

地西他滨在造血干细胞移植中的应用*

冯一梅¹ 张曦¹

[关键词] DNA 甲基化;地西他滨;造血干细胞移植;移植物抗宿主病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.014

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

Applications of decitabine in hematopoietic stem cell transplantation

Summary DNA methylation is closely related to the occurrence and development of myeloid neoplasms. How should we combine hypomethylating agent decitabine with hematopoietic stem cell transplantation to exert a better synergistic effect? This paper reviewed the usage of decitabine before, during and after hematopoietic stem cell transplantation, and summarized that decitabine can reduce tumor burden, prevent relapse, and play positive effects on graft-versus-host disease and poor graft function. Additionally, the dosage and drug resistance of decitabine were discussed and prospected.

Key words DNA methylation; decitabine; hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease

DNA 高度甲基化在恶性血液病中普遍存在,与其发病密切相关。特别是髓系肿瘤中,多个组蛋白甲基化相关调节酶的表达异常与髓系肿瘤的发生、发展密切相关^[1],因此具有调节甲基化的药物,如地西他滨、阿扎胞苷具有广泛的抗肿瘤作用^[2]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)是治愈髓系肿瘤的最佳手段之一,如何结合去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)和干细胞移植,发挥更好的抗肿瘤作用?移植前后应用 HMA 已于业内实践十余年,地西他滨和(或)阿扎胞苷均有广泛应用,并且适应证不断拓展。越来越多的证据表明 HMA 能够降低肿瘤负荷,防治复发,降低移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等,发挥较好的临床作用,比如地西他滨在移植前、移植中及移植后的使用,本文就此综述如下。

1 地西他滨在造血干细胞移植前的应用

多项临床研究肯定了地西他滨在移植前桥接使用是可行、安全、有效的^[3]。2015 年美国血液学年会(ASH)推荐 Allo-HSCT 治疗骨髓增生异常综合征(MDS)前应用 HMA 桥接:①移植前原始细胞比例较高($\geq 5\% \sim 10\%$)的患者使用 HMA 桥接治疗;②对于较高危 MDS 患者(IPSS ≥ 1.5 或 IPSS-R ≥ 4.5)以及有条件接受移植患者需要立即开

始寻找供者。其中对于年龄偏大,存在不良预后的细胞遗传学改变或者基因突变,应该立即开始 HMA 治疗直至造血干细胞移植。如果未找到合适供者,则应继续使用 HMA 直至疾病进展,如果找到合适供者即应立即行造血干细胞移植^[4]。

地西他滨桥接 Allo-HSCT 能够改善髓系肿瘤患者的生存。郑慧菲等^[5]回顾性分析了 MDS 患者接受地西他滨桥接 Allo-HSCT 的疗效。临床试验分为地西他滨组和对照组,地西他滨组:地西他滨(接或者不接普通化疗)桥接+Allo-HSCT,对照组:支持治疗(接或者不接化疗)+Allo-HSCT。中位随访时间 17(3~48)个月,结果提示 2 年总生存(OS)率为 80.2%,而对照组为 61.5%($P=0.03$)。Kongtim 等^[6]观察了 78 例慢性粒单核细胞白血病(CMML)患者接受 HMA 桥接移植的疗效,其中 36 例已转化成急性髓系白血病(AML)。移植前 37 例均接受地西他滨或阿扎胞苷桥接治疗,其余 41 例接受其他化疗药物。结果显示 3 年复发率为 22%,低于非 HMA 组的 35%($P=0.03$),而 3 年的无进展生存(PFS)率为 43%,远高于非 HMA 组的 27%($P=0.04$),且治疗相关死亡率(TRM)差异无统计学意义。Xu 等^[7]回顾性分析了 HMA 在中危 AML 治疗中的作用,治疗方案分为 DCAG 方案(地西他滨、阿克拉霉素、阿糖胞苷以及 G-CSF 预激方案)和标准“3+7”方案诱导,巩固后接或不接 Allo-HSCT。结果发现 DCAG 桥接干细胞移植组的 5 年 OS 率(80.0%)、无事件生存率(85.7%),无复发生存率(85.7%)均为最高,其他依次为标准诱导桥接干细胞移植组、单用 DCAG 化疗组,最后是单纯“3+7”方案化疗组。Hui 等^[8]

*基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No: cstc2019jcyj-msxmX0273、cstc2020jcyjmsxmX1086);国家自然科学基金国际交流合作重点项目(No: 82020108004)

¹陆军军医大学新桥医院血液病医学中心,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,全军血液病中心,重庆市医学重点学科(重庆,400037)

通信作者:张曦, E-mail: zhangxxi@sina.com

用含有地西他滨的联合方案(地西他滨、克拉屈滨、伊达比星或高三尖杉酯碱)治疗 10 例复发难治性 AML, 9 例在化疗 1 个疗程后达 CR 或 CRi, 可以作为桥接移植的化疗方案推荐。

总之, 在髓系肿瘤中特别是伴有表观遗传学基因突变组, 联用 HMA 再桥接造血干细胞移植能延长 OS、PFS, 减少复发, 降低非复发死亡率等^[2]。

2 地西他滨在造血干细胞移植预处理中的应用

地西他滨在移植预处理中的应用, 经历了由高剂量到低剂量的摸索过程。MD Anderson 血液病中心 2003 年已开始尝试使用高剂量地西他滨联合白消安/环磷酰胺 (BuCy) 作为预处理, 后接 Allo-HSCT 治疗高危髓系肿瘤。该研究报道了 23 例髓系肿瘤患者, 接受预处理 (DAC + BuCy) 后接干细胞移植。预处理方案根据地西他滨剂量分为 3 组: 100 mg/m²、150 mg/m² 和 200 mg/m², 共 4 剂。结果发现移植后 91% 患者达 CR, 中性粒细胞植活平均时间 12.5 d, 血小板植活平均时间 17.5 d, 3 年无病生存率 26%。提示高剂量地西他滨不影响造血干细胞的植活, 但提高了 TRM, 100 天时 TRM 为 9%, 而 3 年的 TRM 则高达 35%^[9]。

由于高剂量地西他滨带来较高的 TRM, 后来的剂量探索主要集中在 DAC 的低剂量使用。唐晓文团队先后报道了应用低剂量地西他滨 (20 mg/m² × 5 d) 联合 BuCy 作为预处理的 Allo-HSCT 治疗高危 AML/MDS^[10-11], 移植后 CR 率达 95%, 2 年 OS 率为 72.9% ~ 80.7%, 2 年 DFS 率为 64.9% ~ 72.9%。与前文高剂量地西他滨比较, 其 100 天时 TRM 为 0, 说明低剂量地西他滨加入预处理是安全的, 另外复杂的染色体核型或 7 号染色体异常或 DNMT3A 突变的患者预后和存活率得到明显改善^[12]。

Cao 等^[13]也报道了小剂量地西他滨加入预处理, 观察地西他滨对 GVHD 及复发率的影响。试验共入组 48 例患者 (MDS 44 例, CMML 4 例), 地西他滨 (20 mg/m² × 5 d) 联合预处理 (白消安/环磷酰胺/氟达拉滨/阿糖胞苷) 后行 Allo-HSCT 治疗 MDS/MPN。中位随访 522 d, OS 率达 86%, 复发率仅为 12%; III ~ IV 度急性 GVHD 发生率为 23%, 慢性 GVHD 发生率为 15%; 可见地西他滨加入预处理有利于提高 MDS/MPN 的生存, 同时可降低复发, 减低排异, 起到了分离移植抗白血病效应 (GVL) 和 GVHD 的作用。Wang 等^[14]使用更小剂量的地西他滨加入预处理, 也能降低急性 GVHD。该研究使用地西他滨 15 mg/m² × 5 d, 联合白消安 + 环磷酰胺/白消安 + 氟达拉滨预处理后 Allo-HSCT 治疗高危 AML/MDS。40 例患者接受了包含地西他滨的预处理方案, 36 例未加入地西他滨作为对照组, 结果发现试验组急性 GVHD

发生率为 12.4%, 远远低于对照组的 41.5%, 但未发现地西他滨对慢性 GVHD 有积极作用^[14]。而 15 mg/m² 和 20 mg/m² 哪个剂量地西他滨对急性 GVHD 更优, 目前无头对头的文献报道。

地西他滨为周期特异性药物, 作用于细胞 DNA 复制期 (S 期)。我中心率先报道在地西他滨联合预处理基础上创新性使用 G-CSF 动员, 让更多的肿瘤细胞动员到外周血, 起到“引蛇出洞”的作用, 从而更大程度上增加预处理的疗效, 有效降低肿瘤负荷, 后接 Allo-HSCT, 成功治疗复发难治白血病。利用这一创新思路, 我们成功治愈 1 例难治性白血病患者。此患者经过多轮化疗肿瘤细胞负荷还有 84.5%, 后加入地西他滨 (15 mg/m² × 5 d) 和 G-CSF 在预处理中 (地西他滨 + 司莫司汀/阿糖胞苷/白消安/环磷酰胺/ATG), 接 Allo-HSCT。该患者接受移植后达 CR, 至今存活^[15]。这是第 1 例将地西他滨联合 G-CSF 加入预处理成功治疗白血病的病例报道。

艾辉胜团队报道了将地西他滨加入微移植的预处理治疗高危 MDS/tAML^[16], 具体方案是地西他滨 25 mg/m² × 4 d + 米托蒽醌 + 阿糖胞苷预处理后, 回输供者的外周血干细胞, 此为 1 个微移植周期, 连续 5 个周期治疗。共纳入 21 例 MDS, 22 例 t-AML, 结果发现 MDS 组总反应率为 81%, t-AML 组为 50%; MDS 组 2 年 OS 率显著均高于 t-AML 组 (84.7% vs 34.1%)。提示地西他滨加入预处理的微移植适用于高危的 MDS 和 tAML, 尤其是 MDS 患者。Li 等^[17]报道了地西他滨单药 (20 mg/m² × 5 d) 联合微移植 4 ~ 5 个周期治疗高危 MDS 以及 CMML, 可以明显提高疾病的缓解率, 延长患者总生存 6 个月 ($P = 0.04$), 但 PFS 差异无统计学意义。

综上, 小剂量地西他滨联合预处理化疗方案能有效降低肿瘤负荷, 不影响干细胞植入, 降低 TRM 和 GVHD 并发症, 提高患者生存。

3 地西他滨在造血干细胞移植后的应用

造血干细胞移植后使用 HMA 治疗主要基于以下 3 个方面的机制: ① HMA 可增加 GVL, 降低肿瘤的复发。原理在于 HMA 去甲基化使抑癌基因再激活, 肿瘤细胞 HLA-DR 再表达, 从而使化疗药物再致敏; HMA 使 WT1 阳性的细胞毒性 T 淋巴细胞比例增高 (WT1⁺ CTL 高表达), 增加对肿瘤细胞的杀伤; 最后 HMA 增加 CD8⁺ T 细胞对肿瘤抗原的应答。② HMA 提高 Treg 细胞比例, 诱导免疫耐受, 降低 GVHD^[18]。③ HMA 能促进巨核系造血恢复, 改善血小板植入不良。原理在于 HMA 通过活性氧信号传导途径 (ROS) 提高巨核细胞成熟, 调高 Treg 诱导免疫耐受, 最终促进巨核细胞发育产板^[19]。

2015年 Pusic 等^[20]率先报道 Allo-HSCT 治疗高危 MDS/AML 后给予地西他滨维持治疗。具体方案:从移植后+50~+100 天预防性输注地西他滨,同时将地西他滨分为 5、7.5、10、15 mg/m² × 5 d 四个不同剂量的亚组,每 6 周为治疗周期,共 6~8 个周期。最后入组 22 例患者,2 年 OS 率 58%,2 年 DFS 率 46%,复发率 28%,但地西他滨对慢性 GVHD 无影响。并且发现与 15 mg/m² 比较,地西他滨 10 mg/m² 剂量组的血液学毒性更小,患者耐受性更好。

新桥医院血液病中心使用更小剂量地西他滨在 Allo-HSCT 后预防性输注以防止疾病复发,取得较好疗效。我们开展了前瞻性多中心随机对照试验共纳入 204 例高危 AML 患者,随机分为地西他滨组和非地西他滨组,地西他滨组具体给药:在移植后 60~100 天,疾病达 CR 时给予地西他滨 5 mg/m² × 5 d,同时给予 G-CSF 100 μg/m² 预激。结果发现地西他滨组 2 年累积复发率为 15.0%,对照组为 38.3% ($P < 0.01$);地西他滨组 2 年慢性 GVHD 发生率为 23.0%,对照组为 21.7% ($P = 0.81$);通过对淋巴细胞亚群检测发现,地西他滨能够增加 NK、CD8⁺ T 细胞以及 Treg 细胞亚群比例。提示 Allo-HSCT 后 G-CSF 联合小剂量地西他滨维持治疗可降低复发率,但对慢性 GVHD 无统计学影响^[21]。

除了使用低剂量地西他滨预防复发,我们对早期复发的患者采用小剂量地西他滨治疗也取得较好疗效。前期观察 15 例早期复发患者(早期复发定义为嵌合率 < 90%,流式细胞检测分析 FCM-MRD > 10⁻⁴,PCR 检测分析 PCR-MRD⁺,或骨髓原始细胞 5%~10%),其中 11 例在移植后 1 年内复发,4 例在 1 年后复发。给予地西他滨 10 mg/m² × 5 d,每 6 周 1 个疗程,6~8 个疗程。中位随访 352 d,总反应率 86.6%,OS 率 53.3%,DFS 率 46.7%^[22],并且其中 4 例慢性 GVHD 患者接受小剂量地西他滨治疗后,慢性 GVHD 症状减轻,无严重的血液学毒性^[23],当然地西他滨对慢性 GVHD 的疗效还需大样本数据验证。Wang 等^[24]开展了一项前瞻性单臂研究(NCT03663751),患者在接受 Allo-HSCT 后出现供者嵌合下降(59%~97%),但无 MRD 转阳以及急慢性 GVHD 等并发症时,接受低剂量地西他滨(5 mg/m² × 5 d,每 6~8 周重复)治疗,14 例患者(5 例 AML,5 例 ALL,1 例 CML,1 例 MDS,1 例 T-NHL,1 例 Sezary)中,11 例(78.6%)供者嵌合重新上升到 95%以上,所有患者保持持续反应的平均时间为 11 个月,提示地西他滨可提高供者嵌合防止疾病全面复发。移植后供者淋巴细胞输注也是防止复发的有效手段,在一项欧洲前瞻性多中心临床研究中,高危 AML 患

者在 Allo-HSCT 后、供者淋巴细胞输注前,接受帕比司他(HDAC 抑制剂)和地西他滨方案能够降低 GVHD,减少复发^[25]。而对于移植后已复发的髓系肿瘤患者,德国 11 个多中心回顾性研究显示地西他滨或阿扎胞苷联用 BCL-2 抑制剂(Venetoclax)挽救治疗,总有效率达 47%,可有效延长患者生存^[26]。

也有小样本病例报道小剂量地西他滨用于高危急性淋巴细胞白血病(ALL)移植后维持治疗。刘佳等(2019)入组观察 10 例高危 ALL 移植后患者,给予地西他滨 10 mg/m² 维持治疗,每周期第 1、3、5 天各 1 剂,共 6~8 个周期。随访观察 1 年累积复发率 16.7%,1 年 OS 率 100%,DFS 率 83.3%,提示小剂量地西他滨血液学毒性低,在不增加 GVHD 的同时可作为高危 ALL 移植后维持治疗。Roman-Gomez 等^[27]分析了 251 例 ALL 患者,发现 77.3%有至少 1 个甲基化基因突变,35.9%有至少 4 个甲基化基因突变。Takeuchi 等^[28]对 95 例儿童 ALL 的甲基化谱进行了分析,发现 MGMT 和 p16 基因的甲基化与较高的年龄相关,SHP1 和 p15 基因甲基化在 T-ALL 中发生的频率高于 B-ALL。相反,B-ALL 中 DAPK 基因甲基化更频繁,多基因甲基化的患者更有可能具有 T 细胞表型,并被归类为中/高危。这些结果表明,甲基化状态与儿童 ALL 的临床病理特征有关。也有证据表明地西他滨在 ALL 及实体瘤患儿中的有效性,地西他滨能使 MLL 基因重排阳性婴儿 ALL 部分沉默基因重表达,这可能提示地西他滨对婴儿白血病的有效性^[29]。地西他滨可部分逆转 B-ALL 复发患儿相关基因表达,从而逆转 B-ALL 复发患儿的化疗耐药性^[30]。因此 HMA 用于 ALL 移植后的维持治疗有充分的理论依据。

另外,地西他滨在移植后促进巨核细胞发育产板也有报道。Han 等^[19]用小剂量地西他滨(15 mg/m² × 3 d)治疗移植后血小板植入不良 22 例,4 周后总反应率 100%,而对照组(TPO,泼尼松)反应率仅为 27.3%。其机制可能是地西他滨调控活性氧 ROS 途径,诱导巨核细胞分化产板,同时提示 Treg 比例诱导免疫耐受。

综上,地西他滨单药或联用其他药物在干细胞移植后使用,可以提高供者嵌合率和植入,降低复发,减少 GVHD,提高生存。

4 小结及展望

4.1 地西他滨适应证的探讨

血液系统恶性疾病常常会出现 DNA 异常甲基化的表观遗传学改变,DNA 高度甲基化后相关基因表达缺失、转录失活,抑癌基因失活,导致肿瘤的产生。特别是在 AML,MDS,JMML 等髓系肿瘤中,与甲基化相关的基因突变更加常见,如 DN-

MT3A、ASXL1 及 TET2 等基因突变^[31]。有研究认为地西他滨的适应人群主要为较高危髓系肿瘤患者,如不适合高强度治疗的患者、需要桥接治疗的造血干细胞移植治疗患者及造血干细胞移植治疗失败的患者。另外,HMA 治疗也可以用于最佳支持治疗失败的部分较低危患者^[32]。但目前从国内外临床研究分析,HMA 的临床使用已经扩大到新诊断或难治复发的 MDS、AML、ALL、造血干细胞移植的桥接、预处理以及移植后并发症(GVHD、植入不良、嵌合下降、复发等)的防治,本文就此综述了地西他滨在移植前、中、后的应用,从理论到临床,肯定了地西他滨可以降低肿瘤负荷,预防复发,以及对 GVHD、植入不良等均有积极作用。由于地西他滨在欧洲的使用适应证只限于 AML,且阿扎胞苷在国内上市较晚,故本文检索到的有关地西他滨的临床研究多为小样本、回顾性,带来一定的局限性。

导致 Allo-HSCT 失败的两个最主要原因是移植后疾病复发和 GVHD。目前针对移植后复发及 GVHD 有很多方法,但每一种方法都有局限性,并且 GVHD 和 GVL 是一个硬币的两面,目前为止没有明确的方法或者药物既能保证 GVL 又能降低 GVHD。越来越多的证据表明 HMA 能够在一定程度上平衡二者,起到二者分离的作用。因此在 Allo-HSCT 前后 HMA 的使用既能抗肿瘤预防复发,又能一定程度上防止 GVHD,受到临床医生的青睐。但也存在争议,比如有的文献报道 HMA 在移植前后使用并不能使 GVHD、OS 等获益^[33],因此 HMA 对 GVHD 和 GVL 的有效分离需要更多的临床证据。

4.2 地西他滨使用剂量的探讨

关于地西他滨用量的问题,高浓度时具有细胞毒作用,低浓度时具有去甲基化作用。但对于地西他滨具体剂量的使用,各中心有不同的临床经验,20、15、10、5 mg/m² 到底谁优谁劣,由于应用的病种、疾病的阶段不一样等因素影响,哪一种为最优目前并无定论,期待更多临床随机对照试验来证明。但需注意的是,高剂量地西他滨治疗后的骨髓抑制和严重感染也是临床常见的问题,文献报道 20 mg/m² × 10 d 地西他滨加入 BuCy 预处理后接 Allo-HSCT,所有患者均出现 4 级中性粒细胞减少,55% 出现 3/4 级感染^[34]。Meta 分析提示使用 HMA 明显增加 3/4 级感染,特别是 60 岁以上患者,因此 HMA 治疗相关性感染值得关注^[35]。

4.3 HMA 耐药的探讨

临床发现并非所有患者均能受益于去甲基化治疗,且部分患者可出现耐药。随着地西他滨的广泛应用,临床上发现一定比例的患者对地西他滨起始治疗并无反应,或部分反应但后续无效。目前,

关于 HMA 的耐药机制尚不明确。研究表明地西他滨耐药机制可能与 SNP-A 核型、转运蛋白(hENT1 和 hENT2)、代谢酶(脱氧胞苷激酶 DCK 和胞苷脱氨酶 CDA)以及核糖体蛋白 L23 相关^[36]。对于 HMA 治疗失败后的药物选择也是目前的研究热点。第一,地西他滨无效可以选择别的新药或者阿扎胞苷,尽管地西他滨与阿扎胞苷均属于去甲基转移酶抑制剂药物,但作用机制并不完全相同,治疗失败时可考虑换用阿扎胞苷,可能有效。阿扎胞苷不同于地西他滨,可以同时整合到细胞 DNA 和 RNA,进而抑制蛋白质合成和增加细胞毒性。另外,阿扎胞苷和免疫检查点抑制剂增强免疫系统对肿瘤细胞的“识别能力”,可以诱导内源性逆转录病毒(ERVs)的抑制,最终使癌细胞对免疫检查点抑制剂治疗敏感^[37],故近期报道临床研究多联用阿扎胞苷和 PD1 单抗。虽然目前没有地西他滨和阿扎胞苷的“头对头”前瞻性随机对照临床试验,根据目前临床数据,阿扎胞苷由于良好的耐受性更适合于老年患者,而地西他滨相对缓解率高,适合年轻患者移植前的桥接治疗。第二,HMA 联合用药可以减少 HMA 的耐药,提高临床疗效,如 HMA 联合传统化疗、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、免疫调节剂、免疫检测点抑制剂,以及靶向药物(BCL2 抑制剂、FLT3 抑制剂、PI3K 抑制剂等)^[32]。以 HMA 为基础的联合治疗在提高恶性血液病疗效上特别是髓系肿瘤已初现端倪,随着新药的不断开发和治疗组合不断完善,联合治疗将会有广阔的应用前景,但需要更多的实验室数据来解释联合用药的合理性和可行性。第三,寻找可预测地西他滨疗效的指标具有一定的临床意义。哪类患者可以从 HMA 治疗中获益,对于这个问题目前有诸多研究,如患者的临床特征(HMA 使用 1 个疗程后血小板上升),CDA、BCL2 等蛋白表达,miRNA21、miRNA29 水平表达,以及 DNA 甲基化及基因突变(TET2、DNMT3A、IDH)等。但不能把 HMA 看做“万金油”,目前缺乏前瞻性大样本临床数据以及需要基础研究进一步明确 HMA 的作用机制和耐药机制等,以指导 HMA 的精准治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Boila LD, Sengupta A. Evolving insights on histone methylome regulation in human acute myeloid leukemia pathogenesis and targeted therapy[J]. *Exp Hematol*, 2020, 92:19-31.
- [2] Kubasch AS, Platzbecker U. Beyond the Edge of Hypomethylating Agents: Novel Combination Strategies for Older Adults with Advanced MDS and AML[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(6):158.
- [3] 周进,王婧,刘辉,等. 含地西他滨方案桥接异基因造血干细胞移植治疗 MDS/AML 的效果评估[J]. *中华*

- 医学杂志,2015,95(12):920-924.
- [4] Sekeres MA, Gerds AT. Established and novel agents for myelodysplastic syndromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1):82-89.
- [5] 郑慧菲,王婧,周进,等.地西他滨桥接异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(2):121-124.
- [6] Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1):47-53.
- [7] Xu Q, Li Y, Jing Y, et al. Epigenetic modifier gene mutations-positive AML patients with intermediate-risk karyotypes benefit from decitabine with CAG regimen[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5):1457-1467.
- [8] Hui Y, Li Y, Tong X, et al. Reinduction chemotherapy regimen involved decitabine and cladribine improves the prognosis of patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A preliminary study[J]. *Int J Cancer*, 2021 Apr 9. doi:10.1002/ijc.33595. Online ahead of print.
- [9] de Lima M, Ravandi F, Shahjahan M, et al. Long-term follow-up of a phase I study of high-dose decitabine, busulfan, and cyclophosphamide plus allogeneic transplantation for the treatment of patients with leukemias[J]. *Cancer*, 2003, 97(5):1242-1247.
- [10] Tang XW, Valdez BC, Zhang QQ, et al. Decitabine As Part of a Modified Bu-Cy Conditioning Regimen Significantly Improved the Outcome of High-Risk AML Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1):3270.
- [11] Tang X, Valdez BC, Ma Y, et al. Low-dose decitabine as part of a modified Bu-Cy conditioning regimen improves survival in AML patients with active disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7):1674-1682.
- [12] Cao J, Shi X, Ge L, et al. Which Conditioning Regimen Is More Effective for High-Risk Patients with AML/MDS: Comparing Low-Dose Decitabine Combined with Modified Bucy with Modified Bucy Followed by Allo-HSCT[J]. *Haematologica*, 2016, 101:286-286.
- [13] Cao YG, He Y, Zhang SD, et al. Conditioning Regimen of 5-Day Decitabine Administration for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Myeloproliferative Neoplasms [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(2):285-291.
- [14] Wang QY, Li Y, Liang ZY, et al. Decitabine-Containing Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Intermediate- and High-Risk Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia: Potential Decrease in the Incidence of Acute Graft versus Host Disease [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:10195-10203.
- [15] Zhang C, Chen XH, Liu J, et al. Decitabine as a conditioning regimen in haploidentical stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukaemia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(3):336-338.
- [16] Hu KX, Sun QY, Guo M, et al. A Study of Human Leukocyte Antigen Mismatched Cellular Therapy (Stem Cell Microtransplantation) in High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Transformed Acute Myelogenous Leukemia [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4):524-529.
- [17] Li M, Li C, Geng S, et al. Decitabine With or Without Micro-Transplantation for the Treatment of Intermediate or High-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Chinese Single-Center Retrospective Study of 22 Patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:628127.
- [18] Landman S, Cruijssen M, Urbano PCM, et al. DNA Methyltransferase Inhibition Promotes Th1 Polarization in Human CD4(+)CD25(high)FOXP3(+)Regulatory T Cells but Does Not Affect Their Suppressive Capacity [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:4973964.
- [19] 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 Oncol*, 2015, 1(2):249-251.
- [20] Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(10):1761-1769.
- [21] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4249-4259.
- [22] 许国发,陈婷,刘焕凤,等.小剂量地西他滨治疗异基因造血干细胞移植后早期复发髓系恶性血液病患者的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8):681-684.
- [23] 王晓果,陈婷,刘焕凤,等.小剂量地西他滨在异基因造血干细胞移植后早期复发及cGVHD治疗中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(12):1362-1365.
- [24] Wang L, Wang LN, Zhou JF, et al. Low-Dose Decitabine Monotherapy Reverses Mixed Chimerism in Adult Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimen: A Pilot Phase II Study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:627946.
- [25] Kalin B, van Norden Y, van Gelder M, et al. Panobi-

- nostat and decitabine prior to donor lymphocyte infusion in allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(18):4430-4437.
- [26] Schuler E, Wagner-Drouet EM, Ajib S, et al. Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents—a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4):959-968.
- [27] Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Castillejo JA, et al. Promoter hypermethylation of cancer-related genes: a strong independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104 (8): 2492-2498.
- [28] Takeuchi S, Matsushita M, Zimmermann M, et al. Clinical significance of aberrant DNA methylation in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(10):1345-1349.
- [29] Schafer E, Irizarry R, Negi S, et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting [J]. *Blood*, 2010, 115(23):4798-4809.
- [30] Bhatla T, Wang J, Morrison DJ, et al. Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(22):5201-5210.
- [31] Feng Y, Li X, Cassidy K, et al. TET2 Function in Hematopoietic Malignancies, Immune Regulation, and DNA Repair[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:210.
- [32] 龚婧晔, 肖志坚. 骨髓增生异常综合征患者感染危险因素及预防[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):65-70.
- [33] Sohn SK, Moon JH, Lee IH, et al. No benefit of hypomethylating agents compared to supportive care for higher risk myelodysplastic syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6):1194-1202.
- [34] D'Angelo CR, Hall A, Woo KM, et al. Decitabine induction with myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk patients with myeloid malignancies is associated with a high rate of infectious complications[J]. *Leuk Res*, 2020, 96:106419.
- [35] Shargian-Alon L, Gurion R, Raanani P, et al. Hypomethylating Agents-associated Infections-Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(9):603-610. e1.
- [36] 杨倩, 聂淑敏, 黄俊霞, 等. 地西他滨为主方案治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的病态造血变化及预后价值分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3):191-194.
- [37] Dear AE. Epigenetic Modulators and the New Immunotherapies[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(7):684-686.

(收稿日期:2021-01-07)