

骨髓增生异常综合征治疗进展

陈其文 田丹杏 周永明

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一种以骨髓造血细胞发育异常、无效造血和外周血细胞减少为特征的原发性或获得性克隆性造血干细胞疾病,以增生异常和无效造血为特点,临床上以单系或多系血细胞减少为表现,晚期多进展为造血功能衰竭或转为白血病。由于 MDS 病变的高度恶性进展特征,2000 年 WHO 里昂会议正式将其归属为造血和淋巴系恶性肿瘤。长期以来,如何提高治疗 MDS 药物的疗效、降低病死率、延长生存期及改善生存质量一直是棘手的问题。随着对该疾病认识的不断深入,近年来在其治疗方面取得了一定进展,本文就此做一综述。

一、支持治疗

2009 年 NCCN 关于 MDS 的临床指南提出 MDS 的支持治疗包括以下几个方面:①临床监测;②社会心理支持;③输注红细胞及血小板:对有相关症状的贫血患者输注去白红细胞,对血小板计数过低导致出血者输注血小板,并建议拟行移植的患者输注放射线照射过的血制品;对巨细胞(CMV)病毒阴性、拟行移植的患者尽量输注 CMV 阴性的血制品;④抗感染治疗;⑤对难治性的出血可以加用氨基己酸或抗纤维蛋白溶解药物等止血药;⑥祛铁治疗:NCCN 建议输注红细胞 20~30 次便应行祛铁治疗以减轻铁负荷,尤其对于那些低危及拟行移植的患者更应降低铁负荷。建议血清铁蛋白浓度 $>2500\text{ng/ml}$ 者应降至 1000ng/ml 以下;⑦细胞因子:NCCN 将 MDS 治疗中 EPO、G-CSF、GM-CSF 等细胞因子的使用归于支持治疗范畴,建议环状铁粒幼细胞小于 15%,血清 EPO 浓度 $\leq 500\text{mU/ml}$ 的 MDS 患者,以 EPO40000~60000U 每周 1~3 次皮下注射,或 darbepoetin alfa 150~300mg 每周皮下注射 1 次;对环状铁粒幼细胞 $\geq 15\%$,血清 EPO 浓度 $\leq 500\text{mU/ml}$ 的 MDS 患者,NCCN 建议联用

G-CSF;而对于血清 EPO 浓度 $\geq 500\text{mU/ml}$ 的 MDS 患者,NCCN 没有建议使用 EPO;并且,NCCN 不建议 G-CSF、GM-CSF 作为预防感染的常规用药,但粒缺患者若合并反复难治的感染时应考虑使用,且与 EPO 联用可增强 EPO 疗效。

二、免疫抑制剂

1. T 淋巴细胞介导的免疫异常。T 淋巴细胞异常在 MDS 发病机制中起着重要作用。MDS 患者有 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 细胞比值倒置, CD4^+ 亚群绝对性减少及 CD8^+ 细胞(细胞毒淋巴细胞,CTL)功能异常,而且后者似与可溶性 IL-2 受体(sIL-2R)水平相关。后来的研究发现 MDS 患者 Th1/Th2、Tc1/Tc2 比值及 $\text{CD8}^+\text{CD28}^-$ 、 $\text{CD8}^+\text{CD28}^-\text{CD57}^+$ 细胞比例增高,后者在体外抑制造血祖细胞增生及产生过量造血负调节因子,从而导致 MDS 的发生^[1]。MDS 的免疫干预治疗主要针对 T 细胞介导的骨髓抑制,靶向 T 细胞或 T 细胞及巨噬细胞产生的细胞因子,主要有抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢菌素(CsA)两种药物。此两种药物主要用于 IPSS 积分为中低危的 MDS 患者的治疗。Sloand 等人研究结果表明:免疫抑制剂可以显著提高一部分 MDS 患者的总体生存期和疾病无进展生存期,尤其对 IPSS 预后积分为低危同时年龄较小的患者疗效较好。他们研究了 129 例接受单纯接受 ATG 或 CsA,或两药联用治疗的 MDS 患者,中位随访时间为 3 年(时间跨度 0.03~11.3 年),结果发现 30% (129 例中的 39 例)的患者对治疗有完全或部分的反应,24% (74 例中的 18 例)单用 ATG 的患者对治疗有反应,48% (42 例中的 20 例)对 ATG 与 CsA 联用的治疗有反应,8% (13 例中的 1 例)对单用 CsA 有反应。治疗有反应的患者中,31% (39 例中的 12 例)脱离了输血,外周血象接近正常。在多因素分析中,较小的年龄是对治疗有反应的最有利因素,其他有利因素是 HLA-DR15 阳性及 ATG 与 CsA 联用^[2]。

2. B 淋巴细胞介导的免疫异常。MDS 患者 B 淋巴细胞的异常表现为自身抗体的产生,如出现类风湿

作者单位:200437 上海中医药大学附属中西医结合岳阳医院血液科

通讯作者:周永明,电子信箱:yongmingz@sohu.com

因子、抗核抗体、直接抗人球蛋白试验(DAT)阳性等情况。此时,可以考虑使用糖皮质激素。糖皮质激素通过抑制抗体产生,调节MDS患者的B细胞免疫功能而产生疗效。虽然有报道大剂量糖皮质激素治疗MDS产生疗效,但大多数临床实践发现单用糖皮质激素疗效差,且增加感染机会,具有诸多不良反应,因而2003年英国MDS治疗指南不推荐应用肾上腺皮质激素治疗MDS,2009年NCCN的MDS指南中亦未提及糖皮质激素的使用^[3]。

三、诱导分化治疗

MDS异常克隆细胞仍保留一定的分化潜力,诱导分化治疗的主要目的是诱导有缺陷的造血祖细胞发育成较成熟并带有正常功能的血细胞。代表药物为维甲酸类、维生素D化合物以及干扰素。目前国际上使用的维甲酸有13顺式维甲酸与全反式维甲酸两种,维甲酸可以抑制MDS恶性克隆细胞株增生并诱导其向成熟方向分化,还可以改变造血干细胞膜受体的数目和亲和力,增加血细胞膜蛋白糖基化,增加其对G-CSF,GM-CSF,EPO的反应性,促进正常细胞集落生长;1,25-二羟基维生素D3亦是一种诱导剂,可使正常骨髓细胞CFU-GM生长,抑制恶性克隆细胞株的增生,促其分化,两药在治疗MDS时常常联用,或同时加用刺激骨髓造血的雄激素,往往可以使低危的MDS患者受益^[4]。干扰素可以抑制MDS患者恶性克隆增生,促进细胞分化。临床常用干扰素有 α 、 γ 两种干扰素。其中,INF γ 是一种免疫型干扰素,除直接作用于恶性克隆外,尚有通过免疫机制刺激造血因子分泌及增强造血祖细胞对生长因子的反应等作用。国内外关于干扰素治疗MDS的报道不多,少数报道干扰素治疗MDS有效^[5]。但在一定剂量下,各型干扰素均有抑制造血的作用,因而干扰素在血液系统疾病的使用中,主要用于慢性粒细胞白血病等骨髓增殖性疾病的治疗。干扰素的血液学毒性限制了其在MDS治疗中的使用,因MDS患者的外周血常常表现出一系或多系的减少,干扰素在抑制肿瘤细胞增生的同时,亦抑制正常细胞的增生,故近年来临床治疗MDS已逐渐废弃干扰素的使用。

四、砷制剂

三氧化二砷(As_2O_3)是中药砒霜的主要成分。近几年来,国内外的诸多学者将 As_2O_3 用于MDS的治疗,并取得了一定的疗效。 As_2O_3 抗肿瘤有以下作用机制:①诱导肿瘤细胞凋亡;②抑制肿瘤细胞增生;③诱导肿瘤细胞分化^[6]。法国的Vey N等人运用亚

砷酸治疗了115例MDS患者,用法用量前5天每天给予负荷剂量0.3mg/kg,其后以维持剂量0.25mg/kg每周2次持续15周治疗相关不良反应轻度到中等,未出现治疗相关死亡。结果治疗总有效率达19%(115例中的24例),其中低危组中50例患者13例得到血液学改善,有效率为26%,高危组中,64例患者中11例出现了血液学改善,有效率低于低危组,为17%。其中,16%的依赖输血的患者脱离输血,29%的依赖血小板输注的患者脱离输注血小板,治疗的中位反应时间为3.4个月^[7];国内关于亚砷酸治疗MDS缺少大样本的研究,多用于高危组,亚砷酸的使用剂量10mg/d,与国外的多数研究不同。张洪红等人报道使用亚砷酸10mg/d治疗MDS-RAEB型9例,治疗后大部分患者出现了血液学反应及骨髓象的改善,输血间歇时间均有不同程度的延长。其中基本缓解2例,部分缓解3例,进步2例,无效2例,有效率达77.8%^[8]。国内文献报道亚砷酸治疗MDS高危组的样本数较小,有待于日后较大样本以及更加严谨的临床研究以更准确地提供亚砷酸治疗国人MDS有效率的数据。

五、刺激造血药物

主要为雄性激素,多用于RA等低危型MDS的治疗。临床上常用的雄激素有达那唑、十一酸睾酮、康力龙3种。雄激素可以刺激MDS残存的正常造血干细胞造血,而改善RA患者的贫血状况。单用雄激素治疗MDS-RA、RAS疗效欠佳,现临床多以雄激素为基础,同时联合诱导分化的药物治疗RA,疗效确切。维甲酸与维生素D的受体(VDR)都属于核受体家族成员,其大部分生物活性是通过核内受体的激活而介导,而VDR的氨基酸序列与雄激素受体有显著的同源性,证明康力龙与维甲酸和维生素D联合可产生协同作用^[9]。周芙玲等人采用全反式维甲酸30mg/($m^2 \cdot d$),活性维生素D3 0.01 μg /($kg \cdot d$),康力龙0.1mg/($kg \cdot d$)治疗MDS-RA62例。用药8周完全缓解(CR)4例,部分缓解(PR)12例,血液学改善(HI)43例(69.35%)。平均随访26.25个月出现10例死亡、2例RAEB、1例RAEB-T及3例转变为白血病^[10]。

六、化学治疗

单药或联合化疗主要用于高危型MDS-RAEB的治疗。目前,尚无特效的化疗方案。化疗可能根除增生异常的克隆,其中小剂量单药化疗和联合化疗在临床上已证明有一定的疗效。

1. 小剂量单药化疗: MDS 患者大多为老年人, 因老年患者机体情况差, 常伴有心、肺等慢性疾病, 影响了患者对高强度治疗的耐受性, 早期病死率高, 故近年来提出小剂量化疗治疗高危 MDS。小剂量 Ara - C 是治疗 MDS 较成熟、较有效的方法, 剂量 $10 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ 、皮下注射、每天 $1 \sim 2$ 次, $10 \sim 14$ 天为 1 疗程。刘文海等运用小剂量 Ara - C 治疗 5 例 RA, 5 例 RAEB 患者, 其中 3 例获得 CR (RA2 例, RAEB1 例), 3 例 PR (均为 RAEB), 获 CR 及 PR 的患者进行了 $1 \sim 3$ 疗程的治疗方获缓解, 3 例获 CR 的患者在 CR 前出现骨髓抑制; 3 例患者在化疗中出现牙龈炎、肺炎, 感染易控制, 有 2 例在化疗中因脑出血死亡, 疗效不甚满意^[11]。其他药物还包括小剂量阿克拉霉素、小剂量三尖杉酯碱及依托泊甙 (VP16) 等, 疗效不如 Ara - C。

2. 联合化疗: 联合化疗方案适用于年龄 < 65 岁、病史较短、细胞遗传学好、外周血三系细胞无严重减低的 MDS 患者, 即便这样, 联合化疗方案治疗相关病死率为 $15\% \sim 30\%$, 完全缓解率在 $40\% \sim 50\%$ 左右。目前尚无可靠方法筛选出何种高危 MDS 对联合化疗效果好, 因而对于个体 MDS 患者要权衡利弊。目前主要的联合化疗方案有 DA 方案 (柔红霉素 + 阿糖胞苷), TA 方案 (拓扑替康 + 阿糖胞苷), 以及 FLA (氟达拉滨 + 阿糖胞苷) 为基础的方案。Kantarjian 等人对 510 例接受联合化疗方案的患者进行了长期的随访, 患者中位年龄为 63 岁, 82% 的患者为中危 II 型或高危患者, 32% 为继发性 MDS, 40% 有 5 号或 7 号染色体的异常。其中, 77 例接受拓扑替康 + Ara - C 的治疗, 270 例患者接受去甲柔红霉素 + Ara - C 的治疗, 67 例接受 TA + 环磷酰胺的方案治疗, 96 例患者接受氟达拉滨 + Ara - C 的治疗, 结果显示: 总体 CR 率为 55%, 治疗相关病死率为 17%, 5 年生存率为 8%, 年纪小于 65 岁的患者 5 年生存率为 11%, 正常核型的患者 5 年生存率为 17%, 82 例年纪小于 65 岁, 且染色体核型正常的患者 CR 率为 67%, 5 年生存率为 27%, 拓扑替康 + Ara - C 组与去甲柔红霉素 + Ara - C 组在 CR 率和生存率上没有大的差别, 但是治疗相关病死率却低于其他化疗方案组, 故 Kantarjian 课题组建议对于老年高危 MDS 患者联合化疗方案的选择应倾向于拓扑替康 + Ara - C 方案^[12]。

七、DNA 去甲基化制剂

从发现高甲基化在肿瘤发展过程中的作用开始, DNA 甲基化抑制就作为治疗肿瘤的一种方法。目

前, 美国 FDA 批准上市的 DNA 去甲基化药物有两种: 5 - 阿扎胞苷 (AZA) 及 5 - 氮 - 2' - 脱氧胞苷 (DAC)。两种胞嘧啶类似物作为特异性 DNA 抑制物, 通过对 DNA - 甲基化转移酶 (MTases) 的灭活作用产生抗肿瘤效果。1991 年首先证实小剂量 5 - 氮杂胞苷对骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者有效。2004 年 5 月 19 日 FDA 批准 5 - 氮杂胞苷用于 MDS 治疗, 为目前 FDA 核准的第 1 个利用 DNA 去甲基化作用治疗 MDS 的抗肿瘤注射药物。Lyons RM 等人以 3 种方案进行 AZA 的给药: AZA5 - 2 - 2 方案: $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 皮下连续注射 5 天, 休息 2 天, 接着 $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 注射 2 天; AZA5 - 2 - 5 方案: $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 连续皮下注射 5 天, 休息 2 天, 接着 $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 注射 5 天; AZA5 方案: $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 连续皮下注射 5 天, 3 组入组的患者分别为 50、51、50, 其中 63% 为 FAB 分型低危患者, 30% 为 RAEB 患者, 52% (79 例) 的患者完成了 6 个疗程的治疗, 3 组中获得血液学改善的比例为 AZA5 - 2 - 2 方案中 44% (22/50), AZA5 - 2 - 5 方案中 45% (23/51), AZA5 方案中 56% (28/50)。治疗前依赖输注红细胞而治疗后脱离输血的比例分别为 50% (12/24), 55% (12/22), 64% (16/25), 说明 AZA 治疗依赖输血的低危 MDS 患者有效^[13]。5 - 氮 - 2' - 脱氧胞苷 (DAC) 上市名为地西他滨。早在 1997 年, 荷兰学者就报道运用低剂量的地西他滨连续 72h 静脉输注治疗 29 例老年高危 MDS 患者, 结果 52% (15 例) 可观察到治疗效果, 8 例获得血液学完全缓解, 其中包括较差的细胞遗传学病例, 治疗开始计算的中位生存期可达 46 周, 主要的不良反应为骨髓抑制, 17% 出现血细胞减少的相关死亡, 主要原因为白细胞减少导致感染有关^[14]。北美多中心的 III 期临床试验中, 低剂量的地西他滨已被证明可以使部分 MDS 患者获得长时间的缓解, 同时延缓向急性白血病转化的时间, 减少 MDS 病死率^[15]。目前, 使用地西他滨治疗 MDS 的最佳疗程仍有争议, 最常用的疗程为在获得最佳的血液学反应后, 再巩固治疗至少 2 个疗程。Rüter B 等人研究表明首次以地西他滨治疗有效的 MDS 患者中, 在疾病复发后, 仍有 45% 的患者对再次的地西他滨治疗有反应, 说明以地西他滨治疗有效的 MDS 患者可以从持续的地西他滨治疗中获益^[16]。

八、抗血管生成药物

本类药物的代表品种为沙利度胺 (thalidomide) 及其类似物来利度胺 (lenalidomide)。

1. 沙利度胺:沙利度胺除具有抗血管生成的作用外,亦可以起到免疫抑制的作用,可使 T 辅助细胞从 TH1 亚型转变为 TH2 亚型,抑制 TNF- α 的产生。研究证实沙利度胺能改善贫血,可使年轻低危 MDS 患者白细胞和血小板水平得到改善。Raza 等报道,83 例患者用沙利度胺治疗,初次给药量为 100mg/d,慢慢增加至耐受量 400mg/d,完成治疗的 51 例患者中,16 例有效,其中 9 例 RA 患者,5 例 RAS 患者,2 例 RAEB 患者。10 例治疗前依赖输血,治疗后脱离输血。研究结果表明沙利度胺单药对治疗 MDS 的血细胞减少有效,尤其对无原始细胞增多的 MDS 疗效较好。但因随访时间短,尚无证据表明沙利度胺是否会影响 MDS 病程转归^[17]。国内的报道多为沙利度胺与雄激素、亚砷酸、维甲酸等联用,样本数较小,有效率报道不一。

2. 莱利度胺:莱利度胺是一个免疫调节药物,对于提高转录活性和纠正染色体异常有帮助,特别是对于 5q- 和包括 5q- 的复合异常有效果。5q- 为 WHO 的 MDS 分型中预后较好的亚型,以依赖输注红细胞、难以脱离输血为其特点。莱利度胺通过抑制血管新生调控因子 bFGF、VEGF、TNF 等的分泌,阻断 PI₃K-Akt 途径的激活,从而阻止内皮细胞迁移,抑制血管新生,其治疗疗效与患者的年龄、病程、FAB 分型、IPSS 危度分组、之前接受其他治疗无关,而与细胞遗传学类型明显相关^[18]。2005 年 12 月 27 日,美国 FDA 批准其用于治疗 5q- 伴或不伴附加细胞遗传学异常的输血依赖性低危和中危-1 骨髓增生异常综合征(MDS)患者。LIST 等报道 43 例 MDS 病人经莱利度胺治疗 16 周后,56% (24 例)对治疗有反应,20 例脱离输血。5q- 的病人治疗有效率特别高,为 83%,核型正常者有效率为 57%,其他核型异常为 12%,且出现反应的时间也较早。55% 获得细胞遗传学反应(9 例为 5q-),64% 巨核细胞病态造血消失^[19]。目前,尚无使用莱利度胺后长期随访的报道,LIST 等人又将 2002 年 4 月~2003 年 6 月间开始使用莱利度胺的 6 例患者随访至 2009 年,6 例患者全部长期脱离输血,而其中 5 例仍坚持口服莱利度胺治疗。一定程度上说明莱利度胺持续治疗可能延续疗效^[20]。

九、细胞保护剂

氨磷汀(amifostine)是广谱细胞保护剂,即可针对一系列细胞毒药物,又可针对多组织器官发挥作用。氨磷汀是半胱氨酸衍生物硫磷酸盐,是一种前体

药物,在体内可被碱性磷酸酶水解脱磷酸成活性代谢物-含自由巯基的 WR-1065,而后由细胞摄入发挥保护作用。主要用于各种癌症的辅助治疗。在对肺癌、卵巢癌、乳腺癌、鼻咽癌、骨肿瘤、消化道肿瘤、血液系统肿瘤等多种癌症患者进行化疗前应用本品,可明显减轻化疗药物所产生的肾脏、骨髓、心脏、耳及神经系统的毒性,而不降低化疗药物的药效。近年来,氨磷汀被用于治疗 MDS。Schanz 等人报道使用氨磷汀治疗 22 例 MDS 患者,总体血液学有效率为 18%,其中 1 例出现完全而长期的血液学缓解^[21];Tefferi A 等人以氨磷汀为主治疗 10 例 MDS 患者,以 200mg/m² 每周 3 次静脉注射,5 周为 1 个疗程,进行了 2 个疗程后,同等氨磷汀的剂量加用 EPO150U/kg,1 周 3 次,持续 8 周,结果 10 例患者无一例获得血液学缓解,氨磷汀单药或联用 EPO 治疗 MDS 的疗效可能不佳^[22]。但亦有氨磷汀联合 EPO 治疗 MDS 有效的报道,之所以获得不同的结果,可能与用药没有统一的剂量和方案以及样本量过小有关,未来需要增大样本量,并进行更严谨的临床试验,以对氨磷汀治疗 MDS 的疗效做出判定。

十、法尼基转移酶抑制剂(FTI)

RAS 原癌基因突变见于部分 MDS 患者,较常见于慢性粒单细胞白血病(CMML)。法尼基转移酶抑制剂(farnisyl transferase inhibitor,FTI)可以阻止包括 RAS 在内的特定靶蛋白法尼基化,抑制突变的 RAS 基因的活性而促进 MDS 的造血。目前 FTI 已进入 II 期临床试验,代表药物为 tipifarnib 和 lonafarnib。Feldman 等人使用 lonafarnib 200~300mg/d 治疗 67 例 MDS 患者,中位年龄为 70 岁(44~86 岁),其中 2 例患者获得完全缓解,1 例患者获得部分缓解,35 例 CMML 患者中有 10 例对治疗有反应,19 例治疗前依赖血小板输注的患者,有 5 例治疗后脱离输注血小板,脱离输注的中位时间为 185 天。证明 FTI 治疗 MDS 有一定效果,以 CMML 效果为佳^[23]。FTI 的有效性尚待扩大样本后进一步评估,同时,联用其他药物是否可以提高疗效也需要进一步临床试验来证明。

参考文献

- 1 Wang HQ, Shao ZH, Shi J, et al. Study on the burden of abnormal hematopoietic clone of the patients with myelodysplastic syndromes and its implications. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2005, 26(8): 473-476
- 2 Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppres-

- sive therapy. J Clin Oncol, 2008, 26(15): 2505 - 2511
- 3 Motomura S, Motoji T, Dkutomi K, *et al.* Successful treatment of refractory anemia by high - dose methylprednisolone associated with an increment in CD68 - positive cells in bone marrow. Am J Hematol, 2001, 66(2): 80 - 84
- 4 Ferrero D, Darbesio A, Gai V, *et al.* Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13 - cis - retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 2009, 144(3): 342 - 349
- 5 Maiolo AT, Cortelezzi A, Calori R, *et al.* Recombinant gamma - interferon as first line therapy for high risk myelodysplastic syndromes. Leukemia, 1990, 4(7): 480 - 485
- 6 Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. Curr Med Chem, 2008, 15(22): 2293 - 2304
- 7 Vey N, Bosly A, Guerci A, *et al.* Arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes: a phase II multicenter study. J Clin Oncol, 2006, 24(16): 2414 - 2416
- 8 张洪红, 林瑞祥, 王治, 等. 亚砷酸治疗骨髓增生异常综合征 16 例临床观察. 武警医学. 2006, 17(12): 915 - 916
- 9 Nezbedova P, Brtko J. I alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. Endocr Res, 2004, 38: 29 - 38
- 10 周芙玲, 张王刚, 曹星梅, 等. 全反式维甲酸、活性维生素 D3 联合雄激素对 MDS - 难治性贫血的疗效追踪观察. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(5): 861 - 866
- 11 刘文海, 庞辉, 杨慧华, 等. 小剂量阿糖胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床研究. 中国自然医学杂志, 2005, 7(4): 331 - 332
- 12 Kantarjian H, Beran M, Cortes J, *et al.* Long - term follow - up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer, 2006, 106(5): 1099 - 1109
- 13 Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, *et al.* Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2009, 27(11): 1850 - 1856
- 14 Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens P, *et al.* Continuous infusion of low - dose 5 - Aza - 2' - deoxycytidine in elderly patients with high - risk myelodysplastic syndrome. Leukemia, 1997, 11(1): 1 - 5
- 15 Yee KW, Jabbour E, Kantarjian HM, *et al.* Clinical experience with decitabine in North American patients with myelodysplastic syndrome. Ann Hematol, 2005, 84 Suppl 1: 18 - 24
- 16 Rüter B, Wijermans PW, Lübbert M. Superiority of prolonged low - dose azanucleoside administration? Results of 5 - aza - 2' - deoxycytidine retreatment in high - risk myelodysplasia patients. Cancer, 2006, 106(8): 1744 - 1150
- 17 Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, *et al.* Thalidomide produces transfusion independence in long - standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood, 2001, 98(4): 958 - 965
- 18 Lu L, Payvandi F, Wu L, *et al.* The anti - cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. Microvasc Res, 2009, 77(2): 78 - 86
- 19 List A, Kurtin S, Roe DJ, *et al.* Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med, 2005, 352(6): 549 - 557
- 20 Kurtin SE, List AF. Durable long - term responses in patients with myelodysplastic syndromes treated with lenalidomide. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(3): E10 - 13
- 21 Schanz J, Jung H, Wörmann B, *et al.* Amifostine has the potential to induce hematologic responses and decelerate disease progression in individual patients with low - and intermediate - 1 - risk myelodysplastic syndromes. Leuk Res, 2009, 33(9): 1183 - 1188
- 22 Tefferi A, Elliott MA, Steensma DP, *et al.* Amifostine alone and in combination with erythropoietin for the treatment of favorable myelodysplastic syndrome. Leuk Res, 2001, 25(2): 183 - 185
- 23 Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, *et al.* On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia, 2008, 22(9): 1707 - 1711

(收稿: 2010 - 03 - 01)

黄体生成素在卵泡发育中的作用

柳发勇 雷小敏

黄体生成素(LH)为卵泡发育过程中的一种重要的促性腺激素,本文从生理、病理、人为干预条件下等方面,对其在不同条件下卵泡发育中的作用做一综

述。

一、LH 概述及其在自然周期中的作用

黄体生成素为促性腺激素(Gn)中的一种,相对分子质量为 28kDa,由蛋白及寡糖链组成,蛋白部分由 α 、 β 两个亚单位肽链以非共价键形式结合组成。 α 亚单位与 FSH、TSH α 亚单位结构相同,无激素间差异具有种属间差异; β 亚单位是决定激素抗原特异性

作者单位:443002 宜昌,三峡大学医学院(柳发勇);三峡大学第二临床医学院生殖中心(雷小敏)

通讯作者:雷小敏,电子信箱:llxm306@hotmail.com