

# 骨髓增生异常综合征预后评分系统分析及 低风险患者治疗研究进展\*

张亚 综述 吴保 审校

(四川大学华西医院血液科, 四川 成都 610041)

**【摘要】** 骨髓增生异常综合征(MDS)是一种恶性骨髓造血肿瘤,其特征是形态学发育不良、无效的克隆性贫血,导致外周血细胞减少,并伴有转化为急性髓系白血病的风险。针对 MDS 的诊断和预测系统一直在共同发展,两者现已都整合了分子标记物。基于预后评估系统的风险分层,经历了国际预后评分系统(IPSS)、世界卫生组织预后评分系统(WPSS)、修订版的国际预后评分系统(IPSS-R)到现在纳入基因突变的分子国际预后评分系统(IPSS-M)等的发生发展,使 MDS 有低风险和高风险之分,进一步改善了风险分层,提高了 MDS 预后评估的准确性。对 MDS 的治疗,基于患者的风险分层,低风险和高风险的 MDS 患者治疗存在差别,对于低风险的 MDS(LR-MDS)患者,治疗目的是改善贫血等血细胞减少,使患者脱离输血依赖、提高生活质量等,除了红细胞生成刺激剂(ESA)、来那度胺、免疫抑制剂等治疗方法,目前针对 LR-MDS 的多项新的治疗方法正在研究中。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征;风险分层;低风险;研究进展

**【中图分类号】** R551.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.07.027

## Research progress on risk stratification and treatment of low-risk patients with myelodysplastic syndrome

ZHANG Ya reviewing WU Yu checking

(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】** Myelodysplastic syndrome (MDS) is a malignant hematopoietic neoplasm characterized by morphological dysplasia, clonal anemia with ineffective erythropoiesis, leading to peripheral blood cell reduction, and with a risk of transforming into acute myeloid leukemia. Diagnostic and prognostic systems for MDS have been jointly developed, and both have now incorporated molecular markers. The evolution from the International Prognostic Scoring System (IPSS), the World Health Organization (WHO) Prognostic Scoring System (WPSS), the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), to the Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M), which incorporates gene mutations, has resulted in the distinction between low-risk and high-risk MDS, further improving risk stratification and increasing the accuracy of MDS prognostic assessment. The treatment of MDS is based on the patient's risk stratification, with different treatments for low-risk and high-risk MDS patients. For low-risk MDS(LR-MDS) patients, the treatment goal is to improve anemia and other hematopoietic deficiencies, allowing patients to discontinue blood transfusion dependence and improve quality of life, in addition to Erythropoiesis stimulating agents (ESA), lenalidomide, and immunosuppressive agents. Currently, several new treatments for low-risk myelodysplastic syndrome are being studied.

**【Key words】** Myelodysplastic syndrome; Risk stratification; Low-risk; Research progress

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)又称骨髓增生异常肿瘤(Myelodysplastic neoplasm),是一类克隆

性髓系肿瘤,好发于老年人,表现为血细胞减少和发展为急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的高风险。MDS 的诊断依赖于包括病态造血、细胞成熟障碍、原始细胞增多、细胞遗传学、分子生物学等,这些指标将疾病划分为不同的亚型,各亚型向 AML 的转化几率不同。2022 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第 5 版《血淋巴样肿瘤分类》<sup>[1]</sup>和《髓系肿瘤和急性白血病国际共识分类(International

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82370171)

通信作者:吴保, E-mail: wu\_yu@scu.edu.cn

引用本文:张亚,吴保.骨髓增生异常综合征预后评分系统分析及低风险患者治疗研究进展[J].西部医学,2025,37(7):1082-1087. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.07.027

Consensus Classification, ICC)》<sup>[2]</sup>中更新了 MDS 的分类,并纳入了形态学、临床和基因组数据。对 MDS 患者治疗选择意义重大的风险分层模型亦随着对血细胞减少程度、形态学、细胞遗传学、诊断分类以及分子生物学等的认识提升得以优化,进一步提高了预后判断的准确性、精确了个体化治疗。MDS 的治疗,通常包括支持性治疗、红细胞生成刺激剂、免疫抑制剂、免疫调节剂、去甲基化、异基因造血干细胞移植以及较新的靶向药物(临床试验)等<sup>[3]</sup>。低风险 MDS(Low-risk MDS, LR-MDS)和高风险 MDS 治疗手段不同,LR-MDS 的治疗目标主要以改善血细胞减少、脱离输血依赖为主,目前已有多项新的临床试验在研究中,主要靶向不同的生物学途径。本文就 MDS 的风险分层模型及 LR-MDS 治疗的研究进展进行系统阐述。

## 1 MDS 的风险分层研究进展

风险分层在 MDS 的个性化治疗中扮演着重要的角色。根据患者的生存期及白血病转化风险将 MDS 分为不同的亚型。低风险患者与高风险患者的治疗推荐异质性极大。因此,准确预测预后对于个性化治疗至关重要。在过去的 40 年里,MDS 的诊断和预后系统已经有了很大的进展,从最初的法-美-英(FAB)<sup>[4]</sup>分类中 MDS 的分型(1982)到 Bournemouth<sup>[5]</sup>风险评估模型(1985),长期以来 MDS 的诊断和预后评估系统一直在发展改进。

MDS 亚型具有不同的白血病转化率和总体生存率(Overall survival, OS)。细胞形态学、细胞遗传学和基因突变等因素共同影响着 MDS 患者的预后、向 AML 转化的风险以及对治疗的反应。因此精准的预测工作是必不可少的,MDS 预后评分系统在很大程度上同时指导着治疗决策,经历了国际预后评分系统(International prognostic scoring system, IPSS)、世界卫生组织预后评分系统(World health organization-based prognostic scoring system, WPSS)、修订版的国际预后评分系统(International prognostic scoring system-Revised, IPSS-R)到现在纳入基因突变的分子国际预后评分系统(International prognostic scoring system-molecular, IPSS-M)等的发生发展。

1.1 未纳入基因突变的预后评分系统 1997 年发表的 IPSS<sup>[6]</sup>,是第一个用于确定未接受治疗的 MDS 患者预后的重要标准,但仅考虑细胞减少系列数,未考量细胞减少的严重程度,对细胞遗传学的重视程度相对较低,导致对于 LR-MDS 患者的预后预测不够精确<sup>[7]</sup>。修订的 2011 版的 WPSS<sup>[8]</sup>,其五个风险组在总体生存率(Overall Survival, OS)和转化为 AML 的风险方面存在显著差异,是一个动态的评分系统。其主要缺陷在于:仅纳入有限的几种细胞遗传异常情况,因此对于某些患者来说其准确性较低。2012 年修订版的 IPSS-R<sup>[9]</sup>,进一步细化了骨髓原始细胞类别和细胞减少程度,对细胞遗传学异常给予更多权重分配,提高了预测能力,使得 IPSS-R 一度被认为是 MDS 风险分层的首选评分系统。然而,IPSS-R 使用未经治疗患者的数据,未包括治疗相关的 MDS 及其他影响预后的非经典的遗传改变的患者。这些局限性可能是导致 IPSS-R 分层中,中危组预后差异较大的部分原因,此外它不是一个动态的评分系统。

另一项关于机器学习改善 MDS 的风险分层研究<sup>[10]</sup>,检索了来自 90 个西班牙机构的 MDS 患者的登记数据。共纳入 7 202 例患者,分为训练组(80%)和测试组(20%)。机器学习技术(随机生存森林)用于对总体生存期和无白血病生存期(Leukemia-free Survival, LFS)进行建模,基于 8 个变量(年龄、性别、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞百分比、骨髓原始细胞和细胞遗传学风险组)。结果表明该模型优于 IPSS-R 和年龄校正的 IPSS-R。

1.2 纳入基因突变的预后评分系统—IPSS-M 随着对 MDS 分子生物学特征认识的不断提高<sup>[11-13]</sup>,疾病亚型和风险群体不断细化。Bernard 等<sup>[14]</sup>开发了一种临床-分子预后模型,即 IPSS-M,使用了 IPSS-R 的细胞遗传学危险分组、骨髓原始细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数,加入 31 个突变基因(16 个主要基因和 15 个附加基因),最终分为 6 个风险组:极低危、低危、中低危、中高危、高危和极高危。如果使用 IPSS-R 和 IPSS-M 对相同的患者进行评分<sup>[14]</sup>,31%~69%(总体 54%)的患者危险度分组保持不变,而 34%的患者危险度评分上调,12%的患者危险度评分下调。即大多数使用 IPSS-M 评分的患者危险度都会升级。IPSS-M 评分危险度升级的趋势在多项研究中已经证实<sup>[15-16]</sup>。

IPSS-M 是第一个可以直接与 IPSS-R 进行比较的动态预后模型,已证实 IPSS-M 比 IPSS-R 能更好预测造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)患者的预后<sup>[15]</sup>,提高了 MDS 预后评估的准确性。为了确定 IPSS-M 相较 IPSS-R 模型是否可以有更好的区分患者结局,可以比较中位 OS,在 IPSS-R 中危组的患者中位生存期为 3 年,而 IPSS-M 将中危组的患者分为中低危和中高危,其中位生存期分布在 1.3~2.8 年<sup>[14]</sup>。一项来自 GenoMed4All 联盟的回顾性研究纳入 2 876 例原发性 MDS 患者<sup>[15]</sup>,在同一人群中验证、比较 IPSS-R 和 IPSS-M,结果提示 IPSS-M 在所有临床终点上的预后鉴别能力都优于 IPSS-R。另一项来自莫菲特癌症中心接受治疗的 2 355 例 MDS 患者的回顾性研究<sup>[17]</sup>,也进一步证实了该模型带来了更准确的预后评估并优化 MDS 的治疗决策。即使在继发性 MDS 患者中<sup>[18]</sup>,IPSS-M 也能精确地将患者进行风险分层。总体来说,IPSS-M 可以改善 MDS 患者的风险分层,并成为有价值临床决策工具。

尽管目前 IPSS-M 提供了更全面和精准的预测,仍然存在挑战。IPSS-M 在指导除 HSCT 外的治疗选择方面以及无 TP53 突变的患者的治疗选择中的预测能力尚不清楚。

## 2 LR-MDS 治疗研究进展

LR-MDS 患者之间存在高度异质性,临床表现从无症状到乏力、出血、感染等轻重不等,患者的生活质量、预期寿命也存在差异,因此需进行个体化治疗。为避免过度诊疗或治疗延误,需要充分权衡患者治疗相关风险、获益,结合患者风险分层进行综合考量选择治疗方案。基于血细胞计数、染色体核型、原始细胞构建的 IPSS、IPSS-R 等多个风险评估工具,将患者分为低风险和高风险两大类,实现了基于低/高风险分层展开的个体化治疗,改善了患者的预后。在 2022 年,MDS 患者的临床管理发生了转变,基因组数据被完全纳入 IPSS-M<sup>[13]</sup>,其中,

约三分之二的 MDS 患者在诊断时系低风险,即使 HSCT 是唯一有效的治疗方案<sup>[1,19]</sup>。但大多数 MDS 患者由于年龄或并发症而不具备移植条件,而在 LR-MDS 中,即 IPSS 评分 $\leq 1$ 分、IPSS-R 评分 $\leq 3.5$ 或 IPSS-M(极低危、低危和中低危),旨在治疗全血细胞减少,主要是贫血。可用的治疗选择主要限于输血、红细胞生成刺激剂(Erythropoiesis-stimulating agents, ES-As)、来那度胺、去甲基化剂、免疫抑制剂等,目前仍有多项新的治疗方法正在研究中。

2.1 生长因子治疗 根据国际指南,ESA 是 LR-MDS 一线治疗选择,这些患者通常不需要频繁输血。一项多中心真实数据研究<sup>[20]</sup>评估了在低危或中危-1MDS 患者中,接受依泊汀- $\alpha$ 或阿法依泊汀治疗的长期临床疗效。共纳入 204 例患者,与阿法依泊汀组相比,接受依泊汀- $\alpha$ 治疗的患者,在 24 个月时( $P=0.012$ )的输血需求显著降低,在 48 个月时( $P=0.022$ ),血红蛋白水平显著升高,并且与中危组相比,低危组的血红蛋白水平明显升高。另一篇个案报道了一名 57 岁男性 LR-MDS 患者<sup>[21]</sup>,长期慢性贫血,给予达贝泊汀(darbepoetin)持续治疗,患者的血红蛋白水平上升,随访 10 年,患者病情未进一步进展,无需输血。目前已有多款 ESA 可用。根据研究的不同,缓解率从 30%至 60%不等。

2.2 来那度胺 来那度胺是一种具有多种作用机制的免疫调节剂,可直接靶向 MDS 克隆、免疫调节、促红细胞生成恢复和血管生成抑制等<sup>[22]</sup>,已获批用于 LR-MDS 伴 5q 染色体异常的贫血患者的治疗。基于一项大规模的研究来那度胺是否能减少 LR-MDS 伴 5q 染色体异常的输血需求的 2 期临床试验<sup>[23]</sup>,纳入 148 例患者,每四周接受一次 21 d 的 10 mg 来那度胺治疗或每日服用,这 148 例患者中,24 周后,112 例(76%)输血需求减少(95%CI:68~82),99 例(67%)患者(95%CI:59~74)脱离输血,无论染色体复杂程度如何。另一项大规模、随机化、双盲 3 期研究<sup>[24]</sup>,旨在评估来那度胺在 205 例红细胞输血依赖(Red blood cell transfusion dependence, RBC-TD)治疗的低风险 del5q31 型 MDS 患者中的有效性和安全性。与安慰剂组相比,来那度胺 10 mg/d 和 5 mg/d 组有更多患者在 26 周及以上时间段内实现摆脱红细胞输血依赖(Red blood cell transfusion independence, RBC-TI) (56.1%和 42.6% vs 5.9%; 均  $P < 0.001$ )。对于依赖输血的低危/低至中危-1 风险 del5q 型 MDS 患者来说,来那度胺是有益的,且具有可接受的安全性特征。

2.3 免疫抑制治疗 对于一些临床表现与骨髓衰竭综合征相似,伴有全血细胞减少和低增生骨髓的患者,通常会考虑使用抗 T 细胞免疫抑制疗法(Immunosuppressive therapy, IST)。患有低增生性和偶有正常增生的 LR-MDS 年轻患者,可以使用免疫抑制治疗。在一项针对 207 例接受免疫抑制治疗的 MDS 患者的大型回顾性分析中<sup>[25]</sup>,马源抗胸腺球蛋白(Anti-thymocyte globulin, ATG)联合环孢素的效果优于免 ATG。在一项包含 570 例患者的大型 META 分析中<sup>[26]</sup>,80%的患者 IPSS 评分为低危或中危-1,完全缓解率和红细胞输注非依赖性率分别为 12.5%和 33%。亦有关于体细胞基因突变对 LR-MDS 对 IST 反应的影响的研究<sup>[27]</sup>,在莫菲特癌症中心接受 ATG 联合或不联合环孢素 A 的 66 例患者中,伴有 SF3B1 突变,与 IST

无反应显著相关。目前欧洲和 NCCN 指南均确定了一组骨髓发育不良或正常且核型正常的年轻较低危 MDS 患者,可能对 IST 有反应。

2.4 靶向转化生长因子  $\beta$  通路 MDS 是由一系列基因突变引起的,促进了突变型造血干细胞的自我更新,并导致其克隆性扩张。带有 SF3B1 突变的 MDS 是一种独特的 MDS 亚型,最初是由国际工作组(International Working Group, IWG)在 MDS 的预后分析中提出<sup>[28-29]</sup>,并在 WHO 2022 年 MDS 分类中得到完全定义<sup>[1]</sup>。转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路由一组抑制性和激活性 SMAD 蛋白调节,可以抑制导致发育异常的红细胞生成和减少的红细胞输出,伴有贫血表型<sup>[30]</sup>。罗特西普(Luspatercept, Lusp)是一种由人激活素受体 IIb 与免疫球蛋白 G 的一部分融合而成的重组融合蛋白,通过减少 SMAD2/3 信号从而增强晚期红细胞生成来纠正贫血,最初证明在无骨髓衰竭的患者中可引起红细胞增多<sup>[31]</sup>。一项 II 期研究显示对较低危 MDS 的贫血有显著影响,尤其是伴环形铁粒幼细胞骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome with Ring Sideroblasts, MDS-RS)和 SF3B1 突变患者<sup>[32-33]</sup>。随后的 MEDALIST 试验是一项第 3 期、随机化、双盲、安慰剂对照研究<sup>[34]</sup>,旨在评估罗特西普在 MDS-RS 难治/耐受或不适合 ESA [促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)水平 $>200$  U/L]和 RBC-TD 的低风险患者中的有效性。总共有 153 例患者接受了 Lusp 的治疗,而有 71 例患者接受了安慰剂治疗。根据新的 IWG2019 应答标准<sup>[35]</sup>,在 Lusp 组中,有 69 例(45.1%)患者实现了 RBC-TI $\geq 8$  周的主要终点,而在对照组中只有 12 例(15.8%)患者( $P < 0.0001$ ),证实其显著疗效。并且该药物耐受性良好,治疗过程中未发现疾病进展的迹象。

也有其他临床试验正在评估 Lusp 在非 MDS-RS 患者中的疗效,以及与其他药物联合使用的效果,作为一线或二线治疗方案。COMMANDS 研究的中期有效性分析比较了在一线随机试验中<sup>[36]</sup>,Lusp 与 EPO 在 301 例初治疗的输血依赖的非 5q 缺失的 LR-MDS 患者中的疗效。Lusp 组有 86 例(59%)患者在治疗期间至少维持了 12 周的血红蛋白水平,同时平均血红蛋白水平增加了至少 1.5 g/dL,而 EPO 组 48 例(31%)患者达到了这一标准( $P < 0.0001$ )。Lusp 组的响应持续时间显著优于 EPO 组( $P=0.005$ )。这些结果表明,对于依赖输血的 LR-MDS 患者,将 Lusp 作为一线治疗可能有益。

2.5 体细胞突变驱动疗法:异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH)和剪接体抑制剂 不同种类的人类癌症显示 IDH1/2 突变,可导致基因组 CpG 岛的异常甲基化,从而导致抑制癌基因转录的增加或活性肿瘤抑制基因转录的抑制<sup>[37]</sup>。IDH 突变是一种获得性功能突变,导致表观遗传学异常,扰乱 TET2 的功能,并导致造血分化障碍。约有 10%的 MDS 患者检测出 IDH1 或 IDH2 突变。针对 IDH1/2 的抑制剂,一些临床试验评估了其在低危 MDS 中的有效性。例如恩西地平(Enasidenib, ENA),在一项体外研究中<sup>[38]</sup>,已被证明能够促进造血干细胞和祖细胞的红系分化,而不促进髓系分化,这表明 ENA 具有对突变型和野生型 IDH2 作用的红系特异性分化

效应的独立影响。基于这一体外研究的理论依据,ENA 正在接受针对患有 LR-MDS 且未发生 IDH2 突变的贫血患者的临床试验(NCT05282459)。

带有剪接因子突变的 MDS 细胞依赖于野生型等位基因进行剪接,如果优先抑制野生型等位基因,就会导致细胞死亡。H3B-8800 是一种口服的小分子剪接调节剂,主要靶向 sF3b 复合物,在体外和体内预临床模型中显示出广泛的抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>。该药物在一项针对髓系恶性肿瘤( $n=84$ )和剪接因子突变患者(NCT0 284 1540)的第 1 期、开放标签、首次人体试验中进行了评估。遗憾的是,没有观察到符合 IWG 标准的完全或部分应答;然而,有 9 例患者在研究入组时依赖输血(15%),观察到其 RBC 输血间歇 $>56$  d。鉴于 MDS 中高频率的剪接突变,其他剪接抑制剂也在进行临床前评估。

**2.6 靶向端粒酶活性** 体外研究显示,MDS 细胞中的端粒酶活性有所增加,而人类端粒酶逆转酶的表达可能驱动肿瘤克隆细胞的增殖。因此,针对端粒酶的一种新型抑制剂已在 MDS 中开发出来,名为 imetelstat,可特异性地靶向人类端粒酶的 RNA 模板。在一项包括 57 例重度 TDT-MDS(61%为 MDS-RS)患者的二期临床试验中<sup>[40]</sup>,imetelstat 诱导出持久的无输血期(Transfusion independence, TI)(8 周 TI 率为 37%),TI 中位持续时间为 65 周。另一项 III 期双盲安慰剂对照研究<sup>[41]</sup>,旨在评估 imetelstat 在 RBC-TD 和 ESA 复发/难治性 LR-MDS 患者中的疗效。与安慰剂相比,有更多使用 imetelstat 的患者实现了 8 周的 TI, TI 持续时间显著更长(51.6 周 vs 13.3 周,  $P<0.01$ )。并且观察到与对照组相似的 $\geq 3$  级出血和感染的发生率。可以预期,这种药物将在未来几年加入 LR-MDS 的治疗方案中。

**2.7 靶向缺氧诱导因子通路** 缺氧诱导因子途径已被证实参与调控造血过程。罗沙司他(Roxadustat)是一种口服的缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂。吕悦等<sup>[42]</sup>回顾性分析了 LR-MDS 患者使用罗沙司他前后贫血改善情况,在 21 例患者中,19 例血红蛋白水平在罗沙司他治疗 2 个月有所升高,较治疗前升高 10(4~17)g/L,治疗后血红蛋白水平最多能升高 53 g/L,说明罗沙司他可用于改善 LR-MDS 患者的贫血,但该研究样本量少,存在一定局限性。因此,需继续对低毒性口服疗法进行研究,以改善患者的生活质量。

**2.8 去甲基化治疗** 虽然去甲基化治疗主要用于用于高风险 MDS 的患者,但也有用于多系细胞减少的 LR-MDS 患者。一项研究对患有 LR-MDS 患者的减量用药方案(低剂量的阿扎胞苷或地西他滨)<sup>[43]</sup>,每 28 天周期内连续服用 3 d,进行了 5 年随访。在 113 例可评估的患者中,总体反应率为 60%,其中 36%的患者完全缓解,18%的患者血液学改善,这些结果表明,在这类人群中可以采用较低剂量的去甲基化治疗。口服阿扎胞苷具有与注射用阿扎胞苷不同的药理学特性,这两种药物的生物等效性并不相同<sup>[44-45]</sup>。在一项随机、三期临床试验中<sup>[46]</sup>,对于需要输血的、未接受过去甲基化治疗的、血小板减少的 LR-MDS 患者,口服阿扎胞苷治疗显著提高了红细胞存活时间,与安慰剂组相比,红细胞存活时间超过 84 d 的比例为 28% vs 5.6% ( $P<0.0001$ )。

**2.9 针对炎症信号通路** 最新的研究数据表明,炎症会导致异常造血干细胞的异常增殖,同时抑制正常造血,从而导致 MDS 患者的血细胞减少症状恶化<sup>[47]</sup>。而且,克隆性造血干细胞突变,尤其是 TET 2 突变,可导致巨噬细胞进一步增殖和分泌,从而引发炎症状态。其中一项研究<sup>[48]</sup>,主要是针对白细胞介素-1 受体相关激酶 4(Interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4),它会过度激活 NF- $\kappa$ B,最终导致炎症发生。前期临床研究表明,通过药物和基因手段抑制 IRAK4-L 可以抑制白血病细胞的增殖。目前已有临床试验正在评估 IRAK4 抑制剂在 LR-MDS 中的有效性。

### 3 总结

MDS 是一类异质性很强的克隆性血液疾病,预后差别大,需精准分层、个体化治疗,故而风险分层对于以患者为中心的 MDS 治疗至关重要。目前,国际 MDS 预后工作组已开发出适用于 MDS 的 IPSS-M,该系统考虑了血液学参数、细胞遗传学异常和体细胞基因突变。IPSS-M 评分是针对个人的,可以给出预期的无病生存期(Disease-free survival, DFS)、总生存期和 AML 转化的风险,为 MDS 患者提供了有效的风险分层,可提供有价值个人治疗决策。基于风险分层制定的治疗方案,对于 LR-MDS 患者,不同于高风险患者,治疗目的主要是改善贫血,对于既往使用 EPO 等 ESA、来那度胺等免疫调节剂、ATG 等免疫抑制剂无效、持续存在输血依赖等 LR-MDS 患者,亟需开发新的治疗方法,但 MDS 的遗传和生物学异质性给开发新的临床治疗方法带来了重大挑战。已有越来越多的数据揭示了其病理生理学机制,包括 TGF- $\beta$  途径、端粒酶抑制和炎症等的作用,这导致了针对这些患者的新一代疗法的出现,特别是来自 luspa 和 imetelstat 试验的最新报告,为 LR-MDS(伴有或不伴有环状铁粒细胞)且需要红细胞输注的患者提供了一种替代当前标准治疗方案的选择,进一步改善患者的生活质量、延长生存期。

### 【参考文献】

- [1] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, *et al.* International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.
- [4] BENNETT J M, CATOVSKY D, DANIEL M T, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 1982, 51(2): 189-199.
- [5] MUFTI G J, STEVENS J R, OSCIER D G, *et al.* Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance [J]. *Br J Haematol*, 1985, 59(3): 425-433.
- [6] GREENBERG P, COX C, LEBEAU M M, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89(6): 2079-2088.

- [7] MITTELMAN M, OSTER H S, HOFFMAN M, *et al.* The lower risk MDS patient at risk of rapid progression[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(12): 1551-1555.
- [8] MALCOVATI L, DELLA PORTA M G, STRUPP C, *et al.* Impact of the degree of Anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)[J]. *Haematologica*, 2011, 96(10): 1433-1440.
- [9] GREENBERG P L, TUECHLER H, SCHANZ J, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [10] MOSQUERA-ORGUEIRA A, PÉREZ-ENCINAS M, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ A, *et al.* Machine learning improves risk stratification in myelofibrosis: an analysis of the Spanish registry of myelofibrosis[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(1): e818.
- [11] SAYGIN C, GODLEY L A. Genetics of myelodysplastic syndromes[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3380.
- [12] NAKAJIMA H. Molecular pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Intern Med*, 2021, 60(1): 15-23.
- [13] KONTANDREOPOULOU C N, KALOPISIS K, VINIOU N A, *et al.* The genetics of myelodysplastic syndromes and the opportunities for tailored treatments [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 989483.
- [14] BERNARD E, TUECHLER H, GREENBERG P L, *et al.* Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(7): EVIDo2200008.
- [15] SAUTA E, ROBIN M, BERSANELLI M, *et al.* Real-world validation of molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(15): 2827-2842.
- [16] KEWAN T, BAHAJ W, DURMAZ A, *et al.* Validation of the Molecular International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2023, 141(14): 1768-1772.
- [17] AGUIRRE L E, AL ALI N, SALLMAN D A, *et al.* Assessment and validation of the molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2023, 37(7): 1530-1539.
- [18] GURNARI C, PRATA P H, BAZZO CATTO L F, *et al.* Molecular international prognostic scoring system (IPSS-M) in myelodysplastic syndromes arising from aplastic Anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 5788-5789.
- [19] GARCIA-MANERO G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(8): 1307-1325.
- [20] ASLANER AK M, GEDÜK A, ACAR İ H, *et al.* Long-term efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with low-risk or intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: multicenter real-life data[J]. *Turk J Haematol*, 2023, 40(2): 92-100.
- [21] ESPARZA A, SINGARAJU R C, HAPPEL J P. Low-risk myelodysplastic syndrome managed with an erythroid-stimulating agent for 10 years[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(4): e232285.
- [22] 李红菊. 来那度胺辅助治疗难治性 MDS-RS 患者疗效及对机体血细胞相关指标的影响分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(3): 110-112.
- [23] LIST A, DEWALD G, BENNETT J, *et al.* Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14): 1456-1465.
- [24] FENAUX P, GIAGOUNIDIS A, SELLESLAG D, *et al.* A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/ Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q[J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3765-3776.
- [25] STAHL M, DEVEAUX M, DE WITTE T, *et al.* The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(14): 1765-1772.
- [26] STAHL M, BEWERSDORF J P, GIRI S, *et al.* Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 102-111.
- [27] ZHANG Q, HAIDER M, AL ALI N H, *et al.* SF3B1 mutations negatively predict for response to immunosuppressive therapy in myelodysplastic syndromes[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(6): 400-406. e2.
- [28] MALCOVATI L, STEVENSON K, PAPAEMMANUIL E, *et al.* SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS [J]. *Blood*, 2020, 136(2): 157-170.
- [29] 李瑞萍, 马艳萍. 罗特西普治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(18): 964-968.
- [30] VERMA A, SURAGANI R N, ALURI S, *et al.* Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 582-589.
- [31] SURAGANI R N V S, CADENA S M, CAWLEY S M, *et al.* Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects Anemia by promoting late-stage erythropoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 408-414.
- [32] PLATZBECKER U, GERMING U, GÖTZE K S, *et al.* Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1338-1347.
- [33] PLATZBECKER U, GÖTZE K S, KIEWE P, *et al.* Long-term efficacy and safety of luspatercept for Anemia treatment in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: the phase II PACE-MDS study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(33): 3800-3807.
- [34] FENAUX P, PLATZBECKER U, MUFTI G J, *et al.* Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 140-151.
- [35] PLATZBECKER U, FENAUX P, ADÈS L, *et al.* Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1020-1030.
- [36] PLATZBECKER U, DELLA PORTA M G, SANTINI V, *et al.* Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin Alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent,

- lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10399): 373-385.
- [37] ALKHATABI H, BIN SADDEQ H A, ALYAMANI L, *et al.* Investigation of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in acute leukemia patients in Saudi Arabia [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(12): 1963.
- [38] DUTTA R, ZHANG T Y, KÖHNKE T, *et al.* Enasidenib drives human erythroid differentiation independently of isocitrate dehydrogenase 2 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1843-1849.
- [39] SEILER M, YOSHIMI A, DARMAN R, *et al.* H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers [J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 497-504.
- [40] STEENSMA D P, FENAUX P, VAN EYGEN K, *et al.* Imetelstat achieves meaningful and durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1): 48-56.
- [41] ZEIDAN A M, PLATZBECKER U, SANTINI V, *et al.* IMerge: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of imetelstat in patients (pts) with heavily transfusion dependent (TD) non-del(5q) lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) relapsed/refractory (R/R) to erythropoiesis stimulating agents (ESA) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 7004.
- [42] 吕悦,林赠华,杨力,等. 低危骨髓增生异常综合征患者应用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗贫血的疗效和安全性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(3): 290-293.
- [43] SASAKI K, JABBOUR E, MONTALBAN-BRAVO G, *et al.* Low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower-risk MDS [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(10): EVID0a2200034.
- [44] HAUMSCHILD R, KENNERLY-SHAH J, BARBAROTTA L, *et al.* Clinical activity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral hypomethylating agents for myelodysplastic syndromes/neoplasms and acute myeloid leukemia: a multidisciplinary review [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024, 30(4): 721-736.
- [45] TABAH A, HUGGAR D, WANG S T, *et al.* Indirect treatment comparison of oral versus injectable azacitidine as maintenance therapy for acute myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2022.
- [46] GARCIA-MANERO G, SANTINI V, ALMEIDA A, *et al.* Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(13): 1426-1436.
- [47] CAIADO F, PIETRAS E M, MANZ M G. Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(7): e20201541.
- [48] SMITH M A, CHOUDHARY G S, PELLAGATTI A, *et al.* U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 640-650.

(收稿日期: 2024-09-01; 修回日期: 2025-05-08; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1081 页)

- [11] 卜军,陈茂,程晓曙,等. 新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径的中国专家共识(第 1 版) [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(2): 147-151.
- [12] TANTISUWAT L, SAENGLUB N, BOONPALA P, *et al.* Sacubitril/valsartan mitigates cardiac remodeling, systolic dysfunction, and preserves mitochondrial quality in a rat model of mitral regurgitation [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11472.
- [13] 卢辉耀,徐训发,郭佳音,等. 沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死大鼠模型心肌重构和心功能的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(9): 1048-1052.
- [14] 张羿,柯晓霞,蔡振璇,等. 急诊 PCI 术后早期应用沙库巴曲缬沙坦对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的保护作用 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(3): 214-217.
- [15] 东洋,杜秋红,杨蕾,等. 沙库巴曲缬沙坦对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗术后合并心力衰竭患者治疗效果观察 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(10): 1248-1249, 1252.
- [16] WANG Y W, ZHOU R, LU C, *et al.* Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e012272.
- [17] 张唐莉,刘慧地,刘波,等. 沙库巴曲缬沙坦对合并高血压的急性心肌梗死 PCI 术后患者的疗效分析 [J]. *江汉大学学报(自然科学版)*, 2023, 51(6): 33-39.
- [18] 郭宁宇,栗印军. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭疗效及安全性的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(4): 543-547.
- [19] 郝媛媛,陈瞳,郭孝兹,等. 沙库巴曲缬沙坦钠对急性左心室射血分数降低心力衰竭患者可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、炎症因子的影响及预后评估 [J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(5): 450-456.
- [20] DE VECCHIS R, ARIANO C, SORECA S. Antihypertensive effect of sacubitril/valsartan: a meta-analysis [J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2019, 67(3): 214-222.
- [21] 杨沛,任何,董爱巧,等. 沙库巴曲缬沙坦在 AMI 患者 PCI 术后应用的有效性及其安全性 [J]. *心脏杂志*, 2021, 33(6): 585-589, 595.
- [22] 滕丽峰,林劲,黄玉冰. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗扩张型心肌病效果观察 [J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(8): 525-528.
- [23] SUNG Y L, LIN T T, SYU J Y, *et al.* Reverse electromechanical modelling of diastolic dysfunction in spontaneous hypertensive rat after sacubitril/valsartan therapy [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 4040-4050.
- [24] 王寅,韩福生,江映天,等. 不同初始剂量沙库巴曲缬沙坦治疗对慢性心力衰竭患者心室重构及心肌酶谱的影响 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6): 667-670, 677.
- [25] 伍金雷,卓裕丰,陈钦修,等. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心室重构的疗效及安全性评价 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(10): 885-890.

(收稿日期: 2024-09-19; 修回日期: 2025-05-25; 编辑: 刘灵敏)