

高白细胞急性白血病常见近期并发症

何文娟¹ 陈智超¹ 胡豫¹

[摘要] 高白细胞急性白血病为血液科危重症,早期死亡风险高,其具有独特的临床表现、流行病学特征及病理生理学机制。白细胞淤滞、肿瘤溶解综合征和弥散性血管内凝血是其常见的近期并发症,对于此类患者,应根据不同情况选择合适的治疗方案并进行密切监测以减少早期死亡风险,为后续治疗提供时机。

[关键词] 高白细胞血症;急性白血病;白细胞淤滞;肿瘤溶解综合征;弥散性血管内凝血;并发症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.012

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Common short-term complications of hyperleukocytic acute leukemia

HE Wenjuan CHEN Zhichao HU Yu

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

Corresponding author: HE Wenjuan, E-mail: hwjsun@163.com

Abstract Hyperleukocytic acute leukemia is a critical disease in the department of hematology with a high risk of early death. It has unique clinical manifestations, epidemiological characteristics and pathophysiological mechanisms. Leukostasis, tumor lysis syndrome and disseminated intravascular coagulation are common short-term complications. For such patients, appropriate treatment should be selected according to different conditions and close monitoring should be performed to reduce the risk of early death and provide time for subsequent treatment.

Key words hyperleukocytosis; acute leukemia; leukostasis; tumor lysis syndrome; disseminated intravascular coagulation; complications

高白细胞急性白血病(hyperleukocytic acute leukemia, HAL)是指外周血初始白血病细胞或原始细胞计数高于 $100 \times 10^9/L$ 的急性白血病^[1],也有学者将此界值定义为 $50 \times 10^9/L$ ^[2-3]。患者出现症状的临界白细胞计数在很大程度上取决于白血病的类型。虽然在生物学和细胞遗传学上 HAL 不能代表一个独立的白血病亚群,但其具有独特的临床表现,白细胞淤滞、肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是其常见的近期并发症。HAL 相关并发症导致的早期死亡风险较高,为血液科急症,需立即入院紧急处理以减少早期死亡风险^[1,3]。本文主要阐述 HAL 的流行病学、病理生理学机制以及常见近期并发症的临床表现和治疗。

1 流行病学

高白细胞血症和白细胞淤滞的发生率取决于

白血病的类型、细胞遗传学和表型特征。在此,我们分别介绍急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中高白细胞血症和白细胞淤滞的流行病学数据。

在现有研究中,AML 患者出现高白细胞血症的比例不等,其范围从随机临床试验的 $8\% \sim 12\%$ 到回顾性研究的 $9\% \sim 18\%$ ^[4-7]。并且白细胞淤滞的临床表现与高白细胞血症的水平不完全一致^[3]。法-美-英(French-American-British, FAB)分类定义的单核细胞和粒-单核细胞 AML 亚型(AML-M4 和 M5)、急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的微粒亚型(M3v)^[8]、fms 样酪氨酸激酶-3 内部串联重复(fms-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication, FLT3-ITD)突变以及 11q23 染色体 MLL 基因的异常为高白细胞血症的危险因素^[4,6,9-10]。此外,有研究显示, RAS 通路、DNA 甲基化和 NPM1 基因突变及 KMT2A 重排与高白细胞血症的发生相关^[11-12]。并且,高白细胞 AML(hyperleukocytic acute mye-

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:何文娟, E-mail: hwjsun@163.com

loid leukemia, HAML) 中有更高比例的患者共表达对预后产生负面影响的分子亚型(如同时存在 FLT3-ITD 和 TET2 突变)^[13]。研究显示大部分 HAML 患者在诊断时携带可作为治疗靶点的基因突变(>70%), 使用靶向治疗可能有望改善其预后。然而, 与非高白细胞性 AML 比较, 其预后仍较差^[11]; 但高白细胞血症及其高危基因异常并非 AML 的独立预后因素^[1]。

ALL 患者中高白细胞血症的发生率较 AML 高, 为 10%~30%, 但有症状的白细胞淤滞较罕见, 并且通常在白细胞计数远高于 AML 的情况下发生。高白细胞血症与 ALL 的免疫表型和细胞遗传学亚型之间的相关性比 AML 更加明确和具体。T 细胞标志物的表达与 ALL 高白细胞血症之间有很强的相关性^[14-16]。细胞遗传学 t(4;11) 和 t(9;22)(费城染色体阳性 ALL) 与高白细胞血症和不良预后相关。但随着酪氨酸激酶抑制剂的发展, 费城染色体阳性 ALL 的生存有所改善^[16]。另一种与高白细胞血症相关并提示预后较差的易位是 t(1;19)。其他已报道的关联包括诊断时纵隔肿物及中枢神经系统受累、男性和高度肝脾肿大^[1]。

2 病理生理学机制

高白细胞白血病的发生有两个主要致病因素: ①白血病细胞的快速增殖导致肿瘤负荷过高; ②造血细胞在骨髓中的正常黏附功能被破坏, 导致白血病细胞对骨髓的亲合力下降并大量进入外周血。HAL 可引起三种主要并发症: 白细胞淤滞、TLS 和 DIC^[3]。下面将具体阐述其病理生理学机制。

白细胞淤滞主要通过两种机制解释: ①血液流变异常导致微循环机械性阻塞: 白血病的血液黏度由白细胞比容决定, 当后者超过 12~15 mL/dL 时会引起白细胞黏度剧增; 白细胞总体积是白细胞计数和单个白细胞平均体积的乘积, 因此, 当白血病细胞体积较大(白血病细胞体积明显大于成熟粒细胞、髓系原始细胞大于淋系原始细胞)、外周血细胞计数较高时, 更容易发生白细胞淤滞。此外, 白细胞通过小毛细血管的生理性流动在一定程度上依赖于其变形能力, 白血病细胞的变形能力较差, 在高白的基础上进一步加重微循环障碍^[17]。②白血病细胞和内皮细胞之间的特定分子相互作用导致白细胞淤滞: 白细胞与内皮的黏附是白细胞募集的先决条件, 它由内皮细胞和白细胞上表达的选择素(L-、P-和 E-选择素)与白细胞上的整合素以及细胞黏附分子[如 CD43、CD44、P-选择素糖蛋白配体 1 (PSGL-1)]之间的相互作用介导^[4,17]。白血病细胞可表达多种细胞黏附分子, 如 CD11、CD49、PSGL-1、L-选择素, 且其表达在不同白血病亚型之间存在显著差异; 还有研究证实白血病细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子, 促使内皮细胞表达选择

素和血管细胞黏附分子, 进而导致白血病细胞发生黏附、淤滞并促进白血病细胞向髓外组织迁移。此外, 细胞因子介导的内皮损伤、缺氧损伤和 AML 细胞外渗以及基质金属蛋白酶引起的连续组织损伤都可能参与了白细胞淤滞的发病机制^[3-4]。

TLS 是另一常见的近期并发症, 其发生可能是由于白血病细胞自发或治疗诱导导致的大量破坏所引起。自发性 TLS 在 AML 中很少见, 主要见于高白细胞血症的 AML 患者, 其触发因素不明; ALL 中 TLS 的发生率更高, ALL 白血病细胞的快速增殖可导致细胞自发溶解^[4]。自发或治疗诱发的白血病细胞的快速破坏导致高尿酸血症、高磷血症、低钙血症和高钾血症, 肾内尿酸盐结晶沉积引起肾功能恶化或衰竭, 并可发生与之相关的心律失常^[18]。

DIC 主要是由于内皮细胞和白血病细胞(尤其是异常早幼粒细胞)释放组织因子导致凝血系统过度激活以及纤溶酶原激活物和膜联蛋白 II 表达升高导致纤维蛋白溶解增加所致^[19-20]。内皮细胞暴露组织因子的增加也与凋亡的白血病细胞释放促炎细胞因子(如 IL-1)有关。此外, 感染和针对白血病治疗所导致的血管内皮损伤等外部因素可能也是其原因之一^[4]。

3 常见近期并发症的临床表现及治疗

3.1 白细胞淤滞

白细胞淤滞是指高白细胞白血病引起的临床症状和并发症, 往往多变且无特异性。肺和神经系统为最常见的受累部位。肺部表现可以从主观呼吸困难到重度低氧血症和弥漫性肺泡浸润, 类似于急性呼吸窘迫综合征。神经系统症状可能包括头痛、头晕、局灶性功能障碍和视力改变。较少见的症状和体征与其他特定器官和血管床的淤滞和缺血相关, 可表现在心脏(胸痛、心肌损伤)、肾脏(肾小球滤过率减低)、四肢(缺血性疼痛或梗死)或肠道(腹痛、乳酸酸中毒)^[17]。当 HAL 患者出现呼吸系统或神经系统症状时, 可经验性诊断为白细胞淤滞。但白细胞淤滞的临床和影像学表现往往难以与感染、白血病浸润或出血等并发症相鉴别。Novotny 等^[21]设计了一种临床分级评分, 该评分是基于症状的总体严重程度(轻微、明显或严重)、肺部症状(从无限制到静息时呼吸困难)和神经系统症状(耳鸣、视觉障碍、意识错乱、嗜睡)给出 0 (无白细胞淤滞)~3 分(高概率)的评分。有研究显示, 在 3 分表示极有可能出现白细胞淤滞的情况下, Novotny 评分与早期死亡之间存在相关性。白细胞计数低于 $100 \times 10^9/L$ 的患者也可出现典型症状, 但发生率较低。此外, 出血和血栓事件也是值得关注的相关并发症^[3]。白细胞淤滞的症状和体征出现的速度可能因外周血中恶性细胞增殖的速

度而异,白细胞计数缓慢上升的患者往往表现出更多的亚急性症状,而白细胞计数迅速上升的患者,白细胞淤滞的症状可能在数小时至数天内出现^[1,3,17]。

白细胞淤滞的常见治疗方案如下:①直接针对白血病的治疗:有证据显示,与前期采用羟基脲、白细胞去除术等减瘤方案后再进行联合化疗相比,HAL患者在充分支持治疗、预防 TLS 的基础上采用合适的联合化疗或化疗联合靶向药物治疗并未增加白细胞淤滞综合征患者的早期死亡风险。因此,一旦患者诊断明确(包括完整的病理学、分子和遗传学特征)即可考虑进行合适的联合治疗^[1,17]。②羟基脲:羟基脲通过抑制 DNA 合成和修复减缓白血病细胞的分裂,减少 24~48 h 内循环计数^[22]。通常在疾病完全确诊或联合化疗方案制定前用于缓解高白细胞血症和白细胞淤滞。羟基脲对髓系细胞比对淋巴细胞更有效。在可疑的白细胞淤滞患者中,通常以 50~100 mg/kg/d(一般上限为 5 g/d)的剂量给药^[17]。③桥接化疗:静脉化疗可迅速杀死循环中的白血病细胞、缓解白细胞淤滞症状,因此在等待完整病理学、分子和遗传学诊断结果以便制定最佳治疗方案前,采用单药静脉“过渡”化疗可能是立即诱导治疗之外的一种安全合理的替代方案。推荐药物为阿糖胞苷,其对 AML 及 ALL 均有效,并且在快速治疗白细胞淤滞的体征和症状方面比羟基脲疗效更佳。阿糖胞苷可每日静脉给药 1~2 g,最长可使用 2 d,其毒性主要为骨髓抑制。治疗期间需要进行频繁的实验室检查以监测 TLS 和(或)DIC 的发生或恶化^[17,23-24]。此外,也有研究将环磷酰胺作为选择药物^[25]。④糖皮质激素:糖皮质激素具有淋巴细胞溶解作用,可用于 ALL 的降细胞治疗。此外,白细胞淤滞的致病机制提示白细胞黏附分子是微血管淤滞的直接促发因素之一,其表达可被炎性细胞因子上调。因此,糖皮质激素可能在 AML 及 ALL 的白细胞淤滞治疗中发挥作用。最近有研究表明,糖皮质激素也可能对髓细胞具有溶解作用,或至少增加其对化疗的敏感性^[26]。因此,无论是 ALL 还是 AML,在出现白细胞淤滞的患者中使用糖皮质激素均是合理的^[27]。这一适应证的推荐剂量为地塞米松每日静脉给药 20~40 mg,持续 2~3 d^[17]。⑤白细胞去除术:白细胞去除术是用专门的分离仪器从血液中机械提取白血病细胞,能迅速降低循环白细胞和血液黏度,逆转白细胞淤滞导致的肺部和神经系统症状^[28]。但在没有细胞毒药物治疗的情况下,单用白细胞去除术可能会导致高白细胞血症反弹,白细胞淤滞可再次迅速发生。可每日重复采集,直至白细胞淤滞症状消失、白细胞计数降至安全范围。现有的大多数证据并未显示常规应用白细胞去除术

在早期或晚期死亡率或其他有意义结局方面有获益。绝大多数证据禁止白细胞单采术用于 APL 的治疗,单采相关的 DIC 加重可能是其早期死亡的原因之一。因此,目前白细胞单采术的使用应具有选择性和个体化^[17,29-31]。⑥新疗法:应用细胞黏附分子特异性抑制剂治疗白细胞淤滞所带来的获益也有相关试验数据支持,但目前尚未用于临床^[4]。对于具有可塑性基因突变的患者,采用相应靶向药物(如 FLT3 抑制剂)有可能迅速降低白细胞水平而较少引起 TLS 等相关并发症^[13,32]。

3.2 TLS

TLS 在 ALL 中比 AML 中更常见。不同研究报道的发生率差别较大,为 3%~45%,这可能与 TLS 的定义和预防措施的不同有关。TLS 的特征为高尿酸血症、高磷血症、高钾血症和低钙血症等电解质紊乱、急性肾功能衰竭及心律失常。根据 Cairo-Bishop 分类,TLS 分为实验室 TLS 和临床 TLS。有研究显示乳酸脱氢酶升高、尿酸 > 7.5 mg/dL、肌酐 > 1.4 mg/dL 和白细胞计数 > $25 \times 10^9/L$ 为 TLS 发生的危险因素。TLS 的风险随着白细胞计数升高的程度而增加^[4]。

TLS 的预防策略包括水化和预防性使用别嘌醇。治疗初期应严密监测肾功能、电解质,如出现上述电解质紊乱,需高度警惕 TLS 的发生。高尿酸血症可导致急性肾损害甚至肾功能衰竭。因此,应根据血尿酸水平使用别嘌醇或拉布立酶。TLS 的治疗与预防方法类似,即积极水化、利尿、降尿酸、纠正电解质代谢紊乱等。治疗高尿酸血症最常用的药物为别嘌醇,其作用机制是抑制尿酸合成,但没有促进尿酸排泄的作用。因此,在有明显高尿酸血症和 TLS 的患者中,建议使用拉布立酶(尿酸氧化酶),它可通过酶降解有效降低尿酸水平^[1,3,17]。

3.3 DIC

DIC 可发生于 30%~40% 的 HAML 中,其实实验室特征为血小板计数和纤维蛋白原减少、D-二聚体升高以及凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间延长。需注意的是,在急性白血病患者中低血小板计数有可能与潜在的白血病有关而非 DIC 的消耗过程^[4]。患者可发生严重、多发出血。由于除了凝血功能紊乱外,HAL 和相关内皮损伤也可使患者发生严重甚至致命性的出血事件,因此对于此类患者,应立即根据情况输注血小板、新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原等以改善凝血功能、减少出血风险。对于无中枢神经系统表现且无抗凝治疗的患者,应将血小板计数至少维持在 $20 \times 10^9/L$ 以上,对于全肝素抗凝的患者,血小板计数应维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上。在 APL 亚组中,除上述方案外,采用全反式维甲酸诱导分化治疗可快速改善凝血

异常。因此,对于所有疑似 APL 患者,在细胞学、细胞遗传学和分子生物学证实前就应开始予以全反式维甲酸治疗^[3]。需要强调的是,虽然 DIC 患者容易出现出血并发症,但最近一项针对接受强化化疗的新诊断 AML 患者的前瞻性队列研究显示,静脉和动脉血栓形成率为 8%~10%,在有 DIC 实验室证据的患者中,特别是在开始治疗前 D-二聚体升高的患者中,静脉和动脉血栓形成率明显更高^[4,33]。因此,对于 HAL 患者,血栓的预防和治疗也是需要关注的问题。

4 小结

HAL 是血液科危重症,其早期死亡风险高,需入院进行紧急处理,针对其早期常见并发症应根据不同情况选择合适的治疗方案并进行密切监测以减少早期死亡风险,为后继治疗提供时机。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Fodil S, Chevret S, Rouzaud C, et al. Post-remission outcomes in AML patients with high hyperleukocytosis and inaugural life-threatening complications[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0270744.
- [3] Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 125 (21): 3246-3252.
- [4] 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.
- [5] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs. 60 mg/m² in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients[J]. *Blood*, 2015, 125(25): 3878-3885.
- [6] Pastore F, Pastore A, Wittmann G, et al. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95062.
- [7] Feng S, Zhou L, Zhang X, et al. Impact Of ELN Risk Stratification, Induction Chemotherapy Regimens And Hematopoietic Stem Cell Transplantation On Outcomes In Hyperleukocytic Acute Myeloid Leukemia With Initial White Blood Cell Count More Than 100 × 10⁹/L[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9495-9503.
- [8] Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 646-653.
- [9] 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 and benefits[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(5): 489-499.
- [10] Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: Incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases[J]. *Blood*, 2003, 102(7): 2395-2402.
- [11] Largeaud L, Bertoli S, Bérard E, et al. Genomic landscape of hyperleukocytic acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(1): 4.
- [12] Tien FM, Hou HA, Tsai CH, et al. Hyperleukocytosis is associated distinct genetic alterations and is an independent poor-risk factor in de novo acute myeloid leukemia patients [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101 (1): 86-94.
- [13] Pastore F, Pastore A, Rothenberg-Thurley M, et al. Molecular profiling of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis [J]. *Cancer*, 2022, 128(24): 4213-4222.
- [14] Thapa N, Pham R, Cole C, et al. Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: a single institution experience[J]. *J Clin Apheresis*, 2018, 33(3): 316-323.
- [15] Liu Y, Issah MA, Hu X, et al. Fatal hyperleukocytic T lymphoblastic lymphoma/leukemia complicated with multi-gene fusion and mutation; clinical revelation and perception[J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(6): 440-446.
- [16] Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6): e577.
- [17] Macaron W, Sargsyan Z, Short NJ. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute and chronic leukemias [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(8): 1780-1791.
- [18] Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16): 2767-2778.
- [19] Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2017, 7: 61-72.
- [20] Dicke C, Amirkhosravi A, Spath B, et al. Tissue factor-dependent and-independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: A single-center cohort study [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4: 22.
- [21] Novotny JR, Müller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74 (6): 501-510.
- [22] Grund FM, Armitage JO, Burns P. Hydroxyurea in

- the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia [J]. Arch Intern Med, 1977, 137 (9): 1246-1247.
- [23] Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. Leuk Res, 2014, 38(4): 460-468.
- [24] Kim K, Konopleva M, DiNardo CD, et al. Urgent cytoreductive chemotherapy for newly diagnosed patients with AML is safe and feasible and facilitates enrollment on investigational clinical trials [J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 2-4.
- [25] Zhao J, Bewersdorf JP, Jaszczur S, et al. High dose cyclophosphamide for cytoreduction in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis or leukostasis [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62 (5): 1195-1202.
- [26] Malani D, Murumägi A, Yadav B, et al. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in cytarabine-resistant AML [J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1187-1195.
- [27] Cerrano M, Chevret S, Raffoux E, et al. Benefits of dexamethasone on early outcomes in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: a propensity score matched analysis [J]. Ann Hematol, 2023, 102(4): 761-768.
- [28] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical Practice-Evidence-Based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the eighth special issue [J]. J Clin Apher, 2019, 34(3): 171-354.
- [29] Lee H, Han JH, Kim JK, et al. Effectiveness of leukapheresis on early survival in acute myeloid leukemia: An observational propensity score matching cohort study [J]. J Clin Apher, 2023, 38(6): 727-737.
- [30] Zhang D, Zhu Y, Jin Y, et al. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 3457-3467.
- [31] Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study [J]. Leukemia, 2020, 34(12): 3149-3160.
- [32] Schmidt F, Erlacher M, Niemyer C, et al. Leukoreductive response to the combination of sorafenib and chemotherapy in hyperleukocytosis of FLT3-ITD mutated pediatric AML [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1046586.
- [33] Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2016, 128(14): 1854-1861.

(收稿日期:2024-01-23)

(上接第 204 页)

- [21] Musallam KM, Taher AT, Porter JB, et al. A closer look at changes in hemoglobin levels in patients with non-transfusion dependent β -thalassemia treated with luspatercept: post hoc analysis of the phase 2 BEYOND trial [J]. Blood, 2022, 140 (Supplement 1): 5358-5359.
- [22] Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia [J]. HemaSphere, 2022, 6(8): e732.
- [23] Musallam KM, Barella S, Origa R, et al. Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent β -thalassemia [J]. Blood, 2023 Nov 17; blood. 2023022460. doi: 10.1182/blood.2023022460. Online ahead of print.
- [24] 李静,周天红,唐卒卒,等.广西重型 β 地中海贫血患者贫血和铁超载现状调查[J].中国输血杂志,2019, 32(2):183-185.
- [25] Mukherjee S, Brown-Bickerstaff C, McBride A, et al. Real-World Outcomes of Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) Treated with Luspatercept: An Evaluation of US Clinical Practice Utilization and Treatment Patterns [J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 944-946.
- [26] Roccotelli D, Grande D, Cicco G, et al. Real-life experience with luspatercept in transfusion-dependent β -thalassemia [J]. Ann Hematol, 2023, 102 (10): 2965-2967.

(收稿日期:2023-09-04)