

· 临床研究 ·

含去甲基化药物方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤29例疗效观察

曹 蓝,江兆清,刘文洁,孙 倩,李建勇,钱思轩,洪 鸣*

南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨含去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)方案治疗中高危骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN)患者的临床疗效及安全性。方法:对2012年11月—2022年1月在南京医科大学第一附属医院血液科接受含HMA方案治疗的29例中高危MDS/MPN患者进行回顾性分析,按治疗方案分为单用HMA组和地西他滨(decitabine, DAC)联合小剂量化疗(D-CAG)组,比较两组患者的临床缓解率、中位总生存期(overall survival, OS)及无白血病生存期(leukemia-free survival, LFS)。结果:29例MDS/MPN患者中男22例,女7例,中位年龄66岁。单用HMA组16例,D-CAG组13例,两组患者临床特征差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者临床有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。生存分析结果显示D-CAG组患者中位OS较单用HMA组明显延长(26.3个月 vs. 13.5个月, $P=0.0095$),且与单用HMA组患者相比,D-CAG组患者有较长的中位LFS(24.2个月 vs. 8.7个月, $P=0.0455$)。单因素分析发现初诊时血红蛋白(≥ 70 g/L vs. < 70 g/L)和治疗方案是OS的影响因素;多因素分析结果表明仅有治疗方案是影响患者OS的独立预后因素。两组患者主要不良反应为3~4级骨髓抑制、肺部感染、发热(未查明感染灶)。与单用HMA方案相比,D-CAG组更容易发生3~4级骨髓抑制,但并未增加患者感染的风险。结论:D-CAG方案应用于MDS/MPN患者安全有效,并可能带来生存获益,这将为临床治疗提供参考。

[关键词] 去甲基化药物;CAG;骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤;有效性;安全性

[中图分类号] R551.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)11-1578-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20221112

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN)是一组罕见的血液系统恶性肿瘤,兼具MDS和MPN的特征,通常发生于老年人,具有显著的形态学、细胞遗传学、分子学和临床异质性,以及向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的固有风险^[1]。根据世界卫生组织(world health organization, WHO)2016年修订的MDS/MPN分类,本组疾病包括慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、不典型慢性髓系白血病(atypical chronic myeloid leukemia, aCML)、幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)、MDS/MPN伴环形铁粒幼红细胞及血小板增多(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ringed sideroblasts and thrombocytosis, MDS/MPN-RS-T)及不能分

型MDS/MPN(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassifiable, MDS/MPN-U)5个亚型^[2]。目前该类疾病尚无标准治疗方案,大多数药物仅在CMML患者中研究^[3-4]。去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)被广泛用于CMML患者,是目前唯一被美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于CMML患者的药物,此外,研究报告HMA在MDS/MPN-U和aCML患者中也表现出一定的临床疗效^[5]。HMA的主要作用是通过表观遗传机制恢复造血功能,但并不能改变疾病的自然进程,因此大多数患者最终病情复发或恶化^[6]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)目前仍是唯一具有治愈可能的治疗手段,但患者年龄普遍偏大、合并症多、移植相关并发症发病率和死亡率以及疾病复发风险限制了其应用。最近以HMA为基础的联合治疗方案在CMML患者中已显示出初步疗效^[7-8],本研究回顾性分析含HMA方案治疗MDS/MPN患者的临床疗效及安全性。

[基金项目] 国家自然科学基金(81100352)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: minniehm122@163.com

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第一附属医院血液科2012年11月—2022年1月予含HMA方案治疗的29例初诊MDS/MPN患者。诊断依据WHO 2016年造血和淋巴组织肿瘤分类标准,其中CMML 23例,aCML 4例,MDS/MPN-U 1例。因大部分患者缺乏初诊时的基因突变检测结果,因此根据CMML诊断与治疗中国指南(2021年版),危险分层采用CMML特异性预后积分系统(CMML specific prognostic scoring system, CPSS)进行评估。中危-1型9例,中危-2型17例,高危3例。经评估,患者均有治疗指征,如严重的血细胞减少、明显骨髓增殖迹象(如白细胞升高、有症状的脾大)、骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 等,根据医生的治疗建议,16例患者接受单用HMA治疗[地西他滨(decitabine, DAC)12例,阿扎胞苷4例],13例患者接受DAC联合小剂量化疗(D-CAG)治疗,两组患者初诊时的临床特征差异均无统计学意义(表1)。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方案

1.2.1 治疗方案

单用HMA方案患者16例,DAC 20 mg/(m²·d),第1~5天;阿扎胞苷 75 mg/(m²·d),第1~7天。D-CAG

方案患者13例,DAC 15 mg/(m²·d),第1~5天;阿柔比星 8 mg/(m²·d),第3~6天;阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)10 mg/(m²·d),皮下注射,每12 h 1次,第3~9天;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,白细胞计数(white blood cell, WBC) $> 20 \times 10^9$ 个/L时停用^[9]。

符合移植适应证的患者予以allo-HSCT。单用HMA患者若疾病进展,采用D-CAG方案继续治疗,D-CAG方案治疗患者若疾病进展采用IA[伊达比星10~12 mg/(m²·d),第1~3天+Ara-C 100 mg/(m²·d),第1~7天]、HA[高三尖杉酯碱2 mg/(m²·d),第1~7天+Ara-C 100 mg/(m²·d),第1~7天]等方案治疗。

1.2.2 疗效评估

疗效评估根据2015MDS/MPN标准进行评估。MDS/MPN标准分为完全缓解(complete response, CR)、细胞遗传学缓解、部分缓解(partial remission, PR)、骨髓完全缓解(optimal marrow response, OMR)、骨髓部分缓解(partial marrow response, PMR)、临床获益(clinical benefit, CB)、疾病进展(progression disease, PD)。本研究中,不包含于上述标准的疾病状态定义为疾病稳定(stable disease, SD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为CR、PR、OMR、PMR与CB之和。由于回顾性资料的限制,本研究未评估患者MPN相关体质性症状及脾肿大缓解情况。

表1 29例MDS/MPN患者的临床特征

临床特征	单用HMA组(n=16)	D-CAG组(n=13)	P值
年龄[岁, M(Min~Max)]	68.5(51~84)	65(22~73)	0.065
性别[n(%)]			0.410
男	11(68.8)	11(84.6)	
女	5(31.2)	2(15.4)	
白细胞[$\times 10^9$ 个/L, M(Min~Max)]	18(3.1~101.6)	14(2.7~151.2)	0.456
血红蛋白[g/L, M(Min~Max)]	80.5(40.0~130.0)	84.0(49.0~124.0)	0.629
血小板[$\times 10^9$ 个/L, M(Min~Max)]	81(5~470)	42(5~273)	0.292
乳酸脱氢酶[U/L, M(Min~Max)]	272.5(135.0~654.0)	310.0(150.0~1 261.0)	0.335
骨髓原始细胞[%, M(Min~Max)]	7.0(0~19.6)	4.8(1.6~17.6)	0.645
外周血原始细胞[%, M(Min~Max)]	0.5(1.0~18.0)	1.0(0~19.0)	0.461
脾肿大[n(%)]	4(25.0)	4(30.8)	0.691
染色体核型异常[n(%)]	6(37.5)	8(61.5)	0.272
诊断[n(%)]			0.596
CMML	13(81.2)	11(84.6)	
aCML或MDS/MPN-U	3(18.8)	2(15.4)	
CPSS评分[n(%)]			0.454
中危-1	6(37.5)	3(23.1)	
中危-2/高危	10(62.5)	10(76.9)	
治疗周期[个, M(Min~Max)]	2(1~10)	2(1~7)	0.694

1.2.3 随访

通过电话、医院登记系统等方式对所有29例患者进行随访,随访截至2022年1月1日。总生存期(overall survival, OS)为从确诊开始至末次随访或死亡的时间。无白血病生存期(leukemia-free survival, LFS)为从确诊开始至转化为急性白血病、死亡或末次随访的时间。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。Kaplan-Meier法分析OS及LFS,组间比较采用Log-rank检验。定量资料采用秩和检验进行组间比较,定性资料采用Fisher精确检验进行组间比较。单因素及多因素分析采用Cox比例风险回归模型分析,单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

中位随访时间12.7(2~105.6)个月,单用HMA组患者与D-CAG组患者ORR(50.0% vs. 61.5%, $P=0.711$)、CR率(12.4% vs. 15.4%, $P=1.000$)、OMR率(37.5% vs. 38.5%, $P=1.000$)、CB率(0% vs. 7%, $P=1.000$)、SD率(25.0% vs. 15.4%, $P=0.663$)、PD率(25.0% vs. 18.8%, $P=1.000$)差异均无统计学意义。本研究中4例aMML(单用HMA 3例, D-CAG方案1例),仅1例单用HMA治疗的患者获得OMR,唯一的MDS/MPN-U患者在使用D-CAG方案后获得CR,并在后续行allo-HSCT。初诊时染色体核型异常者共14例(单用HMA方案6例, D-CAG方案8例),经治疗2例单用HMA患者及3例D-CAG方案患者获得细胞遗传学缓解(33.3% vs. 37.5%, $P=1.000$)。单用HMA组及D-CAG组分别有1例及2例患者行allo-HSCT。

2.2 生存分析

截至2022年1月1日,29例患者中死亡21例,失访2例,存活6例。D-CAG组患者中位OS较单用HMA组明显延长(26.3个月 vs. 13.5个月, $P=0.0095$)。且与单用HMA组患者相比, D-CAG组患者有较长的中位LFS(24.2个月 vs. 8.7个月, $P=0.0455$,图1)。3例移植患者仅有1例存活(D-CAG组),其余2例患者均因疾病进展为急性白血病死亡,3例移植患者的OS分别为17.5、23.7、45.0个月(存活并持续缓解)。将患者年龄、性别、白细胞($\geq 13 \times 10^9$ 个/L vs. $< 13 \times 10^9$ 个/L)、血红蛋白(≥ 70 g/L vs. < 70 g/L)、血小

板、乳酸脱氢酶、治疗方案(单用HMA vs. D-CAG方案)、染色体核型异常(有 vs. 无)、外周血原始细胞(有 vs. 无)、骨髓原始细胞($\geq 10\%$ vs. $< 10\%$)、脾肿大(是 vs. 否)、CPSS危险分层(中危-1 vs. 中危-2 vs. 高危)、ORR(是 vs. 否)等因素纳入单因素分析,将 $P < 0.1$ 的因素纳入Cox回归多因素分析模型,结果表明仅有治疗方案是影响患者OS的独立预后因素,表明D-CAG方案有助于改善患者的生存情况(表2)。

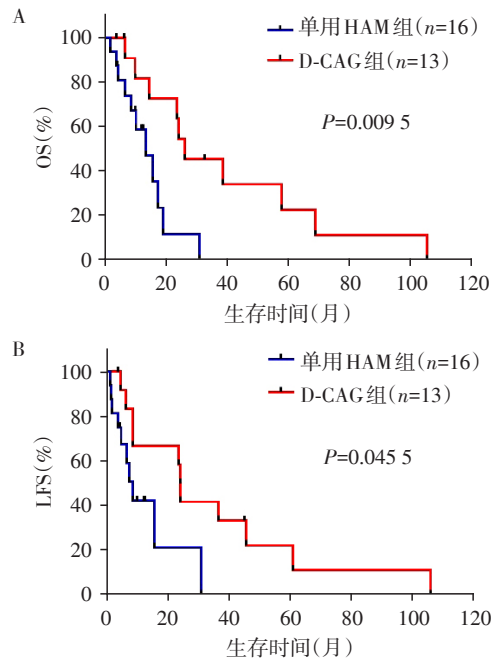


图1 单用HMA组与D-CAG组患者总生存(A)和无白血病生存(B)比较

2.3 不良反应

主要不良反应为骨髓抑制、发热、肺部感染等。单用HMA组患者出现3~4级骨髓抑制2例,发热2例,肺部感染1例。D-CAG组13例患者均发生3~4级骨髓抑制,7例患者出现发热,2例肺部感染,1例肠道感染(表3)。这些患者经过成分输血、抗感染等积极的对症支持治疗后均好转,单用HMA组中2例患者因疾病进展而脑出血死亡。两组患者均无早期死亡(定义为治疗开始后30 d内的死亡)。

3 讨论

大量研究已证实HMA对于MDS/MPN患者有一定的临床疗效,其ORR为40%~50%,CR率不超过20%^[3,10]。与既往研究类似,本研究中单用HMA患者ORR为50%,CR率为12.4%。近期Pleyer等^[11]发表了首个HMA、羟基脲及强化化疗治疗CMML患者

表2 29例MDS/MPN患者生存影响因素的单因素及多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别(男 vs. 女)	0.559	0.181~1.724	0.312	—	—	—
年龄(岁)	1.007	0.974~1.041	0.672	—	—	—
白细胞(< 13×10 ⁹ 个/L vs. ≥13×10 ⁹ 个/L)	0.750	0.262~2.144	0.592	—	—	—
红细胞(< 70 g/L vs. ≥70 g/L)	3.332	1.162~9.558	0.025	2.478	0.813~7.548	0.110
血小板(×10 ⁹ 个/L)	0.999	0.994~1.003	0.576	—	—	—
乳酸脱氢酶(U/L)	1.001	0.999~1.002	0.333	—	—	—
骨髓原始细胞(< 10% vs. ≥10%)	1.183	0.444~3.150	0.736	—	—	—
外周血原始细胞(有 vs. 无)	0.828	0.328~2.093	0.691	—	—	—
脾肿大(有 vs. 无)	1.093	0.387~3.090	0.867	—	—	—
染色体核型异常(有 vs. 无)	2.168	0.843~5.575	0.108	—	—	—
CPSS预后分层(vs. 中危1)						
中危2	0.793	0.201~3.127	0.741	—	—	—
高危	0.359	0.093~1.382	0.136	—	—	—
治疗方案(单用HMA vs. D-CAG)	0.259	0.089~0.756	0.013	0.314	0.101~0.979	0.046
ORR(是 vs. 否)	2.054	0.818~5.153	0.125	—	—	—

表3 两组不良反应比较

不良反应	单用HMA组	D-CAG组	P值
3~4级骨髓抑制	2	13	<0.001
发热(未查明感染灶)	2	7	0.041
感染			
肺部感染	1	2	0.573
肠道感染	0	1	0.448

的回顾性分析,该研究共纳入949例CMML患者,结果显示HAM组患者中位OS明显长于羟基脲组及强化化疗组(20.7个月 vs.15.6个月 vs. 14.0个月, $P < 0.05$)。同时发现骨髓增殖性CMML(MPN-CMML)、骨髓原始细胞≥10%、WHO亚型为CMML-1或更高以及高风险CPSS的患者使用HMA疗效更好。相反,对于骨髓增生异常CMML(MDS-CMML)、骨髓原始细胞<10%、WHO亚型为CMML-0以及低风险CPSS的CMML患者,与羟基脲或强化化疗相比,使用HMA并没有明显获益。本研究中CMML患者均为CPSS中危或高危患者,通过单因素及多因素分析,本研究并未发现白细胞≥13×10⁹个/L、骨髓原始细胞≥10%及高风险CPSS的患者有更好的生存获益,可能与本研究病例数较少有关,同时D-CAG方案可能改善了中高危患者的生存。

随着疾病分子机制研究的深入及MDS/MPN患者治疗需求的增加,相应的临床试验逐渐丰富,更多的新疗法也在探索之中。芦可替尼是一种JAK1/2抑制剂,Assi等^[7]将芦可替尼联合阿扎胞苷应用于

35例MDS/MPN患者,其ORR为57%,64%(9/14)的患者在24周时可触及脾肿大降低50%以上,与非ORR患者相比,ORR患者多表现为JAK2突变及脾肿大。同时芦可替尼对CSF3R T618I突变也有效^[12],但JAK2 V617F及CSF3R T618I突变在MDS/MPN患者中并不常见,因此该药受益群体有限。同时FLT3-ITD受体抑制剂、IDH1/2受体抑制剂等也可应用于有相应基因突变的MDS/MPN患者^[13]。维奈克拉(Venetoclax, VEN)是选择性的、口服可吸收的BCL-2小分子抑制剂,Montalban-bravo等^[14]回顾性评估了含VEN方案治疗27例CMML患者的疗效,其ORR为67%,CR率为4%,其中初治的CMML患者均有效。目前关于VEN联合阿扎胞苷治疗CMML患者的临床试验正在进行(NCT04160052、NCT03404193)。本研究患者均未使用上述新型药物,因这些药物尚未被批准用于MDS/MPN患者。

强化化疗不推荐常规用于MDS/MPN患者,其死亡率高且有效率低,欧洲专家仅推荐其用于桥接allo-HSCT治疗^[15]。Hunter等^[16]研究表明与CMML-0/CMML-1患者相比,CMML-2具有向AML转化的风险,且转化为AML的时间更短,因此对于此类患者可予AML方案治疗。由于MDS/MPN患者多为老年人,中位发病年龄约70岁,大多数老年患者无法耐受AML样强化化疗,而D-CAG方案是一种低强度化疗方案,本中心既往研究已证实该方案在老年AML患者中安全有效^[9,17-18]。本研究发现D-CAG组

患者的临床疗效与单用HMA组的差异无统计学意义,虽然CR率小于20%,但生存分析发现D-CAG组患者的中位OS明显长于单用HMA组患者,且D-CAG组患者有较长的中位LFS,推测D-CAG方案可能通过延长患者的LFS来提高生存获益。同时多因素分析也发现治疗方案是影响患者OS的独立预后因素,因此选择合适的治疗方式有助于提高患者的OS。既往研究表明,CPSS预后评分系统根据OS能够将患者分为4个不同的风险组^[19-20],而本研究通过单因素分析并未发现中危、高危患者的OS差异有统计学意义,可能与本研究样本量小或D-CAG方案可能改善较高危患者的预后有关。与既往研究^[20-21]不同,本研究尚未发现高龄、白细胞、乳酸脱氢酶等因素是影响患者OS的预后因素,可能与本研究病例数较少有关。虽然与单用HMA方案相比,D-CAG方案更容易导致3~4级骨髓抑制,但由于积极的支持治疗,并未增加患者感染的风险。

本研究仍有回顾性研究的固有局限性,样本量较少,数据跨度时间较大,且无基因突变数据等。但本研究初步证实了D-CAG方案应用于MDS/MPN患者是安全有效的,并可能带来生存获益,这将为临床治疗提供参考。

[参考文献]

- [1] KUENDGEN A, KASPRZAK A, GERMING U. Hybrid or mixed myelodysplastic/myeloproliferative disorders - epidemiological features and overview [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 778741
- [2] ARBER D A, 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
- [3] COSTON T, POPHALI P, VALLAPUREDDY R, et al. Suboptimal response rates to hypomethylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 767-779
- [4] GARCIA-MANERO G, GRIFFITHS E A, STEENSMA D P, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study [J]. *Blood*, 2020, 136(6): 674-683
- [5] AL-KALI A, ABOU HUSSEIN A K, PATNAIK M, et al. Hypomethylating agents (HMAs) effect on myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm unclassifiable (MDS/MPN-U): single institution experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11): 2737-2739
- [6] JANE M, NATHALIE D, QIN T T, et al. Mutation allelic burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 10767
- [7] ASSI R, KANTARJIAN H M, GARCIA-MANERO G, et al. A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacitidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 277-285
- [8] SEKERES M A, WATTS J, RADINOFF A, et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML [J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 2119-2124
- [9] LI J, CHEN Y, ZHU Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458
- [10] SANTINI V, ALLIONE B, ZINI G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 413-418
- [11] PLEYER L, LEISCH M, KOURAKLI A, et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(2): e135-e148
- [12] DILETTA F, CARLO G P, ROCCO P. Molecular pathogenesis of BCR-ABL-negative atypical chronic myeloid Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 756348
- [13] RENNEVILLE A, PATNAIK M M, CHAN O, et al. Increasing recognition and emerging therapies argue for dedicated clinical trials in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2021, 35(10): 2739-2751
- [14] MONTALBAN-BRAVO G, HAMMOND D, DINARDO C D, et al. Activity of venetoclax-based therapy in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2021, 35(5): 1494-1499
- [15] ITZYKSON R, FENAUX P, BOWEN D, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European hematology association and the European Leukemia Net [J]. *Hemisphere*, 2018, 2(6): e150
- [16] HUNTER A M, NAJLA A A, SALLMAN D A, et al. WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia-2 (CMML-2) patients rapidly progress to AML suggesting this entity represents a transitory clinical state [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 1717
- [17] HONG M, ZHU H, SUN Q, et al. Decitabine in combination with low-dose cytarabine, aclarubicin and G-CSF tends to improve prognosis in elderly patients with high-

(下转第1587页)

- [8] YOKOYAMA Y, SHIMAMURA J, TAKAGI H, et al. Harvesting techniques of the saphenous vein graft for coronary artery bypass: insights from a network meta-analysis [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(11):4369-4375
- [9] NEUMANN F, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165
- [10] XENOGIANNIS I, ZENATI M, BHATT D L, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies [J]. *Circulation*, 2021, 144(9):728-745
- [11] VESTERGAARD L P, BENHASSEN L, MODRAU I S, et al. Increased contractile function of human saphenous vein grafts harvested by “No-touch” technique [J]. *Front Physiol*, 2018, 8:1135
- [12] SAMANO N, SOUZA D, PINHEIRO B B, et al. Twenty-five years of No-touch saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting: structural observations and impact on graft performance [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(1):91-99
- [13] MIKAMI T, FURUHASHI M, SAKAI A, et al. Antiatherosclerotic phenotype of perivascular adipose tissue surrounding the saphenous vein in coronary artery bypass grafting [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(7):e018905
- [14] GOLLASCH M, DUBROVSKA G. Paracrine role for perivascular adipose tissue in the regulation of arterial tone [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(12):647-653
- [15] SAITO T, KURAZUMI H, SUZUKI R, et al. Perivascular adipose tissue is a major source of nitric oxide in saphenous vein grafts harvested via the No-touch technique [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(3):e20637
- [16] NAVA E, LLORENS S. The local regulation of vascular function: from an inside-outside to an outside-inside model [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:729
- [17] MARINKO M, HOU H T, STOJANOVIC I, et al. Mechanisms underlying the vasorelaxant effect of hydrogen sulfide on human saphenous vein [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(5):906-918
- [18] LOESCH A, DASHWOOD M R. Saphenous vein vasa vasorum as a potential target for perivascular fat-derived factors [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(6):964-969
- [19] SHAH P J, GORDON I, FULLER J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1 402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999 [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(6):1972-1977
- [20] INABA Y, YAMAZAKI M, OHONO M, et al. No-touch saphenous vein graft harvesting technique for coronary artery bypass grafting [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(3):248-253
- [收稿日期] 2022-04-30
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第1582页)

- risk AML [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7):5792-5811
- [18] 段丽敏,黄佳瑜,赵慧慧,等. DCAG 治疗≥80岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(1):105-108
- [19] PADRON E, GARCIA-MANERO G, PATNAIK M M, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e333
- [20] ELENA C, GALLI A, SUCH E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(10):1408-1417
- [21] MORENO BERGGREN D, KJELLANDER M, BACKLUND E, et al. Prognostic scoring systems and comorbidities in chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide population-based study [J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(3):474-483
- [收稿日期] 2022-03-30
(本文编辑:陈汐敏)