

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.004

异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病单中心临床疗效分析

黄晓兵,李成龙,王春森,祝彪,杨曦

(四川省医学科学院·四川省人民医院血液科造血干细胞移植组,成都 610072)

[摘要] **目的** 总结并分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗急性髓系白血病(AML)临床疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2015 年 6 月于该院接受 allo-HSCT 的 87 例 AML 患者临床资料,分析移植后患者总生存率(OS)、无白血病生存率(LFS)和复发率(RR)、移植相关死亡率(TRM),并对人类白细胞抗原(HLA)全相合(亲缘和非血缘)与半相合移植疗效进行比较,同时分析不同移植前白血病缓解状态对移植疗效的影响。**结果** 87 例患者移植后的 2 年 OS 为(73.6±4.7)%,2 年 LFS 为(62.1±5.8)%。随访期中有 27 例(31.3%)复发,23 例(26.4%)死亡。HLA 全相合(亲缘和非血缘)与 HLA 半相合移植后的 2 年 OS 分别为(76.3±5.3)%、(68.5±7.2)%($P<0.05$),2 年 LFS 分别为(60.2±4.8)%、(56.3±5.7)%($P>0.05$)。HLA 半相合移植急性移植植物抗宿主病(aGVHD)和感染发生率明显高于 HLA 全相合(亲缘和非血缘)移植,但两者 RR 相似分别为 26.9%、29.2%($P>0.05$)。不同白血病缓解状态的移植疗效分析显示移植前未达到完全缓解(CR)、达到 CR 但微小残留(MRD)阳性和 MRD 阴性 3 组 RR 分别为 68.7%、34.7%、16.6%,2 年 LFS 分别为(18.7±5.2)%、(56.5±6.3)%、(79.2±5.7)%($P<0.05$);2 年 OS 分别为(31.2±5.3)%、(69.6±7.2)%、(89.6±5.3)%($P<0.05$)。**结论** 异基因造血干细胞移植是治疗 AML 的有效方法,复发是移植治疗后失败的主要原因。

[关键词] 造血干细胞移植;白血病,髓样,急性;治疗效果;异基因

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0302-04

Analysis on single-center clinical effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute myeloid leukemia

HUANG Xiaobing, LI Chenglong, WANG Chunsheng, ZHU Biao, YANG Xi

(Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group, Department of Hematology, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences · Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To summarize and analyze the clinical effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) for treating acute myeloid leukemia(AML) in this center. **Methods** The clinical data of 87 patients with AML receiving allo-HSCT in this hospital from January 2008 to June 2015 were retrospectively analyzed on the overall survival rate(OS) after transplantation, leukemia-free survival rate (LFS) and relapse rate (RR), transplant-related mortality (TRM), moreover the efficacies of HLA-matched (kinship and unrelated) and haploidentical transplantation were compared. Meanwhile the influence of different transplantation of pre-leukemia remission status on transplantation curative effect was analyzed. **Results** Among 87 cases, OS after 2 years was (73.6±4.7)% and 2-year LFS was (62.1±5.8)%. During the follow-up period, 27 cases (31.3%) relapsed and 23 cases (26.4%) died. The 2-year OS in HLA-matched (kinship and unrelated) and haploidentical transplantation were (76.3±5.3)% and (68.5±7.2)% respectively($P<0.05$) and the 2-year LFS were (60.2±4.8)% and (56.3±5.7)% respectively ($P>0.05$). The incidence rate of aGVHD and infection in haploidentical transplantation group was significantly higher than that in the HLA matched group (kinship and unrelated), but their RR were 26.9% and 29.2% respectively ($P>0.05$). The transplantation effect analysis in different leukemia remission state showed that RR in the unreaching CR before transplantation group, reaching CR but minimal residual(MRD) positive group and negative group were 68.7%, 34.7% and 16.6% respectively. The 2-year LFS were (18.7±5.2)%, (56.5±6.3)% and (79.2±5.7)% respectively ($P<0.05$). The 2-year OS were (31.2±5.3)%, (69.6±7.2)% and (89.6±5.3)% respectively ($P<0.05$). **Conclusion** allo-HSCT is an effective method for treating AML. Recurrence is the main cause of failure after transplantation therapy.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; leukemia, myeloid, acute; treatment outcome; allogeneic

急性髓系白血病(AML)是一组起源于髓系干、祖细胞,而在免疫表型、细胞遗传学及分子异常上高度异质性的恶性克隆性疾病。尽管目前对于 AML 进行了基于细胞和分子遗传学异常的危险度分层,但是近年来化疗和支持治疗进步所带来的生存率提高主要体现在低危组的患者。而大部分中、高危组的患者缓解后继续化疗,复发是不可避免的结局。以 6~57 岁原

发 AML 患者为例,低、中、高危组 10 年生存率分别为 69%、37%和 11%^[1-2]。因此异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)仍然被认为是治愈中、高危 AML 惟一有效的手段。本研究对 2008 年 4 月至 2015 年 6 月在本院接受 allo-HSCT 的 AML 87 例患者进行回顾性分析,现对其资料进行总结并分析预后,为临床提供

有效参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 4 月至 2015 年 6 月在本院血液科进行 allo-HSCT 治疗的 AML 患者 87 例。所有患者均符合 AML 诊断标准[WHO 诊断标准及《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)],其中男性 39 例,女性 48 例。患者在年龄 6~57 岁,中位年龄 32 岁;按 FAB 分型 M1 7 例、M2 36 例、M4 21 例、M5 18 例、M6 5 例。进行染色体核型分析的 57 例患者中,依据 NCCN 指南危险分层,预后中等组 36 例,预后不良组 21 例并有临床移植指征。供者为人类白细胞抗原(HLA)配型全相合亲缘移植 48 例(55.2%),HLA 不相合(单倍体)亲缘移植 32 例(36.7%);HLA 配型全相合非亲缘移植 7 例(8.1%)。其中男性供者 59 例(67.8%),女性供者 28 例(32.2%)。供受者血型相合者 46 例(52.9%),不相合者 41 例(47.1%)。为外周血干细胞移植(PBSCT)/骨髓移植(BMT)的有 32 例,仅为 PBSCT 者有 55 例。移植前未达完全缓解(CR)有 16 例,CR 伴有微小残留(MRD)阳性 23 例,MRD 阴性 48 例。

1.2 方法

1.2.1 干细胞动员及采集 供者接受重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),剂量为 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,皮下注射 5 d。HLA 相合的供者于第 4 天采集外周血干细胞,以流式细胞仪计数采集物中 CD34⁺ 细胞数大于 2×10^6 个/kg。若干细胞数量采集不足,则于第 5 天补足之。而 HLA 不合的供者于第 4 天在持续硬膜外麻醉下从髂后采集骨髓血,平均 800 mL,第 5 天继续采集外周血干细胞,以流式细胞仪计数采集物中 CD34⁺ 细胞数大于 2×10^6 个/kg。ABO 血型主要不合的骨髓血采用羟乙基淀粉沉降供者红细胞,次要不合离心去除血浆,主次均不合则去除红细胞去除血浆。

1.2.2 预处理方案 亲缘全合的病例采用的方案^[3]:氟达拉滨 30 mg/m^2 ,每天 1 次(移植前 6~10 d);阿糖胞苷 2 g/m^2 ,每天 1 次(移植前 9~10 d);白消安(马利兰)0.8 mg/kg ,每 6 小时 1 次(移植前 6~8 d);环磷酰胺 1.8 g/m^2 ,每天 1 次(移植前 4~5 d);司莫司汀 250 mg/m^2 ,每天 1 次(移植前 3 d)。亲缘单倍体和非血缘全合的病例:氟达拉滨 30 mg/m^2 ,每天 1 次(移植前 6~10 d);阿糖胞苷 4 g/m^2 ,每天 1 次(移植前 9~10 d);白消安(马利兰)0.8 mg/kg ,每 6 小时 1 次(移植前 6~8 d);环磷酰胺 1.8 g/m^2 ,每天 1 次(移植前 4~5 d);司莫司汀 250 mg/m^2 ,每天 1 次(移植前 3 d);抗胸腺淋巴细胞球蛋白 Fresenius (antithymocyte globulin fresenius, ATGF) 2.5 mg/kg ,每天 1 次(移植前 2~5 d)。

1.2.3 急性移植物抗宿主病(aGVHD)的诊断和预防 aGVHD 的诊断和分级采用西雅图标准^[4-5],对照组中亲缘全合采用经典 aGVHD 预防方案,即移植后第 1 天甲氨蝶呤(MTX) 15 mg/m^2 ,移植后第 3、6 天 10 mg/m^2 ,同时给予环孢素及吗替麦考酚酯(MMF);亲缘单倍体和非血缘全合的病例:移植后第 1 天 MTX 15 mg/m^2 ,移植后第 3、5、11 天 10 mg/m^2 ,同时给予环孢素及 MMF。

1.2.4 其他移植并发症的预防 肝静脉闭塞症预防采用前列腺素 E1 静脉注射与熊去氧胆酸口服。头孢呋辛预防性细菌感染,口服复方磺胺甲恶唑片预防卡氏肺囊虫肺炎,米卡芬净预防真菌感染治疗。在预处理化疗期间,给予更昔洛韦预防巨

细胞病毒(CMV)感染。造血干细胞回输后每周监测血 CMV-DNA。如 CMV-DNA 阳性而无相关临床症状时,给予更昔洛韦或膦甲酸钠预防性抗 CMV 治疗,直至转阴。

1.2.5 植活检测及植活标准 连续 3 d 白细胞大于或等于 1×10^9 个/L 或单个核细胞大于或等于 0.5×10^9 个/L 为达白细胞植活,其第 1 天为达植活时间。在连续 7 d 不输血小板的情况下血小板大于或等于 20×10^9 个/L,为达到血小板植活标准。所有患者造血重建均经性染色体、DNA 短串联重复序列 PCR(STR-PCR)证实为完全嵌合体。

1.2.6 疗效分析 临床随访结束时间为 2017 年 6 月 25 日,分析了 87 例移植后患者总生存(overall survival, OS)率、无白血病生存(leukemia-free survival, LFS)率和复发(relapse rate, RR)率、移植相关死亡(transplant-related mortality, TRM)率。同时还对 HLA 全相合(亲缘和非血缘)与半相合移植疗效进行了比较分析。分析不同移植前白血病缓解状态对移植疗效的影响。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 log-rank 检验,单因素及多因素分析采用 COX 比例风险模型,采用 Enter 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造血功能重建情况 移植后所有患者均植入成功,中性粒细胞计数恢复至 0.5×10^9 个/L 的中位时间为 12.6(移植后 8~27)d。血小板恢复至 20×10^9 个/L 的中位时间为 14.3(移植后 9~54)d。性别不合者移植后第 30、60 天行 FISH 检测性染色体。所有患者定期检测短片段重复序列(STR)和 ABO 血型,所有患者证实为完全嵌合体。

2.2 GVHD 情况 55 例 HLA 全合病例(包括亲缘和非血缘)中,移植后 100 d 内 I~IV 度 aGVHD 的累积发生率为 23.6%(13 例);其中 III~IV 度 aGVHD 的发生率为 5.4%(3 例)。32 例亲缘单倍体病例中,移植后 100 d 内 I~IV 度 aGVHD 的累积发生率为 37.5%(12 例);其中 III~IV 度 aGVHD 的发生率对照组为 12.5%(4 例)。HLA 全合病例(包括亲缘和非血缘)中慢性移植物抗宿主病(cGVHD)到随访期截止局限型发生率为 27.5%,广泛型发生率为 19.6%,亲缘单倍体病例中,cGVHD 到随访期截止局限型发生率为 38.2%,广泛型发生率为 21.8%。

2.3 移植后并发症 肝静脉阻塞综合征累计发生率为 6.8%(6 例),均为轻度且给以低分子肝素联合前列腺素 E 等治疗好转。移植相关性口腔黏膜炎累计发生率为 36.8%(32 例)。巨细胞病毒感染 26 例(29.8%),给予更昔洛韦和膦甲酸抗病毒治疗后皆控制。细菌及真菌感染者 32 例(36.7%),多数为肺部混合感染,合并败血症 2 例,皮下感染者 3 例,肛周感染 5 例,1 例合并化脓性胸膜炎,1 例合并肾周围脓肿。出血性膀胱炎(HC)发生率为 44.8%(39 例),皆经碱化、水化、止血等治疗后治愈。

2.4 远期疗效 对所有病例均进行定期跟踪随访。生存患者中位随访时间 33.3(12.8~57.4)个月。随访期中有 27 例(31.3%)复发,23 例(26.4%)死亡。死亡原因中因急性白血病复发死亡 17 例(73.9%),TRM 6 例(26.1%)。6 例 TRM

患者中,1 例弥漫性肺泡出血;1 例 aGVHD 合并细菌真菌混合感染;1 例移植相关血栓性微血管病;1 例颅内出血;2 例脓毒症伴感染性休克。所有患者移植后的 2 年 OS 为(73.6±4.7)%,2 年 LFS 为(62.1±5.8)%,见图 1。

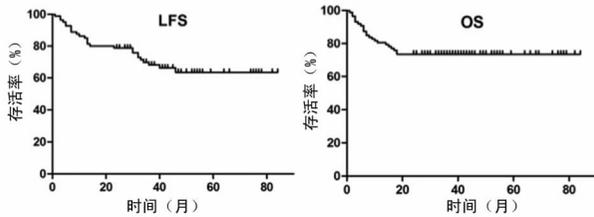


图 1 移植患者远期疗效

2.5 HLA 全相合(亲缘和非血缘)与半相合移植疗效比较

HLA 全相合(亲缘和非血缘)与 HLA 半相合移植后的 2 年 OS 分别为(76.3±5.3)%、(68.5±7.2)%($\chi^2=6.792, P<0.05$),2 年 LFS 分别为(60.2±4.8)%、(56.3±5.7)%($\chi^2=0.397, P>0.05$)。HLA 全相合(亲缘和非血缘)与 HLA 半相合移植的复发率分别为 26.9%、29.2%($P>0.05$),感染率分别为 38.4%和 51.6%($P<0.05$),见图 2。

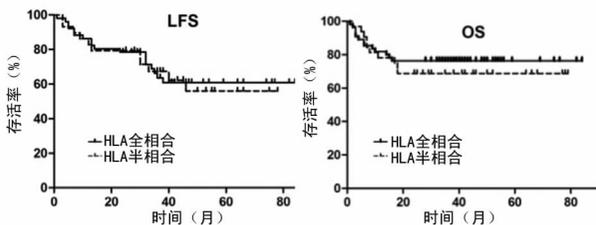


图 2 HLA 全相合与半相合移植疗效

2.6 不同白血病缓解状态的移植疗效分析

根据骨髓形态学是否达到 CR 和多参数流式检测 MRD 结果将患者分为移植前未达到 CR(16 例)、达到 CR 但 MRD 阳性(23 例)和 MRD 阴性(48 例)3 种情况分析比较,复发率分别为 68.7%、34.7%、16.6%。2 年 LFS 分别为(18.7±5.2)%、(56.5±6.3)%、(79.2±5.7)%($\chi^2=6.746, P<0.05$)。2 年 OS 分别为(31.2±5.3)%、(69.6±7.2)%、(89.6±5.3)%($\chi^2=8.352, P<0.05$),见图 3。

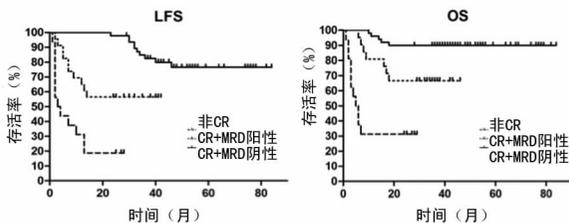


图 3 不同白血病缓解状态的移植疗效

3 讨论

AML 是一种起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,白血病细胞失去了正常分化的能力并对正常增殖调控无反应。超过 70%的 AML 患者应用诱导化疗后可以获得首次 CR,但多数患者会出现复发。allo-HSCT 仍然是目前可能治愈 AML 并使患者获得长期无病生存的有效治疗手段^[1]。然而,allo-HSCT 相关并发症及其疗效的不确定性限制了其在首次 CR

后患者中的临床应用。本研究选择移植患者主要参考《中国 allo-HSCT 治疗血液系统疾病专家共识》,即患者年龄小于或等于 60 岁,按照 WHO 分层标准处于预后中危组和高危组;经过 2 个以上疗程达到 CR;由骨髓增生异常综合征(MDS)转化的 AML 或治疗相关的 AML 等。

本研究中移植后所有患者均植入成功,无论是 HLA 全合还是单倍体移植造血功能重建情况均良好。笔者认为移植后造血功能迅速而扎实地重建是克服移植后并发症,防止复发,最终保证移植远期疗效的基础。因而在单倍体移植中,本课题组采用了“北京方案”^[3,5-7]中 G-CSF 动员的骨髓造血干细胞联合外周血造血干细胞移植,利用两种来源造血干细胞不同的生物特性及伴随的骨髓基质细胞和免疫活性细胞,有力地促进造血“强势”植入,为以后处理移植后并发症和保证免疫重建,减少复发打下坚实的基础。本课题组认为在促进造血重建的许多因素中,供者年龄和 CD34⁺ 细胞数量占有更大的权重。当然对于非去 T 移植模式而言,输注尽可能高的 CD34⁺ 细胞数量与防治 aGVHD 的发生之间要取得一定的平衡。是否成功地解决包括 GVHD 在内的移植后并发症是决定患者能否逃脱移植相关死亡,达到长期生存的关键^[4,6,8-9]。本研究在“北京模式”基础上,根据本地实际情况对预处理方案及免疫感染预防体系进行了适当地改进,包括预处理中联合了氟达拉滨,ATGF 换用抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)及适当减少环磷酰胺剂量等。相较于其他研究的报道数据,本研究的移植体系能较好地控制移植相关并发症发生。在所有 87 例移植患者中 TRM 仅有 6 例(6.8%)。当然移植并发症的控制还要取决于移植医师缜密的临床逻辑思维,敏锐的洞察力和果断的判断力等。

在对于 GVHD 的分析中,本研究的结果与其他报道^[10-12]相似。亲缘单倍体移植发生 aGVHD 率高于 HLA 全合的病例。对于单倍体移植而言,aGVHD 仍然是需要面对的挑战,但本研究结果发现绝大多数 aGVHD 是可以被控制的,本研究仅有 1 例患者因为 aGVHD 合并细菌真菌混合感染而死亡。在对于本研究有限的病例分析中,HLA 全合病例(包括亲缘和非血缘)在 cGVHD 发生率方面并没有显示出相较亲缘单倍体病例明显的优势,尤其是广泛型 cGVHD 的发生。目前一些研究认为在预处理方案中 ATG 可减少 cGVHD 的发生。但由于单倍体移植中为了保证造血植入,防治 GVHD 发生,需要使用包括 ATG、CD25 单抗等更强的免疫移植方案,从而导致感染的发生率明显高于 HLA 全合病例。其他报道^[7]也证实了这点。

对于移植后肿瘤复发的问题,黄晓军团队对于临床数据的分析后发现了^[3,5]:HLA 全相合(亲缘和非血缘)移植后复发率高于亲缘单倍体移植。换言之,亲缘单倍体移植具有更强的移植抗白血病效应。本研究也发现,尽管 HLA 半相合移植后的 2 年 OS(76.3±5.3)%显著高于亲缘单倍体移植(68.5±7.2)%,但对于 2 年 LFS 两者间没有显著的差异。因此移植医师对于移植并发症处理越合理,移植相关死亡率越低,亲缘单倍体移植的抗肿瘤复发优势才能越明显。

许多研究观察证明了急性白血病移植后复发与移植前的疾病缓解状态明确相关^[13-14]。本研究数据显示不同疾病缓解状态(即移植前未达到 CR、达到 CR)移植后 OS 和 LFS 差异有

统计学意义($P < 0.05$),而这种差异主要来自两者间复发率明显的不同。同时本研究也发现了疾病缓解程度的不同也影响着患者的远期疗效,即达到 CR 但 MRD 阳性和 MRD 阴性两者间移植后 OS 和 LFS 差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此笔者认为移植前充分有效的化疗促使白血病达到深度缓解(即 MRD 达到阴性)是移植后患者获得长期生存,甚至治愈的基础。对于有条件移植的患者,笔者主张在适当的时机如 MRD 转阴后及时介入移植,而反对将造血干细胞移植作为反复化疗复发后所谓“挽救性治疗”手段。

综上所述,allo-HSCT 治疗 AML 患者疗效较好,可使多数患者获得长期生存,在无 HLA 全合供者的情况下,亲缘单倍体移植是较好的选择。随着移植技术的提高,移植相关死亡率逐渐降低。因此移植后复发逐渐成为当前面临的首要问题。包括本课题组在内的多个移植中心均证明了移植前积极有效的诱导化疗使患者达到更深层次的缓解(CR 及 MRD 转阴)对于移植后患者长期生存具有重要意义。

参考文献

- [1] BRISSOT E, MOHTY M. Which acute myeloid leukemia patients should be offered transplantation? [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(3): 223-231.
- [2] BARRETT A J, ITO S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century [J]. *Blood*, 2015, 125(21): 3230-3235.
- [3] 赵晓甦, 许兰平, 刘代红, 等. 成人人类白细胞抗原全相合与不相合造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特点与预后[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(1): 35-39.
- [4] WANG Y, HUANG X. Immunotherapy of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Blood Transfus Hematol*, 2010, 33(1): 18-22.
- [5] 王昱, 刘开彦, 许兰平, 等. 异基因造血干细胞移植治疗高危恶性血液病[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11): 903-906.
- [6] 张青宜, 黄文荣, 窦丽萍, 等. 亲缘外周造血干细胞移植治疗急性髓系白血病 64 例疗效及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2): 429-433.

- [7] 宋阿霞, 杨栋林, 魏嘉磷, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 75 例完全缓解期急性髓系白血病的疗效及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(1): 161-166.
- [8] SHAW P J, KAN F Y, WOO A K, et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors[J]. *Blood*, 2010, 116(19): 4007-4015.
- [9] LEE S J, KANG B W, MOON J H, et al. Comparable analysis of outcomes for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in acute myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2012, 127(2): 81-89.
- [10] APPELBAUM F R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia when a matched related donor is not available[J]. *Hematology Am Soc Hematol Edus Program*, 2009, 2008(1): 412-417.
- [11] 孙竞, 毛玉景. 难治复发急性白血病患者造血干细胞移植后感染相关死亡的分析[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(9): 1377-1380.
- [12] BAZARBACHI A, LABOPIN M, GHAVAMZADEH A, et al. Allogeneic matched-sibling hematopoietic cell transplantation for AML: comparable outcomes between Eastern Mediterranean (EMBMT) and European (EBMT) centers[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(8): 1065-1069.
- [13] LUZNIK L, FUCHS E J. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Immunol Res*, 2010, 47(1): 65-77.
- [14] LUZNIK L, JONES R J, FUCHS E J. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention[J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17(6): 493-499.

(收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-09-03)

(上接第 301 页)

- inhibitor of HMG-CoA reductase, against Dalton's Lymphoma Ascites tumor in mice[J]. *Exp Ther Oncol*, 2008, 7(4): 291-298.
- [7] WOLFE A R, DEBEB B G, LACERDA L, et al. Simvastatin prevents triple-negative breast cancer metastasis in pre-clinical models through regulation of FOXO3a [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(3): 495-508.
 - [8] KANUGULA A K, GOLLAVILLI P N, KARNEWAR S, et al. Statin-induced inhibition of breast cancer proliferation and invasion involves attenuation of iron transport: intermediacy of nitric oxide and antioxidant defence mechanisms[J]. *FEBS J*, 2014, 281(16): 3719-3738.

- [9] STRNAD M. Expression of Bcl-2 protein and the amplification of c-myc gene in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2006, 63(4): 364-369.
- [10] SCHOINTUCH M N, GILLIAM T P, STINE J E, et al. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, exhibits anti-metastatic and anti-tumorigenic effects in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 346-355.
- [11] WOOD W G, IGBAVBOA U, MULLER W E, et al. Statins, Bcl-2, and apoptosis: cell death or cell protection? [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(2): 308-314.

(收稿日期:2017-06-26 修回日期:2017-09-04)