

异基因造血干细胞移植治疗儿童骨髓衰竭性疾病 69 例临床分析

崔云平¹ 王叨¹ 刘健¹ 刘玉峰¹

[摘要] **目的:** 分析总结我院异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗儿童骨髓衰竭性疾病的疗效,为儿童 allo-HSCT 的临床实践提供依据。**方法:** 对我院 2015-12-2018-12 进行的 69 例儿童骨髓衰竭性疾病 allo-HSCT 的临床资料进行回顾性总结和分析,探讨肝功能对造血重建及移植物抗宿主病(GVHD)发生的影响、患儿的长期生存情况以及影响预后的因素等。**结果:** 植入率为 95.65%(66/69),不同供者类型中性粒细胞及血小板植入时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。急性 GVHD 发生率为 37.68%,单倍体及脐血细胞移植组 III~IV 度急性 GVHD 发生率较高($P = 0.018$);慢性 GVHD 发生率为 37.68%。预处理前肝功能异常可致植入时间延长[中性粒细胞植入平均时间(14.00 ± 1.73) d, $P < 0.001$;血小板植入平均时间(33.36 ± 8.08) d, $P = 0.001$],急性 GVHD 发生率升高(72.73%, $P = 0.013$)。有 1 例患者于移植后 1 个月内发生肝静脉阻塞综合征,5 例发生巨细胞病毒或 EB 病毒感染,7 例发生出血性膀胱炎,8 例发生肺部感染,8 例发生皮肤黏膜损伤。中位随访时间为 26(1~48)个月,2 年总生存率为 92.65%,2 年无事件生存率为 89.72%。诊断到移植时间是影响患儿长期生存的危险因素($P < 0.05$, $HR = 1.405, 95\%CI 1.143 \sim 1.727$)。**结论:** 肝功能异常可能影响患儿的造血重建,使植入时间延长,可能增加急性 GVHD 的发生率。单倍体造血干细胞移植对于患儿的长期生存未产生明显影响。诊断到移植时间是影响其长期生存的独立危险因素,因此对于重症骨髓衰竭性疾病患儿应尽早接受 allo-HSCT。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;骨髓衰竭性疾病;儿童;生存分析

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2020.11.012

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of 69 children with bone marrow failure

CUI Yunping WANG Dao LIU Jian LIU Yufeng

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China)

Corresponding author: LIU Yufeng, E-mail: lyf6012@163.com

Abstract Objective: To analyze and summarize the curative effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children with bone marrow failure and to provide the basis for the clinical practice of children's allo-HSCT. **Method:** The clinical data of 69 children with allo-HSCT from December 2015 to December 2018 in our hospital were retrospectively summarized. We analyzed the effects of liver function on hematopoietic reconstruction and graft versus host disease (GVHD) occurrence, the long-term survival of children and the factors affecting prognosis. **Result:** The implantation rate was 95.65% (66/69), and there was no significant difference in the implantation time of neutrophils and platelets in different donor types ($P > 0.05$). The incidence of aGVHD was 37.68%, and the incidences of III-IV degree aGVHD in haploid and UCBT were higher ($P = 0.018$); the incidence of cGVHD was 37.68%. The abnormal liver function before pretreatment could lead to prolonged implantation time [mean time of neutrophil implantation was (14.00 ± 1.73) days, $P < 0.001$; mean time of platelet implantation was (33.36 ± 8.08) days, $P < 0.001$] and increased incidence of aGVHD (72.73%, $P = 0.013$). One patient developed hepatic veno-occlusive disease within one month after transplantation, 5 cases developed cytomegalovirus or EB virus infection, 7 cases developed hemorrhagic cystitis, 8 cases developed pulmonary infection, and 8 cases developed skin and mucosa injury. The median follow-up time was 26(1-48) months. The 2-year overall survival rate was 92.65%, and the 2-year event-free survival rate was 89.72%. The time from diagnosis to transplantation was a risk factor for long-term survival ($P < 0.05$, $HR = 1.405, 95\%CI 1.143-1.727$). **Conclusion:** Abnormal liver function may affect the hemopoietic reconstruction of children, prolong the implantation time, and increase the incidence of aGVHD. Amploid hematopoietic stem cell transplantation has no obvious effect on the long-term survival of children. Diagnosis of transplantation time is an independent risk factor for their long-term survival, so children with severe bone marrow failure should receive allo-HSCT as soon as possible.

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; bone marrow failure disease; children; survival analysis

¹ 郑州大学第一附属医院小儿内科(郑州, 450000)
通信作者: 刘玉峰, E-mail: lyf6012@163.com

儿童时期常见的骨髓衰竭性疾病主要为获得性再生障碍性贫血及各类先天性骨髓衰竭性疾病如范可尼贫血、先天性角化不良等,这些疾病严重影响了患儿的生存。对于骨髓衰竭性疾病,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是一种极其重要的治疗手段,但 allo-HSCT 存在供者不易获得、植入失败风险及并发症发生率高等问题,同时 allo-HSCT 花费较大,这些限制了造血干细胞移植的临床应用。目前随着移植技术的改善,allo-HSCT 的成功率已有明显提高,人们对造血干细胞移植的接受度也在增加,其应用范围不断扩大。本文收集了我院自 2015 年开始进行儿童造血干细胞移植以来进行的儿童骨髓衰竭性疾病 allo-HSCT 患者(移植时年龄 ≤ 14 岁)的相关数据,分析总结我院 allo-HSCT 患儿的总体治疗效果及生存情况,分析多种因素对预后的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2015-12-2018-12 在我院接受 allo-HSCT 的骨髓衰竭性疾病患儿共 69 例,其中男 40 例,女 29 例;中位年龄 7(1~14)岁;再生障碍性贫血 68 例(其中重型及极重型再生障碍性贫血 62 例,输血依赖非重型再生障碍性贫血 6 例),范可尼贫血 1 例。

1.2 方法

首选同胞全相合供者(matched sibling donor, MSD),无此类供者则根据患儿家属意愿及中华骨髓库检测情况选择无关供者(unrelated donors, UD)或单倍体供者。其中 MSD HSCT 25 例,UD HSCT 13 例,单倍体 HSCT 27 例,另有 4 例为脐血细胞(UCB)移植。全部患儿采用的预处理方案包括 TBI+Cy 6 例,TBI+VP16+Cy 1 例,改良 BuCy(白消安+环磷酰胺)7 例,改良 FBC(氟达拉滨+白消安+环磷酰胺)55 例,其中 64 例患儿在预处理中使用 ATG,占 92.75%。所有患儿均进行移植物抗宿主病(GVHD)预防治疗,采用 CsA+MMF+短程 MTX 或 CsA+MMF 方案,用药期间监测 CsA 在有效浓度范围内。对于发生 GVHD 的患儿给予免疫抑制治疗。自预处理阶段开始给予前列地尔防治肝静脉栓塞综合征(VOD),Cy 后美司钠解救预防出血性膀胱炎,更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,氟康唑预防真菌感染等支持治疗。移植后通过门诊复诊、入院复查、电话随访等方式对患儿的生存状态及生存时间进行随访。随访的主要内容包括植入状态、并发症情况、死亡时间及死亡原因等。

1.3 观察指标

造血重建评价参考文献[1]:连续 3 d 中性粒

细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第 1 天为中性粒细胞植入,脱离血小板输注血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 连续 7 d 的第 1 天为血小板植入。干细胞植入后供受者血型不合者将转换为供者血型;通过检测移植后患儿 DNA 短串联重复序列(STR)及 DNA 嵌合状态分析判断植入情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计学分析,采用 t 检验进行计量资料的差异性分析,采用 χ^2 检验进行计数资料的差异性分析,采用 Kaplan-Meier 法和 COX 回归进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造血重建

共有 3 例植入失败,植入率 95.65%。MSD、UD、单倍体及 UCB 移植的中性粒细胞植入平均时间分别为(11.95 \pm 1.56) d、(11.62 \pm 1.33) d、(12.37 \pm 2.22) d、(12.00 \pm 1.41) d,比较差异均无统计学意义($P = 0.654$)。MSD、UD、单倍体及 UCB 移植的血小板植入平均时间分别为(28.36 \pm 2.85) d、(29.46 \pm 3.33) d、(29.64 \pm 5.92) d、(32.00 \pm 5.94) d,比较差异均无统计学意义($P = 0.485$)。

2.2 GVHD 发生情况

共 26 例发生 aGVHD,发生率为 37.68%,其中 III~IV 度 aGVHD 6 例,发生率为 8.70%。比较不同供者类型 aGVHD 发生情况,MSD、UD、单倍体及 UCB 移植 aGVHD 发生率分别为 28.00%、23.08%、48.15%、75.00%,比较差异无统计学意义($\chi^2 = 5.811, P = 0.121$)(表 1)。比较 MSD、UD、单倍体及 UCB 移植 III~IV 度 aGVHD 发生率,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.083, P = 0.018$)(表 2)。

表 1 不同供者类型 aGVHD 发生情况

组别	aGVHD 发生/例(%)		χ^2	P
	无	有		
MSD(25 例)	18(72.00)	7(28.00)	5.811	0.121
UD(13 例)	10(76.92)	3(23.08)		
单倍体(27 例)	14(51.85)	13(48.15)		
UCB(4 例)	1(25.00)	3(75.00)		

表 2 不同供者类型 III~IV 度 aGVHD 发生情况

组别	III~IV 度 aGVHD 发生情况/例(%)		χ^2	P
	无	有		
MSD(25 例)	21(95.45)	1(4.55)	10.083	0.018
UD(13 例)	13(100.00)	0(0.00)		
单倍体(27 例)	24(88.89)	3(11.11)		
UCB(4 例)	2(50.00)	2(50.00)		

共 26 例发生 cGVHD,发生率为 37.68%。MSD、UD、单倍体及 UCB 移植 cGVHD 发生率分别为 36.36%、58.33%、40.00%、25.00%,比较差异无统计学意义($P=0.549$)。

2.3 预处理前肝功能异常对造血重建及 GVHD 发生的影响

共 11 例患儿出现预处理前肝功能异常,因患儿开始应用环孢素等免疫抑制治疗前均未出现肝功能异常,且排除了病毒性肝炎,考虑患儿为药物性肝损伤,参考成人药物性肝损伤诊断标准,该 11 例患儿均为轻度肝损伤。其中粒细胞植入平均时间为(14.00±1.73) d,与肝功能正常患儿的(11.67±4.56) d 比较,差异有统计学意义($P<0.001$);血小板植入平均时间为(33.36±8.08) d,与肝功能正常患儿的(28.47±2.89) d 比较,差异有统计学意义($P=0.001$)。

预处理前肝功能异常的患儿 aGVHD 发生率较高,为 72.73%,且与肝功能正常患儿的 32.73% 比较差异有统计学意义($P=0.013$),两者 cGVHD 发生率比较差异无统计学意义(36.36% : 42.31%, $P=0.716$),见表 3。

表 3 预处理前肝功能异常对 GVHD 发生的影响

肝功能情况	例数	cGVHD	aGVHD
正常	55	42.31%(22/52)	32.73%(18/55)
异常	11	36.36%(4/11)	72.73%(8/11)
χ^2		0.132	6.143
P		0.716	0.013

2.4 移植后并发症发生情况

该 69 例患儿中,有 1 例于移植后 1 个月内发生 VOD,发生率 1.45%,应用小剂量低分子肝素抗凝治疗,同时给予输注血浆、改善症状等对症支持

治疗,后好转出院。5 例发生巨细胞病毒或 EB 病毒感染,发生率 7.25%,经规范抗病毒治疗后好转。7 例发生出血性膀胱炎,均为 I~II 度,发生率 10.14%;8 例发生肺部感染,发生率 11.59%,其中 4 例为经病原学检查确诊为真菌感染,其余病原体不详。8 例发生皮肤黏膜损伤,发生率 11.59%,其中 1 例并发菌血症,经治疗后康复;另有 1 例并发颈部蜂窝织炎,该患儿经抗感染治疗无效,后因感染性休克死亡。

2.5 移植后患儿生存状况

共有 5 例患儿移植后死亡,死亡率为 7.25%。中位随访时间为 26(1~48)个月,2 年总生存率为 92.65%,2 年无事件生存率为 89.72%,该组患儿的总生存及无事件生存见图 1。

2.6 影响患儿生存的危险因素分析

因死亡病例数较少且 cGVHD 数据缺失,未将其纳入生存分析模型。单因素分析结果显示,仅诊断到移植时间是影响患儿长期生存的危险因素($P<0.001$);将其纳入 COX 回归模型,多因素分析显示诊断到移植时间是影响患儿长期生存的危险因素($P<0.05$, $HR=1.405$,95% CI 1.143~1.727),见表 4。

3 讨论

allo-HSCT 是治疗各类骨髓衰竭性疾病及多种血液系统肿瘤性疾病的有效手段^[2-3]。近年来,随着单倍体 HSCT 技术的不断发展,其成功率及总生存率得到了提高,这使单倍体 HSCT 的应用被广泛接受^[4]。中华骨髓库登录的志愿者信息不断增加使供者更易获得,HSCT 的应用范围逐渐扩展,在儿童血液系统疾病中的应用也在不断增加。本文对我院 2015-12-2018-12 进行的 69 例儿童骨髓衰竭性疾病 allo-HSCT 回顾性分析了造血重建、GVHD、其他并发症及预后影响因素等情况。

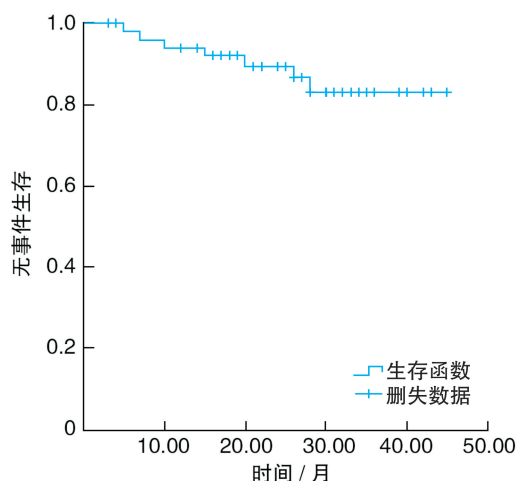
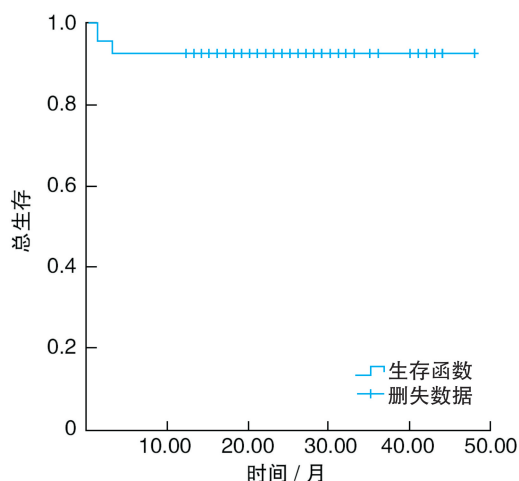


图 1 69 例患儿的总生存及无事件生存图

表 4 影响患儿生存的危险因素分析

指标	单因素生存分析			多因素 COX 生存分析			
	P	B	SE	Wald	P	HR	95%CI
移植类型	0.510	—	—	—	—	—	—
诊断到移植时间	<0.001	0.340	0.105	10.413	0.001	1.405	1.143~1.727
移植前红细胞输入量	0.069	—	—	—	—	—	—
移植前血小板输入量	0.413	—	—	—	—	—	—
预处理前肝功能异常	0.315	—	—	—	—	—	—
aGVHD	0.081	—	—	—	—	—	—
其他并发症	0.124	—	—	—	—	—	—

本次研究中,尽管单倍体移植及 UCB 移植的中性粒细胞及血小板植入时间较长,但各组比较差异无统计学意义。aGVHD 发生率较既往文献报道结果偏高^[5],考虑可能与接受无关供者及单倍体移植的患儿数量较多有关;对于Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 来说,单倍体移植及 UCB 移植的发生率较高,该结果与文献报道相似;cGVHD 发生率为 37.68%,UD HSCT 患儿中发生率较高。

Barba 等^[6]研究发现,移植前胆红素及 GGT 水平升高将对预后造成不利影响,而单纯的转氨酶升高对总生存无明显影响。赵珺等^[7]研究发现,轻中度肝功能异常对移植后总生存和移植相关死亡无显著影响。本研究中,预处理前肝功能异常患儿中性粒细胞及血小板植入均出现不同程度的延迟,aGVHD 发生率较高,两者在 cGVHD 发生率上差异不大。预处理前肝功能异常与植入不良存在相关性,可能提示患儿基础条件差,对后续方案的耐受性较差,更易发生 aGVHD,同时其骨髓造血微环境较差,不利于造血重建。但由于无法排除移植前其他基础状况、应用的预处理方案等不同影响,肝功能异常与植入不良的因果关系尚不明确,仍需要进一步研究。

近年来有研究显示由于移植期间前列腺素的广泛应用,VOD 发生率较前下降,VOD 导致的死亡也较前减少^[8-9]。本研究中仅有 1 例患儿发生了 VOD,且治疗成功,因样本例数较少无法分析 VOD 导致患儿死亡的具体风险。巨细胞病毒或 EB 病毒感染、出血性膀胱炎及真菌性肺炎的发生率均低于文献报道^[10-12],提示本研究中自预处理阶段开始进行的预防治疗有效。

本研究中采用了 4 种预处理方案,分别为 TBI+VP16+Cy、TBI+Cy、改良 BuCy 方案及改良 FBC 方案,其中改良 FBC 方案应用最多,其余 3 种预处理方式例数过少,无法就预处理方案对预后的影响进行统计学分析,未来需增加样本量就该问题进行进一步研究。

本研究中患儿移植后死亡率及死因分布均与文献报道相似^[6]。早期单倍体造血干细胞移植存在植入失败、难治性 GVHD 及感染等并发症发生

率高等现象,导致患者存在较高的移植相关死亡率^[13],近年来单倍体移植的风险已明显下降。本研究中进行的单倍体造血干细胞移植,尽管存在中性粒细胞及血小板植入较晚、aGVHD 发生率较高现象,但对于患儿的长期生存未产生明显影响。

本研究发现诊断到移植时间是影响患儿长期生存的独立危险因素,可能是由于随着患病时间延长,患儿骨髓造血微环境越来越差,更不利于造血重建及免疫重建,更易发生并发症,影响患儿生存。此外有研究显示原发病风险等级、铁蛋白及胆碱酯酶水平是影响 HSCT 预后的决定性因素^[14],而对于骨髓衰竭性疾病患儿来说,患病时间越长其输血量越大,体内积累的铁蛋白就越高,这可能也是影响患儿长期生存的原因之一。因此对于重症骨髓衰竭性疾病患儿,一旦诊断就应尽快寻找合适供者,尽早接受 allo-HSCT。

本研究仍具有一定的局限性,本次研究为单中心回顾性分析,样本量较小,得出的结论有一定的局限性;此外随访时间较短,目前尚无法明确移植后患儿的长期生存情况,未来仍需大样本长时间的临床研究及观察以确定对于儿童 allo-HSCT 最好的方案选择。

综上所述,本研究认为,肝功能异常与患儿的植入时间延长及 aGVHD 发生率升高相关;单倍体造血干细胞移植对于患儿的长期生存未产生明显影响;诊断到移植时间是影响其长期生存的独立危险因素,因此对于重症骨髓衰竭性疾病患儿应尽早接受 allo-HSCT。

参考文献

- [1] 黄晓军. 实用造血干细胞移植[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:77-78.
- [2] Xu LP, Huang XJ. Current status and development of hematopoietic stem cell transplantation in China: a report from Chinese Hematopoietic Stem Cell Transplantation Register Group[J]. Chin Med J (Engl), 2011,124:2548-2555.
- [3] Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009 [J]. Bone Marrow Trans-

- plant, 2010, 45: 219-234.
- [4] 郑晓丽, 韩冬梅, 丁丽, 等. 单倍体相合造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗重型再生障碍性贫血并活动性感染的疗效及安全性分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 367-370.
- [5] 罗荣牡, 张晓妹, 杜振兰, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗儿童获得性再生障碍性贫血单中心回顾性分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(7): 529-533.
- [6] Barba P, Pinana JL, Fernández-Avilés F, et al. Pre-transplantation liver function impacts on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study of 455 patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17: 1653-1661.
- [7] 赵珺, 任汉云, 邱志祥, 等. 移植前及预处理期间肝功能异常对异基因造血干细胞移植效果的影响[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 99-103.
- [8] Faraci M, Bertaina A, Luksch R, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25: 313-320.
- [9] Sung-Nam Lim, Sun-Hye Ko, Seonyang Park. Prophylactic Prostaglandin E1 Prevent Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease of the Liver after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Elsevier Inc, 2020, 26: 139-139.
- [10] ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2020; 10. 1038/s41409-020-0897-2. doi: 10. 1038/s41409-020-0897-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 28].
- [11] 王栋, 张帆, 范晓辉, 等. 造血干细胞移植后早期细菌感染的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 348-352.
- [12] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后患者肺部真菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2999-3001.
- [13] Yoshida N, Kojima S. Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children [J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20: 67.
- [14] Arndt C, Beck JF, Gruhn B. A pediatric prognostic score for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur J Haematol, 2014, 93: 509-515.

(收稿日期: 2020-06-14)

(上接第 785 页)

本胺联合化疗或新药的新组合方案有望更进一步改善 PTCL 患者的预后, 甚至获得长期缓解。临床医师仍需不断探索更为个性化的 PTCL 治疗方案。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127: 2375-2390.
- [2] Zhang H, Shang YP, Chen HY, et al. Histone deacetylases function as novel potential therapeutic targets for cancer[J]. Hepatol Res, 2017, 47: 149-159.
- [3] Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2015, 26: 1766-1771.
- [4] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 69.
- [5] 付金月, 王树叶. 外周 T 细胞淋巴瘤应用西达本胺治疗疗效及预后因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(7): 531-534.
- [6] 马军, 沈志祥, 朱军, 等. 西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识(2018 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(15): 763-768.
- [7] Schatz JH, Horwitz SM, Teruya-Feldstein J, et al. Targeted mutational profiling of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified highlights new mechanisms in a heterogeneous pathogenesis[J]. Leukemia, 2015, 29: 237-241.
- [8] 张涵, 李建勇. 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤分子机制研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 238-241.
- [9] Lewis NE, Petrova-Drus K, Huet S, et al, et al. Clonal hematopoiesis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with divergent evolution to myeloid neoplasms [J]. Blood Adv, 2020, 4: 2261-2271.
- [10] Tobiasson M, Pandzic T, Cavelier L, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and myelodysplastic syndrome with mutations in TET2, DNMT3 and CUX1-azacitidine induces only lymphoma remission [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60: 3316-3319.

(收稿日期: 2020-06-15)