

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.020

TKI 时代造血干细胞移植在慢性粒细胞白血病治疗中的地位*

王品,王雪娇综述,曾云[△]审校

(昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心,昆明 650032)

[摘要] 近年来,以甲磺酸伊马替尼为代表的酪氨酸酶抑制剂(TKI)的临床应用标志着慢性粒细胞白血病(CML)的治疗进入了分子靶向时代,现就造血干细胞移植在 TKI 时代 CML 治疗中的地位做一综述。

[关键词] 白血病,粒细胞,慢性;造血干细胞移植;酪氨酸酶抑制剂

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)22-2956-03

慢性粒细胞白血病(CML)是一类患者存在 Ph 染色体易位导致 BCR-ABL 融合基因形成使白血病细胞恶性增殖的肿瘤,约占成人白血病的 15%。近年来 CML 的治疗越来越多元化,其中“甲磺酸伊马替尼(IM)”为代表的酪氨酸酶抑制剂(TKI)的临床应用标志着 CML 的治疗走进了分子靶向时代,IM 能有效缓解患者的症状和延缓疾病进展^[1]。相比于 TKIs,造血干细胞移植(HSCT)能够使患者获得长期无病生存,仍然是 CML 患者的重要挽救手段和治疗选择,但复发率和死亡率都较高。现就造血干细胞移植在 TKI 时代慢性粒细胞白血病治疗中的地位做一综述。

1 HSCT 治疗 CML 的历程

HSCT 是通过放疗、药物化疗或其他免疫抑制预处理清除受体体内的病变细胞,再将供者来源的造血干细胞重新置于受者体内,使患者重建造血及免疫系统的的核心治疗手段。20 世纪 60 年代采用强放射化疗骨髓预处理后行双胞胎同基因骨髓移植清除了 Ph 染色体阳性的细胞克隆,为 CML 的移植迈出了历史的第一步。供者淋巴细胞输注(DLI)诱导抗白血病效应(GVL)又为 CML 移植后复发的治疗提供了新思路,使再次获得完全缓解并无病长生存成为可能。但由于供者、移植后相关并发症、GVHD 等相关难题,使部分患者无法获益,且随着酪氨酸激酶抑制剂(IM 等)的问世,凭借其低毒性和较好的近期疗效等优势,TKIs 逐渐取代 allo-HSCT 异基因造血干细胞移植成为治疗 CML 的首选治疗方案^[2],而 allo-HSCT 被认为是进展期患者多种 TKIs 治疗无效后的重要补充手段^[3]。

2 TKI 时代 HSCT 治疗 CML 的疗效

allo-HSCT 是目前唯一可以治愈 CML 的治疗方式,文献^[4]报道 CP 移植后 5 年生存率为 50%~70%,AP 与 BP 移植后的 5 年生存率约为 20%。而自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗 CML 的临床价值目前还存在争议,auto-HSCT 能够延长 CML 的

生存期,但单纯的 auto-HSCT 并不能治愈 CML。TKIs 的成功应用,使 CML 患者的治疗更加多元化,对于慢性期患者,由于 allo-HSCT 必须具备合适供者,GVHD、严重感染等移植相关并发症使其治疗风险明显高于 IM,同时 IM 近期疗效明显高于 allo-HSCT,使得选择 allo-HSCT 治疗的患者明显减少。但 IM 并不能治愈疾病,且它的长期疗效(指数十年)并不明确,长期 TKI 治疗也可能引发潜在并发症从而损伤重要脏器,如左心室功能异常^[5]。而且 IM 的治疗持续时间一般较短,进展期患者往往可能很快出现复发和耐药。相关研究^[6]显示进展期移植效果优于伊马替尼,贫血和高细胞患者更多。更有文献^[7]报道,在融合基因转阴方面 allo-HSCT 明显优于 IM,转阴时间方面,allo-HSCT 大多在 3 个月内,IM 平均在 7 个月。而有合适供者且 EBMT 移植风险评估低的患者生存率高于药物治疗患者^[8]。CML 患者 allo-HSCT 的长期生存受多种因素影响,其中移植前病期及疾病阶段占据了主导地位,病期越长治疗效果越差,CP 患者疗效优于 AP 和 BC 患者^[9]。避免这些不利因素也是提高移植疗效的一种重要手段。

2.1 影响 HSCT 治疗 CML 疗效因素 目前治疗 CML 的主要目标是达到细胞遗传学和分子生物学缓解,预防疾病进展,延长生存期,提高生活质量和治愈疾病^[10]。allo-HSCT 是目前唯一可以治愈 CML 的方法,但是并非所有 CML 患者均可采用。影响 HSCT 疗效可能与患者疾病状态、供者及受者性别、年龄、HLA 相合程度、移植前 TKI 的使用、移植前治疗、GVHD 预防、移植方式、感染、诊断至移植时间等因素有关。NAIR 等^[11]研究发现:供者性别会影响移植预后,女性供者更易使受者发生 cGVHD,而 GVL 效应往往与 GVHD 密不可分,GVL 在并发 cGVHD 的病例中作用更明显,所以女性供者可能会使受者有更低的移植复发率。为更好地评判预后,欧洲骨髓移

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060064);云南省卫生科技计划资助项目(2016NS047;2018NS0129);云南省联合专项基金资助项目[2017FE468(-035);2017FE468(-031)]。 作者简介:王品(1990-),住院医师,硕士在读,主要从事血液系统疾病的研究。 △ 通信作者: E-mail:zengyun_fyy@sina.com.cn。

植组设计了 CML 的移植风险评估系统,包括疾病分期(慢性期 0 分,加速期 1 分,急变期 2 分)、年龄(<20 岁 0 分,20~40 岁 1 分,>40 岁 2 分)、从诊断到移植的时间(<12 个月 0 分,>12 个月 1 分)、供者来源(HLA 相合同胞 0 分,无关供者 1 分)、供受者性别差异(女供男 1 分,其他供者 0 分)。随着积分的增高,TRM 也明显增高。但并不是都那么容易评估这些影响因素与 HSCT 预后的关系,有的影响因素是把“双刃剑”,如 T 细胞去除,它可以减少 GVHD 的发生率,同时也增加了疾病复发的可能性;有的影响因素则与移植的疗效呈正相关,如疾病状态,随着疾病状态进展,患者移植的复发率和移植相关死亡率也会随之升高。移植的疗效为多种因素共同作用的结果,对于这些影响因素的认识和掌握,有助于判断预后,做出准确的评估,从而提高移植成功率与患者长期生存质量。

2.2 在 TKI 时代 HSCT 治疗 CML 的选择 在 TKI 时代,TKI 是 CML 低危患者的首要选择,HSCT 则对预后不良或中重度危险者更有优势。要尽量做到最小的毒副作用下获得最大的治疗效果,这需要医生掌握最佳的治疗时机。KANDA 等^[12]认为患者在 CP 及诊断后 1 年内进行移植者预后较好。在 TKI 时代,医生要充分平衡 HSCT 治疗对患者的利与弊,结合患者的治疗意愿进行治疗方案的选择。有以下情况可考虑 allo-HSCT 为一线治疗^[13]:(1)慢性期患者如果 Sokal 评分高危而欧洲骨髓移植登记组(EBMT)移植风险评分小于或等于 2 分,且有 HLA 相合供者;(2)TKI 治疗失败或耐受或 T315I 突变的患者;(3)加速期和急变期的患者。但对于更换二代 TKI 治疗 6 个月仍未获得主要细胞遗传学反应者,其 12 个月获得次要细胞遗传学反应以及长期生存的可能性明显降低,应尽早考虑行 HSCT。LIANG 等^[14]报道:EBMT 移植风险评分低的全相合移植患者,3 年总生存期和无病生存期可达 91%,对于预期移植效果相对较好且有合适供者,应首先考虑 allo-HSCT 以求根治疾病。虽然 TKI 的血液学反应率高,但持续反应时间也很短且不可治愈 CML,对于 AP 或 BP 的患者采用 TKI 单药或联合化疗争取回到慢性期,一旦达到第二次慢性期接受 allo-HSCT,可明显提高移植疗效和 DFS^[15]。

2.3 TKI 时代 CML 移植复发 CML 的微小残留病灶被认为是复发的根源。文献^[16]报道 CML-CP 移植后复发率为 0~20%,而进展期其发生率可高达 30%~50%,约 50%的复发在移植后 1 年内,移植后 5 年复发者不足复发整体的 5%。移植后 BCR/ABL 阳性细胞的数量变化预示着疾病的转归,连续增高的 BCR/ABL 转录水平预示着疾病的复发,这就需要密切监测微小残留病(MRD)的变化,对于 BCR/ABL 的动态监测及个体化干预有助于减少移植复发。移植

100 d 后 BCR/ABL 转录水平大于 0.01% 是无病生存和复发的独立危险因素,若患者的 BCR/ABL 融合基因移植后持续小于 0.1% 则患者复发率较低^[17]。BRUNSTEIN 等^[18]研究表明 BCR-ABL 的下降率是一个重要的预后指标。复发的危险因素主要包括:EBMT 危险因素积分、降低预处理强度(RIC)、去 T 淋巴细胞移植、GVHD 预防过度。而目前复发的治疗手段包括:干扰素、停用免疫抑制剂、供者淋巴细胞输注(DLI)、TKI 药物、2 次异基因造血干细胞移植。移植后复发患者进行供者淋巴细胞输注(DLI)可诱发抗白血病效应,是治疗移植后复发的首选治疗手段,但也有可能同时诱发 GVHD 及全血细胞减少。Treg 细胞是调节免疫系统功能最重要的细胞群之一,具有免疫无能和免疫抑制的功能,GVHD 的发生及严重程度与移植后 Treg 细胞的数量减少及功能受损密切相关^[19],目前公认的 Treg 细胞免疫表型有 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺,但 CD4⁺、CD25⁺、CD127^{low} 在人体内亦可识别,动态监测 Treg 细胞水平,有助于对移植后患者免疫状态进行评估同时调整治疗方案。有文献^[20]报道 CML-CP 患者 allo-HSCT 应用 DLI 移植复发率为 5%~20%,AP 期复发率为 30%~60%,对于慢性期血液学复发和分子生物学复发,DLI 分别可使 80%~90% 以上患者获得稳定的分子生物学缓解。而关于 TKIs,EMBT 数据显示 TKIs 可使 CML 移植后复发完全血液学缓解有效率达 84%,超过 50% 以上患者可再次获得 CcyR^[21]。移植后复发处理 DLI 优于 IM 单独使用,IM 联合 DLI 可更快达到持久分子学反应,并且 IM 联合 DLI 应用总体生存和无进展生存优于单独使用,TKI 联合 DLI 对复发患者疗效更显著。

2.4 TKIs 在 HSCT 中的使用 目前大多数 CML 患者移植前会使用 TKI,但 TKI 使用的起始时间、疗程尚不明确。每种 TKI 有多个靶点,从而可能对患者的免疫系统和血管内皮细胞产生作用^[22-23]。有学者认为移植前 TKI 的使用不会延缓植入,不影响 OS 率、无疾病存活率、复发率及无复发死亡率,移植前应给予 TKI 治疗,且 CML 加速期和急变期移植前加用 TKI 可减少肿瘤负荷,可降低移植后复发率、提高长期生存,至少停用 TKI 2 周后再移植^[24],TKI 疗效欠佳及失效者较获得 CCyR/MCyR 者的预后差。PIEKARSKA 等^[24]研究认为移植前使用二代 TKI 并不会增加移植相关毒性。而用过 3 种 TKIs 治疗的患者移植非复发死亡率高于使用过 1 种或 2 种 TKIs 治疗的患者^[25-26]。但也有学者认为 IM 可通过免疫调节减少 cGVHD 的发生,影响移植疗效和增加复发的可能性^[27]。移植后使用 TKI 是否会增加移植复发风险尚存在争议,尤其是对多种 TKIs 耐药的患者。但对于高危患者,为了减少复发,移植后应该预防性使用 TKIs,且 TKIs 的使用至少需要持续 1 年^[28]。

3 CML 患者 HSCT 后生存质量分析

IM 和 HSCT 都可以使 CML 患者获得长生存, 所以不能仅仅通过生存率和生存时间来评价治疗疗效, 与健康相关的生活质量也应该是需要考虑的。肿瘤患者行造血干细胞移植生活质量会受到不同程度的影响, 这也是绝大部分 CML 患者选择 HSCT 所顾虑的。影响移植后患者机体功能状态及生活质量的主要并发症为 cGVHD, cGVHD 会导致患者皮肤及黏膜改变, 且需要长期服药, 可能进一步会造成患者心理抑郁, 所以对患者进行心理疏导对生活质量的提高也显得十分重要。北京大学曾对 222 例 CML-CP1 患者进行生活质量调查研究, 其中 126 例患者为 HLA 同型同胞供体移植组, 96 例患者为 IM 治疗组, 通过 SF-36 表对患者生活质量进行调查, 研究显示移植组患者在心理、身体机能方面均好于 IM 组, 身体痛苦方面 IM 好于移植组, 且发现白细胞(WBC) $\geq 30 \times 10^9$ 和血小板(PLT) $\geq 450 \times 10^9$ 是降低患者长期生存质量的主要影响因素^[29]。同时也有文献^[30]证实 CML-CP 患者 allo-HSCT 后远期生活质量较同期使用 IM 治疗的患者生活质量高, 对女性的影响更为明显, 而影响女性患者生活质量的主要影响因素是雌激素水平的下降及其导致的一系列并发症, 可以应用激素替代治疗, 以提高女性患者的生活质量。所以从长期生存质量上来看, 对于有合适供者的 CML-CP 患者, 相比于 IM、allo-HSCT 可使患者更加获益。

4 总结与展望

在 TKI 时代移植虽然不再是 CML-CP 患者的一线治疗选择, 但 allo-HSCT 依然在 CML 治疗中占有一席之地, 有着不可或缺的地位, 尤其对于 TKI 耐药以及进展期患者。因此需要严格掌握移植适应证, 积极预防移植复发和并发症, 提高患者生活质量, 根据患者特点选择最合适的治疗方案实现个体化治疗, 使患者获得最大疗效。

参考文献

[1] DRUKER B J, GUIHOT F, O'BRIEN S G, et al. Five-year-follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia [J]. *N Eng J Med*, 2006, 355 (23): 2408-2417.

[2] MOEN M, MCKEAGE K, PLOSKER G, et al. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukemia [J]. *Drugs*, 2007, 67(2): 299-320.

[3] BARRETT A J, ITO S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century [J]. *Blood*, 2015, 125: 3230-3235.

[4] BACCARANI M, SAGLIO G, GOLDMAN J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2006, 108 (6): 1809-1820.

[5] KERKELA R, GRAZETTE L, YACOBI R, et al. Cardio-toxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate [J]. *Nat Med*, 2006, 12: 908-916.

[6] JIANG Q, XU L P, LIU D H, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in accelerated phase [J]. *Blood*, 2011, 117: 3032-3040.

[7] 徐修才, 翟志敏, 汪建, 等. BCR/ABL 融合基因检测在慢性粒细胞白血病诊断及残留病灶监测中的应用 [J]. *现代检验医学杂志*, 2007(1): 29-31.

[8] GRATWOHL A, PFIRRMANN M, ZANDER A, et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment [J]. *Leukemia*, 2016, 30: 562-569.

[9] QAZILBASH M H, DEVETTEN M P, ABRAHAM J, et al. Utility of a prognostic scoring system of allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Acta Haemato*, 2003, 109(3): 119-123.

[10] 王建祥. 中华医学会血液学分会中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011)版 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(6): 426-432.

[11] NAIR A P, BARNETT M J, BROADY R C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2015, 21(8): 1437-1444.

[12] KANDA Y, CHIBA S, HIRAI H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000) [J]. *Blood*, 2003, 104(4): 1541-1547.

[13] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断及治疗指南 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 24(5): 464-467.

[14] LIANG Y, LAI Y, SCHWARZENBERGER P, et al. Targeted agents for chronic myelogenous leukemia: will that be the end of allogeneic bone marrow transplantation for that disease? [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17: 649-656.

[15] OCHENI S, IWANSKI G B, SCHAFFHAUS P, et al. Characterisation of extramedullary relapse in patients with chronic myeloid leukemia in advanced disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(4): 551-558.

[16] ARPINATI M, TOLOMELLI G, BOCHICCHIO MT, et al. Molecular monitoring of BCR/ABL transcripts after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 735-740.

[17] BANFORD S, YEUNG DT, PARKER WT, et al. Prognosis for patients with CML and $>10\%$ BCR-ABL1 decline [J]. *Blood*, 2014(4), 124: 511-518.

[18] BRUNSTEIN C G, MILLER J S, MCKENNA D H. Umbilical cord blood-derived T regulatory (下转第 2962 页)

- [11] CHEN Y, WU F, SAITO E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771 000 individuals in the Asia Cohort Consortium[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6): 1-11.
- [12] JOHNSON J A, CARSTENSEN B, WITTE D, et al. Diabetes and cancer: evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(6): 1607-1618.
- [13] JOHNSON J A, POLLAK M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2086-2088.
- [14] POLEDNAK A P, PHILLIPS C E. Obtaining data on comorbid diabetes among patients in a U. S. population-based tumor registry[J]. *J Registry Manag*, 2010, 37(2): 57-64.
- [15] 徐灵莉, 邓本敏, 唐玲, 等. 护理风险管理能有效提高糖尿病合并恶性肿瘤患者的化疗疗效[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(4): 351-354.
- [16] 卢瑜, 方勇, 王青青, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的回顾性临床研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(3): 183-187.
- [17] NYHOLM H, DJURSING H, HAGEN C, et al. Androgens and estrogens in postmenopausal insulin-treated diabetic women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69(5): 946-949.
- [18] 李世宽, 周岩冰, 周成富. 2 型糖尿病对胃癌病人术后近期结局的影响[J]. *青岛大学医学院学报*, 2010, 46(2): 116-118.
- [19] BARONE B B, YE H C, SNYDER C F, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300(23): 2754-2764.
- [20] 张淑琴. 护理风险管理在呼吸内科病房中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2010, 16(18): 2189-2191.
- [21] 张红国, 韩世超, 庞海艳, 等. 型糖尿病与恶性肿瘤的相关性研究[J]. *河北医药*, 2014, 36(12): 1864-1866.
- [22] WALKER J, WATERS R A, MURRAY G, et al. Better off dead: Suicidal thoughts in cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4725-4730.
- [23] 邓本敏, 徐灵莉, 李真华. 恶性肿瘤合并糖尿病患者化疗期间风险管理研究进展[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(30): 3448-3450.
- [24] 孙倩, 顾凤萍, 沈清华. 护理管理中风险管理的新进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2007, 13(4): 391-392.
- [25] 王秀女, 马平, 郑建平. 护理风险管理存在的问题及对策[J]. *中华现代护理杂志*, 2009, 15(8): 792-794.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [27] 王宣尹, 胡丽娟, 陈小清. 心胸外科糖尿病患者围术期护理[J]. *护理实践与研究*, 2011, 8(10): 83-84.
- [28] 徐灵莉, 衣远萍, 石洋. 肿瘤患者化疗期间跌倒风险评估的结果分析[J]. *中国护理管理*, 2016, 16(8): 1106-1111.

(收稿日期: 2018-01-14 修回日期: 2018-03-25)

(上接第 2958 页)

- cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect[J]. *Blood*, 2016, 127(8): 1044-1051.
- [19] 关琦, 曲洪澜, 冯四洲. 慢性粒细胞白血病经异基因造血干细胞移植后复发的治疗[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(6): 563-565.
- [20] KHOURY H J, KUKREJA M, GOLDMAN J M, et al. Prognostic factors for outcomes in the imatinib era: a CIBMTR analysis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012(47): 810-816.
- [21] DE LAVALLADE H, KHODER A, HART M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling[J]. *Blood*, 2013(122): 227-238.
- [22] MOSLEHI J J, DEININGER M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardi ovascular toxicity in chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 4210-4218.
- [23] JABBOUR E, CORTES J, KANTARJIAN H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity[J]. *Cancer*, 2007, 110(2): 340-344.
- [24] PIEKARSKA A, GIL L, PREJZNER W, et al. Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome[J]. *Ann Hematol*, 2015(94): 1891-1897.
- [25] KONDO T, NAGAMURA-INOUE T, TOJO A, et al. Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9): 902-908.
- [26] DEININGER M, SCHLEUNING M, GREINIX H, et al. the effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality[J]. *Haematologica*, 2006(91): 452-459.
- [27] 刘旭军, 周晋, 赵艳红, 等. 慢性粒细胞白血病耐药机制及治疗策略[J]. *现代生物医学进展*, 2014(5): 975-977.
- [28] MO X D, JIANG Q. Health-related quality of life of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic SCT versus imatinib[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 576-580.
- [29] 荣桂, 孙舒君, 徐莲英. 慢性粒细胞白血病患者生活质量的调查与分析[J]. *上海护理*, 2014, 14(2): 33-35.
- [30] 钟勤. 综合护理干预措施对慢性粒细胞白血病患者生活质量的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(8): 928-931.

(收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-03-24)