅助检查：血常规：WBC $1.79 \times 10^9/L$ ，NEUT $1.29 \times 10^9/L$ ，LY $0.44 \times 10^9/L$ ，HGB 68g/L，PLT $30 \times 10^9/L$ ；血清免疫球蛋白测定（输注静丙

20g后): IgG 14.40g/L, IgA 0.38g/L, IgM 0.19g/L, 补体C3 0.61g/L, 补体C4 0.19g/L; 外周血淋巴细胞亚群流式测定: CD19+ 0.00%, CD3+ 95.3%, CD4+/CD8+ 1.57%, CD3-CD16+CD56+ 2.93%; 骨髓淋巴细胞亚群流式测定: CD19+ 0.07%, CD3+ 87.6%, CD4+/CD8+ 1.32%, CD3-CD16+CD56+ 7.58%; 胸腹部CT平扫: 1、双肺多发实变, 考虑感染, 右侧胸腔积液; 2、左肾上腺增粗, 肝胃间隙淋巴结稍增大。骨髓穿刺示: 粒系、红系见巨幼变; 巨核系增生活跃, 伴成熟障碍, 血小板散在少见。对患者进行全外显子测序(测序深度30X以上), 未发现存在BTK、IGHM、CD79A、CD79B、BLNK、PIK3CD、PIK3R1、IGLL1、FNIP1、TCF3、SLC39A7、TOP2B、SPI1这些已报道的致病基因上的新发突变。进一步对其父母进行二代测序, 并对测序数据进行生信分析, 根据以下筛选标准得到候选基因突变位点: ①变异位于X染色体; ②变异位于外显子或者剪切区; ③去除同义突变; ④先证者纯合、先证者父亲正常、母亲杂合; ⑤数据库人群频率<1%; ⑥去除数据库标注良性或者可能良性的位点。初步确定了6个与疾病高度相关的突变位点, 分别位于MXRA5、NAPIL2、DACH2、IGSF1、WWC3、LOC100129520基因, Sanger测序验证结果与全外显子检测结果一致。进一步通过Sanger测序证实先证者的外婆、姐姐为上述致病位点的携带者, 同时先证者外公未有上述基因突变。综上所述, 本研究通过对1个先天性无丙种球蛋白血症家系的全外显子测序和遗传分析, 检出6个未见文献报道的可能致病突变位点, 拓宽了先天性无丙种球蛋白血症的致病基因位点谱。

关键字 先天性无丙种球蛋白血症; 全外显子测序; 致病变异

罗伊适应模式在达雷妥尤单抗克隆抗体治疗多发性骨髓瘤患者中的应用

巩敏★、刘秋婷、齐亚丽、刘莉、白茹

徐州医科大学附属医院

目的: 考察罗伊适应模式在达雷妥尤单抗克隆抗体治疗多发性骨髓瘤患者中的应用。

方法: 选取自2021年2月至2022年12月应用达雷妥尤单抗克隆抗体治疗的多发性骨髓瘤患者共84例作为研究对象。根据不同护理干预方式的差异, 将84例患者分为观察组和对照组, 每组患者为42例, 针对对照组患者给予常规的护理干预方法, 而对观察组患者给予罗伊适应模式护理干预方法。比较两组患者在两种不同护理干预模式下, 其化疗依从性、睡眠质量、癌性疲乏、生活质量、自我效能以及干预期间不良反应发生情况等的差异, 考察罗伊适应模式在应用达雷妥尤单抗克隆抗体治疗多发性骨髓瘤患者中的应用效果。

结果: 观察组患者的化疗依从率高于对照组患者($P<0.05$)。干预后2个月, 两组患者癌性疲乏量表(CFS)评分和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均低于干预前和干预后1个月的评分(P 值均 <0.05); 且干预后的1个月和2个月, 观察组患者的癌性疲乏量表(CFS)评分和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均低于同期对照组患者的评分(P 值均 <0.05)。干预后2个月, 两组患者慢性病自我效能表(CDSES)评分和肿瘤患者生活质量量表(EORTC QLQ-C30)评分均高于干预前和干预后1个月(P 值均 <0.05)的评分; 且干预后的1个月和2个月, 观察组患者的慢性病自我效能表(CDSES)评分和肿瘤患者生活质量量表(EORTC QLQ-C30)评分均高于同期对照组患者的评分(P 值均 <0.05)。观察组患者在干预期间不良反应发生率低于对照组患者($P<0.05$)。

结论: 通过比较两组患者经不同护理干预措施后CFS、PSQI、CDSES、EORTC QLQ-C30评分的差

异，可看出罗伊适应模式能够提高应用达雷妥尤单抗治疗的多发性骨髓瘤患者的化疗依从性，改善患者的睡眠质量，有效缓解患者的癌性疲乏，提高患者生活质量和自我效能，降低不良反应发生情况。

关键字 多发性骨髓瘤；罗伊适应模式；达雷妥尤单抗；睡眠质量；癌性疲乏

苯达莫司汀联合泊马度胺及地塞米松方案治疗复发难治多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性的回顾性研究

王婧*

苏州弘慈血液病医院

目的：分析复发难治多发性骨髓瘤患者接受苯达莫司汀、泊马度胺、地塞米松方案治疗后的疗效和安全性。

方法：回顾性分析2020年7月至2021年4月于苏州弘慈血液病医院骨髓瘤病区就诊的20例复发难治多发性骨髓瘤病人接受每28天为一周期的苯达莫司汀（70mg/m² d1-2）、泊马度胺（4mg d1-21）、地塞米松（40mg d1、8、15、22）方案治疗后的临床资料。

结果：20例复发难治多发性骨髓瘤（MM）患者中，18例患者完成疗效评估，总体有效率（ORR）为44.4%，其中≥非常好的部分缓解（VGPR）达11.11%，临床获益率（CBR）50%。中位随访时间11个月，6个月OS为63.2%，12个月OS为21.1%，中位OS 7个月（7±1.428）；6个月PFS为31.5%，12个月PFS为10.5%，中位PFS 5个月（5±0.579）。3-4级血液学不良反应发生率为16.7%，主要血液学不良反应为1-2级淋巴细胞计数降低、中性粒细胞计数降低，非血液学不良反应主要为肺部感染（38.9%）。

结论：复发难治多发性骨髓瘤患者接受苯达莫司汀、泊马度胺、地塞米松方案治疗后安全性可，部分患者可获得血液学疗效，但缓解持续时间短。

关键字 复发难治，多发性骨髓瘤，苯达莫司汀，泊马度胺，疗效，安全性

自体造血干细胞移植治疗老年多发性骨髓瘤的临床分析

王婧*

苏州弘慈血液病医院

目的：分析65岁以上老年多发性骨髓瘤患者接受自体造血干细胞移植治疗后的疗效和安全性。

方法：回顾性分析了自2020年3月1日至2022年10月31日在苏州弘慈血液病医院诊断并接受自体干细胞移植的28例65岁以上多发性骨髓瘤患者的疗效和安全性。接受移植的老年患者在移植前均进行了重要脏器功能评估。结果：28例患者接受移植时中位年龄67（66-72）岁，中位采集造血干细胞CD34⁺细胞数为2.985*10⁶/kg(2.036-9.5*10⁶/kg)，中位采集天数2（1-3）天；造血干细胞回输后中性粒细胞植入中位时间10（9-14）天，血小板植入中位时间11（10-29）天。中位随访时间20个月，中位无进展生存时间未达到，1年PFS率88.6%，2年PFS率61.7%，中位总生存时间33个月，1年OS率100%，2年OS率78.6%。

结论 对于经过评估筛选的65岁以上的老年多发性骨髓瘤患者，自体造血干细胞移植是安全有效的

治疗方案。

关键字 多发性骨髓瘤；老年；自体造血干细胞移植；疗效；植入时间；

输血对嵌合抗原受体T细胞治疗复发性/难治性 多发性骨髓瘤患者预后影响

孙滢璐*、陈业干、王丹丹、王晨、程海、孙财、曹江
徐州医科大学附属医院

目的：探讨输血对嵌合抗原受体T细胞（CAR-T细胞）治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者预后的影响。

方法：回顾性分析2017年6月至2022年2月在徐州医科大学附属医院行CAR-T细胞治疗的107例RRMM患者的临床资料。根据细胞回输后28天内的患者是否输血被分为输血组和非输血组，其中输血组依据累积红细胞及血小板输血量又进一步分为输血非依赖组和输血依赖组。比较组间患者的总体生存率（OS）、无进展生存期（PFS）、反应持续时间（DOR）及到达完全缓解（CR）的时间。组间血清细胞因子及血液学毒性的差异性被评估。并采用受试者工作特征（ROC）曲线及Kaplan-Meier方法评价输血的预后评估价值。

结果：CAR-T细胞输注后，红细胞及血小板输血组的OS及PFS均低于未输血组（ $P < 0.05$ ），输血依赖组的OS及PFS较输血非依赖组和未输血组低（ $P < 0.05$ ）。在红细胞输血人群中，输血组与未输血组，输血依赖组、输血非依赖组及未输血组间的DOR和到达CR的时间不存在统计学差异（ $P > 0.05$ ）。而在血小板输血人群中，输血组的DOR低于未输血组，输血组到达CR的时间长于未输血组（ $P < 0.05$ ）。并且输血依赖组的DOR同样较输血非依赖组及未输血组低，输血依赖组到达CR的时间较输血非依赖组及未输血组长（ $P < 0.05$ ）。在输血组及输血依赖组人群中，血清促炎细胞因子（IL-1、IL-2、IL-5、IL-12、IFN- α 、IFN- γ ）较对照人群明显降低，而抑炎细胞因子（IL-4、IL-10）明显增高（ $P < 0.05$ ）。接受输血或存在输血依赖的患者在细胞回输后的六个月内其血液学毒性更显著，较未输血组及输血非依赖组人群的血细胞值更低（ $P < 0.05$ ）。将血红蛋白=72.75g/L及血小板=59.75 $\times 10^9$ /L重新定义为输血阈值，Kaplan-Meier分析显示，高于阈值水平的亚组间远期预后不存在统计学差异。而在低于阈值水平的亚组间发现，红细胞及血小板输血组的OS及PFS均低于未输血组（ $P < 0.05$ ），输血依赖组的OS及PFS较输血非依赖组和未输血组低（ $P < 0.05$ ）。

结论：那些接受了CAR-T细胞治疗并在细胞回输后28天内伴有输血或输血依赖的RRMM患者的预后差，输血可能成为接受了CAR-T细胞治疗的RRMM患者潜在的预后指标。

关键字 输血，CAR-T，预后

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma: A Pilot Study

Yuanxin Zhu*

The First People's Hospital of Lianyungang

Objective: Chemotherapy-Induced peripheral neuropathy (CIPN) as one of the major toxicities of the treatments for multiple myeloma (MM), leading to dose reduction or treatment interruptions. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a safe non-invasive neuromodulation therapy, and it is potentially beneficial and effective as a treatment for CIPN. The objective of this study was to investigate the efficacy of rTMS treatment on CIPN patients with MM.

Materials and methods: Thirty MM patients with CIPN who were treated with rTMS were screened in this study. All patients received rTMS treatment. Before and after rTMS treatment, patients were assessed with nerve conduction velocity (NCV), visual analogue scale (VAS) and The European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale (EORTC QLQ-CIPN20). Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used to assess categorical and continuous variables. P value <0.05 (2-tailed) woolly significant.

Results: After rTMS treatment, 24/30 (80.0%) patients felt their CIPN symptoms decreased after rTMS. Meanwhile, all 15 patients with grade 2 CIPN felt better about themselves, compared to 8/10 patient with grade 3 CIPN and 1/5 with grade 4 CIPN. VAS decreased after rTMS treatment (5.40 ± 1.94 vs. 3.10 ± 1.60 , $p < 0.001$). The NCV of bilateral median nerves, posterior tibial nerves, common ulnar nerves and peroneal nerves of patients before and after rTMS treatment was detected. After rTMS treatment, both motor conduction velocity (MCV) and sensory conduction velocity (SCV) of patients enhanced. The data of EORTC QLQ-CIPN20 (17.68 ± 8.14 vs. 10.50 ± 9.55 , $p < 0.001$) showed statistically significant score reductions. The scale of the patients with grade 2-3 ($n=25$) decreased by 8.89 ± 4.24 points, as the difference value of patients with grade 4 ($n=5$) was 3.54 ± 3.45 , $p < 0.001$. No adverse events were observed.

Conclusion: We suggest that rTMS is a safe and effective therapeutic approach to improve peripheral nerve injury and relieve the CIPN symptoms of patients. Early rTMS treatment might get better treatment effects for MM patients with CIPN.

Key Words Chemotherapy-Induced peripheral neuropathy, Repetitive transcranial magnetic stimulation, Multiple myeloma.

达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀治疗复发难治性 多发性骨髓瘤的疗效和安全性研究

庄万传、何耀*、朱贵华、柴星星
连云港市第二人民医院

目的：探讨达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀治疗复发难治多发性骨髓瘤（RRMM）的有效性及安全性。

方法：回顾性研究连云港市第二人民医院2020年07月—2022年6月接受达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀治疗的7例复发难治性多发性骨髓瘤患者的临床资料，分析其疾病特征、疗效和不良反应的发生情况，所有纳入患者均签署化疗知情同意书，并符合以下条件：1）年龄 ≥ 18 岁；2）符合复发或难治性多发性骨髓瘤诊断标准；3）经历过足量硼替佐米、来那度胺至少2个月的治疗，但仍复发或进展的骨髓瘤患者；4）采用达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀方案至少3个疗程；5）资料完整。达雷妥尤用法：第1~8周，每周1次给药共给药8次；在第9~24周期的第1天给药，每2周给药1次，共给药8次；第25周起直到疾病进展，每4周一次。在输注达雷妥尤单抗前，给予地塞米松磷酸钠注射液20mg；达雷妥尤用量为16mg/kg/次，苯达莫司汀用法用量：在达雷妥尤基础上联合使用，每四周为一个周期，第一、第二天各应用70毫克/m²，最多不超过6个周期；合并肾功能异常的患者不进行调整剂量。

结果：5/7例患者合并不良遗传学特征如1q21扩增、P53突变、t(14;16)；7例患者中,全部应用达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀方案至少3个疗程，2例患者合并肾功能异常（肌酐清除率分别为27ml/min、32ml/min），药物剂量均没有进行调整，随访时间 6~36个月，中位随访时间为18个月，中位疗程为5个疗程。7例患者中sCR、CR各1例（14.3%），VGPR 2例（28.6%），PR 1例（14.3%），SD、PD各1例（14.3%），ORR 71.4%（5/7），7例患者治疗后中位 PFS 9.5 个月。不良反应包括中性粒细胞减少(71.4%)和恶心、呕吐(71.4%)、便秘(42.9%)、感染(28.6%)。

结论：达雷妥尤单抗联合苯达莫司汀治疗RRMM的疗效较好、不良反应可耐受，值得进一步推广使用。

关键字 多发性骨髓瘤；达雷妥尤单抗；苯达莫司汀；治疗结果；不良反应

泊马度胺联合环磷酰胺、地塞米松 治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效观察

庄万传*、方向标、柴星星、何耀、朱贵华、孟凡静
连云港市第二人民医院

目的:研究探讨泊马度胺联合环磷酰胺、地塞米松（PCD）治疗复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)的临床疗效及不良反应。

方法:观察2021年3月至2022年2月我院血液科收治的20例采用PCD方案治疗的RRMM患者，并评估

其临床疗效及不良反应。20例患者中位年龄65（55~77）岁，男14例(70.0%)，女6例(30.0%)，IgG型12例(60.0%)，IgA型6例(30.0%)，轻链 κ 型1例(5.0%)，不分泌型1例(5.0%)，D-S III期11例(55.0%)，ISS III期8例(40.0%)。肾功能异常（定义为内生肌酐清除率 $C_{cr} \leq 40 \text{ ml/min}$ 或血清肌酐水平 $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ ）3例(15.0%)；7例患者行荧光原位杂交（FISH）检测，5例（71.4%）检测为遗传学高危[定义为存在t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(17p)、p53突变、1q扩增、R-ISS III期、增殖期高比例浆细胞、基因表达谱鉴定高危之一]；既往接受来那度胺治疗13例(65.0%)，所有患者既往均接受过硼替佐米治疗。本研究经我院伦理委员会批准（批件号：2021K003），所有患者均签署治疗知情同意书。治疗方案：泊马度胺4mg/d口服（第1-21天），环磷酰胺300mg/d口服（第1、8和15天），地塞米松40mg/d口服（第1、8、15和22天， ≥ 75 岁患者、有感染迹象患者减至20mg/d），每28天为一个治疗周期。

结果：4个治疗周期后，20例患者的总缓解率为70.0%，临床获益率为80.0%，其中CR 5例(25.0%)，VGPR 4例(20.0%)，PR 5例(25.0%)，MR 3例(15.0%)。常见的不良反应为骨髓抑制、乏力、疲劳及感染，治疗期间未出现因不良反应导致的患者停药或死亡事件。

结论：PCD方案对于RRMM具有较高的总缓解率，其能发挥更强的抗骨髓瘤作用，且不良反应可控，适合作为我国RRMM患者的新型治疗方案。

关键字 复发难治性多发性骨髓瘤；泊马度胺；临床疗效；不良反应

含伊沙佐米的联合方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性分析

毛建平*、薛连国、蔡志梅、贾韬、朱原辛、苗蕾、魏计锋、周航、王莹、赵利东
连云港市第一人民医院

目的：观察含伊沙佐米的联合方案治疗多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的临床疗效及安全性。

方法：回顾性分析2020年1月至2022年2月连云港市第一人民医院血液科32例MM患者应用含伊沙佐米联合方案治疗的临床疗效及不良反应。32例患者包括复发难治多发性骨髓瘤 (relapse and refractory multiple myeloma, R/RMM) 患者15例和硼替佐米诱导有效但因不良反应 (adverse events, AE) 或其他原因转换为含伊沙佐米方案治疗的多发性骨髓瘤患者17例 (转换治疗组)。治疗方案包括IPD (伊沙佐米+泊马度胺+地塞米松) 方案，IRD (伊沙佐米+来那度胺+地塞米松) 方案，ICD (伊沙佐米+环磷酰胺+地塞米松) 方案，ID (伊沙佐米+地塞米松) 方案。

结果：15例R/RMM患者总有效率 (overall response rate, ORR) 为53.3% (8例)，其中完全缓解 (complete response, CR) 率6.7% (1例)，非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR) 率为13.3% (2例)，部分缓解 (partial response, PR) 率为33.3% (5例)。IPD方案组、IRD方案、ICD方案、ID方案组的ORR分别为100% (3/3)、42.9% (3/7)、33.3% (1/3)、50% (1/2)，4组间差异无统计学意义 ($\chi^2=3.375$, $P=0.452$)。既往接受1线治疗后的患者ORR为2例(50%)，2线治疗后的患者ORR为3例(42.9%)，3线及以上治疗后的患者ORR为3例(60%)，其不同线数间的有效率差异无统计学意义 ($\chi^2=2.164$, $P=0.730$)。17例转换治疗后的ORR为88.2% (15/17)，其中CR 6例(35.3%)，VGPR 5例(29.4%)，PR 4例(23.5%)。IPD方案组、IRD方案、ICD方案、ID方案组的ORR分别为100% (3/3)、100% (6/6)、100% (3/3)、60% (3/5)，4组间差异无统计学意义 ($\chi^2=3.737$, $P=0.184$)。15例R/RMM患者中位无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间为9 (6.6-11.4) 个月，中位总生存 (overall survival, OS) 时间为18 (11.8-24.2) 个月。

17例转换治疗组患者中位PFS时间为15(7.3–22.7)个月,中位OS时间未达到。所有接受联合治疗患者中3–4级AE发生率为31.3%(10/32)。主要血液学不良反应为白细胞减少,贫血,血小板减少。主要的非血液学不良反应为消化道不良反应(腹泻、恶心、呕吐),周围神经病变,乏力及感染等。接受伊沙佐米治疗后周围神经病变发生7例(21.8%),均为1–2级。

结论:以伊沙佐米为基础的化疗方案对R/RMM治疗有效,特别是对于硼替佐米诱导有效的转换患者,AE整体可控,安全性高。

关键字 多发性骨髓瘤;伊沙佐米;复发难治;疗效;安全性

BCMA靶向CAR T细胞治疗 在初诊多发性骨髓瘤患者中作为一线巩固的临床研究

费小明*、王丽霞、雷芳、卢玲、严琦、杨元林、余先球
江苏大学附属医院

目的:当前对适合移植的初诊多发性骨髓瘤(MM)患者,各大指南均推荐在诱导治疗后给予自体造血干细胞移植巩固。而BCMA靶向的CAR-T细胞在复发/难治MM中有高度的有效性,并且适合与不适合移植的MM患者均可以接受CAR-T细胞治疗。本研究探索将BCMA靶向CAR-T细胞治疗前移,用于诱导后巩固的策略,观察这一方法的可行性、安全性和疗效。

方法:初诊的MM患者,不论是否适合移植,签署知情同意后,即可在初诊时或诱导治疗过程中采集自体淋巴细胞,制备自体BCMA靶向CAR-T细胞冻存备用。在诱导治疗3~4个疗程后,如果取得部分缓解以上的疗效后,即可进行自体CAR-T细胞的回输用于巩固。参与本临床研究适合移植的患者,可以在诱导结束后动员和采集外周血造血干细胞,冻存以待复发后用于二线治疗。

结果及结论:本临床研究为单中心临床研究,目前已经通过本单位伦理审查并且启动,目前仍在进行中。本临床研究已在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2100046374)。

关键字 多发性骨髓瘤;BCMA;CAR-T细胞;一线巩固

多发性骨髓瘤中医PRO量表的研制与考评

杨雯豪*
南京中医药大学

目的:以癌毒-态靶理论为基础,结合真实世界多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的症状及病机要素,按照国际通用方法研制切实反映中医疗效、具有中医特色、能为中医辨治MM客观化的患者结局报告(patient reported outcomes, PRO)量表,并从信度、效度两方面评价MM中医PRO量表的科学性能。

方法:通过查阅多发性骨髓瘤中医证候学和症状学相关文献结合多发性骨髓瘤临床症状数据挖掘结果,在对癌毒-态靶理论深度剖析的基础上,将生理维度细分为癌毒盘踞态、癌毒损正态、癌毒耗损态,同时遵循PRO量表的制定指南,构建量表理论框架,形成量表初始条目池,进行临床调查,采用离

散趋势法、Cronbach's α 系数、因子分析法、相关系数法4种统计学方法进行条目筛选,形成终量表,对终量表进行信度和效度考评。临床纳入120例江苏省中医院血液科的多发性骨髓瘤患者进行正式调查,对MM患者进行中医PRO量表的评分,并汇总数据结果。分别通过克朗巴赫系数(cronbach's alpha)法、分半信度法来考评PRO量表的内部一致性信度及分半信度,从而评价量表的信度;分别通过因子分析法、相关系数法来考评量表的内容效度和结构效度,从而评价量表的效度。

结果:共纳入受试者120例,应用以上统计方法对调查结果进行分析、汇总,删除未通过筛选的条目,确定了包含6个维度、20个条目的终量表。MM中医PRO量表整体Cronbach's α 系数为0.776,生理维度中癌毒盘踞态、癌毒损正态、癌毒耗损态三大维度分别为0.679、0.602、0.640,均大于0.6,具备合格的内部一致性信度;量表整体的分半信度系数(Spearman-Brown系数)为0.767,大于0.6;因子分析结果显示能被公因子解释的变量达到54.526%,超过一半,表明量表结构效度良好;量表所有条目及领域的Spearman系数均大于0.2,且 $P < 0.01$,表明量表具有良好的内容效度。

结论:本研究基于癌毒-态靶理论构建的MM中医PRO量表,具有良好的信度和效度,具备一定的科学性和实用性,可客观指导中医临床辨证论治,可在临床推广应用,为中医辨治MM客观化提供依据。

关键字 多发性骨髓瘤; 中医PRO量表; 癌毒-态靶理论; 信度; 效度

初诊多发性骨髓瘤患者合并胸腔积液临床特征分析

王丽霞*、雷芳、季艳萍、余先球、陆雯萍、严琦、张硕、费小明

江苏大学附属医院

目的:研究初诊多发性骨髓瘤患者中胸腔积液的发病情况、危险因素及其预后意义。

方法:纳入2011年01月至2022年01月江苏大学附属医院血液科初诊多发性骨髓瘤患者169例,根据患者在初诊时或第一个治疗周期内是否合并胸腔积液分为胸腔积液组($n=40$)和无胸腔积液组($n=129$)。回顾性分析多发性骨髓瘤患者合并胸腔积液的临床特征,分析胸腔积液的危险因素以及胸腔积液对OS的影响。

结果:169例初诊多发性骨髓瘤患者中,40例在初诊时或第一个治疗周期内存在胸腔积液,胸腔积液发生率为23.67%。胸腔积液组患者年龄 ≥ 60 岁的比例为90%,高于无胸腔积液组(71.32%),差异有统计学意义($P=0.016$)。胸腔积液组ISS III期的比例为70.00%,高于无胸腔积液组(48.06%),差异有统计学意义($P=0.044$)。胸腔积液组患者的血红蛋白为 75.58 ± 21.40 g/L,而无胸腔积液组为 90.26 ± 27.19 g/L,差异有统计学意义($P=0.002$)。胸腔积液组患者的白蛋白水平为 27.55 ± 6.99 g/L,而无胸腔积液组为 34.25 ± 7.04 g/L,差异有统计学意义($P=0.000$)。多因素Logistic回归分析显示,白蛋白水平为影响胸腔积液发生的独立危险因素($P=0.024$)。Kaplan-Meier分析显示胸腔积液组中位OS 17个月,无胸腔积液组中位OS 46个月,差异有统计学意义($P=0.000$)。

结论:初诊多发性骨髓瘤患者合并胸腔积液并不少见,白蛋白水平为影响胸腔积液发生的独立危险因素,胸腔积液为多发性骨髓瘤患者生存的不良预后因素。

关键字 多发性骨髓瘤; 胸腔积液

多发性骨髓瘤患者居家自我管理最佳证据总结

韩世钰*、褚红、应秀华、王莉慧

南京鼓楼医院血液科

目的：总结国内外多发性骨髓瘤患者居家管理的相关证据，为临床制定居家管理方案提供循证依据。

方法：采用JBI循证卫生保健中心研制的PIPOST模式构建循证问题，按照“6S”金字塔证据模型，利用计算机自顶层资源开始依次往下检索：BMJ最佳临床实践、UpTo Date、国内外相关指南网站、专业协会网站以及数据库中与多发性骨髓瘤患者居家健康管理、居家运动管理、居家用药管理、居家饮食管理、延续护理和自我管理等内容相关的文献，包括最佳实践、推荐实践、指南、专家共识、证据总结、系统评价、Meta分析等。检索时限为建库至2023年2月28日。由2名研究者根据文献类型采用相应的质量评价工具对文献进行质量评价并提取资料。采用JBI证据预分级及证据推荐级别系统（2014版）确定证据条目等级和推荐等级。

结果：最终纳入文献15篇，其中指南3篇、专家共识9篇、系统评价3篇。汇总证据共30条，包括居家评估、自我防护管理、饮食管理、心理认知管理、运动锻炼管理、用药管理、健康教育和随访与就医8个方面。

讨论：本研究总结了MM患者居家自我管理的最佳证据，为临床指导MM患者进行居家自我管理提供了循证依据。本研究证据建议MM居家患者应进行正确与全面的评估，包括症状评估与老年评估，这是实施居家自我管理的重要前提；预防感染是保证MM患者居家安全的基础，居家MM患者应强化自我防护，重视感染的预防；居家期间，MM患者应合理膳食，关注心理认知，维护身心健康；大量研究已证实运动锻炼是MM患者康复的重要组成部分，医护人员应实施MM患者运动风险评估，制定个性化居家运动锻炼计划；由于MM至今无法治愈，MM患者居家期间仍需定期复查，按时服药，因此医务人员应规范居家用药管理，加强健康教育，落实多元化随访与就医服务。此外，由于本文纳入的文献主要来自于国外，因医疗环境的不同，后期证据实施可能存在一定难度，故临床研究者应用证据时，应充分结合国内临床环境以及患者的经济情况和生活习惯，制定MM患者居家自我管理干预方案。

关键字 多发性骨髓瘤；居家管理；证据总结；循证护理学

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、彭苗新

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。

关键字 MM、NLR、肾功能、T淋巴细胞

含达雷妥尤单抗化疗方案治疗多发性骨髓瘤的临床研究

朱贵华★、庄万传、何耀、柴星星、孟凡静、徐艳秋、王捷、王淑瑾

连云港市第二人民医院

目的：探讨达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤(MM)的疗效与安全性。

方法：选取2021年01月至2023年03月连云港市第二人民医院接受达雷妥尤单抗治疗的51例MM患者为研究对象，所有患者采用以达雷妥尤单抗为基础的方案进行治疗，每月随访1次，以观察对象自2021年1月起首次使用达雷妥尤单抗的时间为随访起点，以疾病复发、随访结束或死亡为随访终点。随访截止时间2023-03-31，中位随访时间15.0(1.0,26.0)个月，以总缓解率(ORR)、完全缓解率(CR)评估患者疗效，绘制不同初诊肾功能情况、不同给药情况、细胞遗传学不同危险度分层、不同M蛋白类型的Kaplan-Meier曲线，生存曲线的比较采用Log-rank检验。

结果：患者中位年龄为56(32,81)岁，其中男28例、女23例MM患者一线使用达雷妥尤单抗，11例因不良反应从其他方案改用达雷妥尤单抗，24例患者为复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。随访过程中11例患者失访，可进行疗效评估的患者共40例。使用达雷妥尤单抗为基础的联合化疗方案治疗1个疗程后，ORR 77.5%，完全缓解率32.5%，其中5.0%(2/40)达到严格意义的完全缓解(sCR)，27.5%(11/40)达到完全缓解(CR)，12.5%(5/40)达到非常好的部分缓解(VGPR)，32.5%(13/40)达到部分缓解(PR)，5.0%(2/40)达到微小缓解(MR)，15.0%(6/40)达到疾病稳定(SD)，2.5%(1/40)达到疾病进展(PD)。患者中位无进展生存期(PFS)为10.0(1.0,23.5)个月，中位总生存期为21(4,102)个月。采用达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松方案与采用达雷妥尤单抗+地塞米松方案患者PFS生存曲线比较，差异有统计学意义($\chi^2=6.472$ ， $P=0.008$)；肾功能正常与肾功能受损患者PFS生存曲线比较，差异有统计学意义($\chi^2=11.52$ ， $P=0.005$)；一线使用达雷妥尤单抗患者与RRMM患者PFS的生存曲线比较，差异无统计学意义($\chi^2=3.574$ ， $P=0.046$)；细胞遗传学分级高危与非高危患者PFS生存曲线比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.306$ ， $P=0.524$)；M蛋白类型IgG型、IgD型、IgA型、双克隆型、未分泌型、轻链型患者的PFS生存曲线比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。患者主要不良反应为骨髓抑制和输注反应，其中14例患者出现血小板减少，18例患者出现白细胞减少，35例患者出现贫血，11例患者在第一次输注时出现输注不良反应。

结论：达雷妥尤单抗在MM患者中可延长患者的生存时间、改善RRMM患者的临床预后，可作为初诊

患者的一线治疗方案。

关键字 多发性骨髓瘤；达雷妥尤单抗；预后；临床研究

外周血Treg/Th17比值在初诊多发性骨髓瘤患者中的临床意义

朱贵华*、庄万传、何耀、柴星星、孟凡静、徐艳秋、王捷、王淑瑾
连云港市第二人民医院

目的：分析外周血调节性T细胞(Treg)和辅助性T细胞(Th17)Treg/Th17比值与初诊的多发性骨髓瘤危险度的关系及对预后的影响。

方法：选择2019年1月-2022年12月连云港市第二人民医院收治的52例多发性骨髓瘤患者作为观察组,另选2019年1月-2022年12月52例健康体检患者作为对照组。观察组患者根据疾病危险程度分为标危组和高危组,根据治疗反应分为无事件组和预后不良组。检测以上分组患者初诊时外周血Treg细胞和Th17细胞比例及Treg/Th17比值在标危组和高危组,无事件生存组和预后不良组中的差异性。采用ROC曲线分析外周血Treg/Th17比值对预后不良的预测效能。

结果：与对照组相比,观察组外周血Treg细胞比例升高,Th17细胞比例降低,Treg/Th17比值升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)；多发性骨髓瘤危险度不同,外周血Treg细胞比例、Th17细胞比例、Treg/Th17比值三者标危组和高危组中差异有统计学意义($P<0.05$)；经多因素Logistic回归分析,外周血Treg细胞比例、Th17细胞比例及Treg/Th17比值均是多发性骨髓瘤预后不良的独立预测因素($P<0.05$)；经ROC曲线分析,外周血Treg/Th17比值预测多发性骨髓瘤预后不良的AUC为0.904。

结论：初诊的多发性骨髓瘤患者外周血Treg和Th17细胞免疫失衡,Treg/Th17比值与病情危险度呈正相关,其预测预后不良的效能较好。

关键字 多发性骨髓瘤；调节性T细胞；辅助性T细胞

多发性骨髓瘤合并骨髓纤维化一例

田雨露*、高冲、葛峥
东南大学附属中大医院

目的：提高对多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）合并骨髓纤维化（myelofibrosis, MF）的认识。

方法：回顾性分析2020年10月东南大学附属中大医院血液科收治的1例MM合并MF患者，对其病程演变、诊疗过程分析，并复习相关文献。

结果：患者，女性，73岁，因“心慌、头痛1月”入院。血常规：白细胞计数： $6.16 \times 10^9/L$ ，血红蛋白： $67g/L$ ，血小板计数： $115 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数： $3.81 \times 10^9/L$ ；生化：钙： $1.98mmol/L$ ，白蛋白： $31.9g/L$ ，乳酸脱氢酶： $262U/L$ ，肌酐： $39umol/L$ ； $\beta 2$ 微球蛋白： $2.58mg/L$ ；血清免疫固定电泳示：单克隆免疫球蛋白IgG- λ 阳性；血清蛋白电泳：M蛋白为 $3.23g/L$ ；血沉： $105mm/h$ 。骨髓象：骨髓增生减低，粒系原始细胞占1%；红系增生尚可，以中晚幼红细胞为主，形态尚可；淋巴比例可。偶见浆细胞；单核细

胞比例正常；全片未见巨核细胞，血小板少见。血片：偶见原始细胞，成熟红细胞形态及血小板同髓片；骨髓活检：镜下见髓腔内纤维化明显，造血细胞数量明显减少占 10%，骨髓增生低下，粒红细胞可见，巨核细胞 0-3 个/HPF，可见病态巨核细胞和可疑巨核细胞簇；免疫组化示浆细胞数量增加，最高计数约占 30%，以 Lambda 单克隆表达为主。免疫组化结果：CD117（个别阳性），CD235a（红系+），CD34（个别阳性），CD61（巨核+），MPO（粒系+），CD138（+，约占 30%），CD38（个别阳性），Kappa（-），Lambda（+），Mum-1（+，约占 20%）。特殊染色结果：铁染色（-），网状纤维染色（3+）；骨髓免疫分型示：原始细胞占 2.84%（CD34+CD117+CD33+CD38+CD7-HLA-DR+）；骨髓 FISH：检出 5q-:31%、7q-:8%；未检出：17p-/-17、20q-、-7；BCR-ABL1/ABL1 融合基因阴性；髓系肿瘤NGS检测：TP53 p.Y234C 错义突变 24.71%；TP53 p.Y220C 错义突变 20.76%；JAK2 p.V617F 错义突变 54.11%；JAK2 p.L808W 错义突变 74.54%；CBL p.I393N 错义突变 3.27%。全身类 PET 成像示：全身广泛骨质改变，符合多发性骨髓瘤；脾大。诊断 1.多发性骨髓瘤 IgG λ 型（DS 分期 III 期 A；R- ISS 分期 II 期）2.骨髓纤维化（IPSS评分 3分 高危）。2020-10、2020-11、2021-01 分别给予 PCD 方案（替佐米 1.3mg/m² d1,4,8,11+地塞米松 10mg d1,2,4,5,8,9,11,12 +环磷酰胺 300mg d1,4,8,11）治疗。3疗程后复查血常规：白细胞计数:17.24 × 10⁹/L；血红蛋白量:33g/L；血小板计数:2 × 10⁹/L；血清免疫固定电泳：阴性；骨髓象：骨髓增生减低,粒系原始细胞占 1.6%；血片：白细胞数增高，可见中晚幼粒、晚幼红。骨髓活检：骨髓网状纤维染色（3+），造血细胞减少，其中以粒系明显，幼稚粒细胞数量增生，红系明显减少，巨核细胞约 0-6 个/HPF，可见形态异常，未见明显浆细胞数量增加。骨髓流式MRD：原幼细胞占 2.77%；髓系肿瘤NGS检测：TP53 p.Y234C3错义突变 7.19%；TP53 p.Y220C错义突变 36.7 9%；JAK2 p.V617F错义突变 82.12%；JAK2 p.L808W 错义突变 74.54%；CBL p.I393N 错义突变 2.19%。MM疗效评估为CR，但贫血、血小板减少加重，且骨髓纤维化程度无改善，拟加用芦可替尼。因患者血小板极度低下，出血风险大，口服芦可替尼受限。后患者合并肺部感染、心力衰竭死亡。

结论：相关研究认为，MM细胞分泌的细胞因子如白细胞介素-6，可刺激骨髓中血小板衍生生长因子、成纤维细胞外基质蛋白及表皮生长因子分泌增加，进而促进骨髓成纤维细胞增殖过度继发MF，由此推测本例患者罹患MM病程早于MF。有文献报道，该类患者整体治疗反应及预后不佳，以蛋白媒体抑制剂为基础治疗方案，可改善骨髓纤维化。本中心患者在PCD方案治疗3疗程后，MM疗效达完全缓解。但骨髓纤维化分级改善和驱动基因突变频率下降不理想，同时贫血和血小板减少进行性加重。由于本病由于发病率低，尚缺乏高证据等级方案推荐，后续仍需寻求更加有效的探索性临床试验以期提高疗效、延长患者生存期。

关键字 多发性骨髓瘤；纤维化

复发/难治多发性骨髓瘤患者采用含达雷妥尤单抗方案 治疗患者单中心分析

严琦*、王丽霞、卢玲、费小明

江苏大学附属医院

目的：探讨达雷妥尤单抗治疗复发/难治多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性。

方法：回顾性分析2020年8月至2023年4月在我院住院的14例复发难治多发性骨髓瘤患者采用达雷妥尤单抗治疗的临床资料。

结果：14例患者种有3例男性，11例女性。中位年龄66（51-81）岁。肾功能不全患者3例。DS分期III期患者10例，ISS分期III期患者10例。mSMART分期高位组患者7例，标危组4例。在接受达雷妥尤单抗治疗前，有5例患者曾接受1种蛋白酶体抑制剂治疗，9例患者曾接受2种蛋白酶体抑制剂治疗；2例患者接受1种免疫调节剂，8例患者曾接受2种免疫调节剂治疗，3例曾接受3种免疫调节剂。所有以达雷妥尤为基础的方案中，达雷妥尤单抗联合蛋白酶体抑制剂治疗组4例，达雷妥尤联合联合免疫抑制剂组7例，达雷妥尤单抗、蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂三者联用者3例，3例患者后续行自体造血干细胞移植治疗，1例后续予CAR-T治疗。14例患者中达PR以上疗效占78.6%，其中CR率42.9%。ORR未到达。主要的不良反应为输液相关不良反应及感染。

结论：达雷妥尤单抗提高了复发难治多发性骨髓瘤患者的疗效及生存，多数患者不良反应可耐受。

关键字 达雷妥尤单抗；蛋白酶体抑制剂；多发性骨髓瘤

难治性多发性骨髓瘤CAR-T治疗后出现皮肤浆细胞瘤 对马法兰为基础化疗方案报告

孙爱红★

江苏省苏北人民医院

目的：本文从一例复发多发性骨髓瘤CAR-T治疗出现多发性皮肤浆细胞瘤出发。回顾分析发病机制、细胞和分子遗传学、治疗等方面对EMP的最新研究进展进行综述，以期为临床工作提供参考。

方法：该患者为难治性多发性骨髓瘤，CAR-T治疗后达sCR三个月，出现多发性皮肤肿块，病理提示髓外浆细胞瘤，病理类型与其初诊时一致，选择达雷妥尤（兆珂）16mg/kg/w八次，肿块继续增多及增大，选择马法兰4mg tid 4天/月联合地塞米松 40mg/w口服治疗。文献复习MP、VMP等含有马法兰的化疗对于MM及EMP的应用回顾。

结果：治疗两个月肿块明显消失，后患者出现带状疱疹，自行停药，肿块再度出现，但较前减少，再次口服马法兰联合地塞米松，肿块消失。

讨论：髓外浆细胞瘤(EMP)属于浆细胞肿瘤的一种，其发病机制尚未完全明确，按照是否独立于骨髓瘤疾病发生可分为原发性和继发性EMP，两者具有不同的生物学和临床特征，原发性EMP侵袭度低，其细胞遗传学异常较少、预后良好，治疗多以手术和/或放疗为主；而继发性EMP作为多发性骨髓瘤(MM)的髓外侵袭性进展，常伴有高危细胞遗传学异常、预后较差，治疗以化疗、免疫治疗及造血干细胞移植等为主。经典含有马法兰的化疗方案如MP、VMP等方案对于复发/难治MM及EMP可能是有效、经济的治疗方案。

关键字 髓外浆细胞瘤，马法兰，难治，复发

自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效及复发影响因素

邵晓雁★、周东明、徐喜慧、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：评价自体造血干细胞移植（auto-HSCT）治疗多发性骨髓瘤（MM）患者的临床疗效并分析移植后复发的影响因素。

方法：回顾性分析我院2018年1月至2021年12月接受自体造血干细胞移植治疗的92例 MM 患者的临床资料，评估患者的临床疗效、并对复发影响因素进行分析。根据国际骨髓瘤工作组疗效标准，用总生存时间和无进展生存时间评价多发性骨髓瘤患者的治疗效果，采用 Kaplan-Meier单因素分析法及 Cox多因素回归模型分析多发性骨髓瘤患者行自体造血干细胞移植复发相关因素。

结果：移植后的疗效（完全缓解率68.48%）明显优于移植前的疗效（完全缓解率50%），差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。复发组中位年龄56岁，非复发组中位年龄55岁，移植后复发组高危患者占比78.57%，移植后非复发组高危患者占比51.72%，两者差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。其中12月内复发组，高危患者占比100%，移植前达CR占比33.3%，移植后12月至24月复发组，高危患者占比63.64%，移植前达CR占比45.45%，移植24月后复发组，高危占比75%，移植前CR占比75%。移植后12月复发组与移植后12月至24月复发组间高危占比数以及移植前CR占比均有统计学差异，提示Smart危险分层、移植前CR率是影响多发性骨髓瘤患者无进展生存的影响因素，也是与移植后出现复发时间长短的影响因素。

讨论：自体造血干细胞移植是多发性骨髓瘤治疗中的关键环节，它通过高剂量化疗药物杀灭骨髓瘤细胞，该治疗方案能够在高剂量化疗后恢复骨髓造血功能，同时减少治疗过程中对造血系统的损伤，提高患者的生存率和生活质量。然而，一部分患者在移植后出现早期复发，其疾病控制和预后受到重大影响。因此，深入了解早期复发的原因和机制对于改善移植策略和患者管理至关重要。

关键字 多发性骨髓瘤、自体造血干细胞移植、复发

含卡非佐米方案 治疗复发难治性多发性骨髓瘤伴多发髓外病变1例

关朝阳★、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨复发难治性多发性骨髓瘤伴多发髓外病变1例应用卡非佐米治疗的疗效和安全性。

方法：患者2019年12月出现咳嗽后胸、腰背部疼痛，活动后加重，休息后减轻，于2020-04-17诊断明确为多发性骨髓瘤 λ 型轻链型III期A组（DS分期），III期（ISS及R-ISS分期）；mSMART3.0为高危。于2020-04-24、05-27、07-01、07-28行VRD方案化疗4疗程，疾病达PR。于2020-09-05行环磷酰胺

胺2g/m² qd × 2 天、后行G-CSF动员及自体造血干细胞采集，2020-10-23 疾病达 VGPR。于 2020-10-31 行马法兰200mg/m²预处理治疗，11-03 行自体造血干细胞回输。2020-12-31 疾病仍为VGPR，于 2021年1月 行 ID、2021 年5月、9月、10月、11 月行 IRd 方案巩固化疗，期间复查疾病均为VGPR。2021-12-13 出现腰背疼痛，活动后加重，查血清 λ 游离轻链增高、骨髓浆细胞正常，髓外多发病灶（肝脏、L5椎管内占位等），疾病进展。于2021-12-17、2022-01-20行 VPD 方案化疗，化疗后患者腰背部疼痛减轻。但于 2022-02-20 出现腰背部疼痛加重，不能忍受，双下肢无力，大小便正常；于 2022-03-02 查胸椎+腰椎 MRI 检查示：椎体、附件骨质异常信号，结合病史考虑多发性骨髓瘤，较前加重，L5 椎体水平椎管内占位伴椎管狭窄。2022-03-10 予 DVD化疗，此后患者出现腹胀、双下肢无力未见改善、并且排尿困难，于2022-04-16行PAD化疗，出院后仍有腹胀、并有胸闷，下肢无力加重，不能行走，排尿困难加重，查体：贫血貌、肝脾肿大，双下肢肌力 0级，肌张力正常，病理征阴性。于2023-06-06行KAD化疗，化疗期间患者腹胀、胸闷逐渐减轻，出院后腹胀消失，下肢乏力好转，可下地行走、自主排尿，患者症状好转后，但未再继续治疗，此后失访。

结果：患者为高危多发性骨髓瘤髓外进展，先后行VPD、DVD、PAD化疗，效果不佳，并且进行性加重，经过KAD方案化疗后，患者肝脏包块缩小，髓外压迫症状减轻，患者临床症状明显改善，期间未出现肝损害加重等不良反应。

结论：对于高危复发进展同时合并髓外病灶的患者，可早期应用含卡非佐米的方案联合治疗，有可能早期控制疾病，改善患者症状，合并肝脏浸润、肝损害的患者，卡非佐米的应用未增加肝脏毒性。

关键字 多发性骨髓瘤 髓外病灶 卡非佐米

多发性骨髓瘤患者取得快速完全缓解与其生存相关性分析

马晶晶*、邓媛、陈月、史玉叶、张欣、何正梅、于亮

淮安市第一人民医院

目的：探讨多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）患者获得完全缓解（Complete remission, CR）的快慢与生存预后的关系。

方法：收集2018年02月至2022年01月淮安市第一人民医院接受 ≥ 4 疗程以硼替佐米为基础化疗方案治疗的55例达CR的初诊MM患者临床资料，经2疗程达CR（C2组）的24例，经 >2 疗程达CR（C >2 组）的21例，比较缓解快慢与无进展生存（Progression-free survival, PFS）、总生存（Overall survival, OS）的关系及其影响因素。

结果：C2组中位随访时间为16.28（1.5–50.47）个月，C >2 组中位随访时间为22.87（7.4–67.7）个月，C2组患者PFS短于C >2 组患者（ $P<0.05$ ），C2组患者OS有短于C >2 组患者的趋势（ $P=0.1121$ ），遗传学高危组的PFS短于非遗传学高危组。取得快速缓解与遗传学高危是初诊多发性骨髓瘤患者PFS的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。

结论：初诊MM使用以硼替佐米为基础的化疗方案，2疗程化疗即达快速CR的患者PFS可能更短，有遗传学高危因素的患者PFS更短。

关键字 多发性骨髓瘤 硼替佐米 快速完全缓解 遗传学高危 无进展生存

初诊伴骨旁髓外病变的多发性骨髓瘤患者的组织病理特征及其临床意义

徐勇★、陈兵、周荣富、左依凡、柏桦
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：总结伴骨旁髓外（EM-E）病变的初诊多发性骨髓瘤（NDMM）患者的组织病理学特征及其与临床特点和预后的关系，探讨髓外病灶病理活检的意义。

方法：回顾分析2018年1月至2023年4月在南京鼓楼医院诊治过并行髓外组织病理活检的83例伴EM-E的NDMM患者的临床及病理特点、治疗及预后因素。结果：83例患者中位发病年龄66（49~81）岁，男53例，女30例，髓外受累部位椎管内及椎旁32例，肋部25例，骨盆12例，其它部位8例，ISS分期I~II期51例，III期32例，R-ISS分期I期11例，II期52例，III期20例。组织病理提示间变浆细胞形态13例，成熟浆细胞形态70例，Ki67表达 $\geq 30\%$ 21例，Ki67表达 $< 30\%$ 62例，组织病理与骨髓病理免疫组织化学不一致9例。一线接受VRd方案化疗45例，PAd21例，16例接受自体造血干细胞移植。治疗后最佳疗效达完全缓解（CR）19例（23%），总有效率（ORR）为89%。中位随访时间29月，中位PFS 35月。影响PFS的组织病理因素包括间变浆细胞形态，Ki67高表达，组织病理与骨髓病理免疫组织化学不一致。

结论：初诊伴骨旁髓外病变的多发性骨髓瘤患者的组织病理检查有重要的临床意义，间变浆细胞形态，Ki67高表达，组织病理与骨髓病理免疫组织化学不一致与较差预后相关，对这类患者应探索更积极治疗措施。

关键字 多发性骨髓瘤；髓外病变；组织病理；临床特征；预后

Biomimetic Platelet Nanoparticles Encapsulated with Proteasome Inhibitor Bortezomib for Multiple Myeloma Treatment

Guangtao Gao★, Xiaoqing Dong, Peipei Xu, Bing Chen
Nanjing Drum Tower Hospital

Discovery of bortezomib (BTZ) has been a major clinical breakthrough for multiple myeloma (MM) treatment. However, its clinical application is restricted to a low tumor-targeting ability, fast clearance and treatment-related toxicity. Here, we report a targeting strategy of MM by PLGA nanoparticles cloaking with platelet membranes (PM) encapsulating BTZ (PM/BTZNPs). These PM/NPs could encapsulate sufficient BTZ with suitable particle characteristics for cellular uptake via an easy fabrication process. Of note, PM coating markedly enhances selectivity, cellular uptake and anticancer effects of BTZ in LP-1 cells. PM/BTZNPs further display a targeted drug delivery systems to orthotopic LP-1 MM, causing low toxicity effect and obvious survival advantage compared to nontargeted BTZ. Therefore, PM/BTZNPs, as a biomimetic nanotherapeutic formulation, demonstrates high potential

for MM patients.

Key Words biomimetic; platelet; multiple myeloma; bortezomib; CD44; nanotherapeutic formulation

Biomimetic Metal–Organic Frameworks as Targeted Vehicles to Treat Multiple Myeloma

Guangtao Gao[★], Xiaoqing Dong, Peipei Xu, Bing Chen
Nanjing Drum Tower Hospital

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy characterized by uncontrolled clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow (BM), which can destroy bone structure and inhibit hematopoiesis. The current treatments for MM face the problem of a low complete remission and enhanced tolerance mainly due to the failure to eradicate MM cells inside the BM. BM homing is a unique characteristic of MM cells and it is mainly affected by surface molecules on the tumor cell membrane. Emerging nanotechnology provided feasible methods for drug delivery and new therapeutic strategies such as photodynamic therapy and photothermal therapy (PDT/PTT). Herein, we developed an MM-mimicking nanomedicine D/INPs@CM by integration of doxorubicin, IR-780 and MM cell membrane with ZIF-8. The engineered nanomedicine can enter the BM based on BM homing and target the tumor cells through homologous targeting. Once targeted accumulating into tumor sites, the acid environment triggered the decomposition of ZIF-8, then encapsulated doxorubicin and IR-780 were released. In this way, drug availability at the myeloma site is enhanced so as to inhibit MM growth. Accordingly, this strategy may be a promising platform for the treatment of MM.

Key Words biomimetic; bone marrow homing; multiple myeloma; PDT/PTT; nanomedicine

免疫系统-炎症指数在初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义

闫志凌^{★1}、陈娟²、张焕新¹、李振宇¹、徐开林¹

1. 徐州医科大学附属医院血液科; 2. 徐州市第一人民医院

目的: 研究系统免疫-炎症指数 (systemic immune-inflammatory index, SII) 对初诊多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者预后的影响。

方法: 回顾性分析徐州医科大学附属医院2014年1月至2019年12月收治的初诊MM患者200例, 收集患者的临床资料、实验室检查结果计算出SII; 根据患者工作特征曲线 (ROC曲线) 确定SII的最佳截断值, 并将患者分为高SII组和低SII组, 采用卡方检验分析各组的临床特点, 并采用Kaplan-Meier分析、组间采用Log-rank检验进行差异分析, COX回归模型评估患者的预后情况。

结果: ROC结果显示, 初诊MM患者SII的AUC为0.611, 最佳截断值为366.375, 敏感性59.4%, 特异性: 66.0%, $P=0.007$, 高SII 95例 (47.5%), 低SII 105例 (52.5%)。单因素分析年龄、疾病分期、血清

肌酐水平、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白、骨髓浆细胞占比、SII是影响初诊MM患者OS的危险因素；多因素分析显示，疾病的分期、血清肌酐水平、 $\beta 2$ 微球蛋白、骨髓浆细胞占比及SII是影响患者预后的独立危险因素（ $P < 0.05$ ）。

结论：初诊MM患者的预后与SII相关，SII升高提示预后不良。

关键字 多发性骨髓瘤，系统免疫-炎症指数，预后

Efficacy and safety of ixazomib-based maintenance/continuous therapy for multiple myeloma: a meta-analysis based on phase 3 clinical trials

yue chen*, zhengmei he, qiuni chen, chunling wang, liang yu

Department of Hematology, The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Background: Multiple myeloma (MM), the second most common hematologic malignancy, is incurable despite the rapid introduction of multiple novel agents. Long-term treatment approaches, including maintenance and continuous therapy, has been extensively explored to delay disease progression and prolong the survival. So far lenalidomide and bortezomib are the most common used drugs to apply in the long-term treatment. Lenalidomide was being regarded as the standard of care for maintenance therapy after autologous stem cell transplant, while the role of ixazomib in the maintenance/continuous therapy for MM is less clear.

Methods: We systematically searched PubMed, Web of Science, Cochrane library and Embase databases.

Efficacy outcomes included progression-free survival (PFS), overall survival (OS), overall response (OR) achievement, $\geq$ very good partial response (VGPR) achievement, and response improvements during maintenance/continuous therapy. Safety was evaluated by the incidences of any grade adverse events (AEs) and grade ≥ 3 AEs. 2607 references were identified; five phase 3 placebo-controlled RCTs were eligible for inclusion. Registration number of PROSPERO was CRD42022303499. We have followed the PRISMA guidelines and include a flowchart showing literature screening process of studies in the review.

Results: A total of 2904 patients were included in this analysis. Patients receiving ixazomib-based regimen achieved higher rate of $\geq$ VGPR (risk ratio [RR] 1.30, 95% CI 1.17–1.44, $p < 0.001$), improved the depth of response (RR 1.53, 95% CI 1.24–1.90, $p < 0.001$), improved the PFS (hazard ratio [HR] 0.73, 95% CI 0.66–0.80, $p < 0.001$), but the OS (HR 0.81, 95% CI 0.59–1.13, $p = 0.224$) was not affected. No differences in any grade AEs were detected between maintenance/continuous with or without ixazomib (RR 1.04, 95% CI 0.98–1.11, $p = 0.200$), whereas significantly increased grade ≥ 3 AEs (RR 1.19, 95% CI 1.02–1.40, $p = 0.029$), including thrombocytopenia (RR 2.39, 95% CI 1.82–3.13, $p < 0.001$), diarrhea (RR 3.69, 95% CI 2.35–5.81, $p < 0.001$), rash (RR 2.76, 95% CI 1.88–4.07, $p < 0.001$) and peripheral neuropathy (RR 2.13, 95% CI 1.04–4.37, $p = 0.038$) were observed in ixazomib-based therapy arm.

Conclusion: Ixazomib-based maintenance/continuous therapy in MM can improve PFS, $\geq$ VGPR achievement and depth of response with favourable adverse events. More research is warranted to further assess the role of ixazomib-based maintenance/continuous therapy for MM.

Key Words Multiple myeloma, ixazomib, maintenance therapy, continuous therapy

不同1q21异常对初诊多发性骨髓瘤患者临床、治疗及预后影响

陈智★

淮安市第一人民医院

目的：染色体1q21异常是MM最常见的不良染色体异常之一，约40%骨髓瘤患者存在1q21异常。本文通过研究不同1q21异常（1q21获得或扩增）的初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征及治疗、预后情况，为骨髓瘤患者的危险分层/预后判断及治疗选择提供进一步依据。

方法：对2013年11月至2020年9月就诊的初诊多发性骨髓瘤患者资料进行回顾性分析，一共分析了360例病例，其中199例含有1q21遗传学改变，单纯1q21异常患者135例（1q21获得75例，扩增60例），64例患者为1q21异常合并其他高危细胞遗传学异常（del（17p）、t（4;14）、t（11;14）、t（14;16））。收集上述患者临床资料，包括骨髓FISH、染色体、治疗方案、预后、生存期等。

结果：对于单纯1q21异常的135例患者，1q21异常无论为获得或扩增对于总生存（OS）及无进展生存（PFS）的影响没有明显区别（p值分别为0.769及0.818）。在含有1q21异常的199例患者中，1q21异常为获得及扩增对患者预后影响没有明显差异性（OS及PFS的p值分别为0.707及0.391）。在60例合并有1q21异常的双打击患者中，1q21异常的不同（获得/扩增）对患者预后影响也没有明显差异（OS及PFS的p值分别为0.200及0.155）。在临床表现上存在1q21扩增的患者较1q21获得的患者更易出现预后较差的染色体核型（亚二倍体复杂核型，18.8% VS 4.4%， $P=0.002$ ），更易出现高钙血症（26.1% VS 22.2%， $p<0.001$ ）及贫血（75.3% VS 61.5%， $P=0.047$ ）等情况。在治疗上含有1q21异常的双打击患者对比只存在单纯其他高危细胞遗传学异常（del（17p）、t（4;14）、t（11;14）、t（14;16））的患者，治疗缓解率更低（ORR 72.3% VS 85%， $p=0.037$ ）；但在上述病人中，1q21异常为哪一种对缓解率的影响没有明显差异（ $p=0.724$ ）。

结论：不同的1q21异常（获得及扩增）对于初诊多发性骨髓瘤患者临床表现有一定影响；但1q21异常的不同，对于患者缓解率和总体预后的影响没有明显差异性。

关键字 多发性骨髓瘤，1q21获得/扩增，高危细胞遗传学异常

有单核细胞增多初诊MM患者分析

卢玲★、费小明、王丽霞、余先球

江苏大学附属医院

目的：单核细胞增多症被定义为，外周血单核细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，并且其比例至少占白细胞总数的10%。这一现象通常出现于反应性单核细胞增多症或慢性粒单核细胞白血病的早期阶段，可能与老年患者的克隆造血相关，随着年龄的增长而促进血液疾病的发展。在多发性骨髓瘤（MM）患者的临床治疗过程中，我们发现了一部分有单核细胞增多的初诊MM患者，希望以此为切入点，明确单核细胞增多是否影响MM患者的疾病状态及治疗效果。

方法：收集2022年10月至2023年4月在江苏大学附属医院接受治疗的初诊MM患者14名，采用流式细胞技术检测其单核细胞亚型MO1、MO2及MO3型细胞比例，并根据其单核细胞是否增多分为两组，采用SPSS26.0软件，通过独立样本t检验方法，分别分析这两组MM患者在血红蛋白、血钙、肌酐、肾小球滤过率、白蛋白及 $\beta 2$ -微球蛋白这些临床特征方面的差异。

结果：此次研究共纳入14名初诊MM患者，具有单核细胞增多症的MM患者为6名，单核细胞数量正常的对照组MM患者8名。其中初诊MM患者男女比例各占50%，中位年龄为72.5岁。IgG- κ 型MM患者7人，IgA- κ 型、IgG- λ 型患者各3人， λ 轻链型患者1人。具有单核细胞增多症的MM患者与单核细胞数量正常的对照组患者相比，两者在MO1（ $P=0.751$ ）、MO2（ $P=0.483$ ）及MO3（ $P=0.959$ ）型细胞比例上皆无明显统计学意义。在评估患者疾病状态时，单核细胞增多组的初诊MM患者与对照组患者在血红蛋白（ $P=0.637$ ）、血钙（ $P=0.826$ ）、肌酐（ $P=0.309$ ）、肾小球滤过率（ $P=0.199$ ）、白蛋白（ $P=0.406$ ）及 $\beta 2$ -微球蛋白（ $P=0.410$ ）的临床指标上未见明显统计学差异。但是，与对照组相比，单核细胞增多组的初诊MM患者的血红蛋白、肾小球滤过率、白蛋白平均值水平通常更低，而血钙、肌酐、 $\beta 2$ -微球蛋白的平均值水平更高。

讨论：就目前纳入的14例初诊MM患者而言，单核细胞增多组患者的单核细胞亚型、疾病状态与单核细胞数量正常组的患者相比并无明显统计学意义，但也在一定程度上显示了血红蛋白、 $\beta 2$ -微球蛋白等临床指标的倾向性及趋势。未来我们会纳入更多的初诊MM患者，收集更多与疾病相关的临床指标，逐渐完善有单核细胞增多的初诊MM患者的临床特征分析研究。

关键字 多发性骨髓瘤，单核细胞，临床特征

双克隆型多发性骨髓瘤1例报告并文献复习

吴琼★、陈娟

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。

多发性骨髓瘤（MM）[1]是一种浆细胞恶性增殖性恶性血液系统肿瘤，血液中分泌单克隆免疫球蛋白或片段，异常浆细胞及其产物导致MM患者一系列靶器官功能异常和临床表现，包括骨痛及骨折、肾功能损害、贫血、高钙血症和免疫减损而容易罹患感染；其中分泌出双克隆球蛋白的多发性骨髓瘤很少见，一般预后不祥，本文是对泗阳县中医院血液科收治的一例双克隆型MM进行报道并对相关文献进行回顾性分析，以提高临床医师对该病的进一步认识。

1. 资料与方法

1.1方法 纳入分析的病例资料均为泗阳县中医院血液科收治的双克隆型MM，诊断及疗效判断均采用《多发性骨髓瘤NCCN肿瘤学临床实践指南》的标准[2]。患者行血常规、生化大套、体液免疫、血及尿免疫固定电泳、M蛋白、24小时尿蛋白、血及尿 $\beta 2$ -微球蛋白、骨髓涂片、骨髓免疫分型、MM FISH、骨髓染色体、骨髓病理+免疫组化、全身扁骨CT扫描等，根据上述检查结果确定诊断、

分期、分型，并评估治疗效果。

1.2病例资料 患者，男，81岁，因反复腰痛2年，至外院针灸及行椎体骨水泥填充术等治疗，症状均未见好转；2020-04-07至我院就诊，查血常规示WBC 7.48*10⁹/L RBC 3.79*10¹²/L，HB 122g/L，PLT 264*10⁹/L；生化提示：球蛋白 69.6g/L ↑；补体2项正常；免疫球蛋白3项示免疫球蛋白IgG 36.9g/L ↑，免疫球蛋白IgM 6.6g/L ↑，血免疫固定电泳均示 IgG κ 型，IgM λ 型。M蛋白 35.2%，32.3g/L；血β₂微球蛋白4.36ug/mL，尿β₂微球蛋白0.11ug/mL；骨髓涂片示：骨髓浆细胞比例增高占11%（其中原幼浆细胞占5%）。骨髓流式示：检测到单克隆性异常浆细胞占有核细胞计数0.9%（约占总浆细胞的100%）。骨髓活检示：有核细胞增生明显活跃，浆细胞约占10%~15%（散在和小簇状分布），提示浆细胞骨髓瘤。骨髓染色体未见异常。MM FISH 6项示：RB1 52% 阳性13q缺失；D13S319 49% 阳性13q缺失。MYD88-L265P 发现突变（2.51%）。颅脑+颈椎+腰椎+髋关节MR平扫示：颅骨、多发颈胸腰椎椎体及附件、双侧髂骨多发异常信号灶，符合多发骨髓瘤表现，伴L2椎体病理性压缩性骨折。确诊为多发性骨髓瘤IgG κ 型，IgM λ 型 DS分期III期A组 ISS分期 II期 标危组。2020-04-16排除化疗禁忌后予以4周期PD方案（硼替佐米+地塞米松）。4周期结束后复查骨髓涂片示浆细胞比例增高占11.5%，其中原幼浆占8%，MRD为阳性，M蛋白 24.4g/L，仍有腰痛，评估疗效为SD。予2020-08-09改为ICD（伊沙佐米+环磷酰胺+地塞米松）治疗，4周期结束后复查骨髓涂片示：浆细胞占6.5%，其中原幼浆占2%，MRD示阳性。M蛋白 23.1g/L，患者腰痛症状时好时坏，评估疗效仍为SD。2021-03-05改成伊沙佐米+泊马度胺治疗，4周期结束后复查骨髓涂片示浆细胞比例增高占3.5%，其中原幼浆占1%，MRD为阳性，M蛋白 6.9g/L，腰痛症状明显改善，评估疗效为PR，目前正在维持治疗。

2. 结果

患者为高龄男性，因腰痛入院，诊断为发性骨髓瘤IgG κ 型，IgM λ 型 DS分期III期B组 ISS分期 II期 标危组；使用4周期PD方案，疗效为SD，仍有腰痛；后改用ICD方案4周期，评估疗效仍为SD，腰痛时好时坏。改为伊沙佐米+泊马度胺，4周期治疗后评估为PR。患者腰痛等症状明显改善。

病程中M蛋白变化曲线

关键字 双克隆型多发性骨髓瘤1例报告并文献复习

抗BCMA/CD19 CAR-T细胞治疗伴HBV感染的RRMM患者的安全性及疗效分析

王莹^{1,2}、朱锋^{1,2}、闫志凌^{1,2}、曹江^{1,2}、齐昆明^{1,2}、程海^{1,2}、
桑威^{1,2}、李德鹏^{1,2}、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}

1. 徐州医科大学附属医院血液科；2. 徐州医科大学血液病研究所

目的：靶向B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体（CAR）T细胞疗法在复发难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中取得令人鼓舞的疗效。然而，我国合并乙型肝炎病毒（HBV）感染的血液肿瘤患者众多，本研究旨在探索合并HBV感染的RRMM患者接受抗BCMA和（或）抗CD19 CAR-T细胞治疗的安全性和疗效。

方法：纳入接受抗BCMA和（或）抗CD19 CAR-T细胞治疗的合并慢性或既往HBV感染的RRMM患者，同时选取无HBV感染的RRMM患者作为对照。试验分为3组，收集各组患者临床及实验室资料，分析患者HBV再激活的发生情况，比较三组患者之间肝损伤和CRS的发生率及严重程度，以及疗效和长期

预后；并通过分析各组患者的淋巴细胞亚群变化，探索CAR-T细胞治疗后患者的免疫状态对HBV再激活的可能作用及机制。

结果：CAR-T细胞治疗后，5例合并慢性HBV感染和12例合并既往HBV感染的RRMM患者中，仅1例合并既往HBV感染的患者出现HBV再激活，无HBV感染的14例患者中无新发HBV感染。没有HBV相关的肝炎发作。在慢性HBV感染、既往HBV感染和无HBV感染三组中，谷丙转氨酶升高2倍以上（ $>80\text{U/L}$ ）的发生率分别为20%（1/5）、25%（3/12）和35.71%（5/14），三组间无统计学差异。CAR-T细胞治疗后CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞计数下降，CD4/CD8倒置；CD19⁺细胞下降显著，CAR-T细胞输注后2个月维持较低水平，三组间无显著差异。三组患者CAR-T细胞治疗后ORR分别为100%（5/5）、91.67%（11/12）、100%（14/14），中位PFS分别为384天、349天、581天，均无统计学差异。三组患者的CRS的发生率分别为80%、91.67%、100%，发生率及严重程度在各组间无显著差异。

结论：CAR-T细胞疗法可以用于治疗合并慢性或既往HBV感染的RRMM患者。对此类患者在CAR-T细胞治疗过程中应密切监测HBV血清学、HBV DNA及肝功能。

关键字 多发性骨髓瘤；嵌合抗原受体T细胞；B细胞成熟抗原；CD19抗原；乙型肝炎病毒

Associations of granulocyte colony-stimulating factor with toxicities and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma

sha ma*,hujun li,dian zhou,jiang cao,depeng li,wei sang,zhiling yan,
feng zhu,hai cheng,kailin xu,kunming qi,zhenyu li,ying wang

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University;Blood Diseases
Institute, Xuzhou Medical University

Background aims: Few studies have reported the associations of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) with cytokine release syndrome (CRS), neurotoxic events (NEs) and efficacy after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed or refractory (R/R) multiple myeloma (MM). We present a retrospective study performed on 113 patients with R/R MM who received single anti-BCMA CAR T-cell, combined with anti-CD19 CAR T-cell or anti-CD138 CAR T-cell therapy. Methods: Eight patients were given G-CSF after successful management of CRS, and no CRS re-occurred thereafter. Of the remaining 105 patients that were finally analyzed, 72 (68.6%) received G-CSF (G-CSF group), and 33 (31.4%) did not (non G-CSF group). We mainly analyzed the incidence and severity of CRS or NEs in two groups of patients, as well as the associations of G-CSF timing, cumulative dose and cumulative time with CRS, NEs and efficacy of CAR T-cell therapy. Results: Both groups of patients had similar duration of grade 3-4 neutropenia, and the incidence and severity of CRS or NEs. There were also no differences in the incidence and severity of CRS or NEs between patients with the timing of G-CSF administration ≤ 3 days and those >3 days after CAR T-cell infusion. The incidence of CRS was greater in patients receiving cumulative doses of G-CSF $>1500\text{ }\mu\text{g}$ or cumulative time of G-CSF administration >5 days. Among patients with CRS, there was no difference in the severity of CRS between patients who used G-CSF and those who did not. The duration of CRS in anti-BCMA and anti-CD19 CAR T-cell treated patients was prolonged after G-CSF administration. There were no significant differences in the overall response rate at 1 and 3 months between the G-CSF group and the non G-CSF

group. Conclusions: Our results showed that low-dose or short-time use of G-CSF was not associated with the incidence or severity of CRS or NEs, and G-CSF administration did not influence the antitumor activity of CAR T-cell therapy.

Key Words multiple myeloma; CAR T-cell therapy; G-CSF; CRS; NEs

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、黄红铭
南通大学附属医院

目的：探讨C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)在初诊多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者中的预后价值。

方法：我们回顾性分析2012年至2021年南通大学附属医院初诊的165例MM患者的临床数据。根据受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线确定CAR的最佳临界值,根据临界值将患者分为高CAR组和低CAR组,进一步分析CAR与NDMM患者的临床特征及预后相关性。比较CAR在骨髓瘤预后分层系统各疾病分层中的预后影响,如国际分期系统(international staging system, ISS)、修订的国际分期系统(Revised International Staging System, R-ISS)及骨髓瘤的梅奥分层和风险适应疗法3.0(mayo stratification of myeloma and risk – adapted therapy, mSMART 3.0)。

结果：1.不同CAR组MM患者的治疗反应存在显著差异性($P < 0.05$),相对于低CAR组,高CAR组的患者治疗后疗效更差。2.单因素分析结果显示,ISS分期($P=0.005$),R-ISS分期($P=0.000$),mSMART3.0($P=0.001$),肌酐($P=0.001$),CAR($P=0.001$), $\beta 2$ 微球蛋白($P=0.009$)是影响PFS的显著不良预后因素。ISS分期($P=0.015$),R-ISS分期($P=0.000$),mSMART3.0($P=0.000$),肌酐($P=0.010$),CAR($P=0.000$), $\beta 2$ 微球蛋白($P=0.028$),BMPC%($P=0.004$)是影响OS的显著不良预后因素。多因素COX风险回归分析进一步显示mSMART3.0($P=0.013$)、肌酐($P=0.011$)和CAR($P=0.001$)是影响初诊MM患者PFS的独立危险因素;在对OS的多因素分析中,结果也显示,mSMART3.0($P=0.031$)、肌酐($P=0.048$)和CAR($P=0.001$)是独立危险因素。3.无论是PFS或OS,高、低CAR均可进一步区分ISS I期(PFS: $P=0.0374$; OS: $P=0.0004$)、II期(PFS: $P=0.0050$; OS: $P=0.0065$),R-ISS I期(PFS: $P=0.0241$; OS: $P=0.0006$)、II期(PFS: $P=0.0020$; OS: $P=0.0004$),mSMART3.0标危(PFS: $P=0.0198$; OS: $P=0.0020$)、高危(PFS: $P=0.0125$; OS: $P=0.0342$)患者的生存差异。CAR可作为一个良好的预后指标,尤其是对原有预后风险分层系统判别为标危的患者,CAR有更好的组内区分价值。

结论：CAR可作为MM患者的一种预后观测指标,还可以帮助进一步鉴别ISS I期、II期,R-ISS I期、II期,mSMART 3.0标危及高危患者的预后。

关键字 多发性骨髓瘤, C反应蛋白/白蛋白比值, 总生存期, 无进展生存期, 预后。

13例多发性骨髓瘤患者 行初次自体造血干细胞移植治疗的临床疗效观察

季艳萍^{*}、余先球、王丽霞、雷芳、张硕、陆雯萍、严琦、韦卫萍、杨元林、费小明
江苏大学附属医院

目的：评估自体造血干细胞移植（auto-HSCT）治疗多发性骨髓瘤（MM）患者的临床特点及治疗效果。

方法：回顾性分析2019年3月1日至2022年2月28日期间在江苏大学附属医院血液科接受初次auto-HSCT治疗MM患者的临床资料，剔除移植前资料不全患者1例。

结果：共纳入13例MM患者，其中男性9例（69.2%），移植中位年龄56（52-68）岁，初诊至移植中位时间232（159-3961）天，初诊疾病类型分别为：IgG κ 型（n=6）、IgA κ 型（n=2）、IgA λ 型（n=2）、 κ 轻链型（n=2）、 λ 轻链型（n=1）。D-S分期：III A期（n=12），III B期（n=1）。ISS分期：I期（n=2），II期（n=4），III期（n=7）。移植前使用沙利度胺和(或)硼替佐米为基础的诱导化疗疗程中位数4（1-9）次，达到完全缓解（CR）4例，非常好的部分缓解（VGPR）4例，部分缓解（PR）3例，疾病进展（PD）2例。1例因肾脏衰竭规律血液透析治疗，余患者无严重基础疾病。所有患者移植后均获得稳定的造血重建，中性粒细胞植入中位时间11（10-15）天，1例患者+11天因重症肺炎死亡，2例出现皮肤带状疱疹，经抗病毒治疗好转，无严重移植相关并发症。2例行二次auto-HSCT巩固治疗，5例口服来那度胺维持。中位随访时间495（11-1545）天，1年总生存率（OS）76.9%（10/13），1年无疾病进展生存率（PFS）69.2%（9/13），3例死于疾病进展。

结论：Auto-HSCT仍是MM患者治疗的重要选择，移植前后的诱导及巩固/维持治疗可优化ASCT结果，对改善MM患者的预后具有重要意义。

关键字 多发性骨髓瘤；自体造血干细胞移植；疗效

Liquid extramedullary disease in multiple myeloma strongly predicts a poor prognosis and is associated with bortezomib resistance gene upregulation

Jiamei Ji^{1*}, Rui Guo¹, Jie Ma², Yunqi Cui¹, Yating Li¹,
Zhengxu Sun¹, Jianyong Li¹, Lei Fan¹, Xiaoyan Qu¹

1. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

Background: Extramedullary disease (EMD) in patients with multiple myeloma (MM) relapse exhibits an aggressive disease course and poor prognostic features. Myelomatous effusion (ME) is a rare subtype of EMD.

Methods: In this retrospective study, we analyzed the baseline characteristics and therapies of 14 EMD patients

relapse with ME and 21 EMD patients relapse without ME. We performed single-cell RNA sequencing of three ME samples, as well as paired bone marrow and peripheral blood samples, at the time of relapse.

Results: Patients with ME relapse demonstrated higher concentrations of serum lactate dehydrogenase, a higher fraction in the International Staging System stage III, and poorer event-free survival (9.3 vs. 36.57 months; $P = 0.0013$) and overall survival (OS) (12.06 vs. 42.64 months; $P < 0.001$) than patients with EMD relapse without ME. The multivariate analysis showed that the presence of ME (hazard ratio [HR] 12.57; $P = 0.003$) and lack of autologous hematopoietic stem cell transplantation therapy (HR 4.382; $P = 0.014$) were predictive factors for poor OS. Using single-cell RNA sequencing, we discovered several bortezomib resistance genes were highly expressed in extramedullary malignant plasma cells in two of three patients.

Conclusions: We define liquid EMD in patients with ME, which is different from solid EMD in terms of its clinical manifestation and disease process. The presence of ME strongly predicts a poor prognosis in patients with MM relapse with EMD, and bortezomib resistance genes are highly expressed in extramedullary malignant plasma cells.

Key Words liquid extramedullary disease; multiple myeloma; myelomatous effusion; Daratumumab; bortezomib resistance

Circ-CDYL通过miR-223-3p/PHF19轴调节多发性骨髓瘤细胞对硼替佐米的敏感性

周燕★、唐云龙
盐城市第三人民医院

目的：探索Circ-CDYL是否通过miR-223-3p/PHF19轴调节多发性骨髓瘤（MM）对硼替佐米（BTZ）的敏感性。

方法：将MM1.R细胞分为阴性对照（NC）组、sh-Circ-NC组、sh-Circ-CDYL组、sh-Circ-CDYL+anti-miR-223-3p组和sh-Circ-CDYL+pcDNA-PHF19组。qRT-PCR测定Circ-CDYL、miR-223-3p和PHF19mRNA的水平。使用CCK-8测定法分析MM1.R细胞对BTZ的敏感性。通过克隆形成和流式细胞术测定细胞增殖和凋亡。Westernblot对增殖、凋亡及PHF19蛋白表达进行检测。经双荧光素酶报告基因测定分析Circ-CDYL-miR-223-3p-PHF19相互作用。

结果：Circ-CDYL和PHF19mRNA在BTZ抗性MM样本和细胞中均上调，miR-223-3p下调（ $P < 0.05$ ）。在MM1.R细胞中下调Circ-CDYL表达可明显降低MM1.R细胞对BTZ的IC₅₀，同时抑制增殖活力，诱导细胞凋亡（ $P < 0.05$ ）；抑制miR-223-3p或过表达PHF19可部分逆转耐药MM细胞中Circ-CDYL敲低对BTZ敏感性的促进作用（ $P < 0.05$ ）。Circ-CDYL调控miR-223-3p的表达，并且PHF19是miR-223-3p的靶标基因。

结论：敲低Circ-CDYL可能通过介导miR-223-3p/PHF19轴来提高MM细胞对BTZ的敏感性。

关键字 Circ-CDYL；miR-223-3p；PHF19；多发性骨髓瘤；硼替佐米

基线老年营养风险指数对多发性骨髓瘤预后的影响

顾伟英*、缪颖洁、岳延华、周怡芳、曹阳、陈惠娟、沈洋灵、郭嫣婷
常州市第一人民医院

目的：探讨老年营养风险指数（GNRI）对初诊多发性骨髓瘤（MM）患者预后的影响。

方法：选取2010年5月至2022年9月在苏州大学附属第三医院就诊并规范治疗的107例60岁以上初诊MM患者，基于受试者工作特征（ROC）曲线计算出GNRI的最佳截断值，比较高GNRI组和低GNRI组基线资料、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）的差异；采用Kaplan-Meier进行生存分析并绘制生存曲线，Log-rank检验比较组间生存差异，Cox比例风险模型进行多因素分析，对年龄、细胞遗传学、血肌酐水平分层绘制生存曲线进行亚组分析。

结果：107例患者的中位年龄为68（60~86）岁，其中男性62例（57.9%），女45例（42.1%），中为PFS为18个月，中位OS为29个月。基于ROC曲线得出GNRI的最佳截断值为99，低GNRI组中位PFS和OS均较高GNRI组短（17 vs 47, $P=0.014$ ；29 vs 63, $P=0.015$ ）。多因素分析显示， $GNRI \leq 99$ （HR 0.510, 95%CI 0.271~0.959, $P=0.037$ ）、高危细胞遗传学异常（HR 2.006, 95%CI 1.155~3.486, $P=0.014$ ）、血肌酐 $>177 \mu\text{mol/L}$ （HR 2.549, 95%CI 1.300~4.997, $P=0.006$ ）是影响老年MM患者OS的独立预后危险因素。亚组分析显示，初诊年龄为60~65岁患者中低GNRI组的PFS（ $P=0.0019$ ）、OS（ $P=0.002$ ）均更短。此外，GNRI评分对高危细胞遗传学或低血肌酐患者进一步预后分层有意义。

结论：GNRI评分对老年MM患者预后有潜在评估价值，且 $GNRI > 99$ 的患者PFS和OS更长。

关键字 老年营养风险指数；多发性骨髓瘤；预后分析

合并肺动脉高压的初诊多发性骨髓瘤临床分析

王丽霞*、卢玲、雷芳、严琦、费小明
江苏大学附属医院

目的：分析合并肺动脉高压的初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征和肺动脉高压的预后意义。

方法：回顾性分析2011年01月至2022年01月江苏大学附属医院合并肺动脉高压的初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征，包括性别、年龄、ISS分期、血红蛋白、白蛋白、血肌酐、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白、是否合并胸腔积液等，分析肺动脉高压对OS的影响。

结果：114例初诊多发性骨髓瘤患者中，23例合并肺动脉高压，发生率为20.2%。肺动脉高压组患者年龄 ≥ 60 岁的比例高于无肺动脉高压组（91.3% vs 70.3%, $P=0.039$ ）。肺动脉高压组ISS III期的比例高于无肺动脉高压组（82.6% vs 47.3%, $P=0.007$ ）。肺动脉高压组有47.8%的患者同时合并胸腔积液，而无肺动脉高压组合并胸腔积液的比例为17.6%，差异有统计学意义（ $P=0.002$ ）。肺动脉高压组患者的血红蛋白水平低于无肺动脉高压组（ $73 \pm 23\text{g/L}$ vs $93 \pm 27\text{g/L}$, $P=0.002$ ）。肺动脉高压组患者的 $\beta 2$ 微球蛋白水平高于无肺动脉高压组（ $8.8 \pm 6.0\text{mg/L}$ vs $6.1 \pm 4.5\text{mg/L}$, $P=0.022$ ）。两组的血肌酐、白蛋白及乳酸脱氢酶水平无统计学差异（ $P>0.05$ ）。Kaplan-Meier分析显示肺动脉高压组中位OS 20个月，无肺动脉高压组

中位OS 49个月, 差异有统计学意义 ($P=0.041$)。

结论: 合并肺动脉高压的初诊多发性骨髓瘤患者年龄更大、分期更晚、贫血程度更重, 其生存期短, 预后不良。

关键字 多发性骨髓瘤; 肺动脉高压

基于 ^{18}F -FDG PET/CT建立列线图 对初诊多发性骨髓瘤患者预后的价值

王若奕*、徐嘉轩、严捷、董晓庆、许佩佩、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 探讨PET/CT相关参数与初诊多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者预后关系, 建立和验证含有PET/CT相关参数的列线图来预测多发性骨髓瘤患者预后情况。

方法: 回顾性分析2014–2021年在南京鼓楼医院就诊的126例新诊断为多发性骨髓瘤的患者, 均在治疗前接受过PET/CT检查, 并对患者的临床资料进行收集, 将符合筛选标准的患者分为训练集($n=75$)和验证集($n=51$)。把PET/CT相关参数及临床指标纳入到单因素及多因素COX回归分析中找出独立危险因素, 并且结合PET/CT相关参数及临床指标建立列线图来个体化预测MM的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。通过采用一致性指数、受试者工作特征下曲线(ROC)、校准曲线等来对列线图性能进行评价。

结果: 通过ROC曲线来寻找骨髓瘤患者预后情况与最大标准化摄取值(SUV_{max})关系, 得出4.2为 SUV_{max} 的最佳截断值, 进一步把患者分为高 SUV_{max} 组和低 SUV_{max} 组两组, 高 SUV_{max} 组患者与低 SUV_{max} 组患者的PFS及OS有明显差异, 并且为NDMM患者的PFS及OS独立危险因素。 SUV_{max} 高低两组的实验室指标如: 校正后血钙(Ca^{2+}), 局灶病变(FLs), 骨髓浆细胞比例(BMPC)有明显差异。将PET/CT相关参数及实验室指标进行单因素COX分析。后把单因素COX回归分析中有统计学意义($P < 0.1$)的危险因素进一步纳入多因素COX回归模型分析提示乳酸脱氢酶(LDH)、BMPC, SUV_{max} 是PFS的独立危险因素, SUV_{max} 是影响OS的独立危险因素, 我们通过这些因素构建了预测NDMM患者1、2年PFS及OS的列线图, 以便对患者的预测结果进行可视化展示。列线图的一致性指数和校准曲线显示我们所构建的列线图具有良好的准确性和一致性, 再将建立的列线图对每个患者进行评分将患者分为高低风险两组, 低风险组的OS和PFS均优于高风险组。

结论: 得出4.2为 SUV_{max} 的截断值时, 将NDMM患者并进一步分为高低两组, SUV_{max} 与NDMM的患者预后密切相关, 再通过基于COX单因素和多因素分析的结果建立包含 SUV_{max} 及其他实验室指标所构建的列线图能够个体化预测NDMM患者的PFS及OS, 并能够对NDMM患者进一步进行风险分层从而更好地对NDMM患者进行预后判断。

关键词 多发性骨髓瘤; PET/CT; SUV_{max} ; 列线图; 预后

国际骨髓瘤工作组最新修订浆细胞白血病的临床和实验室特征分析

马金龙★、管佳恒、随敏、陈宝安
东南大学附属中大医院

目的：2021年国际骨髓瘤工作组(IMWG)根据西班牙和美国的两项回顾性研究提出将浆细胞白血病(PCL)诊断标准修订为外周血涂片浆细胞(PC)≥5%。由于大多数患者缺乏遗传学检查数据，这两项研究都未将遗传学纳入生存分析，进一步研究修订诊断标准的PCL在真实世界中的临床和实验室特征有重要的意义。

方法：对东南大学附属中大医院2012年至2022年保存的新诊断骨髓瘤(NDMM)的血涂片重新计数，采集患者初诊时的临床和实验室基线数据进行分析，排除合并实体瘤或其他恶性血液病的病例。

结果：共纳入PCL组33例，其中经典PCL(PC≥20%) 9例，符合新标准的PCL 24例；NDMM组255例，其中48例外周血偶见或可见1-4%的PC。两组男/女性别比无差异(1.2:1 vs 1.26:1)；与NDMM组患者相比，PCL组患者年龄以65岁以下为主，两组间≥65岁的老年患者占比有显著差异(36.4% vs 56.7%, $p=0.036$)；骨髓中位PC负荷更高(52% vs 25.6%, $p=0.000$)，贫血、血小板减少或乳酸脱氢酶(LDH)增高患者显著增多(72.7% vs 33.2%, $p=0.000$; 45.4% vs 21.2%, $p=0.002$; 45.4% vs 26.7%, $p=0.025$)；尿素氮、肌酐或β₂微球蛋白等指标异常占比，PCL组均略高于NDMM组，但两组间差异无显著性(48.5% vs 37.2%, $p=0.212$; 57.6% vs 41.2%, $p=0.073$; 7.46 vs 4.95, $p=0.111$)；两组患者的骨质破坏情况两组间无显著差异，PCL组患者>3处骨质的发生率略低于NDMM组(66.7% vs 71.5%, $p=0.77$)；M蛋白类型均以IgG型为主，其次分别是轻链型，IgA型及其他类型，两组间无显著差异($p=0.314$)；PCL组ISS和R-ISS分期的III期患者占比高于NDMM组(61.3% vs 46.9%, $p=0.286$; 40% vs 24.7%, $p=0.153$)；PCL组29/33(87.9%)例患者和NDMM组203/255(79.6%)例患者进行了CD138分选浆细胞后FISH检测相关遗传学异常。相较于NDMM组患者，PCL组患者t(11;14)+更常见(37% vs 9.4%, $p=0.000$)，Mayo高危遗传学异常阳性率PCL组患者更高(73.3% vs 61.7%)，其中双打击/三打击异常PCL组高于NDMM组(30% vs 15.4%, $p=0.051$)。17p-和t(4;14)+检出率高(17.5% vs 9.9%, $p=0.205$; 22.2% vs 15.7%, $p=0.395$)；13q-检出率较低(33.3% vs 48.5%, $p=0.138$)，+1q21检出率两组一致(55.2%)。

结论：PCL是一种少见的具有高度侵袭性和预后不良的克隆性浆细胞恶性肿瘤，基于IMWG建议的新诊断标准将使更多的骨髓瘤患者被纳入到PCL的治疗与管理。贫血、血小板减少、骨髓浆细胞及LDH增高等肿瘤负荷均显著高于NDMM患者，高危遗传学异常多见等临床和实验室特征表明外周血循环浆细胞是一个独立预后不良指标。及时准确地诊断PCL取决于形态学诊断人员对外周血浆细胞辨识能力和对仔细查找外周血浆细胞的临床意义有充分的认识。

关键字 国际骨髓瘤工作组；浆细胞白血病；多发性骨髓瘤；细胞遗传学

Efficacy and Safety evaluation of Ixazomib, Pomalidomide, and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma

wen li^{★1,2}, zhipeng zhang^{1,2}, zhigang zhou³, hong liu¹, hongming huang¹,
kai lu^{1,2}, haijuan ren^{1,2}, zenghua lin¹

1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nantong University

2. Medical School of Nantong University; 3. YiXing People's Hospital

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of Ixazomib, Pomalidomide and dexamethasone(IPD) in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma(RRMM) retrospectively. **Methods:** We enrolled 11 patients with RRMM who received at least 4 courses of IPD in the Department of Hematology, Affiliated Hospital and Medical School of Nantong University from January 2021 to July 2022, and analyzed the efficacy and safety after medication. **Findings:** The number of presequencing lines in the patients included in the study ranged from 1 to 4, and the main reasons for switching to IPD were relapse, progression, and COVID-19. In ≥ 4 courses of treatment, the all-oral IPD was discontinued after progression in 3 of 9 patients with evaluable efficacy. Among the 2 patients that in stable disease(SD), one case continued to take medication while another changed to Daratumumab-Ixazomib-dexamethasone(DID) due to their own will. The remaining 5 patients who responded to IPD continued to take medication. **Summary/Conclusion:** Under the trend of the COVID-19 pandemic, the all-oral IPD treatment has better efficacy and safety, and is more stable and convenient. However, due to the limited cases, the strength of relevant clinical suggestions needs to be further confirmed by expanding the sample size and multi-center studies.

Key Words relapsed/refractory multiple myeloma, Ixazomib, Pomalidomide, Dexamethasone, efficacy, safety

VRD和PD方案治疗新诊断老年多发性骨髓瘤的效果及对细胞免疫、安全性的影响

陈娟^{★1}、吴琮¹、卞梅茹²、林国强²、张彦明²

1. 扬州大学医学院附属泗阳县中医院; 2. 淮安市第二人民医院

目的: 分析比较VRD方案(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)和PD方案(硼替佐米、地塞米松)治疗初治老年多发性骨髓瘤(MM)的近期疗效及对细胞免疫、安全性的影响。

方法: 回顾性分析2019年04月至2022年12月我院血液科收治的42例初治老年MM患者的临床资料,根据患者治疗时的化疗方案,分为VRD组(观察组)26例,PD组(对照组)16例。VRD方案:V(硼替佐米)1.3mg/m²皮下注射,第1、4、8、11天;R(来那度胺)25mg口服,第1-14天(肾功能受损患者,根据CCr调整剂量);D(地塞米松)20mg/d,静脉或口服,第1-2、4-5、8-9、11-12天;每21天为1周期。PD方案:P(硼替佐米)1.3mg/m²,皮下注射,第1、4、8、11天;D(地塞米松)20mg/d,静脉或口服,第

1-2、4-5、8-9、11-12天；每21天为1周期。所有患者均规范治疗4个周期以上进行疗效评价。采用国际骨髓瘤工作组(IMWG) 疗效标准中的传统疗效标准评判疗效，分为完全缓解(CR)，非常好的部分缓解(VGPR)，部分缓解(PR)，疾病稳定(SD)，疾病进展(PD)；总体有效率(ORR)指最佳疗效达PR及其以上水平的患者所占比例。同时通过住院病历、门诊病历资料和电话随访收集患者治疗过程中出现的血液学及非血液学不良反应，安全性评价参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名的标准(CTCAE，第3版)判断毒副作用。比较两组治疗后临床疗效、治疗前后免疫细胞(CD3+、CD4+、CD8+)水平及治疗期间并发症情况。并发症包括Ⅳ度骨髓抑制、感染、乏力、消化道反应、周围神经病变发生率等。将上述指标进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结果：两组患者临床疗效比较：VRD方案组：总体反应率 ORR(PR 及 PR 以上) 为 85.17%。PD 组：ORR 为 57.14%。两组疗效比较 $P < 0.05$ ，VRD组总体反应率ORR (85.17%) 大于PD 组(57.14%)。两组患者治疗前后免疫细胞水平变化比较：两组治疗前免疫细胞水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后两组患者免疫功能水平CD3+、CD4+水平均呈现升高趋势，且观察组高于对照组，两组患者CD8+水平均呈现降低趋势，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者并发症情况比较，骨髓抑制CTCAE 3~4级VRD发生率15%较PD组高，经输血、升白对症处理后均能缓解，治疗时间稍微延迟，未出现因不良反应不耐受而停药事件。非血液学不良反应包括感染、乏力、消化道反应、周围神经病变，大部分为CTCAE 1-2级，两组发生率差异无统计学意义。

结论：采用VRD方案治疗初治老年多发性骨髓瘤，能提升疗效，改善免疫细胞水平，不良反应能耐受，具有较高应用价值。

本研究表明，VRD方案治疗初治MM患者，其总反应率(ORR)达85.17%，CR率达47.62%，与前沿研究相似。血液学毒性(3-4级)发生率有统计学差异，经治疗均能缓解，非血液学不良反应发生率无统计学意义。当然，本研究仍有不足之处，由于随访时间较短，未能研究其远期疗效，值得临床进一步探索。

关键字 多发性骨髓瘤，VRD，PD，疗效，细胞免疫，安全性

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^{★1}、马瑞雪¹、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}

1. 徐州医科大学附属医院；2. 徐州医科大学血液病研究所

背景：探讨CAR-T细胞(Chimeric antigen receptor T cell)治疗复发难治(Relapse/refractory, R/R)多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)对血小板功能闭合时间(platelet closure time, PCT)的影响。

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细胞治疗前后患者外周血及20例门诊健康对照外周血胶原/二磷酸腺苷(Collagen/Adenosinediphosphate, CADP)和胶原/肾上腺素(Collagen/Epinephrine, CEPI)诱导的PCT，分析其变化规律及与疗效之间关系。

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，R/R MM患者治疗前血小板功能闭合时间较健康对照组明显延长(对照组CADP

CT、CEPI CT分别为(115.25 ± 3.187) s、(127.70 ± 4.716) s, $p < 0.01$)。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(83.00, 95%CI 64.99–101.01, $P < 0.01$)、(101.84, 95%CI 72.49–131.18, $t=6.95$, $P < 0.01$), 与健康对照组无统计学意义。治疗前后患者PLT变化无统计学意义; CADP CT与TT、ISS分期呈正相关; 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PCT较治疗前缩短, 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。

关键字 复发难治多发性骨髓瘤; CAR-T细胞治疗; 血小板闭合时间; 疗效评估

GA评分和临床指标相结合 建立多发性骨髓瘤老年患者的预后模型

金媛媛★、王昕、李健勇、陈丽娟

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 多发性骨髓瘤多为老年发病, 65岁以上老年人较为脆弱, 对化疗耐受性较低。对老年骨髓瘤患者预后预测一直是探索的焦点。本文主要联合GA评分和临床指标, 以期建立影响老年患者的预后影响模型。

方法: 本研究纳入2017年9月至2022年9月初诊的124例初治 ≥ 65 岁的骨髓瘤患者, 通过COX逐步回归法筛选出影响PFS和OS的GA评分指标和临床指标, 利用Deviance残差法进行模型诊断, 建立了列线图(nomogram), ROC曲线计算AUC/C-index评估模型的预测表现。

结果: 中位年龄69.5岁(65~86岁), 男女比例78/46。中位随访时间18.7(1.9–61.7)个月。年龄、CCI共病指数、GDS量表、MMSE量表、 $\beta 2$ 微球蛋白、C反应蛋白最终纳入PFS模型的变量。年龄、MMSE量表、CCI、LDH、 $\beta 2$ 微球蛋白、CRP为最终纳入OS模型的变量。在本研究中心人群中, 此预后模型预测1年、2年及3年PFS时的AUC分别为81.7%、74.3%、74.6%, MRP评分预测1年、2年及3年PFS时的AUC为73.3%、67.5%、59.2%, IMWG-GA评分预测1年、2年及3年PFS时的AUC为70.3%、64.4%、52.7%。提示相对于IMWG-GA评分及MRP评分, 使用该预后模型在本中心人群中预测PFS具有更高的区分度和校准度。在本研究中心人群中, 此预后模型预测1年、2年及3年OS时的AUC分别为80.0%、83.9%、86.7%, MRP评分预测1年、2年及3年OS时的AUC为66.7%、75.8%、76.5%, IMWG-GA评分预测1年、2年及3年OS时的AUC为65.3%、73.4%、74.8%。提示相对于IMWG-GA评分及MRP评分, 使用该预后模型在本中心人群中预测OS具有更高的区分度和校准度。

结论: 对于PFS及OS的预测, 我们建立的列线图预后模型优于IMWG-GA评分及MRP评分, 对老年初诊多发性骨髓瘤患者有着重要的预后价值。

关键字 多发性骨髓瘤, GA评分

达雷妥尤单抗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的临床疗效、安全性及预后因素研究

段雅雅★

徐州市中心医院

目的：观察达雷妥尤单抗为基础的联合化疗方案治疗复发/难治性多发性骨髓瘤临床疗效及安全性，并分析影响疾病预后因素。

方法：回顾性分析2022年2月至2023年3月徐州市中心医院接受达雷妥尤单抗联合方案治疗的23例复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的临床资料，统计分析患者总缓解率（ORR）、无进展生存时间（PFS）、总生存时间（OS）以及不良反应发生率，并对影响患者预后的因素进行单因素及多因素分析。

结果：以达雷妥尤单抗为基础的方案治疗RRMM具有较好的疗效及安全性，伴髓外浸润或（和）伴FGFR3/IgH重排阳性患者预后较差，肌酐水平升高预后较差，ECOG评分越高预后越差。

关键字 复发难治性多发性骨髓瘤；达雷妥尤单抗；疗效；安全性；预后因素

Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study

Baoan Chen★, Jiaheng Guan, Jinlong Ma

Zhongda Hospital Southeast University

Background: Plasma cell leukemia (PCL) is classified into primary plasma cell leukemia (pPCL) and secondary plasma cell leukemia (sPCL). Recently, the International Myeloma Working Group (IMWG) has recommended new PCL definition criteria, which require the presence of $\geq 5\%$ circulating plasma cells on peripheral blood smears. Due to its relatively low incidence, research on pPCL and sPCL has been limited.

Methods: We conducted a retrospective study and analyzed clinical and cytogenetic data from 23 patients with pPCL and 9 patients with sPCL, as defined by the new diagnostic criteria. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were assessed by the Kaplan-Meier method, and survival distributions were compared using the log-rank test.

Results: In our cohort, sPCL patients showed a higher frequency of extramedullary infiltration and a higher percentage of bone marrow plasma cells than pPCL patients ($p=0.015$ and 0.025 , respectively). Generally, pPCL patients had a better treatment response than sPCL patients (objective response rate: 61% vs. 33%). Furthermore, pPCL patients exhibited a survival benefit compared to sPCL patients (1-year PFS rate: 38.3% vs. 13.3%; early mortality rate at 6 months: 35% vs. 56%). We also observed improved median OS in pPCL patients with t(11;14)

(12 vs. 6.5 months) and shorter ones in pPCL patients with del(13q) (12 vs. 15 months) or del(17p) (9 vs. 12 months) compared with the sPCL counterparts with the same aberrations.

Conclusion: Our study revealed clinical and cytogenetic features of pPCL and sPCL patients according to the new diagnostic criteria. The findings supported a generally better prognosis of pPCL patients than sPCL patients. Notably, pPCL patients with t(11;14) exhibited improved survival outcomes.

Key Words primary plasma cell leukemia, secondary plasma cell leukemia, cytogenetics, prognosis, treatment

多发性骨髓瘤不同亚型遗传异质性的生物信息学分析

方梦坤^{★1}、许佩佩²、陈兵²

1. 南京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: 本研究旨在利用生物信息学方法分析不同类型多发性骨髓瘤患者和正常供体的染色质可及性和转录组差异, 比较涉及的生物学过程和信号通路, 最后通过联合分析得到目的基因。以揭示多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的基因组特征, 为靶向MM治疗提供有意义的靶点。

方法: 从GEO数据库获取不同类型MM细胞与正常供体细胞的染色质转座酶可及性测序 (ATAC-seq) 和转录组测序 (RNA-seq) 的FASTQ原始数据。使用染色质转座酶可及性测序数据进行染色质可及性分析, 以比较不同组之间的基因开放性。使用RNA测序数据进行转录组差异分析。使用Gene Ontology富集分析和Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes富集分析, 对峰位基因和差异表达基因的生物学功能和信号通路进行研究。通过联合分析确定最显著的差异表达基因。

结果: 骨髓瘤细胞中的差异表达基因与正常细胞相比具有更高的开放性。在四个MM亚型细胞中, 上调的基因也多于下调的基因。染色质开放程度增加, 相应的RNA也高表达。与差异表达基因相比, 四个多MM亚型细胞的峰位基因在信号通路和分子功能上有很多相似之处。MM的四个亚型在更多的功能通路上表达了类似的上调/下调。此外, 如CDH17、SPOCK3 和 FSTL5 等基因被认为是最重要的差异表达基因, 它们有可能为MM靶向治疗提供新的有意义的靶点。

讨论: 与传统的高通量方法相比, 染色质转座酶可及性测序 (ATAC-seq) 具有样本量小、操作简便、耗时少等优点。转录组测序 (RNA-seq) 是后基因组时代深入研究基因组结构和功能的首选技术。MM因其遗传异质性, 通常导致较差的预后。通过分析染色质转座酶可及性测序 (ATAC-seq) 和转录组测序 (RNA-seq) 的结果, 探讨不同MM瘤亚型患者的染色质状态和转录组差异, 了解MM的遗传异质性, 从而揭示导致MM产生发展的深层原因, 对探讨其发病机制, 对诊断疾病、指导治疗、评估预后具有重要意义。

关键字 多发性骨髓瘤, 遗传异质性, 目的基因, 靶点

达雷妥尤单抗为基础的方案治疗伴肾功能损害的多发性骨髓瘤的疗效与安全性

尹玲玲★

徐州医科大学附属医院血液科，徐州医科大学血液病研究所

目的: 探讨达雷妥尤单抗为基础的方案治疗伴肾功能损害的多发性骨髓瘤的疗效与安全性。

方法: 回顾性分析2021年1月至2022年3月于3家医院接受达雷妥尤单抗为基础的方案治疗的15例伴肾功能损害的多发性骨髓瘤（MM）患者的临床资料，患者分别接受达雷妥尤单抗单药，达雷妥尤单抗联合地塞米松或达雷妥尤单抗联合硼替佐米、地塞米松方案。

结果: 15例患者中位年龄64（54~82）岁，其中IgG型6例，IgA型2例，IgD型1例，轻链型6例。中位肾小球滤过率（eGFR）为22.48 ml/min/1.73m²。11例可判断MM疗效的患者中总体反应率为91%，其中严格意义的完全缓解（sCR）率9.1%，非常好的部分缓解（VGPR）率为18.2%，部分缓解（PR）率为27.3%，微小缓解（MR）率为36.4%。15例患者可评价肾脏反应，总体反应率为60%，其中完全缓解（CR）率为26.7%，PR率为6.7%，MR率为26.7%。达最佳肾脏反应的中位时间为21（7~56）天。中位随访3个月，15例患者的中位无进展生存（PFS）和中位总生存（OS）时间未达到。应用达雷妥尤单抗为基础的方案治疗后，血液学不良反应主要为1~2级中性粒细胞减少，非血液学不良反应主要为输液相关不良反应和感染。

结论: 以达雷妥尤单抗为基础的方案治疗伴肾功能损害的多发性骨髓瘤具有良好的疗效及安全性。

关键字 多发性骨髓瘤；达雷妥尤单抗；肾功能损害

基于常规实验室指标的初诊骨髓外病变多发性骨髓瘤预后模型

李雅婷★、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一种侵袭性表现，与不良预后相关。然而，目前对于新诊断多发性骨髓瘤骨髓外病变患者的临床分层不足，阻碍了个体化治疗方案的制定。列线图是一种广泛使用的工具，用于预测疾病预后。我们旨在开发和验证一种基于常规实验室指标的列线图预后模型，以评估髓外病变患者的生存预后。

方法: 我们回顾性分析了60例2006年1月至2022年12月在江苏省人民医院接受治疗的新诊断多发性骨髓瘤骨髓外病变患者。运用Cox回归分析筛选出独立预后因素，将其结合以建立预后模型，并绘制出列线图。利用C指数、ROC曲线下面积AUC、时间依赖的ROC曲线、校准曲线、决策曲线来评估该列线图预后模型的区分度、校准度及临床实用性。根据列线图预后模型计算出患者风险评分，利用X-tile软件选取最佳截断值，最终将所有患者分为低危组和高危组，并用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果：我们最终将Ki67、eGFR（肾小球滤过率）和单核细胞计数三个独立预后因素纳入并建立列线图预后模型。该列线图预后模型的C指数为0.78（95%可信区间：0.64–0.91），1年PFS、2年PFS的ROC曲线下面积分别为0.76（95%可信区间：0.57–0.94）和0.84（95%可信区间：0.69–0.99），表明该列线图预后模型具有良好的识别能力。时间依赖的ROC曲线表明，相较于ISS、R-ISS、R2-ISS分期系统，我们的列线图预后模型显示了良好的区分能力。校准曲线显示了列线图预后模型预测的生存与实际生存的接近程度，表明该模型对预后预测的准确性。决策曲线表明列线图预后模型具有临床实用性。另外，患者中位PFS在高危组和低危组分别为5.7个月和30.8个月，具有统计学差异（ $p<0.001$ ）。

结论：我们建立了一个基于常规实验室指标的列线图预后模型来预测新诊断多发性骨髓瘤伴随外病变患者的生存预后，这一模型可以帮助临床医生对初诊伴随外病变患者进行预后风险分层，从而制定个体化的治疗方案。

关键字 多发性骨髓瘤，髓外病变，列线图，预后模型

Mayo MASS和R2-ISS两种新型分期系统 在中国初诊多发性骨髓瘤患者中的预后价值探讨

沈旭星*、徐影、金媛媛、李建勇、陈丽娟、张闰
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：比较分析R-ISS、Mayo MASS、R2-ISS三种分期系统在中国初诊多发性骨髓瘤（MM）患者中的预后价值。

方法：选取我中心收治的371例初诊MM患者，cIg-FISH检测细胞遗传学特征，结合临床资料，统计并分析患者疾病分期，评估其预后。

结果：R-ISS分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者分别有38例（10.2%）、257例（69.3%）和76例（20.5%），中位PFS分别为37、26和15个月（ $P=0.0004$ ），中位OS分别为未达到（NR）、66和30个月（ $P<0.0001$ ）。Mayo MASS分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者分别有71例（19.1%）、140例（37.7%）和160例（43.2%），中位PFS分别为43、27和19个月（ $P<0.0001$ ），中位OS分别为NR、NR和35个月（ $P<0.0001$ ）。R2-ISS分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者分别有23例（6.2%）、69例（18.6%）、222例（59.8%）和57例（15.4%），中位PFS分别为47、31、25和15个月（ $P=0.0010$ ），中位OS分别为NR、NR、49和55个月（ $P=0.0002$ ）。

结论：Mayo MASS和R2-ISS两种新型分期系统在R-ISS分期基础上纳入了1q+，使分期更完善，但两种新型分期系统下国内患者Ⅲ期人数比例偏高，考虑和中国患者人群1q+发生率较高相关，尚需进一步挖掘适宜中国MM患者的预后分期系统。

关键字 多发性骨髓瘤；Mayo MASS分期；R2-ISS分期；预后

13q14缺失在高危多发性骨髓瘤患者的临床特征及对预后的影响

管子莹*、马金龙、葛峥
东南大学附属中大医院

目的：探索13q14缺失在高危多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者的分布及其对临床预后的影响。

方法：回顾性分析2013年9月至2022年4月在东南大学附属中大医院血液科住院的126例MM患者的临床资料。分析13q14缺失与其他高危遗传学异常（high-risk cytogenetic abnormality, HRCA）分布的关系，并比较13q14缺失在不同高危MM患者亚组的临床特征，如R-ISS分期、血红蛋白、血清钙、 $\beta 2$ 微球蛋白、LDH、骨质破坏、髓外浆细胞瘤的关系。分析其对不同高危MM患者亚组预后的影响。

结果：

1、126例患者中，伴13q14缺失的患者共68例，其中56例合并存在至少1种HRCAs，12例无HRCA；无13q14缺失的患者共58例，其中33例合并存在至少1种HRCAs，25例无HRCA；13q14缺失在HRCA患者中检出率为62.9%（56/89），在非HRCA患者中检出率为32.4%（12/37），差异具有统计学意义（ $\chi^2=9.779$, $P=0.0017$ ）。

2、对至少存在1种HRCA患者进行分层分析，结果显示在合并2或3种以上HRCAs的MM患者中13q14缺失检出率为83.3%（25/30），在只有1种HRCA的MM患者中检出率为52.5%（31/59），差异具有统计学意义（ $\chi^2=8.081$, $P=0.0045$ ）。

3、在2或3种HRCAs以上的MM患者中，13q14缺失+17p-、或13q14缺失+t(4;14)的检出率较只有1种HRCA的MM患者高，差异具有统计学意义。具体分别为：13q14缺失+17p-，44% vs 3%， $P=0.0003$ ；13q14缺失+t(4;14)，68% vs 19%， $P=0.0007$ 。

4、13q14缺失在不同高危患者的年龄、性别、R-ISS分期、血红蛋白数值、血清钙、 $\beta 2$ 微球水平、骨破坏情况、有无髓外浆细胞瘤及是否NDMM、中位PFS中无明显差别；但相较只有1种HRCA，合并存在2或3种HRCAs患者的中位OS更短（22个月 vs 43个月， $P=0.0003$ ）；13q14缺失+17p-患者若合并存在其他HRCA，中位OS为14个月、中位PFS为10个月；13q14缺失+t(4;14)的患者合并其他HRCA时，中位OS为33个月、中位PFS为17个月。

讨论：13q14缺失在MM患者中总检出率约50%，但在高危患者、尤其是“超高危”（双重打击或三重打击）患者中检出率更高。且13q14缺失合并存在17p-或t(4;14)的组合在“超高危”患者中有分布差异，具体机制目前不明，需要进一步探索。13q14缺失不影响高危患者的临床特征及PFS，但可减少“超高危”患者的中位OS。由于样本量的限制，本研究无法进一步比较13q14缺失合并存在17p-或t(4;14)的组合对“超高危”及只有1种HRCA的高危患者OS及PFS的影响，后续还需要进一步扩大样本量进行探究。

关键字 13q14缺失，高危，HRCA，多发性骨髓瘤

VRD方案与VCD方案在新诊断多发性骨髓瘤中的疗效与安全性分析

聂怡宁*、赵婷婷、杭晓萌、陈萍、李炳宗、张晓慧
苏州大学附属第二医院

目的：分析来那度胺/硼替佐米/地塞米松（VRD）方案与硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松（VCD）方案在新诊断多发性骨髓瘤（NDMM）中的应用情况，系统性比较两者在疗效、预后以及安全性方面的差异，为NDMM患者的治疗提供参考。

方法：回顾性分析2015年1月至2022年9月期间于我院初诊的129名多发性骨髓瘤患者的临床资料、治疗过程及预后情况，对一线诱导治疗为VRD和VCD方案的患者在基线特征、疗效评估、预后情况以及不良反应等方面进行对比分析。

结果：1.129例NDMM患者的中位确诊年龄为67岁，IgG型最常见，R-ISS III期占23.3%，诱导治疗后进行自体干细胞移植的患者占11.6%。分别有124例（96.1%）和102例（79.1%）患者进行了荧光原位杂交检测（FISH）和二代测序（NGS）检测，最常见的遗传学特征以及基因突变是1q gain（41.1%）和MAPK通路基因突变（26.5%）。

2.全部患者的中位无进展生存期（PFS）为21个月，中位总生存期（OS）为60个月。单因素分析发现 ≥ 65 岁（ $P=0.034$ ）、FGFR3/IGH融合（ $P=0.010$ ）是PFS的不良预后因素；男性（ $P=0.024$ ）、FGFR3/IGH融合（ $P=0.004$ ）、NOTCH1（ $P=0.042$ ）是OS的不良预后因素。多因素分析显示FGFR3/IGH融合（ $P=0.004$ ）是OS的独立预后因素。

3.VRD组和VCD组分别纳入了40例和55例患者，VCD组有更多的肾功能不全患者（29.1%对10.0%， $P=0.020$ ）。两组的中位治疗周期均为4程，两个周期、四个周期与六个周期后两组的疗效分布与ORR均无明显差异。VRD组所达到的最佳疗效分布更好（ $P=0.029$ ），缓解速度更快（1.1个周期对1.5个周期， $P=0.005$ ）。

4. VRD组与VCD组的中位随访时间分别为20个月（2-47个月）和35个月（3-94个月），两组的1年PFS率（83.3%对68%， $P=0.131$ ）、1年OS率（96.7%对94.0%， $P=0.596$ ）、1.5年PFS率（60.0%对65.3%， $P=0.654$ ）、1.5年OS率（92.0%对81.6%， $P=0.236$ ）、2年PFS率（36.8%对55.3%， $P=0.174$ ）以及2年OS率（84.2%对74.5%， $P=0.392$ ）均无明显差异，但VRD组在OS上表现出了优于VCD组的趋势。在 < 65 岁的和mSMART高危遗传学的亚组中，VCD的2年PFS率优于VRD组，但2年OS率无明显差异。

5. VRD组与VCD组的血液学毒性无明显差异，非血液学毒性中，VRD组的皮疹发生更多（22.5%对3.6%， $P=0.004$ ）。

讨论：1.在本中心的NDMM患者中，FGFR3/IGH融合与较差的PFS与OS相关，NOTCH1基因突变与更差的OS相关。FGFR3/IGH融合是OS的独立预后因素。

2.VRD方案在诱导患者达到 $\geq$ PR的缓解效率更高，并且VRD组在最佳缓解时的疗效分布优于VCD组。

3.VRD组和VCD组患者的1年、1.5年以及2年的PFS率与OS率无明显差异，但VRD方案表现出了更好的生存获益趋势。

4. VCD方案在 < 65 岁以及mSMART高危遗传学亚组较VRD组表现出了更好的2年PFS率，但2年OS率

的差异无统计学意义。

5. VRD组和VCD组在血液学毒性方面无显著差异，非血液学毒性中，VRD方案皮疹发生率更高。

关键字 新诊断多发性骨髓瘤；来那度胺；硼替佐米；环磷酰胺；疗效

Pretreatment D-dimer levels provide prognostic information in patients with multiple myeloma

peipei xu*, chaoyang guan, Yong Xu, jingyan Xu, Rongfu Zhou, Bing Chen

Department of Hematology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, People's Republic of China

Background: High D-dimer levels are associated with poor overall survival in patients with general cancer. This retrospective study aimed to investigate the prognostic value of D-dimer levels in patients with multiple myeloma (MM).

Methods: A total of 214 patients newly diagnosed with MM were retrospectively enrolled. The correlation between pre-treatment plasma D-dimer levels and clinical factors was evaluated.

Results: Patients with a D-dimer level ≥ 0.8 mg/ml had more adverse clinical features, including advanced R-ISS stage, higher International Myeloma Working Group risk stratification, more abnormal chromosome, and increased serum creatinine level. The prognostic value of d-dimer levels was explored. Patients with a D-dimer level ≥ 0.8 mg/ml showed poor overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Multivariate analyses revealed that the D-dimer levels were independent predictors of OS and PFS (hazard ratio=10.15 and 0.27, 95% confidence interval=4.86–21.19 and 0.18–0.42, $P<0.001$ and $P<0.001$).

Conclusion: D-dimer levels might be considered as a simple and effective prognostic marker in patients with MM.

Key Words D-dimer, multiple myeloma, prognostic value

多发性骨髓瘤患者维持治疗的疗效:系统评价和网状meta分析

支勇金*、朱剑锋

泰州市人民医院

背景:尽管近几十年来在多发性骨髓瘤(MM)的新药创新和联合治疗方案方面取得了显著进展，但诱导治疗后最合适的维持方案仍然存在争议。

目的:我们旨在通过网络meta分析确定新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)患者最有效的维持治疗。

方法:检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus和Google Scholars，检索时间为成立至2022年4月。主要终点是总生存期(OS)，次要终点是无进展生存期(PFS)。

结果:最终共纳入19项试验,包括11种治疗方法和8337例患者。对于OS,来那度胺(OR 1.61–1.99)和达雷妥尤单抗(OR 1.83–2.41)比安慰剂显示出显著的疗效。维持治疗包括来那度胺–卡非佐米(OR 3.1–6.95)、来那度胺–泼尼松(OR 2.62–4.44)、硼替佐米–沙利度胺(OR 2.48–3.64)、达雷妥尤单抗(OR 2.0–2.98)、来那度胺(OR 1.4–3.19)、伊沙佐米(OR 1.36–2.05)、沙利度胺(OR 1.5–1.86),与安慰剂相比,在延长PFS方面有显著效果;在有效的治疗方法中,来那度胺–卡非佐米显著优于来那度胺(OR 2.18–2.20)、达雷妥尤单抗(OR 1.49–2.66)和伊沙佐米(OR 2.73–3.57)。

结论:综合考虑OS和PFS,来那度胺–卡非佐米疗效最佳,应推荐其为最佳治疗方案。在临床实践中,这必须与增加的不良事件风险和经济负担进行权衡。然而,需要更多的面对面研究来证实这些发现。

关键字 多发性骨髓瘤,维持治疗,单克隆抗体,蛋白酶体抑制剂

单细胞测序技术探索多发性骨髓瘤XPO1 抑制剂耐药机制的研究

崔云起*

江苏省人民医院

目的:本研究的目的在于基于单细胞动态转录组测序技术对多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)的耐药细胞进行分析,鉴定出其与亲本细胞中不同的细胞亚群,并对其中的关键基因进行分析。为血液肿瘤治疗提供潜在的靶点,同时给个体化治疗提供依据。

方法:1.于MM细胞:NCI-H929, RPMI-8226中加入XPO1抑制剂塞利尼索,构建耐药细胞株。

2.应用单细胞转录组测序技术对耐药细胞和亲本细胞进行聚类分析,并对其中的差异基因和通路进行分析。

3.使用UCELL评分对差异基因进行表达模式聚类,并观察不同时间点的分化轨迹

4.分别将耐药和亲本细胞注入小鼠大腿外侧并予不同处理,观察MM细胞在小鼠体内的作用。

5.收集临床患者的骨髓和胸水样本,分选出CD138+浆细胞,进行外显子测序,研究差异基因在初诊和复发难治性患者中的作用机制。

结果:本研究基于4例MM细胞样本构建了单细胞转录组图谱,发现不同耐药程度的MM细胞株中存在肿瘤细胞异质性;分析了对塞利尼索具有耐药性的MM细胞中,新生RNA和总体RNA的各亚群类型及其差异基因的功能;发现FTH1是不同时间段中耐药的MM细胞中与细胞周期、铁死亡相关的基因,并且证实了该基因介导耐药的过程。该研究丰富了我们对MM细胞异质性介导耐药分子机理的认识,也为MM治疗提供潜在靶点。

讨论:近年来随着新型药物的应用,MM患者的无进展生存期及总生存期显著改善。但由于患者会逐渐产生耐药性,导致后续的治疗难以见效,这是目前靶向治疗的主要障碍。因此,识别耐药性的分子机制对于患者的诊治具有极其重要的临床意义。这项单细胞转录组分析的研究,初步探索了不同耐药程度的MM细胞间的异质性,对塞利尼索耐药样本的差异表达基因进行筛选,发现铁死亡抑制基因与多发性骨髓瘤塞利尼索耐药及不良预后相关,可能参与了MM化疗耐药表型的形成。该课题为未来MM化疗耐药的机制研究提供了理论基础,确定了高耐药MM患者的特征,并发现XPO1可以作为这些肿瘤的有效治疗靶点。但由于本研究尚浅,仍需要完善更多的研究,以期治疗、克服MM化疗耐药提供新方向、新

靶点。

关键字 多发性骨髓瘤 耐药 单细胞转录组测序 铁死亡

单中性回顾研究MRD对多发性骨髓瘤预后价值

金媛媛*、王静、李菁、李健勇、陈丽娟
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：评估微小残留病灶(MRD) 在实际临床中对多发性骨髓瘤的预后影响以及与细胞遗传学异常、临床疗效和自体干细胞移植 (ASCT) 之间的相互作用。

方法：对275名在维持治疗前获得非常好的部分缓解（VGPR）以上疗效的初诊多发性骨髓瘤患者（NDMM）患者进行回顾性分析。我们通过多参数流式细胞术 (MFC) 检查MRD状态。

结果：中位随访时间37个月（4-88个月）。在达到 $\geq$ VGPR的患者中，MRD阴性的患者的PFS（51个月与26个月； $P<0.001$ ）和OS（未达到与62个月， $P<0.001$ ）高于MRD阳性者。MRD阳性是PFS的独立预后危险因素，风险比为2.650（95% CI 1.755-4.033， $P<0.001$ ），OS的风险比为2.122（95% CI 1.155-3.899， $P=0.015$ ）。获得MRD阴性能够改善与遗传学高危的相关不良预后。无论是否接受自体干细胞移植（ASCT），MRD阴性都与更长的PFS相关。MRD状态对于临床结果比常规临床疗效评估更为可靠。此外，MRD阴性时间 ≥ 12 个月或 ≥ 24 个月可改善PFS和OS。

结论：无论高危细胞遗传学、ASCT和传统疗效评估如何，达到MRD阴性状态或持续MRD阴性的NDMM患者都获得了深度缓解且获得更好的临床预后。

关键字 多发性骨髓瘤，微小残留病灶

5例BCMA-CART治疗R/RMM后复发 给予GPRC5D-CART治疗后再次缓解

齐昆明*、李晓倩、祁娜、张焕新、李护君、周典、曹江、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的：探讨GPRC5D-CART对BCMA-CART治疗R/RMM后再次复发患者的安全性和有效性。

方法：报道5例BCMA-CART治疗R/RMM后复发给予新靶点GPRC5D-CART治疗后再次缓解。

结果：5例患者均为复发难治性多发性骨髓瘤，既往均给予BCMA-CART治疗。全部患者中3例女性，中位年龄52岁，IgD L轻链1例，IgG L轻链1例，L轻链1例；2例男性，IgA K轻链1例，不分泌型1例。5例患者中3例骨髓中检测到异常表型单克隆浆细胞，4例存在髓外病变，分别是IgD L轻链、L轻链、IgA K轻链、不分泌型各1例；髓外病变皮下肿块型2例，累及椎体、椎旁型2例；回输新靶点GPRC5D-CART前，均给予FC方案清淋预处理后输注自体CAR-T细胞，5例患者在回输细胞后均出现CRS，其中1级CRS 4例，2级CRS 1例，发生CRS中位时间+7d（+1~+10d）；4例患者出现1~2级血液学毒性，给予细胞因子等积极治疗后在+25d均恢复正常水平；5例患者未出现肝脏、心脏毒性，未出现ICANS、凝血功能障碍等毒副作用。疗效评估：+14d复查骨髓细胞学，3例骨髓中MRD（+）者均未检测到异常表型浆细胞，提

示MRD转阴，4例髓外病变患者在出现CRS后肿块开始缩小，+30d病变基本消失，随访至今，所有患者全部处于CR状态，最长已近3月。

结论：R/RMM患者在BCMA-CART治疗后再次复发，给予新靶点GPC5D-CART治疗仍然有效，并且安全可控，同时对于髓外病变效果显著。

关键字 嵌合抗原受体T细胞治疗；BCMA-CART、GPC5D-CART、复发难治多发性骨髓瘤；髓外病变

安罗替尼治疗多发性骨髓瘤伴胰腺癌肝转移病例1例

岳延华*、曹阳、贺白、顾伟英

常州市第一人民医院

背景及目的：安罗替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，在多种实体肿瘤中具有抗肿瘤作用，研究证实在体外及小鼠体内均能够有效抑制多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）细胞的增殖，本文探索安罗替尼治疗MM伴胰腺癌肝转移患者的临床疗效及耐受性。病例简介：一例73岁女性患者，因“肩关节疼痛、活动受限伴乏力1月余”入院，确诊MM，IgA-λ型，DS分期III期A组，ISS分期III期，R-ISS分期II期，PET-CT检查提示胰头区结节伴FDG代谢增高，考虑恶性病变，肝右叶FDG代谢增高灶，考虑肝转移。患者多发深静脉血栓形成，先予以VD（硼替佐米+地塞米松）方案化疗2疗程，同时予以低分子肝素抗凝，MRI检查示胰腺头颈部恶性肿瘤伴肝内多发转移，结合患者糖类抗原19-9明显升高，考虑胰腺癌可能，最终诊断MM、胰腺癌伴肝转移、深静脉血栓形成，与家属商议后，结合患者自身情况兼顾两种肿瘤，予以VD联合安罗替尼（8mg/d，连续2周）治疗，期间患者无治疗相关毒副反应，经2疗程VD联合安罗替尼治疗后，患者临床症状缓解，骨穿评估MM病情达VGPR，影像学评估肝胰占位较前未进展。

结论：安罗替尼联合VD方案可用于治疗老年MM伴胰腺癌肝转移患者，患者耐受性良好。

关键字 安罗替尼；多发性骨髓瘤；胰腺癌；耐受性好

Bing-Neel综合征合并MOG-抗体相关疾病一例伴文献复习

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：Bing-Neel综合征是华氏巨球蛋白血症浸润中枢的一种罕见类型。MOG-抗体相关疾病是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。文献中尚未见Bing-Neel综合征合并MOG-抗体相关疾病的报道。

方法：观察并总结一例Bing-Neel综合征合并MOG-抗体相关疾病患者的诊疗过程，同时进行相关文献的复习。

结果：患者男性，67岁，主要症状：头晕、行走不稳、双侧听力丧失、左侧颞部头痛、口角歪斜、吞咽困难、进食饮水呛咳。辅助检查：血常规：白细胞 $6.8 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞 $4.5 \times 10^9/L$ 。血清IgM 4.10g/L。免疫固定电泳：IgM κ型单克隆免疫球蛋白。血清MOG抗体1：10阳性。脑脊液MOG抗体1：

1. 脑脊液细胞学：淋巴细胞 99%，部分淋巴细胞可见胞体略大，胞浆略丰富，部分细胞可见到胞浆突起。脑脊液流式示：单克隆B淋巴细胞占有核细胞67.77%，表达CD19、CD20，不表达CD10、CD5。血标本流式：单克隆成熟B淋巴细胞占有核细胞20.15%，表达CD19、CD20、Kappa，部分表达CD5、CD79b、CD200、FMC7，不表达CD10。血标本FISH示：CCND1、CCND2、CCND3阴性。血标本淋巴瘤NGS示：MYD88基因，p.L252P。头颅MR增强：双侧基底节区、右侧尾状核异常信号，视交叉及右侧视束异常信号伴右侧视束增粗。PET/CT全身显像：右侧视神经走行区局限性葡萄糖代谢增高影；骨髓葡萄糖代谢弥漫性轻中度增高。诊断为Bing-Neel综合征，MOG-抗体相关疾病，并予伊布替尼及甲泼尼龙治疗。目前尚在观察中。

结论：Bing-Neel综合征合并MOG-抗体相关疾病，为首次报道。前者无标准治疗方案，后者的治疗依赖于糖皮质激素。需要使用脑脊液、MR、MYD88等检测手段尽早诊断。

关键字 Bing-Neel综合征，华氏巨球蛋白血症，MOG-抗体相关疾病

罕见华氏巨球蛋白血症合并ADAM9/FGFR1融合 一例并文献复习

张兴霞^{★1}、文丽君²、张彦明¹、陈苏宁²

1. 淮安市第二人民医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：华氏巨球蛋白血症合并ADAM9/FGFR1融合临床首次报道，通过本例复习相关文献。

方法：收集一例老年以全血细胞减少起病，诊断华氏巨球蛋白血症，治疗1年后出现疾病进展同时合并ADAM9/FGFR1融合，复习文献。

结果：患者朱某，女，63岁，2021年4月因乏力就诊，既往史无特殊。血常规WBC $2.85 \times 10^9/L$ ，HB45g/L，Plt $15 \times 10^9/L$ ，NEU $0.9 \times 10^9/L$ ，NEU 22%、LYM 68%，贫血指标、溶血及PNH检测阴性。免疫固定电泳IgM- κ 阳性，血清蛋白电泳M蛋白占18.5%，血清游离轻链 $\kappa/\lambda=12.5$ 。骨髓形态：增生低下，淋巴比例增高，免疫表型：见34.3%异常成熟克隆B细胞，CD19、CD200、CD79b、CD45阳性，CD20、CD22、CD23、KApaa、CD25弱阳性，IgH重排：阳性，TCR重排阴性，骨髓病理：增生极度活跃，小淋巴样细胞弥漫性增生，网染（局灶+++），铁染色（+），PAS（粒细胞、巨核细胞+）；组化：CD3-、CD5-、CD10-、CD20+、CD23+、CD34-、SOX11-、cyclinD1-、LEF-1（少量+）、ki67（+10%）；染色体：复杂核型。基因突变检测：MYD88 exon5 p.Leu265pro 18.1%、TP53 exon5 p.pro152 Leu 15.3%、p.Val216Met 18.1%，CXCR4 exon2 p.Ser338Ter 17.1%。胸部CT：未见异常。心脏彩超：轻度反流。腹部彩超：肝实质回声增粗，胰脾未见明显异常。诊断华氏巨球蛋白血症，2021-5-6予CD20单抗治疗（375mg/m²，2剂），艾曲波帕升血小板，2021-5-14口服伊布替尼420mg qd治疗，2月后患者血象及症状改善，继续维持治疗。2022-8月复查血小板 $40 \times 10^9/L$ ，换用泽布替尼治疗，2022-10-30查血常规WBC $1.24 \times 10^9/L$ ，Hb 67g/L，Plt $19 \times 10^9/L$ ；免疫固定电泳：IgM- κ 型M蛋白，M蛋白3.7%，骨髓形态：骨髓增生低下，粒系红系缺如，淋巴细胞比例增高，可见形态不规则淋巴细胞，其中幼稚样细胞占8%，浆内可见空泡。免疫分型：20.2%异常克隆B淋巴细胞群体，CD19、CD11c、CD79b、Kappa、CD45阳性，CD23、CD20弱阳性。FISH：13q14缺失阳性50%，Rb1缺失阳性50%，IgH重排：阳性，二代测序：MYD88 exon5 29%、exon2 6.3%，TP53exon5 22.3%、p.Val216Met 19.1%，CXCR4 exon2 21%、CSMD1 exon16 p.Gly793Cys 4%，FAT1 exon21 p.Ile3878Thr 3.2%，PRDM1 exon4 4.8%。胸部CT：两肺少许感染，

右侧胸腔少量积液。予以对症支持治疗，患者很快进展，一周后死亡。靶向RNA-seq回报：ADAM9/FGFR1阳性。

讨论：FGFR1伙伴基因主要以易位为主，插入和倒位少见。ADAM9/FGFR1融合是通过倒置形成，由于这两个基因在8号染色体上紧密相邻，常规核型分析几乎检测不到，首次作为一个新的FGFR1对手基因报道。回顾性分析患者初诊样本，未检出ADAM9-FGFR1融合，推测ADAM9-FGFR1导致疾病进展。有报道ADAM9与肿瘤侵袭性和不良预后相关，靶向治疗药物可通过降低ADAM9水平来增强癌症治疗。这些结果为临床策略提供了新的思路。

关键字 华氏巨球蛋白血症 FGFR1重排 ADAM9 伊布替尼 泽布替尼

· 实验诊断 ·

DETECTION OF NRAS/KRAS MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA BY DROP-OFF DROPLET DIGITAL PCR AND ITS CLINICAL APPLICATION

Helin Xiang[★], Ziqi Liu, Mingqiang Chu, Ting Li, Jun Qian

The Department of Hematology Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Abstract Purpose:

1. The purpose of this study is to establish a drop-off droplet digital PCR method to detect RAS gene mutations in acute myeloid leukemia (AML), the performance test of this method was confirmed by using wild-type and mutant plasmids, including its sensitivity, specificity, repeatability, and linearity. The limit of blank and the minimum detection limit of the method in clinical samples were established.

2. The established drop-off droplet digital PCR method was applied to detect bone marrow blood DNA of clinical samples of newly diagnosed AML patients. The results were standardized with Sanger sequencing and Next-generation sequencing (NGS).

3. The established drop-off droplet digital PCR method was applied to dynamically monitor the change in mutant frequency of RAS mutation and to evaluate the relationship between the change in mutant frequency and clinical efficacy.

Research methods:

1. Design sequencing PCR primers and amplification primers which cover the hot mutation region of NRAS G12/13, NRAS Q61 or KRAS G12/13 by comparing the conserved sequence of RAS gene. Wild-type NRAS/KRAS plasmids and mutant NRAS/KRAS plasmids were constructed by using designed primers and isolated clinical samples.

2. Two wild-type probes were designed to cover the hot spot mutation regions of NRAS G12/13, NRAS Q61 or KRAS G12/13 and relatively conservative regions outside the hot spot mutation. The specificity of amplified primers and probes respectively were tested by gradient PCR and Quantitative Real-time PCR (Q-PCR), to optimize the reaction system, and select the appropriate annealing range.

3. The established drop-off droplet digital PCR method was used to adjust the density of primers and probes and select an annealing temperature that could significantly distinguish the positive and negative droplets, and then verify the performance of the established reaction system, establish the detection limit, and evaluate the repeatability of this detection method.

4. A new drop-off droplet digital PCR method was used to screen consecutive newly diagnosed clinical samples, and the results were compared with the previous Sanger sequencing results and then NGS was used for further verification.

5. Monitor the mutant frequency in patients with RAS gene mutations and evaluate whether the frequency changes of gene mutations are related to clinical efficacy.

Results:

1. In this research, a drop-off droplet digital PCR method was established to detect the hot spot mutations of NRAS G12/13. The NRAS G12/13 mutation could be well detected in clinical samples when the mutant frequency exceeded 0.158%, and the repeatability and linearity were good ($R^2=0.999$). The blank limit of detecting clinical samples was 5.4 copies/microliter and the minimum detection limit was 15.84 copies/microliter.

2. In this research, a drop-off droplet digital PCR method was established to detect the hot spot mutations of NRAS Q61. The NRAS Q61 mutation could be well detected in clinical samples when the mutant frequency exceeded 0.05%, and good repeatability and linear relationship ($R^2=0.9991$). The blank limit of detecting clinical samples was 1.51 copies/microliter, and the minimum detection limit was 5.12 copies/microliter.

3. In this research, a drop-off droplet digital PCR method was established to detect the hot spot mutations of KRAS G12/13. The KRAS G12/13 mutation could be well detected in clinical samples when the mutant frequency exceeded 0.16%, and the repeatability and linearity were good ($R^2=0.9988$). The blank limit of detecting clinical samples was 5.04 copies/microliter and the minimum detection limit was 16.47 copies/microliter.

4. Among 140 newly diagnosed AML patients, NRAS G12/13 mutations were detected in 28 clinical samples (20%, 28/140) by drop-off droplet digital PCR, and the mutation frequency was 0.26%–52.85% (median mutation frequency was 2.14%). However, only 7 clinical samples (5%, 7/140) of the previous Sanger sequencing were positive. To further verification, the rest 21 clinical samples with negative results of Sanger sequencing were tested by NGS. The results showed that 14 clinical samples were positive among 21 clinical samples. For these 14 samples, the mutation frequency detected by drop-off droplet digital PCR ranged from 0.26% to 9.64% (median mutation frequency was 2.82%), and NGS detected mutant frequencies ranged from 1.03% to 9.5% (median mutation frequency was 1.46%) for these 14 samples. The drop-off ddPCR mutation frequency was 0.53%–1.5% (median mutation frequency was 1.1%). The correlation analysis between the mutation frequencies detected by next generation sequencing and drop-off ddPCR, including 2 cases of NRAS G12/13 mutation detected by Sanger sequencing and confirmed by NGS, showed a good correlation between the mutation frequencies detected by the two methods ($R^2=0.9158$).

5. Among 140 newly diagnosed AML patients, KRAS G12/13 mutations were detected in 9 clinical samples (6.4%, 9/140) by drop-off droplet digital PCR, and the mutant frequency was 1.56%–32.75% (median mutation frequency was 9.6%). The previous Sanger sequencing method only detected 4 clinical samples (2.86%, 4/140). To verify the reliability of the results, 9 samples with KRAS G12/13 mutations detected by drop-off droplet digital PCR were all subjected to KRAS G12/13 high-throughput sequencing again. The results of NGS showed that KRAS G12/13 mutations were exactly existed in these 9 patients, and the mutant frequency detected by drop-off droplet digital PCR was well correlated with that detected by NGS ($R^2=0.9697$).

6. During the dynamic monitor of patients with NRAS G12/13 mutations, this study found that the frequency of NRAS G12/13 mutations had a significant upward trend before or at the time of disease relapse while there was a significant downward trend when the disease achieved complete remission (CR).

Conclusion:

A drop-off droplet digital PCR method was established to detect common hot spot mutations of RAS gene in AML patients. The established drop-off droplet digital PCR method was highly sensitive to identify single gene mutations compared with Sanger sequencing and NGS. This method can be used to screen the common hot spot

mutation of RAS gene in newly diagnosed AML patients and can dynamically and quantitatively monitor the mutation frequency of RAS gene during clinical treatment, to predict the prognosis and monitor the disease of AML patients alone or in combination with other gene mutations, to achieve the purpose of clinical individualized precision treatment.

Key Words AML, drop-off droplet digital PCR, RAS mutation, MRD

DEVELOPMENT OF A DROP-OFF DROPLET DIGITAL PCR METHOD FOR C-KIT GENE MUTATION DETECTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS CLINICAL APPLICATION

Ting Li^{★1}, Ye Jin¹, He Lin Xiang¹, Zi Qi Liu¹, Jiang Lin^{2,3}, Jun Qian^{1,2,3}

1. The Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

2. Laboratory Center, The Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

3. Zhenjiang Clinical Research Center of Hematology

Objective:

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy characterized by clonal expansion of myeloid progenitor cells in bone marrow and peripheral blood, with high heterogeneity. C-KIT mutations often occur in AML patients with t (8; 21), inv (16), or t (16; 16). AML patients with C-KIT mutations often have poor prognosis and a high risk of recurrence after complete remission. The Chinese AML guideline classifies these patients into subgroups with moderate prognosis. The European Leukemia Network Working Group recommends to combine C-KIT mutations with other markers for measurable residual disease (MRD) monitoring. The purpose of this study is to develop a method for quantitative detection of mutations at D816 and N822 sites of C-KIT gene based on drop-off droplet digital PCR (ddPCR) technology, complete methodological evaluation, and assess the application value of this method in prognosis evaluation, recurrence monitoring and treatment guidance of AML.

Methods:

(1) Design a pair of specific primers and three probes for the exon 17 of the C-KIT gene, two of which are located on the D816 and N822 mutation hotspots, and the other wild-type probe is located outside the two mutation hotspots mentioned above;

(2) To establish and optimize the drop-off ddPCR method for detecting D816 and N822 mutation of C-KIT gene, and assess the specificity, sensitivity, repeatability and linearity of the method;

(3) Use the established method to test bone marrow samples from 140 newly diagnosed AML patients who have previously Sanger sequenced, and validate the results with next-generation sequencing (NGS) to compare the detection efficiency of C-KIT gene mutation using three methods;

(4) Collect and organize various clinical parameters of the study subjects, divide them into mutation group and wild group based on ddPCR results, and analyze whether there are statistical differences in various clinical parameters between the two groups, Simultaneously analyze whether there are statistical differences in clinical

parameters between the C-KIT mutation group and the wild group in patients with core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML);

(5) Six patients with C-KIT mutation were monitored for MRD using the drop-off ddPCR method.

Results:

(1) The limit of blank (LOB) of C-KIT gene D816 mutation detected by drop-off ddPCR is 4.26 copies/ μ l. The limit of detection (LOD) is 12.98 copies/ μ l. Its sensitivity is 0.13%, the repeatability and linear relationship were good when the concentration was above 5 copies/ μ l.

(2) The LOB of C-KIT gene N822 mutation by drop-off ddPCR is 1.62 copies/ μ l, and the LOD is 10.12 copies/ μ l. Its sensitivity is 0.10%, the repeatability and linear relationship were good when the concentration was above 5 copies/ μ l.

(3) Sanger sequencing and drop off ddPCR were used to detect C-KIT gene mutation in 140 newly diagnosed AML patients. Among them, Sanger sequencing revealed only two (1.43%) positive cases, while drop-off ddPCR revealed twenty-one (15.00%) positive cases. Among them, ddPCR identified nineteen (13.58%) KIT-D816 mutation with the mutation burden ranged from 0.18% to 48.85% (median 0.66%), seven (5.00%) KIT-N822 mutation with the mutation burden ranging from 0.29% to 7.41% (median 1.42%), and five patients detected D816 and N822 double mutation. Subsequently, the results were further confirmed by NGS. NGS revealed eight (5.71%) positive cases with variant allele frequency (VAF) ranging from 1.26%~37.70% (median 22.25%). Using the results detected by NGS as the gold standard, the specificity and sensitivity of the drop-off ddPCR method for detecting C-KIT gene D816 and N822 mutations were 100%.

(4) According to the results of ddPCR, 140 newly diagnosed AML patients were divided into the mutated group (n=21) and the wild-type group (n=119). The clinical parameters between the two groups were analyzed and compared for any differences. The results showed that there was a statistically significant difference ($P=0.001$) in chromosome karyotype and risk level grouping between the two groups, C-KIT mutations are mainly found in patients with t(8; 21) chromosomal translocation (7/12, 58%). However, in terms of gender, age, WBC, Hb, Plt, blast cell counts, whether complete remission has been achieved, FAB classification and common gene mutations in AML were not statistically significant ($P>0.05$). Further, we analyzed whether there were differences in clinical parameters between the two groups in thirteen patients with CBF-AML, including 7 cases of C-KIT mutation and six cases of wild type. The results showed that there was no significant difference between the two groups in WBC, Hb, Plt, blast cell counts, and whether they reached CR ($P>0.05$).

(5) The established drop-off ddPCR method was used to dynamically monitor the mutation burden after chemotherapy in six patients with C-KIT mutations. The results showed that the mutation burden of C-KIT gene was in accordance with the tendency of complete remission or recurrence in clinical practice.

Conclusions:

(1) Based on the drop-off ddPCR technology, this study developed a method to detect the KIT-D816 and KIT-N822 mutations, which has good methodological performance. Compared with Sanger sequencing and NGS, ddPCR has a higher mutation detection rate and a better ability to detect low-frequency mutations;

(2) The ddPCR is anticipated to be used for monitoring measurable residual disease and guiding individualized treatment following remission in positive patients.

Key Words drop-off ddPCR; C-KIT; mutation; measurable residual disease; acute myeloid leukemia

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★

连云港市第二人民医院

目标：解析关于BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤病患所表现出的关于右心功能损伤在初期，通过实验室检测得到的关联指标改变现状。手段汇总总计208例从2015年到2021年当中相关病患，其中有63例属于原发性骨髓纤维化（Primary myelofibrosis, PMF），包含39例属于真性红细胞增多症（Polycythemia vera, PV），包含了106例属于原发性血小板增多症（Primary thrombocytopenia, ET），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（英文简称为ST-2）、乳酸脱氢酶（英文简称为LDH）、D-二聚体(英文简称为D-D)、铁蛋白（英文简称为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肺动脉压、左房直径、右室舒张内径异常，P值分别为0.048、0.003、0.005；BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者易出现易出现血清乳酸脱氢酶、铁蛋白、D-二聚体增高，血红蛋白及血小板降低，P值分别0.003、0.039、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、D-二聚体成正相关，同血小板之间的计数关系满足负相关，相关系数表现出是：0.801，0.779，0.898，0.756，0.7，-2.33（ $P=0.005$ ， $P=0.003$ ， $P<0.001$ ， $P=0.012$ ， $P=0.049$ ， $P=0.034$ ）。

结论：随着铁蛋白、肺动脉压以及血清乳酸脱氢酶含量的提升，会导致血小板还有血红蛋白减少，提升了这类病患右心功能受损几率；BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者的SF、LDH、ST-2、年龄、D-二聚体越高，血小板计数越低，肺动脉压越大。

关键字 骨髓增殖性肿瘤；右心功能损伤；肺动脉压；D-二聚体

华蟾素对巨噬细胞炎症因子风暴的抑制作用及其机制研究

刘细细★

江苏省中医院

目的：探讨华蟾素对静息状态下单核细胞和激活状态下巨噬细胞分泌的细胞因子相关影响及其分子机制。

方法：佛波酯（PMA）诱导THP-1细胞分化为巨噬细胞，加入脂多糖培养以激活巨噬细胞活化，建立巨噬细胞活化模型。在模型组的基础上加入华蟾素共培养24h作为实验组。用CCK8法检测细胞增殖，Annexin V/PI双染色流式细胞术检测细胞凋亡，流式细胞术检测巨噬细胞活化，多重微球流式免疫荧光发光法检测细胞因子，转录组测序探讨华蟾素调控的基因表达谱，并通过实时定量聚合酶链式反应和蛋白免疫印迹对显著变化的分子进行了验证。

结果：华蟾素注射液原液加入培养基稀释的华蟾素（1:25）可显著抑制静息的单核细胞增殖（P

<0.01) 并诱导细胞凋亡 ($P < 0.01$), 对激活的巨噬细胞增殖的抑制和凋亡诱导更明显 ($P < 0.001$)。华蟾素显著抑制巨噬细胞活化并显著下调激活的巨噬细胞释放的炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8等) ($P < 0.01$), 其作用机制是通过抑制TLR4/MYD88/P-I κ B α 信号通路来实现。

结论: 华蟾素通过TLR4/MYD88/P-I κ B α 通路抑制巨噬细胞过度激活产生的炎症因子, 有望应用于炎症因子过度释放相关疾病的研究与治疗。

关键字 华蟾素; 单核/巨噬细胞; TOLL样受体4; 炎症因子

蟾毒灵通过调控TLR4/TLR3信号通路 遏制细胞因子风暴机制研究

刘细细★

江苏省中医院

目的: 探讨蟾毒灵对静息状态下单核细胞和激活状态下巨噬细胞分泌的细胞因子相关影响及其分子机制。

方法: 佛波酯(PMA)诱导THP-1细胞分化为巨噬细胞, 加入细菌模拟物脂多糖培养以激活巨噬细胞活化, 建立巨噬细胞活化模型。在模型组的基础上加入蟾毒灵共培养 24h作为实验组。进一步加入病毒模拟物Poly I: C刺激巨噬细胞建立病毒感染模型, 加入蟾毒灵共培养 24h作为实验组。用CCK8法检测细胞增殖, Annexin V/PI双染色流式细胞术检测细胞凋亡, 流式细胞术检测巨噬细胞活化, 多重微球流式免疫荧光发光法检测细胞因子, 转录组测序探讨蟾毒灵调控的基因表达谱, 并通过实时定量聚合酶链式反应和蛋白免疫印迹对显著变化的分子进行了验证。进一步通过分子结构预测对接和RNA干扰, 预测Bufalin的具体作用靶点。

结果: 蟾毒灵(16nM)可显著抑制静息的单核细胞增殖 ($P < 0.01$) 并诱导细胞凋亡 ($P < 0.01$), 对激活的巨噬细胞增殖的抑制和凋亡诱导更明显 ($P < 0.01$)。蟾毒灵显著抑制LPS诱导的巨噬细胞活化并显著下调激活的巨噬细胞释放的炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8等) ($P < 0.01$), 其作用机制是通过抑制TLR4/P-I κ B α 信号通路和TLR3/P-IRF3信号通路来实现。蟾毒灵显著抑制Poly I: C激活的巨噬细胞活化并显著下调激活的巨噬细胞释放的炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8等) ($P < 0.01$), 其作用机制是通过抑制TLR3/P-IRF3信号通路来实现。通过分子结构预测Bufalin的靶点。发现LPS刺激诱导生成的TLR4-MD2复合物有小分子结合口袋可以与Bufalin结合。Bufalin可以显著下调对照组的TLR4/TLR3通路, 然而当TLR4 被敲低后, Bufalin的这一抑制作用消失。这说明TLR4是bufalin抑制单核/巨噬细胞过高炎症的分子通路中的必要节点, 而Bufalin可以与TLR4-MD2复合体结合, 我们推断Bufalin可能是通过抑制TLR4与MD-2结合间接抑制了TLR4和TLR3的下游通路。

关键字 蟾毒灵; TOLL样受体4; TOLL样受体3; 细胞因子风暴

靶向二代测序在骨髓增生异常综合征患者中的诊断及预后意义

张丽娟★

淮安市第一人民医院

目的：探讨靶向二代测序（next-generation sequencing, NGS）在骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic syndrome, MDS）患者中的诊断及预后意义。

方法：回顾性分析本院血液科2018年1月至2021年9月收治的205例疑诊MDS的血细胞减少患者的靶向NGS数据资料。采用ROC曲线分析基因突变数目及VAF预测MDS和MDS/MPN的诊断潜能。此外，我们还研究了靶向NGS在MDS患者中的预后意义。

结果：205例患者包括40例意义未明的特发性血细胞减少症（idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS），47例再生障碍性贫血（aplastic anemia, AA），23例意义未明的克隆性血细胞减少症（clonal cytopenias of undetermined significance, CCUS），79例MDS，13例骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤（myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN）和3例（myeloproliferative neoplasms, MPN）患者。VAF预测MDS及MDS/MPN的敏感度78.9%，特异性80.0%，最佳截断值=6.6%；基因突变数目的敏感度78.9%，特异性78.2%，最佳截断值=1；然而2个指标联合并不能提高MDS及MDS/MPN的诊断效能。MDS预后方面：VAF $\geq$ 57.93%组（n=13）患者较VAF<57.93%组（n=66）的患者预后更差；中位OS显著缩短（9.0月 vs 未达到，P=0.0005）；中位PFS也显著缩短（11.0月 vs 未达到，P=0.0079）。基因突变数目 $\geq$ 2组（n=42）的患者较突变数目<2（n=37）的患者预后差；中位OS显著缩短（33.0月 vs 未达到，P=0.0265）；而中位PFS无显著统计学差异。

结论：本研究的靶向NGS谱简洁实用，基因突变数目或VAF预测MDS及MDS/MPN的敏感度及特异性较显著，对MDS患者的预后判断也具有重要意义。

关键字 靶向二代测序；骨髓增生异常综合征；诊断潜能；预后。

一株EBV阴性的人I型NKT细胞系的建立及鉴定

黎陈斌^{★1,2}、刘细细^{1,2}、陈碧清²、田芳²、张玮光^{1,2}、杨箫^{1,2}、

张晓丽^{1,2}、热爱拉·加那提^{1,2}、杨钰琪^{1,2}、王丽女^{1,2}、胡中晓^{1,2}、石学泽^{1,2}、朱学军²

1. 南京中医药大学第一临床医学院；2. 南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：NKT细胞相关的肿瘤在WHO-HAEM5中被归类于成熟T细胞和NK细胞肿瘤。虽然大多数T细胞或者NK细胞肿瘤可以归入各自的T细胞或NK细胞系，但WHO-HAEM5并没有将他们作为两类分开，因为有些实体瘤具有NK、T、混合或者不确定表型的肿瘤谱如EBV阳性淋巴结T和NK细胞淋巴瘤，结外NK/T细胞淋巴瘤等。因此建立一株来自患有NKT细胞血液肿瘤的患者且表征明确的细胞系，有助于追踪肿瘤细胞起源，对NKT细胞相关的疾病有更清晰的定位。源自患者的血液肿瘤细胞系也是研究肿瘤发病机制研究和药物开发的重要工具。

方法：我们从一位NKT细胞血液肿瘤的患者外周血中建立培养新的NKT细胞系NKT617。通过STR验证细胞系来源，吉姆萨染色、扫描电镜、透射电镜确定细胞大小形态，流式细胞术确定NKT617细胞表型与TCR克隆性基因重排确定细胞谱系，RNA测序分析NKT617与NK、T、B、单核等其他血液肿瘤细胞系基因表达的差异，病原体宏基因组测序检测病原体污染，体外克隆集落培养及斑马鱼体内接种成瘤能力测定，在不同效靶比下与Raji共培养测定杀伤能力等。

结果：NKT617在体外连续传代两年余，超过100代，单克隆永生化，低剂量重组人IL-2依赖增殖，在悬浮培养中以单细胞和聚团的形式生长。STR DNA分析揭示独特的基因组身份，未有其他类型细胞交叉污染且确切为患者来源。流式分析显示NKT617具有NK细胞表型CD56⁺, CD158a⁺, Nkp46⁺, mCD3⁻; cCD3⁺、CD2⁺、CD8⁺、CD45RA⁺、CD45RO⁺, TCR β 基因呈克隆性重排，揭示NK617属于NKT细胞谱系，B细胞和髓系标志物阴性，TCR α 链 (V α 24-J α 18)阳性支持NKT617为I 型NKT细胞。与其他常见血液肿瘤细胞系的转录组相比，NKT617表达与NK和T细胞系相似的细胞标记，其表达与NK细胞系更相似。病原体宏基因组测序未检测到任何病原体污染。NKT617体外表现致瘤能力，与Raji细胞共培养时，在效靶比为10:1表现出45.16%的杀伤活性。

结论：这是首次报道的EBV阴性具有细胞毒性的人 I 型NKT细胞系，可能具有一定的应用潜力，可作为研究相关NKT细胞血液肿瘤分子机制的细胞模型和基于表达嵌合抗原受体（CAR）细胞疗法的有效效应细胞。

关键字 NKT；EBV；细胞系；白血病；免疫治疗

Relationship between RAD51-G135C and XRCC3-C241T single nucleotide polymorphisms and development of acute myeloid leukemia

苗蕾★

连云港市第一人民医院

Objective The purpose of this study was to explore the connection between RAD51-G135C and XRCC3-C241T single nucleotide polymorphisms and development of acute myeloid leukemia.

Methods Genomic DNA was extracted from peripheral blood cells of 545 AML patients and peripheral blood cells of 1034 normal persons as control. By TaqMan probe technology and fluorescence quantitative PCR, the genotypes of RAD51-G135C and XRCC3-C241T were analyzed by software of SDS 2.2. The association between RAD51-G135C and XRCC3-C241T single nucleotide polymorphisms and development of acute myeloid leukemia was analyzed by SPSS 16.0 software.

Results The control samples of RAD51 - G135C and XRCC3 - C241T genotype frequency according with Hardy - Weinberg equilibrium values ($P = 0.512$ and 0.709), showed that the genotypes' distribution of the control samples had a group of representative. In 545 patients with AML, the number of the RAD51 - G135C wild type (GG) were 387 cases (71.0%). The number of the heterozygous mutant (GC) were 123 cases (22.6%). There was no difference between patients and controls ($OR = 1.022$, 95% CI: $0.797 \sim 1.312$, $P = 0.862$). The number of homozygous mutant (CC) were 35 cases (6.4%). RAD51-G135C homozygous mutant (CC) can significantly increase the risk of AML ($OR = 3.174$, 95% CI: $1.836 \sim 5.484$, $P < 0.001$). The number of the XRCC3 - C241T wild type (CC)

were 447 cases (82.0%). The number of the heterozygous mutant(CT) and homozygous mutant (TT) were 90 cases (16.5%) and 8 cases (1.5%). Both of them increased the risk of AML (OR = 1.483, 95% CI: 1.105 ~ 1.991, P = 0.009, OR = 3.243, 95% CI: 1.055 ~ 9.970, P = 0.040)

Conclusion The mutations of RAD51-G135C and XRCC3-C241T significantly increased the risk of the development of the AML ,and the incidence was more predictive value for AML.

关键字 acute myeloid leukemia; RAD51 gene ; XRCC3 gene; single nucleotide polymorphism; homologous recombination repair

在NPM1突变背景下PTPN11突变 在成人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¹、王征²、华海应³、周峰¹、贾祝霞¹、吴品⁴、晁红颖¹、卢绪章¹

1. 常州市第二人民医院; 2. 苏州大学附属第一医院

3. 无锡市第三人民医院; 4. 无锡市第二人民医院

目的: 超过90%的NPM1突变急性髓细胞白血病(NPM1mut AML)患者已被确定携带其他已知的并发突变。然而,关于PTPN11的频率及其在NPM1mut AML中的临床影响的数据有限。带有PTPN11突变的成年突变NPM1(NPM1mut)AML的特征尚未得到全面研究,与PTPN11突变在NPM1mut AML发病机制中协同作用的基因改变仍不明确。

方法: 254名NPM1mut 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NPM1mut AML患者的112个基因进行了回顾性二代测序(Next-generation sequencing, NGS)。研究254名NPM1mut AML患者队列中PTPN11突变的发生率、突变类型、共存突变和对临床特征的影响。

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NPM1mut 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PTPN11mut/NPM1mut AML和PTPN11wt/NPM1mut 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。PTPN11mut和PTPN11wt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NPM1mut AML患者可用于CR率评估,在NPM1突变的情况下,PTPN11mut和PTPN11wt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: 综上,PTPN11突变在NPM1mut 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。

关键字 急性白血病; PTPN11; NPM1突变

DNA异常甲基化诱导IRX1沉默在急性髓系白血病中的 临床意义

谷雨*、林江、钱军
江苏大学附属人民医院

目的: 表观遗传学改变是急性髓系白血病(AML)重要的分子机制, DNA异常甲基化影响疾病的发生发展。本研究通过简化全基因组甲基化测序(RRBS)和生物信息学筛选出易洛魁同源盒基因IRX1。IRX家族在胚胎发育、组织动态平衡和正常造血中发挥作用, IRX失调已被广泛认为是多种肿瘤发生的驱动因素。但对于这些转录因子所起作用作用是促癌还是抑癌, 不同肿瘤中的研究结果存在争议。本研究旨在探索IRX1异常甲基化和表达在AML中的临床意义, 阐述其对AML细胞生物学行为的影响及其分子机制。

方法: 通过RRBS从4例MDS转AML配对骨髓标本及对照标本中分析AML疾病进程相关的差异甲基化基因, 并联合生物信息学方法筛选出在AML中发生高甲基化改变的基因IRX1。应用MethylTarget目的区域甲基化测序、实时定量甲基化特异性PCR、实时荧光定量PCR和骨髓活检免疫组化等方法扩大样本验证IRX1在对照组和AML不同疾病状态的甲基化及表达改变, 并结合公共数据库分析和验证其临床意义、预后价值及与FLT3突变的关系。在白血病细胞株和AML骨髓原代细胞中应用去甲基化药物阿扎胞苷(AZA)探讨IRX1甲基化与IRX1表达的关系。

结果: IRX1启动子区CpG岛甲基化态势在MDS、AML患者初诊及AML复发时显著高于对照组, 在AML处于完全缓解(CR)期时显著低于初发时期, 而在MDS和AML之间无明显差异。IRX1甲基化水平可区分对照组与MDS、AML患者。非M3-AML患者中IRX1高甲基化组白细胞数和FLT3-ITD突变率高于低甲基化组, 异常IRX1高甲基化是影响AML预后生存的独立危险因素。与对照相比, MDS、AML初发和AML复发时IRX1表达显著降低, 而CR时IRX1表达显著上调。AML标本中IRX1表达和甲基化态势呈负相关。AZA处理后白血病细胞株和AML骨髓原代细胞中IRX1未甲基化和表达水平平均上调。IRX1低表达患者预后不良, 且FLT3突变率高。

结论: IRX1在初发MDS和AML患者中呈现高甲基化、低表达改变, 且与不良预后和高FLT3突变率相关。IRX1表达可能受自身的甲基化调控。

关键字 关键词 急性髓系白血病; 预后; DNA甲基化; 易洛魁同源盒基因1

伴FLT3突变的急性髓系白血病患者细胞因子 及淋巴细胞亚群的表达及意义

陈洋*、师锦宁
南京市江宁医院

目的: 探讨伴有FLT3基因突变的初诊急性髓系白血病(AML)患者外周血细胞因子、淋巴细胞亚群

的表达情况及其与血细胞计数、FLT3基因突变类型之间的相关性。

方法: 168例伴FLT3突变的AML患者纳入研究, FLT3基因突变用PCR扩增产物直接测序和二代测序(NGS)检测, 并进一步对FLT3突变类型进行分类, 另收集患者的治疗前外周血细胞因子、淋巴细胞亚群及血细胞计数, 并分析其之间的相关性。

结果: 伴FLT3突变的AML患者, 治疗前外周血IL-6、IL-10、CD3、CD4、CD19表达水平升高, IL-2、TNF、IFN- γ 、CD8、CD16+CD56表达水平下降。按白细胞计数分组, 分为WBC ($\times 10^9/L$) < 4.0 、 $4 \leq WBC(\times 10^9/L) \leq 10$ 和 $10 < WBC(\times 10^9/L)$ 三组, IL-4、IL-10、CD3、CD4、CD8、CD19在组间分布具有差异性 ($P=0.048$ 、 $P=0.024$ 、 $P=0.039$ 、 $P=0.024$ 、 $P=0.034$ 、 $P=0.008$) ; 按血小板计数分组, 分为PLT ($\times 10^9/L$) < 30 、 $30 \leq PLT(\times 10^9/L) < 80$ 和 $80 \leq PLT(\times 10^9/L)$ 三组, CD19、CD16+CD56在组间分布具有差异性 ($P=0.029$ 、 $P=0.045$) 。按FLT3类型进行分组, 分为FLT3-ITD+、FLT3-TKD+、FLT3-(ITD++TKD)+和FLT3-(ITD-+TKD)-, IL-10、TNF、CD3、CD8、CD19在四组间分布具有差异性 ($P=0.042$ 、 $P=0.013$ 、 $P=0.046$ 、 $P=0.048$ 、 $P=0.041$) 。

讨论: AML是血液科常见的恶性血液病之一, 其发病机制复杂, 具有高度异质性, 其中, 细胞免疫功能异常是其中的重要机制之一, 且AML患者自身免疫功能紊乱与疾病的发展过程具有相关性, 伴FLT3突变的AML患者, 临床上治疗预后差异性大, 机制不明, 近年来多有报道细胞因子及淋巴细胞亚群在AML患者中的意义。有研究证实细胞因子如IL-6、TNF等在AML患者中呈现高表达状态, 且预后不良。而在AML患者中同样存在着淋巴细胞亚群紊乱, 研究指出初治AML CD4细胞表达水平升高, CD8 细胞表达水平下降。本研究收集了168例伴FLT3基因突变的AML患者, 进一步探索FLT3基因突变的AML患者其外周血及淋巴细胞亚群之间的相关性, 研究发现患者外周血细胞因子及淋巴细胞亚群与正常对照组相比, 部分指标具有差异性; 另患者的血细胞计数水平及FLT3突变类型对细胞因子及淋巴细胞亚群的表达水平, 可能具有一定的影响。

关键字 急性髓系白血病; FLT3; 细胞因子; 淋巴细胞亚群; 血细胞计数

Additional cytogenetic abnormalities in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia predict inferior event-free survival

Hui Zeng*, Hai-Bo Dong, Qi-Guo Zhang, Jie He, Bing Chen
Nanjing Drum Tower Hospital

The innovative combination of all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) has established a new chapter of curative approach in acute promyelocytic leukemia (APL). The disease characteristics and prognostic influence of additional cytogenetic abnormalities (ACA) in APL with modern therapeutic strategy need to be clarified. Here, we retrospectively investigated disease features and prognostic power of ACA in 171 APL patients with ATRA-ATO containing regimens. ACA occurred in 33 patients (19.3%). Patients with ACA had markedly decreased hemoglobin level than that patients without ACA ($P=0.021$). Risk stratification of ACA group was significantly worse than that of non-ACA group ($P=0.032$). No significant associations between ACA and other biological variables were observed. Based on the time to molecular complete remission (mCR), clinical events were divided into early events (differentiation syndrome, QT prolongation, bleeding, embolism, death) and late events

(secondary primary malignancy, QT prolongation, bleeding, disease recurrence, death). Differences were not found regarding the incidence of early and late events in the comparison of patients with ACA and without ACA. With a median follow-up period of 62.0 months, patients with ACA had worse event-free survival (EFS) ($P=0.023$). Multivariate analysis showed that ACA was an independent adverse factor of EFS ($P=0.033$). In CD34 negative and CD56 negative subgroup, patients with ACA had inferior EFS ($P=0.017$ and $P=0.037$, respectively). In conclusion, ACA remains the independent prognostic value for EFS, we should build risk-adapted therapeutic strategies in the long-term management of APL when such abnormalities are detected.

Key Words acute promyelocytic leukemia; additional cytogenetic abnormalities; event-free survival; prognosis

CD56抗原表达在急性早幼粒细胞白血病中的临床意义和预后分析

曾慧^{*}、董海波、张启国、何杰、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

分析CD56抗原在初诊急性早幼粒细胞白血病 (APL) 中的表达及其与临床参数之间的相关性, 探究该抗原的临床意义及对预后的影响。方法: 回顾性分析我院169例初诊APL患者的临床数据, 按照CD56抗原表达状况, 将其分为CD56阳性和CD56阴性组, 比较两组患者性别、年龄、体能状态 (ECOG)、血细胞计数、生化指标、凝血功能、骨髓及外周血早幼粒细胞比例、免疫分型、危险分层、FLT3突变、染色体核型、PML/RAR α 异聚体类型及融合率、FAB分型 (M3a/M3b/M3v)、弥漫性血管内凝血 (DIC) 积分、达分子学完全缓解 (mCR) 时间等参数有无差异。以诱导治疗达mCR的时间为界, 将临床事件分为早期事件 (分化综合征、QT间期延长、出血、栓塞、死亡) 和晚期事件 (继发第二肿瘤、QT间期延长、出血、疾病复发、死亡), 比较两组早晚期事件发生率的差异。探索CD56阳性表达对总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 及无事件生存期 (EFS) 的影响。结果: 169例APL患者中, 17例患者CD56阳性, 该抗原的阳性表达率为10.1%。CD56阳性和阴性患者在D-二聚体水平 ($P=0.016$)、共表达CD19及CD64抗原 ($P=0.024$; $P=0.008$)、达mCR时间上存在显著差异 ($P=0.021$)。两组患者的早期事件发生率未见明显差异, 两组患者的晚期出血事件、疾病复发事件存在显著差异 ($P=0.047$; $P=0.002$)。中位随访63.0 (范围0.1-168.0) 个月, CD56阳性患者具有更差的OS、PFS和EFS ($P=0.023$; $P=0.004$; $P<0.001$)。多因素分析显示CD56阳性是PFS、EFS的独立不良因素 ($P=0.018$; $P<0.001$)。结论: CD56阳性是APL的预后不良因素, 临床医师需根据该抗原的表达与否决定APL患者的全程管理策略

关键字 急性早幼粒细胞白血病; CD56抗原表达; 临床特征; 预后分析

DTAS基因突变对初诊急性髓系白血病患者预后的影响

刘俸安^{*}、张雅楠¹、朱静静¹、梁秀丽¹、王雪²、徐开林²、程海²

1. 徐州医科大学; 2. 徐州医科大学附属医院

目的: 探讨DTAS基因 (DNMT3A、TET2、ASXL1、SRSF2) 突变对初诊急性髓系白血病 (AML) 患

者预后的影响。

方法: 对2018年1月至2021年10月于徐州医科大学附属医院血液科接受二代测序检测 (NGS) 的163例AML患者进行回顾性分析。通过Kaplan-Meier法及Cox回归模型分析影响预后的相关因素。

结果: 163例患者中, 检出DTAS突变的患者50例 (30.7%), 未检出DTAS突变的患者113例 (69.3%)。在50例DTAS突变的患者中, 其中 ≥ 2 个突变的患者有7例 (14%), DTAS中有任一基因突变的患者有43例 (86%)。DTAS突变组患者年龄较大、ELN预后分层较差、缓解持续时间较短、诱导化疗后d 28重度骨髓抑制程度所占比例 (61.8% vs 34.8%) 较高、治疗后达CR时, 淋单比值较低且低于健康对照组。K-M生存分析结果显示, DTAS突变组的OS ($P=0.003$) 和EFS ($P=0.008$) 时间均较无DTAS突变组显著缩短。DTAS突变组的中位总生存时间 (OS) 21 (95%CI 16.63-25.37) 个月较无DTAS突变组43 (95%CI 33.01-52.99) 个月显著缩短 ($P=0.003$)。多因素COX分析结果显示, DTAS基因突变是影响OS ($HR=2.041$, 95%CI: 1.285-3.244, $P=0.003$) 的独立危险因素。

结论: DTAS基因突变不影响AML患者诱导化疗后血象恢复时间, 但DTAS基因突变患者缓解持续时间较短。DTAS基因突变提示预后不良, 是影响预后的独立危险因素。

关键字 急性髓系白血病; NGS; 血象恢复; 预后

急性白血病患者血清CMTM6、CCN1表达 与临床疗效、预后的关系研究

杨志楠*、张婷、师锦宁

南京市江宁医院

通过测定急性白血病 (AL) 患者血清中CMTM6、CCN1水平, 分析其与患者临床疗效以及预后的关系。

方法: 选取2015年2月~2019年1月期间本院收治的103例AL患者作为AL组, 另选取同期体检健康者100例作为对照组, qRT-PCR法检测研究对象血清CMTM6 mRNA水平, ELISA法测定研究对象血清CCN1水平, 比较对照组与AL患者、患者初诊时与化疗一个疗程后血清CMTM6 mRNA、CCN1水平, 分析AL患者初诊时CMTM6 mRNA、CCN1水平与临床病理特征以及近期疗效的相关性, KM曲线分析CMTM6 mRNA、CCN1水平与完全缓解 (CR) 患者3年无复发生存率的关系。

结果: 与对照组相比, AL组患者血清CMTM6 mRNA水平升高 ($P<0.05$), 血清CCN1水平下降 ($P<0.05$); 急性淋巴系白血病 (ALL) 与急性髓系白血病 (AML) 患者血清CMTM6 mRNA、CCN1水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与初诊时相比, 化疗一个疗程后AL患者血清CMTM6 mRNA表达降低 ($P<0.05$), 血清CCN1表达升高 ($P<0.05$); CMTM6高表达组、CCN1低表达组患者CR率分别低于CMTM6低表达组、CCN1高表达组 ($P<0.05$); CMTM6高表达组与CMTM6低表达组、CCN1高表达组与CCN1低表达组无复发生存率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论: AL患者血清CMTM6高表达、CCN1低表达, 与患者的CR率以及3年预后相关。

关键字 急性白血病; CMTM6; CCN1; 临床疗效; 预后

伴新融合基因MAPK1::BCR的 急性早幼粒细胞白血病一例及文献复习

王谦¹、曾令基²、王曼¹、岑建农¹、翁建宇²、潘金兰¹

1. 苏州大学附属第一医院, 江苏省血液研究所; 2. 广东省人民医院

目的: 探讨一例伴有t(9;22)(q34;q11)但BCR::ABL1阴性的急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的临床及实验室特征, 以提高对该类疾病的认识。

方法: 报告一例伴有t(9;22)(q34;q11)但BCR::ABL1阴性的APL病例, 分析其临床表现、实验室特征、染色体及基因突变等检查结果, 并结合文献复习相关资料。

结果: 患者为64岁女性, 因腹部皮肤和下肢出血点就诊, 血常规示WBC: $6.86 \times 10^9/L$, Hb: 90g/L, PLT: $70 \times 10^9/L$, 血凝常规示凝血酶原时间: 14.9 s, 活化部分凝血活酶时间: 30.5 s, 纤维蛋白原: 1.99 g/L, D-二聚体: 20 $\mu g/mL$ 。血涂片示异常早幼粒细胞占80%。完善骨穿检查, 骨髓涂片: 异常早幼粒细胞占94.5%, 偶见柴束样奥氏小体。流式细胞术: 符合早幼粒细胞白血病的免疫表型。染色体核型分析: 46,XX,t(9;22)(q34;q11),t(15;17)(q24;q21)[15]/46,XX[5]。荧光原位杂交 (FISH): PML::RARA重排阳性, BCR::ABL1重排阴性, 但有BCR基因重排 (异常信号模式: 2R3G)。进一步利用转录组测序技术检测到一个由MAPK1基因的1号外显子与BCR基因的2号外显子融合形成的MAPK1::BCR融合基因, 但该融合基因发生提前终止, 不产生融合蛋白。同时进行了二代测序检测: ASXL1、CALR、KRAS、NOTCH1基因突变阳性。诊断APL, 予维甲酸片和复方黄黛片治疗, 6周后达完全缓解 (CR), PML::RARA定量PCR: 阴性, 染色体核型分析: 46,XX[20]。目前随访一年, 仍在缓解中。

讨论: APL伴t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1发生率低, 迄今为止, 文献报道不足10例。本病例虽然使用常规核型分析检测到t(9;22)(q34;q11), 但是FISH和转录组测序均未检测到BCR::ABL1重排, 而是检测到一个新的融合基因MAPK1::BCR。MAPK1基因位于22q11, 我们推测22q11区域先发生倒位形成MAPK1::BCR, 再与9q34发生相互易位。因此, 临床上即使常规核型分析检测到t(9;22)(q34;q11), 还需要结合FISH和转录组测序等分子学技术进一步明确是否存在BCR::ABL1, 以确定是否需要联合应用酪氨酸激酶抑制剂。

关键字 急性早幼粒细胞白血病, t(9;22)(q34;q11), MAPK1, 转录组测序

使用荧光原位杂交 (FISH) 检测 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中13q缺失的发生率和模式

蒋如如*

江苏省南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 是最常见的成人白血病, 13q缺失见于 50% 以上的 CLL 患者,

是荧光原位杂交（FISH）检测的最常见的细胞遗传学异常，探讨通过FISH技术检测13q缺失的异质性在CLL的诊断和预后中的应用。

材料和方法：选取2021年1月至2023年4月南京大学医院附属鼓楼医院血液内科送检病人中怀疑为CLL患者的骨髓标本进行检测，共计45例。使用FISH技术分析检测CLL患者分析遗传学异常的发生率。

结果：13q缺失是CLL中最常见的细胞遗传学畸变，与最有利的预后相关。然而，FISH结果显示13q缺失具有异质性，D13S25探针中正常信号模式显示为2R，13q缺失信号模式分别显示为1R（单等位基因缺失）和0R（双等位基因缺失）。在收集的45例CLL患者中，有29例（约占64.4%）患者分子遗传学结果显示异常，其中，13q缺失的患者有21例（约占72.4%），13q缺失中18例（约占85.7%）为单等位基因缺失，3例（约占14.3%）为双等位基因缺失；单等位基因患者的中位年龄为64岁（范围：48-77），双等位基因患者的中位年龄为88岁（范围：77-92）。

结论：FISH技术在检测CLL方面具有可靠性，对于CLL的预后很重要。尽管13q缺失在CLL中预后良好，但它在临床和生物学上具有异质性，单等位基因缺失和双等位基因缺失在年龄方面存在显著差异。双等位基因是一个晚期事件，与单等位基因相比，其预后较差。此外，我们建议FISH监测动态结果估计和指导临床监测。

关键字 荧光原位杂交；慢性淋巴细胞白血病；13q缺失

A novel truncated fusion gene ETV6::AC010198.2 in post-MPN acute myeloid leukemia caused by del(12)(p13p11)

Zheng Wang^{★2,4,5}, Jiao Lu^{1,2}, Jun Chen³, Chengcheng Fu², Miao Sun¹

1. Jingjiang People's Hospital; 2. the First Affiliated Hospital of Soochow University

3. HYGEIA SUZHOU YONGDING HOSPITAL

4. Suzhou Jsuniwell Medical Laboratory; 5. Suzhou Xinjunle Medical Laboratory

The gene ETV6 assigned to 12p13, has been confirmed to be a genetic susceptibility gene for thrombocytopenia and leukemia[1-3]. More than 30 fusion partner genes have been found so far[4-7], such as PDGFRB, PDGFRA, RUNX1, ACSL6 and non-protein coding RNA like LINC02260 and so on[5]. Here, we report a long-chain noncoding RNA AC010198.2 as a novel fusion partner of ETV6, showing a karyotype of del(12)(p13p11), with poor prognosis in a post-MPN AML that has never been reported.

A 61-year-old male patient was diagnosed with myelofibrosis in 2018 and treated with hydroxyurea in local hospital. In June 2020, he was admitted to the First Affiliated Hospital of Soochow University for bone marrow (BM) examination and further confirmed the diagnose of myelofibrosis with CARLR exon9 gene mutation and karyotype of 48, XY, +Y, +21[10]. He was instructed to take rucotinib 20mg twice a day for treatment and then, was lost to follow up.

On March 29, 2022, the patient was referred to a local hospital for routine peripheral blood (PB) tests indicating white blood cell count $111.7 \times 10^9/L$ with neutrophils $45.70 \times 10^9/L$, hemoglobin 8.6 g/dL and thrombocytes $167 \times 10^9/L$. PB smear showed 33% of primitive monocytes and 19% myeloblasts. BM aspiration revealed 20% primitive monocytes with intracytoplasmic Auer bodies. Flow cytometry for BM cells indicated 27.55% of abnormal myeloblasts. Conventional R-band karyotype analysis suggested a karyotype of 48, XY, +Y, del(12)(p12), +21[20].

The BCR-ABL fusion gene and MPN related gene (CARLR, JAK2, MPL) mutations were negative. He was diagnosed as post-MPN AML and treated with HA (homoharringtonine and cytarabine) in combination with hydroxyurea and rucotinib. The first course of treatment failed to achieve remission, and next-generation sequencing (NGS) showed SRSF2, SETBP1, RUNX1, and IDH2 gene mutations which are reported to be enriched in post-MPN AML[8]. Complete remission was still not achieved after the second D-HA (decitabine, homoharringtonine and cytarabine) regimen immediately after the first course of treatment, and the gene mutations were persistently positive with 1.23% relative expression level of WT1 gene and a karyotype of 46, XY, del(7)(q22q35)[4]/46, XY[6]. Followed by a third course of azacitidine in combination with Venetoclax regimen result in a minimal residual disease (MRD) of 2.1×10^{-4} but rapid relapse in a short time with a more complex chromosomal abnormalities of 49, XY, +Y, add(4)(p15), del(12)(p13p11), +del(12)(p13p11), ?der(17)t(17;?)(p11;?), +21[8]/46, XY[2] which performed on October 12, 2022. Soon, the karyotype got even more complicated and was shown as 47, XY, +21[1]/48, idem, +Y, del(12)(p13p11)[3]/49, idem, +Y, add(14)(p15), del(12)(p13p11), +del(12)(p13p11)[5]/50, idem, +Y, +8, del(12)(p13p11), +del(12)(p13p11)[1] which is detected on November 7, 2022. Meanwhile, the relative expression level of WT1 increased to 44.08%. Targeted RNA sequencing showed a novel fusion composed of exons 1 to 3 of ETV6 and exon 3 of the AC010198.2(Fig. 1) which mapped to chromosome 12p13.2 and chromosome 12p11.21 respectively. The AC010198.2 is a long-chain noncoding RNA, a type of Linc RNA, which contains three non-coding exons and does not encode any proteins. The ETV6-AC010198.2 transcript is not expected to produce chimeric protein but result in a truncated or possibly unproductive ETV6 protein which contribute to the inactivation of the ETV6 gene and thus promote disease progression.

The presence of del(12p/12p11.2) has been reported to be corresponded to a nearly two-fold rate of leukemia transformation and a median overall survival of only 1.2 years[8-9]. Since the onset of AML, the patient have experienced rapid disease deterioration, poor treatment response, and increasingly complicated karyotypes (Table 1), suggesting a increased genome instability. The haploinsufficiency of ETV6 or dysregulation of oncogenes expression in the neighborhood of breakpoints may be the pathogenesis for the rearrangement.

In summary, we identified a novel ETV6 fusion gene transcript that does not express a functional protein in a post-MPN AML patient with del(12)(12p13p11) which may be an vital initial event in the transformation of MPN to AML and deterioration of disease.

Key Words ETV6, AC010198.2, novel, post-MPN AML

缓解期持续存在的克隆性造血对急性髓系白血病伴NPM1突变患者预后的影响

王淋淋^{★1,2}、陈苏宁²

1. 盐城市第一人民医院; 2. 苏州大学第一附属医院

目的: 有研究表明缓解期持续存在的克隆性造血 (clonal hematopoiesis, CH) 与急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者预后及复发具有相关性, 本研究探讨缓解期持续存在的CH对AML伴NPM1突变 (NPM1 mutation, NPM1mut) 患者预后的影响。

方法: 回顾性分析2016年07月至2019年06月在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院接受治

疗的所有NPM1mut AML患者163例，排除临床资料不全患者5例，早期死亡患者7例，2个疗程未达形态学缓解患者12例，排除CR1期无骨髓标本患者43例。本研究纳入96例NPM1mut AML患者，分析诊断时的临床资料和NGS检测结果，同时在缓解期应用一代测序技术检测骨髓标本多次以明确是否持续存在克隆性造血相关突变。应用log-rank方法分析OS及RFS的差异，单因素及多因素COX比例风险模型分析影响NPM1mut AML患者预后的因素。

结果：缓解期持续存在CH相关突变患者23例，缓解期不存在CH患者73例。缓解期持续存在CH患者的CR率明显低于不存在组（分别为69.6%和93.2%， $p=0.0088$ ）。缓解期持续存在CH（non-DNMT3A突变亚组）患者的中位年龄明显高于不存在组（分别为57岁和48岁， $p=0.0422$ ）。缓解期存在CH相关突变患者的OS差于不存在CH患者（ $P=0.0424$ ），RFS无明显差异。缓解期持续存在DNMT3A突变或DTA（DNMT3A、TET2、ASXL1）突变患者OS及RFS均较差于缓解期不存在CH患者（ $P<0.05$ ）。另外，根据2017ELN遗传学危险分层，并不能很好地判断NPM1mut AML患者的预后，加入缓解期是否持续存在DNMT3A突变或DTA突变这一因素后可改善中危组患者预后分层。应用单因素及多因素分析来研究年龄、诊断时白细胞计数、ELN 2017遗传学危险分层、诱导化疗后的缓解状态、首次CR时行异基因造血干细胞移植、缓解期持续存在CH突变对生存的影响，结果显示只有缓解期持续存在的CH突变是影响RFS和OS的独立危险因素。

结论：缓解期持续存在CH患者CR率低于不存在组患者，且预后差于缓解期不存在CH患者，尤其是缓解期持续存在DTA或DNMT3A突变的亚组患者。

关键字 急性髓系白血病，克隆性造血，NPM1突变，预后

MicroRNA在急性白血病中的作用及研究进展

黄容★、刘警安、朱奕霖、施小凤
南京医科大学第二附属医院

急性白血病（Acute leukemia, AL）作为血液系统中最为常见的恶性肿瘤，具有恶性度高、预后差的特点。其发生是由各种内部和外部因素导致的，其中一种重要因素就是表观遗传调节因子，比如微小核糖核酸（microRNAs, miRNAs）的异常。MiRNAs双重调节AL细胞活性，既可以发挥肿瘤抑制作用，也可以促进肿瘤的发生和发展。越来越多的研究表明，miRNAs可以用作AL诊断或预后评估的生物标志物，也有望成为AL的治疗靶标。本文将对近年来miRNA在AL发生发展及诊疗中作用做一综述。

关键字 急性白血病，急性髓系白血病，急性淋巴细胞白血病，microRNA，恶性血液病

CD117在非M3型急性髓系白血病患者中的表达及其预后意义

纪婷婷★
淮安市第一人民医院

目的：分析CD117在非M3型急性髓系白血病(AML)患者中的表达，探讨其与AML患者疗效和预后的

关系。

方法：回顾性分析我院2013–2018年收治的83例初诊非M3型AML患者的临床资料，根据流式细胞术检测患者骨髓标本CD117表达情况，将患者分为CD117+和CD117-组，比较分析两组患者的临床资料和预后情况。

结果：①两组患者在年龄、性别、初诊时的白细胞（WBC）、血红蛋白（Hb）和血小板（PLT）计数、乳酸脱氢酶（LDH）、血糖及骨髓中原始细胞百分比均无明显差异（ $P>0.05$ ）；两组患者在中枢神经系统白血病（CNSL）分布上无明显差异（ $P>0.05$ ）；根据遗传学危险度分层后，预后良好组、预后中等组、预后不良组患者CD117表达无统计学差异（ $P>0.05$ ）。②两组患者的第一疗程完全缓解（CR）率无统计学差异（ $P>0.05$ ）。③两组患者在化疗相关并发症如发热、出血、脓毒症、肺部感染、口腔感染、静脉血栓、皮肤软组织感染分布未见统计学差异（ $P>0.05$ ）。④CD117-组患者具有较高的微小残留灶（MRD）阴性率（ $P<0.05$ ）。⑤CD117-患者较CD117+患者具有较长的OS [28个月 vs 20个月]（ $P<0.05$ ）。

结论：CD117与非M3型AML患者的MRD相关；CD117是影响AML患者的预后因素，对指导AML患者的临床治疗具有重要意义。

关键字 急性髓系白血病；免疫表型；CD117；预后

DTA突变在初诊急性髓系白血病患者中的预后价值

陈惠娟*、曹阳、缪颖洁、周怡芳、刘月、顾伟英
常州市第一人民医院

目的：探讨DTA（DNMT3A、TET2、ASXL1）基因突变在非M3型急性髓系白血病（AML）患者中的预后意义。

方法：回顾性分析2018年1月至2022年4月就诊于常州市第一人民医院的180例AML患者的临床资料，采用二代测序技术检测患者的150种基因突变情况，Log-rank检验和Cox回归模型分析影响预后的因素。

结果：180例AML患者中，有83例（46.1%）患者检出DTA基因突变。与无DTA突变组相比，DTA突变组患者年龄更大（ $P<0.001$ ）。DTA突变型组较无DTA突变组的中位总生存时间（OS）及无病生存时间（DFS）均明显缩短（ $P<0.05$ ）。多因素分析结果显示，年龄 ≥ 60 岁（ $P<0.001$ ）、伴DTA突变（ $P=0.018$ ）、预后中等相对于预后良好分层（ $P=0.005$ ）是影响患者OS的独立危险因素。

讨论：急性髓系白血病（AML）是由造血干细胞恶性增殖、分化障碍、凋亡受阻等机制引起的高度异质性的血液系统恶性肿瘤。DTA（DNMT3A、TET2、ASXL1）突变是意义不明的克隆性造血/年龄相关的不确定潜能的克隆性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP）的最常见基因突变。CHIP是体细胞突变后已形成寡克隆造血，但尚未达到诊断任何一种恶性造血系统疾病的一个特殊阶段，其具有普遍存在于正常人群、随年龄增长发生率增高和恶性血液病前期的特点。研究证实，持续的DTA突变的存在与AML患者的复发和生存期无关，而关于初诊时DTA突变情况与AML预后关系的报道较少[8–11]。本研究回顾性分析180例初诊AML患者的临床资料，探讨DTA突变与AML患者临床特征及预后的关系。

本研究结果显示，180例患者中检出DTA基因的突变率为46.1%，其中DNMT3A突变率为25.6%，其次为TET2（17.8%）和ASXL1（11.7%），与国内外研究相仿。存在DTA的AML患者的年龄更大，与既往

研究一致，这也导致在治疗方案的选择上，DTA组患者接受去甲基化药物治疗的比例相对更高。

AML患者的预后研究发现，DTA突变组的中位OS和中位DFS明显短于无DTA突变组（ $P < 0.05$ ），多因素分析结果显示，年龄 ≥ 60 岁（ $P < 0.001$ ）、DTA突变（ $P = 0.018$ ）、预后中等相对于预后良好分层（ $P = 0.005$ ）是影响患者OS的独立危险因素。先前的研究证实了DTA突变在AML诊断前和治疗期间的特殊意义，本研究证实了初诊时DTA突变对于AML患者的不良预后意义。DTA突变均为表观遗传学相关基因突变，且老年人多见，尚不清楚去甲基化治疗是否可以改善伴DTA突变患者的预后情况，受限于样本数量，本研究未进行分类讨论分析。

综上所述，本研究发现伴DTA突变的AML患者年龄偏大，中位总生存时间和中位无病生存时间短，预后不佳。但由于本研究为单中心、回顾性、非随机研究，未来需要更多的大样本、多中心、前瞻性研究进一步明确。

关键字 DTA突变；克隆性造血；急性髓系白血病；预后

初诊急性髓系白血病患者CD15的表达及其预后意义

陈惠娟*、曹阳、缪颖洁、周怡芳、刘月、顾伟英
常州市第一人民医院

目的：分析CD15在初诊的急性髓系白血病（AML）患者中的表达和临床预后意义，探讨CD15表达特点与白血病靶基因突变的关系。

方法：回顾分析常州市第一人民医院186例初诊AML患者（除外M3亚型）的临床资料，根据骨髓异常细胞群中CD15的表达水平分为CD15阳性（CD15+）组和CD15阴性（CD15-）组，比较两组患者之间的临床特征及预后差异。

结果：CD15+组CEBPA突变比率（ $P = 0.020$ ）、KIT突变比率（ $P = 0.005$ ）、FLT3-TKD突变比率（ $P = 0.014$ ）均高于CD15-组，IDH2突变比率（ $P < 0.001$ ）低于CD15-组。CD15+组和CD15-组1~2个疗程诱导治疗后完全缓解（CR）率分别为54%（54/100）和34.9%（30/86），差异有统计学意义（ $P = 0.009$ ）。CD15+组患者中位数总生存期（mOS）为418天，明显长于CD15-组223天（ $P = 0.027$ ）。

讨论：AML的免疫分型特点及其与疗效、预后的关系是过去几年的主要研究领域之一。如CD56表达作为伴t（8;21）的AML或APL的不良预后因素被广泛接受。然而，细胞表面抗原表达的预后意义一直存在争议。

CD15表达与AML预后的相关性在先前的许多研究中已有报道，但结果不一致，原因可能在于不同研究的人群纳入类型、抗体种类和治疗方法不同。我们的研究结果显示CD15+组和CD15-组的CR率分别为54%（54/100）和34.9%（30/86），差异有统计学意义（ $P = 0.009$ ），CD15+组的mOS明显长于CD15-组（ $P = 0.027$ ）。但将CD15的表达纳入CR和OS的多因素回归分析中，均失去意义，仅年龄和预后分层仍存在显著性意义。提示CD15对于CR和OS具有预后意义，但并非独立预后因素。

将基因突变纳入进行分析，结果显示，CD15+组CEBPA、KIT和FLT3-TKD突变比率均高于CD15-组，IDH2突变比率低于CD15-组。既往已有研究发现，CEBPA突变患者有独特的免疫表型，其CD15高表达，与我们的研究结果一致。CEBPA双突变是AML患者独立的预后良好因素，WHO的AML分类指南中也明确指出CEBPA双位点突变是良好预后指标，CD15和CEBPA双突变的相关性进一步证明了CD15的良好预后作用。文献报道IDH突变与不良预后相关，但IDH2不同突变位点的预后价值存在差异。KIT突变在核心结合因子相关急性髓系白血病（CBF-AML）患者中的发生率最高，大部分研究认为KIT与CBF-

AML的不良预后有关。染色体t(8;21)(q21;q22)形成RUNX1-RUNX1T1融合基因,已有研究证明t(8;21)与CD15阳性相关,CD15+组KIT突变率更高可能来源与此。FLT3-TKD突变的预后相关性研究尚无统一的定论。上述基因突变与CD15表达之间的调控机制有待进一步研究探讨。

综上所述,CD15阳性表达提示预后良好,对评估AML患者诱导治疗反应及生存时间具有重要意义。CD15的表达与CEBPA突变、KIT突变、FLT3-TKD突变呈正相关,与IDH2突变负相关,它们之间的调控机制有待进一步研究探讨。

关键字 CD15;急性髓系白血病;预后;基因突变

初诊急性髓系白血病患者CD64的表达及其预后意义

陈惠娟*、曹阳、缪颖洁、周怡芳、刘月、顾伟英
常州市第一人民医院

目的:分析CD64在初治急性髓系白血病(AML)患者中的表达和预后意义,进一步探讨CD64表达情况与基因突变的关系。

方法:回顾性分析常州市第一人民医院200例初诊AML患者的临床资料,根据骨髓异常细胞群中CD64的表达情况分为两组,分别比较CD64阳性(CD64+)和CD64阴性(CD64-)患者的临床特征及预后差异。

结果:①200例AML患者中CD64+组133例(66.5%),CD64-组67例(33.5%)。与CD64-组相比,CD64+组AML患者相对年轻($P=0.002$),初诊时外周血白细胞计数($P=0.008$)更高,具有更高比率的M3亚型($P<0.001$)、M5亚型($P=0.001$)和预后良好分层($P=0.001$)患者;具有更低比率的M2亚型($P<0.001$)和预后不良分层($P=0.015$)患者。②CD64+组和CD64-组1~2个疗程诱导完全缓解(CR)率分别为65.4%(87/133)和35.8%(24/67),差异有统计学意义($P<0.001$)。CD64阳性组和CD64阴性组患者中位OS时间分别为861天和275天,CD64阳性组的OS时间明显长于CD64阴性组,差异具有统计学意义($P=0.001$)。多因素分析结果显示,CD64阴性是AML患者CR获得和OS的危险因素。③CD64阳性患者具有更高比率的DNMT3A、IDH1/2、TP53和BCOR突变比率。

讨论:Fc γ RI(CD64)是免疫球蛋白G(IgG)的高亲和力受体,在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞上表达,在炎症、自身免疫反应和肿瘤的单克隆抗体免疫治疗方面起着重要作用。CD64对于急性髓系白血病(AML)的预后作用在先前的研究结果中存在矛盾。为了进一步探讨这个问题,我们回顾性地分析了2018年1月至2022年4月在我们医院接受治疗的200名AML患者。结果表明,CD64阳性表达提示预后良好,对评估AML患者诱导化疗反应及生存预后具有重要意义。CD64-组中DNMT3A、IDH1/2、TP53和BCOR突变率显著高于CD64+组。

关键字 CD64,急性髓系白血病,基因突变,预后

CTCF: A novel fusion partner of ETO2 in a multiple relapsed acute myeloid leukemia patient

Jiao Li*

Yixing People's Hospital

In acute myeloid leukemia (AML) patients, cytogenetics represents the single most important prognostic factor for predicting remission rates, relapse risks, and overall survival outcomes. In order to better understand the cytogenetic abnormality in a multiple relapsed AML patient who had no aberrant results by routine karyotype analysis and multiplex RT-PCR, we performed RNA sequencing and identified novel CCCTC-binding factor (CTCF)- eight twenty-one 2 (ETO2) and its reciprocal fusion transcripts. ETO2 is a nuclear co-repressor, which plays a critical role in the regulation of the cell cycle, self-renewal capacity, and differentiation of hematopoietic progenitor cells. We identified novel fusion transcripts involving ETO2 and CTCF by RNA-seq in a multiple relapsed AML case. The CTCF-ETO2 and ETO2-CTCF chimeric genes were validated by RT-PCR and Sanger sequencing. In addition, both transcripts apparently promoted cell proliferation via JAK/STAT3 pathway that is sensitive to STAT3 inhibitors. The novel fusions may have prognostic value and pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia.

Key Words AML, CTCF, ETO2, transplantation

ASXL1、TET2阳性急性髓系白血病免疫表型及预后研究

苏艳萍^{★1}、杨艳丽¹、朱锦锦²、胡晓青¹

1. 蚌埠医学院第一附属医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的: 探索ASXL1、TET2阳性急性髓系白血病 (AML) 患者的免疫表型及预后的关系。

方法: 收集2019年1月1日-2022年5月31日蚌埠医学院第一附属医院162例初诊AML (M3型除外) 患者的临床资料, 其中ASXL1和TET2双突变组 (ASXL1+TET2+组) 患者10例, ASXL1突变组 (ASXL1+组) 患者26例, TET2突变组 (TET2+组) 患者25例, 无ASXL1或TET2突变组 (ASXL1-TET2-双阴性组) 患者121例。通过对4组患者免疫表型及预后的回顾性分析, 比较了4组患者的完全缓解 (CR) 率、无进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS)。

结果: 4组患者在年龄、性别、白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数和FAB分型上无统计学差异; 与ASXL1-TET2-双阴性组相比, ASXL1+TET2+组、ASXL1+组和TET2+组异常染色体核型的发生频率更高 ($P=0.046$), 且骨髓原始细胞数低 ($P=0.037$)。ASXL1+组患者CD7 ($P=0.024$)、CD33 ($P=0.043$) 和CD38 ($P=0.023$) 抗原表达率低于双阴性组, CD34抗原表达率显著高于双阴性组 ($P=0.011$)。ASXL1+TET2+组 ($P=0.007$)、ASXL1+组 ($P=0.001$) 和TET2+组 ($P=0.020$) 首次CR率均低于双阴性组, 且ASXL1+TET2+组总CR率低于双阴性组 ($P=0.023$)。ASXL1+TET2+组 ($P=0.002$ 和 <0.001) 中位PFS为13个月, 中位OS为17个月; ASXL1+组 ($P=0.005$ 和 0.002) 中位PFS为18个月, 中位

OS为24个月；TET2+组（ $P=0.015$ 和 0.005 ）中位PFS为23个月，中位OS为26个月；双阴性组中位PFS和中位OS较ASXL1+TET2+组、ASXL1+组和TET2+组显著延长；ASXL1+TET2+组OS较TET2+组明显缩短（ $P=0.019$ ），较ASXL1+组存在缩短的趋势（ $P=0.055$ ）。

结论：ASXL1是一个不良预后的指标，合并TET2突变可能缩短了AML患者的生存时间。

关键字 急性髓系白血病；ASXL1突变；TET2突变；免疫表型；预后

DEK::NUP214融合基因阳性髓系肿瘤71例

张兴霞^{★1}、文丽君²、张彦明¹、陈苏宁²

1. 淮安市第二人民医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：分析DEK::NUP214融合基因阳性髓系肿瘤的临床特点，治疗及预后，为临床优化诊疗方案及提高缓解率提供参考。

方法：回顾性观察自2006年1月至2022年12月就诊淮安市第二人民医院血液科及苏大附属第一医院通过核型及RT-PCR技术筛选诊断DEK::NUP214阳性髓系肿瘤71例患者的临床资料，分析其临床及实验室特征以及治疗方案、预后等。

结果：总共纳入71例DEK::NUP214阳性髓系肿瘤患者，男38例，女33例，中位年龄41.59（5-82）岁，AML 67例（FAB分型以M2、M4为主），MDS-EB1 2例，MDS-RCMD1例，JMML1例，WBC计数 $34.6 (0.8-438.5) \times 10^9/L$ ，Hb $78.3 (33.9-157) g/L$ ，Plt $59.12 (8-226) \times 10^9/L$ ，MCV $97.48 (82-116) fL$ ，BM blast $49.9 (2-95.5) \%$ ，免疫分型以CD13、CD33、CD117为主，核型中有44例存在异常，其中28例为孤立t(6;9)异常，4例除了t(6;9)以外伴附加异常。DEK/NUP214融合基因均阳性。基因突变分析提示Flt3突变57.63%（34/59），NRAS 28.81%（17/59），KRAS 8.47%（5/59），RTK-RAS信号通路占比高达86.44%。整体队列中，IA/DA方案一疗程CR率18.75%（6/32，2例NA），CR+PR 40.63%（13/32，2例NA），预激方案 CR率33.3%（4/12），CR+PR 66.67%（8/12，4例失访），含Bcl2 方案CR率88.9%（7例CR，1例PR，1例NR（剂量不足））。有33例进行了造血干细胞移植，男18例，女15例，中位年龄41（5-58）岁，诊断至移植中位时间4.7（2.6-9.7）月，移植前CR 28例，非CR 4例，1例资料不详。移植前MRD+ 11例，MRD- 21例。MSD 11例，haplo 17例，URD 4例，CBD 1例，女性供者13例，移植来源（1例NA）：BM 3例，PB 18例，BM+PB 10例，CB1例，移植预处理方案以BUCY 为主，含克拉屈滨预处理5例，回输MNC $8.69 (3.79-20.3) \times 10^8/kg$ ，CD34+ $3.48 (1.02-7.6) \times 10^6/kg$ ，CD3+ $1.14 (0.33-2.49) \times 10^8/kg$ ，粒系、巨核系中位重建时间分别是11和12天。移植后100d内I-II度aGVHD发生率16.13%（5/31），III-IV aGVHD 38.7%（12/31），移植6个月后III-IV cGVHD发生率24.14%（7/29），无移植相关死亡病例。34例Flt3突变病例中使用Flt3抑制剂的有12例，8例诱导（3例CR，1例PR，4例NR），巩固3例，移植后维持治疗1例。所有患者中位随访时间11.7月，未行移植患者中位生存12（1-23）月，移植患者中位生存33（1-139）月，移植后复发患者4例，均难治。

讨论：本研究为目前国内最大单中心样本数据，发现该群体具有其独特的临床特征，对传统化疗方案疗效差，使用含BCL2小分子靶向药物治疗缓解率高，需足量足疗程应用，其次为预激方案，联合Flt3抑制剂可进一步提高MRD阴性缓解率，异基因造血干细胞移植可克服其不良预后，是否将此类疾病调整为中危组需进一步扩大样本量研究。

关键字 髓系肿瘤；染色体易位；融合基因；DEK-NUP214；t(6;9)

伴复杂变异染色体异常的急性早幼粒细胞白血病 一例并文献复习

袁翠英*、董海波、将如如
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨伴有复杂变异染色体异常的急性早幼粒细胞白血病（APL）的临床特点、治疗及预后。

方法：报道一例具有复杂变异染色体异常的APL患者的临床资料及诊治经过,并复习相关文献。患者,男,32岁,2020年1月岁无明显诱因出现皮肤散在瘀斑,牙龈出血,口腔血疱,头昏就诊。血常规:WBC $2.1 \times 10^9/L$, N $0.3 \times 10^9/L$, Hb 121g/L, PLT $8 \times 10^9/L$;外周血细胞形态分析:中性分叶核粒细胞18%,淋巴细胞71%,原始细胞11%;02-27收住我科,查骨髓细胞学:AML-M3a;骨髓流式:占有核细胞71.7%的异常幼稚细胞群体,表达CD33, CD13, CD117, CD64, CD38, 部分表达CD19, CD56, CD7, cMPO,不表达cCD3,cTDT, cCD79a,cCD79a,cCD22等,SSC增大,骨髓病理:考虑为急性髓系白血病,免疫组化:CD3(-),CD20(-),CD138(-),MPO弱(+),CD99(大部分+),CD71个别红系(+), CD34(-);骨髓FISH:PML::RARA融合基因阳性92%;骨髓基因检测:FLT3-ITD突变,突变比例低;染色体分析:46,XY,t(1;3)(q12;p24),t(4;8)(p16;p12),t(17;22)(q21;q13)[19]/46,XY[1]。患者诊断为急性早幼粒细胞白血病(APL)。入院后予头孢他啶经验性抗感染,行维甲酸+亚砷酸诱导缓解治疗,期间出现白细胞明显升高,先予羟基脲降白细胞,后加用柔红霉素90mg qd化疗,期间血小板、血红蛋白、纤维蛋白原反复偏低,予输注血小板、红细胞、人纤维蛋白原对症。化疗后骨髓抑制期再次出现发热,胸部CT仍示肺部感染,停用头孢他啶,改为安信加强抗感染,后体温降至正常。03-26复查骨髓细胞学:骨髓增生减低,分类中可见到颗粒增粗的异常早幼粒细胞,占1%;骨髓流式:未识别出免疫表型异常的细胞;骨髓FISH:PML::RARA融合基因阳性16%;骨髓FLT3-ITD突变阴性;染色体分析:46,XY,t(1;3)(q12;p24),t(4;8)(p16;p12),t(17;22)(q21;q13)[1]/46,XY[19];血象恢复后予出院。04-12再入院复查骨髓细胞学:骨髓增生减低,粒系中性分叶核细胞比例明显增高;骨髓流式表型未见异常;骨髓FISH:PML/RARA融合基因阴性;骨髓FLT3/ITD基因突变定量检测示未检测到FLT3/ITD突变;基因突变筛查CEBPE基因Gln52fs突变阴性;骨髓Bcr1型PML-RAR α /ABL1为0;染色体:46,XY[20]。2021-04-14、2021-11-11行腰穿+鞘注术,脑脊液检查未见明显异常。分别于2021-04-15、2021-05-28、2021-07-07行IA方案巩固化疗,期间复查骨穿均处于分子生物学缓解状态,再行2次腰穿+鞘内注射,均未见异常。目前持续缓解患者急性早幼粒细胞白血病诊断明确,病初予柔红霉素+维甲酸+三氧化二砷诱导治疗后达细胞学缓解,已行三周期IA方案化疗,其后多次复查骨穿提示疾病均为分子生物学缓解期。讨论:APL是具有独特生物学和临床特征的AML,95%患者具有经典的t(15;17)染色体易位,融合基因为PML::RARA,是APL特有的细胞遗传标志,对ATRA治疗敏感。另外约有5%为变异型染色体异常。本例是一例伴有复杂变异染色体异常的急性早幼粒细胞白血病(APL),染色体核型是复杂变异异常,融合基因检测为PML::RARA(APL),ATRA治疗敏感,目前处于持续缓解期。有文献报道,急性早幼粒细胞白血病(APL)患者是否伴有复杂染色体异常与临床疗效、预后无关。而对于变异异常,需要关注其变异异常的伙伴基因与RARA基因的融合类型。APL除了典型的PML::RARA融合基因,不到5%的APL存在与其他伙伴基因与RARA基因的融合,其中有一些对ATRA不敏感,例如t(3;17)(q26;q21)的TBLR1-RARA, t(7;17)(q11;q21)GTF2I-RARA, t(11;17)(q23;q21)的PLZF-RARA, t(17;17)(q21;q21)的STAT5B-RARA等,这些因素对预后至关重要。在APL中,检测

为PML::RARA典型易位的,即使附带其他融合基因或者包括其他的附加异常,一般不影响预后。因此,对于复杂变异异常染色体的早幼粒细胞患者,核型分析和FISH和有时并不能真正了解异常,分子检测更为重要,能发现是否存在敏感基因,以便更好的进行临床治疗和预后判断。

关键字 复杂变异染色体异常

外周血参数在骨髓增生异常综合征MDS中的意义及预后价值

张秋程^{1,2}、程坚^{1,2}

1. 东南大学; 2. 东南大学附属中大医院

目的:探索分析骨髓增生异常综合征MDS的部分外周血参数情况,并进行相关预后分析

方法:选取东南大学附属中大医院2017年以来确诊MDS患者132例,根据IPSS-R危险度分为较低危组47例及较高危组85例,收集患者初次就诊的外周血参数,包括血红蛋白、粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值,内皮激活和应激指数(EASIX),系统免疫炎症指数(SII)。随访至2022.05.01,死亡72例,存活60例。采用秩和检验分析组间的差异,Cox回归生存分析分析预后。

结果:1.中性粒细胞计数($Z=-4.137$, $P<0.01$)、血小板计数($Z=-2.158$, $P=0.031$)、单核细胞计数($Z=-3.350$, $P=0.001$)及系统免疫炎症指数($Z=-4.189$, $P<0.01$)在较低危组与较高危组中表达具有差异。余淋巴细胞绝对值、血红蛋白及EASIX在两组中表达差异无统计学意义。

2.在低危组中,根据患者结局分为死亡组及存活组,外周血常规参数、EASIX及SII在两组间差异均无统计学意义;同时在高危组中,中性粒细胞计数($Z=-4.137$, $P<0.01$)和系统免疫炎症指数($Z=-4.189$, $P<0.01$)在死亡组与存活组间表达存在统计学差异。

3.根据患者总生存时间及结局,对患者进行Kaplan-Meier单因素分析提示单核细胞计数、EASIX、SII($P<0.1$)为预后不良的危险因素,多因素COX分析提示EASIX($HR=2.496$, $95\%CI:1.377-4.523$, $P=0.003$)及SII($HR=2.293$, $95\%CI:1.324-3.97$, $P=0.003$)是MDS预后不良的独立危险因素。

讨论:本研究中外周血参数在低危组与高危组间的表达差异存在统计学意义与本身使用IPSS-R危险度分层相关。但是高危组内中性粒计数及SII在死亡和生存组中存在表达差异。同时总体生存分析中提示较高水平组的EASIX的死亡风险是低水平组2.469倍,较高水平组的SII的死亡风险是低水平组的2.293倍。均提示了免疫炎症指标是MDS患者的预后危险因素。免疫炎症指标的异常与MDS发病机制中骨髓微环境障碍是相关的。所以,利用早期、易获取的免疫炎症指标对MDS患者进行早期预后判断,可实现对MDS患者进行连续性动态评估。

关键字 外周血参数 骨髓增生异常综合征

Prognostic value of metabolic parameters of baseline PET/CT in patients with double expression types of diffuse large B-cell lymphoma

Jincheng Zhao^{★1}, Yue Teng³, Chong Jiang³, Man Chen¹, Jingyan Xu²

1. Department of Hematology, China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital

2. Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School

3. Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School

AIM: To explore the value of baseline PET/CT parameters for predicting prognosis in patients with double expression lymphoma (DEL).

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed the clinical and [18F]FDG PET/CT imaging data of 118 patients diagnosed with DLBCL by pathological examination at two independent medical centers from October 2015 to September 2022. We used receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to determine the optimal threshold for the maximum standardized uptake value (SUVmax), the total metabolic tumor volume (TMTV), and the total lesion glycolysis (TLG) in predicting overall survival (OS) rate. Kaplan-Meier survival analysis, univariate and multivariate analyses were performed to predict OS rate, construct a survival prediction model, plot a calibration curve for the model, a time-dependent area under the ROC curve (tdAUC), and a decision curve analysis (DCA) curve, and calculate the C-index of the model.

Results: The area under the curve (AUC) of the ROC curve for TMTV was 0.705, with corresponding cutoff values of 230.9 cm³. In multivariate analysis, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (HR=3.989, P=0.002) and TMTV (HR=4.042, P<0.008) were identified as independent predictors of OS. A combined model of ECOG PS and TMTV was found to be superior to IPI in predicting OS.

Conclusion: TMTV, a metabolic index, and ECOG PS, a clinical risk factor, are independent predictors of OS in patients with DEL, and their combination can provide more accurate prognostic predictions.

Key Words [18F]FDG-PET/CT, Diffuse large B-cell lymphoma, double expression lymphoma, Prognosis, Total metabolic tumor volume, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

外周血CD64指数联合C反应蛋白检测对恶性血液病合并细菌感染的诊断价值

方悦之[★]、孙幸、倪军

江苏省苏北人民医院

目的: 探讨外周血CD64指数联合C反应蛋白(CRP)检测对恶性血液病合并细菌感染的诊断价值。

方法: 选取2020年10月至2022年4月苏北人民医院收入院的恶性血液病合并细菌感染患者50例为观

察组,选择同期入院的46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;以细菌培养诊断细菌感染为金标准,计算并比较CD64指数、CRP及两者联合检测诊断恶性血液病合并细菌感染的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。

结果:与对照组比较,观察组外周血CD64指数及CRP均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CD64指数联合CRP水平检测诊断恶性血液病合并细菌感染的灵敏度(88.00%)及阴性预测值(86.96%)均高于传统的CRP检测(72.00%, 73.08%),差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合检测诊断的阳性预测值、特异度低于CD64指数,而灵敏度、阳性预测值及约登指数均高于CD64指数,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:外周血CD64指数联合CRP检测对恶性血液病合并细菌感染的诊断具有重要临床价值,其优于传统的CRP检测方法。

关键字 中性粒细胞;CD64指数;C反应蛋白;恶性血液病;细菌感染

NGS时代血液病实验室的数字化实践

丁子轩*、沈宏杰、解琚丹、姚红、马亮、邱桥成、江艾蕊、王曼、陈苏宁
苏州大学附属第一医院

目的:本文结合血液实验室推进数字化建设的实践经验和研究成果,探讨了在高通量测序时代实验室数字化建设所面临的挑战和应对策略,以期有同样需求的实验室提供参考借鉴。

方法:结合本实验室的检测场景和进入高通量测序时代进行数字化转型的实践经验,总结了多项运维技术的特点及其在血液实验室中的运用尝试。

结果:对于承担临床检测任务的血液病实验室,进入迅猛发展的高通量测序时代后,建设“高可靠、高性能、易扩展”的数字化实验室的需求快速增长。本实验室历经普通PCR、定量PCR、一代测序、二代测序、多组学测序平台的建设,总结了以下具体实践。1. 部署优质的网络环境,必要线路采用冗余和万兆光纤提高可靠性和带宽;2.利用数据库、网页对SOP文件、说明书、收样表、试剂库存等常用文档进行整理,使工作人员在实验室任何区域都可以使用台式电脑、平板电脑等终端迅速查阅;3.利用文件存储服务器对数据进行统一存储,通过SAMBA、NFS等协议在局域网内共享,并依据ACL进行用户权限管理;4.对数据建立索引和操作日志,使工作人员可以快速检索到需要的数据,并在必要时可以对异常数据进行回滚操作;5.通过本地阵列、多副本、异地备份的方式对重要数据进行备份;6.利用分布式存储满足NGS数据海量空间、高IO并发性能、业务连续性和灵活拓展的需求;7.在实验室内部署云桌面,一方面可以使工作人员在实验室内任何区域任何终端使用配置了自己权限和使用习惯的云桌面,另一方面利用云桌面和VPN可以满足疫情封控期间远程办公的需求;8.使用运维监控软件监控主机、服务器、集群的运行状态和日志,在出现异常时通过邮件、微信的方式告警;9.利用自动脚本和数据库对生信数据进行归档和整理;10.通过防火墙、网闸、网络安全策略对实验室网络进行分区管理,保障实验室的信息安全。

讨论:通过合理的数字化建设,可以打通人员、样本、数据、物料之间的联系,使检测流程更加顺畅、可控、标准和可追溯,数据之间的连接更清晰,数据复用程度更高,科研数据挖掘更深入,抗灾能力更可靠。

关键字 医院管理; NGS; 网络; 数字化

SLIT2 promoter hypermethylation-mediated SLIT2-IT1/miR-218 repression drives leukemogenesis and predicts adverse prognosis in myelodysplastic syndromes

Jingdong Zhou^{*}, Tingjuan Zhang, Jun Qian
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Background: Epigenetic modifications have been implicated with crucial roles in myelodysplastic syndromes (MDS) progression. Previously, we have investigated the genome-wide DNA methylation alterations during MDS evolution to acute myeloid leukemia (AML) by next generation sequencing (NGS). Herein, we reported an evident methylation change in CpG islands at the SLIT2 promoter identified by NGS, and further determined the role and clinical implication.

Methods: SLIT2 promoter methylation was detected by RT-qMSP in MDS and AML patients. The clinical and prognostic significance of SLIT2 promoter methylation were evaluated. The functional roles of SLIT2-IT1/miR-218 were determined in vitro and in vivo. The molecular mechanisms of SLIT2-IT1/miR-218 in leukemogenesis were identified based on RNA-Seq. Moreover, the FISH, RIP assays and luciferase reporter assays were implemented to verify the molecular network.

Results: Firstly, increased SLIT2 promoter methylation was validated in 11 paired MDS/AML patients during disease evolution. Meanwhile, SLIT2 promoter methylation was remarkably increased in MDS/AML patients related to controls, and was correlated with poor clinical phenotype and outcome. Interestingly, SLIT2 expression was particularly upregulated in AML patients and was not correlated with SLIT2 promoter methylation. However, SLIT2-embedded genes SLIT2-IT1 and miR-218 were downregulated in AML patients, which was negatively associated with SLIT2 promoter methylation, and further validated by demethylation studies. Functionally, SLIT2-IT1/miR-218 overexpression exhibited anti-leukemia effects by affecting cell proliferation, apoptosis and colony formation in vitro and in vivo. Mechanically, SLIT2-IT1 may function as a competing endogenous RNA by “sponges” miR-3156-3p to regulate BMF expression, whereas miR-218 may directly target HOXA1 in MDS progression.

Conclusions: Our findings demonstrate that SLIT2 promoter hypermethylation is associated with disease evolution in MDS, and predicts adverse prognosis in both MDS and AML. Epigenetic inactivation of SLIT2-IT1/miR-218 by SLIT2 promoter hypermethylation could be act as a promising therapeutic target in MDS.

Key Words myelodysplastic syndromes; DNA methylation; disease progression; SLIT2; molecular mechanisms

多发性骨髓瘤合并嗜酸细胞增多1例

陈泽★

连云港市第一人民医院

目的：探讨多发性骨髓瘤合并嗜酸细胞增多的诊治

方法：报导了一例多发性骨髓瘤合并嗜酸细胞增多患者的诊疗经过

结果：确定了诊断和治疗方案

讨论：多部位穿刺和PETMR对多发性骨髓瘤的诊断可能有重要意义，嗜酸细胞增多需要区分是否单克隆性增多以及是否有特殊靶点基因改变

关键字 多发性骨髓瘤 嗜酸细胞增多

流式细胞术检测多发性骨髓瘤微小残留病

周敏★、刘锦雯、徐勇、邵晓雁、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨流式细胞术检测多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）患者骨髓微小残留病（Minimal Residual Disease, MRD）的作用和意义。

方法：采用贝克曼库尔特公司的十色流式细胞仪检测MRD，检测方案为Kappa-FITC, Lambda-PE, CD19-ECD, CD117-PC5.5, CD56-PC7, CD138-APC, CD81-APC-A700, CD38-APC-A750, CD27-PB, CD45-KRO, 抗体均来自贝克曼库尔特公司，收集至少1000000万个WBC，阳性判断：1000000个WBC中检测到>20个克隆性异常浆细胞。从2018年5月至2021年12月，我们共检测了526例次MM患者的MRD。

结果：（1）随访至2022年5月，MRD阳性组和阴性组的生存曲线如图2所示，MRD阳性组患者三年的OS和PFS均显著低于MRD阴性组（ $P<0.001$ ），MRD阳性组的中位生存期为856天，MRD阴性组未达到，提示MRD结果对MM患者的预后具有重要作用。（2）比例风险回归模型统计的结果显示：四个临床参数中，MRD和ISS分期是影响OS的危险因素，MRD的HR=8.6，95%CI：3.65~20.3， $P<0.001$ ，ISS分期的HR=2.4，95%CI：1.06~5.3， $P=0.037$ 。只有MRD是影响PFS的危险因素（HR=2.5，95%CI：1.44~4.4， $P=0.001$ ）。

讨论：MM的MRD在患者预后中的重要性日益突显，有研究认为MM患者MRD的相关信息甚至可替代总生存期，成为评估不同治疗方案有效性的生物标记物，指导治疗方案的选择。MRD的检测目前常用的方法有FCM、二代测序技术（NGS）、等位基因特异性寡核苷酸杂交法聚合酶链式反应（ASO-PCR）和磁共振成像和正电子发射计算机断层显像（MRI和PET/CT）。FCM具有可分析细胞数量大、速度快，高敏感性、价格低廉、适用范围广和不需要初诊标本等突出的优点，是目前临床性价比最高的检测方法。我们的研究表明：多参数流式细胞术检测MM患者的MRD是判断MM患者的治疗效果及预后的重要指标，为MM患者的个体化精准治疗提供了依据。

关键字 流式细胞术，多发性骨髓瘤，微小残留病

以出血为主要表现的继发性淀粉样变诊断一例

夏静雅*、王骏、顾岩、黄炎青、陈宝安、葛峥

东南大学附属中大医院

目的：本文探讨一例以皮肤粘膜及消化道出血为主要表现的多发性骨髓瘤(MM)继发系统性轻链型淀粉样变性(AL)患者的诊断，旨在提高以少见临床表现为首发症状的疾病早期的识别。

方法：患者女性，62岁，因“反复出血6月”于2022-06-10收住。患者入院前半年反复出现头颈部皮肤瘀点、口腔颊粘膜及舌体多处血疱、黑便，当地医院未能明确诊断。入院查体：面颈部及前胸部散在瘀点，口腔颊粘膜及舌体多处血疱，舌体肥大。予完善血常规及影像学、消化内镜检查、骨髓穿刺等，查找出血原因，依据检查结果，组织多学科会诊(MDT)。

结果：血常规:WBC $5.80 \times 10^9/L$, HGB 92g/L, PLT $322 \times 10^9/L$ 。尿常规：蛋白质:+-*, 白细胞:149/uL。生化：白蛋白:30.0g/L。纤溶功能检查：D-二聚体:1940 $\mu g/L$ 。B型钠尿肽:540pg/mL。肿瘤标志物：糖链抗原125:105U/mL。凝血因子II活性64.8%、凝血因子X活性57.0%（活性降低）。vWF:Ag 196.5。ADAMTS13活性正常。抗核抗体系列：抗核抗体主要核型滴度:1:100弱阳性。甲状腺功能全套：抗促甲状腺素受体抗体:1.83IU/L $\beta 2$ 微球蛋白:2.41mg/L; KAP轻链:1.78g/L; LAM轻链:1.44g/L; k/ λ 比值:1.236。M蛋白:检出游离 λ 型轻链抗体。尿轻链KAPPA LAMBDA：尿K/ λ 比值:0.045;尿KAP:55.4mg/L;尿LAM: 1230mg/L。24h尿蛋白:1.840g。小肠胶囊内镜：回肠散在溃疡伴出血。骨髓涂片：骨髓增生明显活跃,浆细胞占10.8%，见双核、哑铃样核，偶见幼稚浆细胞。FISH: +1q21 (amp): 94.5%、t(4:14): 98.5%。细胞免疫分型：单克隆性浆细胞占有核细胞的1.7%，符合MM表型。染色体核型：46, XX【20】。骨髓活检：异常浆细胞比例增大（约占有核细胞10%，免疫组化提示限制性表达Lambda）。皮肤活检：刚果红(+)，甲基紫(+)。患者入院后1周诊断为：1.多发性骨髓瘤(λ 型轻链型DS II期A组ISS II期R-ISS II期) 2.继发系统性轻链型淀粉样变性，2022年6月予PCD(硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)治疗，2周期治疗结束评估MM达CR(完全缓解)，AL达VGPR(非常好的部分缓解)，第3周期予D-CyBorD(Dara/硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)巩固治疗，3周期治疗结束后行外周血干细胞采集，治疗8月后行自体干细胞移植术，术后复查肠镜正常，期间评估MM持续维持CR，AL维持VGPR。

结论：临床中多发性骨髓瘤继发系统性淀粉样变性患者发生率较少，本例以皮肤黏膜、黑便为主要表现就诊时易发生误诊、漏诊，患者易因诊断过程长，死于严重出血及疾病进展，发生如恶性心律失常、猝死等危及生命风险。认识以出血为临床表现的淀粉样变有利于早期诊断，避免误诊、漏诊。

讨论：-

关键字 出血 多发性骨髓瘤 系统性淀粉样变性

SNP array在初诊多发性骨髓瘤患者 细胞遗传学诊断中的应用

陆娇^{★1,2}、曾招¹、张芷钰¹、潘金兰¹、傅琤琤¹

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 靖江市人民医院

目的: 通过单核苷酸多态性微阵列 (SNP array) 检测技术, 总结初诊多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的细胞遗传学特征, 并分析其与临床特征的相关性以及预后意义。

方法: 收集并整理自2017年4月至2022年7月就诊于苏州大学附属第一医院并行SNP array检测的609例NDMM患者的基因芯片结果和临床资料, 并对其中以VRD方案为基础治疗的353例患者进行跟踪随访。应用统计学技术, 分析NDMM患者的常见拷贝数异常 (CNV) 和单亲二倍体 (UPD) 及其与临床特征的相关性和预后意义。

结果: (1) 609例行SNP array检测的NDMM患者中位年龄61 (23-98) 岁, 其中男性267 (43.8%) 例, 女性342 (56.2%) 例, 65岁以上的患者占38.3% (233/609)。

(2) 609例NDMM患者中最常见的整条染色体增加依次为第9、15、19、5、3、7、11和21号染色体, 部分染色体增加依次为1q、19p、14q、6p、Xq、15q、11q、9p、9q、8q、3p; 最常见的整条染色体缺失依次为第13、X、14、Y和22号染色体, 部分染色体缺失依次为14q、1p、13q、8p、16q、22q、6q、Xp、17p、12p、4p; 整条染色体UPD较少见, 主要为第4和第8号染色体, 分别见于6例 (1.0%) 和4例 (0.7%) 患者中, 染色体部分UPD常见于Xq、Xp、16q、1q、1p、14q、4q、6q、9q。伴有3q+、4q-、5p+、7p-、8p+、10p-、11q+、12q+、12q-、17q+、20p+、20q+、21q-、22q+、Xq-的患者VRD诱导治疗反应率 (即获得PR及以上疗效) 较低, 其中伴有7p-、11q+、17q+的患者诱导后 $\geq$ PR、 $\geq$ VGPR和 $\geq$ CR的缓解率均较不伴该染色体异常的患者低。

(3) 将以VRD为基础治疗的353例患者纳入生存分析, 中位随访22个月, 分析发生频率 $>10\%$ 的染色体异常对预后的影响, 结果提示6q-、8q+、9q+、11q+、12p-、16q-对PFS有显著影响, 1p-、12p-、14q+、16q-、17p-对OS有显著影响。结合FISH结果分析发现1q21+对PFS有显著影响, 对OS尚无显著影响, 同时, 1q21扩增 (≥ 4 个拷贝数) 较1q21增益 (3个拷贝数) 对PFS和OS的影响更显著。P53缺失对OS有显著影响, 但PFS尚无显著差异。由于随访时间短, 尚未发现P53缺失和1q21+的独立预后意义。多因素分析提示非超二倍体、LDH升高、诱导后评估未达CR、1q21+、del(1p32)和del(16q)对PFS有独立预后意义, 而非超二倍体、骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$ 、诱导后评估未达CR对OS有独立预后意义。

讨论: 通过SNP array检测我中心609例NDMM患者的细胞遗传学异常, 分析发现常见的整条染色体增加或缺失发生频率与文献报道基本一致。常见的不分染色体增加位于1q、19p、14q、6p、Xq、15q、11q、9p、9q、8q、3p, 常见的部分染色体缺失位于14q、1p、13q、8p、16q、22q、6q、Xp、17p、12p、4p, 常见的UPD位于Xq、Xp、16q、1q等, 与文献报道部分一致。7p-、11q+、17q+可能与VRD方案原发耐药相关。生存分析提示1q21+对PSF影响更显著, P53缺失对OS影响更显著, del(12p)和del(16q)对PFS和OS均有显著影响, 具体机制尚待研究。

关键字 SNP array, 多发性骨髓瘤, 细胞遗传学

荧光原位杂交技术在多发性骨髓瘤中应用研究

姜胜华*、李俊宏、陆伟、曹鑫、宋国齐、钱娟、黄红铭、刘红
南通大学附属医院

目的：探讨多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者分子遗传学特点及相关临床预后。

方法：收集2014年06月至2022年6月就诊于南通大学附属医院88例多发性骨髓瘤患者，其中男46例，女42例。FISH应用探针包括13q14、P53、1q21、RB1、IGH。

结果：1）MM患者FISH检测至少具有一种分子遗传学异常者为58例，发生率为65.91%。2）各种遗传学异常情况与患者性别、年龄无相关性（ $P>0.05$ ），与外周血细胞绝对值计数、血红蛋白、血小板、 $\beta 2$ -微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）、乳酸脱氢酶（LDH）的表达水平无明显相关性（ $P>0.05$ ）。单纯del（13q）核型异常的MM患者生存时间明显长于伴有其他核型异常、复杂核型的患者。IGH高表达患者预后极差。

结论：MM疾病的进展和临床预后具有高度异质性。FISH检测结果联合疾病临床分期可更好地预测患者的预后。

关键字 荧光原位杂交 多发性骨髓瘤 预后

建立drop-off ddPCR技术检测骨髓增殖性肿瘤JAK2基因突变及其临床应用

范琪*
江苏大学附属人民医院

目的：骨髓增殖性肿瘤(MPN)是以骨髓造血干细胞一系或多系过度增殖为特征的恶性肿瘤。JAK2V617F基因突变在骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者中的发生率较高，目前其主要的方法是应用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测其突变，但不能达到绝对定量。本研究旨在应用一种新型PCR技术--drop-off微滴式数字PCR (droplet digital PCR, ddPCR)，建立定量检测JAK2V617F基因突变的分子诊断平台，并对该方法进行优化，评价其特异性、灵敏度以及临床应用价值。

方法：首先我们针对JAK2V617基因突变位点DNA序列设计特异性引物和探针，使用野生型序列作为参照，建立了drop-off ddPCR检测方法，使用突变型及野生型样本对该方法进行性能验证，建立最佳反应体系。然后我们应用drop-off ddPCR检测方法对临床上99例初诊为骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者的样本进行检测，在DNA水平定量检测其JAK2V617的基因突变。将其检测结果与Sanger测序法进行比较，并使用二代测序(next generation sequencing, NGS)进行验证。

结果：建立drop-off ddPCR检测JAK2V617基因突变的方法，其特异性：空白限(limit of blank, LOB)为5.90 copies/ng；检出限(limit of detection, LOD)为8.83 copies/ng，灵敏度为0.09%，并且对8.83 copies/ng以上浓度样本的检测具有良好的线性和重复性。

在99例初诊为骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者中，drop-off ddPCR检出JAK2V617基因突变42例(42%)

), 而 Sanger 测序仅检出 18例(18%) 阳性, 为进一步验证, 将 24 例 Sanger 测序结果阴性而 drop-off ddPCR 检测阳性的样本进行JAK2V617基因 NGS, 检出 17 例阳性。

结论: 建立了 drop-off ddPCR 技术检测 MPN患者中JAK2V617基因突变的方法, 该方法特异性好, 灵敏度高, 可用于对MPN患者中JAK2V617基因突变进行定量检测, 有望可用于MPN患者预后判断和疾病监测, 指导缓解后治疗。

关键字 JAK2V617; drop-off微滴式数字PCR; 骨髓增殖性肿瘤

建立drop-off ddPCR技术 检测骨髓增殖性肿瘤MPL基因突变及其临床应用

范琪★

江苏大学附属人民医院

目的: 骨髓增殖性肿瘤(MPN)是以骨髓造血干细胞一系或多系过度增殖为特征的恶性肿瘤。MPL-W515基因突变为骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 患者诊断的良好的特异性分子标志物, 目前其主要的方法是应用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 检测其突变, 但不能达到绝对定量。本研究旨在应用一种新型PCR技术--drop-off微滴式数字PCR (droplet digital PCR, ddPCR), 建立定量检测MPL-W515基因突变的分子诊断平台, 并对该方法进行优化, 评价其特异性、灵敏度以及临床应用价值。

方法: 首先我们针对MPL-W515基因突变位点DNA 序列设计特异性引物和探针, 使用野生型序列作为参照, 建立了 drop-off ddPCR 检测方法, 使用突变型及野生型样本对该方法进行性能验证, 建立最佳反应体系。然后我们应用 drop-off ddPCR检测方法对临床上99例初诊为骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 患者的样本进行检测, 在DNA水平定量检测其MPL-W515的基因突变。将其检测结果用Sanger测序法进行验证。

结果: 建立drop-off ddPCR 检测MPL-W515基因突变的方法, 其特异性: 空白限 (limit of blank, LOB) 为10.76copies/ng; 检出限 (limit of detection, LOD) 为15.30 copies/ng, 灵敏度为0.15%, 并且对15.30 copies/ng以上浓度样本的检测具有良好的线性和重复性。

在99例初诊为骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 患者中, drop-off ddPCR检出MPL-W515基因突变阳性1例; Sanger 测序验证, 测序结果为阳性。

结论: 建立了 drop-off ddPCR 技术检测 MPN患者中MPL-W515基因突变的方法, 该方法特异性好, 灵敏度高, 可用于对MPN患者中MPL-W515基因突变进行定量检测, 有望可用于MPN患者预后判断和疾病监测, 指导缓解后治疗。

关键字 drop-off ddPCR;MPL-W515;MPN

一例复发性获得性血友病A病例报道

王帅★、王宏、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: 通过本例报道, 提高对获得性血友病A复发性特点的认识和诊疗。

方法：1例75岁男性，因“反复多发淤斑血肿1年余，加重4天”入院。患者2021年7月酒后外伤后注射新冠疫苗，一月后因多发淤斑逐渐加重伴疼痛至急诊就诊，CT提示左侧臀部、背阔肌血肿，血液科门诊检查提示重度贫血，LDH升高，胆红素升高，APTT 92.1S，凝血因子Ⅷ活性 $<0.4\%$ ，APTT纠正试验：即刻纠正结果：未纠正，孵育后纠正结果：延长，提示存在时间温度依赖性抑制物，Ⅷ因子抑制物滴度 148.5 BU/ml，VWF正常。无自幼出血，无出血性疾病家族史，诊断考虑获得性血友病A型，予糖皮质激素、环磷酰胺口服免疫抑制及凝血酶原复合物止血治疗后出血停止，血肿好转吸收，治疗一月余后复查凝血因子Ⅷ：21.4 $\downarrow\%$ ，Ⅷ因子抑制物滴度：1.6BU/ml，免疫抑制剂服用8周逐渐减停，但患者未再复诊，自行服用美卓乐 4mg qd至2022年03月停用。2023-04-04患者出现下肢行走无力，伴四肢瘀斑，至门诊查血常规正常，LDH 272 U/L，总胆红素 19.1 $\mu\text{mol/L}$ ，APTT 68.8s，凝血因子Ⅷ 1.9 $\downarrow\%$ ；APTT纠正试验：即刻纠正结果：未纠正，孵育后纠正结果：延长，提示存在时间温度依赖性抑制物，Ⅷ因子抑制物滴度9.6BU/ml，抗ENA抗体、抗心磷脂抗体阴性。考虑获得性血友病A复发，建议住院治疗，患者拒绝。十天后患者因“因腹痛伴腰痛”至急诊就诊，血常规示血红蛋白55g/L，APTT 57s，多排CT见右侧中下腹血肿伴周围积血及多发渗出，右侧腰大肌血肿。2023-04-19拟诊“复发性获得性血友病A”收住入院。体格检查：神志清楚，精神萎，急性病容，皮肤黏膜苍白，平车推入病房，被动仰卧位、双下肢屈曲位，双上臂、下肢大片瘀斑、皮下血肿，肩背部瘀斑，两肺少许湿音，心律绝对不齐，双下肢水肿。

结果：入院后立即予重组人凝血因子Ⅶa 90 $\mu\text{g/kg}$ q3h静脉注射止血，甲泼尼龙60mg qd免疫抑制，先后共输注5.5U悬浮红细胞，入院第3天因血红蛋白上升至67g/L后下降至62g/L，考虑抗体滴度高，活动性出血未控制，加用环磷酰胺50mg bid加强免疫抑制，因经济原因当日改重组人凝血因子Ⅶa为凝血酶原复合物1200u q6h输注。2023-04-25出现胸闷，血氧饱和度下降，血红蛋白82g/L，凝血因子Ⅷ 1.10%，床边胸部超声示双侧胸腔积液、腹腔积液，腹腔血肿143*96*51mm，予白蛋白输注、利尿治疗2天后胸闷明显好转。凝血酶原复合物1200u q6h应用8天后患者血红蛋白上升至83g/L，凝血因子Ⅷ 12.2%，因疼痛导致的被动体位好转，呈自主体位，遂减量至凝血酶原复合物400u q12h*2天，复查血红蛋白上升至88g/L，APTT 45.7S。予凝血酶原复合物减量至400u qd*5天，期间补充纤维蛋白原3g，维持纤维蛋白原 $>1.5\text{g/L}$ ，头孢克肟预防感染。2023-05-03复查床边超声示未见胸腹腔积液，腹腔血肿129*71*61mm。2023-05-04患者血红蛋白99g/L，凝血因子Ⅷ 39%，Ⅷ因子抑制物滴度 $<0.5\text{U/ml}$ ，APTT 39.60S，D-二聚体0.79mg/L，停用凝血酶原复合物输注并出院，出院后继续口服甲泼尼龙、环磷酰胺治疗。2023-06-01门诊复查血红蛋白136g/L，凝血因子Ⅷ 184%，Ⅷ因子抑制物滴度 $<0.5\text{BU/ml}$ ，停用环磷酰胺，予醋酸泼尼松 25mg qd免疫抑制治疗中。

结论：本例患者以突发性反复多发淤斑血肿为特点，APTT显著延长，通过进一步凝血因子活性检测和APTT纠正试验、Ⅷ因子抑制物滴度检测证实为获得性血友病A（Acquired Hemophilia A）。该病罕见且易发生严重的危及生命的大出血，应争取在首诊时予以识别确诊，尽早止血、预防严重出血及清除抗体。主要的鉴别诊断有：遗传性血友病A、血管性血液病（VWD）、获得性VW综合征、狼疮抗凝物等。获得性血友病A在确诊后立即采取措施预防出血或止血，无明显出血者可仅予清除抗体治疗，如判断存在需要治疗的出血事件，需尽快给予重组人凝血因子Ⅶ控制出血，24小时后止血效果欠佳可考虑转换为凝血酶原复合物或联合用药。止血方案的制定和调整应根据患者出血程度和症状拟定，而非凝血因子Ⅷ活性或Ⅷ因子抑制物滴度，止血效果的评估需依据患者主诉、出血部位症状、血红蛋白水平、影像学等临床综合判断，目前尚无实验室检查可用于监测旁路途径药物止血效果。凝血酶原复合物使用需注意预防血栓形成。此外，获得性血友病A患者在病情完全缓解后仍需2年内间断监测凝血因子Ⅷ活性，门诊随访。

关键字 复发性 获得性血友病A

常规染色体分析(R显带)技术联合FISH荧光原位杂交技术在检测多发性骨髓瘤(MM)细胞遗传学异常中的应用

董海波★

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 比较常规染色体分析(R显带)技术、直接荧光原位杂交技术(D-FISH)和CD-138磁珠分选结合FISH(MACS-FISH)的方法检测多发性骨髓瘤(MM)的细胞遗传学异常。

方法: 回顾性分析165例多发性骨髓瘤(MM)初诊患者的遗传学异常, 利用R显带核型分析, 并采用探针组合(RB1, P53, 1q21, IgH, D13S319)同时进行D-FISH法和MACS-FISH法的检测, 对IgH重组异常的患者进一步利用IgH/FGFR3, IgH/CCND1, IgH/MAF, 3种探针进行FISH检测。

结果: 159例(96.4%)患者的常规细胞遗传学分析成功。在常规细胞遗传学(R显带)中, 染色体异常检出率为23.89%(38/159)。采用直接FISH法有67/165例(40.60%)检出异常, 而采用CD138磁珠分选浆细胞后有108/165例(65.45%)检出异常。二者异常检出率有显著差异($P < 0.05$)。38例染色体异常患者中, 22例(57.89%)为超二倍体, 10例(26.31%)为次二倍体, 5例(13.15%)为假二倍体。最常见的染色体增加是15、9、19号染色体, 其次是3、5、11和21号染色体。整个染色体丢失常涉及X、Y、8、13、14和22号染色体。常见染色体重排涉及1、5、6、8、9、13、17号染色体。FISH检测结果最常见的细胞遗传学异常是1q21扩增和IgH重排, 其次是D13S319及RB1缺失, P53缺失最少见, 其检出率依次为32.49%、30.54%、28.52%、29.35%和13.46%。1q21扩增、D13S319缺失、IgH重排与RB1缺失这4组遗传学异常两两之间呈正相关($P < 0.05$), 而P53缺失与4种遗传学异常不存在正相关性($P > 0.05$)。涉及IgH区的易位: 14例(8.48%), t(11;14)(q13;q32.33), 13例(7.87%)为t(4;14)(p16.3;q32.33), 1例(0.60%)为t(14;16)(q32.33;q23.1)。

结论: 染色体常规核型分析技术不局限于探针的选择, 可以识别不同的结构和数量异常, 尤其是超二倍体的检查。直接荧光原位杂交技术(D-FISH)的检出率要优于染色体常规核型分析技术, FISH(MACS-FISH)检出率高于直接荧光原位杂交技术患者的常规检查, 指导临床治疗。染色体常规分析和FISH相互补充, 对于MM危险度分层、指导治疗及预后判断的指标, 具有重要意义, 能够更好的为临床治疗、预后判断提供依据。

关键字 染色体 FISH 多发性骨髓瘤

Hereditary coagulation factor FVII deficiency caused by compound heterozygous mutation

Rongfu Zhou★, Yueyi Xu, Peipei Xu, Xiaoyan Shao, Yanhui Yuan

the Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Background: Hereditary coagulation VII deficiency is a rare autosomal recessive bleeding disorder resulting from variants in the gene encoding FVII (F7), in which clinical presentation is highly variable and correlates poorly

with laboratory phenotype.

Aims: To investigate the possible pathogenesis of a patient with PT extension.

Methods : The proband's clinical manifestations, coagulation function test and PT correction test were retrospectively analyzed and the coagulation factor activities and related genes were detected or sequenced. His mother and daughter's activity of coagulation factor and the corresponding gene mutation was also tested.

Results: The proband, a 38-year-old male, was presented for repeated and persistent epistaxis, with no abnormal local nasal examination. Coagulation tests showed PT 28s, corrected PT 12s, and normal APTT. FVII: C was 3.8%. NGS with the peripheral blood found that the F7 gene had c.27_28del in Exon1, resulting in heterozygous p.Cys10ProfsTer16; Exon 8 had c.722C> A causing heterozygous p.Thr241Asn. Sanger sequencing confirmed the proband's mother, 61-year-old, Exon1 heterozygous deletion frameshift mutation c.27_28del in the F7 gene, daughter, 6 years old, heterozygous c.722C> A missense mutation in Exon 8.

Conclusion(s): The compound heterozygous mutations in the F7 gene is the molecular pathology of its hereditary coagulation factor VII deficiency.

Key Words Hereditary coagulation factor FVII deficiency , FVII gene, mutation

遗传性凝血因子FVII缺乏症14例回顾性研究

周荣富*、夏茂、袁艳慧、邵晓雁、许佩佩、徐岳一、徐勇、周迪
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨遗传性凝血因子VII（FVII）缺乏症患者的临床表现、实验室检查、诊断、治疗及其预后。

方法：回顾性分析2021.1–2022.6就在于南京鼓楼医院的14例FVII缺乏症患者。

结果：全部14例患者中，男8例、女6例，中位年龄31.5（1.3~70）岁。2例有家族史。7例有出血症状，皮肤黏膜出血1例、牙龈出血2例、月经量增多3例、咯血1例、手术后出血不止1例，1例有脑梗塞史。6例女性中，3例有月经量过多（占育龄期女性3/4）。实验室检查均见PT延长(19.2~58.9s)、正常混合血浆纠正PT正常、APTT正常、FVII活性（FVII:C）减低（2.4~24.7%）。1例患者及其家系成员家系F7基因检测，发现先证者存在双杂合突变（杂合缺失突变和杂合错义突变）。输注凝血酶原复合物3例、凝血酶原复合物及诺其1例、10例无出血症状或轻微出血患者未接受替代治疗。

结论：多数遗传性FVII缺乏症患者出血症状轻微或无症状，但在手术或创伤后有大量出血倾向。FVII:C与出血严重程度间无显著相关性，出血严重者可进行预防治疗。F7基因检测对增多和预后评估有一定价值。

关键字 凝血因子VII缺乏症，遗传性，回顾性分析

血红蛋白水平在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的预后价值： 一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究

陈玺丞^{★1}、葛洪峰²、王玲³

1. 徐州医科大学附属医院；2. 安徽医科大学附属亳州医院；3. 泰安市中心医院

目的：探讨血红蛋白对弥漫性大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）患者的预后影响。

方法：回顾性收集2013年3月–2022年7月淮海淋巴瘤协作组中6家医疗中心总计848例DLBCL患者的临床资料。基于最大选择秩统计量（Maxstat）确定血红蛋白的最佳截断值；采用倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）将两组患者进行1:1最邻近匹配；使用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析；Kaplan–Meier用于绘制生存曲线，组间比较采用Log-rank检验。

结果：患者的中位年龄为61岁（15–91岁），男性患者占比50.8%，5年生存率为64.8%。基于Maxstat算法计算出血红蛋白的最佳截断值为110g/L，据此截断值将患者分为两组（HGB<110 g/L；HGB≥110 g/L）。经PSM分析后，两组间各变量差异均无统计学意义（P>0.05）。多因素回归表明，血红蛋白水平、年龄、中枢受累和BCL-2是影响DLBCL患者预后的独立因素。此外，在BCL-2+组、BCL-6-组、CD5+组、Non-GCB组、ECOG PS<2组和NCCN-IPI中高危组中，低血红蛋白水平的患者预后较差。

结论：低血红蛋白水平是DLBCL患者预后的不良因素。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤；血红蛋白；预后

套细胞淋巴瘤中免疫相关基因的筛选和预后模型的构建

张巍[★]、师锦宁

南京市江宁医院

目的：套细胞淋巴瘤（MCL）中免疫相关核心基因及有效的预后模型尚需进一步研究，影响疾病进展的潜在免疫细胞调控和相关分子机制尚未完全阐明。本研究旨在探讨MCL中的免疫相关基因并构建预后模型，为MCL免疫治疗和靶向治疗提供前期基础。

方法：应用GEO数据库中套细胞淋巴瘤（MCL）的临床资料（GSE32018、GSE45717和GSE93291），获取差异表达的免疫相关基因，三种机器学习算法筛选核心基因，并进行富集分析和相关性分析。应用K-Means聚类、PAC和PCA算法建立基于免疫核心基因的MCL分子亚型，分析不同MCL亚型间免疫浸润细胞和免疫检查点分子差异。筛选预后相关基因并构建预后风险积分模型，进行相关性分析。

结果：MCL具有四种免疫相关核心基因（CD247、CD3E、CD4和GATA3），这些基因主要富集在T细胞受体信号通路。基于核心基因划分出两种MCL分子亚型，MCL亚型2与患者的总生存较差相关并且表现为免疫相关核心基因下调、活化的免疫效应细胞下降及多种免疫检查点分子表达受抑。基于两种MCL亚型筛选出六个预后基因（LGALS2、LAMP3、ICOS、FCAMR、IGFBP4和C1QA）并构建了预后模

型, 具有较高评分的患者预后较差。多数免疫浸润细胞和免疫检查点分子与这些预后基因表达呈正相关。

讨论: 本研究基于四种免疫相关核心基因筛选出了两种套细胞淋巴瘤分子亚型, 构建了包含六个预后基因的风险积分模型。这些免疫相关核心基因、免疫浸润细胞、免疫检查点分子及预后相关基因可能参与了MCL的疾病进展, 并有望成为MCL的预后标志物和治疗靶点, 这为后续分子调控机理研究提供前期依据。本研究建立的预后模型能够预测患者生存, 有待后续大样本研究进一步验证预后模型的预测效力。此外, 还需研发MCL更多潜在的治疗靶点以提升免疫治疗的疗效。

关键字 套细胞淋巴瘤; 免疫相关基因; 预后; 生物信息分析

淋巴细胞亚群在弥漫性大B细胞淋巴瘤化疗前后的动态变化及其意义

张孝平*、田雨露、葛峥
东南大学附属中大医院

目的: 本研究通过回顾性分析52例弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的相关临床数据及病理资料, 探讨淋巴细胞亚群在弥漫性大B细胞淋巴瘤化疗前后的动态变化及其意义。

方法: 回顾性分析于2022年1月至2022年12月在东南大学附属中大医院首次就诊并化疗四周期以上的52例DLBCL患者的相关临床数据及病理资料。所有研究对象均经病理确诊为弥漫性大B细胞淋巴瘤(随访开始时间为患者经病理确诊的时间); 按照化疗前外周血CD4+/CD8+高低分为初始比值升高组37例和初始比值降低组15例; 按照化疗四周期后外周血CD4+/CD8+高低分为治疗后比值升高组29例和治疗后比值降低组23例。所有研究对象均行R-CHOP方案化疗, 化疗四周期后进行中期评估。不同临床病理特征与患者外周血T/B/NK细胞亚群之间是否存在的相关性, 检测患者化疗前后外周血中淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+、CD19+、CD4+/CD8+)细胞水平; 记录患者病情变化、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。

结果: 30%左右的DLBCL患者初始CD4+/CD8+出现下降, 初始CD4+/CD8+降低的患者发生进展的病例更多。(1) 治疗后患者的CD4+及CD8+百分比比较治疗前升高, CD4+/CD8+较治疗前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); (2) 初始CD4+/CD8+降低组患者治疗后发生进展患者数目较初始CD4+/CD8+升高组患者多, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); (3) 初始CD4+/CD8+在不同Ann Arbor分期和LDH升高与否($P<0.05$)是存在差异的, 但是在不同性别、年龄高低、ECOG评分高低、双表达与否, 是否合并有B症状的患者之间无明显差异; (4) 初始CD4+/CD8+降低组患者治疗后PFS较初始CD4+/CD8+升高组患者短, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

讨论: (1) 大部分弥漫性大B细胞淋巴瘤患者初始细胞免疫功能并未发生改变, 但是初始细胞免疫功能下降的患者在随访过程中发生进展的病例更多; (2) DLBCL患者治疗后细胞免疫状况发生显著改变, 患者细胞免疫功能评估对诊疗有较高的价值; (3) 患者外周血免疫细胞检测可以及时判断患者免疫状态对提高DLBCL患者的远期预后及生存质量有较高意义。

关键字 淋巴细胞亚群, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 细胞免疫功能, 体液免疫功能

Prognostic Significance of CDK1 Expression in Diffuse Large B Cell Lymphoma

Qiuni Chen^{*}, Chuanyang Lu, Yuye Shi, Chunling Wang, Liang Yu

The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objective: We analyzed the expression and clinical significance of CDK1 in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and further validated the protein expression in lymphoma tissues.

Methods: The gene expression data of healthy controls were downloaded from Genotype-Tissue Expression (GTEx) database. The clinical characteristics, and survival data of DLBCL patients were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) database (GSE10846), respectively. Patients in GSE10846 were divided into CDK1 high expression group (CDK1-high) and CDK1-low expression group (CDK1-low) and the clinical characteristics of the two groups were compared. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to determine whether CDK1 was independent prognostic indicators in DLBCL patients. The expression of CDK1 at protein level were detected by immunohistochemistry. Moreover, we evaluated the effects of inhibiting CDK1 on DLBCL cells proliferation and apoptosis through Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assays and flow cytometry.

Results: In healthy controls, CDK1 was mainly expressed in hematopoietic (bone marrow) and reproductive system (testis and vagina). The expression of CDK1 in DLBCL patients were higher than healthy controls ($P < 0.05$). The LDH ratio of CDK1-high group was lower than that of CDK-low group ($P = 0.022$). DLBCL patients with high CDK1 expression had lower OS ($P = 0.008$). The results of univariate and multivariate analysis showed that CDK1 was an independent prognostic factor of DLBCL. The expression of CDK1 protein in mass of DLBCL patients was high, which was low detected in normal lymph node tissue from non-lymphoma patients. Inhibiting CDK1 by Ro-3306 could inhibited proliferation and promoted apoptosis of DLBCL cells in vitro.

Conclusion: High expression of CDK1 indicates poor prognosis in DLBCL.

Key Words diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); cyclin-dependent protein kinase 1 (CDK1); bioinformation; GTEx; GEO

乳酸脱氢酶、血清白蛋白及乳酸脱氢酶/白蛋白比值 对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预后价值研究

贾韬^{*}、武文可（执笔）^{1,2}、王莹¹、朱原辛¹、苗蕾¹、毛建平¹、蔡志梅¹、赵利东¹

1. 连云港市第一人民医院；2. 锦州医科大学

目的：探讨初治前乳酸脱氢酶（LDH）、血清白蛋白（ALB）和乳酸脱氢酶/白蛋白比值（LAR）在弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）中的预后价值。

方法：回顾性分析2017年1月至2022年12月连云港市第一人民医院收治的222名初治成人DLBCL患者

的临床资料。通过ROC曲线确定LDH、ALB和LAR的最佳截断值；采用Kaplan–Meier法Log–rank检验绘制LDH、ALB和LAR的生存曲线及根据Cox回归模型进行分析。

结果：在收治的222例患者中，通过研究得出ALB、LDH和LAR的最佳截断值为38.32、301.32和6.12。Kaplan–Meier法Log–rank检验分析显示ALB降低、LDH和LAR升高与较短的OS和PFS明显相关（ $P < 0.05$ ）。另整合ALB与LDH临界值为三组，即 $ALB \geq 38.32$ 和 $LDH < 301.32$ 组（AL1）； $ALB < 38.32$ 和 $LDH \geq 301.32$ 组（AL3），其他组（AL2）。三组的OS及PFS差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），且AL1组生存率最高。COX多因素分析显示ALB、LDH和LAR是DLBCL患者的独立预测因子（ $P < 0.05$ ）。

结论：初诊时ALB降低、LDH和LAR升高提示DLBCL患者预后不良，ALB、LDH和LAR水平是独立的预后因素，对DLBCL患者有较好的预后价值。

关键字 乳酸脱氢酶、血清白蛋白、乳酸脱氢酶/白蛋白比值、弥漫性大B细胞淋巴瘤、预后

A rare case of fluid overload-associated large B-cell lymphoma with antigens losses

Xue Yan★, Jinning Shi

The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, China.

Introduction: Fluid overload-associated large B-cell lymphoma (FO-LBCL) is a new entity under “large B-cell lymphomas” in the 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours (WHO-HAEM5), also known as human herpesvirus-8 (HHV8) negative primary effusion lymphoma (PEL), PEL like lymphoma, or HHV8-unrelated PEL-like lymphoma^{1,2}. Most patients are body cavities involved and no solid mass formation, predominantly elderly without underlying immunodeficiency. FO-LBCL generally occurs without human immunodeficiency virus (HIV) infection and a low rate of hepatitis C virus (HCV) infection. About 10% patients infected with Epstein-Barr virus (EBV) may contribute to FO-LBCL. Distinct from PEL, patients with FO-LBCL are Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/HHV8 negative. The prognosis is relatively better than PEL patients, which is another important characteristics. The pan B cell markers of FO-LBCL are usually positive, while a few PEL patients exhibits negative for pan B cell markers. Here, we report an elder FO-LBCL patient manifested as pleural effusion with pan B cell antigens losses.

Case report: The patient was a 69 years old Chinese male smoker, who had symptoms of chest distress and asthma eight years ago. Due to pleural effusion, the patient was admitted to our hospital recurrently since 2018. Needle aspiration biopsy of mediastinal lymph node showed no abnormal cells and pleura biopsy confirmed the diagnosis of chronic pleurisy. In June 2020, the patient was diagnosed as tuberculous pleurisy, treated with a combination of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide concerning the positive results from the T-SPOT.TB test. Positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) scans showed mildly increased FDG uptake in the left pleural effusion and no metabolically active mass was detected on whole body. Meanwhile, cytological examination of the pleural fluid demonstrated numerous large and atypical lymphocytes. Immunocytochemistry of cell block showed positive for CD10, CD20, CD79a, PAX5, MUM1, Bcl-2, Bcl-6 and c-myc and negative for CD3, CD30, Cyclin D1, Epstein-Barr virus (EBV) and HHV8 (Figure 1A–B). The Ki-67 proliferation index >80%. Flow cytometric evaluation of pleural fluid revealed an untypical immunophenotype of active

proliferation of lymphocytes, especially the T cells. Subsequent bone marrow aspiration, biopsy and flow cytometry results were normal. Clonal test of the pleural fluid cell block revealed immunoglobulin heavy locus (IGH) FR2-JH rearrangement. Based on the results described above, the patient was diagnosed with HHV8 negative primary effusion large B cell lymphoma without any treatment.

In September 2022, the patient was admitted to our hospital again due to chest distress and asthma. CT scans showed bilateral pleural effusions, with more fluid on the right side than the left. The patient achieved symptomatic remission after treatment with pleural drainage. Two months later, he presented to our hospital once again with severe chest distress and asthma. CT scans showed the right side pleural effusion was increased and left pleural thickening. Laboratory test results of pleural fluid showed 39.9g/L total protein (TP), 18.45 U/L adenosine deaminase (ADA) and 3496.6U/L lactic acid dehydrogenase (LDH). The serum level of tumor marker neuron-specific enolase (NSE) >300ng/ml. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 66 mm/h. The cell blood count (CBC) was normal. Acid-fast stain performed on pleural effusion and T-SPOT.TB performed on peripheral blood were negative for TB infection. Cell count of the pleural fluid showed a white blood cell (WBC) of $222 \times 10^6/L$, 18% granulocyte and 77% lymphocytes. Pleural effusion cytology revealed numerous atypical cells, which tend to derive from haematolymphoid system. Immunocytochemistry of cell block showed positive for PAX5 and negative for CD20, CD10, CD3, CD5, CD30, CD38, CD138, CD79a, MUM1, Bcl-2, Bcl-6, CyclinD1, c-myc, ALK, and HHV8. The Ki-67 proliferation index >75%. EBV-encoded small RNAs in situ hybridization (EBER-ISH) and serum EBV nucleic acid detection showed no EBV-infected cell. Bone marrow aspiration, biopsy and flow cytometry results were normal. Cytogenetic examination detected a normal karyotype of 46, XY. Gene rearrangement analysis of the pleural fluid cell block reported the same results as before. Panel directed next generation sequence (NGS) conducted on circulating tumor DNA (ctDNA) detected CD79B p.Y196N, MYD88 p.L265P, CCND3 p.I290K, DTX1 p.N32T, BCL6 mutations and IGLL mutations in both pleural fluid cell block and peripheral blood. In addition, peripheral blood sample showed a copy loss in the cell cycle inhibitor CDKN2A. Finally, the patient was diagnosed as FO-LBCL. According to the LymphGen and non-negative matrix factorization (NMF) subtyping systems, the patient was classified as C5/MCD subtype, indicating a poor prognosis^{3,4}.

References: 1.Alaggio, R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748, doi:10.1038/s41375-022-01620-2 (2022).

2.Gisriel, S. D. et al. Human herpesvirus 8-negative effusion-based large B-cell lymphoma: a distinct entity with unique clinicopathologic characteristics. *Mod Pathol* 35, 1411–1422, doi:10.1038/s41379-022-01091-x (2022).

3.Schmitz, R. et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 378, 1396–1407, doi:10.1056/NEJMoa1801445 (2018).

4.Chapuy, B. et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 24, 679–690, doi:10.1038/s41591-018-0016-8 (2018).

Key Words diagnosis, primary effusion lymphoma, HHV-8, prognosis, FO-LBCL

Kindlin-3在非霍奇金淋巴瘤中的表达及作用

刘警安★、黄容、朱奕霖、施小凤
南京医科大学第二附属医院

目的：Kindlin-3介导细胞粘附、迁移、细胞-细胞连接和分化等过程。本研究旨在探究Kindlin-3在非霍奇金淋巴瘤中的表达水平及对生存预后有何影响，进一步研究Kindlin-3 对人NHL 细胞黏附、迁移、增殖、凋亡和细胞周期及对化疗药物敏感性的影响，并探讨其可能的作用机制。

方法：（1）免疫组化染色法检测NHL 患者的病理标本Kindlin-3蛋白表达水平，将其分为高表达组和低表达组，统计分析 Kindlin-3表达水平与患者临床资料的相关性，及其对患者生存率的影响。（2）建立Kindlin-3条件敲除小鼠模型，比较Kindlin-3敲除前后小鼠外周血白细胞数目及其粘附、伸展功能。（3）RT-qPCR和WB 检测人淋巴瘤细胞株中Kindlin-3的mRNA和蛋白表达水平。用慢病毒转染的方法构建稳定敲低Kindlin-3的细胞株。（4）通过体外Fn、ICAM-1和上皮细胞黏附实验、Transwell实验、CCK8实验、细胞周期流式分析和细胞凋亡流式分析，明确Kindlin-3敲低后对NHL 细胞增殖活性、黏附迁移能力、凋亡水平、细胞周期及对化疗药物的敏感性的影响。

结果：（1）在所有淋巴瘤组织内Kindlin-3表达差异较大， Kindlin-3表达水平与淋巴瘤亚型有关，在侵袭性淋巴瘤中，Kindlin-3的表达要高于惰性淋巴。低表达组肿块中位长径3.1cm，而高表达组肿块中位长径5cm，差异有统计学意义。年龄(P = 0.002)、LDH(P = 0.003)还有肿块长径(P = 0.001)是淋巴瘤患者预后的独立危险因素。生存分析显示，Kindlin-3低表达组较高表达组有更长的 OS，但两者差异不显著（P = 0.235）。（2）Kindlin-3^{-/-}小鼠外周血中单个核细胞数明显高于对照鼠，其与纤连蛋白 Fn 的黏附能力较对照鼠明显减弱，失去伸展能力。（3）在3种滤泡性淋巴瘤细胞株（SJC、Dohh2、SC1）中Kindlin-3的表达显著低于侵袭性的套细胞淋巴瘤（Jeko-1、Mino）和伯基特淋巴瘤细胞株（Raji）。（4）与对照细胞株Si- Control -Raji相比，Kindlin-3敲低细胞株Si- Kindlin-3-Raji的黏附、迁移、增殖能力下降，凋亡比例增加，G2/M期细胞减少。

结论：本文首次验证了Kindlin-3在惰性和侵袭性淋巴瘤中的差异表达，Kindlin-3可能促进肿块生长，敲低Kindlin-3之后细胞黏附和迁移功能下降，增殖能力减弱，细胞周期停滞于G0/G1期或S期，并且促进环磷酰胺诱导的细胞凋亡敏感性增加。综上，Kindlin-3在非霍奇金淋巴瘤中可能发挥肿瘤促进作用。

关键字 Kindlin-3；非霍奇金淋巴瘤；预后；

Low T3 syndrome as a predictor of poor outcomes in patients with follicular lymphoma

lianguo xue★

Department of Hematology, The First People's Hospital of Lianyungang

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. Low T3 is a risk factor for POD24. 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

Key Words Low T3 syndrome · Follicular lymphoma · Prognosis

弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中CD30的表达及其临床意义

屈阳^{*}、卢绪章、贾祝霞、黑肖飞
常州市第二人民医院

目的：探讨CD30在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的表达及其临床意义。

方法：回顾性分析2018年1月至2020年7月间在常州市第二人民医院诊断的124例原发性DLBCL病例，应用免疫组化方法检测CD30的表达情况，分析CD30在DLBCL中的表达率及CD30表达与各临床因素及预后之间关系。

结果：124例DLBCL中，CD30+ 19例（15.32%）。CD30+ DLBCL患者的临床病理特征具有年龄低、男性多见、结外受累数目少、国际预后指数(IPI)小、Hans分型以GCB型多见、获得的最佳疗效较好的特点($P < 0.05$)。CD30+与CD30-组的Kaplan-Meier生存曲线具有显著性差异($\chi^2 = 5.653$, $P = 0.017$)，阳性组预后较阴性组好。单因素分析结果显示，DLBCL患者的良好预后与CD30+、无B组症状、Ann Arbor分期早、ECOG评分低、LDH值正常、IPI评分低、结外受累数目少、获得最佳疗效为CR密切相关(P 均 < 0.05)。COX多因素分析显示，存在B组症状、获得最佳疗效为非CR是影响DLBCL患者预后效果的独立危险因素($P < 0.05$)。故CD30可以作为DLBCL患者预后的指标，CD30阳性提示预后较好，可作为临床预后评价的指标之一。

关键字 弥漫性大B细胞性；淋巴瘤；CD30；临床特征；预后

血清游离轻链在弥漫大B细胞淋巴瘤中的临床意义

贾祝霞^{★2}、卢绪章²、李瑾²、徐卫¹

1. 南京医科大学附属江苏省人民医院；2. 南京医科大学附属常州第二人民医院

目的：探讨血清游离轻链（FLC）对DLBCL患者临床特征和预后的影响。

方法：通过游离轻链检测试剂盒检测所有DLBCL患者化疗前血清FLC水平。使用Kaplan-Meier、

Cox回归方法分析正常FLC组和异常FLC组OS和PFS的差异。

结果：1.与FLC正常组比较，多克隆FLC升高组在分期和中-高/高危组IPI有统计学差异（ P 分别 <0.001 、 0.005 ），单克隆FLC组与晚期（ $P<0.001$ ）、中-高/高危组IPI（ $P<0.001$ ）、骨髓受侵（ $P<0.001$ ）、LDH升高（ $P<0.001$ ）有关。2.在Non-GCB患者中，与FLC正常组比较，多克隆FLC组仅在中-高/高危组IPI有统计学差异（ $P<0.001$ ），而单克隆FLC组与晚期（ $P=0.003$ ）、中-高/高危组IPI（ $P=0.004$ ）、骨髓受侵（ $P<0.001$ ）、LDH升高（ $P=0.002$ ）有关。3.与正常FLC组相比，异常FLC患者组3年的OS明显下降（95%CI 47.52–52.74，3年OS 87% vs 95%CI 39.51–49，3年OS 71%， $P=0.016$ ，HR2.24），3年的PFS明显下降（95%CI 45.88–51.71，3年PFS 84% vs 95%CI 37.82–47.95，3年PFS 69%， $P=0.032$ ，HR1.98）。与正常FLC组相比，单克隆FLC组3年的OS明显下降（95%CI 47.52–52.74，3年OS 87% vs 95%CI 23.13–45.64，3年OS 62%， $P=0.008$ ，HR2.24），3年的PFS明显下降（95%CI 45.88–51.71，3年PFS 84% vs 95%CI 22.18–45.16，3年PFS 62%， $P=0.024$ ，HR3.05）。4.在GCB型DLBCL患者中，FLC正常组与FLC异常组的OS（ $P=0.391$ ）和PFS（ $P=0.407$ ）无统计学差异。5.在non-GCB型DLBCL患者中，与正常FLC组相比，单克隆FLC组3年的OS明显下降（95%CI 43.83–51.9，3年OS 83% vs 95%CI 16.36–42.95，3年OS 50%， $P=0.008$ ，HR4.104），3年的PFS下降，但差异无统计学意义（95%CI 41.12–50.18，3年PFS 79% vs 95%CI 15.21–42.22，3年PFS 50%， $P=0.076$ ，HR3.064）。

讨论：与正常FLC组相比，异常FLC组无论是多克隆FLC增加组还是单克隆FLC组均与高-中/高IPI分数和分期晚期有关，另外，单克隆FLC组的LDH和骨髓受侵有关，表明单克隆FLC反映了高肿瘤负荷。既往研究表明，与FLC正常患者相比，FLC异常的DLBCL患者的PFS和OS较差，与我们的数据一致。无论IPI评分如何，多克隆和单克隆FLC异常都预测DLBCL患者的预后较差，而单克隆FLC患者的预后最差。同样，在我们的研究中，与FLC正常组，FLC异常组的3年的OS和PFS明显更短。进一步将FLC异常组分为多克隆FLC升高组和单克隆FLC组，与正常FLC组表，发现多克隆FLC组3年的OS、PFS较正常组有下降趋势，但差异无统计学意义，而与正常FLC组相比，单克隆FLC组3年的OS和PFS明显下降，说明 κ/λ 比值异常的单克隆FLC患者的预后更差。总之，血清FLC异常与DLBCL患者的不良预后相关。血清FLC测定可以成为预测DLBCL预后简单易测的血清生物标志物。另外，也可作为监测DLBCL患者复发的指标，未来，需进一步研究DLBCL分泌FLC的机制，为DLBCL的治疗提供新的方法。

关键字 FLC，DLBCL，临床特征

Atypical nontraumatic chylothorax in a monoclonal IgM elevated nodal marginal zone lymphoma

Lingling Wang*, Yuexin Cheng, Hao Xu, Yuqing Miao

Department of Hematology, The First People's Hospital of Yancheng, The Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University

Background: Nodal Marginal Zone Lymphoma(NMZL) is an indolent lymphoma with a very low clinical incidence and is sometimes difficult to differentiate diagnostically from Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia (LPL/WM). NMZL with elevated monoclonal immunoglobulin M (IgM) is even rarer. Nontraumatic chylothorax can be seen in aggressive lymphoma, which often happens with chest tightness and dyspnea as the primary clinical manifestation.

Case presentation: We reported the first case of monoclonal IgM elevated NMZL complicated by atypical nontraumatic chylothorax. A 64-year-old male patient was first admitted to the Department of Respiratory Medicine with symptoms of chest tightness and shortness of breath. He was given several times thoracentesis to drain pleural effusion to improve pulmonary compression symptoms. The patient had a combination of elevated monoclonal IgM and atypical lymph node biopsy pathology. After two times lymph node biopsies and genetic testing, the patient was finally diagnosed with NMZL. Within a short time, he was admitted to the Department of Hematology due to the reappearance of massive pleural effusion, which indicated chylothorax. The patient repeatedly presented with left-sided pleural effusion, and the color went from red to yellow, and finally white.

Conclusions: NMZL is a clinically rare subtype of MZL, and there are no previous clinical reports of monoclonal IgM elevated NMZL combined with atypical chylothorax. The patient repeatedly presented with left-sided pleural effusion, and the color went from red to yellow, and finally white. Only about half of the chylothorax cases present with typical clinical manifestations. We report this case intending to draw the attention of clinicians to hematologic malignancies with atypical chylothorax.

Key Words nodal marginal zone lymphoma, marginal zone lymphoma, chylothorax, B cell, immunotherapy, IgM, pleural effusion

弥漫大B细胞淋巴瘤患者TP53基因异常的临床意义

李蕴劼★、邓媛、纪婷婷、史玉叶
淮安市第一人民医院

目的：R-CHOP是弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的标准一线治疗方案，可以治愈50%–60%的患者，但其他患者会难治/复发且预后较差，而难治性DLBCL患者R-CHOP治疗的中位OS仅有12个月。TP53基因异常在DLBCL发生率为20%–25%，探讨弥漫大B细胞淋巴瘤患者中TP53基因异常（缺失和突变）及其与临床特征、预后的关系。

方法：收集淮安市第一人民医院2018年1月至2022年12月同时进行免疫组化检测和二代测序的DLBCL病例94例，并接受环磷酰胺+多柔比星或表柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)或CHOP联合利妥昔单抗(R-CHOP)方案治疗。结合临床及病理资料，将患者分为TP53基因异常组(n=31)和无TP53基因异常组(n=63)进行统计，采用统计方法总结TP53基因异常DLBCL患者的临床特征，分析TP53异常在不同亚型中的预后价值。临床特征：94例患者中，男性40例（42.5%），女性54例（57.4%），中位年龄为63（23–87）岁，伴B症状29.7%（28/94）；LDH升高58.5%（55/94）；低危组34.1%（32/94），低中危组18.1%（17/94），高中危组19.1%（18/94），高危组28.7%（27/94）。GCB亚型52.1%（49/94），non-GCB亚型47.8%（45/94）；“双表达”（BCL-2及C-MYC阳性）26.6%（25/94）。TP53基因异常的病例有更多的结外受累（P=0.027）、MUM-1表达（P=0.04）及P53蛋白过表达（P<0.01），结外最常累及部位为胃、肠道以及中枢。

结果：单因素分析显示合并B症状、结外受累>2处、LDH、AnnArbor分期、TP53基因异常及non-GCB亚型和双表达（BCL-2/C-MYC）是DLBCL患者预后不良的影响因素；多因素分析，合并B症状、TP53基因异常及双表达是影响生存的独立危险因素。

结论：TP53基因异常与患者生存率和预后显著相关,可作为DLBCL治疗和预后的有效参考指标。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤 TP53 预后

LAG3、TIM3、IDO1在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及预后价值研究

沈辉*、徐小红

南通市肿瘤医院

目的：探究弥漫大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）中淋巴细胞激活基因-3（Lymphocyte-activation gene 3, LAG3）、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3（T-cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM3）、吲哚胺2,3-双加氧酶-1（Indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1）的表达情况及临床意义。

方法：利用免疫组织化学染色检测LAG3、TIM3、IDO1在169例DLBCL初诊患者组织样本中的表达，并对其表达情况与临床病理参数及预后关系进行分析。同时检测患者组织样本中T淋巴细胞标记物CD4和CD8以及巨噬细胞标记物CD68和CD163的表达，分析LAG3、TIM3、IDO1与微环境免疫细胞构成之间的关系。

结果：

1. 免疫组化结果显示，LAG3、TIM3、IDO1主要表达在DLBCL微环境免疫细胞上。肿瘤细胞LAG3阳性表达与首发部位、B症状、美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）体能状态（Performances Status, PS）评分相关，微环境免疫细胞LAG3阳性表达与结外累及部位数目、国际预后指数（International Prognostic Index, IPI）评分、血清乳酸脱氢酶（Lactate dehydrogenase, LDH）水平及ECOG评分相关；肿瘤细胞TIM3阳性表达与首发部位相关，而微环境免疫细胞TIM3表达与性别、年龄等临床病理参数均无关；肿瘤细胞IDO1阳性表达与初诊白蛋白（Albumin, ALB）水平相关，微环境免疫细胞IDO1阳性表达与结外累及部位数目、Ann Arbor分期、ECOG PS评分以及IPI评分相关。

2. Kaplan-Meier生存分析显示肿瘤细胞IDO1阳性患者的总生存期（Overall survival, OS）和无进展生存期（Progression-free survival, PFS）较阴性患者缩短。微环境免疫细胞LAG3阳性患者的OS较阴性患者稍延长；而PFS则显著延长。与阴性患者相比，微环境免疫细胞IDO1阳性患者的PFS显著延长。肿瘤细胞IDO1阳性是影响OS的预后相关危险因素。肿瘤细胞IDO1阳性、微环境免疫细胞LAG3阴性及微环境免疫细胞IDO1阴性是影响PFS的预后相关危险因素。

3. 接受六周期CHOP（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松）方案治疗的患者中，微环境免疫细胞IDO1阳性患者的客观缓解率显著高于阴性患者，且其OS和PFS较阴性患者显著延长。

4. 多重荧光免疫组化染色发现，LAG3、TIM3、IDO1三者存在共定位。生存分析显示肿瘤细胞LAG3、IDO1均阴性患者具有更长的OS和PFS；微环境免疫细胞LAG3、IDO1均阴性患者的PFS较其它组患者显著缩短；微环境免疫细胞TIM3、IDO1均阴性组患者的PFS最差。

5. 微环境免疫细胞LAG3阳性患者CD4、CD8、CD68、CD163阳性细胞浸润更显著；微环境免疫细胞IDO1阳性患者CD68、CD163阳性细胞数浸润更显著。生存分析显示CD68阳性患者的OS较阴性患者延长。肿瘤细胞LAG3或IDO1阴性同时CD68阳性患者的OS较其它组患者显著延长。

结论：LAG3、TIM3、IDO1主要表达在DLBCL微环境免疫细胞上，肿瘤细胞IDO1阳性表达患者预后较差。微环境免疫细胞LAG3、IDO1阳性表达患者预后较好。微环境免疫细胞中LAG3、IDO1的共表达可以预示患者更好的无进展生存期。联合检测微环境中LAG3、IDO1与CD68的表达可为DLBCL患者的预后

判断提供依据,为其免疫治疗提供参考。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤,免疫检查点,预后,肿瘤微环境

基于SLCO1B1 rs2306283多态性 对甲氨蝶呤消除延迟的预测分析

徐喜慧*、汪思亮

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:探讨大剂量甲氨蝶呤化疗(HD-MTX)中引起消除延迟的基因多态性相关因素,并对其发生风险进行预测。

方法:36非霍奇金淋巴瘤患者行大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗,MTX剂量为3-5g/m²,4小时快速静脉滴注。PCR-RFLP法检测患者SLCO1B1(rs2306283和rs11045879)、SLC19A1(rs1051266)、ABCC2(rs717620)的基因多态性。固相萃取高效液相色谱法测定MTX用药后24、48、72h血清中MTX浓度。计算MTX给药48h后药-时曲线下面积(AUC_{48h-∞}),按AUC_{48h-∞}将病例分为消除延迟组和正常代谢组。用单因素分析比较2组患者在上述基因多态性变量间的差异,找出显著性差异的变量。

结果:单因素分析显示,上述基因位点变异中,消除延迟组与正常代谢组患者仅在SLCO1B1 rs2306283的多态性间在显著性差异(P=0.015),且与患者的肝功能异常显著相关(P=0.022)。

结论:存在SLCO1B1 rs2306283基因位点变异的非霍奇金淋巴瘤患者发生MTX消除延迟和不良反应的风险较大,临床需加强血药浓度的监控。

关键字 淋巴瘤 甲氨蝶呤 血药浓度

血清白蛋白水平与弥漫性大B细胞淋巴瘤预后的 相关性研究

周竞心*¹、姚金融¹、高玲¹、胡娜¹、苏静¹、田春英¹、陈伟²

1. 宿迁市第一人民医院; 2. 徐州医科大学附属医院

目的:探讨血清白蛋白水平与弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)危险度分层和预后的相关性。

方法:选择2021年1月至2022年1月宿迁市第一人民医院血液内科收治的32例DLBCL患者为观察组,选取来自本院体检中心的32名年龄、性别相匹配的健康人作为对照组,分别收集两组的临床资料及血液标本,比较两组Alb、白细胞计数(WBC)、血红蛋白计数(HB)、血小板计数(PLT)的差异。将观察组DLBCL患者根据Ann Arbor分期、国际预后指数(IPI)分为III+IV组、I+II组, IPI(2-5)、IPI(0-1)组,分别比较各亚组之间HB、Alb、乳酸脱氢酶、IL-6、IL-10差异。在治疗前按照白蛋白水平的不同把患者分为Alb>33.5 g/L, Alb-33.5 g/L两组,比较两组Ann Arbor分期、国际预后指数之间的差异,最后采用回归模型确定DLBCL的危险因素。

结果：在与健康对照者相比，DLBCL患者组中血清白蛋白水平、WBC、HB、PLT均低下($P < 0.05$)，在III+IV组的患者治疗前的血红蛋白水平、血清白蛋白水平较I+II组低下，乳酸脱氢酶水平较I+II组增高($P < 0.05$)；IPI (2-5) 组中的IL-6、IL-10、乳酸脱氢酶水平较IPI (0-1) 组高；而血清白蛋白水平、血红蛋白水平、血小板水平明显低于IPI (0-1) 组($P < 0.05$)，在比较Alb > 33.5 g/L, Alb ≤ 33.5 g/L两组数据，结果显示Alb ≤ 33.5 g/L组Ann Arbor分期晚、国际预后指数高、生存时间短($P < 0.05$)。随后我们将WBC、HB、PLT纳入二元Logistic回归模型分析结果显示，Alb是DLBCL的独立危险因素($P < 0.05$)；采用COX风险模型回归分析结果发现，乳酸脱氢酶(LDH) 升高、Alb ≤ 33.5 g/L是影响患者预后效果的独立因素($P < 0.05$)。

结论：Alb ≤ 33.5 g/L是影响患者预后的独立预后因素，在评估DLBCL患者预后中有一定的指导价值。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤；血清白蛋白；生存时间

应用单细胞RNA多组学技术 监测弥漫大B细胞淋巴瘤循环肿瘤细胞

郑卓军*、顾伟英、刘琰
常州市第一人民医院

目的：弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的侵袭性淋巴瘤之一，约占非霍奇金淋巴瘤的30%-40%。随着治疗手段的不断发展，在原有化疗基础上，越来越多的靶向治疗被临床广泛应用，此外，免疫治疗、细胞治疗也逐步占据重要地位，患者因治疗技术的发展而获益，多数患者在不同程度上改善了病情，然而仍有相当比例患者对治疗不敏感或治疗后复发。因为早期评估肿瘤进展情况至关重要。然而目前评估弥漫大B细胞淋巴瘤的主要手段仍为影像学检查，虽然PET-CT的广泛应用极大提高了诊断的敏感性，但评估方式不直接，对于微小的病灶仍存在漏诊风险。此外，目前弥漫大B细胞淋巴瘤的确诊包括初诊及复发均依赖于病理活检。因此，临床医生迫切需要更直接准确的肿瘤监测手段。目前弥漫大B细胞淋巴瘤开展的液体活检技术主要为循环肿瘤DNA监测，其显示出了一定的临床价值和潜力。基于此，我们拟采用单细胞RNA多组学技术对循环中的弥漫大B肿瘤细胞进行监测，以评估其作为肿瘤发展监测指标的临床价值。

方法：我们获取了2例弥漫大B细胞淋巴瘤患者（1例难治性，1例完全缓解）外周血单个核细胞样本，以2例健康人外周血单个核细胞样本作为对照进行了单细胞转录组测序（scRNA-seq），并对结果进行分析。结果验证我们采用了患者初诊时的肿瘤组织石蜡样本，进行了单细胞核转录组测序（snRNA-seq）（石蜡组织）和RNA原位测序（组织切片）。

结果：在scRNA-seq结果中，我们对B细胞进行非监督聚类分群，采用对malignant B cells的识别方法，B细胞亚群的light chain ratio (κ/λ)分布进行分析发现其中一亚群存在单一免疫球蛋白轻链的特征，同时高表达BCL-6，考虑为肿瘤细胞可能，该亚群细胞来源于复发难治患者血液样本。此外我们也解析了来自复发难治患者样本的独有T-TOX细胞群体。为进一步验证上述恶性B细胞和T-TOX细胞群体是否具有肿瘤原发灶特征，我们选取了此两个细胞群体各top 20 标志基因共40个基因作为线索，对患者原发灶样本进行了ISS，结果显示在原发灶中大部分基因均显著表达。对于原发灶组织的snRNA测序也发现了部分肿瘤细胞具有与外周血单个核细胞中疑似肿瘤细胞相似的标志。

讨论：利用单细胞RNA多组学技术，我们在弥漫大B细胞淋巴瘤患者外周循环里面识别了具有肿瘤

原位特征的肿瘤细胞和免疫细胞，说明在循环中监测肿瘤细胞的可能性。这为进一步通过循环监测肿瘤微小残留提供了依据。

关键字 单细胞多组学技术，弥漫大B细胞淋巴瘤

XPO1高表达在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的预后作用

张静★、管佳恒、陈宝安

东南大学附属中大医院

目的：收集并分析我院初诊初治的弥漫性大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）患者临床资料，检测患者XPO1表达水平，并分析其与患者临床资料及预后相关性，并进行XPO1高表达在DLBCL患者中的机制研究。

方法：本研究共纳入自2016年1月1日至2021年1月30日在我院初诊的DLBCL患者93例。收集患者性别、年龄、Ann Arbor分期、BCL2、BCL6、C-MYC表达及重排、Ki67表达等信息。随访截止2022年12月31日或患者死亡，评估患者无进展生存（PFS）及总体生存（OS）。获取患者淋巴结或肿块活检组织标本，使用免疫组化检测XPO1表达。对XPO1高表达进行生信分析，选用人DLBCL细胞系Farage及SU-DHL5细胞系，探索XPO1高表达在DLBCL中的机制作用及其逆转。

结果：本研究共纳入初发DLBCL患者93例，其中男性38人，女性55人，中位年龄62岁，最长随访时间为87个月。选取30例淋巴结增生的淋巴结标本作为对照。在DLBCL患者中，XPO1阳性表达27人，阴性66人，其阳性率为29%，明显高于对照组的10%（ $p=0.035$ ），ORR为3.682。根据XPO1表达，将DLBCL患者分为阳性及阴性组，分析XPO1与患者临床资料及生存相关性。卡方检验显示，XPO1阳性组的BCL2阳性率明显高于阴性组（77.8% vs 48.5%，ORR=3.379， $p=0.010$ ）。其ki67表达水平也明显高于阴性组（80.37% vs 73.64%， $p=0.045$ ）。与阴性组相比，阳性组IPI ≥ 3 分的比例明显增高（70.4% vs 44.6%，ORR=2.948， $p=0.024$ ）。同样，阳性组NCCN-IPI ≥ 4 分的比例也明显高于阴性组（74.1% vs 47.0%，ORR=3.226， $p=0.017$ ）。另外，阳性组CR率明显低于阴性组（44.4% vs 73.8%，ORR=0.283， $p=0.007$ ）。而XPO1阳性与难治复发也有明显相关性，阳性组难治复发率明显高于阴性组（59.3% vs 24.2%，ORR=4.545， $p=0.001$ ）。生存分析表明，阳性组的PFS（20 vs NR， $p=0.001$ ）及OS（49 vs NR， $p=0.038$ ）明显差于阴性组。

KPT-8602是一种二代XPO1抑制剂，分别用不同浓度KPT-8602处理Farage、SU-DHL5细胞，观察24、48及72小时细胞存活数量。单药KPT-8602对Farage及SU-DHL5细胞均具有抑制及杀伤作用，呈现剂量和时间依赖性。药物处理Farage细胞24、48及72小时，IC50分别为0.81 μ M、0.97 μ M及1.25 μ M。而KPT-8602处理SU-DHL5细胞的IC50在24小时、48小时及72小时分别为0.27 μ M、0.30 μ M及0.44 μ M。分别使用1 μ M及3 μ M KPT-8602处理Farage、SU-DHL5细胞48小时，检测不同药物浓度组细胞凋亡率及细胞周期。可见Farage细胞对照组、1 μ M组及3 μ M组的凋亡率分别为6.885%、32.659%及57.497%。而细胞周期明显阻滞于G1期。

讨论：分子生物学在DLBCL患者中的应用尚欠缺，XPO1高表达及其抑制剂Selinexor在复发难治多发性骨髓瘤已被初步探索，但在初发DLBCL中的作用尚不清楚。本研究通过检测XPO1表达水平，证实其高表达与DLBCL高危预后相关，同时通过细胞试验，证实XPO1抑制剂可以促进DLBCL细胞凋亡，从而起到治疗作用，为XPO1抑制剂在DLBCL中的应用提供理论基础，有望用于初诊DLBCL的一线治疗。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤，XPO1，XPO1抑制剂，预后

Clinical implications of ctDNA in predicting the genetic subtype, CNS involvement and outcomes of newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma

Yifan Wu^{★1}, Haorui Shen¹, Jiazhu Wu¹, Hua Yin¹, Yue Li¹,
Junheng Liang², Li Wang¹, Jianyong Li¹, Jinhua Liang¹, Wei Xu¹
1. Jiangsu Province Hospital; 2. Nanjing Geneseeq Technology Inc.

Introduction: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common entity of non-Hodgkin lymphoma with high clinical and biological heterogeneity. Circulating tumor DNA (ctDNA) has been proven to be a promising tumor-specific biomarker in solid tumors, yet the value of ctDNA in DLBCL needs to be further explored.

Methods: A total of 128 DLBCL patients were included in our study. We obtained plasma, tissue and cerebrospinal fluid (CSF) samples before and after first-line therapy for a lymphoma-specific sequencing.

Results: Patients with elevated lactate dehydrogenase (LDH) level ($P<0.001$), higher international prognostic index (IPI) score ($P<0.001$), advanced stage ($P<0.001$), ECOG 2-4 ($P<0.001$), multiple extranodal involvement ($P<0.001$), non-GCB subtype ($P=0.034$) and no surgical excision of the tumor ($P<0.001$) had significantly higher pre-ctDNA burden, which indicates that baseline ctDNA level could reflect tumor burden and could be a prognostic factor in the molecular level. However, no significant differences of pre-ctDNA burdens were identified between TP53 mutation and TP53 wild type groups or among different genetic subtype groups.

The most frequently mutated genes detected in tissue samples were PIM1 (36.7%), BTG2 (33.9%), TP53 (30.3%), BCL6 (29.4%), KMT2D (29.4%), HIST1H1E (25.7%). With regard to individual mutations, FAT1, KMT2D, EBF1 presented with significantly different frequencies between complete response (CR) and non-CR groups. Plasma ctDNA achieved an overall sensitivity of 68.1% (1114/1637) and specificity of 68.2% (1114/1634) in comparison with genetic variants detected in matched tumor samples. We compared genetic subtypes based on the mutations detected respectively in tissue and plasma, the overall coincidence rate was 77.8%, indicating that plasma ctDNA is a trustworthy genotyping tool for DLBCL, especially when tumor tissue is not sufficient or difficult to obtain.

A significantly high CNS involvement (CNSi) rate (25.8%, 17/66) was detected by pretreatment CSF. Among the 17 Patients, only 3 patients (17.6%) had typical radiographic findings or CSF cytomorphological abnormalities. CNSi was significantly associated with clinical characteristics, including advanced stage ($P=0.046$), elevated LDH level ($P=0.016$), high IPI ($P=0.004$), CNS-IPI score ($P=0.004$) and higher pre-ctDNA burden ($P=0.012$). Among the 17 CNSi pts detected by CSF ctDNA, 15 patients received BTK inhibitor or high-dose methotrexate (HD-MTX) treatment. Six patients achieved CSF clearance among the 8 patients who had CSF ctDNA detection at the end of therapy (EOT).

The cfDNA fragments comprehensively reflect both genomic and chromatin characteristics, thus we investigated the relationship between pretreatment cfDNA fragmentation patterns and clinical features or EOT radiological response in DLBCL. All samples were characterized by a prominent mono-nucleosomal fragments abundance (167bp), whereas the samples with high IPI scores or non-CR at the end of treatment had a more

prominent shift towards shorter cfDNA size. A significant difference of pre-ctDNA burden existed between CR and non-CR group($P=0.003$), and pre-ctDNA burden negative group presented with higher CR rate at the end of therapy($P=0.026$). Furthermore, minimal residual disease (MRD) negative (EOT-ctDNA negative) group was associated with higher remission rate ($P=0.035$). Among the 60 patients who had plasma samples at the EOT, all but 1 of the 25 patients with MRD negative achieved CR. All 9 patients who experienced progressive disease (PD) were all MRD positive. However, not all the patients with CR achieved MRD negative, further follow-up is necessary to explore whether patients with radiological CR but EOT-ctDNA MRD+ are prone to experience early relapse.

Discussion: CtDNA can estimate tumor burden with a good correlation with prognostic clinical parameters and can be a promising noninvasive tool for genetic subtype classification, CNSi assessment, first-line therapy response prediction for newly diagnosed DLBCL. However, we found inconsistency between end-of-treatment radiological response and ctDNA MRD, further follow-up is necessary to explore the prognostic value of ctDNA MRD.

Key Words Diffuse large B cell lymphoma, Circulating tumor DNA, Central Nervous System involvement

中性粒细胞/淋巴细胞比值和组蛋白甲基转移酶 对双表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后价值

彭雅倩★、朱剑锋、徐佩、夏园
泰州市人民医院

目的：分析中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）和组蛋白甲基转移酶G9a在双表达弥漫大B细胞淋巴瘤（DEL）患者中的表达情况，为寻求DEL患者的预后价值提供有效依据。

方法：收集筛选泰州市人民医院2015年12月至2022年9月初诊DEL患者的临床信息，对其中65例统计分析。归纳患者的初诊年龄、性别、中性粒细胞与淋巴细胞绝对计数、乳酸脱氢酶（LDH）、Ann Arbor分期、B组症状、东部癌症协作组（ECOG）评分、结外受累情况、生发中心B细胞（GCB）情况、改良国际预后指数（NCCN-IPI）评分和G9a表达情况。随访记录患者的无进展生存期（PFS）及总生存期（OS）。

结果：1.65例患者中，年龄 ≤ 60 岁的38例（58.5%）， > 60 岁的27例（41.5%）；男性41例（63.1%），女性24例（36.9%）；Ann Arbor分期I/II期的28例（43.1%），III/IV期37例（56.9%）；产生发热、盗汗、消瘦等B组症状的17例（26.2%）；共25例（38.5%）发生结外器官受累现象；共39例（60.0%）检测LDH > 300 U/L；ECOG评分 < 2 分的50例（76.9%）， ≥ 2 分的15例（23.1%）；23例（35.4%）G9a表达为阴性，42例（64.6%）G9a表达为阳性；38例（58.5%）为GCB，27例（41.5%）为非生发中心B细胞（non-GCB）；NCCN-IPI评分 ≤ 2 分（低危与低中危）的37例（56.9%）， > 2 分（中高危及高危）的28例（43.1%）。

2.通过ROC曲线计算NLR临界值是2.507（ $P=0.002$ ），具有统计学意义。

3.比较NLR与DEL患者临床特征关系，NLR ≤ 2.507 组中的年龄 ≤ 60 （ $P=0.026$ ）、分期I/II期（ $P=0.040$ ）、NCCN-IPI评分 ≤ 2 分（ $P=0.046$ ）、无结外受累（ $P=0.029$ ）、LDH值正常（ $P=0.032$ ）、ECOG评分 < 2 分（ $P=0.035$ ）的患者比例均高于NLR > 2.507 组患者。

4.生存分析显示NLR ≤ 2.507 的患者PFS（ $P=0.003$ ）与OS（ $P=0.001$ ）皆比NLR > 2.507 的患者高。NCCN-IPI评分 > 2 分（中高危及高危）的患者PFS（ $P<0.001$ ）与OS（ $P<0.001$ ）皆比NCCN-IPI评分 ≤ 2

分（低危与低中危）的患者低。病理分型为GCB型的患者PFS（ $P=0.001$ ）与OS（ $P=0.001$ ）皆高于non-GCB型的患者。G9a阴性的患者PFS（ $P=0.010$ ）与OS（ $P=0.024$ ）皆高于G9a阳性的患者。

5. 单因素分析显示年龄 >60 岁、LDH升高、存在结外受累、Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期、NCCN-IPI评分 >2 分、NLR >2.507 、G9a阳性皆和DEL患者较低的PFS与OS明显有关（ $P<0.05$ ）。对NCCN-IPI评分、NLR与G9a进行多因素分析，显示NCCN-IPI评分与NLR可作为DEL患者PFS与OS的独立预后指标（ $P<0.05$ ）。

讨论：1. NLR是影响DEL患者PFS及OS的独立不良预后因素，且在临床上易获得、操作简单，可应用于评估DEL患者的预后情况。

2. NCCN-IPI评分可独立预测DEL患者的预后情况，是评估DEL患者预后进行的关键指标。

3. G9a的表达可体现DEL患者的预后状况。

关键字 DEL NLR NCCN-IPI G9a 预后

免疫共抑制分子CTLA4 在弥漫大B细胞淋巴瘤中 基因表达差异和肿瘤微环境中表达特征的研究

吴雪^{★1}、李原²、陈宝安¹、葛峥¹

1. 东南大学附属中大医院；2. 东南大学医学院

目的：弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）是非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma, NHL）中最常见的亚型，虽然近年来研究致力于探讨DLBCL的分子机制及驱动基因，但发病机制及治疗前景尚未可知。CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4)，即细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4，也被称为CD152，是一类表达于活化T细胞表面的免疫球蛋白超家族成员，负责传递负调控抑制信号。本研究旨在鉴定DLBCL发生发展过程中的免疫检查点，筛选关键免疫共抑制分子CTLA4，并阐明其在DLBCL及其肿瘤微环境中的表达特征，以期筛选适合CTLA4免疫检查点抑制剂的DLBCL亚群病人，基于免疫治疗为DLBCL的精准治疗提供理论基础。

方法：1. 从TCGA数据库提取DLBCL组织和GTEX数据库中正常淋巴组织的基因表达谱高通量测序数据，采用非参数检验比较DLBCL组织和正常淋巴组织CTLA4的表达差异。2. 采用estimate算法计算免疫共抑制分子PDCD1、CTLA4、BTLA、LAG3、TIGIT、HAVCR2在DLBCL微环境中的基质和免疫得分情况。3. 采用ssGSEA算法对CTLA4基因表达量与免疫浸润矩阵数据进行相关性分析，分析DLBCL微环境中24种免疫细胞的免疫浸润情况。4. 基于TCGA高通量测序数据采用非参数秩和检验分析CTLA4高低差异表达组之间的免疫浸润结果的差别。

结果：1. 分析显示CTLA4在DLBCL组织中的mRNA表达量显著高于正常淋巴组织（ $p<0.001$ ）。2. 免疫共抑制分子在DLBCL微环境中的免疫评分为PDCD1（ $r=0.469$ ， $p<0.001$ ）、CTLA4（ $r=0.754$ ， $p<0.001$ ）、BTLA（ $r=0.3820$ ， $p<0.01$ ）、LAG3（ $r=0.671$ ， $p<0.001$ ）、TIGIT（ $r=0.533$ ， $p<0.001$ ）、HAVCR2（ $r=0.730$ ， $p<0.001$ ）。3. 进一步筛选获得免疫评分最高的共抑制分子CTLA4作为研究目的基因，分析其与DLBCL微环境中24种免疫细胞浸润的相关性结果显示：T细胞（ $r=0.829$ ， $p<0.001$ ）、TFH（ $r=0.708$ ， $p<0.001$ ）、TReg（ $r=0.689$ ， $p<0.001$ ）、Cytotoxic细胞（ $r=0.641$ ， $p<0.001$ ）、CD8 T细胞（ $r=0.629$ ， $p<0.001$ ）、Th1细胞（ $r=0.615$ ， $p<0.001$ ）、aDC（ $r=0.514$ ， $p<0.001$ ）、T helper细胞（ $r=0.506$ ， $p<0.001$ ）、Tcm（ $r=0.471$ ， $p<0.001$ ）、DC（ $r=0.434$ ， $p<0.01$ ）、pDC（ $r=0.424$ ，

$p < 0.01$)、NK CD56 bright 细胞 ($r = 0.415$, $p < 0.01$)、Th17 细胞 ($r = 0.357$, $p < 0.05$)、Eosinophils ($r = 0.335$, $p < 0.05$)。4、CTLA4高表达水平与以下免疫细胞浸润相关: T 细胞 ($p < 0.001$)、CD8 T 细胞 ($p < 0.001$)、Th1 细胞 ($p < 0.001$)、TFH ($p < 0.001$)、TReg ($p < 0.001$)、Cytotoxic 细胞 ($p < 0.001$)、aDC ($p < 0.001$)、T helper 细胞 ($p < 0.01$)、Tcm ($p < 0.01$)、NK CD56 bright 细胞 ($p < 0.01$)、DC ($p < 0.05$)、pDC ($p < 0.05$)、Th17 细胞 ($p < 0.05$)。

讨论: 本研究通过TCGA数据库及免疫浸润分析筛选得到影响DLBCL的关键免疫共抑制信号的分子CTLA4作为关键基因。进一步发现CTLA4在DLBCL组织中的mRNA表达量显著高于正常的淋巴组织。DLBCL的肿瘤微环境中CTLA4主要表达于T 细胞、CD8 T 细胞、Th1 细胞、Cytotoxic 细胞、aDC, 尤其是TFH与Treg, 这将为DLBCL的精准免疫治疗提供全新的思路。

关键字 CTLA4; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 基因表达差异; 肿瘤微环境

Identify truly high-risk TP53-mutated DLBCL and explore the underlying biological mechanisms

Kaixin Du^{★1}, Yifan Wu¹, Wei Hua¹, Ziwen Duan¹, Junheng Liang², Yue Li¹,
Hua Yin¹, Jiazhu Wu¹, Haorui Shen¹, Li Wang¹, Yang Shao², Jianyong Li¹, Jinhua Liang¹, Wei Xu¹

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

2. Nanjing Geneseeq Technology Inc

Aim: TP53 mutation (TP53-mut) correlates with inferior survivals in many cancers, whereas its prognostic role in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is still in controversy. TP53-mut is frequently enriched in A53 subtype and also can be found in other gene subtypes. However, A53 subtype which was associated with fatal prognosis cannot be identified using the next-generation sequencing (NGS) which used mostly in clinical practice. Therefore, more precise risk stratification needs to be further explored for TP53-mut DLBCL patients.

Methods: The available clinical information and corresponding mutation data of DLBCL were retrieved and obtained from published articles. Ultimately, 2637 DLBCL patients in six cohorts were enrolled in the final analysis. Among the 109 DLBCL patients in the Jiangsu Province Hospital (JSPH) study cohort, all tumor tissue samples were collected to perform NGS while 104 samples were analyzed the gene expression levels using RNA-seq.

Results: Among the 2637 DLBCL patients from the integrated cohort, 14.0% patients (370/2637) had TP53-mut. The distribution of mutation events were mainly located in the DNA binding domain ($N = 333$, 83.3%), containing 34 at Arg248, corresponding to the TP53 hotspots in non-Hodgkin lymphoma described in previous studies.

Compared with TP53 wild type (TP53-wt) patients, significant P value was generated by Breslow test ($P = 0.0004$), whereas Log Rank test uncovered border-line P value for overall survival (OS) ($P = 0.0840$). Such a result indicated that adverse survival of TP53-mut patients just occurred during early survival while the 10-year OS was even slightly better than the TP53-wt patients. Accordingly, we sought to construct a model to identify the truly high-risk patients. Three variables (age, international prognostic index score and MCD subtype) retained independent prognostic factors for progression free survival (PFS) and OS by actual regression coefficients as weight. The TP53 prognostic index (TP53-PI) model could significantly distinguish the prognosis of TP53-mut DLBCL

patients ($P < 0.0001$). To calculate the weight of each selected factor, a nomogram was generated, which was used to predict the survival rates.

Differential expression analysis by RNA-seq analysis in JSPH cohort offered insights into the underlying biological mechanisms of poor survivals for high TP53-PI risk DLBCL patients. The immune-associated biological processes occupied a large proportion in the result of Gene Ontology functional enrichment analysis between low and high TP53-PI risk DLBCL patients. Of note, the TP53-mut group had a unique immune microenvironment.

Discussion:

This finding of our study and clinical practice suggested that not all patients with TP53 mutations had a fatal outcome. To further identify high-risk TP53-mut DLBCL patients, we incorporated commonly used clinical and genetic indicators into a prognostic model by multivariable Cox regression analysis. Assigning weights to different indicators in TP53-PI based on HR enables a more precise stratification of patients with TP53 mutation. Having the ability to predict a patient's survival rate determines the clinical utility of the nomogram.

Inspired by previous studies, we focused on immune-related pathways and examined the immune-infiltrating microenvironment of the true high-risks TP53-mut DLBCLs by using the transcriptome data from the JSPH cohort for differential enrichment analysis.

In conclusion, we developed a TP53-PI model for precise risk stratification for TP53-mut DLBCL patients and the potential underlying mechanisms of different prognosis might be explained by the unique immune microenvironments.

Key Words diffuse large B cell lymphoma, TP53, prognostic index, biological mechanism

· 淋巴瘤 ·

IDF-11774对弥漫大B细胞淋巴瘤的作用机制研究

徐林艳*、刘梦迪、桑威、徐开林
徐州医科大学血液病研究所

目的：探究HIF-1 α 抑制剂IDF-11774对弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）细胞的作用及机制。

方法：运用CCK-8法检测IDF-11774对DLBCL细胞增殖的影响；流式细胞术检测IDF-11774对DLBCL细胞周期和凋亡的影响；Western Blot和RT-qPCR检验IDF-11774对DLBCL细胞中HIF-1 α 表达、细胞周期、凋亡相关基因的影响；构建小鼠皮下DLBCL荷瘤模型，检测IDF-11774对成瘤的影响。

结果：IDF-11774抑制DLBCL细胞中HIF-1 α 蛋白的表达。同时IDF-11774对DLBCL细胞增殖有抑制作用并诱导DLBCL细胞周期阻滞在G1期，进一步我们发现IDF-11774通过内、外源性两条凋亡途径促使DLBCL细胞凋亡；IDF-11774抑制DLBCL细胞中的STAT3、ERK以及PI3K-AKT-mTOR等信号通路的活化。另外实验表明IDF-11774联合Doxorubicin协同促进DLBCL细胞凋亡。体内实验表明IDF-11774显著抑制DLBCL荷瘤小鼠皮下皮下移植瘤的生长并促进DLBCL小鼠皮下移植瘤的坏死。

结论：IDF-11774抑制DLBCL细胞的增殖，阻滞细胞周期在G1期，同时促进DLBCL细胞凋亡。IDF-11774抑制ERK、STAT3以及PI3K-AKT-mTOR等信号通路的活化，同时抑制DLBCL小鼠皮下移植瘤的生长。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；IDF-11774；HIF-1 α ；作用机制

LHPP在B细胞非霍奇金淋巴瘤中的作用及机制研究

黄容*、朱奕霖、刘警安、施小凤
南京医科大学第二附属医院

背景及目的：B细胞非霍奇金淋巴瘤（B cell Non-Hodgkin lymphoma, B-NHL）是B细胞恶性肿瘤，虽然近年其治疗效果明显提升，但复发难治的B-NHL发病机制不明，疗效欠佳，急需寻找新的靶点。磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸磷酸酶（Phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase, LHPP）是一种组氨酸磷酸酶，已被发现在多种实体瘤中表达下降。但LHPP在B-NHL中的表达及意义还未报道。本研究拟明确LHPP在B-NHL患者中的表达及其与预后的关系；并探究其机制，检测LHPP对B-NHL细胞系的增殖、凋亡、周期、化疗药物敏感性的影响，为B-NHL的预后判断、靶向治疗提供新的思路。

研究方法：本研究纳入了80例初诊B-NHL患者，我们收集了实验室指标、临床分型，以及预后生存等资料。通过免疫组化检测B-NHL患者淋巴组织中LHPP的蛋白表达水平（以20例淋巴结反应性增生患者为对照），分析LHPP的表达水平与预后生存之间的相关性。使用RT-PCR方法检测B-NHL细胞株中LHPP的mRNA表达水平，选取LHPP表达更低的B-NHL细胞株用于后续过表达实验。使用含LHPP的慢

病毒转染B-NHL细胞株，经嘌呤霉素筛选后获得稳定过表达LHPP的B-NHL细胞株LV-LHPP-Raji、LV-LHPP-SJC。其转染效率及效果通过荧光倒置显微镜、流式细胞分选仪、RT-PCR、Western Blot进行检验和验证。进一步通过CCK-8（Cell Counting Kit-8，CCK-8）、流式细胞术检测LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC细胞株的增殖、凋亡和细胞周期，并与对照LV-Control-Raji和LV-Control-SJC细胞株比较。通过检测细胞增殖指数、凋亡和周期，评价LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC对化疗药物顺铂（Cisplatin，DDP）的敏感性。

结果：与淋巴结反应性增生患者相比，B-NHL患者淋巴组织的LHPP表达水平明显降低，其差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），并且低表达LHPP的B-NHL患者3年生存率低于高表达LHPP的B-NHL患者（ $P < 0.05$ ），LHPP表达水平可用于判断B-NHL患者的预后。B-NHL细胞株中LHPP的表达水平明显低于对照组，我们建立了稳定过表达LHPP的细胞株LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC。相较于LV-Control-Raji和LV-Control-SJC细胞，过表达LHPP的LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC细胞株增殖能力减弱、凋亡增加、G2/M期细胞减少。用顺铂处理细胞，发现相较于对照，LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC细胞株细胞增殖能力显著下降、凋亡增加、G2/M期细胞减少。对细胞增殖能力的抑制呈时间依赖性和浓度依赖性。顺铂的IC50值在LV-LHPP-Raji和LV-LHPP-SJC株低于对照组。

结论：本研究首次研究了LHPP在B-NHL中的表达情况及临床意义，发现LHPP在B-NHL患者中的表达水平显著降低，且高表达LHPP的患者预后更好。在B-NHL细胞系过表达LHPP能抑制增殖、促进凋亡、阻滞周期、增强其对顺铂的敏感性。

关键字 关键词：磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸磷酸酶；B细胞非霍奇金淋巴瘤；诊断；预后；肿瘤抑制因子

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IPI基础上结合VEGF表达情况建立新预后模型V-IPI。

结果：1. 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%, $P < 0.05$)。2. 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。3. 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($P < 0.05$); 以上述因素为自变量, 采用向前条件法建立COX风险比例模型行进一步多因素分析结果显示: IPI、VEGF是患者OS、PFS的独立预后因素($P < 0.05$)。基于VEGF和IPI的V-IPI模型将患者分为低、低中、高中、高危组, 累积PFS率分别为94.4%、74.1%、40.6%和14.8%, IPI则为85.9%、88.9%、37%和7.8%, 提示V-IPI较IPI可更好地区分DLBCL低危、低中危患者的PFS。

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。3. 基于VEGF和IPI的V-IPI模型, 较IPI可更好地区分DLBCL低危组患者的PFS。

关键字 淋巴瘤: VEGF

基于生物计算的消癌解毒方抗弥漫性 大B细胞淋巴瘤作用机制研究

战昕卓*、于慧、陈晓丽、孔祥图、倪海雯
南京中医药大学附属医院江苏省中医院

目的: 确定消癌解毒方(Xiao-Ai Jie-Du decoction, XAJDD)的核心配方, 并探讨其对弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的抗肿瘤作用机制。

方法: 采用Apriori算法对倪海雯主任课题组2016年6月—2022年6月治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的187例有效临床病例, 基于国医大师周仲瑛教授的癌毒病机理论对病机及处方用药的关联性进行数据挖掘分析, 确定XAJDD的核心配方; 通过计算模拟预测XAJDD潜在的活性成分及其作用靶点; 通过网络药理学, 进一步预测16种中药单体化合物的潜在靶点; 采用CCK-8法检测XAJDD中6种潜在功效单体对OCI-LY10细胞的半抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC50)值, 以确定后续实验研究单体及其实验浓度。以人DLBCL细胞OCI-LY10、U2932细胞为研究对象, 采用CCK-8法, Annexin V-FITC/PI双染法, Western Blot法, 流式细胞仪对预测单体抗肿瘤机制进行研究。

结果: 通过频次统计分析发现病例中包含421种药材, 根据Apriori算法获得药物与病机的95条关联规则, 通过设置的参数“支持度 > 0.1 ”和“置信度 > 0.9 ”, 最后缩小范围至55个关联规则。其中药物病机集外高关联病机要素为“虚、毒、痰、热、瘀”, 结合国医大师周仲瑛教授临床用药频率, 经验确定了XAJDD的核心配方, 包括6种药材: 黄芪(Astragalus mongholicus Bunge)、半枝莲(Scutellaria barbata D. Don)、夏枯草(Prunella vulgaris L.)、土茯苓(Smilax glabra Roxb.)、大贝(Fritillaria thunbergii Miq.)和莪术(Curcuma zanthorrhiza Roxb.)。构建了62个成药性较高的化合物和38个DLBCL相关结构靶点的数据库; 基于潜在化合物和目标的计算建模产生约30万个数据点, 预测6个可能的活性成分为: 落新妇苷、叶酸、黄芩苷、山奈酚、槲皮素和木犀草素。CCK-8法结果显示, 在一定浓度范围内, 黄

芩苈作用于OCI-LY10细胞72h后IC₅₀值为21.61 μ M, 具有明显的生长抑制作用, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。黄芩苈来自XAJDD中的君药半枝莲, 在方中发挥解毒的功效, 因此本文后续实验选用黄芩苈作为进一步研究对象。体外实验结果显示, 与空白组比较, 不同浓度的黄芩苈能够抑制OCI-LY10和U2932细胞增殖, 诱导OCI-LY10和U2932细胞凋亡, 并且诱导OCI-LY10和U2932细胞周期S期阻滞, 差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

结论: 本研究为确定XAJDD的核心配方和揭示其治疗DLBCL的分子机制提供了新策略, 进一步通过实验证实黄芩苈可能是XAJDD中治疗DLBCL的一种有前景的天然活性成分。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤; 消癌解毒方; 黄芩苈; 分子模拟; 药理学; 机制

基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨芪苓白头翁汤及其活性成分抗弥漫大B细胞淋巴瘤的作用机制

战昕卓*、于慧、陈晓丽、孔祥图、倪海雯
南京中医药大学附属医院江苏省中医院

目的: 本研究拟探讨芪苓白头翁汤 (Qiling Baitouweng Tang, QLBTWT) (黄芪、土茯苓、白头翁、黄连、黄柏、秦皮) 及其活性成分作用于弥漫大B细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的分子机制。

方法: 构建人DLBCL细胞 U2932 裸鼠皮下移植瘤模型; 随机分成四组, 分别为模型组、QLBTWT低、中、高剂量 (5, 10, 20 g生药/kg) 组, 每组6只。各给药组灌胃给药, 模型组造模成功后正常饲养 14 天, 每日以固定剂量 (0.2 mL/20g体重) 生理盐水灌胃。给药期间观察小鼠的生存情况、精神状态及饮食量增减, 并隔天记录各组小鼠的体重变化情况, 隔天测量一次瘤体长度、宽度, 计算瘤体大小、绘制瘤体生长曲线。ELISA法检测小鼠血清中 IL-10、TNF- α 水平。Western Blot检测肿瘤组织样品中 BCL-2, BAX, Cleaved PARP, Cleaved Caspase-3, C-MYC, JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3等蛋白的表达变化。免疫组化法检测肿瘤组织中BCL-2, C-MYC, KI-67蛋白的表达水平。Tunel法检测肿瘤细胞凋亡。通过TCMSP数据库筛选QLBTWT中六味中药的有效化学成分, 利用R语言软件对六味药物的有效化学成分进行交集分析, 预测QLBTWT中作用于DLBCL的活性成分。并通过CCK-8法检测细胞增殖情况, Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡情况, Western Blot检测蛋白表达水平, 流式细胞术检测细胞周期, 进一步对预测结果进行验证。

结果: 动物实验结果表明, 与模型组相比, QLBTWT组 (5, 10, 20 g/kg) 在Day 0-Day 14后, QLBTWT对U2932荷瘤裸鼠体重生长及瘤体组织的生长具有明显的抑制作用, 且呈剂量依赖性, 随着药物剂量增加, 肿瘤体积及瘤重明显缩小 ($P<0.05$)。与模型组相比, 小鼠血清中IL-10、TNF- α 水平随着QLBTWT浓度的升高表达下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组相比, QLBTWT (5, 10, 20 g/kg) 以剂量依赖性方式上调促凋亡蛋白Bax、Cleaved PARP、Cleaved Caspase-3蛋白的水平, 下调BCL-2、C-Myc、p-JAK2、p-STAT3蛋白的水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。免疫组化法结果显示, 与模型组相比, QLBTWT组 (5, 10, 20 g/kg) 显著降低肿瘤组织中BCL-2、C-MYC、KI-67蛋白的表达水平 ($P<0.01$)。Tunel凋亡染色分析结果显示, 与模型组相比, QLBTWT组 (5, 10, 20 g/kg) 能显著诱导肿瘤细胞凋亡 ($P<0.05$)。网络药理学结果显示, 槲皮素来自于QLBTWT中的黄芪, 土茯苓, 黄连, 黄柏, 可能是QLBTWT中发挥抗DLBCL作用的关键化合物。进一步体外实验研究表明, 槲皮素(0, 10,

20, 40 μ M)作用于人DLBCL细胞OCI-LY10细胞和U2932细胞,与空白组比较,槲皮素组的细胞增殖受到显著抑制,并呈时间与浓度依赖性($P<0.01$, $P<0.001$);与空白组比较,槲皮素组能够显著诱导OCI-LY10细胞和U2932细胞凋亡,细胞内Bcl-2蛋白表达降低,Bax、Cleaved PARP、Cleaved Caspase-3蛋白表达增加;并且阻断细胞周期于G2/M期($P<0.01$, $P<0.001$)。

结论:本研究证实QLBTWT在体内具有抑制人DLBCL细胞株U29232细胞增殖的作用,其机制可能与诱导细胞凋亡、阻断JAK2/STAT3信号通路有关;槲皮素可能是QLBTWT中发挥抗DLBCL作用的活性化合物之一。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤;芪苓白头翁汤;JAK2/STAT3;药理学;槲皮素

Evaluation of treatment for diffuse large B-cell lymphoma using plasma D-dimer levels

Ruonan Shao*, Lu Zhang, Xiaofeng Shi

The Second Clinical Medical College of Nanjing Medical University

Objective: D-dimer levels may have potential utility as a measure of tumour activity in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), however no predictive markers of treatment outcome have been established. As a measure for the efficacy of treatment in patients with DLBCL, D-dimer levels were examined in this study.

Materials and methods: Blood samples were taken during the initial visit to our hospital and again after two cycles of chemotherapy to measure D-dimer levels in a retrospective study of 89 patients with newly pathologically confirmed DLBCL admitted to the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between November 2020 and January 2023 and the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University between January 2018 and February 2023. The link between plasma D-dimer concentrations and patients' clinical characteristics was explored, and the correlation between changes in plasma D-dimer concentrations before and after treatment and patients' outcomes was also evaluated.

Results: Patients with DLBCL showed statistically different plasma D-dimer levels at initial consultation across the four response groups (completely effective, partially effective, disease quiescent, and disease progressive). Those in the completely effective group had significantly lower D-dimer levels at initial consultation than those in the partially effective group ($p<0.05$). After chemotherapy, the partially effective group had considerably lower or even no increases in D-dimers than the illness quiescent and disease progressing groups ($P<0.05$). The D-dimer difference percentage, i.e. (post-chemotherapy D-dimer level minus pre-chemotherapy D-dimer level) / D-dimer level at initial consultation * 100%, was also statistically different among the four groups, and the findings of the two-by-two comparison showed that the percentage was lower in the partially effective group than in the illness advancing group ($p<0.05$).

Conclusion: Individuals that respond well to chemotherapy typically have lower D-dimer levels at the initial diagnosis. Those in the disease progressing or disease quiescent groups typically have greater increase of D-dimer levels following chemotherapy, with the difference typically being larger than in patients who are entirely effective or somewhat effective. While those who received good treatment had lower D-dimer levels following chemotherapy. Consequently, variations in plasma D-dimer levels before and after treatment may provide some evidence for

evaluating the efficacy of chemotherapy cycles.

Key Words D-dimer, DLBCL, Efficacy evaluation

TBL1XR1突变对原发性睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤

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

目的：探讨TBL1XR1突变对原发性睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤（PT-DLBCL）细胞生物学功能及疾病预后的影响。

方法：构建TBL1XR1过表达载体，并进行DNA测序，确定突变结果。流式细胞术及Tunel荧光实验检测TBL1XR1突变对淋巴瘤细胞株凋亡的影响；CCK-8检测TBL1XR1突变对细胞增殖的影响；Transwell实验检测TBL1XR1突变对细胞迁移及侵袭的影响；Western blot用于研究TBL1XR1突变对上皮间质转化相关蛋白表达水平的影响。对90例PT-DLBCL患者的临床特征和基因突变进行回顾性系统性分析。

结果：成功构建TBL1XR1过表达质粒。结果显示TBL1XR1突变对淋巴瘤细胞凋亡无影响。与对照组相比，TBL1XR1突变对细胞增殖、迁移及侵袭均起到了增强作用。TBL1XR1基因突变显著增加N-Cadherin蛋白表达，而E-Cadherin蛋白表达下降。90例患者中（6例失访），Cox回归分析显示年龄>60岁、IPI积分高危、TBL1XR1基因突变提示预后不良。我们应用上述因素构建了PT-DLBCL患者OS预测模型。

结论：TBL1XR1突变在淋巴瘤中发挥了促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用，且发生突变患者的总体生存期较短。未来的研究可以考虑TBL1XR1作为PT-DLBCL潜在的靶点。

关键字 原发性睾丸淋巴瘤；TBL1XR1；上皮间质转化；预后

难治性ITP合并大颗粒T淋巴细胞白血病患者1例

王婧婧¹、徐婷^{1,2}、马骁^{1,2}

1. 弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：探讨一例难治性ITP患者在治疗过程中出现慢性淋巴增殖性疾病证据并符合大颗粒T淋巴细胞白血病诊断的诊治过程

方法：该青年男性患者在2018年发现血小板单系重度减少，诊断为原发免疫性血小板减少症，起病初期一线治疗有效，但病情反复，经过多种二线及三线方案治疗包括促血小板生成药物、利妥昔单抗、地西他滨、维A酸、环磷酰胺、环孢素、西罗莫司、脾切除等治疗，部分短暂有效，疾病反复复发，血小板多处于重度低下水平，多次出现活动性出血表现。期间患者出现贫血，检查提示合并缺铁性贫血，予铁螯合治疗。患者曾经多次完善骨穿等检查评估，2022年9月起，骨髓及外周血均发现克隆性T-LGL细胞，且比例逐渐增多，诊断倾向大颗粒T细胞白血病。2023年3月起出现溶血性贫血表现，诊断为EVANS综合征，目前在接受糖皮质激素、西达苯胺、地西他滨及促血小板生成药物联合治疗。

结果：患者目前溶血状况控制，血小板仍处于极低水平，生活质量仍然较低。

结论：从该患者的疾病变化过程中，我们发现一个难治性ITP在治疗及反复复发的过程中逐渐出现新的异常表现，诊断倾向为大颗粒T细胞白血病，EVANS综合征。综合发病机制分析，该患者在起病时存在免疫系统异常活化，使得血小板加速破坏及生成不足，而在多年的治疗及疾病反复的过程中，逐渐出现免疫系统的克隆性异常，也累及到红系的过度破坏。该患者的疾病转化是否会进一步恶化为侵袭性淋巴瘤或骨髓造血功能衰竭？而考虑到患者的年龄、长期的低水平的生活质量、我们的治疗措施是否仍仅局限于ITP目前的临床研究或采取更为激进的治疗措施（比如造血干细胞移植），这些问题仍值得我们进一步讨论及研究。

关键字 ITP、慢性淋巴增殖性疾病、大颗粒T淋巴细胞白血病

伴单克隆免疫球蛋白血症的非霍奇金淋巴瘤临床分析

张硕★

江苏大学附属医院

目的：探讨伴单克隆免疫球蛋白血症的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)临床特征、治疗及预后。

方法：收集2022-2023年于我院治疗的8例非霍奇金淋巴瘤患者的临床资料，应用免疫固定电泳法检测患者外周血中IgM、IgA、IgD、IgG、IgE以及κλ轻链的表达，并回顾性分析患者的临床特征、治疗经过及效果转归。

结果：共8例非霍奇金淋巴瘤患者，包括3例弥漫大B细胞淋巴瘤（占37.5%），分别由边缘区淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症转化而来，2例滤泡性淋巴瘤（占25%），2例边缘区淋巴瘤（占25%），1例套细胞淋巴瘤（占12.5%）。男性5例（占62.5%），女性3例（占37.5%），年龄63至73岁，中位年龄69.7岁；免疫球蛋白类型IgM-κ 4例（占50%），IgM-λ 3例（占37.5%），IgG-λ 1例（占12.5%）；3例伴有全血细胞减少（占37.5%），3例伴有贫血（占37.5%），1例伴有血小板减少（占12.5%）；Ⅳ期4例（占50%），Ⅲ期2例（占25%），Ⅱ期2例（占25%）；A组5例（占62.5%），B组3例（占37.5%）；4例经R-CHOP化疗6疗程，3例达完全缓解，1例达部分缓解，再经R-DHAX化疗3疗程达部分缓解，行自体干细胞移植后达完全缓解；1例经R-COP化疗6疗程，达部分缓解，随访进展后再予R-COP化疗4疗程达部分缓解；3例经BR化疗6疗程，1例达完全缓解，2例达部分缓解；总体初治疗效完全缓解率50%，部分缓解率50%。

结论：伴单克隆免疫球蛋白血症的非霍奇金淋巴瘤大多为惰性B细胞淋巴瘤，或由此转化而来，单克隆免疫球蛋白类型大多为IgM型，较易并发血细胞减少，尤其是贫血，分期多较晚，疗效完全缓解率不高。

关键字 非霍奇金淋巴瘤，单克隆免疫球蛋白血症

Morusinol is a Potent Therapeutic Agent Against DLBCL by Targeting FUT8

Bingzong Li*, Hao Xu

The Second Affiliated Hospital of Suzhou University

Objective: Natural small-molecule compounds from Chinese herbal medicine are of interest as potent adjuvants to conventional cancer therapy, with lower toxicity and fewer side effects. Morusinol is a monomer compound from herbal medicine. This study aims to establish the therapeutic potential of morusinol in the treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), elucidate its underlying mechanism of action, and explore innovative combination treatment strategies for this disease.

Methods: 1. The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of three DLBCL cell lines to morusinol was detected by CCK8 to determine the inhibitory effect of morusinol. One ABC DLBCL cell line (SU-DHL-2) and two GCB DLBCL cell lines (SU-DHL-8, Farage), were selected for this study. The cell proliferation, apoptosis, cell cycle distribution, and Hoechst 33258 staining were detected after morusinol treatment. High-throughput mRNA sequencing was used to screen out the differential protein-coding genes after morusinol treatment. Differential genes enrichment analysis based on GO (Gene Ontology Resource), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), and GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) were used to clarify the signaling pathways and biological processes affected by morusinol.

2. Drug affinity responsive target stability (DARTS) and Liquid Chromatograph Mass Spectrometer (LC-MS) were applied to determine the potential target of morusinol. The expression of the target protein was examined across multiple malignancies using data from the GEPIA database. The ability of morusinol to bind to the target protein was detected by molecular docking and cellular thermal shift assay (CETSA). To explore the role of the target protein in DLBCL, it was subjected to loss-of-function analysis in DLBCL cells by transfecting siRNAs. Kaplan-Meier curve and Cox regression models were used to analyze overall survival (OS) (GSE10846). The concordance index (C-index) was used to assess the predicted validity of the National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index (NCCN-IPI) model and the NCCN-IPI + the target model.

3. To identify effective synergistic combination drugs, we chose four small molecule drugs currently under preclinical and clinical investigation. Combination index (CI) values were calculated based on the Chou-Talalay equation using CompuSyn software.

4. Xenograft mice were established to investigate the inhibitory effect of morusinol on tumor growth. The toxic effect on important organs was observed by H&E staining.

Results: 1. Morusinol exerted significant inhibitory effects on these DLBCL cell lines. The IC₅₀ was 6.508 μ M for SU-DHL-8, 15.030 μ M for SU-DHL-2, and 22.540 μ M for Farage, respectively. It is noteworthy that the values of IC₅₀ varied considerably among three cell lines, which was not related to the ABC and GCB subtypes. Morusinol induced cell apoptosis and caused G₀/G₁ cell cycle arrest. The volcano plot showed that 639 genes were found upregulated, while 244 were genes downregulated in morusinol-treated cells, compared with the control group. Kyoto KEGG, GO GSEA analysis demonstrated that genes affected by morusinol was associated to cell cycle,

p53, TNF signaling pathways.

2. With the results of DARTS and MS, fucosyltransferase 8 (FUT8) was screened out as the target protein of morusinol that mediates antitumor effects in DLBCL. The expression of FUT8 in DLBCL from the GEPIA database suggested that FUT8 acted as an oncogenic role in DLBCL. Molecular docking and cellular thermal shift assay (CETSA) suggested that morusinol could bind to FUT8. Interference of FUT8 suppressed cell proliferation. Kaplan-Meier analysis indicated that high FUT8 expression was associated with poor OS of DLBCL patients (GSE10846). Likewise, the elevated expression of FUT8 in DLBCL is significantly correlated with poor OS in a univariate analysis and is statistically significant after adjusting for the NCCN-IPI in the multivariate analysis.

3. The quantitative analysis indicates that the combination of morusinol and chidamide exhibited potent synergistic cytotoxicity against three DLBCL cell lines, especially in the SU-DHL-2 cell line, as evidenced by predominantly <1.0 combination index (CI) values.

4. Morusinol synergizes chidamide-mediated cytotoxicity in DLBCL in vivo. Treatment with morusinol resulted in no toxicity to important organs, as evidenced by the absence of significant histological damage in the heart, liver, spleen, lung, and kidney tissues.

Conclusion: The Natural small-molecule, morusinol, exerts antitumor effects on DLBCL by inducing cell cycle arrest and apoptosis in vitro and reducing tumor burden in vivo. FUT8 is identified as the target protein that binds to morusinol, thereby elucidating the mechanism of action of morusinol. Furthermore, morusinol synergizes chidamide-mediated cytotoxicity. In summary, morusinol shows great potential as an anti-tumor agent for clinical applications in the management of DLBCL, with the potential to complement existing therapeutic strategies.

Key Words Natural small molecule compound, FUT8, DLBCL, Chinese herbal medicine

低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗 低危骨髓增生异常综合征贫血的疗效和安全性分析

吕悦*、刘红
南通大学附属医院

目的：研究低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂罗沙司他（FG-4592）治疗低危骨髓增生异常综合征贫血的疗效和安全性。论述其在低危骨髓增生异常综合征贫血患者中的治疗潜能及不良反应。

方法：选取2020年7月-2022年11月于本院血液科就诊的血红蛋白 $\leq 100\text{g/L}$ 的低危骨髓增生异常综合征贫血患者为研究对象，排除MDS5q-，接受罗沙司他口服治疗，起始剂量为100mg，每周三次，治疗时间为8周。治疗过程中允许使用口服铁剂治疗，但禁止使用静脉铁剂治疗。采用骨髓增生异常综合征国际工作组2000年提出的红系反应标准定义有效性。根据不同基线水平的血红蛋白、C反应蛋白、促红细胞生成素、血清铁蛋白进行有效性分析。回顾性分析患者治疗前及治疗8周后血常规、促红素水平、电解质、肾功能、肝功能、C反应蛋白、脂代谢、铁代谢指标的变化情况并随访不良反应。

结果：21例患者完成了罗沙司他8周的疗程，总有效率为52.38%。基线血红蛋白水平为70.00（60.50-83.00）g/L，治疗后血红蛋白水平为76.00（71.00-89.50）g/L，治疗后较治疗前升高10.00（4.00-17.50）g/L，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。不同基线血红蛋白、C反应蛋白、促红细胞生成素、血清铁蛋白水平对有效率无影响。治疗后红细胞计数及红细胞压积均较基线时升高（ $P < 0.05$ ），

而促红细胞生成素水平较基线时差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后第8周总胆固醇水平低于治疗前平均水平,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后第8周C反应蛋白及铁代谢指标较基线时差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后第8周电解质、肾功能及肝功能水平较基线时差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在随访过程中,有9 (42.86%) 名患者出现消化道反应,没有观察到血栓及心血管事件的发生。

讨论:低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂罗沙司他能够有效改善低危骨髓增生异常综合征患者贫血症状,且疗效不受促红细胞生成素水平及炎症状态影响,同时具有使铁代谢水平保持稳定,降低总胆固醇水平的优势,有着良好的安全性,可以作为低危骨髓增生异常综合征贫血患者尤其是促红细胞生成素高水平患者的优选治疗。

关键字 低氧诱导因子,脯氨酰羟化酶,罗沙司他,低危骨髓增生异常综合征,贫血

FTO及其抑制剂MA对DLBCL利妥昔单抗耐药的影响

顾季炜*、宋国齐

南通大学附属医院

目的:探讨FTO及抑制剂MA与弥漫性大B细胞淋巴瘤利妥昔单抗耐药的相关性。

方法:选取2种“双重打击”淋巴瘤衍生的细胞系,活化B细胞样(ABC型)OCI-LY8(LY8)和生发中心B细胞样(GCB型)OCI-LY18(LY18),利用“梯度加药法”构建利妥昔单抗耐药细胞系(LY8RR及LY18RR);运用CCK-8法检测不同浓度利妥昔单抗分别干扰亲本及耐药细胞后的细胞存活率并计算半数生长抑制浓度值(IC₅₀);Annexin V/PI双染法检测50 μ g/mL利妥昔单抗分别干扰亲本及耐药细胞48h后的凋亡比率;qRT-PCR、免疫荧光和Western blot检测在利妥昔单抗耐药的细胞中去甲基化酶FTO的表达情况;在耐药细胞株中加入甲氯芬酸钠(Meclofenamic acid MA)抑制FTO表达,并用RT-qPCR和Western blot验证抑制情况,并通过Western blot分析抑制耐药株中FTO后,c-Myc和CEBPA的表达情况。

结果:经不同浓度利妥昔单抗处理48h后,LY8及LY8RR细胞的IC₅₀分别为0.54 μ g/mL,47.15 μ g/mL,耐药指数为87.31;LY18及LY18RR细胞的IC₅₀分别为47.90 μ g/mL,227.0 μ g/mL,耐药指数为4.74,差异有统计学意义 ($P < 0.001$);经50 μ g/mL利妥昔单抗处理48h后,LY8RR和LY18RR的凋亡率与对照组相比,差异均无统计学意义,而利妥昔单抗处理48h后,LY8和LY18的凋亡率明显高于对照组,且差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。与亲本细胞相比,在发生利妥昔单抗耐药细胞株中,去甲基化酶FTO、c-Myc表达均增加,CEBPA表达降低,且差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。耐药细胞株经MA处理后,FTO、c-Myc表达降低,CEBPA表达增高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$),且耐药细胞株经抑制剂MA处理后,存活率显著降低。

结论:本篇旨在研究去甲基化酶FTO及抑制剂MA与DLBCL利妥昔单抗耐药的相关性。FTO在耐药株中表达明显增高,MA可抑制弥漫大B细胞淋巴瘤耐药细胞中FTO表达,可能对利妥昔单抗耐药的DLBCL有治疗的潜能。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤,利妥昔单抗,FTO,c-Myc

Long non-coding RNA LINC00525 promotes proliferation and inhibits apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells by targeting miR-338-3p/WWP1 axis

Changqing Yang^{★1}, Miao Zhong¹, Lei Cao^{1,2}, Yi Miao¹, Hailing Liu¹,
Xiao Shi¹, Yujie Wu¹, Chun Qiao¹, Huayuan Zhu¹, Wei Xu¹, Jianyong Li^{1,2}, Lei Fan^{1,2}
1. Jiangsu Province Hospital ; 2. Nanjing Pukou Central Hospital

Background: The abnormal expression of lncRNAs in hematological malignancies, including leukemia, is involved in tumor suppression or tumorigenesis, and regulates key genes in different ways. However, the mechanisms behind the association between these biomarkers and CLL are unclear. The study was to investigate the function and potential mechanism of LINC00525 deregulation in CLL. **Methods:** The expression of LINC00525 was detected by qRT-PCR and western blot. Survival data of CLL samples was analyzed using the Kaplan - Meier method with a log-rank test. To identify the downstream target, bioinformatics method was used. RNA immunoprecipitation assay and luciferase reporter assay further validate the direct target. The proliferation, apoptosis and cell cycle of CLL cell lines transfected with corresponding lentiviral vectors were evaluated by CCK-8, flow cytometry and cell cycle distribution analysis.

Results: High level LINC00525 was associated with a poor prognosis of CLL patients. The results of fluorescence in situ hybridization displayed that LINC00525 was localized in the cytoplasm of CLL cells. Furthermore, we found that miR-338-3p/WWP1 axis was the downstream target of LINC00525. Functional experiments revealed that LINC00525 and WWP1 could significantly promote proliferation and inhibit apoptosis.

Conclusion: LINC00525 positively regulated the expression of WWP1 by sponging miR-338-3p and played an oncogene role in CLL. Therefore, LINC00525 could be regarded as a novel prognostic biomarker and therapeutic target of CLL.

Key Words Chronic lymphocytic Leukemia; LINC00525; miR-338-3p; WWP1

辛伐他汀联合多柔比星治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效及机制研究

王瑶[★]、张民安、周欢、薛庆锋、张亚平、施文瑜
南通大学附属医院

目的: 探索辛伐他汀单药及其与多柔比星联合用药对弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 细胞的影响, 探究可能存在的分子机制。

方法: 1. 通过数据库分析比较DLBCL肿瘤组织及反应性淋巴结增生组织中甲羟戊酸 (MVA) 途径相关基因及蛋白表达水平的差异, 并分析差异对预后的影响。2. 通过CCK8法检测药物对不同亚型DLBCL

细胞活力的影响；通过EdU法检测细胞增殖能力的变化；通过流式细胞仪检测细胞凋亡水平；通过蛋白质印迹实验（WB）检测相关蛋白及涉及的信号通路蛋白的表达水平差异。

结果：1. 通过TCGA数据库分析发现，MVA途径相关基因在DLBCL肿瘤组织中表达水平增高，且HMGR高表达组的DLBCL患者总体生存时间更短。通过人类蛋白免疫组化表达数据库发现，DLBCL肿瘤组织中的HMGR蛋白表达水平明显升高。2. 经辛伐他汀及多柔比星单药处理的DLBCL细胞活力均降低，且呈时间及浓度依赖性；辛伐他汀联合多柔比星可进一步抑制细胞活力的效果，且GCB亚型细胞的活力在联合用药后被抑制得更为明显。两种单药均可抑制DLBCL细胞的增殖，联合用药后进一步抑制了细胞的增殖能力。两种单药均可促进DLBCL细胞的凋亡，且联合用药后细胞的凋亡水平进一步提高。与单药组相比，联合用药后HMGR蛋白的表达水平进一步降低，且凋亡相关蛋白Bcl-2表达减少、caspase3活化蛋白成分、Bax表达增加；同时观察到PI3K-Akt促生存信号通路磷酸化蛋白表达水平的下降，且在GCB亚型中更为显著。

结论：胆固醇合成通路相关蛋白HMGR在DLBCL肿瘤组织中高表达，且高表达组的DLBCL患者总体生存时间短。降脂药物辛伐他汀联合多柔比星对DLBCL细胞具有显著的抑制作用，能够抑制DLBCL细胞的增殖能力，并促进细胞凋亡，其可能通过对PI3K-Akt信号通路的进一步抑制发挥作用。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；辛伐他汀；多柔比星；疗效；机制

Binucleated lymphocytes on peripheral blood smear associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia

Miao Zhong^{★1}, Rong Wang^{1,3}, Yan Wang^{1,2}, Lei Fan^{1,3}

1. Jiangsu Province Hospital ; 2. Nanjing Pukou Central Hospital

3. Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University

Purpose: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a common lymphoproliferative disease involving B cells, which appear as small, mature-appearing lymphocytes with a scanty amount of cytoplasm and a clumped nuclear chromatin. Binucleated lymphocyte is widely perceived as a characteristic of persistent polyclonal B-cell lymphocytosis (PPBL), while some cases have reported the presence of binucleated lymphocytes on peripheral blood smears of a small part of CLL patients. Recent researches have proved the prognostic relevance of the atypical morphology of CLL cells. Also of note, the distinct morphology of CLL cells may associated with molecular biological alterations and that in turn, influences prognosis. However, there is still no sufficient evidence that binucleated lymphocytes has any clinical implication. Therefore, we decided to evaluate whether the binucleated lymphocytes on blood smear predicted survival of CLL patients.

Method: The typical immunophenotyping of CLL cells was confirmed by flow cytometry using Matutes score. Matutes score ≥ 4 was used as the eligibility criteria for B-CLL. Samples of EDTA anticoagulant peripheral blood and finger-prick blood were used to make blood smears and then were performed by Wright-Giemsa stain. The morphometric assessment and cell count were performed by three independent observers. FISH analysis with locus-specific probes was performed on the sample for conventional cytogenetic studies from included CLL patients. Bone marrow cells were collected according to standard protocols, and mitotic metaphase cells were studied by chromosome banding analysis.

Result: In our study, binucleated lymphocytes observed on peripheral blood smear presented with two similar size and relatively symmetrical nuclei, but varied in size and forms. Based on the proportion of binucleated lymphocytes, 432 patients (94.1%) was defined as binucleated lymphocytes negative (BLN) and 27 patients (5.9%) as binucleated lymphocytes positive (BLP). In particular, Multinucleated lymphocytes were found in 3 of the 27 BLP cases. The baseline characteristics between two groups were comparable, with respect to gender, age, clinical stage, β -2microglobulin, hemoglobin and platelet ($P \geq 0.05$).

We were surprised to find the subtle relations among different atypical forms. Compared with BLN, BLP had a higher proportion of prolymphocytes and dividing lymphocytes, and a lower proportion of smudge cells. In accordance with those previous reports, we also identify the genetic correlation of cell morphology and found that the appearance of binucleated lymphocytes was associated with cytogenetics. 66.7% cases in BLP had complex karyotypes, among which, 43.5% cases were presented with trisomy 12, and 55.6% presented with tumor protein P53 (TP53) deletion. The proportion of 13q deletion was higher in BLN (45.2%) than in BLP (22.7%) ($P < 0.05$). Both the proportion of unmutated IGHV and TP53 mutation in the BLP were higher than those in BLN ($P < 0.05$). Nevertheless, no statistically significant correlation was found between binucleated lymphocytes and ATM mutation, SF3B1 mutation, NOTCH1 mutation and MYD88 mutation. All 3 patients with multinucleated lymphocytes were identified with negative for 13q deletion, unmutated IGHV and TP53 mutation, while trisomy 12 is presented in 2 of the cases.

There was a significant association between the presence of binucleated lymphocytes and overall survival (OS). The 10-year OS rate in BLP (57.7%) was much lower than that in BLN (84.0%) ($P = 0.04$). Of note, 3 cases with multinucleated lymphocytosis died with an average OS of 43.1 months (range, 38.0–49.3). Richter's transformation occurred in 8 cases, including 3 cases (14.2%) in BLP and 5 cases (1.70%) in BLN. And the incidence of Richter's transformation was much higher in BLN ($P < 0.05$). We then further conducted a subgroup analysis by the molecular prognostic parameters. No significant survival differences in patients with IGHV mutation between the two groups. However, in cases with unmutated IGHV, OS of BLN was significantly higher than that of BLP ($P < 0.05$). In cases without TP53 mutation or deletion, no significant difference in OS was observed between the two groups ($P > 0.05$). Nevertheless, in cases with TP53 mutation or deletion, BLN had a higher OS rate ($P < 0.05$). Binucleated lymphocytes, prolymphocytes, smudge lymphocytes, IGHV mutation and TP53 mutation status were included in the COX regression analysis. Only binucleated lymphocytes ($P = 0.028$) and TP53 mutation ($P = 0.011$) showed significant prognostic value.

Conclusions: Although binucleated lymphocyte is very rare in CLL, our study propose that it is well worth to identify this special morphological subtype for its availability and prognostic value. Regarding molecular biology, the frequency of TP53 mutation and unmutated IGHV are also important prognostic parameters for CLL patients. Besides, Richter's transformation is more likely to occur in CLL patients with binucleated lymphocytes. In summary, binucleated lymphocytes can be considered as a special morphological feature of atypical CLL cells and even an independent prognostic factor.

Key Words chronic lymphocytic leukemia; binucleated lymphocytes; atypical CLL; clinical features

Stratified management based on surface antibody for prevention of hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients

Hailing Liu^{★1}, Lei Cao¹, Zhen He¹, Jingjing Guo², Lvwen Chen¹,

Miao Zhong¹, Renfu Gui¹, Jianyong Li¹, Lei Fan¹

1. Department of Hematology, Jiangsu Province Hospital and Nanjing Medical University First Affiliated Hospital

2. Department of Geriatric, Nanjing Second Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine

Objectives: Reactivation of hepatitis B virus (HBV) is a known complication for lymphoma patients undergoing immunochemotherapy. However, the effectiveness of a stratified management approach based on the status and levels of HBV surface antibody (anti-HBs) to prevent HBV reactivation (HBVr) remains unclear.

Methods: We conducted a retrospective study including 209 lymphoma patients with a seroprotective baseline anti-HBs titer (≥ 10 IU/L) and either positive or negative for HBV core antibody (anti-HBc) undergoing anti-lymphoma therapy. Our objective was to explore temporal variations in anti-HBs levels and the associated risk of HBVr and develop a comprehensive management protocol for this patient cohort.

Results: Among the patients with isolated positive anti-HBs, no cases of HBVr were observed, though 11.8% lost HBV serological protection (anti-HBs < 10 IU/L) after 6 months of therapy. For double-positive patients, 17.3% and 4% experienced loss of HBV seroprotection and HBVr, respectively. Since the loss of HBV seroprotection is a prerequisite for HBVr, we developed a predictive model to identify patients at high risk of losing HBV seroprotection, with baseline anti-HBs titer < 127.7 IU/L as the strongest predictor. The high-risk group had significantly higher rates of loss of HBV serological protection (30.3% vs. 1.7%) and HBVr (12.1% vs. 0%) than the low-risk group among double-positive patients without HBV intervention. Entecavir prophylaxis was effective in reducing HBVr rates in our study.

Conclusions: Lymphoma patients receiving immunochemotherapy are at risk of losing HBV seroprotection and developing HBVr despite the presence of anti-HBs. Patients with isolated positive anti-HBs are relatively safe, while active surveillance is recommended for low-risk double-positive patients and antiviral prophylaxis necessary for high-risk patients.

Key Words lymphoma, HBV, anti-HBs; immunosuppression; entecavir

Targeting the cGAS-STING pathway inhibits Peripheral T-cell lymphoma progression and increases chemosensitivity

Hui Jin^{★1}, Xueying Lu¹, Shunan Wang¹, Xin Hua², Xiao Chen¹, Wenyu Shi², Jianyong Li¹

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

2. Affiliated Hospital of Nantong University

Objective: Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is a highly heterogeneous group of mature T-cell malignancies. The efficacy of current first-line treatment is dismal, and novel agents are urgently needed to improve patient outcomes. Recent studies have indicated a close association between the cGAS-STING pathway and tumor promotion, which may provide new therapeutic targets. Herein, we investigated the role of the cGAS-STING pathway and its underlying mechanism in PTCL progression.

Methods: Immunofluorescence staining to detect the expression of cGAS/STING on tissue microarrays in patients with PTCL; Confocal microscopy imaging technology for localization and quantitative analysis of intracellular cGAS/STING expression; Whole-exome sequencing analysis of mutant genes related to drug sensitivity and pathway; The combination of quantitative proteomics and transcriptome sequencing to compare the biological characteristics of cell lines in different response groups, analyze gene expression differences and related activation pathways; Western Blotting to detect the expression of related proteins; CCK8 and flow cytometry were used to detect cell proliferation and apoptosis; NOD-SCID mice and Hu-PBMC mice were used to construct PTCL tumor-bearing mouse models to explore the effect of STING inhibitors in vivo.

Results: Single-cell RNA sequencing showed the cGAS-STING pathway was highly expressed and closely associated with proliferation in PTCL. cGAS inhibition effectively suppressed tumor growth via cGAS-STING-RELB-STAT3 signaling pathway and impairing DNA damage repair in PTCL. Moreover, CLK1 played a critical role in the survival of residual tumor cells after treatment with cGAS inhibitors, and CLK1 suppression could enhance the sensitivity to cGAS inhibitors, while single-cell dynamic transcriptomic analysis indicating that proliferation-associated nascent RNAs reduction was the underlying mechanism. In first-line therapy, chemotherapy-induced DNA damage activated the cGAS-STING pathway and cGAS inhibitors could synergize with chemotherapeutic agents in tumor killing. Overall, the cGAS-STING pathway played an oncogenic role in PTCL while targeting cGAS suppressed PTCL tumor growth, and CLK1 may serve as an indicator for the sensitivity to cGAS inhibitors.

Conclusion: This study showed that the cGAS-STING pathway promoted PTCL progression, partly by regulating DNA repair, which may also trigger chemotherapy resistance and ultimately relapse. This may explain in part the lack of efficacy of first-line therapy and clarify the clinical application of cGAS-STING pathway-associated inhibitors. In addition, the CSPS would potentially optimize the prognostic performance of existing PTCL models.

Key Words PTCL, cGAS-STING, DNA repair, chemosensitivity

FEN1在外周T细胞淋巴瘤中的作用及相关机制探讨

王书楠*、张昭亮

江苏省人民医院

目的：探讨FEN1在外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）中的作用及具体机制。

方法：收集PTCL患者新鲜淋巴结标本，使用单细胞转录组测序检测初诊及复发难治患者肿瘤细胞中FEN1的表达，分析FEN1阳性及FEN1阴性肿瘤细胞的差异表达基因并进行通路富集分析，分析FEN1与T细胞耗竭的相关性；分析GEO数据库中PTCL患者转录组数据，对单细胞转录组结果进行验证，并分析FEN1表达对PTCL患者预后的影响；使用CCK8实验检测FEN1抑制剂FEN1-IN-4对PTCL细胞增殖的影响，检测FEN1-IN-4与一线化疗药多柔比星（DOX）联用对PTCL细胞增殖的影响；使用流式细胞术检测FEN1-IN-4与DOX联用对PTCL细胞凋亡的影响；使用免疫荧光检测FEN1-IN-4与DOX联用对PTCL细胞中DNA损伤标志物 γ H2AX、胞质双链DNA（dsDNA）、线粒体DNA（mtDNA）的影响；使用彗星实验验证cGAS在PTCL中对DNA损伤的影响；使用RT-PCR及western blot检测FEN1-IN-4与DOX联用对PTCL细胞中DNA修复相关cGAS-STING通路表达的影响；使用CCK8实验检测FEN1-IN-4、DOX与cGAS抑制剂G150联用对PTCL细胞增殖的影响；使用慢病毒载体转染的方法敲除PTCL细胞中cGAS基因，验证其对PTCL中FEN1-IN-4、DOX的杀伤效果的影响；使用免疫荧光检测PTCL细胞中cGAS蛋白与FEN1蛋白分布的相关性进而分析其相互作用。

结果：复发难治PTCL患者肿瘤细胞中FEN1的表达水平及FEN1阳性细胞比例高于初诊患者；PTCL患者中，FEN1高表达提示总生存率下降；FEN1阳性肿瘤细胞与FEN1阴性肿瘤细胞的差异表达基因富集分析显示，FEN1表达促进肿瘤细胞中DNA修复及细胞增殖，并抑制炎症反应；FEN1表达促进T细胞耗竭，并与cGAS表达呈正相关；FEN1-IN-4对PTCL增殖抑制效果差，但与DOX联用可以协同抑制PTCL细胞的增殖并促进凋亡，DOX预处理可增加PTCL细胞对FEN1-IN-4的敏感性；DOX处理PTCL细胞后， γ H2AX、胞质dsDNA、mtDNA增加，cGAS-STING通路活化增加，FEN1-IN-4可进一步扩大此趋势；G150可以引起PTCL细胞中DNA损伤；cGAS被抑制或敲除后，FEN1i、DOX及二者联用对PTCL细胞增殖的抑制效果明显增强，相应IC50下降；PTCL细胞中，DOX、FEN1i处理前后，FEN1与cGAS都存在共定位。

讨论：FEN1是一种结构特异性核酸酶，可通过多种途径促进DNA修复。多项研究证实其高表达与肿瘤发生发展及化疗耐药相关，提示患者预后不良，但是在PTCL中未见报道。单细胞转录组测序在分辨肿瘤异质性方面有明显的优势，这里我们使用此技术特异性地分析肿瘤细胞中FEN1的表达，检测出复发难治PTCL患者中FEN1表达增加，且可促进细胞增殖及DNA修复并抑制炎症反应，促进T细胞功能耗竭，最终导致预后不佳；并证实FEN1抑制剂可促进DNA损伤，并与其它破坏DNA的药物有协同杀伤作用；以DOX为代表的传统化疗药及FEN1抑制剂都可促进具有修复功能的cGAS-STING通路的活化，这可能是其耐药的机制之一，FEN1与cGAS存在共定位，但具体机制有待探讨；DOX、cGAS抑制剂、FEN1抑制剂联用有望改善PTCL患者的预后。

关键字 FEN1；外周T细胞淋巴瘤；DNA损伤修复；cGAS-STING通路

染色体外环状DNA通过激活STING 促进DLBCL疾病进展的机制研究

伍紫娟*、张维、王露桥、桂仁赋、范磊、李建勇、金晖
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：染色体不稳定性(CIN)作为肿瘤的标志之一，是DLBCL高危特征和不良预后的基础，而关于其如何推动DLBCL的发生和发展我们知之甚少。DNA损伤会影响CIN和胞质DNA积累，从而以一种不依赖于序列的方式激活DNA传感机制cGAS-STING途径。染色体外环状DNA (eccDNA) 是一种独立于染色体之外的环状双链DNA分子，其广泛存在于肿瘤中，与病人的预后密切相关。研究表明，携带eccDNA的肿瘤患者五年生存率显著降低。然而，eccDNA在DLBCL中的表达情况和功能仍不清楚。本研究目的在于揭示DLBCL细胞中eccDNA的存在，探究eccDNA如何通过非cGAS依赖的STING通路促进疾病发生与发展。

方法：通过环状DNA测序（circle-seq）、单细胞测序（scRNA-seq）、全外显子测序（WES）多组学测序分析和原子力显微镜等验证，描述DLBCL中eccDNA表达谱；富集、纯化eccDNA并转染，通过免疫荧光、CCK8、scRNA-seq等揭示eccDNA对STING通路的激活促进细胞增殖过程；化疗药物（顺铂等）处理体内外模型，彗星实验、免疫组化、免疫荧光等验证DNA损伤诱导eccDNA的产生，从而激活非cGAS依赖的STING通路；使用GEO数据验证eccDNA相关基因集预后情况；动物模型探究DNA损伤疗法联合STING抑制剂的抗肿瘤作用；琼脂糖凝胶电泳、免疫荧光等检测DLBCL患者肿瘤组织中eccDNA与p-STING表达水平，分析相关性及其与患者预后关系。

结果：通过研究我们发现：1、DLBCL患者中eccDNA丰度显著升高且和患者预后密切相关；2、DNA损伤导致的CIN和胞质DNA积累诱导了eccDNA产生，eccDNA通过激活cGAS非依赖型的STING通路促进DLBCL疾病进展；3、化疗药物（顺铂等）处理后残余肿瘤细胞中eccDNA-STING通路活化；4、化疗药物与STING抑制剂联合使用可显著增强抗肿瘤作用。

讨论：DLBCL是一种具有高度异质性的侵袭性非霍奇金淋巴瘤，STING在肿瘤发生发展和免疫调控中发挥双刃剑的作用，然而其在DLBCL中的作用及相关机制目前未见报道。我们的研究首次揭示了eccDNA在DLBCL中的表达、功能及临床意义，明确eccDNA介导的STING通路激活在疾病进展及耐药中的作用机制，为DLBCL临床治疗和预后评估提供新的理论基础。

关键字 DLBCL，染色体不稳定性，染色体外环状DNA，STING，DNA损伤，治疗

cGAS-STING通路在外周T细胞淋巴瘤中的作用 及相关机制探讨

卢雪莹*、王书楠
南京医科大学附属第一临床医学院

目的：探讨cGAS-STING通路在外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）中的作用及具

体机制。

方法：收集PTCL患者新鲜淋巴结标本，使用单细胞转录组测序检测初诊及复发难治患者肿瘤细胞中cGAS/STING的表达，分析cGAS/STING双阳及双阴肿瘤细胞的差异表达基因并进行通路富集分析，分析cGAS/STING表达与T细胞耗竭的相关性；分析GEO数据库中PTCL患者转录组数据，对单细胞转录组结果进行验证；收集PTCL患者病理切片，使用免疫组织化学法及成像质谱流式对转录组分析结果进行验证并分析cGAS/STING表达对PTCL患者预后的影响；使用CCK8实验检测cGAS-STING通路抑制剂对PTCL细胞增殖的影响，使用流式细胞术及western blot (WB) 分析cGAS抑制剂G150对PTCL细胞凋亡及cGAS-STING通路活化的影响；使用蛋白质谱分析G150处理前后PTCL细胞中蛋白表达谱的变化，结合RT-PCR、western blot、彗星实验分析G150与DNA损伤修复的关系；使用CCK8实验检测G150与一线化疗药多柔比星 (DOX) 联用对PTCL细胞增殖的影响，使用免疫荧光验证DOX对胞质双链DNA的影响，使用WB验证DOX对cGAS-STING通路表达的影响，并用NOD/SCID小鼠构建PTCL成瘤模型，验证细胞实验结果。

结果：复发难治PTCL患者肿瘤细胞中cGAS/STING双阳细胞比例高于初诊患者；PTCL患者中，FEN1高表达提示总生存率下降；cGAS/STING双阳肿瘤细胞与cGAS/STING双阴肿瘤细胞的差异表达基因富集分析显示，cGAS/STING表达促进肿瘤细胞中DNA修复及炎症反应，并与T细胞耗竭相关，对GEO数据库数据的分析、成像质谱流式、患者标本免疫组化得到与上一致的结果；cGAS-STING通路抑制剂均可抑制PTCL细胞的增殖，G150可促进PTCL细胞凋亡并抑制cGAS-STING通路的活化；蛋白质谱分析显示G150处理后PTCL细胞中修复相关蛋白表达增加，RT-PCR、western blot、彗星实验均证实G150可抑制修复相关基因的表达并促进DNA损伤；DOX可促进PTCL细胞中dsDNA的产生及cGAS-STING通路的活化，G150可与DOX协同作用抑制PTCL细胞的增殖；使用G150处理PTCL荷瘤小鼠，其可以明显增强DOX的抑瘤效果，G150对DNA损伤修复的影响也在小鼠肿瘤组织中得到验证。

关键字 cGAS-STING通路；外周T细胞淋巴瘤；DNA损伤修复；单细胞转录组测序

应用二代测序技术研究慢性淋巴细胞白血病患者的免疫球蛋白可变区特征及预后价值

郭祯*、夏奕、金慧敏、邱彤璐、吴雨洁、仇海荣、王琰、缪祎、朱华渊、徐卫、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：采用二代测序技术 (NGS) 研究慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者免疫球蛋白可变区的特征及预后价值。

方法：采集2018年12月到2021年3月在江苏省人民医院初诊的25例CLL患者的血液和/或骨髓样本，应用二代测序技术检测免疫球蛋白重链 (IGH)、轻链 (IGK、IGL) 基因重排，分析CLL患者IGH、IGK、IGL基因的使用特征，并对其临床特征进行研究。

结果：25例初诊CLL患者，男性19例，女性6例，中位年龄为54岁 (23-64岁)，其中8例患者为Binet B分期，17例患者为Binet C分期。IGHV3基因家族的使用率 (14/25, 56%) 最高，主要使用片段为IGHV3-7 (3/25, 12%) 和IGHV3-9 (3/25, 12%)，其次为IGHV4基因家族 (5/25, 20%)，主要使用片段为IGHV4-34 (3/25, 12%)。16例 (16/25, 64.0%) 患者为IGHV无突变，9例 (9/25, 36.0%) 患者为IGHV有突变。IGHV突变状态与患者临床特征，包括年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、血小板、乳酸脱氢酶 (LDH) 和 $\beta 2$ -微球蛋白等均无统计学差异 ($P > 0.05$)。25例患者中，IGHV

无突变患者的del(11)(q22) [2/16 (12.5%) vs. 0/9 (0%) , $P > 0.05$]和12号染色体三体[1/16 (6.3%) vs. 0/9 (0%) , $P > 0.05$]的发生率更高, 而del(13)(q14)在IGHV无突变和有突变患者中的发生率分别为31.2% (5/16) 和33.4% (3/9) , del(17)(p13)的发生率分别为12.5% (2/16) 和11.1% (1/9) 。MYD88突变在IGHV有突变患者中发生率更高[1/16 (6.3%) vs. 4/9 (44.4%) , $P = 0.040$] , 而ATM突变[5/16 (31.2%) vs. 0/9 (0%) , $P > 0.05$]和NOTCH1突变[0/9 (0%) vs. 4/16 (25.0%) , $P > 0.05$]在IGHV无突变患者中更易检出。与有突变的患者相比, IGHV无突变的患者更可能发生疾病进展[3/16 (18.7%) vs. 0/9 (0%) , $P > 0.05$]。IGHV无突变患者的中位首次治疗时间(TTFT)为15.5个月, IGHV有突变患者为14.4个月($P > 0.05$)。在IGHV无突变患者中还发现1例患者符合B细胞受体(BCR)同型模式#28A。12例患者(12/25, 48.0%)发生IGK重排, 主要使用的片段为IGKV4-1 (4/12, 33.3%) 和IGKV3-11 (2/12, 16.7%) ; 13例患者(13/25, 52.0%)发生IGL重排, 主要使用的片段为IGLV3-21 (5/13, 38.5%) 、IGLV1-44 (2/13, 15.4%) 和IGLV2-18 (2/13, 15.4%) 。使用IGLV3-21基因片段的CLL患者均属于Binet C分期, del(13)(q14)的发生率更高[3/5 (60%) vs. 5/20 (40%) , $P > 0.05$] , TTFT缩短[5.2个月 vs. 13.1个月, $P > 0.05$]。

结论: 应用二代测序技术检测免疫球蛋白基因重排, 不仅能分析IGH的突变状态、优势克隆、判断预后, 而且能够研究IGK/IGL的基因重排及片段使用情况。使用IGLV3-21基因片段的CLL患者TTFT更短, 并且与del(13)(q14)等不良预后因素相关, 可能成为评估CLL预后的重要指标。

关键字 慢性淋巴细胞白血病; 二代测序; 免疫球蛋白可变区; IGLV3-21; 预后

MerTK抑制剂在T细胞淋巴瘤中的功能与机制研究

李文艺*

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: T细胞淋巴瘤是一类侵袭性强、预后较差的血液系统肿瘤, 虽然多种新药已用于T细胞淋巴瘤的治疗, 仍然需要探索新的治疗方法以改善患者生存。MerTK是Tyro3、MerTK和Axl (TAM) 受体家族的重要成员, 与多种血液系统肿瘤的发生发展、耐药等相关。本文首次探讨MerTK抑制剂UNC569在T细胞淋巴瘤中的功能和相关机制, 为T细胞淋巴瘤的治疗提供新的依据。

方法: 本文选择了4株T细胞淋巴瘤细胞系进行实验, 分别是SUDHL1、Karpas-299、HuT-78和H9细胞系。使用PMA处理THP-1细胞系诱导形成巨噬细胞。使用CCK8法检测细胞增殖, 应用流式细胞术检测细胞凋亡和周期。分别应用Western Blot (WB) 和RT-PCR检测目的蛋白或基因的表达。通过T细胞淋巴瘤细胞和巨噬细胞共培养进行吞噬实验, 并使用正置荧光显微镜观察巨噬细胞对淋巴瘤细胞的吞噬情况。对空白对照组和UNC569处理组的T细胞淋巴瘤细胞系进行RNA测序。应用GraphPad Prism 9.0软件进行统计学分析, 计量资料采用单因素ANOVA检验或t检验进行分析。

结果: CCK8法验证得出MerTK抑制剂UNC569对T细胞淋巴瘤细胞系的增殖具有抑制作用, 其中SUDHL1和HuT-78细胞系对UNC569更为敏感。流式细胞术检测得出UNC569能够促进T细胞淋巴瘤细胞的凋亡。UNC569对增殖和凋亡的作用均呈现剂量依赖性。此外, UNC569能够阻滞T细胞淋巴瘤细胞周期在G2期。UNC569和西达本胺联用抑制T细胞淋巴瘤细胞系的增殖具有一定协同作用, 需要进一步探索最佳药物联合浓度, 在低毒性的基础上达到最佳治疗效果。吞噬实验验证得出UNC569能够增强T细胞淋巴瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞对T细胞淋巴瘤细胞的吞噬作用。RT-PCR和WB结果提示UNC569处理T细胞淋巴瘤后, MerTK和Akt表达下降。抑制T细胞淋巴瘤MerTK表达后, RNA测序提示多种基因表达和信

号通路发生改变, PI3K-Akt信号通路和MAPK信号通路可能是UNC569发挥抗淋巴瘤作用的主要途径, 共同参与调控T细胞淋巴瘤的存活、转移和耐药等。

讨论: MerTK是T细胞淋巴瘤的潜在治疗靶点, 为T细胞淋巴瘤的治疗提供了新的方向。

关键字 T细胞淋巴瘤; MerTK; UNC569; 西达本胺

维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗复发/难治 急性T淋巴细胞白血病/T淋巴母细胞淋巴瘤 (R/R T-ALL/LBL)多中心、前瞻性2期临床研究

曹涵钰*、万超玲、戴海萍、薛胜利

苏州大学附属第一医院

复发/难治急性T淋巴细胞白血病/T淋巴母细胞淋巴瘤(R/R T-ALL/LBL)是一类具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤, 传统治疗易复发, 总体预后不佳。R/R T-ALL/LBL患者, 一旦出现复发/难治, 传统化疗的再诱导缓解率不超过50%, 5年总体生存率不足25%。探索新型的治疗方案, 提高R/R T-ALL/LBL患者再诱导缓解率, 使患者有机会接受异基因造血干细胞移植, 进而改善长期生存, 是目前临床上亟待解决的问题。

目的: 评价维奈克拉联合阿扎胞苷R/R T-ALL/LBL再诱导治疗的疗效和安全性。

方法: 苏州大学第一附属医院牵头, 联合国内7家血液诊疗中心, 开展了一项前瞻性2期临床研究(NCT05149378)。迄今为止, 研究已经纳入2021年11月至2023年5月上述中心治疗的18例R/R T-ALL/LBL患者, 其中男性11例, 女性7例。复发T-ALL/LBL 5例, 难治T-ALL/LBL 13例。患者中位年龄39(30-53)岁。所有患者入组后均接受维奈克拉联合阿扎胞苷方案挽救治疗, 具体为: 阿扎胞苷75mg/m²/d, d1-7, 维奈克拉100mg, d1, 200mg, d2, 400mg, d3-21。在治疗开始的第21天至28天之间复查骨穿。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, 部分缓解(PR)率, 总体生存期(OS)和无进展生存期(PFS), 定义ORR=CR+CRi。

结果: 18例患者中8例诊断为T-ALL,NOS, 7例诊断为ETP-ALL, 3例为T-LBL, 所有患者接受了1-2个疗程的维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗, 所有患者的中位随访时间为10个月。在18例患者中, 3例(16.7%)获得CR, 13例(72.2%)获得CRi, ORR为88.9%。从2021年11月随访至今, 患者的中位OS为24.1个月, 中位PFS为24.1个月。11例患者续接了异基因造血干细胞移植。5例在治疗后6-19个月出现疾病复发。在18例入组患者中, 治疗相关3级以上血液学不良反应主要为中性粒细胞缺乏(83.3%), 贫血(33.3%), 血小板减少(22.2%)。治疗相关的1-2级以上的非血液学不良反应主要为感染(27.8%), 肝酶升高(27.8%), 肾功能异常(11.1%)。1例患者合并败血症。所有患者均未出现3级及以上其他非血液学不良反应。无治疗相关死亡。

结论: 维奈克拉联合阿扎胞苷方案用于R/R T-ALL/LBL安全、有效, 为R/R T-ALL/LBL患者提供新的治疗策略。

关键字 复发/难治急性T淋巴细胞白血病/T淋巴母细胞淋巴瘤, 维奈克拉, 阿扎胞苷

外周血T细胞亚群及NK细胞的检测 在华氏巨球蛋白血症患者中的临床意义

曹鑫★

南通大学附属医院

目的：淋巴瘤起源于不同发育阶段的免疫细胞，免疫微环境对造血和淋巴肿瘤的起源与生长的作用也日渐得到重视。华氏巨球蛋白血症（WM）属于非霍奇金淋巴瘤（NHL）的一种，以骨髓侵犯与分泌单克隆的M蛋白为特征，但是外周血T细胞亚群、NK细胞比例在WM中的临床意义尚不明确。本研究对单中心初诊WM患者的临床特征和生存情况进行了回顾性的分析，旨在探讨外周血T淋巴细胞亚群及NK细胞比例在初诊WM患者中的分布特征、与其它临床特征之间的相关性以及与预后的关系。

患者和方法：本研究分析了80例初治WM患者的临床特征，根据WM国际分期系统（ISSWM），I期患者12例，II期36例，III期32例。应用Mann-Whitney U检验分析T细胞、NK细胞含量与其他临床指标的相关性，X-tile软件判断CD4+/CD8+比值的最佳cut-off值。应用Kaplan-Meier法进行生存分析，单因素分析CD3+细胞、CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD4+/CD8+比值及NK细胞水平在分析预测患者总体生存（OS）和无进展生存（PFS）中的价值。

结果：在WM患者中，男性患者、有细胞遗传学异常者治疗前CD3+细胞比例较低；而年龄<65岁、白细胞（WBC） $<4 \times 10^9/L$ 、Ca²⁺水平正常者CD4+/CD8+细胞比值较高；另外NK细胞的含量和性别、WBC水平、血红蛋白（Hb）水平、血小板（PLT）计数、ISSWM分期和细胞遗传学异常等临床指标呈相关性。80例患者中位随访24个月，19例（23.8%）患者死亡。单因素生存分析显示，CD3+细胞比例升高、CD4+ T比例升高、CD4+/CD8+比值升高与较长的总体生存（OS）相关（ $P_1=0.003$ ， $P_2=0.022$ ， $P_3=0.020$ ），而NK细胞比例减少和增多均与较短OS相关（ $P=0.015$ ）。

结论：初诊WM患者进行外周血T细胞亚群和NK细胞的检测，能帮助了解患者的自身免疫水平，CD3+细胞比例低、CD4+ T较低、CD4+/CD8+比值低提示预后不良，NK细胞比值过高或过低均提示预后不良。

关键字 T细胞亚群，NK细胞，华氏巨球蛋白血症

雷公藤多苷治疗伴随侵袭性NK细胞白血病的 噬血细胞综合征案例分析

陈碧清★、代兴斌、徐祖琼、姜鹏君、朱学军

江苏省中医院

噬血细胞综合征（HLH）是一种极恶性的过度炎症性综合征，常伴有血液恶性肿瘤和EBV病毒感染。针对临床上发现的伴随EBV感染的ANKL诱发的HLH病例，我们将经典一线治疗手段和特色中药融合运用，探索出一条治疗HLH的中西医结合新途径。

患者女，44岁，因“发热间作2月，腹胀3周”入院。影像学检查提示肺部感染，双侧腹股沟淋巴结肿大（1×2cm），移动性浊音阳性，脾脏III度肿大，腹腔大量积液。体温热峰38.1℃。血常规检查示白细胞 $0.79 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $0.53 \times 10^9/L$ ，血小板 $12 \times 10^9/L$ ，血红蛋白70g/L；凝血试验示纤维蛋白原1.33g/L；血清铁蛋白>1500ng/ml；sCD25=6010U/ml；血生化示AST 80U/L，ALT 18U/L，LDH 648U/L。外周血中检测到EBV-DNA 8×10^4 拷贝，提示EBV感染阳性。骨髓增生明显活跃，造血组织增生中度抑制。腹水未见恶性肿瘤细胞、异常浆细胞。腹水检查：李凡他试验++++，红细胞+++，糖6.7mmol/L，氯104mmol/L，总蛋白28g/L，白蛋白20g/L， γ 干扰素800+。他院予抗结核感染治疗无效后入我院。进一步检查腹水结核菌涂片阴性，排除结核感染。腹股沟淋巴结活检：CD3+++、CD7+++、CD56+++、TIA-1++、perforin+、Granzyme B+++、Ki-67约80%+、CD20-、CD79a±、CD5-、CD21-、CD23-、CD10-、MUM-1(-)、Bcl-6(-)、EBER+。淋巴结流式示表面CD3阴性，但胞内CD3阳性；86.74%的淋巴细胞为CD16+CD56+ NK细胞。淋巴结TCR重排阴性，排除NK/T淋巴瘤。腹水NK细胞占比超过25%，腹水培养细胞为NK免疫表型。外周血流式分选结合全基因组测序提示，EBV主要感染了NK细胞。最终诊断为EBV相关的侵袭性NK细胞白血病伴发HLH。

初按HLH-2004标准方案+丙种球蛋白（20g，qd×7）治疗。治疗两周后，患者症状反而加重，腹水增加，高热持续，热峰达39℃，皮肤紫癜，鼻腔出血，指脉氧下降，血象三系和凝血功能下降，LDH、铁蛋白、sCD25、EBV-DNA拷贝数升高，甚至出现休克。于是停环孢素A，改口服雷公藤多苷片（20mg，tid）。

一周后患者体温恢复正常，腹胀明显减轻，脾脏缩小，造血功能有所恢复，铁蛋白和sCD25水平下降，IL-6、IL-8、IFN γ 等多种炎症性细胞因子水平大幅度下降。三周后腹水消失，血象和凝血功能接近正常，EBV-DNA拷贝数下降，肝肾功能维持正常范围。后以泼尼松（10mg qd）、雷公藤多苷片（20mg tid）维持治疗，病情稳定，无发热。2个月后复查各项指标均显示正常，脾脏缩小到正常大小，体表淋巴结影像学检查未发现异常，EBV感染阴性，HLH完全缓解。由于患者拒绝骨髓移植，3个月后疾病复发死亡。

雷公藤多苷是传统抗炎中成药，在本例中首次被用于终末期ANKL伴随HLH的治疗，取得了快速遏制细胞因子风暴、改善HLH相关症状的显著疗效。未来需要更多的大规模临床试验进一步验证其在HLH治疗方面的疗效。

关键字 噬血细胞综合征，雷公藤多苷，侵袭性NK细胞白血病，EBV，细胞因子

侵袭性NK细胞白血病伴噬血细胞综合征一例并文献复习

许婷*、朱伟、顾卫军
徐州市第一人民医院

目的：提高对侵袭性NK细胞白血病（ANKL）伴噬血细胞综合征（HPS）疾病临床特点的认识。

方法：回顾性分析徐州市第一人民医院血液科2022年08月收治的一例ANKL伴HPS病例临床病历资料，并复习相关国内外文献。

结果：患者女性，61岁，持续高热、血细胞减少、肝功能异常、脾脏肿大，铁蛋白及sCD25显著升高，骨髓易见大颗粒淋巴细胞及组织细胞及组织吞噬细胞（吞噬血细胞、成熟红细胞），可见40.71%NK细胞伴免疫表型异常，表达CD2、CD7、CD94，少部分表达CD56，不表达CD3、CD5、CD4、CD8、CD57、CD161、CD158，染色体核型正常，符合侵袭性NK细胞白血病合并噬血细胞综合征诊断，

先后给予EP（地塞米松、依托泊苷）方案、L-EP（培门冬酶联合地塞米松、依托泊苷）方案、VDPE（长春新碱、柔红霉素、地塞米松、依托泊苷）方案化疗3个疗程，对化疗反应差，于诊断后3月内死于肺部重症感染。

结论：ANKL是一种较为罕见且具有高度侵袭性的NK细胞恶性增殖性肿瘤，常与EB病毒感染密切相关，合并HPS病情进展迅速，对多种治疗反应差，易继发严重感染及多脏器功能衰竭，早期死亡率极高，临床中需及早识别诊断，但其目前尚无确切治疗方案，还需进一步探讨新的有效的治疗方案以期延长患者生存时间。

关键字 侵袭性NK细胞白血病；噬血细胞综合征；诊断；治疗

培门冬酶致重度脂肪肝1例并文献复习

王童*、秦立红

常州市第七人民医院

目的：报道NK/T淋巴瘤经培门冬酶治疗后出现重症脂肪肝1例。

方法：总结患者病史及治疗经过，完善相关检查，查阅文献。

结果：患者女，71岁。因“发现皮肤多发包块4年，再发腋窝包块2月”于2022-09-05至我院就诊。患者2018-09无明显诱因下出现双下肢皮肤多处包块，进行性增大伴破溃，行下肢皮肤肿物活检，病理诊断：皮肤NK/T细胞淋巴瘤。镜下所见皮肤：表皮轻度增生，灶状基底细胞液化表现，真皮血管周及皮下脂肪内可见片状淋巴细胞浸润，细胞中等大小，异型明显，可见肿瘤血管中心性浸润及灶状坏死。免疫组化：CD3、CD56、GrB（+）；CD20、CD30（-）；Ki67阳性细胞约30-60%。原位杂交：EBER阳性。完善颈胸腹增强CT未及肿大淋巴结。此后行皮肤局部放疗，具体不详，皮肤溃疡未见好转。于2019-01~2019-08行“GDP方案”化疗5疗程，期间皮肤包块消退，后未定期随访复查。2020-09患者全身皮肤包块增多伴破溃、疼痛，2020-10~2020-11再次予“GDP方案”方案化疗2疗程，后因患者骨髓抑制严重未定期随访复查及治疗。2022-07患者发现右侧腋下触及包块，后至我院就诊，查右侧腋下、双侧颈部、锁骨上淋巴结肿大，考虑淋巴瘤复发，患者拒行淋巴结穿刺活检。予“GDP方案”化疗2疗程后影像学检查提示浅表淋巴结较前进一步增大，腹部CT未及明显异常，评估疾病进展。于2022-09-08调整为“P-GemOx方案”化疗，患者身高155cm，体重38.5kg，具体为：培门冬酶3750IU d1，吉西他滨0.8g d1、8，奥沙利铂150mg d1。培门冬酶用药+10D患者开始出现腹痛、恶心、呕吐，后症状逐渐加重，查血尿淀粉酶正常；肝功能正常；凝血功能：凝血酶原时间14.70秒，PT国际标准化比值1.24，活化部分凝血活酶时间75.40秒，抗凝血酶-Ⅲ10.15%，D-二聚体1.01mg/L，凝血酶时间27.80秒，纤维蛋白原0.60g/L；腹部CT：重度脂肪肝，胆囊炎，胆囊水肿。予以间断输血浆、冷沉淀、禁食、抑酸护胃、保肝、抗感染等支持治疗后患者症状逐渐好转。患者拒绝进一步检查，后未复查腹部CT。

讨论：NKT淋巴瘤目前治疗的一线方案系培门冬酶为基础的联合化疗。培门冬酶常见的不良反应包括凝血功能异常、急性胰腺炎等，鲜有重度脂肪肝的报道。但仍需引起重视，积极完善影像学检查并处理。

关键字 培门冬酶，脂肪肝

淋巴浆细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征一例

于慧★、孔祥图、陈晓丽、倪海雯
南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：报道一例淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL) 合并噬血细胞综合征 (HLH) 病例，探讨此类疾病的临床表现、诊断及治疗选择。

方法：对本例 (LPL) 患者的临床资料、病理结果及治疗方案进行分析并复习相关文献。

结果：患者71岁，男性，表现为乏力进行性加重2月，在外院查血常规提示全血细胞减少，PET-CT (03-27) 示：全身骨骼弥漫性FDG代谢增高，考虑骨髓造血功能亢进；脾脏增大，FDG代谢略高，考虑脾功能亢进，脾脏内低密度区FDG代谢减低，考虑脾梗死；两侧胸腔积液，左肺舌段、两肺下叶部分膨胀不全。盆腔积液；左侧第4-8肋骨陈旧性骨折。腰背部及腹壁皮下水肿。结合骨髓涂片、流式及分子学检查，诊断为B细胞淋巴瘤IV期B组，建议患者化疗控制病情，患者拒绝。后转至我院，查血常规：白细胞计数 $1.58 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 67g/L，血小板 $17 \times 10^9/L \downarrow$ ，中性粒细胞绝对值 $0.67 \times 10^9/L$ ；血 $\beta 2$ -MG 8.26ug/ml；凝血：APTT 56.5秒 $\uparrow$ ，FIB 1.58g/L，D-二聚体(D-D) 6.82mg/L $\uparrow$ ，FDP 25.83ug/mL $\uparrow$ ；血生化：LDH 668U/L $\uparrow$ ；免疫八项：IGA 6.94g/L $\uparrow$ ；肿瘤筛查全套：铁蛋白 $>1500.0\text{ng/mL} \uparrow$ ；细胞因子检测/十二项检查：IL-6 7.28 $\uparrow$ ，IL-10 86.05 $\uparrow$ ，IFN- γ 36.51 $\uparrow$ ，IL-12P70 10.21 $\uparrow$ 。免疫固定电泳：IgA重链 阳性(+)，Lambda轻链 阳性(+)；EBV-DNA $<500\text{copies/ml}$ 。外周血可溶性CD25/IL-2 30659.17pg/ml；腹部B超：肝脏肿大，脾脏肿大。骨髓细胞形态学：1.骨髓增生减低，血小板散在少见。2.异常细胞占7.0%。淋巴瘤侵犯可能？。白血病免疫分型检查：提示：骨髓淋巴细胞占21.5%，B细胞占3.9%，表达CD19、CD20、CD22、CD23和CD200，部分/弱表达CD11c、CD38、CD81和CD103，不表达CD5、CD10、CD25、IgM和CD123，轻链限制性表达。骨髓病理：骨髓组织中淋巴细胞增生活跃，以B淋巴细胞增生为主，结合临床，倾向慢性B淋巴细胞增殖性疾病累及骨髓。免疫组化结果：淋巴组织表达 CD3 (局部+)，CD5 (局部+)，CD20 (局部+)，CD79a (局部+)，Ki67 (约1%+)，CD10 (-)，BCL-6 (-)，BCL-2 (+)，CyclinD1 (少数细胞+)，LEF-1 (-)，CD23 (-)，Kappa (灶性弱+)，lambda (+)，CD38 (散在+)，CD138 (散在+)，CD56 (-)，SOX11 (-)，CD43 (-)；造血组织表达 MPO (粒系+)，CD61 (巨核系+)，CD71 (红系+)，CD15 (粒系+)。特殊染色结果：网状纤维染色 (显示网状纤维MF-1)，Masson染色 (-)。注：增生B淋巴细胞具有轻链限制性，表达CD5，少数细胞表达CyclinD1。骨髓BRAFV600E突变阴性；MDY88L265P阳性；细胞遗传学检查 (染色体核型分析)：可见克隆性异常del(1p)，der(7)，add(9p)，+16，+mar1，+mar2。细胞遗传学检查：IGH-CCND1融合基因 阴性(-)。诊断为LPL，噬血细胞综合征。予抗感染、输血及支持治疗基础上，予利妥昔单抗0.7单药治疗。治疗后患者乏力明显改善，全血细胞减少改善，铁蛋白回降，凝血功能恢复正常。

结论：LPL合并HLH罕见，文献检索尚未见相关报道，其治疗方案及预后有待于进一步探索。

关键字 淋巴浆细胞淋巴瘤，噬血细胞综合征

罕见的Rosai-Dorfman病一例报道

张学忠*、苏爱玲、刘博涵
南京市第一医院

目的：报道一例罕见的Rosai-Dorfman病，并探讨治疗方法。

方法：（病史简介）：男，42岁，因“发现颈部背部包块4月余”于2020-09-22就诊入院，入院查体：T 36.1℃，P76次/分，R20次/分，Bp120/70mmHg。神清，颈部，下颌及背部可触及多个包块，颈部5cm*2cm，3cm*1.5cm，背部3cm*3cm大小，质韧，无触痛。两肺呼吸音粗。心率76次/分，律齐，腹软，肝、脾肋下未及。辅助检查：血常规：WBC12.4 *10⁹/L，N 83.3%，Hb135g/L，PLT 215*10⁹/L。生化：GGT65u/l, GLU 12.6mmol/l, PA 154mg/l, hsCRP 45mg/l, ESR 83mm/h。IgG 18.22g/l, IgA 4.6g/l, Fer 755ng/ml, IL-6 11.8pg/ml, TNF a 19.3pg/ml, PET-CT：双侧上颈部，双侧锁骨下区，双侧腋下，双肺门及纵隔，双侧腹股沟区多发代谢增高淋巴结，大小0.3-2.9cm，SUVmax 2.7-14.7，双侧泪腺（2.8*1.1cm，SUVmax 14.4）腮腺（SUV 11.1），鼻咽右后壁（SUVmax 5.3），双侧胸膜（4.1*1.3cm，SUVmax 8.7），心包内大血管间隙（短径约1.1cm，SUVmax 4.6），左侧背部皮肤，右侧骶骨（4.8*3.0cm，SUVmax 8.4）多处代谢增高灶。考虑为血液系统疾病受累病灶。病理（右颈部淋巴结）：镜下示组织中较多淋巴细胞及浆细胞浸润，其间可见大的胞浆丰富组织样细胞，胞浆内可见吞噬的淋巴细胞，浆细胞，组化：CD68大细胞（1+），S-100大细胞（3+），CD20部分（+），CD3部分（+），CD15（-），CD5部分（+），CD38（弱+），kappa（+），lamda（+），EBER(-),Ki-67（5%），考虑为Rosai-Dorfman病。治疗方法：2020-12-11开始地塞米松 40mg 每周一次，来那度胺 25mg 口服，每日一次，每月d1-21。已持续治疗2年余。

结果：目前患者淋巴结明显缩小，盗汗症状消失，体重恢复正常。

讨论：罗赛-多夫曼病（RDD）是由Rosai和Dorfman在1969年发现并定义的一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增多症，其特征是大而苍白的组织细胞累积且表现出Emperipolesis现象。目前病因及发病机制尚未完全明确，较易误诊漏诊，临床治疗管理未达成共识、临床诊治普遍缺乏经验，现有的主要治疗方式包括手术治疗、激素治疗、靶向药物治疗、化疗、放疗等，但效果不确定。随着我们对病因发病机制的进一步研究，能够更加准确地面对罕见且有误导性的症状时鉴别诊断，并给与最优的治疗措施。

关键字 Rosai-Dorfman病

Associations Between Glycemic Traits and DLBCL: A Mendelian Randomization Analysis

Jing Wang*, Chenglan Lv, Min Zhou
the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School

Background: It has been reported the link between type 2 diabetes and the risk of cancer, however, no consensus has been made about whether T2D can increase the risk of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods: Genome-wide association study summary data were used to identify genetic variants associated with circulating levels of fasting insulin, 2-hour glucose, fasting glucose, HbA1c, and risk of type 2 diabetes. Using 2-sample MR, we examined these variants in relation to DLBCL risk.

Results: In inverse variance model, we found no evidence of any effect of fasting insulin concentrations (odds ratio [OR] per 1-SD = 3.28, 95% confidence interval [CI] = 0.33 to 31.84), fasting glucose concentrations (OR per 1-SD = 0.57, 95% CI = 0.15 to 2.12), 2-hour glucose concentrations (OR per 1-SD = 0.71, 95% CI = 0.26 to 1.99) or type 2 diabetes (log odds = -0.21, 95% CI = -0.51 to 0.08) on DLBCL risk. Genetic liability to higher HbA1c levels (OR per 1-SD = 8.71, 95% CI = 2.09 to 36.17) increased DLBCL cancer risk, although these findings may have been biased by pleiotropy.

Conclusions: Our results support a causal effect of HbA1c levels on increased DLBCL risk. This suggests that good blood glucose control may be beneficial in preventing DLBCL tumorigenesis.

Key Words Myeloma; fasting glucose ; HbA1c; Mendelian randomization.

基于机器学习交叉组合方式构建PET影像组学标签预测原发胃肠道弥漫大B细胞淋巴瘤患者对R-CHOP化疗方案疗效

赵金城^{★1}、范思宇¹、陈曼¹、滕月²、陈建新³、蒋冲²、许景艳¹

1. 血液内科，中国药科大学南京鼓楼医院；2. 核医学科，南京大学医学院附属鼓楼医院

3. 通信与信息工程学院，南京邮电大学

目的：探讨基于机器学习交叉组合方式构建的PET影像组学标签（radiomics score，Rad-score）对于预测R-CHOP方案治疗原发胃肠道弥漫大B细胞淋巴瘤（primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma，PGI-DLBCL）患者疗效的可行性。

方法：回顾性分析2011年3月至2022年3月于南京大学医学院附属鼓楼医院行18F-FDG PET/CT检查并经组织病理学检查确诊的82例PGI-DLBCL患者，其中训练组65例、验证组17例。采用LIFEx勾画感兴趣体积并提取影像组学特征。由7种不同的机器学习模型产生49个特征选择-分类候选者，然后根据疗效选择最佳候选者，筛选出预测效能强的特征建立Rad-score。根据Logistic回归筛选出PET代谢参数和临床风险因素，并结合Rad-score构建影像组学列线图。通过训练组和验证组的校准曲线、临床决策曲线分析对模型进行评估。

结果：共提取111种PET影像组学特征，筛选出2个预测效能强的特征并生成Rad-score。训练组Logistic回归分析结果显示，Rad-score（OR=15.375, 95% CI: 3.939-60.009, P<0.001）是预测疗效的独立风险因素。构建出包含Rad-score、代谢参数及临床风险因素的多参数模型（训练组AUC：0.890；验证组AUC：0.760），其较IPI模型（训练组AUC：0.528；验证组AUC：0.673）在预测疗效上具有更高的效能。

结论：基于机器学习交叉组合方式构建的Rad-score是PGI-DLBCL患者对R-CHOP化疗方案疗效的预测因素。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疗效，并对治疗决策有重要意义。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤，胃肠道，疗效，18F-FDG PET/CT，影像组学

间变大T细胞淋巴瘤自体干细胞移植后转化为急性髓系白血病1例及文献复习

蒙廷娜*、张慈现
徐州市中心医院

目的：探讨化疗联合自体造血干细胞移植（ASCT）治疗间变大细胞淋巴瘤继发相关急性髓系白血病（t-AML）的原因及治疗方法。

方法：回顾性分析2013年6月徐州市中心医院收治的1例自体干细胞移植治疗间变大T细胞淋巴瘤继发t-AML患者的临床资料，同时行文献复习。

结果：长疗程烷化剂化疗可能增加t-AML的患病风险，HAG联合阿扎胞苷治疗t-AML安全性可。

关键字 间变大T细胞淋巴瘤；自体干细胞移植；继发性急性髓系白血病 烷化剂

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 中医证候学特点探究

凌冰莹^{1,2}、巩明霞^{1,2}、孙剑声^{1,2}、白洁^{1,2}、孔祥图¹、倪海雯¹

1. 南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）；2. 南京中医药大学

目的：基于国医大师周仲瑛教授“癌毒”学说及“态靶理论”探讨慢性淋巴细胞白血病（Chronic lymphocytic leukemia, CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（Small lymphocytic lymphoma, SLL）中医证素特点和证候分布规律。

方法：运用导师倪海雯课题组研制的淋巴瘤中医证候量表，采集就诊于江苏省中医院、江苏省人民医院血液科门诊及住院的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者，包括姓名、性别、年龄等在内的基本信息，以及包括中医症状、体征、舌象和脉象在内的中医四诊信息。将量表收集的资料录入Excel表中建立数据库，剔除无效、不全数据。将整理的患者四诊信息数据库录入SPSS Statistics 23.0数据分析软件，首先对症出现与否进行频数统计，将频数 ≥ 20 的症作为变量，运用主成分分析法提取公因子（特征值 > 1 ），通过因子旋转优化解释，并运用K-均值聚类法对公因子进行聚类分析，归纳分析本病患者中医证素特点和证候分布规律。

结果：本次研究共纳入157例患者，其中男性92例，女性65例。年龄范围为27~95岁，平均年龄为62.9岁。对变量进行检验，KMO统计值为0.528，Bartlett球型度检验近似卡方值为1561.47，自由度为630，显著性为0.00（ $P < 0.05$ ）。通过因子分析共提取13个公因子，累计贡献率为66.057%。经聚类分析后，第1类包含公因子F1、F4，第2类包含公因子F2、F8、F12、F13，第3类包含公因子F3、F6、F7、F10，第4类包含公因子F9，第5类包含公因子F5、F11。

结论：CLL/SLL患者临床症状较少，常因血常规异常或发现淋巴结肿大就诊。本次纳入研究的157例CLL/SLL患者中医四诊资料以舌苔、脉象异常多见，四诊资料中频数 ≥ 20 的36项症状体征中，有21条为

舌苔及脉象，其主要临床表现为皮下肿块、乏力、面色少华、盗汗、不寐、口干口苦等，舌象主要包括舌淡红、舌红、舌边齿痕、舌胖大、舌有裂纹、苔薄、苔白、苔腻等，脉象主要包括弦、细、数等。四诊合参，其病位证素主要为骨髓、脾、肾，亦多累及肺、肝。病性证素之实包括痰、湿、瘀、毒、热，虚则以气虚、阴虚、血虚多见。CLL/SLL患者的病机多为两种以上的单一病机兼夹、转化、复合为患，即“复合病机”，虚实夹杂，其证型以气阴两虚证、痰热蕴结证、气虚痰毒证、瘀毒互结证、正虚瘀结证为主，其中以痰热蕴结证和气阴两虚证更多见。

关键字 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤；中医证素；因子分析；聚类分析

铁在淋巴细胞和浆细胞疾病中的作用机制研究

罗书林*、徐燕丽

南京市第一医院

目的：通过探讨铁代谢在淋巴细胞与浆细胞疾病中的机制，为寻找新的治疗手段提供思路。

方法：铁作为一种重要的微量元素，参与了体内许多生理过程。近些年，研究发现，肿瘤的发生发展与铁代谢异常密切相关，且作用方式呈现明显异质性。肿瘤细胞需要更多的铁来促进生长，但大量的铁反而会对细胞产生不利的影响，如铁死亡等。细胞的铁死亡是一种特殊的调节性死亡，不同于其他的细胞调节死亡途径，其主要通过铁依赖的过氧化脂质和活性氧簇（ROS）过度积累，从而引导细胞死亡。铁死亡是在Erastin、RAS选择性致死小分子3（RSL3）等小分子的诱导下，抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)或Gpx4减少，GSH是体内的一种主要的氧化还原分子，通过向Gpx4(15)提供电子，其可以防止机体的铁中毒。更重要的是，而Gpx4是体内唯一能减少磷脂过氧化的酶，这使得细胞内产生过量的活性氧和脂质过氧化，并且在细胞内累积大量的铁，进而产生大量的烷基氧自由基，最终使线粒体缩小，外膜破裂而内膜浓缩，细胞膜破坏（但细胞核仍然完整），导致细胞铁死亡。胱氨酸/谷氨酸反向转运体（system Xc⁻）是一种氨基酸转运蛋白，由xCT和CD98两个亚基组成，可以向细胞内转运胱氨酸，而后者对谷胱甘肽的合成十分重要，因此system Xc⁻的缺乏也会引起铁死亡。由于多不饱和脂肪酸的磷脂更容易被氧化，因此细胞对铁死亡的敏感性取决于：含有多不饱和脂肪酸(PUFA)的磷脂数量、脂质饱和程度、细胞中磷脂的位置。通过诱导铁死亡，能够抑制肿瘤的生长。而目前也已有研究表明，抑制铁死亡基因的表达与肿瘤患者的较差预后存在明显的相关性。在血液系统中，淋巴瘤及多发性骨髓瘤（MM）都对铁死亡较敏感。

结果：在淋巴瘤与多发性骨髓瘤中，通过铁死亡途径都能促进肿瘤细胞的死亡。

讨论：铁在生理状态和肿瘤发生发展过程中都发挥了重要作用，但不论对正常机体或是肿瘤患者来讲，其作用都具有双面性。若合理的去利用这种双向的作用，在MM和（或）淋巴瘤的治疗上或许能取得意想不到的成果。

关键字 铁死亡，淋巴瘤，骨髓瘤

连续性肾脏替代成功治疗恶性血液肿瘤 并发急性肿瘤溶解综合征6例

郑玉莲★、宋明、朱亚兵、徐婷、何雪峰、李晓莉、马骁
苏州弘慈血液病医院

目的：探讨连续性肾脏替代（CRRT）治疗恶性血液肿瘤并发急性肿瘤溶解综合征（ATLS）的疗效。

方法：收集2021年3月26日至2023年1月2日在我院合并ATLS的恶性血液肿瘤6例，均采用CRRT治疗，评估疗效。

结果：6例病人中，有男性3例，女性3例，中位年龄63（43-82）岁，诊断中有弥漫大B细胞淋巴瘤4例（均为IV期），血管免疫母T细胞淋巴瘤1例（IV期），多发性骨髓瘤1例（DS分期III期）。发生ATLS的中位时间为化疗开始后第1（-3~5）天，分级均为2级，临床表现呈急性肾功能衰竭，少尿至无尿状态，心功能衰竭，1例患者出现烦躁、谵妄。治疗上，除暂停化疗、充分碱化、口服别嘌醇外，行CRRT 8小时/天*3（1-4）天，所有患者心衰症状缓解，肾功能改善，尿量增多，血磷、钾、钙恢复。后拆分化疗药物进行诱导化疗，期间根据ATLS相关实验室检查间断CRRT，至化疗结束，骨髓造血缓慢恢复。治疗过程中有4例患者合并肺部感染，经积极联合抗感染后好转；无深静脉置管感染、血栓；无活动性出血征象。

讨论：肿瘤溶解综合征是恶性血液肿瘤诱导化疗过程中出现的急性并发症，若病情进展迅速、药物治疗欠佳，应尽早行肾脏替代治疗。若患者同时合并心血管功能异常，CRRT应成为优先考虑的治疗选择。

关键字 急性肿瘤溶解综合征；连续性肾脏替代治疗；CRRT；淋巴瘤；多发性骨髓瘤

子午流注雷火灸在恶性淋巴瘤癌因性疲乏脾肾两虚型 患者的应用

陈欢★
江苏省中医院

目的：探讨基于子午流注理论的雷火灸疗法对恶性淋巴瘤癌因性疲乏脾肾两虚型患者的效果。

方法：将60名恶性淋巴瘤癌因性疲乏的患者，经四诊合参结合舌苔脉象辨证为脾肾两虚型，其症状为主要临床表现为气短乏力、神疲懒言，大便偏稀，不欲饮食，舌淡，苔薄白，脉细。根据医家《灵枢》中涉及“虚则补之，陷下则灸之…阴阳皆虚，火自当之”，因此，癌因性疲乏可采用雷火灸疗法来扶正固本、调节阴阳，从而提高机体免疫力。采用双盲法随机分为干预组30例和对照组30例。两组均接受日常常规护理，包括病情观察、用药护理、饮食调护及情志护理。干预组在日常常规护理的基础上接受雷火灸疗法，选择双侧肾俞、脾俞、膏肓，关元穴位进行治疗。分别于上午9时及下午17时施灸。雷

火灸以针灸经络理论为基础，集合针、灸、中草药的外治系统为一体，是由艾草绒、黄芪、麝香等中草药混着制成的中药艾条。子午流注，是中医针灸以“人与天地相应”的观点为理论基础，认为人体功能活动、病理变化受自然界气候变化、时日等影响而呈现一定的规律。根据这种规律，选择适当时间治疗疾病，可以获得较佳疗效。因此提出“因时施治”、“按时针灸”、“按时给药”等。子午流注就是辨证循经按时针灸取穴的一种具体操作方法，它是依据经脉气血受自然界影响有时盛，有时衰并有一定规律而制定的。因肾俞穴具有益肾助阳，强腰利水；脾俞穴可健脾利湿、和胃益气；膏肓穴可以起到扶阳固卫、济阴安营、调和全身气血的作用，从而使身体恢复强壮；关元穴位于任脉，可补肾培元、温阳固脱。

结果：观察两组的效果，干预组患者治疗总有效率高于对照组，且统计学分析两组间具有明显差异（ $P < 0.05$ ）。

结论：基于子午流注理论的雷火灸疗法可明显改善恶性淋巴瘤脾肾两虚型患者的癌因性疲乏，改善其生活质量，提高临床疗效。

关键字 雷火灸；淋巴瘤；癌因性疲乏

淋巴瘤患者PICC置管后首次换药间隔时间的研究

徐琳★

苏州大学附属第二医院

目的：探讨不同首次换药间隔时间对淋巴瘤患者PICC置管后穿刺点渗血程度的影响。

方法：将116例淋巴瘤PICC置管患者随机分成对照组56例和观察组60例，对照组在患者置管后24小时内常规进行首次换药，观察组在置管后48小时内进行首次换药，比较两组置管后穿刺点渗血情况。

结果：两组患者PICC置管后首次换药后穿刺点渗血程度比较，差异具有统计学意义（ $Z = -3.932$ ， $P < 0.01$ ），两组PICC置管后停止渗血所需时间比较，差异具有统计学意义（ $F = 13.344$ ， $P = 0.002$ ），3周内换药总次数及换药费用差异具有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

结论：淋巴瘤患者PICC置管后48小时内进行换药，可降低穿刺处渗血程度、缩短渗血持续时间、减少3周内换药次数及维护费用。

关键字 淋巴瘤、PICC、首次换药时间

弥漫大B细胞淋巴瘤经CAR-T细胞治疗后 继发急性髓系白血病1例并文献复习

姚梦苏★、李炳宗

苏州大学附属第二医院

目的：嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）为复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者提供了一种宝贵的治疗选择，但既往多项研究报道CAR-T治疗可能有增加第二肿瘤发生的风险。本研究目的在于报道一例DLBCL经CAR-T治疗后继发急性髓系白血病（AML），并文献复习CAR-T治疗后继发

第二肿瘤的相关报道。

方法：回顾分析1例复发/难治性DLBCL患者接受CAR-T治疗后继发AML的病例资料并复习相关文献。

结果：男性，52岁，诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤，既往多程化疗后疾病进展，接受CD19 CAR-T治疗后，无进展生存期为25个月，后继发急性髓性白血病。

讨论：目前已知有三种抗CD19 CAR-T细胞产品用于治疗复发/难治性DLBCL，在33%–40%的治疗患者中产生持久的缓解，但既往多项研究报道CAR-T治疗可能有增加第二肿瘤发生的风险。

本文病例属于治疗相关的AML（t-AML），与初治AML相比，发生不良细胞遗传学的可能性增加，比如TP53突变、复杂或单体核型，且t-AML通常与更差的临床结局相关。最新有研究回顾了4例接受CD19 CAR-T治疗后发展为治疗相关髓系肿瘤（t-MN）的复发/难治性（R/R）B细胞淋巴瘤患者，3例为MDS患者和1例AML，该研究提出CAR-T治疗与t-MN的相关性需进行临床试验，对接受CAR-T产品的患者进行长期随访。国内有病例研究与本文相似，其中病例一为复发难治性滤泡性淋巴瘤，采用CD19及CD22 CAR-T治疗2年余后，继发腺癌可能。病例二为B-ALL行CD19 CAR-T治疗1年余后继发AML。2例均在CAR-T治疗前行多次化疗且复发。该研究虽提出CAR-T治疗后可能会继发第二肿瘤，但未证实两者的直接相关性。国外一例相关报告：一名69岁女性初诊为滤泡性淋巴瘤，经6程化疗后转化为DLBCL，再经多次化疗、放疗、自体干细胞移植（ASCT）及CD19 CAR-T治疗后继发AML，该研究提出t-AML可能是由于CAR-T细胞输注前淋巴细胞消耗相关的免疫抑制而产生的，但仍不能排除它与既往多种放化疗或ASCT相关。此外，多项文献报道在CAR-T治疗回输后发生以血细胞减少为特征的骨髓增生异常综合征（MDS），其继发MDS的原因仍不明朗，一些研究人员归因于先前的化疗。值得探讨的是，以上国内外报道的t-MN发生，都不能证实是CAR-T治疗直接导致的，一方面不能排除先前的细胞毒性治疗、自体干细胞移植发生第二肿瘤的风险，另一方面CAR-T治疗导致t-MN的机制尚不明确，有研究提出可能与CAR-T治疗期间淋巴细胞耗竭有关。

关键字 CAR-T 继发急性髓系白血病

Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy

Mengya Cong^{★1}, Sicheng Ai², Liqing Kang³, Ying Zhu¹, Mao Jin¹, Haiwen Huang¹

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China

2. New York University, United States

3. Shanghai Unicar-Therapy Biomed-Pharmaceutical Technology CO, LTD, China

From October 2017 to June 2022, we retrospectively report outcomes of R/R DLBCL patients with failure of CAR-T therapy, then receiving allo-HSCT. Among 10 patients, 5 were males and 5 females, with a median age of 43.5 (27–52) years. All patients were diagnosed refractory/relapsed diffuse large B cell lymphoma. The median time from CAR-T treatment to transplantation was 84.5 (31–370) days. 10/10 patients obtained complete engraftment. The median follow-up was 16 (3–62) months. 5/10 patients attained CR and 1/10 patient attained PR during the follow up. The objective response rate (ORR) was 60%. The one-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were 60% and 40%, respectively. At the time of the analysis, 6 patients were still living. 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). Non-relapse was 20.0%.

Key Words R/R DLBCL, CAR-T, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Retrospective analysis

138例鼻外NK/T细胞淋巴瘤患者临床特征和预后分析： 一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究

单慧蓉^{★1}、张庆²、贾韬³

1. 沭阳县中医院；2. 徐州医科大学附属医院；3. 连云港第一人民医院

目的：探索鼻外NK/T细胞淋巴瘤（Natural Killer/T Cell Lymphoma, NKTCL）患者的临床特征和预后影响因素。

方法：回顾性分析2015年6月–2021年4月在淮海淋巴瘤协作组10家医疗中心确诊的138例NKTCL患者的临床资料。组间差异分析采用卡方检验和Kruskal–Wallis检验；采用Cox比例风险模型进行单因素、多因素分析；绘制患者的生存曲线，组间比较使用Log-rank检验。

结果：138例鼻外NKTCL患者的中位年龄为46岁，男女比例2:1。胃肠受累患者39例（28.3%），口咽受累患者32例（23.2%），皮肤受累患者17例（12.3%）。皮肤受累的患者伴有更高比例的晚期疾病和更低比例的CD56阳性率。胃肠受累患者中使用培门冬酶治疗方案的患者生存情况明显优于未使用培门冬酶治疗方案的患者。多因素分析表明血肌酐是皮肤受累患者预后的独立影响因素（HR = 1.027, P = 0.040）；ECOG PS和EBV DNA是胃肠受累患者预后的独立影响因素（HR = 2.635, P = 0.030；HR = 4.772, P = 0.038）；ECOG PS和CA分期是口咽受累患者预后的独立影响因素（HR = 13.875, P = 0.002；HR = 20.261, P = 0.005）。

结论：鼻外NKTCL患者的临床病理特征表现各异，需要进一步探索鼻外患者的个体化治疗方法。

关键字 NK/T细胞淋巴瘤；鼻外；临床病理特征

Chidamide induces EBV lytic infection and acts synergistically with tenofovir eliminate EBV-positive Burkitt lymphoma

Meng Zhang[★], Linyan Xu, Dongyun Tu, Wei Sang
the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Epstein Barr virus (EBV) is a human gamma-herpesvirus, and the reactivation of which plays an important role in EBV-driven Burkitt lymphoma (BL). Despite the intervention of intensive chemotherapy, the prognosis of patients with refractory/ relapsed BL is still poor and there is no effective way to completely eliminate latent EBV infection. EBV was shown to transform from latency to lytic phase by histone deacetylase (HDAC) inhibitors in previous studies, and EBV lytic activation could be inhibited by tenofovir, a potent inhibitor of EBV lytic DNA replication.

Herein, we explored the anti-tumor effect and EBV clearance ability of novel HDAC inhibitor chidamide combined with tenofovir in EBV positive BL. In the study, chidamide exhibited HDAC inhibitory activity and downregulated the mRNA levels of HDAC1, 2, 3. Further, chidamide inhibited BL cell proliferation, arrested cell cycle progression, and induced BL cell apoptosis mainly through regulating MAPK pathway. Additionally, chidamide promoted the transcription of lytic genes including BZLF1, BMRF1, and BMLF1. Compared with chidamide alone, the addition of tenofovir further induced growth arrest and apoptosis, inhibited EBV lytic genes transcription induced by chidamide in EBV positive BL cells. Furthermore, our in vivo data showed enhance tumor-suppression effects of chidamide combined with tenofovir in BL cell tumor-bearing mice model. The above data confirmed a synergistic effect of chidamide combined with tenofovir in inducing growth inhibition and apoptosis in EBV-positive BL cells, and provided a potent effective strategy to eliminate EBV and EBV associated malignancies.

Key Words Chidamide; Tenofovir; EBV; Burkitt lymphoma; MAPK.

Comparative analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis between nasal and non-nasal natural killer T-cell lymphoma: a 1078 cases retrospective multi-center study from Huaihai lymphoma working group (HHLWG)

Ziyuan Shen^{★1}, Xicheng Chen², Tianyi Lu²

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University

2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Objective: The clinicopathological characteristics and prognosis of nasal and non-nasal natural killer T-cell lymphoma (NKTCL) are considered to be different. However, the underlying features responsible for these differences remain to be well clarified especially in era of asparaginase. This retrospective multicenter study aimed to explore the differences between nasal and non-nasal NKTCL.

Methods: Totally, 1078 newly diagnosed NKTCL patients from 11 medical centers in Huaihai Lymphoma Working Group were included in this study. Clinicopathological characteristics and survival data were collected. Chi-square test and Kruskal-Wallis test were utilized for the comparison of different groups. Univariable and multivariable Cox proportional hazards models were used to screen prognostic factors.

Results: Overall, 927 (86%) patients were nasal type. Non-nasal patients were more accompanied with advanced stage, poor performance status, bone marrow involvement, elevated serum lactate dehydrogenase, and CD56-negative status ($P < 0.001$). The 5-year overall survival (OS) for nasal and non-nasal patients were 66.4% and 44.8%, respectively. The OS of nasal type patients were superior to non-nasal patients especially in ECOG PS (≥ 2), advanced Stage, KPI (HIR/HR), IPI (HIR/HR), PINK (HR), EBER status positive and high EBV DNA load groups. In patients treated with pegaspargase/L-asparaginase-based regimens, the OS of nasal type patients was better than that of non-nasal type patients. After adjusting the covariates of age, Stage, ECOG PS score, LDH, B symptoms, and BM involvement, results showed that non-nasal sites was associated with poor survival of NKTCL.

Conclusions: The clinicopathological characteristics and prognosis of nasal and non-nasal NKTCL patients are

different. Nasal type patients had superior OS than non-nasal patients especially in the era of asparaginase.

营养控制状态评分（CONUT）对晚期弥漫性 大B细胞淋巴瘤患者的预后影响： 一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究

陈玺丞^{★1}、张颢²、苗雨青³

1. 徐州医科大学附属医院血液科；2. 济宁医学院附属医院血液科；3. 盐城市第一人民医院血液科

目的：探讨营养控制状态评分（Controlling Nutritional Status score, CONUT）对晚期弥漫大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）患者的预后影响。

方法：回顾性收集2009年10月—2021年1月淮海淋巴瘤协作组中7家医疗中心确诊的654例晚期DLBCL患者的临床资料。基于MaxStat统计量确定CONUT的最佳截断值；采用Kaplan-Meier法绘制患者的生存曲线，组间比较采用Log-rank检验；使用Cox比例风险模型进行单因素、多因素分析；使用受试者工作特征（ROC）曲线，以评价CONUT整合国际预后指数（IPI）、改良国际预后指数（NCCN-IPI）的预测能力。

结果：654例患者中位年龄63岁，男性368例（56.3%），总体患者的5年OS（Overall Survival）为49.2%。基于MaxStat统计量计算出CONUT的最佳截断值为6。多因素分析结果显示，CONUT（>6）、年龄（>60岁）、性别（女）、乳酸脱氢酶（>240 U/L）、高白细胞计数、低血红蛋白水平是晚期DLBCL患者的独立预后危险因素（ $P < 0.05$ ）。校准曲线显示预测值与实际观测值吻合良好。亚组分析结果表明，CONUT对ECOG PS评分<2、IPI低中危组和中高危组以及NCCN-IPI低中危组和中高危组的患者进行再分层；CONUT联合IPI、NCCN-IPI模型提高了对晚期DLBCL患者预后的预测性能。

结论：CONUT在评估晚期DLBCL患者预后方面具有一定的价值，且CONUT整合到IPI和NCCN-IPI模型后的预测能力进一步提高。

关键字 晚期弥漫大B细胞淋巴瘤；营养控制状态评分；预后分析

培门冬酶/左旋门冬酰胺酶时代656例 结外NK/T细胞淋巴瘤患者预后分析： 一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究

沈子园^{★1}、陈玺丞²、贾韬³

1. 安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系
2. 徐州医科大学附属医院血液科；3. 连云港第一人民医院血液科

目的：探索培门冬酶/左旋门冬酰胺酶时代结外NK/T细胞淋巴瘤（Extranodal NK/T cell lymphoma, ENKTL）的预后影响因素，为个体化治疗提供临床指导。

方法：回顾性分析2014年3月–2021年4月在淮海淋巴瘤协作组11家医疗中心确诊的656例ENKTL患者的临床资料。将患者按照7:3随机分为训练集（ $n=460$ ）和验证集（ $n=196$ ）两个队列；组间差异分析采用卡方检验和Mann–Whitney U检验；采用Cox比例风险模型进行单因素、多因素分析；绘制患者的生存曲线，组间比较使用Log–rank检验；采用ROC曲线比较不同模型的预测性能。

结果：患者的中位年龄为46岁，男性患者占比69.5%，656例患者中鼻部受累占比86.1%。30.9%的患者采用了左旋门冬酰胺酶联合蒽环类为基础的化疗方案，使用P–GEMOX方案的患者生存率优于使用SMILE方案的患者（ $P = 0.004$ ）。多因素分析结果显示性别、CA分期、ECOG评分、血红蛋白、EBV DNA和是ENKTL患者预后的独立影响因素（ $P < 0.05$ ）。基于本研究筛选出的预后因素的预测性能均显著优于KPI、IPI和PINK模型。

结论：在培门冬酶/左旋门冬酰胺酶时代，性别、CA分期、ECOG评分、血红蛋白和EBV DNA更能精准预测患者的生存情况。

关键字 结外NK/T细胞淋巴瘤；预后模型；培门冬酶/左旋门冬酰胺酶

The prognostic value of Controlling nutritional status (CONUT) score–based nomogram on Extranodal Natural killer/T–cell Lymphoma patients

Shuo Zhang*, Cai Sun, Xicheng Chen

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Objective: Our retrospective multicenter study was to explore the prognostic value of CONUT in newly diagnosed ENKTL.

Methods: A total of 1085 newly diagnosed ENKTL patients between 2003 and 2021 were retrospectively retrieved. Cox proportional hazard model was used to explore the prognostic factors of overall survival (OS). The survival rate of ENKTL was evaluated using Kaplan–Meier analysis, and log–rank test was applied to the difference between groups. We investigated the prognostic performance of CONUT, the International Prognostic Index (IPI), the Korean Prognostic Index (KPI), and the Prognostic Index of Natural Killer Cell Lymphoma (PINK) using the receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve analysis (DCA).

Results: The median age at diagnosis for the whole cohort was 47 years, and the male to female ratio was 2.2:1. The 5–year OS for all patients was 72.2%. Multivariable analysis showed that CONUT, age, bone marrow involvement, ECOG PS score, and Chinese Southwest Oncology Group and Asia Lymphoma Study Group ENKTL (CA) stage were all identified as independent predictive factors for OS. Based on multivariable results, a prognostic nomogram was developed. Subgroup analysis demonstrated that patients with severe malnutrition had poorest clinical outcome. In addition, ROC curves and DCA analysis proved that compared with IPI, KPI and PINK models, the CONUT score–based nomogram showed a better prognostic predictive efficiency of ENKTL.

Conclusions: CONUT could effectively stratify the prognosis of ENKTL and the proposed nomogram based on CONUT was an effective prognostic model for prediction.

Key Words Extranodal natural killer/T–cell lymphoma; Controlling Nutritional Status score; Prognosis; Nomogram; Nutritional indices

Global, regional and national burden of lymphoma, 1990 to 2019: an analysis of the Global Burden of Disease study 2019

Ziyuan Shen^{★1}, Guoqi Cai¹, Wei Sang²

1. School of Public Health, Anhui Medical University

2. 徐州医科大学附属医院

Objective: Lymphoma is a high heterogeneous and aggressive hematological malignancy and limited data of epidemiological characteristics are available. This study aimed to analyze the burden of lymphoma and compared the prevalence at the global level.

Methods: Data on the lymphoma burden were obtained from the Global Burden of Disease study 2019 and estimated annual percentage changes (EAPCs) of age-standardized rate were calculated to assess the current trends of the rate of incidence, prevalence, mortality, disability-adjusted life-years (DALY), years of life lost (YLLs), and the years lived with disability (YLDs).

Results: Globally, the age-standardized incidence rate (ASIR) of non-Hodgkin lymphoma (NHL) significantly increased from 1990 to 2019, and the ASIR of increase was faster in male than in female. The ASIR in Chinese male subjects was significantly higher than in European populations. With the exception of European women, the ASIR of Hodgkin lymphoma (HL) was declining overall. The age-standardized death rate (SDRs) and DALYs of HL showed a downtrend at a global level, while the SDRs of NHL varied in different regions. The DALYs of HL trend revealed an obvious decrease at the global level, especially in Chinese female with an EAPC of -5.674 (95% CI: -6.057 to -5.280). While, the DALYs of NHL in Europe and Asia were contrast, showing an upward trend in Asia, with an EAPC of 1.657 (95% CI: 1.379 to 1.936) in Chinese male subjects.

Conclusions: The global burden of lymphoma has increased steadily over the past three decades and the differences varied across different regions and sex. This indicated that it was necessary to promote the implementation of medical insurance policies, adjust treatment strategies, and establish effective prevention methods to reduce the global burden of lymphoma.

Key Words Estimated annual percentage changes; Global Burden of Disease; Lymphoma

Rescue of HLH with T and B lymphocyte involvement due to Epstein-Barr virus by PD-1-inhibitor/Ruxolitinib and Rituximab combination regimens

Miao Zhu★, Jun Zhang, Qingqing Shi, Xin Sun, Mei Sun, Jian Gu
NORTHERN JIANGSU PEOPLE S HOSPITAL

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a fatal clinical syndrome. The most common cause of HLH is Epstein-Barr virus (EBV) infection. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) with T and B lymphocyte involvement is difficult to treat and prone to recurrence, so it is very important to choose the appropriate treatment regiment.

Case presentation: Our patient, a 17-year-old female, was admitted with fever and cough. She was diagnosed with T and B lymphocyte-involved EBV-HLH. After 28 days of treatment following the HLH-94 regimen, the patient developed fever and exhibited increased EBV DNA titer. She was thus administered Ruxolitinib to suppress inflammation, Camrelizumab, and Rituximab to eliminate EBV-infected T and B lymphocytes, and LDEP DEP regimen as salvage therapy. The condition of the patient finally improved, and she was discharged. Subsequently, Camrelizumab was given monthly as maintenance therapy. Five months after discharge, the patient experienced fatigue and anorexia, and the number of EBV-infected B cells was found to have increased. After two courses of Rituximab combined with Camrelizumab, the patient's symptoms improved significantly. Camrelizumab treatment was continued after that and no other complications have been reported to date.

Conclusions: Following EBV infection of T and B cells, combination therapy with PD-1 inhibitor and CD20 monoclonal antibody can effectively reduce the EBV DNA load, and can thus be used as maintenance therapy.

Key Words EBV; HLH; PD-1; CD20 monoclonal antibody; Infection; Cytokine storm; Salvage therapy; EBV infected lymphocytes

Effect of Celastrus Orbiculatus Extract on proliferation and apoptosis of human Burkitt lymphoma cells

Miao Zhu★, Qingqing Shi, Xing Sun, Mei Sun, Jian Gu
NORTHERN JIANGSU PEOPLE S HOSPITAL

Abstract: The incidence rate of lymphoma is gradually rising. Invasive lymphoma is prone to relapse due to poor efficacy of conventional treatment, which seriously threatens human life and health. A large number of studies had shown that Chinese herbal medicine has a good effect on malignant tumors, and the previous experimental results of our group have proved that the Celastrus Orbiculatus Extract (COE) can effectively inhibit gastrointestinal tumors, but its effect on lymphoma is still unknown. The purpose of this study was to investigate

the effect and mechanism of COE on the proliferation and apoptosis of Burkitt lymphoma cells. COE was diluted to various working concentrations in RPMI-1640 medium and added to human Burkitt lymphoma cells Raji and Ramos. Cell viability was evaluated by CCK-8 assay. The morphological changes of cells were observed after HE staining. Annexin V-PI and JC-1 staining were used to detect apoptosis of lymphoma cells. The effect of COE on DNA replication of lymphoma cells was confirmed by cell cycle assay and EDU assay. Western blotting was used to detect the changes of apoptosis-related proteins. Finally, we found that COE can inhibit the proliferation of lymphoma cells and promote cell apoptosis by regulating apoptosis-related proteins.

Key Words *Celastrus orbiculatus*; lymphoma; proliferation; apoptosis

硒吩掺杂聚吡咯纳米功能材料的制备 及其在淋巴瘤协同治疗中的研究

闻向梅*、徐子浚、马吉春、林江、钱军
镇江市第一人民医院

目的：淋巴瘤是常见血液恶性肿瘤，部分患者在治疗后复发和耐药。探索淋巴瘤有效诊断治疗是亟待解决的问题。近年来，光治疗包括光热治疗和光动力治疗以其独特的优势受到广泛关注。目前，关于光声成像介导PTT/PDT协同治疗淋巴瘤的研究较少。本研究旨在设计新型纳米功能材料，可由NIR I和NIR II激光激发产生不同的光热和光动力效果，具有PA成像性能，将其用于淋巴瘤的诊疗并探索其抗肿瘤的分子机理，为设计具有潜在临床应用潜力的诊疗纳米材料提供新的思路。

方法：1. 本研究以聚乙烯醇为稳定剂，六水合三氯化铁为氧化剂，采用不同比例的吡咯和硒吩为单体原位合成一系列在NIR I和NIR II区具有不同光热和光动力作用的硒吩掺杂聚吡咯纳米颗粒。对其进行物理化学表征。

2. CCK8法或细胞计数法评估纳米颗粒的细胞相容性、半数抑制浓度（half maximal inhibitory concentration, IC50）与体外治疗效果等。

3. 小鼠体内评价纳米颗粒的生物安全和治疗效果。取小鼠肿瘤进行转录组测序，进一步分析纳米颗粒治疗淋巴瘤的分子机理。

结果：1. 成功制备系列具有不同光热和光动力效应的硒吩掺杂聚吡咯纳米功能材料NPsI-IV。其中，NPsI中吡咯和硒吩的摩尔比为90:10，NPsII为96:4，NPsIII为97:3，NPsIV为98:2。NPsI-IV呈均一的球形。NPsI-IV具有优异的光热转换效率。在NIR I或NIR II激光条件下，含有NPsI-IV的DPBF溶液的吸光度值随着硒吩含量的增加而增加。

2. 体外实验表明NPsI-IV在25-400 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内均具有良好的细胞相容性。NPsII的IC50最小，作为代表进行后续研究。在NPsII浓度为100 $\mu\text{g/mL}$ 时，NIR I和NIR II激光照射下的淋巴瘤细胞存活率为 $47.38 \pm 7.4\%$ 和 $8.3 \pm 0.29\%$ 。CLSM实验显示NPsII在NIR激光照射下对淋巴瘤细胞具有良好的治疗效果，并破坏溶酶体和细胞骨架。CLSM实验证实了光介导NPsII产生ROS的能力。

3. NPsII给药剂量为10 mg/kg与20 mg/kg时，雌性昆明鼠的血液指标在正常范围内波动。NPsII的PTT/PDT协同治疗在NIR I和NIR II生物窗均能完全消除肿瘤，肿瘤抑制率为100%。此外，肿瘤组织免疫组化结果显示NPsII+NIR II治疗组HSP90AA1和JAK2/STAT3的表达明显低于对照组。治疗后小鼠肿瘤组织的转录组测序结果显示JAK2/STAT3通路在NPsII+NIR I和NPsII+NIR II治疗组中受到抑制。

结论: 1. 本研究成功设计并合成一系列在NIR I和NIR II区具有不同PTT/PDT作用的硒吩掺杂聚吡咯纳米颗粒NPsI-IV。

2. 体外实验证实了NPsI-IV具有良好的细胞相容性。在NIR I和NIR II激光照射下, NPsII对淋巴瘤细胞具有强大的杀伤能力, 并破坏溶酶体和细胞骨架。

3. 体内实验证实了NPsII具有良好的生物相容性。在NIR I和NIR II激光照射下, PA成像介导的PTT/PDT协同治疗对淋巴瘤荷瘤小鼠的肿瘤有显著的抑制作用。在分子水平上, NPsII在NIR激光照射下可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥杀伤作用。

关键字 淋巴瘤, 光热治疗, 光动力治疗, 纳米医学

一例罕见血管内NK-T细胞淋巴瘤的病例报道

张孝平★、王飞、田雨露、葛峰

东南大学附属中大医院

目的: 对一例血管内NK-T细胞淋巴瘤患者诊治经过进行回顾及总结, 探讨其临床及病理学特征, 治疗及预后, 以增加对此类疾病的认识, 以减少漏诊、误诊, 提高对本病的诊疗水平。

方法: 患者中年男性, 因“面部浮肿、乏力一月余”就诊于2022年6月, 期间出现畏寒、高热, 体温最高达39℃, 无系统感染症状。查体: 消瘦, 急性病容, 全身皮肤(胸背部及肢体)散在青紫色不规则斑片状影, 质韧, 饱满感。全身浅表淋巴结无肿大。病理(前胸斑块皮肤活检标本): 形态学符合血管内淋巴瘤, 免疫组化: Bcl-6(-), CD10(-), CD20(-), CD3(+), CD30(+), CD34(脉管+), CD43(+), CD5(-), D2-40(脉管+), EBER(+), Ki67(90%+), Mum-1(-), PAX5(-), ALK-D5F3(-), CD4(-), CD56(+/-), CD7(个别+), CD8(个别+), Gran B(+), Perforin A(+), TIA-1(+). TCR重排阴性。病理结合免疫组化诊断为血管内NK-T细胞淋巴瘤。PET-CT: 1) 全身多发皮肤增厚伴皮下絮状影, FDG代谢不同程度增高; 左侧蝶窦、双侧筛窦、额窦及上颌窦粘膜部分增厚粘膜及双侧鼻甲FDG代谢增高; 左侧肱骨、右侧锁骨、双侧肩胛骨、左侧第1前肋、胸5右侧横突、胸10椎体、右侧第7、9后肋、右侧股骨FDG代谢增高; 纵隔及双肺门小淋巴结, FDF代谢增高; 双侧睾丸FDG代谢不均匀增高; 前联合FDC代谢增高; 2) 脾大。骨髓穿刺: 偶见嗜血细胞。骨髓流式: 未见异常。实验室检查: 1) 血常规: WBC $3.87 \times 10^9/L$, HGB 103g/L(正细胞性), PLT $89 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例58.1%, 淋巴细胞比例15.2%; 2) 生化: LDH: 833 IU/L; 甘油三酯: 正常; β_2 微球蛋白: 3.63 mg/L(1.09-2.53); 3) 纤溶功能: D-dimer: 4709 ug/L(≤ 500 ug/L), FIB 正常; 4) 铁蛋白 >1500 ug/L; 5) EBV-DNA: 3.53×10^5 copies/ml($< 4 \times 10^2$ copies/ml)。诊断: 血管内NK/T细胞淋巴瘤IV期B组(PINK-E 5分 高危)合并嗜血。

结果: 治疗予P-GemOx方案化疗4周期, 同时予腰穿及鞘内注射(Ara+MTX+Dex)预防中枢复发。中期PET-CT评估: 全身皮肤骨骼等部位未见FDG代谢增高, Deauville评分2分, 代谢完全缓解。再次P-GemOx方案巩固治疗。后予大剂量MTX方案化疗动员自体造血干细胞, 于2022-12月予BEAM方案预处理, 后行自体造血干细胞移植。自体移植后2023年2月终期PET-CT评估: Deauville评分1分, 完全缓解。

讨论: 检索文献, 收集到有明确分型的血管内T细胞和NK细胞淋巴瘤56例, 其中结外NK/T细胞淋巴瘤鼻型47例(男性27例, 女性20例)。血管内T细胞和NK细胞淋巴瘤为高度侵袭性淋巴瘤, 此病易累及中枢, 累及淋巴结的报道少, 目前尚无有效治疗方案, 预后极差, 即使行自体移植尚无治愈病例报道, 自体移植后还需积极随访包括EBV-DNA, 需进一步探索自体移植后维持治疗方案。

关键字 血管内NK-T细胞淋巴瘤, 临床特点, 诊断与治疗, 预后

西达本胺联合阿霉素抗弥漫大B细胞淋巴瘤的药效及机制研究

殷运燕^{★1}、李慧²、许景艳¹

1. 中国药科大学南京鼓楼医院; 2. 江苏省肿瘤发生与干预重点实验室

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, 因此寻找最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。本研究将探讨西达本胺单药及联合阿霉素对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, SU-DHL8和OCI-LY3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。使用细胞周期试剂盒检测各周期细胞数占比。采用蛋白免疫印迹法 (Western blotting) 检测各蛋白表达水平。

结果: 西达本胺能够呈时间和浓度依赖的方式抑制DLBCL细胞生长, 西达本胺作用于RI-1, SU-DHL-8和OCI-LY3细胞48 h的 IC₅₀分别为 $1.75 \pm 0.20 \mu\text{M}$, $0.26 \pm 0.04 \mu\text{M}$ 和 $0.98 \pm 0.12 \mu\text{M}$, 西达本胺对DLBCL的药效与P53是否突变无关。西达本胺还能将DLBCL细胞阻滞在G1期, 并且诱导RI-1 (mutP53) 和SU-DHL-8 (mutP53) 发生Caspase 3介导的细胞凋亡, 对于OCI-LY3 (wtP53) 细胞则是坏死作用。本研究发现西达本胺能够降低突变的P53蛋白水平, 但是对野生型P53蛋白无明显影响。西达本胺与阿霉素联合作用于DLBCL细胞, 在P53突变的细胞系RI-1和SU-DHL-8细胞中具有强协同作用, 而在P53野生型细胞OCI-LY3中仅为相加作用。西达本胺与阿霉素联用对DLBCL细胞具有凋亡诱导作用, 两药联用后RI-1和SU-DHL-8细胞凋亡率显著升高。Caspase抑制剂Z-VAD-FMK可逆转两药联用引起的凋亡。西达本胺与阿霉素联用并不降低抗凋亡相关蛋白MCL-1, Bcl-2, Bcl-XL的水平, 而是上调促凋亡相关NOXA, PUMA, Bax蛋白的水平发挥促凋亡作用。

讨论: 本研究验证了西达本胺能够抑制DLBCL增殖, 将细胞阻滞在G1期, 降低突变P53蛋白的水平, 并诱导P53突变的DLBCL细胞发生凋亡。本研究还发现西达本胺与阿霉素联合使用在P53突变细胞系中具有强协同效应, 并且协同诱导细胞凋亡, 西达本胺联合蒽环类化疗药治疗恶性程度更高的DLBCL具有很好的临床应用前景。

关键字 西达本胺 阿霉素 联合用药 弥漫大B细胞淋巴瘤

原发中枢神经系统淋巴瘤的治疗新探索

何杰[★]、徐喜慧、许景艳

南京鼓楼医院

目的: 原发中枢神经系统淋巴瘤 (PCNSL) 是一种仅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）。随着人口老龄化趋势日益严峻，其发病率呈逐年增加。PCNSL发病机制复杂，预后不佳，需要不断探索新的治疗靶点。

方法：通过GEO数据库筛选包括免疫功能正常的PCNSL和Non-CNS DLBCL的mRNA表达谱数据集。运用GEO2R分析工具对PCNSL与Non-CNS DLBCL进行差异表达基因（DEGs）分析。对这些DEGs进行GO/KEGG富集分析，筛选出枢纽基因，运用软件构建功能模块，确定核心基因，运用数据库筛选核心基因对应的靶miRNA。

结果：研究纳入13例PCNSL和30例Non-CNS DLBCL患者的mRNA芯片数据。进行DEGs分析，筛选出60个DEGs，包括39个上调基因，21个下调基因。GO/KEGG富集分析发现这些DEGs在PI3K/AKT通路富集。通过蛋白互作网络分析（PPI），最终筛选出10个枢纽基因，包括GFAP、PLP1、S100B、NTRK2、COL3A1、PMP2、LOXL1、LTBP2、PTPRZ1、FBN1。通过Cytoscape软件构建功能模块，确定核心基因为LTBP2。通过miRWalk、miRDB、miRTarbase数据库筛选LTBP2对应的靶miRNA，最终确定miR-150-5p在PCNSL发病机制中具有潜在意义。

结论：miR-150-5p靶向LTBP2通过PI3K/AKT通路在PCNSL发病中发挥作用，成为新的治疗靶点。

关键字 原发中枢神经系统淋巴瘤；miR-150-5p；LTBP2

淋巴瘤中医证候量表的研制及测评

巩明霞★、孔祥图、于慧、陈晓丽、倪海雯

江苏省中医院

目的：以国医大师癌毒学说及病机十三条为基础，结合真实世界淋巴瘤的证机要素，设计淋巴瘤中医证候量表，为淋巴瘤中西整合临床实践提供疗效评估及淋巴瘤中医治疗干预提供依据。

方法：以“淋巴瘤”、“恶性肿瘤”、“量表”、“生活质量”、“中医症状”等为检索词在中外文数据库进行检索。检索到6个与淋巴瘤相关性较高且较权威的量表，分别是EQ-5D、EORTC QLQ-C30、FACT-Lym、ESAS、FLymSI-18、安德森中医症状量表，并结合本中心近5年中西整合治疗淋巴瘤300例患者临床症状数据挖掘，形成量表条目池，基于国医大师周仲瑛《中医病机辩证学》中的癌毒病机学说，以核心病机要素为指导，将量表各条目分别归属为痰毒、热毒、瘀毒、气虚、阴虚五种。参考《中药新药临床研究指导原则》，并对各条目进行赋值，形成初始量表。收集129例淋巴瘤患者对量表进行初步测评，分别从离散趋势法、相关系数法、克隆巴赫系数法、因子分析法等四方面考评量表的信度及效度。

结果：共纳入受试者129例，在克隆巴赫系数法中，删除形体肥胖及皮下肿块后，克隆巴赫系数较升高，应予删除；通过离散趋势法，肢体肿胀、面红目赤、纳呆呕恶的标准差 <0.4 ，与总表的相关性低，应予以删除。在因子分析法中， $KMO=0.629$ ， $P=0.000$ ，数据可以进行因子分析。选择主成分分析法和方差最大正交旋转法，本量表构建初始拟分为5个维度，故将因子个数限定为5，累积方差贡献率为41.724%，依据旋转后公因子的载荷大小对条目进行筛选，选取载荷 ≥ 0.4 的条目。应删除条目皮下肿块、形体肥胖、纳呆呕恶、肢体麻木、面色少华、耳鸣耳聋、肢体肿胀7个条目。在相关系数法中删除与总表无相关性的条目， $P \geq 0.05$ ，应删除条目痰多粘稠、形体肥胖及纳呆呕恶。应用以上统计方法对调查结果进行分析、汇总，删除未通过筛选的条目后，确定了包含5个维度、28个条目的终选量表。

结论：本研究初步形成的基于癌毒学说及病机十三条病机要素的中医证候量表具有良好的信效度，提高了淋巴瘤中医疗效评估的客观性，为高级别临床证据的产生提供依据。

关键字 条目筛选; 淋巴瘤; 中医; 疗效评价; 量表研制

BTK抑制剂联合基础化疗治疗初诊 双表达弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床分析

杨丹*、李凤、杨斐斐、徐燕丽、张学忠、张秀群
南京市第一医院

目的：探究BTK抑制剂联合基础化疗对初诊双表达弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的临床效果。

方法：回顾性收集2020年11月至2022年3月南京医科大学附属南京医院收治的5例初诊myc和bcl2双表达DLBCL患者作为研究对象。对患者进行病史采集，行常规检查以及PET-CT、骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体检测和组织学的形态学、免疫组织化学检查、FISH等专科检查，根据患者临床表现、实验室检查结果对患者进行诊断，并给予患者BTK为基础的联合治疗。本研究符合2013年修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求，并且征得受试者及其家属知情同意。

结果：首次初诊5例myc和bcl2双表达DLBCL患者，其中2例为高级别B细胞淋巴瘤非特指型（HGBL,NOS），2例为CD5阳性双表达DLBCL患者，5例患者均给予BTK为基础的联合化疗，3个疗程后中期评估4例达CR，1例中枢复发后死亡，3例患者完成6个疗程联合治疗及2个疗程巩固治疗，1例患者接受自体造血干细胞移植，1例患者仍在治疗中，所有患者治疗期间均给予鞘内注射预防中枢侵犯，截止2022年8月，中位随访时间为15个月，4例患者均为完全缓解状态。

结论：myc和bcl2双表达DLBCL患者，具有高度侵袭性、疾病进展快、预后差及对常规化疗反应差，目前尚无标准的治疗方案，但本篇报道中BTK抑制剂联合基础化疗治疗效果尚佳且安全性高，但后期需扩大样本量进一步探索。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤，双表达，BTK抑制剂

皮肤脂膜炎样T细胞淋巴瘤和狼疮性脂膜炎的临床分析

王飞*
东南大学附属中大医院

目的：皮肤脂膜炎样T细胞淋巴瘤（SPTCL）是一种罕见的原发性皮肤淋巴瘤，病变部位多局限于皮下脂肪组织，由具有 α/β 免疫表型的细胞毒性T细胞组成。部分SPTCL和狼疮性脂膜炎（LEP）表现出临床特征和组织病理学的相似性，因此，对二者进行鉴别并在临床上早期识别SPTCL具有重要意义。

方法：我们回顾性分析了经东南大学附属中大医院诊治的SPTCL和LEP患者，对临床病理特征和免疫组化结果进行了比较和归纳，并复习相关文献，以此帮助早期识别SPTCL。

结果：自2013年1月1日至2023年1月1日，共有3名SPTCL和2名狼疮性脂膜炎患者纳入本研究。在3名SPTCL中，男性1（33.3%）人，女性2（66.6%）人，平均年龄为50岁。初始症状均为皮肤肿块，其中2例伴有触痛，2例伴有发热，1例伴有溃疡形成。SPTCL患者合并高血压3（100%）例，合并乙型肝炎2（66.6%）例，合并静脉血栓1（33.3%）例。在组织病理结果中，2例显示肿瘤细胞浸润真

皮及皮下组织，1例显示肿瘤细胞仅浸润真皮。瘤组织可见异性淋巴细胞弥漫浸润，并见淋巴细胞围绕脂肪细胞形成花环样改变。免疫组化结果显示，SPTCL阳性表达情况为CD2（1/3）、CD3（3/3）、CD5（1/3）、CD7（2/3）、CD8（3/3）、CD43（1/3）、TIA-1（3/3）、颗粒酶B（3/3）、LCA（1/3）、穿孔素A（3/3）、Ki67（60%+~70%+）。2例SPTCL患者检测出TCR基因重排。在LEP中，2例患者均为女性，平均诊断年龄54岁，初始症状均为皮肤肿块伴发热。LEP合并高血压1（50%）例，合并静脉血栓1（50%）例。组织病理结果显示，标本呈小叶脂膜样改变，脂肪小叶大量炎细胞浸润，累及表皮及真皮全层。LEP免疫组化显示，阳性表达情况为，CD3（2/2）、CD5（2/2）、CD7（2/2）、TIA-1（1/2）、Ki67（5%+~50%+）。2例SPTCL患者均未检测出TCR基因重排。

讨论：SPTCL是一类罕见的来源于细胞毒性T细胞的皮肤恶性淋巴瘤，好发于中年，临床表现多为好发于四肢及躯干的皮肤结节，可伴有红肿疼痛和发热。组织病理以异性淋巴细胞围绕脂肪细胞形成花环样改变为特征，免疫组化表型通常为CD2+、CD3+、CD8+，且表达TIA-1、颗粒酶和穿孔素等细胞毒颗粒相关蛋白。LEP临床表现及病理与SPTCL极其相似，但SPTCL患者Ki67增殖指数显著升高并伴有TCR基因重排。对病变局限于皮下脂肪层的LEP需进一步行免疫组化标记及基因重排的检测，以避免SPTCL的漏诊。

关键字 皮肤脂膜炎样T细胞淋巴瘤，狼疮性脂膜炎

维奈克拉联合芦可替尼治疗T-幼淋巴细胞白血病1例 并文献复习

邵晓雁*、周东明、左依凡、徐喜慧、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：T-幼淋巴细胞白血病（T-PLL）是一种罕见但具有侵袭性和恶性特征的血液系统恶性肿瘤，我们系统回顾一例并进行文献分析。

方法：我们报道了一例80岁的老年T幼淋巴细胞白血病，该患者以白细胞升高2020年8月入院，白细胞计数 $12.8 \times 10^9/L$ ，骨髓细胞学示：骨髓增生活跃，粒红二系均增生活跃，巨核细胞减少，分类100个淋巴细胞，部分形态异常，可见到胞核凹陷扭曲或有切迹，此类细胞骨髓可见到36%，外周血涂片占78%；骨髓病理示：1、造血组织增生较活跃，T淋巴细胞增生；2、见一小灶B淋巴细胞密集分布。免疫组化结果：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8T淋巴细胞（+），CD56（-），CD20、Pax-5少量B淋巴细胞（+），Bcl-2（+），CD10（-），CD138少量浆细胞（+），Cyclin D1（-），CD23（-），CD34（+<2%），CD117少量（+），MPO粒系（+），CD71红系（+），TdT（-），Ki67（+5%）。原位杂交EBER（-）。骨髓流式检测：占有核细胞27.04%的T淋巴细胞群体，其中异常成熟T淋巴细胞占有核细胞的19.62%，表达CD3、CD2dim、CD5dim、CD4、CD8、TCR $\gamma \delta$ 、CD45，部分表达CD7，不表达CD1a、CD34、cTdT、CD56、CD16、CD57、TCR $\alpha \beta$ ，其中CD3+：92.2%，TCR $\gamma \delta$ ：98%（正常对照：3.9%）造血和淋巴系统肿瘤基因突变检测：ATM（12.40%）、DNMT3A（1.20%）、DNMT3A（21.90%）、SF3B1（19.80%）、STAT5B（3.70%）、CBL（2.60%）、JAK1（6.90%）、SAMHD1（15.40%）。

结果：2022年1月患者查血常规：白细胞 $55.8 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞 $52.1 \times 10^9/L$ ，血红蛋白130g/L，血小板 $68 \times 10^9/L$ ；腹部彩超：脾脏重度肿大，肋下厚4.77cm，肋下长6.93cm，盗汗加重，遂开始口服维奈

克拉治疗200mg/d, 患者脾脏肿大以及淋巴细胞控制稳定, 2023年3月加用芦可替尼5mg bid治疗, 目前疾病稳定。

讨论: TLL是一种罕见但具有侵袭性和恶性特征的血液系统恶性肿瘤。传统的治疗方法效果有限, JAK/STAT途径抑制剂、BCL-2抑制剂维奈替拉显示出一定的潜力, 并且联合应用这些药物可能会产生协同效应。未来的研究将进一步探索这些新治疗策略的有效性, 并寻找更好的治疗方案来改善T-幼淋巴细胞白血病患者的预后。

关键字 T-幼淋巴细胞白血病、BCL-2抑制剂、JAK/STAT途径抑制剂

Lactic Acidosis with Diffuse B-Cell Lymphoma: Cases Report and Literature Review

Xinyan Wang^{★1}, Zuqiong Xu², Jie Pang², Dan Wang², Bangyun Ma², Yaohui Wang²,
Hao Zhou², Yanxia Geng², Deli Kong¹, Xuemei Sun², Xingbin Dai²

1. Nanjing University Of Chinese Medicine

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine

Objective To explore the common causes of diffuse large B lymphoma complicated with lactic acidosis through two medical records and literature review, and how to detect and treat in early stage, and then improve the survival rate of such patients.

Methods Literature review was conducted through the following two cases: The first patient was an 87-year-old Asian man presented with fatigue and weight loss within 6 months, along with mild dyspnea, decreased appetite, and irregular bowel movement. His lactate dehydrogenase (LDH) was 1029 U/L. After the bone marrow biopsy, the pathology results revealed diffuse lymphoid infiltration in bone marrow tissue, combined with immunohistochemical and clinical results, which were consistent with diffuse large B-cell lymphoma involving bone marrow. After chemotherapy with rituximab and other symptomatic treatment, the lactate level was too high for arterial blood gas analysis to detect.

The second patient was an 86-year-old man presented with overall fatigue, occasional abdominal pain, loose, dark-color stool, insomnia, and obvious emaciation for the past 6 months. The physical examination revealed a 10 – 10 cm² solid mass around the umbilicus with moderate motion ability and edema of the lower extremities. The biopsy of the abdominal wall nodule showed that the strip-like tissue revealed a large amount of xenotypic lymphocyte infiltration between the striated muscle and the fibrous tissue, which was considered high-grade B-cell lymphoma. He also received chemotherapy with rituximab. His highest lactate level was 23.39 mmol/L. The patient succumbed to the disease. We collected a total of 45 cases of lymphoma with lactic acidosis.

Results According to the two medical records and the review of previous literature, we reached the following conclusions: we should be alert against lactic acidosis in patients with lymphoma, especially in elderly patients with more underlying diseases, poor responsiveness, and atypical clinical manifestations. Moreover, arterial blood gas analysis is not a routine test and is often not detected until it is too late. Further, we should pay close attention to the potential rare serious complications of rituximab, such as TLS (Tumor lysis syndrome), and to whether the patients have corresponding symptoms and changes in indicators. Lactic acidosis is more likely to occur in patients with a

high-grade malignant lymphoma or large tumor burden, which is difficult to reverse, and the prognosis is extremely poor. Hence, we need to focus not only on lymphoma but also on related comorbidities. Timely detection and early treatment are of great significance to improve the prognosis of patients.

Discussion Lactic acidosis is caused by an excrement accumulation of lactic acid, which is the most common reason for metabolic acidosis. Malignancy-induced lactic acidosis is commonly accompanied by hematologic malignancies, such as lymphomas and leukemias[i]. The etiology of lactic acidosis is complex. It is difficult to ascertain whether malignancy is the chief cause of lactic acidosis.

According to the two cases, diffuse large B-cell lymphoma was one of the factors causing type B lactate acidosis. Further, it was difficult to detect lactic acidosis in the early stage of the disease, which might have led to a rapid deterioration of the disease.

In the literature review, we collected forty-five cases. The summary analysis of 45 reported cases revealed that the common causes of lymphoma-related lactic acidosis were patient's sex, age, lymphoma stage and prognostic stratification, grouping, laboratory examination, and chemotherapy regimen.

Lactic acidosis is more likely to occur in elderly male patients with B-cell lymphoma stage III - IV, high-risk or high - medium risk prognostic stratification, group B symptoms and elevated LDH levels. The increasing incidence of lymphoma and the aging population demand further studies on lactic acidosis in patients with lymphoma.

The prognostic stratification and treatment of lymphoma have become more accurate with the advancement in molecular research in recent years. The double-hit and triple-hit molecular characteristics of our cases may also be an important factor in the occurrence of acidosis. Acidosis is a basic feature of the tumor microenvironment (TME), and acidity increases the genomic instability and heterogeneity of tumor cells. The researchers found that tumor cells broadly turned on gene expression programs associated with invasion and metastasis in the acidic region of the TME[ii]. In lymphoma, high lactic acid concentration and an acidic environment are closely correlated with its deterioration and poor prognosis[iii],[iv].

Type B lactic acidosis can be caused by a number of factors, such as drug-related incidents. The lactic acidosis in the first patient in this study was discovered after treatment. Whether acidosis in this case was correlated with treatment-related factors needs further exploration. In terms of chemotherapy regimens, 9 of the 45 patients developed acute tumor lysis syndrome (ATLS), and 2 of the 9 cases received rituximab.

ATLS is common in patients with highly malignant lymphoma, which may be related to high tumor load and sensitivity to chemotherapy drugs. ATLS is commonly observed 3 or 7 days after chemotherapy and may eventually lead to multiple organ failure. Although these two cases do not have the characteristics of typical ATLS, it remains uncertain whether tumor metabolism causes acidosis after treatment given the timeline, and the evidence needs to be supported by basic research. This study did not suggest that rituximab treatment was closely correlated with lactic acidosis; however, we should be alert against the situation during clinical practice.

[i] Duriseti P, Moreno Vanegas Y, Jaber BL, Balakrishnan VS, Madias NE. Malignancy-induced lactic acidosis in adult lymphoma. Clin Nephrol. 2021 Jan;95(1):1-21. doi: 10.5414/CN110116. PMID: 32589134.

[ii] Rohani N, Hao L, Alexis MS, Joughin BA, Krismer K, Moufarrej MN, Soltis AR, Lauffenburger DA, Yaffe MB, Burge CB, Bhatia SN, Gertler FB. Acidification of Tumor at Stromal Boundaries Drives Transcriptome Alterations Associated with Aggressive Phenotypes. Cancer Res. 2019 Apr 15;79(8):1952-1966. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1604. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30755444; PMCID: PMC6467770.

[iii] KUMAR A, RAINA V. Non -Hodgkins lymphoma with lactic acidosis at presentation: a case report of a

rare oncologic emergency[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2014, 35(1):83–85.

[iv] MASOOD U, SHARMA A, NIJJAR S, et al. B-cell lymphoma, thiamine deficiency, and lactic acidosis[J]. Proc(Bayl Univ Med Cent), 2017, 30(1):69–70.

Key Words Lymphoma; Lactic acidosis; Cancer; Rituximab; Tumor microenvironment

基于PET/CT评估的弥漫大B细胞淋巴瘤病灶弥散程度及其对临床预后的影响

王飞*、崔鹭鹭、陆洛、邵晓梁、严峰、刘亚琪、贺白、
王建峰、曹阳、岳延华、王跃涛、顾伟英
常州市第一人民医院

目的：18F-PET/CT对淋巴瘤的病灶高度敏感，能够精确的识别淋巴瘤的受累范围及程度，提供淋巴瘤病灶累及范围的详细信息。本研究依据PET/CT评估弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）相应的弥散程度及其对DLBCL临床预后的影响。

方法：回顾性收集295例于2012年5月至2021年11月间就诊于苏州大学附属第三医院，完成基线PET/CT检查并接受标准一线方案治疗的DLBCL患者。采用PET/CT进行三维重建，定义两个最远淋巴瘤病灶之间的距离（Dmax，cm）；采用Syngo TrueD系统测量最大代谢肿块代谢体积（MBV，cm³）以表示肿瘤FDG代谢活性。采用最大卡方法明确45.34 cm和1.34 cm³分别是Dmax和MBV的最佳临界值。依据最佳截断值，MBV ≥ 1.34cm³定义为MBVhigh组，MBV < 1.34cm³定义为MBVlow组，Dmax ≥ 45.34cm定位为Dmaxhigh组，Dmax < 45.34cm定义为Dmaxlow组。比较不同Dmax两组患者的临床特征和预后。

结果：295例DLBCL患者中位随访33个月，中位无病进展（PFS）时间为88个月，中位总生存（OS）时间未达。Dmaxlow和Dmaxhigh组患者的生存存在显著差异，3年OS分别为87.7%和53.9%（p<0.001），而3年PFS分别为78.5%和36.8%（p<0.001）。多因素COX回归模型明确Dmax为DLBCL患者PFS和OS的独立预后因素，MBV仅表现为PFS的独立预后因素。此外，Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期和东部合作肿瘤学组体能状态（ECOG PS）≥2分均为PFS和OS的独立预后不良因素。结合这三个预测因子建立Dmax修订预后指数（DRPI），每一个因子积1分，分为低危（0分）、中位（1–2分）和高危（3分）三组。该模型定义的高危组患者临床预后极差，3年PFS为30.4%，3年OS仅为36.8%。曲线下面积（AUC）对该模型的评估提示其预测性能优于国际预后指数（IPI）和美国国家癌症综合网络国际预后指数（NCCN-IPI）。

讨论：PET/CT定义的Dmax作为半定量的淋巴瘤病灶弥散程度指标，与DLBCL患者的临床预后有显著相关性，且独立于其他临床指标及淋巴瘤代谢特征。既往基于临床试验样本的回顾性分析显示Dmax与老年DLBCL患者的临床预后显著相关，本研究进一步明确了在大样本真实世界中Dmax在DLBCL整体患者中的临床预后意义。对于接受一线标准治疗的DLBCL患者，IPI及NCCN-IPI指标的预测效能仍有待进一步探索优化。IPI的五个临床指标中，只有Ann Arbor分期和ECOG评分表现为本组DLBCL患者的独立预后因素。结合PET/CT评估的病灶弥散程度指标Dmax能够提供更加精确的病灶受累范围信息，并且和DLBCL患者的临床预后显著相关，即使在Ann Arbor不同的分期中Dmax仍存在独立的预后效力。结合Dmax建立更加精确的预后模型，能够更好的评估患者的临床预后。作为单中心回顾性研究，本研究仍存在一定的数据偏移，相关结果仍有待进一步的大样本临床研究证实。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤，病灶弥散程度，PET/CT，预后，生存

一致性骨髓受累对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响

左华芹*、孙幸、谢晓艳、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的：弥漫大B细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型，具有较高的异质性。一般认为骨髓受累是弥漫大B细胞淋巴瘤的不良预后指标，但临床上骨髓受累通常包含两种类型，即一致性骨髓受累和不一致性骨髓受累，前者骨髓与原发部位均表现为大B细胞淋巴瘤，而后者骨髓表现为低级别淋巴瘤。目前为止一致性和不一致性骨髓受累的临床意义尚未得到充分的认识。本研究通过分析骨髓受累的一致性与否对弥漫大B细胞淋巴瘤预后的影响，以探索一致性与不一致性骨髓受累在弥漫大B细胞淋巴瘤中的意义。

方法：回顾性分析了2018年4月至2022年4月在苏北人民医院初诊的32例弥漫大B细胞淋巴瘤伴骨髓受累患者。根据骨髓受累的一致性与否将患者分为一致性骨髓受累和不一致性骨髓受累两组，比较两组患者的临床特征和预后。采用卡方检验比较两组间临床特征，用Kaplan-Meier法分析总生存期（OS）和无进展生存期（PFS），组间比较采用Log-Rank检验，多因素分析采用COX比例风险模型。

结果：32例初诊弥漫大B细胞淋巴瘤伴骨髓受累的患者中，一致性骨髓受累的患者15例（46.9%），不一致骨髓受累的患者17例（53.1%），两组临床特征总体无显著的统计学差异，但不一致性骨髓受累组≤60岁的患者相对更多（ $P=0.055$ ）、LDH相对更低（ $P=0.051$ ）。一致性骨髓受累和不一致性骨髓受累两组的中位生存期分别为（ 15.4 ± 7.6 ）月、（ 54.0 ± 5.2 ）月，两组的1年OS分别为53%和87%，1年PFS分别为40%和87%，均具有显著的统计差异（ $P < 0.001$ ）。一致性骨髓受累组患者的总体OS显著低于不一致性骨髓受累患者（ $X^2=4.373$ ， $P=0.037$ ），PFS也显著低于不一致性骨髓受累组（ $X^2=4.915$ ， $P=0.027$ ）。单因素分析显示，年龄>60岁和一致性骨髓受累是OS的不良预后因素，但多因素分析显示，一致性骨髓受累不是影响初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者OS的独立危险因素。

讨论：相较于不一致性骨髓受累的弥漫大B细胞淋巴瘤患者，一致性骨髓受累的患者中位生存期、OS和PFS均更短。一致性骨髓受累是弥漫大B细胞淋巴瘤的预后不良因素，可在一定程度上预测弥漫大B淋巴瘤患者的预后。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；骨髓受累；一致性；不一致性；预后

以梗阻性黄疸为主要症状的十二指肠淋巴瘤1例

谢婷*、杨永公

南京大学医学院附属鼓楼医院

胃肠道是原发性结外淋巴瘤最好发部位，其中20-30%出现在小肠，大多数小肠淋巴瘤发生在回肠，十二指肠仅占6-8%，原发性十二指肠淋巴瘤较为罕见。原发性十二指肠淋巴瘤临床表现多样，可有腹痛、腹胀、恶心呕吐、上消化道出血、消瘦等，但无特异性，表现为梗阻性黄疸的淋巴瘤仅占1-2%。现将1例以梗阻性黄疸为主要临床症状的患者诊治经过总结如下，以进一步提高临床医生对该

病的认识。患者女性，70岁，2023年2月无明显诱因出现腹胀伴暖气，偶感烧心，无腹痛腹泻，无呕血黑便等其余不适。2023-03-13患者至外院就診查胃鏡：慢性胃炎伴糜爛，十二指腸占位，HP阳性。病理：（竇小）中度慢性淺表性胃炎，局灶腸上皮化生。（十二指腸）慢性潰瘍，伴多量異型圓細胞浸潤。免疫組化：腫瘤細胞 CD20(3+)，Pax5(3+)，CD3(-)，CD43(-)，CD30(-)，AE1/AE3(-)，Syn(-)，CD56(-)，CgA(-)，Ki67(80%+)，CD10(-)，MUM1(3+)，Bcl-6(2+)，Bcl-2(-)，C-myc(20%+)，原位杂交：EBER(-)；診斷弥漫大B細胞淋巴瘤。3月中旬患者出現肤黃眼黃尿黃，且全身黃疸進行性加重，于03-27至我院就診，查生化：ALT 150.3U/L，AST 124U/L，ALP 441.7U/L，GGT 448U/L，TBIL 140.7umol/L，DBIL 97.1umol/L；肝炎全套未见异常；全身PET/CT示：1.十二指腸降段管壁明显增厚、水肿，周围多发渗出，葡萄糖代谢显著增高(SUV最大值24.3，肝脏SUV最大值2.9；纵隔血池SUV最大值2.0)；2.十二指腸周围脂肪间隙及腹盆腔多发小淋巴结，葡萄糖代谢增高(SUV最大值3.7)，考虑部分淋巴瘤累及可能大，部分为炎性摄取；3.脾脏形态略饱满，葡萄糖代谢未见增高；4.甲状腺右叶略低密度结节，葡萄糖代谢增高(SUV最大值4.7)，建议进一步专科检查；其余部位未见代谢增高病灶。十二指腸活檢組織未检测到t(14;18)易位形成的IGH/BCL2融合基因；未检测到BCL6及C-MYC的断裂；TP53第5、6、7和8外显子均未检测到突变。骨髓未见淋巴瘤细胞浸润。骨髓IGH及TCR重排:检测到免疫球蛋白和T细胞受体克隆性基因重排。診斷为弥漫大B細胞淋巴瘤IV期A组，经利妥昔单抗+CDOP方案化疗后肝功能迅速恢复正常，化疗过程顺利。結論：隨診近年內鏡技術的不斷發展及臨床醫生認識的加深，十二指腸淋巴瘤的檢出率不斷提高，這對早期診斷、早期治療及延長患者生存期有很大幫助。

关键字 淋巴瘤 十二指腸

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(PBL)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月在南京鼓楼医院診治过的18例PBL患者的临床及病理特点、治疗及预后因素。

結果：18例患者中位发病年龄64(44~79)岁，男12例，女6例，HIV感染5.6%，Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期50%。IPI评分中高~高危38.9%。肿瘤细胞表达CD38、CD138、MUM1，不表达CD20、ALK，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。治疗后达完全缓解(CR)8例(44.4%)，总有效率(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($R=0.012$)，IPI评分中高~高危($R=0.023$)，初始治疗后 $\geq$ PR($R=0.031$)。影响PFS的独立因素包括分期Ⅲ~Ⅳ($R=0.011$)，IPI评分中高~高危($R=0.023$)，初始治疗后 $\geq$ PR($R=0.023$)，骨髓浸润($R=0.023$)。

結論：PBL常見于中老年男性，常累及結外組織，Ki67呈高表達，治療無統一方案，預後較差，IPI指數、疾病分期和初始治療的反應與預後相關。

关键字 浆母细胞淋巴瘤；临床特征；治疗；预后

Zanubrutinib induced dermatological toxicities: A single-center experience and review

Lingling Wang★, Yuexin Cheng, Hao Xu, Yuqing Miao

The First people's Hospital of Yancheng, The Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University

Background: Zanubrutinib, a next-generation non-covalent Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, shows great efficacy in the treatment of B cell malignancies. Some patients may experience a series of side effects after the treatment of zanubrutinib. Grade 4 dermatological toxicities are rare, which present as severe rash and skin infection.

Methods: Three consecutive patients were diagnosed with B cell malignancies in the Department of Hematology of The First people's Hospital of Yancheng. Bone marrow aspiration and image logical examination were done in all patients to confirm the diagnosis. One patient diagnosed with PB-DLBCL, received a regimen containing rituximab, lenalidomide, and zanubrutinib. The other two patients were diagnosed with relapsed CLL and treated with oral zanubrutinib. All patients were treated with zanubrutinib 160 mg twice daily continuously, until disease progression or unaccepted toxicities.

Case presentation: We retrospectively reported the grade 4 dermatological toxicities of zanubrutinib in three consecutive patients. They were treated with zanubrutinib 160 mg twice daily orally. One patient was diagnosed with Primary Breast Diffuse Large B-cell Lymphoma(PB-DLBCL) and two patients were diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL). Within one month after zanubrutinib treatment, all three patients developed grade 4 dermatological toxicities, including bruising, maculopapular rash, petechiae, ecchymosis, hemorrhagic blister, acne-Like rash, papulopustular rash, and skin infections. Zanubrutinib was discontinued in two patients due to unacceptable dermatological toxicities. Safety data from pre-licensing clinical trials showed that zanubrutinib-related side effects were frequent but well tolerated. To date, no severe dermatological toxicities were reported. The majority of patients can be relieved with symptomatic treatment, but a very small percentage of patients may face discontinuation of the drug.

Conclusion: Herein, we reported our experience with zanubrutinib-induced dermatological toxicities in three consecutive patients with B cell malignancies. Once grade 4 dermatological toxicities occur, topical hormonal medication and anti-allergic treatment are recommended. Some patients require empirical antiinflammatory treatment. In severe cases, consultation with a dermatology specialist is recommended.

Key Words zanubrutinib, dermatological toxicity, maculopapule rash, papulopustular rash, skin infection, epithelial growth factor receptor

塞利尼索联合靶向治疗滤泡淋巴瘤转化的DLBCL患者一例

缪韦韦★、周美佳、沙信山、陈孝慈
常熟市第一人民医院

目的：观察塞利尼索，奥妥珠单抗联合靶向治疗方案用于1例复发难治的DLBCL患者的临床疗效。

方法：回顾性分析了常熟市第一医院收治的一例滤泡淋巴瘤转化的复发/难治的DLBCL患者的诊疗经过，并复习相关文献。

结果：患者，男性，80岁，2017年因“发现腹股沟淋巴结肿大”外院就诊，行淋巴结活检，病理考虑为滤泡性淋巴瘤（大致为2级），CD20+，予干扰素3次/周治疗，2017年11月复查骨穿未见淋巴瘤累及，PET-CT：颌下小淋巴结，双侧腹股沟小淋巴结，FDG未见明显异常升高。2020年7月患者自觉颈部淋巴结增大，B超示两侧颈部、颌下、左侧腋下、右侧腹股沟区、上腹部腹膜后多发性淋巴结肿大，CT示左侧腋窝、纵膈内、右侧肺门及腹膜后血管周围多发肿大淋巴结。骨髓形态：有核细胞增生活跃，淋巴瘤细胞占1%，粒系比例增高，流式：分析17.8%的成熟淋巴细胞群体，见1.1%CD5-CD10-成熟克隆性B淋巴细胞。淋巴瘤基因检测：CCD1/Ig重排阴性；BCL-2/IgH重排阴性；BCL-6重排阴性C-MyC/IgH重排阴性；API2/MALT重排阴性。诊断：滤泡型淋巴瘤（IV期B组，FLIPI评分4分，高危）。患者疾病持续进展，且存在全身B症状，考虑参照DLBCL治疗。2020-07-20起予R-CHOP（美罗华700mg d0，环磷酰胺1.0 d1，立幸30mg d1，长春地辛3mg d1，地塞米松15mg d1-d5）化疗6次，后予美罗华700mg单药维持3疗程。2021年4月，患者出现持续咳嗽，干咳为主，2021-04-07复查PET-CT：1.右肺门肿块伴邻近支气管管壁增厚（侵犯右肺门及邻近胸膜）（SUV_{max} 15.4）、右肺门及纵膈肿大淋巴结（SUV_{max} 11.4），FDG代谢异常增高，结合病史，考虑为恶性病变可能大。2021-04-13至行支气管镜下活检，病理：（右支气管活检组织）送检组织有积液，镜下局灶见一致的体积较大淋巴细胞浸润，结合免疫组化结果，考虑弥漫大B细胞淋巴瘤（活化亚型）。免疫组化：瘤细胞AE1/AE3（-），bc1-2（+），bc1-6（弱+），CD3（-），CD10（-），CD2（-），CD20（部分弱+），CD21（-），CD23（-），CD5（-），CD79a（+），Cmyc（约40%+），Ki67（85%+），MUM1（+），pax-5（+），CyclinD1（-）。考虑滤泡性淋巴瘤伴弥漫大B转化。考虑诊断：诊断：滤泡性淋巴瘤伴弥漫大B细胞淋巴瘤转化（IV期B组）、慢性乙型肝炎、慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、肺不张。2021-05-05予R2联合BTK抑制剂治疗（利妥昔单抗700mg * 1d，来那度胺25mg qod，泽布替尼早160mg晚80mg）三次，后予来那度胺联合泽布替尼维持治疗，2021年11月初，患者出现右侧腹股沟区肿物，皮肤有破溃，经外科治疗一直未愈，考虑疾病复发。2022-03-19加用奥妥珠单抗联合泽布替尼、来那度胺治疗，共完成8疗程，后右侧腹股沟处皮肤溃疡逐渐愈合。2022-06-30复查增强CT示右肺门旁结节状软组织影，较前稍增大，建议患者完善PET-CT等检查进一步明确病情，患者表示拒绝，要求按复发处理。2022-07-23起予塞利尼索60mg qw+奥妥珠单抗1000mg d1+PD1 200mg d2 +泽布替尼 160mg bid联合治疗，后泽布替尼停用，共用4疗程。2023年1月，患者因感染新冠重症肺炎入ICU治疗，最后因呼吸衰竭自动出院。

讨论：滤泡性淋巴瘤(Follicular Lymphoma, FL)是美国和欧洲第二常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)，经过化疗或免疫治疗后的患者，3年无进展生存约为50%，每年约有2-3%的患者转化为侵袭性淋巴瘤，最常见的组织亚型是弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell Lymphoma, DLBCL)，组织学转化的FL患者预

后差，生存期短。疾病进展率高于未转化的患者，中位总生存期为3.8年。目前国内外对于塞利尼索联合奥妥珠单抗治疗滤泡淋巴瘤转化的难治复发的DLBCL患者报道极少，亟需更深入地探索更有效的治疗措施。对于这例患者，我们首次将塞利尼索联合奥妥珠单抗治疗，并取得了良好的临床获益，有待进一步扩大治疗人群，提供更多临床指导，改善患者预后。

关键字 塞利尼索，奥妥珠单抗，弥漫大B细胞淋巴瘤

塞利尼索联合靶向治疗TP53阳性的复发难治DLBCL患者一例

缪韦韦*、周美佳、沙信山、陈孝慈
常熟市第一人民医院

目的：观察塞利尼索，奥妥珠单抗联合靶向治疗方案用于1例复发难治的DLBCL患者的临床疗效。

方法：回顾性分析了常熟市第一医院收治的一例伴有TP53突变的复发/难治的DLBCL患者的诊疗经过，并复习相关文献。

结果：患者，女性，77岁，2021年2月底因“左上颌占位”就诊，取病理示小圆细胞增生浸润，考虑为弥漫大B细胞性淋巴瘤，免疫组化：AE1/AE3（-），Des（-），CD20+，CD3-，CD38-，Ki67（80%+），C-myc（散在+），CD10（少量+），CD23-，PAX5+，bcl-2+，bcl-6+，CyclinD1（散在+），MUM-1（+），CD30（-）。骨髓未见明显淋巴瘤累及证据。全身PET-CT：左侧鼻腔-上颌区-腭部-颞下窝不规则软组织密度团块伴高代谢（SUV_{max}=41.70），左上颌唇侧牙龈轻度增厚伴高代谢（SUV_{max}=6.70），双侧咽后、双侧颈Ⅰb、Ⅱ区多发肿大淋巴结伴高代谢（SUV_{max}=30.61）。诊断：弥漫大B细胞淋巴瘤（Ⅱ期B组，IPI评分4分，高危）。2021-03-08起行R-miniCDOP（利妥昔单抗600mg d1，CTX1.1g d2，多柔比星40mg d2，长春地辛4mg d2，地塞米松15mg d2-6）化疗，共4疗程，2021-06-19起给予R-GDP方案（利妥昔单抗600mg d0+吉西他滨1.4g d1+顺铂100mg d1、8+地塞米松40mg d1-4）2次，后评估疾病未缓解，2021-08-13更改方案为ZR2（利妥昔单抗550mg d1，来那度胺10mg d1-d21，泽布替尼160mg bid），共完成3疗程，后予口服来那度胺10mg/日维持治疗。2022-03-24复查PET-CT提示持续缓解中，继续来那度胺10mg/日维持。2022-07-12复查PET-CT示左侧鼻腔低密度灶、左颈部稍大淋巴结，FDG代谢异常增高（SUV最大值为32.4），与2022-3-24 PET检查相比为新发病灶，考虑为淋巴瘤浸润所致可能大。外周血ctDNA（2022-7-22）：TP53突变c.395A>G 7.36%，c.843C>A 0.62%；PPM1D突变 c.1262C>G 1.04%，c.1337C>G 12.69%。考虑弥漫大B细胞淋巴瘤复发，伴TP53突变。患者拒绝CAR-T，造血干细胞移植治疗，2022-07-16起予奥妥珠单抗1000mg d1+塞利尼索60mg qw+PD1 d3治疗，28天为一个周期，期间患者出现明显的胃肠道反应，并发生血小板重度低下（最低至18*10⁹/L），予对症支持后好转。三个疗程以后PET-CT（2022-10-19）：与2022-07-12PET/CT比较，原鼻腔及左颈部病灶消失，提示治疗有效。后患者家属因经济原因要求予塞利尼索单药维持。2022年12月患者因疫情原因患重症肺炎，在当地治疗，停药一月，后20mg qw维持。2023-05-04复查PET-CT：与2022-10-19PET-CT比较相仿。提示疾病持续缓解中。

讨论：弥漫性大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B-Cell Lymphoma, DLBCL)是淋巴瘤中的一种侵袭性亚型，占非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)的25-30%，R-CHOP方案目前是DLBCL国际公认的一线治疗，但仍有30%-40%的患者在治疗后无法缓解或缓解后复发。在初发和复发难治的DLBCL中，

TP53突变的发生率分别为17-23%和32%。并且TP53为独立危险因素，合并TP53突变的复发难治DLBCL患者预后更差。因此，我们现公开报道将塞利尼索，奥妥珠单抗联合靶向的方案用于1例挽救性复发难治的DLBCL患者中，并显示出显著的疗效。目前国内外对于塞利尼索联合奥妥珠单抗治疗合并TP53突变的难治复发的DLBCL患者报道极少，亟需更深入地探索更有效的治疗措施。有待进一步扩大治疗人群，提供更多临床指导。

关键字 塞利尼索，奥妥珠单抗，弥漫大B细胞淋巴瘤，TP53

DHAX方案治疗初诊弥漫大B细胞淋巴瘤病例分析

韦卫萍★、费小明、余先球、王丽霞

江苏大学附属医院

目的：探讨DHAX方案治疗初诊弥漫大B细胞淋巴瘤的临床疗效及安全性。

方法：回顾性分析2011年08月至2021年09月期间江苏大学附属医院血液科收治的DHAX方案治疗17例初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者相关基本信息及临床资料，并进行统计分析。

结果：1.一般情况 17例患者中男性8例（47.1%），女性9例（52.9%），年龄最大的87岁，最小的61岁，均为初诊患者。2.联合利妥昔单抗治疗14例（82.3%），未联合利妥昔单抗治疗3例（17.7%）。3. Ann Arbor分期 I期2例（11.7%），II期2例（11.7%），III期5例（29.4%），IV期8例（47.2%）。4.淋巴瘤国际预后指数（IPI） 1分3例（17.6%），2分1例（5.8%），3分5例（29.4%），4分5例（29.4%），5分3例（17.6%），≥3分13例（76.4%）。5.治疗后出现粒细胞缺乏5例（29.4%），感染9例（52.9%），治疗相关死亡率（TRM）为0。6.疗效评估 完全缓解（CR）4例（23.5%），部分缓解（PR）8例（47.1%），疾病稳定（SD）3例（17.6%），疾病进展（PD）2例（11.7%）。

结论：1.选择DHAX方案治疗初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者多为老年，Ann Arbor分期与IPI评分均较高，预后差。2.DHAX方案治疗相关并发症感染较为常见，TRM为0，临床疗效和安全性良好，可成为更多初诊老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的选择。

关键字 淋巴瘤 DHAX方案 疗效

Burden of lymphoma in China From 1990 to 2019: Comparison with Asian, European, and global

Wei Sang★

Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Objective: Lymphoma is a highly heterogeneous and aggressive hematological malignancy. Estimates on the burden of lymphoma are needed. This study aimed to estimate age-standardized incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), years of life lost (YLLs), and disability-adjusted life-years (DALYs) for lymphoma in Europe, Asian, and China from 1990 to 2019.

Methods: Epidemiological data for non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma (NHL and HL) were obtained

from the Global Burden of Disease study 2019. The age-standardized incidence, prevalence, mortality, DALYs, YLLs, and YLDs from 1990 to 2019 and the estimated annual percentage changes (EAPCs) were calculated for NHL and HL, respectively. Results were shown by regions/country (i.e. European, Asian, and China) and globally.

Results: The global age-standardized incidence cases of NHL were increased from 190725 in 1990 to 457076 in 2019, especially in males. These increases were more evident in China, but the incidence and prevalence were the highest in Europe. With the exception of European women, the ASIR of Hodgkin lymphoma (HL) was declining overall. The age-standardized death rate (SDRs) and DALYs of HL showed a downtrend both regionally and globally, while the SDRs of NHL varied in different regions. The DALYs of HL trend revealed an obvious decrease at the global level, especially in Chinese female with an EAPC of -5.674 (95% CI: -6.057 to -5.280). While, the DALYs of NHL in Europe and Asia were contrast, showing an upward trend in Asia, with an EAPC of 1.657 (95% CI: 1.379 to 1.936) in Chinese male subjects.

Conclusions: The global burden of lymphoma has increased steadily over the past three decades and the differences varied across different regions and sex. This indicated that it was necessary to promote the implementation of medical insurance policies, adjust treatment strategies, and establish effective prevention methods to reduce the global burden of lymphoma.

Key Words Estimated annual percentage changes; Global Burden of Disease; Lymphoma

原发中枢神经系统淋巴瘤不同预后因素对治疗反应的影响

冯澜^{★1}、闵凤玲²

1. 扬州大学附属医院; 2. 扬州市中医院

目的: 本研究旨在评估原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者的临床特征、病理特点、治疗方式, 并分析影响治疗反应和生存相关的预后因素。

方法: 本研究回顾性分析从2018年01月01日至2023年02月01日五年期间扬州大学附属医院与苏北人民医院血液科收治的初治PCNSL患者。严格按照纳入及排除标准筛选研究对象, 选择经病理活检明确诊断为PCNSL的患者, 并完善全身检查排除继发可能, 最终纳入40例患者。通过医院信息系统和电话随访收集患者的一般资料, 包括年龄、性别、治疗前KPS评分、ECOG评分、症状出现至确诊时间等。实验室及影像学资料包括血清LDH水平、脑脊液蛋白水平、MRI病灶位置、头颅MRI病灶数量等。病理资料包括病理类型、CD5、CD10、Bcl-2、Bcl-6、c-Myc、Ki-67等表达。以及对于患者预后危险因素评估, 包括IELSG预后评估以及MSKCC预后评估。治疗过程包括手术、放化疗、应用免疫靶向药物等, 并评估治疗反应。结合数据特征及研究目标, 采用Kaplan-Meier法、Log-Rank检验以及COX比例风险模型进行分析, 并绘制生存曲线。

结果: 1. 治疗特征:

(1) 本研究中采用手术、化疗、放疗、免疫化疗及联合免疫靶向药物等治疗方式, 手术完全切除病灶15例, 活检25例。入组患者均联合化疗或免疫化疗, 初治方案均选择甲氨蝶呤(MTX)为基础的化疗方案(包括单药MTX、利妥昔单抗联合MTX、利妥昔单抗+MTX+阿糖胞苷、MTX+替莫唑胺+阿糖胞苷), 共19例患者应用免疫靶向药物(包括奥布替尼、泽布替尼、来那度胺及替雷利珠单抗等)。评估总体患者疗效, 15/40患者达完全缓解, 11/40的患者达部分缓解, 10/40的患者病情进展, 4/40例患者病

情稳定。

(2) ECOG评分 ≥ 2 分与 < 2 分组治疗总体反应率(ORR)(44.4% vs 81.8%)及CR率(11.1% vs 59.1%)差异均有统计学意义(P值均 < 0.05)。MSKCC预后评分低中危组患者ORR较高危组明显升高(79.2% vs 43.8%, $P=0.021$)。

(3) Ki-67 $\geq 90\%$ 组患者较 $< 90\%$ 的CR率升高(52.4% vs 21.1%), $P=0.041$ 。但细胞起源亚型、CD5、CD10、双表达(Bcl-2与c-Myc)、三表达(Bcl-2、Bcl-6与c-Myc)对治疗ORR和CR率的影响无统计学意义。

(4) 血清LDH升高组患者ORR和CR率较正常组患者降低, 但差异无统计学意义。脑脊液蛋白水平、病灶数、病灶位置不影响治疗ORR和CR率。

(5) 经手术完全切除病灶组ORR为80%(12/15), 中位OS为52个月, 活检/部分切除即非手术组ORR为56%(14/25), 中位OS为43个月, 但两组间差异无统计学意义(P值分别为0.123、0.519)。4/40例患者联合全脑放疗, ORR为100%(4/4), CR率为75%(3/4), 放疗组与非放疗组间差异无统计学意义。

(6) 应用免疫靶向药物组患者ORR为68.4%(13/19), 而未应用组患者ORR为61.9%(13/21)。应用组患者中位OS为52个月, 未应用组患者中位OS为43个月, 两组间差异经Log-Rank检验 $P=0.098$, 但经Breslow检验 $P=0.036$ 。

2. 预后因素分析:

(1) 40例患者随访至2023年2月1日, 中位OS为45个月, 中位PFS为26个月。

(2) 经COX分析发现在本研究中血清LDH水平($P=0.024$)和化疗疗程数($P=0.045$)是影响PCNSL患者OS的独立预后因素。

(3) 经Kaplan-Meier法分析, LDH升高组患者中位OS明显缩短(17个月 vs 45个月, $P=0.029$)。化疗疗程数 ≥ 6 组的患者中位OS较 < 6 组者明显延长(52个月 vs 30个月, $P=0.003$)。

(4) 多发病灶组患者应用免疫靶向药物可以明显延长中位OS时间(52个月 vs 31个月, $P=0.016$), ORR较未应用组提高(69.2% vs 40%), 但无统计学意义。病灶累及深部、双表达、CD5阳性、CD10阳性组患者应用免疫靶向药物后ORR及中位OS未见明显改善(各组P值均 > 0.05)。

结论: 1. 体能状态较好(ECOG评分 < 2 分)的患者对于以MTX为基础的化学治疗表现为更好的ORR及CR率, MSKCC高危组患者对于化疗反应更低。

2. CD5、CD10阳性以及双表达(Bcl-2与c-Myc)在PCNSL中与治疗反应(ORR和CR率)、预后情况无明显相关性。

3. 血清LDH水平和化疗疗程数是影响PCNSL患者OS的独立预后因素。

4. 联合使用免疫靶向药物的患者在随访早期OS延长, 但仍需进一步扩大样本量和延长随访时间来观察更长期的临床生存益处。头颅MRI提示多发病灶患者联合应用免疫靶向药物可以改善生存时间。

关键字 原发中枢神经系统淋巴瘤; 临床特征; 免疫组化表达; 预后分析

Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for elderly Diffuse large B cell lymphoma patients

Fei Wang*, Lu Luo, Yanhua Yue, Yang Cao, Bai He, Feng Yan, Weiying Gu

The First People's Hospital of Changzhou, The Third Affiliated Hospital of Soochow University

Background: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) was a highly heterogeneous disease and more common in the elderly. Besides the genetic characteristics of lymphoma, host factors, including nutritional status, were ignorable issues in clinical practice. Controlling Nutritional Status (CONUT) score, as calculated from serum albumin, total cholesterol concentration, and total lymphocyte count, was previously shown to be useful for nutritional assessment. The current study investigated the potential value of CONUT as a prognostic marker in DLBCL patients.

Methods: Clinical data of newly diagnosed DLBCL patients in the Third Affiliated Hospital of Soochow University were retrospectively collected. All patients were treated with first-line RCHOP and RCHOP-like regimen therapy. Baseline CONUT score was retrospectively calculated for all DLBCL patients. The patients were divided into two groups: CONUT-high (≥ 5) and CONUT-low (≤ 4) according to the standard grading of CONUT score. The associations of CONUT score with clinicopathological factors and survival were evaluated.

Results: A total of 290 DLBCL patients were finally included in this research. Ninety patients were clarified into CONUT-high group and the other 200 into CONUT-low group. With a median follow-up of 34 months, median PFS was 88 months and median OS was not reached. Median OS of CONUT-high and CONUT-low patients were 61 months and not reached. Prognosis of DLBCL patients were significantly different between different CONUT score group. CONUT-high patients had significantly inferior progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared with CONUT-low patients according to Kaplan-Meier survival analysis. For CONUT-high and CONUT-low patients, 3y-PFS were 46.3% and 70.5% ($P = 0.001$), 3y-OS were 60.8% and 83.5% ($P < 0.001$) respectively. Meanwhile, multivariate analysis verified CONUT score as an independent factor of all DLBCL patients for OS (HR 2.138, 95%CI 1.279–3.598, $P = 0.004$), but not for PFS (HR 1.368, 95% CI 0.894–2.094, $P = 0.149$). CONUT score group was significantly associated with NCCN-IPI risk group. Nutritional status should attract more attention in patients with favorable outcome of low or intermediate low risk. As for these 146 patients, CONUT score remained a prognostic marker for OS. For CONUT-high and CONUT-low of low or intermediate low risk patients, 3y-PFS were 69.8% and 81.7% ($P = 0.127$), and 3y-OS were 73.2% and 94.0% ($P = 0.001$) respectively. While for the 144 NCCN-IPI intermediate high or high risk patients, survival did not differ significantly between different nutrition status based on CONUT score. For CONUT-high and CONUT-low patients of intermediate high or high risk patients, 3y-PFS were 69.8% and 81.7% ($P = 0.461$), and 3y-OS were 56.2% and 65.9% ($P = 0.075$) respectively. Further subgroup analysis clarified CONUT score of great importance for the 170 elderly DLBCL patients (> 60), which consist the majority of the whole DLBCL cohort. CONUT-high was an independent adverse prognostic marker of elderly patients for both PFS (HR 1.709, 95% CI 1.016–2.875, $P = 0.043$) and OS (HR 2.182, 95% CI 1.178–4.040, $P = 0.013$). On the contrary, CONUT score did not independently affect both PFS (HR 0.702, 95% CI 0.302–1.631, $P = 0.411$) and OS (HR 1.956, 95%CI 0.631–6.069, $P = 0.245$) of younger DLBCL patients.

Discussion: CONUT was proved to be useful for not only estimating nutritional status but also for predicting long-term survival of DLBCL patients. The outcome significantly differed between different CONUT score group. Patients with high CONUT score, accounting for approximately one-third of all DLBCL patients, presented with a more than 20-point reduction of 3-year PFS and OS compared with low CONUT score patients. CONUT score was only independent for OS not for PFS, reflecting the nutritional status a prognostic marker associated more with patients than lymphoma. Further exploration pinpoint the prognostic value of nutritional status defined by CONUT score in the elderly patients, as an independent predictor for both PFS and OS, calling for more concern and further intervention for the elderly DLBCL patients. The younger patients seemed to be less affected by nutritional problems and the nutritional condition did not independently associated with their survival. The finding might be associated with the potential biological and genetic differences between younger and elderly DLBCL patients and further research is needed. For the patients with NCCN-IPI low or intermediate low risk patients, outcome expected to be better with 3y-PFS of 79.8% and 3y-OS of 90.9%. But the nutritional status, which was often overlooked routinely, further recognized a higher risk group of patients. These group of patients did not manifest with disease progression but present adverse outcome with 3y-OS of only 73.2%, hinting more focus not only on the disease but also on the patients nutritional condition themselves in this group of DLBCL patients. In conclusion, nutritional status was an unignorable factor for DLBCL patients. CONUT was a elementary and practical predictor for DLBCL patients, especially for the elderly patients. Further exploration is still needed to optimize the methods of nutritional assessment and further management of malnutrition for lymphoma patients.

Key Words Diffuse large B cell lymphoma, nutrition, Controlling Nutritional Status, survival, elderly

BTK inhibitor combined with anti-PD-1 monoclonal antibody for the treatment of CD20-negative primary central nervous system lymphoma: A case report

高小惠★

扬州大学附属医院

Objective: CD20-negative DLBCL originating from the nervous system is rare. In conjunction with a review of the relevant literature, the present study reports the case of a patient with CD20-negative PCNSL and the course of its diagnosis and treatment, in order to improve our understanding of the characteristics of this rare disorder.

Methods: The present study reports the case of a 65-year-old female with CD20-negative PCNSL. The neoplastic cells were found to be positive for CD19, CD79 α , Bcl-2 (~92%) and c-Myc (~50%), while showing negative results for CD20, programmed cell death protein 1 (PD-1) and PD-L1. In the tumor microenvironment, <10% of the tumor-associated macrophages expressed PD-L1. The number of PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes was 30-40 cells according to high-power field microscopy. The patient's disease progressed during methotrexate-based treatment, leading to a change in the treatment regimen to the Bruton tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib, combined with the anti-PD-1 monoclonal antibody tislelizumab.

Result: After two courses of the combined treatment, the patient achieved CR and continued to receive consolidation treatment. In the 20 months of follow-up since CR was achieved, the patient's disease was in

continuous remission.

Discussion: Multiple clinical studies have shown that for patients with PCNSL, the administration of ibrutinib alone or in combination with chemotherapy is up to 50–90% effective, with a good ORR and CR rate. Anti-PD-1 monoclonal antibodies have shown therapeutic efficacy in previous clinical trials on DLBCL. The present case report and literature review show that a combination of drugs targeting different mechanisms may be used to treat PCNSL to prolong patient survival time. The mechanism of the enhanced efficacy of a combination of the two drugs may be related to the enhancement of antitumor T-cell immune responses and reversal of T-cell immune metabolic dysfunctions by the inhibition of glycolysis.

关键字 CD20-negative DLBCL; BTK inhibitor; anti-PD-1 monoclonal antibody

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、曹悦、李枫、吴炜、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/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/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。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤,继发肿瘤,治疗方式,总生存期

西达本胺联合多柔比星在外周T细胞淋巴瘤中的应用

陈洁★、王红、张亚平、施文瑜

南通大学附属医院

目的:探究西达本胺(chidamide)联合CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)方案在外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)中的临床疗效以及chidamide联合多柔比星(doxorubicin)的体外抗PTCL机制。

方法:44例于南通大学附属医院就诊的初治PTCL患者被分为chidamide + CHOP组(n=24)、CHOP组(n=20)。对患者进行生存分析以及亚组分析。在此基础上,用不同浓度的chidamide和doxorubicin处理PTCL细胞株(Hut78、H9),采用CCK-8法、克隆形成试验和EdU法检测对细胞增殖的影响;用流式细胞技术检测细胞周期和凋亡;通过Western blot进一步检测细胞周期和凋亡等相关蛋白变化,初步探索联合应用作用PTCL可能存在的调控机制。

结果:联合组患者较CHOP组患者PFS延长($P = 0.032$)。联合组患者较CHOP组患者OS明显延长($P = 0.004$)。亚组分析中,SF值和治疗方案之间的相互作用检验具有统计学意义($P = 0.045$)。不同浓度chidamide和doxorubicin对PTCL细胞株的抑制作用呈时间和浓度依赖性。与单药组相比,联合组增加细胞周期阻滞并促进凋亡;联合给药后细胞周期蛋白CyclinD1表达下调和上调p21表达,促凋亡蛋白Bax升高和抗凋亡蛋白BCL2下降;联合组 γ -H2AX蛋白水平较单药组表达上调,相关DNA损伤信号蛋白ATR、CHK1表达水平下降。

结论:Chidamide联合CHOP方案能延缓疾病进展并提高患者总生存期。chidamide联合doxorubicin的协同抗PTCL机制可能与DNA损伤积累导致细胞死亡增加有关。

关键字 外周T细胞淋巴瘤,西达本胺,多柔比星,联合

PD-1抑制剂治疗T细胞非霍奇金淋巴瘤诱发的免疫性血小板减少症:病例报告和文献回顾

吕悦★、周鹭、刘红

南通大学附属医院

目的:探讨PD-1抑制剂治疗T细胞非霍奇金淋巴瘤诱发免疫性血小板减少症的潜在机制。

方法:报道并对比分析两例T细胞非霍奇金淋巴瘤患者在接受PD-1抑制剂替雷利珠单抗后出现免疫性血小板减少的情况。

结果:患者1诊断为间变大细胞淋巴瘤,在诊断后早期接受了PD-1抑制剂治疗,而患者2诊断为血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤,在接受PD-1抑制剂治疗前接受了8轮CHOPE方案治疗。两位患者在初始

治疗时乳酸脱氢酶水平都异常增高，并处于Ann Arbor III期。两者在出现免疫性血小板减少症后都接受了糖皮质激素、血小板输注、间歇性使用静脉丙种球蛋白和促血小板生成素受体激动剂的治疗。前者在积极治疗后血小板计数恢复正常，而后的恢复速度较慢。

讨论：PD-1表达水平高低可能与发生ITP的严重程度有关；早期使用PD-1抑制剂而不是在多个疗程的化疗后使用可能更有益；T细胞淋巴瘤本身可能对血小板造成影响，PD-1抑制剂可能使血小板减少症更容易在T细胞淋巴瘤中表现出来。高水平的乳酸脱氢酶和Ann Arbor III/IV期是血小板减少症的风险因素。PD-1抑制剂诱导的血小板减少症是罕见的，但有可能是致命的，因此在临床实践中不应该被忽视。我们的病例表明，血液科医生必须及时诊断和干预ICI诱导的血小板减少症，从而最大限度地发挥ICI的有益作用，同时减少其不良影响。免疫疗法相关的血小板减少症的发病机制仍需要进一步研究。

关键字 PD-1抑制剂、免疫性血小板减少症、淋巴瘤、免疫相关不良事件、免疫检查点抑制剂

ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤一例并文献复习

颜婉惠*、王谦、刘丹丹
苏州大学附属第一医院

目的：探讨ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤（ALK- anaplastic large cell lymphoma, ALK-ALCL）的临床病理特征，旨在提高对该类疾病的认识水平。

方法：回顾性分析一例ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤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，43岁，无明显诱因出现上腹部不适，腰腹部酸痛，遂至当地医院就诊，胃镜阴性，查CT提示右上腹部腹腔占位，腹主动脉旁肿大淋巴结，后腹膜多发淋巴结，考虑肿瘤。为求进一步诊治遂至苏州大学附属第一医院肿瘤科就诊，血常规：WBC $3.21 \times 10^9/L$ ，HB 131g/L，PLT $203 \times 10^9/L$ ，肿瘤指标全阴性，MRI：后腹膜多发软组织肿块伴下腔静脉及右侧肾静脉受压变窄，考虑淋巴瘤可能大；脾肿大、副脾；胆囊结石。行超声内镜下腹腔淋巴结细针穿刺活检(FNA)，镜下见送检组织结构破坏，较多大细胞浸润，免疫组化：CD20（-），CD79a（-），CD3（-），CD2（+），CD5（-），CD30（+），CD15（-），ALK（CD246）（-），Pax-5（散在+），LCA（部分+），特殊染色：EBV（-），形态结合免疫组化结果，不排除间变性大细胞淋巴瘤可能。考虑患者腹腔淋巴瘤可能，转入血液科继续治疗，血常规：WBC $1.41 \times 10^9/L$ ，HB 94g/L，PLT $79 \times 10^9/L$ ，全身PET-CT：腹腔及后腹膜多发肿大淋巴结（SUV_{max} 8.22），脾大，均伴葡萄糖代谢增高，符合淋巴瘤表现。发病以来腹部不适，食纳差，有B组症状：发热、盗汗，体重下降约6kg。骨髓活检可见间质内异常大细胞散在分布，均一强阳性表达CD30，骨髓涂片见异常细胞胞体大或巨大，多不规则，可见拖尾，胞质量中等至丰富，染深蓝色，胞核圆形或不规则，见扭曲、折叠。综上诊断为ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤。

讨论：ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤是一种侵袭性的成熟外周T细胞或裸细胞淋巴瘤，患者常表现为外周或者腹腔淋巴结的肿大或者结外肿瘤，约75%的患者有B组症状。复习相关文献，ALK阴性ALCL的诊断通常是结合临床表现、病理组织学检查、骨髓涂片、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学等检查来确定，其中病理组织学检查为诊断ALK阴性ALCL的主要依据。ALK阴性ALCL在组织形态特征上具有宽广的谱系，与外周T细胞淋巴瘤，非特指型和经典型霍奇金淋巴瘤的鉴别较为困难，肿瘤细胞的免疫表型差异在进行鉴别诊断的时候起了重要作用。肿瘤细胞特征性地簇状围绕血管是重要诊断线索，抗体CD30染色有助于识别肿瘤细胞及其定位。目前已验证的重现性分子生物学异常有DUSP22重排（约

30%)提示预后较好,TP63重排(8%)提示预后差。

关键字 ALK阴性,间变性大细胞淋巴瘤,CD30阳性,DUSP22重排

泽布替尼联合泊马度胺为基础的方案 治疗中枢神经系统淋巴瘤近期疗效与安全性分析

张志鹏^{★1,2}、李玟^{1,2}、吴文忠³、刘红¹、杨力¹、陆锴^{1,2}、任海鹏^{1,2}、林赠华¹

1. 南通大学附属医院; 2. 南通大学; 3. 宜兴市人民医院

目的:探讨以泽布替尼联合泊马度胺为基础的方案治疗原发或继发性中枢神经系统淋巴瘤的近期疗效及安全性。

方法:纳入2021年10月-2023年01月确诊为原发或继发性中枢神经系统淋巴瘤的8例患者,接受泽布替尼联合泊马度胺为基础方案至少2个疗程以上,分析其近期疗效及安全性。

结果:该方案在8例患者中7例2疗程评估有效,1例失访,7例4疗程后可评估患者均维持有效,2例患者在第5疗程后中枢复发,均为脑脊液累及的继发性中枢神经系统淋巴瘤,1例死于新型冠状病毒感染。不良反应主要为血细胞减少及肺部感染,一例低钾血症加重,不良事件可控,对症治疗后好转。

结论:基于泽布替尼及泊马度胺的方案治疗原发或继发性中枢神经系统淋巴瘤有一定疗效,泽布替尼联合泊马度胺可以进一步提高反应率和缓解时间,但本研究例数过少,相关临床提示的力度有待扩大样本量及多中心研究以进一步确认。

关键字 中枢神经系统淋巴瘤 泽布替尼 泊马度胺

MALT淋巴瘤合并系统性AL型淀粉样变性一例 并文献复习

姜鑫[★]、王丹、孙森、范栋军

靖江市人民医院

黏膜相关淋巴组织结外边缘区(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是广泛发生在全身多处结外部位的低度恶性的成熟B细胞淋巴瘤。MALT淋巴瘤合并淀粉样变性并不多见,大多数表现为瘤内局灶性淀粉样变性,合并系统性淀粉样变性者极为罕见。系统性轻链型(AL)淀粉样变性是由具有反向 β 折叠结构的单克隆免疫球蛋白轻链沉积在器官组织内,造成多系统器官组织功能异常,并进行性进展的浆细胞疾病,极少与B细胞淋巴瘤有关。我们分析了一例纵隔MALT淋巴瘤合并系统性轻链型淀粉样变性(累及肾脏、心脏、皮肤)的68岁男性患者,与MALT淋巴瘤的惰性生物学行为不同,该患者病情发展迅速,生存期仅为16个月。据我们所知,该病例可能是首次报道的MALT淋巴瘤合并系统性淀粉样变性的病例。临床中需对此类疾病引起重视,MALT淋巴瘤患者在组织病理活检中见到淀粉样蛋白沉积时,需进一步排除系统性淀粉样变的存在。

关键字 MALT淋巴瘤 系统性AL淀粉样变性

淋巴瘤合并间质性肺炎的临床分析

潘琪*

南通大学附属医院

目的：淋巴瘤（Lymphoma）作为血液系统最常见的恶性肿瘤，随着治疗方案的不断完善，其疗效和预后不断得到改善。间质性肺炎（Interstitial Pneumonia, IP）是淋巴瘤治疗过程中少见却致命的重要并发症之一，具有异质性，可导致呼吸困难、呼吸衰竭甚至死亡。而对于淋巴瘤相关性IP的危险因素还不是太明确。本文通过分析淋巴瘤治疗过程中IP发生的临床特征、危险因素和治疗等，以解决临床问题，提高患者的生存率并改善生活质量。

方法：回顾性分析2019年12月至2022年12月于南通大学附属医院初治的673名淋巴瘤患者。按照相关标准进行筛选，共入组122例患者，根据治疗过程中是否发生IP分为病例组（IP组39例）及对照组（非IP组83例），由此分析IP的临床特征、危险因素及治疗。

结果：（1）单因素分析显示年龄 ≥ 60 岁、吸烟史、高血压病史、B症状、IPI高、应用脂质体多柔比星、利妥昔单抗、低绝对淋巴细胞计数、球蛋白、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、白细胞计数、总T淋巴细胞、B淋巴细胞、抑制/细胞毒T淋巴细胞是IP发生的危险因素；多因素分析显示绝对淋巴细胞计数低、IPI评分高是IP发生的独立危险因素，另外化疗过程中，免疫球蛋白G、免疫球蛋白M降低与IP发生显著相关；

（2）ROC-AUC分析显示，淋巴瘤患者化疗过程中绝对淋巴细胞计数 $\leq 0.56 \times 10^9/L$ 对预测可能发生IP有重要价值；IPI ≥ 4 分时，辅助预测IP发生的风险也有一定价值；

（3）本研究中，淋巴瘤患者的IP发生率为5.8%（39/673），多发生在化疗后的第3~4周期，以弥漫性大B细胞淋巴瘤病理类型最为常见，多为轻症，及时停止化疗后行糖皮质激素和（或）抗生素治疗多可以缓解症状。

讨论：高IPI积分、低绝对淋巴细胞计数、免疫球蛋白M、免疫球蛋白G降低，发生IP的风险会显著增加。淋巴瘤患者在化疗第3~4周期时更易发生IP，需加强相关指标的监测，预防IP的发生。

关键字 淋巴瘤，间质性肺炎，危险因素，治疗

A retrospective analysis of the causes of death after chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Liye Bei*, Chunyu Shang, Jin-Hua Liang, Yue Li, Wei Xu
the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Objective: This study aimed to reveal the main causes of death after chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). This information could help optimize treatment strategies and improve patient survival rates.

Methods: This study retrospectively analyzed clinical data from the Surveillance, Epidemiology, and End

Results (SEER) database of patients with DLBCL who received chemotherapy between 2000 and 2016. We analyzed the survival status and causes of death and explored the relationship between age, sex, time after diagnosis, and cause of death.

Results: We analyzed 29,250 chemotherapy-treated patients with DLBCL, including 16,913 males and 12,337 females, with a median age of 59 years. During the follow-up period, 12,588 patients died. The main causes of death were DLBCL recurrence and progression (69.8%). Cardiovascular disease was the most common cause of non-DLBCL-related death after chemotherapy, accounting for approximately 45% of all non-DLBCL deaths. Other causes were infection, and respiratory and neurological diseases. In addition, older age and male sex were significant risk factors for non-DLBCL-related death after chemotherapy.

Conclusion: After chemotherapy, the recurrence and progression of DLBCL were the main causes of death, while cardiovascular disease, infection, and secondary cancer were common causes of death. Age and sex were risk factors for non-DLBCL death and should be considered in the treatment of patients with DLBCL to better manage their health status. Furthermore, this study suggests that the clinical management of DLBCL should not only focus on its pathological characteristics and chemotherapy regimens, but also pay attention to complications and risk factors to improve patient survival.

Key Words diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), chemotherapy, cause of death, cumulative mortality rate, SEER database

经超声内镜引导细针穿刺联合辅助技术在淋巴瘤诊断及分型中的价值

张涵*、张晓慧、陈萍、李炳宗
苏州大学附属第二医院

目的：评估经超声内镜引导细针穿刺（EUS-FNA）在淋巴瘤诊断和分型中的作用。

方法：对苏州大学附属第二医院2015年2月至2023年2月期间疑诊为淋巴增殖性疾病（LPD）接受EUS-FNA的患者进行回顾性分析，排除仅粘膜疾病或既往5年中有明确消化道实体肿瘤病史的患者。收集患者的人口统计学、临床特征、恶性肿瘤病史、术前影像学、内镜检查、病理诊断、最终诊断、并发症等资料及随访信息。阳性病例定义为通过EUS-FNA获得的所有淋巴瘤结果。阴性病例定义为病理为良性病变、经过至少3个月随访无任何临床、影像学进展且未接受其他干预性治疗。使用MedCalc软件对所有接受EUS-FNA的患者进行2×2四格表检验，包括敏感性、特异性、阳性预测值（PPV）、阴性预测值（NPV）和准确率评估。

结果：共纳入34例患者，2例既往有淋巴瘤/白血病病史怀疑疾病进展/复发。中位年龄64岁，62%为男性。13例（38.2%）使用19G穿刺针，21例（62.8%）使用22G穿刺针，目标穿刺病灶包括胃（n=5）、肝脏（n=3）、胰腺（n=4）、肾上腺（n=3）、腹腔淋巴结（n=20），17.6%（6/34）的患者同时接受了前述2个类型目标病灶的穿刺，所有患者均未发生EUS-FNA相关不良事件。34例患者中，31例（91.2%）最终确诊为淋巴瘤，29例通过EUS-FNA诊断，其中69.0%（20/29）可确定正确的病理学亚型。9例进行了FCM，66.7%为阴性结果，但这些患者最后均诊断为淋巴瘤，FCM诊断淋巴瘤的敏感性为33.3%（95%CI，7.5%-70.1%）。7例进行了二代测序（NGS）检测，其中6例为DLBCL，1例为B-ALL allo-

HSCT后髓外复发。低级别非霍奇金淋巴瘤（NHL）的敏感性较高，EUS-FNA诊断淋巴瘤的敏感性、特异性和准确率分别为93.5%、100.0%和94.1%，联合辅助技术可将准确率提高至97.1%。

结论：EUS-FNA作为一种腔内微创技术，安全性可靠，灵活性较高，可实现样本来源的多样性，且对淋巴瘤的诊断准确率较高，三分之二以上的患者还可进行淋巴瘤病理亚型鉴定。在细胞免疫病理的基础上，联合FCM、NGS等辅助技术可快速定位肿瘤谱系，克服FNA标本缺乏组织结构的缺陷，提高对淋巴瘤诊断的准确率，避免了额外手术，对治疗决策也有一定的指导价值。

关键字 超声内镜；细针穿刺；淋巴瘤；诊断

A prospective phase II study of combination epigenetic therapy against relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma

Hailing Liu^{★1}, Kaiyang Ding², Haiyan Yang³, Huayuan Zhu¹, Jie Ma⁴, Hongling Peng⁵, Hongming Huang⁶, Xiaohui Zhang⁷, Wei Shi⁸, Lei Cao¹, Wei Wu¹, Xiaoli Zhao¹, Xiao Shi¹, Jianyong Li¹, Lei Fan¹

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

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

3. Department of Lymphoma, Zhejiang Cancer Hospital, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences

4. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

5. Department of Hematology, the Second Xiangya Hospital, Central South University

6. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Nantong University

7. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University

8. Department of Hematology, the Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture

Objective: Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) are prototypical epigenetic malignancies with invariably poor prognoses. Novel and effective therapeutic strategies are needed to improve clinical outcomes, particularly in relapsed/refractory (R/R) patients.

Methods: A multicenter phase II study was conducted to evaluate the therapeutic efficacy of azacitidine and chidamide, with or without investigator-selected salvage regimens, in patients with R/R PTCLs. The primary endpoint was the best overall response rate (ORR).

Results: As of August 2022, 41 eligible patients were enrolled. Of 39 efficacy-evaluable patients, the best ORR was 64.1%, with 30.7% complete remission (CR). Patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) had significantly higher response rates compared to those with other pathological subtypes (best ORR, 80.8% vs. 30.8%, $P = 0.004$; best CR rate, 42.3% vs. 7.7%, $P = 0.034$). In the intent-to-treat population, the median progression-free survival (PFS) was 14.7 months, and the median overall survival (OS) was not reached after a median follow-up of 16.9 months. Among the 25 responders, the median duration of remission was 14.2 months. In the subgroup analysis, AITL subtype was associated with significantly improved PFS and OS. The combination of epigenetic drugs with chemotherapy seems to be associated with longer survival of patients compared to epigenetic treatment alone. The most common grades 3–4 toxicities were neutropenia and thrombocytopenia.

Conclusion: The combination of epigenetic inhibitors plus salvage chemotherapy was well tolerated and highly

effective in patients with R/R PTCLs. The AITL patients in particular may benefit more from this combination treatment, and should be the focus of future studies.

Key Words azacitidine, chemotherapy, chidamide, epigenomics, T-cell lymphoma

结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤的疗效与预后分析

董慧凝★、陈宝安、管佳恒

东南大学附属中大医院

目的：结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤（Extranodal natural killer/T cell lymphoma, ENKTCL）是非霍奇金淋巴瘤的一种，其恶性程度及侵袭性极强，患者生存率低，预后情况极其不乐观。该疾病的临床治疗方案目前尚无统一的标准。本研究旨在通过回顾性分析两个研究中心该疾病患者的治疗疗效及预后情况，为其临床治疗决策提供参考。

方法：回顾性分析东南大学附属中大医院血液科2013年1月至2022年12月收治的18例和江苏省肿瘤医院2017年1月至2022年12月收治的104例ENKTCL患者的临床资料，包括初诊年龄、性别、分期、临床分型、B症状、结外累及部位和数量、局部淋巴结是否受累、骨髓是否受累、ECOG评分、免疫组化、治疗方案、实验室及影像学结果，并进行疗效及生存预后分析。采用电话询问随访，随访日期截至2023年4月。

结果：1.在不同治疗方案中，（1）对于I、II局限期患者而言，化疗+放疗组患者疗效明显高于单纯化疗组（ $P=0.000$ ）或单纯放疗组（ $P=0.009$ ）；但单纯化疗组与单纯放疗组相比较，组间疗效无统计学差异（ $P>0.05$ ）。（2）对于III、IV进展期患者而言，化疗+放疗组患者疗效明显高于单纯化疗组（ $P=0.012$ ）；化疗+靶向治疗组患者疗效明显高于单纯化疗组（ $P=0.041$ ）；但化疗+放疗组与化疗+靶向治疗组、化疗+放疗组与化疗+放疗+靶向治疗组以及化疗+靶向治疗组与化疗+放疗+靶向治疗组相比较，组间差异均无统计学差异（All $P>0.05$ ）。（3）对于所有使用放化疗的患者而言，序贯放化疗组疗效与三明治式放化疗组相比，两组间差异无统计学意义（ $P=0.547$ ）。

2.单因素分析显示，初诊年龄、分期、是否存在B症状、乳酸脱氢酶是否升高、ECOG评分、结外累及部位和数量、治疗方案等影响患者预后的相关因素（All $P<0.05$ ）。多因素分析显示，患者初诊年龄、LDH是否升高、ECOG评分和治疗方案是影响ENKTCL患者预后的主要因素（ $P<0.05$ ）。

讨论：研究结果表明对于局限期患者来说，在临床治疗中应尽可能选择联合放疗与化疗。对于进展期患者来说，在化疗的基础上仍需联合放疗或靶向治疗以提高疗效，两者可任选其一。患者行放化疗后不必再联合靶向治疗，患者行化疗联合靶向治疗后可不必再联合放疗。此外，序贯放化疗与三明治式放化疗相比无疗效差异。

根据文献报道，非鼻型的预后较鼻型更差，但本研究中临床分型对于疾病的预后未有统计学意义，原因可能在临床分型病例数的不平均使得最终结果有所误差。多因素分析中，本研究结果剔除了分期因素。而现流行预后模型均纳入了分期作为预后相关因素。一方面可能是临床诊治中治疗方案的改进完善及新型靶向药物的问世改善了患者的预后，分期对于疾病的影响可以被抹去；另一方面可能是本研究纳入的案例的局限性影响了结果。

关键字 结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤；疗效；生存预后

Retrospective analysis of the characteristics and risk factors for lymphoma associated second primary malignancies

Baoan Chen*, Lingjuan Liu, Jiaheng Guan
Zhongda Hospital Southeast University

Background: Although many studies have investigated the risks of lymphoma associated with second primary malignancy (SPM) at different primary sites, there is a lack of comparison of the risk and influencing factors in different types of SPM. We conducted a retrospective cohort study to assess the cumulative incidence rate (CIR) and risk factors of different types of SPM in patients with pathologically diagnosed lymphoma, and to compare the survival rates of SPM and primary malignant tumors.

Methods: The data of patients with newly diagnosed lymphoma from 2000 to 2019 were obtained from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database and then analyzed retrospectively. SPM is defined as any types of malignant tumors that occur more than 6 months after lymphoma diagnosis, and the CIR and risk factors of SPM were calculated through Fine Gray competitive risk regression; Poisson regression analysis was used to evaluate the risk of SPM in lymphoma patients receiving radiotherapy or chemotherapy, and then time, age and latency dependence curves were drawn; The propensity score matching (PSM) and Kaplan–Meier (KM) survival analysis were used to evaluate the survival outcome of SPM patients and further to compare them with primary malignant tumors. Simultaneously, patients with lymphoma and SPM in the Affiliated Hospital of Southeast University were collected to evaluate their baseline characteristics and survival status.

Results: 229859 lymphoma patients were finally involved in the cohort, in which 31861 patients had secondary primary malignant tumor and 15535 of them died of SPM, and there was a significant difference in the composition of death causes between single primary lymphoma and SPM patients. During the 20-year follow-up, the CIR of all SPM after lymphoma diagnosis was 4.29% at 5 years, 10.06% at 10 years, and 25.06% at 15 years. Among different SPM types, the CIR was different, with a higher incidence rate in the reproductive system SPM, respiratory system SPM, and digestive tract SPM. Multivariate competitive risk model analysis showed that different demographic, clinicopathological characteristics and treatment plans of lymphoma patients were related to different types of SPM. The risk of secondary SPM in lymphoma patients after radiotherapy and chemotherapy varied with the change of diagnosis time, diagnosis age and incubation period. PSM and KM analysis showed that the survival rate of SPM patients was significantly lower than that of identical pathology in single primary malignant tumor.

Conclusion: This study reminds us that the possibility of SPM should be considered in the initial treatment of lymphoma patients, and targeted follow-up and screening should be carried out for those with high-risk characteristics of SPM, so as to reduce the risk of SPM and further improve the quality of life of long-term surviving patients with lymphoma.

Key Words Lymphoma; Second primary malignancy; Surveillance, epidemiology, and end results program; Cumulative incidence

POD24在套细胞淋巴瘤中的预后意义

陈伟^{1,2,3}、陈惠敏¹、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}

1. 徐州医科大学附属医院; 2. 徐州医科大学血液病研究所; 3. 宿迁市第一人民医院

目的: 探讨24个月内疾病进展(POD24)对套细胞淋巴瘤(MCL)患者总生存的影响, 比较POD24和非POD24患者的临床特征。

方法: 回顾性分析2010年1月至2020年8月徐州医科大学附属医院收治的有治疗指征且经过正规治疗的MCL患者评估POD24(排除因非进展因素发生死亡的患者), 进行预后评估及临床特征比较。结果: 单因素Cox回归分析结果显示, 是否发生POD24、PLT < 100 × 10⁹/L、白蛋白 < 40g/L、MIPI评分、ECOG PS评分、LDH ≥ 240U/L是初诊MCL患者OS的影响因素(均P < 0.05)。对单因素分析中有意义的指标进行多因素Cox回归分析,

结果: 显示是否发生POD24、白蛋白 < 40g/L、LDH > 240U/L、ECOG PS评分是MCL患者OS的独立影响因素(均P < 0.05)。POD24患者较非POD24患者起病时PLT < 100 × 10⁹/L的发生率(33.3%对5.9%, P = 0.033)及ECOG ≥ 2分的发生率(45.5%对5.9%, P = 0.04)明显增高。

结论: POD24为影响MCL患者总生存的独立预后不良因素, 起病时伴PLT < 100 × 10⁹/L、ECOG ≥ 2分的患者发生POD24比例更高。

关键字 套细胞淋巴瘤; POD24; 预后分析

以噬血细胞综合征起病的弥漫大B细胞淋巴瘤1例

卜欣婷^{*}、薛燕、段雅雅、石浩

徐州市中心医院

目的: 提高对淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治的认识

方法: 本文回顾了2022年8月16日我院收治的1例以噬血细胞综合征起病的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床资料。该患者2022.08月因腹痛、间断发热不适2个月至外院就诊, 血常规示全血细胞轻度减少; 生化示肝功能异常、LDH升高; 胸+腹部CT: 胸腔积液, 脾大, 少量腹水, 腹腔内及腹膜后、盆腔多发肿大淋巴结影。患者抗核抗体及抗Ro-52抗体IgG阳性, 唇腺活检存在淋巴细胞灶, 诊断干燥综合征明确, 淋巴瘤不能排除, 予以糖皮质激素及环孢素调节免疫, 仍反复高热。来我院后血常规提示WBC 4.67 × 10⁹/L, PLT 34 × 10⁹/L, HGB 108g/L, 异型淋巴细胞 3%。PET-CT提示左侧胸锁乳突肌、肝胃间、门腔间隙、胰腺后缘、肝门区、下腔静脉周围、肠系膜区、腹主动脉周围、盆腔区多发结节FDG代谢异常增高, 肝脾代谢增高。因患者入院时凝血功能异常, 无法行腹腔淋巴结活检。骨髓像可见噬血细胞、考虑淋巴瘤浸润, 骨髓活检及免疫组化提示弥漫大B细胞淋巴瘤累及骨髓。免疫分型: 可见约26.03%的单克隆B淋巴细胞; 其免疫表型为CD34⁻, CD117⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD5⁺, CD10⁺, FMC7⁺, CD22⁺, CD79b⁺, IgM⁺, 细胞体积较大, 胞膜免疫球蛋白Lambda轻链限制性表达, 提示为单克隆B淋巴细胞。FISH重排提示: BCL-2、BCL-6、MYC基因重排阴性。骨髓NGS检测: CD79B、MYD88L265P共突变。染色体: 复杂核

型。诊断：弥漫大B细胞淋巴瘤（GCB型），IV期B组；IPI评分5分，高危组；NCCN-IPI评分8分，高危组；LymhGe分型MCD亚型。结合三系减低、骨髓可见噬血现象、高热、铁蛋白升高、纤维蛋白原低、可溶性CD25升高，淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊断明确。首先以利妥昔单抗联合DEP方案治疗噬血细胞综合征。后续行6次ZR-CDOP及2疗程ZR方案，现口服泽布替尼维持治疗。患者反复高热，胸部CT提示两肺炎症伴胸腔积液。血培养提示表皮葡萄球菌，痰培养提示白假丝酵母菌阳性，行支气管肺泡灌洗查G试验阳性，先后给予哌拉西林他唑巴坦、万古霉素抗细菌感染、伏立康唑抗真菌治疗、阿昔洛韦抗病毒、SMZ预防卡氏肺孢子虫病。治疗期间补充白蛋白、利尿、输注血浆、冷沉淀等对症支持治疗。

结果：该患者在确诊DLBCL合并HPS后行1疗程R-DEP方案化疗，复查血象基本恢复正常，骨髓象缓解，MRD转阴。4疗程后复查PET-CT提示较前片相比代谢未见异常增高，5PS评分1分，Lugano疗效评估达CMR。骨髓细胞学未见明显异常，FCM MRD阴性。治疗期间共行4次腰穿及鞘内注射，脑脊液常规、生化、查幼稚细胞均未见异常。至截稿时口服泽布替尼维持治疗3月，患者一般情况良好，持续CR状态。

结论：淋巴瘤相关噬血细胞综合征是一种进展迅速的高度致死性疾病，通常预后较差。我们体会，本例患者以反复高热起病，腹腔淋巴结肿大为主伴骨髓累及并出现噬血现象，进展迅速，血象及凝血功能异常，不能行深部淋巴结活检，故行骨髓活检病理及MICM迅速明确诊断；首个疗程使用R-DEP方案在治疗HPS的同时兼顾淋巴瘤则更有利于淋巴瘤的早期缓解；针对MCD亚型DLBCL，加入BTK抑制剂可增加缓解深度，预防中枢复发，尤其对老年患者可进一步改善预后。

关键字 噬血细胞综合征；淋巴瘤；

血管内大B细胞淋巴瘤两例并文献复习

李希茜*、李炳宗

苏州大学附属第二医院

目的：血管内大B细胞淋巴瘤（IVLBCL）是一种罕见的临床侵袭性淋巴瘤，其特征是所有大小血管的管腔内几乎只有大细胞生长。在大多数情况下，常规外周血涂片中不会出现IVLBCL细胞。我们报道了两例患者以影像学表现为首并最终确诊为IVLBCL。

方法：患者女，66岁，患者2023-03月中旬无明显诱因下出现发热，热峰39.3℃，伴畏寒寒战、头痛，自行口服布洛芬退热，但仍反复发热。完善血常规示HB 96g/L，LDH 1678U/L，炎症指标未见明显升高，培养结果阴性，PET-CT示双肺、双侧乳腺和胸、腹、盆部、双侧下肢皮下脂肪内弥漫性FDG代谢轻度增高，考虑血管内弥漫大B细胞淋巴瘤可能。完善骨髓形态及活检未见明显异常，外周血cfDNA发现病理性突变：B2M p.Q28X（VAF 28.4%）、MYD88 p.L265P（VAF 58.5%）以及IGH和IGK单克隆阳性，右上肢病理证实为血管内大B细胞淋巴瘤。患者女，64岁，患者外院诊断WM2年余，伊布替尼治疗效果不佳，后疾病两次进展，2023-02行PET-CT示脾脏增大伴FDG代谢稍增高，全身骨髓系统FDG代谢轻度增高，胆囊壁局部增厚伴FDG代谢增高，两侧肾上腺明显肿大伴FDG代谢增高，行肾上腺穿刺病理提示DLBCL，考虑WM转化，予R-CHOP方案化疗3程后，中期评估PET-CT示右侧额叶新增3枚结节灶FDG代谢异常浓聚，考虑新发淋巴瘤病灶，头颅MR示脑内多发异常强化灶及出血灶，血管内淋巴瘤脑浸润可能。完善脑脊液及外周血cfDNA未见病理性突变，肾上腺组织NGS发现MYD88 p.L265P（VAF 51.1%）病理性突变，再次查看肾上腺穿刺标本病理切片提示为血管内大B细胞淋巴瘤。

结果：两例患者均诊断为血管内大B细胞淋巴瘤，予积极治疗后均好转出院。

结论：我们发现了两例以不明原因发热及华氏巨球蛋白血症转化的血管内大B细胞淋巴瘤患者。

关键字 血管内大B细胞淋巴瘤

Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with peripheral T-cell lymphoma

陈伟^{1,2,3}、陈惠敏¹、李振宇^{1,2}、徐开林^{1,2}

1. 徐州医科大学附属医院；2. 徐州医科大学血液病研究所

3. 宿迁市第一人民医院（江苏省人民医院宿迁分院）

Background: The endothelial activation and stress index (EASIX) score has been reported to predict overall survival (OS) in hematological malignancies. However, it has not been validated as a prognostic marker for peripheral T-cell lymphoma(PTCL) to date.

Methods: This retrospective study analyzed 117 patients with newly diagnosed PTCL who received chemotherapy in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University between January 2010 and September 2021. Serum lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, and platelet count at diagnosis were measured in all included patients. EASIX scores were calculated using the formula-LDH (U/L) × creatinine (mg/dL) / platelet count (109/L).Results: The median age of patients was 52 years (range, 12–85).The optimal cutoff value of EASIX according to the receiver operating characteristic analysis for OS was 1.66.The median OS and progression-free survival (PFS) were significantly shorter in the high EASIX group than in the low EASIX group(9.3 months vs not reach, $p<0.001$ and 5.7 months vs 24.1 months, $p<0.001$).In multivariate Cox analysis, high EASIX was an independent poor prognostic factor for OS(hazard ratio, 3.033; 95%CI, 1.442–6.379; $p=0.003$).

Conclusions: EASIX score at diagnosis is a simple and strong predictor for OS in patients with newly diagnosed PTCL.

关键字 Peripheral T-cell lymphoma, Prognosis, Lactate dehydrogenase, Platelets, Serum creatinine

Prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: a retrospective study

Feng Zhu^{1,2},Hanying Shen²,Yanqiu Xu²,Linyan Xu²,Zhenyu Li^{1,2},Kailin Xu^{1,2}

1. The affiliated hospital of Xuzhou Medical University

2. Blood Disease Institute, Xuzhou Medical University

Objective: Originating from extranodal organs or tissues, primary extranodal lymphoma (PENL) acts in different primary sites with diverse clinical performances and PENL has remarkable geographical differences and lacks the relevant reports in each region. So, the purpose of this study was to summarize the clinical characteristics

and efficacy of PENL patients who were initially treated in the department of hematology in our hospital, as well as analyze the incidence of different pathological subtypes and the proportion of different pathogenesis.

Methods: Two hundred and twenty PENL patients were enrolled, and the relevant clinical and laboratory indicators were analyzed. In addition, statistical methods were applied to analyze the effects of different factors on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients.

Results The three most frequent primary sites of PENL are the digestive system, head and neck, and central nervous system. The patients were classified into groups based on their risk status, resulting in low-risk, medium-low-risk, medium-high-risk, and high-risk, and their respective 3-year OS values were calculated, which showed that 121 patients (55%) were in the low-risk group and 3-year OS was 85.2% (25.9% medium-low-risk, 3-year OS 66.6%; 15% medium-high-risk, 3-year OS 61.9%; 4.09% high risk, 3-year OS 45.7%). A multivariate analysis of the Cox regression demonstrated that serum beta 2-microglobulin (β 2-MG) and lactate dehydrogenase (LDH) were independent prognostic factors for OS and PFS, respectively. Both the performance status and pathological subtypes were independent prognostic factors for OS and PFS.

Conclusion: The correlated independent risk factors such as β 2-MG, LDH, performance status, and pathological subtypes, were helpful for effectively determining the prognosis of PENL patients and guiding treatment.

Key Words Prognostic analysis; primary extranodal lymphoma; retrospective

初诊伴无明确原因贫血的弥漫大B细胞淋巴瘤患者 临床特征和预后分析

邰梦利★、李炳宗
苏州大学附属第二医院

目的：探讨初诊伴无明确原因贫血的弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者的临床和实验室特征，比较不同血红蛋白分层下弥漫大B细胞淋巴瘤患者的短期疗效和远期预后。

方法：本研究分析的是2019年1月至2023年1月于我院确诊的初诊伴贫血的弥漫大B细胞淋巴瘤患者，在排除已知原因如淋巴瘤骨髓累及、缺铁性贫血、溶血性贫血、噬血细胞综合征及其他已知可影响患者血红蛋白水平的疾病后，考虑为无明确原因贫血。分析初诊伴无明确原因贫血的DLBCL患者的临床特征、实验室检查及组织病理特点，分析该群患者的短期疗效及长期生存，并比较不同血红蛋白水平对患者的预后影响。

结果：分析发现，大于40%的弥漫大B细胞淋巴瘤患者贫血可归因为无明确原因贫血，其次为骨髓累及和缺铁性贫血。无明确原因贫血的DLBCL患者中位年龄大于65岁，男女比例相当，多为轻中度贫血，原发部位多为结内，易合并预后不良因素如Ann Arbor晚期、IPI评分 ≥ 3 分、LDH升高、组织免疫组化CD5+等，其早期疗效与血红蛋白水平相关，且死亡率低于骨髓累及的患者。

讨论：弥漫大B细胞淋巴瘤是目前临床最常见的非霍奇金淋巴瘤，具有高度的异质性。目前关于弥漫大B细胞淋巴瘤的预后分析，更多的是集中于分子生物学，而贫血作为DLBCL患者不良预后的重要独立预后标志物，影响因素较多，除常见的骨髓侵犯和造血原料缺乏外，还有与疾病密切相关的慢性病性贫血，可能的发病机制包括铁代谢异常、造血祖细胞分化异常和EPO异常，多种因素共同参与，难以分辨；且本研究观察的无明确原因贫血的DLBCL患者，贫血仅为轻中度，对患者的体能状态影响不大，易

被忽视。同时，有研究指出，DLBCL患者R-CHOP治疗后6个月仍贫血患者的复发风险明显高于6个月内贫血完全恢复的患者。因此，对于初诊伴贫血的DLBCL患者，治疗过程中不仅要关注患者疾病的控制情况，还要关注患者初诊时的血红蛋白水平，对于贫血患者详细排查原因，同时密切观察治疗过程中的指标变化，临床上做到对于此类患者早期识别，重视早期疗效评估及挽救治疗，避免早期复发。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；贫血；预后

· 感染 ·

mNGS在发热患者（含血液科粒缺）中的诊疗价值

赵琪*

镇江市第一人民医院

背景：对于血液病患者而言，最常见的并发症之一就是感染，因此，在发热初期对病原体的检测于血液病患者的治疗及预后而言至关重要。宏基因组高通量测序（mNGS）技术相较于传统实验室检查具有效率高、通量大等特点。目的 探讨肺泡灌洗、血液等样本mNGS在发热患者（含血液科粒缺）中的诊疗价值。

方法：对自2020年7月至2022年4月镇江市第一人民医院于血液科住院期间有感染发热症状的168名血液病及呼吸系统疾病患者的209例样本（含外周血、肺泡灌洗液、血浆、脑脊液、脓肿穿刺液、痰及骨髓）进行mNGS检测，同时对126个患者行血培养及G/GM试验检测病原微生物。结果 mNGS揭露的患者感染谱显示革兰阳性菌检出78例次，共检出25种，以肺炎链球菌（18例次）和纹带棒状杆菌（13例次）最多见；革兰阴性菌检出89例次，共检出34种，铜绿假单胞菌（14例次），最多见；病毒检出频率为83例次，共检出11种，以人疱疹病毒1型、EB病毒（EBV）和巨细胞病毒（CMV）最多见（分别为23、23和03例次）；真菌检出44例次，共检出10种，以烟曲霉和耶氏肺孢子菌最多见（分别为4、9例次）。对209份样本的检测结果进行分析，共92份样本中发现了可疑致病菌并与临床诊治情况相符。34份样本的检测结果显示与感染症状无相关性，部分可能为标本污染造成的假阳性。有4份样本mNGS无病原体检出，经其他方法验证后亦无病原体感染。共有9份样本通过多种检测手段（培养、G/GM实验等）确定了感染病原菌。根据mNGS技术检测结果调整用药的有57例患者，其中44例患者经治疗好转，13例患者治疗效果欠佳。结论 通过利用mNGS技术对肺泡灌洗液、外周血等进行检测，证实该技术对病原微生物的检测较为精确，对于发热感染的血液病患者有较好的指导治疗的作用。

关键字 肺泡灌洗；血液；宏基因组高通量测序；发热；病原微生物

R-CODP方案使用后利妥昔单抗相关间质性肺炎的风险因素及治疗

李锋*、王旭丽、赵茜、闫晴、翟勇平

中国人民解放军东部战区总医院

目的：探讨R-CODP方案使用后利妥昔单抗（美罗华，Rituximab, RTX）相关的间质性肺炎（Rituximab associated interstitial pneumonia, RTX-IP）的疾病特点、风险因素及诊疗方法。

方法：回顾性分析6例R-CODP方案化疗过程中出现RTX-IP的弥漫大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL）患者临床特点、免疫表型和治疗。

结果：6例患者RTX-IP诊断前1周内均伴粒细胞缺乏或减少，且诊断的中位时间为第3疗程。免

疫表型均为双表达 (Double-expressor lymphoma, DEL) 或三表达 (Triple-expressor lymphoma, TEL), 其中 4 例为生发中心亚型 (germinal-center B cell like lymphoma, GCB), 2 例为非生发中心亚型 (non-GCB), 除一例转化型 (Transformed lymphoma, TL) 外, 所有患者的 Ki-67 均 >70%。经甲基强的松龙 (Methylprednisolone, MP) 治疗一周左右, 所有患者胸部 CT 均显示炎症吸收。有 1 例在激素减量过程中出现卡氏肺孢子虫肺炎 (Pneumocystis carinii pneumonia, PCP), 经激素、抗 PCP 等综合治疗 27 天痊愈。所有病例后续使用 CODP 方案 (共 8 个疗程) 治疗原发病过程顺利。

结论: R-CODP 方案使用后 RTX-IP 发生率较高 (30%), DEL 或 TEL、GCB 亚型、TL 和 Ki-67 明显升高的 DLBCL 患者使用 R-CODP 方案后易于发生 RTX-IP, 粒细胞缺乏恢复可能与发病有关。高分辨 CT 利于早发现, 宏基因组二代测序 (Metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 利于鉴别诊断, 以糖皮质激素为主的冲击治疗效果良好, 同时需加强激素使用过程中感染的防治。

关键字 利妥昔单抗; 脂质体阿霉素; 间质性肺炎; 糖皮质激素; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

动态监测降钙素原在感染性发热中的应用价值

徐娟*、张晶鑫、宋珍珍

江苏省连云港市赣榆区人民医院

近年我国耐药菌株呈持续增长趋势, 多重耐药菌越来越常见。抗菌药物的合理应用亟待解决, 合理使用抗菌药物并及时停药是临床面临的巨大难题。动态监测 PCT 水平对于判断感染性发热具有重要的临床意义, 为抗菌药物合理应用提供更多的参考依据, 指导抗菌药物的应用并及时停药, 有助于减少耐药菌发生。

关键字 降钙素原 感染性发热

探究层流床的使用对化疗后粒缺患者感染率的影响

郑修慧*

东南大学附属中大医院

目的: 探究层流床的使用在化疗后粒细胞缺乏患者治疗中的应用及其对感染率的影响。

方法: 选取 2020 年 6 月至 2022 年 5 月期间, 我院收治的 84 例恶性血液疾病患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 观察组在常规治疗和护理的基础上入住层流床病房, 对照组则入住普通病房; 观察并记录所有患者的血常规中性粒细胞计数升至 $1.5 \times 10^9/L$ 时间内感染的发生率和感染灶、发热天数 (腋温 $37.5^\circ C$)、抗生素使用天数以及住院治疗天数, 比较两组间的指标差异。

结果: 两组患者感染部位基本一致, 均以呼吸道、口腔、肛周最常见, 对照组的总感染率为 86.4%, 观察组的总感染率为 28.5%, 观察组感染率显著低于对照组; 观察组的发热天数、抗生素使用天数及住院天数也明显少于对照组 ($P < 0.05$)。

讨论: 目前, 化疗是恶性血液疾病的常用治疗手段, 而化疗后出现骨髓抑制是比较常见的并发症, 因粒细胞平均生存时间最短, 约为 6-8 小时, 因此骨髓抑制最先表现为白细胞下降。据研究, 中性粒细

胞缺乏的患者如不积极采取保护性隔离,感染率可高达85%~100%,其中以呼吸道、口腔和肠道感染为主。层流床可构造一个有效的可移动洁净空间,它由空气净化系统、照明灭菌系统、操作控制系统等组成;工作时顶部的风机吸入环境空气,经空气净化系统过滤成为洁净空气,再以层流的方式送入工作区域;同时使工作区域内保持正压,以阻止外部空间的尘埃微粒进入工作区域,有效降低了疾病在其工作空间内的感染机率,保护易感人群,特别适用于医院血液病、放化疗及其他免疫力低下的病人在设备内休息、疗养。本研究中两组患者接受治疗期间分别应用了普通病床和层流床,且与此同时给所有患者相同的护理干预。其中,使用层流床的观察组患者院内感染率(28.5%)显著低于使用普通病床的对照组患者,此外,观察组发热天数、抗生素使用天数、住院天数都少于对照组($P<0.05$)。由此可知,层流床能给粒细胞缺乏患者提供良好的环境保护,通过应用层流洁净技术来对化疗后的患者展开干预治疗,可有效减少或避免感染的发生,从而减轻患者的痛苦,缩短住院时间,节约医疗费用,减轻患者的经济负担,提高患者的生存质量。

关键字 粒细胞缺乏症;院内感染;层流床;保护性隔离

UNC13D及RAG1突变的噬血细胞综合征1例并文献复习

湛廷妹★、张琳琳、赵亦菲、徐亚、周美玲、舒凌、程月新
盐城市第一人民医院

目的:探讨UNC13D及RAG1突变的噬血细胞综合征的临床特点、基因表型及治疗方法。

方法:回顾性分析盐城市第一人民医院收治的1例UNC13D及RAG1突变的噬血细胞综合征的患者,16岁,对其诊疗经过进行分析,并进行相关文献复习。

结果:患者入院时以“肝衰竭、全血细胞减少、反复发热”为临床特点,完善骨髓等相关检查,诊断为噬血细胞综合征。进一步完善HLH分子遗传学检测,提示UNC13D及RAG1突变。入院后予保肝退黄、输血、抗感染、G-CSF升白细胞、TPO促进血小板生成等对症支持治疗,诊断明确后予糖皮质激素、环孢素、依托泊苷、芦可替尼等联合治疗。监测血常规、生化全套、铁蛋白、sCD25、NK细胞活性等相关指标,治疗后患者转氨酶、胆红素逐步恢复至正常范围内,体温恢复正常,评估疗效为PR。患者发病至今总生存期4月余,下一步拟行异基因造血干细胞移植治疗。

讨论:原发性噬血细胞综合征临床罕见,临床表现缺乏特异性,预后极差,多于幼年死亡。常规化疗难以达到理想疗效,异基因造血干细胞移植可能为治愈疾病的唯一手段。UNC13D突变、RAG1突变分别是家族性噬血细胞综合征和联合免疫缺陷病的常见基因突变,双基因遗传模式和病毒感染造成的免疫紊乱共同导致噬血细胞综合征的发病。

关键字 噬血细胞综合征;UNC13D;RAG1;基因突变;肝衰竭

NOTCH pathway mutation contributes to inferior prognosis in HBV-infected chronic lymphocytic leukemia.

Chunyu Shang*, JiaZhu Wu, LiYe Bei, HaoRui Sheng, Hua Yin,
JinHua Liang, Li Wang, JianYong Li, Yue Li, Wei Xu
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Purpose: In order to evaluate the prognostic significance of NOTCH pathway disease in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia (CLL), especially in patients with hepatitis B virus (HBV) infection.

Materials and Method: Baseline variables were collected, HBV infection defined as positive HBsAg serology or HBsAg negative but positive for HBcAb. Genes were analyzed by next generation sequencing (NGS) for the identification of genomic mutation. Fisher exact and χ^2 tests were used to assess the correlation between HBV infection and clinical. The overall survival (OS) and time-to-treatment (TTT) were estimated by Kaplan-Meier methodology and compared using the log-rank test. Univariate Cox regression analysis was applied to identify potential predictors

Results: We studied 98 previously untreated HBV positive CLL patients and 244 HBV-negative CLL. NOTCH mutations were more frequent in HBV positive CLL subgroup ($p=0.033$). By survival analysis, HBV infection was associated with disease progression and poor survival ($p=0.0099$ for OS and $p=0.0446$ for TTT). Any lesions of the NOTCH pathway (NOTCH1, NOTCH2 and SPEN) aggravated prognosis. In multivariate analysis, NOTCH mutation retained an independent significance for HBV-infected patients ($p=0.016$ for OS and $p=0.023$ for TTT). However, HBV positive with NOTCH unmutated had no statistical difference in prognosis compared with HBV negative patients ($p=0.1706$ for OS and $p=0.2387$ for TTT), which indicated that NOTCH pathway mutation contributed to inferior prognosis in HBV-infected CLL.

Conclusion: A cohort of CLL patients with HBV positive displayed a worse clinical outcome and the status of NOTCH signaling pathway might play a crucial role.

Key Words chronic lymphocytic leukemia, hepatitis B virus, NOTCH, prognosis

粒缺伴发热患者的抗生素使用对病原学宏基因组二代测序技术检测结果影响的初步探讨

徐岳一*、杨永公、欧阳建、陈兵
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 了解抗生素的使用对宏基因组二代测序技术 (mNGS) 检测结果的影响, 探讨mNGS用于粒缺伴发热患者病原学检测的最佳时间窗。

方法: 对我院2020年12月至2023年02月期间诊治的38位粒缺伴发热, 且血培养证实合并血流感染

的患者进行连续mNGS监测。这些患者在发热当天使用抗生素前（d0）送检血培养，并经验性加用抗生素。一旦血培养报阳，立即开始在随后的15天内多次送检mNGS。结合其临床表现、血培养结果，分析抗生素使用对mNGS检测结果的影响。

结果：（1）在38例粒缺伴血流感染患者中共检出G-菌33例次，G+菌5例次，真菌1例次；其中以大肠埃希菌最常见，为14例次，其次为肺炎克雷伯杆菌10例次。（2）38例患者中有17例（44.7%）在加用抗生素后mNGS仍然可检测出与血培养结果一致的病原菌（mNGS-pos）；8例患者（21.1%）在抗生素使用4天后（d+4）mNGS检测仍阳性；1例患者d+15仍检测出与病初血培养一致的病原。另21例（55.3%）患者使用抗生素后送检mNGS结果为阴性（mNGS-neg）。（3）mNGS-pos组患者血培养检出耐药菌的比例为35.3%，显著高于mNGS-neg组的4.8%（ $p=0.017$ ）。在感染治疗结局上，mNGSpos组与mNGS-neg组也有显著差别。二者感染性休克发生率分别为47.1%和14.3%（ $p=0.029$ ）；二者感染痊愈的比例依次为70.6%和95.2%（ $p=0.041$ ）；二者中位退热天数依次为6.5天和3天（ $p=0.032$ ）。

讨论：相较于血培养，mNGS在使用抗生素后的一段时间内仍检出致病病原；超过20%的患者在d+4内仍然可检出阳性。且mNGS持续阳性提示着更高的耐药菌感染可能，以及更差的抗感染预后。综上，mNGS送检的最佳时间窗并不一定拘泥于抗生素使用前。对于病情重、抗感染效果不佳的患者，可在抗生素使用后继续送检mNGS，有望提高病原检出率，及早发现耐药菌，改善疗效。

关键字 宏基因组二代测序；粒细胞缺乏伴发热；血流感染

自拟中药坐浴液防治急性白血病化疗后肛周感染的临床效果分析

吴玉梅^{*1}、陈娟²、肖青¹

1. 江苏省苏北人民医院；2. 扬州大学医学院附属泗阳县中医院血液科

目的: 探究自拟中药坐浴液对急性白血病化疗后肛周感染的预防及治疗效果。

方法: 中药坐浴指: 与中医科联合, 在化疗前一天, 请中医科会诊评估, 配制成中药坐浴液200ml/袋, 每日2次坐浴, 温度40℃左右, 坐浴时间15-20分钟, 按中医坐浴护理规范、流程, 落实措施及评价。高锰酸钾溶液坐浴指: 配制成1: 5000高锰酸钾溶液, 每日2次坐浴, 温度40℃左右, 坐浴时间15-20分钟。坐浴预防分组: 回顾性分析2020年08月至2022年11月所有患者, 均无肛周感染基础疾病, 接受预防性中药坐浴为实验组一82例患者; 接受预防性高锰酸钾坐浴为对照组一136例患者。均存在肛周感染基础疾病, 且化疗前病情已经得到了控制。接受预防性中药坐浴为实验组二10例患者; 预防性高锰酸钾坐浴为对照组二13例患者。坐浴治疗分组: 对照组一中有68例新发肛周感染患者, 按照病情的严重程度, 分成Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度, 按感染严重程度将患者再随机分成实验组三及对照组三, 每组34例患者。所有实验组患者均采用自拟中药坐浴, 所有对照组患者均使用1: 5000高锰酸钾坐浴。观察患者的临床预防及治疗效果、症状和体征评分、炎症生物标志物含量。

结果: 1. 无肛周基础疾病两组预防效果对比: 实验组一患者的感染率为10.98%, 低于对照组一患者50.00%的感染率, 组间对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2. 有肛周基础疾病, 但化疗前病情已得到控制, 两组预防效果对比: 实验组二患者的感染加重率为60.00%, 低于对照组二的76.92%, 组间对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗效果对比: 1. 实验组三患者治愈率高于对照组三, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 2. 治疗前, 实验组三患者肛门疼痛、全身症状、肿块大小、肿块质地评分与对照

组三比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组肛门疼痛、全身症状、肿块大小、肿块质地评分均显著下降 ($P<0.05$), 且实验组三显著低于对照组三 ($P<0.05$); 3. 治疗前, 两组患者血清hs-CRP、TNF- α 、IL-10、ESR、PEG2水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组血清hs-CRP、TNF- α 、ESR、PGE2水平均显著下降 ($P<0.05$), 且实验组三显著低于对照组三 ($P<0.05$); 两组IL-10水平均显著升高 ($P<0.05$), 且实验组三显著高于对照组三 ($P<0.05$)。

结论: 本课题自拟中药坐浴组是依据中医辨证论治, 主要中药成分固定, 依据会诊评估结果, 对个人的肛周情况预防及治疗更具针对性, 同时配制好的坐浴液, 可及性、操作性强, 刺激性小; 克服了高锰酸钾坐浴引起的肛周黏膜干裂、粗糙、灼伤等缺点。故临床使用有较大优势。通过数据效果分析, 具有以下预防与治疗:

1. 预防作用: 急性白血病患者病初不论有无基础肛周疾病, 预防性自拟中药坐浴优于传统高锰酸钾坐浴方法。

2. 治疗作用: a. 在无基础肛周疾病的急性白血病患者治疗中新出现的肛周感染患者治疗中, 自拟中药坐浴组治疗肛周感染的治愈率优于传统高锰酸钾组。b. 对新发肛周感染, 经治疗两组均可改善肛周感染患者的症状和体征, 且自拟中药坐浴组优势优于传统高锰酸钾坐浴组; 两组均可降低血清促炎因子 (包括hs-CRP、TNF- α 、ESR、PEG2) 水平, 增加抗炎因子水平 (例如IL-10), 减轻炎症水平, 但自拟中药坐浴组更优于传统高锰酸钾坐浴组。

关键字 自拟中药坐浴液; 急性白血病; 肛周感染

两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物治疗急性白血病化疗及移植后合并突破性毛霉菌病患者

徐洋*、张剑、陈苏宁、仇惠英、吴德沛

国家血液系统疾病临床医学研究中心, 江苏省血液研究所, 苏州大学附属第一医院

目的: 急性白血病患者免疫力较差, 由于疾病特点及化疗等临床治疗更容易受到真菌侵袭。在血液恶性肿瘤和造血干细胞移植患者中, 侵袭性毛霉菌病较少见, 但一旦发生通常会导致很高的死亡率, 既往报道死亡率高达80%。突破性毛霉菌病 (BT-MCR) 不仅可以发生在使用伏立康唑预防真菌感染的免疫缺陷性患者中, 而且可能在对毛霉有效的抗真菌药物的预防使用中出现。探究急性白血病合并BT-MCR患者静脉应用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物 (ABCD) 治疗的安全性和有效性。

方法: 回顾性分析苏州大学附属第一医院血液科住院的2例急性白血病患者在使用伏立康唑预防真菌病的前提下合并BT-MCR, 经二代测序和胸部CT确诊病原体。1例NK细胞白血病患者, 在异基因造血干细胞移植后2年合并肺部根毛霉菌病, 接受静脉ABCD联合口服泊沙康唑治疗 (ABCD初始剂量为1mg/kg qd, 每5天增加1mg/kg qd, 直至3mg/kg qd, 合并口服泊沙康唑8mg/kg q12h), 总疗程45天; 另1例患者为初诊急性髓系白血病, 诱导治疗中合并卷枝毛霉血症, 接受静脉ABCD抗真菌药物治疗 (ABCD初始剂量为1mg/kg qd, 每3天增加1mg/kg qd, 直至3mg/kg qd), 总疗程15天。

结果: 肺部根毛霉菌病的患者胸部CT提示明显的病灶缩小, 卷枝毛霉血症的患者体温恢复正常, 复查血培养阴性, 2例患者的毛霉菌感染均得到有效的控制, 顺利进行后续巩固治疗或桥接单倍体移植。2例患者预后均为长期完全缓解。患者在使用ABCD期间遵循用药指南, 1例合并轻度肾损害患者治疗期间肾功能稳定, 另1例患者在治疗期间未监测出肾损害和明显电解质紊乱。

讨论：急性白血病患者合并BT-MCR治疗时，应用静脉ABCD显示出确切疗效，且在规范指导下应用具有良好的安全性。既往使用ABCD过程中出现的不良事件包括寒战、发热和低血压等，这可能与ABCD输注或潜在的感染有关。对于输注反应的预防处理如下：输注前20-30分钟给予地塞米松1-5毫克和抗组胺药进行预处理。此外，以2mg ABCD用15-30min试验注射或以 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度缓慢输注，并且应用ABCD过程中监测肾功能，电解质。对于急性白血病BT-MCR高危人群，ABCD单药或联合其他抗真菌药物显示出巨大的应用潜力。随着ABCD治疗BT-MCR数据的积累，将进一步提高临床治疗有效性和安全性。

关键字 急性白血病；突破性毛霉菌病；两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物；

两例肺泡灌洗液二代测序检测提示病毒性肺炎的血液肿瘤患者的临床特点分析

陆雯萍*、费小明、余先球、王丽霞、雷芳
江苏大学附属医院

目的：血液肿瘤患者在化疗或移植后感染的发病率高，而病原不明是患者疗效差、死亡率高的主要原因之一，尤其是病毒性肺炎，由于传统病原学检测难以明确诊断，给治疗带来极大的困难。本研究通过分析肺泡灌洗液（BALF）二代测序（NGS）检出病毒的血液肿瘤患者的临床表现、影像学变化及治疗效果等，旨在发现病毒性肺炎的临床特点，为病毒性肺炎的临床诊断提供可靠的参考依据。

方法：2021年6月至2022年4月在江苏大学附属医院血液科住院的2例血液肿瘤患者（一例为多发性骨髓瘤，一例为急性早幼粒细胞白血病），均在化疗后出现感染性发热。虽经积极经验性抗感染治疗，仍反复（或持续）发热，并且病原微生物经传统病原检测不能确定。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感染药物治疗，并评价临床治疗效果。

结果：1、两例患者均为化疗后出现感染性发热，热峰分别是 39.5°C 和 40.0°C ，发热过程中均伴有咳嗽咳痰，且很快出现胸闷气喘，指脉氧最低降至90%和86%。2、先前经验性抗感染治疗前及治疗过程中，相关痰液、血液标本常规病原学检测均没有发现明确的致病微生物。3、在进行BAL检查前，患者正在使用抗菌药物种类均为3种。4、患者进行胸部影像学随诊过程中，发现2例患者新发的肺部影像学特征均表现为病灶累及双肺、呈弥漫性磨玻璃样改变且病灶周围境界不清。5、2例患者BALF的NGS检出的病毒均为人疱疹病毒1型。6、根据NGS结果调整抗感染药物后，2例患者在接受阿昔洛韦治疗后均体温正常，临床症状明显好转，肺部影像学病灶明显吸收，提示治疗效果良好。

讨论：病毒性肺炎临床表现往往缺乏特异性，而传统病原检测又难以明确诊断，给治疗带来很大的困难。本研究对2例BALF的NGS病原检测明确病毒感染的血液肿瘤患者的临床特征进行分析，发现这类病毒性肺炎患者均有高热、低氧血症(或呼吸衰竭)的临床特点，同时这类患者随诊过程中新发的肺部影像学特征均为两肺弥漫性病变，而这种弥漫性的磨玻璃样改变可能是导致患者病情进展快速并出现低氧血症(或呼吸衰竭)的主要原因。在患者明确病毒感染、给予针对性抗病毒治疗后均体温正常、临床症状好转、肺部影像学病灶明显吸收，治疗效果良好。因此对于血液肿瘤化疗或移植后感染性发热的患者，若经验性抗感染治疗后仍反复（或持续）发热，应密切随诊胸部影像学检查，尤其对出现低氧血症(或呼吸

衰竭)、随诊的胸部影像检查出现两肺弥漫性磨玻璃样改变时,需高度警惕病毒性肺炎的可能,条件允许时应积极寻找明确的病原微生物(如BALF的NGS病原检测),必要时给予抗病毒治疗,以期提高患者的疗效和预后。

关键字 血液肿瘤;病毒;影像;肺泡灌洗液;二代测序

病原体高通量测序在异基因造血干细胞移植后早期腹泻鉴别的重要性

李东洋^{*1}、徐婷^{1,2}、马骁^{1,2}

1. 苏州弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的: 异基因造血干细胞移植后早期腹泻的鉴别诊断, 粪便样本病原体高通量测序的重要性

方法: 回顾1例异基因造血干细胞移植后早期腹泻患者诊疗经过

结果: 患者王**,男,11岁,因"急性白血病移植后+15d"于2022-09-28入院。患者既往2015年2月诊断神经母细胞瘤。多次化疗。2022年7月诊断B-ALL,多次化疗,本病缓解状态下09-13行母供子造血干细胞移植。造血重建顺利。+19d患者出现低热伴腹泻,为墨绿色稀水便,大于7次/d,稍有脐周压痛,肠鸣音活跃。考虑患者移植后早期且有急性GVHD的危险因素(母亲供者),立即予以加强抗GVHD、调整抗感染治疗,同时完善病原学检查。病原体高通量检测(外周血+粪便)均检测到人腺病毒,其中外周血样本中人腺病毒A序列数为:936,粪便样本中人腺病毒A序列数为:196453。外周血ADV-DNA:328900copies/ml。予以调整西多福韦抗病毒治疗,并下调免疫抑制剂用量后患者大便性状逐渐好转,外周血ADV-DNA水平持续下降直至转阴。

讨论: 异基因造血干细胞移植后早期腹泻需尽快明确原因,粪便样本病原体高通量测序能在鉴别过程中提供重要帮助

关键字 异基因造血干细胞移植;腹泻;病原体高通量测序

维得利珠单抗治疗激素耐药的伴消化道受累的急性移植物抗宿主病

周斐^{*1,2,3}、何雪峰^{1,2,3}、陈苏宁^{1,2}、吴德沛^{1,2}、李晓莉³、杜丰³、王子妍³、白丽云³

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 国家血液系统疾病临床医学研究中心; 3. 苏州弘慈血液病医院

目的: 探索维得利珠单抗对激素耐药的伴消化道受累的急性移植物抗宿主病(aGVHD)的疗效及安全性。

方法: 收集2022年6月至2023年4月就诊于苏州大学附属第一医院及苏州弘慈血液病医院移植后病房,诊断为激素耐药的伴消化道受累的急性移植物抗宿主病,并接受包含维得利珠单抗在内的二线抗排斥方案治疗的患者,分析患者基本资料、临床特征、治疗和随访情况。

结果: 共纳入14例患者,其中男性6例(42.86%),女性8例(57.14%),中位年龄34.5(16,58)

岁。排异距离移植中位时间为29（18,265）天。根据MAGIC标准，2例（14.29%）患者为总体1级（下消化道1级），7例（50.00%）患者为总体3级（下消化道2级2例，3级5例），5例（35.71%）患者为总体4级（下消化道4级）。2例（14.29%）患者仅接受维得利珠单抗单药二线治疗，8例（57.14%）患者接受维得利珠单抗联合CD25单抗二线治疗，4例（28.57%）患者接受维得利珠单抗、CD25单抗及芦可替尼联合二线治疗。14例患者中，3例（21.43%）、10例（71.43%）、1例（7.14%）分别使用1剂、2剂、3剂维得利珠单抗。其中13例（92.86%）患者有应答，1例（7.14%）患者无应答。中位应答时间10（3,41）天。14天完全应答（CR）、部分应答（PR）、无应答（NR）、疾病进展（PD）分别为4例（28.57%）、6例（42.86%）、3例（21.43%）、1例（7.14%）；28天CR、PR、NR分别为9例（64.29%）、3例（21.43%）、1例（7.14%），1例（7.14%）死亡；56天所有存活的13例患者均达CR。2例1级排异患者中位应答时间5（4,6）天，14天均达CR。7例3级排异患者中，中位应答时间10.5（3,15）天，14天、28天、56天CR分别为2例（28.57%）、5例（71.43%）、7例（100.00%）；5例4级排异患者中，中位应答时间为16.5（9,41）天，14天、28天、56天CR分别为0例（0.00%）、2例（40.00%）、4例（80.00%）。4例患者治疗过程中出现感染并发症，3例累及肠道，病原体包括腺病毒、洋葱伯克霍尔德菌、巨细胞病毒；1例累及消化道（洋葱伯克霍尔德菌）。中位随访181天，13人存活，1人死亡，死亡原因为感染性休克。

结论：维得利珠单抗对激素耐药的伴消化道受累的急性移植物抗宿主病是有前景的治疗手段，未来需纳入更多的病例进一步探究其疗效及安全性。

关键字 维得利珠单抗，消化道，急性移植物抗宿主病

营养方式对异基因造血干细胞移植后肠道菌群的影响

郑雨雨★、杨萧天、林国强、卞梅茹、张彦明

淮安市第二人民医院

目的：探讨营养方式对异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）患者肠道菌群的影响

方法：收集2022年1月到2023年3月在淮安市第二人民医院行异基因造血干细胞移植的并接受营养干预的26例患者的相关资料，其中16名患者采用肠内营养（EN），10例采用肠外营养（PN）。分别在移植前2周、移植30天及移植后60天对患者的粪便样本进行16S rRNA测序和短链脂肪酸（SCFA）测定。

结果：1.16例EN患者中，男性9例，女性7例，中位年龄41（14~64）岁，10例PN患者中，男性4例，女性6例，中位年龄46（15~65）岁，两组患者年龄、性别、疾病类型、移植前疾病状态、供体类型、干细胞来源、预处理方案等基线情况差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。2.EN和PN患者从allo-HSCT前到HSCT后患者粪便微生物群多样性降低，而且PN患者在HSCT后仍然保持较低的微生物多样性，EN患者在HSCT后恢复了与HSCT前相当水平的微生物多样性。3.在EN患者中，HSCT后观察到毛螺菌属的相对丰度保持平稳，在PN患者中观察到下降，与PN患者相比，EN患者Blautia菌群多样性增加，拟杆菌也同样增加，在PN患者中观察到链球菌增加。4.接受PN患者在HSCT后SCFA水平较HSCT前显著降低，EN患者HSCT前后SCFA产生相当。

讨论：越来越多的证据表明肠道菌群对宿主健康的影响，HSCT后肠道菌群的恢复可能会影响患者免疫稳态及增加机会性感染的风险，并最终影响aGVHD的发病。因此，我们分析了EN在HSCT后保持患者肠道菌群多样性的能力。在移植前2周、移植30天及移植后60天分析了患者的肠道菌群结构，同时分析了菌群代谢物SCFA的产生。移植后观察到肠道菌群多样性的丧失，在EN患者中观察到菌群多样性较

PN恢复的更快,最大限度减少了HSCT后患者肠道菌群失调。我们分析了肠道菌群属水平,EN患者在HSCT后观察到Blautia、拟杆菌及毛螺菌的恢复。SCFA即丙酸盐、丁酸盐及乙酸盐,仅在HSCT移植后EN患者中恢复,表明在接受EN的患者血中SCFA水平升高,这与最近的研究一致。研究发现肠道SCFA水平降低,特别是丁酸盐水平降低,伴有菌群多样性丧失,与HSCT并发症aGVHD有关。我们的结果表明,不同营养方式可能会影响HSCT患者肠道菌群的多样性,最终可能会影响患者预后,具体深层次机制有待进一步探讨。

关键字 肠内营养, 肠外营养, 肠道菌群, 异基因造血干细胞移植

新型冠状病毒感染引发混合型过敏性紫癜1例报道 并文献复习

热爱拉·加那提^{★1}、刘细细^{1,2}、黎陈铖^{1,2}、杨菁^{1,2}、张玮光^{1,2}、
张晓丽^{1,2}、王丽女^{1,2}、杨钰琪^{1,2}、胡中晓^{1,2}、石学泽^{1,2}、朱学军²

1. 南京中医药大学; 2. 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)

已有文献报告新型冠状病毒感染可以引发过敏性紫癜(IgA血管炎)。我们报告了一例因COVID-19感染住院后出现皮肤紫癜、便血、关节肿痛及肾脏受累的混合型紫癜患者。

患者,女,14岁,出现一过性发热后自测新冠抗原阳性,2天后双下肢出现出血性皮疹,伴下肢关节肿痛,口服氯雷他定未见明显好转。2周后患者因双下肢密布出血性皮疹并伴有关节肿痛加剧、行走困难、呕吐、腹痛住院治疗。尿常规:尿蛋白(+),尿隐血(+++);尿 α 1微球蛋白定量:16.7mg/L;24h尿蛋白定量1067mg/24h;血常规:白细胞计数 $50.01 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比88.8%;IL-6:18.9 pg/mL,IL-8:289 pg/mL;血清总IgE:118KU/L;肝肾功能、凝血四项、自抗组套(ANA组套、ANCA组套、ACA-q、抗dsDNA荧光)、粪便常规、传染病四项均未见明显异常;肾活检示紫癜性肾炎Ⅲ-a;全腹CT示:中上腹部分小肠壁增厚,过敏性紫癜?双肾、输尿管B超未见明显异常;

治疗上先后予地塞米松、葡萄糖酸钙、复方甘草酸苷、来氟米特、百令胶囊、哌拉西林他唑巴坦等治疗。后患者出现血便,遂加用静脉丙球治疗,其后患儿血便止,关节肿痛、腹痛较前好转,但双下肢仍有大面积密布皮疹。出院后予强的松按序减量口服,患者的各项指标逐渐趋于正常。1月后患者出现泡沫尿,查尿常规示尿蛋白(+++),血清尿素氮、肌酐无异常,予赛可平500mg q12h治疗后未见明显好转,后予强的松加量治疗及短期中药治疗,患者泡沫尿消失,复查尿蛋白(+),双下肢紫癜明显消退。

该患者既往无特殊病史,且在此之前并无IgA血管炎及相关并发症的发生。而在新冠病毒阳性2天后出现双下肢紫癜,2周后患者紫癜进行性加重且出现尿蛋白升高及血尿,肾活检示紫癜性肾炎Ⅲ-a,予抗生素、激素、静脉丙球、赛可平等治疗后患者临床症状及实验室指标有所好转,后再次复发,激素加量及中药治疗后,患者病情明显好转并趋于平稳。

新型冠状病毒是紫癜性肾炎的触发因素之一,发病机制可能是新型冠状病毒作用于遗传易感人群导致机体免疫功能紊乱,并通过补体激活以及T淋巴细胞免疫的途径等激化免疫反应,使得半乳糖缺乏性IgA1及其免疫复合物在皮肤及肾小球、关节等部位沉积,最终出现皮肤紫癜、紫癜性肾炎、关节炎及便血等症状。赛可平及糖皮质激素对其治疗效果较显著,其可抑制炎性介质活性,减少肾小球细胞中尿蛋白的渗出,中医中药也能起到一定的治疗作用。

关键字 新型冠状病毒；混合型过敏性紫癜；紫癜性肾炎；糖皮质激素

基于倾向性评分逆概率加权法评估EB病毒 对结外NK/T细胞淋巴瘤的预后价值： 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究

沈子园^{★1}、胡灵灵²、张硕²

1. 安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系；2. 徐州医科大学附属医院血液科

目的：回顾性分析了淮海淋巴瘤协作组中8家医疗中心共计486例ENKTL患者的临床资料及实验室检查数据，通过逆概率加权法（IPTW）对全部研究对象利用PS值对研究对象赋予权重，实现全局性平衡，探究EBV对ENKTL的预后价值

方法：收集患者的临床和病理数据,包括年龄、性别、B症状、原发部位、骨髓是否受累、血红蛋白、淋巴细胞计数、白细胞计数、单核细胞计数、乳酸脱氢酶、血肌酐、纤维蛋白原、白蛋白、球蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白美国东部肿瘤合作组体能状况评分（ECOG PS评分）和免疫标志物。所有患者均根据Ann Arbor分期系统和CA分期系统进行分期

结果：在控制年龄、性别、B症状、原发部位、乳酸脱氢酶、血肌酐、纤维蛋白原、白蛋白、球蛋白、甘油三酯和ECOG评分等混杂因素后，多因素Cox回归分析显示，EBV是ENKTL患者预后的独立影响因素，且EBV阳性患者较EBV阴性患者的生存情况更差（HR=4.243；95% CI: 2.457-7.332；P<0.001）。此外，我们还发现ECOG≥2分也是ENKTL患者预后的不良影响因素（HR=2.020；95% CI: 1.171-3.483；P=0.011）

结论：通过倾向性评分逆概率加权法证明EBV阳性和ECOG评分≥2分是ENKTL患者预后的独立危险因素

关键字 结外NK/T细胞淋巴瘤；EBV；倾向性评分；预后

Swollen Inguinal Lymph Nodes with Low Fever and Night Sweat: Diagnosis and Treatment of Cat-scratch Disease Lymphadenitis with Sinus Formation

Miao Zhu[★], Qingqing Shi, Xing Sun, Mei Sun, Jian Gu
NORTHERN JIANGSU PEOPLE'S HOSPITAL

A 52-year-old woman complained of inguinal lymph node enlargement, low fever and night sweats for 20 days. After pathological biopsy and metagenomic sequencing, she was diagnosed as having Bartonella henselae infection. Her lymph nodes were accompanied by multiple ulcers in the affected area and sinus formation. Azithromycin was administered according to the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2020, combined with

wound repair and partial resection of inguinal lymph nodes. The patient showed good recovery after the operation. In all, lymphadenitis associated with *B. henselae* infection is difficult to diagnose. Lymphadenitis with suppuration and sinus formation needs multidisciplinary consultation. When the causal pathogen is unknown, metagenomic sequencing is recommended for a definite diagnosis.

Key Words *Bartonella henselae*, lymphadenopathy, Diagnosis and Treatment

Single-center study of COVID-19 infection in patients with chronic lymphocytic leukemia

Huayuan Zhu*, Xiao Lu, Tonglu Qiu, Luomengjia Dai, Yeqin Sha,

Siqi Qian, Ziyuan Zhou, Yi Miao, Shuchao Qin, Yi Xia, Lei Fan, Wei Xu, Jianyong Li

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

Objective: To report the vaccination status, oncology treatment, and characteristics of COVID-19 infections in CLL in China.

Methods: The COVID-19 infection of CLL patients attending the Department of Hematology of Jiangsu Provincial People's Hospital since December 2022 was investigated by questionnaire and telephone follow-up, which included basic information, treatment, and characteristics of COVID-19 infection.

Results: A total of 414 CLL patients were followed up in this study, 343 were confirmed with COVID-19 infection during December 2022 to May 2023. Among these patients, median age was 60 years (range 24–87), Of which 18.95% (65/343) were over 70 years old. And with male preponderance (64.43%, 221/343). Most patients (93.29%, 320/343) were symptomatic at COVID-19 diagnosis. 74.34% (255/343) in mild cases and 25.66% (88/343) in severe cases, and hospital admission was required in all severe cases. More patients were in treatment-free observation period (39.22% vs. 25.00%, $p=0.016$) and received more than one dose of COVID-19 vaccination (41.18% vs. 32.95%, $p=0.173$) in Mild cases as compared to severe cases. In contrast, compared to mild cases, severe cases have more proportion of patients over than 70 years of age or older (23.86% vs. 12.94%, $p=0.015$), with ≥ 3 comorbidities (9.09% vs. 5.49%, $p=0.235$), ≥ 2 prior CLL treatment (26.14% VS 17.25%, $p=0.07$), and in the progressive stage of CLL (14.77% vs. 3.92%, $p<0.001$). The proportion of patients with severe cases who had received anti-CD20-based treatments, BTK inhibitors treatments, and Bcl-2 inhibitors treatments within the last 12 months was 29.55% (26/88), 50.00% (44/88), and 14.77% (13/88), respectively, higher than that of patients with mild cases (12.94% [33/255], 45.49% [116/255], and 10.20% [26/255]). (Anti-CD20-based: $p<0.001$; BTKi: $p=0.465$; Bcl-2 inhibitors: $p=0.244$). Similarly, a significantly higher proportion of patients with severe cases had received anti-CD20-based treatments within the last 6 months and within the last 3 months compared to patients with mild cases (Last 6 months: 26.14% vs. 9.02%, $p<0.001$; Last 3 months: 19.32% vs. 7.06%, $p=0.001$). In addition, 10.23% (9/88) of severe cases were treated at ICU level, of which 44.44% (4/9) died of respiratory failure due to COVID-19 infection.

Conclusions: CLL patients have a low rate of COVID-19 vaccination and a high rate of severe cases. High proportion of severe cases were confirmed in patients with active disease, previous multiple lines of therapy,

advanced age, and multiple comorbidities. In addition, anti-CD20-based treatments within the last 12 months may be a risk factor for exacerbating COVID-19 infection.

Key Words Chronic lymphocytic leukemia; COVID-19

· 红细胞疾病 ·

血清铁蛋白阈值在老年缺铁性贫血中的应用

徐娟*、张晶鑫、欧世会
江苏省连云港市赣榆区人民医院

贫血严重影响老年人生活质量和预期寿命，缺铁性贫血（IDA）是老年贫血中最常见的基础疾病，复杂多变。血清铁蛋白（SF）在贫血检测中占有重要地位，受多种因素影响，特异性较强，但敏感性较低。诊断需结合多种因素综合考虑，临床工作中需仔细甄别，以免漏诊。

关键字 血清铁蛋白阈值 老年缺铁性贫血

MicroRNA-144/451在不同类型贫血性疾病中的表达

江苏省苏北人民医院

目的：研究microRNA-144/451基因簇（miR-144/451）在不同类型贫血性疾病中的表达及临床相关性。

方法：收集再生障碍性贫血（AA）、骨髓异常增生综合征（MDS）和弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）初诊贫血和化疗后贫血患者外周血，采用qRT-PCR的方法检测miR-144和miR-451的表达水平，采用Spearman相关性分析研究miR-144和miR-451表达与常规实验室指标的相关性。

结果：与正常对照组相比，miR-144在AA和MDS患者外周血中表达均降低（P值均<0.01），在DLBCL初诊不贫血、初诊贫血和化疗后贫血患者外周血中表达无明显差异（P值均>0.05）；miR-451在AA和MDS患者外周血中表达降低（P值均<0.01），在DLBCL各组患者外周血中表达升高（P值均<0.01）。相关性分析显示miR-144和miR-451的表达水平与AA患者红细胞分布宽度变异系数（RDW-CV）呈正相关性（ $r=0.629, 0.574$ ； $P=0.028, 0.032$ ），与MDS和DLBCL组实验室检测指标无明显相关性。

讨论：miR-144和miR-451在非代偿性贫血性疾病中表达水平降低，在代偿性贫血性疾病中表达增高，这种差异性表达可能成为疾病鉴别诊断的辅助性指标。DLBCL初诊贫血组和DLBCL化疗后贫血组外周血miR-451表达水平较正常对照组明显升高，在初诊不贫血患者外周血中亦高表达，且miR-144在三组中表达与正常对照组亦无显著差异性，说明miR-144/451的表达在DLBCL的发生发展过程中表现出一致性，并未随着诊疗过程的变化而体现出差异，提示在DLBCL患者外周血中miR-144和miR-451的表达水平上调与疾病本身相关，与治疗干预无关。为评价miR-144、miR-451和实验室指标在贫血性疾病鉴别诊断中的意义，研究分析了其与实验室指标的相关性，结果显示低水平miR-144和miR-451与AA患者RDW-CV呈正相关，与MDS和DLBCL患者实验室指标无明显相关性。表明多参数在不同类型贫血性疾病鉴别诊断中具有一定的临床意义。综上，miR-144/451在红系发育过程中发挥重要调控作用，不同类型的贫血性疾病中miR-144和miR-451表达水平不尽相同，有望成为贫血性疾病的辅助诊断以及鉴别诊断指标，而其对非生理性造血的具体影响和机制有待继续研究。

关键字 miR-144/451；贫血；临床相关性

血液系统疾病造成的慢性贫血与认知障碍之间的关系

周航★

连云港市第一人民医院

目的：现有大量研究表明贫血可造成认知功能的下降，但部分血液系统疾病（如：再生障碍性贫血、原发性骨髓纤维化以及骨髓增生异常综合征）的患者长期处于中度或重度贫血的状态，此类患者依靠间断输血治疗虽可以获得较长时间的生存，但再次期间他们的认知状态变化却鲜受关注。因此本研究探索了由血液系统疾病引起的慢性贫血与认知功能之间的关系，从而进一步了解此类患者的认知状态。

方法：本研究采用横断面研究的方法，收集了214人的基础临床数据和人口统计学数据，其中包括70例血液病患者组成的慢性贫血组和144例健康人组成的非贫血组，并采用蒙特利尔认知评估（MoCA）对参与者进行认知判断评估。

结果：慢性贫血组在整体认知功能、视空间与执行能力、注意、抽象、延迟回忆这几方面所占比例均明显高于非贫血组（ $P<0.05$ ）。慢性贫血时长 ≥ 46 个月组有认知功能障碍人数所占比例明显高于 ≤ 15 组和16–45个月组（ $P<0.05$ ）。此外，当贫血时长超过36.5个月时，认知障碍的发生率明显增加。

结论：由血液系统疾病造成的慢性贫血可引起认知障碍，且具体对视空间与执行能力、注意、抽象、延迟回忆这四个领域有影响，命名、语言及定向无影响。在慢性贫血患者中，贫血时间越长，发生认知障碍的概率越大。其中以36.5个月为临界值，超过36.5个月，患有认知障碍的概率显著上升。在调整完其他干扰因素后，年龄及慢性贫血均可导致认知障碍的发生。

关键字 贫血；认知障碍

A Novel Frameshift Mutation of HBB Causing Dominant β -thalassemia in a Chinese Individual

薛军★

南京市第一医院

Introduction: β -thalassemia genetic disease, one of the most common genetic diseases in the world, is caused by the human hemoglobin beta (HBB) gene mutations. Here, we reported a rare β -thalassemia patient, a 41-year-old Chinese male with small cell hypopigmentation anemia, jaundice and splenomegaly as the main clinical symptoms.

Methods: By using next-generation sequencing(NGS), we looked into the patient's causative mutations.

Results: We identified a novel HBB mutation (c.358–365 dup GGCAAAGA, p. F123Afs*39) that resulted in an abnormally prolonged β -globin chain composed of 160 amino acid residues. The secondary and three-dimensional structures of the β -globin predicted that the novel prolonged β -globin chain has a considerable risk of instability in the hemoglobin, and leads to clinical phenotype.

Conclusion: We first reported a heterozygous mutation in exon3 of HBB in a Chinese β -thalassemia patient,

which enriches the database of genetic pathogenic mutations in thalassemia and highlights the importance of NGS in mutation screening for thalassemia families.

关键字 Dominant β -thalassemia, frameshift mutation, next-generation sequencing (NGS), HBB, prolonged β -globin chain.

困扰患者和医生30多年的贫血：一例谷固醇血症的确诊

薛军*

南京市第一医院

患者，女性，57岁，2016年2月10日以“贫血原因待查”入院，自幼即有贫血，一直未能明确病因，病程中无输血记录。体格检查：贫血貌，脾肿大，实验室检查：HB73g/L，WBC 2.2×10^9 /L，PLT 54×10^9 /L，分类无异常，骨髓无特征性改变，出院诊断“MDS”。

育一女儿，体健无贫血，追问家族成员，另有一个哥哥，一个弟弟，均无贫血病史，父亲和母亲也无贫血病史，父母近亲结婚史，父亲已病故（脑血管病）。

2022年8月4日再次因贫血入院，体检仍然贫血貌，脾脏肿大，其它未见异常。实验室检查：全血细胞减少（HB71g/L，WBC 2.84×10^9 /L，PLT 60×10^9 /L），网织红占12%，外周血涂片：粒系可见核左移，偶见有核红细胞，红细胞形态大小不一，部分红细胞胞体大，中央淡染区扩大，骨髓像显示：红系极度增生，中晚幼红为主，嗜多色性红细胞多见，细胞内铁81%，细胞外铁++++，Coombs'（-），血浆游离HB35.8mg/L，结合珠蛋白1.0gHB/L，糖水试验阴性，红细胞脆性试验正常。LDH 308U/L，总胆红素18.30umol/L、直接胆红素4.80umol/L和间接胆红素13.50umol/L，尿胆原和尿胆红素阴性，血清叶酸和维生素B12正常，EPO 259mIU/ml，血清总胆固醇3.71mmol/L，甘油三酯1.64mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇2.24mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇0.94mmol/L。心脏超声检查显示主动脉瓣退行性变并关闭不全（轻度），二尖瓣关闭不全和三尖瓣关闭不全（轻-中度），肺动脉高压（轻度），左室松弛性异常，左室收缩功能正常。

溶血方面的检查报告如下：红细胞嘧啶5'-核苷酸酶测定3.25，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶测定2374U/L，高铁血红蛋白还原试验80%，红细胞丙酮酸激酶测定活性正常，红细胞葡萄糖磷酸异构酶测定活性正常，血红蛋白分析未见异常峰形，抗碱血红蛋白<0.8%，血红蛋白A2 2.8%，异丙醇试验阴性，变性珠蛋白小体0.2%，血红蛋白H包涵体0%。

红细胞相关疾病基因测序筛查方法，GenCap 血液系统疾病panel基因捕获探针，1080基因数，分析到ABCG5基因有2个杂合突变，第一个无义突变，c.1336C>T（exon10，NM_022436.3），导致氨基酸改变 p.Arg446Ter，为无义突变。根据ACMG 指南，该变异初步判定为疑似致病性变异（在1336号核苷酸由胞嘧啶C变为胸腺嘧啶T（c.1336C>T）的杂合突变），第二个无义突变，c.342del（exon3，NM_022436.3），导致氨基酸改变 p.Tyr114Ter，为无义突变，根据ACMG指南，该变异初步判定为致病性变异（导致第446号氨基酸由精氨酸变为终止子（p.Arg446Ter）c.342del杂合突变，导致第114号氨基酸由酪氨酸变为终止子（p.Tyr114Ter））。故确诊为“遗传性高谷固醇血症”。

关键字 遗传性高谷固醇血症，贫血，全血细胞减少，植物固醇

SLC4A1基因c.2510C>A突变的遗传性球形红细胞增多症并发Gilbert综合征1例并文献复习

张军^{★1}、孙梅¹、华宝来²、王方方¹

1. 江苏省苏北人民医院; 2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院血液科

目的: 加深对遗传性球形红细胞增多症和Gilbert综合征共存的认识, 减少漏诊及误诊, 提高诊疗水平。

方法: 患者, 男性, 29岁, 因“脾肿大20年, 胆红素升高10年, 中上腹不适6月”就诊, 通过仔细询问病史及完善相关检查: 血红蛋白下降, 网织红细胞升高, 间接胆红素明显升高, Ham's和Coombs'试验均阴性; 外周血涂片可见小球形红细胞, 基因检测显示SLC4A1 基因第19外显子中的c.2510C>A杂合突变 (NM_000342.4), UGT1A1中的杂合突变A (TA) 6TAA ins TA (NM_000463.3)。通过对该患者病例资料分析, 复习相关文献。

结果: 该患者同时存在这两种突变, 证明遗传性球形红细胞增多症和Gilbert综合征共存。SLC4A1 基因第19外显子中的c.2510C>A杂合突变, 这种突变在中国人群中尚未见报道。

结论: 遗传性球形红细胞增多症和Gilbert综合征并存的情况并不少见, 使用基因诊断技术可以检测到两者更高频率的共存情况。

关键字 遗传性球形红细胞增多症; 吉尔伯特综合征; 贫血; 高胆红素血症

艾曲波帕联合强化免疫治疗重型再生障碍性贫血及极重型再生障碍性贫血的疗效比较

李晓莉^{★1}、张倩¹、李俊红¹、王虹²、杨贞²、吴小霞²、
汪清源²、周惠芬²、马骁²、苗瞄²、吴德沛²、刘立民²

1. 苏州弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的: 比较强化免疫 (IST) 联合或不联合艾曲波帕一线治疗初诊重型再生障碍性贫血 (SAA) 及极重型再生障碍性贫血的疗效及安全性。

方法: 回顾性分析2003年8月1日至2022年11月10日在苏州大学附属第一医院、苏州弘慈血液病医院新诊断的SAA和VSAA患者共371例, 其中186例SAA (A组) 和55例VSAA (B组) 患者接受IST治疗: ALG/ATG+环孢素, 83例SAA (C组) 和47例VSAA (D组) 患者接受IST+艾曲波帕治疗。

结果: 治疗持续3个月时A组和C组的完全缓解 (CR) 率分别为4.84%和6.02% (P=0.768), 部分缓解 (PR) 率分别为35.5%和48.2% (P=0.059), 总缓解 (OR) 率分别为41%和54.2% (P=0.046)。6个月时, 该两组的CR率分别为19.4%和31.3% (P=0.041), PR率分别为31.7%和47.0% (P=0.020), OR率分别为51.1%和78.3% (P<0.0001), 差异均有统计学意义。B组和D组3个月时的CR、PR、OR率分别为1.82%和6.38% (P=0.332), 30.9%和31.9% (P=0.917), 32.7%和38.3% (P=0.678), 6个月时的CR、

PR、OR率分别为9.43%和23.4% ($P=0.059$)，34.5%和34.0% ($P=0.961$)，43.6%和57.4% ($P=0.233$)，比较均无明显差别。A组的复发率高于C组 ($P=0.027$)，B组的早期死亡率高于D组 ($P=0.018$)。A组和C组、B组和D组的严重治疗相关毒副作用类似。中位随访8个月，A组和C组的3年无失败生存 (FFS) 率分别为 $50.1 \pm 3.9\%$ 和 $70.8 \pm 5.0\%$ ($P=0.005$)，总生存 (OS) 率分别为 $85.8 \pm 2.9\%$ 和 $95.2 \pm 2.4\%$ ($P=0.071$)，B组和D组的3年FFS分别为 $44.2 \pm 6.8\%$ 和 $56.6 \pm 7.4\%$ ($P=0.166$)，OS分别为 $63.5 \pm 7.0\%$ 和 $84.6 \pm 5.4\%$ ($P=0.031$)。

讨论：强化免疫治疗联合艾曲波帕可提高初治重型再生障碍性贫血血液学恢复的疗效，且没有增加毒副作用，此结果与RACE研究类似，但后续的复发是值得关注的问题。而在极重型再生障碍性贫血中，艾曲波帕的加入并没有提高疗效，对于此类患者，长期的重度粒细胞缺乏、血小板减少使得感染和出血的风险极高，因此，极重型再生障碍性贫血治疗方案的选择值得进一步探索。

关键字 艾曲波帕；强化免疫治疗；重型再生障碍性贫血；极重型再生障碍性贫血

T-大颗粒淋巴细胞白血病 继发再生障碍性贫血个案报道及文献复习

吴琼*、徐金格

徐州矿务集团总医院（徐州医科大学第二附属医院）

目的：提高临床对T大颗粒淋巴细胞白血病的重视及加强临床医生对本疾病的认识，为T大颗粒淋巴细胞白血病（T-LGLL）的临床诊治提供思路。

方法：回顾性分析徐州医科大学第二附属医院血液科2022年11月收治的1例T-LGLL继发再生障碍性贫血（AA）患者的临床资料及诊疗经过，并复习相关文献。

结果：患者，女性，26岁。2006年患者出现血小板减少（未见具体数值），未进一步诊治；后于2009年血小板降至 $41 \times 10^9/L$ ，白细胞及血红蛋白正常，骨髓检查提示骨髓增生活跃，巨核细胞11个，产板功能不良，血小板少见，口服升血小板冲剂及白介素11治疗，效果欠佳，后口服中药治疗（具体不详），血小板计数波动在 $30-40 \times 10^9/L$ 之间；2012年患者复查血小板降至 $20 \times 10^9/L$ ，口服强的松20mg/日，并于3个月内减停，血小板波动在 $30-40 \times 10^9/L$ 之间；2014年患者血常规提示全血细胞减少，行血液及骨髓检查后非重型再生障碍性贫血，给予环孢素、左旋咪唑、达那唑治疗6个月后缓解（Hb $> 110g/L$ ，PLT $20-50 \times 10^9/L$ ），维持缓解8年余，于2022年02月患者Hb $< 101g/L$ ，血小板计数 $27 \times 10^9/L$ 提示病情进展，复查骨髓与前比较无明显变化，单纯口服海曲波帕12.5mg/d治疗，效果欠佳，全血细胞减少加重，输血依赖，2022年09月患者查外周血TCRV $\beta-J\beta$ 重排检测提示阳性；外周血流式细胞免疫分型示：淋巴细胞占44.7%，表达CD3:74.9%，CD3-CD56+:20.1%，CD3+CD57+:27.5%，考虑T-LGLL继发AA。2022年11月患者于我科行抗人T细胞猪免疫球蛋白联合环孢素、达那唑及海曲波帕治疗6个月后血液学部分缓解，脱离输血，提示强化免疫抑制治疗T-LGLL继发AA治疗有一定疗效。

结论：对原因不明的血细胞减少患者，需注意排查T大颗粒淋巴细胞白血病，T细胞受体基因重排阳性是诊断大颗粒淋巴细胞白血病的关键，对于T大颗粒淋巴细胞白血病继发再生障碍性贫血的患者，强化免疫抑制治疗是可选的有效方案。

关键字 T大颗粒淋巴细胞白血病；再生障碍性贫血；血细胞减少

Comparison of cyclosporine A combined with eltrombopag and immunosuppressive therapy in the first-line treatment of acquired severe aplastic anemia

Xiaoli Li^{★1}, Qian Zhang¹, Junhong Li¹, Hong Wang², Zhen Yang²,
Qingyuan Wang², Xiaoxia Wu², Huifen Zhou², Xiao Ma², Miao Miao², Depei Wu², Limin Liu²

1. Soochow Hopes Hematosis Hospital

2. The First Affiliated Hospital of Soochow University

Objective: To compare the efficacy and safety of cyclosporine A (CsA) combined with eltrombopag and immunosuppressive therapy (IST, ATG/ALG+CsA) for the first-line treatment of acquired severe aplastic anemia (SAA).

Methods: There were 298 patients suffered from SAA enrolled in the retrospective studies. The patients were divided into two groups: CsA plus eltrombopag group (n = 91) and IST group (n = 207). The primary end points were hematologic complete response (CR) at 3 months and 6 months. Secondary end points included overall response (OR), survival, relapse, and adverse events (AE).

Results: At 3 months, there were no significant differences in CR rate between the two groups (0% vs 4.3%, $P=0.056$), while the percentage of patients who had a OR was 31.9% in CsA plus eltrombopag group and 44.4% in IST group ($P = 0.042$). At 6 months, the CR rate was higher in the IST group than in the CsA plus eltrombopag group (16.9% vs 8.8%, $P = 0.046$), the ORR reached 51.7% and 41.8%, respectively ($P = 0.134$). The incidence of AEs and death were similar in the two groups ($P > 0.05$). In the CsA plus eltrombopag group and IST group, 2-year overall survival (OS) was $87.4 \pm 6.2\%$ and $83.2 \pm 7.8\%$ ($P = 0.493$), whereas 2-year failure free survival (FFS) was $42.9 \pm 5.2\%$ and $53.6 \pm 3.5\%$ ($P = 0.099$). The two groups did not significantly differ in terms of PNH clonal transformation (2.2% v.s. 4.8%, $P = 0.456$).

Discussion: Compared with CsA plus eltrombopag, immunosuppressive therapy could improve OR at 3 months and CR at 6 months for newly diagnosed patients with severe aplastic anemia, without additional toxic effects. The PNH clonal transformation, OS and FFS were similar between the two groups.

Key Words severe aplastic anemia; immunosuppressive therapy; eltrombopag; cyclosporine; ATG/ALG

· 移植和细胞治疗 ·

一种新型 CAR-T细胞诱发细胞因子释放综合征的小鼠模型建立及应用研究

黎陈铖^{★1,2}、刘细细^{1,2}、陈碧清¹、田芳¹、张玮光^{1,2}、杨箐^{1,2}、
张晓丽^{1,2}、热爱拉·加那提^{1,2}、杨钰琪^{1,2}、王丽女^{1,2}、石学泽^{1,2}、胡中晓^{1,2}、朱学军¹

1. 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院; 2. 南京中医药大学第一临床医学院

嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法开辟了肿瘤免疫治疗的新领域, 虽然CAR-T细胞临床表现积极结果, 但同时也带来许多不良反应。其中, 细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 是最常见的一种严重并发症, 由于CAR-T细胞治疗过程中活化的免疫细胞释放过量细胞因子而引起的超常免疫反应, 表现为大量细胞因子短暂显著地升高, 严重的CRS可危及患者生命。建立合适的动物模型是预防或减轻CRS的有效手段。负荷肿瘤的NSG小鼠通常用作CAR-T细胞治疗的临床前模型, 以及SCID-beige小鼠模型、CD20 CAR-T细胞引起的免疫激活级联反应的恒河猴模型等。但建立上述模型价格昂贵, 实验成本高, 不利于大规模开展相关的实验研究。IL-12是一种具有强大肿瘤抑制活性的促炎细胞因子, CAR-T细胞与IL-12的组合已被证明可增强包括白血病和卵巢癌在内的多种肿瘤小鼠模型的抗肿瘤效应。然而, 这些研究均观察到全身性IL-12的耐受性较差, 主要与其诱发的CRS有关。通过构建表达IL-12小鼠嵌合抗原受体修饰的T (CAR-T) 细胞, 探讨经尾静脉将其回输小鼠体内建立细胞因子释放综合征 (CRS) 模型的方法及雷公藤内酯醇有效性和安全性的探究。方法: 构建基于靶向鼠源CD19的CAR分子, 包装逆转录病毒载体并感染小鼠T细胞构建mCD19-CAR-T、mCD19/IL-12-CAR-T细胞。通过构建小鼠体内胰腺癌Panc02-CD19细胞移植瘤模型, 检测mCD19/IL-12-CAR-T细胞的抗肿瘤活性, ELISA检测两种CAR-T细胞IL-12和IFN- γ 分泌水平; 经小鼠尾静脉回输mCD19/IL-12-CAR-T细胞构建CAR-T细胞CRS小鼠模型, 流式细胞术检测小鼠血清中IL-6、MCP-1、IL-1、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子的含量, H-E染色观察小鼠肝、脾、肺和肾的病理组织学变化。结果: mCD19/IL-12-CAR-T细胞经过培养扩增, 能有效分泌IL-12, CAR阳性率达到56.9%; 与非靶Panc02细胞或靶向Panc02-CD19细胞共培养时, 均能高分分泌IFN- γ 。成功构建小鼠胰腺癌Panc02-CD19细胞移植瘤模型, 小鼠尾静脉注射 1×10^6 个mCD19/IL-12-CAR-T细胞能显著抑制移植瘤的生长, 但未能诱发严重CRS; 回输 2×10^6 mCD19/IL-12-CAR-T细胞后, 出现小鼠体质量减轻、血清炎症因子水平升高、组织损伤, 最终导致死亡等一系列典型CRS表现。腹腔注射100 ug/kg TP, 小鼠发抖、不适和起毛现象减轻, 血清炎症因子水平下降。结论: 此模型使用普通品系C57BL/6J小鼠及培养的小鼠CAR-T细胞即可建立, CRS的产生不依赖于接种的肿瘤细胞, 避免了小鼠在实验期间因肿瘤生长速度的差异及负担过重而导致的不均一死亡, CRS发生时间主要在CAR-T细胞回输后的1~6 d, 小鼠表现出典型的CRS症状, 如体质量减轻、血清细胞因子显著升高等, 符合临床CAR-T细胞诱发CRS的表征。本法构建的模型更稳定, 制作周期短, 降低了实验成本, 且重复性高。为CRS治疗药物的有效性、安全性及药物筛选提供了合适的实验动物模型。同时TP可延长小鼠存活时间并提高小鼠生存率, 有效缓解CRS。

关键字 嵌合抗原受体; IL-12; CAR-T细胞疗法; 细胞因子释放综合征; 雷公藤内酯醇

IFN- γ 腺病毒诱发细胞因子释放综合征小鼠模型的建立和观察

杨箐^{★1,2}、张玮光^{1,2}、黎陈铨^{1,2}、刘细细^{1,2}、陈碧清²、田芳²、
张晓丽^{1,2}、热爱拉·加那提^{1,2}、杨钰琪^{1,2}、王丽女^{1,2}、胡中晓^{1,2}、朱学军²
1. 南京中医药大学; 2. 南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院)

目的: CAR-T免疫治疗可以引起灾难性的细胞因子风暴,从而导致全身炎症、高铁蛋白血症、血流动力学不稳定和多器官衰竭等一系列临床特征,称为细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。目前已报道的2种CAR-T相关CRS模型分别使用SCID-beige小鼠和人源化 NSG 小鼠,这两种免疫缺陷小鼠很难重现人类的免疫系统和肿瘤微环境,且价格昂贵,不易获得。因此我们拟建立一种经济易获得且能较好模拟CAR-T相关CRS反应机制的小鼠模型。以往研究表明IFN- γ 是诱导细胞因子风暴的关键因子,激活巨噬细胞诱导CRS。我们拟建立一种腹腔注射IFN- γ 腺病毒(Ad-mIFN- γ)诱发CRS的小鼠模型。

方法: 构建Ad-mIFN- γ , 以MOI =100加入500uL的病毒稀释液感染体外贴壁培养获得的小鼠腹腔巨噬细胞4h, 吸弃上清, 重新加入完全培养基继续培养, 连续7天收集培养上清, 流式细胞术检测巨噬细胞分泌IFN- γ 的水平。通过腹腔注射的方式将滴度为 1×10^8 的Ad-mIFN- γ 注射至C57BL/6J小鼠体内, 以相同滴度的Ad-LacZ为对照病毒, 小鼠分为Ad-LacZ组(注射200uL滴度为 1×10^8 PFU/ml的病毒)、磷酸缓冲液组(注射200uL磷酸缓冲液)、病毒低、中、高感染组(分别注射滴度为 1×10^8 PFU/ml的Ad-mIFN- γ 50uL、100uL、200uL)。每天观测小鼠的体重及生存情况。流式细胞术检测小鼠血清中IFN- γ 、IL-6、MCP-1、IL-1、TNF- α 等13种炎性细胞因子的水平, H-E染色观察实验小鼠肝、脾、肺和肾的病理组织学变化。

结果: 体外Ad-mIFN- γ 感染小鼠腹腔巨噬细胞, 能检测到巨噬细胞分泌IFN- γ 在第三天达到峰值120ug/mL, 并且连续7天内持续高分泌IFN- γ 。小鼠腹腔注射Ad-mIFN- γ 后, 检测到低剂量组小鼠无体重减轻, 血清IL-6升高至22ug/mL、IFN- γ 升高至59ug/mL, 无小鼠死亡; 中剂量组小鼠Ad-mIFN- γ 注射后体重减轻, 到第八天后开始回升, IL-6升高至49ug/mL、IFN- γ 升高至237ug/mL, 无小鼠死亡; 小鼠腹腔注射高剂量Ad-mIFN- γ 后, 体重持续减轻, 血清中IFN- γ 、IL-6、MCP-1、IL-1、TNF- α 等细胞因子的水平均显著升高, IL-6升高至140ug/mL、IFN- γ 升高至3251ug/mL, 10天内小鼠死亡率达100%。组织病理检测可见肝、脾、肺组织明显损伤, 而对照组小鼠未见明显组织损伤。

结论: 按照MOI =100加入Ad-mIFN- γ 体外转染小鼠腹腔巨噬细胞后, 可以快速表达分泌mIFN- γ , 小鼠腹腔注射低、中剂量的Ad-mIFN- γ 未能诱发致死性的CRS。注射高剂量的Ad-mIFN- γ 小鼠出现体重减轻、细胞因子升高、肝、脾、肺组织损伤和最终死亡的一系列CRS典型表现。成功构建Ad-mIFN- γ 腹腔注射诱发小鼠CRS的模型, 能够较好的模拟CAR-T相关CRS, 易于建立且稳定性好。

关键字 γ -干扰素; 腺病毒; 巨噬细胞; 细胞因子释放综合征

谷氨酰转肽酶与肝脏慢性移植物抗宿主病相关性研究

闫志凌^{1,2}、刘佳怡²、张焕新²、李振宇²、徐开林²

1. 徐州医科大学附属医院; 2. 徐州医科大学血液病研究所

目的: 研究GGT水平与肝脏cGVHD发生及严重程度关系、分析治疗过程中肝酶学变化情况, 比较不同病因引起GGT变化情况, 探索GGT水平对预后的影响, 从而为肝脏cGVHD的发生、疗效评估、预后提供临床指标。

方法: 研究对象为2015年1月至2019年12月于徐州医科大学附属医院血液科接受allo-HSCT移植的188例血液病患者。回顾性分析患者一般临床资料, 包括性别、移植时年龄、原发疾病、移植类型、与供者HLA相合程度、预处理方案、病毒性肝炎发生情况、a/cGVHD发生情况。记录患者移植前后肝功能指标异常时间及数值, 分析引起肝功能异常的原因。进一步分析GGT水平与肝脏cGVHD发生及严重程度关系、监测治疗过程中肝酶学及胆红素变化情况, 比较不同病因引起GGT变化情况, 探讨GGT水平对预后的影响。

结果: 接受allo-HSCT的188例患者, 中位随访时间 561天(范围, 119-1898天)天, 58(30.8%)例发生cGVHD, 其中30(16%)例发生肝脏cGVHD。单因素分析显示年龄($P=0.018$)、供受者性别($P=0.023$)、aGVHD($P=0.006$)与肝脏cGVHD的发生有较密切关系, 多因素Logistic回归显示aGVHD($P=0.010$, $0.143\sim0.766$)是影响肝脏cGVHD发生的独立危险因素。分析GGT与肝脏cGVHD发生及严重程度的关系, 结果显示肝脏cGVHD组较无肝脏cGVHD组GGT峰值明显升高($U=817$, $P<0.001$), 肝脏cGVHD严重程度与GGT峰值成正相关($r_s=0.459$, $P=0.011$), 肝脏cGVHD score3组较score1-2组GGT峰值明显升高($P=0.049$)。监测不同时间点GGT, 结果显示移植前、移植后1个月、3个月、4个月、5个月、6个月的GGT水平与肝脏cGVHD严重程度成正相关($r_s=0.382$, $P=0.037$; $r_s=0.508$, $P=0.004$; $r_s=0.447$, $P=0.0015$; $r_s=0.434$, $P=0.017$; $r_s=0.518$, $P=0.009$; $r_s=0.370$, $P=0.048$)。肝脏cGVHD发生时, GGT较ALT、TBIL提前升高, 但与ALP相比差异无统计学意义(GGT vs ALT, $P=0.001$; GGT vs TBIL, $P=0.007$; GGT vs ALP, $P=0.086$)。通过监测治疗期间转氨酶及胆红素的变化, 肝脏cGVHD反复发生或治疗不佳的患者GGT比AST提前5天升高($P=0.012$), 比ALT提前2天升高($P=0.005$)比TBIL提前2天升高($P=0.007$), 但与ALP相比未见明显异常($P=0.128$)。而治疗有效的患者中AST比GGT提前2天下降($P=0.018$), ALT比GGT提前1天下降($P=0.042$), 但是GGT与ALP和TBIL相比无统计学意义(GGT vs ALP, $P=0.068$; GGT vs TBIL, $P=0.311$)。分析不同原因引起的肝功异常, 结果显示cGVHD引起的GGT升高峰值较药物、感染、不明原因组峰值高(cGVHD组vs药损组, $P<0.001$; cGVHD组vs感染组, $P=0.019$; cGVHD组vs不明原因组, $P=0.009$)。

结论: 血清GGT升高有助于早期预警肝脏cGVHD的发生, 血清GGT水平与肝脏cGVHD严重程度相关, 治疗过程中GGT水平变化有助于评估治疗效果。

关键字 异基因造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 谷氨酰转肽酶; 总生存率

Biomarkers as targets for CAR-T/NK cell therapy in AML

Ruonan Shao*, Zijian Li, Honglei Xin, Suyu Jiang, Xiaofeng Shi
The Second Clinical Medical College of Nanjing Medical University

The most common kind of acute leukemia in adults is acute myeloid leukemia (AML), which is often treated with induction chemotherapy regimens followed by consolidation or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, some patients continue to develop relapsed or refractory AML (R/R-AML). Small molecular targeted drugs require long-time administration. Not all the patients hold molecular targets. Novel medicines are therefore needed to enhance treatment outcomes. T cells and natural killer (NK) cells engineered with chimeric antigen receptors (CARs) that target antigens associated with AML have recently been produced and are currently being tested in both pre-clinical and clinical settings. This review provides an overview of CAR-T/NK treatments for AML.

Key Words Acute myeloid leukemia, AML, CAR-T, CAR-NK, target, treatment, research progress

CD19 CAR-T治疗CNS受累的B-ALL安全性及有效性研究

祁岳坤*, 李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的: CAR-T细胞疗法是目前R/R B-ALL最有前景的免疫治疗方法之一, 目前尚无关于CAR-T治疗CNS白血病(CNSL)临床缓解和长期生存的大规模研究。本研究报告了48例输注CD19 CAR-T治疗R/R B-ALL CNSL患者的缓解、毒性和可行性分析, 试图寻求一种基于CAR-T的CNSL最佳治疗策略。

方法: 该研究共入组国内5家中心的48例B-ALL伴CNSL患者, 予以氟达拉滨(30 mg/m²/天, D-5至D-3)和环磷酰胺(750 mg/m², D-5)清淋后, 接受CD19 CAR-T为基础的治疗。其中, 27例患者在CAR-T输注前接受了针对中枢神经系统的桥接化疗。

结果: D30的评估中, 42例(87.5%)达到骨髓CR/CRi, 35例(72.9%)达到MRD-CR; 41例(85.4%)达到CNSL缓解。中位随访时间11.5个月, CAR-T治疗后6个月和12个月时骨髓病变的累积复发率分别为23.7%和31.1%; 与骨髓病变的累积复发率相比, CNSL的复发率较低, 12个月时CNSL的累积复发率为11.3% (p=0.040)。所有48例患者的中位OS为16.0个月, 中位EFS为8.7个月。输注后前30天内, 43/48例(89.6%)发生CRS, 9例(18.8%)发生3-5级CRS。18例患者(37.5%)发生神经毒性事件(NE), 其中11例(22.9%)为3-4级NE。神经毒性与CRS的发生率和严重程度显著相关(r=0.553, p=0.024)。

结论: 研究表明, 含CD19 CAR-T细胞疗法的强化治疗可在BM和CNS病变中诱导相似的高缓解率, 同时安全性可接受, 这为既往临床试验排除的预后不佳的CNSL患者, 提供了一种潜在的治疗选择。

关键字 急性淋巴细胞白血病, 中枢神经系统白血病, CAR T, ICANS

连续性个性化心理干预在造血干细胞移植过程中的运用及临床效果观察

毕静★

东南大学附属中大医院

目的:造血干细胞移植(HSCT)是治疗急性白血病、再生障碍性贫血、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤及先天免疫缺陷综合征等疾病的重要方法之一。HSCT患者在漫长的疾病治疗过程中承受了巨大的心理压力,心理状况主要表现为焦虑、抑郁、孤独感、敏感、畏惧、创伤后应激障碍等,不良心理状况的主要影响因素包括性别、个性特征、身体功能、家庭社会支持、应对方式等。这些不良心理状况影响病人的移植效果、生命质量以及疾病预后。本次探讨针对造血干细胞移植患者各时期不同的心理状况予以连续性个性化心理干预的临床效果。

方法:研究对象选取36例于2022年1月至2022年12月在我院层流病房行造血干细胞移植患者,18例观察组和18例对照组分别接受连续性个性化心理干预和常规心理护理,对比分析两组SDS、SAS评分情况。

移植前患者经历了恶性疾病的诊断及化疗,以焦虑、抑郁及悲伤情绪为主,针对患者的文化水平、性格习惯、接受程度的不同,护士予以一对一双向沟通、认知干预、个性化交流,开展移植知识宣教,建立良好的护患关系,同时充分调动社会支持系统的作用,使患者感受到来自家人及社会的关爱,提高患者心理舒适度。

移植期患者独处于单间层流病房内接受保护性隔离,封闭的治疗环境下患者主要的心理状况为孤独感、焦虑、敏感为主。患者对于干细胞回输给予很大的期望,同时长达两周左右的骨髓抑制期,患者极易出现感染、出血、口腔粘膜炎,会担心移植失败,对治疗效果产生怀疑。此时护士及时倾听患者的心理诉求,对患者加强正向心理情感的引导,提供心理支持。

患者移植后会出现两种不同的心理变化,移植效果好、并发症少的患者会产生感恩、满足、期待及回报社会的心理;移植效果差、并发症多的患者会产生焦虑、绝望心理。对于移植效果好的患者护士要及时予以积极的心理支持,促进患者顺利回归社会、恢复正常生活。对于移植效果差的患者给予专业的心理辅导,帮助患者克服心理障碍,维持对治疗的信心,减少心理应激,提高生命质量。

结果:接受连续性个性化心理干预的对照组患者SDS、SAS评分均低于对照组($P<0.05$)。

讨论:连续性个性化心理干预对造血干细胞移植患者具有良好的临床效果,能有效减轻或缓解患者的不良心理状况,提升护理效果和患者满意度,促进移植成功,对患者良好预后有较大作用。

关键字 心理干预、造血干细胞移植

蛋白C系统在移植相关血栓性微血管病的作用 和潜在治疗相关研究

杨静怡*、戚嘉乾、潘婷婷、蒋淑慧、韩悦
苏州大学附属第一医院

目的：探究蛋白C系统（血栓调节蛋白、蛋白C受体、蛋白C、活化蛋白C等）在移植相关血栓性微血管病（TA-TMA）进展中的作用机制及潜在治疗相关可能性。

方法：我们检测TA-TMA、移植物抗宿主病(GVHD)和无并发症共三组患者在移植前和发病时蛋白C和活化蛋白C水平。我们用血浆孵育人脐静脉内皮细胞（HUVECs）模拟内皮损伤的体外模型，从中检测了蛋白C系统相关组分的变化水平。随后我们构建了血栓调节蛋白过表达的HUVECs细胞株，并检测内皮损伤情况。已有研究证实通过上调低氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）构建TA-TMA模型，我们进一步探索了此方法构建模型中蛋白C系统相关组分的变化。

结果：三组患者在移植前和发病时蛋白C的水平无明显变化，活化蛋白C水平在TA-TMA组发病时较移植前明显下降（ $p < 0.01$ ），GVHD组和无并发症组患者前后无明显变化。同时我们发现TA-TMA组发病时的APC/PC比率低于GVHD组和无并发症组（ $p < 0.05$ ），而GVHD组和无并发症组两组之间的水平无统计学差异。我们用患者血浆共同孵育HUVECs，通过流式、qPCR、Western Blot、免疫荧光等方法检测，发现：TA-TMA组的血栓调节蛋白较其余两组明显减少，GVHD和无并发症组无明显差异，而蛋白C受体在三组变化中无明显差异。血栓调节蛋白过表达的HUVECs细胞株，其补体C3和C5b-9粘附、细胞总ROS和线粒体超氧化物水平都较病毒空载体组降低。用HIF-1 α 的刺激剂IOX-2和抑制剂PX-478处理内皮后发现：与对照相比，IOX-2使内皮血栓调节蛋白表达下降，PX-478使内皮血栓调节蛋白表达上升。我们根据前期研究方法构建TA-TMA的小鼠模型，发现腹腔注射DMOG组的小鼠血浆的活化蛋白C水平较对照组下降。体外蛋白C活化实验证实，IOX-2组处理后的内皮，其蛋白C激活能力低于PX-478组和DMSO组。我们沿用前期研究方法构建TA-TMA的小鼠模型，发现腹腔注射HIF-1 α 刺激剂DMOG组的小鼠肾脏和肺脏血栓调节蛋白表达都下降，同时发现DMOG组小鼠血浆的活化蛋白C水平较对照组下降。

结论：造血干细胞移植后患者的内皮受损程度可通过血栓调节蛋白激活蛋白C的水平进行评估，即活化蛋白C动态变化在TA-TMA发病过程中起到了一定的预示作用。过表达血栓调节蛋白可减少TA-TMA血浆孵育的内皮细胞受损情况。此外在TA-TMA疾病情况下，血管内皮的血栓调节蛋白表达水平下降、蛋白C激活能力减弱。

关键字 血栓性微血管病，造血干细胞移植，血栓调节蛋白，活化蛋白C

重组抗CD25人源化单克隆抗体挽救性治疗糖皮质激素耐药型急性移植物抗宿主病的疗效分析

吴雅雪^{★1}、胡晓慧^{2,3,4,5}

1. 苏州大学附属第一医院苏州弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

3. 江苏省血液研究所; 4. 国家血液系统疾病临床医学研究中心

5. 国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室

目的: 分析重组抗CD25人源化单克隆抗体(简称人源化CD25单抗)治疗异基因造血干细胞移植术(allo-HSCT)后合并糖皮质激素耐药型急性移植物抗宿主病(SR-aGVHD)的疗效及预后。

方法: 回顾性总结2019年6月至2020年10月在苏州大学附属第一医院苏州弘慈血液病医院治疗的allo-HSCT后合并SR-aGVHD的64例患者的临床资料。所有患者予人源化CD25单抗治疗(d1、3、8, 后根据病情每周1次), 在人源化CD25单抗治疗后第28天进行疗效评估, 并进行随访及生存分析。

结果: 人源化CD25单抗治疗64例SR-aGVHD患者第28天的有效率为79.7%(51/64), 其中35例(54.7%)患者获得CR, 16例(25.0%)获得PR, 13例(20.3%)为NR。多因素分析显示, 肝脏受累是人源化CD25单抗治疗SR-aGVHD第28天疗效不佳的独立危险因素($P=0.002$)。从人源化CD25单抗治疗开始随访, 所有患者的中位随访时间17.1(0.2–50.8)个月。治疗后1年OS率为63.2%, 2年OS率为52.6%; 1年NRM率为28.8%, 2年NRM率为32.9%。治疗28天获得CR、PR和NR患者的半年OS率分别为91.4%、79.8%和0.0%, $P=0.000$ 。多因素分析结果显示有肝脏累及($P=0.027$)和GVHD分级Ⅲ–Ⅵ级($P=0.032$)是影响OS的独立危险因素。

讨论: CD25单抗是临床上使用比较广泛的SR-aGVHD二线治疗方案之一。在治疗第28天进行疗效评估: daclizumab的有效率为29–68%; 鼠/人嵌合型CD25单抗的有效率为65–85%; 人源化CD25单抗的28天有效率为83%。CD25单抗治疗SR-aGVHD的1年OS率为47–64%, 1年NRM率为32.6%。本研究中, 人源化CD25单抗治疗28天的有效率为84.4%, 1年OS率为63.2%, 1年NRM率为32.9%, 治疗28天有效患者的预后明显优于对治疗无应答的患者。研究表明, SR-aGVHD累及肝脏者及明尼苏达积分高危组患者的预后较差。本研究中, GVHD分级Ⅲ–Ⅵ级和肝脏受累是影响患者OS的独立危险因素。总之, 人源化CD25单抗对于治疗SR-aGVHD的疗效良好, 治疗前GVHD分级Ⅲ–Ⅵ级和GVHD累及肝脏的SR-aGVHD患者疗效不佳, 预后差, 需尽早干预。

关键字 造血干细胞移植; 急性移植物抗宿主病; 重组抗CD25人源化单克隆抗体

Free fatty acid receptor-4 regulates T-cell activation and decreases acute graft-versus-host disease

Jingyi Shen^{★1,2}, Qiu Lan^{1,2}, Ying Wang^{1,2}, Shuo Cao^{1,2}, Fei Zheng^{1,2}, Kailin Xu^{1,2}, Bin Pan^{1,2}

1. Xuzhou Medical University; 2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) remains a great challenge for recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). Background diseases such as obesity and diabetes have unfavorable impact on outcome of allotransplant recipients. Free fatty acid receptor 4 (FFAR4) was reported to regulate macrophage-induced inflammation in obesity related diabetes. The role of FFAR4 in alloreaction is unknown. Here, we found FFAR4 played a role in regulating murine aGVHD. FFAR4 agonists CpdA, GW9508 and TUG891 reduced aGVHD in murine allo-HCT models. Both donor-T-cell-derived FFAR4 and recipient-derived FFAR4 was indispensable for FFAR4 agonism-mediated anti-aGVHD effect. Mechanistically, CpdA suppressed donor-T-cell mediated alloreaction through activating a β -arrestin2/Ahr/IL-22 pathway. CpdA recruited β -arrestin2 to FFAR4 which resulted in nuclear translocation of Ahr and up-regulation of IL-22. CpdA-mediated anti-aGVHD effect was abolished in recipient mice receiving Ahr Knockout (KO) or IL22KO T cells. On the other hand, CpdA decreased activation of antigen presenting cells in association with inhibition of the NF- κ B pathway. FFAR4 agonism also decreased aGVHD in mice with obesity and diabetes. Our study shows the immunoregulatory effect of FFAR4 in alloreaction, and has implications for using FFAR4 agonists to control aGVHD in human especially those who with obesity related diabetes.

Key Words free fatty acid receptor-4, graft-versus-host disease, obesity and diabetes

ROBO4 inhibits irradiation-induced endothelial-to-mesenchymal transition and improves hematopoietic reconstitution

Seyram Yao Adzraku^{★1,2,3}, Can Cao^{1,2,3}, Qi Zhou^{1,2,3}, Yue Li^{1,2,3}, Shengnan Yuan^{1,2,3},
Yujin Huang^{1,2,3}, Kailin Xu^{1,2,3}, Jianlin Qiao^{1,2,3}, Wen Ju^{1,2,3}, Lingyu Zeng^{1,2,3}

1. Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University

2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou

3. Key Laboratory of Bone Marrow Stem Cell

Background: To treat a wide variety of blood cancers, bone marrow (BM) ablation is routinely performed before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). After ablation, HSPCs require a stable bone marrow microenvironment to expand, repopulate the BM and refill the peripheral blood cell pool. Signals from the BM niche are essential for hematopoietic homeostasis by regulating the proliferation, self-renewal, differentiation, and

migration of HSPCs at steady-state and in response to stress. ROBO4 is a transmembrane protein that is exclusive to endothelial cells and plays a vital role in the preservation of vascular integrity. The purpose of this study is to determine the position of ROBO4 in maintaining the integrity of bone marrow endothelial cells following radiation therapy, as well as its effects on HSC activity.

Method: To create an endothelial cell injury model, microvascular endothelial cells were exposed to γ -radiation. Before radiation exposure, ROBO4 expression in microvascular endothelial cells was altered using lentiviral-mediated RNAi (shRNA) and gene overexpression techniques. Endothelial to mesenchymal transition (Endo-MT) was evaluated by qPCR, immunocytochemistry, and immunoblotting to determine the effect on the expression and distribution of endothelial cell-specific molecules (PECAM-1, VE-Cadherin, VEGFR2, and TIE2, etc.) and specific mesenchymal cell markers (Fibronectin, Vimentin, FSP-1, and α -SMA, etc.). We examined the alterations in endothelial activities following ROBO4 gene modification and irradiation using the Transwell and wound healing migration and Matrigel tube formation assays. A co-culture model of ROBO4 knockdown or overexpressed endothelial cells and hematopoietic stem cells isolated from C57BL/6 mice was also built, and the effects of irradiated endothelial cells on the proliferation, differentiation, and cell cycle of hematopoietic stem cells were studied using flow cytometry.

Results: ROBO4 and specific mesenchymal proteins (fibronectin, vimentin, α -SMA, and FSP-1) are upregulated in endothelial cells exposed to high doses of ionizing radiation. Silencing ROBO4 increases the expression of endoglin (CD105), an auxiliary receptor for the transforming growth factor (TGF-) family of proteins, and promotes endothelial to mesenchymal transition (Endo-MT) through activation of both the canonical (Smad) and non-canonical (PI3K/AKT/mTOR/NF- κ B) signaling pathways. Endothelial ROBO4 overexpression significantly diminishes Endo-MT after irradiation. Consistent with these observations, ROBO4 overexpression stimulates the expression of immunoglobulin-like adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1). Even while ROBO4 overexpression does not substantially impact endothelial activities, the migratory and angiogenic potentials of endothelial cells considerably increase when ROBO4 is knocked down and exposed to ionizing radiation. Notably, transcriptional downregulation of ROBO4 in endothelial cells reduces HSPC proliferation and increases HSC quiescence. However, ROBO4 overexpression mitigated the damaged endothelium's suppressive effects on HSC proliferation. We also observed that irradiation-induced granulocytosis, erythrocytosis, and megakaryocytosis were all suppressed by overexpression of ROBO4. Altogether, our findings support a function for endothelium ROBO4 in regulating HSC differentiation.

Conclusion: By controlling Endo-MT, ROBO4 preserves microvascular integrity after radiation preconditioning treatment, protects endothelial function, and lessens the inhibitory effect of damaged endothelium on hematopoietic reconstitution.

Key Words ROBO4, endothelial-to-mesenchymal transition, hematopoietic reconstitution

联合输注间充质干细胞和内皮祖细胞 可以加快造血干细胞移植后损伤肠道的修复

朱升云*、李卉琪、吕超然、徐开林、曾令宇
徐州医科大学血液病研究所

间充质干细胞 (MSC) 已被广泛应用于造血干细胞移植后肠道屏障功能的修复和免疫稳态的维持, 但由于缺乏血管, 修复过程经常受损或延迟。但MSC 和内皮祖细胞 (EPC) 如何联合治疗肠道微环境和修复尚不清楚。

在本研究中, 同基因骨髓移植的BALB/c 小鼠分为4组: 仅骨髓移植组, 骨髓+MSC组, 骨髓+EPC组, 骨髓+MSC+EPC组。

结果表明, MSC+EPC 小鼠的毛细血管分布更大, 小肠内紧密连接蛋白 (occludin) 的表达更高。MSC+EPC联合治疗在移植后早期增加了IL-17A水平, 降低了IFN- γ 水平。此外, MSC+EPC 处理促进了 p38 MAPK和增强了热休克蛋白 HSP27的活化, 从而促进肠上皮细胞增殖并下调凋亡相关分子 caspase 3 的表达。最后, 肠道菌群 (16S rRNA) 的高通量测序表明, MSC+EPC 处理可以抑制肠球菌群 *Enterococcus* (<0.5%) 并稳定阿克曼菌群 *Akkermansia* (~15%), 且 *Akkermansia* 与 p38 MAPK/phos-p38、HSP27/phos-HSP27、IL-17A 和 occludin水平具有相关性。

我们的研究表明, MSC+EPC 联合治疗有利于修复受损肠道, 并通过调节肠道微环境来促进肠道微生物群落的稳定。

关键字 MSC, EPC, 肠道修复, 移植, 微生物, *Akkermansia*, P38, HSP27

78例不同干细胞来源的异基因造血干细胞移植 治疗急性白血病临床疗效观察

余正平*、周卢琨、魏威、陈宝安、葛峥
东南大学附属中大医院

目的: 分析恶性血液病患者脐血移植 (UCBT) 和外周血干细胞移植 (PBSCT) 治疗急性白血病后两组感染、GVHD的发生率、器官毒性、预后和生存情况。

方法: 回顾性分析2017年3月1日至2021年8月30日在我科住院行异基因造血干细胞移植患者的临床资料, 其中脐血移植UCBT (n=26), 外周血干细胞移植 (n=52), 两组均采用氟达拉滨、白消安和环磷酰胺 (FBC) 的预处理方案, GVHD的预防采用环孢素联合短程甲氨蝶呤+霉酚酸酯的方案, 预后分析应用Kaplan—Meier生存曲线。

结果: 78 例恶性血液病患者脐带血移植组和外周血干细胞移植组两组机会性感染的发生率分别为 46.1% vs 38.4%; 两组I-II级aGVHD的累计发生率分别为23.1% vs 26.9%, III-IV级aGVHD的累计发生率为 7.7% vs 16.1%。两组总的生存率 (OS) 分别为69.2% vs 76.9%。

结论：在不同干细胞来源的异基因造血干细胞移植治疗急性白血病中，移植后两组感染的发生，器官毒性，I-II级aGVHD的累计发生率以及总的生存率均无显著统计学差异，III-IV级aGVHD的累计发生率有显著统计学差异。脐血干细胞移植后植入综合征的发生率要明显高于其外周血来源的异基因造血干细胞移植。因此，脐血造血干细胞移植可以使缺乏HLA相合的同胞供者或非血缘关系供者亦能获得移植的机会，从而有效治疗恶性血液病。

关键字 脐血造血干细胞移植；外周血造血干细胞移植；急性白血病；移植物抗宿主病；植入综合征

小剂量ATG联合后置环磷酰胺 用于异基因造血干细胞移植的临床疗效观察

宋立孝*、陶善东、张哲、丁邦和、王春玲、于亮

淮安市第一人民医院

目的：探讨小剂量ATG联合后置环磷酰胺(PTCy)用于异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效及安全性。

方法：回顾性分析2021年9月至2023年5月在我科接受小剂量ATG(5mg/kg)联合PTCy异基因造血干细胞移植的13例恶性血液病患者的临床资料。

结果：13例恶性血液病患者中，男7例，女6例，中位年龄49(8-54)岁，4例诊断为骨髓增生异常综合征(MDS)，其中1例为GATA2基因阳性的MDS，2例诊断为急性淋巴细胞白血病，7例诊断为急性髓系白血病。11例为单倍体异基因造血干细胞移植(其中1例为女供男)，1为同胞全合异基因造血干细胞移植，1例为骨髓库非血缘全合的异基因造血干细胞移植。供者健康查体均为健康供者，未携带受者致病基因，回输CD34⁺细胞中位数2.8(1.72—5.35)×10⁶/kg。所有患者均接受氟达拉滨+白舒非，移植后+3、+4天予环磷酰胺50mg/(kg·d)静脉滴注，移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GvHD)方案:移植-1天起环孢素静脉滴注、+1天吗替麦考酚酯(MMF)口服预防，中性粒细胞植入后停MMF。粒细胞植入时间为13(9-18)天，除1例患者血小板未植入外，其余患者血小板植入时间为11.5(8-15)天，所有患者在植入时均获得完全的供体细胞嵌合。巨细胞病毒(CMV)感染和EB病毒(EBV)感染的发生率分别为30.8%(4/13)和7.7%(1/13)。仅1例患者出现I°皮肤aGVHD,2例患者出现出血性膀胱炎，经积极治疗后治愈，5例患者因肺部感染死亡。

结论：小剂量ATG联合PTCy用于异基因造血干细胞移植方案aGVHD发病率低，但移植后感染仍然是影响患者长期存活不良因素，需要进一步优化预处理方案。

关键字 异基因造血干细胞移植 后置环磷酰胺 ATG

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treatment Diamond-Blackfan anemia: Case report and review of literature

Lukun Zhou*, Zheng Ge

Zhongda Hospital Affiliated of Southeast University Hospital

Diamond - Blackfan anemia (DBA) is a rare congenital red cell aplasia arising from ribosomal protein (RP) defects. Affected patients present with macrocytic anemia, a normal or slightly reduced white blood cell count, and a normocellular bone marrow with erythroid hypoplasia. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an accepted form of treatment for various hematologic disorders. In this paper, we reported 2 cases of DBA patients who were treated with allo-HSCT and 1 cases of drug treated patients. Cases 1 underwent haploidentical hematopoietic stem cell transplantation(haplo-HSCT) (mother to son, HLA9/10), successfully implanted, graft-versus-host disease (GVHD) was occurred in skin, liver and intestinal. GVHD was controlled after treatment but the patient died of pulmonary infection 4 months after transplantation. Cases2 underwent identical sibling donor allo-HSCT (elder sister to younger brother, HLA10/10), successfully implanted. So far, 6 years was after transplantation, the patient with normal blood cell count and Three-line proliferation bone marrow. Case 3 was case 2' older brother, was treated by cortisol and other drugs, but the treatment results was poor, he was infused with 400ml red blood cell monthly and given remove iron treatment.

Key Words Diamond-Blackfan anemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Treatment

双单位无关脐血移植治疗DSA阳性VSAA一例

卢蒙*, 冷加燕、钱震、钱军

江苏大学附属人民医院

目的：了解无关脐血造血干细胞移植（UCBT）治疗DSA阳性的极重度再生障碍性贫血（VSAA）的可行性及疗效。

方法：回顾性分析我科接受双单位UCBT一例DSA阳性的VSAA患者的临床资料;预处理方案:氟达拉滨（Flu）30 mg/m²/d（d-7 ~ d-2）+环磷酰胺（CTX）50 mg/kg/d（d-5 ~ d-2）;移植物抗宿主病（GVHD）预防:环孢素A（CsA）+吗替麦考酚酯（MMF）+甲氨蝶呤（MTX）预防GVHD；移植前：输注2份HLA配型均为4/6相合的无关脐血。

结果：患者于移植后+31天患者获得中性粒细胞植入，+41天获得血小板植入，移植后+28天骨髓供体细胞嵌合度STR为98.8%。

结论：双单位UCBT可以成为无HLA匹配的供体的VSAA患者的一个有效的替代治疗选择，移植前进行DSA的监测和处理是预防和治疗植入失败的有效方法。

关键字 无关脐血造血干细胞移植 (UCBT); 极重度再生障碍性贫血 (VSAA); 供体特异性抗体 (DSA)

含马法兰和白消安预处理方案的异基因造血干细胞移植治疗髓系肉瘤2例病例报道

宋立孝*、陶善东、张哲、丁邦和、王春玲、于亮
淮安市第一人民医院

目的: 探究含马法兰和白消安预处理方案的异基因造血干细胞移植治疗髓系肉瘤的安全性和疗效。

方法: 回顾性分析南京医科大学附属淮安第一医院血液科采用马法兰 60mg/m² d-10,-9; 克拉屈滨 5mg/m² d-7,-6,-5; 白消安 0.8mg/kg q6h d-5,-4,-3; 环磷酰胺30mg/kgd-2,-1预处理方案进行异基因造血干细胞移植2例患者的临床资料, 总结该方案的安全性和疗效。

结果: 第1例患者为中年女性, 诊断急性未分化白血病, 染色体: 47, XX,der (10) t (10; ?) (p12; ?), der (11) (q21), +mar[13]/46,XX[7]。移植前骨髓形态学原始细胞占2%, 流式MRD阳性, 双侧乳腺肿块, 病理提示髓系肉瘤。供者为患者儿子, 移植物来源为外周血干细胞, CD34+细胞数24.7 × 10⁶/kg, 移植后+10天中性粒细胞、血小板植入。第2例患者为儿童, 染色体46,XY,t(8;21)(q22;q22)[5]/ 45,idem,-Y[15], RUX1-RUNX1T1阳性, 移植前骨髓形态学未见原始细胞, 流式MRD阴性, RUX1-RUNX1T1 0.38%, 腰椎组织病理提示髓系肉瘤。供者为患者母亲, 移植物来源为外周血干细胞, CD34+细胞数2.83 × 10⁶/kg, 移植后+14天中性粒细胞植入, +16天血小板植入, 两例患者移植物抗宿主病预防方案均为环孢素, 吗替麦考酚酯, 甲氨蝶呤 (15mg/ m² +1d, 10mg/ m² +3d, +5d)。+30天短串联重复序列检测达到完全供者嵌合。造血植入后, 每周两次监测EB病毒, CMV病毒拷贝数, 若合并发热或腹泻, 送检11种病毒筛查。第1例患者发生CMV病毒感染, 予更昔洛韦抗病毒治疗后CMV病毒转阴, 目前为移植后5月余, 未发生aGVHD及慢性GVHD, 多次复查乳腺彩超未见肿块; 第2例患者移植后EB病毒感染, 予减环孢素剂量及输注静丙等治疗后EB病毒转阴, 期间出现抽搐, 予对症处理好转。目前为移植后3月, 未发生aGVHD。复查腰椎MRI未见肿块。

结论: 含马法兰和白消安预处理方案的异基因造血干细胞移植可做为髓系肉瘤的一种治疗选择, 近期疗效良好, 需增加样本量并长期随访。

关键字 异基因造血干细胞移植; 髓系肉瘤; 白消安; GVHD

Case Report: Venetoclax and azacitidine as salvage therapy for post double umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation relapsing of acute myeloid leukemia

Wei Zhao*, Jun Qian, Jiang Lin, Jing Dong Zhou, Yu Juan Ma, Yuan Feng, Yong Hui Ji
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

The use of venetoclax in combination with hypomethylating agents as a substitution for conventional intensive chemotherapy (IC) has long been flourishing. But when it comes to their therapeutic effect on patients with refractory or relapsed disease, especially those who already had hematopoietic stem cell transplantations (HCT), more data are still required to supplement today's clinical research which might not be specific enough and are still varied in results. Here we report two cases who were respectively belonged to the favorable and adverse risk group, both received double umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation (UCB-HCT) and relapsed within one year after treatment. Having been provided with the venetoclax and azacitidine regimen as post-HCT salvage therapy, the two patients both achieved CRMFC-MRD- and sustained relapse free survival until the day when the article was submitted.

Key Words Acute myeloid leukemia; Bcl-2 inhibitor; Venetoclax; Hypomethylating agent; Azacitidine; Umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation

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安全性分析

余先球*, 韦卫萍、费小明
江苏大学附属医院血液科

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安全性。

方法: 回顾性分析37例多发性骨髓瘤、淋巴瘤患者接受不同剂量依托泊苷联合G-CSF动员自体造血干细胞的情况。高剂量组18例患者第1天接受依托泊苷 1.6g/m²静脉泵入, 第3天起G-CSF 10 μg/kg/d分2次皮下注射; 低剂量组19例患者第1-2天接受依托泊苷 375mg/m²静脉滴注, 第3天起G-CSF 10 μg/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安全性。

结果: 高剂量组患者平均年龄54.1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54.9岁(21-68), 8例为多发性骨髓瘤患者(42.11%), 11例为淋巴瘤患者(57.89%); 高剂量组有13例患者(72.22%)动员成功, 优质动员10例(55.56%), 获得CD34⁺细胞9.90 × 10⁶/kg(0.03-50.41), 低剂量组19例患者(100%)全部动员成功, 动员成功率较高剂量组有统计学差异(p<0.05), 优质动员18例(94.74%), 优质动员率较高剂量组有统计学差异

($p < 0.05$)，获得CD34⁺细胞 $9.13 \times 10^6/\text{kg}$ (4.44–18.67)；高剂量组中有8例 (44.44%) 在粒缺期出现发热，低剂量组有12例 (63.16%) 在粒缺期出现发热，两组无统计学差异 (卡方值1.303, $p = 0.254$)；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5例血小板低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ (26.32%) 两组无统计学差异 (卡方值2.932, $p = 0.085$)；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、优质动员率均较高剂量高，干细胞动员过程中感染发生及出血风险两组均无统计学差异。

关键字 干细胞动员；依托泊苷；G-CSF；有效性；安全性

低剂量PTCY在异基因造血干细胞移植预防GVHD的有效性 & 安全性分析

余先球*、韦卫萍、季艳萍、费小明

江苏大学附属医院血液科

目的：分析异基因造血干细胞移植患者加入低剂量后环磷酰胺 (post-transplant cyclophosphamide, PTCY) 预防GVHD的有效性 & 安全性。

方法：2020年12月至2023年03月间，行异基因造血干细胞移植的患者共8例，其中haplo-HSCT 7例，allo-HSCT 1例，接受BUCY为基础的骨髓预处理方案，GVHD预防以GIAC方案 (北京方案) 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 $6\text{mg}/\text{kg}$ 体重，allo-HSCT未接受ATG治疗，同时在移植后+3及+4天给予低剂量的PTCY (环磷酰胺 $14.5\text{mg}/\text{kg}$ 体重) 进行GVHD的预防。观察总结8例患者移植后GVHD发生及病毒激活情况。

结果：8例患者中3例为RR-ALL (1例为Ph-ALL)，3例为AML-CR1，1例为CMML，1例为MDS-RAEB-2，平均年龄44.8 (30–62) 岁，男性3例，女性5例，MDS-RAEB-2接受allo-HSCT，余7例患者均接受haplo-HSCT。8例患者中有2例发生皮肤1期aGVHD，其中1例合并消化道2期aGVHD，主要表现为恶心、呕吐，予糖皮质激素治疗后均好转，1例ALL-CR2患者在+480天在供者淋巴细胞输注 (DLI) 治疗后出现面颈部、胸背部、双侧大腿、双上肢皮肤3期GVHD，判断为DLI治疗后急性GVHD。目前8例患者移植后中位随访18.9月 (3–38)，未观察到Ⅲ度以上的aGVHD，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；1例ALL-CR2亲缘半相合移植+48天出现CMV病毒激活，并出现CMV肺炎；1例MDS-RAEB-2同胞全合异基因造血干细胞移植患者+320天出现EBV激活，EBV-DNA 1.23×10^4 IU/ml，予利妥昔单抗治疗后转阴。

结论：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。同时需注意CMV、EBV病毒激活问题，需密切监测病毒载量，积极抗病毒治疗。

关键字 异基因造血干细胞移植；小剂量PT-CY；病毒激活

The impact of pre-transplant anti-HLA antibodies in transplants from HLA-identical sibling donors: a multicenter study

Xiya Wei*, Xiaojin Wu, Depei Wu
Soochow university

Objective: Allo-sensitization is a major problem in transplantation. Few studies have performed comparative analysis of the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors (ISD-HSCT) in patients with or without anti-HLA Abs.

Methods: In this study we retrospectively collected data from a multicenter study to analyze the distribution and impact of the pre-existing anti-HLA Abs in ISD-HSCT. We then compared clinical outcomes between patients with and without anti-HLA Abs.

Results: Among 402 recipients, 111 were tested with anti-HLA Abs. Gender, time from diagnosis to transplantation and distribution of primary disease might be risk factors for the occurrence of anti-HLA Abs. We found that patients with anti-HLA Abs had delayed neutrophil engraftment and were more vulnerable to experience Cytomegalovirus (CMV) reactivation. The presence of anti-HLA Abs was proved to be an independent risk factor for neutrophil engraftment (HR 1.42 95%CI 1.13-1.80, $P=0.003$) and CMV reactivation (HR 2.03 95%CI 1.19-3.46, $P=0.009$). We analyzed the prognosis of anti-HLA Abs in sibling patients and found that the presence of anti-HLA Abs was also an independent risk factor for the overall survival (OS) at 180 days (HR 2.32, 95%CI 1.03-5.27, $P=0.042$) among female recipients.

Conclusion: In conclusion, anti-HLA Abs have a negative impact on the prognosis early after ISD-HSCT.

Key Words anti-HLA antibodies (anti-HLA Abs); HLA-identical sibling donor transplant (ISD-HSCT); allo-sensitized;

后置环磷酰胺预处理方案 在急性白血病异基因造血干细胞移植中的临床应用

丁邦和*、陶善东、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急性白血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: 回顾性分析29例接受异基因造血干细胞移植的急性白血病患者的临床资料, 比较后置环磷酰胺 (15例) 与经典Bu/Cy (14例) 预处理方案的GVHD发生率、移植相关并发症、总生存期 (OS) 与无事件生存期 (EFS) 之间的差异。

结果：1、后置环磷酰胺与经典Bu/Cy预处理组中性粒细胞植入时间分别为 13.87 ± 1.552 天、 12.50 ± 3.032 天（ $P = 0.171$ ）；血小板植入时间分别为 15.47 ± 4.882 天、 16.21 ± 5.480 天（ $P = 0.894$ ）；2、两组移植相关并发症无明显差异；3、两组1年的OS率分别为93.33%、53.83%；2年的OS率为71.29%、38.46%，后置环磷酰胺组OS较经典Bu/Cy组延长，差异有统计学意义（ $P = 0.046$ ）。两组1年的EFS率分别为92.85%、53.84%；2年的EFS率为70.93%、38.46%，后置环磷酰胺组EFS较经典Bu/Cy组延长，差异有统计学意义（ $P = 0.048$ ）。

结论：后置环磷酰胺移植预处理方案不延迟粒细胞与血小板植入时间，不增加急性白血病患者移植相关并发症，能够延长OS与EFS，是急性白血病患者allo-HSCT预处理方案的重要选择。

关键词：后置环磷酰胺；急性白血病；异基因造血干细胞移植；GVHD

Thymosin $\beta 4$ exerts cytoprotective function and attenuates liver injury in murine hepatic sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation

Xiangmin Wang^{★1,2,3}, Yi Zhou^{1,2,3}, Qian Sun^{1,2,3}, Qing Zhang^{1,2,3},
Hongyuan Zhou^{1,2,3}, Jiaoli Zhang⁴, Yuwei Du^{1,2,3}, Yuhang Wang^{1,2,3},
Ke Yuan^{1,2,3}, Linyan Xu^{1,2,3}, Meng Zhang^{1,2,3}, Dongmei Yan^{1,2,3},
Lingyu Zeng^{1,2,3}, Kailin Xu^{1,2,3}, Wei Sang^{1,2,3}

1. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

2. Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University

3. Key Laboratory of Bone Marrow Stem Cell, Jiangsu Province

4. Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Objective Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) is one of the life-threatening complications that may occur after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Hepatic sinusoidal endothelial cells (HSECs) injury and liver fibrosis are key mechanisms of HSOS. Thymosin $\beta 4$ (T $\beta 4$) is an active polypeptide that functions in a variety of pathological and physiological states such as inflammation regulation, anti-apoptosis and anti-fibrosis. Given the critical roles of early mitigation of HSEC damage and delaying the progression of liver fibrosis in the management of HSOS, we aimed to explore the cytoprotective role of T $\beta 4$ in HSECs and the regulation of HSCs activation. Additionally, we also assessed the protective effect of T $\beta 4$ against liver injury in a mouse HSOS model.

Methods BrdU incorporation assay and scratch wound repair assay were used to confirm the optimum dose of exogenous T $\beta 4$ on the proliferation and migration of HSECs, and detect the effect of T $\beta 4$ siRNA knockdown of TB4 gene on the proliferation and migration of HSECs. 2. Angiogenesis assay: the effect of exogenous T $\beta 4$ and T $\beta 4$ siRNA on angiogenesis of HSECs was detected by matrigel tube formation test in vitro. 3. Study on the mechanism of T $\beta 4$ promoting cell survival: ①The effect of T $\beta 4$ on the expression of growth signals p-AKT and p-ERK1/2 of HSECs was detected by Western blot. ②The effects of T $\beta 4$ on the proliferation, migration and angiogenesis of HSECs were detected when AKT or ERK1/2 pathway inhibited by specific inhibitors of AKT and ERK, respectively. 4. Study on the effects and mechanism of T $\beta 4$ on irradiation-induced growth arrest and apoptosis in HSECs: ①BrdU incorporation assay and flow cytometry AnnexinV/PI double staining was used to

detect the effects of exogenous T β 4 treatment and silencing T β 4 by siRNA on proliferation and apoptosis in HSECs after γ -irradiation. ②Western blot were used to detect the effects of exogenous T β 4 treatment on the apoptotic protein cleaved caspase-3 level of HSECs post γ -irradiation. ③The expression of anti-apoptotic associated proteins Bcl-xL and Bcl-2 in HSECs were detected by western blot after treated by exogenous T β 4 or T β 4 siRNA. ④Effects of T β 4 treatment to the expression of anti-apoptotic associated proteins Bcl-xL and Bcl-2 in HSECs were detected in the presence of AKT or ERK1/2 pathway inhibitors. 5. qPCR and ELISA were used to detect the effects of T β 4 on the expression of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α in HSECs after irradiation, and western blot was used to detect the protein expression of HSECs inflammation-related signal pathway molecules TLR4, MyD88, p-p65, p-p38 and cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. 6. Effect of T β 4 on hepatic stellate cells LX-2 activation induced by irradiation: qPCR and western blot were used to detect the effect of T β 4 or T β 4 siRNA on the expression of TGF β -1, α -SMA, PAI-1 and COL1A1 in LX-2 after irradiation. 7. Anti-HSOS effects of T β 4 in murine model: ①Murine HSOS model was established after 7.5 Gy γ -irradiation followed by bone marrow cells transplantation, and the effect of intraperitoneal injection of T β 4 on liver function of mice was observed. ②HE, immunohistochemistry and MASSON staining were used to detect the liver inflammation, HSECs damage and fibrin deposition induced by intraperitoneal injection of T β 4 in HSOS mice. ③The expression of ICAM-1 and VCAM-1 protein in liver tissue was detected by Western blot, and the expression of plasma endothelial injury markers TM, vWF, PAI-1 and inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α were detected by ELISA.

Results In this study, we found that Exogenous T β 4 significantly stimulated the proliferation, migration and angiogenesis of HSECs in vitro, while the proliferation, migration and angiogenesis of HSECs were significantly inhibited after down-regulation of T β 4 gene expression by siRNA transfection. The survival-promoting ability of T β 4 may be related to the activation of AKT pathway rather than ERK1/2. It is worth noting that the expression of T β 4 mRNA in HSECs and hepatic stellate cell line LX-2 cells was significantly down-regulated by γ -irradiation in vitro. T β 4 treatment also reduced the apoptosis of HSECs induced by irradiation, decreased the activation of caspase-3 protein and increased the levels of anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-xL. In addition, T β 4 treatment significantly reduced the release of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α of HSECs after irradiation, and negatively regulated NF- κ B and p38 MAPK pathway. Also, T β 4 treatment decreased the level of reactive oxygen species (ROS) and increased the level of antioxidant SOD and GSH in HSECs after irradiation. On the other hand, T β 4 treatment significantly decreased the high-expression of α -SMA, PAI-1 and TGF- β in LX-2 cells induced by irradiation. More importantly, intraperitoneal injection of T β 4 significantly improved the liver function, reduced HSECs damage and inflammatory cell infiltration, and decreased the expression of circulating inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α in HSOS model mice.

Discussion 1. γ -irradiation could significantly down-regulate the mRNA expression of T β 4 in HSECs and HSCs. 2. T β 4 could promote the proliferation, migration and angiogenesis of HSECs in vitro, and exert the effects of anti-apoptosis, anti-inflammation and antioxidation in HSECs damage by irradiation, which may be related to the activation of AKT and negative regulation of NF- κ B and p38 MAPK pathway. 3. T β 4 exerts the effect of anti-activation of HSCs in vitro. 4. T β 4 has a significant anti-HSOS effect in murine HSOS model, which might provide a new strategy for the prevention and treatment of HSOS after HSCT.

Key Words Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Thymosin β 4; Hepatic sinusoidal endothelial cells; inflammation; hepatic fibrosis.

益生菌提前干预改善异基因造血干细胞移植后 aGvHD预后

杨萧天^{★1,2}、郝子怡^{1,2}、司叶俊^{1,2}、张兴霞^{1,2}、林国强^{1,2}、卞梅茹^{1,2}、
王力^{1,2}、万艳^{1,2}、张兵^{1,2}、黄赛兰^{1,2}、姜惠然^{1,2}、王瑶^{1,2}、张彦明^{1,2}
1. 江苏省徐州医科大学附属淮安医院; 2. 淮安市第二人民医院

目的: 研究益生菌提前干预改善异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后急性移植物抗宿主病 (acute-GvHD, aGvHD) 的疗效及安全性。

方法: 纳入2017-2022年55例于我院行异基因造血干细胞移植的患者, 分为对照组与实验组, 对照组共纳入35人, 不使用益生菌干预, 实验组共纳入20人, 于移植前-3天至移植后+1月加用口服益生菌双歧杆菌、酪酸梭杆菌干预。

结果: ① 35例对照组患者, 男性16例, 女性19例, 单倍型移植30例, 全相合移植5例, 20例实验组患者, 男性9例, 女性11例, 单倍型移植16例, 全相合移植4例, 其中对照组aGvHD发生率65.7% (23/35), I-II度aGvHD发生率20.0% (7/35), III-IV度aGvHD发生率为45.7% (16/35), 实验组aGvHD发生率40.0% (8/20), I-II度aGvHD发生率20.0% (4/20), III-IV度aGvHD发生率20% (4/20); ② 实验组20例患者服用益生菌过程中, 均未发生药物相关不良反应。

结论: 益生菌提前干预可以有效降低异基因造血干细胞移植后aGvHD发生率 (45.0%: 65.7%, $P < 0.05$) 与III-IV度aGvHD的严重程度 (20.0%: 45.7%, $P < 0.05$), 且无药物不良反应, 安全性高。

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aGvHD严重影响患者的预后和生活质量。aGvHD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, 如何调节肠道菌群多样性是治疗异基因造血干细胞移植后aGvHD的关键, 越来越多的证据表明改善肠道菌群多样性能够减轻移植后aGvHD的发生率及严重程度, 目前调节肠道菌群多样性的方案包括: 补充益生菌、益生元、调整抗生素、粪菌移植等, 益生菌因其易获取、疗效确切及副作用小等优点广泛用于多种疾病的治疗, 但用于异基因造血干细胞移植后GVHD的预防尚不多见, 结合既往研究及本单位研究结果, 益生菌提前干预有望成为预防移植后aGvHD的一种有效的新方法。

关键字 益生菌, 造血干细胞移植, 急性移植物抗宿主病

Efficacy and Safety of Sitagliptin for Prevention of Acute Graft versus Host Disease in Patients received Alternative Donor Transplantations: Interim Analysis of a Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Control, Phase 3 Trial

MAN QIAO*,XIAOFEI YANG,TAO YOU,HUIYING QIU,YING WANG,
AINING SUN,SHENGLI XUE,YUE HAN,MIAO MIAO,NANA PING,XIAOJIN WU,
XUEFENG HE,XIAOHUI HU,XIAO MA,DEPEI WU,SUNING CHEN*

Department of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu
Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China

Background: Acute graft versus host disease (aGvHD) remains one of the most frequent complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with high mortality. Despite prophylaxis with immunosuppressive therapy agents, among all patients undergoing allo-HSCT, 30 to 50% have aGvHD (grades I-IV) and 14% have severe aGvHD (grades III-IV).Traditionally, alternative donor transplantation(ADT) from an unrelated donor or a haploidentical family donor has been reported in an increased incidence of aGvHD and severe GvHD. However, with the declining birthrate and aging of the population, the numbers of patients with an HLA-matched sibling donor (MSD) are decreasing, and ADT are increasing.

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4; also known as CD26), a transmembrane receptor expressed on T cells, has a costimulatory function in activating T cells. In a mouse model, down-regulation of CD26 prevented GVHD but preserved graft-versus-tumor effects.

Sitagliptin is a selective inhibitor of DPP-4 that is approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In a trial investigating whether sitagliptin enhances engraftment of cord-blood transplants, sitagliptin had an acceptable side-effect profile and unexpectedly resulted in a decreased incidence of acute GVHD. And then another phase II nonrandomized trial showed the feasibility and safety of sitagliptin in combination with sirolimus plus tacrolimus. The combination was associated with a low incidence of acute GVHD among patients undergoing matched allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation after myeloablative conditioning.

On the basis of these, we hypothesized that the efficacy of sitagliptin combined with conventional GVHD prophylaxis (CsA+MTX+MMF+ATG) would reduce the incidence of aGVHD in patients undergoing ADT.

Methods: We are conducting an investigator-initiated, phase 3 trial (NCT05149365) whether sitagliptin combined with conventional prophylaxis would result in a reduction of aGVHD and improvement of GVHD-free, relapse-free survival (GRFS) after ADT. Totally 190 eligible adult patients with hematologic malignancies received myeloablative haploid or unrelated donor sourced HSCT were planned to be enrolled competitively from five HSCT centers in China. The sample size calculation was based on the historical incidence of 42.4% aGVHD in the control arm. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either conventional prophylaxis for GVHD of ADT (control group) or addition sitagliptin to conventional prophylaxis (sitagliptin group). GVHD prophylaxis regimen of control group consists of cyclosporineA (CsA), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF) and antithymocyte

globulin (ATG). The regimen of sitagliptin group combined with sitagliptin 600mg orally every 12 hours started on HSCT day -1 and taken until day +14 (Figure1).

The primary endpoint was grade II to IV acute GVHD by day +100 of two arms. The secondary endpoints were neutrophil and platelet engraftment, infection, nonrelapse mortality, relapse, overall survival, and chronic GVHD of two arms. The cumulative incidences of relapse, nonrelapse mortality, and chronic GVHD were estimated with the use of Gray's method. Relapse and nonrelapse mortality were considered to be competing risks for each other, and relapse and death due to non-GVHD causes were competing risks for acute and chronic GVHD. Overall survival was estimated with the use of the Kaplan-Meier method. Statistical comparisons between treatment groups were performed using the Wilcoxon test for Kaplan-Meier survival curves and the χ^2 test for proportions. For all analyses, a two-sided alpha level of 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results: From December 2021 to May 2023, a total of 191 patients were enrolled in 5 centers and randomized 1:1 to sitagliptin group (n=95) or control group (n=96) (Figure2). The last follow-up was on May 28, 2023, and the data of intention to treat (ITT) population of two groups could be evaluated and baseline characteristics were well balanced (Table 1).

Among patients in sitagliptin group, 5 discontinued sitagliptin treatment due to adverse events: after sitagliptin therapy 3-7 days, 4 patients experienced abdominal pain (CTCAE Grade1-2) and one of them also exhibited hypoglycemia (CTCAE Grade1), which were deemed by clinicians as probable (WHO-UMC) associated with sitagliptin. Symptoms resolved spontaneously within 2 days of cessation. Another patient discontinued treatment due to mild hematemesis initiating sitagliptin therapy only 2 days, which was determined by the clinician as unlikely (WHO-UMC) associated with sitagliptin.

In this interim analysis, safety was assessed in all randomised patients, though the primary efficacy analyses were assessed in both the full analysis set (FAS), which included all randomised patients who received at least one dose of study medication and the per protocol set (PPS), consisting of eligible, randomized patients with no major protocol deviations affecting treatment efficacy.

Firstly in the FAS, the primary outcome (the cumulative incidence of grade II to IV acute GVHD by day+100) could be evaluated in total of 177 patients who were to be enrolled in. The incidence of grade II to IV aGVHD at 100 days of the sitagliptin group was lower than the control group (14.77%(13/88) vs 29.21%(26/89), $\chi^2=5.371$, $P=0.020$, OR=0.42, OR 95%CI, 0.199-0.885). The cumulative incidence of severe aGVHD (grade III or IV) by day 100 of the sitagliptin group was 6.82% (6/88), while the control group was 16.85% (15/89, $\chi^2=4.262$, $P=0.039$, OR=0.361, OR 95%CI, 0.133-0.979).

Secondly in the PPS, the primary outcome could be evaluated in total of 172 patients enrolled in. The cumulative incidence of grade II to IV aGVHD at 100 days of the sitagliptin group was still lower than the control group (13.25%(11/83) vs 29.21%(26/89), $\chi^2=6.48$, $P=0.011$, OR=0.37, OR 95%CI, 0.169-0.809). However the cumulative incidence of severe aGVHD (grade III or IV) by day 100 of the sitagliptin group was 7.23% (6/83), and the control group was 16.85% (15/89, $\chi^2=3.712$, $P=0.054$, OR=0.384, OR 95%CI, 0.142-1.044)(Table2).

The secondary endpoints of two groups are not analyzed due to the data is not updated.

Conclusions: Sitagliptin combined with conventional prophylaxis (CsA+MTX+MMF+MMF) is a safe and effective approach for preventing aGVHD in patients who receive ADT. It remains to be followed up whether it would increase relapse or improve the prognosis of patients after allo-HSCT.

Key Words acute graft versus host disease(aGVHD), alternative donor transplantations (ADT), sitagliptin, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), haploidentical transplantation

异基因造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病 骨髓系表达二例伴文献复习

魏威*

东南大学附属中大医院

目的：探讨异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）治疗急性淋巴细胞白血病的效果及预后

方案：回顾性分析东南大学附属中大医院在2018~2023年间收治的2例接受异基因造血干细胞移植治疗的急性淋巴细胞白血病骨髓系表达患者，并对相关文献进行分析

结果：病例1，女性，25岁，2018年5月因咳嗽就诊，查血常规提示：白细胞计数 $59.95 \times 10^9/L$ ，骨髓涂片：骨髓增生明显活跃，原始细胞占88.4%；流式免疫分型示：异常细胞占有核细胞83.6%，表达CD34+：98.86%、HLA-DR+：99.23%、CD33+：97%、CD13+：15.3%、CD19+：99.53%、CD10+：98.47%、CD7+：19.5%、CD38+：78.98%；白血病融合基因筛查示：BCR/ABL（p190）融合基因阳性，诊断为：Ph+急性B淋巴细胞白血病骨髓系表达；予1疗程VDCLP方案联合络氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗达CR，继续予VDLP方案联合伊马替尼治疗1疗程达MRD阴性，2018年9月行脐血移植，+22天粒系植入，+24天巨核系植入，植入过程顺利，未发生3/4级急性移植物抗宿主病；移植后规律复查，至截稿前移植后57月余，目前疾病仍处于CR，BCR-ABL融合基因阴性，生活质量良好。病例2，女性，19岁，2019年8月因头晕就诊，血常规示：白细胞计数 $12.4 \times 10^9/L$ ，血红蛋白29g/L，血小板 $36 \times 10^9/L$ ，骨髓涂片示：骨髓增生极度活跃，粒系占0.80%，红系占0.00%，淋巴细胞极度增生，原幼细胞75.2%；流式免疫分型示：有核细胞中原始细胞占80.41%，细胞表达：CD34+：98.1%、CD56+：48.5%、CD19+：98.0%、HLA-DR+：97.4%、CD34+：97.0%、CD13+：73.1%、cCD79a+：62.4%、CD9+：94.9%、CD58+：81.6%、CD123+：95.9%、CD38+：95.9%；白血病融合基因筛查阴性；基因突变筛查NOTCH1错义突变，诊断为：急性B淋巴细胞白血病骨髓系表达；予1疗程VDCLP方案化疗后骨髓涂片示原始细胞占4.8%，后予1疗程CAM、1疗程HD-MTX+L-ASP方案巩固化疗后复查骨髓涂片示原始细胞占32%，患者经Hyper-CVAD A方案再诱导达CR2，Hyper-CVAD B方案巩固过程中再次复发，BFM95方案再诱导后达CR3，于2020年6月行亲缘弟供姐5/10相合单倍体造血干细胞移植，+16天患者粒系植入，+18天巨核系植入，2020年8月复查骨髓涂片提示原始细胞占20%，后经多线化疗均无效，于2020年11月放弃治疗死亡。

讨论：急性淋巴细胞白血病骨髓系表达临床罕见，目前无标准治疗方案，临床上以急性淋巴细胞白血病诱导方案为主。有研究指出，该类型白血病有发病时白细胞计数高，常伴有贫血、肝脾大、中枢神经系统浸润的特点，可能与预后不良有关；日本的一项关于MPAL患者移植疗效的研究显示，MPAL患者的5年OS率为48.1%，与AML、ALL患者的疗效差异无统计学意义。综上，对于急性淋巴细胞白血病骨髓系表达患者在CR后行异基因造血干细胞移植可能会使患者受益。

关键字 急性淋巴细胞白血病骨髓系表达 造血干细胞移植 预后

ADOPT模式联合正念冥想训练 对造血干细胞移植期患者睡眠质量的影响

张颖★、陈思、漆小芹、顾荣、姜媛媛、吴倩、马楠
淮安市第一人民医院

目的:探讨ADOPT模式联合正念冥想训练,对造血干细胞移植期患者睡眠质量的影响。

方法:选取2020年01月—2022年12月淮安市某三甲医院收治的接受造血干细胞移植患者作为研究对象,共98例。将患者随机分为对照组和观察组。对照组进行常规护理,观察组应用 ADOPT 模式联合正念冥想训练进行护理。分析两组人群睡眠质量的不同。干预前后采用匹兹堡睡眠质量指数表(PSQI)、广泛性焦虑量表(GAD-7)、患者健康问题抑郁模块(PHQ-9)比较两组患者负性情绪和睡眠质量的变化。

结果:干预后,观察组的PSQI七个维度分值及总分、GAD-7分值、PHQ-9分值均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:ADOPT模式联合正念冥想训练可显著改善造血干细胞移植期患者的负性情绪,从而提高睡眠质量,故值得推荐。

关键字 ADOPT 模式;正念冥想训练;造血干细胞移植;睡眠质量

Comparison of Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Traditional Therapy (without C5 inhibitor) in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Qingyuan Wang★, Hong Wang, Huifen Zhou, Zhen Yang, Miao Miao, Limin Liu
First affiliated hospital of Soochow University

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) even in the era of C5 inhibitors. However, the reported efficacy of HSCT is limited. Our study aimed to compare treatment outcomes between HSCT and traditional therapy in PNH patients.

Methods: A total of 493 patients with PNH admitted at 10 centers between January 1976 and April 2022 were enrolled. The efficacy and safety of two treatment approaches, HSCT ($n = 174$) and traditional therapy ($n = 319$), were retrospectively analyzed.

Results: At 6 months post-treatment, 95.76% of patients in the HSCT cohort and 3.32% of patients in the traditional therapy cohort achieved normal complete blood count ($P < 0.0001$). In patients with classical PNH (cPNH) and AA-PNH syndrome, the 4-year overall survival (OS) showed no significant difference between the HSCT and non-HSCT cohorts (92.2% vs. 99.4%, $P = 0.054$; 85.7% vs. 90.1%, $P = 0.417$, respectively). However, the non-HSCT cohort exhibited significantly lower failure-free survival (FFS) compared to the HSCT cohort in both disease subgroups (92.2% vs. 4.4%, $P < 0.0001$; 83.1% vs. 17.4%, $P < 0.0001$). Furthermore, a significant improvement in

engraftment-free, GVHD-free, failure-free survival (DGFFS) was observed with HSCT performed with 12 months from diagnosis to transplant over >12 months. Additionally, there was no significant difference in the OS and FFS rates between the matched-sibling donor (MSD)-HSCT and alternative donor (AD)-HSCT groups both in cPNH and AA-PNH.

Conclusion: This comparative study indicated that transplantation significantly improved FFS in patients with PNH even with an alternative donor. HSCT should therefore be recommended as a viable treatment for PNH patients with no access to C5 inhibitors.

Key Words Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Hematopoietic stem cell transplantation, Failure-free survival

急性淋巴细胞白血病患者异基因造血干细胞移植结果与早期细胞免疫重建的相关性

李慧宇*、崔彤、李诗佳、周士源、朱文娟、李静、马骁、吴小津
苏州大学附属第一医院

目的：探讨接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的急性淋巴细胞白血病患者(ALL)早期免疫重建情况与移植结果的相关性。

方法：收集2018年12月至2022年2月99例ALL接受allo-HSCT患者的完整基本信息及治疗情况，采用流式细胞技术分别检测移植前，移植后30天、60天、90天CD3+T, CD3+CD4+T, CD3+CD8+T及CD3+CD16+CD56+NK细胞比例,分析早期淋巴细胞免疫重建与粒系植入，血小板植入，感染以及急慢性移植物抗宿主病的相关性。

结果：99例ALL患者粒系中位植入时间11(范围，8-28)天，巨核系中位植入时间14(范围，10-120)天。血流感染(BSI)累积发生率为11.10%，移植后100天内巨细胞病毒(CMV)累积发生率为40.40%。100天内EBV累积发生率为7.10%。急性移植物抗宿主病(aGVHD)累积发生率22.30%。移植后1年内发生广泛慢性移植物抗宿主病(cGVHD)累积发生率16.20%。1年累积复发率13.84%。所有患者1年累积无病生存率(DFS)为80.60%，1年总生存率(OS)为90.30%。移植后30天，CD4+/CD8+比值与aGVHD的发生正相关(OR 1.21, 95CI 1.01-1.45, P = 0.037)。移植前及移植后30天，无BSI发生组CD16+CD56+ NK细胞绝对计数高于BSI组，差异具有统计学意义(P < 0.05)。移植后60天和90天，CMV感染组CD4+ T细胞绝对计数均低于无CMV感染组,差异有统计学意义(P < 0.05)，移植后60天较高水平的CD4+T细胞是发生100天内CMV感染的保护性因素(HR 0.91, 95CI 0.84-0.99, P = 0.020)。

结论：ALL患者接受allo-HSCT后早期淋巴细胞亚群重建跟aGVHD,CMV和BSI等临床事件存在一定相关性。

关键字 异基因造血干细胞移植；急性淋巴细胞白血病；免疫重建；血流感染；CMV感染

HLA-DR15通过受者体内 预存DSA影响MDS/AA患者移植效果

祁岳坤^{*}、李振宇、徐开林
徐州医科大学附属医院

目的：探究HLA-DR15（HLA-II类分子）在MDS/AA等骨髓衰竭相关疾病中的分布特点，其表达水平与异基因造血干细胞移植术前受者体内抗HLA抗体（DSA）状态的关系，及其对移植后造血重建、急性慢性GVHD发生的预测作用。

方法：采用PCR-SSP检测HLA-DR15的表达、Luminex法检测DSA状态、ELISA法及FCM术检测移植后受者体内T细胞极化状态，以23名健康人为对照，56名行亲缘供者全相合异基因造血干细胞移植术的MDS/AA病人为观察对象，记录并比较移植后患者体内T细胞极化状态、植入情况、a/cGVHD发生情况。

结果：（1）56例患者（36例MDS，20例AA）中，MDS患者DR-15阳性者为12例（33.3%），AA患者中为5例（25.0%），明显高于对照组（3/23， $p < 0.05$ ）。（2）移植前DR-15（+）患者中DSA阳性率为14.4%，DR-15（-）患者为10.5%（ $p = 0.13$ ）。（3）移植后原DR-15（+）受者体内type1型细胞因子峰值明显高于DR-15（-）者，T细胞趋于Th1型极化状态（ $p < 0.05$ ）；临床示DR-15（+）患者更容易发生重建延迟（18天vs.15天， $p = 0.07$ ），其中两例植入失败者均为DR-15及DSA双阳性；Ⅱ度及以上aGVHD发生率：DR-15+DSA（+）30.3%、DR-15（+）7.5%、DSA（+）14.8%及DR-15+DSA（-）5.2%（ $p < 0.05$ ），cGVHD组间差异不明显。

结论：HLA-DR15与骨髓衰竭相关，其表达与移植前受者体内预存DSA有关，且可能通过DSA介导的免疫病理影响移植物植入及GVHD的发生。

关键字 HLA-DR15，MDS/AA，DSA，移植，GVHD

人脐带血间充质干细胞作为类固醇难治性 急性移植物抗宿主病挽救治疗的有效性评估

丁亦含[★]、刘畅³、陈广华²、徐杨²、胡绍燕³、吴德沛²

1. 淮安市第一人民医院；2. 苏州大学附属第一医院；3. 苏州大学附属儿童医院

目的：急性移植物抗宿主病(aGVHD)是造血干细胞移植(HSCT)后危及生命的并发症，其一线治疗为类固醇激素。然而，对于类固醇难治性急性移植物抗宿主病(SR-aGVHD)尚无标准治疗方法。虽然间充质干细胞(MSCs)已被证明对SR-aGVHD有效，但很少有报道关注人脐带血来源的MSCs(hUCB-MSCs)。在这里，我们评估了hUCB-MSCs作为SR-aGVHD患者的补救性治疗的有效性。

方法：收集2015年至2019年接受同种异体造血干细胞移植或供体淋巴细胞输注后发生SR-aGVHD的54名患者的临床资料，对患者的aGVHD受累器官、分级分度、输注hUCB-MSCs的次数、治疗前后的淋巴细胞亚群、细胞因子等信息进行统计学分析。

结果：使用hUCB-MSCs治疗SR-aGVHD患者，28d后总有效率(ORR)达到59.3%(32/54)。24例患者完全缓解，8例部分缓解。hUCB-MSCs治疗开始后的中位随访时间为19.3(0.6–59.0)个月。总生存(OS)和无进展生存(PFS)的概率分别为66.0% (54.4–77.6%，95% CI)和58.8% (45.3–72.3%，95% CI)，而GVHD/无复发生存(GRFS)的概率仅为30.8% (17.86–43.74%，95% CI)。多因素分析显示，第28天的反应是一个独立的有利预后因素(OS, $P < 0.001$; PFS, $P < 0.001$; GRFS, $P = 0.001$)，但年龄 ≥ 18 岁提示长期预后不良(OS, $P < 0.001$; PFS, $P < 0.001$; GRFS, $P = 0.003$)。此外，肝脏受累与PFS ($P = 0.021$)和GRFS ($P = 0.009$)呈负相关。 $MNC \geq 8.66 \times 10^8/\text{kg}$ 对GRFS也有不利影响($P = 0.031$)。

结论：我们的结果提示hUCB-MSCs可作为SR-aGVHD治疗的有效方法。

关键字 造血干细胞移植，人脐带血间充质干细胞，SR-aGVHD

Ruxolitinib improves hematopoietic regeneration by retrieving mesenchymal stromal cell function in aGVHD

Yan Lin^{*}, Quan Gu, Yang Cao, Yue Liu, Feng Li, Wei Wu, Xiaobao Xie, Weiying Gu

The Third Affiliated Hospital of Soochow University

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a severe complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematopoietic dysfunction accompanied by severe aGVHD, which may be caused by niche impairment, is along-standing clinical problem. However, how the bone marrow (BM) niche is damaged in aGVHD hosts is poorly defined. To comprehensively address this question, we employed a haplo-MHC-matched transplantation aGVHD murine model and performed single-cell RNA sequencing of non-hematopoietic BM cells. Transcriptional analysis showed that BM mesenchymal stromal cells (BMSCs) were severely affected with a reduction in cell ratio, abnormal metabolism, compromised differentiation potential and defective hematopoietic supportive function, which were validated by functional assays. We found that ruxolitinib, a selective JAK1/2 inhibitor, ameliorated aGVHD-related hematopoietic dysfunction through direct effect on recipient BMSCs, resulting in improved proliferation ability, adipogenesis/osteogenesis potential, mitochondrial metabolism capacity and crosstalk with donor-derived hematopoietic stem/progenitor cells. By inhibiting the JAK2/STAT1 pathway, ruxolitinib maintained long-term improvement of aGVHD BMSC function. Additionally, ruxolitinib pretreatment in vitro primed BMSCs to better support donor-derived hematopoiesis in vivo. These observations in the murine model were validated in patient samples. Overall, our findings suggest that ruxolitinib can directly restore BMSC function via JAK2/STAT1 pathway and in turn, improve the hematopoietic dysfunction caused by aGVHD

Key Words graft versus host disease, ruxolitinib, hematopoietic regeneration, mesenchymal stromal cell

骨髓增生异常综合征移植术后并发难治性呕吐一例报道

王骏*、顾岩、夏静雅、黄炎青、马金龙、李秀文、陈宝安、葛峥

东南大学附属中大医院

目的:探讨异基因造血干细胞移植术后难治性呕吐的治疗策略。

方法:患者女性50岁,确诊骨髓增生异常综合征(MDS-MLD, IPSS-R 3.5分中危,输血依赖)5年余,中华骨髓库无关供者(男24岁血型A+全相合),异基因造血干细胞移植后半年余,预处理使用白消安+环磷酰胺(改良BuCy方案),移植物抗宿主病(GVHD)预防使用环孢素+麦考酚钠+甲氨蝶呤,移植后1~4月间频繁恶心、呕吐。解救性阿瑞匹坦、托烷司琼及甲氧氯普胺联合止呕治疗;GVHD调整环孢素浓度;移植后1月CT显示右肺上叶后段团片影部分内伴空洞支持肺部真菌感染,移植后1月余曲霉菌免疫学试验11.926 $\mu\text{g/L}$,间隙性发热一周,移植后2月余咽拭子、痰培养发现多药耐药溶血葡萄球菌及铜绿假单胞菌,针对病原菌调整抗生素使用,经验性使用抗真菌药物伏立康唑、米卡芬净、泊沙康唑、艾沙康唑、两性霉素脂质体及普通两性霉素雾化;移植后1月余新冠病毒核酸阳性,新冠综合治疗;移植后1月余CT提示胆囊增大密度增高,介入胆囊穿刺引流;移植后2月余心脏彩超左室射血分数(EF)40%,脉搏心率一直维持在100左右,控制心率改善心衰治疗;预处理完成后发现肝功能 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)1214U/L,保肝利胆治疗;移植后2月余铁蛋白7777 $\mu\text{g/L}$,地拉罗斯祛铁治疗;移植后3月余EB病毒4.36 E+04Copies/mL,未予处理;移植后3月余低镁血症0.56 mmol/L,补镁治疗;移植后2月余出现抑郁状态,口服抗抑郁治疗;移植后2月余胃肠镜报告慢性胃炎,保胃制酸治疗;移植后1~4月间全程鼻饲胃管肠内营养及肠外营养支持。

结果:患者无明显的GVHD表现,环孢素浓度调整无效,新冠感染控制后病毒核酸转阴、胆囊穿刺引流后胆囊缩小、心衰改善后EF56%、保肝利胆治疗后 γ -GT恢复正常、祛铁治疗后铁蛋白3652 $\mu\text{g/L}$ 、抗抑郁治疗后心情稳定、补镁治疗及EB病毒拷贝数降低后,患者依然呕吐。肺部感染控制后右肺上叶后段团片影伴空洞缩小,恶心呕吐缓解。移植后3月余患者脱离输血,4月余血型B+转为A+,移植后1月、3月骨髓荧光标记多重PCR扩增短串联重复序列(STR-PCR)及荧光原位杂交技术(FISH)均显示完全嵌合,移植后半年患者血像稳定、呕吐停止、食欲及体能改善。

结论:难治性呕吐是指经预防性和解救性止呕治疗均失败的呕吐,异基因造血干细胞移植术后难治性呕吐原因复杂,多考虑与预处理方案、GVHD、电解质紊乱、胃肠道原发病及多器官功能损害等有关,需要综合分析,目前报道很少。本例患者恶心、呕吐持续时间长,危害严重,多学科会诊协调处理,防治感染依然是异基因造血干细胞移植后的主要问题之一。

关键字 骨髓增生异常综合征;造血干细胞移植;难治性呕吐

移植物组分对异基因造血干细胞移植预后影响的研究

刘燕平★、李芳、王佳雯、朱晗、缪扣荣
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨接受异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）的恶性血液病患者中回输的移植物中所含的淋巴细胞亚群对移植后造血植入、移植物抗宿主病（GVHD）和移植后生存的影响。

方法：收集于2017年8月至2022年6月期间在江苏省人民医院接受allo-HSCT的恶性血液病患者（N=163）的一般资料、回输的单个核细胞（MNC）、CD34+细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、NK细胞及Treg细胞的剂量，对患者移植后造血植入时间、GVHD、复发及生存情况进行随访，通过SPSS（版本22；IBM-SPSS）和R语言（R i3864.1.3）软件进行分析。

结果：1、163例患者被纳入研究，中位随访时间为22.4（4.1-62.9）个月。通过ROC曲线计算的MNC和CD34+细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、NK细胞、Treg细胞及CD4+/CD8+T细胞比值对生存影响最显著的最佳分界值分别为 $11.57 \times 108/\text{kg}$ 、 $6.08 \times 106/\text{kg}$ 、 $2.41 \times 108/\text{kg}$ 、 $2.29 \times 108/\text{kg}$ 、 $2.16 \times 108/\text{kg}$ 、 $1.18 \times 108/\text{kg}$ 、 $0.79 \times 108/\text{kg}$ 和2.42。

2、中性粒细胞和血小板成功植入的患者分别为161例和158例，中位植入时间分别为11（9-28）天和12（8-35）天。回输CD34+细胞 $>6.08 \times 106/\text{kg}$ 的患者粒系（ $P=0.000$ ）及巨核系植入（ $P=0.006$ ）更快。

3、急性移植物抗宿主病（aGVHD）的100天累积发生率为44.2%，CD4+/CD8+T细胞比值 >2.42 的患者倾向于有更低的aGVHD的发生风险（ $P=0.098$ ）。1年和3年慢性移植物抗宿主病（cGVHD）的累积发生率分别为38.4%和41.7%。多因素分析结果显示回输CD8+T细胞 $>2.16 \times 108/\text{kg}$ 的患者有更高的cGVHD发生率（ $\text{HR}=2.04$, 95%CI:1.08-3.84, $P=0.028$ ）。

4、1年和3年累积复发率（CIR）分别为14.9%和27.9%，1年和3年非复发死亡率（NRM）分别为10.2%和12.0%。单因素分析中，CD4+/CD8+T细胞比值 >2.42 的患者比CD4+/CD8+T细胞比值 ≤ 2.42 的患者有更高的CIR（ $P=0.049$ ），移植物中含低剂量CD8+T细胞的患者有更低的NRM（ $P=0.02$ ）。多因素分析结果显示高剂量CD8+T细胞则增加NRM的发生风险（ $\text{HR}=3.73$, 95%CI:1.21-11.56, $P=0.022$ ），而CD4+/CD8+T细胞比值对CIR无显著影响。

5、1年和3年总体生存率（OS）分别为81.0%和70.2%，1年和3年无病生存率（DFS）分别为74.8%和59.9%。单因素分析中，高剂量MNC组（ $P=0.025$ ）和高剂量CD3+T细胞组（ $P=0.047$ ）的患者有更好的OS。低剂量CD4+T细胞组（ $P=0.039$ ）和低剂量CD8+T细胞（ $P=0.008$ ）组的患者有更好的DFS。在多因素分析中，移植物中含高剂量CD8+T细胞组患者有更差的DFS（ $\text{HR}=0.44$, 95%CI: 0.21-0.96, $P=0.038$ ）。

讨论：移植物作为一个影响allo-HSCT的重要因素之一，以多种基于细胞比例平衡的方式影响移植后患者的生存。本研究发现移植物中CD8+T细胞 $>2.16 \times 108/\text{kg}$ 的患者有更高的慢性移植物抗宿主病发生率，更高的NRM和更低的DFS。可见，移植物细胞组分对移植预后有着重大影响，进一步精细的淋巴细胞免疫分型有望得出更有价值的结论。

关键字 异基因造血干细胞移植；CD34+细胞；淋巴细胞亚群；造血植入；移植物抗宿主病；

异基因造血干细胞移植治疗16例 DEK-NUP214融合基因阳性急性髓系白血病临床观察

夏晶★、赵晔、吴小津、仇惠英、唐晓文、王荧、金正明、苗瞄、马骁、吴德沛、陈苏宁、陈峰
苏州大学附属第一医院

目的：探究异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）诊治DEK-NUP214融合基因阳性急性髓系白血病（AML）的效果。

方法：总结2017年7月到2022年10月于苏州弘慈血液病医院、苏州大学附属第一医院行allo-HSCT诊治的16例DEK-NUP214阳性AML患者的临床材料，分析其治疗效果、并发症及生存情况。

结果：整组病例中位年龄38(23~58)岁，女性7例、男性9例。按照FAB分型，AML-M2最多13例；核型分析发现正常核型4例，异常核型12例，其中10例检出t(6;9)(p23;q34)；突变比例最高的基因是FLT3(68.8%，11例)，5例无FLT3基因突变病例中4例均存在N-RAS基因突变。移植前疾病状态：完全缓解（CR）15例，但7例患者DEK-NUP214融合基因未转阴，未缓解（NR）1例。全部患者植入成功，血小板植入和粒细胞植入的中位时间分别为13(10~22)d和11(10~15)d。随访的中位时间为22.8（3.2~66.9）个月，13例患者（81.2%）存活，死亡3例，2例死因为移植后复发，1例为慢性移植物抗宿主病合并重症肺部混合感染。累及复发3例（18.7%），预期移植后3年总生存（OS）率为（76.2±6.6）%，无病生存（DFS）率为（76.9±6.8）%。

结论：DEK-NUP214阳性的AML是少见的一类疾病类型，allo-HSCT可明显改善该病预后，获得长期存活，疾病复发是影响长期生存的最重要因素。

关键字 异基因造血干细胞移植；急性髓系白血病；融合基因，DEK-NUP214；预后

脐血移植成功治疗一例MDS-RAEB移植后 复发转白未能缓解病例报告

毛倩雅★、丁家华、张凡、周琛、袁钟姝、张忠平、施玲玲
南京明基医院

“脐血移植成功治疗一例 MDS-RAEB 移植后复发转白未能缓解病例报告” 南京明基医院 血液内科 毛倩雅 丁家华 张凡 周琛 袁钟姝 张忠平 施玲玲 210000 目的 探讨脐血移植对于 MDS 移植后复发转白未缓解患者的治疗可行性 方法 选自我院血液科 2022 年完成的一例脐血干细胞移植成功治疗 MDS-RAEB 移植后复发转白未能缓解患者的临床病例。11-09 予患者使用 VV 方案联合预处理强 行移植。结果 病例资料：患者女，32 岁，2021 年无诱因出现乏力、头晕逐渐加重，同年 05-28 就诊，查血常规：WBC $2.73 \times 10^9 / L$ ，Hb 61g/L，PLT $103 \times 10^9 / L$ ，后入院行骨髓穿刺术，骨髓涂片示：原始细胞 9.2%，外周血 6%，可见 AUER 小体。流式：见 8.16% 的髓系原始细胞伴免疫表型异常，诊断 MDS-RAEB。10 月患者于外院行半相合异体造血干细胞移植（供者为父亲），移植后检查 STR 99.8%。

2022-09-28 查外周血原始细胞 4%，骨穿结果提示患者疾病复发，流式 MRD3.2%。VV 方案一个疗程后来我院拟行脐血二次移植治疗，11-01 查骨髓涂片；原粒 23%，MDS-RAEB 转化为 ANLL-M2。FISH 结果为：XX:61%,XY:39%。DNMT3A 基因 p.Arg882His 热点突变；SF3B1 基因 p.Lys700Glu 热点突变。11-09 使用 VV 方案联合预处理强行移植，12-19 回输 8/10 无关供者脐血异基因干细胞。+20 天中性粒细胞植入，+67 天血小板植入，+40 天停用所有免疫抑制剂，造血恢复完全。目前移植后约+6 月，FISH 及 STR 检测为完全嵌合，MRD 阴性，持续随访中。讨论 移植后复发病例，尤其是 MDS-RAEB 移植后复发转白对化疗耐药病例常规治疗通常效果较差，此例患者复发后使用脐血强行移植，取得较好疗效主因为早期停用免疫抑制剂，最大限度的发挥了 GVL 效应。脐血与外周血不同的淋巴细胞构成使区分 GVL 效应与 GVHD 成为可能，其机制值得深入研究。

关键字 MDS-RAEB 移植后复发转白后强行移植治疗

3例异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）后继发吉兰巴雷综合征（GBS）的临床特点及预后

张兵*、卞梅茹、王瑶、张兴霞、杨萧天、万艳、姜惠然、
王力、黄赛兰、司叶俊、林国强、孙雨梅、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：allo-HSCT 后继发 GBS 的临床特点及预后。

方法：3 例 allo-HSCT 后继发 GBS 的临床资料并文献复习。

结果：患者 1：女性，57 岁，诊断难治复发 AML（CR3 高危）、单倍型造血干细胞移植状态（子供母 O+供 O+），移植后 3 月出现四肢麻木，指端明显，症状呈进行加重，肌电图检查提示多发性周围神经病变。头颅 MRI 提示左侧侧脑室旁少许急性梗塞，因血小板计数低，未能行脑脊液相关检查，应用大剂量糖皮质激素及丙球治疗，症状无改善，后出现意识障碍、四肢肌力减退、呼吸衰竭，最终死亡。

患者 2：女性，29 岁，诊断骨髓增生异常综合征（MDS-MLD 中危组）、单倍型造血干细胞移植状态（胞弟供胞姐 O+供 B+），移植后 6 月突发抽搐，四肢肌力减退，脑脊液提示细胞-蛋白分离，脑脊液 NGS 检测阴性，自身免疫性脑炎抗体阴性，头颅 MRI 未见新发病灶。肌电图提示多发性周围神经病变，累及上下肢感觉及运动纤维，脱髓鞘损害。予丙球 0.4g/kg × 5 天联合血浆置换 × 3 次，后每月 1 次丙球 0.4g/kg × 5 天，连续 4 月，肌力恢复至 5 级，未再抽搐。

患者 3：女性，51 岁，重型再生障碍性贫血、二次异基因造血干细胞移植状态（子供母 O+供 A+），移植后 2 月出现双下肢麻木，由远端向近端进行性加重，伴下肢肌力减退，头颅 MRI 未见异常，肌电图提示多发周围神经改变，累及上下肢感觉及运动纤维，轴索伴髓鞘损害可能，脑脊液提示细胞-蛋白分离，脑脊液 NGS 提示 CMV 序列数 104，考虑 CMV 感染后继发 GBS，予丙球 0.4g/kg × 5 天、血浆置换 × 4 次、CMV 静丙联合更昔洛韦抗病毒，起初临床症状有改善，后病情进展，肌力减退、呼吸衰竭，最终死亡。

讨论：allo-HSCT 后神经系统并发症主要考虑因素：药物、感染、代谢、脑血管疾病、免疫介导的神经功能损害、血栓性微血管疾病、恶性肿瘤。GBS 是一类免疫介导的急性炎性周围神经病，移植后发生率为 0.27%–1%，多发生在移植后 3 个月。临床特征为急性起病，临床症状多在 2 周左右达到高峰，表现为多发神经根及周围神经损害，常有脑脊液蛋白-细胞分离现象，疾病后期，可累及呼吸肌，最终呼

吸衰竭而死亡。GBS发病后尽早采用免疫治疗,包括 IVIG和血浆交换,IVIG: 0.4g/kg.d,连续 3~5 d。血浆置换:每次血浆交换量为30~50 ml/kg,在1~2周内进行3~5次。需要注意的是,IVIG治疗后不建议再使用血浆交换,因后者会将近期输入的IgG清除。1例患者早期行血浆置换,后连续应用丙球,疾病明显改善。但另外2例患者以下肢麻木、肌力减退,呈进行性加重,病情进展快,预后差。对于移植后出现肢体麻木、抽搐等神经系统表现,需及时甄别,尽早干预治疗。

关键字 异基因造血干细胞移植、吉兰巴雷综合征

异基因造血干细胞移植后继发性植入功能不良治疗

姜惠然★、林国强、张彦明

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

研究我科2例骨髓增生异常综合征患者,其异基因造血干细胞移植后并发植入功能不良,应用罗特西普联合间充质干细胞移植治疗的病例。通过研究其临床指标变化探讨植入功能不良的原因及相关治疗方案,及后续的临床意义。

关键字 植入功能不良 间充质干细胞 罗特西普

Thymosin β 4 exerts cytoprotective function and attenuates liver injury in murine hepatic sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation Running title: T β 4 ameliorates HSOS

xiangmin wang★, Qian Sun, Wei Sang

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) is one of the life-threatening complications that may occur after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Hepatic sinusoidal endothelial cells (HSECs) injury and liver fibrosis are key mechanisms of HSOS. Thymosin β 4 (T β 4) is an active polypeptide that functions in a variety of pathological and physiological states such as inflammation regulation, anti-apoptosis and anti-fibrosis. In this study, we found that T β 4 can stimulate HSECs proliferation, migration and tube formation in vitro via activation of pro-survival signaling AKT (protein kinase B). In addition, T β 4 resisted γ irradiation-induced HSECs growth arrest and apoptosis in parallel with upregulation of anti-apoptotic protein B-cell lymphoma - extra-large (Bcl-xL) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), which may be associated with activation of AKT. More importantly, T β 4 significantly inhibited irradiation-induced proinflammatory cytokines in parallel with negative regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B and MAPK p38. Meanwhile, T β 4 reduced intracellular reactive oxygen species production and upregulated antioxidants in HSECs. Additionally, T β 4 inhibited irradiation-induced activation of hepatic stellate cells via downregulation expression of fibrogenic markers α -SMA, PAI-1 and TGF- β . In a murine HSOS model,

levels of circulating alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, and pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α were significantly reduced after administration of T β 4 peptide; further, T β 4 treatment successfully ameliorated HSECs injury, inflammatory damage and fibrosis of murine liver. Taken together, T β 4 stimulates proliferation and angiogenesis of HSECs, exerts cytoprotective effect and attenuates liver injury in murine HSOS model, which could be a potential strategy to prevent and treat HSOS after HSCT.

Key Words Keywords Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Thymosin β 4; Hepatic sinusoidal endothelial cells; inflammation; hepatic fibrosis.

聚乙二醇化重组人G-CSF用于自体造血干细胞动员的疗效及安全性研究

张孝平*、王飞、金楠、葛峥
东南大学附属中大医院

目的：评估聚乙二醇化重组人G-CSF（PEG-rhG-CSF）在非霍奇金淋巴瘤（NHL）及多发性骨髓瘤（MM）患者自体造血干细胞移植（auto-HSCT）动员中的有效性及安全性。

方法：对2022年2月至2023年2月东南大学附属中大医院应用PEG-rhG-CSF进行自体造血干细胞动员的26例NHL及MM患者进行回顾性分析。观察动员采集过程中患者血液指标变化情况、不良反应，及在自体造血干细胞移植期间粒系、巨核系植入时间。

22例患者应用化疗联合PEG-rhG-CSF动员，患者化疗后白细胞及中性粒细胞达最低后皮下注射6mg PEG-rhG-CSF。4例患者采用普乐沙福联合PEG-rhG-CSF进行稳态动员，患者在注射6mg PEG-rhG-CSF后第4天晚注射普乐沙福0.24mg/kg。

结果：（1）化疗患者中位注射PEG-rhG-CSF时间为化疗后10天（7-12天），注射PEG-rhG-CSF后外周血干细胞采集中位时间为4.5天（3.5-6天）；普乐沙福组所有患者采集时间为4.5天。（2）纳入研究患者中6例患者进行两次干细胞采集。（3）所有患者单个核细胞（MNC）采集数目达目标值，24例患者CD34⁺细胞采集数达目标值，16例患者CD34⁺细胞采集数达理想目标值（ $>5 \times 10^6/L$ ）。（4）注射PEG-rhG-CSF后最常见骨骼及肌肉酸痛、乏力，个别可见皮疹、发热、流涕等感冒样症状，其他的不良反应包括头晕、注射部位疼痛等，一般反应均为1/2级，无需特殊处理。（5）所有患者自体造血干细胞移植白细胞及血小板均成功植活。白细胞植活中位时间为9.5天（7-17天），血小板植活中位时间为11天（9-18天）。CD34⁺采集数达目标值患者与未达目标值患者在粒系植入时间上差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

讨论：经过PEG化蛋白修饰的rhG-CSF，其血浆半衰期延长，同时药物溶解性增加、生物利用度提高、制剂稳定性增强。目前主要应用于非髓系恶性肿瘤，可降低中性粒细胞减少所致的感染发生率。本研究结果显示：采用6mg PEG-rhG-CSF在非霍奇金淋巴瘤及多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞动员中（包括化疗动员及稳态动员）安全有效，可减轻传统方案患者多次皮下注射G-CSF的不便，同时降低医疗及经济负担。可作为临床自体造血干细胞动员方案推广应用。

关键字 PEG-rhG-CSF，自体造血干细胞动员，疗效，安全性

Successful treatment of a patient with Richter transformation–diffuse large B–cell lymphoma using orelabrutinib–based regimen and allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report and review of the literature

Yuqing Miao*, Yongfen Huang, Can Chen, Ling Ling Wang, Yuexin Cheng

Department of Hematology, The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, China

Richter transformation (RT) is a rare complication of chronic lymphocytic leukemia with a dismal prognosis, usually transforming into diffuse large B–cell lymphoma (DLBCL). Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo–HCT) is the only treatment option for achieving long–term survival. Here, we describe a case with RT–DLBCL who was initially treated with R–CHOP and only obtained stable disease with a severe lung infection. Subsequently, the patient received an orelabrutinib–based regimen and allo–HCT and achieved a complete response (CR). The patient has sustained a CR for over 10 months. Our case suggested that the orelabrutinib–based regimen was an effective bridging therapy to allo–HCT in treating patients with RT–DLBCL.

Key Words allogeneic hematopoietic cell transplantation; case report; diffuse large B–cell lymphoma; orelabrutinib; Richter transformation.

· 护理 ·

移植抗宿主病(GVHD)患者营养不良发生的相关因素分析及针对护理策略

严凤*、司叶俊
淮安市第二人民医院

目的：探究移植抗宿主病(GVHD)患者发生营养不良的独立危险因素，为血液科护理干预策略的制定提供依据。

方法：采用横断面研究法，选取淮安市第二人民医院在2020年9月-2023年2月期间血液科接收的128例移植抗宿主病(GVHD)患者作为观察对象。根据营养状态评估标准将其分为，正常组（n=90）和营养不良组（n=38）。使用一般资料调查问卷、主观整体评估定量表（PG-SGA）、饮食健康知识问卷、心理评估量表等调查工具，对其进行单因素分析、Logistic多因素分析。

结果：128例GVHD患者中，性别：男69例；女59例，年龄：年龄>35岁50例、≤35岁78例，文化水平：高中及以下46例、中专或大专51例、本科及以上31例，营养状态：≤10分90例、>10分38例。饮食健康教育、口腔溃疡、心理状态等为GVHD患者营养不良的相关因素（ $P<0.05$ ）；Logistic回归分析结果显示，口腔溃疡、饮食健康知识不足、心理应激障碍等均为GVHD患者发生营养不良的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。

结论：影响GVHD发生营养不良的因素颇多，其中以口腔溃疡、健康饮食知识了解程度及心理应激障碍水平为独立危险因素，血液科护理人员需加强口腔清洁干预，协助患者或家属树立正确健康饮食知识观念，缓解不良心理情绪等干预，预防营养不良风险发生。

关键字 GVHD；营养不良；相关因素；针对护理

血液科出血性疾病患者的临床护理探讨

陈倩倩*
东南大学附属中大医院

目的：对血液科出血性疾病患者的临床护理方法以及护理效果进行探讨。

方法：将2022年3月至2023年01月在本院接受治疗的血液科出血性疾病患者70例作为本次研究的对象，按照随机数字表法分为观察组与对照组，每组各35例患者，观察组及对照组给予的护理模式分别为综合护理和常规护理，进行相应的护理之后，通过调查问卷的方式统计两组患者的护理满意情况。

结果：对护理工作的满意度评价，观察组有30例（92.68%）达到满意以上，对照组则仅为25例（73.56%），两组数据有显著的统计学意义（ $P<0.05$ ），观察组明显优于对照组。

结论：通过对血液科出血性疾病患者采用综合性的护理干预措施，在有效提高患者身心舒适度的同时，还有利于赢得患者对医护人员的信任感，提高患者的依从性，从而促进各项医疗及护理工作的顺利

进行。

关键字 血液科；出血性疾病；综合性护理；临床效果

血液内科老年患者跌倒相关因素与临床护理干预

于姝姝*

东南大学附属中大医院

目的：探讨血液内科患者发生跌倒的相关因素及临床护理干预措施。

方法：选取2021年4月至2022年7月该时间段住院化疗的患者100例，将选取的患者分为数量均等的两组，分别采用常规和综合护理的方式展开护理干预，观察不同护理方式后患者出现跌倒的几率，并对其出现跌倒的因素进行相应的分析。

结果：研究结果显示，采用综合护理的一组患者在接受护理干预后，患者未出现跌倒的现象，且患者对护理效果的满意程度更高，在常规护理的50例患者中，出现跌倒的患者有3例，导致患者出现跌倒现象的原因主要包括疾病因素、药物因素、自身因素、环境因素、心理因素、其他因素。所选患者的研究数据存在一定的差异，具有统计学意义。

结论：有以上研究内容可知，血液科老年患者跌倒发生主要因素是白血病、贫血和陪护人群，因此，应加强相关防护措施，减少血液科老年患者跌倒发生，有效的护理干预方式对患者跌倒几率的降低有重要的临床意义。

关键字 血液内科；跌倒因素；护理干预

白血病伴高血压患者的护理要点及应用

王玉*

东南大学附属中大医院

目的：探讨分析在白血病伴高血压患者中护理着重要点及应用效果。

方法：选取我院2021年1月至2021年12月期间的56例白血病伴高血压患者作为研究对象，随机将其平均分为对照组28例和实验组28例；对照组采取常规基础护理，实验组采取重点优质护理。将两组患者在不同护理后的满意度，SAS(焦虑自测量表)、SDS(抑郁自评量表)情绪评分情况及并发症情况进行比较分析。

结果：实验组患者满意度及SAS、SDS得分情况明显优于对照组，并发症率也低于对照组，且差异较大，具有统计学意义($P<0.05$)。

结论：白血病伴高血压患者采用抓住要点的精确优质性护理对患者满意度有较大提升，减少并发症率，值得应用与推广。

关键字 白血病

循证护理干预对急性白血病患者 化疗后口腔感染发生率和免疫功能影响观察

邱媛媛★

江苏省苏北人民医院

目的：观察对急性白血病患者化疗后予以循证护理干预效果，尤其是对免疫功能和口腔感染发生率的影响。

方法：观察对象选择于2021.1~2023.1就诊于我院的60例急性白血病患者，随机分组观察，30例予以循证护理者纳入试验组，30例予以常规护理者纳入对照组，对比和观察护理效果。对照组：与予常规护理干预。试验组：循证护理干预：（1）构建循证护理小组；（2）通过资料查询，并与临床护理经验相结合，对急性白血病化疗过程中可能存在护理问题总结和归纳，科学制定对预见性护理措施；（3）每班对护理措施细化、落实；（4）与患者家属积极沟通，鼓励患者和家属参与护理，重视口腔护理，促进配合度提升。（5）实时掌握患者的心态和情绪变化,促进其治疗信心重塑。（6）病房环境保证清洁、温馨，每天紫外线消毒，必要时予以患者保护性隔离。观察指标：（1）口腔感染对照结果：口腔感染0~Ⅳ级，总发生率=（Ⅰ+Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ）/30。（2）免疫功能对照结果：免疫功能指标主要包括CD3+CD8+、CD3+。（4）负性情绪对照结果：使用SAS焦虑自评量表和SDS抑郁自评量表。（5）护理满意度对照结果：在护理结束后发放我科满意度问卷进行了解，（基本满意+非常满意）/总数=总护理满意度。（6）生活质量对照结果：生活质量在护理前后采用WHOQOL-100世卫组织生活质量测定量表进行评估。

结果：相对比于对照组，试验组口腔感染发生率明显较低（ $P<0.05$ ）；相对比于对照组，试验组护理后CD3+CD8+、CD3+明显更佳（ $P<0.05$ ）；相对比于对照组，试验组护理后负性情绪（SDS、SAS评分）明显更佳（ $P<0.05$ ）；相对比于对照组，试验组护理后生活质量明显更佳（ $P<0.05$ ）。结论：对急性白血病患者化疗后予以循证护理干预效果突出，可使免疫功能得以改善，可减少口腔感染，可使负性情绪和生活质量得以改善，促进护理满意度提升，建议推广。

关键字 循证护理 口腔感染 免疫功能 急性白血病

慢性疾病轨迹模式护理对白血病患者的护理效果观察

李芳芳★

东南大学附属中大医院

目的:分析慢性疾病轨迹模式护理对白血病患者的护理效果。

方法:选取我院 2021 年 1 月~2022 年 12 月的 70 例白血病患者，随机将其分成 为两组。对照组采取常规护理，观察组采取慢性疾病轨迹模式护理。

结果:护理前，两组的沟通能力、个人强度、抗压能力、愉悦度以及情绪控制力 评分无明显差

异($P>0.05$), 护理后, 两组的沟通能力、个人强度、抗压能力、愉悦度以及情绪控制力评分均明显升高($P<0.05$), 且观察组的沟通能力、个人强度、抗压能力、愉悦度以及情绪控制力评分更高($P<0.05$); 护理前, 两组的精神或心理维度、生理功能维度、治疗影响维度及社会关系维度评分无明显差异($P>0.05$), 护理后, 两组的精神或心理维度、生理功能维度、治疗影响维度及社会关系维度评分明显降低($P<0.05$), 且观察组的精神或心理维度、生理功能维度、治疗影响维度及社会关系维度评分更低($P<0.05$)。讨论:白血病的发生是因为白血病细胞出现失控性增殖、凋亡受阻以及分化障碍等情况, 从而造成白血病细胞在患者机体的骨髓内不断发生增殖, 而且会逐渐累及骨髓周围的器官和组织。导致白血病发病率不断升高的原因包括两个方面, 一方面是因为环境因素, 即水的污染以及空气污染, 还包括居室装修;另一个方面是由于随着现代医学技术水平的迅猛发展, 造成该病的检出率也不断升高。白血病患者特点是机体内的白血病细胞丧失了分化成熟的能力, 从而导致机体内造血细胞的正常造血功能受到了抑制。白血病人部分的造血功能尽管可以通过移植干细胞的方法进行有效的恢复, 但是在移植的过程中所需要的供体具有较高的选择难度;目前主要采取反复化疗的方法, 其不但会引起较多的不良反应, 还会对白血病患者的精神、机体和心理造成严重的影响。慢性病轨迹模式的目的在于帮助人群防止患有慢性疾病, 在患病后维持患者处于稳定的病情, 保持稳定的心态, 且避免发生并发症, 帮助患者与其家属更好地认知疾病, 改善其生活质量。通过按照白血病患者疾病的不同阶段采取不同的干预方法, 可以有效控制疾病的发展, 提高生活质量及护理水平。慢性病轨迹模式护理简单易懂, 白血病患者更加容易接受, 其不但能增加医护人员和患者对白血病进程的认知程度, 而且能有效疏导白血病患者的负面心理, 增加白血病患者的幸福感。本研究发现, 观察组的沟通能力、个人强度、抗压能力、愉悦度以及情绪控制力评分更高($P<0.05$), 表明慢性疾病轨迹模式护理能明显增加心理弹性。观察组的精神或心理维度、生理功能维度、治疗影响维度及社会关系维度评分更低($P<0.05$), 表明慢性疾病轨迹模式护理能有效改善生活质量。综上所述, 慢性疾病轨迹模式护理对白血病患者有较好的护理效果。

关键字 慢性疾病轨迹模式护理; 生活质量; 白血病

积极心理护理干预对造血干细胞移植患者极期焦虑的影响分析

张璐★

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 分析积极心理护理干预对造血干细胞移植患者极期焦虑的影响。造血干细胞移植期间, 患者内心可能会出现不良情绪, 故临床护理人员应该对患者的心理状态进行有针对性的评估。积极心理护理干预在临床是指在对患者进行治疗期间, 还应对患者进行积极的心理护理措施, 从被动护理转化为主动护理, 主动为患者进行有针对性的临床干预。

方法: 选取造血干细胞移植患者60例, 随机均分为对照组和观察组, 对照组进行常规护理, 观察组进行积极心理护理干预, (1) 创立心理护理小组: 在对患者进行心理护理期间内, 应首先以小组为单位对患者进行综合护理服务。将被动护理转化为主动护理, 使患者在临床护理期间, 可以准确的接受到临床护理内容, 方便患者进行根本治疗。(2) 健康教育: 让患者接受心理护理期间, 将首先为患者提供基础健康教育, 帮助患者了解护理过程中的重点内容, 通过建立有针对性的护理体系, 保证临床在该领域的护理贴合性。(3) 环境护理: 在患者接受心理护理后, 根据患者的个人喜好以及年龄对患

者的环境进行改善,并且在临床应对患者进行以人文关怀为基础的护理工作。(5)与患者家属沟通:在临床进行护理期间,应与患者家属进行针对性的沟通,使患者家属了解临床护理的基础满意度,并且通过整合患者,其家属对临床护理的意见,对临床护理细节进行不断整改。通过建立有针对性的临床护理管理措施,与患者及其家属进行配合,使患者及其家属与护理人员相互配合,建立有针对性的护理体系。(6)建立病友交流会:临床应对患者进行交流会的建立,在交流会内告知患者正确的交流方式以及如何锻炼良好的心态,提高患者自身护理满意度的同时,可以帮助患者纠正不良护理状态,符合医院的临床心理护理标准。观察指标有对比护理满意度、心理状态评分、压力状态、GSES、MHC-SF评分以及护理质量评分。

结果:观察组护理满意度优于对照组($P<0.05$)。

结论:对造血干细胞移植患者进行积极心理护理干预,不仅可以改善患者的内心心理状态,还可以在完善患者临床护理满意度的前提下,进行有针对性的临床干预措施,避免患者内心出现压力,建议在临床推广。

关键字 关键词:积极心理护理干预;造血干细胞移植;极期焦虑;护理影响

一例过敏性紫癜并发急性肾衰患儿的个案护理

张莉泓*

东南大学附属中大医院

过敏性紫癜是一种临床多见的血管变态反应性疾病,多引起人体中各个系统器官的损害,其中肾脏最易受损,从而发展为紫癜肾。此病例患儿病情恶化造成急性肾衰竭,为患儿进行补液、抗感染、血液灌流联合血液透析、中医护理等综合护理措施,减轻其不良预后,为临床同类型患儿的护理提供借鉴意义,同时在过敏性紫癜患儿中开展对肾脏问题的早期预防和治疗护理有重要意义。

过敏性紫癜是一种在临床常见的血管变态反应性疾病,在5~12岁的儿童群体中发病最为常见[1]。因为机体对有些食物、药物、细菌或病毒感染等过敏而产生导致毛细血管脆性和通透性增加的变态反应,发病后的常见临床症状为皮肤紫癜、乏力、关节痛及腹痛等,会直接损害到患者的胃肠道、关节及肾脏器官,其中肾脏损伤是比较严重的并发症,患者病情迁延不愈容易导致慢性肾功能不全,给患儿儿童预后造成严重不良影响,威胁其生命健康[2]。

过敏性紫癜持续进展出现的肾损伤叫做过敏性紫癜肾炎,患儿会出现蛋白尿、血尿,造成严重不良的肾功能影响,最终甚至可能发展为肾衰竭。据文献数据表明,过敏性紫癜患儿中出现肾功能损失的几率为15%~65%,而出现肾功能不全甚至肾衰竭而导致死亡的概率有20%,因此过敏性紫癜并发急性肾衰患儿在临床护理中应尤为关注[12]。本次个案护理阐述的病例中,患儿急性起病最终引发了急性肾衰竭,为疾病的诊疗护理增加了难度,并产生了不良的预后影响。因此对该患儿的病例探讨及护理尤为重要。

本护理报告,探讨该病例的疾病知识、临床资料及护理过程,在患儿的护理过程中使用了中西医结合的模式,采用中药灌肠、中药热奄包和穴位贴敷等中医护理措施结合常规护理,很好的改善了对该患儿的护理效果,并缓解了患儿的躯体不适等[9]。该患儿的护理重点即急性肾衰竭的护理,患儿采用血液灌流联合血液透析的疗法,这是目前临床上常用的血液净化技术,此技术的护理保障非常重要[10]。目前国内重型紫癜并发急性肾衰患儿采用中西医护理和血液透析护理的病例较少,2022年3月15日,某医院血液科收治了一例过敏性紫癜并发急性肾衰的患儿,经过积极的治疗和精细的护理,该例患儿病情

好转并出院，现将该例患儿的护理体会记录在案。

关键字 过敏性紫癜；急性肾衰竭；血液灌流联合血液透析；中医护理。

多发性骨髓瘤患者实施延续性护理的效果分析

葛承桂*

江苏省苏北人民医院

目的：探讨在多发性骨髓瘤治疗中辅以延续性护理，对患者恢复效果的影响。

方法：试验者是2021.01至2023.2在 hospital 治疗的78例多发性骨髓瘤患者，以随机信封法分成对照组与观察组，每组的例数均是39例。对照组：年龄分界值与均龄45岁至75岁（ 60.87 ± 6.41 岁），男20例，女19例；病程及均值1年至6年（ 3.04 ± 1.21 年）；观察组：在年龄方面，最高和最低龄78岁、42岁，均龄值 60.94 ± 6.35 岁；在性别方面，男女为22例、17例；在病程方面，最长和最短为6年、1年，均值在 3.11 ± 1.26 年。组间资料采取统计学分析， $P > 0.05$ ，证实可对比。纳选条件：（1）经过病理学检查后证实为多发性骨髓瘤；（2）了解且愿意参与试验；（3）所有诊疗资料无缺失；（4）整体依从性及配合度较高；（5）无精神异常或者沟通障碍。对照组采用常规护理，叮嘱患者卧床休养，做好口腔、会阴等部位护理工作；观察患者是否存在发热、感染等症状，若有异常及时告知医师处理；在出院前以口头形式和书面形式展开指导，告知患者居家护理方法，嘱其定期复诊；观察组采用延续性护理，措施内容为：（1）组建延续护理小组，组内成员由科主任、医生、护士长与专科护士共同组成，其中科主任与护士长分别担任组长与副组长；在出院前由小组成员分别对患者病情、心理状态以及机体营养状态进行评估，经围绕患者情况制定出相应护理方案；（2）在患者出院后每3d由专科护士以电话方式进行随访，掌握患者机体状态与用药情况；每隔1个月进行入户随访，全面性评估患者整体状态，掌握其心理情况与日常需求，对于患者疑问耐心解答，详细记录下患者情况，并反馈给小组其他成员，结合现存问题对护理措施进行优化与改进；（3）具体实施内容：a.向患者普及疾病发生因素、治疗措施以及巩固治疗意义与重要性；指导患者每日需测量体温变化，监测呼吸频率及心率，家中需备好常运用治疗药物；b.日常需进食富含蛋白质、维生素以及低脂、清淡易消化的食物，可适当增加补气养血类药材，如黄芪、枸杞等，叮嘱患者勿食生冷类食物；c.做好疼痛护理，指导患者可通过玩游戏、看电视、听音乐等方式来转移注意力，嘱家属多陪伴患者，主动和患者交流沟通，向其提供心理与精神方面的支持；对于存在严重疼痛且无法耐受者，可借助药物止痛，如耳穴芽豆、中药封包热敷等；d.做好并发症预防，指导患者每日多饮水，定时测量血压，不可长时间站立及交叉双腿，在更换体位时动作幅度不可过大。两组比对其护理有效性。指标观察及判定标准：（1）护理质量，a.不良情绪，SAS量表/SDS量表（焦虑/抑郁自评量表）作为评价方法，上述量表以50分、53分为临界分值，超过此分值则显示有不良情绪存在；b.骨痛，VAS视觉模拟评分法为评价量表，采取0分（无痛）~10分（剧烈疼痛）表示；c.满意度，采取0分（不满意）~100分（十分满意）；（2）自护能力，a.健康知识认知；b.自我护理技能；c.自护责任感；d.自我概念，ESCA自我护理能力测定量表进行评估，0分（自护能力差）~172分（自护能力强）为量表总分；（3）生存质量，a.心理；b.生理；c.社会；d.环境；e.健康状态，以WHOQOL-BREF生存质量测定量表表示，采取0分（生存质量差）~100分（生存质量高）表示。数据处理：采取统计学软件SPSS 24.0分析数据，计数资料采用[n(%)]表示，以 χ^2 检验；计量资料采用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，符合正态分布，以t检验，组间数据值 $P < 0.05$ 代表有统计学意义。

结果：观察组不良情绪及骨痛程度评分低于对照组， $P < 0.05$ ；观察组满意度高于对照组， P

<0.05 ；观察组自护能力高于对照组， $P<0.05$ ；观察组生存质量高于对照组， $P<0.05$ 。

结论：以延续性护理进行干预，可使得患者的不良情绪与骨痛感的缓解，有利于提升其自护能力，同时还能患者满意度与生存质量起到一定的改善作用，适宜借鉴与运用推广。

关键字 延续性护理；多发性骨髓瘤；生存质量；满意度；护理质量；骨痛

多学科协作治疗延伸护理服务在多发性骨髓瘤患者中的应用效果分析

吴荣★

东南大学附属中大医院

目的：探究多学科协作治疗延伸护理服务在多发性骨髓瘤患者中的应用效果。

方法：将40例研究对象选择为于2020年1月–2022年5月期间在东南大学附属中大医院血液科接受治疗的多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者。采用随机法分成对照组（ $n=20$ ）和观察组（ $n=20$ ），对照组常规护理，观察组在常规护理同时进行多学科协作治疗（multi-disciplinary team, MDT）延伸护理服务。对比两组干预前后自我护理能力、自我感受负担以及治疗依从性。

结果：干预前，两组自我护理能力、自我感受负担对比（ $P>0.05$ ），干预后，两组情况均有改善，以观察组更为显著（ $P<0.05$ ）；干预后，观察组的治疗依从性高于对照组（ $P<0.05$ ）。

结论：在MM患者的护理中采用MDT延伸护理服务，能有效减少患者的自我负担感，对患者自我护理能力以及治疗依从性的提升有积极的影响。

讨论：老年群体为MM的好发人群，由于患者的年龄以及文化程度的限制，导致患者对MM的认识不足，自护能力有限。此外，患者在院外使用药物治疗的时间比较长，脱离医院这一专业的治疗场所和环境，患者得不到专业的指导和护理，加之化疗和靶向药物在使用过程中会有不良反应出现，使患者身体不适，影响用药的依从性。传统护理服务以院内护理为主，护理人员工作量大，工作效率不高，同时院外的随访受到时间地域和人员的限制无法完成，护理达不到理想效果。MDT延伸护理服务充分的利用微信平台与患者进行院外交流，使护理突破了时间和地域的限制，随时随地对患者提供延伸护理服务，真正地将护理重心由院内转移至院外。此外，服务团队将专业优势充分发挥，明确分工，节省时间的同时保证专业性和服务质量。本次结果显示，在MM瘤患者中的应用MDT延伸护理服务，干预前，两组自我护理能力、自我感受负担对比（ $P>0.05$ ），干预后，两组情况均有改善，以观察组更为显著（ $P<0.05$ ）；干预后，观察组的治疗依从性高于对照组（ $P<0.05$ ）。宋艳红曾得出相似结论。这说明，在MM患者的护理中采用MDT延伸护理服务，能有效减少患者的自我负担感，对患者自我护理能力以及治疗依从性的提升有积极的影响。分析：小组内成员都有明确分工，不仅减轻了工作量，给有效提升了工作效率，保证了护理服务的质量；以微信平台作为延伸护理服务的媒介，使患者对知识的了解更加直观，方便仿佛阅读和观察，同时提升患者的兴趣，保证患者学习的积极性；由血液科医师、心理医师以及营养医师共同对患者进行用药饮食以及生活指导，能够有效提升患者的自护能力，心理疏导能够降低患者的自我感受负担，提高治疗的配合和依从性。总之，MDT延伸护理服务的实施，对患者自护能力和治疗依从性的提升有积极影响，同时降低患者自我负担感，改善心理状态，提升治疗效果，使患者获得良好预后。本次研究受到样本量的限制，存在一定不足，将不断进行完善。

关键字 多发性骨髓瘤；多学科协作治疗延伸护理服务；自护能力；治疗依从性

血小板减少性紫癜的护理体会

周雪★

东南大学附属中大医院

目的：本文旨在探究血小板减少性紫癜的护理方法以及如何有效预防该疾病的发生。血小板减少性紫癜是一种严重的自身免疫性疾病，又叫做自身免疫性血小板减少性紫癜，临床表现主要为皮肤和黏膜出现紫色瘀点，瘀斑，鼻出血，牙龈出血，月经量过多，同时伴随着发热、关节疼痛、乏力等全身症状严重者可发生颅内出血等危及生命。血小板减少性紫癜以广泛皮肤黏膜及内脏出血，血小板减少，骨髓巨核细胞发育成熟障碍，血小板生存时间缩短及抗血小板自身抗体出现等为特征，而重型免疫性血小板减少性紫癜，是指血小板小于 $20 \times 10^9/L$ 并且三个以上部位出血或者血小板小于 $10 \times 10^9/L$ ，内脏出血是本病致死的主要原因。目前医学领域对其认识已经比较深入，由于其症状复杂且易发生并发症，但是缺乏有效的治疗方法，因此其治疗和护理具有一定的挑战性。

方法：本次研究采取回顾性分析法选取2019年–2022年对来我院进行治疗的患有血小板减少性紫癜的患者的护理情况进行回顾性分析，分析其病历资料，总结其临床治疗措施与护理方法。

结果：37例患者经治疗后病情短期内好转，治疗有效率较高，临床未见严重的并发症和不良反应，所有患者均未出现水肿，颅内出血及皮肤再出血加重等情况。

讨论：在此类患者的治疗当中，首先需要明确其病症的具体表现，患者的个体差异，依据患者的临床表现及其轻重程度，病情的发展情况等采取不同的治疗和护理措施才能达到对症施治的效果

研究中37例患者经治疗后病情短期内好转，临床未见严重的并发症和不良反应，说明了原发性血小板减少性紫癜采取系统性的治疗措施和综合性护理干预效果是良好的；同时系统性的护理措施是依据患者病情给予对症治疗，如抗感染治疗，肾上腺皮质激素治疗，止血治疗等等，而综合性的护理措施则是从心理护理，皮肤护理，抗感染护理等多个方面管理患者的病情，以有效减少并发症和不良反应的发生。

对于血小板减少性紫癜患者而言，综合性治疗手段有利于加快原发性血小板减少性紫癜患者的康复辅助以综合性的护理干预措施能够促进患者康复，建议在临床中推广应用。

关键字 血小板减少性紫癜，护理

5例淋巴瘤病人行化疗联合维布妥昔单抗 治疗不良反应的观察与护理

毛雨玲★

东南大学附属中大医院

目的：维布妥昔单抗是一种强效抗体偶联药物，是由靶向CD30的单克隆抗体共价连接抗微管药物甲基溴瑞他汀E组成。用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤，并已纳入CSCO指南的推荐用药。其在临床应用中表现出可观的治疗效果。但由于该药在中国上市时间不

长,临床对其不良反应的观察及护理尚不充分,本文回顾性分析维布妥昔单抗联合化疗治疗恶性淋巴瘤的临床不良反应,探讨针对其临床特点的观察要点与护理重点,为今后该类病人的护理安全提供方法和依据。

方法:收集我科室在2023年4月至2023年5月期间5例淋巴瘤病人资料,其中,弥漫大B细胞淋巴瘤3例,成熟T/NK细胞淋巴瘤2例。所有病人均接受化疗联合维布妥昔单抗治疗,针对用药期间的不良反应进行分析,总结该类病人的观察要点及护理重点。

结果:本组5例病例中,2例病人于给药治疗三日后出现严重的恶心、呕吐等消化道症状,约3日左右症状缓解,已出院;2例病人于给药治疗2日后出现嗜睡症状,其中一例病人三日后症状缓解,已出院,另一例病人于四日后死亡(非药物不良反应的其他并发症);1例病人于给药后2日出现四肢麻木、神经痛等周围神经症状,3日后症状缓解,已出院。

结论:相较于传统的治疗手段,维布妥昔单抗作为新兴的、强效的抗体-药物偶联物,为淋巴瘤等的治疗带来了突破,为病人提供了潜在的治愈机会,同时其用药安全性也应引起关注,在临床工作中,针对其不良反应临床表现的多样性,严密监测,总结和分析了其观察要点和护理重点,为今后该药物在淋巴瘤的治疗和护理中提供了依据,提高护理质量和护理疗效,确保用药安全,为病人减轻痛苦。

关键字 淋巴瘤 维布妥昔单抗 不良反应 观察与护理

利妥昔单抗治疗恶性淋巴瘤护理分析

金湘★

东南大学附属中大医院

目的:分析利妥昔单抗治疗恶性淋巴瘤的临床护理效果。

方法:选取2020年1月-2022年1月之间收治的使用利妥昔单抗治疗恶性淋巴瘤的患者88例作为研究对象,随机将患者分为观察组和对照组,每组患者44例,对对照组患者实行临床常规护理,观察组患者接受临床优质护理干预,比较分析两组患者的临床护理效果。

结果:对通过利妥昔单抗进行治疗的恶性淋巴瘤的患者实行临床优质护理干预能够减少不良反应的发生,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:对恶性淋巴瘤患者实行临床优质护理干预效果良好,能够减少患者的不良反应,提高患者的生存质量,具有较高的临床应用推广价值。

关键字 关键词:利妥昔单抗;恶性淋巴瘤;临床护理

延续护理在血液病患者植入式输液港居家护理中的应用体会

刘玮★

东南大学附属中大医院

目的:探讨延续护理在血液病患者植入式输液港居家护理中的应用价值。

方法：选取2019年7月-2020年6月期间80例行植入式输液港的血液病患者作为研究对象，采用随机综合平衡法，将研究对象划分成对照组（n=40，常规护理）和观察组（n=40，延续护理，比较两组对护理宣教的满意度；统计并且记录两组患者并发症发生情况。

结果：观察组患者并发症出现情况（2例，5%）更少，和对照组（9例22.5%）有着明显差异（ $P < 0.05$ ）；在护理满意度上，对照组和观察组分别为75%、95%，观察组明显更高（ $P < 0.05$ ），数据差异明显。护理后，观察组依从率（90.00%）明显高于对照组（52.50%），两组数据差异具有统计学意义， $P < 0.05$ 。结

论：在血液病患者植入式输液港居家护理中应用延续护理，能够避免患者出现严重并发症，患者对护理工作更加认可满意，有更高的依从行为，具有临床推广应用价值。

关键词：延续护理；血液病；植入式输液港；居家护理；应用效果

针对性护理干预在再生障碍性贫血实施免疫抑制治疗中的临床效果观察

王乐琴★

东南大学附属中大医院

目的：观察针对性护理干预在再生障碍性贫血实施免疫抑制治疗中的临床效果。

方法：选取再生障碍性贫血实施免疫抑制治疗患者50例，随机均分为对照组和观察组，对照组进行常规护理，观察组进行针对性护理干预，对比护理满意度、护理质量评分、血液指标以及生活质量评分。

结果：观察组护理满意度、护理质量评分、血液指标以及生活质量评分优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

结论：临床对再生障碍性贫血实施免疫抑制治疗患者实施针对性护理干预可以提高护理满意度，改善护理质量评分，改善血液指标，提升生活质量评分，建议推广。

关键字 针对性护理干预；再生障碍性贫血；免疫抑制治疗；临床效果

PCMC联合PBL模式在护理疑难病例讨论中的应用研究

陈艳萍★

东南大学附属中大医院

目的：探讨应用PCMC联合PBL模式进行护理疑难病例讨论的效果。

方法：2022年10月至2023年3月组织两次护理疑难病例讨论，每次讨论由两组护理人员针对同一病例同时分开讨论，比较两组最终效果。

结果：通过自主测评和理论考核，两组结果差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：基于PCMC联合PBL模式的护理疑难病例讨论效果优于传统的病例讨论模式，培养了护士主动学习能力，锻炼了护士的临床思维，提高了分析解决问题的能力，提升护理专科内涵，值得临床推广。

关键字 启发式临床医学教学模式 问题式学习 疑难护理病例讨论 应用研究

护理干预在多发性骨髓瘤骨痛中的应用效果观察

朱晓敏*、李世豪
东南大学附属中大医院

目的：探究多发性骨髓瘤骨痛患者采取护理干预的应用效果。

方法：于我院治疗的多发性骨髓瘤骨痛患者中遴选64例作为研究主体进行分析，分组方法为数字双盲法，组别包括试验组与对照组，各组例数相等均为32例。护理过程中，予以对照组基础护理，予以试验组综合护理干预，评价护理情况。

结果：相较于对照组，试验组护理依从性均较高，HAMD与HAMA评分较低，组间差异明显， $P < 0.05$ 。

结论：根据多发性骨髓瘤骨痛患者情况实施综合护理干预，可显著提高护理依从性，同时还可减轻不良情绪，具有应用价值。

关键字 护理干预；多发性骨髓瘤骨痛；应用效果

整体化护理对血液系统恶性疾病化疗致白细胞减少的临床价值研究

毛春花*
东南大学附属中大医院

目的：分析基于循证的整体化护理在血液系统恶性疾病化疗致白细胞减少中的应用价值。

方法：纳入100例血液系统恶性疾病化疗致白细胞减少患者，2021年2月至2022年2月就诊，根据随机数字表法均分至对照组和观察组。对照组50例行常规护理，予以50例观察组患者基于循证的整体化护理，比较两组护理前后心理状态、自护能力和生活质量。

结果：观察组焦虑、抑郁和压力评分更低，自护能力和生活质量评分更高（ $P < 0.05$ ）。

结论：基于循证的整体化护理可缓解血液系统恶性疾病化疗致白细胞减少症患者负面情绪，也可提高自我效能和生活质量，有应用价值。

关键字 整体化护理；白细胞减少；心理状态；自护能力；生活质量

护理干预对减轻多发性骨髓瘤患者骨痛的影响

徐玉★

东南大学附属中大医院

目的：探讨护理干预对多发性骨髓瘤患者骨痛的影响。

方法：选择本科2019年05月至2021年7月间收治的多发性骨髓瘤患者40例,采用随机数字表法将研究对象随机分为两组各20例。对照组接受常规护理,观察组在常规护理的基础上,接受护理干预。对比两组患者干预后骨痛的缓解状况。

结果：护理后观察组患者护理依从性明显提高,焦虑抑郁情绪及疼痛程度均明显改善,组间数据差异显著。

结论：通过对多发性骨髓瘤患者采用时间护理干预,可有效减轻患者疼痛程度,改善不良心理状态,提高患者的护理依从性,有利于患者身体恢复。

关键字 多发性骨髓瘤、护理

成人急性髓性白血病并发静脉血栓栓塞的预防护理

吴秀梅★

盐城市第一人民医院

目的：探究成人急性髓性白血病并发静脉血栓栓塞的预防护理方法及效果。

方法：选择我院自2020年7月1日至2022年6月30日收治的72例成人急性髓性白血病患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和研究组,每组36例,对照组采用常规护理干预,主要按照常规中心静脉通路置管流程给患者置入中心静脉通路装置,置管后,做好患者穿刺置管部位的监测护理,发现异常及时上报。研究组采用提前分析和预测可能诱发患者发生静脉血栓栓塞的危险因素,并采取有效的预见性护理措施规避相关危险因素:(1)确定置管时机,置管前,可对患者行血栓弹力图检测确定置管时机,置管后24h再给患者提供化疗,以减少置管对内膜细胞损伤。(2)合理选择置管入路部位:一般选择贵要静脉和肱静脉作为经外周通入上腔中心静脉,能有效降低导管相关性血栓的发生率。(3)置管操作过程中的注意事项:置管前,给患者补足液体量,确保其静脉充盈,配合医生在超声结合腔内心电图定位引导下完成置管操作,置管过程中需严格执行无菌操作规范。(4)置管后护理,置管后前3d将患者床头抬高30°,以促进静脉回流;嘱患者保持每日饮水量为2000ml左右,每日探查患者置管处皮肤有无温度、颜色变化,感觉运动状况,询问患者置管处有无肿痛感,还需密切监测患者D二聚体、彩色多普勒超声、血栓弹力图等血栓相关检验指标及检查结果,以便能尽早识别静脉血栓栓塞发生征兆和处理;必要时遵医嘱进行抗凝治疗,并监测其凝血功能和血常规指标,观察其是否有活动性出血表现。对比两组患者一次性置管成功率、静脉血栓栓塞发生率及对护理工作的总满意率

。结果：研究组患者静脉血栓栓塞发生率显著低于对照组,研究组患者一次性置管成功率、对护理工作的总满意率显著高于对照组,两组对比差异显著,具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨论：对成人急性髓性白血病患者施行预见性护理干预，不仅能有效提高患者一次性置管成功率，还能预防静脉血栓栓塞的发生，从而能提升患者对护理工作的满意度。

关键字 急性髓性白血病；静脉血栓栓塞；预防护理

1例初治口腔伯基特淋巴瘤患儿的个案护理

王慧★

徐州医科大学附属医院

伯基特淋巴瘤（Burkitt's lymphoma,BL）是一种起源于生发中心成熟B细胞的高度侵袭性肿瘤，好发于儿童和青少年，病程进展快，病死率高，约占儿童非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphomas,NHL）的30%【1】。

摘要：目的 总结了 1例初治口腔伯基特淋巴瘤患儿的个案护理，在淋巴瘤常规护理基础上，重点突出关注了患儿的口腔护理，营养护理。在化疗药物应用期间，密切观察药物毒副作用和用药以后存在的炎症反应以及发热、口腔溃疡、营养失调、骨髓抑制等并发症的发生情况，并做好相应的对症处理，全程密切观患者心理状况，并做好心理支持。总结可实行的护理经验，以期能为口腔伯基特淋巴瘤患儿的护理提供参考。方法 对初治口腔伯基特淋巴瘤患儿，严密监护，重点加强心理、口腔、发热、营养失调、化疗药物用药等的评估观察及护理干预。结果 患儿疾病得到有效控制，转归良好。结论 高剂量短疗程化疗方案的广泛应用，使口腔伯基特淋巴瘤患儿的远期生存率显著提高，为伯基特淋巴瘤患儿带来了生机，根据患儿临床表现，结合实际，总结可行的护理方案，将大大提高患儿生活质量，延长生存时间。加强并发症的评估、预防及处理，严格病情管理，科学有效干预，是保证成功的关键。

结论：高剂量短疗程化疗方案的广泛应用，使BL患儿的远期生存率显著提高，为伯基特淋巴瘤患儿带来了生机，根据患儿临床表现，结合实际，总结可行的护理方案，将大大提高患儿生活质量，延长生存时间。

关键字 患儿 口腔伯基特淋巴瘤 护理

1例复发难治性多发性骨髓瘤患者行自体移植联合CAR-T治疗的个案护理

王慧★

徐州医科大学附属医院

目的：对一例复发难治性多发性骨髓瘤患者行自体移植联合CAR-T细胞治疗，做好自体移植及CAR-T回输前的准备及回输中的护理，密切观察药物毒副作用和移植以后存在的炎症反应以及CAR-T回输后发热、低血压、骨髓抑制等并发症的发生情况，并做好相应的对症处理，全程密切观患者心理状况，并做好心理支持。探讨移植后炎症反应及细胞因子释放综合征发生后有效的护理措施，总结护理经验，为临床护理提供参考。

方法：对自体移植联合CAR-T治疗发生的移植后炎症反应及CRS的患者，严密监护，重点加强发

热、循环功能障碍、骨髓抑制期等的评估观察及护理干预。

结果：患者复查骨髓细胞学未见异常浆细胞，浆细胞检测均阴性，患者原发病缓解，后顺利出院。

结论：自体移植联合CAR-T免疫疗法治疗多发性骨髓瘤效果显著，为复发难治性骨髓瘤患者带来了生机，根据患者临床表现，结合实际，总结可行的护理方案，将大大提高患者生活质量，延长生存时间。加强并发症的评估、预防及处理，严格病情管理，科学有效干预，是保证成功的关键。

关键字 复发难治性多发性骨髓瘤 自体移植 CAR-T治疗

1例Richter综合征行嵌合抗原受体T细胞治疗合并严重免疫效应细胞相关神经毒性综合征患者的护理

齐亚丽*、胡亭钰、魏静、刘莉、巩敏

徐州医科大学附属医院

目的：总结1例Richter综合征行嵌合抗原受体T细胞治疗合并严重免疫效应细胞相关神经毒性综合征患者的护理经验。

方法：患者护理重点措施包括：CAR-T细胞输注后早期识别细胞因子释放综合征（CRS）症状、免疫效应细胞相关神经毒性综合征症状和体征，做好患者细胞因子释放综合征症状护理、神经精神症状管理、非惊厥癫痫持续状态及抽搐等急救护理以及用药护理来保证患者安全；做好患者及家属的全程健康宣教及动态心理护理。具体为患者回输商业化CD19 CAR-T细胞瑞基奥仑塞注射液3.4ml。CAR-T细胞输注第3天，患者出现2级CRS，主要临床表现为高热，体温最高达41℃，指脉氧波动在92%~96%。7月22日继而发生4级ICANS，主要表现为恶心、呕吐，头痛，记忆力减退，进行性加重的语言障碍及意识障碍，昏迷，非惊厥癫痫持续状态，抽搐及躁动。实验室检查：白细胞计数 $0.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $0.23 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $3.17 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白95g/L，血小板计数 $55 \times 10^9/L$ ，C反应蛋白97.4mg/L，纤维蛋白原1.90g/L，白介素-6[IL-6]2783.00pg/ml，铁蛋白2466.00ng/ml。头颅CT无脑出血，头颅磁共振：脑白质损伤、两侧颞顶枕叶脑回稍肿胀。遵医嘱予吸氧，20%甘露醇、甘油果糖降颅压，苯巴比妥、地西泮、丙戊酸钠、左乙拉西坦抗癫痫，托珠单抗，糖皮质激素地塞米松、甲强龙及输注血浆抑制炎症反应，积极抗感染，并予物理降温、输注纤维蛋白原，补液扩容，维持电解质平衡等对症支持治疗。

结果：经过精心地治疗和护理，患者CAR-T细胞回输后12天意识逐渐恢复，回输后8周康复出院。

结论：通过对患者早期识别症状、早期救治、有效的细胞因子释放综合征症状护理、神经精神症状管理、非惊厥癫痫持续状态及抽搐等急救护理以及用药护理，全程健康宣教及动态心理护理等，可保证患者安全，疏导患者及家属不良情绪，促进患者早日康复出院。

关键字 嵌合抗原受体T细胞 相关神经毒性综合征 护理

护理个体化健康教育指导在急性白血病患者护理中的临床效果观察

吕雅洁*

盐城市第一人民医院

目的：就我科室急性白血病患者临床效果予以观察分析，结合护理个体化健康教育指导，进一步提升患者对疾病的正确认识，积极面对疾病治疗。

方法：将2021年1月至2022年12月收入本院的80例急性白血病患者作为研究对象，按照随机数表法分为2组，对照组为健康教育指导，观察组为个体化健康教育护理，对比干预成果。

结果：从数据可见，观察组患者的焦虑情绪和抑郁情绪改善效果较好，在SAS和SDS量表评分中低于对照组，两组对比存在差异（ $P < 0.05$ ）。同时，在自我管理水平上，自护责任感、自护概念、自护技能、健康知识四个维度评分高于对照组，两组对比存在差异（ $P < 0.05$ ）。最后，在生活质量对比中，观察组患者的SF-36量表评分结果高于对照组，两组对比存在差异（ $P < 0.05$ ）。

结论：针对急性白血病患者，为其实施个体化健康教育护理有助于改善患者的不良情绪，在正确的认知下积极配合，提升了对疾病的认识，也提高了自我管理水平和疾病管理效果，具备一定推广、应用价值。

关键字 护理个体化；健康教育指导；急性白血病；不良情绪；生活质量

CAR-T治疗恶性血液病护理质量评价指标体系的初步构建

袁玖莲*、胡亭钰、冯媛媛

徐州医科大学附属医院

目的：初步构建CAR-T治疗恶性血液病患者护理质量评价指标体系，并明确各级指标的权重值。

方法：基于Donabedian结构-过程-结果三维质量评价模式，通过文献分析、半结构式访谈及小组讨论拟定CAR-T治疗恶性血液病患者护理质量评价指标体系初稿，采用德尔菲法对25名专家进行专家函询，经研究小组整理与分析专家反馈结果形成CAR-T治疗恶性血液病患者护理质量评价指标体系，运用层次分析法确定各指标权重及组合权重。

结果：经过两轮专家函询形成CAR-T治疗恶性血液病患者护理质量评价指标体系，包含3个一级指标、12个二级指标及54个三级指标。两轮专家函询的积极系数分别为96.2%（25/26）和100%（25/25）；权威系数为0.862和0.902；肯德尔和谐系数为0.345和0.201（ P 均 < 0.01 ）；经层次分析法一致性检验，一致性比率 < 0.1 。

结论：CAR-T治疗恶性血液病护理质量评价指标体系构建过程科学，可作为评价CAR-T治疗恶性血液病护理质量的依据。

关键字 CAR-T; 恶性血液病; 护理质量; 指标体系; 德尔菲法

2例复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤 合并神经性疼痛患者的护理

孙晗*、桑威、李钟莹、冯艳艳

徐州医科大学附属医院血液科

目的: 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)具有高度侵袭性,是非霍奇金淋巴瘤中最常见的一种类型,有30%–40%的患者最终会发展为复发性疾病。DLBCL常易侵犯淋巴结外器官和组织,对周围神经损害较少。本文总结本科室两名复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤患者累及坐骨神经、臂丛神经并伴神经性疼痛的护理,观察其效果,为临床护理提供经验。

方法: 对本病区两名复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤合并神经性疼痛患者为研究对象,病例一: 患者右上肢肌力5级,左上肢肌力3级,双下肢肌力3级伴疼痛,站立不稳,行走困难。PET-CT示: 淋巴瘤浸润坐骨神经。病例二: 患者左上肢肌力2级伴疼痛。行磁共振检查示: 淋巴瘤累及左侧臂丛神经。两位患者确诊后,均行化学治疗。在此治疗期间,对患者进行全面、系统的管理和监测,以确保治疗的有效性和安全性。监测患者血液学及临床检查指标。记录患者疼痛的时间、部位、程度,伴随症状、化学药物治疗反应并监测生命体征。护理要点包括疼痛的护理、药物毒性的护理、皮肤护理、功能锻炼、血栓的预防、心理护理等。评估患者躯体移动障碍的程度,为患者制定合适的功能锻炼方案,协助患者及家属正确使用辅助器具,从而完成主动运动与被动运动相结合。依据世界卫生组织癌痛三阶梯止痛治疗指南给药,为患者提供规范化、个体化的护理。采用单维度和多维度疼痛评估工具联合使用,对患者疼痛进行全面综合评估。在患者焦虑状态下,应用叙事护理,使患者释放情绪,减少焦虑,并比较护理前后患者生活质量量表评分、负性心理评分、焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分。

结果: 经过治疗及给予患者积极有效的护理措施进行干预,病例一患者肌力达到5级,病例二患者肌力达到4级。由此证明,护理人员充分掌握疼痛评估管理的相关知识,通过全面系统的对患者进行护理指导和观察,给予患者心理支持及人文关怀,加强功能锻炼,选择合适的镇痛措施,较好的缓解了患者的病情。通过分析疼痛对患者心理状态的影响,能够根据不同程度疼痛感制定相应的护理措施,利于患者病情得到针对性护理,树立治疗信心,提高依从性,从而提高护理满意度。本次研究结果显示护理前后患者疼痛程度、生活质量逐渐改善,且护理前后焦虑量表、抑郁量表比较优势显著,表明加强疼痛评估管理可促使患者疼痛得到缓解,并调节其心理状态,提高生活质量。

结论: 根据临床实践证明,以患者需求为中心,结合专业化护理服务,通过治疗和积极规范化护理干预,不仅能提升患者治疗效果,改善负性心理,还能促进护理服务水平的提高。但是,由于病例数量较少,对病变累及神经的相关救治与护理仍需进一步积累临床经验。

关键字 疼痛护理 神经性疼痛 复发难治 弥漫大B细胞淋巴瘤

36例自体外周血造血干细胞回输的观察及护理

林媛媛★

东南大学附属中大医院

目的：通过探讨深低温冻存自体外周血造血干细胞回输的护理过程，降低回输中及回输后的不良反应，确保自体造血干细胞移植的病人顺利回输。

方法：对2021年1月至2022年12月在我科行自体造血干细胞移植的病人的护理资料进行整理、分析，回顾性总结了36例自体造血干细胞移植病人干细胞的解冻复温及回输的护理。通过诱导治疗缓解病情，采用COBE Spectra血细胞分离机采集干细胞后，冰冻保存于-80℃的冰箱。病人进行预处理后，低温冻存的外周血干细胞，在回输前取出后立即放入38 ~ 42℃水浴箱摇动，快速融化，然后不经其他处理直接从静脉尽快地回输给病人。回输前后行专业细致的护理操作，包括回输前入住层流病房的护理，回输时严密观察病人的生命体征，回输后专科护理及并发症护理，以及全程心理护理。

结果：本组36例病人中，男性25例，女性11例。疾病诊断：多发性骨髓瘤13例，淋巴瘤12例，白血病9例，巨球蛋白血症1例，骨髓增生异常综合征1例。本组36例病人在回输造血干细胞时均予床边心电监护4 ~ 6小时，36例中7例（19%）病人发生不同程度的恶心呕吐、腹痛腹泻等副反应，有1例腹泻病人予蒙脱石散口服后缓解。此外8例(22%)病人主诉头晕头痛，未予特殊处理后自行缓解。6例(17%)病人出现了胸闷不适，予低流量吸氧后均得到了缓解。10例(28%)病人有血压升高等心血管变化，其中有3例病人口服苯磺酸氨氯地平片后血压降至正常，其余病人未予特殊处理，血压自行下降至正常。5例病人无任何不适主诉。在回输过程中护士全程在床边守护，给予心理安抚，通过有效护理，36例病人均顺利回输自体造血干细胞，无不良反应发生。

讨论：病人预处理前进入层流病房，做好消毒隔离及完善的物品准备，病人入住后严格无菌操作，做好全环境保护。回输前做好心理护理，维持病人心理状态的稳定；回输中严密的观察与护理；回输后监测病人是否出现发热、血尿等不良反应，及时处理。做好回输前、中、后的护理配合，观察并减少回输中出现的不良反应，是确保深低温冻存自体造血干细胞顺利回输的关键。

关键字【关键词】自体造血干细胞；回输；护理。

异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎的护理措施及相关危险因素分析

温士赢★

东南大学附属中大医院

目的：探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者出血性膀胱炎(HC)发生的相关因素、治疗和护理措施以及预后。

方法：对2017年8月至2023年2月期间在东南大学附属中大医院接受allo-HSCT的60例患者发生出血性膀胱炎的情况进行回顾性分析。

结果：16例患者发生了HC，移植后180天的累积发生率为 $(29.40 \pm 0.31)\%$ ，其中轻度HC(I-Ⅱ度)11例(18.33%)，重度HC(Ⅲ-V度) 5例(31.3%)；中位发病时间为造血干细胞移植后35(17-130)天，中位持续时间为 $[31.0 \pm 5(7-93)]d$ 。男性11例，女性5例，中位年龄30(9-59)岁；16例发生HC的患者中，15例治愈，1例患者死于移植相关并发症（移植后感染）。单因素分析显示：年龄、不同的移植类型、CMV血症、急性GVHD与HC发生有相关性。多因素分析显示，急性GVHD是allo-HSCT患者发生HC的主要危险因素。

结论：allo-HSCT后合并HC患者经过积极的护理和治疗后总体预后较好。

关键字 出血性膀胱炎；造血干细胞移植；移植物抗宿主病；危险因素

异基因造血干细胞移植术后 并发肝窦性阻塞综合征病人的护理

王静★

东南大学附属中大医院

肝窦性阻塞综合征是一些大剂量清髓预处理药物所致的包括疼痛性肝肿大，液体潴留，体重增加，血清胆红素升高的综合征。目前认为，它是造血干细胞移植病人与预处理相关的最危急生命的并发症。在异基因骨髓移植中它的发病率为20%-40%，死亡率为50%-70%。2014年-2020年期间，我科有10例异基因造血干细胞移植术后并发肝窦性阻塞综合征病人，临床表现为BP升高，体重增加，全身浮肿明显，黄疸，肝功异常。经过抗炎，保肝，退黄，改善微循环，应用利尿剂，改变肾血流，纠正低蛋白血症，营养支持治疗和精心的护理，10例异基因造血干细胞移植术后并发肝窦性阻塞综合征的病人BP正常，D-二聚体阴性，肝功能基本正常，肝窦性阻塞综合征的症状消失，移植成功出院。现将护理体会和大家分享一下。

关键字 肝窦性阻塞综合征，护理

成分输血在血液病患者中应用的重要性及护理

杨丹璐★

东南大学附属中大医院

血液病属于人体内造血系统异常的疾病。血液病主要可分为三大类，分别为红细胞疾病、白细胞疾病以及出血和血栓性疾病。通常较为常见的即是白血病、再生障碍性贫血、血小板减少症、血友病等。患者在患病后将会表现为头晕眼花、耳鸣、气短，严重者可能发生昏厥等症状，对患者的正常工作影响较大。通过输血可对于此类疾病进行治疗，但全血输血治疗效果无法达到预期。成分输血可根据患者自身所需，调整血液的成分进行输血，以此达到更好的治疗效果，本次研究即主要分析成分输血在血液病患者中应用的重要性及护理。

关键字 成分输血在血液病患者中应用的重要性及护理

1例异基因造血干细胞移植术后 并发出血性膀胱炎患者的护理

吴秀琴★

东南大学附属中大医院

摘要：总结1例急性白血病异基因造血干细胞移植术后并发出血性膀胱炎患者的护理经验。护理要点包括：排尿异常的观察与预防；膀胱冲洗的护理；长期留置尿管期间泌尿系统感染的预防与护理；疼痛的观察；个性化心理护理等。经过积极努力的治疗和护理，患者顺利出院。

关键字 急性白血病 异基因造血干细胞移植 出血性膀胱炎 护理

中西医结合护理干预在慢性再生障碍性贫血患者中的 应用效果

周翌歆★

江苏省中医院

目的：探究中西医结合护理干预在慢性再生障碍性贫血患者中的应用效果。

方法：研究对象为本院慢性再生障碍性贫血患者共62例（2020年1月～2022年6月），随机分为甲、乙两组。其中甲组31例，男、女病例数分别为16例、15例，年龄最小为26岁，年龄最大为56岁，平均（ 40.32 ± 5.15 ）岁，（予患者常规护理）。乙组31例，男、女病例数分别为18例、13例，年龄最小为28岁，年龄最大为53岁，平均为（ 38.95 ± 5.46 ）岁，（予患者中西医结合护理），对比两组基本资料，均衡可比（ $P > 0.05$ ），对比两组护理效果。

结果：乙组治疗总有效率（93.55%）明显高于甲组（74.19%），差异显著（ $\chi^2 = 4.292$ ， $P = 0.038$ ）。对慢性再生障碍性贫血患者开展中西医结合护理干预，可提高其治疗效果。

讨论：慢性再生障碍性贫血是血液科的一种常见疾病，其病情发展缓慢。目前，临床上对于慢性再生障碍性贫血病因尚未明确，研究认为其主要同病毒感染、免疫性疾病、化学毒物电离辐射等因素有关，患者通常表现出贫血、出血、感染等症状，若未得到及时有效的治疗，将引发败血症、颅内出血等并发症，严重危及患者的生命安全。中西医结合护理是一种新型的护理模式，其结合中医、西医的护理优势，围绕着患者需求开展护理干预，提高了护理质量，充分贯彻人文关怀，通过积极沟通来排解患者的心理压力，让患者可以重拾对生活的热情，以一个良好的状态来面对生活及治疗。并对患者饮食做出科学的指导，保障患者饮食营养均衡性，降低患者消化道出血的风险性，能够及时发现患者的病情变化，并针对出血症状采取对症处理措施，来提高患者的生活质量，促进患者早日恢复健康。在本次研究中，对慢性再生障碍性贫血患者分别予以常规护理和中西医结合护理干预，乙组乏力症状改善效果、治疗总有效率优于甲组，体现了中西医结合护理干预对患者治疗的积极影响。综上所述，对慢性再生障碍性贫血采取中西医结合护理，可有效的提高临床治疗效果。

关键字 慢性再生障碍性贫血；中西医结合护理干预

口腔冷疗联合维生素B12漱口等综合护理干预 预防造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的护理研究

于友欢*、孙露、杨蕊
淮安市第二人民医院

目的：研究口腔冷疗联合维生素B12漱口等综合护理干预预防造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的护理研究。

方法：随机选择我院2020年08月至2023年02月接收的造血干细胞移植患者60例，采用电脑随机选取方式，将所有患者分成观察与对照两组各30例，对照组行常规口腔护理，观察组行综合护理——①健康教育：详细为患者讲解疾病相关知识、口腔冷疗及漱口作用以及预防口腔黏膜炎发生的重要性，增强患者对健康知识的掌握度以及自我管理能力和能力；②及时检查患者口腔情况，若存在炎症及龋齿等口腔问题要及时进行治疗，待治愈后再进行移植。嘱咐患者多食用新鲜水果蔬菜及多饮水，减轻化疗药物浓度及排泄速度。饮食采取松软易消化的食物，使用软毛牙刷刷牙，避免损伤口腔黏膜；每日指导患者在三餐后均要及时用漱口液进行漱口，确保口腔清洁，指导患者注意不进食辛辣食物，多喝水并注意口腔清洁度。观察组患者在化疗当天至出舱前使用500ml 0.9% 氯化钠溶液在 2 ~ 8℃环境中储存，嘱咐患者1天三餐后都充分漱口，每次含漱 3~5min，注意不进食辛辣食物，多喝水并注意口腔清洁度，间隔15~20分钟再用生理盐水加维生素B12溶液含漱 3~5min；③密切观察患者口腔黏膜变化，若口腔出现红肿溃疡情况，应及时告知医生给予有效处理。定期对病房进行卫生消毒处理，同时护理人员要严格做到无菌操作标准，减少外在因素引发患者口腔黏膜炎。④针对已经发生口腔黏膜炎患者，根据患者口腔 pH 值水平，采用含抗生素和含亚叶酸钙的漱口液进行口腔清洁；针对口腔疼痛严重患者可将适量的局麻药放入漱口液中，缓解患者口腔疼痛程度。将两组患者护理期间发生的口腔黏膜炎及不良反应情况记录对比；采用调查问卷的方式记录对比护理前后两组患者生存质量，总分为10分，分数越高则表明上述指标越好。两组患者口腔疼痛程度对比采用(VAS)疼痛视觉模拟评分法进行评分，10分为总分值，分数越高则表明疼痛程度越严重。采用世界卫生组织（WHO）标准将两组患者口腔黏膜炎（OM）进行分级，0级=口腔黏膜无溃疡；Ⅰ级=口腔黏膜出现溃疡，面积达到<1.0cm，无明显疼痛；Ⅱ级=口腔黏膜溃疡面积达到>1.0cm，有严重疼痛，饮食受到影响；Ⅲ级=口腔黏膜有两处以上溃疡部位，面积达到>1.0cm，伴有严重疼痛，采取流质饮食；Ⅳ级=口腔存在多处>1.0cm溃疡，剧烈疼痛已无法进食。

结果：护理后观察组同对照组比较发现，观察组患者口腔黏膜炎发生率明显降低，发生的口腔不良反应也较少，且口腔疼痛程度较轻，生存质量明显提高，口腔黏膜炎分级也存在明显优势，两组数据差异显著（ $P < 0.05$ ）。

结论：对造血干细胞移植患者采取口腔冷疗联合维生素B12漱口等综合护理干预，可有效减少口腔不良反应发生，减轻患者口腔疼痛程度，降低患者口腔黏膜炎发生率，提高患者生存质量。

关键字 冷疗 维生素B12漱口 造血干细胞移植 口腔黏膜炎

预见性护理干预在造血干细胞移植患者预处理期的应用研究

陈燕★

徐州医科大学附属医院血液科

目的：探讨预见性护理干预在造血干细胞移植患者预处理期的应用效果。

方法：分析2021年01月至2022年12月在徐州医科大学附属医院进行造血干细胞移植术的156例患者临床移植资料。将78例接受常规护理的造血干细胞移植患者纳入对照组A组，将预处理期内接受常规护理和预见性护理的78例患者纳入观察组B组，比较两组生活质量改善情况[欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心问卷（EORTCQLQC30）评分]、焦虑自评量表（SAS）评分，抑郁自评量表（SDS）评分、化疗副作用（胃肠道反应及骨髓抑制期肺部感染）的发生率、好转率、好转时间及护理质量评分、护理满意度情况。正态计量资料采用t检验，计数资料采用 χ^2 检验。

结果：干预后，观察组B组的化疗副作用（胃肠道反应及骨髓抑制期肺部感染）的好转率、EORTCQLQC30中躯干功能、角色功能、认知功能、情绪功能及社会功能评分及护理质量评分、护理满意度均高于常规组A组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；B组的SAS评分、SDS评分及化疗副作用（胃肠道反应及骨髓抑制期肺部感染）的发生率均较A组低，好转所用时间较短，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：在造血干细胞移植患者预处理期应用预见性护理措施，可降低其患者化疗所致的胃肠道反应及骨髓抑制期肺部感染率，提高患者生活质量，调整患者焦虑、抑郁的负面心理状态，使患者积极心态面对疾病对身心导致的影响，同时有利于提升护理质量及满意度，更好、更有效的减轻患者病痛，促进恢复健康。

关键字 预见性 护理干预 细胞移植

应用美法仑进行自体造血干细胞移植的病人骨髓抑制期的病情观察与护理体会

马慧杰★

徐州医科大学附属医院血液科

目的：探究应用美法仑进行自体造血干细胞移植的病人骨髓抑制期的临床特点与护理方法，为临床护理提供参考。

方法：回顾性分析2020年1月至2021年3月在我科收治的24例恶性血液病患者应用美法仑预处理后的骨髓抑制期的临床特点、护理方法。

结果：24例患者骨髓抑制期发生口腔黏膜炎（OM）15例，发生率62.5%，其中I级8例，II级5例，III级1例，IV级1例。发生胃肠道反应24例，发生率100%，其中I级13例，II级8例，III级3例。发生腹泻16

例,发生率为66.6%。体温过高发生23例,发生率为95.8%。24例患者均携带深静脉置管,在骨髓抑制期均输注过血制品。对24例患者进行了症状护理、安全护理及心理护理。经过严密的病情观察及护理后,骨髓抑制期的并发症均得到了积极有效的改善,均未发生严重的感染及不良发应。24例病例均在造血干细胞移植后12天内骨髓重建,18天内病情稳定转出移植病房。

结论:应用美法仑进行自体造血干细胞移植的病人骨髓抑制期有一定的临床特点,及早发现病情变化并给予有效的护理干预有助于改善预后,减轻患者痛苦,保证造血干细胞移植的顺利完成。

关键字 自体造血干细胞:症状护理;口腔黏膜炎;腹泻;体温过高

20例多发性骨髓瘤患者皮下注射硼替佐米致不良反应的护理

曹壹然*

东南大学附属中大医院

目的:回顾性分析多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma,MM)患者以硼替佐米为基础的联合方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及不良反应

方法:选择2023年1月至2023年4月在我科以硼替佐米为主的联合方案治疗的20例多发性骨髓瘤患者。收集相关病例资料,统计分析其治疗过程中不良反应的发生情况,尤其是周围神经病变在不同疗程和不同患者中的发生率。年龄>40岁的患者选用硼替佐米、地塞米松联合方案,或用PCD方案化疗:硼替佐米(1.0—1.3mg/m²,第1、4、8、11天皮下注射),环磷酰胺(0.39/m²,地塞米松第1、4、8、11天静脉滴注),环磷酰胺20mg/d,第1、2、4、5、8、9、11、12天口服)回顾性分析治疗的临床疗效及不良反应。

结果:20例患者中新诊断患者4例,复发/难治性患者16例。硼替佐米为基础的联合治疗方案总的有效率为70%(14/20),其中新诊断患者优于复发/难治性患者。主要不良反应包括周围神经病变、血小板减少、粒细胞缺乏、乏力、胃肠道反应、贫血等。

结论:本组47例患者接受皮下注射硼替佐米联合化疗后,产生周围神经病变、消化系统反应、带状疱疹、皮疹、白细胞减少等不良反应。皮下注射所致各级周围神经病变发生率比静脉注射明显减少,给药局部耐受良好,且给药方法患者更易接受。护士在患者治疗过程中,应密切观察不良反应的发生,并按要求及时处理。尽量减少药物不良反应及非药物毒性对患者的影响甚至伤害,保障用药安全,确保治疗的顺利进行。

关键字 多发性骨髓瘤;硼替佐米;护理;治疗

骨髓瘤骨痛患者使用止痛药的护理效果研究1

姚静*

东南大学附属中大医院

目的:研究骨髓瘤骨痛患者在经过使用止痛药护理后的具体护理效果。

方法：将我院于2021年1月至2023年1月这一段时期内所接受治疗的40例骨髓瘤骨痛患者纳入到本次的研究中，在抽选单双号分组方式分组处理后，将患者分成两个组，分别为观察组与对照组，两个组内都有20例骨髓瘤骨痛患者，对照组开展常规化的临床护理服务，观察组开展使用止痛药的临床护理服务，在两种不同的护理方法进行护理后，对两组患者生活能力的具体改善状况进行比较。

结果：观察组内的20例患者在经过使用止痛药后，其生活质量的平均评分要远远高于对照组20例患者生活质量的平均评分，对比后所产生的差异有明显的统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：为骨髓瘤患者开展使用止痛药临床护理服务，不仅可以缓解患者的相关临床症状，而且也可以进一步提升临床护理工作的质量和水平，从而提高患者的日常生活能力，改善患者的基本生存品质，具有十分明显的临床意义与价值，应该在临床中推广与应用。

关键词：骨髓瘤；骨痛；止痛药；护理；效果；

骨髓瘤是血液疾病中非常常见的一种疾病，该疾病一旦发生，就会对人们的身体健康造成非常大的损害，严重的情况下也会直接威胁到人类的生命安全，在现阶段，骨髓瘤的临床发病率也在不断的提升，这样一来就对导致全球人类的身体健康都在面临着骨髓瘤的严重威胁。对于骨髓瘤患者来说，一旦病情发展到晚期，骨髓瘤细胞就会出现浸润、转移的情况，从而对患者的身体造成严重的影响。所以，应该对患者采用更加有效的护理服务，进一步缓解患者的临床症状，使患者的身体机能得以恢复。因此，将我院于2021年1月至2023年1月这一段使其内所接受治疗的40例肿瘤晚期患者纳入到本次的研究中，在抽选单双号分组方式分组处理后，将患者分成两个组，分别为观察组与对照组，两个组内都有20例骨髓瘤骨痛患者，对照组开展常规化的临床护理服务，观察组开展使用止痛药的临床护理服务，在两种不同的护理方法进行护理后，对两组患者生活能力的具体改善状况进行比较，报告如下。

1.1方法

对照组开展常规化的临床护理服务，观察组开展使用止痛药临床护理服务，其具体内容包括：①患者生活环境的护理服务：临床护理人员应该为患者创造良好的居住环境与医疗环境，确保患者与家属、医护人员能够在温馨的空间内交流，同时也要确保病房内光线的充足性以及空气的清新鲜，也可以摆放一些绿植【1】，以此来舒缓患者的情绪，每天使用紫外线对病房内进行消毒。另外，可以在病房内摆放一些对患者有特殊意义的物件，比如照片、纪念品等，按照患者的要求进行摆放，从而使患者能够感受到温暖，转移患者对疼痛与疾病的恐惧感；②基础护理服务：对于骨髓瘤骨痛的患者来说，其暂时丧失了基本的自理能力，这也就意味着，患者的一举一动都需要家属或者护理人员的帮助，所以，护理人员应该为患者做好基础护理服务，帮助行动不便或者无法起身运动的患者做好翻身等动作，并且经常为患者按摩，在一定的时间内，帮助患者梳头、洗脸、洗澡，确保患者的口腔内保持清洁，及时整理患者的被褥等，如果患者需要引流，则要加强引流管的管理，避免出现扭曲、脱落的现象，在条件允许的情况下，也可以为女性患者化淡妆，从而树立患者的信心，提高患者的生活品质【2】；③心理教育护理服务：骨髓瘤骨痛会为患者的心理、精神等层面带来严重的影响，所以，应该对患者的要求进行尽量满足，将患者作为护理工作开展的中心，采用宽容、接纳、平等的态度与患者进行交流，注重对患者隐私的保护，耐心倾听患者的倾诉，帮助患者完成心愿【3】，针对患者的实际情况，对患者进行有针对性的心理教育，使患者能够认识到疾病属于生命历程中的重要部分，也是必然要经历的过程。

2.结果

观察组内的20例患者在经过使用止痛药护理后，其生活质量的平均评分要远远高于对照组20例患者生活质量的平均评分，对比后所产生的差异有明显的统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

3.讨论

对于骨髓瘤骨痛患者来说，其不仅存在多种生理症状，比如恶手脚麻木、疼痛、无力等，对患者的生存质量造成严重的影响，同时也会因为疾病的原因对患者的心理造成严重的危害，而传统单一的护理

模式,则无法满足患者的需求,使患者倍感焦虑,通过使用止痛药服务则能够对的身体、心灵以及精神等进行全方面的服务与管理,这样一来不仅能够降低患者的痛苦感,缓解患者家属悲痛感,使患者能够平和的面对疾病,从而有效的改善医患关系,护理效果十分显著【4】。

在本次研究的结果中明确表明,观察组内的20例患者在经过使用止痛药护理后,其生活质量的平均评分要远远高于对照组20例患者生活质量的平均评分,对比后所产生的差异有明显的统计学意义($P < 0.05$),而者也就进一步体现了使用止痛药护理服务的效果。

由此可见,给予骨髓瘤骨痛患者采用止痛药护理服务能够帮助患者缓解临床症状,提高患者的日常生活能力,临床效果显著,值得推广采用与借鉴。

关键字 关键词:骨髓瘤;骨痛;止痛药;护理;效果;

基于留置静脉导管管理基础上的复发难治多发性骨髓瘤患者行CAR-T细胞治疗的护理

薛亚萍*、胡亭钰
徐州医科大学附属医院

目的:总结2021年本院47例留置静脉导管管理基础上的复发难治(R/R)多发性骨髓瘤(MM)患者行嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗的护理经验。

方法:护理要点包括:外周血淋巴细胞采集、预处理、CAR-T细胞回输时和回输后出现不良反应的护理及留置静脉导管的护理。

总结:47例均未发生留置静脉导管相关并发症,并且所有患者均顺利完成CAR-T细胞治疗。

结论:CAR-T细胞治疗R/R MM疗效明显,治疗时间长,留置静脉导管可降低治疗给患者带来的痛苦感受,加强全程护理,是治疗成功的保障。

关键字 留置静脉导管;多发性骨髓瘤;嵌合抗原受体T细胞;细胞因子释放综合征;护理

延续性护理对多发性骨髓瘤化疗患者生存质量及相关并发症的影响

田春英*
宿迁市第一人民医院

目的:观察延续性护理对多发性骨髓瘤(MM)化疗患者生存质量及相关并发症的影响。

方法:选择2020年10月~2022年9月期间在我院接受治疗的85例多发性骨髓瘤化疗患者,随机分为两组,观察组($n=45$)予以延续性护理,对照组($n=40$)予以常规出院指导护理,比较两组疼痛改善情况、自我管理能力和并发症发生率及生存质量。

结果:观察组和对照组疼痛总缓解率分别为93.02% (40/43)、73.81% (31/42),观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。护理后两组ESCA评分、SUPPH评分、HPLP-II评分及GQOL-74量表各维度评分均

高于护理前 ($P < 0.05$)，且观察组均显著高于同期对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组相关并发症率分别为6.98% (3/43)、28.57% (12/42)，观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论：延续性护理应用于MM化疗患者可缓解疼痛程度，提高患者化疗居家期间自我管理能力，以减少相关并发症率，提高患者生存质量。

关键字 延续性护理；多发性骨髓瘤；化疗；生存质量；并发症

多发性骨髓瘤伴骨痛患者的护理进展

鲁芊妤*

江苏省中医院

目的：综述多发性骨髓瘤合并骨痛症状的中西医护理进展，为降低患者痛苦程度、进一步改善多发性骨髓瘤在病程期间生活质量和水平、以积极态度面对病情奠定基础。

方法：本文搜集了多发性骨髓瘤疾病，疼痛和护理的有关文献，就中西医结合护理中，对多发性骨髓瘤骨痛症状护理研究进展进行了讨论和归纳。

结论：对多发性骨髓瘤病人骨痛症状进行积极护理干预效果显著，能极大改善病人生存质量。

关键字 多发性骨髓瘤；骨痛；护理

一例初发急性髓系白血病患者抗凝治疗后PICC大量渗血的循证护理

宋平*

苏州大学附属第二医院

背景 经外周中心静脉导管 (Peripherally Inserted Central Catheter简称PICC) 是化疗、静脉营养治疗的主要导管，广泛应用于急性髓系白血病患者。但是血液肿瘤患者血小板低下和凝血功能障碍会使PICC持续渗血率高于正常PICC置管患者，同时大量渗血会增加PICC局部感染率，给患者带来心理负担。

病例介绍 患者女性，39岁，因白细胞增多3天于2022-9-2入院，骨穿示：急性髓性白血病，拟行化疗。患者于9-6置PICC，9-7D-二聚体>MAX,予克赛治疗。9-9患者PICC处反复大量渗血，予停止克赛治疗。

循证实践 根据复旦大学基于证据的持续质量改进模式图进行循证实践、采用6S模式自上而下进行证据资源检索，原始研究英文包括Medline,Embase,CINAHL,中文包括知网、维普、万方CBM。最终共纳入6篇文章，其中2篇指南，1篇共识，还有3篇文章，共纳入16条证据，通过FAME评估形成护理方案。

护理过程 经过MDT团队指导，制定止血方案：①遵医嘱予输注血小板，静脉注射巴曲亭。②根据循证证据，依次采用冰敷、明胶海绵+纱布+弹力绷带加压，肾上腺素纱布+沙袋压迫的止血方法，数小时后再次渗血，止血效果不明显，最后根据循证证据，选择人工按压止血，持续按压12小时后出血停止。止血的同时仍需注重血栓的评估和预防，PICC置管患者宜早期进行轻微的肢体活动。根据患者出血指标和出血级别进行个性化的活动方法：包括活动时机、活动部位、活动范围和活动力度。与此同时，

由于穿刺处大量渗血，同时关注患者心理状态和预防非计划拔管的发生。最终患者PICC穿刺点无渗血发生，无导管相关性血流感染、血栓发生，及非计划拔管的发生，患者顺利完成化疗治疗。

总结 白血病患者PICC活动性出血止血方案是关键。抗凝治疗血栓与出血的平衡是难点。同时关注患者心理状态和宣教落实情况，防非计划拔管的发生。

关键字 急性髓系白血病 抗凝 PICC 大量渗血

· 血栓与止血 ·

艾曲泊帕单药治疗恶性肿瘤化疗相关血小板减少

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

目的：观察艾曲泊帕单药治疗恶性肿瘤化疗相关血小板减少（Chemotherapy-induced Thrombocytopenia, CIT）的临床疗效和安全性。

方法：收集2019年5月~2022年3月由于化疗联合/不联合放疗后出现显著血小板减少且接受重组人促血小板生成素（recombinant human thrombopoietin, rhTPO）和/或重组人白介素-11（interleukin-11, IL-11）治疗效果不佳的病例，艾曲泊帕治疗前常规进行骨髓评估排除血液系统恶性疾病及原发病骨髓侵犯。艾曲泊帕按25mg/d或50mg/d起始剂量口服，根据血小板计数变化及患者用药耐受性每1-2周提升25mg/d直至有效剂量，动态观察患者服药后血小板计数变化、是否脱离血小板输注及不良反应发生等情况。

结果：迄今总计18例CIT患者，16例获得治疗反应，治疗总体有效率88.9%，治疗中位时间：5.5个月（范围1-19个月），1例随访1月，1例失访者无效（no response, NR）。随访时间1月时，5例对50mg/d的剂量有治疗反应，4例对75mg/d的剂量有治疗反应，7例对100mg/d的剂量有治疗反应，其余2例在剂量调整到100mg/d时没有治疗反应。随访超过3月的15例患者中，4例（26.7%）完全有效（completely response, CR），9例（60%）有效（response, R），2例（13.3%）部分有效（partially response, PR）。艾曲泊帕应用起效中位时间为3周（范围1-12周），10例在血小板计数水平稳定后逐渐减少艾曲波帕，2例停药，减量和停药后血小板计数没有明显波动。为达到相对安全血小板水平，需要相对较长的时间逐步减量至停用艾曲波帕。未见严重不良反应发生，1级不良反应包括黄疸升高1例。

讨论：对于rh TPO/IL-11反应欠佳或无反应CIT患者，艾曲泊帕仍可有效提高其血小板数值，不良反应少，疗效呈剂量依赖，起效时间偏慢。

关键字 艾曲泊帕；CIT；疗效；不良反应

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、贾韬、朱原辛、蔡志梅、魏计锋、王莹、陈泽、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2020年1月至2022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(均 $P < 0.05$),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。

关键字 恶性血液病;炎症因子;凝血指标;内皮细胞损伤

免疫性血小板减少症患者接种新冠疫苗或感染新冠后疾病恶化情况的Meta分析

陆婉琪*、李峻

南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)

目的:明确免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)患者接种新冠疫苗或者感染新型冠状病毒后的疾病恶化发生率,以帮助临床医生对这种不良事件有一个全面的了解。

方法:通过检索PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science数据库,检索时限均为从建库至2023年3月8日。按纳入排除标准筛选文献,从纳入文献提取患者总数、恶化患者数,以及其他重要数据进行分析。同一篇文献初筛、全文筛选和证据提取均由2人完成,有争议和不确定的文献由第3人复核审查。提取数据后采用Stata 14.0软件进行统计学分析,运用随机效应模型,对ITP患者恶化率进行Meta合并、并进行亚组分析。采用敏感性分析和Egger检验评估Meta分析结果的稳定性和发表偏倚。主要结局指标为ITP患者经历新冠感染/新冠疫苗后总恶化率,次要结局指标为脾切除患者恶化率、每剂新冠疫苗恶化率、血小板下降率、感染住院率等。

结果:通过数据库共检索到1,978篇文献,20篇纳入分析。共纳入2,162例接种新冠疫苗的ITP患者,198例经历新冠感染的ITP患者。Meta分析显示ITP患者接种新冠疫苗后的疾病总恶化率为10.4%[95%置信区间(confidence interval, CI)(0.074, 0.135)];第一针/初次接种疫苗的ITP患者恶化率为9.3%[95%CI(0.059, 0.128)];第二针/加强针接种疫苗的恶化率为8.6%[95%CI(0.047, 0.125)];接种疫苗时正在接受治疗的ITP患者恶化率为20.4%[95%CI(0.145, 0.263)];既往脾脏切除的ITP患者新冠疫苗接种后恶化率为31.3%[95%CI(0.160, 0.467)];接种疫苗后需要ITP挽救治疗率为6.8%[95%CI(0.053, 0.086)];ITP患者接种新冠疫苗后任何级别的血小板下降率为31.3%[95%CI(0.261, 0.365)]。经历新冠感染的ITP

患者疾病恶化率为28.0%[95%CI(0.084,0.472)]; ITP患者感染新冠后任何级别的血小板下降率为31.5%[95%CI(0.260,0.370)]; 感染后住院率为39.7%[95%CI(0.196,0.598)]; 感染后需要接受ITP挽救治疗率为25.6%[95%CI(0.094,0.453)]。亚组分析显示:(1)接受新冠疫苗接种的恶化率与恶化定义有相关性,定义更严格的恶化率更低(7.7%),定义较为宽泛的恶化率为12.0%。(2)人群平均年龄<60岁的恶化率为13.0%;≥60岁的恶化率为8.4%。(3)ITP病程≤7年的恶化率为13.0%,大于7年的恶化率为9.6%。(4)ITP人群恶化率在不同的地区差别没有特别明显的差异,欧洲9.6% vs 亚洲 10.5% vs 美洲12.2%。敏感性分析和Egger检验证实本Meta分析结果具有较高的稳定性和可靠性。

结论:ITP患者经历新冠感染/新冠疫苗后均有一定程度的恶化情况,但感染新冠的恶化率、挽救治疗率均明显高于新冠疫苗接种后,而两者发生任何级别的血小板下降率相当。恶化发生的危险因素可能与年龄、病程、既往治疗情况有关。

关键字 免疫性血小板减少症;新冠感染;新冠疫苗;恶化

成分输血在白血病中的适应证

潘宇红*

东南大学附属中大医院

本文主要针对成分输血在白血病治疗中的适应症展开研究,旨在探索成分输血在白血病治疗中的临床应用及其输血安全保障。

白血病是一种由于骨髓或造血干细胞异常增生引起的恶性疾病,必须进行化疗、放疗和造血干细胞移植等治疗。在这些治疗过程中,患者往往需要接受成分输血以维持正常生命体征和血液循环系统运转。

通过回顾分析近年来我院白血病患者的临床资料和成分输血使用情况,深入探讨了成分输血在白血病治疗中的适应症、常见输注剂量及输注方法。研究表明,成分输血在白血病治疗中具有显著疗效,且安全性较高。在临床应用时,医护人员需要全面掌握患者的临床情况,明确用血指征,从而选择正确的成分输血方法,并在此基础上明确输注剂量,以充分保证患者的输血安全。实践证明,采用合理的成分输血方法,可有效改善白血病患者的临床症状,提高治疗效果,降低不良反应的风险。因此,临床医生应加强对成分输血的学习及应用,以提高成分输血在白血病治疗中的效果及安全性,在我们日常工作中充分为患者谋求利益,切实提高白血病治疗的水平和质量。

本文的研究目的主要是对成分输血在白血病治疗中的适应症进行探讨和总结,以及分析临床应用情况和输血安全问题,具体目的包括(1)系统梳理成分输血在白血病治疗中的适应症,明确各种输血类型的适用范围及输注剂量。(2)探讨成分输血对白血病患者的治疗效果和安全性。(3)分析成分输血在白血病治疗中的应用现状,了解常见的输血反应和并发症以及相关的治疗对策。(4)提出加强临床用血指针以及确保输血过程的安全和有效性的建议,为现代临床输血治疗提供参考。

对于白血病患者的治疗要求,成分输血的适应症需要严格掌握,以免对患者造成进一步的伤害。同时,护理人员也需要掌握相关的输血技术和注意事项,确保输血过程的安全和有效。本文总结了成分输血在白血病治疗中的临床应用情况,分析了各种成分输血类型的适应症、输注剂量及输注方法,并提出加强临床用血指征,选用正确的成分输血方法,充分提高患者临床用血安全的建议,对现代临床输血治疗具有一定的借鉴作用。

关键字 成分输血

张家港地区全血献血者血管迷走神经反应回顾分析

王凯^{★1}、陈苏宁²

1. 张家港市红十字血站；2. 苏州大学附属第一医院

目的：血管迷走神经反应(vasovagal reactions VVR)是献血相关最常见且对捐献者健康安全威胁最大的不良反应，探讨献血者发生血管迷走神经反应影响因素,并为采取预防性策略提供依据。

方法：首先判定血管迷走神经反应，并进行分类，并对血管迷走神经反应给予献血前、中、后的预防及处置。

结果：1.血管迷走神经反应情况 2019年1月至2022年12月我市共有63154人参加无偿献血，其中出现血管迷走神经反应105例，不良反应率为0.166%。2.血管迷走神经反应分析局部不良反应主要与穿刺技术有关，包括献血后按压手法及位置偏差，造成局部血肿及出血。血管迷走神经反应分析主要以精神过度紧张等心理因素和熬夜睡眠少为主要原因；可能与现在电子产品使用过度，普遍熬夜晚睡，在第二天献血时较易出现血管迷走神经反应。以及空腹饥饿、精神紧张等因素共同作用为主要原因。

讨论：综上所述，导致无偿血管迷走神经反应的因素较多，可通过献血前辅导，献血者紧张状态评估、筛选排除具有诱发因素的人群，及时做好献血中发生不良反应的应急处置。并强化采血人员的服务意识及责任心，通过培训提升穿刺技术水平，增加可视静脉穿刺仪等设备，提升穿刺成功率。

关键字 献全血 血管迷走神经反应

通过增加输注血小板数量提高无血小板抗体血液病患者输注无效的方法探索

窦广刚[★]、朱倩、刘丹、李纯华、陆明敏

苏州弘慈血液病医院

目的：血小板抗体是导致血液病患者输注无效的主要原因，但部分患者无血小板抗体仍存在输注无效，本研究探讨通过增加血小板输注量改善血小板输注效果的可行性。

方法:从2022年4月-2023年4月我院输注血小板的患者1507例中筛选出血小板输注无效患者142例，收集临床特征、输血次数等资料，采用血小板抗体试剂盒（固相凝集法）对血小板进行抗体交叉配合试验，如果存在血小板抗体，选取交叉配合同型相合的血小板，未检出血小板抗体患者比较了输注1个和2个治疗量血小板，输注前后收集血常规中血小板和血红蛋白数值，采用配对T检验统计方法进行统计。

结果：血小板输注无效的发生率9.4%（142/1507），其中存在血小板抗体的患者占输注无效总数的71%（102/142），无血小板抗体患者占输注无效总数的29%（40/142），存在血小板抗体患者通过配型血小板输注有效率占81%（73/102）。无抗体输注无效患者输注1个治疗量和输注2个治疗量后血小板数值比较，经统计学分析，输注1个治疗量后血小板数值比较 $\sigma=10.06 \pm 1.17$ （ $P>0.05$ ），一次性输注2个治疗量后血小板数值结果比较，血小板 $\sigma=29.14 \pm 2.35$ （ $P<0.05$ ）。

讨论:输注无效的原因主要的有抗体原因、出凝血异常、发烧和脾功能亢进等，针对以上原因可以

采取相应的实验检测加以应对,但在近几年治疗过程中发现了一类长期输注无效病例,临床表现是血小板数值在 $0-20 \times 10^9/L$ 之间伴有血红蛋白降低,我们从1507例输注血小板的患者中选取了142例输注无效患者进行关注,首先用固相凝集法进行HLA和HPA抗体检测,以排除免疫抗体造成的输注无效,再对纤维蛋白原、凝血酶原、凝血酶、VIII、IX、X、XII因子等测定来排除凝血因子质量或量引起的出血障碍,也排除了体温等基础生理指标的影响,最后进行了B型超声波、CT和磁共振等对脾脏进行检查排除脾功能亢进的因素。在以上检测结果正常的前提下,统计输注前、输注1个治疗量和输注2个治疗量后血小板和血红蛋白数值,进行统计学分析,结果显示输注1个治疗量前、后血红蛋白和血小板数值,血小板 $\sigma=10.06 \pm 1.17$ ($P>0.05$),输注2个治疗量前、后血红蛋白和血小板数值结果比较,血小板 $\sigma=29.14 \pm 2.35$ ($P<0.05$),由此说明这类病例是由于输注量不足引起的无抗体血小板输注无效。

关键字 血小板抗体;输注无效;血小板配型

献血间隔期不同补钙方式对单采血小板献血者部分生化指标的影响

王凯*

张家港市红十字血站

目的:通过单采间隔期给予骨健康基本补充剂结合采血当日常规补钙和单纯单采当日常规补钙方式进行对比研究,探讨血小板捐献者给予2种不同口服补钙方式,改善因枸橼酸盐抗凝剂对机体部分生化指标的影响。

方法:选取2019年1月~2020年12月在本站长期固定捐献单采血小板的献血者252人,随机分为2组。实验组126人:除采血前常规给予10%葡萄糖酸钙口服溶液20 mL,口服。单采间隔期平均 20 ± 2 d给予口服钙尔奇D3(含碳酸钙600 mg、维生素D3125国际单位),每日1粒;口服阿法骨化醇软胶囊(含阿法骨化醇 $0.25 \mu g$),每日1粒。对照组126人:采血前常规给予10%葡萄糖酸钙口服溶液20 mL,口服。2组献血者分别于单采血小板进针0 min、最后循环回输结束后0 min检测血清PTH和血清钙、镁、磷、25羟维生素D浓度,同时观察2组献血者采血小板过程中献血反应的发生。

结果:1)实验组采血前与采血后相比较,采血后血清PTH浓度明显升高,血清钙、无机磷、镁、25羟维生素D均较采血前明显降低($P<0.05$)。5)实验组采血后与对照组采血后相比较,血清PTH浓度低于对照组($P<0.05$)。

结论:单采间隔期中给予捐献者骨健康基本补充剂(钙+维生素D)结合单采当日常规补钙,较单纯单采当日常规补钙可以进一步减缓机采血小板后献血者血清PTH的升高和血清钙磷的降低,切实有效地减轻献血者枸橼酸盐反应,对长期频繁捐献单采血小板的献血者预防骨质疏松具有重要的意义。

关键字 单采血小板;骨健康基本补充剂;枸橼酸盐反应;

高龄老人输注少白细胞悬浮红细胞不良反应分析

秦佩媛*、赵利东
连云港市第一人民医院

目的：通过比较高龄老人与非高龄老人、中年人在输注少白细胞悬浮红细胞中出现的输血不良反应，剖析高龄患者输血中出现不良反应特征，进一步提高高龄老人临床用血安全。

方法：调取我院2021年9月至2022年8月间 ≥ 50 岁的利用滤除白细胞输血技术输注少白细胞悬浮红细胞的患者共5751例，按年龄分为高龄老年组、非高龄老年组、中年组，三组相互比较输血相关不良反应的差异。

结果：输血治疗后，高龄老年组输血相关不良反应发生率与非高龄老年组相当（ $p>0.05$ ），但以上两组均明显高于中年组（ $p<0.01$ ）。其中：高龄老年组循环超负荷的发生率高于非高龄老年组（ $p<0.05$ ），明显高于中年组（ $p<0.01$ ），非高龄老年组也高于中年组（ $p<0.05$ ）；高龄和非高龄老年人输血后，非溶血性发热反应发生率相近（ $p>0.05$ ），但两组均高于中年组（ $p<0.05$ ）；高龄和非高龄老年组输血后的过敏反应发生率相当（ $p>0.05$ ），但两组均明显高于中年组（ $p<0.01$ ）。

结论：高龄老年组输血相关不良反应总发生率、非溶血性发热反应、输血后过敏反应发生率与非高龄老年组相当，高于中年组；而循环超负荷情况年龄越大越容易发生；与中年组相比，老年患者更容易发生非溶血性发热反应和过敏反应。

关键字 高龄 少白细胞悬浮红细胞 滤除白细胞输血技术 输血不良反应

C反应蛋白在成人原发免疫性血小板减少症患者中的表达及预后价值

张雅楠*、刘倬安、李振宇、徐开林、程海
徐州医科大学附属医院

目的：探讨C-反应蛋白（CRP）对成人原发免疫性血小板减少症（ITP）患者预后的影响。

方法：回顾性分析2017年1月~2022年6月于徐州医科大学附属医院就诊的628例成人ITP患者，以及100例正常人，100例感染患者的临床资料，并进行对照，依据ITP患者的CRP升高程度进行分组，分析各组的临床特征差异，分析新诊断ITP患者疗效的影响因素。

结果：ITP组和感染组CRP水平与健康对照组相比明显升高（ $P<0.001$ ），ITP组血小板计数与感染组和健康对照组相比显著降低（ $P<0.001$ ）；CRP正常组与CRP升高组相比，年龄、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、补体C3、C4、血小板相关抗体、出血评分、重型ITP比例、难治性ITP比例均有显著差异（ $P<0.05$ ）；重型ITP（ $P<0.001$ ）、难治性ITP（ $P=0.002$ ）、伴活动性出血的ITP（ $P<0.001$ ）患者的CRP水平显著升高，同时，治疗后无效的ITP患者的CRP水平显著高于治疗后达CR或R的ITP患者（ $P<0.001$ ）；不同分期的ITP患者之间的CRP水平比较无明显统计学差异（ $P>0.05$ ）；新诊断的ITP患者的血小板计数（ $r=-0.261$ ， $P<0.001$ ）和治疗效果

($r=-0.221$, $P<0.001$) 与CRP水平呈负相关, 出血分数与CRP水平呈正相关($r=0.207$, $P<0.001$), 治疗效果与CRP下降水平呈正相关($r=0.313$, $P=0.027$)。对影响新诊断患者治疗疗效的多因素回归分析发现, CRP是影响新诊断的成人ITP预后的独立危险因素($P=0.011$)。

结论: CRP的表达有助于判断ITP患者病情严重程度, 评估临床预后。

关键字 原发免疫性血小板减少症; C反应蛋白; 预后

丹参酮IIA调节血小板功能及抗血栓形成

顾蔚★、朱伟、胡海波、孙克盟、许婷

徐州市第一人民医院

目的: 通过不同浓度的丹参酮IIA在体外与血小板共孵育以及在小鼠体内进行注射, 探讨丹参酮IIA在血小板功能、血栓形成中的作用及相关的作用机制。

方法: 通过采集健康志愿者的静脉全血制备洗涤血小板, 洗涤血小板分别与阴性对照二甲基亚砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO) 以及不同浓度的丹参酮IIA共孵育, 使用血小板聚集仪, 以胶原相关性肽(Collagen-related peptide, CRP)、凝血酶为诱导剂, 检测血小板聚集、释放功能, 利用流式细胞仪检测洗涤血小板CD62p的表达, 并检测血小板表面受体 α IIb β 3、GPVI、GPIIb α 的表达水平, 以CRP、凝血酶为诱导剂, 通过流式细胞仪检测不同浓度丹参酮IIA对洗涤血小板内活性氧自由基(Reactive Oxide Species, ROS)表达的影响, 并检测丹参酮IIA对血小板铺展以及凝血酶诱导的血块收缩功能的影响。并用Western Blot检测CRP(5 μ g/ml)和thrombin(1 U/ml)刺激后调控信号转导的蛋白(P38、VASP、ERK1/2、AKT)的磷酸化水平来探究丹参酮IIA对血小板信号转导通路的影响。在体内实验中, 我们以经DMSO处理后的正常野生型小鼠为对照, 检测丹参酮IIA处理后的小鼠鼠尾出血时间以及FeCl₃诱导的肠系膜动脉血栓形成时间, 进一步分析丹参酮IIA在小鼠体内对血小板功能及血栓形成的影响。

结果: 1.随着丹参酮IIA浓度的升高, 血小板聚集及释放功能降低, 凝血酶诱导血小板血块收缩功能以及血小板铺展功能受到抑制, 血小板CD62p表达降低;

2.丹参酮IIA使血小板参与体内止血和血栓形成的功能严重受损。

3.丹参酮IIA不影响血小板表面受体 α IIb β 3、GPVI、GPIIb α 表达。

4.随着丹参酮IIA浓度的升高, 凝血酶及CRP诱导后血小板内ROS表达均降低, 调控ROS信号转导的蛋白(P38、VASP、ERK1/2)磷酸化表达也随之改变。

结论: 丹参酮IIA抑制血小板聚集、释放、铺展及血块形成功能, 其机制可能通过P38、VASP、ERK1/2通路影响血小板内ROS的生成, 进而影响血小板的功能和血栓形成。

关键字 丹参酮IIA; 血小板; 血栓; 氧化还原; ROS;

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

Objective To evaluate the clinical effects of prophylactic replacement of factor VIII (FVIII) prophylaxis in Chinese adult patients with severe hemophilia A.

Methods We retrospectively analyzed data from 30 adults with severe hemophilia A, who switched to regular prophylactic treatment (low-dose n=20, medium-dose n=10) after receiving at least 1 year of on-demand treatment. The median follow-up is 48 months. The annual bleeding rate (ABR), annual joint bleeding rate (AJBR), the number of target joints, joint imaging scores (ultrasound HEAD-US score), Functional Independence Score in Hemophilia (FISH), quality of life score and health status score (SF-36) were compared between on-demand treatment and prophylaxis.

Results Compared with on-demand treatment, both low-dose and medium-dose prophylaxis significantly reduced ABR, AJBR and the number of target joints ($P < 0.05$), and the improvement of medium-dose prophylaxis group was better than that of low-dose prophylaxis group ($P < 0.05$). Compared with on-demand treatment, FISH score, quality of life score and SF-36 score were significantly improved ($P < 0.05$). However, there was no significant difference between low-dose prophylaxis group and medium-dose prophylaxis group ($P > 0.05$). Ultrasound HEAD-US score was available in 11 patients. Compared to on-demand treatment, the Ultrasound HEAD-US score during prophylactic treatment was significantly improved in 1 patient, who underwent right knee arthroplasty, remained not changed in 3 patients, and slightly aggravated in 7 patients.

Conclusion In Chinese adults with severe hemophilia A, low-dose and medium-dose prophylaxis can significantly reduce the bleeding frequency, delay the progress of joint damage and improve the quality of life compared with on-demand treatment. The improvement of clinical bleeding in the medium-dose prophylaxis was better than the low-dose prophylaxis.

关键字 severe hemophilia A; prophylaxis; adult patients; dose

血液疾病合并血管事件病例分析

韦卫萍★、费小明、余先球、王丽霞

江苏大学附属医院

目的：血管事件在血液疾病中较为常见，分析血液疾病合并血管事件患者基本信息及临床数据，探讨其相关可能发病机制，为血液病学临床诊治提供更多的文献参考及理论依据。

方法：选取2017年01月至2023年05月期间江苏大学附属医院血液科诊治的32例血液疾病合并血管事件患者，8例急性髓系白血病，6例多发性骨髓瘤，3例原发性血小板减少性紫癜，3例弥漫大B细胞淋巴

瘤, 2例慢性淋巴细胞性白血病, 2例骨髓增生异常综合征, 1例再生障碍性贫血疾病, 1例急性淋巴细胞白血病, 1例急性早幼粒细胞白血病, 1例滤泡性淋巴瘤, 1例套细胞淋巴瘤, 1例纯红细胞再生障碍性贫血, 1例骨髓增殖性疾病, 1例华氏巨球蛋白血症。收集其相关基本信息及临床资料进行统计。

结果: 1.一般情况 32例患者中男性17例(53.1%), 女性14例(43.8%), 年龄最大的89岁, 最小的53岁, 其中梗塞及血栓事件30例(93.7%), 出血事件2例(6.3%)。2.在30例梗塞及血栓事件中, 抗凝治疗16例(53.3%), 无抗凝治疗14例(46.7%)。3.出现二次血管事件8例(26.7%), 其中首次出现血管事件后无抗凝血治疗5例(62.5%), 出现三次血管事件1例(3.3%)。

结论: 1.血液疾病合并血管事件多见于老年人。2.血液疾病合并梗塞及血栓事件时, 无抗凝治疗可能会影响其预后, 血管事件可能再次发生。

关键字 血液疾病 血管事件 梗塞 血栓

海曲泊帕治疗糖皮质激素无效的成人原发免疫性血小板减少症疗效观察

赵利东*、毛建平、薛连国、周航
连云港市第一人民医院

目的: 观察海曲泊帕治疗糖皮质激素无效的成人原发免疫性血小板减少症的临床效果。

方法: 选取2021年1月—2022年12月在我院就诊的21例糖皮质激素无效的成人原发免疫性血小板减少症患者, 给予海曲泊帕乙醇胺片2.5~7.5mg/日口服治疗, 治疗4周判断疗效。观察对比患者治疗疗效及不良反应。血小板治疗后 $\geq 30 \times 10^9/L$ 视为有效, $\geq 100 \times 10^9/L$ 视为完全缓解; 血小板 $\leq 30 \times 10^9/L$ 视为无效

结果: 21例患者有效16例, 其中完全缓解8例, 总有效率76%, 完全缓解38%。有效患者起效时间5~24天, 中位数时间10天。3例患者出现ALT一过升高, 对症处理均恢复正常。

结论: 海曲泊帕治疗糖皮质激素无效的成人原发血小板减少症的疗效良好, 能显著提升血小板计数, 且不良反应少, 值得临床推广。其升血小板原理可能与海曲泊帕促进TPO水平升高相关。

关键字 海曲泊帕、成人原发免疫性血小板减少症、疗效

血小板外泌体的功能

杨辰钰*、辛红蕾、施小凤
南京医科大学第二附属医院

血小板是无核血细胞, 仅在人体血液循环中存活7~10天, 最终在脾脏和肝脏中清除。其主要功能是黏附聚集、形成血栓、调节炎症反应、参与肿瘤的发生发展。外泌体主要来源于细胞膜内陷, 形成内体, 再形成多泡体, 最后外膜与细胞膜融合, 被释放到胞外, 形成直径在40~100nm的盘状囊泡。

血小板含有丰富多样的mRNA和miRNA, 是人体循环血浆中外泌体的主要来源。血小板外泌体的成分中胆固醇、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺的比例分别为42.5:12.5:15.9:10.5:3.1,

与其他细胞释放的外泌体、血小板释放的其他颗粒均不同。其它细胞来源的外泌体特性与临床应用也各有特点,如巨噬细胞的外泌体参与调节炎症,树突状细胞分泌的外泌体可用于免疫治疗,肿瘤细胞分泌的外泌体可作为诊断癌症的生物标志物,间充质干细胞分泌的外泌体具有抗炎、抗衰老作用等。

血小板外泌体在多种病理生理过程中可发挥重要作用,如血栓形成、肿瘤、感染、炎症以及组织修复等。活化血小板外泌体可减少血小板聚集、阻止泡沫细胞形成,抑制动脉粥样硬化中的血栓形成,正逐渐成为有助于预测、诊断和监测血栓性疾病的病理状态的生物标志物,并成为治疗动脉粥样硬化血栓形成的新药物靶点。另外,血小板外泌体也在肿瘤-宿主之间的相互作用发挥重要作用。

血小板外泌体在再生领域有重要作用,包括损伤修复、伤口愈合等。富血小板血浆的外泌体能够通过USP15在体内外促进组织修复,增强角质细胞的功能特性,促进角质细胞的增殖、迁移。此外,还可促进糖尿病患者创面胶原沉积,改善基质重塑,从而促进创面的愈合。在骨关节炎中,富血小板血浆的外泌体不仅含有多种有助于组织再生和软骨修复的生长因子,且在掺入凝胶后可增加外泌体的局部保留,抑制软骨细胞的凋亡,增强其增殖,延缓疾病的发展。

血小板外泌体具有高生物相容性、低细胞毒性、低致瘤性和免疫原性,表现出良好的治疗作用,也是一种很有前景的生物技术替代品,可用于输送药物或具有治疗意义的生物分子。本文将对血小板来源的外泌体功能展开综述,并揭示其在治疗方面的潜能。

关键字 血小板;外泌体;疾病;再生治疗

抑制巨核细胞分化成熟的药物研究

吴焦*、施小凤

南京医科大学第二附属医院

[摘要] 巨核细胞分化成熟是血小板生成过程中必不可少的环节。巨核细胞分化成熟受多种细胞因子以及信号转导通路的调控,靶向抑制信号转导通路中的任一环节即可影响血小板的生成,达到降低血小板数量的目的。血小板增多症可导致血栓形成,是一种危害很大且会严重影响患者生活质量的疾病。目前临床上用于降低血小板计数的药物主要是羟基脲、干扰素、芦可替尼和阿那格雷,除阿那格雷稍具靶向性外,其他药物因不具有靶向性均会损伤造血干细胞导致全血细胞减少而伴随着贫血、感染等副反应。因此,若能靶向抑制巨核细胞分化成熟来降低血小板计数,将能避免一系列不良反应。本文就作用机制涉及抑制巨核细胞分化成熟的药物作综述。

关键字 巨核细胞分化成熟;血小板生成;血小板增多症;药物

抗Xa监测在严重肾功能不全患者 血液透析抗凝监测中的应用

沈连军*、吴蔚、孙幸、吉薇、王红

江苏省苏北人民医院

目的:通过抗Xa检测观察血液透析患者LMWH抗凝是否存在药物蓄积,评估透析期间抗Xa检测对于

LMWH剂量调整和抗凝效果预测的价值。

方法：终末期肾病患者，接受标准血液透析治疗，采用依诺肝素、达肝素或那曲肝素等LMWH进行抗凝。根据中国专家共识，初始抗凝药物剂量为60–80IU/Kg, 然后根据临床效果进行剂量调整。LMWH剂量在前10次透析稳定的患者纳入本研究。所有患者在研究期间，每周进行3次透析，每次4h，未进行药物剂量调整。排除有肝素诱导血小板减少症（HIT）病史、使用口服抗凝药或近期接受手术患者。

结果：常规给予2000–5000IU剂量LMWH，在3次以上血液透析患者体内不会出现药物蓄积。

结论：抗Xa水平与药物剂量和体外循环血栓事件发生风险密切相关，或能够用于指导药物剂量调整以及预测抗凝效果。

关键字 低分子肝素；终末期肾脏病；抗 xa 因子活性。活化凝血时间；活化部分凝血活酶

Structure, signal transduction, activation, and inhibition of integrin α IIb β 3

Honglei Xin^{*}, Xiaofeng Shi

Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Integrins are heterodimeric receptors comprising α and β subunits. They are expressed on the cell surface and play key roles in cell adhesion, migration, and growth. Several types of integrins are expressed on the platelets, including α v β 3, α IIb β 3, α 2 β 1, α 5 β 1, and α 6 β 1. Among these, physically α IIb β 3 is exclusively expressed on the platelet surface and their precursor cells, megakaryocytes. α IIb β 3 adopts at least three conformations: i) bent-closed, ii) extended-closed, and iii) extended-open. The transition from conformation i) to iii) occurs when α IIb β 3 is activated by stimulants. Conformation iii) possesses a high ligand affinity, which triggers integrin clustering and platelet aggregation. Platelets are indispensable for maintaining vascular system integrity and preventing bleeding. However, excessive platelet activation can result in myocardial infarction (MI) and stroke. Therefore, finding a novel strategy to stop bleeding without accelerating the risk of thrombosis is important. Regulation of α IIb β 3 activation is vital for this strategy. There are a large number of molecules that facilitate or inhibit α IIb β 3 activation. The interference of these molecules can accurately control the balance between hemostasis and thrombosis. This review describes the structure and signal transduction of α IIb β 3, summarizes the molecules that directly or indirectly affect integrin α IIb β 3 activation, and discusses some novel anti α IIb β 3 drugs. This will advance our understanding of the activation of α IIb β 3 and its essential role in platelet function and tumor development.

Key Words Platelet activation, Integrins, α IIb β 3, Hemostasis, Thrombosis

艾曲泊帕联合环孢素治疗难治性免疫性血小板减少症的临床观察

周荣★、邵钰、单学赞、王品、孙乃同
盐城市第三人民医院

目的：评价艾曲泊帕联合环孢素用于难治性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。

方法：选取2013年12月—2020年8月于我院血液科治疗的39例难治性ITP患者为研究对象，根据治疗方案的不同，将患者分为两组：试验组16例，为艾曲泊帕联合环孢素治疗的患者，其余23例为对照组，为使用环孢素治疗的患者。随访患者的血常规，记录患者治疗前、治疗三个月及九个月后血小板计数情况，评价治疗效果并计算有效率，治疗期间观察随访药物相关的不良反应，对疗效及不良反应进行回顾性研究。

结果：治疗三个月后，对照组总有效率69.57%，试验组总有效率81.25%，两组总有效率无统计学差异。治疗九个月时，对照组总有效率34.78%，试验组总有效率62.5%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组不良反应总发生率为37.5% (6/16)，主要为肝功能异常(5例)，在调整药物剂量后肝酶可下降，对照组不良反应总发生率为39% (9/23)，主要为肝功能异常(6例)，不良反应总发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

讨论：艾曲泊帕联合环孢素能够提高难治性免疫性血小板减少症患者的血小板计数，改善临床症状，不良反应发生率与环孢素单药治疗方法无明显差异，安全性较高，且均为口服治疗，治疗依从性高，适合临床推广。

关键字 艾曲泊帕；环孢素；免疫性血小板减少症；临床效果

Clinical efficacy of recombinant human thrombopoietin combined with glucocorticoids in the treatment of immune thrombocytopenia

Jingxin Zhou★, ling Gao, chungying Tan, jing Su, jijin Qi, wei Chen

Department of Hematology, Suqian First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suqian, People's Republic of China

Objective: Herein, we aimed to determine the clinical efficacy of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) combined with glucocorticoids for treating immune thrombocytopenia (ITP).

Methods: Clinical data of 87 patients with ITP admitted to our hospital were retrospectively analyzed, and patients were divided into two groups according to the treatment employed: 42 patients in the control group (CG) were prescribed glucocorticoids, and 45 patients in the study group (SG) received rhTPO combined with glucocorticoids.

Results: The total effective treatment rate in the SG (95.56%) was higher than that in the CG (76.19%) ($P < 0.05$). The SG achieved a platelet (PLT) count $> 50 \times 10^9 /L$ faster and required fewer PLT transfusions than the CG ($P < 0.05$). At 1, 7, and 14 days after treatment, the PLT count increased in both groups and was higher in the SG than in the CG ($P < 0.05$). After treatment, CD3+, CD4+, and CD4+/CD8+ T cells increased, whereas CD8+ decreased in both groups, with the SG exhibiting a superior improvement to the CG ($P < 0.05$). Considering prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen, differences between the two groups were not statistically significant, both before and after treatment ($P > 0.05$).

Conclusion: rhTPO combined with glucocorticoids for treating ITP can effectively enhance the therapeutic effect, regulate the T lymphocyte subpopulation, rapidly increase the PLT level, and induce no significant effect on the coagulation function of patients, with good safety and high clinical promotion value.

Key Words Immune thrombocytopenia; recombinant human thrombopoietin; glucocorticoid; coagulation function; adverse effect

骨髓增殖性肿瘤相关基因突变 在心脑血管疾病患者中应用研究

吴蔚*

江苏省苏北人民医院

目的：探讨骨髓增殖性肿瘤（MPN）相关的JAK2、MPL和CARL基因突变在心脑血管疾病患者中发生情况及其特点。

方法：收集2014年8月至2021年12月本院55例血细胞计数异常增高的心脑血管疾病患者临床资料，应用组合荧光探针结合PCR实时定量检测的技术，检测患者样本中JAK2（Exon12、14）、MPL（Exon10）和CARL（Exon9）相关基因的发生情况，分析其外周血细胞计数以及凝血指标的结果。

结果：55例血细胞计数异常增高的心脑血管疾病患者，发生基因突变率49%（27/55），其中26例发生JAK2V617F基因突变，1例发生CARL（Exon9）基因突变。26例发生JAK2V617F基因突变的患者中，24例（92.3%）患者血小板异常增高（ $PLT \geq 450 \times 10^9/L$ ）；18例（69.2%）发生了血栓事件。与基因突变阴性组相比，阳性组WBC及PLT计数显著高于阴性组（ $p < 0.05$ ），而两组的PT和APTT也存在显著差异（ $p < 0.05$ ）。

结论：JAK2V617F基因突变在血细胞计数异常增高的心脑血管疾病患者中可作为MPN早期诊断的重要依据，尤其PLT异常增高的患者。JAK2V617F基因突变、白细胞计数、凝血指标可作为初步评估合并MPN的心脑血管患者血栓形成的危险因素。

关键字 骨髓增殖性肿瘤；JAK2；MPL；CARL；血栓形成；心血管疾病

注射用重组人凝血因子VIIa在血液病血小板减少导致出血的初步应用

钱玲玲*、何斌、唐亚男、裴孝平、孙梅、孙爱红
江苏省苏北人民医院

目的：因重度血小板减少导致严重出血症状的血液病患者，既往经传统止血治疗效果不佳。注射用重组人凝血因子VIIa（rFVIIa，诺其）既往多使用于伴有抑制物的血友病、血小板无力症、先天性FVII缺乏及外科手术或有创性操作患者中，本研究对3名血液病患者重度血小板减少伴发出血采用注射用重组人凝血因子VIIa治疗，观察在血液病患者因血小板重度减少导致出血中的应用效果及副作用。

方法：对3名诊断急性髓系白血病及重型再生障碍性贫血的患者，在出现严重血小板减少时导致颅内出血或阴道出血，应用传统止血方法如输注血小板、输注血浆、抗纤溶药物等临床效果不明显后，导致患者的生命体征异常，加用重组人凝血因子VIIa静脉注射，观察出血情况、检测凝血/血小板指标，观察治疗前后出血变化，并记录各种不良反应和（或）并发症。

结果：1例患者为46岁女性，新发诊断极重型再生障碍性贫血，血小板波动于 $1-3 \times 10^9/L$ ，血小板输注无效，有阴道出血、皮肤瘀斑，血小板输注、氨甲环酸止血、缩宫素治疗均无效，加用4mg rFVIIa后，阴道出血消失，皮肤瘀斑逐渐消退。1例为76岁男性，新诊断急性髓系白血病，血小板 $5 \times 10^9/L$ ，突发抽搐、意识不清、口角歪斜，头颅CT提示双侧额顶颞叶、左侧枕叶、基底节区多发脑出血，蛛网膜下腔出血，予以血小板输注、氨甲环酸止血、4mg/d X2d rFVIIa，患者未出现神经系统症状，1天后神志转清，20天后复查头颅CT出血较前吸收。1例为32岁男性，复发难治急性髓系白血病，血小板 $7 \times 10^9/L$ ，突发抽搐、意识不清，头颅CT提示颅内多发出血，予以血小板输注、氨甲环酸止血、5mg/d X2d rFVIIa，4天后神志转清，复查头颅CT出血较前吸收。3例患者应用诺其后均观察到出血明显减少，尽管凝血指标及血小板数量未见上升，但生命体征恢复正常，能顺利接受基础病的治疗；临床上未观察到明显不良反应及血栓形成等相关并发症。

结论：rFVIIa对血液病伴血小板重度减少导致出血具有良好的止血效果，未发现明显不良反应及血栓并发症。

关键字 血液病 出血 重组人凝血因子VIIa

益气升阳化湿法治原发免疫性血小板减少症的临床观察

肖斌*、陈健一
江苏省中医院

目的：通过观察益气升阳化湿法治原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）（气虚湿热证）治疗前后血小板计数、中医证候积分、出血评分及疲劳量表积分的变化，初步评价临床疗效。

方法：收集2020年10月至2022年12月江苏省中医院血液科门诊及住院患者，符合气虚湿热证、满足

ITP诊断标准的患者60例,按照随机分配分成了30例一组。对照组:以醋酸泼尼松,初始口服1mg/kg/d,早晚两次分服,并逐渐减量;咖啡酸片口服,每次0.3g,一日3次。治疗组:口服醋酸泼尼松,初始剂量1mg/kg/d,早晚两次分服,并逐渐减量;益气升阳化湿法基础方(由生黄芪15g、党参15g、当归9g、麦冬15g、五味子6g、炒白术15g、制苍术10g、升麻6g、葛根15g、陈皮6g、泽泻15g、黄柏6g、油松节15g、仙鹤草15g、茜草15g、肿节风15g、炙甘草6g组成)中药煎剂治疗,每次200ml,一日2次。综合对比上述两组病例的血小板计数、其出血评分,测算中医证候积分、评定综合疗效及疲劳量表,肝肾功能以及副作用发生率,并对治疗方案的安全性进行评估。

结果:研究中治疗组增加1例患者,对照组减少1例,最终对照组29例,治疗组31例。其中男性22例,女性38例,年龄16-75岁。在性别年龄方面:两组患者的性别、年龄对比无显著差异($P>0.05$);在提升血小板计数方面,两组患者治疗前血小板计数比较无显著差异($P>0.05$),治疗后血小板计数均较前上升($P<0.05$)。组间对比,治疗组总体反应率优于对照组($P<0.05$);按照西医疗效标准,治疗总反应率:治疗组总反应率=80.6%;对照组总反应率=65.5%。治疗组总反应率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);出血评分:不论是对照组还是治疗组,较治疗前出血评分相比都有降低, ($P<0.05$)。两组对比发现治疗组在减轻患者出血症状方面优于对照组($P<0.05$);在中医证候疗效方面,治疗组及对照组有效率分别是96.8%、58.6%,证明在改善中医证候疗效方面治疗组有效率显著高于对照组($P<0.05$);中医证候积分:两组治疗后积分均较治疗前显著下降($P<0.05$)。组间对比,治疗组较对照组治疗后积分下降更为明显($P<0.05$);健康相关生活质量:两组治疗后疲劳状态均较治疗前显著下降($P<0.05$)。组间对比,治疗组较对照组治疗后疲劳状态改善更为明显($P<0.05$);肝肾功能方面,对比两组治疗前后的肝肾功能变化,有差异但无统计学意义($P>0.05$)。患者肝肾功能数据波动均在正常值范围内。没有检测到异常问题;两组患者在用药过程中,治疗组有7例出现不良反应,其中:3例体重增加;2例满月脸,盗汗0例,血糖升高2例,不良反应率为22.6%。对照组有20例出现不良反应,其中:9例体重增加;4例出现满月脸;3例有盗汗;4例血糖值提高;不良反应率为69.7%。组间对比,治疗组在用药过程中不良反应明显少于对照组($P<0.05$)。

结论:益气升阳化湿法基础方联合醋酸泼尼松片在改善ITP患者中医证候、提升PLT计数、减轻出血症状、缓解疲劳状态、提高生活质量等方面具有显著效果,且明显优于对照组。中西医结合方案值得在临床治疗ITP中推广。

关键字 原发免疫性血小板减少症;益气升阳化湿法;临床观察

基于益气养阴和血组方 治疗难治性免疫性血小板减少症的临床研究

张冰*、季建敏
江苏省中医院

目的:研究益气养阴和血组方对难治性免疫性血小板减少症的疗效及安全性。

方法:回顾性选择2012年1月至2014年11月我院就诊的114例RITP患者,随机将其分为八味组、水牛角组 and 肿节风组。比较三组血常规、疾病症状、出血分级、不良反应、网织血小板计数、血小板相关抗体测定、免疫功能测定、免疫球蛋白全套、生活质量QOL评分。

结果:三组治疗后出血症状的改善、血小板计数均较前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论：益气养阴和血组方对ITP出血症状的改善、血小板数量的稳定、协同糖皮质激素方面有较好的作用。

关键字 益气养阴和血，免疫性血小板减少，网织血小板，免疫功能，血小板相关抗体

李峻中医药治疗免疫性血小板减少经验

陈璐琪★、李峻

江苏省中医院

目的:总结全国中医临床优秀人才李峻教授中医药治疗免疫性血小板减少症（ITP）临床经验。

方法：通过门诊跟师、组会讨论、病例随访等方式总结导师临床医案，从病因病机、治则组方、用药经验、生活调补等方面总结李峻教授治疗免疫性血小板减少症的学术经验并附医案一则。

结果：李峻教授认为脾肾亏虚、气阴不足、血热瘀结是ITP根本病机，提出“健脾益肾，益气养阴，凉血化瘀”的基本治则，结合现代中药药理研究成果、随症加减，配合中医外治法，临床疗效显著，可减轻激素治疗副反应，顺利撤减激素，改善患者生活质量。

结论：中医药治疗ITP有独特优势，以益气养阴凉血方为治疗基础方，结合辨证论治、现代中药药理研究成果及穴位贴敷等中医外治法，可显著提升血小板计数，减轻出血症状，顺利撤减激素，减轻西药副反应，改善生活质量，动物实验研究表明，益气养阴凉血方具有调节免疫、促血小板生成的作用。

关键字 免疫性血小板减少症，益气养阴凉血方，中医药治疗

