



# 江苏省医学会 第二十八次血液学学术会议

规范引领 传承创新

## 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：无锡市医学会 宜兴市人民医院 苏州大学附属第一医院

江苏·宜兴 2024年7月19日-21日



## 目次

## 一、大会发言

1. Avatrombopag as Alternative Therapy for Severe Aplastic Anemia Patients who are Intolerant or Unresponsive to Eltrombopag ..... Ting Zhang (1)
2. 阻断TIGAR促进CD8+ T细胞功能恢复并激发抗AML免疫效应 ..... 孙倩 (1)
3. 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 (2)
4. T淋巴细胞LAG-3表达在再生障碍性贫血发病中作用研究 ..... 张志鹏 (3)
5. Genetically predicted plasma metabolites mediate the causal relationship between gut microbiota and primary immune thrombocytopenia (ITP) ..... Yang Hong (4)
6. 初诊多发性骨髓瘤患者外周血CD31、CD45表达与肿瘤分期和预后的关系 ..... 周燕 (5)
7. SLC22A3表观沉默在急性髓系白血病治疗和预后中的意义 ..... 谷雨 (5)
8. Evaluation of next - generation sequencing versus next - generation flow cytometry for minimal - residual - disease detection in Chinese patients with multiple myeloma ..... Mo Zhou (6)
9. 初诊多发性骨髓瘤伴肾损害患者预后和肾脏反应因素分析 ..... 史敏 (7)
10. DNA methylation-mediated differential expression of DLX4 isoforms has opposing roles in leukemogenesis ..... 周静东 (8)
11. 骨髓增生异常综合征患者ASXL1基因突变特征与临床特点及预后的相关性 ..... 马家乐 (8)
12. 弹力带抗阻运动对淋巴瘤合并肌少症患者干预效果研究 ..... 侍寒雪 (9)
13. 莱特莫韦预防治疗时代下, EBV感染发生率增加 ..... 孔欣 (10)
14. ZRTD方案治疗老年原发中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效及安全性回顾性研究 ..... 张孝平 (11)
15. PD-1单抗在治疗移植后早期播散性腺病毒感染中的应用 ..... 周斐 (11)
16. 染色体外环状DNA通过激活STING通路促进DLBCL疾病进展的机制研究 ..... 伍紫娟 (12)
17. 大剂量静脉铁剂与口服铁剂治疗缺铁性贫血疗效及安全性对比: 多中心、前瞻性、开放标签对照研究 ..... 张倩 (13)
18. 自体造血干细胞移植联合BV维持治疗1例复发难治霍奇金淋巴瘤病例经验分享 ..... 吴小杰 (14)
19. 恶性血液病患者合并血流感染的病原学分析及其预后研究 ..... 葛睿 (15)
20. 金雀异黄素对淋巴瘤荷瘤小鼠增殖与凋亡的体内外作用机制研究 ..... 陈社悦 (16)
21. 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巩固治疗急性髓系白血病患者疗效分析 ..... 洪鸣 (16)
22. In Vivo Effects of Porcine and Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Severe Aplastic Anemia ..... Yawen Zhang (17)

- 23.大剂量激素冲击联合血浆输注治疗高龄极重度溶血性贫血一例 ..... 周美佳 (18)
- 24.全外显子组测序用于髓系恶性血液肿瘤融合基因检测对比分析 ..... 季艳萍 (19)
- 25.Causal Relationship Between 731 Immune Cells and Nutritional Anemias: A Two-Sample Mendelian Randomization Study ..... Yang Hong (20)
- 26.靶向BCMA的CAR  $\gamma$   $\delta$  T与传统CAR T抗多发性骨髓瘤的体外功能对比研究 ..... 洪 阳 (21)
- 27.miR-144/451在红系正常造血和 $\beta$ 地中海贫血中发挥相反作用的机制研究 ..... 凌 玲 (22)
- 28.CAR-T治疗后血小板活化因子促进多发性骨髓瘤复发的作用研究 ..... 郭 丹 (23)
- 29.Clinical value of circulating cell-free DNA in cerebrospinal fluid and plasma in diffuse large B cell lymphoma ..... Han Zhang (24)
- 30.CEBPA bZIP框内突变的急性髓系白血病: 预后及影响因素 ..... 张凤红 (25)
- 31.BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗多发性骨髓瘤的有效性及安全性研究 ..... 韦卫萍 (26)
- 32.联合FISH和基因芯片技术解析新诊断多发性骨髓瘤的基因组复杂性 ..... 曾 招 (27)
- 33.基于机器学习的慢性粒单核细胞白血病新分子亚型鉴定及其诊断模型的构建 ..... 张芷钰 (28)
- 34.髓系血液肿瘤患者接受异基因造血干细胞移植前包含N-乙酰半胱氨酸、地西他滨及改良BUCY的预处理方案 ..... 唐雅琼 (29)
- 35.肺泡灌洗液及血清样本GM试验在侵袭性曲霉菌感染中临床价值 ..... 沈连军 (29)
- 36.HIF-1 $\alpha$ 抑制剂IDF-11774诱导弥漫大B细胞淋巴瘤凋亡的机制研究 ..... 徐林艳 (30)
- 37.CARMA1介导Notch1激活NF- $\kappa$ B信号影响T-ALL细胞增殖 ..... 牛铭山 (31)
- 38.Notch1 regulates hepatic thrombopoietin production ..... Yueyue Sun (31)
- 39.Free fatty acid receptor-4 regulates T-cell activation and decreases acute graft-versus-host disease ..... Jingyi Shen (32)
- 40.常规核型分析和荧光原位杂交技术检测多发性骨髓瘤细胞遗传学异常 ..... 蒋如如 (33)
- 41.基于LC-MS/MS、网络药理学及分子对接的固本消瘤方抗弥漫性大B细胞淋巴瘤的作用机制研究 ..... 战昕卓 (33)
- 42.丹参酮IIA抗血小板功能及抗血栓形成的机制研究 ..... 顾 蔚 (34)
- 43.26例BCR::ABL阳性伴第二种融合基因的白血病的病例特征及预后分析 ..... 付春梅 (35)
- 44.Biomimetic cell membrane decorated ZIF-8 nanocarriers with IR-780 and doxorubicin loading for multiple myeloma treatment ..... Guangtao Gao (36)
- 45.Myelodysplastic syndrome associated-hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective study of 15 cases in a single center ..... Yue Song (36)
- 46.EBV capture technology based on single-cell RNA sequencing: a practical tool to explore the role of EBV infection in EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative diseases ..... Shunan Wang (38)
- 47.自拟中药坐浴液治疗急性白血病化疗后肛周感染的临床研究 ..... 陈 娟 (38)
- 48.急性髓系白血病患者肠道菌群特征及代谢组学的相关研究 ..... 郝子怡 (39)
- 49.单中心170例血友病临床研究和疾病管理经验 ..... 司叶俊 (40)
- 50.内皮活化和应激指数对B细胞肿瘤CAR-T细胞治疗的预测作用 ..... 陈 伟 (41)
- 51.骨髓靶向的工程化白血病细胞递药系统联合饥饿疗法及乏氧激活疗法治疗AML的作用研究 ..... 左华芹 (41)
- 52.BuEAM预处理方案在淋巴瘤自体造血干细胞移植的应用疗效及安全性观察分析 ..... 姜惠然 (42)
- 53.造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿一例随访报告并文献复习 ..... 杨 阳 (43)

54. Comprehensive molecular characterization of methionine metabolism across hematological malignancies ..... Zi jun Xu (43)
55. 微移植、自体干细胞移植及化疗在低中危组急性髓系白血病完全缓解后巩固治疗的疗效研究 ..... 陶善东 (44)
56. 单倍体-脐血移植对照单倍体移植治疗未缓解的急性白血病: 一项多中心研究 ..... 朱锦锦 (45)
57. 骨髓增生异常综合征疾病进展和白血病转化过程中基因突变动态变化研究 ..... 严欣 (46)
58. 淋巴细胞/单核细胞及其与乳酸脱氢酶比值对CAR-T细胞治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤疗效及预后的影响 ..... 王莹 (47)
59. 维奈克拉联合克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷治疗复发/难治Ph阴性急性B淋巴细胞白血病的疗效及安全性的前瞻性、多中心、2期临床研究 ..... 黄斯漫 (48)
60. 症状群管理在造血干细胞移植患者中的研究进展 ..... 张颖 (49)
61. 多发性骨髓瘤首次缓解后疾病进展时间对预后的影响及其危险因素分析 ..... 岳廷华 (49)
62. Efficacy and safety of ixazomib-based maintenance/continuous therapy for multiple myeloma: a meta-analysis based on phase 3 clinical trials ..... yue chen (50)
63. circTADA2A通过与TRIM28相互作用稳定p53抑制急性髓系白血病 ..... 李冉 (51)
64. 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 (51)
65. 血液肿瘤患者口腔黏膜炎预防及护理管理质量敏感指标的构建 ..... 孙燕飞 (52)
66. CYCLOPHOSPHAMIDE, MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE LIPOSOME, VINCRISTINE, AND PREDNISONE REGIME WITH OR WITHOUT RITUXIMAB (CMOP ± R) SHOWS HIGH EFFICACY AS A FIRST-LINE TREATMENT FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA ..... Tao You (53)
67. Clinical outcomes and microenvironment profiling in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease receiving anti-BCMA CAR T cell-based therapy ..... Yuekun Qi (54)
68. DPP-4抑制剂预防替代供者allo-HSCT后aGVHD的一项多中心随机对照研究: 2年随访结果 ..... 乔曼 (55)
69. NDGR2低表达,受MYC/MIZ-1复合体和甲基化调控,在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中预示不良结局 ..... 吴霜 (56)
70. The influence and potential mechanism of 5-HTR7 on megakaryocytopoiesis in immune thrombocytopenia ..... Meng Zhou (57)

## 二、书面交流

### · 血液学临床与基础研究 ·

1. 免疫介导的再生障碍性贫血模型小鼠巨噬细胞归巢及特征分析 ..... 孙玮 (59)
2. 外周血淋巴细胞亚群检测在淋巴瘤不同EBV感染状态中的价值研究 ..... 沈子园 (60)
3. 弥漫性大B细胞淋巴瘤中Ki67最佳截断值的确定及预后价值分析: 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究 ..... 张庆 (60)
4. Clinicopathological analysis of immunohistochemical CD47 and signal-regulatory protein- $\alpha$  expression in Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma ..... Ziyuan Shen (61)
5. Prognostic value of the co-stimulatory molecule OX40 expression in Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma ..... Ziyuan Shen (62)
6. Socioeconomic status, individual behaviors and risk for Lymphomas: A Mendelian randomization study ..... Ziyuan Shen (62)

7. Burden of Lymphoma in China From 1990 to 2019: Comparison with Asia, Europe, and global .....	Ziyuan Shen (63)
8. IPSS-M评分系统在骨髓增生异常综合征患者中的应用及不同预后系统的比较.....	马家乐 (64)
9. 华氏巨球蛋白血症患者44例免疫球蛋白重链序列使用特征的分析.....	汤菁 (65)
10. 雷公藤内酯醇联合三氧化二砷通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导骨髓增生异常综合征 细胞凋亡.....	盛丽 (65)
11. 复发/难治性多发性骨髓瘤患者接受CAR-T细胞治疗后的血液毒性研究.....	邵灵燕 (66)
12. 接受CAR-T细胞免疫疗法的复发性/难治性多发性骨髓瘤患者的身体质量指数与预 后的关联研究.....	孙滢珺 (67)
13. 再生障碍性贫血患者与小鼠中巨噬细胞TET2的表达意义研究.....	李玟 (68)
14. 依马利尤单抗联合芦可替尼治疗噬血细胞综合征的临床研究.....	宋悦 (69)
15. Prognostic evaluation and staging optimization of the Mayo Additive Staging System (MASS) in real world for newly diagnosed multiple myeloma patients.....	Yongqin Cao (70)
16. Prognostic value of lipid profile in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis.....	Wanying Cheng (72)
17. 芦可替尼联合G-MDSC对再生障碍性贫血小鼠的治疗作用研究.....	陆锴 (72)
18. The correlation between VEXAS syndrome and myelodysplastic syndrome.....	Ye Jin (73)
19. 基于自动机器学习的PET影像组学特征预测老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者对R-CHOP 方案化疗的疗效及预后.....	赵金城 (74)
20. Clinical Significance of CEBPA bZIP In-frame Mutations in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia Patients.....	许晨韵 (74)
21. 微滴式数字PCR检测血液系统肿瘤中的TP53拷贝数变异.....	赵威 (75)
22. Analysis of pre-chemotherapy platelet count, co-mutated genes and lymphocyte subsets in FLT3-mutated acute myeloid leukemia patients with normal chromosome karyotype .....	Yang Chen (76)
23. 基于自动机器学习的PET影像组学特征预测高危弥漫大B细胞淋巴瘤患者末期疗效及 预后评估.....	陈曼 (77)
24. PET-based radiomic feature based on the cross-combination method for predicting the mid-term efficacy and prognosis in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients.....	Man Chen (78)
25. 探究血液病患者血流感染的临床特征和意义.....	吴蕾蕾 (79)
26. VEN+HMA方案治疗新诊断成人急性髓系白血病的临床回顾性研究.....	陈梅玉 (79)
27. 硼替佐米通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡.....	温智尧 (81)
28. miR-144/451在再生障碍性贫血中的表达及临床意义.....	王方方 (81)
29. Identification and Validation of Necroptosis-Related Gene Signatures to Predict Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Acute Myeloid Leukemia.....	xiangmei wen (82)
30. Association of a decreased platelet count with poor survival in patients with adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.....	Wanying Cheng (83)
31. Abnormal expression of ATP6V0E2 is involved in acute myeloid leukaemia.....	Mingqiang Chu (84)
32. HOXA6在调节急性髓系白血病细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡中的作用及机制.....	秦伟 (84)
33. 血小板外泌体的功能.....	杨辰钰 (85)
34. Clinical significance of CD109 expression and methylation patterns in acute myeloid leukemia. .....	Tingting Du (86)



35.胸部影像驱使的支气管肺泡灌洗液二代测序病原检测对持续/反复发热血液肿瘤患者抗菌治疗的意义 ..... 陆雯萍 (87)

36.三氧化二砷通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡 ..... 方明远 (88)

37.慢性粒单核细胞白血病候选分子标记的筛选及鉴定 ..... 晁红颖 (88)

38.AKT inhibitors enhance the sensitivity of TPR-FGFR1 cells to FGFR1 inhibitors induced apoptosis ..... Mengyao Lv (89)

39.G3BP1是多发性骨髓瘤患者预后不良的独立预测因素 ..... 王晶 (90)

40.多发性骨髓瘤中炎症反应相关基因预后模型的构建及其初步机制探索 ..... 赵茜 (90)

41.Epigenetic gene mutations associated with the progression of myelodysplastic neoplasms in IPSS-M model ..... Yangjing Zhao (92)

42.二代测序技术用于髓系恶性血液肿瘤对比分析 ..... 季艳萍 (92)

43.单倍型造血干细胞移植治疗侵袭性NK细胞白血病五例临床观察 ..... 陈苏宁 (93)

44.伴U2AF1基因突变骨髓增生异常综合征患者临床特征及预后分析 ..... 陈苏宁 (93)

45.影响造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征患者生存期的因素分析 ..... 陈苏宁 (94)

46.伴CEP110?FGFR1阳性的8p11骨髓增殖综合征一例 ..... 陈苏宁 (94)

47.MicroRNA-709在红系发育和多种临床血液疾病中的相关性研究 ..... 戴志晨 (95)

48.化疗药物对外周血记忆性T细胞亚群的影响 ..... 余先球 (95)

49.两家医疗机构近两年来在初诊骨髓瘤患者治疗过程中DRESS的发生情况及分析 ..... 杨姣 (96)

50.骨髓增生异常综合征患者的生存及预后分析 ..... 杨姣 (97)

51.长期小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉维持治疗复发/难治急性髓性白血病过程中无法彻底清除白血病细胞——病例二例 ..... 杨元林 (97)

52.血液肿瘤嵌合抗原受体自然杀伤细胞治疗复发难治AML初步研究 ..... 杨元林 (98)

53.澳洲茄边碱靶向HDAC2(Ser394)诱导自噬抑制多发性骨髓瘤细胞增殖 ..... 李飞雨 (98)

54.替加环素通过影响N-Cadherin和PI3K/AKT通路促进前成骨细胞骨生成 ..... 刘雅玉 (99)

55.通过乳酸化依赖性基因表达分析揭示MLL-AML的新型治疗靶点 ..... 刘丹 (99)

56.Targeting FEN1 enhances the chemotherapeutic efficacy and reshapes tumor microenvironment in peripheral T-cell lymphoma ..... Shunan Wang (100)

57.真实世界再生障碍性贫血的单中心、回顾性分析研究 ..... 朱旭 (101)

58.基于靶点-配体指纹图谱和LC-MS/MS探究芪苓白头翁汤治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的机制 ..... 战昕卓 (102)

59.恶性血液肿瘤患者在初诊时、化疗后粒缺期及粒缺发热时血浆病原微生物游离DNA的状态及临床意义 ..... 彭苗新 (103)

60.Human Single Domain Antibody-Based CAR-T Cells Targeting BAFF-R Demonstrate Promising Preclinical Activity in B Cell Malignancies ..... cuiling zhang (104)

61.ENO1在多发性骨髓瘤患者中的表达特点、预后意义及治疗应用 ..... 董佳晖 (105)

62.益气养阴凉血方治疗气阴两虚型血小板减少症临床研究 ..... 陈璐琪 (106)

63.PEDF在骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化中调控作用及其机理研究 ..... 顾笑赫 (107)

64.雷公藤内酯醇通过抑制NF- $\kappa$ B通路诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡的机制研究 ..... 朱迎迎 (107)

65.T大颗粒淋巴细胞白血病T细胞受体重排的特点及临床意义 ..... 朱莉颖 (108)

66.骨髓微环境中NLRP1在骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化中的作用及机制研究 ..... 原轲 (109)

- 67.89Zr-Atezolizumab PET imaging for quantitative detection of PD-L1 expression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma ..... Shunan Wang (110)
- 68.薯蓣丸治疗急性髓系白血病化疗后骨髓抑制的临床研究 ..... 陆婉琪 (111)
- 69.TET2基因在骨髓增生异常综合征患者中的预后作用 ..... 肖梦琴 (111)
- 70.阿达帕林抗骨髓瘤的作用及机制研究 ..... 柏桦 (112)
- 71.CDK1抑制剂Ro-3306通过诱导铁死亡抑制U2932细胞增殖 ..... 徐蕾 (113)
- 72.CDK6抑制剂联合维奈克拉和阿扎胞苷成功治愈成人难治/复发性治疗相关急性髓系白血病 ..... 刘丹 (114)
- 73.Simultaneous quantitation of glycyrrhizin and its key metabolite glycyrrhetic acid in human plasma by UHPLC-Q-TOF/MS ..... Xingxing Chai (115)
- 74.异基因造血干细胞移植治疗伴MLL基因重排急性髓系白血病47例预后分析 ..... 陈苏宁 (115)
- 75.信号通路抑制剂XL765对人白血病KG-1细胞株的抑制效应研究 ..... 陈苏宁 (116)
- 76.附加染色体异常对慢性髓系白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂疗效的影响 ..... 陈苏宁 (117)
- 77.真性红细胞增多症诊治进展 ..... 陈苏宁 (117)
- 78.68例骨髓增生异常综合征患者分子学特点及其对移植后总生存期的影响 ..... 陈苏宁 (118)
- 79.单倍型造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症17例疗效和安全性研究 ..... 陈苏宁 (118)
- 80.CCL2通过白血病细胞THP-1自分泌多种炎性趋化因子调控其迁移和侵袭 ..... 陈苏宁 (119)
- 81.干细胞移植对肾功能影响 ..... 张硕 (119)
- 82.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 (120)
- 83.The causal effect of membranous nephropathy on Diffuse large B-cell lymphoma: a two-sample bi-directional mendelian randomization ..... Jingjing Ma (120)
- 84.达雷妥单抗治疗难治复发性多发性骨髓瘤的临床疗效观察 ..... 张哲 (122)
- 85.急性髓系白血病患者化疗后并发吉兰-巴雷综合征一例报告 ..... 郑鑫琪 (122)
- 86.青少年与青年成人急性髓性白血病及非青少年与青年成人急性髓性白血病的特征及预后比较 ..... 史玉叶 (123)
- 87.Synergistic antitumor activity of azacitidine and ubenimex on acute myeloid leukemia cells ..... Can Chen (124)
- 88.50岁以上AML患者总体生存及预后影响因素分析 ..... 刘红 (125)
- 89.个性化营养支持护理对血液肿瘤患者化疗后生活质量、化疗满意度的影响观察 ..... 马晴 (125)
- 90.两性霉素B脂质体挽救性治疗血液病患者侵袭性真菌病的疗效及安全性：一项中国人群的回溯性研究 ..... 吴源兵 (126)
- 91.单细胞多组学技术在外周T细胞淋巴瘤中的研究进展 ..... 冷加燕 (126)
- 92.The CSN5/HSF/SPI1/PU.1 axis regulates cell proliferation in hypocellular myelodysplastic syndrome patients ..... Zhengping Yu (127)
- 93.非静脉用药治疗unfit-AML: CDK6抑制剂与BCL2抑制剂的联合应用 ..... 刘丹 (128)
- 94.小鼠Gata1 mRNA 3'端非翻译区在正常和应激造血中的作用 ..... 凌玲 (128)
- 95.多发性骨髓瘤继发B细胞克隆相关的急性淋巴细胞白血病一例 ..... 孟庆齐 (130)
- 96.维奈克拉协同西达本胺通过PI3K/AKT/FoxO1轴抗急性T淋巴细胞白血病的机制研究 ..... 宋丹丹 (130)
- 97.探究层流床的使用对化疗后粒细胞患者的感染率的影响 ..... 郑修慧 (131)
- 98.自体造血干细胞移植患者及主要照顾者的照护需求质性研究 ..... 陈艳萍 (132)

99.XPO1高表达在弥漫大B细胞瘤中的临床意义及功能研究 ..... 张 静 (132)

100.脐血干细胞生成血小板的研究 ..... 管佳恒 (133)

101.急性髓系白血病表观遗传学修饰基因变异特征分析 ..... 魏计锋 (133)

102.采用显微镜镜检对血细胞分析仪白细胞异常细胞报警功能的评价 ..... 杜海珍 (134)

103.发热伴血小板减少综合征(新型布尼亚病毒感染)一例 ..... 刘 娜 (134)

104.Synergistic anti-tumor effect of Selinexor with Chidamide by targeting NF- $\kappa$ B/c-FLIP signaling via suppressing HDAC1/XPO1 activity in T-ALL ..... 随 敏 (135)

105.华蟾素通过CRBN-IKZF1/IKZF3-MYC轴逆转来那度胺耐药在多发骨髓瘤中的作用 ..... 胡中晓 (137)

106.新型小分子化合物F-17治疗FLT3突变阳性急性髓系白血病的机制研究 ..... 葛帅帅 (138)

107.Exploring the Binding Site of Paxillin to the Kindlin-3 Pleckstrin Homology Domain ..... Zijian Li (138)

108.缓解期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 (139)

**· 各类贫血的诊断与治疗 ·**

1.平均红细胞体积在再生障碍性贫血患者预后中的意义 ..... 韩 丽 (141)

2.罗特西普治疗较低危骨髓增生异常综合征的疗效分析 ..... 周 华 (142)

3.Management strategy in aplastic anemia patients with HBV infection following intensive immunosuppressive therapy ..... Yawen Zhang (142)

4.罕见VEXAS一例并文献复习 ..... 张兴霞 (143)

5.依库珠单抗治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的真实数据 ..... 钱玲玲 (144)

6.IPSS-M在骨髓增生异常综合征患者预后评分中的应用 ..... 程 坚 (144)

7.先天性红细胞生成异常性贫血II型1例家系遗传报告并文献复习 ..... 吴 琼 (145)

8.艾曲泊帕联合强化免疫抑制治疗成人暴发型再生障碍性贫血 ..... 刘正媛 (146)

**· 各类白血病的发病机制、诊断和治疗 ·**

1.HMGA2基因在急性髓系白血病中的表达与预后意义 ..... 周怡芳 (148)

2.伴少见类型转录本的慢性髓性白血病及氟马替尼疗效特点 ..... 张启国 (149)

3.多中心氟马替尼与尼洛替尼一线治疗慢性髓系白血病疗效与安全性的比较研究 ..... 雷雨田 (149)

4.应用二代测序技术分析急性髓系白血病患者基因突变谱及预后意义 ..... 王满丽 (150)

5.miR-106a和miR-20a联合分组在AML患者中的预后价值 ..... 刘 月 (151)

6.氟马替尼治疗CML病例分享 ..... 厉媛媛 (152)

7.Advances in drug resistance of leukemia BCL-2 inhibitor——Venetoclax ..... Mintian Ju (152)

8.Overexpression and oncogenic role of RIPK3 in acute myeloid leukemia associated with specific subtypes and treatment outcome ..... Yun Wang (154)

9.MYCND基因在成人初治AML患者中的表达及预后意义 ..... 刘 月 (155)

10.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 (155)

11.Comprehensive analysis of ID genes reveals the clinical and prognostic value of ID3 expression in acute myeloid leukemia using bioinformatics identification and experimental validation ..... Yun Wang (156)

12.miR-222-3p和miR-744-3p在急性髓系白血病中的表达及与患者病情进展的关系 ..... 王 品 (157)

13.减低剂量维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年初治急性髓系白血病的临床观察 ..... 孙士奇 (158)



- 14.大颗粒淋巴细胞白血病诊断进展 ..... 林旻雯 (158)
- 15.维奈克拉联合阿扎胞苷挽救性治疗双份脐血移植术后分子学复发的急性髓系白血病2例 ..... 赵 威 (159)
- 16.FLT3-ITD突变在急性髓系白血病中的研究现状及临床进展 ..... 杨 倩 (159)
- 17.Diagnosis and treatment of 26 cases of adenovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ..... Fei Zhou (160)
- 18.A global study for acute myeloid leukemia with RARG rearrangement ..... honghu zhu (160)
- 19.Integrative genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets in adult mixed phenotype acute leukemia ..... qian wang (161)
- 20.Effective treatment with Gilteritinib-based regimens for FLT3-mutant extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia ..... chunxiao hou (162)
- 21.Identification of variants in 94 Chinese patients with hereditary spherocytosis by next-generation sequencing ..... Wenjuan Wang (162)
- 22.Case Report: Off-label treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome with Omalizumab ..... zhiyu zhang (163)
- 23.Clinical features of 19 patients with SIL-TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia ..... lingjing wang (164)
- 24.Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts ..... Kai Shen (164)
- 25.The novel TERF2::PDGFRB fusion gene enhances tumorigenesis via PDGFRB/STAT5 signalling pathways and sensitivity to TKI in ph-like ALL ..... guofa xu (165)
- 26.Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia patients with the SET-NUP214 fusion gene: Efficacy and survival ..... jing xia (166)
- 27.Effect of clonal hematopoiesis in remission on hematopoiesis recovery in patients with NPM1 mutated acute myeloid leukemia after chemotherapy ..... liangliang wang (167)
- 28.Pseudolaric acid B induces apoptosis associated with the mitochondrial and PI3K/AKT/mTOR pathways in triple-negative breast cancer ..... ke yang (168)
- 29.Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia ..... jianfen li (169)
- 30.Effective Management of Polycythemia Vera With Ropeginterferon Alfa-2b Treatment ..... shanshan suo (169)
- 31.Efficacy and safety of Polymyxin B treatment for neutropenic patients suffering from refractory Gram-negative bacterial bloodstream ..... Meng Zhou (170)
- 32.探讨慢性粒单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 患者SRSF2基因突变的发生特点以及其与其他基因突变和部分临床参数之间的相关性。 ..... 晁红颖 (171)
- 33.骨髓增生异常综合征PTPN11基因突变的特征及预后意义 ..... 晁红颖 (171)
- 34.供者淋巴细胞输注联合阿扎胞苷治疗异基因干细胞移植后复发急性髓系白血病的临床疗效观察 ..... 蒙延娜 (172)
- 35.急性髓系白血病患者化疗致横纹肌溶解1例 ..... 王 越 (172)
- 36.Transcriptome-based molecular subtypes and differentiation hierarchies improve the classification framework of acute myeloid leukemia. .... Suning Chen (173)
- 37.The Role of FLT3-ITD Mutation on de Novo MDS in Chinese Population ..... Suning Chen (173)

38.Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts .....	Suning Chen ( 174 )
39.A Phase II Trial of the Double Epigenetic Priming Regimen Including Chidamide and Decitabine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia .....	Suning Chen ( 175 )
40.Efficacy and safety of Polymyxin B treatment for neutropenic patients suffering from refractory Gram-negative bacterial bloodstream infection .....	Suning Chen ( 176 )
41.Analysis of early death factors and prognosis of acute promyelocytic leukemia .....	Suning Chen ( 176 )
42.Analysis of Factors Influencing Overall Survival of MDS Patients Transplanted with HSCs .....	Suning Chen ( 177 )
43.The Clinical and Molecular Characteristics of FLT3 Mutations in Chinese De Novo Adolescent and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients.....	Suning Chen ( 178 )
44.Effect of imatinib on the height of children with chronic myeloid leukemia in the chronic phase .....	Suning Chen ( 179 )
45.Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia patients with the SET-NUP214 fusion gene: Efficacy and survival analysis .....	Suning Chen ( 179 )
46.Pattern and prognostic value of FLT3-ITD mutations in Chinese de novo adult acute myeloid leukemia .....	Suning Chen ( 180 )
47.Autophagy Activity of CD34+ Cells in MDS Patients and Its Clinical Significance ...	Suning Chen ( 181 )
48.miR-107在初治AML中的表达水平及临床意义.....	刘 月 ( 181 )
49.老年初诊AML患者接受CAG联合维奈克拉诱导治疗的疗效和耐受性：一项单中心经验 .....	孙 梅 ( 182 )
50.1例JAK2/V617F突变的慢性粒细胞白血病病例经验分享.....	顾利民 ( 182 )
51.急性髓系白血病基因突变特点及其对预后的影响 .....	周 迪 ( 183 )
52.MLL基因重排急性髓系白血病转录组学特点 .....	周 迪 ( 184 )
53.Overexpression and clinical significance of PBX3 in acute myeloid leukemia .....	Yangjing Zhao ( 185 )
54.DCAG方案联合脐血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病 .....	洪 鸣 ( 186 )
55.High expression of GPX1 serves as an unfavorable prognostic biomarker in acute myeloid leukemia .....	Yangjing Zhao ( 186 )
56.TET2突变在急性髓系白血病心功能不全中的作用 .....	董丽娜 ( 187 )
57.不同SF3B1突变类型对血液恶性肿瘤患者的预后分析.....	金慧敏 ( 188 )
58.单细胞动态转录组测序揭示塞利尼索在慢性粒细胞白血病中的耐药机制 .....	孙正旭 ( 189 )
59.伴inv ( 16 ) / t ( 16;16 ) ( p13.1;q22 ) 和/或CBF $\beta$ -MYH11融合基因的AML患者临床特征及预后分析 .....	陈苏宁 ( 189 )
60.影响造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征患者生存期的因素分析 .....	陈苏宁 ( 190 )
61.急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后的免疫逃逸及新的治疗策略 .....	陈苏宁 ( 190 )
62.急性早幼粒细胞白血病新维甲酸家族成员融合基因的克隆及致白血病机制研究 .....	陈苏宁 ( 191 )
63.单倍体造血干细胞移植治疗不典型慢性髓细胞性白血病1例 .....	陈苏宁 ( 191 )
64.芦可替尼治疗伴CSF3R突变慢性中性粒细胞白血病一例并文献复习 .....	陈苏宁 ( 192 )
65.慢性髓性白血病酪氨酸激酶抑制剂治疗过程中继发Ph染色体阴性急性早幼粒细胞白血病一例 .....	陈苏宁 ( 192 )
66.53例伴有11q23/MLL重排的急性髓系白血病的常见基因突变 .....	陈苏宁 ( 193 )

- 67.急性早幼粒细胞白血病早期死亡危险因素及预后分析 ..... 陈苏宁 (193)
- 68.混合表型急性白血病的细胞及分子遗传学研究进展 ..... 陈苏宁 (194)
- 69.五例伴t(12;22)(p13;q12)髓系白血病的遗传学研究 ..... 仇惠英 (194)
- 70.3q26重排在慢性髓细胞白血病中的临床特征及预后 ..... 陈苏宁 (195)
- 71.Clinical characteristics and prognostic significance of chronic myeloid leukemia with rare BCR-ABL1 transcripts ..... Suning Chen (195)
- 72.Gene mutations and pretransplant minimal residual disease predict risk of relapse in adult patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for T cell acute lymphoblastic leukemia ..... Suning Chen (196)
- 73.Chinese expert consensus on oral drugs for the treatment of mature B-cell lymphomas (2020 edition) ..... Suning Chen (196)
- 74.A new dosing regimen of ropeginterferon alfa-2b is highly effective and tolerable: findings from a phase 2 study in Chinese patients with polycythemia vera ..... Suning Chen (197)
- 75.Functional Evaluation of KEL as an Oncogenic Gene in the Progression of Acute Erythroleukemia ..... Suning Chen (198)
- 76.Identification of immune subtypes of Ph-neg B-ALL with ferroptosis related genes and the potential implementation of Sorafenib ..... Suning Chen (198)
- 77.The time-dependent effects of early-onset Epstein-Barr viremia on adult acute leukemia patients following allo-HSCT with ATG-containing MAC regimen ..... Suning Chen (199)
- 78.High expression of CD52 predicts poor prognosis of cytogenetic normal acute myeloid leukemia ..... Suning Chen (200)
- 79.慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂自动停药的多中心回顾性研究 ..... 陈苏宁 (200)
- 80.维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷治疗伴 DDX41 胚系/体细胞突变急性髓系白血病: 2 例报告及文献复习 ..... 雷芳 (201)
- 81.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 (202)
- 82.慢性中性粒细胞白血病(CNL)的综合研究: 临床特征、分子诊断与治疗策略 ..... 陈兰昕 (202)
- 83.HOXA6在调节急性髓系白血病细胞增殖中的作用及机制 ..... 秦伟 (203)
- 84.CLAG ± DAC方案治疗难治复发性急性髓系白血病的临床研究 ..... 华雯玺 (204)
- 85.RFWD2,an E3 ubiquitin ligase induces cellular Apoptosis by mediating STAT3 ubiquitination in Acute myeloid leukemia ..... Ziyi Lu (204)
- 86.PHF6促进急性髓系白血病发展的作用与机制研究 ..... 袁胜男 (205)
- 87.基于机器学习对急性髓系白血病差异高危基因的识别及其敏感药物的研究 ..... 吴凤霞 (206)
- 88.CD9在急性髓细胞白血病中的表达水平及临床意义 ..... 尤学芬 (206)
- 89.维奈克拉联合去甲基化药物在新诊断的核心结合因子阳性的急性髓系白血病患者中的疗效 ..... 韩思懿 (207)
- 90.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 (208)
- 91.阿伐替尼桥接异基因造血干细胞移植治疗伴有KIT突变的难治复发t(8,21)急性髓系白血病7例疗效及不良反应分析 ..... 韩思懿 (209)
- 92.BRD抑制剂对白血病巨核细胞系CHRF-288-11的影响 ..... 陈伟 (209)
- 93.急性髓系白血病M4/M5型伴淋系表达及遗传学异常对预后的影响 ..... 孙幸 (210)
- 94.m5C修饰调节因子在急性髓系白血病发生发展中的相关作用机制研究进展 ..... 吴凤霞 (211)

- 95.生物信息学分析急性髓系白血病中抗原加工和呈递机制相关预后基因的作用机制 … 贲 宇 (212)
- 96.Tumor microenvironment-activatable asparaginase-metformin preloaded CaCO<sub>3</sub> nanoplatform  
for starvation-activated ALL therapy …………… 高广涛 (213)
- 97.Alteration of gut microbiome is associated with acute myeloid leukemia carcinogenesis  
…………… Ziyi Hao (213)
- 98.急性早幼粒细胞白血病不良事件发生的危险因素相关分析 …………… 陈 悦 (214)
- 99.新药时代下急性淋巴细胞白血病MRD监测的研究进展 …………… 周 彤 (215)
- 100.AZA联合Ven、TKI治疗Ph阳性ALL临床观察 …………… 林国强 (216)
- 101.阿扎胞苷联合维奈克拉治疗急性T淋巴细胞白血病疗效观察 …………… 王 力 (217)
- 102.小剂量维奈克拉预防急性早幼粒细胞白血病分化综合征 …………… 周 红 (217)
- 103.维奈克拉、阿扎胞苷联合粒细胞刺激因子治疗急性髓系白血病的疗效及安全性研究  
…………… 杨萧天 (218)
- 104.WT1基因水平监测对造血干细胞移植后正常核型急性髓系白血病患者预后的意义 … 陈苏宁 (219)
- 105.Targeting ID1 to reverse venetoclax resistance in AML by promoting senescent cell death  
transformation …………… Yue You (220)
- 106.HBV感染对CLL患者治疗的预后影响 …………… 纪婷婷 (221)
- 107.维奈克拉联合HEA方案治疗KMT2A基因重排急性髓系白血病疗效观察 …………… 陶善东 (221)
- 108.Evaluation of SLC25A37 as a prognosis biomarker and therapeutic target of acute myeloid  
leukemia by integrating TCGA and GEO datasets……………Yang Li (222)
- 109.光学基因组图谱(OGM)联合NGS对白血病进行精准遗传学危险度分层 …………… 王琴荣 (223)
- 110.维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性系列不明白血病(acute leukaemias of ambiguous lineage,  
ALAL)的疗效及安全性分析 …………… 黄斯漫 (223)
- 111.FLT3-ITD突变阳性复发难治急性髓系白血病的单中心、回顾性研究…………… 李慧颖 (224)
- 112.IL-6敲减修饰的CD19 CAR-T细胞在治疗难治性或复发性急性B淋巴细胞白血病患者  
中的安全性和有效性分析。 …………… 马金凤 (225)
- 113.ICC诊断标准下维奈克拉联合去甲基化药物与传统化疗方案治疗急性髓系白血病伴  
骨髓增生异常相关改变患者的疗效比较 …………… 万超玲 (226)
- 114.克拉屈滨、阿糖胞苷联合维奈克拉方案治疗急性白血病的的作用机制研究 …………… 黄元宏 (227)
- 115.FCM联合多重PCR技术治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效分析 …………… 李世豪 (227)
- 116.基于TCGA数据的急性髓系白血病患者LncRNA预后风险模型 …………… 郑卓军 (228)
- 117.在急性髓系细胞白血病患者类似急性早幼粒细胞白血病中发现一种新型的NUP98::POU6F2  
融合基因 …………… 文丽君 (229)
- 118.20例染色质剪接体突变相关的急性髓系白血病患者临床特征及预后分析 …………… 黄炎青 (230)
- 119.一例以血小板减少及脾肿大为表现的慢性粒单细胞白血病 …………… 王 骏 (231)
- 120.急性B淋巴细胞白血病骨髓系克隆表达一例 …………… 田雨露 (231)
- 121.一例伴有ARPP21-JAK2融合基因的急性淋巴细胞白血病报道…………… 顾 岩 (232)
- 122.流式细胞术在急性白血病患者诊断及治疗中的应用 …………… 吴 芬 (233)
- 123.一例伴GTF2I::RARA融合慢性粒细胞白血病变异型早幼粒细胞急变的实验诊断及预后  
…………… 马金龙 (233)
- 124.T淋巴瘤母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病一例 …………… 朱晶晶 (234)
- 125.荧光原位杂交技术检测27例慢性淋巴细胞白血病患者细胞遗传学异常 …………… 甘宜敏 (235)

126. DNA methylation detection combined with hypomethylating agents for the treatment of acute myeloid leukemia ..... Han Yan (236)
127. 伴CEBPA bZIP框内突变的成人混合表型急性白血病与急性髓系白血病的临床及预后分析 ..... 王 谦 (237)
128. 伴IKZF1::FHL1融合基因急性淋巴细胞白血病1例 ..... 李晓莉 (238)
129. 经转录组测序诊断的PICALM::MLLT10融合基因阳性急性非淋巴细胞白血病临床特征 夏 晶 (239)
- 淋巴瘤的诊断与治疗 ·
1. Bortezomib depended on PRDM1 and TP53 to exert therapeutic effect in activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma ..... Jing Tang (240)
2. 利妥昔单抗生物类似药与原研药在初治弥漫性大B细胞淋巴瘤中的疗效与安全性研究 ..... 张 杰 (240)
3. Effect of Celastus Orbiculatus Extract on proliferation and apoptosis of human Burkitt lymphoma cells ..... Miao Zhu (241)
4. Swollen Inguinal Lymph Nodes with Low Fever and Night Sweat: Diagnosis and Treatment of Cat-scratch Disease Lymphadenitis with Sinus Formation ..... Miao Zhu (241)
5. 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 (242)
6. Predicting Lymphoma Prognosis Using Machine Learning-Based Genes Associated with Lactylation ..... Miao Zhu (243)
7. 1例血管内大B细胞淋巴瘤的诊治 ..... 夏 珺 (244)
8. 血清游离轻链在慢性淋巴细胞白血病患者预后评估中的价值 ..... 王 慧 (244)
9. 泊马度胺为基础的新联合方案治疗PCNSL的临床研究 ..... 陈菲菲 (245)
10. 合并EB病毒与乙型肝炎病毒感染的B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征及HBV再激活研究 ..... 徐艳秋 (246)
11. 弥漫性大B细胞淋巴瘤中的单细胞测序: C1qC 是一个潜在的促肿瘤因子 ..... 高光灿 (246)
12. Single-cell RNA sequencing in double-hit lymphoma: IMPDH2 induces the progression of lymphoma by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway ..... Guangcan Gao (247)
13. 非霍奇金淋巴瘤患者浆细胞因子诊断模型的构建及诊断价值 ..... 孔丽萍 (248)
14. 牙龈起源的非霍奇金淋巴瘤的临床特征和诊断 ..... 向鹤麟 (249)
15. 散发性成人伯基特淋巴瘤的临床特征及预后分析 ..... 董长明 (249)
16. 维泊妥单抗在淋巴瘤中的疗效分析 ..... 卢 玲 (250)
17. 胃弥漫大B细胞淋巴瘤合并印戒细胞癌一例报道并文献复习 ..... 皇 荣 (251)
18. 1例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤病例经验分享 ..... 毛燕燕 (252)
19. Primary Bone Marrow Lymphoma presenting as Autoimmune Hemolytic Anemia and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A case report ..... Weiwei Miao (252)
20. 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 (254)
21. 中枢神经系统淋巴瘤患者的临床特征及预后分析 ..... 吕成兰 (255)
22. 套细胞淋巴瘤36例临床分析 ..... 陈苏宁 (255)
23. 贫血在初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者中临床意义的研究 ..... 邴梦利 (256)
24. 原发中枢神经系统淋巴瘤治疗靶点新探索 ..... 何 杰 (256)



25.Co-diagnosis of a mother and child with Diffuse large B cell lymphoma within half a year: a rare case report .....	Xinyi Du ( 257 )
26.泽布替尼联合方案治疗复发难治结外弥漫大B细胞淋巴瘤的临床疗效分析 .....	王 瑶 ( 258 )
27.伴有合并症的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析 .....	杨莉莉 ( 259 )
28.眼眶淋巴瘤的临床特征及预后因素探究: 一项回顾性分析 .....	周梦特 ( 259 )
29.基于癌毒-态靶理论惰性B细胞淋巴瘤中医病机证素分析 .....	凌冰莹 ( 260 )
30.R-CHOP样方案相对剂量强度对弥漫大B细胞淋巴瘤生存及预后的影响 .....	赵婷婷 ( 261 )
31.An Anti-CD19-Exosome Delivery System Navigates the BBB for Targeting of Central Nervous System lymphoma .....	Meifang Zhao ( 262 )
32.盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗B细胞淋巴瘤的探索 .....	裴孝平 ( 263 )
33.苯达莫司汀治疗滤泡性淋巴瘤后CD4+T淋巴细胞减少或可预测感染发生及疗效 .....	李金莲 ( 264 )
34.以神经系统改变为首发的血管内大B细胞淋巴瘤1例并文献复习 .....	许跃文 ( 265 )
35.POD24在套细胞淋巴瘤中的预后意义 .....	陈 伟 ( 265 )
36.Clinical and imaging features of primary central nervous system lymphoma versus high-grade glioma and metastatic brain tumor .....	Wei Chen ( 266 )
37.Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with peripheral T-cell lymphoma .....	Wei Chen ( 266 )
38.PP2A抑制剂LB-100联合克唑替尼在ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤的作用研究 .....	张亚平 ( 267 )
39.BRAF 突变在惰性淋巴增殖性疾病中的研究及进展 .....	徐 婷 ( 268 )
40.探究年龄调整的查尔森共病指数在多中心基层弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的临床影 响及预后价值 .....	袁颖莹 ( 268 )
41.以利妥昔单抗联合来那度胺为基础的无化疗方案治疗高龄或虚弱B细胞非霍奇金淋 巴瘤患者的疗效及安全性分析 .....	管 俊 ( 269 )
42.以水肿就诊 PET-CT阴性的血管内大 B细胞淋巴瘤1例并文献复习 .....	陈永春 ( 270 )
43.XPO1 Inhibitor Enhances Radiosensitivity in Central Nervous System Lymphoma .....	Yuchen Zhang ( 270 )
44.Milk Exosome Delivery of KPT-330 Alleviates Gastrointestinal Adverse Effects and Provides Effective Anti-DLBCL Therapy .....	Yali Chai ( 272 )
45.慢性NK细胞淋巴增殖性疾病预后不良危险因素分析 .....	潘梦格 ( 274 )
46.BTK抑制剂时代真实世界套细胞淋巴瘤临床特征和初始治疗方案的研究 .....	丛萌雅 ( 274 )
47.自体与异体造血干细胞移植治疗ENKTL的疗效分析 .....	金 茂 ( 275 )
48.JAK2/STAT3通路在弥漫大B细胞淋巴瘤中的作用及机制研究 .....	卢传洋 ( 276 )
49.原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤预后因素和POD24危险因素的真实世界研究 .....	史玉叶 ( 277 )
50.华氏巨球蛋白血症继发血液系统第二肿瘤的单中心诊治经验 .....	王玲玲 ( 278 )
51.简化综合老年评估体系在中国老年弥漫大B细胞淋巴瘤中应用的多中心回顾性临床 研究 .....	冷加燕 ( 279 )
52.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 ( 279 )
53.老年评估在淋巴瘤中的应用及研究进展 .....	冷加燕 ( 280 )
54.TdT阳性、MYC重排阳性的高级别B细胞淋巴瘤患者1例 .....	侯梦佳 ( 281 )
55.弥漫大B细胞淋巴瘤微小残留监测新技术的研究 .....	郑卓军 ( 281 )
56.单细胞表型分析用于鉴定复发和难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的一组免疫细胞蛋白 质生物标志物 .....	郑卓军 ( 282 )

57. B细胞非霍奇金淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者的临床特征及再激活研究 ..... 朱 锋 (283)
58. 84例ENKTCL患者临床特征及预后因素分析 ..... 黄紫晴 (284)
59. Prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: a retrospective study ... Feng Zhu (284)
60. Identification of an effective six-gene prognostic signature related to mitochondrial energy metabolism in diffuse large B-cell lymphoma ..... Xiaoping Zhang (285)
61. NK/T细胞淋巴瘤合并侵袭性毛霉菌感染患者1例 ..... 王婧婧 (286)
62. Suicide risk in lymphoma patients: a population-based study ..... Fei Wang (286)
63. TREM2 serves as a Prognostic Factor and its Impact on the Immune Microenvironment in Diffuse Large B- cell Lymphoma ..... Xue Wu (287)
64. 一例以淋巴细胞增多为表现的变异型毛细胞白血病的诊治 ..... 王 骏 (289)
65. BTK抑制剂联合大剂量甲氨蝶呤及利妥昔单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效分析 ..... 邓 媛 (289)
66. IFN  $\alpha$  + TNF  $\alpha$  联合榄香烯治疗复发难治滤泡淋巴瘤胸水1例报告 ..... 石学泽 (290)
- 骨髓瘤的诊断与治疗 ·
1. 基于实验室指标构建初诊伴髓外病变多发性骨髓瘤患者的临床预后模型 ..... 李雅婷 (291)
2. IgD-  $\lambda$  +  $\lambda$  型多发性骨髓瘤三例报道 ..... 马亚男 (291)
3. 在多发性骨髓瘤中通过抑制UCHL1诱导内质网应激从而介导凋亡 ..... 曹 阳 (292)
4. 复发/难治性多发性骨髓瘤患者接受 CAR-T细胞疗法后急性肾损伤的发生和预后研究 ..... 陈子涵 (293)
5. 伊沙佐米联合治疗多发性骨髓瘤的疗效及预后影响因素分析 ..... 唐云龙 (294)
6. 多发性骨髓瘤患者血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC水平及其诊断价值 ..... 邵 钰 (294)
7. 单克隆免疫球蛋白分泌状态与多发性骨髓瘤患者临床特征及预后分析 ..... 陈 洁 (295)
8. 泊马度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗多发性骨髓瘤15例 ..... 朱贵华 (296)
9. DRD方案治疗多发性骨髓瘤的疗效观察 ..... 朱贵华 (296)
10. 多发性骨髓瘤患者肺部感染的危险因素及临床特征 ..... 朱贵华 (297)
11. 基于综合老年评估及临床因素构建老年初诊多发性骨髓瘤患者临床预后模型 ..... 金媛媛 (298)
12. CART细胞治疗多发性骨髓瘤发生CRS与凝血功能异常的观察性研究 ..... 徐宏慧 (298)
13. 米托蒽醌脂质体联合方案治疗高危/髓外多发性骨髓瘤的有效性及安全性 ..... 高紫婷 (299)
14. EMM在新诊断多发性骨髓瘤预后评估中的应用 ..... 严 捷 (300)
15. 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 (301)
16. 含达雷妥尤的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤患者的疗效分析 ..... 周 华 (301)
17. Exploring the Effects of Multiple Myeloma-Derived Exosomes on Macrophage Polarization and Potential Treatment Strategies ..... Qi Li (302)
18. 评估真实世界中使用达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松联合治疗复发难治性多发性骨髓瘤患者的效果 ..... 杨小妹 (304)
19. CD27和CD56表达在多发性骨髓瘤中的预后意义 ..... 黑肖飞 (304)
20. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析 ..... 陈苏宁 (305)
21. 二代测序检测多发性骨髓瘤IGH基因克隆性重排临床价值 ..... 陈苏宁 (306)
22. 探索意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS) 向多发性骨髓瘤 (MM) 转化的分子机制 ..... 傅源菁 (306)
23. MM患者中CAR-T细胞输注前预防性使用PEG-rhG-CSF的疗效及安全性分析 ..... 许锦涛 (307)

24.血清游离轻链和尿轻链检测在多发性骨髓瘤患者疗效监测和预后评估中的意义 ..... 姚梦苏 (308)

25.BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗初诊多发性骨髓瘤的有效性及安全性研究 ..... 韦卫萍 (309)

26.骨髓瘤细胞诱导单核细胞表型改变, 具有免疫抑制特性 ..... 左依凡 (309)

27.多发性骨髓瘤中医证素与理化指标、生活质量相关性研究 ..... 冯小苏 (310)

28.多发性骨髓瘤伴高磷血症、凝血异常分析 ..... 严琦 (311)

29.达雷妥尤单抗联合方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析 ..... 唐俐伶 (311)

30.初诊多发性骨髓瘤患者CD56、CD117、CD27表达水平及与临床分期、遗传学相关性分析 ..... 施青青 (312)

31.Halting Multiple Myeloma with MALT1 Inhibition: Suppressing BCMA-Induced NF- $\kappa$ B and Inducing Immunogenic Cell Death ..... Mei Yuan (312)

32.整合不同细胞应激模式预测多发性骨髓瘤患者的临床特征及结局 ..... 徐嘉轩 (313)

33.改良培养方法对多发性骨髓瘤染色体核型检出率的影响 ..... 袁翠英 (314)

34.血小板闭合时间对复发/难治性多发性骨髓瘤CAR-T疗效的预测作用 ..... 陈伟 (314)

35.嵌合抗原受体T细胞治疗复发/难治性IgD型多发性骨髓瘤的长期随访结果 ..... 陈伟 (315)

36.EASIX score prior to lymphocyte depletion therapy as a reliable prognostic indicator for patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with chimeric antigen receptor T cells ..... Wei Chen (316)

37.合并肾功能损害的多发性骨髓瘤患者临床特征和预后分析 ..... 周璇 (317)

38.初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常与临床特征相关性分析 ..... 王丽霞 (318)

39.阿地平协同硼替佐米抑制多发性骨髓瘤生长增殖 ..... 张琪 (318)

40.The aberrantly activated AURKB regulates cell growth and maturation in CALR mutated MARIMO cell line ..... Xueting Hu (319)

41.口服剂型马法兰预处理方案在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的应用 ..... 黄赛兰 (320)

42.Bcl-2抑制剂联合化疗治疗t(11; 14)浆细胞病一例 ..... 张军 (320)

43.骨髓瘤骨痛患者使用止痛药护理效果研究 ..... 姚静 (321)

44.炎症-营养指标对新诊断多发性骨髓瘤患者预后和早期死亡的预测作用 ..... 王莹 (322)

45.一例难治性高危多发性骨髓瘤伴髓外病变患者的治疗 ..... 管子莹 (322)

46.护理视角下骨髓瘤疼痛治疗新策略 ..... 曹壹然 (323)

47.POEMS综合征31例临床特征及诊治分析 ..... 邵晓雁 (324)

48.一例双克隆冒烟型多发性骨髓瘤患者病例分享 ..... 厉媛媛 (324)

· 血栓与出血性疾病的基础与临床 ·

1.Genetic Underpinnings and Clinical Correlates of Hereditary Fibrinogen Deficiency: Insights from the FGG Gene Mutation Analysis ..... Ruonan Shao (326)

2.血友病A合并巨大假性肿瘤的多学科协作治疗 ..... 王帅 (326)

3.血浆vWF活性对急性肺栓塞的预测价值 ..... 王晶 (327)

4.多发性骨髓瘤出血与血栓风险分析: 一项单中心真实世界研究 ..... 黄玉蝶 (327)

5.68例血液疾病合并血管事件病例分析 ..... 韦卫萍 (329)

6.抗Xa监测在终末期肾病患者血液透析抗凝监测中的应用 ..... 沈连军 (329)

7.血栓弹力图指标联合血浆D-D、VWF预测多发性骨髓瘤患者合并静脉血栓栓塞的价值分析 ..... 吉薇 (330)

8.髓源性抑制细胞在原发性免疫性血小板减少症中的研究 ..... 孟雪 (330)

9. Padua与IMPEDE评估量表预测新诊断多发性骨髓瘤患者发生静脉血栓栓塞症的比较研究 .....	周东明 (331)
10. 凝血因子V两种新的杂合突变导致的凝血因子V缺陷症 .....	周荣富 (332)
11. 抗凝血酶基因c.1316delC杂合突变致多部位静脉血栓1例及文献复习 .....	周荣富 (332)
12. The effect of coronavirus disease 2019 on platelet counts in persistent and chronic immune thrombocytopenia patients: a real-world study in China .....	Yujiao Zhang (333)
13. Glanzmann Thrombasthenia-Like Syndromes Associated with Gain-of-function Mutations in ITGA2B or ITGB3 Genes encoding the $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Integrin .....	Jiao Wu (335)
14. 血栓弹力图联合血D-二聚体对弥漫大B细胞淋巴瘤患者并发下肢静脉血栓的预测 .....	葛 娇 (335)
15. 血栓弹力图法和光密度比浊法监测阿司匹林、氯吡格雷反应性的一致性分析 .....	周卢琨 (336)
16. FGG基因错义突变致遗传性异常纤维蛋白原血症患者临床特征和甲状腺癌围术期管理 .....	金 楠 (337)
17. 艾曲泊帕治疗免疫性血小板减少症的疗效与安全性分析及对细胞因子的调控作用 .....	陶 红 (337)
18. 一例血友病性关节炎患者行全膝置换术后康复治疗的效果 .....	夏静雅 (338)
19. Kindlin-3及其生物学功能 .....	辛红蕾 (339)
<b>· 成分输血 ·</b>	
1. 零缺陷护理在血液科输血风险控制中的应用 .....	徐琳洁 (340)
2. 护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果及对GSES评分的影响 .....	徐晓敏 (340)
<b>· 造血干细胞移植 ·</b>	
1. 阿伐曲泊帕对自体造血干细胞移植后造血重建的影响 .....	朱静静 (341)
2. 阿伐曲泊帕对异基因造血干细胞移植后造血重建的影响 .....	朱静静 (342)
3. 异基因造血干细胞移植后耶氏肺孢子菌肺炎临床特征分析 .....	夏 晶 (342)
4. Successfully treatment with double unrelated umbilical cord blood transplantation in a donor specific antigen positive adult patient with very severe aplastic anemia: A Case Report and Review .....	Meng Lu (343)
5. 三种自体干细胞动员方案的有效性及其安全性研究 .....	余先球 (344)
6. Study on the Association between NF $\kappa$ B1 Gene Polymorphism in Donors and Recipients and the Prognostic Impact of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation .....	Xue Yan (344)
7. 提升造血干细胞移植成年患者骨骼健康的证据总结 .....	赵 薇 (345)
8. 营养干预对造血干细胞移植患者并发症及预后的影响 .....	岳梦园 (346)
9. Loss of NLRP6 expression increases the severity of intestinal injury after syngeneic hematopoietic cell transplantation .....	Shengyun Zhu (347)
10. Expression of VISTA regulated via IFN- $\gamma$ governs endogenous T cell function and exhibits correlation with the efficacy of CD19 CAR-T cell treated B-malignant mice .....	Kai Zhao (347)
11. Thrombin receptor activating peptide-6 regulates T-cell mediated allogeneic reaction .....	Liu cong (348)
12. 血液病患者移植后发生眼部移植物抗宿主病相关因素的系统评价和meta分析 .....	王 媛 (349)
13. Endothelial progenitor cells improve intestinal homeostasis after hematopoietic stem cell transplantation in mice .....	Shengyun Zhu (350)
14. 造血干细胞移植后的血液病患者ICU治疗及转归 .....	王 栋 (351)
15. 低剂量ATG联合低剂量PTCY在单倍体移植GVHD的预防作用 .....	余先球 (351)



16. 来特莫韦治疗及二级预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的临床研究	徐 婷 (352)
17. 造血干细胞移植后血脂异常的临床分析	苏瑾文 (353)
18. 造血干细胞移植患者的营养状况及其对预后的影响	岳梦园 (353)
19. 自体与异基因造血干细胞移植治疗T淋巴瘤母细胞淋巴瘤的疗效和预后分析	朱 颖 (354)
20. 层流室功能锻炼在造血干细胞移植患者中的应用	于友欢 (355)
21. 12例异基因造血干细胞移植后神经系统并发症回顾性分析	张 兵 (356)
22. 内皮活化与应激指数在异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病中的预测作用	陈 伟 (357)
23. 非血缘脐血移植治疗老年复发难治性白血病的疗效观察	袁钟姝 (357)
24. 罗米司亭联合间充质干细胞在移植后血小板减少治疗中的应用	万 艳 (358)
25. 异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病临床特征分析	白丽云 (359)
26. 海曲波帕治疗异基因造血干细胞可抑制后血小板减少的疗效分析	史文婷 (360)
27. 以低剂量ATG为基础的减低强度的预处理方案能够改善患者生活质量降低器官毒性而不影响免疫重建	余正平 (360)
28. 造血干细胞移植技术最新研究进展	王乐琴 (361)
29. 异基因造血干细胞移植术后合并Wernicke-Korsakoff综合征2例	魏 威 (361)
30. 异基因造血干细胞移植术后 Wernick 脑病 1 例并文献复习	周 娇 (362)
31. 健康宣教配合正性心理暗示在造血干细胞移植伴抑郁中的应用	毛雨玲 (363)
32. 西达苯胺联合阿扎胞苷用于高危急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后维持治疗的疗效分析	吴雅雪 (363)
33. 非血缘脐带血二次移植治疗复发性急性白血病的疗效与安全性	刘菲婷 (364)
34. 自体造血干细胞移植: 干细胞动员剂	葛梦宇 (365)
35. 异基因造血干细胞移植后可逆性后部脑病综合征临床分析	李晓莉 (365)
<b>· 其他 ·</b>	
1. 集束化护理用于白血病化疗所致口腔黏膜感染预防中的效果观察	余培培 (367)
2. 护理干预改善淋巴瘤化疗伴癌因性疲乏患者症状的效果体会	季薇薇 (367)
3. 快速解决泌尿道等腔道感染疼痛等不适症状的创新药物方案研究	徐汉友 (368)
4. 再生障碍性贫血CALR基因突变一例报告并文献复习	王方方 (369)
5. BMI对健康供者外周血造血干细胞动员的影响	梁秀丽 (370)
6. 经外周静脉穿刺中心静脉导管(PICC)置管的血液病患者中应用集束化护理的效果评价	陈海侠 (371)
7. Rosai-Dorfman病1例并文献复习	刘博涵 (371)
8. CD19/BAFFR全人源双靶点CAR-T的开发和临床前功能研究	吴孙桂 (372)
9. 恶性血液病伴血流感染患者在抗生素治疗后病原学宏基因组二代测序技术诊断效能的研究	徐岳一 (373)
10. 新冠病毒感染与恶性血液病之间的相互影响	王子恒 (374)
11. MDS-del(5q)伴骨髓纤维化和JAK2-V617F突变一例	卢 蒙 (374)
12. 侵袭性NK细胞白血病1例报道及治疗相关新进展	闵婷婷 (375)
13. 自拟中药坐浴预防急性白血病化疗后肛周感染的效果评价	吴玉梅 (376)
14. 整体护理对白血病患者肛周感染预防的影响观察	葛承桂 (376)
15. 中药分期序贯疗法联合化疗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤(正虚痰瘀型)的临床研究	韦 慧 (377)



16.VEXAS综合症一例并结合文献复习 .....	张 谦 (378)
17.多发性骨髓瘤与前列腺癌的孟德尔随机化研究 .....	王 晶 (378)
18.阿扎胞苷联合BCL-2抑制剂治疗1例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤经验分享 .....	周 华 (379)
19.1例继发于多发性骨髓瘤的急性淋巴细胞白血病病例经验分享 .....	吴小杰 (379)
20.成人过敏性紫癜患者中医体质的调查分析 .....	杨钰琪 (380)
21.恶性血液病化疗后口腔黏膜炎的预防及护理研究进展 .....	殷 丹 (381)
22.12例藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗复发/难治急性髓系白血病患者 的护理体会 .....	赵 薇 (381)
23.嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗血液恶性肿瘤的临床观察 .....	韦卫萍 (382)
24.BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤评估指标的临床意义 .....	柴星星 (383)
25.BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤的相关影响 .....	柴星星 (383)
26.LAG-3在肿瘤免疫中的作用 .....	吴翌娴 (384)
27.针对性护理模式在输液港血液病化疗患者的应用及安全性影响 .....	邱媛媛 (385)
28.血液肿瘤患者治疗负担现状及相关影响因素分析 .....	王媛媛 (385)
29.多发性骨髓瘤患者运动管理最佳证据总结 .....	韩世钰 (386)
30.维奈克拉联合阿扎胞苷初治急性髓系白血病的成本-效果分析 .....	杨永公 (387)
31.观察穴位贴敷法对缺铁性贫血中医证候改善与血红蛋白上升的相关性 .....	张晓兰 (387)
32.2例奥妥珠单抗输液相关反应致患者血液降钙素原明显升高的病例分析 .....	徐喜慧 (388)
33.宏基因组测序技术在感染性疾病诊断中的应用1例 .....	谢 婷 (389)
34.骨髓转移癌患者的临床及实验室检查结果分析 .....	方悦之 (389)
35.血液肿瘤患者社会心理适应轨迹的扎根理论研究 .....	闵 媛 (390)
36.FMEA模式在血小板减少的血液病患者PICC置管中的应用 .....	王梦吉 (390)
37.超声引导下经上臂静脉置入外周短导管在血细胞分离单采术中的应用 .....	于友欢 (391)
38.BCR-ABL1阴性骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征与血栓事件分析 .....	方 玉 (392)
39.谱系不明急性白血病的临床特征及预后分析 .....	刘一字 (392)
40.意义未明的克隆性血细胞减少症转化为骨髓增生异常综合征的风险因素分析 .....	张丽娟 (394)
41.8p11骨髓增殖综合征研究进展 .....	吕梦瑶 (394)
42.基于QOF护理模式对白血病患者静脉治疗的影响 .....	陈倩倩 (395)
43.心理护理干预对外周血造血干细胞移植患者的影响 .....	吴 荣 (396)
44.血液肿瘤化疗后口腔溃疡的预防与护理 .....	曹顾萍 (396)
45.口腔鼓漱技术治疗血液系统疾病化疗相关口腔黏膜炎的应用与效果观察 .....	温士赢 (397)
46.吉巨芬对造血干细胞移植患者口腔溃疡护理影响 .....	毕 静 (397)
47.阿扎胞苷治疗老年白血病的护理挑战与对策 .....	李 环 (398)
48.基于半监督学习的外周血白细胞分类方法 .....	宋慧慧 (398)
49.双腔CVC置管在异基因造血干细胞移植中应用的护理体会分析 .....	金 湘 (399)
50.11例外周血反应性浆细胞增多病例报道及文献复习 .....	徐 婷 (399)
51.一例多发性骨髓瘤患者行自体造血干细胞移植后的护理 .....	邵雯雯 (400)
52.预警结合心智觉知干预护理模式对急性白血病合并高血压患者的影响研究 .....	李芳芳 (401)
53.血液科开展中西护理结合的优势 .....	张 玲 (401)
54.舒适护理模式在血液疾病的应用效果 .....	杨佳佳 (402)
55.造血干细胞移植患者预防感染的护理影响 .....	林媛媛 (402)

- 
- 56.血液科患者营养管理研究进展与实践 ..... 潘宇红 (403)
- 57.输液港患者风险管理在血液科临床护理工作中的应用 ..... 谈秋香 (403)
- 58.淋巴瘤患者社会参与现状及影响因素分析 ..... 邢双双 (404)
- 59.嵌合抗原受体T细胞治疗B淋巴细胞肿瘤后巨细胞病毒再激活研究 ..... 王子豪 (405)
- 60.EB病毒与恶性血液病 ..... 于 慧 (406)
- 61.老年血液肿瘤患者PICC医用黏胶相关性皮肤损伤发生率及影响因素分析 ..... 孙晶晶 (406)
- 62.一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 (407)
- 63.再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗后巨细胞病毒及EB病毒监测及分析 ..... 张 倩 (408)



# Avatrombopag as Alternative Therapy for Severe Aplastic Anemia Patients who are Intolerant or Unresponsive to Eltrombopag

Ting Zhang, Jinning Shi, Guangsheng He

The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China

Eltrombopag (EPAG), a thrombopoietin receptor agonist, was approved for the treatment of severe aplastic anemia (SAA) combined with immunosuppressive therapy (IST). However, EPAG contains a typical biphenyl structure, which causes liver function damage. Twenty patients with SAA who were intolerant or refractory to EPAG were enrolled in a multicenter prospective registry of the Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia (ChiCTR2100045895) from October 2020 to June 2023: eight patients who were ineffective to EPAG, six with renal impairment, and nine with abnormal liver function (two with concomitant hepatic and renal impairment) were converted to AVA therapy with the median duration of AVA treatment was 6 (3–24) months. Seventeen cases (85%) achieved trilineage hematological response (HR): complete remission (CR) in 3 cases (15%), good partial remission (GPR) in 4 cases (20%), partial remission (PR) in 10 cases (50%), and no response (NR) in 3 cases (15%). The median time to response was 1.7 (0.5–6.9) months, with 16 cases (94%) achieving response within six months and 17 cases (100%) within 12 months. 9 cases (50%) achieved transfusion independence (Table 1). AVA converted treatment was associated with higher neutrophil counts ( $0.8 \times 10^9/L$  vs  $2.2 \times 10^9/L$ ,  $p=0.0003$ ), platelet counts ( $11 \times 10^9/L$  vs  $39 \times 10^9/L$ ,  $p=0.0008$ ), hemoglobin count ( $59 \text{ g/L}$  vs  $98 \text{ g/L}$ ,  $p=0.0002$ ), reticulocyte ratio (1.7% vs 3.4%,  $p=0.036$ ), and red cell count ( $1.06 \times 10^{12}/L$  vs  $2.97 \times 10^{12}/L$ ,  $p=0.001$ ) were all significantly elevated compared with the pre-treatment level (Figure 1). After the conversion to AVA therapy, liver and renal function indexes were maintained within the normal range, no AVA related grade 2 or higher adverse events occurred, and no thrombotic events occurred.

Key Words avatrombopag; eltrombopag; severe aplastic anemia; safety, therapy

## 阻断TIGAR促进CD8+ T细胞功能恢复 并激发抗AML免疫效应

孙倩<sup>1</sup>、崔家琳<sup>2</sup>、刘文洁<sup>1</sup>、赵苗苗<sup>1</sup>、徐程<sup>3</sup>、洪鸣<sup>1</sup>、钱思轩<sup>1</sup>

1. 江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）血液科
2. 江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）康复医学中心
3. 江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）病理科

目的：急性髓系白血病（AML）细胞以及活化增殖的T细胞和效应T细胞均利用有氧糖酵解进行能量代谢。TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子（TIGAR）抑制糖酵解并保护AML细胞免受凋亡影响。本研究

旨在探讨沉默TIGAR是否可以在清除AML细胞同时进行代谢重编程以恢复T细胞功能。

方法：我们在C57BL/6背景上生成了TIGAR基因敲除（TIGAR KO）小鼠，并通过尾静脉注射C1498细胞建立AML小鼠模型。在体外，采用流式细胞术检测T细胞计数和免疫检查点分子表达。利用ELISA法检测细胞因子分泌，CCK8法评估T细胞杀伤白血病细胞的能力。利用CFSE流式细胞术检测细胞增殖，Annexin V-FITC流式细胞术检测细胞凋亡。在体内，使用H&E染色检测小鼠肝脏和脾脏中的白血病细胞浸润，采用Western blotting确定TIGAR的蛋白表达，并监测小鼠生存情况。此外，我们利用流式细胞术评估胸腺和脾脏中的淋巴细胞发育以及T细胞增殖情况，利用ELISA法测定小鼠血清中的炎症因子表达。

结果：TIGAR缺陷导致CD8+ T细胞在诱导活化后的计数恢复，并恢复CD4/CD8比值。沉默TIGAR降低了CD8+ T细胞表面CD44和免疫检查点标记物CTLA-4、LAG-3和PD-1的表达，增强CD8+ T细胞分泌IFN- $\gamma$ 、穿孔素、颗粒酶B和TNF- $\alpha$ 等细胞因子的能力，促进CD4+ T细胞IL-2和TNF- $\alpha$ 的分泌。沉默TIGAR提高了CD8+ T细胞对AML细胞的细胞毒性，促进CD8+ T细胞增殖，并抑制其凋亡。此外，单独沉默TIGAR或与糖酵解抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖（2-DG）联合使用延长了AML小鼠的生存期，减轻了外周血白血病细胞负荷，并降低了肝脾中的白血病细胞浸润。TIGAR缺陷还恢复了AML小鼠异常的胸腺发育和外周免疫稳态。

讨论：阻断糖酵解相关基因TIGAR可改善CD8+ T细胞功能障碍并诱导抗AML免疫。单独阻断TIGAR或与糖酵解抑制剂联用有望成为AML的治疗新策略。

关键字 急性髓系白血病；T细胞；TIGAR；有氧糖酵解

## 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<sub>max</sub> 4.5）、前胸壁（SUV<sub>max</sub> 2.7）、骨髓多发淋巴瘤浸润（SUV<sub>max</sub> 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。

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

关键字 母细胞性，浆细胞样，树突状细胞，恶性肿瘤

## T淋巴细胞LAG-3表达在再生障碍性贫血发病中作用研究

张志鹏<sup>1,2</sup>、林赠华<sup>1</sup>、李玟<sup>1,2</sup>、陆锴<sup>1,2</sup>、任海鹃<sup>1,2</sup>

1. 南通大学附属医院；2. 南通大学医学院

目的：研究T淋巴细胞LAG-3表达在再生障碍性贫血发病中的作用，为再障的治疗提供新的理论基础。

方法：（1）通过全身辐照联合不同供鼠来源的异基因淋巴结细胞腹腔注射的方法分别构建免疫介导的重型再生障碍性贫血小鼠模型，分为实验组（腹腔注射LAG-3敲除B6小鼠淋巴结细胞）和对照组（腹腔注射普通B6小鼠淋巴结细胞），分析模型鼠血常规、对胸骨组织行HE染色观察骨髓造血组织情况以评价疾病严重程度。流式细胞术检测小鼠脾脏及骨髓中T淋巴细胞亚群，分析两组小鼠T淋巴细胞亚群的变化。ELISA检测各组小鼠外周血血浆IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、EPO、铁蛋白表达水平。（2）通过流式细胞术检测初诊和免疫抑制治疗有效的再障患者CD4+、CD8+T细胞上LAG-3表达情况。

结果：（1）与对照组相比，实验组小鼠模型血常规血红蛋白、红细胞计数明显下降。（2）胸骨HE染色显示实验组小鼠造血组织减少。（3）实验组再障小鼠模型脾脏和骨髓中CD3+CD8+T淋巴细胞比例分别为（70.9 $\pm$ 1.05）%、（68.0 $\pm$ 3.92）%，CD3+CD4+T淋巴细胞比例分别为（17.9 $\pm$ 1.74）%、（21.9 $\pm$ 4.99）%，CD4+CD25+FOXP3+T淋巴细胞比例（6.6 $\pm$ 1.57）%、（3.0 $\pm$ 0.76）%；对照组再障小鼠模型脾脏和骨髓中CD3+CD8+T淋巴细胞比例分别为（66.24 $\pm$ 10.47）%、（54.6 $\pm$ 4.69）%，CD3+CD4+T淋巴细胞比例分别为（23.8 $\pm$ 5.51）%、（31.5 $\pm$ 4.08）%，CD4+CD25+FOXP3+T淋巴细胞比例为（4.3 $\pm$ 2.12）%、（4.9 $\pm$ 0.72）%，与对照组相比实验组模型鼠骨髓中CD3+CD8+T淋巴细胞比例上升，CD3+CD4+T淋巴细胞比例下降，CD4+CD25+FOXP3+T淋巴细胞比例下降，且CD4+T/CD8+T比例下降，而在脾脏中无明显变化。（4）ELISA检测实验组小鼠外周血血浆IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、EPO、铁蛋白表达水平均升高。（5）流式细胞术结果显示免疫抑制治疗有效患者CD4+、CD8+T上LAG-3表达水平较初诊患者高。

讨论：我们发现LAG-3缺失本身并不会导致小鼠造血功能衰竭，而在AA小鼠模型中，由于腹腔注射的LAG-3表达缺失的淋巴结细胞，会导致小鼠AA模型AA相关指标加重，包括造血功能衰竭，淋巴细胞亚群紊乱等，但我们对LAG-3的缺失是通过何种机制来加重上述症状仍不清楚，需要进一步研究。免疫抑制治疗有效的AA患者，T淋巴细胞上LAG-3表达升高，因此我们推测通过激活LAG-3的抑制功能有可能会是AA治疗的一个新方向。

关键字 再生障碍性贫血，LAG-3，T淋巴细胞

## Genetically predicted plasma metabolites mediate the causal relationship between gut microbiota and primary immune thrombocytopenia (ITP)

Yang Hong, Kai Shen, Cuilin Zhang, Xiaoqing Dong, Rongfu Zhou, Bing Chen  
Nanjing Drum Tower Hospital

**Background:** Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated hematologic disorder characterized by a reduction in platelet count, increasing the risk of bleeding, with an annual incidence of approximately 3 per 100,000. Recent studies have indicated a close association between alterations in gut microbiota and the development of ITP. However, the mechanisms by which gut microbiota influence the occurrence and progression of ITP through plasma metabolites remain poorly understood. There is evidence suggesting extensive interactions between gut microbiota and plasma metabolites, implying a potential role for gut microbiota in influencing ITP through alterations in plasma metabolites, which requires further investigation.

**Methods:** In this study, summarized GWAS data (including 211 gut microbiota taxa, 1400 plasma metabolites or ratios, and an ITP patient cohort) were retrieved from the MiBioGen and GWAS Catalog databases. Using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach, we screened gut microbiota and plasma metabolites potentially causally related to ITP. We further identified plasma metabolites serving as mediators through which gut microbiota affect ITP and calculated the strength of the mediation effect. To ensure result stability, we primarily used the inverse variance weighted (IVW) method as the main judgment index. We also utilized MR Egger and inverse variance weighted methods to detect heterogeneity in the results, and employed MR-Egger and MR-PRESSO methods to assess the presence of pleiotropy, with leave-one-out analysis to determine the presence of outliers.

**Results:** 8 gut microbiota taxa, including family Porphyromonadaceae ( $P=0.047$ ), genus *Alistipes* ( $P=0.009$ ), genus *Eubacterium\_oxidoreducens* group ( $P=0.002$ ), genus *Intestinimonas* ( $P=0.004$ ), genus *Lachnospiraceae\_NK4A136* group ( $P=0.045$ ), genus *Lachnospiraceae\_UCG010* ( $P=0.032$ ), genus *Rikenellaceae\_RC9* gut group ( $P=0.012$ ), and genus *Senegalimassilia* ( $P=0.028$ ), were found to have causal relationships with ITP. Reverse MR analysis combined with sensitivity analysis showed genus *Lachnospiraceae\_NK4A136* group ( $P<0.001$ ), genus *Lachnospiraceae\_UCG010* ( $P=0.003$ ), and genus *Rikenellaceae\_RC9* gut group ( $P<0.001$ ) to have reverse causal relationships with ITP. Furthermore, after excluding six plasma metabolites with pleiotropy, namely Threonate levels ( $P=0.023$ ), Behenoylcarnitine (C22) levels ( $P=0.004$ ), X-23780 levels ( $P=0.035$ ), Phosphate to oleoyl-linoleoyl-glycerol ratio ( $P=0.042$ ), Nonadecanoate levels ( $P=0.034$ ), and 2'-deoxyuridine to cytidine ratio ( $P=0.032$ ), 39 plasma metabolites were found to be causally related to ITP ( $P<0.05$ ). Eleven plasma metabolites were identified through two-sample Mendelian randomization analysis as having causal relationships between gut microbiota and plasma metabolites. Finally, using the delta method, it was calculated that Sphingomyelin levels (8.0%, 95%CI: 0.9% to 11.5%,  $P=0.047$ ) and Glucose-to-mannose ratio (6.5%, 95%CI: 0.7% to 9.5%,  $P=0.039$ ) are intermediates for genus *Intestinimonas* influencing ITP, while Bilirubin (Z,Z) to etiocholanolone glucuronide ratio (5.6%, 95%CI: 4.7% to 6.9%,  $P=0.043$ ) is an intermediate for genus *Senegalimassilia* influencing ITP.

Conclusion: Gut microbiota can influence the development of ITP through changes in plasma metabolites. Sphingomyelin levels, Glucose-to-mannose ratio, and Bilirubin (Z,Z) to etiocholanolone glucuronide ratio are newly discovered intermediates through which gut microbiota influence ITP, providing potential indicators and targets for clinical diagnosis and treatment. This study highlights the intricate relationship between gut microbiota and plasma metabolites in the context of ITP, suggesting new avenues for clinical diagnosis and treatment.

Key Words Primary immune thrombocytopenia (ITP), gut microbiota, plasma metabolites, Mendelian randomization

## 初诊多发性骨髓瘤患者外周血CD31、CD45表达与肿瘤分期和预后的关系

周燕

盐城市第三人民医院

目的：探讨初诊多发性骨髓瘤（MM）患者外周血CD31、CD45表达与肿瘤分期和预后的关系。

方法：选取2017年1月至2021年4月该院收治的95例初诊MM患者，根据外周血CD31、CD45表达情况分为CD31阳性表达78例、CD31阴性表达17例和CD45阳性表达30例、CD45阴性表达65例。记录初诊MM患者年龄、性别、国际分期系统（ISS）分期等一般资料，统计随访1年的总生存率和无病生存率。采用流式细胞仪检测外周血CD31、CD45表达，比较外周血CD31、CD45表达与临床特征的关系；采用Spearman相关分析外周血CD31、CD45表达与ISS分期的关系，采用Kaplan-Meier生存曲线分析外周血CD31、CD45表达与初诊MM患者1年总生存率和无病生存率的关系，采用Cox比例风险回归模型分析影响初诊MM患者预后的因素。

结果：外周血CD31、CD45表达与初诊MM患者年龄、ISS分期、骨骼损伤和骨髓浆细胞比例有关（ $P < 0.05$ ）。Spearman相关分析结果显示，外周血CD31、CD45表达与肿瘤ISS分期呈正相关（ $P < 0.05$ ）。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示，外周血CD31、CD45阳性表达患者1年总生存率和无病生存率分别低于CD31、CD45阴性表达患者（ $P < 0.05$ ）；Cox比例风险回归模型分析结果显示，ISS分期III期和CD31、CD45阳性表达均为影响初诊MM患者1年总生存率的独立危险因素（ $P < 0.05$ ）。

结论：初诊MM患者外周血CD31、CD45均为阳性表达，且与ISS分期呈正相关，ISS分期III期和CD31、CD45阳性表达是影响初诊MM患者1年总生存率的独立危险因素

关键字 初诊；多发性骨髓瘤；CD31；CD45；肿瘤分期；预后

## SLC22A3表观沉默在急性髓系白血病治疗和预后中的意义

谷雨、徐子浚、周静东、闻向梅、金晔、袁倩、林江、钱军

镇江市第一人民医院

目的：本研究通过亚硫酸氢盐还原测序（RRBS），在急性髓系白血病（AML）中筛选出几个发生异常高甲基化的溶质载体（SLC）家族基因。其中SLC22A3基因编码一种属于SLC22A家族的有机阳离子

转运蛋白, 该蛋白对药物转运和解毒至关重要。有研究报道SLC22A3在多种实体肿瘤中显著下调, 并与肿瘤进展和不良预后有关。然而目前还没有关于SLC22A3在AML中发挥作用的机制研究。AML是成人最常见的急性白血病, 长期生存率低, 许多患者在常规临床治疗后仍会复发。因此, 有必要进一步研究其发病机制, 探索其潜在的治疗相关分子靶点。本研究旨在探讨DNA甲基化对SLC22A3表达的调控机制及其在AML预后中的临床意义。

方法: 选取336例AML患者骨髓单个核细胞(BMMNCs)标本(其中包括271例初发AML, 66例经“3+7”化疗诱导后完全缓解(CR)患者, 24例复发患者), 93例初发MDS患者标本, 和45例健康供者标本。采用简并亚硫酸氢盐测序(RRBS)检测4例健康供体和4对MDS-sAML患者标本中的差异甲基化基因。采用靶向亚硫酸氢盐测序、实时定量甲基化特异性PCR(real-time quantitative Methylation-specific PCR, RQ-MSP)和实时定量PCR(RQ-PCR)检测SLC22A3基因的甲基化态势和表达情况。进一步分析SLC22A3甲基化水平在AML和MDS中的临床意义及预后相关性。TCGA、GEO和OHSU(beat AML)数据库中的AML患者数据被用作辅助筛选和验证。另外, 我们应用去甲基化药物5-aza-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, DAC), 在6个白血病细胞系、4个分离得到的AML患者骨髓原代细胞(P1-M2a, P2-M2b, P3-M4a, P4-M5b)中研究了SLC22A甲基化与表达的相关性。应用小干扰RNA在白血病细胞中敲低SLC22A3的表达, 分析SLC22A3对白血病细胞生物学行为的影响。应用Beat AML数据集分析与SLC22A3相关的差异表达基因。

结果: 基于TCGA和Beat AML数据库的生信分析发现SLC22A3是我们筛选出的SLCs中唯一与AML预后相关的基因。与对照组和MDS患者相比, AML患者SLC22A3甲基化态势显著增高, 同时SLC22A3表达水平降低。SLC22A3高甲基化作为影响AML患者预后的独立危险因素, 与AML的某些临床特征和更短的生存时间具有相关性。SLC22A3表达水平在AML初发和复发时显著下降, 当处于CR时再次升高。去甲基化药物DAC能激活白血病细胞系和AML骨髓原代细胞中SLC22A3的转录并增加mRNA表达。SLC22A3在白血病细胞中表达下调可促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡。应用AML公共数据库的数据辅助筛选SLC22A3发挥抗白血病作用时调控的潜在效应分子。

结论: 我们的研究表明, SLC22A3高甲基化和低表达提示AML预后不良。SLC22A3表达可被自身高甲基化沉默, 可能参与DAC发挥的抗白血病作用。

关键字 急性髓系白血病, 甲基化, SLC22A3, 去甲基化剂

## Evaluation of next - generation sequencing versus next - generation flow cytometry for minimal - residual - disease detection in Chinese patients with multiple myeloma

Mo Zhou<sup>1</sup>, Li Yao<sup>2</sup>

1. Hematology Department, Yancheng Third People's Hospital

2. The First Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose: To evaluate the efficacy of next-generation sequencing (NGS) in minimal-residual-disease (MRD) monitoring in Chinese patients with multiple myeloma (MM).

Methods: This study analyzed 60 Chinese MM patients. During MRD monitoring in these patients' post-therapy, clonal immunoglobulin heavy chain (IGH) rearrangements were detected via NGS using LymphoTrack assays. MRD monitoring was performed using NGS or next-generation flow cytometry (NGF), and the results were compared. Additionally, the sensitivity and reproducibility of the NGS method were assessed.

Results: The MRD detection range of the NGS method was  $10^{-6}$  -  $10^{-1}$ , which suggested good linearity, with a Pearson correlation coefficient of 0.985 and a limit of detection of  $10^{-6}$ . Intra- and inter-assay reproducibility analyses showed that NGS exhibited 100% reproducibility with low variability in clonal cells. At diagnosis, unique clones were found in 42 patients (70.0%) with clonal IGH rearrangements, which were used as clonality markers for MRD monitoring post-therapy. Comparison of NGS and NGF for MRD monitoring showed 79.1% concordance. No samples that tested MRD-positive via NGF were found negative via NGS, indicating the higher sensitivity of NGS. MRD could be detected using NGS in 6 of 7 samples before autologous hematopoietic stem-cell transplantation, and 5 of them tested negative post-transplantation. In contrast, the NGF method could detect MRD in only 1 sample pre-transplantation.

Conclusion: Compared with NGF, NGS exhibits higher sensitivity and reproducibility in MRD detection and can be an effective strategy for MRD monitoring in Chinese MM patients.

Key Words Multiple myeloma; Minimal residual disease; Next-generation sequencing; IGH gene rearrangement; Next-generation flow cytometry

## 初诊多发性骨髓瘤伴肾损害患者预后和肾脏反应因素分析

史敏、刘若茹、金媛媛、史青林、沈旭星、张闰、陈丽娟  
南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院血液科）

目的：探讨影响初诊多发性骨髓瘤（NDMM）伴肾损害（RI）患者生存期和肾脏反应的因素。

方法：回顾性纳入2012年8月至2022年4月江苏省人民医院血液科收治的375例初诊MM患者。分析不伴肾损害组（No-RI）和RI两组NDMM患者的临床资料、生存预后和肾功能恢复情况。

结果：与273例No-RI相比较，102例RI患者初诊时年龄、乳酸脱氢酶和24h尿蛋白定量水平明显升高（P值均 $<0.001$ ），血红蛋白水平降低（ $P<0.001$ ），M蛋白为轻链型以及晚期患者比例更高，PFS期（24个月vs. 31个月， $P=0.003$ ）及OS期（46个月vs.79个月， $P=0.002$ ）均缩短。RI患者肾脏总缓解率为80.3%，与肾脏反应达PR及以上患者相比，肾脏反应未达PR患者中位PFS时间（19个月vs. 28个月， $P=0.048$ ）和中位OS时间（31个月 vs. 57个月， $P=0.003$ ）均缩短。血液学反应深度达VGPR及以上（OR=4.20，95%CI 1.20~14.68， $P=0.025$ ）为肾脏反应疗效的独立预后因素。

结论：伴肾功能损害NDMM患者预后差，血液学疗效达VGPR以上为肾脏反应的独立预后因素，经治疗肾脏反应达PR及以上可提高患者的PFS和OS。

关键字 多发性骨髓瘤；肾损害；肾脏反应；预后



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

周静东、张婷娟、钱军  
江苏大学附属人民医院

**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.

**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.

关键字 DLX4; expression; methylation; function; leukemogenesis

## 骨髓增生异常综合征患者ASXL1基因突变特征与临床特点及预后的相关性

马家乐  
徐州市中心医院

**目的:** 探究骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者中ASXL1基因突变特征与临床及预后的相关性。

**方法:** 回顾性分析2010年8月至2024年4月就诊于徐州市中心医院血液科分子生物学资料完整的264例MDS患者的临床数据。根据有无ASXL1基因突变划分为野生型组 (ASXL1<sup>wt</sup>) 和突变组

(ASXL1mut)，并对2组患者的基因突变特征与临床表现及预后关系进行分析。

结果：与ASXL1wt组相比，ASXL1mut组的发病年龄更大( $P=0.022$ )，且5q-的发生率低( $P=0.0098$ )，ASXL1mut组男性比例明显高于女性(74.14% vs 25.86%， $P=0.0254$ )。ASXL1在MDS患者中的突变频率为21.97%，多为移码突变。p.Gly646fs是最常见的氨基酸变异，变异频率为20.69%，且携带此序列变异的患者OS( $P=0.043$ )及LFS( $P=0.012$ )均低于非p.Gly646fs变异患者。ASXL1wt和ASXL1mut患者的中位OS分别为27.9个月(95%CI 21.3–40.4个月)和23.7个月(95%CI 18.6–NA个月)，无统计学差异( $P=0.96$ )。在58例ASXL1mut患者中有5例(8.6%)转为急性白血病，206例ASXL1wt患者中有28例(13.6%)转白，两组转白率差异无统计学意义( $P=0.432$ )。在ASXL1mut组转白患者中发现，共突变RUNX1、TET2发生率高。在ASXL1wt组中，接受异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)患者的预后显著优于其他治疗方案( $P<0.0001$ )。ASXL1mut组对去甲基化治疗的总反应率为68.7%，ASXL1wt组为67.6%，两组差异统计学意义( $P=0.907$ )。

结论：ASXL1mut患者的基因突变特征与临床表现及预后关系密切。ASXL1mutMDS患者的总体预后较差，ASXL1突变中p.Gly646fs是最常见的氨基酸变异，携带此序列突变的患者预后更差。共同突变基因如RUNX1、TET2突变增加ASXL1mutMDS转白风险。Allo-HSCT能改善ASXL1wt的预后，ASXL1突变与否不影响MDS患者对去甲基化药物的总反应率。

关键字 骨髓增生异常综合征；ASXL1基因突变；临床特征；预后

## 弹力带抗阻运动对淋巴瘤合并肌少症患者干预效果研究

侍寒雪<sup>1</sup>、余菊<sup>2</sup>

1. 扬州大学；2. 江苏省扬州市苏北人民医院

目的：1.本研究通过对淋巴瘤患者进行现况调查，了解淋巴瘤患者并发肌少症的状况和影响因素。

2.通过为淋巴瘤肌少症患者制定合理的运动处方，探究其对淋巴瘤合并肌少症患者的肌肉力量和肌肉质量以及生活质量的效果，为淋巴瘤合并肌少症患者的干预措施提供理论依据和参考借鉴。

方法：1.采用便利抽样方法，选取2022年12月至2023年10月于扬州市某三级甲等医院血液科治疗的淋巴瘤患者进行调查。对符合纳排标准的淋巴瘤患者进行问卷调查。问卷内容包括一般资料调查表、营养风险筛查2002、国际体力活动量表短卷、生活质量量表，用SPSS25.0统计学软件进行数据分析，患者的基本资料采用频数和构成比来表示，计数资料用频数(%)表示。单因素分析：计量资料服从正态分布采用均数和标准差来表示，组间比较用独立样本t检验；非正态分布以中位数、四分位数表示，组间比较采用秩和检验；计数资料以频数及百分比(%)表示，组间比较采用c2方检验或者Fisher精确概率法。多因素采用二元Logistic回归分析法分析淋巴瘤并发肌少症的相关影响因素，以Spearman相关性分析来说明生活质量与肌少症的关系， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.将筛查出的符合条件的50名肌少症患者，按随机数字表法各抽取25例到对照组和干预组。干预后脱落3例，最终纳入47例，其中干预组24例，对照组23例。对照组给予常规护理；干预组在常规护理的基础上给予为期12周的弹力带抗阻训练，用一般资料调查表、国际体力活动量表短卷、生活质量量表，对两组患者的握力、肌肉质量、步速和生活质量进行评估。本次研究采用SPSS25.0进行统计分析。计量资料正态分布采用均数和标准差表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验；计数资料用(%)表示，组间比较采用c2检验或Fisher精确概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果：1.淋巴瘤患者135例，其中发生肌患者少症55例，肌少症的发生率为40.7%；相关性结果表明

生活质量与肌少症呈负相关 ( $r=-0.673$ ,  $P<0.01$ )。

2.单因素分析中,淋巴瘤肌少症患者的发生率与年龄、体质指数、体力活动水平和营养不良风险以及白蛋白有关,它们之间存在显著差异 ( $P<0.05$ )。

3.二元Logistic回归分析结果显示:年龄 ( $OR=2.710$ ,  $P=0.046$ )、低体力活动 ( $OR=3.765$ ,  $P=0.005$ ) 以及有营养不良风险 ( $OR=4.452$ ,  $P=0.002$ ) 是淋巴瘤患者并发肌少症的危险因素;体质指数 ( $OR=0.711$ ,  $P=0.001$ ) 是保护性因素。

4.通过干预性研究,对干预组和对照组患者进行效果评价,结果显示,两组患者干预前基线资料具有可比性,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。干预后干预组患者体力活动水平 ( $c2=8.331$ ,  $P<0.05$ ),握力 ( $t=2.307$ ,  $P<0.05$ ),步速 ( $t=6.80$ ,  $P<0.01$ ),肌肉量 ( $t=2.096$ ,  $P<0.05$ ),骨骼肌质量指数 ( $t=3.162$ ,  $P<0.05$ ),生活质量总分 ( $t=5.127$ ,  $P<0.01$ ) 均优于对照组。

结论:1.淋巴瘤肌少症患者发生率较高,其中年龄、体力活动、营养和体质指数是淋巴瘤患者发生肌少症的影响因素;生活质量与肌少症呈负相关。

2.弹力带抗阻运动可以提高淋巴瘤肌少症患者的肌力、步速、肌肉量和骨骼肌质量指数同时改善患者体力活动状态,提升生活质量。

关键字 淋巴瘤;肌少症;弹力带抗阻运动

## 莱特莫韦预防治疗时代下,EBV感染发生率增加

孔欣、徐梓益、吴艳璐、赵晔、陈峰、吴德沛  
苏州大学附属第一医院

目的:分析莱特莫韦预防治疗单倍体异基因造血干细胞移植(haplo-HSCT)患者巨细胞病毒(CMV)感染的背景下,EB病毒再激活的发生率及临床特点。

方法:回顾性分析2022年10月至2023年6月我院血液科收治的249例行haplo-HSCT的应用莱特莫韦预防治疗CMV感染的恶性血液病患者的临床资料,根据是否应用莱特莫韦分组(莱特莫韦组134例;对照组115例),分析莱特莫韦应用后EB病毒感染的发生率及临床特点。

结果:随访期一年,莱特莫韦组37例(27.6%)患者、对照组15例(13.0%)患者发生EB病毒再激活,两组患者EB病毒再激活率差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.95$ ,  $p = 0.005$ )。Haplo-HSCT后100天莱特莫韦组和对照组EB病毒再激活的发生率分别为24%和10%,haplo-HSCT后24周莱特莫韦组和对照组分别为27%和12%。所有患者均出现EB病毒血症,每组1例患者进展为移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)。Haplo-HSCT后第48周,莱特莫韦组EB病毒再激活的累计发生率为28.23%,对照组为13.96% (Log-rank  $p=0.0075$ )。莱特莫韦组和对照组haplo-HSCT后EB病毒血症发生的中位时间分别为57天和54天( $p = 0.984$ )。根据血EB病毒载量分层,低载量组( $>5 \times 10^2 \sim <1 \times 10^4$  copies/ml),莱特莫韦组再激活病例数显著高于对照组(32例[23.9%]比11例[9.5%]),  $\chi^2 = 8.877$ ,  $p = 0.003$ ),高载量组( $\geq 1 \times 10^4$  copies/ml)两组间无差异( $p = 0.915$ )。

结论:莱特莫韦预防治疗的HSCT患者,EB病毒再激活率明显升高,以低载量再激活为主,PTLD未增多。

关键字 莱特莫韦;异基因造血干细胞移植;EB病毒感染

## ZRTD方案治疗老年原发中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效及安全性回顾性研究

张孝平、王飞、金楠、魏威、田雨露  
东南大学附属中大医院

目的：回顾性分析ZRTD方案治疗老年原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效及安全性。

方法：对2021年5月至2024年2月东南大学附属中大医院血液科应用ZRTD方案治疗的老年初诊原发中枢神经系统淋巴瘤患者进行回顾性分析。评估客观缓解率（ORR）、完全缓解率（CRR）、安全性事件及长期生存情况：PFS（无疾病进展生存期）、OS（总生存期）及DOR（缓解持续时间）。

12例患者均应用以下4药联合的无化疗方案：利妥昔单抗、泽布替尼、替莫唑胺及地塞米松联合治疗。期间同时给予腰椎穿刺、脑脊液检查及鞘内注射，如确定有脑膜浸润患者继续每个周期给予鞘内注射。每2周期进行增强MRI进行疾病评估，6-8周期后达CR或PR继续泽布替尼、来那度胺或替莫唑胺维持治疗。

结果：（1）12例患者中位年龄74岁（67-83岁），均为初治原发中枢弥漫大B细胞淋巴瘤患者，病灶累及基底节区、小脑、大脑脚、眼等部位，均因年龄、合并症等不能或不愿意接受大剂量MTX方案。（2）纳入研究的12例患者有11例患者可进行疗效评估（均完成6-8周期治疗）。可评估患者中6例（54.5%）患者达CR，PR患者3例（27.3%），该方案的ORR可高达81.8%。中位临床缓解时间21天。（3）所有患者发生血液学不良反应均为1-2级，无需特殊处理，未发现3级及以上血液学毒性；2例患者发生严重侵袭性肺部真菌感染（16.7%）；1例患者发生肉眼血尿（8.3%）。（4）所有患者1年PFS 52.3%，1年OS 67.8%。应用泽布替尼维持患者具有更长的DOR，11例患者中一例患者后续2年泽布替尼维持2年，截止目前仍处于CR状态，DOR已长达32个月。

讨论：含泽布替尼的方案对原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤治疗有巨大潜力。ZRTD方案对于高龄、不耐受大剂量化疗及放疗患者能快速缓解患者临床症状，同时缓解率高，安全性良好，后续维持治疗进一步改善患者的PFS及OS，有良好的临床应用前景。

关键字 老年原发中枢弥漫大B细胞淋巴瘤，泽布替尼，疗效，安全性

## PD-1单抗在治疗移植后早期播散性腺病毒感染中的应用

周斐<sup>1</sup>、何雪峰<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>1</sup>、杜丰<sup>2</sup>、王子妍<sup>2</sup>、薛梦星<sup>1</sup>、吴德沛<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院 血液科，国家血液系统疾病临床医学中心；2. 苏州弘慈血液病医院

目的：异基因造血干细胞移植后播散性腺病毒感染死亡率高达20-80%。即使联合免疫抑制剂减停、西多福韦及供体淋巴细胞输注等治疗方法，患者预后通常仍不佳。PD-1单抗已被发现对多种病毒感染，如EBV、HBV、HIV等，均有疗效。我们开创性地尝试用PD-1单抗治疗一例对传统治疗无应答的异基因造血干细胞移植后早期播散性腺病毒感染患者。

方法：患者于2020年3月诊断弥漫大B细胞淋巴瘤，接受包含利妥昔单抗在内的8个疗程治疗后，疾



病缓解。2022年10月诊断急性髓系白血病，3个疗程化疗后达形态学缓解，接受异基因造血干细胞移植。移植后2月诊断EBV-PTLD，接受3剂利妥昔单抗治疗。移植后3月诊断播散性腺病毒感染，累及上呼吸道、消化道、血液。患者接受减停免疫抑制剂及2剂西多福韦治疗后，临床症状、多部位腺病毒拷贝数、炎症指标进行性恶化，因此患者接受PD-1单抗（信迪利单抗200mg）作为挽救性治疗，用药后密切监测多部位腺病毒拷贝数、炎症指标、脏器功能、排异情况。

结果：患者在接受PD-1单抗治疗后，临床症状、炎症指标明显改善，3周后多部位腺病毒定量均转阴。且外周血EBV在PD-1单抗应用1周后也转阴。患者在接受PD-1单抗治疗后出现肝脏3级急性移植物抗宿主病，应用环孢素及巴利昔单抗3剂后，肝脏排异指标明显好转，疗效评估达完全缓解。移植后4月余，患者出现白血病分子学复发，在第一剂PD-1单抗治疗后40天，再次接受PD-1单抗（信迪利单抗100mg）治疗，血液病完全缓解，且未出现排异表现。目前为移植后9月，患者一般状态良好，无血液病复发、病毒复燃、排异反复迹象。

结论：PD-1单抗对于移植后播散性腺病毒感染，是一种非常有前景的治疗方法，但需警惕PD-1单抗所致的GVHD及其他免疫相关并发症，后续需进一步探索PD-1单抗在移植后病毒感染方面的作用机制。

关键字 PD-1单抗，异基因造血干细胞移植，播散性腺病毒感染

## 染色体外环状DNA通过激活STING通路 促进DLBCL疾病进展的机制研究

伍紫娟、张维、王露桥、李建勇、金晖  
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

**Objective:** STING plays a dual role in tumor development and immune regulation. However, its role in DLBCL and related mechanisms have not been previously reported. The aim of this study is to uncover the expression profile of eccDNAs in DLBCL and explore how eccDNAs facilitate the onset and progression of the disease via the cGAS-independent STING pathway.

**Methods:** Multi-omics sequencing analysis, including circle-seq, scRNA-seq, and WES, was used to show the expression profile and characteristics of eccDNAs. GEO databases were applied to validate the prognosis of eccDNA-related gene sets. Both in vivo and in vitro models were used to explore the mechanism by which eccDNAs promoted DLBCL progression.

**Results:** The abundance of eccDNAs was increased in DLBCL patients, particularly those with refractory and recurrent (R/R) disease. The prognostic value of eccDNA-related gene sets was confirmed using GEO databases. By integrating results from multi-omics analyses, we divided 18 DLBCL cell lines into high or low eccDNA abundance groups, and proved that eccDNAs promote cell proliferation through STING signaling.

Additionally, we verified that DNA damage induces eccDNA generation, subsequently activating STING signaling independent of cGAS. The STING inhibitor exhibited inhibitory effect on DLBCL, and synergistic effects were observed when combined with DNA damage agents. These findings indicate that eccDNAs induced by intrinsic DNA damage can activate STING signaling in cancer cells, providing insights into the increased susceptibility of DLBCL patients to disease recurrence with the R-CHOP strategy.



Conclusion: Our study is the first to reveal the expression, function, and clinical significance of eccDNAs in DLBCL. Additionally, it clarifies the mechanism of eccDNAs-mediated STING pathway activation in disease progression and provides a rational therapeutic strategy that combines chemotherapy with targeting STING for DLBCL patients, particularly those experiencing disease recurrence.

关键字 Diffuse large B cell lymphoma, eccDNAs, STING signaling, DNA damage, combination therapy

## 大剂量静脉铁剂与口服铁剂治疗缺铁性贫血疗效及安全性对比：多中心、前瞻性、开放标签对照研究

张倩<sup>1</sup>、王虹<sup>1,2</sup>、张彦明<sup>3</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、吴德沛<sup>1,2</sup>、刘立民<sup>1,2</sup>、沈耀耀<sup>1,2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院

2. 苏州大学附属第一人民医院血液科、江苏省血液研究所、卫生部血栓与止血重点实验室、血液学协同创新中心；3. 徐州医科大学附属淮安医院、淮安市第二人民医院血液科

目的：比较大剂量静脉铁剂与口服铁剂治疗缺铁性贫血(IDA)的疗效和安全性。

方法：前瞻性随机对照（1:1）入组2022年6月1日至2024年1月19日苏州大学附属第一医院、苏州弘慈血液病医院及淮安市第二人民医院338例缺铁性贫血IDA患者，其中169例接受大剂量静脉铁剂治疗，169例接受口服铁剂治疗，进行12周观察，重点关注血红蛋白（HB）从基线到第4周的变化，次要关注8周、12周HB和铁代谢参数[血清铁（SI）、转铁蛋白饱和度（TSAT）、总铁结合力（TIBC）、血清铁蛋白（SF）]及疲劳评分变化，全程监测两个治疗组的疗效及治疗相关不良反应，同时比较两组的药物经济学指标。

结果：HB水平在两种治疗中均得到改善，然而，静脉组与口服组相比，HB早期提升更快。4周时，静脉组HB由（76.8 ± 15.0）g/L升至（118.0 ± 13.3）g/L，口服组由（77.9 ± 11.6）g/L升至（104.3 ± 15.0）g/L，静脉组较基线升高（40.7 ± 17.3）g/L显著高于口服组（27.2 ± 17.5）g/L， $P < 0.001$ ，95%可信区间（CI）：6.9，20。对于改善铁代谢参数静脉组比口服组早期效果也更显著，静脉组SI、TSAT、TIBC、SF在4周时较基线升高幅度优于口服组（ $P < 0.001$ ）。此外，静脉组对于早期改善患者的疲劳评分亦优于口服组（ $P < 0.001$ ）。静脉组与口服组相比总不良反应发生率相似 [3.5% (6/169) vs 5.9% (10/169),  $P = 0.442$ ]。静脉组治疗费用为2913.0 ± 1046.1元，口服组治疗费用为5003.0 ± 689.2元（ $P < 0.001$ ），静脉组明显具有药物经济学优势。

结论：大剂量静脉铁剂可以实现HB早期迅速提升，快速改善SI、TSAT、TIBC、SF及患者疲劳评分，患者耐受性良好，且没有增加患者经济负担。对于中重度贫血、不能耐受口服铁剂不良反应或期望尽快纠正贫血的缺铁性贫血患者，大剂量静脉铁剂也许是更合适的选择。（本项目已在中国临床试验注册中心注册：ChiCTR2300072661）。

关键字 静脉铁剂，大剂量；口服铁剂；缺铁性贫血

## 自体造血干细胞移植联合BV维持 治疗1例复发难治霍奇金淋巴瘤病例经验分享

吴小杰、徐丹、姜金龙、周华、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：虽然霍奇金淋巴瘤目前已属于可治愈的肿瘤，但仍然有一部分患者会出现复发或者难治。

方法：分享自体造血干细胞移植联合BV维持治疗1例复发难治霍奇金淋巴瘤的诊治经验。

结果：患者女，19岁。2019-02-16因右侧淋巴结肿大于阜宁县人民医院就诊，行淋巴结活检，病理示：“右颈”淋巴结经典型混合细胞型霍奇金淋巴瘤。2019-03-04查PET/CT:肝脏血池SLV<sub>max</sub>约1.9，纵膈血池SUV<sub>max</sub>约1.7。全身多发肿大淋巴结(双侧颈部-锁骨上/下区、双侧腋窝、双肺门、隆突下、主动脉旁、主动脉下、血管前间隙、左/右下气管旁、左侧内乳区、右侧膈脚、腹主动脉旁、双侧髂血管旁多发肿大淋巴结，较大一枚直径约4.7cm，部分融合成团，SUV<sub>max</sub>约12.7)，脾脏多发结节(SUV<sub>max</sub>约7.3，较大一枚直径约1.3cm)，双肺多发病灶(较大一枚约5.63.62.9cm，SUV<sub>max</sub>约14.9)，L3左侧附件骨质破坏(SUV<sub>max</sub>约9.5)，均考虑淋巴瘤浸润灶。于2019-3-13、3-27给予AVD方案化疗2次。第2次AVD方案化疗结束后3天患者颈部淋巴结较前明显增大，2019-4-12CT等检查考虑疾病进展，于2019-4-12、05-06给予改良IGEV方案化疗2次。2019-05-27复查CT提示疾病进展，于2019-5-31起予以3周期PD-1单抗治疗。2019-8-5日全身CT提示全身淋巴结均有缩小，治疗有效。动态CT评估疾病稳定。2020-05-06因颈部淋巴结肿大行PET-CT示全身多发淋巴结伴肺部新发结节，考虑疾病进展。左侧颈部淋巴结穿刺示：CD20(-)，CD30(+)，CD15(-)，Pax-5(弱+)，CD3(-)，CD5(-)，CD79a(-)，LCA(-)，Ki67(+)，CD21(FDC-)，CD23(FCD+)，Bcl-2(-)，Bel-6(-)，CD10(-)，MUM1(-)，原位杂交EBER(-)，结合HE切片和经典型霍奇金淋巴瘤病史，本例送检可见少量肿瘤细胞残留呈治疗后改变。骨穿未见异常。于2020-06-20起予4周期阿扎胞苷+PD-1单抗+Gcmox方案治疗。2020-09-17CT提示疾病PR，后予以3周期PD-1单抗。2020-12-10提示疾病进展。于2020-12-15予以4周期PD-1单抗+苯达莫司汀治疗。2021-3-24评估为PR。2021-4月至2023-2月使用PD-1单抗维持治疗。2023-2-15至盐城市一院检查PET-CT示：与2021-1-24PET/CT对比示病情进展，于2023-03-04至2023-04-20予PD-1单抗+苯达莫司汀化疗3次。2023-5-24 PET/CT提示疾病稳定，于2023-5-27至2023-7-23继续给予PD-1单抗+苯达莫司汀化疗3次。2023-8-7 CT示：两肺多发索条影，纵膈多发肿大淋巴结，两乳多发强化结节，右肺下叶磨玻璃结节。2023-9-1作骨穿检查未见浸润。2023年10月20日给予BECA方案预处理，2023年10月28日回输自体外周血干细胞，+14天粒系、巨核系造血重建。2023-12-13复查PET-CT本病CR缓解中，后予BV维持治疗中，2024-05-16复查增强CT本病持续CR缓解中。

讨论：对于接受ASCT且移植后复发风险较高的患者，维布妥昔单抗维持治疗可延长患者PFS时间，指南推荐ASCT后30-45天开始BV治疗，1.8mg/kg，每3周1次，最长持续16个周期。

关键字 复发难治霍奇金淋巴瘤 自体造血干细胞移植 维布妥昔单抗

## 恶性血液病患者合并血流感染的病原学分析及其预后研究

葛睿、黄炎青、葛峥  
东南大学附属中大医院

目的：1.分析恶性血液病（HMS）患者合并血流感染（BSI）的病原菌分布和药敏结果；  
2.探究影响HMS合并BSI患者30天内死亡的危险因素。

方法：回顾性收集2016年1月至2024年3月入院江苏省东南大学附属中大医院血液科的HMS合并BSI患者的临床资料。

结果：1.共收集241例，分离出311株病原菌。革兰氏阴性菌（n=203）以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主，革兰氏阳性菌（n=80）以葡萄球菌为主。

2.药敏结果显示：肺炎克雷伯菌对阿米卡星、妥布霉素、复方新诺明的敏感率较高，大肠埃希菌对亚胺培南、阿米卡星的敏感率较高。所有检出的铜绿假单胞菌均对阿米卡星和妥布霉素敏感。CRKP对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素和复方新诺明的敏感率较高。所有检出的产ESBL（+）的大肠埃希菌均对哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、亚胺培南、厄他培南、呋喃妥因敏感。所有检出的MDR-AB均对多粘菌素和替加环素敏感。所有检出的MSSA和MRSA均对替加环素、呋喃妥因、利奈唑胺、复方新诺明、万古霉素、喹努普汀/达福普汀敏感。所有检出的白色念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌均对氟胞嘧啶和两性霉素B敏感。

3.单因素分析提示：男性（ $P=0.005$ ）、复发/难治（ $P<0.001$ ）、合并肺部感染（ $P=0.021$ ）、初始抗菌治疗不合理（ $P<0.001$ ）、合并耐药菌（ $P<0.001$ ）、合并感染性休克（ $P<0.001$ ）、合并急性呼吸衰竭（ $P<0.001$ ）、合并急性肾功能不全（ $P<0.001$ ）、粒缺持续时间 $\geq 7$ 天（ $P<0.001$ ）、白蛋白 $<30\text{g/L}$ （ $P<0.001$ ）、总胆红素 $>17\text{umol/L}$ （ $P<0.001$ ）、凝血功能异常（ $P<0.001$ ）、降钙素原异常（ $P=0.013$ ）与30天内死亡有关。

4.多因素分析提示：复发/难治（ $OR=5.356$ ； $P=0.005$ ）、合并耐药菌（ $OR=4.099$ ； $P=0.027$ ）、合并感染性休克（ $OR=5.780$ ； $P=0.003$ ）、合并急性呼吸衰竭（ $OR=16.283$ ； $P<0.001$ ）、白蛋白 $<30\text{g/L}$ （ $OR=9.236$ ； $P<0.001$ ）、总胆红素 $>17\text{umol/L}$ （ $OR=6.781$ ； $P=0.003$ ）是HMS合并BSI患者30天内死亡的独立危险因素。

结论：1.我院血液科住院的HMS合并BSI的患者，病原菌分布以革兰氏阴性菌为主，主要的致病菌是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和葡萄球菌。

2.复发/难治、合并耐药菌、合并感染性休克、合并急性呼吸衰竭、白蛋白 $<30\text{g/L}$ 、总胆红素 $>17\text{umol/L}$ 是我院血液科HMS合并BSI患者30天内死亡的独立危险因素。

关键字 恶性血液病；血流感染；病原学；预后研究

## 金雀异黄素对淋巴瘤荷瘤小鼠增殖与凋亡的体内外作用机制研究

陈祉悦<sup>1,2</sup>、孙幸<sup>1,2</sup>、倪军<sup>1,2</sup>、施青青<sup>1,2</sup>、孙梅<sup>1,2</sup>、王方方<sup>1,2</sup>、顾昊<sup>3</sup>、顾健<sup>1,2</sup>

1. 江苏省苏北人民医院; 2. 扬州市血液学研究所; 3. 南京医科大学脑科医院神经内科

目的: 探讨中药金雀异黄素对淋巴瘤荷瘤小鼠增殖、淋巴瘤细胞抑制、促进细胞凋亡的抗肿瘤效应及其作用机制。

方法: 体外实验: 采用金雀异黄素 (Genistein, GEN) 和环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 对鼠源性淋巴瘤细胞株38B9予以体外干预24h后, 观察细胞活性 (CCK-8细胞增殖检测法)、细胞凋亡 (FCM法)、细胞线粒体膜电位 (JC-1法)、凋亡蛋白Bcl-2和Bax (Western Blot法)。体内实验: 采用鼠源淋巴瘤细胞株38B9对40只5-6周龄的Balb/c雌性小鼠构建淋巴瘤荷瘤小鼠模型, 随机分为对照组、荷瘤后未干预组、GEN组和CTX组等, 每组各10只, 予以影像学、组织病理学、FCM法等评价成瘤状况。GEN组和CTX组按40mg/kg/d只予以不同药物灌胃7d, 荷瘤未干预组予以等量生理盐水灌胃7d, 观察记录各组荷瘤鼠生存、体重及瘤径等, 并于干预d7后予以影像学评价各组小鼠肿瘤大小变化。瘤径约1.5cm时处死小鼠并取出瘤体组织, Western Blot检测凋亡蛋白表达情况。

结果: 1、经GEN和CTX体内外干预均可有效降低淋巴瘤细胞活性、增加凋亡、下降凋亡蛋白Bcl-2/Bax的表达, 体外可降低线粒体膜电位水平 ( $P < 0.05$ )。2、荷瘤未干预组小鼠体重随荷瘤时间延长先增加后降低, 生存期明显短于干预鼠 ( $P < 0.05$ )。3、GEN组鼠瘤细胞体积增长延缓、CTX组显著缩小, 两组小鼠瘤重明显降低 ( $P < 0.05$ ), 生存期显著延长 ( $P < 0.01$ )。

结论: GEN体内外均可抑制淋巴瘤细胞增殖、促进凋亡, 具有良好的抗淋巴瘤效应。

关键字 38B9淋巴瘤荷瘤鼠 药物干预评估 中药GEN抗淋巴瘤作用

## 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巩固治疗急性髓系白血病患者疗效分析

洪鸣、刘文洁、孙倩、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 (Bu) 与大剂量伊达比星 (IDA) 预处理方案 (I-Bu) 联合自体造血干细胞移植 (ASCT) 巩固治疗首次完全缓解 (CR1) 的急性髓系白血病 (AML) 患者的临床疗效及安全性。

方法: 回顾性分析南京医科大学第一附属医院血液科2004年12月至2021年12月接受I-Bu预处理方案联合ASCT作为缓解后治疗的59例AML患者的临床资料(自体移植组), 并与53例行中大剂量阿糖胞苷 (Ara-C) 巩固化疗的低中危AML患者 (单纯化疗组) 对比, 分析比较2组的总生存期 (OS) 及无病生存期 (DFS)。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。

结果: 112例患者中位随访时间为65个月 (6~200月), 随访截止时间为2022年6月20日。自体移植

组与单纯化疗组的中位随访时间分别为73个月（7-200月）及34个月（6-136月），中位OS均未达到，分析得出自体移植组2年、5年及10年OS分别为83.1%、77.9%及71.8%；2年、5年及10年的DFS分别为76.2%、72.5%及69.7%，巩固化疗组2年、5年、10年OS分别为60.2%、55.7%、55.7%，2年、5年、10年DFS分别为54.3%、51.8%、51.8%。自体移植组OS及DFS明显优于化疗组（OS：P=0.033，HR=0.481，95%CI：0.246~0.942；DFS：P=0.027，HR=0.490，95%CI：0.260~0.923）。单因素分析发现初诊时患者治疗方案（自体移植或单纯化疗）是影响预后的因素，多因素分析结果表明，仅有治疗方案（是否接受ASCT）是影响患者OS的独立预后不良因素。

结论：I-Bu预处理方案联合ASCT用于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

## In Vivo Effects of Porcine and Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Severe Aplastic Anemia

Yawen Zhang, Yuemin Gong, Xiaoyu Chen, Guangsheng He, Lei Fan

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

Objective: Severe aplastic anemia (SAA) is a bone marrow failure disorder mediated by T lymphocytes, resulting in severe deficiency of hematopoietic stem cells. Horse antithymocyte globulin (H-ATG) plus cyclosporin was the first-line therapy for SAA patients in the absence of an HLA-matched sibling<sup>1</sup>. The inhibitory effect of Rabbit-ATG (R-ATG) on lymphocytes is more deeply than that of H-ATG, and the recovery of CD4 T cells is slower, resulting in poor efficacy in SAA patients<sup>2</sup>. Porcine ATG (P-ATG) and R-ATG are two available immunosuppressive choices in China mainland, the first-line formulation of ATG remains unknown.

Methods: From November 2020 through September 2022, we performed a prospective, multi-center, non-randomized trial comparing two ATG formulations. 15 patients received R-ATG therapy and 45 patients treated with P-ATG were collected by prospective registration (ChiCTR2200055696) in the Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia (CECGA). The pharmacokinetics, dynamic changes of peripheral blood cells and cytokine levels were evaluated. Hematologic responses were also evaluated at 3 and 6 months after treatment.

Results: In both P-ATG-treated and R-ATG-treated patients, ATG reached highest concentration 5 days after treatment ( $1268.4 \pm 381.1$  ug/ml and  $641.2 \pm 448.5$  ug/ml for P-ATG and R-ATG, respectively), and gradually decreased. At week 2, week 3 and 1 month from the peak values when be assessed, the P-ATG concentration decreased by 70.3%, 81.7%, and 85.4%, while the R-ATG concentration decreased by 68.9%, 88.5%, and 92.2%, respectively. R-ATG showed more powerful effects in depleting peripheral blood lymphocytes than P-ATG, while P-ATG displayed rapid recovery of T cells (CD3+ T cells, CD4+ T cells and CD8+ T cells) (P-ATG vs R-ATG, CD3+ T cells:  $30.18 \pm 6.04\%$  vs  $0.49 \pm 0.37\%$ ,  $p=0.0036$ ;  $60.58 \pm 8.02\%$  vs  $7.16 \pm 7.16\%$ ,  $p=0.0016$ ;  $77.83 \pm 3.17\%$  vs  $59.67 \pm 7.93\%$ ,  $p=0.015$  for day 3, week 1 and week 3, respectively; CD4+ T cells:  $9.13 \pm 2.20\%$  vs  $0.03 \pm 0.02\%$ ,  $p=0.013$ ,  $24.49 \pm 4.21\%$  vs  $1.75 \pm 1.75\%$ ,  $p=0.0076$ ;  $38.49 \pm 3.02\%$  vs  $17.62 \pm 3.79\%$ ,  $p=0.0007$  for day 3, week 1 and week 3, respectively; CD8+ T cells:  $16.77 \pm 4.15\%$  vs  $0.10 \pm 0.067\%$ ,  $p=0.015$ ;  $27.55 \pm 3.56\%$  vs  $4.94 \pm 4.94\%$ ,  $p=0.0036$ ;  $33.80 \pm 2.19\%$  vs  $35.67 \pm 6.20\%$ ,  $p=0.72$  for day 3, week 1 and week 3,



respectively). There were lower number of neutrophils in patients treated with R-ATG than those treated with P-ATG during the first week after immunosuppressive therapy (P-ATG vs R-ATG, Day 3:  $3.46 \pm 0.49$  vs  $1.29 \pm 0.56$ ,  $p=0.02$ ; Day 5:  $3.73 \pm 0.56$  vs  $1.12 \pm 0.55$ ,  $p=0.02$ ). IL-10 levels showed a transient increase at day 1 after ATG therapy ( $p=0.0029$ ). IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were higher in the R-ATG cohort than in the P-ATG patients after 1 month ( $p=0.012$ ) and 2 months ( $p=0.0062$ ) after infusion of ATG, respectively.

The overall response rates were comparable between P-ATG and R-ATG at third month and sixth month (60% vs 40%,  $p=0.24$ ; 60% vs 60%,  $p=1$ ). Early infection rates (within 1 month) showed no significant differences in the two formulations (P-ATG vs R-ATG, 33.33% vs 46.67%,  $p=0.76$ ). There were five deaths in patients treated with P-ATG and three deaths in R-ATG-treated patients (P-ATG vs R-ATG, 11.1% vs 20.0%,  $p=0.40$ ).

Conclusion: P-ATG and R-ATG showed different pharmacokinetics and effects on neutrophils, lymphocyte subsets, which may lead to diverse immunosuppression. These two kinds of globulins showed comparable overall responses rate after treatment.

Reference: 1.Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):430-438.

2.Feng X, Scheinberg P, Biancotto A, et al. In vivo effects of horse and rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia. *Haematologica.* 2014;99(9):1433-1440.

Key Words Severe aplastic anemia; Antithymocyte Globulin; Intensive immunosuppressive therapy; CD4+ T cells;

## 大剂量激素冲击联合血浆输注 治疗高龄极重度溶血性贫血一例

周美佳<sup>1</sup>、张桂芳<sup>1</sup>、李永辉<sup>1</sup>、沙信山<sup>1</sup>、张静<sup>1</sup>、张玉婷<sup>1</sup>、庞棋文<sup>1</sup>、杨冠群<sup>1</sup>、何广胜<sup>2</sup>

1. 常熟市第一人民医院; 2. 江苏省人民医院

目的: 观察并探讨采用大剂量激素冲击联合血浆置换治疗一例极重度溶血性贫血的临床效果。

方法: 选取一例2024年4月22日入住我院初发皮肤巩膜黄染合并发热的患者。患者于04-15日出现发热、明显纳差, 查CT提示: 胆囊炎, 尿常规提示白细胞酯酶3+, 予抗感染治疗后患者仍有反复发热, 并出现皮肤、巩膜黄染、贫血貌明显, 神志模糊、尿色深呈浓茶色, 血常规: 血红蛋白 8 g/L, 白细胞计数  $18.310^9/L$ , 中性粒细胞绝对数  $15.210^9/L$ , 血小板  $16410^9/L$ , 网织红细胞计数  $191.2010^9/L$ 。生化: 总胆红素  $125.3 \mu\text{mol/L}$ , 非结合胆红素  $101.0 \mu\text{mol/L}$ 。完善溶血检查: 血浆游离血红蛋白 218.1mg/L, 血清结合珠蛋白  $<3.0 \text{mg/dL}$ , 红细胞渗透脆性实验 开始溶血:  $>0.70\%$  完全溶血: 0.24%, 直接coombs实验: 抗Ig G 1:256 阳性; 抗C3d 1:256 阳性。PNH检测阴性。确诊为极重度温抗体型自身免疫性溶血性贫血。入院后立即予甲泼尼龙200mg输注冲击, 输注洗涤红细胞2u及血浆300ml支持治疗, 4月23日患者Hb即升至74g/L。

结果: 经后续激素维持, 环孢素口服, 患者症状明显好转, Hb升至102g/L后出院。

讨论: 自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)属于血液科常见疾病, 主要因机体免疫功能紊乱形成抗自身红细胞抗体, 并和红细胞表面相应抗原结合, 或者使补体激活, 导致红细胞过早被破坏所致。AIHA临床表现包括全身虚弱、心悸、头晕、乏力以及气短等, 病情严重时甚至可危

及生命。当前，临床治疗AIHA一般以给予利妥昔单抗和糖皮质激素等药物。及时输血，是短期内产生严重贫血者的重要抢救手段之一。温抗体型自身免疫性溶血性贫血(WAIHA)常急性起病，可发生于任何年龄。治疗性血浆置换(TPE)能够在短时间内快速清除一些致病物质，包括自身抗体、免疫复合物等。对于WAIHA患者，美国单采协会(ASFA)指南中指出，治疗性血浆置换对具有IgG自身抗体的严重WAIHA患者作为Ⅲ类适应证2C级推荐，这意味着TPE对该类疾病的最佳作用尚未确立，治疗决策应个体化。本例患者既往基础疾病多，长期卧床，起病时血红蛋白只有8 g/L，立即予大剂量激素冲击，洗涤红细胞输注与TPE联合治疗，血红蛋白明显上升，取得了较好的疗效。综上，大剂量糖皮质激素联合血浆置换抑制及清除抗体，可作为老年极重度温抗体型自身免疫性溶血性贫血治疗的一种选择。

关键字 极重度，溶血性贫血，激素冲击，血浆输注

## 全外显子组测序 用于髓系恶性血液肿瘤融合基因检测对比分析

季艳萍、杨元林、雷芳、费小明  
江苏大学附属医院

目的：探讨通过染色体核型检测与全外显子组测序技术(RNA-seq)建立髓系恶性血液病患者的融合基因检测水平诊断技术体系。

方法：筛选2018年1月至2024年05月期间于江苏大学附属医院血液科初诊的髓系肿瘤(急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征)患者，完成融合基因全套、染色体核型与全外显子组测序(whole transcriptome messenger RNA sequencing, RNA-seq)检测的患者为研究对象，探究三种检测方法检出融合基因的差异性，对于RNA-seq检出非常见融合基因的患者通过数字PCR进一步验证。

结果：融合基因和染色体核型、融合基因和RNA-seq融合基因检测间均无显著差异( $p>0.5$ )，其中13例患者通过RNA-seq技术共检出12种共16个融合基因，2种为WHO 2016年分类中的重现型遗传性异常，6种为罕见报道但临床意义尚不明确，另4种血液恶性肿瘤患者中尚未见报道；合并染色体核型异常有10例，2种重现型遗传性异常与染色体核型结果均一致；2种融合基因为两条不同染色体易位，另8种融合基因均为同一条染色体易位，染色体核型均未检出相同易位；其中13个融合基因通过多重PCR技术进一步验证后7个仍呈阳性，6个呈阴性。2例患者疾病复发/未缓解期使用数字PCR方法检测融合基因BCLAF1/MOXD1和KMT2A/MLLT3均呈阳性。

结论：在恶性血液病患者的分子诊断中，RNA-seq技术不仅可以探索大量基因突变和融合基因，还可以发现新的伴侣基因或罕见断点的融合基因，使用RNA-seq可以独立评估特定的基因融合事件，对常规检测方法有效补充，在一定程度上可提高疾病诊断并用于指导治疗。

关键字 全外显子组测序；染色体核型；髓系恶性血液病

# Causal Relationship Between 731 Immune Cells and Nutritional Anemias: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Yang Hong, Kai Shen, Cuilin Zhang, Xiaoqing Dong, Bing Chen  
Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University

**Background:** Nutritional anemias are diseases characterized by reduced erythropoiesis or functional disorders of red blood cells due to a deficiency of essential nutrients. These primarily include iron deficiency anemia, folate deficiency anemia, and vitamin B12 deficiency anemia. Nutritional anemias have a high global prevalence, particularly in developing countries. According to the World Health Organization (WHO), approximately one-third of children and women of reproductive age and nearly one-quarter of adult men worldwide are affected by anemia, with most cases being nutritional anemias. While these conditions can often be corrected by improving dietary habits and supplementing necessary nutrients, some patients experience recurrent or persistent anemia requiring ongoing nutritional therapy. The role of immune status in the development and progression of nutritional anemias remains under-researched. This study aims to explore the causal relationship between circulating immune cells and nutritional anemias using a Mendelian randomization approach.

**Methods:** This study focused on a European population. Summary data for 731 types of immune cells were obtained from the GWAS catalog, while outcome data were sourced from the FinnGen database, including anemia, iron deficiency anemia, blood loss-induced iron deficiency anemia, vitamin B12 deficiency anemia, and folate deficiency anemia. We filtered the GWAS data for the 731 immune cells ( $P$ -value  $< 1 \times 10^{-5}$ , linkage disequilibrium (LD) threshold of  $r^2 < 0.001$ ) and excluded weak instruments ( $F > 10$ ). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) corresponding to each immune cell type were used as instrumental variables (IVs). The inverse-variance weighted (IVW) method was the primary analysis approach, ensuring consistency with the MR-Egger direction. Through comprehensive two-sample Mendelian randomization analyses, we identified immune cell types potentially causally associated with the five types of anemia ( $P < 0.05$ ). Heterogeneity and horizontal pleiotropy tests were conducted to exclude unstable results, establishing the causal links between immune cells and nutritional anemias and performing comparative analyses.

**Results:** A total of 37 immune cell types were found to have a causal relationship with anemia. Specifically, 24 immune cell types were linked to iron deficiency anemia, 35 to blood loss-induced iron deficiency anemia, 37 to vitamin B12 deficiency anemia, and 27 to folate deficiency anemia. HLA DR on B cells emerged as the most frequent risk factor across the five types of anemia, with significant associations in anemia ( $P=0.022$ , OR=1.046, 95%CI=1.006 to 1.087), iron deficiency anemia ( $P=0.014$ , OR=1.047, 95%CI=1.010 to 1.086), and folate deficiency anemia ( $P=0.001$ , OR=1.402, 95%CI=1.157 to 1.700). Conversely, CD4 on HLA DR+ CD4+ cells was identified as a protective factor for anemia ( $P=0.014$ , OR=0.948, 95%CI=0.909 to 0.989), iron deficiency anemia ( $P=0.028$ , OR=0.946, 95%CI=0.901 to 0.994), and blood loss-induced iron deficiency anemia ( $P=0.005$ , OR=0.914, 95%CI=0.859 to 0.974). B cells and Treg cells were the two immune cell categories most frequently associated with nutritional anemias. Most immune cells associated with different nutritional anemias did not overlap, highlighting

the diversity and complexity of immune cell involvement in the development and progression of these conditions.

Conclusion: This study reveals potential causal relationships between immune cells and various nutritional anemias, providing insights into the mechanisms by which immune cells may influence anemia development. These findings could offer new diagnostic and therapeutic avenues for refractory nutritional anemias. However, due to the limitations of the sample population, these conclusions require validation in larger cohorts and clinical studies. Overall, this research uncovers the complex interactions between immune cells and nutritional anemias, suggesting that further investigation into specific immune cells could enhance our understanding of these conditions.

Key Words Nutritional anemia, immune cells, casual relationship, Mendelian randomization

## 靶向BCMA的CAR $\gamma$ $\delta$ T与传统CAR T抗 多发性骨髓瘤的体外功能对比研究

洪阳<sup>1</sup>、吴孙桂<sup>1</sup>、张翠玲<sup>1</sup>、杨永坤<sup>2</sup>、谭涛超<sup>2</sup>、董晓庆<sup>1</sup>、陈兵<sup>1</sup>

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院; 2. 南京驯鹿医疗股份有限公司

背景：近些年，靶向BCMA的嵌合抗原受体T细胞（BCMA.CAR T）疗法被证明是治疗难治/复发多发性骨髓瘤（MM）的突破性新疗法。传统CAR-T细胞组成以 $\alpha$   $\beta$  T细胞为主，由于主要组织相容性复合物的限制，传统BCMA.CAR T疗法几乎局限于自体应用，个性化的药物制备方式很大程度上延长了CAR T制备周期并增加了患者经济负担。 $\gamma$   $\delta$  T细胞是一种天然适合异基因过继细胞免疫疗法的T细胞，其能够通过识别肿瘤表面的磷抗原发挥天然抗肿瘤作用，同时近些年对 $\gamma$   $\delta$  T进行体外扩增和转导CAR的研究显示了CAR  $\gamma$   $\delta$  T在实现“现货型”通用过继细胞免疫疗法中的潜力。本研究旨在通过体外研究对比BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T相较于传统BCMA.CAR T在抗多发性骨髓瘤中的功能，为后续探索体内研究和开发BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T的新型细胞免疫疗法奠定基础。

方法：用逆转录病毒包装含分泌型IL-15修饰的靶向BCMA的全人源CAR逆转录病毒，使用唑来膦酸+IL-2的激活方法激活从健康供者外周血中分离单个核细胞（PBMC），在激活后第4天用磁珠分选去除残留的 $\alpha$   $\beta$  T和NK细胞，按MOI 5转染 $\gamma$   $\delta$  T细胞。转导96小时后使用BCMA抗原检测CAR转导效率。同步制备具有相同CAR结构的慢病毒，CD3/CD28刺激磁珠激活从PBMC中分选的CD3+T细胞后24小时，按MOI 1-2转染制备传统CAR T，同样方法检测CAR转导效率。通过基于luciferase的荧光检测法对比两种CAR T以及mock  $\gamma$   $\delta$  T和 $\alpha$   $\beta$  T对不同MM细胞的杀伤能力以及CD107a染色法确定两种CAR-T的脱颗粒能力，用微量样本多重蛋白定量技术（CBA）法检测细胞在靶细胞刺激下的细胞因子分泌能力。

结果：肿瘤BTN3A1的表达对 $\gamma$   $\delta$  T对肿瘤表面磷抗原的识别起到关键作用，我们发现BTN3A1在MM细胞系和患者中呈差异性表达，并显著高于其他血液系统肿瘤（ $p < 0.001$ ），对GSE3912的MM患者队列按BTN3A1表达的中位值分成高、低两组后进行K-M生存分析，结果提示BTN3A1高表达是MM预后的保护性因素（ $p = 0.026$ ，HR=0.062）。通过体外细胞培养和流式细胞检测，我们确定了RPMI8226和MM.1s为BTN3A1高表达MM细胞系，而U266和H929BTN3A1呈低表达，四种细胞系BCMA表达均呈阳性。通过体外杀伤实验，我们发现 $\gamma$   $\delta$  T细胞相较于 $\alpha$   $\beta$  T细胞对BTN3A1高表达的MM细胞有显著的杀伤作用，而在对BTN3A1低表达细胞的杀伤作用差异不显著。进一步构建的BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T表现出与传统BCMA.CAR T相当的对BTN3A1高表达和低表达MM细胞相当的杀伤作用，BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T在靶细胞刺激下的脱颗粒能力略强于传统BCMA.CAR T。在细胞因子检测实验中，我们发现BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T在不同MM靶细胞刺

激下的IFN- $\gamma$ 、TNF、IL-2的释放能力均显著弱于传统BCMA.CAR T，这可能影响BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T体内抗肿瘤作用的维持。

结论： $\gamma$   $\delta$  T能够天然杀伤BTN3A1高表达的MM细胞，BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T相较于传统BCMA.CAR T表现出体外对MM细胞较强的杀伤能力，这可能与 $\gamma$   $\delta$  TCR与CAR信号的双重激活作用有关，但BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T的细胞因子释放能力要弱于传统BCMA.CAR T，可能会对BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T体内持久抗肿瘤作用产生不利影响。总之，本研究初步探讨了BCMA.CAR  $\gamma$   $\delta$  T与传统BCMA.CAR T的体外功能差异，为后续开发治疗多发性骨髓瘤异体CAR-T疗法提供了基础。

关键字 嵌合抗原受体T细胞， $\gamma$   $\delta$  T，BTN3A1，多发性骨髓瘤，体外研究

## miR-144/451在红系正常造血和 $\beta$ 地中海贫血中发挥相反作用的机制研究

凌玲、王方方、郝多男  
扬州大学

目的：miR-144和miR-451基因簇高度保守，两者成熟序列仅相距100bp，是成熟红细胞表达最高的miRNAs。我们发现正常小鼠敲除miR-144/451后：①抗氧化能力下降；②凋亡加速；③分化受阻，说明miR-144/451保护正常红系发育。

但是， $\beta$ 地贫鼠敲除miR-144/451后，贫血显著改善：外周血红细胞增多、血红蛋白增多、红细胞压积升高、红细胞分布宽度减小、网织红细胞减少、脾脏缩小、红细胞寿命延长，说明miR-144/451损害 $\beta$ 地贫红细胞。所以，本课题旨在探索敲除miR-144/451后， $\beta$ 地贫贫血改善的分子机制。

方法：①将miR-144/451敲除（mKO）鼠和 $\beta$ 地贫（ $\beta$  thal）鼠杂交，拟获得mKO/ $\beta$  thal鼠；  
②WT、mKO、 $\beta$  thal和mKO/ $\beta$  thal鼠的骨髓有核红进行mRNA测序；  
③WT、mKO、 $\beta$  thal和mKO/ $\beta$  thal鼠的血浆进行蛋白芯片检测；  
④双荧光素酶报告证实Nrf2和miR-144的关系；  
⑤将Nrf2敲除鼠与mKO/ $\beta$  thal鼠杂交，拟获得三基因突变鼠。

结果：①转录组GSEA分析提示，与 $\beta$  thal鼠相比，mKO/ $\beta$  thal鼠Nrf2通路激活；双荧光素酶报告证实了Nrf2和miR-144的直接靶向关系；

②与 $\beta$  thal鼠相比，mKO/ $\beta$  thal鼠14.5天胚胎肝中总Nrf2和磷酸化Nrf2蛋白水平均显著上升，外周血红细胞ROS水平下降；

③与 $\beta$  thal鼠相比，mKO/ $\beta$  thal鼠有核红对炎症的应答减弱，mKO/ $\beta$  thal鼠血浆中炎症因子水平下降；  
④与mKO/ $\beta$  thal鼠相比，三基因突变鼠nKO/mKO/ $\beta$  thal外周血网织红细胞比例增加，脾脏体积增加；  
⑤仅敲除 $\beta$  thal鼠的miR-144基因后，miR-144KO/ $\beta$  thal小鼠贫血部分改善。

结论：①正常造血和应激造血中，miR-144/451保护红系发育；

② $\beta$ 地贫鼠中，miR-144/451损害红系发育；

③mKO/ $\beta$  thal鼠贫血改善中，抗氧化通路发挥部分作用；

④mKO/ $\beta$  thal鼠贫血改善中，炎症水平的降低发挥作用。

关键字 小分析RNA-144/451； $\beta$ 地中海贫血；抗氧化；炎症



## CAR-T治疗后血小板活化因子 促进多发性骨髓瘤复发的作用研究

郭丹、苏文峰、卢金凤、洪乐旻、黄红铭  
南通大学附属医院

目的：多发性骨髓瘤（MM）是一种恶性浆细胞疾病，CAR-T治疗MM初期有效率极高，但大部分患者仍面临复发这一难题。研究表明血小板活化因子（PAF）参与肿瘤的发生、发展，而目前关于PAF在CAR-T治疗后MM复发中的作用未有研究报道。

方法：分析我科33例接受CART细胞治疗的MM患者数据并收集患者血浆，采用高效液相色谱仪分析CAR-T治疗后患者的血浆代谢组学特征，利用酶联免疫吸附法（ELISA）检测患者血浆中PAF的水平，免疫组化检测患者骨髓组织中PAF受体（PAFR）蛋白表达情况。QPCR对比正常单个核细胞（PBMC）与MM细胞系中PAFR mRNA相对表达水平。选取高表达PAFR的细胞系（OPM2细胞）构建荧光素酶过表达稳定株OPM2-luc，加入不同浓度PAF后检测细胞增殖情况。将PAF与BCMA CAR-T细胞共培养后，台盼蓝计数CAR-T细胞增殖情况，基于荧光素酶的杀伤试验用于检测CAR-T细胞杀伤功能。

结果：本中心CART细胞治疗患者总体缓解率达81.8%，其中9例达到完全缓解，11例达到非常好的部分缓解，7例部分缓解（PR），但有17例患者（63%）出现了复发。血浆代谢组学结果分析显示相对CAR-T治疗后缓解组，复发组患者体内棕榈卡尼汀酯、溶血磷脂酰胆碱（LPC）等磷脂分子水平显著降低（ $P < 0.05$ ）。通路分析发现这些差异代谢小分子可富集到LPC、PAF代谢通路。随后ELISA检测发现CAR-T治疗后复发患者血浆中PAF水平明显高于CAR-T治疗后缓解组，且复发患者骨髓组织中PAFR蛋白也显著表达。QPCR结果显示与PBMC对比，8226、H929、U266、OPM2细胞系中PAFR mRNA表达水平明显升高，其中OPM2细胞表达水平最高（ $P < 0.05$ ）。在OPM2-luc细胞中加入不同浓度PAF，96小时后PAF各组浓度均体现出有显著差异的增殖作用，最低浓度为0.1 nM。流式细胞仪检测出OPM2-luc细胞中BCMA靶抗原表达占92.16%，将制备好的BCMA CAR-T细胞与PAF共培养，结果表明PAF对CAR-T细胞增殖无明显毒性，且对其杀伤功能无明显影响。

讨论：CAR-T治疗MM后PAF重塑途径增强，其合成增加具有促进MM细胞增殖的作用，这种效应可能通过PAF/PAFR作用通路激活。靶向PAF途径可能是一种增强MM CAR-T疗法的有效策略。

关键字 多发性骨髓瘤，CAR-T治疗，血小板活化因子，复发

## Clinical value of circulating cell-free DNA in cerebrospinal fluid and plasma in diffuse large B cell lymphoma

Han Zhang<sup>1</sup>, Lingfeng Liu<sup>2</sup>, Xingping Lang<sup>2</sup>, Sheng Xiao<sup>3</sup>, Bingzong Li<sup>1</sup>, Han Zhang

1. 苏州大学附属第二医院; 2. Suzhou Sano Precision Medicine

3. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

**Objective:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) represents a clinically and molecularly heterogeneous form of non-Hodgkin lymphoma. Despite advancements, assessing the risk of central nervous system (CNS) recurrence in DLBCL remains challenging due to limited conventional biomarkers and techniques. Circulating cell-free DNA (cfDNA), offering insights into comprehensive tumor genetic profiles, emerges as a promising approach in the era of precision medicine. However, the diagnostic and prognostic implications of cfDNA detection in various samples in DLBCL patients in China remain unclear. Thus, this study aims to investigate the clinical significance of cfDNA detection in both cerebrospinal fluid (CSF) and plasma among individuals with DLBCL.

**Methods:** This observational single-center study was conducted on patients diagnosed with DLBCL who attended the Second Affiliated Hospital of Soochow University from January 2022 to January 2024. Blood and CSF samples were collected at baseline before any treatment. CfDNA derived from CSF and plasma was subjected to analysis and quantification through next-generation sequencing (NGS) employing a targeted 106-gene lymphopanel. This panel encompasses single nucleotide variants (SNVs), insertions/deletions, copy number variants (CNVs), IG-related fusions, and clonotypic immunoglobulin gene rearrangements. Concentrations of cfDNA were expressed in log hGE/mL, calculated by multiplying the mean VAF by the concentration of cfDNA.

**Results:** A total of 54 patients were enrolled, with 50 being newly diagnosed and 4 experiencing relapse or refractory disease. Among them, 31 (57.4%) were male, with a median age of 65 years (range: 33–86). The majority presented with advanced disease, as evidenced by 36 patients (66.7%) classified as stage III or IV according to the Ann Arbor classification, and 33 patients (61.1%) with high International Prognostic Index (IPI) scores (3–5). Using the CNS-IPI scoring system, 28 patients were identified as high-risk for CNS involvement, of whom CNS involvement was confirmed in 3 patients.

CSF cfDNA was detected in 47 patients, among whom 11 (23%) tested positive, with a median concentration of 1.45 log hGE/mL. However, in 10 samples, library analysis could not be performed due to the low concentration of cerebrospinal fluid obtained. Notably, CSF cfDNA testing yielded positive results in 3 patients with confirmed central nervous system (CNS) involvement. Conversely, positive results were observed in 8 patients without known CNS involvement, as evidenced by absence of CSF cytology, flow cytometry, or radiographic findings. The positive rates of SNVs, IG-related fusions, and clonotypic immunoglobulin gene rearrangements in CSF were 100%, 25%, and 43%, respectively, as confirmed by available paired FFPE or bone marrow samples.

CfDNA was detected in plasma samples from all 54 patients, with a median concentration of 2.04 log hGE/mL. Considering SNVs, IG-related fusions, and clonotypic immunoglobulin gene rearrangements collectively, the positive rate was 81.5%, significantly higher than that of paired peripheral blood genomic DNA (gDNA) (38.9%). Plasma cfDNA profiles were similar to those in matched FFPE tissues or BM samples, with concordance rates

of 100%, 70%, and 67.7% for SNVs, IG-related fusions, and clonotypic immunoglobulin gene rearrangements, respectively. In two patients, FFPE gDNA testing returned negative results, while plasma cfDNA testing was positive. Notably, both patients' tissue samples were obtained via fine needle aspiration. These findings underscore the potential of cfDNA testing in overcoming challenges associated with limited tissue sample size or substantial heterogeneity.

The numbers of identified gene alterations were 22 in CSF, 61 in plasma, and 66 in FFPE or BM, respectively. Commonly mutated genes in plasma and CSF cfDNA included PIM1 (33.3% vs. 2.1%), MYD88 (29.6% vs. 4.3%), and CD79B (20.4% vs. 4.3%). The most frequent types of immunoglobulin gene rearrangement were IGK across different samples, while common IG-related fusions included IGH::BCL6, IGH::MYC, and IGH::BCL2.

Conclusion: Our study findings suggest that plasma cfDNA exhibits a high concordance rate with tumor tissues, thus potentially facilitating precise diagnosis and monitoring of measurable residual disease. Additionally, CSF cfDNA appears to offer heightened sensitivity compared to conventional methods for detecting CNS invasion, positioning it as a potentially more accurate biomarker for predicting the risk of CNS recurrence among newly diagnosed DLBCL patients. This approach may also aid in selecting patients who would benefit from enhanced CNS prophylaxis. Furthermore, simultaneous detection of SNVs, CNVs, IG-related fusions, and clonotypic immunoglobulin gene rearrangements could enhance the positive rate of cfDNA, thereby further improving diagnostic accuracy and prognostication in DLBCL patients.

Key Words diffuse large B cell lymphoma; circulating cell-free DNA; diagnosis; prognosis;

## CEBPA bZIP框内突变的急性髓系白血病：预后及影响因素

张凤红、申真、解琚丹、张静人、吴倩、姜睿、赵翔宇、杨小飞、陈苏宁  
苏州大学附属第一医院

目的：CEBPA基因突变（CEBPAmut）发生在5%–15%的成人急性髓系白血病患者（AML）中，通常与较好的预后相关。近年来，维奈克拉（VEN）与去甲基化药物（HMA）联合疗法在特定的AML突变中显示出较好的疗效。然而，有关VEN+HMA在CEBPAbZIP-inf突变的AML患者中的疗效的相关数据却很有限。本研究旨在分析CEBPAbZIP-inf突变AML患者的临床特征、共突变谱、预后以及治疗效果，特别是比较VEN+HMA与传统的“7+3”化疗方案的疗效差异。

方法：回顾性分析2016年07月至2022年10月在苏州大学附属第一医院初诊的996例接受“7+3”或者VEN+HMA方案的成人AML患者，分析影响CEBPAbZIP-inf突变的AML患者的预后及影响因素。

结果：共检测到172例CEBPA突变，其中135例为CEBPAbZIP-inf突变（13.6%）。与其他类型的CEBPA突变（CEBPAother-mut）和CEBPA野生（CEBPAwt）的AML患者相比，CEBPAbZIP-inf患者诊断时年龄更小、血红蛋白计数更高、血小板计数更低、多伴随正常核型且伴随突变数量更少。使用倾向性评分匹配（PSM）后，130例CEBPAbZIP-inf，39例CEBPAother-mut，和169例CEBPAwt的患者被纳入分析。CEBPAbZIP-inf突变的AML患者最常伴随WT1（27.7%），GATA2（26.2%），NRAS（13.8%），FLT3-ITD（13.1%）和RUNX1（10.8%）。与CEBPAother-mut和CEBPAwt患者相比，CEBPAbZIP-inf突变患者具有更高的CR/CRi率（87.6% vs. 64.1% vs. 47.3%， $P<0.001$ ）以及更好的总生存期（OS）（3年OS：91.2% vs.

66.0% vs.55.3%,  $P < 0.001$ ) 和无复发生存期 (RFS) (3年RFS: 73.8% vs. 52.0% vs. 55.3%,  $P < 0.001$ )。130例CEBPAbZIP-inf患者中, 116例接受“7+3”化疗, 14例接受VEN+HMA方案, 两组之间的基线特征未见明显差异。两者一疗程CR率相似(100.0% vs. 86.2%,  $P = 0.324$ ), 但是与“7+3”方案相比, 接受VEN+HMA治疗的患者显示出更低的无复发生存期(1年的RFS: 46.9% vs. 88.9%;  $P < 0.001$ )和总生存期(1年的OS: 84.6% vs. 99.1%;  $P < 0.001$ )。在第一次完全缓解(CR1)后接受骨髓移植(HSCT)的CEBPAbZIP-inf突变的AML患者有更好的RFS, 但OS未见差异。K-M生存分析显示, 伴随KIT突变(KITmut)的CEBPAbZIP-inf患者OS( $P = 0.002$ )和RFS( $P < 0.001$ )更差; 伴随CSF3R突变患者RFS较短( $P = 0.035$ ); 伴随WT1和NRAS突变与更差的RFS( $P = 0.053$ ,  $P = 0.067$ ) and OS ( $P = 0.068$ ,  $P = 0.069$ )相关, 多因素COX回归分析中也证实了这一点。

讨论: CEBPAbZIP-inf突变型的AML是一个预后相对较好的亚型, 有更高的CR率、更好的OS和RFS。在CR1接受移植的CEBPAbZIP-inf患者能延长患者的RFS, 但不能改善OS。K-M生存分析显示, 伴随WT1和NRAS突变的CEBPAbZIP-inf AML患者RFS和OS更差, 并在多因素COX回归分析中证实。VEN+HMA方案对这一特定患者群体的效果似乎不如传统化疗7+3方案。此外, 考虑到本研究的回顾性设计和样本量限制, 未来需要更多前瞻性大样本研究, 以提供更强有力的证据支持治疗决策, 探究适合CEBPAbZIP-inf患者的个性化治疗策略。

关键字 CEBPA突变; AML; 预后; 治疗; 维奈克拉

## BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗多发性骨髓瘤的有效性及安全性研究

韦卫萍、费小明、王丽霞、余先球、雷芳、陆雯萍、严琦、张硕、季艳萍、杨元林、卢玲  
江苏大学附属医院

目的: 探讨BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗多发性骨髓瘤的有效性及安全性。

方法: 回顾性分析2013年5月至2023年4月江苏大学附属医院BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗的14例初诊及复发/难治(R/R)多发性骨髓瘤(MM)患者的临床特征、有效性及安全性。

结果: 1.临床特征 14例患者(初诊MM,  $n=8$ ; R/R MM  $n=6$ )中, 初诊MM患者均经过诱导化疗后进入CAR-T细胞巩固治疗, 细胞回输前2例患者疗效达CR, 其中1例MRD阴性, 1例MRD阳性, 3例疗效为VGPR, 2例疗效为PR, 1例疗效为MR; R/R MM均为疾病进展期行CAR-T细胞治疗。IgG- $\kappa$ 型4例, IgA- $\lambda$ 型5例, IgA- $\kappa$ 型4例, 不分泌型1例; DS分期II期1例, III期13例, A组11例, B组3例; ISS分期II期6例, III期8例; R-ISS分期II期6例, III期5例, 3例未进行分期。mSMART分层高危组7例, 标危组3例, 4例未进行分组。3例合并髓外病灶。中位年龄67(58, 74)岁, CAR结构均为BCMA+, 输注CAR-T细胞距离疾病初次确诊的中位时间为503.5(111, 3028)天, 细胞单采至输注的中位时间为53(17, 848)天, 中位输注细胞总量为 $1.6(0.83, 2.50) \times 10^6/\text{kg}$ 。2.疗效 14例患者中11例行疗效评估均达VGPR以上, 1人失访, 2例患者未返院评估病情, ORR为100%, 6例(6/12, 50%)患者疗效达CR。随访截至时间2024年04月24日。3.相关毒性 3.1 CRS反应 14例患者中有10例出现低级别的CRS反应, 均表现为 $>38^\circ\text{C}$ 的发热或不伴低氧血症, 出现发热中位时间7.5(6, 10)天, 发热维持中位时间4(1, 6)天, 8例患者使用托珠单抗、2例患者在托珠单抗基础上加用糖皮质激素控制CRS反应, 其中1例患者在住院期间出现急性脑血管意外死亡, 余患者经积极治疗后, 均得到很好的控制, 没有不可逆转的不良后果。3.2 Non-CRS反应14



例患者中9例出现感染。3例出现2级凝血功能异常，2例出现3级凝血功能异常，主要表现纤维蛋白原低下。1例出现3级肝功能损伤，1例出现4级肝功能损伤，主要表现为总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、肝脏转氨酶的升高。2例出现TLS。1例出现ICAN4级以及急性脑血管意外。13例患者出现IL6升高，12例患者出现铁蛋白升高。

讨论：BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗可作为MM患者的一线巩固治疗及挽救治疗选择之一，且具有一定的有效性及安全性。

关键字 嵌合抗原受体-T细胞；多发性骨髓瘤；疗效；毒性

## 联合FISH和基因芯片技术解析新诊断多发性骨髓瘤的基因组复杂性

曾招<sup>1</sup>、陆娇（共同第一）<sup>1,2</sup>、颜灵芝<sup>1</sup>、王琴荣<sup>1</sup>、金松<sup>1</sup>、文丽君<sup>1</sup>、王谦<sup>1</sup>、商京晶<sup>1</sup>、吴春晓<sup>1</sup>、颜婉惠<sup>1</sup>、施晓兰<sup>1</sup>、翟英颖<sup>1</sup>、颜霜<sup>1</sup>、姚卫芹<sup>1</sup>、严治<sup>1</sup>、尤红英<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>1</sup>、潘金兰（共同通讯）<sup>1</sup>、傅琤琤<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院；2. 靖江市人民医院

目的：通过基因芯片技术在全基因组范围内扫描新诊断多发性骨髓瘤（NDMM）患者的拷贝数变异（CNV），分析常见的、重现性的CNV的发生比例，及其对NDMM患者预后的影响，并结合IgH重排的FISH检测结果，探讨NDMM基因组的复杂性。

方法：收集、整理和分析2016年至2022年间在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院就诊的694例NDMM患者的各种临床资料，以及基因芯片和FISH检测数据。通过COX回归单因素和多因素回归分析，以及K-M曲线分析和绘制相关因素对NDMM患者的总体生存和无复发生存的影响。

结果：694例NDMM患者中，39.3% $\geq$ 65岁，男女比例接近。接受VRD方案诱导治疗患者约63.4%，接受自体移植患者占59.7%。其中674（97.1%）例患者进行了FISH检测，涉及1q21, 13q14, 17p13区域与基因芯片检测结果一致性较高，分别为91.6%（ $p=0.04$ ,  $\kappa=0.83$ ），92.0%（ $p=0.22$ ,  $\kappa=0.84$ ）和96.4%（ $p=0.84$ ,  $\kappa=0.82$ ）。联合基因芯片和FISH技术显示94.7%（657/694）的NDMM患者带有基因组异常，平均每个患者携带3个异常，中位异常数目为1（范围0-17）。71.3%患者同时存在染色体数目异常和结构异常。2.5%患者存在染色体碎裂化，且主要集中在1号染色体（约占41.2%）。

将患者CNV的发生频率5%以上的纳入进一步分析，发现10种的拷贝数获得（gain）和14种拷贝数缺失（loss）具有高度重现性，其中以1q gain最高达到51%，其次分别为1p31p13 loss（22.6%），14q23q31 loss（20.3%），16q21q24 loss（18.4%），8p23p12 loss（16.3%），6q16q27 loss（16.1%），19p13 gain（15.6%）等等。

以VRD方案治疗的患者（ $n=405$ ）进行COX单因素和多因素回归分析，显示4种CNV是影响NDMM患者PFS的独立预后不良因素，分别为11q13q25 gain（ $HR=2.063$ ,  $p=0.004$ ），6q16q27 loss（ $HR=1.757$ ,  $p=0.017$ ），1q21q44 gain（ $HR=1.744$ ,  $p=0.009$ ），19p13 gain（ $HR=1.705$ ,  $p=0.020$ ）。而另3种CNV是影响NDMM患者OS的独立预后不良因素，包括7p22 loss（ $HR=5.816$ ,  $p=0.002$ ），17p13p11 loss（ $HR=3.444$ ,  $p=0.001$ ），22q11q12 loss（ $HR=2.515$ ,  $p=0.031$ ）。带有这些高风险CNV的患者通常具有更高的 $\beta 2$ -MG、LDH水平，ISS/R-ISS分期更晚，更高比例的t(4;14)或t(14;16)，骨髓浆细胞比例高。

根据CNV的数目可以将患者划分成高基因组复杂性（HGC,  $nCNV \geq 9$ ,  $n=252$ ）和低复杂性（LGC,



nCNV<9, n=142)。HGC患者具有更高比例的17p13缺失(20.1% vs 5.9%)、1q21获得(67.6% vs 41.9%)、13q14缺失(61.2% vs 47.4%)、t(4;14)易位(23.0% vs 15.6%)、高骨髓浆细胞(50.5% vs 31.9%)、高钙血症(15.6% vs 10.7%)、高 $\beta$ 2-MG(51.6% vs 35.2%)、高水平LDH(26.4% vs 15.6%)，而且更差的OS。

结论：基因芯片技术可以在全基因组水平上有效地解析NDMM的基因组复杂性，与FISH一致性良好，显示94.7%患者存在基因组异常。除了FISH探针覆盖的常见异常外，多数NDMM患者带有高重现的其他染色体区域如1p loss、6q loss、8p loss、14q loss、16q loss、19p gain等的CNV异常。研究结果显示7p22 loss、17p13p11 loss、22q11q12 loss为独立的OS预后不良因素，11q13q25 gain、6q16q27 loss、1q21q44 gain、19p13 gain为独立的PFS预后不良因素。此外，CNV的数目也和预后有关，高基因组复杂性(>=9种)的NDMM患者OS更差。

关键字 多发性骨髓瘤、基因芯片、FISH、CNV

## 基于机器学习的慢性粒单核细胞白血病新分子亚型鉴定及其诊断模型的构建

张芷钰、鲍协炳、戴海萍、杨小飞、仇惠英、陈苏宁  
苏州大学附属第一医院

目的：慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 是一种异质性强、预后差的血液系统恶性肿瘤。当前，CMML的治疗主要以去甲基化药物及异基因造血干细胞移植为主，但患者生存情况依旧不容乐观。目前各版指南对伴有NPM1突变的CMML诊断归属意见不一，CMML的诊断及分型仍有待进一步优化。因此，本研究旨以CMML的基因突变及表达谱为基础，鉴定CMML新分子亚型及构建新分子亚型的诊断模型。

方法：收集本中心2016年1月至2023年6月CMML患者的临床资料、突变特征和生存信息，对其中51例初诊CMML患者的骨髓标本行转录组测序，同时纳入GEO数据库中79例有突变及转录组测序信息的CMML患者。基于10种机器学习方法对所有病人进行无监督聚类。从临床特征、突变模式、生存预后、功能通路富集、细胞分化及免疫细胞浸润评分，药敏预测等方面全面阐释CMML分子亚型。在此基础上，通过130种机器学习方法筛选关键基因，进一步成功构建CMML分子亚型的诊断模型。

结果：共130例CMML患者按照表达谱及突变特征无监督聚类分为两个分子亚型，其中Cluster1为经典型CMML，具有发病年龄大、CMML典型突变比例高（ASXL1、TET2、SRSF2、NRAS和RUNX1）、无NPM1突变、预后更差的特征。Cluster2为非经典型CMML，该组患者发病年龄低，缺乏CMML典型突变，具有NPM1及DNMT3A突变，在去甲基化治疗模式中，预后优于Cluster1。

通路富集结果显示，Cluster1的发病机制主要与DNA的损伤修复相关，而Cluster2主要与免疫活化及炎症反应相关。反卷积算法及ssGSEA算法均显示，Cluster2具有更高的CD4/CD8 T细胞浸润。此外，Cluster1的细胞分化程度更高，表现为GMP-like及promono-like细胞评分更高，而Cluster2组HSC-like评分高于Cluster1。药物敏感性预测方面，两组病人对维奈克拉单药、阿扎胞苷单药、维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的敏感性相近。Cluster1对维奈克拉联合帕比司他的敏感性更高，而Cluster2对维奈克拉联合芦可替尼、BET抑制剂或奥拉帕尼的敏感性更高。

基于上述分子亚型，将样本1:1比例分成训练集及测试集，进一步通过130种机器学习方法筛选关键基因以构建CMML分子亚型的诊断模型。选取了AUC最高的两种模型，取两种模型交集筛选出9个关键

基因，并成功构建9-gene signature诊断模型（ANLN+CD3E+BG2+S100A12+PRRT4+KIF20A+LTB+PCOLCE2+GNYL），该模型在训练集和测试集中的AUC分别为0.906和0.769，具有良好的诊断区分度。

结论：基于CMML的转录组及突变特征成功鉴定两种独特分子亚型，Cluster1是经典型CMML，其预后较差、细胞分化程度高、CMML代表性突变比例高；Cluster2是非经典型CMML，细胞分化程度低，免疫细胞浸润程度高，富于NPM1及DNMT3A突变；在当前治疗模式基础上，Cluster2预后显著优于Cluster1。基于9-gene signature的分子亚型诊断模型具有良好的区分度，对CMML的分子诊断有较大临床价值。

关键字 慢性粒单核细胞白血病；诊断模型；转录组测序；机器学习；分子亚型

## 髓系血液肿瘤患者接受异基因造血干细胞移植前包含N-乙酰半胱氨酸、地西他滨及改良BUCY的预处理方案

唐雅琼、张紫妍、姚亦芳、潘婷婷、韩悦、吴德沛  
苏州大学附属第一医院

预处理是造血干细胞移植前一项至关重要的程序，影响移植患者预后。我们开展一项前瞻性、随机对照研究，评估髓系血液肿瘤患者接受包含改良BUCY、N-乙酰半胱氨酸（NAC）及地西他滨预处理方案的造血干细胞移植后生存情况。纳入患者随机分配至A组（地西他滨，第-12天至-10天；NAC，第-9天至第+30天；改良BUCY，第-9天至第-2天）和B组（改良BUCY后予干细胞输注）。最终A组76例患者及B组78例患者纳入分析。结果发现A组患者血小板重建加快，与B组相比，更多的患者血小板计数在移植后+30天及+60天超过50109/L（ $P = 0.004, 0.043$ ）。A组累积复发率为11.8%（95% CI 0.06-0.22），B组为24.4%（95% CI 0.16-0.35）（ $P = 0.048$ ）。两组预估3年总生存率为86.4%（ $\pm 4.4\%$ ）和79.9%（ $\pm 4.7\%$ ）（ $P = 0.155$ ）。A、B两组3年无事件生存率分别为79.2%（ $\pm 4.9\%$ ）和60.0%（ $\pm 5.9\%$ ）（ $P = 0.007$ ）。造血干祖细胞内ROS水平与血小板重建负相关，与B组相比，A组较少患者胞内有过量ROS。总结，地西他滨、NAC联合改良BUCY是髓系血液肿瘤一个可行且具有前景的预处理方案。

关键字 N-乙酰半胱氨酸、地西他滨、ROS、造血干细胞移植

## 肺泡灌洗液及血清样本GM试验在侵袭性曲霉菌感染中临床价值

沈连军、孙幸、吉薇、倪军、王红、施青青、方悦之、周帮月、孙梅、顾健、吴蔚  
江苏省苏北人民医院 血液病实验室 扬州市血液学研究所实验室

目的：分析肺泡灌洗液及血清样本GM试验在侵袭性曲霉菌感染中临床价值。

方法：收集 2022年1月-2024年4月江苏省苏北人民医院呼吸科及重症监护室640例高危感染住院患者的支气管肺泡灌洗液BALF或血清样本，其中（BALF样本290例，血清样本350例），结合高分辨CT及细菌真菌学培养鉴定，根据《肺真菌病诊断和治疗专家共识》将其分为确诊组（52例）、疑似组（77

例)、拟诊组(221例),另采选120例非IPA的肺部呼吸疾病患者设为非IPA组。采用天津丹娜生物GM酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测并计算患者肺泡灌洗液GM及血清GM cut-off值。以指南推荐GM临界值作为阳性诊断标准,分析肺泡灌洗液GM与血清GM cut-off值对诊断IPA的临床效能并通过相关性分析指标水平与侵袭性曲霉菌感染的临床价值。

结果:640例高危感染患者的BALF或血清样本中,确诊组、疑似组患者的肺泡灌洗液、血清GM cut-off值均显著高于拟诊组、非IPA组,且确诊组肺泡灌洗液、血清GM cut-off值明显高于临床诊断疑似组,组间比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示,当肺泡灌洗液GM cut-off值的诊断阈值 $> 1.0$ 时,诊断IPA的灵敏度为89.6%,特异度为92.5%。肺泡灌洗液GM试验平均cut-off值及阳性率均高于血清GM试验的平均值及阳性率,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

结论:当肺泡灌洗液GM cut-off临界值为1.0,血清样本GM cut-off临界值为0.5时,肺泡灌洗液GM试验的临床诊断高于血清样本,支气管肺泡灌洗液GM试验对临床疑似侵袭性肺曲霉菌病感染患者有重要的诊断价值,两种类型样本联合监测更能为IPA病人提供早期诊断及理论依据。

关键字 GM试验;肺泡灌洗液;侵袭性曲霉菌感染

## HIF-1 $\alpha$ 抑制剂IDF-11774 诱导弥漫大B细胞淋巴瘤凋亡的机制研究

徐林艳、徐开林

徐州医科大学附属医院

目的:探究HIF-1 $\alpha$ 抑制剂IDF-11774诱导弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞凋亡的机制。

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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 蛋白的表达。同时IDF-11774抑制DLBCL细胞增殖并诱导DLBCL细胞周期阻滞在G1期。进一步我们发现IDF-11774诱导DLBCL细胞发生凋亡。通过western blot检测凋亡通路相关蛋白,发现IDF-11774诱导了外源性凋亡通路中DR4、DR5蛋白的升高和caspase8的活化,同时诱导内源性凋亡通路中促凋亡蛋白Bax和Bim的升高,抑凋亡蛋白Mcl-1和Bcl-2的降低,表明IDF-11774促进了内源和外源性细胞凋亡通路。进一步, 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荷瘤小鼠腋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细胞发生内源和外源性凋亡。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 $\alpha$ ; 凋亡

## CARMA1介导Notch1激活NF- $\kappa$ B信号 影响T-ALL细胞增殖

牛铭山、徐开林  
徐州医科大学附属医院

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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ B的转录活性显著降低；抑制CD3/CD28刺激诱导的I $\kappa$ B $\alpha$ 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ B信号

## Notch1 regulates hepatic thrombopoietin production

Yueyue Sun, Yingying Li, Xiang Chu, Jie Zhang, Lingyu Zeng, Kailin Xu, Jianlin Qiao  
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou, China 221002

Notch signaling regulates cell-fate decisions in several developmental processes and cell functions. However, a role for Notch in hepatic thrombopoietin (TPO) production remains unclear. We noted thrombocytopenia in mice with hepatic Notch1 deficiency, and so investigated TPO production and other features of platelets in these mice. We found that the liver ultrastructure and hepatocyte function were comparable between control mice and Notch1-deficient mice. However, the Notch1-deficient mice had significantly lower plasma TPO and hepatic TPO mRNA levels, concomitant with lower numbers of platelets and impaired megakaryocyte differentiation and maturation, which were rescued by addition of exogenous TPO. Additionally, JAK2/STAT3 phosphorylation was significantly inhibited in Notch1-deficient hepatocytes, consistent with the RNA-seq analysis. JAK2/STAT3 phosphorylation

and TPO production was also impaired in cultured Notch1-deficient hepatocytes after treatment with desialylated platelets. Consistently, hepatocyte-specific Notch1 deletion inhibited JAK2/STAT3 phosphorylation and hepatic TPO production induced by administration of desialylated platelets in vivo. Interestingly, Notch1 deficiency downregulated the expression of HES5 but not HES1. Moreover, desialylated platelets promoted the binding of HES5 to JAK2/STAT3, leading to JAK2/STAT3 phosphorylation and pathway activation in hepatocytes. Hepatocyte Ashwell-Morell receptor (AMR) (asialoglycoprotein receptor 1, ASGR1) physically associates with Notch1 and inhibition of AMR impaired Notch1 signaling activation and hepatic TPO production. Furthermore, blockage of Dll4 on desialylated platelets inhibited hepatocyte Notch1 activation and HES5 expression, JAK2/STAT3 phosphorylation and subsequent TPO production. In conclusion, our study identifies a novel regulatory role of Notch1 in hepatic TPO production, indicating that it might be a target for modulating TPO level.

Key Words Notch1; HES5; JAK2; STAT3; thrombopoietin

## Free fatty acid receptor-4 regulates T-cell activation and decreases acute graft-versus-host disease

Jingyi Shen, Qiu Lan, Ying Wang, Shuo Cao, Fei Zheng, Kailin Xu, Bin Pan  
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou, China

Background: 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.

Methods: In murine aGVHD models, T cell conditional (Lck-cre driven) Ffar4 Knockout (KO) mice and antigen presenting cell conditional (Cd11c-cre driven) Ffar4KO mice were used as donors and recipients, respectively. Recipients were treated by different FFAR4 agonists including CpdA, GW9508 and TUG891. The impacts of FFAR4 agonists on intra-cellular signaling pathways were analyzed by RNA-seq and protein assays. The Lepob obesity mice were used as recipients of allo-HCT, and the effect of FFAR4 agonist was also tested.

Results: We found knockout of FFAR4 in T cells increased aGVHD in mice, and FFAR4 agonists CpdA, GW9508 and TUG891 reduced aGVHD in two 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  $\beta$ -arrestin2/Ahr/IL-22 pathway. CpdA recruited  $\beta$ -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 AhrKO or Il22KO T cells. On the other hand, CpdA decreased activation of antigen presenting cells in association with inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway. FFAR4 agonism also decreased aGVHD in mice with obesity and diabetes.

Conclusion: 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



## 常规核型分析和荧光原位杂交技术 检测多发性骨髓瘤细胞遗传学异常

蒋如如、董海波、袁翠英、周敏、陈兵  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：本研究的目的旨在通过常规核型分析和荧光原位杂交技术检测多发性骨髓瘤患者的细胞遗传学和分子遗传学特征并进行比较分析。

方法：对327例MM患者进行细胞遗传学分析，所有患者均进行常规核型分析和荧光原位杂交（FISH）检测，FISH对一组探针进行评估，包括1q21/1p32、p53、IGH、IgH/CCND1、IgH/FGFR3、IgH/MAF、IgH/CCND3、IgH/MAFB。

结果：81%（264/327）的患者核型正常，19%（63/327）的患者核型复杂并伴有各种结构和数值异常，其中超二倍体核型占9%（n=30），非超二倍体核型占8%（n=25）。所有核型中常见的异常染色体为1、3、5、6、9、14和19号染色体，其中以1号染色体长臂扩增最为常见。FISH分析显示62%（203/327）患者存在染色体异常，t(4;14)/IgH::FGFR3是最常见的异常（36%），其次是1号染色体长臂（1q21）扩增（64%）。对于核型正常的患者，FISH显示58%的染色体异常；而对于FISH正常的患者，11%患者存在核型异常。

结论：MM的核型分析和FISH分析各提供独特的信息。对于大多数患者来说，同时进行这两项检查可为患者提供更好的预后和治疗方式。

关键字 多发性骨髓瘤；细胞遗传学；常规核型分析；荧光原位杂交

## 基于LC-MS/MS、网络药理学及分子对接的 固本消瘤方抗弥漫性大B细胞淋巴瘤的作用机制研究

战昕卓<sup>1,2</sup>、薄毅文<sup>3</sup>、于慧<sup>1</sup>、陈晓丽<sup>1</sup>、孔祥图<sup>1</sup>、倪海雯<sup>1</sup>

1. 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院；2. 北京中医药大学 中医学院

3. 南京中医药大学 医学院

目的：本研究旨在探讨固本消瘤方(Gu-Ben Xiao-Liu Decoction, GBXLD)中抗弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的活性成分及其分子机制。

方法：通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术对GBXLD中的化学成分进行非靶向分析。采用网络药理学及分子对接预测GBXLD中抗DLBCL的潜在活性成分及作用靶点。利用CCK-8法检测细胞增殖的情况，Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡情况，Western Blot检测蛋白的表达水平，流式细胞术检测细胞周期；建立人DLBCL细胞U2932荷瘤裸鼠模型，造模成功后，将裸鼠随机分为4组(n=5)，分别为模型组和GBXLD功效成分(低、中、高剂量)组；治疗组每日早晚腹腔注射给药1次，给药14天后安乐死裸鼠并剥离瘤体组织，利用Western Blot法检测瘤组织中相关蛋白的表达，对预测单体的抗肿瘤机制

进行验证。

结果：LC-MS/MS共鉴定出GBXLD中的化学成分185种，与网络药理学的预测结果进行交集，共获得木犀草素、落新妇苷、毛蕊异黄酮等15个化合物。其中，木犀草素来自GBXLD中的君药半枝莲及臣药夏枯草，这两味中药均在方中发挥解毒的功效，对应本病“癌毒”的核心病机。“中药-成分-靶点”网络结果显示，木犀草素的度值排名较高；GO和KEGG富集分析结果显示，JAK/STAT等信号通路参与GBXLD治疗DLBCL的过程，并且分子对接结果显示木犀草素与JAK2和STAT3具有良好的结合潜力。因此本文后续实验选用木犀草素作为研究对象，探究木犀草素对JAK2/STAT3信号通路的影响。体外实验表明，在一定浓度范围内，木犀草素作用于人DLBCL细胞OCI-LY10及U2932细胞72h后半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>）值分别为12.03 μM和10.91 μM，具有明显的生长抑制作用(P<0.05)。根据IC<sub>50</sub>值，后续我们选用5、10及20 μM的木犀草素开展实验；结果表明，与空白组相比，木犀草素（5、10及20 μM）能够以浓度依赖性的方式诱导OCI-LY10和U2932细胞凋亡，阻滞细胞周期于G2/M期，上调促凋亡蛋白Bax、Cleaved PARP、Cleaved Caspase-3蛋白表达水平，下调抗凋亡蛋白BCL-2及通路蛋白p-JAK2、p-STAT3的表达水平(P<0.05, P<0.01)，JAK2和STAT3的蛋白表达水平未见明显改变(P>0.05)。体内实验结果表明，与模型组相比，木犀草素组（12.5 mg/kg、25 mg/kg及50 mg/kg）能够抑制U2932裸鼠的瘤体增长，且随着各组剂量的增长抑瘤作用更明显（P<0.05）。Western Blot法检测结果显示，木犀草素组瘤组织中的Bax、Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP1的表达随给药剂量增加而上调；Bcl-2、p-JAK2、p-STAT3的表达随给药剂量增加而下降（P<0.05），JAK2和STAT3的蛋白表达未见明显改变(P>0.05)。

结论：木犀草素可能是GBXLD中治疗DLBCL的一种有前景的天然活性成分，其机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关，为后续临床开发GBXLD有效中成药提供理论依据。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；固本消瘤方；木犀草素；LC-MS/MS；网络药理学

## 丹参酮IIA抗血小板功能及抗血栓形成的机制研究

顾蔚<sup>1</sup>、孙克盟<sup>1</sup>、胡海波<sup>1</sup>、乔建林<sup>2</sup>

1. 徐州市第一人民医院；2. 徐州医科大学血液病研究所

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αIIbβ3、GPVI、GPIIbα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 μg/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FeCl<sub>3</sub>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 $\alpha$ IIb $\beta$ 3、GPVI、GPIIb $\alpha$ 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；血栓形成；ROS

## 26例BCR::ABL阳性伴第二种融合基因的白血病的 病例特征及预后分析

付春梅<sup>1</sup>、薛梦星<sup>2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>、张芷钰<sup>2</sup>

1. 徐州市中心医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：探索BCR::ABL阳性同时伴随第二种融合基因白血病患者的病例特征、分子学特点及预后。

方法：回顾性分析自2018年3月至2023年12月在苏州大学附属第一人民医院就诊的BCR::ABL阳性同时伴随其它融合基因的26例白血病患者，分析这些患者的临床病例资料。

结果：1、26例患者中男性16例，女性10例，初诊发病中位年龄35岁（18-85岁）。其中1例为原发急性B淋巴细胞白血病，1例为混合细胞性白血病，3例为原发急性髓系白血病，1例为急性髓系白血病（ET转化）。3例为慢性粒细胞白血病急淋变，17例为慢性粒细胞白血病急髓变。

2、8例2种融合基因与染色体易位相对应，14例仅有1种融合基因对应的染色体易位，2例患者为正常核型，1例染色体未见分裂相，1例2种染色体易位与两种融合基因不对应。

3、26例患者中10例通过多重PCR检测，16例通过转录组测序检测。11例为BCR::ABL合并CBF $\beta$ ::MYH11，2例为BCR::ABL合并PAX5::MLLT3，1例为BCR::ABL合并RUNX1::ITD，3例BCR::ABL合并MLL重排，1例BCR::ABL合并NUP98::HOXA6，1例BCR::ABL合并RUNX1::MECOM，7例为BCR::ABL合并其它融合基因。

4、8例检测出BCR::ABL激酶区突变，1例发生在CML慢性期及急变期，1例发生在CML加速期，6例发生在CML急变期。其中3例检测出T315I激酶区突变，5例检测出P-loop区突变。16例患者接受了至少包含51个基因的二代测序，8例（50%）患者基因突变阳性，RUNX1突变最常见。

5、随访日期截止至2024年4月17日，26例患者中10例存活（38.5%），15例死亡，1例失访。13例未接受异基因造血干细胞移植，其中2例存活（15.4%），1例失访，10例死亡。13例患者接受异基因造血干细胞移植，8例存活（61.5%），5例死亡。26例患者中位OS为31.5个月（范围1-190个月），出现第二种融合基因后中位OS为6.5个月（范围1-95个月）。13例未接受异基因造血干细胞移植患者的中位OS为9个月（范围1至62个月），出现第二种融合基因后中位OS为4个月（范围1-27个月）。13例在出现第二种融合基因后15-238天接受异基因造血干细胞移植，1例接受无关造血干细胞移植，12例为亲缘单倍体造血干细胞移植。接受异基因造血干细胞移植的13例患者中位OS为52个月（范围5-190个月），出现第二种融合基因后中位OS为25个月（范围2-95个月），造血干细胞移植后的中位OS为24个月（范围2-126个月）。

结论：BCR::ABL伴第二种融合基因多见于CML急变期，临床预后差，异基因造血干细胞移植可以改

变这类患者的临床预后。

关键字 慢性粒细胞白血病、BCR::ABL融合基因、第二种融合基因、异基因造血干细胞移植

## **Biomimetic cell membrane decorated ZIF-8 nanocarriers with IR-780 and doxorubicin loading for multiple myeloma treatment**

Guangtao Gao, Xiaoqing Dong, Bing Chen

血液内科

Several therapeutic drugs including heptamethine cyanine dye (IR-780), doxorubicin (Dox) and others have exhibited positive outcomes for the treatment of multiple myeloma (MM). However, curing MM is still hampered by undesired off-target effects and uncontrolled release of the therapeutics. Herein, we present novel MM-mimicking nanocarriers by integration of Dox, IR-780 and MM cell membrane with ZIF-8 nanoparticles (D/INPs@CM) for MM treatment. The nanocarriers were fabricated by co-loading Dox and IR-780 into ZIF-8 and further coated with cell membrane. After intravenous injection, the D/INPs@CM can enter the bone marrow and target the tumor cells owing to bone marrow homing and homologous targeting properties of MM cell membrane. Once accumulating in the tumor site, ZIF-8 decomposed under the acid microenvironment and released the encapsulated Dox and IR-780. As a result, D/INPs@CM showed the best MM tumor eradication performance compared to D/INPs, without displaying noticeable systemic toxicity. All these features suggest that our biomimetic nanocarriers may have great potential for the precise and targeted therapy of MM and related other hematological malignancies.

Key Words biomimetic; bone marrow homing; multiple myeloma; PDT/PTT; drug delivery; cell membrane

## **Myelodysplastic syndrome associated-hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective study of 15 cases in a single center**

Yue Song<sup>1</sup>, Fei Zhou<sup>1</sup>, Xiaoli Li<sup>2</sup>, Feng Du<sup>2</sup>, Ziyang Wang<sup>2</sup>, Liyun Bai<sup>2</sup>,

Yifang Yao<sup>2</sup>, Limin Liu<sup>1</sup>, Xiao Ma<sup>1</sup>, Suning Chen<sup>1</sup>, Depei Wu<sup>1</sup>, Xuefeng He<sup>1</sup>

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University; 2. Soochow Hopes Hematosis Hospital

Introduction: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening disorder characterized by excessive secretion of cytokines, manifest as primary HLH or secondary HLH, according to the etiology. Malignancy associated HLH (M-HLH) is one type of secondary HLH, commonly triggered by hematological malignancies such as lymphomas, T/NK-cell disorders, acute leukemias, lymphoproliferative diseases, and myelodysplastic syndrome (MDS). HLH initiated by MDS is exceedingly unusual and has not been extensively studied, resulting in limited

understanding of its underlying pathogenesis and optimal treatment strategies.

**Methods:** Between March 1, 2019, and March 1, 2023, all consecutive patients with a diagnosis of MDS–HLH admitted to our center were retrospectively analyzed. The clinical manifestations, laboratory indicators, treatment regimen and efficacy of these patients were mainly evaluated. Follow-up started at the date of MDS–HLH diagnosis and ended at the date of death or last examination. Overall survival (OS) was calculated from the diagnosis of HLH to death of any cause.

**Results:** A total of 15 patients were included. All patients exhibited typical features of aggressive HLH: nine (60%) met 7 out of 8 HLH–2004 criteria, four (27%) met 6 out of 8, and two (13%) met 5 out of 8. Liver abnormalities were observed in 67% of patients (10 out of 15) and elevated cytokine levels were in 93% of patients (13/14). Four patients (27%) suffered concurrent EBV infection. Among the 15 patients, 8 patients achieved remission of HLH, resulting in a remission rate of 53.3%.

The comparison between lower-risk and the higher-risk MDS–HLH group indicated: all patients in the lower-risk MDS–HLH group developed HLH at the same time as the diagnosis of MDS, whereas most patients (6/8, 62.5%) in the higher-risk MDS–HLH group experienced HLH onset during MDS progression or relapse ( $p=0.014$ ).

In total, there were 8 deaths. All deceased patients died from HLH or its complications. The majority of deaths occurred within the first 2 months after HLH diagnosis (75%, 6/8). The median overall survival was 12.3 weeks (95%CI, 1.1–23.5). The evaluation of treatment efficacy revealed that patients who achieved complete response (CR) or partial response (PR) had significantly prolonged overall survival compared to those who did not respond to treatment ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** This is the first comprehensive study focusing specifically on MDS–HLH. In the diagnosis of MDS–HLH, the inclusion of cytopenia as one of the effective diagnostic criteria should be considered, while the assessment of cytokine levels and liver damage should be taken into consideration as important diagnostic indicators. The pathogenesis of HLH in MDS–HLH differ depending on the risk classification of MDS, with the higher-risk group through malignancy antigens and lower-risk group through immune dysfunction. The prognosis of MDS–HLH is generally poor, with a high mortality rate in the early stages, primarily due to HLH and related complications. The remission status of HLH is crucial for the prognosis of MDS–HLH. Conventional chemotherapy regimens, including those with etoposide, have shown limited effectiveness and safety, while chemotherapy-free regimen should be preferred. The significance of EB virus infection in the development of MDS–HLH should be noted.

**Key Words** Myelodysplastic syndrome, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, diagnosis, pathogenesis, treatment, survival



## EBV capture technology based on single-cell RNA sequencing: a practical tool to explore the role of EBV infection in EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative diseases

Shunan Wang<sup>1</sup>, Wenqi Zhu<sup>2</sup>, Yeqin Sha<sup>1</sup>, Ruize Chen<sup>1</sup>, Hanning Tang<sup>1</sup>,  
Yongle Li<sup>1</sup>, Huayuan Zhu<sup>1</sup>, Lei Fan<sup>1</sup>

1. Department of Hematology, Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University ; 2. Singleron Biotechnologies, Nanjing 211899, China

**Introduction:** Epstein-Barr virus (EBV) infection is crucial to the occurrence and development of EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative diseases (EBV-T/NKLDP). The underestimated morbidity, high heterogeneity and lack of specific cell line make it difficult to decipher the concrete function of EBV in this disease. Single-cell RNA sequencing makes it possible to detect the load of EBV in single cell, but the sensitivity is limited by sequencing depth, while the high price limiting the promotion of this technology.

**Objective:** The study aims to increase the sensitivity of EBV detection in single-cell RNA sequencing and to explore the role of EBV in EBV-T/NKLDP.

**Methods:** We added viral probes on the magnetic beads of single cells and used secondary enrichment to amplify the titer of EBV. This updated technology was used to explore the role of EBV in EBV-T/NKLDP.

**Results:** This improved technology increased the sensitivity of EBV detection while not impairing the advantage of single-cell RNA sequencing on heterogeneity analysis. In EBV-T/NKLDP, EBV preferably infects T cells and induces copy number variation, cell proliferation, cell-cell interaction, and poorer killing effect.

**Conclusion:** This new technology effectively increased the sensitivity of EBV detection in single-cell RNA sequencing. EBV infection can impact the genome stability and killing effect of T cells and induce abnormal proliferation.

**Key Words** Epstein-Barr virus; EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative diseases; Single-cell RNA sequencing; NK/T cells

## 自拟中药坐浴液治疗急性白血病化疗后肛周感染的临床研究

陈娟<sup>1</sup>、吴琼<sup>1</sup>、林国强<sup>2</sup>、张彦明<sup>2</sup>、管俊<sup>3</sup>

1. 扬州大学医学院附属泗阳县中医院; 2. 徐州医科大学附属淮安医院  
3. 扬州大学附属苏北人民医院

**目的:** 探讨自拟中药坐浴液对急性白血病化疗后肛周感染的临床治疗作用。

**方法:** 设计临床随机对照试验, 选取2012年11月至2022年12月期间在苏北人民医院血液科住院接受

化疗并接受预防性高锰酸钾坐浴患者中新发肛周感染者，按1:1配比随机纳入实验组与治疗组。实验组接受自拟中药坐浴，对照组接受高锰酸钾坐浴。所有实验组和对照组患者均给予对症支持治疗，包括一周定期一次皮肤细菌检测。确诊肛周感染后，所有患者均立即接受经验性广谱抗生素静脉滴注治疗，后续根据患者细菌培养及药敏结果调整抗生素种类，治疗剂量及疗程均参照药品说明书。对于感染较重并形成脓肿的患者，酌情进行脓肿切开引流术。所有患者均接受2周坐浴疗程后评价疗效。采用改良疗效评价表对肛周感染治疗的疗效进行评估，将疗效分为治愈、好转、无效3个等级。收集并记录患者治疗前后肛门疼痛、全身症状、肿块大小和肿块质地，并且对相应项目进行评分。于患者治疗前后各抽取空腹外周静脉血约5ml，检测患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10 (IL-10)、红细胞沉降率 (ESR)、超敏C反应蛋白 (hs-CRP)、前列腺素E2 (PGE2) 含量。比较自拟中药坐浴与传统高锰酸钾坐浴对肛周感染治愈率、症状和体征评分、血清炎症因子水平的作用差异。将上述指标进行统计分析，计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行描述，采用t检验或Wilcoxon Mann-Whitney U秩和检验；计数资料以率和百分比进行描述，采用卡方检验或Fisher确切概率法。P<0.05代表差异有统计学意义。

结果：共纳入68名患者，其中实验组与对照组各34名，2周干预后发现实验组患者肛周感染治愈率明显高于对照组 (47.06% vs. 17.65%, P<0.05)。两组坐浴治疗后的症状/体征评分，包括肛门疼痛、全身症状、肿块大小、肿块质地，均较治疗前显著下降 (P<0.05)，且实验组各项评分均显著低于对照组 (P<0.05)。两组坐浴治疗后均能下调血清促炎因子hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、ESR、PGE2水平并上调抑炎因子IL-10水平 (P<0.05)，且实验组血清促炎因子hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、ESR、PGE2水平明显低于对照组，而抑炎因子IL-10水平明显高于对照组 (P<0.05)。

结论：自拟中药坐浴方对急性白血病化疗后肛周感染的临床治疗效果显著，自拟中药坐浴较传统高锰酸钾坐浴在临床治愈率、症状/体征改善及血清炎症因子的调控方面更有优势。但由于随访时间较短，未能研究其远期疗效，值得临床进一步探索。

关键字 自拟中药坐浴液；急性白血病；肛周感染；治疗

## 急性髓系白血病患者肠道菌群特征及代谢组学的相关研究

郝子怡、杨萧天、司叶俊、林国强、张兴霞、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：利用16S rDNA基因测序技术和LC-MS/MS技术分析AML患者与健康对照组、AML患者化疗前后肠道菌群及血清代谢产物的组成和差异，筛选出AML患者差异菌群及代谢产物，并通过关联分析构建AML患者肠道菌群与机体代谢的调控网络，揭示肠道菌群参与AML患者代谢的病理生理机制，为AML患者采用基于肠道微生态的干预策略提供新的实验支持。

方法：收集46例初诊AML患者化疗前、化疗后粒细胞缺乏期 (中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ ) 两个时间点及20例健康对照组成人的粪便及血清样本，进行16S rDNA测序和LC-MS/MS检测，通过多元统计分析筛选得到差异菌群和差异代谢物，并根据KEGG数据库对差异代谢物进行功能注释，进一步通过皮尔森相关性分析研究机体与肠道菌群的共代谢模式，分析对AML患者病理生理机制影响较大的肠道菌群和代谢产物及其相互作用。

结果：1. 基于多元统计分析，初诊AML患者肠杆菌属及葡萄球菌属丰度明显升高；拟杆菌属及乳酸菌属丰度比例降低。化疗后骨髓抑制组AML患者肠球菌属及不动杆菌属丰度较化疗前明显升高，布劳氏菌属及毛螺菌属丰度明显降低；AML患者肠道菌群Alpha及Beta多样性相较于健康对照组显著降低，诱导

缓解化疗进一步降低AML患者肠道菌群的丰度及多样性。

2. 基于LC-MS非靶向代谢组学技术对所有血清样本进行检测，初诊AML患者相较健康对照组共筛选出差异代谢物430个；AML诱导化疗后粒缺期患者相较初诊AML组筛选出差异代谢物226个。

3. KEGG功能富集分析结果提示初诊AML患者中具有显著变化的代谢通路有缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解、精氨酸和脯氨酸代谢、苯丙氨酸代谢、组氨酸代谢等氨基酸代谢通路。粒缺期AML患者功能富集结果提示显著变化的通路有胆汁分泌及胆汁酸代谢、嘧啶-谷胱甘肽代谢、脂肪酸生物合成、丙酸代谢和PI3K-Akt信号通路等代谢途径。

4. 皮尔森相关性分析显示，AML患者具有独特的肠道微生物与血清代谢物相互作用网络。

讨论：本研究通过16S rDNA高通量测序和LC-MS/MS技术对健康对照组及初诊AML患者化疗前后的肠道菌群和代谢产物进行分析，我们发现初诊AML患者与健康人群的肠道菌群结构及代谢产物存在明显差异，诱导缓解化疗会进一步降低初诊AML患者肠道菌群的多样性，加重机体代谢紊乱。此外根据皮尔森相关系数将各组间差异代谢物和差异菌群进行关联分析，表明AML患者具有独特的肠道菌群与代谢物调控网络，并分析了相关的代谢通路与肠道菌群的相关性，为揭示AML发病机制提供基础，为临床辅助疾病诊断、治疗及预后提供新的视角。

关键字 急性髓系白血病；诱导缓解化疗；肠道菌群；代谢组学

## 单中心170例血友病临床研究和疾病管理经验

司叶俊、张兵、于友欢、张彦明、孙露

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的：血友病是一种因凝血因子缺乏导致的遗传性出血性疾病，患者因反复出血尤其是关节出血，常导致关节炎和活动能力下降，严重影响其生活质量。近年来，结合康复治疗与肌骨超声（Musculoskeletal Ultrasound, MSKUS）的多学科综合管理逐渐成为关注的焦点。本研究旨在分析单中心170例血友病患者的临床数据，总结疾病管理经验，探讨康复治疗及肌骨超声在改善患者活动能力和生活质量中的作用，并测评血友病活动能力评估量表（Haemophilia Activity List, HAL）和关节炎生活治疗测量量表（Arthritis Impact Measurement Scales, AIMS）的应用效果。

方法：本研究采用回顾性分析方法，收集2012年至2024年期间单中心170例确诊为血友病患者的临床资料，涵盖患者基本信息、出血频率、关节病变严重程度、康复治疗方案、MSKUS检查结果、HAL和AIMS评分及生活质量等多维度数据。从疾病特征、治疗方式与效果、患者活动能力和生活质量评估等方面进行系统分析并总结相关经验。

结果：170例患者中，血友病A型占比76.5%，B型占比23.5%；其中接受预防性治疗患者比接受按需治疗患者的年均出血次数显著减少（ $3.2 \pm 1.1$  vs  $11.4 \pm 2.3$ 次， $p < 0.01$ ）。肌骨超声在诊断和监测关节病变中表现出高效性，早期诊断率显著提高。MSKUS检查结果显示，62%的患者存在不同程度的关节病变，最常见于膝关节、踝关节和肘关节。康复治疗显著改善了血友病患者的活动能力和生活质量。HAL和AIMS测评分别用于评估患者的日常活动能力和生活质量。研究发现，接受系统康复治疗的患者其HAL评分显著提高（从基线的 $43.6 \pm 7.2$ 分提高到 $60.8 \pm 8.3$ 分， $p < 0.01$ ），AIMS评分显著下降（从基线的 $6.5 \pm 1.1$ 分下降到 $4.1 \pm 0.9$ 分， $p < 0.05$ ），表明日常活动能力和生活质量显著改善。此外，康复治疗显著减少了关节炎的疼痛和活动受限。通过MSKUS定期监测，能够动态调整康复计划，优化治疗效果。在疾病管理经验方面，本研究强调了多学科团队（Multidisciplinary Team, MDT）合作的关键作用。血液科、

康复科、及心理科的协作，不仅提高了患者的医疗依从性，还有效减少了病情的复发和并发症的发生。通过建立长期随访制度和患者教育计划，显著提高了患者的自我管理能力。

结论：本研究表明，通过结合常规血液学治疗、系统康复治疗及肌骨超声的多学科综合管理，可以显著改善血友病患者的活动能力和生活质量。肌骨超声作为精准的无创监测工具，在关节病变的早期诊断和治疗中发挥了重要作用；系统康复治疗不仅显著改善了患者的肌力和关节活动度，还显著提升了生活质量。未来，建议在大样本及长期随访的基础上，进一步优化个性化疾病管理方案，提升血友病患者的长期预后和生活质量。

关键字 血友病 临床研究 康复治疗 肌骨超声

## 内皮活化和应激指数对B细胞肿瘤CAR-T细胞治疗的预测作用

陈伟、胡瑾、陆丰艺、韩倩楠、高雯暇、赵欢欢  
徐州医科大学附属医院

目的：探究内皮活化和应激指数(Endothelial Activation and Stress Index, EASIX)对嵌合抗原受体T细胞(Chimeric Antigen Receptor T cell, CAR-T)疗法的疗效及细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)预测作用。

方法：纳入于徐州医科大学附属医院血液内科行CAR-T细胞治疗的复发难治性B细胞肿瘤患者70例，计算log<sub>2</sub>mEASIX，根据ROC曲线选取截断值为5.443，分为低mEASIX组(42例)和高mEASIX组(28例)，回顾性分析预处理前(-7d)内皮活化与应激指数对CAR-T细胞疗效及CRS的预测作用。

结果：(1)高mEASIX组的总生存期(P<0.01)及无进展生存期(P=0.009)明显低于低mEASIX组。(2)高mEASIX组CRS≥2级的发生率明显高于低mEASIX组(P=0.007)。(3)CAR-T治疗后缓解程度(P=0.001)、CRS发生与否(P=0.041)、预处理前乳酸脱氢酶水平(P=0.046)、预处理前mEASIX水平(P=0.047)是影响CAR-T细胞治疗患者总生存期的独立因素。

结论：预处理前EASIX评分能够预测接受CAR-T细胞治疗的复发难治性B细胞肿瘤患者的总生存期及CRS≥2级的发生率。

关键字 内皮活化和应激指数；嵌合抗原受体T细胞疗法；细胞因子释放综合征；B细胞肿瘤；急性B淋巴细胞白血病；B细胞淋巴瘤；

## 骨髓靶向的工程化白血病细胞递药系统联合饥饿疗法及乏氧激活疗法治疗AML的作用研究

左华芹、谢晓艳、何斌、孙梅  
江苏省苏北人民医院

目的：化疗目前仍是急性髓系白血病(AML)的主要治疗方法，但化疗的毒副作用严重限制了其应



用。因此，靶向骨髓递药以增加局部药物浓度是提高AML治疗效果的重要手段。经工程化处理的白血病细胞（Ghost）与正常的白血病细胞一样具备骨髓归巢能力，但不具有致病性。本研究采用上述细胞共载葡萄糖氧化酶（GOx）和乏氧激活前体药物替扎拉明（TPZ），构建一种骨髓靶向递药、联合饥饿疗法及乏氧激活疗法治疗AML的新型载药体系（GOx-TPZ@Ghost）。

方法：用不同辐射剂量的放疗序贯液氮冷冻处理白血病细胞，通过SEM、DLS、CCK-8和活体成像等方法，获得既无增殖活性又能保持完整细胞形态的工程化白血病细胞作为药物载体。根据载药体系表征，不断优化反应条件，制备载药量高、稳定性强的GOx-TPZ@Ghost新型载药体系。采用活体成像、HPLC测定载药体系在AML小鼠中的骨髓归巢特性及靶向递药能力。通过免疫荧光、免疫组化检测AML细胞及骨髓组织的乏氧情况。通过活体成像、HE染色和小鼠生存情况等综合评价载药体系的疗效。检测载药体系对正常组织器官的毒性，评价其安全性。

结果：经6Gy 辐照序贯液氮冷冻处理的白血病细胞既无增殖活性和致病性，又能保持完整的细胞形态，且保留了细胞表面归巢相关的关键黏附分子CD44和CXCR4，具有正常细胞相似的骨髓归巢能力。因此，将其作为后续实验用的载体细胞。载药前后的细胞大小形态未发生明显改变。GOx-TPZ@Ghost处理组的小鼠骨髓中TPZ药物浓度是游离TPZ组的5倍，骨髓靶向性显著提高。白血病骨髓环境普遍乏氧，GOx-TPZ@Ghost中的GOx迅速氧化葡萄糖，产生饥饿效应，同时消耗氧气，加剧环境乏氧，TPZ转变为有毒物质，显著抑制白血病细胞生长（ $P < 0.01$ ）。和游离的药物相比，经GOx-TPZ@Ghost处理的AML小鼠，白血病肿瘤负荷显著减少，生存率提高（ $P < 0.05$ ）。和对照组相比，GOx-TPZ@Ghost不引起小鼠主要脏器功能改变（ $P > 0.05$ ），也不会导致主要脏器组织发生病理改变。

讨论：实验成功制备了GOx-TPZ@Ghost载药体系，该载药体系不具有致病性，并可利用载体的骨髓归巢特性实现药物的骨髓靶向递送，从而提高骨髓药物浓度，减轻毒副作用。GOx-TPZ@Ghost可增加骨髓环境中葡萄糖和氧气的消耗，加剧环境乏氧，实现饥饿疗法及乏氧激活疗法的联合治疗，有望为AML提供治疗新策略。

关键字 急性髓系白血病；工程化白血病细胞；骨髓归巢；乏氧激活疗法

## BuEAM预处理方案在淋巴瘤自体造血干细胞移植的应用疗效及安全性观察分析

姜惠然、林国强、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：观察分析BuEAM预处理方案在淋巴瘤自体造血干细胞移植中应用的疗效及安全性。

方法：回顾性分析本中心自2019年起应用BuEAM（白消安0.8mg/Kg/q6h2d+美法仑70mg/m<sup>2</sup>/d2d+阿糖胞苷1g/m<sup>2</sup>/d2d+依托泊苷200mg/m<sup>2</sup>/q12h2d）预处理方案行自体造血干细胞移植的8例淋巴瘤患者的临床数据。观察其造血重建时间、移植相关并发症、不良反应，及治疗反应和生存情况，评估该预处理方案安全性及疗效。

结果：1.一般资料：8例患者男性5例，女性3例，中位年龄46(16~64)岁，其中弥漫大B细胞淋巴瘤2例，套细胞淋巴瘤1例，血管免疫母细胞淋巴瘤1例，伯基特淋巴瘤1例，小淋巴细胞淋巴瘤1例，原发中枢神经系统淋巴瘤1例，B细胞淋巴瘤1例。2.造血重建情况：所有患者采集干细胞均满足移植需求，移植前病情评估均至少达部分缓解，经ASCT后均获得造血重建。中性粒细胞植入中位时间为11(9~15) d，



8例患者血小板植入中位时间为10(11~19) d。IV度骨髓抑制有8例,血小板输注中位量为4个(3~10)治疗量。3.不良反应:主要的非血液学不良反应包括:1例患者出现腹泻,粪便培养示克柔假丝酵母菌;1例患者泌尿系感染,培养提示大肠埃希菌;1例患者移植中并发阑尾炎;2例患者口腔黏膜炎,相应并发症加强支持治疗后均好转。4.治疗反应:8例患者均于移植后1月进行全面评估,5例获得CR(62.5%),总有效率100%。中位随访9(1~31)个月,截止随访日期,所有患者均存活,移植相关死亡率为0。5.生存情况:中位总生存(OS)期和无进展生存(PFS)期均尚未观察到。

讨论: Auto-HSCT是淋巴瘤治疗的重要手段,预处理方案的选择是移植的重要组成部分。本研究显示BuEAM方案治疗安全可靠,具有较高的有效率,且该方案存在相关药物易于获取、便于开展等优势。但由于本研究为单中心回顾性研究,样本量较少,相关结论仍需大规模随机对照研究进一步验证。

关键字 BuEAM预处理方案;淋巴瘤;自体造血干细胞移植

## 造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿一例随访报告并文献复习

杨阳

涟水县人民医院

目的:探讨临床有效治疗再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿的方法。

方法:回顾性随访分析一例AA-PNH患者治疗的临床资料。

结果:该例行造血干细胞移植后的患者病程中未出现明显GVHD,出院后监测血常规,目前能脱离输血依赖,造血功能逐渐恢复。

结论:临床治疗再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿的方法多样,但经过对比造血干细胞移植效果较好,希望临床扩大对该类疾病治疗的研究。

关键字 造血干细胞移植 再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿 随访

## Comprehensive molecular characterization of methionine metabolism across hematological malignancies

Zi jun Xu,Xiang-meì 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

## 微移植、自体干细胞移植及化疗在低中危组急性髓系白血病完全缓解后巩固治疗的疗效研究

陶善东、周丹、丁邦和、于亮、王春玲  
淮安市第一人民医院

目的：通过对低中危组急性髓系白血病（Acute myeloid leukemia, AML）患者的临床特征、细胞遗传学、分子生物学、疾病状态、治疗反应与生存情况进行回顾性分析，研究旨在探讨微移植（Microtransplantation, MST）与自体造血干细胞移植（Autologous stem cell transplantation, ASCT）或化疗在低中危组AML患者缓解后巩固化疗中的疗效，为低中危组AML患者的缓解后治疗选择提供一定的临床依据。

方法：收集2014年01月至2021年08月于淮安市第一人民医院住院治疗的63例按照ELN危险度分层为低中危组AML患者的临床资料。根据患者缓解后治疗方案选择不同分为三组，分别为：MST组、ASCT组、化疗组。采用独立样本t检验、方差分析、皮尔逊卡方检验、log-rank检验、Kaplan-Meier法等统计学方法，比较三组患者在治疗反应、相关并发症、总生存期（Overall survival, OS）以及无复发生存期（Relapse free survival, RFS）方面的差异。

结果：1、MST组共22例、ASCT组17例、单纯阿糖胞苷巩固化疗（Single agent cytarabine, CSA）组24例，三组中位随访时间分别为23.5个月、21个月和11.5个月；2、MST组中性粒细胞恢复时间短于CSA组，两组中性粒细胞恢复的中位时间分别为：11(9-15)天 vs 13(11-18)天， $P = 0.003$ ；MST组和ASCT组在

中性粒细胞或血小板恢复时间方面无显著差异( $P = 0.342$ 和 $P = 0.259$ ); 三种巩固化疗方案中最常见的并发症均为血液学毒性, 包括感染和出血, 三组的发生率无显著差异; MST组未发生移植相关移植物抗宿主病(Graft-versus-host disease, GVHD)。3、MST组和ASCT组患者2年累计复发率分别为27.27%和29.41% ( $P = 0.581$ ); CSA组2年累计复发率(41.67%)比MST和ASCT组高, 但差异无统计学意义; 三组患者均无治疗相关或非复发相关死亡。4、所有患者中位生存期为5年, MST、ASCT和CSA组2年生存率分别为72.90%、66.20%和65.50% ( $\chi^2 = 3.079, P = 0.215$ ); MST、ASCT和CSA组的2年RFS分别为68.70%、59.90%和57.40% ( $\chi^2 = 2.159, P = 0.340$ )。5、亚组分析发现, 年龄 $\geq 60$ 岁的患者2年OS和RFS分别为58.30%和54.20%, MST组预计2年OS为62.20%, CSA组预计2年OS为50.00% ( $P = 0.101$ ), 2年RFS分别为57.10%和50.00% ( $P = 0.136$ )。年龄 $< 60$ 岁的患者2年OS和RFS分别为74.6%和67.7%; MST组、ASCT组和单纯化疗组2年OS分别为100.0%、66.2%和69.1% ( $P = 0.044$ )、2年RFS分别为100.0%、65.4%和59.8% (MST vs 化疗组,  $P = 0.050$ )。

结论: 微移植、自体造血干细胞移植和中大剂量阿糖胞苷化疗三种缓解后巩固治疗方案均是低中危组AML患者缓解后可接受的治疗方法。微移植较单纯化疗延长60岁以下低中危AML患者的总生存期与无复发生存期。

关键字 急性髓系白血病; 缓解后治疗; 微移植; 自体造血干细胞移植; 化疗

## 单倍体-脐血移植对照单倍体移植治疗未缓解的急性白血病: 一项多中心研究

朱锦锦<sup>1</sup>、徐蜜蜜<sup>1</sup>、叶逸山<sup>2</sup>、茹煜华<sup>1</sup>、丁亦扬<sup>1</sup>、李晓莉<sup>3</sup>、龚欢乐<sup>1</sup>、  
周必琪<sup>1</sup>、范祎<sup>1</sup>、屠雨青<sup>1</sup>、徐扬<sup>1</sup>、陈佳<sup>1</sup>、黄河<sup>2</sup>、吴德沛<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 浙江大学医学院附属第一医院; 3. 江苏省苏州弘慈血液病医院

目的: 移植前未缓解的急性白血病(non-CR AL)患者预后差。对于non-CR AL患者, 单倍体移植(haplo-SCT)是一种被广泛接受的移植方案, 而单倍体-脐血移植(haplo-cord SCT)的作用尚未明确。因此, 我们的研究目的是比较haplo-cord SCT和haplo-SCT治疗non-CR AL患者的疗效。

方法: 我们回顾性分析了从2014年2月至2018年12月在多中心接受haplo-cord SCT或haplo-SCT的149例移植前non-CR AL患者的总生存率(OS), 无进展生存率(PFS), 累积复发率(CIP), 移植相关死亡率(TRM)及无复发无移植物抗宿主病(GVHD)生存率(GRFS), 分析生存相关指标的预后影响因素。

结果: 本研究在3个中心开展, 共纳入149例患者, 包括男性89例, 女性60例, 移植中位年龄为28(2-67)岁。其中104例患者接受haplo-cord SCT, 45例患者接受haplo-SCT。Haplo-cord SCT和haplo-SCT组的CR率均为93.3% ( $P = 0.999$ ), 2年OS分别为39.9%和45.1% ( $P = 0.982$ ), 2年PFS分别为28.9%和35.7% ( $P = 0.365$ ), 2年CIP分别为55.5%和45.8% ( $P = 0.540$ ), 2年TRM分别为15.7%和18.4% ( $P = 0.915$ ), 2年GRFS分别为29.5%和36.5% ( $P = 0.476$ ), 差异均无统计学意义。

截至末次随访, 存活患者的中位随访时间为43.8(1.80-94.4)个月。Landmark法分析OS超过24个月的患者发现, haplo-cord SCT组患者的中位OS和PFS均未达到, haplo-SCT组患者的中位OS和PFS分别为44.3和43.0个月。Haplo-cord SCT组患者的3年CIP低于haplo-SCT组(0.0% vs. 26.7%,  $P = 0.035$ ), 导致haplo-cord SCT组的3年OS(96.3% vs. 73.7%,  $P = 0.002$ )优于haplo-SCT组。相比于haplo-SCT组, haplo-cord SCT组患者有着较高的3年PFS(96.3% vs. 73.3%,  $P = 0.069$ )和GRFS(75.8% vs. 57.9%,  $P = 0.191$ ), 但是由于

样本量有限,差异尚无统计学意义。两组患者3年TRM相似(3.7% vs. 0%,  $P = 0.457$ )。

对总体人群、接受haplo-cord SCT的患者以及移植后存活超过24个月的患者进行了多因素分析(MVA)。总体人群和接受haplo-cord SCT患者的MVA结果显示,诊断为混合表型急性白血病(MPAL)是这两类人群PFS的独立危险因素。在总体人群中,诊断为MPAL或急性淋巴细胞白血病(ALL)是CIP和GRFS的独立危险因素,而在接受haplo-cord SCT的患者中则不是。在总体人群中,移植前骨髓原始细胞计数 $\geq 20\%$ 是TRM的独立危险因素,从而导致更差的OS, PFS和GRFS,而在haplo-cord SCT组不存在这种相关性。III-IV度急性GVHD (aGVHD)是OS、PFS和TRM的独立危险因素,而cGVHD也与这两种人群的TRM升高有关。对移植后存活超过24个月的患者进行的MVA证实, haplo-cord SCT是OS的独立保护因素。

Haplo-cord SCT组9例死于疾病进展,移植相关死亡3例, haplo-SCT组9例死于疾病进展,移植相关死亡5例。

讨论:对于non-CR AL患者, haplo-cord SCT与haplo-SCT总体疗效相似,但haplo-cord SCT有望通过降低复发率提高存活患者的远期无进展生存率及总生存率。

关键字 急性白血病; 难治; 复发; 单倍体-脐血移植; 单倍体移植

## 骨髓增生异常综合征疾病进展和白血病转化过程中 基因突变动态变化研究

严欣、田雨露、顾岩、刘娜、葛峥  
东南大学附属中大医院

目的:通过分析骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic neoplasms, MDS)疾病稳定(Stable disease, SD)组和疾病进展(Progressive disease, PD)/白血病转化(Leukemic transformation, LT)组患者病程中基因突变动态变化的差异,探索在MDS发生PD/LT过程中起关键作用的基因突变。

方法:收集2019年5月至2023年8月于东南大学附属中大医院就诊的84例MDS患者序贯样本(Sequential samples)行高通量二代测序基因突变检测;收集测序时临床参数与测序结果,回顾性分析SD组和PD/LT组MDS患者病程中基因突变动态变化。

结果:①84例患者中男性51例,女性33例,初次测序时中位年龄69(31~95)岁。SD组51人,PD组20人,LT组13人。初次测序时PD/LT组中位骨髓原始细胞比例高于SD组(1.6%对0.4%,  $P=0.013$ )。②84例患者初次测序时基因突变检出率较高的依次为ASXL1( $n=21, 25\%$ )、TP53( $n=17, 20.2\%$ )、TET2( $n=12, 14.3\%$ )、DNMT3A( $n=11, 13\%$ )、U2AF1( $n=11, 13\%$ );PD/LT组患者初次测序时中位基因突变个数显著高于SD组(2个对1个,  $P=0.014$ );PD/LT组初次测序时TET2(27.3%对5.9%,  $P=0.01$ )、SETBP1(15.2%对2%,  $P=0.033$ )、RUNX1(18.2%对2%,  $P=0.013$ )突变比例显著高于SD组。③84例患者病程中检出率较高的新增突变(I组突变)/克隆扩增突变(II组突变)依次为TP53( $n=9, 10.7\%$ )、TET2( $n=7, 8.3\%$ )、ASXL1( $n=7, 8.3\%$ )、RAS旁路突变( $n=7, 8.3\%$ );PD/LT组中位I/II组基因突变数目显著高于SD组(2个对0个,  $P<0.0001$ )。PD/LT组患者I/II组RAS旁路(21.2%对0%,  $P=0.001$ )、TP53(27.3%对0%,  $P<0.001$ )、TET2(18.2%对2%,  $P=0.013$ )突变比例显著高于疾病稳定组。④PD/LT组多数(9/12, 75%)患者TP53突变为I/II组突变;SD组患者TP53突变皆为克隆缩小(5/8, 62.5%)或克隆稳定突变(3/8, 37.5%)。PD/LT组多数(7/8, 87.5%)患者RAS旁路突变为I/II组突变;SD组患者RAS旁路突变皆为克隆稳定突变(1/1, 100%)。



结论：PD/LT组患者初次测序时中位骨髓原始细胞比例和基因突变数目高于SD组；TET2、SETBP1、RUNX1突变比例高于SD组。PD/LT组中位I/II组基因突变数目和I/II组TP53、RAS旁路、TET2基因突变比例高于SD组患者。I/II组TP53和RAS旁路突变可能促使MDS发生PD/LT。

关键字 骨髓增生异常综合征；疾病进展；白血病转化；动态变化

## 淋巴细胞/单核细胞及其与乳酸脱氢酶比值对CAR-T细胞治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤疗效及预后的影响

王莹<sup>1</sup>、李娜<sup>2</sup>、朱锋<sup>1</sup>、邱婷婷<sup>1</sup>、齐昆明<sup>1</sup>、闫志凌<sup>1</sup>、桑威<sup>1</sup>、李德鹏<sup>1</sup>、李振宇<sup>1</sup>、徐开林<sup>1</sup>

1. 徐州医科大学附属医院；2. 徐州医科大学

目的：探讨复发难治性（relapsed or refractory, R/R）B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL）患者外周血中淋巴细胞/单核细胞比值（lymphocyte to monocyte ratio, LMR）和LMR与乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）比值（LMR/LDH）对患者嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T, CAR-T）疗法治疗后近期疗效和远期预后的影响。

方法：回顾性分析2017年01月至2020年11月在徐州医科大学附属医院血液科接受CAR-T细胞治疗的51例R/R B-NHL患者的临床资料。收集患者的性别、年龄、体能（ECOG）评分、Ann Arbor分期、有无B症状、有无结外侵犯、有无骨髓侵犯、是否合并大包块等，以及清淋预处理前的单核细胞绝对值（Absolute monocyte count, AMC）、淋巴细胞绝对值（Absolute lymphocyte count, ALC）和LDH水平，计算LMR, LMR/LDH。评估患者国际预后指数（International Prognostic Index, IPI），CAR-T细胞治疗后有效率（包括完全缓解和部分缓解），无进展生存期（progression free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）。使用X-tile软件确定LMR和LMR/LDH的最佳截断值，根据最佳截断值将B-NHL患者各分为2组，比较不同组间临床资料之间有无差异，并分析LMR、LMR/LDH与疗效和预后的相关性。

结果：接受CAR-T细胞治疗的51例R/R B-NHL患者中，CAR-T细胞治疗前低LMR患者的有效率低高于高LMR组（ $P=0.012$ ），低LMR/LDH组有效率低高于高LMR/LDH组（ $P=0.006$ ）。治疗有效组患者治疗前AMC、合并大包块的比例和IPI评分低于治疗无效组患者（ $P=0.033$ ,  $0.019$ 和 $0.015$ ），治疗前LMR高于疗效无效患者（ $P=0.012$ ）；Cox多因素回归分析法显示，合并大包块是影响有效率的影响因素（ $P=0.022$ ）。51例患者中43例患者（84.3%）发生CRS，其中27例（52.9%）发生1级CRS，8例（15.7%）发生2级CRS，3例（5.9%）发生3-4级CRS，1例患者发生5级CRS。未发现AMC、ALC、LMR、LDH/LMR与CRS分级存在相关性。进一步分析与患者预后相关的因素，治疗前外周血中LMR较高的患者较LMR较低的患者PFS（ $P=0.022$ ）、OS（ $P=0.006$ ）延长，单因素分析结果显示LMR（ $P=0.022$ ）、LMR/LDH（ $P=0.039$ ）、近期疗效（ $P=0.011$ ）与CAR-T细胞治疗后患者的PFS相关；AMC、LMR、性别、IPI评分、疾病类型、近期疗效与患者的OS相关。将上述因素纳入Cox多因素分析，结果显示：LMR（ $P=0.013$ , HR=0.36; 95%CI: 0.16-0.80）、疾病类型（ $P=0.030$ , HR=0.18; 95%CI: 0.04-0.85）及近期疗效（ $P=0.003$ , HR=5.09; 95%CI 1.76-14.73）是患者OS的独立预后因素。

结论：1. 接受CAR-T细胞治疗的B-NHL患者治疗前外周血LMR和LMR/LDH与患者的有效率和PFS有关。2. 治疗前外周血中LMR是影响患者OS的独立预后因素。

关键字 B细胞非霍奇金淋巴瘤；CAR-T细胞治疗；淋巴细胞与单核细胞比值；乳酸脱氢酶；疗效；预后



## 维奈克拉联合克拉屈滨、小剂量阿糖胞苷 治疗复发/难治Ph阴性急性B淋巴细胞白血病的疗效 及安全性的前瞻性、多中心、2期临床研究

黄斯漫<sup>1,2,3,4</sup>、李岩岩<sup>1,2,3,4</sup>、戴海萍<sup>1,2,3,4</sup>、周海侠<sup>1,2,3,4</sup>、徐明珠<sup>1,2,3,4</sup>、  
张阳<sup>5</sup>、林国强<sup>6</sup>、孙爱宁<sup>1,2,3,4</sup>、吴德沛<sup>1,2,3,4</sup>、薛胜利<sup>1,2,3,4</sup>

1. 国家血液病临床研究中心；2. 江苏省血液病研究所；3. 苏州大学附属第一医院  
4. 苏州大学血液与骨髓移植研究所；5. 苏州沧浪医院；6. 淮安市第二人民医院

目的：评价维奈克拉(venetoclax)、克拉屈滨(cladribine)联合小剂量阿糖胞苷(cytarabine)组成的CAV方案治疗复发/难治Ph阴性B系急性淋巴细胞白血病(R/R B- ALL)患者的疗效和安全性。

方法：纳入2021年2月至2024年3月期间国内多中心收治的20例R/R/ B-ALL患者。难治性ALL定义为诱导治疗结束后未达到完全缓解（complete remission, CR）的患者；复发性ALL定义为达到CR后外周血或骨髓（>5%）或任何髓外部位再次出现原始细胞。CAV挽救性化疗方案具体为：克拉屈滨5mg/m<sup>2</sup>/d，第1至第5天，静滴；阿糖胞苷20mg，q12h，第1至第10天，皮下注射；维奈克拉100mg 第1天，200mg第2天，400mg，第3天至第21天，口服。疗效评估参照2023年NCCN指南，使用SPSS 26.0软件进行统计学分析，采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果：20例患者中男性13例，女性7例，中位年龄42.5(13~66)岁。接受一个疗程的CAV方案治疗后，总体反应率(ORR)为70%，其中5例(25%)获得CR，8例(40%)获得CRi，1例(5%)获得MLFS。6例(30%)未缓解。获得治疗反应的患者，流式微小残留病(MFC MRD)阴性率为28.6%(4/14)。6例CAV后未缓解的患者，1例行嵌合抗原受体 T细胞治疗(CART)后缓解，2例行挽救性异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后缓解，1例行贝林妥欧单抗治疗后缓解，2例接受对症支持治疗。14例对 CAV方案有治疗反应的患者，6例(42.9%)出现复发。本研究中，共9例患者CAV方案治疗后接受allo-HSCT，4例出现移植后复发，其中1例行二次allo-HSCT，1例接受贝林妥欧单抗治疗后缓解，2例接受对症支持治疗。1年OS率和EFS率分别为66.6%和57.2%。中位随访12.9（2~42）月，中位OS及EFS均未达到。20例入组患者接受CAV方案治疗期间，治疗相关的3-4级血液学不良反应为粒细胞减少(29.8%)、血小板减少(14.9%)、贫血(59.4%)。无治疗相关的3-4级非血液学不良反应发生，1-2级非血液学不良反应主要为消化道症状(11.9%)。无CAV方案治疗相关死亡。接受CAV方案治疗后，12例患者处于持续缓解状态。7例患者死亡，其中1例死于脑出血，1例死于脓毒血症，5例死于疾病进展。1例患者失访。

结论：CAV方案对R/R B-ALL患者安全有效，值得临床进一步扩大样本、开展随机对照研究进一步确认。

关键字 维奈克拉；克拉屈滨；阿糖胞苷；复发/难治Ph阴性B系急性淋巴细胞白血病；

## 症状群管理在造血干细胞移植患者中的研究进展

张颖

淮安市第一人民医院

目的：明确造血干细胞移植患者所经历症状群的种类、构成及特点。探讨症状群管理对造血干细胞移植患者术后3个月内生活质量的影响。

方法：选取2020年02月至2022年12月淮安市某三甲医院收治的造血干细胞移植患者为研究对象。分为对照组和实验组，对照组执行标准治疗和护理，实验组在对照组的基础上分别在移植期（T1）、造血重建后1个月（T2）、造血重建后3个月（T3）对患者进行症状的纵向调查，采用探索性因子分析确定其各期的症状群，给予症状群的管理措施。

结果：实验组在3个时期的各项评分均优于对照组。

结论：造血干细胞移植患者在移植后3个月内存在六种症状群，其发生率和严重程度与患者的生活质量呈负相关。临床医务人员通过对症状群进行管理，有效降低症状群的发生率和严重程度，提高患者的生活质量。

关键字 造血干细胞移植；症状群管理；生活质量

## 多发性骨髓瘤首次缓解后疾病进展时间对预后的影响及其危险因素分析

岳廷华、缪颖洁、顾伟英

常州市第一人民医院

目的：探讨多发性骨髓瘤（MM）患者首次缓解后疾病进展时间（TTP）对预后的影响及其危险因素，为早期识别高危人群和指导治疗提供依据。

方法：选择2020年01月至2023年4月本院收治的经过一线治疗达到非常好的部分缓解（VGPR）或完全缓解（CR）的MM患者，回顾性分析其临床资料及实验室指标，根据首次缓解至缓解后疾病进展的时间将患者分为G1组（TTP ≤ 6个月）、G2组（TTP ≤ 12个月）、G3组（TTP ≤ 24个月）、G4组（TTP > 24个月）、G5组（6个月 < TTP ≤ 12个月）、G6组（12个月 < TTP ≤ 24个月），比较不同组患者的无进展生存时间（PFS）和总体生存时间（OS），分析影响生存的危险因素、进展后不同治疗选择对生存的影响以及影响TTP的危险因素。

结果：209例MM患者被纳入分析，中位随访69.06个月，其中G1组13例、G2组57例、G3组97例、G4组112例、G5组44例、G6组40例。与G3组比较，G2组的PFS和OS更短（13.17 vs 16.10个月， $P < 0.001$ ；61.73 vs 96.10个月， $P = 0.02$ ）；与G4组比较，G3组的PFS和OS更短（16.10 vs 47.7个月， $P < 0.001$ ；96.10 vs 121.73个月， $P < 0.001$ ）；与G5组比较，G1组的OS更短（33.63 vs 79.60个月， $P = 0.022$ ），而G6组与G4组的OS比较无统计学差异。与MM进展后（TTP ≤ 12个月或TTP ≤ 24个月）选择传统化疗或新药为基础的化疗患者相比，进展后行自体造血干细胞移植（ASCT）的患者有更长的OS。多因素分析显示TTP是影响

MM患者OS的独立危险因素，同时多因素分析揭示体能状态ECOG和C反应蛋白（CRP）是影响TTP（TTP ≤ 12个月或TTP ≤ 24个月）的独立危险因素。

结论：MM患者首次缓解后TTP是影响OS的独立危险因素，ECOG和CRP是影响TTP的独立危险因素，缓解后12个月内进展的MM患者疾病进展越早预后越差，进展后行ASCT能够改善这部分早期进展患者的OS。

关键字 多发性骨髓瘤；疾病进展时间；预后；独立危险因素；自体造血干细胞移植

## **Efficacy and safety of ixazomib-based maintenance/continuous therapy for multiple myeloma: a meta-analysis based on phase 3 clinical trials**

yue chen

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

Background: Long-term treatment approaches, including maintenance and continuous therapy, has been extensively explored to delay disease progression of multiple myeloma (MM) patients. So far the role of ixazomib in the maintenance/continuous therapy for MM remains unclear.

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, ≥ 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. Registration number of PROSPERO was CRD42022303499.

Results: A total of 2904 patients were included in this analysis. Patients receiving ixazomib-based regimen achieved higher rate of ≥ 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, ≥ VGPR achievement and depth of response with favourable AEs.

Key Words Multiple myeloma, ixazomib, maintenance therapy, continuous therapy

## circTADA2A通过与TRIM28相互作用稳定p53 抑制急性髓系白血病

李冉、李建勇、范磊

南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）

急性髓系白血病（AML）是一种恶性克隆性疾病，目前的治疗效果未达预期。基于RNA的治疗方法在诸多疾病中显示出广阔的应用前景，我们开发了一种新的基于环状RNA治疗AML的方法。我们发现circTADA2A在AML患者中下调。功能实验表明，circTADA2A过表达在体外和体内抑制AML细胞生长并增加细胞凋亡。机制上，circTADA2A通过与TRIM28竞争性结合来抑制TRIM28/MDM2复合物的形成，导致p53泛素化水平降低并激活p53途径。重要的是，circTADA2A体外转录并通过脂质纳米颗粒（LNPs）进行体内递送延长了AML小鼠的生存。总的来说，我们的工作揭示了circTADA2A可以与TRIM28相互作用以减弱MDM2介导的p53泛素化，并且体外合成的circTADA2A通过LNPs递送有效抑制AML的进展。

关键字 环状RNA，急性髓系白血病，p53，泛素化，体外转录

## 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、魏计锋、苗蕾、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

## 血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及护理管理质量敏感指标的构建

孙燕飞

中国人民解放军东部战区总医院

目的: 基于德尔菲法构建血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及护理管理质量的敏感指标, 旨在为评价血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防的护理质量提供科学有用的依据。

方法: 以 Donabedian "结构-过程-结果" 三维质量模型为理论框架, 通过检索国内外关于血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及护理的相关文献, 采用文献循证分析, 初步构建血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及管理的护理质量敏感指标。于 2023 年 1-2 月选取 25 名来自血液肿瘤领域的临床高年资护士 (从事血液肿瘤领域工作至少 10 年) 及护理管理专家进行 2 轮专家函询, 对构建的指标进行修订与评价。结果: 2 轮专家函询问卷的有效回收率均为 100.00% (25/25), 专家权威系数均为 0.82, 肯德尔和谐系数为 0.356~0.589 (均  $P<0.01$ )。

结果: 血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及护理管理质量敏感指标共包括 3 项结构指标、4 项过程指标及 7 项结果指标。

结论: 基于德尔菲法构建的血液肿瘤患者口腔粘膜炎预防及护理管理质量敏感指标具有专科性、科学性、代表性, 且可信度高, 能够为临床护理质量的提升提供参考。

关键字 血液肿瘤 口腔粘膜炎 护理管理 敏感指标



# CYCLOPHOSPHAMIDE, MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE LIPOSOME, VINCRISTINE, AND PREDNISONE REGIME WITH OR WITHOUT RITUXIMAB (CMOP ± R) SHOWS HIGH EFFICACY AS A FIRST-LINE TREATMENT FOR NON-HODGKIN' S LYMPHOMA

Tao You<sup>1,2</sup>, Jingxian Gu<sup>1,2</sup>, Peng Xu<sup>3</sup>, Jiebing Xiao<sup>3</sup>, Huiru Cao<sup>3</sup>, Wei Dai<sup>3</sup>  
Jie Bai<sup>3</sup>, Peng Wang<sup>3</sup>, Yishan Duan<sup>3</sup>, Xiao Ma<sup>1,2</sup>, Depei Wu<sup>1,2</sup>, Haiwen Huang<sup>1,2</sup>

1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Centre for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Soochow Hopes Hematonosis Hospital
2. National Clinical Research Centre for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China
3. Soochow Hopes Hematonosis Hospital, Suzhou, Jiangsu Province, China

**Background:** Non-Hodgkin' s lymphoma (NHL) is an increasingly prevalent hematological malignancy with a high mortality rate. Although the progress in new drug and therapies has improved the prognosis in recent decades, NHL patients with high international prognostic index (IPI) scores are still suffering from a high incidence of relapsed or refractory (R/R) disease (Sawalha et al., BMJ 2022). The CMOP regimen, consisting of cyclophosphamide, mitoxantrone hydrochloride liposome, vincristine, and prednisone, has displayed clinical benefits in R/R peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with an objective response rate (ORR) of 84%, while its efficacy in other NHL subtypes remains unclear (Huang et al., Blood 2022).

**Aims:** This prospective, single-arm, open-label, multicenter phase 2 clinical trial was designed to evaluate the efficacy and safety of the CMOP ± R regimen including mitoxantrone hydrochloride liposome as a first-line treatment in patients with newly diagnosed NHL. The study is registered at [www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn) (ChiCTR2300074043).

**Methods:** Adult patients with an initial pathological diagnosis of NHL were eligible for this study. Enrolled patients received the CMOP ± R regimen every 4 weeks until 6 cycles, disease progression, or an intolerable toxic response. The total dose of mitoxantrone hydrochloride liposome was 18–20 mg/m<sup>2</sup> for each cycle. The primary endpoint was ORR after induction. Secondary endpoints included duration of response (DoR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Adverse events were graded using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Written informed consent was obtained from each participant.

**Results:** From November, 2022 through January, 2024, 33 patients eligible for enrollment were treated with the CMOP ± R regimen. Among enrolled patients, the median age was 58 years (range 32–76), 51.5% were male, and 91.0% were advanced stages disease (15.2% of stage III and 75.8% of stage IV). Eighteen patients had an IPI

score over 3. In 22 patients eligible for interim evaluation with a median follow-up duration was 6.6 months (0.3–13), 20 (ORR 90.9%) achieved objective response and 17 (CRR 77.3%) achieved complete response. A total of two patients experienced disease progression and 4 deaths were observed. In the safety analysis, the most common Grade 3–4 treatment-related adverse events (TRAEs) were hematological toxicities, including leukopenia (33.3%), neutropenia (36.4%), and lymphopenia (48.5%). Totally 54% and 33.3% of the patients experienced anemia and thrombocytopenia, but with low incidence above Grade 3. No adverse cardiac events occurred during the chemotherapy. Subgroup analysis showed high ORR (90.9%) and CR rate (90.9%) in patients with advanced IPI scores (3–5), compared to the ORR of 92.1% and CR rate of 84.7% achieved by the R-CHOP arm in previously untreated DLBCL patients from the POLARIX study (Tilly et al., NEJM 2022).

**Summary/Conclusion** The CMOP ± R regimen showed exceptional efficacy as a first-line treatment for NHL, especially in patients with advanced disease, with acceptable and manageable adverse effects. The efficacy and safety profile of this regimen will be further determined in future studies.

**Key Words** Non-Hodgkin's lymphoma, mitoxantrone hydrochloride liposome, first-line treatment

## **Clinical outcomes and microenvironment profiling in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease receiving anti-BCMA CAR T cell-based therapy**

Yuekun Qi, Kailin Xu

徐州医科大学血液病研究所

**Objective:** Relapsed or refractory (R/R) multiple myeloma (MM) patients with extramedullary disease (EMD) have unfavorable prognosis and lack effective therapy. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell activities in relapsed or refractory EMD have yet to be determined; how EMD-specific microenvironment influences the clinical outcomes of CAR T cell therapy remains of great interest.

**Methods:** In this prospective cohort study, patients were successively screened in a multicentre, phase 2 clinical trial between May 2017 and September 2023 (ChiCTR-OIC-17011272). Patients with histologically confirmed extra-osseous EMD were included and received combined anti-BCMA and anti-CD19 CAR T cells infusion. The safety/efficacy was assessed; immune microenvironment profiling was analyzed based on multiplex immunofluorescence of pretherapy EMD biopsy samples.

**Results:** Thirty-one patients were included in the study. Overall response occurred in 90.3% (95% CI, 75.1 – 96.7) of medullary disease and 64.5% (47.0 – 80.2;  $p=0.031$ ) of EMD. Discrepancies in treatment response were noted between medullary and extramedullary diseases, with EMD exhibiting suboptimal and delayed reactions, as well as shortened response duration. With a median follow-up of 25.3 months (range, 0.7 – 38.0), the median progression-free and overall survival were 5.0 months (95% CI, 1.1 – 8.9) and 9.7 months (4.8 – 14.6), respectively. Landmark analysis demonstrated that progression within 6 months post-infusion is strongly associated with an increased risk of death (HR, 4.58 [95% CI, 1.73 – 10.60];  $p=0.029$ ). Compared with non-EMD patients, patients

with EMD showed inferior survival outcomes. Unique CAR-associated local toxicities at EMD were seen in 22.6% patients, and correlated with the occurrence and severity of systemic cytokine release syndrome. To the cutoff date, 65% treated patients experienced EMD progression, and BCMA+ progression constituted the main progression pattern in EMD. For biomarkers associated with EMD therapeutic effects, the interim  $\Delta$  SUVmax were found to be reliable indicators of short-term response in EMD; high-risk cytogenetic abnormalities of del(17p) conferred resistance to CAR T-treatment in EMD, and thus leading to earlier progression. The combination of multiple markers enabled us to identify specific CD8+ T cell and CD68+ macrophage subsets in the tumor microenvironment (TME) of EMD at baseline. CD8+ T cells with exhausted phenotypes (PD-1+ LAG-3+ TIM-3+/-) and tumor-associated M2 macrophages (CD68+ CD86 CD163+), were significantly enriched in the tumor area. The infiltration of exhausted CD8+ T cells was the TME feature most associated with clinical efficacy and survival.

**Conclusion:** CAR T cells have favorable activity in EMD, which may provide viable salvage options for these high-risk patients, but the long-term survival benefits may be limited. The pretherapy EMD immunosuppressive microenvironment potentially impacts treatment. Further efforts are needed to extend EMD remission and improve long-term outcomes.

**Key Words** multiple myeloma; extramedullary disease; BCMA; chimeric antigen receptor T

## DPP-4抑制剂预防替代供者allo-HSCT后aGVHD的一项多中心随机对照研究：2年随访结果

乔曼<sup>1</sup>、张彦明<sup>2</sup>、缪扣荣<sup>3</sup>、周继豪<sup>4</sup>、仇惠英<sup>1</sup>、王荧<sup>1</sup>、薛胜利<sup>1</sup>、韩悦<sup>1</sup>、苗瞄<sup>1</sup>、唐晓文<sup>1</sup>、  
杨小飞<sup>1</sup>、尤涛<sup>1</sup>、鲍协炳<sup>1</sup>、吴小津<sup>1,5</sup>、何雪峰<sup>1,5</sup>、胡晓慧<sup>1,5</sup>、马骁<sup>1,5</sup>、陈苏宁<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院, 国家血液系统疾病临床研究中心, 江苏省血液研究所  
2. 淮安市第二人民医院; 3. 江苏省人民医院; 4. 深圳市人民医院; 5. 苏州弘慈血液病医院

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

**方法:** 我们开展了一项前瞻性、多中心、开放标签的随机对照研究 (NCT05149365), 来自全国的5个移植中心患者竞争入组。研究对象为18-60岁的恶性血液病患者, 移植前处于CR1或CR2, 接受第一次allo-HSCT治疗, 造血干细胞来源为单倍体亲缘或无关供体的外周血干细胞, 均采用改良Bu/Cy+rATG方案进行预处理。计划共纳入190例受试者, 按1:1平行随机分组。纳入有效对照组的患者接受标准预防方案[包括CNI、MTX、MMF]预防GVHD; 纳入西格列汀实验组的患者, 自移植-1d至+14d口服西格列汀600mg BID联合标准预防方案。随机化采用随机区组大小的区组随机法, 以计算机生成二进制列表。主要研究终点是第100天的II至IV度aGVHD, 次要终点主要包括重度aGVHD(III或IV度), 移植相关死亡率(TRM), RFS, OS和GRFS。

**结果:** 自2021年12月至2023年5月共纳入191名患者, 男女比例为113:78, 中位年龄为38(18-60)岁, 西格列汀组95例和对照组96例。两组意向治疗(ITT)数据集患者的临床和移植特征基线平衡。最后一次随访时间为2024年2月6日或患者死亡、失访终止, 中位随访时间为529(21-776)天。西格列汀组与对照组比较, 第100天II-IV度aGVHD的累积发生率分别为15.9 ( $\pm$  3.9)%和32.0 ( $\pm$  4.8)% (P=0.009), III或IV度aGVHD累积发生率分别为6.8 ( $\pm$  2.7)%和17 ( $\pm$  3.9)% (P=0.031); 西格列汀组较对照组明显降低。2年OS分别为 89.4 ( $\pm$  3.3)%和91.6 ( $\pm$  2.9)%, P=0.732; 2年无复发生存率 (RFS) 为85.0 ( $\pm$  3.9)%

和80.0( $\pm$ 7.4)%,  $P=0.738$ ; 2年治疗相关死亡率(TRM) 8.3( $\pm$ 3.0)%和6.3( $\pm$ 2.5)%,  $P=0.715$ 。2年累积cGVHD发生率为20.3( $\pm$ 4.4)%和25.4( $\pm$ 4.7)%,  $P=0.394$ ; 2年GRFS为65.8( $\pm$ 5.1)%和55.0( $\pm$ 5.9)%,  $P=0.166$ 。此外, 两组在巨细胞病毒再激活、EB病毒再激活、中性粒细胞植入时间和移植相关并发症方面无显著差异。仅有5(95)例患者因AE停止西格列汀治疗: 4例患者出现腹痛(CTCAE 1-2级), 其中1例患者还出现低血糖(1级), 临床医生认为可能与西格列汀相关。另一名患者因轻度呕血而停止治疗, 判定不太可能(WHO-UMC)与西格列汀相关。

讨论: 用于控制2型糖尿病的老药西格列汀, 可下调共刺激分子的表达而抑制T细胞活化来减少GVHD发生, 此外其他研究表明其可以使GLPs半衰期延长以维持肠道稳态。本研究可见西格列汀明显降低了替代供者allo-HSCT后aGVHD的发生。

关键字 GVHD, allo-HSCT, 替代供体, DPP-4, 西格列汀

## NDGR2低表达,受MYC/MIZ-1复合体和甲基化调控, 在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中预示不良结局

吴霜<sup>1</sup>、张洁<sup>1,2</sup>、陈姍<sup>1,2</sup>、周心一<sup>1</sup>、刘彦魁<sup>1</sup>、华海应<sup>1</sup>、  
齐晓薇<sup>1</sup>、茆勇<sup>1</sup>、Ken H. Young<sup>3</sup>、陆庭勋<sup>1</sup>

1. 江南大学附属医院; 2. 江南大学; 3. Duke University School of Medicine

目的: 本研究旨在解析NDRG2作为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)预后因素的作用及其与MYC/MIZ-1复合物交互介导的DLBCL代谢调控机制, 并探索通过靶向MYC或MIZ-1恢复DLBCL中NDRG2活性的潜在治疗策略。

方法: 通过在实时定量PCR和WB分别检测7个人类淋巴瘤(主要是DLBCL细胞系)细胞系中NDRG2、MYC和MIZ-1的表达情况。利用慢病毒载体, 在DLBCL细胞中分别敲低/过表达NDRG2、MYC和MIZ-1, 使用实时定量PCR、WB、细胞活力测定、流式细胞术、甲基化特异性PCR、TUNEL测定和免疫组化研究NDRG2、MYC和MIZ-1在DLBCL中的调控机制和生物学功能。在体内建肿瘤异种移植模型进行生物学功能研究。此外, 利用GEO数据库进行生物信息学分析, 以验证NDRG2和MYC在DLBCL患者中的预后价值。

结果: NDRG2与MYC/MIZ-1的表达在DLBCL中呈负相关。体内外实验证实MYC和MIZ-1促进DLBCL细胞增殖, 而NDRG2诱导DLBCL细胞凋亡。5-Aza-CDR处理逆转NDRG2甲基化, 随后下调MYC从而抑制DLBCL细胞存活。机制研究表明, MYC与NDRG2相互作用参与调控mTOR相关的能量代谢。此外, 在人类DLBCL肿瘤组织中观察到NDRG2和MYC存在负相关。最后, 生物信息学分析进一步验证了NDRG2、MYC、MIZ-1、mTOR和相关代谢基因之间的关联, 生存分析确定了NDRG2和MYC是DLBCL患者预后标志物。

讨论: 本研究揭示了NDRG2在MYC过表达的DLBCL中的重要作用机制。我们发现NDRG2低表达与DLBCL患者不良预后相关, 其表达受MYC/MIZ-1复合物调控。NDRG2通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 对MYC过表达的DLBCL发生和发展起到负向调控作用。此外, NDRG2的启动子区域甲基化可被5-Aza-CDR逆转, 从而恢复其表达并发挥抑癌功能。研究显示, NDRG2低表达与MYC过表达通过mTOR信号通路与异常的谷氨酰胺和糖代谢相关。靶向MYC或MIZ-1复合物恢复NDRG2能够改善DLBCL细胞的代谢状态并抑制肿瘤细胞的生长。尽管研究结果具有重要意义, 但需要更多大规模临床研究来验证其在

临床应用中的有效性和安全性。这些发现为发掘有效的治疗靶点并开发针对DLBCL的新治疗策略提供了重要的理论基础。

关键字 MYC , NDRG2 , MIZ-1 , 甲基化, 代谢, 预后

## The influence and potential mechanism of 5-HTR7 on megakaryocytopoiesis in immune thrombocytopenia

Meng Zhou<sup>1,2,3</sup>, Haohao Han<sup>1,2,3</sup>, Jiaqian Qi<sup>1,2,3</sup>, Xueqian Li<sup>1,2,3</sup>, Ziyang Zhang<sup>1,2,3</sup>, Depei Wu<sup>1,2,3,4</sup>, Yue Han<sup>1,2,3,4</sup>

1. The first affiliated hospital of soochow university
2. Institute of Blood and Marrow Transplantation, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou, China.
3. Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou, China.
4. State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Soochow University, Suzhou, China.

**Background** The autoimmune disorders mediated dysmegakaryocytopoiesis in ITP is highlighted in the development of the disease. However, there has been a lack of such studies in this field. 5-HTR7 is the latest identified 5-HT receptor. Whether it is involved in megakaryocytopoiesis and its role in the pathogenesis of ITP is still unknown.

**Objectives** We aim to improve the understanding of the pathogenesis of ITP and provide potential therapeutic targets, after clinical investigation of 5-HTR7 expression between ITP patients and healthy controls (HCs) as well as regulating the expression of 5-HTR7 on the maturation of megakaryocytes (MKs) in the milieu of ITP in vitro and in vivo.

**Methods** 10 x genomics single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) was implemented to explore the differential expression genes between ITP patients and HCs. Flow cytometry, immunofluorescence, Western blot, and transmission electron microscope were used to explore the maturation of MKs in vitro. Blood routine test, HE staining and immunofluorescence were used for evaluation of platelet count in peripheral blood and MK count in the bone marrow.

**Results** The scRNA-seq showed a decrease of the precursors of megakaryocytes (MKPs) and MKs in the ITP patient with a higher expression of 5-HTR7 in the population of MKP. After detecting the samples derived from HCs and ITP patients in our center, it was revealed that the level of 5-HTR7 in the bone marrow supernatant was significantly higher in ITP patients than in HC group. Besides, the level of 5-HTR7 mRNA expression in BMMNCs in ITP patients was approximately 1.6 times higher than that in HCs. The administration of 5-HTR7 inhibitor (SB269970A) both improved the hinderer of MK maturation in vitro and elevated the decrease of platelet count in vivo after the establishment of ITP models, so as the 5-HTR7 knockdown or overexpression of Meg-01 cell line. Further, it was suggested that the ERK1/2 signaling pathway was up-regulated in MKPs in the ITP+ 5-HTR7 inhibitor SB269970A group compared with ITP in vitro group. The signaling pathway was validated in primary cells and 5-HTR7 knockdown /overexpressed Meg-01 cell line. Moreover, 5-HTR7 inhibitor could reduce the store operated calcium entry (SOCE) of the primary MKs in vitro, possibly through the PKA/SERCA/ERK axis.

**Conclusion** The high expression of 5-HTR7 in the MKPs leads to the dysmegakaryocytopoiesis in ITP.



The differentiation disorder of megakaryocytes in ITP can be improved by the treatment of 5-HTR7 inhibitor (SB269970A) both in vitro and in vivo via phosphorylation of ERK1/2 signaling pathway, which was possibly regulated by the PKA/SERCA/ERK axis. In summary, 5-HTR7 may be involved in the pathogenesis of ITP and could be a potential target for ITP treatment.

Key Words immune thrombocytopenia (ITP), 5-hydroxytryptamine receptor 7 (5-HTR7), megakaryocyte

## · 血液学临床与基础研究 ·

## 免疫介导的再生障碍性贫血模型小鼠巨噬细胞归巢及特征分析

孙玮

南通大学附属医院

目的：研究免疫介导的再生障碍性贫血(AA)模型小鼠体内巨噬细胞在不同器官中的动态归巢过程并进行特征分析，为探索AA微环境发病机制提供理论依据。

方法：通过磁珠分选出供鼠淋巴结中巨噬细胞并用PKH67荧光标记，参照AA模型制备方法，建立AA模型小鼠。分析小鼠血常规、骨髓活检及HE染色，验证造模效果。在造模的第4、8、12天，收集骨髓、脾脏和淋巴结单个核细胞，流式细胞术分析PKH67荧光标记供鼠巨噬细胞的动态变化。通过磁珠分选分离供体淋巴结的巨噬细胞和T细胞注入受体小鼠体内，增设为巨噬细胞输注组和T细胞输注组。ELISA法检测了各组小鼠血浆中IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平的变化，流式细胞术检测骨髓中CD4+CD8+T淋巴细胞和总巨噬细胞的数量变化及其M1/M2比值。蛋白质组学质谱分析AA组与对照组小鼠骨髓蛋白。

结果：在模型小鼠发病的第12天，与对照组相比，再障组、T细胞输注组和巨噬细胞输注组中观察到外周血三系及骨髓有核细胞数均下降、血浆炎症因子水平升高，以及髓腔内造血组织减少。整个骨髓衰竭形成过程中，AA组小鼠骨髓及脾脏中PKH67荧光标记的巨噬细胞比例随时间增加而增加，淋巴结内PKH67荧光标记的巨噬细胞反而减少。骨髓和脾脏中的PKH67荧光标记的巨噬细胞比例在第4、8天低于淋巴结，但在第12天时高于淋巴结。各实验组模型小鼠骨髓中CD4+/CD8+T细胞比例倒置，M1型巨噬细胞比例升高，M1/M2占比上升，总巨噬细胞上升。与对照组对比差异均有统计学意义(P值均<0.05)。蛋白质组学分析结果显示：与巨噬细胞活化通路相关蛋白NR1D2、SLC11A1、NFKBIA、ADIPOQ、C1QC发生明显上调。与巨噬细胞活化和分化通路相关蛋白GATA1、GATA2、ABCG4、PTPN2、THOC5、SLC11A2、FOXP1、FOXP4、ITGB3、ITGB5、ZBTB44表达减低。

结论：①PKH67荧光标记的巨噬细胞与供鼠淋巴结单个细胞混合后联合TBI定量腹腔注射可导致F1小鼠发生骨髓衰竭，该AA模型中B6小鼠的巨噬细胞可用PKH67荧光标记。②在AA模型小鼠体内，PKH67荧光标记的巨噬细胞先归巢到淋巴结并在其中扩增分化，最终转运至骨髓和脾脏并大部分活化为M1型巨噬细胞。③供鼠巨噬细胞具有一定的致病性，可以引起骨髓微环境的改变，但是其致病力弱于供鼠T细胞。④在AA模型小鼠骨髓衰竭形成过程中，归巢到骨髓和脾脏的PKH67巨噬细胞较迁移到淋巴结的细胞数量更多，在骨髓中活化后的巨噬细胞可能具有更强的免疫活性，是造成骨髓造血微环境的损伤，并引起AA发病的重要因素之一。

关键字 贫血，再生障碍性；模型小鼠；巨噬细胞；归巢；特征

## 外周血淋巴细胞亚群检测 在淋巴瘤不同EBV感染状态中的价值研究

沈子园、桑威  
徐州医科大学附属医院

目的：探究外周血淋巴细胞亚群检测在EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）状态不同的淋巴瘤患者中的预后价值。

方法：选取2012年11月至2023年8月在徐州医科大学附属医院确诊的333例淋巴瘤患者研究对象，其中弥漫性大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）患者185例，NK/T淋巴瘤（Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma, ENKTL）患者100例，霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）患者48例。回顾性收集患者的免疫球蛋白、淋巴细胞亚群和基线特征等变量。组间比较采用Mann-Whitney U检验、Pearson  $\chi^2$ /Fisher检验；淋巴细胞亚群与免疫球蛋白的相关性采用Pearson相关分析；采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，组间比较使用Log-rank检验。

结果：总体患者的平均年龄为53岁，男性患者185例（55.6%）。ENKTL中EBV阳性患者占比（73.0%），显著高于DLBCL和HL患者。HL中56.2%的患者IgG明显升高，68.8%的患者CD19+偏低。在DLBCL患者中，IgM和CD19+呈正相关（ $r=0.245$ ）。在ENKTL患者中，IgA和CD16+CD56+呈正相关（ $r=0.216$ ），IgM和CD4+呈正相关（ $r=0.254$ ），IgM和CD4/CD8呈正相关（ $r=0.348$ ）。在ENKTL中，EBV阳性患者的CD4+细胞百分率均数显著高于EBV阴性患者。在HL中，EBV阳性患者的CD4+细胞百分率和CD4+/CD8+显著高于EBV阴性患者，而CD8+细胞百分率显著低于EBV阴性患者。多因素分析结果表明，CD19+水平异常是DLBCL患者的独立不良预后影响因素（HR=2.098，95% CI: 1.181-3.727，P=0.011）。

结论：外周血淋巴细胞亚群检测在EBV状态不同的淋巴瘤患者中的存在差异，且CD19+可以作为DLBCL患者的独立预后影响因素。

关键字 外周血淋巴细胞亚群；EB病毒感染；淋巴瘤

## 弥漫性大B细胞淋巴瘤中Ki67最佳截断值的确定及预后 价值分析：一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究

张庆、桑威  
徐州医科大学附属医院

目的：探讨Ki67在弥漫性大B细胞淋巴瘤（Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL）中的最佳截断值及预后价值。

方法：选取2012年11月-2022年10月淮海淋巴瘤协作组中7家医疗中心初诊为DLBCL且具有Ki67染色结果的患者。通过最大选择秩统计量确定Ki67的最佳截断值，并根据此截断值将患者分为高表达组和低

表达组。比较两组间的基线信息及总生存期（overall survival, OS），并使用Cox比例风险模型进行多因素生存分析。

结果：878例初诊DLBCL患者中，男性444例，平均年龄59.72（±13.65）岁，Ann Arbor 早期427例（48.6%）。Ki67的最佳截断值为70%。高Ki67表达与低白蛋白、低血红蛋白水平、更高的乳酸脱氢酶和较高的IPI评分有关（ $P < 0.05$ ）。多因素分析显示，Ki67高表达是DLBCL患者预后的不良因素。尤其在特定亚组（如年龄>60岁、女性、Ann Arbor 早期等）中，Ki67高表达患者的预后明显较差。

结论：DLBCL中Ki67的最佳截断值为70%，其作为一个独立预后因素，对患者的生存影响显著，特别是在年龄较大、女性以及早期患者中。

关键字 弥漫性大B细胞淋巴瘤；Ki67；截断值

## Clinicopathological analysis of immunohistochemical CD47 and signal-regulatory protein- $\alpha$ expression in Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma

Ziyuan Shen, Wei Sang

Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Background: The interaction between CD47 and signal-regulatory protein- $\alpha$  (SIRP  $\alpha$ ) inhibits phagocytosis, and their clinicopathological characteristics have been evaluated in various diseases. However, the significance of CD47 and SIRP  $\alpha$  expression, as well as the combined effect, in Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma (ENKTL) remains uncertain.

Methods: In total, 76 newly diagnosed ENKTL patients (mean age 49.9 years, 73.7% male) were included in this study. CD47 and SIRP  $\alpha$  expression were examined by immunohistochemistry. Survival analyses were conducted through Kaplan-Meier curves and the Cox regression model.

Results: Seventy-one (93.4%) cases were categorized as the CD47 positive group and 59 (77.6%) cases were categorized as the SIRP  $\alpha$  positive group. CD47-negative cases had more advanced-stage illness ( $P=0.001$ ), while SIRP  $\alpha$ -positive cases showed significantly lower levels of high-density lipoprotein ( $P < 0.001$ ). In univariable analysis, CD47, SIRP  $\alpha$  expression, and their combination were significantly associated with prognosis ( $P < 0.05$ ). While, in multivariable analysis, only SIRP  $\alpha$  positive remained significantly correlated with superior prognosis (Hazard ratio [HR] 0.446; 95% confidence interval [CI] 0.207-0.963;  $P=0.004$ ). Furthermore, SIRP  $\alpha$  expression could re-stratify the survival of patients in ECOG ( $< 2$ ), advanced CA stage, PINK (HR), CD38-positive, PD1-positive, and CD30-positive groups.

Conclusions: SIRP  $\alpha$  status was a potential independent prognostic factor for ENKTL. The prognostic significance of CD47 expression and the interaction between CD47 and SIRP  $\alpha$  in ENKTL need further investigation.

Key Words CD47; Clinicopathological; Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma; Prognostic; Signal-regulatory protein- $\alpha$

## Prognostic value of the co-stimulatory molecule OX40 expression in Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma

Ziyuan Shen, Wei Sang

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

**Objective:** To explore the clinicopathological features and the prognostic values of the co-stimulatory molecules OX40 and the inducible T-cell co-stimulator (ICOS) in Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma (ENKTL).

**Methods:** A total of 82 participants (median age 51 years, 26.8% female) were included in this study. OX40 and ICOS expression was detected using immunohistochemistry on paraffin-embedded sections. The level of OX40 and ICOS expression was categorized into negative and positive groups. Kaplan-Meier analysis was used to estimate the probability of survival rates, and group comparisons were made using the Log-rank test.

**Results:** Positive staining for OX40 and ICOS was observed in 64 (78.0%) and 48 (58.5%) cases, respectively. The main group differences between OX40-positive and OX40-negative were in the CA stage, KPI, CD68, PD1, PDL1, and CD152. Patients exhibiting positive OX40 expression demonstrated a statistically significant improvement in survival compared to the negative group ( $P < 0.001$ ). While no statistically significant survival difference was observed between ICOS-negative and ICOS-positive patients ( $P = 0.760$ ). The expression of OX40 was a favorable prognostic indicator for ENKTL patients (Hazard Ratio = 0.049, 95% confidence interval: 0.009–0.285,  $P < 0.001$ ) in multivariable analysis.

**Conclusion:** The positive expression of OX40 was significantly associated with superior prognosis in ENKTL.

**Key Words** Extranodal Natural killer/T-cell Lymphoma; inducible T-cell co-stimulator; OX40; Prognosis

## Socioeconomic status, individual behaviors and risk for Lymphomas: A Mendelian randomization study

Ziyuan Shen, Wei Sang

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

**Objective:** The association of socioeconomic status and individual behavior (SES/IB) with human health is receiving increasing attention. However, the causal effects between SES/IB and lymphomas remain unclear.

**Methods:** A two-sample Mendelian randomization (MR) study was utilized to assess the causal effects of 25 SES/IB traits (dietary habits, physical activity, smoking /drinking behaviors, sleeping behaviors, leisure sedentary behaviors, risky behaviors, and reproductive behaviors) on six distinct types of lymphomas, including Hodgkin lymphoma (HL), Follicular lymphoma (FL), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Mature T/NK-cell lymphomas, Marginal zone B-cell lymphoma (MZL), and Mantle cell lymphoma (MCL). The inverse variance weighted (IVW)



method was the primary approach used for the MR analysis. A series of sensitivity analyses were also conducted to ensure the robustness of our findings.

Results: Two-sample MR revealed six SES/IB traits causally associated with lymphomas, including relative fat intake, drive time, television watching time, computer use time, vigorous physical activity, and number of children ever born. After false discovery rate (FDR) correction, the causal associations between longer drive time and FL (odds ratio (OR): 31.799, 95% confidence interval (CI): 1.848 to 547.031, P<sub>fdr</sub>=0.086), longer television watching time and DLBCL (OR: 4.048, 95% CI: 1.688 to 9.708, P<sub>fdr</sub>=0.009), and the number of children ever born with both FL (OR: 0.008, 95% CI: 1.412E-04 to 0.484, P<sub>fdr</sub>=0.021) and DLBCL (OR: 0.001, 95% CI: 1.587E-05 to 0.081, P<sub>fdr</sub>=0.002) were identified.

Conclusions: These findings suggest that certain lifestyle and behavioral factors have a measurable impact on the risk of developing specific lymphoma types.

Key Words Individual behavior; Lymphomas; Mendelian randomization; Socioeconomic status

## **Burden of Lymphoma in China From 1990 to 2019: Comparison with Asia, Europe, and global**

Ziyuan Shen, Wei Sang

Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

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, Asia, and China from 1990 to 2019. 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. Europe, Asia, and China) and global. The global age-standardized incidence cases of NHL 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. Except for European women, the ASIR of HL was declining overall.

Key Words Age-standardized incidence rate; Age-standardized prevalence rate; Estimated annual percentage changes; Global Burden of Disease; Lymphoma.

## IPSS-M评分系统在骨髓增生异常综合征患者中的应用及不同预后系统的比较

马家乐

徐州市中心医院

目的：评价分子学国际预后评分系统IPSS-M对骨髓增生异常综合征（MDS）患者的预后预测能力，比较不同评分系统对MDS患者中的预后价值，并探讨IPSS-M在指导治疗决策中的效用。

方法：回顾性分析徐州市中心医院临床及实验室资料完整的MDS患者的临床数据，首先使用IPSS-M网络计算器计算每个患者的IPSS-M评分及分层，评估其对总生存期（OS）及无白血病生存期（LFS）的影响。其次，比较其与IPSS、IPSS-R和WPSS的预后预测能力，利用Harrel一致性指数（C-index）及ROC曲线下面积（AUC）评价模型的预测性能及准确性。最后，比较接受最佳支持治疗、免疫治疗、去甲基化药物（HMA）单药、HMA联合化疗及异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）这5种不同方案在IPSS-M不同预后分组中的预后。

结果：1、IPSS-M不同分类的MDS患者OS和LFS存在显著差异（ $P < 0.0001$ ），IPSS-M风险分层在极高、高、低风险组预后分离显著，但在极低、中低和中高风险组存在生存曲线的交叉。将IPSS-M重新调整为相对低危组（极低+低）、中危组（中低+中高）、相对高危组（高+极高），结果发现，3组的OS和LFS的生存曲线显著分离，中位OS分别为48.1、26.0、13.3个月，3组的中危LFS均未达到。2、对于OS，IPSS、IPSS-R、WPSS、IPSS-M的C-index值分别为0.631（95%CI 0.592-0.670）、0.657（0.616-0.698）、0.651（0.614-0.688）、0.658（0.617-0.699），对于LFS，IPSS、IPSS-R、WPSS、IPSS-M的C-index值分别为0.687（0.605-0.769）、0.728（0.661-0.795）、0.76（0.703-0.817）、0.741（0.674-0.808），结果提示，IPSS-M在OS上的敏感性和准确性更具有优势，但WPSS在对LFS判断准确性上更有优势。与IPSS-R相比，IPSS-M的C-index值在OS和LFS上均高于IPSS-R，尤其是在年龄 $\geq 60$ 岁的老年MDS患者中，C-index值分别为0.659（0.610-0.708）、0.672（0.625-0.719）。3、不同治疗方案的结果表明，接受Allo-HSCT的患者比未接受移植的患者有更好的OS（ $P = 0.00068$ ）。

结论：IPSS-M是一个有价值的风险分层工具。与IPSS、WPSS和IPSS-R相比，它对OS的预测能力有所提高，相较于IPSS-R，IPSS-M对LFS的预测能力也有提高，尤其是在年龄 $\geq 60$ 岁的老年MDS患者中IPSS-M的优势更加明显。但仍应该进行更多真实世界的研究，为MDS的风险适应策略提供信息。

关键字 骨髓增生异常综合征，IPSS-M评分系统，预后分层

## 华氏巨球蛋白血症患者44例免疫球蛋白重链序列使用特征的分析

汤菁、夏奕、尹华、王莉、吴佳竹、陈睿泽、梁金花、朱华渊、范磊、李建勇、徐卫  
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因的变异状态与华氏巨球蛋白血症(WM)患者预后的相关性。

方法：采集2010年12月至2020年12月在江苏省人民医院初诊的44例WM患者的血液和/或骨髓样本，通过直接测序确定主克隆并进行免疫球蛋白重链(IGH)基因的序列分析，描述WM患者IGHV G IGH D G IGH J基因的使用特征。

结果：在44例患者中，IGHV 3 基因家族的使用率最高，该结果与中国医学科学院血液病研究所的数据相似，主要使用的片段为IGHV3-23(20.45% vs. 15.44%)及IGHV3-74(11.36% vs. 7.35%)，其次为IGHV 4 基因家族(15.91% vs. 24.26%)。但使用IGHV 4 家族与预后无相关性。以98%作为IGHV变异状态的截断值，仅5例患者IGHV无变异，且与预后无相关性。根据XG tile分析，选择将92.6%作为WM患者IGHV变异状态的截断值，26例(59.1%)IGHV无变异患者的血清乳酸脱氢酶增高( $P < 0.05$ )，无进展生存期( $P < 0.05$ )及OS( $P < 0.05$ )与IGHV变异组相比均显著缩短。

结论：患者IGHV-IGHD-IGHJ的使用特征与中国医学科学院血液病研究所的数据相似，但使用IGHV 4 家族与预后无相关性。此外，98%可能并不适用于区分WM患者的IGHV变异状态。

关键字免疫球蛋白重链可变区；基因变异；华氏巨球蛋白血症；预后

## 雷公藤内酯醇联合三氧化二砷通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡

盛丽、朱迎迎、温智尧、方明远、叶龙、顾思雨、华海应  
江南大学附属医院

目的：骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病，易导致贫血、感染、出血及高风险向急性髓细胞白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)转化。目前，国内外对本病尚无特效的治疗方法，MDS的治疗仍然是临床学家甚感棘手的难题之一，也日益成为临床关注的热点。核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是重要的转录因子，在细胞增殖和生存的免疫和炎症反应中发挥重要作用。NF- $\kappa$ B的活化与肿瘤进展密切相关，其可以促进肿瘤增殖，抑制细胞凋亡。研究发现将雷公藤内酯醇作用癌细胞，可高效诱导癌细胞发生凋亡，其原因是雷公藤内酯醇可抑制NF- $\kappa$ B活化，诱导细胞凋亡。As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可通过多种方式诱导凋亡，如：促进细胞色素C的释放、下调Bcl-2表达、抑制NF- $\kappa$ B与I $\kappa$ B相互作用等，进而阻段NF- $\kappa$ B入核。我们前期研究发现，雷公藤内酯醇(triptolide)或三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)对MDS SKM-1细胞具有明显增殖抑制及促凋亡作用，

但具体机制不明。因此本研究通过观察雷公藤内酯醇联合三氧化二砷对骨髓增生异常综合征细胞(SKM-1)增殖以及凋亡的影响,并探讨其发挥联合作用的机制。

方法:以骨髓增生异常综合征SKM-1细胞为研究对象,分别采用雷公藤内酯醇、三氧化二砷、雷公藤内酯醇联合三氧化二砷处理后,采用CCK8法检测对细胞活率;AnnexinV-FITC/PI双染法流式细胞检测细胞凋亡水平;RT-qPCR和Westernblot检测凋亡相关分子的mRNA水平表达和蛋白水平表达;RT-qPCR和Westernblot检测NF- $\kappa$ B信号通路关键分子的mRNA水平表达和蛋白水平表达。

结果:雷公藤内酯醇联合三氧化二砷对SKM-1细胞活性具有显著抑制作用( $P < 0.0001$ )。与单药相比,雷公藤内酯醇联合三氧化二砷细胞可联合诱导SKM-1细胞凋亡( $P < 0.05$ )。雷公藤内酯醇联合三氧化二砷细胞的联合作用可更加显著地上调Caspase3、Caspase8、PARP的表达,下调Bcl-2、Bcl-XL、cIAP1表达。二者联合可加强促进NF- $\kappa$ B信号通路中p65的表达,更加抑制I $\kappa$ B $\alpha$ 、p52、RelB的表达。

结论:本研究阐述了雷公藤内酯醇联合三氧化二砷可显著抑制SKM-1骨髓增生异常综合征细胞,其机制可能是通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导细胞凋亡,这为临床运用两药联用治疗MDS提供了理论基础。

关键字 骨髓增生异常综合征;雷公藤内酯醇;三氧化二砷;NF- $\kappa$ B信号通路;凋亡

## 复发/难治性多发性骨髓瘤患者 接受CAR-T细胞治疗后的血液毒性研究

邵灵燕、王丹丹、陈业干、李佳伟、王晨、夏安琪、程海、徐开林、曹江  
徐州医科大学附属医院

目的:观察复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者在嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞输注后不同时间点出现的血细胞减少与造血恢复的特点,并分析影响血细胞减少和造血恢复的危险因素及其对预后的影响。

方法:回顾性分析了自2017年6月至2022年2月,在徐州医科大学附属医院接受不同类型CAR-T细胞输注的111例RRMM患者。收集所有患者基本信息、治疗细节以及全血细胞计数(CBC)等实验室指标。

结果:1.大多数患者在CAR-T细胞治疗过程中发生了贫血、ANC减少和血小板减少。在CAR-T输注后第28天,患者的中位血红蛋白明显低于基线水平( $P < 0.001$ ),并在第90天恢复至基线水平以上( $P < 0.001$ ),直至第180天患者中位血红蛋白恢复至12.0g/dL。而患者的中位ANC在CAR-T输注第0天、第28天时明显低于基线水平( $P < 0.001$ ,  $P = 0.043$ ),在第180天恢复至正常值下限(LLN) ( $P = 0.002$ )。另外,患者的中位血小板计数在CAR-T输注后第28天明显低于基线水平( $P < 0.001$ ),但在随访期内未恢复至基线水平和LLN。2.对于贫血而言,基线时、CAT-T输注后第0天、第180天、第360天发生贫血的患者无进展生存期(PFS)较未在上述时间点发生贫血的患者明显缩短( $P$ 值均 $< 0.05$ );而在CAR-T输注后第0天、第60天、第180天、第360天发生贫血的患者OS较无贫血的患者明显缩短( $P$ 值均 $< 0.05$ )。对于ANC而言,在第0天发生ANC减少者较未发生ANC的患者PFS明显缩短( $P = 0.013$ );第90天、第180天发生ANC减少者OS较未发生ANC减少者明显缩短( $P = 0.008$ ,  $P < 0.001$ )。另外,在任何时间点发生血小板减少的患者均有较短的PFS和OS ( $P$ 值均 $< 0.05$ )。3.多因素分析显示基线 $\beta$ 2-MG水平是发生贫血的独立危险因素( $P = 0.049$ )。此外,髓外受累是影响血红蛋白恢复的因素( $P = 0.003$ );基线白蛋白水平是影响血小板恢复的因素( $P = 0.048$ )。CAR-T类型也与血小板恢复有关,主要区别在接受BCMA CAR-T输注的患者和接受双特异性BC19 CAR-T输注的患者( $P = 0.022$ )。4.部分患者的血细胞减少具有双相性,其中ANC双相减少的患者较无ANC双相减少的

患者OS显著延长( $P=0.017$ )。

讨论：在我们的研究中，患者发生血细胞减少的概率较高，绝大多数患者中位血细胞计数在CAR-T输注早期阶段(第28天之前)降至最低，并在第90-180天时恢复。而一部分患者会经历长期血细胞减少、造血恢复延迟、血细胞二次甚至多次减少。我们发现在特定时间点出现血细胞减少的患者PFS或OS较短。而该特征既往尚未有文献报道过，这一结果也有助于临床医生根据不同时间点血细胞减少的发生情况判断患者的预后。关于CAR-T细胞治疗后血细胞减少的机制还需要进一步的研究来加以验证。

关键字 嵌合抗原受体T细胞；多发性骨髓瘤；清除淋巴细胞预处理化疗；血细胞减少；血液学恢复

## 接受CAR-T细胞免疫疗法的复发性/难治性 多发性骨髓瘤患者的身体质量指数与预后的关联研究

孙滢璐、王丹丹、陈业干、李佳伟、夏安琪、程海、王雪、祁娜、徐开林、曹江  
徐州医科大学附属医院

目的：探讨身体质量指数(BMI)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(R/R MM)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111例R/R MM患者的临床资料。根据细胞回输前的BMI分级，患者被划分为正常体重组(18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>，体重过轻和正常体重)和超重组(25-29.99 kg/m<sup>2</sup>)。比较组间的总体缓解率(ORR)、反应持续时间(DOR)、总生存率(OS)、无进展生存期(PFS)以及免疫学毒性(细胞因子释放综合征(CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS))、血液学毒性、淋巴细胞亚群及细胞因子水平的差异。从而评估BMI作为影响CAR-T治疗疗效和预后的预测价值。

结果：超重组和正常体重组在CAR-T细胞输注后的ORR分别为94.7%和89.0%，组间的DOR和OS无显著差异( $P > 0.05$ )。与正常体重患者相比，超重患者的中位PFS更长( $P < 0.05$ )。BMI亚组间的CRS和ICANS无显著差异( $P > 0.05$ )。在血液学毒性方面，超重组患者的外周血红细胞、血红蛋白、血小板、白细胞及中性粒细胞恢复更快。与正常体重患者相比，超重患者的外周血CD4百分比及CD4:CD8百分比比率更高。此外，CD4百分比与细胞输注后的细胞因子[白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平呈正相关。另一方面，BMI与IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的水平呈正相关。

讨论：总体来说，基线BMI是接受CAR-T细胞治疗的R/R MM患者的重要预后预测因子。基线BMI较高的患者，其远期预后可能更好。

关键字 嵌合抗原受体T细胞；身体质量指数；多发性骨髓瘤



## 再生障碍性贫血患者与小鼠中巨噬细胞TET2的表达意义研究

李玟<sup>1,2</sup>、张志鹏<sup>1,2</sup>、陆锴<sup>1,2</sup>、任海鹂<sup>1,2</sup>、林赠华<sup>1</sup>

1. 南通大学附属医院; 2. 南通大学

目的: 研究再生障碍性贫血(再障)患者及小鼠巨噬细胞中的TET2的表达水平在再障发生发展中的意义。

方法: (1) 采用全身辐射结合异基因淋巴结输注的方法, 建立免疫介导的再障小鼠模型, 将实验小鼠分为再障组(AA组)和正常对照组。取小鼠外周血血浆行酶联免疫吸附实验(ELISA)测5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)的浓度, 对比正常小鼠与再障小鼠体内TET2的活性; 提取小鼠骨髓及脾脏单个核细胞, 采用流式细胞术检测小鼠巨噬细胞中TET2的表达情况。(2) 收集再障患者及正常人的外周血标本, 提取单个核细胞, 流式检测巨噬细胞中TET2的表达水平。

结果: (1) ELISA结果得出AA小鼠体内5-hmC浓度为(192.0 ± 18.45) ng/ml明显高于正常小鼠(112.6 ± 11.82) ng/ml, 提示与正常小鼠相比, AA小鼠体内TET2活性更高。(2) 动物实验中, AA组脾脏和骨髓M1型巨噬细胞中TET2阳性的比例分别为(81.13 ± 21.69)%、(81.28 ± 5.35)%, M2型巨噬细胞中TET2阳性的比例分别为(38.2 ± 5.11)%、(74.84 ± 13.55)%; 正常对照组脾脏和骨髓M1型巨噬细胞中TET2阳性的比例分别为(24.87 ± 7.55)%、(58.8 ± 11.29)%, M2型巨噬细胞中TET2阳性的比例分别为(27.93 ± 0.85)%、(42.2 ± 4.81)%, 与对照组相比, AA小鼠巨噬细胞TET2的表达均明显升高。

(3) 将人的外周血标本分为正常对照组、初诊AA组和治疗有效AA组, 其M1型巨噬细胞TET2阳性的比例分别为(10.66 ± 7.83)%、(67.48 ± 17.38)%、(55.53 ± 41.54)%, 提示无论是初诊AA还是治疗后的AA患者, M1型巨噬细胞TET2的表达水平均明显高于正常人, 差异具有统计学意义, 而M2型巨噬细胞中TET2的表达仅有轻微变化。

讨论: 巨噬细胞在AA的发病机制中起着重要的作用, 而TET2在巨噬细胞中通过调控免疫应答、巨噬细胞极化和免疫耐受性等方面的功能, 对巨噬细胞的发育和功能发挥重要作用。在本研究中, 我们通过ELISA实验发现, AA小鼠体内5-hmC的浓度明显高于正常小鼠, 反映了TET2在AA小鼠体内活性更高, 这有别于各种血液肿瘤。同时, 无论是在骨髓还是在脾脏巨噬细胞中, AA小鼠TET2的表达均明显升高。此外, 从人的实验结果中, 我们可以看出, AA患者外周血M1型巨噬细胞中TET2的表达水平明显高于正常人, 而M2型巨噬细胞仅有轻微变化。对此, 我们猜测, 巨噬细胞亚群的变化及造血调控因子分泌的紊乱一定程度上导致了骨髓衰竭的形成, 在AA的发病中起到重要作用, 而TET2作为一种保护机制, 在AA患者体内巨噬细胞中高表达, 一方面维持了造血干细胞的稳态和分化, 另一方面通过各种机制抑制巨噬细胞的炎症反应, 从而避免了AA进一步恶化。

关键字 再生障碍性贫血, 巨噬细胞, TET2, 发病机制

## 依马利尤单抗联合芦可替尼治疗噬血细胞综合征的临床研究

宋悦<sup>1</sup>、周斐<sup>1</sup>、杜丰<sup>2</sup>、王子妍<sup>2</sup>、白丽云<sup>2</sup>、姚奕芳<sup>2</sup>、刘立民<sup>1</sup>、马骁<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>1</sup>、吴德沛<sup>1</sup>、何雪峰<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 苏州弘慈血液病医院

目的：噬血细胞综合征(HLH)是一种以T细胞和巨噬细胞过度活化为特征的危及生命的全身性炎症疾病。HLH临床进展迅速，患者往往快速器官衰竭甚至死亡，而目前大多治疗方案中的细胞毒性药物及大剂量糖皮质激素的副作用进一步加重不良预后风险。

干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 是HLH病理过程中最关键的细胞因子，IFN- $\gamma$  中和抗体依马利尤单抗 (Emapalumab) 已获FDA批准用于治疗难治/复发性pHLH或对传统疗法不耐受的HLH。细胞因子共同下游通路JAK-STAT途径抑制剂芦可替尼 (Ruxolitinib)，在活动性HLH中疗效显著。作为目前最具前景的HLH治疗药物，两药能否联合应用受到广泛关注。目前国际上有关芦可替尼联合IFN- $\gamma$  阻断用于HLH的研究仅限于动物实验。我们拟通过报告依帕鲁单抗联合芦可替尼的首次临床应用，为两药联合应用的有效性和安全性提供临床参考。

方法：本研究回顾性分析了就诊于本中心的接受依马利尤单抗联合芦可替尼治疗的HLH患者。依马利尤单抗剂量为50-100 mg (1-2mg/kg)/每次，芦可替尼剂量为20-30 mg/m<sup>2</sup>/d，口服。主要评估指标为总反应率(ORR)，包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和HLH改善 (Improvement) 率，次要评估指标为安全性、移植情况、2个月生存率、总生存率、死亡原因和最终转归。

结果：本研究共纳入13例患者，中位年龄34岁(范围18-79岁)，其中男性10例，女性3例。病因方面，均为继发性HLH，包括EBV感染5例，恶性肿瘤5例，自身免疫性疾病2例，不明原因1例。8例患者既往接受过HLH的常规治疗，5例治疗无效，3例治疗后症状一过性好转，但迅速复发。从出现HLH症状至联合治疗的中位时间为4.6周(范围，1.7-13.3周)。

总体上，治疗反应率为77% (10/13)。其中，完全缓解4例 (31%)，部分缓解4例 (31%)，HLH改善2例(15%)。中位随访时间为5.8个月(4.9-6.9个月)。5例 (38%) 接受异基因造血干细胞移植，4例死亡，4例存活。3例死于HLH，1例死于与HLH无关的心源性猝死。治疗后2个月的生存率为72.9%。5例接受allo-HSCT的患者中，3例存活至末次随访，另2例死于移植相关并发症。5个月的总生存率为44.4%。

大多数患者在治疗后1周内实验室指标即明显改善。治疗前所有患者血浆IL-6浓度均明显升高，92% (12/13) 的患者IL-10升高，62% (8/13) 的患者IFN- $\gamma$  升高。治疗后，所有患者的IFN- $\gamma$  迅速降低至正常水平，其下降与治疗效果无关 ( $p>0.05$ )。IL-6 ( $p_1=0.008$ ,  $p_2=0.025$ ) 和IL-10 ( $p=0.007$ ) 治疗后的降低与治疗效果相关。观察到的可能药物相关副作用仅为1例CMV持续感染，在3周的抗病毒治疗后好转。没有3级或更高级别的不良事件出现。

结论：本研究为全球首个使用依马利尤单抗联合芦可替尼治疗HLH的临床应用研究。结果表明，芦可替尼联合小剂量依马利尤单抗治疗活动期HLH是一种有效且安全的治疗方案，无论是在MAS患者，还是相对预后较差的EBV和淋巴瘤相关HLH患者中，均表现出良好疗效。为无法耐受大剂量激素及细胞毒性药物的患者提供了更优的选择，是未来更精准和安全的HLH靶向治疗的方向。细胞因子变化与治疗效果的相关性为未来的联合用药机制探索提供方向。

关键字 噬血细胞综合征，依马利尤单抗，芦可替尼，干扰素- $\gamma$ ，细胞因子

## Prognostic evaluation and staging optimization of the Mayo Additive Staging System (MASS) in real world for newly diagnosed multiple myeloma patients

Yongqin Cao, Gong Yingying, Wang Qingqing, Jun Xia, Xin Zhou, Chao Sun  
Wuxi People's Hospital

**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 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 differences in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) among all groups ( $p < 0.0001$ ). Patients were grouped according to treatment regimen, age, transplant status, renal function, and bone destruction; with differences in OS and 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). 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.

**Discussion:** MM is a common malignant tumor of the blood system that cannot be treated. Accurate prognostic evaluation is very important for the choice of treatment in patients with MM. 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. 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.

In this study, 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, normal and impaired renal function, bone destruction and no bone destruction groups. 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.

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. 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  $\geq 4$  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.

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.

Key Words Multiple Myeloma; MASS; Prognostic Evaluation

## Prognostic value of lipid profile in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis

Wanying Cheng

Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University

**Background:** Adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) is a rare clinical syndrome with a high mortality rate. Currently, there are no feasible prognostic factors to clinically predict untreated sHLH patients' prognosis. Our objective was to characterize the lipid profile of adult sHLH patients and to determine the relationship with overall survival.

**Methods:** We retrospectively analyzed 247 patients with newly diagnosed sHLH from January 2017 to January 2022 according to the HLH-2004 criteria. Multivariate Cox regression analyses and restricted cubic splines were conducted to evaluate the prognostic value of the lipid profile.

**Results:** The median age of all patients was 52 years, and the commonest cause of sHLH in our cohort was malignancy. During a median follow-up of 88 (interquartile ranges, 22 - 490) days, 154 deaths occurred. The univariate analysis confirmed total cholesterol (TC)  $\leq 3$  mmol/L, triglycerides (TG)  $> 3.08$  mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c)  $\leq 0.52$  mmol/L, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c)  $\leq 2.17$  mmol/L were associated with an inferior survival. In a multivariate model, HDL-c, hemoglobin, platelet, fibrinogen, and soluble interleukin-2 receptor were considered as independent factors. Additionally, the restricted cubic spline analyses indicated an inverse linear association between HDL-c and the risk of mortality in sHLH.

**Conclusion:** Lipid profiles, which were low-cost and readily available promising biomarkers, were strongly associated with the overall survival in adult sHLH patients.

**Key Words** lipid profile, hemophagocytic lymphohistiocytosis, prognostic, high-density lipoprotein cholesterol, mortality

## 芦可替尼联合G-MDSC对再生障碍性贫血小鼠的治疗作用研究

陆锴<sup>1,2</sup>、林赠华<sup>1</sup>、任海鹃<sup>1,2</sup>、张志鹏<sup>1,2</sup>、李玟<sup>1,2</sup>

1. 南通大学附属医院; 2. 南通大学

**目的:** 探讨芦可替尼联合G-MDSC在再生障碍性贫血(AA)小鼠中的治疗作用。

**方法:** (1) 通过腹腔输注C57/B6小鼠淋巴结细胞至TBI后的B6D2F1小鼠体内建立AA小鼠模型。(2) 使用Easy Sep磁珠从C57/B6小鼠骨髓中分离出G-MDSC; 16只AA小鼠分为对照组、喂药组、细胞组、联用组, 对照组尾静脉输注0.2ml PBS联合灌胃DD水; 喂药组尾静脉输注0.2ml PBS联合灌胃给药60mg/kg 芦可替尼; 细胞组尾静脉输注浓缩在0.2ml PBS中的 $1.2 \times 10^7$ 个G-MDSC联合灌胃DD水; 联用组



尾静脉输注浓缩在0.2mlPBS中的 $1.2 \times 10^7$ 个G-MDSC联合灌胃给药60mg/kg 芦可替尼;第12天处死小鼠并收集小鼠外周血行血常规检测;收集骨髓、脾脏有核细胞行流式细胞术检测小鼠T淋巴细胞亚群变化,收集小鼠胸骨行活检病理HE染色观察骨髓造血情况。(3)收集C57/B6小鼠骨髓细胞进行裂红处理以获得骨髓有核细胞,分为DMSO组、RUX组,DMSO组加入GM-CSF(10ng/ml)、DMSO( $10 \mu\text{M}$ );RUX组加入GM-CSF(10ng/ml)、芦可替尼( $5 \mu\text{M}/10 \mu\text{M}$ );5天后收集培养所获得细胞行流式细胞术检测G-MDSC变化。

结果:(1)与正常小鼠相比,模型小鼠出现了明显的三系减少。(2)喂药组小鼠较对照组小鼠的WBC、HB、RBC均明显提高( $P < 0.01$ )、PLT显著上升( $P < 0.0001$ )。细胞组小鼠相较对照组小鼠的WBC、HB、RBC、PLT均明显提高( $P < 0.05$ )。联用组小鼠较对照组小鼠仅有WBC上升( $P < 0.001$ ),且较药物组出现HB、PLT的下降( $P < 0.05$ ),RBC下降明显( $P < 0.001$ )。(3)在骨髓的流式细胞术检测中,对照组、喂药组、细胞组、联用组CD3+CD8+T淋巴细胞比例分别为( $63.60 \pm 6.55$ )%、( $43.12 \pm 11.31$ )%、( $48.10 \pm 7.67$ )%、( $51.25 \pm 7.93$ )%,药物组、细胞组相较对照组有显著下降,联用组有明显下降。CD3+CD4+T淋巴细胞比例分别为( $27.50 \pm 4.84$ )%、( $43.12 \pm 13.31$ )%、( $35.87 \pm 7.93$ )%、( $35.88 \pm 4.46$ )%,实验组均较对照组有上升,CD4+T/CD8+T细胞比值相较对照组均增高。(4)在脾脏的流式检测中,相较于对照组,CD3+CD8+T淋巴细胞均有下降,CD3+CD4+T淋巴细胞变化均无统计学意义,仅有联用组CD4+T/CD8+T比值上升,药物组、细胞组比值无统计学意义。(5)在小鼠的一般表现上,联用组小鼠较其他组明显活跃。体重变化上,实验组均不变或略微下降,对照组小鼠体重明显降低。在胸骨切片检查中,对照组出现大量空泡,造血细胞明显降低,实验组空泡少见,骨髓密度较高。(6)在培养所获得的细胞中行流式细胞术检测,DMSO( $10 \mu\text{M}$ )组、RUX( $5 \mu\text{M}$ )组、RUX( $10 \mu\text{M}$ )组CD45 ly6G CD11b比例分别为( $50.40 \pm 2.29$ )%、( $53.27 \pm 1.24$ )%、( $45.53 \pm 3.28$ )%, $5 \mu\text{M}$ 的RUX提高了G-MDSC含量( $P < 0.05$ )、 $10 \mu\text{M}$ 的RUX降低了G-MDSC含量( $P < 0.05$ )。

讨论:我们发现联用组相较于药物组、细胞组对再障小鼠血常规的改变并不明显,但有着更好的流式细胞术检查结果;在药物对细胞的作用研究中,低浓度的芦可替尼可以促进C57/B6小鼠的G-MDSC的增生,而较高浓度则会抑制。有研究表明清除小鼠体内G-MDSC会加重小鼠再障情况,我们推测不同的对照因素会对再障小鼠骨髓内G-MDSC产生影响,需要进一步研究来明确芦可替尼联合G-MDSC在再障小鼠中的治疗作用。

关键字 再生障碍性贫血, 芦可替尼, G-MDSC, T淋巴细胞

## The correlation between VEXAS syndrome and myelodysplastic syndrome

Ye Jin, Jiang Lin, Jun Qian

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

The recently proposed inflammatory syndrome named VEXAS syndrome (vacuole, E1 enzyme, X-linked, autoimmune, somatic) is frequently associated with hematological conditions, inflammatory disease, and UBA1 gene mutations. Myelodysplastic syndrome (MDS) accounts for almost half of the hematological conditions associated with VEXAS syndrome, and patients with MDS frequently suffer from autoimmune diseases (AID). Although ubiquitination can be affected by UBA1 gene mutations, the exact pathophysiology of VEXAS syndrome is still unclear. Patients with MDS and VEXAS syndrome always have a poor prognosis and rely on high-dose

glucocorticoids for treatment. Azacytidine (AZA) and Janus kinase inhibitors (JAKi) are beneficial, and allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) may be the only way to recovery.

Key Words VEXAS syndrome; myelodysplastic syndrome; autoimmune diseases; UBA1 mutation; ubiquitination

## 基于自动机器学习的PET影像组学特征预测老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者对R-CHOP方案化疗的疗效及预后

赵金城<sup>1</sup>、戎剑<sup>2</sup>、蒋冲<sup>3</sup>、滕月<sup>1</sup>、陈曼<sup>1</sup>、许景艳<sup>1</sup>

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院; 2. 南京邮电大学; 3. 四川大学华西医院

目的: 探索自动化机器学习 (automated machine learning, AutoML) 模型开发和验证PET影像组学标签, 用于预测老年弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者的治疗反应和预后生存。

方法: 回顾性分析2015年3月至2023年3月于南京大学医学院附属鼓楼医院和四川大学华西医院确诊的175例老年 (年龄 $\geq 60$ 岁) DLBCL患者, 共1010个病灶。应用AutoML模型之一的AutoGluon对训练队列的基线PET影像组学特征进行处理, 生成影像组学评分 (radiomics score, radscore), 预测病灶和患者水平的治疗反应。此外, 根据多变量logistic分析结果设计并通过校准曲线、受试者工作特征曲线下面积和决策曲线分析在训练和验证队列中评估多参数模型。使用Kaplan-Meier曲线评估平均影像组学评分 (average radiomics score, avg-radscore) 的预后意义。

结果: ROC曲线分析结果表明, AutoML生成的radscore在病灶层面治疗后疗效预测中, 相较于代谢参数 (SUVmax、MTV和TLG), 在训练组 (AUC分别为0.791、0.542、0.667、0.651) 和验证组 (AUC分别为0.712、0.616、0.639、0.657) 均展现出更高的准确性。多因素logistics分析显示, NCCN-IPI (OR=5.427, 95% CI: 1.163-25.317)、BCL-2 (OR=3.714, 95% CI: 1.406-9.816)、TMTV (OR=4.324, 95% CI: 1.095-17.067) 和avg-radscore (OR=3.176, 95% CI: 1.313-7.686) 是预测治疗结束后疗效的独立预测因子。NCCN-IPI、BCL-2、TMTV和avg-radscore构成的多参数模型在预测治疗结束后疗效方面优于传统模型和临床-病理模型。此外, avg-radscore能将患者的无进展生存期和总生存期显著分层 ( $P < 0.05$ )。

结论: 通过AutoML生成的radscore能预测老年DLBCL患者治疗的疗效反应和预后, 为临床决策提供潜在帮助。

关键字 18F-FDG PET/CT, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 自动机器学习, 疗效, 影像组学

## Clinical Significance of CEBPA bZIP In-frame Mutations in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia Patients

许晨韵、钱军

镇江市第一人民医院

Abstract Content: The objective of this study was to evaluate CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$  (CEBPA)

mutations and its clinical significance in Chinese patients with non-M3 acute myeloid leukemia(AML). Mutation analysis of CEBPA was conducted utilizing Sanger sequencing and next-generation sequencing (NGS) methodologies. Among 340 non-M3 AML patients, 27(7.9%) had CEBPA mutations, including 18 bZIPinf CEBPA(5.3%) and 9 non-bZIPinf CEBPA(2.6%). When compared to CEBPAwt patients, younger patients were more inclined to have bZIPinf CEBPA mutations( $P = 0.005$ ). Besides, bZIPinf CEBPA was primarily observed in M2 subtypes of FAB classification( $P = 0.015$ ). Patients with bZIPinf CEBPA had a superior overall survival(OS) and leukemia-free survival(LFS) compared with patients with CEBPAwt( $P = 0.048$  and  $0.025$ , respectively). Whereas patients with non-bZIPinf CEBPA had a similar OS as those with CEBPAwt( $P = 0.436$ ). In conclusion, our data demonstrated that only bZIPinf CEBPA mutations are correlated with favorable outcome in non-M3 AML. Our findings provide rigorous evidence in support of the ELN2022 classification. However, the present study still has several limitations, and large-scale NGS cohorts are required to further clarify the significance of bZIPinf CEBPA.

关键字 CEBPA, acute myeloid leukemia, mutation, prognosis

## 微滴式数字PCR检测血液系统肿瘤中的TP53拷贝数变异

赵威、姚冬明、袁倩、林江、钱军  
江苏大学附属人民医院

肿瘤蛋白p53基因(TP53)是一种广为人知的抑癌基因,其等位基因状态近年来是医学研究的一大热点话题。细胞中该基因的拷贝数发生变异将导致该基因的单倍体剂量不足或失能(LOF)。尽管下一代测序或荧光原位免疫杂交等技术已被广泛运用,但如何更加准确且更具有成本效益地进行TP53基因发生该类变异的检测仍是困扰许多独立的医院内实验室的难题。在这项研究当中,我们建立了一种使用微滴式数字PCR定量检测血液系统肿瘤样本中TP53拷贝数的方案。该方案使用两个Taqman探针分别安置在TP53最易发生突变的DNA结合域编码区段的不同位置上,用105份来源于正常基因拷贝数人群的样本建立了该方案的空白检测限,结合一份来自于经过验证含有TP53拷贝数缺失的HL60细胞系的DNA样本,建立了该方案的检出限,同时测量了该方案的线性指标和变异系数。使用24份来自于近5年内髓系或淋系白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及骨髓异常增生综合征患者的样本,我们对该方案的检出能力进行了验证,检测的结果与患者的其它相关报告进行了对比,包括NGS报告、核型分析、FISH及IHC报告等,对比的结果展现出良好的一致性。我们认为,ddPCR在检测血液系统肿瘤中TP53拷贝数变异方面具有优秀的性能,是具有良好应用前景的检测手段。

关键字 微滴式数字PCR、TP53、拷贝数变异、血液系统肿瘤

# Analysis of pre-chemotherapy platelet count, co-mutated genes and lymphocyte subsets in FLT3-mutated acute myeloid leukemia patients with normal chromosome karyotype

Yang Chen, Jinning Shi

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

**Introduction:** FMS like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) mutations are associated with poor prognosis for acute myeloid leukemia (AML) patients. However, the prognosis of AML patients is influenced by many factors, such as the type of co-mutated genes. AML patients are simultaneously accompanied by abnormalities in blood cell counts and lymphocyte subsets at the onset. It is not known what effects platelet (PLT) count has on prognosis in AML patients. Therefore, the purposes of this study are to explore the link between platelet count, co-mutated genes and lymphocyte subsets in newly diagnosed FLT3-mutated AML patients with normal chromosome karyotype, and their roles in the prognosis.

**Methods:** This study retrospectively collected the information of 157 newly diagnosed FLT3-mutated AML patients with normal chromosome karyotype. The frequency of co-mutated genes and lymphocyte subsets levels between different platelet count groups were statistically analyzed. Then, the factors affecting prognosis in patients were screened, and the effect of platelet count on prognosis was further analyzed.

**Results:** The mutation frequency of GATA2 gene was higher in FLT3-ITD (+) than FLT3-ITD (-) groups ( $P=0.016$ ).  $88 \times 10^9/L$  was confined as the cut-off of the platelet count. The median of white blood cell (WBC) count was higher in the  $PLT < 88$  group than  $PLT \geq 88$  group ( $P=0.020$ ). Multivariate analyses revealed that lower platelet count was an independent favourable variable for overall survival (OS) ( $P=0.031$ ) and relapse-free survival (RFS) ( $P=0.001$ ) in FLT3-mutated AML. The estimated 5-year OS and 5-year RFS of patients with lower platelet count were higher than that of their counterparts ( $P=0.014$  and  $P<0.000$ , respectively). The differences in levels of CD16(+) CD56(+) and CD19(+) cells varied among the  $PLT < 88$  and  $PLT \geq 88$  groups ( $P=0.042$  and  $P=0.047$ , respectively). The level of CD4(+) T cell was lowest expression in the control group compared to the FLT3+AML,  $PLT < 88$  and  $PLT \geq 88$  groups ( $P=0.008$ ,  $P=0.021$ ,  $P=0.019$ , respectively).

**Conclusions:** In FLT3-mutated AML patients with normal chromosome karyotype, different platelet count may have an impact on the prognosis. The mutation frequency of co-mutated genes and lymphocyte subsets levels may be correlated with platelet count.

**Key Words** AML, FLT3-ITD, platelet count, lymphocyte subsets, prognosis

# 基于自动机器学习的PET影像组学特征 预测高危弥漫大B细胞淋巴瘤患者末期疗效及预后评估

陈曼、许景艳

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨基于自动机器学习方法AutoGluon选择的PET影像组学特征构建的组合模型对于预测临床接受标准R-CHOP类方案治疗中高危/高危风险弥漫大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）患者疗效和预后的可行性。

方法：回顾性分析了2013年4月至2021年12月于南京大学医学院附属鼓楼医院和四川大学华西医院进行基线前、中期和末期治疗后18F-FDG PET/CT检查和经病理学检查初诊的128例中高危/高危DLBCL患者，其中训练组83例，验证组45例，所有患者均接受了6个周期的R-CHOP类标准化疗方案。采用LIFEX影像组学软件从患者病灶中提取PET影像组学特征，由自动机器学习算法AutoGluon选择训练组预测效能最佳的PET影像组学特征并获得其影像组学评分（radscore），预测病灶和患者层面的末期治疗反应。根据Logistic回归分析筛选出与疗效和预后独立相关的临床风险因素、病理因素、传统PET代谢参数，建立相应临床病理模型（临床因素、病理因素）、传统模型（临床因素、病理因素及PET代谢指标）和多参数模型（radscore、临床因素、病理因素和PET代谢指标）。通过受试者工作特征（ROC）曲线、校准曲线和决策曲线分析（DCA）评估模型在训练组和验证组中表现。通过Cox回归和Kaplan-Meier分析评估radscore的预后预测能力。

结果：从训练组659个病灶中提取109个影像组学特征，筛选出10个预测效能强的特征，在验证组283个病灶中进行验证。训练组多变量（Logistic回归）分析结果显示，临床因素（性别）、病理因素（BCL-2）、PET代谢指标（TMTV）和平均radscore是NCCN-IPI $\geq$ 4的DLBCL患者疗效的独立危险因素。ROC结果显示，在病灶层面上，radscore优于代谢参数（SUVmax、MTV和TLG）（AUC：0.713；0.602；0.620；0.636）；和验证组（AUC：0.715；0.602；0.560；0.565）。在患者层面上，多参数模型（包含平均radscore、临床因素、病理因素和PET代谢指标）在训练组（AUC：0.740；0.727；0.686）和验证组（AUC：0.736；0.682；0.663）优于临床病理模型和传统模型。校准曲线显示出良好的一致性。DCA显示，预测末期疗效反应的多参数模型在不同的阈值范围内能为患者带来更好的临床疗效。在训练组和验证组中，平均radscore与无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）均有明显相关性（ $P < 0.05$ ），平均radscore高组发生不良预后的风险比平均radscore低组高。

结论：基于自动机器学习算法AutoGluon选择的PET影像组学特征获得的radscore联合临床风险因素、病理因素及PET代谢指标共同构建的组合模型能较好地预测中高危/高危DLBCL患者接受R-CHOP类化疗方案的疗效。radscore能作为预测中高危/高危DLBCL患者疗效和预后评估的潜在方法。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤，18F-FDG PET/CT，影像组学，疗效，预后



## **PET-based radiomic feature based on the cross-combination method for predicting the mid-term efficacy and prognosis in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients**

Man Chen, Jingyan Xu  
Nanjing Drum Tower Hospital

**Objective:** The study aims to develop machine-learning cross-combined methods for predicting the mid-term treatment outcome and prognosis in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), who were administered the R-CHOP standard immunochemotherapy regimen. Additionally, the study aims to prognosticate the early chemotherapy sensitivity in these patients. **Methods:** A retrospective analysis between October 2012 and September 2022 at Drum Tower Hospital of Nanjing University School of Medicine, and West China Hospital, Sichuan University, conducted on 177 patients and randomly divided them into a training cohort (n=123) and a validation cohort (n=54) characterized by an NCCN-IPI score of  $\geq 4$ , with intermediate to high-risk/high-risk DLBCL who were initially diagnosed through pathological examination and underwent baseline and intermediate treatment 18F-FDG PET/CT scans. The radiomic software LIFEX was utilized to extract PET radiomic features along with PET metabolic parameters, including SUVmax, MTV, and TLG from lesions of individual patients. 7 × 7 feature selection-classification pairs were using to obtain the Radiomic Score (RadScore). Subsequently, univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify independent predictors of mid-term treatment response within the training cohort, encompassing clinical factors, PET metabolic indices, and radiomic characteristics. A clinical risk factor model, a PET metabolic parameter model, a NCCN-IPI model, and a composite model incorporating clinical, PET metabolic, and RadScore were formulated. The performance of these models in the training and validation groups was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and calibration curves. In addition, decision curve analysis (DCA) was conducted to assess the predictive power of the models. The prognostic value of RadScore was evaluated and tested by Cox proportional hazards regression and Kaplan-Meier survival analysis. **Results:** 177 patients (mean age,  $63 \pm 13$  years, 129 men) were evaluated. Multivariate analyses showed that gender (OR, 2.760; 95%CI: 1.196, 6.368; P=0.017), B symptoms (OR, 4.065; 95%CI: 1.837, 8.955; P=0.001), SUVmax (OR, 2.619; 95%CI: 1.107, 6.194; P=0.028), and RadScore (OR, 7.167; 95%CI: 2.815, 18.248; P<0.001) independently contributed to the risk factors for predicting mid-term outcome. Utilizing the outputs from the feature selection and categorization pairs, we identified 11 radiomic features, which are part of LASSO-LASSO prediction model, and the area under the curve (AUC) is 0.74. DCA showed that the combined model incorporating RadScore, clinical risk factors, and PET metabolic metrics has superior overall net income clinical benefit between these models in terms of medium-term results within a wide range of risk thresholds, which has been proved in the training and validation queues. Cox regression and Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that RadScore was significantly correlated with progression free survival (PFS) and overall survival (OS) (P<0.05). Patients with elevated RadScore had an increased risk of poor prognosis compared with patients with lower RadScore. **Conclusions:** The combined model incorporating RadScore demonstrates a significant enhancement in predicting medium-term efficacy and prognosis in high-risk DLBCL patients. RadScore using selection-classification methods holds promise

as a potential method for evaluating medium-term treatment response and prognosis in high-risk DLBCL patients.

Key Words 18F-FDG PET/CT, Diffuse large B-cell lymphoma, Machine learning, Interim, Treatment outcome, Prognosis

## 探究血液病患者血流感染的临床特征和意义

吴蕾蕾

盐城市第三人民医院

目的：分析侵袭性真菌病（invasive fungal disease, IFD）患者发生和发展过程中临床及检验指标的相关性，通过结合临床指标等构建IFD识别和分级诊断的预警模型；充分评估患者IFD危险因素，对于高危血液病患者进行合理的个体化预防，减少确诊真菌感染发生率，减少IFD患者病死率。进一步探究血液病患者真菌感染的临床特征和意义。

方法：选取2018年7月至2023年8月本院收治的50例念珠菌血流感染的血液病患者资料实施回顾性研究，按患者是否合并细菌血流感染分为混合念珠菌/细菌血流感染组14例、单一念珠菌血流感染组36例。分析混合念珠菌/细菌血流感染影响因素、菌株种类与30d生存状况。

结果：二元Logistic回归分析显示，器质性损伤、感染性休克、住院超过4周、PCT测试阳性均为混合念珠菌/细菌血流感染影响因素（ $P < 0.05$ ）。50例念珠菌感染的患者中热带念珠菌38株（76.00%）、白色念珠菌6株（12.00%）、其他6株（12.00%）；14例混合念珠菌/细菌血流感染患者中革兰阴性菌12株（85.71%），其中肺炎克雷伯菌5株（35.71%）、嗜麦芽寡养单胞菌4株（28.57%）、铜绿假单胞菌2株（14.29%）、其他1株（7.14%）；革兰阳性菌2例（14.29%）。混合念珠菌/细菌血流感染组30d内死亡6例，占比42.86%，单一念珠菌血流感染组30d内死亡5例，占比13.89%，混合念珠菌/细菌血流感染组30d内死亡率高于单一念珠菌血流感染组（ $\chi^2 = 4.929$ ,  $P < 0.05$ ）。Kaplan-Meier生存分析显示，单一念珠菌血流感染组总生存情况优于混合念珠菌/细菌血流感染组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：血液病患者混合念珠菌/细菌血流感染主要为革兰阴性菌，且30d致死率明显升高，器质性损伤、感染性休克、住院超过4周、PCT测试阳性均为混合念珠菌/细菌血流感染影响因素。

关键字 血液病；念珠菌；细菌；混合感染；

## VEN+HMA方案治疗新诊断成人急性髓系白血病的临床回顾性研究

陈梅玉<sup>1</sup>、曹雅青<sup>2</sup>、秦伟<sup>1</sup>、卢绪章<sup>1</sup>、曾招<sup>2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>

1. 南京医科大学附属常州二院

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：回顾性分析207例接受维奈克拉(venetoclax, VEN)联合去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)治疗的新诊断成人急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的临床资料、实验室特征、治疗反应、预后等，为临床规范化及精准使用VEN+HMA方案治疗AML提供依据。

方法：1、回顾性分析207例接受VA治疗的新诊断AML临床及实验室特征。

2、不同亚组患者对VA方案的治疗反应及VA方案的安全性。

3、分析接受VA方案治疗的AML患者的生存预后。

结果：1、接受VA治疗的新诊断的AML患者207例，其中男性120例，女性87例，男/女比例为1.38:1，<65岁患者183例，≥65岁患者24例。一疗程治疗患者的复合完全缓解率(composite complete response, CRc)为69.6%，微小残留(minimal residual disease, MRD)阴性率为70.5%。按2017 ELN危险度分层，低中高危组患者CRc率分别为77.2%、64.0%、66.6%，三组患者CRc率无显著统计学差异( $p=0.226$ )。

2、63例接受VA治疗两疗程患者CRc率为77.8%，MRD阴性率为84.1%。其中低中高危组患者CRc率分别为81.25%、78.9%、75.0%，三组患者两疗程CRc率无显著统计学差异( $p=0.929$ )。

3、携带CBFB-MYH11融合基因的患者CRc率为100%，显著高于CBFB-MYH11融合基因阴性组患者( $p=0.006$ )；CEBPA双突变(CEBPA double mutation, CEBPA dm)组患者的CRc率为95.7%，显著高于CEBPA野生型患者( $p=0.004$ )。而携带RUNX1-RUNX1T1融合基因的患者CRc率为35.3%，显著低于RUNX1-RUNX1T1融合基因阴性组患者( $p=0.001$ )；FLT3-ITD突变组患者CRc率为48.3%，显著低于FLT3-ITD野生型患者( $p=0.007$ )；TP53突变组患者CRc率为45.0%，显著低于TP53野生型患者( $p=0.012$ )。

4、NPM1mutFLT3-ITDmut患者的CRc率显著低于NPM1mutFLT3-ITDwt患者(33.3% vs 80.0%， $p=0.010$ )，DNMT3AmutFLT3-ITDmut患者的CRc率显著低于DNMT3AmutFLT3-ITDwt患者(40% vs 84.4%， $p=0.011$ )。单核表型患者CRc率为47.7%，低于原始表型患者CRc率，但无统计学差异(47.7% vs 62.6%， $p=0.075$ )。

5、3级或3级以上的血液学不良事件是血小板减少(95.5%)、白细胞减少(100%)和贫血(87.0%)。其余常见的非血液学不良事件为肺炎(27.5%)、发热性中性粒细胞减少(26.1%)、恶心及呕吐等胃肠道反应(22.2%)、粘膜炎(20.8%)。

6、截止至随访时间2023年03月31日，患者中位生存时间未达到，预计12个月和24个月的生存率分别为75.1%和52.2%。第一疗程达CRc及接受造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的患者总生存(overall survival, OS)显著优于其对照组( $p=0.0006$ ,  $p=0.029$ )。TP53突变组(低获益)患者中位生存期9.5月(95%CI: 3.4-15.5)，TP53野生型伴FLT3-ITD突变或K/NRAS突变组(中获益)患者中位生存期21月(95%CI: 15.2-26.7)，TP53及K/NRAS野生型同时无FLT3-ITD突变组(高获益)中位生存期未达到。高获益组患者OS显著优于低获益组及中获益组( $p<0.0001$ ,  $p=0.001$ )，但中获益组与低获益组患者OS无显著差异( $p=0.096$ )。

结论：1、VA方案治疗新诊断的成人AML患者是安全而有效的，显著提升2017 ELN高危组患者的缓解率。VEN+HMA方案治疗伴RUNX1-RUNX1T1融合基因或FLT3-ITD或TP53突变的AML患者疗效欠佳，可能需要联合其他药物以提升患者缓解率。

第一疗程达CRc及接受HSCT显著改善患者预后，传统化疗难以克服高危的分子学异常。接受VA方案治疗的AML患者按TP53突变、FLT3-ITD突变、K/NRAS突变定义新的预后分层依然难以区分低获益与中获益患者群体。

关键字 Venetoclax；急性髓系白血病；诱导治疗；完全缓解；预后

## 硼替佐米通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路 诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡

温智尧、华海应、叶龙、顾思雨、盛丽、朱迎迎、方明远  
江南大学附属医院

目的：本实验旨在观察硼替佐米对骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic Syndrome, MDS）细胞的促凋亡作用及NF- $\kappa$ B通路在其中的作用。

方法：采用不同浓度的硼替佐米处理MDS细胞系SKM-1，利用Cell Counting Kit-8试剂盒检测细胞活性；AnnexinV-PI双染法检测细胞凋亡。RT-qPCR和Western blot分别用于检测凋亡标志物（caspase-3、caspase-8、PARP、Bcl-2、Bcl-xL、cIAP1、cIAP2）和NF- $\kappa$ B通路相关分子（RelA、I $\kappa$ B、RelB、P52）的转录活性及蛋白表达水平。

结果：随着硼替佐米给药浓度增加，SKM-1细胞活性下降，凋亡比例增加。硼替佐米处理后，SKM-1细胞中caspase-3、caspase-8、PARP等凋亡标志分子的基因的蛋白表达水平上调，cIAP1、cIAP2、BCL-xL、BCL2等抗凋亡分子的表达水平下调。同时，硼替佐米使SKM-1细胞中P65的转录水平上调，蛋白表达水平下调。SKM-1细胞中I $\kappa$ B、RelB、P52的表达受到硼替佐米的抑制。

讨论：MDS是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病，目前的治疗包括去甲基化、化疗等，但通常治疗效果欠佳。异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈MDS的方法，但大多数患者诊断之时年龄和体能状态已不适合。既往研究表明NF- $\kappa$ B的过度激活导致的凋亡/抗凋亡机制失衡可能是MDS发生的机制和治疗靶点。硼替佐米可负向调控NF- $\kappa$ B通路，增加肿瘤细胞对凋亡的敏感性，已经证实有多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤和急性髓性白血病细胞中发挥抗肿瘤作用。我们的研究显示硼替佐米处理后，MDS细胞的体外扩增能力得到有效抑制，细胞凋亡比例显著上升。分子实验表明，硼替佐米可导致MDS细胞中caspase-3/8、c-PARP等凋亡标志物的表达上调，同时抑制cIAP1/2、BCL-XL、BCL2等抗凋亡分子的表达。机制上，硼替佐米作用下MDS细胞中P65的含量显著降低，NF- $\kappa$ B经典通路被抑制。同时硼替佐米对RelB、P52的转录下调，造成了非经典通路被抑制。通过以上研究，我们发现抑制NF- $\kappa$ B信号通路是硼替佐米诱导MDS细胞发生凋亡的机制之一，本研究结果不仅丰富了硼替佐米的临床应用，也为MDS的治疗提供了新的思路和策略。

关键字 硼替佐米；骨髓增生异常综合征；NF- $\kappa$ B通路；机制

## miR-144/451在再生障碍性贫血中的表达及临床意义

王方方、耿雪银、王勇、施青青、凌玲  
江苏省苏北人民医院

目的：探讨miR-144/451在再生障碍性贫血（aplastic anemia, AA）中的作用及临床意义。

方法：2016年10月至2023年12月于江苏省苏北人民医院就诊的AA患者35例，根据疾病的严重程度，分为重型再生障碍性贫血（severe aplastic anemia, SAA）组17例和非重型再生障碍性贫血

(nonsevere aplastic anemia, NSAA) 组18例。实时荧光定量PCR (quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测miR-144/451的表达水平; Spearman相关性分析miR-144/451表达水平与患者常见实验室指标的相关性; Logistic 回归模型分析AA患者疾病严重程度的危险因素及miR-144/451对AA的诊断价值。

结果: (1) AA患者外周血中miR-144和miR-451表达显著低于健康对照(HC)组; SAA和NSAA两组miR-144和miR-451表达均低于HC组, 但两组间比较无显著差异; (2) 临床相关性分析结果显示: 在AA中, miR-451的表达水平与红细胞分布宽度(red blood cell distribution width-coefficient of variation, RDW)呈正相关, 与血清铁(serum iron, SI)呈负相关; (3) Logistic回归模型分析显示miR-144和miR-451水平降低对AA疾病严重程度无明显影响; miR-451+RDW联合诊断AA的曲线下面积(AUC)最大。

讨论: miRNAs在AA发病中发挥重要作用, 参与调控T细胞活化、增殖以及BM-MSCs成脂、成骨分化等, 但miR-144/451在AA中的作用及临床意义尚不清楚。miR-144/451在红细胞发育成熟的过程中起抗氧化、抑凋亡、促分化的作用。前期研究发现在不同类别贫血性疾病中miR-144和miR-451表达水平不同, 在代偿性贫血性疾病(缺铁性贫血、地中海贫血)中表达增高, 在骨髓衰竭性疾病AA中表达降低, 说明在不同的疾病状态下, 表达水平不同的miR-144/451发挥着不同的功能。前期基础研究还发现miR-144/451的缺失促进了AA模型鼠症状加重, 更验证了miR-144/451在AA发病中发挥着重要作用。通过对不同临床特征的AA患者miR-144和miR-451的表达比较, 发现miR-144和miR-451表达水平不受年龄、性别等临床指标的影响。临床资料相关性分析中, miR-451的表达与RDW呈正相关, 与SI呈负相关, 提示miR-451可能参与调控AA多项病理生理机制。RDW能够反映红细胞的异质性(大小), 其升高反映了红细胞稳态的严重失调。近年来, 有研究显示RDW可用于多种疾病的预后评估。我们采用logistic回归分析评估RDW、miR-144、miR-451以及miR-451联合RDW对AA的诊断价值, 结果显示miR-451+RDW联合诊断AA的AUC最高, 说明miR-451+RDW两者联合检测有助于提高AA的诊断效能。总之, AA患者外周血miR-144、miR-451水平降低, 其中miR-451联合RDW检测对AA诊断价值较高, 有一定临床应用意义。

关键字 miR-144; miR-451; 再生障碍性贫血

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

Xiangmei Wen, Zi-jun Xu, Ji-chun Ma, Pei-hui Xia, Ye Jin, Xin-yi Chen, 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

## **Association of a decreased platelet count with poor survival in patients with adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis**

Wanying Cheng<sup>1</sup>, Guangli Yin<sup>2</sup>

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

We aimed to examine the association between baseline platelet count (PLT) and the prognosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH). Data from 292 patients with pretreatment platelet counts were retrospectively analysed from January 2016 to December 2020. We categorized platelet count into quartiles. Multivariable Cox proportional hazards models and restricted cubic splines (RCS) were used to evaluate the relationship between platelet count and mortality. During a median follow-up of 53 (interquartile ranges, 17–223) days, a total of 208 deaths occurred. After adjusting for multiple variables, a non-linear and inverse relationship was observed between platelet count and mortality in sHLH patient (P for nonlinearity=0.002). For non-lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis (non-LHLH), a similar curve was also observed (P for nonlinearity=0.028). Decreased PLT (PLT Q4) was associated with an increased risk of mortality (adjusted hazard ratio: 1.97; 95% confidence interval: 1.28–3.04; P<sub>trend</sub> =0.005). Similar results were observed in the LHLH subgroup (adjusted hazard ratio: 1.84; 95% confidence interval: 1.05–3.24; P<sub>trend</sub> =0.024) but not in the non-LHLH subgroup (P<sub>trend</sub> =0.266). Baseline platelet count demonstrated a nonlinear and inverse association with an increased risk of mortality among adult sHLH patients. This method is used to identify sHLH patients with inferior overall survival due to its low cost and universal availability.

**Key Words** Platelet count · Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis · Survival · Mortality

## Abnormal expression of ATP6V0E2 is involved in acute myeloid leukaemia.

Mingqiang Chu, Jun Qian

Department of Hematology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

**Background:** H<sup>+</sup>-ATPases are composed of multiple subunits, with proteins of the V1 class hydrolysing ATP to provide energy for the transport of H<sup>+</sup>, and proteins of the V0 class forming an integral membrane domain through which H<sup>+</sup> is transported. ATP6V0E2 encodes an isoform of the H<sup>+</sup>-ATPase V0 e subunit, which is an essential proton pump component. Nevertheless, the expression pattern and clinical implications of ATP6V0E2 in acute myeloid leukaemia (AML) remain poorly defined.

**Methods:** We systemically determined ATP6V0E2 expression with its clinical significance in AML by both public data and our research cohort.

**Results:** By the public data, we identified that low ATP6V0E2 expression was correlated with AML among diverse human cancers. Expression of ATP6V0E2 was remarkably decreased in AML compared with controls, and was confirmed by our research cohort. Further functional studies revealed that ATP6V0E2 exhibited anti-proliferative and pro-apoptotic effects in leukemic cell line THP1.

**Conclusions:** Our findings indicated that ATP6V0E2 underexpression, as a frequent event in AML.

**Key Words** ATP6V0E2; Expression; Acute myeloid leukaemia

## HOXA6在调节急性髓系白血病细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡中的作用及机制

秦伟、陈梅玉、蔡晓辉、韩文敏、刘洁、何金媛、卢绪章

常州市第二人民医院

**目的:** 探讨长链非编码HOXA6对急性髓系白血病(AML)细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡的影响及可能机制。

**方法:** 回顾性收集的2017年11月至2023年8月常州市第二人民医院血液内科40例初发AML患者和40名健康对照者骨髓标本,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测各标本HOXA6表达水平。合成针对HOXA6基因靶点的小干扰RNA(siRNA)序列,应用lipofilter转染试剂转染至人急性早幼粒细胞白血病细胞株HL-60、人单核细胞白血病细胞株THP-1细胞,为HOXA6敲减组,以未经转染的细胞为对照。采用qRT-PCR检测各组细胞HOXA6相对表达量,计算干扰效率。CCK8法检测各组细胞增殖能力,Transwell实验检测细胞的迁移、侵袭能力,流式细胞术分析细胞凋亡情况;免疫共沉淀观察HOXA6与PBX2在细胞内的相互作用。

**结果:** qRT-PCR检测示,初发AML患者骨髓标本中HOXA6的相对表达量比健康对照组高(P

<0.001), HOXA6敲减组HL-60、THP-1细胞HOXA6表达量均低于相对应的对照组细胞(均 $P < 0.001$ )。HOXA6敲减组HL-60细胞和THP-1细胞增殖能力、迁移能力、侵袭能力均较对应的对照组低,细胞凋亡率均较对应的对照组高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。HOXA6和PBX2在AML细胞的表达均呈正相关,敲低HOXA6可逆转PBX2诱导的AML细胞迁移和侵袭能力;敲低PBX2可逆转HOXA6诱导的AML细胞迁移和侵袭能力。在体内,HOXA6可以促进AML扩增,敲低PBX2可逆转HOXA6诱导的AML细胞的扩张能力。

结论:HOXA6可能通过与PBX2相互作用来调控AML细胞表达,促进AML细胞增殖、迁移和侵袭,抑制AML细胞凋亡;为AML治疗新靶点提供参考。

关键字 白血病,髓样,急性;RNA,HOXA6;细胞增殖

## 血小板外泌体的功能

杨辰钰<sup>1,2</sup>、辛红蕾<sup>1</sup>、施小凤<sup>1</sup>

1. 南京医科大学第二附属医院; 2. 南京医科大学无锡医学中心

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。其主要参与黏附聚集、血栓形成、炎症调节、肿瘤的发生发展。血小板富含多种mRNA和miRNA,它们是人体血液循环中的主要外泌体来源。外泌体是一种细胞外囊泡,其含有复杂的RNA、蛋白质和脂质,直径在40-100nm,具有脂质双分子层结构。其形成过程包括:细胞膜向内出芽,从而形成了早期的内体结构;随后,早期的内体进一步内陷,形成了晚期的内体;晚期内体逐步演变为多泡体结构,这些多泡体进一步与细胞膜进行融合,然后被分泌至胞外,从而形成外泌体。外泌体包含多种蛋白质、脂质、RNA等。除了血小板来源的外泌体以外,不同细胞来源的外泌体所含内容各有不同。如巨噬细胞产生的外泌体在炎症调节中起到关键作用,树突状细胞产生的外泌体可用于免疫疗法,肿瘤细胞产生的外泌体可以被用作癌症的生物标志物,而间充质干细胞产生的外泌体则具备抗炎和抗衰老的特性。血小板中也含有其它颗粒,主要是 $\alpha$ 颗粒、致密颗粒和溶酶体,它们支撑着血小板的大多数功能。 $\alpha$ 颗粒是血小板独有的一种物质,它的形成始于巨核细胞,并且储存了大量的生长因子、细胞因子、趋化因子、脂质和miRNA。致密颗粒含有二磷酸腺苷和5-羟色胺等,可以诱导血小板聚集。溶酶体内存在酸性水解酶和蛋白酶,这两种成分有可能促进血凝块的结构重塑。血小板外泌体可以通过多种途径影响多种疾病的发生发展。血小板在动脉粥样硬化过程中具有双面作用,既能促进炎症反应,也可抑制血小板的激活和聚集,进而阻止血栓的生成。在感染中,血小板外泌体可促进中性粒细胞胞外诱捕网形成和血管内皮炎症。血小板外泌体亦可在调节炎症及损伤修复中发挥重要作用。血小板外泌体有助于提高人视网膜Müller细胞的生长和迁移能力,促进糖尿病患者的伤口中胶原蛋白的沉积,减少成纤维细胞凋亡、增殖和迁移,进而加速伤口的愈合过程。血小板外泌体也可抑制软骨细胞的凋亡,增强其增殖和迁移,在体内减轻软骨变性并改善软骨下骨微结构,延缓OA的发展。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

## Clinical significance of CD109 expression and methylation patterns in acute myeloid leukemia.

Tingting Du, Jiang Lin, Jun Qian  
Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

**Background:** As a cell surface antigen, CD109 is involved in the regulation of various intracellular signaling pathways, such as the TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway and the JAK-STAT signaling pathway, and thus affects cell function. Some studies have shown that CD109, as a tumor marker in many solid tumors, is associated with tumor development and poor prognosis. However, the regulatory relationship between CD109 expression and methylation in acute myeloid leukemia (AML) and its clinical significance is not clear. This study aimed to investigate the regulatory relationship between CD109 expression and methylation, to further explore its clinical significance in AML.

**Methods:** In this study, real-time quantitative PCR (qPCR) was utilized to detect CD109 expression levels. The methylation level of the CD109 promoter region was detected using real-time quantitative methylation-specific PCR (RQ-MSP) and unmethylation-specific PCR (USP), and the regulatory relationship between expression and methylation was further analyzed. The accuracy of USP assay results was verified using bisulfite sequencing PCR (BSP). The prognostic value of CD109 was analyzed by the Kaplan - Meier method using publicly available datasets.

**Results:** Our analysis using the GEO database revealed that the CD109 gene is dynamically reduced during myeloid maturation in normal hematopoiesis. We collected and tested bone marrow blood samples from patients with primary AML and healthy controls and found that the CD109 gene is significantly highly expressed and has low methylation levels in AML. CD109 expression levels were downregulated and methylation levels were upregulated with complete disease remission. Correlation analysis using the TCGA database and 14 leukemic cell lines revealed a negative correlation between CD109 methylation levels and CD109 expression. In addition, high CD109 expression was found to predict worse overall survival (OS) in 10 independent cohorts.

**Conclusion:** Our study suggests that CD109 shows high expression and hypomethylation in AML, and its expression is likely to be regulated by methylation of its promoter region. In addition, CD109 may be an indicator for assessing the prognosis of AML as well as for monitoring the efficacy of AML treatment.

**Key Words** CD109, Acute myeloid leukemia, DNA methylation, Gene expression, Prognosis

## 胸部影像驱使的支气管肺泡灌洗液二代测序病原检测 对持续/反复发热血液肿瘤患者抗菌治疗的意义

陆雯萍、费小明  
江苏大学附属医院

目的：血液肿瘤患者化疗后感染问题是临床的一大难题，由于传统病原检测的阳性率低，这类患者常因经验性抗菌疗效不佳而出现持续（或反复）发热。本研究拟针对此类患者，探究支气管肺泡灌洗液（BALF）二代测序（NGS）病原检测的时机及其对抗菌治疗的意义。

方法：2020年7月至2024年1月在江苏大学附属医院血液科住院的19例血液肿瘤化疗后感染性发热的患者，经积极经验性抗菌治疗，仍然持续（或反复）发热，且传统病原检测的阳性率低。在经验性抗菌治疗期间，患者同时进行胸部影像检查的随诊，一旦胸部影像上发现新的肺部病灶，则尽早行纤支镜下支气管肺泡灌洗术（BAL），获取BALF标本进行NGS和传统病原检测。再依据NGS病原结果调整抗菌药物的治疗，最终根据体温及胸部影像检查结果评估抗菌疗效。

结果：1.这19例患者均在化疗后始出现感染性发热，经验性抗菌治疗后患者仍持续（或反复）高热。进行BAL检查前，中位发热时间10(2~48)d，中位最高体温39.7(38.8~40.8)℃，中位正在使用抗菌药物种类3(1~5)种，7/19例在未吸氧情况下血氧饱和度<0.90,18/19例有咳嗽、咳痰症状,9/19例有胸水表现，2/19例血液、痰液标本的传统病原检测有阳性结果（1例血培养口腔链球菌，1例痰培养嗜麦芽窄食单胞菌，且这2例与之后BALF标本NGS病原结果不一致）。2.在胸部影像上出现的新的肺部病灶，15/19例累及双侧，11/19例有结节样或片状实变。BAL检查前距离最后一次影像学检查的中位时间为2天（0-9天）。3.BALF标本送检NGS病原检测后，18/19例有明确的病原菌检出，其中11例检出细菌，10例检出真菌，7例检出病毒，3例检出分枝杆菌，且8例的病原为混合性。而BALF标本的传统病原检测结果仅4/19例有阳性结果（1例细菌培养出肺炎克雷伯杆菌且GM试验阳性，3例GM试验阳性）。4.对于18例有阳性病原检出的患者，根据病原结果调整抗菌药物。调整后5/18例抗菌药物总数减少，13/18例抗菌药物类别变化，调整抗菌药物治疗后，14/18例体温正常，并且咳嗽、咳痰等症状消失。

讨论：1.对于化疗后持续（或反复）发热的血液肿瘤患者，传统病原检测的阳性率低，经验性抗菌治疗效果不佳，在抗菌治疗的同时，随诊胸部影像检查是非常必要的。2.一旦发现胸部影像有新的肺部病灶，及早送检BALF标本进行NGS病原检测，能显著提高病原检出率，对之后的抗菌药物调整及疗效有重要的意义。3.对于这类患者，随诊的胸部影像检查发现新的肺部病灶，是BALF标本进行NGS病原检测的关键时机。

关键字 血液肿瘤；感染；支气管肺泡灌洗液；二代测序；病原



## 三氧化二砷通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路 诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡

方明远、华海应、叶龙、顾思雨、盛丽、朱迎迎、温智尧  
江南大学附属医院

目的：观察三氧化二砷（AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）对骨髓增生异常综合征细胞（MDS）的增殖以及凋亡的作用，并探讨其可能的作用机制。

方法：以骨髓增生异常综合征细胞系（SKM-1）为研究对象，采用细胞活力检测试剂盒(CCK8)法观察AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对SKM-1增殖的影响，采用Annexin V-PI 双染法及流式细胞术检测AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对SKM-1凋亡的影响；RT-qPCR 法和Western blot 法检测SKM-1细胞中凋亡相关分子（BCL-2、BCL-XL、cIAP1、Caspase-3、Caspase-8和PARP）以及NF- $\kappa$ B信号通路分子（I $\kappa$ B $\alpha$ 、P65、P52、Rel B）的表达水平，以及AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对上述分子的影响。

结果：随着AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的浓度增加，SKM-1细胞活性抑制率也增加（P<0.0001）。同时，AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可显著诱导SKM-1细胞发生凋亡（P<0.0001）。在AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作用下，BCL-2和cIAP1等抗凋亡分子的mRNA水平和蛋白表达水平下降，Caspase3、Caspase8以及PARP-mRNA等促凋亡分子的mRNA水平和蛋白表达水平上升。机制上，AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可促进P65分子的表达，同时抑制I $\kappa$ B $\alpha$ 、P65、P52、Rel B分子的表达来抑制NF- $\kappa$ B信号通路，诱导MDS细胞凋亡。

讨论：骨髓增生异常综合征是一种造血干细胞异常克隆性增殖的髓系肿瘤，其特征是复发性遗传异常、骨髓发育不良、造血功能无效、外周血细胞减少，并具有向急性髓细胞性白血病转化的高风险性，严重危害患者的生命抑制。目前细胞凋亡及增殖的调节异常被认为是MDS发病机制中重要组成部分，而诱导肿瘤细胞凋亡是目前肿瘤治疗的主要机制，且AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>已被用于诱导急性早幼粒细胞白血病等血液肿瘤细胞的凋亡。因此我们探讨了AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>在MDS这一克隆性疾病中的应用。结果发现AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可抑制MDS细胞增殖，促进MDS细胞凋亡，提示AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>有可成为治疗MDS的新策略。各种刺激因子激活NK- $\kappa$ B信号通路在肿瘤发生发展中起着重要的作用，抑制NK- $\kappa$ B信号通路可作为多发性骨髓瘤等血液恶性肿瘤的治疗策略。我们的结果发现，AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可广泛抑制NK- $\kappa$ B信号通路经典途径和非经典途径，进而发挥促凋亡作用。本研究综合探讨了AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导MDS细胞凋亡中的作用机制。这些发现可能为MDS的临床治疗提供新的视角。

关键字 三氧化二砷；骨髓增生异常综合征；NF- $\kappa$ B信号通路；细胞凋亡；机制

## 慢性粒单核细胞白血病候选分子标记的筛选及鉴定

晁红颖  
常州市第二人民医院

对慢性粒单核细胞白血病(CMML)的基因表达进行分析，筛选并鉴定有临床价值的分子标记。

方法：本从 GEO 数据库下载有关 CMML 疾病的普通转录组数据，对CMML 组和对对照组的差异表达

基因进行 GO 和 KEGG 富集分析；利用 WGCNA 包筛选与 CMML 模块最相关的模块基因，将差异表达基因与 WGCNA 筛选的模块基因取交集，筛选候选基因，并对候选基因进行 GO 和 KEGG 富集分析；通过 string 数据库，构建候选基因间的蛋白互作网络；通过机器学习算法筛选关键基因；采用逻辑回归的方法，制作 ROC 曲线判断关键基因的诊断效能；利用关键基因在不用组间的表达趋势进行验证分析；收集 CMML 患者样本，对关键基因进行验证分析。

结果：共筛选出4种差异性表达基因，分别为ADM, JUN, SDC4及 FCGR3A基因；四个关键基因均与活化的B细胞和嗜酸细胞比例呈现强相关性，其中 FCGR3A 与 活化的B细胞呈显著正相关，其余三个基因与其呈显著负相关；FCGR3A 与嗜酸细胞呈显著负相关，其余三个基因呈显著正相关。我们构建了 miRNA-mRNA-TF 调控网络，发现FCGR3A和SDC4基因被 BHLHE40所调控，进一步构建了 mRNA 和药物的作用关系图。收集10例CMML患者外周血样本，并与10例健康志愿者进行对照分析，发现ADM, JUN, SDC4三个基因在CMML中高表达，而FCGR3A则低表达。我们对K562细胞的FCGR3A进行基因敲减，结果发现，FCGR3A基因低表达后， $\beta$ -catenin及mTOR通路磷酸化表达上调、线粒体自噬受抑、细胞因子GM-CSF分泌明显增加。

结论：ADM, JUN, SDC4及FCGR3A的基因表达在CMML中具有潜在临床意义，FCGR3A低表达可以影响 $\beta$ -catenin和mTOR 通路，细胞因子分泌并抑制线粒体自噬。

关键字 关键词 候选基因；慢性粒单核细胞白血病；FCGR3A

## **AKT inhibitors enhance the sensitivity of TPR-FGFR1 cells to FGFR1 inhibitors induced apoptosis**

Mengyao Lv, Feng Li

Jinling Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine

Objective: Nowadays, fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) inhibitors are considered as an effective kinase inhibitor for 8p11 myeloproliferative syndrome (EMS) treatment. However, targeting FGFR1 alone may not be sufficient in EMS patients with TPR-FGFR1 rearrangement. Therefore, there is a need to seek more effective treatment strategies.

Methods: In this study, we established TPR-FGFR1-expressing Baf3 cells and performed RNA-Seq analysis. Then, we evaluated the effect of combining FGFR1 and AKT inhibitors on the protein expression levels of FGFR1 and AKT phosphorylation. Furthermore, we performed flow cytometric analysis (FACS) to determine the levels of cell apoptosis.

Results: RNA-Seq analysis revealed that genes associated with TPR-FGFR1 expression mainly participated in the epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway ( $|FCI| > 1.80$ ,  $P < 0.05$ ). Gene set enrichment analysis (GSEA) identified significant enrichment in the PI3K/AKT pathways. Moreover, we found that treatment with FGFR1 inhibitors alone could completely inhibit FGFR1 phosphorylation, but could not completely inhibit AKT, which is the downstream molecule of FGFR1. Compared to FGFR1 inhibitors alone, co-treatment with PD-166866 (FGFR1 inhibitor) and MK-2206 (AKT inhibitor) could simultaneously inhibit the phosphorylation of FGFR1 and AKT. In addition, FACS results indicated that the combination therapy of PD-166866 and MK-2206 significantly increased the rate of cells apoptosis than monotherapy of PD-166866 ( $P < 0.0001$ ).

Conclusions: We found that EGFR is another activation pathway for AKT in TPR-FGFR1-expressing Baf3 cells. Furthermore, the combined treatment of FGFR1 inhibitor and AKT inhibitor increased the apoptosis rate of TPR-FGFR1-expressing Baf3 cells. Collectively, the data obtained in the present study provides strong evidence for dual targeting therapy of FGFR and AKT in EMS patients with TPR-FGFR1 rearrangement, offering a new direction for EMS treatment.

Key Words 8p11 myeloproliferative syndrome; Fibroblast growth factor receptor 1; Tyrosine kinase inhibitors; AKT inhibitors; Combination therapy

## G3BP1是多发性骨髓瘤患者预后不良的独立预测因素

王晶、吕成兰、周东明、周敏  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: G3BP1 (Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1) 是Ras活性的负反馈调节因子-RasGTP酶活化蛋白SH3结构域的特异结合蛋白, 是Ras信号传导通路中重要的调控分子和下游靶分子。研究发现, G3BP1在多种肿瘤组织和细胞中高表达, 并且能够通过多种信号传导途径参与调节肿瘤的增殖、侵袭。本研究探讨其在多发性骨髓瘤中的表达、生物学作用及预后意义。

方法: 运用生物信息学方法, 使用MMRF数据集和Kmpilot数据库预测G3BP1在骨髓瘤中的表达、生物学作用及预后意义。

结果: ①G3BP1在高危骨髓瘤患者中高表达; G3BP1高表达患者的预后(总生存和无进展生存)差于低表达患者( $P < 0.05$ ); ②多因素Cox风险比例回归模型分析结果显示, G3BP1是骨髓瘤患者独立的预后因素( $P < 0.05$ ); ③G3BP1高表达患者存在Ras和p53信号通路激活。

结论: G3BP1表达水平是骨髓瘤患者预后不良的独立预测因素, 可作为评估预后的肿瘤标志物, 而靶向G3BP1的药物开发可能为骨髓瘤的治疗开辟新的治疗策略。

关键字 G3BP1, 骨髓瘤, 预后, p53

## 多发性骨髓瘤中炎症反应相关基因预后模型的构建及其初步机制探索

赵茜<sup>1</sup>、李锋<sup>1</sup>、陈丽娟<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军东部战区总医院; 2. 江苏省人民医院

目的: 多发性骨髓瘤(MM)是一种高度异质性血液系统肿瘤, 至今仍无法治愈。炎症在肿瘤的发生发展中发挥着至关重要的作用, 然而炎症反应相关基因(IRRGs)与MM患者之间的预后关系尚不明确, 本研究拟进行相关的探索。

方法: ①我们利用LASSO回归分析构建了一个IRRGs预后模型并进行验证。此外, 将模型与临床特征进行多元回归以确定其临床意义; 再者, 将基因富集分析用于其生物学特性的分析。最后, 使用CIBERSORT去卷积算法计算模型中不同风险组的免疫细胞浸润情况。

②将2014年1月至2019年12月东部战区总医院初诊的178例MM作为研究对象。用多参数流式细胞术检测骨髓中CD81的表达及外周血中T淋巴亚群；同时选择其中44例MM患者的骨髓活检标本采用免疫组化方法检测CD81、CD163、CD206和CD68的表达。收集患者的临床特征和实验室指标，统计CD81与临床因素及免疫细胞的相关性。并用单因素和多因素回归分析CD81及M2巨噬细胞对生存的影响。

结果：（1）本研究成功构建并验证了一个由6个IRRGs（VCAM1、RGS1、KIT、CD81、BLNK和BIRC3）组成的预后风险模型。该预后模型是MM患者总体生存的独立预测因子，且与MM疾病分期和骨髓活检中浆细胞高度浸润相关。基因富集分析揭示了预后模型的高危组中自噬通路和PI3K-Akt信号通路显著富集。另外，我们还发现CD81可广泛影响骨髓微环境中免疫细胞的浸润，尤其是单核细胞和M2巨噬细胞。

（2）流式细胞术检测到60.67%（108/178）的MM患者骨髓中CD81抗原的表达为阳性。

①在临床特征方面：CD81表达与性别、年龄、血红蛋白量、MM亚型、DS分期、ISS分期、细胞遗传异常（13q缺失、1q21扩增、IGH重排和P53缺失）、肾功能不全、高钙、溶骨性病变、乳酸脱氢酶水平、受累/非受累血清游离轻链比值 $\geq 100$ 、髓外浸润无相关性。

②在炎症指标方面：C-反应蛋白、白介素-6和降钙素原指标在CD81阳性组表现出更高的趋势，但无显著统计学差异。

（3）CD81对免疫细胞的影响：

①中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数与CD81表达无相关性。但CD81阳性组中白细胞计数更低（ $P=0.035$ ）。

②关于外周血淋巴细胞亚群：与CD81阴性组相比，CD81阳性组T淋巴细胞计数减低（ $P=0.019$ ）、CD8+T淋巴细胞计数减低（ $P=0.021$ ）以及CD4/CD8比例升高（ $P=0.029$ ）；但CD81表达与CD4+T淋巴细胞计数、NK细胞计数以及总B细胞计数无关。

③免疫组化检测CD81和M2巨噬细胞（CD163、CD206）的表达发现CD81高表达与CD206具有显著相关性（ $P=0.00068$ ）。

（4）CD81与MM预后：

①178例MM患者中位随访44.46个月（4.10~147.07个月），73.03%（130/178）的患者获得VGPR以上疗效，其中VGPR者39.89%，CR及sCR者33.15%。但流式检测CD81的表达与MM患者的疗效无显著相关性。KM生存分析提示CD81表达阳性对MM患者的PFS无明显影响（34.48个月 vs 43.71个月， $P=0.200$ ），但CD81表达阳性组MM患者的OS更差（68.06个月 vs 100.61个月， $P=0.039$ ）。

②单因素Cox回归分析提示CD81阳性（ $P=0.039$ ）、1q21扩增（ $P=0.003$ ）、乳酸脱氢酶升高（ $P=0.002$ ）和髓外病变（ $P=0.008$ ）与较差的OS相关。多因素Cox回归分析，发现CD81（ $P=0.010$ ）、ISS分期（ $P=0.046$ ）、1q21扩增（ $P=0.001$ ）、乳酸脱氢酶升高（ $P<0.001$ ）和髓外病变（ $P<0.001$ ）是独立的不良预后因素。

③44例有骨髓活检的MM患者，中位随访59.88个月（5.87~146.01个月），KM生存分析提示免疫组化法检测CD81表达对MM患者的PFS无明显影响（ $P=0.41$ ），但CD81高表达组（ $\geq 30\%$ ）患者的OS更差（ $P=0.018$ ）。

（5）骨髓组织中巨噬细胞浸润与MM预后：M2巨噬标记CD163表达对MM患者的PFS（ $P=0.24$ ）和OS（ $P=0.39$ ）都无明显影响。CD206表达对MM患者的PFS无明显影响（ $P=0.18$ ），但对于OS是不良预后标记（ $P=0.048$ ）。巨噬细胞的通用标记CD68的高表达对PFS无明显影响（ $P=0.08$ ），但对于OS是预后良好的标记（ $P=0.017$ ）。

结论：本研究探讨了IRRGs在MM中的潜在应用价值，并发现CD81表达可作为MM患者评估生存的一项重要指标，其高表达与不良的预后相关，且CD81的表达不仅与外周血中CD8+T细胞的数量相关，还与

骨髓中M2巨噬细胞的浸润密切相关，因此CD81有望在将来成为MM治疗的新靶标。

关键字 多发性骨髓瘤、炎症反应相关基因CD81、CD8+T细胞、M2巨噬细胞、预后

## Epigenetic gene mutations associated with the progression of myelodysplastic neoplasms in IPSS-M model

Yangjing Zhao<sup>1,2</sup>, Yue You<sup>2</sup>, Ying Wang<sup>2</sup>, Yue Li<sup>2</sup>, Jun Qian<sup>1</sup>, Jingdong Zhou<sup>1</sup>

1. Department of Hematology; 2. School of Medicine, Jiangsu University

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a type of myeloid neoplastic disease characterized by abnormal differentiation and development of myeloid cells. MDS is manifested as pathological and ineffective hematopoiesis, refractory cytopenia, hematopoietic failure, and high risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). The International Prognostic Scoring System revised IPSS (IPSS-R) is currently the most widely used classification and prognostic systems for MDS, which considers hematologic parameters and cytogenetic abnormalities. With the development of molecular biology techniques, especially genome sequencing technology, recurrent mutations of multiple genes have been identified to be closely related to MDS leukemic transformation, including RNA splicing, epigenetic regulation and transcription regulation genes. Recently, the International Working Group for Prognosis in MDS introduced somatic gene mutations to complement conventional prognostic tools and proposed a clinical-molecular prognostic model (Molecular IPSS, IPSS-M), which has been proved to guide risk stratification and clinical decision-making more precisely for MDS. Epigenetic dysregulation of cancer-associated genes has been identified to contribute to the pathogenesis of MDS and is widely used for predicting prognosis and leukemic transformation in MDS. Nearly half of the 16 prognostic genes included in IPSS-M are epigenetic alterations, including RNA splicing genes (SF3B1, SRSF2, U2AF1), DNA methylation genes (DNMT3A, IDH), and chromatin modification genes (ASXL1, EZH2). This review systematically summarizes the biological functions and clinical implications of the epigenetic alterations associated with MDS progression included in IPSS-M model. Our work provides important and comprehensive insights into incorporating these critical epigenetic alterations into the novel prognostication system for improving the risk stratification and prognostic discrimination in MDS patients.

Key Words myelodysplastic syndrome, epigenetics, gene mutations, prognosis, disease progression

## 二代测序技术用于髓系恶性血液肿瘤对比分析

季艳萍、杨元林、雷芳、费小明

江苏大学附属医院

目的：探讨通过靶向基因检测与全外显子组测序技术（RNA-seq）建立髓系恶性血液病患者的分子水平诊断技术体系。

方法：筛选2018年1月至2024年05月期间于江苏大学附属医院血液科初诊的髓系肿瘤（急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征）患者，完成p53荧光原位杂交、髓系血液疾病248种基因突变全套（靶向基



因测序)和全外显子组测序(whole transcriptome messenger RNA sequencing, RNA-seq)检测的患者为研究对象,探究两种检测方法检出I类、II类与III类基因变异位点的差异性。

结果:本研究共纳入24例患者完成两种检测,最终数据可用于分析,其中疾病诊断AML患者16例、MDS患者4例,MDS转AML患者3例和CMML转AML1例。靶向基因测序共检出I类59种共75个变异位点、II类10种和III类142种基因突变,I类基因突变中位数为2(0-5)种,变异位点中位数为3(0-9)个;RNA-seq共检出I类40种共46个变异位点、II类13种和III类199种基因突变,I类基因突变中位数为1(0-4)种,变异位点中位数为0(0-6)个;靶向基因测序I类基因变异与RNA-seq I类基因变异完全相同变异位点共38个,其中靶向基因阳性而RNA-seq阴性有33个变异位点,靶向基因阴性而RNA-seq阳性共8个变异位点,两种检测方法间无显著性差异( $p=0.332$ );p53 FISH检测阳性的患者2例,1例患者靶向基因检测TP53基因阳性而RNA-seq阴性,另1例两种方法均检出阳性,两种检测方法比较无显著差异( $p53$  Fish vs.靶向基因、 $p53$  Fish vs.RNA-seq  $p$ 值均 $>0.05$ )。

结论:在恶性血液病患者的分子诊断中,全外显子组测序与靶向基因检测可相互补充,是对常规检测方法的有效补充,在一定程度上可提高疾病诊断并用于指导治疗。

关键字 靶向基因检测;全外显子组测序;髓系恶性血液病

## 单倍型造血干细胞移植治疗侵袭性NK细胞白血病 五例临床观察

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

侵袭性NK细胞白血病(ANCL)是一种与EB病毒(EBV)感染密切相关的NK细胞淋巴增殖性疾病,以系统性NK细胞浸润和侵袭性临床过程为特征。ANCL好发于中青年,男性稍多于女性,在亚洲和拉丁美洲多见。临床上具有起病急,进展快,预后差等特点。EBV感染几乎存在于所有ANCL患者中,且被认为是ANCL的重要致病原因之一。

关键字 临床过程 造血干细胞移植 侵袭性NK细胞白血病 EBV感染 NK细胞 淋巴增殖性疾病 预后差 临床观察

## 伴U2AF1基因突变骨髓增生异常综合征患者临床特征 及预后分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病;多种基因突变在MDS预后判断中有重要价值[1-3];10%~21%的MDS患者可检测到U2AF1基因突变;U2AF1基因突变的患者进展为急性髓系白血病(AML)的风险增高[4-6];而这类患者对化疗或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗反应的报道较少;本研究我们回顾性分析59例U2AF1基因突变MDS患者的临床特征;比较化疗及allo-HSCT的

疗效;并分析影响移植患者预后的危险因素;

关键字 骨髓增生异常综合征; 基因突变; 克隆性疾病; 造血干细胞; 髓系; 患者临床特征; 治疗反应; 异基因造血干细胞移植

## 影响造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征患者生存期的因素分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的: 分析进行造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者的临床特点, 常规实验室检查及相关基因突变对总生存期(overall survival, OS)的影响。

方法: 选取并回顾性分析2013年10月至2018年8月在苏州大学附属第一医院诊断MDS并进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的患者121例, 收集患者基本信息, 并检测患者血细胞, 初诊骨髓原始细胞, 染色体核型及基因突变情况.用统计学方法分析不同因素对生存期的影响。

结果: Kaplan-Meier单因素分析发现, 不同年龄段之间OS有明显差异, 患者年龄越高, 3年OS率越低, 0-29岁患者3年OS率为(83.3 ± 7.7)%;30-49岁患者3年OS率为(58.1 ± 7.7)%;50-69岁患者均3年OS率为(31.0 ± 22.6)%, 且各组之间OS率统计学差异显著(P<0.05).不同移植类型对患者OS也有显著影响, 3年OS率: 同胞全相合HSCT>非血缘全相合HSCT>单倍体相合HSCT>微移植.骨髓原始细胞≥10%的患者OS率低于<10%的患者, 但差异没有统计学意义.染色体核型复杂异常患者3年OS率为(47.7 ± 11.5)%, 非复杂异常患者的3年OS率为(80 ± 4.2)%(P<0.05).DNMT3A, NRAS, TP53, GATA2基因非突变患者比基因突变的患者移植后OS期长, 差异有统计学意义(P<0.05).COX多因素分析结果显示, 年龄, 染色体核型, DNMT3A, TET2, GATA2, NRAS对MDS移植后OS有独立影响, 且差异具有统计学意义。

结论: 患者年龄, 造血干细胞移植供体选择, 患者初诊染色体核型, DNMT3A, NRAS, TP53, GATA2, TET2基因突变均是影响MDS移植后生存期的独立因素.因此对MDS移植患者生存期的评估需要综合多方面考虑。

关键字 总生存期

## 伴CEP110?FGFR1阳性的8p11骨髓增殖综合征一例

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

1例主诉为双侧腹股沟淋巴结肿大伴全身皮肤紫癜2周的患儿经骨髓细胞学检查、荧光原位杂交、融合基因检测、高通量DNA测序等方法确诊为伴CEP110?FGFR1阳性的8p11骨髓增殖综合征(EMS).伴CEP110?FGFR1阳性的EMS患儿具有独特的临床及实验室特征,异基因造血干细胞移植能改善预后。

关键字 骨髓增殖 综合征 阳性 异基因造血干细胞移植 腹股沟淋巴结肿大 骨髓细胞学检查 荧光原位杂交 DNA测序

## MicroRNA-709在红系发育和多种临床血液疾病中的相关性研究

戴志晨、凌玲、杨兰、龚方煜、郁多男  
扬州大学

目的：研究microRNA-709 (miR-709) 在红细胞发育和多种临床血液疾病中的表达和相关性。

方法：通过组织研磨和实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 的方法，检测miR-709在小鼠多种组织中的表达情况；通过转录组芯片分析的方法，检测miR-709与其他miRNA在小鼠14.5 d胚胎肝细胞中的表达情况；通过磁珠分选和qRT-PCR的方法，检测miR-709在小鼠骨髓、脾脏来源的有核红细胞和外周血中的表达情况；通过细胞培养和qRT-PCR的方法，检测miR-709在小鼠红白血病 (MEL) 细胞向红系分化过程中的表达情况；通过磁珠分选、流式细胞术 (FCM) 检测、细胞培养和qRT-PCR的方法，分析miR-709在小鼠胚胎肝来源的红系前体细胞向红系定向分化过程中的表达情况；收集多例临床血液疾病患者外周血样本，通过qRT-PCR方法检测miR-709在多种临床血液疾病患者外周血中的表达情况。

结果：在小鼠的多种组织中，miR-709在外周血中表达量最高，其次在在肌肉、骨髓和肝脏中高度表达；在小鼠14.5天胚胎肝细胞的转录组芯片分析中，miR-709高度表达，远高于在成熟红细胞中表达最高的miR-451；在小鼠骨髓、脾脏来源的有核红细胞中，miR-709的表达高于miR-451，在外周血中则相反；在小鼠胚胎肝来源的红系前体细胞向红系分化的过程中，miR-709的表达水平先增加，然后降低；在MEL细胞向红系分化的过程中，miR-709的表达水平逐步升高；与同时期的健康对照组相比，骨髓增生异常综合征患者、 $\alpha$ -地中海贫血患者外周血和 $\beta$ -地中海贫血患者外周血中miR-709表达水平降低，感染性溶血性贫血患者中miR-709表达水平升高。

结论：miR-709在红细胞发育前期高度表达，且在红系发育的过程中呈动态变化，可能发挥着不同的功能，在不同的血液疾病中也存在表达差异，有望在临床血液疾病的诊治中发挥重要作用。

关键字 miR-709；MEL细胞；红系分化；血液疾病

## 化疗药物对外周血记忆性T细胞亚群的影响

余先球、费小明、王丽霞、雷芳、陆雯萍、张硕、严琦、韦卫萍、季艳萍、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：记忆性T细胞 (Memory T cell, TM) 是T淋巴细胞免疫记忆的细胞学基础。TM细胞是一群异质性的细胞亚群，在肿瘤免疫应答和免疫记忆维持中发挥重要作用。TM细胞根据表型分子不同可进一步细分为干细胞样记忆性T细胞(TSCM)、中心记忆性T细胞(TCM)、效应记忆性T细胞(TEM)。本研究探讨化疗药物对血液肿瘤患者TM的影响。

方法：在我院接受化疗的淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者共45例为研究对象，淋巴瘤患者接受的化疗方案为R-CHOP、R-DHAX，多发性骨髓瘤患者接受的化疗方案为RVD、DVD等。化疗前组在化疗前抽取患者外周血2ml，化疗后组在化疗2-3疗程后抽取患者外周血2ml，流式细胞仪行淋巴细胞亚群分析，

分析TSCM (CD8+CCR7+CD45RA+)、TCM (CD8+CCR7+CD45RA-)、TEM (CD8+CCR7-CD45RA-)及TSCM (CD4+CCR7+CD45RA+)、TCM (CD4+CCR7+CD45RA-)、TEM (CD4+CCR7-CD45RA-)细胞比例及绝对计数,全部数据均经SPSS统计软件分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果:共入组45例淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者,其中化疗前组共纳入新诊断淋巴瘤患者16例、多发性骨髓瘤患者7例,化疗后组共纳入淋巴瘤患者14例、多发性骨髓瘤患者8例;两组间CD8+ TCM、CD8+ Tem及CD4+ TCM、CD4+ TEM比例及计数均无统计学差异;两组间CD4+ TSCM比例计数均无统计学差异,而化疗前组CD8+ TSCM 细胞比例及绝对计数均较化疗后组高( $p < 0.05$ )。

讨论:过继输注的年轻T细胞在体内能自我更新及分化,展示出显著优于终末分化的效应T细胞的抗肿瘤能力,同时具有长期存活的能力。而处于分化终末期的T细胞在过继输注后,在增殖潜力、淋巴归巢循环以及细胞因子释放方面都明显减弱。TSCM因具有自我更新、长生存、多潜能等特点,所以TSCM有更强的杀肿瘤作用及更长的持续时间。CD19-CAR修饰的TSCM在表型、功能和转录水平与自然产生的TSCM细胞类似,其数量与CAR-T细胞回输后抗血液肿瘤效应的强度和持续性相关。化疗药物让TSCM细胞比例及绝对计数明显下降,化疗后采集患者外周血淋巴细胞制备CAR-T细胞可能影响CAR-T细胞在体内的长期存活及抗肿瘤效应。

关键字 记忆性T细胞;化疗

## 两家医疗机构近两年来在初诊骨髓瘤患者治疗过程中 DRESS的发生情况及分析

杨姣、费小明

江苏大学附属医院

目的:报道和分析近年来在初治多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者治疗过程中,发生药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)的情况。

方法:回顾性筛查2021年1月至2023年10月期间所有初诊并接受抗MM治疗的患者,寻找符合DRESS诊断标准的患者。收集这些患者的临床资料,分析其临床表现、实验室检查、治疗及转归等临床特点。

结果:在这期间总共有108例初诊MM患者,其中4例患者符合DRESS诊断标准。其中有男性和女性各2例,年龄范围在56~73岁,从开始抗MM的治疗至DRESS首发症状出现的时间范围在9~43天。所有患者均在开始抗MM治疗后,有发热、全身广泛皮疹、多发脏器损害、多发淋巴结肿大、浆膜腔积液、外周血白细胞及嗜酸性粒细胞计数升高的表现。这4例患者在DRESS确诊后均暂停MM治疗,给予糖皮质激素治疗。其中2例在激素治疗同时联合大剂量免疫球蛋白输注。所有4例患者在发热期间接受了多种抗菌药物治疗。其中1例患者因MM复发死亡。1例患者因DRESS病情反复,多脏器功能衰竭死亡。另外2例患者目前存活。

结论:DRESS在初诊MM治疗过程有一定比例的发生率,其发生率明显高于普通人群。发生DRESS的MM的患者生存期差于普通MM患者人群。如果不熟悉DRESS的临床表现及诊断,极易导致误诊和漏诊。

关键字 多发性骨髓瘤;DRESS;嗜酸粒细胞增多;皮疹;发热



## 骨髓增生异常综合征患者的生存及预后分析

杨姣、费小明  
江苏大学附属医院

目的：探讨由骨髓增生异常综合征(MDS)的预后影响因素及患者生存情况。

方法：回顾分析2018年1月至2023年12月于江苏大学附属医院就诊的69例具有完整随访资料的由MDS患者的临床资料,描述性分析MDS的临床特征、遗传学特点、基因测序、预后分层、治疗方案等,结合患者临床资料分析其之间相关性及预后。

结果：69例MDS患者的中位年龄68(30-83)岁，男女比例约为2.1：1。69例患者共检测出143个基因突变，32种突变类型，其中最多见的是SF3B1、TET2、ASXL1、TP53突变，TP53突变常与染色体复杂核型伴随出现。69例患者中36例接受过去甲基化治疗，33例为支持治疗。单因素、多因素分析结果显示,IPSS-R预后评分 $\geq 3.5$ 分和TP53是MDS患者预后不良的危险因素。

结论：基因突变与细胞遗传学指标和临床特征(外周血细胞数、性别、年龄)密切相关。IPSS-R预后评分、TP53是影响MDS患者OS的危险因素。

关键字 骨髓增生异常综合征;IPSS-R;细胞遗传学;临床表型;预后

## 长期小剂量阿糖胞苷联合维奈克拉维持 治疗复发/难治急性髓性白血病过程中 无法彻底清除白血病细胞——病例二例

杨元林  
江苏大学附属医院

目的：复发/难治性急性髓系白血病（RR-AML）经挽救治疗获得缓解后，长期采用维奈克拉（VEN）联合低剂量阿糖胞苷（LDAC）方案维持的可行性及有效性。

方法：回顾性筛查所有2018年1月至2023年11月间在我中心接受VEN+LDAC方案挽救治疗的RR-AML患者，并且患者既往未接受过含VEN方案治疗。从中寻找接受VEN+LDAC为基础方案治疗在3年以上的患者，分析整理这部分患者的临床特点及治疗结果。

结果：期间共有25位RR-AML患者接受了VEN+LDAC方案的挽救治疗。而符合我们纳入项标准有一位73岁的男性及一位61岁的女性。这两位患者均在VEN+LDAC方案挽救一疗程后再次获CR，其后一直采用相同方案维持。男性患者在维持治疗过程中出现复发和耐药；而女性患者虽然一直处于血液学CR状态，但是微小残留病变（MRD）一直阳性。目前该女性患者仍在VEN+LDAC方案维持过程中。

结论：RR-AML患者对VEN+LDAC方案有良好的耐受性，长期使用本方案维持是可行的。但是即使长期维持治疗也不能取得消除白血病干细胞、治愈白血病的效果。

关键字 维奈克拉；低剂量阿糖胞苷；复发/难治性急性髓系白血病



## 血液肿瘤嵌合抗原受体自然杀伤细胞 治疗复发难治AML初步研究

杨元林  
江苏大学附属医院

目的：初步探究血液肿瘤嵌合抗原受体自然杀伤细胞（CAR-NK）治疗复发难治AML的安全性及有效性。

方法：筛选2023年1月至2024年3月就诊于我们中心就诊的AML患者，采用流式细胞术检测AML患者肿瘤细胞NKG2DLs表达情况；入组3位RR-AML进行CAR-NK细胞治疗。比较RR-AML与初诊AML患者NKG2DLs表达情况。监测CAR-NK细胞治疗过程中，患者CAR-NK细胞拷贝数、细胞因子等指标评估治疗安全性。最终通过血常规、骨髓形态学、免疫分型等结果评估患者治疗疗效。

结果：RR-AML患者NKG2DLs表达率中位数高于初诊AML。入组CAR-NK细胞治疗的患者中，1例患者出现了免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）。2例患者治疗过程中无细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）等不良反应，并且其中1例患者经CAR-NK细胞后桥接异基因造血干细胞移植，目前疾病处于CR状态。

结论：CAR-NK在治疗RR-AML疗效方面具有巨大的潜能，1例患者虽出现了ICANS，但在安全性方面仍有一定的优越性。但是CAR-NK体内存续时间短、耗竭问题尚待解决。

关键字 嵌合抗原受体自然杀伤细胞、复发难治AML

## 澳洲茄边碱靶向HDAC2(Ser394)诱导自噬 抑制多发性骨髓瘤细胞增殖

李飞雨、张苏文、韩巧燕、陈兵、董晓庆  
南京中医药大学鼓楼临床医学院

目的：探究中药单体澳洲茄边碱（Solamargine, SM）对多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）生长增殖的抑制作用，并明确其直接作用靶点和作用机制。

方法：CCK-8实验确证SM对MM细胞增殖的影响，流式细胞术评价SM诱导的MM细胞凋亡水平。使用自噬抑制剂3-MA联合SM处理MM细胞后，Western Blot检测自噬和凋亡相关蛋白水平；同时进行CCK-8实验，以评价SM对MM细胞自噬的影响及其与细胞凋亡和增殖的关系。构建MM异种移植瘤小鼠模型，进一步验证细胞实验的结果。抗体芯片技术探索SM作用下，MM细胞信号分子的表达及磷酸化水平。基于抗体芯片的实验结果，选取特定蛋白分子，Western Blot验证SM对该蛋白表达及活性的影响；SM联合该蛋白的特异性抑制剂明确其是否参与SM对MM细胞自噬及凋亡的作用；通过检测细胞核/质蛋白水平，观察SM对目标蛋白在MM细胞核和细胞质的分布；分子对接技术描绘SM与该蛋白的结合模式。

结果：SM抑制MM细胞增殖和肿瘤进展；SM诱导MM细胞发生过度自噬，抑制自噬有效减轻SM导致

的MM细胞增殖抑制和凋亡；SM升高MM细胞HDAC2水平，但同时显著抑制其Ser394位点的磷酸化；抑制HDAC2(Ser394)磷酸化明显诱导MM细胞自噬水平升高；SM促进HDAC2入核；SM能够直接与HDAC2的Ser394位点结合。

结论：SM通过直接靶向HDAC2(Ser394)位点并阻滞其磷酸化，促进HDAC2入核，诱导自噬相关基因表达导致MM细胞凋亡并抑制增殖。

关键字 关键词：多发性骨髓瘤，澳洲茄边碱，HDAC2(Ser394)，自噬，增殖

## 替加环素通过影响N-Cadherin和PI3K/AKT通路 促进前成骨细胞骨生成

刘雅玉

江苏大学附属医院

目的：探讨替加环素（Tigecycline TGC）对MC3T3-E1细胞成骨分化及对N-Cadherin、PI3K/AKT通路的影响。

方法：TGC处理MC3T3-E1细胞，CCK8法观察各组增殖情况，免疫印记技术检测PI3K/AKT、ERK、N-Cadherin蛋白表达。在成骨培养基中加入TGC分空白组、对照组、TGC组，ALP试剂盒、茜素红染色检测各组细胞成骨矿化结果。PI3K通路抑制剂（ZSKT474）处理细胞后，免疫印迹技术检测（Western blot）PI3K/AKT、N-Cadherin蛋白表达。慢病毒转染敲低MC3T3-E1细胞N-Cadherin蛋白表达，分为空白组、NC对照组、sh-Cdh2敲低组，在成骨诱导后qt-PCR检测RunX2、OCN、Ost基因表达；ALP试剂盒、茜素红染色检测各组成骨情况；WB检测PI3K/AKT、ERK、N-Cadherin、Wnt/ $\beta$ -catenin、RunX2蛋白表达。

结果：与对照组相比，TGC处理组成骨诱导后MC3T3-E1细胞后有更强的ALP活性和更多矿物质结节，TGC处理组N-Cadherin蛋白表达下调，p-ERK、p-AKT蛋白表达增加。PI3K通路抑制剂（ZSKT474）处理MC3T3-E1细胞后，抑制p-PI3K、p-AKT蛋白表达，N-Cadherin表达无差异。敲低MC3T3-E1细胞N-Cadherin表达后，p-MEK、p-ERK、p-AKT蛋白表达增加，敲低N-Cadherin，MC3T3-E1细胞成骨诱导后有更强的ALP活性和更多矿物质结节。

关键字 多发性骨髓瘤骨病 替加环素 N-Cadherin 成骨分化 PI3K/AKT信号通路

## 通过乳酸化依赖性基因表达分析揭示MLL-AML的 新型治疗靶点

刘丹<sup>1</sup>、白丽云<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>2,3,4</sup>、马骁<sup>1,2,3,4</sup>

1. 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

目的：急性髓性白血病（AML）中混合谱系白血病（MLL）重排亚型具有高度侵袭性和较差的预

后。近年来,对表观遗传修饰特别是乳酸化修饰的深入研究,为探索 and 解决这一特定亚型提供了新的机遇。乳酸化修饰在癌症、炎症和再生过程中起着重要作用,然而其具体机制尚未完全明了。

方法:本研究通过收集公共数据库进行生物信息分析,利用R语言进行机器学习和聚类分析。

结果:我们确定了六个关键的乳酸化修饰相关基因(PFN1、S100A6、CBR1、LDHB、LGALS1、PRDX1),这些基因在预后和疾病通路中起重要作用。此外,研究强调了这六个基因在调节免疫细胞浸润中的重要性,并提出PI3K抑制剂和Pevonedistat作为潜在的治疗策略。在MLL-AML样本中,各种免疫细胞群体的比例显著升高,包括CD56dim自然杀伤细胞、嗜酸性粒细胞、 $\gamma$   $\delta$  T细胞、MDSCs、巨噬细胞、单核细胞、自然杀伤细胞和中性粒细胞。MDSCs在MLL-AML和CN-AML中均表现出较高水平。

GSEA分析显示,CBR1主要与线粒体功能和能量代谢相关,LDHB与蛋白质合成途径显著正相关,PRDX1与多个生物过程(包括线粒体功能、能量代谢、翻译、蛋白质合成、细胞周期调控和DNA复制途径)表现出强正相关。蛋白-蛋白相互作用分析显示,乳酸化关键基因与多个miRNA(如hsa-miR-361-3p、hsa-miR-548b-5p)和转录因子(如CLEC5A、E2F4、MYC、TP53)存在相互作用,其中LDHB与NPM1表现出最强的正相关。

在MLL-AML中识别出两种乳酸化亚型:Cluster A(PFN1和S100A6高表达)和Cluster B(LDHB、LGALS1和PRDX1高表达)。途径分析显示,Cluster A与KEGG内吞作用和Notch信号通路相关,而Cluster B与蛋白酶体活性、帕金森病、蛋白质出口等途径相关。我们筛选了198种化合物,确定43种对MLL-AML具有显著敏感性,尤其是PI3K抑制剂(如Dactolisib和GNE-317)。前五种最敏感的药物分别是Sapantronium溴化物(CDK9抑制剂)、Luminespib、Dactolisib和Epirubicin。qPCR实验结果显示,MLL-AML组中S100A6、CBR1、LDHB、LGALS1、PFN1和PRDX1的mRNA表达水平显著升高,特别是LDHB差异最为显著,验证了生物信息学分析结果的可靠性。

结论:研究揭示了乳酸化修饰在MLL-AML中的重要性,确定了新的生物标志物和潜在的治疗靶点。这表明,基于全面分子理解的个性化治疗方法在癌症治疗中具有重要前景。随着对表观遗传变化如乳酸化修饰的深入研究,癌症治疗将越来越趋向于根据患者个体的特定基因和表观遗传谱进行精准治疗。

关键字 急性髓性白血病,MLL重排,乳酸化,表观遗传学

## Targeting FEN1 enhances the chemotherapeutic efficacy and reshapes tumor microenvironment in peripheral T-cell lymphoma

Shunan Wang,Zhaoliang Zhang,Miao Zhong,Lei Fan,Jianyong Li,Hui Jin

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

Objective: Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is a highly heterogeneous hematological malignancies originating from mature T-cells. The deficiency of knowledge on its pathogenesis lead to lack of specific therapeutic regimen and the dismal prognosis. Novel agents are urgently warranted to improve the efficiency of current first-line treatment. Flap endonuclease 1 (FEN1) is an adverse prognostic indicator and induces resistance to multiple treatment in many solid tumors, revealing its value as therapeutic target. This study, explores the role of FEN1 and its underlying mechanisms in PTCL.

Methods: Single-cell RNA sequencing was applied to detect the expression of FEN1 in PTCL samples and their possible mechanism. Gene Expression Omnibus (GEO) datasets was used to explore the association between FEN1 and DNA repair- or proliferation-associated pathways, as were the prognostic value of FEN1. Tissue tissue microarrays and paraffin section were used to detect the expression of FEN1 in PTCL samples with immunofluorescence and immunohistochemistry. Western blotting and immunofluorescence were used to verify the expression of FEN1, DNA repair-associated proteins, cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathway, importin  $\beta$  1, apoptosis-associated proteins and macrophage polarization-related proteins. CCK8 assay was used to detect the effect of different drugs on proliferation. shRNA was used to FEN1 knock out. Flow cytometry was used to detect apoptosis, reactive oxygen species (ROS), membrane potential and macrophage polarization. Both immunocompetent and immunodeficient mice were used to identify the killing effect of different regimens.

Results: Single-cell RNA sequencing shows that FEN1 is highly expressed in PTCL, especially in relapsed and refractory (RR) patients, and is closely associated with proliferation and DNA repair. FEN1 overexpression indicates poor prognosis. Chemotherapy induces FEN1 expression and nuclear translocation with the assistance of importin  $\beta$  1. FEN1 inhibition exacerbates chemotherapy-induced DNA damage and escalates apoptosis. Meanwhile, cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathway is activated in tumor cells to rescue DNA damage, while its activation in PTCL-associated macrophages induce polarization to M2. FEN1 inhibitors can synergize with chemotherapeutic agents to kill tumors, and cGAS inhibitors can further strengthen the effect by reshaping tumor microenvironment.

Conclusions: FEN1 is oncogenic in PTCL, whereas targeting FEN1 enhances the chemotherapeutic efficacy, and cGAS or importin  $\beta$  1 inhibitors may be candidate for much better combination therapy. These findings lay a theoretical foundation for the application of FEN1 inhibitors in PTCL, and provide alternatives for optimizing therapeutic strategies, especially in RR patients.

Key Words FEN1, DNA damage repair, cGAS-STING pathway, macrophage polarization, peripheral T-cell lymphoma, single-cell RNA sequencing

## 真实世界再生障碍性贫血的单中心、回顾性分析研究

朱旭、李峻

南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：本研究通过收集2018年1月1日至2020年12月31日在南京中医药大学附属医院血液科住院部收治的并符合纳入、排除标准的再生障碍性贫血患者信息，以6个月，1年，3年为观察节点将其病历资料进行回顾性研究，分析我院单中心再生障碍性贫血的发病情况、临床特征、诊断治疗及预后因素。

方法：收集南京中医药大学附属医院2018年1月1日至2020年12月31日住院38例AA的病例数据，根据西医分型将再生障碍性贫血分为重型再生障碍性贫血与非重型再生障碍性贫血，将“平均每年内至少接受3个月中医药治疗”作为暴露因素，分为4组，2组观察组和2组对照组，观察组为中医辨证治疗联合西医标准治疗组；对照组为西医标准治疗组。就其一般资料、临床特征、辅助检查、诊断治疗及预后等进行回顾性分析。所有患者诊断标准、疗效评估均参照《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022年版）》标准制定。

结果：1、38例患者男女比例1:2.45，中位发病年龄44岁，发病年龄呈单峰状分布，峰值年龄42岁，就诊年龄中小于65岁30例（78.9%）；

2、38例患者最常见的初诊症状为乏力22例（57.9%），诊为重型再生障碍性贫血（SAA）13人（34.2%），诊为非重型再生障碍性贫血(NSAA)25人（65.8%）。病程中位数180月，最长病程405个月。

3、38例患者中，最常见的首诊科室为急诊科11例（28.9%），其次为体检中心6例（15.8%）、血液科4例（10.5%）。

4、38例患者中，86.8%伴有贫血（ $HB < 100g/L$ ）、94.7%伴有血小板减少（ $PLT < 100 \times 10^9/L$ ）、65.8%伴有中性粒细胞减少；

5、38例疗效可评估患者中，2例移植，1例随访至3年后完全缓解（CR），1例随访3年后，仍无效（NR）；3例ATG续贯环孢素，1例随访3年后CR，2例随访3年后NR；其余33例患者6月时，NR16例，PR13例，CR4例，总体有效率ORR（51.5%）；1年时失访1人，NR12例，PR12例，CR8例，ORR(62.5%)；3年时失访2人，NR14例，PR10例，CR5例，ORR(48.4%)；

6、我院初始治疗使用环孢素+十一酸睾酮15例（44.1%），其中NSAA8人，随访6月后NR 3人，PR 5人，ORR(62.5%);SAA7人，其中NR3人，PR3人，CR1人,ORR(57.1%);随访1年后，NSAA中，NR 2人、PR 5人、CR 1人，ORR(75%);SAA患者中，NR2人，PR3人，CR2人，ORR(71.4%);随访3年后，1例NSAA转为SAA治疗无效死亡，其余NSAA患者，NR 2人，PR5人，ORR(62.5%); SAA患者，NR4人，PR1人，CR2人，ORR（42.9%）。SAA与NSAA分组之间有效率之间有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

7、对于既往免疫抑制治疗无效的患者中有7例患者加用TPO受体激动剂，5例NR；2例随访至2024.01.01日达PR，ORR(28.6%)。

8、SAA患者中药组6人，非中药组5人，随访1年后非中药组ORR(60%);中药组，ORR（66.6%）；NSAA患者，中药组16人，非中药组6人，随访1年后，中药组ORR（75%），非中药组ORR（33.3%），中药组与非中药组差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）

结论：1、最常见初诊症状为乏力，最常见首诊科室为急诊科，接受移植、ATG治疗比例偏低；

2、1年时总体ORR率最高，3年时随访ORR率与随访6月后相似；

3、复发难治的AA加用TPO受体激动剂可能有效。

4、中药治疗组ORR高于西医对照组，但统计学未见明显差异。

关键字 回顾性；再生障碍性贫血；中医药

## 基于靶点-配体指纹图谱和LC-MS/MS 探究芪苓白头翁汤治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的机制

战昕卓<sup>1,2</sup>、于慧<sup>1</sup>、陈晓丽<sup>1</sup>、孔祥图<sup>1</sup>、倪海雯<sup>1</sup>

1. 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院；2. 北京中医药大学 中医学院

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）及其活性成分治疗弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的潜在机制。

方法：采用靶点-配体指纹图谱技术结合液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）预测QLBTWT中抗DLBCL的潜在功效成分。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，构建活性成分与关键靶标的分子模型，



进一步对预测结果进行验证。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，模型组建模成功后正常饲养 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- $\alpha$ 水平。Western Blot检测肿瘤组织样品中凋亡及通路蛋白的表达变化。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。

结果：靶点-配体指纹图谱技术和LC-MS/MS分析结果表明，槲皮素、柚皮素、落新妇苷等14种化合物可能是QLBTWT中发挥抗DLBCL作用的潜在有效化合物。根据对接得分结果，我们选择来自于黄芪，土茯苓，黄连，黄柏中的共同活性成分槲皮素作为目标单体。计算结果表明槲皮素与JAK2具有更好的对接潜力。进一步体外实验研究表明，槲皮素(0, 10, 20, 40  $\mu$ M)作用于人DLBCL细胞OCI-LY10和U2932细胞，与空白组比较，槲皮素能够以浓度依赖性的方式明显抑制DLBCL细胞的增殖和迁移，诱导细胞凋亡，并且阻断细胞周期于G2/M期（ $P < 0.05$ ）。分子动力学研究表明，槲皮素作为一种II型抑制剂与JAK2结合。动物实验结果表明，与模型组相比，QLBTWT组在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（ $P < 0.05$ ）。ELISA结果表明，与模型组相比，小鼠血清中IL-10、TNF- $\alpha$ 水平随着QLBTWT剂量的升高表达水平下降（ $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ）。Western Blot结果显示，与模型组相比，QLBTWT组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组能显著诱导肿瘤细胞凋亡（ $P < 0.05$ ）。

结论：本研究证实了槲皮素可能是QLBTWT中发挥抗DLBCL作用的活性化合物之一；QLBTWT在体内具有抑制人DLBCL细胞株U2932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。

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

## 恶性血液肿瘤患者在初诊时、化疗后粒缺期及粒缺发热时 血浆病原微生物游离DNA的状态及临床意义

彭苗新、许佩佩、徐岳一、谢婷、杨永公、欧阳建  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：以宏基因组二代测序（Metagenomic next-generation sequencing, mNGS）技术评估恶性血液病患者在疾病初诊时、化疗后粒缺期及粒缺发热时外周血病原微生物游离DNA（cell-free DNA, cfDNA）的状态，探讨恶性血液病患者不同时期体内微生物情况。

方法：采用多中心、随机、对照的研究方法，纳入2020年9月至2022年05月符合入组标准的恶性血液病患者，随机分为诊断初期（粒缺前）组与化疗后粒缺组（未发热）留取外周血样本送检mNGS（基线样本），待粒缺发热后随机分为实验组的患者再次送检外周血样本，利用mNGS技术进行检测，获取血浆病原微生物游离DNA结果。

结果：1、基线（化疗前及化疗后粒缺）患者共251例，血浆mNGS检测阳性结果有41例，总阳性率为16.3%。

2、初诊时病原微生物检出情况：化疗前组共纳入患者121例，血浆mNGS检测阳性的有23例，阳性率19.0%，其中检测出单一病原微生物的有16例（69.6%），两种及两种以上病原微生物有7例（30.4%）。

3、化疗后粒缺期（未发热）微生物检出情况：化疗后粒缺组共纳入患者130例，血浆mNGS检测阳性的有18例，阳性率13.8%，其中检测出单一病原微生物的有12例（66.7%），两种及两种以上病原微生物的有6例（33.3%）。

4、化疗后粒缺发热时患者病原微生物检出情况：试验组纳入患者82例，血浆mNGS检测阳性的有35例，阳性率42.7%。常规病原学检测阳性的有21例，阳性率25.6%。

血浆mNGS检测出为单一病原微生物的有17例（20.7%），两种及两种以上病原微生物的有18例（22.0%）。常规病原学检测出单一病原微生物的有18例（22.0%），两种及两种以上病原微生物的有3例（3.7%）。血浆mNGS对于两种及两种以上病原微生物的检出率优于常规病原学检测（22.0%vs3.7%， $P<0.05$ ）。

血浆mNGS共检出病原微生物62株，病毒36株（58.1%）、细菌22株（35.5%）、真菌4株（6.4%）；常规病原学共检出24株病原微生物，病毒6株（25%）、细菌17株（70.8%）、GM阳性1株（4.2%）。在病毒的检出率方面，血浆mNGS检测高于常规病原学检测，具有显著统计学差异（34.1% vs 7.3%， $P<0.001$ ）。

结论：mNGS技术在恶性血液病患者化疗前及化疗后粒缺（未发热）时即可在外周血检测出常见病原微生物cfDNA；基线（化疗前及化疗后粒缺时）血浆mNGS总阳性率为16.3%，其中化疗前mNGS检测阳性率19.0%，化疗后粒缺时（未发热）mNGS检测阳性率13.8%。化疗后粒缺发热患者血浆mNGS检测的阳性率显著优于常规病原学检测（42.7%vs25.6%， $P<0.05$ ），尤其对病毒检出、两种及两种以上病原微生物检出方面具有较大优势（ $P<0.05$ ）。

关键字 恶性血液肿瘤，中性粒细胞缺乏伴发热，宏基因二代测序，游离DNA

## Human Single Domain Antibody-Based CAR-T Cells Targeting BAFF-R Demonstrate Promising Preclinical Activity in B Cell Malignancies

cuiling zhang<sup>1</sup>,qian luo<sup>2</sup>,sungui wu<sup>1</sup>,le xu<sup>2</sup>,qiao wei<sup>2</sup>,yanying zhang<sup>2</sup>,  
choayang guan<sup>1</sup>,xiaoqing dong<sup>1</sup>,taochao tan<sup>2</sup>,bing chen<sup>1</sup>

1. Nanjing Drum Towel Hospital; 2. Iaso Biotherapeutics Co. Ltd

Background: B-cell activating factor-receptor (BAFF-R) is a potential B-cell specific target, highly expressed in B cell malignancies and regulates B cell proliferation and survival. Single-chain antibody-based CAR-T cells targeting BAFF-R (PMB101) has demonstrated antitumor effects against human B cell malignancies and can overcome CD19 antigen loss (Qin et al. Sci Transl Med. 2019;11(511)). However, CARs built on antigen-specific single chain antibody variable fragment (scFv) may have some immunological risks. Recently, single variable domain of heavy chain antibodies are becoming an alternative to scFv to construct CARs. To improve the function of

BAFF-R CAR-T cells, we designed CARs with only a fully human heavy-chain variable domain.

Methods: A fully human antibody phage display library (IMARS, IASO Biotherapeutics) was used to select anti-BAFF-R clones using optimal protein/cell alternate panning. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and flow cytometry were applied to evaluate the specificity of clones. The screened clones were grafted into a second - generation CAR with CD8  $\alpha$  hinge, 4 - 1BB costimulatory and CD3  $\zeta$  intracellular signaling domains to generate CAR-T cells. PMB101 and CAR-T cells constructed with VAY736 were used as positive controls. Non-transduced T cells from the same donor were used as a negative control.

Results: Four candidate clones including clone 1, 5, 77 and 80 were finally screened by in vitro functional evaluation, among which clone 5, 77 and 80 were variable domain heavy chain antibodies. The expression levels of the degranulation marker CD107a on CAR - T cells constructed with the four candidate clones were significantly upregulated after coculture with BAFF-R positive tumor cells, while BAFF-R negative tumor cells could not effectively activate CAR-T cells. The four clones exhibited similar cytotoxicity in CAR - T cells compared with the PMB101 and VAY736 CAR - T cells using the luciferase - based cytotoxicity assay. Xenografts were established in NPG mice following intravenous injection of  $1 \times 10^6$  jeko-1 cells expressing the firefly luciferase gene on day - 5, and a single dose of  $4 \times 10^6$  CAR T cells were infused IV on day 0. Compared to the other groups, no progressive tumor growth was discovered in mice treated with clone 5 CAR - T cells until day 49. Clone 5 CAR-T cells showed excellent in vivo antitumor activity to PMB101 and conferred long-term survival.

Conclusion: We developed a novel BAFF-R CAR-T cell product structured on single-domain antibody. This product demonstrated promising preclinical activity, and it may provide an alternative choice for patients with B cell malignancies.

Key Words B cell malignancies, human single domain antibody, BAFF-R, CAR-T

## ENO1在多发性骨髓瘤患者中的表达特点、预后意义 及治疗应用

董佳晖、徐嘉轩、董晓庆、陈兵  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：烯醇化酶-1 (Enolase 1, ENO1) 是细胞无氧糖酵解所必需的关键基因，能够催化2-磷酸甘油酸 (2-PGA) 生成磷酸烯醇式丙酮酸 (PEP)，其失调与肿瘤的发生进展密切相关。然而，ENO1在多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 中的生物学功能尚不清楚，本研究旨在评定ENO1在MM患者中的表达水平、预后价值及药物策略。

方法：从GEO数据库中下载多个MM基因芯片数据后统计患者基因表达水平和临床信息，分析ENO1基因表达在MM疾病进展各阶段的差异性。按426例MM样本中ENO1的表达量中位值分为高表达组和低表达组，采用Kaplan-Meier生存分析评价ENO1对MM患者的预后价值。此外，通过q-PCR、Western blotting检测ENO1特异性抑制剂 (ENOblock) 对ENO1表达水平的影响，通过CCK-8、流式细胞术评估其对MM细胞 (NCI-H929和LP-1) 的增殖和凋亡以及对硼替佐米药物敏感性的影响。

结果：本研究发现ENO1基因在MM疾病进展各阶段 (意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、惰性MM、初诊MM、复发性MM) 中表达呈逐步上调趋势。Kaplan - Meier生存分析结果显示ENO1高表达组患

者相比低表达组而言总生存期明显更差。此外，体外实验提示ENOblock通过抑制ENO1表达有效降低MM细胞的存活率、抑制细胞增殖，并且能够诱导细胞凋亡，与硼替佐米联用时能够增强硼替佐米杀伤MM细胞的协同作用。

讨论：ENO1在细胞无氧糖酵解中具有关键的生理功能，其表达异常可刺激癌细胞以非氧化方式分解葡萄糖来产生能量，从而促进癌症发生。本研究通过GEO数据库中的MM基因芯片数据分析了ENO1基因在MM中的表达情况及其对MM患者预后的影响，初步证实了ENO1对MM的诊断、治疗及预后预测的价值。此外，通过体外实验证明ENOblock对MM细胞增殖、凋亡及药物敏感性的影响，提示ENO1可作为MM的潜在治疗靶点。后续需要补充敲减ENO1基因表达、构建突变体等细胞实验及体内动物实验进一步明确其在MM中发挥的生物学功能，加强该靶点的临床实用性。

关键字 多发性骨髓瘤；ENO1；细胞增殖；硼替佐米；预后价值

## 益气养阴凉血方治疗气阴两虚型血小板减少症临床研究

陈璐琪、李峻

南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：通过临床观察探讨益气养阴凉血方治疗免疫性血小板减少症(ITP)临床疗效，为中医药调节免疫异常治疗ITP提供思路及借鉴，以期进一步提高临床疗效。

方法：1.通过门诊随访对纳入研究的患者就诊时的一般资料、症状、实验室检查、治疗方案及疗效进行汇总。依据纳排标准，选取60名气阴两虚型ITP患者，益气养阴凉血组及对照组各30名，对照组予激素治疗，益气养阴凉血组在激素治疗的同时加用益气养阴凉血方，记录治疗3月前两组患者血小板计数(PLT)、中医证候积分、疲劳量表积分、出血评分、不良反应等变化。

结果：1.本次临床研究两组患者治疗前基线资料均衡、具有可比性。2.治疗3月后两组患者血小板计数都较之前上升( $P<0.01$ )，益气养阴凉血组比对照组血小板升高更加显著( $121.00 \pm 60.63$ :  $80.27 \pm 36.99$ ,  $P<0.01$ )，总有效率优于对照组( $90\%>76.67\%$ ,  $p<0.05$ )；3.治疗前，益气养阴凉血组与对照组中医证候积分无显著性差异( $25.13 \pm 2.42$ :  $25.90 \pm 2.76$ ,  $P>0.05$ )，两组中医证候积分随治疗而显著降低，益气养阴凉血方中医证候积分改善更显著( $9.47 \pm 2.83$ :  $14.20 \pm 3.04$ ,  $P<0.01$ )，益气养阴凉血方与对照组中医疗效分别为( $96.7\%$ :  $83.3\%$ ,  $P<0.01$ )。4.治疗前，益气养阴凉血组与对照组的FACIT-F积分无显著性差异( $19.90 \pm 4.89$ :  $18.90 \pm 4.45$ ,  $P>0.05$ )，治疗3月观察两组患者的FACIT-F积分都随之升高，组间进行对比，益气养阴凉血组在改善ITP疲劳方面存在优势( $40.53 \pm 3.20$ :  $35.50 \pm 3.90$ ,  $P<0.01$ )，差异有统计学意义。5.治疗前益气养阴凉血组与对照组患者的出血评分无显著差异( $P>0.05$ )，治疗后两组患者的出血评分较之前显著下降( $P<0.01$ )，组间比较无明显差异( $P>0.05$ )，两组皆能明显改善ITP患者出血症状。6.激素治疗伴随带来一些血压升高、血糖升高、面部痤疮、颜面水肿、失眠等症状，益气养阴凉血组能够明显减轻激素治疗的副作用( $P<0.01$ )。

结论：1.益气养阴凉血方在提升ITP患者血小板计数、减低中医证候积分，缓解疲劳症状，改善出血，减轻激素副作用等方面具有疗效，且安全，具有一定的临床应用价值。

关键字 免疫性血小板减少性症，益气养阴凉血方，临床研究



## PEDF在骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化中调控作用及其机理研究

顾笑赫<sup>1,2,3</sup>、原轲<sup>1,2,3</sup>、曾令宇<sup>1,2,3</sup>

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

目的：探索色素上皮衍生因子（PEDF）在骨髓增殖性肿瘤早期血管化中的作用，探究PEDF通过纠正血管内皮功能失衡调控骨髓纤维化进展的机理，以期为骨髓增殖性肿瘤早期纤维化提供新的治疗策略。

方法：1.回顾性分析2017年09月至2023年03月就诊于徐州医科大学附属医院87名骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者的治疗过程及结果，分析JAK1/2抑制剂治疗原发及继发性骨髓纤维化的临床现状。2.构建C57BL/6 MPN/MF小鼠模型，动态监测外周血各指标，通过主成分分析法构建无创型MPN小鼠疾病评价体系；4.通过腹腔注射PEDF，构建PEDF高表达MPN/MF模型，以MPN/MF作为对照组，评估PEDF对MPN/MF疾病进展的影响，分别分选各组小鼠骨髓细胞进行二次移植，观察PEDF对MPN瘤细胞致瘤力的影响；5. EMCN磁珠分选分离纯化体内外MPN模型的内皮细胞，行转录组测序（RNA seq），初步探索体外PEDF影响MPN肿瘤细胞对血管内皮细胞的调控机制；6.采用qPCR、划痕实验、成管实验、免疫荧光共聚焦实验等方法，分析PEDF通过调控血管内皮生长因子（VEGF）通路对MPN骨髓微环境中血管内皮功能的调控作用。

结果：1.临床回顾研究显示，本中心现有的MPN治疗策略可以缓解MPN/MF患者临床症状，但不能逆转骨髓纤维化的疾病进程；2.成功建立可以动态监测MPN小鼠疾病进展的无创型评价体系；3.MPN疾病早期血管形态异常伴过度增生，骨髓中血管相关调控因子表达异常；4.外源性补充PEDF可有效改善疾病症状，减轻骨髓纤维化的程度，并在二次移植模型中有效延长小鼠生存期；5.转录组测序分析及功能验证试验显示，外源性补充PEDF可PEDF可能通过抑制血管新生并促进过度增殖的血管内皮凋亡的方式阻滞MPN/MF疾病早期的血管化进程从而达到延缓纤维化进程的结果。

结论：1.MPN小鼠模型骨髓纤维化早期表现与血管异常增生有关；2.PEDF通过抑制VEGF信号通路抑制MPN血管新生，改善肿瘤微环境下过度激活的血管内皮细胞功能，降低外周血象，延缓骨髓纤维化的进程，提高小鼠生存率。

关键字 骨髓增殖性肿瘤；骨髓纤维化；血管化；色素上皮衍生因子

## 雷公藤内酯醇通过抑制NF- $\kappa$ B通路诱导骨髓增生异常综合征细胞凋亡的机制研究

朱迎迎、华海应、盛丽、温智尧、方明远、叶龙、顾思雨  
江南大学附属医院

目的：探讨雷公藤内酯醇（Triptolide）通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路诱导骨髓增生异常综合征



(myelodysplastic syndrome, MDS) 细胞凋亡的作用及机制, 为Triptolide治疗MDS的临床应用提供理论依据。

方法: 本研究以MDS细胞SKM-1为研究对象, 用Triptolide处理SKM-1细胞, 通过CCK-8检测细胞增殖, 采用流式细胞术检测细胞凋亡, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)及Western blot法检测凋亡相关基因与蛋白的表达, 同时检测NF- $\kappa$ B信号通路相关基因与蛋白的表达。

结果: Triptolide可显著抑制SKM-1细胞增殖并诱导其凋亡, 且随Triptolide浓度增加, SKM-1细胞凋亡发生率增加( $P < 0.05$ )。Casepase3、Casepase8、PARP表达逐渐上升( $P < 0.05$ ), 提示Triptolide作用下SKM-1细胞发生凋亡。同时BCL-2、BCL-XL、CIAP-1和CIAP-2等抗凋亡分子表达降低( $P < 0.05$ ), Casepase3、Casepase8、PARP等促凋亡分子表达上调。NF- $\kappa$ B信号通路分子中IKB $\alpha$ 、RelB和P52表达逐渐降低( $P < 0.05$ ), P65表达逐渐上升( $P < 0.05$ )。

讨论: MDS是一种起源于多能造血干细胞的异质性恶性髓系克隆性疾病。MDS全球发病率为(1-10)/10万, 其中中国发病率为(0.23-1.51)/10万, 中位发病年龄为62岁, 随着年龄的增加发病率逐渐上升。确诊后中位生存期仅15-30个月, 5年生存率为29%, 是一种严重危害人类健康的恶性血液疾病。因此, 开发新的治疗手段和药物十分必要。雷公藤内酯醇(triptolide, TL), 最初由Kupchan于1972年发现, 是一种二萜内酯类化合物, 从药用植物雷公藤中提取。据报道, 它具有相当大的积极治疗益处, 例如对抗恶性肿瘤、炎症、类风湿性关节炎、免疫抑制等作用, 但关于其治疗机制的研究仍需深入研究。近年来, 其抗肿瘤作用亦愈来愈受到人们的广泛关注。我们的结果显示: Triptolide明显抑制MDS细胞系SKM-1的增殖并诱导其凋亡, 且具有剂量依赖特点。NF- $\kappa$ B为核转录因子, 由NF- $\kappa$ B1 P50, NF- $\kappa$ B2 P52, RELA(又名P65), RELB和c-REL5个亚单位构成。NF- $\kappa$ B在肿瘤细胞中具有重要的抗凋亡活性, 抑制肿瘤细胞NF- $\kappa$ B的活性, 能够引起肿瘤细胞凋亡进而抑制肿瘤细胞的生长。我们的结果显示Triptolide可同时抑制经典NF- $\kappa$ B信号通路和非经典NF- $\kappa$ B信号通路, 这可能是其诱导MDS细胞发生凋亡的机制。本研究为Triptolide用于治疗MDS提供了研究思路和实验依据, 但其具体机制和治疗效果还需进一步的研究。未来课题组可从动物实验角度出发进行深入研究, 进一步探究Triptolide治疗MDS的机制, 为临床治疗MDS提供理论依据。

关键字 骨髓增生异常综合征; 雷公藤内酯醇; 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B); 细胞凋亡

## T大颗粒淋巴细胞白血病T细胞受体重排的特点及临床意义

朱莉颖、金慧敏、吴雨洁、仇海荣、王琰、李建勇、范磊、乔纯  
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的: 探讨T细胞受体(TCR)重排在T大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)中的特点和临床意义。

方法: 收集江苏省人民医院血液科2011年至2023年T-LGLL患者标本103例、再生障碍性贫血(AA)18例、纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)3例和健康对照30例, 采用PCR毛细管电泳法检测TCR重排, 流式细胞术检测T细胞受体可变区亚家族(TCR $\nu\beta$ )和TCR $\beta$ 链恒定区结构域蛋白(TRBC1)。

结果: 在T-LGLL患者中, 男57例(57/103, 55.3%), 女46例(46/103, 44.7%), 中位年龄为61岁(28-81岁)。97.1%(100/103)的患者TCR基因重排检测阳性, 其中发生率最高的为TCR $\beta$ 重排(95.1%, 98/103), 包括TCR $\beta$ (V-J)(42.8%, 42/98)、TCR $\beta$ (D-J)(15.3%, 15/98)和两种TCR $\beta$ 重排方式同时检出(41.8%, 41/98); 其次为TCR $\gamma$ 重排(47.6%, 49/103)和TCR $\delta$ 重排(4.9%, 5/103)。流式细胞术检测TCR $\nu\beta$ 和TRBC1克隆性表达分别为84.2%(48/57)和66.7%(28/42)。在非T-LGLL患者中, 19.0%(4/21)的患者TCR重排阳性, 分别为TCR $\beta$ 重排和TCR $\gamma$ 重排

各2例；健康对照病例中未检测到TCR基因重排。与健康对照相比，T-LGLL患者红细胞（RBC）和血红蛋白（HB）更低（ $2.89 \times 10^{12} /L$  vs.  $4.48 \times 10^{12} /L$ ,  $P < 0.001$ ； $91.92 \text{ g/L}$  vs.  $132.90 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.001$ ），中性粒细胞（ANC）的数量和比例均较低（ $1.80 \times 10^9 /L$  vs.  $3.76 \times 10^9 /L$ ； $31.66\%$  vs.  $58.78\%$ ,  $P < 0.001$ ），淋巴细胞（ALC）的数量和比例均更高（ $5.15 \times 10^9 /L$  vs.  $1.99 \times 10^9 /L$ ,  $P = 0.005$ ； $70.83\%$  vs.  $31.90\%$ ,  $P < 0.001$ ）。与只检测出一种TCR $\beta$ 重排方式相比，TCR $\beta$ （V-J）和TCR $\beta$ （D-J）重排同时检出的T-LGLL患者RBC和HB更低（ $2.47 \times 10^{12} /L$  vs.  $3.25 \times 10^{12} /L$ ,  $P = 0.005$ ； $81.12 \text{ g/L}$  vs.  $101.21 \text{ g/L}$ ,  $P = 0.001$ ），而淋巴瘤B症状的发生率更高（ $70.7\%$  vs.  $38.6\%$ ,  $P = 0.022$ ）。

结论：PCR毛细管电泳法检测TCR重排能够鉴定T细胞的克隆性，TCR $\beta$ （V-J）和TCR $\beta$ （D-J）同时重排可能与贫血和淋巴瘤B症状相关。联合流式细胞术检测TCR的克隆性表达能提高对克隆性T细胞的检出率，对T-LGLL的辅助诊断具有重要价值。

关键字 TCR重排；T-LGLL；流式细胞术

## 骨髓微环境中NLRP1在骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化中的作用及机制研究

原轲、顾笑赫、曾令宇

徐州医科大学血液病研究所

目的：探究骨髓微环境中NLRP1在骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化（MPN/MF）中的作用及其机制。

方法：1.检测MPN/MF患者及健康对照者的骨髓单个核细胞炎性复合体NLRP1的表达情况。2.构建C57BL/6 MPN/MF小鼠模型，将MPLW515L突变的小鼠骨髓c-kit+造血干细胞（MPLW515L-HSCs）通过尾静脉移植给经致死剂量照射的C57BL/6小鼠，检测C57BL/6 MPN/MF小鼠骨髓中NLRP1的表达。3.建立C57BL/6小鼠和NLRP1-/-小鼠MPN/MF模型，分析移植后不同时间小鼠全血细胞计数、流式分析外周血肿瘤细胞（GFP+细胞）比例。移植后8W，取小鼠脾脏、肝脏称重；流式细胞术分析受鼠骨髓及脾脏造血功能；HE染色分析受鼠骨髓、脾脏及肝脏组织病理变化；网状纤维染色分析MPN/MF小鼠骨髓组织纤维化改变。4.序贯移植，取移植后6W C57BL/6 MPN/MF和NLRP1-/-MPN/MF小鼠骨髓细胞，尾静脉移植给经致死剂量照射的C57BL/6小鼠，检测小鼠外周血象变化、肿瘤细胞浸润情况、骨髓和脾脏造血重建能力、骨髓和脾脏病理变化及骨髓纤维化程度；5.收集C57BL/6和NLRP1-/-小鼠原代骨髓间充质干细胞（MSCs），与瘤细胞共培养5天，通过流式细胞术分析瘤细胞周期凋亡，分析相关蛋白表达。6.磁珠分选及流式细胞术分选一次移植受鼠骨髓中恶性造血干细胞，进行转录组测序（RNA-seq），进一步挖掘骨髓微环境中缺失NLRP1后MPN肿瘤干细胞发生恶性克隆的相关机制；

结果：1.MPN患者骨髓中单个核细胞高表达NLRP1；2.成功建立MPN/MF小鼠模型，MPLW515LHSCs细胞诱导C57BL/6小鼠外周血白细胞（WBC）、红细胞（RBC）、血小板（PLT）、红细胞压积（HCT）及外周血单个核细胞GFP阳性率持续升高，qRT-PCR及Western blot检测MPN/MF小鼠骨髓细胞高表达NLRP1；3.NLRP1-/-MPN/MF小鼠与C57BL/6MPN/MF小鼠相比，移植后5-8周外周血明显改善，两组小鼠体重及肝脾重量无明显差异（ $P > 0.05$ ），通过流式细胞术检测两组小鼠骨髓及肝脾造血功能，NLRP1-/-MPN/MF组小鼠晚期红系细胞明显低于C57BL/6MPN/MF组小鼠（ $P < 0.05$ ），两组骨髓干祖细胞比例、巨核系均无明显差异（ $P > 0.05$ ）。骨髓及肝脾病理提示NLRP1-/-MPN/MF组异型性巨核细胞浸润明显减少，骨髓网状纤维明显减少，脾脏结构破坏明显减轻。4.序贯移植后，NLRP1-/-骨髓微环境驯化后的MPN瘤

细胞致瘤力明显下降, NLRP1-/-MPN/MF组骨髓瘤细胞明显减少, NLRP1-/-MPN/MF组小鼠趋于正常。5.两组小鼠原代MSCs与MPN瘤细胞共培养, NLRP1-/-组瘤细胞凋亡增加, JAK2/STAT3通路激活下降, MSCs纤维化程度降低。

结论: 1.骨髓微环境中NLRP1参与骨髓增殖性肿瘤/骨髓纤维化的发生发展; 2.敲除骨髓微环境中NLRP1明显降低MPN瘤细胞的致瘤能力, 延缓MPN/MF发展, 减轻骨髓纤维化程度。

关键字 骨髓纤维化; 骨髓增殖性肿瘤; 炎性骨髓微环境; 炎性复合体; NLRP1

## 89Zr-Atezolizumab PET imaging for quantitative detection of PD-L1 expression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma

Shunan Wang, Quankun Zhuang, Zhaoliang Zhang, Hui Jin, Lei Fan, Jianyong Li, Yi Miao

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

Purpose Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is a promising therapeutic target for anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL). However, traditional tissue biopsy and immunohistochemistry fail to capture the temporal and spatial heterogeneity of PD-L1 expression, which makes it challenging to determine the optimal timing for the administration of anti-PD-L1 antibodies. We therefore synthesized zirconium-89 (89Zr)-labelled Atezolizumab and used positron emission tomography (PET) to monitor dynamic changes in PD-L1 expression in ALK-positive ALCL.

Methods Atezolizumab was site-specifically conjugated with DFO and radiolabelled with 89Zr (89Zr-Atezolizumab). Concentration and specific activity detection of 89Zr-Atezolizumab was determined using Coomassie brilliant blue staining method. The radiochemical purity was assessed using Radio-HPLC. The in vitro solvent stability data were also examined. The biological activities were measured using PD-1/PD-L1 Blockade Bioassays. B-NDG mice bearing human ALK-positive ALCL and Cynomolgus macaques were injected with 89Zr-Atezolizumab and were imaged using a PET/CT scanner. Body weight was measured and radioactivity in serum was detected using a  $\gamma$  counter. In vitro haemolysis assay was conducted using rabbit red blood cells. ICR mice and guinea pigs were injected with 89Zr-Atezolizumab to conduct toxicity experiment.

Results The synthesized 89Zr-labeled Atezolizumab has good stability and in vitro bioactivity. The radioactive uptake of 89Zr-Atezolizumab gradually increased over time and then remained relatively stable in tumours while free 89Zr unable to specifically target tumours in ALK-positive ALCL preclinical models. The existence and distribution of 89Zr-Atezolizumab in Cynomolgus macaques were stable. The estimated absorbed and effective doses in adults meets the standards. Haemolysis assay and toxicity experiment identified its safety.

Conclusion In ALK-positive ALCL, PET imaging with 89Zr-Atezolizumab can monitor whole-body dynamic changes in PD-L1 expression with acceptable stability and safety. This would lay the foundation for its eventual clinical application in screening patients suitable for anti-PD-L1 antibody therapy, determining safe dosages, and therapeutic monitoring.

Key Words PD-L1; ALK-positive anaplastic large cell lymphoma; Positron Emission Tomography; Biodistribution and pharmacokinetics

## 薯蓣丸治疗急性髓系白血病化疗后骨髓抑制的临床研究

陆婉琪、李峻  
江苏省中医院

研究目的：本文观察薯蓣丸（汤剂）对急性髓系白血病患者化疗后的外周血象、骨髓抑制程度、生活质量、中医证候积分的疗效，以期为中西医结合治疗改善患者化疗后副反应提供思路及借鉴。

研究方法：纳入2021年9月至2024年2月于江苏省中医院住院化疗的急性髓系白血病患者，将符合试验研究标准的66例患者随机分为治疗组和对照组，对照组采用常规方案化疗，试验组采用化疗联合薯蓣丸口服的方式治疗，观察周期为21天。分别统计两组化疗第0天、第7天、第14天、第21天的血常规，化疗后第21天骨髓抑制分级程度，治疗前后的中医症状积分、卡氏评分（KPS）、安全性指标的变化，同时统计治疗过程中输注成分血、注射升白针天数情况；采用SPSS26.0进行统计分析并得出临床研究结论。

研究结果：本研究共纳入66名患者，因病情变化、数据不全脱落6人，试验组脱落4人，对照组脱落2人。最终完成研究共60人，分别为试验组30人，对照组30人。（1）对血常规的影响：组间对比，薯蓣丸组患者在第21天测得的外周血PLT水平明显高于对照组，组间比较具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。试验组WBC、Hb、ANC水平虽高于对照组，但比较无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。（2）对骨髓抑制的影响：两组患者在化疗后第21天血小板的整体骨髓抑制程度上有差异（ $P < 0.05$ ），进一步比较两组患者PLT各级骨髓抑制发生率，得出试验组血小板IV度骨髓抑制发生率明显低于对照组（13.3% vs 43.3%）， $P = 0.010$ ，具有统计学意义。（3）对卡氏评分的影响：治疗后试验组的KPS评分明显优于对照组（ $P < 0.01$ ）。（4）对中医证候疗效积分的影响：两组患者治疗后的中医证候疗效评分及中医证候疗效对比，薯蓣丸组证候积分改善及治疗改善率明显高于对照组，有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。（5）对支持治疗的影响：对照组和试验组患者红细胞、血小板输注量及升白针注射天数差别均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。（6）对安全性指标的影响：治疗后试验组的肌酐水平较治疗前有所下降（ $P < 0.05$ ）。治疗后试验组谷丙转氨酶低于对照组（ $P < 0.05$ ），而AST、BUN、Cr方面均无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。

研究结论：（1）薯蓣丸联合化疗可减轻急性髓系白血病患者化疗后的骨髓抑制程度，改善患者化疗后外周血象水平，尤其能促进化疗后血小板计数的恢复，降低PLT重度骨髓抑制的发生率。（2）薯蓣丸可有效提高患者化疗后的生活质量，改善患者的中医证候积分，提高人体对化疗药物的耐受能力。（3）薯蓣丸口服后无加重患者肝肾功能损伤，一定程度上可减轻化疗药物的肝肾功能损害，安全性良好。

关键字 急性髓系白血病；骨髓抑制；中医药；薯蓣丸

## TET2基因在骨髓增生异常综合征患者中的预后作用

肖梦琴<sup>1</sup>、杜颖<sup>2</sup>、秦婷<sup>1</sup>、周迪<sup>2</sup>、陈兵<sup>2</sup>、许佩佩<sup>2</sup>

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：基因突变对骨髓增生异常综合征（MDS）患者的诊断、风险评估，治疗方案选择等均具有重



要作用。但表观遗传因子TET2在骨髓增生异常综合征患者预后中的作用一直存在争议。本研究拟探索本中心病人TET2突变对患者预后影响，特点和预后影响因素，为本地区MDS患者诊治提供参考。

方法：本研究纳入了我院 2016 年06月至 2023年06月的72名住院初治MDS患者并收集其临床资料。分类变量采用卡方检验或Fisher 精确检验，连续变量选择Mann Whitney U检验。生存分析以总生存期（OS）及无进展生存期（PFS）为结局。Cox比例风险回归模型用于风险因素分析，当单因素分析变量 $P < 0.1$ 时，该变量将纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。R语言软件版本 4.2.1及SPSS 26软件被用于数据分析和绘图创建。

结果：TET2是本研究中仅次于TP53出现的第二大突变基因，倾向于与STAG2及NRAS共同发生突变，生存分析结果提示TET2突变与患者较短的总生存期及无进展生存期相关。Cox比例风险回归模型提示TET2是患者不良预后的独立危险因素（HR: 3.242, 95% CI 1.029–10.21,  $P = 0.045$ ）。

结论：本中心病人TET2突变提示不良预后。

关键字 骨髓增生异常综合征，基因突变，预后，危险因素

## 阿达帕林抗骨髓瘤的作用及机制研究

柏桦、徐勇、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：多发性骨髓瘤（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的主要障碍，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。我们研究了阿达帕林（Adapalene, Ada）在骨髓瘤中的作用及机制研究。

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探究了Ada的可能靶点和机制，最终采用体内外实验验证。

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。在机制研究上，分子对接模拟发现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解救了Ada诱导的细胞死亡，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 $\beta$ 及p-p65的激活，从而逆转NF- $\kappa$ B激活所致Btz耐药，达成Ada与Btz的协同抗MM作用。

结论：Ada作为新型CD138抑制剂，同时能够促进MM细胞发生铁凋亡及克服NF- $\kappa$ B诱导的耐药性，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 铁凋亡 NF- $\kappa$ B



# CDK1抑制剂Ro-3306通过诱导铁死亡抑制U2932细胞增殖

徐蕾

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：探究周期蛋白依赖性激酶1（cyclin-dependent kinase 1, CDK1）抑制剂Ro-3306抑制弥漫大B细胞淋巴瘤U2932细胞增殖并诱导其发生铁死亡的作用及其分子机制。

方法：利用高通量测序技术对经过Ro-3306处理和对照组的U2932细胞进行测序分析，得到差异表达基因（Differential expression gene, DEG）。CCK8法检测Ro-3306对U2932细胞增殖的影响，并设置合适的作用浓度。使用DCFH-DA探针检测Ro-3306处理后U2932细胞内ROS（reactive oxygen species）水平的变化，试剂盒检测Ro-3306处理后U2932细胞脂质过氧化物（lipid peroxides, LPO）和谷胱甘肽（glutathione, GSH）水平的变化，投射电镜检测经Ro-3306处理后U2932细胞的亚细胞结构。Western Blotting检测Ro-3306对U2932细胞铁死亡相关蛋白表达的影响。

结果：高通量测序技术对Ro-3306处理和对照组细胞进行比较分析，数据显示DEG中铁死亡相关基因显著富集。CCK8结果显示Ro-3306抑制U2932细胞增殖，并呈浓度依赖性。Ro-3306对U2932细胞的半数抑制浓度，即IC<sub>50</sub>值为15.17 μmol/L，由此确定5、10、20 μmol/L为Ro-3306低、中、高剂量组的作用剂量。与对照组相比，Ro-3306可增加U2932细胞ROS和LPO含量，降低GSH含量，并且呈浓度依赖性。与对照组相比，投射电镜下Ro-3306处理后U2932细胞显示为细胞膜断裂和出泡，线粒体萎缩变小，线粒体嵴减少或消失，膜密度增高的特征。综合上述结果，Ro-3306可诱导U2932细胞发生铁死亡，抑制细胞增殖。进一步机制研究显示，Ro-3306处理后，U2932细胞铁死亡相关蛋白GPX4的表达显著减低。Ro-3306可通过减低谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4, GPX4）的表达诱导铁死亡发生，抑制U2932细胞增殖。

讨论：作为最常见的淋巴瘤亚型，DLBCL的标准治疗方案可改善患者的预后，但仍有30-40%患者对该方案耐药或治疗后复发。因此，发展新的药物治疗靶点和探究新的治疗机制对DLBCL具有重要意义。课题组早期研究发现CDK1抑制剂Ro-3306可抑制U2932细胞增殖、凋亡，干扰细胞周期。高通量测序技术对Ro-3306处理和对照组细胞进行比较分析，数据显示DEG中铁死亡相关基因显著富集。进一步研究显示，Ro-3306可导致U2932细胞内亚铁离子水平升高，ROS积聚，LPO产生，投射电镜下表现为线粒体萎缩变小、膜密度增高等铁死亡相关特征，这些情况均与铁死亡的特征相符，表明Ro-3306可诱导U2932细胞发生铁死亡从而抑制细胞增殖。机制研究显示Ro-3306可减少铁死亡相关蛋白GPX4表达，诱导U2932细胞铁死亡发生。其中，CDK1抑制剂Ro-3306如何作用于GPX4仍需进一步探索，CDK1作为治疗DLBCL的潜在靶点之一，其与GPX4的相互作用关系仍需研究。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤，CDK1，Ro-3306，铁死亡，谷胱甘肽过氧化物酶4

## CDK6抑制剂联合维奈克拉和阿扎胞苷 成功治愈成人难治/复发性治疗相关急性髓系白血病

刘丹<sup>1</sup>、白丽云<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>2,3,4</sup>、马骁<sup>1,2,3,4</sup>

1. 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

目的: 治疗相关急性髓系白血病 (t-AML) 是AML的一种高风险亚型, 具有复杂的遗传学改变和多药耐药性, 导致化疗反应差和复发率高。因此, 亟需新的治疗策略来应对t-AML的挑战。

方法: 患者, 女性, 47岁, 因牙龈出血于2016年9月入院。血常规: WBC 151109/L, Hb 55g/L, PLT 65109/L; 骨髓形态: 原始细胞占94%, PAS呈阳性, MPO阴性; 免疫分型: 72.5%幼稚细胞群体, HLA-DR、CD38、CD10、CD19、CD20和CD79a呈阳性; 染色体和多重PCR阴性, 诊断为急性B淋巴细胞白血病。CIVP诱导后达完全缓解 (CR), 随后CAG巩固三疗程至2017年1月19日进行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) (子母, HLA 5/10), 移植后一年半持续CR。

2018年8月, 骨髓形态原始细胞增加, PAS染色阴性, MPO染色阳性; 免疫分型: CD13、CD33、CD34、CD38和CD117阳性; 染色体: 46, XY; IDH1突变和NUP98 - HOXA9阳性。根据病史及检查确诊为t-AML。予DAC+HAG方案诱导及供体淋巴细胞输注及CAG再诱导均未缓解。予维奈克拉联合阿糖胞苷化疗后达CR, 后维奈克拉联合阿扎胞苷 (VA) 方案巩固, 本病持续CR。

至2021年7月, 骨髓提示原始细胞占45.5%; IDH1和NUP98 - HOXA9阳性。予CDK6抑制剂联合维奈克拉和阿扎胞苷 (CDK6抑制剂100mg/d D1 - 15, 维奈克拉400mg/d D1 - 14和200mg/d D15 - 28, AZA 75mg/m<sup>2</sup> D1 - 7) 治疗。

结果: 2021年9月4日, 骨髓评估达CR, MRD、IDH1突变和NUP98 - HOXA9均阴性。治疗期间, 出现IV级骨髓抑制, 三周后改善为II级持续至移植前。9月27日, 在CRi状态下接受了另一子 (HLA 5/10) allo-HSCT。末次随访2024年04月, 骨髓形态缓解中, STR>95%, MRD、IDH1和NUP98 - HOXA9均为阴性。

结论: t-AML因其复杂的生物学特征和多药耐药性, 尽管VA方案被广泛使用, 但本例在治疗期间复发。通过CDK6抑制剂加入该方案, 再次达到CR。CDK6抑制剂可能具有协同抗肿瘤作用。本例展示了CDK6抑制剂联合VA方案在AML中的潜力, 提示该联合方案可能是未来治疗t-AML的一种有效选择。

关键字 治疗相关急性髓系白血病 (t-AML); CDK6抑制剂; 维奈克拉; 阿扎胞苷

## Simultaneous quantitation of glycyrrhizin and its key metabolite glycyrrhetic acid in human plasma by UHPLC-Q-TOF/MS

Xingxing Chai

Department of hematology, the Second People's Hospital of Lianyungang. 41# Hailian East Road, Lianyungang, Jiangsu Province, China, 222000;

A simple and reliable method was developed to detect glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in human plasma using ultrahigh-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS). Sample preparation involved simple protein precipitation with 3  $\mu$ L of the resulting supernatant chromatographed on an InertSustain AQ-C18 column (50  $\times$  2.1 mm, 1.9  $\mu$ m). The analysis employed gradient elution with mobile phases of 5 mmol/L ammonium acetate in water (A) and acetonitrile (B) at a flow rate of 0.3 mL/min. Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (Q-TOF/MS) was performed in the selected ion monitoring mode targeting ions at  $m/z$  821.3965 for glycyrrhizin,  $m/z$  469.3323 for glycyrrhetic acid, and  $m/z$  492.1365 for glibenclamide (internal standard). The method was validated for specificity, carryover, linearity, sensitivity, dilution integrity, accuracy, precision, matrix effects, recovery, and stability, with a calibration range of 3 to 500 ng/mL and a lower limit of quantification of 3 ng/mL for both analytes. The intra- and interassay precisions across five concentrations (LLOQ, QCL, QCGM, QCM, and QCH) ranged from 0.58% to 10.33%, with accuracies ranging from -11.72% to 10.04%. The recoveries at four concentrations (QCL, QCGM, QCM, and QCH) ranged from 52% to 84.79%. Stability was confirmed at two concentrations (QCL and QCH) over 24 h at room temperature, three months at -20 $^{\circ}$  C, and through three freeze-thaw cycles. This UHPLC-Q-TOF/MS method was effectively used to quantify glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in human plasma for a pharmacokinetic study in patients with malignant hematological diseases following intravenous infusion of monoammonium glycyrrhizinate combined with cysteine and sodium chloride.

Key Words UHPLC-Q-TOF/MS; glycyrrhizin; glycyrrhetic acid; method validation; human plasma; intravenous infusion

## 异基因造血干细胞移植治疗伴MLL基因重排急性髓系白血病47例预后分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：研究混合谱系白血病(MLL)基因重排阳性急性髓系白血病(AML)患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的预后特点。

方法：回顾性分析2009年9月至2016年5月于苏州大学附属第一医院行allo-HSCT的47例MLL基因重排阳性AML患者的临床资料。

结果：全部47例MLL重排阳性AML患者中男24例,女23例,中位年龄30(15~58)岁,M4/M5共36例(76.6%)。移植后2年总生存(OS)率为(64.4±8.4)%,无病生存(DFS)率为(47.3±9.3)%,复发率为41.0%,移植相关死亡率为17.9%。45例患者检出11q23易位,2例染色体核型正常患者检出MLL部分串联重复.t(6;11)组(16例),t(9;11)组(15例),其他类型组(16例)的2年OS率差异无统计学意义( $\chi^2=1.509$ , $P=0.472$ )。多因素分析显示,移植时年龄>45岁是影响OS的独立危险因素[HR=4.454(95%CI 1.314~15.099), $P=0.016$ ]。移植前MRD阳性是影响患者DFS [HR=4.236 (95% CI 1.238~14.495), $P=0.021$ ]。复发[HR=5.491 (95% CI 1.371~21.995), $P=0.016$ ]的独立不良预后因素,移植前疾病处于非CR状态患者移植相关死亡风险增高[HR=10.370(95% CI 1.043~103.110), $P=0.046$ ]。

结论：移植时年龄>45岁,移植前疾病处于非CR状态,移植前MRD阳性为影响allo-HSCT治疗MLL基因重排阳性AML患者预后的危险因素

关键字 急性髓系白血病, 移植

## 信号通路抑制剂XL765对人白血病KG-1细胞株的抑制效应研究

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：探讨PI3K/mTOR信号通路抑制剂XL765(SAR245409, Voxelisib)对人急性髓系白血病细胞株KG-1细胞的抑制效应及可能的作用机制。

方法：应用CCK-8法检测XL765对KG-1细胞增殖的影响;平板集落形成实验检测XL765对KG-1细胞集落形成的抑制情况;Annexin V/PI双染色流式细胞术检测XL765对细胞凋亡的影响;实时荧光定量PCR检测细胞凋亡相关基因的表达;Western blot法检测凋亡相关蛋白的表达水平及信号通路分子磷酸化水平的变化。

结果：XL765能有效抑制KG-1细胞的增殖,抑制率呈剂量依赖性增加;与DMSO处理组相比,加入XL765后,KG-1细胞的集落形成能力显著下降( $P=0.0002$ );XL765能有效诱导细胞凋亡( $P<0.001$ );XL765作用KG-1细胞48 h后,细胞的凋亡相关基因BCL-2表达下调,BAX及Caspase3表达上调,其差异均有统计学意义( $P<0.05$ );与DMSO组对比,实验组BAX及Caspase3活化蛋白表达上调,同时BCL-2蛋白表达下调,信号蛋白PI3K,AKT及S6K磷酸化表达下调,其差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.005$ )。

结论：XL765能有效抑制KG-1细胞增殖及集落形成,并诱导细胞凋亡,其机制可能与调节凋亡蛋白BCL2,BAX及Caspase3水平及抑制PI3K,AKT及S6K磷酸化水平相关。

关键字 急性髓系白血病 KG-1细胞 XL765 信号通路抑制剂

## 附加染色体异常对慢性髓系白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂疗效的影响

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：探讨附加染色体异常对酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性髓系白血病慢性期(CML-CP)患者效果及预后的影响。

方法：利用Graphpad6.0软件,采用Kaplan-Meier法,Long-rank检验和 $\chi^2$ 检验等方法,比较苏州大学附属第一医院2009年5月至2014年10月589例(根据核型异常分为5组)CML-CP接受伊马替尼治疗的患者服用伊马替尼3,6,12个月时BCR-ABL1IS达标的水平,累积主要分子学缓解(MMR),累积完全细胞遗传学缓解(CCyR),无进展生存(PFS),无事件生存(EFS),总体生存(OS)的差异。

结果：与单纯t(9;22)组相比,伴有附加染色体异常组3个月和6个月BCR-ABL1IS达标的比例均偏低,2组间差异有统计学意义[50%(12/24)vs73.94%(261/353), $P<0.05$ ;50%(10/20)vs72.05%(232/322)( $P<0.05$ )];与单纯t(9;22)组相比,变异型易位组仅6个月BCR-ABL1IS达标的比例偏低,2组间差异有统计学意义[53.3%(16/30)vs72.05%(232/322)( $P<0.05$ )],伴有附加染色体异常组与其他4组比较,伴有附加染色体异常组4年的累积CCyR率和EFS率均最低,差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。两两比较仅伴有附加染色体异常组与单纯t(9;22)组在累积CCyR和EFS水平上差异有统计学意义。

关键字 慢性髓系白血病慢性期 附加染色体异常 伊马替尼

## 真性红细胞增多症诊治进展

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

真性红细胞增多症(PV)是一种起源于造血干细胞的克隆性骨髓增殖性肿瘤(MPN),以红系增生,体质性症状,血栓性事件和对生存的影响为主要表现。近十余年来,随着对PV分子机制了解的不断深入,PV的诊断标准有了新的调整,新的靶向治疗药物也在PV的治疗体系中起着越来越重要的作用。

关键字 真性红细胞增多症 诊断 治疗



## 68例骨髓增生异常综合征患者分子学特点 及其对移植后总生存期的影响

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：研究骨髓增生异常综合征(MDS)患者中常见的基因突变,并探讨其对MDS患者造血干细胞移植后总生存期(OS)的影响.

方法：选择2013年10月—2018年8月在苏州大学附属第一医院诊断MDS并进行移植的68例患者,采用二代基因测序检测MDS患者在移植前的骨髓样本的基因突变情况,用统计学方法分析不同基因突变与移植后OS的关系.

结果：NRAS,TP53,GATA2三个基因突变均与造血干细胞移植后OS相关,这些基因突变患者的OS均比该基因野生型患者短,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

结论：NRAS,TP53,GATA2基因突变可能是MDS患者移植后独立的预后因素,这些基因突变可作为评估移植患者预后的重要指标.

关键字 骨髓增生异常综合征 基因突变 总生存期

## 单倍型造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性 血红蛋白尿症17例疗效和安全性研究

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：探讨单倍型造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的疗效和安全性.

方法：回顾性分析2013年1月至2017年9月采用亲缘单倍型移植治疗的17例PNH患者临床资料.

结果：17例患者中原发PNH4例,再生障碍性贫血(AA)-PNH综合征13例.所有患者均以改良白消安+环磷酰胺联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)进行清髓性预处理.G-CSF动员的供者骨髓联合外周血干细胞作为移植植物来源.环孢素A+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD).移植后17例患者均获粒系及巨核系造血重建,粒细胞中位植入时间为移植后12(10~15)d,血小板中位植入时间为移植后14(11~45)d.所有患者在+30 d经植入鉴定证实为完全供者嵌合体.7例患者发生Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,4例发生慢性GVHD.中位随访时间为27.1(8.6~60.4)个月,17例患者中15例存活,2例死亡,死因分别为肺部重症感染和移植相关的血栓性微血管病.3年总生存率为 $(77.8 \pm 15.2)\%$ .

结论：对于无完全相合供者的PNH患者,尝试进行单倍型造血干细胞移植有效,安全

关键字 急性淋巴细胞白血病 Ph+ BCR-ABL融合基因 文献复习 EPOR 酪氨酸激酶抑制剂 基因表达谱 重排

## CCL2通过白血病细胞THP-1自分泌多种炎性趋化因子调控其迁移和侵袭

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：探讨细胞因子CC配体2(CCL-2)对急性白血病细胞THP-1迁移和侵袭的影响及机制。

方法：采用慢病毒包装的方法将表达质粒PLVX-CCL2转染THP-1细胞,用RT-PCR检测CCL-2 RNA水平的表达,Western blot及ELISA法验证蛋白水平的变化,应用Transwell迁移和侵袭实验方法分别检测CCL2重组蛋白及THP-1自身高表达CCL2对THP-1细胞迁移和侵袭能力的影响,应用迁移相关细胞因子的PCR array法探讨可能的机制。

结果：RT-PCR和Western blot方法证实成功构建过表达CCL2的THP-1-CCL2细胞,ELISA法检测显示,THP-1-CCL2培养上清中CCL2蛋白水平显著增高;高表达CCL2的转染组细胞在Trans-Matrigel实验中,其上室CCL2蛋白浓度显著高于下室( $P < 0.001$ ),同时穿膜能力下降,但迁移能力没有明显改变,与对照组比较,分别为( $1.702 \pm 0.537$  vs  $0.520 \pm 0.255$ )( $P=0.026$ )和( $9.293 \pm 0.302$  vs  $9.187 \pm 0.526$ )( $P=0.77$ ),增加Trans-Matrigel下室的CCL2浓度,可以增强THP-1细胞的迁移能力和侵袭能力.迁移RT2 profiler PCR array显示,CCL2重组蛋白处理THP-1细胞后,与对照组相比CCL2,EPX,SPP1,CX3CL1和CXCL13的表达上调( $> 2$ 倍)。

结论：CCL2通过白血病细胞THP-1的自分泌多种炎性趋化因子而调控其迁移和侵袭。

关键字 细胞因子CC配体2 THP-1细胞 趋化因子 细胞迁移 细胞侵袭

## 干细胞移植对肾功能影响

张硕

江苏大学附属医院

本研究回顾性分析 2012 年 4 月至 2024 年 4 月在我院接受造血干细胞移植的 67 例患者肾功能的变 化,旨在探讨移植前后肾功能的影响。评估患者移植前、移植后血肌酐水平及肌酐清除率,所有患者在 预处理方案过程中均未接受放疗。急性肾功能不全定义为移植后 100 d 内血肌酐水平升高超过正常 1.5 倍以上,慢性肾功能不全定义为移植后 3 个月至 1 年内肌酐清除率低于移植前基础值。结果显示,移植 后有 2 例患者出现肾功能不全,其发生率为 2.9% (32/149),环孢菌素 A、感染( $P=0.025$ )、植入综 合征是引起急性肾功能不全的危险因素。2 例出现肾功能不全患者均死亡,其主要病因为感染、移植物 抗宿主病。结论:肾功能不全是造血干细胞移植术后的少见并发症,密切监测移植后肾功能水平及环孢 菌素 A 浓度,积极防治真菌感染、移植物抗宿主病是减少肾功能不全发生,改善患者预后的有效措施。

关键字 肾功能

## 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

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[ $2.81 \pm 0.64$  vs  $1.54 \pm 0.44$ , ( $48.25 \pm 4.32$ )% vs ( $21.36 \pm 3.21$ )%,  $P < 0.05$ ]，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 多发性骨髓瘤、NLR、淋巴细胞、肾功能

## The causal effect of membranous nephropathy on Diffuse large B-cell lymphoma: a two-sample bi-directional mendelian randomization

Jingjing Ma, Zhengmei He, Chunling Wang, Liang Yu

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

Objective: Membranous nephropathy(MN) has been established as a risk factor of solid tumors. Recently lots of observational studies reported the close relationship between MN and malignant lymphoma. No consensus can be found in the the magnitude and direction of the causal relationships between MN and malignant lymphoma.

Methods: Two-sample bi-directional mendelian randomization with Genome-Wide Association Studies(GWAS) summary statistics obtained from public database was performed to explore the causal effect between MN and malignant lymphoma, including hodgkin lymphoma(HL), diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL), follicular cell lymphoma(FL), marginal zone cell lymphoma(MZL), mantle cell lymphoma(MCL), mature T/NK cell

lymphoma(T/NK), other non-Hodgkin lymphomas(NHL). Inverse variance weighted method(IWV) was applied to assess causal estimates, while MR-Egger regression, Weighted median, and Weighted mode were used to validate the causal effect. MR-PRESSO, Cochran's Q test and leave-one-out were employed to evaluate sensitivity and pleiotropy.

**Results:** To examine the possible causal association between MN and malignant lymphoma(data from Finn Gen), we first performed MR analysis on GWAS data of MN and all types of NHL, including DLBCL, MCL, MZL, FL, T/NKL, and other types of NHL. The causal effect of MN on DLBCL could be obtained from Figure 2 that MN patients have 14% higher risk of developing DLBCL(OR IVW=1.14, 95% CI 1.05–1.24,  $P = 0.002$ ). Consistent results were obtained in the other two MR analytical methods(OR Weighted median=1.16, 95% CI 1.03–1.30,  $P = 0.012$ ; OR Weighted mode=1.16, 95% CI 1.03–1.31,  $P = 0.028$ ). Supplementary Table 2. present the detailed information of the SNPs which selected as IVs. Scatter plot were used to reveal the effect of MN acting on DLBCL, the forest plot to reveal the effect size(including 95% CI) and independent effect of a single SNP of MN on DLBCL. A roughly symmetrical funnel plot suggests absence of directional pleiotropy. To confirm the relationships between MN and DLBCL, meta-analysis of DLBCL data from UK Bio bank and Finn Gen were applied. We selected the fixed effect model because  $I^2=0$ (suggesting no heterogeneity), the total OR value of meta-analysis was 1.12(95% CI 1.05–1.19,  $P < 0.01$ ). Results of MR analysis between MN and DLBCL(GWAS data from UK Bio bank) were described in Supplementary Table 3.

The Possible Causal effect trend of MN on MZL could be found in the Figure.3, as the MR-Egger analysis showing that patients of MN may increased the risk of developing MZL by 76%(OR MR-Egger= 1.76, 95% CI 1.13–2.74,  $P = 0.026$ ), While other MR analyses showed no statistical significance(OR IVW=1.07, 95% CI 0.88–1.29,  $P = 0.505$ ; OR Weighted median=1.26, 95% CI 0.96–1.66,  $P = 0.090$ ; OR Weighted mode=1.29, 95% CI 0.99–1.69,  $P = 0.083$ ).

There is no Causal effect of MN on other type NHLs as shown in Figure 2( $P>0.05$ ), detailed data of which could be found in Supplementary Table 1. Also no evidence could be found for the reverse causality of NHL on MN.

**Discussion:** MN, a common cause of nephrotic syndrome in adults and the elderly, is characterized by proteinuria, edema, hypoalbuminemia, hyperlipidemia. It is well known that after antibodies binding to podocyte antigen called M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A), the membrane attack complex (MAC; C5b-9) is formed, which contribute to the alteration of the podocyte structure. The antibodies against these antigens are mainly the IgG4 isotype secreted by B cells. The mechanisms of immune response that triggering MN is still unknown. In recent years, as B cell dysfunction gradually came to the attention of the researchers, the targeted B cells therapy become a new strategy for MN, including anti-CD20 monoclonal antibody(Rituximab), proteasome inhibitors(Bortezomib) et al.

Mountains of studies about the association between MN and cancers have been done in the last few decades. Minkyong Song et al show that MN increased the risk of gastric cancer in their study. Xu, Q et al discover 6 MN patients suffering from lung cancer during the follow-up period from January 2010 to December 2019, suggesting that MN might be first clinical manifestation of lung cancer. Zhou, S et al showed that glomerular NELL-1 and IgG4 associated with MN can be used as an early indicator of esophageal tumour recurrence. In order to explore the possible mechanism that MN leading to an increased risk of cancer, current research is focused on the following two aspects: 1), the same pathogenic pathway, such as both PLA2R1 and THSD7A were detected in podocytes and lung bronchioles of lung cancer patients with MN revealed by Zhou, S; 2), secondary tumors following the treatment of MN by immunomodulator, such as cyclophosphamide.

Recently, the relationship between MN and hematological malignancies come to light, specially focused on malignant lymphoma. The team of Napat Leeaphorn carried out a Meta-Analysis in Caucasian population, revealing that MN could increased 10% risk of cancers including hematological malignancies. Keisuke Kidoguchi reported a 68-year-old man having DLBCL and MN at the same time. And R. Lakra Described a 50-year-old male suffering from both MZL and MN meanwhile. But limited research could be get to determin whether MN is a risk factor for malignant lymphoma. In this MR study, we confirme that MN is a risk factor to DLBCL, and might also MZL if enough samples could be obtained (there are just 192 cases cuold be get in our study). The potential pathogenic mechanism of MN in DLBCL may include the following three parts: 1), Inflammatory factors. Proinflammatory factors are elevated in MN patients, such as Interleukin  $1\beta$ , IL-6 and TNF-alpha, which may participate in the occurrence and development of DLBCL. 2), B cell dysfunction. The pathogenesis of MN is closely related to the abnormal function of B cells, so as to DLBCL. 3), Immune modulators. Immunomodulators used to treat MN can cause abnormal immune function, even absent or abnormal activation of B cell function.

Key Words Membranous nephropathy(MN), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Genome-Wide Association Studies (GWAS), Mendelian randomization(MR)

## 达雷妥单抗治疗难治复发性多发性骨髓瘤的临床疗效观察

张哲

淮安市第一人民医院

目的：多发性骨髓瘤是一种常见的恶性血液系统肿瘤,尽管近年来治疗手段不断进步,但仍有部分患者难以治愈,病情反复复发。达雷妥单抗作为一种新型CD38单克隆抗体,在治疗难治复发性多发性骨髓瘤中显示出良好的疗效。

方法：我们回顾性分析了10例难治复发性多发性骨髓瘤患者接受达雷妥单抗治疗的临床疗效。患者中位年龄64岁(范围48-76岁),既往均接受过lenalidomide、bortezomib等常规治疗,疾病仍反复复发。采用达雷妥单抗单药治疗,每3周静脉输注16 mg/kg。

结果：10例患者中7例达到部分缓解(PR)以上疗效,1例获得完全缓解(CR)。中位无进展生存期为8.2个月。治疗期间仅出现轻度血液学不良反应,无严重不良事件发生。

结论：本研究结果表明,对于难治复发性多发性骨髓瘤患者,达雷妥单抗治疗可以获得较好的临床疗效,且耐受性良好。达雷妥单抗有望成为该类患者的一线治疗选择之一。

关键字 达雷妥单抗 多发性骨髓瘤

## 急性髓系白血病患者化疗后并发吉兰-巴雷综合征一例报告

郑鑫琪、陶善东、史文婷、丁邦和、于亮、王春玲

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：通过病例报告及文献复习的方式探讨相关靶向、化疗药物与并发吉兰-巴雷综合征之间的相



关性。

方法：分析1例急性髓系白血病患者在VHEA方案化疗后并发吉兰-巴雷综合征的临床诊疗经过,并进行相关文献复习。

结果：本研究报道一例急性髓系白血病患者（62岁，男性）在接受3个周期VHEA方案化疗后并发吉兰-巴雷综合征的病例。该患者2023年11月于我院确诊为急性髓系白血病M5型，MLL-AF10融合基因阳性，于2023-11-25起予VHEA方案（维奈克拉、高三尖杉酯碱、依托泊苷、阿糖胞苷）诱导化疗后达骨髓形态学CR、MRD阴性、MLL-AF10阴性，后续分别于2024-01-04、2024-02-20起予VHEA方案巩固化疗2个周期。2024-03-15左右患者无明显诱因下出现对称性四肢无力（肌力4级）伴肢端麻木、双侧上眼睑下垂，症状逐渐加重，收住入院。查体：双侧病理征阴性，腱反射消失，四肢末端痛觉减退。辅助检查：头颅及全脊椎MR平扫未见特殊异常，肌电图提示周围神经损害，脑脊液分析提示细胞数正常、蛋白-细胞分离。符合吉兰-巴雷综合征诊断，治疗上予丙种球蛋白输注、糖皮质激素应用、营养神经等处理，患者症状好转（肌力恢复正常、上眼睑抬举有力，但遗留肢端轻度麻木）。

结论：靶向药物及细胞毒药物有诱发患者自身免疫功能紊乱从而并发吉兰-巴雷综合征的可能。

关键字 急性髓系白血病；维奈克拉；吉兰-巴雷综合征

## 青少年与青年成人急性髓性白血病及非青少年与青年成人急性髓性白血病的特征及预后比较

史玉叶、刘红、邓媛、李蕴劼、纪婷婷、陶红、王春玲  
淮安市第一人民医院

目的：研究青少年与青年成人急性髓系白血病（AYA-AML，年龄在15-39岁）与及非青少年与青年成人急性髓性白血病（non-AYA-AML> 40岁）临床特征及预后相关因素，为临床进一步预后判断及分层治疗提供理论基础。

方法：回顾性分析2015年12月至2021年10月徐州医科大学淮安临床学院诊治的370例初诊的非M3型AML患者，分为AYA及non-AYA组。分析二组间临床特征、常见分子学、细胞遗传学特征及预后。

结果：跟non-AYA组患者相比，AYA组患者有更多的M4亚型( $P < 0.001$ )、有更高的RUNX1-RUNX1T1和CBFB-MYH11占比（20.8% vs 7.3%，9.4% vs 3.5%）（ $P = 0.01$ ）。在AYA组中，基因突变频率由高到低为：CEBPA、NRAS、FLT3、TET2、NPM1、c-KIT、WT1、ASXL1、DNMT3A、RUNX1、IDH2、TP53、IDH1和dupMLL。而在non-AYA组中，基因突变频率由高到低为：DNMT3A、FLT3、NPM1、NRAS、TET2、RUNX1、IDH2、CEBPA、TP53、ASXL1、IDH1、WT1、dupMLL、PHF6、c-KIT和SF3B1。FLT-ITD突变分别在9.4%的AYA和22.4%的非AYA患者中观察到。而NRAS、c-KIT、WT1和CEBPA双突变在AYA患者的突变频率更高。在可评估的患者中，2个疗程化疗后，AYA组和非AYA组中分别有71.7%（38/53）和35.3%（48/136）达到完全缓解（CR）（ $P < 0.001$ ）。分别28.3%（15/53）的AYA患者和4.4%（6/136）的AYA患者在CR1期接受了异基因造血干细胞移植（ $P < 0.001$ ）。在中位随访27.3个月和14.3个月后，AYA及non-AYA患者中位OS和无疾病生存期（DFS）分别为未达到及21.2个月、44.0个月和18.5个月（ $P = 0.003$ ）。单因素分析结果显示：细胞遗传学异常（5q-/-5、17p-及单体核型）、基因突变（DNMT3A、dupMLL、TP53及FLT3-ITD）及2疗程未达CR为OS的不良预后因素（ $P < 0.05$ ）。COX多因素分析结果显示17p-（HR 8.87,  $P = 0.001$ ）、dupMLL（HR 4.54,  $P = 0.0020$ ）、FLT3-ITD（HR

2.33,  $P=0.05$ ) 及2疗程未达CR (HR 7.41,  $P<0.001$ ) 为独立的不良OS 预后因素。

结论: 综上, 我们的研究表明, AYA-AML因其独特的临床特征、治疗反应和相对良好的生存应作为一个单独的亚组进行分析。且AYA和非AYA急性髓细胞白血病具有不同的分子特征, 倾向由不同的机制驱动白血病发生。

关键字 青少年与青年成人急性髓系白血病; 非青少年与青年成人急性髓系白血病; 基因特征; 预后

## Synergistic antitumor activity of azacitidine and ubenimex on acute myeloid leukemia cells

Can Chen

盐城市第一人民医院

**Objective** To investigate the effects of the combined demethylating drug Azacitidine (5AZA) and the aminopeptidase N (APN)/CD13 inhibitor Ubenimex (UBe) on the proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia (AML) cell lines HL60 and U937, as well as to study the possible mechanisms of their actions, and to investigate the synergistic effects of the combination of the two drugs in AML cells.

**Methods** Azacitidine and Ubenimex were treated with different concentrations of azacitidine and ubenimex alone or in combination in acute myeloid leukemia cell lines HL60 and U937, respectively. The cell viability of HL60 and U937 cells was detected by CCK8 assay, the cell cycle ratios and apoptosis rates of HL60 and U937 cells were detected by flow cytometry, and the changes in expression levels of relevant proteins of PI3K/AKT signaling pathway were detected by western blot technique, and in vivo experiments in mice were used to further validate the anti-leukemic effects of azacitidine combined with ubenimex. Western Blot was used to detect the changes of PI3K/AKT signaling pathway, and in vivo experiments in mice were used to further validate the anti-leukemic effect of azacitidine combined with ubenimex.

**Results** 1. Azacitidine and ubenimex inhibited the proliferation of HL60 and U937 cell lines in a dose-dependent manner, and the combination of the two drugs inhibited the cells at a higher rate ( $P<0.05$ ). 2. In HL60 cells, azacitidine and ubenimex alone increased the proportion of G0/G1-phase cells, while the combination of the two drugs increased the proportions of both G0/G1-phase and G2/M-phase cells ( $P<0.05$ ); in U937 cells, azacitidine and ubenimex alone increased the proportion of S-phase cells, and the combination of the two drugs increased the proportion of S-phase cells further ( $P<0.05$ ). 3. Azacitidine and ubenimex alone significantly induced apoptosis in HL60 and U937 cells ( $P<0.05$ ), and the rate of apoptosis was higher after the combination of the two drugs ( $P<0.05$ ). 4. The combination of azacitidine and ubenimex significantly reduced the expression of p-PI3K and p-AKT and was superior to both alone ( $P<0.05$ ). 5. In mice, the combination of azacitidine and ubenimex further inhibited tumor growth compared to the drug alone ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** 1. In HL60, U937 cells, the combination of azacitidine and ubenimex can synergistically inhibit proliferation and synergistically promote apoptosis. 2. Combined use of azacitidine and ubenimex significantly reduced the expression of p-PI3K and p-AKT in HL60 and U937 cells, and the effect of the combination exceeded the sum of the effects of the two alone; therefore, the PI3K/AKT pathway may be a potential mechanism by which azacitidine and ubenimex act on HL60 and U937 cells. 3. In vivo experiments show that azacitidine combined with

ubenimex further inhibits the growth of tumors in mice.

Key Words Acute myeloid leukemia, U937, HL60, Azacitidine, Ubenimex

## 50岁以上 AML 患者总体生存及预后影响因素分析

刘红

淮安市第一人民医院

目的：探讨 50 岁以上急性髓系白血病患者生存情况和预后影响因素。

方法：回顾性分析本院 2016 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 50 岁以上急性髓系白血病患者共 222 例的临床资料，采用 Kaplan-Meier 方法评估总体生存率，Cox 回归模型评估预后影响因素。

结果：全部患者 1、3 年总体生存率分别为 46.8%、28.8%，随访时间段内获得缓解的患者复发率为 57%。单因素及多因素分析结果均显示，年龄大、MLL 家族融合基因、PHF6 基因突变、TP53 基因突变、不耐受标准的治疗方案、未获得完全缓解、复杂染色体核型、+mar 染色体核型、inv(3) 染色体核型与不良预后显著相关（均  $P < 0.05$ ）。融合基因阴性、AML-E TO 融合基因阳性在本研究人群中无明显生存优势。在获得完全缓解的患者中，是否获得 MRD 阴性的患者总体生存率无显著差异。

结论：50 岁以上急性髓系白血病患者总体预后差，复发率高，预后受多因素影响且有该人群自身特点。

关键字 急性髓系白血病；总体；预后；基因突变

## 个性化营养支持护理对血液肿瘤患者化疗后生活质量、化疗满意度的影响观察

马晴

东南大学附属中大医院

目的：研究个性化营养支持护理对血液肿瘤患者化疗后生活质量、化疗满意度的影响观察。

方法：选取 2024 年 2 月至 2024 年 3 月本院就诊的 160 例血液肿瘤化疗患者，分为两组，观察组和对照组，每组 80 人，一组患者接受个体化的营养支持护理照顾，而对照组仅接受常规的护理照顾。

结果：探讨两组患者在个性化营养支持护理后，患者的焦虑、疼痛感的变化，生活质量和化疗满意度的不同。化疗结束后，观察组的生活质量和化疗满意度，显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。与观察组比较，对照组患者生活质量、化疗满意度为 66.00%，患者的总体生活满意度为 70.00%，与观察组相比有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。

结论：个性化营养支持护理对血液肿瘤患者化疗后焦虑、疼痛感的变化，舒适度等的改变有显著影响，对血液肿瘤患者的生活质量、化疗满意度有明显提高。

关键字 个性化营养护理；血液肿瘤；化疗；生活质量；化疗满意度

## 两性霉素B脂质体挽救性治疗血液病患者侵袭性真菌病的疗效及安全性：一项中国人群的回顾性研究

吴源兵<sup>1</sup>、姜珊珊<sup>1</sup>、吴雅雪<sup>1</sup>、刘彬<sup>1</sup>、景雨童<sup>1</sup>、马骁<sup>2,3,4</sup>、吴德沛<sup>2,3,4</sup>、胡晓慧<sup>2,3,4</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

3. 江苏省血液病研究所；4. 国家血液系统疾病临床医学研究中心

目的：两性霉素B脂质体（Liposomal amphotericin B, L-AmB）于2023年6月在中国获批上市，目前关于此药在国内临床使用数据较少，其安全性及有效性有待进一步研究。因此，本研究探究L-AmB在中国人群血液病患者中挽救性治疗侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的疗效及安全性。

方法：回顾性收集既往抗真菌治疗失败后在2023年6月-2023年12月期间接受L-AmB治疗的80例IFD感染的血液病患者资料。统计患者基本信息、临床疗效、运用Logistic 回归分析影响L-AmB疗效的因素以及评估不良反应发生情况。

结果：80例血液病患者中，确诊IFD 9例(11.2%)，临床诊断IFD 43例(53.8%)，拟诊 28例(35.0%)。最主要的感染部位为肺部88.8% (71/80)、其次是血流11.2% (9/80)。最主要的感染病原菌为曲霉属22.5% (18/80)，其次为念珠菌属21.3% (17/80)、毛霉属6.3% (5/80)。L-AmB挽救性治疗IFD有效率为77.5%，中位每日剂量3mg/kg/d，中位用药疗程14天。L-AmB单药治疗对比L-AmB联合治疗IFD感染的完全缓解率(33.3%对19.5%， $P=0.283$ )及部分缓解率(41.0%对61.0%， $P=0.309$ )差异无统计学意义，同时临床中位退热时间[3 (2.0, 6.5) d对3 (2.8, 4.0) d,  $P=0.606$ ]及肺部感染病灶中位缩小时间[23 (11, 30) d对14 (9, 24) d,  $P=0.203$ ]差异无统计学意义。多因素Logistic 回归分析显示：疾病缓解状态(OR: 4.337; CI: 1.167~16.122;  $P=0.029$ )和用药疗程(OR: 1.127; CI: 1.029~1.234;  $P=0.010$ )是影响L-AmB疗效的独立因素，而L-AmB每日用药剂量及患者年龄并不影响L-AmB疗效( $P>0.05$ )。L-AmB治疗过程中有4例(5.0%)患者出现输液相关反应，比如发热和寒战。有23例(28.5%)患者在使用L-AmB前给予激素预处理，57例(71.5%)未进行激素预处理，但两组患者输液反应的发生率无统计学差异(1.0%对4.0%， $P>0.999$ )。L-AmB治疗过程中低钾血症发生率为28.8%，主要为1-2级低钾血症(26.3%)，发生顽固性低钾血症比例仅为2.5%。肾毒性发生率为11.3%，主要为1-2级肾毒性。

结论：L-AmB治疗既往抗真菌治疗不耐受或无效的IFD患者安全有效，不良反应率低。

关键字 两性霉素B脂质体；血液病；侵袭性真菌病

## 单细胞多组学技术在外周T细胞淋巴瘤中的研究进展

冷加燕

镇江市第一人民医院

外周T细胞淋巴瘤(PTCL)是一种异质性极高的非霍奇金淋巴瘤，其临床表型和遗传特征各不相同。PTCL的分子发病机制和肿瘤微环境的作用尚不清楚，用于遗传分型和靶向治疗的生物标志物有限。基于单细胞的多组学分析可以揭示和表征肿瘤成分，使我们能够确定突变的时间并描绘疾病进展。越来越多

的研究使用单细胞多组学来揭示PTCL的进化机制、耐药性和治疗方法。本文综述了基于单细胞的PTCL多组学分析的进展,包括单细胞多组学技术及分析方法,基因组、转录组、表观遗传组学、蛋白组学多角度表征肿瘤细胞和免疫细胞亚群、TME景观、单细胞组织学生物标志物的发展、PTCL起源和演变,以期对探索新的PTCL生物标志物及有效治疗组合提供参考。

关键字 单细胞测序;多组学;外周T细胞淋巴瘤

## The CSN5/HSF/SPI1/PU.1 axis regulates cell proliferation in hypocellular myelodysplastic syndrome patients

Zhengping Yu, Jianziying 管子莹, Guyan 顾岩, Chenbaoan 陈宝安, Gezheng 葛峥  
Department of Hematology, ZhongDa Hospital, Southeast University,

**Abstract Objective** This study explored the relationship between the activation of the jak/stat3 signaling pathway and the CSN5 gene transcript and protein expression levels in the hematopoietic stem cells of patients with MDS. This study also aimed to investigate the correlation between the expression level of CSN5 and the deubiquitination of HSF1, as well as the transcript level of the spi1/pu.1 genes, to explore the pathogenesis of MDS. **Methods** We isolated cells from normal individuals and MDS patients, and the mRNA and protein expression levels of spi1/pu.1 in cd34+ cells (hematopoietic stem cells) were measured by PCR and Western blotting, respectively. A ChIP assay was used to detect the binding of HSF1 to the spi1/pu.1 promoter in cd34+ cells. The ubiquitination of HSF1 in cd34+ cells was detected by CO-IP. The binding of HSF1 and Fbxw7 $\alpha$  was detected in cd34+ cells by CO-IP. The binding of HSF1 and CSN5 was evaluated. A luciferase reporter assay was used to detect the effect of STAT3 on CSN5 promoter activation in cd34+ cells. Western blotting was used to detect the phosphorylation of

STAT3 in cd34+ cells of MDS patients. The binding of STAT3 and C/EBP beta in cd34+ cells was detected by CO-IP. **Results** Inhibition of SPI1/PU.1 expression was observed in MDS samples with low proliferation ability. Further experiments proved that phosphorylation of STAT3 affected CSN5 function and mediated the ubiquitination of HSF, the upstream regulator of SPI1/PU.1 transcription, which led to inhibition of SPI1/PU.1 expression. Restoration of CSN5 rescued the inhibition of HSF1 ubiquitination, causing SPI1/PU.1 transcription to resume and increasing SPI1/PU.1 expression, promoting the recovery of cell proliferation in hypocellular MDS. **Conclusion** Our research revealed the regulatory role of the CSN5/HSF/SPI1/PU.1 axis in hypocellular MDS, providing a probable target for clinical intervention.

**Key Words** Myelodysplastic syndromes; Signaling pathway; Gene transcription



## 非静脉用药治疗 unfit-AML: CDK6抑制剂与BCL2抑制剂的联合应用

刘丹<sup>1</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、白丽云<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、陈苏宁<sup>1,2,3,4</sup>、马骁<sup>1,2,3,4</sup>

1. 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

细胞周期依赖性激酶 (CDK) 6抑制剂在实体瘤中验证有效, BCL2抑制剂在急性髓系白血病 (AML) 中也显示出良好疗效。对于不适合静脉用药的 unfit-AML 患者, 临床需求未满足。鉴于这两种药物均为口服药物, 本病例报告初步探讨CDK6抑制剂和BCL2抑制剂联合治疗 unfit-AML 患者的新策略, 以期满足这一临床需求。

患者, 女性, 77岁, 合并重度抑郁症, 因乏力就诊。血常规: WBC  $8.02 \times 10^9/L$ , HB 69g/L, PLT  $249 \times 10^9/L$ 。骨髓形态: 原幼细胞占15%。免疫分型: 10.4%的幼稚细胞群体, 髓系表达。染色体: 47,XX,+8; 多重PCR和基因突变阴性。诊断为骨髓增生异常综合征 (MDS-IB-2, IPSS-M 1.01分 高危)。予VA方案化疗 (阿扎胞苷  $75\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 天联合BCL2抑制剂  $100\text{mg} \times 14$ 天) 并联合唑类药物。+15天复查骨髓形态: 原始细胞占42%, 未缓解。诊断为AML-MRC, VA方案再诱导达缓解。2023年6月接受CDK6抑制剂 ( $125\text{mg}/\text{d}$ , 第1-10天) 和BCL2抑制剂 ( $100\text{mg}/\text{d}$ , 第1-10天) 联合治疗, 每28天一个疗程。

随访12个月, 共11个疗程, 仅第一疗程出现I级骨髓抑制经支持治疗好转, 2024年4月复查骨髓形态显示骨髓增生低下, 未见原始细胞; 微小残留病 (MRD)  $<1.0 \times 10^{-4}$ ; 血常规: WBC  $5.12 \times 10^9/L$ , HB 137g/L, PLT  $273 \times 10^9/L$ 。处于无病生存状态。

研究结果表明, 对于不适合静脉用药的 unfit-AML 患者, CDK6抑制剂联合BCL2抑制剂方案提供了一种新的潜在治疗选择。

关键字 急性髓系白血病; BCL2抑制剂; CDK6抑制剂

## 小鼠Gata1 mRNA 3'端非翻译区在正常和应激造血中的作用

凌玲、杨兰、戴志晨、龚方煜、王方方、郁多男  
扬州大学

目的: Gata1, 一个红系正常发育必需的核蛋白, 直接或间接地对正常或应激造血起着重要作用。Gata1在正常红系发育过程中呈动态变化, 说明其本身表达水平也受到精密调控。尽管已有研究发现Gata1受转录水平和转录后水平的双重调控, 但具体的机制未明。本课题的目的旨在证明小鼠Gata1 mRNA的3'端非翻译区 (3' UTR) 是一个可以在转录后调节Gata1本身水平的功能域。

方法: 1. 体内实验

通过Gata1-3' UTR突变鼠(GKO)的体内实验,确定正常和应激造血时Gata1-3' UTR的功能。

- ① 全血细胞仪分析野生鼠(WT)和GKO鼠的外周血血常规;
- ② 流式细胞仪检测外周血Ter119和CD71阳性细胞比例;
- ③ 强氧化剂苯肼(PHZ)处理小鼠,模拟因药物或自身免疫等引发成熟红细胞急剧死亡而致的急性溶血性贫血,观察小鼠在PHZ应激下的造血情况;
- ④ 抗代谢肿瘤化疗药5-FU处理小鼠,模拟肿瘤化疗毒副作用引起的因红细胞前体细胞被大量杀伤所致的急性贫血,观察小鼠在5-FU应激下的造血情况;
- ⑤ 急性放血,模拟物理性创伤如刀伤、枪伤、车祸等引起的急性失血状态,观察小鼠造血情况。

观察指标

- ① 体内比较红系的表型改变;
- ② 小鼠死亡率(成年、新生儿、胚胎、雌雄比例),尤其是应激造血时;
- ③ 贫血程度(全血细胞分析、流式细胞分析、脾脏大小、组织学);
- ④ 血中新生网织红细胞出现的时间和数量(主要针对5-FU处理鼠);
- ⑤ 贫血恢复时间(主要针对PHZ处理及急性放血两种状态);
- ⑥ 红细胞形态(血涂片);
- ⑦ 幼红细胞凋亡程度;
- ⑧ 幼红细胞周期分析;

## 2. 体外实验

从14.5天胎龄的WT鼠和GKO鼠肝组织(胚胎造血器官)中分离出造血前体细胞,置于红系定向分化的条件下培养,比较:

- ① 幼红细胞凋亡程度
- ② 幼红细胞周期分析
- ③ 幼红细胞体积大小
- ④ 幼红细胞脱核时间
- ⑤ 幼红细胞脱核数量

结果:① GKO小鼠轻度贫血,尤其是母鼠;

- ② GKO小鼠红细胞与Ter119结合能力下降;
- ③ GKO小鼠14.5天胚胎肝中,Gata1水平下调,红系分化受阻;
- ④ 苯肼应激造血后,GKO小鼠网织红分化成熟的速度慢于WT鼠;
- ⑤ 5-FU应激造血后,GKO小鼠骨髓有核红细胞的生成早于WT鼠;
- ⑥ 急性放血后,GKO小鼠红系表型改变与WT鼠未见差异。

结论:Gata1-3' UTR是具调节Gata1水平的功能片段,在维持红系生成稳态(应激造血)过程中发挥重要作用。

关键字 Gata1, 3' 端非翻译区, 正常造血, 应激造血

## 多发性骨髓瘤继发B细胞克隆相关的 急性淋巴细胞白血病一例

孟庆齐

南京医科大学第二附属医院

目的：提高对多发性骨髓瘤继发性急性淋巴细胞白血病的认识。

方法：对我院收治的1例多发性骨髓瘤继发B细胞克隆一致的急性淋巴细胞白血病患者的诊断及治疗经过进行回顾性分析，并复习相关文献。

结果：该患者多发性骨髓瘤多次复发，初诊8年后第4次复发时伴有急性B淋巴细胞白血病，B细胞克隆筛查：浆细胞DNA分选（CD138）：IGH优势克隆序列 IGHV4-4\_01;IGHJ6\_02，克隆比例12.65%；IGHV3-33\_01;JGHJ6\_02，克隆比例12.17%。IGK优势克隆序列 IGK3D-20\_01;IGKDEL，克隆比例79.43%。B急性淋巴细胞白血病DNA分选(CD19)：IGH优势克隆序列 IGHV4-4\_01;IGHJ6\_02，克隆比例23.31%；IGHV3-33\_01;JGHJ6\_02，克隆比例9.58%。IGK优势克隆序列 IGK3D-20\_01;IGKDEL，克隆比例45.65%。MM NGS检测 强临床意义变异：基因NRAS，染色体 chr1; 转录本号 NM\_002524;位置 exon2, cDNA水平改变 c.38G>A,氨基酸水平改变 p.G13D; 突变频率 2.8%。B-ALL NGS检测：强临床意义变异 基因NRAS，染色体 chr1; 转录本号 NM\_002524;位置 exon2, cDNA水平改变 c.38G>A,氨基酸水平改变 p.G13D; 突变频率 20.3%，多发性骨髓瘤与继发急性淋巴细胞白血病有克隆相关性。予 VDP联合达雷托尤单抗治疗获得完全缓解；后行脐血造血干细胞移植；继发急性白血病后总生存时间10个月。

结论：多发性骨髓瘤患者随着生存期延长，继发性血液肿瘤的发生逐渐增多，接受维持治疗的骨髓瘤患者应定期复查免疫分型及基因突变检测，争取早发现、早治疗。

关键字 多发性骨髓瘤；复发；继发急性淋巴细胞白血病；克隆，相关性

## 维奈克拉协同西达本胺通过PI3K/AKT/FoxO1轴抗 急性T淋巴细胞白血病的机制研究

宋丹丹、顾思雨、葛峥

东南大学附属中大医院

目的：探索Bel-2抑制剂维奈克拉（VEN）联合组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂西达本胺（CDM）在急性T淋巴细胞白血病（T-ALL）中的协同抗白血病作用及其可能的作用机制。

方法：CCK8实验检测VEN、CDM单药及联合用药对T-ALL细胞系CEM和MOLT-4细胞增殖的影响，流式细胞术检测VEN、CDM单药及联合用药对T-ALL细胞周期、细胞凋亡的影响，Western blot法检测细胞周期及凋亡相关蛋白的表达。通过网络药理学分析筛选VEN联合CDM在T-ALL中的关键作用通路，并在T-ALL细胞系、T-ALL患者原代细胞及公共数据库中进行验证。

结果：VEN联合CDM具有协同抑制CEM和MOLT-4细胞增殖的作用。在细胞周期实验中，VEN联

合CDM可诱导CEM和MOLT-4细胞G0/G1期阻滞, Western blot显示VEN联合CDM能显著下调Cyclin E2和CDK2的表达,上调p21Waf1/Cip1的表达。在细胞凋亡实验中, VEN联合CDM可显著诱导CEM和MOLT-4细胞凋亡, Western blot检测结果显示, VEN联合CDM通过下调Mcl-1, 上调Bax和cleaved caspase-3促进细胞内源性凋亡。网络药理学分析筛选出10个关键节点基因, KEGG富集分析显示显著富集于Cell cycle、PI3K-AKT signaling pathway及其下游FoxO signaling pathway。GO富集分析显示显著富集于G1/S transition of mitotic cell cycle、cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex和kinase activity。Western blot显示VEN联合CDM在CEM和MOLT-4细胞中显著下调PI3K、AKT、p-AKT, 上调FoxO1。FoxO1在T-ALL患者细胞中低表达, 在GSE13159和GSE26713数据集中验证显示了同样的结果。

讨论: 急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)是一组高度恶性的血液系统恶性肿瘤。目前, T-ALL患者最常见的治疗方案仍然包括多药联合化疗, 对一线化疗的耐药是治疗失败的主要原因。Bcl-2抑制剂和HDAC抑制剂是两种受到广泛关注的口服抗恶性肿瘤药物, 在急性髓系白血病、皮肤T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤中, Bcl-2抑制剂联合HDAC抑制剂均具有协同作用, 但目前尚未发现Bcl-2抑制剂联合HDAC抑制剂在T-ALL中的研究。本研究结果显示, 将Bcl-2抑制剂VEN与HDAC抑制剂CDM联合使用可以协同抑制T-ALL细胞增殖。FoxO是由四种同源哺乳动物蛋白组成的蛋白家族, 是经典的转录因子, 也是PI3K/AKT信号通路重要负性调节的下游靶标, 被认为是T-ALL的肿瘤抑制因子, 本研究结果显示, FoxO1在T-ALL患者中低表达, 并且复发患者的FoxO1表达更低。进一步探索机制发现, VEN联合CDM可能是通过抑制PI3K/AKT信号通路, 并激活FoxO1, 随后阻滞细胞于G0/G1期并诱导细胞凋亡。因此, 这一联合方案对于T-ALL患者, 特别是那些不适合进行强化疗的患者来说是一个潜在可行的治疗方案。

关键字 维奈克拉; 西达本胺; 急性T淋巴细胞白血病; FoxO1

## 探究层流床的使用对化疗后粒缺患者的感染率的影响

郑修慧

东南大学附属中大医院

目的: 探究层流床在化疗后粒缺患者治疗的应用及对感染率影响。

方法: 选取2020年6月至2022年5月间, 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基础上入住层流床病房, 对照组则入住普通病房; 记录所有患者的住院天数、发热的持续时间、使用抗生素的天数、感染的发生率, 比较两组间的指标差异。

结果: 对照组的感染率为86.4%, 观察组的感染率为28.5%, 观察组感染率显著低于对照组; 观察组的发热天数、抗生素使用时天数及住院天数也明显少于对照组。

结论: 在针对化疗后粒细胞缺乏患者的康复护理中运用层流床, 可降低患者的院内感染发生率, 减轻经济负担, 提高患者生活质量。

关键字 粒细胞缺乏症; 院内感染; 层流床

## 自体造血干细胞移植患者及主要照顾者的 照护需求质性研究

陈艳萍

东南大学附属中大医院

目的：探讨自体造血干细胞移植(autoalogous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)患者及主要照顾者的照护需求，为制定auto-HSCT照护方案提供参考，提高照护质量及生活质量。

方法：采用目的抽样法，选取2023年8月至2023年12月东南大学附属中大医院血液内科收治的已行auto-HSCT患者及主要照顾者，采用现象学研究方法，基于Nvivo软件，结合Colaizzi七步分析法处理数据。

结果：经访谈研究，整合4个主题：角色和认知改变应对处理需求、多维度压力管理支持需求、照护相关知识和技能信息需求、建立全方位支持体系的需求。患者和照顾者在角色改变、饮食管理、并发症防护、信息支持、情感支持等多方面存在困扰和需求，建议改进和更新照护内容和方式，制定科学、合理、全面的照护方案。

结论：自体造血干细胞移植患者的照护是复杂的动态过程，根据患者生理、心理的变化，应对患者和照顾者给予针对性指导，制定全面、规范的健康教育指导手册，建立和提供多种教育途径，开展定期随访，促进出院后治疗和护理的连续性，帮助患者建立良好预后的信心。

关键字 自体造血干细胞移植；主要照顾者；照护需求；质性研究

## XPO1高表达在弥漫大B细胞瘤中的临床意义及功能研究

张静、顾岩、陈宝安

东南大学附属中大医院

目的：弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者具有明显的表型和遗传异质性。近些年通过基因突变谱及表达谱研究发现，分子生物学异常决定DLBCL的亚组，也与预后和治疗敏感性有关。XPO1编码核输出蛋白，在维持肿瘤抑制因子的平衡方面发挥着关键作用。本研究拟探究XPO1在初发成人DLBCL中的表达特点，及临床相关性，并进一步功能机制研究。

方法：使用免疫组化方法检测93例初诊DLBCL和30例反应性淋巴增生患者XPO1表达，比较XPO1高低表达患者的临床差异。分析公共数据库，构建DLBCL预后风险模型。通过构建XPO1低表达细胞模型及XPO1抑制剂，验证XPO1表达在细胞增殖、周期、凋亡中的作用，并寻找其调控的下游效应分子。

结果：与对照组相比，XPO1在DLBCL中的表达更高。与XPO1低表达组患者相比，XPO1高表达组的BCL2及Ki67表达、IPI高危及NCCN-IPI高危组的比率和难治复发率均明显更高，而完全缓解率明显更低（ $P<0.05$ ）。同样，XPO1高表组患者的无复发生存及总体生存均明显低于XPO1低表组（ $P<0.05$ ）。通过构建风险预后模型，我们发现XPO1高表达和核浆转运通路中的13个基因可能是DLBCL不良结果的独立预后标志，并分别在训练集和验证集中验证。此外，我们在两种DLBCL细胞系Farage及SU-DHL-4



中发现，XPO1抑制剂（KPT-8602）以及XPO1敲降可以抑制DLBCL细胞的增殖、促进细胞凋亡和诱导细胞周期停滞。基于公共数据库中DLBCL数据集的基因表达谱，我们将患者分为XPO1高表组和XPO1低表组，并进行进一步转录组检查差异表达基因（DEG），发现MYBL1可能是XPO1的下游效应子。通过下调XPO1表达，MYBL1在转录组水平及蛋白水平均下调。

讨论：与正常对照组相比，XPO1在DLBCL中表达量，并且通过临床分析，XPO1高表达与疾病的不良预后有明显相关性，是一种高危预后标志。一组包含13个核浆转运通路的基因进一步证实了其在DLBCL中的预后价值。通过公共RNA-seq数据库分析，我们发现一种新的XPO1/MYBL1信号传导通路，其在DLBCL致病机制中可能发挥重要作用。另外，除了在难治复发DLBCL患者中，XPO1抑制剂可能在初诊DLBCL患者中有着应用前景。

关键字 XPO1，弥漫大B细胞淋巴瘤，预后，MYBL1

## 脐血干细胞生成血小板的研究

管佳恒、陈宝安

东南大学附属中大医院

输血治疗是临床上较常用的治疗手段。当前血小板输注治疗面临着血小板来源稀缺和血小板不易保存等缺点。本研究通过向脐带血中添加血小板生成素（TPO）、干细胞因子（SCF）、白介素-3（IL-3）、白介素-6（IL-6）、艾曲波帕等细胞因子和药物促进脐血向巨核细胞和血小板转化。并通过不同的药物诱导组合，研究不同药物组合促血小板生成的效果。研究发现，SCF+TPO+IL-3+IL-6这一组合对脐血干细胞向血小板分化的效果最好。但培养至第14天仍未观察到血小板聚集，提示脐血干细胞所生成的血小板需要进一步优化以生成具有正常生理功能的、可用于临床治疗的血小板。

关键字 血小板，脐血干细胞

## 急性髓系白血病表观遗传学修饰基因变异特征分析

魏计锋、陈泽、蔡志梅、王莹

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变异（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的意义。

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

## 采用显微镜镜检对血细胞分析仪 白细胞异常细胞报警功能的评价

杜海珍

东南大学附属中大医院

目的: 评估迈瑞BC-7500CRP血液分析仪对白细胞异常报警的可信度。

方法: 对迈瑞BC-7500CRP血液分析仪测定提示白细胞有异常报警和无异常报警的标本各200例标本进行手工涂片、瑞吉氏染色、显微镜下复检。

结果: 以显微镜油镜复检为金标准, 迈瑞BC-7500CRP血液分析仪对白细胞异常细胞报警的灵敏度为81.4%, 特异度为82.5%, 阳性预测值为72.6%, 阴性预测值为94.4%。BC-7500CRP血液分析仪对未成熟粒细胞 (包括早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞) 检出的灵敏度为84.5%, 特异度为75.3%, 阳性预测值为44.5%, 阴性预测值为95.7%。BC-7500CRP血液分析仪对异常淋巴细胞检出的灵敏度为68.6%, 特异度为91.4%, 阳性预测值为78.5%, 阴性预测值为91.3%。

结论: 对迈瑞BC-7500CRP血液分析仪显示白细胞异常报警的标本应该进行涂片、染色和显微镜复检。

关键字 细胞, 血液分析仪, 显微镜镜检

## 发热伴血小板减少综合征 (新型布尼亚病毒感染) 一例

刘娜

东南大学附属中大医院

目的: 学习发热伴血小板减少综合征 (新型布尼亚病毒感染) 的诊断及治疗过程。

方法: 通过报道一例发热伴血小板减少综合征的诊疗经过, 分析患者的临床表现、实验室检查及临床疗效。

结果: 患者女, 54岁, 因“头晕呕吐3天, 发现血小板减少1天”入院。患者3天前无明显诱因下出现头晕, 无视物旋转, 伴恶心呕吐, 遂至医院就诊, 完善头颅CT示: 未见明显异常。查血常规:  $WBC: 2.85 \times 10^9/L$ ;  $PLT: 43 \times 10^9/L$ 。入院后完善相关检查: 2024-05-14血常规:  $WBC: 2.18 \times 10^9/L$ 。

L;PLT: $31 \times 10^9/L$ ;超敏C反应蛋白:15.00mg/L;急诊生化全套:丙氨酸氨基转移酶:51U/L;天冬氨酸氨基转移酶:83U/L;葡萄糖:7.95mmol/L;尿素:8.0mmol/L;肌酐:59 $\mu\text{mol/L}$ ;尿酸:286  $\mu\text{mol/L}$ ;eGFR-肌酐:103.90mL/(min · 1.73m<sup>2</sup>);病毒八项:乙肝表面抗原定量:76.77IU/mL;乙肝e抗原:0.360s/co;乙肝e抗体:0.02s/co;乙肝核心抗体:6.90s/co;2024-5-17血常规+CRP:WBC: $1.42 \times 10^9/L$ ;PLT: $12 \times 10^9/L$ ;超敏C反应蛋白:7.91mg/L;EB病毒核酸定量检测:EB病毒脱氧核糖核酸: $<50\text{Copies/mL}$ ;结核感染T细胞检测:阴性;2024-05-22新型布尼亚病毒核糖核酸检测:新型布尼亚病毒核糖核酸: $2.91\text{E}+03\text{Copies/mL}$ 。胸部HRCT平扫+上中腹盆腔CT平扫示:1.右侧腋血管旁多发增大淋巴结,部分融合伴周围渗出;双侧腹股沟多发淋巴结,右侧腹股沟渗出;2.左肺上叶局限性气肿;右肺多发小结节,部分钙化灶;3.肺动脉增宽;食管轻度扩张、积液;4.左侧肾上腺稍粗;左下腹钙化灶;5.轻度动脉粥样硬化。骨髓穿刺:髓像示:骨髓增生活跃,粒系明显增生,巨核尚可(血小板散在)。血片:白细胞数减低,粒细胞比例增高,可见核左移,淋巴比例减低。患者右侧腹股沟淋巴结穿刺活检示:见少量凝血、脂肪组织及个别挤压的淋巴细胞。

讨论:患者新型布尼亚病毒核糖核酸: $2.91\text{E}+03\text{Copies/mL}$  ↑,考虑存在发热伴血小板减少综合征,予成分输血,对症止泻、退热。住院期间肝功能进行性升高,予多烯磷脂酰胆碱、天晴甘美、还原型谷胱甘肽联合保肝治疗。患者咳嗽咳痰,结合胸部CT结果,考虑存在细菌性肺炎,予奥马环素抗感染治疗。复查:2024-05-27血常规:WBC: $4.84 \times 10^9/L$ ;PLT: $124 \times 10^9/L$ ;生化全套:丙氨酸氨基转移酶:140U/L;天冬氨酸氨基转移酶:37U/L;乳酸脱氢酶:243U/L。患者目前肝功能较前明显改善,白细胞、血小板恢复正常,体温正常,咳嗽咳痰改善,腹泻改善,予出院,并定期复查血常规、肝肾功能及电解质。发热伴血小板减少综合征是一种严重的急性传染病,通过血常规、病毒核酸检测等检查,不仅能确定患者是否感染了布尼亚病毒,也能了解病情的严重程度,为治疗提供依据。通过了解其传播途径、临床症状及治疗方法,我们可以更好地预防和控制这一疾病的传播。

关键字 发热 血小板减少

## Synergistic anti-tumor effect of Selinexor with Chidamide by targeting NF- $\kappa$ B /c-FLIP signaling via suppressing HDAC1/XPO1 activity in T-ALL

随敏,葛峥

Department of Hematology, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Institute of Hematology Southeast University, Nanjing, China

Background T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive disease with a poor prognosis which is caused by the malignant transformation of T lymphocytes. Dysregulation of NF- $\kappa$ B activity is associated with a number of lymphoproliferative disorders, but its oncogenic roles in T-cell lymphangiogenesis is still not yet well determined. Chromosomal region maintenance 1 (CRM1), also known as Exportin-1 (XPO1) is a significant nuclear export factor that binds and exports cargoes containing Nuclear Export Signal (NES) such as I $\kappa$ B- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B from the nucleus to the cytoplasm. Extensive research has shown that CRM1 is overexpressed in a broad spectrum of cancers, including acute lymphoid leukemia, and its overexpression is often a poor prognosis indicator. Recently, XPO1 inhibitor is reported to show anti-tumor effects in T-ALL. HDAC inhibitors (HDACi) are also reported to inhibit T-cell leukemia, and Chidamide (Chi) is a new selective HDACi.

Here, we explored the effect of Chidamide (Chi) combined with the XPO1 inhibitor Selinexor (Sel) in T-ALL and the underlying mechanisms.

**Methods** Cell Counting Kit-8 (CCK-8) was used for cell viability assay, Annexin-V/PI staining following flow cytometry analysis for apoptosis, and qPCR and Western Blot for gene expression in CEM and Molt4 T-ALL cell lines. CalcuSyn analysis was performed for a synergistic effect. Cellular fractionation combined with western blot was used to detect the distribution of observed proteins. The co-immunoprecipitation (Co-IP) assay was utilized for the protein-protein interaction.

**Results** We first observed that both Chidamide and Selinexor induce cell proliferation arrest of T-ALL cells in a dose manner. Then we found that Selinexor significantly increased the Chidamide-mediated cell proliferation arrest in both CEM and Molt4 cells and CalcuSyn analysis showed they have a synergistic effect. Moreover, the combination significantly increased the apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 phase in CEM cells and Molt-4 cells compared to the single drug controls. Consistently, the combination significantly up-regulated the expression of pro-apoptotic factors Cleaved caspase-3 and BAX, but down-regulated that of anti-apoptotic effectors Bcl2 and MCL1, and the cell cycle regulators CDK2 and CyclinE2 compared to that of the single drug controls in the cells. These data together indicate the combination of Chidamide with Selinexor has synergistic anti-leukemia effects in T-ALL. To understand the underlying mechanism of the synergy, we observed the change of apoptosis regulatory proteins c-FLIP and found that c-FLIP significantly reduced upon the combination of Chidamide and Selinexor. c-FLIP is reported to be transcriptionally regulated by NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B is an important regulator of cell survival, proliferation, and differentiation and is frequently involved in malignant transformation. NF- $\kappa$ B is mainly activated in response to pro-inflammatory stimuli such as TNF  $\alpha$  or IL1  $\beta$ , components of pathogenic bacteria and viruses or following TCR signaling in T-lymphocytes. In recent years, it is becoming clear that aberrant deregulated NF- $\kappa$ B activation is a hallmark of several lymphoid malignancies and is directly linked to advanced disease. Several lymphoma types depend on NF- $\kappa$ B activity for cell cycling and survival, indicating that inhibition of this pathway could be a therapeutic option.

Interestingly, we observed that Chidamide significantly downregulated the expression of HDAC1 and NF- $\kappa$ B p50 in T-ALL cells. Moreover, I $\kappa$ B- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B p65 are XPO1 cargoes, and the interaction of I $\kappa$ B- $\alpha$  with NF- $\kappa$ B p65 prevents NF- $\kappa$ B binding to target DNA. We also demonstrated the accumulation of I $\kappa$ B- $\alpha$ , and NF- $\kappa$ B p65 in the nuclear fraction in CEM and Molt4 cells upon the Selinexor treatment. The co-IP assay showed that the I $\kappa$ B- $\alpha$  bound to NF- $\kappa$ B p65 subunit in the cells, and this interaction is enhanced in nuclear fraction upon Selinexor treatment, which might prevent NF- $\kappa$ B dependent transcription of target genes such as c-FLIP. Besides, the combination of Selinexor with Chidamide illustrated significant inhibitory effects on cell growth in primary cells from T-ALL patient. Finally, qPCR results exhibited that c-FLIP was overexpressed in T-ALL patients compared to the normal controls in our T-ALL patient cohort. These data together indicated that the combination of Selinexor with Chidamide has synergistic effects on cell proliferation arrest, apoptosis, and cell cycle arrest in T-ALL by targeting NF- $\kappa$ B/c-FLIP oncogenic signaling through suppressing XPO1/HDAC1 activity. Furthermore, the combination of Selinexor with Chidamide showed significant effects on cell growth arrest, the expression of CDK2, Cyclin E2, Cleaved caspase3, and BCL2 in primary cells from T-ALL patients. Finally, qPCR results revealed c-FLIP was overexpressed in T-ALL patients compared to the normal controls in our T-ALL patient cohort. These data together indicated that the combination exerts its anti-tumor effect by targeting XPO1/HDAC1/NF- $\kappa$ B/c-FLIP signaling.

**Conclusions** Our results indicated that the combination of Selinexor with Chidamide has synergistic effects on

cell proliferation arrest, apoptosis, and cell cycle arrest in T-ALL by targeting NF- $\kappa$ B/c-FLIP oncogenic signaling through suppressing XPO1/HDAC1 activity. Our data also provide experimental evidence for the further clinical trial of the new potential combination in clinical therapy of T-ALL.

Key Words T-cell acute lymphoblastic leukemia, HDAC1, XPO1, NF- $\kappa$ B, c-FLIP, apoptosis

## 华蟾素通过CRBN-IKZF1/IKZF3-MYC轴逆转来那度胺耐药在多发性骨髓瘤中的作用

胡中晓

南京中医药大学第一临床医学院

目的：多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）是一种恶性浆细胞增殖疾病，尽管来那度胺（Lenalidomide）在治疗中表现出显著疗效，但耐药性的出现极大限制了其临床应用。华蟾素（Huachansu）作为一种传统中药，展示了显著的抗肿瘤潜力，特别是在克服药物耐药性方面。本研究旨在探讨华蟾素在克服来那度胺耐药MM中的作用及其通过CRBN-IKZF1/IKZF3-MYC信号通路的调控机制。

方法：本研究使用来那度胺耐药的MM细胞系（RPMI 8226/LR和MM1.S/rev）及小鼠模型，通过体内和体外实验评估华蟾素对耐药细胞增殖的抑制和诱导凋亡的效果。细胞增殖通过CCK-8测定，细胞凋亡通过流式细胞术检测。Western blot用于分析CRBN、IKZF1/IKZF3、MYC及炎症相关蛋白的表达。小鼠体内实验用于评估华蟾素对肿瘤生长的抑制效果。

结果：华蟾素显著抑制了来那度胺耐药MM细胞的增殖并诱导细胞凋亡。包括：1.细胞增殖抑制：CCK-8测定显示华蟾素处理显著降低了细胞增殖率。2.细胞凋亡增加：流式细胞术结果表明，华蟾素处理显著增加了细胞凋亡率。3.蛋白质表达变化：Western blot显示，华蟾素通过上调CRBN及其下游靶点IKZF1/IKZF3，抑制MYC表达。此外，华蟾素处理降低了NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$ 和COX-2的表达。4.体内实验：在小鼠模型中，华蟾素显著抑制了肿瘤生长。

结论：本研究揭示了华蟾素在克服来那度胺耐药MM中的双重作用机制。一方面，华蟾素通过调CRBN-IKZF1/IKZF3-MYC信号通路，恢复了耐药细胞对来那度胺的敏感性。CRBN作为来那度胺的直接靶点，通过调控IKZF1/IKZF3进一步影响MYC表达，MYC过表达与耐药性密切相关。另一方面，华蟾素通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路及其下游炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 和COX-2的表达，减轻肿瘤微环境中的炎症反应，从而进一步抑制肿瘤细胞的生长和存活。本研究为MM耐药治疗提供了新的研究方向，并为华蟾素在临床肿瘤治疗中的应用提供了重要理论基础。未来研究将继续深入探讨华蟾素的具体分子机制，并评估其在临床中的应用价值。这一发现对改善MM患者预后具有重要意义，也为其他血液肿瘤的耐药性治疗提供了新思路。

关键字 多发性骨髓瘤，华蟾素，来那度胺耐药，CRBN-IKZF1/IKZF3-MYC



## 新型小分子化合物F-17治疗FLT3突变阳性急性髓系白血病的机制研究

葛帅帅<sup>1</sup>、薛胜利<sup>1</sup>、王隽<sup>3</sup>、杜佳慧<sup>2</sup>、黄元宏<sup>1</sup>、王杪<sup>1</sup>、万超玲<sup>1</sup>、  
刘海惠<sup>1</sup>、庞宏锋<sup>1</sup>、戴海萍<sup>1</sup>、邱桥成<sup>1</sup>、刘松柏<sup>2</sup>、吴德沛<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 苏州卫生职业技术学院; 3. University of Freiburg

目的: 伴有FLT3突变的急性髓系白血病(AML)患者易复发, 预后差。传统治疗联合FLT3抑制剂显著提高了FLT3突变阳性AML的缓解率, 但用药后耐药发生率高。目前已上市的FLT3抑制剂均靶向FLT3 ATP结合口袋及邻近疏水结合位点。ATP结合口袋内继发突变如D835Y、F691L是造成FLT3突变阳性AML复发的常见原因。亟需研发靶向非ATP结合口袋的新型FLT3抑制剂, 以克服传统FLT3抑制剂继发突变。

方法: 成药位点预测寻找FLT3非ATP结合口袋的活性异位成药位点, 针对该结合域在化合物库进行虚拟高通量筛选寻找先导化合物。在生化及细胞水平对前期所得的先导化合物进行筛选, 挑选最具潜力的小分子化合物并进一步进行结合位点验证, 杀伤特异性、活性验证及克服FLT3抑制剂耐药性验证。

结果: FLT3的JMD插入结构域(Site 1)为FLT3非ATP结构域活性成药位点, 进一步筛选发现F-17为最佳的潜力先导化合物。SPR实验显示F-17与野生型FLT3蛋白的结合位点为Site 1, F-17的结合亲和力是FLT3 site 1突变蛋白的3倍。HTRF实验表明F-17在生化水平可以有效抑制FLT3的激酶活性。细胞实验表明F-17能特异性杀伤FLT3突变阳性白血病细胞株及患者原代白血病细胞, 能有效抑制FLT3突变阳性白血病细胞FLT3自我磷酸化及下游通路激活, 且对健康人群CD34阳性的单个核细胞无明显毒性。F-17能有效杀伤FLT3-ITD和TKD共突变的细胞株、吉瑞替尼等FLT3抑制剂继发耐药的MV-4-11细胞株及吉瑞替尼耐药的患者原代细胞。

结论: FLT3 Site 1是具有潜力的异位结合域, 该成药位点探索性研究的成功将未来FLT3抑制剂的研发提供全新视角。靶向结合FLT3 Site 1的新型小分子化合物F-17具有较强的FLT3突变选择性、激酶抑制能力, 有望克服传统FLT3抑制剂耐药, 具有较高的研发前景。

关键字 急性髓系白血病; FLT3抑制剂; 成药位点; 虚拟筛选; 耐药

## Exploring the Binding Site of Paxillin to the Kindlin-3 Pleckstrin Homology Domain

Zijian Li, Xiaofeng Shi

The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Background: Integration of integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 mediates platelet adhesion, aggregation, spreading, and clot retraction during hemostasis and thrombosis via bidirectional signaling. Hence, it serves as an ideal target for the development of antiplatelet drugs. The Kindlin family member Kindlin-3 plays a crucial supporting role in integrin bidirectional signaling by directly associating with integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. Recent findings have highlighted the

significant involvement of the paxillin family in regulating integrin-mediated cellular responses through binding with Kindlins. Current research indicates that the interaction between paxillin and Kindlin primarily involves the F0 and pleckstrin homology (PH) domains of Kindlin. Disruption of this interaction by introducing mutations impairs integrin-mediated cell adhesion, spreading, and migration, consequently limiting myeloid cell mobility and phagocytosis. Conversely, disruption of the PH-paxillin binding extends thrombus formation time, ensuring effective antiplatelet activity while maintaining basic hemostatic function.

**Objective:**Recent studies have elucidated key binding sites on PH for paxillin and confirmed the binding occurs within the LIM3 domain of paxillin. However, consensus on binding sites on paxillin remains elusive, prompting further investigation.

**Methods:**Sequences of Kindlin-3's PH domain and paxillin's LIM3 domain were obtained from the NCBI database to construct relevant plasmids for stable expression in *Escherichia coli*. After verifying their binding, protein-protein docking simulations were performed to model the complex binding pose. Subsequently, simulated mutagenesis of binding sites was conducted using solvent accessibility analysis and computational alanine scanning tools. By comparing the energy changes of the complex pre- and post-mutation, critical amino acid residues involved in binding were identified. Based on the screening results, site-directed mutagenesis was employed to construct mutant plasmids, followed by expression in prokaryotic systems for protein interaction analysis, aiming to narrow down the range of interaction and even determine specific interaction sites.

**Results:**Plasmids containing the target constructs were successfully constructed and stably expressed in *Escherichia coli*. Experimental validation confirmed the protein-protein interaction between pleckstrin homology and LIM3. Using molecular biology techniques and alanine scanning, a docking pose model of the complex was constructed, with repeated analyses identifying ASP166 and ASP171 within the LIM3 amino acid sequence as crucial binding sites. Site-directed mutagenesis targeting these sites is underway to validate their role in the interaction.

**Discussion:** The interaction between PH on Kindlin-3 and LIM3 on paxillin supports thrombus formation. Elucidating the binding sites between the two provides new insights and directions for the development of antiplatelet drugs and enhances understanding of the molecular mechanisms underlying integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 bidirectional signaling.

**Key Words** Paxillin, kindlin-3

## 缓解期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<sup>1,2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>

1. 盐城市第一人民医院; 2. 苏州大学附属第一医院

**目的:** 分子学缓解期(complete molecular remission, CMR)存在克隆性造血(clonal hematopoiesis, CH)对于急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者预后的影响仍存在争议。在这里, 我们探讨了CMR期存在CH的AML伴NPM1突变(AML with NPM1 mutation, NPM1c AML)患者的预后。

**方法:** 回顾性分析了2018年6月至2023年6月苏州大学附属第一医院收治的初诊的原发NPM1c AML患

者247例，其中诊治资料齐全，且巩固化疗2个疗程内获得CMR的患者91例，对这91例患者诊断时的临床资料、二代测序和缓解期的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)进行分析，并将CMR期突变基因的VAF $\geq$ 2.0%定义为CMR期存在CH。

结果：91例患者的中位年龄为48(14-64)岁，巩固治疗方式为大剂量阿糖胞苷方案或异基因造血干细胞移植。CMR期存在CH的患者有32(35.2%)例，比CMR期不存在CH患者的年龄高(中位年龄分别为50.5和45岁,  $p=0.028$ )，有较高的白细胞计数(分别为34.5和 $10 \times 10^9/l$ ,  $p=0.004$ )，诊断时DNMT3A和TET2突变的发生率较高( $p<0.05$ )。值得注意的是，所有的患者在CMR期均未检测到致癌潜能的CH (CH of oncogenic potential, CHOP)相关突变。CMR期存在CH和不存在CH的NPM1c AML患者的OS和EFS无统计学差异，伴FLT3-ITD突变或伴骨髓增生异常相关突变的亚组患者，CMR期存在CH和不存在CH患者的OS和EFS无统计学差异。对未接受异基因造血干细胞移植的患者，CMR期存在CH和不存在CH的NPM1c AML患者的OS和EFS也无统计学差异。

讨论：对于巩固化疗2个疗程内获得CMR的NPM1c AML患者，缓解期存在的CH不影响其预后，亦不能作为移植或MRD的标志。

关键字 急性髓系白血病; NPM1突变; 克隆性造血

## · 各类贫血的诊断与治疗 ·

## 平均红细胞体积在再生障碍性贫血患者预后中的意义

韩丽、汪书洪、朱静静、梁秀丽、李振宇、徐开林、程海  
徐州医科大学附属医院

目的：探讨平均红细胞体积（MCV）对初诊再生障碍性贫血（AA）患者预后的影响。

方法：回顾性分析2008年4月至2017年9月于徐州医科大学附属医院就诊的178例初诊的再生障碍性贫血患者的临床资料。根据红细胞大小形态正常值范围将患者分为表现为大细胞性再生障碍性贫血组（ $MCV > 100\text{fl}$ ）和表现为正细胞性再生障碍性贫血组（ $MCV \leq 100\text{fl}$ ）。采用 $\chi^2$ 检验和非参数Mann-Whitney U检验分析比较两组患者一般临床资料的差异；采用Kaplan-Meier法绘制总生存期（OS）及无进展生存期（PFS）曲线并进行Long-rank检验对两组患者进行生存比较，采用Cox回归模型多因素分析影响再生障碍性贫血患者预后的因素。

结果： $MCV > 100\text{fl}$ 组与 $MCV \leq 100\text{fl}$ 组相比，两组患者的白细胞绝对计数、中性粒细胞绝对计数、红细胞绝对计数、血小板绝对计数、网织红细胞绝对计数、疾病的严重程度间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。患者整体中位随访时间为41个月， $MCV > 100\text{fl}$ 组表现出优于 $MCV \leq 100\text{fl}$ 组的5年OS和PFS（94.4% vs 68.1%，71.8% vs 60.3%， $P = 0.001$ 、 $P = 0.033$ ）。SAA/VSAA患者 $MCV > 100\text{fl}$ 组的5年OS显著高于 $MCV \leq 100\text{fl}$ 组（87.4% vs 42.6%， $P = 0.041$ ）。在对再生障碍性贫血患者进行多因素生存分析时发现， $MCV (\leq 100\text{fl})$ 是影响再生障碍性贫血患者OS的独立危险因素（HR: 2.672, 95%CI: 1.097~6.506,  $P = 0.03$ ）。比较分析两组患者ORR无明显统计学差异（ $P > 0.05$ ）；而两组间的DOR有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；随后分析治疗后患者整体的WBC、HB、PLT指标水平，治疗后水平均较治疗前明显升高（ $P < 0.001$ ），且经治疗后 $MCV > 100\text{fl}$ 组的血象恢复程度较 $MCV \leq 100\text{fl}$ 组明显（ $P < 0.05$ ）。分析发现 $MCV > 100\text{fl}$ 组有更高水平的网织红细胞相对计数和绝对计数、高核酸浓度网织红细胞比率、中核酸浓度网织红细胞比率及未成熟网织红细胞指数（ $P < 0.001$ ），而其低核酸浓度网织红细胞比率却明显减低（ $P < 0.001$ ）。

讨论：AA患者的骨髓残余造血程度不同，会显著影响免疫抑制治疗后的血液学反应和生存率。大量研究表明，网织红细胞及其参数能反应骨髓中的红细胞生成情况和成熟度，是反映骨髓造血功能恢复的早期指标，高网织红细胞的AA患者治疗效果较好。根据本文的研究结果，平均红细胞体积（MCV）与网织红细胞计数呈正相关关系。因此，MCV可以反映骨髓红系的造血功能，同时也在一定程度上也反映了骨髓残余造血功能。但本研究的局限在于，未能监测治疗后的MCV水平并研究其升高水平与治疗反应之间的相关性，需对患者进行更长时间的随访监测。

关键字 再生障碍性贫血；全血细胞计数；预后

## 罗特西普治疗较低危骨髓增生异常综合征的疗效分析

周华、姜金龙、王萍、吴小杰、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：骨髓增生异常综合征是一组起源于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，表现为无效造血，难治性血细胞减少。对于较低危的骨髓增生异常综合征患者，出现红细胞输注依赖的患者，且重组人促红细胞生成素无应答的患者，罗特西普可出现持续应答，减少输血依赖。

方法：回顾性分析阜宁县人民医院血液科5例在我院接受罗特西普治疗的较低危骨髓增生异常综合征患者。

结果：本研究共纳入5例骨髓增生异常综合征患者，其中3例男性，2例女性，采用IPSS评分，骨髓增生异常性/骨髓增殖性肿瘤(不能分型)MDS未分类(低危)1例，MDS-RS-MLD(中危-1)1例，MDS-SLD(低危)1例，MDS-MLD(中危-1)1例，MDS-RS-SLD(低危)1例，使用前患者血红蛋白中位值51(45-62)g/L，且对促红细胞应答欠佳；其中2例IPSS评分为中危-1患者使用3次罗特西普治疗后未出现应答，输血频次与未治疗前相仿，MDS-RS-MLD(中危-1)患者后予以阿扎胞苷治疗6次后进展为急性髓系白血病，阿扎胞苷联合维奈克拉治疗无效后死于本病；MDS-MLD(中危-1)患者予以阿扎胞苷治疗6次后仍无效，放弃治疗，目前选择定期输注红细胞治疗。3例低危组患者，2例目前完全脱离红细胞输注(1例血红蛋白保持在80g/L,1例血红蛋白保持在70g/L)，1例红细胞输注间隔延长(既往2周一次红细胞2U输注，目前6周一次红细胞2U输注)。

讨论：罗特西普作为一种Fc融合蛋白，是全球首个且目前唯一的红细胞成熟剂，可通过促进晚期红细胞成熟及影响骨髓微环境改善无效造血。尽管我们只治疗5例患者，但低危组患者疗效显著，有效改善骨髓增生异常综合征贫血导致的相关并发症。

关键字 罗特西普 骨髓增生异常综合征 较低危

## Management strategy in aplastic anemia patients with HBV infection following intensive immunosuppressive therapy

Yawen Zhang, Yuemin Gong, Guangsheng He, Lei Fan  
Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

Objective: Acquired aplastic anemia (AA) results from bone marrow failure and intensive immunosuppressive therapy (IST) is one of the standard treatments for AA. However, elimination of lymphocytes may lead to the reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients with HBV infection, and whether to administrate antiviral drugs for prevention remains uncertain.

Methods: From May 2014 to July 2023, a total of 137 AA patients treated with anti-thymocyte globulin combined with cyclosporin A were enrolled to investigate their HBV reactivation and management strategies according to their HBV serologic status.



Results: Patients following IST A were divided into three groups according to HBV serologic status. Seven (5.11%) patients had chronic HBV infection, six of them received antiviral drugs and did not develop HBV reactivation, and one patient developed HBV reactivation due to personal reason of rejection. For patients with resolved HBV infection (62, 45.26%) or without HBV infection (68, 49.64%), prophylactic antiviral treatment was not administrated and none of these patients developed HBV reactivation. Patients without HBV infection showed a shorter time to have a partial response ( $2.62 \pm 4.24$  vs  $3.27 \pm 5.23$ ,  $P = 0.036$ ) and univariate and multivariate analysis revealed that HBV infection ( $P = 0.037$ ), infection within one month after IST ( $P = 0.034$ ) had negative correlation to efficacy. Fifteen deaths occurred during the follow-up, and HBV infection ( $P = 0.202$ ) did not impact the all-cause death.

Conclusion: Overall, AA Patients with chronic HBV infection need to receive prophylactic antiviral drugs during IST, while patients with resolved HBV infection only need to be closely monitored.

Key Words Hepatitis B virus infection; aplastic anemia; antithymocyte globulin; Cyclosporin A; immunosuppressive therapy

## 罕见VEXAS一例并文献复习

张兴霞、张兵、周红、徐蕾、司叶俊、林国强、杨萧天、王力、万艳、黄赛兰、姜惠然、张彦明  
淮安市第二人民医院

目的：VEXAS综合征临床报道罕见，通过本例复习相关文献。

方法：收集一例以皮疹发热起病，10年后逐渐出现复发性软骨炎、全血细胞减少，诊断VEXAS，使用芦可替尼联合罗特西普治疗后血液学改善，并复习相关文献。

结果：患者男性，65岁，2011年无诱因出现四肢结节红斑，伴红肿疼痛，以双下肢为主，伴发热， $T_{max}39^{\circ}C$ ，无关节疼痛、口腔溃疡、雷诺现象、脱发、四肢麻木等不适，曾行皮肤活检未见明显异常，予以激素、羟氯喹治疗发热、皮疹缓解。后激素减量症状控制可。2022年3月前出现左耳红肿热痛，未予重视，后疼痛加重，至当地某医院风湿科就诊，考虑复发性多软骨炎，予以激素、CTX、阿达木单抗治疗好转，2022-10因咳嗽痰中带血就诊，开始出现贫血， $Hb97g/L$ ，考虑复发性多软骨炎复发、肺泡出血可能，再次加用激素 $80mg qd$ ，2022-10-14就诊某大医院，激素治疗基础上加用丙球治疗，免疫抑制剂调整为硫唑嘌呤，后病情逐步改善，激素减量。免疫抑制剂调整为骁悉，2023-2自行停用骁悉，监测 $Hb$ 降至 $71g/L$ ，外院风湿科行外周血WES提示UAB1突变c.122T>C，并经sanger验证为UAB1M41T体细胞突变， $VAF>10\%$ ，治疗上仍予以激素治疗，2023-5月激素减量。2024-4-1监测 $Hb$ 水平再次下降，伴有右耳红肿热痛，有输血，就诊血液科，予以完善骨髓等检查，骨髓形态提示粒系增生活跃，红系减低，可见粒系红系空泡样改变，AKP阴性，R-seq未检出KMT2A相关重排，二代测序检出TET2、KMT2A突变。予以罗特西普、芦可替尼、激素等治疗后血液学改善，脱离输血，血象恢复， $Hb$ 升至 $123g/L$ ，激素低剂量维持，病情稳定无反复。

讨论：VEXAS是一种新发现的疾病，由造血干细胞中UAB1编码泛素激活酶基因的蛋氨酸体细胞突变引起，导致催化缺陷的UAB1亚型表达，从而产生顽固的炎症状态和血液系统紊乱。而文献中伴有TET2、KMT2A及UAB1突变的VEXAS目前尚无报道。到目前为止，除了大剂量糖皮质激素外，对多数免疫抑制药物效果很差，持续有效的治疗方法尚不明确。JAK抑制剂对全身炎症性疾病的某些表现有效，联合罗特西普可以改善患者贫血，但仅阻断炎症因子风暴，尚无靶向和根除UAB1突变细胞的治疗，该

病有效治疗手段仍需进一步探索。

关键字 VEXAS;UBA1;芦可替尼;罗特西普

## 依库珠单抗治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的真实数据

钱玲玲

江苏省苏北人民医院

目的：观察依库珠单抗在治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)患者中的有效性和安全性。

方法：回顾性分析江苏省苏北人民医院血液科2023年10月至2024年5月接受至少3个月足量依库珠单抗治疗并随访至少3个月的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者的临床资料,评估依库珠单抗治疗后临床数据及实验室指标的变化,并观察溶血发作及治疗相关不良反应发生情况。

结果：共纳入3例PNH患者,患者1为72岁女性,2022年诊断阵发性睡眠性血红蛋白尿-再生障碍性贫血综合征,长期口服泼尼松、环孢素、十一酸睾酮胶囊,血红蛋白尿反复发作,无法脱离输血,2023年10月起规律行依库珠单抗免疫治疗,并继续环孢素治疗。治疗3月后,血红蛋白维持在80g/L以上、脱离输血。血红蛋白尿发作0次/月。患者2为37岁男性,于6年前诊断为重型再生障碍性贫血,给予环孢素、十一酸睾酮胶囊、输血治疗后,血象稳定出院,出院后规律服药,疗效评估完全缓解。2023年12月自行减量环孢素,出现血红蛋白尿发作,血常规示血红蛋白49g/L,再次入院诊断为阵发性睡眠性血红蛋白尿-再生障碍性贫血综合征,2024年1月起规律行依库珠单抗免疫治疗,并继续环孢素治疗,治疗后血红蛋白较基线有上升趋势,但仍无法脱离输血(输血频次1-2次/月)。血红蛋白尿发作2次/月。患者3为26岁女性,2023年10月确诊阵发性睡眠性血红蛋白尿,无输血依赖,2024年2月起规律行依库珠单抗免疫治疗,血红蛋白较基线上升30g/L。血红蛋白尿发作0次/月。在随访期内,3例患者均无新发血栓形成。治疗后的LDH均较基线明显下降;所有患者均未出现治疗相关不良反应,耐受性良好。

结论：依库珠单抗对阵发性睡眠性血红蛋白尿症的血红蛋白尿及血栓相关症状有较好的控制作用,多数患者血红蛋白明显提升、在一定程度上能减少输血,进而改善患者生活质量,且安全性较好,未出现明显不良反应。

关键字 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 依库珠单抗 有效性 安全性

## IPSS-M在骨髓增生异常综合征患者预后评分中的应用

程坚、刘江楠、张秋程、周娇、赵刚、陈宝安

东南大学附属中大医院

目的：骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndrome, MDS)患者的治疗需要根据患者的预后评分系统评分进行分层治疗,IPSS-R评分系统是目前应用最广泛的MDS预后评分系统,但IPSS-R尚未将基因突变纳入评分系统,忽略了基因突变的预后作用,往往导致部分MDS患者被归入较低危组的可能,IPSS-M是最新的基于临床特征和分子生物学数据的MDS预后评分系统,我们的研究目的是与现有的

IPSS-R评分比较, 评估IPSS-M在临床应用中的价值。

方法: 回顾性收集了2016年1月-2023年1月在东南大学附属中大医院就诊的227例初诊的MDS患者的临床特征、细胞遗传学和分子生物学数据, 所有患者的诊断均依据2016版WHO血液肿瘤分类标准, 中位随访时间14个月, 根据患者的资料分别进行IPSS-R和IPSS-M评分, 骨髓标本均运用二代测序进行基因突变检测, 基因panel包含58个频繁突变的基因, IPSS-M计算是使用网络计算器(<https://mds-risk-model.com/>)。将IPSS-R $\leq$ 3.5分的患者归为较低危组, 其余归入较高危组。使用Kaplan-Meier进行生存分析并使用log-rank秩检验进行组间比较, 使用Harrell's c 指数来评估IPSS-R和IPSS-M的预测精确度。比较两种评分对总生存期 (Overall survival, OS) 和无白血病生存时间 (Leukemia-free survival, LFS) 影响。分析IPSS-M评分下的重新评分对临床治疗选择的影响。

结果: 经过Kaplan-Meier生存分析, 我们的结果显示IPSS-M分组间关于OS的分离较IPSS-R明显, IPSS-M和IPSS-R关于OS的c-index分别是0.646 vs 0.628, 关于LFS的c-index分别是0.745 vs 0.684, 体现出IPSS-M在预测OS和LFS方面都优于IPSS-R, 这一优势在重新分类的患者中更加显著, 显示IPSS-M改进了结果预测。不过, 针对无基因突变的患者, IPSS-M并没有表现出优于IPSS-R的预测能力。我们的数据显示, IPSS-M对94例 (41.4%) 的患者进行了重新分层, 其中71例 (31.3%) 患者评分升级, 23例 (10.1%) 患者评分降级, 在94例IPSS-M评分变化的患者中, 6例 (2.6%) 患者有资格减少治疗, 53例 (23.3%) 患者有资格接受强化治疗, 值得注意的是其中36例 (15.9%) 患者处于IPSS-R评分划定的较低危组。

讨论: 我们的结果显示IPSS-M较IPSS-R表现出更好的预测结果, IPSS-M在临床的应用意味着一部分患者的治疗策略将发生改变, 尤其对于应用IPSS-R评分未能获得充分评估的患者, 本研究发现发生评分升级并有资格接受强化治疗的患者有67%来自IPSS-R评分划定的较低危组。未来 IPSS-M有可能在取代IPSS-R在临床获得广泛的应用, 但仍需要更多的临床应用资料分析来验证。

关键字 骨髓增生异常综合症; 预后评分系统; IPSS-M; IPSS-R;

## 先天性红细胞生成异常性贫血II型1例家系 遗传报告并文献复习

吴琼

江苏省泗阳中医院

目的: 讨论及总结先天性红细胞生成异常性贫血的临床特点、突变位点、家系分布及诊治疗效;

方法: 收集泗阳县中医院血液科一例CDA II型患者的临床资料并进行相关文献复习;

结果: 患者为中年男性, 有SEC23B、UGT1A1基因突变, 患者三代家属均存在相关基因突变; 患者存在轻度溶血及胆红素增高及肝损情况;

结论: 基因突变考虑存在家族遗传性, 存在显性遗传及隐性遗传, 无症状者, 可能存在终生不发病, 经对症治疗后可改善症状。

CDA [1]是一种罕见的常染色体遗传性疾病, 但尚不清楚病因, 体外培养红细胞集落生成正常, 但可见多核红细胞, 可能由于红系核膜和胞浆膜的结构异常所致, 可见幼红细胞破坏增加和DNA减少。其特征是红细胞生成无效。一般经典的三型: CDA I型、CDA II型、CDA III型, 及后来报道了少见的IV、V、VI、VII、VIII型, 其中CDA最常见的形式是II型。常见临床表现为正细胞性贫血、黄疸, 和

(或)存在肝脾肿大;早期无贫血症状,成年后有贫血,皮肤苍白、头痛、耳鸣等症状。25%病人病情较重,婴幼儿期需要定期输血维持,一般不危及生命。本文是对泗阳县中医院血液科收治的一例先天性红细胞生成异常性贫血II型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。

关键词:遗传性贫血;遗传学;基因测试;鉴别诊断;一代、二代测序。

### 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先天性红细胞生成异常性贫血II型,诊断判断采用的参照2004年Heimpel提出的诊断标准[2]。患者行血尿粪常规、生化大套、贫血四项、体液免疫、抗核抗体谱、溶血组套、地中海贫血组套、肝胆胰脾彩超、MRCP、自免肝全套、肝炎全套、EBV、CMV、骨髓相关检查、遗传红系相关基因突变组套等,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,43岁,因发现面部及巩膜黄染5年;无特殊病史可循。查体示:神志清醒,正常体位,全身皮肤黏膜暗黄色,巩膜轻度黄染,未见肝掌、蜘蛛痣。心肺查体正常,腹软,无压痛,无反跳痛,肝脏未触及,脾脏未触及,移动性浊音阴性,肠鸣音正常。脊柱正常,双下肢无水肿。辅助检查:1.血常规示:红细胞 $4.16 \times 10^{12}/L$  ↓,网织红细胞比率4.92% ↑,网织红细胞数 $208.10 \times 10^9/L$  ↑。2.生化大套示:总胆红素 $47.4 \mu\text{mol}/L$  ↑,间接胆红素 $41.4 \mu\text{mol}/L$  ↑,谷丙转氨酶 $53 \text{U}/L$  ↑,尿酸 $430 \mu\text{mol}/L$  ↑。3.贫血四项示:促红细胞生成素 $20.70 \text{mIU}/\text{ml}$ ,铁蛋白 $1298.00 \mu\text{g}/L$ 。4.腹部彩超示:脂肪肝,胆囊壁粗糙,前列腺略大;5. MRCP:肝脏T2W1信号减低,考虑铁质沉积,胆泥形成,胆囊壁稍厚,脾略大;6.溶血组套示:血浆游离血红蛋白 $692.3 \text{mg}/L$ ,血清结合珠蛋白 $20.4 \text{mg}/\text{dL}$ ,血红蛋白F 2.6%,血红蛋白A2 2.7%,开始溶血:0.58%,完全溶血:0.32%,直接coombs实验阴性;G6PD/6PGD 1.39。7.骨髓涂片示:骨髓增生明显活跃,红系比例明显增高;8.骨髓活检及染色体、地贫组套均未见明显异常;9.红系基因突变示:SEC23B P.Asp321Gly等位基因频率47.8%,UGT1A1 A (TA) 7TAA等位基因频率42.7% (图一);其子14岁SEC23B P.Asp321Gly突变阳性,UGT1A1 A (TA) 7TAA 突变阳性;其女16岁SEC23B P.Asp321Gly突变阳性,UGT1A1 A (TA) 7TAA突变阴性;其父72岁SEC23B P.Asp321Gly突变阴性,UGT1A1 A (TA) 7TAA 突变阳性;其母71岁SEC23B P.Asp321Gly突变阳性,UGT1A1 A (TA) 7TAA 突变阴性(图二)。诊断明确后治疗予:熊去氧胆酸+苦黄+谷胱甘肽退黄护肝治疗;中药治疗予:清热利湿,佐以活血泄下,方取茵陈蒿汤加味:

茵陈40g 栀子10g 生大黄6g(后) 桃仁10g 丹参15g 连翘10g 垂盆草30g 蒲公英15g 茯苓15g 滑石20g(包) 车前草15g 藿香15g 佩兰15g 生甘草6g 水煎服 每日一剂 饭后半小时服用,建议患者祛铁治疗,患者暂未使用。

2. 结果 目前患者复查血常规未见明显贫血征象,胆红素控制在30-50  $\mu\text{mol}/L$ 左右。继续监测肝功能及血常规变化,目前正在间断使用前治疗。

关键字 CDA II型 诊断与治疗, 基因特点

## 艾曲泊帕联合强化免疫抑制治疗成人暴发型再生障碍性贫血

刘正媛<sup>1</sup>、何广胜<sup>2</sup>

1. 淮安市第一人民医院(南京医科大学附属淮安第一医院)

2. 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

目的:探讨艾曲泊帕联合强化免疫抑制疗法(intensive immunosuppressive therapy, IST)治疗成人暴



发型再生障碍性贫血（fulminant aplastic anemia, FAA）的疗效及转归。

方法：回顾性分析2014年07月至2022年03月，中国贫血东部协作组（The Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia, CECGA）登记的36例成人FAA。其中18例采用艾曲泊帕联合IST（A组），18例单用IST（B组），比较这两组的疗效反应、生存率及克隆转化等不良反应。探讨IST联合艾曲泊帕能否改善FAA的疗效及预后。

结果：两组基线特征无统计学差异。中位随访 17.3（0.3~85.7）月，中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count, ANC）达 $0.2 \times 10^9/L$ 中位时间为3周（A组）和6周（B组）， $P=0.035$ 。A组与B组3月、6月、12月总反应率（overall response rate, ORR）无统计学差异（22.2% vs. 16.7%,  $P=1.000$ ；33.3% vs. 22.2%,  $P=0.711$ ；55.6% vs. 22.2%,  $P=0.086$ ），两组3月、6月、12月完全反应（complete response, CR）率无统计学差异（11.1% vs. 5.6%,  $P=1.000$ ；11.1% vs. 11.1%,  $P=1.000$ ；38.9% vs. 22.2%,  $P=0.471$ ）。中位起效时间A组为6.8月，B组未达，两组2年累积有效率无统计学差异（78.8% vs. 49.4%,  $P=0.625$ , HR=1.319, 95%CI 0.455–3.823）。多因素分析提示组别与6月疗效无显著相关（ $P=0.474$ , OR=1.917, 95%CI 0.323–11.384）。总计死亡14例（38.9%），其中死于重症感染者12例（85.7%），A组较B组早期（3月内）死亡率低（11.1% vs. 61.1%,  $P=0.005$ ），3年累积生存率高（80.0% vs. 38.9%,  $P=0.005$ , HR=0.194, 95%CI 0.067–0.562）。单因素分析提示组别与死亡负相关（ $P=0.017$ , HR=0.210, 95%CI 0.058–0.755），但多因素分析未见统计学差异（ $P=0.051$ , HR=0.268, 95%CI 0.071–1.006），多因素分析提示基线网织红细胞绝对计数（absolute reticulocyte count, ARC）与死亡负相关（ $P=0.045$ , HR=0.788, 95%CI 0.625–0.995）。

结论：FAA患者造血衰竭严重，早期感染发生率和死亡率高，IST预后严重不良。联合艾曲泊帕可能改善早期死亡率，值得进一步探索。

关键字 再生障碍性贫血；暴发型；免疫抑制治疗；抗人胸腺细胞免疫球蛋白；环孢菌素；艾曲泊帕



## · 各类白血病的发病机制、诊断和治疗 ·

## HMGA2基因在急性髓系白血病中的表达与预后意义

周怡芳、陈惠娟、林艳、郭嫣婷、沈洋灵、顾伟英  
常州市第一人民医院

目的：通过实时荧光定量PCR技术（qPCR）检测非M3型初发急性髓系白血病（AML）患者的HMGA2基因表达水平，探究HMGA2基因在AML患者中的表达特点及其与临床特征和预后之间的相关性。

方法：本研究随机纳入2018年1月至2023年6月于常州市第一人民医院诊治的AML患者92例。收集患者初诊时包括年龄，性别，血细胞计数，乳酸脱氢酶（LDH）水平，骨髓原始细胞计数，法美英（French-American-British, FAB）分类，融合基因，染色体及白血病靶基因二代测序结果在内的详细临床资料。后续追踪这些患者的临床预后。对照组10例，包括6例过敏性紫癜及4例健康供者。采用实时荧光定量PCR技术检测HMGA2基因在初发时骨髓标本及对照组中的表达水平。通过两独立样本的秩和检验（Mann-Whitney U Test）、卡方检验和Fisher精确概率法分析HMGA2高表达组和HMGA2低表达组临床特征的差异，Log-rank检验和Cox回归模型分析影响预后的因素。

结果：在92例患者中，排除的标本不合格3例后剩余89例，其中9例（10.1%）患者HMGA2基因表达阴性，80例（89.9%）患者HMGA2基因表达阳性。相比于对照组，HMGA2基因在AML患者中的表达更高（ $P < 0.05$ ）。80例AML患者根据cut-off值分为HMGA2低表达组30例（37.5%），HMGA2高表达组50例（62.5%）。相比于HMGA2低表达组，HMGA2高表达组的乳酸脱氢酶水平更高（ $P = 0.026$ ），遗传学核型突变比例更高（ $P = 0.047$ ），TP53突变率更高（ $P = 0.036$ ）、ELN预后良好组更少（预后良好vs预后中等： $P = 0.010$ ；预后中等vs预后不良： $P = 0.442$ ；预后良好vs预后不良： $P < 0.01$ ）。80例患者中37例（45.3%）患者获得CR，HMGA2低表达组和HMGA2高表达组的CR率分别为60.0%（18/30）和38.0%（19/50），具有统计学差异（ $P = 0.018$ ）。HMGA2低表达组中位总生存时间（Overall Survival, OS）为575.0天，HMGA2高表达组中位OS为223.0天，HMGA2高表达组的中位OS明显缩短（ $P < 0.05$ ）。单因素分析结果显示年龄 $\geq 60$ 岁（ $P < 0.001$ ）、预后良好相对于预后不良分层（ $P = 0.013$ ）、HMGA2高表达（ $P = 0.027$ ）是AML患者OS的危险因素。多因素分析结果显示仅年龄 $\geq 60$ 岁（ $P < 0.001$ ）是影响患者OS的独立危险因素。

结论：HMGA2在AML患者中的表达水平显著高于对照组。相比于HMGA2低表达组，HMGA2高表达组的乳酸脱氢酶水平更高、染色体突变率更高、TP53检出率更高、预后良好比例更低、CR率更低。HMGA2高表达组的OS更短，预后不佳。

关键字 HMGA2基因；急性髓系白血病；预后

## 伴少见类型转录本的慢性髓性白血病及氟马替尼疗效特点

张启国<sup>1,2</sup>、傅文静<sup>1</sup>、金其川<sup>2</sup>、凌春<sup>2</sup>、宫文玉<sup>2</sup>、徐士云<sup>2</sup>、鲍文强<sup>2</sup>、陈兵<sup>1</sup>

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院; 2. 滁州市第一人民医院

背景与目的: 慢性髓性白血病 (CML) p190BCR-ABL固有酪氨酸激酶活性最强, 其次为p210BCR-ABL和p230BCR-ABL, 分别约为c-ABL1的10倍、6倍和3倍。p190BCR-ABL与p210BCR-ABL在相关信号通路激活方面存在差异, CML转录本类型可影响CML临床表现和治疗疗效。本研究旨在提高对伴少见类型转录本CML临床和实验室特点的认识。

方法: 研究对象为2017.9-2024.4在滁州市第一人民医院和南京鼓楼医院血液科门诊就诊的75例CML患者, 筛选少见类型转录本CML结合文献复习。

结果: 男性3例, 女性1例, 中位年龄62岁。其中单纯p190BCR-ABL、p230BCR-ABL阳性各1例, P190和P210BCR-ABL转录本双阳性的2例。p190BCR-ABL-CML因体检血象增高, 血片无单核细胞增多, 氟马替尼治疗3个月达CCR, P190为1.27%、6个月为0.544%, 9个月(1.039%)因胃部不适间断停药1月P190升至3.472%, c-ABL激酶区未见突变, 加干扰素后逐渐下降至目前0.353%, 疗效达细胞遗传学完全缓解。p230BCR-ABL阳性CML有轻微白细胞、血小板增高2年, 血片无中性粒细胞异常增多, 氟马替尼治疗3个月达MR4.0阴性(P230 0%), 6个月为0.126%, NGS髓系及c-Abl激酶区未见异常突变, 期间肝功能异常, 减服氟马替尼至2片可控, 目前P230BCR-ABL波动于0.508%-0.575%。1例P190和P210转录本双阳CML先予伊马替尼治疗, 12个月基因转阴。31个月丧失MMR(P210为0.217%), c-Abl激酶M244V突变, 改尼罗替尼治疗3月后基因转阴。因心脏副作用换用氟马替尼2年余, 目前一切正常。另1例双阳患者氟马替尼治疗3个月达CCR(P210 0.35%), 6个月时达MMR(P210为0.086%), 期间肝功能异常, 护肝减量处理。

结论: 氟马替尼治疗伴少见类型转录本CML有较好疗效, 联合干扰素有增效作用。注意氟马替尼肝毒性管理。转录本类型与CML不同生物学特点有关。

关键字 氟马替尼, 慢性髓性白血病, 转录本

## 多中心氟马替尼与尼洛替尼一线治疗慢性髓系白血病疗效与安全性的比较研究

雷雨田<sup>1</sup>、洪鸣<sup>1</sup>、钱思轩<sup>1</sup>、黎纬明<sup>2</sup>、赵晓丽<sup>1</sup>、朱雨<sup>1</sup>

1. 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院

目的: 回顾性比较氟马替尼与尼洛替尼一线治疗慢性髓系白血病慢性期(CML-CP)患者的疗效与安全性。

方法: 以2019年12月至2023年4月期间于江苏省人民医院和华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊的165例初诊慢性期CML-CP为研究对象, 其中氟马替尼组101例, 尼洛替尼组64例, 回顾性分析两种二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一线治疗的疗效与安全性数据, 并基于EORTC QLQ-CML24量表评估接

受两药治疗后患者的生活质量（HRQOL）。

结果：比较两组患者的基线特征，氟马替尼组年龄显著高于尼洛替尼组（中位年龄：44 vs. 37岁， $p=0.004$ ），性别、初诊时外周血细胞计数、骨髓及外周血原始细胞比例、ELTS积分等基线水平无统计学差异。氟马替尼组和尼洛替尼组3个月时的早期分子学反应率分别为91.3%（84/92）和90.2%（55/61），6个月最佳反应率分别为90.5%（67/74）和91.2%（52/57），12个月主要分子学反应（MMR）率分别为85.4%（41/48）和88.2%（45/51）。两组12个月的累积治疗失败率分别为8.7%（9/103）和10.9%（7/64），24个月分别为9.7%（10/103）和12.5%（8/64）。以上各治疗里程碑反应率及治疗失败率均无统计学差异（ $p>0.05$ ）。两药所有治疗里程碑时间点的MMR率均相近，但尼洛替尼组在9、12、24个月时的深层分子学反应（DMR）率均高于氟马替尼组（26.0% vs. 53.7%， $p=0.007$ ；40.4% vs. 60.8%， $p=0.044$ ；41.7% vs. 80.8%， $p=0.042$ ）。在安全性方面，尼洛替尼组胆红素升高（64.1% vs. 12.9%）、转氨酶升高（51.6% vs. 20.8%）、皮疹（34.4% vs. 3.0%）和脱发（18.8% vs. 3.0%）的发生率均显著高于氟马替尼组（ $p<0.001$ ）。对两组各18例患者进行HRQOL评价，两组患者在“症状负担”、“对情绪的影响”、“对日常生活的影响”、“身体形象”、“对获得医疗照顾和信息的满意度”、“对社交生活的满意度”6个方面的得分均无统计学差异，但尼洛替尼组在“身体形象”方面的满意度略低于氟马替尼组（ $p=0.180$ ）。

讨论：氟马替尼是我国原研的首个第二代TKI，相比于伊马替尼，氟马替尼能够更好地克服除T315I突变以外的ABL激酶区突变。FESTnd研究显示氟马替尼较伊马替尼作为一线治疗能够更快地使CML-CP取得更深度的反应。本研究比较了氟马替尼上市以来两中心一线使用氟马替尼与尼洛替尼治疗的CML-CP的治疗反应与安全性数据，结果显示在各治疗里程碑时间点氟马替尼组达到MMR的比例与尼洛替尼组相当，且不良反应尤其是肝毒性的发生率明显更低，但氟马替尼组获得DMR的比例低于尼洛替尼。

关键字 慢性髓系白血病；氟马替尼；尼洛替尼；TKI

## 应用二代测序技术分析急性髓系白血病患者 基因突变谱及预后意义

王满丽、何斌

江苏省苏北人民医院

目的：回顾性分析在江苏省苏北人民医院初诊急性髓系白血病（Acute myeloid leukemia, AML）患者的二代测序基因报告，探索AML相关基因突变与临床特征的关联及预后影响。

方法：收集2019年1月至2023年8月在江苏省苏北人民医院初诊且符合纳入标准的AML患者。收集AML患者的临床资料，并随访这些患者的预后生存情况。探讨AML患者基因与临床之间的相关性，单因素及多因素分析AML基因突变与患者OS及PFS之间关系。采用SPSS 25.0、R（4.2.1）软件进行统计分析。

结果：1、基因突变频率：本研究总共收集初诊AML患者147例，基因突变总发生率为90.48%，发现69.39%AML患者存在两种以上（包括两种）的突变基因，其中DNMT3A的突变率最高（24.49%）。2、基因与临床特征的关系：（1）DNMT3A、RUNX1、ASXL1基因突变均在老年AML患者有相对较高的发生率（ $P<0.05$ ）。（2）NPM1、DNMT3A、IDH2基因突变多伴正常染色体核型（ $P<0.05$ ）。（3）将突变基因按照细胞遗传学预后分组，DNMT3A、NPM1、FLT3-ITD等突变基因常见于预后中等组，突变

频率高于预后不良组，TP53突变更常见于预后不良组（ $P < 0.05$ ）。3、基因间的关系：NPM1主要共存的突变基因为FLT3-ITD、IDH2，DNMT3A主要共存的突变基因为BCOR、FLT3-ITD、IDH2，WT1主要共存的突变基因为CEBPA，NPM1和CEBPA相互排斥，TP53基因突变与FLT3-ITD、DNMT3A基因突变相互排斥（ $P < 0.05$ ）。4、对116例患者进行完全缓解率的分析，其中有95例（81.9%）患者经1~2疗程诱导化疗后获得完全缓解。TP53突变型较野生型有着更差的CR率（37.5% vs 85.2%， $P = 0.004$ ）。5、单因素分析：WBC计数（ $\geq 100 \times 10^9/L$ ）、HGB计数（ $< 60g/L$ ）、DNMT3A突变、TP53突变、ASXL1突变、PTPN11突变均为AML患者OS的不良因素（ $P < 0.05$ ），WBC计数（ $\geq 100 \times 10^9/L$ ）、基因突变数 $> 3$ 个、DNMT3A突变、TP53突变、BCOR突变、PTPN11突变是影响AML患者PFS的不良因素（ $P < 0.05$ ）。进行造血干细胞移植（Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）、1~2次诱导化疗后获得完全缓解是AML患者OS、PFS的有利因素（ $P < 0.05$ ）。6、多因素分析：1~2次诱导化疗后获得完全缓解、进行HSCT是AML患者OS、PFS独立的预后良好因素（ $P < 0.05$ ）。TP53、PTPN11是AML患者OS、PFS独立不良预后因素（ $P < 0.05$ ），DNMT3A可能是OS的独立危险因素（ $P = 0.052$ ）。

结论：1、HSCT、1~2疗程诱导化疗获得完全缓解是AML患者OS、PFS独立的有利预后因素。2、DNMT3A基因突变是影响AML患者OS、PFS的不良预后因素，TP53突变、PTPN11突变是AML患者OS、PFS的独立不良预后因素。

关键词：二代测序 急性髓系白血病 预后 基因突变

## miR-106a和miR-20a联合分组在AML患者中的预后价值

刘月、刘佳宇、顾伟英、曹阳  
常州市第一人民医院

目的：miR-106a和miR-20a是miR-17家族的成员，在癌症中经常表现出异常的表达，并参与癌症的发生发展。然而，在急性髓系白血病（AML）患者中，miR-106a/miR-20a联合分组的预后意义尚不明确。本研究旨在探索miR-106a和miR-20a在AML患者中的联合分组是否具有预后价值。

方法：我们从癌症基因组图谱（TCGA）数据库获取AML患者的miRNA测序和临床数据，并根据患者接受的治疗和miR-106a、miR-20a的水平将其分组。使用Kaplan-Meier曲线和Cox回归进行临床预后评估。利用Limma R包鉴定差异表达基因（DEGs），并通过DAVID进行差异基因的功能本体论（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路分析。使用ClusterProfiler R包和STRING数据库构建基因富集分析（GSEA）和蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）。

结果：在化疗组中，miR-106a或miR-20a高表达的患者表现出较短的总生存期（OS）和无事件生存期（EFS），高表达这两者的患者预后最差。而在allo-HSCT组中，高表达miR-106a或miR-20a的患者同样显示出较差的OS，尽管EFS相似。将患者进一步分组为miR-106a或miR-20a高表达组和低表达组后，发现高表达miR-106a或miR-20a的患者接受异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）的生存期更长，而低表达组则表现出化疗和allo-HSCT方案之间生存期和无事件生存期无明显差异。多变量分析证实miR-106a/miR-20a联合分组与AML的临床结果独立相关。此外，生物信息学分析揭示了miR-106a和miR-20a在调节多种生物过程和信号通路中的潜在机制，为深入理解其在AML中的作用提供了重要线索。

讨论：miR-106a和miR-20a联合分组可能成为AML患者风险分层和指导临床决策的有用工具。进一步的研究将有助于阐明这两者在AML中的作用机制，以及它们在临床应用中的潜在价值。

关键字 急性髓系白血病；生存期；化疗；异基因造血干细胞移植；miR-106a；miR-20a



## 氟马替尼治疗CML病例分享

厉媛媛

徐州市第一人民医院

病史简介：患者 王某某，男 65岁，从事装修行业，因“发现白细胞、血小板增多2月”入院。1年前发现贲门癌，经胸贲门癌切除术，术后奥沙利铂+替吉奥方案化疗8疗程。

入院检查：血常规+超敏C反应蛋白：WBC  $4.2310^9/L$ ，N  $3.2310^9/L$ ，Hb 99g/L，PLT  $42410^9/L$

骨髓分析：有核细胞增生活跃，粒系增生，占58%，G/E=2.42/1各阶段粒细胞比例、形态无明显异常。意见：慢性髓系白血病治疗中。骨髓活检分析：骨髓增生极度活跃（80%VOL%），粒系增生明显，前体细胞可见，中晚阶段细胞散在或成堆可见，嗜酸细胞可见，红系原阶段细胞偶见，中晚阶段细胞散在。巨核细胞5-14个/HPF，核分叶少，可见单圆核。淋巴细胞、浆细胞可见。意见：不排除MPN。BCR-ABL1（P210）：+，未检测到BCR-ABL融合基因中ABL激酶区突变；染色体（北京圣谷）：46，XY，t(9,22)(q34.1 q11.2)[20]；未检测到JACK2-V617F及W515L/K基因突变。

考虑诊断慢性粒细胞白血病（ph+CML，慢性期）。

治疗经过：

2020-06-12予伊马替尼600mg/日应用后患者出现严重的骨髓抑制及肝损，2020-06-19减量至200mg/日应用，白细胞、血红蛋白、血小板水平逐渐回升；2020-07-09加量伊马替尼至300mg/日，白细胞、血红蛋白、血小板水平持续下降，谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平轻度升高；2020-07-13停药后白细胞、血红蛋白、血小板水平逐渐回升，转氨酶水平逐渐恢复正常。

2020-08-07选择氟马替尼400mg/日应用，白细胞、血小板水平逐渐下降，转氨酶水平轻度异常，但低于氟马替尼应用时的反应；2020-08-24将氟马替尼减量至300mg/日应用后白细胞、血小板水平逐渐回升；2020-09-02再次将氟马替尼调整到标准剂量应用，白细胞及血小板水平未再下降，血小板维持在 $8010^9/L$ ，白细胞水平正常。2021-10-19患者MRD达阴性；2022-01-19患者坚持要求减量氟马替尼1000mg/周应用。目前患者持续MRD阴性中。

结果：氟马替尼应用可达到更高的反应率和更深的缓解。小剂量维持应用可获得持续MRD阴性。

讨论：1、小剂量TKI应用是否影响其疾病复发；2、小剂量TKI治疗更适合哪类CML患者。

关键字 慢性粒细胞白血病、氟马替尼、小剂量维持、MRD阴性

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

Mintian Ju, Jun Qian

江苏大学附属人民医院

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

## **Overexpression and oncogenic role of RIPK3 in acute myeloid leukemia associated with specific subtypes and treatment outcome**

Yun Wang, Jingdong Zhou, Jun Qian  
Affiliated People’s Hospital of Jiangsu University

Background: RIPK3 has been implicated in the pathogenesis of diverse human cancers. However, the role of RIPK3 in acute myeloid leukemia (AML) is not fully understood, which needs further research and clarification.

Methods: We first identified the expression and clinical prognostic value of RIPK3 in AML through a public database and further validated in our study cohort. In addition, the biological function of RIPK3 in leukemia development was further verified through in vitro experiments.

Results: Based on the GEPIA database, we screened that RIPK3 overexpression among RIPK family was associated with poor prognosis in AML. Afterwards, an independent cohort from our research further confirmed the expression pattern of RIPK3 in AML patients. Clinically, increased RIPK3 expression was closely related to specific subtypes of AML, such as FAB-M4/M5, normal karyotype and NPM1 mutation. The significant association of RIPK3 overexpression with FAB-M4/M5 was further validated in AML cell lines. Importantly, AML patients

with RIPK3 overexpression received transplantation presented a markedly longer survival than those just receiving chemotherapy, whereas those with RIPK3 underexpression showed similar survival between transplantation and chemotherapy group. Bioinformatics analysis showed the significant association of RIPK3 expression with diverse oncogenes/tumor suppressor genes and tumor-related biological processes in AML. Subsequently, we further performed functional experiments in vitro confirmed the oncogenic role of RIPK3 in AML.

Conclusions: Overexpression of RIPK3 was associated with specific subtypes of AML, such as FAB-M4/M5, normal karyotype and NPM1 mutation, and may facilitate this leukemic development. Moreover, RIPK3 overexpression was associated poor prognosis, and may guide treatment choice in AML.

Key Words RIPK3; expression; prognosis; role; AML

## MYCN基因在成人初治AML患者中的表达及预后意义

刘月、陈惠娟、刘佳宇、顾伟英、曹阳  
常州市第一人民医院

目的：MYCN是MYC原癌基因家族的重要成员之一，在多种恶性肿瘤中过表达，且与不良预后相关。过表达MYCN可以促进白血病细胞增殖、凋亡受阻和分化障碍，但尚无研究探讨MYCN在成人初发急性髓系白血病（AML）中的预后意义。本研究旨在探讨MYCN在成人初诊AML患者骨髓中的表达水平和预后意义。

方法：纳入62例初诊非M3类型的AML患者作为研究组，所有患者均经骨髓象、流式细胞术检查确诊符合AML诊断，20例正常人作为对照组，实时荧光定量聚合酶链式反应（PCR）检测骨髓MYCN基因表达水平，并分析MYCN水平与AML患者预后的关系。

结果：与正常对照组相比，MYCN在初诊AML中高表达（ $P < 0.001$ ）。ROC曲线显示，MYCN表达水平可以很好的区分AML与正常对照，可作为鉴别AML与健康人的诊断生物标志物。Kaplan-Meier分析结果显示，MYCN高表达患者的总体生存时间（OS）低于MYCN低表达患者（ $P = 0.016$ ）。MYCN表达水平在完全缓解（CR）期低于初诊时，而在复发期时恢复到初诊水平甚至更高，动态监测MYCN的水平有助于评估患者的疾病状态。多因素Cox回归分析显示，高表达MYCN是AML患者独立的危险因素（ $P = 0.021$ ）。

讨论：MYCN在初发AML患者中高表达，与不良预后相关，有可能成为AML新的诊断和预后生物标志物。

关键字 急性髓系白血病；MYCN；诊断；预后

## 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、朱静静、李振宇、徐开林、程海  
徐州医科大学

目的: 探讨DTAS基因（DNMT3A基因、TET2基因、ASXL1基因、SRSF2基因）突变对初诊急性髓系

白血病（AML）患者生存期的影响。

方法: 收集2018年1月1日至2021年10月31日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患者的临床一般资料，包括患者的身高、体重、性别、年龄、骨髓原始细胞比例、诱导缓解方案、是否移植、外周血指标等进行回顾性分析。其中男88例，女75例，年龄48（4-81）岁。根据患者二代测序资料，将有上述4个基因任一突变者分为DTAS基因突变组，反之为无DTAS基因突变组。通过Kaplan-Meier法及Cox回归模型分析生存与预后指标。

结果: 163例患者中，检出DTAS基因突变的患者50例（30.7%），未检出DTAS基因突变的患者113例（69.3%）。在50例DTAS基因突变的患者中，其中 $\geq 2$ 个突变的患者有8例（16%），DTAS基因中有一基因突变的患者有42例（84%）。DTAS基因突变组患者年龄较大、欧洲白血病网预后分层较差、缓解持续时间较短、诱导化疗后28 d重度骨髓抑制程度所占比例（61.8%比34.8%）较高，治疗后达完全缓解时，淋单比值较低，且低于健康对照组。Kaplan-Meier生存分析结果显示，DTAS基因突变组的总生存时间和无事件生存时间均低于无DTAS基因突变组（ $P < 0.01$ ）。DTAS基因突变组的中位OS时间为21（95%CI 16.63 ~ 25.37）个月，低于无DTAS基因突变组的43（95%CI 33.01 ~ 52.99）个月（ $P = 0.003$ ， $HR = 2.041$ ）。多因素Cox回归分析显示，DTAS基因突变是影响总生存时间的独立危险因素（ $HR = 2.041$ ，95%CI 1.285 ~ 3.244， $P = 0.003$ ）。

讨论: DTAS基因主要包括DNMT3A、TET2、ASXL1、SRSF2四个基因，其在表观遗传修饰中发挥重要作用。研究表明，在血液肿瘤中存在DTAS基因突变，DTAS基因突变在与年龄相关的克隆造血中最为常见，与克隆性造血有关。本研究生存分析结果显示，DTAS基因突变与AML患者较短的OS有关，是AML患者预后不良的影响因素。进一步分析显示，导致患者预后不良的原因可能与血象恢复延迟、免疫重建延迟、高IL-6水平有关。本研究检出的DTAS基因中，DNMT3A基因突变率最高。Zhong等人在文献中阐述老年AML患者与青年AML患者基因突变谱不同，在老年AML患者中，与青年AML患者相比，SRSF2基因突变频率更高（20.8%比0， $P = 0.002$ ），OS与RFS较低。该研究中因2例SRSF2突变患者分别伴有DNMT3A和TET2基因突变，故DTA基因分组即DTAS基因分组，二者在分组上并无区别。因SRSF2基因突变的患者所占比例最低，病例数较少，尚不能明确分析SRSF2基因突变对患者生存情况的影响，有待扩大病例数后进一步研究。

关键字 急性髓系白血病；二代测序检测；血象恢复；预后

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

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

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\_x0002\_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.

Conclusion: The bioinformatics analysis and experimental verification demonstrate that low ID3 expression independently affects OS and DFS in patients with CN-AML, which might be seen as a potential prognostic indicator in CN-AML.

Key Words AML, Expression, ID, ID3, Prognosis

## miR-222-3p和miR-744-3p在急性髓系白血病中的表达及与患者病情进展的关系

王品、邵钰

盐城市第三人民医院

目的：探讨微小RNA-222-3p(miR-222-3p)、微小RNA-744-3p(miR-744-3p)在急性髓系白血病(AML)中的表达及与患者病情进展的关系。

方法：选取本院2017年1月~2023年3月接诊的AML患者136例为研究对象,将其分为初治组(n=51)、缓解组(n=45)、复发组(n=40)。对患者进行随访1年,将其分为死亡组(n=31)、生存组(n=105)。采用qRT-PCR法检测血清miR-222-3p、miR-744-3p的表达水平; Logistic回归分析AML患者预后影响因素。运用ROC曲线分析血清miR-222-3p、miR-744-3p在AML患者预后中的预测价值。

结果：初治组和复发组血清miR-222-3p水平均显著高于缓解组,血清miR-744-3p水平均显著低于缓解组(P<0.05)。死亡组血清miR-222-3p、白细胞计数水平均明显高于生存组,miR-744-3p、血小板明显低于生存组(P<0.05)。白细胞计数、miR-222-3p、miR-744-3p是影响AML患者预后的相关因素(P<0.05)。血清miR-222-3p联合miR-744-3p预测AML患者预后的曲线下面积(AUC)为0.922,优于各自单独诊断(Z二者联合-miR-222-3p=2.393、Z联合-miR-744-3p=2.316,P=0.017、P=0.021),联合诊断的敏感度、特异度分别为96.77%、77.14%。

结论：AML患者血清miR-222-3p水平明显升高,血清miR-744-3p水平明显降低,且与病情进展及预后有着紧密联系,二者联合检测对AML患者预后具有较高的预测价值。

关键字 微小RNA-222-3p、微小RNA-744-3p、急性髓系白血病、病情进展



## 减低剂量维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年初治急性髓系白血病的临床观察

孙士奇、周茉  
盐城市第三人民医院

目的：评价减低剂量维奈克拉联合去甲基化药物用于老年初治急性髓系白血病患者诱导缓解治疗的疗效及安全性。

方法：回顾性分析2019年3月至2023年2月于我院血液科治疗的51例老年初治急性髓系白血病患者，根据治疗方案的不同，将患者分为两组：观察组19例，为维奈克拉200mg/d联合阿扎胞苷或地西他滨诱导化疗的患者，其余32例为对照组，为使用预激方案治疗的患者。观察比较两组患者的疗效与不良反应。

结果：观察组患者12例达到完全缓解(CR)或CR伴血液学不完全恢复(CRi)，5例达到部分缓解(PR)，总反应(OR)率为89.5% (17/19)；对照组患者有10例达到CR/CRi，11例达到PR，OR率为65.6% (21/32)。两组CR/CRi率有统计学差异( $P=0.041$ )，OR率无统计学差异( $P>0.05$ )。不良反应方面，观察组患者感染性发热、骨痛的发生均低于对照组，粒细胞缺乏及血小板减少持续时间也短于对照组，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者中有34例(66.7%) ECOG评分为3-4分，亚组分析提示观察组的患者ECOG评分改善更明显( $P<0.05$ )。

结论：减低剂量维奈克拉联合去甲基化药物诱导缓解治疗老年急性髓系白血病疗效可，安全性较高，且减少患者医疗费用，治疗依从性高，尤其是对体能状态差的患者，能明显改善其生活质量，可进一步研究推广。

关键字 维奈克拉；阿扎胞苷；地西他滨；急性髓系白血病；临床效果；老年

## 大颗粒淋巴细胞白血病诊断进展

林旻雯、钱军  
江苏大学附属人民医院

大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)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-LGLL), NK细胞大颗粒淋巴细胞白血病(NK-LGLL)和侵袭性NK细胞白血病。T-LGLL、NK-LGLL病程呈惰性,预后良好;侵袭性NK细胞白血病进展迅速,预后极差且多见于年轻亚洲患者。该疾病主要的临床表现为自身免疫性疾病和血细胞减少症,有三分之一的患者在诊断时并无明显症状,但是大多数的LGLL患者在疾病的最终进展中需要接受治疗。然而,LGLL的发病机制至今尚未阐明,并且由于区分克隆与正常人群中出现的寡克隆T细胞扩增的分子标记的缺乏、T-LGLL和NK-LGLL流行病学和惰性病程的类似性、LGLL与自身免疫性疾病的诊断重合、大规模前瞻性实验的匮乏及区域经济、技术的局限等诸多原因导致了疾病的诊断困难,目前国际上尚无统一的诊断标准。从2017年血液学杂志对诊断LGLL的外周血LGL绝对值阈值的设定、Lamy T等提出更新的

结论：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LGLL，到梅奥诊所推出他们对LGLL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；从发现LGLL重要基因突变并考虑是否纳入诊断标准到提出新NK细胞克隆性评分标准等。本文将按时间顺序总结LGLL在细胞学、免疫表型、基因突变、细胞单克隆性等方面的诊断进展。

关键字 大颗粒淋巴细胞白血病；T-LGLL；NK-LGLL；基因突变；诊断

## 维奈克拉联合阿扎胞苷挽救性治疗双份脐血移植术后 分子学复发的急性髓系白血病2例

赵威、于迪、冯媛、马玉娟、袁倩、周静东、季勇慧、林江、钱军  
江苏大学附属人民医院

异基因造血干细胞移植对于大多数中危或高危分组的成人急性髓系白血病患者而言是极为重要的治疗方式，但移植后复发一直是造成这类患者不良预后的主要原因之一，特别是对于那些高危分组的患者而言。移植后维持治疗方案，移植预处理方案和挽救性治疗方案是近些年来一直被广为探索的对象。这里我们报道两例双份脐血干细胞移植术后在分子学水平复发急性髓系白血病的患者，接受维奈克拉与阿扎胞苷联合用药挽救性治疗复发疾病并获得了长期的分子学水平完全缓解，也让体内的供体细胞重回完全嵌合状态。

关键字 急性髓系白血病，维奈克拉，阿扎胞苷，脐血移植，复发

## FLT3-ITD突变在急性髓系白血病中的研究现状 及临床进展

杨倩、钱军  
镇江市第一人民医院

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类起源于造血干细胞的恶性克隆性血液系统疾病，以造血干细胞的分化受阻和异常增殖为主要特征，是成人白血病中最常见的类型，在急性髓系白血病发病过程中，常常伴随多种遗传学异常的发生。FMS样酪氨酸激酶3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 是Ⅲ型受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)家族成员的原癌基因，FLT3的异常激活与多种肿瘤特别是急性髓性白血病 (AML) 的发生发展密切相关,而内部串联重复(internaltandemduplication, ITD)则是其突变的常见类型，FLT3-ITD的出现标志着疾病复发风险显著增加，患者总体预后不良，因此FLT3-ITD突变检测已成为AML常规诊断的重要指标。本文主要对FLT3-ITD突变的机制，FLT3-ITD对AML的临床意义和FLT3抑制剂作综合论述。

关键字 AML, FLT3-ITD

## Diagnosis and treatment of 26 cases of adenovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fei Zhou

苏州大学附属第一医院

**Objective:** To analyze the clinical characteristics and prognosis of adenovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** A total of 26 patients with adenovirus infection admitted to the posttransplant ward of the First Affiliated Hospital of Soochow University from 2018 to 2022 were enrolled. Their data on baseline and clinical characteristics, treatment, and follow-up were analyzed. **Results:** The median patient age was 30 (22, 44) years. Twenty-two patients received related haploid stem cell transplantation, three received unrelated stem cell transplantation, and one received umbilical cord stem cell transplantation. Antithymocyte globulin was included in the conditioning regimen in 25 patients. The median time of adenovirus infection was +95 (+44, +152) days. The median peripheral blood lymphocyte count was  $0.30 (0.11, 0.69) \times 10^9/L$ . Twelve patients had acute graft-versus-host disease. Twenty-four patients received antirejection therapies at diagnosis. Sixteen cases had combined infection with other pathogens with adenovirus infection. Eight cases were diagnosed as asymptomatic infection, and 18 were diagnosed as adenovirus disease, including pneumonia (38.89%), gastrointestinal disease (38.89%), encephalitis (33.33%), hepatitis (5.56%), and urinary tract inflammation (5.56%). The age of >30 years was a risk factor for adenovirus disease ( $P=0.03$ ). Eighteen patients received tapering of immunosuppression, and all 26 patients received at least one antiviral drug. Other treatments included high-dose gamma globulin and donor lymphocyte infusion. Adenovirus infection improved in 10 cases and progressed in 16 cases. The median follow-up time was 30 (7, 237) days. Twenty-two patients died. The all-cause mortality rate was  $(88.5 \pm 7.1)\%$ , and the attributable mortality rate was 45.5%. There was no significant difference in the 100 d survival rate between asymptomatic infected patients and patients diagnosed with adenovirus disease (37.5% vs 22.2%,  $HR=1.83$ , 95% CI 0.66–5.04,  $P=0.24$ ). **Conclusion:** The age of >30 years was a risk factor for adenovirus disease. Mortality was high in patients with adenovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Key Words** Adenovirus infection; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

## A global study for acute myeloid leukemia with RARG rearrangement

honghu zhu

苏州大学附属第一医院

Acute myeloid leukemia (AML) with retinoic acid receptor  $\gamma$  (RARG) rearrangement has clinical,

morphologic, and immunophenotypic features similar to classic acute promyelocytic leukemia. However, AML with RARG rearrangement is insensitive to alltrans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) and carries a poor prognosis. We initiated a global cooperative study to define the clinicopathological features, genomic and transcriptomic landscape, and outcomes of AML with RARG rearrangements collected from 29 study groups/institutions worldwide. Thirty-four patients with AML with RARG rearrangements were identified. Bleeding or ecchymosis was present in 18 (54.5%) patients. Morphology diagnosed as M3 and M3v accounted for 73.5% and 26.5% of the cases, respectively. Immunophenotyping showed the following characteristics: positive for CD33, CD13, and MPO but negative for CD38, CD11b, CD34, and HLA-DR. Cytogenetics showed normal karyotype in 38% and t(11;12) in 26% of patients. The partner genes of RARG were diverse and included CPSF6, NUP98, HNRNPc, HNRNPm, PML, and NPM1. WT1- and NRAS/KRAS-mutations were common mutations. None of the 34 patients responded to ATRA and/or ATO. Death within 45 days from diagnosis occurred in 10 patients (~29%). At the last follow-up, 23 patients had died, and the estimated 2-year cumulative incidence of relapse, event-free survival, and overall survival were 68.7%, 26.7%, and 33.5%, respectively. Unsupervised hierarchical clustering using RNA sequencing data from 201 patients with AML showed that 81.8% of the RARG fusion samples clustered together, suggesting a new molecular subtype. RARG rearrangement is a novel entity of AML that confers a poor prognosis. This study is registered with the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2200055810).

**Key Words** This study is registered with the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2200055810)

## **Integrative genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets in adult mixed phenotype acute leukemia**

qian wang

苏州大学附属第一医院

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) is a subtype of leukemia in which lymphoid and myeloid markers are co-expressed. Knowledge regarding the genetic features of MPAL is lacking due to its rarity and heterogeneity. Here, we applied an integrated genomic and transcriptomic approach to explore the molecular characteristics of 176 adult patients with MPAL, including 86 patients with T-lymphoid/myeloid MPAL (T/My MPAL-NOS), 42 with Ph+ MPAL, 36 with B-lymphoid/myeloid MPAL (B/My MPAL-NOS), 4 with t(v;11q23), and 8 with MPAL, NOS, rare types. Genetically, T/My MPAL-NOS was similar to B/T MPAL-NOS but differed from Ph+ MPAL and B/My MPAL-NOS. T/My MPAL-NOS exhibited higher CEBPA, DNMT3A, and NOTCH1 mutations. Ph+ MPAL demonstrated higher RUNX1 mutations. B/T MPAL-NOS showed higher NOTCH1 mutations. By integrating next-generation sequencing and RNA sequencing data of 89 MPAL patients, we defined eight molecular subgroups (G1-G8) with distinct mutational and gene expression characteristics. G1 was associated with CEBPA mutations, G2 and G3 with NOTCH1 mutations, G4 with BCL11B rearrangement and FLT3 mutations, G5 and G8 with BCR::ABL1 fusion, G6 with KMT2A rearrangement/KMT2A rearrangement-like features, and G7 with ZNF384 rearrangement/ZNF384 rearrangement-like characteristics. Subsequently, we analyzed single-cell RNA sequencing data from five patients. Groups G1, G2, G3, and G4 exhibited overexpression of hematopoietic stem cell disease-like and common

myeloid progenitor disease-like signatures, G5 and G6 had high expression of granulocyte-monocyte progenitor disease-like and monocyte disease-like signatures, and G7 and G8 had common lymphoid progenitor disease-like signatures. Collectively, our findings indicate that integrative genomic and transcriptomic profiling may facilitate more precise diagnosis and develop better treatment options for MPAL.

**Key Words** Collectively, our findings indicate that integrative genomic and transcriptomic profiling may facilitate more precise diagnosis and develop better treatment options for MPAL.

## **Effective treatment with Gilteritinib-based regimens for FLT3-mutant extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia**

chunxiao hou

苏州大学附属第一医院

**Objective:** Extramedullary relapse (EMR) is rare in acute promyelocytic leukemia (APL) and, there is a lack of information on its management. Current practices for EMR in APL are always to adopt strategies from other subtypes of Acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Acute myeloid leukemia (AML). Gilteritinib, a highly selective FLT3 inhibitor, has demonstrated a remarkable effect on EMR in FLT3-mutant AML. Therefore, it is worthwhile exploring if FLT3 mutation can be a therapeutic target and assessing the efficacy of Gilteritinib on FLT3-mutant EMR in APL.

**Methods:** We described three cases of FLT3-mutant EMR in APL, comprising two isolated EMR cases and one systemic relapse. The patients underwent treatment with Gilteritinib-based regimens based on FLT3 mutation.

**Results:** All three patients achieved complete regression of EMR, and no signs of tumor lysis syndrome during Gilteritinib-based therapy, only patient 1 showed mild granulocytopenia. They all maintained molecular complete remission (mCR) during the follow-up period.

**Conclusions:** The Gilteritinib-based regimen shows a high and sustained therapeutic effect with minimal adverse effects, and provides a valuable experience for further evaluation in EMR APL patients.

**Key Words** Acute promyelocytic leukemia; Extramedullary relapse; FLT3 mutation; Gilteritinib.

## **Identification of variants in 94 Chinese patients with hereditary spherocytosis by next-generation sequencing**

Wenjuan Wang

苏州大学附属第一医院

Hereditary spherocytosis (HS) is the most common type of hereditary erythrocyte membrane disease and has varied phenotypic features and genetic patterns. We herein performed a retrospective study of 94 patients with HS



and aimed to investigate the genetic variations and genotype–phenotype correlations using targeted next–generation sequencing. In 79/94 (84%) patients, 83 HS variants including 67 novel variants were identified. Pathogenic variants of SPTB, ANK1, SLC4A1, SPTA1, and EPB42 were found in 32/79(41%), 22/79(28%), 15/79 (19%), 8/79 (9%), and 3/79 (4%) of the patients respectively, revealing that SPTB is the most frequently mutated HS gene in Eastern China. Most SPTB and ANK1 gene variations were nonsense and frameshift variations. Missense variants were the main variant type of SLC4A1, SPTA1, and EPB42 genes. Interestingly, one SPTA1 variant (p. Arg1757Cys) showed an autosomal dominant inheritance pattern and one EPB42 variant (p. Gln377His) was apparent as a hotspot variation. Furthermore, genotype–phenotype analysis was performed among the five mutated gene groups. Besides the finding that patients with the SLC4A1 variant had the highest mean corpuscular hemoglobin levels, no clear correlations between genotype and phenotype were observed.

Key Words ANK1; EPB42; SLC4A1; SPTA1; SPTB; genotype–phenotype correlation; hereditary spherocytosis; molecular analysis.

## Case Report: Off–label treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome with Omalizumab

zhiyu zhang

苏州大学附属第一医院

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES) is a rare disease characterized by causeless persistent hypereosinophilia and eosinophilia–associated end–organ damage. Current treatment modalities don't meet the needs due to adverse events of steroids as first–line therapy and the limited efficacy of second–line treatments, underscoring the need for new therapeutic strategies. Here we presented two cases of IHES with different clinical manifestations that were both refractory to corticosteroids. Patient #1 experienced rashes, cough, pneumonia, and steroid–induced side effects. Patient #2 had severe gastrointestinal symptoms attributed to hypereosinophilia. They both had high levels of serum IgE, didn't respond well to second–line treatments of interferon– $\alpha$  (IFN– $\alpha$ ) and imatinib, and Mepolizumab was not accessible. We then innovatively switched to Omalizumab, an anti–IgE monoclonal antibody approved for allergic asthma and chronic idiopathic urticaria. Patient #1 was treated with Omalizumab 600 mg per month for 20 months; his absolute eosinophil count (AEC) decreased significantly and has stabilized at around  $1.0 \times 10^9/L$  for 17 months, with complete relief from erythra and cough. Patient #2 recovered promptly from severe diarrhea with a sharp drop in AEC after 3 months of treatment with omalizumab at 600 mg per month. Therefore, we concluded that Omalizumab may be a seminal therapeutic strategy for IHES patients who are refractory to corticosteroids, whether as long–term management of AEC or as an urgent intervention to address severe symptoms caused by eosinophilia.

Key Words case report; eosinophilia; idiopathic hypereosinophilic syndrome; omalizumab; steroid resistance.

## Clinical features of 19 patients with SIL-TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia

lingjing wang  
苏州大学附属第一医院

**Objective:** To assess the clinical characteristics and prognosis of patients with SIL-TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). **Methods:** The clinical data of 19 SIL-TAL1-positive T-ALL patients admitted to the First Affiliated Hospital of Soochow University between January 2014 and February 2022 were retrospectively computed and contrasted with SIL-TAL1-negative T-ALL patients. **Results:** The median age of the 19 SIL-TAL1-positive T-ALL patients was 15 (7 to 41 years), including 16 males (84.2%). SIL-TAL1-positive T-ALL patients had younger age, higher WBC, and hemoglobin compared with SIL-TAL1-negative T-ALL patients. There was no discrepancy in gender distribution, PLT, chromosome abnormality distribution, immunophenotyping, and complete remission (CR) rate. The 3-year overall survival (OS) was 60.9% and 74.4%, respectively (HR=2.070, P=0.071). The 3-year relapse-free survival (RFS) was 49.2% and 70.6%, respectively (HR=2.275, P=0.040). The 3-year RFS rate of SIL-TAL1-positive T-ALL patients was considerably lower than SIL-TAL1-negative T-ALL patients. **Conclusion:** SIL-TAL1-positive T-ALL patients were connected to younger age, higher WBC, higher HGB, and poor outcome.

**Key Words** Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, T lymphocytic, acute; Prognosis; SIL-TAL1 fusion gene.

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

Kai Shen  
苏州大学附属第一医院

**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 TP53 mutation; acute myeloid leukemia; molecular characterization; myelodysplastic syndrome with excess blasts; prognosis.

## **The novel TERF2::PDGFRB fusion gene enhances tumorigenesis via PDGFRB/STAT5 signalling pathways and sensitivity to TKI in ph–like ALL**

guofa xu

苏州大学附属第一医院

Patients with Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukaemia (Ph–like ALL) often face a grim prognosis, with PDGFRB gene fusions being commonly detected in this subgroup. Our study has unveiled a newfound fusion gene, TERF2::PDGFRB, and we have found that patients carrying this fusion gene exhibit sensitivity to dasatinib. Ba/F3 cells harbouring the TERF2::PDGFRB fusion display IL–3–independent cell proliferation through activation of the p–PDGFRB and p–STAT5 signalling pathways. These cells exhibit reduced apoptosis and demonstrate sensitivity to imatinib in vitro. When transfused into mice, Ba/F3 cells with the TERF2::PDGFRB fusion gene induce tumorigenesis and a shortened lifespan in cell–derived graft models, but this outcome can be improved with imatinib treatment. In summary, we have identified the novel TERF2::PDGFRB fusion gene, which exhibits oncogenic potential both in vitro and in vivo, making it a potential therapeutic target for tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Key Words CDX; Ph–like acute lymphoblastic leukaemia; STAT5; TERF2::PDGFRB; TKI.

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia patients with the SET–NUP214 fusion gene: Efficacy and survival

jing xia  
苏州大学

**Objective:** To investigate the clinical efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo–HSCT) for patients with acute leukemia who are positive for the SET–NUP214 fusion gene (SET–NUP214+AL). **Methods:** This was a retrospective case series study. Clinical data of 18 patients with SET–NUP214+AL who received allo–HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University and Soochow Hongci Hematology Hospital from December 2014 to October 2021 were retrospectively analyzed to investigate treatment efficacy and prognosis. The Kaplan–Meier method was used for survival analysis. **Results:** Of the 18 patients, 12 were male and 6 were female, and the median age was 29 years (range, 13–55 years). There were six cases of mixed phenotype acute leukemia (three cases of myeloid/T, two cases of B/T, one case of myeloid/B/T), nine cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) (one case of B–ALL and eight cases of T–ALL), and three cases of acute myeloid leukemia. All patients received induction chemotherapy after diagnosis, and 17 patients achieved complete remission (CR) after chemotherapy. All patients subsequently received allo–HSCT. Pre–transplantation status: 15 patients were in the first CR, 1 patient was in the second CR, 1 was in partial remission, and 1 patient did not reach CR. All patients were successfully implanted with stem cells. The median time of granulocyte and platelet reconstitution was +12 and +13 days, respectively. With a median follow–up of 23 (4–80) months, 15 patients survived, while 3 patients died. The cause of death was recurrence of SET–NUP214+AL after transplantation. After allo–HSCT, 5 patients relapsed. The estimated 3–year overall survival (OS) and relapse–free survival (RFS) rates were  $83.3\% \pm 15.2\%$  and  $55.4\% \pm 20.7\%$ , respectively. Among the 15 patients who achieved CR before transplantation, there was no significant difference in OS and RFS between haploidentical HSCT and matched sibling donor HSCT (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions:** Allo–HSCT can improve the prognosis and long–term survival rate of patients with SET–NUP214+AL. Disease recurrence is the most important factor affecting long–term survival.

**Key Words** Allo–HSCT can improve the prognosis and long–term survival rate of patients with SET–NUP214+AL. Disease recurrence is the most important factor affecting long–term survival.

## Effect of clonal hematopoiesis in remission on hematopoiesis recovery in patients with NPM1 mutated acute myeloid leukemia after chemotherapy

liangliang wang

苏州大学附属第一医院

**Objective:** To investigate the effect of clonal hematopoiesis (CH) in remission on hematopoiesis recovery in patients with NPM1 mutated acute myeloid leukemia (AML) after chemotherapy. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 86 patients with NPM1(mut) AML newly diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Soochow University between July 2016 and June 2019. Their clinical data and NGS test results at diagnosis were analyzed. Moreover, bone marrow samples in remission were tested using Sanger sequencing. The log-rank test was used to analyze the difference in hematopoietic recovery, and Cox proportional hazard models were used to analyze the prognostic factors affecting hematopoietic recovery. **Results:** The median age of the 86 NPM1(mut) AML patients was 50 years (15–69 years). There were 39 males and 47 females. Forty-one patients were induced with intensity chemotherapy ( “7 + 3” ), whereas 45 patients were treated with low-dose cytarabine-based induction chemotherapy. At diagnosis, The most common mutations in the patients were FLT3, DNMT3A, TET2, and IDH1/IDH2 mutations. CH-associated mutations persisted in 21 patients during remission, and the mutations were DNMT3A, TET2, ASXL1, and IDH1/IDH2. The recovery time of neutrophils in patients with CH-associated mutations in remission was consistent with that in patients without CH in remission ( $P=0.282$ ) but the recovery time of platelets in patients with CH in remission was significantly longer[26 (95% CI 21–32) days vs 25 (95% CI 23–26) days,  $P=0.032$ ]. Furthermore, univariate analysis indicated that age, induced chemotherapy program, and CH in remission were risk factors for platelet recovery, whereas multivariate analysis indicated that induced chemotherapy program and CH in remission were independent risk factors for platelet recovery ( $HR=0.454$ ,  $P=0.001$  and  $HR=0.520$ ,  $P=0.027$ , respectively) . **Conclusion:** CH in remission delays the hematopoietic recovery of patients with NPM1(mut) AML after chemotherapy.

**Key Words** Clonal hematopoiesis; Hematopoietic recovery; Leukemia, myeloid, acute; NPM1 mutation.



## **Pseudolaric acid B induces apoptosis associated with the mitochondrial and PI3K/AKT/mTOR pathways in triple-negative breast cancer**

ke yang

苏州大学附属第一医院

Pseudolaric acid B (PAB), a diterpene acid isolated from the root bark of *Pseudolarix kaempferi*, has been shown to exert strong antitumor properties. The aim of the present study was to investigate the mechanisms underlying the proposed antitumor properties of PAB in the triple-negative breast cancer cells, MDA-MB-231. The cell processes evaluated included cell proliferation by Cell Counting Kit-8 assay, colony formation and EdU assay, apoptosis by Annexin V-FITC/PI apoptosis assay, cell migration by Transwell migration assay and invasion by Transwell invasion assay. PAB significantly inhibited the proliferation of MDA-MB-231 cells through a mechanism that was considered to be associated with cell cycle arrest at the G2/M phase. There was decreased protein expression levels of CDK1 and cyclin B1 and increased protein expression levels of p53 and p21. However, there were no well-defined inhibitory effects on the normal breast cell line MCF10A. PAB also triggered apoptosis in a concentration-dependent manner through the mitochondrial apoptosis pathway. It caused collapse of mitochondrial membrane potential, accumulation of reactive oxygen species and release of cytochrome c, as well as upregulation of cleaved caspase-3, cleaved caspase-9, cleaved PARP and Bax, and downregulation of Bcl-2 and Bcl-xl. The migration and invasion ability of MDA-MB-231 cells were inhibited by decreasing the expression levels of the epithelial-mesenchymal transition-related markers N-cadherin and vimentin and increasing the expression of E-cadherin. Moreover, the expression levels of PI3K (p110 $\beta$ ), phosphorylated (p)-AKT (ser473) and p-mTOR (ser2448) were downregulated and LY294002, a PI3K inhibitor, could interact additively with PAB to induce apoptosis of MDA-MB-231 cells. Overall, the present results demonstrated that PAB induced apoptosis via mitochondrial apoptosis and the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer. It also inhibited cellular proliferation, migration and invasion, suggesting that PAB may be a useful phytomedicine for the treatment of triple-negative breast cancer.

**Key Words** apoptosis; invasion; migration; mitochondrial PI3K/AKT/mTOR; pseudolaric acid B. PubMed  
Disclaimer

## Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia

jianfen li

苏州大学附属第一医院

Acute myeloid leukemia (AML) is an aging-related and heterogeneous hematopoietic malignancy. In this study, a total of 1,474 newly diagnosed AML patients with RNA sequencing data were enrolled, and targeted or whole exome sequencing data were obtained in 94% cases. The correlation of aging-related factors including age and clonal hematopoiesis (CH), gender, and genomic/transcriptomic profiles (gene fusions, genetic mutations, and gene expression networks or pathways) was systematically analyzed. Overall, AML patients aged 60 y and older showed an apparently dismal prognosis. Alongside age, the frequency of gene fusions defined in the World Health Organization classification decreased, while the positive rate of gene mutations, especially CH-related ones, increased. Additionally, the number of genetic mutations was higher in gene fusion-negative (GF-) patients than those with GF. Based on the status of CH- and myelodysplastic syndromes (MDS)-related mutations, three mutant subgroups were identified among the GF- AML cohort, namely, CH-AML, CH-MDS-AML, and other GF- AML. Notably, CH-MDS-AML demonstrated a predominance of elderly and male cases, cytopenia, and significantly adverse clinical outcomes. Besides, gene expression networks including HOXA/B, platelet factors, and inflammatory responses were most striking features associated with aging and poor prognosis in AML. Our work has thus unraveled the intricate regulatory circuitry of interactions among different age, gender, and molecular groups of AML.

Key Words RNA-seq; acute myeloid leukemia; aging; clonal hematopoiesis; molecular alterations. PubMed Disclaimer

## Effective Management of Polycythemia Vera With Ropoginterferon Alfa-2b Treatment

shanshan suo

苏州大学附属第一医院

Background: Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative neoplasm. Ropoginterferon alfa-2b is a new-generation polyethylene glycol-conjugated proline-interferon. It is approved for the treatment of PV at a starting dose of 100  $\mu$ g (50  $\mu$ g for patients receiving hydroxyurea (HU)) and dose titrations up to 500  $\mu$ g by 50  $\mu$ g increments. The study was aimed at assessing its efficacy and safety at a higher starting dose and simpler inpatient dose escalation.

Methods: Forty-nine patients with PV having HU intolerance from major hospitals in China were treated biweekly with an initial dose of 250  $\mu$ g, followed by 350  $\mu$ g and 500  $\mu$ g thereafter if tolerated. Complete

hematological response (CHR) was assessed every 12 weeks based on the European LeukemiaNet criteria. The primary endpoint was the CHR rate at week 24. The secondary endpoints included CHR rates at weeks 12, 36 and 52, changes of JAK2V617F allelic burden, time to first CHR, and safety assessments.

Results: The CHR rates were 61.2%, 69.4% and 71.4% at weeks 24, 36, and 52, respectively. Mean allele burden of the driver mutation JAK2V617F declined from 58.5% at baseline to 30.1% at 52 weeks. Both CHR and JAK2V617F allele burden reduction showed consistent increases over the 52 weeks of the treatment. Twenty-nine patients (63.0%) achieved partial molecular response (PMR) and two achieved complete molecular response (CMR). The time to CHR was rapid and median time was 5.6 months according to central lab results. The CHRs were durable and median CHR duration time was not reached at week 52. Mean spleen index reduced from 55.6 cm<sup>2</sup> at baseline to 50.2 cm<sup>2</sup> at week 52. Adverse events (AEs) were mostly mild or moderate. Most common AEs were reversible alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase increases, which were not associated with significant elevations in bilirubin levels or jaundice. There were no grade 4 or 5 AEs. Grade 3 AEs were reversible and manageable. Only one AE led to discontinuation. No incidence of thromboembolic events was observed.

Conclusion: The 250–350–500 µg dosing regimen was well tolerated and effectively induced CHR and MR and managed spleen size increase. Our findings demonstrate that ropeginterferon alfa-2b at this dosing regimen can provide an effective management of PV and support using this dosing regimen as a treatment option.

Key Words Complete hematological response; Hydroxyurea resistance or intolerance; JAK2V617F allele burden; Molecular response; Polycythemia vera; Ropoginterferon alfa-2b.

## **Efficacy and safety of Polymyxin B treatment for neutropenic patients suffering from refractory Gram-negative bacterial bloodstream**

Meng Zhou

The first affiliated hospital of soochow university

Objective: To assess the efficacy and safety of polymyxin B in neutropenic patients with hematologic disorders who had refractory gram-negative bacterial bloodstream infection. Methods: From August 2021 to July 2022, we retrospectively analyzed neutropenic patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infection who were treated with polymyxin B in the Department of Hematology of the First Affiliated Hospital of the Soochow University between August 2021 to July 2022. The cumulative response rate was then computed. Results: The study included 27 neutropenic patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infections. Polymyxin B therapy was effective in 22 of 27 patients. The median time between the onset of fever and the delivery of polymyxin B was 3 days [interquartile range (IQR) : 2–5]. The median duration of polymyxin B treatment was 7 days (IQR: 5–11). Polymyxin B therapy had a median antipyretic time of 37 h (IQR: 32–70). The incidence of acute renal dysfunction was 14.8% (four out of 27 cases), all classified as “injury” according to RIFLE criteria. The incidence of hyperpigmentation was 59.3%. Conclusion: Polymyxin B is a viable treatment option for granulocytopenia patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infections.

Key Words Bloodstream infection; Neutropenia; Polymyxin B; Refractory Gram-negative bacterium.

## 探讨慢性粒单核细胞白血病（chronic myelomonocytic leukemia，CMML）患者SRSF2基因突变的发生特点以及其与其他基因突变和部分临床参数之间的相关性。

晁红颖

常州市第二人民医院

收集在南京医科大学附属常州市第二人民医院确诊的43例CMML患者的临床资料，采用二代基因测序技术进行基因检测。结果：在43例患者中，SRSF2基因突变检出率为39.5%，突变率大于15%的基因分别是ASXL1（48.8%）、TET2（41.9%）、NRAS（30.2%）、RUNX1（25.6%）、SETBP1（16.3%），与SRSF2基因突变最常见的共突变基因为ASXL1、TET2。SRSF2突变型易发生在年龄较大的患者中，与野生型相比在性别、外周血白细胞、血红蛋白、血小板、核型、骨髓原始细胞比例的差异均无统计学意义（P值均>0.05）。对6例SRSF2mutASXL1mut患者进行有效随访，4例发生白血病转化，白血病转化率为66.7%（4/6），对10例SRSF2wtASXL1wt患者白血病进行有效随访，白血病转化率为10.0%（1/10），两者之间的差异具有统计学意义。结论：SRSF2突变在CMML中有较高的发生率，易发生在老年患者中，常常与ASXL1、TET2突变共存，伴有SRSF2mutASXL1mut双突变的CMML有较高的白血病转化率。

关键字 关键词 SRSF2基因；慢性粒单核细胞白血病；突变

## 骨髓增生异常综合征PTPN11基因突变的特征及预后意义

晁红颖

常州市第二人民医院

目的：探讨骨髓增生异常综合征（MDS）患者PTPN11基因突变的发生情况及其与其他基因突变和部分临床参数之间的相关性。

方法：采用高通量DNA测序技术检测常见血液肿瘤基因的突变情况。

结果：在131例患者中，PTPN11基因突变的检出率为9.16%（12/131），突变率>10%的基因分别是RUNX1（24.43%），U2AF1（20.61%），ASXL1（19.85%），DNMT3A（15.27%），TP53（14.58%）及TET2（11.45%）。PTPN11突变最常见的共存突变基因为RUNX1（50%，6/12）。PTPN11突变组与野生组患者在性别、外周血白细胞、血红蛋白、血小板水平及MDS亚型、染色体核型、骨髓原始细胞计数等方面的差异均无统计学意义（P>0.05）。对11例PTPN11突变患者进行了有效的随访，其中6例进展为AML，白血病转化率54.55%。在87例野生型患者中，22例进展为AML，转化率为25.28%。PTPN11突变组白血病转化率高于野生组，差异有统计学意义（P<0.05）。

结论：PTPN11突变在MDS中有一定的发生率，常与RUNX1基因突变共存，伴有该突变的患者具有更高的白血病转化率。

关键字 关键词 骨髓增生异常综合征；PTPN11；突变

## 供者淋巴细胞输注联合阿扎胞苷治疗异基因干细胞移植后复发急性髓系白血病的临床疗效观察

蒙廷娜、薛燕、王洋、张慈现  
徐州市中心医院

目的：观察供者淋巴细胞输注联合阿扎胞苷治疗异基因干细胞移植后复发的急性髓系白血病的临床疗效与安全性。

方法：收集本院2019年至2023年高危急性髓系白血病异基因干细胞移植后复发的3例患者。化疗后行供者淋巴细胞输注及阿扎胞苷维持治疗。

结果：1例由骨髓增生异常综合征转化为急性白血病，在异基因干细胞移植后3月后复发，后行FLAG化疗后行供者细胞淋巴细胞输注后获得疾病缓解，目前移植后无病生存4年余。1例患者移植前为难治性急性白血病，移植后17月MRD转为阳性，行联合化疗后输注供者淋巴细胞输注2次后MRD转成阴性。后行3疗程阿扎胞苷维持治疗。移植后无病生存28月。1例合并MLL-AF1q融合基因阳性患者，RUNX1基因突变，移植后20月全面复发，行阿扎胞苷联合维奈克拉后行5次供者淋巴细胞输注，移植后无病生存5月余。

结论：对于移植后复发的急性髓系白血病患者，行供者淋巴细胞输注及阿扎胞苷维持治疗临床疗效可。

关键字 供者淋巴细胞输注 阿扎胞苷 异基因干细胞移植 急性髓系白血病

## 急性髓系白血病患者化疗致横纹肌溶解1例

王越、钱娟  
南通大学附属医院

目的：探讨我院一例AML患者经IA诱导治疗后出现横纹肌溶解。

方法：回顾性分析一例我院初诊的AML患者，该患者在接受IA治疗结束后第一天出现肌肉酸痛，查肌酶谱示肌酸激酶峰值达17707U/L，同时伴有门冬氨酸转氨酶（AST）、乳酸脱氢酶（LDH）等各项指标的升高，多次血培养提示吉拉尔迪嗜铜菌阳性。

结果：对该患者予以积极的抗感染、纠酸、补液等对症处理，但由于病情进展，患者出现多器官功能衰竭，最终死亡。

结论：感染是诱发横纹肌溶解的常见原因之一，该患者血培养提示吉拉尔迪嗜铜菌阳性，这是一种需氧革兰阴性杆菌，可机会性感染免疫功能低下的患者，其病死率高、感染不易控制，临床意义仍需进一步探究。

关键字 急性髓系白血病、横纹肌溶解



# Transcriptome-based molecular subtypes and differentiation hierarchies improve the classification framework of acute myeloid leukemia.

Suning Chen  
Soochow University

The current classification of acute myeloid leukemia (AML) relies largely on genomic alterations. Robust identification of clinically and biologically relevant molecular subtypes from nongenomic high-throughput sequencing data remains challenging. We established the largest multicenter AML cohort ( $n = 655$ ) in China, with all patients subjected to RNA sequencing (RNA-Seq) and 619 (94.5%) to targeted or whole-exome sequencing (TES/WES). Based on an enhanced consensus clustering, eight stable gene expression subgroups (G1–G8) with unique clinical and biological significance were identified, including two unreported (G5 and G8) and three redefined ones (G4, G6, and G7). Apart from four well-known low-risk subgroups including PML::RARA (G1), C BFB::MYH11 (G2), RUNX1::RUNX1T1 (G3), biallelic CEBPA mutations or -like (G4), four meta-subgroups with poor outcomes were recognized. The G5 (myelodysplasia-related/-like) subgroup enriched clinical, cytogenetic and genetic features mimicking secondary AML, and hotspot mutations of IKZF1 (p.N159S) ( $n = 7$ ). In contrast, most NPM1 mutations and KMT2A and NUP98 fusions clustered into G6–G8, showing high expression of HOXA/B genes and diverse differentiation stages, from hematopoietic stem/progenitor cell down to monocyte, namely HOX-primitive (G7), HOX-mixed (G8), and HOX-committed (G6). Through constructing prediction models, the eight gene expression subgroups could be reproduced in the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Beat AML cohorts. Each subgroup was associated with distinct prognosis and drug sensitivities, supporting the clinical applicability of this transcriptome-based classification of AML. These molecular subgroups illuminate the complex molecular network of AML, which may promote systematic studies of disease pathogenesis and foster the screening of targeted agents based on omics.

Key Words RNA-Seq; acute myeloid leukemia; cell differentiation; drug sensitivity; molecular classification.

# The Role of FLT3-ITD Mutation on de Novo MDS in Chinese Population

Suning Chen  
Soochow University

Background: FLT3 mutations have been well-studied in acute myeloid leukemia (AML), and the detection of the FLT3 gene has become a clinical routine. However, it has not been fully analyzed in other hematologic malignancies, such as myelodysplastic syndromes (MDS).

**Materials and methods:** Between 2010 and 2016, 304 adult patients with de novo MDS had the FLT3 sequence tested on their bone marrow sample. With 279 patients who had follow-up information, we also analyzed the impact of clinical and laboratory characteristics as well as FLT3 mutation status and treatment on prognosis.

**Results:** We found that the transformation rate was 3 (42.9%) of 7 patients in the FLT3-ITD-positive group, compared with 31 (10.4%) of 297 among FLT3-ITD-negative patients ( $P = .033$ ). The median progression-free survival of the FLT3-ITD mutated and wild-type groups were 43 days and 363.5 days, respectively ( $P < .0001$ ). The median overall survival (OS) of the 2 groups were 218 days and 410.5 days, respectively ( $P < .0001$ ). We also found that 5 factors had independent prognostic impact on OS: white blood cell counts, bone marrow blast percentage, cytogenetics, transplantation status, and FLT3-ITD mutation. Furthermore, compared with the transformation group, the non-progression group was younger ( $P = .034$ ), with a lower platelet count ( $P = .022$ ), a lower bone marrow blast percentage ( $P = .001$ ), a lower FLT3-ITD incidence ( $P = .007$ ), and a longer OS ( $P < .0001$ ).

**Conclusions:** When observed at the MDS stage, patients harboring FLT3-ITD mutations had higher AML transformation rate, quicker disease progression, and shorter survival than wild-type patients. Nevertheless, once the disease progressed to leukemia, the impact of FLT3-ITD mutations on prognosis was slight. In addition, the prognosis of secondary AML was very poor whether there was an FLT3-ITD mutation or not.

**Key Words** AML; FLT3-ITD; Leukemia transformation; Myelodysplastic syndromes; Prognosis.

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

Suning Chen  
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** TP53 mutation; acute myeloid leukemia; molecular characterization; myelodysplastic syndrome with excess blasts; prognosis.

## **A Phase II Trial of the Double Epigenetic Priming Regimen Including Chidamide and Decitabine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia**

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To explore the role of chidamide, decitabine plus priming regimen in the salvage treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia.

**Methods:** A clinical trial was conducted in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients using chidamide, decitabine, cytarabine, idarubicin, and granulocyte-colony stimulating factor, termed CDIAG, a double epigenetic priming regimen.

**Results:** Thirty-five patients were recruited. Three patients received 2 treatment cycles. In 32 evaluable patients and 35 treatment courses, the completed remission rate (CRR) was 42.9%. The median OS time was 11.7 months. The median OS times of responders were 18.4 months, while those of nonresponders were 7.4 months ( $P = 0.015$ ). The presence of RUNX1 mutations was associated with a high CRR but a short 2-year OS ( $P = 0.023$ ) and PFS ( $P = 0.018$ ) due to relapse after treatment. The presence of IDH mutations had no effect on the remission rate (80.0% vs. 73.3%), but showed a better OS (2-year OS rate: 100.0% vs. 28.9%). Grade 3/4 nonhematological adverse events included pneumonia, hematosepsis, febrile neutropenia, skin and soft tissue infection and others.

**Conclusion:** The double epigenetic priming regimen (CDIAG regimen) showed considerably good antileukemia activity in these patients. Adverse events were acceptable according to previous experience. The study was registered as a clinical trial.

Clinical trial registration: <https://clinicaltrials.gov/>, identifier:NCT03985007.

**Key Words** CDIAG regimen; epigenomics; histone deacetylase inhibitor (HDACi); relapsed/refractory acute myeloid leukemia; salvage therapy.

## **Efficacy and safety of Polymyxin B treatment for neutropenic patients suffering from refractory Gram-negative bacterial bloodstream infection**

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To assess the efficacy and safety of polymyxin B in neutropenic patients with hematologic disorders who had refractory gram-negative bacterial bloodstream infection. **Methods:** From August 2021 to July 2022, we retrospectively analyzed neutropenic patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infection who were treated with polymyxin B in the Department of Hematology of the First Affiliated Hospital of the Soochow University between August 2021 to July 2022. The cumulative response rate was then computed. **Results:** The study included 27 neutropenic patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infections. Polymyxin B therapy was effective in 22 of 27 patients. The median time between the onset of fever and the delivery of polymyxin B was 3 days [interquartile range (IQR) : 2–5]. The median duration of polymyxin B treatment was 7 days (IQR: 5–11). Polymyxin B therapy had a median antipyretic time of 37 h (IQR: 32–70). The incidence of acute renal dysfunction was 14.8% (four out of 27 cases), all classified as “injury” according to RIFLE criteria. The incidence of hyperpigmentation was 59.3%. **Conclusion:** Polymyxin B is a viable treatment option for granulocytopenia patients with refractory gram-negative bacterial bloodstream infections.

**Key Words** Bloodstream infection; Neutropenia; Polymyxin B; Refractory Gram-negative bacterium.

## **Analysis of early death factors and prognosis of acute promyelocytic leukemia**

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To summarize the clinical characteristics of an early death in patients with de novo acute promyelocytic leukemia (APL), analyze the risk factors and direct causes of early death, and perform survival analysis. **Methods:** The clinical data of 368 patients with de novo APL in three centers (First Affiliated Hospital of Soochow University, Soochow Guangci Hospital, and Soochow Hopes Hospital of Hematology) during January 2011–December 2017 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics of patients who suffered hemorrhagic early death and non-hemorrhagic early death were compared. The risk factors for early death, survival, and prognosis of patients with APL were analyzed. **Results:** Among the 368 de novo APL patients, 31 died early with an early mortality rate of 8.4%. The median time from diagnosis to death was 7 (0–29) d. On comparison of the clinical characteristics of patients with early death and non-early death and subsequent multivariate analysis using

a logistic regression model, it was observed that age  $\geq 50$  years and WBC  $\geq 10 \times 10^9/L$  were independent risk factors for early death ( $P < 0.01$ ). A total of 27 (87.1%) of the 31 early deaths was directly attributed to hemorrhage as the immediate cause of early death. Hemorrhage was the only cause of death in patients  $< 50$  years old and the major cause of death in patients  $\geq 50$  years old. A comparison of the clinical characteristics of patients with hemorrhagic early death and patients with non-hemorrhagic early death suggested that the median age and indirect bilirubin concentration of patients with hemorrhagic early death were lower than those with non-hemorrhagic early death ( $P < 0.05$ ). The median follow-up time for all patients was 41.0 (0.3–101.4) months. The 2-year overall survival (OS) rate was  $(93.5 \pm 1.3) \%$ , and the 5-year OS rate was  $(91.0 \pm 1.5) \%$ . The 2-year disease-free survival (DFS) rate was  $(98.8 \pm 0.6) \%$ , and the 5-year DFS rate was  $(97.1 \pm 0.9) \%$ . The 2-year OS rate of patients  $\geq 50$  years old and patients  $< 50$  years old was 79.3% vs 94.2%,  $P = 0.000$ ; the 2-year DFS rate was 92.3% vs 98.1%,  $P = 0.023$ . The respective 2-year OS rates of high-risk and non-high-risk patients were 77.3% and 96.7% ( $P = 0.000$ ) and the respective 2-year DFS rates were 94.0% and 98.4% ( $P = 0.139$ ). Conclusion: Age and WBC are independent prognostic factors for early death. We observed a difference in early mortality between high-risk and low-risk APL, but no difference in DFS rate.

Key Words Early death; Elderly; High risk; Leukemia, acute, promyelocytic.

## Analysis of Factors Influencing Overall Survival of MDS Patients Transplanted with HSCs

Suning Chen  
Soochow University

Objective: To analyze the effect of clinical features, routine laboratory examination and related gene mutation on the OS of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods: 121 patients diagnosed as MDS and underwent hematopoietic stem cell transplantation in the First Affiliated Hospital of Soochow University from October 2013 to August 2018 were selected. Basic information of the patients was collected, and blood cells, bone marrow blasts at initial diagnosis, chromosomal karyotypes and gene mutations of the patients were detected. The effect of different factors on overall survival (OS) was analyzed by statistical method.

Results: Kaplan-Meier univariate analysis shows that OS was significantly different among different age groups. The 3-year OS rate of patients aged 0–29 years was  $(83.3 \pm 7.7) \%$ , the 3-year OS rate in patients aged 30–49 years was  $(58.1 \pm 7.7) \%$ , and the 3-year OS rate of patients aged 50–69 years was  $(31.0 \pm 22.6) \%$ , which was statistically different ( $P < 0.05$ ) between different groups. There were also significant differences in OS among patients with different transplantation types. 3-year OS rate: HLA-matched sibling HSCT  $>$  unrelated HLA-matched HSCT  $>$  haploidentical HSCT  $>$  micro HSCT. The OS rate of patients with bone marrow blasts  $\geq 10\%$  seems lower than blasts  $< 10\%$ , but there was no statistical difference. The 3-year OS rate of patients with chromosomal karyotype complex abnormality was  $(47.7 \pm 11.5) \%$ , and that of patients without complex abnormality was  $(80 \pm 4.2) \%$  which was statistical difference ( $P < 0.05$ ). Patients with DNMT3A, NRAS, TP53 and GATA2 mutations had shorter OS time compared with patients without mutation of these genes, which shows statistically significant ( $P < 0.05$ ). COX



multivariate analysis showed that age, chromosome karyotype, DNMT3A, TET2, GATA2 and NRAS were the independent factors influencing OS of patients after HSCT, with statistically significant difference.

Conclusion: age of patients, donor selection of HSCT, chromosome karyotype, DNMT3A, NRAS, TP53, GATA2 and TET2 gene mutations are all independent factors affecting the OS of patients after HSCT. Therefore, the assessment of the OS of MDS patients with transplantation requires comprehensive consideration.

Key Words Conclusion: age of patients, donor selection of HSCT, chromosome karyotype, DNMT3A, NRAS, TP53, GATA2 and TET2 gene mutations are all independent factors affecting the OS of patients after HSCT. Therefore, the assessment of the OS of MDS patients with tra

## The Clinical and Molecular Characteristics of FLT3 Mutations in Chinese De Novo Adolescent and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients.

Suning Chen  
Soochow University

Background: Activating mutations in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) are frequent in acute myeloid leukemia (AML) and have important prognostic and therapeutic implications. FLT3 aberrations have been detected in a smaller fraction of acute lymphoblastic leukemia (ALL), and their prognostic value is not well established. We therefore assessed the FLT3 mutation in Chinese adolescent and adult ALL patients.

Patients and methods: We have examined a cohort of 117 Chinese de novo adolescent and adult ALL patients enrolled between June 2016 and June 2017 from the First Affiliated Hospital of Soochow University. Prognostic factors for the ALL patient population were estimated by the Cox regression method. FLT3 mutation was detected by PCR, and its clinical effect was assessed by Kaplan–Meier curves. Differences in FLT3 mutation rate between subgroups were tested by chi-square test.

Results: FLT3 mutations accounted for 6.8% (8/117) in our cohort, including 3 internal tandem duplications (2.6%) and 5 tyrosine kinase domains (4.3%, 3 D835Y mutations, 1 M664I mutation, and 1 I867S mutation), which had no clinical significance on either overall survival (OS) or event-free survival. Alterations in FLT3 occurred more often in early thymic precursor (ETP)–ALL compared to non-ETP T-cell acute lymphoblastic leukemia ( $P = .028$ ). However, the age at onset ( $P = .004$ ), initial platelet counts ( $P = .018$ ), and transplantation status ( $P = .007$ ) were independent prognostic factors of OS for ALL in multivariate analysis.

Conclusion: The FLT3 mutation was not common in Chinese ALL patients. Age at onset, platelet counts, and transplantation status rather than the presence of the FLT3 mutation were independent prognostic variables for ALL on OS in our cohort. Despite our small sample size, ETP–ALL may indicate a comparable higher FLT3–mutant rate. Because ETP–ALL has been identified as high-risk subgroup, these data warrant clinical studies with the implementation of FLT3 inhibitors in addition to early allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for FLT3–mutant ETP–ALL.

Key Words CD117; Coexisting mutation; Early thymic precursors; Incidence; Prognosis.

## Effect of imatinib on the height of children with chronic myeloid leukemia in the chronic phase

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To evaluate the effect of imatinib on growth impairment in children with chronic myeloid leukemia (CML-CP) in the chronic phase. **Methods:** From July 2018 to July 2019, questionnaires were distributed to CML children aged <18 years at the time of diagnosis who were receiving imatinib for at least 3 months or to their parents in China. The height-for-age standard deviation score (HtSDS) and the difference of standard deviation integral ( $\Delta$ HtSDS) were used to explore the change in height with imatinib therapy. **Results:** The data of 238 respondents were included; 138 (58.0%) respondents were men. The median age at the first diagnosis of CML was 11.0 years (range, 1.4–17.9 years), and 93 (39.0%) respondents were at the prepuberty stage. At the time of completing the questionnaires, the median age was 15.0 years (range, 2.0–34.0 years). The median duration of imatinib therapy was 28 months (range, 3–213 months). Among all the respondents, the mean HtSDS when completing the questionnaires ( $-0.063 \pm 1.361$ ) was significantly lower than that at the time of starting imatinib treatment ( $0.391 \pm 1.244$ ) ( $P < 0.001$ ). Total 71.0% respondents showed growth impairment that was more common in those starting imatinib therapy at prepubertal age than in those starting at pubertal age. Multivariate analysis showed that younger at the start of imatinib therapy ( $P < 0.001$ ) and longer duration of imatinib therapy ( $P < 0.001$ ) were significantly associated with severe growth impairment on imatinib therapy. **Conclusions:** Imatinib induced growth impairment in children with CML-CP. Younger the age of initiation and longer the duration of imatinib therapy, more obvious the effect of imatinib on growth impairment.

**Key Words** Children; Chronic-phase; Height; Imatinib; Leukemia, myeloid, chronic.

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia patients with the SET-NUP214 fusion gene: Efficacy and survival analysis

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To investigate the clinical efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for patients with acute leukemia who are positive for the SET-NUP214 fusion gene (SET-NUP214+AL). **Methods:** This was a retrospective case series study. Clinical data of 18 patients with SET-NUP214+AL who received allo-HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University and Soochow Hongci Hematology Hospital from December 2014 to October 2021 were retrospectively analyzed to investigate treatment efficacy and prognosis. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results:** Of the 18 patients,

12 were male and 6 were female, and the median age was 29 years (range, 13–55 years). There were six cases of mixed phenotype acute leukemia (three cases of myeloid/T, two cases of B/T, one case of myeloid/B/T), nine cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) (one case of B–ALL and eight cases of T–ALL), and three cases of acute myeloid leukemia. All patients received induction chemotherapy after diagnosis, and 17 patients achieved complete remission (CR) after chemotherapy. All patients subsequently received allo–HSCT. Pre–transplantation status: 15 patients were in the first CR, 1 patient was in the second CR, 1 was in partial remission, and 1 patient did not reach CR. All patients were successfully implanted with stem cells. The median time of granulocyte and platelet reconstitution was +12 and +13 days, respectively. With a median follow–up of 23 (4–80) months, 15 patients survived, while 3 patients died. The cause of death was recurrence of SET–NUP214+AL after transplantation. After allo–HSCT, 5 patients relapsed. The estimated 3–year overall survival (OS) and relapse–free survival (RFS) rates were  $83.3\% \pm 15.2\%$  and  $55.4\% \pm 20.7\%$ , respectively. Among the 15 patients who achieved CR before transplantation, there was no significant difference in OS and RFS between haploidentical HSCT and matched sibling donor HSCT (all  $P > 0.05$ ). Conclusions: Allo–HSCT can improve the prognosis and long–term survival rate of patients with SET–NUP214+AL. Disease recurrence is the most important factor affecting long–term survival.

**Key Words** Allo–HSCT can improve the prognosis and long–term survival rate of patients with SET–NUP214+AL. Disease recurrence is the most important factor affecting long–term survival.

## Pattern and prognostic value of FLT3–ITD mutations in Chinese de novo adult acute myeloid leukemia

Suning Chen  
Soochow University

FMS–like tyrosine kinase 3 (FLT3) is one of the most frequently mutated genes in hematological malignancies. FLT3 internal tandem duplication (FLT3–ITD) mutations located in juxtamembrane domain (JMD) and tyrosine kinase domain 1 (TKD1) regions account for two–thirds of all FLT3 mutations. The outcome of patients remains unsatisfactory, with low survival rates. It is not yet known whether the different mutations within the FLT3 gene are all associated with patient outcome. In addition, the cause of FLT3–ITD in–frame duplication events remains unknown. Although there are some published studies investigating the FLT3–ITD mutation and its clinical implications in Chinese acute myeloid leukemia (AML) patients, sample sizes tend to be small and detailed molecular profiles of FLT3 mutations are lacking in these studies. In our study, 227 FLT3–ITD sequences were analyzed from 227 Chinese de novo AML patients. ITD were next classified into 3 types based on molecular profiles of insertion DNA sequences: DNA complete duplication (type I), DNA partial duplication (type II) and complete random sequence (type III). From the 154 patients, we confirmed that high ITD allelic ratio ( $\geq .5$ ) and allogeneic stem cell transplant treatment under CR1 are independent prognostic factors. We also presented evidence that ITD integration sites in the hinge region or beta1–sheet region are an unfavorable prognostic factor in adult AML patients with FLT3–ITD mutations. These findings may help to decipher the mechanisms of FLT3–ITD in–frame duplication events and stratify patients when considering different therapeutic combinations.

**Key Words** FLT3–ITD; acute myeloid leukemia; insertion sites; kinase activity; prognostic value.

## Autophagy Activity of CD34+ Cells in MDS Patients and Its Clinical Significance

Suning Chen  
Soochow University

**Objective:** To explore the autophagy activity of CD34+ cells in bone marrow of MDS patients and its clinical significance.

**Methods:** The activity of autophagy in bone marrow CD34+ cells from 20 MDS patients, 20 non-malignant anemia patients and 5 AML patients admitted in our hospital from October 2012 to March 2014 was detected by flow cytometry (FCM).

**Results:** The autophagy activity in low risk MDS patients and non-malignant anemia patients were both significantly higher than that in both high risk MDS and AML patients ( $P < 0.05$ ), and more interestingly, the autophagy activity in MDS negatively correlated with World Health Organization classification-based prognostic system (WPSS) score ( $r = -0.877$ ).

**Conclusion:** The autophagy activity CD34+ cells in the patients with MDS is higher than that in AML patients, and negatively correlated with WPSS scores, indicating that the decrease of autophagy activity maybe accelerate the genesis and development of MDS and relate with the prognosis of MDS patients.

**Key Words** The autophagy activity CD34+ cells in the patients with MDS is higher than that in AML patients, and negatively correlated with WPSS scores, indicating that the decrease of autophagy activity maybe accelerate the genesis and development of MDS and relate

## miR-107在初治AML中的表达水平及临床意义

刘月、顾伟英、曹阳  
常州市第一人民医院

**目的:** 本研究旨在确定miR-107在初治急性髓系白血病(AML)患者中的表达水平及临床意义。

**方法:** 采用实时定量逆转录聚合酶链反应(qPCR)检测126例AML患者、35例完全缓解期(CR)患者、9例复发期患者和30例正常对照者骨髓(BM)中miR-107的表达水平。

**结果:** 结果显示, 与正常对照相比, miR-107在初诊AML中表达上调。受试者工作特征曲线(ROC)分析显示, miR-107可以很好地区分AML患者和健康对照。miR-107高表达组和miR-107低表达组在性别、年龄、白细胞、血红蛋白、血小板、骨髓原始细胞数等方面均无显著差异。此外, miR-107低表达的患者CR率更高, 总生存期(OS)更长, TCGA (The Cancer Genome Atlas)数据库和Cox回归进一步验证了这一点。MiR-107的表达水平在CR期显著降低, 复发期恢复至初始水平, 甚至更高。miR-107的基因表达谱涉及细胞周期阻滞、DNA复制、细胞增殖、蛋白磷酸化、细胞迁移、细胞分化和多细胞生物发育。在差异表达基因中, 我们通过芯片分析发现CLMN、DLG5、JMY和ZNF711是miR-107的直接靶点。

讨论：我们的研究表明，miR-107在初治AML患者中表达上调，miR-107的高表达预示着不良的临床结局和疾病复发。MiR-107表达可能作为AML患者新的诊断和预后生物标志物。

关键字 MiR-107；急性髓系白血病；生物标志物；生存

## 老年初诊AML患者接受CAG联合维奈克拉诱导治疗的疗效和耐受性：一项单中心经验

孙梅<sup>1</sup>、谢晓艳<sup>1</sup>、何斌<sup>1</sup>、王潇<sup>1</sup>、张军<sup>1</sup>、孙幸<sup>1</sup>、吴蔚<sup>1</sup>、主鸿鹤<sup>1,2</sup>

1. 江苏省苏北人民医院；2. 首都医科大学附属朝阳医院

目的：本研究旨在回顾性分析接受CAG方案联合维奈克拉方案治疗的>60岁初诊AML患者，探讨该联合方案对诱导缓解老年初诊AML的有效性和安全性。

方法：2023年2月至2024年2月期间，连续纳入接受CAG + VEN方案治疗的8例新诊断AML患者。中位年龄69岁(60~76岁)。治疗方案：维奈克拉：口服400mg 第1天至第7天，若诱导治疗期间合并真菌感染或有预防真菌感染指征，需使用抗真菌药物治疗（如伏立康唑），需将维奈克拉剂量调整为100mg/天；阿克拉霉素：静脉滴注，20mg，第1天至第4天；阿糖胞苷：皮下注射，20mg/m<sup>2</sup>，q12h，第1天至第7天；CSF：5ug/kg/d，第0至第7天。如果WBC升高大于20 × 10<sup>9</sup>/L需要暂停G-CSF直至下降到10 × 10<sup>9</sup>/L以下再恢复应用。

结果：8例患者均可评估疗效。总有效率(ORR=CR+PR)为100%，其中一疗程CR率为87.5%，PR率为12.5%。MRD阴性率50%。平均达CR时间17.4天（15~20天）。中位随访时间10个月(3~15个月)；至末次随访，8例(100%)患者存活，1例(12.5%)疾病复发。

最常见的毒性是骨髓抑制和感染，其中最常见感染部位是肺部。

结论：研究结果表明，CAG联合维奈克拉诱导治疗老年初诊AML，一疗程缓解率高，且耐受性良好。但因为样本量小，为了证实这些结果，有必要对更多的患者进行更长时间的随访。

关键字 CAG 维奈克拉 老年 初诊 髓系 急性白血病

## 1例JAK2/V617F突变的慢性粒细胞白血病病例经验分享

顾利民、周华、王萍、计盈盈、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：JAK2/V617F突变和BCR/ABL1癌基因被认为示相互排除的，但其可能同时存在。

方法：分享1例JAK2/V617F突变的慢性粒细胞白血病患者的诊治经验。

结果：患者，女，44岁，2019年12月19日因血小板及白细胞数值明显升高，JAK2/V617F：阳性，当时患者未行骨穿及活检检查，给予口服羟基脲治疗。2023年01月19日查血常规示白细胞计数48.03 10<sup>9</sup>/L，中性粒细胞绝对值41.50 10<sup>9</sup>/L，血小板计数104 10<sup>9</sup>/L。腹部B超：脾厚55mm；骨髓涂片：粒系比例明显增高、嗜酸性粒细胞比例增高，红系比例减低，巨核细胞少见骨髓象；JAK2/V617F：阳性；BCR/ABL P210：(BM) IS 81.5156%；染色体：分析20个细胞中有19个为t(9;22)(q34.1;q11.2)，



可见克隆性异常t(9; 22)；活检：骨髓纤维化，MF-2级；诊断为“慢性粒细胞白血病继发性骨髓纤维化”。于02月08日起给予氟马替尼(600mg qd)、芦可替尼(10mg bid)。2023-02-21：白细胞计数 $20.86 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $17.21 \times 10^9/L$ ，血红蛋白测定101g/L，红细胞计数 $3.34 \times 10^{12}/L$ ，血小板计数 $242 \times 10^9/L$ 。2023-03-08：白细胞计数 $6.37 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $4.37 \times 10^9/L$ ，血红蛋白测定93g/L，血小板计数 $115 \times 10^9/L$ 。2023年09月07日腹部B超：大小约13946mm，脾大。2023年09月08日：BCR/ABL P210：(BM) IS 0%；2024年03月10日：BCR/ABL P210：(PB) IS 0%；2024-05-11血常规：血常规：白细胞计数 $2.81 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $1.72 \times 10^9/L$ ，血红蛋白测定91g/L，血小板计数 $126 \times 10^9/L$ 。

讨论：本病例报道的局限性包括未评估JAK2/V617F等位基因负荷和无法进行更复杂的克隆性分析，区分克隆进化和选择更重要。

关键字 慢性粒细胞白血病 AK2/V617F突变 BCR/ABL基因

## 急性髓系白血病基因突变特点及其对预后的影响

周迪、杨永公、欧阳建、陈兵  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：急性髓系白血病(AML)是成人最常见的急性白血病，发病率随年龄增长显著增加，预后不佳，5年总生存率仅约31.9%。随着基因检测技术的发展，分子生物学改变在AML的诊断、危险分层及治疗中发挥越来越重要的作用。因此，本研究利用二代测序技术旨在探索本中心初诊AML患者基因突变的特点及其对预后的影响，探寻AML预后相关的危险因素。

方法：收集2017年1月至2022年7月我中心就诊的107名初治AML患者的基本临床资料、骨髓细胞学、染色体、常见融合基因、二代测序结果及治疗随访过程。COX比例风险模型用于风险因素分析，当单因素分析 $P < 0.1$ 时，该变量将纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。R语言软件版本4.2.1被用于数据分析和绘图创建。

结果：本研究共入组107名初治AML患者，男性占比52.3%(共56名)，中位年龄57岁(13-77岁)，中位随访时间15月(0.5-56月)，按照2022 ELN危险分层，低危组占26.2%(共28名)，中危组占38.3%(共41名)，高危组占35.5%(共38名)。根据二代测序结果，突变频率大于10%的基因有NRAS、NPM1、FLT3-ITD、DNMT3A、CEBPA、IDH1、PTPN11及IDH2。按照基因功能分类，年龄小于或等于60岁患者中参与信号转导及转录因子途径的基因突变更常见，而在大于60岁的患者中参与表观遗传学修饰的基因突变更常见；在低危及中危组患者中信号转导通路基因突变最为常见，而存在剪接体、细胞周期及DNA损伤修复基因突变的患者全部属于高危组。单因素COX回归分析提示年龄、白细胞计数、是否接受异基因造血干细胞移植、TP53、SF3B1、CBL基因突变是影响预后的危险因素；多因素COX回归分析提示是否接受异基因造血干细胞移植、TP53及KRAS突变为影响预后的独立危险因素。

讨论：AML异质性强，个体化治疗尤为重要，分子生物学特点在其中发挥关键作用。通过回顾性分析本中心就诊的初诊AML患者，我们发现不同年龄组及不同危险分层中基因突变种类具有显著差异；除年龄、白细胞计数、是否接受移植等预后相关危险因素外，TP53、SF3B1、CBL及KRAS基因突变也与预后相关。TP53及SF3B1突变已被2022年ELN指南列入高危组基因突变中，而CBL及KRAS突变对预后影响尚存在争议。Nakata Y等研究者发现在老鼠模型中CBL基因突变导致类似CMML的髓系病态发育，机制研究发现CBL突变导致FLT3等酪氨酸激酶的过度激活。Moaath K Mustafa Ali等在239名初诊AML患者中通过因果推理及倾向性得分加权分析比较KRAS及NRAS突变对预后的影响，结果示KRAS而非NRAS突变患者

预后更差，与本研究结果相符。综上，本研究通过二代测序技术进一步探索了不同基因突变对AML患者预后的影响，期待为更为精确的预后分层及靶向治疗提供依据。

关键字 急性髓系白血病，二代测序，基因突变

## MLL基因重排急性髓系白血病转录组学特点

周迪、杨永公、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，探索该类AML独特的分子生物学特点尤为重要。本研究旨在利用转录组测序及大数据分析探索与正常核型相比，MLL基因重排AML中显著差异表达的基因及转录因子、分子通路，期望为该类难治白血病提供新的治疗靶点。

方法：收集核型正常及伴MLL基因重排的初诊AML患者骨髓液各5例，Ficoll梯度离心法分离单个核细胞，TRIZOL法提取总RNA，利用RNA Sequencing技术检测样本转录组表达情况，在此基础上以AnimalTFDB数据库中的信息为参考，鉴定差异表达的转录因子，对差异表达基因应用clusterProfiler超几何分布算法分析差异基因富集的GO功能、KEGG通路及Reactome通路。

结果：通过转录组测序分析比较核型正常与MLL基因重排AML中显著差异表达的基因，前五位基因分别为C3orf14、CHCHD10、CT45A10、FBXO27及IL2RA；前五位显著差异表达的转录因子分别为AR、BACH1、CEBPA、ESR2及GLIS3。GO功能富集细胞组分为细胞膜锚定成分，分子功能为钙依赖性磷脂结合，生物过程包含多种核苷单磷酸及核苷三磷酸代谢过程，最终聚焦于ATP代谢及氧化磷酸化。差异基因KEGG功能富集分析结果显示在MLL基因重排AML中具有显著变化的通路有产热、氧化磷酸化、内质网蛋白质加工。Reactome功能富集结果提示显著变化的通路有TCA循环及线粒体呼吸电子传递链、线粒体蛋白翻译。

讨论：本研究通过比较核型正常及MLL重排AML转录组学特点，发现具有显著差异的生物过程及分子通路聚焦于线粒体内的ATP代谢及氧化磷酸化，提示线粒体及其功能的发挥在MLL重排AML中的关键作用。2023年Jun Li研究团队发现MLL重排AML中氧化磷酸化及代谢相关通路基因上调与不良预后有关；Klaartje Somers研究团队发现CCI-006，一种抑制线粒体呼吸、诱导线粒体膜去极化及细胞凋亡的化合物对MLL重排白血病有效，进一步支持本研究的结论。机制研究发现MLL重排白血病中关键分子menin参与调控氧化磷酸化及糖酵解通路分子的表达，进一步影响肿瘤细胞代谢过程。综上，在MLL重排AML中线粒体代谢相关研究尚少，进一步探索线粒体相关具体作用机制将为该类白血病靶向治疗提供更多理论支持。

关键字 急性髓系白血病，MLL基因，转录组学

## Overexpression and clinical significance of PBX3 in acute myeloid leukemia

Yangjing Zhao<sup>1,2</sup>, Yue You<sup>2</sup>, Jiaxin Xu<sup>2</sup>, Hui Zhang<sup>3</sup>, Jun Qian<sup>1</sup>, Jingdong Zhou<sup>1</sup>

1. Department of Hematology; 2. School of Medicine, Jiangsu University

3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangsu University

**Objectives:** The transcription factor Pre-B-cell leukemia homologous box 3 (PBX3) has been extensively studied for its role in the regulation of early mammalian development and locomotor system. Over the past few decades, PBX3 has been identified to be involved in some solid tumors, such as colon cancer and hepatocellular carcinoma. However, the aberrant expression of PBX3 in acute myeloid leukemia (AML) patients and its clinical significance remain unclear. This study aims to investigate the expression levels and potential clinical significance of PBX3 in bone marrow samples from AML, and to evaluate the clinical values of PBX3 as a promising prognostic biomarker for AML.

**Methods:** The RNAseq and clinical data of PBX3 were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database and then analyzed in 33 different types of malignancies. The aberrant expression of PBX3 was further validated by the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset GSE9476. The correlations among the expression levels of PBX3, the clinical parameters and prognosis of AML patients were further analyzed. The differentially expressed genes in the whole transcriptome were analyzed to identify the molecular network in AML which caused by PBX3 expression abnormalities.

**Results:** The mRNA expression levels of PBX3 were upregulated in 12 malignancies, and the altitudes increased most significantly in AML than any other cancer types, which was also confirmed in GSE9476 dataset. High PBX3 expression is more frequent occurred in FAB-M5 patients and less frequent in FAB-M3 patients. In addition, PBX3 expression was associated with patient chromosomal karyotype ( $P < 0.001$ ). Higher PBX3 expression was predominantly observed in patients with the 11q23 karyotype, and lower PBX3 expression mainly occurred in patients with normal, t(15;17), t(8;21), inv(16), and complex karyotypes. High PBX3 expression was significantly associated with FLT3, NPM1, and DNMT3A mutation. Importantly, patients with high PBX3 expression showed shorter overall survival and disease-free survival than patients with low PBX3 expression. PBX3 expression was positively correlated with multiple homeobox genes (including most HOXA and HOXB genes, MEIS1), and the expression levels of these homeobox genes were all negatively correlated with AML patients' overall survival.

**Conclusion:** This study provides evidence that PBX3 was upregulated in multiple cancers and most significantly in AML patients. The abnormal overexpression of PBX3 was correlated with the clinicopathological characteristics and poor prognosis in AML patients. PBX3 may play a crucial regulatory role in promoting the development of AML by interacting with HOXA family members and MEIS1 to regulate the downstream target genes. In summary, the high expression of PBX3 in the bone marrow of AML patients is a potential biomarker for poor prognosis, and it may have extensive interactions with other homeobox genes.

**Key Words** acute myeloid leukemia; pre-B-cell leukemia homologous box 3; homeobox gene; prognostic marker

## DCAG方案联合脐血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病

洪鸣、刘文洁、孙倩、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DCAG方案（地西他滨、阿柔比星、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子（G-CSF））联合非血缘脐血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病（AML）的疗效及安全性。

方法：前瞻性分析2019-5至2023-5在南京医科大学第一附属医院血液科接受DCAG方案联合非血缘脐血微移植（微移植组）及DCAG方案治疗（化疗组）的初诊老年AML患者（60岁）的疗效、治疗前后T细胞及NK细胞功能及不良反应。具体方案：微移植组患者诱导及巩固化疗均采用DCAG联合脐血微移植，化疗结束24~72h输注非血缘脐血一份，相合程度0~6/10，脐血有核细胞计数 $(2.0 \pm 25\%) \times 10^7/\text{kg}$ 受者体重；化疗组采用DCAG诱导治疗1~2疗程，CR患者巩固治疗4~6疗程。（ChiCTR1900024089）

结果：微移植组及化疗组各纳入54例患者，两组患者中位年龄、ELN危险度分层无显著性差异。微移植组一疗程CR率明显优于化疗组（81.5% vs 63%， $P < 0.0001$ ）。流式细胞术、质谱流式检测微移植组治疗后T细胞及NK细胞功能较前增强。微移植组患者在脐血输注后2至4周检测到应用实时荧光PCR方法检测供受者微量嵌合（0.004%~0.038%）。微移植组3例患者发生脐血输注时的过敏反应，经处理后均好转。微移植组感染率低于化疗组。

结论：DCAG方案联合非血缘脐血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病安全有效。

关键字 脐血微移植；急性髓系白血病；DCAG

## High expression of GPX1 serves as an unfavorable prognostic biomarker in acute myeloid leukemia

Yangjing Zhao<sup>1,2</sup>, Yue You<sup>2</sup>, Yan Pan<sup>3</sup>, Ye Hua<sup>4</sup>, Chao Song<sup>4</sup>, Jun Qian<sup>1</sup>

1. Department of Hematology; 2. School of Medicine, Jiangsu University
3. Department of Laboratory Medicine, Lianshui County People's Hospital
4. Institute of Oncology, Affiliated Hospital of Jiangsu University

Objectives: Glutathione peroxidases (GPXs, GPX1-8) belong to the major antioxidant enzyme family and participate in several critical biological functions, including detoxification of hydroperoxides and carcinogenesis. GPXs function differently among different cancer types, there is yet rare consensus on the expression and biological function of GPXs, especially the most critical member GPX1, in acute myeloid leukemia (AML) patients. Here, we investigate the expression, biological function, and clinical significance of GPXs, especially GPX1, in AML.

Methods: Transcriptome data from the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) datasets of AML patients and healthy controls were systemically analyzed by bioinformatics methods to obtain the expression patterns of GPXs in AML. GPXs expression among 34 AML cell lines were further analyzed in the Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) database. In addition, GPX1 mRNA expression was validated by real-

time quantitative PCR in bone marrow specimens from 25 newly diagnosed AML patients, 7 healthy controls, and 10 AML patients at complete remission time. We further identified the correlations between the mRNA expression of GPXs, especially GPX1, with the clinic-pathological characteristics and prognosis in TCGA AML patients. All patients were divided into two groups (GPX1<sup>high</sup> and GPX1<sup>low</sup>) according to the median level of GPXs expression levels. Differential analysis of genome-wide gene expression was utilized to explore the biological function and molecular characteristics of GPX1 in AML.

Results: AML patients had moderate expression of GPX4 and GPX7, while minor expression of other GPX family members (GPX2/3/8). The extremely low expression levels of GPX5 and GPX6 were not detectable in AML patients. As a critical member of GPX family, antioxidant enzyme GPX1 had the most significantly increased expression in AML patients compared with normal controls. We also performed transcriptional analysis of another AML cohort of 26 patients from the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset (GSE9476) and validated a similar gene expression pattern of GPXs. Consistent with the results in AML patients, GPX1 had significantly higher expression in AML cell lines than other GPX family members (GPX2-8).

Similarly, an independent cohort from affiliated hospitals confirmed that GPX1 mRNA expression was markedly up-regulated in newly diagnosed AML compared with controls and AML patients achieved complete remission. AML patients with lower GPX1 expression in bone marrow samples are more sensitive to chemotherapy and can achieve better remission and prognosis. High GPX1 expression was markedly correlated with higher white blood cells, higher frequency of inv(16) and FAB-M5 subtype. Notably, Kaplan-Meier curves showed that only GPX1 overexpression was associated with shorter overall survival and disease-free survival among AML patients in two independent cohorts. Patients with high GPX1 expression who received hematopoietic stem cell transplantation had markedly longer survival time than patients without HSCT.

Additionally, a total of 183 differentially expressed genes and 14 dysregulated microRNAs were identified to be correlated with GPX1 expression in AML patients from TCGA ( $\log_2FCI > 1$  and  $FDR < 0.05$ ). Among them, we found that 138 positively-correlated genes and 45 negatively-correlated genes were significantly associated with GPX1 expression. These differential genes were significantly enriched in three immune response processes, suggesting a potential role for GPX1 in the immune process of AML. GPX1 expression was positively correlated with that of MYOF, CRIP and LILRB4 (a novel immunosuppressive receptor), which were also negatively correlated with overall survival of AML patients. Considering the negative correlations between GPX1 expressions with miR-100-5p and miR-181c-5p, they may also act as unfavorable outcome predictors for AML and are predicted to directly target GPX1.

Conclusion: Among all GPX family members, high expression of GPX1 in bone marrow is most likely to be a potential unfavorable biomarker for therapy monitoring and prognosis of AML patients.

Key Words GPX1; expression; acute myeloid leukemia; prognostic biomarker

## TET2突变在急性髓系白血病心功能不全中的作用

董丽娜、孙瑜、李希茜  
苏州大学附属第二医院

目的：本研究的目的是检查AML患者中发现的TET2突变与心血管事件（CVD）风险之间的关系。

方法：这是一项回顾性研究，对2021年至2023年间接治疗的105名AML患者进行了NGS分析。使



用病因特异性风险回归模型研究致病因素之间的相关性，TET2突变和心血管事件的发生率（心力衰竭，BNP升高，EF值下降，冠心病）以及CVE发展与全因死亡率之间的关系。

结果：患者平均年龄为66岁，41（39%）为女性，患者年龄，TET2突变的存在增加了心血管事件的发生。TET2突变的存在与强化治疗患者中较高的CVD发生率相关（HR:1.68；95%CI:1.01-2.84； $P<0.032$ ）。合并其他基因突变增加CVD风险（ASXL1（HR:2.26；95%CI:1.18-4.45； $P<0.009$ ））。

结论：在接受强化化疗的AML患者中，TET基因的突变与AML发生CVD的风险增加相关

关键字 TET2突变 急性髓系白血病（AML） 心功能不全

## 不同SF3B1突变类型对血液恶性肿瘤患者的预后分析

金慧敏、吴雨洁、朱雨、洪鸣、沈文怡、何广胜、李建勇、范磊、缪祎、夏奕、乔纯  
南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院

目的：探讨携带不同SF3B1突变类型在骨髓增生异常综合征（MDS）、急性髓系白血病（AML）以及慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者中的预后意义。

方法：回顾性分析2014年10月至2022年12月我院诊断的1691例血液恶性肿瘤患者临床资料，包括402例MDS、758例AML和531例CLL，通过Kaplan-Meier曲线及Cox回归模型对其进行生存预后分析。

结果：三种疾病中，SF3B1突变在MDS中发生率最高（70/402，17.4%），其次是CLL（45/531，8.5%），而在AML中SF3B1突变率较低（23/758，3.0%）。SF3B1 K700E突变作为SF3B1的热点突变之一，在MDS和CLL中是突变发生率最高的突变类型（MDS：41/70，58.6%；CLL：18/45，40.0%）。在AML患者中，SF3B1 K700E突变发生率（7/23，30.4%）仅次于SF3B1 K666N突变（9/23，39.1%），而在MDS和CLL患者中，SF3B1 K666N突变发生率明显低于SF3B1 K700E（MDS：1/70，1.4%；CLL：2/45，4.4%）。单因素生存分析显示，在MDS中，与SF3B1野生型患者相比，SF3B1突变型患者总生存时间（OS）和无进展生存时间（PFS）延长（ $P<0.001$ 和 $P=0.031$ ）；在AML中，与SF3B1野生型患者相比，SF3B1突变型患者OS和PFS缩短（ $P=0.001$ 和 $P<0.001$ ）；在CLL中，与SF3B1野生型患者相比，SF3B1突变型患者首次治疗时间（TTFT）缩短（ $P=0.012$ ），OS在两组之间无统计学差异（ $P>0.05$ ）。在MDS中，SF3B1 K700E突变型患者OS和PFS均优于SF3B1野生型患者和SF3B1 K666T突变型患者（ $P<0.05$ ）；在AML中，SF3B1 K700E突变型患者OS和PFS均差于SF3B1野生型患者（ $P<0.01$ ）；在CLL中，SF3B1 I704F突变型患者OS差于SF3B1野生型患者（ $P<0.001$ ），SF3B1 K700E突变型患者TTFT差于SF3B1野生型患者（ $P=0.025$ ）。多因素生存分析显示，在MDS中，SF3B1 K700E突变是OS独立保护因素（ $P=0.004$ ），SRSF2、TP53突变以及骨髓原始细胞数增多（ $\geq 5\%$ ）是OS独立不良危险因素（ $P<0.05$ ），而年龄（ $>60$ 岁）是PFS独立不良危险因素（ $P=0.021$ ）；在AML中，年龄（ $>60$ 岁）、男性患者、血红蛋白（ $<100\text{g/L}$ ）、高危核型、ASXL1以及TET2突变是OS和PFS独立不良危险因素（ $P<0.05$ ）；在CLL中，年龄（ $>65$ 岁）、 $\beta 2$ 微球蛋白（ $\geq 3.5\text{mg/L}$ ）、Binet B/C期以及SF3B1 K700E突变是TTFT独立不良危险因素（ $P<0.05$ ）。

讨论：相比于野生型患者，携带SF3B1 K700E突变型MDS患者OS和PFS均延长，携带SF3B1 K700E突变型AML患者OS和PFS均缩短，携带SF3B1 K700E突变型CLL患者TTFT缩短，携带SF3B1 I704F突变型CLL患者OS缩短，说明不同SF3B1突变类型在三种疾病中显示出不同的预后意义，提示SF3B1突变类型对不同疾病的靶向治疗具有潜在作用。

关键字 SF3B1、突变类型、骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、预后

## 单细胞动态转录组测序揭示塞利尼索在慢性粒细胞白血病中的耐药机制

孙正旭、李雅婷、崔云起、范磊、李建勇、屈晓燕  
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

慢性粒细胞白血病（Chronic myeloid leukemia, CML）是一种由BCR-ABL基因融合所引起的血液系统恶性肿瘤。对酪氨酸激酶抑制剂（Chronic myeloid leukemia, TKIs）的耐药，会导致CML进展至晚期。塞利尼索是一种靶向核转运蛋白Exportin 1的小分子抑制剂。当与伊马替尼联合使用，塞利尼索已被证明会破坏白血病干细胞的细胞核-细胞质运输信号，导致细胞死亡。本研究旨在探讨塞利尼索在CML中的耐药机制。我们建立了对塞利尼索耐药的K562细胞系，进行单细胞动态转录组测序，以分析亲本和塞利尼索耐药细胞系的异质性，并明确与塞利尼索耐药相关特征基因的表达变化。我们的结果揭示了总RNA中MT2A、TFPI、MTND3和HMGCS1等基因以及新合成RNA中MT-TW、DNAJB1和HSPB1等基因在亲代和耐药组之间的差异表达模式。通过拟时序分析，我们发现了一个表现出肿瘤干细胞特征的特定细胞簇。此外，我们观察到随着耐药的进展，铁死亡相关分子的表达逐渐减少。体外实验证实，塞利尼索与铁死亡诱导剂RSL3联用可有效克服耐药。总之，本研究揭示了塞利尼索在CML中的耐药机制，确定了一个具有肿瘤干细胞特性的CML细胞亚群，并证明了铁死亡诱导剂可克服塞利尼索耐药，从而提高疗效。

关键字 塞利尼索，耐药，肿瘤干细胞，铁死亡

## 伴inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22)和/或CBFβ-MYH11融合基因的AML患者临床特征及预后分析

陈苏宁  
苏州大学附属第一医院

目的：总结伴有inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22)的急性髓系白血病(AML)患者临床及实验室特征,并分析影响患者预后的危险因素.

方法：回顾性分析2008年1月1日至2019年10月30日苏州大学附属第一医院血液科收治的151例伴有inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22)和/或CBFβ-MYH11;的AML患者,记录所有患者临床及实验室指标,治疗方案及疗效评估,分析影响其总体生存(OS),无事件生存(EFS)的相关因素.

结果：在151例伴有inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22)和/或CBFβ-MYH11;的AML患者中,伴有附加染色体异常占比约27.8%,其中最常见为+22(33例,21.8%),其次为+8(11例,7.3%);完善NGS检查者有112例,最常见的伴随基因突变为KIT突变(34例,30.4%)和FLT3突变(23例,20.5%).单因素分析显示,初诊时中性粒细胞数(NE)≤0.5×10<sup>9</sup>/L(P=0.006),合并K-RAS突变(P=0.002)是影响EFS的因素;初诊时年龄≥50岁(P<0.001),NE≤0.5×10<sup>9</sup>/L(P=0.016)是影响OS的因素.多因素分析提示初诊时NE≤0.5×10<sup>9</sup>/L(P=0.019)是影响OS的危险因素;初诊时骨髓嗜酸粒细胞(BME)细胞比例≥10.00%(P=0.029)是影响EFS的危险因素.

结论: 初诊高龄,高比例骨髓嗜酸性粒细胞,合并K-RAS突变以及处于粒细胞缺乏状态的患者预后较差,可在早期调整治疗方案,以期改善这类患者预后.

关键字 inv(16)/t(16 16)(p13.1 q22) CBF  $\beta$ -MYH11融合基因 临床特征 预后

## 影响造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征患者生存期的因素分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的: 分析进行造血干细胞移植的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)患者的临床特点,常规实验室检查及相关基因突变对总生存期(overall survival,OS)的影响.

方法: 选取并回顾性分析2013年10月至2018年8月在苏州大学附属第一医院诊断MDS并进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)的患者121例,收集患者基本信息,并检测患者血细胞,初诊骨髓原始细胞,染色体核型及基因突变情况.用统计学方法分析不同因素对生存期的影响.

结果: Kaplan-Meier单因素分析发现,不同年龄段之间OS有明显差异,患者年龄越高,3年OS率越低,0-29岁患者3年OS率为(83.3  $\pm$  7.7)%;30-49岁患者3年OS率为(58.1  $\pm$  7.7)%;50-69岁患者均3年OS率为(31.0  $\pm$  22.6)%,且各组之间OS率统计学差异显著( $P < 0.05$ ).不同移植类型对患者OS也有显著影响,3年OS率:同胞全相合HSCT > 非血缘全相合HSCT > 单倍体相合HSCT > 微移植.骨髓原始细胞  $\geq 10\%$  的患者OS率低于 < 10% 的患者,但差异没有统计学意义.染色体核型复杂异常患者3年OS率为(47.7  $\pm$  11.5)%,非复杂异常患者的3年OS率为(80  $\pm$  4.2)% ( $P < 0.05$ ).DNMT3A,NRAS,TP53,GATA2基因非突变患者比基因突变的患者移植后OS期长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).COX多因素分析结果显示,年龄,染色体核型,DNMT3A,TET2,GATA2,NRAS对MDS移植后OS有独立影响,且差异具有统计学意义.

结论: 患者年龄,造血干细胞移植供体选择,患者初诊染色体核型,DNMT3A,NRAS,TP53,GATA2,TET2基因突变均是影响MDS移植后生存期的独立因素.因此对MDS移植患者生存期的评估需要综合多方面考虑.

关键字 总生存期

## 急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后的免疫逃逸及新的治疗策略

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

异基因造血干细胞移植(allogenic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)唯一可能的治愈方法.但allo-HSCT后大约有30%~40%的受者会出现复发,是其主要死亡原因之一.复发可能不是克隆演变所致,而是白血病细胞通过多种机制造成的免疫逃逸,以逃脱

机体的免疫杀伤作用,其中包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)分子表达的改变,抗炎细胞因子的产生,以及免疫检查点(immune checkpoint,ICP)抑制物的表达等.本研究尝试通过回顾免疫逃逸的主要机制,探讨克服这些潜在机制的策略

关键字 异基因造血干细胞移植 急性髓性白血病 免疫逃逸 治疗

## 急性早幼粒细胞白血病新维甲酸家族成员融合基因的克隆及致白血病机制研究

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓细胞白血病(AML)中的特殊类型,t(15;17)(q24;q21)和PML-RARA融合基因是诊断APL的金标准.以王振义院士,陈竺院士,陈赛娟院士为代表的中国血液专家在APL的靶向治疗方面作出了杰出贡献,靶向PML-RARA的全反式维甲酸和三氧化二砷的发现及广泛应用使得超过90%的APL患者获得临床治愈.然而在临床工作中,部分临床表现,形态学和免疫表型符合APL的患者不能检出PML-RARA融合基因,这些变异型APL患者诊断困难,预后恶劣,而且在文献中多为个案报道,目前国内指南均未关注这一类型,其临床特征,发病机制,治疗策略不明,是APL治疗的难点.针对这一现象,项目组经过多年研究,取得多方面创新.

关键字 个案报道 急性早幼粒细胞白血病 王振义 陈竺 全反式维甲酸 三氧化二砷 陈赛娟 临床治愈

## 单倍体造血干细胞移植治疗不典型慢性髓细胞性白血病1例

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

病史摘要患者,男性,67岁.因体检发现白细胞升高1个月就诊.患者入院前1个月因体检发现白细胞增高伴乏力于外院就诊,血常规示白细胞计数 $78.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白量 $94 \text{ g/L}$ ,血小板计数 $33 \times 10^9/L$ .为进一步诊治收入本科.症状体征入院有贫血貌,结膜略苍白,胸骨无压痛,脾缘超过肋下 $1 \text{ cm}$ ,肝缘肋下未及.诊断方法根据血常规,骨髓检查,免疫分型,分子生物学以及细胞遗传学检测诊断,结合临床表现,诊断“不典型慢性髓细胞性白血病”.治疗方法经阿扎胞苷皮下注射3个疗程,后予地西他滨联合维奈克拉靶向治疗.FBA方案预处理后行女供单倍体造血干细胞移植,造血重建后积极抗移植宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),抗肺部感染.临床转归患者移植后5个月未复发.适合阅读人群血液科;病理科;化疗科

关键字 不典型慢性髓细胞性白血病 造血干细胞移植 靶向治疗 髓系肿瘤



## 芦可替尼治疗伴CSF3R突变慢性中性粒细胞白血病 一例并文献复习

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：观察芦可替尼对慢性中性粒细胞白血病(CNL)的临床疗效。

方法：回顾性分析2018年4月苏州大学附属第一医院收治的1例伴有CSF3R T618I突变的CNL患者诊疗经过,并复习相关文献。

结果：该患者以白细胞持续性升高,脾大为主要临床表现,且CSF3R T618I基因突变检测阳性,确诊为CNL,予以芦可替尼治疗7个月有明显疗效。

结论：芦可替尼作为CNL的新型治疗药物,其短期疗效肯定,但长期有效性仍需进一步研究。

关键字 白血病, 髓样 慢性中性粒细胞白血病 基因, CSF3R 分子靶向治疗

## 慢性髓性白血病酪氨酸激酶抑制剂治疗过程中 继发Ph染色体阴性急性早幼粒细胞白血病一例

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

患者,男,55岁.2013年11月因“体检发现WBC增高”至我院门诊就诊.血常规:WBC  $102.9 \times 10^9/L$ ,HGB 113 g/L,PLT  $605 \times 10^9/L$ ;骨髓象提示慢性髓性白血病(CML).染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[10];多重PCR:BCR-ABL(P210)(+),确诊为CML,Socla评分高危组.予尼洛替尼600 mg/d治疗,我院门诊规律随访,持续主要分子学缓解中.患者2018年9月自觉肛周疼痛,至外院就诊,查血常规示血细胞三系下降,9月30日至我院门诊就诊.血常规:WBC  $0.6 \times 10^9/L$ ,HGB 83 g/L,PLT  $41 \times 10^9/L$ ;骨髓象提示急性早幼粒细胞白血病(APL);白血病免疫分型:分析67.5%的粒细胞群体,CD7(-),CD34(-),HLA-DR(-),CD10(-),CD20(-),CD19(-),CD14(-),CD13(+/-),CD33(+),CD2(-),CD117(+),CD15(-),CD38(+/-),符合早幼粒细胞表型.染色体核型:46,XY,t(15;17)(q24;q21)[10];多重PCR:PML-RAR  $\alpha$  (s)(+),BCR-ABL(P190)(-),BCR-ABL(P210)(-),BCR-ABL(P230)(-),WT1基因转录本相对表达量为86.77%,EVI1基因转录本相对表达量为0.06%;诊断为APL,患者Ph染色体阴性,BCR-ABL阴性,提示患者APL非CML急变,而是CML继发的Ph-APL.

关键字 慢性髓性白血病 早幼粒细胞 急性早幼粒细胞白血病 尼洛替尼 酪氨酸激酶抑制剂 CD117 CD13 骨髓象



## 53例伴有11q23/MLL重排的急性髓系白血病的 常见基因突变

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：了解AML中常见基因突变在11q23/MLL重排的急性髓系白血病中的发生率,探讨伴有基因突变的11q23/MLL重排AML患者的临床特点,评估这些基因突变对该类AML患者的预后影响。

方法：53例AML患者的核型均涉及11q23易位,采用FISH和/或多重PCR进行MLL重排检测;采用基因组DNA-PCR技术对该组标本进行AML中11种常见基因突变的检测,这些基因包括:FLT3-ITD,FLT3-TKD,TET2,N-RAS,ASXL1,EZH2,DNMT3,C-Kit,NPM1,WT1,CEBPA等。

结果：53例患者均为MLL重排,其中21例(39.6%)同时合并有其它染色体异常,最常见的为+8;23例(43.4%)为突变阳性,均为单一突变,其中N-RAS突变发生率最高,为8例(15.1%),其次为WT1为4例(7.5%),FLT3-ITD突变3例,ASXL1突变2例,DNMT3A突变2例,EZH2突变1例,c-Kit7突变1例,FLT3-TKD突变1例,FLT3-ITD和TKD双突变1例,而CEBPA,NPM1,C-KIT8,TET2等基因在本组病例中未发现突变。基因突变患者的中位总生存期为8.5个月,未突变患者的中位总生存期为13个月。18例患者行造血干细胞移植,其中位总生存期为22.5个月,仅行化疗患者的OS时间为7.5个月。

结论：11q23/MLL重排AML基因突变发生率较高,但多为单一突变,其中RAS通路基因突变最常见。该类患者预后不良,各种基因突变并不影响该类患者的总生存期,FLT3突变患者初诊时血红蛋白高于FLT3野生型患者,行造血干细胞移植可使该类患者获得较好预后。

关键字 造血干细胞移植

## 急性早幼粒细胞白血病早期死亡危险因素及预后分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：总结初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)早期死亡患者的临床特征,分析早期死亡的危险因素和直接死亡原因,同时对患者进行生存分析。

方法：回顾性分析2011年1月至2017年12月苏州大学附属第一医院,苏州大学附属第一医院广慈分院,苏州弘慈血液病医院收治的368例初诊APL患者的临床特征,分析早期死亡的独立危险因素,比较出血性早期死亡与非出血性早期死亡患者的临床特征,并对所有APL患者进行生存分析。

结果：368例初诊APL患者中早期死亡31例,早期病死率为8.4%,从诊断至死亡的中位时间为7(0~29)d。比较早期死亡患者与非早期死亡患者的临床特征,应用Logistic回归模型进行多因素分析显示,年龄 $\geq 50$ 岁和初诊时WBC $\geq 10 \times 10^9/L$ 为初诊APL患者发生早期死亡的独立危险因素(P值均 $< 0.01$ )。31例早期死亡患者中有27例(87.1%)的直接死亡原因为出血,出血是 $< 50$ 岁患者的唯一死亡原因, $\geq 50$ 岁患者的主要死亡原因。比较出血性早期死亡患者与非出血性早期死亡患者的临床特征,提示出血性早期死亡患者的中位

年龄和间接胆红素水平较非出血性早期死亡患者低( $P < 0.05$ )。所有患者中位随访时间为41.0(0.3~101.4)个月。2年总生存(OS)率为(93.5 ± 1.3)%,5年OS率为(91.0 ± 1.5)%。2年无病生存(DFS)率为(98.8 ± 0.6)%,5年DFS率为(97.1 ± 0.9)%。 $\geq 50$ 岁与 $< 50$ 岁患者的2年OS率分别为79.3%和94.2%( $P = 0.000$ );2年DFS率分别为92.3%和98.1%( $P = 0.023$ )。高危患者与非高危患者的2年OS率分别为77.3%和96.7%( $P = 0.000$ );2年DFS率分别为94.0%和98.4%( $P = 0.139$ )。

结论: 年龄 $\geq 50$ 岁和WBC $\geq 10 \times 10^9/L$ 是APL患者早期死亡的独立危险因素;高危和低危APL的早期病死率有差异而DFS率差异无统计学意义。

关键字 白血病,早幼粒细胞,急性 早期死亡 老年 高危

## 混合表型急性白血病的细胞及分子遗传学研究进展

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

混合表型急性白血病(mixed-phenotype acute leukemia,MPAL)是一类同时表达不止一个谱系特异性抗原的恶性克隆性疾病,发生率低,仅占急性白血病的2%~5%。多数MPAL患者可检测出克隆性染色体异常及分子遗传学改变,其中一些特异性异常如t(9; 22)(q34; q11)及KMT2A重排在MPAL的诊断分型,靶向治疗及预后判断中具有重要的指导意义。近年来,随着全基因组测序,全外显子测序,靶向测序及单核苷酸多态性-微阵列比较基因组杂交等分子生物学技术的广泛应用,人们发现一些新的分子遗传学异常如ZNF384重排及WT1基因突变等也与疾病的发生发展及预后密切相关。这些发现进一步丰富了对MPAL发病机制的认识。现将有关MPAL细胞及分子遗传学的研究进展进行综述。

关键字 混合表型急性白血病 染色体易位 基因突变

## 五例伴t(12;22) (p13;q12)髓系白血病的遗传学研究

仇惠英

苏州大学附属第一医院

目的: 分析5例伴t(12;22)(p13;q12)髓系白血病的临床和实验室特点。

方法: 采用骨髓细胞短期培养法制备染色体标本,R显带技术进行染色体核型分析;采用MN1双色断裂重排探针和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)技术检测该基因重排;应用多重RT-PCR技术检测ETV6-MN1/MN1-ETV6融合基因及测序分析。

结果: 5例患者中4例为急性髓系白血病(2例AML-M0,2例AML-M4),1例为慢性粒单核细胞白血病(CMMoL)。核型分析5例t(12;22)(p13;q12)均为原发性异常,并经FISH证实为MN1基因重排;其中4例患者进行RT-PCR及测序检测,结果显示4例ETV6-MN1融合基因阳性,3例MN1-ETV6融合基因阳性。

结论: t(12;22)(p13;q12)是一种罕见的再现性染色体异常,该易位产生ETV6-MN1/MN1-ETV融合基因。

关键字 MN1-ETV6融合基因 再现性染色体异常 髓系白血病

## 3q26重排在慢性髓细胞白血病中的临床特征及预后

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：评估慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)中3q26重排患者的临床及预后。

方法：对2010年至2016年确诊为CML的1 075例患者进行回顾性分析,将其分为3q26重排阳性组(n=19)与3q26重排阴性组(n=1 056),比较两组EVI1表达,ABL激酶区突变并分析其生存差异.同时比较3种治疗方式[酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),TKIs联合化疗,异基因造血干细胞移植]对3q26重排阳性患者的预后影响。

结果：3q26重排患者多处于进展期( $\chi^2=181.233, P<0.01$ ),进入急变期的中位时间较短(9.5个月).3q26重排阳性组ABL激酶区突变比例( $\chi^2=16.758, P<0.01$ )及EVI1表达量( $Z/U=-0.331 9, P<0.01$ )均明显高于阴性组.经TKIs治疗后,3q26重排阳性组患者中位生存时间较阴性组患者明显缩短( $\chi^2=313.229, P<0.01$ );造血干细胞移植组患者较TKIs治疗组预后好( $P=0.049$ ).

结论：3q26重排阳性CML患者急变风险高,时间短,预后差,造血干细胞移植可能改善其预后。

关键字 慢性髓细胞白血病 临床特征 3q26重排 酪氨酸激酶抑制剂 生存分析

## Clinical characteristics and prognostic significance of chronic myeloid leukemia with rare BCR-ABL1 transcripts

Suning Chen

Soochow University

The prognostic significance of rare BCR-ABL1 transcripts is uncertain in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era. In this retrospective study, 40 (1.7%) patients with rare BCR-ABL1 transcripts were identified from a cohort of 2331 chronic myeloid leukemia (CML) patients; 4 types of rare transcripts were identified, including e1a2 (0.9%), e19a2 (0.4%), e13a3 (0.1%), and e14a3 (0.3%). Compared to patients with the typical transcript, those with the e1a2 transcript had an inferior response to TKIs and a worse outcome. Patients with the e19a2 transcript had a high rate of early optimal response to TKIs, but most of them later lost the complete cytogenetic response (CCyR) due to BCR-ABL1 mutations, resulting in a poor prognosis. Patients with the e13a3/e14a3 transcript responded well to TKIs and had a good outcome. These findings indicate that the type of BCR-ABL1 transcript should be considered when determining the treatment for CML patients in the TKI era.

Key Words Chronic myeloid leukemia rare BCR-ABL1 transcripts tyrosine kinase inhibitor cytogenetic response prognosis

## **Gene mutations and pretransplant minimal residual disease predict risk of relapse in adult patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for T cell acute lymphoblastic leukemia**

Suning Chen  
Soochow University

We retrospectively analyzed outcomes of 120 hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients with T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), with emphases on gene mutations and pre-transplant minimal residual disease (MRD). Patients with NOTCH1/FBXW7 (N/F) mutations but no RAS or PTEN abnormalities were considered genetic low risk (gLoR), whereas those with RAS/PTEN alterations or no N/F mutations were considered high risk (gHiR). The gLoR and gHiR groups differed significantly in 3-year CIR (gLoR: 12.4%, gHiR: 41.2%,  $p = .026$ ) and RFS (gLoR: 80.7%, gHiR: 35.2%,  $p = .025$ ). Patients with MRD at transplantation had significantly higher CIR rates than those with no MRD (56.7% vs 22.6%,  $p = .001$ ). Among the 57.5% of patients with no MRD, 3-year CIR and RFS differed significantly between the gHiR and gLoR groups (CIR-gHiR: 38.7%, gLoR: 6.7%,  $p = .039$ ; RFS-gHiR: 42.3%, gLoR: 86.1%,  $p = .012$ ). Gene mutations and pretransplant MRD predict high risk of relapse and worse RFS in patients with T-ALL after HSCT.

**Key Words** T cell acute lymphoblastic leukemia allogeneic hematopoietic cell transplantation minimal residual disease (MRD) gene mutations

## **Chinese expert consensus on oral drugs for the treatment of mature B-cell lymphomas (2020 edition)**

Suning Chen  
Soochow University

Oral drugs such as ibrutinib play an important role in the treatment of mature B-cell lymphoma (BCL) due to their reliable efficacy, manageable safety, high accessibility, and convenience for use. Still, no guidelines or consensus focusing on oral drug therapies for BCL is available. To provide a reference of oral agent-based treatment for mature BCL, a panel of experts from the Lymphocyte Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association conducted an extensive discussion and reached a consensus on oral drugs for Chinese BCL patients on the basis of the current application status of oral drugs in China, combined with the latest authoritative guidelines in the world and current research reports. This consensus reviewed the application of oral drugs in the treatment of BCL and the latest research and provided appropriate recommendations on the use of oral drugs for

indolent or aggressive BCL patients. With the deepening of research and the development of standardized clinical applications, oral medications will bring better treatment to BCL patients, enabling more patients to benefit from them.

Key Words B-cell lymphoma oral drug targeted therapy immunotherapy COVID-19 pandemic

## **A new dosing regimen of ropeginterferon alfa-2b is highly effective and tolerable: findings from a phase 2 study in Chinese patients with polycythemia vera**

Suning Chen  
Soochow University

Rpeginterferon alfa-2b represents a new-generation pegylated interferon-based therapy and is administered every 2 - 4 weeks. It is approved for polycythemia vera (PV) treatment in the United States and Europe with a starting dose of 100g (50g for patients receiving hydroxyurea) and intra-patient dose titrations up to 500g at 50g increments, which took approximately 20 or more weeks to reach a plateau dose level. This study aimed to assess ropeginterferon alfa-2b at an alternative dosing regimen with a higher starting dose and quicker intra-patient dose titrations, i.e., the 250 - 350 - 500  $\mu$ g schema, in 49 Chinese patients with PV with resistance or intolerance to hydroxyurea. The primary endpoint of the complete hematologic response rate at treatment week 24 was 61.2%, which was notably higher than 43.1% at 12 months with the approved dosing schema. The JAK2V617F allele burden decreased from baseline to week 24 (17.8%  $\pm$  18.0%), with one patient achieving a complete molecular response. Rpeginterferon alfa-2b was well-tolerated and most adverse events (AEs) were mild or moderate. Common AEs included alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase increases mostly at grade 1 or 2 levels. Patients did not present with jaundice or significant bilirubin level increase. No grade 4 or 5 AEs occurred. Seven patients (14.3%) experienced reversible, drug-related grade 3 AEs. No AEs led to treatment discontinuation. Rpeginterferon alfa-2b at the 250 - 350 - 500  $\mu$ g regimen is highly effective and well-tolerated and can help patients achieve greater and rapid complete hematologic and molecular responses. #Clinical Trial Registration: This trial is registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT05485948) and in China (China National Medical Products Administration Registration Number: CTR20211664).

Key Words Rpeginterferon alfa-2b New dosing regimen, Chinese patients with polycythemia vera Complete hematologic response Molecular response, JAK2V617F allele burden



## **Functional Evaluation of KEL as an Oncogenic Gene in the Progression of Acute Erythroleukemia**

Suning Chen  
Soochow University

Acute erythroleukemia (AEL) is an infrequent subtype of acute myeloid leukemia (AML) with worse prognosis. Though the last decade has seen major advances in the novel features and genomic landscape in AEL, there is still a lack of specific therapeutic targets and effective treatment approaches for this disease. Here, we found a novel oncogene KEL that specifically and aberrantly expressed in patients with AEL. In this study, we demonstrated that KEL promoted cell proliferation and the downregulation of KEL reversed drug resistance in AEL cells to JQ1. Our findings suggested that KEL contributed to gain of H3K27 acetylation and promoted erythroid differentiation induced by GATA1. Additionally, GATA1 and TAL1 as cotranscription factors (TFs) modulated the expression of KEL. Maintaining cell viability and differentiation, KEL also played parts in the immune evasion of tumor cells. Our work expands the current knowledge regarding molecular mechanisms involved in cancer onset and progression, offering promising therapeutic target to broaden the treatment options.

**Key Words** Acute erythroleukemia (AEL) is an infrequent subtype of acute myeloid leukemia (AML) with worse prognosis.

## **Identification of immune subtypes of Ph-neg B-ALL with ferroptosis related genes and the potential implementation of Sorafenib**

Suning Chen  
Soochow University

The clinical outcome of Philadelphia chromosome-negative B cell acute lymphoblastic leukemia (Ph-neg B-ALL) varies considerably from one person to another after clinical treatment due to lack of targeted therapies and leukemia's heterogeneity. Ferroptosis is a recently discovered programmed cell death strongly correlated with cancers. Nevertheless, few related studies have reported its significance in acute lymphoblastic leukemia. #Herein, we collected clinical data of 80 Ph-neg B-ALL patients diagnosed in our center and performed RNA-seq with their initial bone marrow fluid samples. Throughout unsupervised machine learning K-means clustering with 24 ferroptosis related genes (FRGs), the clustered patients were parted into three variant risk groups and were performed with bioinformatics analysis. #As a result, we discovered significant heterogeneity of both immune microenvironment and genomic variance. Furthermore, the immune check point inhibitors response and potential implementation of Sorafenib in Ph-neg B-ALL was also analyzed in our cohort. Lastly, one prognostic model based

on 8 FRGs was developed to evaluate the risk of Ph-neg B-ALL patients. #Jointly, our study proved the crucial role of ferroptosis in Ph-neg B-ALL and Sorafenib is likely to improve the survival of high-risk Ph-neg B-ALL patients.

Key Words Ferroptosis Acute lymphoblastic leukemia Unsupervised clustering Sorafenib Immune

## **The time-dependent effects of early-onset Epstein-Barr viremia on adult acute leukemia patients following allo-HSCT with ATG-containing MAC regimen**

Suning Chen

Soochow University

Epstein-Barr virus (EBV) viremia is a common complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The purpose of this study was to evaluate the impacts of early-onset EBV viremia in acute leukemia (AL) patients who underwent allo-HSCT with anti-thymocyte globulin (ATG)-containing myeloablative conditioning (MAC) regimen. Two hundred and ninety-six patients were included between January 2013 and December 2015. In 126 patients (42.6%) who developed early-onset EBV viremia, with a median time of 48 (range 18~99) days after allo-HSCT. The cumulative incidence of EBV viremia at 30 and 90 days after allo-HSCT were 4.1 and 39.9%, respectively. Prognostic analysis showed that the adjusted overall survival in early-EBV pos group was significantly lower than early-EBV neg group within the first 26.7 months after allo-HSCT [hazard ratio (HR), 1.63,  $P = 0.012$ ], but significantly higher than those afterward (after 26.7 months: HR 0.11,  $P = 0.035$ ); for the adjusted event-free survival, early-EBV pos group was significantly inferior in early-EBV pos group within the first 10.8 months after transplantation (HR: 1.55,  $P = 0.042$ ), and this adverse effect was not detected any more after 10.8 months (HR: 0.58,  $P = 0.107$ ). Compared with early-EBV neg group after adjusting by aGVHD and CMV viremia, HR for death from transplant-related mortality was 2.78-fold higher in patients with early-EBV viremia in piecewise constant Cox analysis ( $P = 0.006$ ), and this adverse effect was not detected any more after the cut-point time (HR: 0.67,  $P = 0.361$ ). No differences in terms of relapse and relapse mortality were observed between early-EBV pos and early-EBV neg group ( $P > 0.05$ ). In conclusion, the impacts on transplant outcomes of early-EBV viremia were time-dependent, which may help to optimize management strategies for early-EBV viremia after allo-HSCT, especially in AL patients with ATG-containing MAC regimen.

Key Words Epstein-Barr virus Early viremia Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Acute leukemia ATG Prognosis

## High expression of CD52 predicts poor prognosis of cytogenetic normal acute myeloid leukemia

Suning Chen  
Soochow University

**Background:** The prognosis of cytogenetic normal acute myeloid leukemia (CN-AML) varies. Finding new biomarkers affecting the prognosis of these patients may bring a new strategy for precise classification and treatment. CD52 play a significant role in chronic lymphocytic leukemia (CLL). However, the potential role of CD52 in CN-AML remains largely elusive. **Methods:** We analyzed the prognostic role of different expression levels of CD52 in 58 CN-AML from The Cancer Genome Atlas (TCGA) dataset and validate these results with 345 CN-AML patients from Gene Expression Omnibus (GEO) dataset. **Results:** CN-AML patients with high CD52 mRNA expression have a poorer prognosis compared to low CD52 expression ( event-free survival [EFS],  $P=0.056$ ; overall survival [OS],  $P=0.043$ ; log-rank test) and the results was verified by GSE12417 (OS,  $P=0.0197$ ; log-rank test) and GSE71014 (OS,  $P=0.0197$ ; log-rank test). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) may improve prognosis of patients with CD52 high . Multivariate cox regression analysis show that the expression level of CD52 (HR=1.503; 95%CI:1.158–1.949 ;  $P=0.002$ ) was a prognostic factor independent of age (HR=3.045; 95%CI:1.524–6.086;  $P=0.002$ ) and FLT3 mutation status (HR=2.219; 95%CI:1.123–4.382;  $P=0.022$ ). CD52 gene expression show a predictive effect on EFS (1-year survival- area under the curve [AUC]:0.685, 2-year survival-AUC:0.752) and OS (1-year survival-AUC: 0.717, 2-year survival-AUC:0.770). Besides, we also found that there is a significant negative correlation between CD52 mRNA expression and DNA methylation . CD52 DNA demethylation may responsible for the high level of CD52 mRNA. Functional enrichment analysis of differentially expressed genes in CD52 high and CD52 low suggests that leukemia cell adhesion-related pathways may be associated with poor prognosis in CD52 high patients . **Conclusions:** CD52 gene mRNA overexpression is an independent adverse prognostic factor for CN-AML, which could be reversed by HSCT. CD52 DNA demethylation may responsible for the high level of CD52 mRNA. The poor prognosis of patients with CD52 high may involves in leukemia cell adhesion-related pathways. Whether CD52 monoclonal antibodies play a role in high risk patients need further research.

**Key Words** The prognosis of cytogenetic normal acute myeloid leukemia (CN-AML) varies.

## 慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂自动停药的多中心回顾性研究

陈苏宁  
苏州大学附属第一医院

**目的:** 回顾性分析中国慢性髓性白血病(CML)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)自动停药患者的临床特征及转

归情况。

方法：回顾性分析2005年6月1日至2018年3月1日国内7家单位109例自动停用TKI的慢性期CML患者临床资料,将其中具有明确停药结局及相对完整临床资料的91例患者进行统计分析,观察患者自动停药后获得无治疗缓解(TFR)情况及其影响因素。

结果：91例患者累积服用TKI中位时间为65(7~138)个月,其中21例患者有减停药史;患者达到主要分子学缓解(MMR)中位时间为开始服用TKI后6(3~57)个月;全部患者停药前达MR4.0.停药后中位随访9(1~72)个月,53例(58.2%)患者继续维持MMR,获得TFR;38例(41.8%)失去MMR.12个月和25个月的TFR率分别为61.4%和52.6%.31例停药后复发的患者再启动药物治疗,用药后再获得MMR的中位时间为3(1~12)个月.对比分析发现,Sokal评分( $P=0.294$ ),累积服用TKI时间( $P=0.827$ ),获得MMR所需时间( $P=0.553$ ),是否减停TKI( $P=0.125$ )等因素对复发无明显影响.而停药前MMR维持时间越长( $\geq 24$ 个月)患者后期复发率越低( $P=0.027$ ).

结论：达停药标准的中国CML患者能够安全停用TKI,停药后TFR率与国外报道相当.停药前MMR时间维持越长,停药后复发率越低。

关键字 停药 白血病, 髓样, 慢性 无治疗缓解

## 维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷治疗伴 DDX41 胚系/体细胞突变急性髓系白血病：2 例报告及文献复习

雷芳、费小明、罗鸣、季艳萍、杨元林、王丽霞、余先球、陆雯萍  
江苏大学附属医院

目的：探讨伴遗传性 DDX41 基因突变的髓系肿瘤的特征，尤其是对伴 DDX41胚系或体细胞突变急性髓系白血病的认识及治疗。

方法：回顾性分析江苏大学附属医院血液科通过细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子特征诊断的 2 例伴 DDX41 胚系、体细胞突变急性髓系白血病的患者，给予维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷治疗，并且复习国内外相关文献。

结果：患者接受维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷诱导治疗后达完全缓解，后进入维持治疗阶段，其中 1 例维持治疗不正规，疾病复发后再予原方案再诱导可达PR，最终因脑梗死亡。另 1 例维持治疗多疗程后疾病复发，原方案再诱导无效，后行子女父半相合异基因造血干细胞移植术，目前已顺利出仓。

结论：DDX41 基因突变对髓系恶性肿瘤的预后和治疗产生影响，维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷对伴 DDX41 胚系/体细胞突变急性髓系白血病有效。应早期识别和确认胚系突变状态。

关键字 维奈克拉, 阿糖胞苷, DDX41 突变, 急性髓系白血病

## 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

南京市江宁区人民医院

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

## 慢性中性粒细胞白血病（CNL）的综合研究：临床特征、分子诊断与治疗策略

陈兰昕

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：本研究旨在综合分析慢性中性粒细胞白血病（Chronic Neutrophilic Leukemia, CNL）的临床特征、遗传格局、分子诊断进展以及当前的治疗策略。CNL是一种罕见的BCR::ABL1阴性骨髓增殖性肿瘤（Myeloproliferative Neoplasm, MPN），其特征是持续的成熟中性粒细胞增生，常伴有肝脾肿大。

方法：通过回顾性分析和文献综述，结合多篇研究和病例报告，对CNL的临床表现、遗传学特点、分子生物学特征以及治疗方式进行了深入探讨。特别是对CSF3R基因突变在CNL诊断和治疗中的作用进行了详细分析。

结果：CNL的临床表现具有显著异质性，从无症状到高度症状不等。常见的症状包括疲劳、体重减轻、盗汗、瘙痒和轻度骨痛，以及出血倾向和感染易感性。实验室检查通常显示外周血中性粒细胞显著



增多，骨髓检查显示粒细胞增生。CSF3R基因突变被认为是CNL发病的驱动遗传事件，其中CSF3R T618I突变是CNL的特异性标志物。其他常见的基因突变包括ASXL1、SRSF2、SETBP1和TET2等。预后评估方面，CSF3R T618I突变患者的总生存率（OS）显著降低，而血小板计数、白细胞计数和ASXL1突变状态是预后风险模型的关键因素。讨论：CNL的诊断依赖于综合临床表现、实验室检查、骨髓活检以及分子遗传学检查。尽管羟基脲和干扰素 $\alpha$ 是常用的治疗药物，但同种异体造血干细胞移植（allo-HSCT）是唯一具有治愈潜力的治疗选择。JAK抑制剂如芦可替尼在CNL治疗中显示出一定的疗效，但耐药性问题仍需关注。达沙替尼和其他酪氨酸激酶抑制剂也在探索中。此外，CNL与浆细胞疾病的共存提出了克隆性和非克隆性中性粒细胞增多的可能性，需要进一步研究。

结论：CNL作为一种罕见的MPN，其诊断和治疗仍面临挑战。深入理解其分子发病机制对于开发新的治疗策略至关重要。未来研究需聚焦于揭示CNL的遗传异质性、优化风险分层模型以及探索更有效的治疗方案。同时，需要更多的临床试验来验证现有治疗方法的疗效，并探索新的治疗靶点。

关键字 慢性中性粒细胞白血病；CSF3R突变；分子诊断；治疗策略；预后评估

## HOXA6在调节急性髓系白血病细胞增殖中的作用及机制

秦伟、陈梅玉、蔡晓辉、韩文敏

常州市第二人民医院

目的：探讨HOXA6对急性髓系白血病（AML）细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡的影响及可能机制。

方法：回顾性收集的2017年11月至2021年8月常州市第二人民医院血液内科60例初发AML患者和30名健康对照者骨髓标本，采用实时荧光定量聚合酶链反应（qRT-PCR）检测各标本HOXA6表达水平。合成针对HOXA6基因靶点的小干扰RNA（siRNA）序列，应用lipofilter转染试剂转染至人急性早幼粒细胞白血病细胞株HL-60、人单核细胞白血病细胞株THP-1细胞，为HOXA6敲减组，以未经转染的细胞为对照。采用qRT-PCR检测各组细胞HOXA6相对表达量，计算干扰效率。CCK8法检测各组细胞增殖能力，Transwell实验检测细胞的迁移、侵袭能力，流式细胞术分析细胞凋亡情况；免疫共沉淀观察HOXA6与PBX2在细胞内的相互作用。

结果：qRT-PCR检测示，初发AML患者骨髓标本中HOXA6的相对表达量比健康对照组高（ $P < 0.05$ ），HOXA6敲减组HL-60、THP-1细胞HOXA6表达量均低于相对应的对照组细胞（均 $P < 0.01$ ）。HOXA6敲减组HL-60细胞和THP-1细胞增殖能力、迁移能力、侵袭能力均较对应的对照组低，细胞凋亡率比均较对应的对照组高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。HOXA6可以与PBX2发生相互作用并使其稳定。HOXA6和PBX2在AML细胞表达均呈正相关，敲低HOXA6可逆转PBX2诱导的AML细胞迁移和侵袭能力；敲低PBX2可逆转HOXA6诱导的AML细胞迁移和侵袭能力。

结论：HOXA6可能通过与PBX2相互作用来调控AML细胞增殖、迁移和侵袭，抑制AML细胞凋亡；为AML治疗新靶点提供参考。

关键字 白血病，髓样，急性；RNA，细胞增殖；细胞凋亡

## CLAG ± DAC方案治疗难治复发性急性髓系白血病的临床研究

华雯玺、姚卫芹、周萌、康慧珠、韩悦  
苏州大学附属第一医院

目的：探讨CLAG ± DAC化疗方案对难治复发性急性髓系白血病(R/R AML)的治疗效果及预后分析。

方法：回顾性分析2017年1月至2021年12月在苏州大学附属第一医院收治的难治复发性急性髓系白血病应用CLAG+DAC或单纯CLAG方案的病例，收集包括患者的基本特征、个体化治疗方案、治疗反应、疾病进展和生存状态。分析影响CLAG ± DAC化疗方案疗效和生存结局的影响因素，并采用Kaplan-Meier方法计算总生存期(OS)。

结果：一共纳入53例患者，男性患者33例，患者平均年龄为40.6岁。33例患者在CLAG ± DAC化疗方案后疾病达到了完全缓解，6例患者达部分缓解，14例未缓解。有32例患者最终行造血干细胞移植，至随访截至，患者中位OS为58个月。应用CLAG ± DAC化疗后疾病缓解的患者生存时间明显优于CLAG后未缓解的患者(P<0.001)。多因素分析结果示DAC+CLAG方案较单纯应用CLAG方案的缓解率高(P=0.04)。R/R AML合并FLT3-ITD突变患者应用DAC+CLAG方案缓解率相对更高，较单纯应用CLAG方案差异有统计学意义。合并DNMT3A突变的患者应用CLAG ± DAC方案疗效较差，DNMT3A MUT VS DNMT3A WT(P=0.05)。

结论：CLAG ± DAC方案对难治复发性急性髓系白血病患者疗效显著，且地西他滨联合CLAG方案更适用于合并FLT3-ITD突变的R/R AML患者。

关键字 关键词：急性髓系白血病；复发；难治；FLT3-ITD突变；CLAG

## RFWD2, an E3 ubiquitin ligase induces cellular Apoptosis by mediating STAT3 ubiquitination in Acute myeloid leukemia

Ziyi Lu, Zhang Sen, Tian Yi Lu, Xing Ru, Jun Liu, Jiang Cao, Zhen-Yu Li, Kai-Lin Xu, Qingyun Wu  
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China

RFWD2 (Ring finger and WD domain 2) as an E3 ubiquitin ligase, is engaged in several biological activities in the progression of a variety of cancers. However, roles and mechanism of RFWD2 in the pathogenesis of AML was still unclear. Our results indicated that overexpression of RFWD2 inhibited the proliferation of AML cells in a time-dependent manner via reduced the expression of STAT3, and induced AML cell apoptosis by increasing the activation of Bax, Bad, poly ADP-ribose polymerase (PARP). Moreover, overexpression of RFWD2 caused the G1 cell cycle arrest by decreasing the expression of cell cycle-related proteins such as CyclinE1, CyclinD1, and Cyclin-dependent kinase (CDK2, CDK4). At the same time, colony formation assay indicated that overexpression of

RFWD2 reduced the number and the size of the AML colonies. Furthermore, in vivo experiments also suggested that the overexpression of RFWD2 significantly inhibited the growth of AML cells and prolonged the survival of mice. Meanwhile, knockdown the expression of RFWD2 promoted AML cell proliferation and colony formation, delayed apoptosis, and increased G1 cycle protein expression. In conclusion, this study revealed that RFWD2 reduced the progression of AML by promoting the degradation of STAT3 ubiquitination.

Key Words Acute myeloid leukemia;RFWD2; STAT3 ;Ubiquitination;LSC

## PHF6促进急性髓系白血病发展的作用与机制研究

袁胜男、李梦柔、王一舟、高明明、鞠文、李曰、黄玉金、曾令宇  
徐州医科大学

目的：构建PHF6敲除的小鼠模型，明确PHF6缺失突变协同MLL-AF9基因重排对急性髓系白血病（Acute myeloid leukemia, AML）发展的影响，并阐明PHF6对伴MLL重排AML疾病发展的调控机制。

方法：通过bloodspot dataset数据库，查询PHF6在AML中的表达水平。检测PHF6在含和不含MLL重排的AML细胞系中的表达。采用shRNA方法，在两种含有MLL重排的AML细胞系（MOLM13 and THP1）中建立PHF6敲降模型，检测细胞增殖、周期、凋亡和细胞形态，体外研究PHF6对AML的影响。用MLL-AF9逆转录病毒感染小鼠造血干细胞，建立PHF6缺失的AML小鼠模型。收集小鼠生存期、各组织GFP阳性率、组织HE染色等。连续移植后检测小鼠生存期、脾脏/体重指数、血常规、外周血GFP+动态变化等。检测白血病干细胞数量以及克隆形成能力。

结果：1. PHF6在AML病人中高表达。2. PHF6在含有MLL重排的AML细胞系中高表达。3. PHF6敲降体外模型中，敲降组细胞增殖减弱，G0期比例增高，细胞凋亡增加。外周血涂片染色见敲降组细胞体积小，核质比小。4. PHF6缺失的AML小鼠体内模型中，KO组小鼠生存期延长，外周血GFP+增长减缓，细胞分化程度增高，外周组织白血病细胞侵袭减弱。5. KO组小鼠骨髓和脾脏LSCs低于对照组，克隆形成能力低于对照组。6. KO组促进细胞分化相关基因表达上调，维持AML进展的相关基因表达下调。

讨论：AML是最常见的造血细胞恶性肿瘤，疗效差，易复发，解析AML致病机制是开发新治疗靶点的必要条件。基因突变如何调节白血病的进程，以及在疾病的不同阶段获性突变效应不同，极大地限制了治疗策略的研发。因此，研究突变基因在AML发生发展中的作用机制具有重要的临床意义。在本研究中，我们发现PHF6在MLL重排阳性的AML细胞中高表达。通过敲除不同MLL阳性AML细胞中的PHF6基因，我们发现PHF6缺失抑制了细胞增殖。在体内研究中，我们使用经典的MLL-AF9融合基因构建AML小鼠模型，通过分析细胞免疫表型和形态学，发现PHF6缺失的AML细胞分化偏成熟；PHF6缺失显著抑制白血病细胞的增殖，延长小鼠的存活时间。进一步的，在PHF6 KO组白血病干细胞中，我们发现促进细胞分化的基因（如Cebpb、Relb和Spi1）表达增加，而支持AML进展的基因（App、Cd300lf）表达减少，提示PHF6在白血病干细胞中具有维持作用。根据已发表的研究，PHF6缺失对正常造血无明显影响，表明PHF6作为药物靶点是安全的。白血病干细胞是导致AML复发和耐药的重要原因，我们的研究表明抑制PHF6可能是一种潜在的针对AML白血病干细胞的治疗策略。

关键字 急性髓系白血病，PHF6突变，白血病干细胞，分化

## 基于机器学习对急性髓系白血病差异高危基因的识别及其敏感药物的研究

吴凤霞、王信峰  
南通大学附属医院

目的：旨在基于机器学习(ML)技术识别和探索急性髓系白血病(AML)中的差异高危基因(DHRGs)，并针对所选DHRGs，探究其敏感的药物，以此探索AML的发病机制及更有效的治疗方法。

方法：基于癌症基因组图谱(TCGA)，收集mRNA表达谱、突变注释数据和拷贝数变异数据，对其在AML中的表达进行回顾性分析。使用limma-voom算法识别AML和正常人的差异表达基因(DEGs)。使用survival包确定AML的高风险基因。利用基因组变异分析确定AML和正常人样本、高低危风险亚型间不同的标志性通路。通过单基因Cox回归分析和LASSO算法构建预后风险评估模型。采用皮尔逊相关分析计算miRNA与DHRGs间的共表达。并对药物敏感性和所选基因的表达水平进行相关性分析。

结果：本研究共发现80个DHRGs，其拷贝数变异、甲基化状态与AML患者的总生存期(OS)有显著关联。在构建的137个模型中，Ridge和plsRcox组合保持最高的平均C指数，并用于构建最终模型。低高危组的预后存在显著差异。此外，还发现包括卡铂在内的前5种药物对AML的DHRGs显著影响。

讨论：机器学习可通过计算机在海量数据中学习数据的规律和模式，从中挖掘出潜在信息，广泛应用于解决分类、回归、聚类等问题。随着ML不断完善，其在处理日益庞大和复杂的数据方面显示出巨大潜力。现在ML在医学领域应用愈加广泛，尤其在癌症研究的多领域中正迅速兴起，它具有处理来自不同诊断方式的信息来预测预后并指导治疗策略的能力，这表明ML是未来治疗血液系统恶性肿瘤的较有前途的工具。此研究基于疾病组和对照组之间的差异表达分析及转录组测序技术(RNA-seq)和微阵列转录组数据的Cox回归分析，确定了AML中的80个DHRGs。并通过免疫浸润、药物敏感性和生存分析等进一步探索DHRGs，以确定其在AML诊断、治疗、预后中的重要性。目前的研究使用广泛的生物信息学及ML算法来识别AML中的中心基因并预测其预后价值。然而，这也存在一些限制。我们使用两两联合的方法对137个ML模型进行测试，预测候选模型的预后价值，发现Ridge和plsRcox组合是最好的模型，但这种组合的预测能力需要用更多的数据集以及其他白血病或AML亚型进行验证，构建动物模型也可用来证实当前研究。另外，由于缺乏特定的AML患者群体，这些发现的普遍性可能需要进一步研究。

关键字 急性髓系白血病、机器学习、预后模型、药物预测

## CD9在急性髓细胞白血病中的表达水平及临床意义

尤学芬、陆伟、张亚平  
南通大学附属医院

目的：急性髓细胞白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统肿瘤，其治疗和预后受到多种因素的影响。细胞表面抗原CD9是四次跨膜蛋白超家族中的一员，通过调节细胞黏附、迁移、增殖和凋亡等多种细胞生物学过程，在多种肿瘤中发挥重要作用，但在AML中的作用机制尚不明确。本研究旨在探索



CD9在AML各亚型中的表达情况，以及与AML患者的临床特征和其它细胞抗原的相关性，进一步深入了解CD9在AML中的临床意义。

方法：收集我院诊断明确的初治AML患者的临床特征以及骨髓标本，并通过流式细胞技术检测包含CD9抗原在内的多种细胞抗原的表达水平。根据CD9的表达水平分为三种模式：阴性、连续性阳性（荧光强度由弱到强）、强阳性。分析患者的临床特征和检测指标与CD9的相关性。应用GraphPad Prism 10.0进行统计分析，P值小于0.05有统计学意义。

结果：共入组34例初治AML患者，男性21例（CD9阴性5例、连续阳性10例、阳性6例）；女性13例（CD9阴性1例、连续阳性7例、阳性5例）；中位年龄61岁（19-81岁）。应用流式细胞术区分AML亚型：包括M0（1例）、M1（1例）、M2（9例）、M3（经典型5例、M3v型2例）、M4/M5（14例）、M4Eo（1例）、MPAL 1例；其中CD7阳性AML有5例。CD9表达阴性（6例）、连续性阳性（17例）、强阳性（11例）。CD9阴性和连续性阳性的AML中，各亚型比例（除外M3）无显著差异。CD9的强阳性表达和M3型白血病呈显著相关（ $P<0.05$ ），7例M3患者（包括经典型及变异型）均表现为CD9强阳性，HLR-DR表达阴性。而其他4例CD9强阳性患者包括M1、M2、M5、MPAL各一例，除MPAL外，其余亚型白血病细胞均表达HLA-DR；且4例患者的cMPO均为少数细胞弱表达状态。CD9与AML白血病细胞其它表面抗原的表达水平之间未发现存在相关性。

讨论：本研究结果显示CD9在不同亚型的AML中表达水平存在差异，特别显著的是在M3亚型中CD9表达明显增加。与M3亚型AML不同的是，CD9强阳性的其它AML亚型表现为HLR-DR阳性，且cMPO低表达，提示CD9与AML的发病机制、白血病细胞停滞阶段及细胞功能密切相关。需进一步扩大样本量并进行随访，以明确CD9与AML的相关性，对预后以及治疗敏感性的影响，为基于CD9的治疗策略的开发提供新的方向。

关键字 急性髓细胞白血病，CD9，流式细胞术，临床意义

## 维奈克拉联合去甲基化药物在新诊断的核心结合因子阳性的急性髓系白血病患者中的疗效

韩思懿、周海侠、韩悦、吴德沛  
苏州大学附属第一医院

目的：探究venetoclax与HMAs联合治疗不适合行标准诱导方案的年轻CBF-AML患者可行性，并探究造血干细胞移植或维持性化疗对此类患者预后的影响。

方法：我们纳入了2020年1月至2023年6月在我们中心接受VEN+HMAs诱导治疗的所有年龄 $<60$ 岁的新诊断的CBF-AML患者。APL、继发性AML患者，如骨髓增生异常综合征或潜在的骨髓增生性肿瘤不包括在内。患者接受阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>治疗7天或地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>治疗5天，并在第1天至第28天每天接受venetoclax治疗。venetoclax的目标剂量为每日400 mg，但如果按照建议与CYP3A抑制剂联合给药，则会减少。

结果：在这70名患者中其中t（8，21）阳性患者31例，inv（16）阳性患者39例。在inv（16）队列中，36名患者在首次诱导后达CR（92.3%），而在t（8，21）队列中，仅8名患者在首次诱导后达CR（25.8%）。总体来看，t（8，21）阳性患者的生存率较inv（16）阳性患者差（ $P<0.01$ ），对ven+HMAs方案反应率低，在KIT阳性的患者中更为明显，但接受异基因造血干细胞移植可改善其预后。我们的



研究显示, ven+HMAs对inv(16)阳性患者有较好的效果, 患者后续可继续行化学维持治疗, 而对于t(8, 21)阳性的unfit患者, 单独接受ven+HMAs治疗似乎意义不大, 在ven+HMAs治疗后接受异基因造血干细胞移植可能是改善预后的有效方案。

讨论: 我们的结果显示, 维奈克拉联合HMAs在KIT突变阳性的t(8, 21)患者中反应率更低, 但在inv(16)患者中, 仍有较好的应答率。这提示我们, 即使在伴有KIT突变的情况下, 仍可以选择维奈克拉联合去甲基化药物作为对inv(16)阳性患者进行诱导的有效治疗方案。对于t(8, 21) AML患者, 我们更推荐在获得缓解后行造血干细胞移植以提高生存率, 尤其是当合并有KIT突变时。而inv(16) AML患者在获得缓解后可继续选择化学维持治疗, 在有合适供体情况下也可行造血干细胞移植, 这两种治疗方案在我们的队列中对患者预后并没有统计学差异。此研究为维奈克拉联合去甲基化药物在不适合使用强化诱导治疗的CBF-AML患者提供了新的见解及后续治疗策略。

关键字 CBF-AML, 维奈克拉, 去甲基化药物, 造血干细胞移植

## 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<sup>1</sup>、鲍文强<sup>2</sup>、鲍文强<sup>2</sup>、金其川<sup>2</sup>、陈兵<sup>1</sup>

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: 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+阿扎胞苷一疗程达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

## 阿伐替尼桥接异基因造血干细胞移植治疗 伴有KIT突变的难治复发t(8, 21) 急性髓系白血病7例疗效及不良反应分析

韩思懿、周海侠、韩悦、吴德沛  
苏州大学附属第一医院

目的：探讨阿伐替尼桥接造血干细胞移植方案治疗伴有KIT突变的复发/难治急性髓系白血病（r/R AML）患者的有效性、安全性以及相关预后因素。

方法：本项多中心回顾性研究共纳入2019年6月至2023年6月期间在苏州大学附属第一医院或其他医院确诊为急性髓系白血病（AML）并接受造血干细胞移植治疗的7例成人患者。我们队列中的所有患者均为复发/难治急性髓系白血病（R/R AML）患者，且伴有RUNX1- RUNX1T1融合基因与KIT突变，从而分析阿伐替尼桥接造血干细胞移植的治疗效果、不良反应及注意事项。

结果：7例阿伐替尼桥接异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）的患者中，有2例死亡，死亡原因均为感染，其余5例仍存活。4例在使用阿伐替尼后达CR，其中，2例MRD为阴性，2例MRD为阳性（包括融合基因阳性患者），另外3例在使用阿伐替尼后仍处于NR状态，但骨髓原幼细胞、MRD及融合基因负载体量较使用前均有下降。7例患者均伴有KIT突变，其中D816V突变阳性5例，D816Y阳性2例。使用阿伐替尼靶向治疗后，5例KIT基因突变转阴，其余2例KIT基因突变负荷较前下降。所有患者在接受阿伐替尼治疗后桥接异基因造血干细胞移植，其中无关全相合3例，单倍体移植4例。移植后所有患者均顺利植入，STR>95%，复查骨髓象均达CR且MRD均转阴，5例患者融合基因转阴。移植后EBV阳性1例，CMV阳性3例，皮肤GVHD4例，肠道GVHD1例，眼部GVHD1例

讨论：KIT-D816突变是RUNX1- RUNX1T1（+）AML患者的独立不良预后因素，伴有KIT突变的复发难治RUNX1- RUNX1T1（+）AML患者缺乏高效、应答率高的治疗方案，我们总结了该院阿伐替尼桥接异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）的使用情况，结果显示阿伐替尼治疗复发/难治AML患者缓解率高且不良反应较小，阿伐替尼靶向治疗桥接allo-HSCT对于伴有KIT-D816V突变的RUNX1- RUNX1T1阳性AML患者可能是一种有效、安全、应答性更强的治疗新策略，可优先推荐于此类患者。

关键字 阿伐替尼，桥接治疗，异基因造血干细胞移植，KIT突变

## BRD抑制剂对白血病巨核细胞系CHRF-288-11的影响

陈伟、高雯暇、赵欢欢、李护君  
徐州医科大学附属医院

目的：探讨溴结构蛋白(BRD)抑制剂OTX015对白血病巨核细胞系CHRF-288-11增殖、凋亡和细胞周期的影响。

方法：采用Cell titer-Glo法检测经0、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10及30umol/L浓

度 OTX015 共培养后 CHRF-288-11 细胞活性, 绘制 IC50 曲线; 采用台盼蓝拒染法计数 CHRF-288-11 细胞活力, 绘制增殖曲线。以 0.1% DMSO 组为阴性对照, 采用流式细胞术 AnnexinV-FITC/DAPI 双染法检测不同浓度 OTX015 处理 24、48 和 72 小时后 CHRF-288-11 细胞凋亡情况, 采用 EDU/DAPI 双染后流式细胞术检测不同浓度 OTX015 处理 24、48 和 72 小时后 CHRF-288-11 细胞周期变化。Western blot 检测 OTX015 共培养 24、48 和 72 小时后 BRD2、BRD3 和 BRD4 蛋白表达。结果: Cell titer-Glo 法检测 OTX015 对 CHRF-288-11 细胞 IC50 为 0.81  $\mu\text{mol/L}$ , 其对 CHRF-288-11 细胞增殖抑制能力具有浓度依赖性。以不同浓度 OTX015 处理后, CHRF-288-11 细胞的早期凋亡率、晚期凋亡率和总凋亡率均明显高于 DMSO 组, 且随 OTX 剂量增加, 该差异在 IC50 浓度时具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。细胞周期检测结果显示, 经 OTX015 处理后 CHRF-288-11 细胞 S 期比例明显降低, G1 和 G2 期细胞比例增加, 且具有剂量相关性, 在 IC50 浓度时具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

结论: 溴结构蛋白抑制剂 OTX015 对白血病巨核细胞系 CHRF-288-11 细胞具有抑制增殖、促进凋亡和诱导细胞周期阻滞能力。

关键字 溴构抑制剂, OTX015, 巨核细胞性白血病

## 急性髓系白血病 M4/M5 型伴淋系表达及遗传学异常对预后的影响

孙幸、吴蔚、王红、沈连军、顾健、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的: 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 2022 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。1 疗程缓解 vs 未缓解 ( $20.9 \pm 14.8$  vs  $13.9 \pm 11.7$ ) 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 CBF 双等位基因 16 例, 无 CBF 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 CBF 双等位基因患者生存期长。

关键字 急性髓系白血病, 伴系表达, 预后

# m5C修饰调节因子在急性髓系白血病发生发展中的相关作用机制研究进展

吴凤霞、王信峰、刘海燕  
南通大学附属医院

目的：旨在探究m5C修饰调节因子在急性髓系白血病（AML）发生发展中的作用机制，为AML临床诊疗提供新思路。

方法：基于癌症基因组图谱（TCGA），收集了17种m5C调节因子的表达谱、突变注释数据和拷贝数变异数据，对它们在AML中的表达进行了回顾性分析。通过单基因Cox回归分析和LASSO算法构建预后风险评分模型，利用GSE12417和GSE37642数据集进行风险模型验证，并进行RT-qPCR验证。使用Wilcoxon检验比较不同m5C亚型、高低危风险组间免疫细胞浸润的差异。采用皮尔逊相关分析计算miRNA表达与m5C调节因子间的相关性。并进行药物敏感性与m5C调控因子表达间的相关性分析。

结果：本研究阐明m5C调节因子在AML中的表达和基因变异，发现大多数m5C调节因子存在差异表达，并与疾病预后相关。某些m5C调节因子的甲基化状态会影响AML患者的生存。两种m5C修饰亚型和高低危风险组在免疫浸润及预后上存在显著差异。此外，还发现大多数m5C调控因子与AML中miRNA的表达及许多药物的IC50值相关（ $P < 0.001$ ）。

讨论：近年来，随着高通量测序技术的发展，RNA修饰逐渐成为一个重要的研究领域。m5C是mRNA的一种重要转录后修饰，参与调控mRNA的稳定性、翻译和RNA代谢等。本研究重点探讨m5C调控因子在AML中的多种特性，旨在为AML的研究提供新证据。对各种分子和调控因子进行网络分析是探索任何疾病潜在机制的有效且广泛应用的方法。本研究中，我们构建蛋白-蛋白相互作用网络，揭示m5C调控因子间的密切关系。此外，为高低风险AML组构建独立网络有助于我们更好地了解这些m5C调控因子作为风险因素的不同作用。根据药物敏感性分析，发现某些药物与m5C调节因子显著相关。例如，扎西他滨、甲泼尼龙的IC50值与DNMT3A的表达呈正相关（ $p < 0.001$ ），它们与m5C调控因子的强正相关性表明，许多目前用于其他疾病的药物亦可用于治疗AML。此外，分析药物之间的拮抗及协调作用将为AML的精准医疗提供参考。当然，尽管本研究获得了一些有意义的结果，但仍存在局限性。某些重要分子仍需其他数据集及实验进行进一步验证。此外，本研究间接揭示m5C修饰在AML中的作用，未来我们将利用MeRIP-seq技术绘制AML中m5C修饰的全球图谱，并探索不同m5C亚型以及高低危人群中修饰水平的变化。

关键字 急性髓系白血病、m5C、免疫浸润、预后模型



# 生物信息学分析急性髓系白血病中抗原加工和呈递机制相关预后基因的作用机制

贵宇

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：1) 鉴定急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中抗原加工和呈递机制 (antigen processing and presenting machinery, APM) 相关预后基因, 构建预后风险模型并验证; 2) 通过列线图的构建与评估、高低风险组 GSEA 富集分析、免疫浸润分析、药物敏感性分析, 为 AML 临床治疗提供理论支持和参考依据。

方法：1) 筛选差异基因; 2) WGCNA筛选关键模块基因; 3) 候选基因鉴定; 4) 候选基因的GO和KEGG富集分析及PPI网络构建; 5) 预后基因的鉴定; 6) 预后模型的构建及验证; 7) GSEA 功能富集及Friends分析; 8) 免疫浸润分析; 9) 免疫相关分析; 10) 药物敏感性分析。

结果：在训练集 1 (GSE24395) AML 样本和 Control 样本之间进行差异表达分析, 对 91 个候选基因进行基于 3-7 分训练集的种子筛选、单因素 Cox+Lasso 回归+多因素 Cox 进一步筛选得到 6 个预后基因, C12orf5、CRIP1、HCK、RTN4、CAP1、FNDC3B。

在 Age、Gender、FAB subtype 不同分组中, 分析 AML 患者的风险评分差异, 发现风险评分在分在不同年龄以及不同的 FAB subtype 之间也具有显著性。接着, 对 Age、Gender、FAB subtype、风险评分 4 个因素构建独立预后风险模型, 使用单因素 Cox+多因素 Cox 筛选到 2 个独立预后因子, 为: Age 和风险评分。

在高、低风险组间进行 GSEA 富集分析以及预后基因的 GO 功能相似性分析, 共有 66 条 KEGG 通路显著富集; 通过免疫浸润而分析得到 7 种免疫细胞免疫浸润占比在高、低风险组中存在显著差异; 在免疫治疗分析中, 发现 15 个差异免疫检查点相关基因在高、低风险组中存在显著差异。免疫评分、基质评分、ESTIMATE 评分、肿瘤纯度在低风险组间均存在显著性差异。

进行 138 个小分子抗肿瘤药物的药物响应 (IC50) 预测, 并分析 IC50 在高、低风险组间的差异显著性, 筛选出  $p < 0.05$  的药物 56 个, 在显著性最高的 9 个药物, 排名第一的药物 CI.1040 (PD184352) 是一款靶向 MEK 激酶的抑制剂, 其中, 排名第 9 的 Axitinib (阿西替尼) 是一款已经上市的靶向 EGFR1/VEGFR2/VEGFR3 的抑制剂。

讨论：本研究通过差异表达分析、WGCNA、富集分析、PPI 网络分析、风险评分模型构建、免疫浸润分析、GSEA 富集分析以及 Friends 分析、分子调控网络构建、药物敏感性分析等一系列生物信息学方法, 鉴定到 APM-RGs 相关的预后基因, 探究其与免疫浸润、免疫治疗、抗肿瘤药物响应等的关系, 为深入研究急性髓系白血病的分子机制及预后预测提供思路。

关键字 急性髓系白血病; 抗原加工和呈递机制



## **Tumor microenvironment-activatable asparaginase-metformin preloaded CaCO<sub>3</sub> nanoplatform for starvation-activated ALL therapy**

高广涛、董晓庆、陈兵  
南京大学医学院附属鼓楼医院

L-asparaginase (Asp), one of the most iconic therapeutics, can induce apoptosis of cancer cells by catalyzing the breakdown of L-asparagine essential for their growth. Unfortunately, due to the high immunogenicity, severe toxicity, short half-life, and poor stability of ASP, multiple high-dose administrations are usually required to achieve adequate therapeutic efficacy, which inevitably induces severe side effects. ETC inhibition such as metformin (Met) synergizes with asparaginase present a novel therapeutic combination strategy for ALL patients. Besides, Calcium carbonate nanoparticles decorated with ALL cell membrane have good development prospects as carriers. Therefore, Asp and Met were encapsulated in a calcium carbonate nanoparticle core through a simple one-pot method. Subsequently, the ALL cell membranes were isolated and coated onto the calcium carbonate nanoparticle core through coextrusion to form AM@CM. After intravenous injection of the AM@CM into ALL mice model, the AM@CM rapidly accumulated in the bone marrow and successfully lit up individual tumor site. In addition, the AM@CM targeted the internal ALL cell through specific homologous targeting of tumor cells. After the successful internalization by the tumor cells, the ACC cores would be sacrificed via hydrolysis and release the loaded drugs.

关键字 biomimetic; bone marrow homing; ALL; combined therapy; drug delivery; cell membrane

## **Alteration of gut microbiome is associated with acute myeloid leukemia carcinogenesis**

Ziyi Hao, Xiaotian Yang, Yejun Si, Guoqiang Lin, Xingxia Zhang, Yanming Zhang  
Huai' an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical College and Huai' an Second People' s Hospital

**Objectives:** The aim of this study is to investigate the profiles of gut microbiota in acute myeloid leukemia (AML) patients treated with/without chemotherapy.

**Methods:** Herein, high-throughput 16S rRNA gene sequencing was performed to analysis gut microbiota profiles. Fecal samples were obtained from a cohort of 30 individuals diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) both prior to and following chemotherapy, alongside 11 healthy controls. The analysis of intestinal flora structure alterations was conducted using 16S rRNA sequencing, enabling a comparison of the differences in intestinal flora between the AML group and the healthy control group, as well as within the AML patients before and after chemotherapy.

**Results:** The results showed the distinguished gut microbiota between AML patients and control individuals

or AML patients treated with chemotherapy. From the different species levels of the phylum, class, order, family, and genus, there were significant differences in the abundance of intestinal microbiota between newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients and the healthy control group. The alpha diversity was significantly reduced in AML patients compared to the healthy control group ( $P < 0.05$ ). Compared to before chemotherapy and the healthy control group, the abundance of intestinal microbiota decreased significantly during the neutropenic period in AML patients, and the Shannon index and Simpson index were significantly lower than those in the pre-chemotherapy group ( $P < 0.05$ ). Statistical analysis revealed significant differences in the relative abundance of intestinal microbiota between the newly diagnosed AML group and the healthy control group, as well as between AML patients before and after chemotherapy. Compared to the healthy control group and the newly diagnosed AML patients, the relative abundance of *Enterococcus*, *Streptococcus*, and *Klebsiella* in AML patients during the neutropenic period showed an increasing trend, while the relative abundance of *Bifidobacterium* and *Prevotella* showed a decreasing trend. The relative abundance of *Bifidobacterium* was significantly reduced in AML patients during the neutropenic period and bone marrow recovery period compared to the healthy control group ( $P < 0.05$ ). The relative abundance of *Klebsiella* was significantly higher in AML patients during the neutropenic period compared to the healthy control group ( $P < 0.05$ ). Although there was no statistically significant difference between the bone marrow recovery period after chemotherapy and before chemotherapy ( $P = 0.069$ ), there was still an increasing trend.

**Discussion:** The diversity of intestinal microbiota in AML patients is significantly lower than in the healthy control group. Chemotherapy further decreases the abundance of intestinal microbiota and can result in a reduction in the abundance of some beneficial bacteria (such as *Bifidobacterium* and *Prevotella*) and an increase in pathogenic bacteria (such as *Klebsiella* and *Enterococcus*).

**Key Words** Acute myeloid leukemia; gut microbiota; induction remission chemotherapy.

## 急性早幼粒细胞白血病不良事件发生的危险因素相关分析

陈悦<sup>1</sup>、欧阳建<sup>2</sup>、陈兵<sup>2</sup>、许佩佩<sup>2</sup>

1. 江苏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:** 有研究证实了肥胖、超重的急性早幼粒细胞患者在进行全反式维甲酸+伊达比星的治疗后, 会增加发生分化综合征及复发的风险。与此同时, 相关研究发现患有高甘油三酯的急性早幼粒细胞白血病的患者增加了其发生早期死亡的风险。在本研究中, 我们主要根据血脂异常水平分析了初诊的急性早幼粒细胞白血病患者在诱导治疗期间发生不良事件的临床特征。

**方法:** 1. 样本收集:

该研究由南京大学医学院附属鼓楼医院伦理审查委员会的批准, 我们收集了2011年2月至2022年7月的患者病历, 共纳入203例白血病患者, 包括100例APL患者和103例非APL的急性髓系白血病患者。所有患者均经细胞形态学、细胞遗传学及分子生物学确诊为急性早幼粒细胞白血病。冠心病、严重的肝肾功能损害、合并其他恶性肿瘤及高风险致死疾病、在APL诊断前接受糖皮质激素治疗的患者被排除在研究队列之外。

从病历资料中获得的人口统计学和临床数据包括: 年龄、性别、白细胞、血红蛋白、血小板、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、乳酸脱氢酶、sanz危险评分等指标。

2. 变量的定义

危险分组：不良事件：1) 分化综合征15：临床表现为不明原因的发热、呼吸困难、胸腔或心包积液、肺部浸润、肾脏衰竭、低血压、体重增加5kg。2) 早期死亡：初诊的APL患者，从治疗的开始前到诱导治疗结束(可能持续30天以上)期间发生的所有死亡。3) 出血：中枢系统出血首居第一位，其次是肺出血，比较罕见的是胃肠道出血。4) 感染：APL患者诱导治疗经历粒细胞缺乏期，因此有肺部感染、败血症、眼眶组织蜂炎、细菌感染、真菌感染等。5) 其他：在没有心脏事件和冠状动脉风险因素的情况下，发生急性心肌梗死16。

### 3.统计方法：

通过Graphpad prism 7及SPSS 26统计软件进行统计学分析，对服从正态分布或近似正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较采用t检验，对不服从正态分布的计量资料以中位数，以(四分位数)[(P25,P75)],表示，组间比较采用非参数检验。计数资料用例数表示，组间比较运用卡方检验或Fisher精确概率法检验。进行受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve,ROC曲线)及曲线下面积(area under curve,AUC)评估分析。多因素风险分析采用Logistic回归模型。 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果：APL患者在治疗前是有着较高的血脂异常倾向的，且与非APL患者组有统计学意义；对100例急性早幼粒细胞白血病患者进行多因素的Logistic逐步回归分析，结果显示HDL-C和LDH是诱导治疗期间发生不良事件的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

讨论：在本研究中，进行了诱导期间发生不良事件组和未发生不良事件的正常组之间的对比。两组患者接受了相同的治疗方案，即全反式维甲酸+亚砷酸方案。通过多因素logistic回归分析结果显示初诊前HDL-C降低、LDH升高，是诱导期间发生不良事件的独立危险因素。积极控制不良事件的发生是提高APL治愈率的关键。在维甲酸诱导治疗前，及时发现血脂指标异常，给予相应的治疗防治不良事件的发生。

关键字 急性早幼粒细胞白血病，血脂，不良事件，危险因素

## 新药时代下急性淋巴细胞白血病MRD监测的研究进展

周彤、徐岳一、谢婷、彭苗新、杨永公、欧阳建、许佩佩  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：微小残留病(MRD)被认为是急性淋巴细胞白血病(ALL)重要的预后相关预测因子。动态监测MRD水平，可提示早期复发，判断预后，对指导临床治疗具有重要意义。嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)、双特异性T细胞衔接器(BiTE)等新治疗手段对MRD的清除能力不断提高，因此对MRD的检测灵敏度和准确度提出了更高的要求。探索新药时代下ALL MRD检测手段所面临的问题及研究进展。

方法：目前国内及国际上通用的ALL MRD检测手段主要包括：免疫球蛋白(IG)/T细胞受体(TCR)重排二代测序(NGS)、流式细胞术(FCM)，以及融合基因实时定量聚合酶链反应技术(q-PCR)。本文综合现有研究，分析CAR-T、BiTE等治疗手段的应用对MRD检测带来的新的挑战，并对目前的解决方案进行综述。

结果：基因工程改造的CART-19和双特异性单克隆抗体Blinatumomab(靶向CD19和CD3的细胞衔接分子)、Ino(抗体药物耦联物，即抗CD22人源化单克隆抗原与一种细胞毒制卡奇霉素耦联而成)等新药通过清除表达其特异抗原的细胞，从而达到消灭肿瘤细胞的作用。但上述方法治疗后的患者会出现靶抗原阴性复发原有靶抗原的缺失，给FCM等技术带来检测挑战，易造成MRD检测的假阴性。同时骨髓恢

复期正常前体B细胞增加,可能掩盖一小部分残留ALL细胞(假阴性),或被误认为是残留ALL细胞(假阳性)。一些研究建议可将FCM-MRD检测靶点进行扩展,将表达于早期前体B细胞的抗原进行结合设门,例如:CD19、CD22、CD24、CD10和细胞内CD79a等,并以同系列相同分化阶段的正常细胞作为对照,用以及时发现病情变化后新出现的异常白血病相关免疫表型(LAIPs)。此外,为了克服ALL治疗后患者肿瘤细胞的表型漂移,可以结合IG/TCR NGS重排技术,利用其较高的灵敏性,追踪FCM或PCR技术难以发现的小亚克隆和克隆演变。

讨论:优化和组合现有的评估方法,改进现有的MRD监测技术,探索协同使用不同的方法来提高MRD检测的灵敏度对于提高检测出MRD的准确性显得尤为重要。

关键字 急性淋巴细胞白血病,微小残留病,检测,评估

## AZA联合Ven、TKI治疗Ph阳性ALL临床观察

林国强、姜惠然、黄赛兰、王力、张兴霞、司叶俊、杨萧天、万艳、张兵、周红、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、酪氨酸激酶抑制剂(AVT)治疗Ph阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)的疗效和安全性。

方法:总结2021年1月至2024年5月就诊我院使用AV联合酪氨酸激酶抑制剂的8例Ph阳性急性淋巴细胞白血病的临床资料。AVT方案:阿扎胞苷 75mg/m<sup>2</sup> 皮下注射 d1-7;维奈克拉 100mg d1, 200mg d2, 400mg d3-d21, TKI(伊马替尼400mg qd;达沙替尼 100mg qd;氟马替尼 600mg qd;普纳替尼30mg qd;奥雷巴替尼 40mg qod)。

结果:1、一般资料:男4例,女4例,中位年龄51.5(44—73)岁;其中3例为1线治疗;3例形态学复发(1例异基因造血干细胞移植后复发2;1例复发4;1例复发1);1例低分子生物标志物状态,1例单倍体移植后分子学复发。2、疗效:6例(75.0%)经1疗程治疗达到形态学缓解(CR),且MRD < 1 × 10<sup>-3</sup>;1例持续低水平BCR/ABL拷贝数下降55.3%,1例分子学BCR/ABL拷贝数下降94.68%。3、安全性:(1)血液学毒性:CTCAE5.0 3-4级白细胞/中性粒细胞计数减少 7例;贫血 1-2级, 3例3-4级 5例;血小板减少, 1-2级 4例, 3-4级 4例。(2)非血液学毒性:恶心、呕吐、腹泻、便秘、外周水肿、疲劳、皮疹等。

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,以一代TKI最经济,第三代普纳替尼、奥雷巴替尼两种TKI对T315I突变有效。

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,我们总结了AV方案联合TKI治疗的8例Ph阳性ALL患者资料,数据显示疗效较好,对部分多次复发的患者仍有表现出治疗反应,并且无严重不良事件发生,耐受性好,尤其不适合强化疗者,可以考虑使用该方案。

关键字 阿扎胞苷;维奈克拉;TKI;Ph阳性ALL



## 阿扎胞苷联合维奈克拉 治疗急性T淋巴细胞白血病疗效观察

王力、林国强、张兴霞、司叶俊、万艳、张兵、杨萧天、黄赛兰、姜惠然、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：观察阿扎胞苷联合维奈克拉治疗急性T淋巴细胞白血病疗效。

方法：2022年01月至2024年5月，共3例急性T淋巴细胞白血病患者，男2例，女1例，其中2例患者为ETP-ALL，初诊；1例患者为T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，移植后多次复发。治疗方案：阿扎胞苷 75mg/m<sup>2</sup> qd 皮下注射，第1-7天；维奈克拉 100mg d1，200mg d2，400mg d1-21，28天一周期。

结果：病例1患者，男，70岁，ETP-ALL，初诊时骨髓形态学示原始+幼稚淋巴细胞占85.5%；免疫分型示分析72.4%的幼稚细胞群体，为淋系抗原表达，符合ETP表型；于2022-01-13行阿扎胞苷联合维奈克拉化疗1疗程，复查骨髓形态学示缓解，MRD 10.7%；病例2患者，女，T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，父供女单倍型移植后4年，移植后1年复发，复发4次，此次再次复发，结果如下：骨髓形态学示淋巴瘤细胞占60%；MRD 46.6%；WT1 30.36%，STR 58.1%，于2022-12-30行阿扎胞苷联合维奈克拉方案化疗，复查骨髓形态学示缓解，MRD2.810<sup>-4</sup>，STR 98.8%；病例3患者，男，41岁，ETP，初诊时骨髓形态学示93%异常细胞，免疫分型示分析93.95%异常细胞，符合ETP表型；于2024-01-27行阿扎胞苷联合维奈克拉方案化疗1疗程，复查骨髓形态学示缓解，MRD 0.35%。1疗程后3例患者均缓解，其中1例患者MRD阴性（<2.810<sup>-4</sup>，参照ELN指南ALL MRD标准：MRD<0.01%，MRD为阴性）。

讨论：多数T细胞肿瘤预后多较差，尤其如ETP等对传统治疗疗效欠佳，相关研究显示如ETP等T细胞肿瘤中存在表观调控异常，维奈克拉等药物亦对此类疾病有一定疗效。本单位3例病例显示阿扎胞苷联合维奈克拉对急性T淋巴细胞白血病亦有较高的缓解率，但病例数较少，该方案总体疗效有待进一步观察。

关键字 阿扎胞苷；维奈克拉；急性T淋巴细胞白血病

## 小剂量维奈克拉预防急性早幼粒细胞白血病分化综合征

周红、万艳、黄赛兰、杨萧天、张兵、司叶俊、林国强、张兴霞、张彦明  
徐州医科大学附属淮安医院

目的：分化综合征(DS)是急性早幼粒细胞白血病(APL)在接受全反式维甲酸(ATRA)或三氧化二砷(ATO)诱导分化期间产生的并发症，症状严重可威胁生命。目前传统预防DS的药物如激素、羟基脲等作用有限。我们采用超小剂量维奈克拉(VEN)，旨在探索其在预防APL患者分化综合征中的作用。

方法：分析5例在我院接受全反式维甲酸联合三氧化二砷双诱导治疗的初诊APL患者，予以超小剂量VEN预防分化综合征。VEN在3例低危患者WBC首次升高 $\geq 5 \times 10^9/L$ 开始使用，起始剂量25mg qd，具体用量随WBC调节；2例高危患者因初诊时高白在治疗初加用地塞米松联合VEN预防DS。观察临床表现、疗效及治疗前后相关指标。



结果：1、患者特征：5例初诊的APL患者，男1例，女4例，中位年龄29（26~35）岁。2例为高危组（WBC $>10 \times 10^9/L$ ），3例为低危组。5例患者均以ATRA/ATO方案双诱导治疗。5例患者VEN使用时WBC中位数为 $7.4 \times 10^9/L$ （ $5.17-16.5 \times 10^9/L$ ），治疗过程中WBC最高至中位数为 $17.55 \times 10^9/L$ （ $6.58-58.91 \times 10^9/L$ ），VEN 25-50mg qd，应用总量中位数为125mg（75mg-325mg）。2、临床疗效和结果：（1）5例患者在开始双诱导治疗后均未发生呼吸困难、体重增加、胸腔、心包积液、低血压、肺部浸润等DS表现。（2）4例患者WBC在应用3至7剂VEN后第4-8天降至基线水平（ $4-10 \times 10^9/L$ ）。诱导治疗前IL-6、IL-8、IL-10中位数分别为3.95pg/ml（3.42-38.47pg/ml）、24.42pg/ml（13.42-97pg/ml）、5.8pg/ml（2.78-9.77pg/ml），应用VEN后上述细胞因子恢复至基线水平。1例患者细胞因子数据未获得。4例患者在VEN应用期间未发生感染，排除感染因素对细胞因子表达水平的影响。（3）5例患者在诱导治疗达28天时均达到完全缓解。（4）1例患者出现轻微肿瘤溶解综合征，对症治疗后缓解；1例患者因砷剂肝脏毒性致ALT、AST分别高至567.6U/L、498U/L，砷剂中断治疗10天，予保肝后重新恢复治疗。其余所有患者未出现明显不良反应。

结论：目前含VEN的方案被广泛用于非APL的急性髓系白血病，关于VEN在APL中对DS的防治作用尚未见报道。本研究采用超小剂量的VEN，探索其在预防APL-DS中的作用，结果显示超小剂量VEN可预防APL-DS，显著降低炎症细胞因子水平，不良反应发生率低，耐受性好，5例患者治疗周期结束时均达到CR。超小剂量VEN方案为APL患者DS的预防提供了一种新的治疗选择，经济实用，简便易行，值得进一步临床推广。由于本研究样本量小，关于VEN在预防APL-DS中确切疗效和机制，尚需更多的临床样本验证和研究。

关键字 急性早幼粒细胞白血病；维奈克拉；预防；分化综合征；

## 维奈克拉、阿扎胞苷联合粒细胞刺激因子治疗急性髓系白血病的疗效及安全性研究

杨萧天<sup>1</sup>、陈娟<sup>2</sup>、林国强<sup>1</sup>、郝子怡<sup>1</sup>、司叶俊<sup>1</sup>、张兴霞<sup>1</sup>、  
张兵<sup>1</sup>、万艳<sup>1</sup>、黄赛兰<sup>1</sup>、姜惠然<sup>1</sup>、张彦明<sup>1</sup>

1. 徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院；2. 泗阳县中医院

目的：探讨维奈克拉、阿扎胞苷联合粒细胞刺激因子联合方案（Venetoclax, Azacitidine and G-CSF, VAG）在初诊急性髓系白血病（acute myeloid leukemia, AML）中的疗效及安全性。

方法：回顾性分析淮安市第二人民医院2022年1月-2023年9月收治的25例新诊急性髓系白血病患者，采取VAG方案（阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup> d1-7，Venetoclax 100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3-28，G-CSF 50-600ug/d，d1-28根据血象调整）治疗。临床观察主要终点为总反应率（overall response rate, ORR）、复合完全缓解率[完全缓解（complete remission, CR）+CR伴血细胞不完全恢复（CR with incomplete blood count recovery, CRi）]及药物安全性，并做亚组分析。

结果：① 25例患者中位年龄51.7（18-79）岁，ORR 100%，CR+CRi率88%， $\geq 60$ 岁老年患者11人，CR+CRi率81.8%，18-60岁年轻患者14人，CR+CRi率92.9%；② CR+CRi患者中MRD-占比90.1%（20/22）；③ ELN评分低危组CR+CRi率100%（6/6），中危组CR+CRi率87.5%（7/8），高危组CR+CRi率81.8%（9/11）；M5型CR+CRi率75%（3/4），其他类型CR+CRi率90.5%（19/21）；④ 基因亚组分析显示，前10种基因突变CR+CRi率分别为DNMT3A、STAG2、NPM1、FLT3-ITD均为100%，TET2为66.7%，

SRSF2为60%，ASXL1、BCOR、RUNX1均为50%，NRAS为25%；⑤VAG治疗期间平均粒缺时间9.75天，血小板 $<20 \times 10^9/L$ 时间为5.33天，平均输注红细胞7.7U，血小板5U；⑥VAG方案未发生治疗相关死亡，1例发生肿瘤溶解综合征，经对症治疗好转后继续治疗；最常见的3级及以上不良反应为粒细胞减少（38%），粒细胞减少伴发热（23%），血小板减少（38%），贫血（38%）；血液系统以外常见的主要不良反应为胃肠道症状，均为1-2级可控。

结论：对于初诊年轻及老年AML患者，VAG方案均有效且获得更高的MRD-缓解率，不良事件发生率低且可控，骨髓抑制时间段且更少的血制品需求，为年轻及老年初治AML患者提供了治疗选择。

关键字 关键词：急性髓系白血病，初诊，维奈克拉，阿扎胞苷，粒细胞刺激因子

## WT1基因水平监测对造血干细胞移植后正常核型急性髓系白血病患者预后的意义

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的：探讨WT1基因水平监测对造血干细胞移植(HSCT)后正常核型急性髓系白血病(AML)患者预后的意义。

方法：回顾性分析2009年7月至2017年3月于苏州大学附属第一医院接受HSCT的115例正常核型AML患者临床资料,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)动态检测骨髓WT1基因表达水平.根据患者移植前WT1基因相对表达水平中位数,将115例患者分为两组( $<$ 中位数组和 $\geq$ 中位数组)进行生存分析.

结果：115例患者男性52例,女性63例,年龄( $39 \pm 10$ )岁.初诊时中位白细胞计数 $20.45 \times 10^9/L$  [ $(0.5 \sim 355.9) \times 10^9/L$ ],骨髓中原幼细胞比例为 $0.60 \pm 0.28$ ,WT1基因中位相对表达水平为 $87 \times 10^4$ .中位随访时间24个月(3~79个月).115例患者中19例患者复发,对缓解组(96例)及复发组分别进行随访,在移植后1,3,6,12个月进行骨髓穿刺监测WT1基因水平,发现复发组的WT1基因相对表达水平高于缓解组,其中移植后6个月[缓解组( $187 \pm 50$ )  $\times 10^4$ ,复发组( $871 \pm 211$ )  $\times 10^4$ , $t=2.519$ , $P=0.014$ ],12个月[缓解组( $51 \pm 9$ )  $\times 10^4$ ,复发组( $1797 \pm 312$ )  $\times 10^4$ , $t=4.000$ , $P<0.05$ ]的WT1基因相对表达水平差异有统计学意义.WT1基因相对表达水平 $<87 \times 10^4$ 组2年总生存(OS)率,无进展生存(PFS)率均高于WT1相对表达水平 $\geq 87 \times 10^4$ 组,复发率低于WT1相对表达水平 $\geq 87 \times 10^4$ 组,两组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ).

关键字 基因,WT1 造血干细胞移植 白血病,髓样,急性 预后

## Targeting ID1 to reverse venetoclax resistance in AML by promoting senescent cell death transformation

Yue You<sup>1</sup>, Jiaxin Xu<sup>1</sup>, Yan Pan<sup>2</sup>, Ye Hua<sup>3</sup>, Jun Qian<sup>4</sup>, Yangjing Zhao<sup>1,4</sup>

1. Jiangsu University

2. Department of Laboratory Medicine, Lianshui County People's Hospital

3. Institute of Oncology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu University

4. Department of Hematology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

Corresponding Author E-mail: 2212213073@stmail.ujs.edu.cn

**Objective:** Venetoclax (ABT-199) is an oral, selective antagonist of B-cell lymphoma 2 (BCL-2) and can induce mitochondria-mediated apoptosis. Venetoclax was approved by the FDA in 2018 and has advanced the treatment options for acute myeloid leukemia (AML) patients, especially older patients. However, the prevalent use of venetoclax comes with a new challenge of resistance, particularly in the relapsed/refractory setting. Understanding the mechanisms of venetoclax resistance is pivotal to developing novel and effective strategies for drug combination regimens for AML patients. In this study, we aimed to provide laboratory evidence for targeting the inhibitor of DNA binding 1 (ID1) as an effective antitumor strategy to overcome venetoclax resistance in our venetoclax-resistant AML cell model.

**Methods:** By gradually increasing concentration after a continuous induction of venetoclax, we established two venetoclax-resistant AML cell lines from their parental cell lines, MV4-11 and SKM-1. Morphological observation, cell proliferation, cell cycle, apoptosis, and SA- $\beta$ -Gal assays were conducted to evaluate the characteristics of venetoclax-resistant cell lines. The transcriptome sequencing data of venetoclax-resistant cell lines and the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset (GSE125403) were comprehensively analyzed by bioinformatics methods to obtain the candidate genes for overcoming drug resistance. The elevated gene expression of ID1 was confirmed using the real-time qPCR and western blot analyses. Venetoclax-resistant cell lines were transduced with CRISPR/Cas9 lentivirus that specifically knockout ID1 to reverse drug resistance. The synergistic antitumor effects of venetoclax with ID1 specific inhibitor AGX51 were evaluated by CCK8 and cell apoptosis assays.

**Results:** We successfully established two venetoclax-resistant AML cell lines (MV4/Ven and SKM/Ven) by continuous exposure of parental cell lines (MV4/Par and SKM/Par) to graded concentrations of venetoclax. Compared with parental cell lines, resistant cell lines showed increased size, more irregular shape, more intracellular granules, and a smaller nucleo-cytoplasmic ratio. Venetoclax treatment induced apoptosis and cell-cycle arrest in G0/G1 phase in MV4/Par and SKM/Par cells. However, resistant cell lines showed strong resistance to apoptosis induced by venetoclax with high levels of cell senescence, cycle arrest in G2/M phase, downregulation of the proliferation-associated protein PCNA, and the upregulated expression of phosphorylated STAT3 and DNA damage molecule H2AX. Transcriptome analyses demonstrated that ID1 has significantly increased gene expression in both venetoclax-resistant AML cell lines, which was validated in mRNA and protein levels. Moreover, ID1 mRNA expression increased gradually in venetoclax-resistant cell lines with the resistance index becoming higher during the resistance induction process. ID1 depletion markedly inhibited cell proliferation in venetoclax-resistant

cell lines and restored the drug sensitivity to apoptosis induction. ID1 gene silencing upregulated expression of pro-apoptotic genes and further increased the accumulation of AML cells in cycle arrest in G2/M phase as well as high levels of cell senescence. Importantly, after ID1 gene silencing, venetoclax-resistant AML cell lines transformed from senescence state into cell death process in combination with venetoclax treatment. Consistent with the ID1 knockout results, the combination of venetoclax with the ID1 inhibitor AGX51 exhibited synergistic antitumor effects to inhibit cell proliferation and induce apoptosis.

Conclusion: These results clearly suggest that ID1 depletion sensitized AML venetoclax-resistant cells to venetoclax in a synergistic fashion to enhance proliferation arrest and cell death. Targeting ID1 can reverse venetoclax resistance in AML by promoting senescent cell death transformation, and can be a promising therapeutic strategy for restoring sensitivity to venetoclax.

Key Words acute myeloid leukemia; Venetoclax; DNA-binding inhibitor 1; drug resistance; senescence

## HBV感染对CLL患者治疗的预后影响

纪婷婷

淮安市第一人民医院

目的：分析HBV在初诊CLL患者中的感染情况，探讨其与CLL患者的预后关系。

方法：回顾性分析我院2019–2023年收治的65例初诊CLL患者的临床资料，根据有无HBV感染分为HBV阳性组及HBV阴性组，比较分析两组患者的临床资料及预后情况。

结果：65例患者中有10例患者（15.4%）呈HBV阳性；两组患者在年龄，性别，初诊时白细胞、血红蛋白、血小板计数，LDH， $\beta$ -微球蛋白水平分布均无明显差异（ $P>0.05$ ）；HBV阴性组较HBV阳性组具有更长的PFS[38.0个月 vs 30.1个月， $P<0.05$ ]，两组患者的OS均未达到。

结论：HBV感染对CLL患者治疗具有重要的预后预测价值。

关键字 关键词：慢性淋巴细胞白血病；HBV；无进展生存期；预后

## 维奈克拉联合HEA方案治疗KMT2A基因重排急性髓系白血病疗效观察

陶善东、问蓉、李佳欣、郑鑫琪、史文婷、丁邦和、于亮、王春玲

淮安市第一人民医院

目的：观察维奈克拉联合HEA（VHEA）方案诱导治疗伴KMT2A基因重排的急性髓系白血病（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/(m<sup>2</sup>·d), d1–7；依托泊苷 100 mg/d, d1–5；阿糖胞苷 100 mg/(m<sup>2</sup>·d), d1–7]治疗6例伴KMT2A基因重排AML患者。

结果：1、6例患者包括3例复发难治与3例初治患者，经1疗程诱导化疗后，5例患者均获得完全缓

解 (CR), 其中3例流式细胞术检测微小残留病 (MRD)  $< 1.0 \times 10^{-3}$ , 3例PCR检测MRD均为0.00%, 1例移植后13个月复发患者未能评价疗效即并发肺部感染死亡。2、3例在CR1行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), 1例于移植后12个月复发, 总生存时间20个月; 另2例目前仍处于无病生存状态, 分别随访15个月、5个月。3、2例患者未接受allo-HSCT, 1例生存4个月后因复发死亡, 1例目前CR状态维持化疗中。4、VHEA方案治疗6例KMT2A基因重排AML, 总CR率为83.3% (5/6), 无治疗相关死亡发生, 骨髓抑制、感染等化疗相关不良反应在可控制范围。

结论: VHEA方案能够显著提高KMT2A基因重排AML患者的CR率, 安全性良好, 可能是初治与复发难治伴KMT2A基因重排AML患者诱导缓解化疗的一种较好选择。

关键字 维奈克拉; VHEA方案; KMT2A; 急性髓系白血病; 异基因造血干细胞移植

## Evaluation of SLC25A37 as a prognosis biomarker and therapeutic target of acute myeloid leukemia by integrating TCGA and GEO datasets

Yang Li, Jiang Lin, Xiang-mei Wen, Zi-jun Xu, Ying Xu, Wen-bo Zhang, Jun Qian, Jichun Ma  
江苏大学附属人民医院

Background: Solute carrier family 25 member 37 (SLC25A37) affects tumor growth by regulating the transport of substances, but its role in acute myeloid leukemia (AML) remains unclear. In the present study, The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) databases were used to analyze the effect of SLC25A37 expression on the prognosis of AML.

Results: Four GEO datasets were utilized to analyze differentially expressed genes (DEGs), and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) analysis was used to establish a prognostic risk model to further screen genes. TCGA data were used to analyze the influence of the DEGs on the prognosis of AML patients, which obtained the SLC25A37 target gene. SLC25A37 gene expression was significantly decreased in AML versus normal samples. Low SLC25A37 expression was an independent risk factor affecting the prognosis of AML. The machine learning model was established by the random forest method, which included SLC25A37 expression level as an important feature, and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve for 1-year and 3-year overall survival (OS) was 0.65 and 0.85, respectively. In addition, SLC25A37 expression was positively correlated with B cells, CD8 T cells, cytotoxic cells, and immune checkpoints. SLC25A37 was also related to sensitivity to drugs, including pracinostat and selumetinib. Moreover, methylation degree and SLC25A37 expression were negatively correlated. Further, 12 miRNAs were predicted to regulate SLC25A37 gene expression.

Conclusion: SLC25A37 may be useful as a predictor of poor prognosis and a potent therapeutic target in AML.

Key Words SLC25A37; acute myeloid leukemia; prognostic biomarkers; therapy.



## 光学基因组图谱（OGM）联合NGS 对白血病进行精准遗传学危险度分层

王琴荣、杨倩、王谦  
苏州大学附属第一医院

目的：利用光学基因组图谱技术（OGM）联合NGS检测对恶性血液病AML和ALL进行基因组变异评估，对患者进行精准的危险度分层。

方法：OGM技术通过提取基因组超长片段DNA后利用DLE酶对基因组特定位点和骨架进行标记染色后通过纳米孔通道毛细管电泳将DNA拉直后将线性DNA拍照，而后将图像转换为数字信号，拼接DNA的结构与参考基因组进行比对，从而识别DNA的结构变异和拷贝数变异及杂合型状况。该方法分辨率为500bp，无法识别短片段的DNA异常。联合NGS技术可识别基因组的所有变异。该实验纳入29例AML和6例ALL患者，根据ELN2022风险分层。

结果：1. OGM检测到35例患者通过核型分析、FISH、RNA-seq等方法检测到的所有分子遗传学异常，准确率达到100%。

2. OGM在3例患者中检测到常规检测方法未发现的新的结构变异如Case29中的MLL-PTD，该患者的风险分层由中危组变为高危组；Case3中，OGM检测到核型分析中的t(8;13)(p11;q11)/ZMYM2::FGFR1还发现t(1;9)(q42.3;p13.2)/ZBTB5::ARID4B；Case27中发现了未报道的易位t(1;7)(q31.2;q31.1)，断裂位点在非编码基因内。

3. OGM给出了两例无分裂相患者的核型结果，并分别将其划为低危组和高危组。

结论：OGM解决了传统细胞遗传学检测技术的一些局限性，能够更准确的检测到患者体内存在的结构异常，联合NGS可精准遗传学危险分层，这对白血病发病机制、治疗方案和靶向药物的开发具有重要意义。

关键字 光学基因组图谱（OGM） NGS 基因组结构变异 遗传学危险度分层

## 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性系列不明白血病 （acute leukaemias of ambiguous lineage, ALAL）的 疗效及安全性分析

黄斯漫<sup>1,2,3,4</sup>、张彤彤<sup>1,2,3,4</sup>、万超玲<sup>1,2,3,4</sup>、周海侠<sup>1,2,3,4</sup>、  
徐明珠<sup>1,2,3,4</sup>、钱崇升<sup>1,2,3,4</sup>、孙爱宁<sup>1,2,3,4</sup>、吴德沛<sup>1,2,3,4</sup>、薛胜利<sup>1,2,3,4</sup>

1. 国家血液病临床研究中心；2. 江苏省血液病研究所  
3. 苏州大学附属第一医院；4. 苏州大学血液与骨髓移植研究所

目的：评价维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性系列不明白血病的有效性和安全性。

方法：根据第五版世界卫生组织造血系统肿瘤诊断标准，纳入2023年5月至2024年4月在苏州大学

第一附属医院初诊ALAL患者，入组患者接受维奈克拉100mg 第1天，200mg第2天，400mg，第3天至第21天，口服，阿扎胞苷（75mg/m<sup>2</sup>/d，第1天至第7天，皮下注射）方案诱导治疗，Ph阳性患者同时口服酪氨酸激酶抑制剂治疗，疗效评估参照2023年NCCN指南，使用SPSS 26.0软件进行统计学分析，采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果：研究共纳入8例患者，其中男性5例，女性3例。患者中位年龄46.5（13~66）岁。3例为急性未分化型白血病，3例急性Ph阴性T/髓系白血病，1例急性Ph阳性B/髓系白血病，1例急性Ph阴性B/髓系白血病，中位随访时间为7.5（1~28）个月。经过一个周期诱导治疗，3例（42.86%）获得CR，5例（62.5%）获得CRi，总体反应率（ORR）为100%。7例继续接受原方案巩固治疗，其中4例患者持续处于缓解状态并行异基因造血干细胞移植，2例患者复发，1例行CAV方案挽救性化疗后死亡，1例行原方案治疗。患者接受中位3.5（1~6）个周期维奈克拉联合阿扎胞苷的治疗。以移植为删失，中位OS及EFS均未达到。治疗过程中，治疗相关的3-4级的血液学不良反应为粒细胞减少（54.5%）、血小板减少（18.2%）、贫血18.12%，无治疗相关的3-4级的非血液学不良反应发生，无治疗相关的死亡发生。

结论：维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗ALAL安全有效，可作为异基因造血干细胞移植前的桥接治疗方案。为ALAL患者的治疗提供了新的思路和视角。

关键字 维奈克拉；阿扎胞苷；急性系列不明白血病；

## FLT3-ITD突变阳性复发难治急性髓系白血病的 单中心、回顾性研究

李慧颖<sup>1,2,3</sup>、邱桥成<sup>1,2,3</sup>、薛胜利<sup>1,2,3</sup>、戴海萍<sup>1,2,3</sup>

1. 国家血液系统疾病临床医学研究中心；2. 江苏省血液研究所；3. 苏州大学附属第一医院

目的：分析FLT3-ITD阳性复发难治急性髓系白血病（R/R AML）患者的临床特征，探讨FLT3-ITD阳性复发患者生存的预后因素。

方法：回顾性收集2017年1月至2023年12月在苏州大学附属第一医院住院治疗的FLT3-ITD阳性R/R AML患者的临床资料。394例诊断FLT3-ITD阳性AML患者，其中R/R AML患者137例（137/394，34.77%）。二代测序FLT3-ITD等位基因比值（AR）>1%为FLT3-ITD突变阳性。AML诊断参照WHO 2016标准，危险度分层和疗效评估参照ELN 2017标准。完全缓解后6个月内复发定义为超早期复发。电子病历系统收集患者资料，门诊或电话随访患者生存状态。SPSS 25.0进行统计学分析，绘制Kaplan-Meier生存曲线，采用log-rank检验比较生存差异。

结果：共纳入78例具有完整随访资料的患者。78例患者，原发难治16例，复发62例。复发患者中，超早期复发50例，早期复发4例，晚期复发8例。初诊和复发均伴FLT3-ITD（DX+RL+）的患者50例（50/78，64.1%），初诊FLT3-ITD阳性而复发FLT3-ITD阴性的患者（DX+RL-）14例（14/78，17.95%），初诊FLT3-ITD阴性而复发FLT3-ITD阳性的患者（DX-RL+）14例（14/78，17.95%）。DX+RL+组复发患者初诊FLT3-ITD中位AR值明显高于DX+RL-组（1.19 vs 0.27，P=0.004）。超早期复发患者中，DNMT3A共突变在DX+RL-组发生率低于DX-RL+组（0% vs 80.0%，P=0.006）；NPM1和DNMT3A共突变在DX+RL+组发生率低于DX-RL+组（20.5% vs 80.0%，P=0.005），两组余共突变无明显差异。68例（87.2%）化疗后复发，10例（12.8%）异基因移植（allo-HSCT）后复发，其中6例（6/10，60%）患者为DX-RL+。所有78例患者，原发难治中位OS为8.83个月，复发患者中位OS为19.63个月，差异无统计学意义。

( $P=0.174$ )。DX+RL+组联合DX+RL-组vs DX-RL+组中位OS为20.07个月vs 15.65个月( $P=0.588$ )，中位LFS为3.57个月vs 8.25个月( $P=0.380$ )，差异无统计学意义。DX+RL+组患者中位OS为15.47个月；DX+RL-组患者中位OS为29.13个月；DX-RL+组患者的中位OS为15.65个月，三组OS差异无统计学意义。14例DX-RL+组患者中，10例(71.4%)患者在初诊主克隆基础上新出现FLT3-ITD突变，中位AR为0.20(0.01~5.95)，提示10例患者FLT3-ITD阳性细胞为克隆演变。4例(28.6%)在初诊主克隆仍为FLT3-ITD阴性，复发时同时检测到FLT3-ITD阳性的新克隆，提示这部分患者FLT3-ITD阳性克隆为新出现的无关克隆。

结论：复发难治性FLT3-ITD阳性AML患者生存短，预后差。传统化疗模式下，多数FLT3-ITD阳性R/R AML患者仍为FLT3-ITD阳性复发。初诊FLT3-ITD阴性仅复发时检测到FLT3-ITD阳性R/R AML患者应警惕新的异常克隆，DX-RL+患者，FLT3-ITD存在为移植后复发时，多为过客突变。

关键字 复发难治性急性髓系白血病 FLT3-ITD

## IL-6敲减修饰的CD19 CAR-T细胞在治疗难治性或复发性急性B淋巴细胞白血病患者中的安全性和有效性分析。

马金凤<sup>1</sup>、薛胜利<sup>2</sup>、颜春龙<sup>1</sup>、张海国<sup>1</sup>、叶翎<sup>1</sup>、俞磊<sup>3</sup>、康立清<sup>3</sup>、徐南<sup>3</sup>、戴海萍<sup>2</sup>

1. 济宁市第一人民医院；2. 苏州大学附属第一医院；3. 上海油卡迪生物有限公司

严重的细胞因子释放综合征(sCRS)和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(ICANS)限制了嵌合抗原受体T细胞(CART)疗法的广泛应用。为了克服这些挑战，我们利用小发夹RNA(shRNA)元件将CD19 CAR-T细胞中白细胞介素-6(IL-6)基因沉默。我们的目标是为了减少单核细胞的活化和炎症细胞因子的释放，以降低sCRS和ICANS的发生率。多中心进行的I/II期临床试验中，我们比较了ssCART-19与普通CART-19细胞(cCART-19)在复发或难治性急性B淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)患者中的安全性和疗效。分析接受ssCART-19的47名患者和接受cCART-19的40名患者。ssCART-19组中 $\geq 3$ 级CRS的发生率仅为14.89%，而cCART-19组为37.5%。此外，ssCART-19组中仅有4.26%的患者出现1级ICANS，而cCART-19组中观察到4名患者(10%)出现1-2级ICANS，2名患者(5%)出现3级ICANS。ssCART-19达到了更高的完全缓解(CR)和具有不完全血液学恢复的CR(CRi)率(91.49% vs 85%)。中位随访时间21.9个月(0.33~101.7个月)，cCART组的累积非复发性死亡率(NRM)为13.6%，而ssCART-19组为10.4%( $P=0.33$ )。ssCART-19的中位总生存期(OS)为37.17个月，而cCART-19为32.93个月( $p=0.40$ )。中位无进展生存期(PFS)为ssCART-19组的24.17个月，而cCART-19组为9.33个月( $p=0.23$ )。ssCART-19组的6个月PFS高于cCART-19组( $p=0.0145$ )。ssCART-19提高了CART治疗r/r B-ALL的安全性和有效性，表明它为一种有前景的治疗方法。

关键字 白介素-6；CD19-CART；急性B淋巴细胞白血病；CRS；ICANS

# ICC诊断标准下维奈克拉联合去甲基化药物 与传统化疗方案治疗急性髓系白血病伴骨髓增生异常 相关改变患者的疗效比较

万超玲、薛胜利、刘芳彤、黄元宏、曹涵钰、戴海萍、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血液科

目的：观察急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变（AML-MR）亚型患者接受不同诱导治疗方案的疗效差异。

方法：回顾性收集2017年1月到2023年6月在苏州大学附属第一医院新诊断的AML-MR患者的临床资料。AML-MR的诊断标准参照2022年AML国际共识分类标准（ICC），疗效标准参照2017年ELN指南。仅纳接受维奈克拉联合去甲基化药物（VEN+HMA）、7+3方案（蒽环类+标准剂量阿糖胞苷）、预激方案治疗的患者。比较患者接受不同诱导治疗后的治疗反应和生存。分类变量采用卡方或Fisher精确检验，采用Kaplan-Meier法进行生存分析，采用二元Logistic回归模型和Cox回归模型分析影响疗效和生存的相关因素。

结果：共纳入264例AML-MR患者，中位年龄48（18~64）岁，男性154（58.3%）例，女性110（41.7%）例。接受VEN+HMA方案、7+3方案和预激方案治疗的患者分别有70例、118例和76例。VEN+HMA组患者的首次诱导总体反应率（ORR=CR+CRi+MLFS）为74%，显著高于7+3方案组（74% vs 45%， $P<0.001$ ）和预激方案组（74% vs 54%， $P=0.011$ ）。首次诱导后获得治疗反应的患者中，VEN+HMA组患者的可测量残留病灶（MRD）阴性缓解率为40%，显著高于7+3方案组（40% vs 19%， $P=0.001$ ）和预激方案组（40% vs 21%， $P=0.013$ ）。147例患者接受了异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）。AML-MR患者接受allo-HSCT后，总体生存（OS）和无事件生存（EFS）明显优于未接受allo-HSCT的患者（中位OS：未达到 vs 16.6个月， $P<0.001$ ；中位EFS：16.7 vs 4.3个月， $P<0.001$ ）。在未接受allo-HSCT的117例患者中，VEN+HMA、7+3组和预激三组分别有20例、31例、29例患者继续接受原方案巩固治疗。三组患者的中位随访时间分别为13（12~15）个月、22（19~26）个月、36（32~40）个月，OS无显著差异，但接受VEN+HMA巩固治疗组患者的中位EFS长于7+3组（未达到 vs 6.6个月， $P=0.049$ ）和预激组（未达到 vs 3.9个月， $P=0.031$ ）。多因素分析结果显示，VEN+HMA是较高ORR（ $OR=3.532$ ， $P<0.001$ ）和较好EFS（ $HR=0.398$ ， $P<0.001$ ）的独立有利因素。

结论：年轻成人新诊断AML-MR患者，对不同诱导方案敏感性存在差异。本研究结果显示，VEN+HMA方案的诱导缓解率和EFS优于传统化疗，可作为年轻成人新诊断AML-MR患者一线诱导治疗方案。

关键字 急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变，ICC，维奈克拉，7+3，预激方案



## 克拉屈滨、阿糖胞苷联合维奈克拉方案 治疗急性白血病的的作用机制研究

黄元宏<sup>1</sup>、葛帅帅<sup>1</sup>、王秒<sup>1</sup>、张知鸢<sup>1</sup>、李岩岩<sup>1</sup>、刘松柏<sup>2</sup>、戴海萍<sup>1</sup>、薛胜利<sup>1</sup>

1. 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
2. 苏州医学生物技术重点实验室，苏州卫生职业技术学院

目的：克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉（CAV）在复发难治急性髓系白血病中具有较高的再诱导缓解率，被纳入中国复发难治急性髓系白血病诊断和治疗指南。这三种药物联合抗白血病的作用机制尚不明确。拟通过一系列体外细胞模型，探索克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉的抗白血病机制。

方法：使用CCK-8法观察克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉单药及联合用药对急性髓系白血病(AML)细胞系HL60、MOLM-13和急性淋巴系白血病(ALL)细胞系RS4;11增殖的影响，利用CompuSyn软件计算药物联合指数（CI）。通过Annexin V/PI双染色、JC-1染色和Western blotting检测克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉对急性白血病（AL）细胞凋亡的影响。使用流式细胞仪检测克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉对细胞周期的影响，并用Western blot验证三药对急性白血病DNA损伤的作用。

结果：克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉单独或联合应用均能显著抑制白血病细胞的增殖，且呈剂量依赖性，并具有协同作用（CI<1）。CAV联合用药在诱导AL细胞凋亡方面具有明显的协同作用（P<0.05），三种药物联用可显著降低线粒体膜电位，诱导内源性凋亡，同时显著切割激活Caspase 3和PARP。CAV可使细胞阻滞于G0/G1期，Western blot结果显示，CAV组 $\gamma$ -H2A.X表达上调，药物联合显著诱导DNA双链断裂。

结论：克拉屈滨、阿糖胞苷和维奈克拉单药及联合方案通过抑制细胞增殖、诱导细胞内源性凋亡、阻滞细胞周期和促进DNA双链断裂，发挥抗白血病效应。

关键字 克拉屈滨，阿糖胞苷，维奈克拉，抗白血病

## FCM联合多重PCR技术治疗慢性淋巴细胞白血病的 疗效分析

李世豪

东南大学附属中大医院

目的：研究FCM联合多重PCR技术治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效。

方法：选择本医院血液科临床2022年6月1日-2023年9月1日100治疗慢性淋巴细胞白血病的病人作为研究对象，将病患分为研究组和对照组：每组50名病患。对照组选用常规治疗方法，研究组选用FCM联合多重PCR技术治疗。对比两组治疗期指标、治愈率情况以及满意程度。

结果：经过研究对比发现，经过FCM联合多重PCR技术治疗技术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，差异具有统计学意义（P<0.05）。经过研究对比发现，经



过FCM联合多重PCR技术治疗的研究组患者的治愈率明显高于接收常规治疗模式的对照组患者。经过研究对比发现, 经过FCM联合多重PCR技术治疗的研究组白血病患者治疗满意度明显高于接收常规治疗模式的对照组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

结论: 经过本文研究发现对于FCM联合多重PCR技术治疗慢性淋巴白血病患者成功率具有十分重要的价值意义, 值得在临床上广泛推广运用。

关键字 FCM;PCR;慢性淋巴白血病; 疗效分析

## 基于 TCGA 数据的急性髓性白血病患者 LncRNA 预后风险模型

郑卓军、顾伟英

常州市第一人民医院

目的: 急性髓性白血病 (AML) 是一种造血干细胞和前体细胞的恶性克隆性疾病。在中国, 白血病的发病率为每10万人中有3-4人。在恶性肿瘤导致的死亡病例中, 白血病在男性中排名第六, 在女性中排名第七, 在儿童和35岁以下的成人中排名第一。在中国, 急性白血病 (AL) 的发病率明显高于慢性白血病, 而急性髓性白血病 (AML) 是最常见的 (1.62/10万人)。近年来, 强化化疗、造血干细胞移植和严格的支持性治疗显著改善了60岁以下AML患者的预后。此外, 30%的非急性早幼粒细胞白血病患者预计能够长期存活。然而, 尚未建立一个良好的生存时间预测量化模型。本研究旨在结合来自TCGA的AML临床数据, 获得预后相关的生物标志物, 构建AML患者中与lncRNA相关的预后风险模型, 并帮助AML患者制定临床治疗决策。在本研究中, 从癌症基因组图谱 (TCGA) 中下载了151名AML患者的转录数据。使用Perl语言整理数据, 使用R语言进行数据分析, 试图确定AML的有效预后生物标志物, 并使用AML患者的lncRNA构建预后风险模型。

方法: 我们分析了从TCGA获取的151名AML患者的转录组信息, 并提取了lncRNA的表达数据。根据突变频率, 将患者分为高突变组 (基因组不稳定组, 突变频率前25%) 和低突变组 (基因组稳定组, 突变频率后25%)。使用R语言包“limma”分析了两个组之间lncRNA表达的差异, 并使用“survival”、“caret”和“glmnet” R语言包筛选了与临床预后相关的lncRNA。随后, 通过不同的方法构建并验证了与预后相关的风险模型。

结果: 根据TCGA中的lncRNA表达数据, 我们发现七个lncRNA (即AL645608.6、LINC01436、AL645608.2、AC073534.2、LINC02593、AL512413.1和AL645608.4) 与AML患者的临床预后高度相关, 因此我们基于LINC01436、AC073534.2和LINC02593构建了一个lncRNA的预后风险模型。进行了差异表达lncRNA相关靶基因的基因本体 (Gene Ontology) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 绘制了受试者工作特性 (ROC) 曲线, 使用TARGET数据库评估该模型在儿童中的适用性, 并使用GEO数据库进行了外部验证。此外, 验证了源自人类的各种AML细胞系中lncRNA的不同表达模式。

讨论: 根据149个样本的突变数据, 我们使用将患者分为高突变组和低突变组。然后筛选出高突变组和低突变组的差异lncRNA表达。通过单变量Cox回归分析, 我们筛选出七个与预后相关的lncRNAs, 即AL645608.6、LINC01436、AL645608.2、AC073534.2、LINC02593、AL512413.1和AL645608.4, 并基于多变量Cox回归建立了预后风险模型公式。其中, LINC01436的回归系数大于0, 与生存时间呈负相关, 而两个lncRNAs (AC073534.2和LINC02593) 的回归系数小于0, 与生存时间呈正相关。我们通过多变量Cox

分析提取了lncRNAs的回归系数，并构建了由lncRNAs组成的三个预后风险模型。在这三个lncRNAs中，LINC01436已在胃癌、肺癌等疾病中报道。然而，目前没有研究调查AC073534.2和LINC02593。此外，我们使用预后模型根据中位风险评分计算每个样本的风险评分。样本被分为高风险组和低风险组。我们使用R语言绘制了相关的热图、ROC曲线和Kaplan-Meier曲线。ROC曲线显示，预后模型对于预测AML患者的1年和5年生存具有稳定的预测能力，这表明该模型具有良好的预测能力。此外，在不同临床特征下，高风险组的OS率显著低于低风险组，这表明预后模型可以区分不同预后的患者。因此，我们确定该预后模型可以作为一种具有高临床价值的独立预后标志物。该模型可以准确地对患者进行分层，并帮助确定患者是否更积极地进行治疗。此外，预后模型的预测能力不受年龄和性别等临床病理因素的影响，因此具有良好的适用性。与已知的预后生物标记物相比，所开发的模型在预测AML患者预后方面更为方便直观。如果我们的预后模型能与已知的AML分子标志物如FLT3-ITD、C-KIT突变等结合使用，我们可以进一步筛选高风险组并指导临床制定个性化治疗方案。因此，我们认为该预后模型具有广泛的应用前景。

关键字 急性髓性白血病、长链非编码RNA、预后风险模型

## 在急性髓细胞白血病患者类似急性早幼粒细胞白血病中发现一种新型的NUP98::POU6F2融合基因

文丽君、丁文静、陈苏宁

苏州大学附属第一医院

急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓性白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的一种特异性亚型，其特点是早幼粒细胞期分化受阻，存在PML::RARA融合。在极少数情况下，RARA与变体APL中的其他伙伴融合在一起。更罕见的是，非RARA基因在类似APL的AML患者中重排。然而，这些非典型病例的潜在疾病发病机制在很大程度上是未知的。在这里，我们报告了一名成年男性AML患者的NUP98::POU6F2融合基因的鉴定和特征，该患者表现出APL样形态和免疫表型。在机制上，我们发现NUP98::POU6F2可以损害全反式维甲酸(ATRA)介导的转录控制和髓细胞分化。同时，NUP98::POU6F2可以和野生型POU6F2的结合，影响其本身的诱导分化的作用并导致ATRA诱导的反应减弱和髓细胞活化，这表明NUP98::POU6F2可能介导POU6F2抑制。我们证实NUP98::POU6F2融合蛋白和Menin蛋白的结合，Menin抑制剂能够有效促进细胞死亡并导致同源盒家族蛋白下调。我们的研究表明，尽管本病历缺乏重排的RARA，但我们的研究表明，融合蛋白NUP98::POU6F2破坏改变的视黄酸信号通路可能是APL样特征的基础，证实了该信号通路在APL发病机制中的重要性，并且提出Menin抑制剂有望成为该类患者或者NUP98重排患者有效的治疗药物。

关键字 APL, AML, POU6F2, Menin

## 20例染色质剪接体突变相关的急性髓系白血病患者 临床特征及预后分析

黄炎青

东南大学附属中大医院

目的：急性髓系白血病是起源于造血干细胞的恶性肿瘤，基于基因测序技术将染色质剪接体突变相关的急性髓系白血病（chromatin-spliceosome-acute myeloid leukemia, CS-AML）定义为新的AML亚型。2022年ELN定义染色质剪接体相关突变（CS突变）为不良预后标志物。本研究回顾性分析本院初治AML（非APL）患者资料，初步探讨CS-AML的临床特征及预后。

方法：回顾性分析2018年1月至2022年3月就诊于我院血液科的初治AML（非APL）患者109例，分组为染色质剪接体突变相关的急性髓系白血病（CS-AML：定义根据2016年基因组分类：患者初诊时存在以下基因突变：RUNX1、ASXL1、BCOR、STAG2、EZH2、SRSF2、SF3B1、U2AF1ZRSR2一种或多种突变，或存在MLL-PTD。在存在白血病遗传学重现性的情况下，即in（16）、t（15；17）、t（8；21）、t（6；9）、复杂核型、MLL融合基因，TP53、NPM1突变或CEBPA双等位基因突变，需要两个或更多染色质剪接体突变）组、继发AML（sAML）组、初发AML（de novo AML）组。对患者进行临床特征、治疗反应、生存期及MRD进行分析。

结果：109例初治患者被分组为20例CS-AML患者、20例sAML患者和69例de novo AML患者。CS-AML患者中位突变基因数3（1-5）个，最常见的CS突变是RUNX1（40%，8/20）和ASXL1（25%，5/20），CS-AML患者中位年龄67.5岁，中位血红蛋白63.5g/L，中位原始细胞比率39%。CS-AML诱导治疗后缓解率为65%，中位OS为143天（95% CI：108-177天），均明显劣于de novo AML组（P值均<0.05）。缓解期CS突变频数明显下降，多因素分析显示，CS突变为影响患者总生存期（HR：2.294，95%CI：1.21-4.35，P=0.011）的独立不良预后因素。10例CS-AML患者在CR后行流式MRD检测，MRD中位数为0.885%，5例患者疾病缓解期监测CS突变持续存在。

讨论：本研究中18%的初发AML患者被分类为CS-AML，该类患者的临床特征为发病年龄较高、血红蛋白水平较低、骨髓原始细胞比率较低、多伴病态造血现象，呈现与继发性AML相似的特征。与sAML（30%患者为正常核型，30%患者伴+8）不同，CS-AML患者大部分（70%）为正常染色体核型，仅1例CS-AML患者伴+8核型，说明CS-AML有其独特遗传学特征，可能为介于sAML与de novo AML之间的独特亚型。在疗效与生存方面，结果显示CS-AML完全缓解率、生存率均与sAML相似，劣于denovo AML。本研究通过cox多因素分析发现，CS-AML为影响患者生存期的独立不良预后因素。诱导治疗后CS-AML患者CR率为65%，明显劣于de novo AML患者。

由于本研究病例数较少，未来需要大样本、多中心临床数据进一步验证和评估，为我国AML患者的精准治疗提供更多依据。

关键字 急性白血病，染色质剪接体突变

## 一例以血小板减少及脾肿大为表现的慢性粒单细胞白血病

王骏、金楠、管子莹  
东南大学附属中大医院血液科

目的：分析一例以血小板减少及脾肿大为表现的慢性粒单细胞白血病(CMML)患者的诊治过程。

方法：回顾性研究。分析2024年1月至2024年5月于东南大学附属中大医院血液科收治的一例经治的CMML患者的临床表现、基因突变等实验室特征及临床疗效。

结果：患者女性，63岁，8月前（2023-10）无明显诱因下出现明显的消瘦腹胀。当地血常规：WBC  $4.24 \times 10^9/L$ ，MONO  $1.86 \times 10^9/L$ ，Hb108g/L，PLT  $8 \times 10^9/L$ ；上腹彩超：脾大小约18.3cm × 5.0cm，脾肋下10cm；全腹部CT增强(2033-11-12)：脾肿大、脾脏上缘低密度灶，梗死考虑；骨髓形态：原始粒细胞占1.5%，类P-H畸形、内外浆及颗粒减少或缺如等病态粒细胞(>10%)；MPN-FISH：FIP1L1/PDGFRa融合基因阴性，PDGFR8重排阴性，FGFR1重排阴性，BCR/ABL融合基因阴性；MDS / MPN相关基因突变：KRAS 35.5%；染色体46, XX [1]。诊断CMML-0，2023-11-02起予阿扎胞苷75mg/m<sup>2</sup> 2 HD qd d1-d7单药治疗2个疗程，疗效欠佳。

2024-1-30收住我院血液科。骨髓形态：原始粒细胞占0.4%，病态造血消失；MDS / MPN 相关基因突变：KRAS 突变44.56%；脾脏：长19.64cm，脾门厚6.11cm，肋下8.49cm。诊断CMML-0，梅奥分子模型(MMM)危险度分层为高危。2024-02-18予阿扎胞苷75mg/m<sup>2</sup> 2 HD qd d1-d7, 芦可替尼5-15mg/d (根据血小板高低调整)，d1-28, 4周为1个疗程。2024-05-14血常规：WBC  $2.92 \times 10^9/L$ ，MONO  $0.90 \times 10^9/L$ ，Hb103g/L，PLT  $172 \times 10^9/L$ ；上腹彩超：脾脏大小约13.15cm × 4.13cm，肋下未见。4个疗程后评估为部分缓解(PR)。

结论：阿扎胞苷联合芦可替尼方案治疗以血小板减少及脾肿大为表现的CMML有效，KRAS突变是CMML的常见突变之一，芦可替尼作为JAK-2抑制剂不限于基因类型，缩脾效果显著，但长期疗效有待于进一步研究。

关键字 慢性粒单细胞白血病；；血小板减少；脾肿大；芦可替尼

## 急性B淋巴细胞白血病骨髓系克隆表达一例

田雨露、张孝平、王飞、葛峥  
东南大学附属中大医院

目的：认识急性B淋巴细胞白血病(B-lineage acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)骨髓系克隆患者的诊断及治疗策略。

方法：通过报道一例急性B淋巴细胞白血病骨髓系克隆患者的诊疗经过，分析患者的骨髓形态学、细胞遗传学、分子生物学及免疫学检查、治疗反应及转归。

结果：患者女性，64岁，因“发现血小板减少2年，乏力1月”于我院就诊。2年前患者体检发现血小板减少，期间多次复查血小板波动于 $40-70 \times 10^9/L$ ，未重视。入院后完善检查：血细胞



分析：白细胞计数： $3.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白量： $78g/L$ ，血小板计数： $57 \times 10^9/L$ 。骨髓象：骨髓增生极度活跃，粒系占1.20%，红系占6.40%；三系未见病态造血，淋巴细胞极度增生，原幼淋占88.8%；组化染色：POX：-；PAS：77%+（粗颗粒）。血片：原幼淋25%；骨髓免疫分型示：原始细胞占79.30%，LAIPS：cCD79a+CD34+CD19+CD10+CD22+CD38+HLA-DR+CD33少部分+；FISH：BCR/ABL阴性；染色体核型：46,XX,del(20)(q12)[20]；血液肿瘤基因NGS：SF3B1:p.K700E,错义突变48.43%；TET2:p.Asn1888GlnfsTer4,移码突变42.64%。诊断急性B淋巴细胞白血病（高危）。予CP方案预处理，后行VDLP方案诱导化疗。诱导化疗第15天，复查骨髓象：骨髓增生减低，偶见原幼淋；流式MRD：阴性。行CAM方案、MA方案巩固2疗程。复查骨髓象示：骨髓增生活跃，淋巴比例减低，偶见幼淋；流式MRD：阴性；染色体核型：46,XX,del(20)(q12)[20]；淋系肿瘤基因NGS：TET无义突变：p.Q1632,突变丰度：0.38%；p.L500fs4,突变丰度：16.11%；p.H1817Tfs5,突变丰度：1.36%。

讨论：本例患者根据骨髓形态学及免疫学检查，诊断ph-B-ALL，但细胞遗传学及分子生物学检查，提示存在髓系肿瘤相关克隆。结合患者既往有血小板减少病史，考虑骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic syndrome, MDS）转化可能。查阅相关文献，MDS转化为急性B淋巴细胞白血病较罕见，既往仅有个别案例报道，未有进一步机制研究。有学者认为与MDS个体发育中存在淋巴潜能的早期祖细胞分化过程产生偏倚有关。既往案例报道，有MDS相同细胞遗传学的ALL患者可能对ALL化疗产生耐药，往往预后较差。本例患者在接受VDLP诱导化疗早期达到形态学缓解，但细胞遗传学及分子生物学在巩固治疗2疗程后仍持续阳性，未达到深层次缓解，预后有待继续随访验证。

关键字 急性白血病；骨髓增生异常综合征

## 一例伴有ARPP21-JAK2融合基因的 急性淋巴细胞白血病报道

顾岩、张静、葛峥

东南大学附属中大医院

目的：成人急性淋巴细胞白血病（ALL）是一种预后较差的，以未成熟淋巴细胞异常增殖为特点的疾病，其预后较差往往与分子学异常有关。BCR-ABL1融合基因、MLL重排等已明确为ALL的高危因素。而WHO 2016版分类指南将Ph-like ALL和ETP-ALL划分到伴重现性遗传学异常的原始B淋巴细胞白血病/淋巴瘤大类中，并定义为新型高危亚型。本文将报道一例新型高危ALL亚型及其诊疗过程。

结果：患者，男，29岁，2023-7-5因“发现皮肤瘀点瘀斑20天”就诊。入院查血常规：白细胞计数 $30.04 \times 10^9/L$ ，血红蛋白水平 $122g/L$ ，血小板计数 $4109/L$ ；乳酸脱氢酶： $1071U/L$ 。骨髓穿刺（2023-7-6）常规：淋巴细胞显著增生，原始细胞占94.8%；可见涂抹细胞。免疫分型：原始细胞57.25%，cCD79a+CD34+CD19+CD10+CD20+CD22+CD38少部分+CD33部分+，结论：CD33部分+急性B淋巴细胞白血病；染色体：46,XY[20]；FISH：BCR/ABL阴性；分子：淋系融合基因阴性、淋系基因突变阴性、Ph-like融合基因组套阴性。确诊为Ph阴性急性B淋巴细胞白血病 标危组。于2023-7-7行VDCLP方案首次诱导治疗，2023-7-21（d14）评估骨髓穿刺：异常细胞占55%，评估为NR，继续后半程VDCLP，2023-8-4（d28）评估骨髓穿刺：异常细胞占20%。首次诱导治疗未达CR。患者治疗反应差，与初诊疾病评估不一致，加做RNA-seq，查见ARPP21-JAK2融合基因。这是一种少见新型Ph-like ALL分子标志，重新评估患者预后为高危，遂2023-8-5选用东南大学附属中大医院血液科制定的复发难治ALL临床试验方案：



西达本胺+Hyper-CVAD再诱导治疗。2023-8-23（化疗后18天）复查骨髓穿刺：增生活跃，未见原始细胞；免疫分型：未检出MRD。后予患者芦可替尼+化疗巩固治疗2周期，行同胞全相合异基因移植，期间多次检测骨髓形态及免疫分型，均为MRD阴性状态，融合基因阴性，患者无病生存至今，已达12月。

讨论：Ph-like ALL最早由Mullighan及Den Boer等提出，通过高通量基因表达谱技术发现，其基因表达谱与Ph阳性患者高度相似，同时伴有一系列分子遗传学改变以及较差的临床预后，因此把这一高位预后的新亚型称为Ph样ALL。Ph-like ALL主要涉及ABL通路及JAK-STAT通路，其分子靶向药物分别为酪氨酸激酶抑制剂（TKI）及JAK抑制剂。Ph-like ALL的识别往往是诊断的难点，目前通过融合基因的筛查和基因表达水平的检测可以识别常见的Ph-like ALL分子学异常，对于某些预后较差，但是分子遗传学阴性的患者，可以通过RNA-seq技术辅助诊断，并应用相应靶点药物进行治疗。

关键字 急性淋巴细胞白血病 高危 ARPP21-JAK2 芦可替尼

## 流式细胞术在急性白血病患者诊断及治疗中的应用

吴芬、马金龙、杜海珍、随敏  
东南大学附属中大医院

目的：探讨流式细胞术（FCM）在急性白血病患者（AL）诊断及治疗中的应用价值。

方法：75例急性白血病患者采用CD45/SSC双参数散点图射门法进行多色流式细胞检测技术进行免疫表型分析并预后相关分析。

结果：结合细胞形态学，通过FCM术检测确诊的AML患者有73例（98.67%），其中CD13、CD117、CD33及CD34的检出率较高，依次为84.95%、80.82%、79.45%及71.23%；43.84% AML患者检出淋系抗原表达，以CD56、CD7检出率较高，分别为18.18%、17.80%；另2例为B-ALL，进一步预后分析发现伴淋系抗原表达（Ly+AML）AML组患者首次化疗后完全缓解（CR）率显著低于Ly-AML组患者（37.5% VS 63.41%， $P < 0.05$ ），两组患者4年总生存期（OS）相近（15月 VS 23月， $P > 0.05$ ），2例B-ALL首次化疗后获得CR。

结论：Ly+AML首次化疗后CR低，跨系抗原CD7、CD56表达的AML患者对首次诱导治疗反应差，但不影响预后；细胞形态学是诊断基础，而FCM术更为敏感、准确，两者相辅相成，不可或缺。

关键字 急性白血病；流式细胞术；免疫分析；

## 一例伴GTF2I::RARA融合慢性粒细胞白血病变异型 早幼粒细胞急变的实验诊断及预后

马金龙、吴芬、随敏  
东南大学附属中大医院

目的：首次报道1例伴GTF2I::RARA融合慢性粒细胞白血病(CML)变异型急性早幼粒细胞白血病(APL)变，探讨其临床特征、实验诊断及治疗预后。

方法：回顾1例CML患者病程各阶段的外周血(PB)及骨髓(BM)细胞形态学特征、传统染色体核型

(CC)、荧光原位杂交(FISH)信号特征、流式细胞学(FCM)免疫表型、实时荧光定量(RT-PCR)融合基因初筛及RNA靶向二代测序的实验诊断、治疗及随访结果。

结果：46岁男性患者于2021年5月确诊CML-BP，尼洛替尼200mg/日治疗3个月(m)血液学完全缓解(HCR)后自行停药。2022年9月患者白细胞(WBC)增高血小板(PLT)减少，BM原始细胞0.4%，早幼粒32%，形态学提示CML-BP(APL不能除外)。FCM示有0.2%的幼稚细胞，表达CD34、CD13、CD33。另见68.2%幼稚细胞群体表达CD13、CD33、CD11b、CD64和CD4，弱表达CD14和CD15，CD117阴性。CC示：46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2)[10]/46,idem,add(21)(p13)[4]/49,idem,+6,t(7;17)(p11.2;p11.2),+8,del(16)(q12),+der(22)t(9;22)[10],PML::RARA双融合探针FISH显示3R2G不典型异常信号，未见融合。包括7个RARA伙伴基因(PML、STAT5B、NUMA1、BCOR、FIP1L1、PLZF、NPM)的实时荧光定量(RT-PCR)58种融合基因定性筛查检出BCR::ABL1(p210)阳性，其他阴性，T315I突变阴性。鉴于形态学提示早幼粒细胞显著增多及PML::RARA双融合探针FISH不典型异常信号，进一步FISH检测RARA断裂探针重排阴性，靶向RNA二代测序检出BCR::ABL1和GTF2I::RARA融合基因双阳性。最终确诊为伴GTF2I::RARA融合的CML变异型APL变，继续予以尼洛替尼治疗。2m后达到HCR,3m后RT-PCR示BCR::ABL1达到MR4.5,6m后BCR::ABL1 0.776%。2023年8月再次WBC增高伴PLT减少入院。BM形态学原始细胞1%，早幼粒40%。FCM可见77.56%异常细胞群表达CD15、CD64、CD11b、CD13、和CD33,CD11c、CD117阴性。CC示49,XY,+6,t(7;17)(p11.2;p11.2),+8,t(9;22)(q34.1;q11.2),del(16)(q12),+der(22)t(9;22)[18]/46,XY[2]。BCR::ABL1 76.512%，GTF2I::RARA 156.49%，T315I突变阳性，诊断变异型APL复发。奥雷巴替尼40mg隔日一次口服治疗1m后HCR,2m后BCR::ABL1 10.43%。5m后BCR::ABL1 0.285%,9m后(2024年5月)持续HCR,BCR::ABL1 0.95%，RARA::GTF2I 0.47%，达到持续细胞遗传学缓解(CCyR)。

讨论：在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时代，大多数CML-CP初诊患者可获得与一般人群接近的预期寿命，但仍有少数进展为CML-BP，生存期小于1年。对于CML-BP的诊断标准，世界卫生组织(WHO)要求PB或BM原始细胞 $\geq 20\%$ ，对于CML进展期早幼粒增多但原始细胞较低的分期，国际血液和骨髓移植登记处、M.D.安德森癌症中心和欧洲白血病网分别将原始加早幼粒细胞 $> 20\%$ 和 $\geq 30\%$ 且原始细胞 $< 30\%$ 归于CML加速期(AP)，WHO无相关标准，但将ph+伴ACA归于CML-AP。绝大多数的APL是以异常形态的早幼粒细胞和t(15;17)形成的PML::RARA融合基因为特征的AML亚型。约2%的变异型APL伴有其他类型的融合基因，目前文献仅有1例报道变异型APL伴GTF2I::RARA融合。本研究首次报道在CML进展期患者具有APL形态学典型特征，GTF2I::RARA和BCR::ABL1双阳性，并经FISH同时应用BCR::ABL1双融合探针和RARA断裂探针在同一个分裂中期细胞中证实双阳性，表明继发的GTF2I::RARA融合来源于ph+同一克隆。不同于典型及其他变异型的APL，两例GTF2I::RARA变异型APL都具有表达CD13、CD33和CD64,CD117阴性的独特免疫表型。与其他变异型APL和CML-BP患者的极差预后不同，本例患者自行停药后BP,但T315I突变阴性，表明因TKI未达足够疗程而非TKI耐药所致。在BP复发后T315I突变阳性，尼洛替尼耐药，更换为奥雷巴替尼单药治疗，再次获得持续HCR和CCyR。

关键字 慢性粒细胞白血病，变异型急性早幼粒细胞白血病，BCR::ABL1，GTF2I::RARA

## T淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病一例

朱晶晶、李渭阳  
苏州弘慈血液病医院

目的：报道1例T淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病的临床特征和诊断经过，以提高对该病的

认识。

方法：回顾性分析1例T淋巴瘤母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病的诊断经过，分析其临床特征、颈部淋巴结病理，骨髓活检以及MICM结果。

结果：患者，男，58岁，2024年04月发现颈部肿块。就诊于当地医院血象提示白细胞、血小板偏高。行右颈部淋巴结活检，病理诊断：（右颈部淋巴结）高度恶性肿瘤，综合多次免疫标记，本例考虑髓系肉瘤。骨髓活检：取材不佳，少数造血组织中，粒系比例偏高，红系比例偏低，巨核细胞可见，淋巴细胞散在，未见肿瘤性增生；骨髓形态：骨髓增生减低，粒系占80%，NAP积分偏高，红系占0.5%，巨核细胞未见；血液肿瘤免疫分型：未见明显异常。染色体：46, XY, t(19; 22)(p13.3; q11.2)[19]/46, XY[1]。2024年05月就诊于我院，血常规提示白细胞、血小板偏高；骨髓形态：骨髓感染象，粒红比增高，原幼细胞占2.0%，嗜酸粒及嗜碱粒比例增高；MDS免疫分型：分析0.9%的原始细胞群体，为髓系抗原表达，表型异常；粒细胞分化抗原表达异常。另见2.2%嗜碱性粒细胞；淋巴瘤免疫分型：未见异常表达。多重PCR：检测到BCR::ABL1融合基因转录本；骨髓BCR::ABL1-FISH：88%阳性；染色体：46, XY, t(19; 22)(p13.3; q11.2)[19]/46, XY[1]；骨髓病理：未见肯定瘤细胞浸润；同步完善左侧颈部淋巴结活检：（淋巴结）淋巴结结构破坏，结合免疫组化结果，支持诊断T淋巴瘤母细胞性淋巴瘤。MDS免疫分型（淋巴结）：分析82.5%的幼稚细胞群体，为T淋系抗原表达，符合胸腺皮质T-ALL表型；淋巴结BCR::ABL1-FISH：阴性；淋巴瘤免疫分型（淋巴结）：见约80%的原始/幼稚细胞，为T淋系抗原表达，符合胸腺皮质T-ALL表型；结合全身PET-CT检查，诊断为慢性粒细胞白血病（慢性期）合并T淋巴瘤母细胞淋巴瘤（IV期，A组）；近期予以伊马替尼+HyperCVAD A方案化疗。

讨论：该例患者骨髓样本染色体核型为t(19; 22)(p13.3; q11.2)，为t(9; 22)的变异易位，多重PCR及FISH提示BCR::ABL1(P210)88%阳性，且成熟中性粒细胞可见明显BCR::ABL1阳性；淋巴结免疫分型及病理提示T淋巴瘤母细胞性淋巴瘤，淋巴结BCR::ABL1-FISH阴性，证实该患者慢性粒细胞白血病慢性期与T淋巴瘤母细胞淋巴瘤为两种独立发生的疾病，此类情况在临床上较为罕见，故早期精准诊断并及时针对两种疾病进行治疗可增加患者生存获益。

关键字 T淋巴瘤母细胞淋巴瘤；慢性粒细胞白血病；

## 荧光原位杂交技术检测27例慢性淋巴细胞白血病患者 细胞遗传学异常

甘宜敏、张琪、刘小宁、姬亚州、李赞、李元媛  
淮安市第一人民医院

目的：本研究旨在评估荧光原位杂交（FISH）技术在慢性淋巴细胞白血病（CLL）诊断和预后评估中的应用价值。

方法：我们对27例CLL患者进行了常规R带染色体核型分析，并利用FISH技术对这些患者的D13S25(13q14.3)、RB1(13q14.1)、ATM(11q22.3) p53(17p13.1)及CSP12(+12)基因进行了检测分析。

结果：27例CLL患者中有22.2%（6/27）存在染色体异常，涉及数目异常和结构异常，主要涉及3号、11号、12号、13号和18号染色体。同时，63%的患者染色体核型正常，4例患者未见分裂象。FISH检测显示阳性率为66.7%（18/27），其中D13S25基因缺失阳性率最高，为44.4%；其次为CSP 12基因扩增阳性率为25.9%，RB1基因缺失阳性率为18.5%，P53基因缺失阳性率为7.4%，ATM基因缺失阳性率为

3.7%。在18例FISH阳性的患者中,有13例染色体核型正常,只有5例染色体核型异常,其中3例与FISH结果一致,1例未涉及FISH检测出的阳性基因,1例为复杂核型。

讨论: FISH技术能够显著提高CLL患者细胞遗传学异常的检出率,为CLL的临床诊断和预后评估提供了重要依据。然而,由于探针数量有限,建议在CLL患者的细胞遗传学异常检测中,结合FISH技术和染色体核型分析,以提高检出率。

关键字 荧光原位杂交技术,慢性淋巴细胞白血病,细胞遗传学,染色体核型分析

## DNA methylation detection combined with hypomethylating agents for the treatment of acute myeloid leukemia

Han Yan, Xiaofeng Shi

南京医科大学

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal malignancy characterized by the abnormal proliferation of hematopoietic stem/progenitor cells in the bone marrow and peripheral blood. Abnormal DNA methylation is a pivotal factor in the pathogenesis of AML, influencing gene expression and contributing to the disease's heterogeneity. The purpose of this review is to evaluate the integration of DNA methylation detection with hypomethylating agents (HMAs) as a targeted therapeutic strategy for. This review aims to highlight the significance of DNA methylation status in predicting treatment response and the necessity for personalized treatment approaches to improve clinical outcomes. By examining current literature on the use of HMAs, such as 5-azacytidine and decitabine, in the treatment of AML, this review draws a conclusion that these agents have emerged as a standard treatment for patients with high-risk AML who are not candidates for intensive chemotherapy or stem cell transplantation. The analysis includes a detailed look at the role of DNA methylation in AML pathogenesis and treatment, discussing the importance of precise methylation profiling for predicting treatment responses. Advances in DNA methylation detection technologies are also reviewed, emphasizing their potential for early diagnosis, molecular classification, and monitoring treatment efficacy. The review explores various DNA methylation detection methods, including bisulfite conversion, methylation-specific PCR (MSP), bisulfite sequencing (Bis-Seq), methylation-sensitive restriction enzyme analysis, methylation-specific restriction enzyme qPCR (MSRE-qPCR), methylation array profiling, and next-generation sequencing (NGS). The review finds that HMAs, such as 5-azacytidine and decitabine, have become standard treatments for high-risk AML patients, providing an alternative to traditional chemotherapy with fewer toxic side effects. These agents work by inhibiting DNA methyltransferases, thereby reducing abnormal DNA methylation and reactivating silenced genes, which can restore normal differentiation and apoptosis of leukemia cells. The effectiveness of HMAs is significantly influenced by the DNA methylation status of patients, which highlights the need for precise methylation profiling. Advances in DNA methylation detection technologies have shown great promise in improving early diagnosis, guiding treatment decisions, and monitoring treatment efficacy. These technologies enable the identification of specific methylation patterns that can serve as biomarkers for disease prognosis and therapeutic response, paving the way for personalized medicine in AML.

Despite the clinical benefits of HMAs, several challenges remain. The reversibility of DNA methylation means that treatment effects can be transient, and disease recurrence is common when HMA treatment is discontinued.



Additionally, HMAs lack gene specificity, which can lead to off-target effects, including the abnormal activation or silencing of oncogenes and tumor suppressor genes. This can result in adverse reactions such as bone marrow suppression and the development of refractory leukemia. The review underscores the importance of determining the methylation status of patients before and during treatment to predict responses and tailor therapies accordingly. The role of DNA methylation in disease prognosis and the impact of mutations in key regulatory genes, such as DNMT3A, TET2, and IDH1/2, are critical for understanding treatment outcomes. Mutations in these genes can significantly influence methylation patterns and disease progression. For instance, DNMT3A mutations often lead to global hypomethylation and local hypermethylation, disrupting normal gene expression and contributing to poor prognosis. Similarly, TET2 and IDH1/2 mutations affect DNA demethylation processes, leading to aberrant epigenetic regulation.

Advances in DNA methylation detection technologies are essential for the continued development of personalized medicine in AML. These technologies facilitate early diagnosis, enable precise molecular classification of the disease, and allow for the monitoring of treatment efficacy. As research in this area progresses, the identification of novel biomarkers and the refinement of methylation detection methods will be crucial for enhancing treatment outcomes. The review concludes by emphasizing the potential of combining HMAs with DNA methylation detection to improve therapeutic strategies and the need for ongoing research to address the existing challenges and optimize treatment protocols for AML patients.

Key Words DNA methylation detection, acute myeloid leukemia, hypomethylating agents

## 伴CEBPA bZIP框内突变的成人混合表型急性白血病 与急性髓系白血病的临床及预后分析

王谦<sup>1,2</sup>、张凤红<sup>1,2</sup>、刘一字<sup>1,2</sup>、申真<sup>1,2</sup>、姚红<sup>1,2</sup>、解琚丹<sup>1,2</sup>、  
颜婉惠<sup>1,2</sup>、王琴荣<sup>1,2</sup>、蔡文治<sup>1,2</sup>、曾招<sup>1,2</sup>、潘金兰<sup>1,2</sup>、沈宏杰<sup>1,2</sup>、陈苏宁<sup>1,2</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 江苏省血液研究所

目的: 回顾性分析伴CEBPA bZIP区框内突变(CEBPAbZIP-inf)的成人混合表型急性白血病(MPAL)和急性髓系白血病(AML)患者的临床和实验室特征, 比较两组之间的实验室、遗传学特征及临床预后。

方法: 收集2013年10月至2022年5月期间至本中心就诊的MPAL和AML患者临床及实验室资料, 筛选到21例MPAL患者和117例AML患者伴有CEBPAbZIP-inf, 对比分析MPAL和AML患者的临床实验室特征、细胞遗传学、分子生物学特征以及预后生存特点。

结果: 临床资料显示, 21例伴有CEBPA bZIP区框内突变MPAL患者(MPAL-CEBPAbZIP-inf组)中位年龄41(20-69)岁, 男女比为2/1, 中位白细胞(WBC)计数为 $69.9 \times 10^9/L$ ( $0.5-365.7 \times 10^9/L$ ), 中位血红蛋白(Hb)水平为98g/L(60-129g/L), 中位血小板(PLT)计数为 $24 \times 10^9/L$ ( $4-140 \times 10^9/L$ ), 中位原幼细胞计数为77.8%(52.5%-96.0%)。117例伴有CEBPA bZIP区突变AML患者(AML-CEBPAbZIP-inf组)中位年龄34(18-66)岁, 男女比为1.5/1, 中位WBC计数为 $16.5 \times 10^9/L$ ( $0.9-504.4 \times 10^9/L$ ), 中位Hb水平为103g/L(31-140g/L), 中位PLT计数为 $26 \times 10^9/L$ ( $1-156 \times 10^9/L$ ), 中位原幼细胞计数为60.0%(20.5%-93.0%)。MPAL组多伴有高白细胞计数( $P=0.0003$ )和高



原幼细胞比例 ( $P=0.0005$ )，但在性别、年龄、Hb、PLT计数方面两组无统计学差异。在遗传学方面，MPAL-CEBPAbZIP-inf和AML-CEBPAbZIP-inf组异常核型检出率分别为35.3% (6/17)、23.9% (28/117)，两组没有统计学差异 ( $P=0.4791$ )。两组伴随基因突变发生率相似，均无统计学差异。在疗效评估方面，MPAL-CEBPAbZIP-inf组的完全缓解 (CR) 率低于AML-CEBPAbZIP-inf组 (66.7% vs 89.0%,  $P=0.0478$ )，MPAL-CEBPAbZIP-inf组的总生存率 (OS) 及无事件生存率 (EFS) 均明显低于AML-CEBPAbZIP-inf组 (3年OS:  $47.6\% \pm 12.1\%$  vs  $90.6\% \pm 3.0\%$ ,  $P<0.0001$ ; 3年EFS:  $35.3\% \pm 11.6\%$  vs  $72.2\% \pm 4.5\%$ ,  $P=0.001$ )。

结论：MPAL-CEBPAbZIP-inf组多伴有高白细胞计数及高原幼细胞比例，3年OS和3年EFS均显著低于AML-CEBPAbZIP-inf组，CEBPAbZIP-inf突变在MPAL和AML患者中具有不同的预后意义。

关键字 CEBPA, MPAL, AML

## 伴IKZF1::FHL1融合基因急性淋巴细胞白血病1例

李晓莉<sup>1</sup>、白丽云<sup>1</sup>、刘丹<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、解琚丹<sup>2</sup>、马骁<sup>2</sup>、吴德沛<sup>2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的：报道伴IKZF1::FHL1融合基因急性淋巴细胞白血病的临床特征，以提高对该类疾病的认识。

方法：回顾性分析1例伴IKZF1::FHL1融合基因急性淋巴细胞白血病的病历资料。

结果：患者女，29岁，既往体健。2024年3月因发热查血常规：WBC  $2.3910E9/L$ ，NEUT  $1.6310E9/L$ ，HB  $111g/L$ ，PLT  $19110E9/L$ 。骨髓形态：增生活跃，原幼淋细胞占有核细胞的61.5%；流式白血病免疫分型：分析37.45%幼稚细胞群体，表达HLA-DR、CD34、CD38、CD10、CD19和CD22，部分表达CD20和CD79a，为B淋系抗原；染色体：46, XX[20]；白血病53种融合基因筛查：阴性；全转录组测序：检测到IKZF1::FHL1融合基因转录本；ALL相关变异筛查基因：具有明确临床意义的变异：ETV6 Exon2-Intron2 c.161\_163+27delinesCGGG 8.8%，具有潜在临床意义的变异：EZH2 Intron4 c.363+5G>A 12.1%。诊断急性B淋巴细胞白血病明确。2024-4-3开始hyper-CVAD A方案诱导化疗，血象恢复后复查骨髓：形态：缓解中；流式MRD： $<3.210E-5$ ；ETV6突变：阴性；IKZF1::FHL1融合基因定量：0.02%。2024-5-14予以hyper-CVAD B方案巩固化疗。目前血象稳定，待入院再次巩固治疗。

讨论：IKZF1::FHL1融合基因是通过染色体t(7; X)(p12; q26)易位产生，该融合基因目前未见各大数据库或相关文献报道，伴该融合基因的ALL临床意义尚不明确，需要更多的临床和实验室数据来证实。靶向RNA测序和全转录组测序可检测出目前常见白血病融合基因之外的其它融合基因，为白血病分子生物学临床意义的探讨提供更多可能。

关键字 IKZF1::FHL1, 融合基因, 急性淋巴细胞白血病, 靶向RNA测序, 全转录组测序

## 经转录组测序诊断的PICALM::MLLT10融合基因 阳性急性非淋巴细胞白血病临床特征

夏晶、胡晓慧、赵晔、马骁、吴德沛、陈苏宁、陈峰  
苏州大学附属第一医院

目的：探讨PICALM::MLLT10（P/M）融合基因阳性急性非淋巴细胞白血病（ANLL）的临床及实验室特征。

方法：回顾性病例系列研究。收集2017年6月至2023年4月在苏州大学附属第一医院经转录组测序（RNA-seq）诊断的9例P/M+ ANLL患者的临床资料，分析其实验室检查结果及治疗情况，采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果：9例患者中男性7例，女性2例，年龄16~36岁，中位数27岁。绝大多数患者血小板计数正常，少数患者存在轻、中度贫血。临床表现多数表现为纵隔肿块、肝脾肿大。按照WHO分型，急性髓细胞白血病（AML）7例，急性混合细胞白血病（MPAL）2例(均为B/T表达)。核型分析发现异常核型7例，其中复杂核型5例，4例检出t(10;11)异常。9例患者诱导化疗完全缓解率为88.9%，2例患者出现早期复发。全部患者后续均接受异基因造血干细胞移植，随访时间63~792天，中位数319天，9例患者中5例存活，死亡4例，均为AML患者，死因为复发。共有3例患者在移植后P/M再次阳性，中位检出时间为移植后90（65~105）d，从>0.001%开始到形态学复发中位时间为40（33~50）d。复发与死亡只发生于移植后P/M阳性组中。移植后1年总生存(OS)率为40%。

结论：P/M+ANLL发病年龄小，复杂核型比例高，allo-HSCT可部分改善P/M+ ANLL预后，移植后P/M阳性可预警复发，复发是影响生存的重要因素。

关键字 转录组测序；融合基因，PICALM::MLLT10；急性非淋巴细胞白血病；

## · 淋巴瘤的诊断与治疗 ·

## Bortezomib depended on PRDM1 and TP53 to exert therapeutic effect in activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma

Jing Tang, Yue Li, Jiazhu Wu, Hao-Rui Shen, Hua Yin, Jin-hua Liang,  
Li Wang, Jian-yong Li, Yi Xia, Wei Xu  
Jiangsu Province Hospital

弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）被称为最常见的淋巴瘤类型。尽管大多数患者从含有利妥昔单抗的免疫治疗方案中获得了益处，但复发率超过30%。以前，有人认为 PRDM1 功能的丧失在活化的 B 细胞样（ABC）-DLBCL 中加剧，并且与较低的生存率相关。然而，目前尚不清楚是什么导致 PRDM1 失活，以及如何解决 PRDM1 异常失活引起的耐药性。在我们的研究中，我们发现 PRDM1 的过表达显著抑制了细胞增殖并促进了细胞凋亡，而 PRDM1 的敲除抑制了肿瘤细胞凋亡。在基因水平上，PRDM1 突变导致蛋白质不稳定和降解，而硼替佐米逆转了 PRDM1 突变引起的 PRDM1 失活。此外，p53 在转录后水平调控 PRDM1，敲除 TP53 阻断硼替佐米对 PRDM1 突变细胞的抗肿瘤作用。在 PRDM1 突变细胞系中，硼替佐米和来那度胺联合应用通过提高 PRDM1 和 cereblon（CRBN）的表达水平并增强治疗效果而产生协同作用。综上所述，硼替佐米有助于解决 PRDM1 异常失活引起的 ABC-DLBCL 耐药问题，与来那度胺合用时产生协同效应，有利于治疗耐药 ABC-DLBCL 药物。

Key Words Activated B-cell-like; Diffuse large B-cell lymphoma; PRDM1; p53; Bortezomib; Lenalidomide

## 利妥昔单抗原生物类似药与原研药 在初治弥漫性大B细胞淋巴瘤中的疗效与安全性研究

张杰、徐小红  
南通市肿瘤医院

目的：比较利妥昔单抗原生物类似药（汉利康®）和原研药（美罗华®）联合 CHOP 方案治疗初治弥漫性大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）的临床疗效和安全性。

方法：回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 3 月南通市肿瘤医院收治的采用 R-CHOP 方案免疫化疗的 91 例初治 DLBCL 的临床病理资料。根据所用利妥昔单抗品牌的不同分为美罗华治疗组（R-CHOP 组）（n=50）和汉利康治疗组（H-CHOP 组）（n=41）。基于 2014 版 Lugano 会议修订的淋巴瘤评效标准以客观缓解率（objective response rate, ORR）评判整体治疗效果，无进展生存期（progression free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）用于评估预后情况。不良事件（adverse event, AE）根据常见不良事件通用术语标准（common terminology criteria for adverse events, CTCAE）5.0 版评定。

结果：中位随访40个月，R-CHOP组和H-CHOP组的ORR为74.0% vs 87.8%（ $P=0.100$ ），两组患者中位PFS和OS均未达到（ $P=0.302$ 和 $P=0.284$ ）。安全性方面，R-CHOP组和H-CHOP组最常见的血液学AE为白细胞减少和中性粒细胞减少，非血液学AE为恶心，两组整体AE发生率相当（ $P=0.887$ ）。

结论：国产利妥昔单抗生物类似药（汉利康®）与原研药（美罗华®）在初治DLBCL中疗效和安全性相当，患者耐受性良好。

关键字 利妥昔单抗；生物类似药；弥漫性大B细胞淋巴瘤；疗效；安全性

## **Effect of Celastrus Orbiculatus Extract on proliferation and apoptosis of human Burkitt lymphoma cells**

Miao Zhu

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

## **Swollen Inguinal Lymph Nodes with Low Fever and Night Sweat: Diagnosis and Treatment of Cat-scratch Disease Lymphadenitis with Sinus Formation**

Miao Zhu

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

## **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

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 regimen.

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



# Predicting Lymphoma Prognosis Using Machine Learning-Based Genes Associated with Lactylation

Miao Zhu

NORTHERN JIANGSU PEOPLE S HOSPITAL

Lactylation, a newly discovered type of post-translational modification of proteins that involves lactic acid, has been proven to be closely related to the proliferation and metastasis of various solid tumors. Lymphoma patients often have high levels of lactic acid, but the role of lactylation in lymphoma remains to be further explored. This study identified genes related to lactylation in lymphoma by analyzing tumor databases, and clarified the predictive role of lactylation in the prognosis of lymphoma patients through cell experiments and clinical specimens.

**Methods:** We analyzed lactylation-related genes through TCGA and GEO datasets to clarify the expression levels of these genes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. We further analyzed the predictive role of lactylation gene risk scores on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma, clarifying their impact on drug sensitivity and tumor immune function. Key genes that affect lactylation were screened and identified, and their functions were verified through cell experiments combined with mouse in vivo experiments. Simultaneously, the relationship between lactylation and lymphoma prognosis was clarified in clinical specimens.

**Results:** We screened out 70 genes significantly associated with the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma from the lactylation-related gene set. By integrating clinical data and using a stepwise COX regression algorithm, we obtained an optimized gene combination. Based on the regression coefficients and expression levels of the model genes, we constructed a lactylation Riskscore model. By predicting the risk of samples in the dataset using the Riskscore model, we demonstrated a significant correlation between the score and prognosis. Additionally, there were differences in the degree of immune cell infiltration among the model prediction groups, with the most significant difference observed in macrophages. High-risk patients exhibited increased resistance to commonly used chemotherapy drugs such as methotrexate and lenalidomide but responded well to immunotherapy. The lactylation-related gene HNRNPH1 was associated with patient prognosis, affecting apoptosis and cell cycle distribution in diffuse large B-cell lymphoma cells HBL-1, as well as tumor volume in lymphoma\_x0002\_bearing mice. In lymphoma pathological specimens, the level of lactylation was closely related to the levels of Bcl-2, C-myc, and P53.

**Conclusions:** Lactylation affects the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma, regulates tumor immune function in lymphoma, and contributes to resistance to some drugs. Our newly proposed lactylation-based Riskscore model is helpful in disease stratification and treatment selection for patients with diffuse large B-cell lymphoma. HNRNPH1 can affect the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma by regulating lactylation.

**Key Words** Diffuse large B-cell lymphoma, Lactylation, Riskscore, Machine Learning, HNRNPH1

## 1例血管内大B细胞淋巴瘤的诊治

夏璐、周新、孙超、陈亨

无锡市人民医院

目的：讨论一例老年血管内大B细胞淋巴瘤的诊治

方法：1例81岁老年女性，2023年4月因反复发热来院，血细胞分析：血小板计数： $11110 \times 9/L$ ；白细胞计数： $2.5310 \times 9/L$ ，血红蛋白85g/L，C-反应蛋白：21.7mg/L；肝功能检测：谷草转氨酶：87U/L；乳酸脱氢酶：2555U/L；多排螺旋CT平扫(头部、胸部、腹部)：两侧基底节区及额顶叶腔隙性脑梗死、缺血灶；两肺弥漫磨玻璃样密度影；两肺上叶陈旧灶；两肺散在间质性改变，两侧肺大泡；冠状动脉钙化斑块；胆囊结石；肝周斑点状钙化灶；肝门区斑点状高密度灶。骨髓细胞检查报告：异常细胞30.5%，淋巴瘤白血病可能；全片可见嗜血细胞。骨髓活检：B淋巴细胞沿血管壁分布，胞体大，血管内大B细胞淋巴瘤可能。骨髓免疫组化：CD5(-),CD10(-),CD20(+),CD34(-),CD79a(+),ki67(80%),Myc 10%,BCL2-,BCL6 20%,二代测序：MYD88 p. L265P ( VAF16.2%),TET2 p.R1896K(VAF 4.6%),IGK单克隆阳性，拷贝数增加6p, 11q；拷贝数减少1p, 6q, 9p染色体：检出复杂四倍体核型改变，包括多个染色体数量改变及6q缺失，与DNA NGS结果相符。诊断：血管内大B细胞淋巴瘤，噬血细胞综合征。初诊予利妥昔单抗375mg/M2联合奥布替尼150mg/d，替雷利珠单抗200mg治疗。患者出现全身皮疹，停用奥布替尼及替雷利珠，予抗过敏治疗后好转。其后每月予利妥昔单抗600mg应用，口服奥布替尼100mg维持。予腰椎穿刺6次及鞘内注射阿糖胞苷/甲氨喋呤/地塞米松预防中枢淋巴瘤侵犯。

结果：患者目前治疗一年，血象正常，体温正常，一般状况良好。

结论：老年血管内大B细胞淋巴瘤予CD20单抗联合BTK抑制剂治疗效果良好。

关键字 血管内大B细胞淋巴瘤；CD20单抗；BTK抑制剂

## 血清游离轻链在慢性淋巴细胞白血病患者 预后评估中的价值

王慧、王琰、王蓉

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨血清游离轻链在慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者预后评估中的价值。

方法：回顾性分析南京医科大学第一附属医院2014年1月至2020年12月156例初治CLL患者，通过说明书参考范围及ROC曲线界定sFLC的阈值，使用sFLCR、sFLC ( $\kappa + \lambda$ )及sFLC ( $\kappa - \lambda$ )三个指标，将患者分为低值组与高值组，采用卡方检验和Fisher精确检验对比两组患者的临床资料、细胞遗传学及分子生物学特征，Kaplan-Meier分析患者的中位无治疗生存期（TFS），Cox回归筛选影响患者的预后因素。

结果 高值组在Rai分期I~IV比例（ $P=0.004$ ， $P=0.006$ ， $P=0.02$ ），Binet分期B~C比例（ $P=0.043$ ， $P=0.002$ ， $P=0.007$ ）， $\beta 2$ 微球蛋白 $>3.5$  mg/L比例（ $P=0.023$ ， $P<0.001$ ， $P<0.001$ ），ATM突变率

( $P=0.028$ ,  $P=0.027$ 和 $P=0.0028$ )及免疫球蛋白重链可变区(IGHV)无突变比例( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ 和 $P=0.001$ )均高于正常组。高值组均具有治疗风险的预测价值( $P=0.002$ ,  $P<0.0001$ 及 $P=0.001$ ), sFLC( $\kappa + \lambda$ )增高的患者早期治疗的风险( $HR=2.172$ ,  $CI$ ,  $1.212-3.893$ ,  $P=0.009$ )明显高于sFLC( $\kappa - \lambda$ )和sFLCR增高患者。多因素分析结果显示, sFLC( $\kappa + \lambda$ )( $P=0.044$ ),  $\beta 2$ 微球蛋白( $>3.5$  mg/L)( $P=0.001$ )及TP53缺失和(或)突变( $P=0.025$ )是影响患者TTFT的独立危险因素。

结论: 血清游离轻链可预测早期治疗的风险, 在中国初治CLL患者中具有较好的预后判断意义。

关键字 血清游离轻链, 慢性淋巴细胞白血病, 预后

## 泊马度胺为基础的新联合方案治疗PCNSL的临床研究

陈菲菲、杨力

南通大学附属医院

目的 研究对比分析以泊马度胺(Pomalidomide, POM)为基础的新联合方案治疗及传统方案治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤(Primary central nervous-system lymphoma, PCNSL)患者治疗后的效果、安全性及预后, 探索原发性中枢神经系统淋巴瘤新的治疗方案。

方法 收集2021年9月至2024年1月于本院就诊的经影像学和组织病理诊断为PCNSL的患者为研究对象, 分别以POM为基础的新联合方案治疗的PCNSL患者为试验组(POM组)共19例; 以传统方案治疗的PCNSL患者为对照组(非POM组)共34例。收集比较两组患者的一般基线数据, 分析评估两组患者的近期疗效和远期疗效, 并绘制Kaplan-Meier生存曲线。采用国际原发中枢神经系统淋巴瘤协作组(International Primary CNS lymphoma Collaborative Group, IPCG)疗效评估标准定义有效性, 计算治疗前后的客观缓解率(Objective response rate, ORR)、疾病控制率(Disease control rate, DCR), 由此比较两组间的疗效并随访不良反应比较两组间安全性。

将入组的19例POM组患者进一步分为两组: 治疗有效组(CR+PR)13例, 其中2例缺乏足够的淋巴细胞亚群临床数据, 治疗无效组(SD+PD)6例, 比较POM组内获得不同疗效患者的基线数据, 通过分析患者治疗前后淋巴细胞亚群计数如CD3+、CD4+、CD8+、CD19+、NK细胞数, 分析比较POM组患者治疗期间淋巴细胞亚群的变化情况, 比较两组患者的差异。

结果 1.组间比较: POM组与非POM组组间的年龄、性别、脑脊液蛋白、KPS、ECOG、IELSG评分、LDH、是否手术、是否ASCT、病理类型等均无统计学差异( $P>0.05$ )。POM组和非POM组的ORR分别为68.42%和38.24%, 且差异有统计学意义( $P<0.05$ ); DCR分别为94.74%和88.24%, POM组的疾病控制率稍高于非POM组, 但无统计学意义( $P>0.05$ )。POM组中位PFS为9.58月长于非POM组6.74月, 且差异有统计学意义( $P<0.05$ ); POM组中位OS为9.74月, 长于非POM组9.47月, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在随访过程中, POM组不良反应的发生率要略低于非POM组, 无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.组内比较: 将入组的19名POM组患者进一步分为两组, 通过对比POM组基线数据, 结果显示疗效与IELSG评分相关, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而与患者年龄、性别、是否行手术、脑脊液蛋白水平、乳酸脱氢酶水平(Lactate dehydrogenase levels, LDH)、KPS及ECOG评分无关, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。CR+PR组中, 治疗后CD3+、CD4+、CD8+细胞的水平明显高于治疗前, 且差值具有统计学意义( $P<0.05$ ), 治疗后CD19+、NK细胞水平平均比基线水平减少, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而在SD+PD组中, 治疗后CD3+、CD8+、NK细胞数均较基线增多, 但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后CD19+、NK细胞数较前下降, 其中CD19+差异有统计学意义( $P<0.05$ ), NK细胞数差异

无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

结论 研究发现对于治疗PCNSL,相对于传统治疗方案,以泊马度胺为基础的新联合方案治疗对短期疾病控制效果更佳,且不良反应发生率无明显增加,安全性可控。淋巴细胞亚群可能对评估原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的临床疗效具有一定的指导意义。

关键字 原发性中枢神经系统淋巴瘤,泊马度胺,预后,淋巴细胞亚群

## 合并EB病毒与乙型肝炎病毒感染的B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征及HBV再激活研究

徐艳秋

连云港市第二人民医院

目的:本研究回顾性分析B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin' lymphoma, B-NHL)同时合并EB病毒(Epstein-Barrvirus, EBV)乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染患者的临床特征、疗效、预后以及HBV再激活的影响因素。

方法:选取2012年12月至2022年10月连云港市第二人民医院血液科、江苏省人民医院血液科收治的80例HBsAg阳性的B-NHL患者作为研究对象,分为EBV阳性组与阴性组,分析两组患者的临床特征及HBV再激活的影响因素。

结果:①入组的80例HBsAg阳性的B-NHL患者中,27例为EBV阳性,53例为EBV阴性,与阴性组比较,EBV阳性组Ⅲ-Ⅳ期、 $\beta 2$ -MG水平升高、骨髓受累、HBV再激活的患者比例更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。②本研究入组的80例患者中共有29例发生HBV再激活,发生HBV再激活的患者中有24例应用利妥昔单抗。与HBV未激活组比较,HBV再激活组应用利妥昔单抗、HBsAb滴度 $<100$ IU/L、EBV感染的患者比例更高,预防抗HBV病毒的比例更低( $P=0.024$ )。③生存情况分析,EBV阳性组与阴性组比较,无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)( $P=0.586$ )及总生存期(Overall Survival, OS)( $P=0.904$ )差异无统计学意义。

结论:在HBsAg阳性的B-NHL患者,合并EB病毒感染患者的临床分期更晚,侵犯骨髓比例更高,发生HBV再激活的概率更大。

关键字 EB病毒;乙型肝炎病毒;B细胞非霍奇金淋巴瘤;临床特点;生存预后;HBV再激活

## 弥漫性大B细胞淋巴瘤中的单细胞测序:C1qC是一个潜在的促肿瘤因子

高光灿、李金桥、施文瑜

南通大学附属医院

目的:补体成分1q(C1q)是经典补体途径的起始分子,在人体免疫应答中起着关键作用。近年来人们发现高表达C1q常常与肿瘤患者的不良预后相关。然而,C1q在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中

的具体机制尚不清楚。本研究旨在探讨C1qC在DLBCL免疫微环境中的潜在机制。

方法：使用多重免疫荧光技术（mIHC）识别组织芯片中与预后相关的免疫细胞亚群。利用生物信息学构建基于免疫细胞的预后风险模型，并筛选免疫相关差异基因C1qC。单细胞测序结合Wb实验验证C1qC在巨噬细胞中的表达量。拟时序分析推演C1qC在M2巨噬细胞中表达量的变化。Wb和qPCR用于检测siC1qC后CD163的表达量。通过共培养实验研究肿瘤细胞与巨噬细胞的相互作用。使用我们自己的队列数据分析C1qC+ M2型巨噬细胞的差异表达及与患者预后的相关性。最后使用生物信息学解释C1qC+ M2型巨噬细胞的潜在促肿瘤机制，并在组织芯片中进行初步的验证。

结果：首先，预后分析识别了毒性T细胞、辅助T细胞、调节性T细胞、中性粒细胞和M2型巨噬细胞为DLBCL肿瘤微环境（TME）中与预后相关的免疫细胞亚群。然后，利用生信数据集构建了可以精准预测患者预后的风险模型，使用外部队列验证模型的可靠性，并确定C1qC为DLBCL预后相关的差异基因。其次，单细胞测序和Wb实验表明C1qC在巨噬细胞中高表达，尤其是M2型巨噬细胞。拟时序分析发现C1qC在M2型巨噬细胞的发育周期中呈先递增后递减的趋势。此外，相关分析还显示C1qC和CD163的表达水平呈正相关，siC1qC后CD163的mRNA和蛋白水平出现明显下降。共培养实验证明M2巨噬细胞可以促进肿瘤细胞的增殖，并降低其药物敏感性。接着，基于mIHC的差异分析显示C1qC+ M2型巨噬细胞在肿瘤组织中高表达，多因素分析显示C1qC+ M2型巨噬细胞作为一个独立的预后因素与患者预后不良相关。最后，mIHC结合生信分析表明TME中C1qC高表达与免疫检查点分子呈正相关，并伴有调节性T细胞和M2巨噬细胞浸润增多。

讨论：C1qC+ M2巨噬细胞在提供新的病因学见解和作为弥漫性大B细胞淋巴瘤的潜在治疗靶点方面显得很有前景。

关键字 C1qC, M2型巨噬细胞, 肿瘤免疫微环境, 弥漫性大B细胞淋巴瘤

## Single-cell RNA sequencing in double-hit lymphoma: IMPDH2 induces the progression of lymphoma by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

Guangcan Gao, Jinqiao Li, Wenyu Shi  
Affiliated Hospital of Nantong University

Background: IMPDH2 is the rate-limiting enzyme of the de novo GTP synthesis pathway and has a key role in tumors; however, the specific mechanism underlying IMPDH2 activity in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is still undetermined. This study aims to explore the potential mechanism of IMPDH2 in DLBCL, and its possible involvement in double-hit lymphoma (DHL), i.e., cases with translocations involving MYC and BCL2 and/or BCL6.

Methods: Using single-cell sequencing and bioinformatics analysis to screen for IMPDH2. Exploring the differential expression of IMPDH2 and its correlation with prognosis through multiplexed immunofluorescence analysis. Using CCK8, EdU, clone formation assay, and animal model to analyze biological behavior changes after inhibiting IMPDH2. Explaining the potential mechanism of IMPDH2 in DLBCL by Western blot and multiplexed immunofluorescence.

Results: Prognostic risk model was constructed by single-cell sequencing, which identified IMPDH2 as a DHL-related gene. IMPDH2 was highly expressed in cell lines and tissues, associated with poor patient prognosis



and an independent prognostic factor. In vitro and in vivo experiments showed that IMPDH2 inhibition significantly inhibited DHL cell proliferation. Flow cytometry showed apoptosis and cycle arrest. Western blot results suggested that c-Myc regulated the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by IMPDH2 to promote tumor development in DHL. Moreover, multiplex immunofluorescence revealed decreased T-cell infiltration within the tumor microenvironment exhibiting concurrent high expression of IMPDH2 and PD-L1.

Conclusions: Our results suggest that IMPDH2 functions as a tumor-promoting factor in DHL. This finding is expected to generate novel insights into the pathogenesis of these patients, thereby identifying potential therapeutic targets.

Key Words IMPDH2, c-Myc, PI3K/AKT/mTOR, TME, DHL

## 非霍奇金淋巴瘤患者血浆细胞因子诊断模型的构建及诊断价值

孔丽萍、董圆、李莉、纵思宇、徐金格  
徐州矿务集团总医院

目的：细胞因子与非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）的发生发展密切相关，并可作为诊断的标记。然而，关于非霍奇金淋巴瘤患者发病初期及进展过程中细胞因子水平变化的临床研究数据还是很少。我们回顾研究了两年来本院接诊的48例非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者及34例健康对照组的12项细胞因子（IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ）的水平变化，旨在构建非霍奇金淋巴瘤患者血浆细胞因子诊断模型，并评估其诊断价值。

方法：选择2020年1月1日至2022年12月31日在本院治疗的48例非霍奇金淋巴瘤患者，作为本研究的发病组。其中37例患者经过3-6个月后又再次入院治疗，将这37例患者作为阳性病例。另外，随机挑选体检中心健康人群34例，作为对照组。采用流式细胞术检测血清中细胞因子水平。使用SPSS 26.0统计软件进行分析，连续变量采用正态分布检验。利用t检验研究发病组与健康组及研究实验数据的差异性；将细胞因子水平作为自变量，将发病原因作为因变量进行二元Logit回归分析。所有研究都通过了徐州矿务集团总医院伦理委员会的批准。

结果：结果发现病例组与健康对照组样本对IL-6、IL-10呈现出显著性差异( $p < 0.05$ )。其中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 的显著性水平 $P < 0.05$ 且OR值大于1，为发病相关的危险因素。首次入院的48例患者中，将IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 为自变量，而将发病原因作为因变量进行二元Logit回归分析，确定是否存在发病的因素。IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 可以解释58%的发病原因。其中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 的显著性水平 $P < 0.05$ 且OR值大于1，为导致发病的危险因素。对IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 做了预测值构造ROC曲线，预测值对应的AUC值为0.859(95% CI:76.78%~94.93%)，意味着预测值对于是否发病的诊断价值比较高。患者首次入院和3-6月内再次入院外周血中的细胞因子并没有呈现出差异性。

讨论：以上结果表明IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 可以解释58%的发病原因。其中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 的显著性水平 $P < 0.05$ 且OR值大于1，为导致发病的危险因素。此结果也符合已有的分子水平研究结果，TNF、IL10基因的多态性与淋巴瘤风险增加有关。随着细胞因子TNF和IL10水平的升高，女性患有b细胞NHL的风险略有增加。本次研究中IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 预测值对应的AUC值为

0.859(95% CI:76.78%~94.93%),也意味着预测值对于是否发病的诊断价值比较高。为非霍奇金淋巴瘤的诊断提供了新的思路。同时,也为测试靶向免疫抑制单核细胞和肿瘤微环境的药物提供了基本原理,以获得对这些细胞因子升高和异常的非霍奇金淋巴瘤患者的额外治疗益处。后续还需要更多的病例数据支撑及长期的随访。

关键字 非霍奇金淋巴瘤; 细胞因子; 危险因素; 诊断价值

## 牙龈起源的非霍奇金淋巴瘤的临床特征和诊断

向鹤麟

江苏省苏北人民医院

目的:淋巴瘤大致分为霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤,相比较而言,非霍奇金淋巴瘤更容易发生结外器官的累及。口腔颌面部肿瘤90%左右是鳞状细胞癌,原发口腔的淋巴瘤比较罕见。据研究显示,弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的口腔颌面部淋巴瘤亚型,占有口腔颌面部淋巴瘤的大部分。此外,伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤也被记录为在口腔颌面部发生的淋巴瘤类型之一。目前关于原发口腔牙龈的淋巴瘤也仅有少量病例报告。本文研究并分析原发牙龈的非霍奇金淋巴瘤的起病特点,临床表现以及影像学表现,为后期临床工作提供思路。

材料与amp;方法:淋巴瘤的诊断是通过病理学检查、骨髓穿刺和活检组织样本的免疫组化进行确定的。本文通过对单个患者的病例进行归纳总结,包括患者的年龄和性别、口腔受累部位、免疫组织化学报告,骨髓穿刺和活检报告,临床分期分组、国际预后指数(IPI)评分、中枢神经系统侵犯评分包括脑脊液检查以及是否存在相关EB病毒感染,并阐述了该患者的治疗方案,疗效反应以及后期随访状态。

讨论:恶性淋巴瘤早期起病症状不典型,临床表现具有异质性,对于颌面部出现病灶的患者,极易被诊断为颌面部软组织炎症,增生性息肉或口腔颌面部鳞癌等,因此临床怀疑恶性肿瘤患者应当完善病理检查。结论:原发口腔的非霍奇金淋巴瘤病例罕见,发病率低,但当临床表现以及影像学高度提示恶性病变时,尽早完善病理检查至关重要,因为淋巴瘤以及口腔鳞癌等治疗方案并不一致,且延迟诊断会影响预后。

关键字 口腔颌面部肿瘤,弥漫大B细胞淋巴瘤,

## 散发性成人伯基特淋巴瘤的临床特征及预后分析

董长明、邹鹤松、刘薇、张卓新、谢婷、邱录贵、邹德慧

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)

目的:探讨散发性成人伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)的临床特征、治疗效果与预后因素。

方法:回顾性分析2011年6月至2022年6月在中国医学科学院血液病医院诊治的28例初诊BL患者的临床和生存资料。

结果:28例患者的中位年龄为43(24~58)岁,男女比例为1.8:1。85.7%患者Ann Arbor分期为III~IV期,82.1%伴有结外侵犯,57.1%伴骨髓侵犯,42.9%为白血病期,14.2%伴中枢侵犯。BL-IPI评

分为低危、中危和高危的患者比例分别为10.7%、35.7%和53.6%。所有患者均采用利妥昔单抗联合高强度化疗作为诱导治疗方案，诱导治疗后的客观缓解（objective response,OR）率和完全缓解（complete response,CR）率分别为82.1%和71.4%。中位随访时间为53(5~153)个月，5年的无进展生存（progression-free survival,PFS）率和总体生存（overall survival,OS）率分别为67.9%和74.7%。诱导治疗后20例获得首次完全缓解（first complete response,CR1）的患者与8例未达CR1的患者的5年PFS率与OS率分别为（90.0% vs 12.5%,  $P<0.0001$ ）、（95.0% vs 25.0%, $P<0.0001$ ）。诱导治疗后23例患者获得CR/PR，其中10例患者序贯自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT），与13例继续原诱导治疗方案治疗的患者相比，其5年PFS率（90.0% vs 76.9%,  $P=0.4655$ ）和OS率（90.0% vs 84.6%, $P=0.6517$ ）无显著差异。单因素分析显示，结外侵犯部位 $\geq 2$ 个和诱导治疗未达CR1与较短的OS和PFS相关。

结论：成人BL具有高度侵袭性，一线利妥昔单抗联合高强度化疗具有良好的疗效；诱导治疗后达到CR1的患者有更好的长期生存；结外侵犯部位 $\geq 2$ 个和诱导治疗未达CR1是成人BL患者的预后不良因素。

关键字 伯基特淋巴瘤；成人；临床特征；预后

## 维泊妥珠单抗在淋巴瘤中的疗效分析

卢玲

江苏大学附属医院

目的：研究新型靶向药物维泊妥珠单抗在淋巴瘤中的疗效。

方法：收集江苏大学附属医院2023年1月至2024年1月接受过维泊妥珠单抗治疗的7例淋巴瘤患者的临床资料，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、基因测序及治疗方案等，对患者的治疗过程进行回顾性分析。

结果：纳入本次研究的患者有3位女性，4位男性，中位年龄64岁。这7例患者均有明确的病理学诊断依据，6人诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤，1人诊断为高级别B细胞淋巴瘤，弥漫大B细胞淋巴瘤中仅有1例为non-GCB型。这些患者至少接受了2次含维泊妥珠单抗方案治疗，行PET-CT中期评估疗效时，2人达到CR，4人达到PR，1人死亡。死亡的这例患者为高级别B细胞淋巴瘤，初诊时合并噬血细胞综合征，是唯一一例初诊时累及骨髓的患者，仅接受2次pola治疗后死亡。其余6例患者结束维泊妥珠单抗治疗后行PET-CT评估疗效，3人达到CR，1人达到PR，1人达到SD，1人达到PD。我们在回顾药物不良反应时发现，在治疗过程中，全部患者出现了不同程度的骨髓抑制，7人均出现中性粒细胞减少，其中5人出现粒细胞缺乏，4人出现轻度贫血，1人出现严重贫血，发生血小板减少事件的患者最少，为3人，且血小板下降程度不如其他两系不明显。此外，在这7例应用维泊妥珠单抗治疗的患者中，有1人出现严重的恶心呕吐症状，不良事件评估可达到2级，每次用药前均需给予强效止吐药物。1人出现轻微的指尖麻木症状，并不影响日常活动。重症感染、肝毒性发生事件较少，仅在那名死亡的高级别B细胞淋巴瘤患者中见到。

讨论：维泊妥珠单抗是弥漫大B细胞淋巴瘤患者的一个新型选择，可以尽早用于治疗。但由于价格昂贵，目前维泊妥珠单抗治疗的淋巴瘤病例数有限，仍需进一步扩大应用后再进行具体的药物疗效、不良反应分析。

关键字 淋巴瘤，维泊妥珠单抗

# 胃弥漫大B细胞淋巴瘤合并印戒细胞癌一例报道 并文献复习

皇荣、翟丽佳（通讯）

扬州大学附属医院

目的：临床中多个原发恶性肿瘤存在于同一器官十分罕见，胃弥漫大B细胞淋巴瘤合并印戒细胞癌即属于其中一种。本研究通过介绍一位65岁男性确诊胃弥漫大B细胞淋巴瘤合并印戒细胞癌的诊治过程，并对相关文献作复习综述，旨在提高临床医师对相关疾病的认识。

方法：回顾性介绍2023年06月扬州大学附属医院血液科收治的一例胃弥漫大B细胞淋巴瘤合并印戒细胞癌患者的诊断与治疗经过，并结合相关文献资料分析。

结果：患者男性，65岁，2023年06月因“腹痛”于扬州大学附属医院就诊，胃镜病理：（胃窦、胃体上部）弥漫大B细胞性淋巴瘤（病灶大，占主要部分），（胃窦）伴低分化腺癌，部分为印戒细胞癌。综合检查结果明确诊断：弥漫大B细胞淋巴瘤 IV期B组 IPI评分 4分 高危、胃印戒细胞癌。2023年7月患者起接受6周期R-CHOP方案化疗。2023年11月下旬治疗结束复查全身增强CT提示淋巴瘤病灶控制良好，胃镜检查提示胃体前壁粘膜见一大约33cm溃疡灶。胃镜病理活检未见肿瘤细胞。随即开展多学科病例讨论，建议胃手术治疗。患者于2024年02月接受胃大部切除手术，截止本文撰写前，随访一般状况良好。

讨论：Meyer于1919年首次提出碰撞瘤的概念，是指同一器官内同时存在两种不同的原发肿瘤相互接触或部分侵袭。胃肠道是非霍奇金淋巴瘤最常见的结外受累部位，其中胃是最常见的受累部位(60-75%)，胃癌是发生于胃黏膜的最常见恶性上皮性肿瘤，我国胃癌发病率高居恶性肿瘤第三位。但是，原发胃非霍奇金淋巴瘤与胃癌同时发生极为罕见，依据现有病例研究报告，胃碰撞瘤中胃癌多以胃腺癌为主，印戒细胞癌属于一种特殊类型的黏液分泌型腺癌。病因学方面，因该类疾病十分罕见，其病理生理机制尚不完全清楚。回顾现有研究，幽门螺旋杆菌均可诱导淋巴瘤和胃腺癌的发生及发展。45-90%胃腺癌和56%淋巴瘤患者检查存在幽门螺旋杆菌感染。另一种可能的致病原因是Ebstein-Barr病毒感染。其他可能的致病因素还包括年龄、环境、药物、基因突变等。由于症状相似，临床诊断困难，部分患者可能会漏诊其中一种恶性肿瘤。发病率低，治疗方案尚存在争议。手术切除加淋巴结清扫术是治疗胃腺癌的主要方法，但由于近年来医学治疗技术的进步，除了出现穿孔或出血等罕见并发症外，手术在胃淋巴瘤的治疗中实际上已不再发挥作用。淋巴瘤和胃腺癌的化疗方案不同，正确的诊断可以使患者及时接受正确治疗。有研究指出该类胃碰撞瘤预后更多地取决于胃腺癌，在迄今为止报道的最大规模的系列研究中，胃淋巴瘤浸润深度并未显著影响生存。本研究患者未合并幽门螺旋杆菌、EB病毒感染，接受淋巴瘤化疗以及后续胃大部切除手术治疗，目前疾病控制良好。

关键字 胃弥漫大B细胞淋巴瘤、印戒细胞癌、碰撞瘤



## 1例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤病例经验分享

毛燕燕、顾利民、计盈盈、周华、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（AITL）是淋巴瘤的一种罕见亚型，约占外周T淋巴瘤的15%–20%。

方法：分享1例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者的诊治经验，该患者反复出现疾病进展后出现中枢神经系统浸润。

结果：患者，男，58岁，既往无特殊病史。患者2023-02-08因血小板减少伴多发淋巴结肿大，病理诊断为血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤，伴骨髓浸润，（IV期B组，IPI评分3分，高危组），02-25起予CHOPE方案化疗，因首次化疗后出现重度骨髓抑制伴严重感染，2023-03-19更换为CHOP+AZA方案化疗，化疗间期淋巴结迅速增大，04-15起加用“西达苯胺”30mg biw口服治疗，04-22、05-30、08-19起予GDP联合AZA方案化疗，2023-09起患者出现头痛头晕，反复癫痫发作，多次行腰穿检查，并予鞘内注射甲氨蝶呤及阿糖胞苷，脑脊液生化提示蛋白偏高，未见幼稚细胞，脑脊液流式未见淋巴瘤细胞。查头颅MRI平扫+增强：1.左侧额叶占位，422836mm。考虑淋巴瘤中枢侵犯，2023-09-27、10-25、11-22、12-21起予米托蒽醌脂质体+阿扎胞苷方案化疗4次，并联合西达苯胺20mg biw口服。2023-12复查B超：脾脏大小124X44mm，16.0X5.9mm、腋窝淋巴结10.1X5.8mm，颈部淋巴结13.1X5.0mm、11.7X5.8mm，腹股沟淋巴结10.9X4.9mm，提示PR。2024-01复查头颅MRI提示：左侧额叶占位，大小422833mm。于2024.1.16行放疗治疗，DT50GY/25FX。2024-03-17起予第5程米托蒽醌脂质体+阿扎胞苷方案化疗，化疗后骨髓抑制严重，未再用此方案，仍口服西达本胺治疗。05-17复查头颅CT：左额叶占位较前2023.12.18片稍减小，疾病未进展。2024-05-18在西达苯胺基础起予阿杂胞苷方案去甲基化治疗。

讨论：AITL进展快，整体预后差，本例患者已使用多线化疗方案，效果均不理想，目前对复发难治AITL尚无标准治疗推荐，患者经济条件允许下，检测CD30表达非常重要，若CD30阳性可选择BV，其他小分子口服靶向药包括PI3K抑制剂及XPO1抑制剂也可以考虑。

关键字 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 中枢神经系统 西达苯胺

## Primary Bone Marrow Lymphoma presenting as Autoimmune Hemolytic Anemia and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A case report

Weiwei Miao

Changshu First People's Hospital Binjiang District

Objectives: Primary bone marrow lymphoma (PBML) is a rare disease, which is difficult to diagnose due to deceptive clinical presentation. PBML arises in the bone marrow (BM) without lymphadenopathy, which can be



masked by prolonged fever, leading to delayed diagnosis.

Methods: A 64-year-old man was hospitalized with a 5-month history of obvious fatigue and 1-week history of fever in May 2021. Pancytopenia (leukocyte count of  $4.2 \times 10^9/L$ , hemoglobin level of 73 g/L, platelet count of  $70 \times 10^9/L$ ) was found by complete blood count (CBC) test, and splenomegaly was detected by ultrasonography. Bone marrow (BM) smears only showed a slight dysmaturity in myeloid cells and impaired utilization of iron. In addition, flow cytometry (FCM) showed 2% myeloid/lymphoid blasts, and cytogenetic analysis revealed a normal karyotype. Moreover, targeted next-generation sequencing (NGS) identified 1.0% ASXL1 p.Pro873fs mutation. Because of positive Coombs test (1:64), the patient was diagnosed as autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Thereafter, he was treated with prednisone and achieved good therapeutic effect in the next two months.

However, after three months of treatment, he presented with recurrent fever. Pancytopenia, an enlarged spleen and positive Coombs test were found at this time. Besides, peripheral blood smear showed a significant increase in lymphocytes (79%), while BM smears identified dysmaturity in granulocytes and megakaryocytes. Meanwhile, FCM showed 0.9% blasts expressing myeloid antigens, and there was no obvious abnormality in BM biopsy and karyotype analysis. Further inspections were conducted to exclude lymphoid neoplasms and myeloma. The results of serum protein electrophoresis (SPEP) and serum immunofixation electrophoresis (SIFE) were normal. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) identified several BM lesions with high fluoro-deoxyglucose (FDG) metabolism, splenomegaly and retroperitoneal lymph node hyperplasia, which indicated a possibility of hematological malignancy. Based on the above findings, the patient was diagnosed as relapsed/refractory (R/R) AIHA. After the treatment of prednisone, antibiotics and immunoglobulin, the patient underwent splenectomy to reduce anemia on September 21, 2021. The pathological examination of spleen tissue indicated extramedullary hemopoiesis.

The patient complained of recurrent high fever with severe backache shortly after the surgery. CBC showed an improved outcome (white blood cells  $5.7 \times 10^9/L$ , hemoglobin 107 g/L, platelet count  $181 \times 10^9/L$ ) with high level of C-reactive protein (35.2 mg/L). Computed tomography (CT) identified pneumonia with mild pleural effusion, which suggested a possibility of infection, blood smear identified 1% blasts, 36% monocytes and 48% lymphocytes, with abundant cytoplasm and granules. BM aspiration and biopsy were performed. BM smear demonstrated 5% blasts and cytogenetic analysis identified a hyperdiploid karyotype {95-96, XX, -Y, -Y, der(1)? t(1;17)(p11;q11)+der(1)?t(1;17)(p11;q11)+3,+3,-6,6q-,+8,+8,?15q-,+18,+18,-19,-19,+20,+22,+22[CP3]/46,XY[7]}. BM biopsy demonstrated left shift of neutrophils and grade I myelofibrosis. Besides, immunoglobulin (Ig) gene clonal rearrangement of BM detected clonal gene recombination in Ig heavy chain (IgH) and Ig kappa (Ig $\kappa$ ), and 9.5% Ig heavy-chain variable region (IGHV) genes were mutated. Only 0.4% blasts expressing myeloid markers were identified by FCM, but multiple gene mutations, including BCOR S310fs, MYD88 L265P, PIM1 P124T, CD79A L176fs and SETD1B Q527X, were detected in peripheral blood DNA based on targeted next-generation sequencing (NGS). Additionally, magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated spondylolisthesis in the fourth lumbar and several abnormal signals in vertebrae, which may be due to hematological malignancy.

Due to high suspicion of BM infiltration of malignant lymphoma, we performed BM aspiration and targeted NGS in plasma-derived circulating tumor DNA (ctDNA) two weeks later. Consistent with results of peripheral blood DNA, BCOR S310fs, MYD88 L265P, CD79A L176fs and PIM1 P124T were detected. Tests for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) were also conducted due to failure of antibiotics to control fever. The results showed that blasts on BM smear increased to 45% indicating a diagnosis of lymphocytic leukemia. FCM also identified 36.2% clonal B lymphocytes (CD19+ CD20+ CD45+ IgG- $\lambda$  +), and karyotype was consistent with the previous outcome. These tests confirmed the diagnosis of B cell lymphoma with BM infiltration. Meanwhile, the patient fulfilled the

criteria of HLH [① persistent fever; ② splenomegaly (excised); ③ cytopenia (neutrophils  $0.2 \times 10^9/L$ , hemoglobin 79 g/L, platelet  $28 \times 10^9/L$ ); ④ elevated serum ferritin ( $> 20,000 \mu g/L$ ); ⑤ elevated soluble CD25 ( $33499.5 pg/mL$ )]. Given the negative outcomes of screening tests for cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV), it was considered that HLH might be secondary to lymphoma.

Taken together, the final diagnosis was lymphocytic leukemia complicated with HLH. The patient initially received zanubrutinib 160 mg po bid and vincristine 2 mg (reduced dose due to severe pancytopenia and lung infections) combined with dexamethasone for one cycle. Subsequently, the patient was treated for HLH with one dose of etoposide and dexamethasone as per the HLH-94 protocol. After a few days, the patient developed low blood pressure accompanied by high fever, which was considered as septic shock. He was given pressurization, broad-spectrum anti-infection treatment, etc., and was discharged after one week.

Results: After a series of comprehensive treatment, the patient died due to severe infection.

Conclusion: PBML is usually detected late as a result of non-specific clinical manifestations, and they appear later when a bone marrow examination is performed for unexplained cytopenias. For now, there are no approved treatment regimens. The prognosis is poor, and median survival is short in spite of treatment. This case demonstrates the importance of early identification of HLH as well as the need for targeted NGS in a pancytopenic patient with fever of unknown origin.

Key Words primary bone marrow lymphoma, autoimmune hemolytic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, circulating tumor DNA (ctDNA)

## 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、赵楠平、程桂莲、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）联合流式细胞术（FCM）、二代测序（NGS）等辅助技术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9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，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1.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2.实体肿瘤。使用MedCalc软件对所有接受EUS-FNA的患者进行 $2 \times 2$ 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106例患者，其中男性61例（57.5%），中位年龄62岁，14例患者有恶性肿瘤病史，其中血液系统肿瘤7例。30例（28.3%）使用19G穿刺针，76例（71.7%）使用22G穿刺针，目标穿刺病灶包括胃（ $n=5$ ）、肝脏（ $n=5$ ）、胆囊（ $n=1$ ）、胆总管（ $n=1$ ）、小肠（ $n=1$ ）、胰腺（ $n=11$ ）、肾上腺（ $n=4$ ）、淋巴结（ $n=95$ ，纵隔26例，腹腔69例），17.9%的患者同时接受了前述2个类型目标病灶的穿刺。49例（46.2%）最终确诊为淋巴瘤，46例通过EUS-FNA诊断，其中33例可确定正确的病理学亚型。23例进行了FCM检测，69.5%为阴性结果，但这些患者中仅1例为LPD，其余15例最后均诊断为淋巴瘤，

FCM诊断淋巴瘤的敏感性为31.9%。16例进行了NGS检测，其中15例检出淋巴瘤相关病理性突变和/或IGH重排，仅1例最终病理诊断为LPD，且长期随访无任何恶性进展，其诊断淋巴瘤的敏感性为86.7%，其中特异性病理性突变及IGH重排可进一步辅助淋巴瘤亚型诊断。低级别非霍奇金淋巴瘤（NHL）的敏感性较高，所有患者均未发生EUS-FNA相关不良事件。EUS-FNA诊断淋巴瘤的敏感性、特异性和准确率分别为87.8%、100.0%和94.3%，联合辅助技术可将准确率提高至97.2%。

讨论：对于疑诊淋巴瘤患者，EUS-FNA是一种灵敏及安全的诊断技术，联合流式细胞术、二代测序等辅助技术可进一步提高诊断准确率。

关键字 超声内镜；细针穿刺；淋巴瘤；诊断

## 中枢神经系统淋巴瘤患者的临床特征及预后分析

吕成兰、王晶、许景艳

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 探讨中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)患者的临床特征及预后。

方法: 回顾性分析2018年1月至2024年4月在本院收治的64例新诊断CNSL患者的临床特征、治疗方案与预后的关系。采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者的总生存率(OS)和无进展生存率(PFS),分析不同治疗方案的总缓解率(ORR),并分析影响患者生存的影响因素。

结果: 64例CNSL患者中,原发为43例(67.2%),继发为21例(32.8%),弥漫大B细胞淋巴瘤为52例(81.2%),其中男性28例(43.8%),女性36例(56.2%),中位年龄为55(22-80)岁。Hans分型中,GCB亚型11例(17.2%),non-GCB亚型39例(60.9%)。59例完成至少2疗程治疗并有随访资料的患者,2疗程后疗效评估:完全缓解(CR)率为45.3%、总缓解率(ORR)为64.1%。1年PFS率与1年OS率分别为75.2%和86.3%。2年PFS率及2年OS率分别为54.3%和67.8%。56例以R-HD-MTX为基础的方案的ORR为78.5%(44/56),CR率为51.8%(29/56)。对以R2-MTX(利妥昔单抗/来那度胺/甲氨蝶呤)方案、R2-MTX-BTKi(利妥昔单抗/来那度胺/甲氨蝶呤/BTK抑制剂)方案与R-HD-MTX(利妥昔单抗/甲氨蝶呤)方案作为一线治疗的3组患者进行单因素分析显示,年龄、KPS评分、颅内深部病变与CNSL患者不良PFS相关( $P=0.021$ ),治疗方案与不良OS相关( $P=0.037$ )。

结论: CNSL患者年龄、KPS评分、颅内深部病变是PFS的不良预后因素,治疗方案对OS有影响。新药来那度胺、BTKi的加入能够延长复发/难治CNSL患者的总生存期,在高危患者的一线治疗中显示出其良好的耐受性及治疗潜力。

关键字 中枢神经系统淋巴瘤; 临床特征; 预后

## 套细胞淋巴瘤36例临床分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的: 分析套细胞淋巴瘤(MCL)的临床特征及影响预后的因素。

方法：回顾性分析36例MCL患者的临床资料,其中,常规化疗21例(常规化疗组),化疗联合造血干细胞移植15例(化疗联合移植组),分析其临床特征和影响预后的因素。

结果：中位发病年龄58岁,男女比例为8:1,首发部位累及淋巴结21例(58.3%),累及胃肠道10例(27.8%),疾病分期以Ⅲ期和Ⅳ期为主;25例有完整骨髓形态结果的患者中,骨髓累及16例(64.0%),全组2年和4年总生存率分别为77.3%和53.3%。年龄>58岁是MCL的不良预后因素( $P<0.05$ );常规化疗组中年龄>58岁和简化的MCL国际预后指数(sMIPI)≥6分提示预后不良( $P<0.05$ );化疗联合移植组中单核细胞计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 和sMIPI $\leq 3$ 分提示预后不良( $P<0.05$ )。

结论：MCL多发于老年男性,临床表现为多发淋巴结肿大,造血干细胞移植能明显改善sMIPI中高危患者的预后,可作为一线巩固治疗方案。

关键字 套细胞淋巴瘤 化疗 造血干细胞移植

## 贫血在初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者中临床意义的研究

邴梦利、姚梦苏、张晓慧、陈萍、李炳宗  
苏州大学附属第二医院

目的：探讨初诊合并贫血和不同贫血病因的弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者的临床特征和预后。

方法：回顾性分析2014年1月至2023年6月期间于苏州大学附属第二医院初诊的DLBCL患者，比较有贫血患者的基线特征和预后相关因素；同时根据不同贫血病因将贫血患者分组，比较各组患者的基线特征和预后生存。

结果：共纳入236例初治DLBCL患者，其中贫血患者153例。发现贫血组患者更易合并ECOG $\geq 2$ 分、白蛋白 $< 35g/L$ 、B症状、Ann ArborⅢ或Ⅳ期、IPI $\geq 3$ 分和高血LDH和 $\beta 2-MG$ 的预后不良因素，且贫血组患者预后更差；根据贫血程度的分组显示，贫血最重组患者的PFS较差，而OS差异无统计学意义；ECOG $\geq 2$ 分为影响贫血患者PFS和OS的独立危险因素。贫血组DLBCL患者中，无明确病因贫血患者66例，有明确病因贫血患者87例，其中失血性贫血（46.0%），骨髓累及（28.7%），溶血性贫血（8.1%）较为常见。与有明确病因贫血患者相比，无明确病因贫血患者更不易合并预后不良因素，但两组间预后无明显差异。

讨论：初诊DLBCL患者贫血发生率高，贫血组患者易合并预后不良危险因素，且预后较差，对于临床上无明确病因贫血的DLBCL患者，临床医生应重视其存在并关注可能预后结局。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；贫血；临床特征；预后分析

## 原发中枢神经系统淋巴瘤治疗靶点新探索

何杰、徐喜慧、许景艳  
南京大学医学院附属鼓楼医院

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；治疗靶点

## Co-diagnosis of a mother and child with Diffuse large B cell lymphoma within half a year: a rare case report

Xinyi Du, Xiaoyan Xie

Department of Hematology, Northern Jiangsu People's Hospital

**Objective:** To present and investigate a rare case of a mother and child who were both diagnosed as Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) within half a year.

**Method** The clinical and pathological features, laboratory examinations, treatment as well as follow-up results of this mother and child who were both pathologically confirmed as DLBCL admitted in Northern Jiangsu People's Hospital were analyzed retrospectively.

**Result:** Child: The first case is 40-year-old male patient presented with proptosis, eyelid swelling and pain of his right eye in September 2023. The histopathological analysis of nasal sinus mass, which had protruded into the right orbit and led to not only the adherence to medial rectus muscle but also bone destroy on the nosepiece, identified a DLBCL (BCL2 (70%+), BCL6(40%+), c-MYC(40%+), P53(-)). Next Generation sequencing (NGS) analysis of plasma was negative at baseline. The same method demonstrated the presence of CDKN2A and MYD88 mutation in the lymphoma specimens. Rearrangement (R) of BCL6 was positive detected by fluorescent in situ hybridization (FISH), both BCL2-R and c-MYC-R were negative. The patient's cerebrospinal fluid (CSF) displayed a minor infiltration of monoclonal B-cells with immunophenotype of CD19+CD20+/-CD10-CD38+HLADR+ by flow cytometry, while the NGS result of the CSF sample taken at the same time was negative. The patient was treated with 2 cycles of ZR2-CHOP, which only lead to a partial response assessed by PET/CT. In the same time interval, the test results of CSF and plasma circulates tumor DNA (ctDNA) were negative. Another 2 cycles of ZR2-CHOP and extra 2 cycles of ZR-MTX were given to him and achieved a complete remission.

**Mother:** Here we report the second case of a 66-year-old female patient with DLBCL who presented



with enlarged left axillary nodes for 3 months as the primary clinical symptom in just 3 months of her son's diagnosis of DLBCL. Her first visit to a doctor and admission to the hospital were because of high fever which lasted three days and diagnosed with infection of H1N1 virus in February 2024. In order to determine the underlying cause, pathological analysis of lymph node biopsy was conducted and confirmed the diagnosis of DLBCL(BCL2(30%+),BCL6(95%+),c-MYC(70%+),P53(70%+)). Both her P53 deletion and c-MYC-R by FISH were negative. After treatment with the R-CHOP chemotherapy regimen for 3 cycles, no abnormal lymph nodes were detected by PET/CT. The patient is currently undergoing her fifth cycle of chemotherapy with the same regimen.

**Discussion:** DLBCL is the most common kind of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) with high heterogeneity. Although the exact mechanism of lymphoma-related inherited genes has not been clearly demonstrated. An increasing body of evidence suggests that genetic factors may play an important role in the onset of NHL. This report provides an exceptionally rare description of a mother and child who were co-diagnosed as DLBCL within half a year. And they both achieved disease remission after R-CHOP-based chemotherapy.

**Key Words** Diffuse large B cell lymphoma; Mother and child; Next Generation Sequencing; Cerebrospinal fluid; Circulates tumor DNA; PET/CT

## 泽布替尼联合方案治疗复发 难治结外弥漫大B细胞淋巴瘤的临床疗效分析

王瑶

盐城市第三人民医院

**目的:** 评估以泽布替尼为基础的治疗方案在临床应用中对于复发难治结外弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的疗效,并评估药物的安全性。

**方法:** 收集2020年6月至2022年12月使用泽布替尼治疗的结外DLBCL患者的随访数据,采用均数±标准差(Mean±SD)或中位数和四分位数【M(IQR)】对收集的数据进行描述性分析,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher检验对患者基线水平的特征变量与治疗后的疗效进行相关性分析。

**结果:** 收集的16例复发难治结外DLBCL患者,经泽布替尼治疗后的总缓解率(ORR)为62.50%(10/16),完全缓解(CR)率为43.75%(7/16)。经统计学分析,患者的年龄、性别、病理类型、结外受累部位数量、是否存在结内受累、ECOG评分、LDH指标水平、IPI评分、是否接受手术治疗均与治疗疗效无明显关联( $p>0.05$ );治疗效果主要与Ann Arbor分期有关( $p<0.05$ )。至随访日期截止,所有纳入患者的中位总生存期(OS)为11(1-42)个月,中位无进展生存期(PFS)为7.5(1-41)个月。在安全性统计上,5例(31.25%)患者出现了3级及以上的血液学不良事件(AE),4例(25.00%)患者出现了3级以上的非血液学AE,至研究截止,1例患者发生了致死性AE。

**结论:** 以泽布替尼为基础的联合治疗方案对复发难治结外DLBCL患者短期内具有良好的疗效及可控的安全性。

**关键字** 弥漫大B细胞淋巴瘤,泽布替尼,疗效,安全性

## 伴有合并症的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析

杨莉莉、师锦宁、马永超、周璇、张文静、张巍  
南京医科大学附属江宁医院

目的：分析江苏省基层淋巴瘤工作组成员单位中伴有合并症的弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者临床特征，探讨一线应用R-CHOP（利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松）样方案治疗患者的预后影响因素。

方法：收集基层淋巴瘤工作组成员单位中同时伴有合并症（冠心病、高血压、糖尿病）的DLBCL患者的临床及生存资料，回顾性分析一线接受R-CHOP样方案化疗患者中影响疗效及预后的相关风险因素。

结果：81例伴有合并症的DLBCL患者纳入研究，其中既往有冠心病者17例，伴有高血压者37例，伴有糖尿病患者27例，同时伴有2种及以上合并症的患者16例。R-CHOP样方案、R-CHOP+X方案对伴有合并症的DLBCL患者生存影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。单因素分析显示患者合并症 $\geq 2$ 种、细胞起源、临床分期、B症状、ECOG评分、IPI评分、血红蛋白水平、淋巴细胞/中性粒细胞、血清LDH水平对疗效有显著影响 ( $P<0.05$ )；患者合并症 $\geq 2$ 种和临床分期对患者的总生存（OS）有显著影响 ( $P<0.05$ )。Cox多因素分析提示患者合并症 $\geq 2$ 种和临床分期是影响患者OS的独立因素 ( $P<0.05$ )。

结论：伴有冠心病和/或高血压和/或糖尿病合并症的DLBCL患者在基层淋巴瘤中心较为常见，合并症 $\geq 2$ 种的患者预后较差。这些提示需重视伴有合并症的DLBCL患者的预后影响因素，力求做到个体化诊疗，延长患者生存及提高生活质量。

关键词：弥漫大B细胞淋巴瘤；合并症；临床特征；预后因素

## 眼眶淋巴瘤的临床特征及预后因素探究： 一项回顾性分析。

周梦特  
苏州大学附属第二医院

目的：眼眶淋巴瘤占眼眶肿瘤的8-10%，本研究通过收集眼眶淋巴瘤患者的病例资料,探讨其临床特征以及影响预后的因素。

方法：回顾分析2017年10月至2024年04月在苏州大学附属第二医院初诊断的42例眼附属器淋巴瘤患者的临床资料。采用Kaplan-Meier法计算无进展生存期（PFS）和总生存(OS)率。纳入年龄、基础疾病、LDH水平、Arbor分期、MIPI评分、外周淋巴细胞数、大血小板比率、尿酸、ki67水平、发病至确诊时间 $>4$ 月、术后有无化疗等因素，通过相关性分析及COX单因素回归分析评估各因素对无进展生存期的影响,对相关性分析及单因素回归分析 $P<0.05$ 的因素,进行COX多因素回归分析确立独立危险因素。

结果：42例患者中，MALT：30例（71.4%）DLBCL：9例（21.4%），平均年龄64.2岁，单侧眼眶39例，双侧眼眶3例；所有患者均接受手术治疗，13例术后单纯化疗，2例术后放疗+化疗，术后进展11例（26.2%），手术后进展患者的中位PFS：44.6m（6.0-88.5）。相关性分析示与复发进展相关的危险因素（ $P<0.05$ ）有基础疾病、LDH、Arbor分期、Ki-67水平、发病至确诊时间 $>4$ 月。单因素COX回归分析示MIPI评分、Ki-67水平、Arbor分期显著影响患者的无进展生存期（ $P<0.05$ ），多因素回归分析显示、Arbor分期（ $P<0.05$ ，HR=19.594）是影响患者预后的独立危险因素。

结论：眼眶淋巴瘤患者的基础疾病、LDH水平、Ki-67水平、发病至确诊时间、MIPI评分、Arbor分期均与患者疾病进展相关，其中Arbor分期显著影响患者预后。

关键字 眼眶淋巴瘤；MALT；预后因素

## 基于癌毒-态靶理论惰性B细胞淋巴瘤中医病机证素分析

凌冰莹、倪海雯

南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：基于癌毒-态靶理论，探讨惰性B细胞淋巴瘤中医证素及病机分布规律，分析其与预后指标的关系，初步探讨淋巴瘤精准医学模式下病机证素理论的应用，为构建“癌毒-态靶理论”临床辨治新策略提供依据。

方法：基于癌毒-态靶理论，确立惰性B细胞淋巴瘤“正虚癌毒”的核心病机，运用惰性B细胞淋巴瘤证素临床调查表，收集194例2021年10月-2024年1月于江苏省中医院、江苏省人民医院血液科就诊的患者资料。运用《证素辨证学》中证素计算方法提取证素，建立数据库，统计分析本病主要中医证素、病机分布规律，并探索其与预后相关因素的关系。

结果：（1）本研究的194例惰性B细胞淋巴瘤患者平均年龄为 $59.23 \pm 12.55$ 岁，男女比例为1.11:1。诊断为CLL/SLL的患者有99例，FL和MZL均为40例，WM为15例。

（2）病症出现频次排名在前十的为乏力、皮下肿块、腹腔包块、口干、口苦、不寐、盗汗、咳嗽、脾肿大、自汗。舌象以淡红舌、淡紫舌、齿痕舌、裂纹舌、胖大舌、苔白、苔淡黄和、苔腻、苔润、苔薄等多见，舌下络脉大多正常。脉象以弦脉、细脉、滑脉多见。

（3）提取的病位证素构成比由高到低依次为脾、肝、肺、肾，虚性病性证素中出现最多的是气虚，其次为阴虚、阳虚、血虚，实性病性证素构成比由高到低为：湿毒、痰毒、热毒、瘀毒、气滞，病性组合以虚实夹杂证最多。对各证素进行聚类分析，可归纳出痰瘀毒蕴证、阴虚热毒证、正虚痰湿证3类证型。

（4）中医证素与性别、治疗方案差异无统计学意义。证素“肝”和“气虚”分别与年龄差异具有统计学意义；“肺”与病程差异具有统计学意义；“脾”、“气虚”、“痰毒”分别和ECOG评分差异具有统计学意义。

（5）“脾”与血红蛋白、白蛋白成负相关；“肝”与血红蛋白、白蛋白成负相关；“肺”与白蛋白成负相关，与LDH/ULN成正相关；“肾”与白蛋白成负相关；“气虚”与血红蛋白、白蛋白成负相关，与LDH/ULN成正相关；“阴虚”与白蛋白成负相关，与LDH/ULN成正相关；“血虚”与白细胞、血红蛋白成负相关；“湿毒”与白蛋白成负相关；“痰毒”与白蛋白成负相关，与LDH/ULN成正相关；“瘀毒”与血红蛋白、血小板、白蛋白成负相关；“气滞”与血红蛋白、白蛋白成负相关。

结论：（1）惰性B细胞淋巴瘤患者以中老年居多，其病位涉及脾、肝、肺、肾，临床病性以虚实

夹杂为主，虚证以气虚多见，还包括阴虚、阳虚、血虚，实证以湿毒、痰毒为主，涉及热毒、瘀毒、气滞，其主要病机可包括痰瘀毒蕴、阴虚热毒、正虚痰湿等。

(2)脾、肝功能失调、气虚、血虚、瘀毒、气滞与血红蛋白降低相关；脾、肝、肺、肾功能失调、气虚、阴虚、湿毒、痰毒、瘀毒、气滞与白蛋白降低相关；肺功能失调、气虚、阴虚、痰毒与乳酸脱氢酶升高相关，与肿瘤高负荷相关，这些因素与不良预后可能相关。

关键字 癌毒-态靶理论；惰性B细胞淋巴瘤；证素

## R-CHOP样方案相对剂量强度 对弥漫大B细胞淋巴瘤生存及预后的影响

赵婷婷、张晓慧

苏州大学附属第二医院

目的：分析R-CHOP样方案（利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春地辛、地塞米松）不同相对剂量强度（Relative Dose Intensity, RDI）对弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者尤其是老年DLBCL患者生存及预后的影响。

方法：回顾性分析2014年1月至2023年6月期间就诊于我院的初诊未治的171名DLBCL患者的临床资料、治疗经过、疗效、生存、预后及不良反应情况，计算患者的RDI，比较不同RDI对生存、预后的影响，尤其是对老年患者（ $\geq 60$ 岁）。RDI定义为单位时间实际给药剂量占预期给药剂量的百分比。

结果：1.纳入171例符合研究条件的初诊未治DLBCL患者，中位年龄67岁。全部DLBCL患者中位无进展生存期（PFS）为99.7个月，中位总生存期（OS）未达到， $\geq 60$ 岁患者较 $< 60$ 岁患者有更差的OS（ $P < 0.05$ ）。

2.所有DLBCL患者中位RDI为0.88；对比 $< 60$ 岁与 $\geq 60$ 岁患者RDI分布显示，在 $< 60$ 岁组中，中位RDI为0.95，所有患者RDI均在0.6及以上，在 $\geq 60$ 岁组中，中位RDI为0.865，更易出现RDI的下降。

3.所有DLBCL患者分别以RDI=0.9、0.88、0.8、0.7分组，RDI $< 0.9$ 与RDI $\geq 0.9$ 两组患者PFS、OS无统计学差异（ $P > 0.05$ ）；RDI $< 0.88$ 组患者PFS、OS显著低于RDI $\geq 0.88$ 组，RDI $< 0.8$ 、RDI $< 0.7$ 组有相同的结论（ $P < 0.05$ ）。按年龄亚组分析，60-74岁老年患者中，RDI $< 0.9$ 与RDI $\geq 0.9$ 两组PFS无统计学差异（ $P = 0.052$ ），但RDI $< 0.9$ 组有较差的OS（ $P < 0.05$ ）；RDI $< 0.88$ 、RDI $< 0.8$ 、RDI $< 0.7$ 组分别与对应的RDI $\geq 0.88$ 、RDI $\geq 0.8$ 、RDI $\geq 0.7$ 组相比，均有较差的PFS、OS（ $P < 0.05$ ）。在 $\geq 75$ 岁老年患者中，RDI降低对PFS、OS无影响（ $P > 0.05$ ）。

4.单因素logistic回归分析显示， $\geq 60$ 岁、ECOG $\geq 2$ 分、治疗过程中出现3-4级骨髓抑制和感染是RDI下降的影响因素；多因素分析显示，治疗过程中出现3-4级血小板减少是RDI下降的独立影响因素。

5.单因素分析显示RDI每减少10%是影响PFS、OS的危险因素，但不是独立危险因素。

讨论：弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤，R-CHOP是目前标准一线治疗方案，明显改善预后，但在临床治疗过程中部分患者尤其是老年患者无法按时、标准剂量完成诱导治疗，导致相对治疗强度降低。

波兰的一项回顾性研究指出R-CHOP的平均相对剂量强度是决定DLBCL患者总生存期的独立因素。我们的研究结果与既往他人的研究结果相比，在对DLBCL患者生存方面的影响整体上具有一致性。因此，在未来的临床工作中，我们需要尽量减少可避免因素导致的RDI下降，在患者体力、脏器功能状态



许可范围内尽量保持较高RDI来增加生存获益。

大多数DLBCL患者在诊断时年龄为60-70岁，其中约40%的患者年龄超过70岁，这就要求我们加强对老年和高龄DLBCL患者的关注和管理。一项单臂Ⅱ期研究表明，在80-95岁的患者中，降低剂量的R-CHOP方案（R-miniCHOP）的疗效与全剂量R-CHOP方案相当，并且安全性可控，目前这也是指南中推荐的≥80岁老年患者可选择方案之一。丹麦的一项多中心回顾性研究全部纳入≥75岁DLBCL患者，结果显示，<85岁患者全量（≥80%标准剂量为全量）治疗效果更佳；≥85岁患者，治疗强度对生存无影响。目前对老年的定义无明确定论，亦尚无标准的治疗强度的选择在该人群中广泛应用，具体剂量的降低更多依赖于临床经验。根据既往及本中心的分析结果，对于≤75/80岁患者，多项评估后身体耐受性良好的情况下尽量维持较高的治疗强度，这需要可靠的评价系统识别患者的耐受性，治疗期间亦需要密切监测，预防不良反应如骨髓抑制、感染等导致的治疗周期延长。

治疗过程中亦需要早期识别影响RDI下降的危险因素，做好相应的支持治疗减少不良反应，使得维持较高的RDI获得生存获益。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤；R-CHOP；相对剂量强度；生存；预后

## An Anti-CD19-Exosome Delivery System Navigates the BBB for Targeting of Central Nervous System lymphoma

Meifang Zhao, Qi Li, Bingzong Li

The Second Affiliated Hospital of Suzhou University

**Objective:** High-dose methotrexate serves as the cornerstone of central nervous system lymphoma (CNSL) treatment, but its efficacy is limited due to low blood-Brain Barrier (BBB) penetration and adverse effects, including neurotoxicity, hepatic and renal impairment, mucosal damage and myelosuppression. Thus, this study focuses on exosome-based drug delivery to enhance BBB permeability, reducing methotrexate (MTX) dosage while targeting CNSL specifically.

**Methods:** Considering the recipient's compatibility and reduced risk of adverse reactions or rejection, exosomes derived from human adipose-derived mesenchymal stem cells (hAMSCs) were selected as drug delivery vehicles. These exosomes (hAMSCs-Exo) were purified via ultracentrifugation and characterized using nanoparticle tracking analysis (NTA) and transmission electron microscopy (TEM).

CD19 is an excellent target for immunotherapy in DLBCL. To confer targeting capabilities, hAMSCs were infected with a lentiviral vector encoding the anti-CD19. This modified anti-CD19 was subsequently incorporated into the hAMSCs-derived exosomes (hAMSCs-Exos), which were characterized using colloidal gold immunoelectron microscopy and Nano flow cytometry. Based on the properties of MTX, we employed co-incubation to load MTX into anti-CD19-Exos (anti-CD19-Exo-MTX). The loading efficiency and encapsulation efficiency were evaluated using High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

To assess the potential uptake of anti-CD19-Exo-MTX by DLBCL cells, PKH67-labeled anti-CD19-Exo-MTX was introduced to SU-DHL-8 cells. Cells' ability to internalize anti-CD19-Exo-MTX was detected via flow cytometry and immunofluorescence assays. An in vitro transwell blood-brain barrier model was established in vitro using hCMEC/D3 and HA cells to investigate its blood-brain barrier permeability.



To evaluate the *in vivo* efficacy of anti-CD19-Exo-MTX, we established intracranial orthotopic CNSL models in mice. Drug administration was performed via tail vein injection, tumor size was monitored using magnetic resonance imaging (MRI), and survival period and body weight were regularly assessed. To assess biodistribution and targeting of anti-CD19-Exo-MTX, exosomes were labeled with VivoTrack DiR (Fluorescence). HPLC was used to measure the drug concentration in mouse cerebrospinal fluid (CSF) to evaluate the blood-brain barrier penetration rate.

The Liquid Chromatograph Mass Spectrometer (LC-MS) was utilized for the identification and characterization of exosomal proteins. These proteins were subsequently analyzed for their functions using Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), and Protein-Protein Interaction (PPI) Network Analysis.

To assess the neuroprotective effects of exosomal proteins, terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick end labeling (TUNEL) and Nissl staining were conducted on the cerebral cortex of mice in the CNSL models. Liver and kidney pathology, along with blood biochemical markers in mice, were assessed to evaluate the protective effects of exosomal proteins on the liver and kidneys. The complete blood count was used to evaluate the impact of exosomal proteins on MTX-induced myelosuppression.

**Results:** We generated anti-CD19-Exo derived from hAMSCs. These adapted exosomes effectively encapsulated MTX, enhancing drug accessibility within lymphoma cells and sustained intracellular accumulation over an extended period. Notably, anti-CD19-Exo-MTX interacted with cerebrovascular endothelial cells and astrocytes of the BBB, leading to endocytosis and facilitating the transportation of MTX across the barrier. Anti-CD19-Exo-MTX outperformed free MTX *in vitro*, exhibiting a more potent lymphoma-suppressive effect. Furthermore, in intracranial orthotopic CNSL models, anti-CD19-Exo-MTX exhibited a significantly reduced disease burden compared to both the MTX and Exo-MTX groups, along with prolonged overall survival. Notably, anti-CD19-Exo-MTX exhibits precise CNSL targeting with no organ toxicity. CSF drug concentration analysis demonstrated enhanced stability and longer-lasting drug levels for anti-CD19-Exo-MTX. Additionally, our study highlighted the functional potential of reversal effect of hAMSCs-exosomes on MTX-induced neurotoxicity, hepatic and renal impairment, and myelosuppression.

**Conclusion:** We present anti-CD19-Exo-MTX as a promising exosome-based drug delivery platform that enhances BBB permeability and offers specific targeting for effective CNSL treatment with reduced adverse effects.

**Key Words** Exosome; Drug delivery system; Targeted therapy; Central nervous system lymphoma

## 盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗B细胞淋巴瘤的探索

裴孝平

江苏省苏北人民医院

**目的:** 探索盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗B细胞淋巴瘤的有效性和安全性。

**方法:** 分析了该院4例初诊的接受盐酸米托蒽醌脂质体注射液联合治疗B细胞淋巴瘤患者, 2023年11月至2024年4月4例淋巴瘤患者临床资料, 4例病人均为初诊患者, 其中3例病人为弥漫大B细胞淋巴瘤, 1例病人为浆母细胞淋巴瘤, 三男1女, 中位年龄54岁, 均为VI期高危, 总结患者临床特征、疗效及不良事件发生情况。

**结果:** 4例患者接受盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗的周期数为3个, 其中 R-CMOP1例, polo+CM2

例，V（硼替佐米）+CMOP1例，3例完全缓解（CR），疾病进展1例，缓解率75%，无 $\geq 3$ 级不良事件发生，血液学不良事件均为1~2级，且较R-CHOP方案骨髓抑制时间短，血细胞下降轻微。

讨论：盐酸米托蒽醌脂质体注射液是一种新型蒽环类药物脂质体制剂，于2022年1月在我国获批上市，目前已经用于既往至少经过一线标准治疗的复发或难治外周T细胞淋巴瘤成年患者。并被纳入2023版CSCO淋巴瘤诊疗指南复发难治PTCL治疗的II级用药推荐。用于B细胞淋巴瘤治疗，目前处于探索阶段，一项探索性II期研究共纳入既往使用过蒽环类药物治疗的50例NHL患者，其中弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）34例（68%），PTCL 12例（24%），其他类型4例（8%）。给药剂量为16、20 mg/m<sup>2</sup>，每28 d为1个周期，最多治疗6个周期。结果显示，ORR为34%（17/50）。本研究的4例患者，3例为肠道弥漫大B细胞淋巴瘤，1例为浆母细胞淋巴瘤，发病时一般状况很差，耐受性不佳，考虑到盐酸米托蒽醌脂质体注射液副作用较为轻微，顾采用了联合该药联合其他药的方案，取得了较好的疗效。但是本研究存在一些局限性，随访时间较短，生存指标不完善，目前未获得米托蒽醌脂质体治疗的长期生存结果，由于样本量有限，联合治疗方案的异质性，很难确定最佳的联合药物及可能从米托蒽醌脂质体治疗中获益的特定患者群体。后续仍需要扩大样本量、延长随访时间，进一步验证盐酸米托蒽醌脂质体注射液的临床应用价值。综上所述，采用含盐酸米托蒽醌脂质体注射液方案治疗B细胞淋巴瘤具有确切的疗效，且耐受性较好，可进一步扩大样本，是B细胞淋巴瘤患者新的治疗选择。

关键字 盐酸米托蒽醌脂质体注射液；B细胞淋巴瘤

## 苯达莫司汀治疗滤泡性淋巴瘤后CD4+T淋巴细胞减少或可预测感染发生及疗效

李金莲、庄万传

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的：探讨含苯达莫司汀方案治疗滤泡性淋巴瘤（FL）的疗效、安全性及相关预后因素。

方法：收集2020年1月1日至2022年10月30日，连云港市第二人民医院与江苏省人民医院血液科应用含苯达莫司汀方案治疗的129例FL患者的临床资料。将患者分为苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）组、苯达莫司汀联合奥妥珠单抗（GB）组、利妥昔单抗+环磷酰胺+表柔比星/多柔比星+长春地辛+泼尼松（R-CHOP）组，回顾性分析含苯达莫司汀方案治疗FL的疗效、安全性及相关预后因素。

结果：129例FL患者，BR组、GB组与R-CHOP组的总缓解率（ORR）与完全缓解率（CR）为（98.0% vs 94.0% vs 72.3%）与（61.2% vs 70.0% vs 40.4%），R-CHOP组的ORR率与CR率分别与BR组、GB组比较具有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。BR组、GB组与R-CHOP组的3年无进展生存率（PFS）为（89.6% vs 90.9% vs 48.9%），R-CHOP组、BR组与GB组的3年PFS比较具有统计学差异（ $P < 0.05$ ），3年总生存率（OS）无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。不良反应：血液学不良反应主要为骨髓抑制，淋巴细胞及CD4+T淋巴细胞在用药后6个月降到最低，且BR组与GB组淋巴细胞减少的发生率高于R-CHOP组，具有统计学差异（ $P < 0.05$ ）；非血液学不良反应发生率较高的为肺部感染、EB病毒感染、乙肝病毒再激活、胃肠道反应，无统计学差异（ $P > 0.05$ ），均可控。CD4+T淋巴细胞计数受试者工作特征（ROC）曲线示，BR组曲线下面积（AUC）为0.802，临界值为258/uL；GB组AUC为0.754，临界值为322/uL。Fisher精确检验显示，BR组与GB组以CD4+T淋巴细胞计数临界值为界，感染发生率具有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。

结论：含苯达莫司汀方案治疗FL疗效佳，且不良反应可控，但治疗后淋巴细胞减少明显且与不同

CD20单抗联合使用时表现出差异性。CD4+T淋巴细胞计数最低值可以作为含苯达莫司汀方案治疗FL感染发生及疗效的预测因素。

关键字 苯达莫司汀；滤泡性淋巴瘤；疗效；安全性；淋巴细胞减少；CD4+T淋巴细胞

## 以神经系统改变为首发的血管内大B细胞淋巴瘤 1例并文献复习

许跃文

江苏省苏北人民医院

血管内大B细胞淋巴瘤（IVLBCL）是一种罕见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。本文报道1例以双下肢进行性乏力，认知障碍等神经症状为主的老年女性患者。患者病程5月，反复入住神经内科，头颅MRI增强：脑内多发异常强化信号，考虑炎性病灶可能，淋巴瘤及其他待排。未能明确诊断。后行脑活检手术，石蜡病理提示（右枕）部分血管内见异型淋巴细胞，诊断血管内大B细胞淋巴瘤。加奥布替尼靶向治疗。后因患者肺部感染，氧合差拔管困难，04-08予气管切开。患者病程中反复痰培养多重耐药菌感染，予以多粘菌素，美罗培南，卡泊芬净抗感染治疗后感染控制。因患者一般情况极差，无法耐受-CHOP方案。予以R-MTX+奥布替尼化疗，患者现神志转清，基本情况稳定。血管内大B细胞淋巴瘤30%至40%患者有中枢神经系统症状，如我们该例患者，以神经系统症状起病，但前期无法明确诊断，病情进一步加重。然而我们使用CT引导下病变器官活检也可提高诊断敏感性，如该例患者最终行脑活检明确诊断。文献研究表明MYD88（57%）、CD79B（67%）、SETD1B（57%）和HLA-B（57%）的突变率更高。我们还发现，PD-L1、PD-L2的重排；PD-1/PD-L1/PD-L2阻断在IVLBCL治疗中的重要作用。北京协和医院团队将23例患者纳入研究，采取泽布替尼联合R-CHOP治疗初诊IVLBCL。13例患者完成8周期治疗，其中完全缓解12例，部分缓解1例；19例患者完成中期评估，完全缓解18例，部分缓解1例。泽布替尼联合R-CHOP方案在初治IVLBCL中具有非常显著的疗效。患者后续待一般情况好转，考虑予以BTK抑制剂联合R-CHOP方案化疗。研究报道复发难治IVLBCL预后极差。现无标准治疗方案。病例报道42岁女性诊断IVLBCL，嗜血细胞综合征，19年予以2周期R-DEP方案，3周期R-HOP方案后。疾病进展，后予以ASCT联合靶向CD19/CD 22的双靶点CAR-T，疾病缓解。

关键字 血管内大B细胞淋巴瘤；神经系统改变

## POD24在套细胞淋巴瘤中的预后意义

陈伟、韩倩楠、高雯暇、赵欢欢、马瑞雪、李护君

徐州医科大学附属医院

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 $<100 \times 10^9/L$ 、白蛋白 $<40g/L$ 、MIPI评分、ECOG PS评分、LDH $\geq 240U/L$ 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 $<100 \times 10^9/L$ 的发生率（33.3%对5.9%， $P=0.033$ ）及ECOG $\geq 2$ 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 $<100 \times 10^9/L$ 、ECOG $\geq 2$ 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

## **Clinical and imaging features of primary central nervous system lymphoma versus high-grade glioma and metastatic brain tumor**

Wei Chen, Qian Hu, Fengyi Lu, Ruixue Ma, Hao Chen

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare brain malignancy. The clinical manifestations, imaging features, treatment methods, and prognosis of 87 patients with PCNSL, 87 with HGG, and 71 with METS were retrospectively analyzed. Epileptic seizures and cognitive dysfunction were significantly more common in PCNSL than in METS. Involvement of the cerebral hemisphere was more likely in HGG and METS than in PCNSL. Multiple lesions were significantly more common in PCNSL than in HGG. Recurrence was more common in HGG than in PCNSL. Median survival times of patients with PCNSL, HGG, and METS were 24.3 months, 44.5 months, and 27.1 months, respectively. The number of lesions was an independent risk factor for mortality in PCNSL ( $P = 0.008$ ). Better awareness of the clinical manifestations and imaging features of PCNSL will improve diagnosis of PCNSL and allow early and appropriate treatment.

Key Words Primary central nervous system lymphoma; High-grade glioma; Metastatic brain tumor; Clinical manifestations; Magnetic resonance imaging; Treatment; Prognosis

## **Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with peripheral T-cell lymphoma**

Wei Chen, Huimin Chen, Ruixue Ma, Wenxia Gao, Huanhuan Zhao, Hujun Li, Kailin Xu

Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

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.

**Key Words** Peripheral T-cell lymphoma, Prognosis, Lactate dehydrogenase, Platelets, Serum creatinine

## PP2A抑制剂LB-100联合克唑替尼 在ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤的作用研究

张亚平、周欢、施文瑜  
南通大学附属医院

**目的:** 旨在探索PP2A抑制剂LB-100联合克唑替尼在ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤 (ALK+ALCL) 中的抑制作用及机制, 提高患者治愈率和生存率, 降低药物耐药性及毒副作用。

**材料与方**法: 从高通量基因表达数据库 (GEO) 中下载外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者 (包含 ALK+ALCL) 的微阵列表达数据集GSE45712和GSE58445, 从中筛选出PP2A亚基的C亚基PPP2CA基因表达的病人信息, 采用R语言进行表达差异和生存分析。选用ALK+ALCL细胞株Karpas299和SR-786, 通过CCK8法检测对照组、LB-100组、克唑替尼、两药联合组的细胞活力。应用克隆形成实验、EDU增殖试验、流式细胞技术等检测药物处理对细胞的增殖、克隆形成能力、周期、凋亡的影响; 通过WB实验检测药物处理前后的周期蛋白和凋亡蛋白的表达变化以及NPM-ALK蛋白及其下游信号通路; 通过免疫荧光检测了细胞蛋白的DNA损伤标志物  $\gamma$ -H2A.X蛋白表达量, 以及DNA损伤下游信号通路ATM/CHK2/P53轴的蛋白变化。

**结果:** 1. 经过基因差异表达筛选, 发现在GSE45712的PTCL数据集中PPP2CA亚基表达的ALK+ALCL、ALK-ALCL患者各6例, 15例的CD4和CD8正常细胞作为对照, 经统计分析发现PPP2CA亚基在ALK+ALCL中高表达, 与ALK-ALCL、正常细胞相比均有表达差异 ( $P<0.001$ )。2. 从GSE58445数据集中筛选出PPP2CA亚基表达的162例患者信息, 其中高表达17例, 低表达145例, 经生存分析发现高表达组预后差, 具有统计意义 ( $P<0.0001$ )。3. 不同浓度的LB-100和克唑替尼对ALK+ALCL细胞株的活力具有抑制作用。LB-100联合克唑替尼具有协同抑制作用, 联合组的抑制率明显高于单药组且具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。联合组使细胞克隆形成和增殖能力减弱、凋亡增加、细胞阻滞于G1期。4. LB-100联合克唑替尼可诱导DNA损伤, 经Western Blot和细胞免疫荧光实验结果提示联合组诱导DNA损伤标志物



$\gamma$ -H2A.X蛋白以及荧光表达量明显增多,且通过激活DNA损伤的信号通路ATM/CHK2/P53蛋白的磷酸化水平发挥协同作用。5. LB-100联合克唑替尼组可明显减低NPM-ALK蛋白的表达,同时也降低下游信号通路AKT/mTOR蛋白的磷酸化水平。

结论: 1. PPP2CA亚基在ALK+ALCL中高表达,且高表达组患者预后差。2. LB-100联合克唑替尼具有协同抑制作用,明显降低细胞克隆形成和增殖能力,诱导细胞凋亡和G1期阻滞,通过诱发DNA损伤诱导细胞死亡,抑制NPM-ALK蛋白以及下游信号通路蛋白磷酸化水平。

关键字 ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤, PP2A抑制剂, 克唑替尼, 机制研究

## BRAF 突变在惰性淋巴增殖性疾病中的研究及进展

徐婷<sup>1,2</sup>、王婧婧<sup>2</sup>、马骁<sup>1,2</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 苏州弘慈血液病医院

目的: 探究BRAF基因突变在惰性淋巴增殖性疾病中的表达及目前研究进展

方法: 本文中筛选于本中心收治的伴有BRAF基因突变并符合惰性淋巴增殖性疾病诊断患者,并搜集分析了这部分患者的临床特征、基因突变数据、治疗及预后情况,结合目前BRAF基因相关报道进行分析及探究

结果: 伴有BRAF突变的惰性淋巴增殖性疾病患者共16例,其中毛白细胞白血病(HCL)6例,慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(CLL/SLL)8例,另外2例为诊断时发现是滤泡细胞淋巴瘤转化的弥漫大B细胞淋巴瘤也纳入分析中。HCL患者均为BRAF V600E热点突变,其中多数在接受一线方案治疗后持续缓解状态,预后良好,1例患者因疾病复发合并感染死亡。CLL/SLL及FL转化的DLBCL患者均非BRAF V600E热点突变,且突变位点不尽相同,CLL/SLL患者在规范接受治疗的情况下预后均良好。FL转化的DLBCL患者中的1例因本病复发难治死亡。

结论: BRAF V600E对于HCL的特异性表明其在疾病的发生发展过程中的重要角色,而BRAF突变的异质性在其他淋巴增殖性疾病中也有所体现,针对BRAF突变以及MAPK/ERK信号通路的异常激活的研究可以为该类型疾病的治疗提供新的治疗思路。

关键字 惰性淋巴增殖性疾病、BRAF突变、BRAF V600E突变、MAPK/ERK信号通路

## 探究年龄调整的查尔森共病指数在多中心基层弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的临床影响及预后价值

袁颖莹、张巍、师锦宁

南京市江宁区人民医院

目的: 本研究旨在探讨多中心基层环境下,弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL)患者中年龄调整的查尔森共病指数(Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, a-CCI)与临床特征及预后之间的关系。

方法: 回顾性分析2010-2023年江苏省13家基层医院共695例DLBCL患者的临床资料。使用a-CCI

评估患者的共患因素，采用卡方检验及Spearman方法分析患者临床特征与a-CCI之间的相关性。同时用Kaplan-Meier进行生存分析，分析a-CCI对预后的影响。

结果：本研究共纳入695例DLBCL患者，中位年龄66岁，a-CCI平均积分为 $2.67 \pm 1.67$ 分。相关性分析显示a-CCI指数与B症状（ $r=0.083$ ， $p=0.037$ ）、IPI预后评分（ $r=0.254$ ， $p<0.01$ ）、ECOG体能评分（ $r=0.258$ ， $p<0.01$ ）及治疗的完成度（ $r=0.262$ ， $p<0.01$ ）存在显著的相关性。生存分析结果显示高积分组（a-CCI $\geq 6$ ，43例，中位生存期（ $26.72 \pm 4.66$ 月））明显高于中等积分组（a-CCI 3-6，285例，中位生存期（ $86.68 \pm 4.39$ 月））及低积分组（a-CCI $< 3$ ，318例，中位生存期（ $115.70 \pm 5.00$ 月））（ $p<0.05$ ）。

讨论：本研究提示，高a-CCI患者更倾向于呈现高肿瘤负荷、更高的IPI评分、体能评分及不利的生物学特性，提示共病负担加重与DLBCL的侵袭性及复杂性增加相关。此外，共病的存在可能影响治疗方案的选择及完成度。高a-CCI提示不良预后。

关键字 基层；弥漫大B细胞淋巴瘤；共病

## 以利妥昔单抗联合来那度胺为基础的无化疗方案治疗高龄或虚弱B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的疗效及安全性分析

管俊

江苏省苏北人民医院

目的：评估以利妥昔单抗联合来那度胺为基础的无化疗方案治疗高龄或虚弱B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL）患者的有效性及安全性。

方法：回顾性分析2021年1月1日至2023年12月31日扬州大学附属苏北人民医院血液科住院期间接受利妥昔单抗联合来那度胺 $\pm$  Bruton酪氨酸激酶抑制剂（R2 $\pm$  BTKi）方案治疗的53例高龄或虚弱B-NHL患者的临床资料，包括一般资料、临床反应及不良事件发生率，并运用Kaplan-Meier曲线进行生存分析。

结果：接受R2 $\pm$  BTKi方案治疗的53例B-NHL患者中，男性有28例，女性有25例，男女比例为1.12:1；中位年龄为77（73~82.5）岁，年龄在75岁及以上的高龄患者有30例；初治患者有39例（73.6%），复发/难治性患者有14例（26.4%）；53例患者的总有效率为77.4%，其中完全缓解率为45.3%（31例），部分缓解率为32.1%（13例），中位随访时间为19.0（12~28）个月，中位持续缓解时间为13.0（7~20.5）个月，中位无进展生存期、总生存期均未达，2年PFS率为54.7%，2年OS率为56.6%。最常见 $\geq 3$ 级血液学不良反应包括贫血（6例），中性粒细胞减少（4例），血小板减少（5例）；最常见 $\geq 3$ 级非血液学不良反应包括肺部感染（3例），粒缺伴发热（2例），皮疹伴瘙痒（2例）。

结论：R2 $\pm$  BTKi的无化疗方案对于高龄或虚弱的初治及复发/难治性B-NHL患者具有良好的临床治疗反应率，是该类患者的一线首选重要方案之一，同时具有可控的安全性，不良反应耐受良好。

关键字 新型冠状病毒感染；噬血细胞综合征；细胞因子风暴

## 以水肿就诊 PET-CT阴性的血管内大 B 细胞淋巴瘤 1例并文献复习

陈永春  
扬州大学附属医院

目的：探讨血管内大 B 细胞淋巴瘤（IVLBCL）的临床特征及诊断方法，提高临床医生对 IVLBCL 的认识。

方法：回顾性分析 2023 年 11 月扬州大学附属医院收治的 1 例因“全身浮肿 6 月余”就诊，通过随机皮肤活组织检查确诊的 PET-CT 阴性 IVLBCL 患者的临床资料，并复习相关文献。

结果：患者为 66 岁男性，以水肿为主要临床表现，双下肢浮肿为主，入院后查下肢超声未见明显异常、血常规提示轻度贫血、血小板减少，骨髓检查未见明显异常，胸腹部 CT 检查示脾脏明显增大，全身 PET-CT 未见高活性肿瘤组织。双下肢皮肤及躯干部可见紫红色毛细血管扩张，通过随机皮肤活组织检查确诊为 IVLBCL。

结论 IVLBCL 是一种罕见的结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤，临床特征隐匿，确诊需要依靠病理活组织检查及免疫组织化学检查。

关键字 水肿，淋巴瘤，血管内大 B 细胞淋巴瘤，正电子发射体层摄影术，

## XPO1 Inhibitor Enhances Radiosensitivity in Central Nervous System Lymphoma

Yuchen Zhang, Bingzong Li  
the Second Affiliated Hospital of Soochow University

Objective: This study aims to explore the effects and molecular mechanisms of XPO1 Inhibitor combined with radiotherapy on lymphoma cells, providing new therapeutic strategies for patients with relapsed and refractory central nervous system lymphoma.

Methods: 1. The proliferation inhibition effect of irradiation on three human lymphoma cell lines was initially evaluated using the CCK-8 assay (Cell Counting Kit-8, CCK-8). Subsequently, the proliferation inhibition effects of five small molecule drugs—XPO1 inhibitor KPT-330, immunomodulator lenalidomide, and BTK inhibitors ibrutinib, orelabrutinib, and zanubrutinib—on the same cell lines were assessed. The CCK-8 assay was also used to detect the proliferation inhibition effects of these five small molecule drugs combined with irradiation on the three lymphoma cell lines. Combination index (CI) values for KPT-330, lenalidomide, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, and irradiation in lymphoma cells were calculated and compared using Calcsyn 2.0 software. To detect the proportion of apoptosis induced by KPT-330, radiotherapy, and their combination in lymphoma cells, Annexin V-FITC/7AAD double staining was performed. Lymphoma cell lines were treated with combinations

showing better synergistic indexes, and the apoptosis rate of cells in each group was detected by flow cytometry. Additionally, flow cytometry was used to examine the effect of KPT-330 and irradiation on the cell cycle of lymphoma cells.

2. Using a mouse central nervous system lymphoma orthotopic transplantation model, tumor size was monitored with a small animal magnetic resonance imaging system. The body weight and survival period of mice in different treatment groups were recorded to evaluate the efficacy of the therapies. Additionally, the safety of the treatment regimen combining KPT-330 with radiotherapy was assessed through hematoxylin-eosin staining to examine potential histopathological damage in major organs.

3. After treating the SU-DHL-2 lymphoma cell line with KPT-330 and irradiation, differential protein-coding genes were analyzed using high-throughput transcriptome sequencing. Enrichment analysis of these differential genes was performed using GO (Gene Ontology Resource), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), and GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) databases. This comprehensive analysis aimed to elucidate changes at the transcriptome level, including cellular signaling pathways and biological processes in lymphoma cells. To further investigate, DNA damage and repair levels in lymphoma cells treated with KPT-330, IR, and the combination of KPT-330+IR were detected using qPCR and western blot. The expression levels of DNA damage repair-related proteins BRCA1 and BARD1 were measured. Furthermore, potential transcription factors that may regulate BARD1 were screened using promoter data from the UCSC Genome Browser. These transcription factors were verified by ChIP-qPCR to confirm their regulatory roles.

Results: 1. Irradiation at different doses inhibited the viability of lymphoma cells, demonstrating a proliferation inhibition effect. Lenalidomide, ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib alone had no significant effects on the three lymphoma cell lines. The IC<sub>50</sub> values of ibrutinib in the three lymphoma cell lines were 6.49  $\mu$  M, 10.77  $\mu$  M, and 12.84  $\mu$  M, while the IC<sub>50</sub> values of KPT-330 were 1.98  $\mu$  M, 1.29  $\mu$  M, and 5.25  $\mu$  M, respectively. The combination of the five drugs with irradiation exhibited varying degrees of cytotoxic effects on lymphoma cells. Specifically, lenalidomide, ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib combined with irradiation did not show synergistic effects. In contrast, KPT-330 combined with irradiation exhibited synergistic effects, enhancing the sensitivity of lymphoma cells to radiotherapy. Flow cytometry results indicated that, compared to the single drug group and the radiotherapy alone group, the combination therapy group significantly increased the apoptosis rate of lymphoma cells. After 48 hours of KPT-330 intervention, lymphoma cells were induced to arrest in the G1 phase of the cell cycle. Cells exposed to irradiation alone were induced to arrest in the S phase of the cell cycle, whereas the combination therapy group induced lymphoma cells to arrest in the G1 phase of the cell cycle.

2. In vivo results demonstrated that the combination therapy group significantly prolonged survival compared to the single drug and radiotherapy alone groups. The body weight of mice in the single drug and radiotherapy alone groups was better maintained than that of the control group, and the body weight of mice in the combination therapy group was better maintained than in the single drug and radiotherapy alone groups. KPT-330 combined with radiotherapy showed a strong synergistic effect, effectively inhibiting the growth of central nervous system lymphoma. Histopathological analysis revealed no significant damage to major organs such as the heart, liver, spleen, lungs, and kidneys in the KPT-330 group, 4Gy group, KPT-330+4Gy group, 8Gy group, and KPT-330+8Gy group compared to the control group. Additionally, KPT-330 combined with radiotherapy did not cause adverse reactions in systemic organs, indicating the safety of this combination therapy.

3. Significant changes in gene transcription levels were observed across the single drug, radiotherapy alone, and combination therapy groups. Compared to the control group, a total of 1,627 genes were differentially expressed

in the KPT-330 group, with 432 genes significantly upregulated and 1,195 genes significantly downregulated. RNA sequencing analysis indicated that KPT-330 may exert synergistic effects with irradiation through mechanisms involving DNA damage repair. The combination of KPT-330 and irradiation markedly increased the level of DNA damage in lymphoma cells. KPT-330 reduced the expression of BARD1, a protein related to DNA damage repair, thereby inhibiting DNA repair and synergistically enhancing the cytotoxic effects of radiotherapy on lymphoma cells.

Using data from the University of California Santa Cruz (UCSC) Genome Browser to predict potential transcription factors that might regulate BARD1, we intersected these predictions with proteins affected by KPT-330-mediated nuclear export. Correlation analysis identified IRF3 as the only transcription factor negatively correlated with BARD1. Western blot validation showed that IRF3 is activated and enriched in the nucleus following KPT-330 treatment. ChIP-seq analysis revealed that after KPT-330 treatment, IRF3 binds to the BARD1 promoter and inhibits its transcription, thereby impacting the DNA damage repair pathway.

**Conclusion:** KPT-330, selected through small molecule drug screening, has demonstrated good synergistic effects with irradiation, effectively inhibiting the growth of lymphoma cells. KPT-330 combined with radiotherapy can inhibit the growth of central nervous system lymphoma and prolong the survival of mice. KPT-330 inhibits IRF3 nuclear export, leading to IRF3 binding to the BARD1 promoter and inhibiting its transcription, thereby impacting the DNA damage repair pathway. This mechanism enhances tumor sensitivity to radiotherapy, suggesting a potential therapeutic strategy for central nervous system lymphoma.

**Key Words** Central nervous system lymphoma; Radiotherapy; KPT-330; DNA damage repair

## **Milk Exosome Delivery of KPT-330 Alleviates Gastrointestinal Adverse Effects and Provides Effective Anti-DLBCL Therapy**

Yali Chai, Bingzong Li

The Second Affiliated Hospital of Soochow University

**Objective:** The oral administration of KPT-330 for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is associated with severe gastrointestinal adverse effects, which adversely impact treatment progress and patient prognosis. This study aims to address these issues by developing an oral formulation of KPT-330 encapsulated in milk exosomes (mExo-KPT-330). By employing this novel drug delivery system, we aspire to mitigate the gastrointestinal side effects caused by KPT-330, thereby improving its therapeutic efficacy and patient outcomes in the treatment of DLBCL.

**Methods:** 1. Exosomes were isolated and purified from milk using differential ultracentrifugation. Particle size distribution was determined using dynamic light scattering, morphology was examined by transmission electron microscopy, and exosome marker proteins were characterized through western blot. The milk exosomes (mExo) were incubated in simulated fed gastrointestinal fluid to evaluate their stability, including analyzing particle size, morphology, and exosome marker proteins expression.

2. mExo-KPT-330 was constructed by co-incubating mExo with KPT-330, and successful drug loading was further validated using Fourier-transform infrared spectroscopy. The KPT-330-loaded mExo were characterized to



evaluate their particle size, morphology, and expression of exosome marker proteins. DLBCL cell uptake of mExo-KPT-330 was assessed using flow cytometry, immunofluorescence, and high-performance liquid chromatography (HPLC). Drug release kinetics were simulated using dialysis, and the cumulative drug release rate in simulated body fluids was measured using HPLC.

3. CCK-8 assay was used to evaluate the proliferative inhibition effect of mExo-KPT-330 on DLBCL cells. A DLBCL mice subcutaneous xenograft model was established to verify the *in vivo* anti-tumor efficacy of mExo-KPT-330. After drug treatment, major organs of mice were subjected to H&E staining to assess the *in vivo* safety of mExo-KPT-330. Additionally, CCK-8 assay was employed to evaluate the impact of mExo on peripheral blood mononuclear cells and red blood cells viability.

4. Following drug treatment, the small intestines of DLBCL mice were stained with H&E to assess gastrointestinal adverse reactions, and serum levels of LPS and IL-12 were measured. At the cellular level, the impact of KPT-330 and mExo-KPT-330 on the viability of MODE-K cells, a mouse intestinal epithelial cell line, was evaluated using CCK-8 assays. A Caco-2 monolayer cell model was constructed to mimic the *in vitro* intestinal epithelial barrier. The permeability of KPT-330 and mExo-KPT-330 across this barrier was assessed, and flow cytometry was used to detect mExo carrying KPT-330 that passed through the intestinal epithelial barrier.

Results: 1. mExo were isolated and characterized, exhibiting a particle size ranging from 30 to 150 nm with a homogeneous surface charge. They displayed a spherical morphology and expressed specific exosome marker proteins CD81, CD63, and TSG101. Following incubation in simulated fed gastrointestinal fluid, the particle size did not show significant changes, indicating stable morphology, and the expression of exosome marker proteins remained unchanged.

2. mExo-KPT-330 was successfully constructed. The mExo loaded with KPT-330 exhibited an increase in particle size, while maintaining a morphology and expression of marker proteins similar to pure mExo. Flow cytometry and immunofluorescence images confirmed the effective uptake of mExo-KPT-330 by DLBCL cells. Drug release kinetics demonstrated the sustained release capability of mExo-KPT-330.

3. Cellular experiments demonstrated that mExo-KPT-330 exhibited superior proliferation inhibition against DLBCL cells compared to KPT-330 alone. In DLBCL mice models, both KPT-330 and mExo-KPT-330 treatment groups showed significantly smaller tumor volumes compared to the control group, with mExo-KPT-330 demonstrating more pronounced differences compared to the KPT-330 group. Furthermore, mExo, KPT-330, and mExo-KPT-330 showed no significant toxic effects on major organs in mice, and mExo exhibited no toxicity to peripheral circulating cells, confirming the safety of mExo and mExo-KPT-330.

4. After oral administration, DLBCL mice models treated with KPT-330 exhibited disrupted intestinal villi structure, significant villous interstitial edema, and extensive lymphocytic infiltration. Elevated levels of LPS and IL-12 in serum indicated intestinal inflammation and disruption of the intestinal environment. In contrast, DLBCL mice models treated with mExo-KPT-330 showed milder pathological symptoms in the intestine, with less pronounced increases in serum LPS and IL-12 levels, suggesting that encapsulation within mExo alleviated the gastrointestinal adverse effects induced by KPT-330. Moreover, mExo-KPT-330 demonstrated lower toxicity to MODE-K cells compared to KPT-330 alone, indicating a protective effect of mExo. In the Caco-2 monolayer cell model, mExo-KPT-330 exhibited higher intestinal epithelial barrier permeability than KPT-330 alone, and flow cytometry results confirmed that mExo-KPT-330 could traverse the intestinal epithelial barrier intact.

Conclusion: mExo-KPT-330 retains fundamental exosome characteristics and enhances accumulation of KPT-330 in DLBCL cells. It exhibits significant anti-DLBCL efficacy both *in vitro* and *in vivo*, with demonstrated

safety. mExo-mediated delivery of KPT-330 reduces direct contact with intestinal mucosa, thereby mitigating gastrointestinal adverse effects associated with KPT-330 treatment.

Key Words DLBCL; KPT-330; Milk exosomes; Gastrointestinal adverse reactions

## 慢性NK细胞淋巴增殖性疾病预后不良危险因素分析

潘梦格<sup>1</sup>、秦婷<sup>2</sup>、徐玮璐<sup>1</sup>、杜颖<sup>1</sup>、彭苗新<sup>1</sup>、杨永公<sup>1</sup>、谢婷<sup>1</sup>、陈兵<sup>1</sup>、许佩佩<sup>1</sup>

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院; 2. 南京医科大学鼓楼临床医学院

目的: 慢性NK细胞淋巴增殖性疾病 (chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells, CLPD-NK) 是一种罕见的成熟NK细胞增殖性疾病, 虽然大多数CLPD-NK病例的临床过程并不活跃, 但仍具有进展为侵袭性NK细胞白血病 (aggressive natural killer cell leukemia, ANKL) 的风险。我国CLPD-NK出现罕见侵袭性结局的风险因素仍需进一步明确。

方法: 根据第5版世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类, 11名患者于2013年至2023年期间在南京鼓楼医院确诊为CLPD-NK。整理11例患者临床特征、分子生物学特征和结局, 并结合目前报道的56例类似病例文献进行预后分析。

结果: 我院诊断的11例患者中, 4例自发完全缓解, 3例带病生存, 4例最终进展为ANKL; 中位随访时间为27个月, 2年总生存率为72.7%。所有67例患者中, B症状 ( $P < 0.001$ )、细胞减少症 ( $P = 0.047$ ) 和EB病毒感染 ( $P = 0.047$ ) 与CLPD-NK的不良预后显著相关, 而性别 ( $P = 0.450$ )、年龄 ( $P = 1.000$ )、染色体核型异常 ( $P = 0.352$ ) 和KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR) 异常 ( $P = 1.000$ ) 与不良预后之间无统计学相关性。

结论: B症状、EBV感染和细胞减少症可能是导致CLPD-NK不良预后的高危因素, 早期干预可改善预后。

关键字 CLPD-NK, 感染, 预后, 高危因素

## BTK抑制剂时代真实世界套细胞淋巴瘤临床特征和初始治疗方案的研究

丛萌雅、黄海雯

苏州大学附属第一医院

目的: 套细胞淋巴瘤 (MCL) 是一种罕见的 B 细胞淋巴瘤, 被描述为一种侵袭性、通常无法治愈的淋巴瘤, 临床差异性较大。在过去五年中, MCL的治疗策略发展迅速, BTK抑制剂已经进入现实世界的实践。该研究的目的是描述BTK抑制剂时代真实世界中套细胞淋巴瘤患者的临床特征、初始治疗方案和预后。

方法: 我们回顾性地收集了2017年1月至2022年12月于苏州大学附属第一医院、吉林大学附属第一医院、江苏省人民医院、天津市肿瘤医院血液科接受治疗的套细胞淋巴瘤患者, 选择了首次接受治疗并有完整治疗记录的患者作为研究对象, 并进行了临床资料的收集。研究的主要研究终点是总生存期

(OS)，次要终点是无进展生存期(PFS)。采用SPSS 26.0统计学软件对所得数据进行了分析。对于组间差异的比较，采用皮尔逊 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。对分类变量进行分析，采用t检验或曼-惠特尼u检验对连续性变量进行分析。针对单因素生存分析，采用Kaplan-Meier法进行分析，并使用log-rank检验进行差异比较；针对多因素回归分析，采用Cox比例风险模型。当P值小于0.05时，我们认为结果具有统计学意义。

结果：1. 一般资料及临床表现：共190例初治套细胞淋巴瘤患者纳入本研究，男性患者161例(84.7%)，女性患者29例(15.3%)，男女比例5.55:1。诊断时的最小年龄为23岁，最大年龄为84岁，中位年龄为62(23-84)岁，其中100例患者(52.6%)年龄>60岁。19例(10.0%) ECOG评分>1分。133例(70.1%) Ann Arbor分期达III-IV期。108例(56.8%) sMIPI评分为中高危组。120例(63.2%)有B症状。96例(50.5%)有骨髓受累。66例(34.7%)LDH升高。120例(63.2%)Ki67阳性指数 $\geq 30\%$ 。90例(47.4%)接受诱导化疗后获得完全缓解。

2. 治疗方案和疗效分析：在整个队列中，175例(92.1%)患者接受含利妥昔单抗的方案作为一线治疗。共70例(36.8%)患者接受了含BTK抑制剂方案的一线治疗。除了含BTKi的化疗方案外，另外常用的化疗方案为CHOP方案(包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)，占比为30.5%，以及含阿糖胞苷方案，占比为24.2%。其中，使用DHAP方案(包括地塞米松、阿糖胞苷和顺铂)的患者数量最多，共41例。其他化疗方案的使用比例均在5%以下，如基于苯达莫司汀的方案、CVP方案(包括环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)。此外，共有31例患者(占16.3%)接受了ASCT作为巩固治疗。其中，含利妥昔单抗治疗组的患者具有更久的OS及PFS，其差异均有统计学意义(OS:  $P=0.01$ ; PFS:  $P=0.01$ )。含BTKi治疗组的患者具有更久的OS及PFS，两亚组之间的差异有统计学意义(OS:  $P=0.040$ ; PFS:  $P=0.020$ )。自体移植作为巩固治疗可改善套细胞淋巴瘤患者的生存，其OS及PFS具有临界显著性(OS:  $P=0.082$ ; PFS:  $P=0.069$ )。

3. 生存和预后分析：190例患者中位随访时间29个月。2年OS率80.0%，3年OS率75.0%，2年PFS率77.0%，3年PFS率69.0%。对全组患者进行单因素分析显示年龄、ECOG评分、疾病分期、LDH值、Ki67阳性指数、sMIPI评分影响OS及PFS。进一步对全组患者进行Cox回归分析，结果显示初诊时年龄>60岁、Ki67阳性指数 $\geq 30\%$ 及诱导化疗后未获得CR均为患者OS及PFS独立危险因素。

结论：1. 患者的治疗前的一般状况如年龄小、ECOG评分低、疾病分期早、LDH值正常、Ki67阳性指数不高、sMIPI评分低均有利于患者获得更久的OS及PFS。

2. 多因素cox回归分析显示，初诊时年龄>60岁、Ki67阳性指数 $\geq 30\%$ 及诱导化疗后未获得CR是影响患者OS和PFS的独立危险因素。

3. 含利妥昔单抗的治疗方案改善了套细胞淋巴瘤患者的生存。

4. 对于初治的套细胞淋巴瘤患者，采用含BTKi的治疗方案是其有效的治疗选择。

关键字 套细胞淋巴瘤；BTK抑制剂；造血干细胞移植；真实世界；生存结局

## 自体与异体造血干细胞移植治疗ENKTL的疗效分析

金茂、朱颖、丛萌雅、王陈雯、王倩、尤涛、黄海雯

苏州大学附属第一医院

目的：分析ENKTL接受自体造血干细胞移植(auto-HSCT)或异体造血干细胞移植(allo-HSCT)的生存结局。

方法：收集2011年1月至2023年3月在苏州大学附属第一医院血液科接受HSCT的ENKTL患者临床资料。主要研究终点为OS和PFS，次要研究终点为CIR、NRM和aGVHD。采用R语言统计学软件分析（软件版本：4.2.1）， $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

结果：共纳入56例ENKTL，局限期（Ann Arbor I/II）14例，进展期（Ann Arbor III/IV）42例。34例接受auto-HSCT，22例接受allo-HSCT。auto-HSCT组和allo-HSCT组的中位年龄分别为40岁，34岁，差异具有统计学意义（ $P=0.014$ ）。allo-HSCT组进展期患者占比更高（95% vs 62%， $P=0.004$ ），存在骨髓侵犯的比例较高（40.9% vs 5.9%， $P=0.002$ ），有更高比例的患者在移植前处于非CR状态（45.4% vs 11.8%， $P=0.009$ ），两组之间的其余临床特征未见显著性差异。auto-HSCT组回输的中位单个核细胞（MNC）数为 $5.39 \times 10^8/\text{kg}$ ，CD34阳性细胞中位数为 $4.45 \times 10^6/\text{kg}$ ，中性粒细胞及血小板中位植入时间分别为移植后第10、12天。allo-HSCT组回输的MNC中位数为 $7.36 \times 10^8/\text{kg}$ ，CD34阳性细胞中位数为 $4.27 \times 10^6/\text{kg}$ ，中性粒细胞及血小板中位植入时间分别为移植后第12、13天。allo-HSCT组中aGVHD的发生率为54.5%（12/22），其中全相合移植有5例，单倍体移植有7例，发生率无统计学差异（ $P=0.38$ ）。中位随访时间为1184天，95%CI（823–1773），allo-HSCT的NRM更高（31.8% vs 0%， $P < 0.001$ ），auto-HSCT的CIR呈上升趋势，高于allo-HSCT，3年CIR为27.4% vs 9%（ $P=0.0499$ ）。多因素Cox分析显示只有移植前是否达到CR是影响OS的独立预后因素（ $P=0.0232$ ）。进一步对进展期患者进行分析，auto-HSCT和allo-HSCT组各有21例患者，allo-HSCT组移植前non-CR有9人，auto-HSCT组移植前non-CR有3人，无统计学差异（ $P=0.086$ ）；allo-HSCT组比auto-HSCT组有更高比例的骨髓受累患者，移植患者更年轻，均具有统计学差异（ $P=0.032$ ， $P=0.006$ ）；Cox单因素分析显示移植类型（ $P=0.041$ ）、移植前是否CR（ $P=0.007$ ）影响患者的OS，移植前治疗线数（ $P=0.032$ ）、移植前是否CR（ $P=0.005$ ）影响患者的PFS；Cox多因素分析显示移植前获得CR是影响OS和PFS的独立有利因素（ $P=0.023$ ， $P=0.025$ ）。对CR状态下移植的进展期患者（auto-HSCT=18；allo-HSCT=12）分析，auto-HSCT和allo-HSCT的NRM无统计学差异（ $P=0.078$ ），1年NRM分别为0%和16.7%；两组的CIR存在统计学差异（ $P=0.042$ ），3年CIR分别为26.7%和0%；两组的OS和PFS无统计学差异（ $P=0.53$ ），3年OS分别为85.9%和83.3%，3年PFS分别为73.3%和83.3%。

结论：移植前淋巴瘤控制是影响移植结局的关键因素，达到CR的疾病状态是影响生存的独立有益因素。对于化疗后达到CR的进展期ENKTL，auto-HSCT及allo-HSCT均是改善OS和PFS的有效方法，有合适供体的年轻患者可以考虑接受allo-HSCT以改善长期生存，尤其是骨髓受累患者；年龄偏大、骨髓无受累患者、无合适供体可考虑auto-HSCT，但可能需要进行移植后维持治疗降低复发风险。

关键字 ENKTL，自体造血干细胞移植，异体造血干细胞移植

## JAK2/STAT3通路在弥漫大B细胞淋巴瘤中的作用及机制研究

卢传洋、陈秋妮、徐蕾、史玉叶、王春玲、于亮  
淮安市第一人民医院

背景：弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）是成人最常见的淋巴瘤类型，约占所有非霍奇金淋巴瘤（NHL）的30%。目前DLBCL患者标准一线治疗方案为R-CHOP。尽管该方案显著延长了大部分患者的总生存期（OS）和改善了患者的预后，仍有30~40%的患者对该治疗方案无效或者治疗后复发，这部



分复发和难治性患者的预后更差。对DLBCL患者进行预后评估并根据危险分层指导治疗是有必要的。JAK2-STAT3通路在将细胞外刺激信号向细胞核内传递的过程中发挥重要作用,参与细胞增殖、分化、凋亡、免疫应答、组织修复和造血等多种重要的生理过程。该通路的组成成分异常激活或者突变已被证实参与多种自身免疫性疾病和恶性肿瘤的致病机制。既往研究发现该通路在DLBCL中是异常激活的,靶向STAT3的小分子抑制剂在体外实验和早期临床研究中表现出一定的疗效。但是,该通路在DLBCL中的具体作用机制仍未完全阐明。本研究旨在通过回顾性队列研究分析确定包括pSTAT3在内的预测指标在DLBCL患者预后中的作用,并通过开展体外细胞实验初步验证pSTAT3抑制剂Stattic对DLBCL细胞株U2932和Su-DHL-2细胞的作用及其机制的探讨。

方法:1.收集83例在南京医科大学附属淮安第一医院初诊的DLBCL患者的临床病理资料和生存数据,通过单因素和多因素Cox回归方法进行生存预后分析,探索可能的预后指标用于指导患者的分层治疗。2.在细胞水平上用CCK-8法和EdU法检测Stattic对DLBCL细胞株U2932细胞和Su-DHL-2细胞的增殖抑制作用。流式细胞仪检测Stattic对DLBCL细胞的凋亡促进作用。3.通过蛋白印迹(WB)实验初步探索Stattic抑制DLBCL细胞增殖和促进细胞凋亡作用的相关机制。

结果:1.在临床队列研究中,总共有83名初诊患者被纳入研究。单因素Cox回归分析结果证实NCCN-IPI评分(中高危+高危)是DLBCL患者的预后因素之一。DEL+(double-expressor lymphoma,双表达淋巴瘤)和pSTAT3水平增高也被证实是患者OS的危险因素。多因素分析结果证明这三个指标都是DLBCL患者的独立危险因素。

2.体外细胞实验结果证实Stattic以剂量依赖性的方式抑制DLBCL细胞的增殖、促进DLBCL细胞凋亡。在U2932细胞中,对照组凋亡细胞数为 $7.63 \pm 0.04\%$ ,处理组凋亡细胞数为 $76.19 \pm 13.50\%$ ( $P=0.001$ );在Su-DHL-2细胞中,对照组凋亡细胞数为 $1.15 \pm 0.15\%$ ,处理组凋亡细胞数为 $50.24 \pm 16.04\%$ ( $P=0.004$ )。WB结果证明在Stattic处理DLBCL细胞株后c-Myc表达下调,参与Stattic对U2932细胞和Su-DHL-2细胞的增殖抑制作用。Stattic促进DLBCL细胞发生凋亡涉及内外源性凋亡信号通路相关蛋白的变化,其中Full length Caspase 3 (FL-Caspase 3)和BCL-xl表达沉默,而Cleaved Caspase 3 (CL-Caspase 3)和Bax表达增加。

结论:JAK2-STAT3通路异常激活与DLBCL患者的不良临床结局相关,pSTAT3是患者OS的独立预后因素。Stattic以剂量依赖性的方式抑制DLBCL细胞的增殖并促进细胞凋亡,在DLBCL细胞中表现出一定的治疗潜力。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL), Janus激酶(JAK), 信号转导和转录激活因子(STAT), Stattic, R-CHOP

## 原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤预后因素 和POD24危险因素的真实世界研究

史玉叶、徐小虎、于亮、王春玲  
淮安市第一人民医院

目的:本研究通过分析原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤(PCNS-DLBCL)的临床特征和治疗模式,探讨影响总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)相关的预后因素。在此基础上,本研究重点关注24个月内疾病进展(POD24)患者的临床特征,探讨其危险因素,以便早期识别高危人群并实施个体



化治疗,改善远期生存。

方法:回顾性分析2016年6月1日至2023年9月30日于淮安市第一人民医院、盐城市第一人民医院、徐州医科大学附属医院血液科初诊的85例PCNS-DLBCL患者临床资料及一线治疗疗效。使用SPSS 26.0软件进行数据资料分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并通过Log-rank 检验对生存曲线进行检验;采用Cox 比例风险回归模型和二元Logistic 回归模型进行单因素及多因素分析。

结果:1.85例PCNS-DLBCL患者中位总生存期(mOS)为35.33个月,1年、3年和5年的OS率分别为71.9%、46.9%和41.2%。中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为22.17个月,1年、3年和5年的PFS率分别为66.9%、41.6%和31.1%。单因素分析显示: TG>1.7mmol/L、HBsAg阳性、一线治疗无效、发生POD24、术后存在脑实质病灶残留是影响OS的不良预后因素。影响PFS的不良预后因素包括:血清LDH水平升高、未行手术切除(仅做立体定向活检)、术后存在脑实质病灶残留、一线治疗无效、发生POD24。多因素分析结果显示:发生POD24(HR=25.23, P<0.01)、一线治疗无效(HR=4.43, P<0.01)是OS的独立不良预后指标;发生POD24(HR=235.73, P<0.01)是PFS的独立不良预后指标。其中,POD24是影响OS和PFS最显著的独立预后因素。

2. POD24危险因素分析:单因素 Logistic 回归分析显示:LDH水平升高、TG>1.7mmol/L、未行手术切除(仅做立体定向活检)、一线治疗无效是发生POD24的危险因素;多因素Logistic 回归分析显示:LDH水平升高(OR=12.00, P=0.03)、TG>1.7mmol/L(OR=4.88, P=0.047)、一线治疗无效(OR=9.39, P<0.01)为患者发生POD24的独立危险因素。

3. 构建POD24风险预测模型:进一步根据上述三个危险因素(每项赋值1分)构建预测患者发生POD24的预测模型。将PCNS-DLBCL患者按发生POD24的风险分为低危组(0分)及高危组( $\geq 1$ 分),称为POD24风险预测“LTE”(LDH-TG-Efficacy)模型。“LTE”高危组患者POD24发生率为81.3%,显著高于“LTE”低危组患者的23.3%(P<0.001)。“LTE”模型预测PCNS-DLBCL患者POD24发生的受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)为0.791(P<0.001),提示该模型准确性较高。

结论:(1)发生POD24、一线治疗无效是影响PCNS-DLBCL患者OS的独立预后不良因素。发生POD24是影响PFS的独立预后不良因素。其中,POD24是影响OS和PFS最显著的预后因素。

(2) LDH水平升高、TG>1.7mmol/L、一线治疗无效是PCNS-DLBCL患者发生POD24的独立危险因素。

(3) 构建的PCNS-DLBCL患者预测POD24事件的“LTE”模型,具有良好的准确性及区分度。

关键字 原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤;预后模型

## 华氏巨球蛋白血症继发血液系统第二肿瘤的单中心诊治经验

王玲玲、黄永芬、徐浩、苗雨青、程月新  
盐城市第一人民医院

目的:华氏巨球蛋白血症(WM)是一种罕见的惰性B细胞淋巴瘤。关于中国WM患者继发血液系统第二肿瘤(SM)的临床特征、生存及预后的研究非常少。

方法:回顾性分析2002年2月至2023年5月于盐城市第一人民医院血液科诊治的102例WM患者的临床特征,共6例患者继发血液系统第二肿瘤。分析该人群的临床特征并与其他中心的数据进行比较。进一步分析了潜在的发病机制,并提出建立预测继发血液系统第二肿瘤的危险因素模型及更适于临床的早期

筛查方法。

结果：102例WM患者中，有4名男性和2名女性继发血液系统第二肿瘤。1人继发为AML，1人继发为MM，1人继发为MDS，1人继发为B-ALL，2人继发为DLBCL。继发第二肿瘤的中位年龄为65.5岁（56-74岁）。WM诊断与血液学SM之间的中位间隔时间为39.5个月（10-117个月）。在患有WM并伴有血液系统SM的患者中，5人死亡，1人存活。总生存期的中位数仅为33个月（12-119个月）。无SM的WM患者中，共有32人死亡，64人存活，中位生存期为82个月（3-250个月）。

结论：WM继发血液系统第二肿瘤的患者生存及预后非常差，MRD监测有望成为早期筛查方法。

关键字 华氏巨球蛋白血症；第二肿瘤；B细胞

## 简化综合老年评估体系在中国老年弥漫大B细胞淋巴瘤中应用的多中心回顾性临床研究

冷加燕

镇江市第一人民医院

目的：本研究旨在评价简化综合老年评估体系（sGA）在中国老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的预测价值。

方法：采用回顾性分析，纳入2018年01月至2022年12月在江苏省内6家医院就诊的年龄 $\geq 60$ 岁的初诊弥漫大B细胞淋巴瘤患者219例，分析sGA评分与临床特征、疗效和预后的关系。

结果：219例患者的中位年龄68（60-87）岁。根据sGA体系标准，分为适合组、不适合组和脆弱组，分别为101例（45.2%）、103例（47.9%）和15例（5.5%）。接受化疗后发生血液学不良反应最常见，三组的 $>2$ 级血液学不良反应发生率相似。脆弱组患者的胃肠道，肺部和感染的 $>2$ 级不良反应比例高于适合组和不适合组。适合组、不适合组和脆弱组的缓解率（CR+CRu）分别为74.3%、46.6%和20.0%（ $\chi^2=25.249$ ， $P<0.001$ ），疾病进展率分别为5.9%、11.7%和26.7%（ $\chi^2=6.763$ ， $P<0.05$ ），2年总生存（OS）率分别为92.1%、77.6%和70.1%（ $\chi^2=7.599$ ， $P<0.05$ ），2年无进展生存（PFS）率分别为76.8%、69.7%和65.7%（ $\chi^2=1.839$ ， $P=0.399$ ）。

结论：多种因素可能影响老年DLBCL患者的生存时间，sGA可有效预测老年DLBCL的治疗不良反应、疗效、疾病进展及长期生存。

关键字 综合老年评估；弥漫大B细胞淋巴瘤

## 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<sup>1</sup>、田明溪<sup>2</sup>、徐艳秋<sup>2</sup>、陈伟<sup>1,2</sup>、沈汉影<sup>2</sup>、李振宇<sup>1,2</sup>、徐开林<sup>1,2</sup>

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：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 $\beta 2$ -MG水平升高、IPI评分3-5分、结外受累数 $\geq 2$ 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；预后

## 老年评估在淋巴瘤中的应用及研究进展

冷加燕

镇江市第一人民医院

中国人口老龄化程度在全球已处于中上水平。2021年中国65岁及以上人口达到2亿，占比14.2%。在未来30多年，中国老龄化速度还将进一步加快加深。基于美国seer数据库的调查结果。NHL中位发病年龄为68岁。超过30%的NHL患者 $\geq 75$ 岁，NHL死亡患者中，75-84岁亚组占比最高。高龄患者合并症多，预后差：65岁以上患者5年OS率仅为66.6%。老年肿瘤患者的诊治为何如此特殊，排除老年淋巴瘤患者存在这一些特殊的不良基因突变，更重要的一个原因就是当人体进入老年期后。人体机能逐渐衰退，免疫功能低下，认知功能和肢体活动力下降，各脏器协同功能减弱，患多种慢性病（共病）和老年常见问题。然而面对这么一个复杂而又庞大的群体，我们的诊治现状则显得有些捉襟见肘。老年综合评估是指采用多学科方法评估老年人的躯体情况、功能状态、营养、共病、多重用药、心理健康和社会环境状况，并据此制订以维持及改善老年人健康和功能状态为目的的治疗计划，最大程度地提高老年人的生活质量。CGA突破了专科、专病的界限，体现是以人为核心，从疾病、体能、认知、心理和社会等多层面对老年患者进行全面评估，是现代老年医学的核心技术之一。非霍奇金淋巴瘤患者的老年评估和筛查工具种类繁多，目前应用较广泛的包括SGA、ACA、老年量表G8、VES-13等。在意大利淋巴瘤基金会(FIL)对173名 $>69$ 岁的DLBCL患者进行的一项多中心研究结果提示：突破年龄限定的老年综合评估可识别出机能不全的患者，基于此制定合适的治疗方案，可改善老年DLBCL的预后生存。

关键字 老年综合评估，淋巴瘤，肌少症，衰弱

## TdT阳性、MYC重排阳性的高级别B细胞淋巴瘤患者1例

侯梦佳<sup>1</sup>、徐婷<sup>1,2</sup>

1. 苏州市弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的: 探讨1例TdT阳性、MYC重排阳性的HGBCL患者的疾病诊治及预后。

方法: 患者系一名58岁中年女性, 因左下肢水肿进行性加重、盗汗、体重减轻(10kg)收住入院, 影像学检查提示左侧髂内肌肉及左侧盆壁巨大的软组织肿块, 伴腹膜后多发肿大淋巴结、胆囊底部软组织结节、胰尾部异常密度表现、脾脏肿大。血常规: WBC 22.2810E9/L、HB 53g/L、PLT 3610E9/L。完善骨髓穿刺, 同时在超声引导下颈部淋巴结活检; 综合形态学、流式免疫表现、FISH、染色体及基因组数据, 诊断为具有MYC重排阳性、复杂核型染色体异常、TP53(+)的HGBCL, TdT在淋巴结的淋巴瘤细胞中表达。采用AZA+R-CHOP[阿扎胞苷、环磷酰胺、表柔比星、和利妥昔单抗、地塞米松]拆分用药, 病程中患者合并中枢神经系统浸润, 加用HD-MTX及奥布替尼口服、三联鞘内注射至脑脊液恢复正常。在一个月的随访中达到疾病完全缓解。

结果: 患者目前血象基本恢复正常, 骨髓形态缓解, 髓外病灶基本消失, 但遗留双下肢肌力低下及尿潴留并发症, 生活质量差。

结论: TdT阳性HGBCL发病率低(占大B细胞淋巴瘤的2%), 临床需与B-ALL相鉴别, 其特征表现为广泛的淋巴结或结外组织受累, CD34(-)和TdT(+), 大多数情况下合并双重打击或三重打击、复杂核型及短生存期(中位生存期2-5个月)。TdT阳性HGBCL与B-ALL的早期鉴别对后续患者的治疗及评估预后具有重要意义。

关键字 TdT阳性; HGBCL; B-ALL

## 弥漫大B细胞淋巴瘤微小残留监测新技术的研究

郑卓军、顾伟英

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错诊风险。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( $\kappa/\lambda$ )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 弥漫大B细胞淋巴瘤,微小残留,单细胞多组学技术

## 单细胞表型分析用于鉴定复发和难治性 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的一组免疫细胞蛋白质生物标志物

郑卓军、顾伟英

常州市第一人民医院

目的:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性淋巴瘤,占有非霍奇金淋巴瘤病例的30%~40%。根据细胞起源(COO),DLBCL可以分为生发中心 B 细胞样(GCB,40%~50%)和激活 B 细胞样(ABC,50%~60%)亚型。免疫表型分析有助于 DLBCL 的诊断。与 ABC 亚型相比,GCB 亚型的 DLBCL 患者预后更好。然而,随着遗传学和分子生物学技术的发展,预后评估变得越来越复杂和准确。DLBCL 患者确实会发生原发药物耐药性,然而,其特定的生物标志物仍然不太明确。识别复发和难治性(R/R)DLBCL 的特定血清生物标志物对于改善治疗效果具有指导意义。目前,仅有少数 DLBCL 生物标志物被报道,包括血清乳酸脱氢酶、糖类抗原 125、 $\beta$  2-微球蛋白、可溶性白细胞介素-2(IL-2)受体和新戊酸酯。缺乏特异性是这些标志物适用性的主要限制。关于 R/R DLBCL 的有效和特异性生物标志物的研究稀少。因此,识别更多特异且有效的生物标志物以提高 R/R DLBCL 的早期诊断率尤为重要。目前,诊断方法依赖于肿瘤细胞的整体表征,对于肿瘤内各个细胞间的所有潜在表型变异的分辨率仍存在不确定性。在本研究中,我们旨在评估一组通过单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)识别并通过质谱流式细胞术(CyTOF)验证的 R/R DLBCL 免疫细胞蛋白标志物panel在蛋白质水平上对 R/R DLBCL 的诊断评估及其肿瘤间异质性的效用。

方法:在当前研究中,我们使用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)和CyTOF,在18个诊断性外周血单个核细胞(PBMC)标本中,在单细胞分辨率下确定并验证了 R/R DLBCL 患者的免疫细胞 mRNA 和蛋白质水平的生物标志物。作为对照,我们还收集了来自健康志愿者的五个 PBMC 标本。

结果:我们通过对八个 R/R DLBCL 患者样本进行 scRNA-seq,识别出了一组35个独特的细胞簇表面标志基因,并在包括10个 R/R DLBCL 患者的外部队列中通过 CyTOF 验证了其有效性。在 CyTOF 空间



中, R/R DLBCL 样本在细胞分类和维度降低方面与 COO 以及 C-MYC 表达指定进行了比较。每位患者的免疫细胞在32维表型空间中占据独特区域, 并且没有显现样本聚集成离散亚型的明显现象。亚组间观察到的显著异质性主要归因于样本间的个体差异, 而不是单一、同质免疫细胞亚群中的表达差异。标志物面板在标记 R/R DLBCL 方面显示出可靠性, 不受 COO 分层和 C-MYC 表达指定的影响。此外, 我们比较了 R/R DLBCL 和正常样本之间的所有标志物, 共有12种生物标志物在 R/R DLBCL 中相对于正常样本显著过表达。因此, 我们进一步优化了包含 CD82、CD55、CD36、CD63、CD59、IKZF1、CD69、CD163、CD14、CD226、CD84 和 CD31 的 R/R DLBCL 诊断生物标志物panel。我们研发了一组用于诊断 R/R DLBCL 患者的新型生物标志物

讨论: 我们展示了通过 CyTOF 进行蛋白质表达分析可以用于验证和检查 R/R DLBCL 的区别以及单细胞分辨率下肿瘤内和肿瘤间的异质性。目前, 由于大规模单细胞测序的高昂成本, 这一方法受到限制。高参数测量蛋白质表达水平提供了关键的功能信息, 而这些信息并不总是与单细胞转录组学捕捉到的相同。本研究展示了高维度单细胞蛋白质分析在解析 R/R DLBCL 特征中的成功, 并揭示了转录组学中不明显展示的表型多样性元素。当前的方法显示了单个样本中具有表型差异的免疫细胞亚群, 这可以被视为与宏观免疫环境异质性相关。这些单细胞组合方法提供了一个重要的功能信息, 其成本适合大规模患者样本量的研究。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤, 质谱流式细胞术, 单细胞转录组测序

## B细胞非霍奇金淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者的临床特征及再激活研究

朱锋<sup>1,2</sup>、吕斌<sup>2</sup>、徐艳秋<sup>2</sup>、沈汉影<sup>2</sup>、李振宇<sup>1,2</sup>、徐开林<sup>1,2</sup>

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: 分析B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)合并乙型肝炎病毒(HBV)感染患者的临床特征及HBV再激活的影响因素。

方法: 选取从2012年12月至2019年10月徐州医科大学附属医院收治的231例B-NHL患者作为研究对象, 分析不同HBV感染状态患者的临床特征及HBV再激活的影响因素。

结果: ① 与HBV既往感染组相比, HBV现症感染组患者年龄 $<60$ 岁、血清LDH及 $\beta 2$ -MG水平升高、IPI 3-5分、结外侵犯数 $\geq 2$ 个、肝脏受累、疾病进展率较高( $P \leq 0.05$ )。② HBV现症感染患者中, HBV再激活组较未激活组预防性抗病毒治疗比例较低( $P=0.011$ ), 疗效差( $P=0.050$ )。HBV既往感染患者中, HBV再激活组的骨髓受累、HBsAb滴度 $<100$ IU/L( $P=0.003$ )、应用利妥昔单抗( $P=0.049$ )患者比例均较未激活组高。③ HBV再激活患者中, HBV既往感染组预防性抗病毒治疗比例较HBV现症感染组低( $P=0.014$ )。④ HBV DNA阳性组与阴性组比较, LDH及 $\beta 2$ -MG水平升高、肝脏受累、HBsAb滴度 $<100$  IU/L、发生肝炎暴发及HBV再激活患者的比例较高( $P \leq 0.05$ )。⑤ HBV DNA低拷贝组与高拷贝组相比具有更好的PFS( $P=0.040$ )。

结论: 1、对于B-NHL患者, 合并HBV现症感染者疗效较HBV既往感染者差; 对于HBV既往感染者, HBsAb滴度 $<100$ IU/L、应用利妥昔单抗是HBV再激活的危险因素。2、HBV既往感染者中, 发生HBV再激活的患者均未预防性抗病毒治疗。3、HBV DNA表达是PFS的预后不良因素。

关键字 B细胞非霍奇金淋巴瘤;乙型肝炎病毒感染;临床特征;再激活

## 84例ENKTCL患者临床特征及预后因素分析

黄紫晴<sup>1</sup>、李艳慧<sup>1</sup>、李振宇<sup>1,2</sup>、徐开林<sup>1,2</sup>、朱锋<sup>1,2</sup>

1. 徐州医科大学血液病研究所; 2. 徐州医科大学附属医院血液科

目的: 分析本地区结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤(Extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)患者一般临床特征、治疗反应、生存结局及预后因素, 以期指导临床诊治。

方法: 收集2012年10月至2022年4月徐州医科大学附属医院收治住院的初诊初治的84例ENKTCL患者为临床对象, 归纳整理相关临床资料、实验室数据, 同时对不同临床表现及实验室数据进行单、多因素生存分析。

结果: 84例患者中位年龄50.5岁, 男女比例为2.23: 1, 72例患者首发于上呼吸消化道部位, 中位随访时间为64.31月, 中位无进展生存期为48.95月, 中位总生存期未达到, 2年总生存率及无进展生存率分别为66.47%和53.83%。COX回归模型进行多因素分析显示, 原发肿瘤侵袭是患者总生存期预后的独立相关因素, 不含左旋门冬酰胺酶/培酶冬酶是患者无进展生存期预后的独立相关因素, ECOG评分和结外部位受累个数同时是患者总生存和无进展生存预后的独立相关因素。

结论: ENKTCL总体预后仍较差, 需要早期准确的识别高危患者, 原发肿瘤侵袭等因素有望作为ENKTCL新的预后指标。

关键字 结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤; 临床特征; 预后因素

## Prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: a retrospective study

Feng Zhu<sup>1</sup>, Xuejiao Gu<sup>2</sup>, Hanying Shen<sup>2</sup>, Yanqiu Xu<sup>2</sup>, Wei Chen<sup>1,2</sup>, Linyan Xu<sup>2</sup>, Zhenyu Li<sup>1,2</sup>, Kailin Xu<sup>1,2</sup>

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 ( $\beta$  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  $\beta$  2-MG, LDH, performance status, and pathological subtypes, were helpful for effectively determining the prognosis of PENL patients and guiding treatment.

Key Words primary extranodal lymphoma; Prognostic analysis; retrospective

## Identification of an effective six-gene prognostic signature related to mitochondrial energy metabolism in diffuse large B-cell lymphoma

Xiaoping Zhang, Wei Wei, Yulu Tian  
Zhongda Hospital, Southeast University

Objective: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is highly heterogeneous and is closely correlated with mitochondrial and energy metabolism. We aimed to develop a prognostic signature that were related to mitochondrial and energy metabolism for patients with DLBCL.

Method: Gene expression, clinical data, and scRNA-seq data were retrieved from GEO database and a previous publication. Differential expressed genes (DEGs) between DLBCL and normal samples were identified using limma package. Venn analysis was conducted to obtain the mitochondrial and energy metabolism genes (MtEMGs) through interesting the DEGs, mitochondrial genes (MtGs), and energy metabolism genes (EMGs). Subtype analysis was performed to identify the distinct different subtypes in DLBCL through consistency cluster analysis. Univariate COX, LASSO, and multivariate COX were utilized to optimize the MtEMGs, and the optimal genes were used to construct the prognostic risk score model. Then, the differences in survival, immune cell level, clinical features between different subtypes and risk groups were investigated. ROC curve was used to evaluate the effectiveness of the risk score model in prognosis. Finally, the scRNA-seq analysis was used to identify the most important immune cells in DLBCL. qPCR was used to validate the expression levels of the optimal genes.

Results: A total of 50 MtEMGs were identified in DLBCL through generating the transcription data from GEO datasets and these genes were related to metabolic pathways. Subtype analysis identified two distinct subtypes which showed different survival status. Cluster 2 possessed better survival, more active CD4 memory T cells and less naive B cell infiltrations. Furthermore, COX and LASSO optimized the MtEMGs into six: BCL2A1, GYG1, MRPS25, OAT, PDK4, and RAB24. The prognostic model based on the six genes exhibited effective predicting ability in survival of patients with DLBCL, with AUC more than 0.7. The patients were divided in high- and low risk groups, and differences of survival, immune cells, pathways, immune checkpoint, immunotherapy response, and drug sensitivity were also different between the two risk groups. Finally, scRNA-seq found that B cells and Mono&Macs were the key immune cells in the DLBCL, and B cells tended to differentiate into Mono&Macs in state3. The finally qPCR validation suggested that the expression level of BCL2A1, GYG1, OAT, PDK4, and RAB24 were significantly up-

regulated and MRPS25 was significantly down-regulated in disease groups.

Conclusion: An effective six-gene risk score model for prognosis of patients with DLBCL was established.

Key Words Diffuse large B-cell lymphoma; mitochondrial; energy metabolism; prognosis; scRNA-seq

## NK/T细胞淋巴瘤合并侵袭性毛霉菌感染患者1例

王婧婧<sup>1</sup>、徐婷<sup>1,2</sup>、马骁<sup>1,2</sup>

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NK/T淋巴瘤患者在治疗过程中出现侵袭性毛霉菌感染的诊治过程

方法: 该中年男性患者以乏力、发热发现全血细胞减少起病, 院内外骨穿形态均见原幼细胞10%左右伴红系病态造血, 染色体+8异常, 流式见3%左右髓系表达细胞, 初步诊断为MDS, 予阿扎胞苷去甲基化治疗。但后续淋巴瘤免疫分型见异常NK细胞群体, 骨髓活检提示NK/T细胞淋巴瘤累及骨髓。修正诊断为NK/T细胞淋巴瘤。PET-CT见肿大脾脏及骨髓弥漫性糖代谢增高。治疗上予P-Gemox方案化疗, 化疗后患者出现牙痛主诉, 查体黏膜无破溃, 约两天后出现上颌溃疡伴反复发热, 局部拭子送检病原体测序见德氏根霉、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌。治疗上予广覆盖抗感染, 尤其是针对真菌予足量脂质体两性霉素B及艾沙康唑用药。但仍无法阻止感染逐渐向鼻窦、眼眶侵袭。患者血象仅在化疗后一周内有短暂回升, 后持续三系低下状态。多学科会诊均表示无手术干预机会。化疗后一月复查骨穿仍可见异常细胞占27%。

结果: 患者最终因呼吸衰竭、意识模糊选择自动出院, 归家后去世。

结论: 这是一位特殊又不幸的患者, 特殊在该患者的诊断是曲折的: 临床上大多数NK/T细胞淋巴瘤原发于上呼吸消化道, 以鼻腔最常见。本例患者起病以骨髓受累为主, 除脾脏肿大外无其他部位受累, 这也导致无法保障安全情况下取得组织病理作为诊断金标准。在化疗后, 患者血象是有回升趋势的, 但不幸的是出现了以侵袭性毛霉菌为主的感染, 血象重回重度低下水平。鼻-眶-脑毛霉菌病为一种急性、凶险的高病死率的感染, 在该患者身上有着完全相符的诠释。虽然在起病时患者鼻腔等部位并无明显淋巴瘤浸润提示, 但在后期感染的过程中, 未能得到有效控制的肿瘤细胞是否也在局部组织的损坏中为虎作伥呢?

关键字 NK/T淋巴瘤, 侵袭性毛霉菌感染, 鼻-眶-脑毛霉菌病

## Suicide risk in lymphoma patients: a population-based study

Fei Wang, Chong Gao

The Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University

Background: Previous studies have shown that cancer patients generally face psychosocial problems and may be at an increased risk of suicide and accidental death[1]. However, no large study has examined the risk of suicide in patients with lymphoma. This study focused on understanding the incidence of suicide in lymphoma patients and identified the factors associated with suicide in this cohort. Our data is based on patients from the United States

cancer population.

**Methods:** This retrospective study identified primary lymphoid patients diagnosed between January 1, 1992, and December 31, 2019, from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) database. Suicide was identified based on mortality data collected by the National Center for Health Statistics. A Pearson's chi-square test assessed relationships between categorical variables. Poisson regression models were used to compare the Standardized Mortality Ratio (SMR) and Excess Absolute Risk (EAR) of lymphoma patients in the general United States population. A Kaplan–Meier analysis and a Cox Regression Model were used to evaluate the effect of suicide on survival time. Multivariate logistic regression generated odds ratios (ORs) to identify suicide-related factors in lymphoma patients.

**Results:** Between January 1, 1992, and December 31, 2019, a total of 157,189 lymphoma patients (mean age 59.42 years) were included in this study, and 244 died by suicide. The risk of suicide in patients with lymphoma was approximately 31% higher than in the general population (SMR 1.32). Variables associated with the increased risk of suicide in lymphoma patients included being diagnosed before the year 2000, being diagnosed between 2011 and 2019, being young/middle-aged, elderly, male, African American, Asian/Pacific Islander, non-Hispanic, being single, hospital location, and living in metropolitan areas. Disease characteristics associated with an increased risk of suicide included non-Hodgkin's lymphoma, intranodal lymphoma, localized and metastatic lesions, Ann Arbor grade III–IV, non-unilaterally distributed lesions, no B symptoms, a single primary tumor, no radiotherapy, and no chemotherapy. Logistic multivariate regression analysis showed that diagnosis between 1992–2000, male, non-Hispanic, and single, one to six months after diagnosis, and distant lesions were independent risk factors for suicide in lymphoma patients.

**Conclusions:** The study found that the risk of suicide among lymphoma patients in the United States population was significantly higher than that of the general population. Suicide rates varied by lymphoma demographics and disease characteristics. Therefore, understanding the reasons for the increased suicide risk in lymphoma patients is critical. In patients identified as being at high risk for suicide, prompt intervention is necessary during diagnosis, treatment, and follow-up to reduce suicide rates in this population.

**Key Words** Lymphoma; Cancer Survival; Suicide; Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) Program

## **TREM2 serves as a Prognostic Factor and its Impact on the Immune Microenvironment in Diffuse Large B-cell Lymphoma**

Xue Wu

东南大学附属中大医院

**Objective:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a malignant tumor primarily originating from the lymphatic system. Despite significant progress in our understanding of lymphoma and treatment, many challenges remain, including disease recurrence, resistance,. Therefore, it is crucial to search for new therapeutic targets and biomarkers. Therefore the identification of reliable biomarkers for early detection, prognosis, and therapeutic targeting is crucial for improving patient outcomes. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2),



which has shown important biological functions in various diseases, including neurodegenerative diseases, osteoporosis, and cancer. However, the role of TREM2 in lymphoma and its potential value have been studied less. Recent studies have highlighted its potential role in tumor progression and the immune microenvironment, making it a promising candidate for investigation in cancers. Our study explored the role of TREM2 as a tumor marker in DLBCL and its influence on the immune microenvironment, providing insights into its potential as a therapeutic target.

**Methods:** In this study, we analyzed data from the Cancer Genome Atlas (TCGA) to discover the relationship. We used the Wilcoxon signed-rank test and logistic regression to assess the association between TREM2 expression and clinical characteristics in DLBCL patients. Additionally, Kaplan-Meier and Cox regression methods were employed to evaluate the impact of TREM2 expression levels on overall survival. Based on the ssGSEA algorithm provided in R-package-GSVA, the provided markers of 24 immune cells were used to calculate the immune infiltration of the corresponding data.

**Results:** Our results revealed that TREM2 expression levels were significantly upregulated in DLBCL tissues compared to adjacent tissues. High TREM2 expression was strongly associated with favor overall survival. Furthermore, TREM2 expression was positively correlated with the infiltration of cells and macrophages in the tumor microenvironment, suggesting that TREM2 may contribute to the remodeling of the tumor immune microenvironment and be a potential factor for reduced patient survival. These findings suggest that TREM2 could serve as a valuable biomarker for the early detection and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma.

**Discussion:** In some cancers, the expression level of TREM2 has been shown to be related to the progression and prognosis of the tumor. Its overexpression in DLBCL tissues and its role in modulating the immune microenvironment underline its potential for early diagnosis, prognosis, and treatment. Understanding the molecular mechanisms underlying TREM2's function in diffuse large B-cell lymphoma will be crucial for developing targeted therapies aimed at reprogramming the immune microenvironment and improving patient outcomes. Therefore, by detecting the expression level of TREM2, it may be helpful for early diagnosis and monitoring of the disease prediction. The tumor microenvironment (TME) in DLBCL is characterized by a complex interplay between tumor cells and immune cells. Our findings indicate that TREM2 expression influences the landscape of immune cell infiltration in the tumor microenvironment. TREM2 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) is particularly noteworthy. TAMs are known to exhibit a dual role, either promoting or inhibiting tumor progression depending on their polarization state. Targeting TREM2 presents a novel therapeutic strategy for diffuse large B-cell lymphoma. Inhibition of TREM2 function or expression could potentially reprogram TAMs from a pro-tumoral to an anti-tumoral phenotype, enhancing the anti-tumor immune response. TREM2 may serve as a therapeutic target for lymphoma by playing an important role in regulating immune responses, especially in regulating immune suppression. In summary, TREM2 is emerging as a novel significant biomarker and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma.

**Key Words** TREM2, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), overall survival, tumor-associated macrophages, immunotherapy

## 一例以淋巴细胞增多为表现的变异型毛细胞白血病的诊治

王骏、马金龙、吴芬  
东南大学附属中大医院血液科

目的：分析一例以淋巴细胞增多为表现的变异型毛细胞白血病（HCL-v）的诊治过程。

方法：回顾性病例研究。分析一例2023年8月至2024年6月于东南大学附属中大医院血液科收治的一例经治的变异型毛细胞白血病（HCL-v）患者的临床表现、基因突变等实验室特征及临床疗效。

结果：患者女性，67岁，10月前（2023-8）自觉乏力。血常规：WBC  $34.17 \times 10^9/L$ ，LYM  $29.42 \times 10^9/L$ ，Hb 126g/L，PLT  $118 \times 10^9/L$ ，染色体分析结果：46，XX，t(7;19;22) (q31; q13;q21) [10]；分子检测报告：IGHV有突变，为productive重排，SF3B1 exon14-exon15突变检测阴性，TP53 NM\_000546.6: exon4-exon10突变检测阴性，BRAF基因突变阴性；流式细胞免疫分型报告：CD5-CD10-成熟B细胞淋巴瘤（表达CD45，CD19，CD20，CD11C，FMC7，CD23，CD25，CD38dm，CD81，Lambda，不表达CD3，CD4，CD8，CD56，CD5，CD16，CD103，CD200，CD43，Kappa）；骨髓涂片：淋巴细胞显著增生，以小淋巴细胞为主，可见部分中等大小成熟淋巴细胞，边缘可见伪足、毛状突起，浆量较丰富，色淡蓝至深蓝不等；外周血涂片：白细胞数增高，嗜中性粒细胞减低，淋巴细胞增高，可见中等大小浆量丰富或极性分布毛状突起的淋巴细胞。

诊断为：HCL-v。2023-11予克拉屈滨9mg d1-5治疗，于2023-12起行利妥昔单抗375mg/m<sup>2</sup> 静脉泵入 d1，3周为1个疗程。2024-5血常规：WBC  $2.98 \times 10^9/L$ ，LYM  $0.48 \times 10^9/L$ ，Hb 106g/L，PLT  $83 \times 10^9/L$ ；骨髓涂片骨髓边缘伪足突起淋巴细胞占1.2%，外周血涂片未见毛状突起细胞；分子检测报告：DNMT3A基因无义突变2.39%。8个疗程后评估为部分缓解（PR）。

结论：HCL的临床特征缺乏特异性，主要包括乏力、脾大和反复感染。HCL-v临床特征、免疫表型、治疗反应及预后均与HCL-v有差异，BRAF-V600E基因突变是区分二者的重要依据。HCL-c患者应用克拉屈滨疗效及预后满意，而HCL-v的疗效及预后有待改善。本例患者应用克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗淋巴细胞降低显著，但长期疗效有待于进一步研究。

关键字 变异型毛细胞白血病；克拉屈滨；利妥昔单抗

## BTK抑制剂联合大剂量甲氨蝶呤及利妥昔单抗 治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效分析

邓媛  
淮安市第一人民医院

目的：回顾性分析BTK抑制剂联合大剂量甲氨蝶呤及利妥昔单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床疗效。

方法：收集 2018年05月至 2023年06月治疗的原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤22例，根据治疗方式分为两组，BTK抑制剂组(10例)和非BTK抑制剂组(12例)，观察两组患者的临床疗效、预后不良因素

及不良反应。

结果：BTK抑制剂组治疗有效率高于非BTK抑制剂组(80% vs 58.3%， $P < 0.05$ )。BTK抑制剂组和非BTK抑制剂组患者1年生存率为90%和66.7%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，BTK抑制剂组生存率高于非BTK抑制剂组。两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义。

结论：采用BTK抑制剂联合大剂量甲氨蝶呤及利妥昔单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤的临床疗效较好，不增加不良反应。

关键字 BTK抑制剂，原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤

## IFN $\alpha$ + TNF $\alpha$ 联合榄香烯 治疗复发难治滤泡淋巴瘤胸水1例报告

石学泽、朱学军  
江苏省中医院

患者既往为惰性淋巴瘤，病史多年，2022年底疾病进展，出现多处占位以及大量胸水，病理诊断为滤泡性淋巴瘤，伴有部分转化，胸水见单克隆B细胞，考虑恶性胸水，经化疗后患者一度出现恶病质，一般情况较差。既往因脾脏肿大发病，脾脏病理提示淋巴瘤，本次以颈部、腋窝淋巴结肿大为主要表现，合并胸腔积液、肺不张、肾占位病变。治疗上，予患者地塞米松+环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、苯达莫司汀、利妥昔单抗+泽布替尼、CHOP、顺铂、重组人干扰素A-2A注射液、重组改构人肿瘤坏死因子、依托泊苷+甲氨蝶呤+地塞米松（节拍式化疗）、榄香烯，结合静脉丙球、输血等支持治疗。综合患者病史及辅助检查结果，诊断：①滤泡淋巴瘤（III期B组）；②胸腔积液；③新型冠状病毒感染；④低蛋白血症；⑤化疗后骨髓抑制；⑥肺炎；⑦肺不张；⑧肾占位性病变。在接受肿瘤生物治疗后，患者胸水由双侧大量变为左侧大量，右侧无胸腔积液，且可独立行走，体力恢复。

关键字 滤泡淋巴瘤；肿瘤生物治疗

## · 骨髓瘤的诊断与治疗 ·

## 基于实验室指标构建初诊伴髓外病变多发性骨髓瘤患者的临床预后模型

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（Extramedullary disease, EMD）是多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）的一种高度侵袭性表现，与不良预后相关。然而，目前缺少对于初诊伴EMD患者的临床预后分层模型。本研究旨在分析初诊伴EMD患者的独立预后因素，并基于常规实验室检查指标构建列线图预后模型，以预测初诊伴EMD患者的进展风险和预后生存。

方法：本研究回顾性分析了2006年1月至2022年12月期间南京医科大学第一附属医院收治的初诊伴EMD多发性骨髓瘤患者。利用单因素和多因素Cox比例风险回归模型确定初诊伴EMD患者的独立预后因素，并建立一个列线图预后模型。随后通过受试者操作特征曲线（Receiver operating characteristic, ROC）及曲线下面积（Area under curve, AUC）、校准曲线、临床决策曲线，多维度评估列线图预后模型的性能。最终，根据列线图模型的危险度评分将患者分为2个危险度亚组，并使用Kaplan-Meier法和log-rank检验进行生存分析比较。

结果：共纳入60例患者，中位随访25.4个月（18.1-32.7个月），中位无进展生存期为29.4个月。根据Ki67、单核细胞计数及内皮激活和应激指数这3个独立预后因素，建立了预测初诊EMD患者疾病进展的列线图临床预后模型。该模型的一致性指数为0.75（95%CI: 0.68-0.82）。通过计算ROC曲线下面积，得出1年、2年和3年PFS的AUC值分别为0.70（95%CI: 0.52-0.89）、0.78（95%CI: 0.63-0.94）和0.70（95%CI: 0.50-0.91），表明该模型具有很强的区分能力。根据时间依赖ROC曲线，与其他分期系统（包括ISS、R-ISS、R2-ISS）相比，基于列线图的预后模型有更好的判别性。校准曲线和临床决策曲线分别显示了列线图模型的一致性和临床适用性。此外，根据列线图模型的危险度评分对患者进行预后分层，Kaplan-Meier曲线显示，低危组患者的中位PFS明显长于高危组（37.个月对2.6个月， $P < 0.001$ ）。

讨论：我们的研究确定了Ki67、单核细胞计数及内皮激活和应激指数是初诊伴髓外病变多发性骨髓瘤患者的独立预后因素。基于实验室指标所开发的列线图有望成为预测初诊伴EMD患者预后的有效工具，有助于临床评估和决策。

关键字 多发性骨髓瘤，髓外病变，列线图，预后模型

## IgD- $\lambda + \lambda$ 型多发性骨髓瘤三例报道

马亚男、王淋淋、姜艳、周美玲、丁艳、谌廷妹、程月新  
盐城市第一人民医院

目的：探究IgD- $\lambda + \lambda$ 型多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者的临床特征、疗效及预后。

方法：收集2020年12月至2023年6月盐城市第一人民医院收治的166例初诊MM患者资料，IgD型11例，其中IgD- $\lambda + \lambda$ 型3例，对其诊疗经过进行总结、分析。

结果：3例患者均符合IgD- $\lambda + \lambda$ 型MM的诊断标准。其中男2例，女1例，初次诊断为57岁~74岁。Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)分期均为Ⅲ期。实验室检查：3例患者均伴有肾功能不全，其中例1、例3已行规律透析；3例患者合并中重度贫血(56g/L~69g/L)；血钙及乳酸脱氢酶(LDH)均处于正常水平。例1骨髓浆细胞比例高达75%，另两例均 $<10\%$ ，骨髓活检均证实浆细胞肿瘤。染色体核型分析：例1为亚二倍体，另两例为正常核型。FISH检测：3例患者均检测到1q21扩增阳性，其中例1、例2合并D13S319、RB1缺失。例1采用VTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)方案治疗6周期后完全缓解(CR)，随后进行每3月1次VTD维持治疗，2023年5月10日复查骨髓浆细胞46.5%，免疫固定电泳提示IgD- $\lambda$ 型伴 $\lambda$ 型M蛋白血症，疾病复发，随后调整方案KCD(卡非佐米、环磷酰胺、地塞米松)3周期评估病情部分缓解(PR)，2023年9月10日复查疾病进展，因经济原因予KCD方案治疗1周期后放弃，现规律透析，口服沙利度胺治疗。例2采用VRD(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)治疗2周期贫血改善，个人因素拒绝规律诊治，出院后口服沙利度胺，现仍存活。例3因合并高血压、2型糖尿病、真菌感染，因家属意愿，仅予TD(沙利度胺、地塞米松)治疗1周后出院，出院后外院规律透析，2022年10月2日死亡。

结论：IgD- $\lambda + \lambda$ 型MM临床罕见，临床表现与其他类型骨髓瘤无异，细胞遗传学以1q21扩增最为多见，硼替佐米为基础的治疗方案能使患者获益，但尚需更多临床病例总结分析。

关键字 IgD- $\lambda + \lambda$ ；多发性骨髓瘤；1q21扩增

## 在多发性骨髓瘤中通过抑制UCHL1 诱导内质网应激从而介导凋亡

曹阳、刘月、刘佳宇、顾伟英

常州市第一人民医院

目的：多发性骨髓瘤(MM)是一种具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤，其细胞特征包括增强的蛋白质分泌和蛋白质折叠异常。蛋白酶体抑制剂是MM治疗方案中重要组成药物，然而，蛋白酶体抑制剂的耐药现象逐渐增多。因此，发现并研究新的治疗靶点对于改善MM治疗效果至关重要。

方法：我们利用Oncomine数据库检测了MM患者中泛素C端水解酶L1(UCHL1)的表达情况，并进行了UCHL1的敲除实验以研究其在MM中的功能影响。通过转录组测序分析UCHL1敲除后细胞的基因表达变化，并进一步研究了UCHL1抑制剂在MM细胞中的作用机制和抗肿瘤效应。

结果：我们的研究表明，UCHL1在MM中发挥着重要的作用。通过Oncomine数据库分析，发现UCHL1在MM细胞中显示出高水平的转录表达，并且其高表达与较短的总生存期相关。接着，我们进行了UCHL1的敲除实验。结果显示，UCHL1敲除后，MM细胞的增殖受到显著抑制，细胞凋亡显著增加，并且出现了G2/M期阻滞。此外，我们发现UCHL1敲除触发了内质网应激，并导致ER应激相关蛋白的上调。进一步的转录组测序分析确定了多个富集的信号通路，尤其是ER应激。另外，UCHL1抑制剂LDN-5744显示出对MM细胞系的选择性抑制效果，并且能够通过激活ER应激诱导细胞凋亡，显示出抗MM的效应。最后，我们发现LDN-5744能够克服硼替佐米(BTZ)耐药，并且与BTZ表现出协同作用，提示UCHL1抑制剂可能具有一种与传统蛋白酶抑制剂不同的诱导ER应激的机制。这些结果提示了UCHL1作



为MM治疗的潜在靶点的重要性，并为治疗MM提供了一个新的方向。未来的研究应进一步阐明UCHL1的分子机制，以及其在临床应用中的潜在价值。

讨论：这些结果强调了UCHL1作为MM治疗的潜在靶点的重要性。识别并利用UCHL1抑制剂可能为治疗MM提供一个新的方向，尤其是在蛋白酶抑制剂耐药或BTZ抗性的情况下。未来的研究应进一步阐明UCHL1的分子机制，以及其在临床应用中的潜在价值。

关键字 多发性骨髓瘤；未折叠蛋白反应；泛素C端水解酶L1；内质网应激

## 复发/难治性多发性骨髓瘤患者接受 CAR-T细胞疗法后急性肾损伤的发生和预后研究

陈子涵、邵灵燕、刘佳颖、张小雪、张乾、李姝琦、程海、王雪、祁娜、徐开林、曹江  
徐州医科大学附属医院

目的：对接受嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞疗法后复发/难治性骨髓瘤 (R/R MM) 患者发生急性肾损伤 (AKI) 的情况、AKI 的风险因素和临床结果进行了系统地探讨。

方法：回顾性分析了2017年6月至2022年2月期间在徐州医科大学附属医院接受CAR-T细胞治疗的111例R/R MM患者，收集了所有患者的临床特征、实验室资料和临床结果。

结果：111例R/R MM患者接受CAR-T细胞治疗后一个月内，共有13例 (11.7%) 患者发生AKI，其中11例 (84.6%) 为AKI I期，1例 (7.7%) 为AKI 2期，1例 (7.7%) 为AKI 3期。在接受CAR-T细胞治疗之后AKI患者中的11例 (84.6%) 肾功能恢复至基线水平。多因素分析显示，基线肿瘤负荷是AKI发生的独立危险因素(OR:1.008; 95% CI:1.001-1.050; P=0.018)。与非AKI组相比，AKI组1-2级CRS、3-5级CRS、1-2级ICANS和3-4级ICANS的发生均无显著差异 (P值均>0.05)。AKI组的低钠血症和2级低钠血症的发生率显著高于非AKI组 (P值分别为)，并且10例低钠血症中有9例发生在AKI之前，1例发生在AKI时。AKI组尿酸、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平的峰值、绝对值变化、百分比变化均显著高于非AKI组 (P值均<0.05)，12例 (92.3%) AKI的LDH水平在接受CAR-T细胞治疗后开始上升，所有AKI患者尿酸水平接受CAR-T细胞治疗后开始上升。AKI组与非AKI组的客观缓解率 (ORR)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期均无显著差异 (P值均>0.05)。

讨论：R/R MM患者输注CAR-T细胞后1个月内AKI的发生率为11.7%，发生AKI的患者中1级占多数，且11名患者肌酐在1个月之内恢复至基线水平。这一结果表明CAR-T细胞输注后AKI发生率较低，严重程度较轻，且具有短暂性和可逆性。

基线骨髓浆细胞比例过高意味着在后续的CAR-T细胞治疗中有更多的肿瘤细胞发生溶解。肿瘤细胞一旦溶解后会释放磷离子、尿酸等物质。这些物质会通过晶体沉积等机制导致AKI的发生。

AKI组的病人更容易出现低钠血症。并且13例AKI患者中共有10人发生低钠血症，9人在AKI前发生。这可能是由于低钠血症会使血容量缩减，进一步可导致血压下降，肾血流量减少，最终导致AKI的发生。

在这个试验中，AKI组病人LDH、尿酸水平峰值更高，变化幅度更大，并且AKI组的病人尿酸和LDH水平大多从接受CAR-T治疗后开始上升。尿酸水平的升高与治疗更多的肿瘤细胞的溶解有关。CAR-T治疗后CRS的发生、各器官的损害、感染、肿瘤细胞的溶解等均可以使LDH水平升高。

我们的结果显示接受CAR-T治疗后的AKI患者与非AKI患者的ORR、PFS、OS无显著差异。因此

CAR-T后发生AKI是一种轻微的并发症，对生存结果没有影响。

总而言之，AKI是一种发病率低、严重程度轻、可逆的CAR-T治疗后的并发症，并且对接受CAR-T细胞治疗的R/R MM患者的临床结果无影响。

关键字 嵌合抗原受体 T细胞；多发性骨髓瘤；急性肾损伤

## 伊沙佐米联合治疗多发性骨髓瘤的疗效及预后影响因素分析

唐云龙  
盐城市第三人民医院

目的：探究伊沙佐米联合方案治疗多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）的疗效，同时评估患者预后情况，分析预后影响因素。

方法：选取本院2021年1月-2023年8月收治的80例MM患者为研究对象，所有患者均接受伊沙佐米联合方案治疗3个疗程（28 d为1个疗程），包括ID组（伊沙佐米+地塞米松，n=11）、ID+免疫调节剂组（伊沙佐米+地塞米松+来那度胺/沙利度胺，n=50）、ID+其他化疗药物组（伊沙佐米+地塞米松+多柔比星脂质体/环磷酰胺/苯达莫司汀，n=19）。对比不同方案患者治疗后的临床疗效，同时随访并记录预后情况，分析预后影响因素。

结果：三种伊沙佐米联合方案的临床疗效对比，组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。80例患者随访时间为5~20个月，平均随访时间（ $15.25 \pm 4.13$ ）个月，生存组与死亡组患者的免疫球蛋白类型、DS分期、前期治疗线和总疗效比较，组间差异存在统计学意义（ $P<0.05$ ）。建立Cox多因素分析模型，临床总有效和前期一线治疗线均为MM预后生存的保护因素（OR=0.242、0.577， $P<0.05$ ）。

结论：三种伊沙佐米联合方案治疗MM均具有一定疗效，ID方案的临床总疗效和预后质量最高，而患者预后生存受免疫球蛋白类型、DS分期、前期治疗线和总疗效影响。

关键字 多发性骨髓瘤；伊沙佐米；疗效；预后；影响因素

## 多发性骨髓瘤患者血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC水平及其诊断价值

邵钰、周茉  
盐城市第三人民医院

目的：探究多发性骨髓瘤患者血清长链非编码RNA HOXA远端转录本(lncRNA HOTTIP)、长链非编码RNA肝癌高表达转录本(lncRNA HULC)水平及其诊断价值。

方法：选取2021年1月-2023年1月在本医院就诊的67例多发性骨髓瘤患者作为研究组，另选取同时期67例健康体检者作为对照组。收集所有研究对象的临床资料，比较两组资料；采用qRT-PCR法检测研究对象血清中lncRNAHOTTIP、lncRNAHULC相对表达水平；通过多因素Logistic回归分析多发性骨髓瘤发

生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC水平对多发性骨髓瘤的诊断价值。

结果:与对照组相比,研究组血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC水平均显著升高( $P<0.05$ )。对照组与研究组的年龄、性别、BMI、Ca<sup>2+</sup>、糖尿病史、吸烟史、饮酒史相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而研究组的Scr、LD、ALP、 $\beta$  2-MG水平高于对照组( $P<0.05$ ), Alb、Hb水平低于对照组( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示, Scr、LD、ALP、 $\beta$  2-MG、lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC为多发性骨髓瘤发生的独立危险因素( $P<0.05$ ), Alb、Hb为多发性骨髓瘤发生的独立保护因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC、二者联合诊断多发性骨髓瘤的曲线下面积(AUC)分别为0.801、0.810、0.886,二者联合诊断优于lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC单独诊断( $Z$ 二者联合-lncRNA HOTTIP=2.510、 $Z$ 二者联合lncRNA HULC=2.301,  $P=0.012$ 、0.024)。

结论:多发性骨髓瘤患者血清lncRNA HOTTIP、lncRNA HULC表达上调,二者对多发性骨髓瘤的发生具有诊断效能,且二者联合诊断效果更优。

关键字 多发性骨髓瘤、长链非编码RNA、HOXA远端转录本、肝癌高表达转录本、诊断效能

## 单克隆免疫球蛋白分泌状态与多发性骨髓瘤患者 临床特征及预后分析

陈洁、黄红铭  
南通大学附属医院

目的:单克隆免疫球蛋白(Monoclonal immunoglobulin, McIg)又称M蛋白,是多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的重要标志。临床上,不分泌型多发性骨髓瘤(Non-secretory multiple myeloma, NSMM)患者较为少见,其临床特征及预后意义目前尚不明确。本文通过探讨本中心M蛋白分泌状态与MM患者各项生物学指标之间的关系,分析NSMM的临床特征及预后,为更好地进行NSMM患者的诊疗提供帮助。

方法:收集2013年11月至2022年10月南通大学附属医院血液科20例确诊为NSMM患者,并通过医院系统随机抽取年龄匹配的分泌型MM患者193例。采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析、GraphPad Prism 9.0绘图。按M蛋白分泌状态进行分组,并进行不同亚组间的比较,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验,应用Cox比例风险回归模型确定影响患者生存的预后因素。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果:1.本研究共纳入患者213例,男性112例,女性101例,男女比例为1.1:1,中位发病年龄66(43-91)岁。不分泌型MM患者共20例,中位发病年龄60(46-78)岁,分泌型MM患者193例,中位发病年龄66(43-91)岁。不分泌型MM与分泌型MM患者相比较,不分泌型MM患者更易出现DS I期( $P=0.037$ )、ISS I期( $P<0.001$ )、R-ISS I期( $P<0.001$ )。并且贫血( $P<0.001$ )、低白蛋白血症( $P<0.001$ )、肾功能不全( $P=0.004$ )比例明显低于分泌型MM患者。但是在不分泌型MM患者中,伴有髓外病变( $P=0.033$ )、t(11;14)阳性( $P=0.024$ )患者比例明显高于分泌型MM患者,且两组对比有统计学差异。2.进一步比较不分泌型MM、寡分泌型MM和可检测的MM三者之间临床特征,结果显示,与可检测的MM患者相比,寡分泌型MM患者血红蛋白中位水平( $P<0.001$ )、白蛋白中位水平( $P<0.001$ )更高,骨髓浆细胞比例中位水平( $P=0.002$ )较低。3.比较M蛋白分泌状态与MM患者临床疗效之间的关

系,研究发现,不分泌型MM与分泌型MM组相比达到CR、VGPR、ORR患者比例接近,结果表明不同M蛋白分泌状态组的MM患者之间治疗反应无明显差异性( $P>0.05$ )。4.生存分析显示,分泌型MM患者的中位PFS时间为43.7个月,中位OS时间为74.1个月,不分泌型MM患者中位PFS和OS未达到,组间比较差异不存在统计学意义( $P>0.05$ )。比较DS I期及ISS I期患者与M蛋白分泌状态的关系,结果显示两组间PFS、OS差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在髓外病变患者中,相较分泌型MM,不分泌型MM患者中位生存期有缩短的趋势,但组间差异无统计学意义。

结论: NSMM患者在初诊时分期更早,较少发生贫血、低白蛋白血症、肾功能不全,但是伴有髓外病变、t(11;14)阳性比例显著增高,而与分泌型患者相比生存期并没有明显优势。我们的研究仍然提供了在新药治疗时代这一罕见亚型的临床表现、结果和细胞遗传学特征等方面的见解。

关键字 多发性骨髓瘤; 不分泌型骨髓瘤; 单克隆免疫球蛋白; 临床特征; 预后

## 泊马度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗多发性骨髓瘤15例

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: 观察泊马度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效。

方法: 选取2021-2023年连云港市第二人民医院收治的多发性骨髓瘤患者 30例为研究对象,以随机数字表法分为两药治疗组与三药治疗组,各15例。两药治疗组予以注射用硼替佐米联合地塞米松注射液治疗,三药治疗组在两药治疗组基础上予以泊马度胺治疗,两组均用药6个月。比较两组临床疗效,用药前、用药6个月后免疫功能指标(CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+)及血钙、血磷、血清炎症因子(C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ ),不良反应。

结果: 三药治疗组客观缓解率高于两药治疗组(93.00% vs. 65.00%,  $\chi^2=4.158, P=0.036$ )。用药6个月后,两组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 高于用药前,CD8+低于用药前,且三药治疗组升高/降低幅度大于两药治疗组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ); 两组血钙、血磷水平低于用药前,且三药治疗组低于二药治疗组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ); 两组血清C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平低于用药前,且三药治疗组低于两药治疗组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。三药治疗组与两药治疗组治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(23.00%vs.28.00%,  $\chi^2=0.377, P=0.529$ )。

结论: 泊马度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床疗效确切,能有效地调节患者免疫功能,改善钙磷代谢,减轻炎症反应,安全性较高。

关键字 多发性骨髓瘤; 泊马度胺; 硼替佐米; 地塞米松; 免疫功能

## DRD方案治疗多发性骨髓瘤的疗效观察

朱贵华、庄万传、何耀、柴星星、孟凡静、徐艳秋、王捷  
连云港市第二人民医院

目的: 探讨达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及预后。



方法：选取2020年6月至2023年12月连云港市第二人民医院收治的多发性骨髓瘤患者38例,按照随机数字表法分为观察组19例(达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松方案)和对照组19例(来那度胺+地塞米松方案)。观察两组患者的疗效、骨髓抑制程度、周围神经病变分级情况、不良反应发生情况以及预后。

结果：观察组患者严格完全缓解率为26.32%(5/19),高于对照组的10.53%(2/19),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组中骨髓抑制程度Ⅱ度患者占比为15.79%(3/19),低于对照组的31.58%(6/19),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组中周围神经病变Ⅱ级患者占比、Ⅲ-Ⅳ级患者占比分别为5.26%(1/19)、26.32%(5/19),低于对照组患者的21.05%(4/19)、47.37%(9/19),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者的 $\beta 2$ 微球蛋白、血钙水平、M蛋白含量和异常浆细胞比例均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

结论：达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤患者,能够提高临床疗效,降低骨髓抑制程度,改善周围神经病变情况以及改善预后。

关键字 达雷妥尤单抗；来那度胺；地塞米松；多发性骨髓瘤

## 多发性骨髓瘤患者肺部感染的危险因素及临床特征

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：探讨多发性骨髓瘤(MM)患者发生肺部感染的危险因素及临床特征,为临床提供参考。

方法：回顾性分析2021年1月至2023年12月连云港市第二人民医院收治的40例MM患者的临床资料。根据是否发生肺部感染分为感染组(17例)和非感染组(23例)。观察MM患者肺部感染的临床特征、肺部感染病原菌分布情况及主要病原菌药敏结果及预后。单因素分析两组患者一般资料,多因素Logistic回归分析影响MM患者发生肺部感染的独立危险因素。

结果：感染组有发热咳嗽咳痰者4例(23.53%)；咳嗽伴或不伴咳痰者5例(29.41%)；仅发热者4例(23.53%)；无临床症状,仅有肺部CT影像学改变者4例(23.53%)。感染组患者在接受肺部CT扫描时,显示单侧肺部感染3例(17.65%)；双肺感染者14例(82.35%)。感染组患者中检出15株病原菌,其中革兰氏阴性菌10株,革兰氏阳性菌3株,真菌2株。感染组患者白色假丝酵母菌对伏立康唑、伊曲康唑敏感。感染组患者年龄 $\geq 60$ 岁、体力状态(ECOG)评分 $>2$ 分、国际分期体系(ISS)分期Ⅲ期、住院时间 $>11$ d、白蛋白 $<30$ g/L占比高于非感染组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,年龄 $\geq 60$ 岁、ECOG评分 $>2$ 分、白蛋白 $<30$ g/L及住院时间 $>11$ d是MM患者发生肺部感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。

结论：年龄 $\geq 60$ 岁、ISS分期Ⅲ期、ECOG评分 $>2$ 分、白蛋白 $<30$ g/L、住院时间 $>11$ d是MM患者发生肺部感染的独立危险因素,需要及早防治,降低上述独立危险因素所致肺部感染的概率。

关键字 多发性骨髓瘤；危险因素；肺部感染；临床特征



## 基于综合老年评估及临床因素构建老年初诊 多发性骨髓瘤患者临床预后模型

金媛媛、刘若茹、陈丽娟

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：验证老年评分系统在老年初诊骨髓瘤患者预后的临床意义，并结合综合性老年评分量表及临床因素构建预后模型来预测老年NDMM患者的预后。

方法：回顾性纳入2017年7月至2023年2月江苏省人民医院血液科收治的131例老年NDMM患者，中位年龄70(65~86)岁，中位随访时间为23.7(1.2~73.7)个月。分析MRP和GA评分系统下不同分组的NDMM患者的临床特征、生存预后及化疗后不良反应。采用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析，以确定独立的预后因素，并构建列线图模型，使用Bootstrap法重抽样进行内部验证。

结果：MRP低、中、高风险组的中位PFS分别为38.4、33.8、21.2个月( $P=0.003$ )；MRP高危组的中位OS为45.4个月，而MRP低、中危组均未达到中位OS( $P<0.001$ )。IMWG-GA健康组、中等健康组和虚弱组的中位PFS分别为36.7、28.5和21.2个月( $P=0.041$ )；虚弱组中位OS为45.4个月，其余两组均未达到( $P=0.003$ )。PFS预后模型纳入年龄、CCI、GDS、MMSE、 $\beta 2$ -MG和CRP，预测1、2、3年PFS时，AUC分别为82.7%、74.0%、78.9%；OS预后模型纳入年龄、CCI、MMSE、 $\beta 2$ -MG、LDH和CRP，预测1、2、3年OS时，AUC分别为80.9%、84.9%、82.2%，根据AUC值，列线图模型相较于MRP模型和IMWG-GA模型具有更好的预测能力。

结论：综合性老年评估对NDMM患者化疗后不良反应的预测及预后评估具有一定意义，基于年龄、CCI量表、MMSE量表、GDS量表、 $\beta 2$ -微球蛋白、LDH、C反应蛋白建立的nomogram预后风险模型有望应用于临床，指导老年NDMM患者的临床评估和预后分析。

关键字 多发性骨髓瘤；综合老年评估；预后；nomogram

## CART细胞治疗多发性骨髓瘤发生CRS与凝血功能异常的观察性研究

徐宏慧、郭丹

南通大学附属医院

目的：本研究分析复发/难治多发性骨髓瘤（Relapsed/refractory multiple myeloma, R/R MM）患者接受嵌合抗原受体T细胞（Chimeric antigen receptor T cell, CART细胞）治疗后相关的毒副反应，尤其是以细胞因子释放综合征（Cytokine release syndrome, CRS）和凝血功能异常为主，探讨两者之间的关系，为提升CART细胞治疗的疗效及安全性提供帮助。

方法：收集2018年4月至2023年9月南通大学附属医院血液内科33例接受CART细胞疗法的复发/难治MM患者的基本资料，对所有纳入的患者进行随访，回顾性分析其临床资料，采用SPSS26.0软件对数据进

行统计学分析，按CRS级别进行分组，并进行不同亚组间的比较。患者临床资料比较采用Fisher精确检验法及Spearman分析法。

结果：1.33例患者在接受CART细胞治疗后出现了不同程度的反应，包括发热、缺氧、低血压、白细胞减少、血小板减少、凝血指标异常、肝功能异常。患者中发生1级CRS占15.2%（5/33），2级CRS占54.5%（18/33），3级CRS和4级CRS均占3%（1/33）。有1例患者出现了3级ICANS反应。60%（15/25）的患者接受了托珠单抗治疗。2.与0-1级CRS患者相比，2-4级CRS患者输注前DS分期多为III期（ $P=0.007$ ）。此外，发生高级别CRS的患者输注前更易出现PT延长（ $P=0.005$ ）、INR升高（ $P=0.017$ ）、低血红蛋白（ $P=0.029$ ）。3.CART细胞输注后患者普遍出现FDP升高（ $P=0.009$ ），D-Dimer升高（ $P=0.009$ ），PT延长（ $P<0.001$ ），APTT延长（ $P<0.001$ ）。与0-1级CRS患者相比，2-4级CRS的患者更易出现FDP（ $P=0.023$ ）及D-Dimer的升高（ $P=0.026$ ）。血清IL-6水平与FDP（ $r_s=0.618$ ， $P=0.001$ ）、D-Dimer（ $r_s=0.616$ ， $P<0.001$ ）、PT（ $r_s=0.783$ ， $P<0.001$ ）、APTT（ $r_s=0.793$ ， $P<0.001$ ）、INR（ $r_s=0.791$ ， $P<0.001$ ）呈正相关。血清IL-10水平与FDP（ $r_s=0.418$ ， $P=0.034$ ）、D-Dimer（ $r_s=0.457$ ， $P=0.019$ ）、PT（ $r_s=0.403$ ， $P=0.041$ ）呈正相关。同样，血清IFN- $\gamma$ 水平与FDP（ $r_s=0.555$ ， $P=0.003$ ）、D-Dimer（ $r_s=0.522$ ， $P=0.006$ ）、PT（ $r_s=0.566$ ， $P=0.003$ ）、APTT（ $r_s=0.507$ ， $P=0.008$ ）、INR（ $r_s=0.505$ ， $P=0.009$ ）呈正相关。

结论：本研究发现CART细胞输注前DS分期为III期的患者在CART细胞治疗后发生高级别CRS的风险更高。CART细胞治疗中，CRS等级越高的患者出现凝血异常的风险越大。血清IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 水平与凝血指标异常正相关，但更多定量关系暂不明确。早期发现和管理CRS对于预防危及患者生命的并发症及提高临床治疗成功率至关重要。

关键字 复发/难治多发性骨髓瘤，嵌合抗原受体T细胞，细胞因子释放综合症，凝血功能异常

## 米托蒽醌脂质体联合方案治疗高危/髓外多发性骨髓瘤的有效性及安全性

高紫婷、郭丹、洪乐旻、卢金凤、黄红铭  
南通大学附属医院

目的：多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）患者的生存期明显延长，但对于高危及髓外患者疗效欠佳且极易复发，此类患者的治疗方案值得进一步探讨。盐酸米托蒽醌脂质体（Lipo-MIT）在中国已批准用于外周T细胞淋巴瘤，我们推测其对MM可能存在一定效果。本中心开展临床研究（Clinical Trail: LCYJ20242008），汇报目前入组4例患者治疗高危/髓外多发性骨髓瘤的疗效和安全性。

方法：回顾2023年至今在南通大学附属医院血液科使用含米托蒽醌脂质体联合硼替佐米和地塞米松（MVD）方案治疗的4例高危/髓外MM患者的临床数据。高危型依据Mayo骨髓瘤分层及风险调整治疗分层系统评价。疗效评价标准参照2016年IMWG疗效标准，安全性评价标准参照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI-CTCAEV.5.0）确定研究期间的不良事件及严重程度。

结果：共纳入4例高危MM患者，其中3例新诊断MM（NDMM），1例复发/难治MM，有2名患者伴有髓外浸润。所有患者均接受MVD联合方案治疗，Lipo-MIT剂量为10 mg d1、d15，4周为一个周期。患者的总体反应率为100%（4/4）， $\geq$ VGPR率为100%（4/4），mPFS和mOS均未达到。最常见的血液学不良事件为白细胞减少50%（2/4）、贫血50%（2/4），大部分为2级以下，均在对症治疗后得到缓解。

第一位高危患者伴全身弥漫性淋巴结肿大。血液学达到非常好的部分缓解（VGPR），髓外疗效达部分缓解（PR）。化疗期间，无相关不良反应事件发生。

第二位高危患者，因肺动脉栓塞伴低氧血症入院。确诊后接受1个周期MVD后低氧血症消失，4个周期后疗效达到VGPR。不良事件为白细胞减少（3级）和贫血（1级）。

第三位高危型患者，疗效达到VGPR。治疗中，不良事件为白细胞减少（2级），对症治疗后缓解。

第四位为复发患者，一线VRD治疗后达到CR，半年后患者出现左侧颌面部肿块，为MM复发伴髓外浸润。一个周期后桥接CAR-T治疗血液学和髓外受累均达到完全缓解（CR）。相关不良事件包括白细胞减少（3级）、血小板减少（3级）、贫血（2级）。

结论：米托蒽醌脂质体联合方案治疗高危/髓外多发性骨髓瘤疗效显著且相对安全，但由于病例数有限，有待扩大样本量和多中心研究进一步证实，远期疗效也有待进一步观察。

关键字 多发性骨髓瘤、盐酸米托蒽醌脂质体、有效性、安全性

## EMM在新诊断多发性骨髓瘤预后评估中的应用

严婕、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：多发性骨髓瘤髓外浸润（Extramedullary Multiple Myeloma, EMM）是多发性骨髓瘤(MM)的一种侵袭性形式，通常与不良预后相关。目前尚未有临床危险分期纳入EMM这一指标，本文旨在探讨EMM纳入R2-ISS分期及MASS分期的价值。

方法：回顾自2014年3月-2022年8月在南京医科大学鼓楼临床医学院血液科就诊的364例以免疫调节药物和/或蛋白酶体抑制剂为一线治疗方案的新诊断多发性骨髓瘤患者临床资料，其中53例EMM患者可根据最新的专家共识分为38例EM-B和15例EM-S。采用Kaplan-Meier法进行生存分析，log-rank检验比较组间差异，Cox比例风险回归模型进行多因素分析。

结果：（1）无EMM、EMB和EMS组的中位PFS分别为25个月(95% CI: 22-28)、20个月(95% CI: 9-31)和18个月(95% CI: 11-25)( $P=0.002$ )。中位OS为48个月(95% CI: 42-54)、40个月(95% CI: 15-65)和26个月(95% CI: 12-40) ( $P<0.001$ )。

（2）多因素分析显示，EMB组与无EMM组相比，OS HR为3.983(95%CI: 2.238 ~ 7.088) ( $P<0.001$ )，EMS组与无EMM组相比，OS HR为3.176(95% CI: 1.479 ~ 6.818) ( $P=0.003$ )。而EM-B和EM-S患者的OS HR无统计学差异。

（3）根据风险比赋值EMM为1.5。将EMM纳入R2-ISS分期及MASS分期，再分期后的C-index分别为0.732 (95% CI:0.722~0.742)、0.734(95% CI:0.723~0.744) ( $P<0.001$ )，优于初始值，提示再分期R2-ISS及MASS能更好地预测NDMM患者的预后。

结论：EMM是多发性骨髓瘤的独立危险预后因素，有望纳入MM分期进一步指导临床治疗，从而改善EMM患者的预后。

关键字 多发性骨髓瘤；髓外浸润；预后

## 多发性骨髓瘤患者NLR水平与T淋巴细胞亚群的相关性及对肾功能的影响

凌逸鹏、陈兵、曾慧、周东明  
南京大学医学院附属鼓楼医院

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

方法：选择2016年6月-2022年5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[ $2.81 \pm 0.64$  vs  $1.54 \pm 0.44$ , ( $48.25 \pm 4.32$ )% vs ( $21.36 \pm 3.21$ )%,  $P < 0.05$ ]，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患者的肾功能差。

关键字 多发性骨髓瘤、NLR、淋巴细胞、肾功能

## 含达雷妥尤的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤患者的疗效分析

周华、王萍、吴小杰、毛燕燕、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：多发性骨髓瘤是一种不可治愈的浆细胞肿瘤。达雷妥尤是一种人源化抗CD38单克隆抗体，具有特异性、能够并结合到多发性骨髓瘤细胞表面CD38分子上，进而引发浆细胞的凋亡或直接杀灭，含达雷妥尤的化疗方案是治疗既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗后复发和难治多发性骨髓瘤患者的适应症。

方法：回顾性分析阜宁县人民医院血液科3例在我院接受含达雷妥尤的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤患者。

结果：本研究共纳入3例多发性骨髓瘤患者，例1女性，65岁，IgA $\lambda$ 型，D-S期 III期A组，R-ISS II期，自体造血干细胞移植后2年复发，予以达雷妥尤/泊马度胺/地塞米松方案，达雷妥尤使用8个周期，

治疗无效发生肺部严重感染死亡。例2男性, 74岁,  $\lambda$ 型, D-S期 III期B组, R-ISS II期, 诊断时肾小球滤过率 12ml/min, 患者疾病最佳达到PR, 出现3次疾病进展, 在3线治疗后采用达雷妥尤/泊马度胺/地塞米松方案, 达雷妥尤使用4个周期后死于尿毒症。例3女性, 66岁, IgG  $\lambda$ 型, D-S期 III期A组, R-ISS III期, 在3线治疗后采用达雷妥尤/泊马度胺/地塞米松方案, 达雷妥尤使用14个周期, 目前疾病评估达VGPR。

讨论: 我们仍需要积累达雷妥尤相关的临床经验, 关注达雷妥尤常见的不良反应, 包括呼吸道感染、乙型肝炎病毒再激活、骨髓抑制及输注相关反应。同时在患者经济条件允许下, 尽量将含达雷妥尤的化疗方案前置, 这样复发的多发性骨髓瘤尽可能获益, 达到缓解, 延长生存。

关键字 达雷妥尤 多发性骨髓瘤 复发

## Exploring the Effects of Multiple Myeloma-Derived Exosomes on Macrophage Polarization and Potential Treatment Strategies

Qi Li, Bingzong Li

the Second Affiliated Hospital of Soochow University

Objective: This study aims to investigate the effect of exosomes released from multiple myeloma (MM) on the polarization of macrophages within the immune microenvironment and the molecular mechanisms underlying this process.

Methods: 1. To explore the effect of multiple myeloma-derived exosomes on macrophage, monocytes were differentiated to macrophages by PMA stimulation, and CD68, a marker of macrophages, was detected by quantitative fluorescence PCR. Exosomes were isolated and purified from the culture supernatant of multiple myeloma cells by differential centrifugation. The morphology and size distribution of multiple myeloma-derived exosome were detected by transmission electron microscopy and nanoparticle tracking analysis, and the markers of exosome were detected by Western blot.

2. To assess the uptake of multiple myeloma-derived exosomes by macrophage, PKH67-labeled multiple myeloma-derived exosomes were co-cultured with macrophages, and the uptake was assessed by immunofluorescence and flow cytometry. Macrophages were co-cultured with multiple myeloma-derived exosomes for 24 hours. Quantitative fluorescent PCR and flow cytometry were used to detect the expression of M1 and M2 markers in macrophages, and the level of IL-10 in macrophage culture supernatant was detected to evaluate the polarization of macrophages.

3. To assess the impact of simvastatin on the proliferation and exosome secretion of multiple myeloma cells, the cells were treated with simvastatin for 48 hours. The inhibitory effect of simvastatin on multiple myeloma cell proliferation was measured using CCK-8 assay, while its effect on cell cycle progression and apoptosis was evaluated. The cell culture supernatant of multiple myeloma cells was collected after simvastatin treatment, and exosomes were isolated and purified. The total protein concentration of exosomes in the simvastatin treated and untreated groups was detected by BCA, and exosome markers were detected by Western blot. Immunocompetent C57BL/KaLwRij mice were selected to construct an orthotopic multiple myeloma model, and the mice were



randomly divided into three groups: control group, simvastatin group, and 5TGM1 cell-derived exosomes group. The tumor size was detected by in vivo imaging system, and the proportion of M2 macrophages in mice bone marrow was assessed by flow cytometry.

4. Qualitative proteomics was used to detect the proteins in multiple myeloma-derived exosomes, and underlying mechanisms for the induction of macrophage polarization by multiple myeloma-derived exosomes was verified by Western blot.

Results: 1. After PMA stimulation for 48 hours, monocytes differentiated into macrophages, which changed from suspension state to adherent cells, and quantitative fluorescence PCR detected an increase in CD68 expression level. Multiple myeloma cell-derived exosomes have a double-layered membrane structure, presenting a “round” or “disc-shaped” morphology with a diameter ranging from 30–120nm, mainly concentrated below 100nm. Western blot detected that CD63 and CD81 were expressed in the exosomes.

2. Flow cytometry analysis revealed an elevated fluorescence intensity in macrophages following co-incubation with PKH67-labeled multiple myeloma cell-derived exosomes. Immunofluorescence imaging further confirmed the uptake of multiple myeloma cell-derived exosomes by macrophages, showing a substantial enrichment of PKH67-labeled exosomes within the macrophages. After co-incubation of macrophages and multiple myeloma cell-derived exosomes for 24 hours, qPCR and flow cytometry analyses revealed an upregulation in the levels of M2 macrophage markers, while the levels of M1 macrophage markers decreased. Additionally, there was an increase in the secretion of IL-10 by macrophages following co-incubation with multiple myeloma cell-derived exosomes, confirming the polarization of macrophages towards the M2 phenotype.

3. Simvastatin inhibited the proliferation of multiple myeloma cells, induced cell apoptosis, and caused cell cycle arrest at G1 phase. Additionally, simvastatin suppressed the secretion of exosomes by multiple myeloma cells, as evidenced by a decrease in the total protein content of exosomes and reduced levels of CD63 and CD81. In vivo studies showed that the tumor burden in mice treated with simvastatin was lower than that in the control group, and the tumor burden in mice injected with 5TGM1 cell-derived exosomes was higher than that in the control group. Flow cytometry results showed that the proportion of M2 macrophages in the bone marrow of mice injected with 5TGM1 cell-derived exosomes was significantly higher than that in the control group, and the proportion of M2 macrophages in bone marrow of mice treated with simvastatin was the lowest.

4. The analysis of the protein mass spectrometry results showed that multiple myeloma cell-derived exosomes may induce M2 polarization of macrophages through the ERK1/2 pathway. Western blot results showed that after co-incubating with multiple myeloma cell-derived exosomes, the level of p-ERK1/2 in macrophages increased, confirming the activation of ERK1/2 pathway.

Discussion: Multiple myeloma cell-derived exosomes enhance the expression of CD206, ARG-1, and CD163 in macrophages, indicating M2 polarization. These exosomes induce M2 polarization of macrophages via ERK1/2 pathway activation. Simvastatin exerts notable inhibitory effects on proliferation of multiple myeloma both in vivo and in vitro, and reducing the proportion of M2 macrophages in bone marrow by suppressing exosome secretion. Our study elucidates the impact of multiple myeloma cell-derived exosomes on macrophage polarization and its underlying mechanism, offering a theoretical foundation for the development of novel strategies for treating multiple myeloma.

Key Words Multiple myeloma, Exosome, Macrophage polarization

## 评估真实世界中使用达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松联合治疗复发难治性多发性骨髓瘤患者的效果

杨小妹、费小明  
江苏大学附属医院

目的：本研究旨在评估真实世界中使用达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松联合治疗复发难治性多发性骨髓瘤患者的临床效果。

方法：回顾性分析2020年2月至2023年12月江苏大学附属医院血液科接受达雷妥尤单抗治疗的18例复发难治性多发性骨髓瘤患者的临床资料，随访过程中，3位患者使用daratumumab联合方案未达疗程，1位患者无可评估指标。根据用药方案分组，参照组（n=7）给予以达雷妥尤单抗为基础，泊马度胺以外的其他联合方案进行治疗，研究组（n=7）给予达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松方案治疗，对比分析临床疗效发生情况。

结果：患者中位年龄是57岁（45-78岁），男性有4例，女性有10例。中位随访时间6.73（1.27-20.53）月。其中研究组总体缓解率为85.7%，参照组总体缓解率为71.4%。研究组与参照组的总体缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）无显著差异（ $p$ 值 $>0.05$ ）。

讨论：既往文献证明达雷妥尤单抗联合泊马度胺和地塞米松作为第一次使用以达雷为基础的联合方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤患者的临床疗效确切，可作为复发难治多发性骨髓瘤患者的治疗方案，本研究样本量较少，尚需更多临床病例进行分析。

关键字 达雷妥尤单抗 多发性骨髓瘤

## CD27和CD56表达在多发性骨髓瘤中的预后意义

黑肖飞、卢绪章  
常州市第二人民医院

目的：探讨CD27及CD56表达差异与多发性骨髓瘤（MM）患者临床指标、细胞遗传学和预后的相关性，建立一种简易的预后危险分层系统。

方法：回顾性分析常州市第二人民医院血液科2016年1月至2022年12月收治的128例初诊MM患者的临床特征、免疫表型和细胞遗传学特点，CD27和CD56的表达依据流式细胞检测技术，细胞遗传学结果通过荧光原位杂交（FISH）获得，运用统计学方法进一步分析CD27、CD56对临床特征、细胞遗传学及生存期的影响。

结果：临床特征比较结果显示，CD27-组的BMPC比例高于CD27+组（ $P=0.002$ ），CD56-组的LDH水平（ $P=0.013$ ）和R-ISS III期患者比例（ $P=0.018$ ）较CD56+组更高；经过4个周期的化疗，CD56+组的总有效率（88.5%比72.3%， $P=0.022$ ）和深度缓解率（51.3%比31.9%， $P=0.035$ ）均高于CD56-组；CD27+和CD27-组在这两方面均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。生存分析显示，128例MM患者的中位无进展生存期（PFS）为24个月，中位总生存期（OS）为40个月；CD27+组和CD27-组的中位PFS分别为29个月和20

个月 ( $P=0.001$ ), 中位OS分别为42个月和30个月 ( $P=0.030$ ), CD56+组和CD56-组的中位PFS分别为26个月和18个月 ( $P=0.007$ ), 中位OS分别为42个月和32个月 ( $P=0.021$ ); CD27-CD56-组的中位PFS和OS均短于非CD27-CD56-组, ( $P=0.043$ ,  $P=0.202$ )。COX回归风险分析显示: CD27- ( $HR1.877$ ,  $95\%CI1.096-3.217$ ,  $P=0.022$ ), CD56- ( $HR1.792$ ,  $95\%CI1.038-3.094$ ,  $P=0.036$ ), FISH $\geq 2$ 个高危遗传学 ( $HR0.468$ ,  $95\%CI0.262-0.837$ ,  $P=0.010$ ) 是MM的独立预后危险因素。

结论: (1) 临床基线特征分析提示: CD27-与患者骨髓克隆性浆细胞比例增加成正相关; CD56-与R-ISS III期及LDH升高呈正相关。CD56+与染色体t(11,14)易位的发生相关。(2) 疗效评估分析提示: CD56+患者的治疗总有效率和深度缓解率均高于CD56-患者。(3) Kaplan-Meier生存分析显示: CD27-/CD56-患者的中位PFS和OS更短, CD27-和CD56-是MM的预后标志物; 亚组分析发现早期未实现CR的患者相较于达到CR的患者可能更易发生疾病的进展; FISH $\geq 2$ 个高危遗传学的患者预后较差, 其中位PFS和OS均更短。(4) 影响MM患者生存的危险因素的COX回归多因素分析: CD27-、CD56-及FISH $\geq 2$ 个高危遗传学特征为患者PFS和OS的独立危险因素

关键字 多发性骨髓瘤、CD27、CD56、细胞遗传学、预后

## 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

目的: 总结多发性骨髓瘤(MM)患者的临床及实验室特征资料并分析影响预后的因素。

方法: 回顾性分析苏州大学附属第一医院收治的200例初诊MM患者外周血,骨髓象,细胞遗传学,临床分期,疗效等方面的特点,总结影响患者总体生存(OS)的相关因素。

结果: 200例MM患者按照初诊时骨髓涂片获取的骨髓浆细胞百分比(BMPC%)分为3组,<10%组占37.0%(74例),10%-50%组占37.5%(75例),>50%组占25.5%(51例);相较于其他两组,<10%组的患者各项临床分期级别偏低,13q14缺失,t(11;14)阳性率低,对化疗更敏感,3年OS率更高.单因素分析结果显示,初诊时年龄 $\leq 55$ 岁,BMPC%<10%,白细胞计数 $<7.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $\geq 68$  g/L,血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$ , $\beta 2$ 微球蛋白 $<5.5$  mg/L,乳酸脱氢酶 $\leq 230$  U/L,Durie-Salmon分期A期,行第一疗程治疗后达非常好的部分缓解及以上疗效,第四疗程治疗后达VGPR及以上疗效及后续行自体造血干细胞移植的MM患者在OS上有明显优势( $P<0.05$ ).多因素分析结果显示,初诊时骨髓涂片BMPC% $\leq 50\%$ ,年龄 $\leq 55$ 岁,白细胞计数 $<7.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $\geq 68$  g/L,第四疗程治疗后疗效达非常好的部分缓解及以上的MM患者在OS上有明显优势( $P<0.05$ ).

结论: 初诊时骨髓涂片BMPC%不同的MM患者临床及实验室特点有所不同;初诊时骨髓涂片BMPC% $\leq 50\%$ ,年龄小,无重度贫血,白细胞计数不高,行第四疗程治疗后疗效好为影响患者预后的主要因素;预后分析提示骨髓涂片BMPC%对患者OS率有影响。

关键字 多发性骨髓瘤 骨髓浆细胞百分比 预后分析 骨髓涂片

## 二代测序检测多发性骨髓瘤IGH基因克隆性重排临床价值

陈苏宁

苏州大学附属第一医院

多发性骨髓瘤(MM)是一种克隆性的浆细胞肿瘤,其特征为单克隆免疫球蛋白(IG)的异常浆细胞在骨髓内恶性增殖[1].因此,判断异常浆细胞的单克隆性,克隆类型,比例以及选择合适的生物标志,对于MM的诊断及治疗随访监测至关重要[2,3].在过去近20年,欧洲BIOMED-2重排检测方案已逐渐成为检测IG基因克隆性重排的金标准[4].近几年,二代测序(NGS)技术在临床得到广泛应用[5].本研究中,我们对初诊MM患者进行基于NGS的IGH基因克隆性重排检测,探讨其在MM中的临床价值.

关键字 异常浆细胞 恶性增殖 克隆性重排 多发性骨髓瘤 单克隆免疫球蛋白 生物标志 浆细胞肿瘤 随访监测

## 探索意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS) 向多发性骨髓瘤 (MM) 转化的分子机制

傅源菁、刘琰、顾伟英、林艳、郑卓军、曹阳

苏州大学附属第三医院

目的: 意义未明的单克隆丙球蛋白血症 (MGUS) 是多发性骨髓瘤 (MM) 的前驱状态, 每年有一定比例的MGUS病例进展为MM。然而, 这种转化的具体机制仍然不清楚。因此, 本研究旨在通过综合运用生物信息学工具和方法, 深入探讨MGUS向MM转化的分子机制, 以期揭示潜在的关键基因和通路, 为早期诊断和干预提供新的理论依据。

方法: 基于基因表达数据库 (GEO) 的转录组数据, 我们分析了MGUS和MM之间的差异基因 (DEGs)。为了进一步研究与MGUS和MM相关的共表达网络, 我们使用了加权基因共表达网络分析 (WGCNA), 识别与疾病进展相关的显著基因模块。接下来, 通过单因素Cox分析和LASSO回归筛选出与MM预后相关的基因, 并构建了一个MGUS相关的基因特征风险评分 (MGUSscore)。我们还使用了基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 和基因集富集分析 (GSEA) 探讨核心基因的分子功能机制。此外, 我们使用ESTIMATE和CIBERSORT工具计算免疫评分和免疫细胞比例, 进一步分析这些基因与免疫微环境的关系。最后, 我们构建了竞争性内源RNA (ceRNA) 网络, 通过预测miRNA和lncRNA, 深入研究这些基因在miRNA/lncRNA调控机制中的具体作用。

结果: 我们识别出961个与MM相关的DEGs和355个与MGUS相关的DEGs。通过与WGCNA模块交叉分析, 发现了12个交叉基因。这12个交叉基因中, 有4个基因 (DAP3, HIST1H1C, MRPL4和UBE2S) 被进一步鉴定为核心基因。我们构建了一个由这4个核心基因组成的MGUSscore, 它可以根据生存率将MM患者分为高风险组和低风险组, 高风险组的总生存期 (OS) 显著短于低风险组 ( $P < 0.05$ )。GO、KEGG和GSEA分析结果显示, 这些核心基因参与了多个关键的生物过程和信号通路。特别是这4个核心基因与免疫细胞浸润密切相关, 可能在MM的免疫微环境中发挥重要作用。利用ESTIMATE算法计算的免疫评分

显示, 高风险组的肿瘤纯度较高, 预后较差。此外, 我们预测了68个与核心基因相关的miRNA, 并通过这些miRNA进一步找到了10个相关的lncRNA, 构建了ceRNA网络。这些lncRNA可以通过与特定miRNA (如hsa-miR-17-5p、hsa-miR-193b-3p、hsa-miR-106b-5p、hsa-miR-16-5p和hsa-miR-34a-5p) 竞争性结合, 调控核心基因的表达。

结论: 我们发现DAP3、HIST1H1C、MRPL4和UBE2S是MM潜在的治疗靶点, MGUSscore可作为预测MM患者预后的新型生物标志物。

关键字 多发性骨髓瘤 意义未明的单克隆丙球蛋白血症 WGCNA ceRNA

## MM患者中CAR-T细胞输注前预防性使用PEG-rhG-CSF的疗效及安全性分析

许锦涛、郭丹、黄红铭  
南通大学附属医院

目的: 白细胞减少导致的感染是CAR-T细胞治疗的重要并发症, 在CAR-T细胞治疗过程中CSF的应用并未得到一个统一的共识。预防性使用PEG-rhG-CSF是否可以减轻白细胞减少, 减少感染几率, 同时是否可能加重CRS及ICANS的风险, 并不明确。我们探究在CAR-T细胞回输前预防性使用PEG-rhG-CSF对MM患者的疗效及安全性影响, 旨在为PEG-rhG-CSF在CAR-T细胞治疗中的应用提供一定的数据支撑。

方法: 我们对30例接受了抗BCMA CAR-T或抗BCMA/CD19 CAR-T细胞治疗的MM患者进行了研究 (ChiCTR2000033567)。患者接受FC预处理d-4~d-1, 输注1-2106/kg CAR-T细胞。其中11例在d0天使用PEG-rhG-CSF 3-6mg, 19例未接受PEG-rhG-CSF。分析了两组患者的缓解情况、CRS和ICANS的发生率、中性粒细胞减少和中性粒缺乏的发生率和持续时间, 以及抗生素使用情况。

结果: PEG组与non-PEG组之间的回输后3个月内VGPR以上缓解率无明显差异 (72.73% vs.78.95%,  $p=1.000$ )。两组CRS发生分别为PEG组 I 1例、II 1例、III 1例、IV 1例, non-PEG组 II 2例、IV 1例, 两组患者均发生ICANS各1例。中性粒细胞减少的发生率无明显差别 (90.91% vs.100%,  $p=0.367$ ), PEG组粒缺发生率明显减少 (27.27% vs.73.68%,  $p=0.023$ ), 粒缺持续时间比对照组明显缩短 (1.36 vs.5.89,  $p=0.013$ )。抗生素使用率 (63.64% vs.73.68%,  $p=0.687$ ) 不存在显著性差异, 其中包含SMZ-CO、阿昔洛韦等预防用药。

讨论: 本研究表明, 在CAR-T细胞治疗前对MM患者预防性使用PEG-rhG-CSF, 在未加重CRS发生的同时, 能够缩短中性粒细胞减少的程度和持续时间, 一定程度上减少了患者严重感染的风险, 并且对治疗的疗效无明显影响。这为指导PEG-rhG-CSF在CAR-T细胞治疗MM患者中的应用提供一定的数据支撑, 但未来仍需大量的研究来支持。

关键字 多发性骨髓瘤, CAR-T, PEG-rhG-CSF, CRS, 中性粒细胞减少



# 血清游离轻链和尿轻链检测在多发性骨髓瘤患者疗效监测和预后评估中的意义

姚梦苏

苏州大学附属第二医院

目的：分析比较血清游离轻链（sFLC）与尿轻链（ULC）在初诊多发性骨髓瘤（MM）患者治疗中疗效监测和预后评估的价值，探讨用sFLC替代尿轻链在不同亚型MM患者疗效评估中的价值。

方法：回顾性分析2014年1月至2023年10月于苏州大学附属第二医院有完整资料且接受 $\geq 2$ 周期治疗的154例新诊断的多发性骨髓瘤（NDMM）患者的基线和治疗随访，根据分型（轻链型和完整免疫球蛋白型）和肾功能（血肌酐 $\leq 133 \mu\text{mol/L}$ 和 $> 133 \mu\text{mol/L}$ ）对患者进行分组，分析基线、2周期和4周期治疗结束时各指标[受累的尿轻链（iULC）水平、sFLC比值（sFLCR）以及受累的sFLC（iFLC）水平]的变化。分析2周期治疗结束时，各亚组中指标正常和异常患者的生存差异。分析用sFLC替代24h尿轻链的修改后疗效评估方法和IMWG疗效标准之间的一致性和差异。

结果：1.在肾功能正常（血肌酐 $< 133 \mu\text{mol/L}$ ）的初诊MM患者中，更适合以sFLC替代尿轻链进行疗效评估。

2.在肾功能异常（血肌酐 $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ ）的初诊MM患者中，仍支持使用尿轻链而不是sFLC进行疗效评估。

3.在IIMM、LCMM组中，并未发现有利证据支持以sFLC替代尿轻链用于疗效评估。

讨论：在MM疾病状态下，浆细胞增殖，产生的大量轻链从肾小球滤过，超出肾脏的重吸收能力，导致轻链在尿液中出现，形成所谓的本周蛋白尿（Bence Jones Proteinuria）。当sFLC浓度在一定范围内增加时，BJP可为阴性，但当sFLC浓度持续增加并超过肾脏的重吸收能力时，BJP变为阳性。因此在MM的进展过程中，sFLC和BJP的水平并不相互平行，肾代谢功能影响MM患者的24小时尿BJP结果，在肾脏代谢功能尚且正常的MM患者中，从尿液检测的轻链成分可能会比实际偏低。Davenport等建议使用sFLC分析筛查和监测单克隆丙种球蛋白病患者。近年来，使用sFLC分析筛查和监测单克隆丙种球蛋白病变得越来越重要，并被提议作为24小时尿液评估的潜在替代品。但这一提议并没有被证实适用于所有MM患者，但依然有助于对目前公认的评价标准（根据IMWG定义）进一步改善和优化。此外，MM好发于老年人群，其诊断、评估和管理具有挑战性，但尿液收集对于老年人来说不方便，导致依从性差，可能会影响对病情判断的准确性，相较之下，血清检测取材方便、操作简单，更容易取得患者的配合，结果更可靠。因此，sFLC检测替代尿液检测有一定的临床价值。本研究回顾了2014年1月至2023年10月期间苏州大学附属第二医院的初诊MM患者，具有24h尿轻链和sFLC检测结果且接受至少两个周期治疗的154例病例，并且根据分型、肾功能进行分组，分别探讨以sFLC替代24h尿轻链进行疗效评估是否适用于不同亚型MM患者。

关键字 血清游离轻链；尿轻链；多发性骨髓瘤

## BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗初诊 多发性骨髓瘤的有效性及安全性研究

韦卫萍、费小明、王丽霞、余先球、雷芳、陆雯萍、严琦、张硕、季艳萍、杨元林、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：探讨BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗初诊多发性骨髓瘤的有效性及安全性。

方法：回顾性分析2021年3月至2023年4月江苏大学附属医院BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗的8例初诊多发性骨髓瘤（MM）患者的临床特征、有效性及安全性。

结果：1. 临床特征8例初诊MM患者均经过诱导化疗后进入CAR-T细胞巩固治疗，细胞回输前2例患者疗效达CR，其中1例MRD阴性，1例MRD阳性，3例疗效为VGPR，2例疗效为PR，1例疗效为MR。IgG- $\kappa$ 型3例，IgA- $\lambda$ 型3例，IgA- $\kappa$ 型2例；DS分期均为III期，A组6例，B组2例；ISS分期II期5例，III期3例；R-ISS分期II期6例，III期1例，1例未进行分期。mSMART分层高危组4例，标危组2例，2例未进行分组。3例合并髓外病灶。中位年龄62(58, 69)岁，CAR结构均为BCMA+，输注CAR-T细胞距离疾病初次确诊的中位时间为278.5(111, 808)天，细胞单采至输注的中位时间为43.5(35, 377)天，中位输注细胞总量为2.15(1.30, 2.50) $\times 10^6$ /kg。2. 疗效 8例初诊MM患者中6例已行疗效评估均达PR以上，ORR为100%，4例（4/6, 66.7%）患者疗效达sCR，获得更深层次的缓解。输注CAR-T细胞后中位随访时间为776(371, 1143)天，随访截至2024年04月24日。目前无患者在随访期死亡，2例患者分别在+63天、+141天出现病情进展。3. 相关毒性3.1 CRS反应 8例初诊MM患者中有5例（5/8, 62.5%）出现低级别的CRS反应，均表现为 $>38^{\circ}\text{C}$ 的发热或不伴低氧血症，出现发热中位时间7（6, 10）天，发热维持中位时间4（2, 6）天，4例（4/5, 80%）患者使用托珠单抗及1例患者在托珠单抗基础上加用糖皮质激素控制CRS反应，所有患者经积极治疗后，均得到很好的控制，没有不可逆转的不良后果。3.2 non-CRS反应 8例初诊MM患者中5例（5/8, 62.5%）出现感染。case5出现2级凝血功能异常，主要表现为纤维蛋白原低下，以及出现3级肝功能损伤，主要表现为肝脏转氨酶的升高。case6出现3级凝血功能异常，主要表现为纤维蛋白原低下，以及出现4级肝功能损伤，主要表现为总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、肝脏转氨酶的升高。1例患者出现尿酸升高，4例患者出现乳酸脱氢酶的升高，7例患者出现IL6升高，6例患者出现铁蛋白升高。

讨论：BCMA靶向的嵌合抗原受体T细胞治疗可作为初诊MM患者的一线巩固治疗选择之一，且具有一定的有效性及安全性。

关键字 嵌合抗原受体-T细胞；初诊；多发性骨髓瘤；疗效；毒性

## 骨髓瘤细胞诱导单核细胞表型改变，具有免疫抑制特性

左依凡

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)仍是无法治愈的血液系统恶性肿瘤，尽管目前随着新药及新疗法的不断应用，MM患者的生存率明显延长，预后明显改善，但MM患者最终仍会走向复发。髓源

性抑制细胞(MDSCs)是在一系列病理条件下产生的高度异质性的细胞群。目前MDSCs在MM患者中的存在和活化已经得到了充分的解释。来自MM患者的MDSCs和MM细胞具有双向作用。MDSCs能促进MM细胞生长,诱导免疫抑制。同时,MM细胞可诱导MDSCs发育和存活。MM-MDSCs还可以分化为破骨细胞,因此与骨髓相关的骨破坏有关。此外,MDSCs在骨髓免疫治疗、同种异体造血干细胞移植(HSCT)和CART治疗后的移植物抗宿主病(GVHD)中也发挥重要作用。因此,探究恶性浆细胞与MDSCs的相互作用以及骨髓微环境中的因素对MM的治疗具有重要意义。

方法:本研究纳入18例新诊断的MM患者并在治疗前收集骨髓液,一组CR患者和健康供者作为正常对照。从ATCC获得RPMI-8226、U266和NCI-H929细胞株分离出外周血单个核细胞。使用磁标法分离来自PBMC的CD3+ T细胞和来自与MM共培养的PBMC的MDSCs细胞。将健康供体的PBMC与MM细胞分别共培养。使用流式细胞仪进行测定,最后采用非参数t检验进行统计分析。

结果:本研究中,我们发现来自MM患者的单核细胞、与MM细胞系共培养的健康供体细胞以及来自CR患者的单核细胞可以分化为CD14+HLA-DR<sup>low</sup>-CD33+CD11b+ MDSCs。诱导的MM-MDSCs具有免疫抑制特性,可以抑制T细胞的活化和增殖,从而促进MM细胞生长和肿瘤进展。MM-MDSCs可诱导高水平ROS和p-STAT3。同时,MM细胞可以诱导有缺陷的树突状细胞并改变其表型。

结论:MM细胞在体内和体外诱导单核细胞表型改变;MM细胞可诱导单核细胞来源的DC表型转化;MM-MDSCs是一种有效的T细胞增殖和免疫抑制因子;MM-MDSCs参与STAT3激活和ROS释放。

关键字 多发性骨髓瘤,髓源性抑制细胞,单核细胞,免疫抑制

## 多发性骨髓瘤中医证素与理化指标、生活质量相关性研究

冯小苏<sup>1</sup>、倪海震<sup>2</sup>

1. 南京中医药大学; 2. 南京中医药大学附属医院

目的:探讨初诊多发性骨髓瘤中医证素分布规律及与理化指标、生活质量的相关性。

方法:选取42例初诊多发性骨髓瘤患者临床资料进行回顾性分析,统计中医证素分布,分析中医证素与理化指标、生活质量的相关性。

结果:初诊多发性骨髓瘤患者主要病位证素为脾、肾、筋骨,主要病性证素为气虚、血虚、血瘀。脾与血红蛋白、血清白蛋白呈负相关,与血肌酐、血清 $\beta$ -2MG呈正相关( $P<0.05$ );肾与血清 $\beta$ -2MG呈正相关( $P<0.05$ );筋骨与血钙呈正相关( $P<0.05$ );肺与血清 $\beta$ -2MG呈正相关( $P<0.05$ )。血虚与血红蛋白、白蛋白呈负相关,与 $\beta$ -2MG呈正相关( $P<0.05$ );阴虚与乳酸脱氢酶呈负相关,湿与血清钙呈正相关( $P<0.05$ )。角色功能维度与血虚(OR=0.912)、脾(OR=0.97)呈负相关( $P<0.05$ );躯体功能与血虚(OR=1.09)呈正相关( $P<0.05$ );未来期望与阴虚(OR=1.077)呈正相关( $P<0.05$ );疾病症状与湿(OR=1.047)、筋骨(OR=1.305)呈正相关( $P<0.05$ )。

结论:多发性骨髓瘤病位主要在脾、肾、筋骨;MM病性、病位证素与理化指标、生活质量有一定相关性,对临床实践具有一定指导意义。

关键字 多发性骨髓瘤;证素;生活质量;理化指标;辨证论治

## 多发性骨髓瘤伴高磷血症、凝血异常分析

严琦

江苏大学附属医院

目的：探讨多发性骨髓瘤患者凝血功能，血磷的变化，分析其原因及临床意义。

方法：回顾性分析2013年1月至今在我院就诊，出现凝血异常或高磷血症的多发性骨髓瘤患者共23例，统计其与各项临床指标相关性。

结果：1) 23例骨髓瘤患者中，有16例出现高磷血症，检测值 $4.86 \pm 3.41$ mmol/L，所有16例患者不伴随典型的甲状旁腺功能亢进的临床或实验室特征，未使用降血磷治疗，在异常球蛋白下降后血磷自行恢复正常水平。免疫球蛋白类型IgG型12例，IgA型3例，轻链型2例；伴有肾功能不全患者9例；10例为初发患者，6例为复发患者；4例伴随高钙血症，12例血钙正常。2) 23例骨髓瘤患者中有14例出现凝血常规检测结果异常，其中7例为IgG型，2例为IgA型，5例为轻链型。凝血检测异常患者中有6例出现PT、APTT显著延长，其中4例行纠正试验可部分纠正；有11例出现D二聚体增高；所有凝血异常患者中有1例有出血表现，3例发生下肢静脉血栓，其余患者均无血栓、出血症状；所有患者在异常球蛋白下降后凝血功能自行恢复正常。

结论：1) 多发性骨髓瘤患者初诊及病情变化时易出现凝血功能检测异常，但多数不伴随血栓或出血症状，凝血功能检测可作为骨髓瘤诊断及复发的病情监测指标。2) 多发性骨髓瘤患者易出现无症状的高磷血症，不排除单克隆免疫球蛋白对血清磷检测的干扰可能，导致假性高磷血症。

关键字 多发性骨髓瘤；凝血异常；高磷血症

## 达雷妥尤单抗联合方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析

唐俐伶、郭丹、黄红铭

南通大学附属医院

目的：探讨达雷妥尤单抗联合化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性。

方法：回顾性分析南通大学附属医院2020年6月至2023年12月间使用达雷妥尤单抗治疗的81例多发性骨髓瘤患者的病案资料。统计分析患者基本临床特征、疗效以及不良反应，采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果：共81例患者，平均年龄66岁（50岁~89岁）；其中男性44例（54.3%）、女性37例（45.7%）；IgG型48例（62.3%）、IgA型15例（19.5%）、轻链型14例（18.2%）；ISS分期，Ⅲ期52例（66.7%）、Ⅱ期15（19.5%）、Ⅰ期6例（7.7%）；Mayo分期中，骨髓瘤细胞遗传学分层高危39例（48.2%）、标危18例（22.2%）、因各种原因未获得细胞遗传学数据24例（29.6%）；所有患者均接受至少一个疗程的治疗，患者达到的最佳缓解程度sCR 8例（9.87%）、CR者23例（28.4%）、VGPR 10例（12.3%）、PR 14例（17.3%），总有效率（ORR）为74%（55/81）。发生不良事件9例（11.1%），其



中8例肺炎, 1例心肌损害。不良反应主要以输液反应和血液毒性常见。 $\geq 3$ 级不良反应主要为白细胞减少8例(9.9%)、贫血1例(1.2%)、血小板减少3例(3.7%)。

结论: 达雷妥尤单抗联合化疗治疗多发性骨髓瘤患者, 疗效显著, 安全性较理想。

关键字 达雷妥尤单抗 多发性骨髓瘤 疗效 安全性

## 初诊多发性骨髓瘤患者CD56、CD117、CD27表达水平 及与临床分期、遗传学相关性分析

施青青、孙幸、倪军、孙梅、王方方、顾健、吴蔚  
江苏省苏北人民医院 血液病实验室 扬州市血液学研究所

目的: 探讨初诊多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者CD56、CD117、CD27表达特征, 研究其与细胞遗传学及Durie-Salmon分期(DS)和国际分期体系(ISS)相关性分析。

方法: 选取江苏省苏北人民医院2019年1月至2021年12月85例初诊多发性骨髓瘤患者作为研究对象, 回顾85例患者应用多参数流式细胞术分析CD56、CD117和CD27表达水平, 荧光原位杂交技术(FISH)检测IGH重排、1q21扩增、13q14缺失、P53缺失, 结合患者临床DS分期和ISS分期, 分析初诊多发性骨髓瘤患者CD56、CD117和CD27与临床分期、遗传学异常的相关性。

结果: 85例初诊多发性骨髓瘤患者单克隆浆细胞, CD56、CD117、CD27表达分别占71.8%(61/85)、60%(51/85)、68.2%(58/85)。FISH检测IGH重排、1q21扩增、13q14缺失、P53缺失阳性率分别为57.6%(49/85)、51.8%(44/85)、50.6%(43/85)、14.1%(12/85)。CD56表达在ISS I-II期与III期组中比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在DS I-II期与III期组中比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CD27、CD117的表达与DS分期、ISS分期无关( $P > 0.05$ )。在CD56+与CD56-组中比较, P53缺失具有统计学差异( $P < 0.05$ ); 在CD117+与CD117-、CD27+与CD27-组中比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1q21扩增、13q14缺失和IGH重排在CD56+与CD56-、CD117+与CD117-、CD27+与CD27-组中比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

结论: CD56表达与初诊多发性骨髓瘤患者的ISS分期、P53缺失相关, 可作为评估初诊MM患者疾病进展的指标。

关键字 多发性骨髓瘤; 免疫表型; 细胞遗传学异常; 临床分期

## Halting Multiple Myeloma with MALT1 Inhibition: Suppressing BCMA-Induced NF- $\kappa$ B and Inducing Immunogenic Cell Death

Mei Yuan, Min Shi, Wenyu Li, Yuqian Sha, Zhenyu Li, Kailin Xu, Mingshan Niu, Yao Yao  
Blood Disease Institute, Key Laboratory of Bone Marrow Stem Cell, Xuzhou Medical University

As multiple myeloma (MM) poses a formidable therapeutic challenge despite recent progress, exploring novel



targets is crucial. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein-1 (MALT1) emerges as a promising paracaspase with druggable potential, especially unexplored in MM. Our study provided compelling evidence demonstrating a statistically significant elevation of MALT1 expression in human primary MM cells. Moreover, elevated MALT1 expression was associated with a poorer prognosis in MM. Genetic deletion of MALT1 reduced cell growth, colony formation, and tumor growth in vivo. Pharmacological inhibition with 1  $\mu$ M Mi-2 effectively inhibited cell growth, inducing mitochondria-dependent apoptotic cell death. Mechanistically, MALT1 inhibition disrupted diverse signal transduction pathways, notably impeding nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Significantly, the inhibition of MALT1 demonstrated a substantial suppression of NF- $\kappa$ B activation by elevating I $\kappa$ B, disrupting the nuclear localization of p65 and c-Rel. This effect was observed in both the basal state and when stimulated by BCMA, highlighting the pivotal role of MALT1 inhibition in influencing MM cell survival. It was noteworthy that Mi-2 induces properties associated with immunogenic cell death (ICD), as evidenced by increased calreticulin (CRT), ATP release, and high-mobility group protein B1 (HMGB1) upregulation, consequently triggering ICD-associated immune activation and enhancing CD8<sup>+</sup> T-cell cytotoxicity in vitro. In conclusion, our research highlights MALT1 as a promising druggable target for therapeutic interventions in MM, providing insights into its molecular mechanisms in MM progression.

Key Words MM, MALT1, Immunogenic Cell Death

## 整合不同细胞应激模式预测多发性骨髓瘤患者的临床特征及结局

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）微环境中存在着许多影响肿瘤发生进展的应激因子，MM细胞的存活则非常依赖于重要的应激通路。然而细胞应激对骨髓瘤患者临床预后的影响尚不清楚，因此本研究旨在为预测MM患者的生存和治疗提供一种细胞应激相关的整合模型。

方法：通过结合热应激、氧化应激、缺氧应激、基因毒性应激和内质网应激这五种细胞应激模式，从而建立综合性的细胞应激指数（CSI）。随后系统地分析CSI对MM患者预后结局、临床特征、免疫微环境和治疗敏感性的影响，并基于CSI基因谱的共识聚类分析确定不同的分子亚型。此外，构建了含CSI指数的列线图预测工具，以指导个体化的疾病风险分层。

结果：从五种细胞应激模式中筛选关键分子后，通过多因素Cox回归分析建立了包含九个基因（UBE2T、CDKN1A、EFNA1、RNF121、UBE2G2、ANXA2、DMC1、ENO1和ALDH2）的CSI指数，其在独立数据集中预测效果验证良好。差异基因功能富集分析提示高CSI与细胞分裂、DNA复制等通路明显关联，且高CSI指数的MM患者临床病理学特征及生存预后均显著不良。通过无监督聚类确定了两种不同的MM亚型，两类患者的预后结局存在显著差异。结合CSI与临床特征的列线图模型在训练集和验证集中均表现出可靠的预测性能。CSI与免疫细胞浸润水平和免疫检查点基因表达亦密切相关。治疗反应上，高CSI指数患者对硼替佐米和抗有丝分裂药物治疗更为敏感，而对免疫治疗的应答效果则偏弱。此外，基于细胞系和临床样本的体外实验检测了CSI关键基因的表达和功能，如ALDH2在MM患者中低表达发挥抑癌基因作用，而ENO1则在患者中高表达且显著促进细胞增殖。

讨论：细胞应激对MM的发病和进展至关重要，因骨髓瘤细胞暴露于各种形式的应激环境中，保留特定的应激反应途径对确保其存活相当关键，而靶向这些通路或分子可能是具有前景的MM治疗新方式。我们通过纳入五种不同类型细胞应激的关键基因，构建并验证了一个用于预测患者预后的综合性CSI指数，不同CSI亚组间生存结局、免疫微环境及治疗反应上有着明显差异。基于CSI构建的列线图模型可对患者进行精准分层，其在区分度、校准度和临床实用性方面均表现出优良的效能。综上，本研究提出的CSI指数有望成为MM患者临床结局和药物敏感性的有效预测指标。

关键字 多发性骨髓瘤；细胞应激；免疫微环境；治疗敏感性；指数模型

## 改良培养方法对多发性骨髓瘤染色体核型检出率的影响

袁翠英、陈兵 董海波 蒋如如 周敏  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨改良多发性骨髓瘤（MM）患者的染色体核型分析的培养方法，进一步提高MM患者的细胞遗传学异常检出率，为MM患者的临床诊断、预后分层和个体化治疗提供更准确的参考依据。

方法：将62例初治的MM患者，同时抽取骨髓分别接种两组1640培养基中，相同条件下分别进行1天及2天培养，培养后制片再行R显带分析，比较两组的异常核型检出率以及检出的细胞遗传学异常的特点。

结果：62例MM患者1天培养组中有13例检出异常核型，2天培养组中有22例检出异常核型，2天培养组较1天培养组MM的核型异常检出率有了很大的提高，两组总体异常检出率分别20.97%和35.48%，比较差异有显著统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：培养2天的改良培养法可有效地提高MM患者染色体异常核型检出率，延长培养时间有助于提高多发性骨髓瘤异常核型的检出率，多发性骨髓瘤的遗传学改变均为复杂异常。

关键字 关键词 多发性骨髓瘤；染色体核型；细胞遗传学

## 血小板闭合时间对复发/难治性多发性骨髓瘤 CAR-T疗效的预测作用

陈伟、马瑞雪、赵欢欢、高雯暇、李护君、程海、曹江、  
朱锋、齐昆明、闫志凌、桑威、李德鹏、李振宇、徐开林  
徐州医科大学附属医院

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

## 嵌合抗原受体T细胞治疗复发/难治性IgD型 多发性骨髓瘤的长期随访结果

陈伟、高雯暇、赵欢欢、马瑞雪、李护君、程海、曹江、  
朱锋、齐昆明、闫志凌、桑威、李德鹏、李振宇、徐开林  
徐州医科大学附属医院

目的：评价CAR-T细胞治疗复发/难治性IgD型多发性骨髓瘤的长期疗效。

方法：对2018年8月至2021年11月于徐州医科大学附属医院血液科接受CAR-T细胞治疗的11例复发/难治性IgD型多发性骨髓瘤进行回顾性分析。

结果：在11例入组患者中，7例接受了抗BCMA和抗CD19 CAR-T细胞的联合输注，2例接受抗BCMA CAR T细胞输注，2例接受抗GPC5D CAR T细胞输注。中位随访时间为16.9个月。总体反应率为72.7%，7例患者（54%）取得完全反应或更好。在91%（10/11）的患者中确认了最小残留疾病阴性，并进行了最小残留疾病检测。估计的中位缓解持续时间为26.0个月（95% CI, 0.0至55.0）。中位无进展生存期为15.2个月（95% CI, 0.0至37.2），中位总生存期为43.3个月（95%CI,NE至NE）。10例患者患有细胞因子释放综合征（CRS），其中2例患者为3级，未出现神经毒性事件。

结论：CAR-T疗法在R/R IgD MM患者中引起持久反应，中位无进展生存期为15.2个月，长期安全性可控。

关键字 复发难治，多发性骨髓瘤，CAR-T细胞，IgD

## **EASIX score prior to lymphocyte depletion therapy as a reliable prognostic indicator for patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with chimeric antigen receptor T cells**

Wei Chen, Ruixue Ma, Wenxia Gao, Huanhuan Zhao, Hujun Li, Kunming Qi,  
Jiang Cao, Hai Cheng, Feng Zhu, Zhiling Yan, Wei Sang, Depeng Li, Zhenyu Li, Kailin Xu  
Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

**Background:** The endothelial activation and stress index (EASIX) has been used as a biomarker to assess endothelial dysfunction and activation status, and has been reported to predict the total survival (OS) after allogeneic stem cell transplantation. But the prognostic role of EASIX score in patients with relapsed refractory (R/R) multiple myeloma (MM) treated with CAR-T cells have not been assessed yet.

**Methods:** This study retrospectively analyzed the records of 77 R/R MM patients who received CAR-T cell therapy from September 2018 to December 2021 in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. Serum lactate dehydrogenase (LDH), creatinine and platelet counts were measured in all patients prior to lymphocyte depletion (pre-LD). EASIX score using formula  $\text{LDH (U/L)} \times \text{Creatinine (mg/dL)} / \text{platelet count (109/L)}$  calculation.

**Results:** The median pre-LD EASIX score was 1.3 (IQR 0.7–3.2). The optimal pre-LD EASIX cutoff value for OS by using the ROC curve was 1.45 (95%CI 0.512–0.778,  $P=0.045$ ). The median follow-up time was 22.0 months (95%CI 16.9–27.1), the median PFS of all patients was 14.4 months (95%CI 10.7 to 18.1), and the median OS was 39.0 months (95%CI NE to NE). Compared with patients with low pre-LD EASIX (36 cases, 46.8%), patients with high pre-LD EASIX (41 cases, 53.2%) had worse PFS and OS prognosis (median, 11.2 months vs 18.0;  $P=0.015$ ) (median, 35.4 months vs not reached;  $P=0.015$ ). In multivariate Cox analysis, high EASIX was significantly associated with low OS (HR 2.828, 95%CI, 1.047–7.634;  $P=0.040$ ). The incidence of HGB<100 g/L (66.7% vs 39.0%,  $P=0.015$ ), ALB<40 g/L (69.4% vs 41.5%,  $P=0.014$ ) and ISS III (38.9% vs 4.9%,  $P<0.001$ ) in patients with high EASIX was significantly higher than that in patients with low EASIX.

**Conclusion:** Pre-LD EASIX score is a simple and powerful predictor of the prognosis of R/R MM patients treated with CAR-T cells therapy.

**Key Words** Relapsed/refractory multiple myeloma, Chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T), Endothelial activation and stress index (EASIX), Prognosis

# 合并肾功能损害的多发性骨髓瘤患者临床特征和预后分析

周璇

南京市江宁医院

目的：回顾性分析合并肾功能损害的多发性骨髓瘤（MM）患者的临床特征，探讨影响患者预后的相关危险因素。

方法：收集2012年4月至2023年10月南京医科大学附属江宁医院收治的116例MM患者临床资料，分为肾功能损害组和肾功能正常组，其中101例患者接受治疗。计量资料以中位数加减四分位间距或均值加减标准差表示，使用Wilcoxon秩和检验、t检验；计数资料以N(%)表示，使用 $\chi^2$ 检验。生存分析采用Kaplan-Meier并进行Log-rank检验分析。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进入多因素分析，探讨预后相关危险因素。

结果：116例MM患者中新诊断95例，复发/难治21例；101例患者接受治疗，分为肾功能损害组（38例）和肾功能正常组（63例）。与肾功能正常组相比，肾功能损害患者的年龄更大、GA评分更高、ISS III期比例更多（ $P < 0.05$ ），并且在M蛋白水平、轻链类型、合并糖尿病、 $\beta 2$ -MG、胱抑素C、尿素、尿酸、LDH、血清钙、红细胞计数、血红蛋白浓度、白细胞计数中均有显著差异（ $P < 0.05$ ）。新诊断MM患者中60例进行荧光原位杂交（FISH）检测，肾功能正常组患者中23例（62.16%）有结果异常，包括；最常见的1q21扩增（20例）、IgH重排（14例）、Rb1（7例）、13q14（7例）、TP53突变（2例）；肾功能损害组中16例有（69.57%）结果异常，最常见的仍为1q21扩增（15例），还有IgH重排（12例）、Rb1（7例）、13q14（7例）、TP53突变（4例）。两组间FISH检测的相关细胞遗传学异常无明显差异（ $P > 0.05$ ）。相比于传统药物，采用新药联合方案治疗的患者可获得更好的肾脏反应，并且可获得更长的OS及PFS（ $P < 0.05$ ）。肾功能损害组患者的OS显著低于肾功能正常组（ $P = 0.015$ ），预计中位OS分别为 $52 \pm 12.372$ 个月（95% CI: 27.752-76.248）和 $70 \pm 10.741$ 个月（95% CI: 48.947-91.053），两组间PFS无显著差异（ $P = 0.069$ ）。初诊肾功能正常组患者中，胱抑素C和 $\beta 2$ -微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）升高提示预后更差（ $P < 0.05$ ）。肾功能损害组患者中，治疗2-4个疗程后肾功能反应良好者的PFS更长、而OS相较肾功能恢复不良者无显著差异（估算中位PFS： $15 \pm 4.008$  v.s.  $5 \pm 1.414$ 个月， $P < 0.05$ ；估算中位OS： $55 \pm 11.653$  vs  $13 \pm 7.879$ 个月， $P > 0.05$ ）。年龄增长（OR= 1.072，95% CI: 1.020-1.126， $P = 0.006$ ）、 $\beta 2$ -MG（OR=1.320，95% CI 1.009-1.728， $P = 0.043$ ）、血红蛋白降低（OR=0.900，95% CI 0.832-0.922， $P = 0.008$ ）是影响患者预后的独立危险因素。

结论：合并肾功能损害的MM患者预后较差，年龄、 $\beta 2$ -MG、血红蛋白降低是影响患者预后的独立危险因素。肾功能正常患者需关注早期指标、慎用肾毒性药。

关键字 多发性骨髓瘤、肾功能损害、预后



## 初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常与临床特征相关性分析

王丽霞、严琦、卢玲、季艳萍、雷芳、余先球、费小明  
江苏大学附属医院血液科

目的：研究初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常与临床特征的关系以及对预后的影响。

方法：纳入2016年01月至2024年03月在江苏大学附属医院血液科就诊的初诊多发性骨髓瘤患者78例，骨髓有核细胞经CD138磁珠分选后，通过荧光原位杂交（FISH）技术检测骨髓瘤细胞1q21+、del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、t(11;14)的发生情况，除t(11;14)外，其余5种均为高危细胞遗传学异常（HRCA）。回顾性分析不同细胞遗传学异常多发性骨髓瘤患者的临床特征，以及细胞遗传学异常对OS的影响。

结果：78例初诊多发性骨髓瘤患者中，1q21+、del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、t(11;14)的发生率分别为41.03%、8.97%、16.67%、1.28%、0、13.11%。无HRCA占51.28%（40/78），1个HRCA占33.33%（26/78），2个HRCA占12.82%（10/78），3个HRCA占2.56%（2/78）。mSMART3.0标危组35例，高危组43例。mSMART3.0高危组患者ISS III期的比例（55.81%）明显高于标危组（37.14%），差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。mSMART3.0高危组患者乳酸脱氢酶（LDH）和 $\beta 2$ -微球蛋白水平高于标危组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而血红蛋白、白蛋白及血肌酐水平差异无统计学意义。Kaplan-Meier分析显示mSMART3.0高危组患者中位OS 42个月，标危组中位OS未达到，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。无HRCA、1个HRCA和 $\geq 2$ 个HRCA的骨髓瘤患者中位OS分别为未达到、47个月和20个月。

结论：初诊多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常与临床特征及预后相关，HRCA异常的数目可协助判断患者预后， $\geq 2$ 个HRCA的患者预后差。

关键字 多发性骨髓瘤；高危细胞遗传学异常；荧光原位杂交；预后

## 阿地平协同硼替佐米抑制多发性骨髓瘤生长增殖

张琪<sup>1</sup>、柏桦<sup>2</sup>、董晓庆<sup>2</sup>、许佩佩<sup>2</sup>、陈兵<sup>2</sup>

1. 南京中医药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：探究药物阿地平(Quinacrine, QC)协同硼替佐米(Bortezomib, BTZ)对多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的生长抑制作用，并探索药物QC对MM细胞产生生长抑制的作用和机制。

方法：本研究采取两种不同的MM的细胞系，一种是P53存在的MM细胞，一种P53缺失的MM。首先通过CCK-8实验验证QC在两种MM细胞中有明显的抑制作用，采用流式细胞术和Capase3活性检测试剂盒评价QC对MM细胞的凋亡水平。同时采用CCK-8实验和Conpusyn软件，检测QC与BTZ对MM细胞的生长增殖的协同作用，以及作用于MM患者的原代细胞，采用流式细胞术评价两者药物的协同作用。基于RNA测序结果，通过Westren Blot检测自噬和凋亡相关蛋白，并采用自噬电镜对自噬体形态学的观察，使用自噬抑制剂3-MA联合QC作用于MM细胞后，再通过Westren Blot检测相关蛋白的表达。

结果: QC对MM细胞的生长和增值存在抑制作用; QC通过自噬依赖但独立于P53的方式来触发细胞周期相关蛋白P21和P27蛋白和癌基因SKP2的蛋白质的表达来促进QC对MM的生长抑制作用; QC协同BTZ发挥抑制MM细胞增殖和肿瘤进展。

结论: QC通过独立于P53的方式, 诱导自噬下调P21/P27导致MM细胞的生长受到抑制, 以及和BTZ协同作用于MM细胞

关键字 阿地平, 硼替佐米, 多发性骨髓瘤, 自噬

## The aberrantly activated AURKB regulates cell growth and maturation in CALR mutated MARIMO cell line

Xueting Hu, Xiangru Yu, Liwei Zhang, Qigang Zhang, Mengchu Ji,  
Kunming Qi, Shujin Wang, Zhenyu Li, Kailin Xu, Chunling Fu  
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou

Background: 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, and aurora kinase A (AURKA) was found activated in these CALR mutant patients. Aurora kinase B (AURKB), as an isoform of AURKA, displays a similar function of AURKA in regulation of cell growth and differentiation, however, it's unclear whether AURKB is a compensatory candidate in the progress of MPN with CALR gene mutation.

Methods: The expression and the biological function of AURKA or AURKB were examined in CALR mutant cells by western blot, RNA-sequence, colony assay, EdU staining, Wright-Giemsa staining, oxygen consumption rate (OCR) and flow cytometry assay, respectively.

Results: Here, we found that AURKB, similarly with AURKA, was activated in CALR mutant patients, but displayed a more tolerance to the aurora kinase inhibitor in CALR mutant cells. Although inhibition of AURKA has significantly decreased cell growth and colony formation, induced cell maturation and apoptosis, this inhibition was further enhanced when AURKB was blocked as the increased dosages of inhibitor. Transcriptomic analyses revealed a similar map of gene enrichment in cells with knockdown of AURKA or AURKB, mainly reflecting in oxidative phosphorylation, mitosis, proliferation and apoptosis signaling pathway. Moreover, downregulation of AURKA or AURKB caused cell growth arrest while only downregulation of AURKB showed enhanced cell apoptosis, cell differentiation and metabolism-oxygen consumption rate (OCR). Otherwise, overexpression of AURKA or AURKB promoted the cell proliferation of MARIMO cells, and made cells more sensitive to the aurora kinase inhibitor.

Conclusions: These results suggest that AURKB is necessary for the cell growth of CALR mutant cells, and downregulation of it additionally provides an energy support to cell maturation.

Key Words Key words: AURKB, cell growth, apoptosis, maturation, CALR gene mutation

## 口服剂型马法兰预处理方案 在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的应用

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：探讨口服大剂量马法兰片剂的预处理方案在多发性骨髓瘤（MM）自体造血干细胞移植（ASCT）中的疗效和安全性。

方法：回顾性分析自2023年2月以来9例接受ASCT的MM患者，采用普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子（G-CSF）及化疗联合G-CSF动员采集外周造血干细胞，应用口服剂型马法兰（200mg/m<sup>2</sup>，肾功能损伤或虚弱患者140mg/m<sup>2</sup>，-3d至-2d）进行预处理，分析患者造血重建、移植相关并发症、疗效及不良反应情况，评价该预处理方案的疗效和安全性。

结果：(1) 9例患者中位年龄65(50~68)岁，其中IgG-λ型3例，IgG-λ型3例，IgA-κ型1例，IgA-λ型1例，轻链λ型1例，移植前病情评估均至达部分缓解（PR）及以上，经ASCT后均获得造血重建，中性粒细胞植入中位时间为11(10~16) d，其中2例患者血小板计数未降至100×10<sup>9</sup>/L以下，其余7例患者血小板植入中位时间为13(11~19) d。主要的非血液学不良反应是消化道不良反应。此外，有1例患者粒细胞缺乏期出现铜绿假单胞菌败血症，1例患者出现腹泻，粪便培养示白假丝酵母菌，1例患者出现肝脏毒性(转氨酶1级升高)，移植相关死亡率为0。(2) 疗效评估：9例患者移植后，4例获得CR(44.44%)，5例获得VGPR(55.56%)，总有效率100%。中位随访7(1~15)个月，截止随访日期，1例(6.17%)移植后复发，移植相关死亡率为0。中位总生存(OS)期和无进展生存(PFS)期均尚未获得。

讨论：口服剂型马法兰方案作为MM患者ASCT的预处理方案具有可控的安全性，较高的有效性，但受例数少、观察时间尚短等因素所限，其是否能改善患者的长期生存尚需进一步观察研究。

关键字 马法兰；预处理；自体造血干细胞移植；多发性骨髓瘤

## Bcl-2抑制剂联合化疗治疗t（11；14）浆细胞病一例

张军、何斌、孙梅

江苏省苏北人民医院

目的：提高临床医师对伴t（11；14）浆细胞病的认识及治疗水平。

方法：本研究报道1例伴有t（11；14）的原发性浆细胞白血病的诊疗经过，并复习相关文献。患者62岁，女性，因“季肋部、腰背部转移性疼痛1月余”就诊，入院后查血常规：血红蛋白111g/L、白细胞8.1010<sup>9</sup>/L、血小板3810<sup>9</sup>/L、异常细胞20%，肌酐升高伴高钙，血清蛋白电泳示IgA(+)，λ(+)，M蛋白25.70%。骨髓涂片提示异常浆细胞93%，免疫分型（骨髓及外周血）示异常浆细胞表达，染色体为复杂核型，细胞遗传学提示高危、三打击，PET-CT：全身骨骼（包括颅骨及四肢骨）多发低密度骨质破坏伴FDG代谢异常增高，左侧第5前肋膨胀性改变伴软组织形成，T8、10及T11椎体伴压缩性骨折，四肢长骨骨髓腔内不规则密度增高影伴FDG代谢增高，脾脏FDG代谢增高，考虑血液系统疾病（MM）所致。先

后予以DVD（达雷妥尤单抗16mg/kg+硼替佐米1.3mg/m<sup>2</sup>+地塞米松10mg）qw2化疗，患者合并肺部感染进展、心衰、呼吸衰竭、新冠病毒及乙型流感病毒感染，复查骨髓穿刺增生减低，浆细胞34%，外周血涂片提示异常浆细胞34%。予以调整为维奈克拉+KPd qw3化疗后[1]，治疗期间出现肿瘤溶解综合征、严重骨髓抑制，予以CRRT等支持治疗后好转。

结果：经过维奈克拉+KPd,复查骨髓提示成熟浆细胞2%，疾病取得VGPR。

结论：伴有t（11；14）的原发性浆细胞白血病肿瘤负荷高，进展迅速，对Bcl-2抑制剂有较高治疗应答率[2]。对浆细胞病患者，需结合患者实验室检查，针对性制定联合化疗方案，尽快控制病情。

关键字 浆细胞病；Bcl-2抑制剂；白血病

## 骨髓瘤骨痛患者使用止痛药护理效果研究

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

关键字 骨髓瘤 骨痛 止痛药



## 炎症-营养指标对新诊断多发性骨髓瘤患者预后和早期死亡的预测作用

王莹<sup>1</sup>、王亮<sup>2</sup>、朱锋<sup>1</sup>、闫志凌<sup>1</sup>、李德鹏<sup>1</sup>、李振宇<sup>1</sup>、徐开林<sup>1</sup>

1. 徐州医科大学附属医院; 2. 徐州医科大学

目的: 探讨炎症-营养指标对新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的预后及早期死亡 (EM) 的预测作用。

方法: 回顾性分析2015年8月-2022年2月在徐州医科大学附属医院初次诊断的161例多发性骨髓瘤患者的临床资料, 包括年龄、性别、血红蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶 (LDH)、血肌酐、血 $\beta$ 2-微球蛋白 ( $\beta$ 2-MG)、肿瘤负荷、浆细胞表面的CD27及CD56表达、荧光原位杂交检测细胞遗传学结果、是否合并髓外病变 (EMD)、是否合并脾大、预后营养指数 (PNI)、炎症指标单核-淋巴细胞比值 (MLR) 和系统性免疫炎症指数 (SII) 以及治疗方案。对初诊时基线特征及治疗方案进行单因素及多因素Cox比例风险回归分析, 探索影响预后的因素; 采用单因素及多因素Logistic回归方法, 分析影响EM的因素。

结果: 单因素Cox回归分析显示, 血红蛋白、LDH、PNI、MLR、CD27是影响患者无进展生存时间 (PFS) 的因素; 年龄、LDH、PNI、MLR、CD27、CD56是影响患者总生存时间 (OS) 的因素。多因素Cox回归分析显示, 高LDH、高MLR、CD27阴性是影响PFS的独立危险因素; 年龄 $\geq$ 65、高LDH、低PNI、高MLR、1q21扩增阳性是影响OS的独立危险因素。12个月内死亡 (EM12) 和24个月内死亡 (EM24) 的发生率分别为11.5%和24.2%。年龄 $\geq$ 65、浆细胞表面CD56阴性是EM12和EM24的独立影响因素; 高LDH是EM12的独立影响因素; 高MLR、低PNI是EM24的独立影响因素。

结论: 低PNI、高MLR是影响NDMM患者预后的独立不良因素, 可能预示患者EM的风险增加。

关键字 多发性骨髓瘤; 单核-淋巴细胞比值; 预后营养指数; 早期死亡; 预后因素

## 一例难治性高危多发性骨髓瘤伴髓外病变患者的治疗

管子莹、程坚、葛峥

东南大学附属中大医院

目的: 探讨难治性高危多发性骨髓瘤、尤其伴有髓外浆细胞瘤患者, 如何选择最优的治疗方案。

方法: 患者, 女性, 56岁, 2023-03-15因“全血细胞减少”就诊于我院。其血红蛋白87g/L, 白蛋白27.9g/L, 血清钙2.03mmol/L, 血肌酐48 $\mu$ mol/L、乳酸脱氢酶178U/L、M蛋白检出 $\kappa$ 型IgA单克隆免疫球蛋白、血清IgA 54.9g/L、血清游离 $\kappa$ 轻链143mg/L、血清游离 $\kappa/\lambda$ 比值25.58、尿 $\kappa$ 轻链10.9mg/L、 $\beta$ 2-微球蛋白2.41 mg/L; 全身类PET提示大于三处骨质破坏 (未见髓外软组织包块); 骨髓穿刺浆细胞占33.6%; 免疫分型成熟浆细胞占31.2%; 骨髓染色体核型: 42,X,-X,+1,dic(1;9)(p12;q34),del(2)(p21),add(7)(p22),-13,der(16)t(1;16)(q21;q22),add(18)q(21)[6]/46,XX[14]; CD138分选样本检出 +1q21 95%、13q- 98%、t(4: 14)+: 94.5%, 明确诊断为: 多发性骨髓瘤 IgA  $\kappa$ 型DS分期III期A组 ISS分期II期 R-ISS分期II期 mSMART3.0 高危。先后予患者1周期硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松、1周期硼替佐米+来那



度胺+地塞米松（RVD）的三药联合方案诱导治疗后，评估疗效为VGPR。第3疗程诱导治疗（RVD方案）期间，患者出现严重皮疹，考虑来那度胺不良反应。遂于2023-06-06停止治疗。2023-07-04复查骨髓穿刺提示浆细胞占45.2%（可见双核三核浆）、FISH提示：+1q21(amp): 90%、t(4: 14)+: 80%；染色体核型分析: 74~76,X,-X,+1, +del(1)(p13),+2, del(2)(p23),+3,+4, +4, +5,+5,+6, +7,+8, +9,+9,der (9)t(1;9)(q12;q34) × 2,+10,+10,+11,der(11)t(1; 11) (q12;p15),+12,+13, der(13)t(1;13)(q21;q12),+15,+17, +17,+18,+18,+19,+20,+21,+21, +22, +2~4mar [cp3]/46,XY[17]。胸部CT提示左侧第2肋骨质破坏、周围软组织灶范围为6.8cm4.1cm，结合M蛋白等相关检查，考虑患者疾病进展，为难治性多发性骨髓瘤。于2023-07-13予达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松方案治疗。1周期治疗结束后疗效评估为SD（髓外肿块大小为7.2cm5.2cm）。08-10换为卡非佐米+泊马度胺+地塞米松方案治疗，治疗过程中出现进行性全血细胞减少，复查骨髓穿刺提示骨髓浆细胞占96.8%（可见双核、三核、四核浆），髓外肿块为5.0cm3.1cm，考虑疗效欠佳。遂于2023-08-19换为长春地辛+多柔比星脂质体+地塞米松方案化疗。第1周期治疗后疗效评估为MR，第2周期后疾病进展（髓外肿块为6.6cm4.4cm）。遂于2023-11-14开始行卡非佐米+DT-PACE方案治疗，1疗程结束后患者CR。于2023-12-20开始第2疗程卡非佐米+DT-PACE方案治疗。治疗过程中主要不良反应为低钾血症、感染、骨髓抑制。

结果：对于难治性高危多发性骨髓瘤，尤其对达雷妥尤单抗、卡非佐米、泊马度胺等靶向药物不敏感时，联合化疗可取得疗效。卡非佐米+DT-PACE方案可有效治疗难治性高危多发性骨髓瘤伴髓外肿块的患者。

讨论：高危多发性骨髓瘤（尤其伴有复杂核型）患者预后差，极易在疾病早期出现耐药。达雷妥尤单抗、卡非佐米、泊马度胺等靶向药物对髓内病变有一定疗效，但对髓外病变疗效欠佳。对于髓外难治性病变可选择卡非佐米+DT-PACE的方案。此方案的不良反应、耐受性、及对患者PFS、OS的影响仍需更多样本进行扩展评估。

关键字 高危，难治性多发性骨髓瘤，髓外病变，卡非佐米

## 护理视角下骨髓瘤疼痛治疗新策略

曹壹然

东南大学附属中大医院

摘要：本综述旨在探讨护理视角下骨髓瘤疼痛治疗的新策略。骨髓瘤作为一种影响骨髓造血功能的血液癌症，其引发的疼痛不仅降低了患者的生活质量，也给临床治疗带来了挑战。随着医学研究的进展，新的疼痛管理方法不断涌现，护理工作在其中扮演了不可或缺的角色。本综述将基于最新研究，分析护理干预在骨髓瘤疼痛管理中的有效性和应用策略。

关键字 关键词：骨髓瘤；疼痛治疗；护理策略；疼痛管理；新策略

## POEMS 综合征 31例临床特征及诊治分析

邵晓雁、沈凯、贵宇、周荣富、陈兵  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：研究POEMS综合征患者的临床特征,探讨POEMS综合征患者的主要临床表现和相关检查结果的影响因素,提升临床医生对POEMS综合征的认识水平,减少该病的漏诊率和误诊率。

方法：回顾性分析在南京鼓楼医院就诊的31例POEMS综合征患者的临床资料，包括患者初诊年龄、性别、首发症状及就诊过程等，总结其临床特征、诊疗经过及转归。

结果：31例POEMS 综合征患者的中位发病年龄为56（34-76）岁，男女之比为 1.89 : 1。自发病至明确诊断的时间为 6个月（2~36个月）。患者初诊科室多为血液科（38.6%）、神经内科（38.50%）、肾内科（15.4%）、消化科（11.5%）、风湿免疫科（3.8%）、骨科（3.8%）和胸外科（3.8%），但确诊科室主要集中在血液内科和神经内科。患者常见症状包括周围神经病变（87.1%），器官肿大（74.2%）、内分泌功能异常（80.6%）、单克隆性浆细胞疾病（81.5%）、皮肤色素改变（41.9%）。31例患者中27例行免疫固定电泳检查,轻链以Lamda阳性为主，仅1例为kappa阳性,重链IgA阳性者23例,IgG阳性者4例。治疗方案主要为硼替佐米和来那度胺，其中11例患者接受以硼替佐米为主方案的治疗，7例患者接受以来那度胺为主的方案治疗。在临床可评估疗效的10例患者中，4例达到CR<sub>v</sub>，3例达到PR<sub>v</sub>，2例达NR<sub>v</sub>，其中接受自体造血干细胞移植的3例患者中，1例达CR<sub>v</sub>，2例达PR<sub>v</sub>。31例中患者中误诊及漏诊率高达41.9%。常见的误诊包括格林巴利综合征3例、周围神经病2例、肾病综合征2例、贫血1例、腰椎间盘突出1例、布加综合征1例和甲状腺功能减退1例，诊断不清2例。误诊及漏诊的主要原因为 POEMS 综合征临床表现多样且非特异，非血液专科医生不易识别。

讨论：POEMS综合征是一种少见的副肿瘤综合征,与浆细胞病变密切相关。由于起病隐匿，易误诊、漏诊,临床表现复杂多样且呈高度异质性，对于不明原因的慢性进展性周围神经病伴皮肤色素沉着应警惕该病，以免误诊误治疗，及时进行M蛋白的筛查有助于POEMS综合征的早期诊断。硼替佐米或来那度胺等药物可用于一线治疗，有条件者建议行自体造血干细胞移植。

关键字 poems综合征

## 一例双克隆冒烟型多发性骨髓瘤患者病例分享

厉媛媛、顾卫军  
徐州市第一人民医院

患者因“规律血透5年余，反复腹胀3年余”入院。既往有“高血压”病史6年，最高达220/120mmHg，因目前血压控制可，已停用降压药物；有“尿毒症”病史6年，反复“腹腔积液”病史4年，多次置管引流，“腹腔感染”病史1年，否认糖尿病病史；有“心功能不全”病史多年，现口服“复方丹参滴丸、麝香保心丸”药物治疗；有“房颤”病史多年，现未特殊治疗；有“继发性甲状旁腺功能亢进”病史，现服用“西那卡塞、醋酸钙、碳酸镧”治疗；有“肾性贫血”病史多年；“脑梗死”

病史多年；手术史：2018年因慢性肾衰竭进展至尿毒症期，于我院行左前臂动静脉内瘘手术；患者既往有“左氧氟沙星、大株红景天“药物过敏史。既往“头孢哌酮舒巴坦、奥硝唑”应用后胸闷憋喘，停药后好转。入院后完善相关检查，血常规+超敏C反应蛋白（急诊）：白细胞 $7.33 \times 10^9/L$ ，中性细胞比率84.4%，淋巴细胞比率4.9%，嗜碱性粒细胞 $0.01 \times 10^9/L$ ，血小板 $119.0 \times 10^9/L$ ，C反应蛋白185.9mg/L。

粪便常规+隐血：隐血阴性。血清淀粉酶脂肪酶测定：脂肪酶80.0U/L，淀粉酶40.0U/L。血生化检验（急诊）：碱性磷酸酶225.0U/L， $\gamma$ -谷氨酰基转移酶146.0U/L，白球比1.0，总胆红素50.9 $\mu\text{mol/L}$ ，尿素23.2mmol/L，肌酐624.0 $\mu\text{mol/L}$ ，葡萄糖7.0mmol/L，钠136.0mmol/L，钙2.02mmol/L，磷2.02mmol/L，肌酸激酶51.0U/L，肾小球滤过率9.0mL/min。血脂分析：高密度脂蛋白胆固醇0.88mmol/L。B型钠尿肽（BNP）测定：777.0pg/mL。血清肌钙蛋白-I测定（CTN）：高敏肌钙蛋白32.0ng/L。止血血常规（急诊）：凝血酶原时间14.5秒，国际标准化比值1.26，部分凝血酶原时间40.7秒，纤维蛋白原4.58g/L。血浆D-二聚体测定（D-Dimer）（急诊）：D-二聚体3190.0ug/L。降钙素原检测（PCT）：12.29ng/mL。甲状旁腺激素测定：1220.0pg/mL。叶酸测定：5.92ng/mL。血沉：红细胞沉降率80.0mm/h。免疫功能检测：免疫球蛋白A>11.2g/L，免疫球蛋白轻链 $\lambda$  7.65g/L，K/L1.48，C反应蛋白195.0mg/L。肾性贫血+促红细胞生成素测定：铁2.7 $\mu\text{mol/L}$ ，铁饱和度10.0%，总铁结合力27.7 $\mu\text{mol/L}$ ，不饱和铁结合率25.0 $\mu\text{mol/L}$ ，促红细胞生成素20.71mIU/mL；甲乙型流感病毒核酸检测：甲型流感病毒核糖核酸阴性，乙型流感病毒核糖核酸阴性。免疫功能检测：免疫球蛋白A>11.2g/L，免疫球蛋白轻链 $\lambda$  7.65g/L，K/L1.48，C反应蛋白195.0mg/L。多抗体免疫固定电泳：IgA-K型和IgG-L型双克隆M蛋白阳性。心电图：快速型心房颤动，ST-T改变。彩超心脏检查：EF24%，心肌病变：左室壁运动减低，全心扩大二尖瓣瓣下腱索钙化并返流（轻度），三尖瓣返流（中-重度），肺动脉高压（中度），左心功能减低，右心功能相关参数减低。CT胸腹平扫：1.右肺下叶炎症，右侧胸膜增厚伴钙化，较2023-09-07片变化不著；两肺慢性炎性病灶、肺气肿、肺大泡、多发微小结节，较前片变化不著；心增大、主动脉、冠状动脉硬化；左侧部分肋骨骨折伴骨痂形成；2.双肾萎缩伴多发囊性灶；双侧肾窦致密灶；腹腔积液，腹腔多发渗出，较2023-05-23片腹腔内渗出灶增多；盆腔多发增大淋巴结影；3.肝脏多发小囊肿可能；肝饱满、脾稍大；4.前列腺稍大、钙化灶。骨髓细胞学：1.骨髓有核细胞增生明显活跃，2.粒系增生尚活跃，占43.6%，晚幼及杆状粒系比值减低，所见细胞体积大小不一，部分体积偏大呈类巨幼样改变，部分核染色质疏松，偶见核异形粒细胞；3.红系增生明显活跃，占46%，晚幼红比值增高，所见细胞体积大小不一，部分体积偏小，偶见核异形幼红细胞。成熟红细胞大小不均++，无明显淡染，部分成熟红细胞呈异形改变。4.淋巴细胞占3.2%，比值减低，形态无特殊异常；浆细胞系增生，占7.2%，其中原浆+幼浆占5.2%，所见细胞体积大小不一，胞体呈圆形、类圆形，胞浆染粉兰色，量中等或丰富，胞浆多偏向一侧，核染色质细致，核仁清晰，1-3个；双核、三核浆可见。6.巨核细胞全片找到87只，血小板中、小簇可见。流式免疫分型：可见约7.4%的单克隆异常浆细胞，提示为浆细胞肿瘤免疫分型；另见0.28%正常多克隆浆细胞；染色体核型分析：46,XY[20]。结合以上检查，考虑诊断1、冒烟型骨髓瘤？2、肾功能衰竭（V期）3、腹腔感染4、高血压3级（很高危）5、心功能不全6、继发性甲状旁腺亢进症7、肺炎，目前患者定期随访中，尚未出现明显的Slim-CRAB症状。

关键字 冒烟型双克隆表达多发性骨髓瘤

· 血栓与出血性疾病的基础与临床 ·

## Genetic Underpinnings and Clinical Correlates of Hereditary Fibrinogen Deficiency: Insights from the FGG Gene Mutation Analysis

Ruonan Shao, Xiaofeng Shi

The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

**Objective:** This study aims to investigate a specific genetic mutation associated with hypofibrinogenemia and analyze its impact on coagulation function.

**Materials and methods:** Coagulation routine tests, thromboelastography, and whole-genome sequencing were performed on affected individuals and their family members to identify relevant genotypes. Protein modeling was further utilized to explore the impact of the mutation on fibrinogen structure and function.

**Results:** Coagulation tests revealed specific abnormalities, including significant prolongation of clotting time and reduced fibrinogen levels, indicating the possibility of hypofibrinogenemia. Genetic testing unveiled a specific mutation in the fibrinogen gamma chain gene (FGG) (c.1094G>C, p.C365S), a rare missense variant in hereditary hypofibrinogenemia. Protein modeling analysis suggested that this mutation might disrupt the native disulfide bonds within the fibrinogen molecule, potentially affecting its structure and function. These alterations could have a significant impact on fibrinogen function, leading to the development of abnormal fibrinogenemia. These findings provide a deeper understanding of the pathological mechanisms underlying hypofibrinogenemia and highlight the molecular basis of this genetic disorder.

**Conclusion:** This study confirms a direct link between the genetic mutation and the hypofibrinogenemia phenotype, offering new insights into the molecular mechanisms of this condition and paving the way for future personalized therapeutic strategies.

**Key Words** FGG, novel mutation, hypofibrinogenemia, homology modeling

## 血友病A合并巨大假性肿瘤的多学科协作治疗

王帅、崔维顶、王勇、王宏、卢瑞南

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

**摘要:** 本文报告一例57岁男性血友病A患者，因长期不规律输注凝血因子Ⅷ，导致右腕部巨大假性肿瘤并发感染，随时有大出血及感染性休克风险。患者经江苏省人民医院血友病MDT团队多学科协作诊疗，接受了复杂的手术及综合治疗。最终，患者成功康复，伤口完全愈合，通过助行器恢复了独立行走能力。



正文：一名57岁男性患者，自幼诊断为血友病A，长期不规律输注凝血因子Ⅷ。2017年右髌摔伤后，未接受凝血因子规范替代治疗，局部逐渐形成假瘤，导致行动困难，卧床不起。2023年6月因右髌部疼痛、肿胀6年加重9天就诊，体格检查显示右髌部巨大肿块，伴有皮肤溃疡和组织液渗出。CT扫描显示右髌部存在一混合密度的巨大病变，大小约为21.6×16.9×24.0厘米，侵蚀周围骨骼和肌肉结构，表皮有窦道形成，且腹部和盆腔组织受压导致向左侧发生侧向位移。诊断考虑为血友病血肿假瘤。2023年6月24日，肿块自发破裂，导致坏死组织大块脱落，形成直径约25厘米、深达腹腔的巨大空洞样缺损。伴高热、消瘦、低蛋白血症，随时有大出血风险，生命危在旦夕。

江苏省人民医院血友病MDT团队紧急开展疑难危重会诊讨论。在重组凝血因子Ⅷ、大量输血和抗感染治疗等保护下，患者先后接受了假瘤切除手术、多次清创术、回肠造口术、刃厚皮片移植术及回肠造口回纳术。患者治疗历经7次全麻手术，治疗长达114天。

该病例治疗过程复杂，涉及多学科协作。经过多次抢救和治疗，患者伤口已完全愈合，通过助行器恢复了独立行走能力。

关键字 血友病 假瘤 手术 多学科协作

## 血浆vWF活性对急性肺栓塞的预测价值

王晶、吕成兰、周东明、周敏  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：研究血浆血管假性血友病因子(vWF)活性水平对急性肺栓塞(PE)的预测价值。

方法：选择于我院治疗的100例急性肺栓塞患者作为PE组,另选择同期门诊经年龄和性别校正的100例患者作为非PE对照组（既往有肿瘤及自身免疫病病史的患者不纳入本研究），比较两组vWF活性水平，分析血浆vWF活性水平对PE的预测价值。

结果：与对照组比较,PE组vWF活性水平显著升高(186.7% vs.115.9%, $p<0.001$ )。多因素Logistic回归分析显示,vWF水平为PE的独立危险因素( $OR=1.10$ , $p<0.001$ )。ROC曲线分析显示,血浆vWF活性水平预测PE的曲线下面积(AUC)为0.832（95%CI=0.79-0.9）。

结论：血浆vWF活性水平是急性肺栓塞的独立危险因素,对急性肺栓塞具有一定的预测价值。

关键字 凝血，vWF，肺栓塞，诊断

## 多发性骨髓瘤出血与血栓风险分析： 一项单中心真实世界研究

黄玉蝶<sup>1,2</sup>、刘红<sup>2</sup>、周鹭<sup>2</sup>

1. 南通大学医学院；2. 南通大学附属医院

目的：探讨新诊断多发性骨髓瘤（newly diagnosed multiple myeloma，NDMM）患者出血与血栓形成的危险因素，为临床治疗及预后评估提供依据。

方法：1. 以2021年3月1日至2023年12月31日于南通大学附属医院血液科首次被确诊的年龄≥60岁



的152例NDMM患者为研究对象,收集患者临床病理资料:(1)基线资料:性别、初次就诊时的年龄、基础疾病、身体质量指数(BMI);(2)病历资料:初诊症状、D-S分期、ISS分期、免疫分型、骨髓瘤治疗方案、病程中是否有出血及血栓事件;(3)实验室检验指标:血红蛋白(HB)、血小板(PLT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血糖(Glu)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清白蛋白(ALB)、 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)、血肌酐(Scr)、血型;(4)影像学资料:血管彩超、胸部CT、头颅CT、冠脉造影;(5)病理资料:骨髓涂片、免疫分型、骨髓活检结果。

2.根据患者有无出血、血栓表现分为出血组、血栓组和对照组。比较两组与对照组之间的基线资料、实验室检查、治疗方案的差异。通过单因素及多因素分析,探究NDMM患者出血、血栓的危险因素。

结果:1.本研究通过纳入排除标准后,入组152例NDMM患者,中位年龄为70岁,男女比例为1.2:1。DS分期中III期的患者共有71例,ISS分期III期的患者共127例。根据多发性骨髓瘤的分型进行分组,IgG型70例,IgA型31例,轻链型38例,不分泌型13例。首诊患者最常表现为骨痛,其次为贫血。所有患者接受了硼替佐米为基础的治疗方案。

2.本研究组152例NDMM患者中,共有22例出现出血事件,23例发生血栓事件。在出血事件中,14例患者出血发生在确诊前,4例发生在确诊后6个月内,1例发生在确诊6个月后,3例在确诊1年后。患者最常见的表现为便血,其次为鼻出血,瘀点瘀斑,血尿,口腔出血,眼出血。在23例发生血栓的患者中,5例患者出血发生在确诊前,8例发生在确诊后6个月内,5例发生在确诊6个月后,5例在确诊1年后。以静脉血栓常见,其次为动脉血栓、静脉+动脉血栓。其中最常见的是下肢深静脉栓塞、其次为心肌梗塞、上肢静脉栓塞、脑梗、下肢静脉栓塞+肺动脉栓塞、颈静脉栓塞、下肢静脉栓塞+心梗。

3. NDMM患者发生出血事件的影响因素分析:单因素分析提示:血红蛋白、血小板计数、血小板分布宽度、血小板压积、PT、TT、总胆固醇是本研究中NDMM患者出现出血并发症的影响因素。多因素分析提示:血小板压积、TT、总胆固醇是出血事件的独立危险因素( $P<0.05$ )。

4. NDMM患者发生血栓栓塞的影响因素分析:单因素分析提示:D-二聚体、甘油三酯是本研究中NDMM患者血栓事件的影响因素。多因素分析提示:甘油三酯升高是血栓栓塞发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。

讨论:NDMM患者以男性多见。首诊症状以骨痛最为常见,首诊时大多数患者已处于晚期,分型以IgG、轻链型和IgA多见。多数患者选择以硼替佐米为基础的治疗方案,三药联合方案多见。NDMM出血常常发生在治疗之前,常见的出血表现为便血、鼻出血。血栓发生在治疗前6个月,最常见的为下肢深静脉血栓形成。NDMM患者出血的影响因素有:血红蛋白、血小板计数、血小板压积、血小板分布宽度、PT、TT、总胆固醇。血小板分布宽度、血小板压积、TT、总胆固醇是出血的独立危险因素。NDMM患者血栓栓塞的影响因素有:D-二聚体、甘油三酯。甘油三酯升高是血栓栓塞的独立危险因素。

关键字 多发性骨髓瘤,出血,血栓

## 68例血液疾病合并血管事件病例分析

韦卫萍、费小明、王丽霞、余先球、雷芳、陆雯萍、严琦、张硕、季艳萍、杨元林、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：分析68例血液疾病合并血管事件病例基本信息及临床数据，为临床诊治提供更多的文献参考及理论数据。

方法：选取2014年1月至2024年04月期间江苏大学附属医院血液科就诊的68例血液疾病合并血管事件患者，其中红细胞疾病5例、出血性疾病3例、白血病26例、骨髓增生异常综合征4例、骨髓增殖性肿瘤4例、淋巴瘤12例、浆细胞疾病14例，收集其相关基本信息及临床数据进行统计分析。

结果：1.一般情况 男性41例（41/68，60.3%），女性27例（27/68，39.7%），中位年龄69.5（36，89）岁，其中颅脑及脊髓血管事件22例、肺动脉栓塞2例、脾脏梗死3例、双侧下肢静脉血栓6例、单侧下肢静脉血栓24例（左侧17例，右侧7例）、单侧上肢静脉血栓4例（均为右侧）、右锁骨下静脉血栓1例、心肌梗死5例、眼底出血1例。2.同时合并房颤10例，合并外周静脉置管、输液港植入25例。

讨论：血液疾病合并血管事件发生率较高，可能与合并房颤病史、静脉置管有关，其发生机制尚不明确，后续将继续展开深入研究。

关键字 血液疾病；血管事件；房颤；静脉置管

## 抗Xa监测在终末期肾病患者血液透析抗凝监测中的应用

沈连军、孙幸、吉薇、王红、倪军、施青青、方悦之、周帮月、孙梅、顾健、吴蔚  
江苏省苏北人民医院 血液病实验室 扬州市血液学研究所

目的：通过抗Xa检测观察终末期肾病血液透析患者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。20例患者静脉注射5000IU达肝素，分别于透析开始前和开始后0.5h、1h、2h、3h和4h从透析机输入管内采集血液样本进行抗Xa检测。所有入组患者在连续3个透析中分别于透析开始0.5h和4h后采集血液样本进行抗Xa检测。由护士肉眼观察评估患者出血或发生体外循环血栓（ECCC，如透析机滤膜和除泡器内凝块形成）发生情况。

结果：20例患者透析开始前和开始后0.5h、1h、2h、3h和4h抗Xa检测活性（0.0–0.1U/ml）（0.43–0.96U/ml）（0.2–0.42U/ml）（0.36–0.79U/ml）（0.28–0.66U/ml）（0.12–0.45U/ml），可见受血块影响的滤膜面积均<50%；除泡器无小凝块。

结论：常规给予2000–5000IU剂量LMWH，在3次以上终末期肾病血液透析患者体内不会出现药物蓄

积。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，能指导临床对抗凝治疗期间药物剂量调整以及抗凝效果的预测。

关键字 低分子肝素；抗Xa；终末期肾脏病；药物蓄积

## 血栓弹力图指标联合血浆D-D、VWF 预测多发性骨髓瘤患者合并静脉血栓栓塞的价值分析

吉薇、吴蔚、沈连军、倪军、王红、方悦之、孙幸、施青青、周帮月  
江苏省苏北人民医院 血液病实验室 扬州市血液学研究所

目的：探讨血栓弹力图指标联合血浆D-二聚体（D-D）、血管性血友病因子（VWF）在多发性骨髓瘤（MM）患者合并静脉血栓栓塞（VTE）中的预测价值。

方法：回顾性分析本院2019年1月~2023年12月收治的168例MM患者临床资料，根据治疗后VTE发生情况分为VTE组（n=26）和非VTE组（n=142）。收集患者临床资料并多因素Logistic回归分析MM患者合并VTE的影响因素；ROC曲线分析血栓弹力图指标联合血浆D-D、VWF对MM患者合并VTE的预测价值。

结果：VTE组凝血反应时间（R）和凝血形成时间（K）显著低于非VTE组（ $t=3.154、4.323, P<0.05$ ），血凝块形成速率（Angel）显著高于非VTE组（ $t=5.853, P<0.05$ ）。与非VTE组比较，VTE组D-D和VWF水平均明显较高（ $t=11.824、8.742, P<0.05$ ）。多因素Logistic回归显示，K（OR=0.914）为MM患者合并VTE的保护因素（ $P<0.05$ ），Angel（OR=1.159）、D-D（OR=1.936）和VWF（OR=1.825）为MM患者合并VTE的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。ROC曲线显示，K、Angel预测MM患者合并VTE的AUC分别为0.808、0.746，血浆D-D、VWF预测MM患者合并VTE的AUC分别为0.809、0.754，K、Angel联合血浆D-D、VWF预测MM患者合并VTE的AUC为0.840，敏感度为92.31%，特异度为81.69%。

结论：D-D和VWF是MM患者合并VTE的影响因素，血栓弹力图指标联合血浆D-D和VWF对MM患者合并VTE具有较高预测效能。

关键字 多发性骨髓瘤；静脉血栓栓塞；血栓弹力图；D-二聚体；血管性血友病因子

## 髓源性抑制细胞在原发性免疫性血小板减少症中的研究

孟雪、李峻  
南京中医药大学附属医院（江苏省中医院）

目的：髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）是一组具有免疫抑制作用的髓系细胞。近年来，随着MDSCs的强大的免疫调节功能的发现，MDSCs在恶性肿瘤、自身免疫性疾病等领域广受关注，但MDSCs在自身免疫性疾病中的作用尚不明确。原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）作为血液科最常见的自身免疫性出血性疾病，发病机制尚未完全阐释清晰，但确定与免疫失调相关，分析近年MDSCs在ITP中的临床研究结果，以期为探索ITP的发病机制，指导治疗提供新的策略。

方法：通过中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang Data）、维普资讯中文期刊服务

平台（VIP）、PubMed等数据库检索并筛选至2024年04月30日收录的MDSCs在ITP中的临床文献，对文献进行统计分析。

结论：综合以上研究，争议在于，ITP患者与健康人之间MDSCs的差异，这可能与纳入患者处于疾病发展的不同阶段，免疫反应强弱不同有关，值得进一步研究。但研究多数认为，初诊ITP患者MDSCs数量明显高于健康对照组，ITP患者本身存在较强的免疫反应，亢进的免疫反应造成了对自身血小板的破坏，MDSCs增加以抑制这种过度亢进的免疫反应。治疗后MDSCs的数量明显高于治疗前，免疫反应被抑制；MDSCs数量与PLT计数成正相关，故MDSCs可以作为ITP患者治疗有效的指标，也印证了MDSCs在疾病中往往与积极的临床结果相关。

讨论：MDSCs作为免疫学中讨论最多的生物学实体之一，虽然这组细胞的背景和分类已经逐渐明确，并在恶性肿瘤中得到深入的研究，在自身免疫性疾病中的作用尚不明确。ITP作为具有严重出血倾向的自身免疫性疾病，发病机制和治疗上仍有较大不确定性，值得深入研究。MDSCs在ITP中的意义在于：①参与ITP发病机制；②作为预测ITP治疗反应及预后的标志；③作为ITP免疫治疗的新靶点。因此监测MDSCs的数量及其功能为进一步明确ITP的免疫发病机制，指导治疗及预后转归提供新的策略，提高患者治愈率及生存质量。正如目前在肿瘤方面的研究，MDSCs有望作为ITP免疫治疗的新靶点。

关键字 原发性免疫性血小板减少症；髓源性抑制细胞；免疫调节；研究进展

## Padua与IMPEDE评估量表预测新诊断多发性骨髓瘤患者发生静脉血栓栓塞症的比较研究

周东明

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：分析比较Padua评分与IMPEDE评分预测新诊断多发性骨髓瘤（NDMM）患者6个月内发生静脉血栓栓塞症（VTE）的效能。

方法：回顾性分析2018年12月至2023年9月南京鼓楼医院NDMM患者的临床资料。采用Padua评分与IMPEDE评分进行VTE的风险评估量化，受试者工作特征曲线（ROC）的曲线下面积（AUC）比较两种血栓风险评估量表对NDMM确诊后6个月内发生VTE的预测价值。

结果：本研究共纳入NDMM患者235例，VTE发生率为9.8%。Padua评分预测VTE的AUC为0.51，灵敏度为98%，特异度为0%，准确率为18.5%，约登指数为0%。IMPEDE评分预测VTE的AUC为0.69，灵敏度为79.0%，特异度为42.3%，准确率为51.3%，约登指数为22.4%。

结论：IMPEDE评分对NDMM患者6个月内发生VTE有良好的预测价值。

关键字 静脉血栓栓塞症；新诊断多发性骨髓瘤；IMPEDE评分；Padua评分



## 凝血因子V两种新的杂合突变导致的凝血因子V缺陷症

周荣富、周东明、邵晓雁、徐岳一、徐勇  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：探讨1例凝血因子V（FV）缺陷症患者的分子发病机制。

方法：回顾性分析患者的临床表现，采用凝固法测定患者的凝血常规并进行PT、APTT纠正试验、凝血因子活性。采用NGS检测患者血栓与止血相关基因突变，采用相关生物信息软件分析突变位点的保守性和对蛋白功能的影响及蛋白质结构的改变。

结果：患者，女，25岁。因孕前常规检查分析凝血功能异常1月来本科门诊就诊。平素月经量正常，静脉采血后需按压较长时间。正常血浆的PT 11.0s,患者血浆的PT 28.5s,混合血浆的PT 12.4s, Rosner指数(PT) 4.91。正常血浆的APTT 27.2s,患者血浆的APTT 48.3s,混合后即刻血浆的APTT 28.0s,混合后孵育的APTT 29.8s,孵育后混合的APTT 28.3s,Rosner指数(RI) 1.66。纤维蛋白原 3.4 g/L。FV:C 4.0%。其余凝血因子活性在正常范围。NGS检测发现：F5基因（NM 000130）：Exon3 c.G286C杂合突变、致p.Asp96His, Exon15 c.A6189G杂合突变、致p.Tyr1730Cys；生物信息软件分析显示Asp96、Tyr1730在同源物种间高度保守，并预示此突变可引起相关疾病；突变后的蛋白质结构发生了改变，导致功能异常。

结论：F5基因第3外显子的c.G286C杂合突变和第15外显子的c.A6189G杂合突变与该患者FV水平减低有关，该两个突变为国内、外首次报道。

关键字 凝血因子V缺陷症，基因突变

## 抗凝血酶基因c.1316delC杂合突变致多部位静脉血栓1例及文献复习

周荣富、邵晓雁、周东明、徐岳一、徐勇  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：分析1个遗传性抗凝血酶缺陷症家系的临床表型及遗传学特征。

方法：回顾性分析在本院门诊就诊的1例多发性静脉血栓形成的患者及家系成员的临床表现，分别采用一期法检测患者血浆FVIII、FXII、vWF、蛋白S活性和发色底物法检测蛋白C、抗凝血酶活性，采用血栓与止血基因检测套餐检测相关基因突变。

结果：患者，男，26岁。因“肠系膜静脉血栓后部分肠管切除术后8月”于本院门诊就诊。6年前因外伤后右下肢深静脉血栓形成，服用利伐沙班抗凝6月后自行停用抗凝药。8月前因“腹痛、便血”在另一医院外科就诊，腹部CT平扫及增强提示：门静脉及其分支、脾静脉、肠系膜上静脉及其分支广泛充盈缺损，遂行部分小肠切除术+小肠造口术+空肠营养性造口术，并给予低分子肝素抗凝治疗。但在治疗过程中低分子肝素剂量稍多患者即有出血表现。患者祖母、舅爷爷均有脑梗塞、偏瘫，姑姑有冠脉血管堵塞放置支架，叔叔有脑梗塞、哥哥有下肢静脉血栓形成。检测FVIII:C 221.2%(77.3-128.5%)、FXII:C 47.5%(50-120%)、vWF:A 243.6%(49.5-187%)、PS:C 57.1%(63.5-149%)、PC:C 77.6%(60-130%)及AT:A



54.8%(103.2–113%),采用血栓与止血NGS检测发现Serpinc1 (NM\_000488) Exon7有 c.1316delC杂合突变,导致p.P439Lfs6。该杂合突变导致抗凝血酶基因移码突变,影响蛋白功能,致血栓形成。

结论:抗凝血酶基因c.1316delC杂合突变导致患者抗凝血酶活性降低及其多部位静脉血栓形成。经查询,该突变为国际首次报道。

关键字 抗凝血酶, 基因突变, 静脉血栓形成

## The effect of coronavirus disease 2019 on platelet counts in persistent and chronic immune thrombocytopenia patients: a real-world study in China

Yujiao Zhang, Lei Yang, Xin Zhou

The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University

**Objective:** To analyze the effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on platelet (PLT) counts in persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients. **Methods:** We retrospectively followed 21 persistent and chronic ITP patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 from December 1, 2022, to February 1, 2023 in the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University remotely by telephone telecommunication. Throughout the period from the patient's diagnosis of COVID-19 to cure, we collected the baseline included age, sex, type of ITP, treatment regimen, vaccination status and PLT count baseline before COVID-19 infection; and during and after COVID-19 infection included severity of COVID-19, absolute PLT counts after infection, one week after infection, two weeks after infection, three weeks after infection and adverse reactions. Data were summarized descriptively using Excel (Microsoft) software. **Results:** In our case series, there were 9 patients treated with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) had a significantly transient increase in PLT counts after COVID-19 infection, peaking after 1–2 weeks and then began to decline to levels consistent with baseline. Among them,  $\geq 2$  times of baseline in 88.89% (8/9) patients. Moreover, it is worthy to note that patients who respond to TPO-RA are much more likely to have an increased PLT count than those who respond to corticosteroids therapy, and have no regular treatment, then some patients need to adjust the dose of TPO-RA or even anticoagulant therapy. Fortunately, with our timely intervention, there have no thrombocytosis or hemorrhagic events in our patients, and no deaths were observed during follow-up. **Discussion:** Thrombocytopenia has been reported to be the most common hematologic change in COVID-19 patients, usually presenting with mild forms and is often observed in cases with severe COVID-19. Several studies have shown that most patients developed ITP within 2–3 weeks after COVID-19 and recovered in less than 1 week. Noteworthy, We found the exact opposite phenomenon in ITP patients with COVID-19. Persistent and chronic ITP patients treated with TPO-RA have a significantly transient increase in PLT counts about 1 week after COVID-19 infection and fall back to baseline 2–3 weeks after infection. At present, there are few relevant reports on ITP patients after COVID-19, and the only reports are small sample case series studies. Beatriz de la Cruz-Benito et al. who were the first team to put forward this question, had a diverse range of previous treatment regimens in their case series, but they only shown that chronic ITP patients had an increase PLT counts after COVID-19 and needed treatment adjustment, as well as did not compare the magnitude of PLT counts increase under different treatments. The case series by Nikola Pantic et al. of chronic ITP patients who were

treated with TPO-RA sustained remission for more than 1 month clearly indicated that the increased PLT counts after COVID-19 were associated with treatment of TPO-RA, and the peak PLT counts occurred on day 7 after infection. Instead, the occurrence of events in their patients such as pulmonary embolism and fatal intracranial hemorrhage validates the importance and necessity of closely monitoring the PLT counts of chronic ITP patients and adjusting the treatment timely. However, we have a relatively high number of cases include not only chronic ITP patients in TPO-RA, but also with single corticosteroids, untreated for various reasons, along with 6 persistent ITP patients. Based on current studies, it is known that in ITP patients, the possible mechanism for COVID-19 associated thrombocytosis can be analyzed from the aspects of decreased PLT destruction and increased PLT production. Firstly, some researches have shown that increased thrombopoietin (TPO) levels can be detected in plasma of recovered patients with severe acute respiratory syndrome (SRAS) patients in 2003, and the pathogens of COVID-19 and SARS are both coronaviruses, therefore, the study has suggested that TPO may be the cause of increased PLT counts in COVID-19 patients. TPO can trigger megakaryocytes (MKs) to express Von Willebrand factor (vWF), which is up-regulated during periods of stress such as inflammation due to COVID-19, then increased vWF factor stimulates MKs to produce PLTs through glycoprotein (GP)Ib/vWF. However, Wang et al. has detected TPO levels of 2 ITP patients in TPO-RA before and after COVID-19, and did not find any increase in TPO levels, which may be due to the small number of samples, so this mechanism needs to be further validated. Moreover, the inflammatory mediator, interleukin-6 (IL-6) can induce MKs to proliferate and differentiate into mature PLTs after COVID-19, also can enhance the viability of MKs, thereby increasing PLT counts. Secondly, ITP patients in COVID-19 can also occur lymphopenia. In ITP patients, there exist auto-reactive T lymphocytes against GPIIb/IIIa, and auto-reactive T lymphocytes have obvious (oligo) clonality, identifying localized regions on GPIIb/IIIa. Auto-reactive T lymphocytes against GPIIb/IIIa are activated upon exposure to the GPIIb/IIIa of PLT, secreting cytokines, then induce B lymphocytes to secrete PLT antibodies. The interaction between T lymphocytes and B lymphocytes is enhanced by costimulatory factors such as CD40 and CD154, resulting in a sustained immune response. After COVID-19, both T lymphocytes and B lymphocytes decrease, resulting in a reduced sustained immune response, which reduces the production of PLT antibodies and increases the PLT counts. Additionally, there are 2 ITP patients with single corticosteroids in our case series, and we have observed that they also experienced thrombocytosis during COVID-19 infection, but to a lesser extent than patients with TPO-RA. Therefore, we think that TPO-RA plays a key role in thrombocytosis caused by ITP patients with COVID-19 infection. It is reported that sensitizers can improve the initial response to TPO-RA in ITP patients by increasing the levels of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and a significant increase in tissue biomarkers of TGF- $\beta$  can be detected in paraffin lung samples from COVID-19 patients. The ITP patients in our study all responded to TPO-RA, so we believe that the increase of TGF- $\beta$  can enhance the response of TPO-RA to ITP patients.

Key Words immune thrombocytopenia; COVID-19; TPO-RA; thrombocytosis.

## Glanzmann Thrombasthenia-Like Syndromes Associated with Gain-of-function Mutations in ITGA2B or ITGB3 Genes encoding the $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Integrin

Jiao Wu, Xiaofeng Shi  
南京医科大学第二附属医院

**Abstract:** Glanzmann Thrombasthenia is the most common inherited disorder of platelet dysfunction characterized by spontaneous bleeding from the skin and mucous membranes and is usually inherited in an autosomal recessive manner. Integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 (CD41/CD61) is the most abundant glycoprotein receptor on the platelet surface and an essential pathway for bidirectional signaling in platelets, as well as being involved in the bidirectional transport of many chemicals. Platelet dysfunction in patients with GT is caused by quantitative and/or qualitative deficiencies of  $\alpha$  IIb  $\beta$  3, which due to mutations in the genes encoding integrins  $\alpha$  IIb  $\beta$  3, which result in the platelets failing to bind fibrinogen under all agonists, and impaired adhesion, aggregation, and spreading capacity. In classical GT, platelet volume and number are normal, but some rare ITGA2B or ITGB3 mutations cause increased platelet volume or platelet anisotropy, and thrombocytopenia,  $\alpha$ -granule enlargement, increased fibrinogen in platelets and a series of other manifestations different from the classical GT. This autosomal dominant variant GT is called Glanzmann thrombasthenia-like syndrome (GLTS) or variant -GT. The mutation that causes GLTS has been found to be a gain-of-function mutation, which often occur in the cytoplasmic tail of  $\alpha$  IIb  $\beta$  3, especially near the salt bridge, followed by transmembrane and extracellular segments in the near-membrane region and leads to constitutively activated  $\alpha$  IIb  $\beta$  3. This review is aimed at describe the ITGA2B and ITGB3 mutations that cause Glanzmann thrombasthenia-like syndrome and discuss the possible mechanisms that lead to platelet anisotropy and macrothrombocytopenia.

**Key Words** Glanzmann Thrombasthenia (GT), Glanzmann thrombasthenia-like syndrome (GLTS), gain-of-function mutation, constitutively activated, integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3

## 血栓弹力图联合血D-二聚体对弥漫大B细胞淋巴瘤患者并发下肢静脉血栓的预测

葛娇、陈敏、上官志敏、顾伟英  
常州市第一人民医院

**目的:** 探讨血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)联合血D-二聚体对并发下肢静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预测价值分析。

**方法:** 收集2022年8月至2023年12月在我院就诊的101例确诊为弥漫大B细胞淋巴瘤的患者为研究对象,其中接受双下肢动静脉彩超者44例,检出下肢静脉血栓者12例,分别归为VTE组和无VTE组,比较

两组患者TEG参数[凝固角 (Angle)、综合凝血指数 (comprehensive coagulation index, CI)、血液凝固时间 (clotting time, K)、最大振幅 (maximum amplitude, MA)、凝血反应时间 (reaction time, R)]、血D-二聚体水平、国际预后指数及是否为复发难治性,采用多因素Logistic回归分析探讨全部患者VTE形成的独立影响因素,采用受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC曲线)的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估各参数对VTE的预测价值。

结果: VTE组12例与无VTE组患者的性别、年龄比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$ )。VTE组高危及复发/难治者显著多于非VTE组 (均 $P<0.05$ )。VTE组患者凝固角、CI均显著大于无VTE组 (均 $P<0.05$ ) , K值、R值均显著小于无VTE组 (均 $P<0.05$ ) , 血D-二聚体水平显著高于无VTE组 (均 $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果表明,仅凝固角为弥漫大B细胞淋巴瘤患者VTE发生的独立影响因素 (OR值为1.677,  $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果表明,TEG预测及TEG联合血D-二聚体水平预测弥漫大B细胞淋巴瘤患者并发VTE的灵敏度 (91.67%)与血D-二聚体水平单独预测的灵敏度 (91.67%)无统计学差异 ( $P>0.05$ ) , AUC (0.906) 高于血D-二聚体水平单独预测 ( $P<0.05$ ) , 特异度 (87.50%) 高于血D-二聚体水平单独预测 ( $P<0.001$ )。

结论: TEG及血D-二聚体水平对DLBCL患者并发VTE均有一定的预测效能,但单独TEG节约成本且预测效能并不逊色于联合预测,具有更高的临床价值,值得临床推广。

关键字 弥漫大B细胞淋巴瘤; 静脉血栓栓塞症; 血栓弹力图; D-二聚体;

## 血栓弹力图法和光密度比浊法 监测阿司匹林、氯吡格雷反应性的一致性分析

周卢琨、陈宝安、葛峥  
东南大学附属中大医院

目的: 分析血栓弹力图法 (TEG法) 和光密度比浊法 (LTA法) 检测抗血小板治疗的血栓性疾病患者的血小板聚集率的相关性, 评估两者判断阿司匹林、氯吡格雷抵抗的一致性。

方法: 收集2024年1月至5月东南大学附属中大医院行阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗的血栓性疾病患者92名, 分别采用血栓弹力图法和光密度比浊法检测腺苷二磷酸 (ADP) 和花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板聚集率, 分析两种检测方法结果的相关性和判断药物抵抗的一致性。

结果: 在41名服用氯吡格雷的血栓性疾病患者中, 应用LTA法和TEG法检测到的ADP诱导的血小板聚集率分别为  $(35.37 \pm 20.21) \%$  和  $(32.57 \pm 27.34) \%$ , 两者之间的相关系数为0.450 ( $P<0.01$ ) , 回归方程为 $Y$  (比浊法)  $=24.54+0.33X$  血栓弹力图法, 两者判断氯吡格雷抵抗的符合率为83.78%,  $\kappa=0.306$  ( $P=0.062$ )。在51名服用阿司匹林的血栓性疾病患者中, 应用LTA法和TEG法检测到的AA诱导的血小板聚集率波动为  $(7.34 \pm 13.44) \%$  和  $(5.71 \pm 15.40) \%$ , 两者之间的相关系数为0.907 ( $P<0.01$ ) , 回归方程为 $Y$  (比浊法)  $=2.82+0.79X$  血栓弹力图法, 两者判断阿司匹林抵抗的符合率为100%,  $\kappa=1$  ( $P<0.001$ )。

结论: 在氯吡格雷或阿司匹林抗血小板治疗的血栓性疾病患者中, LTA法和TEG法具有较好的相关性和符合率, 但与临床缺血事件的相关性还有待进一步确认和研究。

关键字 氯吡格雷; 阿司匹林; 血小板聚集率; 血栓弹力图; 光密度比浊法

## FGG基因错义突变致遗传性异常纤维蛋白原血症患者 临床特征和甲状腺癌围术期管理

金楠

东南大学附属中大医院

目的：通过对一例遗传性异常纤维蛋白原血症患者的临床和遗传学特征分析，并分析其甲状腺手术围术期出血与血栓风险及管理策略。

方法：对一例在东南大学附属中大医院耳鼻喉科接受右侧甲状腺及峡部切除术的遗传性异常纤维蛋白原血症患者的临床资料和诊疗经过进行总结，并通过数据库检索相关文献对此类患者的临床特点、诊断策略、围术期管理等方面进行回顾和探讨。

结果：此例患者因体检发现甲状腺结节，右叶结节穿刺结果示甲状腺乳头状癌(TBSRTC分类 6 级)于2024年2月入院，拟行右侧甲状腺及峡部切除术。入院检查提示凝血酶时间延长45.5s，PT衍算法纤维蛋白原3.8 g/L，纤维蛋白原活性水平降低（Clauss 法）降低0.4g/L，患者奶奶、父亲、姑姑的纤维蛋白原均存在不同程度降低；血栓弹力图结果提示患者凝血功能异常，纤维蛋白原功能减弱，血小板功能减弱，凝血因子功能正常。基因分析结果FGG:NM\_000509.6:exon8:c.C901T:p.R301C，杂合错义突变，诊断遗传性异常纤维蛋白原血症。患者既往无异常出血、血栓表现，父辈患病者均未曾发生出血或血栓事件。结合上述信息，对该患者在甲状腺切除术前输注2g纤维蛋白原预防出血，术中及术后未出现异常出血及血栓形成，术后恢复良好。

结论：遗传性异常纤维蛋白原血症患者的临床表现具有很大的异质性，出血和血栓形成的风险较一般患者高，制定围术期方案最重要的依据是基因测序的结果和患者既往的出凝血表现，家庭成员的患病情况和相关表现也具有重要的参考价值。

关键字 FGG基因；错义突变；遗传性异常纤维蛋白原血症；纤维蛋白原

## 艾曲泊帕治疗免疫性血小板减少症的疗效与安全性分析 及对细胞因子的调控作用

陶红、张丽娟、张欣、丁亦含、王春玲

淮安市第一人民医院

目的：探讨艾曲泊帕治疗免疫性血小板减少症的疗效、安全性及其对细胞因子的调控作用。

方法：回顾性分析 2023 年 3 月至 2024 年 3 月南京医科大学附属淮安第一医院收治的 63 例初诊ITP患者为研究对象，以简单随机法分为糖皮质激素组（32例）和艾曲泊帕组（31例），糖皮质激素组采用标准剂量泼尼松治疗，艾曲泊帕组在标准剂量泼尼松基础上联合艾曲泊帕治疗。在治疗第14天、28天对比两组疗效、不良反应，治疗第28天对比两组细胞因子变化。

结果：艾曲泊帕组患者第14天及第28天血小板水平显著高于糖皮质激素组（ $P=0.012$ ， $P=0.001$ ），



总体有效率高于糖皮质激素组 ( $P<0.05$ )，安全性方面，艾曲泊帕组仅有少数患者出现了轻度的不良反应，如头痛、乏力等，未出现严重的不良事件。治疗28天，检测两组患者细胞因子水平，发现艾曲泊帕组及糖皮质激素组的血清白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素- $\gamma$  均较治疗前降低，且艾曲泊帕组低于糖皮质激素组 ( $P<0.05$ )，艾曲泊帕组及糖皮质激素组的IL-4、IL-6、IL-10 水平较治疗前提高，且艾曲泊帕组高于糖皮质激素组 ( $P<0.05$ )。

结论：艾曲泊帕治疗ITP 患者的疗效与安全性确切，可能通过对细胞因子的调控作用进一步改善免疫功能，提高疗效。

关键字 免疫性血小板减少症 艾曲泊帕 糖皮质激素 细胞因子

## 一例血友病性关节炎患者行全膝置换术后康复治疗的效果

夏静雅、王骏

东南大学附属中大医院

目的：探讨康复治疗在行全膝关节置换术血友病性关节炎患者中的应用效果

方法：患者，男性，26岁，因“右膝关节置换术后活动受限6日”入院。患者2024年2月因血友病性关节炎至外院就诊，CT双膝关节：双膝关节面侵蚀性改变、滑膜炎，符合血友病性关节炎表现。于2024-2-29行“右全膝关节置换术”，术后恢复顺利。2024年3月患者出现右侧膝关节活动受限，伴肿痛，后为行康复治疗来我科就诊。入院查体：右膝敷料干燥在位，无明显渗出，右膝关节表面可见一长约15cm左右手术切口，无红肿热痛、无渗液。右膝活动时出现疼痛，VAS评分5分。肌力 (MMT)：右侧：屈髋、伸髋4级，屈膝、伸膝4级，踝背屈、跖屈5级。右膝关节活动范围 (AROM/PROM)：屈曲 $90^{\circ}$  / $100^{\circ}$ 。大腿围度：髌骨：左35.5cm，右：41.5cm，髌骨上10cm：左35cm，右43cm，髌骨上20cm：左36.5cm，右：42.5cm。四肢深浅感觉未见明显异常。双下肢肌张力正常，左侧膝腱反射、双侧跟腱反射正常，双侧Babinski征 (-)。坐位平衡3级，站立平衡2级。ADL BI：60分 (大便10分，小便10分，吃饭5分，洗澡0分，修饰5分，穿衣5分，用厕5分，上下楼梯0分，转移10分，步行10分)。依据患者病情，行多学科会诊。

结果：血常规+CRP：血红蛋白量:109g/L;超敏C反应蛋白:5.57mg/L。治疗上予以注射用重组人凝血因子VIII预防出血。予以膝关节松动训练、关节粘连传统松解术、牵引维持并改善关节活动范围、本体感觉神经肌肉促进训练减轻神经肌肉抑制、促进肌力恢复，各关节活动度训练维持临近关节活动能力、预防下肢肌肉萎缩，训练后冷疗降低局部皮温、避免渗出增加，等速肌力训练、中频脉冲电治疗、低频脉冲间动电疗促进血循，改善肢体运动功能及日常生活能力。2周后患者右侧膝关节活动改善，疼痛肿胀减轻。查体：右膝活动时出现疼痛，VAS评分2分。肌力 (MMT)：右侧：屈髋、伸髋4级，屈膝、伸膝4级，踝背屈、跖屈5级。右膝关节活动范围 (AROM/PROM)：屈曲 $130^{\circ}$  / $140^{\circ}$ 。坐位平衡3级，站立平衡2级。ADL BI：80分 (大便10分，小便10分，吃饭10分，洗澡0分，修饰5分，穿衣10分，用厕5分，上下楼梯0分，转移15分，步行15分)。患者术后未出现关节内出血、切口感染、假体松动及下肢深静脉血栓等不良并发症，且术后3个月膝关节功能均达优良标准 (HSS 评分 $>80$ 分)。

结论：在控制患者出血风险的前提下，对行全膝关节置换术血友病性关节炎患者进行康复治疗安全可行，能够帮助患者恢复关节活动度及患肢功能。

关键字 血友病性关节炎 关节置换术 康复治疗

## Kindlin-3及其生物学功能

辛红蕾、朱奕霖、邵若男、李子健、吴焦、严寒、施小凤  
南京医科大学第二附属医院

Kindlin-3属于Kindlin蛋白家族的一员，分布于造血细胞及内皮细胞。Kindlin家族成员高度同源，但具有不同的亚细胞定位及功能。Kindlin-3与踝蛋白（talin）通过其FERM结构域与整合素相互作用参与整合素的活化聚集，虽同含有FERM结构域，但两者作用位点并不相同，对整合素的影响亦有差异。活化的整合素参与多种细胞反应，介导细胞的黏附、伸展及迁移。之前的研究多集中在踝蛋白，但随着对Kindlin-3的深入研究，发现其作用或许并不亚于踝蛋白，但具体机制尚不明确。Kindlin-3缺失表现为严重出血、白细胞黏附缺陷，导致白细胞黏附缺陷综合征III。本文总结了Kindlin-3在血小板功能、炎症及免疫中的关键作用，还列举了其在多种疾病特别是恶性肿瘤中存在异常表达，且在不同肿瘤表达水平不同，并对肿瘤的生长、侵袭及转移产生影响，提示Kindlin-3除了与整合素结合之外，还可以通过其他机制发挥生物学功能。旨在对血栓与止血、炎症、免疫及肿瘤治疗提供新思路。

关键字 Kindlin-3; 整合素; 炎症; 免疫; 肿瘤

## · 成分输血 ·

## 零缺陷护理在血液科输血风险控制中的应用

徐琳洁、殷丹  
无锡市人民医院

目的：探讨血液科住院患者输血过程中选用零缺陷护理的效果及对输血风险控制。

方法：选取2020年1月-2021年1月于本院血液科住院接受输血治疗的100例患者为研究对象，按照组间基线资料匹配的原则均分为对照组(常规护理)与观察组(零缺陷护理)。观察患者满意度、不良情绪评分、输血不良反应及不规范事件发生情况。

结果：经干预，观察组护理满意度高于对照组，组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。护理干预前，两组患者SDS评分与SAS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )；经干预，观察组SDS评分与SAS评分低于对照组，组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组输血不规范事件发生率低于对照组，组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

结论：血液科住院输血患者临床治疗中选用零缺陷护理干预方案，能明显降低输血不规范事件的发生概率，有效缓解患者不良情绪，提升其治疗积极性与配合度，从而获得理想的护理效果。

关键字 血液科;输血患者;零缺陷护理;输血风险;效果

## 护理安全输血管理中全程情景视频的应用效果 及对GSES评分的影响

徐晓敏  
无锡市人民医院

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

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

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

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

关键字 安全输血;情景视频;应用效果;全程;GSES评分

## · 造血干细胞移植 ·

## 阿伐曲泊帕对自体造血干细胞移植后造血重建的影响

朱静静、梁秀丽、韩丽、石雪东、汪书洪、李振宇、徐开林、程海  
徐州医科大学附属医院

目的: 探讨阿伐曲泊帕对自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 后患者造血重建的影响。

方法: 选择 2021 年 1 月至 2023 年 10 月于徐州医科大学附属医院血液内科行自体造血干细胞移植的成年恶性血液病患者共 90 例。根据移植后 14 天内是否使用阿伐曲泊帕分为 2 组: 阿伐曲泊帕组和对照组。比较两组患者的临床特征、造血植入、输血情况、移植相关并发症及实验室不良事件。

结果: 阿伐曲泊帕组与对照组患者中位血小板植入时间分别为: 11 (7-31) d、13 (9-31) d ( $P=0.020$ ); 两组中性粒细胞植入时间分别为 11 (8-18) d、12 (9-22) d ( $P=0.140$ )。移植后 14 天内, 阿伐曲泊帕组与对照组患者血小板中位输注量分别为 2 (0-6) U、3 (1-16) U ( $P=0.010$ ); 移植后 28 天内, 两组患者的血小板中位输注量分别为 3 (0-8) U、4 (1-18) U ( $P=0.005$ ); 两组患者脱离输注血小板的时间分别为 11 (0-31)、13 (9-31) d ( $P=0.036$ )。阿伐曲泊帕组输注红细胞的患者的比例为 8.9% (4/45), 对照组为 13.3% (6/45), 组间差异无统计学意义 ( $P=0.737$ )。阿伐曲泊帕组患者服药依从性为 100%, 与对照组患者比较移植后感染发生率、WHO 出血评分、改良版 Wells 评分、实验室检查异常、住院天数, 结果示差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

讨论: 经 auto-HSCT 治疗后, 恶性血液病患者的生存期可显著延长。然而由于高强度的预处理方案, 许多患者移植后常并发严重的全血细胞减少, 显著增加了移植相关死亡风险。多项研究表明移植后应用促血小板生成素受体激动剂 (Thrombopoietin receptor agonist, TPORA) 可使血小板植入加快、缩短住院时间, 然而目前关于阿伐曲泊帕对移植后造血重建的研究较少。阿伐曲泊帕是一种口服的非肽类血小板生成素受体激动剂, 可激动造血干细胞及巨核细胞表面的 TPO 受体跨膜区, 启动包括 JAK/STAT 和 Shc-Ras-Raf-ERK 等在内的信号转导通路, 进而调控巨核细胞及造血干细胞增殖及分化成熟。在 Fukushima-Shintani 等人的研究中表明, 阿伐曲泊帕对巨核细胞生成的影响与剂量显著相关, 然而本研究存在回顾性分析的局限性及样本量小的缺陷, 且不同剂量组间的移植前疾病状态、预处理前血小板水平具有显著差异。为避免研究结果的偏倚、确保本研究的科学性, 故本研究未进一步探索阿伐曲泊帕不同剂量组的造血情况。我们计划在未来的研究中进行前瞻性、多中心的研究, 纳入更多的人群, 以进一步研究阿伐曲泊帕的剂量对 auto-HSCT 后造血重建的影响。

关键字 血小板生成素受体激动剂; 自体造血干细胞移植; 血液系统恶性肿瘤; 造血重建

## 阿伐曲泊帕对异基因造血干细胞移植后造血重建的影响

朱静静、梁秀丽、韩丽、石雪东、汪书淇、李振宇、徐开林、程海  
徐州医科大学附属医院

目的: 探讨阿伐曲泊帕对异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后患者造血重建的影响。

方法: 回顾性分析2022年1月至2023年8月于徐州医科大学附属医院行allo-HSCT的60例血液病患者, 根据移植后14天内是否使用阿伐曲泊帕分为2组: 阿伐曲泊帕组和对照组。比较两组患者的临床特征、造血植入、骨髓增生程度、输血情况、移植相关并发症及实验室不良事件。

结果: 阿伐曲泊帕组中位血小板植入时间为13 (9-25) d, 中位中性粒细胞植入时间为13 (11-21) d; 对照组中位血小板植入时间15 (10-51) d、中位中性粒细胞植入时间为14 (10-30) d。两组中位血小板植入时间差异具有统计学意义 ( $P=0.039$ )。骨髓分析: 移植+28天时, 阿伐曲泊帕组与对照组骨髓增生活跃的患者比例分别96.7%、73.3% ( $P=0.030$ ), 骨髓中位巨核细胞数分别为30个、6个 ( $P<0.001$ ), 成熟有血小板生成型巨核细胞比例分别为44%、26.3% ( $P<0.001$ )。关于移植后输血情况, 阿伐曲泊帕组与对照组移植+28天内血小板输注量分别为4.5 (2-16) U、6.5 (3-32) U ( $P=0.007$ ), 脱离输注血小板的时间分别为13 (8-25)、14 (10-36) d ( $P=0.026$ ), 两组之间中位红细胞输注量均为4U, 组间差异无统计学意义 ( $P=0.354$ )。阿伐曲泊帕组患者服药依从性为100%, 与对照组患者比较移植后感染 (70% vs 83.3%)、出血 (50% vs 60%)、GVHD发病率 (30% vs 40%) 及实验室检查异常 (86.7% vs 90%), 结果示差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

讨论: 阿伐曲泊帕是血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 的小分子非多肽类似物, 能够与TPO的受体MPL结合。MPL属于造血因子受体超家族, 是位于造血干细胞、巨核细胞、血小板表面的跨膜蛋白, 其保守的造血功能区决定结合TPO的能力。研究发现, TPO-MPL通路在维持造血干细胞功能中有重要作用。我们对阿伐曲泊帕能否促进三系造血十分感兴趣, 然而我们的研究中仅观察到阿伐曲泊帕对骨髓增生程度、骨髓巨核细胞以及血小板植入的作用, 其对粒系的影响并不显著。目前的研究结果显示, 与其他促血小板生成药物相比, 目前暂无足够的证据证实阿伐曲泊帕在促进HSCT后造血重建方面的疗效更优, 但在一名allo-HSCT后并发重度难治血小板减少症的14岁ALL患者中, 阿伐曲泊帕相较于罗米司亭、艾曲波帕、高剂量免疫球蛋白等显示出了极佳的疗效。并且有意思的是, 阿伐曲泊帕与重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rh-TPO) 联用时可进一步促进allo-HSCT后的血小板植入。

关键词 血小板生成素受体激动剂; 异基因造血干细胞移植; 血液系统恶性肿瘤; 造血重建

## 异基因造血干细胞移植后耶氏肺孢子菌肺炎临床特征分析

夏晶、蒋军红、赵晔、马骁、吴德沛、陈苏宁、陈峰  
苏州大学附属第一医院

目的: 总结异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后合并耶氏肺孢子菌肺炎 (PJP) 患者的临床特



征。

方法：回顾性分析2018年7月至2023年7月在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院诊断的21例allo-HSCT后PJP患者的临床表现、实验室检查、影像学表现及治疗转归。

结果：21例患者男女比为2.5:1，中位年龄36（15-62）岁，移植后并发PJP的中位时间为225 d；临床表现缺乏特异性，主要为呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰等）和发热；实验室检查发现15例外周血淋巴细胞计数降低，19例CD4+T淋巴细胞绝对值 $<200/\mu\text{l}$ ，20例C反应蛋白明显升高，14例乳酸脱氢酶升高，14例1,3- $\beta$ -D葡聚糖试验升高；胸部CT表现分为磨玻璃型、结节型、混合型3种，其中磨玻璃型发生率最高18例，结节型2例、混合型1例。通过mNGS均检测出耶氏肺孢子菌序列数（15-57570），11例患者为混合感染。治疗上予以TMP-SMX、卡泊芬净、甲基强的松龙等治疗，17例患者获得病情好转，4例死亡，均死于呼吸衰竭。

结论：PJP是造血干细胞移植术后危急重症，诊断不易，早期诊断可取得更好的预后。mNGS诊断PJP的敏感性高，为临床提供早期精准诊断可能，值得应用和推广

关键字 耶氏肺孢子菌；肺炎；宏基因二代测序；异基因造血干细胞移植

## Successfully treatment with double unrelated umbilical cord blood transplantation in a donor specific antigen positive adult patient with very severe aplastic anemia: A Case Report and Review

Meng Lu

Affiliated People's Hospital of Jiangsu University

**Background.** To overcome the cell-dose barrier of cord blood, double unrelated UCB transplantation (UCBT) has been increasingly used in adults with severe aplastic anemia (SAA). Pre-existing donor specific anti-HLA antibody (DSA) has been identified as a risk factor of GF. Desensitization therapy should be conducted to reduce circulating DSA levels to reduce the risk of GF.

**Case Presentation.** This report describes a woman with acquired SAA who presented with pre-transplantation anti-HLA antibodies. Desensitization with rituximab, intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasma exchange (PE) was performed before transplantation with a conditioning regimen of fludarabine (FLU, 30 mg/m<sup>2</sup> for 6 days) and cyclophosphamide (Cy, 50 mg/kg/d for 4 days). DSA titers were significantly reduced, and the patient was successfully treated with double unrelated UCBT. At present, complete remission (CR) status has been maintained for over a year after UCBT with no significant graft-vs-host disease (GVHD).

**Conclusions.** Based on our experience in treating this case, We consider that Double unrelated UCBT is now recommended for adult SAA if cell doses of single Unit UCB are inadequate; Monitoring and reduction of DSA levels before and after UCBT is an efficient way to reduce the risk of GF.

**Key Words** Double unrelated UCB transplantation, Severe aplastic anemia, Donor specific anti-HLA antibody.

## 三种自体干细胞动员方案的有效性及其安全性研究

余先球、费小明、王丽霞、雷芳、陆雯萍、张硕、严琦、韦卫萍、季艳萍、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：回顾分析三种不同干细胞动员方案动员的有效性及其安全性。

方法：48例淋巴瘤、骨髓瘤患者据干细胞动员方案不同分三组：大剂量组（VP-16 1.6g/m<sup>2</sup> d1+G-CSF d3-）；中剂量组（VP-16 375mg/ m<sup>2</sup> d1-2 +G-CSF d3-）；稳态组（G-CSF d1-4+普乐沙福 d4）。回顾分析患者临床资料，包括患者年龄、性别、疾病类型、化疗疗程、动员方案、采集次数、CD34+细胞计数、不良事件等临床指标，分析三组干细胞动员的有效性及其安全性，分析干细胞动员的相关影响因素。

结果：三组患者在年龄、性别、疾病构成、化疗疗程数、采集次数等方面均无统计学差异；大剂量组18例，中剂量组20例，稳态组10例，动员成功率大剂量为72.2%、中剂量组为100%、稳态组为80%；优质动员率大剂量组为55.6%、中剂量组为75.0%、稳态组为40.0%；中剂量组在动员成功率及优质动员率均高于大剂量组及稳态组（ $p < 0.05$ ）；高剂量组中有8例（44.4%）在粒缺期出现发热，中剂量组有13例（65.0%）在粒缺期出现发热，稳态组发热发生率为0，稳态组较大剂量及中剂量组发热发生率明显减低（ $p < 0.05$ ），而大剂量与中剂量组间无统计学差异（ $p = 0.254$ ）；大剂量组有38.9%（7/18）在干细胞动员过程中接受血小板输注，中剂量组有65%（13/20）接受血小板输注，稳态组0%（0/10）需输注血小板，大剂量组与中剂量组之间无统计学差异（ $p = 0.107$ ），稳态组较大剂量组及小剂量组低（ $p < 0.005$ ）；三组均无严重粘膜炎、菌血症等发生，无治疗相关死亡。

讨论：中剂量依托泊苷联合G-CSF具有更好的干细胞动员效率，特别适用于骨髓瘤患者需序贯双次移植患者，但需注意粒缺期感染、出血风险；稳态动员具有安全性高的优势，动员效率与大剂量依托泊苷联合G-CSF相当。

关键字 干细胞动员；依托泊苷；普乐沙福

## Study on the Association between NF $\kappa$ B1 Gene Polymorphism in Donors and Recipients and the Prognostic Impact of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Xue Yan

The Affiliated Jiangning Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, China.

Introduction: This study aimed to analyze the impact of genetic variations in the NF $\kappa$ B1 gene at rs3774937T>C, rs3774959A>G, and rs3774963C>G on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes.

Methods: Blood samples from 89 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(allo-HSCT) were collected along with donor samples. Genotypes at the specified NF  $\kappa$  B1 gene loci were determined through DNA sequencing. Statistical methods such as chi-square tests and regression analysis were used to assess the relationships between genetic variations and transplant outcomes.

Results: The prevalence or timing of EBV infections exhibits significant variances among distinct genotypes at the rs3774937 locus, the TT genotype is linked to an earlier onset of Epstein-Barr virus (EBV) infection ( $P=0.038$ ). The multivariate analysis results indicate that the agreement of the rs3774937 genotype between donors and recipients ( $HR=8.60$ , 95%  $CI=1.07-69.04$ ,  $P=0.04287$ ) was an independent risk factor for non-relapse mortality. According to Univariate Cox regression analysis, recipients with the TT genotype at the rs3774937 locus ( $HR=4.29$ , 95%  $CI=1.00-18.48$ ,  $P=0.050$ ), GG genotype at the rs3774959 locus ( $HR=4.77$ , 95%  $CI=1.10-20.61$ ,  $P=0.0361$ ), and GG genotype at the rs3774963 locus ( $HR=4.77$ , 95%  $CI=1.10-20.61$ ,  $P=0.0361$ ) were identified as risk factors for post-transplantation thrombocytopenia (PT). Compared to the rs3774937-CC/rs3774959-AA/rs3774963-CC genotype combination in non-HID (haploidentical related donor) recipients, the rs3774937-TT/rs3774959-GG/rs3774963-GG combination was a protective factor for the occurrence of aGVHD ( $HR=0.36$ , 95% $CI=0.12-0.91$ ,  $P=0.0321$ ).

Conclusion: The results of this study suggest that the rs3774937, rs3774959, and rs3774963 loci may serve as effective genetic susceptibility markers for predicting post-Allo-HSCT complications and survival prognosis.

Key Words NF  $\kappa$  B1 gene polymorphism, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, prognosis survival

## 提升造血干细胞移植成年患者骨骼健康的证据总结

赵薇、徐晓敏、徐琳洁

南京医科大学附属无锡人民医院

目的：检索、总结造血干细胞移植成年患者骨骼健康管理的最佳证据，为临床医护工作提供参考，提升造血干细胞移植成年患者的骨骼健康。

方法：遵循“6S”证据模型，计算机检索Cochrane、美国指南网、JBI、PubMed、荷兰医学文摘数据库、苏格兰校际指南网络、英国国家临床医学研究所指南网、BMJ、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网等数据库有关造血干细胞移植成年患者骨骼健康管理的高级别证据。检索时段为建库至2022年1月。

结果：最后共纳入10篇文献，包括系统评价1篇、专家共识4篇和指南5篇，从四个方面总结出21条最佳证据。

结论：造血干细胞移植成年患者骨骼健康管理的最佳证据可为临床工作提供循证依据，以科学的方法管理造血干细胞移植成年患者的骨骼健康，有助于提高患者的生活质量。

关键字 成年人；造血干细胞移植；骨骼健康；循证护理学

## 营养干预对造血干细胞移植患者并发症及预后的影响

岳梦园、郑贵菊、郝子怡、司叶俊、杨萧天、张兵、张彦明  
淮安市第二人民医院（淮安仁慈医院）

目的：探讨营养支持治疗对造血干细胞移植（HSCT）患者营养状况的影响，分析其与患者移植后并发症及预后之间的关系，为HSCT患者的全面营养支持治疗提供依据。

方法：收集2020年11月至2023年11月徐州医科大学附属淮安医院76例HSCT患者的临床资料，其中接受营养干预的46例HSCT患者作为干预组，未接受营养干预的30例HSCT患者作为对照组。干预组患者遵循五阶梯疗法原则，实施精细化的营养支持治疗，随访截至2024年3月。观察两组患者移植前及移植后30 d、60 d、90 d的营养指标，评估营养支持治疗的临床效果，对比两组患者造血系统重建时间，动态监测两组移植后30d、60d的淋巴细胞亚群、细胞因子、aGVHD标志物等指标，进而评估营养支持治疗对移植后并发症及预后的影响。

结果：1. 两组患者移植前后的营养指标：① 移植后30d、60d干预组的总蛋白较移植前升高（ $P < 0.05$ ）；移植后30d、60d、90d两组的甘油三酯较移植前升高（ $P < 0.05$ ）；移植后30d、90d干预组的HDL-C较移植前下降（ $P < 0.05$ ）；② 移植后60d干预组的BMI高于对照组（ $P < 0.05$ ）；移植后30d、60d、90d干预组的白蛋白均高于对照组（ $P < 0.05$ ）；移植后30d干预组的前白蛋白高于对照组（ $P < 0.05$ ）；移植后30d、60d干预组的总蛋白均高于对照组（ $P < 0.05$ ）；移植后60d干预组的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、甘油三酯低于对照组（ $P < 0.05$ ）；移植后30d干预组的HDL-C低于对照组（ $P < 0.05$ ）。2. 两组患者移植后造血重建的时间：干预组的粒系重建时间早于对照组（ $P < 0.05$ ），两组巨核系重建天数无明显统计学意义（ $P > 0.05$ ）。3. 两组患者移植后的淋巴细胞亚群变化：移植后60d干预组的辅助T淋巴细胞（CD4+细胞）、调节性T细胞（Treg细胞）均高于对照组（ $P < 0.05$ ），移植后30d对照组的Treg细胞高于移植后60d（ $P < 0.05$ ）。T淋巴细胞（CD3+细胞）、抑制T淋巴细胞（CD8+细胞）、B淋巴细胞（CD3-CD19+细胞）无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。4. 两组患者移植后的细胞因子变化：移植后30d、60d干预组的肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）均低于对照组（ $P < 0.05$ ），白介素-2（IL-2）、白介素-4（IL-4）、白介素-6（IL-6）、白介素-10（IL-10）无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。5. 两组患者移植后的aGVHD标志物变化：移植后30d干预组的可溶性生长刺激表达基因2蛋白（sST2）显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），移植后60d干预组的可溶性白细胞介素-2受体（sCD25）低于移植后30d（ $P < 0.05$ ），再生胰岛衍生蛋白3 $\alpha$ （REG3 $\alpha$ ）、可溶性肿瘤坏死因子受体1（sTNFR1）、弹性蛋白酶抑制因子（Elafin）无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

结论：实施营养支持治疗不仅能够改善造血干细胞移植患者的营养不良状况，缩短粒系重建时间，还可促进淋巴细胞亚群的重建，尤其增加Treg细胞的数量，降低TNF- $\alpha$ 的释放，进而减少发生aGVHD的风险并改善患者的预后。

关键字 造血干细胞移植；营养治疗；aGVHD；造血重建；淋巴亚群

## **Loss of NLRP6 expression increases the severity of intestinal injury after syngeneic hematopoietic cell transplantation**

Shengyun Zhu, Xue Zhang, Kairen Xu, Jing Liang, Weiwei Wang, Lingyu Zeng, Kailin Xu, Shengyun Zhu  
Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, China

NLRP6 plays a crucial role in maintaining intestinal homeostasis by regulating the interaction between the intestinal mucosa and the microbiota. However, the impact of NLRP6 deficiency on intestinal damage following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains poorly understood. In this study, we established a syngeneic HSCT mouse model using C57BL/6 mice as donors and NLRP6<sup>-/-</sup> or C57BL/6 mice as recipients. Our findings revealed that NLRP6 deficiency had minimal influence on peripheral blood cell counts or splenic immune cell proportions in transplanted mice. However, it exacerbated pathological changes in the colon and small intestine on day 14 post-transplantation, accompanied by increased proportions of macrophages, dendritic cells, and neutrophils. Furthermore, NLRP6 deficiency resulted in elevated expression of MPO and CD11b, while reducing the levels of mature caspase-1 and mature IL-1 $\beta$  in the intestine. Moreover, NLRP6 deficiency disturbed the expression of apoptosis-related molecules and decreased the tight junction protein occludin. Notably, recipient mice with NLRP6 deficiency exhibited lower mRNA expression levels of antimicrobial genes, such as Reg3 $\gamma$  and Pla2g2d. The short-term increase in inflammatory cell infiltration caused by NLRP6 deficiency was associated with intestinal damage, increased apoptosis, reduced expression of antimicrobial peptides, and impaired intestinal repair. Taken together, our findings demonstrate that the loss of NLRP6 exacerbates post-transplantation intestinal damage in recipient mice. These outcomes offer additional insights into the function of NLRP6 in intestinal damage following transplantation.

Key Words hematopoietic stem cell transplantation, NLRP6, inflammasome, gut injury, antimicrobial peptides

## **Expression of VISTA regulated via IFN- $\gamma$ governs endogenous T cell function and exhibits correlation with the efficacy of CD19 CAR-T cell treated B-malignant mice**

Kai Zhao, Donghai Tang, Li Zhao, Fen Yan, Chunxiao Ren, Kailin Xu  
Blood Diseases Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

Background Despite continuous improvements in the new target and construction of CAR-T, relapse remains a significant challenge following CAR-T therapy. Tumor microenvironment (TME) strongly correlates with the



efficacy of CAR-T therapy. V-domain Ig suppressor of T cell activation (VISTA), which exerts a multifaceted and controversial role in regulating the TME, acts not only as a ligand on antigen presenting cells but also functions as a receptor on T cells. However, the characteristics and underlying mechanisms governing endogenous T cell activation by VISTA, which are pivotal for reshaping the TME, remain incompletely elucidated.

**Methods** The immunocompetent B-ALL, lymphoma, and melanoma murine models were employed to investigate the characteristics of endogenous T cells within the TME following CD19 and hCAIX CAR-T cell therapy, respectively. Furthermore, we examined the role of VISTA controlled by IFN- $\gamma$  signaling in regulating endogenous T cell activation and functionality in B-ALL mice.

**Results** We demonstrated that the administration of CD19 CAR-T or hCAIX CAR-T cell therapy elicited augmented immune responses of endogenous T cells within the TME of B-ALL, lymphoma, and melanoma mice, thereby substantiating the efficacy of CAR-T cell efficacy. However, in the TME lacking IFN- $\gamma$  signaling, VISTA levels remained elevated, resulting in attenuated cytotoxicity of endogenous T cells and reduced B-ALL recipient survival. Mice treated with CD19 CAR-T cells exhibited increased proportions of endogenous memory T cells during prolonged remission, which possessed the tumor responsive capabilities to protect against B-ALL re-challenge. Compared to wild-type (WT) CAR-T treated mice, the administration of IFN- $\gamma$  -/- CAR-T to both WT and IFN- $\gamma$  -/- recipients resulted in a reduction in the numbers of endogenous CD4+ and CD8+ effectors, while exhibiting increased populations of naïve-like CD4+ T and memory CD8+ T cells. VISTA expression consistently remained elevated in resting or memory CD4+ T cells, with distinct localization from PD-1 expressing T subsets. Blocking the VISTA signal enhanced DC-induced proliferation and cytokine production by syngeneic T cells.

**Conclusion** Our findings confirm that endogenous T cell activation and functionality are regulated by VISTA, which is associated with the therapeutic efficiency of CAR-T and provides a promising therapeutic strategy for relapse cases in CAR-T therapy.

**Key Words** CAR-T therapy, VISTA, CD19 CAR-T cell

## Thrombin receptor activating peptide-6 regulates T-cell mediated allogeneic reaction

Liu cong, Qiu Lan, Kexin Zhang, Yiwen Liang, Kailin Xu, Bin Pan

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College

G protein coupled receptor 15 (GPR15) exerts immune regulatory functions. We previously showed knockout of GPR15 increased acute graft-versus-host disease (aGVHD). However, GPR15L, the natural ligand of GPR15, does not significantly decrease murine aGVHD. Small molecules that targeting GPR15 may help to suppress T-cell mediated alloreactivity. In this study, by using a GPR15/ $\beta$ -arrestin 2 reporter cell line, we found thrombin receptor activating peptide-6 (TRAP-6) interacted with GPR15 through screening the G protein coupled receptor small molecule reservoir. TRAP-6 significantly decreased cell viability in the in vitro mixed lymphocyte reaction (MLR). We confirmed the anti-aGVHD effect of TRAP-6 in two murine allotransplant models. TRAP-6 reduced pathological scores and proportions of Th1 cells in liver and colon. Of note, the anti-aGVHD effect of TRAP-6 was

not observed in recipients that transplanted with GPR15 knockout (GPR15 KO) donor T cells. Because TRAP-6 was originally identified as an agonist of coagulation factor II thrombin receptor (F2R), we also used F2R knockout (F2R KO) donor T cells to test the effect of TRAP-6. Interestingly, TRAP-6 still reduced aGVHD in the F2R KO allotransplant model. We confirmed binding of TRAP-6 and GPR15 in vitro by using pull-down assay and confocal microscope. In the in vitro MLR, TRAP-6 decreased percent of Th1 cells but increased percent of Treg cells. In a transwell culture assay, comparing with the strong chemotactic effect of GPR15L, TRAP-6 showed a weaker chemotactic effect on Treg cells. These effects all depended on expression of GPR15 but not F2R. In the in vitro cultured T cells, TRAP-6 increased protein levels of GRK5 and phosphorylated ERK1/2 which are downstream of the GPR15/ $\beta$ -arrestin 2 pathway. RNA-seq analysis indicated TRAP-6 down-regulated inflammatory pathways such as leukocyte activation and cytokine reactions in wild type T cells, an effect not seen in GPR15 KO T cells. The interaction between TRAP-6 and F2R could induce coagulation disorder and might have unfavorable impact on recipients because TRAP-6 treatment decreased blood platelet count. Since F2R is extensively expressed on different types of cells, using a mutated TRAP-6, which only interacts with GPR15, might help to avoid such defects. Through using alanine scanning on TRAP-6, we found the mutant peptide (L $\rightarrow$ A) exerted anti-allereaction effect but significantly reduced the function in inducing platelet aggregation. In conclusion, we found TRAP-6 decreased murine aGVHD through interacting with GPR15.

Key Words G protein coupled receptor 15; graft-versus-host disease; thrombin receptor activating peptide-6

## 血液病患者移植后发生眼部移植抗宿主病相关因素的系统评价和meta分析

王媛媛、李锋

中国人民解放军东部战区总医院

目的：移植后患者生活质量（QOL），已成为一个值得持续关注和优先考虑的领域。研究表明，与普通人群相比，患有眼部移植抗宿主病（oGVHD）的患者QOL明显更差。然而，目前关于oGVHD发生的影响因素并不明确。本综述旨在系统地识别和综合已发表的学术研究，探讨影响oGVHD发生的因素，为oGVHD的治疗与预防提供科学依据。

方法：全面系统检索PubMed、Embase、Web of Science、SinoMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台和维普网数据库中关于oGVHD影响因素的横断面研究、队列研究，检索时间为建库至2023年12月。由2名研究者筛选文献，并进行质量评价、数据提取，采用Stata15.0MP软件进行Meta分析。

结果：共纳入18篇文献，包括5篇横断面、3篇前瞻性队列和10篇回顾性队列，包括接受造血干细胞移植的血液病患者共4480名，其中1755名患者被诊断为oGVHD，涉及影响因素21个。Meta分析结果显示，oGVHD发生率为36.7% [95%CI (0.285, 0.454)]。其中，以NIH标准为诊断依据的oGVHD发生率为46.6% [95%CI (0.391, 0.543)]；以ICCGVHD为依据的为32.2% [95%CI (0.163, 0.506)]；而自行定义诊断标准的为30.5% [95%CI (0.160, 0.474)]。Meta分析结果显示，高龄患者 [OR=1.10, 95%CI (1.00, 1.20)]、女性供者 [OR=1.48, 95%CI (1.20, 1.83)]、亲缘性供体 [OR=1.55, 95%CI (1.27, 1.89)]、外周血 [OR=1.81, 95%CI (1.38, 2.39)]、急性移植抗宿主病 [OR=1.74, 95%CI (1.29,

2.35) ]、慢性移植物抗宿主病 [OR=3.04,95%CI (1.08, 5.82) ]、口腔 [OR=6.22,95%CI (1.29, 30.01) ]及皮肤GVHD [OR=5.55,95%CI (2.41,12.79) ]是oGVHD发生的危险因素 (P<0.05)。

讨论：现有 Meta 分析结果表明，受者年龄、供者性别、供体类型、干细胞来源、是否发生 aGVHD、是否发生 cGVHD、是否发生口腔以及皮肤 GVHD 是 oGVHD 发生的相关因素。临床需要关注相关移植后患者，对患者进行 oGVHD 风险评估、推广基线眼科检查，对高危患者进行评估和监测，早期识别和治疗 oGVHD，避免其产生更严重的损伤并防止视力丧失，这对至提升 HSCT 后血液病患者的 QOL 至关重要。

关键字 血液病；造血干细胞移植；眼部移植物抗宿主病；移植物抗宿主病；影响因素分析；Meta 分析

## Endothelial progenitor cells improve intestinal homeostasis after hematopoietic stem cell transplantation in mice

Shengyun Zhu, Chaoran Lv, Pengjie Wu, Huiqi Li, Lu Liu, Lingyu Zeng, Kailin Xu  
Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

Transplant conditioning regimens disrupt the intestinal barriers, leading to delayed vascularity and impeded the regenerative process. Revascularization is essential for intestinal tissue repair. However, our understanding of the specific mechanisms underlying the use of cellular therapy to accelerate intestinal repair is currently limited. To address this knowledge gap, we conducted a study to investigate the effects and potential benefits of endothelial progenitor cells (EPCs) infusion on the recovery of intestinal homeostasis in a hematopoietic cell transplantation mice model. Our results revealed that the EPCs infusion improved the structure status of the intestine, as demonstrated by a well-preserved crypt structure, longer villi, reduced infiltration of inflammatory cells, and increased expression of ZO-1 and MECA-32. Additionally, significant differences in lymphocyte proportions were observed in mesenteric lymph nodes between the BMT and EPC groups, with the EPC group showing significantly lower Tc1, Th1, and a later peak of Tc17 cells, as well as elevated expression of immune regulatory molecules IL-10, IL-17, IL-18, and NLRP6. Mechanistically, the EPCs infusion upregulated phos-ERK1/2 and downregulated phos-p38 MAPK at early transplantation. The richness of intestinal microbiota changed significantly, and Erysipelotrichaceae was identified as the main species to differentiate the BMT and EPC treatments. This species exhibited a significant negative correlation with IL-10 and IL-18 in the EPC group. Taken together, this study highlights the protective role of EPCs in post-transplantation intestinal damage, and identifies critical immune cells, signaling pathways, and selectively enriched intestinal microbes contributing to the beneficial effects of EPCs infusion during intestinal repair.

Key Words endothelial progenitor cells, hematopoietic stem cell transplantation, intestinal microbes, Tc cells, IL-18, ERK1/2

## 造血干细胞移植后的血液病患者ICU治疗及转归

王栋、梁佩淇、谢妍、刘子溢、李倩、高梦、吴德沛、付建红  
苏州大学附属第一医院

目的：分析并探讨异基因造血干细胞移植（allogenic stem cell transplantaion, allo-HSCT）后收治至血液专科ICU的患者治疗情况及预后转归。

方法：回顾性分析2020年10月至2024年4月收治至苏州大学附属第一医院血液ICU的75例allo-HSCT后（ $\geq 28$ 天）患者的临床数据，并进行生存分析、多因素分析等。

结果：75例患者中，接受ICU治疗的中位时间为移植后173天（33-1683天），入ICU病因的前五位为肺部感染（38.7%）、消化道出血（13.3%）、感染性休克（12.0%）、移植物抗宿主病（12.0%）和血栓性微血管病（6.7%）。患者在ICU住院的中位时间为9天（0-41天），29.3%的患者在住院期间依赖血管活性药物，33.3%和20.0%的患者在住院期间需要无创呼吸机和气管插管辅助通气。经ICU治疗，41例（54.7%）患者好转出ICU，34例（45.3%）患者好转出院，中位随访时间387天（17-1252天），患者总生存率为38.5%（95% CI, 29.4-50.6%）。将患者分为生存组和死亡组，多因素分析显示高胆红素、SOFA评分高、APACHE II评分高、依赖血管活性药物以及机械通气等是患者ICU住院期间死亡的危险因素。

结论：allo-HSCT后收治至ICU的患者以肺部感染居首位，患者总体病情危重，死亡率高；高胆红素、高SOFA评分、依赖血管活性药物等是预后不良的危险因素。

关键字 造血干细胞移植，重症监护室

## 低剂量ATG联合低剂量PTCY在单倍体移植GVHD的预防作用

余先球、费小明、王丽霞、雷芳、陆雯萍、张硕、严琦、杨元林、韦卫萍、季艳萍、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：回顾性分析低剂量抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)联合低剂量移植后环磷酰胺(post transplantation cyclophosphamide, PTCY)预防单倍体移植患者移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD)的疗效及安全性。

方法：收集2020年3月至2024年4月在江苏大学附属医院血液科行单倍体移植的12例患者资料，其中11例接受清髓预处理方案参照“北京方案”，1例65岁患者予含氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安的RIC预处理方案。患者GVHD预防方案为：ATG 1.5 mg/kg, -5~-2d；环孢素2.5 mg/(kg·d)，从-7d开始使用，胃肠道反应减轻后改口服，+100d后逐渐减量，+180d停用；吗替麦考酚酯片250mg bid, -9d~+35d；小剂量甲氨蝶呤:15mg +1d, 10mg +3d、+6d、+11d；低剂量PTCY 16.5 mg/kg +3d、+4d。分析患者植入情况、GVHD的发生情况、生存情况。

结果：12例患者中11例为急性白血病，1例为骨髓增生异常综合征；中位随访549.17(30-1592)天；中性粒细胞植入的中位时间14.42(11-17)天、血小板植入的中位时间19.75(12-34)天；I~II度aGVHD发

生率为33.33%(4/12), 予甲泼尼龙治疗后控制, Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 发生率8.33%(1/12), 为1例ALL患者在移植后+1年4月时DLI治疗后诱发Ⅲ度皮肤、肝脏aGVHD; 轻度 cGVHD 的发生率为0、中重度cGVHD 的发生率8.33% (1/12), 为1例ALL患者在移植后1年4月时DLI治疗后诱发aGVHD后迁延出现多色皮肤、眼干、口干、转氨酶升高; 复发率16.67%(2/12); 非复发死亡16.67%(2/12), 一例为移植后+70因CMV肺炎死亡, 一例为移植后+37天因肺部感染死亡; 总生存率75% (9/12); 出血性膀胱炎的发生率为41.67%(5/12), 均为BKV激活引起, 予撤减免疫抑制、加强水化、碱化、左氧氟沙星及高压氧治疗后均较快控制。EB病毒激活率83.33%(10/12), 其中有2例患者接受利妥昔单抗清EBV治疗, 未发生PTLD; 巨细胞病毒激活率25%(3/12), 其中1例因CMV肺炎死亡。

讨论: 单倍体移植过程中采用低剂量ATG联合低剂量PTCY方案作用GVHD的预防方案具有植入较快、较低的GVHD发生率及非复发死亡率等优点; EB病毒及BK病毒激活率略高, 但未增加PTLD的发生, 出血性膀胱炎经积极治疗均较快控制。

关键字 单倍体移植; 低剂量ATG; 低剂量PTCY

## 来特莫韦治疗及二级预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的临床研究

徐婷<sup>1,2</sup>、李东洋<sup>2</sup>、马骁<sup>1,2</sup>

1. 苏州大学附属第一医院; 2. 苏州弘慈血液病医院

目的: 探究来特莫韦治疗及二级预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的疗效及安全性。

方法: 搜集2022年3月至2023年3月苏州弘慈血液病医院使用来特莫韦治疗CMV病毒感染的17例患者的临床资料, 回顾性分析了这些患者CMV-DNA转阴时间及后续CMV-DNA在阳性的情况、药物使用过程中的副反应。

结果: 所有17例患者, 仅1例患者使用单药来特莫韦抗CMV病毒, 余患者均联合一线抗病毒药物(更昔洛韦或磷甲酸钠)。单药患者CMV-DNA转阴时间为30d。剩余16例患者中, 仅1例在使用来特莫韦期间未转阴, 余均获得CR, 其中包括视网膜炎受累患者。使用来特莫韦后外周血CMV-DNA拷贝数首次转阴时间中位数为7(3-30)d。CMV视网膜炎患者在外周血CMV-DNA转阴后, 继续玻璃体内注射更昔洛韦联合来特莫韦治疗, 在使用来特莫韦第48d获得CR。所有患者在获得CR后继续口服来特莫韦, 做为二级预防。随访至今, 除1例女性MDS患者因颅内感染于移植后+4月死亡, 余均存活至今, 且CMV病毒未再激活。来特莫韦治疗及后期预防的患者表现出良好的耐受性, 仅1例在治疗过程中出现恶心、呕吐, 余患者未观察到与药物明显相关的副作用。

结论: 来特莫韦治疗及二级预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染安全、有效, 需大样本数据进一步证实。

关键字 来特莫韦, 异基因干细胞移植, CMV血症, 疗效



## 造血干细胞移植后血脂异常的临床分析

苏瑾文、韩思懿、华雯玺、吴德沛、韩悦  
苏州大学附属第一医院

目的：描述我中心造血干细胞移植术后血脂代谢紊乱的发病率，研究血脂异常代谢与移植后内皮功能紊乱相关疾病的关联，指导移植后血脂异常的临床干预。

方法：收集我中心2019年10月至2021年3月之间行造血干细胞移植患者的数据，包含基本信息，移植前基线、移植后首次血脂异常、血脂异常峰值及末次随访血脂数据及发病时间，描述无并发症组、TA-TMA组及aGVHD组患者血脂异常的发病率和发病类型。

结果：共收集210例造血干细胞移植患者的临床数据，发生血脂异常的患者有178例（84.7%），其中高甘油三酯血症161例/高LDL血症59例（76.7% vs. 28.1%）。TA-TMA患者组（n=30）血脂异常发生率为46.7%，高甘油三酯血症发生率为43.3%，高LDL血症发生率为20%。TA-TMA患者组血脂异常发生率较低的原因可能是近半数患者移植后早起出现TG/LDL的一过性升高，2周内迅速回落至正常，提示血脂代谢紊乱难以持续，同样的现象在aGVHD患者组也有表现。aGVHD患者组（n=10）仅3例患者发生移植后血脂异常，且GVHD级别较低，分别为2例肠道2级aGVHD，1例皮肤1级aGVHD，未发生血脂异常的7例患者均发生了2-4级aGVHD。

结论：造血干细胞移植后血脂代谢紊乱发生率极高，移植后早期未发生血脂异常的患者更容易发生TA-TMA或2-4级aGVHD。

关键字 造血干细胞移植、血脂代谢紊乱、移植相关血栓性微血管病、急性移植物抗宿主病

## 造血干细胞移植患者的营养状况及其对预后的影响

岳梦园、郑贵菊、郝子怡、司叶俊、杨萧天、张兵、张彦明  
淮安市第二人民医院（淮安仁慈医院）

目的：监测造血干细胞移植（HSCT）患者营养相关指标的变化，探讨其与患者预后的关系，为临床实施营养干预提供依据。

方法：收集2016年10月至2020年10月徐州医科大学附属淮安医院68例HSCT患者的临床资料，监测患者移植前及移植后14 d、30 d、60 d、90 d的体重、体质指数（BMI）、生化等营养相关指标，并监测患者移植后100天内急性移植物抗宿主病（aGVHD）的发生及两年生存情况，分析患者营养指标与aGVHD的发生及临床结局的关系。采用SPSS 26软件对数据进行统计分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果：1. 患者移植后存在营养风险：① 移植后患者BMI较移植前均明显下降，移植后90 d较移植前下降最为明显（ $P < 0.05$ ）；② 移植后早期阶段患者白蛋白及前白蛋白较移植前明显下降，移植后期阶段较早期阶段有所上升（ $P < 0.05$ ）；③ 移植后甘油三酯较移植前明显升高，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）较移植前明显下降（ $P < 0.05$ ）。2. 移植后发生aGVHD的患者血糖、甘油三酯均高于未发生aGVHD组（ $P < 0.05$ ）；发生aGVHD患者的白蛋白、前白蛋白均低于未发生aGVHD组（ $P < 0.05$ ）。3. 移植

后存活组患者的总蛋白、白蛋白高于非存活组 ( $P<0.05$ )。生存曲线示总蛋白 $>60\text{g/L}$ 、白蛋白 $>35\text{g/L}$ 的患者总体生存率 (OS) 优于总蛋白 $<60\text{g/L}$ 、白蛋白 $<35\text{g/L}$ 的患者 ( $P<0.05$ )。

结论: 患者身体测量指标及生化指标变化可综合评估造血干细胞移植患者的营养状况, 发生aGVHD的患者营养状况较未发生aGVHD者差, 营养状况良好的患者预后优于营养状况差的患者。

关键字 造血干细胞移植; 营养评估; 急性移植物抗宿主病; 预后

## 自体与异基因造血干细胞移植 治疗T淋巴母细胞淋巴瘤的疗效和预后分析

朱颖、黄海雯

苏州大学附属第一医院

目的: 造血干细胞移植是治疗T淋巴母细胞淋巴瘤的重要治疗方法。本研究旨在分析自体与异基因造血干细胞移植治疗T淋巴母细胞淋巴瘤的疗效, 并探讨影响移植患者预后的因素。

方法: 本研究回顾性地分析了2010年10月至2023年5月在苏州大学附属第一医院接受造血干细胞移植的81例T-LBL患者, 其中首次自体造血干细胞移植22例 (Auto-HSCT组) 和首次异基因造血干细胞移植59例 (Allo-HSCT组)。采用SPSS 27.0软件和R 4.2.1软件进行统计学分析, 卡方检验和Fisher精确检验分析分类变量, t检验和Kruskal-Wallis秩和检验分析连续型变量。采用Kaplan-Meier法分析总生存期 (Overall Survival, OS) 和无进展生存期 (Progression-Free Survival, PFS), Log-rank检验计算组间差异。采用竞争风险模型分析累积复发率 (Cumulative Incidence Rate, CIR) 和非复发死亡率 (Non-Relapse Mortality, NRM), Fine-Gray检验计算组间差异。采用倾向性评分匹配法进一步达到组间均衡。采用Cox回归模型分析OS和PFS的独立影响因素, 竞争风险模型分析CIR的独立影响因素。

结果: 1. 基线特征: 81例T-LBL患者中, 男性58例 (71.6%), 女性23例 (28.4%), 接受移植时中位年龄29岁 (9-60岁), Auto-HSCT组和Allo-HSCT组接受化疗疗程中位数分别为5 (4-8) 和4 (2-12), 差异具有统计学意义 ( $P=0.005$ ), 其余基线特征均无显著差异。

2. 造血重建: 81例患者均完成造血重建, Auto-HSCT组和Allo-HSCT组粒系重建的中位时间分别为10天 (8-12天) 和11.5天 (范围10-18天) ( $P<0.001$ ), 巨核系重建的中位时间分别为11天 (7-15天) 和14天 (10-36天) ( $P=0.006$ ), 差异有统计学意义。

3. 生存分析: 截至随访日期, 中位随访时间为41.4个月 (2.3-160.4个月)。Auto-HSCT组和Allo-HSCT组的3年OS率分别为78.6%和77.2% ( $P=0.885$ ), 3年PFS率分别为59.2%和72.9% ( $P=0.226$ ), 3年CIR分别为42.2%和26.1% ( $P=0.217$ ), 3年NRM分别为0%和9.1% ( $P=0.153$ ), 差异均无统计学意义。

4. 亚组分析: 对于既往接受过多线化疗的复发或难治性患者, Allo-HSCT组比Auto-HSCT组具有更好的OS (HR=8.27, 95%CI: 1.14~59.92,  $P=0.037$ )。对于骨髓受累 (HR=3.56, 95%CI: 1.16~10.92,  $P=0.026$ )、接受过多线化疗 (HR=14.73, 95%CI: 1.32~164.73,  $P=0.029$ ) 和预处理方案含TBI (HR=7.55, 95%CI: 1.05~54.58,  $P=0.045$ ) 的患者, Allo-HSCT组比Auto-HSCT组具有更好的PFS。

5. 多因素分析: 影响81例T-LBL患者OS的独立危险因素为移植前疾病缓解状态未达到CR1 (HR=7.02, 95%CI: 2.38~20.73,  $P<0.001$ ), 影响PFS的独立危险因素为移植前LDH升高 (HR=2.82, 95%CI: 1.17~6.81,  $P=0.021$ ) 和移植前疾病缓解状态未达到CR1 (HR=3.51, 95%CI: 1.31~9.43,  $P=0.013$ ), 影响累积复发率的独立危险因素为Ann Arbor分期III-IV期 (HR=9.78, 95%CI: 1.89~50.53,

P=0.007)和移植前疾病缓解状态未达到CR1(HR=7.02, 95%CI: 2.38~20.73, P<0.001)。

6. 倾向性评分匹配: 匹配后Auto-HSCT组和Allo-HSCT组OS(P=0.799)和NRM(P=0.209)的差异仍无明显统计学意义, 匹配后两组PFS(P=0.114)和CIR(P=0.114)的差异较匹配前更大。

结论: 在T淋巴母细胞淋巴瘤中, Auto-HSCT和Allo-HSCT均是改善长期生存的有效方法, Allo-HSCT表现出更好的PFS、更低的CIR和更高的NRM的趋势。对于骨髓受累的患者, Allo-HSCT比Auto-HSCT具有明显更好的PFS; 对于既往接受过多线化疗的复发或难治性患者, Allo-HSCT比Auto-HSCT具有明显更好的OS和PFS。移植前疾病缓解状态未达到CR1是影响所有移植患者OS、PFS和CIR的独立危险因素。

关键字 T淋巴母细胞淋巴瘤; 自体造血干细胞移植; 异基因造血干细胞移植

## 层流室功能锻炼在造血干细胞移植患者中的应用

于友欢、张小花、杨蕊、司叶俊

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的: 探讨层流室功能锻炼在造血干细胞移植患者中的应用效果, 评估其对患者生理恢复、免疫功能、心理状态及生活质量的综合影响。

方法: 本研究选取了2017至2022年期间, 共计120例接受造血干细胞移植的患者, 并依据入组意愿和安全评估将其分为实验组和对照组各60例。实验组患者在术后的恢复阶段, 接受次序性、系统性的层流室功能锻炼计划, 包括低强度有氧运动、关节活动和呼吸训练等, 而对照组患者则接受常规的康复护理。

结果: 研究表明, 实验组患者的体力恢复、肌力及运动耐力显著优于对照组。具体表现为, 6分钟步行测试(6-Minute Walk Test, 6MWT)距离显著增加( $560 \pm 45$ 米 vs  $490 \pm 50$ 米,  $p < 0.01$ ), 握力测试(Hand Grip Strength Test)数据显著提升( $25.4 \pm 3.1$ 公斤 vs  $21.3 \pm 3.4$ 公斤,  $p < 0.05$ )。此外, 功能锻炼对免疫功能的恢复也有显著影响。通过对外周血中T细胞、B细胞及NK细胞的检测, 发现实验组患者在术后第30天和第60天的免疫细胞数量及比例较对照组显著改善( $p < 0.05$ )。

在心理健康及生活质量评估中, 实验组患者的焦虑、抑郁评分低于对照组(HADS-A:  $6.3 \pm 1.2$  vs  $8.7 \pm 1.5$ ,  $p < 0.05$ ; HADS-D:  $5.8 \pm 1.1$  vs  $7.9 \pm 1.4$ ,  $p < 0.05$ ), 总体生活质量评分显著更高(EORTC QLQ-C30:  $75.5 \pm 6.2$  vs  $68.3 \pm 5.7$ ,  $p < 0.01$ )。这些结果表明, 层流室功能锻炼不仅有助于身体功能的恢复, 还显著改善了患者的心理状态和整体生活质量。

结论: 本研究证实了层流室功能锻炼在造血干细胞移植患者中的显著临床益处。通过系统性的功能锻炼, 可以有效促进患者的体力恢复、增强免疫功能、减轻心理压力, 并提升总体生活质量。未来, 应进一步推广和规范该干预措施, 并通过大样本、多中心的随机对照研究验证其广泛应用价值, 从而优化造血干细胞移植患者的康复策略。

关键字 层流室; 功能锻炼; 造血干细胞移植; 康复策略

## 12例异基因造血干细胞移植后神经系统并发症回顾性分析

张兵、万艳、周红、张兴霞、杨萧天、司叶俊、黄赛兰、  
王力、姜惠然、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：探讨异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）后中枢神经系统(CNS)并发症的发生率、影响因素及预后，以提高Allo-HSCT后CNS并发症的认识程度和诊治水平，减少该类疾病发生率，改善患者的生存。

方法：研究对象为自2020年1月至2023年12月在淮安市第二人民医院行Allo-HSCT的77例患者，对其中发生CNS并发症患者的临床特点进行回顾性分析。

结果：1、77例Allo-HSCT患者中共12例发生了CNS并发症，发生率为15.58%。其中1例发生在预处理过程中，其余患者均发生在干细胞回输后。单倍型和同胞全相合Allo-HSCT后CNS并发症的发生率分别为15.15%(10/66)和18.18%(2/11)。恶性血液病中的发病率为12.9% (8/62)，非恶性疾病中的发病率为26.67%(4/15)。2、病因：药物相关性脑病（钙调磷酸酶抑制剂所致脑病及可逆性后部脑病）（41.67%）、免疫介导的神经病变（33.33%）、病毒性脑炎（HHV-6B、CMV）（16.67%）、出血（8.33%）。3、干预措施：常见临床表现为癫痫发作及认识改变。5例药物性相关性脑病通过停药、更换免疫抑制剂治疗后，病情明显好转。4例免疫介导的神经病变主要表现为多发神经根及周围神经损害，脑脊液有蛋白-细胞分离现象，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。2例患者早期行血浆置换，后连续应用丙球，疾病明显改善。另外2例患者以下肢麻木、肌力减退进行性加重，病情进展快，最终死亡。1例患者血小板尚未重建，自发颅内出血，最终死亡。1例患者病毒性脑炎（HHV-6B、CMV）、重症肺炎、且合并IV度GVHD所致死亡。4、预后转归：患者总体病死率为91.67% (11/12)，其中33.33%(4/12)的患者死亡原因为CNS并发症（免疫介导的神经病变、病毒性脑炎、颅内出血），58.33%(7/12)的患者主要死亡原因为感染合并IV度移植物抗宿主病（GVHD）。

讨论：异基因造血干细胞移植后的神经系统并发症是移植相关死亡率的一个重要原因。临床表现具有非特异性，诊断困难。相关因素包括药物相关毒性（如PRES）；感染（细菌、病毒、真菌等）；代谢性脑病；脑血管疾病；免疫介导性疾病；微血管病变；恶性肿瘤（复发、淋巴细胞增殖性疾病），临床发生率11%~56%。早期诊断和积极有效的治疗可以降低不可逆并发症以及移植相关死亡的风险，改善患者的预后。

关键字 异基因造血干细胞移植、中枢神经系统并发症



## 内皮活化与应激指数在异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病中的预测作用

陈伟、陆丰艺、韩倩楠、胡瑾、赵欢欢、高雯暇  
徐州医科大学附属医院

目的：探讨内皮活化与应激指数（EASIX）与异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）后急性植物抗宿主病（aGVHD）的发生严重程度及预后的相关性。

方法：回顾性分析2016年1月至2021年12月在徐州医科大学附属医院进行allo-HSCT的87例急性髓系白血病（AML）患者的临床资料。分析预处理前的内皮活化与应激指数（EASIX-pre）与aGVHD严重程度的关系，研究其对患者总生存期（OS）和无复发生存期（RFS）的影响。

结果：ROC分析示EASIX-pre对aGVHD严重程度有较好的预测价值，并据其截断值（6.19）将其分为两组。与EASIX-pre $\leq$ 6.19组相比，EASIX-pre $>$ 6.19组发生2-4级aGVHD时间更短（中位时间，54.5天 vs ? 天， $P < 0.001$ ）、OS（中位时间，54个月 vs 未达到， $P = 0.013$ ）和RFS更差（中位时间，47个月 vs 未达到， $P = 0.010$ ），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。多因素COX回归分析中，EASIX-pre $>$ 6.19是影响AML患者allo-HSCT后OS的独立危险因素。

结论：EASIX-pre有助于识别AML患者aGVHD的严重程度及发生时间，EASIX-pre $>$ 6.19是AML患者allo-HSCT后OS的独立预后不良因素。

关键字 异基因造血干细胞移植；急性髓系白血病；内皮活化与应激指数；急性移植物抗宿主病；预后分析

## 非血缘脐血移植治疗老年复发难治性白血病的疗效观察

袁钟姝、张凡、周琛、张忠平、施玲玲、毛倩雅、丁家华  
南京明基医院

目的：观察脐血移植治疗老年复发难治性白血病的疗效及安全性

方法：收集2021年4月至2024年5月在南京明基医院进行脐带血干细胞移植的5例老年复发难治性白血病患者的临床资料。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：5例患者均经骨髓穿刺明确诊断为急性髓系白血病，中位年龄：60岁（59-63岁），男性3例，女性2例。平均体重为57.4kg。2例女性患者接受双份脐血输注，余3例男性患者接受单份脐血输注。5例均为多次化疗后复发或难治性白血病，均为首次移植。

造血恢复及生存情况：中位随访时间 373天（277-1131天），OS 100%。5例患者粒细胞均成功植入，外周血WBC $>$ 1.0 $\times$ 10<sup>9</sup>L-1 ANC $>$ 0.5 $\times$ 10<sup>9</sup>L-1 的中位时间为22天，5例患者后续均脱离血小板输注，其Plat $>$ 20 $\times$ 10<sup>9</sup>L-1的中位时间为31天。

并发症及不良反应：1例发生肠道GVHD，表现为轻度腹痛、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，4例患者发生轻度皮肤排异，予外用糖皮质激素、口服环孢素等免疫调节剂后缓解，1例患者移植后未观察到任何移植排异相关症状，2例患者发生巨细胞病毒感染性肺炎，予磷酸酸钠、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。5例患者定期随访接受骨髓穿刺涂片、流式细胞学检测微小残留检测，结果提示5例患者均病情平稳，无白血病复发。

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5例患者在快速减停免疫抑制剂过程中出现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 脐血移植 老年 复发难治 急性髓系白血病

## 罗米司亭联合间充质干细胞 在移植后血小板减少治疗中的应用

万艳、张兴霞、张兵、周红、林国强、王力、姜惠然、司叶俊、杨萧天、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：探讨罗米司亭联合间充质干细胞(MSC)治疗异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)后血小板减少的有效性及安全性

方法：(1)回顾Allo-HSCT后血小板减少的患者病例资料，分析诊治过程。(2)以“罗米司亭、间充质干细胞、血小板减少”为关键词，通过万方进行中文文献检索，以“Romiplostim、MSCs、Thrombocytopenia”为关键词，通过PubMed数据库检索英文文献，结合指南文献进行学习。

结果：病例：1.患者，男，30岁，Ph+ B-ALL,中华库全相合外周干细胞移植(男供男, B+供B+),预处理方案：MeCCNU+BU+CTX+Ara-C+ATG(司莫司汀450mg×1d;白消安0.8mg/kg q6h×3d;环磷酰胺1.8g/m<sup>2</sup>×2d;阿糖胞苷2g/m<sup>2</sup> q12h×2d;抗人胸腺免疫球蛋白4.5mg/kg×3d);回输MNC 8.21×10<sup>8</sup>/kg, CD34+ 5.26×10<sup>6</sup>/kg;移植后短程MTX+CSA+MMF预防GVHD。移植后+11d,粒系、巨核系重建。血细胞逐步恢复正常。2024-02-19(移植后+5月),血小板(PLT)降至1×10<sup>9</sup>/L,白细胞、红细胞计数正常。2.辅助检查：骨髓形态：BMR,巨核185个,产板功能差;凝血功能、抗核抗体谱、病原学检查、血小板抗体、溶血试验正常;彩超：脾大小正常。诊断：免疫性血小板减少。3.治疗方案及转归：02-19予以地塞米松(40mg×4d,后续予以5-10mg qd维持)、免疫球蛋白20g×5d、TPO联合艾曲波帕50mg qd治疗无效,血小板输注无效,PLT维持(1-3)×10<sup>9</sup>/L。02-27、03-05、03-12、03-19予以利妥昔单抗(100mg qw×4)治疗,前3周未见血小板上升,03-13、03-20联合间充质干细胞输注(1×10<sup>6</sup>/kg),03-21 PLT最高升至16×10<sup>9</sup>/L。03-27、04-12予以间充质干细胞、罗米司亭250ug(4ug/kg)治疗,04-17 PLT升至正常。

讨论：Allo-HSCT后,超过10%的患者会出现继发性的血小板减少。HSCT后血小板减少的危险因素包括移植物抗宿主病、造血干细胞数量、抗HLA抗体、移植免疫和预处理方案的强度、巨细胞病毒、移植物来源、预处理前低PLT、铁超负荷等。Allo-HSCT后血小板减少症的机制复杂,主要涉及骨髓微环境异常、免疫微环境异常、骨髓内皮细胞和相关趋化因子的表达受损等。血小板生成素、静脉注射丙种球蛋白、地西他滨和利妥昔单抗常用于治疗,但疗效有限。

MSC是骨髓造血微环境的重要组成部分，是多能干细胞，可分泌多种支持造血的细胞因子，表达多种与造血细胞相互作用的粘附分子，可促进移植后造血干细胞的归巢、发育、分化和成熟。研究显示，ITP骨髓中MCS不同程度缺失，MCS可诱导免疫耐受，纠正免疫功能障碍，抑制血小板的破坏和抗体产生，促进巨核细胞的凋亡和成熟，增加血小板生成素的产生，最终增加血小板数量。

罗米司亭是一种TPO拟肽类药物，作用于TPO受体胞外区，促进成熟巨核细胞的增殖和分化。罗普司亭在治疗ITP中早期及总体应答率方面高于艾曲波帕、利妥昔单抗等。1  $\mu$ g/kg起始治疗，PLT达中位峰值 $34 \times 10^9/L$ 的中位时间仅需2.5天，提示罗普司亭可快速升板。

本病例前期一二线治疗效果不佳，罗米司亭联合间充质干细胞治疗后血小板上升迅速，提示两者协同作用，疗效显著，且安全性可，未见明显副作用。

关键字 罗米司亭、间充质干细胞、血小板减少

## 异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病临床特征分析

白丽云<sup>1</sup>、刘丹<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、刘立民<sup>2</sup>、何雪峰<sup>2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>、马骁<sup>2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：分析异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病（PTLD）的临床特征。

方法：收集2018年7月-2023年11月在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院诊断的PTLD患者的基本资料。

结果：共收集19例患者，其中男性12例，女性7例，中位年龄35（14-58）岁。急性髓系白血病9例，急性淋巴细胞白血病3例，重型再生障碍性贫血4例，再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿2例，急性混合细胞白血病1例。亲缘半相合移植16例，同胞全相合移植1例，无关供体全相合移植2例。PTLD发生的中位时间为移植后3（2-264）个月。其中15例合并EB病毒感染，3例合并人巨细胞病毒感染。15例发生在浅表淋巴结，1例侵犯乳腺，1例累及颅内，2例发生在鼻咽部扁桃体。14例病理类型为弥漫性大B细胞淋巴瘤，1例为浆母细胞型淋巴瘤，1例为多发性骨髓瘤，1例为局部单核B细胞增生，2例为成熟克隆性B淋巴细胞。治疗上，若有免疫抑制剂，首先减量，后接受其它治疗。其中接受利妥昔单抗治疗19例，接受CHOP方案化疗12例，接受供体淋巴细胞输注1例，接受PCD方案化疗1例。治疗后，完全缓解16例，部分缓解1例，因出现移植后其他并发症而无法评估2例，总有效率89.5%。

结论：移植后淋巴增殖性疾病是造血干细胞移植术后少见并发症，早期发现及治疗和疾病的预后密切相关。

关键字 造血干细胞移植；移植后淋巴增殖性疾病；EB病毒

## 海曲波帕治疗异基因造血干细胞可抑制后血小板减少的疗效分析

史文婷、陶善东、郑鑫琪、丁邦和、王春玲  
淮安市第一人民医院

目的：持续性血小板减少（prolonged thrombocytopenia,PT）是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)后的一种常见并发症，可导致出血事件的发生，与患者长期不良预后密切相关。目前对于移植后血小板减少的患者尚没有标准化的治疗方案。本文将分析血小板生成素受体激动剂（TPO-RA）海曲泊帕用于移植后血小板减少的疗效及安全性。

方法：回顾性分析2023年3月至2024年5月因allo-HSCT后血小板减少接受海曲泊帕治疗的4例患者。其中，急性淋巴细胞白血病1例，急性髓系白血病3例，均为亲缘间单倍体移植。4例均为继发性血小板重建失败(secondary failure of platelet recovery,SFPR)。本文对用海曲泊帕治疗移植后血小板减少患者的疗效、安全性进行评估。

结果：海曲泊帕的中位治疗时间为52 d，获得CR的患者有2例（50%），PR患者1例（25%），NR患者1例（25%），获得CR的中位时间为TPO-RA治疗后的40天。1例PR患者血小板计数 $>2010^9/L$ 但 $<5010^9/L$ ，仍在治疗中；1例NR患者血小板计数 $<2010^9/L$ 且未脱离血小板输注，最终因感染、GVHD、急性胰腺炎、急性心肌梗死而死亡。无患者因不良反应或不耐受药物停止治疗，其中1例出现急性心肌梗死，是否与海曲泊帕治疗相关有待商榷。与治疗前比较,患者血小板计数( $P=0.0001$ )较前明显增加。4例患者的中位随访时间为302d,1年总生存率为75%。

结论：海曲泊帕用于治疗allo-HSCT后血小板减少症患者有效率高，药物耐受性好，有引起血栓的风险，发生率低，可作为移植后血小板减少症较好的治疗选择。

关键字 海曲泊帕；异基因造血干细胞移植；血小板减少

## 以低剂量ATG为基础的减低强度的预处理方案能够改善患者生活质量降低器官毒性而不影响免疫重建

余正平、顾岩、吴雪、陈宝安、葛峥  
东南大学附属中大医院

目的：探索减低强度（RIT）预处理方案的可行性，相关毒副反应以及能否提高患者生活质量的数据。

方法：在我们的研究中，对111例血液系统恶性肿瘤患者的健康相关生活质量（HRQoL）进行了回顾性评估。

结果：对生活质量问卷的分析表明，35名RIT患者能够进行正常工作，并在移植后2至3个月恢复到基线功能水平。在清髓性预处理方案（MA）组中，只有24名患者能够恢复工作，这些患者在移植后6至

8个月恢复到其基线功能水平（68.6%对40.0%， $P=0.004$ ）。20%的RIT患者和52%的MA患者发生III-IV级器官毒性（ $P=0.001$ ），RIT和MA患者的III-IV期急性移植物抗宿主病（GVHD）累计发生率分别为13.7%和35.0%（ $P=0.015$ ）。

结论：RIT预处理方案对患者具有良好的耐受性，移植相关死亡率（TRM）和严重急性移植物抗宿主病的发生率较低。此外，这些方案最大限度地减少了与手术相关的毒性，改善了生活质量，并且不影响淋巴细胞重建；然而，两种方案的OS相似，因为RIT组的复发率相对增加。

关键字 预处理方案；异基因造血干细胞移植；减低剂量；移植物抗宿主病；生活质量

## 造血干细胞移植技术最新研究进展

王乐琴

东南大学附属中大医院

本综述探讨了造血干细胞移植（HSCT）技术在护理领域的最新进展，强调了随着移植技术的发展，护理策略必须相应更新以确保患者安全、提高移植成功率并改善生活质量。通过分析当前研究文献，本文概述了在护理实践中遇到的关键进展和挑战，指出了在预移植准备、移植过程中的管理以及移植后恢复期间，护理工作如何适应这些技术变革，以满足患者不断变化的需要。

关键字 造血干细胞移植；护理；研究进展；患者管理；并发症预防

## 异基因造血干细胞移植术后合并Wernicke-Korsakoff综合征2例

魏威

东南大学附属中大医院

目的：提高对异基因造血干细胞移植(HSCT)术后不常见的神经系统并发症——Wernicke-Korsakoff综合征的临床表现、诊断和治疗的认知及掌握。

方法：回顾分析自2021年6月至2024年6月在东南大学附属中大医院血液科接受allo-HSCT治疗，术后诊断Wernicke-Korsakoff综合征的2例病例的临床特点、诊疗经过以及预后随访。

结果：

病例1

女性，25岁，2021年6月诊断为急性髓系白血病伴inv(16) (p13.1;q22)，予AZA+HIA（阿扎胞苷+高三尖杉酯碱、去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷）诱导化疗达CR，后继续巩固化疗7疗程，持续CR。2022年6月患者接受改良Bu/Cy方案预处理的异基因无关供者外周血HSCT，移植d0出现腹泻，d+10腹泻停止，d+14出现恶心、呕吐、纳差，予肠内营养支持。移植回输后除出血性膀胱炎外病情大致顺利，d+65患者出现记忆力、时间定向力、计算力较前减退，双眼水平活动可见眼震，完善颅脑MR提示：双侧小脑半球、小脑蚓部、双侧岛叶及双侧额叶皮层、中脑导水管、双侧乳头体、双侧背侧丘脑及三脑室周围多发对称性FLAIR高信号，增强后双侧乳头体强化。考虑Wernicke-Korsakoff综合征，立即予维生素B1



0.1g/肌注, 3天后患者记忆力、定向力均较前明显好转, 9天后共济失调较前改善, 可自行站立活动等。目前患者造血干细胞移植后3年余, 一般状况均良好。

#### 病例2

男性, 67岁, 2023年4月诊断为骨髓增生异常综合征。未接受治疗, 后外周血原始细胞计数上升至23%, 诊断为AML伴MR, 行VA方案(阿扎胞苷+维奈克拉)诱导化疗后达完全缓解(CR)。后予巩固化疗5个疗程; 2023年10月复发, 后入组FLT3-ITD抑制剂临床试验, 4疗程后疗效评价CR; 行单倍体外周血造血干细胞移植。预处理方案为清髓性改良BuCy方案, 患者预处理期间出现食欲减退, +7d出现口腔溃疡, 伴有剧烈疼痛、影响进食, +50d出现神志淡漠, 反应欠佳, 上述症状逐渐加重, +52d神志昏迷, 自主睁眼, 但无自主言语, 四肢自主活动较前明显减少。神经系统查体: 昏迷状态, 双眼对光反射减弱, 巴宾斯基征可疑阳性。完善颅脑MR提示: 两侧脑干背侧、基底节区、两侧丘脑、两侧大脑中央沟旁及中央前回皮质见对称性异常信号, FLAIR高信号, T2WI稍高信号, T1WI呈等稍低信号, ADC、DWI可见弥散受限; 另两侧额叶皮层下、放射冠及侧脑室旁白质区见点片状异常信号影, T1WI呈等低信号, T2WI及FLAIR呈高信号, DWI与ADC弥散未见受限。临床考虑Wernicke-Korsakoff综合征, 立即予维生素B1治疗, 但患者同时合并肺部感染, 虽予积极抗感染治疗, 但患者意识障碍持续加重, 同时合并呼吸衰竭及休克, +55d患者病情进一步恶化, 自动出院。

讨论: Wernicke-Korsakoff综合征主要累及丘脑、丘脑下部、乳头体、小脑、第三脑室、第四脑室底部及中脑导水管周围灰质, 临床上主要表现为眼颤、共济失调和全脑功能障碍。对于Wernicke-Korsakoff综合征的治疗, 因为有效治疗措施仅为补充维生素B1, 且补充维生素B1所致的不良反应发生率极低。因此, 造血干细胞移植后发生神经系统症状, 鉴别诊断时需考虑Wernicke-Korsakoff综合征的可能性, 诊断后应尽早给予维生素B1补充治疗, 以避免漏诊误诊, 从而降低死亡率。

关键字 异基因造血干细胞移植; Wernicke-Korsakoff综合征; 并发症; 神经系统

## 异基因造血干细胞移植术后 Wernick 脑病 1 例并文献复习

周娇

东南大学附属中大医院

目的: Wernick 脑病(Wernick's Encephalopathy, WE)是由多种原因导致的维生素B1(硫胺素)缺乏所致的严重代谢性脑病, 属于神经内科急症, 常见于慢性酒精性中毒、营养不良、消耗性疾病等; 现报告一例成人异基因造血干细胞移植术后, 因恶心、呕吐、饮食差导致的wernick脑病, 加强临床对该病的认识和判断, 及时诊断和治疗, 并提高临床对化疗后不良反应管理和营养支持治疗水平。

方法: 收集1例于本院行异基因造血干细胞移植术后诊断wernick脑病的患者, 回顾与分析该患者的临床表现、实验室检查、影像学特征及诊断与治疗特点。

结果: 患者女性, 25岁, 身高164cm, 体重83kg, BMI指数30.8kg/m<sup>2</sup>, 属于肥胖状态, 基础疾病为急性髓系白血病异基因造血干细胞移植术后, 移植前患者食欲好, 喜主食类, 营养过剩、肥胖状态, 移植后, 患者出现反复恶心呕吐, 食欲差, 每日仅进食少量米粥, 且进食后更易出现上述症状, 间断静脉补充葡萄糖、氨基酸、脂肪乳等营养制剂以维持每日所需能量, 移植后+68d, 患者持续食纳差, 体重减轻23kg, BMI指数22.3 kg/m<sup>2</sup>, 此时, 患者开始出现记忆力减退、手脚麻木、全身乏力, 查体时间



定向力、计算能力减退，眼球活动可见震颤，双侧指鼻试验欠稳准，双侧感觉对称存在、脑膜刺激征阴性，共济失调性步态，完善颅脑MRI提示双侧小脑半球、小脑蚓部、双侧岛叶及双侧额叶皮层、中脑导水管、双侧如头痛、双侧背侧丘脑及三脑室周围多发性FLAIR高信号，增强后双侧乳头体强化，考虑wernick脑病，血维生素B1浓度检测提示正常低限，治疗上每日予维生素B1 500mg肌注，连续肌注3日，后改为每日200mg肌注，20天后，患者认知、行走、共济均改善，查体眼震消失，后改为口服维持治疗（100mg po TID），随访2年，患者症状完全消失。

结论：异基因造血干细胞移植术后患者常出现严重恶心、呕吐，食欲差，存在维生素B1缺乏的高危因素，临床表现、颅脑影像学特征典型，结合血维生素B1检测，诊断该病明确，治疗后患者临床症状明显好转，故对于异基因造血干细胞移植患者，如长期营养摄入不足、伴有反复呕吐等症状者，应及时补充B族维生素，加强营养支持治疗，预防Wernicke脑病的发生。

关键字 Wernicke 脑病；维生素 B1（硫胺素）；造血干细胞移植；营养支持；

## 健康宣教配合正性心理暗示 在造血干细胞移植伴抑郁中的应用

毛雨玲

东南大学附属中大医院

目的：探究健康宣教配合正性心理暗示在造血干细胞移植伴抑郁中的应用效果。

方法：选取该院（2023.03~2024.03）收治的60例造血干细胞移植伴抑郁患者，以抽签法作为分组依据，两组均为30例。对照组予以健康宣教，观察组予以健康宣教配合正性心理暗示。对比两组负面情绪、睡眠质量、应对方式。

结果：护理后，观察组负面情绪低于对照组，睡眠质量、应对方式均优于对照组（ $P<0.05$ ）。

结论：健康宣教配合正性心理暗示予以造血干细胞移植伴抑郁症，有助于改善患者心理状态、疾病的应对方式与睡眠质量，值得临床推广。

关键字 健康宣教；正性心理暗示；造血干细胞移植；抑郁

## 西达苯胺联合阿扎胞苷用于高危急性髓系 白血病异基因造血干细胞移植后维持治疗的疗效分析

吴雅雪<sup>1</sup>、胡晓慧<sup>2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：为了明确西达苯胺联合阿扎胞苷用于高危急性髓系白血病（AML）异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）后维持治疗的有效性和安全性，我们开展了一项前瞻性研究（ChiCTR2300067593）。

方法：该研究纳入60岁以下高危AML异基因移植术后患者，根据2022年WHO标准确诊为AML，其高危特征定义为以下一种或多种标准：1.根据2022年ELN遗传学风险分层评估为预后不良患者；2.原发难治

性或复发性AML；3.继发性AML（继发于MDS或治疗相关性AML）。对人组受试者先给予西达苯胺5mg/d联合阿扎胞苷75mg/m<sup>2</sup>/d治疗5天。每8-12周进行1疗程，计划进行6疗程。治疗最早开始于移植后3个月。

结果：该研究共纳入48例患者。中位年龄为40(17-60)岁。中位随访时间471(151-918)天。1年CIR为6.7%，1年OS率及EFS率分别为100%和93.3(±3.8)%。中位OS及EFS时间均未达到。3例患者复发，1例死亡，2例患者复发后进行了第2次allo-HSCT，目前仍为缓解状态。最常见的不良事件是骨髓抑制。29例患者(60.4%)出现不同程度的骨髓抑制。16例患者(33.3%，16/48)出现3-4级骨髓抑制。10例患者(10/48,20.8%)治疗后出现3-4级血小板减少，其中7例患者(14.6%)接受了输血支持，所有患者在促进血治疗后血象均恢复。有25.0%(12/48)的患者治疗后发生了移植物抗宿主病(GVHD)，其中1例为急性移植物抗宿主病(aGVHD)，经积极治疗后均好转。出现感染并发症的患者共有10例(20.8%)，其中肠道感染1例，肺部感染6例，EB病毒激活1例，巨细胞病毒激活1例，乙型肝炎病毒激活3例，带状疱疹1例。所有患者经抗感染和对症治疗后感染均控制。无治疗相关死亡。

讨论：异基因造血干细胞移植理论上是治疗高危AML患者的唯一选择。但仍有许多患者在异基因移植术后复发，且复发后治疗选择非常有限。阿扎胞苷是一种DNA甲基转移酶抑制剂，具有抗白血病活性。西达苯胺是一种选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂，可有效诱导AML细胞凋亡。多项研究表明，两者联用使用对AML细胞有协同抑制作用。目前我们的研究结果表明，西达苯胺联合阿扎胞苷方案应用于高危AML移植后的维持治疗是安全可行的，并且可降低高危AML移植后患者的复发率。

关键字 异基因造血干细胞移植；急性髓系白血病；维持治疗；西达苯胺；阿扎胞苷

## 非血缘脐带血二次移植治疗复发性急性白血病的疗效与安全性

刘菲婷

南京明基医院

目的：为了更好地评价非血缘脐带血移植(UCBT)治疗复发性急性白血病的有效性和安全性，我们进行了这项回顾性研究，并报道了UCBT治疗的效果。

方法：2022年10月至2024年5月，在南京明基医院血液科纳入了3例复发性急性白血病患者。所有患者在UCBT前均采用改良BuCy方案预处理，回输1份脐带血，并予环孢素联合吗替麦考酚酯预防移植物抗宿主病(GVHD)。患者的数据通过访问电子病历信息来收集。

结果：第1例为女性，31岁，急性髓系白血病，移植后11个月疾病复发，移植前予阿扎胞苷联合维奈克拉化疗，+30天粒系重建，+48天巨核系重建，移植后出现轻度aGVHD(皮肤)，予对症处理后缓解。目前疾病缓解。

第2例为女性，31岁，急性淋巴细胞白血病，疾病多次复发，多次予CAR-T细胞治疗，移植后5个月复发。移植前MRD阳性，+32天粒系重建，+38天巨核系重建，移植后出现出血性膀胱炎，予对症处理后缓解。目前疾病缓解。

第3例为男性，45岁，成人Ph急性淋巴细胞白血病，移植后3年多疾病复发，外院予CAR-T细胞、贝林妥欧单抗等治疗后疾病缓解。移植后合并肺部感染，予抗感染治疗后仍控制不佳，最终呼吸衰竭导致死亡。

讨论：对于需要同种异体移植且缺乏HLA相合供者的急性白血病患者来说，UCBT是一种合适的替代方法。与骨髓或外周血造血干细胞移植相比，UCBT的优势在于脐带血干细胞容易获取，且免疫原性低，对HLA不匹配的耐受性更高，GVHD的发生率和严重程度较低。UCBT的主要限制是每份脐血中祖细胞数量少以及在需要时无法获得供者淋巴细胞进行供者淋巴细胞输注。有许多研究表明，UCBT可产生显著的抗白血病效应，尤其是对于复发风险高和MRD阳性的患者，可以获得更好的无复发生存率和无病生存率。脐带血富含CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞 (Treg)，这些细胞天生具有免疫耐受性，免疫记忆水平较低。有研究表明，脐带血来源的Treg细胞在异种移植模型中具有预防GVHD并保留抗白血病效应的潜力。因此，在白血病复发风险高的情况下，UCBT可以考虑视为首选方案。

关键字 脐带血，二次移植，复发性急性白血病，疗效，安全性

## 自体造血干细胞移植：干细胞动员剂

葛梦宇、施小凤

南京医科大学第二附属医院

自体外周血干细胞移植 (APBSCT) 是治疗多种血液疾病和实体瘤的有效手段，其中干细胞动员是移植成功的关键前提。传统的G-CSF动员剂在部分患者中容易出现动员不良的情况，因此新型动员剂如CXCR4抑制剂普乐沙福 (Plerixafor) 和莫替沙福肽 (Motixafortide) 等的出现提供了新的解决方案。普乐沙福通过阻断CXCR4与SDF-1 $\alpha$ 的结合，促进干细胞进入外周血，显著提高了CD34<sup>+</sup>细胞的动员效率，尤其在联合G-CSF使用时动员效率显著提高。莫替沙福肽则具有更高的CXCR4结合亲和力和更长的临床活性时间，临床试验显示其与G-CSF联用在多发性骨髓瘤患者中优于安慰剂。尽管新型动员剂表现出一定程度的优越性，但成本、安全性和最佳应用策略仍需进一步研究。未来的研究方向包括探索如GPC-100、HF51116和循环可溶性P-选择素 (sP-sel) 等新型药物的潜力，以及如何优化动员策略以提高动员成功率和降低成本。

关键字 自体外周血干细胞移植；干细胞动员

## 异基因造血干细胞移植后可逆性后部脑病综合征临床分析

李晓莉<sup>1</sup>、白丽云<sup>1</sup>、刘丹<sup>1</sup>、姜家乐<sup>1</sup>、刘立民<sup>2</sup>、何雪峰<sup>2</sup>、陈苏宁<sup>2</sup>、马骁<sup>2</sup>、吴德沛<sup>2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院；2. 苏州大学附属第一医院

目的：探讨异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 的临床特征。

方法：回顾性分析2015-6-26~2024-2-18在苏州大学附属第一医院和苏州弘慈血液病医院的22例allo-HSCT后PRES患者的临床资料。

结果：22例患者中，男性5例，女性17例；年龄5-49岁，中位年龄21岁，<18岁者8例， $\geq$ 18岁者14例。发生PRES时应用环孢素者17例，应用他克莫司者5例。PRES发生的中位时间为allo-HSCT术后33 (1-948) 天，10例 (45.5%) 发生在术后1个月内，19例 (86.3%) 发生在术后3个月内。发生PRES

时, 9例患者环孢素浓度和5例患者他克莫司浓度未超过治疗窗范围上限。PRES的主要症状包括癫痫发作(14例)、视觉异常(4例)、持续头痛(8例)、高血压(17例)、昏迷或意识障碍(3例)、失语(1例)。22例患者均行头颅CT和/或磁共振检查, 21例可见脑水肿或血管源性脑水肿的影像学特征, 病变部位主要在枕叶(12例)、顶叶(17例)、额叶(10例)、颞叶(1例)、胼胝体(1例)、基底节区(1例)、小脑(1例)。停用环孢素/他克莫司并对症支持治疗后1-50天(中位时间1天)所有患者症状均消失, 18例在治疗2周~1个月后复查影像学脑水肿或血管源性脑水肿病变消退。

讨论: 异基因造血干细胞移植后可逆性后部脑病综合征多发生在移植后3个月内, 临床表现与其他原因所致PRES相似, 停用钙调磷酸酶抑制剂及积极对症支持治疗, 症状多很快消失, 影像学改变恢复正常。

关键字 异基因造血干细胞移植, 可逆性后部脑病综合征, 环孢素, 他克莫司, 血管源性脑水肿

· 其他 ·

## 集束化护理用于白血病化疗所致口腔黏膜感染预防中的效果观察

余培培、丁育红 赵敏（通讯作者）  
南通大学附属医院

目的：观察集束化护理用于白血病化疗所致口腔黏膜感染预防中的效果。

方法：选取白血病化疗所致口腔黏膜感染患者60例，随机均分为对照组以及观察组，对照组实施常规护理，观察组实施集束化护理，对比心理状态评分以及生活质量评分。

结果：观察组心理状态评分以及生活质量评分优于对照组（ $P<0.05$ ）。

结论：集束化护理用于白血病化疗所致口腔黏膜感染预防可以改善心理状态评分以及生活质量评分。

关键字 集束化护理；白血病化疗；口腔黏膜感染；预防效果

## 护理干预改善淋巴瘤化疗伴癌因性疲乏患者症状的效果体会

季薇薇、柯晓娟（通讯作者），丁育红，李佳  
南通大学附属医院

目的：讨论护理干预改善淋巴瘤化疗伴癌因性疲乏患者症状的效果。

方法：将我院在2022年3月至2023年12月收治46例淋巴瘤化疗伴癌因性疲乏患者，随机分组各23例，对照组施以常规护理，实验组接受综合护理，比较两组的干预结局。

结果：干预前两组的CFS、ADL、自护能力评分相匹配， $P>0.05$ 。干预后的CFS、ADL、自护能力评分优于干预前， $P<0.05$ 。干预后实验组的CFS、ADL、自护能力评分优于对照组， $P<0.05$ 。实验组的护理满意度（100.00%）比对照组（82.61%）高， $P<0.05$ 。

结论：护理可有效改善淋巴瘤化疗伴癌因性疲乏患者症状，提高其生活质量。

关键字 护理；淋巴瘤；化疗；癌因性疲乏；症状



# 快速解决泌尿道等腔道感染疼痛等不适症状的创新药物方案研究

徐汉友

诸暨店口中康医院

简述和目的：在临床上，常见到常见病多发病泌尿道感染尿频、尿急、尿痛；急慢性细菌性痢疾的大便疼痛和里急后重；炎症性肠病的大便疼痛和里急后重；及呼吸道感染的咳嗽、咽痛，等多种腔道感染性疾病所造成的疼痛和不适症状，但相关快速解决这些常见病多发病疼痛等不适症状的药物很少，特别是快速解决泌尿道、消化道炎症性疾病疼痛不适症状的药物很少。

但临床上，我们常用到解决呼吸道感染所致的咳嗽、喘息、咽痛等症状的药物，这些常用的药物有，复方甲氧那明、茶新那敏片、复方氨酚烷胺片等符合药物，已应用于临床多年，能快速解决呼吸道感染所造成的咳嗽、喘息、咽痛、鼻塞、流鼻涕等症状痛苦，为了快速解决泌尿道、消化道感染、炎症所造成的疼痛等痛苦症状，本人特研究一项新的创新药物方案。

方法：参照复方甲氧那明、茶新那敏片、复方氨酚烷胺片等符合药物的配方组成，结合现金药物发展，创新研究新的快速解决泌尿道、消化道等腔道炎症性疾病疼痛不适症状的药物。

结果：创新药物方案研究的原理和实践

1、复方甲氧那明胶囊的配方组成：每粒含盐酸甲氧那明12.5mg、氨茶碱25mg、那可丁7mg、马来酸氯苯那敏2mg；其适应症为：用于支气管哮喘和喘息性支气管炎，以及其它呼吸道疾病引起的咳嗽、咳痰、喘息等症状。

2、茶新那敏片的配方组成：每片含氨茶碱75mg、盐酸溴己新15mg、马来酸氯苯那敏1.5mg；其适应症为：用于缓解支气管哮喘、喘息性支气管炎、阻塞性肺气肿等的喘息症状；也可用于心源性肺水肿引起的哮喘及慢性支气管炎、支气管扩张等有多量粘痰而不易咳出的患者。

3、复方氨酚烷胺片的配方组成：每粒含对乙酰氨基酚250mg、盐酸金刚烷胺100mg、咖啡因15mg、马来酸氯苯那敏2mg；其适应症为：适用于缓解普通感冒及流行性感冒引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、咽痛等症状。

4. 上述三种符合药物是治疗呼吸道感染、炎症所形成的咳嗽、痰、疼痛等症状，其中均含有抗组织胺药物马来酸氯苯那敏，为第一代抗组织胺药物，副作用主要是嗜睡，所以上述用量都比较小，抗组织胺药物，临床常用的是组胺H1受体拮抗剂，是目前应用最广泛的非特异性抗异常变态反应药物，能与组织胺竞争效应细胞上的组胺H1受体，使组胺不能同H1受体结合，从而抑制其引起过敏反应的作用，同样的，感染后炎症的反应，也离不开组胺H1受体-激活-炎症反应的通路，因此，上述三种药物，之所以均加有抗组织胺药物马来酸氯苯那敏，就是利用其上述炎症反应机制，抑制组胺H1受体的激活，从而抑制了呼吸道的炎症反应，快速解决了咳嗽、疼痛、鼻塞、流鼻涕等炎症反应症状。

5. 新的药物的原理就是，联合消炎镇痛药的作用原理及抗组织胺药物组胺H1受体拮抗剂的抗炎作用原理，从而达到快速消炎止痛。

6. 结合上述三种复合药物的设计原理，应用第二代抗组织胺药物组胺H1受体拮抗剂，联合对乙酰氨基酚消炎镇痛药物，力求达到快速抑制疼痛等不适。

结论：总结上述研究，创新新的快速解决泌尿道、消化道等腔道炎症性疾病的疼痛不适症状的药物

作用原理就是，从现有的消炎镇痛药物和第二代抗组织胺药物组胺H1受体拮抗剂中选出，乙酰氨基酚与氯雷他定组合，氯雷他定片为长效抗组织胺药物，而且作用迅速，副作用较少，每天常用量为10mg。乙酰氨基酚也为常用的消炎镇痛药，副作用也很少，除了肝功能不全慎用外，临床应用广泛无明显限制。

因此，设计的药物方案为每片含乙酰氨基酚250mg，加上3.5mg的氯雷他定片，组合成复合药物，设计常用量为，1片一天三次，适应症为：可快速治疗泌尿道感染尿频、尿急、尿痛；急慢性细菌性痢疾的大便疼痛和里急后重；炎症性肠病的大便疼痛和里急后重；妇科阴道及附件炎症或疼痛；及呼吸道感染的咳嗽、咽痛、鼻塞、流鼻涕，对于病人的轻度发热也有治疗作用。

作为一种合格的口服药物，还需要辅基材料，及相关毒副作用的研究、实验室研究、临床研究等，获得国药准字的所有科学程序，从而才能上市应用于临床。

本研究创意值得进一步研究，并应用与临床，定能解除病人的痛苦，从而获得巨大的经济效益和社会效益。

经检索，未发现有类似研究报道，因此，值得参考应用。

关键字 新药研究；腔道炎症疼痛；对乙酰氨基酚；氯雷他定；研究设计。

## 再生障碍性贫血CALR基因突变一例报告并文献复习

王方方<sup>1</sup>、耿雪银<sup>2</sup>、李步霓<sup>2</sup>、钱玲玲<sup>1</sup>、谢晓艳<sup>1</sup>、孙梅<sup>1</sup>、张丽娟<sup>3</sup>

1. 江苏省苏北人民医院；2. 大连医科大学扬州临床医学院

3. 南京医科大学附属淮安第一医院/淮安市第一人民医院

目的：为提高临床医生对钙网蛋白（calreticulin, CALR）基因突变的骨髓衰竭性疾病的认识。

方法：本文报道1例存在CALR基因突变的再生障碍性贫血（aplastic anemia, AA）患者的临床资料及基因检测结果，并复习相关文献。

结果：患者为男性，44岁，以贫血和出血为主要表现，实验室检查显示全血细胞减少、网织红细胞绝对值降低，胸骨和髂骨骨髓提示造血功能衰竭，骨髓活检病理示骨髓增生极度低下，脂肪细胞增生，网状纤维染色（MF-1级）。诊断重型再生障碍性贫血（severe aplastic anemia, SAA）。进一步检测显示CALR基因突变，即第5外显子的c.613C>T突变。给予强化免疫抑制治疗（intensive immunosuppressive therapy, IST）后病情好转，脱离输血。随访至今，未出现阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）克隆。

讨论：CALR突变是骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasm, MPN）常见的驱动突变之一，促进MPN的发生，目前已纳入MPN的相关诊断标准中。CALR基因突变在骨髓衰竭性疾病中罕有报道。通过查阅文献，发现在PNH和骨髓增生异常性肿瘤（myelodysplastic neoplasms, MDS）中存在CALR基因突变，未查询到AA患者CALR基因突变的报道。复习国内外文献，CALR突变在扩展PNH克隆及MDS疾病演变过程中可能发挥着驱动作用。我们报道的1例SAA患者尽管存在CALR基因突变，但结合临床表现及实验室检查均不支持MPN、MF、PNH和MDS，且IST治疗后血细胞上升、脱离输血更支持了SAA的诊断。根据已报道病例的疾病演变过程来看，MPN相关驱动突变如JAK2和CALR突变可能会逐渐减弱，而其他致病性基因如PIGA和SF3B1突变克隆可能逐渐增强。因此，通过本例报道，我们应认识到CALR基因突变可以存在于AA中，但同时亦应警惕并密切随访患者病情变化，进一步追踪CALR突变对AA患者疾病状态及预后的影响。

关键字 再生障碍性贫血；钙网蛋白；基因突变

## BMI对健康供者外周血造血干细胞动员的影响

梁秀丽、朱静静、韩丽、石雪东、汪书淇、李振宇、徐开林、程海  
徐州医科大学附属医院

目的: 探讨体重指数 (Body Mass Index, BMI) 对造血干细胞动员效率的影响。

方法: 回顾性分析2011年1月-2022年9月于徐州医科大学附属医院行外周血造血干细胞动员的健康供者 (以下简称供者) 的临床资料。根据BMI中国标准将供者分为正常体重 (BMI<24、超重 (24≤BMI<28) 和肥胖 (BMI≥28) 3组。动态监测外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、CD34+细胞比例及计数, 应用两组独立样本的非参数检验、卡方检验对数据进行分析。

结果: 158例供者的中位年龄为36 (18-65) 岁, 其中18-39、40-49、50-59和≥60岁的供者分别为68.4%、24.1%、6.3%和1.3%; 男性102名 (64.6%), 女性56名 (35.4%)。正常体重、超重和肥胖组分别为68、56和34例。采集前: 正常体重组白细胞计数峰值51.30 (21.60-84.30) × 10<sup>9</sup>/L, 超重组白细胞计数峰值50.30 (20.30-85.90) × 10<sup>9</sup>/L, 肥胖组白细胞计数峰值50.30 (24.89-67.80) × 10<sup>9</sup>/L, 3组数据之间两两比较差异无统计学意义 (P=0.846); 正常体重组中性粒细胞计数峰值42.59 (18.77-76.62) × 10<sup>9</sup>/L, 超重组中性粒细胞计数峰值43.74 (16.85-72.75) × 10<sup>9</sup>/L, 肥胖组中性粒细胞计数峰值42.84 (17.88-54.73) × 10<sup>9</sup>/L, 3组数据两两比较差异无统计学意义 (P=0.692)。采集单个核细胞计数 (Mononuclear Cell, MNC): 正常体重组8.55 (3.50-19.30) × 10<sup>6</sup>/kg, 超重组9.15 (3.73-26.20) × 10<sup>6</sup>/kg, 肥胖组9.79 (4.14-30.90) × 10<sup>6</sup>/kg, 3组数据两两比较差异无统计学意义 (P=0.598)。采集CD34+细胞数: 正常体重组4.56 (1.44-11.47) × 10<sup>6</sup>/kg, 超重组4.66 (2.27-12.60) × 10<sup>6</sup>/kg, 肥胖组5.27 (1.48-13.48) × 10<sup>6</sup>/kg, 3组数据两两比较差异无统计学意义 (P=0.496)。

讨论: 早期祖细胞在不稳定状态下在血管外骨髓部位和血管内之间持续迁移。单用细胞因子或与化学药物联合治疗, 祖细胞和其中的干细胞在体内扩增并转移到外周血循环中, 可通过连续单采获得。有研究指出, 可能影响造血干细胞动员的因素, 包括年龄、种族、自体移植患者既往治疗史。BMI对造血干细胞动员和收集的影响尚不清楚, 可用数据也很少。肥胖被认为是一种慢性低度炎症, 脂肪组织是参与许多代谢、激素和免疫过程的活跃器官, 肥胖和相关的慢性炎症会导致许多代谢和自身免疫性疾病。而BMI是目前最为简单易行的最为广泛应用的肥胖指标。本研究通过比较外周血白细胞、中性粒细胞计数峰值及上升比例及达峰时间、采集MNC、CD34+细胞数说明BMI对造血干细胞动员的影响。结果表明, 增长的BMI对最终采集的CD34+细胞数无明显影响。这可能与肥胖患者脂肪堆积方式不同, 对于代谢的调节功能也不相同有关, 需要更加深入的研究来比较, 而简单的BMI改变并不对造血干细胞动员效率产生影响。

关键字 造血干细胞; 造血干细胞动员; 体重指数

## 经外周静脉穿刺中心静脉导管(PICC)置管的血液病患者中应用集束化护理的效果评价

陈海侠

中国人民解放军东部战区总医院

目的：探讨集束化护理对经外周静脉穿刺中心静脉导管置管的血液病患者的应用效果。

方法：从血液科2023年3月—2024年3月间收治的PICC置管的血液病患者中随机抽取60例，平均分为对照组（30例）与观察组（30例），分别予以常规护理和集束化护理，对比护理应用效果。

结果：较对照组，观察组中并发症发生率明显较低， $P < 0.05$ ；两组在穿刺次数和置管时间对比上存在较大差异（ $P < 0.05$ ）；观察组患者PICC自我管理能力强， $P < 0.05$ 。结论：为经外周静脉穿刺中心静脉导管置管的血液病患者进行集束化护理管理，有助于提升患者的自我管理能力，减少穿刺次数，增加置管时间，同时减少堵管、感染、穿刺点渗血、静脉炎并发症的发生风险。

讨论：血液病是指原发于造血系统以及主要累及造血系统的疾病，常见的如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病，这类疾病治疗中往往需要进行长期的化疗，进行反复静脉穿刺[4]。在此过程中，容易出现血管萎缩、弹性下降等情况，如操作出现失误，容易导致化疗药物外渗，进而造成局部组织坏死，而临床使用的PICC能够避免反复穿刺，且操作比较简单，因此在血液病患者化疗中获得了比较广泛的应用[5]。然而，PICC置管也会产生感染、堵管、静脉炎等并发症，进而影响患者治疗，因此需要给予有效的护理。本次研究采取集束化护理方式，对PICC置管进行多方面干预，从护理人员、患者、家属等入手，获得了显著的护理效果。

本次研究对血液病行PICC置管患者进行集束化护理，与常规护理进行对比。经对比，观察组患者的置管时间较长，自我管理能力强，且穿刺次数较少， $P < 0.05$ ；同时两者在并发症发生率对比上也存在较大差异（ $P < 0.05$ ）。

基于本次研究，采取集束化护理进行PICC置管患者干预，穿刺成功率明显提升，置管时间相对较长，患者能够获得较高的自我管理能力和减少并发症发生风险，值得临床推广应用。

关键字 PICC；置管；血液病；集束化护理；效果评价

## Rosai-Dorfman病1例并文献复习

刘博涵、苏爱玲、张学忠

南京市第一医院

目的：通过对1例罗赛-多夫曼病患者病例的分析，探讨该病的临床特点、病理学特点、临床诊断标准、治疗方法。

方法：回顾性分析南京市第一医院血液内科2020年12月收治的1例病理学诊断为Rosai-Dorfman病患者的临床资料并进行国内外文献复习。

结果：患者男，42岁，因“发现颈部背部包块4月余”入院。血常规示：白细胞 $12.4 \times 10^9/L$ ，中性粒



细胞83.3%，血红蛋白135g/L,血小板21510<sup>9</sup>/L。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，双侧泪腺腮腺,鼻咽右后壁，双侧胸膜，心包内大血管间隙，左侧背部皮肤，右侧骶骨多处代谢增高灶，考虑为血液系统疾病受累病灶。免疫组化：CD68大细胞（+），S-100大细胞（+++），CD20部分（+），CD3部分（+），CD15（-），CD5部分（+），CD38（弱+），kappa（+），lamda（+），EBER(-),Ki-67（5%），考虑为Rosai-Dorfman病。根据典型的皮损特点、组织病理改变和免疫组化染色结果，诊断为Rosai-Dorfman病。外院予地塞米松40mg每周一次、阿司匹林肠溶片 0.1mg每日一次、磷酸铝凝胶 20g每日3次治疗。2020年12月11日至我院予来那度胺 25mg口服每日一次 d1-21治疗，经治疗，患者淋巴结缩小，盗汗症状消失，体重恢复正常（125-145斤）。生存至今，目前仍在随访中。

讨论：Rosai-Dorfman病（RDD），是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增多症。1969年，Juan Rosai和Ronald Dorfman调查了34例以窦性组织细胞增多症合并淋巴结肿大症的患者并将此病命名为“Rosai-Dorfman病”。症状上，约80%的病例出现无痛性颈部、腋窝和/或腹股沟淋巴结肿大。少数患者出现发热、体重减轻、贫血和不适，它主要影响儿童和年轻人，平均发病年龄为20.6岁，男女发病比例大致相等，最常累及皮肤、鼻腔和眼眶。唾液、脾脏和睾丸可能受累。RDD缺乏特异性的临床表现，影像学检查及实验室检查可协助诊断，明确诊断的“金标准”仍依赖于病理学检查。RDD的治疗取决于器官受累的程度和临床症状。对于需要治疗的患者，建议进行二代测序，以鉴定用于靶向治疗的MAPK/ERK 通路突变。RDD临床上通常是自限性疾病。目前针对RDD的国际化治疗尚未确定，最近《NCCN肿瘤学临床实践指南 组织细胞肿瘤2021第2版》提出了RDD患者的诊断和治疗程序。其他治疗方法如激素、免疫调节剂以及局部小剂量放疗和化疗。

关键字 Rosai-Dorfman病；病理；诊断

## CD19/BAFFR全人源双靶点CAR-T的开发 和临床前功能研究

吴孙桂<sup>1</sup>、骆倩<sup>2</sup>、李飞雨<sup>1</sup>、张苏文<sup>1</sup>、张翠玲<sup>3</sup>、刘建伟<sup>2</sup>、  
邵棒<sup>2</sup>、洪阳<sup>3</sup>、谭涛超<sup>2</sup>、董晓庆<sup>1,3</sup>、陈兵<sup>1,3</sup>

1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院；2. 南京驯鹿生物技术股份有限公司；3. 南京鼓楼医院

目的：靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法在治疗晚期B细胞血液系统恶性肿瘤方面显示出显著的疗效。然而，肿瘤抗原阴性逃逸导致的复发可显著缩短患者缓解时间，同时鼠源性抗体诱导的移植物抗宿主病可加速CAR-T细胞耗竭。因此，当前迫切需要开发新型人源化多靶点CAR-T疗法来克服目前的困境。

方法：将前期获得的人源化CD19单链可变片段（scFvs）和BAFFR单域重链可变片段（VHH，也称为纳米抗体）设计成基于第二代4-1BB-CD3 ζ结构的CAR构建体。通过慢病毒感染制备CAR-T细胞，并在体外和体内对不同结构的CAR-T细胞进行功能比较。

结果：最佳的串联和并联结构在抗原结合实验中保留了各自的特异性抗原结合能力。接着，在用阳性靶细胞刺激后，与模拟T细胞相比，CAR-T细胞中CD107a、CD25和CD69的表达水平显著上调（ $P < 0.05$ ），表明CAR-T细胞可以被肿瘤细胞特异性激活并导致脱颗粒。杀伤试验结果表明，并联CAR-T细胞比单靶点CAR-T细胞具有更强的肿瘤杀伤能力，此外，并联CAR表现出比串联CAR-T细胞更好的



IL-2和TNF- $\alpha$ 分泌能力( $P < 0.05$ )。反复刺激实验表明,在阳性靶细胞刺激后所有CAR-T细胞均能特异性增殖,且并联CAR-T细胞比CD19 CAR-T细胞表现出更少的耗竭表型。在Jeko-1小鼠异种移植模型中,所有CAR-T组小鼠的肿瘤生长均被显著抑制,而串联CAR表现出略逊于并联CAR的抑癌能力,但在Jeko-1-CD19KO和Jeko-1-BAFFRKO混合肿瘤模型中,并联CAR表现出显著优于串联CAR的抗肿瘤能力。同时,对小鼠外周血的流式分析结果显示并联CAR-T细胞在体内具有良好的扩增能力,这表明并联CAR-T细胞可以在体内持续发挥肿瘤抑制作用。

讨论:在本研究中,我们将人源化CD19单链可变片段和BAFFR单域重链可变片段相结合,以制备靶向CD19和BAFFR的全人源双特异性CAR-T细胞。我们得到的并联CAR-T细胞在体外和体内对肿瘤细胞(包括CD19或BAFFR缺失的肿瘤细胞)表现出比单靶点CAR-T细胞更持久和有效的细胞毒性。我们的研究提供了一种新颖、有效且有前途的CAR-T细胞治疗策略,可以克服CD19或BAFFR抗原丢失,并为CD19/BAFFR双特异性CAR-T细胞在B细胞来源的血液恶性肿瘤治疗中的潜在临床应用提供临床前基础。

关键字 B细胞恶性肿瘤、CD19、BAFFR、嵌合抗原受体、全人源抗体

## 恶性血液病伴血流感染患者在抗生素治疗后病原学宏基因组二代测序技术诊断效能的研究

徐岳一、彭苗新、周彤、杨永公、谢婷、许佩佩、陈兵、欧阳建  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:血流感染(BSI)是血液恶性病患者的重大挑战之一。宏基因组二代测序技术(mNGS)是一种有效的检测病原体的方法。然而,目前关于使用抗生素是否会影响mNGS的诊断效能尚无共识。我们开展了一项针对BSI患者的前瞻性临床研究,旨在探讨抗生素治疗对mNGS的影响,并试图找到进行mNGS测定的最佳时机。

方法:共纳入2021年3月11日至2023年2月19日期间在我科诊治的38例BSI患者。一旦患者血培养(BC)确认为BSI,在24小时内收集血液样本进行mNGS测试,此后每2-3天进行一次mNGS复查。

结果:38例患者中,17例(44.78%)在抗生素治疗后仍为mNGS阳性(mNGS-pos),其余为mNGS阴性(mNGS-neg)。mNGS中位阳性持续时间显著长于BC(4 days vs 1 days;  $P < 0.0001$ )。发生感染性休克的患者mNGS中位持续阳性时间长于未发生休克的患者(4 days vs 0 day;  $P = 0.003$ )。持续阳性 $\geq 3$ 天是感染性休克的一个独立危险因素(OR, 20.671; 95% CI, 1.958-218.190;  $P = 0.012$ )。与mNGS-neg患者相比, mNGS-pos患者的发热中位持续时间更长(6 days vs 3 days;  $P = 0.037$ ), 耐药率更高(35.3% vs 4.8%;  $P = 0.017$ ), 感染性休克发生率更高(44.7% vs 14.3%;  $P = 0.029$ ), 28天死亡率也更高(9.4% vs 4.8%;  $P = 0.041$ )。

讨论:抗生素治疗会明显降低BSI患者mNGS的检测阳性率,导致mNGS检测效能的降低。但mNGS在抗生素使用后的持续阳性时间仍显著长于BC。mNGS持续阳性提示感染性休克风险增加,并可作为不良感染预后的高风险因素之一。因此,建议在抗生素给药前进行mNGS检测,但在使用抗生素后进行mNGS检测也仍然是有意义的。

关键字 病原学宏基因组二代测序;血流感染;恶性血液病

## 新冠病毒感染与恶性血液病之间的相互影响

王子恒、赵嘉怡、马一菲、狄咏秋、甘子杰、李子健、邵若男、施小凤  
南京医科大学第二附属医院

目的：对国内外新冠病毒感染和恶性血液病之间相互影响的最新研究进展作一综述，总结对恶性血液病患者合并新冠感染时的治疗方案。

方法：文献研究法，通过查阅Pubmed、中国知网，用关键词covid-19, lymphoma, multiple myeloma, leukemia, malignant hematological disease, coronavirus, SARS-CoV, 进行搜索。

结果：新冠肺炎大流行影响了我们的生活方式，一方面，恶性血液病患者更易感染新冠，感染后更易发展成重症，有更高的死亡率，恶性血液病患者对疫苗的反应性有所降低，但是接种疫苗仍可降低感染率，减少重症发生率，单克隆抗体和抗病毒药物的联合应用有助于恶性血液病患者的新冠治疗。另一方面，新冠感染可导致恶性血液病患者造血恢复慢，免疫力低下，加重原发症状和增加死亡风险。对于感染了新冠病毒的恶性血液病患者，治疗策略也应有所改变。针对血液肿瘤患者建议在控制疾病前提下，尽量降低放化疗强度、缩短放化疗疗程，尽可能避免造血干细胞移植。针对急性白血病患者，可考虑同时进行抗病毒治疗、新冠肺炎患者恢复期血浆治疗和适当强度的化疗。针对淋巴瘤患者，建议其在新冠流行期间继续进行抗肿瘤治疗。针对多发性骨髓瘤患者，诱导及挽救治疗方案主要包括以达雷妥尤单抗和硼替佐米为主的含静脉或皮下注射药物的方案，及以伊沙佐米、来那度胺、泊马度胺为主的全口服方案；维持治疗包括以含蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂的单药或两药方案。

结论：恶性血液病患者是低免疫力人群，是新冠肺炎的高危人群。新冠病毒感染和恶性血液病之间相互影响。

展望：当前国内在恶性血液病合并新冠感染患者的治疗方面研究较为欠缺，调查研究多为案例分析和回顾性数据，结果存在偏差。就药物治疗方面，恶性血液病患者常用的药物可能与治疗新型冠状病毒的药物存在相互作用，这方面的研究仍存在不足。在疫苗接种方面，目前对于疫苗的接种时机、类型的选择，加强针接种与否以及特定疾病状态下疫苗接种的禁忌尚缺乏足够的临床数据支撑，有待进一步研究。

关键字 新型冠状病毒病；急性白血病；多发性骨髓瘤；淋巴瘤；疫苗；预后

## MDS-del(5q)伴骨髓纤维化和JAK2-V617F突变一例

卢蒙  
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

## 侵袭性NK细胞白血病1例报道及治疗相关新进展

闵婷婷、苏爱玲、张学忠  
南京市第一医院

目的：提高对侵袭性NK细胞白血病的认识并讨论最新治疗研究进展。

方法：回顾性分析1例侵袭性NK细胞白血病合并噬血细胞综合征患者，结合国内外相关文献资料，探讨总结该疾病最新治疗方案及研究前景。

结果：患者，男，28岁，因“乏力1月余，发热2天”于2023-09-26入院。血液检查：白细胞 $4.91 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $110g/L$ 、血小板 $36 \times 10^9/L$ 、白蛋白 $18.0g/L$ 、CRP $79.0mg/L$ 、PT $16.90sec$ 、APTT $48.1sec$ 、D二聚体 $191ug/mL$ 、铁蛋白 $>40000.0ng/mL$ 、EB病毒检测(+)、NK细胞活性 $3.8\%$ 、可溶性CD25 $4101pg/mL$ 。PET-CT：肝多发FDG代谢增高灶，多发淋巴结（肝门部及腹膜后）、右侧肾上腺，FDG代谢增高，淋巴瘤可能，心包膜局部FDG代谢增高，左侧灼状软骨FDG代谢增高，考虑病变受累可能。骨髓细胞学：可见噬血现象，异常细胞占 $11.5\%$ ，粒系及红系可见轻度巨幼变。淋巴结穿刺活检：造血组织增生活跃，局灶见胞浆透亮、核扭曲的淋巴样细胞片状浸润，结合临床及免疫表型，倾向ANKL。骨髓免疫组化：sCD3(+) CD2(+-) CD4(+-) CD5(-) CD7(+) CD8(+) CD20(-) CD56(+) TIA-1(+) 粒酶B(+) EBER(+) TdT(-) MPO(-) Ki67(90%+)。入院后予奥沙利铂 $150mg$  d1，吉西他滨 $1.6g$  d1，培门冬酶 $3750u$  d1 方案治疗，并予替雷利珠单抗 $200mg$ 每3周一次静脉注射，西达苯胺口服治疗，VP-16联合地塞米松治疗噬血细胞综合征，患者症状好转出院。2023-11-02返院按原方案行第二次化疗，后病情未见好转，进一步恶化，于2023-11-29死亡，生存期2月。

讨论：ANKL发病率约占淋巴造血系统肿瘤的 $0.1\%$ ，患者起病急，病情进展迅速，主要侵犯骨髓、外周血、肝脾和淋巴结等。该病暂无统一治疗方案，目前推荐以L-天冬酰胺酶和吉西他滨为基础的方 案，如SMILE、Aspa Met Dex、VIDL、P-GEMOX。P-GEMOX方案不受年龄、肝肾功能及体能状态的限制，且毒副作用小，对血象影响较小，骨髓抑制轻，对于L-天冬酰胺酶不敏感者可以采用此方案行挽救治疗，疗效与SMILE相当。目前正在探索用于治疗ANKL的靶向治疗方法，如抑制JAK/STAT信号通路和抑制Tf-TfR1轴。HSCT仍然是本病较为有效的治疗手段。患者1年和5年的中位生存率分别为 $33.9\%$ 和 $27.3\%$ 。国际血液和骨髓移植研究数据库表明，HSCT前达到完全缓解可能是影响患者OS的决定因素。患者的非复发死亡率、复发/进展、无进展生存期和总生存期的2年估计值分别为 $21\%$ 、 $59\%$ 、 $20\%$ 和 $24\%$ 。因此，ANKL的患者完全缓解后尽早行异体干细胞移植对患者的总生存期具有显著延长作用。

关键字 侵袭性NK细胞白血病；噬血细胞综合征

## 自拟中药坐浴液预防急性白血病化疗后肛周感染的效果评价

吴玉梅

江苏省苏北人民医院

目的：探讨自拟中药坐浴液对急性白血病化疗后肛周感染的临床预防作用。

方法：回顾性分析2012年11月至2022年12月在血液科住院接受化疗并接受预防性坐浴的急性白血病患者临床资料，与中医科联合，通过现场会诊，配置中药坐浴液。根据患者既往是否存在肛周感染疾病分别将患者分为（1）实验组一：既往无肛周感染疾病并接受中药坐浴患者；（2）对照组一：既往无肛周感染疾病并接受高锰酸钾坐浴患者；（3）实验组二：既往有肛周感染疾病并接受中药坐浴患者；（4）对照组二：既往有肛周感染疾病并接受高锰酸钾坐浴患者。所有患者按分组接受2周坐浴疗程，两两配对比较组间在坐浴治疗期间肛周感染发生率的差异。

结果：共纳入241名患者，其中实验组一82人，对照组一136人，实验组二10人，对照组二13人。实验组一患者的肛周感染发生率为10.98%，明显低于对照组一患者50.00%的感染率（ $P < 0.05$ ）。实验组二的肛周感染加重率为60.00%，明显低于对照组二的76.92%（ $P < 0.05$ ）。

结论：自拟中药坐浴液对急性白血病化疗后肛周感染的临床预防效果显著，无论患者既往有无肛周感染疾病，预防性自拟中药坐浴的预防效果均优于传统高锰酸钾坐浴。

关键字 急性白血病化疗；肛周感染；自拟中药坐浴液；疼痛评分

## 整体护理对白血病患者肛周感染预防的影响观察

葛承桂

江苏省苏北人民医院

目的：探究整体护理对白血病患者肛周感染预防的影响观察。

方法：选择2022年5月~2024年2月时段到我院接受治疗的60例白血病患者肛周感染的患者作为研究对象，分成对照组（常规护理）和实验组（整体护理）。整体护理干预作为一种较为常见的护理方式，主要是根据患者的实际情况，可以制定较为全面的整体性护理方案，这样可以保证患者在治疗的过程中得到各方面的照顾。本研究在分析对于白血病患者在化疗后可能会发生肛周感染的护理方法，并且会用来评估这些方法的效果。

结果：治疗后接受到整体护理干预的患者肛周感染的治疗效果可能比没有接受护理干预的患者更好。在接受护理后，整体护理组患者心理评分、生活质量、护理满意程度、依从度、焦虑、抑郁、并发症均优于常规护理组（ $P < 0.05$ ）。

结论：对白血病患者进行整体护理干预可以有效治疗化疗后的肛周感染，并且有助于改善他们的抑郁和焦虑情绪。这种护理方法在临床上有很高的推广价值，可以帮助更多的患者获得更好的治疗效果和心理健康。

关键字 白血病；肛周感染；整体护理；影响



# 中药分期序贯疗法联合化疗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤 (正虚痰瘀型)的临床研究

韦慧

江苏省中医院

目的：通过研究中药分期序贯疗法联合化疗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤（正虚痰瘀型）的临床疗效、安全性及毒副反应，旨在为中西医结合治疗弥漫大B细胞淋巴瘤提供有力的理论支撑和实践参考。

方法：通过对2021年9月-2024年2月于江苏省中医院就诊具有明确西医病理诊断且中医诊断为正虚痰瘀型的弥漫大B细胞淋巴瘤患者65例，采用随机对照的研究方法，实际治疗组30例（R-CHOP方案化疗+中药组）及对照组30例（R-CHOP方案化疗组），每21天为一个治疗周期。治疗3周期后，对两组患者进行西医、中医临床疗效评定，并同时观察两组患者治疗前后的中医证候评分、血清LDH值、血清 $\beta$ 2-MG、血清免疫球蛋白、外周血T淋巴细胞亚群、安全性指标及毒副反应差异。

结果：1.中西医疗效比较：中医方面：治疗组及对照组患者治疗后的中医证候疗效总体有效率分别为96.6%和83.3%，组间差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。西医方面：治疗组及对照组患者治疗后的总体缓解率分别达到93.6%及83.3%，二者无统计学差异。此外，两组患者中医临床症状均得到显著改善，但在中医证候总积分方面，治疗组下降幅度超过了对照组，表明中药联合化疗治疗相对单纯化疗治疗能更好地改善中医临床症状。

2.血液学指标比较：WBC、PLT、Hb方面：治疗结束后，治疗组血象前后对比无明显波动，而对照组外周血象下降明显（ $P<0.05$ ），差异有统计学意义，治疗组在改善及保护血象表现较对照组更为出色；肿瘤负荷指标方面：治疗后，两组患者血清LDH、 $\beta$ 2-MG数值较治疗前下降，但治疗组下降幅度更明显，但均无统计学差异，说明两组可以一定程度的减轻肿瘤负荷；免疫功能指标方面：治疗后，两组免疫球蛋白数值、CD19+及CD3+CD4-CD8+比值均有降低（ $P<0.05$ ），同时治疗组中的IgG、IgM、IgA数值下降与CD3+比值上升（ $P<0.05$ ），表明两组治疗均抑制B细胞增殖，发挥体液免疫抑制效果，而治疗组可能具有增强体液免疫，改善T淋巴细胞亚群比例的优势。

3.安全性及不良反应指标比较：治疗后两组未出现明显肝肾功能异常，但都出现了白细胞减少、血小板减少、血红蛋白降低、恶心呕吐、感染等化疗相关毒性反应情况，其中治疗组总体发生毒副反应频次低于对照组，且在恶心呕吐方面二者差异具有统计学意义，说明治疗组较对照组不良反应小，安全性好。

结论：中药分期序贯疗法联合化疗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤（正虚痰瘀型）患者具有良好的临床疗效，能有效改善患者的临床症状，减轻肿瘤负荷、改善T淋巴细胞亚群比例、降低恶心呕吐的化疗毒副反应的发生，具有安全性好，不良反应少的优势。

关键字 中药分期序贯疗法，弥漫大B细胞淋巴瘤，正虚痰瘀



## VEXAS综合症一例并结合文献复习

张谦、周敏、陈兵

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：讨论VEXAS综合症的临床诊断，临床特点，预后。

方法：回顾分析南京鼓楼医院2023年8月诊断为VEXAS综合症一例患者的临床资料并复习文献。

结果：患者既往有血管炎病史，确诊3年后出现VEXAS综合征的临床特征表现，骨髓涂片中可见到含空泡的中性粒细胞。患者进行UBA-1测序，检测到UBA1基因突变。遂予以糖皮质激素，巴瑞替尼，环孢素治疗，半年后病人因间质性肺病死亡。

结论：VEXAS综合征的尚缺少安全有效的治疗药物，预后较差。对患有全身炎症、血液系统疾病以及髓系和红系前体细胞空泡化的成年患者检测UBA1基因突变，有助于早期诊断并改善预后。

关键字 VEXAS综合征 血液系统疾病以及髓系和红系前体细胞空泡化 UBA1基因突变

## 多发性骨髓瘤与前列腺癌的孟德尔随机化研究

王晶、吕成兰、周东明、周敏

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：基于SEER数据库的研究发现，前列腺癌是多发性骨髓瘤继发二次肿瘤的主要类型，约占15%。我们将通过孟德尔随机化探讨多发性骨髓瘤与前列腺癌之间的因果关系。

方法：孟德尔随机化是一种基于遗传变异的因果推断方法，其基本原理是利用自然界中的随机分配的基因型对表型的影响来推断生物学因素对疾病的影响。多发性骨髓（ieu-b-4957）和前列腺癌（ukb-b-13348）患者数据来源于IEU的GWAS数据库。利用逆方差加权法进行两样本孟德尔随机化研究，以OR值及95%CI代表多发性骨髓瘤与前列腺癌的关联。

结果：我们的孟德尔随机化分析发现，基因测定的多发性骨髓瘤与前列腺癌因果关系比值比（OR）=0.97，95%置信区间（CI）=（0.51，1.88），P=0.932。反向孟德尔随机化分析发现，前列腺癌与多发性骨髓瘤的因果关系比值比（OR）=1.02，95%置信区间（CI）=（0.99，1.05），P=0.186。

结论：研究结果表明，在孟德尔随机化假设下，多发性骨髓瘤与前列腺癌之间不存在因果关系。

关键字 骨髓瘤，前列腺癌，孟德尔随机化，因果关系

## 阿扎胞苷联合BCL-2抑制剂治疗1例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤经验分享

周华、徐丹、吴小杰、计盈盈、计成阜  
阜宁县人民医院

背景：母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤是一种罕见的起源于浆细胞树突状树突细胞前体细胞的血液系统恶性肿瘤，临床呈侵袭性病程，且常见皮肤病变且常累及骨髓。2016年版WHO归为独特的实体病种，不再隶属于急性髓系白血病和相关前体细胞肿瘤。

方法：分享1例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤的诊治经验。

结果：患者男性，男，80岁，既往有“吉兰-巴雷综合症”病史。于2023-09-07查血常规示白细胞 $73.0410^9/L$ ，血红蛋白 $163g/L$ ，血小板 $3410^9/L$ 。左臂上侧可见一42cm黑紫色凸起结节，无压痛，完善骨穿检查示骨穿涂片：可见96%异常细胞，请结合免疫分型、病理活检及遗传性检查；骨穿流式：异常细胞群占有核细胞85.16%，强表达CD123、HLA-DR，同时表达CD4、CD56、CD304及CD303，考虑母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤。骨髓活检：送检骨髓增生较活跃，形态偏幼稚阶段细胞弥漫增生，其流式表型提示为母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤；染色体：46，XY[4]；于2023-09-18起予以4疗程阿扎胞苷+维奈克拉抗肿瘤治疗，具体方案为（阿扎胞苷 $100mg d1-7$ ，维奈克拉 $100mg d1,200mg d2,400mg d3-14$ ）后患者复查血常规示白细胞 $11.0510^9/L$ ，血红蛋白 $140g/L$ 血小板 $8910^9/L$ ，结节消退。患者于05-01查血常规示白细胞 $20.7510^9/L$ ，血红蛋白 $149g/L$ 血小板 $6210^9/L$ ，左臂再次出现33cm黑紫色凸起结节，无压痛，予以阿扎胞苷+维奈克拉治疗后结节消退。

讨论：现已证明母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤的发病机理为表观遗传修饰基因突变和转录甲基化信号异常过表达。部分母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤可转化未急性髓系白血病或合并骨髓增生异常综合征，去甲基化药物阿扎胞苷用于该病治疗。研究发现母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤原始细胞对维奈克拉敏感。国外文献报道了2例复发/难治性母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤接受维奈克拉治疗效果可观。采用去甲基化药物联合维奈克拉治疗仍需更多临床病例证实效果。

关键字 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 阿扎胞苷 BCL-2抑制剂

## 1例继发于多发性骨髓瘤的急性淋巴细胞白血病病例经验分享

吴小杰、周华、王萍、徐丹、计成阜  
阜宁县人民医院

方法：分享1例继发于多发性骨髓瘤的急性淋巴细胞白血病患者的诊治经验。

结果：患者女，68岁，2014-10-06血常规示白细胞计数 $4.48 10^9/L$ ，血红蛋白测定 $79.0g/L$ ，血小板计数 $13610^9/L$ 。球蛋白： $84.2g/L$ ，完善骨穿检查，骨髓形态示浆细胞比例偏高，占18%；免疫分型：2.5%

的CD45-细胞群体,CD19-CD138+ : 98.3%,CD38++CD56+:70.3%,染色体46, XX,多重PCR(-),免疫固定电泳: IgG型、M蛋白比例:59%,诊断为多发性骨髓瘤(IgG-K型DS分期III期A组)。患者于2014-10-13至2015-04-28期间给予长春地新/表阿霉素/地塞米松方案治疗8后口服沙利多胺维持治疗。本病一直缓解中。2024-12-14查血常规示血红蛋白测定71g/L,白细胞计数 $1.20 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $146 \times 10^9/L$ 。免疫球蛋白定量测定:免疫球蛋白G9.05g/L,免疫球蛋白A1.34g/L,免疫球蛋白M0.919g/L;骨髓涂片:多发性骨髓瘤治疗后,急性淋巴细胞白血病骨髓象。MRD-MM示异常浆细胞占有核细胞 $<0.01\%$ ,可见约占占有核细胞59.26的异常细胞。表型为CD19+CD200+CD56-CD38dimCD20-CD138-cKappa-cLambda,请结合免疫分型-急性白血病检测结果。急性白血病免疫分型:可见一群异常B淋巴细胞,比例59.36%,表达CD34,HLA-DR,CD33,CD123,cCD79a, TDT,弱表达CD38,CD19,CD22,不表达 CD117,CD13,CD10,CD20,MPO,cCD3,sIgM, cIgM, NG2及其他髓系、淋系标志,为异常B淋巴瘤细胞,符合急性淋巴细胞白血病(pro-B-ALL)。二代测序:因患者经济原因未完善。2023-02-01予环磷酰胺/伊达比星/长春地辛/地塞米松方案诱导化疗后达CR。2023-04-01予环磷酰胺/伊达比星/长春地辛/地塞米松方案。2023-05-27予长春地辛/地塞米松方案。2023-07-21予环磷酰胺/长春地辛/地塞米松方案。期间复查骨髓提示疾病CR。2023-10-16开始予口服BCL-2抑制剂维奈克拉治疗联合长春地辛/地塞米松方案化疗。患者化疗中出现重度骨髓抑制伴严重感染,2023-11-03患者死亡。

讨论:长期使用免疫调节剂可显著增加多发性骨髓瘤患者发生血液学第二原发恶性肿瘤的风险;在患有不明原因全血细胞减少症的多发性骨髓瘤患者中,应考虑及时评估是否存在血液学第二原发恶性肿瘤。

关键字 多发性骨髓瘤 急性淋巴细胞白血病 免疫调节剂

## 成人过敏性紫癜患者中医体质的调查分析

杨钰琪、王丽女、张玮光、季建敏、朱学军

江苏省中医院

目的:浅要探析成人过敏性紫癜疾病(HSP)与中医体质之间的联系。

方法:选取2023年1月至2024年1月期间于南京中医药大学第一临床医学院血液科门诊就诊、住院且符合纳排标准的成人HSP患者108例,均符合过敏性紫癜疾病中、西医诊断标准;纳入标准:1.所纳患者年龄区间符合18-70周岁、性别不限;2.均自愿参与中医体质辨识测评,由患者本人充分理解测评内容、亲自作答,并签署知情同意书;排除标准:1.妊娠、哺乳期妇女;2.因精神类疾病无法配合问卷调查;3.罹患严重心脑血管、呼吸、消化、泌尿、血液系统等疾病者;均不在本次调查统计范围内。剔除标准:1.虽参与体质辨识,不能对测评条目完整作答、中途放弃者;2.虽完成问卷,应付作答者,不予回收。收集成人HSP患者简要个人信息,主要包括:姓名、性别、年龄、紫癜病程等内容,并进行体质辨识及分析;体质辨识采用线下指导、线上发放问卷调查的形式指导填写《中医体质量表》,确保患者全程在平静、放松状态下结合近一年自身实际情况完成各项调查,并将性别、年龄、病程、量表各条目得分录入Microsoft Excel表进行数据归纳整理,分别记录患者的体质类型、计算各体质出现的频数,并运用统计学方法讨论成人HSP患者的体质构成情况及与性别、病程之间的关系,具体采用SPSS 26.0软件进行分析,计数资料用例次(百分比)表示,行 $\chi^2$ 检验、 $R \times C$ 表卡方检验、Fisher确切概率法等;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Spearman相关性分析,以 $P < 0.05$ 有统计学意义。

结果:本次调查发放问卷108次,回收96份,有效回收率(88.89%),96例成人HSP患者,男性38人,女性58人,年龄18~66岁,平均年龄( $34.22 \pm 11.07$ )岁,在统计时分别计算平和质及偏颇体

质出现的总频数,统计体质频次136例次,各体质类型构成经单样本 $\chi^2$ 检验,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中气虚质占比最大,为29例次(21.32%),其后分别为特禀质>湿热质>阴虚质>阳虚质>痰湿质>气郁质>血瘀质>平和质;不同体质在不同性别中的构成比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同体质在不同病程中的构成比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

结论:成人HSP患者体质类型总体构成不同,临床中需重视气虚质的调理。

(算数平均数符号此版所示有异,正版请见附件谢谢。)

关键字 中医体质学;过敏性紫癜;成人过敏性紫癜;气虚质;王琦

## 恶性血液病化疗后口腔黏膜炎的预防及护理研究进展

殷丹、徐琳洁

无锡市人民医院

恶性血液疾病为恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤等,患者在化疗治疗过程中,需要应用多种抗肿瘤药物进行治疗,可有效抵制肿瘤细胞再生、修复,但在治疗过程中,约有40%的患者口腔黏膜易发生感染,引起口腔溃疡,导致化疗中断,不但影响疾病治疗,还会导致病情恶化。为提升化疗效果,减少恶性血液病患者并发症对口腔黏膜炎的预防具有重要意义。本文综述口腔黏膜炎的相关信息,并通过查阅文献等方式概述口腔黏膜炎的预防方式及护理研究进展。

关键字 恶性血液病;化疗;口腔黏膜炎

## 12例藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗复发/难治急性髓系白血病患者的护理体会

赵薇、徐晓敏、徐琳洁、浦晓瑜

南京医科大学附属无锡人民医院

总结了藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗难治/复发急性髓系白血病患者临床效果与护理措施。12例难治/复发急性髓系白血病患者接受藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗,制定和实施相应的输注流程、并发症管理措施和应急预案,着重加强细胞输注护理、全身用药相关反应和细胞因子释放综合征的观察和护理,同时加强心理护理措施。12例难治/复发急性髓系白血病患者患者中7例发生了全身用药相关反应,其中短暂发热5例,寒战伴全身疼痛1例,咳嗽、气促、胸闷、头晕和心率升高1例;2例发生了1级细胞因子释放综合征。藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞输注以21天为1治疗周期,1例患者完成14周期,1例患者完成5周期,1例患者完成4周期,1例患者完成3周期,3例患者完成2周期,5例患者完成1周期,均顺利出院。通过对接受藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗的12例难治/复发急性髓系白血病患者精心治疗和护理,准确识别全身用药相关反应、细胞因子释放综合征等不良事件症状,有效降低藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞治疗的风险,值得临床应用及推广。

关键字 急性白血病;藕联CD33-CLL1双特异性抗体的CAR-NK细胞;护理



## 嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗血液恶性肿瘤的临床观察

韦卫萍、费小明、王丽霞、余先球、雷芳、陆雯萍、严琦、张硕、季艳萍、杨元林、卢玲  
江苏大学附属医院

目的：研究嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗在血液恶性肿瘤疾病中的临床特点、有效性及安全性。

方法：回顾性分析2013年5月至2023年4月江苏大学附属医院嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗的27例初诊及复发/难治(R/R)血液肿瘤患者的临床资料。

结果：1.临床特征 27名初诊、R/R血液恶性肿瘤患者中，R/R急性淋巴细胞白血病(ALL) n=4，R/R非霍奇金淋巴瘤(NHL) n=8，初诊多发性骨髓瘤(MM) n=8，R/R MM n=7。4例ALL患者均为复发、难治类型B-ALL，CAR结构均为CD19+，中位年龄44.5(41, 46)岁，其中case1在CAR-T治疗前骨髓形态学CR，余均处于复发未缓解状态下行CAR-T细胞治疗。3例患者Ph染色体阳性，均为P190，细胞遗传学危险分层评估为高危。8例NHL患者均为复发、难治类型的B细胞恶性淋巴瘤，CAR结构均为CD19+，中位年龄58.5(47, 73)岁，其中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL) 6例，套细胞淋巴瘤(MCL) 2例。疾病分期8例患者均为IV期，A组4例，B组4例，IPI评分1例高危，2例中高危，5例低中危。8例初诊MM患者均经过诱导化疗后进入CAR-T细胞一线巩固治疗，中位年龄62(58,69)岁，CAR结构均为BCMA+。IgG- $\kappa$ 型3例，IgA- $\lambda$ 型3例，IgA- $\kappa$ 型2例；DS分期均为III期，A组6例，B组2例；ISS分期II期5例，III期3例；R-ISS分期II期6例，III期1例，1例未进行分期。mSMART分层高危组4例，标危组2例，2例未进行分组，3例合并髓外病灶。7例R/R MM均为疾病进展期行CAR-T细胞治疗，中位年龄70(62,75)岁，CAR结构6例为BCMA+，1例为GPC5D+，IgG- $\kappa$ 型1例，IgA- $\lambda$ 型3例，IgA- $\kappa$ 型1例，不分泌型1例；DS分期II期1例，III期6例，A组6例，B组1例；ISS分期II期1例，III期6例；R-ISS分期III期5例，2例未进行分期。mSMART分层高危组4例，标危组1例，2例未进行分组。均无髓外浸润。2.疗效 4例ALL患者(4/4, 100%) 在CAR-T细胞治疗后疗效均达CR，获得深度缓解，case1、case2、case4细胞形态学CR以及分子生物学CR，case3细胞形态学CR以及流式MRD阴性。8例NHL患者中7例疗效评估均达PR以上，ORR为87.5%，1例(1/8, 12.5%)患者疗效达CR。8例初诊MM患者中6例已行疗效评估均达PR以上，ORR为100%，4例(4/6, 66.7%)患者疗效达sCR，获得更深层次的缓解。7例R/R MM患者中6例已行疗效评估，均达VGPR以上，1人失访，ORR为100%，3例(3/6, 50%)患者疗效达CR，3例(3/6, 50%)患者疗效达VGPR。随访截至时间2024年04月24日。3.相关毒性 3.1 CRS反应 4例ALL患者有3例(3/4, 75%)、8例R/R NHL患者中有2例(2/8, 25%)、8例初诊MM患者中有5例(5/8, 62.5%)、7例R/R MM患者中有5例(5/7, 71.42%)出现低级别的CRS反应。其中1例R/R MM患者在托珠单抗基础上加使用糖皮质激素控制CRS反应，期间出现急性脑血管意外死亡，余患者经积极治疗后，均得到很好的控制，没有不可逆转的不良后果。3.2 non-CRS反应，主要表现为感染、肝功能损害、乳酸脱氢酶升高、IL6升高、铁蛋白升高、凝血功能异常以及不同程度的全血细胞减少。

讨论：CAR-T细胞治疗血液恶性肿瘤具有一定疗效，其可作为初诊MM患者的一线巩固治疗及R/R ALL、MM与NHL患者的挽救治疗，且不良反应可控。

关键字 嵌合抗原受体-T细胞；白血病；淋巴瘤；多发性骨髓瘤；疗效



## BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者 右心功能损伤评估指标的临床意义

柴星星

连云港市第二人民医院

目的：探讨BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者右心功能损伤评估指标的临床意义。

方法：回顾性分析2015年1月至2021年8月江苏省人民医院及连云港市第二人民医院诊断的208例BCR-ABL阴性MPN患者，其中原发性骨髓纤维化（PMF）63例，真性红细胞增多症（PV）39例，原发性血小板增多症（ET）106例，对右心功能损伤相关检查指标进行分析，包括超声心动图、脑利钠肽前体、可溶性生长刺激表达基因2（ST-2）、乳酸脱氢酶（LDH）、D-二聚体、铁蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白（ $\beta$ 2-MG）、外周血WT1基因、CD34+细胞计数等。

结果：PMF、PV、ET患者血红蛋白、血小板计数D-二聚体、乳酸脱氢酶、铁蛋白水平比较，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。87例患者行心脏彩色超声检查，其中PMF 26例，PV 19例，ET 42例；肺动脉压增高69例（79.3%），左房内径增大76例（87.3%），右室舒张内径增大59例（67.8%）；PMF、PV、ET患者肺动脉压、左房内径、右室舒张内径差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。Pearson相关分析结果显示，患者肺动脉压与铁蛋白、LDH、ST-2、年龄均呈正相关（ $r$ 值分别为0.796、0.768、0.915、0.734， $P$ 值分别为0.005、0.003、 $< 0.001$ 、0.012），与血小板计数呈负相关（ $r = -2.330$ ， $P = 0.034$ ）。

结论：对于BCR-ABL阴性MPN患者，肺动脉压、铁蛋白、血清乳酸脱氢酶水平升高及血小板计数、血红蛋白水平降低可能使右心功能受损概率增大；患者铁蛋白、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 目的 探讨BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者右心功能损伤评估指标的临床意义。  
方法 回顾性分析2015年1月至2021年8月江苏省人民医院及连云港市第二人民医院诊断的208例BCR-ABL阴性MPN患者，其中原发性骨髓纤维化（PMF）63例，真性红细胞增多症（PV）39例，原发性血小板增多症（ET）106例，对右心功能损伤相关检查指标进行分析，包括超声心动图、脑利钠肽前体、可溶性生长刺激表达基因2（ST-2）、乳酸脱氢酶（LDH）、D-二聚体、铁蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白（ $\beta$ 2-MG）、外周血WT1

## BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤的 相关影响

柴星星

连云港市第二人民医院

目的：探讨BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤的相关影响因素分析。

方法：回顾性选取2020年1月~2022年12月我院血液科收治的130例BCR-ABL阴性MPN患者作为研究

对象,按照是否存在右心功能损伤,分为对照组(非右心功能损伤, n=96)及观察组(右心功能损伤, n=34),收集患者一般资料、实验室指标及心功能参数, Logistic回归分析右心功能损伤的独立危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析诊断价值。

结果:对照组及观察组在年龄、高血压、栓塞史、肺动脉高压的发生比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组及观察组在WBC、Neu、Bas、Mon、RBC、Hct、CD34、P/t的水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组及观察组患在RA、RV、RVAW、IERT、IVCT、ET及Tei指数比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );年龄 $> 60$ 岁、栓塞史、肺动脉高压、Hct、CD34、Tei指数是BCR-ABL阴性MPN患者右心功能损伤发生的独立危险因素( $P < 0.05$ );将独立危险因素采用ROC曲线分析,认为联合诊断价值最高。

结论:高龄、栓塞史、肺动脉高压、Hct、CD34、Tei指数是BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤患者右心功能损伤的独立危险因素。

关键字 骨髓增殖性肿瘤; BCR-ABL阴性; 右心功能损伤; 危险因素; 绘制受试者工作特征曲线

## LAG-3在肿瘤免疫中的作用

吴翌娴

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:就淋巴细胞活化基因3(LAG-3)的结构、功能及其在肿瘤免疫中的研究进展进行综述。

方法:免疫治疗现已成为肿瘤治疗的主要方式之一。淋巴细胞活化基因3 (LAG3;CD223)是跨膜糖蛋白免疫球蛋白家族中的一员,在人体免疫系统中发挥重要的调节作用。LAG-3是免疫检查抑制共受体之一,可参与肿瘤免疫反应,阻断其通路可恢复T细胞的功能,可通过结合PD1对T细胞功能产生负调控,从而调节PD1的耗尽。编码LAG-3基因及编码CD4的基因共用一个外显子,与CD4存在相似结构域,其合氨基酸有着同源性,具有抗肿瘤的作用,这使LAG-3可成为一种潜在的癌症免疫治疗药物靶标。

结果:LAG-3在各种类型的肿瘤相关细胞(T细胞及树突状细胞,以及肿瘤相关巨噬细胞)上高表达,可通过负调节直接抑制T细胞增殖和活化;通过促进调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的抑制功能间接抑制T细胞应答;通过调节抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)的功能防止T细胞活化等多种机制介导肿瘤免疫逃逸。LAG-3还可以和PD-1在肿瘤相关细胞上共表达,联合阻断LAG-3和PD-1对抑制免疫逃逸、增加抗肿瘤反应、增强T细胞增殖具有协同作用,已成为改善当前肿瘤免疫治疗缺陷最有希望的免疫疗法之一。

LAG-3表达与特异性T细胞的免疫负调节功能相关,抑制LAG-3分子功能可增加特异性T细胞的抗肿瘤作用,LAG-3蛋白作为可诱导单核细胞来源的树突状细胞表型成熟,并促进趋化因子和TNF- $\alpha$ 炎性细胞因子的产生,从而增强T细胞的免疫反应,LAG-3和PD-1在CD4+和CD8+TIL上共表达,共同抑制LAG-3和PD-1后可加强抗肿瘤CD8+T细胞的免疫应答。阻断LAG-3受体能够协同抗肿瘤疫苗来提高肿瘤特异性CD8+T细胞的活化作用。双重阻断LAG-3和PD-1可以显著增强抗肿瘤免疫,有LAG3与PD-1相互作用并聚集在免疫突触传导共抑制信号,同时阻断LAG3和PD-1能够通过增强CD8+T细胞功能和清除Treg发挥免疫协同作用,有研究表明,LAG3表达与晚期淋巴结转移、细胞毒性T细胞浸润和TP53突变均有显著相关。

结论:LAG-3分子作为一类重要的免疫负性调节分子,参与了多种肿瘤发生及转移的可能,因此了解LAG-3的生物学特点并进一步探究其作用机制具有重要意义。

关键字 LAG-3;肿瘤免疫

## 针对性护理模式在输液港血液病化疗患者的应用 及安全性影响

邱媛媛

江苏省苏北人民医院

目的：对血液病化疗患者在应用上臂植入式输液港时采用的针对性护理模式进行探究，并总结出该护理模式作用下的上臂植入式输液港对血液病化疗患者安全性及应用效果产生的影响。

方法：从2022年8月至2024年2月这段时间内选取本次研究所需的样本数，共计60例（血液病化疗患者），60例患者中的30例参与了对照组的小组研究，剩余的30例参与了观察组的组内研究。纳入标准：

（1）经临床医学诊断为血液疾病，且需要对患者进行辅助化疗的可以参与本次研究；（2）安置输液港前患者身体状况处于良好状态的可以参与研究；（3）身体无其他免疫功能低下的相关疾病的可以参与本研究。排除标准：（1）既往有血栓病史或者预制管区域皮肤有感染的患者不可参与此次研究；（2）凝血不好的患者不可参与本次研究；（3）患者和家属有一方提出不同意实施植入式静脉输液港的不可参与研究。该项的研究方法、内容及整个过程得到了医院伦理委员会批准，患者也纷纷在知情同意书上签了字，两组研究对象的临床资料基本一致，无差别， $p < 0.05$ 。对照组护理人员为患者提供传统的胸壁式静脉输液港，并对每位患者实施常规护理，观察组护理人员为患者提供的是上臂植入式静脉输液港，对患者采用针对性护理措施。通过这两种输液港及护理方式进行对比，需对比的指标内容有：不良反应比较、患者依从性比较、患者舒适度的比较以及护理质量的比对。

结果：以上四个指标结果的比对均显示出观察组的针对性护理效果优于对照组，组间比对的差异用 $p < 0.05$ 表示，有统计学意义。观察组血液病化疗患者使用的植入式静脉输液港要比胸壁式静脉输液港的安全度和效果更好一些，更易于患者接受。

结论：针对性护理模式在输液港血液病化疗患者的应用的效果和安全性都很好，对患者而言遭受的痛苦程度非常小。静脉输液港植入术在临床血液病化疗患者中普遍应用，该技术及相应的针对性护理策略相结合，可以减少患者因穿刺而带来的一次又一次的痛苦，通过对输液港维护也能减少导管堵塞和避免引起其他类并发症。

关键字 针对性护理模式；输液港；血液病；化疗患者；安全性

## 血液肿瘤患者治疗负担现状及相关影响因素分析

王嫒嫒、孙燕飞

中国人民解放军东部战区总医院

目的：本研究旨在了解血液肿瘤患者治疗负担现状，分析其主要影响因素，明确血液肿瘤患者治疗负担与电子健康素养、疾病感知、信息自我效能之间的相关性，探索治疗负担的影响因素。为今后临床工作中制定针对性干预措施，降低患者的治疗负担提供科学依据。

方法：本研究为横断面调查，采用便利抽样方法，选取2023年7月~2024年2月在南京地区某三甲医

院血液科住院的165名符合纳排标准的血液肿瘤患者作为研究对象,采用一般资料调查问卷、简体中文版电子健康素养量表(SC-eHEALS)、简化版疾病感知问卷(BIPQ)、信息自我效能量表、治疗负担量表(TBQ)进行调查。应用SPSS22.0统计软件进行数据统计分析,采用Pearson相关分析及多元线性回归分析进行统计学数据处理。

结果:血液肿瘤患者治疗负担总分为(64.11 ± 11.59)分,电子健康素养总分为(18.11 ± 6.59)分,疾病感知总分为(42.45 ± 4.50)分,信息自我效能总分为(9.61 ± 3.59)分。相关分析显示,血液肿瘤患者疾病感知与电子健康素养呈负相关( $r=-0.630$ );疾病感知与治疗负担呈正相关( $r=0.622$ );电子健康素养及信息自我效能与治疗负担呈负相关( $r=-0.609$ )。

讨论:血液肿瘤患者治疗负担较重,疾病感知能力一般,但信息自我效能较低且电子健康素养处于显著低水平,有待进一步提高。相关性分析表明,患者信息自我效能越高,治疗负担越轻;疾病感知在电子健康素养和治疗负担间起中介作用。互联网+时代,医护人员应关注患者电子健康素养与疾病感知能力间的交互作用对治疗负担的影响,以此为依据制定适合血液病患者的个性化措施。

关键字 血液病;治疗负担;电子健康素养;疾病感知;信息自我效能;中介效应;相关因素分析

## 多发性骨髓瘤患者运动管理最佳证据总结

韩世钰、褚红、应秀华、王莉慧  
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的:总结国内外MM患者运动管理的相关证据,为临床制定运动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MM患者运动管理相关的文献,包括最佳实践、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2024年4月16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MM患者运动管理相关文献15篇,包括1篇临床决策、4篇指南、8篇系统评价、1篇专家共识、1篇证据总结。汇总25条证据,包括适用人群、运动评估、运动方案、运动注意事项和运动管理5个方面。

讨论:本研究总结了MM患者运动管理的最佳证据并结合临床不同治疗阶段对证据作进一步细化,为临床医护人员指导MM患者进行运动管理提供循证依据。长期以来,运动干预一直是MM疾病管理的争论点。然而,大量研究已证实运动在MM患者中的安全性与可行性,因此,本研究建议对所有具有康复潜力的成人MM患者进行运动干预。为保证运动安全,MM患者应接受全面的运动评估与筛查,包括常规医学评估、运动能力与运动风险评估以排除相关禁忌症。既往众多研究将血红蛋白浓度低于80g/L视为运动干预的禁忌症。然而,研究发现MM患者在血红蛋白浓度降至70g/L时仍可承受运动治疗,但为保证运动干预的安全性,本研究建议医护人员谨慎对待血红蛋白浓度<80g/L的MM患者,应结合患者的完整病情、生命体征和运动能力做出判断。此外,MM患者症状的复杂性使运动干预的制定与实施具有挑战性。因此,组建多学科团队与制定个性化运动方案是MM患者运动管理的关键。虽然MM患者运动的介入时机目前尚无统一论,但研究已证实在化疗和/或造血干细胞移植的前、中、后进行运动均能为MM患者带来益处。MM患者可选择有氧训练、力量训练、感觉运动训练、呼吸训练和ADL训练等方式。关于



运动强度、频率与时长目前尚无统一标准，本研究建议多学科团队可以结合患者当前治疗阶段、身体状况、个人资源和医疗条件，制定运动方案。虽然大量研究证实了MM患者运动干预的安全性，但医护人员仍需加强患者的运动管理，定期通过面对面交流、电话交流和网络交流等方式进行指导与随访。

关键字 多发性骨髓瘤；运动管理；证据总结；循证护理学

## 维奈克拉联合阿扎胞苷初治急性髓系白血病的成本-效果分析

杨永公

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：从中国医疗卫生体系角度出发，评价维奈克拉联合阿扎胞苷对比阿扎胞苷单药初治急性髓系白血病的成本-效果，为医疗卫生决策提供参考。

方法：基于VIALE-A试验，建立马尔可夫（Markov）模型，计算两组的总成本、生存质量调整年（QALY）和增量成本-效果比（ICER），并进行敏感性分析检验基础结果的不确定性。

结果：维奈克拉联合阿扎胞苷组相较于阿扎胞苷单药组患者总成本增加274 776.43元，同时多获得1.13个QALYs。ICER值为243 056.96 元/QALY，低于以2022年中国三倍人均国内生产总值（GDP）作为的意愿支付阈值（WTP）；单因素敏感性分析结果显示，对ICER影响最大的前三个因素分别为EFS伴CR/CRi的效用值、贴现率和维奈克拉药品费用，其中EFS伴CR/CRi的效用值和贴现率在范围内的波动可能会引起结果的翻转；概率敏感性分析显示，在当前WTP下，维奈克拉联合阿扎胞苷治疗更具有成本-效果的概率是69%。

结论：在2022年中国三倍人均GDP的WTP下，维奈克拉联合阿扎胞苷对比阿扎胞苷单药初治急性髓系白血病更具有成本-效果优势。

关键字 急性髓系白血病；成本效果分析；Markov模型；维奈克拉

## 观察穴位贴敷法对缺铁性贫血中医证候改善与血红蛋白上升的相关性

张晓兰

南京中医药大学

目的：观察中药穴位贴敷（黄芪贴双侧足三里穴）治疗对缺铁性贫血患者乏力症状改善及血红蛋白上升程度的相关性。

方法：采取回顾性队列研究的方法，收集2024年3月1日至2024年5月1日于江苏省中医院血液科收治的并符合纳入标准、排出标准的30例缺铁性贫血患者，对其病例资料进行回顾性研究，根据中药穴位贴敷是否全程或大部分时间参与治疗，分为穴位贴敷组与非穴位贴敷组，分析中药穴位贴敷治疗对缺铁性贫血乏力症状改善及血红蛋白上升程度的相关性。剔除脱离患者，最终穴位贴敷组纳入12例，非穴位贴



敷组纳入11例，非穴位贴敷组予常规铁剂治疗，穴位贴敷组在此基础上每日予黄芪贴双侧足三里治疗1次。采用疲劳量表评价治疗前后患者乏力症状是否改善。

结论：1、穴位贴敷组中男5例，女7例；年龄29-73，中位年龄48岁；非穴位贴敷组中男1例，女10例；年龄30-69，中位年龄46岁。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义，具有可比性。

2、穴位贴敷组中轻度贫血2例，中度贫血1例，重度贫血9例；非穴位贴敷组中轻度贫血6例，中度贫血4例，重度贫血1例；

3、穴位贴敷组经一月标准治疗+穴位贴敷治疗后血红蛋白上升一阶梯5例，上升两阶梯4例，未上升至一阶梯3例；非穴位贴敷组经标准治疗一月后，血红蛋白上升一阶梯7例，上升两阶梯1例，未上升3例。

4、穴位贴敷组中医症状评分改善10人，未改善2人，有效率83%；非穴位贴敷组中医症状评分改善7人，未改善4人，有效率63%；

5、穴位贴敷组在治疗前后肝肾功能并无明显变化，局部穴位贴敷皮肤未见明显破溃瘙痒等不良反应。

讨论：6、缺铁性贫血患者主要集中于中青年女性，中青年女性贫血程度较轻，集中于轻中度贫血，老年缺铁性贫血患者集中于中重度贫血。

7、大致看来，穴位贴敷组与非穴位贴敷组治疗在提升血红蛋白水平上并无明显差异，穴位贴敷组与非穴位贴敷组在改善患者乏力症状上有明显差异。

穴位贴敷治疗有较好的纠正贫血、改善症状的疗效，在缺铁性贫血的治疗中发挥独特疗效和无明显毒副作用的优势。

关键字 缺铁性贫血 穴位贴敷

## 2例奥妥珠单抗输液相关反应致患者血液降钙素原明显升高的病例分析

徐喜慧<sup>1</sup>、潘洋<sup>2</sup>

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院；2. 重庆大学附属三峡医院

目的：探讨滤泡淋巴瘤患者输注奥妥珠单抗致血液降钙素原明显升高的可能原因及潜在病理机制。

方法：通过对2例滤泡淋巴瘤患者首次输注奥妥珠单抗，输液时患者发生明显胸闷不适，寒战，发热等输液相关反应，用药前患者降钙素原在正常范围内，用药1天后检测降钙素原较前显著升高，10天左右复测降钙素原降至用药前水平并且在化疗周期中没有出现任何感染迹象，情况良好的案例进行报道并结合多例相关文献报道进行分析。

结果与结论：本文分析2例应用奥妥珠单抗输液相关反应致降钙素原明显升高而无任何感染迹象的个案，以期引起临床医生重视，意识到降钙素原可能无法鉴别药物反应和感染性炎症综合征，因此应将药物反应纳入降钙素原明显升高的鉴别诊断中。

关键字 奥妥珠单抗；降钙素原；药物反应

## 宏基因组测序技术在感染性疾病诊断中的应用1例

谢婷、杨永公

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：应用宏基因组测序快速检测样本中生物基因组序列，了解其在重症感染患者中寻找病原体的应用价值。

方法：患者朱某某，男性，53岁，2021-06底因乏力查血常规：白细胞 $3.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白68g/L，红细胞平均体积109.6fl，血小板 $102 \times 10^9/L$ ；骨髓细胞学：MDS-EB1（原始粒细胞6%，三系均见病态造血）；FISH：未检测到-5/5q-、-7/7q-、20q-、+8染色体异常，未检测到P53基因缺失；染色体：46, XY, add(12)(p11)[20]；二代测序：检测到ASXL1、IDH2、RUNX1突变。诊断为：骨髓增生异常综合征（EB1）。2021-09行异基因造血干细胞移植，移植后1、2、3个月复查骨髓均为CR，STR为完全嵌合状态。2022-01-29复查血常规：白细胞 $21.1 \times 10^9/L$ ，血红蛋白139g/L，血小板计数 $46 \times 10^9/L$ 。骨穿检查示：AML。01-30行维奈克拉+阿扎胞苷方案化疗，化疗后粒缺期出现反复高热，多次血培养、痰培养、咽拭子培养均阴性，胸部CT示两肺多发斑片影；先后予泰能+万古霉素+伏立康唑/替加环素+舒普深+阿昔洛韦抗感染治疗，效果不佳，完善血液病原学NGS检测出嗜麦芽窄食单胞菌、米黑根毛霉、微小根毛霉、EB病毒。

结果：予米诺环素+左氧氟沙星抗嗜麦芽窄食单胞菌，脂质体两性霉素B+泊沙康唑抗米黑根毛霉及微小根毛霉治疗。

结论：在本例重症感染患者中，宏基因组测序快速检出感染病原体，为临床精准治疗提供依据，提高治愈率。

关键字 宏基因组测序 感染性疾病

## 骨髓转移癌患者的临床及实验室检查结果分析

方悦之、倪军

江苏省苏北人民医院

目的：通过收集我院2014-2024年经骨髓细胞形态学及骨髓活检确诊的54例骨髓转移癌患者的实验室检查及影像学检查结果，并结合临床症状、体征，对骨髓转移癌疾病特点进行分析，为临床诊断提供参考依据。

方法：统计我院54例经骨髓细胞形态学及骨髓活检确诊的骨髓转移癌患者的血常规、碱性磷酸酶、血清钙离子等实验室检查结果，并结合影像学检查及临床症状、体征进行分析。

结果：54例骨髓转移癌患者中，以骨痛、发热为最为常见的临床表现；实验室检查中，90.74%的患者存在血象异常，其中以贫血最为常见，其次为血小板减少；92.60%的患者存在碱性磷酸酶异常升高；48.15%的患者影像学检查提示骨质破坏或缺损；骨髓涂片联合骨髓活组织检查能够提高骨髓转移癌疾病检出率。

结论：临床出现不明原因的骨痛、发热、贫血、血清碱性磷酸酶异常升高，影像学提示骨质破坏时，需怀疑骨髓转移癌可能，应及时行骨髓检查，有条件时可同时行骨髓穿刺及骨髓活检检查，以提高疾病诊断的检出率。

关键字 骨髓转移癌；骨髓涂片；骨髓活检

## 血液肿瘤患者社会心理适应轨迹的扎根理论研究

闵媛、孙燕飞

中国人民解放军东部战区总医院

目的：血液肿瘤的诊断和治疗会影响身体、社会心理和生存功能。与其他癌症患者相比，免疫系统受损、卫生和社会限制的长期治疗期对患者的身心健康带来巨大挑战。本研究探索血液肿瘤患者社会心理适应轨迹，了解其经历和支持需求，旨在为该人群社会心理护理方案的制订提供参考依据。

方法：以目的抽样法选取2023年南京市某三级甲等医院12例血液肿瘤患者，分别在确诊住院期、住院后6个月、12个月3个时间点进行半结构式深入访谈，共进行了36次访谈，并采用扎根理论研究方法对资料进行三级编码分析，在初始、聚焦、轴向和理论编码的关键阶段之后，通过不断比较对数据进行迭代编码和分析，直到达到饱和。

结果：提炼出1个核心类属即血液恶性肿瘤患者社会心理适应轨迹，4个主要主题及12个次要主题，分别为情绪应激（怀疑否定，恐惧焦虑，情感对抗），躯体痛苦（身体衰弱，治疗副作用，疼痛），重建信心（行为认知，多源化支持，应对策略），对未来的感受及期许（复发担忧，规划生活，重返社会）。整个轨迹并非线性递进关系，而是动态演变的情景中相互作用。轨迹的后果包括积极和消极的社会心理适应。

结论：血液肿瘤患者在整个疾病轨迹中遭受了身体、心理和生存的痛苦，探索血液肿瘤患者社会心理适应轨迹，了解其是一个复杂、动态和相互作用的过程。关注血液肿瘤患者社会心理适应轨迹，可以帮助医护人员使用有针对性的策略来帮助及加强患者的适应，并预防不良的心理健康结果，积极干预及减少患者的社会心理适应问题，强化家庭及社会支持，促进和提高其社会心理适应水平，以帮助其重返和适应社会。

关键字 血液肿瘤；心理社会适应；轨迹；扎根理论；质性研究

## FMEA模式在血小板减少的血液病患者PICC置管中的应用

王梦吉、于友欢、王文雅

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的：血小板减少是血液病患者常见的问题，该类患者PICC操作后发生渗血现象是不可避免的，其增加护理工作量，降低患者满意度。本研究探讨失效模式与效应分析（FMEA模式）在降低血小板减少的血液病患者PICC穿刺点持续性渗血中的预防价值。

方法：选取2022年01月至2022年12月于淮安市第二人民医院血液科住院期间，置入舒贝康4Fr PICC导管的178例血液病伴血小板减少的患者为对照组，2023年1月至2023年12月实施FMEA模式后于医院血液科住院并置入舒贝康4Fr PICC导管的195例血液病伴血小板减少的血液病患者为实验组。运用FMEA分析血小板低下的血液病患者PICC置管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（ $72.56 \pm 13.25$ ）和（ $91.58 \pm 8.51$ ），实施后得分高于实施前（ $P = 0.011$ ）。

讨论：本研究结果提示，失效模式与效应分析对血小板低下的血液病患者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；血小板减少患者；PICC；持续渗血

## 超声引导下经上臂静脉置入外周短导管 在血细胞分离单采术中的应用

于友欢、王文雅、韦晓芳、叶海璇

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院

目的：本文旨在系统性地评估超声引导下经上臂静脉置入外周短导管在血细胞分离单采术中的可行性、安全性及有效性，并探讨其潜在的临床应用价值。

方法：采用回顾性研究方法，收集并分析了自2018至2023年间在血液科进行血细胞分离单采术的322例患者的临床资料，其中经超声引导下置入外周短导管的患者共186例，肘关节部位外周血管盲穿或中心静脉置管的患者为136例。通过对比两组患者在导管置入成功率、血流动力学参数、操作时间、置管相关并发症及患者满意度等方面的数据，探讨超声引导的临床优势。

结果：超声引导下经上臂静脉置入外周短导管组的导管置入成功率高达97.3%，显著高于对照组的93.5%（ $p < 0.05$ ）；平均置管时间为 $6.8 \pm 1.4$ 分钟，显著短于对照组的 $15.3 \pm 3.2$ 分钟（ $p < 0.01$ ）。在血流动力学表现方面，两组无显著性差异，均能满足血细胞分离单采术的需求。然而，超声引导下经上臂静脉置入外周短导管组的置管相关并发症发生率明显低于对照组（4.8% vs 15.6%， $p < 0.01$ ）。在患者满意度调查中，超声引导下经上臂静脉置入外周短导管组患者评价显著优于对照组，体现出更高的舒适度和较少的病痛感。

讨论：超声引导下经上臂静脉置入外周短导管在血细胞分离单采术中展示出较高的临床应用潜力，



其在安全性、操作便捷性和患者舒适度方面均优于传统的中心静脉置管。未来，随着操作技术的进一步优化和医务人员培训的不断加强，超声引导下经上臂静脉置入外周短导管方案在血细胞分离单采术中的应用有望得到更为广泛的推广，成为标准的替代治疗选择，为患者带来更大福祉。

关键字 超声引导；外周短导管；血细胞分离单采术；中心静脉置管

## BCR-ABL1阴性骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征与血栓事件分析

方玉、师锦宁、马永超、张巍  
南京市江宁医院

目的：回顾性分析BCR-ABL1阴性的骨髓增殖性肿瘤（MPN）患者的临床特征，探讨患者发生血栓事件的危险因素。

方法：回顾性分析南京医科大学附属江宁医院2013年11月至2023年09月收治的101例BCR-ABL1阴性MPN患者的临床资料，根据是否发生血栓事件进行分组。绘制受试者工作特征（ROC）曲线评价年龄、中性粒细胞计数、CRP、总胆固醇、低密度脂蛋白及LDH对血栓形成的预测价值。比较血栓组和非血栓组患者的临床特征差异，多因素Logistic回归分析患者发生血栓事件的危险因素。

结果：101例MPN患者包括原发性血小板增多症（ET）64例，真性红细胞增多症（PV）27例，原发性骨髓纤维化（PMF）8例。根据是否发生血栓事件分为血栓组（32例，31.7%）和非血栓组（69例，68.3%），对比两组的临床参数，发现：吸烟史、糖尿病史、高血压史、年龄、中性粒细胞计数、C反应蛋白（CRP）、总胆固醇、低密度脂蛋白和乳酸脱氢酶（LDH）水平的差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；而疾病种类、性别、脾脏大小、白细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、甘油三酯、高密度脂蛋白在两组患者中无显著差异（ $P > 0.05$ ）。与非血栓组相比，血栓组患者具有吸烟史、糖尿病史、高血压史患者的比例更高（ $P < 0.05$ ）。应用ROC曲线设置下列危险因素的cut off值：年龄、中性粒细胞计数、CRP、总胆固醇、低密度脂蛋白及LDH分别为：61.5岁、 $7.94 \times 10^9/L$ 、3.55mg/L、3.51mmol/L、1.995mmol/L、3.55mg/L。与非血栓组相比，血栓组患者的年龄、中性粒细胞计数、CRP、总胆固醇、低密度脂蛋白及LDH均较高。多因素Logistic分析结果显示：吸烟、年龄 $\geq 61.5$ 岁、高总胆固醇是患者发生血栓事件的独立危险因素（ $P < 0.05$ ）。

结论：BCR-ABL1阴性MPN患者中患者的吸烟史、年龄、总胆固醇水平等指标是影响患者血栓事件的独立危险因素，对预测患者血栓形成具有一定价值。

关键字 骨髓增殖性肿瘤；血栓形成；危险因素；年龄；总胆固醇

## 谱系不明急性白血病的临床特征及预后分析

刘一字  
苏州大学附属第一医院

目的：谱系不明急性白血病（ALAL）是一类罕见的复杂实体，占有急性白血病的1~2.5%，具有



异质性的临床、免疫表型、细胞遗传学和分子遗传学特征及不良结局。关于ALAL突变景观的文献数据较少且结论存在争议，并主要由混合表型急性白血病（MPAL）组成。由于ALAL的罕见性，迄今为止没有大样本的前瞻性临床试验，也没有指导治疗的专家共识，缺乏标准的诱导化疗方案。因此，我们需要加深对这类疾病的认识，进一步研究其临床、基因组特征以明确各亚型的特点，从而选择更合适的治疗策略。

方法：系统性收集2008年1月至2024年1月期间至本中心就诊的219例ALAL患者的临床资料、突变特征和生存信息，包括19例急性未分化型白血病（AUL）和200例MPAL。根据2016年WHO分型标准将ALAL分为6种亚型：AUL、MPAL伴t(9;22)/BCR-ABL1（Ph<sup>+</sup>）、MPAL伴t(v;11q23)/KMT2A重排（KMT2A-r）、MPAL，T淋系/髓系非特指型（T/My）、MPAL，B淋系/髓系非特指型（B/My）、MPAL非特指型罕见类型（B/T或B/T/My）。由于B/T/My病例数较少，本研究比较了AUL、Ph<sup>+</sup>、KMT2A-r、T/My、B/My、B/T六组的临床、实验室、遗传学特征及预后生存特点。

结果：219例ALAL患者以T/My（45.2%，99/219）为主，其次为Ph<sup>+</sup>（22.4%，49/219）、B/My（16.9%，37/219）、AUL（8.7%，19/219）、B/T（3.7%，8/219）、KMT2A-r（2.8%，6/219）、B/T/My（0.5%，1/219）。ALAL患者中位年龄48岁（13~87岁），男女比1.26/1。B/T组中位年龄较小，B/My组以女性多见，伴较低的HB水平，T/My和AUL组伴较低的WBC计数，Ph<sup>+</sup>组患者同时伴高WBC计数和高LDH水平，骨髓中原始细胞计数较其他组略低。细胞遗传学方面异常核型检出率61.0%，主要为复杂核型、t(9;22)、t(v;11)、+21。免疫表型方面以T/M（45.2%）和B/M（42.0%）为主，B/T（3.7%）和B.T/M（0.5%）发生率低。T/My和AUL有相似的突变谱特征，以DNMT3A、NOTCH1、NRAS突变为特征；Ph<sup>+</sup>组以RUNX1突变为特征；B/My组主要有FLT3、WT1、NRAS、RUNX1突变；B/T组以NOTCH1、PHF6突变为特征。通过相关性分析显示ASXL1突变与JAK3突变、IDH1突变与RUNX1突变有相关性，而PHF6突变与KRAS/DNMT3A/BCOR突变、ETV6突变与U2AF1突变、IL7R突变与BCORL1突变互斥。

ALAL患者诱导治疗一疗程完全缓解率（CR）为66.9%，诱导化疗方案中，VEN+HMA方案CR率为94.1%，与ALL方案（87.5%）、CAG预激方案（68.4%）和AML+ALL联合方案（63.0%）无明显差异，显著高于AML方案（47.1%），但无统计学差异。AUL、Ph<sup>+</sup>、KMT2A-r、T/M、B/M、B/T组间CR率、OS（ $p=0.17$ ）及EFS（ $p=0.34$ ）均无明显差异。一疗程诱导化疗后MRD转阴患者2年累计复发率（CIR）显著低于MRD阳性患者（ $p<0.001$ ）。K-M生存分析显示，巩固期行异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）（68.1% vs 13.6%， $p<0.0001$ ）、一疗程诱导化疗后获得CR（76.0% vs 39.8%， $p=0.0058$ ）和MRD转阴（67.0% vs 41.1%， $p=0.018$ ）的患者显示出更高的OS。COX单因素回归分析也证实了这一点。此外，单因素回归分析结果显示初诊年龄（ $p<0.001$ ）和NOTCH1突变（ $p=0.004$ ）也是影响ALAL患者预后的因素。COX多因素回归分析提示巩固治疗行allo-HSCT是改善患者长期预后的独立影响因素（ $p=0.003$ ）。

讨论：ALAL是一类具有高度异质性的罕见疾病，既往文献中关于ALAL的研究大多都是在MPAL上进行的，AUL的代表性往往不足。本研究纳入了较多的AUL病例，并总结了ALAL各亚型的临床和实验室特征。不同亚型间OS和EFS无明显差异，不同诱导方案对CR率和OS无明显影响。VEN+HMA诱导方案表现出较高的CR率，但不能改善OS。K-M生存分析和COX单因素回归分析示伴NOTCH1突变、一疗程诱导化疗后获得CR、MRD转阴的患者有更高的5年OS。在巩固期行allo-HSCT的患者有更好的预后，并在多因素COX回归分析中得到证实。

由于病例的罕见性和本研究的回顾性设计，未来需要更多中心、前瞻性大样本研究，以确定预测预后的临床、生物学和分子标志物，探究适合ALAL患者的最佳治疗方案。

关键字 谱系不明急性白血病，急性未分化型白血病，混合表型急性白血病，

## 意义未明的克隆性血细胞减少症 转化为骨髓增生异常综合征的风险因素分析

张丽娟

淮安市第一人民医院

目的：意义未明的克隆性血细胞减少症（CCUS）是一种高危的骨髓增生异常综合征（MDS）前驱疾病，本研究拟探讨CCUS转化为MDS的风险因素。

方法：回顾性分析2018年01月至2023年07月本中心收治的32例CCUS患者。记录初诊时患者血常规参数，乳酸脱氢酶（LDH），血清铁蛋白（SF）和细胞遗传学结果。初诊时均给予以靶向二代测序（NGS）筛查MDS相关的20个热点基因，将患者的基因突变、突变数目及VAF纳入研究。所有患者每6个月复查骨髓形态及骨髓病理评估病情，随访日期截止到2024-01-31。通过单因素和多因素Logistic回归分析CCUS患者向MDS转化的独立危险因素。

结果：32例患者的平均年龄60岁（范围：17-86岁），男女比例为1.29:1。骨髓增生活跃21例，增生减低11例，比例为1.9:1；27例患者正常核型，4例20q-，1例-Y。最常见的基因突变分别为TET2（37.5%）、ASXL1（28.13%）、BCOR（21.88%）和U2AF1（21.88%）。18例患者（56.25%）伴有2个及以上的基因突变；VAF均值为37.19%（范围：4.40%-96.40%）。根据以CCUS是否转化为MDS分为转化组（n=5）和非转化组（n=27）两组。单因素Logistic回归分析结果显示：年龄小（OR =0.981, 95%CI: 0.848-0.994, P=0.034），骨髓增生减低（OR =11.429, 95%CI: 1.085-120.35, P=0.043），U2AF1突变阳性（OR =8.625, 95%CI: 1.077-69.075, P=0.042），为CCUS患者发生MDS转化的风险因素。将三个变量用于回归模型的拟合，形成回归方程： $\text{logit}(P) = -0.072 \times (\text{年龄}) + (-2.423) \times (\text{骨髓增生程度}) + 2.702 \times (\text{U2AF1突变}) + 4.422$ 。多因素Logistic分析显示回归方程预测MDS转化的准确度为90.6%。

结论：本研究形成的CCUS向MDS转化的风险因素预测方程临床实用性强，仍需大规模病例进一步验证，为CCUS患者的临床管理提供更多的循证学依据。

关键字 意义未明的克隆性血细胞减少症；骨髓增生异常综合征；风险因素。

## 8p11骨髓增殖综合征研究进展

吕梦瑶、李锋

南京中医药大学金陵临床医学院血液科

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/淋系肿瘤（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，其中最常见的伙伴基因是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- $\gamma$ 、STAT、PI3K、ERK、MAPK和NF- $\kappa$ 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

## 基于QOF护理模式对白血病患者静脉治疗的影响

陈倩倩

东南大学附属中大医院

目的：探讨QOF护理模式对白血病患者静脉治疗的影响。

方法：选取东南大学附属中大医院血液内科2021年1月至2023年12月期间收治的80例白血病患者，按照随机平均分组原则进行分组，分至对照组和观察组，各40例。在两组白血病患者静脉治疗期间给予不同护理模式，即对照组给予常规护理模式，观察组给予应用质量与结果框架（Quality Outcome Framework, QOF）护理模式。半年后，比较两组白血病患者静脉治疗后生活质量评分、并发症发生情况及护理满意度等指标，进而评价QOF护理模式在白血病患者静脉治疗期间的应用价值。

结果：观察组白血病患者静脉治疗期间经QOF护理后身体功能、心理功能、社会功能三个维度的评分为：62.36 $\pm$ 5.63分、61.45 $\pm$ 3.46分、63.18 $\pm$ 3.45分，生活质量总分为62.82 $\pm$ 4.01分，均高于对照组， $P < 0.05$ ；观察组白血病患者静脉治疗期间经QOF护理后发生红肿、渗血、药物外渗、静脉炎分别为4例、4例、3例、1例，总发生率30%，显著低于对照组62.5%， $P < 0.05$ ；观察组白血病患者对QOF护理措施不满意1例，总满意率高达97.50%，高于对照组85.00%， $P < 0.05$ 。

结论：基于QOF护理模式在白血病患者静脉治疗中应用，可明显减少静脉治疗后静脉炎、药物外渗、渗血及血肿等并发症的发生，同时延长了留置针保留时间，减轻对静脉的损伤，进而提高了患者的

生活质量与护理满意度，促进了护理工作的发展。

关键字 白血病 静脉治疗 QOF护理模式

## 心理护理干预对外周血造血干细胞移植患者的影响

吴荣

东南大学附属中大医院

目的：分析心理护理干预对外周血造血干细胞移植（Peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation, PBSCT）患者的影响。

方法：本次研究对象来源于本院2020年1月至2023年12月住院的74例PBSCT患者，根据随机数字表法分组（每组n=37），对比组给予常规护理，观察组在对比组基础上给予心理护理干预，对比两组焦虑自评量表（Self-Rating Anxiety Scale, SAS）评分、抑郁自评量表（Self-Rating Depression Scale, SDS）评分、Pittsburgh Sleep Quality Index（匹兹堡睡眠质量指数, PSQI）评分、中国癌症患者化疗生物治疗生活质量量表（Chemotherapy Biotherapy Quality of Life Scale for Chinese Cancer Patients, QOL-CCC）评分、患者满意度。

结果：观察组护理后SAS评分、SDS评分、PSQI评分均低于对比组，观察组护理后QOL-CCC评分高于对比组，观察组患者满意度（94.59%）高于对比组（62.16%），差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：心理护理干预可有效减轻PBSCT患者焦虑、抑郁等不良情绪，改善睡眠与生存质量，提高患者满意度。

关键字 心理护理干预；外周血造血干细胞移植；不良情绪；睡眠质量

## 血液肿瘤化疗后口腔溃疡的预防与护理

曹顾萍

东南大学附属中大医院

摘要：目的：对血液肿瘤患者化疗后口腔溃疡的预防与护理方法进行分析。

方法：本次研究对象为随机抽取我科2023年8月~2023年12月68例血液肿瘤患者，抽签随机分为两组：实验组和对照组，两组患者各34例，分别给予口腔溃疡预防性护理和常规护理，对两组患者化疗后口腔溃疡发生情况进行对比。

结果：实验组化疗后口腔溃疡发生率显著低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：对血液肿瘤化疗患者开展积极的口腔溃疡预防性护理，能够有效降低口腔溃疡发生率，具有良好的临床应用及推广价值。

关键字 恶性血液病；化疗后；口腔溃疡；预防；护理



## 口腔鼓漱技术治疗血液系统疾病化疗相关口腔黏膜炎的应用与效果观察

温士赢

东南大学附属中大医院

目的：探讨口腔鼓漱技术治疗血液系统疾病化疗相关口腔黏膜炎的应用与效果观察。

方法：选取我院2023年1月~2024年5月收治的100例化疗患者作为临床研究对象，随机分组：实验组50例，采用口腔鼓漱技术进行治疗；常规组50例，采用口腔含漱技术进行治疗。比较两组治疗效果。

结果：实验组总有效率(93.02%)明显高于常规组(72.09%)具有显著差异( $P<0.05$ )。两组溃疡发生时间及疼痛指数比较无明显差异( $P>0.05$ )。

讨论：化疗相关口腔黏膜炎是指化疗影响上皮细胞的正常更新和代谢，引起口腔黏膜上皮组织损伤而出现的炎症或溃疡性病变，表现为口腔黏膜的红斑、水肿、糜烂和溃疡。口腔黏膜炎是化疗常见并发症，发病率60%~90%，化疗相关口腔黏膜炎多发生于化疗结束后一周左右，此期发生口腔黏膜损伤不但造成患者痛苦和生活质量下降，严重者导致全身感染，甚至死亡。研究证明，口腔鼓漱技术可以使漱口液充分冲击两侧颊部和两侧牙齿缝隙，并用舌尖反复舔舐两侧颊部，有顺序地逐个舔舐牙齿和上腭、口腔底部前端；最后通过液体振荡冲刷颊部、口腔底部、咽部扁桃体等隐蔽处。本次研究将实验组患者在常规口腔护理的基础上，使用口腔鼓漱技术，研究结果显示：实验组化疗相关口腔黏膜炎治疗有效率优于常规组( $P<0.05$ )，口腔鼓漱技术对预防重度化疗相关口腔黏膜炎的发生治疗效果显著，根据本研究表明，口腔鼓漱技术不仅可以减少重度化疗相关口腔黏膜炎的发生，还能加快化疗相关口腔黏膜炎创面愈合，缩短病程，改善患者生活质量，减少患者痛苦，值得推广。

关键字 口腔鼓漱技术；化疗相关口腔黏膜炎；效果观察

## 吉巨芬对造血干细胞移植患者口腔溃疡护理影响

毕静

东南大学附属中大医院

目的：分析吉巨芬（注射用重组人白细胞介素-11）对造血干细胞移植患者口腔溃疡护理结局的影响。

方法：选择2022年5月到2023年12月期间到本院血液科开展造血干细胞移植治疗的82例患者，通过随机数字表法将其分为对照组（ $n=41$ ）、观察组（ $n=41$ ），分别开展常规护理、吉巨芬漱口结合预见性护理，比较患者口腔溃疡发生率、依从性、心理状态、舒适度评分的组间差异。

结果：观察组患者的口腔溃疡发生率显著低于对照组，依从评分和舒适度评分显著高于对照组，心理状态评分有所改善且优于对照组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

结论：吉巨芬漱口结合预见性护理在造血干细胞移植患者中的应用效果确切。

关键字 吉巨芬；造血干细胞移植；口腔溃疡；预见性护理



## 阿扎胞苷治疗老年白血病的护理挑战与对策

李环

东南大学附属中大医院

本文综述了阿扎胞苷 (Azacitidine) 在老年白血病患者治疗中的护理挑战及应对策略。阿扎胞苷作为一种核苷类似物, 已被广泛应用于老年白血病患者治疗, 尤其是在治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 和急性髓系白血病 (AML) 中显示出良好的疗效。然而, 该药物的使用也给护理工作带来了特殊挑战, 包括药物副作用的管理、患者的心理支持、并发症的预防和控制等。通过系统地分析这些挑战并提出相应的护理对策, 本文旨在为提高老年白血病患者治疗和生活质量提供参考。

关键字 阿扎胞苷; 老年白血病; 护理挑战; 护理对策

## 基于半监督学习的外周血白细胞分类方法

宋慧慧

东南大学附属中大医院

目的: 虽然血常规是临床工作中开展最普遍的外周血细胞检测方式, 但其仍具有一定的局限性, 尤其是外周血中存在异常细胞时需要人工镜检进行精准的分析, 这使得不具备镜检技术的医院往往无法出示准确的检测结果。所以说, 对显微图像中不同的白细胞进行准确统计分类是临床工作中非常必要的环节。传统的人工镜检操作费时费力, 且人工统计系统偏差较大。本文提出了一种半监督学习与深度学习相结合的白细胞自动分类方法, 可降低对人工标注数据的需求, 同时提高弱监督条件下外周血白细胞的分类精度。

方法: 本文的半监督与卷积神经网络相结合的白细胞分类网络模型包括特征提取网络、Mean Teacher模型。为了提高伪标签的质量, 本文采用了模型预测的熵阈值过滤和标签传播的置信度过滤相结合的伪标签生成法, 并应用了样本扩充技术和均衡采样策略应对不同类别细胞样本数量的不均衡问题。本文以VGG卷积神经网络为基础, 构建了10个卷积层的白细胞图像特征提取网络, 并引入了基于通道的注意力层, 增强了对图像中的细胞区域的关注度。论文采用了Mean Teacher的半监督学习架构, 提高了模型训练过程的平稳性。论文采用了翻转和平移变换方式对样本进行扩充, 并提出了加权采样策略和随机图像变换以增加数据的多样性, 降低了训练数据分布不均衡对模型性能的影响。

结果: 本文通过对比实验和参数分析, 探索了适合白细胞图像分类的网络结构和参数取值, 发现VGG卷积网络结合半监督学习在白细胞图像分类方面的有效性。实验结果表明, 所提出的方法在包含五种不同白细胞亚型的9069个合成图像的数据集上得到了验证。该模型的整体平均准确率为94.4%, 仅使用500个标记样本, 略低于使用9069个标记样本的完全监督模型 (97.9%), 但远高于使用500个标记样本的完全监督模型 (86.5%)。

讨论: 通过选择合适的神经网络和模型参数, 可以用10%的标注数据获得接近全监督模型准确度的半监督分类器, 极大程度地降低了人工标注的工作量, 具有很好的应用前景。

关键字 白细胞分类; 外周血; 半监督学习

## 双腔CVC置管在异基因造血干细胞移植中应用的护理体会分析

金湘

东南大学附属中大医院

目的：探讨分析双腔CVC置管在异基因造血干细胞移植中应用的护理体会。

方法：从本院2023年4月至2024年4月收治的异基因造血干细胞患者中抽取80例随机将其分为对照组与观察组，均为40例。对照组采用单腔CVC置管进行治疗、护理，观察组实施双腔CVC置管进行治疗、护理，观察两组患者导管流速、导管留置时间以及两组患者并发症发生的情况。

结果：观察组患者导管流速、导管留置时间均显著优于对照组，且并发症发生情况显著低于对照组（ $<0.05$ ）。

结论：在异基因造血干细胞移植中应用双腔CVC置管以及给予相应的护理，双腔CVC置管能够留置时间长、并发症少，可作为异基因造血干细胞移植置管的首选。

关键字 双腔CVC置管；异基因造血干细胞移植；并发症

## 11例外周血反应性浆细胞增多病例报道及文献复习

徐婷、李元媛

淮安市第一人民医院

目的：有助于提高临床医师及检验人员对外周血浆细胞增多的认识及对浆细胞良恶性鉴别的能力。

方法：研究对象：对2023年1月-2023年12月，进行淋巴细胞亚群检测，散点图上发现浆细胞位置：CD45阳性，SSC位于单核细胞及淋巴交界处细胞群体明显增多（初步圈门浆细胞比例大于3%者）的患者，采用以下十色抗体组合对浆细胞的良恶性进行鉴别：CD19/CD138/CD38/CD56/CD117/CD81/CD27/cKappa/cLambda。

结果：经以上抗体组合检测：共有13例患者外周血浆细胞 $>3\%$ ，其中6例患者浆细胞比例3-5%，3例患者浆细胞比例：5-15%，5例患者浆细胞比例 $>20\%$ 。以上13例患者中1例为CD45阳性的浆细胞白血病（外周血浆细胞比例为38.5%），表型为：CD45+CD19-CD138+CD38+CD56+CD117+CD81±CD27-cKappa+cLambda-；1例为CD45阳性的多发性骨髓瘤（外周血浆细胞比例为2.5%），表型为：CD45+CD19-CD138+CD38+CD56+CD117+CD81-CD27-cKappa+cLambda-。另外11例患者外周血浆细胞表型均为：CD45+CD19+CD138+/-CD38+CD56-CD117-CD81+CD27+，cKappa，cLambda多克隆性表达，患者浆细胞分为CD38+CD138-及CD38+CD138+两个亚群，其中CD38+CD138-为反应性浆母细胞，CD38+CD138+为反应性成熟浆细胞，结合CD56、CD117阴性，表达CD19，CD81及CD27以及轻链多克隆性，提示该11例患者外周血中增多的浆细胞均为反应性增生的浆细胞，不具备肿瘤性浆细胞特征。另外，对以上11例患者的原发病进行分析时发现：其中1例为急性造血功能停滞（外周血浆细胞比例25.8%），2例为外周T淋巴细胞淋巴瘤（外周血浆细胞比例分别为21%，20.1%），1例为流行性出血

热合并EB病毒感染（外周血浆细胞比例7.7%），2例为食物中毒（外周血浆细胞比例分别为3.2%，4.5%），1例为糖尿病性高血糖状态昏迷合并巨细胞病毒感染（外周血浆细胞比例为12.8%），4例为病毒性重症肺炎（外周血浆细胞比例分别为3.7%，7.8%，4.5%，4.4%）。以上患者在对原发病进行针对性治疗后，外周血浆细胞比例也随之降低。

讨论：外周血反应性浆细胞增多是由多种病因或原发病引起的继发性浆细胞增多，其主要的临床表现多与原发疾病有关。常见的可引起反应性浆细胞增多的病因包括病毒感染、变态反应性疾病及其它慢性感染性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病如T细胞淋巴瘤，再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症及骨髓增生异常综合征等。对于外周血中浆细胞良恶性的鉴别，一般可以从浆细胞的比例，形态，血清M蛋白及泌尿轻链比值进行鉴别：大多数反应性浆细胞比例小于10%，细胞形态上显示成熟型浆细胞，而本次统计病例中相当一部患者外周血浆细胞比例达到10%以上，甚至20%以上，且部分患者细胞形态学检查显示幼稚型，因此单纯依靠比例及形态学检查无法鉴别良恶性，而应用流式细胞术能够在短时间内通过获取大量的细胞，并通过多参数可快速鉴别浆细胞的良恶性。相比于泌尿轻链及M蛋白检测技术，流式细胞术对浆细胞的良恶性鉴别更加灵敏及快速。

关键字 外周血反应性浆细胞增多，良恶性鉴别，流式细胞术

## 一例多发性骨髓瘤患者行自体造血干细胞移植后的护理

邵雯雯

东南大学附属中大医院

多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）是骨髓内的B淋巴细胞分化浆细胞癌变引起的一种造血系统恶性肿瘤，主要临床表现为肋骨、胸骨和腰骶骨等部位的疼痛，还会发生血钙升高、肾功能不全、贫血与出血、感染、淀粉样变性、高粘滞血症等临床症状，威胁患者的生命安全。化疗是有效的治疗方法，但会使许多患者出现多种不良反应，加之对疾病的认知存在负性心理。硼替佐米、地塞米松为治疗MM的常用药物，可加快肿瘤细胞凋亡，控制疾病进展。自体外周造血干细胞移植是一种常见的治疗方法，但由于疾病的复杂性及MM患者多为体质较弱的老年患者，加上自体外周造血干细胞移植术中存在许多侵入性操作，容易发生感染、出血、呕吐、腹泻等并发症。因此，在治疗过程中采取全面有效的护理干预，避免感染的发生、提高患者的耐受性、降低患者的不适感、提高治疗效果以及预后有着非常重要的作用。我科于2024年3月9日收治了一名多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植后的患者。治疗期间，患儿面临着有感染的危险、活动无耐力、有水电解质紊乱的风险等护理问题，采取了有效的护理措施。认为在患者行造血干细胞移植前预处理、干细胞回输及造血重建期，对其进行必要的心理护理，减轻患者矛盾心理及加强患者宣教，使其能够对疾病及治疗过程中可能带来的药物副反应有更深刻的认识，通过临床护理如饮食、生活习惯指导等。30天后患者好转出院，现将护理体会总结如下。

关键字 多发性骨髓瘤、护理、自体造血干细胞移植

## 预警结合心智觉知干预护理模式 对急性白血病合并高血压患者的影响研究

李芳芳

东南大学附属中大医院

目的：探究预警结合心智觉知干预护理模式对急性白血病合并高血压患者的影响。

方法：以2020年1月到2022年12月期间在我科接受诊治的60例急性白血病合并高血压患者作为观察对象，随机分为对照组和实验组，两组各30例，对照组采取常规护理模式，实验组患者介入预警结合心智觉知干预护理模式，三个月后对两组患者在情绪心理方面进行焦虑自评量表（SAS）、抑郁自评量表（SDS）、血压相关指标检测。

结果：实验组患者焦虑自评量表（SAS）和抑郁自评量表（SDS）评分显著低于对照组患者（ $P<0.05$ ）；实验组患者的血压相关指标显著低于对照组（ $P<0.05$ ）。

讨论：急性白血病通常分为急性淋巴细胞白血病和急性髓细胞白血病。目前我国急性白血病的发病率大概在2.31/100000[5]。患者临床表现常见体温升高、头晕、面色苍白、淋巴结肿大、瘀斑、牙齿出血、鼻子出血等。临床检查时，发现白细胞增高或降低、贫血、血小板减少等异常。急性白血病如果不经过特殊治疗，平均生存期仅仅只有3个月左右，短的甚至在诊断数天以后出现死亡，经过现代治疗，已经有不少患者获得病情缓解，甚至长期存活，甚至达到治愈[6]。高血压患者在日常生活中容易忽视自我护理，疏忽自我血压监测，进而容易引发高血压并发症，一旦出现高血压引起的一系列并发症将不可控制[7]。目前护理主要通过改善高血压患者的不良习惯，患者积极配合用药，保持良好的心态，增加有益于身体机能的活动[8]。急性白血病合并高血压患者和家属都是有巨大的心理压力，可能有时候会拒绝治疗。所以给予患者心智觉知的心理疏导，减轻他们对疾病的压力，配合治疗，对疾病的恢复具有重要意义。本次研究即探讨了预警结合心智觉知干预护理模式对急性白血病合并高血压患者的影响，取得显著效果。

综上所述，预警结合心智觉知干预护理模式对急性白血病合并高血压患者有较好心理改善，并有效的控制患者的血压，效果明显，可在临床上推广使用。

关键字 预警；心智觉知护理；急性白血病；高血压；影响分析

## 血液科开展中西护理结合的优势

张玲

东南大学附属中大医院

中医研究血液病的历史悠久，内容丰富，疗效独特。中医经典著作是中医药学的根基，融入了自然科学、人文科学、社会科学的丰富内涵，为临床实践提供了理论指导。例如，通过对《灵枢·百病始生》中“阳络伤则血外溢，阴络伤则血内溢”的理解，采用“健脾益肾、泻火宁络”的治疗方法，临床每获良效。中医血液病的众多医学理论源于《黄帝内经》《伤寒论》等，从事中医血液病的临床研究，要



在学术上恪守“茹古涵今,兼收并蓄,立足临床,重在创新”的治学思想,提出与众不同的新见解,在学术思想上别具风格。

关键字 血液科 中医

## 舒适护理模式在血液疾病的应用效果

杨佳佳

东南大学附属中大医院

白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等是血液系统常见的疾病,绝大多数患者都需要接受化疗的治疗方案,而在化疗的过程中易出现不同程度的不良反应,不仅仅是心理的不适,更多的是躯体的副作用,这会严重降低患者的生存质量,另外化疗药物也会带来沉重的经济负担,容易给患者造成消极的心理和无法承受的经济负担,大大降低了患者的治疗积极性,影响疾病的治疗质量。所以对患者实施舒适护理措施,可以改善患者不良心理情绪,增强治疗积极性。本次研究的主要目的就是舒适护理模式在血液疾病的应用效果,在医院具体的临床实践中,舒适护理是一种比较新型的护理模式,具有极强的针对性,舒适护理的根本宗旨是为了在最大程度上有效确保患者在护理的过程中,身心更加舒适愉悦,达到身心都十分放松的状态,在心理、生理和社会等相关层面都能够觉得真正的舒适,从而有效实现舒适护理的目标,从而提升患者的护理满意度,以最大限度的降低护患纠纷的发生。当然,舒适型护理对于护理人员的工作素养也做出了更高的要求,护理人员不仅拥有专业的护理能力,还具有良好的人际交往能力和病情生活的观察分析能力,为患者血液护理当中提供全方位、多元化、一体式的舒适型护理。方法:针对这样的情况,我们这次研究有针对性的选取在2024年1月~2024年6月这个期间内本院所收治的血液疾病患者作为本次研究的研究对象,着重针对舒适护理在血液护理中的应用效果进行仔细严谨的分析和观察。结论因此,本人认为舒适型护理概念的提出对于血液疾病护理来说具有十分重要的意义,对于提升血液病及其他相关患者在血液护理中的护理质量和护理水平,提升病人的信任感与住院满意感都发挥着极大的作用,并且可以加强医护人员和患者之间、患者和家属之间、患者和患者之间的沟通与交流。讨论:对于患有血液疾病患者使用舒适护理措施,有助于对患者心理状态进行改善,增强患者对于护理服务质量满意度,提升疾病的康复质量。

关键字 血液疾病 舒适护理

## 造血干细胞移植患者预防感染的护理影响

林媛媛

东南大学附属中大医院

目的:分析造血干细胞移植患者预防感染的护理。

方法:选择2022年1月到2023年12月期间院内血液科收治开展造血干细胞移植的患者95例,结合抽签法分为对照组(n=47)、干预组(n=48),分别开展常规护理和预防性护理,对患者遵医依从性、焦虑评分、护理满意度、感染发生率进行总结比较。



结果：干预组患者的遵医依从性、护理满意度显著高于对照组，焦虑评分有所降低且低于对照组，感染的发生率低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：预防性护理应用于造血干细胞移植患者的效果确切。

关键字 关键词：造血干细胞；移植；预防感染；护理

## 血液科患者营养管理研究进展与实践

潘宇红

东南大学附属中大医院

摘要：在近年来的血液科患者营养管理研究中，显著进展已经取得，揭示了营养管理在提高患者治疗效果、增强生活质量中的关键作用。研究主要集中于营养不良的评估、预防及治疗方法，发现个体化营养干预方案能显著改善患者的临床结局。此外，跨学科合作模式被证明是营养管理实践中的一大创新点，通过整合医生、营养师、护士等多方面的专业知识，为患者提供全面的营养支持。本综述还探讨了利用新技术进行营养评估和监测的前景，指出未来研究应着重于开发更为精准的营养干预措施和评估工具，以进一步提升血液科患者的治疗效果和生活品质。关键词：血液科；营养管理；研究进展血液病是一类影响血液、骨髓和淋巴系统的疾病，包括但不限于贫血、白血病和淋巴瘤等[1]。这些疾病不仅对患者的生理健康构成重大威胁，而且对其心理和社会福祉也有深远影响。在血液病的治疗过程中，营养管理作为一项基本而关键的组成部分，对于维持患者体重、增强免疫功能、提高生活质量以及促进疾病的治疗效果具有不可忽视的作用。然而，营养不良在血液病患者中普遍存在，其原因多样，包括疾病本身的影响、治疗带来的副作用以及患者食欲减退等。当前，虽然在营养管理方面取得了一定进展，如营养风险筛查的标准化、营养支持的个体化方案等，但仍面临着许多挑战，包括营养评估的准确性、干预措施的有效性以及跨学科合作的实施等。本文旨在综述近年来血液科患者营养管理的研究进展和临床实践，探讨营养管理在血液病治疗中的作用、面临的挑战及解决策略，并分析个体化营养方案和跨学科团队合作在实践中的应用情况。通过总结当前的研究成果和实践经验，本文旨在为血液病患者提供更为有效的营养管理策略，以改善其治疗效果和生活质量，同时为未来的研究方向提供参考。研究范围主要聚焦于血液病患者的营养评估方法、营养不良的干预措施以及营养管理的最佳实践，旨在梳理现有研究成果，揭示营养管理在血液病治疗中的价值和潜力。

关键字 血液科，营养管理

## 输液港患者风险管理在血液科临床护理工作中的应用

谈秋香

南京市江宁医院

目的：为提高对输液港患者的临床护理质量，将在本次研究中探讨对输液港患者实施风险管理的应用效果。

方法：此次研究的开展场所为血液科，总计选取70例输液港患者作为研究对象参与实验。在正式

进行研究前,已经完成了对70例患者基本资料的调查分析,调查内容有性别比例、年龄范围、平均年龄及病程,而且在治疗期间均为其留置输液港,对比分析后确认两组患者的基本资料无明显差异( $P>0.05$ )。本次研究将采取对照实验形式进行,根据患者的入科时间顺序分组,对于35例先到血液科就医的患者,将其组别命名为对照组,在临床护理期间实施常规护理模式,对于其他35例后入科的输液港患者,将其组别命名为观察组,护理期间不仅实施常规护理,还需在常规护理基础上增加风险管理。研究开展期间,统计比较两组患者的不良事件发生率、并发症发生率、心理状态评分以及护理满意度,将其作为本次研究的观察组指标,通过比较观察指标评估护理效果。

结果:导管移位、导管堵塞、液体渗漏是输液港患者常见不良事件,据统计数据显示,观察组中出现2例不良事件,包括1例导管移位和1例液体渗漏,不良事件发生率5.71%,在对照组中,总计出现6例不良事件,具体包括3例导管移位、2例导管堵塞和1例液体渗漏,不良事件发生率17.14%,对比数据可见观察组的不良事件发生率明显低于对照组( $P<0.05$ );从并发症发生情况看,观察组出现1例静脉血栓,对照组出现2例局部感染、3例静脉血栓和2例导管纤维蛋白鞘形成,两组的并发症发生率分别为2.85%、20.00%,经数据对比,确认观察组并发症发生率显著低于对照组,数据间存在统计学意义( $P<0.05$ );心理状态的评估中,选择焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)作为评估工具,均为分值越低心理状态越优。经评估结果看,两组患者在护理前SAS、SDS评分无较大差异( $P>0.05$ ),护理后观察组的SAS、SDS评分分别为(42.03±3.86)分、(44.41±4.09)分,反观对照组分别为(50.56±4.32)分、(51.37±4.78)分,由此可见护理后观察组的SAS、SDS评分明显较低( $P<0.05$ );最后,以护理满意度调查问卷形式进行满意度调查评估,如结果数据分析看,观察组、对照组内分别有2例、5例不满意情况,两组的满意度分别为94.28%、85.71%,观察组护理满意度更高( $P<0.05$ )。

结论:输液港患者临床护理难度高,常规护理模式无法满足护理需求,甚至存在较高的局限性,经本次研究分析,将风险管理应用于输液港患者血液科临床护理中能够有效预防不良事件和并发症风险,可快速改善心理状态,并有助于提高护理满意度。

关键字 血液科; 输液港; 风险管理; 不良事件

## 淋巴瘤患者社会参与现状及影响因素分析

邢双双、胡雁、濮益琴

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:近年来随着精准放化疗及靶向药物、免疫治疗等新技术、新药物的应用,淋巴瘤患者的治疗效果获益明显,多数患者经过规范化的治疗和管理,生存期可大大延长,甚至达到终身治愈。与此同时,随着“全人康复”、“全人治疗”理念的不断深入,肿瘤治疗的目标不仅是治愈,而是延缓疾病进展,提高患者生存质量,助力患者回归社会。“社会参与”被认为是衡量患者社会功能恢复情况的重要指标。淋巴瘤兼具慢性病和肿瘤的特点,癌症本身和治疗方均会对淋巴瘤患者的身心造成不良影响,如何提高淋巴瘤患者生活质量,最大程度的促进其回归社会是目前的研究趋势。本研究旨在调查幸存者淋巴瘤患者社会参与水平现状,并分析其影响因素。

方法:采用便利抽样法,于2023年1月~2023年12月选取江苏省某三甲医院血液科住院的232淋巴瘤患者作为研究对象,使用一般情况调查问卷、乌得勒支康复参与评估量表(USER-P)、患者健康抑郁问卷(PHQ-9)、广泛性焦虑障碍量表(GAD-7)、心理弹性量表(CD-RISC)、以及领悟社会支持量表

(PASS) 进行调查, 采用多元线性回归分析淋巴瘤患者社会参与水平的影响因素。

结果: 淋巴瘤患者表现出较低的社会参与水平, 社会参与频率得分为 ( $15.32 \pm 8.08$ ) 分、参与限制得分为 ( $44.20 \pm 20.67$ )、参与满意度得分为 ( $33.92 \pm 14.69$ )。患者最常进行的活动包括使用手机、看书、看电视、家务等, 局限于室内活动, 以静态活动居多。而短途旅行、户外活动、工作和教育相关活动参与存在严重缺乏和受限, 且表现出较低参与与满意度。年龄、治疗阶段、心理弹性同时是参与频率、参与限制和参与满意度的独立影响因素, 社会支持仅是参与频率的独立影响因素。

结论: 淋巴瘤患者社会参与水平处于中等偏下水平, 患者的年龄、治疗阶段、心理弹性和社会支持对其社会参与有影响, 医护人员应尽早引导患者树立正确的疾病认知, 增强其回归社会的意识和益处发现, 并给与针对性的干预。此外, 本研究仅在一家医院开展, 且采用便利抽样选择样本量, 可能存在一定的选择偏倚。未来可考虑开展多中心、大样本、前瞻性的动态调查, 分析淋巴瘤患者社会参与的异质性轨迹, 挖掘更多可控因素, 助力患者重返社会。

关键字 淋巴瘤; 社会参与; 护理

## 嵌合抗原受体T细胞治疗B淋巴细胞肿瘤后 巨细胞病毒再激活研究

王子豪<sup>1,2,3</sup>、薛胜利<sup>1,2,3</sup>、李凌浩<sup>1,2,3</sup>、孙爱宁<sup>1,2,3</sup>、吴德沛<sup>1,2,3</sup>

1. 国家血液系统疾病临床医学研究中心; 2. 苏州大学附属第一医院

3. 江苏省血液研究所

目的: 观察接受嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 治疗的B淋巴细胞肿瘤患者巨细胞病毒 (CMV) 再激活情况, 分析CAR-T治疗后影响CMV再激活的危险因素。

方法: 回顾2021年1月至2023年12月于苏州大学附属第一医院接受CAR-T治疗的B淋巴细胞肿瘤患者, 选取其中治疗后100天内行 $\geq 2$ 次CMV-DNA检测和 (或) 病原体宏基因组测序的患者, 收集患者临床信息。使用卡方检验和非参数秩和检验进行单因素分析, 通过Logistic回归多因素分析CAR-T治疗后CMV再激活的危险因素。

结果: 共纳入86例患者, 男性40例 (52.3%), 女性36例 (47.8%), 中位年龄为42 (14~78) 岁。37例 (43.0%) 为CD19单靶点, 48例 (55.8%) 为CD19/CD22双靶点。其中B细胞性急性淋巴细胞白血病59例 (68.60%), 非霍奇金淋巴瘤患者27例 (31.40%) (弥漫大B细胞淋巴瘤22例, 伯基特淋巴瘤3例, 套细胞淋巴瘤2例)。所有患者均长期口服阿昔洛韦预防疱疹病毒。共观察到18例患者 (20.9%) 发生CMV再激活, 再激活的中位时间为回输后20 (1~95) 天。所有患者均为CMV病毒血症, 未观察到CMV病的发生。11例患者在接受更昔洛韦、膦甲酸钠等一线药物治疗后CMV-DNA低于检测阈值, 其余7例患者在接受阿昔洛韦单药治疗后CMV-DNA低于检测阈值。多因素分析结果显示: CAR-T治疗前2年内行异基因造血干细胞移植 (OR=4.674, 95%CI: 1.092-20.006, P=0.038)、CART回输后接受大剂量糖皮质激素和 (或) 托珠单抗治疗 (OR=16.040, 95%CI: 2.272-113.235, P=0.005) 是CMV再激活的独立危险因素。

结论: CAR-T回输前2年内行异基因造血干细胞移植、CART回输后接受大剂量糖皮质激素和 (或) 托珠单抗治疗的患者CMV再激活风险较高, 在CAR-T治疗后建议定期行CMV-DNA检测。

关键字 嵌合抗原受体T细胞、巨细胞病毒

## EB病毒与恶性血液病

于慧

江苏省中医院

目的：Epstein-Barr病毒（EBV）是一种广泛存在的人类疱疹病毒，与多种血液系统疾病密切相关。在恶性血液病中，EBV的感染率及其与疾病发展的关系是一个重要的研究领域。本文旨在探讨EBV在恶性血液病中的感染率、其与疾病发展的关系以及可能的治疗策略。

方法：通过回顾性分析本中心EBV阳性恶性血液病病例并进行文献回顾和分析，我们总结了EBV在恶性血液病中的流行病学、病理机制、临床表现以及治疗方面的最新研究进展。

结果：EBV感染在恶性血液病患者中的检出率显著高于健康人群。特别是在淋巴瘤、某些类型的白血病和多发性骨髓瘤患者中，EBV DNA的阳性率较高。与EBV阴性DLBCL相比，EBV+DLBCL-NOS患者通常表现为更晚期的疾病和更高的结外受累率。此外，EBV+DLBCL-NOS患者的临床病程更具侵袭性，预后通常较差。多发性骨髓瘤中，EBV-DNA表达量与血清游离轻链比值及疾病进展/复发呈正相关。EBV-DNA高表达的多发性骨髓瘤患者，在接受治疗后EBV-DNA拷贝数的变化与患者的无进展生存期（PFS）相关。EBV的某些基因多态性，如RPMS1基因的变异，可能与恶性血液病的发生发展有关。此外，EBV感染与疾病的严重程度和预后密切相关。EBV DNA的定量检测可以作为疾病监测和预后评估的指标。

结论：EBV感染在恶性血液病的发生和发展中起着重要作用。了解EBV与恶性血液病的关系对于疾病的早期诊断、治疗和预防具有重要意义。未来，随着对EBV+恶性血液病信号通路改变的深入了解，新的治疗方法，如嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法、化疗联合免疫治疗及新型靶向治疗药物，有望改善EBV+恶性血液病患者的预后。

关键字 Epstein-Barr病毒，恶性血液病，淋巴瘤，多发性骨髓瘤

## 老年血液肿瘤患者PICC医用黏胶相关性皮肤损伤发生率及影响因素分析

孙晶晶

中国人民解放军东部战区总医院

目的：外周静脉置入中心静脉导管（Peripherally Inserted Central PICC）置入部位医用黏胶相关性皮肤损伤（Medical Adhesive-related skin Injury MARS）逐渐成为临床护理关注的重点。多项临床研究证实，老年患者是MARS发生的高危人群。本文分析老年血液肿瘤患者PICC置入部位MARS发生率及影响因素，旨在为老年肿瘤患者PICC置入部位MARS的防治提供科学有效的依据。

方法：本研究为横断面研究，选取样本为血液肿瘤患者化疗期间使用PICC导管的患者，对其2023.4-2024.3月226例老年PICC维护患者的置管部位皮肤进行研究。

结果：本研究结果显示老年血液肿瘤患者PICC置管部位发生MARS发生率为11.50%，皮肤瘙痒率为16.37%，揭除敷料后疼痛发生率为26.99%；老年患者多合并糖尿病、高血压等基础疾病，加之血液



肿瘤患者机体免疫功能下降、营养不足，患者更容易发生MARSII。血小板低下患者穿刺处易渗血，频繁地更换无菌敷贴会使粘胶剂去除过程中剥离角质细胞的数量增加，导致皮肤表面结构被破坏，加速MARSII的发生。同时由于老年患者皮肤灌注减少，相关生长因子对触发愈合的反应减退，不利于伤口的愈合。

结论：关于PICC置管部位MARSII的相关研究还较少，临床医务工作者较少关注此类皮肤损伤。本研究基于对老年血液肿瘤患者PICC置管部位MARSII的发生率进行研究，发现其相关危险因素，为MARSII的防治提供参考依据。提高老年血液肿瘤患者生存质量，减少不必要的治疗费用，保证患者用管安全。

关键字 血液肿瘤；经外周静脉置入中心静脉导管；医用粘胶相关性皮肤损伤；发生率；影响因素

## 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

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、血清中各类免疫球蛋白均显著降低和外周血成熟B细胞数量明显降低或缺失。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、NAP1L2、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



## 再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗后巨细胞病毒及EB病毒监测及分析

张倩<sup>1</sup>、王虹<sup>1,2</sup>、李晓莉<sup>1</sup>、沈耀耀<sup>1,2</sup>、魏楠<sup>1</sup>、邹凯<sup>1</sup>、苏万秀<sup>1</sup>、于景秋<sup>1</sup>、吴德沛<sup>1,2</sup>、刘立民<sup>1,2</sup>

1. 苏州弘慈血液病医院; 2. 苏州大学附属第一医院

目的: 研究重型再生障碍性贫血(SAA)患者行强化免疫抑制联合TPO受体激动剂治疗(IST+TPO-RA)后巨细胞病毒和EB病毒激活率及产生的临床影响。

方法: 回顾性分析2022年6月至2024年6月期间在苏州大学附属第一医院、苏州弘慈血液病医院、郑州市第三人民医院行IST+TPO-RA治疗的SAA患者的临床资料, 共计30例SAA/极重型SAA(VSAA)患者接受兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(r-ATG)/猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白(p-ALG)治疗, 并于治疗结束后第1天开始监测CMV-DNA及EBV-DNA。

结果: 其中男性16例, 女性14例, 中位年龄38(范围15-68)岁; 30例SAA患者中, 有4例VSAA; 接受r-ATG治疗17例, 接受p-ALG治疗13例。在强化免疫抑制治疗前所有患者CMV-DNA及EBV-DNA血清均阴性。强化免疫抑制治疗后, CMV感染19例, 总发病率63.3%, EBV感染6例, 总发病率20%。强化免疫抑制治疗结束后首次检测到CMV-DNA的中位时间23(8-61)天, CMV-DNA定量范围 $5.09 \times 10^2$ copies/ml- $8.54 \times 10^4$ copies/ml; 首次检测到EBV-DNA的中位时间23.5(16-61)天, EBV-DNA定量范围 $5.02 \times 10^2$ copies/ml- $5.1 \times 10^3$ copies/ml。分析所有CMV感染的患者发现, 血三系(ANC、HGB及PLT)在CMV阳性后均明显下降, CMV转阴后三系显著回升( $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0183$ ), 说明CMV再激活会产生明显骨髓抑制作用。所有病毒阳性的患者经积极抗病毒治疗后均转阴, CMV-DNA转阴中位时间13.5(2-55)天, EBV-DNA转阴中位时间5(3-7)天。进一步对比发现, r-ATG组CMV阳性率明显高于p-ALG组, 结果有显著统计学差异(r-ATG vs. p-ALG为88.2% vs. 30.8%,  $P = 0.002$ ); 而r-ATG组EBV活化率略高于p-ALG组, 差异尚未达到统计学意义(r-ATG vs. p-ALG为29.4% vs. 7.7%,  $P = 0.156$ ), 表明r-ATG比p-ALG具有更深的免疫抑制作用。经不同类型的强化免疫抑制剂(r-ATG vs. p-ALG)治疗后3、6、9月的疗效对比无明显差异( $P = 0.405$ 、 $P = 0.788$ 、 $P = 0.791$ )。

结论: 初步研究显示重型再生障碍性贫血患者行强化免疫抑制治疗后病毒再激活发生率高, 尤其是CMV再激活, 且会产生明显骨髓抑制作用, 需要引起临床重视, 建议SAA患者行强化免疫抑制治疗后应常规进行病毒监测至治疗结束后3月, 包括CMV-DNA及EBV-DNA, 并积极抗病毒治疗。

关键字 再生障碍性贫血; 强化免疫抑制治疗; 巨细胞病毒感染; EB病毒感染

