

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.045

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1626.010\(2024-11-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1626.010(2024-11-22))

## 高白细胞急性白血病降白细胞治疗的研究进展\*

袁和锐<sup>1</sup>, 郭鹏翔<sup>2△</sup>, 刘凯奇<sup>3</sup>

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550002; 2. 贵州省人民医院血液内科, 贵阳 550002;

3. 中国医学科学院血液病医院血液内科, 天津 300020)

**[摘要]** 高白细胞急性白血病作为血液系统的急危重症, 病死率高达 20%~30%, 诊断后应立即进行系统治疗。目前国内外多项研究证实, 高白细胞急性白血病患者在进行有效降白细胞预处理治疗后, 可达到与非高白细胞急性白血病患者相似的缓解率和预后。该文从高白细胞急性白血病白细胞增多机制、降白细胞处理治疗等方面进行探讨, 以期为这一恶性血液肿瘤的临床诊治及研究提供理论依据。

**[关键词]** 急性白血病; 高白细胞计数; 早期死亡; 基因突变; 预后

**[中图分类号]** R557

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0549-07

## Research advance in leukocytolower therapy for hyperleukocytic acute leukemia\*

YUAN Herui<sup>1</sup>, GUO Pengxiang<sup>2△</sup>, LIU Kaiqi<sup>3</sup>

(1. Clinical College, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Department of Hematology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou

550002, China; 3. Department of Hematology, Hematology Hospital, Chinese

Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China)

**[Abstract]** Hyperleukocytic acute leukaemia served as an acute and critical disease of the blood system, its fatality rate can be as high as 20%—30%, and the systemic treatment should be carried out immediately after diagnosis. At present, a number of studies at home and abroad have confirmed that the patients with hyperleukocytic acute leukemia can achieve a similar remission rate and prognosis as the patients with non-hyperleukocytic acute leukemia after effective leukocyte lowering pretreatment. This article discussed the aspects such as the mechanism of leukemia cytosis and leukocyte lowering pretreatment therapy, in order to provide a theoretical basis for the clinical diagnosis, treatment and research of this malignant hematological cancer.

**[Key words]** acute leukemia; high white blood cell count; early death; genetic mutations; prognosis

白血病是一种造血干细胞恶性克隆性疾病, 克隆性白血病细胞因为增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等在骨髓和其他造血组织中大量增殖累积, 并浸润其他非造血组织和器官, 同时抑制正常造血功能。高白细胞急性白血病是血液系统的恶性急症之一, 有研究表明其患病率占急性白血病的 5%~20%, 病死率高达 20%~30%<sup>[1-2]</sup>。

高白细胞急性白血病的诊断标准为外周血白细胞增高, 通常白细胞计数  $>100 \times 10^9/L$ , 该病常见于急性淋巴细胞白血病(ALL), 发生率为 10%~30%; 其次为急性髓系白血病(AML); 在一些慢性粒细胞白血病(CML)和慢性粒单核细胞白血病(CMML)患者中也可以观察到。高白细胞急性白血病作为血液病中的急症, 常伴有一系列严重的并发症, 包括白细胞停滞综合征、肿瘤溶解综合征(TLS)、弥散性血管内凝血(DIC)等<sup>[3]</sup>。目前已有相关文献<sup>[4-5]</sup>指出, 在化疗

前进行有效的降白细胞处理, 并进行对症、支持性治疗, 如使用碳酸氢钠积极静脉碱化、水化, 可不同程度地减轻患者的高黏滞血症, 有效预防 TLS 的发生, 从而减少病死率。本文就高白细胞急性白血病的白细胞增多机制、降白细胞预处理治疗等方面进行探讨, 以期为这一恶性血液肿瘤的临床诊治及研究提供理论依据。

### 1 高白细胞急性白血病的白细胞增多机制

造血过程需要造血干细胞和造血微环境之间复杂的双向相互作用, 这些相互作用对于维持造血干细胞的正常功能是必不可少的。造血干细胞生态位的结构或功能紊乱一旦影响造血干细胞的自我更新和正常的多向分化过程, 就与血液系统疾病的发生和发展密切相关<sup>[6-7]</sup>。目前研究认为, 高白细胞急性白血病患者外周血白细胞升高主要有以下 2 种机制: (1) 基因突变导致患者白血病细胞的快速增殖, 致使患者

\* 基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.2020-19-16)。△ 通信作者, E-mail: Gygp118@sina.com。

肿瘤负荷明显增加；(2)细胞因子分泌增加促使原始细胞聚集，从而导致高白细胞瘀滞。

在细胞遗传学方面，基因突变对急性白血病白细胞增多有着重要影响，相关文献<sup>[8]</sup>已证明，FMS 样的酪氨酸激酶 3(FLT3) 基因是诊断血液恶性肿瘤的重要指标之一，而其他一些特异性遗传学改变，例如视网膜母细胞瘤基因(RB1)、细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A(CDKN2A)、核仁磷酸蛋白 1(NPM1)和 DNA 甲基转移酶-3A(DNMT3A)基因突变等，也与该病密切相关，其中又以 FLT3(62.3%)、NPM1(52.6%)、DNMT3A(34.4%)较为常见，这为急性白血病的诊断和治疗提供了重要依据。

FLT3 作为一种原癌基因，属于 III 型酪氨酸激酶受体(RTK)，其突变可引起急性白血病患者白细胞的增多及总生存率下降<sup>[9]</sup>。FLT3 突变后可引起其配体的自我磷酸化和受体的结构性激活，导致其内酪氨酸残基的转磷酸化，并激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、RAS 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路，改变下游信号分子活性，从而诱导白血病细胞增殖及阻止其凋亡<sup>[10]</sup>。这一机制的解析为研发针对 FLT3 突变的治疗手段提供了重要线索。

相比之下，RB1、CDKN2A 和肿瘤蛋白 53(TP53)基因产物在细胞增殖控制、细胞周期调节和 DNA 损伤修复中发挥直接作用，其直接影响凋亡及通过细胞周期调节抑制基因的功能缺陷使细胞生长失调<sup>[11]</sup>。但 RB1、CDKN2A 和 TP53 基因改变白血病病理机制贡献的数据存在不一致和不明确的情况，并且对疾病过程的影响仍然不确定，因此后续仍需系统地进行进一步研究。

此外，白细胞增多还可能由于白血病原始细胞和内皮细胞之间的相互作用，导致细胞因子产生增加，局部细胞因子网络改变、内皮细胞损伤和白血病细胞外渗。由原始细胞激活的内皮细胞分泌细胞因子，并且由特异性黏附受体介导的原始细胞-内皮细胞相互作用在促进原始细胞募集中发挥重要作用<sup>[12-15]</sup>。另外，高白细胞急性白血病可能是由于高浓度的大且不易变形的白血病原始细胞通过增加血液黏度引起微循环紊乱导致的；由于胚细胞比成熟白细胞更不易变形，在升高的白细胞计数中起到了决定性的作用，变形性较小的白血病原始细胞阻塞毛细血管床可导致血液黏度增加，不可变形的损害可以闭塞微血管并减少直径稍大的血管中的流量，从而导致组织灌注减少引起白细胞的瘀滞<sup>[16]</sup>。尽管这些机制尚未完全阐明，但它们对于理解白细胞增多与急性白血病的关系具有重要意义。

## 2 高白细胞急性白血病的严重并发症

由于造血干细胞恶性克隆增殖，产生大量不能分化成熟的白血病细胞，白血病细胞进入血液循环后浸润脏器组织，在血管内皮细胞相互作用过程中释放可溶性细胞因子，造成外周血中大量白细胞淤积，导致

血液黏稠度增高、组织缺氧加重，从而形成大量微小血栓，造成微循环障碍，其中又以脑、肺等器官易受损害，进而发生脑出血、脑梗死、呼吸窘迫综合征等危及生命的并发症，增加了患者早期病死率及髓外白血病的发病率和复发率。

TLS 是高白细胞急性白血病患者中危及生命的肿瘤急症，它的发生与肿瘤治疗中的细胞损伤、化疗、放疗等因素密切相关，特别是在高度增殖活跃的肿瘤如急性白血病、淋巴瘤等的治疗过程中较为常见。这种并发症可以自发发生，也可以在治疗诱导后发生，其特征是肿瘤细胞溶解并将细胞内容物释放到循环中，导致核酸和蛋白质内容物在肝脏中迅速分解，从而促进尿酸的产生；肿瘤细胞裂解还导致其他电解质的释放，包括钾和磷；钾的快速增加有时因肾衰竭而增强，可导致心律失常。低钙血症是钙磷沉淀和组织沉积的结果，可导致肌肉痉挛、手足抽搐、心律失常甚至癫痫发作<sup>[17-19]</sup>。因此，在高白细胞急性白血病这类高风险患者中，预防和及时处理 TLS 尤为重要。目前，对于高风险患者采取充分的预防措施，包括血液学监测、充分饮水、碱化尿液、利尿剂应用等，成为降低 TLS 发生率的有效手段。此外，对已发生 TLS 的患者，积极纠正电解质紊乱、防治并发症、调整治疗方案等措施亦至关重要。

高白细胞急性白血病的严重性和复杂性与 DIC 的发生密切相关，专家共识将 DIC 定义为是在许多疾病基础上，致病因素损伤微血管体系，导致凝血活化、全身微血管血栓形成、凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进，引起以出血及微循环衰竭为特征的临床综合征。DIC 是一种全身性的病理生理过程，而不是一个单一的疾病实体。DIC 在急性白血病患者中常见，急性早幼粒细胞白血病(APL)的患病率为 17%~100%，ALL 和非 APL 的 AML 的患病率为 8.5%~25%<sup>[20-23]</sup>。在高白细胞急性白血病中，由于骨髓充斥了大量白血病细胞，影响了正常的造血功能，而这部分细胞变得不稳定、易破裂，释放到周围组织环境中可引发纤维蛋白溶解系统异常激活，并且同时释放了大量的细胞因子参与炎症反应，进而形成了一个正反馈循环，进一步促使白细胞的激活和破裂，加剧 DIC 的进展，以至引发多器官功能受损<sup>[24]</sup>。因此深入了解 DIC 在高白细胞急性白血病中的发病机制、临床表现，在正确诊断的基础上进行早期治疗对改善患者预后非常重要。

## 3 高白细胞急性白血病高量减除白细胞的治疗方案

### 3.1 羟基脲

羟基脲是一种抗代谢药，在治疗白血病等多种疾病中发挥着重要作用，还可以与放疗联合使用，治疗恶性黑色素瘤、头颈癌、脑肿瘤和一些非恶性疾病。在急性高白细胞白血病患者治疗中，羟基脲通常用于等待确定或开始确定性治疗时延缓白细胞增多和白细胞瘀滞<sup>[25]</sup>。有学者研究指出，羟基脲作为核糖核

苷酸还原酶(RNR)的抑制剂,可通过破坏催化脱氧核糖核苷酸(dNTPs)产生的质子偶联电子转移来影响 RNR 的活性,而其中 DNA 的合成和修复很大程度上依赖于 RNR 的活性,因此通过抑制 DNA 的合成与修复来减缓白血病细胞的分裂。该抑制作用在细胞周期的 S 期最为突出,表现为阻碍核糖核苷酸还原转化为脱氧核糖核苷酸,从而限制 DNA 的从头合成,降低白细胞瘀滞,导致循环计数减少<sup>[26-29]</sup>。综上所述,羟基脲药物通过选择性抑制 RNR 活性造成 dNTPs 生成减少,从而导致复制叉上的 DNA 聚合酶运动减慢,诱导增殖中的 DNA 合成停止和 dsDNA 断裂,导致细胞死亡,协同放化疗药物发挥抗肿瘤作用。

目前研究已证明羟基脲可以降低血液黏度,并已成功用于 ALL 或 AML 伴高白细胞增多症的患者,该药物通常耐受性良好,但同时也存在着一定的不良反应,常见的如疲劳、恶心、呕吐和腹泻,不常见的还包括皮肤黏膜溃疡和其他皮肤黏膜病变。在有临床意义不良事件发生的情况下,临床医生需要进行个体化的评估,根据患者的具体情况考虑是否暂时或永久停用羟基脲<sup>[30-31]</sup>。溃疡形成可能是羟基脲最早发生的相关不良反应,可在给药后的不同时间范围内发生,这种并发症可能与使用较高剂量的羟基脲有关,其发生机制可能与药物的致突变作用、对上皮的抗代谢作用、对血管的抗血管生成作用等相关<sup>[32]</sup>。

另外在 FODIL 等<sup>[4]</sup>研究中发现,针对白血病的每一种治疗措施,包括在疾病初始阶段进行的维持生命治疗,都不会增加疾病复发风险,但使用羟基脲超过 4 d 则可能导致白血病存在较高复发风险,这一发现虽然需要进一步的大样本研究验证,但仍然提醒临床医师在使用羟基脲时需要谨慎,并在临床实践中注意监测患者的疗效和不良反应,以确保治疗的安全性和有效性。

### 3.2 地塞米松

地塞米松在高白细胞急性淋巴细胞白血病治疗中的作用是多方面的,其作为一种合成的糖皮质激素,主要通过减少白血病细胞的增殖从而改善患者的症状<sup>[33-35]</sup>。白血病原始细胞和内皮细胞诱导的炎症介质有助于白细胞瘀滞和白血病细胞的侵袭,通过分泌炎症细胞因子直接激活内皮细胞,从而诱导内皮细胞黏附于血管内皮、迁移至组织进行增殖和产生耐药性;而地塞米松可发挥其抗炎、调节免疫等作用,改善白血病患者全身和局部炎症及高水平内皮活化,以改善临床症状<sup>[36]</sup>。

地塞米松具有胞质和核活性,可干扰磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K 激酶)、活化蛋白 1 和核因子- $\kappa$ B 等信号转导因子或转录因子,从而影响白血病干细胞生物学特征:首先,地塞米松可通过抑制 PI3K 激酶,降低磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)的产生,而 PIP3 是一个关键的次信使,因此 PI3K/Akt 信号通路的抑制可导致细胞周期停滞、凋亡诱导,影响对生长因子依赖

性的白血病细胞生存。另外地塞米松可能通过抑制 Akt 激酶的磷酸化,阻止 Akt 在胞外信号响应中的激活,以发挥对细胞生存和增殖的负面调控作用。而炎症细胞因子可诱导核因子- $\kappa$ B 和激活蛋白-1 以协同方式支持白血病干细胞存活<sup>[37]</sup>。白血病干细胞可以受到不同水平的调控,包括细胞自主调控及由微环境的相互作用驱动的调控;地塞米松可以通过抑制细胞因子的释放和靶向特定的细胞内通路,使白血病干细胞更容易受到化疗诱导,导致细胞死亡<sup>[38-39]</sup>。除了直接影响白血病细胞外,地塞米松还可能通过直接影响造血组织,即抑制骨髓中造血干细胞的增殖和分化来实现白细胞的减少。相关临床研究指出,在低增生性急性白血病(HALL)患者中,地塞米松作为化疗方案的一部分,与其他抗癌药物联合应用可以增强化疗的疗效,减少化疗过程中的不良反应,从而提高患者的耐受性<sup>[36,40-42]</sup>。

### 3.3 白细胞单采术

目前正在使用的几种快速减少白细胞数量的方法中,白细胞单采术对降低早期死亡率和改善高白细胞白血病方面的作用是存在争议。单采血液成分术是通过血细胞分离机分离和保留血液中的一种或多种成分同时将剩余成分返回患者的技术<sup>[43]</sup>。其原理是使白细胞从储备池进入循环池,将白血病细胞动员到对化疗更敏感的 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期,以增加化疗诱导的敏感性,降低白细胞瘀滞、TLS 或 DIC 导致的早期死亡率,从而改善高白细胞白血病患者的结局<sup>[44]</sup>。

白细胞单采术是一种非常有效的高白细胞急性白血病辅助治疗方法,但同时也存在着安全性问题。在进行白细胞分离术期间,为了防止体外循环中的凝血和血栓形成,通常需要使用抗凝剂,因此会导致出血风险增加。柠檬酸盐作为常用的抗凝剂,通过结合钙而起作用,这一机制可能导致低钙血症的发生,这时则需要通过外源性补充钙离子预防并发症,但这也导致钙-磷酸盐沉淀并加重肿瘤溶解综合征。

屠雨青等<sup>[45]</sup>在研究中发现,白细胞单采术后患者的血小板计数均明显下降,其中急性白血病患者的血小板下降风险更高,且下降幅度与白细胞清除效率呈正相关。此外,白细胞单采术后患者纤维蛋白原降低,凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间均延长。因此,当患者出现出血倾向即血小板计数低于  $30 \times 10^9/L$  时,建议术前输注血浆、单采血小板以降低出血风险。另外在进行白细胞单采治疗过程中可能出现过敏反应,这种不良反应的发生率很低,常见于输血过程中,患者通常表现为不同程度的荨麻疹、瘙痒或其他症状。在这种情况下可以静脉给予地塞米松或抗组胺药物,如果出现呼吸困难和发热等症状,则必须立即暂停手术<sup>[43]</sup>。

白细胞单采术必须每天重复进行,直到白细胞计数明显降低;作为侵入性手术,术前需要放置中心静脉导管,对于体质较弱的患者需要多接受一个手术,

也同时增加了出血和血栓形成的高风险,甚至可能发生严重感染和静脉狭窄等严重并发症;白细胞单采术需要专门的设备和训练有素的人员,在治疗期间,需密切监测患者的生命体征,而对于部分重症患者,可能需要在 ICU 进行,因此,由于其复杂性和成本高,白细胞单采术的实行可能具有挑战性<sup>[44,46]</sup>。

### 3.4 小剂量阿糖胞苷

阿糖胞苷是一种常用于治疗白血病的抗癌药物,属于胞嘧啶类似物,其降低白细胞减轻肿瘤负荷的机制涉及对白血病细胞的干扰和破坏<sup>[47]</sup>。(1)对 DNA 合成、修复的抑制:阿糖胞苷是一种细胞毒性药物,一旦进入细胞,可经过多步的代谢成为活性代谢物,其中最关键的是阿糖胞苷三磷酸(ara-CTP)。ara-CTP 生成后可作为胞嘧啶的替代物与正常细胞和白血病细胞中的 DNA 聚合酶结合,被插入正在合成的 DNA 链中,然后由于 ara-CTP 缺少 3' 末端,从而可导致 DNA 链的延伸终止,阻碍了新的 DNA 链的正常形成,影响了白血病细胞的正常增殖和生长。而同时由于 DNA 链的异常,白血病细胞的 DNA 修复系统可被影响,无法进行有效的 DNA 损伤修复,从而增加了白血病细胞被清除的可能性<sup>[48-49]</sup>。(2)对细胞周期的影响:细胞周期中 S 期为 DNA 合成的阶段,对阿糖胞苷而言,由于其具有高选择性更有利于在细胞 S 期发挥作用,从而影响白血病细胞,减少对正常细胞的损害。另外阿糖胞苷可能通过激活如线粒体途径、死亡受体途径等,诱导白血病细胞发生凋亡,以帮助清除异常细胞而不引起炎症反应<sup>[50]</sup>。以上这些机制的协同作用使得阿糖胞苷在白血病降白细胞治疗中发挥重要作用,具体药物给药方案为每天静脉注射 20

mg/m<sup>2</sup>,通常为一次给药,每天进行,持续数日或 1 周,具体情况取决于患者的反应和治疗需求。小剂量阿糖胞苷一般耐受性较好,但仍可能引起一些常见的不良反应,因此在使用阿糖胞苷时,医生需要根据患者的具体情况进行个体化治疗,以达到最佳的治疗效果<sup>[51-52]</sup>。

### 3.5 环磷酰胺

对于高白细胞急性淋巴细胞白血病,临床上通常选用环磷酰胺进行预处理诱导化疗,该药物可通过多种机制影响白细胞的生存、增殖和功能,从而降低血液中白细胞的数量,对疾病产生治疗效果。环磷酰胺作为一种烷化剂,其主要活性代谢产物为环磷酰胺的磷酰胺酯化合物,它们能够穿过白血病细胞的细胞膜,从而与 DNA 中的亚硫酸酯键发生 SN2 亲核取代反应,进一步形成 DNA-DNA 和 DNA-蛋白质的交联,这种交联可以阻碍 DNA 的复制和转录,导致 DNA 损伤和断裂,使快速增殖的白血病细胞产生凋亡;而环磷酰胺的 DNA 交联作用也可能引发细胞周期停滞和自噬等细胞死亡途径,进一步加强了对白血病细胞的毒性作用<sup>[53]</sup>。

综合以上研究,治疗高白细胞急性白血病的关键在于积极降低外周血白细胞肿瘤负荷,通过降低白细胞可以明显改善白细胞瘀滞症状,明显降低早期死亡及严重并发症的发生率,从而改善患者的生存质量,并为进一步化疗提供支持。而根据患者不同白血病病理类型及个体情况选择不同的降白细胞治疗方式,可以使患者有效、及时进入后期诱导化疗阶段,因此降白细胞治疗过程需要临床医师进行充分的评估。见表 1。

表 1 不同降白细胞治疗方式比较

项目	羟基脲	地塞米松	小剂量阿糖胞苷	白细胞单采术	环磷酰胺
作用机制	破坏 DNA 合成的核苷酸,抑制骨髓细胞增殖	抑制白细胞生成;抑制白细胞迁移;免疫抑制	抑制 DNA 合成与修复;诱导细胞凋亡	通过机械手段清除外周血中的白细胞	影响 DNA 交联,抑制骨髓造血
给药方式	口服	口服或静脉注射	静脉注射	中心静脉置管进行白细胞采集	静脉注射
治疗效果	见效缓慢,持续治疗,根据患者反应调整剂量	不适用于所有白血病患者(主要用于 HALL);短期用药	较快见效,通常作为诱导治疗的一部分	短时间内迅速降低外周血白细胞(肿瘤负荷)计数,急救效果明显	不适用于所有白血病患者(主要用于 HALL);通常作为诱导治疗的一部分
不良反应	骨髓抑制;皮肤黏膜病变;消化道反应等	骨密度减少;血糖波动;免疫抑制致感染等	骨髓抑制;感染风险;消化道反应等	出血风险增加;过敏反应;操作复杂等	骨髓抑制;免疫抑制;生殖系统毒性等
监测和调整	定期检测血细胞计数,调整剂量	定期监测骨密度、血糖,调整剂量	定期监测血象,调整剂量	监测采集的白细胞数量,调整治疗方案	定期监测血象,调整剂量

## 4 小 结

高白细胞急性白血病是一种严重的血液系统疾病,特征是异常增加的白细胞计数,其发生、发展机制包括基因突变致白血病细胞快速增殖,从而导致细胞肿瘤负荷明显增加,同时细胞因子分泌增加促进原始

细胞的聚集。诊疗过程中,降低白细胞是关键,目前化疗和机械清除治疗在一些患者中取得了明显的治疗效果,能够有效地降低白细胞计数,改善症状,延缓疾病进展,但同时也存在不良反应,患者可能因此对治疗产生抵抗。而现在免疫疗法和基因治疗的出现

代表了治疗的新方向,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T 疗法)等免疫疗法在一些血液系统疾病中已经取得了较好的效果,基因治疗则试图通过修复或替代受损的基因,为患者提供更为持久的治疗效果,这些新兴治疗方法为高白细胞急性白血病的治疗开辟了新的可能性。在未来,高白细胞急性白血病治疗的发展将更加注重个体化、精准和综合治疗,为患者提供更为有效、安全的治疗策略;同时,通过深入研究白血病分子机制,或许可以开发出更有针对性的药物,从而提高患者的生存率和生活质量。

## 参考文献

- [1] TREPTE M L, AUTEN J J, CLARK S M, et al. Dose-related mucositis with hydroxyurea for cytoreduction in acute myeloid leukemia[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(4): 801-805.
- [2] 蔡清华, 叶海燕, 滕清霞, 等. 白细胞单采术联合羟基脲治疗高白细胞白血病的效果观察与护理[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(5): 2.
- [3] 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  $100 \times 10^9/L$  [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9495-9503.
- [4] 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.
- [5] ZHANG X, TU Y, SHEN J, et al. Effectiveness and safety of leukapheresis in hyperleukocytic leukemias: a retrospective multicenter study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63 (11): 2636-2644.
- [6] MORRISON S J, SCADDEN D T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 327-334.
- [7] ASADA N, TAKEISHI S, FRENETTE P S. Co-mplexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106 (1): 45-54.
- [8] LARGEAUD L, BERTOLI S, BÉRARD E, et al. Genomic landscape of hyperleukocytic acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12 (1): 4.
- [9] DÖHNER K, THIEDE C, JAHN N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European Leukemia Net in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(5): 371-380.
- [10] 葛琼, 郭鹏翔. 高白细胞急性髓系白血病白细胞增多机制的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(1): 80-85.
- [11] KOHNO T, YAMADA Y, TAWARA M, et al. Inactivation of p14ARF as a key event for the progression of adult T cell leukemia/lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(12): 1625-1632.
- [12] BRUSERUD Ø, LISETH K, STAMNESFET S, et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia[J]. *Transfus Med*, 2013, 23(6): 397-406.
- [13] HATFIELD K J, REIKVAM H, BRUSERUD O. The Crosstalk between the matrix metalloprotease system and the chemokine network in acute myeloid leukemia [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(36): 4448-4461.
- [14] REIKVAM H, HATFIELD K J, OYAN A M, et al. Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(3): 239-251.
- [15] TSYKUNOVA G, REIKVAM H, HOVLAND R, et al. The surface molecule signature of primary human acute myeloid leukemia (AML) cells is highly associated with NPM1 mutation status [J]. *Leukemia*, 2012, 26(3): 557-559.
- [16] GONG J, WU B, GUO T, et al. Hyperleukocytosis: a report of five cases and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8 (4): 1825-1827.
- [17] CHEUNG W L, HON K L, FUNG C M, et al. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies [EB/OL]. *Drugs Context*. (2020-02-25) [2024-08-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158483/>.
- [18] BURNS R A, TOPOZ I, REYNOLDS S L. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30(8): 571-576.
- [19] DURANI U, HOGAN W J. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(4): 494-500.

- [20] FRANCHINI M, DI MINNO M N, COPPOLA A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(4):388-403.
- [21] UCHIUMI H, MATSUSHIMA T, YAMANE A, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation [J]. *Inter J Hematol*, 2007, 86(2):137-142.
- [22] LIBOUREL E J, KLERK C P W, 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.
- [23] GUO Z, CHEN X, TAN Y, et al. Coagulopathy in cytogenetically and molecularly distinct acute leukemias at diagnosis: comprehensive study [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 81:102393.
- [24] TAYLOR F B J, TOH C H, HOOTS W K, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(5):1327-1330.
- [25] SHORT N J, RYTTING M E, CORTES J E. Acute myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2018, 392(10147):593-606.
- [26] MADAAN K, KAUSHIK D, VERMA T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(1):19-29.
- [27] BERNIAK K, RYBAK P, BERNAS T, et al. Relationship between DNA damage response, initiated by camptothecin or oxidative stress, and DNA replication, analyzed by quantitative 3D image analysis [J]. *Cytometry A*, 2013, 83(10):913-924.
- [28] RYBACZEK D. Ultrastructural changes associated with the induction of premature chromosome condensation in *Vicia faba* root meristem cells [J]. *Plant Cell Reports*, 2014, 33(9):1547-1564.
- [29] XU Y J, SINGH A, ALTER G M. Hydroxyurea induces cytokinesis arrest in cells expressing a mutated sterol-14 $\alpha$ -demethylase in the ergosterol biosynthesis pathway [J]. *Genetics*, 2016, 204(3):959-973.
- [30] LATAGLIATA R, SPADEA A, CEDRONE M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the mister Hyde face of a safe drug [J]. *Cancer*, 2012, 118(2):404-409.
- [31] MENDONÇA R, GUEIROS L A, CAPELLARO K, et al. Oral lesions associated with hydroxyurea treatment [J]. *Indian J Dental Research*, 2011, 22(6):869-870.
- [32] BADAWI M, ALMAZROOA S, AZHER F, et al. Hydroxyurea-induced oral ulceration [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 120(6):e232-234.
- [33] BERTOLI S, PICARD M, BÉRARD E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103(6):988-998.
- [34] INABA H, PUI C H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1096-1106.
- [35] SANZ M A, MONTESINOS P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 123(18):2777-2782.
- [36] 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.
- [37] VOLK A, LI J, XIN J, et al. Co-inhibition of NF- $\kappa$ B and JNK is synergistic in TNF-expressing human AML [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(6):1093-1108.
- [38] BASCHANT U, TUCKERMANN J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120(2/3):69-75.
- [39] SCHEPERS K, CAMPBELL T, PASSEGUÉ E. Normal and leukemic stem cell niches: insights and therapeutic opportunities [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3):254-267.
- [40] DENG Y, SUN B, HE Y, et al. (3E, 8E)-3, 8-Bis(2-oxoindolin-3-ylidene) naphtho-[1, 2-b: 5, 6-b']difuran-2, 7(3H, 8H)-dione (INDF) based polymers for organic thin-film transistors with highly balanced ambipolar charge transport characteristics [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(70):13515-13518.
- [41] CHANG J H, POPPE M M, HUA C H, et al.

- Acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (Suppl. 2): e28371.
- [42] JACKSON R K, JAE I, VEAL G J. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(1): 13-24.
- [43] ZHANG D, ZHU Y, JIN Y, et al. Leukapheresis and hyperleukocytosis, past and future[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 3457-3467.
- [44] 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.
- [45] 屠雨青, 范祎, 宋铁梅, 等. 白细胞清除术对高白细胞性白血病患者止血功能的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(2): 361-366.
- [46] ALLON M. Current management of vascular access[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(4): 786-800.
- [47] STRICKLAND S A, VEY N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 171: 103607.
- [48] SHABASHVILI D E, FENG Y, KAUR P, et al. Combination strategies to promote sensitivity to cytarabine-induced replication stress in acute myeloid leukemia with and without DNMT3A mutations[J]. *Exp Hematol*, 2022, 110: 20-27.
- [49] FREWIN R J, JOHNSON S A. The role of purine analogue combinations in the management of acute leukemias[J]. *Hemato Oncol*, 2001, 19(4): 151-157.
- [50] BAI H, PENG Y, LI Y, et al. Cytarabine-induced TNF $\alpha$  promotes the expansion and suppressive functions of myeloid-derived suppressor cells in acute myeloid leukaemia[J]. *Scand J Immunol*, 2022, 95(6): e13158.
- [51] REESE N D, SCHILLER G J. High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias; a review[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2013, 8(2): 141-148.
- [52] MATTHEWS A, PRATZ K W. Optimizing outcomes in secondary AML[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022, 2022(1): 23-29.
- [53] EMADI A, JONES R J, BRODSKY R A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(11): 638-647.

(收稿日期: 2024-06-30 修回日期: 2024-09-22)

(编辑: 管佩钰)

(上接第 548 页)

- [39] HE G F, YANG L L, LUO S M, et al. The role of L-type calcium channels in mouse oocyte maturation, activation and early embryonic development[J]. *Theriogenology*, 2017, 102: 67-74.
- [40] LI R, LEBLANC J, HE K, et al. Spindle function in *Xenopus* oocytes involves possible nanodomain calcium signaling[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(21): 3273-3283.
- [41] WANG H, ZHONG C, YANG R, et al. Hfml participates in Golgi-associated spindle assembly and division in mouse oocyte meiosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 490.
- [42] YANG C, WANG X. Lysosome biogenesis: regulation and functions[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202102001.
- [43] LIU J, YAO R, LU S, et al. Synergistic effect between LH and estrogen in the acceleration of cumulus expansion via GPR30 and EGFR pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20801-20816.
- [44] COLACURCIO D J, NIXON R A. Disorders of lysosomal acidification; the emerging role of v-ATPase in aging and neurodegenerative disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32: 75-88.
- [45] GOUDEAU J, SAMADDAR M, BOHNERT K A, et al. Addendum: a lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): E5.
- [46] GARRITY A G, WANG W, COLLIER C M, et al. The endoplasmic reticulum, not the pH gradient, drives calcium refilling of lysosomes[J]. *Elife*, 2016, 5: e15887.
- [47] ZHANG X, YU L, XU H. Lysosome calcium in ROS regulation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(10): 1954-1955.
- [48] MCGINNIS L K, PELECH S, KINSEY W H. Post-ovulatory aging of oocytes disrupts kinase signaling pathways and lysosome biogenesis[J]. *Mol Reprod Dev*, 2014, 81(10): 928-945.

(收稿日期: 2024-05-09 修回日期: 2024-11-08)

(编辑: 管佩钰)