

$\gamma\delta$ T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病 17 例 临床及实验室表现

朱阳敏 高清妍 胡靖 刘旭 关东蕊 张凤奎

中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)贫血诊疗中心,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

【摘要】 目的 比较 $\gamma\delta$ T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病($\gamma\delta$ T-LGLL)与 $\alpha\beta$ T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病($\alpha\beta$ T-LGLL)的临床及实验室特征。方法 回顾性分析中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心2009年1月至2019年1月17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者的临床及实验室结果,与同时期91例 $\alpha\beta$ T-LGLL患者进行对比。结果 17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中位年龄54(25~73)岁,10例就诊原因为贫血。 $\gamma\delta$ T-LGLL与 $\alpha\beta$ T-LGLL一致,脾大(41%和44%)较为常见,肝大(12%和5%)及淋巴结肿大(6%和8%)较为少见;两者均有较高的抗核抗体阳性率(59%和45%),较低的风湿因子阳性率(6%和10%);两者中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、HGB及PLT差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。 $\gamma\delta$ T-LGLL患者的典型免疫分型为 $CD3^+/CD4^+/CD8^-/CD57^+/TCR\gamma\delta^+$, $CD4^+/CD8^-$ 双阴性表型显著多于 $\alpha\beta$ T-LGLL患者($P<0.001$)。17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者有1例口服泼尼松治疗,3例口服环孢素A治疗,13例口服环孢素A联合泼尼松治疗,治疗4个月后2例获得完全缓解,4例获得部分缓解,总体有效率为35%。结论 $\gamma\delta$ T-LGLL是一种少见的成熟T淋巴细胞增殖性疾病,其临床及实验室表现与 $\alpha\beta$ T-LGLL相比除 $CD4^+/CD8^-$ 双阴性表型外均无显著差异。环孢素A可作为 $\gamma\delta$ T-LGLL的首选治疗药物。

【关键词】 白血病,大颗粒淋巴细胞; $\gamma\delta$ T 细胞; 环孢素

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.005

Clinical and laboratory analysis of 17 patients with $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocyte leukemia

Zhu Yangmin, Gao Qingyan, Hu Jing, Liu Xu, Guan Dongrui, Zhang Fengkui

Department of Therapeutic Center of Anemia, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the difference of the clinical and laboratory characteristics between $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocyte leukemia ($\gamma\delta$ T-LGLL) and $\alpha\beta$ T-cell large granular lymphocyte leukemia ($\alpha\beta$ T-LGLL). **Methods** The clinical and laboratory characteristics of 17 patients with $\gamma\delta$ T-LGLL and 91 patients with $\alpha\beta$ T-LGLL in the department of therapeutic center of anemia of enrolled in our hospital from January 2009 to January 2019 were retrospectively analyzed. **Results** The median age of the 17 patients with $\gamma\delta$ T-LGLL was 54 years (range, 25–73 years), the most common presenting symptom was anemia. In comparison with $\alpha\beta$ T-LGLL patients, splenomegaly was common (41% and 44%, respectively), whereas hepatomegaly (12% and 5%, respectively) and lymphadenopathy (6% and 8%, respectively) were rare. The positive rates of antinuclear antibody (59% and 45%, respectively) were high, whereas the positive rates of rheumatoid factor (6% and 10%, respectively) were rare for both groups. There were no differences on peripheral blood counts between the two groups. However, $\gamma\delta$ T-LGLL patients were found to be predominantly expressed a $CD4^+/CD8^-$ phenotype. Steroid therapy with prednisone was used alone as first-line therapy for 1 patient. Cyclosporin A (CsA) was used alone as first-line therapy for 3 patients. CsA in combination with steroids were administered in 13 patients. After 4 months treatment, 2 patients acquired complete response, 4 patients acquired partial response, the overall response was 35%. **Conclusion** $\gamma\delta$ T-LGLL is a rare mature T-lymphocyte proliferative disease. Clinical and laboratory characteristics were quite similar for $\gamma\delta$ T-LGLL in compare with $\alpha\beta$ T-LGLL. $\gamma\delta$ T-LGLL predominantly expressed a $CD4^+/CD8^-$ phenotype. The data presented here indicate the CsA is an effective option for the first-line treatment of $\gamma\delta$ T-LGLL.

【Key words】 Leukemia, T-cell large granular lymphocyte; $\gamma\delta$ T-cell; Cyclosporin
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.005

根据T细胞受体(TCR)类型不同正常T细胞可分为 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。 $\gamma\delta$ T细胞占外周循环T细胞的1%~5%,主要存在于富含上皮的组织如皮肤、消化道及泌尿生殖道等。多数 $\gamma\delta$ T细胞免疫表型为 $CD3^+/CD4^-/CD8^-$,形态上为典型的大颗粒淋巴细胞(LGL)^[1]。LGL占正常外周血单个核细胞的10%~15%,可分为T细胞性和NK细胞性^[2]。LGL异常克隆性增殖导致大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)的发生。LGLL是一类少见的以伴发自身免疫性疾病及骨髓造血损伤为特点的淋巴细胞增殖性疾病。根据2016版WHO造血与淋巴系统肿瘤分类标准,LGLL分为T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)、NK细胞性慢性淋巴细胞增殖性疾病及侵袭性NK细胞白血病^[3]。T-LGLL占有LGLL的85%,为最常见的亚型,多数表现为慢性病程,预后良好。T-LGLL根据TCR类型不同也可分为 $\alpha\beta$ T-LGLL和 $\gamma\delta$ T-LGLL,临床上以 $\alpha\beta$ T-LGLL多见,免疫表型多为 $CD3^+/CD4^-/CD8^-/CD57^+/TCR\alpha\beta^+$ 。 $\gamma\delta$ T细胞克隆性增殖的疾病以肝脾 $\gamma\delta$ T淋巴瘤、原发性皮肤 $\gamma\delta$ T淋巴瘤等多见,此类疾病恶性程度高,临床进展迅速,预后较差。 $\gamma\delta$ T-LGLL以个案为多见,偶见小样本系统性分析报道^[4]。本研究中,我们回顾性分析中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心近十年17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者临床及实验室特征,并与同时期91例 $\alpha\beta$ T-LGLL患者进行比较,现报道如下。

病例与方法

一、病例资料

收集2009年1月至2019年1月中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心诊断为T-LGLL的病例资料,包括临床表现、免疫表型、分子学检查结果、治疗方案及治疗反应等。

诊断标准:①LGL绝对值 $>0.5\times 10^9/L$ 至少持续6个月;②异常增殖细胞群符合LGL形态及LGLL免疫表型;③符合LGLL的典型临床表现(粒细胞减少、贫血、淋巴细胞增多、脾大及自身免疫性疾病);④LGL克隆性增殖证据(TCR重排阳性或流式细胞术V β 库分析提示出现单克隆异常增殖细胞群等)。流式细胞术免疫分型提示T-LGLL异常T细胞克隆

表达 $TCR\alpha\beta^+/\gamma\delta^-$,诊断为 $\alpha\beta$ T-LGLL;T-LGLL异常T细胞克隆表达 $TCR\alpha\beta^-/\gamma\delta^+$,诊断为 $\gamma\delta$ T-LGLL。

疗效标准:疗效判断始于治疗开始后4个月。血液学完全缓解(CR)定义为 $ANC > 1.5\times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $<4.0\times 10^9/L$ 、 $HGB > 110 g/L$ 、 $PLT > 1.5\times 10^9/L$ 且外周血LGL绝对值恢复正常($<2.5\times 10^9/L$);血液学部分缓解(PR)定义为 $ANC > 0.5\times 10^9/L$ 、 $HGB > 80 g/L$ 、 $PLT > 50\times 10^9/L$ 且不依赖输血;无效定义为4个月内未达到PR或CR。

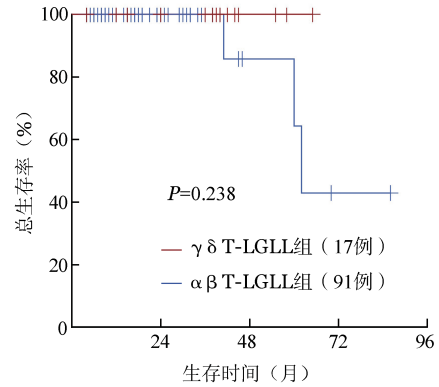
二、随访及统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料采用卡方检验或Fisher确切概率法进行组间比较,计量资料采用独立样本 t 检验或非参数检验进行组间比较。利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。总生存(OS)时间定义为治疗开始到死亡或未次随访时间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共纳入108例原发性T-LGLL患者,17例(16%)为 $\gamma\delta$ T-LGLL,91例为 $\alpha\beta$ T-LGLL。17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中位年龄54(25~73)岁,男8例,女9例。13例患者就诊时存在症状,就诊原因为贫血(10例)、白细胞减少、血小板减少。所有患者就诊时均无B症状(发热、盗汗、体重减轻),2例有肝功能异常,5例乳酸脱氢酶(LDH)明显升高。17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中仅2例合并肺部感染,其余未见感染证据。 $\gamma\delta$ T-LGLL及 $\alpha\beta$ T-LGLL患者临床及实验室指标见表1。两者起病时间无明显差异,肝大较为少见,脾大较为常见,肝脾大均为轻到中度肿大;17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中仅1例有淋巴结肿大, $\alpha\beta$ T-LGLL患者淋巴结肿大同样少见(11%);两者均有较高的抗核抗体阳性率(59%和45%)和较低的类风湿因子阳性率(6%和10%),两组共3例(3%)临床诊断为类风湿性关节炎;两者ANC、淋巴细胞绝对值、HGB及PLT差异均无统计学意义。17例 $\gamma\delta$ T-LGLL中7例(41%)外周血LGL绝对值 $<1\times 10^9/L$,与 $\alpha\beta$ T-LGLL患者差异无统计学意义。值得注意的是,两者继发性纯红细胞再生障碍(PRCA)发生率均较高。除外继发性PRCA,仅1例合并免疫

性血小板减少症(ITP)。γδT-LGLL患者的典型免疫分型为CD2⁺/CD3⁺/CD4⁻/CD7⁺/CD8⁻/CD16⁻/CD56⁻/CD57⁺/TCRαβ⁻/TCRγδ⁺,CD4⁻/CD8⁻双阴性表型显著多于αβT-LGLL患者。γδT-LGLL治疗:1例口服泼尼松(0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗,3例口服环孢素A(3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗,13例口服环孢素A联合泼尼松治疗,治疗4个月后2例获得CR,4例获得PR,总体反应率(ORR)为35%;一线治疗无反应者中,1例口服甲氨蝶呤(每周10 mg/m²)治疗依然未获疗效,1例接受抗人T细胞免疫球蛋白(ATG)3 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d治疗依然未获疗效。91例αβT-LGLL患者接受环孢素A联合或不联合泼尼松治疗,25例获CR,28例获PR,ORR为56%。一线治疗无效或复发的患者中,9例接受ATG治疗,4例获CR,1例获PR;9例接受大剂量环磷酰胺(30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~4天)治疗,5例获CR,2例获PR。γδT-LGLL患者一线治疗ORR低于αβT-LGLL患者,但差异无统计学意义(P=0.120)。中位随访39(4~65)个月,17例γδT-LGLL患者无一例死亡,3年OS率为100.0%,91例αβT-LGLL患者3年OS率为(85.7±13.2)%,差异无统计学意义(P=0.238)(图1)。



T-LGLL:T细胞大颗粒淋巴细胞白血病
图1 17例γδT-LGLL和91例αβT-LGLL总生存曲线比较

讨 论

γδT-LGLL是一种罕见的成熟T淋巴细胞增殖性疾病,约占CD3⁺T-LGLL的5%^[4]。本组γδT-LGLL患者与同时期αβT-LGLL患者临床表现及实验室检查方面差异基本无统计学意义,与文献[5]报道一致。然而,也有研究发现γδT-LGLL相比αβT-LGLL WBC及PLT更低,更容易合并类风湿性关节炎,而两者OS期无明显差异^[6]。目前尚无γδT-

表1 17例γδT-LGLL与91例αβT-LGLL的临床及实验室结果比较

特征	γδT-LGLL (17例)	αβT-LGLL (91例)	P值
性别(例,男/女)	8/9	43/48	0.98
年龄[岁,M(范围)]	54(25~73)	51(21~78)	0.92
中位起病时间[d,M(范围)]	8(2~108)	10(1~312)	0.91
脾大[例(%)]	7(41)	40(44)	0.83
肝大[例(%)]	2(12)	5(5)	0.30
淋巴结肿大[例(%)]	1(6)	7(8)	0.63
类风湿因子阳性[例(%)]	1(6)	10(11)	0.63
抗核抗体阳性[例(%)]	10(59)	41(45)	0.29
继发PRCA[例(%)]	11(65)	62(68)	0.78
中性粒细胞绝对值<1.5×10 ⁹ /L[例(%)]	7(41)	55(60)	0.14
中性粒细胞绝对值<0.5×10 ⁹ /L[例(%)]	0(0)	11(12)	0.20
淋巴细胞绝对值>4×10 ⁹ /L[例(%)]	3(18)	18(20)	0.57
HGB<110 g/L[例(%)]	15(88)	78(86)	0.78
HGB<80 g/L[例(%)]	10(59)	54(59)	0.96
PLT<100×10 ⁹ /L[例(%)]	2(12)	7(8)	0.63
外周血大颗粒淋巴细胞绝对值[例(%)]			
<1×10 ⁹ /L	7(41)	53(58)	0.19
(1~4)×10 ⁹ /L	9(53)	29(32)	0.09
>4×10 ⁹ /L	1(6)	9(10)	0.51
CD4 ⁻ /CD8 ⁻ 表型[有效例数/检测例数(%)]	6/11(55)	0/36(0)	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 表型[有效例数/检测例数(%)]	5/11(45)	35/36(97)	<0.001
总体有效[例(%)]	6(35)	53(58)	0.08
完全缓解[例(%)]	2(12)	25(27)	0.23

注:T-LGLL:T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;PRCA:纯红细胞再生障碍

LGLL大样本系统性研究,有待进一步临床经验的积累及总结。相比文献报道,本研究17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者与91例同中心同时期 $\alpha\beta$ T-LGLL患者均为中国人,可除外人种差异及不同研究间基线差异对结果造成的影响。 $\gamma\delta$ T-LGLL临床表现多以血细胞减少为主,少数病例以脾大或自身免疫性疾病为主要表现;临床表现为慢性进展病程,预后相对较好。然而,与西方国家报道的病例相比^[7],我们报道的病例多以贫血为主要症状,自身免疫性疾病如类风湿性关节炎或继发性ITP发生率较低,而继发性PRCA发生率高;西方国家报道的病例多以粒细胞减少为主要症状,风湿性关节炎等自身免疫性疾病发生率高,而继发性PRCA发生率低。PRCA是一种细胞毒T细胞介导的骨髓衰竭综合征,LGLL则表现为一系或多系(粒细胞、红细胞或血小板)免疫介导的造血细胞破坏或骨髓衰竭,提示两者间存在共同发病机制;目前已有研究推测LGLL以组织相容性复合物(MHC)限制或非MHC限制的细胞毒损伤机制引起继发性PRCA^[8];此外,有研究发现LGLL继发PRCA与普通PRCA的治疗结果并无显著差异^[9];以上均提示临床上部分PRCA可能继发于LGLL,由此可导致继发性PRCA的漏诊。

$\gamma\delta$ T-LGLL的双阴性免疫表型($CD4^-/CD8^-$)比例显著高于 $\alpha\beta$ T-LGLL,可能为 $\gamma\delta$ T-LGLL多源于正常双阴性 $\gamma\delta$ T细胞选择性增殖所致。目前的观点认为,T-LGLL的发生源于抗原驱动的T淋巴细胞增殖,增殖T细胞随后的遗传学突变赋予其生长优势,逐渐成长为单克隆T细胞群^[10]。然而,驱动LGLL异常T细胞增殖的抗原尚未鉴定明确。Sokol等^[2]报道T-LGLL的发生常合并如巨细胞病毒、EB病毒或肝炎病毒感染等,然而现有报道无法确定合并感染的病毒是否为疾病激活病毒。此外,TCR $\alpha\beta$ 库的多样性组合使抗原驱动性 $\alpha\beta$ T细胞研究或驱动抗原的鉴定难以进行。我院开展的流式细胞术V β 库分析也未发现 $\alpha\beta$ T-LGLL存在共同抗原或超抗原的直接证据。相反,TCR $\gamma\delta$ 库相比TCR $\alpha\beta$ 库多样性低、限制性高, $\gamma\delta$ T-LGLL更适合抗原驱动性T细胞克隆性增殖研究。约48% $\gamma\delta$ T-LGLL为V γ 9/V δ 2表型,V δ 1亚单位阳性率为43%,结果与正常成人 $\gamma\delta$ T细胞表型类似;而在所有V γ 9/V δ 2表型的患者中均鉴定出抗原驱动性T细胞选择标志(V δ 2-J δ 1连接区第一个密码子上有恒定T核苷酸)则提示 $\gamma\delta$ T-LGLL的发生存在共同或超抗原可能性,继而导致疾病的发生^[4]。然而, $\gamma\delta$ T-LGLL是否还存在获得性遗传学突

变导致的肿瘤性增殖问题及具体驱动抗原的鉴定尚有待进一步研究。

LGLL常伴有Stat3基因突变,文献报道突变率为28%~40%^[11]。Stat3突变患者ANC低于野生型患者,而贫血及需要接受治疗的患者相比野生型更多,Stat3突变患者还具有更高的长期生存率^[12]。Stat3基因作为异常LGL增殖的关键分子之一,其激活突变导致一系列生存相关分子转录增加从而维持LGL的克隆增生^[10]。研究还发现Stat3基因突变患者具有更大的优势克隆^[13]。LGLL偶有Stat5b基因突变,突变率约为2%,Stat5b突变患者具有侵袭性临床表现^[14]。Stat3基因突变患者多数临床表现与野生型患者无显著差异,Stat5b基因突变率低,本组病例中开展基因检测的病例数少,未作详细分析。

T-LGLL的治疗可选用激素、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素A、单克隆抗体、切脾及联合化疗等。本组17例 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中1例单用激素治疗获CR,然而此患者只表现为轻度血小板减少。文献报道T-LGLL单用激素治疗效果较差,激素多作为环磷酰胺、甲氨蝶呤或环孢素A的辅助治疗^[15]。我们的研究发现 $\gamma\delta$ T-LGLL一线治疗ORR低于 $\alpha\beta$ T-LGLL,但差异无统计学意义,由于样本量较小, $\gamma\delta$ T-LGLL治疗反应是否劣于 $\alpha\beta$ T-LGLL有待大样本资料验证。一线治疗无效的 $\gamma\delta$ T-LGLL患者中有1例接受了ATG治疗但未获得疗效;而 $\alpha\beta$ T-LGLL组一线治疗无效或复发并接受ATG治疗的9例患者中,4例获CR,1例获PR。此外,我们首次采用改良后的大剂量环磷酰胺方案治疗复发或环孢素A耐药的T-LGLL获得较为满意疗效,9例接受治疗,5例获CR,2例获PR。考虑到 $\alpha\beta$ T-LGLL与 $\gamma\delta$ T-LGLL相同的发病机制及相似的临床表现,ATG或大剂量环磷酰胺方案仍然推荐为 $\gamma\delta$ T-LGLL的二线治疗方案。

参考文献

- [1] Carding SR, Egan PJ. Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(5):336-345. DOI: 10.1038/nri797.
- [2] Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia [J]. Oncologist, 2006, 11(3):263-273. DOI: 10.1634/theoncologist.11-3-263.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] Sandberg Y, Almeida J, Gonzalez M, et al. TCRgammadelta+

- large granular lymphocyte leukemias reflect the spectrum of normal antigen-selected TCRgammadelta+ T-cells [J]. *Leukemia*, 2006, 20(3):505-513. DOI: 10.1038/sj.leu.2404112.
- [5] Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP Jr, Zambello R, et al. Clinical spectrum of gammadelta + T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases [J]. *Leuk Res*, 2008, 32 (1):45-48. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.04.011.
- [6] Yabe M, Medeiros LJ, Wang SA, et al. Clinicopathologic, Immunophenotypic, Cytogenetic, and Molecular Features of $\gamma\delta$ T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia: An Analysis of 14 Patients Suggests Biologic Differences With $\alpha\beta$ T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia. [corrected] [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(4):607-619. DOI: 10.1309/AJCPJSA1E1YWSZEY.
- [7] Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes [J]. *Blood*, 1993, 82(1):1-14.
- [8] Go RS, Lust JA, Phylly RL. Aplastic anemia and pure red cell aplasia associated with large granular lymphocyte leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2003, 40(3):196-200.
- [9] Go RS, Li CY, Tefferi A, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes [J]. *Blood*, 2001, 98 (2):483-485. DOI: 10.1182/blood.v98.2.483.
- [10] Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment [J]. *Blood*, 2017, 129(9):1082-1094. DOI: 10.1182/blood-2016-08-692590.
- [11] Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia [J]. *Blood Rev*, 2014, 28(3):87-94. DOI: 10.1016/j.blre.2014.02.001.
- [12] Sanikommu SR, Clemente MJ, Chomczynski P, et al. Clinical features and treatment outcomes in large granular lymphocytic leukemia (LGLL) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(2):416-422. DOI: 10.1080/10428194.2017.1339880.
- [13] Loughran TP Jr, Zickl L, Olson TL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998) [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4):886-894. DOI: 10.1038/leu.2014.298.
- [14] Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, et al. Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121 (22):4541-4550. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474577.
- [15] Bareau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (9):1534-1541. DOI: 10.3324/haematol.2009.018481.

(收稿日期:2019-06-29)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.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