

# 维奈克拉联合阿扎胞苷抢先治疗异基因造血干细胞移植后复发的疗效<sup>\*</sup>

肖方<sup>1</sup> 严学倩<sup>1</sup> 刘强<sup>1</sup> 齐美颖<sup>1</sup> 郭欢绪<sup>1</sup> 张静宜<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察维奈克拉联合阿扎胞苷抢先治疗急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征异基因造血干细胞移植后复发的疗效。方法:回顾性分析我科 2020 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日共 17 例异基因造血干细胞移植后出现微小残留病(minimal residual disease,MRD)阳性的急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征患者,使用维奈克拉联合阿扎胞苷进行抢先治疗。结果:中位随访时间 18(4~28)个月,所有患者使用维奈克拉联合阿扎胞苷 1~5 个疗程。17 例患者中 15 例评价为有效,总有效率为 88.2%。治疗有效的 15 例患者中,7 例 1 个疗程后 MRD 阴性,5 例 2 个疗程后 MRD 转阴,3 例 3 个疗程后 MRD 转阴。2 例评价为疗效不佳。随访期间共死亡 3 例:2 例因疾病进展死亡;1 例因合并感染死亡。抢先治疗后中位无复发生存时间为 15(1~27)个月,中位总生存时间为 15(2~27)个月。抢先治疗后预期 2 年无复发生存率为 74.5%,预期 2 年总生存率为 79.9%。结论:维奈克拉联合阿扎胞苷抢先治疗可使造血干细胞移植后分子生物学复发的患者再次达微小残留病阴性,延长移植后无复发生存率,提高造血干细胞移植的疗效,且不良反应小,耐受性良好。

**[关键词]** 异基因造血干细胞移植;微小残留病;阿扎胞苷;维奈克拉

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.005

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

## The efficacy of venetoclax combined with azacytidine in the treatment of recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

XIAO Fang YAN Xueqian LIU Qiang QI Meiyang GUO Huanxu ZHANG Jingyi  
(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: ZHANG Jingyi, E-mail: zjyi1980@163.com

**Abstract Objective:** To evaluate the clinical efficacy of venetoclax combined with azacytidine in the treatment of early recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** A total of 17 acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patients with minimal residual disease(MRD) positive after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from Jan 1st, 2020 to Oct 31st, 2022 were analyzed retrospectively and pre-treated with venetoclax combined with azacytidine. **Results:** The median time of follow-up after pre-treatment was 18 months(ranging 4 to 28). All of the 17 patients received venetoclax combined with azacytidine for 1-5 cycles, and 15 of 17 cases were evaluated as effective, with a total effective rate of 88.2%. The other 2 cases were evaluated as having poor curative effect. Among the 15 patients who received effective treatment, 7 cases had negative MRD after 1 course of treatment, 5 cases had negative MRD after 2 courses of treatment, and 3 cases had negative MRD after 3 courses of treatment. During the follow-up period, there were 3 cases that died: 2 cases died of progression of the disease and 1 case died of infection. The median relapse-free survival time was 15 months(1-27 months) and the median overall survival time was 15 months(2-27 months) after preemptive treatment. The expected 2-year relapse-free survival and 2-year overall survival after preemptive treatment were 74.5% and 79.9%. **Conclusion:** Pre-treatment with venetoclax combined with azacytidine is effective for patients who had MRD after allogeneic stem cell transplantation.

**Key words** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; minimal residual disease; azacytidine; venetoclax

异基因造血干细胞移植(allogeneic hemato-

poietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是有可能治愈急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML)的唯一手段。然而,移植后复发仍是导致治疗失败的主要原因。移植后出现微小残留病(minimal residual disease,MRD)后全面复发的

<sup>\*</sup>基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(No:2020JQ-460)

<sup>1</sup>空军军医大学第二附属医院血液内科(西安,710038)  
通信作者:张静宜,E-mail:zjyi1980@163.com

复发率为 25%~90%<sup>[1]</sup>。在移植后密切监测 MRD,并及时进行抢先治疗可使患者再次达到分子生物学缓解,从而提高治愈率。目前移植后抢先治疗主要包括靶向治疗、去甲基化药物、供者淋巴细胞输注等,但存在治疗反应率低、可能导致重度移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 等问题而使用受限。维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 AML 具有协同作用,已广泛应用于老年 AML 患者的治疗。在移植后复发的治疗方面也有少量文献报道。我们总结了 2020 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日共 17 例行 allo-HSCT 的 AML/骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者,在检测到 MRD 阳性后使用维

奈克拉联合阿扎胞苷进行抢先治疗,观察其安全性及有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析我科 2020 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日共 17 例 AML/MDS 患者,行 allo-HSCT 后 MRD 阳性,使用维奈克拉联合阿扎胞苷进行抢先治疗。其中男 11 例,女 6 例,中位年龄 26 (19~57) 岁;AML 15 例,MDS-EB 2 例;14 例移植前为完全缓解 (CR1 11 例,CR2 3 例,MRD 阳性 5 例),另外 3 例移植前经 2~3 个疗程诱导未达 CR,行挽救性移植。17 例患者的临床特征见表 1。

表 1 17 例 allo-HSCT 后 MRD 阳性患者的临床特征

序号	性别	年龄/岁	移植前诊断	HLA 配型	预处理方案	移植至 MRD 阳性时间/月	抢先治疗后随访时间/月
1	男	24	AML,CR1	同胞全合	CAB	4	28
2	男	31	AML,CR1	同胞全合	FAB	5	28
3	女	37	AML,CR1,MRD <sup>+</sup>	单倍体	CAB	5	25
4	男	20	AML,CR2	同胞全合	CAB	10	4
5	男	57	MDS,NR	单倍体	改良 Bu/Cy	4	22
6	男	40	AML,CR1	同胞全合	FAB	12	22
7	男	23	AML,CR2,MRD <sup>+</sup>	单倍体	CAB	5	21
8	男	25	AML,CR1	单倍体	CAB	14	18
9	女	22	AML,CR1	同胞全合	CAB	7	18
10	女	26	AML,CR1	单倍体	FAB	4	14
11	男	24	AML,CR2,MRD <sup>+</sup>	单倍体	CAB	10	19
12	男	19	AML,CR1	单倍体	CAB	6	4
13	女	43	MDS,CR1,MRD <sup>+</sup>	同胞 7/12	CAB	11	17
14	女	38	AML,CR1	同胞全合	FAB	3	13
15	女	27	AML,NR	单倍体	CAB	2	9
16	男	21	AML,NR	单倍体	CAB	1	15
17	男	49	AML,CR1,MRD <sup>+</sup>	单倍体	CAB	7	8

### 1.2 移植方式

所有患者均接受清髓性异基因外周血造血干细胞移植。其中单倍体相合移植 10 例,同胞全相合 6 例,同胞不全相合 1 例;预处理方案为改良的 Bu/Cy 1 例,FAB 4 例,CAB 12 例;GVHD 预防方案为 ATG(同胞全相合除外)+环孢素+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤。

### 1.3 移植后 MRD 监测方法及标准

对 allo-HSCT 后的 AML/MDS 患者进行密切随访,每个月行骨髓涂片及 MRD 监测原发病。融合基因阳性包括 WT1 3 例,ETO/AML1 5 例,MLL/AF4 2 例,此 10 例患者通过聚合酶链反应法监测 MRD,连续 2 次 MRD $>10^{-4}$  拷贝数定义为 MRD 阳性;另外 7 例无可监测的融合基因的患者则通过流式细胞仪监测 MRD,连续 2 次 MRD $>$

0.01% 定义为 MRD 阳性。

### 1.4 移植后复发及治疗

检测到 MRD 后,若无明显急性 GVHD (aGVHD) 及慢性 GVHD (cGVHD),则适当减停免疫抑制剂,1 个月后再复查 MRD,若 MRD 仍阳性且无明显骨髓抑制者进行抢先治疗;若检测到 MRD 同时存在 aGVHD 及 cGVHD,则观察 3~4 周复查,仍 MRD 阳性者开始进行抢先治疗。主要用药为阿扎胞苷 50 mg/d 皮下注射,连用 5 d,每 28 d 为 1 个疗程;维奈克拉 50~100 mg/d 口服(联合伏立康唑时口服 100 mg/d,联合泊沙康唑时口服 50 mg/d),连用 28 d 为 1 个疗程。每个疗程结束后复查骨髓形态及 MRD 评估疗效:MRD 仍阳性且耐受性良好者重复治疗,直至 MRD 阴性停止治疗,或治疗过程中出现 3~4 度骨髓抑制、严重不

良反应或形态学复发停止治疗。

### 1.5 支持治疗

治疗期间常规按移植后流程进行 GVHD 预防治疗。第 1 个疗程给予抗生素预防性治疗。第 1 个疗程后出现或可能出现 3 级中性粒细胞减少也给予抗生素预防性治疗。根据需要给予输血和血液制品、抗细菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物、止吐药物、静脉注射免疫球蛋白和其他标准支持治疗药物。根据情况必要时给予粒细胞集落刺激因子治疗。

### 1.6 疗效评估标准及相关定义

疗效评估标准参考《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)—移植后白血病复发(2016 年版)》。根据复发时肿瘤负荷分为血液学复发、细胞遗传学和(或)分子生物学复发。分子生物学复发指应用流式细胞术和(或)聚合酶链反应等分子生物学方法检测到特异或非特异分子生物学标志异常或超过一定界值、尚未达到血液学复发的标准。抢先治疗后总生存时间指自抢先治疗结束到死亡或随访截止日期的时间;抢先治疗后无复发生存时间指自抢先治疗结束到疾病复发或随访截止日期的时间。

### 1.7 不良反应监测

治疗前、治疗过程中及治疗后严密监测血常规及肝肾功能,观察有无 GVHD 表现,根据不良反应情况及时调整治疗。

### 1.8 统计学处理

采用 IBM SPSS 27 统计学软件,绘制生存曲线,估计患者抢先治疗后的总生存率与无复发生存率。

## 2 结果

### 2.1 移植后疗效及 MRD 监测

17 例患者移植后均获得 CR,其中 16 例 MRD 阴性,1 例移植前未缓解患者移植后形态学达 CR

但 MRD 阳性。移植后首次检测到 MRD 阳性的中位时间为 7(1~14)个月,10 例患者移植后 6 个月内检测到 MRD 阳性。

### 2.2 MRD 阳性治疗及治疗反应

随访截至 2023 年 3 月 1 日,自抢先治疗开始,中位随访时间 18(4~28)个月。所有患者使用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 1~5 个疗程。17 例患者中 15 例评价为有效,总有效率为 88.2%。治疗有效的 15 例患者中,7 例 1 个疗程后 MRD 阴性,其中 5 例患者耐受性良好,再次给予巩固治疗 1 个疗程;5 例 2 个疗程后转阴,再次巩固治疗 1 个疗程;3 例使用阿扎胞苷联合维奈克拉 3 个疗程后 MRD 转阴,巩固治疗 1~2 个疗程。2 例评价为疗效不佳,1 例治疗 3 个疗程 MRD 持续升高,最终形态学复发死亡;1 例治疗 2 个疗程后 MRD 持续升高,给予供者淋巴细胞输注后出现重度肝脏 GVHD,治疗后好转,随访至截止日期时仍 MRD 阴性。移植前未缓解的 3 例患者中,1 例治疗 1 个疗程后 MRD 转阴,1 例治疗 2 个疗程后转阴,巩固治疗 1 个疗程,6 个月后出现形态学复发,再次使用阿扎胞苷联合维奈克拉治疗有效,但短期内反复复发,最终死亡;1 例移植后形态学缓解,MRD 阳性,抢先治疗 3 个疗程后转阴,巩固治疗 2 个疗程。随访期间共死亡 3 例:1 例为初始治疗有效,6 个月后疾病进展死亡;1 例治疗 3 个疗程无效,疾病持续进展死亡;1 例治疗 2 个疗程后 MRD 转阴,治疗 13 个月后合并新冠肺炎死亡(表 2)。抢先治疗后中位无复发生存时间为 15(1~27)个月,中位总生存时间为 15(2~27)个月。抢先治疗后预期 2 年无复发生存率为 74.5%(图 1),预期 2 年总生存率为 79.9%(图 2)。

表 2 17 例患者抢先治疗的疗效

序号	疗程	治疗反应	GVHD	骨髓抑制	治疗后缓解持续时间/d	转归	疗效评价
1	1	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	27	MRD <sup>-</sup>	有效
2	2	MRD <sup>-</sup>	无	3~4 度	26	MRD <sup>-</sup>	有效
3	4	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	21	MRD <sup>-</sup>	有效
4	3	形态学复发	无	1~2 度	1	疾病进展死亡	无效
5	1	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	20	MRD <sup>-</sup>	有效
6	3	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	19	MRD <sup>-</sup>	有效
7	4	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	17	MRD <sup>-</sup>	有效
8	2	MRD <sup>-</sup>	皮肤 II 度 aGVHD	1~2 度	16	MRD <sup>-</sup>	有效
9	3	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	15	MRD <sup>-</sup>	有效
10	2	MRD <sup>-</sup>	无	3~4 度	13	新冠肺炎死亡	有效
11	3	MRD <sup>-</sup>	无	3~4 度	15	MRD <sup>-</sup>	有效
12	2	MRD <sup>-</sup>	无	无	2	供者淋巴细胞输注后 MRD <sup>-</sup>	无效
13	3	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	14	MRD <sup>-</sup>	有效
14	2	MRD <sup>-</sup>	无	3~4 度	11	MRD <sup>-</sup>	有效
15	3	MRD <sup>-</sup>	无	1~2 度	6	MRD <sup>-</sup> 后 6 个月,形态学复发死亡	有效
16	5	MRD <sup>+</sup>	无	1~2 度	10	MRD <sup>-</sup>	有效
17	2	MRD <sup>-</sup>	无	无	5	MRD <sup>-</sup>	有效

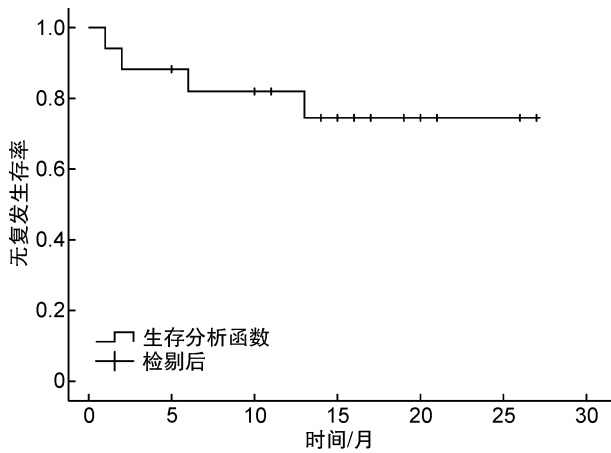


图1 患者抢先治疗后的无复发生存曲线

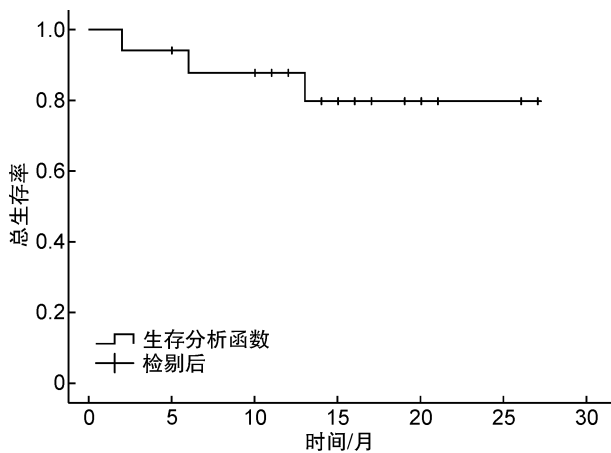


图2 患者抢先治疗后的总生存曲线

### 2.3 不良反应

17例患者中15例用药后出现不同程度的骨髓抑制。11例为1~2度骨髓抑制,不需要处理;4例因合并3~4度骨髓抑制,需减量或暂停治疗,其中1例治疗后因肺部感染死亡。1例患者于治疗2个疗程后出现皮肤Ⅱ度aGVHD,对症治疗后好转。6例患者使用阿扎胞苷后有明显恶心、呕吐,11例有注射部位红肿、疼痛。

### 3 讨论

AML/MDS患者在allo-HSCT后出现MRD者复发风险大。因此,移植后密切监测MRD,在移植后检测到分子生物学复发但未全面复发时,对患者进行抢先治疗,可再次达到MRD阴性,重新获得分子生物学缓解,减少全面复发,延长移植后无进展生存。

目前常用的抢先治疗手段包括供者淋巴细胞输注、干扰素、靶向药物以及去甲基化药物如地西他滨、阿扎胞苷等<sup>[2]</sup>。供者淋巴细胞输注、干扰素等因可能导致致命的GVHD而使用受限。靶向治疗药物选择局限于相应的靶点。去甲基化药物已广泛应用于髓系肿瘤及造血干细胞移植前后的治

疗。在移植后使用阿扎胞苷,可充分发挥移植抗白血病效应而不增加GVHD<sup>[3]</sup>。德国RELAZA2研究显示抢先性阿扎胞苷治疗可有效预防或极大地延缓MRD阳性患者血液学复发,1年无进展生存率和总生存率分别为46%和75%<sup>[4]</sup>。我科前期观察发现移植后使用地西他滨单药治疗的总有效率为78.9%,明显延长了移植后无进展生存及总生存,提高了移植疗效<sup>[5]</sup>,但疗效维持时间短,大部分患者检测过程中反复出现MRD阳性,甚至血液学复发。维奈克拉是一种口服有效的Bcl-2抑制剂,通过特异性的抑制Bcl-2蛋白并激活内源性线粒体凋亡途径显著促进白血病细胞凋亡。有研究表明维奈克拉作为移植后高危AML患者维持治疗6个月,总生存率和无进展生存率均为87%,且耐受性良好<sup>[6]</sup>。此外,体内外研究表明,维奈克拉联合阿扎胞苷除了有潜在的抗白血病作用外,还可减轻GVHD<sup>[7-9]</sup>。维奈克拉单药治疗复发/难治性AML具有一定的疗效,但与阿扎胞苷联合用药的缓解率更高,缓解时间更长<sup>[10]</sup>。已有研究表明,维奈克拉可以和去甲基化药物起到协同作用<sup>[11]</sup>。而且,最近公布的数据表明维奈克拉和阿扎胞苷的治疗甚至可以通过破坏代谢机制清除白血病干细胞<sup>[12]</sup>。目前,维奈克拉联合阿扎胞苷、地西他滨被FDA批准用于治疗新诊断患者>75岁或以上,或不适合强烈化疗的初治AML患者。

已有越来越多的临床研究观察维奈克拉联合去甲基化药物用于造血干细胞移植后的患者。Wei等<sup>[13]</sup>进行了一项前瞻性研究,在移植后进行小剂量地西他滨联合维奈克拉的维持治疗,2年总生存率和无进展生存率分别为85.2%和84.7%。Esther等<sup>[14]</sup>回顾性分析了32例移植后复发的AML/MDS患者使用维奈克拉联合去甲基化药物治疗,总有效率为47%。但将该方案作为移植后复发的一线用药及挽救性治疗时,总有效率分别为86%和35%( $P=0.03$ ),故认为将其作为移植后复发的一线治疗时,疗效明显好于挽救治疗。另外,Zhao等<sup>[15]</sup>对移植后复发的AML患者进行维奈克拉联合阿扎胞苷和供者淋巴细胞输注治疗的报道,不良反应可控,疗效满意。目前,国内外均未见将维奈克拉联合阿扎胞苷用于移植后分子生物学复发的抢先治疗的报道,但在有些治疗移植后复发患者的数据中,包含了少部分分子生物学复发的患者资料。Esther等<sup>[14]</sup>研究中包含了6例MRD阳性的患者,在使用维奈克拉联合去甲基化药物抢先治疗后4例MRD转阴,总有效率为67%,而在另外26例血液学复发患者中总有效率为42%,中位生存时间在抢先治疗组未达到,而在血液学复发组为3.4个月,2组间总有效率及中位生存时间比较差异均有统计学意义。因此认为移植后MRD阳性



患者进行抢先治疗比全面复发者受益大,且毒性可控。

维奈克拉联合阿扎胞苷的不良反应主要是恶心、腹泻和血液学风险,如中性粒细胞减少和其他低血细胞计数,以及食欲下降和疲劳<sup>[16]</sup>。这种血液学风险可通过进行剂量调整来减少。在常规治疗中,阿扎胞苷剂量为 75 mg/m<sup>2</sup>/d,持续 7 d,维奈克拉的通常目标剂量为 400 mg/d。Schroeder 等<sup>[17]</sup>总结了 2018 年的文献,指出阿扎胞苷的剂量范围为 16~100 mg/m<sup>2</sup>,疗程持续时间为 3~7 d。有研究在移植后预防性使用阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> × 7 d,发现受试者不再明显缓解,同时中性粒细胞减少发生率为 92%<sup>[18]</sup>。而 Guillaume 等<sup>[19]</sup>给予阿扎胞苷 30 mg/m<sup>2</sup> 治疗 5 d,治疗后未出现中性粒细胞减少。因此认为减少阿扎胞苷的剂量并不减低疗效,但可明显减少不良反应。移植后患者同时合并使用中效或强效 CYP3A 抑制剂如伏立康唑、泊沙康唑口服预防真菌感染,需对维奈克拉剂量进行调整。本研究中减少阿扎胞苷剂量为 50 mg/d,维奈克拉目标剂量为 200 mg/d,根据患者服用 CYP3A 抑制剂的情况调整维奈克拉剂量,联合伏立康唑的患者维奈克拉 100 mg/d,联合泊沙康唑的患者维奈克拉 50 mg/d。治疗后所有患者虽均有不同程度的骨髓抑制,但经对症治疗后均迅速恢复。其中 1 例患者治疗后出现 II 度皮肤 aGVHD,对症治疗后缓解。

总之,移植后严密监测 MRD,在 MRD 阳性后抢先治疗,可再次使患者恢复分子生物学缓解,避免或延缓血液学复发、改善患者长期生存。维奈克拉联合阿扎胞苷抢先治疗造血干细胞移植后的分子生物学复发,可使患者重新获得分子生物学缓解,减少全面复发,提高移植成功率;且适当的剂量调整下,不良反应可耐受,值得进一步临床推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Schuler E, Boughoufala S, Rautenberg C, et al. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5): 1225-1235.
- [2] Daver N, Garcia MG, Basu S, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label Phase II Study[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 370-383.
- [3] Oran B. Is there a role for therapy after transplant? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2015, 28(2-3): 124-132.
- [4] Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1668-1679.
- [5] 肖方, 刘强, 郭欢绪, 等. 地西他滨治疗异基因造血干细胞移植后早期复发的疗效观察[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1): 29-32.
- [6] Kent A, Pollyea DA, Winters A, et al. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023 Apr 25. doi:10.1038/s41409-023-01987-5. Epub ahead of print.
- [7] Gabriel SS, Bon N, Chen J, et al. Distinctive Expression of Bcl-2 Factors in Regulatory T Cells Determines a Pharmacological Target to Induce Immunological Tolerance[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 73.
- [8] Nguyen LXT, Troadec E, Kalvala A, et al. The Bcl-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14040-14049.
- [9] Tsai JJ, Velardi E, Shono Y, et al. Nrf2 regulates CD4(+) T cell-induced acute graft-versus-host disease in mice[J]. *Blood*, 2018, 132(26): 2763-2774.
- [10] 杨莉莉, 王淑君, 胡婉贞, 等. 阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(7): 512-516.
- [11] Muller-TC, Schlenk RF. A new option for remission induction in acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 156-157.
- [12] Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1859-1866.
- [13] Wei Y, Xiong X, Li X, et al. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3636-3644.
- [14] Esther S, Eva-Maria WD, Salem A, 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.
- [15] Zhao P, Ni M, Ma D, et al. Venetoclax plus azacitidine and donor lymphocyte infusion in treating acute myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(1): 119-130.
- [16] 李可芯, 赵薇薇, 刘瑶维, 等. 维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(11): 812-816.

- Transplant, 2001, 5(5):320-330.
- [16] 中华医学会检验医学分会. 高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(12):1181-1195.
- [17] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (25): 2408-2417.
- [18] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14:319-338.
- [19] Salipante SJ, Sengupta DJ, Cummings LA, et al. Application of whole-genome sequencing for bacterial strain typing in molecular epidemiology[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(4):1072-1079.
- [20] Chiu CY. Viral pathogen discovery[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(4):468-478.
- [21] Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak[J]. *Science*, 2014, 345 (6202):1369-1372.
- [22] Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, et al. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention[J]. *J Biotechnol*, 2017, 243:16-24.
- [23] Salipante SJ, Hoogestraat DR, Abbott AN, et al. Coinfection of *Fusobacterium nucleatum* and *Actinomyces israelii* in mastoiditis diagnosed by next-generation DNA sequencing[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (5): 1789-1792.
- [24] Sahoo MK, Lefterova MI, Yamamoto F, et al. Detection of cytomegalovirus drug resistance mutations by next-generation sequencing [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11):3700-3710.
- [25] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(6):306-310.
- [26] Bansal GP, Hatfield JA, Dunn FE, et al. Candidate recombinant vaccine for human B19 parvovirus[J]. *J Infect Dis*, 1993, 167(5):1034-1044.
- [27] Kajigaya S, Fujii H, Field A, et al. Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88 (11):4646-4650.
- [28] Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19 [J]. *Viruses*, 2019, 11(7):659.  
(收稿日期:2022-05-27 修回日期:2023-04-11)

(上接第 636 页)

- [17] Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, et al. Hypomethylating agents for treatment and prevention of relapse after allogeneic blood stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(2):138-150.
- [18] Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an openlabel, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1668-1679.
- [19] Guillaume T, Malard F, Magro L, et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(11):1815-1826.  
(收稿日期:2023-04-18)