

单体核型在急性髓系白血病中的预后意义

栾彦彦 徐俊卿 黄葆华 刘小倩 刘英慧 陈丽明 初晓霞

【摘要】 目的 探讨单体核型(MK)在急性髓系白血病(AML)中的预后意义。方法 回顾性分析498例AML患者的临床资料并进行统计学分析。结果 498例AML患者中233例(46.8%)为异常核型, MK 42例, 占全部患者的8.4%及异常核型的18.0%, 最常见的为-7、-17。复杂核型(CK)70例, 占全部患者的14.1%及异常核型的30.0%。与不伴有MK的AML患者比较, 伴有MK者发病年龄较高(中位年龄62.5岁对52岁, $P=0.003$), 外周血血红蛋白浓度较低(62.5 g/L对77 g/L, $P=0.009$), 白细胞计数较低($7.0 \times 10^9/L$ 对 $11.7 \times 10^9/L$, $P=0.008$)。MK中常见的不良预后核型是复杂核型、-7、-5、7q-、5q-。单因素分析发现伴有MK的患者预后明显差于不伴有者(中位生存期分别为7.3和26.3个月, $P<0.001$)。伴有CK的患者预后亦差于不伴有者(中位生存期分别为14.8和26.3个月, $P<0.001$)。在伴有CK患者中, 伴有MK的患者预后差于不伴有者(中位生存期分别为7.4和19.2个月, $P=0.007$)。COX回归风险模型分析显示MK是AML患者独立于NCCN预后分组和CK的预后因素($HR=2.610$, 95%CI 1.632~4.175, $P<0.001$)。结论 MK是AML患者独立的不良预后因素。

【关键词】 单体性; 白血病, 髓样, 急性; 预后

Prognostic significance of monosomal karyotype in acute myeloid leukemia Luan Yanyan*, Xu Junqing, Huang Baohua, Liu Xiaoqian, Liu Yinghui, Chen Liming, Chu Xiaoxia*. Department of Hematology, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University Medical College, Yantai 264000, China

Corresponding author: Chu Xiaoxia, Email: lucychu66@163.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic significance of monosomal karyotype (MK) in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The clinical data of 498 AML patients were analyzed retrospectively. **Results** Of the 498 patients, 233 (46.8%) cases had an abnormal karyotype. 42 patients fulfilled the criteria for MK, which were 8.4% of all cases and 18.0% of patients with abnormal karyotype, respectively. The most frequent autosomal monosomies were -7 and -17. 70 patients had complex karyotype (CK), in all patients and patients with abnormal karyotype accounted for 14.1% and 30.0%, respectively. Patients with MK were associated with significantly older (median age 62.5 vs 52 years, $P=0.003$), and lower HGB concentrations (62.5 vs 77 g/L, $P=0.009$) and lower WBC counts ($7.0 \times 10^9/L$ vs $11.7 \times 10^9/L$, $P=0.008$). Among MK cases, the most frequent chromosome abnormalities were complex karyotype, -7, -5, 7q-, and 5q-. In univariate analysis, MK patients had worse survival than those without MK (7.3 months vs 26.3 months, $P<0.001$). CK patients also had poorer outcomes than patients without CK (14.8 months vs 26.3 months, $P<0.001$). In CK patients, survival was worse in MK patients than patients without MK (7.4 months vs 19.2 months, $P=0.007$). By COX analysis, MK was an independent prognostic factor, beyond NCCN criteria and CK [$HR=2.610$ (1.632-4.175), $P<0.001$]. **Conclusion** MK was an independent adverse prognostic factor in AML patients.

【Key words】 Monosomy; Leukemia, myeloid, acute; Prognosis

急性髓系白血病(AML)是一类起源于髓系造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病,其形态学、细胞遗

传学、分子生物学和免疫表型具有高度异质性。准确评估AML患者的预后在制定临床治疗策略中尤为重要。50%~60%的AML患者伴有细胞遗传学异常。复杂核型(CK)是AML患者独立的不良预后因素,近年研究证实单体核型(MK)作为一类新的细胞遗传学异常,比CK更能提示AML患者预后不良^[1-3]。我们通过回顾性分析498例成人AML患者资料,旨在探索MK在AML患者中的预后意义。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.005

作者单位: 264000 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院血液科(栾彦彦、徐俊卿、刘小倩、刘英慧、陈丽明、初晓霞), 检验科(黄葆华)

通信作者: 初晓霞, Email: lucychu66@163.com

对象和方法

1. 研究对象:2001年7月至2013年7月我院收治的经重新评估符合2008年WHO诊断标准^[4]且具有可供分析的染色体核型结果的498例成人AML患者(急性早幼粒细胞白血病除外)。

2. 染色体核型分析:患者骨髓细胞经24~48 h培养后,收集细胞常规制片,R或G显带,染色体核型根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》判定。所有入选患者诊断时染色体检测的核中期分裂象均 ≥ 20 个, ≥ 2 个细胞具有同样的染色体增加或结构重排,或者 ≥ 3 个细胞有同样的染色体丢失确认为1个异常克隆。MK是指在一个克隆内存在两个常染色体单体或一个常染色体单体伴有结构异常^[1]。CK是指同时存在 ≥ 3 种染色体异常^[5]。

3. 治疗方法:452例(90.8%)患者采用标准DA(柔红霉素 $45\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$,阿糖胞苷 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)或HA(高三尖杉酯碱 $2.0\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$,阿糖胞苷 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)或MA(米托蒽醌 $6\sim 8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$,阿糖胞苷 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$)方案进行诱导治疗。第1疗程诱导化疗结束后,参照文献^[6]标准进行疗效评估。达到完全缓解(CR)的患者,继续应用DA、HA、MA标准方案或中剂量Ara-C($2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$)为主的方案巩固和维持治疗。未达CR的患者,则采用MAC方案(米托蒽醌 $6\sim 8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$,阿糖胞苷 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 7\text{ d}$,环磷酰胺 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 第2、5天)或FLAG方案(氟达拉滨 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$,阿糖胞苷 $1\sim 2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$,G-CSF $300\text{ }\mu\text{g}/\text{d}\times 5\text{ d}$)进行再诱导治疗。46例(9.2%)患者采取姑息治疗,主要包括输血支持、羟基脲降低白细胞等。

4. 随访:所有患者随访至2014年3月31日,总体生存(OS)时间从确诊之日起至随访截止日止,死亡患者则计算至死亡日止。

5. 统计学处理:用SPSS 17.0软件进行统计分析,临床特征及实验室检查的组间比较采用U检验,率的比较采用 χ^2 检验。生存分析应用Kaplan-Meier法,用Log-rank检验进行单变量分析,并用COX回归风险模型进行多变量分析,以确定独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 细胞遗传学及分子生物学特征:根据NCCN

标准^[7-8]进行预后分组,498例AML患者中,预后良好组50例,其中t(8;21)阳性患者中2例(4.3%)伴有c-KIT突变转为预后中等。正常核型265例(53.2%),伴有单独NPM1突变102例(38.5%)或单独CBPA突变35例(13.2%)转为预后良好组,伴有FLT3-ITD突变96例(36.2%)转为预后不良组。预后不良组中复杂核型70例(14.1%)、-7 19例(3.8%)、7q- 11例(2.2%)、-5 7例(1.4%)、5q- 6例(1.2%)、t(9;22)6例(1.2%)。伴MK患者常见的不良核型是复杂核型(85.7%)、-7(28.6%)、-5(14.3%)、7q-(9.5%)、5q-(9.5%)(表1)。

表1 急性髓系白血病(AML)患者总体及伴或不伴有单体核型(MK)患者的遗传学特点[例(%)]

核型异常	AML (498例)	不伴有MK (456例)	伴有MK (42例)
预后良好组			
t(8;21)	47(9.4)	47(10.3)	0
inv(16)/t(16;16)	3(0.6)	3(0.7)	0
中等预后组			
正常核型	265(53.2)	265(58.1)	0
+8	20(4.0)	20(4.4)	0
t(9;11)	2(0.4)	2(0.4)	0
其他不属于预后良好或不良的核型	71(14.3)	68(14.9)	3(7.1)
预后不良组			
-7	19(3.8)	7(1.5)	12(28.6)
-5	7(1.4)	1(0.2)	6(14.3)
7q-	11(2.2)	7(1.5)	4(9.5)
5q-	6(1.2)	2(0.4)	4(9.5)
非t(9;11)的11q23异常	5(1.1)	5(1.1)	0
t(9;22)	6(1.2)	3(0.7)	3(7.1)
inv(3)/t(3;3)	4(0.8)	3(0.7)	1(2.4)
t(6;9)	1(0.2)	1(0.2)	0
复杂核型(≥ 3 种染色体异常)	70(14.1)	34(7.5)	36(85.7)

2. 病例特征:498例AML患者中男271例(54.4%),女227例(45.6%),中位年龄54(12~89)岁。中位随访时间为24(2~145)个月。存在骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增殖性肿瘤(MPN)病史者22例(4.4%)。患者治疗前血常规检查示:中位HGB 77(22~148)g/L,中位WBC 11.0(0.2~386.5) $\times 10^9/\text{L}$,中位PLT 39.5(1~627) $\times 10^9/\text{L}$ 。498例患者均获得可分析的染色体核型,其中伴有MK患者42例,不伴有MK患者456例。伴有MK患者发病年龄较高,外周血HGB浓度较低,WBC较低。两组AML患者在是否存在MDS或MPN病史($P=0.038$)、CK($P < 0.001$)和NCCN预后分组($P <$

0.001)方面差异亦均具有统计学意义。但是两组患者在性别、PLT、LDH等基数值方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

表2 伴单体核型(MK)急性髓系白血病(AML)患者的病例特征[例(%)]

特征	不伴有MK组	伴有MK组	P值
性别(例,男/女)	245/211	26/16	0.309
年龄			
M(范围)(岁)	52(12~89)	62.5(26~87)	0.003
≤60岁[例(%)]	301(66.0)	20(47.6)	0.017
>60岁[例(%)]	155(34.0)	22(52.4)	
WBC			
M(范围)($\times 10^9/L$)	11.7(0.19~386.5)	7.0(0.32~59)	0.008
≤ $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	397(87.1)	42(100)	0.026
> $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	59(12.9)	0	
HGB			
M(范围)(g/L)	77(22~146)	62.5(32~148)	0.009
≤60 g/L[例(%)]	99(21.7)	20(47.6)	0.000
>60 g/L[例(%)]	357(78.3)	22(52.4)	
PLT			
M(范围)($\times 10^9/L$)	39(1~627)	44.5(4~394)	0.375
≤ $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	384(84.2)	35(83.3)	0.882
> $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	72(15.8)	7(16.7)	
LDH[U/L, M(范围)]	372(81~5 986)	474(147~2 103)	0.395
MDS或MPN病史			0.038
是	17(3.7)	5(11.9)	
否	439(96.3)	37(88.1)	
CK			0.000
是	34(7.5)	36(85.7)	
否	422(92.5)	6(14.3)	
NCCN分组			0.000
预后良好	50(11.0)	0	
预后中等	350(76.7)	3(7.1)	
预后不良	56(12.3)	39(92.9)	

注:MDS:骨髓增生异常综合征;MPN:骨髓增殖性肿瘤;CK:复杂核型

3. MK发生率及FAB亚型分布:在498例AML患者中,单体核型42例(8.4%),其中1条常染色体单体同时伴有结构异常15例(35.7%),≥2条常染色体单体27例(64.3%)。单体发生于所有常染色体,最常见的是-7(12例,28.6%),其后依次为-17(9例,21.4%)、-20(7例,16.7%)、-5(6例,14.3%)。按照FAB标准分型,在42例伴有MK患者中, M_2 20例(47.6%), M_5 10例(23.8%), M_6 6例(14.3%), M_4 4例(9.5%), M_1 2例(4.8%);不伴有MK患者的FAB亚型依次为 M_2 227例(49.8%), M_5 115例(25.2%), M_4 59例(12.9%), M_1 30例(6.6%), M_6 22例(4.8%), M_0 3例(0.7%),两组FAB亚型分布的差异无统计学

意义($P=0.342$)。

4. 疗效分析:498例AML患者中,11例死于化疗前严重并发症(其中伴有MK患者3例,不伴有MK患者8例),35例患者采用姑息治疗。452例(90.8%)AML患者行诱导化疗,伴有MK患者35例(83.3%),不伴有MK患者417例(91.4%),两者之间差异无统计学意义($P=0.144$)。伴有MK与不伴有MK患者的CR率分别为20.0%和61.4%,中位生存期分别为7.3(0.07~62.1)和26.3(0.03~144.3)个月,两者相比差异均有统计学意义(P 值均 < 0.001)。

5. MK和预后的关系:498例AML患者中,233例(46.8%)伴有异常核型,其中伴MK患者42例,占全部患者的8.4%和异常核型患者的18.0%。伴CK患者70例,占全部患者的14.1%和异常核型患者的30.0%。此外,42例伴有MK患者中36例(85.7%)同时伴有CK,而70例伴有CK患者中36例(51.4%)同时伴有MK。

单因素分析发现伴有MK患者的预后明显差于不伴有MK患者($P < 0.001$)(图1)。伴有CK患者的预后亦差于不伴CK患者(中位生存期分别为14.8和26.3个月, $P < 0.001$)(图2)。在伴有CK患者中,同时伴有MK患者的预后差于不伴有MK患者(中位生存期分别为7.4和19.2个月, $P=0.007$)(图3)。此外,通过单因素分析还发现年龄($P=0.017$)和NCCN预后分组($P < 0.001$)为影响AML患者生存的预后因素。其他因素如性别($P=0.987$)、MDS或MPN病史($P=0.632$)、HGB($P=0.107$)、WBC($P=0.289$)和PLT($P=0.369$)等与预后无显著相关性。

对单因素分析 $P < 0.15$ 的危险因素,如年龄、CK、MK、NCCN预后分组和HGB纳入COX回归风

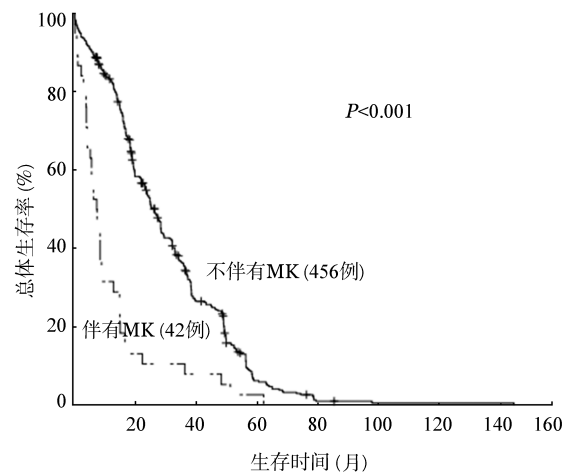


图1 伴有和不伴有单体核型(MK)急性髓系白血病患者的生存曲线

险模型进行分析,结果显示MK是AML患者独立于NCCN预后分组和CK外的预后因素(表3)。

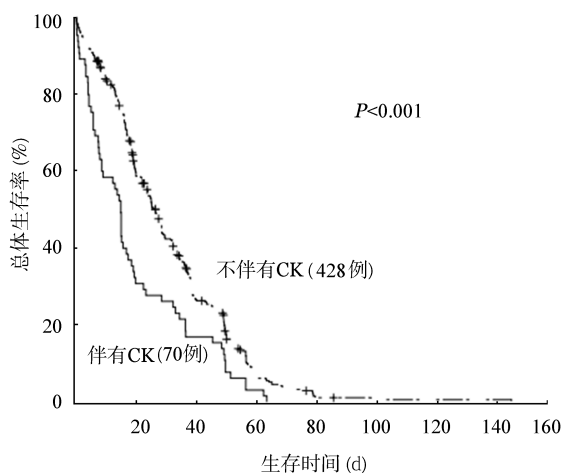


图2 伴有和不伴有复杂核型(CK)急性髓系白血病患者生存曲线

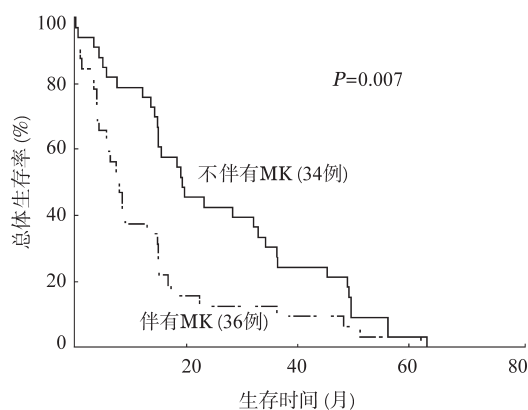


图3 在伴有复杂核型急性髓系白血病患者中同时伴有和不伴有单体核型(MK)患者的生存曲线

表3 COX回归风险模型多因素分析急性髓系白血病患者预后影响因素

影响因素	HR	95%CI	P值
年龄(≤ 60 岁/ > 60 岁)	1.154	0.938 ~ 1.420	0.177
伴单体核型(是/否)	2.610	1.632 ~ 4.175	0.000
伴复杂核型(是/否)	0.941	0.611 ~ 1.449	0.781
NCCN分组	1.044	0.813 ~ 1.341	0.735
HGB(≤ 90 g/L/ > 90 g/L)	0.843	0.678 ~ 1.049	0.126

讨 论

本研究证实MK是独立于年龄、CK和NCCN预后分组的不良预后因素,在临床实践中结合MK及NCCN预后分组可以进一步提高对AML患者预后判断的准确性。

MK的发生率较低,国内外研究报道MK的发生率为9%~15%^[1-2,9-12],本研究中MK的发生率为

8.4%。而伴有MK患者预后极差,Breems等^[1]研究发现,在15~60岁AML患者中,伴MK患者比伴CK患者更加预后不良,其4年OS率仅为4%。2010年SWOG组分析1344例16~88岁AML患者进一步证实上述观点,伴有MK患者4年OS率为3%^[9]。我们的研究结果与国外报道基本一致,伴有MK患者中位生存期仅7.3个月,3年OS率约为6.2%。

本研究中伴有MK患者发病年龄偏高、白细胞计数和血红蛋白含量偏低,与Kayser等^[2]报道一致,考虑与随着年龄的增加,细胞遗传学异常的比例增加有关。伴有MK患者中常见的单体是-7、-17。伴有MK患者不良预后核型占92.9%,常见核型是复杂核型、-7、-5、7q-、5q-。

伴有MK患者是一组预后不良群体,常规化疗缓解率低,复发率高,长期生存率低。有学者认为以大剂量阿糖胞苷为基础的化疗方案可以在一定程度上提高伴有MK患者的长期生存率^[13-14]。Fang等^[15]研究发现,伴有MK患者行异基因造血干细胞移植,4年无病生存率升至25%,尽管仍低于不伴有MK患者的56%,但明显高于单纯化疗患者的3%~9%。随后其他研究组也证实移植可提高伴有MK患者的长期生存率,但此类患者仍具有复发率高、中位复发时间短的特点^[2,16-17]。

目前关于MK的发生机制尚不明确,可能与存在多重耐药基因和TP53异常(缺失或突变)有关^[18-20]。Rücker等^[19]报道TP53异常可能导致染色体不稳定性增加,使CK和MK更容易产生。

综上所述,本研究显示临床实践中结合MK、CK和NCCN预后分组可以对AML患者预后作进一步判断,而如何将MK纳入预后积分系统以更准确地判断AML患者的预后,准确选择治疗方案是我们今后研究的重点。随着对AML生物学特点认识的进一步加深,从细胞遗传学和分子机制探讨疾病本质,进行精确的预后分层,据此制定患者的治疗策略将更趋合理。

参 考 文 献

- [1] Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (29): 4791-4797.
- [2] Kayser S, Zucknick M, Döhner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies [J]. Blood, 2012, 119 (2): 551-558.

- [3] Voutiadou G, Papaioannou G, Gaitatzi M, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia defines a distinct subgroup within the adverse cytogenetic risk category [J]. *Cancer Genet*, 2013, 206(1-2): 32-36.
- [4] Schiffer CA. World Health Organization and international prognostic scoring system: the limitations of current classification systems in assessing prognosis and determining appropriate therapy in myelodysplastic syndromes [J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(1): 3-7.
- [5] Slovak ML, Kopeccky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4075-4083.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-134.
- [7] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1909-1918.
- [8] Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1677-1683.
- [9] Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience [J]. *Blood*, 2010, 116(13): 2224-2228.
- [10] Perrot A, Luquet I, Pigneux A, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities [J]. *Blood*, 2011, 118(3): 679-685.
- [11] Yang XF, Sun AN, Yin J, et al. Monosomal karyotypes among 1147 Chinese patients with acute myeloid leukemia: prevalence, features and prognostic impact [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5421-5426.
- [12] 冯茹, 刘辉, 常乃柏, 等. 单体核型成人急性髓系白血病临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5): 393-396.
- [13] Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11): 1027-1036.
- [14] Medeiros BC, Othus M, Appelbaum FR. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(22): 2167-2168.
- [15] Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1490-1494.
- [16] Oran B, Dolan M, Cao Q, et al. Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(3): 356-364.
- [17] Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, et al. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 915-918.
- [18] Ahn HK, Jang JH, Kim K, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia predicts adverse treatment outcome and associates with high functional multidrug resistance activity [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(1): 37-41.
- [19] Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome [J]. *Blood*, 2012, 119(9): 2114-2121.
- [20] Gaillard JB, Chiesa J, Reboul D, et al. Monosomal karyotype routinely defines a poor prognosis subgroup in acute myeloid leukemia and is frequently associated with TP53 deletion [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(2): 336-337.

(收稿日期:2014-10-05)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:投稿请登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),打开首页作者服务中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”,对论文写作有明确要求。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页在线办公中的“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部