

· 综 述 ·

骨髓增生异常综合征中西医结合临床与实验研究现状

许 鸣^{1,2} 陆嘉惠³

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性后天性克隆性疾病,其基本病变是克隆性造血干、祖细胞发育异常,导致无效造血以及恶性转化危险性增高^[1],其病理生理机制包括细胞遗传的改变伴随或不伴随基因突变,临床特征为血细胞减少、贫血、感染、出血。治疗方面,低危 MDS 患者以生长因子、沙利度胺和输血为主,高危患者则以去甲基化药物、同种异基因骨髓移植为主^[2]。

中医在 MDS 治疗中尚缺乏统一的认识,治疗上亦诸法并立、诸方并提,从而使患者缺乏中医的规范治疗。但尽管如此,针对 MDS 中医治疗仍取得了一定的成绩,积累了大量行之有效的经验方,也逐步建立了指导分层治疗的证型和个体化辨证体系。现就中西医结合治疗 MDS 临床及机制研究的现状进行整理总结,以求日臻完善并规范 MDS 中西医结合治疗。

1 MDS 中西医结合治疗策略

1.1 低-中危 MDS 临床治疗进展及中西医结合治疗现状

2013 年欧洲白血病网络(European Leukemia Net, ELN)的专家组达成一致共识,认为 MDS 患者异质性大,其治疗策略应根据 IPSS 的评分分级而分层实施^[3]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)关于 MDS 治疗的 2014 版指南指出除支持治疗外,低强度 MDS 的治疗方案主要包括小剂量化疗和生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)等,还可使用去甲基化药物如 5-杂氮胞苷和地西他滨,以及抗胸腺细胞球蛋白、沙利度胺、来那度胺等免疫调节剂。高强度

的 MDS 治疗则包括使用化疗药物去甲氧基柔红霉素、阿糖胞苷、氟达拉滨、托泊替康以及造血干细胞移植等^[4]。目前国际上常见的治疗 MDS 的临床或试验性药物及其可能的作用机制集中体现在抑制凋亡、阻断相关信号通路、抑制突变基因、控制铁超载等方面(见图 1)^[5]。

最新进展表明与氟达拉滨分子结构相似的新一代的嘌呤核苷类似物氯法拉滨在临床试验中,无论是低剂量或高剂量均取得了较好疗效,且高剂量组的远期获益更为显著,但低剂量组不良反应较低,可以作为备选方案推广^[6]。

相较于既往传统的 MDS 治疗手段,2014 年 NCCN 指南加入了造血细胞刺激因子的治疗,并对其进行了详细的阐述。例如,对于难治性有症状的血细胞减少应考虑使用细胞刺激因子,重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)可以应用于反复粒细胞缺乏伴细菌感染的 MDS 患者^[7]。

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的使用已经是低危 MDS 患者的标准治疗方案,大规模的临床试验结果显示 EPO 可纠正贫血及降低输血依赖发生的概率,但由于增加患者骨髓纤维化及加速向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化风险的顾虑限制了其进一步临床应用^[8]。

在治疗低中危 MDS 的策略中,除以上常规化疗方案外,新的联合用药思路还考虑到了保护正常骨髓造血干细胞。如浙江省中医院采用雄激素、反应停、环孢素或亚砷酸的其中 1 种或 2 种以上联合用药,再加用阿米福汀治疗 2 个疗程后,患者血红蛋白、血小板均比不加阿米福汀组升高显著,其作用机制主要为保护造血干细胞、促进造血、保护骨髓细胞凋亡、抗血管形成等^[9]。

对于低-中危的 MDS 患者,中医药干预在疾病早期阶段往往能收获更多益处,尤其是改善生活质量,减少输血次数以及降低转化为 AML 的风险等方面。中医古籍中并未记载“骨髓增生异常综合征”病名,中

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81202666),国家自然科学基金资助项目(No. 81573928)

作者单位:1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科(上海 200437); 2. 桐乡市第一人民医院中医科(浙江 314500); 3. 上海中医药大学附属市中医院血液科(上海 200071)

通讯作者:陆嘉惠, Tel: 13601759004, E-mail: lujiahui73@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 02. 0246

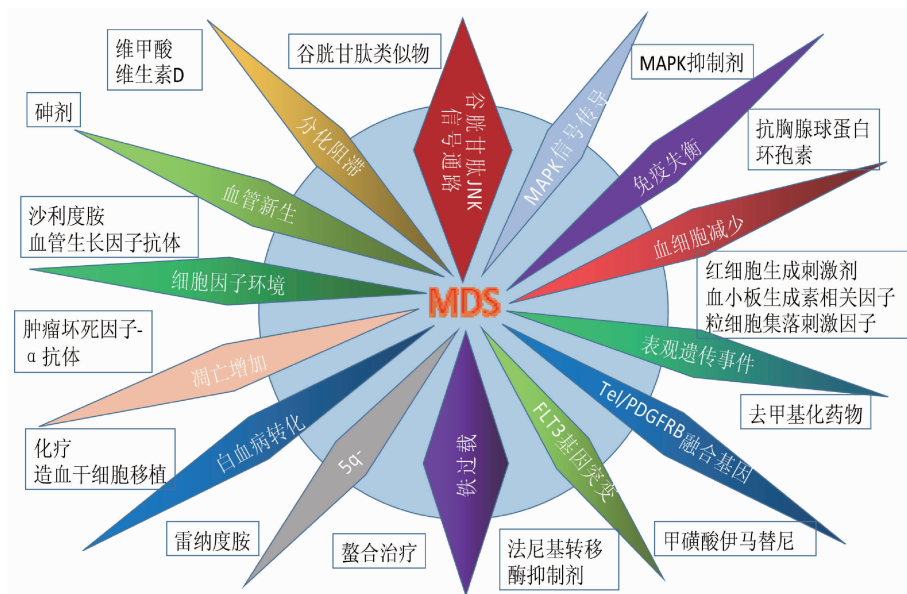


图 1 治疗 MDS 的临床或试验性药物及其可能的作用机制分类

国中西医结合学会血液病专业委员会与中华中医药学会内科分会血液病专业组于 2008 年召开了血液病专题会议,经专家反复讨论将其命名为“髓毒劳”,其含义为:“髓”代表病位,“毒”代表病性,“劳”代表病状^[10]。

张宇等^[11]结合 MDS 的 IPSS 分型与中医病机特点进行中医分型,将低危型 MDS (IPSS 低危/中危-1 型)划分为中医学“虚劳”、“血证”等范畴,临床上又可分为脾肾阳虚、脾肾阴虚、脾肾阴阳两虚 3 型,临床治法基本上以健脾补肾为主。

低危 MDS 中的难治性贫血 (refractory anemia, RA) 和难治性贫血伴原始细胞增多 (RA with an excess of blast, RAEB) 多发生在老年人群,主要表现为贫血,治疗以刺激造血的药物为主,如雄激素等,但疗效不能令人满意。周庆兵等^[12]观察小剂量青黄散加补肾健脾中药治疗低增生性骨髓增生异常综合征 (hypo-MDS) 的临床疗效,采用口服青黄散、补肾健脾汤药及司坦唑醇片等治疗。治疗后 3 个月中性粒细胞绝对计数、血红蛋白及血小板计数均较治疗前升高。刘清池等^[13]使用再生方治疗老年 MDS 的临床试验结果提示老年低危 MDS 患者受益明显,接受口服再生方治疗的患者总有效率 58.3%,有效病例显效时间平均 3.5 个月。

1.2 高危 MDS 临床治疗进展及中西医结合治疗现状

FDA 所批准的阿扎胞苷、地西他滨两种去甲基化药物对中、高危 MDS 患者疗效确切,在高危患者中阿扎胞苷更具显著的生存受益^[14]。去甲基化药物的疗效或

许能直接影响高危 MDS 患者的生存时间,联合用药效果亦良好,如替匹法尼联合去甲氧基柔红霉素以及阿糖胞苷治疗 AML 及高危 MDS 患者取得了 64% 的完全缓解率^[15]。而联合三氧化二砷和低剂量阿糖胞苷治疗中、高危 MDS 患者的研究也获得了较好的疗效,难治性、预后差的患者完全缓解率为 34%^[16]。另外伏立诺他联合低剂量的阿糖胞苷对阿扎胞苷治疗失败的高危 MDS 患者也具有较好的疗效^[17],说明联合用药对高危 MDS 患者的疗效尚值得期待。

尽管 MDS 的机制研究进展迅速,但转化成果差强人意,尤其是高危 MDS 患者,目前尚无有效措施应对初诊患者的原发性或继发性 HMA 方案耐药现象。造血干细胞移植是 MDS 患者有可能治愈的一种疗法,但仍有可能在移植后出现复发^[18]。

中医药治疗 MDS 已有 20 余年的临床实践,在改善症状、减毒增效、延缓病情发展方面有一定优势,且辨证论治思想和西医所倡导的个体化治疗有很大的相似之处。高危型 MDS (IPSS 中危-2 / 高危型) 属于中医学“虚劳”、“血证”、“积聚”、“急劳”等范畴,治疗高危型 MDS 时,应重用清热解毒、活血化瘀中药,佐以健脾益肾之品,使祛邪而不伤正,扶正利于祛邪^[11]。刘学永等^[19]研究以雄黄为主配合扶正祛邪中药治疗中高危 MDS 的临床疗效,结果显示该方案治疗后患者临床症状、外周血象及骨髓象均有明显改善。

1.3 中国临床血液科室在 MDS 中西医结合治疗中的经验特色

2012 年,中华医学会血液学分会组织国内专家反复讨论形成了“骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家

共识”,指出低危组 MDS 患者治疗包括成分血输注、造血因子治疗、免疫调节剂、表观遗传学药物治疗。低危组患者一般不推荐化疗及造血干细胞移植,但年轻低危组患者能耐受高强度治疗,有望产生更好的效果/风险比和无进展生存及总生存率。高危组 MDS 患者预后较差,易转化为 AML,需要高强度治疗,包括化疗和造血干细胞移植。高强度治疗有较多的治疗相关并发症和较高的病死率,不适用于所有患者^[20]。

在过去的 5 年里,我国血液临床中对地西他滨治疗 MDS 已形成了一些基本共识,如单药 5 d 方案治疗中、高危 MDS 疗效肯定,且相对于化疗其安全性更高。此外,也进行了一些“本土化”探索,如将 5 d 方案剂量修订至 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (总剂量为 75 mg/m^2),以及不同地西他滨给药方案联合不同剂量阿糖胞苷为基础的化疗^[21]。

浙江省中医血液病临床研究中心结合了 MDS 的西医分型和中医临床经验,总结了一套分层治疗 MDS 的方案,其中低危组患者以脾肾两虚表现为,治以补益脾肾、填精益髓法,方以左归丸合右归丸加减;中危-1 和中危-2 组患者常有发热、出血之症,治以清热解毒、扶正驱邪法,方以清瘟败毒饮合八珍汤加减;高危组患者除表现为正虚出血外,常伴有瘀血内阻、热毒雍盛之象,治以解毒祛瘀、阴阳双补,方以膈下逐瘀汤、青蒿鳖甲汤合十全大补汤加减^[22],可以在临床应用上借鉴。

2 MDS 中西医结合作用机制研究

2.1 中医药治疗 MDS 的免疫调节作用

一项对 MDS 难治性贫血 60 例患者的临床观察,分析了补脾益肾复元汤联合司坦唑醇片的治疗效果及 T 细胞亚群的水平变化,发现联合治疗后患者的 CD4、CD4/CD8 比值均高于单纯西药组,推测其作用机制可能与调节免疫功能有关^[23]。

赵琳等^[24]应用复方补肾冲剂联合十一酸睾酮治疗 MDS 肾阳虚患者取得了较好疗效,分析其作用机制可能为复方补肾冲剂能调整 MDS 患者 T 细胞亚群分化失衡状态,促进 CD4⁺ 细胞的分化,抑制 CD8⁺ 细胞的过度分化,提高 CD4⁺/CD8⁺ 比值,从而解除 CD8⁺ 细胞对造血的负调控作用,同时减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、可溶性 IL-2 受体等造血负调控因子的产生。

2.2 中医药治疗 MDS 的细胞因子调节作用

中药复方还可以直接影响造血因子,有研究发现益髓解毒方可以显著提高体外培养的 MDS-RA 患者

骨髓单个核细胞的 IL-3 和 IFN- γ 的水平,可以考虑益髓解毒方中益气养血成分的作用机制可能增加了造血祖细胞膜受体对 IL-3 和 IFN- γ 等细胞因子的敏感性。同时,解毒中药有可能影响 IL-3 受体,使之下降,从而增加了 IL-3 浓度。IL-3 又称多集落刺激因子,是一种作用肯定的造血促进因子,益髓解毒方可能主要通过影响骨髓造血微环境、改善骨髓基质细胞质量、影响细胞因子而发挥临床治疗作用^[25]。

由于肿瘤的发病机制可能与郁积型炎症有关,其主要的免疫逃逸方式包括下调 Tc/CTL 靶点、下调 Tc 复合物、抑制 NK 杀伤等有关^[26],因此对一些前炎症因子的研究也是中药作用靶点,尤其是清热解毒类中药的作用机制研究的重点:如同济医科大学中西医结合研究所治疗法则研究室以四味清热解毒药制成的“热毒清”注射液能降低家兔内毒素心 DIC 模型体内 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、一氧化氮、血小板活化因子水平。同时,清热解毒类中药还具有抗自由基作用,能提高过氧化物谷胱甘肽酶水平,降低过氧化脂质、黄嘌呤氧化酶水平^[27]。

2.3 中医药对 MDS 基因克隆与表观遗传的作用

表观遗传的改变如 CpG 岛的肿瘤抑制基因启动子区的高度甲基化也是 MDS 病态造血的机制之一,利用甲基化结合蛋白结构域亲和层析柱结合第二代高通量测序检测中药复方改善 MDS 甲基化状态的研究或可取得新的进展^[28]。有临床研究显示,青黄散治疗 MDS 的疗效与 MDS 的克隆类型有关,伴随正常核型与 +8 核型细胞遗传学异常者对青黄散反应较好。青黄散治疗 MDS 不能改变患者已有的克隆异常,但具有显著的去甲基化作用^[29]。

3 小结与展望

从近年来的 MDS 治疗策略来看,支持治疗是所有治疗方案的基础,造血刺激因子的作用逐渐得到确定。在新药的临床应用中,雷利度胺成为低危、具有输血依赖的 5q-MDS 患者的首选。对于高危 MDS 患者,近年来的主要突破为去甲基化药物日趋成熟的临床应用。根据 2014 年 NCCN 指南,IPSS 低危及中危-1、IPSS-R 极低危及低危患者,如出现难治性贫血、EPO 治疗无效,应考虑去甲基化药物治疗^[30]。

由于去甲基化药物的良好疗效,中医药的作用机制中表观遗传研究也紧随其后展开。如 ID4 被认为是肿瘤抑制基因,它的甲基化或许是 MDS 向 AML 转化的一个高危因素^[31]。砒霜(三氧化二砷)曾经是我国民间的中医验方,其制剂在治疗急性早幼粒细胞

白血病获得成功,近年来在 MDS 的治疗中也得到广泛应用,影响基因甲基化表达是其作用机制研究的重要方向。

国内学者使用甲基化特异性 PCR(MSP)分析了经三氧化二砷治疗后的中、高危 MDS 患者的体外甲基化 ID4 上游引物,认为三氧化二砷可以降低 MDS 患者骨髓细胞中 ID4 基因甲基化水平,通过去甲基化作用抑制恶性细胞增殖,可视为一种 DNA 甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase, DNMT)^[32]。

造血刺激因子在治疗 MDS 中的地位越来越得到提高,相关新的靶点药物也正在研究中。如 CD105, 又名 Endoglin, 是近来热门研究的表达在血管内皮细胞的与增殖有关的缺氧诱导蛋白。作为 TGF- β 受体复合物的的重要组成部分,它参与血管的形成,在有创伤修复、炎性浸润和肿瘤组织的内皮细胞内表达增强^[33]。CD105 与肿瘤血管的增殖、浸润和转移密切相关,但缺乏其与血液系统疾病相关性的研究,目前有报道在动物实验中首次发现 Endoglin 具有调节 TGF- β 的信号传导从而影响成血管细胞和原始造血。通过微矩阵分析其机制可能与 Smad1/5 信号传导的激活和调节骨形成蛋白-4(bone morphogenetic protein-4, BMP-4)^[34]。未来对该类蛋白的进一步研究,可能在 MDS 或其他血液疾病引起的造血障碍的治疗中形成新的特异性靶向药物。

生物反应调节剂作为应用时间最悠久的非特异性免疫激活疗法,广义上包括各种中药制剂,其作用机制可能涉及免疫应答多个环节^[26],并且不良反应较低,更应受到国内科研与临床工作者的重视。另外, MDS 中医证型与个体化治疗方案的临床研究,以及在大数据中挖掘最佳中药组方^[35]并探索其作用机制也是很好的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等主编. 血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 882-883.
- [2] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. Lancet, 2014, 383(9936): 2239-2251.
- [3] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults recommendations from the European Leukemia Net [J]. Blood, 2013, 122(17): 2943-2964.
- [4] http://www.nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx [OL]
- [5] Anargyrou K, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou

- MK, et al. Incorporating novel agents in the treatment of myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2010, 34(1): 6-17.
- [6] Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. A randomized study of 2 dose levels of intravenous clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. Cancer, 2012, 118(3): 722-728.
- [7] 吴雪, 陈宝安. 2014NCCN 指南骨髓增生异常综合征新进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(9): 515-517.
- [8] Valeria S. Treatment of low-risk myelodysplastic syndrome: hematopoietic growth factors erythropoietins and thrombopoietins [J]. Semin Hematol, 2012, 49(4): 295-303.
- [9] 张迎春, 郑智茵. 阿莫福汀治疗低中危骨髓增生异常综合征临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(2): 116-118.
- [10] 陈信义, 麻柔, 李冬云, 等. 规范常见血液病中医病名建议 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [11] 张宇, 叶宝东, 钱丽丽, 等. 造血干细胞移植联合中医辨证分型治疗骨髓增生异常综合征的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 53-56.
- [12] 周庆兵, 王洪志, 高飞, 等. 小剂量青黄散联合补肾健脾中药治疗低增生性骨髓增生异常综合征的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1444-1448.
- [13] 刘清池, 吴维海, 冯新旺, 等. 再生方治疗老年骨髓增生异常综合征 36 例 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 54-55.
- [14] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(3): 223-232.
- [15] Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. A phase 1-2 study of a farnesyltransferase inhibitor, tipifarnib, combined with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Cancer, 2011, 117(6): 1236-1244.
- [16] Roboz GJ, Ritchie EK, Curcio T, et al. Arsenic trioxide and low-dose cytarabine for patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Leuk Res, 2010, 35(4): 522-525.
- [17] Prebet T, Braunb T, Beyne-Rauzy O, et al. Combination of vorinostat and low dose cytarabine for patients with azacitidine-refractory/relapsed high risk myelodysplastic syndrome [J]. Leuk Res,

- 2014, 38(1): 29-33.
- [18] Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD. Current therapy of myelodysplastic syndromes [J]. Blood Rev, 2013, 27(5): 243-259.
- [19] 刘学永, 王剑鹏, 袁雪梅, 等. 雄黄为主治疗中高危骨髓增生异常综合征临床研究[J]. 河北中医药学报, 2014, 29(1): 19-21.
- [20] 吴德沛. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 347-352.
- [21] 肖志坚. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征——规范和探讨在我国的临床应用[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 185-186.
- [22] 张翔, 叶宝东, 周郁鸿, 等. 骨髓增生异常综合征中西医结合诊治概述[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 717-720.
- [23] 孙晓静, 赵少宁, 张占鹏, 等. 补脾益肾复元汤联合司坦唑醇片治疗骨髓增生异常综合征难治性贫血 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2013, 35(9): 1333-1335.
- [24] 赵琳, 邱仲川, 江秀花, 等. 复方补肾冲剂治疗肾阳虚型骨髓增生异常综合征的研究[J]. 上海医学, 2006, 29(3): 147-149.
- [25] 田胜利. 益髓解毒方对 MDS-RA 骨髓培养体系 IL-3、IFN- γ 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(2): 26-28.
- [26] 王易主编. 免疫学导论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 217-232.
- [27] 李鸣真, 叶望云, 陆付耳. 中医“清热解毒法”实质的研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 10(8): 449-450.
- [28] 陈其文, 张琳, 申小惠. 全基因组 CpG 岛甲基化——中药复方干预骨髓增生综合征基因甲基化的崭新研究途径[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1468-1469.
- [29] 马俊丽, 曲文闻, 胡晓梅. 含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的克隆选择性与砷体内效应的相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6): 8-22.
- [30] 岳兰竹, 邵宗鸿. 骨髓增生异常综合征诊疗指南的近年变化[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(3): 149-151.
- [31] Wang H, Wang XQ, Xu XP, et al. ID4 methylation predicts high risk of leukemic transformation in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Leuk Res, 2010, 34(5): 598-604.
- [32] 邵秀茹, 卢润章, 关晓军, 等. 三氧化二砷对骨髓增生异常综合征患者骨髓细胞及 Id4 基因甲基化表达的影响及其与疗效的关系研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 247-250.
- [33] 杜瑞瑞, 夏现印, 王秀梅. CD105 分子在临床应用中的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10): 2470-2473.
- [34] Zhang LY, Magli A, Catanese J, et al. Modulation of TGF- β signaling by endoglin in murine hemangioblast development and primitive hematopoiesis [J]. Blood, 2011, 118(1): 88-97.
- [35] 刘平主编. 中医药科研思路与方法[M]. 上海科学技术出版社, 2013: 65-85.

(收稿: 2015-06-24 修回: 2015-11-30)

《中国中西医结合杂志》获 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号

中国科技信息研究所(简称中信所)2015 年 10 月 21 日公布了最新的中国科技论文统计结果。《中国中西医结合杂志》再次获得 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号。自 2002 年中信所评选此荣誉称号以来,共计十三次评选中,我刊第十二次获得此荣誉称号。同时,我刊继续获评为“中国科技核心期刊”,并有 22 篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文”(F5000)。