

文章编号: 1004-0374(2013)01-0078-06

# 骨髓增生异常综合征血管新生及抗血管新生治疗研究

张翔, 叶宝东, 周郁鸿\*

(浙江中医药大学附属第一医院, 杭州 310006)

**摘要:** 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 为临床难治的血液系统疾病, 骨髓血管新生参与其部分发病机制。目前已对 MDS 骨髓血管新生调节机制进行了一定的研究, 并开展临床试验对各类抗血管新生药物在该病中的治疗作用进行评价, 将回顾 MDS 相关的血管新生及抗血管新生治疗, 以开拓 MDS 临床治疗的思路。

**关键词:** 骨髓增生异常综合征; 血管新生; 抗血管新生治疗

中图分类号: Q463; R551.3

文献标志码: A

## Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in myelodysplastic syndromes

ZHANG Xiang, YE Bao-Dong, ZHOU Yu-Hong\*

(First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract:** Myelodysplastic syndromes(MDS) is a heterogeneous group of diseases with bone marrow failure, clonal proliferation, and high risk transforming to acute myeloid leukaemia, but lack of effective treatments for all patients leads to a difficult problem for clinicians. Angiogenesis plays a part role in its pathogenesis, which forms more microvessel niches for MDS stem cells self-renewal and clonal proliferation, so anti-angiogenic therapy may block the progression of MDS through cutting off interaction between stem cells and microvessel endothelial cells. The mechanism of angiogenesis regulation on MDS has been referred to by many researchers and clinical trials for evaluating effects of anti-angiogenic drugs on MDS are carried out now. Though the results may be disappointing, angiogenesis is still a moving target for treatments and combined therapy consisting of anti-angiogenic drugs may work in further researchs. This review focused on angiogenesis and anti-angiogenic therapy in MDS, hoping that it will broad thinking of clinicians and make a breakthrough in treatments.

**Key words:** myelodysplastic syndromes; angiogenesis; anti-angiogenic therapy

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病, 目前发病机制尚不明确。临床采用的是基于国际预后积分系统 (international prognostic scoring system, IPSS) 危险度评分的分层治疗策略; 然而, 总体疗效仍不理想, 即使 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 抑制剂的总体反应率仍在 30% 以下, 仍提示其他多种机制参与 MDS 的发生与发展。血管新生为实体肿瘤生长、侵袭的必要条件, 近年来骨髓血管新生在血液系统肿瘤发病中的作用已被证实, 成为治疗的一个重要靶点。研究发现骨髓血管新生参与 MDS 的部分发病机制, 为

MDS 的临床治疗提供了新的思路和靶点。

### 1 骨髓血管新生机制

骨髓血管新生在血液系统恶性肿瘤发病中的作用逐渐受到重视, 尤其在多发性骨髓瘤和白血病的研究中涉及较多。实体肿瘤大多在某一阶段呈血管

收稿日期: 2012-07-12; 修回日期: 2012-09-26

基金项目: 浙江省高校重中之重学科建设(1506006); 中华医学会分子生物学临床应用研究专项资金(CAMB-042010)

\*通信作者: E-mail: zyhblood@163.com; Tel: 0571-86620325

依赖生长,其微血管壁存在血管镶嵌或者血管拟态的现象,且形态和结构严重紊乱,失去调节血流作用,导致肿瘤进展;而血液系统肿瘤的骨髓微血管则以成熟血管及动静脉短路形成增多、血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)归巢定居于骨髓血管龕为特点,然而,血管壁的组成是否存在异常和血管形态是否存在畸形等问题在目前的研究中尚未涉及。最新研究认为,骨髓源性EPC亦参与骨髓微血管形成,故血液系统肿瘤骨髓微血管密度(microvessel density, MVD)增高还涉及血管发生机制。骨髓血管新生受到诸多调控因子的调节,其中正调控因子主要有VEGF、bFGF、HGF、PDGF、EGF、IGF等,负调控因子有Thrombospondin、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、angiostatin、endostatin等<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为最主要的正调控因子,目前大部分抗血管新生治疗都以VEGF及其相关信号转导通路为靶点。VEGF有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D及PIGF等5个亚型,而血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)为受体酪氨酸激酶,有VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3等3个亚型,其中VEGF-A和VEGFR-2在肿瘤血管新生调节中起重要作用。VEGF基因表达受多种因素调节,其中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是最强的正调控因素,Ras、C-myc、Myb、V-src、Nox-1等基因突变可间接上调VEGF表达,且目前研究认为COX-2、PGE2、雌激素、雄激素在不同的环境下对VEGF-A亦有上调作用<sup>[2]</sup>。VEGF和VEGFR结合后可激活下游RAS/RAF/ERK/MEK、p38MAPK、PI3K/Akt/mTOR或eNOS、PKC等信号通路,促进内皮细胞的生存、增殖、迁移,VEGFR信号通路和Wnt、Notch等通路的相互作用亦可影响血管新生。骨髓血管新生以VEGF为核心,然而,其属原发还是继发改变尚有争议,但并不妨碍其成为治疗的重要靶点,目前已针对VEGF的整个调节过程及其下游信号通路开发了诸多抗血管新生制剂,为临床新的治疗策略制定提供了工具。

## 2 MDS与骨髓血管新生

骨髓血管新生参与MDS部分发病机制,研究证实MDS患者骨髓MVD水平相比于正常人增高,但低于急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)及骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm,

MPN),依据法-美-英(French-American-Britain, FAB)分型,RAEB-t、CMML的MVD较RA、RAS及RAEB增高明显<sup>[3]</sup>;而依据白血病转化危险度,高危MDS(RAEB、RAEB-t、CMML)患者MVD水平较低危(RA、RAS)患者增高显著<sup>[4]</sup>;然而,目前研究并不支持MVD和IPSS积分有意义相关,故MVD不是总体生存率的独立预后因素<sup>[5]</sup>。有学者进一步观察MDS骨髓微血管形态发现,微血管尺寸相关参数可影响患者生存率,其中MVD和微血管形状相关参数可影响患者的无进展生存率<sup>[6]</sup>。骨髓MVD受促血管新生和抗血管新生因子的调控,其中VEGF、bFGF、HGF、TNF- $\alpha$ 、ANG、IL-6、内皮抑素等<sup>[4,7-9]</sup>在MDS骨髓血管新生中起到重要作用,其中Ang-1<sup>[10]</sup>、IL-6<sup>[4]</sup>则为MDS的独立预后因素,高表达的患者则更容易进展为AML,且生存期更短;高血浆内皮抑素水平<sup>[8]</sup>则和MDS的不良预后相关,具体机制尚不明确;而其他促血管新生因子的表达水平对患者生存无影响。近年研究发现,低危MDS患者中基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)表达和CD34<sup>+</sup>细胞凋亡相关,而高危MDS患者中C-X-C趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor, CXCR4)表达和VEGF水平相关,提示SDF-1/CXCR4轴参与MDS血管新生,且在疾病进展中发挥一定作用<sup>[11]</sup>。然而,Keith等<sup>[12]</sup>发现MDS进展为AML时,骨髓MVD出现降低,且低于原发AML,可能和患者骨髓TGF- $\beta$ 表达水平增高有关,故对于MDS/AML患者抗血管新生治疗应慎重。总体来看,骨髓血管新生参与MDS的发病机制,但目前存在不同的学说:一种看法认为MDS发病早期血管新生相对不足导致骨髓有核细胞过度凋亡,而后期则为缺氧的继发反应<sup>[13]</sup>;另一种看法则认为对于抗血管新生治疗有反应者则属原发改变,而无反应者则属继发改变<sup>[14]</sup>。就目前临床研究现状来看,骨髓血管新生并不是MDS的主要发病机制,且并不支持其为预后的独立因素,故抗血管新生治疗单独应用于MDS治疗缺乏强有力的依据,但可以作为其他治疗的辅助发挥治疗作用。

## 3 MDS抗血管新生治疗

目前血管新生抑制剂常分为以下五类:(1)兼具抗血管新生作用的免疫调节剂(immunomodulatory drug, IMiD);(2)VEGF单抗;(3)VEGFR受体酪氨酸激酶抑制剂(receptor tyrosine kinase inhibitor, RTKI);(4)促血管新生因子上游信号分子抑制剂等;(5)内

皮细胞活性抑制剂。目前沙利度胺、雷那度胺在 MDS 治疗中应用最为广泛, 而贝伐珠单抗和 RTKI 治疗 MDS 尚处于临床研究。

### 3.1 沙利度胺、雷那度胺

沙利度胺及其衍生物雷那度胺作为免疫调节剂兼具抗血管新生作用, 目前雷那度胺已经作为 MDS-5q- 综合征的首选治疗药物。沙利度胺治疗 MDS 作用机制尚不明确, 其抗血管新生作用主要通过抑制 bFGF 实现; 雷那度胺则具有免疫调节、支持红系造血、改善骨髓基质细胞黏附功能、抗炎及抗血管新生作用, 且能够抑制含有 del5q 异常的细胞的增殖。IMiD 原则上是用于低危 MDS 的治疗, 但现在研究发现雷那度胺对于高危 MDS 及 MDS/AML, 无论是否含有 del5q 异常, 单药或者联合 DNMT 或小剂量化疗均有一定的治疗作用, 单药治疗的作用主要体现在促进红系造血, 而联合治疗的目标则是争取获得 CR 或 PR。从目前研究现状看, 直接在 MDS 中评价 IMiD 抗血管新生作用的研究较少。Zorat 等<sup>[13]</sup>对沙利度胺治疗 MDS 抗骨髓血管新生方面作用进行了正面评价, 发现治疗前骨髓 MVD 和 TGF- $\beta$ 、血清 TNF- $\alpha$  明显高于对照组, 治疗后 TGF- $\beta$  明显降低, 有治疗反应的患者中治疗前血红蛋白水平和血清 VEGF 水平关系密切; 而 IL-6、bFGF 则未有统计学意义。由此可见, VEGF 可以作为预测治疗反应的工具, 而 TGF- $\beta$  很可能是该药抗血管新生的一个重要靶点。Bouscary 等<sup>[14]</sup>研究发现, 沙利度胺治疗低危 MDS 有效患者的血清 VEGF 水平较无反应者高, 而在治疗后 MVD 则出现增高, 表明在低危 MDS 中该药更多的是通过调节免疫, 降低骨髓有核细胞的凋亡来实现治疗作用。

### 3.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗已被批准为转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、转移性肾癌等的一线治疗药物, 而治疗 MDS 的报道较为少见。一项多中心 II 期临床试验<sup>[15]</sup>表明, 贝伐珠单抗治疗 MDS-RAEB-1 及 RAEB-2 患者具有良好的耐受性, 可有效降低血清 VEGF 水平及骨髓 MVD; 然而, 只有 1 例患者达到血液学缓解并脱离输血, 可见单药治疗难以达到缓解, 故临床可考虑多药联合运用, 尤其对于高危 MDS 患者, 贝伐珠单抗和 DNA 去甲基化药物联用的临床研究值得期待。

### 3.3 酪氨酸激酶抑制剂

RTKI 在实体肿瘤治疗中应用较多, 而在 MDS

中运用较少, 目前已开展相关临床研究, 对 RTKI 在该病治疗中的作用及地位进行探索。SU5416 为靶向于 VEGFR-2、c-kit、FLT3 的 RTKI。一项多中心 II 期临床研究显示<sup>[16]</sup>单药治疗难治性 MDS 患者 22 例, 然而只有 1 例获得 PR, 而另外 2 例 PR 及 1 例血液学改善的 AML 患者均为 MDS/AML。总体来看该药治疗 MDS 生存期延长不如 AML 明显, 不良反应较多, 故该药可能更加适合于难治性 AML, 尤其是 MDS/AML 的治疗。PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) 可靶向于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、c-kit 等, 一项 I 期临床研究<sup>[17]</sup>显示 PTK/ZK 联合化疗治疗 AML 以及高危 MDS 具有良好的耐受性, AML 的 CR 率为 29.4%(5/17), 而 MDS 患者无治疗反应。AG-013736 作用靶点与 PTK/ZK 相似。一项 II 期临床研究<sup>[18]</sup>显示对于老年预后不良的 MDS 患者, 该药单药治疗有一定的稳定病情作用, 但并不能获得缓解。索拉非尼为 RAF 激酶抑制剂, 主要作用于 RAF/MEK/ERK 信号通路, 兼具 VEGFR-2、c-KIT、FLT3 抑制活性。一项 I 期临床研究<sup>[19]</sup>显示该药治疗 65 岁以上的初治 MDS 或 MDS/AML 并不能获得 CR, 相反对于具有 FLT3-ITD 的 AML 具有良好疗效, 故该药的靶向性较强, 对于 FLT3-ITD 阳性的 MDS 或 AML 患者可以考虑应用。现有治疗 MDS 的 RTKI 除 SU5416 外大多具有良好的耐受性, 但单药治疗的整体疗效不佳, PTK/ZK 联合化疗仍对 MDS 无效: 一方面说明了骨髓血管新生只参与了 MDS 部分的发病机制; 另一方面则提示 VEGF/VEGFR 途径在 MDS 骨髓微血管调节中并不起主要作用。发现 SU5416 对于 MDS/AML 有一定的疗效, 为临床治疗提供了思路。

### 3.4 促血管新生因子上游信号分子抑制剂

VEGF 基因的表达、自分泌及旁分泌受多种因素的调节, 其中组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylases inhibitor, HDACi)、雷帕霉素受体抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)、蛋白酶体抑制剂等 3 类药物可以通过调节 VEGF 上游信号分子活性, 进而间接影响 VEGF 发挥作用, 起到抗血管新生作用。

#### 3.4.1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白乙酰化酶和 HDAC 与 HIF- $\alpha$  的转录后修饰有关, 多种肿瘤高表达 HDAC 并直接或间接调节 HIF- $\alpha$  活性, HDACi 可以此为靶点降低 VEGF 及 FGF、angiopoietin、eNOS 等表达, 进而起到抗血管新生作用; 然而一项体外研究<sup>[20]</sup>发现 HDACi

可以通过上调人脐静脉内皮细胞  $\beta$ -catenin 及 p-ERK1/2 表达促进血管新生,并不支持 HDACi 作为抗血管新生剂,故临床使用仍要抱以谨慎的态度。最新两项分别关于 HDACi belinostat<sup>[21]</sup> 和 panobinostat<sup>[22]</sup> 单用治疗 MDS 的 II 期临床研究发现,两项研究分别只有 1 例患者获得血液学改善 (hematology improve, HI),故单用 HDACi 治疗 MDS 收效甚微,而 AML 疗效稍好,但多数仍只能获得 HI<sup>[23]</sup>。有一项研究<sup>[24]</sup> 联合 DNMTi 胍屈嗪和 HDACi 丙戊酸钠治疗 MDS 12 例,总有效率达 50%(6/12),且毒副作用较低,故临床两类表观修饰抑制剂联合治疗有良好的前景。Fabre 等<sup>[25]</sup> 研究发现, DNMTi 和 HDACi 可以通过促进 IKK $\alpha$ / $\beta$  磷酸化进而抑制 NF- $\kappa$ B 活性,并不是通过表观修饰抑制骨髓原始细胞增殖,从而阐述了该类药物作用的新机制,由此可见,在 HDACi 治疗高危 MDS 时,该机制起到重要作用。

### 3.4.2 雷帕霉素受体抑制剂

PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以通过 HIF-1 $\alpha$  依赖和非依赖途径调节 VEGF 的分泌,进而调节血管新生。研究发现 Akt/mTOR 信号通路在高危 MDS 患者中过度激活, mTORi 可以抑制该类患者 CD33<sup>+</sup> 细胞的增殖。体外研究发现其可能通过 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 阻滞、诱导凋亡、增高 PTEN 及减低 mTOR 表达,进而下调 PI3K/Akt/mTOR 水平,起到抑制高危 MDS 患者原始细胞增殖的作用,且 GSTT-1 突变型对 mTORi 敏感。目前尚未有 mTORi 治疗 MDS 专门的临床研究,仅有少数例数在非单一病种的研究中涉及。一项 deforolimus 治疗难治复发血液系统肿瘤的 II 期临床研究<sup>[26]</sup> 包含了 2 例 MDS 患者,1 例维持疾病稳定,另 1 例则疾病进展。另一项关于 everolimus 治疗难治复发血液系统肿瘤的 I/II 期临床研究<sup>[27]</sup> 涉及 5 例 MDS 患者,2 例 RAEB-1 患者获得 HI,1 例 RAS 减少输血。因此, mTORi 更适合于难治复发高危 MDS 患者的治疗,但单药治疗的效果有限,只能以 HI 为目标,故以后可考虑联合用药,尤其是和 DNMTi 的联合值得尝试。

### 3.4.3 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体抑制剂硼替佐米目前已是多发性骨髓瘤治疗的一线用药,研究发现其不但可直接作用于肿瘤细胞,且可以影响肿瘤相关的血管新生,具体机制尚不明确,但可能与抑制 NF- $\kappa$ B 激活,促进 cyclinB1 及 cdc/cyclinB 过表达,进而引起血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)G<sub>2</sub>/M 期阻滞,降低其 VEGF、IL-6、IGF-I、Ang1、Ang2 分泌等有关,且 HIF-1 $\alpha$

的表达水平决定 EC 对硼替佐米的敏感性。硼替佐米可以通过降低 PI3K/AKT 信号通路的激活和抑制 NF- $\kappa$ B 活性,进而改变 bcl-2/bax 和 FLIPL/FLIPS 比例诱导 MUTZ-1 细胞株的凋亡<sup>[28]</sup>。近年开展了硼替佐米联合大剂量 Ara-c 治疗中危 -2 及高危 MDS 的 I/II 临床试验<sup>[29]</sup>,总反应率为 28% (12/43),分析发现初治患者的反应率较高,可达到 36% (12/33),提示该方案对于初治 MDS 患者获益更大,较单用大剂量 Ara-c 治疗更有可能改变疾病预后。该类药物对于肿瘤细胞及血管内皮细胞的双重作用值得关注,提示其对肿瘤骨髓微环境具有一定的干预作用,可以成为一种微环境的调节剂应用于临床。

### 3.5 法尼基转移酶抑制剂(farnesyltransferase inhibitor, FTI)

法尼基化是许多胞内蛋白重要的转录后修饰过程,设计之初认为该类药物可以抑制突变型 Ras 的法尼基化,进而起到抑制肿瘤细胞增殖,但体外及临床研究发现其靶向性并不是那么强, Ras 是否存在突变并不影响其临床疗效<sup>[30]</sup>,同时还存在抗血管新生作用,可能和抑制血管内皮细胞的 MAPK 和 PI3K/AKT/eNOs 通路、抑制 cyclinD1 表达、上调 p21 及 p27 水平有关,同时可降低细胞因子 VEGF、bFGF 和 IL-8 水平。目前 tipifarnib 和 lonafarnib 治疗 MDS 的临床研究较多。Tipifarnib 单药治疗 MDS 的 I 期<sup>[31]</sup> 和 II 期<sup>[32]</sup> 临床试验发现 300 mg bid po 为耐受剂量,然总体反应率不足 30%,隔周 600 mg bid po 仍未改善<sup>[33]</sup>。最新一项多中心 II 期临床研究发现,其对于中危及高危 MDS 患者总体缓解率可达 32%<sup>[34]</sup>,故对于低危患者使用该药获益并不大。Lonafarnib 单药治疗虽然耐受性好,但是临床疗效有限<sup>[35]</sup>,总有效率亦不足 19%<sup>[36]</sup>。总体来讲,并不推荐单用 FTI 治疗 MDS,且是否存在 Ras 突变并不是使用该药的指征,未来应该着重于在现有分层治疗的基础上联合 FTI 治疗研究。虽然 FTI 在体外研究发现有抗血管新生作用,但是在人体中并未得到正面评价,在 MDS 治疗中其具体机制是否和抗血管新生有关尚待确认。

总体来讲,上述五类药物中除 IMiD 外均以 VEGF/VEGFR 为靶点,其中 VEGF 单抗靶向性最强,可直接结合并通过单核-巨噬系统消除血浆中的 VEGF,起到抑制血管新生作用,故可以作为抗 VEGF/VEGFR 轴治疗的首选。而 RTKI 作用较为广泛,除主要靶向于 VEGFR 的不同亚型外,还可抑制 PDGFR、c-kit 等的活性,通过抑制 VEGFR 活性,

进而阻断其信号后通路的激活,发挥抑制血管内皮细胞生存、增殖、迁移的作用,可以通过多靶点抑制血管新生,但治疗效果受血管内皮细胞 VEGFR 各亚型的表达强度影响,如何寻找用药依据并合理选择不同的 RTKI 是临床应用的难点。mTORi、HDACi、蛋白酶体抑制剂通过调节 HIF-1 $\alpha$  活性间接影响 VEGF 分泌,其作用靶点位于 VEGF/VEGFR 轴前,并不直接抑制该轴的活性,且该类药物并不以抗血管新生为主要抗肿瘤机制,故该类药物存在对 VEGF/VEGFR 轴作用强度不足、作用不够直接的缺陷,但是抗血管新生作用可成为该类药物抗肿瘤的一种辅助作用。FTI 的作用靶点位于 VEGF/VEGFR 轴之后,作用于其信号后 RAS/RAF/ERK/MEK 通路;然而,VEGFR 受体后存在多条促增殖迁移通路,单纯抑制该通路容易引起其他通路的代偿性激活,故单用该药效果有限。从目前的研究现状来看,IMiD 已经成为 MDS 临床治疗的常规用药,但其更多的是发挥免疫调节作用治疗低危 MDS;而真正意义的抗血管新生治疗制剂 VEGF 单抗及 RTKI 尚未真正用于 MDS 临床。从前期临床试验来看更趋向于和其他机制的药物联合应用,未来可展开 DNMTi 或小剂量化疗联合该类药物治疗中高危 MDS 的临床试验,可能会有所突破。

#### 4 目前研究不足及展望

从目前的研究进展来看,抗骨髓血管新生治疗在 MDS 中的应用结果令人失望,一方面与 MDS 的发病机制较为复杂有关,血管新生并不是 MDS 的主要发病机制;另一方面与入组患者选择有关,该疗法并不是目前的主流疗法,故更多的是难治愈患者进行该类药物的临床试验。但是这些研究本身也存在一定的不足,大多研究并未正面对该药抗骨髓血管新生效果进行评价,未对治疗前后 MVD 及相关细胞因子的变化进行对比,因此,很难确认此类药物在 MDS 治疗中具体是何机制发挥作用。从骨髓血管新生机制研究看,目前侧重于调节因子变化及内皮细胞功能的研究,而很少直接对骨髓微血管这个整体的形态及功能深入探索,故无法比较与实体肿瘤微血管的异同,也无法确认是否存在血管镶嵌或血管拟态等现象。综上所述,我们认为未来临床研究应该重视骨髓微血管改变的监测,现在已有报道使用 MRI<sup>[37]</sup> 对骨髓血管新生进行检测,为临床提供了一个有效的评价手段,有助于对抗骨髓血管新生药物的正面评价;同时正确定位该类药

物的地位,加强联合目前公认疗法的临床研究,以提高临床整体疗效;而在基础研究中,应对骨髓微血管整体的形态、结构、组成等进行深入研究,以便更好地理解血管新生在血液系统肿瘤中的作用。虽然目前抗血管新生治疗在 MDS 中的起效甚微,但是并不妨碍探索其在 MDS 发病中的作用,为该病的机制研究提供新的线索。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dong X, Han ZC, Yang R. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(2): 105-18
- [2] Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(4): 549-80
- [3] Pruneri G, Bertolini F, Soligo D, et al. Angiogenesis in myelodysplastic syndromes. *Br J Cancer*, 1999, 81(8): 1398-401
- [4] Alexandrakis MG, Passam FH, Pappa CA, et al. Relation between bone marrow angiogenesis and serum levels of angiogenin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 2005, 29(1): 41-6
- [5] Lundberg LG, Hellström-Lindberg E, Kanter-Lewensohn L, et al. Angiogenesis in relation to clinical stage, apoptosis and prognostic score in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 2006, 30(3): 247-53
- [6] Korkolopoulou P, Apostolidou E, Pavlopoulos PM, et al. Prognostic evaluation of the microvascular network in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2001, 15(9): 1369-76
- [7] Alexandrakis MG, Passam FH, Pappa CA, et al. Serum evaluation of angiogenic cytokine basic fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor and TNF- $\alpha$  in patients with myelodysplastic syndromes: correlation with bone marrow microvascular density. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18(2): 287-95
- [8] Lai R, Estey E, Shen Y, et al. Clinical significance of plasma endostatin in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 2002, 94(1): 14-7
- [9] Wimazal F, Krauth MT, Vales A, et al. Immunohistochemical detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes: correlation between VEGF expression and the FAB category. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(3): 451-60
- [10] Cheng CL, Hou HA, Jhuang JY, et al. High bone marrow angiopoietin-1 expression is an independent poor prognostic factor for survival in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Cancer*, 2011, 105(7): 975-82
- [11] Zhang Y, Zhao H, Zhao D, et al. SDF-1/CXCR4 axis in myelodysplastic syndromes: correlation with angiogenesis and apoptosis. *Leuk Res*, 2012, 36(3): 281-6
- [12] Keith T, Araki Y, Ohayagi M, et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukaemia. *Br J Haematol*, 2007, 137(3): 206-15

- [13] Zorat F, Shetty V, Dutt D, et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 2001, 115(4): 881-94
- [14] Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *Br J Haematol*, 2005, 131(5): 609-18
- [15] Legros L, Slama B, Karsenti JM, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with excess of blasts by bevacizumab is well tolerated and is associated with a decrease of VEGF plasma level. *Ann Hematol*, 2012, 91(1): 39-46
- [16] Giles FJ, Stopeck AT, Silverman LR, et al. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2003, 102(3): 795-801
- [17] Roboz GJ, Giles FJ, List AF, et al. Phase I study of PTK787/ZK 222584, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 2006, 20(6): 952-7
- [18] Giles FJ, Bellamy WT, Estrov Z, et al. The anti-angiogenesis agent, AG-013736, has minimal activity in elderly patients with poor prognosis acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Leuk Res*, 2006, 30(7): 801-11
- [19] Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(2): 252-60
- [20] Jin G, Bausch D, Knightly T, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance endothelial cell sprouting angiogenesis *in vitro*. *Surgery*, 2011, 150(3): 429-35
- [21] Cashen A, Juckett M, Jumonville A, et al. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) for the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). *Ann Hematol*, 2012, 91(1): 33-8
- [22] Dimicoli S, Jabbour E, Borthakur G, et al. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*, 2012, 87(1): 127-9
- [23] Stintzing S, Kemmerling R, Kiesslich T, et al. Myelodysplastic syndrome and histone deacetylase inhibitors: "to be or not to be acetylated"? *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 214143
- [24] Candelaria M, Herrera A, Labardini J, et al. Hydralazine and magnesium valproate as epigenetic treatment for myelodysplastic syndrome. Preliminary results of a phase-II trial. *Ann Hematol*, 2011, 90(4): 379-87
- [25] Fabre C, Grosjean J, Tailler M, et al. A novel effect of DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors: NF- $\kappa$ B inhibition in malignant myeloblasts. *Cell Cycle*, 2008, 7(14): 2139-45
- [26] Rizzieri DA, Feldman E, Dipersio JF, et al. A phase 2 clinical trial of deforolimus (AP23573, MK-8669), a novel mammalian target of rapamycin inhibitor, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2756-62
- [27] Yee KW, Zeng Z, Konopleva M, et al. Phase I/II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(17): 5165-73
- [28] Huang J, Ding T, Yang M, et al. Antitumor activity and drug interactions of proteasome inhibitor Bortezomib in human high-risk myelodysplastic syndrome cells. *Int J Hematol*, 2011, 93(4): 482-93
- [29] Natarajan-Amé S, Park S, Ades L, et al. Bortezomib combined with low-dose cytarabine in intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndromes. A phase I/II study by the GFM. *Br J Haematol*, 2012, 158(2): 232-7
- [30] Harousseau JL. Farnesyltransferase inhibitors in hematologic malignancies. *Blood Rev*, 2007, 21(4): 173-82
- [31] Kurzrock R, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Farnesyltransferase inhibitor R115777 in myelodysplastic syndrome: clinical and biologic activities in the phase I setting. *Blood*, 2003, 102(13): 4527-34
- [32] Kurzrock R, Albitar M, Cortes JE, et al. Phase II study of R115777, a farnesyl transferase inhibitor, in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1287-92
- [33] Kurzrock R, Kantarjian HM, Blascovich MA, et al. Phase I study of alternate-week administration of tipifarnib in patients with myelodysplastic syndrome. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 509-14
- [34] 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. *Blood*, 2007, 109(10): 4158-63
- [35] Ravoet C, Mineur P, Robin V, et al. Farnesyl transferase inhibitor (lonafarnib) in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukaemia: a phase II study. *Ann Hematol*, 2008, 87(11): 881-5
- [36] Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, 2008, 22(9): 1707-11
- [37] Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating bone marrow microcirculation in malignant hematological diseases before and after thalidomide therapy. *Radiologie*, 2002, 42(3): 222-30