

# 索拉非尼作为挽救性治疗在难治复发性FLT3突变阳性急性髓系白血病中的临床应用研究

张钰 宣丽 范志平 黄芬 江千里 许娜 高雅 孙竞 刘启发

**【摘要】** 目的 分析索拉非尼作为难治复发性FLT3突变阳性急性髓系白血病(AML)患者挽救性治疗策略在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)前后应用的效果。方法 16例难治复发性FLT3突变阳性AML患者(10例为移植前难治复发,6例为移植后复发)纳入回顾性研究;索拉非尼应用方法包括索拉非尼联合化疗诱导缓解和缓解后索拉非尼单药维持治疗。结果 16例患者中13例经1~2个疗程诱导缓解治疗获完全缓解(CR),包括7例移植前难治复发和6例移植后复发患者。移植后中位随访472(59~1 569)d,12例存活,4例死亡,死亡原因包括复发3例、急性移植物抗宿主病1例。16例患者移植后2年累积总生存率和无病生存率分别为(75.0±10.8)%和(50.5±13.7)%。索拉非尼主要不良反应为皮疹,移植前应用者皮疹发生率低于移植后应用者(30.0%对75.0%, $P=0.043$ )。结论 索拉非尼作为难治复发性FLT3突变阳性AML挽救性治疗策略,移植前后应用均能降低移植后患者的复发率,提高生存率。

**【关键词】** 索拉非尼; 基因,FLT3; 白血病,髓样,急性; 造血干细胞移植

**基金项目:**国家自然科学基金重点项目(U1401221);国家自然科学基金(81270647);国家自然科学基金青年基金(81300445);广东省自然科学基金(2014A030310171)

**Sorafenib as salvage therapy in refractory relapsed acute myeloid leukemia with positive FLT3 mutation** Zhang Yu, Xuan Li, Fan Zhiping, Huang Fen, Jiang Qianli, Xu Na, Gao Ya, Sun Jing, Liu Qifa. Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China  
Corresponding author: Liu Qifa, Email: liuqifa628@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of sorafenib as salvage therapy used before and/or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in refractory relapsed FLT3-positive acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 16 patients with refractory relapsed FLT3-positive AML, including 10 refractory relapsed pre-transplantation and 6 relapsed after allo-HSCT, were enrolled in this retrospective study. Sorafenib treatment protocols included sorafenib in combination with chemotherapy inducing remission, and sorafenib monotherapy as maintenance treatment after complete remission (CR). **Results** Thirteen of the 16 patients achieved CR after one or two courses of induction therapy, including 7 refractory relapsed pre-transplantation and 6 relapsed after allo-HSCT. With a median follow up of 472 (range, 59–1 569) days post-transplantation, 12 patients survived and 4 died. Causes of death included leukemia relapse ( $n=3$ ) and acute graft-versus-host disease ( $n=1$ ). The 2-year overall and disease-free survival post-transplantation of the 16 patients were (75.0±10.8)% and (50.5±13.7)% respectively. The main side effect of sorafenib was the skin rash. The incidence of rash was lower in the patients used sorafenib pre-transplantation than those post-transplantation (30.0% vs 75.0%,  $P=0.043$ ). **Conclusion** Sorafenib used as salvage therapy before and/or after transplantation for refractory relapsed FLT3-positive AML could reduce the relapse rate and improve the survival.

**【Key words】** Sorafenib; Gene, FMS-like tyrosine kinase 3; Leukemia, myeloid, acute; Hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** Key Project of National Natural Science Foundation (U1401221); National Natural Science Foundation (81270647); National Natural Science Foundation of China Youth Fund (81300445); National Science Foundation of Guangdong Province (2014A030310171)

在急性髓系白血病(AML)中约35%患者存在Fms样酪氨酸激酶3(FLT3)突变,这类白血病患者表现为诱导化疗缓解率低、缓解持续时间短及易复发等临床特征<sup>[1-4]</sup>。目前认为异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可提高该类患者的总生存和无病生存率<sup>[5-6]</sup>。FLT3可以作为AML的治疗靶点,目前已有多个FLT3抑制剂进入应用或临床试验,其中临床应用最为广泛的是索拉非尼(sorafenib),但是有关索拉非尼治疗FLT3突变阳性AML的指征和治疗方案尚无临床指南<sup>[7-11]</sup>。我院近期将索拉非尼作为难治复发性FLT3突变阳性AML患者挽救性治疗在allo-HSCT前后应用,现将结果报道如下。

## 病例与方法

1. 病例资料:2011年4月至2014年11月于我院行allo-HSCT的16例难治复发性FLT3突变阳性AML患者纳入回顾性研究。诊断符合文献<sup>[12]</sup>标准。其中男9例、女7例,中位年龄37(25~57)岁。FAB分型:M<sub>2</sub> 2例、M<sub>4</sub> 3例和M<sub>5</sub> 11例;细胞遗传学:正常核型11例,异常核型5例(2例复杂核型、2例染色体+8和1例染色体+5);3例合并NPM1突变,2例合并NPM1和DNMT3A突变。初诊时中位WBC 83.5(3.0~337.2)×10<sup>9</sup>/L,所有患者均接受标准“3+7”初始诱导化疗方案。移植前16例患者中11例获完全缓解(CR)、5例未缓解(NR)。

2. 索拉非尼挽救性治疗方案:移植前难治复发患者予以FLAG(阿糖胞苷、氟达拉滨、G-CSF)方案联合索拉非尼治疗,一旦获得CR或2个疗程后进行allo-HSCT。移植后复发患者采用CAG(阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF)方案化疗联合索拉非尼治疗,获得CR后停用化疗,继续给予索拉非尼维持治疗180 d。索拉非尼用法:400 mg,每日2次,若化疗后出现3~4度骨髓抑制,索拉非尼剂量调整为200~400 mg/d。此外,对于移植后复发患者,复发时没有Ⅱ度或Ⅱ度以上急性移植物抗宿主病(aGVHD)或广泛慢性GVHD(cGVHD)患者在第1次化疗结束的第2天给予G-CSF动员的供者淋巴细胞输注(DLI),每月输注1次,至GVHD发生或总共4次。

3. 移植:所有患者均接受白消安(Bu)+环磷酰

胺(CY)预处理方案<sup>[13]</sup>。HLA相合同胞或无关供者移植采用外周血干细胞移植,单倍体相合供者移植采用外周血干细胞联合骨髓混合移植;GVHD预防参照文献<sup>[13]</sup>方法。

4. 移植后索拉非尼维持治疗:从移植后第30天(+30 d)始所有患者均接受索拉非尼作为移植后维持治疗(400 mg,每日2次),至+180 d;若化疗后出现3~4度骨髓抑制,索拉非尼剂量调整为200~400 mg/d。若发生3~4度非血液学不良反应则停用,恢复到2度以下可再次应用。

5. 统计学处理:随访截止时间为2015年7月31日。采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。定量资料两组均数比较采用 $t$ 检验;定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier生存模型评估移植后患者的生存和复发等情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者临床特征:16例难治复发性FLT3突变阳性AML患者临床特征见表1。16例患者中,原发性耐药(经3~4个疗程化疗无效)7例、首次CR(CR<sub>1</sub>)后复发3例和allo-HSCT后复发6例。10例移植前难治复发患者在经索拉非尼联合化疗1~2个疗程后均接受allo-HSCT;6例allo-HSCT后复发患者移植前均未接受索拉非尼治疗。16例患者中6例接受HLA全相合移植、10例接受HLA不全相合(1个位点不合1例、2个位点不合3例、3个位点不合3例、4个位点不合1例和半相合2例)移植。13例为相关供者移植(9例同胞供者、4例相关家族)、3例为无关供者移植。8例接受外周血造血干细胞移植、8例接受外周血造血干细胞与骨髓混合移植。16例患者中13例为FLT3基因内部串联重复(FLT3-ITD)突变,3例为FLT3基因酪氨酸激酶结构域(FLT3-TKD)突变。

2. 索拉非尼联合化疗的疗效:10例移植前难治复发患者经索拉非尼联合化疗治疗2个疗程后,7例获CR(5例在1个疗程后获CR、2例在2个疗程后获CR)、3例NR。3例移植前经2个疗程索拉非尼联合化疗未获CR患者接受allo-HSCT后均获CR。6例

allo-HSCT后复发患者经CAG方案化疗联合索拉非尼治疗后均获CR。移植前与移植后应用索拉非尼联合化疗患者CR率分别为70.0%和100.0%，二者CR率比较差异无统计学意义( $P=0.250$ )。索拉非尼联合化疗药物诱导治疗2个疗程后总CR率为81.3%(13/16)。

3. 复发与生存:在16例移植后患者中,除1例因索拉非尼引起的皮肤不良反应不能耐受仅接受27 d索拉非尼维持治疗外,其他患者均完成150 d以上索拉非尼维持治疗。10例移植前难治复发患者移植后中位随访472(59~994)d,仅1例移植前NR患者于+161 d复发,且其为不能耐受索拉非尼维持治疗者,最终该患者于+253 d死于疾病复发。10例移植前难治复发患者移植后2年白血病累积复发率为(11.1±10.5)%。在6例移植后复发接受索拉非尼联合化疗获得CR的患者中,CR后中位随访294(107~1 234)d,2例患者分别于CR后第50天和63天再次复发,最终死于疾病复发,其余4例患者存活至今。3例因复发死亡患者中,2例为FLT3-TKD突变、1例为FLT3-ITD突变。

截至2015年7月31日,移植后中位随访472(59~1 569)d,12例存活、4例死亡。死亡原因包括复发3例,aGVHD 1例。16例患者移植后2年总生

存率和无病生存率分别为(75.0±10.8)%和(50.5±13.7)%。

4. 不良反应:在10例移植前开始应用索拉非尼患者中,7例出现皮疹(3例移植前后均出现、4例移植后出现),6例在索拉非尼减量和使用糖皮质激素后皮疹得到控制,1例因不能耐受索拉非尼引起的皮肤不良反应仅接受27 d索拉非尼维持治疗。6例allo-HSCT后复发并接受索拉非尼治疗患者中,5例出现皮疹,且这5例均在索拉非尼减量和使用糖皮质激素后皮疹得到控制。移植前与移植后应用索拉非尼皮疹的发生率分别为30.0%(3/10)和75.0%(12/16),移植前皮疹发生率明显低于移植后( $P=0.043$ )。另外,16例患者无一例因索拉非尼引起骨髓抑制。

### 讨 论

诸多回顾性与前瞻性临床研究均表明FLT3突变是AML患者预后独立危险因素<sup>[1]</sup>。AML患者的FLT3突变发生在两个结构域:一个在近膜结构域,发生率为20%~30%;一个在酪氨酸激酶结构域,发生率为7%~12%<sup>[2,14]</sup>。FLT3突变在AML中的发生频率已超越任何已知的染色体易位以及点突变。FLT3突变所产生的功能蛋白具有酪氨酸激酶活性,

表1 16例难治复发Fms样酪氨酸激酶3(FLT3)突变阳性急性髓系白血病患者临床特征

例号	年龄(岁)	性别	FAB分型	核型	基因突变	索拉非尼治疗前疾病状态	转归
1	38	男	M <sub>4</sub>	47,XY,+8[20]	FLT3-ITD	原发性耐药	生存
2	28	女	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	allo-HSCT后复发	生存
3	43	女	M <sub>4</sub>	正常核型	FLT3-ITD	allo-HSCT后复发	生存
4	28	男	M <sub>5</sub>	47,XY,+5[20]	FLT3-TKD、NPM1	allo-HSCT后复发	死于复发
5	26	女	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	原发性耐药	死于复发
6	57	男	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	原发性耐药	生存
7	25	女	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	原发性耐药	生存
8	25	男	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	allo-HSCT后复发	生存
9	34	女	M <sub>2</sub>	正常核型	FLT3-TKD、NPM1和DNMT3A	CR,后复发	生存
10	42	男	M <sub>2</sub>	复杂核型	FLT3-ITD	原发性耐药	生存
11	44	男	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD、NPM1	allo-HSCT后复发	生存
12	35	男	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD	CR,后复发	生存
13	43	女	M <sub>4</sub>	复杂核型	FLT3-ITD	原发性耐药	生存
14	35	男	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-ITD、NPM1和DNMT3A	原发性耐药	生存
15	50	女	M <sub>5</sub>	正常核型	FLT3-TKD、NPM1	allo-HSCT后复发	死于复发
16	42	男	M <sub>5</sub>	47,XY,+8[20]	FLT3-ITD	CR,后复发	死于aGVHD

注:ITD:内部串联重复;TKD:酪氨酸激酶结构域;NPM:核磷蛋白;DNMT3A:DNA甲基转移酶3A;原发性耐药:经3~4个疗程化疗仍无效;CR:首次完全缓解;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;aGVHD:急性移植物抗宿主病



导致包括STATS和MAP激酶途径在内的下游信号途径的激活,从而促进AML细胞增殖分化并导致该疾病的难治和复发<sup>[14]</sup>。FLT3突变阳性AML患者接受传统化疗诱导缓解率低、缓解持续时间短及预后差,FLT3-ITD与TKD突变者比较,前者预后更差<sup>[2,15]</sup>。一些研究结果提示allo-HSCT可提高FLT3突变阳性AML患者的总生存和无病生存率<sup>[5-6]</sup>。

索拉非尼是一种小分子、具有多靶点的抗肿瘤药物,它既通过抑制RAF/MEK/ERK/FLT3信号传导通路直接抑制肿瘤生长,又可通过抑制其他激酶如血管内皮生长因子、c-kit受体、血小板衍生生长因子受体而阻断肿瘤新生血管的形成,间接地抑制肿瘤细胞的生长<sup>[16]</sup>。索拉非尼最初作为c-Raf激酶抑制剂用于肾癌、肝癌的治疗。体外实验证实索拉非尼可通过FLT3途径抑制FLT3突变阳性AML细胞增殖并诱导其凋亡<sup>[17]</sup>;临床应用表明索拉非尼单药对FLT3突变阳性AML有一定的疗效,与化疗药物联合能提高CR率,包括初治和难治复发性FLT3突变阳性AML患者<sup>[7-9]</sup>。然而,索拉非尼用于FLT3突变阳性AML患者治疗的最大不足是并没有明显降低缓解后患者的复发率。我们报道16例难治复发性FLT3突变阳性AML患者,包括6例allo-HSCT后复发患者,经索拉非尼与化疗药物联合治疗1~2个疗程后,13例获CR。移植前难治复发患者应用索拉非尼其疗效与文献报道一致<sup>[8-9]</sup>。同时我们观察到6例移植后复发患者应用索拉非尼均获CR,其CR率较移植前难治复发患者呈增高趋势。合理的解释可能为:①前者除索拉非尼与化疗药物联合治疗外,加用DLI;②索拉非尼增强移植抗白血病(GVL)效应<sup>[18]</sup>。

如何降低经索拉非尼治疗获得CR患者的复发率和提高生存率,目前大部分研究均表明allo-HSCT是有益的<sup>[5-6]</sup>。本研究中我们发现3例移植前经2个疗程索拉非尼联合化疗仍未获CR患者在接受allo-HSCT后均获CR。10例移植前难治复发患者,移植后中位随访472(59~994)d,仅1例移植前NR患者复发,移植后2年累积复发率为(11.1±10.5)%,其复发率低于文献报道的难治复发性AML行allo-HSCT后的复发率,包括FLT3突变阳性与阴性AML患者<sup>[7]</sup>。另外,6例移植后复发患者采用索拉非尼联合化疗及DLI治疗均获得CR,最终仅2例患者再次复发。分析其原因我们认为可能与对移植后患者均采用索拉非尼维持治疗和没有发生Ⅱ度或Ⅱ度以上aGVHD及应用DLI预防复发有关。

有研究表明allo-HSCT后应用索拉非尼对GVL有增强效应<sup>[18]</sup>,该推测有待于更大的临床样本验证。另外我们也观察到,在allo-HSCT后复发患者应用索拉非尼联合化疗获得CR后再次复发者中,FLT3-TKD突变患者比例较FLT3-ITD突变患者呈增高趋势。目前关于这二种突变类型对索拉非尼的敏感性尚无相关报道。

索拉非尼的主要不良反应是皮疹,文献报道其发生率约为30%<sup>[19]</sup>。有趣的是我们在观察中发现,移植后应用索拉非尼皮疹的发生率明显高于移植前(75.0%对30.0%),其中在移植前后均应用索拉非尼的患者中,有4例患者移植前没有发生皮疹,但移植后应用出现皮疹。最近Metzelder等<sup>[20]</sup>报道6例allo-HSCT后应用索拉非尼患者用药后全部出现皮疹,组织病理显示与aGVHD的病理特性相似,他们把这类皮疹归为GVHD。本组患者出现皮疹的时间和特点类同Metzelder等的报道,通过减量/停用索拉非尼联合糖皮质激素治疗有效。相反Chu等<sup>[21]</sup>把移植后应用索拉非尼后出现的皮疹仅归为药物反应。基于我们的结果,allo-HSCT患者应用索拉非尼皮疹发生率高于未移植患者,皮疹组织病理特性类同aGVHD,这些结果提示GVHD参与索拉非尼的皮肤损伤,不支持皮疹属于GVHD的是这种皮疹通过减量/停用索拉非尼联合糖皮质激素治疗完全有效率为100%。该问题值得进一步深入研究。

基于我们的小样本结果,索拉非尼作为难治复发性FLT3突变阳性AML挽救性治疗移植前后应用均能降低移植后患者的复发率和提高生存率,索拉非尼协同allo-HSCT是否能提高GVL效应需要进一步的临床与基础研究。

#### 参考文献

- [1] Kiyoi H, Yanada M, Ozekia K. Clinical significance of FLT3 in leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2005, 82 (2):85-92. doi: 10.1532/IJH97.05066.
- [2] Rombouts WJ, Blokland I, Lowenberg B, et al. Biological characteristics and prognosis of adult acute myeloid leukemia with internal tandem duplications in the Flt3 gene [J]. *Leukemia*, 2000, 14(4):675-683. doi:10.1038/sj.leu.2401731.
- [3] 王云贵, 刘旭辉, 梁毅, 等. FLT3基因表达水平及内部串联重复突变与急性髓系白血病的关系及临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29 (11):741-745. doi: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.11.006.
- [4] 王莉红, 周春林, 张新伟, 等. FLT3基因内部串联重复突变与急性白血病的关系及临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25 (7):393-396. doi:10.3760/j.issn: 0253-2727.2004.07.003.

- [5] Lin PH, Lin CC, Yang HI, et al. Prognostic impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with internal tandem duplication of FLT3 [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (3):287- 292. doi: 10.1016/j.leukres.2012.10.005
- [6] Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD) [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(2):195-204. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835ec91f.
- [7] Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(12):1874- 1877. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.011
- [8] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation [J]. *Blood*, 2013, 121 (23):4655-4662. doi: 10.1182/blood-2013-01-480228
- [9] Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1856-1862. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4888
- [10] 江志红, 冯非儿, 林晓清, 等. 索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (8): 736. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.023.
- [11] 魏述宁, 魏辉, 秘营昌, 等. 索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD阳性急性单核细胞白血病一例报告及相关文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32 (1):8- 11. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.004.
- [12] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(12):887-888. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.023.
- [13] Xuan L, Huang F, Fan Z, et al. Effects of intensified conditioning on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5(1):46. doi: 10.1186/1756-8722-5-46.
- [14] Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (5):475- 486. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2554.
- [15] Naoe T, Kiyoi H. Normal and oncogenic FLT3 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61 (23):2932-2938. doi: 10.1007/s00018-004-4274-x.
- [16] Zhang W, Konopleva M, Shi YX, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(3):184-198. doi: 10.1093/jnci/djm328.
- [17] Auclair D, Miller D, Yatsula V, et al. Antitumor activity of sorafenib in FLT3-driven leukemic cells [J]. *Leukemia*, 2007, 21 (3):439-445. doi:10.1038/sj.leu.2404508.
- [18] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (11):2353- 2359. doi:10.1038/leu.2012.105.
- [19] Senapati J, Devasia AJ, Ganapule A, et al. Sorafenib Induced Hand Foot Skin Rash in FLT3 ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia-A Case Report and Review of Literature [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6 (1):e2014016. doi: 10.4084/MJHID.2014.016.
- [20] Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3- ITD- positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113 (26):6567- 6571. doi: 10.1182/blood-2009-03-208298.
- [21] Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47 (2):176- 186. doi: 10.1080/02841860701765675.

(收稿日期:2015-08-30)

(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