



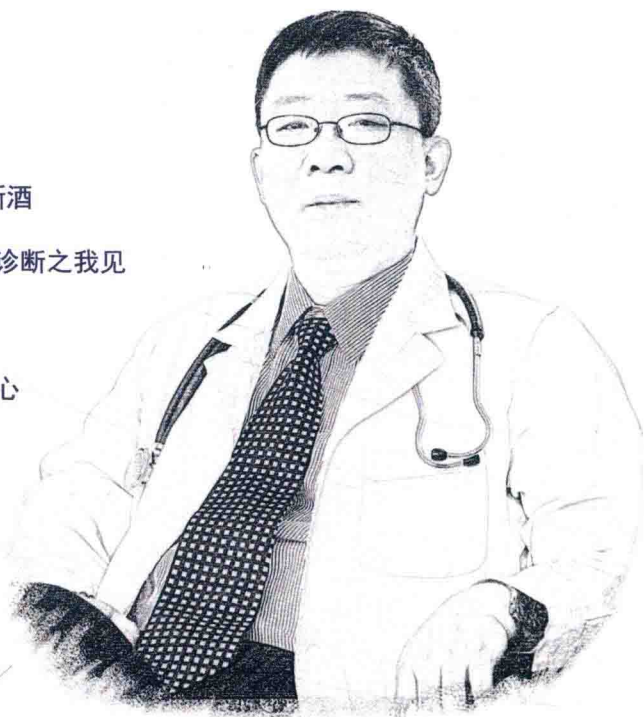
中国医学临床百家

肖志坚 / 著

骨髓增生异常综合征

肖志坚 2018 观点

- 什么是骨髓增生异常综合征：旧瓶装新酒
- 低增生性MDS与再生障碍性贫血的鉴别诊断之我见
- MDS的免疫抑制剂和免疫调节剂治疗
- 中国医学科学院血液病医院MDS诊疗中心
应用地西他滨治疗MDS-RAEB经验总结
- 我是如何治疗骨髓增生异常综合征的：
病例分享



中国医学临床百家

肖志坚 / 著

骨髓增生异常综合征



肖志坚 2018 观点



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

骨髓增生异常综合征肖志坚2018观点 / 肖志坚著. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 8 (2018. 10重印)

ISBN 978-7-5189-4413-2

I. ①骨… II. ①肖… III. ①骨髓增生异常—综合征—诊疗 IV. ①R551.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 099717 号

骨髓增生异常综合征肖志坚2018观点

策划编辑: 李 丹 责任编辑: 戚红丹 李 丹 责任校对: 张明噪 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882870 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官 方 网 址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京虎彩文化传播有限公司

版 次 2018年8月第1版 2018年10月第3次印刷

开 本 710×1000 1/16

字 数 50千

印 张 6

书 号 ISBN 978-7-5189-4413-2

定 价 68.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

序

Foreword

韩启德

欧洲文艺复兴后，以维萨利发表《人体构造》为标志，现代医学不断发展，特别是从19世纪末开始，随着科学技术成果大量应用于医学，现代医学发展日新月异，发生了根本性的变化。

在过去的一个世纪里，我国现代化进程加快，现代医学也急起直追。但由于启程晚，社会经济发展落后，在相当长的时期里，我国的现代医学远远落后于发达国家。记得20世纪50年代，我虽然生活在上海这个最发达的城市里，但是母亲做子宫切除术还要到全市最高级的医院才能完成；我

患猩红热继发严重风湿性心包炎，只在最严重昏迷时用过一点青霉素。20世纪60—70年代，我从上海第一医学院毕业后到陕西农村基层工作，在很多时候还只能靠“一根针，一把草”治病。但是改革开放仅仅30多年，我国现代医学的发展水平已经接近发达国家。可以说，世界上所有先进的诊疗方法，中国的医生都能做，有的还做得更好。更为可喜的是，近年来我国医学界开始取得越来越多的原创性成果，在某些点上已经处于世界领先地位。中国医生已经不再盲从发达国家的疾病诊疗指南，而能根据我们自己的经验和发现，根据我国自己的实际情况制定临床标准和规范。我们越来越有自己的东西了。

要把我们“自己的东西”扩展开来，要获得越来越多“自己的东西”，就必须加强学术交流。我们一直非常重视与国外的学术交流，第一时间掌握国外学术动向，越来越多地参与国际学术会议，有了“自己的东西”也总是要在国外著名刊物去发表。但与此同时，我们更需要重视国内的学术交流，第一时间把自己的创新成果和可贵的经验传播给国内同行，不仅为加强学术互动，促进学术发展，更为学术成果的推广和应用，推动我国医学事业发展。

我国医学发展很不平衡，经济发达地区与落后地区之间差别巨大，先进医疗技术往往只有在大城市、大医院才能开展。在这种情况下，更需要采取有效方式，把现代医学的最新进展以及我国自己的研究成果和先进经验广泛传播开去。

基于以上考虑，科学技术文献出版社精心策划出版《中国医学临床百家》丛书。每本书涵盖一种或一类疾病，由该疾病领域领军专家撰写，重点介绍学术发展历史和最新研究进展，并提供具体临床实践指导。临床疾病上千种，丛书拟以每年百种以上规模持续出版，高时效性地整体展示我国临床研究和实践的最高水平，不能不说是一个重大和艰难的任务。

我浏览了丛书中已经完稿的几本书，感觉都写得很好，既全面阐述有关疾病的基本知识及其来龙去脉，又介绍疾病的最新进展，包括笔者本人及其团队创新性观点和临床经验，学风严谨，内容深入浅出。相信每一本都保持这样质量的书定会受到医学界的欢迎，成为我国又一项成功的优秀出版工程。

《中国医学临床百家》丛书出版工程的启动，是我国现

代医学百年进步的标志，也必将对我国临床医学发展起到积极的推动作用。衷心希望《中国医学临床百家》丛书的出版取得圆满成功！

是为序。

肖志坚

作者简介

Author introduction

肖志坚，主任医师，教授，博士生导师。现任中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）副院（所）长，骨髓增生异常综合征诊疗中心主任。担任中华医学会血液学分会秘书长，中国医药生物技术协会精准医疗分会副主任委员，海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会副主任委员，中国病理生理学会实验血液学专业委员会，中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员，《中华血液学杂志》《国际输血及血液学杂志》《白血病·淋巴瘤》杂志副主编，“Blood Review”“Gene, Chromosomes and Cancer”等杂志编委。

主攻研究方向为髓系肿瘤，特别是骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤的发病分子机制和临床诊治新策略。已承担卫生行业科研专项、国家自然科学基金重点项目等国家及省部级课题 20 项，获得国家科学技术进步奖二等奖 1 项，省部级科技成果共 8 项。

于国内核心期刊发表论文 300 余篇，在“Blood”“Leukemia”等杂志发表 SCI 收录论文 80 余篇。主编专著 4 部，

参编中文专著 12 部、英文专著 1 部。获得“新世纪百千万人才工程”国家级人选，获得中华人民共和国原卫生部“有突出贡献的中青年专家”“国务院政府特殊津贴专家”和“全国优秀科技工作者”等荣誉称号。

前言

Preface

距“难治性贫血”概念的提出已有八十年了，但医学界对骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndromes, MDS）的了解尚不深入。我国在这方面起步更晚，1979年郝玉书教授首次在国内介绍了MDS（当时称“白血病前期”），在杨崇礼教授和郝玉书教授的领衔下，我国在20世纪80年代开启了MDS的相关研究。中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）率先在国内成立了第1个“骨髓增生异常综合征诊疗中心”，并于2008年由国际MDS基金会授予“MDS卓越中心（MDS Center of Excellent）”称号。

这本图书的编写结合文献和编者对MDS的理解，突出了以下几个特点：其一，重点对我国血液科医师对MDS理解存在的可能“误区”，如“dysplasia”的含义、“MDS是一种髓系肿瘤”同时又是“一种骨髓衰竭性疾病”等问题进行了阐释；

其二，随着2代测序技术在临床的应用，对MDS的基因突变谱系的研究得出了解析，围绕基因突变作为单克隆造血分子标志，近年关于MDS的诊断与分型有了长足的进步，但也提出了新的挑战，据此，对新近提出的“CHIP”“CCUS”等新概念，以及“MDS最低诊断标准”的更新、“WHO（2016）MDS诊断标准”“基因突变与MDS预后”“基因突变与疗效预测”和“MDS分子靶向治疗临床试验”等进展作了悉数介绍；其三，关于治疗，强调了“规范”二字。

由于本人知识有限，“观点”选择上也不可避免地局限于个人对MDS的理解而带来的偏颇，文字表述也可能不尽准确臻善，敬请读者斧正。

肖志坚

目 录

Contents

什么是骨髓增生异常综合征：旧瓶装新酒 / 001

1. “骨髓增生异常综合征”定名简史 / 001
2. 世界卫生组织对 MDS 的定义原理 / 002
3. 从 dysplasia 来理解 myelodysplasia 的含义 / 003
4. 从世界范围内来看 MDS 的发病率 / 003
5. MDS 患者亚洲人群的中位发病年龄真的比白种人低吗？ / 004
6. MDS 的可能致病因素 / 004

MDS 发病机制研究 / 006

7. MDS 的细胞系和动物模型 / 006
8. MDS 是一种髓系恶性肿瘤 / 007
9. MDS 是一种骨髓衰竭性疾病 / 008

骨髓增生异常综合征的精准诊断 / 010

10. MDS 的诊断分型简史 / 010
11. 细胞形态学是 MDS 诊断的基石 / 012
12. 骨髓活检在 MDS 诊断中作用 / 014
13. 细胞遗传学检测与 MDS 诊断 / 016
14. 流式细胞术免疫表型分析在 MDS 诊断中地位 / 017

- 15. MDS 的基因突变谱系与特征 / 019
- 16. 潜质未定的克隆性造血新概念的提出 / 021
- 17. 意义未定的特发性血细胞减少 / 021
- 18. 克隆性意义未定的血细胞减少 / 022
- 19. 低增生性 MDS 与再生障碍性贫血的鉴别诊断之我见 / 023
- 20. MDS 的最低诊断标准的更新 / 024
- 21. MDS 的 FAB 分型 / 025
- 22. MDS 的 WHO 分型 / 026

骨髓增生异常综合征的预后：制定治疗策略的基础 / 030

- 23. 国际预后积分系统 / 030
- 24. 修订的国际预后积分系统 / 031
- 25. WHO 分型为基础的预后积分系统 / 032
- 26. 基因突变与 MDS 预后 / 034

骨髓增生异常综合征的治疗策略制定 / 035

- 27. MDS 的治疗策略 / 035
- 28. 合并疾病评估系统 / 036

MDS 的最佳支持治疗 / 037

- 29. MDS 的一般支持治疗 / 037
- 30. MDS 患者接受去铁治疗的可能获益 / 038
- 31. 哪些患者应考虑去铁治疗？ / 039
- 32. 去铁胺的使用方法 / 039

33. 地拉罗司的使用方法 / 040

34. 细胞因子治疗 MDS / 040

MDS 的免疫抑制剂和免疫调节剂治疗 / 042

35. 应用免疫抑制剂治疗 MDS / 042

36. 应用来那度胺治疗 5q - 综合征 / 043

表观遗传学治疗药物 / 045

37. 地西他滨治疗 MDS 的推荐治疗方案 / 045

38. 地西他滨治疗 MDS 的中国多中心研究结果 / 046

39. 中国医学科学院血液病医院 MDS 诊疗中心应用地西他滨治疗

MDS-RAEB 经验总结 / 047

40. 低剂量地西他滨给药方案 / 047

41. 阿扎胞苷治疗 MDS 的推荐方案 / 048

42. 应用阿扎胞苷治疗 MDS 的中国多中心研究 / 049

43. 表观遗传学治疗药物的疗效预测模式 / 050

单药或联合化疗治疗 MDS / 052

44. 小剂量美法仑的治疗方案 / 052

45. 小剂量阿糖胞苷为基础的治疗方案 / 053

46. 地西他滨单药与 CAG/HAG 方案治疗 MDS-RAEB 的比较 / 054

47. 急性髓系白血病样化疗 / 055

骨髓增生异常综合征的造血干细胞移植 / 056

- 48. 造血干细胞移植应作为每个 MDS 患者总体治疗的组成部分来加以考虑 / 056
- 49. 什么时候接受 allo-HSCT 较为合适呢? / 057
- 50. 患者是否需要接受移植前桥接治疗? / 058
- 51. 如何选择供体? / 058
- 52. 清髓性预处理方案和减低剂量的预处理方案 / 060
- 53. 如何选择造血干细胞来源? / 060
- 54. HSCT 的疗效如何? / 061
- 55. 基因突变在 MDS 造血干细胞移植中应用 / 062

骨髓增生异常综合征的新治疗 / 064

- 56. 骨髓增生异常综合征的分子靶向治疗 / 064
- 57. 骨髓增生异常综合征的免疫治疗 / 066

骨髓增生异常综合征的疗效判断标准 / 068

- 58. MDS 的疗效判断标准 / 068

我是如何治疗骨髓增生异常综合征的：病例分享 / 071

- 病例 1：较低危组患者的治疗 / 071
- 病例 2：较高危组患者的治疗 / 074

参考文献 / 076**出版者后记 / 079**

什么是骨髓增生异常综合征：旧瓶装新酒

1. “骨髓增生异常综合征”定名简史

1938 年，Rhoad 和 Barker 首次提出难治性贫血（refractory anemia, RA）的概念，当时是指那些“造血素”治疗无效的贫血。1942 年 Grüneberg 首次描述了铁粒幼红细胞（sideroblast）。1956 年，Bjorkman 报道了 4 例特发性获得性铁粒幼红细胞性贫血（idiopathic acquired sideroblastic anemia, IASA）。1953 年，Block 提出了白血病前期（preleukemia, PL）的概念，在随后的报道中，白血病前期主要包括法国 Dreyfus 等提出的伴原始细胞增多的难治性贫血（RA with an excess of blast, RAEB）和美国 Lichtman 等提出的慢性粒单核细胞白血病（chronic myelomonocytic leukaemia, CMML）。1976 年，法美英（France-America-British, FAB）协作组急性白血病分型建议中将骨髓造血异常综合征（dysmyelopoietic syndrome）附录其中，该综

合征包括 RAEB 和 CMML 两个亚型。1982 年, FAB 协作组基于 RA、IASA、RAEB 和 CMML 的共同特点——“血细胞减少 (cytopenia)”和造血细胞“发育异常 (dysplasia)”, 使用骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 作为定名, 在其分型建议中除前述疾病基础上, 基于当时急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 已进入联合化疗时代, 但支持治疗较差, 化疗的治疗相关风险较高, 为了给医师一个“等待和观察”的“灰区”, 增加了“RAEB-t”这一新的亚型。

2. 世界卫生组织对 MDS 的定义原理

世界卫生组织 (WHO) 淋巴和造血组织肿瘤分型方案中对 MDS 的定义为: MDS 是一组克隆性造血干细胞疾病, 其特征是血细胞减少, 髓系细胞一系或多系发育异常, 无效造血, 以及演变为 AML 的风险增高。从该定义中可以看出, MDS 的主要病理生理本质是: ①起源于造血干细胞的克隆性疾病; ②粒系、红系和巨核细胞系一系或多系发育异常; ③无效造血 (ineffective haematopoiesis)。

MDS 的临床表现主要是外周血一系或多系血细胞计数减少及由此导致的症状和体征, 疾病结局是骨髓衰竭或演变为 AML。