

WBC_{Double} 与 WBC_{Peak} 在预测亚砷酸单药治疗初发高危急性早幼粒细胞白血病分化综合征的对比分析

席圆圆¹ 苏雁华¹ 孙嘉悦¹ 李珊珊¹ 陈文琪¹ 孟颜芬¹ 高玉娟¹

[摘要] 目的:筛选预测初发高危急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)发生分化综合征的因素,比较翻倍白细胞(WBC_{Double})与峰值白细胞(WBC_{Peak})的预测价值。方法:回顾性分析我院血液科收治的 78 例经亚砷酸诱导治疗的初诊高危 APL 患者的临床特征,比较 WBC_{Double} 和 WBC_{Peak} 分化综合征的分化程度。结果:分化综合征的发生率为 57.69%(45/78),分化综合征最常见的临床症状为发热,重度分化综合征组发热、肺部浸润、心包积液发生率明显高于轻度分化综合征组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高危 APL 患者分化综合征的发生与化疗后 WBC_{Peak} ($45.21 \times 10^9/L$ vs $25.24 \times 10^9/L$, $P < 0.001$)和化疗后 WBC_{Double} ($37.59 \times 10^9/L$ vs $17.46 \times 10^9/L$, $P = 0.007$)有关。与 WBC_{Peak} 组比较,WBC_{Double} 组早于分化事件的发生率高(68.57% vs 40.00% , $P = 0.016$),2 组间重度分化、轻度分化和未分化差异均有统计学意义($P = 0.002$);WBC_{Peak} 组出现 4 个以上分化综合征症状的患者比例更多(28.57% vs 5.71% , $P = 0.012$)。与 WBC_{NO-Double} 组比较,WBC_{Double} 组患者诊断时白细胞计数($P = 0.003$)、谷丙转氨酶($P = 0.040$)、外周血早幼粒细胞数($P = 0.047$)差异有统计学意义。结论:化疗后 WBC_{Double} 和化疗后 WBC_{Peak} 是分化综合征的危险因素,化疗后 WBC_{Double} 较 WBC_{Peak} 提示分化综合征的发生更有优势。

[关键词] 分化综合征;高危急性早幼粒细胞白血病;化疗后 WBC_{Double};化疗后 WBC_{Peak}

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.010

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Comparative analysis of WBC_{Double} and WBC_{Peak} in predicting differentiation syndrome during the single agent arsenic trioxide treatment of initial high-risk acute promyelocytic leukemia

XI Yuanyuan SU Yanhua SUN Jiayue LI Shanshan CHEN Wenqi
MENG Yanfen GAO Yujuan

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150000, China)

Corresponding author: GAO Yujuan, E-mail: 280862377@qq.com

Abstract Objective: To screen out the factors that predict the development of differentiation syndrome in new-onset high-risk acute promyelocytic leukemia (APL), and to compare the predictive value of WBC_{Double} and WBC_{Peak}. **Methods:** The clinical characteristics of 78 newly diagnosed high-risk APL patients treated with arsenic acid as induction therapy were retrospectively analyzed. The differentiation extent of WBC_{Double} and WBC_{Peak} differentiation syndrome were compared. **Results:** The incidence of differentiation syndrome was 57.69% (45/78). The most common symptom of differentiation syndrome was fever. The incidence of fever, pulmonary infiltration and pericardial effusion in the severe differentiation syndrome group was significantly higher than that in the mild differentiation syndrome group, and there was significant difference ($P < 0.05$). The development of differentiation syndrome in high-risk APL patients was related to WBC_{Peak} ($45.21 \times 10^9/L$ vs $25.24 \times 10^9/L$, $P < 0.001$) and WBC_{Double} ($37.59 \times 10^9/L$ vs $17.46 \times 10^9/L$, $P = 0.007$) after chemotherapy. Compared with the WBC_{Peak} group, the incidence of early differentiation events in the WBC_{Double} group was higher (68.57% vs 40.00% , $P = 0.016$). There were significant differences in severe differentiation, mild differentiation and undifferentiated between the two groups ($P = 0.002$). The WBC_{Peak} group had more than 4 differentiation syndrome symptoms (28.57% vs 5.71% , $P = 0.012$). Compared with the WBC_{NO-Double} group, the white blood cell count ($P = 0.003$), alanine aminotransferase level ($P = 0.040$), and peripheral blood promyelocyte count ($P = 0.047$) at

¹ 哈尔滨医科大学附属第一医院血液科(哈尔滨,150000)

通信作者:高玉娟,E-mail:280862377@qq.com

diagnosis in the WBC_{Double} group were significantly different. **Conclusion:** WBC_{Double} after chemotherapy and WBC_{Peak} after chemotherapy are risk factors for differentiation syndrome. WBC_{Double} after chemotherapy can better reflect the development of differentiation syndrome than WBC_{Peak}.

Key words differentiation syndrome; high-risk acute promyelocytic leukemia; WBC_{Double} after chemotherapy; WBC_{Peak} after chemotherapy

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓系白血病的一类特殊亚型^[1-3]。APL 完全缓解率高达 90%~95%,但仍有 5%~10%的患者出现早期死亡^[4-5]。早期死亡最常见的原因是出血,其次是分化综合征,发生率为 2%~27%^[6]。分化综合征是阻碍 APL 高效诱导治疗的“瓶颈”,严重影响患者预后。因此,提高对分化综合征的认识水平,及时预防和处理,具有重要的临床意义。目前对于分化综合征的识别因素缺乏认识,因高危的 APL 患者在诱导治疗过程中更容易出现分化综合征。本研究分析了高危 APL 患者进行亚砷酸(arsenious acid, ATO)诱导治疗期间出现分化综合征的可能相关因素,旨在寻找一个能更早更有效预测 APL 发生分化综合征的因素,进而指导临床治疗。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2012 年 12 月至 2023 年 7 月我院血液科收治的 418 例初诊 APL 患者,根据 Sanz 评分^[7] [白细胞计数(WBC)≤10×10⁹/L 且血小板计数(PLT)≥40×10⁹/L 为低危, WBC≤10×10⁹/L 且 PLT<40×10⁹/L 为中危, WBC>10×10⁹/L 为高危]纳入 78 例高危 APL 患者,回顾性分析高危 APL 分化综合征的发生率及临床特征。所有患者入院前未接受化疗,首次诱导治疗方案为 ATO 0.16 mg/m²/d^[8],根据 WBC 决定化疗药物类型以及药物使用时间^[9]。

1.2 概念及定义

根据 Frankel 对分化综合征的定义^[5-6,10-11]:呼吸困难,原因不明的发热,体重增加>5 kg,原因不明的低血压,急性肾功能衰竭,肺部浸润或胸腔心包积液,符合 2 项或 3 项以上症状可诊断为轻度分化综合征,符合以上 4 项或更多的症状可诊断为重度分化综合征。

WBC_{Peak}: 在白细胞的动态变化中,白细胞处于上升趋势时最大的白细胞数值。WBC_{Ds}: 出现分化综合征时白细胞数值。WBC_{Double}: 在诊断时 WBC 数值的基础上或使用化疗药物白细胞下降至最低点的基础上翻倍时白细胞数值。WBC_{NO-Double}: 在白细胞的动态变化中,使用化疗药物白细胞下降至最低白细胞无翻倍或与最低白细胞持平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示;计数资料以例(%)表示。计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,采用独立样本 *T* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分化综合征患者的临床表现

78 例高危 APL 患者中 45 例(57.69%)发生分化综合征,其中轻度 19 例,重度 26 例。轻度分化综合征组最常见的临床表现为不明原因的发热和体重增加,各占 68.42%(13/19)。重度分化综合征组最常见的临床表现为发热,占 92.31%(24/26)。重度分化综合征组发热($P = 0.041$)、肺部浸润($P = 0.008$)、心包积液($P = 0.035$)的发生率明显高于轻度分化综合征组,见表 1。

表 1 轻度和重度分化综合征患者的临床表现比较
例(%)

临床症状	轻度(19例)	重度(26例)	<i>P</i>
呼吸困难	12(63.16)	19(73.08)	0.483
不明原因的发热	13(68.42)	24(92.31)	0.041
体重增加>5 kg	13(68.42)	22(84.62)	0.202
肺部浸润	9(47.37)	22(84.62)	0.008
心包积液	3(15.79)	12(46.15)	0.035
胸腔积液	8(42.11)	17(65.38)	0.178
低血压	1(5.26)	5(19.23)	0.221
急性肾衰竭	0	5(19.23)	0.125

2.2 分化与未分化患者的临床特征比较

分化组与未分化组患者间年龄、性别、血红蛋白(Hb)、PLT、诊断时 WBC、纤维蛋白原(Fib)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、尿酸(UA)、白蛋白(Alb)、肌酐(Cr)水平、骨髓早幼粒细胞比例(MB)、外周血早幼粒细胞比例(PB)、染色体等比较差异均无统计学意义。分化组与未分化组患者间 WBC_{Peak}(45.21×10⁹/L vs 25.24×10⁹/L, $P < 0.001$)和 WBC_{Double}(37.59×10⁹/L vs 17.46×10⁹/L, $P = 0.007$)比较差异有统计学意义,见表 2。

2.3 出现 WBC_{Double}、WBC_{Peak} 与 WBC_{Ds} 的时间比较

出现 WBC_{Double} 的中位时间为 5 d, 平均(6.83±6.10) d; 出现 WBC_{Peak} 的中位时间为 7 d, 平均(8.97±7.51) d; 出现 WBC_{Ds} 的中位时间为 6 d, 平均(7.34±6.37) d。进一步分析治疗期间 WBC_{Double} 和 WBC_{Peak} 是否早于分化事件的发生率和变化趋势(图 1), WBC_{Double} 和 WBC_{Peak} 早于分化事件的发生率分别为 68.57%(24/35)和 40.00%(14/35)($P=0.016$)(由于 10 例 WBC_{NO-Double} 患者白细胞一直处于下降趋势,故未纳入统计)。

2.4 分化综合征的分化程度和临床个数分析

与 WBC_{Peak} 组比较,WBC_{Double} 组未分化发生率高(42.86% vs 17.14%, $P=0.020$); 而 WBC_{Peak} 组出现 4 个临床症状的患者比例与 WBC_{Double} 组比较差异有统计学意义(28.57% vs 5.71%, $P=0.012$); 进一步比较分化程度发现,2 组间重度分化、轻度分化和未分化的患者比例差异有统计学意义($P=0.002$),见表 3。

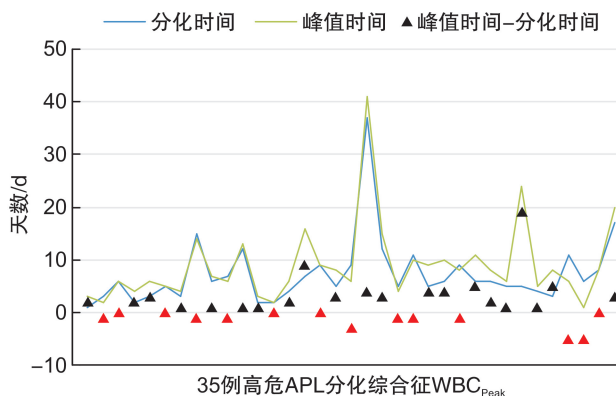
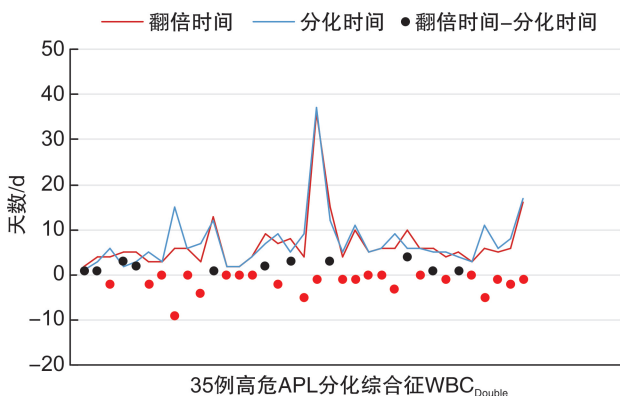
2.5 WBC_{Double} 与 WBC_{NO-Double} 患者的临床特征比较

对 WBC_{Double} 与 WBC_{NO-Double} 组患者的临床特征进行比较发现,2 组间性别、年龄、Hb、PLT、AST、MB、Alb、Cr、Fib、UA、染色体差异均无统计学意义; WBC_{NO-Double} 与 WBC_{Double} 组患者诊断时 WBC($53.75 \times 10^9/L$ vs $26.68 \times 10^9/L$, $P=0.003$)、ALT(46.45 U/L vs 28.20 U/L, $P=0.040$)、PB(86.00% vs 81.00%, $P=0.047$)差异

有统计学意义,见表 4。

表 2 分化与未分化患者的临床特征比较

影响因素	未分化组(33 例)	分化组(45 例)	P
性别/例			0.630
男	18	27	
女	15	18	
年龄/岁	40.33±12.45	44.78±12.55	0.125
Hb/(g/L)	88.33±22.94	78.92±19.52	0.055
PLT/($\times 10^9/L$)	21.19(14.40)	20.74(24.85)	0.649
WBC/($\times 10^9/L$)	30.46(25.41)	24.14(31.17)	0.883
WBC _{Peak} /($\times 10^9/L$)	25.24(39.00)	45.21(51.00)	<0.001
WBC _{Double} /($\times 10^9/L$)	17.46(42.44)	37.59(36.16)	0.007
ALT/(U/L)	37.10(42.40)	25.20(26.10)	0.504
AST/(U/L)	30.00(27.00)	26.00(20.90)	0.940
MB/%	87.00(13.00)	86.75(11.00)	0.551
PB/%	83.00(25.50)	79.50(23.80)	0.564
Alb/(g/L)	42.30(7.00)	41.10(8.00)	0.123
Cr/($\mu\text{mol/L}$)	70.52±15.00	68.16±16.54	0.523
Fib/(g/L)	1.18(1.00)	1.02(1.00)	0.215
UA/($\mu\text{mol/L}$)	335.37±111.19	297.20±99.25	0.115
染色体/例			0.896
(15,17 易位)及正常核型	26	36	
其他	7	9	



• 表示 WBC_{Double} 早于分化事件发生; ▲表示 WBC_{Peak} 早于分化事件发生。

图 1 35 例患者 WBC_{Double}、WBC_{Peak} 与 WBC_{Ds} 时间比较

3 讨论

APL 是急性髓系白血病的一个特殊亚型, ATO 诱导治疗 APL 虽然在很大程度上减少了凝血功能障碍导致的出血,但同时增加了分化综合征的发生率。相关研究报告分化综合征的发生率为 2%~27%^[6]。分化综合征最常发生在高危 APL 患者中,故本研究对高危 APL 患者进行了临床分

析。本研究中初诊高危 APL 患者经 ATO 诱导治疗后 45 例(57.69%)出现分化综合征,且轻、重度分化综合征的发生率大致相等。分化综合征的发生率与国内外研究报告相比增加,原因可能是分化综合征的报道大部分局限于低中危 APL 或所有初发 APL 患者分化综合征发生率的研究,而本研究单中心分析了高危 APL 患者分化综合征的发生率。

表 3 WBC_{Double} 和 WBC_{Peak} 患者的临床症状个数和分化程度比较 例(%)

项目	WBC _{Double} 组 (35 例)	WBC _{Peak} 组 (35 例)	P
分化综合征临床表 现个数			
1	15(42.86)	6(17.14)	0.020
2	12(34.29)	5(14.29)	0.530
3	5(14.29)	9(25.71)	0.235
4	2(5.71)	10(28.57)	0.012
5	1(2.86)	4(11.43)	0.167
6	0	1(2.86)	0.317
分化程度 [△]			0.002
未分化	15(42.86)	6(17.14)	
轻度分化	17(48.57)	14(40.00)	
重度分化	3(8.57)	15(42.86)	

[△]分化程度定义: ≤1 个症状诊断为未分化; 2~3 个症状诊断为轻度分化, ≥4 个症状诊断为重度分化。

表 4 WBC_{Double} 和 WBC_{NO-Double} 患者的临床特征比较

影响因素	WBC _{NO-Double} (12 例)	WBC _{Double} (66 例)	P
性别/例			0.051
男	10	35	
女	2	31	
年龄/岁	44.17±11.00	42.67±12.96	0.708
Hb/(g/L)	85.98±20.60	82.35±21.66	0.592
PLT/(×10 ⁹ /L)	26.10(45.20)	21.25(20.19)	0.319
WBC/(×10 ⁹ /L)	53.75(49.87)	26.68(29.54)	0.003
WBC _{Peak} /(×10 ⁹ /L)	22.96(30.00)	40.04(40.00)	0.027
ALT/(U/L)	46.45(45.30)	28.20(31.50)	0.040
AST/(U/L)	44.75(39.50)	29.45(24.70)	0.128
MB/%	87.75(8.00)	87.00(11.00)	0.350
PB/%	86.00(13.30)	81.00(24.60)	0.047
Alb/(g/L)	38.45(8.00)	42.00(6.00)	0.071
Cr/(μmol/L)	77.00±20.97	67.73±14.57	0.063
Fib/(g/L)	1.14(1.00)	1.12(1.00)	0.714
UA/(μmol/L)	308.13± 127.22	314.30± 102.15	0.854
染色体/例			0.976
(15,17 易位)及 正常核型	9	53	
其他	3	13	

ATO 诱导治疗 APL 过程中发生分化综合征如果早期不实施临床干预,死亡率可提升至 30%^[12-13]。因此早期识别和干预治疗对分化综合征至关重要,可以提高疾病完全缓解率和减少早期死亡率,改善患者预后。目前多项研究发现 WBC 升高可以预测分化综合征的发生^[13-20]。本研究也同样证实了化疗后 WBC_{Peak}、化疗后 WBC_{Double} 是分化综合征的危险因素。少量研究证明分化综合征的发生与 Cr 水平异常有关^[10],本研究结果提示分化综合征的发生与血清 Cr 值无关,分析可能的原

因是 Cr 对早期肾损伤灵敏度低,易受血浆蛋白质、血糖等因素影响,缺乏特异性。Leblebjian 等^[21]研究发现外周血早幼粒细胞比例高于 70%可能会导致分化综合征的发生,本研究发现外周血早幼粒细胞比例与分化综合征的发生无直接关联,推测可能的原因是统计方法不同导致结果不一致。

WBC 增高可以预测分化综合征的发生可能与发病机制有关。分化综合征的发病机制主要通过分化原始细胞导致各种细胞因子的释放及诱导原始细胞黏附性的改变有关。ATO 诱导 APL 细胞成熟导致的分化综合征与全身炎症反应综合征相似^[6],炎症因子如 IL-1B、IL-6、IL-8 和 TNF 的释放,导致出现发热、呼吸急促、心动过速、心源性休克等症状。此外,组织蛋白酶 G 的释放会引起内皮损伤,增加血管通透性,导致毛细血管渗漏综合征。诱导治疗过程中原始早幼粒细胞快速分化为中幼粒细胞过程中产生的趋化因子使原始早幼粒细胞和内皮细胞间黏附性增加^[22],导致白细胞瘀滞。全身炎症反应与血管通透性增加和内皮损伤相互作用,可导致低血压和器官低灌注,最终导致多器官功能衰竭。

虽然 WBC_{Peak} 是分化综合征的危险因素,但临床上观察到 WBC_{Peak} 时分化综合征的症状比较重,患者可能出现肺浸润、低血压及肾衰竭症状^[20]。本研究也证实了这一结论,研究发现肾衰竭和低血压症状的出现均发生在 WBC_{Peak} 时或之后几天内, WBC_{Peak} 时有 42.9% 的患者分化综合征临床表现个数波动于 4~6 个即重度分化。如果在此时才开始干预可能会增加患者的死亡率和延长住院时间。因此需要临床医生找到一个能更早预测的指标,本研究表明 WBC_{Double} 也是分化综合征的危险因素,在白细胞处于上升期间, WBC_{Double} 比 WBC_{Peak} 出现的时间更早, WBC_{Double} 时有 91.43% (32/35) 的患者分化综合征临床表现个数波动于 1~3 个即未分化或轻度分化。仅有 3 例患者临床症状的个数为 4~5 个,所有 WBC_{Double} 患者发生分化综合征的临床症状个数均未达到 6 个。同时我们的研究也证实了 WBC_{Double} 早于分化事件的发生率高。因此推测 ATO 诱导化疗后 WBC_{Double} 较 WBC_{Peak} 预测分化综合征发生的时效性更好。而对于发生分化综合征的患者,临床上经验性使用化疗药物降细胞或预防性地塞米松缓解症状,但对于治疗的时机尚未达成共识,本研究提示在白细胞翻倍时应用化疗药物或地塞米松可能是较好的时机。当然,这需要后续的研究进一步证实。

本研究的局限性在于这是一个单中心的回顾性研究及样本量较小,需要后续扩大临床研究的样本量和前瞻性研究进一步验证 WBC_{Double} 是否能更早更迅速识别分化综合征。

WBC_{Double} 是在初始白细胞或使用化疗药物使白细胞降至低点然后处于上升趋势时发生分化综合征的一个动态变化值,而不是将白细胞数值界定于大于某一截断值预测分化综合征。总之,本研究表明 WBC_{Double} 较 WBC_{Peak} 能更早更有效地识别分化综合征,进一步指导临床干预治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kulkarni U, Mathews V. Evolving Chemotherapy Free Regimens for Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:621566.
- [2] Nauffal M, Werner L, Ni J, et al. Rate of differentiation syndrome in patients based on timing of initial all-trans retinoic acid administration [J]. *Leuk Res Rep*, 2019, 12:100189.
- [3] Hou W, Zhang Y, Jin B, et al. Factors affecting thrombohemorrhagic early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide alone [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 79:102351.
- [4] Wen J, Xu F, Zhou Q, et al. Predictors of early death and clinical features in newly diagnosed patients with low-intermediate risk acute promyelocytic leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:895777.
- [5] Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. The 'retinoic acid syndrome' in acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117:292-296.
- [6] Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2):157-162.
- [7] 杨柳, 梁晶晶, 董春霞, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者合并弥散性血管内凝血的影响因素及列线图模型构建 [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1):21-26, 32.
- [8] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3):179-183.
- [9] Danthala M, Golamari KR, Seshachalam A, et al. Walking a Tightrope: Dosage Modifications and Treatment Outcomes of All-Trans-Retinoic Acid, Arsenic Trioxide, and Daunorubicin for High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *JCO Glob Oncol*, 2020, 6:1749-1756.
- [10] Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome [J]. *Blood*, 2010, 115(25):5137-5146.
- [11] Sultana J, Dutta J, Mustarin S, et al. Role of Prophylactic Steroids in Differentiation Syndrome [J]. *Cureus*, 2022, 14(9):e29531.
- [12] Gao C, Hu S, Guo M, et al. Clinical pharmacokinetics and safety profile of single agent arsenic trioxide by continuous slow-rate infusion in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(2):229-236.
- [13] Yoon JH, Kim HJ, Min GJ, et al. Progressive hyperleukocytosis is a relevant predictive marker for differentiation syndrome, early death, and subsequent relapse in acute promyelocytic leukemia [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11935.
- [14] Kayser S, Rahme R, Martinez-Cuadron D, et al. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide-an International Collaborative Study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9):2333-2341.
- [15] Wen J, Xu F, Zhou Q, et al. Dynamic changes and multiplication rate of white blood cell count may direct the timing of cyto-reduction chemotherapy during induction treatment in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with low-intermediate risk [J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 14(6):112.
- [16] Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(12):2787-2800.
- [17] Luo JS, Zhang XL, Huang DP, et al. Differentiation syndrome and coagulation disorder-comparison between treatment with oral and intravenous arsenics in pediatric acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(7):1713-1721.
- [18] Kungwankiatichai S, Owattanapanich W, Rattanathammethee T, et al. Does leukocytosis remain a predictive factor for survival outcomes in patients with acute promyelocytic leukemia receiving ATRA plus a chemotherapy-based regimen? A prospective multicenter analysis from TALWG [J]. *Hematology*, 2023, 28(1):2191462.
- [19] Gill H, Yung Y, Chu HT, et al. Characteristics and predictors of early hospital deaths in newly diagnosed APL: a 13-year population-wide study [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(14):2829-2838.
- [20] Reyhanoglu G, Hughes B, King KE. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *Cureus*, 2020, 12(12):e12042.
- [21] Leblebian H, DeAngelo DJ, Skirvin JA, et al. Predictive factors for all-trans retinoic acid-related differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(7):747-751.
- [22] Ciftciler R, Haznedaroglu IC, Ozcebe O, et al. The comparison of bone marrow kinetics between patients with acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia after induction chemotherapy [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(1):17-21.

(收稿日期:2023-08-06)