

急性白血病血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平变化及临床意义

陆小云¹ 张焕新²

[摘要] 目的:研究急性白血病患者血清白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平及其临床意义。方法:选取 2017-04—2019-04 我院收治的急性白血病患者 127 例为样本进行前瞻性研究,入院后采集患者资料,完善相关检查并予以化疗,观察疗效并随访预后,根据结果对患者进行分组并比较血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平差异,作受试者工作特征曲线并计算曲线下面积(AUC)分析各指标对急性白血病分型及疗效和预后评估的临床价值。结果:急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平均明显高于对照组($P < 0.05$);急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-10 水平高于急性髓系白血病患者,血清 TNF- α 水平低于急性髓系白血病患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);完全缓解组血清 IL-10 水平低于非完全缓解组,血清 TNF- α 水平高于非完全缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);死亡组血清 sICAM-1 和 IL-10 水平均高于存活组,血清 TNF- α 水平低于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 IL-10 和 TNF- α 水平对急性白血病分型的 AUC 分别为 0.720 和 0.865,评估急性白血病疗效的 AUC 分别为 0.792 和 0.754,血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平用于急性白血病预后判断的 AUC 分别为 0.717、0.750 和 0.840。结论:急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平存在明显异常,对病变分型诊断及疗效和预后评估均具有良好参考价值。

[关键词] 急性白血病;可溶性细胞间黏附分子-1;白细胞介素-10;肿瘤坏死因子- α

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.11.007

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Changes and clinical significance of serum sICAM-1, IL-10 and TNF- α in acute leukemia

LU Xiaoyun¹ ZHANG Huanxin²

(¹Department of Hematology, Heze Hospital of Chinese Traditional Medicine, Heze, 274000, China; ²Department of Hematology, Xuzhou Medical University)

Corresponding author: LU Xiaoyun, E-mail: 511819635@qq.com

Abstract Objective: To study the levels and clinical significance of serum interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with acute leukemia (AL). **Method:** A total of 127 patients with AL admitted to our hospital from April 2017 to April 2019 were selected for prospective study. After admission, the data of patients were collected. Relevant examinations were conducted and chemotherapy was given. The efficacy was observed and the prognosis was followed up. The patients were grouped according to the results, and the levels of serum sICAM-1, IL-10, and TNF- α were compared. The receiver operating characteristic curve was drawn and the area under the curve (AUC) was calculated to analyze the clinical value of various indicators in the evaluation of AL classification and efficacy and prognosis. **Result:** The levels of serum sICAM-1, IL-10, and TNF- α in patients with AL were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.05$). The serum IL-10 level in the ALL group was higher than that in the AML group while the serum TNF- α level was lower than that in the AML group ($P < 0.05$). The serum IL-10 level of the CR group was lower than that of the non-CR group while the serum TNF- α level was higher than that of the non-CR group ($P < 0.05$). The levels of serum sICAM-1 and IL-10 in the death group were higher than those in the survival group while the level of serum TNF- α was lower than that in the survival group ($P < 0.05$). The AUC values of levels of serum IL-10 and TNF- α on AL classification were 0.720 and 0.865 respectively, and the AUC values of evaluating the efficacy of AL were 0.792 and 0.754, and the AUC values of serum sICAM-1, IL-10 and TNF- α levels in determining the prognosis of AL were 0.717, 0.750 and 0.840 respectively. **Conclusion:** The serum levels of sICAM-1, IL-10, and TNF- α in AL patients are obviously abnormal, and they have a good reference value for the diagnosis of pathological classification and evaluation of efficacy and prognosis of AL patients.

Key words acute leukemia; soluble intercellular adhesion molecule-1; interleukin-10; tumor necrosis factor- α

¹菏泽市中医医院血液科(山东菏泽, 274000)

²徐州医科大学附属医院血液科

通信作者:陆小云, E-mail: 511819635@qq.com

急性白血病为高度异质性的造血系统恶性肿瘤,主要表现为骨髓中原始细胞或幼稚细胞数量增加,异常增殖的白血病细胞逐渐累积并侵犯全身各器官,可引起贫血、出血及感染等合并症并导致患者死亡^[1-2]。急性白血病根据受累细胞类型大致可分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)两类,其详细发病机制尚未完全清楚,大量研究证实免疫逃逸可能在肿瘤发生、进展和转移过程中发挥重要作用,骨髓微环境改变可能造成免疫抑制并为白血病细胞生存创造有利条件^[3]。既往研究表明白细胞介素-10(interleukin, IL-10)主要发挥免疫抑制作用,可能参与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移过程,在多种恶性肿瘤中表达水平明显升高^[4]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)为具有抗感染和抗肿瘤等多重生理效应的细胞因子,可直接或通过调节免疫功能杀伤肿瘤细胞^[5]。近年来国内外研究发现细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)不仅有利于维持机体正常结构和功能,同时对恶性肿瘤细胞侵袭和转移也可能具有积极作用^[6]。本文主要研究急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 及其临床意义,为明确急性白血病发病机制和提升诊治水平提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2017-04—2019-04 我院收治的急性白血病患者 127 例为样本进行前瞻性研究,其中男 62 例,女 65 例;年龄 18~74 岁,中位年龄 54 岁;病理分型包括 ALL 35 例和 AML 92 例。纳入标准:①均根据中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)和成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)完成诊断^[7-8];②初诊患者且经骨髓细胞形态学分析证实;③患者及家属完全了解本研究内容并同意。排除标准:①合并自身免疫性疾病或其他血液系统疾病;②合并其他类型恶性肿瘤;③此前 1 个月内曾应用免疫抑制剂、激素或维 A 酸制剂者;④妊娠期或哺乳期患者;⑤伴意识障碍或精神疾病;⑥合并感染等其他可能导致血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平异常的病变。另选取我院同期体检无明显异常的健康人群 100 例为对照组,其中男 53 例,女 47 例;年龄 18~76 岁,中位年龄 53 岁;2 组临床基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已经过我院伦理委员会审核和批准。

1.2 方法

患者入院后采集性别、年龄和既往病史等基本资料;同时采用 Xs-800i 血液分析仪(日本 Sysmex

公司)检测外周血白细胞计数,采用 PCR 扩增和 DNA 测序技术检测 FLT3-ITD、NPM1、CEBPA 和 C-kit/D816V 等基因突变情况,采用 G 显带技术观察骨髓细胞核型,然后根据急性白血病分型给予诱导缓解化疗,其中 ALL 患者采用 VDP 方案,即长春新碱 1.4 mg/m² 静脉滴注 1 d,去甲氧柔红霉素 6~10 mg/(m²·d)第 1 周用药 2~3 d,泼尼松 1~2 mg/(kg·d)口服 7 d,可根据患者病情添加环磷酰胺联合治疗;AML 患者采用标准 7+3 方案,即第 1~3 d 给予去甲氧柔红霉素静脉滴注 10~20 mg/d,第 1~7 d 给予阿糖胞苷 100~150 mg/d 静脉滴注。化疗后第 4 周评估疗效^[7],其中治疗后骨髓原始细胞占比 < 5%,外周血无原始细胞且 ANC > 1.0 × 10⁹/L, PLT > 100 × 10⁹/L,随访 4 周内未见复发为完全缓解(CR)。根据结果将患者分为 CR 和非 CR 两组,然后采用电话或门诊随访患者预后,截止时间为 2020 年 4 月 30 日,根据预后分为死亡和存活两组,其中失访患者作为失访处理。采集急性白血病患者入院第 1 天和对照组人群体检时外周静脉血 5 ml,4℃ 条件下以 2500 r/min 离心 5 min 后取上清-80℃ 保持备用,采用双抗体夹心 ELISA 法(试剂盒均购自美国 Ebioscience 公司)检测血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平并较各组有无差异,分析 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 对急性白血病分型、疗效和预后评估的临床价值。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 22.0 软件,计数资料以例(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验;计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;作受试者工作特征曲线并计算曲线下面积(AUC)分析 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 对急性白血病分型、疗效和预后评估的临床价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性白血病患者和对照组血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较

急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同分型急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较

ALL 组血清 IL-10 水平高于 AML 组,血清 TNF- α 水平低于 AML 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同疗效急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较

CR 组血清 IL-10 水平低于非 CR 组,血清

TNF- α 水平高于非 CR 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不同预后急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较

死亡组血清 sICAM-1 和 IL-10 水平均高于存活组, 血清 TNF- α 水平低于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 临床价值分析

血清 IL-10 和 TNF- α 水平用于急性白血病分型的 AUC 分别为 0.720 和 0.865, 用于急性白血病疗效评估的 AUC 分别为 0.792 和 0.754, 血清

sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平用于急性白血病预后判断的 AUC 分别为 0.717、0.750 和 0.840, 见表 5 和图 1。

3 讨论

随着对急性白血病研究不断深入和治疗方法快速发展, 其临床诊治水平现已取得明显进步, 患者生存时间明显改善, 其中免疫治疗的作用逐渐引起广泛关注, 成为现阶段国内外研究热点^[9]。细胞因子对淋巴细胞活化、增殖和分化活动具有调节作用, 从而实现对肿瘤细胞的杀伤作用, 在免疫系统中占有重要地位, 因此积极探寻急性白血病患者细胞因子水平变化具有重要意义^[10]。

表 1 急性白血病患者和对照组血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较 ng/ml, $\bar{x} \pm s$

检测指标	急性白血病患者(127 例)	对照组(100 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
sICAM-1	463.29 ± 135.42	214.58 ± 62.07	17.007	<0.001
IL-10	18.71 ± 6.15	3.62 ± 1.09	24.228	<0.001
TNF- α	2.16 ± 0.48	0.98 ± 0.23	22.616	<0.001

表 2 不同分型急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较 ng/ml, $\bar{x} \pm s$

检测指标	ALL 组(35 例)	AML 组(92 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
sICAM-1	465.12 ± 128.97	462.59 ± 130.45	0.098	0.922
IL-10	21.83 ± 5.34	17.52 ± 4.61	4.503	<0.001
TNF- α	1.70 ± 0.42	2.34 ± 0.47	7.053	<0.001

表 3 不同疗效急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较 ng/ml, $\bar{x} \pm s$

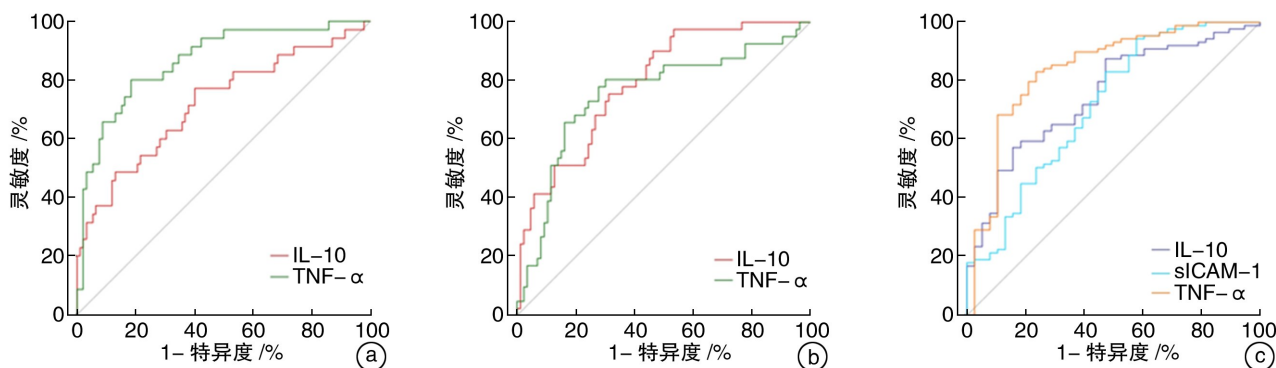
检测指标	CR 组(41 例)	非 CR 组(86 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
sICAM-1	463.92 ± 127.08	461.81 ± 129.75	0.086	0.931
IL-10	13.79 ± 4.96	21.06 ± 5.82	6.891	<0.001
TNF- α	2.41 ± 0.43	2.04 ± 0.39	4.835	<0.001

表 4 不同预后急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平比较 ng/ml, $\bar{x} \pm s$

检测指标	死亡组(<i>n</i> = 89)	存活组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
sICAM-1	506.97 ± 132.64	360.98 ± 124.38	5.784	<0.001
IL-10	20.13 ± 5.67	15.38 ± 4.39	4.605	<0.001
TNF- α	1.98 ± 0.41	2.57 ± 0.46	7.157	<0.001

表 5 急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 临床价值分析

DCE 参数	AUC	SE	95%CI	约登指数	截断值	灵敏度/%	特异度/%
急性白血病分型							
IL-10	0.720	0.055	0.633~0.796	0.369	19.01	77.14	59.78
TNF- α	0.865	0.037	0.793~0.919	0.615	1.92	80.00	81.52
急性白血病疗效							
IL-10	0.792	0.040	0.711~0.859	0.442	18.34	75.61	68.60
TNF- α	0.754	0.050	0.670~0.826	0.503	2.20	80.49	69.77
急性白血病预后							
sICAM-1	0.717	0.052	0.630~0.793	0.365	335.81	94.38	42.11
IL-10	0.750	0.046	0.665~0.822	0.415	20.63	57.30	84.21
TNF- α	0.840	0.042	0.765~0.899	0.594	2.34	83.15	76.32



a:急性白血病分型;b:急性白血病疗效评估;c:急性白血病预后评估。

图 1 急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平的临床价值分析

ICAM-1 在维持细胞及胞外基质间相互黏附和结合中发挥重要作用,受炎症或肿瘤等因素影响可过度活化并介导白细胞或血管内皮细胞迁移,作为反映肿瘤细胞转移能力的指标近年来引起广泛关注,可竞争性抑制血液中 MHC-1 类抗原对肿瘤细胞的识别效果,从而导致 NK 细胞和 T 淋巴细胞杀灭作用下降和免疫逃逸发生^[11]。王黎等(2018)以人急性 B 淋巴细胞白血病 NOD/SCID 小鼠为模型进行研究发现 ICAM-1 表达水平升高,且采用槲皮素干预具有良好抑制效果。本研究结果显示与健康人群相比,急性白血病患者血清 sICAM-1 水平明显升高且死亡组血清 sICAM-1 水平明显高于存活组,提示急性白血病患者检测血清 sICAM-1 对评估预后具有良好参考价值。骨髓微环境由基质细胞和细胞因子共同组成,对造血干细胞生存、增殖和分化具有重要调节作用,微环境异常可导致免疫抑制并为肿瘤细胞生长和扩散创造有利条件^[12]。既往研究认为骨髓中白细胞介素、干扰素及 TNF- α 等细胞因子均可直接介导内皮细胞合成 ICAM-1,导致血液循环中 sICAM-1 含量增加^[13]。本研究中 ALL 组和 AML 组,CR 组和非 CR 组血清 sICAM-1 水平比较均无明显差异,可见 ICAM-1 在不同类型急性白血病患者中表达水平相近,且对急性白血病化疗近期疗效影响较小,但对患者预后存在明显影响,受试者工作特征曲线分析显示,血清 sICAM-1 水平用于急性白血病预后评估的 AUC 为 0.717,灵敏度和特异度分别为 94.38% 和 42.11%,可见 ICAM-1 表达增加可导致肿瘤细胞扩散和转移风险升高,故而患者预后相对较差。

免疫系统对肿瘤细胞监视和杀灭极为重要,其中 T 淋巴细胞不仅直接介导抗肿瘤免疫应答过程,还参与调节细胞因子分泌活动^[14]。IL-10 主要由 Th2 细胞分泌,可同时抑制促炎因子释放和 T 淋巴细胞活化,通过负向调控机体免疫反应发挥抗炎作用,有文献报道急性白血病患者血清 IL-10 可明显升高^[15]。TNF- α 为肿瘤坏死因子超家族重要

成员,已有研究证实除巨噬细胞外,白血病细胞也具有分泌 TNF- α 的功能,同时受基因异常影响,TNF- α 对白血病细胞的杀伤作用明显下降,因此检测急性白血病患者血清 TNF- α 水平对评估病情、指导治疗和监测疗效具有良好参考价值^[16]。本研究中急性白血病患者血清 IL-10 和 TNF- α 水平较健康人群均明显升高,同时 ALL 组血清 IL-10 水平明显高于 AML 组,血清 TNF- α 水平明显低于 AML 组,且血清 IL-10 和 TNF- α 水平用于急性白血病分型的 AUC 分别为 0.720 和 0.865,提示 ALL 患者免疫抑制状态更为明显,可能与肿瘤直接起源于 B 或 T 淋巴细胞有关,但由于样本容量较小,该结果还需要继续深入探讨和证实。化疗是急性白血病主要干预手段,可有效杀灭血液系统中白血病细胞,促进造血功能恢复和病情缓解,本研究结果显示化疗后 CR 组血清 IL-10 水平低于非 CR 组,血清 TNF- α 水平高于非 CR 组,同时随访预后显示死亡组血清 sICAM-1 和 IL-10 水平均高于存活组,血清 TNF- α 水平低于存活组,提示 IL-10 合成增加和 TNF- α 表达下降可导致急性白血病疗效欠佳和预后不良,受试者工作特征曲线分析显示 IL-10 和 TNF- α 用于急性白血病疗效评估的 AUC 分别为 0.792 和 0.754,预后评估的 AUC 分别为 0.750 和 0.840,可为临床判断疗效和预后提供有效参考信息。

综上所述,急性白血病患者血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平存在明显异常,对病变分型诊断及疗效和预后评估均具有良好参考价值。

参考文献

- [1] Takahashi K, Wang F, Morita K, et al. Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes [J]. Nat Commun, 2018, 9: 2670.
- [2] 陈晓燕, 阮敏, 赵贝贝, 等. 单中心 MAE 方案诱导治疗儿童急性髓系白血病的合并症及疗效分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 24-28.

- [3] 张利萍,刘文君.骨髓微环境信号通路介导的白血病耐药机制研究进展[J].中国现代医学杂志,2018,28(17):52-57.
- [4] Lv Z, Liu M, Shen J, et al. Association of serum interleukin-10, interleukin-17A and transforming growth factor- α levels with human benign and malignant breast diseases[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15: 5475-5480.
- [5] Shi J, Liu Z, Xu Q. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 contributes to malignant behavior of human cancers through promoting AKT ubiquitination and phosphorylation[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110: 1909-1920.
- [6] Lin JC, Tsai JT, Chao TY, et al. Musashi-1 Enhances Glioblastoma Migration by Promoting ICAM1 Translocation[J]. *Neoplasia*, 2019, 21: 459-468.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):837-845.
- [8] 中华医学会血液学分会.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版)[J].中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.
- [9] Chae WJ, Bothwell ALM. Therapeutic Potential of Gene-Modified Regulatory T Cells: From Bench to Bedside[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 303.
- [10] 董婷,蒋雅先,张芹,等.急性白血病患者血清 Th1 细胞和 Th2 细胞部分相关细胞因子水平变化[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(1):99-102.
- [11] 王应天,林洪生,樊慧婷,等.ICAM-1在肿瘤转移中的作用及研究进展[J].河北医药,2019,41(2):110-113.
- [12] 李少玲,张甜甜,高大林,等.骨髓微环境和滤泡淋巴瘤发生、发展的相关性研究[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(11):1275-1277.
- [13] Xue M, Qiqige C, Zhang Q, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) and Interleukin 10 (IL-10) on Intercellular Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Cluster of Differentiation 31 (CD31) in Human Coronary Artery Endothelial Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4433-4439.
- [14] Setrerrahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 153.
- [15] Sun YX, Kong HL, Liu CF, et al. The imbalanced profile and clinical significance of T helper associated cytokines in bone marrow microenvironment of the patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75: 113-118.
- [16] 徐梦云,肖成,秦鼎,等.急性心肌梗死患者康复前后 IL-10、TNF- α 及瘦素的变化[J].临床心血管病杂志,2018,34(3):259-263.

(收稿日期:2020-07-06)

(上接第 761 页)

- [6] Oki Y, Aoki E, Issa JP. Decitabine--bedside to bench [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 61: 140-152.
- [7] Wang J, Yi Z, Wang S, et al. The effect of decitabine on megakaryocyte maturation and platelet release[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 337-343.
- [8] Zhou H, Hou Y, Liu X, et al. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113: 1021-1034.
- [9] Lübbert M, Wijermans P, Kunzmann R, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine[J]. *Br J Haematol*, 2001, 114: 349-357.
- [10] Vanden Bosch J, Lubbert M, Verhoef G, et al. The effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) on the platelet count in patients with intermediate and high-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Res*, 2004, 28: 785-790.
- [11] Han Y, Tang Y, Chen J, et al. Low-Dose Decitabine for Patients With Thrombocytopenia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pilot Therapeutic Study[J]. *JAMA Oncology*, 2015, 1: 249-251.
- [12] 韩悦,姚奕芳.造血干细胞移植相关血小板减少的处理[J].临床血液学杂志,2020,33(1):10-12,17.
- [13] 刘真真,何广胜,吴德沛,等.减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少[J].临床血液学杂志,2013,26(3):165-167,170.
- [14] Ding K, Fu R, Liu H, et al. Effects of decitabine on megakaryocyte maturation in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11: 2347-2352.
- [15] Zhou H, Qin P, Liu Q, et al. A prospective, multi-center study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94: 1374-1381.

(收稿日期:2020-06-30)