

地西他滨联合阿霉素对 *TP53* 突变弥漫大 B 淋巴瘤细胞株的影响及临床意义研究*

郑艳丽¹ 贺建霞^{1,2} 白斯君^{1,2} 耿晔^{1,2} 高轶男^{1,2} 张彩霞^{1,2}

[摘要] 目的:观察地西他滨对 *TP53* 突变弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)细胞株 DB 增殖、凋亡及周期的影响,并评估地西他滨联合治疗 *TP53* 突变 DLBCL 患者的疗效及安全性。方法:体外培养细胞,不同浓度(5~80 $\mu\text{mol/L}$)地西他滨和阿霉素作用于 DB 细胞后采用 CCK-8 法计算增殖抑制率;地西他滨(20 $\mu\text{mol/L}$)和阿霉素(12 $\mu\text{mol/L}$)作用于 DB 细胞 24/48 h,采用 Annexin V-FITC/PI 及流式细胞术检测凋亡率及细胞周期;比较不同组间细胞增殖、凋亡及周期的差异。另收集 5 例地西他滨联合治疗 *TP53* 突变 DLBCL 患者的临床资料进行回顾性总结。结果:对 DB 细胞的增殖抑制作用随着地西他滨浓度的增加(5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)而增强,联合阿霉素(12 $\mu\text{mol/L}$)后抑制率较单药明显增大[(78.51 \pm 1.19)% vs (40.80 \pm 1.62)%, (87.48 \pm 0.29)% vs (46.83 \pm 1.47)%, (92.59 \pm 0.15)% vs (47.07 \pm 1.50)%, (94.57 \pm 0.58)% vs (52.68 \pm 0.84)%, (95.56 \pm 0.53)% vs (54.95 \pm 1.07)%, $P < 0.01$];采用 IC_{50} 浓度(20 $\mu\text{mol/L}$ 地西他滨、12 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素)药物处理细胞,抑制率随时间增加(12、24、48 h)而增大[(50.40 \pm 0.19)%、(61.65 \pm 0.16)%、(85.08 \pm 0.78)%, $P < 0.01$]。与空白对照组比较,地西他滨作用于 DB 细胞 24 h 显示 S 期细胞比例增加[(10.54 \pm 0.40)% vs (2.03 \pm 0.01)%, $P < 0.01$], 48 h 显示 G2/M 期细胞比例增加[(17.45 \pm 0.19)% vs (3.69 \pm 0.09)%, $P < 0.01$]。5 例复发/难治 *TP53* 突变 DLBCL 患者使用含有地西他滨方案治疗后,总有效率为 40%(2/5),主要不良反应为骨髓抑制,未出现治疗相关死亡。结论:地西他滨可增强阿霉素对 *TP53* 突变 DLBCL 细胞株的增殖抑制作用,阻滞细胞周期。含地西他滨方案治疗 *TP53* 突变 DLBCL 显示出一定疗效,安全性良好,值得进一步探索。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;复发/难治;*TP53* 突变;阿霉素;地西他滨

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.012

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Effect of decitabine combined with adriamycin on *TP53* mutated diffuse large B lymphoma cell line and its clinical significance

ZHENG Yanli¹ HE Jianxia^{1,2} BAI Sijun^{1,2} GENG Ye^{1,2}
GAO Yinan^{1,2} ZHANG Caixia^{1,2}

(¹The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030012, China;

²Department of Hematology, Shanxi Provincial People's Hospital)

Corresponding author: HE Jianxia, E-mail: hejianxia125@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of decitabine(DAC) on the proliferation, apoptosis and cell cycle of *TP53* mutated diffuse large B cell lymphoma(DLBCL) cell line DB, and evaluate the efficacy and safety of DAC combined therapy in patients with *TP53* mutant DLBCL. **Methods:** Cells were cultured in vitro. The different concentrations(5-80 $\mu\text{mol/L}$) of DAC and adriamycin(ADM) act on DB cells and the CCK-8 method was used to calculate the proliferation inhibition rate. DAC(20 $\mu\text{mol/L}$) and ADM(12 $\mu\text{mol/L}$) act on DB cells 24, 48 h, Annexin V-FITC/PI and flow cytometry were used to detect the apoptosis rate and cell cycle. The differences in cell proliferation, apoptosis and cell cycle in different groups were compared. Clinical data of 5 patients with *TP53* mutated DLBCL treated with DAC combination was retrospectively collected and summarized. **Results:** The inhibitory effect on the proliferation of DB cells increased with the increase of DAC concentration(5, 10, 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$), and the inhibition rate in combination with ADM(12 $\mu\text{mol/L}$) was significantly higher than that of single drug [(78.51 \pm 1.19)% vs (40.80 \pm 1.62)%, [87.48 \pm 0.29)% vs (46.83 \pm 1.47)%, [92.59 \pm 0.15)% vs (47.07 \pm 1.50)%, [94.57 \pm 0.58)% vs (52.68 \pm 0.84)%, [95.56 \pm 0.53)% vs (54.95 \pm 1.07)%, $P <$

*基金项目:山西省自然科学基金(No:201901D111435)

¹山西医科大学第五临床医学院(太原,030012)

²山西省人民医院血液科

通信作者:贺建霞, E-mail: hejianxia125@163.com

0.01)。When the cells were treated with IC₅₀ (20 μmol/L DAC, 12 μmol/L ADM), the inhibition rate increased ([50.40±0.19]%, [61.65±0.16]%, [85.08±0.78]%) with the increase of time(12, 24, 48 h)($P<0.01$). Compared with the blank control group, the percentage of DB cells in S phase increased after treatment with DAC for 24 h ([10.54±0.40]% vs [2.03±0.01]%, $P<0.01$), and the proportion of cells in G2/M phase increased at 48 h ([17.45±0.19]% vs [3.69±0.09]%, $P<0.01$). The five patients with recurrent refractory TP53 mutation DLBCL treated with DAC regimen, the total effective rate was 40% (2/5). The main adverse event was myelosuppression and there was no treatment-related death. **Conclusion:** DAC can enhance the inhibitory effect of ADM on the proliferation of TP53 mutant DLBCL cell line, and block cell cycle. The regimen containing DAC shows a certain efficacy and safety in the treatment of TP53 mutation DLBCL, which is worthy of further exploration.

Key words diffuse large B cell lymphoma; relapsed or refractory; TP53 mutation; adriamycin; decitabine

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一类具有临床和遗传异质性的恶性侵袭性肿瘤,发病率逐年上升^[1],具有 TP53 突变常提示 DLBCL 一线治疗不敏感,易表现为难治或复发,是影响疗效及预后的独立不良因素^[2-4]。早期针对性治疗对提高这类患者预后具有重要意义^[5-6]。研究发现 TP53 等位基因染色体杂合子缺失后,剩余的等位基因常因高甲基化而导致表达降低^[7-8]。TP53 突变同样存在启动子区高甲基化状态,导致功能失活^[9]。地西他滨(decitabine, DAC)作为最常用的去甲基化药物,其在 TP53 突变的肿瘤治疗中显示出一定的疗效^[10]。为探索 DAC 联合治疗能否提高 TP53 突变 DLBCL 患者的疗效,本研究应用 DAC 和阿霉素(adriamycin, ADM)处理 TP53 突变型 DB 细胞株,观察药物对细胞增殖、细胞凋亡及周期的影响,为临床治疗提供一定的实验基础。另收集和观察本中心 DAC 治疗的 5 例 TP53 突变 DLBCL 患者的疗效及不良反应,为 TP53 突变患者提供一种可能的治疗选择。

1 材料与方法

1.1 细胞株来源和细胞培养

DB 人 DLBCL 细胞株购自宁波明州生物科技有限公司,培养于含有 10% 胎牛血清及 1% 双抗的 RPMI 1640 培养液,置于 37℃、5% CO₂、95% 相对湿度的恒温培养箱中,每 2~3 d 更换 1 次细胞培养液。实验所用细胞均处于对数生长期。所有实验均重复 3 次。

1.2 试剂与仪器

RPMI 1640 培养液(美国 Gibco 公司),细胞库无血清冻存液(北京赛文创新生物科技有限公司),CCK-8 试剂盒(东仁化学科技有限公司),细胞凋亡检测试剂盒(江苏凯基生物),细胞周期检测试剂盒(美国 BD 公司),流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司),超净工作台(美国 Thermo 公司),倒置显微镜(德国 Leica 公司),高速离心机(美国 Beckman Coulter 公司),CO₂ 细胞培养箱(美国 Thermo 公司),-80℃ 冰箱(美国 Thermo 公司),酶标仪(美国 Thermo 公司)。

1.3 CCK-8 法检测细胞增殖抑制率

①取细胞接种于 96 孔板,分别加入 80、40、20、10、5 μmol/L 的 DAC/ADM 10 μL(联合组各 5 μL),设置 3 个复孔。培养 12 h 后每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL,继续培养 4 h 后在酶标仪上检测 450 nm 处 A 值,计算两药 IC₅₀ 浓度,后续实验两药均采用 IC₅₀ 浓度。实验重复 3 次。②取细胞接种于 96 孔板,分别加入 ADM、DAC(各 10 μL)及联合(各 5 μL)处理 DB 细胞 12、24、48 h,后每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL 继续培养 4 h,在酶标仪上检测 450 nm 处 A 值。实验重复 3 次。计算细胞增殖抑制率。

1.4 流式细胞术检测细胞周期

调整细胞密度为 10⁶/mL,取 1 mL 接种于 6 孔板。单药组分别加入 100 μL 的 ADM 或 DAC,联合用药组各加入 50 μL,设置空白对照组,培养 24、48 h。按照细胞周期检测试剂盒说明书操作如下:离心收集细胞,加入 70% 冷乙醇 500 μL 固定 2 h(4℃ 保存),PBS 洗去固定液后加入 500 μL 提前配置好的 PI/Rnase A 工作液,室温避光 30~60 min,上机检测,记录激发波长 488 nm 处红色荧光。实验重复 3 次。

1.5 临床资料

收集山西省人民医院血液科 2020 年 10 月—2022 年 3 月收治的接受 DAC 方案治疗的 5 例 TP53 突变复发/难治 DLBCL 患者的临床资料。所有患者均签署知情同意书,并得到山西省人民医院伦理委员会的批准。

1.6 TP53 突变检测方法

TP53 免疫组织化学 20% 以上判断为阳性,阳性者外送上海睿昂基因科技股份有限公司进行基因检测。

1.7 治疗方案

DAC 10 mg,静脉滴注,d1~5。PD1 200 mg,静脉滴注,d4。泽布替尼 160 mg bid 口服,d1 开始,持续到病情进展或不能耐受。R-DICE:利妥昔单抗 375 mg/m²,d0;异环磷酰胺 1 000 mg/m²,d1~4;顺铂 25 mg/m²,d1~4;依托泊苷 60 mg/m²,d1~4;地塞米松 6~9 mg/m²,d1~5。R-Gemox:利妥昔单

抗 375 mg/m²,d0;吉西他滨 1 000 mg/m²,d1;奥沙利铂 100 mg/m²,d1。

1.8 IPI 评分进行危险分层

采用 Lugano 会议修订的标准评估疗效;根据 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准进行不良反应评价。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。ADM、DAM 和联合用药对 DB 细胞作用为正态分布的连续变量,以 $\bar{X} \pm S$ 表示。方差齐的连续变量采用方差分析计算 *P* 值,方差不齐的连续变量采用

Mann-Whitney *U* 检验计算 *P* 值;并用 LSD-*t* 检验进行两两比较,揭示不同用药组的组间差异。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DAC、ADM 对 DB 细胞的增殖抑制作用

CCK-8 法测得 ADM、DAC 作用于 DB 细胞的 IC₅₀ 值分别为 (12.28 ± 0.07) μmol/L、(20.19 ± 0.02) μmol/L。DAC 对 DB 细胞的增殖抑制作用随药物浓度的增加而增强,加入 ADM 后抑制率明显高于单药 (*P* < 0.001),见表 1;同一浓度下抑制作用随时间增加而逐渐增强 (*P* < 0.001),见表 2。

表 1 药物作用 48 h 对 DB 细胞的抑制作用

添加药物	抑制率/%					$\bar{X} \pm S$
	5 μmol/L	10 μmol/L	20 μmol/L	40 μmol/L	80 μmol/L	
ADM	40.78 ± 1.25	47.77 ± 1.06	62.68 ± 0.47	74.43 ± 1.91	79.71 ± 1.82	
DAC	40.80 ± 1.62	46.83 ± 1.47	47.07 ± 1.50	52.68 ± 0.84	54.95 ± 1.07	
ADM(12 μmol/L)+DAC	78.51 ± 1.19	87.48 ± 0.29	92.59 ± 0.15	94.57 ± 0.58	95.56 ± 0.53	
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

表 2 药物作用不同时间对 DB 细胞的抑制作用

添加药物	抑制率/%			$\bar{X} \pm S$
	12 h	24 h	48 h	
12 μmol/L ADM	37.66 ± 0.50	45.04 ± 0.19	56.85 ± 0.57	<0.001
20 μmol/L DAC	32.85 ± 0.21	40.50 ± 0.16	45.49 ± 1.84	<0.001
两药联合	50.40 ± 0.19	61.65 ± 0.16	85.08 ± 0.78	<0.001
<i>P</i> [▲]	<0.001	<0.001	<0.001	

[△] 12 μmol/L ADM、20 μmol/L DAC 和两药联合在不同时间对 DB 细胞抑制率的比较;[▲] 在相同时间内 12 μmol/L ADM、20 μmol/L DAC 和两药联合对 DB 细胞抑制率的比较。

2.2 DAC、ADM 对 DB 细胞周期的影响

流式细胞周期分析结果显示,DAC 影响细胞周期进程,与空白对照组比较,20 μmol/L DAC 作用于 DB 细胞 24 h 后,G0/G1 期细胞比例降低,S 期细胞明显增加 (*P* < 0.001),显示细胞 S 期阻滞(表 3、图 1);作用 48 h 后 G0/G1 期细胞比例降低,G2/M 期细胞显著增加 (*P* < 0.001),显示细胞 G2/M 期阻滞(表 4、图 2)。

2.3 患者临床特征及疗效评估

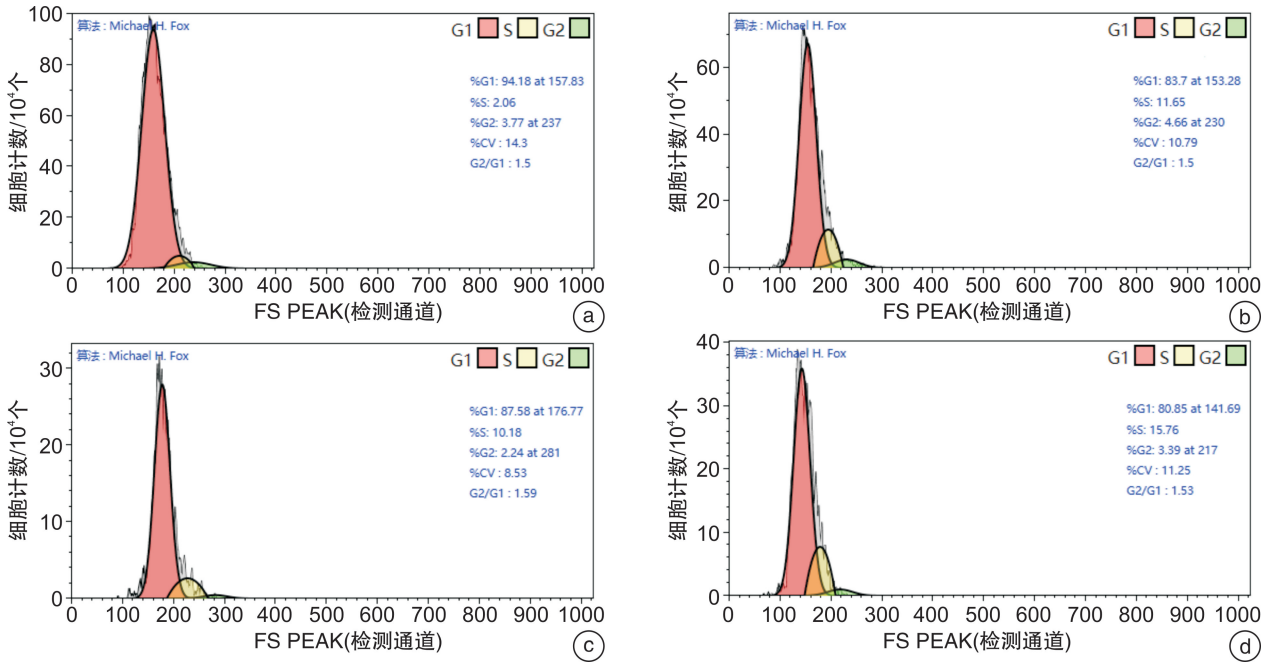
5 例 TP53 突变 DLBCL 患者中男 2 例,女 3 例,中位年龄 58(37~63)岁;GCB 亚型 2 例,non-GCB 亚型 3 例,其中双表达 3 例;IPI 评分低中危 2 例,高中危 1 例,高危 2 例;ECOG 评分 1 分 1 例,2 分 3 例,3 分 1 例;4 例检测到 TP53 突变,位于 4、7、8 外显子。治疗总有效(完全缓解+部分缓解)率为 40%(2/5)。不良反应以血液学毒性(IV 度骨髓抑制)最常见。5 例患者的临床资料见表 5。

表 3 药物作用 24 h 对 DB 细胞周期的影响

组别	%, $\bar{X} \pm S$		
	G0/G1	S	G2/M
空白对照组	90.38 ± 0.19	2.03 ± 0.01	3.38 ± 0.10
12 μmol/L ADM	82.29 ± 0.66	12.56 ± 0.71	4.78 ± 0.33
20 μmol/L DAC	86.78 ± 0.48	10.54 ± 0.40	2.17 ± 0.08
两药联合	79.37 ± 0.51	16.55 ± 0.73	3.46 ± 0.13
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

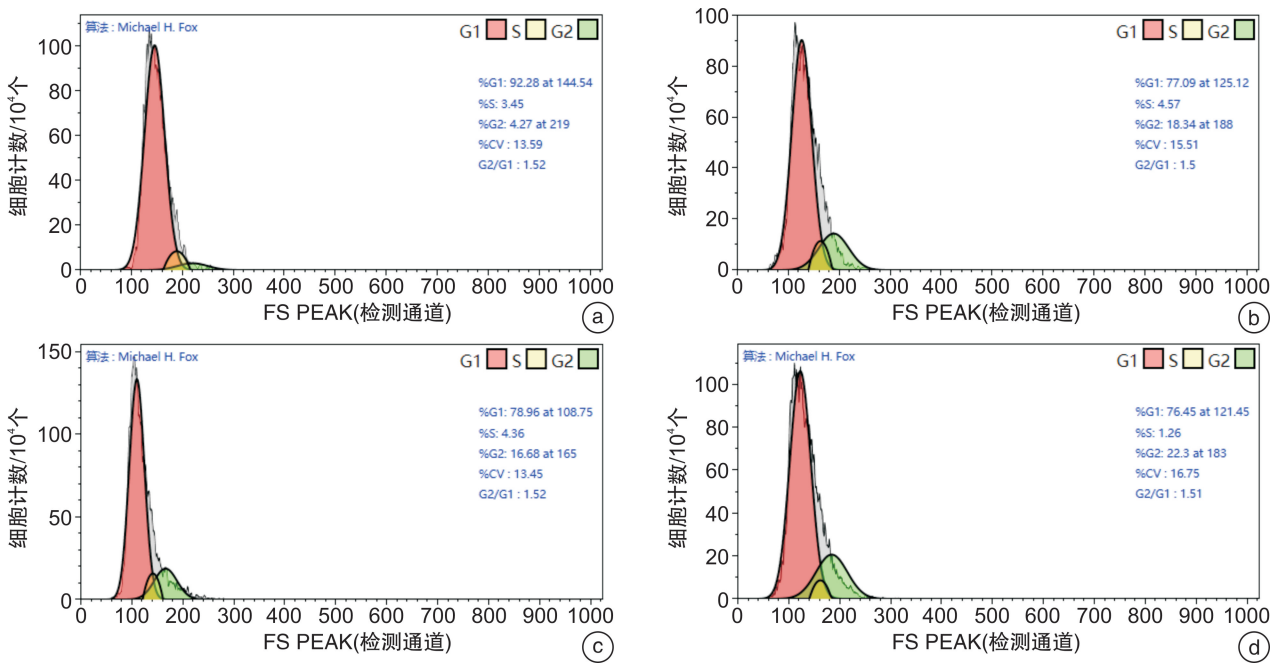
表 4 药物作用 48 h 对 DB 细胞周期的影响

组别	%, $\bar{X} \pm S$		
	G0/G1	S	G2/M
空白对照组	90.35 ± 0.17	3.89 ± 0.16	3.69 ± 0.09
12 μmol/L ADM	75.94 ± 0.51	4.01 ± 0.06	19.39 ± 0.27
20 μmol/L DAC	78.90 ± 0.42	4.46 ± 0.18	17.45 ± 0.19
两药联合	75.00 ± 0.35	1.85 ± 0.09	24.91 ± 0.40
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001



a:空白对照组;b:加入 12 μmol/L ADM;c:加入 20 μmol/L DAC;d:两药联合组。

图 1 药物作用 24 h 对 DB 细胞周期的影响



a:空白对照组;b:加入 12 μmol/L ADM;c:加入 20 μmol/L DAC;d:两药联合组。

图 2 药物作用 48 h 对 DB 细胞周期的影响

3 讨论

表观遗传学研究显示,抑癌基因特定部位的高甲基化导致其表达沉默是肿瘤发生、发展的重要机制^[11-12]。作为一种去甲基化药物,DAC一方面被磷酸化后可降低 DNMT 的活性,抑制 DNA 甲基化的蓄积,另一方面通过激活因过甲基化沉默的抑癌基因、周期调控基因促使肿瘤细胞分化或凋亡^[13]。本研究以不同浓度 DAC 单独或联合 ADM

处理后观察 TP53 突变细胞的增殖抑制及凋亡情况,结果表明实验条件下 DAC 能将 ADM 对耐药株细胞的抑制率从 (79.71 ± 1.82)% 提高至 (95.56 ± 0.53)%,且随着药物浓度及时间的增加抑制作用增强。实验进一步观察了耐药细胞的凋亡及周期分布情况。结果显示 ADM 和 DAC 都能促进 TP53 突变细胞的凋亡,并影响其周期分布,主要阻滞为 24 h S 期和 48 h G2/M 期,两药联合

时促凋亡作用增加、阻滞效果更强。G2 期细胞的快速生长和蛋白质大量合成,为细胞在 M 期有序地进行细胞分裂提供了保障。肿瘤细胞长期处于 G2/M 阻滞状态,一方面可以抑制瘤细胞的增殖,另一方面可以累积 DNA 损伤,触发细胞凋亡或直接导致坏死^[14-15]。这就部分解释了为什么 DAC 可以增强 TP53 突变细胞对 ADM 的敏感性,逆转耐药性。TP53 基因是表观遗传调控的直接靶点,

TP53 突变肿瘤细胞中存在 DNA 启动子区域的高甲基化,去甲基化药物的应用可以逆转高甲基化状态,重新激活基因的表达,从而达到杀灭肿瘤细胞的目的^[9,16]。因此,推测 DAC 是否通过改变细胞的甲基化模式或通过某些机制激活抑癌基因 TP53 的表达来逆转耐药性,仍需在后续实验中进一步证实。

表 5 患者临床资料

病例	性别	年龄/岁	分型	IPI 评分	ECOG 评分	TP53 突变类型	既往治疗线数	治疗方案	疗效	不良反应
1	男	58	GCB	3	2	exon 4	2	DAC、PD-1	疾病进展	IV 度骨髓抑制、肝损害
2	女	37	non-GCB 双表达	4	3	无	3	DAC、PD-1	疾病稳定	IV 度骨髓抑制、严重腹泻
3	女	55	GCB 双表达	2	1	exon 7	2	DAC、PD-1、泽布替尼	2 个疗程部分缓解, 4 个疗程疾病稳定	IV 度骨髓抑制
4	男	61	non-GCB 双表达	2	2	exon 8	1	DAC、R-DICE	部分缓解	无
5	女	63	non-GCB	4	2	exon 8	2	DAC、R-Gemox	部分缓解	IV 度骨髓抑制

DLBCL 的临床治疗难点表现在多数 TP53 突变患者对标准一线治疗耐药或在治疗后 3 年内复发,即便采用高剂量化疗联合自体干细胞移植等高强度治疗方案生存率仍未有明显突破^[17-18]。随着临床前研究的深入,DLBCL 通过促进 DNA 高甲基化维持其恶性生物学功能的特性被证实,复发/难治 DLBCL 患者的去甲基化治疗受到重视^[19]。本课题组在临床前研究的基础上,对 5 例 TP53 突变(4/5 例二代测序证实 TP53 突变,1 例免疫组织化学 TP53 表达 40%)的复发/难治 DLBCL 患者给予 DAC 联合方案治疗,其中病例 5 为老年女性患者,体质弱,无法耐受高强度化疗,经一二线等方案治疗后复发,选用 R-Gemox 方案化疗,显示一定疗效,但疗效仅维持 10 d 左右,后在 R-Gemox 方案的基础上联合 DAC,疗效达部分缓解,且疗效持续 4 个月;病例 4 为既往仅接受一线治疗的老年男性,无基础疾病,分期较早,换方案治疗后未出现不良反应且疗效可达部分缓解,提示此类早期且耐受性好的患者或许可以优先将 DAC 治疗前移。一项应用 R-CHOP 联合 DAC 治疗初诊中高危 DLBCL 的 1 期临床研究显示,总有效率为 94.9%,完全缓解率为 88.1%,最常见的 3/4 级毒性为血液学,包括中性粒细胞减少症(62.7%)和发热性中性粒细胞减少症(25.4%);3/4 级非血液学毒性并不常见^[20]。本研究中不良反应发生率和严重程度与上述研究相比差别较大,考虑与复发/难治患者经过多次化疗导致一般状况较差有关。另外,由于我们的研究病例数少、前期化疗方案不一致,差异无统

计学意义,进一步探索有待后期数据的扩大。

老年难治患者面临着平衡治愈性与最小化毒性的临床困境,通过免疫化疗联合新的生物制剂、分子和信号通路靶向治疗、CAR-T 细胞疗法等来改善疗效的尝试一直在进行中^[21]。最近一项研究使用 DLBCL 细胞系来源的异种移植小鼠模型,证实 DAC 和维奈托克的组合在体内外通过增加 BCL-2 依赖性、抑制促存活 PI3K-AKT 通路、诱导 DNA 损伤反应等途径协同抑制 DLBCL 细胞的增殖,表明 DAC 联合维奈托克是临床探索 DLBCL 的一种有前景的组合^[22]。DAC 在骨髓异常增生综合征及髓系白血病等疾病治疗中取得了较好的疗效,临床研究同样显示对复发/难治 DLBCL 具有较好的应用潜力和治疗活性^[23]。TP53 是 DLBCL 常见的突变基因,Wright 等开发的“LymphGen”算法将 TP53 失活显著富集的亚型称为“A53”,该型肿瘤的 β2-微球蛋白常缺少或失活,从而逃避免疫监视,成为治疗难点,也是未来治疗的靶点之一^[24-25]。我们的临床前研究显示联合使用 DAC 可以增强 TP53 突变细胞对 ADM 的敏感性,增加 TP53 突变细胞的凋亡,逆转耐药,为未来探索 TP53 突变 DLBCL 患者的二线或三线治疗提供了一定的理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. Ag-

- ing(Albany NY),2022,14(7):3175-3190.
- [2] Intlekofer AM, Joffe E, Batlevi CL, et al. Integrated DNA/RNA targeted genomic profiling of diffuse large B-cell lymphoma using a clinical assay [J]. *Blood Cancer J*,2018,8(6):60.
- [3] Shi YF, Gao ZF, Li XH, et al. Investigation for pathological interpretation criteria and its prognostic value for P53 expression in Chinese diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chin J Hematol*,2022,43(12):1010-1015.
- [4] Ebid OAEH, Ezz El Arab LR, Saad AS, et al. Prognostic impact of MYD88 and TP53 mutations in diffuse large B Cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*,2023,102(12):3477-3488.
- [5] Yi JH, Jeong SH, Kim SJ, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from two prospective Korean cohorts [J]. *Cancer Res Treat*,2023,55(1):325-333.
- [6] Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):61.
- [7] McDonald JI, Diab N, Arthofer E, et al. Epigenetic Therapies in Ovarian Cancer Alter Repetitive Element Expression in a TP53-Dependent Manner[J]. *Cancer Res*,2021,81(20):5176-5189.
- [8] Mansur MB, Greaves M. Convergent TP53 loss and evolvability in cancer[J]. *BMC Ecol Evol*,2023,23(1):54.
- [9] Tomicic MT, Dawood M, Efferth T. Epigenetic Alterations Upstream and Downstream of p53 Signaling in Colorectal Carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(16):4072.
- [10] Duong VH, Ruppert AS, Mims AS, et al. Entospletinib with decitabine in acute myeloid leukemia with mutant TP53 or complex karyotype: A phase 2 substudy of the Beat AML Master Trial[J]. *Cancer*,2023,129:2308-2320.
- [11] Li Y. Modern epigenetics methods in biological research[J]. *Methods*,2021,187:104-113.
- [12] Shawky SA, El-Borai MH, Khaled HM, et al. The prognostic impact of hypermethylation for a panel of tumor suppressor genes and cell of origin subtype on diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Mol Biol Rep*,2019,46(4):4063-4076.
- [13] Hagemann S, Heil O, Lyko F, et al. Azacytidine and decitabine induce gene-specific and non-random DNA demethylation in human cancer cell lines [J]. *PLoS One*,2011,6:e17388.
- [14] Wang Z. Cell Cycle Progression and Synchronization: An Overview[J]. *Methods Mol Biol*,2022,2579:3-23.
- [15] Pack LR, Daigh LH, Meyer T. Putting the brakes on the cell cycle: mechanisms of cellular growth arrest [J]. *Curr Opin Cell Biol*,2019,60:106-113.
- [16] Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes [J]. *Blood*,2020,136(12):1419-1432.
- [17] Zhang J, Gu Y, Chen B. Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL[J]. *Cancer Manag Res*,2023,15:245-255.
- [18] 张慧芳,高倩,王彤.长链非编码 RNA 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的预后价值[J]. *中华疾病控制杂志*,2019,23(8):998-1002.
- [19] Liu MK, Sun XJ, Gao XD, et al. Methylation alterations and advance of treatment in lymphoma [J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*,2021,26(9):602-613.
- [20] Martin P, Bartlett NL, Chavez JC, et al. Phase 1 study of oral azacitidine (CC-486) plus R-CHOP in previously untreated intermediate- to high-risk DLBCL [J]. *Blood*,2022,139(8):1147-1159.
- [21] 周佩瑶,赵红玉,杨文采,等. ZR2 方案治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效观察[J]. *临床血液学杂志*,2022,35(7):495-499.
- [22] Zhu F, Crombie JL, Ni W, et al. Hypomethylating agent decitabine sensitizes diffuse large B-cell lymphoma to venetoclax[J]. *Haematologica*,2023 Aug 3. doi: 10.3324/haematol.2023.283245. Epub ahead of print.
- [23] Qu C, Zou R, Wang P, et al. Decitabine-primed tandem CD19/CD22 CAR-T therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. *Front Immunol*,2022,13:969660.
- [24] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications[J]. *Cancer Cell*,2020,37(4):551-568. e14.
- [25] 寇海明,卢聪,李成功,等. 1 例难治性原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗中的多学科联合诊治[J]. *临床血液学杂志*,2022,35(9):621-625.
(收稿日期:2023-07-11 修回日期:2023-09-26)