

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.025

PCD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对血清 VEGF、 β 2-MG 水平的影响 *

徐晓坤¹ 曾庆曙² 李婉¹ 马圣宇¹ 杨云¹

(1 安徽医科大学附属医院宿州医院血液科 安徽 宿州 234000; 2 安徽医科大学第一附属医院血液科 安徽 合肥 230022)

摘要 目的:研究表阿霉素+长春新碱+地塞米松(VAD 方案)和环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松(PCD 方案)对多发性骨髓瘤的疗效及对血清 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响。**方法:**选择 2017 年 1 月~2020 年 1 月于我院诊治的 40 例多发性骨髓瘤患者,将其随机分为两组。对照组采用 VAD 方案治疗,观察组采用 PCD 方案治疗。比较两组的近期疗效、血清 VEGF 和 β 2-MG 水平、毒性反应发生情况。**结果:**观察组的有效率 50.00 % 明显高于对照组 20.00 % ($P<0.05$);治疗后,两组的血清 VEGF 和 β 2-MG 水平明显降低,且观察组低于对照组 ($P<0.05$);两组腹胀、血细胞缺乏或减少、周围神经毒性的总发生率无明显差异 ($P<0.05$),且观察组血细胞缺乏或减少发生率 5.00 % 明显低于对照组 ($P<0.05$),周围神经毒性发生率 30.00 % 明显高于对照组 ($P<0.05$)。**结论:**PCD 方案对于多发性骨髓瘤患者的近期疗效明显优于 VAD 方案,且能明显改善患者的血清 VEGF 和 β 2-MG 水平,但是必须注意控制剂量,以防止发生周围神经毒性。

关键词:VAD 方案;PCD 方案;多发性骨髓瘤;疗效; β 2-微球蛋白;血管内皮生长因子

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)06-1112-04

Effect of PCD Chemotherapy and VAD Chemotherapy on Serum VEGF and β 2-MG Levels in Patients with Multiple Myeloma*

XU Xiao-kun¹, ZENG Qing-shu², LI Wan¹, MA Sheng-yu¹, YANG Yun¹

(1 Dept of Hematology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou, Anhui, 234000, China;

2 Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230022, China)

ABSTRACT Objective: To study the efficacy of epirubicin + vincristine + dexamethasone (VAD) and cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone (PCD) in the treatment of multiple myeloma and the effects on the serum levels of β 2-MG and VEGF. **Methods:** Selected 40 cases of patients with multiple myeloma who were treated in our hospital from January 2017 to January 2020, divided into two groups randomly. The control group was treated with VAD regimen, and the observation group was treated with PCD regimen. The short-term efficacy, serum VEGF and β 2-MG levels, and toxicity were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of the observation group 50.00 % was significantly higher than that of the control group 20.00 % ($P<0.05$). After treatment, the serum VEGF and β 2-MG levels of the two groups were significantly decreased, and the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of abdominal distension, blood cell deficiency or reduction and peripheral neurotoxicity between the two groups ($P<0.05$), and the incidence of blood cell deficiency or reduction in the observation group 5.00 % was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), and the incidence of peripheral neurotoxicity 30.00 % in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The short-term efficacy of PCD regimen is better than that of VAD regimen in patients with multiple myeloma, and can significantly improve the serum VEGF and β 2-MG levels of patients. However, the dose should be controlled to prevent peripheral neurotoxicity.

Key words: VAD Regimen; PCD Regimen; Multiple Myeloma; Efficacy; β 2-microglobulin; Vascular Endothelial Growth Factor

Chinese Library Classification (CLC): R733.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1112-04

前言

多发性骨髓瘤属于一种常见的浆细胞恶性克隆增生性疾病,且常常伴有异常免疫球蛋白的分泌,能降低机体的免疫力,引起多系统损害^[1,2]。多发性骨髓瘤主要发生于中老年人,其发

病率占血液系统肿瘤的 10 %,占全部恶性肿瘤的 1 %,而且呈不断升高的趋势^[3]。联合化疗是目前治疗多发性骨髓瘤患者的主要方法,虽然化疗的强度不断提高,且化疗方案不断得到改进,却仍然没有取得满意的效果^[4,5]。常用的化疗方案包括 MP 方案、PCD 方案、M2 方案和 VAD 方案,其中 VAD 方案是治疗

* 基金项目:国家自然科学基金项目(KJ2017A832)

作者简介:徐晓坤(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:多发性骨髓瘤,电话:18110703718, E-mail: xxkah66@163.com

(收稿日期:2020-09-04 接受日期:2020-09-28)

多发性骨髓瘤的较佳方案^[6]。在 1984 年,Barlogie 等^[7]首先发表报道,多发性骨髓瘤患者采取 VAD 方案治疗后的总反应率为 70%,但是很少完全缓解。而疾病完全缓解率是影响多发性骨髓瘤患者是否可以长期生存的一种重要预后因素,为了提高完全缓解率,各种新的化疗药物以及治疗方案正在不断改进及探索中。硼替佐米作为一种 26S 蛋白酶体抑制剂,可以通过多种机制杀伤机体内的骨髓瘤细胞^[8]。目前,以硼替佐米为主的 PCD 化疗方案(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松)得到了比较广泛的应用。本研究主要比较分析了 PCD 方案与传统的 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效,并创新性地分析了两组方案对血清 VEGF、 β 2-MG 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月~2020 年 1 月于我院诊治的 40 例多发性骨髓瘤患者,纳入标准:(1)均符合相关的诊断标准^[9];(2)无合并其他部位的肿瘤;(3)均知情同意;(4)没有化疗史;(5)预计存活时间大于 3 个月。排除标准:(1)患有其他严重的内科疾病者;(2)合并感染者;(3)妊娠期者;(4)以往进行过化疗者。随机分为两组,各 20 例。观察组男 13 例,女 7 例;年龄 34~79 岁,平均(49.13 $\pm$ 4.25)岁;其中,骨髓浆细胞 <30% 患者 6 例,骨髓浆细胞 $\geq$ 30% 患者 14 例;ISS 分期: I 期 4 例, II 期 10 例, III 期 6 例。对照组男 14 例,女 6 例;年龄 34~79 岁,平均(49.27 $\pm$ 5.13)岁;其中,骨髓浆细胞 <30% 患者 5 例,骨髓浆细胞 $\geq$ 30% 患者 15 例;ISS 分期: I 期 3 例, II 期 11 例, III 期 6 例。两组的基线资料具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组: 分别在第 1~4 d 以及第 9~12 d 口服地塞米松 20 mg/($m^2 \cdot d$), 并且在第 1~5 d 持续静脉泵入表阿霉素 15 mg/($m^2 \cdot d$)以及长春新碱 0.4 mg/d, 一个疗程为 3~4 星期。观察组:

在第 1 d、4 d、8 d、11 d, 静脉滴主环磷酰胺 400 mg/($m^2 \cdot d$), 并且快速皮下注射硼替佐米 1.0~1.3 mg/d, 在第 1 d、2 d、4 d、5 d、8 d、9 d、11 d、12 d, 静脉注射地塞米松 40 mg/d, 一个疗程为 3~4 星期。

1.3 观察指标

完成 3 个疗程后评估疗效, 标准^[9]:(1)完全缓解(CR): 骨髓检查发现浆细胞小于 5%, 患者尿中及血清中的 M 蛋白消失, 肌酐清除率恢复为 ≥ 60 mL/min;(2)非常好的部分反应(VGPR): 多发性骨髓瘤患者的免疫固定电泳检测结果为阳性, 其他基本达到上述的 CR 标准;(3)部分缓解(PR): 患者血清中的 M 蛋白降低至少 50%, 肌酐清除率从原来的 <15 mL/min 恢复到 30~59 mL/min;(4)轻微治疗反应(MR): 患者血清中的 M 蛋白降低 25%~49%, 肌酐清除率从原来的 <15 mL/min 恢复到 15~29 mL/min;(5)治疗无变化(NC): 多发性骨髓瘤患者治疗后, 既没有进展, 也没有轻微治疗反应。有效: 达到 PR 及以上的多发性骨髓瘤患者。

治疗前后, 患者均空腹采集 3 mL 上肢静脉血, 采用 ELISA 法检测血清 VEGF 和 β 2-MG 水平, 试剂盒来自于上海恒远, 严格按照说明书操作。

观察两组的毒性反应发生情况: 腹胀、血细胞缺乏或减少、周围神经毒性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对比用 t 检验, 计数资料用%表示, 用 χ^2 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组的有效率 50.00%, 明显高于对照组 20.00%, 对比差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of the effect between two groups [n(%)]

Groups	n	CR	VGPR	PR	MR	NC	The total effect rate
Control group	20	0(0.00)	1(5.00)	3(15.00)	11(55.00)	5(25.00)	4(20.00)
Observation group	20	1(5.00)	3(15.00)	6(30.00)	8(40.00)	2(10.00)	10(50.00)*

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组血清 VEGF 和 β 2-MG 水平对比

治疗后, 两组的血清 VEGF 和 β 2-MG 水平明显降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组血清 VEGF 和 β 2-MG 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum VEGF and β 2-MG levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n		VEGF (pg/mL)	β 2-MG (μ g/L)
Control group	20	Before treatment	243.67 $\pm$ 15.78	8.22 $\pm$ 1.45
		After treatment	209.75 $\pm$ 14.38 [#]	3.14 $\pm$ 0.75 [#]
Observation group	20	Before treatment	241.63 $\pm$ 14.63	8.23 $\pm$ 1.36
		After treatment	118.32 $\pm$ 10.39* [#]	1.89 $\pm$ 0.34* [#]

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 两组腹胀、血细胞缺乏或减少、周围神经毒性发生率对比
两组腹胀、血细胞缺乏或减少、周围神经毒性的总发生率
无明显差异($P>0.05$),且观察组血细胞缺乏或减少发生率 5.00

%明显低于对照组($P<0.05$),周围神经毒性发生率 30.00 %明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组腹胀、血细胞缺乏或减少、周围神经毒性发生率对比[例(%)]

Table 3 The incidence of abdominal distension, lack or decrease of blood cells and peripheral neurotoxicity were compared between the two groups [n(%)]

Groups	n	Abdominal distension	Lack or decrease of blood cells	Peripheral neurotoxicity	Total reaction rate
Control group	20	2(10.00)	6(30.00)	2(10.00)	10(50.00)
Observation group	20	2(10.00)	1(5.00)*	6(30.00)*	9(45.00)

3 讨论

多发性骨髓瘤常常分泌大量异常的单克隆免疫球蛋白,导致机体内的肾小管以及肾小球等组织器官受到损伤,部分多发性骨髓瘤患者因为早期出现肾脏损害的症状,而来医院进一步检查发现此病,在所有的多发性骨髓瘤患者中占 20 %~40 %,如果不及及时处理,可能会危及生命^[10-13]。目前,多发性骨髓瘤的治疗方法主要是生物治疗、化疗和自体造血干细胞移植^[14]。初治多发性骨髓瘤患者采取诱导化疗的目的是缓解症状、降低肿瘤负荷以及达到稳定的平台期^[15,16]。近年来,对于多发性骨髓瘤病人多采取 VAD 方案,该方案采取阿霉素以及长春新碱进行持续静脉滴注,以使骨髓瘤细胞在 S 期的杀伤效果增强。但是采取 VAD 方案治疗后的缓解率相对较低,一般小于 10 %^[17]。

硼替佐米是一种新型的骨髓微环境和靶向多发性骨髓瘤的治疗药物,其主要通过以下 4 种途径直接地或间接地对骨髓瘤细胞发挥抑制效果,最终导致肿瘤细胞凋亡:(1)使核因子 KB 的活性受到抑制,进而使黏附分子和骨髓瘤细胞生长因子的表达量明显降低,而且可以降低破骨细胞的活性,有效促进骨质修复以及骨形成^[18,19];(2)选择性与苏氨酸结合,抑制胰蛋白酶/糜蛋白酶的活性^[20];(3)抑制新生血管的形成以及内皮细胞的生长,有效阻断对机体内肿瘤细胞的血液供应,促使肿瘤细胞凋亡^[21];(4)有效逆转机体内骨髓瘤细胞对传统化疗药物的激素和耐药^[22]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组。表明 PCD 方案对于多发性骨髓瘤患者的近期疗效明显优于 VAD 方案。与艾国^[23]的研究结果相一致,该学者分析 PCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)与 VAD 方案(长春新碱+表阿霉素+地塞米松)治疗以早期肾损伤为主的多发性骨髓瘤的近期疗效,结果显示 PCD 方案治疗以早期肾损伤为主的多发性骨髓瘤的近期疗效明显优于 VAD 方案。

在正常的生理状态下,机体中的 $\beta 2$ -MG 的合成速度以及释放速度相对来说比较平稳,能比较自由地通过肾小球的滤过膜,大约有超过 99.9%的 $\beta 2$ -MG 会被机体的近曲小管所吸收,如果近曲小管轻微受到损伤,就会造成尿 $\beta 2$ -MG 水平升高,对出现隐匿性肾功能受到损伤具有重要的参考价值^[24]。尿 $\beta 2$ -MG 水平升高,则表明肾小管的重吸收功能出现减退,而血 $\beta 2$ -MG 比尿 $\beta 2$ -MG 更为稳定,血 $\beta 2$ -MG 水平升高,则提示肾小球的滤过率降低^[25]。本研究发现,治疗后,观察组多发性骨髓瘤患者的血清 $\beta 2$ -MG 水平明显低于对照组。表明 PCD 化疗方案更有助于改善多发性骨髓瘤患者的肾功能。其原因为,PCD

化疗方案中最大的特点为硼替佐米,其作为一种蛋白酶体抑制剂,具有较强的抗肿瘤效果,在以早期肾损害为主要临床表现的多发性骨髓瘤病人中特别适用,这是由于硼替佐米不由机体的肾脏代谢,还能有效保护肾脏细胞,同时可以抑制纤维变性以及炎症反应,即使对于伴有肾功能 II 或肾功能 III 期的多发性骨髓瘤病人,给予有效剂量的硼替佐米也是相对安全的。

恶性肿瘤患者伴有比较明显的血管新生是一个非常普遍的现象,血管新生的发生程度不仅与恶性肿瘤的生长转移紧密相关,并且与恶性肿瘤患者的预后情况相关,多发性骨髓瘤也具备这一特点。VEGF 是目前临床上已知的具有最高特异性以及最强作用效果的一种促血管生成因子,具有内皮细胞选择性。VEGF 可以通过与其受体 KDR 以及 Flt-1 发生特异性的结合,进而产生其生物学活性^[26]。另外,临床研究证实 VEGF 与疾病的预后和分期紧密相关,VEGF 的高表达是肿瘤患者的一种不良预后因素^[27]。本研究发现,治疗后,观察组多发性骨髓瘤患者的血清 VEGF 水平明显低于对照组。表明 PCD 化疗方案更有助于改善多发性骨髓瘤患者的血清 VEGF 水平。Schomber T 等^[28]在体外研究中已经证实,GW654652 以及 PTK787 / ZK222584 等 VEGF 受体阻断剂具有抑制多发性骨髓瘤细胞迁移及增殖的临床效果,表明 VEGF 在多发性骨髓瘤的发生发展中具有重要的作用。

硼替佐米的不良反应主要有血细胞减少、乏力腹胀和周围神经毒性等,其中神经毒性是造成其临床应用剂量受到限制的主要因素,其发生机制还没有在人体中得到证实^[29]。观察组周围神经毒性发生率明显高于对照组。这与周炆^[30]等学者的研究类似,该学者探究 PCD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效及感染发生率,结果显示两组血小板减少、周围神经炎、脱发、胃肠道反应发生率差异无统计学意义。周围神经毒性损伤会严重影响多发性骨髓瘤患者的生活质量,但其具体的机制仍不明确,必须开展进一步的研究。

综上所述,PCD 方案对于多发性骨髓瘤患者的近期疗效明显优于 VAD 方案,且能明显改善患者的血清 VEGF 和 $\beta 2$ -MG 水平,但是必须注意控制剂量,以防止发生周围神经毒性。

参考文献(References)

- [1] Douglas E Joshua, Christian Bryant, Caroline Dix, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. Med J Aust, 2019, 210(8): 375-380
- [2] Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly ixazomib in combination with lenalidomide-dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. British Journal of Haematology, 2018, 182(2): 231-244

- [3] Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92(4): 578-598
- [4] Gu Z, Xia J, Xu H, et al. NEK2 Promotes Aerobic Glycolysis in Multiple Myeloma Through Regulating Splicing of Pyruvate Kinase [J]. J Hematology & Oncology, 2017, 10(1): e17
- [5] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group[J]. Lancet Oncology, 2017, 18(4): e206
- [6] Mishima Y, Paiva B, Shi J, et al. The Mutational Landscape of Circulating Tumor Cells in Multiple Myeloma [J]. Cell Reports, 2017, 19(1): 218-224
- [7] Barlogie Bart, Smith Lon, Alexanian Raymond. Effective Treatment of Advanced Multiple Myeloma Refractory to Alkylating Agents [J]. New England Journal of Medicine, 1984, 310(21): 1353-1356
- [8] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(14): 1311-1320
- [9] 路瑾. 立足中国实际的骨髓瘤诊治 --《中国多发性骨髓瘤诊治指南(第四版)》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(5): 376-378
- [10] Chen X, Chen J, Zhang W, et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2017, 8(68): 112685-112696
- [11] None. Correction: PRIMA-1Met/APR-246 Displays High Antitumor Activity in Multiple Myeloma by Induction of p73 and Noxa [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2018, 17(5): e1143
- [12] Park S, Hwang IH, Kim J, et al. Smenospongidine suppresses the proliferation of multiple myeloma cells by promoting CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein-mediated β -catenin degradation [J]. Archives of Pharmacal Research, 2017, 40(5): 592-600
- [13] Beurden-Tan CHYV, Franken MG, Blommestein H M, et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma[J]. J Clinical Oncology Official J American Society Clinical Oncology, 2017, 35(12): JCO2016711663
- [14] Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma[J]. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(9): e543
- [15] Pawlyn C, Bright MD, Burows AF, et al. Overexpression of EZH2 in multiple myeloma is associated with poor prognosis and dysregulation of cell cycle control[J]. Blood Cancer Journal, 2017, 7(3): e549
- [16] Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma [J]. Haematologica, 2017, 102(3): 593-599
- [17] Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: EMN guidelines and future perspectives[J]. Haematologica, 2018, 103(2): 197-211
- [18] MV Mateos, MA Dimopoulos, M Cavo, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(6): 518-528
- [19] Holkova B, Perkins EB, Sokol L. A phase II trial of bortezomib and vorinostat in mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma[J]. Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, 2018, 118(21): 353-354
- [20] Niu C, Jin H, Li M, et al. Low-dose bortezomib increases the expression of NKG2D and DNAM-1 ligands and enhances induced NK and $\gamma\delta$ T cell-mediated lysis in multiple myeloma [J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5954-5964
- [21] Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncology, 2017, 18(10): e1327
- [22] Malek E, Abdel-Malek MAY, Jagannathan S, et al. Pharmacogenomics and chemical library screens reveal a novel SCF5P2 inhibitor that overcomes Bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2016, 31(3): 645-653
- [23] 艾国. 两种方案治疗多发性骨髓瘤近期疗效分析 [J]. 海南医学, 2017, 28(16): 2612-2614
- [24] XiaoNa Jin, BaoZhen Zhou, DangFeng Zhang. Expression Level and Clinical Significance of VEGF, IL-17, β 2-MG and IL-35 in Patients with Multiple Myeloma [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2018, 26(1): 192-192
- [25] 罗敏琪, 张宏斌, 许珏, 等. 联合检测血清尿酸、 β 2 微球蛋白和尿液轻链在多发性骨髓瘤早期诊断中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(14): 142-145+150
- [26] Chen P, Du ZL, Zhang Y, et al. Association of VEGF and VDR gene-gene and gene-smoking interaction on risk of multiple myeloma in Chinese Han population[J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 36509-36516
- [27] Zhao X, Ji CY, Liu GQ, et al. Immunomodulatory effect of DC/CIK combined with chemotherapy in multiple myeloma and the clinical efficacy [J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(10): e13146
- [28] Schomber T, Zumsteg A, Strittmatter K, et al. Differential effects of the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor PTK787/ZK222584 on tumor angiogenesis and tumor lymphangiogenesis[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2009, 8(1): e55
- [29] Holkova B, Yazbeck V, Kmiecik M, et al. A phase 1 study of bortezomib and romidepsin in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, indolent B-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, or cutaneous T-cell lymphoma [J]. Leukemia Lymphoma, 2017, 58(6): 1349-1357
- [30] 周炀, 洪攀, 钟永根, 等. PCD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效及感染发生率比较 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 856-859