

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.05.018

## 骨髓增生异常综合征去甲基化药物治疗的研究进展

### Progress of demethylation drug in the treatment of myelodysplastic syndromes

王琳 综述;许小平 审阅(复旦大学附属华山医院 血液科,上海 200040)

**[摘要]** 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)的发病机制涉及多阶段、多因素,基因改变与表观遗传修饰可能共同参与了这一过程。DNA 甲基化是表观遗传学中一种最为重要的修饰,MDS 患者常表现为总体 DNA 高甲基化。使用 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)抑制剂降低总体甲基化水平,在 MDS 患者中取得了富有成效的临床反应及血液学改善。DNMT 抑制剂可分为两类:5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-Aza-CdR)、地西他滨(5-Aza-2-deoxycytidine, decitabine)等核苷和核苷衍生物类抑制剂,它们可提高 MDS 患者的临床完全反应率、部分反应率及血液学改善,但缓解率、疗效尚不够令人满意;胍苯吡嗪等非核苷类抑制剂。非核苷类抑制剂与丙戊酸镁联合应用治疗 MDS 获得成功,为 MDS 去甲基化治疗药物的研究开启了一种新思路。

**[关键词]** DNA 甲基化;骨髓增生异常综合征;5-Aza-CdR;decitabine;寡核苷酸 MG98;胍苯吡嗪

**[中图分类号]** R733.73; R730.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)05-0550-06

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性克隆性造血干细胞疾病。MDS 骨髓内细胞呈增生状态,同时或先后出现红细胞、粒细胞和巨核细胞的发育异常,可导致进行性、难治性外周血红细胞、粒细胞及血小板减少<sup>[1]</sup>。MDS 的发病机制尚未完全阐明,目前认为多阶段的基因改变与表观遗传修饰共同参与了这一过程,最终导致 MDS 表型异质性、无效造血及向白血病转化<sup>[2]</sup>。由于 MDS 好发于老年患者,大部分患者不适合接受大剂量化疗或造血干细胞移植等强烈治疗方案。因此,长期以来对这些患者首选的治疗方案是最佳支持治疗<sup>[3]</sup>。这种状态一直持续至上世纪 90 年代,随着表观遗传学(epigenetics)与肿瘤发生关系研究的日益深入才出现新的突破。1997 年, Uchida 等<sup>[4]</sup>发现高危 MDS 患者 *p15INK4B* 基因甲基化的频率较低危患者更高,2003 年 Christiansen 等<sup>[5]</sup>发现,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和 MDS 患者 *p15INK4B* 基因甲基化升高,且甲基化提示预后较差。这些研究为 MDS 的去甲基化药物治疗提供了理论依据。近年来,去甲基化药物治疗已逐步成为 MDS 患者的一项重要治疗选择。本文就 MDS 去甲基化药物治疗的研究进展进行综述。

### 1 DNMT 抑制剂的作用机制与分类

DNA 甲基化是表观遗传学中一种最为重要的修饰途径,由 DNA 甲基转移酶(DNA methyltrans-

ferase, DNMT)催化。DNMT 将活性甲基转移至胞嘧啶的 C<sub>5</sub> 位,形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化的改变通常被认为是细胞恶性转化的早期特征,表现为特殊基因的高甲基化伴随总体低甲基化<sup>[6]</sup>。然而, MDS 患者却与之相反,表现为总体 DNA 高甲基化。使用 DNMT 抑制剂降低总体甲基化水平,在 MDS 患者中取得了富有成效的临床及血液学反应<sup>[2]</sup>。

DNMT 抑制剂可分为两大类:一类是核苷和核苷衍生物,临床常用的抗肿瘤药物有 5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-Aza-CdR)和地西他滨(5-Aza-deoxycytidine, decitabine),还在研究中的药物有 zebularine 和 5-fluoro-2-deoxycytidine;另一类是非核苷类抑制剂,主要用于其他用途,比如抗高血压药物胍苯吡嗪、局麻药普鲁卡因等<sup>[7]</sup>。

去甲基化药物作用的确切机制仍然不是十分明确,目前认为核苷类 DNMT 抑制剂主要有两种药理机制:一种为直接插入 RNA 链,使 RNA 降解,影响蛋白合成;另一种为抑制 DNA 甲基化,去甲基化药物结合到 DNA 与 DNMT 形成不可逆的复合物,导致 DNMT 在体内消耗。此外, 5-Aza-CdR 还能抑制

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81070404)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070404)。

**[作者简介]** 王琳(1986-),女,江苏省金坛市人,博士,主要从事骨髓增生异常综合征发病机制的研究。E-mail: wanglindu@163.com

**[通信作者]** 许小平(XU Xiao-ping, corresponding author), E-mail: xpxu1111@163.com

DNA 组蛋白乙酰化,沉默相关基因<sup>[5]</sup>。高剂量的地西他滨能抑制 DNA 合成,并产生细胞毒副效应;低剂量的地西他滨的促进细胞分化、减少增殖以及促进细胞凋亡<sup>[2]</sup>。Flotho 等<sup>[8]</sup>在 Kasumi-1 白血病细胞系中研究地西他滨、5-氮杂胞苷、zebularine 及阿糖胞苷的作用机制,发现 DNMT 抑制剂对细胞基因表达的影响一定程度上与直接的 DNA 启动子甲基化无关,提示去甲基化药物可能通过去甲基化以外的机制引起临床反应。

## 2 核苷类 DNMT 抑制剂

### 2.1 5-氮杂胞苷

5-氮杂胞苷是 40 多年前发现的一种嘧啶核苷的类似物,尽管在 20 世纪 70 年代人们就发现它在对 AML、MDS 有作用,但直到 2004 年 5 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)根据癌症和白血病研究组 B(Cancer and Leukemia Group B, CALGB)进行的 3 项临床试验结果,才首次批准 5-氮杂胞苷临床上使用于 MDS 的所有亚型。

第 1 项 II 期临床试验(CALGB 8421)<sup>[5]</sup>开始于 1984 年,43 例接受 5-氮杂胞苷的持续静脉滴注的患者中,临床反应率为 49%,其中完全缓解(complete remission, CR)率为 12%,部分缓解(partial remission, PR)率为 25%。总体生存时间为 13.3 个月,中位缓解持续时间为 14.7 个月,82% 的患者减少了输血的需求。第 2 项临床试验(CALGB 8921)<sup>[9]</sup>中,68 例 MDS 高危患者接受 5-氮杂胞苷皮下注射,总体反应率为 53%,其中 CR 率为 12%,PR 率为 15%。这两项临床试验的结果促使了第 3 项临床试验的诞生。第 3 项临床试验(CALGB 9221)<sup>[10]</sup>为随机、对照的 III 期临床试验,其主要目的是比较 5-氮杂胞苷和最佳支持治疗的疗效。5-氮杂胞苷组给予每天 75 mg/m<sup>2</sup> 5-氮杂胞苷(皮下注射或静脉滴注,连续 7 d,4 周为 1 个疗程),传统治疗(低剂量阿糖胞苷或大剂量化疗)组给予最好的支持治疗。191 例 MDS 患者中,5-氮杂胞苷治疗组总体反应率为 60%(CR 率为 7%,PR 率为 16%,血液学改善率为 37%),而对照组支持治疗的反应率为 5%,且仅为血液学改善。5-氮杂胞苷治疗组中转变为白血病(转白)发生率显著下降(15% vs 38%),且向白血病转化或死亡的时间,较支持治疗组延长(中位时间分别为 21 个月和 13 个月)。Silverman 等<sup>[11]</sup>在 2006 年对上述 3 个临床试验数据汇总并进行分析,结果显示:5-氮杂胞苷的 CR 率为 10%~17%,PR 率较少,血液学缓解率为 23%~36%,首次反应的中位疗程数

为 3 个,且到第 6 个疗程为止,反应率可达 90%。总体反应率与性别、年龄、MDS 的亚型无关。在生活质量方面,与支持治疗组相反,接受 5-氮杂胞苷治疗的患者在乏力、呼吸困难、生理功能、精神压力等方面均有明显改善。5-氮杂胞苷的使用并未增加感染或有出血的风险。由于患者被允许改变治疗方案,CALGB 的临床试验不能充分说明 5-氮杂胞苷可以延长总体生存或延迟转白。

随后 Fenaux 等<sup>[5]</sup>进行了大规模、国际化、随机对照的 III 期 5-氮杂胞苷生存试验(AZA-001)。实验组为 179 例 MDS 高危患者接受 5-氮杂胞苷治疗,对照组为 179 例 MDS 高危患者进行传统治疗。结果显示:5-氮杂胞苷治疗组与传统治疗组的 CR 及 PR 率分别为 29% 及 12%,5-氮杂胞苷治疗组的中位生存时间明显高于对照组(24.4 个月和 15 个月),2 年生存率为对照组的两倍(51% 和 26%),中位向白血病转化时间或死亡时间也有所延长(13 个月和 7.6 个月)。对 AZA-001 试验进行亚组分析时发现,存在 7 号染色体改变的患者对 5-氮杂胞苷反应较好,而 5q 缺失的患者对 5-氮杂胞苷反应较差。此外,5-氮杂胞苷对根据 FAB 分型标准诊断为 RAEB-T 的患者有较好的疗效。年龄较大的 MDS 患者(大于 75 岁)也能较好地耐受此药,总体生存时间可延长 2 年,死亡风险降低。根据 AZA-001 的试验结果,FDA 在 2008 年 8 月对 5-氮杂胞苷进行补充,5-氮杂胞苷成为首个被证实可以提高高危 MDS 患者总体生存的药物,成为不适合造血干细胞移植的高危 MDS 患者的首选。但该研究对于根据 FAB 诊断标准为低危的 MDS 患者,5-氮杂胞苷对总体生存期和无白血病生存期的影响尚不明确<sup>[12]</sup>。

5-氮杂胞苷标准治疗方案为每天 75 mg/m<sup>2</sup>,连续 7 d,4 周为 1 个疗程。Lyons 等<sup>[13]</sup>进行 II 期随机对照临床试验,评价了 3 种调整后的 5-氮杂胞苷给药方案的疗效。一种方案是 5-氮杂胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> 连续皮下注射 5 d,停药 2 d 之后再以 75 mg/m<sup>2</sup> 连续皮下注射 2 d;第 2 种方案是 5-氮杂胞苷 50 mg/m<sup>2</sup> 连续皮下注射 5 d,停药 2 d 后再 50 mg/m<sup>2</sup> 连续皮下注射 2 d;第 3 种方案是 5-氮杂胞苷 75 mg/m<sup>2</sup>,连续皮下注射 5 d。结果显示,这 3 种用药方案皆能引起血液学改善和减少输血,适用于低危 MDS 患者。由于减少 5-氮杂胞苷剂量可能影响对高危 MDS 的疗效,所以如果没有严重不良反应,一般不建议给高危 MDS 患者减少剂量。

Müller 等<sup>[14]</sup>进行了一项回顾性研究,评价了高危 MDS 患者及转白患者经过有限疗程的 5-氮杂胞

昔治疗的疗效。共 32 例患者接受 5-氮杂胞苷治疗(皮下注射 75 mg/m<sup>2</sup>, 连续 7 d, 每 4 周 1 个疗程), 或与丙戊酸、全反式维甲酸联用。5-氮杂胞苷使用的中位疗程数为 4, 患者 CR 或血液学改善后, 再给予 2 个疗程的巩固治疗, 该治疗的总体反应率为 50%(其中 CR 率为 15.6%)。对 5-氮杂胞苷有反应的患者中位转白的时间为 45 周, 而对 5-氮杂胞苷反应不佳的患者, 中位转白时间为 14 周( $P = 0.038$ )。对 5-氮杂胞苷反应较好的患者中位生存时间为 74 周, 对 5-氮杂胞苷反应不佳的患者, 中位生存时间为 26 周( $P = 0.047$ )。该研究初步表明, 有限疗程 5-氮杂胞苷就可能延长敏感患者的生存时间, 是否需要持续使用 5-氮杂胞苷直至改善, 仍需随机对照实验加以验证。

Gurion 等<sup>[15]</sup>选择了 4 个随机对照组试验(分别为 Silverman 2002, Kantarjian 2006, Fenaux 2009, Wijemans 2008), 共包括 952 例患者, 对去甲基化药物(5-氮杂胞苷, 地西他滨)与传统治疗的疗效进行 Meta 分析。952 例患者的中位年龄为 67 ~ 70 岁, 70% 以上为高危患者。传统治疗则包括最佳支持治疗、低剂量阿糖胞苷以及大剂量化疗。分析结果显示, 与最佳支持治疗和低剂量阿糖胞苷相比, 使用去甲基化药物治疗能显著提高总体生存率, 但与大剂量化疗无明显差别。对两种去甲基药物分别进行分析, 5-氮杂胞苷对提高生存率仍有优势, 而地西他滨却无此优势。比较 3 个月后的早期死亡率, 去甲基化药物组与传统治疗组无明显差别, 去甲基化治疗药物组的治疗相关病死率则高于传统治疗组(RR7.27, 95% 1.67 ~ 31.64)。去甲基化药物能延长 MDS 向白血病转化的时间, 但对两种药物单独分析时, 优势只见于 5-氮杂胞苷, 不见于地西他滨。5-氮杂胞苷和地西他滨等去甲基化药物均能提高临床完全反应率、部分反应率及血液学改善。在输血方面, 去甲基化药物组和传统治疗组间无明显差别。

使用 5-氮杂胞苷后的不良反应常出现在治疗的前 3 个月, 此后有逐渐减弱的趋势。目前没有发现药物的累积毒性作用或延迟作用。骨髓抑制是最常见的毒性反应, 有时血细胞减少难以区分是由于原发疾病还是 5-氮杂胞苷的不良反应所致。AZA-001 试验中, 使用红细胞刺激药物并没有产生很好的疗效, 所以贫血和血小板减少时, 宜使用输注浓缩红细胞和血小板补充。粒细胞减少常导致感染率的增加, 一旦发生感染, 应立即使用广谱抗生素, 目前没有足够证据证明一级或二级预防性使用抗细菌和抗真菌药物有效。G-CSF 预防严重感染的依据

也尚不充分。在第 1 个疗程时应密切关注血象变化, 以便及时支持治疗, 调整药物剂量。非血液学的不良反应主要有乏力、胃肠道反应等, 可以给予预防和对症治疗。肾功能不全不是 5-氮杂胞苷的禁忌症, 但肾功能不全的患者使用 5-氮杂胞苷会加重血液学不良反应。肾功能不全的患者初始剂量不需要调整, 但当肌酐大于 2.0 mg/dl 时, 下个疗程必须等到肌酐值恢复正常后才能开始。对肝功能不全的患者也同样需要密切监测血象变化。正确控制、处理 5-氮杂胞苷的不良反应, 有助于提高反应率, 延长患者的生存时间<sup>[16-17]</sup>。

Soriano 等<sup>[18]</sup>进行的 I 期临床试验, 对 AML 和高危 MDS 患者联合使用 5-氮杂胞苷和组蛋白乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂, 总体反应率为 42% ~ 52%, 且首次出现反应所需的疗程数更少, 中位疗程数为 1。Griffiths 等<sup>[19]</sup>通过随机临床试验发现, HDAC 抑制剂是与去甲基化药物联用的有效搭档。Silverman 等<sup>[5]</sup>研究发现, 先后使用 5-氮杂胞苷和伏立诺他(vorinostat, 是一种 HDAC 抑制剂)可产生协同作用, 在低危和高危的 MDS/AML 患者中均可取得较高的反应率。Sekeress 等<sup>[20]</sup>进行了 I 期临床试验, 结果显示, 联合使用 5-氮杂胞苷和来那度胺(lenalidomide)治疗高危 MDS 患者有效, 并且能被较好地耐受, 不增加毒性作用。对 MDS 患者使用低剂量去甲基化药物进行维持治疗的意义尚不明确, 也没有足够的资料可以分析复发率, 但维持治疗的安全性已经得到了肯定。

## 2.2 地西他滨

地西他滨是 5-氮杂胞苷的脱氧衍生物, 也属于嘧啶核苷类似物, 通过引发 DNA 去甲基化, 在体内、体外激活一系列抑癌基因, 达到治疗效果。40 年前, 人们已经发现地西他滨的抗白血病作用, 但其在治疗血液系统恶性肿瘤方面的潜力仍然是当今研究的热点<sup>[21]</sup>。

早在 1968 年, Sorm 等<sup>[21]</sup>在急性白血病小鼠模型中发现了地西他滨的抗肿瘤活性。Pinto 等<sup>[21]</sup>在 1989 年报道了低剂量地西他滨治疗年龄较大的 AML/MDS 患者的 I/II 期临床研究结果(中位年龄 74)。研究中给予 MDS 患者地西他滨 15 ~ 30 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注持续 4 h, 每天 3 次, 持续 3 d。平均 2 个疗程后, CR 率为 15%, PR 率为 30%, 总体反应率为 45%。中位反应持续时间是 12 周(2 ~ 58 周), 敏感患者的中位生存时间 19 周(7 ~ 64 周)。

从 1990 年起, Wijemans 等<sup>[22]</sup>开始了数个对低剂量地西他滨治疗早期高危年老 MDS 患者的研究。

在一项Ⅱ期临床研究中,连续72 h给29例患者静脉滴注地西他滨,总剂量为125~225 mg/m<sup>2</sup>。总体反应率为54%,其中CR率为28%,PR率为25%,反应持续时间中位值7.3个月。中位生存时间为46周。主要的毒性作用为骨髓抑制。随后Wijermans等<sup>[23]</sup>进行了更大规模、多中心的Ⅱ期临床研究。66例患者(中位年龄为68岁)接受地西他滨治疗,45 mg/(m<sup>2</sup>·d),持续3 d,每6周1个疗程。两个疗程得到CR的患者,再进行2个疗程的巩固治疗。结果显示,患者的总体反应率达到49%,根据国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)评分为高危患者的反应率达64%。中位反应持续时间为31周,中位生存时间为22个月,高危患者的生存时间为14个月,治疗相关病死率为7%,主要与全血细胞减少和感染有关。Bosch等<sup>[24]</sup>对162例高危患者进行Ⅱ期临床研究。研究发现,接受地西他滨治疗2疗程后,患者血小板减少的改善率可达63%,提示地西他滨对血小板减少的高危患者有重要的临床意义。

针对长期地西他滨治疗MDS高危患者的生存期是否大于接受化疗的患者这一问题,Kantarjian等<sup>[25]</sup>进行了一项单中心临床研究,分析了地西他滨治疗组与大剂量化疗组的疗效。结果显示,地西他滨组的中位生存期明显高于化疗组(22个月和12个月),2年生存率为47%和24%( $P < 0.001$ )。对年龄超过60岁的患者进行分析,2年生存率分别为40%和20%( $P = 0.001$ )。尽管这项研究提示地西他滨具有生存优势,但不难发现CR率仍然较低。

Kantarjian等<sup>[26]</sup>在德克萨斯大学MD安德森癌症中心(University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, MDACC)进行了一项随机对照Ⅱ期研究,比较了3个地西他滨的给药方式和剂量。第一种方案是20 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉滴注1 h以上,持续5 d;第二种方案是20 mg/(m<sup>2</sup>·d),皮下注射,持续5 d;第三种方案是10 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉滴注1 h以上,持续10 d。一个疗程总剂量均为100 mg/m<sup>2</sup>,每4周一个疗程。共有77例MDS患者和18例慢粒患者进入该研究,总体反应率为73%,其中CR率为34%。结果显示,第一种方案,即20 mg/(m<sup>2</sup>·d)、静脉滴注1 h以上、持续5 d为最佳方案,CR率可达39%,第二、第三种方案的CR率分别为21%和24%。

在一项北美的Ⅲ期临床试验中,170名患者被随机分组,其中89名接受地西他滨治疗(15 mg/m<sup>2</sup>,9次,持续72 h,每6周一疗程),81名患者

接受最佳支持治疗。地西他滨组患者总反应率为30%(CR率为9%,PR率为8%,血液学改善率为13%),中位反应持续时间为10.3个月;而支持治疗组仅有7%的血液学改善。地西他滨治疗的患者发展为AML或死亡的中位时间较支持治疗组延长,但这一结果,仅在IPSS评分为高危患者中显著(所有患者生存期为12.1个月和7.8个月, $P = 0.16$ ;IPSS评分为中位-2/高危患者的生存期为12个月和6.8个月, $P = 0.03$ )。地西他滨治疗组中IPSS高危患者进展为AML或死亡的时间是9.3个月,支持治疗组为2.8个月( $P = 0.01$ )。地西他滨治疗组患者的生存质量提高,评价指标包括健康状况、疲劳、呼吸困难。地西他滨治疗组中,69%患者出现严重不良反应,多于支持治疗组的56%。值得注意的是85%经地西他滨治疗患者发生了3/4级中性粒细胞减少或血小板减少症,相比之下,支持治疗组仅有43%患者出现这些情况。在地西他滨治疗4个疗程后,血细胞减少症的情况会逐渐减少,但是仍频繁发生。胃肠道毒性反应总体上不常见,且较为温和<sup>[27]</sup>。

地西他滨是否能使MDS和白血病复发患者获益,Lübbert等<sup>[21]</sup>进行了研究。在22例MDS患者结束初始治疗11个月后,再次使用地西他滨治疗。地西他滨治疗剂量根据欧洲和北美Ⅲ期试验(15 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注大于4 h,每天3次,连续3 d,每6周重复1次)。总体反应率为45%(10/22人),这一结果表明了地西他滨长期低剂量治疗的优越性。

MDS患者在5-氮杂胞苷治疗失败后,地西他滨治疗仍然有效。Borthakur等<sup>[28]</sup>用低剂量地西他滨(20 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,每天1次,持续5 d,每4周1个疗程)治疗了14例5-氮杂胞苷治疗失败的患者。总体反应率为28%(4/14人),CR率为21%(3/14人),血液学改善率为7%(1/14人)。中位缓解持续时间为5.3个月,中位生存时间为6个月。不过,该结果还需要随机对照试验来验证。

总而言之,现有的临床试验中,地西他滨在高危MDS患者中客观应答率并不高(ORR:17%~32%)。使用地西他滨时宜小剂量、多疗程治疗。此外,地西他滨的生存优势证据尚不充分,仅有回顾性研究<sup>[29]</sup>。

### 2.3 MG98

MG98是一种反义寡核苷酸,可以和人类DNMT1 mRNA链中3'非翻译区结合,从而降解mRNA,抑制DNMT的合成。Klisovic等<sup>[30]</sup>进行了一项Ⅰ期临床试验,研究了MG98在中高危MDS和难

治性、复发性 AML 中的生物学有效剂量和安全性。试验中共有 23 例患者入组, 其中 12 例为 AML 患者, 11 例为 MDS 患者。研究结果显示, 在 8 例患者中可以观察到 DNMT1 的下调, 但仍然没有达到生物学有效剂量。12 例患者中出现 *P15*、*WIT1* 和 *ER* 基因的上调, 但与 *DNMT1* 基因的下调并不平行。在这项试验中没有患者出现预期的临床反应, 仅有 6 例患者病情得到控制。尽管如此, AML/MDS 的去甲基化治疗药物仍然是研究热点, MG98 的治疗潜能还需更多的试验来证实。

### 3 非核苷类 DNMT 抑制剂

非核苷类 DNMT 抑制剂往往用于其他非肿瘤性疾病。但 Candelaria 等<sup>[31]</sup>近期进行的 II 期临床试验, 却首次成功地将非核苷类 DNMT 抑制剂胍苯哒嗪与 HDAC 抑制剂丙戊酸镁联合应用治疗 MDS。胍苯哒嗪的使用剂量根据乙酰化器表型(慢速乙酰化器表型者为 83 mg/d, 快速乙酰化器表型者为 182 mg/d), 丙戊酸的使用剂量为 30 mg/(kg·d), 中位治疗时间为 102 d。从 2007 年 11 月至 2010 年 1 月, 共有 12 名 MDS 患者接受了治疗, 中位年龄为 53 岁, 从诊断至入组治疗的中位时间为 7.9 个月, 根据 IPSS, 7 例患者经评估被分至中危-1 组, 5 例患者为中危-2 组。该方案的总体反应率为 50% (6/12 人), 其中 1 例获得 CR, 1 例获得 PR, 4 例患者获得血液学缓解。获得反应的中位时间为 22 d, 中位反应持续时间为 188 d。2 例患者分别在治疗 3 周和 9 周后进展为 AML。平均血红蛋白从 7.4 g/dl 上升至 10.3 g/dl, 血小板数从  $6.6 \times 10^{10}/L$  上升至  $7.2 \times 10^{10}/L$ 。不良反应出现较少, 且较轻, 主要有失眠、恶心。提示胍苯哒嗪和丙戊酸镁联合应用可能成为相对安全、有效的治疗方案。

### 4 小结

总之, DNA 高甲基化在 MDS 发生、发展中起着重要的作用。去甲基化药物 5-氮杂胞苷、地西他滨在临床应用中取得了一定疗效, 但缓解率、疗效尚未令人满意, 均需延长治疗时间才能获得有效的反应率。此外, 其作用机制尚不十分明确, 还有待进一步地深入研究。在用药方案的个体化选择方面, 如最优单剂用药方案、联合用药方案仍然需要设计良好的随机对照试验来研究和确定。新的核苷类 DNMT 抑制剂, 如 MG98、zebularine 等, 是否能在治疗 MDS 或血液恶性肿瘤发挥重要作用, 还需要通过更多的临床试验才能得出确切的结论。非核苷类

DNMT 抑制剂虽然主要用于非肿瘤疾病, 但 Candelaria 等成功将胍苯哒嗪与 HDAC 抑制剂丙戊酸镁联合应用治疗 MDS, 也为 MDS 的去甲基化治疗药物的研究开启了一种新的思路。

### [参考文献]

- [1] Tormo M, Marugán I, Calabuiq M. Myelodysplastic syndromes: An update on molecular pathology [J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12(10): 652-661.
- [2] Kuendgen A, Lubbert M. Current status of epigenetic treatment in myelodysplastic syndromes [J]. Ann Hematol, 2008, 87(8): 601-611.
- [3] Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary: Azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(10): 3604-3608.
- [4] Uchida T, Kinoshita T, Nagai H, et al. Hypermethylation of the p15INK4B gene in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 90(4): 1403-1409.
- [5] Müller A, Florek M. 5-azacytidine/azacitidine [J]. Recent Results Cancer Res, 2010, 184: 159-170.
- [6] Huang YW, Kuo CT, Stoner K, et al. An overview of epigenetics and chemoprevention [J]. FEBS Lett, 2011, 585(13): 2129-2136.
- [7] Medina-Franco JL, Caulfield T. Advances in the computational development of DNA methyltransferase inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2011, 16(9/10): 418-425.
- [8] Flotho C, Claus R, Batz C, et al. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells [J]. Leukemia, 2009, 23(6): 1019-1028.
- [9] Silverman LR. Targeting hypomethylation of DNA to achieve cellular differentiation in myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. Oncologist, 2001, 6(5): 8-14.
- [10] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(10): 2429-2440.
- [11] Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: Studies 8421, 8921, and 9221 by the cancer and leukemia group B [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3895-3903.
- [12] Buckstein R, Yee K, Wells RA. 5-azacytidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline [J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(2): 160-167.
- [13] Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(11): 1850-1856.
- [14] Müller-Thomas C, Schuster T, Peschel C, et al. A limited number of 5-azacytidine cycles can be effective treatment in MDS [J]. Ann Hematol, 2009, 88(3): 213-219.
- [15] Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-azacytidine prolongs

- overall survival in patients with myelodysplastic syndrome—a systematic review and meta-analysis [ J ]. *Haematologica*, 2010, 95 ( 2 ): 303-310.
- [ 16 ] Martínez-Francis A. Adverse effects of azacitidine: Onset, duration, and treatment [ J ]. *Adv Ther*, 2011, 28( Suppl 4 ): 1-5.
- [ 17 ] San Miguel Amigo L, Franco Osorio R, Mercadal Vilchez S, et al. Azacitidine adverse effects in patients with myelodysplastic syndromes [ J ]. *Adv Ther*, 2011, 28( Suppl 4 ): 6-11.
- [ 18 ] Soriano A, Yang H, Faderl S, et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [ J ]. *Blood*, 2007, 110( 7 ): 2302-2308.
- [ 19 ] Griffiths EA, Gore SD. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes [ J ]. *Semin Hematol*, 2008, 45( 1 ): 23-30.
- [ 20 ] Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndrome practical recommendations of the german MDS study group [ J ]. *Ann Hematol*, 2010, 89( 9 ): 841-850.
- [ 21 ] Daskalakis M, Blagitko-Dorfs N, Hackanson B. Decitabine [ J ]. *Recent Results Cancer Res*, 2010, 184: 131-157.
- [ 22 ] Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens PC, et al. Continuous infusion of low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndrome [ J ]. *Leukemia*, 1997, 11 ( Suppl 1 ): 19-23.
- [ 23 ] Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G, et al. Low-Dose 5-Aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: A multicenter phase II study in elderly patients [ J ]. *J Clin Oncol*, 2000, 18( 5 ): 956-962.
- [ 24 ] van den Bosch J, Lübbert M, Verhoef G, et al. The effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine ( decitabine ) on the platelet count in patients with intermediate and high-risk myelodysplastic syndromes [ J ]. *Leuk Res*, 2004, 28( 8 ): 785-790.
- [ 25 ] Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: Comparison with historical experience [ J ]. *Cancer*, 2007, 109( 6 ): 1133-1137.
- [ 26 ] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in high-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [ J ]. *Blood*, 2007, 109( 1 ): 52-57.
- [ 27 ] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study [ J ]. *Cancer*, 2006, 106( 8 ): 1794-1803.
- [ 28 ] Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine [ J ]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49( 4 ): 690-695.
- [ 29 ] Garcia JS, Jain N, Godley LA. An update on the safety and efficacy of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes [ J ]. *Onco Targets Ther*, 2010, 3: 1-13.
- [ 30 ] Klisovic RB, Stock W, Cataland S, et al. A phase I biological study of MG98, an oligodeoxynucleotide antisense to DNA methyltransferase 1, in patients with high-risk myelodysplasia and acute myeloid leukemia [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14( 8 ): 2444-2449.
- [ 31 ] Candelaria M, Herrera A, Labardini J, et al. Hydralazine and magnesium valproate as epigenetic treatment for myelodysplastic syndrome. Preliminary results of a phase II trial [ J ]. *Ann Hematol*, 2011, 90( 4 ): 379-387.
- [ 收稿日期 ] 2012-05-22 [ 修回日期 ] 2012-07-11  
[ 本文编辑 ] 韩丹,周玲琳

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* HI、*Sal* I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数  $\bar{x}$ 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*、面积 *A* (或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M<sub>r</sub>*、物质的量浓度 *c<sub>B</sub>* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)