

# 阵发性睡眠性血红蛋白尿症、自身免疫性溶血性贫血与遗传性球形红细胞增多症溶血特征比较

李伟望 施均 黄振东 聂能 邵英起 李星鑫  
葛美丽 张静 黄金波 金朋 王敏 郑以州

**【摘要】** 目的 确定在阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)与遗传性球形红细胞增多症(HS)鉴别诊断中有重要参考价值的溶血特征。方法 比较1998年1月至2017年4月108例经典型PNH患者、127例AIHA患者与172例HS患者的临床表现和溶血特征。结果 ①网织红细胞比例(Ret%):PNH患者Ret% [6.70% (0.14% ~ 22.82%)]明显低于AIHA患者 [14.00% (0.10% ~ 55.95%),  $z = 7.101, P < 0.001$ ]和HS患者 [11.83% (0.60% ~ 57.39%),  $z = 8.477, P < 0.001$ ]。轻度贫血时,PNH与AIHA患者Ret%水平差异无统计学意义,AIHA患者Ret%水平低于HS患者 [7.63% (1.87% ~ 29.20%)对11.20% (3.31% ~ 22.44%),  $z = -2.165, P = 0.030$ ]。中、重度贫血时,PNH患者Ret%水平均显著低于AIHA和HS患者。②总胆红素(TBIL):HS患者TBIL水平为79.3 (11.2 ~ 244.0)  $\mu\text{mol/L}$ ,显著高于AIHA患者 [57.6 (7.6 ~ 265.0)  $\mu\text{mol/L}$ ]与PNH患者 [26.2 (4.6 ~ 217.7)  $\mu\text{mol/L}$ ] ( $z$ 值分别为5.469、-2.165,  $P$ 值均 $< 0.001$ );HS患者TBIL超过4倍正常值上限比例(64.1%)明显高于AIHA患者(37.7%,  $\chi^2 = 19.896, P < 0.001$ )和PNH患者(4.6%,  $P < 0.001$ )。③LDH:PNH患者LDH水平为1 500 (216 ~ 5 144) U/L,显著高于AIHA患者 [487 (29 ~ 3 516) U/L]与HS患者 [252 (132 ~ 663) U/L] ( $z$ 值分别为-9.556、-11.518,  $P$ 值均 $< 0.001$ );79.1%的PNH患者LDH水平 $> 1 000$  U/L,明显高于AIHA患者(13.0%,  $\chi^2 = 93.748, P < 0.001$ )和HS患者(0,  $P < 0.001$ )。④脾大:43.5%的PNH患者脾大,中、重度脾大者占16.0%;而98.6%的AIHA患者和100.0%的HS患者脾大( $P < 0.001$ ),中、重度脾大者分别占63.0% ( $P < 0.001$ )和90.4% ( $P < 0.001$ )。⑤胆囊结石:43.1%的HS患者合并胆囊结石,明显高于AIHA患者(10.5%,  $P < 0.001$ )与PNH患者(2.9%,  $P < 0.001$ )。结论 综合评估Ret%、TBIL、LDH水平、脾大及胆囊结石这五项溶血特征,可以清晰地倾向性判断PNH、AIHA和HS,并为下一步进行特异性实验室检查确诊提供可靠的诊断思路。这种综合评估简单、实用、有效,具有重要的临床意义。

**【关键词】** 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 自身免疫性溶血性贫血; 遗传性球形红细胞增多症; 溶血特征

**基金项目:**国家自然科学基金(81370606、81670120);国家重点研发计划(2016YFC0901503)

**Comparison of hemolytic characteristics among paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia and hereditary spherocytosis** Li Weiwang, Shi Jun, Huang Zhendong, Nie Neng, Shao Yingqi, Li Xingxin, Ge Meili, Zhang Jing, Huang Jinbo, Jin Peng, Wang Min, Zheng Yizhou. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Shi Jun, Email: shijun@ihcams.ac.cn

**【Abstract】** **Objective** To determine the valuable hemolytic characteristics in differential diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and hereditary spherocytosis (HS). **Method** The clinical and hemolytic characteristics of 108 PNH patients, 127 AIHA patients and 172 HS patients diagnosed from January 1998 to April 2017 were compared. **Results** ①Reticulocyte percentage (Ret%) of PNH patients [6.70% (0.14%~22.82%)] was significantly

lower than that of AIHA [14.00% (0.10%–55.95%),  $P < 0.001$ ] and HS patients [11.83% (0.60%–57.39%),  $P < 0.001$ ]. The Ret% in PNH patients were significantly lower than those in AIHA and HS patients at the same levels of anemia, except for in mild anemia between PNH and AIHA patients. However, when comparing the Ret% between AIHA and HS patients, there was significant difference only in mild anemia [7.63% (1.87%–29.20%) vs 11.20% (3.31%–22.44%),  $z = -2.165$ ,  $P = 0.030$ ]. ②The level of TBIL in HS patients was significantly higher than that in AIHA and PNH patients [79.3 (11.2–244.0)  $\mu\text{mol/L}$  vs 57.6 (7.6–265.0)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $z = 5.469$ ,  $P < 0.001$ ; 79.3(11.2–244.0)  $\mu\text{mol/L}$  vs 26.2(4.6–217.7)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $z = -2.165$ ,  $P < 0.001$ ], and the proportion of HS patients with TBIL more than 4 times the upper limit of normal (ULN) (64.1%) was significantly higher than that of AIHA (37.7%,  $\chi^2 = 19.896$ ,  $P < 0.001$ ) and PNH patients (4.6%,  $P < 0.001$ ). ③The LDH level of PNH patients was significantly higher than that of AIHA and HS [1 500 (216–5 144) U/L vs 487 (29–3 516) U/L,  $z = -9.556$ ,  $P < 0.001$ ; 1 500 (216–5 144) U/L vs 252 (132–663) U/L,  $z = -11.518$ ,  $P < 0.001$ ], and the proportion of PNH patients with LDH more than 1 000 U/L (79.1%) was significantly higher than that of AIHA patients (13.0%,  $\chi^2 = 93.748$ ,  $P < 0.001$ ) and HS patients (0,  $P < 0.001$ ). ④Splenomegaly occurred in 43.5% of PNH patients, including 16.0% with severe splenomegaly. In contrast, the occurrence of splenomegaly was 98.6% in AIHA patients and 100.0% in HS patients ( $P < 0.001$ ), and 63.0% of AIHA patients ( $P < 0.001$ ) and 90.4% of HS patients ( $P < 0.001$ ) were with severe splenomegaly. ⑤The prevalence of cholelithiasis in HS patients was up to 43.1%, significantly higher than that in AIHA patients (10.5%,  $P < 0.001$ ) and PNH patients (2.9%,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion** The comprehensive assessment of the five hemolytic characteristics is simplified, practical and efficient, with great clinical significance, providing specific indicators for differential diagnosis and efficient approach for making further work-up.

**【Key words】** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Autoimmune hemolytic anemia; Hereditary spherocytosis; Hemolytic characteristics

**Fund program:** The National Natural Science Foundation of China (81370606, 81670120); The National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503)

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、遗传性球形红细胞增多症(HS)作为三种典型的溶血性疾病,各有特征性实验室检查可以明确诊断,如流式细胞术PNH克隆鉴定、直接或间接库姆试验、红细胞盐水渗透脆性试验和伊红-5'-马来酰亚胺(EMA)结合试验。但是,好的临床诊疗思维首先是从患者的临床表现入手,凝练溶血特征,为进一步选择特异性实验室检查提供方向,既能快速准确诊断溶血性疾病,又为疾病鉴别诊断提供可靠依据。因此,我们比较这三种疾病的溶血特征,通过临床综合评估,发现某些溶血特征对于后续的诊断性实验的选择确有重要参考价值,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例:收集1998年1月至2017年4月我院诊断的经典型PNH患者108例、AIHA患者127例(温抗体型119例,温-冷双抗型8例;原发性AIHA 98例,继发性AIHA 29例)及HS患者172例。所有患者诊断均符合文献[1-2]标准。

2. 研究内容:分析比较三种疾病患者的临床表现、网织红细胞比例(Ret%)、LDH和总胆红素(TBIL)水平、脾脏大小、合并胆囊结石等实验室检

查特征。贫血程度分层:轻度贫血:HGB > 90 g/L;中度贫血:HGB 61~90 g/L;重度贫血:HGB 31~60 g/L;极重度贫血:HGB  $\leq$ 30 g/L。黄疸定义为TBIL > 17.1  $\mu\text{mol/L}$ ,隐性黄疸为TBIL < 34.2  $\mu\text{mol/L}$  [2倍正常值上限(ULN)]。B超测量脾脏大小,轻度脾大为脾脏肋缘下长度 $\leq$ 2 cm,中重度脾大为脾脏肋缘下长度 > 2 cm。

3. 统计学处理:应用SPSS 23.0软件进行统计学分析,非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,连续变量组间两两比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,率和构成比的比较采用卡方检验或Fisher精确概率检验。全部统计方法均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 一、一般临床资料

1. 经典型PNH:108例患者中,男70例(64.8%),女38例(35.2%),中位年龄35(12~70)岁,中位病程36(1~480)个月。HGB中位水平为75(25~119)g/L,其中轻度贫血26例(24.1%),中度贫血57例(52.8%),重度与极重度贫血(以下均简称为重度贫血)25例(23.1%)。

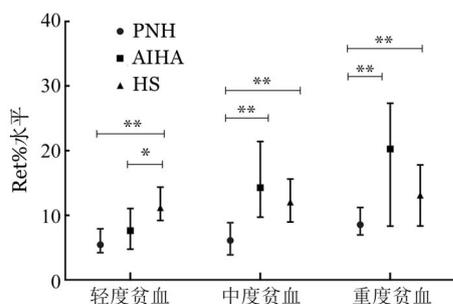
2. AIHA:127例患者中,男31例(24.4%),女96

例(75.6%),中位年龄42(8~77)岁,中位病程6(0.1~360)个月。HGB中位水平为69(21~108)g/L,轻度贫血24例(18.9%),中度贫血55例(43.3%),重度贫血48例(37.8%)。

3. HS:172例患者中,男78例(45.3%),女94例(54.7%),中位年龄19(2~70)岁,中位病程108(3~600)个月。HGB中位水平为81(29~119)g/L,轻度贫血59例(34.3%),中度贫血80例(46.5%),重度贫血33例(19.2%)。

## 二、实验室溶血特征

1. Ret%:PNH患者Ret% [6.70% (0.14% ~ 22.82%)]明显低于AIHA患者[14.00% (0.10% ~ 55.95%),  $z = 7.101, P < 0.001$ ]和HS患者[11.83% (0.60% ~ 57.39%),  $z = 8.477, P < 0.001$ ]。同等贫血程度三种疾病患者Ret%比较见图1。①中、重度贫血PNH患者Ret%水平显著低于AIHA患者[中度贫血:6.12% (0.73% ~ 17.39%)对14.30% (0.10% ~ 35.86%),  $z = 6.741, P < 0.001$ ;重度贫血:8.55% (2.49% ~ 22.82%)对20.3% (1.25% ~ 55.95%),  $z = 6.122, P < 0.001$ ]。并且,不同贫血程度PNH患者Ret%水平均显著低于HS患者[轻度贫血:5.46% (0.14% ~ 13.61%)对11.20% (3.31% ~ 22.44%),  $z = 6.300, P < 0.001$ ;中度贫血:6.12% (0.73% ~ 17.39%)对12.06% (0.80% ~ 57.39%),  $z = 7.094, P < 0.001$ ;重度贫血:8.55% (2.49% ~ 22.82%)对13.14% (0.60% ~ 32.87%),  $z = 4.993, P < 0.001$ ]。②轻度贫血AIHA患者Ret%水平显著低于HS患者[7.63% (1.87% ~ 29.2%)对11.20% (3.31% ~ 22.44%),  $z = -2.165, P = 0.030$ ]。中、重度贫血患者Ret%水平与HS患者接近[中度贫血:14.30% (0.10% ~ 35.86%)对12.06% (0.80% ~ 57.39%),  $z = -1.795, P = 0.073$ ;重度贫血:20.3% (1.25% ~ 55.95%)对13.14%



PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;HS:遗传性球形红细胞增多症

图1 PNH、AIHA、HS患者同等贫血程度网织红细胞比例(Ret%)水平比较(数据采用四分位数表示,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.001$ )

(0.60% ~ 32.87%),  $z = -0.738, P = 0.461$ ]。

2. TBIL:①PNH患者TBIL水平[26.2(4.6~217.7) $\mu\text{mol/L}$ ]显著低于AIHA患者[57.6(7.6~265.0) $\mu\text{mol/L}$ ,  $z = 7.488, P < 0.001$ ]与HS患者[79.3(11.2~244.0) $\mu\text{mol/L}$ ,  $z = 11.789, P < 0.001$ ] (图2A)。②仅有27.7%的PNH患者TBIL超过隐性黄疸水平(2倍ULN),而AIHA和HS患者中这一比例分别高达75.4% ( $\chi^2 = 52.183, P < 0.001$ )和95.3% ( $P < 0.001$ )。并且HS患者中TBIL超过4倍ULN的比例(64.1%)明显高于AIHA患者(37.7%,  $\chi^2 = 19.896, P < 0.001$ ),也均高于PNH患者(4.6%,  $P < 0.001$ )(图2B)。

3. LDH:①PNH患者LDH水平[1500(216~5144)U/L]显著高于AIHA患者[487(29~3516)U/L,  $z = -9.556, P < 0.001$ ]与HS患者[252(132~663)U/L,  $z = -11.518, P < 0.001$ ] (图3A)。②仅7.6%的PNH患者LDH < 500 U/L,79.1%的PNH患者LDH > 1000 U/L。与PNH患者比较,53.7%的AIHA患者LDH < 500 U/L ( $P < 0.001$ ),仅13.0%的患者LDH > 1000 U/L ( $P < 0.001$ );95.3%的HS患者LDH < 500 U/L ( $P < 0.001$ ),且无一例HS患者LDH > 1000 U/L(图3B)。

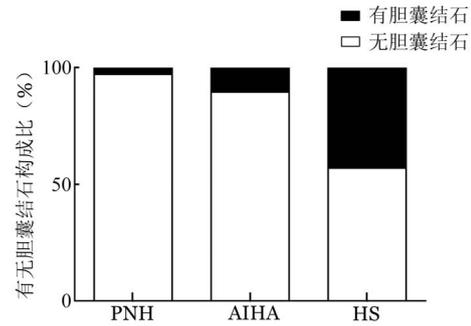
4. 脾大:①56.5%的PNH患者无脾大,27.5%的患者轻度脾大,仅有16.0%的患者中、重度脾大。与PNH患者比较,98.6%的AIHA患者均脾大 ( $P < 0.001$ ),35.6%为轻度脾大,63.0%为中、重度脾大 ( $P < 0.001$ );100.0%的HS患者均脾大 ( $P < 0.001$ ),9.6%为轻度脾大,90.4%为中、重度脾大 ( $P < 0.001$ )。HS患者中,重度脾大比例也明显高于AIHA患者 ( $P < 0.001$ )(图4)。②脾大患者中,HS患者与AIHA患者脾脏肋缘下长度分别为6.3(0~18.8)cm与2.9(0~15.6)cm,均显著高于PNH患者[0(0~10)cm,前者: $z = 5.326, P < 0.001$ ;后者: $z = 2.498, P = 0.012$ ],同时HS患者也显著高于AIHA患者 ( $z = 5.326, P < 0.001$ )。并且约75%的AIHA脾大患者脾脏肋缘下长度小于4cm,而50%的HS脾大患者肋下长度 > 6.2cm。

5. 胆囊结石:PNH患者中有胆囊结石2例(2.9%),无胆囊结石67例(97.1%),AIHA患者中有胆囊结石9例(10.5%),无胆囊结石77例(89.5%),二者差异无统计学意义。而43.1%的HS患者有胆囊结石,明显高于PNH患者 ( $P < 0.001$ )和AIHA患者 ( $P < 0.001$ )(图5)。

### 讨 论

PNH、AIHA及HS是临床最常见的三种溶血性疾病,溶血特征复杂多样,需要通过特异性实验室检查最终确诊。本研究的核心目的为从临床第一手获得的溶血表现着手,凝练溶血特征,培养溶血性疾病鉴别诊断思路,为下一步进行特异性实验检查提供简洁、快速、准确的诊断方向。

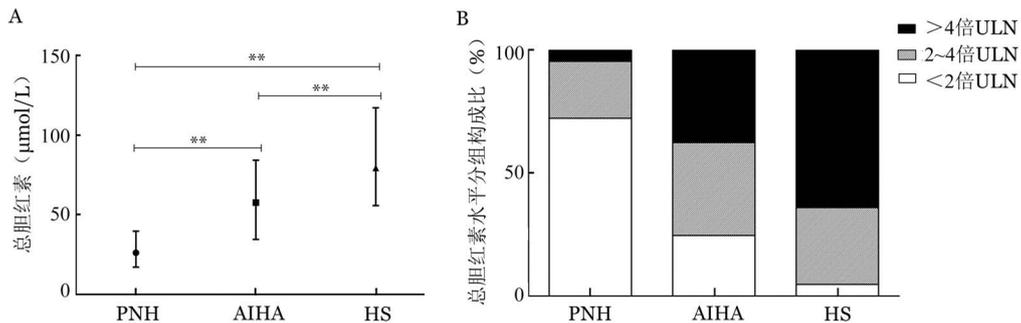
溶血性疾病常表现为乏力、面色苍白、Ret%增高、黄疸、浓茶色尿、脾大,急性溶血会有寒战、高热、腹痛等表现<sup>[3-5]</sup>。PNH以血管内溶血为主,AIHA和HS以血管外溶血为主,但AIHA也可伴发血管内溶血,HS患者常有阳性家族史<sup>[3,6-7]</sup>,因此,三种溶血性疾病临床表现常有很多共性,如Ret%增高、黄疸、



PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;HS:遗传性球形红细胞增多症

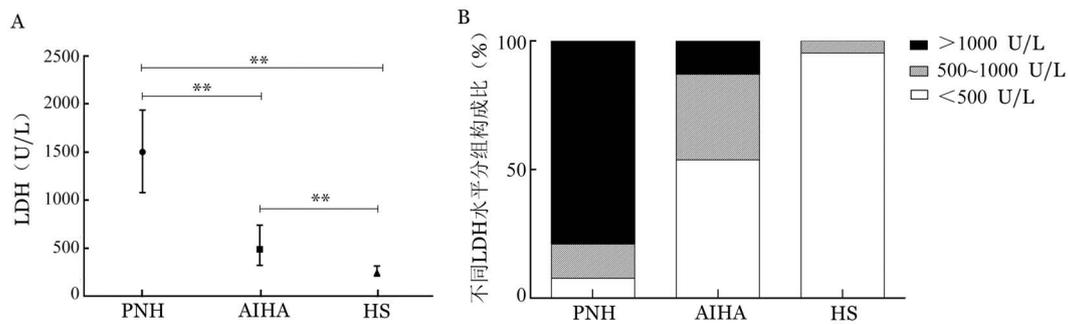
图5 PNH、AIHA、HS患者有无胆囊结石构成情况比较

血LDH水平增高、脾大以及胆囊结石,我们重点对这些共性特征进行比较分析(图6)。



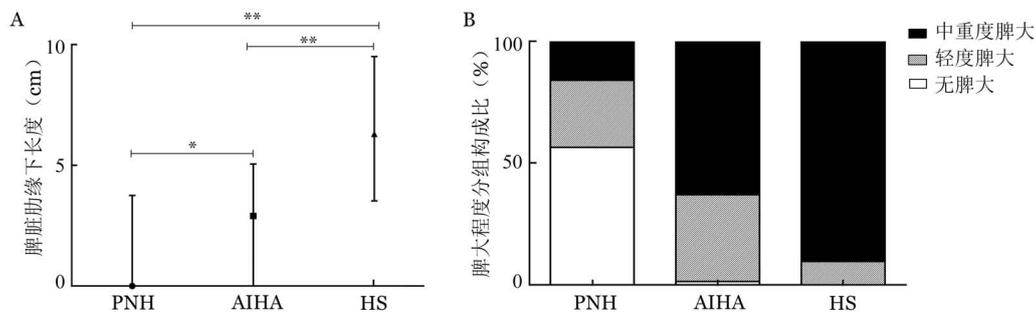
PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;HS:遗传性球形红细胞增多症;ULN:正常值上限

图2 PNH、AIHA、HS患者总胆红素水平(A)及水平分组(B)比较(图A中数据采用四分位数表示,\*\* $P < 0.001$ )



PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;HS:遗传性球形红细胞增多症

图3 PNH、AIHA、HS患者LDH水平(A)与水平分组(B)比较(图A中数据采用四分位数表示,\*\* $P < 0.001$ )



PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;HS:遗传性球形红细胞增多症

图4 PNH、AIHA、HS患者脾脏肋缘下长度(A)与脾大程度分组(B)比较(图A中数据采用四分位数表示,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.001$ )

Ret%作为贫血时反映骨髓红系造血代偿的敏感指标,可用于鉴别溶血时的增生性贫血、缺铁性贫血与再生障碍性贫血的失代偿性贫血<sup>[8]</sup>。不同类型PNH患者骨髓代偿能力不同,因此我们纳入的PNH患者均为经典型PNH。我们的研究显示,相同贫血程度时,AIHA与HS患者的网织红细胞代偿能力明显高于PNH患者,这与PNH患者易合并不同程度的骨髓衰竭有关,也与PNH患者易合并铁缺乏有关,均导致骨髓红系造血代偿能力下降。部分患者甚至以难治性缺铁性贫血为首发表现<sup>[9]</sup>。因此,相对于AIHA和HS患者,PNH患者网织红细胞比例对于贫血程度代偿不足是鉴别诊断一个重要参考指标;而AIHA和HS两者只有在轻度贫血程度时,HS患者的网织红细胞比例明显高于AIHA患者,中、重度贫血状况下二者网织红细胞比例没有鉴别价值。

TBIL与LDH作为溶血后红细胞代谢的两种重要产物,对于三种溶血性疾病的鉴别意义各有侧重。TBIL水平升高主要是红细胞血管外溶血的代谢产物,而LDH主要是血管内溶血的代谢产物<sup>[8]</sup>。因此,LDH水平对于经典型PNH与AIHA和HS的鉴别意义重大:约80%的PNH患者LDH > 1 000 U/L,而全部HS患者LDH没有超过1 000 U/L,13%的AIHA患者LDH > 1 000 U/L,合并冷凝集素或C3型AIHA会有部分血管内溶血。与LDH相反,约70%的PNH患者在隐性黄疸(2倍ULN)水平以下,只有不到5%的患者TBIL > 4倍ULN;HS患者黄疸水平最重,约三分之二的患者都会TBIL > 4倍ULN;AIHA黄疸水平次之,约40%的患者会TBIL > 4倍ULN。综合TBIL和LDH两项指标,可以非常好地鉴别三种溶血性疾病。

溶血性贫血患者常伴有脾大,尤其多见于血管外溶血患者。因此,PNH患者脾大比例及程度远不及AIHA与HS患者。约60%的PNH患者没有脾

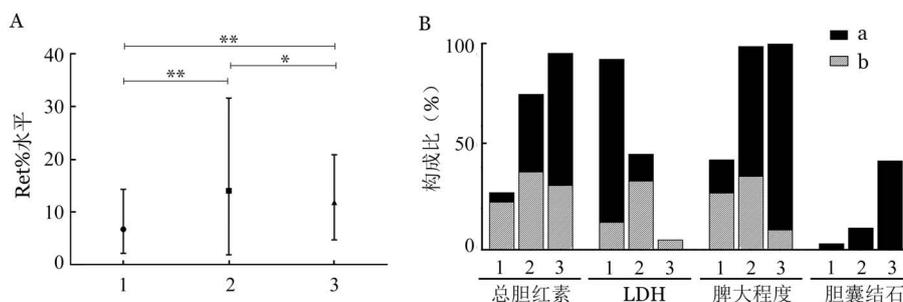
大,而几乎所有AIHA患者(98.6%)与HS患者(100.0%)都会发生脾大。进一步分析发现,HS患者脾大较AIHA重。90.4%的HS患者是中重度脾大,AIHA这一比例是63.0%。因此,脾大及其程度也是鉴别PNH、AIHA与HS重要参考指标。

胆囊结石也是血管外溶血一个重要合并症。我们发现,虽然AIHA以血管外溶血为主,但只有约10.5%的患者合并有胆囊结石;而同样以血管外溶血为主的HS患者胆囊结石发生率为43.1%。PNH患者很少合并胆囊结石。

通过我们的研究,综合评估网织红细胞比例、TBIL和LDH水平、脾脏肿大及胆囊结石这五项溶血特征,能够比较清晰地倾向性判断出PNH、AIHA和HS这三种最常见的溶血性疾病,为下一步进行特异性实验室检查确诊提供可靠的诊断思路。这种综合评估简单、实用、有效,具有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] 张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 6-9, 43-46, 51-55.
- [2] Charles P, Mitsuhiro O, Stephen R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2005, 106(12):3699-3709. DOI: 10.1182/blood.2005.04.1717.
- [3] Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients[J]. Am J Hematol, 2014, 89(9):E150-155. DOI: 10.1002/ajh.23767.
- [4] 葛美丽, 李星鑫, 邵英起, 等. 70例成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(3):774-778. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.034.
- [5] Konca Ç, Söker M, Taş MA, et al. Hereditary spherocytosis: evaluation of 68 children[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2015, 31(1):127-132. DOI: 10.1007/s12288-014-0379-z.
- [6] 张静, 邵英起, 李星鑫, 等. 伴PNH克隆的骨髓增生异常综合征临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3):242-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.014.
- [7] Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature



1:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH);2:自身免疫性溶血性贫血(AIHA);3:遗传性球形红细胞增多症(HS)

图6 PNH、AIHA及HS患者网织红细胞比例(Ret%)(A)、总胆红素(a:2~4倍正常值上限,b:>4倍正常值上限)、LDH(a:500~1000 U/L,b:>1000 U/L)、脾大程度(a:中重度脾大,b:轻度脾大)及胆囊结石(a:有胆囊结石)构成比(B)的比较性分析

Review [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2017, 112 (2):110- 116. DOI: 10.21614/chirurgia.112.2.110.

[8] Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:635670. DOI: 10.1155/2015/635670.

[9] 孙莺心, 朱明清, 何广胜, 等. 七例以难治性缺铁性贫血为首发表现的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者临床特征分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (1):69- 70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.018.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:刘爽)

· 病例报告 ·

# CAR-T细胞治疗复发难治性T315I突变的 中枢急性B淋巴细胞白血病一例

姜义荣 何继祥 张丽仪 赵孟霞 庞绍娟 方雨晴 李章坤 李少媚 王明军

**Clinical study on the chimeric antigen receptor T cells for the treatment of T315I mutated central relapsed/refractory acute lymphoblast leukemia: a case report** Jiang Yirong, He Jixiang, Zhang Liyi, Zhao Mengxia, Pang Shaojuan, Fang Yuqing, Li Zhangkun, Li Shaomei, Wang Mingjun  
Corresponding author: Wang Mingjun, Shenzhen Institute for Innovation and Translational Medicine, Shenzhen 518116, China. Email: mingjiwang@163.com

患者,女,32岁。2015年10月因“反复头痛1年余,加重2个月,皮肤瘀斑3d”就诊。血常规:WBC 173.28×10<sup>9</sup>/L, HGB 45 g/L,PLT 24×10<sup>9</sup>/L,幼稚细胞占0.75。骨髓细胞形态学检查:原始+幼稚淋巴细胞占0.855,符合急性淋巴细胞白血病(ALL)骨髓象。流式细胞术检测免疫表型:幼稚、原始B淋巴细胞(CD19<sup>+</sup>、CD10<sup>+</sup>、CD34<sup>+</sup>)占有核细胞总数的89.5%,其免疫表型为CD19(+)、CD10(+)、CD34(+),HLA-DR(+),CD33(+部分)、CD117(-)、CD20(-)、CD13(+),CD15(+少量)、CD3(-)、CD56(-),符合普通型急性B淋巴细胞白血病(Common-B-ALL)。BCR-ABL P190定量100%。确诊为Ph<sup>+</sup> ALL。先后以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)+HyperCVAD(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松)方案化疗,后患者因经济原因回当地治疗,具体不详。2016年7月患者病情出现明显进展,流式细胞免疫荧光分析:可见约48.2%的B-ALL细胞。BCR-ABL(P190)融合基因(+),BCR-ABL激酶区突变检测:T315I突变(+)。2016年7月18日颅脑磁共振:颅脑实质MRI平扫+增强未见明显异常,双侧额颞顶叶部分软脑膜可疑稍增厚,双侧小脑幕可疑增厚。2016年7月22日眼科磁共振:考虑左侧视神经球后段鞘膜

增厚,相应视神经纤细,合并双侧视神经鞘膜积液。双侧眼球形态稍欠规则。患者反复头痛、恶心、呕吐,2016年8月10日腰椎穿刺示脑脊液压力大于330 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液生化:红细胞未见,白细胞688×10<sup>6</sup>/L,糖定量2.6 mmol/L,氯化物120 mmol/L,蛋白定量397.3 mg/L。诊断:Ph<sup>+</sup> ALL复发,T315I突变(+);中枢神经系统白血病;眼底出血伴视网膜脱落。予行腰椎穿刺鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松等治疗中枢神经系统白血病,患者症状无明显好转。充分告知患者及家属病情、预后、CAR-T细胞治疗的大致流程及相关风险,选择行CAR-T细胞治疗。

患者于2016年8月7日行外周血淋巴细胞单采,并于体外分选、转染扩增。2016年9月4-6日行FC(氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天;环磷酰胺200 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天)方案预处理3d后。2016年9月11-14日分次输注抗CD19的CAR-T细胞,共5×10<sup>8</sup>/kg。患者在给予FC方案处理后,回输CAR-T细胞后出现白细胞、血小板下降,在输注后第7天恢复正常。患者在输注CAR-T细胞后第3天出现间断性发热,38℃左右,第6天体温高达41℃,伴有畏寒、低血压,口服多乙酰氨基酚治疗无效,给予托珠单抗240 mg后症状改善,体温降至正常。CAR-T细胞在输注第10天左右达到峰值8.5×10<sup>5</sup>,而后一直持续在6.0×10<sup>3</sup>~4.0×10<sup>4</sup>。CAR-T细胞输注后第4~8天,患者血清中IL-6水平明显升高;CAR-T细胞输注后第2~7天,IFN-γ水平明显升高;TNF-α和GM-CSF水平在CAR-T细胞输注后无明显波动。输注后第20天再次行腰椎穿刺+鞘内注射,脑脊液压力130 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液生化:红细胞2×10<sup>6</sup>/L,白细胞2×10<sup>6</sup>/L,糖定量2.4 mmol/L,氯化物121 mmol/L,蛋白定量369 mg/L。脑脊液正常。该患者在输注后第28天骨髓穿刺细胞涂片显示原始、幼稚细胞占0.005,提示完全缓解。流式细胞术检测未见B-ALL细胞,CD34<sup>+</sup>细胞0.2%,MRD<0.01%;BCR-ABL P190定量0。在输注60d后,患者体内仍能检出CAR-T细胞。随访至2017年12月,患者处于持续完全缓解状态,无头痛等中枢神经系统白血病症状。

(收稿日期:2017-05-27)

(本文编辑:王叶青)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.009

基金项目:东莞市科技计划一般项目(201510515000645);深圳市海外高层次人才基金(KQTD20130416114522736)

作者单位:523000 东莞市人民医院血液科(姜义荣、何继祥、张丽仪、赵孟霞、庞绍娟、方雨晴、李章坤、李少媚);深圳市因诺转化医学研究院(王明军)

通信作者:王明军,Email:mingjiwang@163.com