

急性早幼粒细胞白血病分化综合征的发生机制、 早期诊断及治疗研究进展

王 可 李慧波 孙丽丽 孔德胜 李英花

摘要 分化综合征(DS)既往也被称作为维甲酸综合征,是急性早幼粒细胞白血病(APL)在接受全反式维甲酸(ATRA)或亚砷酸(ATO)诱导分化期间产生的并发症,症状严重甚至威胁生命。分化综合征常表现为体重增加,不明原因的发热,低血压,以及胸腔、心包积液,严重者可表现为呼吸窘迫或急性肾衰竭。由于分化综合征(DS)的临床表现多样、缺乏特异性,常导致早期诊断困难,明确诊断不及时,错过用药最佳时机。因此对分化综合征的早期诊断、机制及其预测因素的研究至关重要。现今共识认为,分化综合征的标准治疗应包括激素和细胞毒性药物,但具体治疗及预防方案仍未有统一观点。本文就 APL 分化综合征的定义、早期诊断、预测因素、发生机制及治疗等方面进行综述,为提高 APL 患者的治愈率,降低早期病死率拓展新思路。

关键词 分化综合征 早期诊断 预测因素 发生机制 治疗

中图分类号 R551

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.043

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)在 WHO 分型中属 M3 型急性髓系白血病(AML-M₃),其特征为由 t(15;17)(q22;q21)染色体易位产生的 PML-RAR α 融合基因,是一种骨髓中有大量异常早幼粒细胞积聚的白血病类型。其主要临床特点为严重的凝血障碍,出血倾向和早期病死率高。全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和亚砷酸(arsenious acid, ATO)的应用将 APL 从高致命性转变为高度可治愈性,大大降低了 APL 患者的早期病死率^[1]。但仍有部分患者早期死亡,分化综合征(differentiation syndrome, DS)为早期死亡的主要原因。本文主要探讨 APL 诱导分化过程中,发生 DS 的机制以及治疗的研究进展。

一、分化综合征的定义和早期诊断

分化综合征(differentiation syndrome, DS)又称维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)综合征,是一种潜在的致命性临床综合征,通常发生在用 ATRA 或 ATO 治疗 APL 的前两周内,发生率大约为 20%~25%^[2]。对分化综合征(DS)的尽早诊断和及时治疗是减少 APL 患者早期病死率的关键。DS 常表现为:①不明原因发热;②低血压;③体重增加 5kg;④肺部浸润;⑤胸腔或心包积液;⑥呼吸困难;⑦肾脏衰竭,

符合 2~3 项者为轻度分化综合征,符合 4 项及以上者为重度分化综合征^[3]。DS 的诊断主要基于症状体征和影像学特征,但其症状体征多样且影像学特征非特异,使其诊断前通常需要排除,如肺出血、肺炎、充血性心力衰竭、肾衰竭和感染性休克等可以引起相同症状体征和影像学特征的其他病因^[4]。因此在治疗前需对肺、心脏及肾脏等功能进行适当评估,否则其中一些功能异常可能归因于 DS^[5]。DS 患者早期临床表现多样,缺乏特异性,且与其他疾病难以鉴别,早期诊断困难常困扰临床工作者。随着对 DS 的了解逐渐深入,影像学检查似乎可以为 DS 的早期诊断提供部分证据。

DS 患者胸部 X 线特征包括:心胸比和血管蒂宽度增加,肺血流量增多,磨玻璃样渗出,间质水肿伴支气管袖套征, Kerley 线(间隔线)和胸腔积液;肺 CT 特点常表现为:周边网状结节和磨玻璃样渗出和胸腔积液。而对于 DS 的轻重度判断,肺部 CT 同样有所帮助,通常认为在轻度 DS 中,病变在下叶很普遍,而在严重的 DS 中,病变无处不在,没有外围或中心区域的差别^[3]。

最新研究表明胸部超声检查同样可以应用于 APL 患者 DS 的早期诊断,这是基于肺水肿是 DS 最早的迹象之一,胸部超声示在充满液体的间质和充满空气的肺泡之间产生不匹配的阻抗,这种不匹配阻抗导致胸部超声波产生彗星尾标志,这种彗星尾标志是 DS 的特有影像学表现,从而提示 APL 患者 DS 的发

基金项目:黑龙江省科研计划项目(201708)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科

通讯作者:李英花,教授,博士生导师,电子信箱:liyinhua1965@

aliyun.com

生。该项研究中所有患者均接受了 ATO 和 ATRA 联合治疗,且每天进行胸部超声检查,一直到治疗的第 14 天,其中发生 DS 的 3 例患者在出现症状之前或出现症状同时检测到彗尾标志;而在未发生 DS 的 30 例患者中,没有检测到彗尾症。所以该项研究认为彗尾标志超声波有助于 APL 中 DS 的早期诊断。很多研究认为对 DS 预测因素和发病机制的更好理解可以有助于 DS 的早期诊断和及时治疗^[6]。

二、分化综合症的预测因素

1. 体重指数(BMI):Breccia 等^[7]认定 BMI 为 DS 发生的独立危险因素。Breccia 等根据世界卫生组织的数据,将患者分为 4 类:体重不足(BMI < 18.5kg/m²),体重正常(BMI: 18.5 ~ 25kg/m²),超重(BMI: 25 ~ 30kg/m²)和肥胖(BMI ≥ 30kg/m²)。在研究中有 19 例超重/肥胖组患者(21%)发生 DS,而体重不足/体重正常组患者中只有 2 例(4%)出现 DS。该项研究认为超重和肥胖患者发生分化综合症的的风险显著增加。Leblebjian 等^[8]在多变量分析中,也认同较高的 BMI 与 DS 的发生存在直接关联。肥胖作为 DS 危险因素可能是由于肥胖患者瘦素水平升高,促进表达瘦素受体的 APL 细胞增殖和存活。ATRA 可作用于 APL 细胞上瘦素受体,增强细胞因子释放,从而导致 DS 的发生^[8]。

2. 外周血原始细胞比例与生化指标:入院时外周血原始细胞百分比和尿酸水平也是 DS 发生的独立危险因素。Leblebjian 等^[8]在多变量分析中发现,较高的外周血原始细胞比例(> 70%)和尿酸水平(> 7mg/dl)与 DS 的发生相关,在入院时 LDH 和白蛋白的值与 DS 发生率没有观察到差异。Elemam 等^[9]发现 DS 患者中女性比例显著高于男性,但差异无统计学意义。

3. 白细胞表面抗原:Hassan 等^[10]认为 CD2 是 DS 发生的显著预测因子;CD34 的表达也与 DS 的发生相关,但差异无统计学意义。Breccia 等^[11]发现 CD34 与 CD2 同时表达的患者分化综合症发生率高。Hassan 等^[10]发现黏附分子如 CD13 和 CD11b 与 DS 发生密切相关,但 Elemam 等^[9]研究发现 DS 与 CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD33、CD34 或 CD45 的表达之间没有关联。细胞表面抗原表达与 DS 发生相关报道存在争议。

4. 高白细胞血症:高白细胞血症是 DS 的独立预测因素。初诊时白细胞数(WBC)影响 DS 的发生率。Xu 等^[12]将 APL 患者分为 3 组:低 WBC(WBC 计

数 ≤ 4 × 10⁹/L)、中 WBC(4 × 10⁹/L < 计数 < 15 × 10⁹/L)和高 WBC 组(WBC 计数 ≥ 15 × 10⁹/L),并通过单变量分析和多变量分析比较临床效果。在低、中、高 WBC 组中,DS 发生率分别为 0、11.1% 和 40.0%。APL 患者治疗过程中白细胞峰值也影响 DS 的发生。在一项针对非高危 APL 患者的研究表明 DS 整体发生率为 9.38%。如果 WBC 的峰值超过 10 × 10⁹/L,则 DS 的发生率高达 11.80%,而 WBC 的峰值低于 10 × 10⁹/L 时,DS 的发生率为 6.67%^[13]。治疗过程中白细胞增长的快慢与 DS 的发生密切相关。Fenau 等^[14]一项研究表明,治疗第 1 天 WBC 达到 5 × 10⁹/L,第 5 天有 6 × 10⁹/L,第 10 天有 10 × 10⁹/L 或第 15 天有 15 × 10⁹/L 的患者发生分化综合症的的风险很高。因 DS 与高白细胞血症密切相关,所以在此期间必须定期监测白细胞计数^[15]。Kelaidi 等^[16]认为具有高 WBC 的 APL 在儿童中更常见,并且通常与微粒突变,S 型 PML - RARα (bcr3)融合基因和具有 FLT3 突变相关,它们都是 APL 中的不良预后因素。然而,许多患者在 WBC 增加的情况下(例如,在中性粒细胞减少期间)也可发展为 DS^[12]。

三、分化综合症的发病机制

1. 炎症反应:过度的炎症反应是分化综合症的主要机制之一。ATRA/ATO 能诱导 APL 细胞分化,进而导致趋化因子如 IL - 1 等的产生增加,激活一系列病理生理进而引起全身炎症反应综合症(SIRS)。该机制与正常粒细胞被募集到炎症部位的情况相似:首先循环的白细胞在选择素的介导下被内皮细胞(EC)捕获,在整合素的作用下,白细胞牢固地黏附在 EC 上,最终跨内皮迁移进入组织。SIRS 受分化细胞释放的细胞因子调节,例如白细胞介素 1(IL - 1)、IL - β、IL - 6、IL - 8 和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor - α, TNF - α)^[2]。

2. 细胞因子和细胞黏附分子:细胞因子在分化综合症中起着重要的作用,包括白细胞介素 - 1β(IL - 1β)、IL - 6、IL - 8 和 TNF - α。细胞因子增殖假说认为:由 APL 细胞分泌引起的血清 IL - 1β 或 G - CSF 浓度升高,促进白细胞增殖^[17]。APL 细胞中的 IL - 1 表达诱导内皮细胞表达细胞间黏附分子(ICAM) - 1 和血管细胞黏附分子(VCAM) - 1 增加,促进 APL 细胞与内皮结合。APL 细胞上的黏附分子如 CD15s 和整合素 CD11a 和 CD11b,它们同样可与内皮细胞受体 ICAM - 1 相互作用。黏附分子通过促进细胞聚集,形成另一种分化综合症的发病机制。一项体外研

究发现, ATRA 通过促进 NB4 细胞间白细胞功能相关抗原(LFA) - 1/ ICAM - 2 相互作用, 使 NB4 细胞形成聚集体^[18]。黏附分子也参与 APL 诱导过程中白细胞的升高。黏附分子的流变学假说认为, ATO 能促进白血病细胞黏附分子的表达, 进而导致 APL 细胞从骨髓向外周血释放, 提高外周血中白细胞计数^[17]。

3. 细胞浸润: APL 细胞被肺泡上皮细胞产生的趋化因子吸引到肺部, 并转移到组织和肺泡腔, APL 细胞也有助于趋化因子的分泌, 进一步增加了 APL 细胞募集至肺部^[2]。研究发现, ATRA 还会诱导 APL 细胞黏附特性改变, 促进早幼粒细胞聚集、白细胞停滞、血管闭塞以及白细胞组织浸润。对 DS 患者的解剖中发现, 患者不同组织受到来自成熟髓样细胞的广泛浸润^[9, 18]。

4. 其他机制: APL 细胞的浸润及迁移需要蛋白酶的分泌来破坏内皮屏障, 如组织蛋白酶 G, 即一种增强毛细血管通透性的丝氨酸蛋白酶, 进一步导致流体渗入肺泡腔^[19]。转谷氨酰胺酶 2 (transglutaminase 2, TG2) 是一种 Ca^{2+} 依赖性蛋白质交联酶, 转谷氨酰胺酶抑制剂 (transglutaminase inhibitor, NC9) 是 TG2 的不可逆转谷氨酰胺酶位点特异性抑制剂。经 ATRA 处理后, NB4 细胞中 TG2 表达明显升高, 但在 NC9 的作用下 NB4 细胞中 TG2 表达降低, 同时 ROS、TNF α 和 IL - 1 β 的 mRNA 及蛋白表达也保持低水平。在 DS 患者中 TNF - α 浓度升高, 达 0.8 ~ 1.2 ng/L 时, 它们会导致毛细血管渗漏并降低心脏、肺和肾功能。该项研究认为, TG2 是 DS 新的潜在化学治疗靶点, NC9 靶向抑制 TG2 可以减轻 DS 的发生, 这是一种重要的潜在治疗策略^[20]。

四、分化综合征的治疗

1. 激素治疗: 对于那些 DS 发生倾向高的患者, 很多治疗组采用尽早使用地塞米松的方法, 来减少 DS 的发生率。Breccia 等^[7] 强调对于超重和肥胖的 APL 患者在诱导分化过程中, 可以使用糖皮质激素进行预防, 并密切地监测呼吸功能, 肌酸酐水平和尿量等方面。Sanz 等^[19] 对诱导治疗期间任何时间 WBC 计数 $> 5 \times 10^9/L$ 的患者使用地塞米松 (每 12h 静脉注射 2.5 mg/m², 持续 15 天) 进行选择性的 DS 预防; 在另一项研究中给予所有患者相同的泼尼松 0.5 mg/(kg · d) 预防 DS, 从第 1 天直至诱导治疗结束。在 Montesinos 等^[4] 建议对于怀疑 DS 的患者, 即第一个症状出现时, 及时给予静脉注射地塞米松 (10 mg, 每日两次), 直到症状完全消失再逐渐减量, 使与该综

合征相关的病死率从 30% 降至 5% 或更低。El-emam 等^[9] 研究发现, 在治疗前和治疗期间, 持续全身性应用糖皮质激素 15 天引起的严重 DS 的发生率低于静脉推注地塞米松。但地塞米松治疗也会引起短期毒性作用, 包括短暂性糖尿病、高血压、消化性溃疡、情绪不稳定和感染风险增加, 所以 DS 的治疗地塞米松应该伴随必要的支持治疗, 以预防这些不良反应的产生^[4]。目前对于 DS 的防治仍无明确的指南, 因此, 许多具体措施仍然存在争议。

2. 细胞毒性药物治疗: 在诱导治疗时联合细胞毒药物可以降低 DS 发生率和病死率。细胞毒药物的应用可以有效抑制白细胞增高, 防止高白细胞综合征引发的多种不良反应, 减少 DS 的发生, 加速诱导缓解进程^[19]。Mamez 等^[21] 认为口服羟基脲是安全有效的, 可以减少高白细胞患者的早期死亡。Mathews 等^[22] 认为 APL 患者诱导分化过程中, 若白细胞增长迅速, 应引入羟基脲控制, 根据 WBC 计数调整剂量。若羟基脲无法控制可使用蒽环类药物。目前建议是白细胞计数在 $5 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L$ 以上时开始应用细胞毒性药物, 包括羟基脲、柔红霉素、去甲氧柔红霉素 (IDA)、阿糖胞苷和米托蒽醌在, 并根据 WBC 变化情况调整用药天数, 但要注意观察骨髓抑制情况及细胞毒药物不良反应^[21, 23]。Daver 等^[24] 使用 IDA 12 mg/(m² · d) 的 2 ~ 3 天, 对于高白细胞血症的 APL 患者进行治疗。对于那些低 WBC 计数接受细胞毒药物的患者, 虽然 DS 发生率较低 (5.9%), 但感染率显著增加 (71.4%)^[12]。因此, 建议当 WBC 计数在 $4 \times 10^9 \sim 15 \times 10^9/L$ 之间时, 可加用细胞毒药物治疗 APL 患者。但对于那些白细胞计数一直很低的人来说, 是否需要细胞毒药物是值得进一步研究的^[12]。

3. 停用 ATO 或 ATRA: 有研究发现对于一般状态非常差或有严重器官功能障碍 (如因肾衰竭或呼吸窘迫而需要入住重症监护病房) 的 DS 病例, 应暂时停止使用 ATO 或 ATRA^[19]。一旦重度 DS 的体征和症状完全消失, 应重新应用 ATO 并持续至 CR 或直至诱导分化疗程结束。若患者进展为重型分化综合征且地塞米松治疗反应差时, 停止使用 ATO 或 ATRA; 如患者对地塞米松反应良好, 应静脉注射地塞米松同时继续应用 ATO 或 ATRA^[4]。对于 WBC $> 5 \times 10^9/L$ 并持续增长的 APL 患者, 应考虑暂时停用 ATRA、ATO 或者减量, 待白细胞数下降再继续应用。另一项研究认为 DS 出现时应继续应用 ATO, 因 ATO 的应用有利于 DS 症状的缓解^[25]。有报道称 APL 患者在

诱导分化过程中白细胞逐渐升高时,应继续应用 ATO,因高白细胞血症可以通过继续应用 ATO 逐渐恢复。综上所述,在诱导分化 APL 患者期间出现 DS 时,是否停用 ATO 或 ATRA 仍存在争议。

4. 支持治疗:支持性治疗对于正确管理 DS 也至关重要。对于体液负荷轻度增加的患者,如轻度外周/肺水肿、体重增加及急性肾衰竭,可以通过呋塞米进行治疗;对于体液负荷严重增加者则需透析或静脉连续超滤来治疗,并密切关注体液容量负荷。此外,许多患者发生血管渗漏综合征同时出现肾前性衰竭和低血压时,应谨慎实施补液及血管加压剂治疗。一些患有轻度呼吸困难患者可应用导管/面罩吸氧;若患者急性呼吸衰竭严重或对高流量氧疗无反应应使用有创或无创机械通气。出现胸腔或心包积液并发症的患者,必要时可采用胸腔或心包置管穿刺抽液或引流。重度 DS 患者比轻度 DS 患者更需要这些支持性措施^[4]。

综上所述,在过去几十年里,ATRA 和 ATO 的应用使 APL 成为可治愈的肿瘤,但早期病死率仍居高不下,因 DS 为早期死亡的主要原因,所以对 DS 的预防和治疗方法研究迫在眉睫。本文已详细探讨 DS 的定义和早期诊断、预测因素、发生机制和治疗,但分化综合征机制现仍不明确,治疗方案仍存在争议,因此仍需进一步探索机制改善治疗。

参考文献

- 1 Zhang X,Zhang H,Chen L, *et al.* Arsenic trioxide and all - trans retinoic acid(ATRA) treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk groups: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018,19 (1):476
- 2 Rego EM, De Santis GC. Differentiation syndrome in promyelocytic leukemia: clinical presentation, pathogenesis and treatment[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*,2011,3(1):e2011048
- 3 Cardinale L, Asteggiano F, Moretti F, *et al.* Pathophysiology, clinical features and radiological findings of differentiation syndrome/all - trans - retinoic acid syndrome[J]. *World J Radiol*,2014,6(8):583 - 588
- 4 Montesinos P,Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia; experience of the pethema group and review of the literature[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*,2011,3(1):e2011059
- 5 Kota V, Clemmons A, Chand A, *et al.* Congestive heart failure during induction with anthracycline - based therapy in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *J Community Support Oncol*, 2014, 12 (11):390 - 393
- 6 Karunakaran P, Yanamandra U, Nampoothiri RV, *et al.* Early detection of differentiation syndrome by chest ultrasound in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*,2019,184(4):672 - 673
- 7 Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, *et al.* Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols[J]. *Blood*,2012,119(1):49 - 54
- 8 Leblebjian H, DeAngelo DJ, Skirvin JA, *et al.* Predictive factors for all - trans retinoic acid - related differentiation syndrome in patients

- with acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (7): 747 - 751
- 9 Elemam O, Abdelmoety D. Acute promyelocytic leukemia, study of predictive factors for Differentiation Syndrome, single center experience[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*,2013,25(1):13 - 19
- 10 Hassan IB,Zaabi MRA, Alam A, *et al.* Characteristics features and factors influencing early death in Acute promyelocytic leukemia; Experience from United Arab Emirates (UAE)[J]. *Int J Hematol*,2017,106(1):90 - 98
- 11 Breccia M1, De Propriis MS, Stefanizzi C, *et al.* Negative prognostic value of CD34 antigen also if expressed on a small population of acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (11): 1819 - 1823
- 12 Xu F,Yin CX,Wang CL, *et al.* Influence of initiation time and white Blood cell count on the efficacy of cytotoxic agents in acute Promyelocytic leukemia during induction treatment[J]. *Biomed Rep*,2018,9(3):227 - 232
- 13 Wang F,Jia JS,Wang J, *et al.* The kinetics of white blood cell and the predictive factors of leukocytosis under oral or intravenous arsenic as the first - line treatment for acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*,2017,61:84 - 88
- 14 Fenaux P, Le DM, Castaigne S, *et al.* Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group[J]. *Blood*,1993,82(11):3241 - 3249
- 15 Watts JM,Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia; what is the new standard of care? [J]. *Blood Rev*,2014,28(5):205 - 212
- 16 Kelaidi C, Adès L, Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia with high white cell blood counts[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011,3(1):e2011038
- 17 Bi KH, Jiang GS. Relationship between cytokines and leukocytosis in patients with APL induced by all - trans retinoic acid or arsenic trioxide [J]. *Cell Mol Immunol*,2006,3(6):421 - 427
- 18 Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, *et al.* Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome[J]. *Blood*,2000,95(1):90 - 95
- 19 Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*,2014,123(18):2777 - 2782
- 20 Jambrovics K, Uray IP, Keresztesy Z, *et al.* Transglutaminase 2 programs Differentiating acute promyelocytic leukemia cells in all - trans Retinoic acid treatment to inflammatory stage through NF - κ B activation[J]. *Haematologica*,2018,doi:10.3324/haematol.2018.192823
- 21 Mamez AC, Raffoux E, Chevret S, *et al.* Pre - treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*,2016,57(10):2281 - 2288
- 22 Mathews V, Chendamara E, George B, *et al.* Treatment of acute promyelocytic leukemia with single - Agent arsenic trioxide[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*,2011,3(1):e2011056
- 23 Zhang X,Zhang H,Chen L, *et al.* Arsenic trioxide and all - trans retinoic acid(ATRA) treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk groups: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018,19 (1):476
- 24 Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, *et al.* Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukemia and hyperleukocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2015,168(5):646 - 653
- 25 Abaza Y, Kantarjian H, Garcia - Manero G, *et al.* Long - term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all - transRetinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab[J]. *Blood*,2017,129(10):1275 - 1283

(收稿日期:2018 - 12 - 10)
(修回日期:2018 - 12 - 10)