

# FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病的临床特征和预后因素

林冬 魏辉 王迎 周春林 刘兵城 刘凯奇 官本法 魏述宁  
张广吉 刘云涛 弓晓媛 邱少伟 秘营昌 王建祥

**【摘要】** 目的 探讨FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病(AML)的临床特征和预后因素,为FLT3-ITD突变阳性AML患者的预后评估提供更多证据。方法 收集98例FLT3-ITD突变阳性AML初诊患者的临床资料,对其临床特征与预后的相关性进行统计学分析。结果 98例FLT3-ITD突变阳性AML患者初诊时中位WBC  $58.2(0.3\sim 461.8)\times 10^9/L$ ,外周血原始细胞绝对计数中位数 $42.2(0\sim 397.1)\times 10^9/L$ 。71例细胞遗传学中高危组患者1个疗程完全缓解(CR)率为60.6%,原发耐药率为26.8%。单因素分析结果显示外周血原始细胞绝对计数低是影响患者1个疗程CR的良好预后因素( $P=0.009$ )。多因素分析结果显示,1个疗程达CR( $HR=0.395, 95\%CI 0.183\sim 0.850, P=0.001$ )及第1次CR期行异基因造血干细胞移植( $HR=0.180, 95\%CI 0.043\sim 0.752, P=0.018$ )是影响患者无复发生存的良好预后因素,1个疗程达CR( $HR=0.251, 95\%CI 0.121\sim 0.523, P<0.001$ )及外周血原始细胞绝对计数低( $HR=0.219, 95\%CI 0.088\sim 0.545, P=0.003$ )是影响患者总生存的良好预后因素。结论 外周血原始细胞计数低的FLT3-ITD突变阳性AML患者预后相对良好,1个疗程达CR和第1次CR期行异基因造血干细胞移植是改善FLT3-ITD突变阳性AML患者预后的重要治疗策略。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; 基因,FLT3; DNA突变分析; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金重点项目(81430004);天津市自然科学基金(15JCYBJC25700、15JCYBJC25000)

**The clinical and prognostic significance of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD** Lin Dong, Wei Hui, Wang Ying, Zhou Chunlin, Liu Bingcheng, Liu Kaiqi, Gong Benfa, Wei Shuning, Zhang Guangji, Liu Yuntao, Gong Xiaoyuan, Qiu Shaowei, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wei Hui, Email: weihui@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance and prognosis factors of acute myeloid leukemia (AML) with FLT3 mutation-internal tandem duplication (FLT3-ITD) and provide more evidence for prognosis evaluation in AML with FLT3-ITD. **Methods** The clinical characteristics and outcomes of 98 AML with FLT3-ITD were analyzed. **Results** In patients with FLT3-ITD positive AML, the median of WBC and peripheral blood blast at initial diagnosis were  $58.2(0.3\sim 461.8)\times 10^9/L$  and  $42.2(0\sim 397.1)\times 10^9/L$ , respectively. The complete remission (CR) rate after one course induction therapy was 60.6% in 71 patients with intermediate or adverse risk. The primary refractory rate was 26.8% in 71 patients with intermediate or adverse risk. The lower number of peripheral blood blast was a favorable factor to achieve CR after one course induction therapy ( $P=0.009$ ). CR after one course ( $HR=0.395, 95\%CI 0.183\sim 0.85, P=0.001$ ) and allo-transplantation in CR<sub>1</sub> ( $HR=0.180, 95\%CI 0.043\sim 0.752, P=0.018$ ) favored longer relapse-free survival (RFS). CR after one course ( $HR=0.251, 95\%CI 0.121\sim 0.523, P<0.001$ ) and lower number of peripheral blood blast ( $HR=0.219, 95\%CI 0.088\sim 0.545, P=0.003$ ) favored longer overall survival (OS) in AML with FLT3-ITD. **Conclusion** FLT3-ITD positive AML with lower number of peripheral blood blast has a relative favorable prognosis. CR after one course and allo-transplantation in CR<sub>1</sub> are important strategy to improve prognosis in AML with FLT3-ITD.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Gene, FLT3; DNA mutational analysis; Prognosis

**Fund program:** State Key Program of National Natural Science of China(81430004); Tianjin Natural Science Foundation(15JCYBJC25700, 15JCYBJC25000)

FLT3 基因位于染色体 13q12, 包含 24 个外显子, 编码 993 个氨基酸, 属于 III 型受体酪氨酸激酶 (RTK) 受体亚家族<sup>[1-2]</sup>, FLT3 基因在造血细胞增殖和分化过程中具有重要作用<sup>[3-5]</sup>。突变的 FLT3 能够在非配体依赖的条件下发生自身磷酸化和组成性激活, 进而引起下游异常的信号转导, 影响正常造血系统的发育, 产生抗凋亡和分化阻滞的致癌作用<sup>[6-7]</sup>。FLT3 基因的内部串联重复突变 (ITD) 及点突变与急性髓系白血病 (AML) 的发生发展密切相关, FLT3-ITD 突变是 AML 的独立不良预后因素<sup>[8-9]</sup>。但是, 近年有研究者发现, FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者的预后并不是均质的, 一些 FLT3-ITD 突变负荷低患者的预后要好于负荷高的患者, 这部分突变负荷低的患者并不能从异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 中获益<sup>[10]</sup>。目前国内绝大多数单位并没有开展 FLT3-ITD 突变负荷的检测。我们通过分析 98 例 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者的临床资料, 探讨 FLT3-ITD 突变阳性 AML 的临床特征和预后因素。

### 病例与方法

1. 病例: 1999 年 6 月至 2010 年 10 月在我院白血病诊断治疗中心就诊的 98 例 FLT3-ITD 突变阳性 AML 初诊患者纳入研究。诊断主要依据细胞形态学、免疫表型和细胞/分子遗传学特征, 按 WHO 血液肿瘤分型标准确诊。核型分析采用染色体 G 显带法, 所有患者均进行 FLT3-ITD 突变检测。

2. 预后分层: 细胞遗传学预后分层按 NCCN 标准, 预后良好组为 t(15; 17)/PML-RAR $\alpha$ 、inv(16)/t(16; 16)/CBF $\beta$ -MYH11 和 t(8; 21)/AML1-ETO。预后不良组为 -5/del(5q)、-7/del(7q)、inv(3q)、非 t(9; 11) 的 11q23/MLL 基因异常、t(6; 9)、t(9; 22) 及异常核型  $\geq 3$  种的复杂核型。正常核型、+8、t(9; 11) 及其他异常核型则归为预后中等组。

3. 治疗方法: 诱导方案为包含蒽环/蒽醌类、阿糖胞苷 (Ara-C) 和 (或) 高三尖杉酯碱 (HHT) 的联合化疗。完全缓解 (CR) 后根据遗传学危险度分组选择不同的缓解后治疗: 预后良好组 CR 后首选巩固化疗; 预后不良组或者有合适供者的预后中等组患

者, CR 后选择 allo-HSCT, 无移植条件者给予联合化疗, 巩固化疗方案包括中大剂量 Ara-C 或标准剂量 Ara-C 联合蒽环、HHT 的化疗方案。单纯化疗者原则上接受 7~8 个疗程化疗。疗效评估标准参考文献<sup>[11]</sup>。

4. 随访: 所有患者随访至 2015 年 7 月 27 日, 总生存 (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。无复发生存 (RFS) 时间从 CR 之日起至复发或任何原因引起的死亡日止。

5. 统计学处理: 用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 临床特征及实验室检查的组间比较采用独立样本 *t* 检验, 率的比较采用卡方检验, 生存分析应用 Kaplan-Meier 法。风险比采用 Cox 风险模型分析。将单变量分析  $P \leq 0.05$  的因素纳入 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. 临床特征: 98 例初诊 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者中, 男 47 例 (48%), 女 51 例 (52%)。中位年龄为 37.5 (15~83) 岁, 初诊时中位 WBC  $58.2 (0.3 \sim 461.8) \times 10^9/L$ , 中位 HGB 79 (42~142) g/L, 中位 PLT  $39.5 (4 \sim 208) \times 10^9/L$ 。外周血原始细胞绝对计数中位数  $42.2 (0 \sim 397.1) \times 10^9/L$ , 骨髓原始细胞比例中位数 0.780 (0.200~0.980)。按 WHO 分型: AML 伴重现性染色体异常 13 例 [AML 伴 t(8; 21) 10 例, AML 伴 inv(16) 3 例], 非特殊类型 AML 85 例 (M<sub>0</sub> 1 例, M<sub>1</sub> 3 例, M<sub>2</sub> 11 例, M<sub>4</sub> 16 例, M<sub>5</sub> 50 例, M<sub>6</sub> 1 例, 全髓白血病 1 例)。可见 FLT3-ITD 突变阳性 AML 多见于单核细胞白血病, FAB 分型以 M<sub>5</sub> 和 M<sub>4</sub> 最为多见, 分别占 51.0% 和 16.3%。

细胞遗传学分析正常核型患者 58 例。按照 NCCN 细胞遗传学危险度分层, 其中预后良好组 13 例, 预后中等组 70 例, 预后不良组 4 例, 无法分析 11 例。

2. 疗效: 98 例 FLT3-ITD 突变阳性 AML 中, 84 例患者至少完成了 1 个疗程的诱导治疗并进行了疗效评估, 1 个疗程 CR 率为 64.3% (54/84), 2 个疗程 CR 率为 73.8% (62/84), 早期病死率为 2.4% (2/84),

原发耐药(标准方案诱导2个疗程不缓解)率为23.9%(20/84)。

84例至少完成了1个疗程诱导治疗并进行疗效评估的患者中有13例为AML伴5(8;21)或inv(16)的预后良好组,剩余71例中高危组患者的1个疗程CR率为60.6%(43/71),2个疗程CR率为70.4%(50/71),早期病死率为2.8%(2/71),原发耐药率为26.8%(19/71)。

可评估疗效的84例患者中,有11例患者在CR<sub>1</sub>期接受了allo-HSCT。所有84例患者的中位随访时间为13(0.8~101)个月,移植患者的中位随访时间为25(3~56)个月,非移植患者的中位随访时间为11(0.8~101)个月。84例可评估疗效患者的中位OS和RFS时间分别为26.0和13.9个月,预计3年OS率为39.7%,预计3年RFS率为30.7%。1年和2年的复发率分别为41.2%和60.2%。其中73例非移植患者的中位OS和RFS时间分别为25.9和12.5个月,预计3年OS率为32.1%,预计3年RFS率为20.2%。1年和2年的复发率分别为43.3%和67.0%。

71例中高危组患者中,有10例患者在CR<sub>1</sub>期接受了allo-HSCT。所有71例中高危组患者的中位随访时间为10(0.8~101)个月,移植患者的中位随访时间为24(3~56)个月,非移植患者的中位随访时间为8(0.8~101)个月。71例中高危组患者的中位OS和中位RFS时间分别为19.2和12.9个月,预计3年OS率为36.1%,预计3年RFS率为18.4%。1年和2年的复发率分别为21.4%和65.4%。其中61例非移植患者的中位OS和RFS时间分别为19.1和10.8个月,预计3年OS率为24.1%,预计3年RFS率为0。1年和2年的复发率分别为46.7%和75.3%。

3. 预后因素分析:84例可评估疗效患者的1个疗程CR率为64.3%(54/84),初诊时的年龄、HGB水平、PLT水平、骨髓原始细胞比例、乳酸脱氢酶及是否为正常染色体核型均与1个疗程CR率无关,初诊时WBC水平与1个疗程CR率有关,但差异无统计学意义( $P=0.060$ )。进一步分析发现外周血原始细胞绝对计数与1个疗程CR率具有相关性( $P=0.009$ )。由于AML的预后与染色体核型密切相关,我们也发现FLT3-ITD突变阳性AML细胞遗传学预后良好组和预后中高危组患者的RFS和OS差异具有统计学意义( $P$ 值分别为0.027和0.030)(图1、2),所以我们集中对71例中高危组FLT3-ITD突变阳性AML患者进行预后因素的分析。

71例中高危组患者的1个疗程CR率为60.6%

(43/71),初诊时患者的年龄、WBC、HGB、PLT水平、骨髓原始细胞比例、LDH及是否为正常染色体核型均与1个疗程CR率无关。进一步分析发现外周血原始细胞绝对计数与1个疗程CR率具有相关性( $P=0.008$ )。

通过单因素Kaplan-Meier分析71例中高危组患者长期疗效的预后因素,结果如表1。外周血原始细胞绝对计数、是否1个疗程达CR及是否CR<sub>1</sub>期行allo-HSCT为影响患者RFS的预后因素,WBC水平有影响RFS的趋势,但差异无统计学意义( $P=0.080$ )。进一步将以上因素纳入Cox回归风险模型进行多因素分析,发现是否1个疗程达CR( $HR=$

表1 单因素分析71例中高危组FLT3-ITD突变阳性AML患者长期生存的预后因素

因素	例数	OS		RFS	
		中位OS (月)	$P$ 值	中位RFS (月)	$P$ 值
年龄(岁)			0.227		0.766
≤45	48	26.0		12.9	
>45	23	24.0		14.1	
WBC( $\times 10^9/L$ )			0.002		0.080
≤50	33	未达到		21.1	
>50	37	16.4		9.4	
外周血原始细胞( $\times 10^9/L$ )			<0.001		0.005
≤50	26	未达到		25.7	
>50	27	10.4		9.2	
LDH(U/L)			0.751		0.566
≤500	31	19.2		13.9	
>500	31	31.0		9.6	
HGB(g/L)			0.447		0.274
≤80	39	23.9		18.7	
>80	31	31.0		12.3	
PLT( $\times 10^9/L$ )			0.967		0.958
≤50	38	24.0		13.9	
>50	32	31.0		11.6	
是否核型正常			0.816		0.909
是	45	24.0		13.0	
否	18	31.0		15.8	
达CR <sub>1</sub> 疗程数			<0.001		<0.001
1个	43	31.0		15.8	
≥2个	9	7.2		2.2	
是否接受中大剂量Ara-C治疗			0.592		0.236
是	43	26.0		12.9	
否	28	24.0		21.1	
CR <sub>1</sub> 期行allo-HSCT			0.054		0.003
是	10	未达到		未达到	
否	61	19.2		11.6	

注:OS:总生存;RFS:无复发生存;CR:完全缓解;Ara-C:阿糖胞苷;CR<sub>1</sub>:第1次CR;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

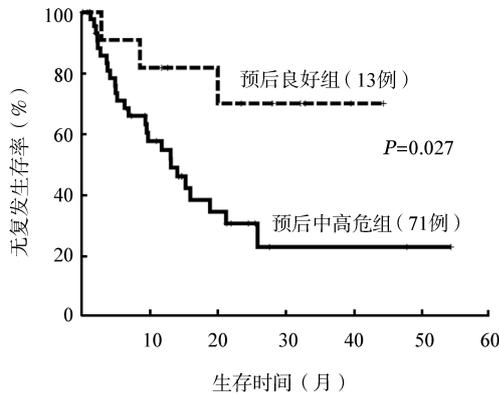


图1 FLT3-ITD突变阳性不同的细胞遗传学预后组患者的无复发生存曲线

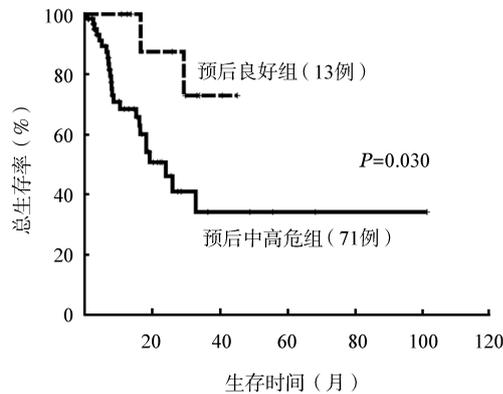


图2 FLT3-ITD突变阳性不同的细胞遗传学预后组患者的总生存曲线

0.395, 95% CI 0.183~0.850,  $P=0.001$ ) 及是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT ( $HR=0.180$ , 95% CI 0.043~0.752,  $P=0.018$ ) 为影响患者 RFS 的独立预后因素。

单因素分析结果显示,外周血原始细胞绝对计数、WBC 水平及是否 1 个疗程达 CR 为影响患者 OS 的预后因素,而是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 趋势上是 OS 的影响因素 ( $P=0.054$ )。由于外周血原始细胞绝对计数和 WBC 水平是相互关联的两个因素,在多因素分析中,我们将外周血原始细胞绝对计数、是否 1 个疗程达 CR 及是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 纳入 Cox 模型进行分析,发现是否 1 个疗程达 CR ( $HR=0.251$ , 95% CI 0.121~0.523,  $P<0.001$ ) 及外周血原始细胞绝对计数 ( $HR=0.219$ , 95% CI 0.088~0.545,  $P=0.003$ ) 为影响 OS 的独立预后因素,而 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 不是 OS 的独立影响因素 ( $HR=0.381$ , 95% CI 0.042~3.414,  $P=0.388$ )。

### 讨 论

国内外的研究均显示 FLT3-ITD 突变阳性患者

预后不良<sup>[8,12]</sup>。最近德国的研究组分析了 FLT3-ITD 突变等位基因比值与 AML 患者预后的关系,发现 FLT3-ITD 等位基因比值  $>0.51$  的 AML 患者预后差,allo-HSCT 可以改善这部分患者的预后;而 FLT3-ITD 等位基因比值  $<0.51$  的 AML 患者预后相对良好,这些患者并不能从 allo-HSCT 中获益<sup>[13]</sup>。因此 FLT3-ITD 等位基因比值可以将 FLT3-ITD 患者进一步分层。但国内多数单位均没有开展有关 FLT3-ITD 等位基因比值的检测项目,因此,我们分析了 FLT3-ITD 突变阳性患者的临床特征与预后的关系,希望发现有助于对 FLT3-ITD 突变阳性患者的预后进一步分层的指标。本研究结果显示是否 1 个疗程达 CR 及外周血原始细胞计数是影响 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者 OS 的独立预后因素,而是否 1 个疗程达 CR 及是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 是影响患者 RFS 的独立预后因素。外周血原始细胞计数、是否 1 个疗程达 CR 和是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 均为临床工作中易于获取的指标,因此,我们的研究结论可以适用于各级医院,尤其是基层医院的临床医师应用。

本研究中是否 1 个疗程达 CR 及外周血原始细胞计数是影响 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者 OS 的预后因素。是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 在单因素分析中对 OS 有一定影响,但差异尚未达统计学意义 ( $P=0.054$ )。在多因素分析中,是否 CR<sub>1</sub> 期行 allo-HSCT 并不是 OS 的独立预后因素,由于本组资料病例数量有限,这一结果尚需要更大系列临床研究的证实。英国 MRC 的研究认为 FLT3-ITD 突变阳性患者接受自体造血干细胞移植和接受 allo-HSCT 的 OS 差异无统计学意义<sup>[12]</sup>,另外有研究者认为,与化疗相比,移植还是可以提高 FLT3-ITD 突变阳性患者的疗效<sup>[10]</sup>,最近德国研究组认为 FLT3-ITD 等位基因比值可以用于对 FLT3-ITD 患者进行预后分层,比值  $>0.51$  者应首选 allo-HSCT。FLT3-ITD 突变阳性患者在 CR<sub>1</sub> 期进行造血干细胞移植可以降低其复发率,尤其是对于 FLT3-ITD 等位基因比值  $>0.51$  或者外周血原始细胞数大于  $50 \times 10^9/L$  的患者,如果有合适的供者,allo-HSCT 仍然是其缓解后治疗的首选治疗方案。

总之,本研究及国外的研究结果均显示,FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者的预后也存在明显的异质性<sup>[9,13]</sup>。未来需要对这部分患者进行更加深入的研究,从而实现这部分患者的分层治疗。对于预后不良患者选择 allo-HSCT,而对于预后相对较好的

患者可以选择化疗等相对保守的治疗手段,可能也会取得与allo-HSCT相似的疗效。另外近年针对FLT3突变研发了一系列的小分子抑制物,目前许多都已经处于临床试验阶段<sup>[3]</sup>。一些临床试验结果已经显示结合FLT3抑制剂有望提高AML患者的疗效<sup>[14-15]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Annesley CE, Brown P. The Biology and Targeting of FLT3 in Pediatric Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2014, 4:263. doi: 10.3389/fonc.2014.00263.
- [2] Matthews W, Jordan CT, Wiegand GW, et al. A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations[J]. *Cell*, 1991, 65(7):1143-1152.
- [3] Leung AY, Man CH, Kwong YL. FLT3 inhibition: a moving and evolving target in acute myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(2):260-268. doi: 10.1038/leu.2012.195.
- [4] Fric J, Lim CX, Mertes A, et al. Calcium and calcineurin-NFAT signaling regulate granulocyte-monocyte progenitor cell cycle via Flt3-L [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (12):3232-3244. doi: 10.1002/stem.1813.
- [5] McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells [J]. *Blood*, 2000, 95(11):3489-3497.
- [6] Puissant A, Fenouille N, Alexe G, et al. SYK is a critical regulator of FLT3 in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25 (2):226-242. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.022.
- [7] He BL, Shi X, Man CH, et al. Functions of flt3 in zebrafish hematopoiesis and its relevance to human acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2014, 123 (16):2518-2529. doi: 10.1182/blood-2013-02-486688.
- [8] Wang L, Lin D, Zhang X, et al. Analysis of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in Chinese acute leukemia patients[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(12):1393-1398. doi: 10.1016/j.leukres.2005.05.013.
- [9] 丁莎莎, 沈宏杰, 陈子兴, 等. FLT3-ITD突变数量、长度及水平对急性髓系白血病患者预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(6):449-454. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.001.
- [10] Bornhäuser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML [J]. *Blood*, 2007, 109 (5):2264-2265; author reply 2265. doi: 10.1182/blood-2006-09-047225.
- [11] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32 (11):804-807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [12] Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials[J]. *Blood*, 2005, 106(10):3658-3665. doi: 10.1182/blood-2005-03-1323.
- [13] Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation [J]. *Blood*, 2014, 124(23):3441-3449. doi: 10.1182/blood-2014-05-578070.
- [14] Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26(9):2061-2068. doi: 10.1038/leu.2012.115.
- [15] Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation [J]. *Blood*, 2012, 119(22):5133-5143. doi: 10.1182/blood-2011-06-363960.

(收稿日期:2016-05-10)

(本文编辑:王叶青)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部