

病灶和 1 例外周血中均检测到 myogenin mRNA;其指出 myogenin mRNA 的检测更利于早期发现骨髓和外周血干细胞中的微小转移病灶。而 Sartori 等<sup>[21]</sup>的实验数据表明骨髓转移病例用 RT-PCR 技术比骨髓镜检能提高阳性率。同时也指出 MyoD1 和 myogenin 转录产物可以作为微小转移病灶的标记物。

综上所述,联合检测 MyoD1、myogenin 及其转录产物能协助 RMS 临床诊断及鉴别诊断,帮助 RMS 分型、分期,并能探查微小残留病变及微小转移病灶,从而对横纹肌肉瘤的诊断及预后评估具有重要的指导意义,并对提高儿童横纹肌肉瘤的诊治率,延长生存期有重要的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] 施诚仁. 小儿肿瘤[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:358.
- [2] 王建文. 小儿横纹肌肉瘤[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(1):6.
- [3] Wen HR, Borys K, Guy L, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor blockade with chemotherapy for treatment of local, uterine, and metastatic soft tissue sarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(17):5466.
- [4] Sbeity S, Abella A, Arcand P, et al. Temporal bone rhabdomyosarcoma in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007, 71(5):807.
- [5] 王朋朋, 杨立业. 横纹肌肉瘤的分子生物学研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(4):514.
- [6] 周国利, 朱奇, 吴玉厚, 等. myogenin 基因的分子生物学综述[J]. 生物技术, 2004, 15(1):90.
- [7] Di Carlo A, De Mori R, Martelli F, et al. Hypoxia inhibits myogenic differentiation through accelerated MyoD degradation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(16):16332.
- [8] Montone KT, Barr FG, Zhang PJ, et al. Embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma of parameningeal sites in adults: a report of 13 cases[J]. Int J Surg Pathol, 2009, 17: 22.
- [9] Li G, Ogose A, Kawashima H, et al. Cytogenetic and real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses in pleomorphic[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 192(1):1.
- [10] Michelagnoli MP, Burchill SA, Cullinane C, et al. myogenin—a more specific target for RT-PCR detection of rhabdomyosarcoma than MyoD1 [J]. Med Pediatr Oncol, 2003, 40(1):1.
- [11] Wang J, Tu XY, Sheng WQ. Sclerosing Rhabdomyosarcoma[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 129:410.
- [12] Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, et al. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30:962.
- [13] Folpe AL. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: A review and update[J]. Adv Anat Pathol, 2002, 9(3):198.
- [14] Morgenstern DA, Rees H, Sebire NJ, et al. Rhabdomyosarcoma subtyping by immunohistochemical assessment of myogenin: tissue array study and review of the literature[J]. Pathol Oncol Res, 2008, 14(3):233.
- [15] 马兴, 王全平, 王臻, 等. 肌原调节蛋白 MyoD1 在横纹肌肉瘤中的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1999, 15(3): 213.
- [16] Fine SW, Lisanti MP, Argani P, et al. caveolin-3 is a sensitive and specific marker for rhabdomyosarcoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2005, 13(3):231.
- [17] Mermelstein CS, Martins ER, Partilbo DM, et al. Association between the muscle-specific proteins desmin and caveolin-3 in muscle cells[J]. Cell Tissue, 2007, 327(2): 343.
- [18] 王正, 陈建华, 范钦和. 横纹肌肉瘤中小窝蛋白-3 的表达及鉴别诊断意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(2):203.
- [19] 信明军, 施诚仁, 李敏. 儿童横纹肌肉瘤中 myogenin 蛋白的检测及其诊断价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(2): 126.
- [20] Bahrami A, Gown AM, Baird GS, et al. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall [J]. Mod Pathol, 2008, 21(7):795.
- [21] Sartori F, Alaggio R, Zanazzo G, et al. Results of a prospective minimal disseminated disease study in human rhabdomyosarcoma using three different molecular markers[J]. Cancer, 2006, 106(8):1766.

(收稿日期:2009-12-20 修回日期:2010-03-09)

• 综 述 •

## 骨髓增生异常综合征的表观遗传治疗

张 勇 综述, 陈洁平 审校

(第三军医大学西南医院血液病中心, 重庆 400038)

关键词:骨髓增生遗传综合征;表观遗传治疗;DNA 去甲基化;组蛋白乙酰化

中图分类号:R551.304

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)10-1292-05

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血髓系定向干细胞或多能干细胞的异质性克隆性疾患,主要特征是无效造血和高危演变为急性髓系白血病

(acute myeloid leukemia, AML),目前 WHO 将其归类于髓系造血细胞肿瘤。

表观遗传学(epigenetics)是指非基因序列改变所致基因表

表 1 5-氮杂胞苷的临床试验

研究	分期	n	AML(%)	剂量/方案	CR(%)	PR(%)	HI(%)	ORR(%)
CALGB 8421	II	48	52	75 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> /IV×7d	15	2	27	44
CALGB 8921	II	70	37	75 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> /SC×7d	17	0	23	40
CALGB 9221	III	99	27	75 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> /SC×7d	10	1	36	47

CALGB:癌症和白血病团体 B; AML:急性骨髓细胞样白血病; CR:完全缓解; PR:部分有效; HI:血液改良; ORR:总有效率; IV:静脉注射; SC:皮下注射。

达水平的变化,表观遗传修饰(epigenetics modification)包括 3 种调节性机制:DNA 甲基化、RNA 相关性沉寂和组蛋白翻译后修饰,这些机制常与启动和维持表观遗传沉寂有关。研究表明,表观遗传修饰,如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等影响细胞生长调节、分化、凋亡、转化以及肿瘤发展相关基因的转录等。目前,研究报道将调节表观遗传手段应用到 MDS 的治疗中,主要的治疗手段包括 DNA 去甲基化、组蛋白乙酰化等。

1 DNA 去甲基化

DNA 甲基化是指在胞嘧啶环的 C5 位点加上一个甲基基团,这种反应仅在 CpG 岛发生,CpG 岛一般位于靠近启动子和外显子区域(启动子关联的 CpG 岛),而在这些位置它们通常是没有被甲基化的。不同的是,位于基因间区域的 CpG 岛通常是甲基化了的。这种特征可能有助于非编码 DNA 的无转录活性状态的维持,而启动子区域的 CpG 岛的非甲基化构象有助于基因表达。在癌细胞中,这些启动子关联的 CpG 岛被高度甲基化,由此所导致的混乱的基因沉寂在功能上与由基因组变异如突变或缺失所引起的失活相类似<sup>[1]</sup>。诱导这些启动子相关联的 CpG 岛低甲基化可使基因重新表达,因此具有重要的临床应用价值。目前,有两种低甲基化制剂在临床使用,分别是 5-氮杂胞苷和 5-脱氧氮杂胞苷(地西他滨)。

1.1 5-氮杂胞苷 5-氮杂胞苷是可以诱导 DNA 低甲基化的一种核苷类似物,癌症和白血病团体 B(cancer and leukemia group B,CALGB)观察了低剂量 5-氮杂胞苷(每天 75 mg/m<sup>2</sup>,每 28 天使用 7 d)在 MDS 患者中的应用。报道了两批 II 期试验,一批采用静脉注射 5-氮杂胞苷(CALGB 8421)<sup>[2]</sup>,一批采用皮下注射(CALGB 8921)<sup>[3]</sup>。还有一个 III 期随机研究进行了皮下注射 5-氮杂胞苷和支持疗法(CALGB 9221)<sup>[4]</sup>的对比。这 3 个临床试验均采用 WHO 对 MDS/急性骨髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia,AML)标准分类以及国际工作组(International Working Group,IWG)的标准进行了对比<sup>[5]</sup>,见表 1。

CALGB 9221 是一组对 191 例 MDS 患者的 III 期随机研究。患者随机给予皮下注射 5-氮杂胞苷处理(n=99)或给予支持疗法(n=92)。4 个月以后,在疾病进展的证据支持下,给予支持治疗的患者可跨越到 5-氮杂胞苷处理组。在 5-氮杂胞苷处理组,CR、PR 和 HI 分别为 10%、1%、36%,而单纯支持治疗组(n=41)CR、PR 均为 0,而由支持治疗组跨越到 5-氮杂胞苷治疗组的患者(n=51)的 CR、PR、HI 分别为 6%、4%和 25%。将两次皮下注射 CALGB 试验结合起来,169 名患者接受了 5-氮杂胞苷治疗,ORR 为 44%(CR 13%,PR 1%,HI 31%)。

在治疗结束后 6 个月时进行的分析中,5-氮杂胞苷治疗组的生存中值为 18 个月,而支持治疗组为 11 个月,这使临床试验将焦点聚集在低甲基化试剂对 MDS 患者生存率的影响上。在 2007 年美国血液病协会会议上,Fenaux 等<sup>[6]</sup>报道了一个国际多中心的 III 期随机试验,在中、高危 MDS 患者中,对比了 5-

氮杂胞苷(n=179)和传统治疗方案的疗效。应用 5-氮杂胞苷较其他传统疗法可显著改善总生存时间(24.4 个月 vs 15 个月)。在 2 年时,51%的 5-氮杂胞苷治疗的患者仍然存活,而在传统疗法治疗患者中仅 26%存活。

5-氮杂胞苷可减少 MDS 患者发生 AML 转化的危险度。在 CALGB 9221 中,5-氮杂胞苷治疗组发生 AML 或死亡的中值时间是 21 个月,支持疗法组为 12 个月(P=0.007)。在 Fenaux 等<sup>[6]</sup>的研究中也得到类似的结果,5-氮杂胞苷治疗组的中值时间是 13 个月,而传统治疗组为 7.6 个月。5-氮杂胞苷可提升 MDS 患者的生存质量。在 CALGB 9221 中,5-氮杂胞苷组的患者在病程中疲劳、呼吸困难、躯体功能以及心理压力有显著缓解。

Silverman 等<sup>[4]</sup>在 CALGB 研究中发现,5-氮杂胞苷起效的中值时间是 3 个疗程,约 90%的患者在第 6 个疗程起效(范围:1~17 个疗程)。这也支持了 5-氮杂胞苷在这个患者群体中起效是基于基因治疗而非其细胞毒性。

基于 CALGB 研究 8921 和 9221,美国食品和药品管理局(FDA)与 2004 年 5 月批准 5-氮杂胞苷用于低危和高危 MDS 患者的治疗<sup>[7]</sup>。批准的剂量为 75 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,经皮下给药,每 28 天持续 7 d。在 2007 年 1 月,FDA 又批准了 5-氮杂胞苷的静脉给药形式<sup>[8]</sup>。在 Lyons 等<sup>[9]</sup>的研究中,患者每 4 周随机给予 3 种治疗方案中的 1 种,这 3 种治疗方案是:5-2-2(75 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,×5 d,停 2 d,再进行 2 d 治疗),5-2-5(50 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,×5 d,停 2 d,再进行 5 d 治疗),5(75 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,×5 d)。所有 3 种方案在血液改良、不依赖输入红细胞和安全方面的结果均相似。这些结果表明 5 d 治疗方案可能可以替代 7 d 或 10 d 的治疗方案,但 5 d 治疗方案还缺乏存活情况的数据。

Rossetti 等<sup>[10]</sup>报道了在 5-氮杂胞苷疗效的回顾性研究中同时使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和促红细胞生成素有很好的有效率,但还需要进一步进行前瞻性评价。

1.2 5-氮杂-2'-脱氧胞苷酸(decitabine,地西他滨) 地西他滨是另一种结构上与 5-氮杂胞苷类似的核苷类似物,且具有更强大的低甲基化功能。在 20 世纪 90 年代早期,欧洲开始了一项 II 期试验,观察这种低剂量方案的疗效。29 例患者(MDS 20 例,AML 9 例)采用地西他滨治疗(50 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>持续静脉滴注 3 d,每 6 周为 1 个疗程)。在 54%的患者中观察到有效(CR 29%,PR 18%,HI 7%),有效期中值为 31 周。由此,Wijermans 等<sup>[11]</sup>进行了更大型的 II 期试验,地西他滨的用药方案是每 8 小时 15 mg/m<sup>2</sup>(45 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>),持续 3 d,6 周为 1 个疗程,ORR 为 49%,CR 为 20%。2005 年,Wijermans 等<sup>[12]</sup>发表了一篇关于欧洲临床 II 期试验的综合分析报告,在分析报告中 177 例患者接受了地西他滨治疗(40~50 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,3 d,6 周为 1 个疗程),ORR 为 49%(CR 24%,PR 10%,HI 14%)。有效时间中值为 36 周,整个群体的存活中值为 15 个月。美国开展了 III 期试验,患者随机分配到使用地西

表 2 临床使用 HDAC 抑制剂的情况

项目	MS-275	Depsipeptide	Vorinostat	MGCD0103	LBH589	VPA
分组	I	I	I	I	I	II
n	39	10	41	29	29	75
毒性	神经毒性	全身症状	胃肠道毒性	胃肠道毒性	心脏毒性	神经毒性
总有效率(%)	0	0	17	10	0	24

VPA,丙戊酸。

他滨加支持疗法治疗组( $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot 8 \text{ h}^{-1}$ , 静脉注射, 3 d, 6 周为 1 个疗程,  $n=89$ )和单纯支持疗法治疗组( $n=81$ )<sup>[13]</sup>。在地西他滨组, 有 69% 为国际诊断评分系统 (IPSS) 2 期或更严重, 74% 为输血依赖性。ORR 为 30% (CR 9%, PR 8%, HI 13%), 有效中值时间为 3.3 个月。使用地西他滨治疗的患者与单纯支持治疗患者相比, 有一种更长的 AML 发病或死亡时间中值的趋势 (12.1 个月 vs 7.8 个月,  $P=0.16$ )。有 43% 的患者仅接受了大于或等于 2 个疗程的地西他滨治疗可能是导致该 III 期试验有效率较之前报道的 II 期试验的有效率低的原因之一。基于这次试验, FDA 在 2006 年 5 月批准地西他滨用作 MDS 的治疗。

低剂量的地西他滨 ( $0.015 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 10 d) 被发现 在镰状红细胞贫血病患者中具有重新活化血红蛋白 F 的生物效应。另外, 某一 I 期试验报道低剂量地西他滨对造血恶性肿瘤有效<sup>[14]</sup>。Kantarjian 等<sup>[15]</sup>的 II 期试验将地西他滨的使用剂量降低至  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 用药方案从 6 周 1 个疗程改为 4 周 1 个疗程。患者按照贝叶斯定理设计随机分配到 3 组: (1)  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  静脉注射, 每天超过 1 h, 5 d; (2)  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  每天 2 次皮下给药, 5 d; (3)  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  静脉注射, 10 d。4 周 1 个疗程, 直至出现骨髓微小残留病的证据和没有威胁生命的并发症。ORR 为 73%, 32 例患者 (34%) 得到 CR。随机分到每天  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 5 d (剂量最强组) 的患者具有最好的 CR 为 39%。整个组群的总生存时间中值为 19 个月。基于这些结果, 现在认为最佳的地西他滨的用药剂量/方案是:  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  静脉注射, 5 d, 4 周为 1 个疗程。

**1.3 地西他滨和 5-氮杂胞苷** 一个很重要的临床问题是这两种 FDA 批准的低甲基化药物地西他滨和 5-氮杂胞苷哪种更有效。目前还没有这两种药物的对照试验, 但这两种药物的 III 期试验分别与支持疗法相对照, 5-氮杂胞苷的总有效率为 47%, 地西他滨为 30%, 而完全缓解率比较接近, 分别是 10% 和 9%。在 III 期试验中, 有一个很重要的差别, 5-氮杂胞苷试验的有效中值时间为 3 个治疗疗程, 而地西他滨试验中有 48% 的患者仅接受了小于或等于 2 个疗程的治疗。这两种药物的最佳剂量仍然有待探索。

## 2 靶向组蛋白乙酰化

除了 DNA 甲基化, 组蛋白乙酰化在基因转录调节中也起重要作用。DNA 缠绕在核小体上, 核小体是由 2 个单位组成, 每单位有 4 个核心组蛋白: H2A、H2B、H3、H4。核心组蛋白有 NH<sub>2</sub> 末端尾部, 该末端富含赖氨酸, 可发生翻译后共价键改性, 从而影响基因表达<sup>[16]</sup>。这些改性中重要的一种就是组蛋白 H3、H4 的关键赖氨酸残基的乙酰化和去乙酰化。组蛋白乙酰化引起开放的染色质构象和基因转录。另一方面, 去乙酰化就会诱导一种抑制的状态。这些反应是由组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HAT) 和组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylases, HDAC) 所介导的。使用 HDAC 抑制剂可诱导一种更活化的状态, 从而引起基因表达。临床研究中已

经开发了几种这样的药物, 见表 2。

**2.1 苯丁酸钠** 苯丁酸钠 (sodium phenylbutyrate, PB) 是一种芳香族的脂肪酸化合物, 在药物的前期临床研究发现 PB 在初级白血病细胞的分化和抑制生长方面起作用。Gore 等<sup>[17]</sup>观察了在 MDS 和 AML 患者单独使用 PB 的作用, 在 I 期试验中, 连续 7 d PB 给药 (7/28 方案: 7 d 用药, 21 d 停药), 在 11 例 MDS 患者和 16 例 AML 患者中使用, 最大耐受剂量 (maximally tolerated dose, MTD) 为每天  $375 \text{ mg}/\text{kg}$ 。剂量限制性毒性 (Dose limiting toxicities, DLT) 是神经系统并发症 (嗜睡和混乱), 且在停药后 24~48 h 内可恢复。在接下来的试验中, PB 在 MTD 剂量的应用使用了 2 种更频繁使用的剂量方案 (7/14: 7 d 给药, 7 d 停药; 21/28: 连续 21 d 给药, 7 d 停药), 在 23 例 MDS 和 AML 患者中使用。在这些单纯使用 PB 的研究中, 没有观察到 CR 或 PR, 且 HI 不到 10%<sup>[18]</sup>。

**2.2 丙戊酸** 丙戊酸 (valproic acid, VPA) 是一种短链脂肪酸, 用作抗癫痫药和情绪稳定剂。VPA 在体外可通过延长细胞周期的 G1 期影响恶性细胞的生长, 并具有抗血管紧张活性。VPA 的抗肿瘤作用可能与 HDAC 抑制作用有关。

Kuendgen 等<sup>[19]</sup>在患有 MDS 和 2 级 AML 的患者中单纯使用 VPA, 或与全反视黄酸 (ATRA) 联用。使用 ATRA 是基于有研究表明 VPA 和 ATRA 在细胞分化和诱导白血病细胞凋亡中具有协同作用<sup>[20]</sup>。给予 VPA 以达到血清浓度在  $50 \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ , ATRA 按照 1 周给药 1 周停药的方案每天给予  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ , ATRA 计划是给予对 VPA 无反应的患者或复发的患者。一共 23 例患者接受了治疗 (18 例为单纯 VPA 治疗, 5 例为联合治疗)。在单纯 VPA 治疗组中, 7 例患者有血液改良, 1 例得到 PR, 总有效率为 44% (8/18)。在联合治疗组的 5 例患者均没有反应。整个研究群体的总有效率为 35%, 没有得到 CR 的患者。3 例患有 IPSS 低风险 MDS 的患者均得到了血液改良, 而 5 例患高风险 MDS 的患者中仅有 1 例出现疗效 (轻微的红细胞反应)。在该研究中, 9 例有原始细胞数增高的患者中有 3 例外周血和骨髓中的原始细胞数有显著下降。这个现象使该研究扩大到更多的高风险 MDS 和 AML 患者中。在 Kuendgen 等<sup>[21]</sup>的后续报道中, 有 75 例患者接受了治疗, MDS 患者中的有效率为 30% ( $n=43$ ), AML 患者的有效率为 16% ( $n=32$ )。但大多数反应是血液改良, 仅有 1 例得到 CR (高风险 MDS 患者) 和 1 例 PR (中期-1 MDS 患者)。低风险 MDS 患者的有效率更高, 为 70%。VPA 的使用剂量、VPA 的血液浓度和反应之间没有联系。在 VPA 治疗后复发的患者中观察了 ATRA 的作用, 在 10 例复发接受 ATRA 治疗的患者中, 4 例有次级缓解, 耐受期中值为 21 个月 (较初级缓解中值 4 个月要好)。Kuendgen 等<sup>[22]</sup>认为单纯 VPA 治疗对 AML 患者作用不大, 且 ATRA 与 VPA 联合治疗没有更多疗效。

**2.3 缩酚酸肽 (FK228)** 该药对皮肤淋巴瘤有显著疗效, Byrd 等<sup>[23]</sup>报道了在 AML ( $n=10$ ) 或慢性淋巴细胞白血病 (CLL) ( $n=10$ ) 患者中使用该药。缩酚酸肽以静脉给药的形式

给予,剂量为 13 mg/m<sup>2</sup>,给药方案为在 28 d 疗程中,第 1、8、15 天给药。大多数患者出现了恶心、疲劳以及其他的全身症状。在 CLL 和 AML 患者中均未观察到 CR 或 PR,所以停止了进一步在 AML 和 CLL 患者中使用该药。在 MD Anderson 癌症中心检测了该药和地西他滨联合使用,发现其有显著的心脏毒性,该研究就此中止。

**2.4 MS-275** MS-275 对白血病细胞系和初级白血病原始细胞具有生长抑制作用,且具有时间和剂量依赖性。Gojo 等<sup>[24]</sup>在 AML 和 MDS 患者中进行了 MS-275(一种合成的苯甲酰胺衍生物)的 I 期试验。基于 MS-275 在实体瘤治疗中的剂量,确定初始剂量为每周 4 mg/m<sup>2</sup>,连续使用 2 或 4 周,紧接着进行 2 周清洗。一共 38 例患者接受了试验治疗,剂量范围在每周 4~8 mg/m<sup>2</sup>。疲劳、恶心、呕吐较频繁,没有发现血液系统不良反应。MTD 为每周 8 mg/m<sup>2</sup>,连续使用 4 周,2 周清除。疗效微弱,没有 CR 或 PR。34 个可评估的患者中有 3 例骨髓原始细胞下降超过 50%。

**2.5 LBH589** LBH589 是一种苯乙炔异羟酸类似物,具有诱导急性白血病细胞凋亡和组蛋白乙酰化的作用,是目前最有效的 HDAC 抑制剂。Giles 等<sup>[25]</sup>给 15 例患者(13 例 AML,1 例 MDS,1 例二者皆有)使用 LBH589,剂量范围在每天 4.8~14.0 mg/m<sup>2</sup>,每 21 天使用 7 d。27% 的患者出现 3~4 级低钾血症。该药疗效甚微,CR、PR 均为 0。8 例患者外周血中原始细胞数降低,仅 1 例患者骨髓中原始细胞数降低。

**2.6 MGCD0103** MGCD0103 是一种同型特异性的氨基苯甲酰胺,可抑制 1、2、3、11 型 HDAC<sup>[26]</sup>。Garcia-Manero 等<sup>[27]</sup>对 AML 和 MDS 患者进行了一个剂量逐步上升的每周口服 3 次 MGCD0103 的 I 期试验,剂量范围是 20~80 mg/m<sup>2</sup>,29 例患者接受了治疗(22 例 AML,5 例 MDS,1 例 ALL,1 例 CML),83% 的患者接受过化疗。疲劳、恶心、腹泻、呕吐是最常见的不良反应。MTD 为每周 3 次,60 mg/m<sup>2</sup>。没有观察到 CR 或 PR。在 23 例可评估的患者中,3 例观察到骨髓效应。1/3 的患者在 MTD 被诱导了组蛋白乙酰化。目前正在进行 MGCD0103 与 5-氮杂胞苷联用的试验。

**2.7 Vorinostat** Vorinostat 是一种小分子 HDAC 抑制剂,FDA 批准可用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的皮肤表征。Garcia-Manero 等<sup>[28]</sup>最近进行了 Vorinostat 的 I 期试验,41 例患者接受了治疗(31 例 AML,4 例 CLL,3 例 MDS,2 例 ALL,1 例 CML),按照经典的 3+3 剂量递增性方案,起始剂量为 100 mg 每天口服 3 次,连用 2 周后停药 1 周。试验中测试了每天 3 次和每天 2 次两种给药方式。剂量限制毒性(DLTs)包括疲劳、恶心、呕吐、腹泻,MTD 为 200 mg 每天 2 次或 250 mg 每天 3 次,21 d 中连用 14 d。在 41 例患者中,2 例患者获得 CR,7 例患者有血液改良(原始细胞数下降大于 50%)。反应/起效疗程中值为 2 周(范围为 1~8 周),效应耐受中值为 6 周。

### 3 小 结

表观基因治疗领域的研究正在不断深入,大量的可调节表观遗传结构的抗肿瘤药物正在进行临床试验。低甲基化药物如 5-氮杂胞苷和地西他滨已被批准为治疗 MDS 的药物,而低甲基化治疗的最佳剂量、治疗方案、给药途径等还需进一步优化。HDAC 抑制剂药物作为单体应用临床疗效不太显著,需进一步的研究该类药物与低甲基化药物联合治疗 MDS 和白血病的途径和方案。

### 参考文献:

[1] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer[J]. Cell,

2007,128:683.

- [2] Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 1993, 7 Suppl 1:21.
- [3] Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Response rates in patients with acute myeloid leukemia, treated with azacytidine, using WHO and international working group criteria for myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2005, 106:525a.
- [4] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacytidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20:2429.
- [5] Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacytidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24:2895.
- [6] Fenau P, Mufti G, Santini V, et al. Azacytidine treatment prolongs overall survival in higher risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study[J]. *Blood*, 2007, 110:250a.
- [7] Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary: azacytidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11:3604.
- [8] Gore SD. Intravenous azacytidine for MDS[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2007, 5:234.
- [9] Lyons R, Cosgriff T, Modi S, et al. Azacytidine (Vidaza) treatment response assessed using three alternative dosing schedules in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2005, 106:707a.
- [10] Rossetti J, Falke E, Shaddock R, et al. G-CSF increases hematological responses among patients with myelodysplasia treated with azacytidine[J]. *Blood*, 2006, 108:303b.
- [11] Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18:956.
- [12] Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G, et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS: the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine(decitabine) in 177 patients[J]. *Ann Hematol*, 2005, 84 Suppl 1:9.
- [13] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106:1794.
- [14] Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine(decitabine) in hematopoietic malignancies[J]. *Blood*, 2004, 103:1635.
- [15] 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, 109:52.
- [16] Roberts CW, Orkin SH. The SW1/SNF complex-chromatin and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4:133.
- [17] Gore SD, Weng LJ, Zhai S, et al. Impact of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7:2330.
- [18] Gore SD, Weng LJ, Figg WD, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8:963.
- [19] 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, 104:1266.
- [20] Trus MR, Yang L, Suarez Saiz F, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2005, 19:1161.
- [21] Kuendgen A, Schmid M, Knipp S, et al. Valproic acid achieves high response rates in patients with low-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2005, 106:233.
- [22] Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106:112.
- [23] Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, et al. A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2005, 105:959.
- [24] Gojo I, Jiemjit A, Trepel JB, et al. Phase 1 and pharmacologic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in adults with refractory and relapsed acute leukemias[J]. *Blood*, 2007, 109:2781.
- [25] Giles F, Fischer T, Cortes J, et al. A phase 1 study of intravenous LBH589, a novel cinnamic hydroxamic acid analogue histone deacetylase inhibitor, in patients with refractory hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:4628.
- [26] Fournel M, Bondils C, Hou Y, et al. MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor, has broad spectrum antitumor activity in vitro and vivo [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7:759.
- [27] Garcia-Manero G, Assouline S, Cortes J, et al. Phase 1 study of the oral isotype specific histone deacetylase inhibitor MGCD0103 in leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112:981.
- [28] Garcia-Manero G, Yang H, Bueso-Ramos C, et al. Phasevorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid<sup>[SAHA]</sup>) in patients with advanced leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111:1060.

(收稿日期:2009-09-28 修回日期:2009-11-27)

· 综 述 ·

## 肾素抑制剂在糖尿病中的应用研究进展

张仙娇 综述, 李著华 审校

(四川省泸州医学院病理生理学教研室 646000)

关键词: 肾素抑制剂; 糖尿病

中图分类号: R587.105

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1296-03

糖尿病是由复杂发病机制引起的体内胰岛素绝对或相对不足, 导致糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱, 并以慢性高血糖为主要临床表现的全身性疾病。其慢性并发症包括微血管病变(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变), 大血管病变(冠状动脉、脑血管、外周血管)及神经病变。很多临床研究显示, 局部或整体的肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)失调在糖尿病慢性并发症中发挥重要作用, 调节 RAS 是防治糖尿病并发症的重要途径。本文对肾素抑制剂——阿利吉仑(aliskiren)在糖尿病的心血管和肾脏并发症中的应用及器官保护作用的研究进展做一综述。

### 1 肾素抑制剂——阿利吉仑

肾素抑制剂是直接抑制肾素活性、减少血管紧张素生成的一种重要药物, 它从源头阻断肾素血管紧张素系统的异常活动, 使阻断更直接、更有效。关于对肾素抑制剂的研究已经持续了近 50 年, 早期研发的肾素抑制剂由于口服的生物利用率低、药效持续时间短、费用高昂等因素仅仅停留在实验研究阶

段, 最新一代的肾素抑制剂——阿利吉仑克服了以上缺点, 已成功应用于临床。

**1.1 分子结构** 阿利吉仑是一种高选择性、高亲和力的非肽类肾素抑制剂, 其分子式为:  $C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot 0.5C_4H_4O_4$ , 由 2(S), 4(S), 5(s), 7(s)-N-(2-甲氧酰-2-甲基丙基)-5-氨基-4-氢氧根-2, 7-双重丙基-8-[4 甲氧基-3-(3-甲氧基, 丙氧基)-苯基]组成的八酰胺半延胡索酸盐<sup>[1-2]</sup>。

**1.2 作用机制** 阿利吉仑作用于 RAS 的第一限速步骤, 与肾素/肾素原结合, 使其发生构象改变, 减少血管紧张素原(AT-0)向血管紧张素 I (Ang I) 转化, 从而阻断其作用, 使血浆肾素活性、Ang I、Ang II 水平降低, 降低血浆和尿中的醛甾酮水平, 促进尿钠排泄, 而对尿钾排泄无影响<sup>[3]</sup>。

**1.3 药代动力学** 阿利吉仑水溶性高(>350 mg/mL, pH=7.4), 口服后吸收迅速, 在体内不受肽酶分解, 主要由胆道系统排泄, 不足 1% 由泌尿系统排泄, 半衰期 20~45 h<sup>[2, 4]</sup>。正常志愿者和 2 型糖尿病患者的药代动力学相似<sup>[5]</sup>, 可以安全地用于