

· 论 著 ·

全反式维A酸联合维奈克拉和阿扎胞苷方案治疗老年骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多效果观察

刘 锋, 郭 亮, 安 霖, 任婧婧, 吴 雯*

(陕西省西安市中心医院血液病研究所, 陕西 西安 710000)

【摘要】 目的 观察全反式维A酸联合维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗老年骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多的效果及安全性。**方法** 回顾性分析2023年7月—2025年6月陕西省西安市中心医院收治的新诊断的老年骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多患者58例。采用全反式维A酸联合维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗, 2个疗程后评估效果及安全性。**结果** 所有58例患者均完成2个疗程化疗。其中完全缓解(complete remission, CR)22例(37.93%), 伴血细胞未恢复的完全缓解(complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi)13例(22.41%), 部分缓解(partial remission, PR)15例(25.86%), 疾病稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD)8例(13.79%)。完全缓解(CR+CRi)共35例(60.34%)。总反应率(overall response rate, ORR)为86.21%(50/58)。染色体核型正常组ORR(95.65%)显著高于核型差组(50.00%, $\chi^2=3.872$, $P=0.002$), IPSS中危组ORR(97.56%)显著高于高危组(58.82%, $\chi^2=4.216$, $P=0.003$)。多元Logistic回归分析结果显示, 染色体状态与IPSS评分是ORR的独立影响因素($P<0.05$), 染色体正常、IPSS评分为中危的患者治疗后获得ORR的概率更高。几乎所有患者都出现不同程度的贫血、血小板减少和白细胞减少, 其中出现Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性18例(31.03%)。非血液学毒性反应主要为胃肠道反应、丙氨酸转氨酶升高、感染、低钾血症等, 其中感染最为常见23例(39.66%)。化疗不良反应可相对耐受, 化疗期间无死亡病例发生。中位随访时间9.8(2.0~24.0)个月, 生存50例, 死亡8例, 中位总生存时间为20个月。**结论** 全反式维A酸联合维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗老年骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多效果确切, 缓解率较高, 不良反应可安全耐受, 生存率较高。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 全反式维A酸; 维奈克拉; 阿扎胞苷 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.01.010

【中图分类号】 R551.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)01-0066-07

Observation on the efficacy of all-trans retinoic acid combined with venetoclax and azacitidine regimen in the treatment of elderly patients with myelodysplastic syndromes with excess blasts

LIU Feng, GUO Liang, AN Lin, REN Jing-jing, WU Wen*

(Institute of Hematology, Xi'an Central Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710000, China)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of all-trans retinoic acid combined with venetoclax and azacitidine regimen in the treatment of elderly patients with myelodysplastic syndromes with excess blasts (MDS-EB). **Methods** A retrospective analysis was performed on 58 elderly patients with newly diagnosed MDS-EB admitted to Xi'an Central Hospital, Shaanxi Province, from July 2023 to June 2025. All patients were treated with all-trans retinoic acid combined with venetoclax and azacitidine. The efficacy and safety were evaluated after 2 courses of treatment. **Results** All 58 patients completed 2 courses of chemotherapy. Among them, 22 patients (37.93%) achieved complete remission (CR), 13 patients (22.41%) achieved complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi), 15 patients (25.86%) achieved partial remission (PR), and 8 patients (13.79%) had stable disease (SD) or progressive disease (PD). A total of 35 patients (60.34%) achieved CR (CR+CRi), and the overall

[收稿日期] 2025-12-03

[作者简介] 刘锋(1986—), 男, 重庆人, 陕西省西安市中心医院副主任医师, 医学硕士, 从事血液恶性肿瘤临床与基础研究。

*通信作者。E-mail: Ww91075@163.com

response rate (ORR) was 86.21% (50/58). The ORR of the normal karyotype group (95.65%) was significantly higher than that of the poor karyotype group (50.00%, $\chi^2=3.872$, $P=0.002$), and the ORR of the International Prognostic Scoring System (IPSS) intermediate-risk group (97.56%) was significantly higher than that of the high-risk group (58.82%, $\chi^2=4.216$, $P=0.003$). Multivariate logistic regression analysis showed that chromosomal status and IPSS score were independent influencing factors for ORR ($P<0.05$). Patients with normal chromosomes and intermediate IPSS score had a higher probability of achieving ORR after treatment. Almost all patients developed anemia, thrombocytopenia, and leukopenia of varying degrees, among which 18 (31.03%) experienced grade III—IV hematological toxicity. Non-hematological toxicities mainly included gastrointestinal reactions, elevated alanine aminotransferase, infection and hypokalemia, with infection being the most common (23 patients, 39.66%). Adverse reactions of chemotherapy were relatively tolerable, and no deaths occurred during chemotherapy. The median follow-up time was 9.8 (range: 2.0—24.0) months, with 50 survivors and 8 deaths, and the median overall survival time was 20 months. **Conclusion** The all-trans retinoic acid combined with venetoclax and azacitidine regimen has definite efficacy, high remission rate, tolerable adverse reactions and high survival rate in the treatment of elderly patients with MDS-EB.

[Key words] myelodysplastic syndromes; all-trans retinoic acid; venetoclax; azacitidine

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组起源于造血干细胞且异质性较强的恶性克隆性疾病, 常表现为一系或多系髓系细胞发育不良引起外周血细胞减少, 向急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 转化的风险及概率较高^[1]。其中 MDS 伴原始细胞增多 (myelodysplastic syndromes with excess blasts, MDS-EB) 亚型是指骨髓中原始细胞达 5%~19%, 较其他亚型向 AML 转化的风险更高。从当前表观遗传学的研究成果来看, DNA 发生异常甲基化, 是导致 MDS 发病的关键机制之一^[2]。中高危 MDS 患者治疗方案的选择主要聚焦于改善自然病程, 采用去甲基化药物、化疗和异基因造血干细胞移植^[3]。异基因造血干细胞移植是年轻患者可考虑的一种治疗手段, 老年患者往往耐受性较差, 造血干细胞移植相关不良反应及风险较大, 且老年患者常合并基础疾病, 限制了造血干细胞移植在老年群体的应用^[4]。阿扎胞苷是一种常见的去甲基化药物, 能延缓高危 MDS 患者向 AML 进展, 能提高患者总生存期 (overall survival, OS)^[5]。但仍有一部分患者单用去甲基化治疗效果欠佳。B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma-2, BCL-2) 是一种具有抗凋亡功能的蛋白质, 与 AML 细胞的耐药有一定关系^[6]。维奈克拉属抑制 BCL-2 通路的化疗药物, 能靶向作用于 BCL-2 蛋白, 抑制其功能, 激活内源性线粒体凋亡途径, 最终诱导癌细胞死亡^[7]。目前维奈克拉广泛应用于 AML 的治疗, 尤其在老年 AML 群体的治疗中具有举足轻重的作用^[8]。维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗 MDS 患者的效果如何, 目前相关研究较

少, 尤其是该联合方案治疗老年 MDS 患者临床经验不多。此外全反式维 A 酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 能对骨骼的生长发育及上皮细胞的增殖产生影响^[9], 近年来的研究^[10]表明, 对 MDS 同样具有一定的治疗作用。ATRA 对非急性早幼粒细胞白血病的 AML 细胞株以及 MDS 细胞株具有抗白血病效应^[11]。目前 ATRA 多用于低危组的 MDS 患者治疗中, 对于高危组 MDS, 尤其是 MDS-EB 阶段其疗效仍需进一步探索。因此本研究探讨 ATRA 联合维奈克拉+阿扎胞苷方案治疗老年 MDS-EB 的临床效果及其安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2023 年 7 月—2025 年 6 月在陕西省西安市中心医院血液科新诊断的老年 MDS-EB 患者 58 例, 其中男性 31 例, 女性 27 例, 年龄 61~77 岁, 中位年龄 66 岁, ≥ 70 岁 28 例, < 70 岁 30 例。Karnofsky 功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分 ≥ 70 分 26 例, < 70 分 32 例。具有不良细胞遗传学异常患者 12 例。根据国际预后积分系统 (international prognostic scoring system, IPSS)^[12] 分类, 中危-1 组 20 例、中危-2 组 21 例、高危组 17 例。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②根据骨髓细胞形态及外周血涂片细胞分类计数、骨髓细胞免疫分型、细胞遗传学等实验室检查结果, 按照 WHO (2016) MDS 分型明确诊断为 MDS-EB。原始细胞增多是 MDS-EB 主要的诊断标准: ① MDS-EB1, 骨髓 5%~9% 或外周血 2%~4%, 无 Auer 小体; ② MDS-EB2,

骨髓 10%~19% 或外周血 5%~19% 或有 Auer 小体。

本研究经医院医学伦理委员会批准通过（批准文号：LW-2024-024）。

1.2 治疗方法 ATRA：口服，第 1~21 天，20 mg/次，2 次/d，第 22~28 天停药。注射用阿扎胞苷：皮下注射，每个疗程 28 d，第 1~7 天，75 mg/m²，1 次/d，连用 7 d，第 8~28 天停药。维奈克拉片：口服，第 1 个疗程，第 1 天，100 mg/次，1 次/d；第 2 天，200 mg/次，1 次/d；第 3~21 天，400 mg/次，1 次/d，第 22~28 天停药。28 d 为 1 个疗程。

化疗前常规完善的项目包括血尿粪常规检测、肝肾功能检测、电解质检测、心肌酶水平检测、凝血功能检查、血栓弹力图检查，以及心电图、腹部 B 型超声、心脏 B 型超声和胸部 CT 等影像学与功能性检查。化疗前后应用昂丹司琼缓解化疗可能引发的恶心呕吐症状。充分水化及尿液碱化治疗预防尿酸性肾病的发生。在整个治疗过程中，需要按时对血常规、肝肾功能、心肌酶等实验室指标以及心电图这类功能学指标进行复查。患者接受化疗的整个期间，均需采取保护性隔离措施，以降低感染风险。当血红蛋白 < 65 g/L、血小板 < 20 × 10⁹/L 时进行红细胞及血小板输注。若患者合并感染，及时结合微生物检查及药物敏感检查结果使用抗生素。2 个疗程结束后评估效果及安全性。

1.3 疗效判定标准 2 个疗程化疗结束后，观察血细胞计数的变化，包括白细胞、血红蛋白及血小板数值。根据 MDS 国际工作组于 2000 年提出的国际统一疗效标准判断疗效^[13]。疗效评估包括完全缓解（complete remission, CR）、伴血细胞未恢复的完全缓解（complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi）、部分缓解（partial remission, PR）、疾病稳定（stable disease, SD）、疾病进展（progressive disease, PD），CRi 指骨髓细胞形态达完全缓解但外周血象未完全恢复。疾病进展包括血常规三系细胞进一步减少，复查骨髓形态原始粒细胞比例升高，或疾病分期转化为进展的 MDS 亚型。总反应率（overall response rate, ORR）为 =（CR+CRi+PR）例数/总例数 × 100.00%。记录不良反应发生情况，化疗毒副作用参考 WHO 分级标准。血常规指标：治疗前后检测空腹血白细胞、血红蛋白及血小板数值。

密切观察患者治疗过程，统计非血液学毒副作用的发生类型及发生率。总生存（overall survival, OS）时间是指患者从诊断到死亡或到末次随访的时间。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件统计分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析确定 MDS-MB 患者预后的影响因素。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效评价

2.1.1 CR 率、PR 率及 ORR 所有 58 例患者完成 2 个疗程化疗，造血恢复后完善骨髓细胞形态评估疗效。其中 CR 22 例（37.93%），CRi 13 例（22.41%），PR 15 例（25.86%），SD 和 PD 8 例（13.79%）。完全缓解（CR+CRi）共 35 例（60.34%）。ORR 为 86.21%（50/58）。染色体核型正常组 ORR 显著高于染色体核型差组，IPSS 中危组 ORR 高于 IPSS 高危组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。不同性别、年龄、KPS 评分间 ORR 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

2.1.2 性别、年龄、KPS 评分对总有效率的影响 为探讨各临床指标对 ORR 的独立影响，以 ORR 为因变量，以染色体核型、IPSS 评分为自变量，变量赋值情况见表 2，进行多元 Logistic 回归分析，结果显示，染色体核型与 IPSS 评分是 ORR 的独立影响因素（ $P < 0.05$ ）。其中，染色体核型正常、IPSS 评分为中危的患者治疗后获得 ORR 的概率更高。见表 3。

2.2 药物不良反应

2.2.1 血液学毒副作用 58 例患者中几乎都出现不同程度的贫血、血小板减少和白细胞减少，出现中性粒细胞减少 51 例（87.93%），血红蛋白减少 50 例（86.21%），血小板减少 48 例（82.76%），其中 18 例（31.03%）为 III~IV 级血液学毒性。

2.2.2 非血液学毒副作用 出现胃肠道反应 17 例（29.31%），丙氨酸转氨酶升高 7 例（12.07%），感染 23 例（39.66%），低钾血症 20 例（34.48%），出血 18 例（31.03%），以皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血及牙龈出血为多见，无消化道出血、脑出血等危及生命的重要脏器出血。化疗不良反应可相对耐受，化疗期间无死亡病例。

表 1 不同临床特征患者 ORR 比较

Table 1 Comparison of ORR in patients with different clinical characteristics

(例数, %)								
临床特征	例数	CR	CRi	PR	SD 和 PD	ORR	χ^2 值	P 值
性别								
男性	31	12(38.71)	7(22.58)	8(25.81)	4(12.90)	27(87.09)	0.124	0.730
女性	27	10(37.04)	6(22.22)	7(25.93)	4(14.81)	23(85.19)		
年龄								
≥70 岁	28	11(39.29)	6(21.43)	7(25.00)	4(14.29)	24(85.71)	0.315	0.760
<70 岁	30	11(36.67)	7(23.33)	8(26.67)	4(13.33)	26(86.67)		
染色体核型								
正常	46	20(43.48)	11(23.91)	13(28.26)	2(4.35)	44(95.65)	3.872	0.002
差	12	2(16.67)	2(16.67)	2(16.67)	6(50.00)	6(50.00)		
IPSS 评分								
中危	41	18(43.90)	10(24.39)	12(29.27)	1(2.44)	40(97.56)	4.216	0.003
高危	17	4(23.53)	3(17.65)	3(17.65)	7(41.18)	10(58.82)		
KPS 评分								
≥70 分	26	10(38.46)	6(23.08)	7(26.92)	4(15.38)	23(88.46)	0.098	0.454
<70 分	32	12(37.50)	7(21.88)	8(25.00)	4(12.50)	27(84.38)		

表 2 变量赋值表

Table 2 Variable assignment table

变量类别	变量名	变量赋值
自变量	染色体核型	差=0, 正常=1
	IPSS 评分	高危=0, 中危=1
因变量	ORR	无反应(SD+PD)=0, 有反应(CR+CRi+PR)=1

表 3 多元 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis results

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-2.908	0.935	9.526	0.002	—	—
染色体核型	2.156	0.692	9.781	0.002	8.642	2.198~33.965
IPSS 评分	1.923	0.661	8.572	0.003	6.847	1.892~24.751

发生。

2.3 生存统计 截至 2025 年 9 月, 中位随访时间 9.8 (2.0~24.0) 个月。其中生存 50 例, 死亡 8 例, 死于感染 3 例, 死于原发病进展或复发 5 例。中位 OS 时间为 20 个月, 见图 1。

3 讨 论

MDS 为个体差异性较大的造血干细胞恶性克隆性疾病, 异基因造血干细胞移植是唯一有望根治该疾病的方法^[14]。然而许多老年患者不仅伴有合并症, 还存在器官功能不全等问题, 这使得异基因造血干细胞移植的适用人群大幅受限。老年 MDS-EB 属于相对高危的疾病类型, 更易合并感染、出血和进展为 AML^[15]。且老年 MDS-EB 患

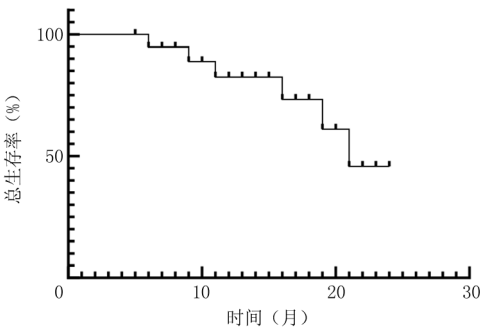


图 1 生存曲线

Figure 1 Survival curve

者自身基础状况较差, 对化疗药物的清除能力有所下降, 使得常规的标准化疗难以达到理想效果, 缓解率处于较低水平。且常规化疗骨髓抑制重, 难以耐受。因此探索适合老年患者的化疗方案显

得尤为重要,比如靶向治疗或联合治疗,或应用促肿瘤细胞分化等药物治疗。

研究^[16]显示,DNA发生异常甲基化会导致抑癌基因失活,而这种现象在MDS的发病机制中扮演重要角色,二者存在显著关联。DNA甲基化因修饰过程可发生逆转,提示应用去甲基化药物抑制DNA异常甲基化,激活抑癌基因是治疗MDS的一个重要靶点。阿扎胞苷作为常见的去甲基化药物,可作用于DNA甲基转移酶使抑癌基因活化,逆转DNA甲基化过程,促进肿瘤细胞凋亡,从而达到治疗效果^[17]。阿扎胞苷是目前国际上最常见的去甲基化药物之一,适用于中高危患者的一线治疗,单用其疗效可达到30%~50%,且能明显延长患者的生存期^[18-19]。另外阿扎胞苷作为去甲基化药物能更好地改善MDS造血功能,有利于保证治疗安全性^[20]。此外地西他滨是一种天然2脱氧胞苷酸的腺苷衍生物,在DNA去甲基化过程中也可发挥较强的作用,通过抑制DNA甲基转移酶1,解除甲基化状态的原癌基因,让其恢复活性,进而诱导白血病细胞分化^[21-22]。提示去甲基化治疗在MDS领域的重要性。研究^[23]发现对于无法承受标准化疗的老年AML患者,使用地西他滨治疗可使疾病得到控制,提示去甲基化治疗可作为老年AML患者的治疗选择之一。在地西他滨的各类不良反应中,血液学毒性最为常见,具体可表现为骨髓抑制、Ⅲ~Ⅳ级血细胞减少以及感染等情况^[24]。

BCL-2是抗凋亡蛋白亚家族中的重要一员,可阻断促凋亡蛋白表达,起到抑制细胞凋亡的作用,在多种肿瘤的发生起源及进展过程中起关键作用^[25]。慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、急性白血病等血液系统肿瘤,其多数都呈现出肿瘤细胞过度抗凋亡的生物学特性^[26]。BCL-2蛋白过度表达可通过使癌细胞逃避细胞凋亡来促进肿瘤发生和治疗抵抗,与肿瘤治疗耐药和预后不良密切相关^[27]。BCL-2作为增强细胞存活的机制之一,在许多骨髓和淋巴系统恶性肿瘤中过度表达^[28]。因此,BCL-2抑制剂在血液系统肿瘤的治疗领域中,拥有十分广阔的应用潜力,而维奈克拉作为全球首个获批的药物,不仅是口服剂型,还具备高度的BCL-2靶向选择性,可以诱导肿瘤细胞凋亡,目前该药物已被应用于多种血液系统恶性肿瘤的治疗中,既可单药使用,也能够与其他类型的药物联合治疗^[29]。近几年来维奈克拉+阿扎胞苷已

作为不能耐受强化疗AML患者的经典组合方案^[30]。维奈克拉在作为单药治疗CLL患者后出现Ⅳ级中性粒细胞减少的患者比例为28%^[31],提示维奈克拉不良反应可相对耐受。近年来,国际上开展的多项临床试验也已证实对不适合传统化疗的老年AML患者,维奈克拉+阿扎胞苷方案具有明显的效果,且安全性和耐受性较好^[32];维奈克拉+阿扎胞苷具有协同抗白血病干细胞效应^[33],是老年AML标准治疗方案之一。因此对于维奈克拉在MDS中的疗效非常值得期待。

此外MDS的特征常常表现出无效造血,即血细胞分化成熟障碍,很多血细胞在骨髓中表现为成熟前凋亡,导致血细胞无法向下分化发育^[34-35]。因而诱导细胞分化成熟,恢复造血功能,成为治疗MDS的关键。ATRA是肿瘤学中最早的分子靶向药物之一,有促进血细胞分化的作用^[36]。大量文献报道其已大大改善了AML亚型急性早幼粒细胞白血病的效果^[37-38]。将ATRA融入常规化疗方案形成联合疗法后,可对老年AML患者产生双重获益,既能提高ORR,也能优化OS^[10,39]。ATRA可以刺激MDS异常克隆向正常克隆转化。体外研究证实,ATRA对非M3-AML细胞株及MDS细胞株也具有抗白血病效应^[11]。因此在MDS常规治疗基础上加用ATRA可能会使患者收益。

为进一步了解ATRA联合维奈克拉和阿扎胞苷方案在MDS领域的应用效果,尤其是推动该方案在老年MDS领域的规范应用及精细化管理,本研究开展了ATRA联合维奈克拉+阿扎胞苷应用于老年MDS的研究,经过2个疗程的治疗,CR率(60.34%,35/58)、PR率(25.86%,15/58)、总有效率(86.21%,50/58)。几乎所有患者均出现血液学毒性,其中18例(31.03%)患者出现Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性,大部分患者耐受性相对较好。治疗期间所有患者未出现危及生命的重要脏器出血,无出血相关死亡发生。非血液学毒副作用主要包括胃肠道反应,丙氨酸转氨酶升高、感染、低钾血症。其中感染的发病率最高,比例为39.66%。感染患者中肺部感染为主要感染类型,合并肺部感染的患者经规范抗感染治疗后得到有效控制,无感染相关死亡发生。患者2年的中位OS为20个月。

综上所述,老年MDS-EB患者经ATRA联合维奈克拉+阿扎胞苷化疗方案治疗,缓解率高,2

年总生存率较好,显著改善患者预后。骨髓抑制较轻,药物相关不良反应可安全耐受。此方案可作为老年MDS-EB患者的治疗选择。但对于少部分患者治疗效果仍然较差,此部分患者如有条件,可进入新药临床试验,期待取得较好的效果。

[参考文献]

- [1] Bruzzese A, Martino EA, Mendicino F, et al. Myelodysplastic syndromes del (5q): Pathogenesis and its therapeutic implications[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(6): 860-869.
- [2] Maiti A, DiNardo CD, Qiao W, et al. Ten-day decitabine with venetoclax versus intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A propensity score-matched analysis[J]. *Cancer*, 2021, 127(22):4213-4220.
- [3] Smoljo T, Tomic B, Lalic H, et al. Bone marrow stromal cells reduce low-dose cytarabine-induced differentiation of acute myeloid leukemia[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1258151.
- [4] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9936):2239-2252.
- [5] Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: A meta-analysis with 1392 participants [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(1):22-28.
- [6] Yamamoto K, Shinagawa A, DiNardo CD, et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(1):29-38.
- [7] Cherry EM, Abbott D, Amaya M, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(24):5565-5573.
- [8] He F, Tian T, Qiao S, et al. The efficacy and safety of venetoclax combined with decitabine in elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1):239.
- [9] Mazziotta C, Badià G, Cervellera CF, et al. All-trans retinoic acid exhibits anti-proliferative and differentiating activity in Merkel cell carcinoma cells via retinoid pathway modulation[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024, 38(7): 1419-1431.
- [10] Du Y, Li LL, Chen H, et al. A novel all-trans retinoic acid derivative inhibits proliferation and induces apoptosis of myelodysplastic syndromes cell line SKM-1 cells via up-regulating p53[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65:561-570.
- [11] Levis M. Arsenic and all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: Yes, it really is as good as it seems [J]. *Haematologica*, 2021, 106(12):3031-3032.
- [12] Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [13] Cheson BD, Bennett JM, Kantoiian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3671-3674.
- [14] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1):60-87.
- [15] Chen Y, Huang F, Xuan L, et al. Upfront transplantation may have better outcomes than pretransplant cytoreductive therapy for treating patients with MDS-EB-1 or MDS-EB-2[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5):1109-1120.
- [16] Hoang NM, Rui L. DNA methyltransferases in hematological malignancies[J]. *J Genet Genomics*, 2020, 47(7):361-372.
- [17] Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M, et al. Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Blood*, 2022, 140(3):285-289.
- [18] 谢水玲, 刘礼平, 李海亮, 阿扎胞苷治疗中高危骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(19):3372-3375.
- [19] Yang Y, Li J, Geng Y, et al. Azacitidine regulates DNA methylation of GADD45γ in myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(2):e23597.
- [20] Liu W, Zhou Z, Chen L, et al. Comparison of azacitidine and decitabine in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: A network meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(6):e530-e544.
- [21] Huang J, Hong M, Zhu Y, et al. Decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin is as effective as standard dose chemotherapy in the induction treatment for patients aged from 55 to 69 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11):2570-2579.
- [22] 叶吉明, 辜学忠, 储雨妍, 等. 地西他滨和沙利度胺两种方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(3):72-76.
- [23] 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.
- [24] Santini V, Lübbert M, Wierzbowska A, et al. The clinical value of decitabine monotherapy in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(4):1474-1488.
- [25] Yalniz FF, Wierda WG. Targeting BCL2 in chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies[J]. *Drugs*, 2019, 79(12):1287-1304.
- [26] Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(1):226-229.
- [27] Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(2):145-153.

- [28] Lasica M, Anderson MA. Review of venetoclax in CLL, AML and multiple myeloma [J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 463.
- [29] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.
- [30] Thol F, Döhner H, Ganser A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2024, 143(1): 11-20.
- [31] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 374(4): 311-322.
- [32] 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.
- [33] Andreozzi F, Massaro F, Wittnebel S, et al. New perspectives in treating acute myeloid leukemia: Driving towards a patient-tailored strategy [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3887.
- [34] Patnaik MM, Santini V. Targeting ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes [J]. Am J Hematol, 2022, 97(2): 171-173.
- [35] 黄巧玲, 罗雪林, 卢彦蕙, 等. 血红蛋白 / 红细胞分布宽度比值在骨髓增生异常综合征中的表达及与预后的关系 [J]. 河北医药, 2023, 45(22): 3403-0306.
- [36] Mosialou I, Ali AM, Labella R, et al. A niche driven mechanism determines response and a mutation-independent therapeutic approach for myeloid malignancies [J]. Cancer Cell, 2025, 43(6): 1007-1024.
- [37] Rossetti S, Sacchi N. Emerging cancer epigenetic mechanisms regulated by all-trans retinoic acid [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2275.
- [38] Nina O, O'Donovan Tracey R, Cahill Mary R, et al. All-trans retin-oic acid (ATRA)-induced TFEB expressionis required for myeloid differentiation in acute promyelocytic leukemia (APL) [J]. Eur J Haematol, 2020, 104(3): 236-250.
- [39] Boutzen H, Saland E, Larrue C, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutations prime the all-trans retinoic acid myeloid differentiation pathway in acute myeloid leukemia [J]. J Exp Med, 2016, 213(4): 483-497.

(本文编辑:赵丽洁)