

· 论著 ·

白血病肾损害患者的临床病理特征研究



扫描二维码
查看原文

王伊娜, 董葆, 李欣, 邵春影, 左力, 王梅, 燕宇*

【摘要】 背景 肾脏是白血病患者重要的髓外受累器官,但目前关于白血病肾损害的病例报道很少,临床医师对其认识不足。目的 分析白血病肾损害的临床病理特征。方法 选取2010年6月至2020年6月北京大学人民医院收治的白血病肾损害患者5例为研究对象,回顾性分析其一般资料、临床表现、超声和实验室检查结果、肾组织活检及病理检查结果、治疗方案及随访情况。结果 5例白血病肾损害患者均为男性,发病年龄为19~73岁;2例为急性淋巴细胞白血病(B细胞型)、异基因造血干细胞移植术后,其余3例为慢性淋巴细胞白血病(B细胞型);患者均出现急性肾损伤,合并蛋白尿;肾脏病理主要表现为急性间质性肾炎,其中2例合并肾小球疾病;经病理检查证实2例急性淋巴细胞白血病(B细胞型)患者出现肾脏髓外复发,3例慢性淋巴细胞白血病(B细胞型)患者病情进展。4例患者接受规律化疗,其中2例出现血肌酐下降,2例肾功能无改善。结论 白血病肾损害患者常见临床表现为急性肾损伤,主要病理表现为急性间质性肾炎,并可继发肾小球疾病;及时完善肾组织活检及病理检查,特别是针对肾间质浸润细胞进行免疫组化染色有助于明确诊断并指导临床合理治疗。

【关键词】 白血病;急性肾损伤;活组织检查;疾病特征

【中图分类号】 R 733.7 R 692.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.504

王伊娜,董葆,李欣,等.白血病肾损害患者的临床病理特征研究[J].中国全科医学,2022,25(8):952-956,962. [www.chinagp.net]

WANG Y N, DONG B, LI X, et al. Clinicopathological manifestations of kidney injury in leukemia [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(8): 952-956, 962.

Clinicopathological Manifestations of Kidney Injury in Leukemia WANG Yina, DONG Bao, LI Xin, SHAO Chunying, ZUO Li, WANG Mei, YAN Yu*

Department of Nephrology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

*Corresponding author: YAN Yu, Associate chief physician; E-mail: yanyu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Kidney is a major extramedullary organ involved in leukemia, but clinicians have insufficient understanding of it due to rare case reports. **Objective** To analyze the clinicopathological manifestations of kidney injury in leukemia. **Methods** Five patients with kidney injury in leukemia were recruited from Peking University People's Hospital from June 2010 to June 2020. Their demographics, clinical manifestations, ultrasonic and laboratory examination results, pathological examination results of renal biopsy species, therapeutic regimen and follow-up were retrospectively analyzed. **Results** All these patients were male, with an onset age ranging from 19 to 73 years old. Two of them had B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplantation, the remaining three had B-cell chronic lymphocytic leukemia. All of them had acute kidney injury with proteinuria, and pathologically manifestation of acute interstitial nephritis. In addition, two of them also had leukemia-related glomerular disease. Renal pathology indicated extramedullary recurrence in the two cases of B-cell acute lymphoblastic leukemia, and progression in the other three cases of B-cell chronic lymphoblastic leukemia. Four patients received regular chemotherapy, and two of them obtained a reduction in serum creatinine levels, but the other two showed no improvement in renal function. **Conclusion** Kidney injury in leukemia commonly manifests as acute kidney injury clinically, acute interstitial nephritis pathologically, and may be complicated by secondary glomerulopathy. Prompt renal biopsy, especially immunohistochemical staining for renal interstitial infiltrating cells, may be helpful for accurate diagnosis and appropriate treatment guidance.

【Key words】 Leukemia; Acute kidney injury; Biopsy; Disease attributes

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81000296);教育部博士点基金新教师项目(20090001120098);北京大学人民医院研究与发展基金资助项目(RD-2013-15)

100044北京市,北京大学人民医院肾内科

*通信作者:燕宇,副主任医师;E-mail: yanyu@bjmu.edu.cn

本文数字出版日期:2022-01-27

白血病是一类造血干细胞恶性克隆性疾病，造血干细胞恶性增殖不仅会抑制正常造血系统，还会浸润并破坏其他脏器，其中肾脏是重要的髓外受累器官。目前，国内仅有少量白血病肾损害的病例报道，多数临床医生对该病认识尚不足。本研究对5例白血病肾损害患者的临床病理特征进行了总结、分析，并进行了文献复习，以期提高临床医生对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2010年6月至2020年6月共有11767例患者在北京大学人民医院接受肾组织活检及病理检查，选取其中经肾内科临床和病理诊断为白血病肾损害的患者5例作为研究对象。纳入标准：(1)因肾损害入院并被确诊为白血病；(2)经肾组织活检及病理检查确诊为白血病肾损害；(3)白血病的诊断及分类标准符合中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写的《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2020版》^[1]。

1.2 方法 回顾性分析5例白血病肾损害患者的一般资料、临床表现、超声和实验室检查结果、肾组织活检及病理检查结果、治疗方案及随访情况，其中一般资料主要包括性别、发病年龄、原发病、治疗史、病程，临床表现主要包括肾外表现、合并症，超声检查结果主要为肾脏长径，实验室检查结果主要包括尿红细胞计数、尿蛋白定量、血白细胞计数、血淋巴细胞百分比、血白蛋白、血肌酐、M蛋白及自身抗体等。

应用免疫荧光法及光镜、电镜检查完成肾组织活检及病理检查：采用直接免疫荧光法检测免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA、补体C3、补体C1q及IgG亚型，采用石蜡修复标本免疫荧光法检测轻链κ、IgGλ沉积情况；光镜检查主要涉及苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、过碘酸雪夫(periodic acid Schiff, PAS)染色、过碘酸六胺银(periodic acid-silver methemamine, PASM)染色、Masson三色染色及免疫组化染色〔主要观察CD₃、CD₅、CD₂₀、CD₄₃、末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxyribonucleotidyl transferase, TdT)、B细胞特异性激活蛋白(PAX-5)、Ki-67等，鉴定肾脏间质浸润的淋巴细胞来源及细胞增殖情况〕；电镜检查前需将肾组织以3%的戊二醛固定，锇酸染色后在透射电镜下观察、拍照。

1.3 文献复习 鉴于5例白血病肾损害患者中出现2例肾脏髓外复发，且肾脏髓外复发较为罕见，因此本研究进行了文献复习以进一步总结、归纳白血病肾脏髓外复发患者的临床病理特征。文献检索策略如下：以“白血病”和“肾脏髓外复发”或“髓外肾复发”为关键词；在中国知网、万方数据知识服务平台、维普网检索2003年至今的中文文献，以“leukemia”和“renal

本研究价值：

(1)因相关病例报道较少、肾脏病理检查结果难以获得等，临床医生对白血病肾损害的临床病理特征认识尚不足。(2)本研究发白白血病肾损害患者常见临床表现为急性肾损伤，主要病理表现为急性间质性肾炎，并可继发肾小球疾病；及时完善肾组织活检及病理检查，特别是针对肾间质浸润细胞进行免疫组化染色有助于明确诊断并指导临床合理治疗。

extramedullary recurrence”为关键词在PubMed中检索2003年至今的英文文献，纳入病例临床资料详细的文献。

2 结果

2.1 一般资料、临床表现、超声和实验室检查结果 5例患者均为男性；发病年龄为19~73岁，中位发病年龄为57岁；5例患者原发病均为B细胞来源肿瘤，其中2例为急性淋巴细胞白血病(B细胞型)(B-ALL)、异基因造血干细胞移植术后(病例1仅出现肾脏髓外复发、无骨髓复发证据，病例2首发症状为肾脏髓外复发、1个月后证实为骨髓复发)，3例为慢性淋巴细胞白血病(B细胞型)(B-CLL)；4例患者出现肝、脾、淋巴结肿大，2例患者合并高血压；1例患者未测量肾脏长径，其余4例患者肾脏长径为10.5~16.1cm；5例患者均存在蛋白尿及急性肾损伤(病例1、病例4表现为肾病水平蛋白尿，但血尿不突出)；2例患者M蛋白(轻链κ、IgGλ)阳性，1例患者抗核抗体(ANA)滴度为1:1280、抗双链脱氧核糖核酸(dsDNA)抗体阳性。详见表1。

2.2 肾组织活检及病理检查结果 5例患者肾组织活检及病理检查结果均表现为急性间质性肾炎，在光镜下可见肾间质内形态一致的淋巴细胞弥漫性浸润、正常肾小管结构破坏，电镜下可见肾间质浸润细胞的细胞核呈扭曲状。5例患者肾组织免疫组化染色均可见间质浸润淋巴细胞表达CD₂₀、PAX-5，但不表达T细胞抗原(CD₃)；根据骨髓流式细胞学检查结果，2例B-ALL患者(病例1、病例2)额外行肾组织TdT染色并发现阳性结果，2例患者(病例1、病例5)额外行肾组织CD₄₃染色并发现阳性结果；5例患者经免疫组化染色法证实肾组织浸润的淋巴细胞与骨髓流式细胞学检查发现的白血病免疫分型结果一致。详见图1、图2(本文彩图扫描文章首页二维码可见)。

此外，2例患者(病例1、病例2)合并肾小球疾病，其中病例1为I期膜性肾病(图1)，免疫组化染色可见肾小球部分CD₄₃阳性细胞浸润；病例2为肾小球微小病变，免疫荧光染色结果阴性，光镜下可见足细胞肿胀，电镜下可见足突弥漫广泛融合。5例患者经石蜡修复标本免疫荧光法证实轻链κ、IgGλ均为阴性，电镜

检查均未见 M 蛋白相关超微结构改变。

2.3 治疗方案及随访情况 5 例患者确诊后即开始或重新开始接受针对白血病的治疗, 其中 2 例患者经治疗后血肌酐有所降低, 3 例患者经治疗后肾功能无改善; 2 例肾小球受累患者蛋白尿均未缓解 (表 2)。

2.4 文献复习 经检索共获得 38 篇中文文献、14 篇英文文献, 经筛选后最终纳入 8 篇文献^[2-9], 其中中文文献 1 篇、英文文献 7 篇, 涉及 8 例白血病肾脏髓外复发患者, 其中男 7 例, 女 1 例; 发病年龄为 3~62 岁; 原发病以急性 B 淋巴细胞白血病为主; 治疗方案以造血干

细胞移植为主; 病程为 3 周~34 个月; 临床表现包括腰/腹痛、肾脏肿大/占位、肾功能不全等; 3 例患者骨髓象提示急性淋巴细胞白血病复发; 其他临床病理特征及预后详见表 3。

3 讨论

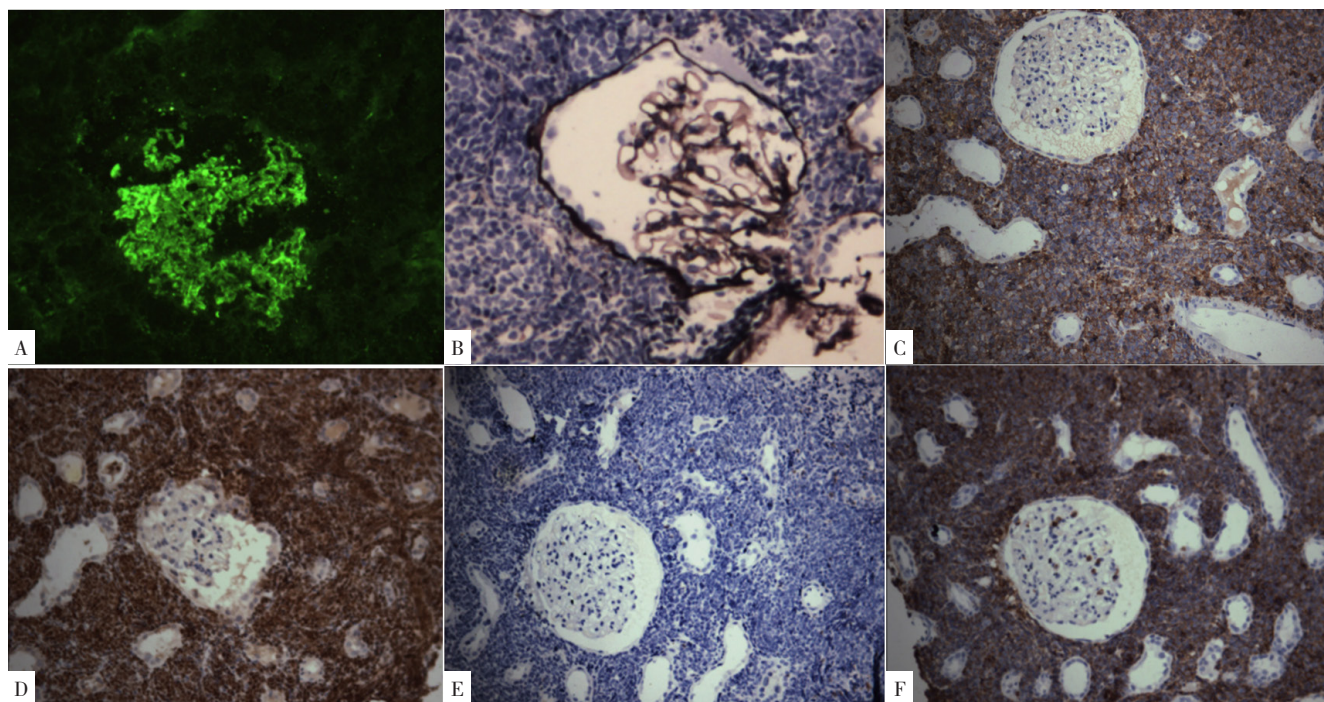
白血病合并肾损害的病因涉及多个方面, 主要包括白血病引起的肾脏浸润、药物性肾损害、溶瘤综合征、梗阻性肾病、移植物抗宿主病等^[10]。目前, 关于白血病肾损害的临床研究较少, 且已有研究多为病例报道。同时有研究发现, 60%~90% 的慢性淋巴细胞白血

表 1 5 例白血病肾损害患者的一般资料、临床表现、超声检查结果、实验室检查结果

Table 1 General information, clinical manifestations, ultrasonic and laboratory examination results of five patients with kidney injury in leukemia

病 例 性 别	一般资料				临床表现		超声检 查结果	实验室检查结果						
	发病 年龄 (岁)	原发病	治疗史	病程 (月)	肾外表现	合并症	肾脏 长径 (cm)	尿红细 胞计数 (个/ μl)	尿蛋白 定量 (g/d)	血白细 胞计数 (×10 ⁹ /L)	血淋巴细 胞百分 比 (%)	血白 蛋白 (g/L)	血肌酐 (μmol/L)	M 蛋白及自身抗体
1 男	19	B-ALL	异基因造血干细胞移植	12	无	无	13.5	2	10.96	10.6	17.7	22.1	106	无
2 男	30	B-ALL	异基因造血干细胞移植	11	肝、脾、淋巴结肿大	无	16.1	30	0.70	3.8	40.5	45.8	216	无
3 男	54	B-CLL	未治疗	7	肝、脾、淋巴结肿大	无	10.5	5	1.24	106.7	90.8	47.0	179	轻链 κ 阳性
4 男	57	B-CLL	未治疗	6	肝、脾、淋巴结肿大	高血压	11.6	128	7.52	22.1	84.2	30.3	192	IgG λ 阳性
5 男	73	B-CLL	未治疗	12	肝、脾、淋巴结肿大	高血压	未测量	33	1.65	3.9	62.5	34.5	122	ANA 滴度为 1:1 280, 抗 dsDNA 抗体阳性

注: B-ALL= 急性淋巴细胞白血病 (B 细胞型), B-CLL= 慢性淋巴细胞白血病 (B 细胞型), IgG= 免疫球蛋白 G, ANA= 抗核抗体, dsDNA= 抗双链脱氧核糖核酸



注: A 采用直接免疫荧光法, 示免疫球蛋白 G 沿毛细血管壁呈颗粒样沉积 (×200); B 采用过碘酸六胺银 (PASM) 染色, 示肾小球基底膜空泡变性、肾间质弥漫小圆细胞浸润 (×400); C、D、E、F 均采用免疫组化染色法, 分别示间质浸润细胞 CD₂₀ 阳性 (×100)、B 细胞特异性激活蛋白 (PAX-5) 阳性 (×100)、CD₃ 阴性 (×100)、CD₄₃ 阳性 (×100)

图 1 病例 1 肾组织活检及病理检查结果

Figure 1 Pathological examination results of renal biopsy species of Case 1

表 2 5 例白血病肾损害患者的治疗方案及随访情况

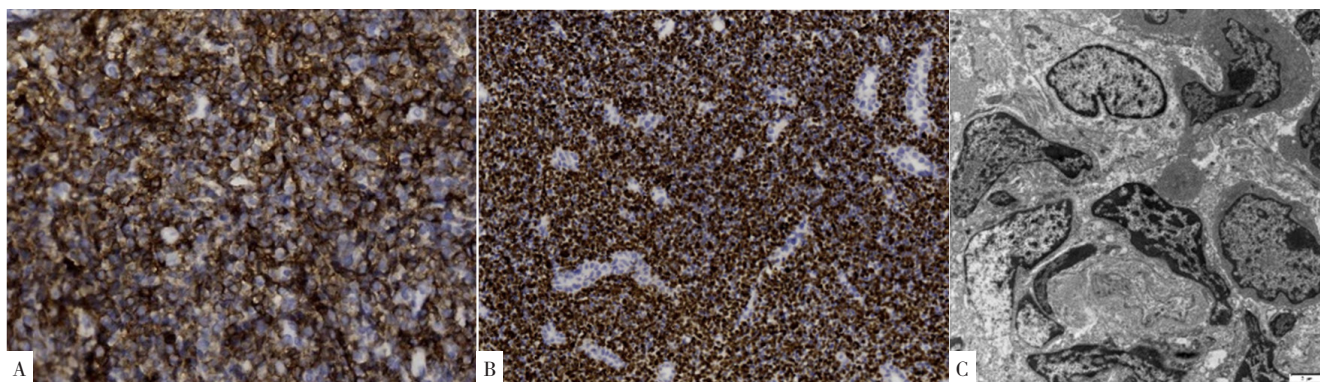
Table 2 Therapeutic regimen and follow-up of five patients with kidney injury in leukemia

病例	治疗方案	随访时间	随访方式	随访结果
1	RCOP	2 个月	门诊	血肌酐: 56 μmol/L, 尿蛋白定量: 11.20 g/d, 肾脏长径恢复至 11 cm
2	激素	1 周	门诊	血肌酐: 205 μmol/L, 肾脏长径无变化
3	伊布替尼	42 个月	门诊	血肌酐: 176 μmol/L, 尿蛋白定量: 1.09 g/d
4	化疗 (具体不详)	51 个月	门诊	血肌酐: 126 μmol/L, 尿蛋白 (++)
5	RCOP	80 个月	门诊	血肌酐: 150 μmol/L, 尿蛋白 (+)

注: RCOP= 美罗华 + 环磷酰胺 + 长春地辛 + 地塞米松

病患者即使已经病理检查证实肾浸润, 但其血肌酐仍正常^[11], 因此仅通过临床资料推断白血病肾损害存在很大局限性。对于确诊的白血病患者, 出现不能解释的肾损害时肾组织活检及病理检查不可或缺, 在没有绝对禁忌证的情况下, 应积极创造条件完善肾组织活检及病理检查。

DA'AS 等^[12]通过对 700 例慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤患者进行分析共发现 83 例患者存在急性肾衰竭; STRATI 等^[13]通过对 49 例慢性淋巴细胞白血病患者肾组织病理检查结果进行分析共发现 6 例患者存在白血病肾浸润, 进一步通过免疫组化染色鉴别浸润细胞来源后证实为白血病细胞。本研究中 5 例患者肾组



注: A、B 均采用免疫组化染色法, 分别示间质浸润细胞 CD₂₀ 阳性 (×200)、Ki67 占 90% (×40); C 示间质浸润细胞核呈扭曲状 (电镜, ×4200)

图 2 病例 2 肾组织活检及病理检查结果

Figure 2 Pathological examination results of renal biopsy species of Case 2

表 3 文献报道的白血病肾脏髓外复发患者的临床病理特征及预后

Table 3 Clinical, pathological manifestations and prognosis of reported cases with extramedullary recurrence of leukemia

病例来源	发表时间	发病年龄 (岁)	性别	原发病	治疗方案	病程	临床表现	肾脏影像学表现	肾组织病理变化	骨髓象	预后
文献[2]	2010 年	46	男	ALL (L2 型)	HSCT	28 个月	肾功能不全	长径为 21 cm	间质弥漫细胞浸润, 细胞异形性	ALL 复发	感染性休克、死亡
文献[3]	2010 年	16	男	pre-B-ALL	化疗	7 个月	血尿	左肾占位	弥漫淋巴瘤细胞浸润	正常	肾功能不全
文献[4]	2003 年	29	男	T-ALL	化疗	3 周	急性肾损伤	长径为 15 cm	间质弥漫肿瘤细胞浸润	正常	肾功能恢复正常
		6	男	com-ALL	HSCT	12 个月	左侧腰部肿物	左肾占位	弥漫淋巴瘤细胞浸润	正常	全身感染、多脏器功能衰竭、死亡
文献[5]	2006 年	3	男	pre-B-ALL	HSCT	10 个月	左侧腰痛	左肾占位	间质弥漫肿瘤细胞浸润	正常	未提及
		5	男	com-ALL	HSCT	11 个月	右肾肿物	右肾占位	未提及	正常	缓解
文献[6]	2000 年	16	女	ALL	化疗	32 个月	左肾肿物	左肾占位	未提及	正常	完全缓解
文献[7]	2013 年	62	女	B-ALL	HSCT	4 个月	急性肾损伤	双肾肿大	间质弥漫肿瘤细胞浸润	ALL 复发	多部位髓外复发
文献[8]	2013 年	65	男	pre-B-ALL	HSCT	3 个月	无	未提及	间质弥漫肿瘤细胞浸润	未提及	髓外复发、死亡
文献[9]	2017 年	40	男	ALL	HSCT	34 个月	左下腹痛	左肾占位	间质弥漫肿瘤细胞浸润	正常	未提及
本研究病例 1	待发表	19	男	B-ALL	HSCT	12 个月	急性肾损伤	双肾肿大	I 期膜性肾病、间质弥漫肿瘤细胞浸润	正常	肾功能恢复正常, 尿蛋白无改善
本研究病例 2	待发表	30	男	B-ALL	HSCT	11 个月	急性肾损伤	双肾肿大	间质弥漫肿瘤细胞浸润	ALL 复发	未提及

注: ALL= 急性淋巴细胞白血病, pre-B-ALL= 前 B 细胞型急性淋巴细胞白血病, T-ALL= 急性 T 淋巴细胞白血病, com-ALL= 急性淋巴细胞白血病 Common 型, HSCT= 造血干细胞移植

织活检及病理检查结果均表现为急性间质性肾炎，在光镜下可见肾间质内形态一致的淋巴细胞弥漫性浸润，经免疫组化染色法证实肾组织浸润的淋巴细胞与骨髓流式细胞学检查发现的白血病免疫分型结果一致，由此可以确定5例患者肾间质浸润细胞来源于血液系统肿瘤细胞，且均为B细胞来源肿瘤。此外，本研究中5例患者均存在急性肾损伤，可以用白血病细胞肾浸润引起的急性间质性肾炎解释。

既往研究表明，慢性淋巴细胞白血病引起的肾小球病变最常见为膜增生性肾小球肾炎，其次为膜性肾病^[11-15]，微小病变也有报道^[13-18]。本研究中2例患者(病例1、病例4)存在肾小球疾病，其中病例4为微小病变，但临床表现不符合肾病综合征，这与原发性微小病变的临床特征不一致，提示该病理改变可能是慢性淋巴细胞白血病继发的肾小球病变。目前认为T细胞功能异常引起的白介素水平增高、足突融合^[19-20]可能是其主要发病机制。另外微小病变合并单克隆免疫球蛋白沉积的病例也有报道^[17]，但二者的关系尚无定论。本研究中病例4免疫荧光法及电镜检查均未见单克隆免疫球蛋白沉积表现，因此暂不支持上述猜测。本研究中病例1肾小球病理改变符合膜性肾病，其免疫组化染色除发现肾间质CD₄₃⁺细胞浸润外，还在肾小球毛细血管祥见到少量CD₄₃⁺细胞浸润，但这是否提示肿瘤相关性抗原-抗体复合物介导了肾病的发生还需进一步探索^[21]。

研究发现，急性淋巴细胞白血病髓外复发的中位时间多为造血干细胞移植术后10个月^[22]，且髓外复发1个月~1年内可发生骨髓复发^[23]。本研究中2例B-ALL患者(病例1、病例2)均为异基因造血干细胞移植后复发，复发时间分别为移植术后11、12个月，且首发受累脏器均为肾脏，其中病例2髓外复发1个月后出现骨髓复发，这与上述研究结果相符。白血病患者髓外复发较少见，有研究证实淋巴细胞白血病患者10年内髓外复发发生率仅为7.9%，单纯髓外复发则更为罕见，发生率仅为3.1%^[24]。白血病患者髓外复发部位多为免疫盲区，以中枢神经系统及睾丸多见。本研究通过文献复习仅发现8例白血病肾脏髓外复发患者^[2-9]，均为急性淋巴细胞白血病，以儿童、青少年为主，影像学检查可见肾脏占位或肾脏肿大，病理检查可见肿瘤细胞浸润，部分患者再次接受化疗后肾功能恢复正常。本研究中病例1仅进行2个周期化疗后血肌酐就降至参考范围且肾脏肿大消失，但未观察到蛋白尿改善；病例2仅应用1周足量激素试验性治疗后即放弃治疗。因此，通过急性淋巴细胞白血病髓外复发病例，提示临床对于经治疗后缓解的急性淋巴细胞白血病患者仍需定期监测尿常规、肾功能、肾脏形态及大小以早期发现肾损害，怀疑为白血病肾损害时，应积极进行肾组织活检及病理检查以尽

早明确诊断，进而使患者得到有效治疗。

综上所述，白血病肾损害在临床上少见，单纯依靠病史、病程难以准确诊断及定位，肾组织活检及病理检查可协助临床医生准确判断肾损害病因，具有不可取代的地位；白血病肾损害可表现为白血病肾浸润引起的急性间质性肾炎和继发性肾小球疾病，且二者可以同时存在；对比免疫组化染色与骨髓流式细胞学检查结果有助于判断白血病肾损害患者肾间质浸润细胞来源，从而进行精准诊断及科学治疗。

作者贡献：王伊娜负责研究的实施、数据收集与整理、撰写论文；董葆负责病理学阅片及诊断、相关数据分析；李欣、邵春影负责病理切片制作及相关数据收集；左力、王梅指导研究的实施与研究方案修订，进行监督管理；燕宇负责研究的设计及研究经费获取，文章的修订、质量控制及审校，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2020版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 567-587.
- [2] DETRAIT M, MEUNIER C, ROY D C, et al. Late acute renal failure due to bilateral kidney infiltration by ALL as single manifestation of relapse after allogeneic transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (5): 953-954. DOI: 10.1038/bmt.2009.246.
- [3] DE A, MENELL J S. Isolated renal relapse in acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32 (2): 150-151. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b7eaff.
- [4] DE KEULENAER B, VAN OUTRYVE S, DE BACKER A, et al. Symptomatic lactic acidosis due to relapse of T-cell acute lymphoblastic leukaemia in the kidney [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18 (6): 1214-1216. DOI: 10.1093/ndt/gfg053.
- [5] HUCK K, LAWS H J, MEISEL R, et al. Three cases of renal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2006, 91 (5 Suppl): ECR07.
- [6] KEBAILI K, MANEL A M, CHAPELON C, et al. Renal enlargement as presentation of isolated renal relapse in childhood leukemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2000, 22 (5): 454-456. DOI: 10.1097/00043426-200009000-00014.
- [7] SKEITH L, LAZO-LANGNER A, MANGEL J. Kidney and pancreatic extramedullary relapse in adult acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature [J]. Case Rep Hematol, 2013, 2013: 637264. DOI: 10.1155/2013/637264.
- [8] TANAKA Y, YAKUSHIJIN K, TAKAFUTA T. Enlargement of bilateral kidneys by infiltration of leukemic cells in acute lymphoblastic leukemia at relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Int J Hematol, 2013, 98 (5): 513-514. DOI: 10.1007/s12185-013-1447-0.

(下转第962页)

- [14] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133 (1) : 7-17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- [15] LEE J B, KHAN D H, HURREN R, et al. Venetoclax enhances T cell-mediated antileukemic activity by increasing ROS production [J]. *Blood*, 2021, 138 (3) : 234-245. DOI: 10.1182/blood.202009081.
- [16] 赵晓东, 黄赛兰, 郑雨雨, 等. 地西他滨 / 阿扎胞苷联合 HAAG 方案治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34 (1) : 35-40. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.008.
- ZHAO X D, HUANG S L, ZHENG Y Y, et al. Clinical efficacy of decitabine or azacitidine combined with HAAG regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2021, 34 (1) : 35-40. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.008.
- [17] 崔巍, 金正明, 曹晶, 等. 地西他滨联合 HAAG 方案治疗进展期急性髓系白血病疗效分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38 (12) : 1379-1384. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601179.
- CUI W, JIN Z M, CAO J, et al. Decitabine combined with HAAG regimen is an effective salvage treatment for advanced acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38 (12) : 1379-1384. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601179.
- [18] PULLARKAT V A, NEWMAN E M. BCL2 inhibition by venetoclax: targeting the Achilles' heel of the acute myeloid leukemia stem cell? [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (10) : 1082-1083. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0921.
- [19] WANG Y W, TSAI C H, LIN C C, et al. Cytogenetics and mutations could predict outcome in relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients receiving BCL-2 inhibitor venetoclax [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (3) : 501-511. DOI: 10.1007/s00277-020-03911-z.
- (收稿日期: 2021-09-25; 修回日期: 2022-01-05)
(本文编辑: 赵跃琴)
-
- (上接第 956 页)
- [9] 付成伟, 陈立军, 王亚林, 等. 急性白血病异基因造血干细胞移植后髓外肾复发一例报告 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38 (4) : 313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.04.021.
- [10] LUCIANO R L, BREWSTER U C. Kidney involvement in leukemia and lymphoma [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21 (1) : 27-35. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.07.004.
- [11] WANCHOO R, BERNABE RAMIREZ C, BARRIENTOS J, et al. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11 (5) : 670-680.
- [12] DA'AS N, POLLACK A, COHEN Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients [J]. *Eur J Haematol*, 2001, 67 (3) : 158-164. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x.
- [13] STRATI P, NASR S H, LEUNG N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (9) : 1180-1188. DOI: 10.3324/haematol.2015.128793.
- [14] JHAVERI K D, SHAH H H, CALDERON K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review [J]. *Kidney Int*, 2013, 84 (1) : 34-44. DOI: 10.1038/ki.2012.484.
- [15] KOWALEWSKA J, NICOSIA R F, SMITH K D, et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42 (6) : 896-903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
- [16] SPALDING E M, WATKINS S, WARWICKER P. Minimal-change glomerulonephritis and chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nephron*, 2001, 88 (3) : 283-284. DOI: 10.1159/000046006.
- [17] EDREES F, BLACK R M, LEB L, et al. Minimal change disease: a case report of an unusual relationship [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27 (4) : 816-820. DOI: 10.4103/1319-2442.185271.
- [18] ALZAMORA M G, SCHMIDL M, HESS U, et al. Minimal change glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia: pathophysiological and therapeutic aspects [J]. *Onkologie*, 2006, 29 (4) : 153-156.
- [19] ZHANG N, ZHAO P, SHRESTHA A, et al. A higher frequency of CD4⁺CXCR4⁺ T follicular helper cells in adult patients with minimal change disease [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 836157. DOI: 10.1155/2014/836157.
- [20] JHAVERI K D, SHAH H H, PATEL C, et al. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21 (1) : 48-55. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.003.
- [21] BECK L H Jr. Membranous nephropathy and malignancy [J]. *Semin Nephrol*, 2010, 30 (6) : 635-644. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.011.
- [22] SHI J M, MENG X J, LUO Y, et al. Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a single-center analysis [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (4) : 372-377. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.12.002.
- [23] FREYER D R, DEVIDAS M, LA M, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Blood*, 2011, 117 (11) : 3010-3015. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294678.
- [24] GE L, YE F, MAO X, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (7) : 1040-1047. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.030.
- (收稿日期: 2021-10-01; 修回日期: 2021-12-16)
(本文编辑: 鹿飞飞)