

论著 · 临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.1521.017.html\(2020-12-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.1521.017.html(2020-12-04))

30 例伴 BCR-FGFR1 融合基因阳性 8p11 骨髓增殖综合征患者诊疗分析*

赵一帆, 苏永忠, 白雪, 吴禹宏, 冯志金, 林绍泽, 邢学仰[△]
(汕头大学医学院第一附属医院血液科, 广东汕头 515041)

[摘要] **目的** 总结分析伴 B 细胞受体-成纤维细胞生长因子受体 1(BCR-FGFR1)融合基因阳性 8p11 骨髓增殖综合征(EMS)患者的临床表现、治疗效果、预后等方面的特征。**方法** 收集并分析包括本中心新确诊 1 例在内的 30 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者初诊时外周血常规、骨髓细胞学、细胞遗传学、分子生物学等检查结果及治疗过程、预后等资料。**结果** 30 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者中位年龄 55.50 岁,多数患者外周血白细胞计数明显升高(中位值 $52.30 \times 10^9/L$),骨髓象呈增生活跃状态,中位原始细胞占比为 17%。染色体核型分析和荧光原位杂交可检测到特异性的平衡易位和 FGFR1 基因重排,43.33% 的患者初诊时伴有复杂核型异常。复杂核型组患者相较非复杂核型组病死率更高,中位总生存时间更短。14 例接受造血干细胞移植(HSCT)的患者中有 11 例治疗后处于无病生存状态。接受移植组患者中位总生存时间更长。**结论** EMS 患者对常规化疗不敏感,异基因 HSCT 是目前唯一有效的治疗手段。

[关键词] 8p11 骨髓增殖综合征;T 细胞淋巴瘤;慢性髓系白血病;B 细胞受体-成纤维细胞生长因子受体 1;造血干细胞移植

[中图法分类号] R551.3

[文章编号] 1671-8348(2021)09-1498-06

[文献标识码] A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Diagnostic and therapeutic analysis in 30 patients with 8p11 myeloproliferative syndrome complicating BCR-FGFR1 fusion gene positive*

ZHAO Yifan, SU Yongzhong, BAI Xue, WU Yuhong, FENG Zhijin, LIN Shaoze, XING Xueyang[△]
(Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China)

[Abstract] **Objective** To summarize and analyze the characteristics in the aspects of clinical manifestations, therapeutic effect and prognosis in the patients with 8p11 myeloproliferative syndrome (EMS) complicating BCR-FGFR1 fusion gene positive. **Methods** The clinical data of laboratory examinations such as peripheral blood routine, bone marrow cytology, cytogenetics and molecular biology, treatment process and prognosis in 30 patients with EMS complicating BCR-FGFR1 fusion gene positive including 1 case of newly diagnosed EMS in this center were collected and analyzed. **Results** The median age of 30 EMS patients with BCR-FGFR1 positive was 55.50 years old. In the majority of the patients, the white blood cells count of peripheral blood was significantly increased (median value $52.30 \times 10^9/L$). The myelogram showed a proliferative active state with the median primitive cells proportion of 17%. The specific balanced translocation and FGFR1 gene rearrangement could be detected by chromosome karyotype analysis and fluorescence in situ hybridization. 43.33% of the patients were accompanied with complex karyotype abnormalities in first visiting diagnosis. The patients in the complex karyotype group had higher mortality rate and shorter median overall survival time compared with the patients in the non-complex karyotype group. Among 14 cases receiving the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), 11 cases were in a disease-free state after treatment. The patients in the receiving transplantation group had longer median overall survival time. **Conclusion** EMS patients are insensitive to the conventional chemotherapy. Allogeneic HSCT is the only effective treatment means at present.

[Key words] 8p11 myeloproliferative syndrome; T-cell lymphoma; chronic myeloid leukemia; B cell receptor- fibroblast growth factor receptor 1; hematopoietic stem cell transplantation

* 基金项目:广东省汕头市科技计划项目(汕府科[2020]5号-95)。 作者简介:赵一帆(1996—),在读硕士研究生,主要从事血液系统恶性肿瘤的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: xinxueyang@sina.com。

8p11 骨髓增殖综合征(EMS)是一类十分罕见的侵袭性血液系统恶性肿瘤。在 2016 年 WHO 修订的造血及淋巴组织肿瘤分类中 EMS 被定义为“伴嗜酸粒细胞增多和成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)重排的髓系/淋系肿瘤”^[1]。目前已发现 FGFR1 与 15 种伙伴基因发生融合后导致 EMS 的发病,而不同类型的 EMS 也因为伙伴基因的不同而表现出明显的差异性^[2-4]。本文将对 1 例类似 T 淋巴母细胞性淋巴瘤(TLBL)及慢性髓系白血病(CML)表现起病的伴 B 细胞受体(BCR)-FGFR1 融合基因阳性 EMS 进行病例报道,并通过收集国内外共 29 例已发表的伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 病例^[4-29],从一般资料、临床表现、治疗效果等方面总结其特征,以期对后续临床诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月本院血液内科就诊的伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者 1 例,通过病历检索的方式搜集其住院期间的临床资料、实验室检查结果,以及外送至第三方检验结构进行的细胞遗传学、分子生物学检查结果。

1.2 方法

以“8p11 骨髓增殖综合征”“FGFR1 重排”“8p11 myeloproliferative syndrome”“EMS”“BCR-FGFR1”“FGFR1 Rearrangement”为关键词在中国知网、万方、维普及 Pubmed 等数据库中检索 1992—2020 年已发表的文献。纳入标准:明确诊断的伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS。排除标准:(1)诊断依据不足;(2)病例资料欠缺过多;(3)无法获取全文。根据纳入、排除标准,共获取文献 26 篇,相关病例 29 例,发表时间为 2001—2020 年。采用病例资料回顾性分析方法,总结并分析文献报道的 29 例及本中心确诊的 1 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者初诊时外周血常规、骨髓细胞学、细胞遗传学、分子生物学等检查结果及治疗过程、预后等资料。随访截止时间为所纳入文献发表日期。总生存时间(OS)定义为 EMS 诊断确立之日至死亡或随访截止时间。

2 结 果

2.1 本院确诊的 1 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者相关资料

患者,男,60 岁,2020 年 2 月发现双侧颈部肿物。至外院查血常规显示:白细胞 $153.40 \times 10^9/L$,单核细胞 $13.20 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞(EOS) $1.50 \times 10^9/L$,血红蛋白 96 g/L,血小板 $101 \times 10^9/L$,遂至本院就诊。入院查体:轻度贫血貌。双侧颈根部、下颌区、左侧腹股沟区可扪及大小不等的多个肿大淋巴结,最大者约 2 cm×3 cm,部分连接成片。右侧扁桃体Ⅲ°肿大,表面未见出血及脓点。胸骨无压痛。肝肋下 1 横指,脾肋下 2 横指。骨髓细胞学:增生极度活跃;粒系占 78.50%,原粒细胞 5.50%,EOS 2.00%,嗜碱性粒

细胞 0.50%;红系 6.00%,形态轻度大小不均;淋巴细胞 15.00%;巨核细胞 21 个/片,血小板散在或小簇分布;碱性磷酸酶(NAP)染色阳性率 9.00%,积分 9 分;考虑 CML 骨髓象(图 1A)。骨髓病理:骨髓轻度增生,伴 B 淋巴细胞反应性增生,可见少量 T 淋巴母细胞;免疫组织化学(IHC)检测:CD20(部分⁺)、髓过氧化物酶(MPO,多数⁺)、CD235a(部分⁺)、CD3(个别⁺)、TDT(少量⁺)、CD117⁻、CD7(少量⁺)、网状纤维组织染色¹⁺,见图 1B、C。右侧扁桃体病理:可见片状小至中等大小淋巴样细胞弥漫分布,部分可见小核仁;IHC:CD3⁺、CD7⁺、CD79a⁺、CD99⁺、TDT(部分⁺)、Ki-67(70%⁺)、CD20⁻、MPO⁻、CD15⁻、CD5⁻、PAX-5⁻、CD10⁻。考虑右侧扁桃体 TLBL/白血病(图 1D~I)。BCR/ABL 融合基因检测:未检测到 BCR/ABL1 融合基因,检测到 BCR 基因数目异常。染色体核型:46,XY,t(8;22)(p11.2;q11.2)平衡易位,见图 2。荧光原位杂交(FISH)检测到 FGFR1 基因重排(图 3)。综合临床表现及实验室检查,最终诊断为伴 BCR-FGFR1 融合基因阳性的 EMS。确诊后给予 1 个疗程 CHOPE 方案(环磷酰胺 1.40 g 第 1 天,长春地辛 5 mg 第 1 天,表柔比星 130 mg 第 1 天,泼尼松 90 mg 第 1~5 天,依托泊苷 0.10 g 第 2~6 天)化疗。化疗后患者全身淋巴结均有不同程度缩小,出院后患者因个人原因未按时返院化疗并失访。

2.2 30 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者的临床特征及诊疗情况

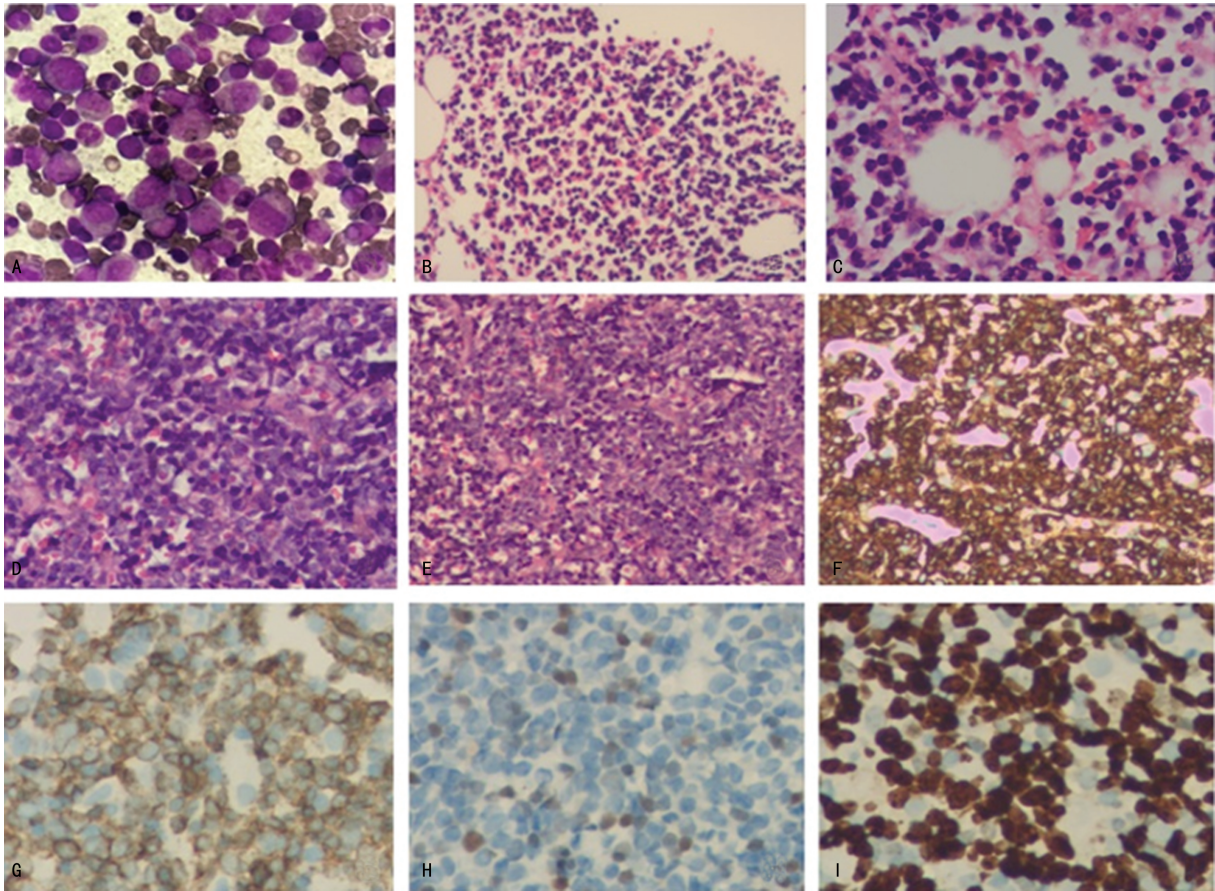
2.2.1 患者基线资料

30 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者中,男 18 例,女 12 例。年龄 8~75 岁,中位年龄为 55.50 岁。30 例患者中,可查到初诊时外周血白细胞、血红蛋白、血小板计数的分别有 30、30、28 例,其中中位值分别为 $52.30 \times 10^9/L$ 、106.50 g/L、 $142 \times 10^9/L$ 。20 例患者病历资料中的外周血 EOS 中位值为 $0.80 \times 10^9/L$ 。19 例可查到数据的患者外周血单核细胞中位值为 $1.60 \times 10^9/L$ 。30 例患者的骨髓细胞学中,28 例患者骨髓增生活跃,1 例增生减退,1 例未描述骨髓增生状态。可查到数据的 28 例患者骨髓中原始细胞数的中位值为 17%。

2.2.2 诊断资料 30 例 EMS 患者的染色体核型分析均提示存在 8 号和 22 号染色体融合,其中 13 例患者所有受检的细胞均表现为 t(8;22)(p11.2;q11.2);4 例患者受检细胞中部分呈 t(8;22)(p11.2;q11.2),部分呈正常核型;另有 13 例(43.33%)患者初诊时染色体核型即表现为合并有其他异常的复杂核型。27 例患者使用 FISH 技术检测 FGFR1 基因重排的结果呈阳性,3 例患者未行此项检查。17 例患者通过逆转录 PCR(RT-PCR)或 sequence 测序等方式在分子生物学层面明确了 BCR 及 FGFR1 的融合位点,另 13 例患者通过染色体核型分析及 FISH 等细胞遗传学检查明确诊断后未行上述检查。在 30 例患者中,有 9 例是以 CML 的临床表现起病,6 例是类似急性淋巴

细胞白血病(ALL)起病,5 例表现为骨髓增殖性肿瘤(MPN),4 例同时表现为 ALL 及 MPN,表现为混合表型急性白血病/淋巴瘤(MPAL)和急性髓系白血病

(AML)各有 2 例,剩余包括本中心新近确诊患者在内的 2 例表现为 CML 及 TLBL 同时起病。



A:骨髓细胞学检查(瑞氏-吉姆萨染色,×1 000);B,C:骨髓病理学检查(苏木素-伊红染色,×40、×200);D,E:右侧扁桃体病理学检查(苏木素-伊红染色,×200、×40);F:右侧扁桃体肿瘤细胞 CD7⁺(IHC,×100);G:右侧扁桃体肿瘤细胞 CD3⁺(IHC,×200);H:右侧扁桃体肿瘤细胞 TDT 部分+(IHC,×200);I:肿瘤细胞 Ki-67 指数为 70%⁺(IHC,×200)。

图 1 患者骨髓细胞学、骨髓病理学检查及 IHC 检测

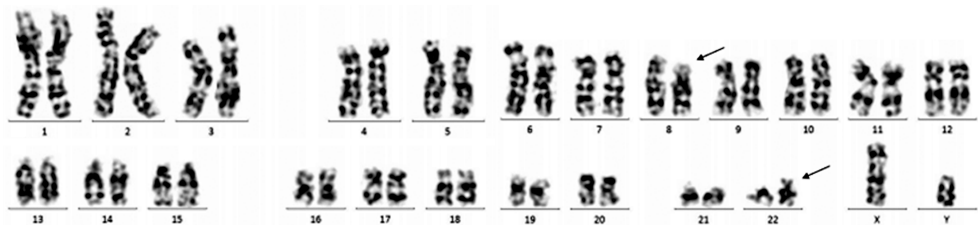


图 2 特征性的 t(8;22)(p11.2;q11.2)平衡易位(箭头所指)

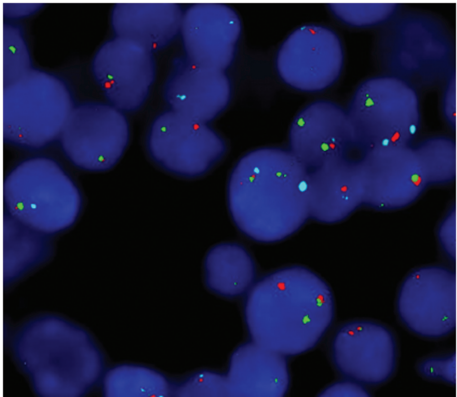


图 3 特征性的 FGFR1 基因重排

2.3 治疗及预后分析

30 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者中,14 例患者接受了移植治疗[异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)11 例,单倍体造血干细胞移植(hap10-HSCT)2 例,脐带血移植 1 例],在截止文献发表时 11 例存活,2 例患者在疾病进展时接受抢救性移植仍无法逆转病情而死亡,1 例患者移植复发后采用氟唑拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和去甲氧柔红霉素(FLAG-IDA)化疗,但最终因严重感染死亡。16 例未行移植的患者中 8 例存活,8 例死亡。初诊时具有复杂核型异常的 13 例患者在截止文献发表时的病死率为 53.85%(7/13),非复杂核型异常组病死率

23.53%(4/17)。27 例患者可查到的随访时间为 2~60 个月,中位随访时间为 10 个月。其中 13 例接受移植患者中位 OS 为 22.00 个月(2~60 个月),14 例未行移植患者中位 OS 为 6.00 个月(2~31 个月)。13 例初诊具有复杂核型异常患者中位 OS 为 9.00 个月(2~60 个月),14 例非复杂核型异常组患者中位 OS 为 16.50 个月(2~31 个月)。但考虑病例较少且不同文献报道的随访时间差异性较大,未能进行有效的统计学分析。

3 讨 论

EMS 的定义最早是由 MACDONALD 等^[30]在 1995 年总结并提出的一类伴有 EOS 增多和淋巴结肿大的慢性骨髓增殖性肿瘤,多数患者在短时间内进展为 AML 或淋巴母细胞淋巴瘤/白血病,并具有特异性的染色体 8p11 易位。EMS 的具体发病机制尚未明确,分子学研究显示位于 8 号染色体短臂(8p11)上的 FGFR1 基因发生断裂重排后,与不同的伙伴基因发生相互易位而产生融合基因。融合基因会以非配体依赖方式介导 FGFR1 胞内部分二聚化,并持续性地激活酪氨酸激酶活性,导致下游多条信号传导途径受到影响,并使细胞异常增殖而最终导致肿瘤的发生^[2]。在目前已报道的超过 100 例 EMS 病例中,来自不同染色体的伙伴基因与 FGFR1 大部分以平衡易位的形式产生融合基因,偶有插入易位形式的病例报道^[2-3]。目前统计显示,接近半数的 EMS 患者检测出 ZNF198-FGFR1 融合基因阳性,伴 BCR-FGFR1 阳性的病例数次之。EMS 根据融合基因的不同可表现出不同的起病特点:伴 ZNF198-FGFR1 阳性 EMS 常表现为淋巴结肿大和 TLBL;伴 CEP110-FGFR1 阳性 EMS 常以扁桃体肿大、皮疹、浅表淋巴结及肝脾肿大等表现及类似慢性粒单核细胞性白血病的骨髓象起病;伴 FGFR1OP-FGFR1 阳性 EMS 常合并有红细胞增多;伴 MYO18A-FGFR1 阳性 EMS 有外周血白细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞增多及骨髓象类似 CML 的特点^[2,31-33]。伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者区别于其他类型的部分主要有:(1)发病年龄较大,中位年龄接近 60 岁;(2)外周血白细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞计数增多及 EOS 计数降低;(3)骨髓象类似 CML;(4)通常不伴有淋巴结肿大^[2,10-11]。本中心新近确诊的 1 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者同时具有骨髓象类似 CML、扁桃体肿大、淋巴结肿大且淋巴结病理活检及 IHC 结果接近 TLBL 的特点,实属罕见。

本研究纳入的 30 例患者完善染色体核型分析后均提示存在 8 号和 22 号染色体融合,其中 17 例患者表现为全部或部分受检细胞染色体发生 t(8;22)(p11.2;q11.2)的平衡易位,13 例患者合并其他异常的复杂核型。有研究指出,具有复杂核型的伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者相较于单纯发生 8 号和 22 号染色体异位的患者进展为急性白血病风险更大,这类患者接受 HSCT 后也有更大的复发概率^[11]。本研究统计后也发现在截止文献发表时,复杂核型组患者相较非复杂核型组病死率更高(53.85% vs. 23.53%),

中位 OS 更短(9.00 个月 vs. 16.50 个月)。EMS 患者染色体核型检测到特异性异常及 FISH 技术发现 FGFR1 基因重排即可确诊。目前有研究通过 RT-PCR 或基因测序的方法检测出 BCR-FGFR1 融合基因多发生于 BCR 的 4 号外显子和 FGFR1 的 9 号外显子上^[6],但 KONISHI 等^[7]报道,部分患者 BCR-FGFR1 的融合片段来自 BCR 的 1、2 号外显子和 FGFR1 的 2、3 号外显子之间。更深层次的分子生物学检测可能会对伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者的治疗和预后提供新的判断依据。

EMS 的预后极差,allo-HSCT 是目前公认唯一有效的治疗手段,多数未接受移植的患者在起病 1 年内即因疾病进展而死亡^[2,34]。在 EMS 慢性期时采用羟基脲、干扰素或以 Hyper-CVAD 为代表的化疗可能部分有效但无法达到细胞遗传学层面的完全缓解,如无序贯移植治疗病情多在 4~6 个月发生进展,而接受移植患者中位 OS 大于未接受移植组患者(22 个月 vs. 6 个月)。目前关于 EMS 治疗的研究多聚焦在靶向药物如 FGFR1 酪氨酸激酶抑制剂上。CHASE 等^[35]指出 Ponatinib 可通过抑制 FGFR1 激酶活性并影响下游通路激活进而抑制细胞增殖、促进细胞凋亡。有研究提取伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者的原代细胞进行药物抑制试验发现,Ponatinib、Dovitinib、Dasatinib 均能在不同程度上抑制细胞生长^[12]。KHODADOUST 等^[15]更是通过移植后序贯使用 Ponatinib 维持治疗,成功地使 1 例伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 进展为 MPAL 的患者持续性地达到完全缓解状态。此外,目前还有 FGFR1-3 激酶抑制剂 Pemi-gatinib、胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂 GSK1838705A 等药物应用于 EMS 患者治疗后被证实有效^[6,36]。

综上所述,EMS 是一种罕见的伴有 EOS 增多的血液系统恶性肿瘤,常因其临床起病表现多变易被误诊为其他疾病。伴 BCR-FGFR1 阳性 EMS 患者具有不同于其他类型的起病特点,一旦染色体核型发现特异性的 8 号和 22 号染色体融合即可确诊。EMS 患者尤其是伴有复杂核型异常者预后极差且对常规化疗不敏感,条件允许时应尽早行 allo-HSCT 治疗。FGFR1 酪氨酸激酶抑制剂为不能耐受移植和移植后需行巩固维持治疗的患者提供了一种新的治疗选择。

参考文献

[1] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-405.
[2] JACKSON C C, MEDEIROS L J, MIRANDA R N. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review [J]. Hum Pathol, 2010, 41(4):461-476.
[3] 周峰, 陈苏宁, 晁红颖, 等. 伴 ins(13;8)(q12;

- p11p23)8p11 骨髓增殖综合征一例报告及其受累基因的研究[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(4):291-296.
- [4] 刘云涛, 赵佳炜, 冯娟, 等. 伴嗜酸性粒细胞增多和 FGFR1 重排髓系/淋系肿瘤五例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(10): 848-852.
 - [5] MANUR R, SUNG P J, LOREN A W, et al. Leukemic lineage switch in a t(8;22)(p11.2;q11.2)/BCR-FGFR1-rearranged myeloid/lymphoid neoplasm with RUNX1 mutation-diagnostic pitfalls and clinical management including FGFR1 inhibitor pemigatinib[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(2): 450-454.
 - [6] BARNES E J, LEONARD J, MEDEIROS B, et al. Functional characterization of two rare BCR-FGFR1⁺ leukemias[J]. Cold Spring Harbor mol Case Stud, 2020, 6(2): a004838.
 - [7] KONISHI Y, KONDO T, NAKAO K, et al. .Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 8p11 myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR1 gene rearrangement: a case report and literature review[J]. Bone Marrow Transplantation, 2019, 54(2): 326-329.
 - [8] 黄灿, 邹玲丽, 王典文, 等. 伴 t(8;22)(p11;q11) 8p11 骨髓增殖综合征一例[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(11): 923.
 - [9] VILLAFUERTE-GUTIÉRREZ P, LÓPEZ RUBIO M, HERRERA P, et al. A case of myeloproliferative neoplasm with BCR-FGFR1 rearrangement; favorable outcome after haploidentical allogeneic transplantation[J]. Case Rep Hematol, 2018, 2018: 5724960-5724960.
 - [10] LIU J J, MENG L. 8p11 Myeloproliferative syndrome with t(8;22)(p11;q11): a case report[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 1449-1453.
 - [11] MONTENEGRO-GARREAUD X, MIRANDA R N, REYNOLDS A, et al. Myeloproliferative neoplasms with t(8;22)(p11.2;q11.2)/BCR-FGFR1: a meta-analysis of 20 cases shows cytogenetic progression with B-lymphoid blast phase[J]. Hum Pathol, 2017, 65: 147-156.
 - [12] LANDBERG N, DREIMANE A, RISSLER M, et al. Primary cells in BCR/FGFR1-positive 8p11 myeloproliferative syndrome are sensitive to dovitinib, ponatinib, and dasatinib[J]. Eur J Haematol, 2017, 99(5): 442-448.
 - [13] WANG W, TANG G, KADIA T, et al. Cytogenetic evolution associated with disease progression in hematopoietic neoplasms with t(8;22)(p11;q11)/BCR-FGFR1 rearrangement[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2016, 14(6): 708-711.
 - [14] QIN Y W, YANG Y N, BAI P, et al. Chronic myelogenous leukemia-like hematological malignancy with t(8;22) in a 26-year-old pregnant woman: a case report[J]. Oncol Lett, 2016, 11(6): 4131-4133.
 - [15] KHODADOUST M S, LUO B, MEDEIROS B C, et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia[J]. Leukemia, 2016, 30(4): 947-950.
 - [16] SHIMANUKI M, SONOKI T, HOSOI H, et al. Acute leukemia showing t(8;22)(p11;q11), myelodysplasia, CD13/CD33/CD19 expression and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement[J]. Acta Haematol, 2013, 129(4): 238-242.
 - [17] MORISHIGE S, OKU E, TAKATA Y, et al. A case of 8p11 myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR1 gene fusion presenting with trilineage acute leukemia/lymphoma, successfully treated by cord blood transplantation[J]. Acta Haematol, 2013, 129(2): 83-89.
 - [18] MATIKAS A, TZANNOU I, OIKONOMOPOULOU D, et al. A case of acute myelogenous leukemia characterised by the BCR-FGFR1 translocation[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: BCR2013008834.
 - [19] HASLAM K, LANGABEER S E, KELLY J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a BCR-FGFR1 myeloproliferative neoplasm presenting as acute lymphoblastic leukemia[J]. Case Rep Hematol, 2012, 2012: 620967.
 - [20] DOLAN M, CIOC A, CROSS N C P, et al. Favorable outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for 8p11 myeloproliferative syndrome associated with BCR-FGFR1 gene fusion[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(1): 194-196.
 - [21] WAKIM J J, TIRADO C A, CHEN W, et al. t(8;22)/BCR-FGFR1 myeloproliferative disorder presenting as B-acute lymphoblastic leukemia: report of a case treated with sorafenib and review of the literature[J]. Leuk Res, 2011, 35(9): e151-153.
 - [22] KIM S Y, OH B, SHE C J, et al. 8p11 Myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR1 rearrangement presenting with T-lymphoblastic lymphoma and bone marrow stromal cell proliferation: a case report and review of the literature[J]. Leukemia Res, 2011, 35(5): e30-34.
 - [23] BALDAZZI C, IACOBUCCI I, LUATTI S, et al.

- B-cell acute lymphoblastic leukemia as evolution of a 8p11 myeloproliferative syndrome with t(8;22) (p11;q11) and BCR-FGFR1 fusion gene[J]. *Leukemia Res*,2010,34(10):e282-285.
- [24] RICHEBOURG S,THEISEN O,PLANTIER I,et al. Chronic myeloproliferative disorder with t(8;22)(p11;q11) can mime clonal cytogenetic evolution of authentic chronic myelogenous leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008,47(10):915-918.
- [25] LEE S G,PARK T S,LEE S T,et al. Rare translocations involving chromosome band 8p11 in myeloid neoplasms[J]. *Cancer Genet Cytogenetics*,2008,186(2):127-129.
- [26] MURATI A,ARNOULET C,LAFAGE-POC HITALOFF M,et al. Dual lympho-myeloproliferative disorder in a patient with t(8;22) with BCR-FGFR1 gene fusion[J]. *Int J Oncol*, 2005, 26 (6): 1485-1492.
- [27] PINI M,GOTTARDI E,SCARAVAGLIO P,et al. A fourth case of BCR-FGFR1 positive CML-like disease with t(8;22) translocation showing an extensive deletion on the derivative chromosome 8p[J]. *Hematol J*,2002,3(6):315-316.
- [28] FIORETOS T,PANAGOPOULOS I,LASSEN C,et al. Fusion of the BCR and the fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) genes as a result of t(8;22)(p11;q11) in a myeloproliferative disorder: the first fusion gene involving BCR but not ABL [J]. *Genes Chromosomes Cancer*,2001,32(4):302-310.
- [29] DEMIROGLU A,STEER E J,HEATH C,et al. The t(8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to FGFR1:transforming activity and specific inhibition of FGFR1 fusion proteins[J]. *Blood*, 2001,98(13):3778-3783.
- [30] MACDONALD D,AGUIAR R C,MASON C, et al. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocations involving 8p11:a review[J]. *Leukemia*,1995,9(10): 1628-1630.
- [31] STRATI P,TANG G,DUOSE C,et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement[J]. *Leuk Lymphoma*,2018,59(7): 1672-1676.
- [32] VIZMANOS J L,HERNÁNDEZ R,VIDAL M J,et al. Clinical variability of patients with the t(6;8)(q27;p12) and FGFR1OP-FGFR1 fusion:two further cases[J]. *Hematol J*, 2004, 5 (6):534-537.
- [33] MOZZICONACCI M J,CARBUCCIA N,PREBET T,et al. Common features of myeloproliferative disorders with t(8;9)(p12;q33) and CEP110-FGFR1 fusion: report of a new case and review of the literature [J]. *Leuk Res*, 2008,32(8):1304-1308.
- [34] KIRITO K. The 8p11 myeloproliferative syndrome:a review of recent literature[J]. *Jap J Clin Hematol*, 2019,60(9):1157-1165.
- [35] CHASE A,BRYANT C,SCORE J,et al. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome[J]. *Haematologica*, 2013, 98 (1): 103-106.
- [36] VERSTOVSEK S,SUBBIAH V,MASAROVA L, C,et al. Treatment of the myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement with FGFR1 inhibitor[J]. *Ann Oncol*,2018,29(8):1880-1882.

(收稿日期:2020-05-08 修回日期:2020-12-01)

(上接第 1497 页)

- [9] 孙燕,游向东. 速度向量成像技术评价吸毒者左心室心肌纵向、环向和径向收缩功能改变[J]. *中国超声医学杂志*,2018,34(2):136-139.
- [10] 李书辉. 加服炙甘草汤治疗气阴两亏型慢性心力衰竭临床观察[J]. *广西中医药*,2018,41(6): 21-23.
- [11] 杨建美. 生脉散合炙甘草汤加减治疗小儿病毒性心肌炎迁延期疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2019,35(1):19-20.
- [12] 孙天才. 炙甘草汤加减辅治慢性心力衰竭气阴两亏型临床观察[J]. *实用中医药杂志*,2019,35 (3):302-303.
- [13] 王进,杨晓艳,王晓东. 炙甘草汤治疗冠心病不
- 稳定型心绞痛临床疗效观察[J]. *湖北中医药大学学报*,2017,19(6):67-69.
- [14] 解微微,高佳明,石蒺茹,等. 从心律失常与心衰并发症的最新临床进展解析中医治疗“脉结代,心动悸”的科学内涵[J]. *中草药*,2018,49(22): 5448-5455.
- [15] 王智,徐瑞鑫. 炙甘草汤加减对急性心肌缺血大鼠心电图和血清酶学指标的影响[J]. *中国老年学杂志*,2014,34(11):3083-3085.
- [16] 李华梅,景香香. 超声速度向量成像技术评价射血分数正常的 RA 患者左心室心肌收缩期力学功能[J]. *中国医疗设备*,2018,33(4):81-84.

(收稿日期:2020-06-28 修回日期:2020-12-08)