

淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症 1 例及文献分析

A case report of lymphoplasmacytic lymphoma/waldenstrom
macroglobulinemia and its related literature analysis胡颖¹ 程志^{2*}

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州, 450000; 2. 河南省中医院, 河南 郑州, 450000)

中图分类号: R331.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 34-0041-05

【摘要】 淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症 (Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia, LPL/WM) 是一种罕见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤, 目前对于该疾病的研究现状主要集中于病理表现、治疗方案的研究。该病治疗上以利妥昔单抗联合化疗和自体造血干细胞移植为主。新兴的靶向治疗布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton Tyrosine Kinase, BTK) 抑制剂疗效显著, 但对该疾病的临床表现、鉴别诊断的研究报道较少。因其临床表现具有非特异性, 该病常需与其他血液系统疾病鉴别, 随着分子机制研究不断进展, 髓系分化因子 88 (Myeloid Differentiation Primary Response 88, MYD88) L265P 以及 CXCR4 WHIM 突变点逐渐被发现, 更利于该疾病的诊断明确和与其他血液系统疾病的鉴别诊断。文章通过对 1 例免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) M WM 的鉴别诊断与治疗进行阐述并结合近年来相关文献进行分析, 旨在探讨国内外目前对于 WM 的临床症状、鉴别诊断及临床治疗等方面的认识, 为临床上提前发现和明确诊断该疾病提供经验。

【关键词】 淋巴浆细胞淋巴瘤; 华氏巨球蛋白血症; 临床表现; 鉴别诊断; 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

L **【Abstract】** lymphoplasmacytic lymphoma/waldenstrom macroglobulinemia is a rare indolent mature B-cell lymphoma. The research status of this disease mainly focuses on the study on pathological manifestations and treatment plans. The treatment methods of the disease are mainly rituximab plus chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bruton tyrosine kinase inhibitor is an emerging targeted therapy with remarkable curative effect, but there are few reports on the clinical manifestations and differential diagnosis of the disease. Because of its non-specific clinical manifestations, the disease often needs to be differentiated from other hematological diseases. With the continuous progress of molecular mechanism research, MYD88 L265P and CXCR4 WHIM mutation points have been gradually discovered, which is more conducive to the diagnosis of the disease and the comparison with other hematological diseases. In this paper, the differential diagnosis and treatment of one case of IgM WM was described, and the relevant literature in recent years was analyzed, in order to explore the current understanding on the clinical symptoms, differential diagnosis and clinical treatment of WM at home and abroad, and provide more reference for early detection and definitive diagnosis of the disease in clinic.

【Keywords】 Lymphoplasmacytic lymphoma; Waldenstrom macroglobulinemia; Clinical manifestation; Differential diagnosis; Bruton tyrosine kinase inhibitor

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.34.010

淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症 (Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia, LPL/WM) 是一种 B 淋巴细胞增生性疾病, 主要是骨髓被小 B 淋巴细胞、浆样淋巴细胞和浆细胞浸润, 同时可检测到单克隆免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) M^[1], 根据 2008 年世界卫生组织的淋巴瘤分类系统, WM 的病理种类属于 LPL, 属于罕见的惰性非霍奇金淋巴瘤亚型^[2]。该病发病率低, 占恶性血液肿瘤的 2%, 在西方的年发病率为 (3 ~ 4) / 10 万, 主要发病于 60 岁以上的老年男性, 并随着年龄的增加而增加^[3]。该病的发病机制目前尚未明确。据报道, 其发病因素极大可能与遗传性因素与慢性炎症刺激相关。瑞典的一项基于人口的研究发现, LPL/WM 患者的一级亲属患 LPL/WM、非霍奇金淋巴

瘤 (Non-Hodgkin Lymphoma, NHL)、慢性淋巴细胞白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) 和意义未明单克隆免疫球蛋白血症的风险分别增加了 20 倍、3 倍、3.4 倍和 5 倍^[3]。自身免疫性疾病病史 (例如: 系统性硬化症、干燥综合征、自身免疫性溶血性贫血、风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎) 以及感染 (如肺炎、败血症、肾盂肾炎、鼻窦炎、带状疱疹和流感) 亦会增加 WM 的患病风险^[4]。IgM 型意义未明单克隆免疫球蛋白血症和冒烟型 WM 是疾病早期阶段。

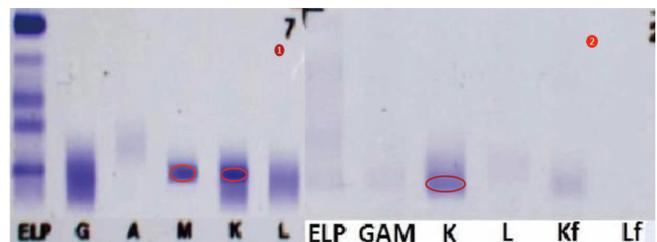
国内对该病的认识较晚, 本研究通过研究一例 IgM WM 的鉴别诊断与治疗, 探讨国内外目前对于 WM 的临床症状、鉴别诊断及临床治疗等方面的认识, 为临床上提前发现和明确诊断该疾病提供经验。

1 病例报告

患者甲，男，64岁。“因全身乏力2个月，伴黑便4d”于2021年9月6日就诊于河南中医药大学第二附属医院。患者于2个月前无明显诱因出现全身神疲乏力、多寐，活动后加剧，伴面色萎黄，时有头晕，无胸闷心悸，无全身骨痛、腰痛，遂至当地卫生院就诊，查血常规：白细胞计数： $1.52 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：68 g/L，血小板： $31 \times 10^9/L$ ；肝功能：直接胆红素：15.27 $\mu\text{mol/L}$ ，总蛋白：60.6 g/L，白蛋白：38.5 g/L，碱性磷酸酶：139.5 U/L；乙型肝炎五项：乙型肝炎E抗体：弱阳性，乙型肝炎核心抗体：阳性；消化系统彩超：肝回声增粗增强、胆囊结石、脾大。未予治疗，建议转入上级医院诊疗；4天前患者出现黑便，质稀，2021年9月6日患者以“虚劳；全血细胞减少待查”由门诊收入河南中医药大学第二附属医院血液科。查体：体温：36.7 $^{\circ}\text{C}$ ，脉搏：65次/min，呼吸：17次/min，血压：128/74 mm Hg (1 mm Hg \approx 0.133 kPa)；神志清，精神欠佳，重度贫血貌，全身皮肤黏膜未见散在瘀点及瘀斑，睑结膜苍白，浅表淋巴结未触及肿大；心肺听诊无异常；腹软，脾脏肋下3 cm可触及，肝脏未触及肿大；双下肢无水肿。辅助检查：血常规：白细胞计数： $2.1 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：82 g/L，血小板： $45 \times 10^9/L$ ；血生化：直接胆红素：8.6 $\mu\text{mol/L}$ ，视黄醇结合蛋白：19.1 mg/L；乙型肝炎DNA定量测定： $< 5.00\text{E} + 002$ ；凝血六项、粪便常规、隐血试验未见异常；免疫学检查：免疫球蛋白定量：IgA:0.18 g/L、IgM:5.76 g/L；血清蛋白电泳： α_1 : 3.7%；血清免疫固定电泳：IgM、 κ 泳道发现异常单克隆条带，血清M蛋白含量为：3.19 g/L，M蛋白类型为IgM- κ 型(图1)；尿本周蛋白电泳： κ 轻链、 κ 游离轻链泳道发现异常单克隆条带，尿本周氏蛋白阳性，类型为 κ 游离轻链型；尿游离轻链组合：尿游离Kappa轻链：219 mg/L、尿游离lambda轻链：49.70 mg/L。骨髓细胞学：骨髓增生活跃，粒系占4%，红系占3.5%，粒：红=1.14：1，粒系比例明显减少。淋巴细胞比例显著增高，为成熟淋巴细胞，占92.5%。单核细胞可见(图2)。意见：LPD/CLL？NHL？请结合相关检查。骨髓流式细胞学：送检标本中可见成熟B淋巴细胞占总细胞数约74.4%，其免疫表型为CD34-、CD19+、CD5-、CD10-、CD20+、HLADR+、CD23+部分、CD25+部分、CD22+部分、CD79b+少部分、CD11c+少量、FMC7-、CD43-、IgM-、CD200-、CD103-、胞膜免疫球蛋白Kappa轻链限制性表达提示为单克隆B淋巴细胞。具体请结合骨髓活检和免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)检查综合考虑。骨髓组织活检：镜下描述：(1)骨髓有核细胞增生程度极度活跃(造血面积约85%)，粒/红比例不宜评估；(2)粒系细胞少见，以偏成熟阶段细胞为主；(3)红系细胞少见，以中晚幼红细胞为主；(4)巨核细胞数量在正常范围，以分叶核为主，有的胞体小，分叶少；(5)淋巴细胞多见、浆细胞少见；(6)骨髓间质未见胶原纤维增生。免疫组化：CD20多片状(+)、CD117少(+)、CD138少(+)、Cyclin-D1(-)、CD23散在(+)、CD123(-)、AnnexinA1少(+)、Ki-67(30%+)。

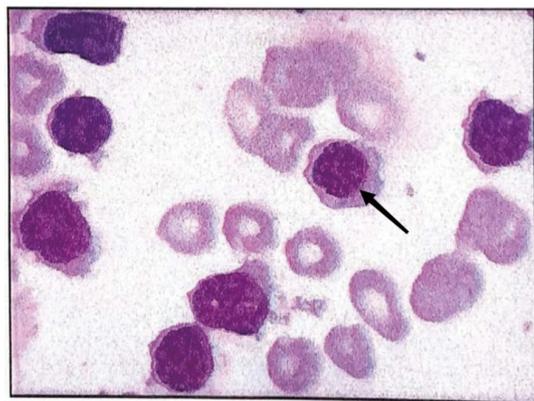
符合小B细胞淋巴瘤。左颈部淋巴结活检病理报告：淋巴结慢性炎，窦组织增生。淋巴滤泡：CD20+、CD79+、CD10+、GCCD21+、FDC、KI-67+约80%GC；滤泡间：CD3+、KI-67+5%、CD5+、CD68+点灶CD23+、Cy-D1-、CD38+散在、K+、 λ +。骨髓染色体核型：46XY (20)。髓系分化因子88(Myeloid Differentiation Primary Response 88, MYD88)基因L265P突变检测阳性，比例26.80%。影像学检查：心脏系统、消化系统、浅表淋巴结彩超检查：(1)主动脉瓣轻度反流；左心室舒张功能降低；心动过缓；(2)肝实质回声稍强、稍粗密；胆囊壁多发息肉样病变；脾大；(3)左侧锁骨上窝可见淋巴结样低回声(考虑异常结构淋巴结可能)；双侧腋窝、腹股沟未见异常增大淋巴结；腹膜后大血管周围可视为未见异常增大淋巴结。

综合诊断明确为LPL/WM(IgM- κ 型)，于2021年10月03日给予BD方案[硼替佐米注射液(生产厂家：正大天晴药业集团股份有限公司；批文号：国药准字H20183261；规格：10 mg)2 mg，皮下注射，每周1次，28 d为一个周期；地塞米松磷酸钠注射液(生产厂家：河南润弘制药股份有限公司；批准文号：国药准字H41020330；规格：1 mL：5 mg \times 10支/盒)20 mg，静脉点滴，每周1次，28 d为一个周期。化疗1个疗程后出院，查血常规：白细胞计数： $4.3 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：102 g/L，血小板： $103 \times 10^9/L$ ；IgM:7.5 g/L。患者目前治疗周期较短，治疗疗效及预后尚在观察中。



A. 血清免疫固定电泳：免疫球蛋白 B. 尿本周蛋白电泳： κ 游离轻链阳性白M- κ 阳性

图1 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症免疫球蛋白M- κ 型免疫学表现



注：箭头所指为浆样淋巴细胞(瑞式染色， $\times 1000$)。

图2 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症骨髓细胞形态学表现

2 讨论

本例患者入院时以全身乏力、纳差等症状为主，血常规表现为三系减少，考虑血液系统疾病，入院检测血清中单克隆 IgM: 5.76 g/L，查体有脾大、淋巴结异常肿大表现，无溶骨性病变，无肾功能异常，骨髓细胞形态学涂片未见异常浆细胞，因此可排除浆细胞类疾病，骨髓组织活检免疫组化病理提示小 B 细胞淋巴瘤，流式细胞学提示同时表达 B 细胞抗原和浆细胞抗原，MYD88 L265P 基因突变检测为阳性，符合《淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）》^[5]，可明确诊断为 WM。因治疗周期较短，治疗疗效及预后尚在观察中。通过对本例患者的诊断与治疗，查阅相关文献后对 WM 的临床表现、鉴别诊断与治疗进行以下总结与阐述。

2.1 临床表现

WM 的临床表现各不相同，主要表现为肿瘤细胞髓内浸润、髓外浸润及单克隆 IgM 异常增高、沉积所导致的自身免疫反应。以下为具体表现。

2.1.1 髓内浸润

骨髓浸润的一个典型症状是贫血，是临床最常见的首发症状。贫血可能是由于骨髓浸润、缺铁性和自身溶血。WM 患者出现缺铁性贫血可能因为铁吸收的负性调节因子 hepcidin 在 WM 患者血清中升高，这可能与 MYD88 基因的突变有关^[6-7]。白细胞减少和血小板减少，也可出现在约 15% 的患者中。

2.1.2 髓外浸润

在淋巴瘤患者中，包括发烧、盗汗和体质量减轻为主的 B 症状也是最常见的临床表现。约 20% 的患者在诊断时可发现肝脾肿大、淋巴结肿大、胸腔或腹腔积液等髓外疾病（Extra-Medullary Disease, EMD）。在 Dana-Farber 癌症研究所进行的一项回顾性单中心研究中，在 985 名被诊断为 WM 的患者中，21% 的患者在诊断时出现 EMD，79% 的患者在预后中出现 EMD。最常见的 EMD 部位为肺（30%）、软组织（21%）、脑脊液（23%）、肾脏（8%）和骨骼（9%）^[8]。约 1% 的 WM 患者可能会出现中枢神经系统症状，包括运动障碍、平衡紊乱、步态异常、颅神经缺损、癫痫、头痛和不典型周围神经病变等，此时应怀疑宾尼尔综合征（Bing-Neel Syndrome, BNS）^[9]。

2.1.3 IgM 相关症状

与高 IgM 水平相关的高黏滞血症是症状型 WM 的特征之一，10% ~ 15% 的患者有不同表现，包括头痛、耳鸣、视力模糊、视网膜病变、视网膜出血、意识模糊和黏膜出血。当出现这些症状时表明需及时治疗，血浆置换是高危高黏滞血症患者的首选急救治疗方法^[10]。I 型及 II 型冷球蛋白血症可发生于 WM 及其他 B 细胞恶性肿瘤，主要临床表现有：紫癜、雷诺现象、皮肤紫绀及溃疡、肾小球肾炎、关节痛等。III 型冷球蛋白血症以具有类风湿因子活性的多克隆 IgM 和多克隆 IgG 为特征，与 WM 无关^[11]。IgM 作为一种抗红细胞抗原的自身抗体，会产生溶血性贫血，这也是 WM 患者贫血的原因

之一。当患者在寒冷环境下出现血红蛋白尿应考虑冷凝集素综合征，这也是由具有免疫活性的 IgM 造成的^[12]。WM 在诊断时出现周围神经病变的患病率约为 30%，其中 50% 的患者治疗过程中会出现周围神经病变的相关症状，最常见的是远端慢性对称性病变，主要表现为感觉多发性神经病变^[13]。系统性免疫球蛋白轻链淀粉样变（Amyloidosis, AL）是 WM 的一种罕见并发症，主要出现在肾脏、心脏、周围神经、肝脏和胃肠道，单克隆 IgM 相关轻链 AL 占有 AL 病例的 6%。此外，IgM 相关 AL 患者可能相比非 IgM 相关 AL 患者预后更加良好^[14]。

2.2 鉴别诊断

WM 的临床表现多种多样且缺乏特异性，因此给诊断带来了一定难度。目前主要依靠骨髓形态学、组织学、免疫分型、分子生物学和细胞遗传学等来与其他疾病鉴别诊断。

2.2.1 骨髓形态学

WM 骨髓形态学表现主要为：处于不同成熟阶段的多种形态 B 细胞，B 淋巴细胞具有淋巴浆细胞样分化，克隆性浆细胞数量较少，肥大细胞多见。这不符合任何其他小 B 细胞淋巴瘤的标准，因此 LPL 的诊断仍然依靠排除性诊断为主。

2.2.2 骨髓组织学

WM 的骨髓组织学表现特点有：小 B 淋巴细胞、淋巴浆细胞和浆细胞的弥漫性、间质和 / 或结节性浸润，以小梁间型为主，小梁旁浸润模式不常见，并伴有轻链限制，可见增多的肥大细胞，部分胞质内 Russell 小体或者细胞核内 Dutcher 小体的 PAS 阳性的球形包涵体。这有助于区分 LPL 与其他类别的淋巴瘤，如边缘区淋巴瘤（Marginal Zone Lymphoma, MZL）更多的表现为小梁旁浸润模式。在骨髓之外，LPL 的存在并不常见。淋巴组织浸润往往难以评估，特别是当鉴别诊断包括淋巴结 MZL、脾 MZL 或其他具有浆细胞分化的小 B 细胞肿瘤时。LPL 累及淋巴结有三种模式，其中最典型的是鼻窦完整的淋巴结、相对单调的淋巴浆细胞增生、小的残留滤泡，没有大的生发中心或明显的滤泡定植^[6,15]。

2.2.3 免疫分型

免疫表型在 B 细胞淋巴瘤增生性疾病的鉴别诊断中具有重要价值，WM 的免疫表型特点为：（1）B 细胞单克隆群体：sIgM +，CD19 +，CD20 +，CD22 +，CD79 +，CD25 +，CD27 +，FMC7 +，Bcl-2 +，主要为成熟 B 细胞相关抗原，其典型特征是 CD5、CD10、CD11c、CD23 和 CD103 缺乏表达，这与除 MZL 外的大多数其他成熟 B 细胞淋巴瘤不同。但据统计 10% ~ 20% 的 WM 可能出现 CD5 +、CD10 + 或 CD23 +^[16]；（2）浆细胞群：CD138 + + +，CD38 +，CD19 +，CD45 +，CD56-，CD117-，与正常浆细胞表型一致，这可与多发性骨髓瘤明显鉴别，轻链呈限制性表达。有研究在 23% 的 LPL 患者浆细胞中观察到 CD138 和 PAX5 的异常共表达。这一发现与 MZL 形成了对比，在 MZL 中，PAX5 细胞（B 淋巴细胞）完全缺乏 CD138，而

CD138 + 细胞(浆细胞)则关闭了PAX5的表达^[17]。

2.2.4 分子生物学

(1) MYD88 L265P 突变率 > 90%，所以目前被认为是LPL/WM 诊断的标志，但该基因突变也可在少数MZL 患者中被检测到，故不能作为特异性诊断的指标。MYD88 L265P 突变在WM 中被认为是致病性的，因为它触发白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)、布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton Tyrosine Kinase, BTK)、造血细胞激酶(HCK)的生长和生存信号，进而激活NF-KB-p65 信号通路导致核易位和恶性细胞存活，这也为WM 的治疗提供了相关靶点。(2) CXCR 4 突变: 30% ~ 40%，这一突变在其他B 细胞淋巴瘤中很少发现，因此也可作为鉴别要点^[18]。

2.2.5 细胞遗传学

6q 缺失(通常从6q21-6q23)是30% ~ 60%的WM 患者中最常见的细胞遗传学异常(可通过荧光原位杂交/FISH 观察)，而在骨髓瘤中很常见的t(11;14)在WM 中几乎不存在，这也可以作为鉴别要点之一。此外，也有3% ~ 16%的概率检测到del(13q14)、del(17p23)、del(11q22)、+8、+4等与其他B 淋巴细胞增生性疾病相同的异常。

2.3 治疗

WM 是一种罕见病，至今仍无法治愈。无症状的WM 患者无需治疗，当出现上述临床症状时，则提示需尽快治疗。目前的治疗方法以利妥昔单抗联合化疗和自体造血干细胞移植为主，对于伴有症状性高黏滞血症、冷球蛋白血症的患者，建议先行血浆置换2 ~ 3次后续以化疗。化疗方案包括Benda-R(利妥昔单抗+苯达莫司汀)、RCD(利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松)、BDR(利妥昔单抗+硼替佐米+地塞米松)等，这些方案适合首次确诊患者。

近年来随着细胞遗传学的发展及对MYD88 L265P、CXCR4 突变的认识不断加深，以伊布替尼、扎努布鲁替尼、阿卡拉布替尼等为主的BTK 抑制剂等新兴靶向治疗逐渐成为临床应用的焦点。对于难治复发及伴随MYD88 L265P、CXCR4 突变阳性的WM 患者具有显著疗效。有一项多中心试验报告单药伊布替尼的总有效率为91%，在59个月的随访中，MYD88 L265P 和CXCR4 WT 阳性患者的总有效率为100%，主要缓解率和非常好的部分缓解率分别为97%和47%，五年无进展生存率为70%^[19]。大多数患者对单药伊布替尼的耐受性良好，并获得了持久的疾病反应。在一项III 期随机试验中纳入了150 名患者，研究了利妥昔单抗联合伊布替尼的疗效，该试验表明，利妥昔单抗-伊布替尼的总有效率、主要缓解率、非常好的部分缓解率、30 个月无进展生存率发生率均显著高于利妥昔单抗-安慰剂，分别为92% vs. 47%、72% vs. 32%、23% vs. 4%、82% vs. 28%。表明无论是既往未接受过治疗的患者还是复发的患者，利妥昔单抗联合伊布替尼的疗效显著高于利妥昔单抗联合安慰剂，这也是一种可行的治疗方案^[20]。在扎努布鲁替尼治疗B 细胞恶性肿瘤的I 期临床试验中，扎努布鲁替尼的安全性和有效性在一部

分WM 患者中得到了证实，此外与阿卡拉布替尼相比，扎努布鲁替尼的半衰期更长(分别为4 h 和1 h)，这导致更持续的暴露。这种高度暴露转化为淋巴结活检标本中BTK 的完全抑制，有可以最大限度地实现深度和持续缓解的可能^[21]。ASPEN 的III 期临床研究随机抽取了201 名WM 患者接受伊布替尼或扎努布鲁替尼的治疗，在24 个月的随访中，扎努布鲁替尼的总有效率、主要缓解率和非常好的部分缓解率分别为94%、77%和28%，伊布替尼的分别为93%、78%和19%。表明扎努布鲁替尼和伊布替尼之间的疗效相当，都具有良好的疗效。但扎努布鲁替尼治疗患者中心房颤动、腹泻、外周水肿、出血、肌肉痉挛和肺炎导致中断治疗的不良事件较少见，表明与伊布替尼相比，扎努布鲁替尼有更低的毒性(特别是心血管毒性)^[22]。

BTK 抑制剂是MYD88 L265P、CXCR4 突变阳性的WM 患者的理想治疗选择，尽管对于有心血管疾病史或已有房性心律失常的患者，心房颤动的风险较高，但并不是使用BTK 抑制剂的禁忌证。在这些情况下，应该密切监测患者的心功能，或者可以考虑其他治疗方案^[23-24]。此外，由于BTK 抑制剂存在出血风险，对于那些接受抗凝治疗的患者，可以考虑替代治疗方案，但这也不是BTK 抑制剂治疗的禁忌证。不使用维生素K 拮抗剂，直接口服抗凝剂与BTK 抑制剂联合使用有降低出血风险的可能。此外，应注意的是BTK 抑制剂需长期使用，应持续到疾病进展或出现无法忍受的不良反应。暂时停止使用BTK 抑制剂可导致戒断症状和血清IgM 水平快速反弹^[25-26]。

3 结 语

WM/LPL 目前在临床上发现病例较少，临床表现较多，无特异性，多需与多发性骨髓瘤及其他B 细胞淋巴瘤相鉴别。文章通过1 例IgM WM 的诊断与治疗，结合相关文献分析了WM 目前的临床表现、鉴别诊断与治疗方案，为临床上诊断与治疗该疾病提供了经验与指导。但未将本例患者与其他相似诊断患者相对比，来找出该疾病特有的临床表现或实验室指标，仍需寻找更多的相似病例来分析。同时，随着对该病发病机制研究的深入及各项检验技术的提升，为准确诊断该病提供了可能，为该病的治疗提供更多方向与思路。BTK 抑制剂的使用使WM 的治疗进入靶向治疗阶段，临床疗效虽好，但仍有较多不良反应以及长久使用费用较高，因此仍需要大量的临床试验来验证药物的安全性及开发新药。

参考文献:

- [1]SWERDLOW S, CAMPO E, PILERI E, *et al.* The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*,2016,127(20): 2375-2390.
- [2]CAMPO E, HARRIS N L, JAFFE E S, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France:

International agency for research on cancer,2008.

[3]KRISTINSSON S Y, KOSHIOL J, GOLDIN L R, *et al.* Genetics- and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*,2009,9(1):23-26.

[4]KRISTINSSON S Y, KOSHIOL J, BJÖRKHOLM M, *et al.* Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenström macroglobulinemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010,102(8):557-567.

[5]易树华,李剑.淋巴瘤浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].*中华血液学杂志*,2016,37(9):729-734.

[6]CICCARELLI B T, PATTERSON C J, HUNTER Z R, *et al.* Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011,11(1):160-163.

[7]CASTILLO J J, GARCIA - SANZ R, HATJIHARISSI E, *et al.* Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: a task force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia[J]. *Br J Haematol*, 2016,175(1):77-86.

[8]BANWAIT R, ALJAWAI Y, CAPPuccio J, *et al.* Extramedullary waldenström macroglobulinemia[J]. *Am J Hematol*,2015,90(2):100-104.

[9]CASTILLO J J, TREON S P. How we manage Bing-Neel syndrome[J]. *Br J Haematol*,2019,187(3):277-285.

[10]GERTZ M A. Acute hyperviscosity: syndromes and management[J]. *Blood*,2018,132(13):1379-1385.

[11]MUCHTAR E, MAGEN H, GERTZ M A. How I treat cryoglobulinemia[J]. *Blood, J Am Soci Hematol*,2017,129(3):289-298.

[12]BERENTSEN S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia[J]. *Front immunol*,2020,11:590.

[13]D'SA S, KERSTEN M J, CASTILLO J J, *et al.* Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel[J]. *Br J Haematol*, 2017,176(5):728-742.

[14]SACHCHITHANANTHAM S, ROUSSEL M, PALLADINI G, *et al.* European collaborative study defining clinical profile outcomes and novel prognostic criteria in monoclonal immunoglobulin M-related light chain amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(17):2037-2045.

[15]LIN P, MOLINA T J, COOK J R, *et al.* Lymphoplasmacytic lymphoma and other non-marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation[J]. *Am J Clin Pathol*,2011,136(2):195-210.

[16]MORICE W G, CHEN D, KURTIN P J, *et al.* Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia[J]. *Mod Pathol*,2009,22(6):807-816.

[17]GARCÍA-SANZ R, JIMÉNEZ C, PUIG N, *et al.* Origin of Waldenström's macroglobulinaemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*,2016,29(2):136-147.

[18]ASKARI E, RODRIGUEZ S, GARCIA-SANZ R. Waldenström's Macroglobulinemia: An Exploration into the Pathology and Diagnosis of a Complex B-Cell Malignancy[J]. *J Blood Med*,2021,12:795.

[19]TREON S P, MEID K, GUSTINE J, *et al.* Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(6):565-575.

[20]DIMOPOULOS M A, TEDESCHI A, TROTMAN J, *et al.* Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia[J]. *N Engl J Med*,2018,378(25):2399-2410.

[21]TAM C S, TROTMAN J, OPAT S, *et al.* Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL[J]. *Blood, J Am Soc Hematol*,2019,134(11):851-859.

[22]TAM C S, OPAT S, D'SA S, *et al.* A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study[J]. *Blood*,2020,136(18):2038-2050.

[23]THOMPSON P A, LÉVY V, TAM C S, *et al.* Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study[J]. *Br J Haematol*,2016,175(3):462-466.

[24]GUSTINE J N, MEID K, DUBEAU T E, *et al.* Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia[J]. *Am J Hematol*,2016,91(6):E312-E313.

[25]GUSTINE J N, MEID K, DUBEAU T, *et al.* Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound[J]. *Am J Hematol*,2018,93(4):511-517.

[26]CASTILLO J J, GUSTINE J N, MEID K, *et al.* Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. *Haematologica*,2018,103(7):e307-e310.

作者简介:

胡颖(1996—),女,在读硕士研究生,医师,研究方向为中医药防治血液疾病的研究。

程志(1967—),通讯作者,河南郑州人,硕士研究生,主任中医师,研究方向为中医药防治血液疾病。