论著

文章编号:1000-5404(2009)21-2098-05

三氧化二砷与全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病疗效比较的系统评价

徐双年[1],陈洁平[1],刘建平[2],夏 芸[2] ([1]第三军医大学西南医院血液病中心,重庆 400038;[2]北京中医药大学循证医学中心,北京 100029)

摘 要:目的 比较三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)与全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemua,APL)的疗效与安全性。**方法** 采用Cochrane系统评价方法,检索Cochrane图书馆及其临床对照试验数据库、MEDLINE、EMBASE、CBM、CNKI和CMAC,并辅以手工检索,检索时间截至2009年3月。获取比较ATO和ATRA治疗APL疗效的随机对照试验文献,以完全缓解率、总生存率、无病生存率、治疗开始到获得缓解的时间、复发率、病死率及治疗相关副反应为结局评价指标,使用Cochrane协作网Revman 5.0软件进行Meta分析。**结果** 共鉴定并纳入4项随机对照试验研究(RCT),共包括243例APL患者,研究的偏倚风险评估全部为中等程度偏倚,研究目的均为比较ATO与ATRA治疗APL的疗效和副反应发生情况。Meta分析结果显示,ATO与ATRA治疗初治APL比较,针对CR、复发率、病死率等结局指标差异无统计学意义($P>0.05$),以上各结局指标的比值比(*OR*)及其95% *CI*分别为0.96(0.50~1.86)、0.86(0.45~1.63)和1.15(0.45~2.95);开始治疗到获得CR的时间结局指标差异无统计学意义($P>0.05$),均数差值及其95% *CI*为0.60 d(−12.34~13.53);无病生存率的比较差异也无统计学意义($P>0.05$),风险比率(*HR*)及其95% *CI*为2.76(0.71~10.66)。针对肝功能异常发生率结局指标比较的*OR*及其95% *CI*为3.03(1.25~7.37),差异有统计学意义($P=0.01$)。**结论** Meta分析结果提示,采用ATO治疗初治APL患者与ATRA疗效相当,但ATO可能导致肝功能异常的发生率增加。

关键词: 三氧化二砷;白血病,早幼粒细胞,急性;随机对照试验;系统评价

中图法分类号: R195.4; R733.71; R979.1 **文献标识码:** A

Arsenic trioxide vs all-trans retinoic acid to treat acute promyelocytic leukemia: a systematic comparative review

XU Shuang-nian[1], CHEN Jie-ping[1], LIU Jian-ping[2], XIA Yun[2] ([1]Center for Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Center for Evidence-Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of arsenic trioxide (ATO) with all-trans retinoic acid (ATRA) for the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** We searched the database of Cochrane Library (Issue 1, 2009), CENTRAL (1970 to 2009), Medline (1978 to 2008), EMBASE (1950 to 2009), CBM (1978 to 2008), CNKI (1994 to 2008) and CMAC (1994 to 2008). We also searched the Meta register, Conference Proceedings of American Society of Hematology (1946 to 2008) and American Society of Clinical Oncology (2004 to 2008) on the internet for grey literature. We had searched the related journals in the library of Third Military Medical University, too. We included randomized controlled trials which compared ATO with ATRA for the treatment of APL. We adopt complete remission rate, overall survival rate, disease-free survival rate, time to complete remission, relapse rate, mortality and adverse reactions as result indicators. Data were entered and analyzed with the Cochrane review manager software (Revman 5.0). **Results** Four eligible randomized controlled trials (RCTs) were included ($n=243$). All the RCTs were methodologically graded as B. They all are focusing on the comparison of ATO monotherapy with ATRA monotherapy

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2006CB504602)

Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China(973 Program) (2006CB504602)

作者简介: 徐双年,男,吉林省榆树市人,临床医学七年制学员,主要从事白血病的基础和临床方面的研究。E-mail:xushuangnian1985@163.com

通信作者: 陈洁平,电话:(023)68765196;E-mail:chenjpxn@yahoo.com.cn

刘建平,电话:(010)64286760;E-mail:jianping_l@hotmail.com

收稿日期: 2009-06-04;**修回日期:** 2009-07-01

in treating newly diagnosed APL patients. Meta analysis showed that effect index for complete remission, 2-year disease-free survival, time to complete remission, relapse rate and mortality was 0.96 (0.50, 1.86), 2.76 (0.71, 10.66), −1.30 d (−1.83, −0.78), 0.86 (0.45, 1.63), and 1.15 (0.45, 2.95), respectively. All indicated no statistically significant difference. Effect index for incidence of liver dysfunction was 3.03 (1.25, 7.37), which showed statistically significant difference between ATO group and ATRA group. **Conclusion** ATO is not superior to ATRA in treating newly diagnosed APL patients regarding complete remission, disease-free survival rate, time to complete remission, relapse rate and mortality. What is worse, it will increase the incidence of liver dysfunction during treatment. Due to limitation of included trials, this conclusion need to be validated by further studies.

Key words: arsenic trioxide; acute promyelocytic leukemia; randomized controlled trials; systematic review

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是急性粒细胞白血病(acute myeloid leukemia,AML)的特殊亚型,自从 1957 年该病首次报道至今,该亚型经历了从最致命性到最有可能被治愈的巨大转变。在这一转变过程中,全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)发挥了巨大的作用[1,2]。ATRA 单药治疗可以使 85% 左右的 APL 患者获得完全缓解,目前已经成为治疗 APL 一线方案的重要组成部分[3-5]。我国学者于 1984 年首次将 ATO 用于 AML 的临床治疗[6],而后主要应用于 APL,ATO 可以使 90% 左右的初治 APL 获得 CR,复发率也较低;对于复发难治性 APL 患者 CR 可达到 80% 以上[7-9]。

ATRA 和 ATO 在 APL 的治疗中各具优势。但两者比较,哪一个疗效更佳,副作用更低? 现阶段尚缺乏高级别的循证医学证据。本研究拟采用 Cochrane 系统评价的方法,全面收集资料,纳入比较 ATO 与 ATRA 治疗 APL 疗效的随机对照试验(RCT),提取有效数据进行 Meta 分析,通过对不同结局指标的比较,系统评价 ATO 与 ATRA 治疗 APL 的疗效和安全性,以期为临床研究提供线索。

1　资料与方法

1.1　纳入和排除标准

1.1.1　纳入标准　　病例均是依据 FAB 分型和/或 WHO 分类确诊的 APL 患者;无年龄、性别的限制;无初发或复发限制。

1.1.2　排除标准　　排除同时或以前患有第 2 种恶性肿瘤者;不能提供受试者基本特征和干预措施相关信息的 RCT 报告被排除。

1.2　测量指标

①完全缓解(complete remission,CR)率;②总生存率(overall survival,OS):从随机分配入组开始,经过特定的时间跨度,仍然生存的患者的比例;③无病生存率(disease-free survi-val,DFS):获得完全缓解后,经过特定时间跨度,仍然生存且没有复发的患者所占的比例;④开始治疗到获得 CR 的时间;⑤复发率;⑥病死率;⑦高白细胞血症发生率;⑧弥漫性血管内凝血的发生率;⑨其他治疗相关副反应发生率。

1.3　检索策略

以“acute promyelocytic leukemia、arsenic、arsenicals、arsenic trioxide、arsenite”等主题词检索 Cochrane 图书馆(2009 年第 1 期)、CENTRAL(1970 – 2009 年);以上述主题词联合 RCT 的限制词检索 Medline(1950 – 2008 年)、EMBASE(1950 – 2009 年);以“急性早幼粒细胞白血病、三氧化二砷、随机”等主题词检索中国生物医学文献数据库(CBM,1978 – 2008 年)、中国期刊网专题全文数据库(CNKI,1994 – 2008 年)、中国医学学术会议论文数据库(CMAC,1994 – 2008 年)。

互联网检索美国临床肿瘤学学会会议概要(2004 – 2008 年)、美国血液学学会会议摘要(2002 – 2008 年)以查找灰色文献。手工检索《中华血液学杂志》(1999 – 2008 年)、《白血病·淋巴瘤》(1995 – 2008 年)、《中国实验血液学杂志》(2001 – 2008 年)。核查入选研究的参考文献以进一步寻找可能符合入选标准的研究。

以上任何检索均无语言限制。

1.4　评价方法

1.4.1　研究筛选　　参考 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.0 版[10]中关于研究入选的方法:①将检索结果导入文献管理软件 EndNote X2 中;②通过阅读标题和摘要剔除重复和明显不相关的研究报告;③获取可能相关的研究报告的全文;④合并报道同一研究的多篇文献;⑤按上述制定的研究入选标准检查研究报告;⑥做出研究入选的最终决定。以上 1 ~ 4 步由第一作者完成,第 5、6 步由 2 名作者独立完成并相互核对,有分歧时通过讨论或征求第三方意见解决。

1.4.2　偏倚风险评估　　参考 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.0 版[10],考虑到治疗白血病药物临床试验隐蔽分组的实施难以进行,按分配序列的产生、盲法的实施、结果数据的完整性、选择性报告 4 个方面来评估研究的偏倚风险。将研究由高到低分为 A、B、C 3 级:A 级为低度偏倚风险,完全满足以上 4 条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B 级为中度偏倚风险,其中有 1 项或 1 项以上的标准为不清楚;C 级为高度偏倚风险,其中有一项或一项以上的标准为不满足或未使用。评估结果有分歧时通过讨论或咨询方法学专家来解决。

表1 纳入研究的基本特征

研究者	总样本量(例)		男性(例)		平均年龄(岁)		平均白细胞计数(10^9/L)		ATO 治疗方案	ATRA 治疗方案	偏倚风险评估结果
	ATO 治疗	ATRA 治疗	ATO 治疗	ATRA 治疗	ATO 治疗	ATRA 治疗	ATO 治疗	ATRA 治疗			
Shen 等[11]	21	20	9	12	34	30.5	2.1	3.0	0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}	25 mg·m^{-2}·d^{-1}	B
苏秀连等[12]	40	30	18	12	37.2	31	15.7	11.9	0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}	25 mg·m^{-2}·d^{-1}	B
张晓晖等[14]	37	38	20	24	37	39	4.4	6.2	10 mg/d	60~80 mg/d	B
李尊昌等[13]	26	31	36		35		3.6	3.2	0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}	25 mg·m^{-2}·d^{-1}	B

1.4.3 资料提取 依据本课题制定的数据提取表,由2名作者独立提取和录入资料,并相互核查,意见有分歧时通过讨论解决。存在缺失数据或报告不完整时,通过与临床试验的主要负责人联系以获取 Meta 分析所需的必要资料。提取的资料包括:①试验的基本特征;②研究的方法学评价指标;③病例纳入标准、干预措施、受试者特征和结果测量指标、测量时间及数据。

1.4.4 资料分析 利用 SPSS 10.0 统计软件中的 χ^2 检验模块检测入选研究间的统计学异质性,显著性水平设定为 $\alpha=0.1$。同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,低于25%认为是低度异质性,25%~50%为中度异质性,高于50%认为存在高度异质性。低和中度统计学异质性之间研究结果的合并采用固定效应模型,高度异质性之间研究结果的合并采用随机效应模型。

计数资料的疗效效应量选择优势比(*OR*);时间事件数据疗效效应量选择风险比率(*HR*);计量资料选用均数差(*MD*)。若存在缺失或失访病例的情况,将研究组内的缺失或失访病例记为治疗成功,对照组内的缺失或失访病例记为治疗失败,采用最佳情况演示分析[10]。疗效效应量同时采用区间估计和假设检验,区间估计均采用95%可信区间,假设检验采用 μ 检验,显著性水平设定为 $\alpha=0.05$。

预定根据原始研究中 ATO 的不同给药剂量为特征进行亚组分析。预定根据研究的偏倚风险评估结果、病例的病期(初治、复发)进行敏感性分析。若入选研究的数量大于10项,则采用漏斗图分析可能的发表偏倚,否则不予分析[10]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得532篇文献,通过阅读题目和摘要排除491篇,筛选出41篇文献获取全文后进行进一步评估,最终纳入4项RCT,全部为已发表文献。其中1篇为英文,研究地点包括中国、法国和美国;其余3篇为中文,研究地点均在中国。

2.2 纳入研究的基本特征

2.2.1 受试对象情况 4项RCT共包括243例APL患者,单项研究的病例数均少于100例。受试对象的基本特征及组间基线可比性分析见表1。由于纳入的受试者以黄种人为主,可能使结果的适用范围存在一定的限制。

2.2.2 干预措施 入选的4项RCT均比较了ATO与ATRA治疗APL的疗效和安全性。其中 Shen 等[11]、苏秀连[12]和李尊昌等[13]研究中 ATO 给药剂量为 0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1};张晓晖等[14]研究中报道 ATO 的用药剂量为10 ml/d,通过与作者联系确认该剂量即为10 mg/d。各试验具体干预措施见表1。

2.3 研究偏倚风险评估

对于未描述具体采用的随机方法而仅仅提及"随机"字样的研究报告,电话联系第一作者,询问所采取的随机方法以决定研究纳入与否和判断偏倚风险。纳入研究的风险偏倚评估结果见表1。

2.4 疗效指标分析结果

在针对不同效应进行 Meta 分析的同时,也以 ATO 的不同用药剂量为特征针对不同的临床结局进行了亚组分析。

2.4.1 针对CR结局指标的比较 4项研究[11-14]均报道了关于CR的数据,Meta分析结果显示ATO与ATRA治疗之间CR比较的效应统计量 *OR* 及其95% *CI* 为0.96(0.50~1.86),差异无统计学意义($P>0.05$)。以ATO不同给药剂量为特征进行的分析结果显示,0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1} ATO 和 10 mg/d ATO 各自的分析结果与总的结果一致(图1)。

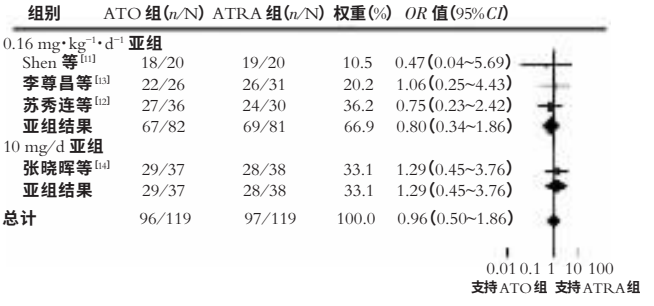


图1 ATO与ATRA治疗后CR的Meta分析

2.4.2 针对总生存率和无病生存率结局指标的比较 4项研究均未报道可用于总生存率分析的数据。仅 Shen 等[11]研究报道了2年无病生存率的可用数据,分析表明ATO与ATRA治疗之间无病生存率比较的效应统计量 *HR* 及其95% *CI* 为2.76(0.71~10.66),差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4.3 针对开始治疗到获得CR的时间结局指标的比较 2项研究[12,13]报道了ATO和ATRA治疗APL对从开始治疗到获得缓解的时间跨度影响的可用数据,Meta分析结果显示ATO与ATRA治疗之间该结局指标比较的效应统计量 *MD* 及其95% *CI* 为0.60 d(-12.34~13.53)(图2)。值得注意的是,2项独立研究的效应统计量评估结果出现了完全相反的现象。对此,我们仔细比较了2篇文献,发现苏秀连等[12]研究中的ATRA治疗引入了辅助治疗,即在治疗的过程中,如果患者出现白细胞计数大于 10×10^9/L 的情况,则给予HA方案(高三尖酯碱2 mg/d,阿糖胞苷100 mg/d)的辅助治疗;而李尊昌

等[13]研究中 ATRA 治疗仅是 ATRA 单药的治疗,全程均未采用化疗方案的辅助;我们推测这可能是导致该现象出现的原因。基于此,对该结果有必要进行深入的研究。

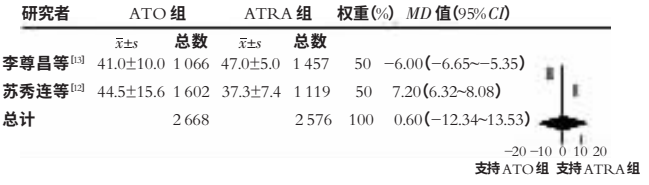


图 2　ATO 与 ATRA 治疗后开始治疗到获得 CR 的时间的 Meta 分析

2.4.4　针对复发率的比较　　3 项研究[11,12,14]报道了 ATO 和 ATRA 治疗初治 APL 对复发率影响的可用数据,Meta 分析结果显示 ATO 与 ATRA 治疗之间复发率比较的效应统计量 *OR* 及其 95% *CI* 为 0.82(0.43 ~ 1.54),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4.5　针对病死率的比较　　2 项研究[12,13]报道了 ATO 和 ATRA 治疗初治 APL 对病死率影响的可用数据,Meta 分析结果显示 ATO 与 ATRA 治疗之间复发率比较的效应统计量 *OR* 及其 95% *CI* 为 1.15(0.45 ~ 2.95),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4.6　针对肝功能异常发生率的影响　　2 项研究[11,13]报道了 ATO 和 ATRA 治疗初治 APL 对肝功能发生率影响的可用数据,Meta 分析结果显示 ATO 与 ATRA 治疗之间该结局指标比较的效应统计量 *OR* 及其 95% *CI* 为 3.03(1.25 ~ 7.37),差异有统计学意义($P = 0.01$),提示与 ATRA 治疗相比,ATO 可以增加肝功能异常的发生率(图 3)。

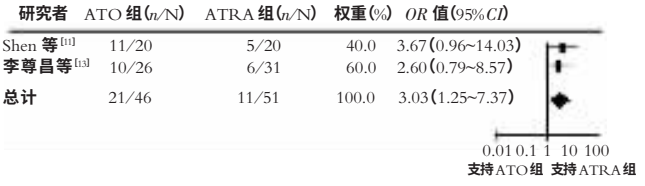


图 3　ATO 与 ATRA 治疗后肝功能异常发生率的 Meta 分析

2.4.7　针对皮肤反应发生率的比较　　3 项研究[11,13,14]报道了 ATO 和 ATRA 治疗初治 APL 对皮肤反应发生率影响的可用数据,Meta 分析显示 ATO 与 ATRA 治疗之间该结局指标比较总的 Meta 分析的效应统计量 *OR* 及其 95% *CI* 为 0.15(0.05 ~ 0.41),而 ATO 剂量为 0.16 mg · kg^{-1} · d^{-1} 亚组和 10 mg/d 亚组各自的分析结果分别为 0.04(0.01 ~ 0.20)和 5.42(0.25 ~ 116.86),与总的 Meta 分析结果不一致,提示该结果可信度差。

2.4.8　针对头痛发生率的比较　　2 项研究[11,14]报道了 ATO 和 ATRA 治疗初治 APL 对头痛发生率影响的可用数据,Meta 分析结果显示 ATO 与 ATRA 治疗之间该结局指标比较的总的 Meta 分析效应统计量 *OR* 及其 95% *CI* 为 0.15(0.05 ~ 0.41),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4.9　针对其他治疗相关副反应发生率的比较　　针对高白细胞血症、弥漫性血管内凝血、水肿以及胃肠道反应等治疗相关副反应的发生率分别进行了 Meta 分析,其各自的结局指标及 95% *CI* 分别为 0.52(0.24 ~ 1.10)、0.14(0.01 ~ 2.71)、1.23(0.48 ~ 3.13)、1.26(0.45 ~ 3.54),结果显示 ATO 和 ATRA 治疗之间比较以上结局指标的差异无统计学意义($P > 0.05$),总的 Meta 分析与 ATO 剂量为 0.16 mg · kg^{-1} · d^{-1} 亚组和 10 mg/d 亚组分析结果一致。

2.5　发表偏倚评估和敏感性分析

由于纳入的试验数目的限制,无法进行预先设定的发表偏倚评估。由于纳入的病例全部处于诱导期,并且全部研究的风险偏倚评估均为 B 级,因此未能进行预定的敏感性分析。

3　讨论

本研究共纳入 4 项 RCT,中文 3 项,英文 1 项,总病例数 243 例,其中 3 项研究进行了 0.16 mg · kg^{-1} · d^{-1} 的 ATO 治疗与 ATRA 治疗的比较,另一项研究进行了 10 mg/d 的 ATO 治疗与 ATRA 治疗的比较。纳入的研究的偏倚风险评估均定为 B 级,具有发生偏倚的中度可能性。

Meta 分析结果显示,ATO 与 ATRA 治疗初治 APL 针对 CR、无病生存率、开始治疗到获得 CR 的时间、复发率、病死率等主要结局指标的比较无明显统计学意义,提示 ATO 与 ATRA 治疗初治 APL 疗效相当;但是,与 ATRA 治疗相比,ATO 治疗却有可能导致肝功能异常的发生率增加;针对二者之间其他副反应发生率的 Meta 分析结果大多存在纳入的 RCT 数目少、样本量小或总的分析结果与亚组分析结果之间不一致等问题,对这些结局指标的解析应持谨慎的态度。

由于存在以下几方面原因解释这些发现需慎重:①纳入研究的方法学质量:按照 Cochrane 系统评价的评估方法对文献质量进行评估发现,本 Meta 分析纳入的试验均存在中度偏倚风险,因此不能排除试验的方法学质量对疗效的影响;②潜在的发表偏倚:由于纳入研究数目的限制,未能进行倒漏斗图分析来分析可能存在的发表偏倚,尽管我们已经进行了全面的文献检索,但是由于产生阳性结果的临床试验较之产生阴性结果的临床试验更容易被发表[10],因此不能排除存在发表偏倚的可能性;③选用的结局指标:本系统评价纳入的 4 项研究中仅 Shen 等[11]正确报道了 APL 患者的长期生存数据,而大部分研究主要以短期的阶段性结局指标为主,这使得对治疗方案远期疗效的评估受到限制,甚至有可能被这些短期的指标所误导,这一点也是目前国内 APL 治疗的临床研究的主要弱点所在;④纳入的研究数和总病例数的限制:本 Meta 分析纳入的研究全部为小样本量的 RCT,总的病例数也仅有 243 例,样本对总体的代表性有可能较差,影响疗效评估结果的推广和应用;⑤本研究内纳入的病例全部为

初治的APL患者,并不能为ATO治疗复发患者的情况提供证据,这也是本Meta分析的一大局限。

尽管多数结局指标的研究间一致性良好,但报告开始治疗到获得CR时间的2项RCT针对该结局指标却存在异质性。分析异质性产生的原因,我们考虑可能主要是由于苏秀连等[12]研究的ATRA组干预措施中补充方案的影响,该研究采用当ATRA治疗组纳入的病例出现白细胞计数大于10×10^9/L的情况时,则给予HA方案的辅助治疗,尽管并非全部病例均会出现该情况,但是给部分病例加用化疗方案的辅助,毫无疑问会影响到整个ATRA组开始治疗到CR时间的算术平均值及标准差,而这就会直接影响到针对该指标的Meta分析结果,因此对该指标的解析应谨慎,并且需要进一步的研究以明确。

张秀莲等[15]在一项非随机对照试验中进行了ATO 10 mg/d与ATRA 25 $mg\cdot m^{-2}\cdot d^{-1}$治疗APL的疗效比较,结果发现,尽管2组CR无明显差异,但是ATO组高白细胞血症的发生率却明显低于ATRA组。王冠军等[16]在大样本的一项历史性对照研究中比较了ATO 10 mg/d与ATRA 60 mg/d治疗APL的疗效,结果发现,ATO与ATRA对初治APL患者的CR影响无明显差异,但ATRA组的皮肤反应、头痛等副反应明显高于ATO组,而ATO组的心功能损害和肝功能损害发生率却又高于ATRA组。本Meta分析结果与非随机对照试验比较的异质性主要体现在治疗相关副反应中,分析其原因可能在于:①RCT和非随机对照试验都不是观察药物治疗相关副反应发生情况的最佳办法,药物负性事件的调查应采用标准化监测或有效的自我报告系统[17];②由于Meta分析纳入的RCT样本量普遍偏小,并且随访时间均较短,这就更进一步的限制了药物副反应的观察。

本系统评价的文献偏倚风险评估结果提示,ATO与ATRA治疗APL疗效比较的随机对照试验的方法学质量有待提高,建议如下:①详细报告随机分配序列的产生,并尝试解决白血病治疗的临床试验随机分配的隐藏难以或很少实施的现状;②严格病例的纳入和排除标准,并以流程图的形式详细报告病例的退出的情况,建议对退出病例的分析采用目前公认的偏倚风险较低的统计学方法,如ITT分析;③白血病治疗疗效评估的结局指标应以重要的临床结局为主,如长期生存率,因此非常有必要延长随访时间以获得长期生存数据;④建议进行大样本、多中心的随机对照试验研究,以提高统计学效力、拓展结果的应用范围;⑤RCT的报告建议遵循国际CONSORT标准。

参考文献:

[1] Wang Z Y, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable[J]. Blood, 2008, 111(5): 2505-2515.

[2] Tallman M S, Nabhan C, Feusner J H, *et al*. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies[J]. Blood, 2002, 99(3): 759-767.

[3] Chen Z X, Xue Y Q, Zhang R, *et al*. A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients [J]. Blood, 1991, 78(6): 1413-1419.

[4] Warrell R P Jr, Frankel S R, Miller W H Jr, *et al*. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid)[J]. N Engl J Med, 1991, 324(20): 1385-1393.

[5] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, *et al*. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group [J]. Blood, 1999, 94(4): 1192-1200.

[6] 张亭栋, 李元善. 癌灵Ⅰ号治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(1): 19-20.

[7] 马 军. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的回顾及进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2007, 30(3): 210-213.

[8] Douer D, Tallman M S. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2396-2410.

[9] Chen Z, Zhao W L, Shen Z X, *et al*. Arsenic trioxide and acute promyelocytic leukemia: clinical and biological[J]. Curr Top in Microbiol Immunol, 2007, 313:129-144.

[10] Higgins J, Grenn S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0[M]. London: The Cochrane Collaboration, 2008.

[11] Shen Z X, Shi Z Z, Fang J, *et al*. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(15): 5328-5335.

[12] 苏秀连, 夏维林. 维甲酸联合砷剂治疗初发APL的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2006, 10(4A): 338-339.

[13] 李尊昌, 付洪杰, 孙明东, 等. 三氧化二砷治疗初发急性早幼粒细胞白血病的临床观察[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(19): 2451-2452.

[14] 张晓晖, 杨林花, 乔振华. 三氧化二砷和全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病疗效的对比分析[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(2): 113-115.

[15] 张秀莲, 张伟华, 范星火, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病疗效观察[J]. 临床医药实践杂志, 2003, 12(11): 823-825.

[16] 王冠军, 李 薇, 崔久嵬, 等. 三氧化二砷联合小剂量全反式维甲酸诱导急性早幼粒细胞白血病缓解的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(16): 1093-1096.

[17] 刘建平, McIntosh H, 林 辉. 中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学, 2001, 1(1): 16-24.

(编辑 张 维)