

骨髓增生异常综合征骨髓微环境异常的研究进展

董培源 黄丽芳 孙汉英

Research progress of bone marrow microenvironment abnormalities in myelodysplastic syndrome Dong Peiyuan, Huang Lifang, Sun Hanying

Corresponding author: Sun Hanying, Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science Technology, Wuhan 430030, China. Email: sunhanying@hotmail.com

骨髓增生异常综合征(MDS)的发病机制包括基因、表观遗传学、凋亡、分化和细胞因子环境的异常等。造血干细胞(HSC)与骨髓基质细胞、微环境分泌的细胞因子或化学因子之间的相互作用是维持正常造血所必须的^[1]。证据显示MDS的无效造血可能由于骨髓微环境异常,包括造血-基质相互作用的改变、生长因子和造血调节因子的异常产生^[2]。本文我们就近几年MDS中骨髓微环境异常的研究进展综述如下。

一、骨髓微环境中的细胞异常

HSC的自我更新和分化依赖于HSC与骨髓微环境的相互作用,微环境中的不同细胞通过分泌细胞因子或细胞之间的相互作用调节HSC的活动^[1]。Balderman等^[3]研究发现MDS转基因小鼠模型的骨髓微环境中内皮细胞、功能失调的间充质干细胞(MSC)和成骨细胞增多,巨核细胞减少。除了具有功能异常的MSC外,MDS骨髓微环境还有髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)。我们简述MSC及MDSC异常如下。

1. MSC:国内学者研究发现低危组MDS患者骨髓MSC成骨分化能力明显减弱,而高危组相对正常,异常的成骨分化功能可能是造成低危组患者骨髓支持造血能力减弱的重要原因^[4]。正常骨髓中的MSC形态上类似于成纤维细胞,而MDS患者的MSC形态学上大而扁平,且呈无规则状,克隆能力受损^[5]。一些信号通路调节着MSC的增殖、分化以及细胞间的相互作用,PI3K/AKT和Wnt信号通路是这些通路中最重要的两个,Falconi等^[5]研究发现,MDS患者的MSC中与PI3K/AKT和Wnt信号通路有关的基因GSK3 β 、SOX9、EGR1、WISP1等表达下调,这可能是导致MDS患者骨髓中MSC表型异常的原因之一。Wang等^[6]发现MDS-MSC抑制树突状细胞的内存作用、分泌IL-12和T细胞增殖,相比高危

MDS-MSC,低危MDS-MSC的这种抑制作用减弱,同时,这种抑制作用很大程度上与来自于MDS-MSC的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)有关。此外,MDS患者的骨髓MSC表现为持续的基质刺激和对炎症环境的反应,与纤维化、细胞黏附、细胞外基质重塑和细胞因子-细胞因子受体相互作用相关的基因表达增加^[5]。

2. MDSC:MDSC是由骨髓祖细胞及不成熟骨髓细胞(imature myeloid cells, IMC)构成的一群异质性细胞群体。Chen等^[7]研究发现,与正常人或非MDS的肿瘤患者相比(MDSC低于5%),MDS患者的MDSC明显增高(中位数为35.5%),并且指出MDSC通过直接接触释放颗粒酶B,可抑制红系祖细胞集落形成,诱导其凋亡,与早期MDS造血干/祖细胞凋亡率增高一致。清除MDS患者中的MDSC可以显著改善红系集落和粒单核系集落形成。这些都提示MDSC可能参与了MDS的无效增殖和病态造血。相比低危MDS患者,高危MDS患者的MDSC的增高更为显著,且与调节性T细胞(Treg)的数量呈正相关^[8]。Malek等^[9]指出MDSC通过促进免疫逃逸、血管形成、药物抵制和转移导致肿瘤进展。故而推测骨髓来源的MDSC可能参与了MDS的骨髓造血衰竭和MDS恶性克隆的发生、发展。

二、骨髓微环境中的基因异常

MDS的MSC有细胞遗传学改变,这种基因改变可能是MDS发病中的一个特殊生物机制。有研究证实,造血微环境细胞基因组改变可以导致MDS的无效造血、造血细胞异常发育和向急性髓系白血病(AML)转化^[10]。

1. AURKA基因:极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)是Aurora激酶家族成员之一,编码一个进化上保守的丝氨酸/苏氨酸激酶。与造血细胞和健康人群的MSC相比,染色体核型正常及异常的MDS患者MSC中AURKA mRNA均呈高表达。且HSC或MSC中染色体的异常(主要是非整倍体性)也和AURKA的表达增高有关^[10]。Heredia等^[11]对61例MDS患者的骨髓研究发现,AURKA的高表达和骨髓增生正常或升高的MDS高风险进展有关。以上表明AURKA基因的高表达可能和MDS发病机制有关。

2. SPINT2基因:SPINT2基因编码跨膜蛋白肝细胞生长因子激活抑制剂-2(hepatocyte growth factor activator inhibitor, HAI-2),HAI-2抑制肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)激活剂,后者可以催化HGF前体转化为活性状态^[12]。Roversi等^[13]发现MDS患者中SPINT2表达减低,可能通过增加HGF和基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)信号通路参与HSC对骨髓微环境的黏附作用,当SPINT2低表达时,HSC对MSC的黏附增加。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.022

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81500082)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院

通信作者:孙汉英,Email:sunhanying@hotmail.com

并且SPINT2表达减低的细胞中MSC黏附的改变与CD49b和CD49d的高表达及CD49e的低表达有关。HGF通过诱导SDF-1等细胞因子的产生促进造血,继而维持间质微环境。最近Ilangumaran等^[14]研究发现,HGF在MSC的免疫调节中扮演着重要角色,促进B淋巴细胞的迁移和抗体的产生,可能也促进成熟T细胞的功能。

3. Dicer1基因:Dicer1基因与表观遗传调控密切相关,编码蛋白属于RNA酶Ⅲ家族。作为一种内切核糖核酸酶,Dicer1参与了微小RNA(miRNA)、内源性小干扰RNA(endogenous small interfering RNA, endo-siRNA)等调节基因的转录后表达的功能分子的生理活动,Dicer1异常可导致不同组织、不同发育阶段miRNA表达异常^[15]。Baer等^[16]研究显示缺失Dicer使巨噬细胞失去了抗肿瘤作用。Zhao等^[17]研究显示MDS患者的MSC更倾向于衰老,Dicer1的下调促进了细胞衰老,降低了MSC的分化和对HSC的支持能力。然而MSC中Dicer1的过表达可以逆转细胞衰老和加强HSC的特性。这说明Dicer1表达下调可能与MDS患者HSC的衰老和MSC对HSC的支持作用降低相关。

三、骨髓微环境中的信号通路异常

近期研究发现,一些进化上相对保守的信号通路调节着机体的自我更新和分化,骨髓微环境信号通路的改变对MDS发病有着重要影响,这对阐明MDS发病机制和研究针对MDS的治疗提供了新的方向。

1. Notch信号通路:现在研究发现越来越多的血液肿瘤和Notch信号通路的改变密切相关,在MDS患者中同样也发现存在Notch信号的激活。研究发现MDS患者MSC中Delta-like-1和Jagged-1(Notch配体)表达水平较正常对照组显著升高,一方面可能通过与HSC Notch受体结合而激活Notch通路实现抑制原始细胞的分化而导致MDS患者骨髓中出现原始细胞增高、病态造血并且高风险向白血病转化,另一方面Notch信号激活可能通过抑制Runx2的转录活性使MSC成骨分化功能减弱,通过改变骨髓微环境从而导致MDS的发生,使用Notch信号抑制剂DAPT可以改善MDS中MSC的成骨分化^[18-19]。

2. Wnt信号通路:Wnt家族可分为依赖 β -catenin的经典信号通路及不依赖 β -catenin的非经典信号通路。Falconi等^[5]研究发现,与正常骨髓的MSC相比,MDS来源的骨髓MSC的GSK3 β 下调,进而导致 β -catenin蛋白减少和一些Wnt/ β -catenin靶向基因(SOX9、EGR1、WISP1)的下调,表明Wnt/ β -catenin信号通路基因的下调可能导致了MDS骨髓MSC表型的异常。 β -catenin可以促进已分化成骨细胞的性能,抑制破骨细胞分化。经典Wnt/ β -catenin信号通路,特别是通过Wnt3a可促进MSC的增殖和抑制成骨分化,其抑制剂可以增强MSC的成骨形成。非经典Wnt信号通路主要是通过Wnt5a抑制MSC增殖和增加成纤维细胞集落形成单位的数量^[5]。Pavlaki等^[20]研究证实MDS患者的MSC的经典Wnt信号通路上调,非经典Wnt信号通路下调,同时经典Wnt抑制剂的表达增加。使用药物激活MDS患者的经典

Wnt信号可以促进细胞增殖和上调早期成骨相关基因的表达。近年研究显示,表观遗传改变在MDS的发生及疾病的进展中发挥着重要作用,而基因甲基化更是近年的研究热点。分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein, SFRP)是一种分泌型糖蛋白家族,通过拮抗Wnt基因表达、竞争Wnt分子的受体调控Wnt信号通路,Wang等^[21]证实SFRP1、SFRP4和SFRP5甲基化水平和MDS患者的预后不良有关,SFRP5可以预测MDS患者高风险向白血病转化。因此可以通过对MDS患者的Wnt抑制剂基因甲基化水平的检测对预后做初步评估,从而为临床治疗提供更多资料。

3. p53/p21信号通路:Fei等^[22]发现MDS患者的骨髓MSC支持造血的功能受损,p53/p21在MDS患者骨髓MSC的衰老过程中显著升高,故推测p53/p21作用于MDS患者的衰老过程。Zheng等^[23]也发现p53在骨髓MSC的自我吞噬过程中起着关键作用,p53的下调可以减轻衰老的状态和减少自我吞噬。Loghavi等^[24]通过研究67例初发MDS患者发现TP53过表达是伴随骨髓纤维化MDS的预后不良因素。

4. Hedgehog(Hh)信号通路:Hh信号有三个配体,即sonic hedgehog(SHH)、Indian hedgehog(IHH)和desert hedgehog(DHH),当其中一个与受体PTCH结合时,会释放Hh的抑制剂SMO,进而调节靶基因的转录^[25]。Zou等^[26]通过研究23例未经治疗的成人MDS患者和9例与MDS相关的初诊AML患者,发现BMSC中SHH与MDS的病理和疾病进展有关,这一作用主要通过调节DNA甲基化实现。Tibes等^[27]证实使用SMO的拮抗剂抑制Hh通路与去甲基化药物阿扎胞苷在治疗AML和MDS时表现出了协同作用,这为临床治疗MDS提供了新的方案。

四、骨髓微环境中的细胞因子异常

骨髓基质细胞和HSC都能产生不同的生长因子、细胞因子和趋化因子等。这些因子是骨髓微环境的主要成分,以自分泌或旁分泌的方式调节造血作用。在MDS的发生和发展中多种细胞因子或相互协调,或相互拮抗,共同发挥作用。骨髓微环境的异常会诱导造血细胞的过度凋亡,这种细胞凋亡由细胞因子的旁分泌作用所介导。

1. 肿瘤坏死因子 α (TNF- α):TNF- α 由多种细胞产生,通过抑制正常造血作用、诱导正常骨髓细胞和CD34⁺细胞的程序性死亡参与MDS的病理过程,使用TNF- α 拮抗剂阿达木单抗(Adalimumab, ADA)可以成功治疗MDS伴有8号染色体三体的患者^[28]。Serio等^[29]发现低危MDS患者的CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞持续高表达TNF- α ,TNF- α 刺激正常MDS细胞和骨髓微环境表达iNOS,导致MDS的无效造血。Kimura等^[28]指出TNF- α 通过抑制正常造血和诱导骨髓细胞及CD34⁺细胞的程序性死亡参与MDS的病理过程,最近的临床实验也证实了使用TNF- α 拮抗剂在MDS患者中取得了较好的疗效。Shikama等^[30]研究发现,c-Fos的减少和miR-34a的过表达导致了MDS患者TNF- α 的升高。

2. 血管内皮生长因子(VEGF):Igarashi等^[31]发现VEGF-C促进MSC的增殖、转移和调节其分化为不同类型的

淋巴内皮细胞和成骨细胞。动物实验模型研究表明,低剂量规律化疗联合针对 VEGF 的抗血管生成药物可以显著抑制血管生成和使肿瘤缩小^[32]。然而,对 VEGF 受体酪氨酸酶抑制剂 Vatalanib 的 II 期临床试验发现,仅有一小部分 MDS 患者的细胞计数有所改善,且因为其不良反应而未被用于临床^[33]。

3. PTH、EPO:最近的研究发现 MDS 不仅仅是造血系统疾病,也影响着包括骨代谢在内的整个骨髓微环境, MSC 和成骨细胞等表达一些黏附分子和分泌因子,例如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、EPO 等参与这一过程^[2]。Lee 等^[34]研究显示人类 PTH 并不影响 MSC 分化为成骨细胞的能力,而是通过激活成骨细胞内而不是 MSC 内的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统(IGF-2、IGFBP-1、IGFBP-2 和 IGFBP-3)和造血生长因子(G-CSF、GM-CSF)增强造血作用。PTH 对 HSC 的增殖作用依赖于 IL-6,阻断 IL-6 可以减少小鼠体内 PTH 的合成代谢^[35]。Deshet-Unger 等^[36]通过临床试验发现 EPO 治疗可以改善 MDS 患者的免疫异常。McGraw 等^[37]研究发现,EPO 信号途径依赖于膜脂筏上的受体,一旦脂筏破坏,EPO 信号将被彻底清除,来那度胺可以改善 MDS 红系祖细胞上有缺陷的脂筏,增强 EPO 信号的和克隆形成能力。EPO 也可以通过诱导成骨细胞分化和增加矿物沉积直接刺激骨形成。

参考文献

- [1] Birbrair A, Frenette PS. Niche heterogeneity in the bone marrow [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1370(1): 82-96. DOI: 10.1111/nyas.13016.
- [2] Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, et al. Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies [J]. *Leukemia*, 2015, 29(2): 259-268. DOI: 10.1038/leu.2014.325.
- [3] Balderman SR, Li AJ, Hoffman CM, et al. Targeting of the bone marrow microenvironment improves outcome in a murine model of myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2016, 127(5): 616-625. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653113.
- [4] 费成明, 顾树程, 赵佑山, 等. 骨髓增生异常综合征患者骨髓间充质干细胞成骨分化功能的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 750-755. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.030.
- [5] Falconi G, Fabiani E, Fianchi L, et al. Impairment of PI3K/AKT and WNT/ β -catenin pathways in bone marrow mesenchymal stem cells isolated from patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(1): 75-83. e1-e4. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.10.005.
- [6] Wang Z, Tang X, Xu W, et al. The different immunoregulatory functions on dendritic cells between mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57470. DOI: 10.1371/journal.pone.0057470.
- [7] Chen X, Eksioğlu EA, Zhou J, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11): 4595-4611.
- [8] Kittang AO, Kordasti S, Sand KE, et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells correlates with number of T regulatory cells and disease progression in myelodysplastic syndrome [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): p. e1062208.
- [9] Malek E, de Lima M, Letterio JJ, et al. Myeloid-derived suppressor cells: The green light for myeloma immune escape [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(5): 341-348. DOI: 10.1016/j.blr.2016.04.002.
- [10] Oliveira FM, Lucena-Araujo AR, Favarin Mdo C, et al. Differential expression of AURKA and AURKB genes in bone marrow stromal mesenchymal cells of myelodysplastic syndrome: correlation with G-banding analysis and FISH [J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(2): 198-208. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.10.009.
- [11] Heredia FF, de Sousa JC, Ribeiro Junior HL, et al. Proteins related to the spindle and checkpoint mitotic emphasize the different pathogenesis of hypoplastic MDS [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(2): 218-224. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.11.003.
- [12] Kato M, Hashimoto T, Shimomura T, et al. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 inhibits protease activity and proteolytic activation of human airway trypsin-like protease [J]. *J Biochem*, 2012, 151(2): 179-187. DOI: 10.1093/jb/mvr131.
- [13] Roversi FM, Lopes MR, Machado-Neto JA, et al. Serine protease inhibitor kunitz-type 2 is downregulated in myelodysplastic syndromes and modulates cell-cell adhesion [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(10): 1109-1120. DOI: 10.1089/scd.2013.0441.
- [14] Ilangumaran S, Villalobos-Hernandez A, Bobbala D, et al. The hepatocyte growth factor (HGF)-MET receptor tyrosine kinase signaling pathway: Diverse roles in modulating immune cell functions [J]. *Cytokine*, 2016, 82: 125-139. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.12.013.
- [15] Jerczynski O, Lacroix-Pépin N, Boilard E, et al. Role of Dicer1-Dependent Factors in the Paracrine Regulation of Epididymal Gene Expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163876. DOI: 10.1371/journal.pone.0163876.
- [16] Baer C, Squadrito ML, Laoui D, et al. Suppression of microRNA activity amplifies IFN- γ induced macrophage activation and promotes anti-tumour immunity [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(7): 790-802. DOI: 10.1038/ncb3371.
- [17] Zhao Y, Wu D, Fei C, et al. Down-regulation of Dicer1 promotes cellular senescence and decreases the differentiation and stem cell-supporting capacities of mesenchymal stromal cells in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2): 194-204. DOI: 10.3324/haematol.2014.109769.
- [18] 费成明, 顾树程, 赵佑山, 等. Notch 配体 Delta-like-1 和 Jagged-1 mRNA 在骨髓增生异常综合征患者骨髓间充质干细胞中表达研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(6): 1656-1660. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.06.029.
- [19] Fei C, Guo J, Zhao Y, et al. Notch-Hes pathway mediates the impaired osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stromal cells from myelodysplastic syndromes patients through the down-regulation of Runx2 [J]. *Am J Transl*

- Res, 2015, 7(10): 1939-1951.
- [20] Pavlaki K, Pontikoglou CG, Demetriadou A, et al. Impaired proliferative potential of bone marrow mesenchymal stromal cells in patients with myelodysplastic syndromes is associated with abnormal WNT signaling pathway [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(14): 1568-1581. DOI: 10.1089/scd.2013.0283.
- [21] Wang H, Fan R, Wang XQ, et al. Methylation of Wnt antagonist genes: a useful prognostic marker for myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(2): 199-209. DOI: 10.1007/s00277-012-1595-y.
- [22] Fei C, Zhao Y, Guo J, et al. Senescence of bone marrow mesenchymal stromal cells is accompanied by activation of p53/p21 pathway in myelodysplastic syndromes [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(6): 476-486. DOI: 10.1111/ejh.12385.
- [23] Zheng Y, Lei Y, Hu C, et al. p53 regulates autophagic activity in senescent rat mesenchymal stromal cells [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 75: 64-71. DOI: 10.1016/j.exger.2016.01.004.
- [24] Loghavi S, Al-Ibraheemi A, Zuo Z, et al. TP53 overexpression is an independent adverse prognostic factor in de novo myelodysplastic syndromes with fibrosis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1): 91-99. DOI: 10.1111/bjh.13529.
- [25] Tibes R, Mesa RA. Targeting hedgehog signaling in myelofibrosis and other hematologic malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 18. DOI: 10.1186/1756-8722-7-18.
- [26] Zou J, Zhou Z, Wan L, et al. Targeting the Sonic Hedgehog-Gli1 Pathway as a Potential New Therapeutic Strategy for Myelodysplastic Syndromes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): p. e0136843. DOI: 10.1371/journal.pone.0136843.
- [27] Tibes R, Al-Kali A, Oliver GR, et al. The Hedgehog pathway as targetable vulnerability with 5-azacytidine in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 114. DOI: 10.1186/s13045-015-0211-8.
- [28] Kimura M, Tsuji Y, Iwai M, et al. Usefulness of Adalimumab for Treating a Case of Intestinal Behçet's Disease With Trisomy 8 Myelodysplastic Syndrome [J]. *Intest Res*, 2015, 13(2): 166-169. DOI: 10.5217/ir.2015.13.2.166.
- [29] Serio B, Risitano A, Giudice V, et al. Immunological derangement in hypocellular myelodysplastic syndromes [J]. *Transl Med UniSa*, 2014, 8: 31-42.
- [30] Shikama Y, Cao M, Ono T, et al. Reduction of c-Fos via Overexpression of miR-34a Results in Enhancement of TNF- Production by LPS in Neutrophils from Myelodysplastic Syndrome Patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0158527. DOI: 10.1371/journal.pone.0158527.
- [31] Igarashi Y, Chosa N, Sawada S, et al. VEGF-C and TGF- β reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 1005-1013. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2502.
- [32] Buckstein R, Kerbel R, Cheung M, et al. Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML and higher risk MDS: a phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(7): 756-763. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.03.022.
- [33] Gupta P, Mulkey F, Hasserjian RP, et al. A phase II study of the oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK787/ZK222584) in myelodysplastic syndrome: Cancer and Leukemia Group B study 10105 (Alliance) [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(5): 1311-1320. DOI: 10.1007/s10637-013-9978-z.
- [34] Lee JH, Hwang KJ, Kim MY, et al. Human parathyroid hormone increases the mRNA expression of the IGF system and hematopoietic growth factors in osteoblasts, but does not influence expression in mesenchymal stem cells [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(7): 491-496.
- [35] Cho SW, Pirih FQ, Koh AJ, et al. The soluble interleukin-6 receptor is a mediator of hematopoietic and skeletal actions of parathyroid hormone [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(10): 6814-6825. DOI: 10.1074/jbc.M112.393363.
- [36] Deshet-Unger N, Oster HS, Prutchi-Sagiv S, et al. Erythropoietin administration is associated with improved T-cell properties in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2016, 52: 20-27. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.11.002.
- [37] McGraw KL, Basiorka AA, Johnson JO, et al. Lenalidomide induces lipid raft assembly to enhance erythropoietin receptor signaling in myelodysplastic syndrome progenitors [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114249. DOI: 10.1371/journal.pone.0114249.

(收稿日期:2016-10-12)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部