

• 白血病药物进展及其真实世界研究专栏 •

去甲基化药物在急性髓细胞白血病中的应用

金洁¹ 凌清¹



专家简介:金洁,医学博士,浙江大学二级教授、主任医师、博士生导师,享受国务院特殊津贴。全国三八红旗手、全国卫生系统先进工作者、浙江大学好医生。现任浙江大学医学院附属一院血液科名誉主任、学科带头人,浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室主任,国家卫健委临床重点学科-血液病学科带头人,浙江省血液病临床医学研究中心主任,浙江大学癌症研究院恶性血液病基础与临床研究团队负责人。中国女医师协会血液肿瘤专委会主任委员、CSCO 抗白血病联盟副主任委员、CSCO 淋巴瘤联盟常务委员、中国抗癌协会整合血液病副主任委员、中国医师协会血液病医师分会常务委员、海峡两岸血液病专委会常务委员、浙江省医师协会血液病分会会长、中国抗癌协会血液病转化专委会名誉主任委员。以第一完成人获得 2011 年国家科技进步二等奖 1 项、浙江省科学技术进步奖一等奖 2 项、二等奖 4 项。以第一与通讯作者(共同)在 *Lancet Oncol*, *Cell*, *JCO*, *Blood*, *Leukemia*, *JHO* 等国际期刊上发表 SCI 论文 170 余篇。

[摘要] 急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类起源于造血干细胞的恶性克隆性血液系统疾病,以造血干细胞的分化受阻和异常增殖为主要特征,是成人白血病中最常见的类型。2020 年一项关于全球负担的研究进一步阐述了 AML 在全球范围内的疾病负担,揭示了其对人口健康的广泛影响。AML 的治疗历经多年发展,不断涌现出新的治疗策略和药物。AML 包括异常 DNA 甲基化模式,进而导致整体低甲基化和局部高甲基化,这两者均促进了 AML 的发病。因此在其治疗策略不断演进中引入了去甲基化药物,去甲基化药物通过改变肿瘤细胞的基因表达模式,促进肿瘤细胞的分化凋亡,已成为 AML 治疗的重要组成部分,标志着治疗方法向着更为精准的方向发展。

[关键词] 急性髓细胞白血病;去甲基化药物;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.004

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

The application of demethylating drugs in acute myeloid leukemia

JIN Jie LING Qing

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: JIN Jie, E-mail: jie0503@zju.edu.cn

Abstract Acute myeloid leukemia (AML) is a kind of malignant clonal hematological disease originated from hematopoietic stem cells. It is characterized by impaired differentiation and abnormal proliferation of hematopoietic stem cells. It is the most common type of adult leukemia. A study on the global burden in 2020 further elaborated the disease burden of AML worldwide and revealed its extensive impact on population health. A large number of new treatment strategies and drugs have constantly emerged after years of development. AML includes abnormal DNA methylation pattern, which leads to global hypomethylation and local hypermethylation, both of which promote the pathogenesis of AML. Therefore, demethylated drugs have been introduced into the treatment strategy. Demethylated drugs have become an important part of AML treatment by changing the gene expression mode of tumor cells and promoting the differentiation and death of tumor cells, marking the development of treatment methods towards a more accurate direction.

¹ 浙江大学医学院附属第一医院血液科(杭州,310003)

通信作者:金洁, E-mail: jie0503@zju.edu.cn

Key words acute myeloid leukemia; demethylated drugs; treatment

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类起源于造血干细胞的恶性克隆性血液系统疾病,以造血干细胞的分化受阻和异常增殖为主要特征,是成人白血病中最常见的类型。2020年一项关于全球负担的研究进一步阐述了 AML 在全球范围内的疾病负担,揭示了其对人口健康的广泛影响^[1]。AML 的治疗历经多年发展,不断涌现出新的治疗策略和药物。AML 包括异常 DNA 甲基化模式,进而导致整体低甲基化和局部高甲基化,这两者均促进了 AML 的发病^[2]。因此在其治疗策略不断演进中引入了去甲基化药物,去甲基化药物通过改变肿瘤细胞的基因表达模式,促进肿瘤细胞的分化凋亡,已成为 AML 治疗的重要组成部分,标志着治疗方法向着更为精准的方向发展。

1 去甲基化药物的作用机制及现有药物介绍

DNA 甲基化是一种表观遗传修饰,通常与基因沉默相关。在许多类型的恶性肿瘤中,包括 AML 在内,异常的 DNA 甲基化模式促进了肿瘤细胞的生长和存活。去甲基化药物通过抑制 DNA 甲基转移酶的活性,减少 DNA 甲基化,恢复正常的基因表达模式,从而诱导肿瘤细胞的分化或凋亡^[3]。2020 年的一项研究通过 hairpin-bisulfite 测序技术,详细记录了细胞在接触去甲基化药物地西他滨(decitabine)后 DNA 去甲基化的过程^[4]。他们的工作提供了关于去甲基化药物如何在分子水平上促进 DNA 去甲基化,进而影响基因表达的直接证据,为后续研究提供了基础。

目前几种去甲基化药物已被批准用于治疗 AML 和其他血液疾病,其中包括阿扎胞苷(azacitidine)和地西他滨。阿扎胞苷和地西他滨是用于治疗 AML 的主要去甲基化药物,两者均可导致 DNA 甲基转移酶类的不可逆结合和降解。虽然阿扎胞苷和地西他滨的化学结构和作用机制略有不同,例如,地西他滨仅被掺入 DNA,而阿扎胞苷主要被掺入 RNA,但它们的下游作用机制相似。阿扎胞苷主要通过皮下注射或静脉注射给药,而地西他滨则需静脉注射给药。这两种药物都能有效降低 DNA 甲基化水平,改善患者的生存率。除了表观遗传学效应外,它们的使用伴随着血细胞减少、胃肠道不良反应和潜在的感染风险等不良反应^[5]。去甲基化药物通过改变 DNA 甲基化状态和基因表达模式,提供了一种有效的治疗 AML 和其他血液疾病的手段。

2 去甲基化药物单药在 AML 中的临床应用现状

在过去的很长一段时间,AML 的治疗一直以联合化疗为主,可供选择的药物较为有限且不良反应较大,对不能耐受常规化疗的老年患者来说可供

选择的治疗方案更为单一。2000 年以后随着对 AML 表观遗传学研究的深入,去甲基化药物阿扎胞苷和地西他滨先后问世,并被批准用于治疗 AML。

2.1 阿扎胞苷的单药方案

阿扎胞苷是一种重要的去甲基化药物,在 AML 的单药治疗中占有重要地位。自从发现以来,阿扎胞苷在改变肿瘤细胞的 DNA 甲基化模式、抑制肿瘤生长及诱导肿瘤细胞分化或死亡方面展现了显著效果。2015 年一项随机 III 期试验^[6],将年龄 ≥ 65 岁、新诊断为 AML 并且原始细胞 $> 30\%$ 的患者进行随机分组,分别接受标准剂量的阿扎胞苷治疗(阿扎胞苷 $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$,皮下给药,连续 7 d,每 28 d 为 1 个治疗周期,至少 6 个周期)或常规治疗(皮下注射低剂量阿糖胞苷 20 mg ,每天 2 次,d1~10,每 28 d 为 1 个治疗周期,至少 4 个周期;或静脉注射阿糖胞苷 $100\sim 200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$,d1~7,加柔红霉素 $45\sim 60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 或伊达柔比星 $9\sim 12 \text{ mg/m}^2/\text{d}$,输注 3 d,持续 1 个周期,随后至多巩固 2 个周期)。该研究发现阿扎胞苷对患者预后有帮助,阿扎胞苷组与常规化疗组相比,中位总生存期分别为 10.4 个月(95%CI 8.0~12.7 个月)和 6.5 个月(95%CI 5.0~8.6 个月)($P=0.1009$)。阿扎胞苷组与常规化疗组的 1 年生存率分别为 46.5%和 34.2%(差异为 12.3%)。这项试验结果促使欧洲药品管理局于 2015 年批准阿扎胞苷用于治疗 AML。阿扎胞苷在 AML 中的疗效被广泛证实,口服阿扎胞苷的出现也将阿扎胞苷的应用进一步扩大。2020 年的一项大型 3 期随机、双盲、安慰剂对照试验研究^[7]将口服阿扎胞苷(CC-486)用于 AML 强化疗后首次缓解患者的维持治疗,在这项研究中,年龄 ≥ 55 岁、完全缓解(CR)、完全缓解伴血细胞计数未完全恢复(CRi)、不适合造血干细胞移植的患者被随机分配接受 CC-486(300 mg)或安慰剂治疗(每天 1 次,每 28 d 为 1 个周期,每次给药时间为 14 d)。主要终点是总生存率,次要终点包括无复发生存率和健康相关的生活质量。结果发现 CC-486 组中位生存时间明显长于安慰剂组(分别为 24.7 个月和 14.8 个月, $P<0.001$);CC-486 组与安慰剂组相比,中位无复发生存期也明显更长(分别为 10.2 个月和 4.8 个月, $P<0.001$);该试验结果提示在化疗后病情缓解的老年 AML 患者中,CC-486 维持治疗的总体生存期和无复发生存期明显好于安慰剂。近年来一项对阿扎胞苷治疗 AML 的研究强调了剂量个体化的重要性,指出“一种剂量并不适用于所有人”^[8]。这项工作突出了为达到最佳治疗效果而进行的剂量个体化调

整的必要性,为临床实践提供了指导。

2.2 地西他滨的单药方案

地西他滨作为另外一种去甲基化药物,自开发以来在 AML 治疗中的应用就受到了广泛关注。地西他滨的第一次临床试验于 1981 年在魁北克进行,这项试验研究了复发和难治 AML 患者中地西他滨的最大耐受剂量和反应^[9]。后面陆续有多项关于地西他滨的临床试验开展,最引人瞩目的是在 2012 年一项类似的 II 期研究中,研究者将 485 例年龄 ≥ 65 岁、新诊断为 AML 的老年患者随机分组,分别接受地西他滨(地西他滨 20 mg/m²,d1~5,每 4 周 1 次)或其他治疗(包括小剂量阿糖胞苷或支持治疗)。与阿扎胞苷在该人群中的随机研究一样,初步分析结果显示地西他滨治疗组与对照组的总生存期差异无统计学意义(中位数分别为 7.7 个月和 5.0 个月, $P=0.108$)。然而,在敏感性分析中,地西他滨组的生存获益具有统计学意义(中位总生存期分别为 8.5 个月和 5.3 个月, $P=0.044$)^[10]。根据这些数据,欧洲药品管理局于 2012 年批准地西他滨用于治疗老年/且不适合强化疗的 AML 患者。不仅如此,在一些单臂临床试验中,延长 10 d 给药的低剂量地西他滨(DAC10,地西他滨 20 mg/m² d1~10)治疗方案在新诊断以及复发的 AML 中均显示出优越的疗效,复合完全缓解率(CRc)达 40%以上,中位生存时间为 9 个月^[11-12]。不仅如此,2016 年的一项研究表明 DAC10 可能对 TP53 突变的 AML 患者有益^[13]。

3 去甲基化药物的联合方案在 AML 中的临床应用现状

在 AML 的治疗中,去甲基化药物的联合应用策略已成为一个重要的治疗方法。这些联合方案旨在通过整合不同治疗机制来增强疗效,减少不良反应,并提高患者的生存率。近年来的临床研究已经展示了去甲基化药物与化疗、靶向疗法等其他治疗手段联合应用的潜力和效果。

3.1 阿扎胞苷的联合方案

近年来随着 BCL-2 抑制剂维奈克拉(venetoclax, VEN)的面世,去甲基化药物联合 VEN 的临床试验层出不穷,并且都收获了令人鼓舞的结果。例如在一项针对不适合强化疗的新诊断 AML 患者的阿扎胞苷加 VEN 的 I b 期研究中(阿扎胞苷 75 mg/m²,d1~7,静脉注射或皮下注射与 VEN 400、800 或 1 200 mg 联合使用),联合方案的有效率令人鼓舞:联合组的 CR 率达 67%以上,中位总生存期达 17.5 个月^[14-15]。据此美国食品药品监督管理局于 2018 年 11 月批准将阿扎胞苷加 VEN 用于新诊断的老年/不适合强化疗的 AML 患者。目前阿扎胞苷作为 AML 联合治疗的骨架药物,与很多靶向药物如 IDH1 抑制剂艾伏尼布[艾伏尼布

500 mg,每日 1 次联合阿扎胞苷 75 mg/m²,d1~7,28 d 为 1 个周期;艾伏尼布联合阿扎胞苷组患者在 12 个月时无事件生存率为 37%,安慰剂和阿扎胞苷组为 12%;艾伏尼布联合阿扎胞苷组中位总生存期为 24.0 个月,安慰剂和阿扎胞苷组为 7.9 个月($P=0.001$)^[16]、IDH2 抑制剂恩西地平(恩西地平 100 mg/d 连续服用联合阿扎胞苷 75 mg/m²/d \times 7 d/周期,CR 率在新诊断 AML 中为 100%,在复发难治 AML 中为 58%)^[17]、FLT3 抑制剂吉瑞替尼(吉瑞替尼 80 mg 每天口服,联合阿扎胞苷和 VEN,初发 AML 患者的 CR/CRi 率为 96%,复发难治 AML 患者的 CR/CRi 率为 27%)^[18]联合均有很好的协同作用,并且以阿扎胞苷作为骨架药物与两种靶向药物联合的三药联合方案用于 IDH1 突变、IDH2 突变、FLT3 突变的 AML,初步结果显示进一步提高了 CR 率。

在复发难治 AML 患者中,阿扎胞苷联合方案也显示出较好的疗效。由阿扎胞苷联合 VEN 以及高三尖杉酯碱组成的^[19]VAH 方案(患者接受 VEN:d1 100 mg,d2 200 mg,d3~14 400 mg;阿扎胞苷:d1~7 75 mg/m²;高三尖杉酯碱:d1~7 1 mg/m²)治疗复发难治 AML,CRc 率达 70.8%(95%CI 60.8%~79.2%),总生存率达 70.8%(95%CI 60.8%~79.2%),并且安全性较好。该方案可用于复发难治 AML,尤其对于老年、体弱患者更加合适。国内外多项研究强调了去甲基化药物在 AML 联合治疗策略中的潜力。联合治疗方案通过针对 AML 的多个生物学途径,能够提供比单一治疗更为有效的治疗选择。

3.2 地西他滨的联合方案

地西他滨作为另一种常用的去甲基化药物,在临床上治疗 AML 亦获得令人鼓舞的结果。地西他滨与 VEN 联合治疗(地西他滨 20 mg/m²,d1~5,静脉注射与 VEN 400、800 或 1 200 mg 联合使用)新诊断的不适合强化疗的 AML 患者,CR+CRi 率达 67%,中位总生存期达 17.5 个月^[14-15]。另外,延长地西他滨给药时间(10 d,通常是 5 d)联合 VEN 在新诊断以及复发难治 AML 中均显示出更好的缓解率和生存时间(总体缓解率达 74%,初发 AML 患者的中位生存期为 18.1 个月(95%CI 10.0~未达到),复发难治 AML 患者的中位生存期为 7.8 个月(95%CI 5.4~13.3 个月)^[20]。但联合用药对 TP53 突变的患者疗效有限^[21]。

目前,地西他滨与其他新型药物联合的临床试验正在开展,如 IDH1/2 抑制剂、FLT3 抑制剂、menin 抑制剂等。对于复发难治性 FLT3 突变 AML 患者,地西他滨联合 VEN 与 FLT3 抑制剂吉瑞替尼(gilteritinib)(在新诊断 AML 中 CRc 率达 92%,在复发难治 AML 患者中 CRc 率为 62%;

新诊断 AML 患者的 2 年中位生存率达 80%，复发难治 AML 患者的中位生存时间为 6.8 个月)的临床试验已经完成^[22]。这些研究的完成将对一些独特的 AML 类型患者以及 FLT3 突变的复发难治 AML 患者提供更为有效的治疗选择。

4 新型去甲基化药物的开发及研究进展

在 AML 的治疗领域,去甲基化新药的研究和开发是目前的热点之一。这些新药的开发旨在提供更有效、更具针对性的治疗方法,以改善 AML 患者的预后和生活质量。口服复合制剂地西他滨/cedazuridine 的面世大大提高了地西他滨的吸收和疗效^[23]。2018 年的一项研究^[24]报道了一种不同机制的去甲基化药物,即富含 eicosapentaenoic acid(EPA)的化合物,它们通过 TET1 依赖的机制诱导 DNA 去甲基化。这项研究拓展了去甲基化药物的潜在作用机制,提供了治疗 AML 的新策略。这些新药的开发不仅展现了对 AML 细胞生长和存活机制更深入的理解,也为治疗提供了新的靶点。通过针对特定的表观遗传酶进行抑制,这些新药有望提高 AML 治疗的针对性和有效性,减少对正常细胞的影响,从而降低不良反应和提高生存率。尽管这些新药展现了巨大的潜力,但在临床应用中仍面临一系列挑战,包括确保药物的安全性和耐受性、克服药物抵抗性以及确定最有效的联合治疗方案。

在 AML 的治疗领域,去甲基化药物已经成为一种重要的治疗手段,提供了针对这种复杂血液恶性肿瘤的有效治疗选项。通过改变肿瘤细胞的 DNA 甲基化状态,这类药物能够恢复被异常甲基化导致沉默的基因的正常表达,从而促使癌细胞分化和死亡。随着对 AML 分子机制更深入的理解,新一代去甲基化药物的研发和临床试验正在不断推进,展现出更高的疗效和更低的不良反应。然而,尽管取得了显著进展,去甲基化治疗仍面临一系列挑战,包括疗效的个体差异、长期使用的安全性问题以及对某些患者群体疗效不佳的问题。未来的研究需要进一步探索去甲基化药物的精准临床应用,包括如何通过分子标志物指导个性化治疗方案的制定,以及如何与其他治疗方法(如靶向疗法、化疗和免疫疗法)结合,以提高治疗效果和患者的生存率。此外,持续的基础和临床研究将是解决这些问题的关键,尤其是在新药开发、机制研究以及改善现有治疗方法方面。通过深入理解 AML 的分子生物学特征和去甲基化药物的作用机制,后续有望开发出更有效、更安全的治疗方案,为 AML 患者带来更加光明的未来。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yi M, Li A, Zhou L, et al. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017; estimates based on the global burden of disease study 2017[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):72.
- [2] Baylin SB, Herman JG, Graff JR, et al. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia[J]. *Adv Cancer Res*, 1998, 72:141-196.
- [3] Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses[J]. *Cell*, 2015, 162(5):974-986.
- [4] Mayyas IM, Weeks RJ, Day RC, et al. Hairpin-bisulfite sequencing of cells exposed to decitabine documents the process of DNA demethylation[J]. *Epigenetics*, 2021, 16(11):1251-1259.
- [5] Issa JP, Kantarjian HM, Kirkpatrick P. Azacitidine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(4):275-276.
- [6] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts[J]. *Blood*, 2015, 126(3):291-299.
- [7] Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26):2526-2537.
- [8] Cojutti PG, Pea F. Azacitidine for Acute Myeloid Leukemia; Why One Dose Does Not Fit All[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3):403.
- [9] Rivard GE, Momparler RL, Demers J, et al. Phase I study on 5-aza-2'-deoxycytidine in children with acute leukemia[J]. *Leuk Res*, 1981, 5(6):453-462.
- [10] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677.
- [11] Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(9):2003-2007.
- [12] Bhatnagar B, Duong VH, Gourdin TS, et al. Ten-day decitabine as initial therapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(7):1533-1537.
- [13] Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):2023-2036.
- [14] DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated

- acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 216-228.
- [15] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [16] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1519-1531.
- [17] Venugopal S, Takahashi K, Daver N, et al. Efficacy and safety of enasidenib and azacitidine combination in patients with IDH2 mutated acute myeloid leukemia and not eligible for intensive chemotherapy[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(1): 10.
- [18] Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A triplet combination of azacitidine, venetoclax and gilteritinib for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: results from a phase I/II study[J]. *Blood*, 2021, 138: 696.
- [19] Jin H, Zhang Y, Yu S, et al. Venetoclax Combined with Azacitidine and Homoharringtonine in Relapsed/Refractory AML: A Multicenter, Phase 2 Trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 42.
- [20] DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(10): e724-e736.
- [21] Kim K, Maiti A, Loghavi S, et al. Outcomes of TP53-mutant acute myeloid leukemia with decitabine and venetoclax[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3772-3781.
- [22] Maiti A, DiNardo CD, Daver NG, et al. Triplet therapy with venetoclax, FLT3 inhibitor and decitabine for FLT3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(2): 25.
- [23] Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(4): e194-e203.
- [24] Ceccarelli V, Valentini V, Ronchetti S, et al. Eicosapentaenoic acid induces DNA demethylation in carcinoma cells through a TET1-dependent mechanism[J]. *FASEB J*, 2018, 32: 5990-6001.

(收稿日期: 2024-03-15)

(上接第 300 页)

- [3] Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): e2014073.
- [4] Palmer L, Briggs C, McFadden S, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(3): 287-303.
- [5] Cheuque C, Querales M, León R, et al. An Efficient Multi-Level Convolutional Neural Network Approach for White Blood Cells Classification[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 248.
- [6] Li M, Fang S, Wang X, et al. Peripheral Blood Leukocyte Detection Based on an Improved Detection Trans-former Algorithm[J]. *Sensors (Basel)*, 2023, 23(16): 7226.
- [7] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 信息安全技术个人信息安全规范: GB/T 35273-2020[S/OL]. [2020-03-06]. <https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=4568F276E0F8346EB0FBA097AA0CE05E>.
- [8] 刘思恒, 李佳, 杨武晨, 等. 人工智能识别骨髓细胞可应用于诊断急性白血病微小残留病[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(3): 280-285.

(收稿日期: 2024-04-15)

(本文编辑: 阮方)