



重组人EPO治疗较低危骨髓增生异常综合征的临床疗效分析

张宏丽 秦铁军 徐泽锋 方力维 潘丽娟 胡耐博 曲士强 张悦 肖志坚

【摘要】 目的 初步探讨重组人EPO(rhEPO)±rhG-CSF治疗较低危(国际预后积分系统的低危和中危-1)骨髓增生异常综合征(MDS)患者的疗效及其影响因素。方法 52例较低危原发MDS患者接受至少8周以上的rhEPO单独或联合rhG-CSF每日或隔日单次皮下注射治疗,待红系达到最佳疗效且维持4周后rhEPO±rhG-CSF逐渐减量至停用或维持最佳疗效的最小剂量。回顾性分析患者的临床特征、疗效、生存情况及其影响因素。结果 52例患者接受rhEPO±rhG-CSF治疗,中位治疗时间为8(2~45)个月。其中27例(51.9%)治疗有效(9例达完全缓解,18例出现红系反应),中位疗效持续时间为37(6~94)个月。10例患者复发,其中4例为疾病进展。中位随访时间为37(6~114)个月,中位生存时间为47(6~114)个月。多因素分析结果显示初诊时血清EPO(sEPO)水平 < 500 U/L($P=0.030$)、红细胞爆式集落形成单位(BFU-E)计数 $\geq 25/10^5$ 骨髓单个核细胞(BMMNC)($P=0.040$)及接受中高剂量 rhEPO±rhG-CSF治疗($P=0.020$)的患者治疗8周后MDS相关贫血容易获得改善;HGB水平($P=0.040$)及染色体核型($P<0.01$)对疗效持续时间有显著影响;年龄 < 60 岁($P=0.050$)、染色体核型为预后良好或中等($P=0.03$)和与治疗有效($P=0.020$)对患者生存时间有显著影响。结论 中高剂量rhEPO±rhG-CSF能够有效改善较低危原发性MDS患者相关贫血症状,延长患者生存期。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 贫血; 治疗; 红细胞生成素

Clinical efficacy analysis of recombinant human erythropoietin in the treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes Zhang Hongli, Qin Tiejun, Xu Zefeng, Fang Liwei, Pan Lijuan, Hu Naibo, Qu Shiqiang, Zhang Yue, Xiao Zhijian. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and impact factors in lower-risk [International prognostic scoring system (IPSS) low or intermediate-1 risk] myelodysplastic syndrome (MDS) patients treated with recombinant human erythropoietin (rhEPO) alone or in combination with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). **Methods** A total of 52 consecutive lower-risk MDS patients received subcutaneous injection of rhEPO alone or in combination with rhG-CSF at least 8 weeks, the rhEPO dose would be reduced slowly to stop or kept at minimum to maintain the response when the best efficacy achieved and maintained for 4 weeks. Their clinical features, efficacy, survival and the predictors of efficacy were analyzed retrospectively. **Results** The overall response rate was 51.9% (27/52) with 33.3% (9/27) achieving complete remission (CR) and 66.7% (18/27) achieving erythroid response (HI-E). In multivariate analysis, sEPO level (less than 500 U/L), BFU-E count (more than $25/10^5$ BMMNC), intermediate and high doses rhEPO±rhG-CSF therapy were independent predictors of better response. The median therapy period was 8 (2–45) months and the median efficacy duration was 37 (6–94) months (38 months for CR, 36 months for HI-E). Ten of the 27 responsive patients relapsed and 40% of them had disease progressions. Hemoglobin levels and karyotype affect response duration. Median overall survival was 47 (6–114) months on a 37 (6–114) months median follow-up. In multivariate analysis, ages (less than 60 years old), karyotype (good or intermediate) and response to rhEPO±rhG-CSF

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.006

基金项目:国家自然科学基金(81070403、81270585、81200349);高等学校博士学科点专项科研基金(优先发展领域)(20121106130005);科技部重大专项(2011ZX09302-007-04)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:肖志坚, Email: zjxiao@hotmail.com



therapy may have a favorable survival impact on MDS. **Conclusion** rhEPO, alone or in combination with rhG-CSF, is a useful drug for the treatment of anemia in lower-risk MDS patients and has favorable impact on life expectancy.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; Anemia; Therapy; Erythropoietin

较低危骨髓增生异常综合征(MDS)患者为国际预后积分系统(IPSS)评分 ≤ 1.0 (低危、中危-1)的患者,主要表现为顽固性血细胞减少,其中80%以上的患者在初次就诊时有贫血症状,且多数患者在疾病过程中依赖输血^[1]。由于长期输血依赖,加上MDS疾病本身无效造血加速铁吸收,患者易出现铁过载,可导致继发性血色病,甚至出现器官衰竭而死亡^[2]。改善贫血、提高HGB水平、减少输血量以延长患者生存期、提高生活质量是治疗MDS的主要目标之一。本研究我们对重组人EPO(rhEPO) \pm rhG-CSF治疗较低危MDS患者的疗效及其影响因素进行回顾性分析,现报道如下。

病例和方法

1. 病例:以2004年2月至2012年5月就诊于我院MDS诊疗中心的52例原发MDS患者为研究对象,诊断标准符合文献^[3]。依据2008年WHO修订分型和IPSS明确患者诊断分型、细胞遗传学分组以及危险度分组。入组标准:①年龄 ≥ 18 岁;②身体状况评分(ECOG)0~2分;③IPSS评分为低危组和中危-1组;④既往未接受过rhEPO治疗;⑤HGB < 110 g/L;⑥心、肝、肾等主要脏器功能基本正常,无血栓病史;⑦血清铁蛋白、叶酸、维生素B₁₂水平不低于正常范围;⑧预期生存期 ≥ 6 个月;⑨于我中心接受8周以上rhEPO单独或联合rhG-CSF治疗。

2. 治疗方法:rhEPO治疗剂量包括:3 000 U,隔日1次;3 000 U,每日1次;6 000 U,隔日1次;6 000 U,每日1次;10 000 U,隔日1次;10 000 U,每日1次。开始剂量即为治疗剂量,皮下注射。治疗达到红系最佳疗效且维持4周的患者,每12周根据血常规、骨髓细胞形态、骨髓干/祖细胞培养以及骨髓活检等结果调整1次rhEPO剂量:首次调整由每日1次或隔日1次减为每周3次或隔2日1次,此后每次调整为每周减量1次直至停用或达到维持最佳疗效的最小剂量。rhG-CSF:150 μ g(每日1次)或300 μ g(隔日1次),皮下注射,根据中性粒细胞绝对计数(ANC)调整剂量,维持ANC(2~7) $\times 10^9$ /L。根据rhEPO每周应用总量分为低剂量组(≤ 21 000 U/周)、中剂量组(35 000~45 000 U/周)及高剂量组

(70 000 U/周)。

3. 疗效判定及不良反应评价标准:所有患者治疗前完成下列检查进行基线评估并在rhEPO治疗8周时复查1次:血细胞计数及分类,骨髓穿刺涂片及分类计数,骨髓细胞免疫表型分析,造血干/祖细胞培养,染色体核型分析,血清叶酸、维生素B₁₂、铁蛋白和血清EPO(sEPO)水平测定,心、肝、肾功能检查。患者在治疗期间每周至少检查1次血细胞计数及分类,并监测肝、肾等脏器功能。

参考MDS国际工作组(International Working Group, IWG)2006年修订的MDS治疗反应标准进行红系治疗效果评价^[4]:①完全缓解(CR):HGB > 110 g/L,疗效至少持续4周。②红系反应(HI-E):治疗后HGB增加 ≥ 15 g/L;红细胞输注减少,与治疗前比较,每8周输注量至少减少4个单位,疗效持续至少8周。③无效:截至治疗8周时未达到CR、HI-E。④复发:HGB减少 ≥ 15 g/L或再次依赖输血。治疗有效(CR+HI-E)定义为治疗8周后患者获得疗效且疗效持续至少4周。无效患者可停用或更换为其他药物治疗。疗效持续时间为患者获得疗效至复发或随访截止时间。

不良反应分级参照文献^[5]进行判定。

4. 随访:所有病例每3个月至少进行静脉血和骨髓穿刺相关检查1次。随访时间从患者接受rhEPO治疗时间开始计算,随访截至2013年8月或患者死亡,失访病例以末次就诊或随访日期为审视截点。随访资料来源于住院和门诊病历以及电话随访记录。对随访期间死亡患者,根据病历记录或对患者家属电话联系予以确认。

5. 统计学处理:所有数据采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。临床特征及疗效采用中位数、百分率表示;计量资料采用Wilcoxon检验分析;计数资料采用Pearson's卡方检验或Fisher确切概率法分析;疗效单因素分析采用卡方检验;疗效多因素分析采用多元逐步回归(Logistic regression analyses);疗效持续时间以及生存单因素分析采用Kaplan-Meier对数秩检验(Log-rank test);采用COX回归模型评价影响患者疗效持续时间和生存的因素。所有统计检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异



有统计学意义。

结 果

1. 病例特征: 52例患者中, 男27例, 女25例, 中位年龄60(19~83)岁。患者中位发病时间为12个月(10d~84个月), 50例(96.2%)患者以乏力、心悸、头晕、面色苍白等贫血相关症状为主要首发症状。52例患者包括难治性贫血(RA)4例, RA伴环形铁粒幼细胞增多(RARS)19例, RA伴多系统发育异常(RCMD)21例, RA伴原始细胞增多(RAEB)-17例, 5q-综合征1例。其中细胞遗传学分组包括染色体核型预后良好41例、预后中等9例、预后不良2例。IPSS危险度分组包括低危组11例, 中危-1组41例。HGB、ANC及PLT中位数分别为67(29~99)g/L、 $1.5(0\sim 7.5)\times 10^9/L$ 及 $96(15\sim 683)\times 10^9/L$, 骨髓原始细胞比例中位数为0.015(0~0.095), 红细胞爆式集落形成单位(BFU-E)、红细胞集落形成单位(CFU-E)及sEPO中位数分别为12(0~101)/ 10^5 骨髓单个核细胞(BMMNC)、57.5(0~173.0)/ 10^5 BMMNC及86(6~8960)U/L。

2. 疗效及影响因素分析: 52例患者中36例接受rhEPO单独治疗, 16例接受rhEPO+rhG-CSF治疗。接受rhEPO±rhG-CSF治疗8周时, 27例(51.9%)患者治疗有效(CR 9例、HI-E 18例)。其中低剂量组9.1%(11例中1例)有效(HI-E 1例), 中剂量组59.4%(32例中19例)有效(CR 8例、HI-E 11例), 高剂量组77.8%(9例中7例)有效(CR 1例、HI-E 6例)。单因素分析结果显示初诊时HGB水平、sEPO水平、BFU-E计数、CFU-E计数、BFU-E/CFU-E比值、从诊断到开始治疗时间间隔以及rhEPO±rhG-CSF治疗剂量共8个因素对疗效影响显著(P 值均 <0.05)。多因素分析结果显示初诊时sEPO水平 <500 U/L、BFU-E计数 $\geq 25/10^5$ BMMNC以及接受中高剂量rhEPO±rhG-CSF治疗的患者在治疗8周后MDS相关贫血容易获得改善(P 值均 <0.05) (表1)。

52例患者中位治疗时间为8(2~45)个月。27例有效患者的中位疗效持续时间为37(6~94)个月, 其中CR中位疗效持续时间为38(12~61)个月, HI-E中位疗效持续时间为36(6~94)个月。10例患者复发, 其中4例复发患者为疾病进展。单因素分析结果显示初诊时IPSS危险度分组、HGB水平、染色体核型预后分组等3个因素对疗效持续时间影响显著(P 值均 ≤ 0.05)。多因素分析结果显示初诊时

表1 影响rhEPO±rhG-CSF治疗较低危骨髓增生异常综合征疗效的多因素分析

临床特征	例数 [有效率(%)]	HR(95% CI)	P值
血清EPO(U/L)			
≤500	43(60.5)	18.91(1.39~256.34)	0.030
>500	9(11.1)		
BFU-E			
≥25/10 ⁵ BMMNC	13(92.3)	35.44(1.11~128.50)	0.040
<25/10 ⁵ BMMNC	39(38.5)		
rhEPO剂量			
中高剂量	40(90.9)	16.50(1.68~162.69)	0.020
低剂量	11(9.1)		

注: BFU-E: 红系爆式集落形成单位; BMMNC: 骨髓单个核细胞

HGB <80 g/L的患者在接受rhEPO±rhG-CSF治疗有效后的疗效持续时间较HGB ≥ 80 g/L者长(45个月对23个月, HR: 0.35, 95% CI 0.13~0.91, $P=0.040$)、具有良好染色体核型患者较中等或不良染色体核型的治疗有效患者的疗效持续时间明显延长(42个月对12个月, HR: 0.10, 95% CI 0.03~0.38, $P<0.01$) (图1)。患者年龄、性别、sEPO水平、WHO分型、骨髓细胞病态造血系列数、骨髓原始细胞比例、BFU-E和CFU-E计数、输血依赖程度、从诊断到开始治疗时间间隔、接受rhEPO单独或联合rhG-CSF治疗以及疗效类型(CR或HI-E)等因素对接受rhEPO±rhG-CSF治疗有效的较低危原发MDS患者的疗效持续时间影响无统计学意义(P 值均 >0.05)。由于低剂量组患者中仅1例有效, 研究中仅对应用中、高剂量rhEPO治疗有效患者的疗效持续时间进行了比较, 两组患者疗效持续时间差异无统计学意义($P=0.080$)。

3. 患者生存及影响生存因素分析: 52例患者中位随访时间为37(6~114)个月, 截至2013年8月23日共33例死亡, 3例失访, 中位生存时间为47(6~114)个月(图2)。单因素分析结果显示患者年龄、染色体核型预后分组以及rhEPO疗效显著影响患者生存期(P 值均 ≤ 0.05)。多因素分析显示年龄 <60 岁的较低危MDS患者的生存期较年龄 ≥ 60 岁患者延长(60个月对42个月, $P=0.050$); 染色体核型预后不良患者的生存期较预后良好或预后中等患者明显缩短(分别为7、48、38个月, $P=0.030$); rhEPO±rhG-CSF治疗有效患者的生存期较无效患者明显延长(69个月对40个月, $P=0.020$) (图3)。

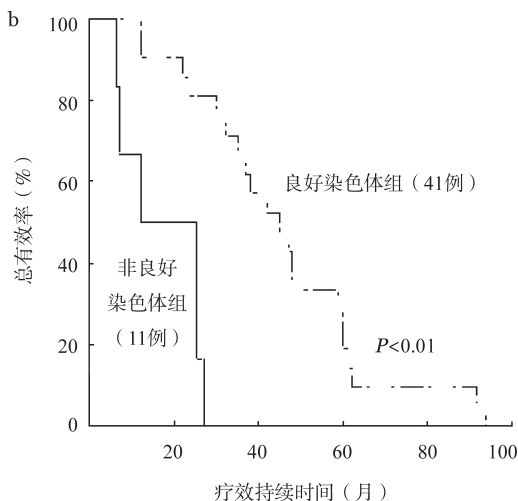
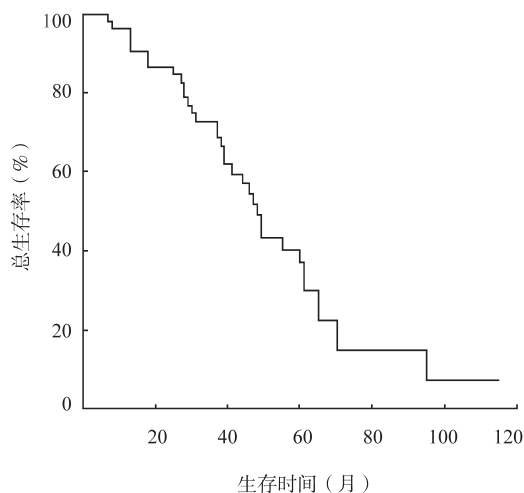
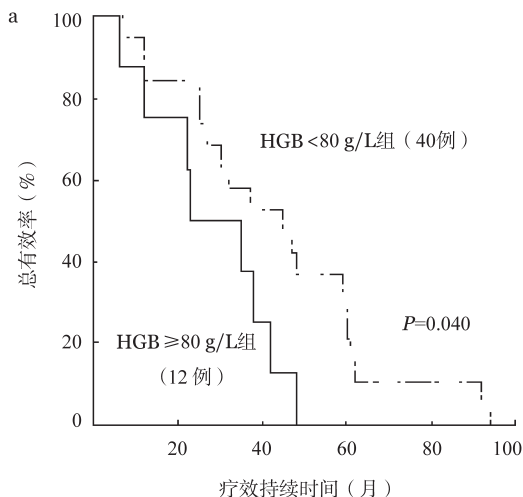
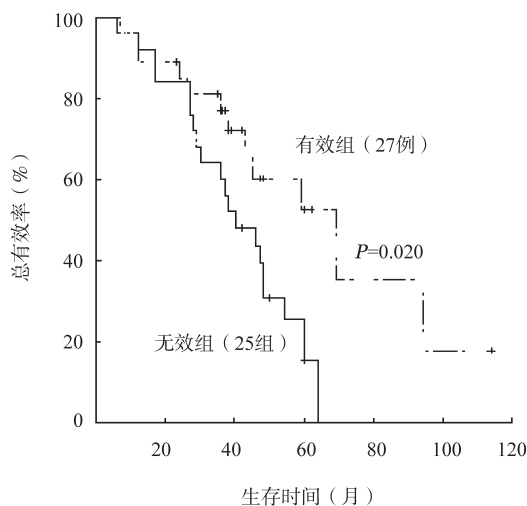


图2 rhEPO±rhG-CSF 治疗 52 例较低危骨髓增生异常综合征患者总体生存曲线



a: 治疗前 HGB 水平; b: 染色体核型预后分组

图1 rhEPO±rhG-CSF 治疗较低危骨髓增生异常综合征疗效持续时间的单因素分析

图3 rhEPO±rhG-CSF 治疗后不同疗效的较低危骨髓增生异常综合征患者生存曲线

4. 不良反应:52 例患者中仅 1 例患者在治疗期间出现轻中度高血压,经口服降压药治疗后控制,继续 rhEPO 治疗,停药后好转。其余患者耐受良好,未出现血栓等严重且少见的不良反应。

讨 论

rhEPO 治疗 MDS 相关贫血可能机制包括:① EPO 与干/祖细胞上的 EPO 受体 (EPOR) 结合,通过激活 JAK/STAT、Ras/MAPK 和 P13K 通路促进红系祖细胞的增殖、分化和成熟;②快速启动原癌基因 c-myc 表达发挥其抗凋亡作用、维持细胞存活^[6-8]。本组 52 例较低危原发 MDS 患者在接受 rhEPO±rhG-CSF 治疗后,51.9% 患者治疗有效,与文献^[9]报道的疗效一致。Kasper 等^[10]认为 rhEPO 联合 G-CSF

能够产生协同作用,抑制细胞凋亡,在红系祖细胞早期阶段刺激红系细胞分化,有效改善 MDS 相关贫血,尤其是针对输血依赖的 RARS 患者。但该方案疗效是否优于 rhEPO 单独治疗,目前仍有争议。本研究结果显示 rhEPO 单用和 rhEPO 联合 rhG-CSF 的疗效分别为 50.0%、56.3%,高剂量 rhEPO (70 000 U/周)单独治疗的有效率与中剂量 rhEPO (35 000~42 000 U/周)联合 G-CSF 治疗差异无统计学意义 (75.0%对 61.5%, $P > 0.05$)。该结果与 Mundle 等^[11]进行的一项包括 15 个研究共 741 例患者的 Meta 分析结果相似。Latagliata 等^[12]证实随着 rhEPO 应用剂量的提高,其疗效从 10%~20% 升至 60%~70%。本研究结果亦提示单独应用中高剂量 rhEPO 的疗



效较低剂量组明显提高,与既往研究结果一致。

较低危 MDS 患者治疗前 sEPO 水平 < 500 U/L 是应用 rhEPO 的良好预后因素之一。Park 等^[13]认为 sEPO 水平 < 200 U/L,甚至 < 100 U/L 的 MDS 患者对 rhEPO 治疗反应更好。美国临床肿瘤学会和美国血液学会^[14]、意大利血液学会^[15]以及英国 MDS 指导组^[16]相关指南亦推荐 sEPO < 200 IU/ml 的较低危 MDS 患者适合应用 rhEPO 治疗。本研究中 rhEPO 疗效相关多因素分析结果也证实较低危 MDS 患者初诊时的 sEPO 水平 (< 500 U/L) 是疗效好的独立预后因素。较低危 MDS 患者应用大剂量 rhEPO 不仅可以补充分泌相对不足的 sEPO 水平,利用其快速启动原癌基因 c-myc 表达发挥强大的抗凋亡作用以及大剂量的冲击来阻止炎症因子对红系祖细胞生长的抑制作用,从而改善贫血。

本研究我们首次对红系造血祖细胞体外培养指标 BFU-E、CFU-E 计数进行分析,单因素分析提示二者及其比值与 rhEPO 疗效均具有相关性,但多因素分析结果仅提示 BFU-E 计数高于正常范围低限时患者可能对 rhEPO 治疗产生反应,而 CFU-E 计数对疗效影响无统计学意义。该结果提示 MDS 患者造血干细胞缺陷可能发生在 BFU-E 或以上水平,而 rhEPO 疗效依赖 MDS 患者骨髓残存正常红系祖细胞数量。Frisan 等^[17]研究发现 rhEPO 治疗无效患者的 BFU-E 计数仅为有效患者的 30% 左右,认为 BFU-E 水平与 rhEPO 疗效显著相关。我们未发现输血依赖与 rhEPO 疗效的相关性,可能是国内患者受到个人体质、社会观念和经济条件的影响,并与各地缺乏统一输血标准有关。有研究者发现 RA 和 RARS 亚型、HGB > 90 g/L、染色体核型预后良好以及 MDS 诊断至 rhEPO 治疗的间隔时间 < 6 个月的患者应用 rhEPO 治疗可能获得较高疗效。我们对以上因素也进行了分析,未发现相关性,有待进一步扩大病例进行统计分析证实。

本研究我们应用 rhEPO±rhG-CSF 治疗有效患者的中位疗效持续时间达 37(6~94)个月,与文献^[18]报道结果基本一致,较文献^[19]报道的疗效持续时间明显延长,可能与近年 MDS 诊断分型和疗效标准的改变、患者应用 rhEPO 剂量增加有关。本研究结果提示 HGB < 80 g/L 患者疗效持续时间较长,可能与该部分 MDS 患者治疗有效后依从性较高有关。贫血程度较轻患者(HGB ≥ 80 g/L)经治疗后其 HGB 短时间内较易获得完全缓解,从而患者较早减量或停用,导致疗效持续时间相应缩短。27 例有

效患者中 10 例复发,其中 4 例出现病情进展,与疗效持续时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者初诊时具有染色体核型预后良好预示患者接受 rhEPO±rhG-CSF 治疗有效后的疗效持续时间较长。Cheung 等^[20]认为化疗相关贫血以及 EPO 缺乏引起的贫血应用每周 1 次 rhEPO 的疗效与每周 3 次的用法结果相当。因此, rhEPO 治疗有效的患者病情稳定后在适当时机可行减量治疗,根据患者 HGB 水平间断进行剂量调整。

在本研究中我们证实 rhEPO±rhG-CSF 治疗有效患者生存时间较无效患者明显延长,与 Musto 等^[21]对 432 例 MDS 患者进行 rhEPO 单药治疗后生存时间的研究结果一致。Musto 等^[21]还认为影响疗效的因素也会影响生存,但我们对患者生存时间分析并未发现影响疗效的 sEPO 水平和 BFU-E 计数因素对生存产生同样的影响。我们也证实年龄 ≥ 60 岁、具有染色体核型预后不良预示较低危 MDS 患者的生存期缩短。尽管 Kimata 等^[22]体外研究发现淋巴细胞白血病细胞系和急性髓系白血病细胞系中表达 EPO 受体,且部分白血病细胞系受 EPO 刺激发生增生,认为 rhEPO 应用可能加速 MDS 患者病情进展转化为白血病,但对现有临床研究结果的 Meta 分析并未发现患者疾病进展与患者长期应用 rhEPO 有相关性^[11]。

参考文献

- [1] Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes [J]. *Oncologist*, 2011, 6 Suppl 3: 35-42.
- [2] Gattermann N. Clinical consequences of iron overload in myelodysplastic syndromes and treatment with chelators [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005, 19 Suppl 1: 13-17.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(4): 347-352.
- [4] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. *Blood*, 2006, 108(2):419-425.
- [5] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176-181.
- [6] Xu D, Qu CK. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway [J]. *Front Biosci*, 2008, 13:4925-4932.
- [7] Chen C, Sytkowski AJ. Erythropoietin regulation of Raf-1 and MEK: evidence for a Ras-independent mechanism [J]. *Blood*, 2004, 104(1):73-80.



- [8] Kadri Z, Maouche- Chretien L, Rooke HM, et al. Phosphatidylinositol 3- kinase/Akt induced by erythropoietin renders the erythroid differentiation factor GATA-1 competent for TIMP-1 gene transactivation [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25 (17):7412-7422.
- [9] Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996) [J]. Blood, 2009, 114(12):2393-2400.
- [10] Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte- macrophage colony- stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2002, 128(9):497-502.
- [11] Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte- macrophage- colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach [J]. Cancer, 2009, 115(4):706-715.
- [12] Latagliata R, Oliva EN, Volpicelli P, et al. Twice-weekly high-dose rHuEpo for the treatment of anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndromes [J]. Acta Haematol, 2008, 120 (2):104-107.
- [13] Park S, Kelaidi C, Sapena R, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients [J]. Leuk Res, 2010, 34 (11):1430-1436.
- [14] Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology [J]. Blood, 2002, 100(7):2303-2020.
- [15] Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology [J]. Haematologica, 2002, 87 (12): 1286-1306.
- [16] Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 2003, 120(2):187-200.
- [17] Frisan E, Pawlikowska P, Pierre-Eugène C, et al. p-ERK1/2 is a predictive factor of response to erythropoiesis- stimulating agents in low/int- 1 myelodysplastic syndromes [J]. Haematologica, 2010, 95(11):1964-1968.
- [18] Balleari E, Clavio M, Arboscello E, et al. Weekly standard doses of rh- EPO are highly effective for the treatment of anemic patients with low-intermediate 1 risk myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2011, 35(11):1472-1476.
- [19] Hellström- Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony- stimulating factor: significant effects on quality of life [J]. Br J Haematol, 2003, 120(6):1037-1046.
- [20] Cheung W, Minton N, Gunawardena K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57(5):411-418.
- [21] Musto P, Villani O, Martorelli MC, et al. Response to recombinant erythropoietin alpha, without the adjunct of granulocyte- colony stimulating factor, is associated with a longer survival in patients with transfusion- dependent myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2010, 34(8):981-985.
- [22] Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, et al. Human recombinant erythropoietin directly stimulates B cell immunoglobulin production and proliferation in serum-free medium [J]. Clin Exp Immunol, 1991, 85(1):151-156.

(收稿日期:2013-09-22)

(本文编辑:刘爽)

第二届《中华血液学杂志》论坛征文通知

第二届《中华血液学杂志》论坛将于2014年5月23-25日在江苏省南京市召开。会议由《中华血液学杂志》杂志社、南京医科大学附属第一医院及中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)共同主办。本次论坛将采取特邀报告、大会发言和讨论的形式进行,将就血液学基础研究和血液病临床诊治的进展、热点问题和发展趋势进行广泛交流。同时将组织专家对投稿论文进行评审,会议将评选出一等奖获得者1名、二等奖获得者3名、三等奖获得者5名。评选出的优秀论文将进行会议交流并在《中华血液学杂志》上择期刊登。

征文内容:有关贫血、骨髓增生异常综合征、白血病、出血性疾病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、造血干细胞移植、血液学应用基础研究、血液病诊断、血液病合并感染等内容均可投稿。

征文要求:凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿。拟参加评奖的论文投稿时请注明“参加评奖”。征文要求500字左右摘要1份,按标题、作者单位、姓名、联系方式(通信地址、电话、电子邮箱)、目的、方法、结果、结论撰写,请不要附图表。投稿请采用Word文档格式撰写并发送至《中华血液学杂志》编辑部邮箱:zhxyxzz@163.com,截稿日期为2014年3月1日。

联系人:刘志红,联系电话:022-23909350;Email:xzliu63@163.com

本次会议已列入国家级医学继续教育项目,与会者可获得国家级医学继续教育 I 类学分 10 分。欢迎国内外同行踊跃投稿并莅临参会。

《中华血液学杂志》杂志社