

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240304.0958.010\(2024-03-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240304.0958.010(2024-03-06))外周 T 细胞淋巴瘤表观遗传学改变及其治疗进展^{*}彭浩洋^{1,2}, 高 力², 魏 锦¹, 张 曦^{2△}

(1. 川北医学院附属医院血液科, 四川南充 637100; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037)

[摘要] 外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)是一组具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤。目前一线治疗通常采用 CHOP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、阿霉素)或 CHOP 样方案,但缓解率低,预后差,亟待在传统的化疗方案基础上改良以提高疗效。近年来研究发现,PTCL 发病机制中表观遗传学的改变至关重要,越来越多的新型表观遗传学靶向药物在 PTCL 的单药及联合治疗中展现出良好的效果和安全性,为 PTCL 的精准诊治提供了新的策略。该文就 PTCL 表观遗传学改变最新进展及靶向药物治疗应用前景进行综述,以期为改善 PTCL 患者的临床预后提供参考。

[关键词] 外周 T 细胞淋巴瘤;表观遗传学;靶向药物;治疗;综述**[中图法分类号]** R733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)13-2053-06**Progress on epigenetic alterations of peripheral T-cell lymphoma and its treatment^{*}**PENG Haoyang^{1,2}, GAO Li², WEI Jin¹, ZHANG Xi^{2△}

(1. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China; 2. Hematology Medical Center, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is a group of hematological malignant tumors with high heterogeneity. At present, CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicin) or CHOP-like regimens are usually used for first-line treatment, but the remission rate is low, and the prognosis is poor. It is urgent to improve the traditional chemotherapy regimens to improve the efficacy on the basis of traditional chemotherapeutic regimen. Recent studies have found that the epigenetic alterations are crucial in the pathogenesis of PTCL, and more and more new epigenetic targeted drugs have shown good effects and safety in the monotherapy and combination therapy of PTCL, which provide a new strategy for the precise diagnosis and treatment of PTCL. This article reviews the latest progress in epigenetic changes of PTCL and the prospects of targeted drug therapy applications, in order to provide reference for improving the clinical prognosis of the patients with PTCL.

[Key words] peripheral T-cell lymphoma; epigenetics; target agent; treatment; review

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)指起源于胸腺后的成熟 T/自然杀伤(natural kill, NK)细胞淋巴瘤,是一组具有高度异质性的非霍奇金淋巴瘤。我国 PTCL 发病率占非霍奇金淋巴瘤的 26.2%,明显高于欧美国家,患者发病年龄(51岁)也较欧美国家更为年轻^[1]。在最新的第 5 版世界卫生组织(World Healthy Organization, WHO)造血与淋巴系统肿瘤分类中,PTCL 被分成 30 余种亚型^[2],其中大部分呈侵袭性,包括结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTL)、外周 T 细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T-cell lympho-

ma, not otherwise specified, PTCL-NOS)、血管免疫母细胞型淋巴结 T 滤泡辅助细胞淋巴瘤(nodal T-follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type, nTFHL-AI)、间变性淋巴瘤激酶阳性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive, ALK⁺ ALCL)、间变性淋巴瘤激酶阴性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase negative, ALK⁻ ALCL)等,仅少数亚型呈惰性。目前 PTCL 一线治疗方案通常采用 CHOP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、阿霉素)或 CHOP 样方案,然而 5 年

总生存(overall survival, OS)率仅 30% 左右^[3], 亟待探索更优的治疗方案。最近研究发现, 表观遗传学改变在 PTCL 的发病机制中发挥着重要作用, 并且针对表观遗传学靶点的药物也展示出较好的疗效^[4-5]。本文就 PTCL 表观遗传学改变最新进展及靶向药物治疗应用前景进行综述。

1 PTCL 表观遗传学改变

表观遗传学主要研究 DNA 序列不发生改变的情况下基因表达的可遗传变化, 包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 效应等。越来越多研究表明表观遗传学的改变在 PTCL 的发病机制中扮演着重要角色。

1.1 组蛋白修饰

1.1.1 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化是最常见的组蛋白修饰, 组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)在细胞内处于动态平衡, 共同调控着组蛋白的乙酰化状态^[6]。HAT 主要富集在转录活性区域(尤其在近端启动子处), 通过催化乙酰基从乙酰辅酶 A 转移到蛋白赖氨酸残基上的 ϵ -氨基上, 来减弱核小体中 DNA 与组蛋白的连接, 暴露更多的 DNA 结合位点, 促进转录因子与 DNA 结合位点特异性结合, 从而激活基因转录过程; 相反 HDAC 通过去除乙酰基导致染色质的缩合, 从而抑制基因的转录过程^[7-9]。目前人体中已经发现了 18 种 HDAC, 并将其分成了四型。I 型包括 HDAC1、2、3、8, II 型包括 HDAC4、5、6、7、9、10, III 型包含沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT)1~SIRT7, IV 型为 HDAC11。组蛋白乙酰化在 PTCL 发生、发展及预后中扮演着重要角色^[10-11]。研究发现, PTCL 患者 HDAC1 和 HDAC2 表达常上调, 而 HDAC2 表达较高的患者通常存活率较低, 提示 HDAC2 可能是一项重要的预后指标^[12]。HDAC3 可以抑制 CD8⁺ T 细胞, 而 CD8⁺ T 细胞能识别并消灭肿瘤细胞, 因此 HDAC3 可能起到 CD8⁺ T 细胞的表观遗传调控抑制剂的作用^[13]。此外, 组蛋白乙酰化还可以调节信号转导与转录激活子 3(signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)的活性^[14], STAT3 失调会导致一些表观遗传肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes, TSG)的沉默, 包括参与 T 细胞身份识别和 T 细胞凋亡的基因, 恢复 TSG 的表达可以诱导 ALK⁺ ALCL 细胞的凋亡^[15]。

1.1.2 组蛋白甲基化

组蛋白甲基化是一种重要的组蛋白修饰, 其调控更加复杂和多样化, 在细胞生长、分化和凋亡中发挥重要作用。组蛋白甲基化是由组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)催化, 常见的 HMT 包括 Zeste 增强子同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)、组蛋白赖氨酸三甲基转移酶(SET domain containing 2, SETD2)等。组蛋白 H3

第 4 位赖氨酸(histone H3 lysine 4, H3K4)、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79、H3K20 是主要的修饰位点, 而不同的位点也有着不同的甲基化修饰, 包括一、二、三甲基化(me1、me2、me3), 组蛋白甲基化影响基因转录水平, 导致淋巴瘤的发生、发展^[16-17]。EZH2 通过特异性催化核小体组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸残基三甲基化(H3K27me3), 改变染色质构象, 进而沉默相关靶基因^[18]。研究表明, 在 PTCL 中 EZH2 表达上调, 过表达的 EZH2 通常在 PTCL 早期被发现, 而 EZH2 表达上调与 PTCL(尤其是 PTCL-NOS)患者预后不良相关, 提示过表达的 EZH2 可能在驱动 PTCL 发生中起作用^[12, 19]; SETD2 特异性催化 H3K36me3, 它是肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL)和单形性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)中最常突变的基因, SETD2 基因突变导致 SETD2 功能丧失。研究发现 SETD2 缺乏与 $\gamma\delta$ T 细胞的扩增有关, 表明 SETD2 具有抑制 EATL、MEITL 的发生和调控 T 细胞发育的作用^[20]。

1.1.3 组蛋白磷酸化

目前研究显示组蛋白磷酸化不直接参与 PTCL 的发生、发展, 而是通过调控组蛋白甲基转移酶 SETD2 水平, 间接参与 PTCL 的发生。组蛋白磷酸化会诱导 SETD2 到达相应位点, 刺激诱导转录的增强, 以实现基因快速、高表达的能力^[21], 而 SETD2 具有抑制 EATL、MEITL 发生的作用。组蛋白磷酸化与血液系统恶性肿瘤发病机制密切相关^[22], 但针对 PTCL 的研究甚少, 需要更多的体内外研究以证明组蛋白磷酸化与 PTCL 发病机制的关系。

1.2 DNA 甲基化

DNA 甲基化是一种主要的表观遗传学改变, 是甲基选择性转移到胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤双核苷酸(cytosine-phosphate-guanine, CpG)的胞嘧啶上形成 5 甲基-胞嘧啶的过程。肿瘤抑制基因启动子区域的 CpG 岛的高甲基化会导致肿瘤抑制基因转录沉默, 从而促进肿瘤的发生、发展^[23-24]。10-11 易位蛋白(ten-eleven translocation, TET), 包括 TET1、TET2、TET3, 是 DNA 去甲基化过程中一种重要的酶。TET2 被认为是一种肿瘤抑制因子, TET2 基因突变使得 TET2 功能丧失, 进而导致 DNA 甲基化状态失衡, 而它们在 PTCL(尤其是在 nTFHL)中突变频率较高^[25], 这提示 TET2 的缺乏可能有助于 nTFHL 的发生。

1.3 微 RNA(microRNA, miRNA)

miRNA 是表观遗传学研究最多的非编码 RNA。不同亚型 PTCL 的 miRNA 谱表达水平不同, 通过 miRNA 表达谱可以进一步对 PTCL 分型^[26]。例如 EB 病毒阳性 T/NK 细胞淋巴瘤(Epstein-Barr virus positive T/NK-cell lymphoma, PTCL-EBV)属于 PTCL-NOS

的变体,其特征类似于 ENKTL。WAI 等^[27]研究发现,可以通过 EBV miRNA 的表达水平将其与 PTCL-NOS 和 ENKTL 区分开,这为 PTCL-EBV 提供了潜在的新治疗靶点。而在最新的第 5 版 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类中,也已经将 PTCL-EBV 视为单独的一种 PTCL 亚型。

除了有助于 PTCL 分型,miRNA 在 PTCL 的发病机制中也起到重要作用。在 nTFHL-AI 中,miRNA-126-3p 和 miRNA-145-5p 表达上调可以调控 RhoA-GTP 并抑制 T 细胞迁移,是 nTFHL-AI 预后不良的指标^[28];在 ALCL 中发现 miRNA-497 失活使细胞周期调节因子失去调控,进而促进肿瘤细胞生长^[29]。miRNA 的异常表达在 PTCL 发生、发展中起到重要作用,针对 miRNA 的精准靶向药物可以成为 PTCL 诊断及治疗的新思路。

2 表观遗传学靶向药物在 PTCL 治疗中的研究进展

2.1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors,HDACi)

HDACi 分为选择性 HDACi(西达本胺、罗米地辛)和非选择性 HDACi(伏立诺他、贝利司他)。HDACi 可通过恢复组蛋白的乙酰化水平来抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞分化和凋亡,从而展现良好的抗肿瘤效应^[30-31]。在临床上 HDACi 与化疗药物联合应用或者单药治疗 PTCL 均展现了较好的疗效与安全性。

2.1.1 西达本胺

2.1.1.1 初治

GUI 等^[32]报道了使用西达本胺联合 CHOP 方案治疗 30 例既往未经治疗的 PTCL 患者,包括 12 例 PTCL-NOS 患者,8 例 nTFHL-AI 患者,最常见的 3~4 级不良反应是白细胞减少(90.0%)、中性粒细胞减少(83.3%),在可以评估的 28 例患者里,客观缓解率(objective remission rate,ORR)为 89.3%,完全缓解(complete response,CR)率为 57.1%,中位无进展生存(progression-free survival,PFS)时间为 14 个月,表明该方案具有良好的初步疗效且安全性可靠,并支持了该方案可作为 PTCL 一线治疗的进一步研究。WANG 等^[33]报道了未经治疗的 71 例 nTFHL-AI 患者使用西达本胺联合 CPET 方案(泼尼松龙、依托泊苷、沙利度胺),其中 51 例患者经 8 个周期治疗后,ORR 为 90.2%,CR 率为 54.9%,2 年 PFS 率为 66.5%,2 年 OS 率为 82.2%,68 例患者至少接受了 1 个周期 CPET 方案,最常见的 3~4 级药物不良反应是中性粒细胞减少(32.3%),大多数药物不良反应为 1~2 级,提示口服 CPET 方案有着良好的疗效及安全性。WANG 等^[34]报道了使用常规一线化疗方案与西达本胺联合常规一线化疗方案治疗 104 例 PTCL 患者(包括 47 例 PTCL-NOS 患者,26 例 nTFHL-AI 患者),常规一线化疗方案中位 PFS 时间为 8.5 个月,ORR 为 72.6%;西达本胺联合常规一线化疗方案中位

PFS 时间为 12.4 个月,ORR 为 77.4%,两组患者药物不良事件发生率无明显差异,表明西达本胺联合常规一线化疗可能会延长患者的 PFS 时间,且安全性良好。

2.1.1.2 复发难治

一项由日本和韩国共同开展的 II 期研究,纳入了 55 例复发难治 PTCL 患者(包括 37 例 PTCL-NOS 患者、10 例 nTFHL-AI 患者)使用西达本胺单药治疗(40 mg),最常见的药物不良反应是血小板减少(51%)、中性粒细胞减少(36%), $\geq 20\%$ 的患者出现 3~4 级药物不良反应;可评估的 46 例患者 ORR 为 46%,CR 率为 11%,中位 PFS 时间为 5.6 个月,OS 时间为 22.8 个月^[35],提示西达本胺单药治疗是一种有效的治疗方法。另一项多中心 II 期研究纳入了 45 例复发难治 PTCL 患者,包括 20 例 nTFHL-AI 患者、17 例 PTCL-NOS 患者,使用西达本胺联合 CPCT 方案(泼尼松、环磷酰胺、沙利度胺)治疗后,患者 ORR 为 71.1%,CR 率为 28.9%,中位 PFS 时间为 8.5 个月,中位 OS 时间为 17.2 个月,5 年 OS 率为 43.8%,5 年 PFS 率为 21.2%,最常见的药物不良反应为中性粒细胞减少(44.4%),未出现治疗相关性死亡^[36],提示全口服 CPCT 方案有着较好的疗效且安全性可靠。

此外,2022 年美国血液学会(The American Society of Hematology,ASH)年会上报道的正在开展的一项研究,采用西达本胺联合 RLC 方案(利妥昔单抗、来那度胺)治疗 14 例复发难治 nTFHL-AI 患者,ORR 为 71.4%,CR 率为 35.7%,中位 PFS 时间为 6.3 个月,中位 OS 时间为 7.5 个月,常见的不良反应是白细胞减少、血小板减少及贫血^[37],提示该方案在复发难治 nTFHL-AI 患者中具有较高的缓解率和可控毒性。

2.1.1.3 维持治疗

GUO 等^[38]研究入组了 48 例不适合自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)的 PTCL 患者,包括 21 例 nTFHL-AI 患者,12 例 PTCL-NOS 患者,经诱导治疗缓解后,使用西达本胺单药持续维持治疗,患者 2 年 PFS 率为 71.9%,2 年 OS 率为 85.9%,无患者因药物不良反应而停药,最常见的药物不良反应是贫血(79.2%)、中性粒细胞减少(75%)、血小板减少(58.3%),提示西达本胺维持治疗改善了 PTCL 患者的 PFS 时间和 OS 时间,安全性可控。一项由陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心开展的研究,共招募 49 例患者,包括 19 例 nTFHL-AI 患者,17 例 PTCL-NOS 患者,13 例 ALK-ALCL 患者,通过比较 23 例 auto-HSCT 后西达本胺单药维持治疗的患者(试验组)和 26 例 auto-HSCT 后不采用药物治疗的患者(对照组)效果得出:试验组移植后 1 年复发率为 21.7%,移植后 2 年复发率为 39.1%,最常见的不良反应是血液学不良反应,其中白细胞减少发生率为 17.4%,血小板减少发生率为 17.4%;对照组移植后 1

年复发率为 53.8%，移植后 2 年复发率为 69.2%^[39]。这提示 PTCL 患者 auto-HSCT 后西达本胺维持治疗能有效降低疾病复发率，药物不良反应较轻且可控，安全性较高。

2.1.2 罗米地辛

2.1.2.1 初治

BACHY 等^[40]比较了罗米地辛联合 CHOP(Ro-CHOP)方案与 CHOP 方案治疗 421 例初治 PTCL 患者，包括 195 例 nTFHL-AI 患者，127 例 PTCL-NOS 患者，CHOP 组患者中位 PFS 时间为 10.2 个月，中位 OS 时间为 42.9 个月，ORR 为 60%；Ro-CHOP 组患者中位 PFS 时间为 12.0 个月，中位 OS 时间为 51.8 个月，ORR 为 63%，Ro-CHOP 组有超过 30% 的患者出现了 ≥ 3 级药物不良反应。这提示与 CHOP 方案相比，Ro-CHOP 方案并未提高初治 PTCL 患者缓解率、延长生存时间，且出现 ≥ 3 级药物不良反应的频率更高。

2.1.2.2 复发难治

一项美国开展的多中心的 II 期研究中，25 例复发难治 PTCL 患者(包括 14 例 nTFHL-AI、4 例 PTCL-NOS 患者)经罗米地辛联合阿扎胞苷的双表观方案治疗后，ORR 为 61%，CR 率为 48%，中位 PFS 为 8 个月，中位 OS 时间为 20.6 个月，最常见的 3~4 级药物不良反应是血小板减少(48%)、中性粒细胞减少(40%)，其中 nTFHL-AI 患者的 ORR 为 80%，CR 率为 67%，中位 OS 时间特别长(未达到)^[41]，证明罗米地辛联合阿扎胞苷方案可以提高 PTCL 患者(尤其是 nTFHL-AI 患者)缓解率及延长缓解期，安全性可靠。在 MEHTA-SHAH 等^[42]的研究中，17 例复发难治 PTCL 患者(包括 10 例 nTFHL-AI、5 例 PTCL-NOS 患者)使用罗米地辛联合来那度胺方案，ORR 为 52%，中位 PFS 时间为 5.7 个月，最常见的 3~4 级不良反应是血小板减少(53%)、中性粒细胞减少(49%)；13 例复发难治 PTCL 患者(包括 7 例 PTCL-NOS、5 例 nTFHL-AI 患者)使用罗米地辛联合来那度胺、卡非佐米方案，ORR 为 50%，中位 PFS 时间为 3.4 个月，最常见的 3~4 级不良反应是血小板减少(30%)、中性粒细胞减少(26%)。这提示罗米地辛联合来那度胺和罗米地辛联合来那度胺、卡非佐米这两个方案在复发难治 PTCL 中都展现了较好的疗效及可接受的安全性。一项由 MD Anderson 癌症中心开展的 I 期研究，采用罗米地辛联合阿立塞替方案治疗 25 例复发难治淋巴瘤患者，其中有 4 例复发难治 PTCL 患者，ORR 为 28%，CR 率为 12%(3 例，其中 1 例为 PTCL)，最常见的 3~4 级血液学不良反应是血小板减少(40%)、贫血(28%)，最常见的 3~4 级非血液学不良反应是感染(24%)、乏力(16%)^[43]。虽相较于罗米地辛单药治疗或者联合治疗，此方案效果并不理想，但因为 PTCL 患者样本量太小，需扩大样本量

及进行下一步的 II 期研究证明其结论。

此外，2022 年 ASH 年会上口头汇报的正在开展的一项 I / II 期研究，使用罗米地辛联合帕博利珠单抗治疗 38 例复发难治 PTCL 患者，ORR 为 39.5%，中位 PFS 时间为 29.5 个月，中位 OS 时间为 52.4 个月，常见的 3~4 级不良反应为感染和血小板减少。有 2 例患者发生疾病超进展(治疗最初 10 d 内)，但出现免疫相关不良事件的 5 例患者全部达到 CR^[44]。研究表明，与单药相比，该方案明显改善了患者的 PFS 时间和 OS 时间。

2.2 DNA 甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTi)

DNMTi 主要包括阿扎胞苷和其衍生物地西他滨。地西他滨的活性代谢产物和阿扎胞苷的还原产物 5-氮杂-dCTP 与 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)结合并使其降解，从而诱导细胞凋亡^[45]。

2.2.1 初治

美国开展的一项多中心 II 期研究对既往未经治疗的 PTCL 患者使用阿扎胞苷联合 CHOP 方案，最常见的 3~4 级血液学不良反应为中性粒细胞减少(71%)，中性粒细胞减少性发热不常见(14%)，非血液学不良反应包括疲劳(14%)、胃肠道症状(5%)；20 例可评估的患者 CR 率为 75%，2 年 PFS 率为 65.8%，2 年 OS 率为 68.4%，其中 nTFHL-AI 患者 CR 率为 88.2%，2 年 PFS 率为 69.2%，2 年 OS 率为 76.1%^[46]。研究表明该方案相比以往数据有明显提高，尤其可以在 nTFHL-AI 患者中产生持续缓解。

2.2.2 复发难治

在 YOON 等^[47]的回顾性研究中，15 例复发难治 nTFHL-AI 患者采用阿扎胞苷挽救性化疗，在中位随访 6 个月期间，ORR 为 40%，既往化疗 ≤ 2 个疗程的患者 ORR 明显高于既往化疗 > 2 个疗程的患者(80% vs. 20%)，中位 PFS 时间为 1.6 个月，有 4 例患者出现中性粒细胞减少性发热。这表明阿扎胞苷对复发难治 nTFHL-AI 患者(特别是既往化疗 ≤ 2 个疗程)有着良好的疗效。由澳大利亚开展的一项 II 期研究，使用瓜地西他滨治疗 20 例复发难治 PTCL 患者，包括 11 例 nTFHL-AI 患者，7 例 PTCL-NOS 患者，患者 ORR 为 40%，在 10 个月的中位随访时间里，中位 PFS 时间为 2.9 个月，OS 时间为 10.4 个月，最常见的 3~4 级治疗相关不良反应是中性粒细胞减少和血小板减少^[48]。这提示瓜地西他滨有良好的疗效，药物不良反应小。此外，上文提到的阿扎胞苷联合罗米地辛的双表观治疗方案提高了复发难治 PTCL 患者(尤其是 nTFHL-NOS 患者)缓解率并延长了缓解期，安全性可靠^[41]。

3 小 结

近年来的表观遗传学研究有助于更深入地了解

PTCL 的发病机制,并为其诊断、治疗和预后提供了新的可能性,为精准诊治 PTCL 提供了新的方向。新型表观遗传学靶点药物在 PTCL 的治疗中展现出的良好疗效为 PTCL 患者带来了新希望。

参考文献

- [1] CAO C, FENG J, GU H, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in Northwest China: analysis of 3 244 cases according to WHO classification in a single institution[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 34: 60-65.
- [2] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748.
- [3] ADVANI R H, SKRYPETS T, CIVALLERO M, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell project[J]. *Blood*, 2021, 138(3): 213-220.
- [4] EPSTEIN-PETERSON Z D, HORWITZ S M. Molecularly targeted therapies for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphomas[J]. *Semin Hematol*, 2021, 58(2): 78-84.
- [5] ZHUANG S, YANG Z, CUI Z, et al. Epigenetic alterations and advancement of lymphoma treatment[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(5): 1435-1454.
- [6] SHVEDUNOVA M, AKHTAR A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349.
- [7] BANNISTER A J, KOUZARIDES T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. *Cell Res*, 2011, 21(3): 381-395.
- [8] 邸龙江, 张俊, 朱卫国. 表观遗传调控因子在癌症治疗中的研究进展[J]. *中国科学(生命科学)*, 2023, 53(11): 1546-1563.
- [9] SUN Y, HONG J H, NING Z, et al. Therapeutic potential of tucidinostat, a subtype-selective HDAC inhibitor, in cancer treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 932914.
- [10] ZHAO A, ZHOU H, YANG J, et al. Epigenetic regulation in hematopoiesis and its implications in the targeted therapy of hematologic malignancies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 71.
- [11] CAO H Y, LI L, XUE S L, et al. Chidamide: targeting epigenetic regulation in the treatment of hematological malignancy[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(3): 301-309.
- [12] ZHANG H, LV H, JIA X, et al. Clinical significance of enhancer of zeste homolog 2 and histone deacetylases 1 and 2 expression in peripheral T-cell lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1415-1423.
- [13] TAY R E, OLAWOYIN O, CEJAS P, et al. Hdac3 is an epigenetic inhibitor of the cytotoxicity program in CD8 T cells[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(7): e20191453.
- [14] ICARDI L, DE BOSSCHER K, TAVERNIER J. The HAT/HDAC interplay: multilevel control of STAT signaling[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23(6): 283-291.
- [15] GAMBI G, DI SIMONE E, BASSO V, et al. The transcriptional regulator Sin3A contributes to the oncogenic potential of STAT3[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(12): 3076-3087.
- [16] ZHANG P, ZHANG M. Epigenetic alterations and advancement of treatment in peripheral T-cell lymphoma[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 169.
- [17] LIU J, LI J N, WU H, et al. The status and prospects of epigenetics in the treatment of lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 874645.
- [18] MURASHIMA A, SHINJO K, KATSUSHIMA K, et al. Identification of a chemical modulator of EZH2-mediated silencing by cell-based high-throughput screening assay[J]. *J Biochem*, 2019, 166(1): 41-50.
- [19] HANAKI S, SHIMADA M. Targeting EZH2 as cancer therapy[J]. *J Biochem*, 2021, 170(1): 1-4.
- [20] MOFFITT A B, ONDREJKA S L, MCKINNEY M, et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma subtypes are characterized by loss of function of SETD2[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5): 1371-1386.
- [21] ARMACHE A, YANG S, MARTÍNEZ DE PAZ A, et al. Histone H3. 3 phosphorylation amplifies stimulation-induced transcription[J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 852-857.
- [22] BAEK S H. When signaling kinases meet histones and histone modifiers in the nucleus[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(3): 274-284.
- [23] WANG Q, XIONG F, WU G, et al. Gene body methylation in cancer: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 154.

- [24] KALINKOVA L, SEVCIKOVA A, STEVURKOVA V, et al. Targeting DNA methylation in leukemia, myelodysplastic syndrome, and lymphoma: a potential diagnostic, prognostic, and therapeutic tool[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 633.
- [25] HATHUC V, KREISEL F. Genetic landscape of peripheral T-Cell lymphoma[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(3): 410.
- [26] MONDAL D, SHINDE S, PAUL S, et al. Diagnostic significance of dysregulated miRNAs in T-cell malignancies and their metabolic roles [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1230273.
- [27] WAI C M M, CHEN S, PHYU T, et al. Immune pathway upregulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS [J]. *Haematologica*, 2022, 107(8): 1864-1879.
- [28] LONE W, BOUSKA A, SHARMA S, et al. Genome-wide miRNA expression profiling of molecular subgroups of peripheral T-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 6039-6053.
- [29] HOAREAU-AVEILLA C, QUELEN C, CONGRAS A, et al. miR-497 suppresses cycle progression through an axis involving CDK6 in ALK-positive cells[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2): 347-359.
- [30] TASNEEM S, ALAM M M, AMIR M, et al. Heterocyclic moieties as HDAC inhibitors: role in cancer therapeutics [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(12): 1648-1706.
- [31] PARVEEN R, HARIHAR D, CHATTERJI B P. Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy [J]. *Cancer*, 2023, 129(21): 3372-3380.
- [32] GUI L, CAO J, JI D, et al. Chidamide combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(5): 616-626.
- [33] WANG Y, ZHANG M, SONG W, et al. Chidamide plus prednisone, etoposide, and thalidomide for untreated angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a Chinese population: a multicenter phase II trial[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5): 623-629.
- [34] WANG J, SU N, FANG Y, et al. Comparison of chemotherapy combined with chidamide versus chemotherapy in the frontline treatment for peripheral T-cell lymphoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835103.
- [35] RAI S, KIM W S, ANDO K, et al. Oral HDAC inhibitor tucidinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: phase II b results[J]. *Haematologica*, 2023, 108(3): 811-821.
- [36] LIANG J, WANG L, WANG X, et al. Chidamide plus prednisone, cyclophosphamide, and thalidomide for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a multicenter phase II trial[J/OL]. *Chin Med J (Engl)*. (2023-10-13) [2023-11-01]. https://journals.lww.com/cmj/fulltext/9900/chidamide_plus_prednisone,_cyclophosphamide,_and.806.aspx.
- [37] LI C, LEI T, YU H, et al. Rituximab and lenalidomide plus chidamide can be an effective chemotherapy regimen for patients with relapsed/refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1): 3689-3690.
- [38] GUO W, WANG X, LI J, et al. Chidamide maintenance therapy following induction therapy in patients with peripheral T-cell lymphoma who are ineligible for autologous stem cell transplantation: case series from China[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 875469.
- [39] 刘红云, 董松, 曾韞璟, 等. 西达本胺维持治疗预防外周 T 细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植术后复发的临床观察[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(17): 1724-1729.
- [40] BACHY E, CAMUS V, THIEBLEMONT C, et al. Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the Ro-CHOP phase III study (conducted by LYSA) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 242-251.
- [41] FALCHI L, MA H, KLEIN S, et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study[J]. *Blood*, 2021, 137(16): 2161-2170.
- [42] MEHTA-SHAH N, LUNNING M A, MOSKOWITZ A J, et al. Romidepsin and lenalidomide-based regimens have efficacy in relapsed/refractory lymphoma: combined analysis of two phase I studies with expansion cohorts[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10): 1211-1222. (下转第 2064 页)

[41] TAO L,WANG S,YANG L,et al. Reduced Siglec-7 expression on NK cells predicts NK cell dysfunction in primary hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 201(2): 161-170.

[42] IBARLUCEA-BENITEZ I, WEITZENFELD P, SMITH P, et al. Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints in vivo and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(26): e2107424118.

[43] CHANG L Y, LIANG S Y, LU S C, et al. Molecular basis and role of Siglec-7 ligand expression on chronic lymphocytic leukemia B cells [J]. Front Immunol, 2022, 13: 840388.

[44] DELAVERIS C S, CHIU S H, RILEY N M, et al. Modulation of immune cell reactivity with cis-binding Siglec agonists[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(3): e2012408118.

[45] LI Y, ZHOU J, ZHUO Q, et al. Malignant ascite-derived extracellular vesicles inhibit T cell activity by upregulating Siglec-10 expression [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7123-7134.

[46] BANDALA-SANCHEZ E, G BEDIAGA N, GODDARD-BORGER E D, et al. CD52 glycan binds the proinflammatory B box of HMGB1 to engage the Siglec-10 receptor and suppress human T cell function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(30): 7783-7788.

[47] ZHAO Y, SU H, SHEN X, et al. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 571-578.

[48] PINO M, ERKIZIA I, BENET S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells [J]. Retrovirology, 2015, 12: 37.

[49] Siglec-15: an attractive immunotherapy target [J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 7-8.

[50] LEE B T, FIEL M I, SCHIANO T D. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: an update and a clinico-pathological perspective [J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1203-1216.

[51] 田国欣, 孙萌, 刘庚, 等. 活体肝移植术后服药依从性影响因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 297-300.

[52] LÄUBLI H, NALLE S C, MASLYAR D. Targeting the Siglec-sialic acid immune axis in cancer: current and future approaches[J]. Cancer Immunol Res, 2022, 10(12): 1423-1432.

(收稿日期: 2023-12-22 修回日期: 2024-03-22)
(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2058 页)

[43] STRATI P, NASTOUPIL L J, DAVIS R E, et al. A phase 1 trial of alisertib and romidepsin for relapsed/refractory aggressive B-cell and T-cell lymphomas [J]. Haematologica, 2020, 105(1): e26-28.

[44] AGBEDIA O O, PRAKASH R, XU J, et al. Updated results of an investigator-initiated phase II study of pembrolizumab and romidepsin for patients with relapsed or refractory T-cell lymphoma (TCL) with survival analysis [J]. Blood, 2022, 140(Suppl. 1): 2313-2315.

[45] DUCHMANN M, ITZYKSON R. Clinical update on hypomethylating agents[J]. Int J Hematol, 2019, 110(2): 161-169.

[46] RUAN J, MOSKOWITZ A, MEHTA-SHAH N, et al. Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL[J]. Blood, 2023, 141(18): 2194-2205.

[47] YOON S E, CHO J, KIM Y J, et al. Real-world efficacy of 5-azacytidine as salvage chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(11): e972-980.

[48] WONG J, GRUBER E, MAHER B, et al. Integrated clinical and genomic evaluation of guadecitabine (SGI-110) in peripheral T-cell lymphoma [J]. Leukemia, 2022, 36(6): 1654-1665.

(收稿日期: 2023-12-24 修回日期: 2024-03-29)
(编辑: 冯 甜)