

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.016

MA 诱导方案与 DA 诱导方案对老年急性髓系白血病患者血清炎症因子及复发率的影响*

宋通微^{1,2} 杜新^{1,3Δ} 陈晓冰² 李雄根² 曹轶璇⁴

(1 广州医科大学研究生院 广东 广州 510182; 2 深圳市人民医院全科医学科 广东 深圳 518020; 3 深圳市第二人民医院血液内科 广东 深圳 518119; 4 深圳市人民医院血液内科 广东 深圳 518020)

摘要 目的:探讨米托蒽醌联合阿糖胞苷(MA 方案)与柔红霉素联合阿糖胞苷(DA 方案)对老年急性髓系白血病(AML)患者血清炎症因子及复发率的影响。**方法:**选取 2015 年 1 月~2018 年 1 月期间深圳市人民医院收治的老年 AML 患者 129 例,根据治疗方案的不同将患者分为 DA 组(n=64, DA 方案治疗)和 MA 组(n=65, MA 方案治疗),比较两组患者疗效、炎症因子、不良反应及复发情况。**结果:**MA 组治疗后的临床总有效率高于 DA 组($P<0.05$)。两组患者治疗后血清干扰素 γ 诱导蛋白-10(IP-10)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)及可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)水平均降低,且 MA 组低于 DA 组($P<0.05$)。MA 组完全缓解患者中累计复发率低于 DA 组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**与 DA 诱导方案相比,MA 诱导方案治疗老年 AML 患者,可有效改善炎症因子水平,减少复发,且用药安全性较好。

关键词:米托蒽醌;柔红霉素;老年;急性髓系白血病;炎症因子;复发率

中图分类号:R733.71 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)01-79-04

The Effect of MA Induction and DA Induction on Inflammatory Factors and Recurrence Rate in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia*

SONG Tong-wei^{1,2}, DU Xin^{1,3Δ}, CHEN Xiao-bing², LI Xiong-gen², CAO Yi-xuan⁴

(1 Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510182, China;

2 Department of General medicine, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518020, China;

3 Department of Hematology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518119, China;

4 Department of Hematology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of mitoxantrone combined with cytarabine (MA) and daunorubicin combined with cytarabine (DA) on inflammatory factors and recurrence rate in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 129 elderly AML patients who were admitted to Shenzhen People's Hospital from January 2015 to January 2018 were selected, the patients were divided into DA group (n=64, DA scheme treatment) and MA group (n=65, MA scheme treatment) according to different treatment schemes, the curative effect, inflammatory factors, adverse reactions and recurrence rate of the two groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate of MA group was higher than that of DA group after treatment ($P<0.05$). The levels of IFN- γ - inducible protein-10 (IP-10), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) were all decreased of the two groups after treatment, and the level of MA group was lower than that of DA group ($P<0.05$). The cumulative recurrence rate in patients with complete remission of group MA was lower than that of group DA ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with DA induction program, MA induction program can effectively improve the level of inflammatory factors and reduce the recurrence of elderly AML patients, and has better drug safety.

Key words: Mitoxantrone; Daunorubicin; Elderly; Acute myeloid leukemia; Inflammatory factors; Recurrence rate

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-79-04

前言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是白血病中的一种,主要是由于骨髓中髓系定向造血干细胞变异,使得

骨髓髓系细胞分化受阻,导致机体正常造血受抑,外周血中红细胞、血小板及白细胞出现异常,并在体内各器官、组织中广泛浸润,引起感染、出血、贫血的一种疾病^[1-3]。老年患者在成人 AML 中所占比例较高,达 50%以上,且随着老龄化趋势的加

* 基金项目:广东省科技计划项目(2016A020216071)

作者简介:宋通微(1975-),女,在职硕士,副主任医师,研究方向:血液疾病,E-mail: songtongwei113@163.com

Δ 通讯作者:杜新(1961-),男,博士,主任医师,研究方向:血液疾病,E-mail: 2269560552@qq.com

(收稿日期:2020-04-23 接受日期:2020-05-18)

刷,老年 AML 的发病率呈逐年递增趋势^[4,5]。因此,探讨老年 AML 的诱导治疗越来越受到关注及重视。现临床针对老年 AML 的治疗尚无统一方案,在 AML 诱导方案中,柔红霉素联合阿糖胞苷(DA 方案)是标准诱导缓解方案,但不少临床实践证实其存在耐药、心脏毒性强等诸多不足,在临床应用上受限^[6,7]。米托蒽醌联合阿糖胞苷(MA 方案)是近年来新兴的用于治疗老年 AML 的化疗方案,但有关其能否取代 DA 方案而成为标准诱导缓解方案尚存在一定的争议^[8,9]。鉴于此,本研究对比了 MA 诱导方案与 DA 诱导方案对老年 AML 患者的疗效及两种方案对老年 AML 患者血清炎症因子、复发率及不良反应的影响,以期临床治疗老年 AML 的诱导方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月~2018 年 1 月期间深圳市人民医院收治的 129 例老年 AML 患者。纳入标准:(1)参考《急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)》^[10]中有关 AML 的相关标准;(2)临床除发热、骨痛、淋巴结肿大等一般症状外,无其他特异性表现;(3)经骨髓穿刺确诊;(4)年龄 ≥ 60 岁;(5)患者及其家属知情本研究且签署同意书;(6)均符合化疗指征者。排除标准:(1)合并凝血功能障碍者;(2)合并其他系统肿瘤者;(3)合并心肝肾等重要脏器功能不全者;(4)合并有其他严重的血液系统疾病者;(5)合并精神障碍,无法配合治疗者;(6)存在肢体活动障碍者。根据治疗方案的不同将患者分为 DA 组($n=64$)和 MA 组($n=65$),其中 DA 组男 34 例,女 30 例,年龄 60~83 岁,平均(74.38 ± 3.27)岁;法英美(French-British-American, FAB)急性白血病分型:M1 型 10 例,M2 型 13 例,M4 型 15 例,M5 型 14 例,M6 型 12 例;体质量指数 20.9~27.6 kg/m²,平均(23.86 ± 1.39)kg/m²。MA 组男 36 例,女 29 例,年龄 63~79 岁,平均(75.07 ± 4.38)岁;FAB 急性白血病分型:M1 型 12 例,M2 型 15 例,M4 型 16 例,M5 型 15 例,M6 型 7 例;体质量指数 20.7~26.9 kg/m²,平均(24.07 ± 1.27)kg/m²。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组化疗期间均给予保肝、止吐及营养支持治疗,同时对出现感染患者给予抗生素治疗,对于骨髓抑制期白细胞计数 $<10\times 10^9/L$ 、血小板过低及有出血风险及血红蛋白含量 $<60 g/L$ 的患者,分别给予输注粒细胞集落刺激因子、血小板、红细胞。

在此基础上,DA 组给予 DA 方案诱导治疗,具体如下:柔红霉素(深圳万乐药业有限公司,规格:20 mg(按 C₂₇H₂₉NO₁₀ 计),国药准字 H44024361)40~55 mg/(m²·d),静脉滴注,d1~3;阿糖胞苷(辰欣药业股份有限公司,规格:50 mg,国药准字 H20084073)100~150 mg/(m²·d),静脉滴注,d1~7。MA 组给予 MA 方案诱导治疗,具体如下:米托蒽醌(上海凯茂生物医药有限公司,规格:5 mg (以米托蒽醌计),国药准字 H20093281)6~10 mg/(m²·d),静脉滴注,d1~3;阿糖胞苷 100~150 mg/(m²·d),静脉滴注,d1~7。两组均以 21d 为一个治疗周期,视患者耐受情况开展 4~6 个周期治疗。

1.3 观察指标

(1)记录两组患者治疗后的临床疗效。疗效标准如下所示^[11]:完全缓解:血小板 $>100\times 10^9/L$,临床症状如贫血、细胞浸润、发热等症状消失,血红蛋白 $>100 g/L$,骨髓象未出现异常,血象白细胞分类未发现幼稚细胞,中性粒细胞 $>1.5\times 10^9/L$;部分缓解:临床症状、血象、骨髓象中有两项以上未达到完全缓解的标准;无缓解:临床症状、血象、骨髓象中均未能达到完全缓解的标准者;总有效率=完全缓解率+部分缓解率。(2)于治疗前、治疗后采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,采用日立公司生产的 LW450 离心机,经离心半径 7 cm,4500 r/min 离心 12 min,分离待测。采用购自上海研谨生物科技有限公司的试剂盒,按照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附法检测血清干扰素 γ 诱导蛋白-10 (Inducible protein-10, IP-10)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 及可溶性细胞间黏附分子 1 (Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)水平。(3)记录两组治疗期间不良反应状况。(4)所有患者均于治疗结束后采用门诊复查的方式随访 12 个月,记录两组完全缓解的患者随访 3 个月、随访 6 个月、随访 12 个月的复发率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据处理与分析,计量资料与计数资料分别用($\bar{x}\pm s$)、[n(%)]表示,组间比较分别采用 t 检验、 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

MA 组治疗后的临床总有效率高于 DA 组($P<0.05$);详见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	Complete remission	Partial remission	No relief	Total effective rate
DA group(n=64)	14(21.88)	25(39.06)	15(23.44)	39(60.94)
MA group(n=65)	21(32.31)	31(47.69)	13(20.00)	52(80.00)
χ^2				5.639
P				0.018

2.2 炎症因子水平比较

两组患者治疗前血清 IP-10、MIP-1 α 、sICAM-1 水平比较无差异($P>0.05$);两组患者治疗后血清 IP-10、MIP-1 α 、sICAM-1

水平均降低,且 MA 组低于 DA 组($P<0.05$);详见表 2。

2.3 两组完全缓解患者复发率比较

MA 组完全缓解患者中随访 3 个月、6 个月、12 个月复发

的例数分别为 6 例、2 例、1 例, 累计复发率为 42.86%(9/21); 全缓解患者的累计复发率相比差异有统计学意义($\chi^2=6.439$, $P=0.011$)。DA 组完全缓解患者中随访 3 个月、6 个月、12 个月复发的例数分别为 7 例、3 例、2 例, 累计复发率为 85.71%(12/14)。两组完

表 2 炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	IP-10($\mu\text{g/L}$)		MIP-1 α (ng/L)		sICAM-1($\mu\text{g/L}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
DA group(n=64)	2.68 \pm 0.52	1.95 \pm 0.46*	201.16 \pm 23.74	175.44 \pm 24.37*	451.98 \pm 29.14	374.69 \pm 34.31*
MA group(n=65)	2.63 \pm 0.48	1.17 \pm 0.31*	197.99 \pm 26.59	128.12 \pm 25.63*	450.97 \pm 34.23	262.44 \pm 28.49*
t	0.568	11.309	0.714	10.743	0.180	20.229
P	0.571	0.000	0.477	0.000	0.857	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较无差异($P > 0.05$); 详见表 3。

表 3 两组不良反应发生率比较【例(%)】

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	Abnormal blood system	Gastrointestinal Response	Alopecia	Cardiac abnormalities	Hepatotoxicity	Myelosuppression	Total incidence rate
DA group(n=64)	5(7.81)	12(18.75)	8(12.50)	7(10.94)	3(4.69)	3(4.69)	38(59.38)
MA group(n=65)	4(6.15)	10(15.38)	6(9.23)	2(3.08)	4(6.15)	8(12.31)	34(52.31)
χ^2							1.606
P							0.205

3 讨论

白血病是造血系统克隆性疾病之一, 主要是因为接触亚硝胺类、苯类及有毒化学物质、受到相当剂量的辐射或被一些 RNA 病毒感染所造成的严重疾病^[12,13]。白血病按照细胞源性可以分为 AML、急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 等, 其中 AML 多发于成人, 而 ALL 则多发于油田、污染区的儿童(0~9 岁), 成人较少^[14,15]。AML 患者的治疗通常给予联合化疗方案, 即根据患者的病症实施 " 诱导化疗 ", 若诱导化疗后 AML 患者的病情有显著的改善, 则可给予强化化疗以进一步巩固病情。与年轻的 AML 患者相比, 老年 AML 患者由于基础疾病较多、体能状况较差、脏器功能衰退、合并感染、出血较重等诸多原因, 致使老年 AML 患者诱导缓解率低^[16,17]。因此, 探讨一种快速有效的诱导缓解方案对于改善老年 AML 患者的预后具有积极的临床意义。DA 是国际公认的诱导缓解方案, 但近年来不断有研究证实 DA 诱导方案存在着耐药性高、复发率高、心脏累积毒性等诸多不足, 限制了 DA 方案在临床中的应用^[18,19]。随着对 AML 的研究的深入, MA 方案的应用日益受到关注, MA 方案中米托蒽醌是一种抗生素类抗肿瘤药物, 可发挥较好的抗肿瘤作用^[20]。

本次研究结果显示, MA 组治疗后的临床总有效率高于 DA 组, 且 MA 组完全缓解患者中累计复发率低于 DA 组, 可见与 DA 诱导方案相比, MA 诱导方案治疗可有效改善老年 AML 患者预后。分析其原因, 柔红霉素属蒽环类药物, 主要通过嵌合于 DNA 碱基对之间并紧密地结合到 DNA 上, 造成

DNA 空间结构的障碍, 这种作用机制虽然能在白血病细胞增殖各周期发挥一定杀伤作用, 但柔红霉素抗癌谱较窄, 对人体心脏毒性大, 一定程度上影响治疗效果^[21,22]。米托蒽醌是与蒽环类化学结构相近的蒽醌类化疗药物, 可嵌入细胞 DNA 使 DNA 断裂, 从而诱导白血病细胞凋亡^[23]。阿糖胞苷则可通过和脱氧胞苷替代进入 DNA 中, 阻止 DNA 复制, 进而影响白血病细胞代谢^[24]。既往临床研究及体外实验证明^[25,26], 阿糖胞苷与米托蒽醌联合应用可发挥协同作用, 减少白血病复发。IP-10 在实体肿瘤中呈现高表达, 既往研究证实^[27]血清 IP-10 水平与 AML 患者病情严重程度有关, 故可以作为 AML 患者病情、判断预后的生物学指标之一。鹿萍等人^[28]研究表明, MIP-1 α 在肿瘤进展、肿瘤微环境构建中发挥重要作用, 是 AML 的潜在治疗靶点。sICAM-1 在肿瘤细胞的 " 免疫逃脱 " 中发挥重要作用^[29]。本研究中两组患者治疗后血清 IP-10、MIP-1 α 、sICAM-1 水平均降低, 且 MA 组低于 DA 组, 再一次证实了 MA 诱导方案的疗效确切性, 可有效阻止疾病进展。米托蒽醌抗癌谱广, 抗肿瘤活性高, 可通过有效的杀伤白血病细胞, 逐渐恢复正常造血细胞功能, 进而改善机体内循环, 改善血清 IP-10、MIP-1 α 、sICAM-1 水平的分泌^[30]。另两组不良反应发生率比较无差异, 可见治疗安全性较好, 柔红霉素的主要不良反应为心脏毒性, 而米托蒽醌则具有心脏毒性较低, 且可逆的优点。值得注意的是, 米托蒽醌引起的骨髓抑制较柔红霉素严重, 临床需视患者具体情况给予适合的治疗方案。

综上所述, 与 DA 诱导方案相比, MA 诱导方案治疗老年 AML 患者, 可有效改善炎症因子水平, 减少复发率, 且用药安

全性较好。

参考文献(References)

- [1] Fathi E, Sanaat Z, Farahzadi R. Mesenchymal stem cells in acute myeloid leukemia: a focus on mechanisms involved and therapeutic concepts[J]. *Blood Res*, 2019, 54(3): 165-174
- [2] 张娜, 贾永前, 青胜兰, 等. 地西他滨联合 CAG 方案对急性髓系白血病患者血清 IFN- γ , HBDH 与 LDH 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(25): 4963-4966
- [3] Baek DW, Lee JM, Kim JH, et al. Favorable long-term survival using consolidation chemotherapy without allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia with wild-type NPM1 without FLT3-ITD[J]. *Blood Res*, 2019, 54(3): 189-197
- [4] Galinsky I, Coleman M, Fechter L. Midostaurin: Nursing Perspectives on Managing Treatment and Adverse Events in Patients With FLT3 Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia and Advanced Systemic Mastocytosis[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2019, 23(6): 599-608
- [5] Kopmar NE, Estey EH. New drug approvals in acute myeloid leukemia: an unprecedented paradigm shift [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2019, 17(10): 569-575
- [6] 田冬华, 甘思林, 邢海洲, 等. IA 方案和 DA 方案诱导缓解老年初治急性髓系白血病的临床疗效观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(5): 1282-1285
- [7] 罗贞. CAG 方案与 DA 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效比较 [J]. *中国基层医药*, 2013, 20(24): 3795-3796
- [8] Pardee TS, Luther S, Buyse M, et al. Devimistat in combination with high dose cytarabine and mitoxantrone compared with high dose cytarabine and mitoxantrone in older patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: ARMADA 2000 Phase III study [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(28): 3197-3208
- [9] Advani AS, Cooper B, Visconte V, et al. A Phase I/II Trial of MEC (Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine) in Combination with Ixazomib for Relapsed Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4231-4237
- [10] 中华医学会血液学分会白血病学组. 急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(6): 429-431
- [11] 张之南. 《血液病诊断及疗效标准》第 2 版[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 168-193, 214-218
- [12] Booth A, Bell T, Halhol S, et al. Using Social Media to Uncover Treatment Experiences and Decisions in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy: Patient-Centric Qualitative Data Analysis [J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21(11): e14285
- [13] Priya BV, Jain K, Mahendradas P, et al. "String of beads" appearance on fundus fluorescein angiography as a clinical clue for leukemia-related proliferative retinopathy [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(12): 2049-2051
- [14] An Q, Fan CH, Xu SM. Recent perspectives of pediatric leukemia - an update[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4 Suppl): 31-36
- [15] Tanner L, Sencer S, Hooke MC. The Stoplight Program: A Proactive Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2017, 34(5): 347-357
- [16] Sies K, Spohr C, Gründer A, et al. Gab2 is Essential for Transformation by FLT3-ITD in Acute Myeloid Leukemia [J]. *Hemasphere*, 2019, 3(2): e184
- [17] Shumilov E, Novak U, Jeker B, et al. Hematopoietic Stem Cell Mobilization With Plerixafor Is Safe and Effective in Poorly Mobilizing Acute Myeloid Leukemia Patients [J]. *Hemasphere*, 2019, 3(2): e176
- [18] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26): 2684-2692
- [19] Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(16): 1765-1780
- [20] Lv S, Li A, Wu H, et al. Observation of clinical efficacy and toxic and side effects of pirarubicin combined with cytarabine on acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3411-3417
- [21] Blair HA. Daunorubicin/Cytarabine Liposome: A Review in Acute Myeloid Leukaemia[J]. *Drugs*, 2018, 78(18): 1903-1910
- [22] Kim M, Williams S. Daunorubicin and Cytarabine Liposome in Newly Diagnosed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML With Myelodysplasia-Related Changes [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(8): 792-800
- [23] Saini NY, Cerny J, Furtado VF, et al. Elderly do benefit from induction chemotherapy: High dose mitoxantrone-based ("5 + 1") induction chemotherapy regimen in newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(2): 209-215
- [24] Halpern AB, Othus M, Huebner EM, et al. Phase I/II trial of cladribine, high-dose cytarabine, mitoxantrone, and G-CSF with dose-escalated mitoxantrone for relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms[J]. *Haematologica*, 2019, 104(4): e143-e146
- [25] Wang AY, Weiner H, Green M, et al. A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 4
- [26] Litzow MR, Wang XV, Carroll MP, et al. A randomized trial of three novel regimens for recurrent acute myeloid leukemia demonstrates the continuing challenge of treating this difficult disease [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(1): 111-117
- [27] 张兴利, 吴鹏飞, 孔荣, 等. 急性髓系白血病患者诱导化疗前后血清巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和干扰素 γ 诱导蛋白-10 水平的变化及意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40(2): 171-174
- [28] 鹿萍, 王娅婕, 郑亚伟, 等. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 促进急性髓系细胞白血病细胞生长[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2): 306-311
- [29] 林鹏, 姚海英, 周伯良, 等. IDA 联合 Ara-C 治疗初发急性髓系白血病对血清 sICAM-1, sVCAM-1 以及淋巴细胞亚群的影响 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(5): 533-536
- [30] Braess J, Amler S, Kreuzer KA, et al. Sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone(S-HAM) versus standard double induction in acute myeloid leukemia-a phase 3 study[J]. *Leukemia*, 2018, 32(12): 2558-2571