

# 经HTLV-1前病毒基因检测确诊的12例成人T细胞白血病/淋巴瘤临床特征及预后分析

吴正军 郑晓云 杨小珠 刘庭波 杨婷 郑志宏 高飞  
陈成璇 李景岗 张臣青 林武强 郑合勇 林素霞 胡建达

**【摘要】** 目的 探讨成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)患者的临床特征及预后。方法 对2013年3月至2015年7月23例诊治疑似ATLL患者的外周血标本,采用PCR法和测序技术检测其基因组DNA中的1型人类T细胞白血病病毒(HTLV-1)前病毒DNA,阳性患者确诊ATLL;分析确诊患者的临床特征,并随访其生存情况。结果 23例疑似患者中12例确诊为ATLL,男女比例为2:1,中位年龄51(28~66)岁,均来自福建沿海HTLV-1小流行区。12例患者中除1例为淋巴瘤型外,余均为急性白血血型。临床特征中,ATLL细胞检出率高[81.8%(9/11),典型6例,不典型3例],肝、脾、淋巴肿大多见,高钙血症、LDH升高常见。ATLL细胞典型免疫表型以CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>为主。合并HBV感染率高达54.5%。10例接受化疗,其中2例获完全缓解后接受异基因造血干细胞移植。截至随访结束日期,7例死亡,4例存活,1例失访,中位生存期2.8(0.9~10.8)个月。HTLV-1前病毒基因监测提示,1例患者在移植后HTLV-1前病毒基因转阴。结论 在福建省沿海地区ATLL并不罕见,ATLL具有典型的临床特征,预后不佳。

**【关键词】** 人类嗜T淋巴细胞病毒1型; 白血病淋巴瘤,成人T细胞; 高钙血症; 乙型肝炎病毒

**基金项目:**国家临床重点专科建设项目[闽卫医函(2011)1018号];福建省2012年临床重点专科建设项目[闽卫科教(2012)149号]

**Clinical characteristics and prognosis in 12 patients with adult T cell leukemia/lymphoma confirmed by HTLV-1 provirus gene detection** Wu Zhengjun\*, Zheng Xiaoyun, Yang Xiaozhu, Liu Tingbo, Yang Ting, Zheng Zhihong, Gao Fei, Chen Chengxuan, Li Jinggang, Zhang Chenqing, Lin Wuqiang, Zheng Heyong, Lin Suxia, Hu Jianda\*. \* Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China  
Corresponding author: Hu Jianda, Email: drjiandahu@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics and prognosis of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). **Methods** Peripheral blood samples from patients who were suspected as ATLL from March, 2013 to July, 2015, were collected for HTLV-1 provirus genes detection in genomic DNA extraction by PCR. Cases showing positive results were confirmed as ATLL. Clinical and laboratory characteristics, therapeutic outcomes and survival evaluation were collected. **Results** 12 out of 23 suspected patients were confirmedly diagnosed as ATLL through HTLV-1 provirus genes detection by PCR. Eight patients were male and four patients were female. Median age was 51 (range 28–66) years old. All of those patients came from coastal cities of Fujian province where a HTLV-1 epidemic area locates. In the subtype classification of these 12 ATLL, 11 patients were classified as acute type and one case as lymphoma type ATLL. As one of the clinical characteristics of ATLL, 'flower cells', with typical or atypical morphology had been observed in a high rate (81.8%). Clinical symptom such as hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenectasis were detected in most of patients, and hypercalcemia and elevated LDH were also noted commonly. The ATLL cells immunophenotype were typical, and the major subtype was CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> type. Confection of hepatitis B virus was detected in a high rate (54.5%). Ten patients

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.003

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院,福建省血液病学重点实验室,福建省血液病研究所(吴正军、郑晓云、杨小珠、刘庭波、杨婷、郑志宏、高飞、陈成璇、李景岗、张臣青、胡建达);莆田市第一医院血液科(林武强、郑合勇);莆田学院附属医院血液科(林素霞)

通信作者:胡建达,Email:drjiandahu@163.com

received chemotherapy, and 2 cases in complete remission after chemotherapy received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. At the end of the follow-up, 7 cases died, 4 cases survived, 1 case was lost, and the median survival was 2.8 (0.9–10.8) months. We found a case had HTLV-1 provirus negative after transplantation. **Conclusion** In the coastal area of Fujian Province, ATLL is not rare. Characteristics of those ATLL are typical. But prognosis is still unsatisfactory.

**【Key words】** Human T-lymphotropic virus 1; Leukemia-lymphoma, adult T-cell; Hypercalcemia; Hepatitis B virus

**Fund program:** National Key Clinical Specialty Discipline Construction Program, China [(2011) 1018]; Fujian Provincial Key Clinical Specialty Discipline Construction Program [(2012) 149]

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (Adult T Cell Leukemia/Lymphoma, ATLL) 最早报道于日本, 是一种少见并独特的 T 淋巴细胞增殖性肿瘤, 发病与感染 1 型人类 T 细胞白血病病毒 (Human T cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 相关<sup>[1]</sup>。ATLL 主要特征性表现包括: 成人发病, 外周血及骨髓可见花瓣样核淋巴细胞, 肿瘤细胞中整合有 HTLV-1 前病毒 DNA, 常伴高钙血症, 皮肤损害, 肝、脾和淋巴结肿大。该病呈区域性流行, 与 HTLV-1 分布特点相一致, 高发于日本西南部、撒哈拉以南的非洲、南美洲及加勒比海地区<sup>[2]</sup>。国内发病例数较少, 以致国内学者大多对这一疾病的诊断和治疗缺乏更深认识和直接经验, 易发生误诊和漏诊<sup>[3]</sup>。自 1989 年福建省沿海地区的 HTLV-1 小流行区被发现以来<sup>[4]</sup>, 国内特别是在福建省地区的 ATLL 病例有增加趋势。在此, 我们总结分析了 12 例 HTLV-1 前病毒 DNA 阳性 ATLL 患者的临床特征和诊疗情况, 以期进一步加强对该疾病临床诊断和治疗现状的认识。

## 病例与方法

1. 研究对象: 以 2013 年 3 月至 2015 年 7 月期间在福建医科大学附属协和医院血液科就诊的 23 例疑似 ATLL 患者为研究对象, 这些疑似病例临床初诊均诊断为 T 细胞肿瘤, 外周血细胞形态学显示淋巴细胞胞核不规则, 表现为凹陷、折叠、扭曲或呈花瓣状。

2. 标本收集及基因组 DNA 提取: 用 EDTA 抗凝管采集疑似 ATLL 患者外周血标本 4~6 ml, 以人外周血淋巴细胞分离液密度梯度离心分离外周血单个核细胞 (MNC), 取  $(2\sim 5)\times 10^6$  MNC, 按血液/组织/细胞基因组 DNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司产品) 说明书提取基因组 DNA, 根据 260 nm 处吸光度 (A) 值确定浓度后  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存备用。

3. HTLV-1 前病毒基因检测: 取 400 ng 基因组 DNA, 应用 PCR 及测序技术检测整合到宿主细胞基

因组 DNA 中的 HTLV-1 前病毒基因 pol 和 tax 区片段。PCR 法检测步骤参照我所前期建立的方法<sup>[5]</sup>。1 例已确诊的 ATLL 患者基因组 DNA 为阳性对照, 1 例 pol 和 tax 基因 PCR 产物均为阴性的慢性淋巴细胞白血病患者基因组 DNA 为阴性对照, DNA 稀释液为空白对照。部分 PCR 产物测序委托生工生物工程 (上海) 股份有限公司完成。

4. 病例资料收集和整理: 收集患者性别、年龄、初诊临床表现、初诊实验室检查结果 (包括血常规、血涂片、生化全套、骨髓常规、骨髓病理、乙肝病毒检查、免疫组化、细胞免疫分型等项目)、治疗情况以及生存情况等信息。随访截至 2015 年 11 月 1 日。

5. 统计学处理: 采用 GraphPad Prism5 软件进行统计学分析和生存曲线绘制。生存期评估从患者确诊开始至患者死亡或 2015 年 11 月 1 日, 生存分析采用 Kaplan-Meier 方法。

## 结 果

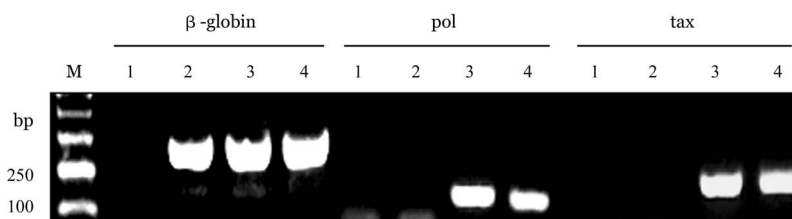
### 一、23 例疑似 ATLL 患者 HTLV-1 前病毒检测

检测 23 例疑似 ATLL 患者标本前病毒基因 pol 和 tax 区序列, 二者均检测阳性时表明该标本基因组整合了 HTLV-1 前病毒基因, 视为 HTLV-1 前病毒感染阳性病例 (图 1)。23 例患者中先后共检测到 12 例标本 HTLV-1 前病毒感染阳性。

### 二、ATLL 确诊患者的临床表现

经 HTLV-1 前病毒基因检测确诊的 12 例 ATLL 患者, 男 8 例, 女 4 例, 中位年龄 51 (28~66) 岁, 均为福建省籍居民, 分别来自莆田 (6 例)、宁德 (3 例)、福州 (2 例)、泉州 (1 例) 等福建省沿海城市。与日本人无血缘关系及接触史。

ATLL 患者初诊常以多发肿物 (4 例)、腹部不适 (4 例)、乏力 (5 例)、发热 (2 例)、头晕 (2 例) 等为首发主诉就诊。从症状出现到确诊的中位时间为 0.83 (0.33~4.00) 个月。患者主要临床表现有淋巴结肿大 (9 例)、脾肿大 (8 例)、肝肿大 (5 例)、胸腔积液和



M: DNA Marker; 1: 空白对照组; 2: 阴性对照组; 3: 阳性对照组; 4: 1例 HTLV-1 前病毒感染阳性患者  
 图1 PCR法检测成人T细胞白血病/淋巴瘤疑似病例的HTLV-1前病毒基因pol和tax区片段

腹腔积液多见(分别为6和4例),骨骼和胃肠道侵犯偶见(各1例),未见中枢神经系统侵犯。仅1例淋巴瘤型患者可见皮肤损害。

三、实验室检查特点

1. 异型淋巴细胞检出及其形态学特点: 12例患者中, 11例行外周血和骨髓形态学检查, 结果显示, 11例中9例(81.8%)均同时在外周血和骨髓中检出异型淋巴细胞(即ATLL细胞), ATLL细胞中位百分比分别为18%(0~93%)和19%(1%~86%)。根据ATLL细胞是否具有特征性花瓣状核, 可分为典型ATLL细胞和不典型ATLL细胞。典型ATLL细胞胞体大小不一, 胞质少, 胞核扭曲、折叠、呈花瓣样, 共6例; 不典型ATLL细胞特点为胞体大, 胞质丰富, 有空泡, 核圆形或不规则形以及染色质疏松等, 共3例(表1、图2)。

2. 高钙血症和LDH增高发生率: ATLL患者常伴高钙血症, 本组12例ATLL患者中8例(66.7%)伴高钙血症, 其中4例可诊断为高钙危象(>3.75 mmol/L); ATLL患者LDH升高也高发, 除1例淋巴瘤型患者未出现LDH升高, 其他患者LDH值均高于正常参考值上限, 高出正常参考值上限倍数中位数为2.9(1.8~17.0)倍(表1)。

3. 免疫表型特征: 组织学和(或)细胞学证实的伴成熟T细胞表型的淋巴系肿瘤是诊断ATLL的主要标准之一。12例患者中, 11例免疫表型经细胞免疫分型和(或)免疫组织化学实验确认, 均为T细胞型, CD2、CD4、CD5、CD25、CD3等T细胞抗原阳性检出率分别为100%(7/7)、100%(8/8)、100%(8/8)、100%(5/5)、80%(8/10), 而CD7、CD8等抗原多为阴性, 偶见阳性或仅低表达(表2)。对其中7例CD4、CD8表达均可评估患者做亚型分型, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>型5例, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>型和CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>型各1例。

4. 骨髓染色体核型分析: 12例患者中, 5例骨髓染色体核型可评估, 其中3例核型正常, 2例核型异常, 且均为复杂核型, 分别表现为46,XY,inv(9)

(p12;q13),t(13;14)(q22;p12),der(13)t(13;14), inv(13)(q12;q22),13ps+/46,XY,inv(9)(p12;q13),13ps+和46,XX,add(1)(q25),+3,t(4;16)(q27;p12)/46,XX。

表1 12例HTLV-1前病毒阳性成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)患者实验室检查特点

实验室特征	结果
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	31.5(5.0~147.1)
WBC升高 <sup>a</sup> [例(%)]	9(75.0)
HGB[g/L, M(范围)]	136(64~159)
贫血 <sup>b</sup> [例(%)]	3(25.0)
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	117(6~406)
PLT减少 <sup>c</sup> [例(%)]	5(41.7)
淋巴细胞绝对值[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	13.6(1.2~79.4)
淋巴细胞增多 <sup>d</sup> [例(%)]	8(72.7)
细胞形态学检查	
血片淋巴细胞[% , M(范围)]	59(7~93)
血片ATLL细胞[% , M(范围)]	18(0~93)
骨髓淋巴细胞[% , M(范围)]	35(17~96)
骨髓ATLL细胞[% , M(范围)]	19(0~86)
骨髓及血片ATLL细胞阳性[例(%)]	9(81.8)
典型ATLL细胞阳性	6(67.0)
不典型ATLL细胞阳性	3(33.0)
骨髓侵犯[例(%)]	10(90.9)
血钙[mmol/L, M(范围)]	3.27(2.27~4.12)
高钙血症 <sup>e</sup> [例(%)]	8(66.7)
LDH[U/L, M(范围)]	695(177~5 664)
LDH增高 <sup>f</sup> [例(%)]	11(91.7)
HBV阳性[例(%)]	6(54.5)
ATLL细胞亚型[例(%)]	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>-</sup>	5(71.4)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1(14.3)
CD4 <sup>-</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1(14.3)

注: <sup>a</sup> WBC>10×10<sup>9</sup>/L; <sup>b</sup> HGB<120 g/L(男性)或<110 g/L(女性); <sup>c</sup> PLT<100×10<sup>9</sup>/L; <sup>d</sup> 淋巴细胞绝对值>4×10<sup>9</sup>/L; <sup>e</sup> 血钙>2.7 mmol/L; <sup>f</sup> LDH>245 U/L。12例患者中11例行细胞形态学检查, 11例行HBV检测, 7例行ATLL细胞亚型分析

表2 成人T细胞白血病/淋巴瘤患者细胞部分表面抗原的表达情况

例号	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD25
1	UD	+	UD	UD	UD	UD	UD
2	+	+	+	+	-	-	+
3	UD	UD	+	UD	UD	-	UD
4	+	+	+	+	+	+	+
5	UD	+	UD	+	±	UD	UD
6	+	+	+	+	-	-	+
7	+	-	+	+	-	-	UD
8	+	+	+	+	±	±	UD
9	UD	+	UD	UD	UD	UD	UD
10	+	+	+	+	UD	UD	+
11	+	-	+	+	-	-	+

注: - :抗原不表达; + :抗原高表达; ±:抗原散在表达或低表达; UD:未检测

四、就诊时合并感染情况

12例患者中,7例初诊时并发肺部感染,可能是ATLL患者通常免疫系统受损,导致免疫功能低下所致;另外,12例患者中HBV携带率较高(54.5%, 6/11例),其中2例诊断慢性乙型肝炎,1例诊断乙肝小三阳。

五、治疗和生存随访

12例患者除2例未接受治疗外,其余10例均接受了化疗,化疗方案多样,其中接受DA-EDOCH方案(依托泊苷、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)治疗5例,接受CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)治疗2例,接受E-CHOP方案(依托泊苷、环磷酰胺、表阿霉素、长春新碱、泼尼松)、CVD方案(环磷酰胺、长春新碱、地塞米松)、VDCLP方案(长春新碱、地塞米松、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、泼尼松)治疗各1例。经治疗10例患者2例完全缓解(CR),3例部分缓解(PR)。其中,

5例接受DA-EDOCH方案治疗患者中,2例CR,2例PR,1例死亡。2例获得CR的患者,进一步接受了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗,疗效较好。降低患者病毒载量是ATLL治疗的目标之一,我们对1例移植患者移植后HTLV-1前病毒携带情况进行先后3次跟踪监测发现,HTLV-1前病毒基因在移植后转为阴性。

至随访截止,1例失访,11例生存情况可评估患者中位生存期2.8(0.9~10.8)个月,其中7例死亡,均为急性型患者。

讨 论

病因学研究显示,ATLL的发生和发展与感染HTLV-1有关。HTLV-1主要感染CD4<sup>+</sup>T细胞,其基因组RNA逆转录后在自身携带的整合酶协助下可以插入宿主基因组DNA中。一些前病毒编码基因的表达,如tax和HBZ(basic leucine zipper)等,被认为在HTLV-1感染细胞转化为ATLL细胞过程中发挥关键作用<sup>[6-7]</sup>。ATLL患者典型性表现为HTLV-1检测阳性、外周血出现特征性的花瓣状核淋巴细胞及有经组织学或细胞学证实的伴成熟表型的T淋巴细胞系肿瘤存在,常伴皮肤损害、高钙血症、溶骨破坏、LDH升高及肝、脾、淋巴结肿大。ATLL确诊需要HTLV-1前病毒基因检测阳性。本文报道的12例ATLL患者,均经基因检测确诊,男女比例2:1,中位年龄51(28~66)岁,分别来自福州、莆田、宁德、泉州等地,与之前马一盖等<sup>[2]</sup>报道的12例ATLL患者分布情况相比,本组患者及本课题组前期报道的9例患者分布均相对集中,且均来自福建沿海HTLV-1小流行区<sup>[4]</sup>;参照日本学者Shimoyama<sup>[8]</sup>提出的ATLL分型标准,12例中无慢性型和冒烟型患者,除1例为淋巴瘤型外,皆为急性型;HTLV-1前病毒基

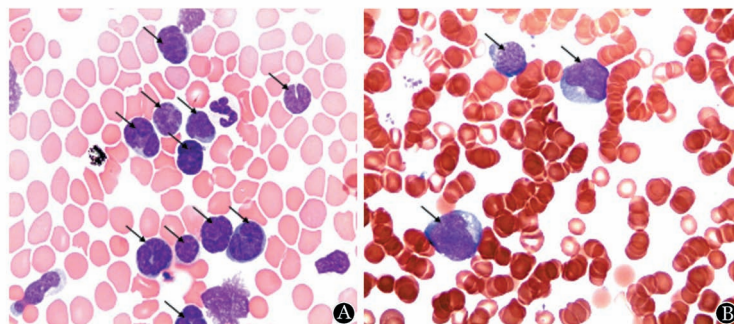


图2 典型(A)和不典型成人T细胞白血病/淋巴瘤淋巴细胞(B)形态(HE细胞,×1 000)

因检测均阳性,典型或不典型花瓣状核样淋巴细胞检出率高(81.8%),肝、脾、淋巴结肿大常见,高钙血症、LDH升高比例高。其中,高钙血症多发的现象,与日本学者报告的ATLL特征一致<sup>[9]</sup>,但在国内前期的相关报道中,并不都是如此。在我们前期报道的9例同样来自福建地区的ATLL患者中,仅1例患者伴发高钙血症<sup>[10]</sup>;马一盖等<sup>[2]</sup>报道的12例ATLL患者均未伴发高钙血症。ATLL特异性异型核细胞的发现对于ATLL的诊断有重要参考价值,它们的典型形态表现为胞体大小不一,胞质少,胞核扭曲、折叠或花瓣样。但ATLL特征性异型核细胞形态并不总是典型表现,在本组病例中共有3例ATLL细胞呈不典型形态,值得注意的是,这3例均存在胞体大、胞质丰富、有空泡、核圆形或不规则形以及染色质疏松等较一致的特征。虽外周血和骨髓细胞形态学分析中特征性异型淋巴细胞的检出百分比不总是,但二者常可同时检出异型淋巴细胞。

ATLL诊断另一项重要证据是有经组织病理学或细胞免疫表型分析证实的伴成熟表型的T淋巴系肿瘤存在,且典型免疫表型为CD2<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD5<sup>+</sup>、CD7<sup>-</sup>、CD8<sup>-</sup>、CD25<sup>+</sup>、CD30<sup>+/+</sup>、TCR  $\alpha\beta$ <sup>+</sup><sup>[11]</sup>。本组患者CD2、CD3、CD4、CD5、CD25等抗原的阳性检出率高,CD7、CD8等阳性检出率低,与典型ATLL免疫表型相符。同NCCN所述亚型分布特点<sup>[11]</sup>,本组ATLL患者免疫表型亚型也以CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>型(5/7)为主,CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>型和CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>均较少。

近来,多篇来自日本的相关病例报告显示既往感染过HBV的ATLL患者在系统化疗和抗CCR4单克隆抗体靶向治疗过程中乙型肝炎病毒出现再活化,故了解ATLL患者的HBV合并感染情况对于指导临床治疗意义重大<sup>[12-14]</sup>。曾有日本学者在针对日本当地两个HTLV-1小流行区的流行病学分析报告中提出,HTLV-1携带者人群的HBV感染率与非携带者人群的HBV感染率差异无统计学意义<sup>[15]</sup>,但ATLL患者作为一个特殊人群,HBV感染率可能有其自身的特点。本组病例HBV感染率高至54.5%,11例HBV感染情况可评估的ATLL患者中,6例合并感染HBV,明显高于国内一般人群的HBV感染率(9.09%)<sup>[16]</sup>。与此类似, Lee等<sup>[17]</sup>报道的17例来自中国台湾地区的ATLL患者中,HBV感染率也较高,为47%。而国外有关ATLL人群合并感染HBV的报道较为少见,且病例数也较少,多为个案报告<sup>[12-14]</sup>。导致这一差异主要原因之一可能是,中国属于HBV的高流行区<sup>[16,18]</sup>。虽目前还不能认定两

种病毒具有合并感染倾向,但在福建沿海和台湾这两个地理位置相邻地区同时发现ATLL患者群HBV感染率明显高于普通人群的现象应该受到必要重视。至于二者之间是否具有关联,关系如何,都有待进一步的大样本流行病学分析及基础医学研究。

ATLL急性型患者预后差,疾病进展迅速,病死率高。近年来,国外通过发展和联合应用抗病毒治疗、化疗、allo-HSCT及分子靶向治疗等ATLL治疗技术,在一定程度上改善了ATLL的整体治疗效果<sup>[19]</sup>。但ATLL治疗进展在国内相对滞后,目前,一线治疗仍以联合化疗为主,化疗缓解率低<sup>[3,10]</sup>。一项单中心的回顾性分析认为化疗敏感性是影响ATLL患者总生存率的最重要因素。allo-HSCT对化疗缓解后复发的急性型患者作用有限,而化疗敏感性较好的allo-HSCT患者有较好的总生存率<sup>[20]</sup>。本组10例接受过化疗的患者中,仅2例获得CR,此2例患者在进一步allo-HSCT治疗中均取得较好疗效,至随访截止日无复发迹象。通过跟踪监测1例患者移植前后HTLV-1前病毒携带情况发现,移植或可根除ATLL细胞,让患者取得长生存成为可能。

#### 参考文献

- [1] Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases [J]. *Blood*, 1977, 50(3):481-492.
- [2] Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection [J]. *Front Microbiol*, 2012, 3:388. doi: 10.3389/fmicb.2012.00388.
- [3] 马一盖, 陈国敏, 汪晨. 中国人成人T细胞白血病/淋巴瘤12例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 1999, 38(4):251. doi: 10.3760/j.issn:0578-1426.1999.04.011.
- [4] 吕联煌, 叶榆生, 黄淑桦, 等. 福建省沿海地区人类T淋巴细胞白血病病毒小流行区的发现[J]. *中华血液学杂志*, 1989, 10(5): 225-227.
- [5] 胡建达, 吕联煌, 张萍容, 等. 成人T细胞白血病/淋巴瘤的基因诊断[J]. *中华内科杂志*, 1996, 35(9):623-624.
- [6] Ohshima K. Molecular Pathology of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma [J]. *Oncology*, 2015, 89 Suppl 1:7-15. doi: 10.1159/000431058.
- [7] Arnold J, Zimmerman B, Li M, et al. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation [J]. *Blood*, 2008, 112(9):3788-3797. doi: 10.1182/blood-2008-04-154286.
- [8] Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87) [J]. *Br J Haematol*, 1991, 79(3):428-437.
- [9] Takatsuki K, Yamaguchi K, Hattori T. Adult T-cell leukemia/

- lymphoma//Gallo RC, Wong-Staal F. Retrovirus biology and human disease[M]. New York: Marcel Dekker, 1990:147-159.
- [10] 胡建达, 吕联煌, 陈元仲. 九例成人T淋巴细胞白血病的临床与实验研究[J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(2):73. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.1999.02.004.
- [11] NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas version 1, 2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf).
- [12] Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab [J]. Hepatol Res, 2015, 45(13):1363-1367. doi: 10.1111/hepr.12513.
- [13] Totani H, Kusumoto S, Ishida T, et al. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy [J]. Int J Hematol, 2015, 101(4):398-404. doi: 10.1007/s12185-015-1750-z.
- [14] Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab [J]. Hepatol Res, 2014, 44(3):354-357. doi: 10.1111/hepr.12117.
- [15] Tachibana K, Ito S, Shirahama S, et al. Epidemic patterns of hepatitis type B virus (HBV) and human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in two ATL-endemic islands in Kyushu, Japan [J]. Nagoya J Med Sci, 1991, 53(1-4):23-32.
- [16] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9):655-658. doi: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.09.008.
- [17] Lee CW, Chang MC, Chang YF, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Taiwan: an analysis of 17 patients and review of the literature [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2010, 6(3):161-164. doi: 10.1111/j.1743-7563.2010.01320.x.
- [18] 庄辉. 我国乙型肝炎病毒感染现状与挑战[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(增刊):2-6.
- [19] Kato K, Akashi K. Recent Advances in Therapeutic Approaches for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma [J]. Viruses, 2015, 7(12):6604-6612. doi: 10.3390/v7122960.
- [20] Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(4):696-700. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.020.

(收稿日期:2016-04-16)

(本文编辑:王叶青)

## ·消息·

## 第七届全国深部真菌感染学术会议征文通知

由国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心主办的第七届全国深部真菌感染学术会议将于2017年3月17-19日在北京举办,作为国家级的学术交流平台,会议得到了感染、呼吸、血液、皮肤、重症医学等多学科学术权威专家认可与共同参与,由廖万清院士、翁心华、刘又宁、黄晓军、邱海波、李若瑜、朱利平教授共同组建了会议的专家主席团,旨在为深部真菌研究人员提供一个沟通和交流的平台,真正实现多学科协作与交流,逐步形成了医学真菌研究领域内一个跨学科的知名品牌学术活动。

第七届全国深部真菌感染学术会议在前六届成功举办的基础上,进一步创新发展,重视国际交流、青年医师培养、临床病例讨论,使会议交流更加贴近临床,更具有实用性。会前将举办为期两天的“2017国际医学真菌新进展学习班”(学习班详情,请电话或发邮件咨询)。

欢迎感染、呼吸、血液、ICU、器官移植、皮肤、妇产科及从事医学真菌研究的学者踊跃投稿,参会交流。

1. 征文内容:①深部真菌感染的病原学、流行病学、组织病理学、发病机制等研究;②深部真菌感染的诊断学,包括实验室诊断和影像学诊断;③深部真菌感染的临床诊治研究;④抗真菌药物研究;⑤典型疑难病例讨论。

2. 征文要求:投稿请提供论文全文和摘要,应包括研究目的、材料和方法、结果、结论,字数400~800字。截稿日期:2017年1月31日。

3. 会议设专题报告、大会交流、病例讨论、壁报等多种交流形式。组委会将邀请专家对论文进行审阅,优秀论文将颁发获奖证书并给予一定的奖励,部分优秀论文可推荐至《中国真菌学杂志》发表。

4. 会议注册及学分:大会注册费用为900元/人,学生凭证件享受500元/人的优惠价;注册费用包含资料费、餐费,差旅住宿费用自理。参会代表可授予国家级继续医学教育项目I类学分。

5. 联系方式:投稿联系人:马立英;联系电话:13522393367;邮箱:medicalmycology@163.com

全国深部真菌感染学术会议组委会  
国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心  
2016年11月15日