

阿米福汀对骨髓增生异常综合征患者红细胞寿命的影响

胡通林, 郑智茵, 刘淑艳, 沈建平* (浙江中医药大学附属第一医院 浙江省中医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 研究骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者的红细胞寿命以及阿米福汀对红细胞寿命的影响。方法 回顾性分析浙江省中医院血液科 2017 年 1 月—2018 年 7 月期间 81 例 MDS 患者的临床资料, 分为阿米福汀治疗组(49 例)和支持治疗组(32 例)。以同期 9 名正常志愿者为正常对照, 采用内源性一氧化碳呼气试验法测定患者及志愿者的红细胞寿命, 分析 MDS 患者红细胞寿命及阿米福汀对红细胞寿命的影响。结果 81 例初发 MDS 患者(未经输血支持)平均红细胞寿命为(33.41±10.96)d, 与正常对照红细胞寿命(121.11±32.59)d 相比明显缩短($P<0.01$)。阿米福汀治疗组: 部分缓解 1 例, 血液学改善 13 例, 疾病稳定 12 例, 总有效率 53.1%。治疗后 MDS 患者的红细胞寿命(42.24±12.99)d, 与治疗前相比明显延长($P<0.01$)。支持治疗组: 血液学改善 2 例, 疾病稳定 9 例, 总有效率 34.4%, 红细胞寿命(34.53±7.50)d, 与治疗前相比未明显改善。红细胞寿命与疗效关系分析表明, 血液学改善患者的红细胞寿命(45.92±9.24)d, 较正常对照组红细胞寿命短($P<0.01$), 与治疗前比较明显延长($P<0.01$)。其余患者红细胞寿命治疗前后无统计学意义。结论 MDS 患者红细胞寿命缩短, 阿米福汀治疗后可提高患者红细胞寿命。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 红细胞寿命; 阿米福汀

中图分类号: R965.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)02-0213-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.02.017

引用本文: 胡通林, 郑智茵, 刘淑艳, 等. 阿米福汀对骨髓增生异常综合征患者红细胞寿命的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 213-217.

Effect of Amifostine on the Life Span of Red Blood Cells in Patients with Myelodysplastic Syndrome

HU Tonglin, ZHENG Zhiyin, LIU Shuyan, SHEN Jianping* (*The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the life span of red blood cell(RBC) in patients with myelodysplastic syndrome(MDS) and the effect of amifostine on the life span of RBC. **METHODS** Retrospective analysis of clinical data of 81 patients with MDS from January 2017 to July 2018 in department of hematology in Zhejiang Provincial Hospital of TCM, divided into amifostine treatment group(49 cases) and supportive treatment group(32 cases). In the same period, 9 healthy volunteers were used as normal controls. The endogenous Breath Carbon Monoxide(CO) test was used to measure the life span of RBC in patients and volunteers. The life span of RBC in patients with MDS and the effect of amifostine on life span of RBC were explored. **RESULTS** The mean life span of RBC of 81 patients with initial MDS(no blood transfusion support) was (33.41±10.96)d, which was significantly shorter than that in the normal control group(121.11±32.59)d ($P<0.01$). In the amifostine treatment group, one case achieved partial remission, 13 cases achieved hematologic improvement(HI), 12 cases achieved stable disease(SD), the overall response(ORR) was 53.1%. The life span of RBC in patients with MDS after treatment was (42.24±12.99)d, which was significantly longer than that before treatment ($P<0.01$). In the supportive treatment group, 2 cases achieved HI, and 9 cases achieved SD, the ORR was 34.4%, and the life span of RBC was (34.53±7.50)d, which was not significantly improved compared with before treatment. Statistical analysis of the efficacy of treatment showed that, the HI patients with the life span of RBC was (45.92±9.24)d. It was significantly shorter than the normal control group($P<0.01$), and it was significantly longer than before treatment($P<0.01$). There was no statistical significance of RBC life span in other patients before and after treatment. **CONCLUSION** The life span of RBC is shortened in patients with MDS, which can be improved after treatment with amifostine.

KEYWORDS: myelodysplastic syndromes; life span of red blood cells; amifostine

红细胞寿命是指红细胞从骨髓释放入血至被网状内皮系统清除所经历的时间, 是判断红细胞代谢正常与否的重要标志, 也是判断是否溶血及

溶血程度的主要指标。正常值为 70~140 d, 平均为 115 d^[1]。正常情况下, 红细胞的清除是非随机性的, 衰老的红细胞被体内网状内皮系统清除。

基金项目: 浙江省卫生厅一般研究基金项目(2015KYB264); 浙江省自然科学基金青年基金项目(LQ15H080002)

作者简介: 胡通林, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0571)86620325 E-mail: hulinfei196@126.com *通信作者: 沈建平, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0571)86620325 E-mail: 13588072175@163.com

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是1种起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,具有病态造血及原位溶血、过度凋亡、外周血细胞减少等特征^[2]。阿米福汀是一种多潜能造血刺激剂,可促进造血,保护正常的髓系及红系祖细胞,是目前国际上认可的一种广谱细胞保护剂。到目前为止,国内外对MDS患者红细胞寿命的研究甚少,本研究应用无创测定内源性一氧化碳(CO)呼气试验的方法,检测初发的MDS及阿米福汀治疗后的MDS患者红细胞寿命。现将结果报道如下。

1 资料及方法

1.1 病例资料

本研究回顾分析总结了2017年1月至2018年7月在浙江省中医院血液科就诊的81例MDS患者,分为阿米福汀治疗组及支持治疗组,具体见表1。2组患者资料经过统计学分析比较无显著性差异。9例健康志愿者为正常对照,其中,男4例,女5例,中位年龄39(25~52)岁,中位Hb(121.11±32.59)g·L⁻¹。

研究对象纳入标准:①符合MDS 2008年WHO诊断修订分型;②MDS国际预后积分系统(IPSS-R评分)低中危患者及部分高危患者(拒绝化疗、去甲基化及造血干细胞移植等积极治疗的患者);③经患者同意参与该项研究。病例排除标准:①符合MDS 5q-诊断标准患者;②符合MDS高危诊断标准可接受化疗患者及接受异基因造血干细胞移植患者。剔除标准:①凡不符合纳入标准,资料不全,依从性差者;②发生严重不良反应无法继续治疗者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集与治疗方法 采集患者病史,通过电话等联系方式采集患者的生存数据资料。治疗分组:①阿米福汀治疗组,阿米福汀400 mg 静滴 qd(d1~d20),28 d为1个疗程,获得治疗反应前予以红细胞输注及血小板输注等对症支持治疗。②支持治疗组,予以口服十一酸睾酮胶丸、促红细胞生成素(Epo)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、红细胞输注及血小板输注等支持治疗。

观察指标:①红细胞寿命,治疗前检测红细胞寿命,每个疗程结束后复测红细胞寿命,红细胞寿命测定时间与末次输血时间至少间隔2周。②每组患者的完全缓解率(CR)、总有效率(ORR)

及不良反应等。

表1 81例MDS患者基本资料

Tab. 1 Clinical characteristics of 81 patients with MDS 例(%)

项目	总体	支持治疗组	阿米福汀治疗组	χ^2 值	P值
例数	81	32	49		
性别				0.858	0.354
男	53	19(59.4)	34(69.4)		
女	28	13(40.6)	15(30.6)		
年龄				2.119	0.145
≥65岁	46	15(46.9)	31(63.3)		
<65岁	35	17(53.1)	18(36.7)		
ANC/×10 ⁹ ·L ⁻¹				0.000	0.986
≥1.0	33	13(40.6)	20(40.8)		
<1.0	48	19(59.4)	29(59.2)		
Hb/g·L ⁻¹				0.005	0.944
≥80	30	12(37.5)	18(36.7)		
<80	51	20(62.5)	31(63.3)		
PLT/×10 ⁹ ·L ⁻¹				1.205	0.272
≥100	11	6(18.8)	5(10.2)		
<100	70	26(81.2)	44(89.8)		
WHO分型				0.097	0.756
RAEB型	10	3(9.4)	7(14.3)		
非RAEB型	71	29(90.6)	42(85.7)		
IPSS-R评分				0.919	0.338
中危/低危/极低危	65	24(75.0)	41(83.7)		
高危/极高危	16	8(25.0)	8(16.3)		
染色体核型				0.034	0.855
好/非常好	65	26(81.2)	39(79.6)		
中等/差/极差	16	6(18.8)	10(20.4)		
疗程				2.339	0.126
1个疗程	16	9(28.1)	7(14.3)		
2个疗程	65	23(71.9)	42(85.7)		
TET2基因突变				0.569	0.451
阳性	16	5(15.6)	11(22.4)		
阴性	65	27(84.4)	38(77.6)		
DNMT3基因突变				1.600	0.206
阳性	8	1(3.1)	7(14.3)		
阴性	73	31(96.9)	42(85.7)		

注:ANC-中性粒细胞计数;Hb-血红蛋白计数;PLT-血小板计数; χ^2 检验。

Note: ANC-neutrophil count; Hb-hemoglobin count; PLT-platelet count; χ^2 test.

1.2.2 红细胞寿命检测 笔者应用RBCS-01型红细胞寿命测定仪(深圳先亚生物科技有限公司产品),通过测定内源性CO呼气试验方法检测红细胞寿命。具体操作方法:①采气前准备,受检者采气前24 h内禁止吸烟,采气时保持空腹、静息

状态；②采气时间，每天上午 8:00~12:00；③采气流程，受检者首先深吸气，屏气 20 s，随之含住密封铝箔肺泡气收集袋的单向导气管并深呼吸；收纳受检者呼出气的同时以手动气泵采集同室空气样本，上机测定 CO 浓度，并计算红细胞寿命；④结果评估，CO 呼气试验的红细胞寿命正常值 ≥ 75 d。

1.2.3 疗效及不良反应的评价标准 参照 2006 年 MDS 国际工作组(IWG)疗效标准进行评估。按照 NCICTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE version 3.0)判定治疗相关不良反应。

1.2.4 随访 随访自疾病确诊后笔者所在医院接受阿米福汀用药开始，截至 2018 年 11 月 31 日，采用就诊记录或电话随访。研究终点为患者死亡时间或随访终止时间，失访者的随访终点为最后一次访问时间。81 例患者中死亡 3 例，失访 4 例，移植 5 例。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析，计量资料采用 t 检验，用 $\bar{x} \pm s$ 表示；分类变量采用 χ^2 检验，用 $n(\%)$ 表示，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评估

评估阿米福汀治疗组与支持治疗组治疗后疗效，结果显示，阿米福汀治疗组总体有效率高于支持治疗组，结果见表 2。

表 2 阿米福汀治疗组与支持治疗组的疗效评估

Tab. 2 Analyses for evaluating clinical outcome of amifostine treatment group and supportive treatment group

疗效	阿米福汀 治疗组/例(%)	支持 治疗组/例(%)	χ^2 值	P 值
完全缓解	0(0)	0(0)	—	1.000
部分缓解	1(2.0)	0(0)	—	1.000
血液学改善	13(26.5)	2(6.2)	5.277	0.022
疾病稳定	12(24.5)	9(28.1)	0.133	0.715
总体有效率	26(53.1)	11(34.4)	2.724	0.099

2.2 MDS 患者治疗前后的红细胞寿命

未经输血支持的 81 例 MDS 患者红细胞寿命为 (33.41 ± 10.96) d，与正常对照组(志愿者)红细胞寿命 (121.11 ± 32.59) d 相比较明显缩短($P < 0.01$)。平均缩短时间 $87.70(77.69 \sim 97.72)$ d，约为正常对照组红细胞寿命的 72.4%。

阿米福汀组治疗后 MDS 的红细胞寿命 (42.24 ± 12.99) d，较正常对照组短($P < 0.01$)，与治疗前比较明显延长($P < 0.01$)。

支持治疗组治疗后红细胞寿命 (34.53 ± 7.50) d，较正常对照组低($P < 0.01$)；与治疗前比较未见明显改善。结果见表 3。

表 3 患者治疗前后红细胞寿命

Tab. 3 Life span of red blood cells in patients of pre-treatment and post-treatment

组别	例数	治疗前红细胞寿命	治疗后红细胞寿命
MDS 患者	81	$33.41 \pm 10.96^{1)}$	$39.20 \pm 11.72^{1)}$
阿米福汀治疗组	49	$32.39 \pm 10.77^{1)}$	$42.24 \pm 12.99^{1)2)}$
支持治疗组	32	$34.97 \pm 11.23^{1)}$	$34.53 \pm 7.50^{1)}$
正常对照组	9	121.11 ± 32.59	—

注：与正常对照组相比， $^{1)}P < 0.01$ ；与支持治疗组相比， $^{2)}P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, $^{1)}P < 0.01$; compared with supportive treatment group, $^{2)}P < 0.01$.

2.3 2 组方案治疗前后患者红细胞寿命与其疗效的关系分析

阿米福汀治疗 MDS 后，红细胞寿命均有所改善，其中获得血液学改善的患者红细胞寿命与治疗前相比有统计学意义($P < 0.01$)。支持治疗组治疗后红细胞寿命无明显改善。结果见表 4~5。

表 4 阿米福汀治疗组患者红细胞寿命与其疗效的关系分析

Tab. 4 Analysis of the relationship between the life span of red blood cells and clinical outcome in amifostine treatment group

疗效	例数	治疗前红细胞寿命	治疗后红细胞寿命
血液学改善	13	$30.39 \pm 9.22^{1)}$	$45.92 \pm 9.24^{1)2)}$
疾病稳定	12	$33.33 \pm 14.34^{1)}$	$44.08 \pm 11.41^{1)}$
治疗失败	23	$32.87 \pm 10.02^{1)}$	$38.83 \pm 15.20^{1)}$
正常对照组	9	121.11 ± 32.59	—

注：与正常对照组相比， $^{1)}P < 0.01$ ；与治疗前相比， $^{2)}P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, $^{1)}P < 0.01$; compared with before treatment, $^{2)}P < 0.01$.

表 5 支持治疗组患者红细胞寿命与其疗效的关系分析

Tab. 5 Analysis of the relationship between the life span of red blood cells and clinical outcome in supportive treatment group

疗效	例数	治疗前红细胞寿命	治疗后红细胞寿命
血液学改善	2	$29.00 \pm 11.31^{1)}$	$27.50 \pm 6.36^{1)}$
疾病稳定	9	$39.00 \pm 13.16^{1)}$	$36.78 \pm 6.82^{1)}$
治疗失败	21	$33.81 \pm 10.36^{1)}$	$34.24 \pm 7.70^{1)}$
正常对照组	9	121.11 ± 32.59	—

注：与正常对照组相比， $^{1)}P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, $^{1)}P < 0.01$.

2.4 2组患者输血治疗前后输血比较

治疗后, 阿米福汀治疗组患者输注红细胞及血小板明显减少, 而支持治疗组无明显改善, 结果见表6~7。

表6 阿米福汀治疗组治疗前后输血变化

Tab. 6 Transfusion requirement in patients treated with amifostine 例(%)

输注物	治疗前 依赖输血	治疗后		
		脱离输血	输血减少 $\geq 50\%$	输血减少 $< 50\%$
红细胞	25(51.02)	4(16.00)	7(28.00)	14(56.00)
血小板	12(24.48)	2(16.66)	7(58.33)	3(25.00)

表7 支持治疗组治疗前后输血变化

Tab. 7 Transfusion requirement in patients treated with supportive care 例(%)

输注物	治疗前 依赖输血	治疗后		
		脱离输血	输血减少 $\geq 50\%$	输血减少 $< 50\%$
红细胞	13(40.06)	1(7.69)	3(23.07)	9(69.23)
血小板	8(25.00)	0(0.00)	2(25.00)	6(75.00)

2.5 不良反应分析

阿米福汀治疗组出现恶心呕吐 7 例, 食欲减退 6 例, 皮疹 1 例, 一过性低血压 2 例, 双下肢麻木 3 例, 不良反应发生率为 38.7%。支持治疗组出现恶心呕吐 2 例, 皮疹 4 例, 血压升高 2 例, 肝功能损害 3 例, 不良反应发生率为 34.4%。2 组不良反应经对症处理后均能耐受, 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

红细胞寿命是指红细胞在循环血液中的存活时间, 是判断是否溶血及溶血程度的精确指标^[3]。以往测定红细胞寿命的方法包括 ⁵¹Cr 标记法^[4]、¹⁵N-甘氨酸标记法和生物素标记法^[5], 这些方法存在耗时长、操作繁琐等问题, 限制了其在临床上的使用, 尤其是不适用一些重症患者。本研究选用 CO 呼气试验的方法检测红细胞寿命, 相比较之前的检测方法, 具有方便、快速、无创、无辐射等优点^[6]。

MDS 是一种造血干细胞克隆性疾病, 以骨髓衰竭及病态造血为特征^[7], 具有向白血病转化的高风险, 其发病机制复杂。由于造血干细胞发育异常, 引起骨髓内无效造血及原位溶血^[8]。近年来研究发现, MDS 患者的红细胞寿命缩短, 其机制尚不明确, 有研究表明, MDS 患者的细胞凋亡率显著增加^[9]。另外, 细胞焦亡作为一种新的程序性细

胞死亡方式, 与 MDS 的发生发展密切相关^[10-12]。目前, 国内外对 MDS 患者红细胞寿命的研究甚少, 有鉴于此, 本研究详细分析 MDS 患者红细胞寿命的特征, 并阐述了阿米福汀治疗后红细胞寿命的变化。

目前 MDS 治疗主要以分层治疗为原则, 低中危型以支持治疗、免疫调节、去甲基化治疗为主; 而中高危型以去甲基化药物单药治疗或去甲基化联合化疗和异基因造血干细胞移植治疗为主。总体治疗反应率低, 病死率较高, 除造血干细胞移植外无其他治愈的手段^[13]。阿米福汀为半胱氨酸衍生物硫磷酸盐, 1995 年美国 FDA 批准上市的第一个泛细胞保护剂, 可以保护正常细胞免受放化疗毒性。同时阿米福汀对改善 MDS 患者血细胞减少有一定疗效^[14]。目前, 已经广泛用于治疗中低危 MDS 患者。Grossi 等^[15]应用阿米福汀治疗 26 例低危 MDS 患者, 阿米福汀 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 每周 3 次, 4 周为 1 疗程。1 疗程后患者血红蛋白浓度、网织红细胞计数、中性粒细胞绝对值、血小板计数分别升高 23%(6/26), 42%(11/26), 50%(13/26), 34%(9/26), 有 1 例患者脱离红细胞输注依赖, 结果显示, 阿米福汀明显改善了 MDS 患者血象。本研究发现, 应用阿米福汀治疗 MDS 总体有效率达 53.1%, 和支持治疗组相比有更好的疗效(总体有效率 34.4%), 只是在经过统计分析后无统计学意义, 这可能与本研究样本量(共 81 例)偏少有关。另外, 这些研究均表明, 阿米福汀在治疗过程中的不良反应少, 安全性好。

阿米福汀治疗 MDS 的具体机制尚不完全明确。有研究表明, 阿米福汀的体内代谢产物包括二硫化物 WR-33278、半胱胺、左旋半胱氨酸、左旋谷胱甘肽及含巯基蛋白质等, 其中主要以 WR-1065 的细胞保护作用最强, 其次为 WR-33278、半胱氨酸。一些辐射生物学家发现了阿米福汀可保护正常组织细胞免受放疗时的毒性反应^[16]。同时, 阿米福汀能够抑制患者正常造血祖细胞的凋亡、促进祖细胞增殖。本研究发现, 治疗前 MDS 患者红细胞寿命为 $(33.41 \pm 10.96) \text{d}$, 治疗后 MDS 患者的红细胞寿命 $(42.24 \pm 12.99) \text{d}$, 与治疗前比较明显延长, 阿米福汀治疗 MDS 后输血明显减少, 血液学改善明显高于支持治疗组, 4 例患者脱离输注红细胞, 7 例患者治疗后红细胞输注量 $\leq$ 治疗前的 50%, 这可能与阿米福汀抑制患者正

常造血祖细胞的凋亡有关,具体机制有待于进一步深入研究。另外发现红细胞寿命延长与血液学改善有关联,但是目前缺少国内相关研究资料支持该结论,可以设想,随着将来在 MDS 红细胞寿命上研究资料完善,红细胞寿命可以作为评估 MDS 疗效的指标,与其他指标(比如骨髓常规、分子生物学等检查)相比较,具有方便、快捷、低廉等优点,并且减少了有创检查对患者造成的痛苦(比如骨髓穿刺)。

综上,以 CO 呼气试验方法检测红细胞寿命的结果表明, MDS 患者红细胞寿命缩短,经阿米福汀治疗后可延长 MDS 患者的红细胞寿命,但是仍然明显低于正常的红细胞。另外,本研究也存在样本数偏少、剂量不完全统一、观察时间较短等不利因素。因此,有必要开展多中心前瞻性大样本临床试验来进一步验证本研究结果的合理性,并进一步研究红细胞寿命与 MDS 预后及疗效的关系,评价阿米福汀的治疗价值,这对于研究 MDS 的发病机制及疾病特征、评估预后及疗效、提高患者的生存质量具有重要意义。

REFERENCES

- [1] FRANCO R S. The measurement and importance of red cell survival [J]. *Am J Hematol*, 2009(84): 109-114.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [3] SHEMIN D, RITTENBERG D. The life span of the human red blood cell [J]. *J Biol Chem*, 1946, 166(2): 627-636.
- [4] ROGERS S E, EDMONDSON D, GOODRICK M J, et al. Prestorage white cell reduction in saline-adenine-glucose-mannitol red cells by use of an integral filter: evaluation of storage values and *in vivo* recovery [J]. *Transfusion*, 1995, 35(9): 727-733.
- [5] SUZUKI T, DALE G L. Biotinylated erythrocytes: *in vivo* survival and *in vitro* recovery [J]. *Blood*, 1987, 70(3): 791-795.
- [6] MA Y J, ZHANG H D, JI Y Q, et al. A modified carbon monoxide breath test for measuring erythrocyte lifespan in small animals [J]. *Biomed Res Int*, 2016(2016): 7173156. Doi: 10.1155/2016/7173156.
- [7] 黄琴, 古再丽努尔, 王一淳, 等. 149 例骨髓增生异常综合征患者骨髓病态造血特征与预后的关系[J]. *重庆医学*, 2018, 47(3): 317-320.
- [8] YANG J, YANG B A. Progress of related diseases features and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes [J]. *J Leuk Lymphoma*(白血病·淋巴瘤), 2018, 27(3): 143-144.
- [9] GONG M, CHEN S C, CHEN J. Significance of *in situ* identification of apoptosis and proliferation rates in diagnosis of myelodysplastic syndromes [J]. *J Exp Hematol*(中国实验血液学杂志), 2002, 10(5): 428-432.
- [10] LIN Y, GAO Q P, YE B X. Research progress on the role of pyroptosis in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome-review [J]. *J Exp Hematol*(中国实验血液学杂志), 2016, 26(3): 937-941.
- [11] ELLIOTT E I, SUTTERWALA F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 35-52.
- [12] SALLMAN D A, CLUZEAU T, BASIORKA A A, et al. Unraveling the pathogenesis of MDS: the NLRP3 inflammasome and pyroptosis drive the MDS phenotype [J]. *Front Oncol*, 2016(6): 151.
- [13] MALCOVATI L, HELLSTROM-LINDBERG E, BOWEN D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net [J]. *Blood*, 2013, 122(17): 2943-2364.
- [14] MUSCH E, MALEK M, CHRISSAFIDOU A. Amifostine plus erythropoietin in a patient with low-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2003, 82(4): 244-246.
- [15] GROSSI A, FABBRI A, SANTINI V, et al. Amifostine in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2000, 85(4): 367-371.
- [16] LIST A F, HEATON R, GLINSMANN-GIBSON B, et al. Amifostine protects primitive hematopoietic progenitors against chemotherapy cytotoxicity [J]. *Sem Oncol*, 1996, 23(8): 58-63.

收稿日期: 2019-01-07
(本文责编: 李艳芳)