

# 慢性粒单核细胞白血病研究进展

巩志伟<sup>1</sup>, 杨德祥<sup>2</sup>

1. 甘肃省灵台县皇甫谧中医院, 甘肃 灵台 744400; 2. 甘肃医学院第二附属医院血液科, 甘肃 平凉 744000

**关键词:** 慢性粒单核细胞白血病; 分类标准; 治疗策略; 干细胞移植; 细胞毒药物; 低甲基化药物

**中图分类号:** R 733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0126-05

慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种公认的单核细胞增多的慢性白血病,其具有骨髓增殖性肿瘤和骨髓增生异常综合征(MDS)的特点<sup>[1]</sup>。然而对 CMML 的性质和分类一直存在争议,临床诊断中难以界定。早在 40 年前 CMML 就已被公认为是一个独立的疾病实体,并于 2002 年将其纳入 MDS。1971 年, Saarni 等人研究发现多个谱系患者中单核细胞白血病有异常转化,其中 36% 的患者有外周单核细胞增多症,31% 转折有 CMML 前期的症状,这些症状持续的时间有时长达 9 年<sup>[2]</sup>。1972 年, Zittoun 等<sup>[3]</sup>对 27 例亚急性粒单核细胞白血病做了相关研究。1975 年, Geary 等<sup>[4]</sup>18 例中老年患者出现不明原因的单核细胞增多,血细胞减少,肝脾肿大等症状,随后被认定为 CMML,其中 5 例患者生存时间超过 5 年,因此,这几位患者可能不需要进行集中化疗。1976 年,法国-美国-英国(FAB)认为 CMML 具有其独特本质<sup>[5]</sup>。此后,几个医疗组织对 CMML 的临床表现也进行了分类,并将 CMML 纳入 MDS。研究发现一些 CMML 患者在诊断的过程或者在疾病的另一个阶段可能表现出骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN; 也称为骨髓增殖性疾病,MPD)的特征。截止目前,CMML 方面的研究仍然不足,在 MDS 和 MPN 的临床试验中也经常会忽略 CMML。本文将主要讨论 CMML 的分类,回顾截止目前已经用于治疗 CMML 患者的一些有效方法,旨在为治疗 CMML 提供相关参考。

## 1 FAB 和 WHO 分类

从 CMML 首次被发现开始,这种特殊的血液恶性肿瘤分类方面的争论也一直在持续,直到 1982 年, FAB 将 CMML 作为 MDS 的一部分,并给出了病态造血的形态学证据<sup>[6]</sup>,但是否应该将 CMML 归类为骨髓或骨髓增生异常仍不清楚。由于认识到该病临床表现的异质性, FAB 后来基于白细胞计数将 CMML 患者进一步分类为两种亚型<sup>[7]</sup>,即白细胞计数  $\leq 13 \times 10^9/L$  的患者被认为有骨髓增生异常的 CMML(MD-CMML),白细胞计数  $> 13 \times 10^9/L$  被认为有骨髓增生性白血病(MP-CMML)。但即便将患者这样细致分类仍然存在问题,因为分类后的这两种疾病仍具有一些共同的特征。现阶段许多研究者依据 FAB 分类标准对 CMML 病进行分类,所以研究 MD-

CMML 和 MP-CMML 之间的差异愈加重要。

Onida 等<sup>[8]</sup>回顾性地分析了运用包括化疗在内的不同方法治疗 213 例 CMML 患者,并按照患者的白细胞计数 MD-CMML( $n = 74; 35%$ )或 MP-CMML( $n = 139; 65%$ )将患者分类,尽管中位总生存期(median overall survival, MOS)在起初治疗的几个月里比较接近,但是 16 个月后会明显差异, MD-CMML 患者的 MOS 明显高于 MP-CMML 患者,而白血病转化速率的差异没有统计学意义。Voglová 等<sup>[9]</sup>分析了 69 例 CMML 患者,其中 31 例(45%)列为 MD-CMML 和 38 例(55%)列为 MP-CMML; MD-CMML 患者的 MOS 也明显高于 MP-CMML 患者(分别为 30 个月和 16 个月;  $P < 0.01$ ),白血病转化无显著差异;然而,其中 24 例 MD-CMML 患者白细胞计数却超过了  $13 \times 10^9/L$ 。该学者得出的结论是使用白细胞计数作为单个准则诊断,进一步分类 CMML 并不是完全没有道理,同时, Voglová<sup>[9]</sup>提出 MD-CMML 和 MP-CMML 应该被认为是同一疾病的不同阶段,而不是两种不同疾病。为解决这种分类方法存在的问题,并尽量避免直接使用白细胞计数对 CMML 患者进行分类,世界卫生组织(WHO)在 2002 年首次将 CMML 认定为一个独立的实体,将其划分为新的类别,称为 MDS/MPD<sup>[3]</sup>,这一类别也包括不典型慢性粒细胞白血病和单核细胞白血病。

FAB 和 WHO 对于 CMML 的分类标准见表 1。FAB 系统基于 WBC 将 CMML 划分为 MD-CMML 和 MP-CMML,而 WHO 基于骨髓和外周血中原始细胞的比例将其分为 CMML-1 和 CMML-2。这种分类方法主要依据量化外周血和骨髓中的原始细胞如成髓细胞、成熟单核细胞和幼单核细胞的比例<sup>[3]</sup>。

## 2 治疗

CMML 治疗是 MDS 临床试验的一部分,包括 CMML 亚型患者。在过去的几年中,新药物用于治疗 CMML 已经越来越频繁,因为对于传统意义上的治疗,患者从一开始就需要经历相关的并发症,诸如血细胞减少或免疫抑制导致的发热或感染,或显著血液学异常包括严重依赖输血和原始细胞数的增加。尽管新的治疗方法的出现对 CMML 患者整体管理和治疗是积极的,但目前还没有公认的标准去确定最佳的时间和方案来治疗特定的患者。

2.1 干细胞移植 目前,唯一已知的最有效的 CMML 治疗方法是异基因造血干细胞移植(HSCT)<sup>[10]</sup>。对于年轻患者效果较好, HSCT 可能是首选。然而,大多数 CMML 患者年龄超过

表 1 FAB 和 WHO 对于 CMML 的分类标准

FAB 分类	MDS	子分类:
	外周血单核细胞 $> 1 \times 10^9/L$ (定义特征) 骨髓中成髓细胞 $< 20\%$ 外用血原始细胞 $< 5\%$	MD-CMML: WBC $\leq 13 \times 10^9/L$ MP-CMML: WBC $> 13 \times 10^9/L$
WHO 分类	MDS/MPD 重叠综合征	子分类:
	外周血单核细胞 $> 1 \times 10^9/L$ 骨髓中成髓细胞 $< 20\%$ 没有费城染色体或 BCR-ABL1 融合基因 没有重排 PDGFRB 或 PDGFRB 基因 (尤其排除嗜酸粒细胞增多症) 至少一个髓系发育不良。如果无骨髓发育不良情况, 出现其他症状仍然可以诊断, 例如出现获得性克隆细胞遗传学, 分子遗传学异常或单核细胞增多症, 且病情已持续至少 3 个月以及所有其他单核细胞增多症的原因已排除 (如感染、炎症、肿瘤)	CMML-1: 外周血原始细胞 $< 5\%$ , 骨髓原始细胞 $< 10\%$ CMML-2: 外周血原始细胞 $5\% \sim 19\%$ , 骨髓原始细胞 $10\% \sim 19\%$ , 或出现 AUER 小体 CMML-1 或 CMML-2 伴随嗜酸性粒细胞: 满足以上准则 且: 外周血嗜酸性粒细胞 $> 1.5 \times 10^9/L$

70 岁, 由于年龄较大, 这些患者进行 HSCT 较困难。近期研究表明, CMML 移植过程中的并发症可能会直接关系到 CMML 移植的成功和失败<sup>[11]</sup>。CMML HSCT 相关研究较多, 其中最大的同类研究采用了欧洲血液和骨髓移植 (EBMT) 数据库, 纳入了 283 例患者并进行研究分析, 其中 38% 的患者生存且无并发症, 而 25% 的患者出现复发; 复发风险低的患者经历了二级 ~ 四级急性移植物抗宿主病 (GVHD)。研究发现作为预后指标的几个因素对于无复发生存率或患者移植 OS 的影响是可以排除的, 包括 CMML 亚型、细胞遗传学异常、调理方案、使用全身照射、干细胞来源、T 细胞耗竭、类型或等级 GVHD、移植中的年龄或疾病状态、人类白细胞抗原 (HLA) 类型或性别的供体。其中接受外周血造血干细胞或 2002 年后移植的患者非复发死亡率为 37%<sup>[12]</sup>。也有相关研究发现 21 例 CMML 患者无疾病存活率达 43%, 并且长达 6 ~ 9 年。这些研究表明接受治疗后病死率提高, 但是能在一定程度上增大长期无病生存的可能性。其他相关研究包括 CMML 患者接受减低强度预处理移植<sup>[12-13]</sup>。这种移植方法适合于 CMML 高龄患者或同时患有其他重大疾病的患者。近年来, CMML 患者接受 HSCT 的无复发生存率已经提高<sup>[10]</sup>。这些研究表明通过移植治疗 CMML 患者的生存率得到提高, 但以同样的方法为 MDS 患者移植的效果还有待探讨。Elliott<sup>[14]</sup> 和 Depil 等<sup>[15]</sup> 对患者移植后接受供体淋巴细胞输注 (DLI) 进行了分析。6 例 CMML 患者中有两例接受了 DLI, 结果表明这两例患者受益于 DLI, 达到了长期完全缓解 (CR)。但在 CMML 患者是否受益于 DLI 治疗方案, 还没有达成共识, 现有研究发现 CMML 中即使受益的患者也有明显的慢性 GVHD。

**2.2 细胞毒化疗 肿瘤细胞杀灭治疗** 历来被用于控制处于早期阶段的疾病。早期尝试用羟基脲控制疾病比依托泊苷更成功, 因此羟基脲在临床中应用广泛<sup>[16]</sup>。对于进行性疾病, 低剂量阿糖胞苷和核苷类似物也经常使用。然而, 很少有研究关注阿糖胞苷在 CMML 或者更多包括其他类型的 MDS 中的作用。在转型为初发性急性髓细胞性白血病 (AML) 的情况下, 以传统的大剂量阿糖胞苷为基础的方案已被用于初发性 AML。

**2.3 低甲基化药物** 文献的研究主要集中在低甲基化药物

治疗 CMML 上, 以及关于 5-氮杂胞苷或地西他滨治疗 CMML 的研究<sup>[17-21]</sup>。这两种化合物由美国食品和药物管理局批准并用于 CMML。而欧盟表示允许 CMML 患者皮下注射 5-氮杂胞苷, 但是只含有 10% ~ 29% 的骨髓原始细胞和没有 MPD 的患者没有资格进行移植。最近的 52 例 CMML 患者基因突变分析表明了甲基化可导致相关基因突变, 包括 TET2、UTX、EZH<sub>2</sub> 和 DNMT3A<sup>[22]</sup>, 因此低甲基化药物的使用得到了一定的认可。Kantarjian<sup>[17]</sup>、Aribi<sup>[18]</sup> 和 Wijermans 等<sup>[19]</sup> 研究发现 18、19 和 31 例 CMML 患者通过地西他滨治疗后 CR 率为 10%、50% 和 58%, 客观反应或血液学改善率 (HI) 分别为 67%、11% 和 19%。近期, 运用地西他滨治疗晚期 CMML 的 39 例患者经研究发现 CR 在 10% 左右, 整体缓解率为 38% (平均缓解时间为 13 个月, 范围为 4 ~ 21 个月)<sup>[20]</sup>。同样, 研究发现 38 例 CMML 患者采用 5-氮杂胞苷诱导治疗, CR 为 11%, HI 为 25% (中位时间 6.5 个月, 范围 3 ~ 50 个月)<sup>[21]</sup>。

**2.4 试验药** 许多试验药已被用于治疗 CMML 包括拓扑异构酶 I 抑制剂、沙帕他滨、氯法拉滨、酪氨酸激酶抑制剂、沙利度胺/来那度胺、全反式维甲酸、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、JAK2 抑制剂和法尼基转移酶抑制剂。研究最多的拓扑异构酶 I 抑制剂为拓扑替康, 临床中可单独给药, 也与阿糖胞苷和沙利度胺联合给药<sup>[22-23]</sup>。在 25 例 CMML 患者中, 单独使用拓扑替康治疗可使 CR 达 28%<sup>[22]</sup>。Beran 等<sup>[23]</sup> 对 27 例 CMML 患者再加入阿糖胞苷联合化疗可使 CR 提至 44%。沙帕他滨是一种口服脱氧胞苷类药物, 它的作用机制与阿糖胞苷不同。德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心在一项研究中发现, 2 例 CMML 患者使用沙帕他滨治疗 CR 时间分别为 2 个月和 3.3 个月; 1 例 CMML 病人转化为 AML 且 CR 时间为 2.2 个月, 同时血小板没有恢复; 这 3 例 CMML 患者之前全部使用地西他滨进行了治疗, 转化为 AML 后使用氯法拉滨进行了治疗<sup>[24]</sup>。氯法拉滨是第二代核苷类药物, 已经对 MDS 患者包括 CMML 患者进行了测试。在另一个 MD 安德森研究中心, 6 例 CMML 患者中, 2 例患者得到了 CR<sup>[25]</sup>。Garcia-Manero 等<sup>[26]</sup> 在研究中使用了低甲基化, 但随着患者病情发展也使用了氯法拉滨和地西他滨。酪氨酸激酶抑制剂也已经被专门用于治疗 CMML 中, 可联合血小板重排 - 血小板源性生长因子受体

$\beta$  (PDGFRB) 基因抑制剂使用, PDGFRB 是 MAP 激酶通路中的一种酪氨酸激酶受体。一些 CMML 患者无 PDGFRB 重排, 而且应用伊马替尼没有反应<sup>[27-28]</sup>。Giles 等<sup>[29]</sup> 在研究中调查了一种多激酶抑制剂 Semaxanib (一种血管内皮生长因子受体-2 抑制剂) 的使用, 选择性地靶向 VEGF 受体酪氨酸激酶, 对 6 例 CMML 患者的研究中, 1 例 (17%) 病情稳定 6 个月以上, 治疗患者细胞遗传学是否异常该文献没有报告。值得注意的是, Cilloni 等<sup>[30]</sup> 研究中 70% 的 CMML 患者的 CD34<sup>+</sup> 细胞隔室中可以检测到异常活化的酪氨酸 (ROS1) 这种酪氨酸激酶。

免疫调节剂沙利度胺和它的衍生物来那度胺也都已用于治疗 CMML。在沙利度胺用于 MDS 患者的研究中, 有 3 例属于 CMML 患者, 1 例患者经历了血液改善并有血小板反应<sup>[31]</sup>。但在另一项研究中, 4 例 CMML 患者都没有反应<sup>[32]</sup>。Candoni 等<sup>[33]</sup> 对 13 例 CMML 患者单独给予了沙利度胺的治疗或与三氧化二砷、拓扑替康或环丙沙星加地塞米松联合治疗, 整体缓解率约 21%; 对 CMML 患者个体的缓解该文献没有报道。Wessels 等<sup>[34]</sup> 在研究中结合了两种方法治疗 MDS 患者, 每种治疗方案样本量为 6 例 CMML 患者; 该研究于每个周期的初始 1~5 d 持续每天 1.25 mg/m<sup>2</sup> 拓扑替康给药治疗 3 个周期, 每个周期为 21 d; 如果原始细胞 < 5% 或下降超过 50%, 患者开始使用沙利度胺治疗, 剂量为 100 mg/d, 治疗 1 年以上; 否则, 患者使用拓扑替康直到原始细胞指数达到了可以使用沙利度胺治疗需要的水平。研究结果表明, 联合用药一般耐受性良好, 或利用沙利度胺维持治疗直到原始细胞减少并达标, 再可为 CMML 患者进行适当的选择性治疗。

关于沙利度胺联合 5-氮杂胞苷或作为 TADA 方案 (沙利度胺、三氧化二砷、地塞米松和抗坏血酸) 的一部分的两组研究缓解率分别为 50% 和 38%<sup>[35-36]</sup>。Bejanyan 等<sup>[36]</sup> 的研究中对 15 例 MDS / MPN 没有归类的患者用 TADA 方案进行了评估, 大量难分类的患者临床特点与 CMML 有相同之处。Platzbecker 等<sup>[37]</sup> 的研究中将来那度胺用于治疗有 del(5q) 细胞遗传学异常的 CMML-2, 使用来那度胺 25 mg/d, 一个 14 d 疗程, 可使患者肿瘤细胞减少, 还可为异基因 HSCT 做准备。

有三组研究都是关于组蛋白去乙酰酶抑制剂丙戊酸 (VPA) 治疗 MDS 和 CMML<sup>[38-40]</sup>, 但 CMML 患者治疗效果不明显。伏立诺他 (辛二酰苯胺异羟肟酸) 是另一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 是由美国食品和药物管理局批准并用于皮肤 T 细胞淋巴瘤。这是对 MDS 的单独处理, 不包括 CMML 患者<sup>[41]</sup>。Galimberti 等<sup>[42]</sup> 在临床前研究中, MDS / CMML 的细胞系 P39 可被伏立诺他单独抑制 (以及单用硼替佐米)。

Naqvi 等<sup>[43]</sup> 研究中一些 CMML 患者具有 JAK2 突变, 建议 JAK/STAT 通路活化可采用靶向治疗, 该突变问题应值得注意。JAK2 抑制剂 ruxolitinib (酪氨酸蛋白激酶抑制剂) 也已在一定数量的 CMML 患者上使用<sup>[43]</sup>。此外, Padron 等<sup>[44]</sup> 最近报道运用潜在的靶向治疗粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和 JAK/STAT 通路, 与此同时 CMML 患者具有 GM-CSF 依赖的 STAT5 过敏症的百分率高达 90%。

因为 CMML 细胞经常携带 RAS 基因突变导致 RAS 蛋白活性增加, RAS 激活途径也已成为潜在的治疗目标<sup>[45]</sup>。RAS

激活酶法尼基转移酶是针对特定的法尼基转移酶抑制剂 (FTIs) 已被很多医学研究中心使用, 用于治疗 CMML 患者。Feldman 等<sup>[46]</sup> 在研究中对 35 例 CMML 患者采用了 FTI 洛那法尼治疗, 每次给药 200~300 mg 并且每日 2 次, 整体缓解率为 29%, 2 例 CMML-2 患者获得 CR。Kurzrock 等<sup>[47]</sup> 在研究中使用了另一种 FTI 替吡法尼进行了 1 期和 2 期临床试验, 同时结合了伊达比星和阿糖胞苷治疗 MDS。在 2 期研究中, 17 例 CMML-1 或 CMML-2 接受了替吡法尼的治疗, 每次给药 300~600 mg, 每日 2 次, 其中 3 例获得 CR (18%), OS 为 14.5 个月<sup>[48]</sup>。虽然运用替吡法尼治疗常见的副作用是骨髓抑制, 但是有些 CMML 患者运用洛那法尼或替吡法尼治疗后白细胞却增多, 这可能类似于白血病分化综合征。

### 3 小结

综上所述, 尽管临床许多诊疗方法一定程度上可以延长 CMML 患者的生存期, 但由于 CMML 疾病分类难以界定, 对于具体的患者而言, 还需要做更多的研究工作以确定最佳治疗方案。此外, 对于 MDS / MPN 患者当前也未具体定义其相应准则, 准则的建立能更好地评估治疗效果。根据患者和疾病特点进行分类已经对治疗决策越来越重要, 因此随着 CMML 患者分类的不断演化, 也应确定具体治疗方案。其次, 例如测序技术、靶向治疗等更先进的检测技术的开发也可优化 CMML 的治疗效果。同时, CMML 的发病机制也需要更深层次的探索和理解, 这有助于 CMML 患者的分类、预测和治疗。

### 参考文献

- [1] Foucar K. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(2): 281-289.
- [2] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. Blood, 2002, 100(7): 2292-2302.
- [3] Zittoun R, Bernadou A, Bilski-Pasquier G, et al. Subacute myelomonocytic leukemia. Study of 27 cases and review of the literature [J]. Sem Hop, 1972, 48(27): 1943-1956.
- [4] Geary CG, Catovsky D, Wiltshaw E, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia [J]. Br J Haematol, 1975, 30(3): 289-302.
- [5] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias, French-American-British (FAB) cooperative group [J]. Br J Haematol, 1976, 33(4): 451-458.
- [6] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 1982, 51(2): 189-199.
- [7] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group [J]. Br J Haematol, 1994, 87(4): 746-754.
- [8] Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients [J]. Blood, 2002, 99(3): 840-849.
- [9] Voglová J, Chrobák L, Neuwirtová R, et al. Myelodysplastic and my-

- eloproliferative type of chronic myelomonocytic leukemia-distinct subgroups or two stages of the same disease [J]. *Leuk Res*, 2001, 25 (6): 493 - 499.
- [10] Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(4): 535 - 541.
- [11] Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia; relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6): 908 - 915.
- [12] Symeonidis A, van Biezen A, Mufti G, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia: the impact of WHO classification and of the conditioning regimen on the transplantation outcome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (S2): S241.
- [13] Krishnamurthy P, Lim ZY, Nagi W, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for chronic myelomonocytic leukaemia; a single-centre experience [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(10): 1502 - 1507.
- [14] Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37 (11): 1003 - 1008.
- [15] Depil S, Deconinck E, Milpied N, et al. Donor lymphocyte infusion to treat relapse after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(5): 531 - 534.
- [16] Wattel E, Guerci A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Franc ais des Myélodys-plasies and European CMML Group [J]. *Blood*, 1996, 88(7): 2480 - 2487.
- [17] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109(1): 52 - 57.
- [18] Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 109(4): 713 - 717.
- [19] Wijermans PW, Rüter B, Baer MR, et al. Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(4): 587 - 591.
- [20] Braun T, Itzykson R, Renneville A, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase II trial [J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3824 - 3831.
- [21] Costa R, Abdulhaq H, Haq B, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2011, 117 (12): 2690 - 2696.
- [22] Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation; UTX, EZH<sub>2</sub> and DNMT3A [J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3932 - 3941.
- [23] Beran M, Estey E, O'Brien S, et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2819 - 2830.
- [24] Kantarjian H, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral sapacitabine in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (2): 285 - 291.
- [25] Faderl S, Garcia-Manero G, Estrov Z, et al. Oral clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2755 - 2760.
- [26] Garcia-Manero G. Treatment of higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(5): 673 - 681.
- [27] Cortes J. CMML: a biologically distinct myeloproliferative disease [J]. *Curr Hematol Rep*, 2003, 2(3): 202 - 208.
- [28] Cortes J, Giles F, O'Brien S, et al. Results of imatinib mesylate therapy in patients with refractory or recurrent acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome, and myeloproliferative disorders [J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2760 - 2766.
- [29] Giles FJ, Cooper MA, Silverman L, et al. Phase II study of SU5416-a small-molecule, vascular endothelial growth factor tyrosine-kinase receptor inhibitor-in patients with refractory myeloproliferative diseases [J]. *Cancer*, 2003, 97(8): 1920 - 1928.
- [30] Cilloni D, Carturan S, Bracco E, et al. Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(5): 520 - 530.
- [31] Strupp C, Germing U, Aivado M, et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2002, 16 (1): 1 - 6.
- [32] Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2001, 98(4): 958 - 965.
- [33] Candoni A, Raza A, Silvestri F, et al. Response rate and survival after thalidomide - based therapy in 248 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(7): 479 - 481.
- [34] Wessels JW, Fibbe WE, van der Keur D, et al. A clinical entity with features of both myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993, 65(1): 7 - 11.
- [35] Raza A, Mehdi M, Mumtaz M, et al. Combination of 5-azacitidine and thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2008, 113(7): 1596 - 1604.
- [36] Bejanyan N, Tiu RV, Raza A, et al. A phase 2 trial of combination therapy with thalidomide, arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid (TADA) in patients with overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) or primary myelofibrosis (PMF) [J]. *Cancer*, 2012, 118(16): 3968 - 3976.
- [37] Platzbecker U, Mohr B, von Bonin M, et al. Lenalidomide as induction therapy before allogeneic stem cell transplantation in a patient with proliferative CMML-2 and del(5q) not involving the EGR1 locus [J]. *Leukemia*, 2007, 21(11): 2384 - 2385.
- [38] Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid [J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1266 - 1269.

- 117(8):961-970.
- [13] Chakrabarty P, Jansen-West K. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses Abeta deposition in vivo; evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition[J]. *FASEBJ*, 2010, 24(2):548-559.
- [14] Streit WJ, Braak H, Xue QS, et al. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4):475-485.
- [15] Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60921.
- [16] Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(12):638-647.
- [17] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology[J]. *Acta Neuropathol* 2010, 119(1):7-35.
- [18] Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239:133-138.
- [19] Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, et al. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2010, 58(7):831-838.
- [20] Kummer MP, Hammerschmidt T, Martinez A, et al. Ear2 deletion causes early memory and learning deficits in APP/PS1 mice[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(26):8845-8854.
- [21] Beauquis J, Pavía P, Pomilio C, et al. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239:28-37.
- [22] Patel NS, Paris D, Mathura V, et al. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2(1):9.
- [23] Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, et al. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(1):31-37.
- [24] Cho SH, Sun B, Zhou Y, et al. CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37):32713-32722.
- [25] Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, et al. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 9(4):187-198.
- [26] Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(14):1592-1603.
- [27] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):388-405.
- [28] Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy[J]. *Neuroscience*, 2015, 302:103-111.
- [29] Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43(8):1609-1611.
- [30] de Jong D, Jansen R, Hoefnagels W, et al. No effect of one-year treatment with indomethacin on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial[J]. *PLoS one*, 2008, 3(1):e1475.
- [31] Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G, et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2009, 21(2):102-110.
- [32] Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial[J]. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(4):402-411.

收稿日期:2015-10-25 编辑:王国品

(上接第 129 页)

- [39] Siitonen T, Timonen T, Juvonen E, et al. Valproic acid combined with 13-cis retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Haematologica*, 2007, 92(8):1119-1122.
- [40] Voso MT, Santini V, Finelli C, et al. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15):5002-5007.
- [41] Garcia-Manero G, Yang H, Bueso-Ramos C, et al. Phase 1 study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid[SAHA]) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111(3):1060-1066.
- [42] Galimberti S, Canestraro M, Khan R, et al. Vorinostat and bortezomib significantly inhibit WTI gene expression in MO7-e and P39 cell lines[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):628-631.
- [43] Naqvi K, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. A potential role of ruxolitinib in leukemia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(8):1159-1166.
- [44] Padron E, Painter JS, Kunigal S, et al. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(25):5068-5077.
- [45] Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase; a strategic target for anticancer therapeutic development[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(11):3631-3652.
- [46] Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 22(9):1707-1711.
- [47] Kurzrock R, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Farnesyltransferase inhibitor R115777 in myelodysplastic syndrome: clinical and biologic activities in the phase 1 setting[J]. *Blood*, 2003, 102(13):4527-4534.
- [48] Fenaux P, Raza A, Mufti GJ, et al. A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2007, 109(10):4158-4163.

收稿日期:2015-08-03 修回日期:2015-08-10 编辑:周永彬