

骨髓增生异常综合征诊疗进展

杜理超, 陈 林

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月18日

摘 要

骨髓增生异常综合征(MDS)是一类起源于造血干细胞的异质性骨髓疾病, 其临床表现和预后各异。近年来, 随着基因组学和高通量测序技术的飞速发展, 对MDS的病理生理机制、分子遗传学特征及免疫微环境的认识日益深入, 为疾病的早期诊断、风险分层和个体化治疗提供了新的视角。本文综述了MDS的发病机制、临床诊断、风险评估及当前主要的治疗策略, 包括支持治疗、低剂量化疗、靶向药物、免疫治疗以及造血干细胞移植等。与此同时, 我们也讨论了MDS研究中面临的挑战, 如病情进展机制尚不明确、耐药问题及治疗反应的个体差异等。未来, 通过多学科协作和精准医疗策略的不断完善, 有望进一步改善MDS患者的生存率和生活质量。

关键词

骨髓增生异常综合征, 诊断, 治疗, 进展

The Progress in Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes

Lichao Du, Lin Chen

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 17th, 2025; accepted: Mar. 9th, 2025; published: Mar. 18th, 2025

Abstract

Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of heterogeneous bone marrow disorders originating from hematopoietic stem cells, with diverse clinical manifestations and prognoses. In recent years, with the rapid development of genomics and high-throughput sequencing technologies, there has been an increasing understanding of the pathophysiological mechanisms, molecular genetic characteristics, and immune microenvironment of MDS. This progress has provided new perspectives for early diagnosis, risk stratification, and personalized treatment of the disease. This review

summarizes the pathogenesis, clinical diagnosis, risk assessment, and current major treatment strategies for MDS, including supportive therapy, low-dose chemotherapy, targeted drugs, immunotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. Meanwhile, we also discuss the challenges in MDS research, such as the unclear mechanisms of disease progression, issues of drug resistance, and individual differences in treatment response. In the future, through continued multidisciplinary collaboration and the improvement of precision medicine strategies, the survival rate and quality of life for MDS patients are expected to improve further.

Keywords

Myelodysplastic Syndromes, Diagnosis, Treatment, Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的肿瘤性疾病,其主要特征为骨髓造血功能异常、外周血细胞减少以及潜在的进展为急性髓系白血病(AML)的风险。随着人口老龄化和检测技术的不断进步,MDS的诊断率逐年提高,其临床表现和预后也日益受到临床及科研工作者的关注。本综述旨在系统回顾MDS的发病机制、临床诊断、风险分层及当前的主要治疗策略,探讨国内外的最新进展及其在临床实践中的应用前景。通过对国内外研究现状的综合分析,期望为未来MDS的精准诊疗和新治疗方法的探索提供理论支持和实践指导。

2. MDS 的遗传和分子发病机制

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的肿瘤性疾病,主要特征是无效的造血功能和外周血细胞减少,并且常常进展为急性髓性白血病(AML)。近年来,随着基因测序技术的进步,我们对MDS的遗传和分子机制有了更深入的了解。

2.1. 遗传突变和分子机制

常见突变基因 MDS 中常见的基因突变涉及 RNA 剪接、表观遗传调控、DNA 甲基化、信号传导和转录因子等多个细胞过程。这些突变基因包括 SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2 (RNA 剪接), TET2、DNMT3A、IDH1/IDH2 (DNA 甲基化), ASXL1、EZH2 (组蛋白修饰), 以及 TP53、RUNX1 (转录因子)等[1] [2]。

2.2. 细胞遗传学异常

MDS 患者中约 50%~60%存在染色体异常,常见的有 5q 和 7q 的缺失、8 号染色体三体以及复杂核型。这些异常可能导致基因剂量不足(半倍体不足),影响基因表达并促进 MDS 的发生[3]-[5]。

2.3. 发病机制

2.3.1. 克隆性造血

MDS 是由突变的造血干细胞克隆扩增引起的。随着突变的积累,疾病从无症状的克隆性造血逐渐演变为 MDS,最终可能发展为 AML [6] [7]。

2.3.2. 炎症和免疫反应

研究表明, 先天免疫系统在 MDS 的发病机制中起重要作用。NLRP3 炎性小体的激活被认为是 MDS 中克隆扩增和细胞凋亡的关键信号[8]。

2.4. 临床意义和未来方向

临床管理: 对 MDS 遗传学的深入理解正在影响其临床管理, 包括分类方案, 预后评分系统 and 治疗方法。突变数据在诊断, 风险分层 and 治疗决策中具有潜在的应用价值[9]。治疗策略: 对 MDS 分子机制的理解为开发新的治疗策略提供了机会。特别是针对表观遗传突变的小分子抑制剂的开发, 可能为 MDS 的个性化治疗开辟新途径[10]通过对 MDS 遗传和分子机制的深入研究, 我们不仅加深了对其病理生理学的理解, 也为未来的治疗和管理提供了新的视角和方法。

3. MDS 诊断与风险分层

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性很强的骨髓衰竭疾病, 其临床表现和预后差异显著。准确的风险分层对于制定个体治疗策略至关重要。近年来, 随着分子生物学技术的发展, MDS 的风险分层方法不断演进。

3.1. 诊断与风险分层工具

3.1.1. 传统风险分层工具

国际预后评分系统(IPSS)及其修订版(IPSS-R)是 MDS 风险分层的基础工具。IPSS-R 在预测疾病进展和生存方面优于 IPSS, 尤其是在低风险 MDS 患者中表现出更高的预后准确性[11]-[14]。

3.1.2. 分子预后评分系统(IPSS-M)

最近, 分子国际预后评分系统(IPSS-M)提出, 一项研究对 GenoMed4All 联盟的 2876 例原发性 MDS 患者进行回顾性分析。结果表明 IPSS-M 改善了所有临床终点相对于 IPSS-R 的预后区分(总体生存率的一致性为 0.81 v 0.74, 无白血病生存率的一致性为 0.89 v 0.76)。即使在那些没有可检测到的基因突变的患者中也是如此。与基于 IPSS-R 的分层相比, IPSS-M 风险组在 46% 的患者中发生了变化(分别为 23.6% 和 22.4% 的受试者处于高分期和低分期)。在接受造血干细胞移植(HSCT)治疗的患者中, 与 IPSS-R 相比, IPSS-M 显著提高了对疾病复发风险和移植后存活概率的预测(总体存活的一致性为 0.76 v 0.60, 概率为 0.89 v 0.70 复发)。在接受低甲基化剂(HMA)治疗的高危患者中, IPSS-M 未能对个体反应概率进行分层; 反应持续时间和生存概率与 IPSS-M 风险成反比。该项研究表明 IPSS-M 可改善 MDS 的预后预测, 并可能导致更有效地选择 HSCT 的候选人。除基因突变外的其他因素也可参与确定 HMA 敏感性, IPSS-M 在整体生存率和无白血病生存率的预测中表现更佳[15], 近年来, IPSS-M 评分系统越来越频繁地运用于临床实践中, 给予临床治疗更积极、全面的指导。相较于 IPSS, IPSS-M 通过扩展评分内容, 增加了对生活质量和其他相关症状的评估, 从而提供了更全面和精准的症状反映。它能够更好地捕捉轻微或非典型症状, 特别注重症状对患者日常生活的影响, 并且在临床意义、疾病预测和数据分析方面具备更强的能力。总体而言, IPSS-M 通过优化评分体系, 能够为医生提供更个性化的诊疗信息, 帮助更有效地制定治疗方案。尽管 IPSS-M 在评估患者症状和生存预后方面具有优势, 但其也存在一定局限性。首先, IPSS-M 依然依赖于传统的临床数据, 如血液学指标和骨髓异常, 可能无法完全捕捉到所有影响患者预后的因素, 特别是在基因组信息和个性化治疗方面的应用较为有限。其次, 尽管其改进了评分系统, 但在复杂病例或早期阶段的疾病预测中, 仍可能存在一定的准确性问题。最后, IPSS-M 在不同医疗机构中的应用可能受到资源和技术条件的制约, 尤其是在数据收集和分析过程中, 可能存在一致性和标准化方面的挑战。

3.1.3. 个性化预测模型

个性化预测模型相较于传统的 IPSS 和 IPSS-R, 通过整合更多临床变量(如基因组信息、治疗反应等)和实时更新患者信息, 能够提供更精准的总生存期和 AML 转化预测。它利用大数据分析和机器学习技术, 捕捉复杂的非线性关系, 从而提高预测准确性, 并帮助医生在治疗决策中考虑更个性化的预后信息。这使得个性化模型在评估患者预后和优化治疗方案方面, 显著优于传统的评分系统利用机器学习方法结合基因组和临床数据, 开发了个性化预测模型。故该模型在预测总生存期和急性髓系白血病转化方面优于传统的 IPSS 和 IPSS-R [16]。但相较于传统的 IPSS 和 IPSS-R, 尽管在精准预测方面具有优势, 但也存在一些局限性。首先, 它对大量高质量数据的依赖较强, 且需要复杂的算法和技术, 增加了临床应用的难度。其次, 个性化模型可能面临过拟合的风险, 影响其在不同数据集上的普适性。此外, 技术门槛和资源需求限制了其在一些医疗环境中的推广, 而传统评分系统则因其简单易用而更为广泛应用。

3.2. 分子和遗传因素

分子遗传学的进步揭示了 MDS 患者中反复出现的分子突变, 上文简单介绍了部分分子遗传学内容, 这些突变对临床结果有独立影响, 并且逐渐运用于临床诊断; 例如 TP53 突变: 大约 10% 的人具有复杂的核型(CK), 定义为两种以上的细胞遗传学异常, 这是非常不利的预后标志物。然而, CK-MDS 可以携带广泛的染色体异常和体细胞突变。为了完善 CK-MDS 患者的危险分层, 一项研究搜集了国际 MDS 工作组共享的 359 例 CK-MDS 患者的数据。在 55% 的患者中发现的 TP53 突变, 单体核型, 高复杂性和 TP53 突变分别与较短的总生存期相关, 但单体状态在多变量模型中并不显著。多变量生存模型确定严重贫血(血红蛋白 < 8.0g/dL), NRAS 突变, SF3B1 突变, TP53 突变, 升高的原始细胞百分比(>10%), 异常 3q, 异常 9, 单体性 7 具有最大的生存风险。与 CK-MDS 相关的不良风险是由其与预后不良 TP53 突变的关联驱动的, 并且可以通过考虑临床和核型特征来完善。TP53 突变在复杂核型 MDS 患者中常见, 并与不良预后相关。TP53 突变患者通常伴有高复杂性核型和单倍体核型, 这些特征与较短的总生存期相关[17]。分子遗传学在 MDS 诊断和治疗中起到了重要作用, 通过检测基因突变和染色体异常, 能够提供更精准的诊断、预后评估和个性化治疗方案。然而, 其局限性在于技术成本较高, 无法完全覆盖所有变异, 解读复杂且标准化程度不足, 这些因素限制了其在临床中的广泛应用和普及。

3.3. 其他诊断分型工具

3.3.1. 多参数流式细胞术

多参数流式细胞术在 MDS 的诊断和风险分层中具有重要作用。它可以帮助识别不同的免疫表型, 从而为治疗选择提供依据[18]。

3.3.2. 整合免疫组学

免疫系统在 MDS 的发病机制中扮演重要角色。将免疫状态监测纳入风险分层工具中, 可能有助于改善对治疗反应的预测[19]。

3.3.3. 多中心研究

需要进行多中心研究以验证和优化现有的风险分层工具, 特别是在整合分子和免疫学数据方面[20]。综上所述, MDS 的诊断与风险分层正在向更精细化和个性化的方向发展。通过结合分子生物学和免疫学数据, 未来的风险分层工具有望提供更准确的预后预测和治疗指导。

4. 骨髓增生异常综合征(MDS)治疗概述

骨髓增生异常综合征(MDS)具有多样化的病程和治疗需求。尽管近年来在分子机制的理解上取得了

进展, 但治疗选择仍然有限, 且大多数现有治疗方法并不具有治愈性。

4.1. 低风险 MDS 的治疗

4.1.1. 目前主要治疗策略

低风险骨髓增生异常综合征(MDS)的治疗主要目标是改善贫血、减少输血需求和提高生活质量, 主要目标是改善贫血或血小板减少, 减少输血需求, 提高生活质量, 并尝试延长生存期。具体有如下治疗方式: 1) 红细胞输血: 是低风险 MDS 患者的主要支持性治疗方法, 用于缓解症状和维持生活质量, 促红细胞生成素, 适用于内源性促红细胞生成素水平低于 500 U/L 的患者, 尤其是低于 200 U/L 的患者。ESA 及罗特西普等药物可提高血红蛋白浓度, 减少输血需求[21] [22];

4.1.2. 药物治疗

来那度胺: 对 del(5q)阳性 MDS 患者有效, 一项 3 期随机双盲研究评估了 205 例国际预后评分系统低/中危 del5q31 骨髓增生异常综合征的输血依赖患者, 患者在 28 天周期的第 1~21 天(n = 69)接受来那度胺 10 毫克/天, 或在第 1~28 天(n = 69)接受 5 毫克/天; 或安慰剂(n = 67)。16 周后允许交叉使用来那度胺或更高剂量。与安慰剂相比, 来那度胺 10 mg 和 5 mg 组中更多的患者实现了 ≥ 26 周的 RBC 输血独立性(TI) (主要终点) (56.1%和 42.6% vs 5.9%; 均 $p < 0.001$)。未达到 RBC-TI 的中位持续时间(中位随访时间, 1.55 年), 在未进展为急性髓系白血病(AML)的患者中, 60%至 67%的缓解持续。细胞遗传学应答率分别为 50.0% (10 mg)和 25.0% (5 mg; $p = 0.066$)。来那度胺组的 3 年总生存率和 AML 风险分别为 56.5%和 25.1%。 ≥ 8 周的 RBC-TI 分别与死亡和 AML 进展或死亡的相对风险降低 47%和 42%相关($p = 0.021$ 和 0.048)。安全性与之前的报告一致。来那度胺在低/中危 del5q 骨髓增生异常综合征的输血依赖患者中是有益的, 并且具有可接受的安全性, 但需谨慎使用以避免严重的细胞减少[23]; 来那度胺(Lenalidomide)在治疗骨髓增生异常综合征(MDS)方面的优点包括对具有特定染色体缺失(如 5q-)的患者具有良好的疗效, 并能改善患者的生活质量。然而, 它的局限性包括可能引发副作用, 如骨髓抑制和血栓风险, 并且对于没有特定基因缺陷的患者疗效较差, 因此使用时需根据患者的个体特征谨慎评估。关于此药物的临床研究相继报道, 其反应性、安全性均取得不错结果, 临床运用越来越常见。

4.1.3. 小剂量去甲基化药物

低甲基化剂(HMA)可改善高风险骨髓增生异常综合征(MDS)患者的生存率, 但在低风险疾病中的研究较少。一份研究中搜集了患有低或中等风险 MDS 或 MDS/MPN 的 113 位成人患者, 随机分配接受阿扎胞苷 75 mg/m² 静脉内/皮下每日或地西他滨 20 mg/m² 静脉内每日, 连续 3 天, 一个 28 天的周期。主要研究重点是总缓解率(ORR)。在 2012 年 11 月至 2016 年 2 月期间, 113 例患者接受了治疗: 40 例(35%)接受阿扎胞苷治疗, 73 例(65%)接受地西他滨治疗。中位年龄为 70 岁; 81%的患者为中度 1-风险患者。接受周期的中位数为 9。地西他滨和阿扎胞苷治疗的患者的 ORR 分别为 70%和 49% ($p = 0.03$)。使用地西他滨治疗的患者中有 32%的患者独立于输血, 而使用阿扎胞苷治疗的患者为 16% ($p = 0.2$)。细胞遗传学应答率分别为 61%和 25% ($p = 0.02$)。中位随访时间为 20 个月, 总体中位生存期为 18 个月: 地西他滨和阿扎胞苷治疗的患者分别为 20 个月和 13 个月($p = 0.1$)。治疗耐受性良好, 6 周死亡率为 0%。在低风险 MDS 和 MDS/MPN 患者中使用低剂量 HMAs 是安全有效的。它们对低风险疾病自然史的影响有待进一步研究[24]。综上所述, 低风险 MDS 的治疗主要集中在改善贫血和减少输血需求。支持性治疗如红细胞输血和 ESA 是主要方法, 而来那度胺和低剂量去甲基化药物在特定患者中显示出良好的疗效。新药如罗特西普为输血依赖性患者提供了新的选择。未来的治疗可能会更加个性化, 结合患者的生物学和遗传特征。小剂量去甲基化药物在治疗骨髓增生异常综合征(MDS)方面具有改善生存期、促进骨髓造血恢复

及较低副作用等优点, 尤其适用于老年或高风险患者。然而, 其治疗效果因个体差异而有限, 且往往需要较长时间才能见效, 且无法根治疾病, 存在治疗效果不稳定和耐药性问题。

4.2. 高风险 MDS 的治疗

重点在于延长生存期和减少向急性白血病转化的风险。高风险骨髓增生异常综合征(MDS)的治疗主要目标是延长生存期并减少向急性髓性白血病(AML)转化的风险。以下是当前和新兴的治疗策略:

4.2.1. 异基因造血干细胞移植(allo-HCT)

这是唯一可能治愈高风险 MDS 的治疗方法, 一项多中心生物学分配试验比较了 50~75 岁晚期骨髓增生异常综合征患者的低强度异基因造血细胞移植与低甲基化治疗或最佳支持治疗, 该研究是一项多中心, 生物学分配试验, 受试者年龄为 50~75 岁, 具有较高风险的从头 MDS (IPSS 中等-2 (Int-2)或高危), 比较那些有合适的 8/8 HLA 匹配供体的人与没有供体的人的结局。该试验由血液和骨髓移植临床试验网络进行。在正式供体搜索之前, 以及在开始 MDS 治疗之前或之后, 招募符合条件的受试者。根据符合条件的家庭成员的高分辨率 HLA 分型和对无关的供体登记处的搜索, 将生物学分配给供体组或无供体组。受试者最初被分配到无供体组, 并在确定合适的供体时重新分配到供体组。死亡或 90 天供体搜索结束而未确定合适供体的受试者仍留在无供体组中。研究表明至 2018 年 11 月期间, 在 34 个中心招募了 384 名受试者(供体 $n = 260$, 无供体 $n = 124$)。研究组在年龄, 性别, KPS, IPSS 风险, MDS 疾病持续时间和对低甲基化治疗的反应方面取得了很好的平衡, 存活患者的中位随访时间为供体组 34.2 个月(范围: 2.3~38 个月)和无供体组 26.9 个月(范围: 2.4~37.2 个月)。供体组研究入组 3 年后的 OS 为 47.9% (95% CI: 41.3%~54.1%), 而为 26.6% (95% CI: 18.4%~35.6%) 在无供体组中($p = 0.0001$, 绝对差异 21.3%, 95% CI: 10.2%~31.8%)。在经过处理的分析后得出, HCT 组和无 HCT 组的比较显示出 3 年 OS 的显著优势(47.4% vs. 16.0%, $p < 0.0001$)和 LFS (39.3% vs. 10.9%, $p < 0.0001$)。结论: 我们观察到年龄较大、IPSS 风险高的初发 MDS Int-2 患者具有显著的 OS 优势[25]。目前异基因造血细胞移植仍是唯一可能治愈高危 MDS 的方法, 是治疗高风险骨髓增生异常综合征(MDS)患者的有效方法, 具有治愈潜力, 特别是对于无法通过其他治疗控制的患者。然而, 移植过程中的死亡率较高, 复发风险也不容忽视, 同时患者的年龄、健康状况和 HLA 匹配等因素都影响是否适合进行移植治疗。因此, 尽管其具有治愈潜力, 但也存在一定的局限性, 需谨慎选择患者并综合考虑风险。

4.2.2. 去甲基化药物(HMA)

AZA-VEN 联合治疗对于高危骨髓增生异常综合征患者是一种可耐受且有效的治疗策略, 总体有效率非常高(93%)。一项研究收集 17 例年龄 ≥ 18 岁的 HMA 初治高危 MDS 患者, 或至少 4 个周期的 HMA 治疗或 CMML 后复发/难治性 MDS。AZA 75 mg/m² IV/SC 在第 1~5 天和递增剂量(3 + 3 算法)每 28 天在第 1~7 天或第 1~14 天服用一次 VEN。VEN 剂量根据伴随的 CYP3A 抑制剂使用进行调整。主要研究结果是安全性和耐受性(I 期)和 ORR (II 期)。截至 2021 年 7 月 31 日, 17 例患者(中位年龄 68, 范围 58~84), 6 例患者(35%)有复杂的核型, 5 例(29%)有 TP53 突变。在 7 名先前治疗的患者中, 先前治疗的中位数为 1 (1~5)。在数据截止时, 完成研究的 AZA-VEN 周期的中位数为 3 (0~10), 中位随访时间为 11.6 月。VEN 剂量范围为每日 20 至 400 mg。最常见的 3/4 级不良反应是血小板减少症(35%), 肺部感染(29%)和中性粒细胞减少症(24%)。研究中发生 2 例败血症, 30 天死亡率为 6%。15 名患者可评估反应, 因为他们已经完成了至少 1 个周期的研究药物。ORR 为 93%, 其中 3 例(20%)发生 AML 转化。故在这种高危人群中, AZA-VEN 是一种可耐受且有效的治疗策略。值得注意的是, 在该 I 期研究中观察到非常高的 ORR, 且 AZA-VEN 治疗是通往 aHSCT 的有效桥梁[26]。去甲基化药物(如阿扎胞苷和地西他滨)在治疗高风险骨髓增生异常综合征(MDS)

方面表现出显著疗效,能够改善患者的骨髓造血功能并延长生存期,且副作用较传统化疗药物轻。然而,耐药性问题、治疗反应的不一致性以及长期疗效尚未完全明了,限制了其广泛应用。

4.2.3. 新兴治疗组合

IMM01 联合 AZA 对初治高危 MDS 患者显示出有效的治疗效果,一项多中心,2 期研究评估了 IMM01 联合 AZA 作为未经治疗的高风险 MDS 患者的一线治疗的安全性和有效性。入选的患者年龄 ≥ 18 岁,中度至极高风险 MDS (IPSS-r > 3.5),不符合干细胞移植或强化化疗的条件。在每个 28 天周期的 D1-7 中,未接受治疗的 MDS 患者以 2.0 mg/kg/周的剂量静脉内 IMM01 和以 75 mg/m² 的剂量皮下 AZA 给药。根据 CTCAE v5.0 报告不良事件(ae)。根据 IWG 2006 (MDS)标准评估疗效。结果表明:从 2022 年 6 月 29 日至 2023 年 6 月 11 日,共有 54 例患者入选。中位年龄为 64 (30~83)岁,其中 39 (72.2%)为男性,52 (96.3%)的 ECOG ≥ 1 。根据 IPSS-r 的风险分类,13 例(24.1%)为中度风险(IR),25 例(46.3%)为高风险(HR),16 例(29.6%)极高风险(VHR)。截至 2023 年 6 月 11 日的的数据,中位随访时间为 5.6 个月(95% CI: 3.6~7.9)。在接受初始治疗 ≥ 4 个月的 22 例疗效可评估患者中,总缓解率(ORR)为 81.8% (18/22),其中完全缓解率(CR)为 36.4% (8/22)。22.7% (5/22)骨髓 CR (mCR)伴血液学改善(HI),9.1% (2/22) HI 和 13.6% (3/22) mCR。在接受初始治疗 ≥ 6 个月的 17 例疗效可评估患者中,ORR 为 88.2% (15/17),其中 41.2% (7/17) CR, 29.4% (5/17) mCR 伴 HI, 5.9% (1/17)的 HI 和 11.8% (2/17)的 mCR。IMM01 (无低剂量启动)联合 AZA 的初步数据具有良好的耐受性,并在未经治疗的高风险 MDS 患者中显示出令人兴奋的疗效结果[27]。

4.2.4. 治疗进展

高风险 MDS 的治疗正在向个性化和组合疗法方向发展。现有的标准治疗如异基因移植和去甲基化药物仍然是主要选择,但新兴的药物组合和精准医学方法显示出改善患者预后的潜力。临床试验在探索新疗法的安全性和有效性方面起着关键作用[28]。其余免疫调节等新型疗法:免疫失调在 MDS 的发病机制中起重要作用,尤其是在低风险 MDS 中,免疫抑制疗法可能是理想的治疗选择,在高风险 MDS 中,免疫逃逸促进了疾病进展,因此免疫激活治疗(如免疫检查点抑制剂和疫苗)正在被考虑其他包括低氧诱导因子稳定剂、端粒酶抑制剂、口服去甲基化药物、TP53 调节剂和抗 CD47 抗体等新药正在开发中。此外,急性髓性白血病治疗中批准的靶向疗法也在 MDS 中进行研究[29]。综上所述,MDS 的治疗仍面临诸多挑战,尽管在分子机制和新药开发方面取得了一些进展,但仍需更多的研究和临床试验来改善患者的预后和生活质量。

5. 骨髓增生异常综合征(MDS)未来研究方向

5.1. 个性化治疗与精准医学

未来 MDS 的治疗方向将更加注重个性化和精准医学。通过下一代测序(NGS)技术,可以实现早期诊断、预后评估和针对特定突变的个性化干预。这种方法允许在具有相似分子特征的患者群体中进行更精确的临床试验,从而提高治疗的精准性和有效性[30]。

5.2. 免疫系统整合

MDS 的免疫系统失调是其病理生理学的重要组成部分。未来的研究可能会整合免疫监测策略,以改善患者的分层和治疗反应预测。这种方法可能会通过多中心研究来实现,以便更好地理解免疫系统在 MDS 中的作用。

5.3. 表观遗传学与新型生物标志物

表观遗传修饰,如 DNA 甲基化、长非编码 RNA 和微 RNA,在 MDS 中扮演重要角色。未来的研究

将致力于开发这些表观遗传标志物, 以帮助诊断、预后和预测治疗反应。这需要广泛的合作研究, 利用单细胞技术和多组学方法来验证这些标志物的临床实用[31]。未来 MDS 的研究方向将集中在个性化治疗、免疫系统整合、表观遗传学标志物的开发、靶向治疗和干细胞移植等方面。这些研究将有助于提高 MDS 患者的治疗效果和生活质量。通过多学科合作和先进技术的应用, MDS 的管理和治疗将迎来新的突破。

6. 结语

骨髓增生异常综合征作为一类异质性极高的骨髓造血系统疾病, 其发病机制、分子特征以及临床表现均展现出复杂多样的特点。近年来, 随着基因组学、分子生物学及高通量测序技术的迅速发展, 对 MDS 的病理生理机制及其分子标志物有了更深入的认识, 这为疾病的早期诊断、风险分层和个体化治疗提供了新的思路与方法。同时, 新型靶向药物和免疫治疗策略的不断探索和应用, 正在逐步改变传统治疗模式, 提高患者的生存率和生活质量。然而, 尽管在基础研究和临床实践中取得了诸多进展, MDS 仍面临诸多挑战, 如病情进展机制尚不完全明了、耐药问题频现以及部分患者对现有治疗方案反应欠佳等。未来, 需进一步整合多学科研究成果, 通过大样本、多中心的临床试验验证新策略的疗效, 并不断完善风险评估系统, 以期实现真正意义上的精准治疗。总之, 骨髓增生异常综合征的研究正处于一个快速发展和不断创新的阶段。只有在深入理解其分子和细胞机制的基础上, 结合临床实际, 不断探索和验证新的治疗模式, 才能为广大患者带来更多福音。展望未来, 我们有理由相信, 通过多领域协同合作和技术创新, MDS 的诊断与治疗将迎来更加光明的前景。

参考文献

- [1] Ogawa, S. (2019) Genetics of MDS. *Blood*, **133**, 1049-1059. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844621>
- [2] Shallis, R.M., Ahmad, R. and Zeidan, A.M. (2018) The Genetic and Molecular Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes. *European Journal of Haematology*, **101**, 260-271. <https://doi.org/10.1111/ejh.13092>
- [3] Hosono, N. (2019) Genetic Abnormalities and Pathophysiology of MDS. *International Journal of Clinical Oncology*, **24**, 885-892. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01462-6>
- [4] Pellagatti, A. and Boultonwood, J. (2015) The Molecular Pathogenesis of the Myelodysplastic Syndromes. *European Journal of Haematology*, **95**, 3-15. <https://doi.org/10.1111/ejh.12515>
- [5] Hirai, H. (2002) Molecular Pathogenesis of MDS. *International Journal of Hematology*, **76**, 213-221. <https://doi.org/10.1007/bf03165120>
- [6] Kennedy, J.A. and Ebert, B.L. (2017) Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 968-974. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.0806>
- [7] Sperling, A.S., Gibson, C.J. and Ebert, B.L. (2016) The Genetics of Myelodysplastic Syndrome: From Clonal Haematopoiesis to Secondary Leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 5-19. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.112>
- [8] Sallman, D.A., Cluzeau, T., Basiorka, A.A. and List, A. (2016) Unraveling the Pathogenesis of MDS: The NLRP3 Inflammasome and Pyroptosis Drive the MDS Phenotype. *Frontiers in Oncology*, **6**, Article 151. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00151>
- [9] Kennedy, A.L. and Shimamura, A. (2019) Genetic Predisposition to MDS: Clinical Features and Clonal Evolution. *Blood*, **133**, 1071-1085. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844662>
- [10] Ganguly, B.B. and Kadam, N.N. (2016) Mutations of Myelodysplastic Syndromes (MDS): An Update. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **769**, 47-62. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.009>
- [11] Zeidan, A.M., Al Ali, N., Barnard, J., Padron, E., Lancet, J.E., Sekeres, M.A., et al. (2017) Comparison of Clinical Outcomes and Prognostic Utility of Risk Stratification Tools in Patients with Therapy-Related vs De Novo Myelodysplastic Syndromes: A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Leukemia*, **31**, 1391-1397. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.33>
- [12] Nazha, A., Komrokji, R.S., Meggendorfer, M., Mukherjee, S., Al Ali, N., Walter, W., et al. (2018) A Personalized Prediction Model to Risk Stratify Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, **132**, 793-793. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114774>
- [13] Duetz, C., Westers, T.M. and van de Loosdrecht, A.A. (2018) Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry

- in Myelodysplastic Syndromes. *Pathobiology*, **86**, 14-23. <https://doi.org/10.1159/000490727>
- [14] Platzbecker, U. (2019) Treatment of MDS. *Blood*, **133**, 1096-1107. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844696>
- [15] Sauta, E., Robin, M., Bersanelli, M., Travaglino, E., Meggendorfer, M., Zhao, L., *et al.* (2023) Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2827-2842. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01784>
- [16] Lee, E., Podoltsev, N., Gore, S.D. and Zeidan, A.M. (2016) The Evolving Field of Prognostication and Risk Stratification in MDS: Recent Developments and Future Directions. *Blood Reviews*, **30**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.06.004>
- [17] Haase, D., Stevenson, K.E., Neuberg, D., Maciejewski, J.P., Nazha, A., Sekeres, M.A., *et al.* (2019) TP53 Mutation Status Divides Myelodysplastic Syndromes with Complex Karyotypes into Distinct Prognostic Subgroups. *Leukemia*, **33**, 1747-1758. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0351-2>
- [18] Winter, S., Shoaie, S., Kordasti, S. and Platzbecker, U. (2020) Integrating the “Immunome” in the Stratification of Myelodysplastic Syndromes and Future Clinical Trial Design. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1723-1735. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01823>
- [19] van Spronsen, M.F., Ossenkoppele, G.J., Holman, R. and van de Loosdrecht, A.A. (2014) Improved Risk Stratification by the Integration of the Revised International Prognostic Scoring System with the Myelodysplastic Syndromes Comorbidity Index. *European Journal of Cancer*, **50**, 3198-3205. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.09.016>
- [20] de Swart, L., Smith, A., Johnston, T.W., Haase, D., Droste, J., Fenaux, P., *et al.* (2015) Validation of the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in Patients with Lower-risk Myelodysplastic Syndromes: A Report from the Prospective European Leukaemia MDS (EUMDS) Registry. *British Journal of Haematology*, **170**, 372-383. <https://doi.org/10.1111/bjh.13450>
- [21] Pfeilstöcker, M., Tuechler, H., Sanz, G., Schanz, J., Garcia-Manero, G., Solé, F., *et al.* (2016) Time-Dependent Changes in Mortality and Transformation Risk in MDS. *Blood*, **128**, 902-910. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700054>
- [22] Bejar, R., Papaemmanuil, E., Haferlach, T., Garcia-Manero, G., Maciejewski, J.P., Sekeres, M.A., *et al.* (2015) Somatic Mutations in MDS Patients Are Associated with Clinical Features and Predict Prognosis Independent of the IPSS-R: Analysis of Combined Datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood*, **126**, 907-907. <https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.907.907>
- [23] Bersanelli, M., Travaglino, E., Meggendorfer, M., Matteuzzi, T., Sala, C., Mosca, E., *et al.* (2021) Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1223-1233. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01659>
- [24] Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Beyne-Rauzy, O., Mufti, G., Mittelman, M., *et al.* (2011) A Randomized Phase 3 Study of Lenalidomide versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients with Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with del5q. *Blood*, **118**, 3765-3776. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126>
- [25] Saygin, C. and Carraway, H.E. (2021) Current and Emerging Strategies for Management of Myelodysplastic Syndromes. *Blood Reviews*, **48**, Article ID: 100791. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100791>
- [26] Bazinet, A., Jabbour, E.J., Kantarjian, H., Chien, K.S., DiNardo, C.D., Ohanian, M., *et al.* (2021) A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination with 5-Azacytidine in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). *Blood*, **138**, 535-535. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153086>
- [27] Yang, W., Gao, S., Yan, X., Guo, R., Han, L., Li, F., *et al.* (2024) Latest Results of a Phase 2 Study of IMM01 Combined with Azacitidine (AZA) as the First-Line Treatment in Adults with Higher Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 6510-6510. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.6510
- [28] Greenberg, P.L., Stone, R.M., Al-Kali, A., Barta, S.K., Bejar, R., Bennett, J.M., *et al.* (2016) Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **15**, 60-87. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0007>
- [29] Bewersdorf, J.P. and Zeidan, A.M. (2021) Risk-Adapted, Individualized Treatment Strategies of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). *Cancers*, **13**, Article 1610. <https://doi.org/10.3390/cancers13071610>
- Lee, E., Podoltsev, N., Gore, S. and Zeidan, A. (2016) The Evolving Field of Prognostication and Risk Stratification in MDS: Recent Developments and Future Directions. *Blood Reviews*, **30**, 1-10.
- [30] Jackewicz, S.H., Coloma, H.S., Cortiana, V., Joshi, M., Menon, G.P., Balasubramanian, M., *et al.* (2023) The Evolving Landscape: Exploring the Future of Myelodysplastic Syndrome Treatment with Dr. Rami Komrokji. *Cancers*, **15**, Article 5170. <https://doi.org/10.3390/cancers15215170>
- [31] Bond, D.R., Lee, H.J. and Enjeti, A.K. (2020) Unravelling the Epigenome of Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis, Prognosis, and Response to Therapy. *Cancers*, **12**, Article 3128. <https://doi.org/10.3390/cancers12113128>