



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.013

· 论著 ·

# 淋巴细胞/单核细胞比值与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征疗效的相关性

何裕 邓程新 李敏明 吴萍 陆泽生 翁建宇 杜欣

**【摘要】 目的** 探究淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与地西他滨(DAC)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)疗效的相关性。**方法** 回顾性分析广东省人民医院2009年11月~2015年11月收治的接受DAC单药治疗的MDS患者49例,其中4例患者经过2个疗程DAC治疗后死亡或失访导致缺失2个疗程后的相关资料。最终纳入的45例患者按2个疗程后LMR(LMR2)-1个疗程后LMR(LMR1)以0为界进行分组:LMR2-LMR1<0组(26例)及LMR2-LMR1≥0组(19例)。所有患者均接受DAC+支持治疗。收集并比较两组患者治疗前的血常规、使用DAC疗程、骨髓检查结果、分型诊断结果及治疗1个疗程、2个疗程后的血常规、骨髓原始细胞百分比,计算LMR2-LMR1、2个疗程后单核细胞计数(AMC2)-1个疗程后AMC(AMC1)、2个疗程后淋巴细胞计数(ALC2)-1个疗程后ALC(ALC1)。采用二分类logistic回归分析比较不同因素对有效率的影响及影响患者预后的因素。**结果** LMR2-LMR1<0组患者治疗前AMC低于LMR2-LMR1≥0组,LMR高于LMR2-LMR1≥0组,LMR2-LMR1<0组AMC2-AMC1升高患者比例明显高于LMR2-LMR1≥0组( $P<0.05$ )。49例患者的总有效率为61.2%,达到最佳疗效的中位疗程数为第2(2,3)疗程。二分类logistic回归分析结果显示,1个疗程后的骨髓原始细胞百分比、PLT1及PLT2、LMR2-LMR1均为MDS有效率的影响因素( $P<0.05$ )。LMR2-LMR1对DAC治疗MDS疗效的预测价值与1个疗程后骨髓原始细胞百分比( $P=0.519$ )、PLT1( $P=0.745$ )、PLT2( $P=0.527$ )相当。年龄≤60岁、分型诊断结果、治疗前骨髓原始细胞百分比<5%、1个疗程后骨髓原始细胞百分比<5%、ANC2≥ $1.5 \times 10^9/L$ 、PLT1≥ $100 \times 10^9/L$ 、1个疗程后血细胞减少系数≤2为患者预后的保护因素( $P<0.05$ );年龄( $P=0.005$ )、治疗前骨髓原始细胞百分比( $P=0.014$ )为MDS患者预后的独立影响因素。**结论** 在DAC治疗的MDS患者中,2个疗程后LMR未升高患者的缓解率高,可作为MDS的早期疗效预测指标。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 淋巴细胞/单核细胞比值; 地西他滨; 疗效

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性、克隆性造血干细胞疾病,其基本病变是病态造血、无效造血和高危演变为急性髓系白血病(AML)。地西他滨(DAC)为5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷,已被美国及欧洲批准用于中高危MDS,且其总有效率约达50%<sup>[1]</sup>。近年来,越来越多的研究证实异常的免疫反应在MDS的发病及进展中起着重要作用,外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)已被证实与多种恶性肿瘤相关<sup>[2-3]</sup>。LMR与去甲基化治疗MDS的疗效相关性尚不明确。本文通过回顾性分析DAC单药治疗的MDS患者的临床资料,旨在探究LMR与MDS疗效的相关性。

## 对象与方法

1. 对象:纳入2009年11月~2015年11月广东省人民医院收治的接受DAC单药治疗的MDS患者49例,年龄33~79岁,平均年龄(57.66±12.70)岁,其中男36例,女13例。排除标准:随访时间<1年、既往已使用DAC和DAC作为维持治疗的患者。所有患者均接受2个疗程以上的DAC治疗,最长为27个疗程,中位DAC治疗疗程数为4(3,8)个。其中4例患者经过2个疗程DAC治疗后死亡或失访导致缺失2个疗程后的相关资料。另45例患者按2个疗程后的LMR(LMR2)-1个疗程后的LMR(LMR1)以0为界进行分组:LMR2-LMR1<0组26例,其中男16例,女10例,年龄33~79岁,平均年龄(56.15±13.76)岁,使用DAC2~26个疗程;LMR2-LMR1≥0组19例,其中男16例,女3例,年龄36~77岁,平均年龄(59.79±12.03)岁,

作者单位:511442 广州,广东省妇幼保健院体检科(何裕);广东省医学科学院 广东省人民医院血液科(何裕、邓程新、李敏明、吴萍、陆泽生、翁建宇、杜欣)

通讯作者:杜欣, E-mail:miyadu@hotmail.com

使用 DAC 2 ~ 27 个疗程。两组患者年龄、性别、使用 DAC 疗程比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 2. 方法

(1) 治疗方法: 所有患者均接受 DAC 结合支持治疗[包括成分输血、祛铁、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、雄激素等]。其中 6 例患者采用 3 天治疗方案, 43 例患者采用 5 天治疗方案。所有患者均接受 2 个疗程以上 DAC 治疗, 直至其死亡、中途退出、无效或不能耐受药物相关不良反应。

(2) 临床资料收集: 收集所有患者治疗前的血常规 [Hb、中性粒细胞计数 (ANC)、PLT 计数、单核细胞计数 (AMC)、淋巴细胞计数 (ALC)]、使用 DAC 疗程、骨髓检查结果 (骨髓原始细胞百分比、染色体数、核型)、分型诊断结果及治疗 1 个疗程、2 个疗程后的血常规、骨髓原始细胞百分比, 计算 LMR、LMR2-LMR1、2 个疗程后 AMC (AMC2)-1 个疗程后 AMC (AMC1)、2 个疗程后 ALC (ALC2)-1 个疗程后 ALC (ALC1)。以 0 为界, AMC2-AMC1  $> 0$ 、ALC2-ALC1  $> 0$  为表示升高。

(3) 评定方法: 分析患者治疗前后的血常规、骨髓象及初诊时的细胞遗传学结果。采用 2008 年 WHO 修订的骨髓增生异常综合征 (MDS) 的诊断标准进行分型诊断。预后判断采用国际预后评分系统 (IPSS), 根据评分分为低危 (0 分)、中危-1 (0.5 ~ 1.0 分)、中危-2 (1.5 ~ 2.0 分) 及高危 ( $\geq 2.5$  分)<sup>[4]</sup>。治疗效果评定方法: 自 DAC 治疗 1 个疗程后, 在每个疗程及下一次化疗前参照 2006 年 MDS 的国际工作组 (IWG) 疗效标准<sup>[5]</sup> 评定, 包括完全缓解、部分缓解、骨髓完全缓解及血液学缓解。总有效率 (%) = 完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 骨髓完全缓解例数 + 血液学缓解例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。总生存 (OS) 时间: 即从开始使用 DAC 时起, 直至随访终止时间或患者因任何原因死亡的时间。生存期按照确诊日期至死亡日或随访结束日计算。

(4) 随访方法: 所有患者随访至 2018 年 12 月 16 日, 随访资料来自住院病历、门诊病历及电话随访记录。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用

独立样本  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用二分类 logistic 回归分析检验单个或多个自变量与有效率的相关性。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。预后因素的单因素分析采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归模型分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 所有患者治疗前的临床资料: 49 例患者中难治性血细胞减少伴单系发育异常 (RCUD) 1 例, 难治性血细胞减少伴多系发育异常 (RCMD) 9 例, 难治性贫血伴原始细胞增多 1 型 (RAEB-1) 22 例, RAEB-2 17 例。根据 IPSS 预后, 在 49 例患者中, 中危-1 患者 23 例, 中危-2 患者 22 例, 高危患者 4 例。染色体核型正常 25 例, 一条染色体异常 14 例, 2 条染色体异常 8 例, 3 条染色体异常 2 例。9 例患者伴 7 号染色体异常。所有患者治疗前外周血及骨髓原始细胞结果如下: Hb 24.80 ~ 137.00 g/L, 中位值为 63.00 (52.70, 75.95) g/L; ANC 0.13 ~  $4.32 \times 10^9/L$ , 中位值为 0.82 (0.48, 1.18)  $\times 10^9/L$ ; PLT 计数 5.60 ~  $345.40 \times 10^9/L$ , 中位值为 45.20 (23.10, 152.90)  $\times 10^9/L$ ; AMC 0.02 ~  $1.75 \times 10^9/L$ , 中位值为 0.28 (0.15, 0.42)  $\times 10^9/L$ ; ALC 0.13 ~  $4.32 \times 10^9/L$ , 平均值为  $(1.23 \pm 0.55) \times 10^9/L$ ; LMR 0.81 ~  $83.50 \times 10^9/L$ , 中位值为 45.20 (2.09, 7.28)  $\times 10^9/L$ 。治疗前骨髓原始细胞 1% ~ 17%, 中位值为 7% (5%, 13%)。

2. 45 例患者治疗后外周血及骨髓原始细胞检查结果: 最终纳入的 45 例患者治疗后外周血及骨髓原始细胞检查结果见表 1。

3. 两组患者治疗前的临床资料比较: 两组患者治疗前 Hb、ANC、PLT、ALC、骨髓原始细胞百分比、染色体数、核型及分型诊断结果比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。LMR2-LMR1  $< 0$  组患者的 AMC 低于 LMR2-LMR1  $\geq 0$  组, LMR 高于 LMR2-LMR1  $\geq 0$  组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。LMR2-LMR1  $< 0$  组 AMC2-AMC1 升高患者比例明显高于 LMR2-LMR1  $\geq 0$  组 (80.8% 比 22.2%,  $P < 0.001$ ), 但两组 ALC2-ALC1 升高患者比

表 1 45 例患者治疗后外周血及骨髓原始细胞检查结果 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

疗程	例数	Hb (g/L)	ANC ( $\times 10^9/L$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ )	AMC ( $\times 10^9/L$ )	ALC ( $\times 10^9/L$ )	LMR	骨髓原始细胞 (%)
1 个疗程	45	72.00 (59.55, 79.05)	0.82 (0.44, 1.65)	74.40 (36.15, 233.50)	0.26 (0.09, 0.43)	1.09 (0.79, 1.61)	6.15 (2.76, 11.49)	3.00 (1.50, 5.50)
2 个疗程	45	75.50 (59.65, 85.90)	0.80 (0.51, 1.48)	124.00 (33.80, 231.00)	0.21 (0.12, 0.39)	0.99 (0.71, 1.48)	4.33 (2.84, 8.24)	2.25 (1.50, 4.75)

表 2 两组患者治疗前的临床资料比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	ANC ( $\times 10^9/L$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ )	AMC ( $\times 10^9/L$ )	ALC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	LMR
LMR2-LMR1 <0 组	26	16/10	56.15 $\pm$ 13.76	63.10 $\pm$ 13.21	0.82 (0.48, 1.12)	63.15 (25.50, 148.43)	0.25 (0.11, 0.34)	1.19 $\pm$ 0.43	5.02 (3.57, 10.43)
LMR2-LMR1 $\geq$ 0 组	19	16/3	59.79 $\pm$ 12.03	71.05 $\pm$ 27.73	0.80 (0.48, 1.40)	41.30 (22.20, 169.70)	0.38 (0.25, 0.66)	1.29 $\pm$ 0.69	2.71 (1.49, 5.20)
P 值		0.182	0.362	0.259	0.792	0.739	0.012	0.548	0.012

组别	例数	使用 DAC 疗程 (个)	骨髓原始细胞 (%)	染色体数	核型	分型诊断
				0 $\geq$ 1	好 中 差	RCUD RCMD RAEB-1 RAEB-2
LMR2-LMR1 <0 组	26	4.50 (3.00, 7.25)	7 (5, 13)	15 11	20 4 2	0 5 12 9
LMR2-LMR1 $\geq$ 0 组	19	6.00 (3.00, 13.00)	7 (5, 13)	9 10	11 2 6	1 3 8 7
P 值		0.508	0.853	0.493	0.117	0.683

例比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

4. 临床疗效: 49 例患者总有效率为 61.2% (30/49): 完全缓解 (CR) 2 例 (22.2%); 部分缓解 (PR) 0 例; 骨髓完全缓解 (mCR) 23 例 (46.9%), 血液学缓解 (HI) 15 例 (30.6%), 其中 mCR 同时伴 HI 10 例。治疗失败 19 例, 其中 11 例为疾病稳定 (SD)。所有患者达到最佳疗效的中位疗程数为 2 (2, 3) 个疗程。

5. 不同因素与 DAC 治疗 MDS 有效率的相关性分析: 二分类 logistic 回归分析结果显示, 1 个疗程后的骨髓原始细胞百分比、PLT1、PLT2、LMR2-LMR1 均为 DAC 治疗 MDS 有效率的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同因素与有效率的相关性分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
1 个疗程后骨髓原始细胞百分比	0.182	0.051 ~ 0.652	0.009
PLT1	4.667	1.121 ~ 19.434	0.034
PLT2	4.200	1.096 ~ 16.096	0.036
LMR2-LMR1	0.238	0.062 ~ 0.912	0.036

6. LMR2-LMR1、1 个疗程后骨髓原始细胞百分比、PLT1、PLT2 对 DAC 疗效判断结果的比较: LMR2-LMR1 对 DAC 疗效判断的灵敏度为 70.0%, 特异度为 66.7%,

正确率为 68.9%。1 个疗程后骨髓原始细胞数对 DAC 疗效判断的灵敏度为 80.0%, 特异度为 57.9%, 正确率为 71.4%。PLT1 对 DAC 疗效判断的灵敏度为 46.7%, 特异度为 84.2%, 正确率为 61.22%。PLT2 对 DAC 疗效判断的灵敏度为 67.7%, 特异度为 64.3%, 正确率为 66.7%。LMR2-LMR1 对 DAC 治疗 MDS 疗效的预测价值与 1 个疗程后的骨髓原始细胞百分比 ( $P = 0.519$ )、PLT1 ( $P = 0.745$ )、PLT2 ( $P = 0.527$ ) 相当。

7. 患者预后情况: 49 例患者中有 33 例患者死亡。所有患者的中位生存期为 27.0 (13.5, 62.0) 个月, 2 年生存率为 53% (26/49)。

8. 影响患者预后的单因素分析: 年龄  $\leq 60$  岁、诊断结果、治疗前骨髓原始细胞百分比  $< 5\%$ 、1 个疗程后骨髓原始细胞百分比  $< 5\%$ 、ANC2  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、PLT1  $\geq 100 \times 10^9/L$ 、1 个疗程后血细胞减少系数  $\leq 2$  为患者预后的保护因素 (图 1)。进一步通过多因素分析结果发现, 年龄 ( $OR = 3.707, 95\% CI 1.490 \sim 9.221, P = 0.005$ )、治疗前骨髓原始细胞数 ( $OR = 28.091, 95\% CI 1.983 \sim 398.020, P = 0.014$ ) 为 MDS 患者预后的独立影响因素。

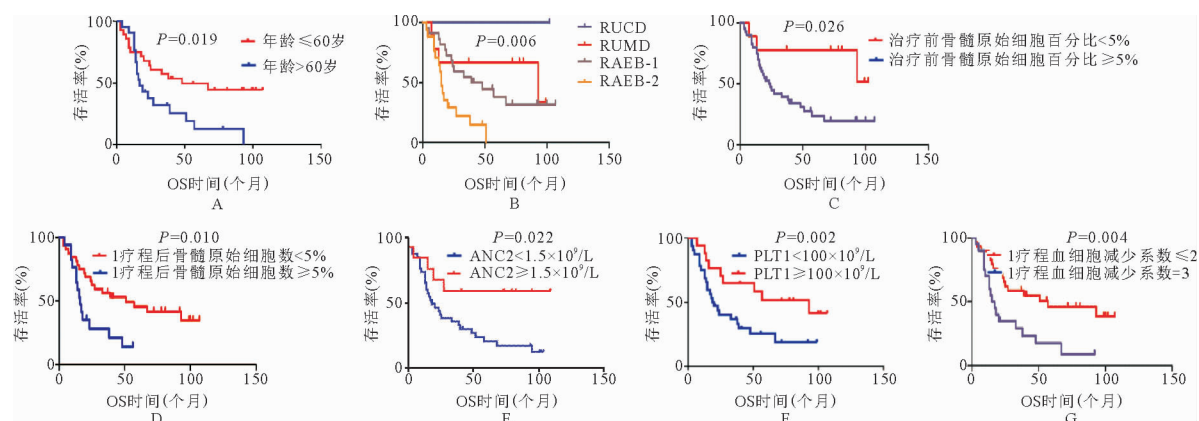


图 1 不同因素对 MDS 患者生存时间的影响 (A: 年龄; B: 诊断; C: 治疗前骨髓原始细胞数; D: 1 个疗程后骨髓原始细胞数; E: ANC2; F: PLT1; G: 1 个疗程后血细胞减少系数)

## 讨 论

本研究 49 例接受 DAC 治疗的 MDS 患者中位生存期为 27 个月,与 Wijermans 等<sup>[1]</sup>的研究结果相似,且其明显长于既往文献<sup>[6-7]</sup>报道的仅接受支持治疗患者的中位生存时间。另外本研究还发现 MDS 患者接受 DAC 治疗后,血细胞及骨髓原始细胞百分比逐渐得到改善,在 DAC 治疗期间,骨髓原始细胞百分比呈逐渐下降趋势,治疗前的骨髓原始细胞百分比中位值为 7.00%,1 个疗程及 2 个疗程后骨髓原始细胞百分比的中位值分别为 3.00%、2.25%。变化最为明显的是 PLT,本研究结果显示,64.4% 患者 1 个疗程后 PLT 较治疗前升高,中位值增加达  $29.20 \times 10^9/L$ ;73% 患者 2 个疗程后 PLT 较治疗前升高,中位值较初诊时升高  $78.80 \times 10^9/L$ ,且 1 个疗程后及 2 个疗程后  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  组患者的有效率明显高于  $PLT < 100 \times 10^9/L$  组,但红系及粒系无此表现。PLT 对 DAC 高反应的原因可能为巨核细胞的增殖与其他系的增殖不同,前者是连续双倍增殖 DNA 的方式,即细胞核成倍增殖,正是这种高水平 DNA 复制使其对去甲基化药物如 DAC 更加敏感<sup>[8]</sup>。另外,Ding 等<sup>[9]</sup>发现 DAC 可诱导 MDS 患者中骨髓巨核细胞的分化及成熟。

本研究 49 例 MDS 患者接受 DAC 治疗后,总反应率为 61.2%,与既往研究结果相近<sup>[10]</sup>。如何识别 MDS 患者受益于去甲基化药物同样是当代学者的一个挑战。本研究通过分析 49 例接受 DAC 单药治疗的 MDS 患者的临床资料,发现 1 个疗程后的骨髓原始细胞百分比、PLT1、PLT2 及 LMR2-LMR1 均可影响 MDS 的疗效。且 LMR2-LMR1 对 DAC 治疗 MDS 疗效的预测价值与既往研究得出与 PLT1、PLT2 的相当<sup>[11-12]</sup>。本研究中 LMR2-LMR1  $< 0$  组患者对 DAC 反应率较高,且该组 AMC2-AMC1 升高患者比例明显高于 LMR2-LMR1  $\geq 0$  组,但两组患者中 ALC2-ALC1 升高患者比例比较差异无统计学意义。LMR2-LMR1  $< 0$  组患者对 DAC 呈高反应的原因可能是患者接受 DAC 治疗后,血液中的单核细胞数量增加,其吞噬及活性氧产生能力也随之恢复。单核细胞计数与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达水平呈正相关<sup>[13]</sup>,活化单核-巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  是重要的促进凋亡的细胞因子,通过诱导抑癌基因自杀相关因子 (Fas) 抗原上调或直接通过氧化损伤导致肿瘤细胞凋亡,从而使疾病得到控制。Saeed 等<sup>[14]</sup>通过研究 889 例原发 MDS 患者发现,免疫紊乱在原发性 MDS 的发生、发展中起关键作用,初诊为单核细胞减少患者预后极差,也间接证实了本文观点。

综上所述,去甲基化药物 DAC 可能会影响人体免

疫细胞,如单核细胞及淋巴细胞。MDS 患者接受去甲基化治疗后恢复免疫平衡,LMR 升高,抵抗肿瘤免疫能力增强,从而使肿瘤细胞减少,达到疾病缓解。本研究仍存在以下不足之处:(1)本研究为单中心、回顾性研究,难免存在偏倚,因此后期需要大样本、多中心、前瞻性临床试验来证实;(2)本文未一步了解淋巴细胞亚型及单核细胞亚型在 DAC 治疗前后的改变及 LMR 与基因表达谱、突变分析等预后标记的关系,后期需要将临床资料与流式细胞学、基因测序等检测方法进行分析,进一步探究其相关性。2 个疗程后 LMR 非升高可预测 DAC 治疗 MDS 的疗效,该指标检测简单方便、经济实惠,有助于在取得疗效前指导临床工作者用药。

## 参 考 文 献

- [1] Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(5): 956-962.
- [2] Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. [J]. Clin Chim Acta, 2018, 481: 142-146.
- [3] Zhou S, Xu L, Ma Y, et al. Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio recovery from low levels at diagnosis after completion of first line therapy predicts good clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19556-19565.
- [4] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [5] Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2000, 96(12): 3671-3674.
- [6] Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 1987-1996.
- [7] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study [J]. Cancer, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [8] Wang J, Yi Z, Wang S, et al. The effect of decitabine on megakaryocyte maturation and platelet release [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(2): 337-343.
- [9] Ding K, Fu R, Liu H, et al. Effects of decitabine on megakaryocyte maturation in patients with myelodysplastic syndromes [J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2347-2352.
- [10] Jung S H, Kim YJ, Yim SH, et al. Somatic mutations predict outcomes of hypomethylating therapy in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 55264-55275.
- [11] Jung HA, Maeng CH, Kim M, et al. Platelet response during the second cycle of decitabine treatment predicts response and survival for myelodysplastic syndrome patients [J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16653-16662.
- [12] van den Bosch J, Lubbert M, Verhoef G, et al. The effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) on the platelet count in patients with intermediate and high-risk myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2004, 28(8): 785-790.
- [13] Allampallam K, Shetty V, Mundle S, et al. Biological significance of proliferation, apoptosis, cytokines, and monocyte/macrophage cells in bone marrow biopsies of 145 patients with myelodysplastic syndrome [J]. Int J Hematol, 2002, 75(3): 289-297.
- [14] Saeed L, Patnaik MM, Begna KH, et al. Prognostic relevance of lymphocytopenia, monocytopenia and lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience in 889 patients [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(3): e550.

(收稿日期:2019-07-12)

(本文编辑:余晓曼)