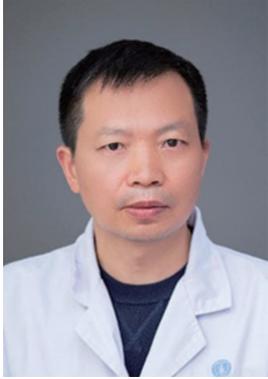


急性白血病患者早期危重症概述*

卢聪¹ 吴耀辉¹ 胡俊斌¹



专家简介:胡俊斌,主任医师,武汉协和医院血液科重症监护病房负责人。1987年起从事临床工作。1996年晋升副主任,2004年晋升主任医师。1992年主要参与了中西南首例异基因骨髓移植。1993年主持并建立了ATG/ALG治疗重型再生障碍性贫血。主持湖北省首例非亲缘骨髓移植,首例异基因外周干细胞移植治疗白血病及首例供者淋巴细胞输注治疗复发难治白血病,均获成功。近10多年来,主要致力于急性白血病的规范化诊断及血液重症诊治。积累了白血病化疗、靶向治疗、严重并发症特别重症感染处理丰富经验。主持国家自然科学基金课题1项及卫生部基金课题1项,主要参加国家自然科学基金课题3项、国家八五攻关课题1项。指导及协助培养研究生多名。荣获一项国家科委颁发国家科技成果完成者登记证书。荣获湖北省科技进步一等奖等。发表论文30余篇。担任湖北省生物免疫学会血液分会危重症专委会主委,《临床血液学杂志》责任编辑,全国血液学会感染学组委员。

[摘要] 新诊断的急性白血病患者在早期即疾病确诊后的4周内危重症发生是影响疾病预后和患者长期生存的重要因素。早期危重症主要包括高白细胞血症、弥散性血管内凝血、呼吸窘迫综合征、肿瘤溶解综合征以及严重出血等,早期危重症未及时识别和处理,则很快会导致早期死亡的发生,从而抵消由于药物的普及和诊疗规范的推进带来的长期生存获益。对于急性白血病早期危重症患者,早期识别并了解这些危重症的临床表现和防治措施,积极处理相关并发症,有助于提高患者的生存率和改善预后。

[关键词] 急性白血病;早期;危重症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.003

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

An overview of early critical illness in patients with acute leukemia

LU Cong WU Yaohui HU Junbin

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: HU Junbin, E-mail: luckyjun@189.cn

Abstract The presence of critical illness in patients with newly diagnosed acute leukemia within 4 weeks after diagnosis is a significant determinant of prognosis and long-term survival. Early critical illnesses mainly include hyperleukocytosis, disseminated intravascular coagulation, respiratory distress syndrome, tumor lysis syndrome, and severe bleeding. Failure to promptly recognize and treat early critical illness can rapidly lead to premature mortality, negating the benefits derived from drug advancements and improved diagnostic and treatment standards. Timely identification, comprehension of clinical manifestations, implementation of preventive measures, management of complications are pivotal for enhancing the survival rate and prognosis of patients.

Key words acute leukemia; early stage; critical illness

急性白血病是一种造血干细胞恶性克隆性疾病,起病急,进展迅速。随着指南的更新、治疗手段

的多样化以及药物的更迭和普及,越来越多的急性白血病患者的治疗和预后得到了明显的改善,但在急性白血病早期,由于白血病细胞浸润和抑制正常造血,患者容易发生一系列危重症,如高白细胞血症、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、呼吸困难、中枢神经系统白血病

*基金项目:院内培育基金(No:2022xhyn003)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:胡俊斌, E-mail: luckyjun@189.cn

(central nervous system leukemia, CNS-L)、急性肾衰竭和感染等情况,严重时可导致早期死亡。尽管成人急性白血病的治愈率已达50%~70%,但30%~50%的死亡发生在疾病的早期阶段。早期转危率以及死亡率,仍是一个值得关注的问题。

关于早期危重症发生的时间,目前普遍的观点认为在疾病确诊后的4周内。急性白血病早期危重症主要包括高白细胞血症、DIC、呼吸窘迫综合征、肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)以及严重出血等,早期危重症未及时发现和处理,则很快会导致早期死亡的发生,从而抵消由于药物的普及和诊疗规范的推进带来的长期生存获益。对于接受化疗的患者,在第28天的平均死亡率为10%^[1]。一项对1534例非急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的初诊急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者进行统计发现,诱导期间的死亡率、2周死亡率和6周死亡率分别达20%、5%和16%^[2]。因此,及时发现和处理急性白血病的早期危重症患者,对于降低早期死亡率、提高AML的整体缓解率和改善预后,具有重要的临床意义。目前国内文献大多聚焦于白血病某一类严重并发症在整个疾病周期中的特点,鲜有文献关注早期危重症的综合特点。故本文将围绕此方面进行概述。

1 高白细胞血症和白细胞淤滞

高白细胞血症是指在部分急性白血病初诊或慢性髓细胞白血病急变时,外周血白细胞计数大于 $100 \times 10^9/L$ 是白血病早期死亡的重要因素且难以预测,诊断后24h内的死亡率达6%~20%^[3],其主要原因是白细胞淤滞和相关并发症的发生。常见于慢性髓细胞白血病急变期以及未经治疗的AML患者,AML患者中8%~20%的患者会出现高白细胞血症,尤其是M4和M5患者,而急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者中虽然白细胞计数大于 $100 \times 10^9/L$ 者占10%~30%,但出现白细胞淤滞的情况较AML更为少见,通常发生于白细胞计数大于 $30 \times 10^9/L$ 的患者,以及Ph阳性的ALL患者^[4]。诱导治疗期间或就诊后30天的早期死亡率高达50%,是需要及时处理的临床急症。患者总体预后不良,病死率较高。

白细胞淤滞主要是由于白细胞数量异常增多,导致血液黏度增加,血流缓慢,组织灌注降低,从而引起一系列临床症状。当白细胞计数大于 $100 \times 10^9/L$,并且出现组织灌注降低的症状时,可以诊断为白细胞淤滞。然而,患者出现症状后的临界白细胞计数在很大程度上取决于白血病类型;即使白细胞水平低于此阈值仍能导致相关并发症的发生。白细胞淤滞的生物学和病理生理学背景尚不清楚。

有假说认为器官缺氧是白细胞淤滞的主要病理生理改变,然而,组织缺氧背后的机制尚不清楚^[5]。白细胞淤滞的危重临床症状与中枢神经系统(约40%)和肺部(约30%)受累相关,表现为呼吸困难和缺氧、视觉改变、头痛头晕、步态不稳、意识模糊、嗜睡,甚至颅内出血、脑疝。一旦出现白细胞淤滞症,应立即治疗,治疗方式取决于白血病的类型和病情严重程度,如果不立即治疗,死亡率极高,尤其同时存在呼吸衰竭和神经系统损害的情况下,1周死亡率可达90%^[6]。目前对于白细胞淤滞最有效的方法仍然是白细胞去除术,可以从外周循环中去除白细胞。在临床中,如果AML患者白细胞计数超过 $100 \times 10^9/L$,ALL患者超过 $200 \times 10^9/L$,则预防性使用。然而,单采对于白细胞淤滞患者的短期预后以及长期预后的改善目前尚无统一的结论^[7]。根据美国单采协会建议,对于高白细胞血症且症状性白细胞淤滞的急性白血病患者白细胞去除术被推荐为II类和II-B级证据(单独或与第二步的其他治疗联合-中度证据),而对于无症状高白细胞患者仅被推荐为III类和II-C级证据,证据水平较低。

一项单中心回顾性和观察性研究包括32例诊断为急性白血病的患者^[8],他们在2014—2020年因高白细胞血症而接受白细胞去除术。该研究的主要目的是调查预防性白细胞去除术对早期死亡率和总生存期的影响,因此将研究对象是否有白细胞淤滞相关症状分为症状组和预防组。症状组中分别有7例和2例患者在第1周和第2周死亡,而预防性白细胞去除术组中分别有2例和1例患者在第1周和第2周死亡($P=0.792$),早期死亡率似乎无统计学差异。然而预防性白细胞分离组总生存期明显更长($P=0.004$)。因此,在出现白细胞淤积症状前预防性白细胞去除术仍为减少早期死亡率的一种有效手段。根据欧洲白血病网的建议,应尽快对患者进行白血病目的性化疗。

2 DIC

DIC在初诊急性白血病患者中很常见,在APL中患病率为17%~100%,在ALL和非APL的AML患者中患病率为8.5%~25%^[9-10],尤其是在高白细胞白血病的患者中,常常与TLS同时存在。

由于白血病细胞浸润和破坏血管内皮细胞,促使凝血和抗凝血功能失衡,导致微血栓形成和出血倾向。DIC可表现为皮肤瘀点、瘀斑,黏膜出血及消化道出血等,严重时可导致多器官功能衰竭。有研究报道高达32%的非APL-AML患者存在明显的DIC异常^[11]。DIC的特征是内皮细胞和白血病细胞(尤其是早幼粒细胞)释放组织因子而导致的凝血系统过度激活,以及在纤溶酶原激活剂升高和

膜联蛋白表达的情况下增加的纤溶作用。在高白细胞血症的初诊 AML 患者中,30%~40%的实验室检查结果符合 DIC 情况,往往伴随极低的血小板计数,但凝血指标相关异常更可能与基础疾病相关,而不是血小板的消耗。白细胞计数超过 $100 \times 10^9/L$ 的患者 DIC 发生率为 63%。而高白细胞血症患者中 DIC 的高发生率是其治疗的另一个挑战,因为白细胞去除术可能会使凝血指标进一步恶化^[12]。内皮细胞对组织因子的暴露增加也与凋亡性白血病原始细胞释放促炎性细胞因子如 IL-1 有关,这可能解释了在白细胞增多症患者中 DIC 的高发生率,且 DIC 患者容易发生血栓性并发症。

APL 疾病本身为 DIC 的高危因素。而非 APL 的初诊 AML 患者发生 DIC 的危险因素包括白细胞计数升高、C 反应蛋白水平升高、CD13 和 HLA-DR 阴性以及 11q23 染色体异常。在成人 ALL 患者中,血栓形成在很大程度上与诱导治疗相关,尤其是在含左旋门冬酰胺酶的方案中^[13]。关注这些危险因素,有助于 DIC 的早期识别与纠正。DIC 早期高凝状态期可能无临床症状或轻微症状,也可表现为血栓栓塞、休克;到消耗性低凝期以及继发纤溶亢进时,才出现广泛甚至难以控制的多部位出血。DIC 早期病程较短易被忽视,因而早期识别尤为重要,当出现广泛性皮肤呈花斑样改变、不明原因呼吸浅快、低氧血症以及不明原因休克时应当引起警惕,此时可能凝血指标尚未延长、血小板计数和纤维蛋白原不低,为了抑制广泛性微血栓进一步形成,防止血小板及各种凝血因子消耗,治疗以抗凝为主。对接受强化化疗的新诊断 AML 患者进行的前瞻性队列研究也显示,静脉和动脉血栓形成的发生率为 8%~10%,尤其是在开始治疗前 D-二聚体明显升高的患者中,发病率明显较高,诊断时的基线 D-二聚体水平与新发血栓形成和动脉血栓形成相关。基线时高 D-二聚体 ($4 \mu\text{g/mL}$) 的患者 100 天内血栓形成的累积发生率为 53%^[14]。

初诊的急性白血病危重症患者 DIC 情况往往较重,表现为消耗性低凝期和继发性纤溶亢进期混合。在抗凝的基础上给予患者补充凝血因子治疗,主要输注新鲜冰冻血浆,并使用低分子肝素抗凝进行治疗。对于诊断明确的 DIC,低分子肝素的早期使用仍然可以在一定程度上纠正 DIC,从而降低死亡率。由于血栓形成和出血性并发症的风险增加,DIC 的治疗具有挑战性,输注血小板、纤维蛋白原或新鲜冷冻血浆目前仍然是治疗的主要手段。一般而言,急性白血病相关 DIC 管理中的一个关键问题是限制危及生命的出血风险。因此,每天警惕 DIC 至关重要,尤其是血小板计数低于 $10 \times 10^9/L$ ~ $20 \times 10^9/L$ 的患者,在无明显出血的情况下应触发

血小板输注;对于活动性出血,建议血小板输注的阈值设定为 $50 \times 10^9/L$ ^[15]。

3 APL 与分化综合征

APL 以明显的低纤维蛋白原血症为特点,由于并发凝血及出血问题,早期死亡率极高。在全反式维甲酸(ATRA)应用前,APL 患者出血倾向严重且危及生命,包括颅内出血和肺出血。ATRA 应用后患者的预后明显改善。ATRA 对 APL 相关凝血病有强效应,可在 4~8 d 内降低促血栓标志物。由于 ATRA 的出现,联合蒽环类化疗药物或砷剂的治疗方式,直接改变了 APL 的预后和转归,其已成为最可治愈的急性白血病类型^[16]。尽管如此,APL 仍然是需要紧急治疗的危及生命的病症。观察性研究表明对于 APL 患者的某些亚组,早期死亡仍然很高^[17]。第 1 个星期内的死亡通常是由于疾病相关的并发症如出血,而第 1 个月内的死亡可能是由于治疗相关的并发症如感染等。高白细胞 APL 患者不推荐白细胞分离术,可给予水化治疗或适当给予化疗药物。有高凝及血栓形成的患者可应用抗凝药物进行治疗,以及注意心、肺、肝、肾及脑并发症处理。

分化综合征是 APL 在使用维甲酸或亚砷酸诱导缓解治疗过程中出现的另一个致命性并发症,最初称作维甲酸综合征,其发生机制尚未充分阐明。目前研究认为诱导治疗导致细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α)与黏附分子(CD116、CDw65、VLA-4、CD11a/CD54)分泌显著增高,促使 APL 细胞迁移至肺部明显增多,从而表现为一系列临床症状。临床研究表明,双诱导治疗比单药诱导治疗分化综合征发生率高^[18]。初诊时危险度分层高危是分化综合征发生的独立危险因素;而单药诱导治疗分化综合征发生率为 6%~15%,病死率为 5%~29%^[19]。常见的临床表现有发热、体重增加、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、心包积液、皮肤水肿、低血压、急性肾衰竭甚至死亡。白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 并持续增长者,应考虑停用 ATRA 或亚砷酸,或者减量,并密切关注体液容量负荷和肺功能状态。通常在开始 ATRA 治疗后 10~12 d 内发生,关键是早期识别并开始使用地塞米松 10 mg 静脉给药,每日 2 次,直至低氧血症解除,可将死亡率从 30%降至约 5%^[20]。

4 呼吸衰竭和呼吸窘迫综合征

在急性白血病诱导化疗前或期间,呼吸系统并发症相对常见。近期的一项研究表明,高达 40%~50%的急性白血病患者发生呼吸系统并发症^[21],而在入住 ICU 的急性白血病患者中,由于呼吸系统相关事件占 68%~82%。60 岁以上的患者 20%需要进行机械通气,而 60 岁以下的患者进行机械通气的比例达 11%^[22]。急性白血病早期,由于白细

胞淤滞、白血病细胞浸润肺泡和肺血管,导致肺部炎症、肺泡出血和肺栓塞等,以及并发严重感染,可出现呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),主要表现为呼吸困难、咳嗽、胸痛等症状,进而导致呼吸衰竭,是急性白血病早期危重症之一,需及时诊断和治疗,以降低病死率。

继发于白细胞淤滞的急性肺损伤导致的ARDS是AML患者的常见并发症,尤其是急性单核细胞白血病(AML FAB-M5)患者。肺血管受累的症状通常包括胸片或胸部计算机断层扫描所见的双侧间质或肺泡浸润。在一项单中心、前瞻性研究中,对20例未经治疗的急性单核细胞白血病患者进行了前瞻性研究,这些患者入院于重症监护病房,均患有急性呼吸衰竭,除化疗外还接受地塞米松(每6h 10mg)治疗。与历史对照组相比,接受地塞米松治疗的患者ICU死亡率显著降低(20% vs 50%; $P=0.04$),并且呼吸系统恶化趋势较少(50% vs 80%; $P=0.07$),其机制推测为类固醇激素减少细胞因子和氧化剂的释放以及原始细胞对内皮细胞的粘附等^[22]。

严重肺部感染是引起ARDS的另一重要因素。急性白血病患者由于免疫系统受损,容易发生各种感染尤其是下呼吸道感染,常常并发细菌感染和真菌感染,特别是在初次诱导化疗和随后的骨髓抑制期。对于60岁以下的患者,最近的一项研究表明在接受诱导化疗的患者中感染率为58%,而在60岁以上的患者中感染率为70%^[23]。侵袭性真菌感染(如侵袭性曲霉病)会导致较高的发病率和死亡率,往往需要级别较高且复杂的抗菌治疗方案。患者通常使用广谱抗生素治疗,需要加强对革兰氏阴性菌的覆盖,包括抗假单胞菌 β -内酰胺类药物、碳青霉烯类或哌拉西林-他唑巴坦等,以及适当真菌预防,应根据临床情况加用其他抗生素治疗^[24],如黏膜炎也被确定为革兰氏阳性球菌感染的危险因素以及参考机构常见致病菌的耐药模式进行指导和调整,直至确定呼吸衰竭的特定病因或患者临床好转。

对于需要机械通气的白血病和低氧性呼吸衰竭伴多灶性浸润患者,应采用肺保护性通气策略。对于高白血病负荷的患者,在诱导化疗期间应进行静脉补液,以预防TLS的并发症,同时需要考虑由于液体治疗可能引起的肺水肿等损伤的风险。而使用机械通气的急性白血病患者往往预后较差,死亡率可能超过90%^[25]。

5 TLS和急性肾衰竭

TLS可能是急性白血病患者诱导化疗期间危及生命的并发症,常见于高白的ALL或AML以及高肿瘤负荷的非霍奇金淋巴瘤患者。由于成人AML比例占80%左右,因此白细胞增高的AML相关TLS在临床实际中更为常见。TLS的特征为

高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症和急性肾衰竭,一般发生于化疗开始前3d和后7d内^[26]。由于分解代谢增加和白血病细胞大量产生,TLS可能在化疗开始前自发发生,但更常见的是由于化疗诱导的临床相关TLS(CTLs)。急性尿酸盐肾病是TLS期间肾功能衰竭的主要原因,但磷酸钙沉淀也可能导致肾功能受损。TLS的标准管理包括大量水化、碱化和别嘌醇降低尿酸。尽管采取了这些措施,但仍有部分血液恶性肿瘤患者发生TLS以及与此相关的死亡,AML患者早期死亡患者中TLS为2%~5%;TLS在血液恶性肿瘤中的总发病率可达30%以上,其中高级别霍奇金淋巴瘤和急性白血病中最常见,而急性白血病的TLS发生率可达14.3%~32%^[27]。

TLS分为实验室相关TLS(LTLS)和CTLs,包括血清水平高于正常值以及在化疗前3d和后7d发生相对于基线值超过25%的变化值。除LTLS外,血清肌酐水平高于正常上限的1~5倍(除外其他原因的肾功能损害)、少尿、透析以及心律失常、猝死和癫痫发作是CTLs的标准,大约1/3的LTLS标准患者最终发展为CTLs,而CTLs的发生与诱导治疗期间较高的死亡率显著相关。

发生TLS的风险受许多特征的影响,主要包括肿瘤类型、患者特点和治疗特异性因素。脱水状态、高龄、肝脾肿大或M4-M5 FAB亚型患者发生CTLs和LTLS的风险增加^[28]。其中高龄与肾功能下降有关,导致肾小球滤过率降低。一项确定TLS风险的324例ALL儿童患者的研究报道指出,CNS-L累及、肾脏累及,纵隔肿块的存在以及基线白细胞计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 是TLS独立的预测因素,值得在临床上参考^[29]。目前对于TLS的早期识别与处理建议,专家组认为无论TLS风险如何,均应在首次治疗前开始监测,应记录所有患者的基线实验室检查值。TLS高危患者住院每6h监测一次,对于引起急性肾衰竭的高磷血症或有猝死风险的高钾血症,应予以更频繁的电解质监测^[30]。

6 伴有症状的CNS-L和颅内出血

在急性白血病早期伴有中枢受累目前仍是重大的临床挑战,可能有严重并发症甚至导致死亡,预后不佳。CNS-L主要表现为白血病细胞浸润到脑膜和脑实质、脑脊液中,从而影响中枢神经系统的功能。CNS-L的发生率占有白血病的1%~2%。在成人ALL患者中,CNS-L的发生率为4%~7%;在AML中发生率较低,占AML的1%~3%^[31]。头痛是CNS-L最常见的症状,通常为持续性、进行性加重的头痛,还包括恶心、呕吐、颅内压增高导致视乳头水肿,可能影响患者的视力,部分严重的患者可能出现抽搐、甚至昏迷。在ALL或AML尤其是高白的患者,若伴有以上症状,应怀疑

CNS-急性白血病并警惕早期危重症的发生。由于白血病细胞进入脑脊液及脑实质,其基本病理改变为白血病细胞在小静脉或毛细血管内淤滞及其在血管周围的结节性或弥漫性浸润;或者浸润神经周围膜与神经内膜,引起这些部位出血或者炎性水肿等。一旦诊断 CNS-L,应尽早开始治疗。

在急诊白血病早期识别中枢神经系统受累风险较大的患者应尽可能预防性治疗,可减少危重症发生。初诊时白细胞计数升高、血清乳酸脱氢酶升高、细胞增殖指数升高与 CNS 受累风险增加相关。在成年 ALL 患者中,白细胞计数高、髓外病变、成熟 B 细胞或 T 细胞免疫表型、Ph 阳性 [t(9;22)导致 BCR-ABL 融合基因]或 BCR-ABL 样疾病、KMT2A 基因重排可能与 CNS 受累风险增加相关^[32]。

出血为初诊急性白血病的常见临床表现,主要为皮肤黏膜出血,也可见消化道、呼吸道、泌尿道、眼底甚至中枢神经系统出血,严重脏器出血为早期危重症的重要表现,常常导致早期死亡发生。其中最致命的为颅内出血,常常发生于 APL、DIC、高白细胞血症患者。

与其他血液系统肿瘤相比,AML 患者颅内出血发生率较高,据报道为 6.3%^[33]。此外,颅内出血是 AML 患者死亡的第二大原因。几种疾病相关因素促发了这一风险,包括血小板减少、凝血因子异常、脓毒症和高白细胞血症,尤其是血小板减少。AML 患者颅内出血 30 d 内的死亡率高达 32%~67%^[34],因此支持性治疗措施在 AML 患者颅内出血的治疗中很重要,包括将血小板维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上以及纠正凝血指标异常等。此外,年龄为急性白血病的一个重要预后因素,随着年龄的增高,早期死亡率逐渐增高,尤其是 60 岁以上的患者。与年龄相关的患者本身的身体状况是主要的预后因素。老年人由于本身免疫功能低下,对化疗的耐受力差,易在化疗开始前及化疗早期死于感染、出血及多脏器功能衰竭。

综上,根据文献报道以及结合本中心临床早期预防性入住重症监护室对高危急性白血病患者有益处的原因是多方面的。首先,可以及时管理患者可能出现的器官功能障碍,如急性呼吸衰竭等。通过早期干预和治疗,可以有效减少器官功能障碍的发生和进展,提高患者的生存率。其次,入住重症监护室可以确保患者在化疗开始后能够及时接受治疗,并进行密切监测。这有助于控制病情的进展,从而提高治疗效果。此外,重症患者早期入住重症监护室可以提供更好的护理和支持,包括机械通气、血液净化等,以维持患者的生命体征和稳定。减少并且及时处理并发症的发生,从而提高患者的生存率和治疗效果,对急性白血病患者的治疗方案

和进展产生积极影响。

总之,急性白血病患者在早期的危重症表现为白细胞淤滞、DIC、呼吸衰竭、败血症休克、TLS 和肾功能衰竭等,这些并发症对患者的生存率和预后具有重要影响。早期识别并了解这些危重症的临床表现和防治措施,积极处理相关并发症,有助于提高患者的生存率和改善长期预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheng S, Pole JD, Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(7):1518-1522.
- [2] Atallah E, Cortes J, O'Brien S. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2007, 110(10):3547-3551.
- [3] Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(2):147-154.
- [4] Nan X, Qin Q, Gentile C, et al. Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis—a retrospective study from a tertiary center [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9):1-11.
- [5] Perissinotti AJ, Bishop MR, Bubalo J, et al. Expert consensus guidelines for the prophylaxis and management of tumor lysis syndrome in the United States: Results of a modified Delphi panel [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120:102603.
- [6] Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? [J]. *Cells*, 2020, 9(10):2310.
- [7] Shallis RM, Stahl M, Bewersdorf JP, et al. Leukocytapheresis for patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis: a contemporary appraisal of outcomes benefits [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(5):489-499.
- [8] Göçer M, Kurtoglu E. Effect of prophylactic leukapheresis on early mortality and overall survival in acute leukemia patients with hyperleukocytosis [J]. *Ther Apher Dial*, 2021, 25(5):697-703.
- [9] Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(4):388-403.
- [10] Kongstad C, Mikkelsen TS, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: A systematic review [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 37(5):390-411.
- [11] Songthawee N, Chavananon S, Sripornsawan P, et al. Prevalence and risk factors of disseminated intravas-

- cular coagulation in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(2): 588-593.
- [12] Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(6): CD008562.
- [13] Hua VM, Abeynaike L, Glaros E, et al. Necrotic platelets provide a procoagulant surface during thrombosis[J]. *Blood*, 2015, 126(26): 2852-2862.
- [14] Anderson DR, Leader A, Karrison TG, et al. D-dimer as a predictor of thrombotic events during early acute lymphoblastic leukemia therapy[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 5-6.
- [15] Wang TF, Makar RS, Antic D, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(12): 3174-3183.
- [16] Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1275-1283.
- [17] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3395-3402.
- [18] Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2): 157-162.
- [19] 马媛媛, 沈建良. 急性早幼粒细胞白血病患者诱导治疗中出现分化综合征的多因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(10): 755-757.
- [20] Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003, 16(3): 453-461.
- [21] Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia[J]. *Leukemia*, 2004, 18(4): 670-675.
- [22] Azoulay E, Canet E, Raffoux E. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia[J]. *Eur Respir J*, 2011, 39(3): 648-653.
- [23] Atallah E, Cortes J, O'Brien S, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3547-3355.
- [24] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): e56-e93.
- [25] Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy: outcome and prognostic factors[J]. *Chest*, 1998, 114(2): 444-451.
- [26] Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(1): 3-11.
- [27] Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies[J]. *J Oncol*, 2017, 2017: 9684909.
- [28] Mato AR, Riccio BE, Qin L, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(5): 877-883.
- [29] Truong TH, Beyene J, Hitzler J, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome[J]. *Cancer*, 2007, 110(8): 1832-1839.
- [30] Perissinotti AJ, Bishop MR, Bubalo J, et al. Expert consensus guidelines for the prophylaxis and management of tumor lysis syndrome in the United States: Results of a modified Delphi panel[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120: 102603.
- [31] Cheng CL, Li CC, Hou HA, et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 344.
- [32] Wu SY, Short NJ, Nasr L, et al. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(12): 1829-1844.
- [33] Chern JJ, Tsung AJ, Humphries W, et al. Clinical outcome of leukemia patients with intracranial hemorrhage. Clinical article[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(2): 268-272.
- [34] Dayyani F, Mougalian SS, Naqvi K, et al. Prediction model for mortality after intracranial hemorrhage in patients with leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(7): 546-549.

(收稿日期: 2024-02-01)