

NPM1 突变对 IDH2 突变急性髓系白血病患者预后分析

胡晓青 李骏

(蚌埠医学院第一附属医院血液科, 安徽 蚌埠 233004)

【摘要】 目的 探讨核仁磷酸蛋白(NPM1)突变对异柠檬酸脱氢酶 2(IDH2)突变急性髓系白血病(AML)患者的预后影响。方法 选取蚌埠医学院第一附属医院血液内科 2018 年 01 月—2020 年 06 月收治 AML 患者 105 例为研究对象。将 AML 患者分为 IDH2 突变阳性组(28 例)和 IDH2 突变阴性组(77 例)。比较两组患者化疗完全缓解率(CR)和 2 年生存率差异。结果 AML 患者 IDH2 突变阳性组 CR 率与 IDH2 突变阴性组患者比较,差异无统计学意义($P=0.113$)。IDH2 突变阳性组患者 2 年生存率、总体生存时间(OS)中位数与 IDH2 突变阴性组患者比较,差异无统计学意义($P=0.110$)。105 例患者中 49 例患者伴随 NPM1 突变,56 例患者不伴随 NPM1 突变。伴随 NPM1 突变中 IDH2 突变阳性患者(13 例)CR 率、2 年生存率、OS 中位数与 IDH2 突变阴性患者(36 例)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不伴随 NPM1 突变中 IDH2 突变阳性(15 例)患者 CR 率、2 年生存率、OS 中位数与 IDH2 突变阴性患者(41 例)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在 AML 不伴随 NPM1 突变的背景下,IDH2 突变阳性患者的化疗疗效和 2 年生存率差于 IDH2 突变阴性患者。

【关键词】 急性髓系白血病;核仁磷酸蛋白;异柠檬酸脱氢酶 2;生存率

【中图分类号】 R733.71 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.012

Prognostic analysis of NPM1 mutation on IDH2-mutated acute myeloid leukemia patients

HU Xiaoqing, LI Jun

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of NPM1 mutation on the prognosis of IDH2-mutated acute myeloid leukemia patients. **Methods** A total of 105 AML patients admitted to the Department of Hematology of The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2018 to June 2020 were selected. AML patients were divided into IDH2 mutation positive group (28 cases) and IDH2 mutation negative group (77 cases). The differences in CR rate and 2-year survival rate were compared between the two groups. **Results** 1. Among the 105 AML patients, 56 patients were not accompanied by NPM1 mutation, of which 15 cases were IDH2 mutation positive and 41 cases were IDH2 mutation negative. The CR rate was 33.3% (5/15) in 15 patients with positive IDH2 mutation and 70.7% (29/41) in 41 patients with negative IDH2 mutation. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). 2. The 2-year survival rate of 15 patients with positive IDH2 mutation was 40.0% (6/15) and the median OS was 17.00 months. The 2-year survival rate of 41 patients with negative IDH2 mutation was 70.7% (29/41), and the median OS was 24.00 months. There were significant differences in survival rate between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Under the background that AML was not accompanied by NPM1 mutation, the chemotherapy efficacy and 2-year survival rate of patients with positive IDH2 mutation are worse than those with negative IDH2 mutation.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; NPM1; IDH2; Survival rate

通讯作者:李骏,E-mail:18905528078@189.cn

引用本文:胡晓青,李骏.NPM1 突变对 IDH2 突变急性髓系白血病患者预后分析[J].西部医学,2023,35(10):1473-1477. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.012

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是一类以幼稚骨髓干细胞于骨髓克隆扩增为特点且具有较高异质性的恶性疾病。据报道^[1],全球范

围内 AML 发病以中老年人最为常见, 发病率与年龄成正相关, 生存率与年龄成负相关。AML 作为一种人群高发血液系统疾病, 早期发病症状无特异性, 后期随着骨髓中幼稚细胞等恶性增殖, 骨髓的正常造血功能受到了抑制, 外周血中成熟血细胞显著减少, 出现皮肤黏膜苍白、乏力、出血、发热等症状。随着 AML 的深入研究, 有研究^[2]表明 AML 的发生与基因突变密切相关。异柠檬酸脱氢酶 2 (Isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 突变是引发 AML 的重要因素之一, 其机制与 2-羟基戊二酸在体内堆积进而促使 DNA 和组蛋白甲基化有关。核仁磷酸蛋白 1 (Nucleophosmin 1, NPM1) 突变在 AML 中也较为常见, 其通过影响 P53 和可变阅读框 (Alternative reading frame, ARF) 导致 AML 的发生^[3]。目前, 国内外虽有不少关于 AML 伴随 IDH2 突变的生存预后研究, 但其预后意义仍不明确, 而 NPM1 突变被认为与预后良好相关。本研究探讨 NPM1 突变对 IDH2 突变 AML 患者的预后影响, 以期为后续的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入蚌埠医学院第一附属医院血液内科 2018 年 01 月—2020 年 06 月收治的 AML 患者 105 例。根据 IDH2 突变与否将 AML 患者分为 IDH2 突变阳性组 (28 例) 和 IDH2 突变阴性组 (77 例)。纳入标准: ①所有患者均经 MICM 即细胞形态不、免疫学、细胞遗传学、分子生物学特征确诊。②诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》第 4 版。排除标准: ①未分型的急性髓系白血病。②急性早幼粒白血病。③急性混合细胞性白血病。④急性继发性髓系白血病。⑤存在精神类疾病。⑥合并其他严重或恶性疾病。⑦未进行与急性髓系白血病相关性的检查及随访的患者。本研究患者及其家属均签署知情同意书, 研究方法遵从《赫尔辛基宣言》2013 年版中的相关规定条例。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 ABI7500 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); Oligo7 引物分析软件 (美国 Molecular Biology Insights 公司); taq 酶 (日本 Takala 公司); pGM-T 载体 (北京天根生化科技有限公司)。

1.2.2 标本采集及处理 患者入院后第 2 d 采集 5 ml 清晨空腹静脉血和肝素抗凝骨髓液 5 ml, 检测分析其白细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数及骨髓原始细胞计数等。NPM1 和 IDH2 基因检测是运用 PCR 扩增技术捕获目的片段, 利用核酸外切酶和碱性磷酸酶分别与 PCR

反应后的引物和 dNTP 相互反应, 降解其底物并获取纯化 PCR 产物, 以纯化 PCR 产物模板, 进行双脱氧末端测序。

1.3 首次诱导化疗方案与疗效评价 主要采用蒽环类药物 + 阿糖胞苷为首次诱导化疗方案。具体治疗天数和剂量如下: ①第 1~3 d 注射去甲柔红霉素 8~12 mg/m² 或柔红霉素 60~90 mg/m²。②第 1~7 d 注射阿糖胞苷 100~200 mg/m²。老年患者采用地西他滨 + HAG 为其化疗方案。根据血象和骨髓象复查结果评估首次诱导化疗疗效, 记录完全缓解 (Complete remission, CR) 例数, 标准参照《血液病诊断及疗效标准》第 4 版。

1.4 随访方法 对所有纳入患者进行电话随访, 时间截止至 2022 年 06 月。生存状态分为存活或死亡。统计患者的总体生存时间 (Overall survival, OS), 即从确诊至随访截止、死亡或失访的时间, 以月份为计量单位。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 25.0 软件对数据做统计学处理, 计数资料以百分比 (%) 表示, 组间比较采取 χ^2 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数 (百分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用两独立样本的非参数检验。应用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析, 组间比较采用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 AML 患者临床特征比较 IDH2 突变阳性组患者性别、年龄、NPM1 突变率、FAB 分型 (M1、M2、M4、M5)、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量、骨髓原始细胞比例与 IDH2 突变阴性组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 AML 患者 CR 率比较 IDH2 突变阳性组 CR 率 46.4% (13/28), 与 IDH2 突变阴性组患者 CR 率 63.6% (49/77) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.514, P = 0.113$)。105 例患者中 49 例患者伴随 NPM1 突变, 56 例患者不伴随 NPM1 突变, 伴随 NPM1 突变中 IDH2 突变阳性 13 例, IDH2 突变阴性 36 例, 13 例 IDH2 突变阳性患者 CR 率 [61.5% (8/13)] 与 36 例 IDH2 突变阴性患者 CR 率 [55.6% (20/36)] 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.140, P = 0.709$); 不伴随 NPM1 突变中 IDH2 突变阳性 15 例, IDH2 突变阴性 41 例, IDH2 突变阳性患者 CR 率 [33.3% (5/15)] 与 IDH2 突变阴性患者 CR 率 [70.7% (29/41)] 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.440, P = 0.011$)。

表 1 临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75}), n(\times 10^{-3})$]

Table 1 Comparison of clinical data				
项目	IDH2 突变阳性组 ($n=28$)	IDH2 突变阴性组 ($n=77$)	Z/ χ^2	P
性别(男/女)	18/10	43/34	0.601	0.438
年龄(岁)	52.55(46.20, 60.53)	50.20(44.90, 57.30)	-1.377	0.169
白细胞计数($\times 10^9/L$)	43.05(38.75, 48.65)	41.60(36.15, 48.35)	-0.417	0.677
血小板计数($\times 10^9/L$)	61.50(29.25, 92.25)	60.00(41.50, 86.50)	-0.859	0.390
血红蛋白含量(g/L)	77.50(66.25, 87.00)	79.00(71.50, 96.50)	-1.414	0.157
骨髓原始细胞比例($\times 10^{-2}$)	45.00(36.50, 53.25)	48.00(40.00, 53.00)	-1.240	0.215
NPM1 突变	13(46.4)	36(46.8)	0.001	0.976
M1	4(14.3)	16(20.8)	0.561	0.454
M2	11(39.3)	24(31.2)	0.609	0.435
M4	7(25.0)	25(32.5)	0.540	0.462
M5	6(21.4)	12(15.6)	0.494	0.482

2.3 两组 AML 患者 2 年生存率比较 IDH2 突变阳性组患者 2 年生存率、OS 中位数与 IDH2 突变阴性组患者比较, 差异无统计学意义 ($P=0.110$) (见表 2、图 1); 伴随 NPM1 突变患者中 13 例 IDH2 突变阳性患者中 2 年生存率、OS 中位数与 36 例 IDH2 突变阴性患者比较, 差异均无统计学意义 ($P=0.803$) (见表 3、图 2); 不伴随 NPM1 突变中 15 例 IDH2 突变阳性患者 2 年生存率、OS 中位数与 41 例 IDH2 突变阴性患者中 2 年生存率、OS 中位数比较, 差异有统计学意义 ($P=0.008$), 见表 4、图 3。

表 2 2 年生存率比较

Table 2 Comparison of 2-year survival rate		
组别	存活($\times 10^{-2}$)	OS 中位数
IDH2 突变阳性组 ($n=28$)	14(50.0)	21.00
IDH2 突变阴性组 ($n=77$)	49(63.6)	24.00
log-rank χ^2		2.554
P		0.110

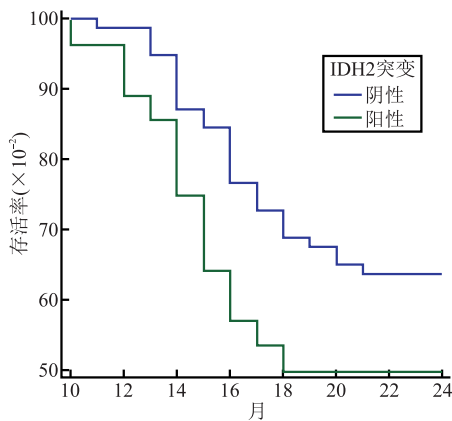


图 1 两组生存曲线

Figure 1 Two groups of survival curves

表 3 2 年生存率比较(伴随 NPM1 突变)

Table 3 Comparison of 2-year survival rate		
分组	存活($\times 10^{-2}$)	OS 中位数
IDH2 突变阳性组 ($n=13$)	8(61.5)	24.00
IDH2 突变阴性组 ($n=36$)	20(55.6)	24.00
log-rank χ^2		0.062
P		0.803

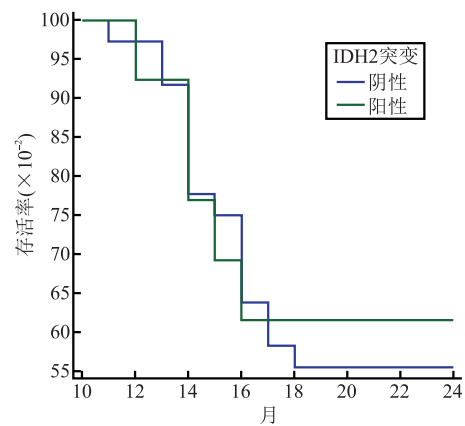


图 2 两组生存曲线(伴随 NPM1 突变)

Figure 2 Two survival curves (with NPM1 mutation)

表 4 2 年生存率比较(不伴随 NPM1 突变)

Table 4 Comparison of 2-year survival (without NPM1 mutation)		
组别	存活($\times 10^{-2}$)	OS 中位数
IDH2 突变阳性组 ($n=15$)	6(40.0)	17.00
IDH2 突变阴性组 ($n=41$)	29(70.7)	24.00
log-rank χ^2		7.100
P		0.008

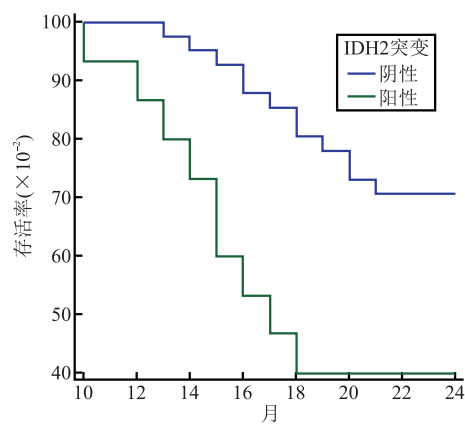


图 3 两组生存曲线(不伴随 NPM1 突变)

Figure 3 Two survival curves (without NPM1 mutation)

3 讨论

IDH 作为机体有氧氧化途径柠檬酸循环(也称三

羧酸循环)中的关键酶,其中 IDH2 是 IDH 的同工酶,分别在细胞质、线粒体催化异柠檬酸氧化脱羧转变为 α -酮戊二酸并产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)。IDH2 突变时,细胞可产生新的活性酶体与其余 IDH2 酶竞争结合底物,通过 NADPH 的还原作用在细胞质和线粒体中将 α -KG 转化为 R-2-HG,负性调控 α -KG 依赖性双加氧酶,导致细胞内 DNA 和组蛋白高甲基化,促使 AML 的发生^[4-6]。

有国外文献^[7-10]指出 NPM1 和 IDH2 突变在 AML 中的发生率为 27%~33% 和 8%~19%,与本研究有一定差异。由于本次研究纳入患者中存在病例资料不完整,因此未将该部分患者纳入分析,导致 NPM1 和 IDH2 突变发生率增加。IDH2 突变阳性患者与 IDH2 突变阴性患者在性别、年龄、NPM1 突变率、FAB 分型(M1、M2、M4、M5)、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量、骨髓原始细胞比例上差异无统计学意义。据报道^[11],伴随 IDH2 突变的 AML 患者的年龄、血小板计数、NPM1 突变率显著高于不伴随 IDH2 突变患者。这与本研究结果不相符,可能是研究纳入样本量的差异导致。有报道^[12]指出, IDH2 突变多见于 M1、M2、M5 分型的 AML。该结果与本研究大致相符。

关于首次诱导化疗 CR 率,本研究发现 IDH2 突变阳性患者与 IDH2 突变阴性患者在 CR 率上无显著差异。在此基础上挖掘 NPM1 突变因素的影响发现,在不伴随 NPM1 突变的背景下, IDH2 突变阳性患者的 CR 率显著低于 IDH2 突变阴性患者。而在伴随 NPM1 突变的背景下, IDH2 突变阳性患者的 CR 率与 IDH2 突变阴性患者相比无显著差异。表明 NPM1 突变对 IDH2 突变患者的化疗疗效有着积极影响。本研究 2 年生存率发现 IDH2 突变阳性患者与 IDH2 突变阴性患者无显著差异。进一步分析显示,在不伴随 NPM1 突变的背景下, IDH2 突变阳性患者的 2 年生存率显著低于 IDH2 突变阴性患者。而在伴随 NPM1 突变的背景下,两者的 2 年生存率无显著差异。结合上述 CR 率分析,推测 NPM1 突变可中和 IDH2 突变时的不利影响,能够在一定程度上提高 IDH2 突变患者对化疗的有效性,对提高存活率和延长存活时间有着重要意义。有相关研究^[13-14]表明,在伴有 NPM1 突变的 AML 细胞中, NPM1 由细胞核内转至细胞质中与 NF- κ B 蛋白产生作用,致使 NF- κ B 蛋白裂解,一定程度削弱其结合 DNA 的能力,进而改善 AML 患者的预后,因此研究认为 NPM1 突变是预示 AML 患者预后良好的指标。有研究^[15]选取 195 例 AML 患者

进行生存预后分析,结果显示患者 IDH2 突变患者 CR 率显著低于无 IDH2 突变患者。另外,在 2 年生存率比较上, IDH2 突变患者与无 IDH2 突变患者无显著差异,但在没有合并 NPM1 突变的情况下, IDH2 突变患者的 2 年生存率显著低于无 IDH2 突变患者,而在合并 NPM1 突变的情况下无显著差异。虽然上述结果与本研究结果稍有不同,但值得一提的是,两研究均提及到,不伴随 NPM1 突变的 IDH2 突变 AML 患者的 2 年生存率较无 NPM1 和 IDH2 突变患者差。NPM1 作为一种多功能穿梭蛋白,不仅在 DNA 复制、转录、修复及核糖体蛋白组装等方面发挥着重要作用,并且能够通过 P53 和 ARF 调控细胞发育增殖的周期进程的功能^[16]。现阶段, NPM1 突变是 AML 发病最为常见的驱动因素^[17]。有研究^[18]指出,伴随 NPM1 突变的 AML 患者一般多同时伴有其它基因突变,如 IDH2、FLT3-ITD 等。既往有研究^[19]指出 NPM1 突变与预后相关。根据 NCCN 指南指出,伴有 NPM1 突变的 AML 患者若不同时伴有 FLT3-ITD 突变则提示预后良好。据报道^[20],在伴有 NPM1 突变的情况下,异常染色体核型的 AML 患者其长期生存率显著低于正常染色体核型的 AML 患者。总结上述研究结论,排除 FLT3-ITD 突变和异常染色体核型等因素 NPM1 突变预后良好。由此推测, NPM1 突变在特定的条件下能够改善 IDH2 突变 AML 患者的预后,但由于本研究未将上述因素纳入分析,因此还需要更为细化的研究证实 NPM1 在 IDH2 突变 AML 患者中的价值。

有研究^[21-22]表明 IDH2140Q 亚型突变预后良好,而 IDH172K 亚型突变预后较差;也有研究^[15]表明 IDH2 突变与预后无相关性;因此, IDH2 突变的预后意义暂无统一结论。本研究为揭示 IDH2 突变与预后的关系增加佐证,有利于日后临床工作中对高危 AML 患者的识别和指导个体化治疗。近年,随着人们对 IDH2 的深入研究,相应的 IDH2 突变抑制剂已研发成功。Enasidenib 作为 IDH2 突变抑制剂的代表性药物,已在海外投入使用并取得了一定的成果。有报道^[23-24]指出,由于 Enasidenib 具备较好的耐受性且较少与其他药物发生反应,因而推测联合其他药物的疗效可能优于单一药物应用。总之, IDH2 突变抑制剂的出现是为 IDH2 突变的 AML 患者带来福音。

4 结论

本研究结果发现,在 AML 不伴随 NPM1 突变的背景下, IDH2 突变阳性患者的化疗疗效和 2 年生存率差于 IDH2 突变阴性患者。

【参考文献】

- [1] YOUNG A L, TONG R S, BIRMANN B M, *et al.* Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(12):2410-2417.
- [2] 梁瑞华, 任平, 陈红霞. 异柠檬酸脱氢酶异构体及其突变在恶性肿瘤的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(6):549-552.
- [3] 柳杰, 王玉明, 肖成, 等. NPM1 与人类急性髓细胞白血病的进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(19):3162-3165.
- [4] LU C, WARD P S, KAPOOR G S, *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation[J]. *Nature*, 2012, 483(7390):474-478.
- [5] XU W, YANG H, LIU Y, *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):17-30.
- [6] YE D, MA S, XIONG Y, *et al.* R-2-hydroxyglutarate as the key effector of IDH mutations promoting oncogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3):274-276.
- [7] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, LEY T J, MILLER C, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(22):2059-2074.
- [8] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, BULLINGER L, *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2209-2221.
- [9] MARCUCCI G, MAHARRY K, WU Y Z, *et al.* IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2348-2355.
- [10] NAGEL G, WEBER D, FROMM E, *et al.* Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO) [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12):1993-2003.
- [11] 罗丽卿, 彭振翼, 司秀文, 等. 急性髓细胞白血病 IDH 基因突变临床特征及预后意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(21):1530-1533.
- [12] WANG B, GUAN W, LV N, *et al.* Genetic features and efficacy of decitabine-based chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1):371-379.
- [13] PALMISANO M, GRAFONE T, OTTAVIANI E, *et al.* NPM1 mutations are more stable than FLT3 mutations during the course of disease in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2007, 92(9):1268-1269.
- [14] CILLONI D, MESSA F, ROSSO V, *et al.* Increase sensitivity to chemotherapeutic agents and cytoplasmic interaction between NPM leukemic mutant and NF-kappaB in AML carrying NPM1 mutations[J]. *Leukemia*, 2008, 22(6):1234-1240.
- [15] 罗丽卿, 彭振翼, 刘晓, 等. IDH2 基因突变对急性髓系白血病患者临床特征及预后影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, (4):1077-1082.
- [16] HEATH E M, CHAN S M, MINDEN M D, *et al.* Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):798-807.
- [17] 宋慧慧, 李明春. 急性髓系白血病基因水平发病机制的研究进展[J]. *中国现代应用药理学*, 2020, 37(3):371-377.
- [18] KUNCHALA P, KURAVI S, JENSEN R, *et al.* When the good go bad: Mutant NPM1 in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3):167-183.
- [19] 任毅飞, 吴隼, 吕国庆, 等. 急性髓系白血病预后基因的研究进展[J]. *河北医药*, 2020, 42(23):3645-3650.
- [20] HINDLEY A, CATHERWOOD M A, MCMULLIN M F, *et al.* Significance of NPM1 Gene Mutations in AML [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):10040.
- [21] PASCHKA P, SCHLENK R F, GAIDZIK V I, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3636-3643.
- [22] GREEN C L, EVANS C M, ZHAO L, *et al.* The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation[J]. *Blood*, 2011, 118(2):409-412.
- [23] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6):722-731.
- [24] 吴俣, 张昕. 急性髓细胞白血病精准治疗时代的医患共同决策 [J]. *西部医学*, 2021, 33(10):1405-1411.

(收稿日期:2022-09-08;修回日期:2023-07-03;编辑:王小菊)

(上接第 1472 页)

- [20] 尹翰林, 王晓茜, 王艳. 硫辛酸对 2 型糖尿病患者纤维酶活性、抗氧化酶活性及相关因子水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(23):2037-2040.
- [21] GUO C, XIAO Y. Efficacy and Mechanism of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Unstable Angina Pectoris [J]. *China Health Standard Management*, 2018, 2(13):1551-1553.
- [22] SUN Y, WANG Y, GUAN L. A systematic analysis in efficacy and safety of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch otorhinolaryngol*, 2022, 12(4):2554-2556.
- [23] 马永红, 张启福, 张瑞霞. 低分子肝素钙联合高压氧治疗对世居高原糖尿病足患者血液流变学的影响[J]. *高原医学杂志*, 2020, 30(2):17-20.
- [24] 韩亚娟, 高方, 薛耀明, 李际敏, 孟敏. α -硫辛酸注射液联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *广东医学*, 2011, 32(18):2464-2466.

(收稿日期:2022-10-24;修稿日期:2023-08-29;编辑:王小菊)