

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000105

氟达拉滨联合环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病 41 例的疗效评估

刘 欣,肖 青,刘 芬,吕敬龙

(重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016)

【摘要】目的:观察氟达拉滨联合环磷酰胺(fludarabine combined with cyclophosphamide,FC)方案治疗慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)的近期临床疗效和不良反应。**方法:**回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 1 月就诊于我院经 FC 方案治疗的 41 例 CLL 患者资料。**结果:**41 例 CLL 患者的完全缓解(complete response,CR)率、部分缓解(partial response,PR)率及总缓解(overall response,OR)率分别为 41.5%、36.6%及 78.1%,而初治组 CR 率、PR 率及 OR 率与复治组比较无显著性差异(58.8%、23.5%及 82.4% vs. 29.1%、45.8%及 75%, $P>0.05$),而主要毒副作用是骨髓抑制和免疫功能抑制,而对于初治和复治组的血液毒性作用无显著性差异($P>0.05$);完成 4 周期化疗的 32 例患者中,2 年总生存(overall survival,OS)率及无病生存(disease free survival,DFS)率分别为 59.1%和 35%,其中,初治组 2 年 DFS 率优于复治组(53.6% vs. 20.8%, $P<0.05$),而 2 组 2 年 OS 率无显著差异(77.1% vs. 47.3%, $P>0.05$)。**结论:**FC 方案对 CLL 近期疗效较好,耐受性好,有可能改善患者的预后提高 DFS,值得推广和应用,但远期疗效有待进一步观察。

【关键词】氟达拉滨;环磷酰胺;慢性淋巴细胞白血病**【中图分类号】**R733.72;R730.53**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-05

Efficacy of fludarabine combined with cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia

Liu Xin,Xiao Qing,Liu Fen,Lyu Jinglong

(Department of Hematology,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective:To evaluate the efficacy of fludarabine combined with cyclophosphamide(FC) regimen for chronic lymphocytic leukemia(CLL). **Methods:**Clinical data of 41 patients with CLL treated by FC regimen were retrospectively analyzed. **Results:**The rates of complete response(CR),partial response(PR) and overall response(OR) were 41.5%,36.6% and 78.1% respectively. There was no difference between initial and secondary treatment groups in CR,PR and OR rates(58.8%,23.5%,82.4% vs. 29.1%,45.8%,75%, $P>0.05$). The main side effects were myelosuppression and immunologic function suppression and there was no difference in

hematotoxicity between two groups($P>0.05$). The overall survival(OS) and disease-free survival(DFS) rates of 32 patients who had finished 4 cycles of chemotherapy,were 59.1% and 35% respectively.The DFS rate of initial treatment group was better than that of secondary treatment group(53.6% vs. 20.8%,

作者介绍:刘 欣,Email:13508323818@163.com,

研究方向:血液系统疾病。

通信作者:肖 青,Email:13220327680@163.com。

基金项目:重庆市卫生局重点项目课题(编号:2013-1-013)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000105.html

参 考 文 献

- [1] Catenacci M,Sastry S,Falcone T.Laparoscopic surgery for endometriosis[J].Clin Obstet Gynecol,2009,52(3):351-361.
- [2] 乐 杰.妇产科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2004:354-361.
- [3] 牛海燕,陈美英,多运莲.不同降调节方案在子宫内膜异位症患者 IVF-ET 结局的影响[J].中国优生与遗传,2011,19(6):113-114.
- [4] Surrey ES.Endometriosis and assisted reproductive technologies; maximizing outcomes[J].Semin Reprod Med,2013,31(2):154-163.
- [5] Chen ML,Lee KC,Yang CT,et al.Simultaneous laparoscopy for endometriotic women undergoing in vitro fertilization[J].Taiwan J Obstet Gynecol,2012,51(1):66-70.
- [6] Mariee N,Li TC,Laird SM.Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF;correlation with the number of endometrial natural killer cells[J].Hum Reprod,2012,27(7):1946-1954.

(责任编辑:唐宗顺)

$P < 0.05$), but there was no difference in OS rate between two groups (77.1% vs. 47.3%, $P > 0.05$). **Conclusions:** FC combined chemotherapy regimen can improve the prognosis and disease-free survival of patients with CLL. It is the currently preferred scheme for patients with CLL due to its good efficacy and tolerance, but more attention should be paid to the long-term effect.

【Key words】fludarabine; cyclophosphamide; chronic lymphocytic leukemia

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种成熟 B 淋巴细胞克隆性增生疾病, 主要以成熟的小淋巴细胞浸润外周血、骨髓、淋巴结和其他器官为主要特征。由于对 CLL 分子生物学和免疫生物学的深入研究, 临床上对 CLL 的治疗有了新的进展, 主要是嘌呤类药物和免疫治疗, 尤其是嘌呤类药物—氟达拉滨(fludarabine, Flu), 国外已广泛应用于临床并取得较好疗效, 且倾向于用于 CLL 的一线用药^[1-2]。本研究观察采用 Flu 联合环磷酰胺(fludarabine combined with cyclophosphamide, FC)方案化疗的 CLL 41 例患者的治疗效果及其不良反应, 具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及基本资料

收集 2008 年 1 月至 2013 年 1 月就诊于重庆医科大学附属第一医院, 并采用 FC 方案的 CLL 患者共 41 例。所有患者完善外周血、骨髓细胞形态学和(或)组织病理学检查, 均符合张之南和沈悌《血液学诊断及疗效标准》^[3]诊断标准。并在化疗前完善心、肺、肝、肾功能, 胸部 CT 或 X 线及腹部 B 超, 血清乳酸脱氢酶等化疗前评估检测。41 例患者中, 男 30 例, 女 11 例, 中位年龄 62 岁(36~82 岁); CLL 分期根据 Rai^[3]分期标准分期: II 期 8 例, III 期 21 例, IV 期 12 例。其中 4 例 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL), 3 例伴幼淋巴细胞增多的 CLL(CLL/prolymphocytic leukemia, CLL/PL), 34 例为 CLL; 初治组 17 例, 复治难治组 24 例。复治组患者为既往接受环磷酰胺、吡柔比星、长春地辛、地塞米松(cyclophosphamide, vincristine, prednisone plus doxorubicin, CHOP)、环磷酰胺、长春地辛、地塞米松(cyclophosphamide, vincristine plus doxorubicin, COP)、米托蒽醌、足叶乙甙、阿糖胞苷(mitoxantrone etoposide plus cytarabine, MEA)等多种非以 Flu 为基础的化疗方案, 其中 11 例患者治疗无效, 遂换用 FC 方案; 3 例患者用 CHOP 方案化疗 1 个疗程后达到部分缓解(partial response, PR), 但后续再原方案 2~3 个疗程后仍维持 PR, 换用 FC 方案; 2 例患者分别经 MEA、CHOP 方案治疗达到 PR, 间断入院治疗效果不明显, 使用 FC 方案; 1 例老年患者使用 COP 方案化疗 2 个疗程后, 效果不佳, 与患者沟通后, 换用 FC 方案; 6 例患者经治疗后达到完

全缓解(complete response, CR), 于随访中复发而再次治疗选择 FC 方案; 1 例经 CHOP 方案治疗 1 疗程后达到 PR, 病情稳定至 9 个月后进展, 再次选用 FC 方案。此外, 1 例初治患者入院时发现肺结核感染, 1 例初治患者胸部 CT 提示 CLL 肺部浸润, 1 例复治患者治疗前轻度肝功能受损, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)为 62 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)为 56 U/L, 余未见明显异常。根据其是否在 FC 方案治疗前采用其他治疗方案分为初治组和复治组, 2 组年龄、性别、分期无统计学意义。

1.2 药物和研究方法

Flu(商品名: 普斯特立)为白色冻干状物(50 mg/支), 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)(商品名: 安道生)为白色结晶状粉末(200 mg/支)。

所有进入研究者均采用 FC 方案化疗: Flu 25~30 mg/(d·m²), 第 1~3 天或第 1~5 天, CTX 200~300 mg/(d·m²), 第 1~3 天, 每 28~30 d 为 1 疗程周期, 重复 4~6 疗程周期。当外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数 $< 1 \times 10^9$ 个/L 时酌情使用粒细胞集落刺激因子, 血小板(platelet, PLT)计数 $\leq 20 \times 10^9$ 个/L 时输注单采血小板, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) ≤ 60 g/L 时输注红细胞悬液或洗涤红细胞悬液, 在化疗过程中同时碱化尿液, 使用止吐剂; 并发感染时积极进行病原学检测并及时应用抗生素。治疗过程中出现骨髓持续重度抑制 4 周不能恢复, 严重感染不能控制, 治疗中疾病进展及不能耐受化疗者终止化疗。

1.3 评价方法

分别于化疗前后, 根据以下 4 点指标对 2 组患者进行观察: ①观察患者治疗前后临床症状、体征; ②骨髓穿刺涂片; ③胸部 CT 或 X 线及 B 超(浅表淋巴结、肝脾及腹膜后淋巴结); ④用药后不良反应记录(化疗期间每周监测肝肾功能, 每 2~3 d 监测血常规)。

按照张之南和沈悌^[3]《血液学诊断及疗效标准》进行疗效评价: (1)CR: 临床症状及体征消失, 累及淋巴结、肝脾等恢复正常, 骨髓中淋巴细胞比例 $< 5\%$; (2)PR: 临床症状及体征好转, 累及淋巴结、肝脾较治疗前减少 50%以上, 血象中各指标较治疗前恢复正常或升高 50%以上, 骨髓中淋巴细胞比例正常或较治疗前下降 50%以上; (3)无效(no remission, NR): 未达到以上标准。总缓解(overall response, OR)(OR=CR+PR)率。

根据 WHO 抗癌药物常见不良反应标准^[4]评价患者治疗毒副不良反应, I 级: WBC $(1.5 \sim 1.9) \times 10^9$ 个/L, Hb 95~109 g/L, PLT $(75 \sim 99) \times 10^9$ 个/L; II 级: WBC $(1.0 \sim 1.4) \times 10^9$ 个/L, Hb

(80~94 g/L), PLT(50~74) $\times 10^9$ 个/L; III级: WBC(0.5~0.9) $\times 10^9$ 个/L, Hb 65~79 g/L, PLT(25~49) $\times 10^9$ 个/L; IV级: WBC<0.5 $\times 10^9$ 个/L, Hb<65 g/L, PLT<25 $\times 10^9$ 个/L。接受 1 个周期及以上化疗者可进行毒副作用评价。

1.4 随访

FC 方案治疗 ≥ 4 疗程周期开始随访, 所有病例随访终点时间为 2013 年 10 月, 疾病进展或死亡为随访研究终点。超过 6 个月未随访者定义为失访。生存时间(overall survival, OS)定义为从疾病确诊到患者死亡的时间, 无病生存时间(disease free survival, DFS)定义为从患者达到血液学完全缓解至第一次复发的时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行分析, t 检验、 χ^2 检验进行 2 组间比较, 采用 Kaplan-Meier 计算 OS 率和 DFS 率, Long-rank 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗效果

收集采用 FC 方案化疗的 CLL 患者 41 例: 完成 1 个疗程化疗者 41 例, 2 个疗程化疗者 40 例, 3 个疗程化疗 38 例, 4 个疗程化疗者 32 例, 5 个疗程化疗者 11 例, 6 个疗程化疗者 8 例。其中化疗 1 个疗程达到 CR 者 1 例, 化疗 2 个疗程后达到 CR 者 3 例, 化疗 3 个疗程后达到 CR 者 15 例, 化疗 4 个疗程后达到 CR 者 15 例, 化疗 5 个疗程后达到 CR 者 17 例, 化疗 6 个疗程后达到 CR 者 17 例。41 例患者平均完成了 4.15 周期化疗, 一般需 3 个疗程达到完全缓解。其中 1 例于第 3 个化疗疗程时(外周血象 CR, 骨髓像 PR)因严重感染死亡; 1 例 CLL 肺部浸润患者于化疗第 4 个疗程后达到 CR, 肺部病灶明显吸收后, 又复增大, 因大咯血死亡。此外, 3 例 CLL/PL 完成 3 周期疗程效果差, 后换用氟达拉滨、米托蒽醌、环磷酰胺(fludarabine, mitoxantrone plus cyclophosphamide, FMC)、CHOP 等其他方案治疗效果差, 放弃治疗。其 CR 率、PR 率及 OR 率分别为 41.5%、36.6% 及 78.1%, 其中初治组的 CR 率、PR 率及 OR 率分别为 58.8%、23.5% 及 82.4%, 而复治组的 CR 率、PR 率及 OR 率分别为 29.1%、45.8% 及 75%, 具体结果见表 1。

表 1 初治及复治患者在 FC 方案治疗后疗效比较

Tab.1 Comparison of the therapeutic effects between two groups

组别	CR率	PR率	OR率
初治组(n=17)	58.8% (10/17) ^a	23.5% (4/17) ^b	82.4% (14/17) ^c
复治组(n=24)	29.1% (7/24)	45.8% (11/24)	75.0% (18/24)
总例数(n=41)	41.5% (17/41)	36.6% (15/41)	78.1% (32/41)
F 值	3.61	2.13	0.310
P 值	0.058 0	0.144	0.859

注: 与复治组比较, a, $P>0.05$; b, $P>0.05$; c, $P>0.05$

2.2 毒副作用

2.2.1 血液毒性不良反应 FC 方案的主要毒副反应为骨髓抑制及免疫功能抑制, 所有患者中性粒细胞下降发生率 I~II 级为 97.6% (40/41), III~IV 级 48.8% (20/41), 最低时间为化疗结束后 4~16 d, 中位时间 11 d; 血红蛋白下降发生率 I~II 级为 29.3% (12/41), III~IV 级 2.4% (1/41), 最低时间为化疗结束后 4~29 d, 中位时间 6 d。血小板下降率 I~II 级为 61% (25/41), III~IV 级为 31.7% (13/41), 最低时间为结束后 5~18 d, 中位时间 9 d。初治组及复治组的血液毒性不良反应见表 2。

2.2.2 非血液学不良反应 所有患者均有不同程度的恶心、呕吐反应, 常规给予止吐药物均能得到控制。8 例患者在化疗后出现发热、感染, 初治 3 例(17.7%), 复治 5 例(20.8%), 2 组差异无统计学意义, 主要为肺部感染; 1 例初治患者为肺结核(入院时即存在), 1 例复治患者出现败血症, 最后因严重感染死亡(4.2%)。初治组中 1 例患者化疗后出现肝功能异常(ALT 86 U/L, AST 52 U/L); 复治组中 3 例出现肝功能异常, 1 例为总胆红素升高(23.4 mmol/L), 2 例为轻度转氨酶升高(ALT 62、98 U/L, AST 54、68 U/L)。2 组均无心、肾功能损害发生。

2.3 不同分组与预后关系

完成 4 周期化疗的 32 例患者中, 中位随访时间为 20 月(1~48 月), 32 位患者随访中有 6 例患者复发(6/18, 33.3%), 2 年 OS 率及 DFS 率分别为 59.1% 和 35%, 其中初治组及复治组的复发率、2 年 OS 率及 2 年 DFS 率见表 3, 结果表明, 初治组 2 年预后均优于复治组, 特别以 2 年 DFS 具有统计学差异; 而不同分组的 OS 曲线及 DFS 曲线见图 1~2。

表 2 2 组血液毒性发生率比较

Tab.2 Comparison of hematologic toxicity between two groups

组别	中性粒细胞下降率		血红蛋白下降率		血小板下降率	
	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级
初治组(n=17)	94.1% (16/17)	35.3% (6/17) ^a	29.4% (5/17)	0 (0/17) ^a	52.9% (9/17)	23.5% (4/17) ^a
复治组(n=24)	100.0% (24/24)	58.3% (14/24)	29.2% (7/24)	4.2% (1/24)	66.7% (16/24)	37.5% (9/24)
总数(n=41)	97.6% (40/41)	48.8% (20/41)	29.3% (12/41)	2.4% (1/41)	61.0% (25/41)	31.7% (13/41)
F 值	0.310	2.110	0.000	0.000	0.788	0.897
P 值	0.861	0.146	1.000	1.000	0.375	0.344

注: I~II 级: 与复治组比较, $P>0.05$; III~IV 级: 与复治组比较, a, $P>0.05$

表 3 2 组中远期预后比较
Tab.3 Comparison of mid-long-term prognosis
between two groups

组别	复发率 (%, n/n)	2年 OS 率 (%, $\bar{x} \pm s$)	2年 DFS 率 (%, $\bar{x} \pm s$)
初治组 (n=14)	20.0% (2/10)	77.1 $\pm$ 11.7	53.6 $\pm$ 14.5
复治组 (n=18)	50.0% (4/8)	47.3 $\pm$ 13.3	20.8 $\pm$ 9.9
F 值	0.703	1.32	3.92
P 值	0.402	0.250	0.040 0

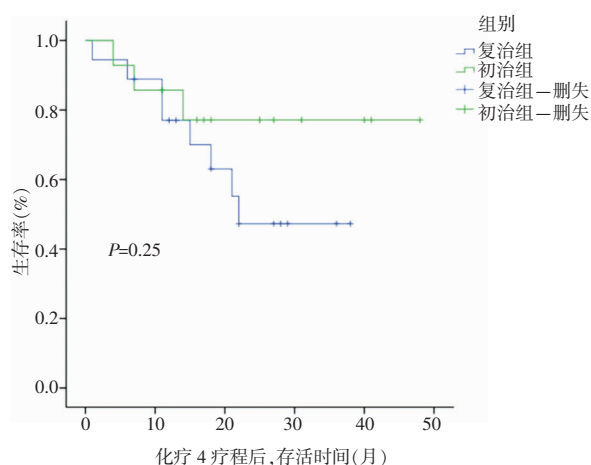


图 1 不同分组的 OS 曲线

Fig.1 Comparison of OS between two groups

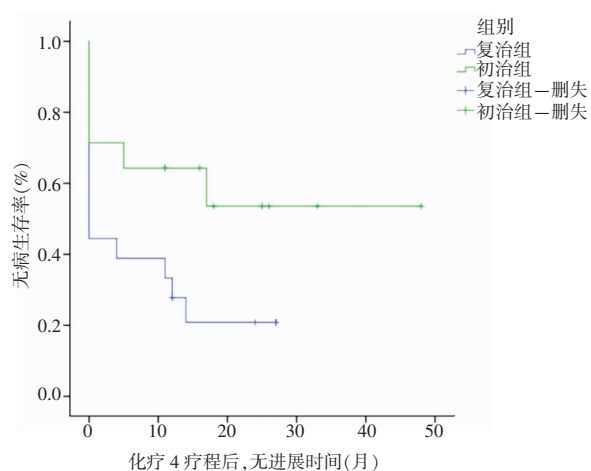


图 2 不同分组的 DFS 曲线

Fig.2 Comparison of DFS between two groups

3 讨论

我国 CLL 发生率低于国外,但近年来随着生活水平的提高,发病率逐渐上升。CLL 传统治疗方案包括苯丁酸氮芥及 COP、CHOP 等多以烷化剂为主的治疗方案,但缓解率低,尤其对于原发或继发耐药和复治患者疗效更差。随着对 CLL 治疗的新药研

究,如 Flu 及利妥昔单抗等药物的应用,CLL 患者获得较高的缓解率和持续缓解时间。

Flu 是嘌呤类似物,对分裂期和静止期的淋巴细胞具有选择性抑制作用,其作用机制抑制处于静止期细胞脱氧核苷酸(deoxyribonucleic acid,DNA)的修复及处于分裂期细胞 DNA 的合成,阻断核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)转录并抑制其后的蛋白质合成,其生物活性不易受腺苷脱氨酶作用而失活^[4-5]。目前,Flu 主要毒副作用是骨髓抑制(以 WBC 及 PLT 少为主),免疫功能抑制(感染)。由于 Flu 能长时间抑制 T 细胞免疫活性,使 CD4 计数和 IgG 水平下降,导致机体免疫力低下,感染发生率较高,故在应用过程中需高度警惕卡氏肺囊虫肺炎等机会性感染,适时予以预防感染治疗^[6-8]。Rai 等^[9]采用随机对照实验治疗 509 例初治 CLL 患者,结果提示与传统苯丁酸氮芥组(CR 率 3%,PR 率 33%)比较,Flu 组(CR 率 20%,PR 率 43%)效果更佳,且 DFS 及 OS 时间延长。而 CTX 是双功能烷化剂及细胞周期非特异性药物,主要作用于 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成^[10]。此外,有研究证实 Flu 能抑制 CTX 造成的 DNA 链断裂修复^[11]。目前大量研究表明^[12-14],FC 方案比苯丁酸氮芥、COP、CHOP 及单用 Flu 等方案疗效更佳;但在经其他方案化疗后无效或复发的情况下,CLL 患者重新使用 FC 方案是否能取得较好的疗效?鉴于此,本研究分组观察经 FC 方案治疗的 41 例 CLL 患者的疗效及其不良反应,结果显示,其总 CR 率、PR 率及 OR 率分别为 41.5%、36.6%及 78.1%,其中初治组 CR 率及 OR 率(58.8%及 82.4%)与复治组(29.1%及 75%)比较无统计学差异。结果表明:①FC 方案对部分其他化疗方案治疗无效或复发的患者仍有效,提示 FC 方案与其他部分化疗方案无交叉耐药反应或交叉耐药反应小;②FC 方案对初治及复治的 CLL 患者均有一定的疗效,但 2 组间疗效没有统计学差异。导致以上结果的原因考虑:①该组临床研究样本量偏小;②缺乏进一步细化危险分层分组;而由于前期条件限制未进行免疫表型及荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测故无法从分子层面进行预后评估及分析。为此,可在后续的临床研究中加大样本量及以上问题进行深入研究探讨。此外,本研究发现 FC 方案治疗 CLL 起效缓慢,一般需 3 个疗程起效,达到完全缓解。而 FC 方案化疗毒副作用主要表现为骨髓抑

制及感染,复治组骨髓抑制情况与初治组比较无统计学意义,表明 FC 方案在既往多次化疗毒副作用叠加后不良反应比之初次治疗者未见明显增加,大部分患者能耐受。此外,有研究报道,CLL/PL 具有较强的增殖和抗凋亡活性,且在临床表现、细胞遗传学、分子生物学和预后等方面较经典 CLL 差,更具侵袭性^[15-16],本研究中 3 例 CLL/PL 无论是初治组或复治组疗效均差,这与李学刚等^[17]报道相似。

在疗效预后方面,本研究结果显示采用并完成 4 周期 FC 方案化疗的患者中,2 年 OS 率及 DFS 率分别为 59.1% 和 35%,其中初治组 2 年 DFS 率明显优于复治组,而 2 组间 2 年 OS 率无明显差异。结果表明,FC 方案能改善患者的预后,对初治及复治的 CLL 患者近期疗效可,而远期疗效有待进一步观察。结果提示首选方案为含 Flu 的化疗方案,可以提高患者 DFS。这与 Schiavone 等^[18]在针对初治及复治患者的疗效一致。

综上所述,FC 方案治疗 CLL 的近期疗效好,在提高缓解率的同时,不良反应少,耐受性好,有可能改善患者的预后提高无病生存率,值得推广和应用。

参 考 文 献

- [1] Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3705-3714.
- [2] Solh M, Rai KR, Peterson BL, et al. The impact of initial fludarabine therapy on transformation to Richter syndrome or prolymphocytic leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of an intergroup trial (CALGB 9011) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(2): 252-254.
- [3] 张之南, 沈 悌. 血液诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 139-143.
- [4] Fink AM, Bottcher S, Ritgen M, et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab[J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1949-1952.
- [5] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1164-1174.
- [6] 吕书晴, 杨建民, 宋献民, 等. 氟达拉滨为主的联合化疗方案治疗低度恶性非霍奇金淋巴瘤的临床观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(9): 710-712.
- [7] Tsimberidou AM, Younes A, Romaguera J, et al. Immunosuppression and infectious complications in patients with stage IV indolent lymphoma treated with a fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone regimen[J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 345-353.
- [8] Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 804-815.
- [9] Rai KR, Peterson BL, Applebaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(24): 1750-1757.
- [10] Olivera MI, Martínez MP, Conti MI, et al. Permanent reduction of mandibular size and bone stiffness induced in post-weaning rats by cyclophosphamide[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(1): 6-11.
- [11] Yamauchi T, Nowak BJ, Keating MJ, et al. DNA repair initiated in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes by 4-hydroperoxycyclophosphamide is inhibited by fludarabine and clofarabine[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(11): 3580-3589.
- [12] 王 欣, 刘 林, 陈建斌等. 氟达拉滨联合环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1210-1212.
- [13] Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 230-239.
- [14] Leporrier M, Chevert S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients[J]. *Blood*, 2001, 98(8): 2319-2325.
- [15] Frezzato F, Gattazzo C, Martini V, et al. HS1, a Lyn kinase substrate, is abnormally expressed in B-chronic lymphocytic leukemia and correlates with response to fludarabine-based regimen[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39902.
- [16] Bueso-Ramos CE, Ferrajoli A, Medeiros LJ, et al. Aberrant morphology, proliferation, and apoptosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Hematology*, 2004, 9(4): 279-286.
- [17] 李学刚, 钟淑萍, 谢 锋, 等. 伴幼淋巴细胞增多的慢性淋巴细胞白血病三例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21(10): 620-622.
- [18] Schiavone EM, De SM, Palmieri S, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2003, 71(1): 23-28.

(责任编辑: 关蕴良)