



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.011

· 论著 ·

超小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的疗效及相关因素分析

常炳庆 胡蓉华 惠吴函 赵弘 苏力 孙婉玲

【摘要】 目的 探讨超小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床疗效及其相关因素。**方法** 收集首都医科大学宣武医院血液科和北京航天总医院血液科于2014年7月1日~2018年12月31日收治的接受含超小剂量地西他滨方案治疗的中高危MDS患者19例,观察其疗效、不良反应及相关影响因素。**结果** 19例患者共接受了81个周期含超小剂量地西他滨的方案治疗。总有效率为78.95%,其中获得改变自然病程反应和血液学改善(HI)的有效率分别为57.89%和78.95%。与年龄 ≥ 65 岁患者比较,年龄 < 65 岁患者更易获得改变疾病自然病程反应、完全缓解及血液学改善-红细胞反应(P 值分别为0.024、0.045、0.024)。国际预后积分系统(IPSS)分层为相对高危的患者在治疗后更易获得血液学改善-血小板反应($P=0.018$)。患者开始治疗后的中位无进展生存(PFS)时间为11个月、中位总生存(OS)时间为11个月。发病时外周血无原始细胞患者的PFS及OS时间明显延长(P 值分别为0.013、0.005);治疗后发生自然病程反应或输血依赖改善的患者OS明显延长(P 值分别为0.016、0.008);发病年龄 ≥ 65 岁及伴有合并疾病对患者的PFS及OS均无影响($P>0.05$)。不良反应以骨髓抑制所致感染及出血多见。**结论** 应用含超小剂量地西他滨方案治疗中高危MDS患者的临床疗效较好、不良反应少,老年(年龄 ≥ 65 岁)及有无合并疾病不影响患者的生存。

【关键词】 超小剂量地西他滨; 骨髓增生异常综合征; 中高危

Efficacy and related factors of ultra-low dose decitabine in patients with intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome Chang Bingqing, Hu Ronghua, Hui Wuhan, Zhao Hong, Su Li, Sun Wanling.

Department of Hematology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and related factors of ultra-low dose decitabine in patients with intermediate-to high-risk myelodysplastic syndromes(MDS). **Methods** Nineteen patients with intermediate-to-high-risk MDS received ultra-low dose decitabine based therapy from July 1, 2014 to December 31, 2018 in hematology department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University and Beijing Aerospace General Hospital were collected. The efficacy, adverse effects and related factors were analyzed. **Results** The 19 patients were treated with 81 cycles of ultra-low dose decitabine. The overall response rate was 78.95%, the rate of altering the natural history of the disease was 57.89% and the rate of hematologic improvement(HI) was 78.95%. Compared to patients older than 65, patients younger than 65 had significantly priority in altered disease natural course response rate, complete remission rate and HI-erythroid response rate (P values were 0.024, 0.045, 0.024, respectively). Relatively high-risk patients according to the International Prognostic Scoring System(IPSS) had significantly higher rate of HI-platelet response($P=0.018$). The median progression-free survival(PFS) phase was 11 months and the median overall survival(OS) phase was also 11 months since the beginning of the treatment. The PFS and OS phase of patients without blasts in peripheral blood at the time of onset were significantly prolonged (P values were 0.013 and 0.005, respectively). In patients got natural pathological response or improved blood transfusion dependence after treatment, the OS phase were significantly prolonged (P values were 0.016 and 0.008, respectively). Older than 65 and combined diseases did not affect the PFS and OS. The common adverse events were infection and hemorrhage caused by myelosuppression. **Conclusion** Ultra-low dose decitabine is safe and effective in the treatment of intermediate- to high-risk MDS patients. Elderly (age ≥ 65 years old) and combined diseases do not effect the survival of the patients.

【Key words】 Ultra-low dose decitabine; Myelodysplastic syndromes; Intermediate-to high-risk

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院血液科

通讯作者:孙婉玲, E-mail: wanlingsun@xwhosp.org

注:第一作者现在北京航天总医院工作

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点为髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,转化为急性髓系白血病(AML)的风险较高^[1-2]。MDS 患者的男女比约为 2:1,以中老年人多见,50 岁以上者约占 50%~70%。MDS 患者自然病程和预后的差异性较大,治疗应根据预后分层并采取个体化原则。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈中高危 MDS 患者唯一的方法,但由于患者发病年龄较高且常合并其他疾病,大部分 MDS 患者没有移植机会^[3]。目前,以地西他滨为代表的去甲基化药物(HMAs)为治疗 MDS 的核心药物,广泛应用于无法进行 allo-HSCT 的中高危 MDS 患者。地西他滨治疗的标准剂量为 $20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,但其治疗相关的感染及心脏不良反应的发生率较高,治疗依从性较差。因此本研究旨在分析超小剂量地西他滨 $[6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}]$ 治疗中高危 MDS 患者的疗效特点及其影响因素。

对象与方法

1. 对象:2014 年 7 月 1 日~2018 年 12 月 31 日于首都医科大学宣武医院血液科和北京航天总医院血液科住院的、接受超小剂量地西他滨治疗的中高危 MDS 患者 19 例,其中男 13 例,女 6 例,年龄 47~79 岁,中位年龄 61 岁。所有患者均根据 2006 年维也纳 MDS 最低诊断标准及 2016 年世界卫生组织(WHO)MDS 修订分型标准进行诊断与分型。其中,MDS 伴多系造血异常(MDS-MLD)4 例、MDS 伴原始细胞增多-1(MDS-EB-1)5 例、MDS 伴原始细胞增多-2(MDS-EB-2)10 例。末次随访日期为 2018 年 12 月 31 日,随访时间 3~47 个月,中位随访时间 13 个月。

2. 方法

(1)治疗方法:含超小剂量地西他滨的治疗方案:包括地西他滨单药 $[6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,7~10 d]和地西他滨联合 CAG 方案[DCAG 方案,即地西他滨 $6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,5~10 d;阿柔比星 10 mg/d 静脉滴注,7~10 d;阿糖胞苷 $10 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射,每 12 h 1 次,10~14 d;重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $150 \mu\text{g}$ 皮下注射,每 12 h 1 次]。对于一般情况不佳、合并疾病严重、无法耐受细胞毒性药物治疗的患者选择单药地西他滨治疗;一般情况尚可、无合并疾病或合并疾病短时间内控制、无脏器功能不全的患者选择 DCAG 方案治疗。用药期间给予止吐、水化、碱化等对症支持治疗;PLT 计数 $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 或有出血表现时,给予输注单采 PLT;Hb $< 70 \text{ g/L}$ 或活动后乏力、心悸、胸闷时,给予输

注悬浮少白细胞红细胞。出现感染征象时,积极寻找感染诊断证据并给予抗感染治疗,根据血培养、痰培养、G 试验、GM 试验、胸部 CT 等检查结果调整抗生素的使用。肝功能受损予以保肝降酶对症处理。

(2)疗效评价:根据 2006 年国际工作组(IWG)提出的 MDS 疗效判断标准^[4],将 MDS 患者的治疗目标分为两个方面:改善生活质量和改变疾病自然病程。据此提出了 4 组疗效标准:①改变疾病自然病程;②细胞遗传性反应;③生活质量;④血液学改善(HI)。本研究重点关注改变疾病自然病程及 HI 两方面。改变疾病自然病程反应包括:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、骨髓 CR(mCR)、疾病稳定(SD)、治疗失败及疾病进展(PD)。改变疾病自然病程反应总有效(OR)率 = $(\text{CR} + \text{mCR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。HI 包括:红系反应(HI-E)、血小板反应(HI-P)、中性粒细胞反应(HI-N)及 HI 后进展或复发。根据 WHO 化疗药物不良反应分级标准对不良反应情况进行评定。

(3)生存评价:无进展生存(PFS)时间是指从第一次应用含超小剂量地西他滨方案治疗至病情进展或末次随访时间。总生存(OS)时间是指从第一次应用含超小剂量地西他滨方案治疗至末次随访或死亡的时间。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(\text{min} \sim \text{max})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;PFS 率及 OS 率的分析采用 Kaplan-Meier 生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:19 例患者应用 HMAs 前接受支持治疗、免疫调节治疗、生长因子治疗。治疗前中位 WBC 计数 $2.55(1.12 \sim 25.29) \times 10^9/\text{L}$,中位中性粒细胞绝对值(ANC) $0.66(0.17 \sim 14.19) \times 10^9/\text{L}$,中位 Hb $63(36 \sim 118) \text{ g/L}$,PLT 计数 $37(7 \sim 162) \times 10^9/\text{L}$,中位骨髓原始细胞百分比 7.5%(1.0%~19.0%),中位外周血原始细胞百分比 0(0~12%)。其中 ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的患者 5 例(26.32%);Hb $< 60 \text{ g/L}$ 患者 8 例(42.11%);PLT 计数 $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 患者 5 例(26.32%)。19 例患者中 6 例(31.58%)存在细胞遗传学改变,其中 3 例(15.79%)为复杂核型改变。17 例患者(89.47%)检出基因突变,涉及基因包括:WT1(7 例)、TET2(4 例)、SRSF2(3 例)、PRAME(2 例)。依据国际预后评分系统(IPSS)分组:中危-1 组 11 例、中危-2 组 8 例;依据修订的 IPSS(IPSS-R)分组:低危组 1 例、中危组 2 例、

表 1 纳入患者的临床资料

编号	性别	年龄	染色体	突变基因	诊断	IPSS	IPSS-R	WPSS	合并疾病
1	男	64	正常核型	无	MDS-EB-1	中危-1	高危	高危	高血压、糖尿病
2	女	59	正常核型	无	MDS-EB-1	中危-1	高危	高危	糖尿病
3	男	57	45,XY,-5,+8,t(14;20),-18,-der(20),+mar	WT1	MDS-MLD	中危-2	极高危	高危	无
4	男	56	45,XY,-5,-7,+8,-1,-11,-12,+mar*3	WT1	MDS-EB-2	中危-2	极高危	极高危	无
5	男	66	正常核型	NPM1/TET2	MDS-EB-1	中危-1	高危	高危	高血压
6	女	51	正常核型	MLL/MLL	MDS-EB-2	中危-2	极高危	高危	无
7	男	59	正常核型	WT1	MDS-EB-2	中危-2	极高危	高危	无
8	男	76	正常核型	TET2	MDS-EB-2	中危-1	高危	高危	COPD
9	女	47	正常核型	WT1	MDS-EB-2	中危-1	中危	高危	高血压
10	女	71	正常核型	TET2	MDS-MLD	中危-1	低危	高危	高血压、冠心病、PAH
11	男	79	正常核型	SRSF2/TET2	MDS-EB-2	中危-1	高危	高危	ILD
12	女	68	48,XY,+8,+19	SRSF2	MDS-MLD	中危-1	高危	高危	高血压、冠心病、糖尿病
13	男	54	正常核型	WT1/FLT3	MDS-EB-2	中危-2	高危	高危	无
14	男	69	正常核型	DNMT3A/TP53	MDS-EB-2	中危-1	高危	高危	高血压
15	男	74	超二倍体	WT1/PRAME/EV1	MDS-EB-2	中危-2	高危	高危	冠心病、糖尿病、ILD
16	男	61	44,XY,t(1;11)(p21;q23),del(2)(q31),del(4)(q21),del(5)(q13),-7,-10,add(12)(p13),-13,-16,-18,+mar	WT1/PRAME	MDS-MLD	中危-2	极高危	高危	高血压、糖尿病、ILD
17	女	58	正常核型	ASXL1/U2AF1/KRAS	MDS-MLD	中危-1	中危	高危	无
18	男	68	46,XY,del(5)(q15)	SF3B1	MDS-EB-1	中危-1	高危	高危	冠心病
19	男	58	正常核型	SRSF2	MDSEB-2	中危-2	极高危	高危	高血压、糖尿病

高危组 10 例、极高危组 6 例；基于 WHO 分类的预后评分系统(WPSS)分组:高危组 18 例、极高危组 1 例。共 13 例(68.42%)患者存在合并疾病,其中合并 1 种疾病 7 例(36.84%),合并 2 种疾病 2 例(10.53%),合并 3 种疾病 4 例(21.05%)。常见合并疾病包括高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、原发性肺动脉高压(PAH)、间质性肺病(ILD)。见表 1。

2. 改变疾病自然病程的疗效:19 例中高危 MDS 患者中,共 11 例获得改变疾病自然病程的改善,临床有效率为 57.89%;其中 CR 5 例(26.31%),mCR 6 例(31.58%);达到最佳疗效的中位疗程数为 2(1~5)个周期,显效持续中位时间为 5(2~20)个月,出现疾病进展中位疗程数为 5(3~9)个周期。将所有患者分为年龄<65 岁组(11 例)和年龄≥65 岁组(8 例)进行比较结果显示,年龄<65 岁患者的 OR 率及 CR 率均明显高于年龄≥65 岁者($P<0.05$),见表 2。

3. HI 情况:19 例患者中,15 例(78.95%)获得 HI,其中有 10 例(52.63%)获得 HI-N,显效中位疗程为 2(2~4)个周期,中位持续时间为 5(2~30)个月;11 例(57.89%)获得 HI-E,显效中位疗程为 2(2~4)个周期,中位持续时间为 5(1~27)个月;13 例(68.42%)获得 HI-P,显效中位疗程为 2(2~3)个周期,中位持续时间为 5(1~24)个月。与年龄≥65 岁患者比较,年

龄<65 岁者更易获得 HI-E($P<0.05$),见表 2。与相对低危(IPSS 积分为中危-1)患者比较,相对高危(中危-2)患者治疗后更易获得 HI-P,差异有统计学意义(5/11 比 8/8, $P=0.018$)。

表 2 不同年龄患者的疗效比较[例,(%)]

年龄	例数	OR(CR+mCR)	CR	HI-E
<65 岁	11	9(81.8)	5(45.5)	9(81.8)
≥65 岁	8	2(25.0)	0(0)	2(25.0)
<i>P</i> 值		0.024	0.045	0.024

3. 生存评价:19 例患者中位 PFS 时间为 11(2~22)个月,中位 OS 时间为 11(2~32)个月。发病时外周血无原始细胞的患者治疗后 OS 及 PFS 时间明显延长(P 值分别为 0.015、0.011),见图 1。治疗后出现自然病程改善改变的患者与未出现改变的患者相比,PFS 时间比较差异无统计学意义($P=0.388$)、OS 时间明显延长($P=0.043$),见图 2;治疗后出现输血依赖改善的患者与未出现的患者 PFS 时间比较差异无统计学意义($P=0.212$)、OS 时间明显延长($P=0.008$),见图 3;发病年龄≥65 岁的患者较<65 岁患者,PFS 及 OS 时间比较差异均无统计学意义(P 分别为 0.262、0.168),见图 4;有合并疾病患者较无合并疾病的患者,PFS 及 OS 时间比较差异均无统计学意义(P 值分别为 0.551、0.579),见图 5。

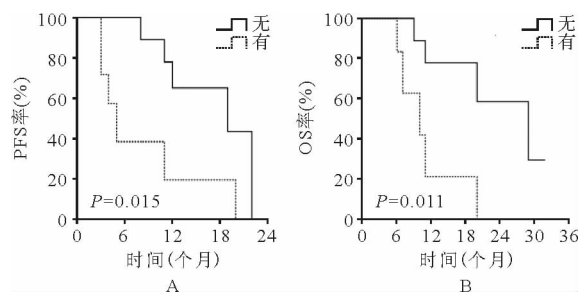


图1 外周血有无原始细胞患者地西他滨治疗后的 PFS 和 OS(A:PFS;B:OS)

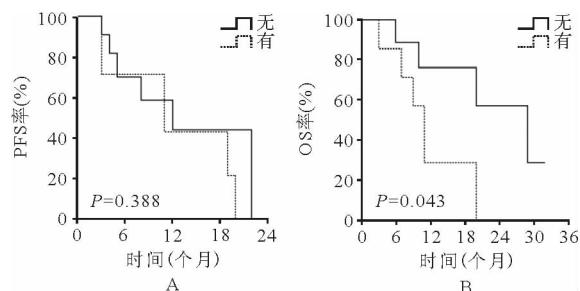


图2 治疗后是否出现自然病程反应患者的 PFS 和 OS(A:PFS;B:OS)

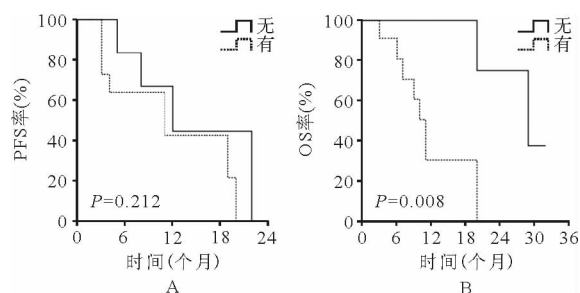


图3 治疗后是否出现输血依赖改善患者的 PFS 和 OS(A:PFS;B:OS)

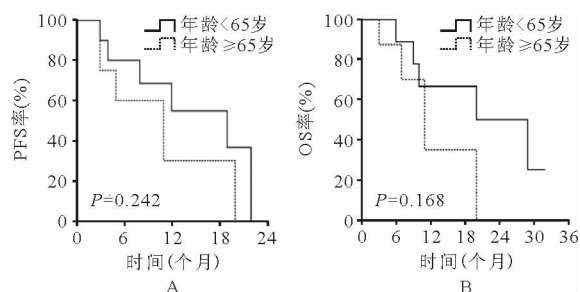


图4 不同年龄患者的 PFS 和 OS(A:PFS;B:OS)

4. 不良反应:19 例患者共行 81 周期含超小剂量地西他滨的治疗,过程中出现感染 42 例次(51.85%),肝功能异常 4 例次(4.94%),心律失常 1 例次(1.23%)。感染部位以肺部多见(30/42 例次,71.43%),病原微生物以细菌为主,3 例患者出现深部真菌感染。治疗过程中,4 例患者出现轻-中度肝功能异常(转氨酶升高 ≤ 4 倍正常上限),经治疗后好转;1 例患者出现室

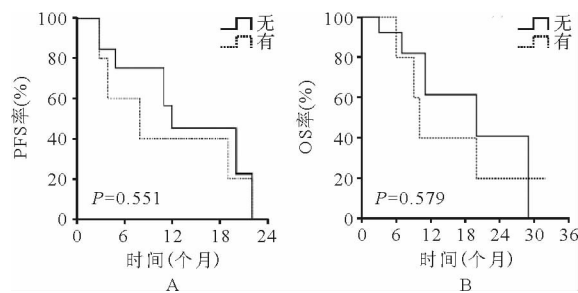


图5 是否存在合并疾病患者的 PFS 和 OS(A:PFS;B:OS)

上性心动过速,经药物治疗后复律。治疗过程中的出血多表现为皮肤出血及鼻黏膜出血,未发生消化道及颅内出血等脏器出血。

讨 论

人类基因转录调控区附近存在一些富含双核苷酸“CG”的区域,一旦发生甲基化,会出现基因表达异常甚至基因沉默^[5]。抑癌基因启动子高甲基化使抑癌基因表达受阻,不能发挥抑癌效应,是 MDS 的主要发病机制^[6-7]。DNA 甲基化通过 DNA 甲基转移酶(DNMTs)介导,HMA 通过共价结合 DNMTs 去除 DNA 的高甲基化状态、恢复抑癌基因功能,使 MDS 患者获得临床改善。地西他滨作为 HMA 广泛应用于中高危及 MDS 患者的治疗之中。地西他滨存在双重作用机制,即在较高剂量时发挥细胞毒性效应;低剂量时通过抑制 DNMTs 拮抗的表观遗传学异常^[8-9]。

地西他滨的标准治疗剂量为 $20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,28 天为 1 个疗程。Kantarjian 等^[10]报道标准剂量地西他滨组获得 CR 的患者比例明显高于小剂量 $[10 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}]$ 组(39%比 24%, $P < 0.05$)。然而近年来研究结果发现,减低剂量地西他滨 ± 小剂量化疗疗效与标准剂量单药地西他滨接近,但不良反应较少,更适合中国患者^[11-14]。Li 等^[15]的研究结果显示,地西他滨 $[15 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}]$ 单药治疗中高危及 MDS 患者的总有效率为 43/79 (76.1%)。Ye 等^[16]的研究结果显示,81 例 MDS 难治性贫血伴原始细胞增多(MDS-RAEB)患者中应用地西他滨 $[20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}]$ 序贯小剂量化疗与单纯化疗相比,总有效率(75.0%比 51.2%, $P = 0.027$)和 CR 率更高(55.0%比 29.3%, $P = 0.019$)。Li 等^[17]的研究结果显示,地西他滨 $[6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}]$ 单药治疗中高危及 MDS 患者的总有效率为 67.7%。Jeong 等^[18]研究结果显示,MDS 患者应用标准剂量地西他滨 $[20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}]$ 单药治疗后,61% 的治疗有效患者初始疗效发生在第二周期。

本研究结果显示,中高危及 MDS 患者应用含有地西

他滨方案 $[6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}] \pm \text{CAG}$ 方案治疗后总有效率为 78.95% (15/19), 出现改变自然病程的临床有效率为 57.89% (11/19), 其中 CR 5 例 (26.31%), mCR 6 例 (31.58%), 显效的中位周期为第二周期, 与上述疗效接近, 但由于本研究病例数量有限, 无法进行统计学比较。

Lübbert 等^[19]的研究结果显示, 减低剂量地西他滨 $[45 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}]$ 治疗中高危 MDS 患者的中位 OS 时间为 10.1 个月, 中位 PFS 时间为 6.6 个月。Ye 等^[16]的研究结果显示, 减低剂量地西他滨 $[20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}]$ 联合低剂量化疗治疗 MDS-RAEB 患者的中位 OS 时间为 11 个月。本研究纳入患者的中位 OS 时间与之接近, PFS 则优于上述研究, 同时部分病例仍处于继续治疗随访之中, 因此本方案治疗后的生存获益较其他减低剂量地西他滨方案更加明显。本研究中发病时外周血无原始细胞的患者应用本方案治疗后, 其 OS 及 PFS 时间明显延长, 临床获益明显。对于是否将外周血中原始细胞状况可作为预后评估的指标目前尚无明确结论。由于本研究病例数量较少, 其是否为独立的预后因素尚需扩大样本量进一步验证。

减低剂量地西他滨治疗后的不良反应主要表现为骨髓抑制所致的感染和出血^[20]。本研究中感染的发生率为 51.85%, 以肺部感染多见; 出血多表现为皮肤黏膜出血, 未发生严重脏器出血; 治疗过程中 4 例患者出现肝功能异常、1 例出现室上性心动过速, 均经治疗后好转, 未影响后续治疗。由此可见超小剂量地西他滨方案治疗的不良反应主要为感染, 而严重出血和非血液学毒性的发生率较低。

本研究结果还发现, 与年龄 ≥ 65 岁患者比较, 年龄 < 65 岁患者治疗后改变疾病自然病程反应总有效率、CR 率及 HI-E 的发生率均明显升高, 但两者治疗后 PFS 及 OS 时间比较差异均无统计学意义。提示老年 MDS 患者应用此方案治疗后虽然临床疗效不及 < 65 岁患者, 但治疗后的生存时间均无明显缩短。伴有合并疾病的患者应用此方案治疗后, 生存时间也无明显缩短。MDS 患者以老年人多发, 易合并其他基础疾病, 多数患者治疗耐受性差, 而此方案不缩短治疗后生存时间, 且严重不良事件发生率较低, 安全可控, 可作为老年中高危 MDS 患者可选择的治疗方案之一。

此外, 本研究结果显示, 患者最佳疗效的中位疗程数为 2 个, 显效持续中位时间为 5 个月, 出现疾病进展中位疗程数为 5 个, 提示应用含超小剂量地西他滨的方案治疗后, 患者可获得较好的临床疗效, 但疗效不持久, 部分患者在治疗后半年左右出现疾病进展。因此,

对于已获得临床疗效的患者, 其生活质量和疾病状态有所改善, 机体对化疗的耐受性可能增加, 可酌情加用强度更大的化疗, 以获得更显著、更持久的临床效果。

由于本研究入组患者数量有限, 且部分患者在研究终止时尚处于继续治疗及随访阶段, 不能全面反映疾病的特点, 今后尚需继续随访观察并扩大样本量进行研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1024-1048.
- [2] Canaani J, Nagler A. Established and emerging targeted therapies in the myelodysplastic syndromes [J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(10): 997-1005.
- [3] Aides L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes [J]. Lancet, 2014, 383(9936): 2239-2252.
- [4] Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. Blood, 2006, 108(2): 419-425.
- [5] Itzykson R, Fenaux P. Epigenetics of myelodysplastic syndromes [J]. Leukemia, 2014, 28(3): 497-506.
- [6] Qin YZ, Zhang YH, Qin XY, et al. Methylation pattern of preferentially expressed antigen of melanoma in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. Oncol Lett, 2017, 13(4): 2823-2830.
- [7] 张慧敏, 张晓娟, 陶朝欣, 等. 端粒异常与获得性骨髓衰竭综合征的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 282-283.
- [8] Momparler RL. Pharmacology of 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) [J]. Semin Hematol, 2005, 42(3 Suppl 2): S9-S16.
- [9] Mund C, Hackanson B, Stresemann C, et al. Characterization of DNA Demethylation Effects Induced by 5-Aza-2'-Deoxycytidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome [J]. Cancer Res, 2005, 65(16): 7086-7090.
- [10] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2007, 109(1): 52-57.
- [11] 胡蓉华, 孙婉玲, 赵弘, 等. 小剂量地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病及中高危骨髓增生异常综合征临床分析 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(3): 166-169.
- [12] 王萍. 超小剂量的地西他滨联合 CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及难治性白血病的疗效分析 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(5): 146-147.
- [13] 李静, 姚伟, 周薇薇, 等. 低剂量去甲基化治疗骨髓增生异常综合征的临床意义探讨 [J]. 淮海医药, 2014, 32(1): 3-5.
- [14] 魏佳, 张义成. 去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征的最新进展 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(3): 159-161.
- [15] Li X, Song Q, Chen Y, et al. Decitabine of reduced dosage in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95473.
- [16] Ye L, Ren Y, Zhou X, et al. Decitabine priming prior to low-dose chemotherapy improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes-RAEB: a retrospective analysis vs. chemotherapy alone [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(5): 873-882.
- [17] Li H, Wang L, Wu Y, et al. Very-Low-Dose Decitabine Is Effective in Treating Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome [J]. Acta Haematologica, 2017, 138(3): 168-174.
- [18] Jeong SH, Kim YJ, Lee JH, et al. A prospective, multicenter, observational study of long-term decitabine treatment in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44985-44994.
- [19] Lübbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 1987-1996.
- [20] 梁亮, 吴国才, 裴丽容, 等. 减低剂量的地西他滨联合 CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及难治性白血病的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2073-2075.

(收稿日期: 2019-09-16)

(本文编辑: 张一冰)