

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.050

浅议与 APL 预后密切相关的因子*

郑博杨¹ 侯金晓² 李慧波² 付钥钥² 周晋^{2△}

(1 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150086; 2 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血病(AML)的一种特殊亚型。近年来随着全反式维甲酸和三氧化二砷的靶向治疗日益规范化, APL 的预后已很大程度上得到提高, 成为 AML 中预后最好的亚型, 但仍有 15% 的患者发生复发。越来越多的学者致力于研究影响 APL 预后的因素, 以往很多人们关注过的因子在近来的研究中也发现在 APL 中起着重要的作用, 如 FLT3、CD56、Fas 等, 以及新近证实的一些特殊基因的表达也影响着 APL 的预后, BAALC 低表达与 APL 预后正相关, 与其相反 Ets 相关基因(ERG)高表达与 APL 预后负相关。在此本文总结了近年来人们在 APL 预后研究的进展, 这些因素的发现, 使人们对 APL 发病机制有了更深一层的了解, 便于临床上早期对 APL 患者进行危险分层, 对高风险的 APL 患者采用个体化治疗, 也可成为日后治疗 APL 的新靶点。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病; 预后因素; FLT3; CD56; Fas; 基因

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)12-2397-04

Factors Closely Associated with the Prognosis of APL*

ZHENG Bo-yang¹, HOU Jin-xiao², LI Hui-bo², FU Yue-yue², ZHOU Jin^{2△}

(1 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China;

2 First Hospital Affiliated To Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Acute promyelocytic leukemia(APL) is a special type of acute myeloid leukemia(AML). Since all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide have been used in APL successfully, the prognosis of APL has improved a lot, which makes it the best type of leukemia, but there are still 15% patients to whom relapse may occur. More and more people focus on the factors which affect the prognosis of APL. They have found many factors known to us before now play an important role in APL, for example: FLT3, CD56, Fas. A lot of genes also affect the prognosis of this disease. Low BAALC expression has been shown to be associated with a superior outcome in APL, on the contrary, high ERG expression maintained its value as an independent negative prognostic factor of APL. Here we summarize the progress people have made these years. These findings help us to understand the pathogenesis of APL, to improve risk classification in APL and to develop more individualized treatment strategies for high-risk APL patients, and in the future they may become the new therapeutic targets.

Key words: Acute promyelocytic leukemia; Prognostic factor; FLT3; CD56; Fas; Gene

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)12-2397-04

前言

急性早幼粒细胞白血病(APL)是一种罕见的血液学恶性疾病,它占成人急性髓系白血病(AML)的 5%-15%,是 AML 的一种特殊亚型。它的独特来源于 15 号染色体上的早幼粒细胞白血病基因与 17 号染色体上的视黄酸受体融合,形成 t(15; 17)易位及 PML-RAR α 融合基因重排。基因的异常突变导致粒细胞分化受阻,停滞在早幼粒细胞阶段,这些遗传学及形态学的异常引起了急性早幼粒细胞白血病的一系列临床症状。近年来对于 APL 的研究逐层深入,维甲酸和三氧化二砷的靶向治疗极大程度地提高了 APL 的预后,成为 AML 中治愈率最高的一种亚型。虽然 APL 的完全缓解(CR)率高,预后相对良好,但

仍有 15% 的患者发生复发。随着 APL 发病率的提高,人们迫切的想知道如何提高此病的治疗效果、提高 CR 率、无病生存率(DFS)及总体生存率(OS),对于影响这些的预后因素的研究也愈来愈关注,迄今为止已有多家研究机构致力于影响预后因素的研究,并对此提出了诸多假说,但是随着研究的日趋深入,人们认识到以往的研究并不够全面甚至有的又得到了新的见解,本文将浅议一下我们曾经关注过的预后因素的研究新进展,及新近发现的一些与 APL 预后相关的基因片段,这些因素的发现,有助于我们更容易理解 APL 疾病的发病机制,同时也便于临床上早期对 APL 患者进行危险分层,对那些具有高风险的 APL 患者可以采用个体化的治疗方案,也有望成为日后治疗 APL 的新靶点。

* 基金项目:中国博士后科学基金项目(2012M520772);黑龙江省青年基金项目(QC2012C036)

作者简介:郑博杨(1988-),女,临床七年制,主要研究方向:白血病,电话:15804622915, E-mail:zhengboyang2012@163.com

△ 通讯作者:周晋, E-mail:zhoujin1111@126.com

(收稿日期:2014-08-20 接受日期:2014-09-15)

1 旧说新解

1.1 FLT3 变异

FLT3 属于 III 型受体酪氨酸激酶家族, 人的 FLT3 基因定位于染色体 13q12, cDNA 全长 100Kb, 有 24 个外显子, 编码 1000 个氨基酸的蛋白质, 其结构由胞外区、跨膜区、近膜区和酪氨酸激酶(TK)区组成。FLT3 受体仅表达在 CD34⁺ 的造血干细胞与其增殖分化有关, 正常状态下, 通过与其配体 FL 结合, FLT3 基因激活导致细胞增殖且活化多个细胞内信号通路。目前研究中已多次在 APL 中发现 FLT3 突变的身影^[1,2], 常见的突变有 FLT3 基因近膜区内部串联重复(ITD)突变及 TK 区内第二酪氨酸激酶结构域(TKD)点突变, 两种不同类型的突变都可使 FLT3 受体发生非配体依赖性的激活及自磷酸化作用而激活一系列下游信号传导途径(如 JAK2 信号转导蛋白和 ATAT5 途径及 MARK 途径), 引起细胞增殖活化, 这两种突变与 APL 有千丝万缕的联系^[3], 但对其影响却不尽相同, 众学者看法也不尽相同。对于此问题新近德国慕尼黑白血病研究所 Susanne Schnittger 等人通过对 147 名 APL 患者 FLT-ITD 和 FLT-TKD 以及其他指标临床的影响进行了研究^[4]。研究中发现高达 44.2% 的患者存在 FLT-ITD 与 FLT-TKD 中的一种或两种异常, 同时具有 FLT-ITD 或 FLT-TKD 异常者在白细胞、血小板计数以及染色体异常上具有自己的特征。但进一步的研究显示 FLT3-ITD 或 FLT3-TKD 变异对预后并无明显影响, 而 FLT3-ITD 变异负荷(即变异型与野生型的比值)如果小于 0.5 则患者的两年 OS 及 DFS 要好于大于 0.5 者。虽然 FLT3 对 APL 预后的影响已不言而喻, 但若想下定论还待进一步、更大规模的实验研究以确定。

1.2 CD56

CD56 抗原是免疫球蛋白超基因家族中的一员, 是一种神经轴突粘附分子(NCAM)的另一种形式。近年来人们发现, 在多种恶性血液学肿瘤中 CD56 表达阳性, 许多研究证实 CD56 抗原在 APL 原始细胞中表达的 APL 患者^[5], 疾病的缓解持续时间缩短且髓外复发几率增高^[6], 但此间的具体关系尚不清晰。只有风毛麟角的几篇文章提及大样本量下的相关研究。曾有报道西班牙拉铁医学院的 Pau Montesinos 等人研究了大样本, 以 ATRA 和蒽环类为基础方案(AIDA)治疗 APL 患者时 CD56 表达的临床意义^[7]。他们从 1996 年至 2009 年, 651 名被纳入三个连续的试验(PETHEMALPA96 和 LPA99, PETHEMA/HOV-ONLPA2005)的新诊断为 APL 的患者中, 寻找 CD56 阳性表达者。这些样本里, 其中 72 人(占 11%)为 CD56 阳性(超过 20% 的白血病细胞表达 CD56)。CD56⁺ 的 APL 患者明显伴白细胞数增高, 低白蛋白水平, BCR3 亚型, 并同时表达 CD2、CD34、CD7、HLA-DR、CD15 和 CD117, 这些样本的 5 年复发率为 22%, 明显高于 CD56 阴性的 APL 患者 10% 的复发率($p < 0.05$)。经多变量统计学分析后证实, CD56 的表达对复发风险的评估有统计学意义, CD56 阳性的 APL 患者表现出较高的髓外复发的风险($P < 0.01$)。CD56 阳性可能与一些临床和生物学特性相关, 例如: 增高白细胞计数、同型 BCR3 表达及其它未成熟抗原共表达。总而言之, 对于 AIDA 衍生治疗方案, CD56 的表达以及其它不成熟相关抗原和 T 细胞抗原的共同表达是 APL

患者复发的一个独立预后因素。如果 CD56 阳性在 APL 中的独立预测价值得到验证, 在未来的 APL 治疗方案中应当设计相应的风险适合策略。

1.3 Fas(Apo1, CD95)

Fas(APO-1, CD95)是一种强大的死亡受体, 当与其配体(CD95L)结合后可启动一种信号复合物的募集, 该复合物包括 FAS 相关死亡结构域(FADD), 并最终导致细胞死亡^[8]。CD95 信号通路在清除 B 淋巴细胞, 调节中性粒细胞和巨核细胞死亡以及调控 T 淋巴细胞稳态等过程中都是必需的^[9,10]。在许多癌症中均有抗 Fas 信号的抑制剂表达^[11], 潜在的 Fas 抑制剂存在可以阻止 Fas 的信号, 这也可以解释肿瘤细胞是如何耐受细胞凋亡的^[12,13]。Fas 在 APL 病程中也发挥了相当重要的作用, 对于其具体机制的研究, 休斯顿德克萨斯大学安德森肿瘤中心的 Rong-Hua Tao 等人曾使用质谱分析确定了早幼粒细胞白血病蛋白(PML)是可以与 Fas 相互作用的蛋白质^[14]。PML 的阻止功能是通过其 PML-RAR α 实现的。他们在初步实验中发现 APL 的原始细胞和衍生细胞中 PML-RAR α 和 Fas 相互作用, 并且可在正常组织中发现 PML-Fas 复合物。Fas 锚定于 PML 的 B-box 结构域, PML-RARA 结合于 Fas 的促死亡域。通过相互作用, PML-RARA 可以阻断 Fas 介导的凋亡, 此现象均在人原代 APL 细胞以及转基因 APL 小鼠细胞中均得到了证实。进一步实验中发现, PML-RARA 与 Fas 结合后是通过形成 Fas-PMLRARA-cFLIP 复合物来实现阻断 Fas 介导的凋亡作用的。

在发现了 Fas 在 APL 中起到的强大作用后, 近期又有研究显示 CD95 核心启动子区的基因多态性与 AML 的发生风险相关, 英国纽卡塞尔大学的 Nicola J. Sunter 等研究人员大胆假设, CD95 的基因变异引起的 CD95 死亡信号降低同样能够影响包括 APL 在内的 AML 患者的病程^[15]。他们对英国医学研究委员会 AML12 和 AML15 试验共 708 名 AML 患者(其中 231 位为 APL 患者)的基因多态性分析显示 CD95 的 -1377 位置上共有两种基因型, GG 型和另一种罕见的基因型 GA+AA。在 APL 患者中, CD95 基因型与 APL 的预后强烈相关。与 GG 型相比, GA+AA 型患者更容易死于感染。此次研究中, APL 患者诊断时平均白细胞数为 $3 \times 10^9/L$, 在白细胞数大于 $3 \times 10^9/L$ 组, GA+AA 型患者的 OS 和 RFS 更差, 更容易出现致命性感染; 但在白细胞数小于 $3 \times 10^9/L$ 组, CD95 的 -1377 区基因型与 OS、RFS 和感染相关死亡无明显关联。CD95 启动子区内还存在 SP1 转录因子结合位点, 通过加入 SP1 特异性抗体发现与 -1377A 等位基因相比 -1377G 等位基因与 SP1 具有更高的结合性。应用 siRNA 定点沉默 SP1, SP1 和 CD95 的蛋白水平均降低, 证实了 -1377 启动子多态性能够影响转录活性和 CD95 的表达水平。CD95 变异与 APL 较差预后间具有特异性关联, 为进一步探寻此现象背后的机制, 实验中应用 ATRA 分别处理 HL60 与 NB4 细胞, 无论是否更改治疗方案, 两组间均未显示出差异。但应用 CD95 配体后, 与 AML-2 和 Jurkat 细胞相比, NB4 细胞的 caspase-8 和 caspase-3 的清除水平更低, 表明 APL 细胞的死亡是依赖 CD95 通路的。研究人员还发现 PML-RARA 不同的同型物, BCR-3 比 BCR-1 和 BCR-2 具有更差的 CR。所以 Nicola J. Sunter 等人认为 CD95 细胞死亡受体

基因 -1377 启动子区多态性是 APL 预后差的一个主要决定因素。

关于 Fas 在 APL 发生、发展及预后中的意义,目前仍是许多研究中心研究的热点问题,我们希冀更明确的结论,并能以此对 APL 预后进行评估,使 APL 患者得到更好的治疗效果。

2 影响 APL 预后的基因新发现

自引入 ATRA 治疗 APL 后,极大程度的提高了 APL 患者的远期结局,5 年生存率已达 75%。人们做了很多研究试图去提高 APL 的远期生存率,及影响结局的因素,很多人将目光聚集在引起 APL 发生的元凶 -- 基因突变上,一些与 APL 预后相关的基因也日益浮出水面。

2.1 BAALC 低表达与 APL 预后正相关

BAALC 是位于 8 号染色体长臂的编码基因,它的表达对血液学恶性肿瘤有很大的负面意义^[16]。与 BAALC 高表达相比,其低表达与 AML 及 T-ALL 的良好预后相关^[17-19]。德国海德堡大学的 Florian Nolte 等人在 86 个 APL 患者中进行对 BAALC 表达预后价值的评估^[20]。10 年来,研究组内的 OS 为 66%,其中 75% 的患者达到完全缓解。BAALC 低表达组及高表达组的 OS 分别为 66%和 60%($P=0.019$)。而在这个差异在治疗效果上也更加得到体现:两组分别为 92%和 70%($P<0.035$)。在多变量分析中低 BAALC 表达保留了它的预后相关性。因此 Florian Nolte 等人认为 BAALC 低表达与有利的生存总数和无复发生存相关,BAALC 表达分析也可能对 APL 远期危险分层有用。

2.2 ERG 高表达与 APL 预后负相关

尽管 APL 的预后在应用全反式维甲酸或三氧化二砷的规范治疗后有很大的提高,但是据统计,仍有 15% 的患者发生复发。Ets 相关基因(ERG)高表达已证实与许多血液学恶性疾病的不良预后有关^[21],但却很少有文献报道 ERG 与 APL 的关系。德国曼海姆大学医院血液学与肿瘤学部的 Hecht A 等人选取了初次诊断为 APL 的 86 个患者的骨髓样本作实验组,对照组为来自 23 个志愿者的骨髓样本,来分析 ERG 的表达水平^[22]。研究表明,患者群与正常志愿者的 ERG 平均表达水平并无明显差异,所选样本的年龄、WBC、PC、乳酸脱氢酶、PML/RAR α 转录分型等与 ERG 水平均无相关性,性别是唯一对结果产生影响的因素($P=0.02$)。相比于 ERG 表达水平对患者的 OS 的不明显影响,其对 RFS 的作用显得更具有研究价值。研究小组以 ERG/GPI 值作为标准,75% 处定为分界线,将患者群分为 ERG^{high} 和 ERG^{low} 两组。ERG^{high} 组的 10 年 RFS 概率为 31%,低于 ERG^{low} 组的 78%($P=0.001$),且两组的 RFI 百分比分别为 76%和 95%($P=0.01$)。相比于 ERG^{low} 组 4% 患者发生复发,ERG^{high} 组的复发率为 20%。在多变量分析中,ERG 高表达对于 OS 并非独立预测的因素,但值得庆幸的是,对于 RFS 及 RFI 而言,它却是一个独立负调控预后的因子。因此,ERG 表达可以作为一个 APL 风险分级的分子标记,亦可以鉴定从强化治疗方案中得到更佳治疗效果的患者。

3 小结与展望

随着全反式维甲酸或三氧化二砷应用于急性早幼粒细胞的治疗方案日益规范化,使 APL 患者的治疗充满了希望,5 年

生存率可达 75%,成为了白血病中预后最好的亚型,但是早期死亡和复发仍然是此病治疗中的两大难题。APL 的高完全缓解率使越来越多的人将目光聚焦在减少复发、增加无病生存率及提高预后上,虽然很多很多因素曾被探讨可否用于预测急性早幼粒细胞白血病的预后,但是迄今为止这一问题仍处于研究阶段并无明确结论,世界各地的许多学者在此问题上各抒己见,关于影响 APL 预后因素如发现如雨后春笋般不胜枚举。本文浅析了一下近期 APL 预后因素的研究新进展,人们曾经关注过而今又有新发现的 FLT3,CD56 和 Fas 在 APL 中对预后的影响。基因的改变是疾病发生发展的根本原因,一些特殊基因在 APL 中表达上调或下调的改变也对此病的预后有一定作用,BAALC 和 Ets 相关基因的表达水平变化正是新近发现影响 APL 预后的因素。这些影响预后因素地发现,有益于早期对 APL 患者进行危险评估,更好的早期治疗,也有望为 APL 治疗提供了新的靶点,为高风险的 APL 患者接受更加个体化的治疗策略提供了曙光。我们也在进行着的 APL 预后因素研究中,希望可以发现此病更多的影响因素,能为日后提高 APL 的预后尽一份绵薄之力。

参考文献(References)

- [1] Kuchenbauer F, Schoch C, Kern W. Impact of FLT3 mutations and promyelocytic leukemia-breakpoint on clinical characteristics and prognosis in acute promyelocytic leukemia [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(2): 196-202
- [2] Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review [J]. *Leuk Res*. 2010, 34(7): 831-836
- [3] Takenokuchi M, Kawano S, Nakamachi Y, et al. FLT3/ITD associated with an immature immunophenotype in PML-RAR α leukemia [J]. *Hematol Rep*, 2012, 4(4): e22
- [4] Susanne Schnittger, Ulrike Bacher, Claudia Haferlach, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA [J]. *Haematologica*, 2011, 96(12): 1799-1807
- [5] Murray CK, Estey E, Paietta E, et al. CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: a possible indicator of poor treatment outcome? [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(1): 293-297
- [6] Ferrara F, Morabito F, Martino B, et al. CD56 expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous all-trans-retinoic acid and chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6): 1295-1300
- [7] Ito S, Ishida Y, Oyake T, Satoh M, et al. Clinical and biological significance of CD56 antigen expression in acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(9): 1783-1789
- [8] Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system [J]. *Immunity*, 2009, 30(2): 180-192
- [9] Hao Z, Duncan GS, Seagal J, et al. Fas receptor expression in germinal-center B cells is essential for T and B lymphocyte homeostasis [J]. *Immunity*, 2008, 29(4): 615-627
- [10] Clarke MC, Savill J, Jones DB, et al. Compartmentalized megakaryocyte death generates functional platelets committed to caspase-independent death [J]. *J Cell Biol*, 2003, 160(4): 577-587
- [11] Wang X, DeFrances MC, Dai Y, et al. A mechanism of cell survival:

- sequestration of Fas by the HGF receptor Met [J]. *Mol Cell*, 2002, 9 (2): 411-421
- [12] Wang S, Maeng H, Young DP, et al. K1 protein of human herpesvirus 8 suppresses lymphoma cell Fas-mediated apoptosis [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 2174-2182
- [13] Berkova Z, Tao RH, Samaniego F. Milatuzumaba promising new immunotherapeutic agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 19 (1): 141-149
- [14] Tao RH, Berkova Z, Wise JF, et al. PMLRAR α binds to Fas and suppresses Fas-mediated apoptosis through recruiting c-FLIP in vivo [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 3107-3118
- [15] Sunter NJ, Scott K, Hills R, et al. A functional variant in the core promoter of the CD95 cell death receptor gene predicts prognosis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 196-205
- [16] Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study[J]. *Blood*, 2003, 102(September(5)): 1613-1618
- [17] Baldus CD, Martus P, Burmeister T, et al. Low ERG and BAALC expression identifies a new subgroup of adult acute T-lymphoblastic leukemia with a highly favorable outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3739-3745
- [18] Langer C, Radmacher MD, Ruppert AS, et al. High BAALC expression associates with other molecular prognostic markers, poor outcome, and a distinct gene-expression signature in cytogenetically normal patients younger than 60 years with acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study[J]. *Blood*, 2008, 111: 5371-5379
- [19] Kuhn A, Gokbuget N, Stroux A, et al. High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115: 3737-3744
- [20] Nolte F, Hecht A, Reinwald M, et al. In acute promyelocytic leukemia (APL) low BAALC gene expression identifies a patient group with favorable overall survival and improved relapse free survival[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(4): 378-382
- [21] Kuhn A, Gokbuget N, Stroux A, et al. High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115: 3737-3744
- [22] Hecht A, Nowak D, Nowak V. High expression of the Ets-related gene (ERG) is an independent prognostic marker for relapse-free survival in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(4): 443-449

(上接第 2392 页)

- [23] van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(5): 539-546
- [24] Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(10): 1171-1178
- [25] Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 21-28
- [26] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, S0140-6736(14): 61373-61378
- [27] European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, (19): 2369-2429
- [28] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747
- [29] Bristow MR, Aleong RG. Treatment of the heart failure patient with atrial fibrillation: a major unmet need [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1 (1): 29-30
- [30] Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(3): 213-220
- [31] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1363-1373