

罗特西普治疗骨髓增生异常综合征患者贫血的有效性与安全性的单组率Meta分析^Δ

李佳璟^{1*}, 王安安¹, 郭元成¹, 于晓达¹, 郭建刚¹, 刘 蓓^{2#}(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院血液内科, 兰州 730000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)09-1135-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.20



摘要 目的 分析罗特西普治疗骨髓增生异常综合征(MDS)患者贫血的有效性与安全性,为临床用药提供参考。方法 计算机检索数据库PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science中有关罗特西普治疗MDS患者贫血的文献,检索时限均为建库起至2024年1月。根据纳入与排除标准筛选文献后对其进行质量评价,采用RevMan 5.4软件进行单组率Meta分析与敏感性分析,并进行亚组分析。结果 本研究纳入9篇文献,共756例患者。Meta分析结果显示,使用罗特西普后,实现脱离红细胞输注 ≥ 8 周的MDS患者比例为46%[95%CI(0.28, 0.64), $P < 0.000 01$],实现血液学改善-红系的患者比例为59%[95%CI(0.43, 0.74), $P < 0.000 01$]。其中5篇文献报道了发生3~4级不良事件的MDS患者比例为14%[95%CI(0.07, 0.22), $P = 0.000 2$],一般情况不良、感染、血液及淋巴系统疾病是常见的不良事件。亚组分析结果显示,输血负担为实现脱离红细胞输注 ≥ 8 周的患者比例的异质性来源,修订版国际预后评分系统(IPSS-R)分级、*SF3B1*基因突变和输血负担为实现血液学改善-红系的患者比例的异质性来源。敏感性分析结果显示,本研究结果稳定。结论 罗特西普可显著改善MDS患者的输血依赖性,减轻输血负担,促进血液学改善;但应警惕其3~4级不良事件的发生,其中一般情况不良、感染、血液和淋巴系统疾病等较为常见。

关键词 罗特西普;骨髓增生异常综合征;贫血;有效性;安全性

Efficacy and safety of luspatercept in the treatment of myelodysplastic syndrome anemia: a single-group rate meta-analysis

LI Jiajing¹, WANG An'an¹, GUO Yuancheng¹, YU Xiaoda¹, GUO Jiangang¹, LIU Bei² (1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the efficacy and safety of luspatercept in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) anemia, and provide reference for clinical medication. **METHODS** The literature related to luspatercept for MDS anemia in PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science were searched by computer, and the search time was from the establishment of the database to January 2024. The quality of literature was evaluated after they were screened according to inclusion and exclusion criteria, the single-group rate meta-analysis and sensitivity analysis were performed by using RevMan 5.4 software, and the subgroup analysis was conducted. **RESULTS** A total of 756 patients in 9 articles were included in this study. The results of meta-analysis showed that the proportion of MDS patients who reached ≥ 8 weeks of red blood cell transfusion independence (RBC-TI) was 46% after using luspatercept [95%CI (0.28, 0.64), $P < 0.000 01$]. The proportion of MDS patients whose hematological improvement in erythrocyte (HI-E) was 59% [95%CI (0.43, 0.74), $P < 0.000 01$]. Among them, 5 articles reported that the proportion of MDS patients with grade 3-4 adverse reactions was 14% [95%CI (0.07, 0.22), $P = 0.000 2$], and the poor general condition, infection, blood and lymphatic system disease were the common adverse reactions. Subgroup analysis showed that the source of heterogeneity was the blood transfusion burden in the proportion of MDS patients with RBC-TI ≥ 8 weeks, and the source of heterogeneity was the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) risk grade, *SF3B1* mutation status and blood transfusion burden in

^Δ 基金项目 甘肃省科技计划项目(No.24JRRA297)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:骨髓增生异常综合征的临床研究。电话:0931-8356251。E-mail:lijiajing115272@163.com

通信作者 主任医师,博士生导师,博士。研究方向:血液系统肿瘤的临床诊断及多药耐药研究。电话:0931-8356251。E-mail:liubeiff@163.com

the proportion of MDS patients with HI-E. Sensitivity analysis showed that the results of this study were stable. **CONCLUSIONS** Luspatercept can significantly improve blood transfusion dependence, reduce blood transfusion burden and promote hematology improvement in MDS patients. But attention should be paid to the occurrence of grade 3-4 adverse events; adverse events such as poor general condition, infection, blood and lymphatic system diseases are more common.

KEYWORDS luspatercept; myelodysplastic syndromes; anemia; efficacy; safety

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一种起源于造血干细胞的异质性髓系肿瘤,其特征包括骨髓发育不良、复发性遗传异常、造血系统发育不良、外周血细胞减少,以及进展为急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)的高风险^[1]。据报道,低危MDS患者的中位生存期为3~10年,而高危MDS患者的中位生存期不足3年^[2]。对于低危MDS患者,目前主要治疗目标是识别潜在症状并进行早期干预,主要为改善贫血;对于高危MDS患者,主要治疗目标则是延缓疾病进展和延长生存期^[3]。大概77%的MDS患者在初诊时属于低风险组,并且这些患者超过90%在疾病早期就有贫血,超过60%在疾病后期有严重贫血^[4]。因此,在MDS的诊疗中,对于贫血的识别和治疗是至关重要的^[5]。目前治疗该疾病的药物有限,红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)是当前治疗MDS患者贫血的一线药物,总应答率为30%~40%^[6],而对于血清促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)>500 U/L的患者应答率不足10%^[7]。所以相关研究领域需要研发更为有效的药物来改善MDS患者的贫血症状。

罗特西普是一种重组融合蛋白,由激活素ⅡB型受体(activin type ⅡB receptor, ActR ⅡB)的细胞外结构域与人免疫球蛋白G1的Fc结构域融合而成^[8]。研究发现,转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)信号通路的激活是导致MDS患者贫血的原因之一^[9]。罗特西普可作为一种选择性配体陷阱捕获TGF-β配体,抑制Smad2/3(suppressor of mothers against decapentaplegic homolog 2/3)信号通路的激活,下调TGF-β信号通路活性,促进红细胞前体的晚期成熟^[8]。罗特西普最先被用于β地中海贫血的治疗,后被美国FDA批准用于改善低危MDS患者贫血的治疗。但目前我国没有完整且系统的数据证明罗特西普改善MDS患者贫血的有效性与安全性,急需相关研究填补此方面的空白。为此,本研究拟开展罗特西普治疗MDS患者贫血的有效性与安全性单组率Meta分析,为罗特西普治疗MDS患者贫血的有效性与安全性提供循证证据,进而为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型包括前瞻性队列研究、回顾性队列研究、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或非RCT。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的研究对象为根据MDS诊断标准^[10]诊断为MDS的患者,年龄、性别、种族、地域不限。

1.1.3 干预措施

使用罗特西普治疗,治疗剂量和持续时间不限

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:有效性结局指标——(1)实现脱离红细胞输注(red blood cell transfusion independence, RBC-TI)≥8周^[11]; (2)实现血液学改善-红系[hematological improvement-erythroid, HI-E;即低输血负荷(每8周输注红细胞<4个单位)患者8周内血红蛋白浓度增加1.5 g/dL或更多,高输血负荷(每8周输注红细胞≥4个单位)患者8周内超过4个单位红细胞输注需求减少]。安全性结局指标——3~4级不良事件(即发生严重或危及生命的不良反应,通常需要密切监测和积极治疗,危及生命时需紧急处理和联合治疗)的发生情况,其多见于一般情况不良、感染、血液和淋巴系统疾病等。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)研究对象为MDS患者以外的人群;(2)研究类型为非临床研究、综述、病例报告或荟萃分析;(3)治疗药物与罗特西普无关;(4)重复发表的文献;(5)研究未报道完整数据。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science,检索时限均为建库起至2024年1月。检索式以PubMed数据库为例:主题词为myelodysplastic syndromes与luspatercept;自由词为myelodysplastic syndrome、syndrome、myelodysplastic、myelodysplastic、syndromes myelodysplastic、dysmyelopoietic syndromes、dysmyelopoietic syndrome、syndrome dysmyelopoietic、syndromes dysmyelopoietic、hematopoetic myelodyspla-

sia、hematopoietic myelodysplasias、myelodysplasia hematopoietic、myelodysplasias、hematopoietic 和 RAP-536、re-blozyl、luspatereceptam、ACE-536。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究员根据纳排标准独立进行文献筛选,意见不一致时由第3名研究员确定。然后根据事先设计好的数据提取表格进行数据提取。

1.4 纳入文献质量评价

纳入文献采用非 RCT 的方法学评价指标 (methodological index for non-RCT, MINORS) 质量评价工具对纳入文献进行质量评价,共包括8个评价条目,每个条目0~2分。其中,0分表示完全没有报道,1分表示有报道但信息不全,2分表示有报道且信息充分。理想分数为16分。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.4 软件进行单组率 Meta 分析,计算危险差 (risk difference, RD) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析,若 $P < 0.01$ 且 $I^2 \geq 50\%$,则表明研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析;反之则采用固定效应模型进行合并分析。 I^2 检验异质性结果分为不显著异质性 (I^2 为 0~25%)、低异质性 (I^2 为 > 25%~50%)、中异质性 (I^2 为 > 50%~75%) 和高异质性 ($I^2 > 75%$)^[12]。采用该软件进行敏感性、发表偏倚和亚组分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入患者基线资料

检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 数据库共得到 860 篇文献,去除 407 篇重复文献后对 453 篇文献进行题目与摘要的阅读,排除 42 篇非 RCT 文献、167 篇综述、100 篇研究对象为 MDS 患者以外

的人群和治疗药物与罗特西普无关的文献、33 篇未报道完整数据的文献、89 篇重复发表的文献后,获得 22 篇文献;阅读全文后排除研究未报道完整数据的 13 篇文献,最后本研究共纳入文献 9 篇。纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 纳入文献质量评价结果

采用 MINORS 质量评价工具对纳入文献进行质量评价,结果见表 2。结果显示,本研究纳入文献质量评价均为 15 分,均属高质量文献。

表 2 纳入文献的质量评价结果(分)

第一作者及发表年份	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	总分
Platzbecker 2017 ^[13]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Fenaux 2020 ^[14]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Platzbecker 2023 ^[15]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Zhang 2023 ^[16]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Farrukh 2022 ^[17]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Lanino 2023 ^[18]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Koons 2024 ^[19]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Gong 2023 ^[20]	2	2	2	2	1	2	2	2	15
Mukherjee 2022 ^[21]	2	2	2	2	1	2	2	2	15

I:是否有明确研究目的;II:是否连续纳入患者;III:是否前瞻性收集数据;IV:结局指标是否符合研究目的;V:是否客观评价研究结局;VI:随访期是否与研究目的相符;VII:失访率是否低于5%;VIII:是否估算样本量。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性结局指标分析结果

9 项研究报道了罗特西普治疗 MDS 患者贫血的有效性,共计 756 例患者^[13-21],各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.01$, $I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。9 项研究报道了实现 RBC-TI ≥ 8 周的患者比例,6 项研究报道了实现 HI-E 的患者比例,结果显示,使用罗特西普后,实现 RBC-TI ≥ 8 周的 MDS 患者比例为 46% [95%CI (0.28, 0.64), $P < 0.000 01$],实现 HI-E 的患者比例为 59% [95%CI (0.43, 0.74), $P < 0.000 01$],结果均有统计学意义,详见图 1、图 2。

表 1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	患者数量/例	年龄(范围)/岁	IPSS-R 分级 ^a				有效性结局指标		安全性结局指标(3~4级不良事件发生情况)			
			极低危至低危(占比%)	中危(占比%)	高危至极高危(占比%)	数据缺失(占比%)	实现RBC-TI ≥ 8 周(占比%)	实现HI-E(占比%)	3~4级不良事件(发生率%)	一般情况不良(发生率%)	感染(发生率%)	血液或淋巴系统疾病(发生率%)
Platzbecker 2017 ^[13]	58	72(27~90)	32(55)	22(38)	4(7)	0(0)	16/42(38)	32/51(63)	3/58(5)	1/58(2)	1/58(2)	1/58(2)
Fenaux 2020 ^[14]	153	70(40~95)	127(83)	25(16)	0(0)	1(1)	58/153(38)	81/153(53)	28/153(18)	11/153(7)	3/153(2)	0
Platzbecker 2023 ^[15]	178	74(68~80)	142(80)	34(19)	1(1)	1(1)	115/147(78)	109/147(74)	44/178(25)	1/178(1)	6/178(3)	13/178(7)
Zhang 2023 ^[16]	23	67(29~80)	21(91)	2(9)	0(0)	0(0)	9/14(64)	14/23(61)	1/23(4)	0	0	1/23(4)
Farrukh 2022 ^[17]	39	75(52~91)	32(87)	5(13)	0(0)	0(0)	7/39(18)	-	-	-	-	-
Lanino 2023 ^[18]	201	74(31~89)	159(79)	42(21)	0(0)	0(0)	61/201(30)	70/201(35)	35/201(17)	0	14/201(7)	5/201(2)
Koons 2024 ^[19]	17	79(78~86)	13(76)	3(18)	1(6)	0(0)	2/17(12)	-	-	-	-	-
Gong 2023 ^[20]	11	70(33~81)	7(64)	0(0)	4(36)	0(0)	6/11(55)	8/11(73)	-	-	-	-
Mukherjee 2022 ^[21]	76	72	-	-	-	-	61/76(80)	-	-	-	-	-

a: IPSS-R 为修订版国际预后评分系统 (Revised International Prognostic Scoring System); -: 未报道相关数据。

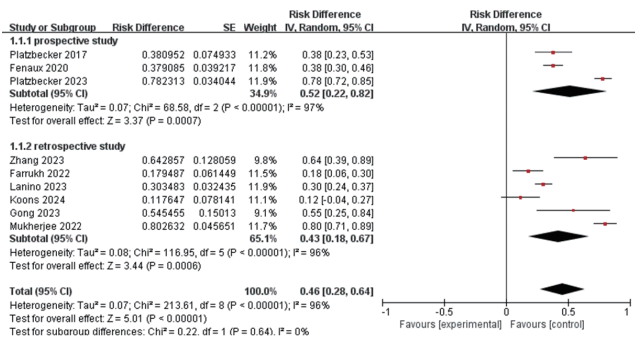


图1 实现RBC-TI≥8周的Meta分析森林图

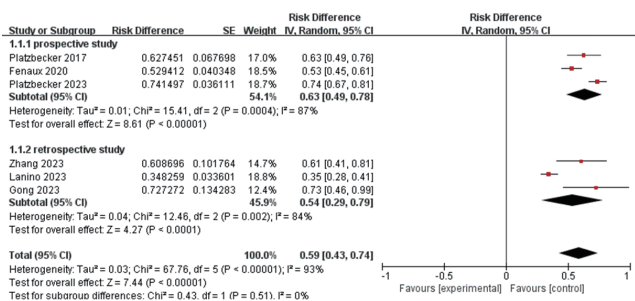


图2 实现HI-E的Meta分析森林图

2.3.2 安全性指标分析结果

5项研究报告了罗特西普治疗MDS患者贫血的安全性,共计613例患者^[13-16,18]。各研究间存在统计学异质性($P < 0.01$, $I^2 \geq 50%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,罗特西普治疗后,发生3~4级不良事件的患者比例为14%[95%CI(0.07, 0.22)], $P = 0.0002$,详见图3。其中,一般情况不良、感染、血液和淋巴系统疾病等不良反应较为常见。

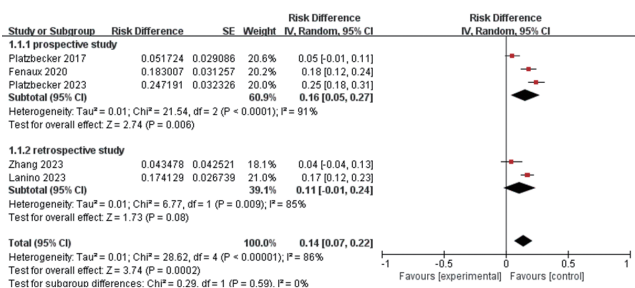


图3 3~4级不良事件发生情况的Meta分析森林图

2.4 亚组分析结果

2.4.1 IPSS-R分级亚组分析

根据IPSS-R分级,本研究中超过50%的患者处于低风险,高风险患者较少,故本研究认为风险分级可能是高异质性产生的原因之一。因此,笔者根据IPSS-R分级将纳入患者分为3个亚组:低危组、中危组、高危组。结果显示,该亚组总体实现RBC-TI≥8周的患者比例为35%[95%CI(0.29, 0.41)], $P = 0.06$,实现HI-E的患者比例为72%[95%CI(0.66, 0.78)], $P = 0.63$,详见表3。通过

此亚组分析可知,低危组的 I^2 为75%,中危组的 I^2 为0,低危组的异质性仍然显著,故IPSS-R分级不被认为是实现RBC-TI≥8周的患者比例的异质性来源。在实现HI-E的患者比例中,各亚组均无显著异质性,故IPSS-R分级是实现HI-E的患者比例的异质性来源。

表3 亚组分析结果

指标	亚组	合并发生率/%	I^2 /%	指标	亚组	合并发生率/%	I^2 /%
实现RBC-TI≥8周	IPSS-R分级亚组	35	-	实现HI-E	IPSS-R分级亚组	72	-
	低危组	-	75		低危组	-	1
	中危组	-	0		中危组	-	14
	高危组	-	-		高危组	-	0
$SF3B1$ 基因突变亚组	$SF3B1$ 基因突变亚组	35	-	$SF3B1$ 基因突变亚组	70	-	-
	$SF3B1$ 突变组	-	74	$SF3B1$ 突变组	-	0	-
	$SF3B1$ 非突变组	-	48	$SF3B1$ 非突变组	-	41	-
	输血负担亚组	58	-	输血负担亚组	71	-	-
低负担组	低负担组	-	35	低负担组	-	40	-
	高负担组	-	0	高负担组	-	0	-

2.4.2 $SF3B1$ 基因突变亚组分析

其他研究表明,罗特西普对 $SF3B1$ 基因突变的MDS患者更有效^[22],故笔者猜测 $SF3B1$ 基因突变也可能是导致高异质性产生的原因之一。本研究根据是否存在 $SF3B1$ 基因突变将纳入患者分为2个亚组: $SF3B1$ 突变组与 $SF3B1$ 非突变组。结果显示,该亚组总体实现RBC-TI≥8周的患者比例为35%[95%CI(0.18, 0.53)], $P = 0.02$,实现HI-E的患者比例为70%[95%CI(0.58, 0.72)], $P = 0.02$,详见表3。在实现RBC-TI≥8周的患者比例中, $SF3B1$ 突变组的 I^2 为74%, $SF3B1$ 非突变组的 I^2 为48%, $SF3B1$ 突变组异质性仍然显著,故 $SF3B1$ 基因突变不是实现RBC-TI≥8周的患者比例的异质性来源。在实现HI-E的患者比例中,各亚组内均无显著异质性,故 $SF3B1$ 基因突变为实现HI-E的患者比例的异质性来源。

2.4.3 输血负担亚组分析

另有研究认为,输血负担也是影响罗特西普治疗效果的因素^[23],因此本研究对输血负担进行亚组分析,以确定其是否为异质性来源。本研究根据输血负担大小将纳入患者分为低负担组和高负担组。结果显示,该亚组总体实现RBC-TI≥8周的患者比例为58%[95%CI(0.27, 0.89)], $P < 0.00001$,实现HI-E的患者比例为71%[95%CI(0.62, 0.81)], $P = 0.08$,详见表3。由于各亚组内均不存在显著异质性,故输血负担为实现RBC-TI≥8周与HI-E患者比例的异质性来源。此外,年龄、罗特西普剂量和EPO水平也可能为异质性来源,但由于数据有限,本研究未对其进行亚组分析。

2.5 敏感性分析结果

通过逐一剔除单个研究计算合并率的变化来评估敏感性。结果表明,实现RBC-TI \geq 8周的患者比例与实现HI-E的患者比例合并率均在总体合并率的95%CI范围内,表明结果稳定。

2.6 发表偏倚分析结果

使用RevMan 5.4软件制作漏斗图,以分析本研究是否存在发表偏倚,结果见图4。如图4所示,各研究在此图中的分布较不对称,表明本研究可能存在发表偏倚。这可能与本研究纳入文献数量较少,导致检验效能不足有关;亦可能与本研究结果存在较大异质性相关。

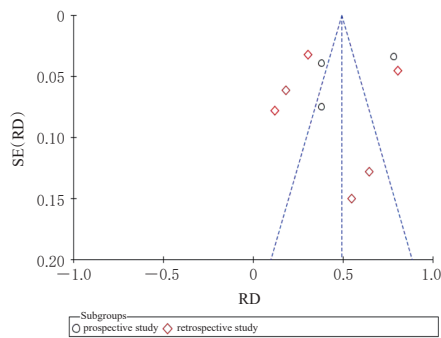


图4 发表偏倚检测的漏斗图(实现RBC-TI \geq 8周的患者比例)

3 讨论

本研究纳入了3项前瞻性队列研究和6项回顾性队列研究,共756例MDS患者,以评估罗特西普治疗MDS患者贫血的有效性与安全性。结果显示,46%和59%的MDS患者分别实现RBC-TI \geq 8周和HI-E,这与已发表的研究^[13]结果相似。因实现RBC-TI \geq 8周和HI-E的患者比例的 I^2 分别为96%与93%,属于高异质性,故本研究进行了亚组分析以确定异质性来源。亚组分析结果显示,输血负担为实现RBC-TI \geq 8周的患者比例的异质性来源,IPSS-R分级、*SF3B1*基因突变和输血负担为实现HI-E的患者比例的异质性来源。另从结果可得知,IPSS-R分级低危组($P<0.01$)和*SF3B1*基因突变组($P<0.05$)患者对罗特西普的反应率更高。本研究结果显示,14%的MDS患者在使用罗特西普治疗时出现了3~4级不良事件,这也与已发表的研究结果^[14]相似。其中一般情况不良、感染、血液和淋巴系统疾病等不良事件较为常见,尤其是全身反应,如疲劳、乏力、周围水肿等一般情况不良更为常见。

在COMMANDS试验中,罗特西普的HI-E应答率为74%,ESA应答率为51%^[15],罗特西普显示出良好的应答率。故罗特西普可作为治疗MDS患者贫血的补充药物,特别是在ESA治疗无效或患者拒绝服用ESA的情况

下。目前已有罗特西普联合ESA用药的研究——美国墨菲特癌症中心的一项队列研究显示,罗特西普联合ESA的HI-E应答率为36%^[23]。

另外,IPSS-R分级低危组和*SF3B1*基因突变组患者对罗特西普的反应率更高。发生*SF3B1*基因突变的MDS患者表现出红系病态造血伴环形铁粒幼细胞及无效红细胞生成^[24],其机制多与静止诱导通路(TGF- β 信号通路)中的基因在突变细胞中的上调相关,其激活可诱导细胞周期阻滞,从而导致突变红细胞发育不成熟^[25]。而罗特西普可作为选择性配体陷阱捕获TGF- β 配体,以此降低TGF- β 信号通路活性,并促进晚期红细胞成熟^[8]。故发生*SF3B1*基因突变的低危组MDS患者更适合使用罗特西普来改善贫血。

综上,罗特西普可显著延长MDS患者的输血独立期,减轻输血负担,同时可促进血液学改善,提高MDS患者的血红蛋白水平,但应警惕其3~4级不良事件的发生。但本研究也存在纳入研究数量、样本量较小等局限性,所得结论需要更多高质量、大样本的临床研究去验证。此外,罗特西普与其他药物的联合使用情况也值得关注和探讨。

参考文献

- [1] CAZZOLA M. Myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.
- [2] SEKERES M A, TAYLOR J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review[J]. JAMA, 2022, 328(9): 872-880.
- [3] DAYYANI F, CONLEY A P, STROM S S, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome[J]. Cancer, 2010, 116(9): 2174-2179.
- [4] HENRY D H, GLASPY J, HARRUP R, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study[J]. Am J Hematol, 2022, 97(2): 174-184.
- [5] GERMING U, OLIVA E N, HIWASE D, et al. Treatment of anemia in transfusion-dependent and non-transfusion-dependent lower-risk MDS: current and emerging strategies[J]. Hemasphere, 2019, 3(6): e314.
- [6] FATTIZZO B, VERSINO F, BORTOLOTTI M, et al. Luspatercept in combination with recombinant erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts: stimulating early and late-stage erythropoiesis[J]. Eur J Haematol, 2023, 110(5): 571-574.
- [7] PALACIOS-BERRAQUERO M L, ALFONSO-PIÉROLA

- A. Current therapy of the patients with MDS: walking towards personalized therapy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2107.
- [8] HATZIMICHAEL E, TIMOTHEATOU D, KOUMPIS E, et al. Luspatercept: a new tool for the treatment of anemia related to β -thalassemia, myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis[J]. *Diseases*, 2022, 10(4): 85.
- [9] SCHMIERER B, HILL C S. TGF- β -SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 970-982.
- [10] FENAUX P, HAASE D, SANTINI V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 142-156.
- [11] LOCATELLI F, THOMPSON A A, KWIATKOWSKI J L, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 415-427.
- [12] HIGGINS J P T, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [13] PLATZBECKER U, GERMING U, GÖTZE K S, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS) : a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1338-1347.
- [14] FENAUX P, PLATZBECKER U, MUFTI G J, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 140-151.
- [15] PLATZBECKER U, DELLA PORTA M G, SANTINI V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS) : interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10399): 373-385.
- [16] ZHANG Z X, HU Q L, TANG X D, et al. Treatment of refractory or relapsed myelodysplastic neoplasms with luspatercept: a multicenter Chinese study[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(11): 3039-3047.
- [17] FARRUKH F, CHETRAM D, AL-KALI A, et al. Real-world experience with luspatercept and predictors of response in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(6): E210-E214.
- [18] LANINO L, RESTUCCIA F, PEREGO A, et al. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(8): E204-E208.
- [19] KOONS M, SIGNORELLI J R, BELL C, et al. Real-world practices of luspatercept at an academic medical center[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024, 30(7): 1173-1180.
- [20] GONG Y, HE G. Topic: As08-treatment/AS08i-observational studies: real world data confirms activity of luspatercept in higher risk and hypomethylating agents-failed patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Res*, 2023, 128: 107275.
- [21] MUKHERJEE S, BROWN-BICKERSTAFF C, MCBRIDE A, et al. Real-world outcomes of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) treated with luspatercept: an evaluation of US clinical practice utilization and treatment patterns[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1): 944-946.
- [22] KOMROKJI R S, AL ALI N, BALL S, et al. Luspatercept for treatment of lower risk myelodysplastic syndromes: real world data replicates medalist study results and confirms activity among hypomethylating agents and lenalidomide-treated patients[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1): 4039-4041.
- [23] KOMROKJI R S, AGUIRRE L E, AL ALI N H, et al. Activity of luspatercept and ESAs combination for treatment of anemia in lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3677-3679.
- [24] MALCOVATI L, STEVENSON K, PAPAEMMANUIL E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS[J]. *Blood*, 2020, 136(2): 157-170.
- [25] GARZA A D L, CAMERON R C, GUPTA V, et al. The splicing factor SF3b1 regulates erythroid maturation and proliferation via TGF- β signaling in zebrafish[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(14): 2093-2104.

(收稿日期:2024-10-29 修回日期:2025-02-20)

(编辑:刘明伟)