

in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):241-247.

[2] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3616-3627; quiz3699.

[3] 马兵, 张丽红, 赵丹, 等. 白血病与骨髓增生异常综合征患者 Th17、白细胞介素 21 及白细胞介素 1 β 水平变化研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(4):409-411, 414.

[4] 张玥, 吴萍, 艾珂欣, 等. 伴有 +8 染色体异常的骨髓增生异常综合征患者的临床和实验室特征分析 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(11):757-761.

[5] Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 Mutation in Myelodysplasia with Ring Sideroblasts [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15):1384-1395.

[6] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. *Nature*, 2011, 478(7367):64-69.

[7] 蔡亚楠, 徐泽锋, 李冰, 等. 伴环状铁粒幼红细胞增多骨髓增生异常综合征基因突变特征及临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):379-386.

[8] 王继英, 马娇, 蒯亚妮, 等. 118 例骨髓增生异常综合征及相关疾病患者 RNA 剪接体复合物蛋白编码基因 SF3B1、U2AF1 和 SRSF2 突变分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):192-197.

[9] Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts [J]. *Blood*, 2015, 126(2):233-241.

[10] Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia [J]. *Blood*, 2014, 124(9):1513-1521.

[11] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2496-2506.

[12] Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2011, 118(24):6239-6246.

[13] Gangat N, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Mutations and prognosis in myelodysplastic syndromes; karyotype-adjusted analysis of targeted sequencing in 300 consecutive cases and development of a genetic risk model [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5):691-697.

[14] Yan X, Wang L, Jiang L, et al. Clinical significance of cytogenetic and molecular genetic abnormalities in 634 Chinese patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5):1759-1771.

[15] Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype; a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS [J]. *Blood*, 2020, 136(2):157-170.

[16] McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, et al. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) [S]. *Cytogenet Genome Res*, 2016, 149:1-140.

[17] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.

[18] Idossa D, Lasho TL, Finke CM, et al. Mutations and karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(11):1420-1426.

[19] Wu L, Song L, Xu L, et al. Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4):4633-4640.

[20] Lin CC, Hou HA, Chou WC, et al. SF3B1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes; the mutation is stable during disease evolution [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8):E109-E115.

[21] Venable ER, Chen D, Chen CP, et al. Pathologic Spectrum and Molecular Landscape of Myeloid Disorders Harboring SF3B1 Mutations [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(4):679-690.

[22] Adema V, Khouri J, Ni Y, et al. Analysis of distinct SF3B1 hotspot mutations in relation to clinical phenotypes and response to therapy in myeloid neoplasia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(3):735-738.

[23] Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2012, 119(14):3203-3210.

[24] Kanagal-Shamanna R, Montalban-Bravo G, Sasaki K, et al. Only SF3B1 mutation involving K700E independently predicts overall survival in myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2021, 127(19):3552-3565.

[25] Dalton WB, Helmenstine E, Pieterse L, et al. The K666N mutation in SF3B1 is associated with increased progression of MDS and distinct RNA splicing [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(7):1192-1196.

[26] Janusz K, Izquierdo MM, Cadenas FL, et al. Clinical, biological, and prognostic implications of SF3B1 co-occurrence mutations in very low/low-and intermediate-risk MDS patients [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(8):1995-2004.

(收稿日期:2022-04-29)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.008

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.008

• 病例报告 •

中西医结合治疗慢性淋巴细胞白血病一例

江燕婷 刘尚勤

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; 中西医结合; 治疗

[中图分类号] R733.72;R557+.4 [文献标识码] B

患者,男,60岁,因“确诊慢性淋巴细胞白血病4年余”于2020年7月7日来我院门诊就诊。患者于2016年7月确诊为慢性淋巴细胞白血病C期(Binet分期),同年12月开始采用E-SHAP方案(顺铂+阿糖胞苷+依托泊苷+地塞米松)化疗,

具体用量不详,化疗6个疗程至2017年5月,后患者自觉病情稳定,未定期随诊。2019年8月因乏力、发热来我院就诊,开始采用FC方案(氟达拉滨40mg第1~3日,环磷酰胺400mg第1~4日),化疗1个疗程。之后WBC计数仍偏高,伴乏力,为求进一步处理遂至我院门诊就诊。患者自起病以来,精神、饮食、睡眠一般,大小便正常,体力、体重无明显变化。既往史:高血压病史5年余,口服坎地沙坦酯每次4mg,每日1次,自诉血压控

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液科

通讯作者:刘尚勤, E-mail:ubeliu@aliyun.com

制可;糖尿病病史 2 年余,口服阿卡波糖每次 0.5 g、每日 3 次,自诉血糖控制可;慢性乙型病毒性肝炎病史 2 年余,口服恩替卡韦每次 0.5 mg、每日 1 次;右侧胫腓骨骨折史,呋塞米过敏史,表现为皮疹伴全身皮肤瘙痒。体格检查:T 36.2 °C, P 79 次/分, R 20 次/分, Bp 150/112 mmHg。贫血貌,皮肤黏膜未见明显出血及黄染,胸骨无叩击痛,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无明显异常,肝脾肋下未触及。2016 年 7 月 20 日华中科技大学同济医学院附属协和医院骨髓细胞学检查结果:淋巴细胞 95.5%,为成熟淋巴细胞。荧光原位杂交技术(FISH)检测结果提示 12 号染色体扩增;基因重排结果:Ig 存在,单克隆,存在 B 淋巴细胞来源的单克隆性群体;免疫分型提示淋巴细胞 90.38%,提示成熟小 B 淋巴细胞淋巴瘤/白血病可能。我院门诊 2020 年 6 月 7 日血常规检查结果:WBC 计数 $113.85 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同),RBC 计数 $3.12 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$),血红蛋白 90 g/L ($130 \sim 175$ g/L),PLT 计数 $58 \times 10^9/L$ ($125 \sim 350 \times 10^9/L$)。最终诊断为慢性淋巴细胞白血病(CLL)。嘱患者使用复方红豆杉胶囊(每次 0.6 g、每日 3 次)、西黄胶囊(每次 2 g、每日 2 次)、沙利度胺(每次 200 mg、每日 1 次)治疗,每 2 周门诊定期复查血常规。患者 WBC 计数逐渐下降,PLT 计数逐渐上升,2021 年 1 月 31 日于我院门诊复查血常规结果:WBC 计数 $17.1 \times 10^9/L$,RBC 计数 $2.84 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 87 g/L,PLT 计数正常。

讨 论

CLL 是一种以表达 CD5 和 CD23 为特征,小而成熟的恶性 B 淋巴细胞增殖的异质性疾病^[1]。CLL 早期可无明显症状,患者常因出现淋巴细胞持续性升高就诊,其典型临床表现为无痛性淋巴结肿大、肝脾肿大,可出现发热、盗汗、体重下降和乏力等全身症状,也可出现中性粒细胞和 PLT 减少及贫血^[2]。高白细胞血症是指急、慢性白血病外周血 WBC 计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,患者可出现白细胞淤滞症,表现为乏力、头晕、呼吸困难、言语不清、反应迟钝、颅内出血等。相关文献报道 CLL 患者出现高白细胞血症时,少部分患者出现白细胞淤滞症^[3]。相关研究显示白细胞淤滞症的出现与 WBC 计数及细胞平均体积有关^[3]。由于髓系细胞平均体积大于淋巴细胞,以及原始细胞变形性优于成熟细胞,CLL 出现白细胞淤滞症的可能性小于其他白血病。但由于白细胞淤滞症会增加患者早期死亡率,因此降低 WBC 显得尤为重要。主要的治疗方法包括化疗、WBC 分离、羟基脲等^[3]。通过化疗可杀灭肿瘤细胞,但化疗后可出现严重的骨髓抑制、胃肠道反应、乏力。本例患者使用 E-SHAP 方案后虽然 WBC 计数下降,但同时出现严重的骨髓抑制及乏力症状。改用 FC 方案后,患者 WBC 计数仍较高,降低不明显。除化疗外,WBC 分离和羟基脲也是处理高白细胞血症的主要方法,但 WBC 分离有出血、失血、低血容量反应、过敏、低钙血症等不良反应^[4]。而羟基脲的不良反应主要为皮肤顽固性溃疡、消化系统损害及骨髓抑制^[5]。

中医学认为 CLL 归属于积聚、癥瘕、瘰疬、痰毒、黄疸、痰核、血症及虚劳等范畴,为本虚标实之证^[6]。复方红豆杉胶囊

主治祛邪散结,可用于气虚痰瘀之证的辅助治疗,西黄胶囊主治解毒散结,可用于毒瘀互结之证。相关研究结果表明,复方红豆杉胶囊具有较好的抗肿瘤作用,同时具有减轻化疗不良反应、促进 T 淋巴细胞功能恢复正常、护肝解毒的作用^[7]。相关研究结果表明,西黄胶囊具有降低化疗药物不良反应、提高患者免疫功能的作用^[8]。沙利度胺是一种具有抑制新生血管生长作用的谷氨酸衍生物,具有抗肿瘤及免疫调节活性。沙利度胺及其类似物被用于多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征及套细胞淋巴瘤的治疗。有研究表明沙利度胺联合利妥昔单抗治疗 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤较对照组缓解率更高^[9]。本例患者自 2016 年 7 月确诊为 CLL 后依次使用 E-SHAP 方案和 FC 方案间断化疗 4 年,WBC 计数仍较高,使用复方红豆杉胶囊、西黄胶囊和沙利度胺后 WBC 计数持续降低,患者未出现胃肠道反应,乏力好转,说明中西医结合治疗 CLL 患者的高白细胞血症具有一定作用,同时对患者身体打击较小。

既往研究结果表明,生血合剂(黄芪、党参、熟地黄、当归、菟丝子、丹参、三七、白花蛇舌草等组成)能有效调控细胞因子的释放,降低干扰素(IFN)- α 、肿瘤坏死因子(TNF)- β 水平,提高 IL-3 水平,从而改善骨髓造血功能,对治疗骨髓增生异常综合征具有一定的疗效^[10],进一步提示中药主要通过调节机体免疫及造血细胞因子表达,从而促进骨髓正常造血的恢复。与该研究类似的是本例患者也为血液系统疾病,通过治疗,患者乏力症状及实验室检查指标均有一定改善,提示在以后的临床工作中,如遇 CLL 患者 WBC 计数居高不下,可采用中西医结合方法治疗。

参 考 文 献

- [1] Mattsson M, Sandin F, Kimby E, et al. Increasing Prevalence of Chronic Lymphocytic Leukemia With an Estimated Future Rise: A Nationwide Population-Based Study[J]. Am J Hematol, 2020, 95(2): E36-E38.
- [2] 弓利娜, 张秀莲. 维奈托克治疗慢性淋巴细胞白血病的临床进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(12): 862-864.
- [3] Ali AM, Mirrakhimov AE, Abboud CN, et al. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest[J]. Hematol Oncol, 2016, 34(2): 69-78.
- [4] Zhang D, Zhu Y, Jin Y, et al. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 3457-3467.
- [5] 戴婷, 钱锡芬. 71 例羟基脲不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 226-229.
- [6] 于阳, 吴学宾. 中西医结合治疗慢性淋巴细胞白血病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(12): 1360-1362.
- [7] 金超超, 金诺, 梅芬. 外周血 T 淋巴细胞、VEGF、IL-6、IL-8、TNF- α 在复方红豆杉胶囊辅助治疗卵巢癌疗效监测中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 831-834.
- [8] 吾建香, 王德华. 西黄胶囊联合 TEC 化疗方案治疗 III 期乳腺癌临床研究及对免疫功能的影响[J]. 新中医, 2020, 52(12): 117-119.
- [9] 阿茹娜, 李丽梅, 王颖, 等. 沙利度胺联合利妥昔单抗治疗 CLL/SL/L 的近期疗效[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(2): 193-194, 212.
- [10] 杨杰, 彭志刚. 中医药治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(3): 162-163.

(收稿日期:2022-05-30)

(本文编辑:余晓曼)