

骨髓增生异常综合征去甲基化治疗疗效的早期预测因素

邵彬甜 胡超璐 缪夏奇 王小钦 马燕[△]

(复旦大学附属华山医院血液科 上海 200040)

【摘要】 目的 探索骨髓异常增生综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)去甲基化治疗的疗效预测因素。方法 收集复旦大学附属华山医院2003年1月至2021年7月诊断为MDS的患者信息,进行疗效预测指标的研究。以总应答率(overall response rate,ORR)和总生存率(overall survival,OS)作为结局指标。采用Kaplan-Meier生存分析、COX回归模型进行多因素分析以及二元Logistic回归分析影响去甲基化药物(hypomethylating agent,HMA)疗效的预测指标。结果 共纳入86例MDS患者。治疗前中性粒细胞计数(absolute neutrophil count,ANC) $\geq 0.8 \times 10^9/L$ 、平均红细胞体积(mean corpuscular volume,MCV) ≥ 100 fL,治疗1个疗程后血小板倍增、血红蛋白升高 ≥ 5 g/L,这可能与去甲基化治疗的疗效相关,进一步的多因素分析表明治疗1个疗程后血小板倍增仍具有统计学意义,提示其为疗效独立的预测指标。结论 治疗1个疗程后血小板倍增是去甲基化治疗MDS患者有效的独立预测因素。

【关键词】 骨髓增生异常综合征(MDS); 去甲基化治疗; 预后因素; 疗效预测

【中图分类号】 R551.3 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.04.008

Early predictive factors for the efficacy of hypomethylating therapy in myelodysplastic syndrome

SHAO Bin-tian, HU Chao-lu, MIAO Xia-qi, WANG Xiao-qin, MA Yan[△]

(Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the predictive factors for the efficacy of hypomethylating therapy in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** To explore early predictive indicators of the efficacy of demethylation therapy for myelodysplastic syndrome, patients diagnosed with MDS at Huashan Hospital, Fudan University from Jan 2003 to Jul 2021 were collected. The overall response rate (ORR) and overall survival (OS) were used as outcome measures. Kaplan-Meier survival analysis, Cox regression models, and binary logistic regression were employed for multivariate analysis to identify predictive factors influencing HMA efficacy. **Results** A total of 86 MDS patients were enrolled. Pretreatment absolute neutrophil count (ANC) $\geq 0.8 \times 10^9/L$, pretreatment mean corpuscular volume (MCV) ≥ 100 fL, platelet doubling after one treatment cycle, and hemoglobin increase ≥ 5 g/L after one treatment cycle were associated with better therapeutic outcomes. Further multivariate analysis confirmed that platelet doubling after one treatment cycle remained statistically significant, indicating its role as an independent predictive factor. Response to hypomethylating therapy was identified as an independent favorable prognostic indicator. **Conclusion** Platelet doubling after one treatment cycle is an independent predictive factor for improved efficacy of hypomethylating therapy in MDS patients.

【Key words】 myelodysplastic syndrome (MDS); hypomethylating therapy; prognostic factor; efficacy prediction

[△]Corresponding author E-mail: yan_ma@fudan.edu.cn

网络首发时间:2026-04-20 15:51:39 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260420.1350.004

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是起源于造血干/祖细胞的高度异质髓系克隆性疾病,以骨髓无效造血、外周血细胞减少为主要特征,且易进展为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),其人群发病率约为(4~5)/10万人年^[1-2]。MDS治疗遵循个体化原则,修订版国际预后评分系统(Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)是临床常用的危险分层工具,据此可采用随访观察、红细胞生成刺激剂治疗、免疫治疗、造血干细胞移植等差异化方案,其中去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)为目前MDS的一线治疗选择^[3-5]。临床常用HMA包括阿扎胞苷(azacytidine, AZA)和地西他滨(decitabine, DAC),多项研究证实其单药或联合治疗的应用潜力,且口服DAC等新型制剂的研发显著提升了药物生物利用度与疗效^[6-9]。然而,真实世界数据显示,HMA治疗高危MDS(high-risk MDS, HR-MDS)的中位生存期仅为11~16个月,总应答率(overall response rate, ORR)约50%,远低于随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)结果^[10]。因此,精准预测MDS患者对HMAs治疗的疗效及延长患者总生存期(overall survival, OS),是当前MDS临床治疗领域亟待解决的关键问题。

本研究拟通过收集复旦大学附属华山医院确诊的MDS患者临床资料,对MDS的预后因素以及去甲基化治疗的疗效预测因素进行探究,以期为医师在临床决策时提供一定的循证学依据。

资料和方法

研究对象 选取2003年1月至2021年7月于复旦大学附属华山医院确诊的MDS患者作为研究对象。纳入标准:(1)诊断符合WHO MDS分型标准,且经骨髓细胞形态学、细胞遗传学及分子生物学检测证实;(2)接受HMA治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤(如白血病、实体瘤等)或既往有恶性肿瘤病史(治愈后5年以上除外);(2)既往接受过造血干细胞移植、化疗或其他靶向治疗;(3)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能衰竭;(4)合并自身免疫性疾病、感染性疾病(如活动性肝炎、艾滋病等)或精神疾病而无法配合随访;(5)临床资料不全或失访风险极

高;(6)转化为AML后才接受HMA治疗。

本研究获复旦大学附属华山医院伦理审查委员会批准(批准号:2017-014)。因本研究为回顾性设计,仅使用去标识化病历数据,且不涉及额外干预或患者隐私泄露风险,伦理委员会豁免患者知情同意要求。所有数据提取与分析过程均遵守华山医院数据安全规范。

临床资料收集 收集所有初发MDS患者确诊时的基线临床特征,包括性别、年龄、WHO分型、IPSS-R评分等;同时采集确诊时的实验室指标,记录患者接受HMA治疗期间各疗程的治疗相关信息、动态实验室指标(血常规、骨髓涂片、骨髓流式等)及疗效评价结果。

去甲基化治疗方案 本研究采用的HMAs治疗方案包括4类:AZA单药、DAC单药、D-CAG方案及D-CEG方案,具体给药剂量与疗程如下。(1)AZA单药:AZA 55~75 mg·m⁻²·d⁻¹,连续静脉输注7~10天;(2)DAC单药:DAC 15~20 mg·m⁻²·d⁻¹,连续静脉输注3~5天;(3)D-CAG方案:DAC 15~20 mg·m⁻²·d⁻¹(连续3~5天)+阿克拉霉素(aclacinomycin, ACLA) 10 mg·d⁻¹/吡柔比星(pirarubicin, THP) 12 mg·d⁻¹/去甲氧柔红霉素(idarubicin, IDA) 5 mg·d⁻¹(连续3~5天)+阿糖胞苷(cytarabine, ARAC) 12.5~20.0 mg, (bid, 连续7~10天)+重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)支持治疗;(4)D-CEG方案:DAC 15~20 mg·m⁻²·d⁻¹(连续3~5天)+依托泊苷(etoposide, VP-16) 50 mg·d⁻¹(连续3~5天)+ARAC 12.5~20.0 mg, (bid, 连续7~10天)+G-CSF支持治疗。实际用药剂量根据患者体能状态、基础疾病及药物规格酌情调整,整体维持在上述范围。

疗效评价 参照国际工作组(International Working Group, IWG)制定的MDS疗效评价标准^[12]评估患者HMA治疗效果,疗效等级分为:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、骨髓完全缓解(marrow complete remission, mCR)、血液学改善(hematologic improvement, HI)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展/治疗失败(disease progression, PD/failure)。ORR定义为达到CR、PR、mCR及HI的患者占总治疗人群的比例。每完成1个治疗疗程后进

行疗效评估,以治疗周期内达到的最佳疗效作为最终疗效纳入后续统计分析。

随访 随访终点为2021年7月31日。通过查阅住院病历、门诊病历及电话随访相结合的方式,随访核心内容包括患者生存状态、死亡时间、疾病进展时间及死亡原因。OS定义为从确诊MDS之日起至任何原因死亡或末次随访截止日的时间。

统计学分析 应用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。正态分布的计量数据两组间比较采用 t 检验,非正态分布的数据采用Mann-Whitney U检验进行比较。计数资料采用 χ^2 检验或精确概率法比较。采用Kaplan-Meier生存分析评估OS,组间比较采用

Log-rank检验,多因素分析采用COX回归模型。采用二元Logistic回归分析影响HMAs治疗疗效的预测指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

研究对象基本特征 根据纳排标准,共86例患者纳入本研究,具体筛选流程见图1。患者中位诊断年龄为64(54.8, 71.0)岁,其中男性64例(74.4%),女性22例(25.6%)。按IPSS-R分层,多数患者归为中危、高危或极高危组;低危组仅7例(8.6%)。患者骨髓原始细胞比例指标的中位数为7.00%(3.50, 10.39)。

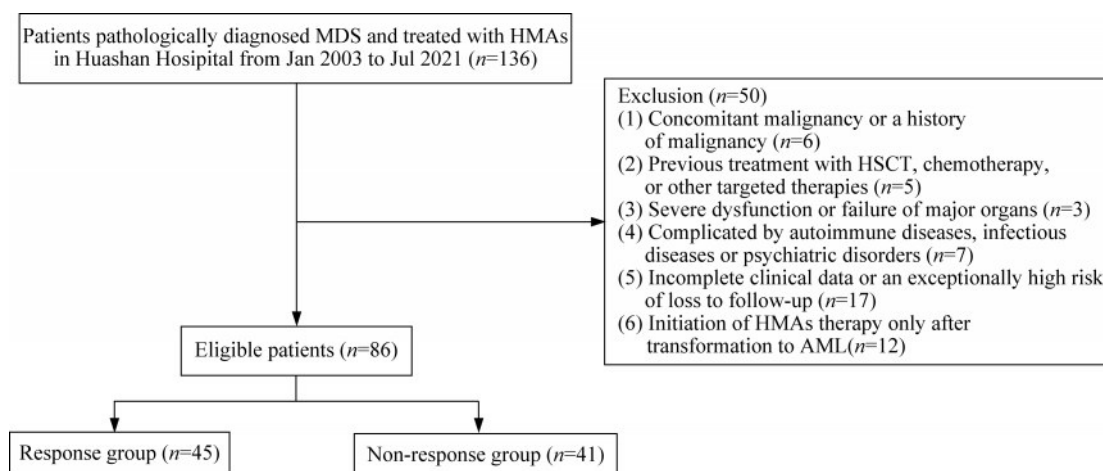


图1 研究对象纳入流程图

Fig 1 Flowchart of the patient enrollment

治疗疗程及随访情况 86例去甲基化治疗患者的中位治疗时间为2(1, 5)个疗程,其中治疗疗程 ≥ 4 个的患者占34.9%。中位生存时间为13.00(95%CI: 7.09~18.91)个月。根据IWG疗效评价标准,达到CR者21例(24.4%),PR者1例(1.2%),mCR者16例(18.6%),HI者7例(8.1%),ORR者为52.3%。

去甲基化治疗疗效预测分析

应答组与无应答组的临床基线数据对比 本研究中86例接受去甲基化治疗的患者,依据疗效分为应答组($n=45$)与无应答组($n=41$)。基线临床特征比较显示两组在中位诊断年龄、性别构成、WHO MDS分型及IPSS-R预后分组方面的差异均无统计学意义。与无应答组相比,应答组中中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 0.8 \times 10^9/L$ 的患者占比更高,平均红细胞体积(mean corpuscular

volume, MCV) ≥ 100 fL的患者占比亦更高;而两组在血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平、淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte count, ALC)、血小板(platelet, PLT)计数及骨髓原始细胞(bone marrow blast, BM blast)百分比方面的差异均无统计学意义(表1)。

为探索早期治疗反应对疗效的预测价值,进一步分析经去甲基化治疗1个疗程后ANC、PLT倍增, Hb增加 ≥ 5 g/L、MCV减少与治疗疗效的相关性。评价前1周内所有患者均未接受输血、输注血小板治疗,其中倍增定义为治疗1个疗程后ANC及PLT的值是治疗前的2倍以上。与无应答组相比,应答组在治疗后PLT倍增人数占比更多(28.9% vs. 9.8%, $P=0.032$), Hb增加 ≥ 5 g/L人数占比更多(46.7% vs. 22.0%, $P=0.016$),而ANC倍增和MCV下降在两组间的差异无统计学意义(表1)。

表1 MDS去甲基化治疗应答组与非应答组临床特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between the response group and the non-response group of demethylation treatment of MDS

[M(P₂₅,P₇₅) or n(%)]

Clinical characteristics	Response group (n=45)	Non-response group (n=41)	P
Age (y)	65.0 (53.0,70.0)	64.0 (55.0,71.5)	0.997
<60	16 (35.6)	17 (41.5)	
≥60	29 (64.4)	24 (58.5)	0.574
Gender			0.214
Male	36 (80.0)	28 (68.3)	
Female	9 (20.0)	13 (31.7)	
WHO classification			0.292
MDS-SLD	0 (0)	2 (4.9)	
MDS-MLD	8 (17.8)	11 (26.8)	
MDS-SLD-RS	2 (4.4)	0 (0)	
MDS-MLD-RS	2 (4.4)	1 (2.4)	
MDS-5q-	0 (0)	1 (2.4)	
MDS-EB- I	16 (35.6)	15 (36.6)	
MDS-EB- II	17 (37.8)	10 (24.4)	
MDS-U	0 (0)	1 (2.4)	
IPSS-R	n=43	n=38	0.828
Very low	0 (0)	0 (0)	
Low	4 (9.3)	3 (7.9)	
Intermediate	9 (20.9)	11 (28.9)	
High	18 (41.9)	13 (34.2)	
Very high	12 (27.9)	11 (28.9)	
Hb (g/L)			0.442
<80	31 (68.9)	25 (61.0)	
≥80	14 (31.1)	16 (39.0)	
ANC (×10 ⁹ /L)			0.094
<0.8	13 (28.9)	19 (46.3)	
≥0.8	32 (71.1)	22 (53.7)	
ALC (×10 ⁹ /L)			0.517
<1.0	21 (46.7)	22 (53.7)	
≥1.0	24 (53.3)	19 (46.3)	
PLT (×10 ⁹ /L)			0.322
<100	34 (75.6)	27 (65.9)	
≥100	11 (24.4)	14 (34.1)	
MCV (fL)			0.064
<100	18 (43.9)	24 (64.9)	
≥100	23 (56.1)	13 (35.1)	
BM blast (%)			0.241
≤5	12 (27.3)	15 (39.5)	
(5-10)	17 (38.6)	16 (42.1)	
≥10	15 (34.1)	7 (18.4)	
PLT doubling			0.032
Yes	13 (28.9)	4 (9.8)	
No	32 (71.1)	37 (90.2)	
ANC doubling			0.327
Yes	9 (20)	5 (12.2)	
No	36 (80)	36 (87.8)	

(续表 1)

Clinical characteristics	Response group (n=45)	Non-response group (n=41)	P
Hb increases ≥ 5 g/L			0.016
Yes	21 (46.7)	9 (22.0)	
No	24 (53.3)	32 (78.0)	
MCV reduction			0.279
Yes	17 (37.8)	11 (26.8)	
No	28 (62.2)	30 (73.2)	

MDS: Myelodysplastic syndrome; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; Hb: Hemoglobin; ANC: Absolute neutrophil count; ALC: Absolute lymphocyte count; PLT: Platelet; MCV: Mean corpuscular volume; BM blast: Bone marrow blast.

在基因突变方面,86例患者中44例具有基因突变信息(表2)。其中突变频率以检测出突变病例数/总检测病例数表示,总检测病例数为检测该基因的病例数。与无应答组相比,应答组 ≥ 3 个突变基因的患者占比略低。各基因突变频率在两组间的差异均无统计学意义,进一步分析发现具有 ≥ 1

个DNA甲基化相关基因、 ≥ 1 个RNA剪切相关基因、 ≥ 1 个组蛋白修饰相关基因、 ≥ 1 个转录调控因子相关基因、 ≥ 1 个信号通路相关基因突变频率在两组间的差异未见统计学意义。但是在应答组中TET2基因呈现明显高突变频率(40.9%),这可能为去甲基化治疗应答预测提供思路。

表2 MDS去甲基化治疗应答组与非应答组基因突变比较

Tab 2 Comparison of gene mutations between response group and non-response group of demethylation treatment of MDS

[M(P₂₅, P₇₅) or n(%)]

Gene	Response group (mutation frequency)	Non-response group (mutation frequency)	P
Number of mutations	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	0.961
TP53	2/22 (9.1)	7/22 (31.8)	0.132
ASXL1	6/22 (27.3)	6/22 (27.3)	1.000
DNMT3A	2/22 (9.1)	3/22 (13.6)	1.000
EZH2	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)	1.000
RUNX1	3/22 (13.6)	3/22 (13.6)	1.000
TET2	9/22 (40.9)	5/22 (22.7)	0.195
BCORL1	1/21 (4.8)	0/20 (0)	1.000
CEBPA	1/21 (4.8)	2/20 (10.0)	0.520
ETV6	0/21 (0)	1/20 (5.0)	0.488
FLT3	1/21 (4.8)	1/20 (5.0)	1.000
IDH1	0/21 (0)	1/20 (5.0)	0.488
IDH2	2/21 (9.5)	4/20 (20.0)	0.410
JAK2	0/21 (0)	2/20 (10.0)	0.232
SETBP1	1/21 (4.8)	0/20 (0)	1.000
SF3B1	3/21 (14.3)	2/20 (10.0)	1.000
SRSF2	3/21 (14.3)	4/20 (20.0)	0.697
STAG2	1/21 (4.8)	2/20 (10.0)	0.606
U2AF1	6/21 (28.6)	2/20 (10.0)	0.238
WT1	1/21 (4.8)	1/20 (5.0)	1.000
ZRSR2	2/21 (9.5)	1/20 (5.0)	1.000

去甲基化治疗疗效的 Logistic 回归分析 我们筛选了临床基线数据中应答组与无应答组间有差异($P < 0.1$)的指标进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示:治疗前 ANC $\geq 0.8 \times 10^9/L$ (OR=0.47, $P =$

0.097)、治疗前 MCV ≥ 100 fL(OR=0.42, $P = 0.066$)、治疗1疗程后 PLT 倍增(OR=0.27, $P = 0.033$)以及治疗1疗程后 Hb 升高 $\geq 5g/L$ (OR=0.32, $P = 0.018$)与较好的疗效相关。进一步将这些指标纳入多因

素回归分析中,结果显示:治疗1疗程后PLT倍增仍有统计学意义($OR=0.22, 95\%CI: 0.05\sim 0.93, P=0.039$),提示经去甲基化治疗1疗程后PLT较治疗前倍增是治疗产生应答的独立预测因素(表3)。

表3 骨髓增生异常综合征去甲基化治疗疗效影响因素的Logistic回归分析
Tab 3 Logistic regression analysis of influencing factors of the therapeutic effect of demethylation treatment for myelodysplastic syndrome

Influencing factors	Single factor analysis		Multiple-factor analysis	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
MCV (fL) ≥100 vs. <100	0.42 (0.17–1.06)	0.066	0.39 (0.14–1.09)	0.072
ANC ($\times 10^9/L$) ≥0.8 vs. <0.8	0.47 (0.19–1.15)	0.097	0.35 (0.12–1.03)	0.056
PLT doubling Yes vs. No	0.27 (0.08–0.90)	0.033	0.22 (0.05–0.93)	0.039
Hb increase ≥5 g/L Yes vs. No	0.32 (0.13–0.83)	0.018	0.42 (0.15–1.20)	0.104

去甲基化治疗对预后的影响 86例经去甲基化治疗的患者中,应答组相较无应答组的中位生存时间明显延长(28.00 vs. 3.47)个月,差异有统计学意义($P<0.001$),为进一步判断去甲基化治疗疗效对预后的影响,将去甲基化治疗产生应答、中位诊断年龄、IPSS-R评分、MCV以及TP53突变纳入多因素回归分析中,结果显示去甲基化治疗产生应答是独立的预后良好指标($HR=0.151, 95\%CI: 0.051\sim 0.451, P=0.001$)。

讨 论

MDS异质性高,HMA治疗应答率仅约50%,中位生存期不理想^[10]。挖掘早期精准预测指标对指导个体化治疗至关重要。惠卉等^[13]已证实HMA治疗1个疗程后PLT倍增与更好的短期应答及长期总生存期相关。本研究进一步通过多因素Logistic回归明确其为独立预测因素($OR=0.22, 95\%CI: 0.05\sim 0.93, P=0.039$),验证了早期PLT造血恢复对疗效的预判价值,与国际上“早期造血改善提示药物应答”的研究逻辑一致。TET2突变参与MDS发病^[14],其与HMA疗效的相关性尚存争议。本研究显示应答组TET2突变频率(40.9%)高于无应答组(22.7%),虽差异无统计学意义($P=0.195$),但趋势明确,与支持“TET2突变利于HMA应答”的研究方向一致^[15],为分子标志物联合预测提供了方向。

本研究聚焦去甲基化治疗1个疗程后动态指

标,提升时效性;既往研究多关注基线指标或多疗程后疗效^[3,16]。本研究锁定治疗1个疗程后的动态变化,发现除PLT倍增外,Hb升高≥5 g/L亦与疗效相关($P=0.018$),基线ANC、MCV仅为单因素相关。该指标可在治疗早期(2~4周)评估药物敏感性,便于及时调整方案,且较Bataller等^[16]提出的4-基因分子预后危险特征更易获取、成本更低,适合基层推广。Traina等^[15]认为部分突变(如TP53、SF3B1)与HMA疗效相关,但本研究未发现两组基因突变频率的统计学差异,仅TET2突变呈趋势性差异。可能与本研究以中高危患者为主、含联合治疗方案及基因突变检测样本量小有关,提示在中高危患者中,早期造血恢复可能是更稳定的预测信号。

本研究存在一定局限性,包括单中心回顾性设计,样本量较小,基因突变检测覆盖有限,可能存在选择偏倚,结果外推性需多中心前瞻性验证,未区分不同HMA方案对预测指标的影响等。未来需扩大样本量验证PLT倍增的预测价值,整合多维度指标构建联合模型,开展干预性研究探索早期调整策略,并深入了解其分子机制。

作者贡献声明 邵彬甜 数据采集,论文撰写。胡超璐,缪夏奇 数据统计和分析。王小钦,马燕 研究指导,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Li H, Hu F, Gale RP, *et al.* Myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):74.
- [2] Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, *et al.* Epidemiology of myelodysplastic syndromes: why characterizing the beast is a prerequisite to taming it[J]. *Blood Rev*, 2019, 34:1-15.
- [3] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465.
- [4] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(8):1307-1325.
- [5] Cazzola M. Myelodysplastic syndromes[J]. *N Eng J Med*, 2020, 383(14):1358-1374.
- [6] 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(Suppl1):696-696.
- [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] 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.
- [9] Briski R, Garcia-Manero G, Kantarjian H, *et al.* The history of oral decitabine/cedazuridine and its potential role in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14:20406207231205429.
- [10] Zeidan AM, Stahl M, Sekeres MA, *et al.* A call for action: increasing enrollment of untreated patients with higher-risk myelodysplastic syndromes in first-line clinical trials[J]. *Cancer*, 2017, 123(19):3662-3672.
- [11] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [12] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. *Blood*, 2006, 108(2):419-425.
- [13] 惠卉, 余浩源, 李德鹏. 去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征1个疗程后血小板数倍增对治疗反应及疗效的预测价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(1):184-189.
- [14] Ferrone CK, Blydt-Hansen M, Rauh MJ. Age-associated TET2 mutations: common drivers of myeloid dysfunction, cancer and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):626.
- [15] Traina F, Visconte V, Elson P, *et al.* Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms[J]. *Leukemia*, 2014, 28(1):78-87.
- [16] Battaller A, Bazinet A, Dinardo CD, *et al.* Prognostic risk signature in patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(4):927-935.
- (收稿日期:2025-06-13; 编辑:王蔚)
- (上接第476页)
- [10] Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, *et al.* The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(5):955-960.
- [11] Trunnell ER, Carvalho C. The forced swim test has poor accuracy for identifying novel antidepressants[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(12):2898-2904.
- [12] Nisar R, Batool Z, Haider S. Electric foot-shock induces neurobehavioral aberrations due to imbalance in oxidative status, stress hormone, neurochemical profile, and irregular cortical-beta wave pattern in rats: a validated animal model of anxiety[J]. *Life Sci*, 2023, 323:121707.
- [13] 马增明, 黄志源, 陈进东, 等. 电针对焦虑样小鼠前额叶皮层及海马锥体神经元兴奋/抑制平衡的影响[J]. *针刺研究*, 2025, 50(9):1055-1063.
- [14] Kitai Y, Gotoh L, Hori H. The potential role of Saiko-kyukotsu-borei-to in mitigating the severity of anxiety induced by social defeat stress in mice[J]. *PCN Rep*, 2025, 4(3):e70191.
- [15] Seo C, Guru A, Jin M, *et al.* Intense threat switches dorsal raphe serotonin neurons to a paradoxical operational mode[J]. *Science*, 2019, 363(6426):538-542.
- [16] Liu ZC, Chen JG, Wang F. LHB neuronal autophagy: a central mechanism in the stress response[J]. *J Integr Neurosci*, 2025, 24(7):41820.
- [17] Hashimoto R, Murakami T, Kamimura R, *et al.* High salt intake induces active coping behaviors by enhancing the resilience against psychological stress in mice[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(6):173.
- (收稿日期:2025-08-18; 编辑:王蔚)