

利妥昔单抗治疗脾边缘区淋巴瘤致急性血小板减少一例报告并文献复习

黄爱杰 倪雄 傅维佳 张燕 唐古生 王健民

海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)血液科,中国人民解放军血液病研究所,上海 200433

通信作者:王健民,Email:jmwangch@139.com

基金项目:国家自然科学基金(81870143、81530047、81771779);上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201740177);海军军医大学第一附属医院青年启动基金(2020QNA03)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.012

Rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with splenic marginal zone lymphoma: a case report and literature review

Huang Aijie, Ni Xiong, Fu Weijia, Zhang Yan, Tang Gusheng, Wang Jianmin

Department of Hematology, Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jianmin, Email: jmwangch@139.com

利妥昔单抗为靶向CD20抗原的嵌合型单克隆抗体,现被广泛用于B细胞非霍奇金淋巴瘤、B细胞慢性淋巴增殖性疾病、血管炎、免疫性血小板减少症等^[1]。患者耐受性可,常见的不良反应有发热、寒战、恶心、呕吐^[2],利妥昔单抗所致血小板减少(rituximab-induced acute thrombocytopenia, RIAT)是利妥昔单抗使用后报道较少、未引起足够重视的并发症,3%~35%的患者使用药物后出现明显血小板减少^[3-7],其发生机制尚无共识。我们报告1例利妥昔单抗治疗后出现RIAT的脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)患者并复习相关文献,以重视及正确认识RIAT。

病例资料

患者,女,67岁,2019年10月以“乏力、纳差2个月余”入院。病程中有发热,最高体温39.7℃,1个月内体重减轻5 kg,无盗汗。查体:脾脏Ⅲ度肿大,触诊脐水平线以下可及,边界清楚,无触痛,余无阳性体征。2019年9月21日血常规:WBC 28.4×10⁹/L, RBC 3.51×10¹²/L, HGB 83 g/L, PLT 165×10⁹/L,网织红细胞百分比1.85%。生化常规:AST 12 U/L, ALT 31 U/L,总蛋白64 g/L,白蛋白37 g/L,球蛋白27 g/L, LDH 637 U/L,血清肌酐(Scr)61 μmol/L,尿酸(UA)450 μmol/L, β₂-微球蛋白7.78 mg/L。乙型肝炎病毒五项:乙型肝炎e抗体阳性,乙型肝炎核心抗体阳性,余阴性;乙型肝炎病毒DNA、丙型肝炎病毒RNA、巨细胞病毒DNA、EB病毒DNA、HIV均阴性。免疫球蛋白:IgM 26.9 g/L,血κ 4.5 g/L,λ 3.76 g/L;

尿λ 741 mg/L,尿κ 6.63 mg/L。免疫固定电泳:IgM L型。B超:脾肿大(长径219 mm,厚度77 mm,肋缘下79 mm)。2019年9月PET-CT:巨脾伴代谢增高(18.1 cm×12.4 cm×24.9 cm, SUV_{max} = 6.62),肝门区、腹主动脉旁及右侧膈脚后多发代谢增高淋巴结(SUV_{max} = 7.99),全身骨髓代谢轻度增高。2019年10月骨髓细胞形态学:骨髓有核细胞增生明显活跃,淋巴细胞占54%,其中异常淋巴细胞约占50%,此细胞体积较成熟淋巴细胞略大,核圆或类圆形,少数有凹陷、切迹;染色质致密不均,部分可见核仁,胞质量少,可见少量浆样淋巴细胞(占3%)。粒、红两系受抑,分别占32%及13.5%,形态大致正常。全片见巨核细胞43个,血小板散在;血涂片:淋巴细胞比例增高,占70%,其中异常淋巴细胞约占60%,提示淋巴瘤细胞白血病。流式细胞术:约48.043%的异常成熟B淋巴细胞,该群细胞表达CD19、λ、CD20、CD22、HLA-DR;弱表达CD23;不表达κ、CD10、CD5、CD38、CD103、CD123、CD25、CD200、CD11c、FMC7,提示为CD5⁺CD10⁺B细胞淋巴瘤。MYD88基因L265P突变检测阴性, TNFAIP3基因突变。染色体:46, XX, der(12)? ins(12;3)(q23; q23q29)[3]/46, XX[3]。FISH: BCL-6基因扩增,余BCL-2、CCND1/IGH、MALT1、C-MYC基因探针异常荧光信号均在阈值范围内。骨髓活检:淋巴细胞明显增多(50%~60%),提示小B细胞淋巴瘤累及骨髓。

综合临床表现及各项检查结果诊断为“非霍奇金淋巴瘤(SMZL)Ⅳ期B, IPI 4分”。予利妥昔单抗治疗,输注前(2019年10月9日)血常规:WBC 12.86×10⁹/L, PLT 135×10⁹/L,

HGB 57 g/L, 淋巴细胞计数(LYM) $8.23 \times 10^9/L$; 凝血功能: 凝血酶原时间(PT) 52.5 s, 凝血酶原时间国际标准化比值(INR) 5.86, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 114.4 s, 纤维蛋白原(FIB) 3.32 g/L, 血浆D-二聚体(D-D) 4.25 $\mu\text{g/ml}$; 生化常规: LDH 445 U/L, Scr 70 $\mu\text{mol/L}$, UA 628 $\mu\text{mol/L}$; Coombs 试验阴性。当日输注悬浮红细胞 400 ml。于2019年10月10日输注利妥昔单抗(375 mg/m^2 , 共 600 mg), 输注前予甲泼尼龙 40 mg 静滴, 输注时患者出现寒战、发热(最高体温 38.2 $^{\circ}\text{C}$), 考虑为首次利妥昔单抗输注后过敏反应, 暂停输注, 予甲泼尼龙 40 mg 静推, 上述症状缓解后继续输注, 输注期间无特殊不适。次日复查血常规示 PLT 明显下降($7 \times 10^9/L$), 外周血 WBC 及 LYM 降至正常(WBC $5.49 \times 10^9/L$, LYM $2.22 \times 10^9/L$), HGB 水平无显著变化, 外周血涂片未见血小板聚集及破碎红细胞, 患者无出血。凝血功能: PT 62.3 s, INR 7.28, APTT 110 s, FIB 3.55 g/L, D-D 4.48 $\mu\text{g/ml}$; 生化常规: LDH 817 U/L, Scr 118 $\mu\text{mol/L}$, UA 609 $\mu\text{mol/L}$ 。于外院行 APTT、PT 纠正试验, 均不能纠正。凝血因子检测示 IX、XII、V、VII、II、X 因子活性下降。狼疮抗凝物测定: 2.45(参考值: > 2 为强阳性)。血小板抗体: 弱阳性。患者应用利妥昔单抗前无特殊用药史, 无出血倾向, 考虑诊断为 RIAT, 予输注血小板 10 U, 悬浮红细胞 400 ml, 地塞米松静滴(15 mg, 第 2~5 天; 10 mg 第 6~7 天; 5 mg, 第 8 天; 2.5 mg, 第 9 天), 予酚磺乙胺、维生素 K1 预防出血。患者 PLT 恢复至 $178 \times 10^9/L$; PT 39.8 s, INR 4.10, APTT 82.2 s, FIB 3.13 g/L, D-D 4.71 $\mu\text{g/ml}$; LDH 230 U/L, Scr 70 $\mu\text{mol/L}$, UA 149 $\mu\text{mol/L}$; IgM 28.9 g/L。予第 2 次利妥昔单抗(600 mg) 输注, 输注前予甲泼尼龙 40 mg 静推, 输注过程顺利, 无不良反应。输注前血常规: WBC $2.68 \times 10^9/L$, PLT $201 \times 10^9/L$, HGB 77 g/L; IgM 21.4 g/L。输注后复查血常规: WBC $4.18 \times 10^9/L$, PLT $243 \times 10^9/L$, HGB 87 g/L; PT 32.9 s, INR 3.16, APTT 115.1 s, FIB 3.78 g/L, D-D 4.70 $\mu\text{g/ml}$; LDH 257 U/L; IgM 18.2 g/L, 血 λ 2.45 g/L, κ 2.78 g/L。2019年10月31日至11月27日期间再次予利妥昔单抗 600 mg 单药治疗 4 次, 输注期间未再出现发热等不良反应, 输注后未再出现 RIAT, 此后门诊定期随访。2019年11月27日复查骨髓细胞形态学: 大致正常骨髓象。骨髓流式细胞术检测: 骨髓中淋巴细胞比例增高, 各群表型未见明显异常, 凝血功能检测示 PT、APTT、D-D 均恢复至正常范围。患者脾脏逐渐缩小, 2020年5月11日复查 B 超示长径 118 mm, 厚度 45 mm。免疫固定电泳持续阴性。2020年7月15日门诊复查: 血 κ 1.09 g/L, λ 0.80 g/L; 尿 κ 6.63 mg/L, λ 8.82 mg/L; IgM 0.48 g/L; WBC $3.36 \times 10^9/L$, PLT $165 \times 10^9/L$, HGB 112 g/L; LDH 183 U/L。随访至今, 患者病情稳定, 血常规正常, 生活状况良好。

讨论及文献复习

利妥昔单抗被广泛应用于 B 细胞恶性肿瘤, 也可应用于自身免疫性疾病, 不良反应常见于首次输注时, 主要有寒战、高热、低血压、呼吸困难等, 发生率约 77%, 为自限性, 短暂

停止输注后可消退^[8]。输注后血液学不良反应(白细胞减少、贫血、血小板减少)发生时间窗为 10~14 d^[9]。RIAT 是利妥昔单抗输注后少见的并发症, 文献报道该并发症发生比例 3%~35%, 且多为病例报告。我们收集到既往文献病例报告(表 1)及本例患者共计 32 例, 其中 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B cell chronic lymphoproliferative disease, B-CLPD) 27 例(84.4%)^[1-2, 8, 10-24], 余 5 例为其他类型疾病^[25-29]。B-CLPD 中包括 14 例套细胞淋巴瘤(MCL), 4 例边缘区淋巴瘤(MZL), 2 例滤泡性淋巴瘤, 2 例华氏巨球蛋白血症, 1 例淋巴瘤浆细胞淋巴瘤, 4 例毛细胞白血病。提示 RIAT 主要见于 B-CLPD, 故对 27 例 B-CLPD 患者进一步分析。27 例患者中位年龄 64(41~84)岁, 其中女 11 例, 起病时中位 WBC 为 $12.96(0.99 \sim 189.80) \times 10^9/L$ 。20 例(74.1%)患者起病时肿瘤累及骨髓, 20 例(74.1%)伴脾大。21 例为首次输注利妥昔单抗, 3 例为第 2 次输注, 2 例为第 5 次输注, 1 例未知。利妥昔单抗使用剂量为 375 mg/m^2 (除个别信息缺失患者)。输注过程中共 14 例患者发生输注相关不良反应(如发热、寒战、低血压等)。RIAT 中位发生时间为输注后 24(2~72)h, 23 例(85.2%)在输注后 24 h 内发生 RIAT。利妥昔单抗输注前中位 PLT 为 $122(31 \sim 175) \times 10^9/L$, 其中低 PLT($< 100 \times 10^9/L$)患者 12 例(44.4%)。发生 RIAT 后, 中位最低 PLT 为 $11(3 \sim 50) \times 10^9/L$, 与输注前基线水平相比, 中位 PLT 下降 88.9%(67.5%~96.7%)。依照常用不良反应事件评价标准(CTCAE), 15 例利妥昔单抗输注前 PLT 正常患者中 14 例(93.3%)输注后发生 3~4 级 PLT 减低, 其中 4 级($< 25 \times 10^9/L$) 11 例, 3 级($\geq 25 \times 10^9/L$ 且 $< 50 \times 10^9/L$) 3 例, 2 级($\geq 50 \times 10^9/L$ 且 $< 75 \times 10^9/L$) 1 例。PLT 恢复至输注前基线水平的中位时间为 6(1~21)d。出血事件共 6 例, 最严重的 1 例为脾脏破裂, 其余为消化道、皮肤黏膜出血, 硬膜下血肿。10 例伴凝血功能异常, 其中 4 例诊断为 DIC。8 例再次使用利妥昔单抗后出现 RIAT。共 16 例患者予输注血小板支持治疗。

文献分析提示, 起病时肿瘤累及骨髓、巨脾、输注相关反应(细胞因子释放综合征)、MCL 可能是淋巴瘤患者发生 RIAT 的危险因素, 同样地, 本例患者起病时有巨脾, 淋巴瘤累及骨髓, 输注过程中出现寒战、发热。此外, 文献报道淋巴瘤/白血病状态、进展期淋巴瘤、输注前 PLT 水平低及血小板分布宽度(PDW)高为 RIAT 发生的危险因素^[3, 6]。虽然部分患者再次使用利妥昔单抗后出现 RIAT, 但 PLT 下降比例与肿瘤负荷密切相关, 疾病逐渐缓解的患者 PLT 下降比例减少^[8, 16], 疾病进展患者 PLT 下降比例增加^[23]。分次输注、延长单次输注时间及加强输注前抗过敏、退热治疗可预防 RIAT 的再次发生^[2, 8], 但目前尚无系统报道。

RIAT 发生机制尚不清楚, 结合文献报道, 可能的机制包括: ①血小板表达 Fc γ R II a(CD32a), Fc γ R II a 是 IgG Fc 段的受体, 可以稳定结合于 IgG 免疫复合物上, 与淋巴瘤细胞结合的利妥昔单抗可通过 Fc 受体结合血小板, 介导血小板降解^[30-31]。②利妥昔单抗与肿瘤细胞相互作用, 激活免疫系统, 引起消耗性凝血功能障碍, 引起纤维蛋白溶解亢进, 血小

表1 文献报道的31例利妥昔单抗(R)所致血小板减少(RIAT)患者临床特征及转归

例号	文献来源	性别	年龄(岁)	诊断	骨髓累及	脾大	WBC ($\times 10^9/L$)	输注R次数	输注不良反应	输注前PLT ($\times 10^9/L$)	输注后PLT ($\times 10^9/L$)	RIAT发生时间 (R输注后)	PLT恢复至基线时间	出血事件	凝血功能	再次应用R是否发生RIAT
1	Rigamonti等 ^[2]	女	60	LPL	是	是	1.10	1	有	86	7	5 h	4 d	鼻出血	正常	否
2	Shah等 ^[10]	男	57	MCL	是	是	10.80	1	有	151	8	1 d	4 d	无	-	未使用
3	Pamuk等 ^[25]	男	75	B-ALL	是	是	160.00	1	无	92	7	4 h	3 d	无	-	未使用(死亡)
4	Otrock等 ^[11]	男	41	HCL	是	是	2.80	1	有	85	7	1 d	7 d	无	-	未使用
5	Otrock等 ^[11]	男	64	MCL	是	-	90.20	1	有	90	10	1 d	1 d	无	-	未使用
6	Thachil等 ^[12]	男	44	HCL	是	-	1.40	1	无	31	6	5 h	1 d	血疱,瘀斑及胃肠道出血	DIC	未使用
7	Larrar等 ^[27]	男	3	AIHA	否	是	15.00	3	无	165	22	9 d	16 d	鼻出血	-	-
8	Rosado等 ^[13]	男	63	MCL	-	-	-	5	无	157	15	1 d	-	无	正常	发生
9	Dhand等 ^[14]	男	84	MCL	是	-	46.00	1	无	121	15	1 d	3 d	无	-	未使用(死亡)
10	Ram等 ^[15]	女	71	MCL	-	-	80.00	2	有	63	10	18 h	5 d	无	正常	-
11	Yi等 ^[16]	男	58	MCL	是	是	127.59	1	有	132	24	1 d	3周	无	正常	发生
12	Adiyodi等 ^[17]	女	83	HCL	是	是	-	5	无	74	22	12 h	-	硬膜下血肿	D-D增高	未使用(死亡)
13	Adiyodi等 ^[17]	女	79	MZL	-	是	-	1	有	162	43	-	-	-	异常	未使用
14	Parajuli等 ^[18]	女	73	MCL	是	是	18.20	1	有	85	14	1 d	3 d	无	-	发生
15	Kotsianidis等 ^[24]	男	74	aHCL	是	是	49.70	1	无	127	21	1 d	8 d	无	DIC	-
16	Pilorge等 ^[19]	男	50	WM	-	否	1.50	2	无	144	46	4 h	3 d	消化道出血	DIC	-
17	Novak等 ^[20]	男	70	WM	-	-	2.90	1	无	171	19	4 h	38 h	无	DIC	否
18	Sadashiv等 ^[21]	女	63	MCL	是	是	0.99	-	有	133	5	24 h	8 d	无	无	发生
19	Sadashiv等 ^[21]	男	72	MCL	是	是	26.26	1	无	33	10	24 h	5 d	无	无	否
20	Sadashiv等 ^[21]	男	60	MCL	是	是	12.32	2	无	146	11	3 d	4 d	无	-	否
21	Sadashiv等 ^[21]	女	64	MCL	是	是	13.07	1	有	91	3	24 h	13 d	无	-	否
22	Sadashiv等 ^[21]	男	76	MCL	是	是	20.44	1	有	122	26	24 h	7 d	无	-	-
23	El-Osta等 ^[22]	女	66	MCL	是	是	18.40	1	无	175	16	治疗开始数小时	6 d	无	-	否
24	Ureshino等 ^[9]	男	65	FL	是	是	189.80	1	有	85	5	1 d	6 d	无	异常	未使用
25	Rafei等 ^[26]	男	39	Ph ⁺ B-ALL	是	是	99.95	1	有	14	2	7.5 h	-	皮肤黏膜出血	异常	发生
26	Omura等 ^[31]	男	74	FL	是	是	3.40	1	-	63	14	1 d	1周	无	异常	发生
27	Endo等 ^[28]	女	72	GAP	-	-	4.90	3	有	159	7	3 d	3周	血便	-	未使用
28	Qureini等 ^[1]	女	46	SMZL	-	是	4.20	1	-	167	7	1 d	1周	无	-	-
29	Robinson等 ^[8]	男	60	SMZL	-	是	5.20	1	有	83	7	2 h	1周	皮肤瘀斑	异常	发生1次
30	Williams等 ^[23]	女	53	MCL	是	是	76.80	1	有	154	50	-	-	脾脏破裂	-	发生
31	Nishiwaki等 ^[29]	男	58	NS	-	-	9.41	1	-	222	45	14 d	-	消化道、皮下出血,肌肉血肿	异常	未使用(死亡)

注:LPL:淋巴浆细胞淋巴瘤;MCL:套细胞淋巴瘤;B-ALL: B细胞急性淋巴细胞白血病;HCL:毛细胞白血病;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;MZL:边缘区淋巴瘤;aHCL:非典型HCL;WM:华氏巨球蛋白血症;FL:滤泡性淋巴瘤;GAP:肉芽肿性多血管炎;SMZL:脾边缘区淋巴瘤;NS:肾病综合征;D-D:D-二聚体;-:无数据

板消耗性减少^[1, 9, 12, 24, 31]。③利妥昔单抗输注后形成免疫复合物,结合补体C1的第一组成亚单位(C1q),激活补体,导致血小板直接被破坏^[32];或通过促进包括TNF- α 在内的细胞因子的释放导致血小板减少^[15, 33]。④患者血清中可检测到可溶性的CD20抗原,输注利妥昔单抗后,免疫复合物过早形成,免疫介导细胞溶解^[10, 34]。⑤淋巴瘤细胞侵犯脾脏,使内皮及内皮下结构改变,利妥昔单抗清除淋巴瘤细胞后内皮暴露,细胞因子导致内皮屏障受损,诱导血小板的活化和聚集^[8-9, 17]。

本例患者入院时存在APTT、PT、D-D异常增高,FIB在正常范围内,输注利妥昔单抗后PT较前增高,APTT、D-D、FIB较输注前无明显改变,患者输注前后均无出血倾向,肝功能正常,用药前无肝素等抗凝药物使用史。送检APTT、PT纠正试验均不能纠正,全套凝血因子检测示部分凝血因子活性下降,提示血液中存在抗凝物质,患者狼疮抗凝物检测强阳性与此相符,同时患者血液中存在单克隆IgM,可能是干扰凝血功能检测结果的原因之一。Novak等^[20]认为输注利妥昔单抗前后凝血功能异常可能与M蛋白干扰纤维蛋白单体聚合,导致纤维蛋白凝块结构异常,凝块回缩减少等有关。故消耗性凝血功能障碍导致血小板减少不是该患者发生RIAT的原因,此外外周血涂片细胞形态正常,可除外血小板异常聚集及微血管病。本例患者输注利妥昔单抗后发生过敏反应及B淋巴细胞溶解,促进细胞因子释放,可引起血小板破坏。同时巨球蛋白血症可能促进了免疫复合物的形成,激活补体,进而破坏血小板。

患者第一次使用利妥昔单抗后出现脾脏明显缩小(厚6 cm,长8.5 cm),IgM水平较治疗前稍下降,再次输注利妥昔单抗未再出现不良反应和急性血小板减少,可能与患者肿瘤负荷减少及输注速度减慢相关。同时,本例提示利妥昔单抗单药治疗伴巨球蛋白血症的SMZL可以取得良好疗效。

综上所述,累及骨髓、脾脏肿大的B细胞恶性肿瘤可能在使用利妥昔单抗后发生严重的血小板减少。RIAT多发生于首次使用利妥昔单抗的惰性淋巴瘤患者中,超过50%的RIAT在输注后24 h内发生,且发生3~4级血小板减少比例较高,多数为自限性,少数患者再次使用利妥昔单抗时仍可能发生RIAT。在实际临床工作中RIAT常被忽视,大部分患者在接受利妥昔单抗治疗后未能密切监测血小板。随着利妥昔单抗越来越广泛地使用,对于高风险患者应密切监测外周血PLT,一旦发生RIAT,应及时监测和处理,以防止发生严重出血性事件。

志谢:上海交通大学医学院附属瑞金医院王学锋教授协助检测及分析此例患者的凝血功能异常,特此致谢

参考文献

[1] Qureini A, Asif S, Harry S, et al. A Case of Rituximab-Induced Acute Thrombocytopenia in a Patient with Splenic Marginal Zone Lymphoma and Chronic Hepatitis C Virus Infection [J]. *Am J Case Rep*, 2019, 20: 1394-1397. DOI: 10.12659/AJCR.917644.

[2] Rigamonti C, Volta C, Colombi S, et al. Severe thrombocytopenia

and clinical bleeding associated with rituximab infusion in a lymphoma patient with massive splenomegaly without leukemic invasion [J]. *Leukemia*, 2001, 15 (1):186-187. DOI: 10.1038/sj.leu.2401987.

[3] Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, ten Berg MJ, et al. Rituximab-induced thrombocytopenia: a cohort study [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(3):256-266. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01808.x.

[4] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (8):2825-2833. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2825.

[5] Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors [J]. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019, 15 (4): 383-389. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1562905.

[6] Wilop S, Galm O, Dada R, et al. Rituximab-associated changes in platelet count in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49 (11):2116-2124. DOI: 10.1080/10428190802503377.

[7] Leo E, Scheuer L, Schmidt-Wolf IG, et al. Significant thrombocytopenia associated with the addition of rituximab to a combination of fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of relapsed follicular lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 73(4): 251-257. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00293.x.

[8] Robinson AC, Nachar VR. Successful rechallenge of rituximab following severe rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with splenic marginal zone lymphoma [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26 (5):1248-1253. DOI: 10.1177/1078155219890023.

[9] Ureshino H, Nishioka A, Kojima K, et al. Rituximab-induced Acute Thrombocytopenia in High Tumor Burden Follicular Lymphoma [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (15):2061-2064. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6140.

[10] Shah C, Grethlein SJ. Case report of rituximab-induced thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2004, 75 (4):263. DOI: 10.1002/ajh.20028.

[11] Otrrock ZK, Mahfouz RA, Oghlakan GO, et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a report of two cases [J]. *Haematologica*, 2005, 90 Suppl:ECR23.

[12] Thachil J, Mukherje K, Woodcock B. Rituximab-induced haemorrhagic thrombocytopenia in a patient with hairy cell leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135 (2):273-274. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06299.x.

[13] Rosado M, Chao H, Rose M. Severe acute thrombocytopenia following rituximab therapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48 (11):2239-2240. DOI: 10.1080/10428190701625099.

[14] Dhand S, Bahrain H. Rituximab-induced severe acute thrombocytopenia: a case report and review of literature [J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(9):913-915. DOI: 10.1080/07357900802010509.

[15] Ram R, Bonstein L, Gafter-Gvili A, et al. Rituximab-associated acute thrombocytopenia: an under-diagnosed phenomenon [J].

- Am J Hematol, 2009, 84(4):247-250. DOI: 10.1002/ajh.21372.
- [16] Yi JH, Kim SJ, Ahn HK, et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature [J]. Med Oncol, 2009, 26(1): 45-48. DOI: 10.1007/s12032-008-9079-6.
- [17] Adiyodi J, Thachil J, Hawkins S, et al. Thrombocytopenia with rituximab treatment--splenomegaly as the risk factor [J]. Ann Hematol, 2010, 89(1):95-96. DOI: 10.1007/s00277-009-0768-9.
- [18] Parajuli R, Hire E, Shah BK. Rituximab-induced acute severe thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2010, 149(6):804. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08119.x.
- [19] Pilorge S, Park S, Dreyfus F, et al. Rituximab-induced life-threatening coagulopathy occurring in a patient with Waldenström macroglobulinemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab combination [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(12): 2288-2290. DOI: 10.3109/10428194.2010.523127.
- [20] Novak J, Mocikova H, Pavlicek P, et al. Rituximab-induced coagulopathy [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(11):2299-2301. DOI: 10.3109/10428194.2012.682313.
- [21] Sadashiv SK, Rao R, Fazal S, et al. Rituximab-induced acute severe thrombocytopenia: a case series in patients with mantle cell lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013, 13(5):602-605. DOI: 10.1016/j.clml.2013.04.013.
- [22] El-Osta H, Nair B. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: an underappreciated entity [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(12): 2736-2737. DOI: 10.3109/10428194.2013.784972.
- [23] Williams J, Chiruka S. Spontaneous Splenic Rupture and Rituximab-Induced Acute Thrombocytopenia in a Patient with High-Risk Mantle Cell Lymphoma [J]. Case Rep Hematol, 2019, 2019:2429098. DOI: 10.1155/2019/2429098.
- [24] Kotsianidis I, Goutzouvelidis A, Anastasiades A, et al. Severe thrombocytopenia and fibrinolysis mimicking disseminated intravascular coagulation after rituximab infusion [J]. Am J Hematol, 2010, 85(2):146. DOI: 10.1002/ajh.21597.
- [25] Pamuk GE, Donmez S, Turgut B, et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with prolymphocytic leukemia [J]. Am J Hematol, 2005, 78(1):81. DOI: 10.1002/ajh.20218.
- [26] Rafei H, Nassereddine S, Garcia IF. Disseminated intravascular coagulation-like reaction following rituximab infusion [J]. BMJ Case Rep, 2017. DOI: 10.1136/bcr-2016-218443.
- [27] Larrar S, Guitton C, Willems M, et al. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children [J]. Haematologica, 2006, 91(8 Suppl):ECR36.
- [28] Endo Y, Koga T, Ishida M, et al. Rituximab-induced Acute Thrombocytopenia in Granulomatosis with Polyangiitis [J]. Intern Med, 2018, 57(15): 2247-2250. DOI: 10.2169/internalmedicine.0335-17.
- [29] Nishiwaki H, Oikawa M, Kajitani H, et al. Disseminated Intravascular Coagulation-like Reaction after Rituximab Infusion in a Patient with Nephrotic Syndrome [J]. Intern Med, 2019, 58(14):2057-2061. DOI: 10.2169/internalmedicine.2236-18.
- [30] Qiao J, Al-Tamimi M, Baker RI, et al. The platelet Fc receptor, FcγRIIa [J]. Immunol Rev, 2015, 268(1):241-252. DOI: 10.1111/imr.12370.
- [31] Omura Y, Shimazu H, Takahashi T. Rituximab-induced Acute Thrombocytopenia in a Patient with Follicular Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature [J]. Intern Med, 2018, 57(8):1151-1154. DOI: 10.2169/internalmedicine.9628-17.
- [32] Shibazaki M, Kawabata Y, Yokochi T, et al. Complement-dependent accumulation and degradation of platelets in the lung and liver induced by injection of lipopolysaccharides [J]. Infect Immun, 1999, 67(10): 5186-5191. DOI: 10.1128/IAI.67.10.5186-5191.1999.
- [33] Michelmann I, Böckmann D, Nürnberger W, et al. Thrombocytopenia and complement activation under recombinant TNF alpha/IFN gamma therapy in man [J]. Ann Hematol, 1997, 74(4):179-184. DOI: 10.1007/s002770050279.
- [34] Manshour T, Do KA, Wang X, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance [J]. Blood, 2003, 101(7): 2507-2513. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1639.

(收稿日期:2020-09-04)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部