



骨髓增殖性肿瘤的研究进展

高聿琛, 张磊*

中国医学科学院&北京协和医学院血液病医院(血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020

* 联系人, E-mail: zhanglei1@ihcams.ac.cn

收稿日期: 2017-10-20; 接受日期: 2017-11-15; 网络版发表日期: 2017-12-14

国家自然科学基金(批准号: 81470302)、天津市自然科学基金重点项目(批准号: 15JCZDJC35800)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(批准号: 2016-I2M-1-018)资助

摘要 经典的BCR/ABL阴性的骨髓增殖性肿瘤(MPN), 包括真性红细胞增多症、原发性血小板增多症及原发性骨髓纤维化, 是一组起源于多能造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病。近年来, 大量的研究使人们对MPN有了更深入的认识, 本文将对MPN的发病机制、临床表现、诊断标准、预后判断及治疗等方面的研究进展进行综述。

关键词 骨髓增殖性肿瘤, 真性红细胞增多症, 原发性血小板增多症, 原发性骨髓纤维化

经典的BCR-ABL阴性的骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)主要指真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)和原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF), 是一组发生在造血干/祖细胞水平的克隆性疾病, 主要特征是骨髓一系或多系相对成熟的细胞过度增殖, 多不伴发育异常, 通常表现为外周血一系或多系细胞增多, 外周器官浸润, 常伴肝脾肿大, 疾病进展可能出现骨髓纤维化、骨髓衰竭甚至向急性白血病转化^[1]。

1 病因与发病机制

根据基因突变在MPN发病中是否具有特异性, 可将其分为特异性基因突变和非特异性基因突变^[2,3]。将各基因突变染色体定位及在疾病中发生的比率总结如表1所示^[4]。

1.1 非特异性基因突变

(1) *JAK2 V617F*突变。JAKs家族是一类胞内酪氨酸蛋白激酶, 多种细胞因子如白细胞介素3、红细胞生成素等通过JAK-STAT途径进行胞内信号的转导, 最终促进或调节细胞的增殖。JAK2 V617F突变, 即第617位密码子第1位碱基发生G→T的颠换, 其编码的缬氨酸变为苯丙氨酸, 导致了不依赖于细胞因子的JAK-STAT, PI3K-AKT和RAS-MAPK途径的持续激活, 因此导致造血干细胞不依赖于细胞因子或对细胞因子高度敏感的增殖, 从而发生了骨髓增殖性肿瘤。

(2) *JAK2*第12号外显子突变。*JAK2*中第12外显子突变可引起类似*JAK2 V617F*突变后导致的EPO高敏感性。大部分PV患者存在*JAK2 V617F*突变(约95%), 其余约5%携带*JAK2*第12外显子突变^[5,6]。

(3) 钙网蛋白(*CALR*)基因突变。*CALR*蛋白是一种功能性Ca²⁺结合(存储)蛋白复合物, 具有协助蛋白质正确折叠、维持细胞钙离子稳态等多重功能的高度保守

引用格式: 高聿琛, 张磊. 骨髓增殖性肿瘤的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 1295–1305

Gao Y C, Zhang L. Research progress of myeloproliferative neoplasm (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2017, 47: 1295–1305, doi: [10.1360/N052017-00276](https://doi.org/10.1360/N052017-00276)

表 1 MPN基因突变

基因突变	染色体定位	在疾病中的所占的比率		
		PV	ET	PMF
特异性基因突变				
<i>JAK2</i> 第14外显子 <i>JAK2 V617F</i>	9p24	95%	55%	60%
<i>JAK2</i> 第12外显子突变	9p24	3%	少见	少见
<i>CALR</i> 第9外显子缺失和插入突变	19P13.2	少见	25%	25%
<i>MPL</i> 第10外显子突变	1p34	3%	7%	8%
<i>LNK</i> 第2外显子突变	12q24.12	少见	少见	少见
非特异性基因突变				
<i>TET2</i> 突变	4p24	16%	5%	17%
<i>ASXL1</i> 第12外显子突变	20q11.1	7%	4%	20%
<i>IDH1/IDH2</i> 第4外显子突变	2q33.3/15q26.1	2%	1%	4%
<i>DNMT3A</i> 突变	2p23	7%	3%	7%

的内质网蛋白,在调节细胞增殖、分化、凋亡和免疫等方面起重要作用。*CALR*突变常为9号外显子移码突变,导致新的C端的产生,使*CALR*蛋白的功能发生变化。*CALR*基因第9号外显子的体细胞52 bp缺失(1型突变)和5 bp的插入(2型突变)是最常见的两种突变类型,约占*CALR*突变患者的80%以上。

在我国ET患者中,*CALR*突变ET患者与*JAK2*突变患者相比血小板计数更高,而白细胞计数、粒细胞计数及血红蛋白含量较低;与*JAK2*突变的ET患者相比,2型*CALR*突变患者血栓发生率更低,而1型*CALR*突变ET患者的骨髓网状蛋白的沉积程度较高^[7]。

在中国PMF患者中,1型*CALR*突变PMF患者生存率与*JAK2*突变患者相比差别不大,但2型*CALR*突变患者与*JAK2*突变患者相比,生存率明显降低。与1型*CALR*突变PMF患者相比,2型突变患者血红蛋白含量更低,异常的血小板计数($<100\times10^9/L$ 或 $>450\times10^9/L$)更常见,这些不利因素可能造成2型突变生存率较低^[8]。

(4) 促血小板生成素受体基因(*MPL*)突变。血小板生成素(thrombopoietin, TPO)作为一种生长因子,从胞外受体结合从而磷酸化并激活*JAK2*,反过来引起*MPL*磷酸化和激活下游信号通路,如信号转导子和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)及胞外反应激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)。*MPL*基因是TPO受体基因,该基因突变会

提高TPO受体对细胞因子敏感性,从而加速细胞增殖。近期有研究发现,*JAK2*抑制剂鲁索替尼可缓解*CALR*突变小鼠(*Mus musculus*)的血小板增多症状,其机制是因为突变后*CALR*蛋白的新C末端激活了*MPL*下游的*JAK-STAT*通路,这一机制说明*CALR*与*MPL*的相互作用可能在MPN发生过程中起重要作用^[9]。

(5) 连接蛋白(*LNK*)基因突变。MPN患者中偶有*LNK*突变,*LNK*基因对*JAK-STAT*信号通路的负调节作用可能是其参与MPN发病的重要途径。

(6) 其他。骨髓白血病因子-1作用蛋白(*MLF1IP*)是一种在正常骨髓的红细胞集落生成单位(CFU-E)中高表达的蛋白,其作用与早期红细胞增殖有关。本研究组发现,*MLF1IP*在PV患者中的表达程度比ET与PMF更高,并且通过研究证明,*MLF1IP*的过度表达会加速造血细胞的细胞周期,从而造成红系异常增殖^[10]。

小部分的MPN患者在现有的临床检测(包括*JAK2*第14、12号外显子、*MPL*第10号外显子及*CALR*第9号外显子)中未发现MPN表型驱动基因的异常,这部分MPN患者被称为三阴性(triple negative) MPN。本研究组应用了“下一代”测序技术(“next-generation” sequencing technology)定位了360个基因,试图在其中发现可能造成三阴性MPN的基因。经过对68名ET患者基因的检测和筛查,发现了129个符合标准的基因,其中出现频率最高的是*IGSF3*, *KCN12*, *KCNJ18*, *KMT2C*,

*PDE4DIP*和*NOTCH2NL*, 且之前没有研究报道这些基因可能引起造血系统疾病. 在之前被证明与造血系统疾病有关的基因中, *TET2*, *SH2B3*和*FLT3*的突变最有可能引发疾病. 值得注意的是, 某些患者存在同一基因的多位点突变^[11].

1.2 非特异性基因突变

主要涉及表观遗传学的改变, 包括DNA甲基化的改变(*TET2*, *IDH1/2*, *DNMT3A*基因突变等)和组蛋白结构的改变, 如*ASXL1*基因突变.

(1) *TET2* (ten-eleven-translocation 2)基因突变. *TET2*基因定位于染色体4q24, 基因全长150 kb, 包含12个外显子, 属于TET家族一员, 在各组织中广泛表达, 其编码的TET2具有双加氧酶活性, 催化5-甲基胞嘧啶(5-mC)转化为5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC), 可能参与造血相关基因早期甲基化或去甲基化的调控过程. 有研究显示, *TET2*基因缺失会加重*JAK2 V617F*诱导的MPN恶性程度, 引起长时间白细胞增多、脾大、髓外造血并在一定程度上缩短生存期, 是伴*JAK2 V617F*突变MPN疾病的加速器和促进剂^[12].

(2) 异柠檬酸脱氢酶1/2 (isocitrate dehydrogenase 1/2, *IDH1/2*)基因突变. *IDH1*和*IDH2*分别编码异柠檬酸脱氢酶1和异柠檬酸脱氢酶2, 催化异柠檬酸变成 α 酮戊二酸. 突变型*IDH1/2*通过改变酶催化域上的单个氨基酸而影响其功能. 由突变造成的酶功能障碍被认为同DNA超甲基化、分化的抑制、细胞干性的维持密切相关.

(3) *ASXL1* (additional sex combs-like 1)基因突变. *ASXL1*基因位于染色体20q11.1, 包括12或13个外显子, 编码长1541个氨基酸的核蛋白, 在血液细胞等多种组织中广泛表达. *ASXL1*蛋白包括保守的氨基端ASX同源结构域(ASX homology domain, ASXH)和羧基端植物同源结构域(plant homeo domain, PHD). ASXH结构域含有保守的LXXLL结构序列, 参与*ASXL1*蛋白与核受体转录因子相互作用. PHD结构域通过识别甲基化的赖氨酸与相应组蛋白结合, 主要与染色质的修饰相关.

本研究发现, 儿童患者中*ASXL1*的突变概率相比成人患者明显增高, 并且罕见突变基因的共同突变在儿童患者中更加常见. 不同的基因组成可能造成了儿童和成人患者临床表现的差异, 儿童患者的小血小板计

数更高但血红蛋白含量较低^[13].

1.3 基因突变导致MPN发病的作用机制

与急性髓系白血病在突变后获得异常自我更新的能力不同, MPN初始的基因突变需要发生于稳定增殖分化的长期造血干细胞(long time HSC, LT-HSC), 以保证疾病的发生及持续发展, 详见表2和3^[14].

基因突变后的LT-HSC被称作MPN-HSC, 与正常HSC相比, MPN-HSC会获得选择性优势, 并促使自身的分化向髓系分化偏移, 并最终造成髓系细胞增多的表型. 髓系细胞的异常增殖会破坏正常造血微环境, 并分泌炎症因子促使新的环境有利于MPN-HSC的自我更新, 最终造成MPN-HSC向外周血转移.

许多患者有同样的基因突变型, 但他们的临床表现差异很大, *JAK2*基因突变的患者既可以表现为ET, 也可表现为PV, MPN的这种表型异质性由多种因素决定^[14].

基因突变类型. 首先, MPN表现型与基因突变的类型有关, 例如, *CALR*和*MPL*突变往往造成ET与MF, 而不是PV. 其原因是*CALR*和*MPL*基因突变激活*MPL*介导的信号通路, 此通路的激活会促进HSC向巨核细胞分化, 造成血小板增多的现象^[15,16].

基因负荷量假说. 有研究发现, 某些被检测有*JAK2V617F*基因突变的人群并没有出现MPN发病的症状, 且外周血常规与正常人相似^[17,18]. 这种现象被称为“CHIP” (clonal hematopoiesis of indeterminate potential), 其原因是MPN发病需要*JAK2*基因负荷量达到一定阈值, 基因负荷量过低则不会表现出明显的症状. 同样是*JAK2*基因突变, PMF患者的基因负荷量远大于ET患者, 所表现的症状也更加严重.

骨髓微环境. HSC所处的解剖环境是其自身调节的关键点, 是指靠近骨内膜的骨内微环境以及靠近血管的血管周微环境. 骨髓微环境在MPN的发生中也起推动作用, 这种推动作用可能通过某些可溶性因子的分泌来实现, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、白介素6 (interleukin-6, IL-6)、成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)或干扰素 γ 诱导蛋白10 (interferon γ inducible protein-10, IP-10). 这些细胞因子由骨髓基质细胞分泌, 其含量的改变可能造成MPN表现型的差异.

HSC自身特性. 不同种类的HSC可能具有不同的

表 2 干细胞与祖细胞

	造血干细胞HSC	多潜能祖细胞MPP	淋系造血祖细胞CLP/淋巴预处理的 多能祖细胞LMPP	髓系造血祖细胞CMP
关键受体	MPL	MPL	IL7RFLT3	MPLGMCSFRIL3RGC-SFR
有效突变	<i>JAK2V617F</i> Mutant <i>CALR</i> <i>MPLW515L</i>	<i>JAK2V617F</i> Mutant <i>CALR</i> <i>MPLW515L</i>	None	<i>JAK2V617F</i> Mutant <i>CALR</i> <i>MPLW515L</i>

表 3 祖细胞与前体细胞

	粒-单系祖细胞GMP	巨核红系祖细胞MEP	红系前体EP	巨核细胞前体MkP
关键受体	GMCSFR IL3R GCSFR	IL3R EPOR MPL	EPOR	MPL
有效突变	<i>JAK2V617F</i>	<i>JAK2V617F</i> Mutant <i>CALR</i> <i>MPLW515L</i>	<i>JAK2V617F</i>	<i>JAK2V617F</i> Mutant <i>CALR</i> <i>MPLW515L</i>

分化趋势。例如, 具有向巨核细胞分化趋势的HSC发生基因突变, 则最终表现为血小板增多的现象。

多基因突变。某些HSC的自我更新潜能有限, 在发生*JAK2*突变后无法充分增殖分化导致症状无法出现。而在*JAK2*突变基础上发生的*TET2*突变会促进*JAK2*基因突变的扩增, 最终导致MPN症状出现。

2 临床表现

MPN患者病发病高峰年龄在50~70岁, 偶发于儿童。约有50%左右的患者无任何不适症状, 其余患者主要临床症状是血管运动性症状, 血栓栓塞及出血等症状。

2.1 血栓栓塞

血栓栓塞是造成MPN患者致死致残的重要原因, 因此评估患者血栓事件发生的风险并据此制定治疗方案是决定患者预后的重要因素。年龄超过60岁和曾有血栓史是与血栓相关的最危险因素^[19], 糖尿病、高血压、吸烟以及高血脂等与心血管疾病相关的因素在PV和ET患者中也是血栓形成的危险因素^[20]。MPN患者红细胞计数增多导致高黏滞血症、白细胞数量及功能的异常均会增加血栓风险。此外*JAK2 V617F*等位基因负荷血红蛋白含量和白细胞计数等形成血栓的危险因素呈正相关^[21]。

2.2 出血

MPN患者出血症状也较常见, 研究发现, 3%~18%的ET患者和3%~8.1%的PV患者可以出现出血症状^[20], 然而导致出血的原因复杂多样。主要包括血小板功能异常、抗血小板药物、阿那格雷, 以及抗凝药物使用等。

2.3 髓外造血

几乎所有器官都可以出现骨髓外造血灶。脾大是PMF最突出的体征, 常表现为脾脏在腹部脐以下或者跨过腹部正中线的巨脾。当巨脾出现脾梗死或者脾周围炎症时可出现左上腹痛。一些患者可以伴有肝大或有腹水、上消化道出血、门静脉血栓等。

2.4 其他常见症状及症状负荷的评估

疲劳、早饱、腹痛与腹部不适、头痛、眩晕、乏力、注意力不集中、性功能障碍、骨痛、发热等症状, 虽然没有被纳入评估血栓风险及评价疾病预后的标准, 但症状负荷严重时会极大影响患者的生活质量。对MF患者通过DIPSS分组后, 发现严重的症状负荷经常会出现在低危及中危组患者中, 这种现象也见于ET患者及PV患者^[22]。因此即使对于低危中危组患者, 也应准确评估病人症状负荷, 改善治疗手段以提升病人生存质量。

骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF TSS)包含乏力、早饱、注意力缺乏等10项指标, 简称MPN10. MPN10更加简单、直观, 可操作性强, 可以对MPN患者进行长期随访, 动态评估, 是一种实用、可靠的评估工具, 现已逐步应用于临床.

3 诊断标准

2016年WHO修订了新的骨髓增殖性肿瘤的分类和诊断标准, 具体的诊断标准见表4^[1].

2016年, WHO标准^[1]特别强调了骨髓病理在鉴别ET和纤维化前期(prefibritic)骨髓纤维化和隐匿性PV(masked-PV)中至关重要. ET骨髓增生程度正常, 以巨核细胞增生为主, 粒系和红系增生正常且无左移, 巨核细胞呈随机分布或呈松散簇, 巨核细胞体积大或巨大, 胞核过分叶(鹿角状), 胞质成熟正常. Masked-PV骨髓

增生程度经年龄调整后为轻至中度增生, 表现为三系增生, 巨核细胞大小不一, 成熟正常. Prefibritic骨髓纤维化患者骨髓呈极度增生, 以粒细胞和巨核细胞增生为主, 红系细胞增生常为轻至中度减低, 巨核细胞大小不一, 成簇分布, 胞核低分叶, 染色质凝集(呈气球状或云朵状), 核/胞质比增大(成熟障碍), 裸核巨核细胞数增多.

4 预后判断标准

4.1 ET的预后判断

血栓是影响ET患者生活质量和缩短患者寿命的主要原因. 患者确诊ET后首先应按ET血栓国际预后积分(IPSET-thrombosis)系统对患者发生血栓的风险作出评估: 年龄>60岁(1分)、有心血管危险因素(CVR) (1分)、此前有血栓史(2分)、*JAK2 V617F*突变阳性(2

表 4 4种MPN疾病的诊断标准

	真性红细胞增多症 (满足3个主要诊断指标 或2个主要诊断指标和1 个次要诊断指标)	原发性血小板增多症 (满足4个主要诊断指 标或者前3个主要指标 和1个次要诊断指标)	原发性骨髓纤维化 (满足3项主要诊断指标和 至少1项次要诊断指标)	前骨髓纤维化 (Pre PMF)
主要诊断标准	血红蛋白>165 g/L (男) >160 g/L (女)或红细胞压积 >49% (男)>48% (女)	血小板计数>450×10 ⁹	骨髓显示巨核系增殖和不典 型改变伴随纤维增生≥2级	骨髓显示巨核系增 殖和不典型改变伴 随纤维增生≤1级, 骨髓细胞增加伴粒 系增殖, 常伴红系减 少
	骨髓高增殖伴三系增殖, 伴 随多形成成熟巨核细胞	骨髓主要是成熟及巨大 的巨核细胞增多, 不伴 显著的粒细胞左移或增 加, 以及红系增殖, 轻度 纤维化1级	排除CML, PV, PMF, MDS以 及其他髓系肿瘤	排除CML, PV, PMF, MDS以及其他髓系 肿瘤
	<i>JAK2</i> 突变	排除CML, PV, PMF, MDS以及其他髓系肿瘤	存在 <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> 或 <i>MPL</i> 突变 或其他克隆性证据或排除反 应性纤维化	存在 <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> 或 <i>MPL</i> 突变或其他克 隆性证据或排除反 应性纤维化
次要诊断标准	血清EPO水平降低	存在其他克隆证据或者 排除反应性血小板增多	贫血	贫血
			白细胞>11×10 ⁹ /L	白细胞>11×10 ⁹ /L
			显著脾大	显著脾大
			血清乳酸脱氢酶增加	血清乳酸脱氢酶 增加
			幼红幼粒细胞增多	

分). 依累计积分血栓危度分组: 低危(0~1分)、中危(2分)和高危(≥ 3 分).

年轻ET患者与整体ET人群在血栓发生率与血栓危险因素方面均存在差异, 本研究组通过研究提出了针对年轻ET的血栓预测模型, 即根据JAK2V617F (2分)、既往血栓史(2分)和WBC $\geq 12 \times 10^9/L$ (1分)分为低危(0分)、中危(1~2分)和高危(≥ 3 分), 为年轻患者的血栓事件发生提供预测指标. 其中中高危组年轻患者进行细胞减少治疗可以显著降低血栓发生率^[23].

与ET相比, pre-PMF患者的预后更差, CALR基因突变的pre-PMF患者预后好于JAK2突变的患者, 并且pre-PMF次要诊断标准中症状的出现(WBC $> 11 \times 10^9/L$ 、显著脾大、血清LDH增加)会显著影响患者的预后^[24]. 目前已有研究证明, 血清LDH含量的升高与白细胞计数和血小板计数的增多有关, 对判断ET患者的预后具有独特的价值^[25].

4.2 PV的预后判断

用Tefferi等人^[26]提出的预后分组积分系统: 依年龄(≥ 67 岁为5分, 57~66岁为2分)、WBC $> 15 \times 10^9/L$ (1分)和静脉血栓(1分)分为低危组(0分)、中危组(1或2分)和高危组(≥ 3 分). 研究发现高WBC计数、高年龄、血栓栓塞是影响中国PV患者预后的不良因素^[27].

真性红细胞增多症向骨髓纤维化转化(post-PV MF)是影响此类疾病预后的重要因素. 本研究分析了

272例中国JAK2阳性的PV患者发现, 血小板计数大于 $550 \times 10^9/L$ 与脾肿大是PV后骨髓纤维化(post-PV MF)发生的独立危险因素; 血红蛋白含量 $< 100 g/L$ 、年龄 > 65 是JAK2阳性post-PV MF预后不良的重要预测因素, 且V617F% $> 50\%$ 与V617F% $< 50\%$ 的患者相比, 生存率明显降低^[28]. 干扰素- α (interferon α , IFN- α)治疗可降低V617F%, 并减少PV后骨髓纤维化发生的风险^[27].

4.3 PMF的预后判断

PMF患者确诊后应根据国际预后积分系统(international prognostic scoring system, IPSS)^[29]、动态国际预后积分系统(dynamic international prognostic scoring system, DIPSS)^[30]或DIPSS-Plus预后积分系统^[31]对患者进行预后分组(表5). IPSS适合初诊患者, 而DIPSS和DIPSS-Plus则适合患者病程中任一时间的预后判定.

目前, 临床上主要通过IPSS, DIPSS或DIPSS-Plus 3种方式来评估PMF患者预后与生存期. 脾肿大是PMF患者的常见症状, 但并没有纳入上述3种评估方式的预后因素. 本研究发现, 在中国PMF患者中, 有脾肿大症状的患者相比于无脾肿大症状的患者, 血红蛋白水平更高, 白细胞与血小板计数更高, 并有更长的中位生存时间^[32].

与白种人相比, 我国PMF患者更加年轻, 全身症状与可触及到的肝脾肿大更少见, 而贫血, 白细胞计数升

表 5 IPSS和DIPSS^{a)}

预后因素	IPSS积分	DIPSS积分	DIPSS-Plus积分
年龄 > 65 岁	1	1	—
体质性症状	1	1	—
HGB $< 100 g/L$	1	2	—
WBC $> 25 \times 10^9/L$	1	1	—
外周血原始细胞 $\geq 1\%$	1	1	—
PLT $< 100 \times 10^9/L$	—	—	1
需要红细胞输注	—	—	1
预后不良染色体核型*	—	—	1
DIPSS中危-1	—	—	1
DIPSS中危-2	—	—	2
DIPSS高危	—	—	3

a) *: 染色体核型包括复杂核型或涉及+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3)或11q23重排的单个或2个异常. IPSS分组: 低危(0分)、中危-1 (1分)、中危-2 (2分)、高危(≥ 3 分). DIPSS分组: 低危(0分)、中危-1 (1或2分)、中危-2 (3或4分)、高危(5或6分). DIPSS-Plus分组: 低危(0分)、中危-1 (1分)、中危-2 (2或3分)、高危(4~6分)

高, 血小板计数降低在我国患者中更加常见, 且中国患者生存期与白种人患者相比明显延长. 我国PMF患者经IPSS与DIPSS进行分组后发现, 大部分中国患者分在中危-1和中危-2组, 高危组的患者数量很少. 针对这个现象修订了一版改良后的评分系统(modified-IPSS, modified-DIPSS), 更适合针对于临床上中国PMF患者的预后分析(表6和7)^[33].

5 传统疗法治疗MPN

5.1 阿司匹林治疗PV与ET

使用阿司匹林治疗目的是降低PV和ET患者的血栓事件发生机率, 目前低剂量阿司匹林推荐用于所有PV患者和具有微血管症状的ET患者. 值得注意的是大量异常的血小板可以吸附高分子量的vWF, 可诱发获得性vWD, 因此在使用阿司匹林治疗血小板大于 $1000 \times 10^9/L$ 的ET患者时, 应注意排除获得性vWD, 防止出血的发生^[34].

5.2 放血疗法治疗PV

对PV患者来说, 开始阶段每2~4天静脉放血400~500 mL, HCT降至正常或稍高于正常值后延长放

表 6 针对中国PMF患者的改良后IPSS^{a)}

预后因素	积分
DIPSS低危组	0
DIPSS中危组-1	1
DIPSS中危组-2	2
IPSS高危组	3
可触及到的脾肿大	1
PLT $<100 \times 10^9/L$	1

a) 低危(0或1分)、中危(2或3分)、高危(4或5分)

表 7 针对中国PMF患者的改良后DIPSS^{a)}

预后因素	积分
DIPSS低危组	0
DIPSS中危组-1	1
DIPSS中危组-2	2
IPSS高危组	3
可触及到的脾肿大	1
PLT $<100 \times 10^9/L$	1

a) 低危(0或1分)、中危(2或3分)、高危(4或5分)

血间隔时间, 维持红细胞数正常(HCT $<45\%$). 红细胞单采术可在短时间内快速降低HCT, 在必要时可以采用此治疗. 然而值得注意的是, 近期有研究指出, PV患者服用羟基脲治疗时, 如果需要每年进行放血疗法大于3次, 会增高血栓发生的风险^[34].

5.3 细胞减少治疗PV与ET

血栓形成的高风险(年龄大于60岁和/或有血栓的病史)是MPN细胞减少治疗的主要指征. 本研究发现, 与传统方法相比, IPSET在预测中国患者血栓事件发生时更加准确可靠, 且IPSET评分可应用于临床治疗的指导. 与仅接受阿司匹林治疗或不接受任何治疗的IPSET中危组ET患者相比, 同时接受细胞减少治疗和阿司匹林治疗的中危组ET患者血栓发生风险明显降低, 因此认为除ET高危组患者外, 中危组患者也应接受细胞减少治疗. 此外, ET低危组患者接受治疗的意義不大^[35]. 心血管危险因素(CVF)与JAK2 V617F突变是低危组ET患者血栓事件发生的两大危险因素, 两种危险因素同时存在时发生血栓事件的风险更高. 本课题组认为, 对于JAK2 V617F突变阴性且无CVF的低危ET患者可密切观察; 伴有其中一项危险因素时, 可给予抗血小板药物防止血栓发生; 两大危险因素都存在时, 细胞减少治疗可使此类患者收益^[36].

(1) 羟基脲. 羟基脲是有症状的脾脏肿大患者的首选药物, 羟基脲缩脾的有效率约为40%. 该药也用于控制有症状的血小板增多和(或)白细胞增多. 目前长期使用羟基脲是否增加PV和ET向白血病转化的风险仍有争议.

(2) IFN- α . IFN- α 可以有效降低PV和ET患者的红细胞和血小板计数, 并可能作为一线治疗, 特别是对于年轻的患者, 推荐年龄小于60岁的患者应用IFN- α 治疗. IFN- α 可以通过降低JAK2等位基因负荷降低恶性克隆肿瘤的大小, 并且可延缓或逆转纤维化. 副作用包括流感样症状、自身免疫紊乱、流感样表现、抑郁、心脏和眼部疾病^[37].

(3) 阿那格雷(anagrelide). 阿那格雷可降低血小板活性、降低血栓发生率且无白血病转化风险. 但因其可增加患者动脉血栓发生风险、导致出血及促使疾病进展为骨髓纤维化等, 目前仅作为二线药物用于难治性或不能耐受羟基脲患者的治疗.

(4) 白消安. 其最严重不良反应是远期发生治疗

相关性白血病或骨髓增生异常综合征及肿瘤, 现仅作为老年患者的二线药物选择。

5.4 PMF的治疗

雄激素可使1/3~1/2患者的贫血得到改善, 糖皮质激素可使1/3严重贫血或血小板减少的患者得到改善。

EPO治疗PMF的观点尚不统一。主要适用于血清EPO<100 U/L的贫血患者, 常用剂量为每周30000~50000 U。

沙利度胺可治疗贫血、脾大、血小板减少等症状。小剂量沙利度胺(50 mg/天)联合泼尼松(0.5 mg kg⁻¹天⁻¹)较单用沙利度胺能提高疗效并减少不良反应。

PMF脾大的治疗。脾区照射只能暂时获益。脾切除术仍为药物治疗无效的有症状的脾脏肿大患者可行的治疗选择。有症状的脾脏肿大患者的首选药物是羟基脲, 羟基脲治疗无效的患者可改用其他骨髓抑制剂, 如静脉克拉屈滨、马法兰、白消安。

6 新兴疗法

6.1 JAK抑制剂

2010年, 首次报道JAK1/2抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)对MF患者有效。英国骨髓纤维化研究和诊治指南(2014)^[38]推荐MF患者在以下情况首选芦可替尼治疗: (i) 症状性脾脏肿大; (ii) 影响生活质量的MF相关症状; (iii) MF导致的肝脏肿大和门脉高压。芦可替尼最常见的血液学不良反应为3/4级的贫血、血小板减少以及中性粒细胞减少, 但极少导致治疗中断。治疗过程中出现贫血的患者可加用EPO或达那唑。停药应在7~10天内逐渐减停, 应避免突然停药, 推荐停药过程中加用泼尼松20~30 mg/天。

6.2 端粒酶抑制剂

近期报道的端粒酶抑制剂Imetelstat有突出疗效。MPN患者中端粒酶活性增高, 因此抑制端粒酶的活性可能为MPN的治疗提供新的方向^[39]。近期两项研究发现, 端粒酶抑制剂Imetelstat可特异地抑制ET和PMF患者造血细胞的恶性克隆, 对ET和PMF患者疗效突出^[40,41]。其中ET患者中, 89%的患者达到血液学缓解, 88%的JAK2 V617F阳性患者达到分子学缓解, 并且CALR和MPL的突变负荷也有15%~66%的降低, 血液

学及分子学缓解率均高于羟基脲、阿那格雷或IFN-α。Imetelstat可使21%的PMF患者达到完全或部分缓解。更令人惊喜的是, 达到完全缓解的患者其骨髓纤维化程度得到逆转, 可能阻止部分患者疾病的进展进程, 在MPN中可能有良好的应用前景。由于端粒酶抑制剂Imetelstat在MPN患者中的突出疗效, 且作用机制与JAK2抑制剂不同, 可能成为对JAK2抑制剂或传统药物耐药或不耐受患者的治疗选择。

6.3 作用于PI3K/Akt/mTOR信号通路的药物

BEZ235, 是一种PI3K/mTOR抑制剂, 可诱导PMF造血干祖细胞的凋亡^[42]。JAK2 V617F转基因小鼠模型中, 芦可替尼与BEZ235联用可有效地缩脾并改善脾病理学表现。

6.4 抗纤维化药物

PRM-151是人正五聚蛋白-2 (PTX-2)的重组形式, 通过抑制纤维细胞的分化来抑制或逆转纤维组织增生。II期临床实验中, PRM-151与芦可替尼联用有较好的耐受性, 24和72周时分别有35%和70%的患者有至少1级的纤维化逆转。同时可改善贫血, 使部分患者脱离输血依赖, 但缩脾和改善体质性症状有限^[43]。

6.5 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前唯一可能治愈PMF的治疗方法, 但有相当高的治疗相关死亡率和罹病率。常规强度预处理的allo-HSCT患者的1年治疗相关死亡率约30%, 总体生存率为50%。减低强度预处理者, 5年中位生存率约为45%, 与治疗相关和复发相关死亡率相近。对于预计中位生存期短于5年且符合移植条件者, 应权衡allo-HSCT相关合并症的风险。这将包括IPSS高危(中位生存期约27个月)或中危-2 (中位生存期约48个月)患者, 以及输血依赖(中位生存期约20个月)或有不良细胞遗传学异常(中位生存期约40个月)的患者。还必须考虑其他可导致allo-HSCT失败的不良因素: 红细胞输注负荷, 重度脾大, 使用非HLA相合的同胞供者, HSCT合并疾病指数(hematopoietic cell transplant co-morbidity index, HCT-CI)评分高, 高龄, 疾病晚期和非HLA完全相合的无关供者^[44]。

7 结语

随着现代分子生物学的进展, MPN 逐渐开始通过基因分子进行精确诊断, 而且其发病机制也越来越明确, 靶向药物也逐渐成为治疗该类疾病的主要药物。

在未来的岁月里, 随着人们对精确诊断和精确治疗的研究, 基因测序甚至单细胞基因测序技术将越来越广泛地应用于 MPN 疾病的诊断中, 为开发该类疾病的靶向药物提供分子基础, 相信人们将成功治愈该类疾病。

参考文献

- Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127: 2391–2405
- Skoda R C, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol*, 2015, 43: 599–608
- Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2017, 129: 667–679
- Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 97–105
- Pardanani A, Lasho T L, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*, 2007, 21: 1960–1963
- Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood*, 2008, 111: 1686–1689
- Fu R, Xuan M, Zhou Y, et al. Analysis of calreticulin mutations in Chinese patients with essential thrombocythemia: clinical implications in diagnosis, prognosis and treatment. *Leukemia*, 2014, 28: 1912–1914
- Li B, Xu J, Wang J, et al. Calreticulin mutations in Chinese with primary myelofibrosis. *Haematologica*, 2014, 99: 1697–1700
- Shide K, Kameda T, Yamaji T, et al. Calreticulin mutant mice develop essential thrombocythemia that is ameliorated by the JAK inhibitor ruxolitinib. *Leukemia*, 2017, 31: 1136–1144
- Feng G, Zhang T, Liu J, et al. MLF1IP promotes normal erythroid proliferation and is involved in the pathogenesis of polycythemia vera. *FEBS Lett*, 2017, 591: 760–773
- Ju M, Fu R, Li H, et al. Mutation profiling by targeted sequencing of “triple-negative” essential thrombocythaemia patients. *Br J Haematol*, 2017, in press, doi: 10.1111/bjh.14723
- Kameda T, Shide K, Yamaji T, et al. Loss of TET2 has dual roles in murine myeloproliferative neoplasms: disease sustainer and disease accelerator. *Blood*, 2015, 125: 304–315
- Fu R, Liu D, Cao Z, et al. Distinct molecular abnormalities underlie unique clinical features of essential thrombocythemia in children. *Leukemia*, 2016, 30: 746–749
- Mead A J, Mullally A. Myeloproliferative neoplasm stem cells. *Blood*, 2017, 129: 1607–1616
- Araki M, Yang Y, Masubuchi N, et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2016, 127: 1307–1316
- Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood*, 2016, 127: 1325–1335
- Genovese G, Kähler A K, Handsaker R E, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2477–2487
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2488–2498
- Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*, 2008, 22: 905–914
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2017, 92: 94–108
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and

- leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*, 2010, 24: 1574–1579
- 22 Geyer H L, Scherber R M, Dueck A C, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood*, 2014, 123: 3803–3810
- 23 付荣凤, 刘晓帆, 刘葳, 等. 125例中国年轻原发性血小板增多症患者的临床特点及预后分析. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25: 837–842
- 24 Jeryczynski G, Thiele J, Gisslinger B, et al. Pre-fibrotic/early primary myelofibrosis vs. WHO-defined essential thrombocythemia: the impact of minor clinical diagnostic criteria on the outcome of the disease. *Am J Hematol*, 2017, 92: 885–891
- 25 Mudireddy M, Barraco D, Hanson C A, et al. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2017, 92: 454–459
- 26 Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 2013, 27: 1874–1881
- 27 白洁. 单中心真性红细胞增多症816例生存现状及预后分析. *中华医学杂志*, 2015, 95: 1364–1368
- 28 Bai J, Ai L, Zhang L, et al. Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2-mutated polycythemia vera. *Am J Hematol*, 2015, 90: 1116–1121
- 29 Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 2009, 113: 2895–2901
- 30 Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*, 2010, 115: 1703–1708
- 31 Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 392–397
- 32 Wang J, Xu J, Gale R P, et al. Prognostic impact of splenomegaly on survival of Chinese with primary myelofibrosis. *Leukemia Res*, 2014, 38: 1207–1211
- 33 Xu Z, Gale R P, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese. *Blood*, 2012, 119: 2469–2473
- 34 McMahon B, Stein B L. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39: 101–111
- 35 Fu R, Xuan M, Lv C, et al. External validation and clinical evaluation of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a large cohort of Chinese patients. *Eur J Haematol*, 2014, 92: 502–509
- 36 付荣凤, 宣旻, 张丽艳, 等. 604例低危原发性血小板增多症患者的临床特征及血栓危险因素分析. *中华血液学杂志*, 2014, 35: 785–790
- 37 Hasselbalch H C, Kiladjian J J, Silver R T. Interferon alfa in the treatment of philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*, 2011, 29: e564–e565
- 38 Reilly J T, McMullin M F, Beer P A, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. *Br J Haematol*, 2014, 167: 418–420
- 39 Kim M, Oh B, Kim T Y, et al. Elevated telomerase activity in essential thrombocythemia with extreme thrombocytosis. *Clin Biochem*, 2014, 47: 389–392
- 40 Baerlocher G M, Oppliger Leibundgut E, Ottmann O G, et al. Telomerase inhibitor imetelstat in patients with essential thrombocythemia. *N Engl J Med*, 2015, 373: 920–928
- 41 Tefferi A, Lasho T L, Begna K H, et al. A pilot study of the telomerase inhibitor imetelstat for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2015, 373: 908–919
- 42 Fiskus W, Verstovsek S, Manshour T, et al. Dual PI3K/AKT/mTOR inhibitor BEZ235 synergistically enhances the activity of JAK2 inhibitor against cultured and primary human myeloproliferative neoplasm cells. *Mol Cancer Therapeut*, 2013, 12: 577–588
- 43 Verstovsek S, Manshour T, Pilling D, et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med*, 2016, 213: 1723–1740
- 44 Farhadfar N, Cerquozzi S, Patnaik M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis: a practical review. *J Oncol Pract*, 2016, 12: 611–621

Research progress of myeloproliferative neoplasm

GAO YuChen & ZHANG Lei

State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Classical BCR/ABL fusion gene negative myeloproliferative neoplasms (MPN), including polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF), is caused by clonal disorder of hemopoietic stem cell. In recent years, a large amount of research has provided us with a deeper understanding of MPN. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria, prognosis and treatment of MPN.

myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF)

doi: [10.1360/N052017-00276](https://doi.org/10.1360/N052017-00276)