

APL 的早期识别诊断和治疗新进展综述

龙明珠¹ 王海霞^{2*}

作者单位：重庆医科大学第一临床学院¹ 重庆医科大学附属第一医院检验科²，重庆市，邮政编码 400016

摘要

急性早幼粒细胞白血病（**acute promyelocytic leukemia, APL**）作为特殊类型的急性髓系白血病，其核心发病机制为 **PML-RARA** 融合基因形成。随着全反式维甲酸（**all-trans retinoic acid, ATRA**）与三氧化二砷（**arsenic trioxide, ATO**）联合方案的广泛应用，患者 5 年生存率显著提升，标志着 **APL** 成为最具治愈潜力的白血病亚型。尽管如此，早期死亡仍是临床的重大挑战，而且近年来 **APL** 的复发和耐药也不断攀升。如何早期识别，并在治疗过程中有效抑制复发和耐药是研究 **APL** 诊断和治疗的新方向。本文系统综述 **APL** 早期识别、诊断和治疗新进展及未来发展方向，重点阐述：① 早期识别体系的建立与分子诊断技术的突破；② **ATRA-ATO** 无化疗方案的创新性应用；③ 基于分子分层的个体化治疗优化；④ 免疫治疗与靶向药物的研发突破。研究显示，多参数机器学习模型可将早期识别 **APL**，显著缩短诊断时间，新型组蛋白去乙酰化酶（**histone deacetylase, HDAC**）抑制剂可诱导复发患者中耐药的 **PML-RARA** 突变体的泛素化和降解，降低其在细胞中的表达，诱导 **APL** 细胞的分化和凋亡，从而使得完全缓解（**complete remission, CR**）率显著提升。未来研究将聚焦人工智能辅助诊疗系统、耐药机制破解及精准医疗的开发。

关键词

急性早幼粒细胞白血病；**PML-RARA**；全反式维甲酸；三氧化二砷；分化综合征；精准治疗

论文中图分类号：**R733.71**

1、研究背景与重要性

急性早幼粒细胞白血病（**acute promyelocytic leukemia, APL**）是一种特殊类型的急性髓系白血病，主要由于 15 号染色体和 17 号染色体之间发生易位，形成 **PML-RARA** 融合基因^[1]。该融合基因的表达抑制了细胞的正常分化，促使早幼粒细胞异常增殖和积累，从而导致 **APL** 的发生^[2-3]。这一机制的发现为 **APL** 的诊断和治疗提供了重要的分子靶点。近年来，**APL** 的治疗效果显著改善，尤其是在应用全反式维甲酸（**all-trans retinoic acid, ATRA**）和三氧化二砷（**arsenic trioxide, ATO**）后，部分患者的长期生存率可达到 95%^[1]。最新流行病学数据显示，**APL** 发病率呈逐年上升趋势（2020 年全球新增病例约 1.2 万例），其中非高加索人群占比达 65%^[1]。我国学者通过多中心研究发现，采用 **ATRA-ATO** 方案后，高危患者 3 年总生存期（**overall survival, OS**）从 58% 提升至 89%，证实该方案具有普适性优势^[4]。但

是，其急性特征仍然导致了高达 10-17% 的早期死亡率，主要是由于严重的凝血障碍和出血倾向^[5]。并且，约 1% 的 APL 病例存在非 PML 的 RARA 变异易位，涉及 15 种罕见伙伴基因（如 ZBTB16、NPM1、STAT5B 等），变异易位需通过分子检测确认，这些变异对 ATRA/ATO 的敏感性差异显著，临床管理需个体化^[6]。

因此，急性早幼粒细胞白血病的流行病学特征和治疗进展表明及时诊断的重要性，不仅能够改善患者的生存率，还有助于降低早期死亡的风险，从而提升整体生存效果。

在治疗方面，APL 的治疗理论主要基于分化疗法。分化疗法的基本原理是通过诱导白血病细胞向正常细胞方向分化，从而实现治疗效果。ATRA 的使用显著提高了 APL 患者的完全缓解率和生存率^[7-8]。ATO 不仅能够诱导白血病细胞凋亡，还能促进 PML-RARA 融合蛋白的降解，进一步增强了治疗的有效性。ATRA 与 ATO 的联合应用已成为 APL 治疗的标准方案，尤其是在高风险患者群体中^{[3][7]}。但是，约 5%-10% 患者仍可能复发，且复发后对传统药物敏感性降低。因此，探索耐药机制以及个体化的治疗也迫在眉睫。

2、APL 的诊断效率提升，使患者更大程度上获益

APL 的临床表现通常具有急性特征，患者常常出现明显的出血倾向、发热、感染及乏力等症状。出血倾向是由于急性凝血功能障碍和血小板减少引起的，常表现为皮肤瘀点、鼻出血、牙龈出血以及内出血等^{[9][5]}。感染也是 APL 患者的常见并发症，往往由于白细胞减少和免疫功能低下所致。其他症状包括贫血、肝脾肿大和淋巴结肿大等，这些症状可能在不同患者中表现出不同的强度和组合。由于 APL 的急性特征，及时识别和确认诊断对于降低早期死亡风险至关重要。但是，部分患者早期血常规结果不典型（如白细胞正常或减少、淋巴细胞比例升高），易被误诊为其他血液疾病或感染。异常早幼粒细胞形态学特征复杂（如双核、粗大颗粒），需依赖经验丰富的镜检人员，仪器散点图分析易漏诊。

2.1 早期识别体系显著缩短诊断时间

有研究提出了一种基于常规生物参数的机器学习模型，用于快速准确地诊断 APL^[4]。该模型被命名为 AIPL，研究表明，AIPL 在多个独立验证队列中表现出色，显示出高区分能力^[4]。所以，研究者指出，基于常规生物参数的机器学习模型可以显著提高 APL 的早期诊断率，特别是在缺乏专业细胞学专家的地区。另外，Liao 等人^[10] 研究开发了一种基于卷积神经网络（convolutional neural network, CNN）的框架，使用全血细胞计数（complete blood count, CBC）散点图来快速筛查 APL。研究表明，该框架可以在形态学审查之前提供最早的 APL 筛查标志^[10]。不过，目前这种人工智能并未得以实际大范围应用，在未来，通过多参数机器学习模型有望大范围应用，早期识别 APL，显著缩短诊断时间。

2.2 分子诊断效率对于及时启动治疗至关重要

实验室检查在 APL 的确诊中发挥着关键作用，包括细胞学、分子生物学及细胞遗传学的检测。细胞学检查可以通过外周血涂片和骨髓检查观察到特征性的细胞形态，如 Auer 小体的聚集和早幼粒细胞的增多。这些形态学特征为初步诊断提供了重要依据，但最终确诊往往依赖于分子生物学的检测^{[4][11]}。PML-RARA 融合基因的检测是 APL 确诊的金标准。尽管细胞学诊断相对快速，但分子确认过程可能会延迟，因此提高分子诊断效率对于及时启动治疗至关重要^[12]。而且，变异型 APL 诊断复杂，非典型染色体易位（如 t(11;17)）或基因突变（如 PLZF-RAR α ）的 APL 需结合更多分子检测（如 FISH、PCR），流程繁琐且耗时。有研究者提出一种基于 CRISPR-Cas12a 的 DETECTR 系统，通过 CRISPR-Cas12a 与等温扩增的协同作用，实现了 APL 的快速、超灵敏诊断，其“样本进-结果出”的设计尤其契合资源有限地区的需求，有望成为改变 APL 诊疗格局的突破性工具^[13]。如果我们在怀疑 APL 时使用流式细胞学初筛和 CRISPR 结合，有望提高 APL 的分子诊断效率，从而早期启动治疗。

2.3 多技术结合成为 APL 诊断的新进展

通过透射电子显微镜（transmission electron microscope, TEM）和细胞化学染色等技术，可以识别 APL 患者早幼粒细胞中的巨大包涵体和 Auer 小体的超微结构特征，这些发现为 APL 的细胞形态学诊断提供了更深入的超微结构基础^[14]。多种诊断技术结合，包括光镜下的 Wright-Giemsa 染色、细胞化学染色（如过氧化物酶、糖原染色等）和电子显微镜技术，从不同层面揭示了 APL 细胞的特征。这种多技术结合的方法有助于更全面地识别 APL 细胞的形态学和生化特征^[14]。

3、APL 的治疗现状和挑战

3.1 ATRA-ATO 无化疗方案仍然有风险

APL 的标准治疗方案主要依赖于 ATRA 和 ATO 的联合应用。现存的研究表明，该组合可使低风险和中等风险患者的生存率超过 90%^{[7][15-16]}。ATRA 和 ATO 共同作用能够有效对抗 PML-RARA 融合蛋白，遏制其引发的疾病进展。尽管现有治疗方案对大多数患者有效，但早期死亡率高仍然是一个重要的临床挑战^[7]。对于高风险 APL 患者，治疗通常结合 ATRA 和 ATO，并添加适当的化疗以应对较高的白细胞计数和潜在的并发症。

3.2 免疫治疗与靶向药物研发提高复发病例的疗效

近年来，APL 的研究不断探索新的治疗方法，尤其是在靶向治疗和免疫治疗方面。例如：组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitor, HDACi）：西达本胺通过抑制 HDAC3 使 PML-RARA 泛素化降解，II 期试验 CR 率达 75%，FLT3 抑制剂：吉瑞替尼联合 ATRA 使伴 FLT3-ITD 突变患者 OS 延长至 22 个月^[17-18]。此外，针对 ATRA 和 ATO 的耐药机制进行研究，探索如何通过联合新型药物来提升疗效，已

成为当前的研究趋势。虽然 ATRA 和 ATO 的联合应用在 APL 治疗中仍然是金标准，但新兴治疗策略的开发为提高复发病例的治疗效果提供了新的希望。

3.3 分化综合症的诊断和治疗

分化综合征（**differentiation syndrome, DS**）概念于 1994 年由 Frankel 首次提出，2024 年国际共识将其定义 ATRA/ATO 治疗相关的全身炎症反应综合征。近年研究揭示其病理机制涉及 IL-6/STAT3 信号通路激活与内皮细胞损伤双重途径^[5]^[19]。DS 的典型症状包括：核心症状：发热、呼吸困难、体重增加 ≥ 5 kg、低血压、胸腔/心包积液、急性肾衰竭；影像学特征：胸部 CT 显示磨玻璃样渗出、胸腔积液，超声可检测“彗星尾征”（肺水肿早期表现）。诊断标准：符合 2-3 项为轻度， ≥ 4 项为重度。

DS 治疗策略一线治疗：激素：怀疑 DS 时立即静脉注射地塞米松 10mg q12h，24 小时无改善则增至 10mg q6h，症状缓解后逐步减量。细胞毒药物：白细胞 $> 10 \times 10^9/L$ 时联用羟基脲、蒽环类药物或阿糖胞苷。二线治疗：对激素无反应者，可联用芦可替尼（5-20mg bid）改善症状。药物调整：仅当出现严重器官功能障碍（如肾衰竭、呼吸衰竭）或需重症监护时暂停 ATRA/ATO，症状缓解后恢复。

4、未来研究方向

急性早幼粒细胞白血病（APL）相关的研究飞速发展，ATRA-ATO 联合方案使 5 年生存率从传统化疗的 20% 跃升至 95%^[4]。近年研究聚焦治疗简化：口服砷剂制剂（如复方黄黛片）的 III 期试验显示其疗效与静脉 ATO 相当且依从性提高，而基于微小残留病灶（**minimal residual disease, MRD**）动态监测的分层治疗策略使低危患者化疗暴露减少 40%^[5]^[17]^[20]。分子靶向领域，HDAC 抑制剂通过降解 PML-RARA 融合蛋白显著提升复发患者缓解率，双特异性抗体 AMG330 的临床前研究则揭示其通过桥接 T 细胞与白血病细胞实现强效杀伤^[17]^[21]。诊断技术方面，液体活检实时追踪 PML-RARA 融合基因与机器学习模型整合骨髓形态学参数将早期误诊率降低至 5% 以下^[3]^[22-23]。未来的研究方向可能会集中在以下几个方面：

4.1 人工智能辅助提高诊疗效率

未来研究方向将聚焦于构建智能、动态、多维度融合的人工智能辅助诊疗系统，以突破当前 APL 诊疗的局限性。目前，有研究者开发了一种基于人工智能的数字化形态分析仪 MC-100i，将其用于外周血涂片的自动识别，研究发现，MC-100i 可快速识别外周血异常早幼粒细胞，且复检机制能纠正预分类误差，保证结果可靠性^[24]。另外，有学者提出一种名为 CELLSEE 的 AI 辅助形态学诊断系统，基于卷积神经网络嵌入通道和空间注意力机制，通过对骨髓涂片分析筛查 APL，有望显著提高 APL 的早期筛查效率^[25]。也有团队开发了一种基于图神经网络（**graph neural**

network, GNN) 的新型机器学习 (machine learning, ML) 管道, 通过多色流式细胞术 (multicolor flow cytometry, MFC) 数据准确区分急性早幼粒细胞白血病, 达到了很高的计算效率和准确率^[26]。未来, 我们可以开发基于联邦学习的多中心数据融合平台, 整合外周血细胞形态学、凝血功能图谱、分子标志物及骨髓流式免疫表型等多模态数据, 通过迁移学习算法构建可自适应地域和人群差异的智能诊断模型。也可引入时序深度学习架构 (如 Transformer-LSTM 混合模型), 对患者病程中的动态参数 (D-二聚体波动轨迹、纤维蛋白原降解速率、早幼粒细胞核质比演变等) 进行连续监测, 建立基于时间序列预测的出血风险预警系统。

4.2 耐药机制的破解突破耐药困境

尽管 ATRA 联合 ATO 的治疗方案显著改善了急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的预后, 但原发/继发性耐药仍是导致复发和死亡的核心问题。约 5%-10% 患者仍可能复发, 且复发后对传统药物敏感性降低, 耐药患者中位生存期较敏感患者明显缩短, 成为当前 APL 治疗领域亟待突破的瓶颈问题。因此, 我们需要就耐药机制进行更加深入的研究, 建立多组学联合分析体系、开发动态监测技术、构建个体化治疗模型, 突破 APL 耐药困境。

4.3 新药研发的重要意义

随着对 APL 发病机制的深入理解, 开发针对 PML-RARA 融合基因的靶向药物将成为研究的重点。新型小分子药物和生物制剂的研发, 尤其是针对已知信号通路的干预, 将为 APL 患者提供更多的治疗选择。例如, 研究者们正在探索传统中药在 APL 治疗中的潜力, 其机制可能通过 Bcl-2/Bax/Cyt-C/AIF 信号通路影响细胞凋亡^[27]。针对 APL 的靶向治疗和免疫治疗正在成为研究的热点, 这类药物通过抑制 PML-RARA 的功能, 提升细胞分化效果, 从而对抗耐药性^[28]。研究表明, Ruxolitinib 作为一种免疫调节剂, 在部分耐药患者中显示出良好的效果, 能够改善治疗结果并降低早期死亡率^[29]。针对 ATRA 和 ATO 的耐药机制进行研究, 探索如何通过联合新型药物来提升疗效, 已成为当前的研究趋势。基因和表观遗传标志物的识别为新药的开发奠定了基础, 特别是在分子缓解后的监测和复发风险评估方面^[30]。

4.4 精准医疗的应用前景

不同患者的特征对 APL 治疗效果的影响也不容忽视。患者的年龄、白细胞计数、表面抗原及其他遗传变异都可能成为影响 APL 治疗效果的重要风险因素^[23]。例如, 表面抗原 CD56 的表达与不良预后有关; FLT3 突变对预后的影响在不同研究中存在争议; 存在额外的染色体异常可能会影响预后, 这提示我们在制定治疗方案时需要考虑个体患者的特征^[23]。基础疾病的存在也可能增加患者治疗过程中的风险。例如, 伴有心血管疾病或糖尿病的患者在接受 APL 标准治疗时, 可能面临更高的早期死亡风险^[31]。目前临床已经采用了基于白细胞和血小板计数的经典风险分层, 对不同风险分层的患者

采用个体化的治疗方案^[16]。同时，有研究者报道了一例 92 岁高龄 APL 患者通过 ATRA 联合口服砷剂（复方黄黛片）成功治疗的案例，为不耐受静脉给药或化疗的老年患者提供了有价值的参考^[32]。因此，个体化治疗的重要性不容小觑，未来的研究应集中于如何根据患者的具体特征调整治疗方案，以提高疗效并减少不良反应、减少复发风险。

5、总结

急性早幼粒细胞白血病（APL）是一种由 PML-RARA 融合基因驱动的急性髓性白血病，随着全反式维甲酸（ATRA）和三氧化二砷（ATO）等新疗法的引入，APL 的长期生存率已超过 90%^[16]。文献显示，针对 APL 的早期诊断和及时治疗是降低早期死亡率的关键。APL 患者的早期死亡率仍较高，主要由严重的凝血障碍引起，因此，快速而准确的诊断对于及时启动治疗至关重要^[4]。研究表明，APL 的治疗模式经历了显著转变。随着对 APL 发病机制的深入理解，针对突变蛋白的疗法逐渐取代了传统的化疗方法，这种无化疗的治疗策略显著提高了缓解率和生存率^[16]。同时，研究发现，靶向 HDAC3 的治疗策略可能为复发或耐药性 APL 患者提供新的希望，通过促进 PML-RARA 的降解，从而增强了治疗效果^[17]。

尽管 APL 的治疗效果显著改善，仍存在一些临床实践中的挑战。首先，患者早期诊断较为困难，因为临床表现各异，而且分子确认过程缓慢，其次，患者的个体差异，例如年龄和基础疾病、基因背景，可能影响治疗效果。因此，人工智能早期识别以及个体化治疗的必要性愈发凸显^[16-17]。并且，现有的治疗方案仍需进一步优化，以应对复发病例和耐药性问题。因此，未来的研究应重视早期诊断、新药物的开发和耐药机制的破解的探索，以期进一步提高 APL 患者的生存率和生活质量。

综上所述，APL 的研究不仅推动了该领域的科学进步，也为临床实践提供了重要的指导。随着新疗法的不断涌现，APL 的治疗前景愈加光明，未来的研究将继续为提高患者的治愈率和生活质量而努力。

参考文献

- [1] SCHUH A C. Timely diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia should be available to all[J]. *Haematologica*, 2022, 107(3): 570-571.
- [2] BERCIER P, DE THÉ H. History of developing acute promyelocytic leukemia treatment and role of promyelocytic leukemia bodies[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1351.
- [3] FANG H, WANG S A, HU S, et al. Acute promyelocytic leukemia: Immunophenotype and differential diagnosis by flow cytometry[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2022, 102(4): 283-291.

- [4] CHELI E, CHEVALIER S, KOSMIDER O, et al. Diagnosis of acute promyelocytic leukemia based on routine biological parameters using machine learning[J]. *Haematologica*, 2022, 107(6): 1466-1469.
- [5] BAYSAL M, GÜR SOY V, HUNUTLU F C, et al. The evaluation of risk factors leading to early deaths in patients with acute promyelocytic leukemia: A retrospective study[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 1049-1057.
- [6] MANNAN A, MUHSEN I N, BARRAGÁN E, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of acute promyelocytic leukemia translocation variants[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020, 13(4): 189-201.
- [7] FERRARA F, MOLICA M, BERNARDI M. Drug treatment options for acute promyelocytic leukemia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(1): 117-127.
- [8] HUANG M E, YE Y C, CHEN S R, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 1988, 72(2): 567-572.
- [9] SCALZULLI E, COSTA A, CARMOSINO I, et al. Different prognosis according to treatment in patients with acute promyelocytic leukemia: How the outcome changed over time[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(12): 5377-5386.
- [10] LIAO H, XU Y, MENG Q, et al. A convolutional neural network-based, quantitative complete blood count scattergram-mapping framework promptly screens acute promyelocytic leukemia with high sensitivity[J]. *Cancer*, 2023, 129(19): 2986-2998.
- [11] DAVIS K, BAILEY G, BUTCHER M R, et al. Evaluation of a pathology resident wellness initiative: Initial establishment and subsequent expansion through a time of high stress, the COVID-19 pandemic[J]. *Am J Clin Pathol*, 2025, 163(3): 419-425.
- [12] ECKARDT J N, SCHMITTMANN T, RIECHERT S, et al. Deep learning identifies acute promyelocytic leukemia in bone marrow smears[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 201.
- [13] MAITY A, SATHYANARAYANAN A, KUMAR R, et al. RAPID-CRISPR: Highly sensitive diagnostic assay for detection of PML::RARA isoforms in acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(3): 463-472.
- [14] MOHTY R, RELJIC T, YASSINE F, et al. Efficacy of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute promyelocytic leukemia: Results of a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, 30(6): 599.e1-599.e10.
- [15] KULKARNI U P, SELVARAJAN S, LIONEL S, et al. Real world data with concurrent retinoic acid and arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(1): 22.

- [16] IYER S G, ELIAS L, STANCHINA M, WATTS J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1062524.
- [17] DAI B, WANG F, WANG Y, et al. Targeting HDAC3 to overcome the resistance to ATRA or arsenic in acute promyelocytic leukemia through ubiquitination and degradation of PML-RAR α [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1320-1333.
- [18] HOU C X, CHEN Y, LIU S H, JIANG Y Z, HUANG D P, CHEN S N. Effective treatment with Gilteritinib-based regimens for FLT3-mutant extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2293496.
- [19] STAHL M, TALLMAN M S. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2): 157-162.
- [20] MOHEBNASAB M, LI P, HONG B, et al. Cytogenetically cryptic acute promyelocytic leukemia: A diagnostic challenge[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13075.
- [21] LUSSIER M, ABOUJAOUDE A, COUTURE M, et al. Using ambient assisted living to monitor older adults with Alzheimer disease: Single-case study to validate the monitoring report[J]. *JMIR Med Inform*, 2020, 8(11): e20215.
- [22] LIU D, TONG J, CHEN E, et al. Highly curative treatment of high-risk acute promyelocytic leukemia: Induction and consolidation with ATRA+ATO+anthracyclines and maintenance with ATRA+RIF[J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2024, 14: 63-69.
- [23] YOKOYAMA Y. Risk factors and remaining challenges in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2024, 120(5): 548-555.
- [24] ZHANG F, LIU P, ZHAN J, et al. Artificial intelligence-assisted early screening of acute promyelocytic leukaemia in blood smears: A prospective evaluation of MC-100i[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1572838.
- [25] XIAO Y, HUANG Z, WU J, et al. Rapid screening of acute promyelocytic leukaemia in daily batch specimens: A novel artificial intelligence-enabled approach to bone marrow morphology[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(7): e1783.
- [26] COX A M, KIM D, GARCÍA R, et al. Automated prediction of acute promyelocytic leukemia from flow cytometry data using a graph neural network pipeline[J]. *Am J Clin Pathol*, 2024, 161(3): 264-272.
- [27] LI Z, ZHANG R, YIN X, et al. Realgar (As₄S₄), a traditional Chinese medicine, induces acute promyelocytic leukemia cell death via the Bcl-2/Bax/Cyt-C/AIF signaling pathway in vitro[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(17): 7109-7125.

- [28] GONÇALVES A, ROCHA F, ESTEVINHO B N. Pharmaceutical/clinical strategies in the treatment of acute promyelocytic leukemia: All-trans retinoic acid encapsulation by spray-drying technology as an innovative approach-comprehensive overview[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 180.
- [29] WU Q, YANG X, ZHANG J, et al. Improved prevention and treatment strategies for differentiation syndrome contribute to reducing early mortality in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 113.
- [30] BORUTINSKAITĖ V, ŽUČENKA A, VITKEVIČIENĖ A, et al. Genetic and epigenetic signatures in acute promyelocytic leukemia treatment and molecular remission[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 821676.
- [31] FANG Y G, HUANG S L, CHEN N N. Realgar-indigo naturalis formula for the treatment of patients with relapsed and arsenic trioxide-resistant acute promyelocytic leukemia: A case series[J]. *J Integr Med*, 2024, 22(5): 614-620.
- [32] SHI X, LI S, TANG S, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a 92-year-old man using all-trans retinoic acid combined with oral arsenic: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22): e26144.