

血液疾病相关嗜酸性粒细胞增多症的研究进展*

王倩¹ 周卢琨¹ 陈宝安¹

[摘要] 嗜酸性粒细胞增多症是一组高度异质性疾病,主要包括非血液学(反应性)和血液学(肿瘤性)两类。既往的诊治手段不断优化,新兴的诊治方法层出不穷,改善了嗜酸性粒细胞增多症的诊疗及预后。这些进展在血液系统,尤其是恶性髓或淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多领域尤为显著。该文主要对此类疾病的定义、分类、诊断、治疗及预后的研究进展进行综述。

[关键词] 嗜酸性粒细胞增多症;髓系肿瘤;淋系肿瘤

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.015

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Progress in hematologic diseases with eosinophilia

WANG Qian ZHOU Lukun CHEN Bao'an

(Department of Hematology, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: CHEN Bao'an, E-mail: cba8888@hotmail.com

Abstract Eosinophilia is a group of highly heterogeneous diseases, mainly including non-hematologic (reactive) and hematologic (neoplastic) categories. The previous diagnosis and treatment methods are constantly optimized, and new diagnosis and treatment methods emerge in endlessly, which greatly improve the diagnosis, treatment and prognosis of eosinophilia. These advances are particularly significant in the hematological system, especially in the area of malignant myeloid or lymphoid neoplasms with eosinophilia. The article reviews progresses in the definition, classification, diagnosis, treatment and prognosis of this kind of disease.

Key words eosinophilia; myeloid neoplasms; lymphoid neoplasms

嗜酸性粒细胞增多症(eosinophilia)是一组高度异质性疾病,主要包括非血液系统(反应性)和血液系统(肿瘤性)两类。近年来随着细胞遗传学、荧光原位杂交、靶向药物等新技术、新药物的应用,血液疾病相关嗜酸性粒细胞增多症的研究取得了快速进展。本文主要对这部分患者的研究进展进行综述。

1 嗜酸性粒细胞增多症的定义

嗜酸性粒细胞增多症:外周血中嗜酸性粒细胞绝对计数 $>0.5 \times 10^9/L$ 。高嗜酸性粒细胞增多症:间隔时间超过1个月的2次外周血检查示嗜酸性粒细胞绝对计数 $>1.5 \times 10^9/L$ 和(或)病理学检查提示组织嗜酸性粒细胞增多症。嗜酸性粒细胞增多症的诊断标准尚未达成共识。除外其他因素,嗜酸性粒细胞增多症导致器官损伤或功能障碍,称为高嗜酸性粒细胞综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)^[1]。

*基金项目:江苏省医学重点学科(No.:ZDXKB2016020)

¹东南大学附属中大医院血液科(南京,210000)

通信作者:陈宝安, E-mail: cba8888@hotmail.com

2 嗜酸性粒细胞增多症的分类

目前嗜酸性粒细胞增多症的分类,主要包括WHO造血与淋巴组织肿瘤分类(以下简称2016 WHO分型)、国际嗜酸性粒细胞协会分类及2017年嗜酸性粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017中国专家共识)。2016 WHO分型将原发性嗜酸性粒细胞增多症分为:①髓/淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多和PDGFRA、PDGFRB、FGFR1重排或伴PCM1-JAK2;②慢性嗜酸性粒细胞白血病-非特指型(CEL-NOS);③淋巴细胞变异型嗜酸性粒细胞增多症(L-HE);④特发性嗜酸性粒细胞增多综合征,又称为意义未明的嗜酸性粒细胞增多症(HE_{US})。ETV6-FLT3和ETV6-ABL1融合基因有望纳入新的分类标准^[2]。

3 嗜酸性粒细胞增多症的诊断流程

嗜酸性粒细胞增多症在WHO分型中诊断思路见图1。首先排除反应性嗜酸性粒细胞增多症,如蠕虫、药物和副肿瘤等,接着筛查外周血FIP1L1-PDGFR融合基因,其他分子异常如PDGFRA、PDGFRB或FGFR1融合基因等。通常伴有

异常核型 4q12、5q31-33 或 8p11-12 易位,可疑者建议 FISH 检测确认。PDGFRB 或 FGFR1 重排时

可无嗜酸性粒细胞增多,必要时可通过 RT-PCR 或 RNA 测序检测。

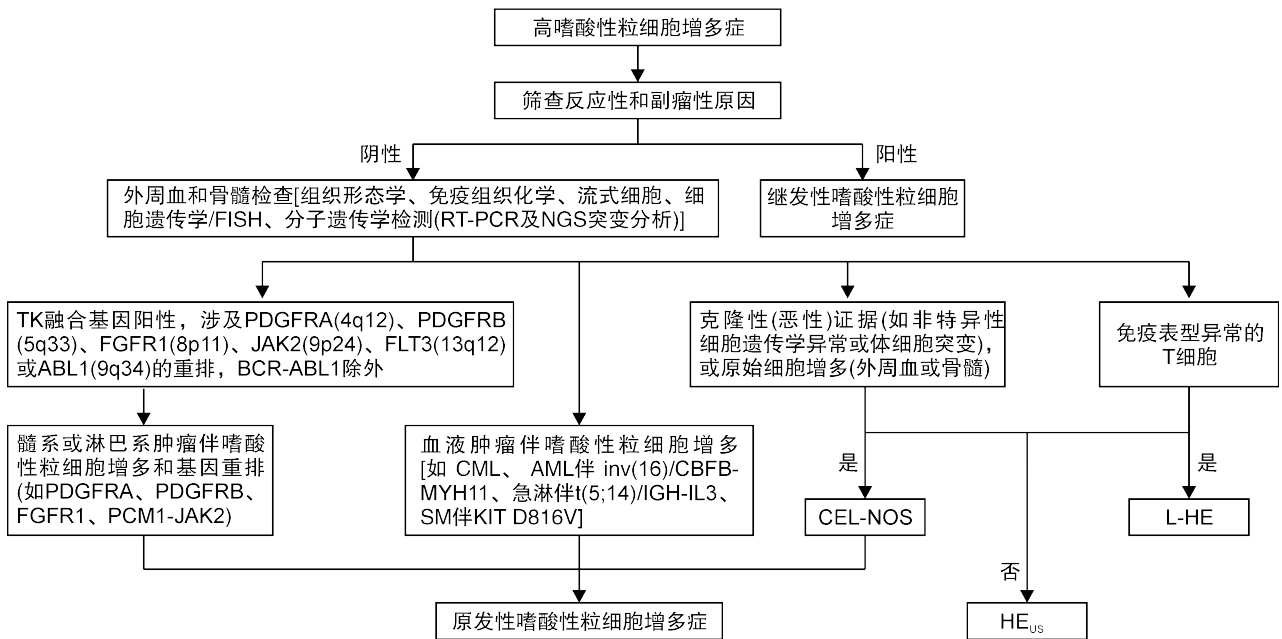


图 1 嗜酸性粒细胞增多症在 WHO 分型中诊断流程

4 嗜酸性粒细胞增多症的治疗

嗜酸性粒细胞增多症的治疗旨在减轻嗜酸性粒细胞介导的器官功能受损。嗜酸性粒细胞轻度增加(<1.5×10⁹/L)且无器官受累的患者,建议密切随访。CEL-NOS、HE_{US}及伴 PDGFRA/B 重排的患者,建议早期治疗。

4.1 紧急治疗

当出现严重的器官(如心脏和肺)受累时,首选口服泼尼松(0.5~1.0) mg·kg⁻¹·d⁻¹或静脉应用甲泼尼龙 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。必要时联用别嘌醇、羟基脲等。1~2 周后缓慢减量,2~3 个月减至最小维持剂量^[3]。1 例发生多脏器受累的 HE_{US}患者,入院第 1 天口服大剂量甲泼尼龙(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹),疗效不佳,后添加羟基脲。具体用量为:第 1~2 天每天口服 0.5 g;第 3~12 天,0.5 g/次,2 次/d。2 周后患者外周血嗜酸性粒细胞计数恢复正常,皮疹消退。6 个月后患者胸痛、呼吸困难等症状消失,血常规、胸部 CT 及胃镜检查未见明显异常。

4.2 常规治疗

4.2.1 PDGFRA/B 重排肿瘤 ①PDGFRA 重排肿瘤:治疗首选伊马替尼,推荐剂量为 100~400 mg/d,直至达临床、血液学和分子生物学缓解^[4]。在法国嗜酸性粒细胞网络系列研究中,所有患者均获得完整的血液学反应(CHR),95%的患者获得完整的分子反应,维持治疗的最佳剂量及时间尚无共识。Rohmer 等^[5]回顾性分析 151 例接受

伊马替尼治疗的 FIP1L1-PDGFR A(+)髓系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多患者的治疗发现,148 例获得完全血液学和分子学反应,6 例患者最终停用,其中 20 例复发,研究发现伊马替尼起始时间和治疗时间是伊马替尼停药后复发的独立因素。其他可导致耐药的突变包括 PDGFRA 基因突变(常见突变为 T674I)、S601P、PF604S 和 L629P。T674I 突变在体外对克萊拉尼、替拉替尼、luminespib 和 ganetespib 敏感^[6]。需要警惕心源性休克,对既往有心脏疾病和(或)血清肌钙蛋白升高的患者,建议治疗前 7~10 d 预防性使用激素。②PDGFRB 重排肿瘤:首选伊马替尼,起始剂量 400 mg/d,维持剂量为 100 mg。最近报道在伊马替尼产生二次耐药的急性淋巴细胞白血病患者中检测到 PDGFRB C843G 突变。体外试验显示对伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和普纳替尼耐药。PDGFRB 突变细胞在体外对多激酶抑制剂 CHZ868 敏感^[7]。

4.2.2 FGFR1 重排肿瘤 该病呈侵袭性,通常 1~2 年发展为急性髓系白血病或急性 T 淋巴细胞白血病,推荐类似高剂量的 CVAD 方案进行强化疗,然后尽早行造血干细胞移植。小分子抑制剂治疗 FGFR1 重排疾病的数据很少。BCL2 抑制剂可抑制小鼠模型的血液肿瘤进展,有望用于 FGFR1 抑制剂耐药患者的治疗^[8]。米喹妥林能体外抑制 ZNF198-FGFR1 融合。普纳替尼对 FGFR1 激酶有部分活性^[9-10],培米替尼是新型口服 FGFR 抑制剂,2018 ASH 会议一项 II 期研究显示,总反应率

85%(11/13 例),6 例获完全细胞遗传学反应。

4.2.3 肿瘤伴 JAK2、FLT3、ABL1 重排 治疗可考虑芦可替尼、索拉非尼或舒尼替尼等药物,建议尽早行造血干细胞移植。1 例伴 BCR-JAK2 的骨髓增殖性肿瘤患者,经芦可替尼治疗后快速出现 B 淋巴母细胞转化,推测 IKZF1 缺失和从细胞因子依赖转变为激活的 BCR 样信号表型为芦可替尼耐药机制。在伴 ETV6-ABL1 合并慢性病程的患者中,观察到伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼的长期反应^[11]。JAK2 和 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂可以作为伴 JAK2、FLT3 骨髓增殖性肿瘤患者造血干细胞移植的桥梁。

4.2.4 HE_{US} 和 CEL-NOS 糖皮质激素是 L-HE/HES 和 HE_{US} 患者的一线用药。2017 中国专家共识推荐 HE_{US} 首选泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 口服,1~2 周后逐渐缓慢减量,2~3 个月减量至最少维持剂量。治疗 1 个月后嗜酸性粒细胞绝对值 >1.5×10⁹/L 或最低维持剂量 >10 mg/d 时,推荐采取二线治疗。一项纳入 164 例 PDGFRA 阴性 HES 受试者研究表明,39%对低剂量(≤10 mg)泼尼松有反应,9%无反应,52%有不同程度反应,其中髓系肿瘤和 L-HES 对糖皮质激素的反应最低^[12]。2019 年的一项研究表明,HES 患者糖皮质激素抵抗可能与 IL-5 因子水平升高有关。类圆线虫属感染高危人群可应用伊维菌素,具体用法为 200 μg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 2 d。羟基脲与糖皮质激素及 IFN-α 联用或用于激素无反应者。在一项纳入 188 例 HES 患者的研究中,36 例联合应用羟基脲和糖皮质激素,25 例缓解;18 例接受羟基脲单药治疗的患者中,13 例(72%)达完全缓解或部分缓解^[13],可作为 CEL-NOS 的一线治疗。在一项研究中,18 例接受羟基脲(2000 mg/d)和泼尼松(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合治疗的 FIP1L1-PDGFRα(+)HES 患者,9 例获得完全缓解,6 例获得部分缓解^[14]。HE_{US} 推荐剂量 500~2000 mg/d,CEL-NOS 推荐 500~1000 mg/d^[15]。IFN-α 对上述治疗无效。在一项纳入 46 例 CEL 患者的研究中,接受 IFN-α 治疗单药及联合治疗的缓解率分别为 50%和 75%^[16]。起始 100 万单位,每周 3 次皮下注射,后逐渐增加(300 万~400 万单位或更高),以降低嗜酸性粒细胞计数。聚乙二醇干扰素即安装了一个无活性的 PEG 的 IFN 分子,可降低其清除速度。CEL-NOS 推荐剂量为 90 μg/周,HE_{US} 推荐剂量为 45~90 μg/周。1 例多脏器受累的 L-HES 患者,接受 5 d 泼尼松(80 mg/d)治疗后,血清肌钙蛋白下降,心功能 NYHA 分级下降,皮损及呼吸困难等症状缓解。但当泼尼松逐渐减量至 10 mg/d 时,出现轻度气道阻塞,外周血嗜酸性粒细胞计数增加,后加用聚乙二醇干扰素,每周皮下

注射 90 mg,最终获得完全临床和血液学缓解。其他药物有长春新碱、环磷酰胺、依托泊苷及阿糖胞苷等。急性髓系白血病伴嗜酸性粒细胞增多症最常见于核心结合因子病变,强化诱导化疗后予阿糖胞苷巩固治疗,效果显著^[17]。最近发现右旋普拉克索可降低嗜酸性粒细胞计数,可能与嗜酸性粒细胞在骨髓中的成熟受阻相关。部分 CEL-NOS 或 HE_{US} 患者应用伊马替尼,可产生短期血液学反应。2021 年 Odelya 等在小鼠模型中发现表达抗嗜酸性粒细胞单克隆抗体的腺相关病毒,可能成为治疗 CEL-NOS 的新选择。

4.2.5 L-HE/HES 具有异常免疫表型和(或)产生细胞因子的 T 细胞克隆的患者应早期使用糖皮质激素(泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗,必要时应用 IFN-α、美泊利单抗或保留激素的免疫抑制剂治疗,IFN-α 可一定程度上减少异常 T 细胞克隆^[18]。一项针对 26 例 CD3⁻CD4⁺T 细胞 L-HE 的回顾性研究发现,8 例需要长期口服激素的患者,应用 IFN-α 后疗效显著,1 例痊愈,3 例患者最终发展为 T 细胞淋巴瘤,因此主张定期检测外周血淋巴细胞计数和淋巴细胞比例^[19]。CD3⁻CD4⁺T 细胞均匀表达与 TH2 极化相关的趋化因子受体(CCR6⁻CCR4⁺),CRTH2 受体拮抗剂及抗 CCR4 抗体(Mogamulizumab)有望成为新的治疗方法。

4.2.6 HES 美泊利单抗可抑制 IL-5 与嗜酸性粒细胞 IL-5 受体结合,是全人源化单克隆 IgG 抗体。2020 年获 FDA 批准用于 ≥12 岁 HES 患者的治疗,这也是首个获批的生物靶向药。HE_{US} 推荐剂量为 300 mg/月,L-HES 推荐剂量为 300~700 mg/月。一项开放性临床扩大研究显示,HES 患者中美泊利单抗安全有效,延长美泊利单抗疗程与积极的收益-风险特征相关。先前安慰剂组和先前美泊利单抗组的 HES 耀斑年化率(95%CI)分别为 0.37(0.16~0.86)和 0.14(0.04~0.49)事件/年。在第 20 周时,先前接受安慰剂患者的外周血嗜酸性粒细胞计数减少了 89%,而接受美泊利单抗的患者仍呈下降趋势^[20]。类似的单抗还包括瑞替珠单抗和贝那利珠单抗。在一项 2 期临床试验中,贝那利珠单抗对 PDGFRA 阴性的 HES 患者有效,74%的患者实现了持续 48 周的血液学及临床缓解^[21]。阿仑单抗是抗 CD52 单抗,可用于 HE_{US} 治疗,5~30 mg/次,每周 3 次,部分患者可获得完全血液学缓解。Strati 等^[22]对 12 例接受阿仑单抗治疗 HES 患者的长期随访发现,接受维持治疗 CHR 患者无进展时间明显长于未维持治疗者,11 例患者复发(只有 1 例在维持治疗期),6 例需再次使用阿仑单抗。5 例(83%)在中位时间 3.5 周后达第 2 次 CHR,中位缓解持续时间为 123 周,1 例患者发展为 EB 病毒相关淋巴瘤。

4.2.7 造血干细胞移植 造血干细胞移植在 HES 中的疗效尚不明确,目前推荐用于 CEL-NOS 及具有 FGFR1、JAK2 或 ABL1 等融合基因,难治或对治疗药物不能耐受的 HES 患者^[23]。无病生存率为 8 个月~5 年,1 例患者在 40 个月时复发。对 3 例采用非清髓方案进行异基因移植的患者末次随访,缓解持续时间为 3~12 个月。1 例接受来自 HLA 匹配兄弟的异基因干细胞移植患者(FIP1L1-PDGFR α 融合的证据),实现了 3 年无病生存。可见造血干细胞移植仍是有效的治疗手段。

4.2.8 支持治疗 白细胞单采可迅速降低白细胞和嗜酸性粒细胞计数,并发脾功能亢进相关时可行脾切除。邵鲜芳等^[24]对 61 例伴血栓形成的 HES 患者临床特征及预后分析发现,中位随访时间 8.0 个月,预计 2 年总生存率、抗血栓治疗率及未抗血栓治疗率分别为(67.6%±7.5%)、(77.3%±7.9%)和(30.8%±15.6%),提示及时有效的抗血栓治疗是改善患者预后的重要因素。

5 预后

嗜酸性粒细胞增多的预后价值研究在血液系统疾病方面的研究有限。一项纳入 65 例接受抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的研究表明,较高的基线嗜酸性粒细胞计数与持久的无进展生存期显著相关。临床前模型表明,嗜酸性粒细胞耗竭会损害转移的 CAR-T 细胞的肿瘤内浸润,并降低 CAR-T 细胞的抗肿瘤功效^[25]。一项纳入 2350 例系统性肥大细胞增多患者的研究显示,HE 患者的 10 年总生存率为 19%,轻度嗜酸性粒细胞增多者的总生存率为 70%,嗜酸性粒细胞计数正常者的总生存率为 88%;嗜酸性粒细胞增多常见于晚期患者,初诊时嗜酸性粒细胞增多与较低的总生存时间和无进展生存时间相关^[26]。在一项纳入 1008 例新发骨髓增生异常综合征患者的研究中,嗜酸性粒细胞增多症和嗜碱性粒细胞增多症的预测生存率显著降低,但对无白血病患者生存率无显著影响^[27]。一项对 288 例新诊断骨髓增生异常综合征患者的回顾性研究显示,嗜酸性粒细胞增多或嗜碱性粒细胞增多的患者与二者都没有的患者相比预后中等或差,中位生存期分别为 1.1 年、0.9 年及 2.1 年。单因素方差分析表明,7 号染色体异常、复杂核型和 i(17q)与骨髓嗜酸性粒细胞的增加显著相关^[28]。Rai 等^[29]研究报道,2 例骨髓增生异常综合征伴嗜酸性粒细胞增多的患者携带 der(1;7)(q10;p10)异常。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagno-

sis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(1):129-148.

- [2] Yao J, Xu L, Aypar U, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia/basophilia and ETV6-ABL1 fusion; cell-of-origin and response to tyrosine kinase inhibition[J]. *Haematologica*, 2021, 106(2):614-618.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7):561-565.
- [4] Barraco D, Carobolante F, Candoni A, et al. Complete and long-lasting cytologic and molecular remission of FIP1L1-PDGFR α -positive acute eosinophil myeloid leukaemia, treated with low-dose imatinib monotherapy[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(6):541-545.
- [5] Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11):1314-1323.
- [6] Grunewald S, Klug LR, Mühlenberg T, et al. Resistance to Avapritinib in PDGFR α -Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFR α Kinase Domain[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1):108-125.
- [7] Zhang Y, Gao Y, Zhang H, et al. PDGFRB mutation and tyrosine kinase inhibitor resistance in Ph-like acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(20):2256-2261.
- [8] Cowell JK, Hu T. Mechanisms of resistance to FGFR1 inhibitors in FGFR1-driven leukemias and lymphomas: implications for optimized treatment [J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4:607-619.
- [9] Chase A, Bryant C, Score J, et al. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1):103-106.
- [10] Khodadoust MS, Luo B, Medeiros BC, et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(4):947-950.
- [11] Schwaab J, Naumann N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(7):824-833.
- [12] Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, et al. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(1):190-195.
- [13] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6):1319-1325. e3.

- [14] Dahabreh IJ, Giannouli S, Zoi C, et al. Management of hypereosinophilic syndrome: a prospective study in the era of molecular genetics [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86(6):344-354.
- [15] Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes—An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment [J]. *Blood Rev*, 2021, 49:100809.
- [16] Luciano L, Catalano L, Sarrantonio C, et al. AlphaIFN-induced hematologic and cytogenetic remission in chronic eosinophilic leukemia with t(1;5) [J]. *Haematologica*, 1999, 84(7):651-653.
- [17] Naymagon L, Marcellino B, Mascarenhas J. Eosinophilia in acute myeloid leukemia: Overlooked and underexamined [J]. *Blood Rev*, 2019, 36:23-31.
- [18] Choi C, Moller D, Tan J, et al. Pegylated interferon alpha 2a is an effective and well-tolerated treatment option for lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(5):e68-e72.
- [19] Carpentier C, Verbanck S, Schandené L, et al. Eosinophilia Associated With CD3⁻ CD4⁺ T Cells: Characterization and Outcome of a Single-Center Cohort of 26 Patients [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1765.
- [20] Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, et al. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12):4431-4440. e1.
- [21] Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(14):1336-1346.
- [22] Strati P, Cortes J, Faderl S, et al. Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13(3):287-291.
- [23] 王健民, 龚胜蓝. 原发性嗜酸粒细胞增多症的诊断与治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):753-757.
- [24] 邵鲜芳, 魏巍, 韩薇, 等. 61例伴血栓形成的高嗜酸粒细胞综合征患者临床特征及预后因素分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(4):646-648.
- [25] Jia Q, Qin D, He F, et al. Peripheral eosinophil counts predict efficacy of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B-lineage non-Hodgkin lymphoma [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10):4699-4709.
- [26] Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry [J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):1090-1101.
- [27] Wimazal F, Germing U, Kundi M, et al. Evaluation of the prognostic significance of eosinophilia and basophilia in a larger cohort of patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2010, 116(10):2372-2381.
- [28] Takafumi M, Hiroshi H, Akihiko Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia [J]. *Blood*, 2003, 101(9):3386-3390.
- [29] Rai S, Espinoza JL, Morita Y, et al. Severe Eosinophilia in Myelodysplastic Syndrome With a Defined and Rare Cytogenetic Abnormality [J]. *Front Immunol*, 2019, 9:3031.

(收稿日期:2022-01-14)