

外周血淋巴细胞/单核细胞比值、淋巴细胞亚群与去甲基化药物治疗初发骨髓增生异常综合征疗效的相关性研究

惠卉¹ 余浩源¹ 李德鹏¹

[摘要] 目的:探究淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、淋巴细胞亚群与去甲基化药物(HMA)治疗初发骨髓增生异常综合征(MDS)疗效的相关性。方法:收集徐州医科大学附属医院 2017 年 1 月—2022 年 2 月收治的 72 例接受 HMA 单药治疗的 MDS 患者。根据首次入院时血常规结果计算得出 LMR,并以中位数为临界值,将患者分为高 LMR 组(LMR \geq 4.80)36 例和低 LMR 组(LMR $<$ 4.80)36 例;应用流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群(CD3⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞比例),分析 LMR 与治疗 3 个疗程后的治疗有效率(ORR)及中位总生存期(OS)的关系;淋巴细胞亚群在 HMA 治疗前后的变化以及与 OS 的相关性。结果:高 LMR 组与低 LMR 组治疗 3 个疗程后的中位生存期差异有统计学意义($P=0.036$);多因素 Cox 回归分析显示 3 个疗程后 LMR \geq 4.80 是 MDS 患者 OS 的独立影响因素($P<0.05$)。HMA 治疗后 CD8⁺T 细胞比例显著升高($P=0.035$)。结论:初发 MDS 患者 LMR 与 HMA 治疗 MDS 早期疗效及预后有关。患者首次入院的淋巴细胞亚群与 HMA 治疗 MDS 预后无明显相关性。

[关键词] 淋巴细胞/单核细胞比值;骨髓增生异常综合征;去甲基化药物

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.011

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Prognostic relevance of lymphocyte-to-monocyte ratio in decitabine and azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndrome

HUI Hui YU Haoyuan LI Depeng

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221000, China)

Corresponding author: LI Depeng, E-mail: Lidepeng30@163.com

Abstract Objective: To explore the correlation between lymphocyte-to-monocyte ratio(LMR), lymphocyte subsets and the efficacy of hypomethylating agent(HMA) in the treatment of primary myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods:** A total of 72 MDS patients who received HMA monotherapy admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to February 2022 were collected. LMR was calculated according to the blood routine results at the first admission, and the median was the critical value, and the patients were divided into a high LMR group(LMR \geq 4.80) with 36 cases and a low LMR group(LMR $<$ 4.80) with 36 cases. Cytometry was used to detect lymphocyte subsets in peripheral blood, and the relationship between LMR and related clinical indicators, overall response rate(ORR) after 3 courses of treatment, and median OS were analyzed. **Results:** Multivariate Cox regression analysis showed that LMR \geq 4.80 after three courses of treatment was an independent factor for OS in MDS patients after three courses of demethylation drugs($P<0.05$), while the proportion of CD3⁺T cells, CD4⁺T cells and CD8⁺T cells was not independent factor for OS in MDS patients treated with HMAs. The proportion of CD8⁺T cells was increased after treatment of HMAs($P=0.035$). **Conclusion:** LMR in patients with newly diagnosed MDS is related to the early efficacy and prognosis of HMAs in the treatment of MDS. There was no significant correlation between lymphocyte subsets at first admission and the early efficacy of HMAs in the treatment of MDS.

Key words lymphocyte to monocyte ratio; myelodysplastic syndrome; hypomethylating agent

骨髓增生异常综合征(demethylating agent, MDS)是一组异质性克隆性造血干细胞疾病,临床表现为病态造血、无效造血和外周血细胞减少,具

有白血病转化的固定趋势。去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)通过抑制 DNA 甲基转移酶的活性,从而逆转基因异常的甲基化,使细胞恢复正常的分化和凋亡^[1]。目前用于 MDS 治疗的 HMA 主要有地西他滨(Decitabine, DAC)和阿

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221000)
通信作者:李德鹏, E-mail: Lidepeng30@163.com

引用本文: 惠卉,余浩源,李德鹏. 外周血淋巴细胞/单核细胞比值、淋巴细胞亚群与去甲基化药物治疗初发骨髓增生异常综合征疗效的相关性研究[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(3): 200-205. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.011.

扎胞苷(Azacitidine, AZA),在国内外中高危 MDS 的治疗中占有重要地位。但是到目前为止预测 HMA 疗效及探索其疗效的相关机制尚不十分明确^[2]。同时迄今为止 MDS 的发病机制尚未阐明^[3]。国内外大量研究表明,免疫机制在 MDS 发生发展中起到了关键作用^[4];目前多数研究证实 MDS 患者存在淋巴细胞亚群分布异常^[5]。而最近的研究发现淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)在大多数肿瘤中,可以作为总生存的预测因子^[6-7],但在 MDS 中的研究尚不完善,本研究通过回顾性分析 72 例单用 HMA 治疗的 MDS 患者,探究 LMR、淋巴细胞亚群与 HMA 治疗初发 MDS 疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2017 年 1 月—2022 年 2 月收治的接受 HMA 单药治疗的 MDS 患者 72 例。所有患者的诊断均符合 WHO 2016 年标准^[8]。依据国际预后积分系统修订版(revised international prognostic scoring system, IPSS-R)进行危险度分层。根据首次入院时血常规结果计算得出 LMR,并以中位数为临界值,将患者分为高 LMR 组(LMR \geq 4.80)36 例和低 LMR 组(LMR $<$ 4.80)36 例。2 组间年龄、性别、血红蛋白(HGB)、骨髓原始细胞比例、血小板计数(PLT)比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 治疗方法

患者采用静脉滴注 DAC 20 mg/m²,连续给药 5 d,每 4 周为 1 个疗程。或者采用皮下给药 AZA 100 mg/m²,连续给药 7 d,每 4 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

收集 72 例患者的临床指标、血常规,包括中性粒细胞计数(ANC)、HGB、PLT、淋巴细胞计数(ALC)、单核细胞计数等(AMC)、骨髓穿刺细胞学、细胞遗传学等检查,应用流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群(CD3⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞比例),分析治疗前及治疗后临床指标变化。

1.4 评估指标

对各组患者治疗 3 个疗程后进行临床疗效评估,分为:①完全缓解(CR):患者血常规检查结果显示骨髓细胞水平基本恢复正常,外周血原始细胞为 0,持续至少 8 周以上;②部分缓解(PR):患者骨髓原始细胞较治疗前减少 50%及以上,外周血绝对值必须持续至少 8 周以上;③骨髓完全缓解(mCR):骨髓原始细胞 \leq 5%且较治疗前减少 \geq 50%;④血液学改善(HI):包括红系反应、血小板反应、中性粒细胞反应、疗效维持 \geq 8 周;⑤稳定(SD):患者骨髓原始细胞较治疗前减少低于 50%,

无疾病进展;⑥进展(PD):患者各项指标均无改善,病情进一步加重。统计并计算客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR+mCR+HI)/总例数 \times 100%。

对患者进行随访观察,随访指标包括中位生存期、总生存期(OS)、1 年生存率、2 年生存率。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关性检验采用 Spearman 相关性分析。疗效比较使用 logistic 回归分析,各因素对总生存期的影响采用 Cox 回归分析,在单变量分析中,选择 $P<0.2$ 的因素,并将其纳入多变量分析。生存分析通过 Kaplan-Meier 曲线分析。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前临床资料比较

2 组间年龄、性别、HGB、骨髓原始细胞比例、PLT 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。2 组间 CD3⁺T 细胞,CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞比例差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

2.2 治疗 3 个疗程前后临床指标比较

治疗前与治疗 3 个疗程后 PLT、CD8⁺T 细胞比例明显升高($P<0.05$);治疗前后 ANC、HGB、PLT、ALC、AMC 比较,差异无统计学意义。见表 3。

2.3 2 组患者治疗 3 个疗程后临床效果的比较

低 LMR 组患者治疗 3 个疗程后的 ORR 显著高于高 LMR 组($P=0.014$),见表 4。

2.4 2 组患者生存情况比较

生存分析结果显示,高 LMR 组的中位生存期(12 个月)低于低 LMR 组(21 个月),差异有统计学意义($P=0.036$),见表 5 及图 1。

2.5 各因素对 OS 的影响

单因素 Cox 回归分析显示,PLT $<50\times 10^9/L$ 及 LMR 与预后有关($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,PLT $<50\times 10^9/L$ 及 LMR 是 HMA 预后的独立影响因素($P<0.05$),见表 6。

3 讨论

HMA,包括 DAC 和 AZA 已成为治疗 MDS 的一线疗法,且可能改变 MDS 的自然病程。虽然国内外许多研究证实 HMA 对 MDS 患者疗效显著^[9-10],但在国内的临床应用中仍存在很多问题,比如起效慢,没有明确的停药指征^[11]。而 HMA 的疗效预测指标尚不十分明确。有研究证明,TP53 突变、输血依赖性、未治疗时的高血清铁蛋白水平是 AZA 治疗 MDS 的独立预测因子^[12]。目前已知 DAC 疗效与疗程数有关且高危患者总反应高

于低中危患者^[13];除此之外,国外有临床研究显示对于 7 号染色体异常、复杂核型、TET2 基因突变的 MDS 患者,DAC 能取得更好的疗效^[14]。仍需简易可行的临床特征预测 HMA 疗效的研究。国外 2017 年 Saeed 等^[15]的一项针对 889 例患者的单

中心临床研究证实 LMR 对 MDS 预后有一定的预测作用,但是针对 HMA(DAC 及 AZA),LMR 的预测作用仍不明确。我们通过 72 例 HMA 治疗的患者的临床资料分析,发现 LMR 对 AZA 及 DAC 疗效的预测作用。

表 1 治疗前临床资料比较

临床特征	总例数(n=72)	高 LMR 组(n=36)	低 LMR 组(n=36)	例(%)
性别				P
男	45(62.5)	21(58.3)	24(66.7)	0.313
女	27(37.5)	15(41.7)	12(33.3)	
年龄/岁				0.105
<60	24(33.3)	9(25.0)	15(41.7)	0.002
≥60	48(66.7)	27(75.0)	21(58.3)	
ANC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)				0.054
<0.8	31(43.1)	22(61.1)	9(25.0)	0.119
≥0.8	41(56.9)	14(38.9)	27(75.0)	
HGB/(g·L ⁻¹)				0.313
<80	53(73.6)	23(69.3)	30(83.3)	0.240
≥80	19(26.4)	13(36.1)	6(16.7)	
ALC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)				0.116
<1.1	34(47.2)	20(55.6)	14(38.9)	0.524
≥1.1	38(52.8)	16(44.4)	22(61.1)	
AMC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)				0.477
<0.1	45(62.5)	21(58.3)	24(66.7)	0.076
≥0.1	27(37.5)	15(41.7)	12(33.3)	
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)				
<50	38(52.8)	17(47.2)	21(75.0)	0.116
≥50	34(47.2)	19(52.8)	15(25.0)	
骨髓原始血细胞/%				
<5	42(58.3)	18(50.0)	24(66.7)	0.116
≥5	30(31.7)	18(50.0)	12(33.3)	
细胞遗传学				0.524
极好/好	11(15.3)	7(19.4)	4(11.1)	0.477
中等	42(58.3)	21(58.3)	21(58.3)	
差/极差	19(26.4)	8(22.2)	11(30.6)	
IPSS-R 分级				0.477
低危	9(12.5)	4(11.1)	5(13.9)	0.477
中危	36(50.0)	16(44.4)	20(55.6)	
高危/极高危	27(37.5)	16(44.4)	11(30.6)	
药物				0.076
AZA	31(43.1)	19(52.8)	12(33.3)	0.076
DAC	41(56.9)	17(47.2)	24(66.7)	

表 2 治疗前 2 组血液学指标比较

临床指标	低 LMR 组	高 LMR 组	t	P
ANC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	2.42±4.46	1.90±5.32	0.449	0.655
HGB/(g·L ⁻¹)	66.47±19.78	77.86±26.49	-2.066	0.042
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	66.63±96.13	65.56±60.53	0.057	0.955
ALC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.56±2.52	1.48±1.97	0.166	0.868
AMC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	0.62±0.88	0.12±0.15	3.382	0.001
CD3 ⁺ /%	70.55±12.66	73.84±13.83	-0.858	0.395
CD4 ⁺ /%	43.09±9.86	42.65±10.68	0.145	0.886
CD8 ⁺ /%	24.22±9.25	26.08±8.98	-0.704	0.485

表3 治疗前与治疗3个疗程后临床指标变化

临床指标	治疗前	治疗后	P
ANC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	2.15 \pm 4.88	1.64 \pm 4.00	0.293
HGB/(g $\cdot L^{-1}$)	72.17 \pm 23.91	77.18 \pm 30.43	0.168
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	66.10 \pm 79.76	100.33 \pm 139.32	0.040
ALC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.53 \pm 2.25	1.27 \pm 1.31	0.375
AMC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.38 \pm 0.67	1.02 \pm 5.31	0.308
CD3 ⁺ /%	72.14 \pm 13.72	72.15 \pm 17.78	0.992
CD4 ⁺ /%	44.59 \pm 11.00	43.30 \pm 13.65	0.451
CD8 ⁺ /%	23.38 \pm 9.50	24.19 \pm 9.63	0.035

表4 2组患者治疗3个疗程后临床效果的比较 例

组别	例数	CR	PR	mCR	HI	SD	PD	ORR/%
低 LMR 组	36	3	5	7	4	8	9	52.8
高 LMR 组	36	0	4	3	2	7	20	25.0
χ^2								5.844
P								0.014

表5 2组患者生存情况比较

组别	中位生存期/月	OS/月	1年生生存率/%	2年生生存率/%
低 LMR 组	21	26	72.0	45.0
高 LMR 组	12	14	47.0	25.0
P	0.036			

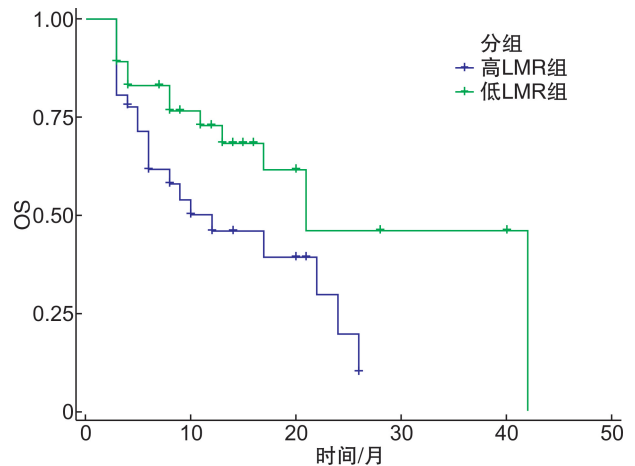


图1 2组患者生存情况比较

表6 各因素对OS的影响

临床特征	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄>60岁	1.014(0.977~1.052)	0.466		
性别	0.917(0.455~1.848)	0.809		
ANC<0.8 $\times 10^9/L$	0.829(0.382~1.799)	0.630		
HGB<80 g/L	1.334(0.645~2.767)	0.443		
PLT<50 $\times 10^9/L$	0.270(0.093~0.787)	0.006	0.208(0.066~0.653)	0.007
CD3 ⁺	1.017(0.988~1.047)	0.251		
CD4 ⁺	1.018(0.984~1.053)	0.311		
CD8 ⁺	1.019(0.981~1.057)	0.331		
IPSS-R 高/极高危	1.452(0.674~3.130)	0.328		
骨髓原始细胞 $\geq 5\%$	0.598(0.300~1.193)	0.144	0.923(0.446~1.907)	0.828
LMR	2.063(1.011~4.210)	0.047	2.623(1.227~5.606)	0.013

治疗前 LMR 作为 HMA 治疗疗效的潜在预测指标有以下几个优点:它可以从外周血中测量(因此无须骨髓抽吸物),与严重依赖于治疗持续性的连续测量比较,它适用于所有患者。本项研究结果显示,低 LMR 组 HMA 治疗 3 个疗程后的预后指标较高 LMR 组好,低 LMR 组反应率显著高于高 LMR 组($P=0.014$)。通过 Kaplan-Meier 生存分析,低 LMR 组与高 LMR 组的中位生存期分别是 21 个月与 12 个月,差异有统计学意义($P=$

0.036),在单因素 Cox 回归分析中,LMR 是 OS 的独立影响因素($P=0.047$),在多变量模型中,LMR 仍是 OS 的独立影响因素($P=0.004$)。

免疫系统影响 MDS 预后的确切机制尚不清楚^[16]。本研究数据表明,低 LMR 组与高 LMR 组间 CD3⁺T 细胞比例,CD4⁺T 细胞比例及 CD8⁺T 细胞比例差异无统计学意义,HMA 治疗前后的淋巴细胞亚群差异无统计学意义,且 LMR 对 MDS 患者 HMA 治疗预后的预测作用与淋巴细胞亚群

并无明显相关性。但本试验的数据显示 CD8⁺ T 细胞比例在 HMA 处理下明显升高,这与 Helen 等^[17]在 2021 年的研究结果一致。他们的结果表明经 DAC 治疗后,CD8⁺ T 细胞显著增加,其活性和细胞溶解性确实更强。但是一些研究表明,调节性 T 细胞(表达 CD4 和 CD25)的动力学和功能的改变可能是决定早期 MDS 疾病进展和骨髓衰竭的一个参数^[18];而在高危人群中,增加调节性 T 细胞的数量,可抑制一些 MDS 亚型患者的造血干细胞,可能会促进疾病发生和发展,促进白血病的转化^[19-20]。调节性 T 细胞在 HMA 治疗后的变化仍需要进一步研究。

低 LMR 组与高 LMR 组相比,主要存在相对较低的 ALC 和相对较高的 AMC。有研究表明,单核细胞可以补偿 MDS 患者的其他免疫功能,AMC 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达水平呈正相关^[21-22],而 TNF- α 是重要的促进凋亡的细胞因子,以诱导抑癌基因凋亡相关因子(Fas)抗原上调的方式或者直接通过氧化损伤诱导肿瘤细胞凋亡,使疾病得到控制,从而帮助抵抗感染^[23]。这可能是与相对较高的 AMC 相关的良好预后的一个解释。Pollyea 等^[24]的研究表明,与中性粒细胞的免疫功能相比,MDS 患者的单核细胞功能有所留存。

LMR 是评估肿瘤患者自身免疫状态的有效指标。但 LMR 在血液肿瘤预后的研究多集中于骨髓瘤和淋巴瘤^[25],对于 LMR 与 MDS 方面的研究较少。与 ALC、AMC 相比,LMR 受 ALC、AMC 的影响较小,因此作为预测指标更加准确。

本次研究的局限性在于,到目前为止,仅单中心分析的患者数量有限,以及 HMA 治疗方案的使用和依从性有个人差异,以及观察时间有限。因此,在使用既定 HMA 剂量和疗程治疗 MDS,需要进行更大规模的研究和更长时间的疗效观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nagel G, Weber D, Fromm E, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO) [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12):1993-2003.
- [2] Nazha A, Sekeres MA, Bejar R, et al. Genomic Biomarkers to Predict Resistance to Hypomethylating Agents in Patients With Myelodysplastic Syndromes Using Artificial Intelligence [J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3:PO. 19. 00119.
- [3] 曹蓝,洪鸣. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):680-683.
- [4] Shimono J, Izumiya K, Ito S, et al. Lymphocyte-monocyte ratio (LMR) can predict bendamustine therapeutic efficacy in low-grade B-cell lymphoma [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(4):431-438.
- [5] 王文儒,杜宇,许勇钢,等. 骨髓增生异常综合征的临床特征及 T 淋巴细胞亚群分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(5):329-336.
- [6] Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:142-146.
- [7] 徐卫峰,关海旺,潘靖南,等. 不同年龄阶段淋巴细胞/单核细胞比值与稳定性冠心病 Syntax 积分的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7):609-615.
- [8] Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies [J]. *Blood*, 2016, 127(17):2055-2063.
- [9] Du X, Lai YY, Xiao Z, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous azacitidine in Chinese patients with higher risk myelodysplastic syndromes: Results from a multicenter, single-arm, open-label phase 2 study [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(3):270-278.
- [10] 邓理南. 170 例骨髓增生异常综合征患者临床分析 [D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [11] Bewersdorf JP, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11:2040620720955006.
- [12] Bouchla A, Thomopoulos TP, Papageorgiou SG, et al. Predicting outcome in higher-risk myelodysplastic syndrome patients treated with azacitidine [J]. *Epigenomics*, 2021, 13(14):1129-1143.
- [13] Liu T, Wang J, Li C, et al. Clinical effect of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome and influencing factors [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(5):1084-1088.
- [14] Lübbert M, Suci S, Hagemeyer A, et al. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(2):191-199.
- [15] Saeed L, Patnaik MM, Begna KH, et al. Prognostic relevance of lymphocytopenia, monocytopenia and lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience in 889 patients [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(3):e550.
- [16] Wang C, Yang Y, Gao S, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 122:123-132.
- [17] Helen LY, Bell E, Ettayebi I, et al. DNA hypomethylating agents increase activation and cytolytic activity of CD8⁺ T cells [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(7):1469-1483. e8.
- [18] Xiao N, He X, Niu H, et al. Increased Circulating CD4⁺ CXCR5⁺ Cells and IgG4 Levels in Patients

- with Myelodysplastic Syndrome with Autoimmune Diseases[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021:4302515.
- [19] Moskorz W, Cosmovici C, Jäger PS, et al. Myelodysplastic syndrome patients display alterations in their immune status reflected by increased PD-L1-expressing stem cells and highly dynamic exhausted T-cell frequencies[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(5): 941-945.
- [20] Badam TV, Hellberg S, Mehta RB, et al. CD4⁺ T-cell DNA methylation changes during pregnancy significantly correlate with disease-associated methylation changes in autoimmune diseases [J]. *Epigenetics*, 2021:1-16.
- [21] Li L, Yu S, Hu X, et al. Immunophenotypic changes of monocytes in myelodysplastic syndrome and clinical significance[J]. *Clin Exp Med*, 2022, Online ahead of print.
- [22] Sarhan D, Wang J, Sunil Arvindam U, et al. Mesenchymal stromal cells shape the MDS microenvironment by inducing suppressive monocytes that dampen NK cell function [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(5): e130155.
- [23] Zhou T, Yin SJ, Wang P, et al. Association between TNF- α gene polymorphisms and susceptibility of myelodysplastic syndromes: a meta-analysis [J]. *Hematology*, 2021, 26(1):1046-1056.
- [24] Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2):208-217.
- [25] Joji S, Koh I, Shinichi I, et al. Lymphocyte-monocyte ratio(LMR) can predict bendamustine therapeutic efficacy in low-grade B-cell lymphoma [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(4):431-438.

(收稿日期:2022-06-15)

(上接第 199 页)

- [9] Kandel S, Adhikary P, Li G, et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2021, 510:67-78.
- [10] Gallazzi M, Ucciero M, Faraci DG, et al. New Frontiers in Monoclonal Antibodies for the Targeted Therapy of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14):7542.
- [11] Giudice V, Serio B, Ferrara I, et al. Clinical efficacy of azacitidine and venetoclax and prognostic impact of Tim-3 and galectin-9 in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes: A single-center real-life experience [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1052060.
- [12] Wu Z, Ou J, Liu N, et al. Upregulation of Tim-3 is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Med*, 2022 Dec 21. doi: 10.1002/cam4.5549. Epub ahead of print.
- [13] Abaza Y, Zeidan AM. Immune Checkpoint Inhibition in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes [J]. *Cells*, 2022, 11(14):2249.
- [14] Zhang L, Tian S, Zhao M, et al. SUV39H1-DNMT3A-mediated epigenetic regulation of Tim-3 and galectin-9 in the cervical cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 325.
- [15] Huang J, Zhao X, Zhang Z, et al. Adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy improves long-term survival in patients with stage I-II non-small cell lung cancer after curative surgery [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(2):202-209.
- [16] Poh SL, Linn YC. Immune checkpoint inhibitors enhance cytotoxicity of cytokine-induced killer cells against human myeloid leukaemic blasts [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(5):525-536.

(收稿日期:2023-02-02)