

• 论著-研究报告 •

红细胞分布宽度对原发性血小板增多症和真性红细胞增多症患者血栓形成及其预后的预测价值

卢瑞¹ 张梦潇¹ 张爱边¹ 汪英颖¹ 熊蓓¹ 刘亚楠¹ 周怡¹ 左学兰¹

[摘要] **目的:**探讨红细胞分布宽度(RDW)对原发性血小板增多症(ET)和真性红细胞增多症(PV)患者血栓形成及其预后的预测价值。**方法:**回顾性分析我院 105 例初诊骨髓增殖性肿瘤患者的临床资料,其中 ET 65 例,PV 40 例,根据 2016 年 WHO 指南对 ET 和 PV 分别进行危险分层并分为低风险组及高风险组。分别比较 ET 和 PV 中两种组别的一般临床资料及实验室指标等相关因素;采用多因素 Logistic 回归法综合分析 ET 和 PV 患者预后不良的独立预测因素;绘制 32 例血栓形成患者的受试者工作特征(ROC)曲线,探讨 RDW 值对 ET、PV 患者血栓形成的预测作用;按最佳阈值分为高 RDW 组和低 RDW 组,采用 Kaplan-Meier 法分析两组的生存率。**结果:**65 例 ET 患者中,极低/低风险 25 例,中/高风险 40 例;40 例 PV 患者中,低风险 13 例,高风险 27 例。ET 患者中低风险组和高风险组比较,年龄、体质性症状、血栓形成史、心血管危险因素、RDW、乳酸脱氢酶差异有统计学意义($P < 0.05$);PV 患者中低风险组和高风险组比较,年龄、血栓形成史、RDW、D-二聚体差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示,年龄及 RDW 是预测 ET、PV 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。RDW 预测 ET、PV 患者血栓形成的 ROC 曲线下面积为 0.805,最佳阈值为 17.45%,灵敏度 81.30%,特异度 63.00%。Kaplan-Meier 生存曲线提示,高 RDW 组累积生存时间明显短于低 RDW 组($P < 0.05$)。**结论:**RDW 值对 ET、PV 患者血栓形成有预测价值,并且对其预后也有一定的预测价值,但仍需要大样本研究进一步证实。

[关键词] 原发性血小板增多症;真性红细胞增多症;红细胞分布宽度;血栓形成;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.008

[中图分类号] R7558.3 **[文献标志码]** A

Value of red blood cell distribution width in predicting thrombosis and prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera

LU Rui ZHANG Mengxiao ZHANG Aibian WANG Yingying
XIONG Bei LIU Yanan ZHOU Yi ZUO Xuelan

(Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, China)

Corresponding author: ZUO Xuelan, E-mail: zuoxuelan2004@126.com

Abstract Objective: To investigate the value of red blood cell distribution width(RDW) in predicting thrombosis and prognosis in essential thrombocythemia(ET) and polycythemia vera(PV). **Methods:** The clinical data of 105 newly diagnosed patients with myeloproliferative neoplasms in our hospital were retrospectively analyzed, including 65 cases of ET and 40 cases of PV. They were divided into low-risk group and high-risk group according to WHO guidelines in 2016. The clinical characteristics and laboratory indicators of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent predictors of poor outcomes in ET and PV patients. The receiver operating characteristic(ROC) curve of 32 patients with thrombosis was drawn, and the role of RDW value in assessing the thrombosis in ET and PV patients was explored. According to the optimal threshold, it was divided into high RDW group and low RDW group, and Kaplan-Meier method was used to analyze the survival rate of the two groups. **Results:** Among the 65 ET patients, 25 cases were at very low/low risk and 40 cases were at medium/high risk. Of the 40 PV patients, 13 cases were at low risk and 27 cases were at high risk. There were significant differences in age, physical symptoms, thrombosis history, cardiovascular risk factors, RDW and LDH between the two groups of ET patients($P < 0.05$). And in PV patients, there were significant differences in age, thrombosis history, RDW and DD between the two groups($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and RDW were independent risk factors for predicting the prognosis of ET and PV patients($P < 0.05$). The area under the ROC curve predicted by RDW for thrombosis in ET and PV patients was 0.805, the optimal threshold was 17.45%, the sensitivity was 81.30%, and the specificity was 63.00%. Kaplan-Meier survival analysis curve suggested that the survival rate of the high RDW group was lower than that

¹ 武汉大学中南医院血液内科(武汉,430071)

通信作者:左学兰,E-mail:zuoxuelan2004@126.com

of the low RDW group ($P < 0.05$). **Conclusion:** RDW value has a predictive value on thrombosis of ET and PV patients and also has a certain predictive value on their prognosis, but it still needs to be further confirmed by large sample studies.

Key words essential thrombocythemia; polycythemia vera; red blood cell distribution width; thrombosis; prognosis

原发性血小板增多症(essential thrombocytosis, ET)和真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是血液系统中越来越常见的疾病,起源于造血干细胞的克隆性骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)。MPN 为慢性病程,临床症状多种多样且不典型,需要通过骨髓穿刺及活检来诊断;且易并发血栓形成,常常以血栓为首发临床表现,是疾病进展的风险之一,且是致残致死的重要原因。早期发现血栓形成的风险,进行危险分层并准确评估患者预后对指导治疗有重要意义。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)近年来作为一种炎症标志物,广泛应用于心血管、胃肠道及等其他系统疾病^[1-4]。然而,国内关于 RDW 在 MPN 中的应用尚未报道。因此,本研究通过分析基线 RDW 水平对 ET、PV 患者血栓形成及预后的预测价值,以期为 ET、PV 患者的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2013 年 1 月—2020 年 10 月就诊于武汉大学中南医院初诊为 ET 和 PV 的患者。诊断标准:ET、PV 诊断均依据 2016 年版 WHO 髓样肿瘤和白血病分类标准进行诊断^[5]。危险分层标准:①PV 患者低危为年龄 < 60 岁或无既往血栓形成史;高危为年龄 ≥ 60 岁和(或)既往有血栓形成。②ET 极低危为年龄 ≤ 60 岁,无 JAK2 突变,既往无血栓形成;低危为年龄 ≤ 60 岁,有 JAK2 突变,既往无血栓形成;中危为年龄 > 60 岁,无 JAK2 突变,既往无血栓形成;高危为既往有血栓形成,或年龄 > 60 岁且有 JAK2 突变。

1.2 方法和分组

记录患者一般临床资料,包括年龄、性别、体质性症状、血栓形成史、心血管危险因素(高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症)及脾肿大和入院时的实验室指标:白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、RDW、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、乳酸脱氢酶(LDH)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTTA)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、基因突变状态,回顾性记录分析发生动脉和静脉血栓形成的时间及部位。根据 R-IPSET 标准对 ET 患者进行危险分层^[6],考虑到 ET、PV 的异质性,如果根据 R-IPSET 评分将 ET 患者

分为中危或高危,则被纳入高风险组,PV 患者年龄 ≥ 60 岁和(或)有血栓形成史,则被视为高风险^[7-8]。动脉血栓形成定义为心肌梗死、短暂性脑缺血发作、急性脑缺血性卒中或急性外周动脉闭塞。静脉血栓形成定义为外周静脉血栓形成或肺栓塞。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验;分别对 ET、PV 患者进行单因素分析,采用多因素 Logistic 回归分析 ET、PV 患者预后的影响因素;绘制 ET、PV 患者入院第 1 天 RDW 值的受试者工作特征(ROC)曲线,分析其对 ET、PV 患者血栓形成的诊断效能;按最佳阈值分为高 RDW 组和低 RDW 组,采用 Kaplan-Meier 法分析 2 组的生存率。生存时间为从入院到出现血栓或任何原因引起死亡的时间或最后一次随访时间。在最后一次随访时检查生存或无血栓生存的数据。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血栓形成及预后转归情况

本研究共纳入 105 例 MPN 患者,其中 65 例(62%)ET 患者,40 例(38%)PV 患者。ET 和 PV 患者的中位随访时间为 20 个月(范围 0~92 个月)。32 例(30%)患者出现了血栓形成事件,其中 21 例 ET 患者,11 例 PV 患者;28 例(87.5%)为动脉性,4 例(12.5%)为静脉性。ET 和 PV 患者间血栓发生率差异无统计学意义[32.3%(21/65) vs 27.5%(11/40), $P = 0.245$]。65 例 ET 患者中,极低/低风险 25 例,中/高风险 40 例;40 例 PV 患者中,低风险 13 例,高风险 27 例。

2.2 患者一般情况

ET 患者中极低/低风险与中/高风险患者比较,性别、基因突变、脾大、WBC、RBC、Hb、PLT、MPV、CRP、PCT、PT、PTTA、APTT、TT、FIB、DD 等一般资料差异无统计学意义,而年龄、体质性症状、血栓形成史、心血管危险因素、RDW、LDH 差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。PV 患者中低风险与高风险患者比较,性别、基因突变、体质性症状、脾大、心血管危险因素、WBC、RBC、Hb、PLT、MPV、CRP、PCT、LDH、PT、PTTA、APTT、TT、FIB 等一般资料差异无统计学意义,而年龄、血栓形成史、RDW、DD 差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 ET 患者的一般资料

| 指标 | 极低/低风险(25 例) | 中/高风险(40 例) | t/χ^2 | P |
|---------------------------------------|---------------|---------------|------------|--------|
| 年龄/岁 | 43.60±12.68 | 66.68±9.96 | -7.730 | <0.001 |
| 男:女/例 | 11:14 | 20:20 | 0.222 | 0.638 |
| 基因突变/例 | 21 | 32 | 0.164 | 0.686 |
| JAK2V617F | 13 | 25 | | |
| CALR | 8 | 6 | | |
| MPL | 0 | 1 | | |
| 三阴性/例 | 4 | 8 | | |
| 体质性症状/例 | 5 | 18 | 4.205 | 0.040 |
| 脾大/例 | 7 | 5 | 2.455 | 0.117 |
| 血栓形成史/例 | 0 | 21 | 17.063 | <0.001 |
| 心血管危险因素/例 | 8 | 27 | 7.802 | 0.005 |
| WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 10.30±6.93 | 9.59±6.12 | 0.423 | 0.674 |
| RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$) | 4.45±1.44 | 4.24±1.51 | 0.488 | 0.628 |
| Hb/(g·L ⁻¹) | 130.06±37.84 | 126.41±39.24 | 0.372 | 0.711 |
| PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 758 | 711 | 0.465 | 0.645 |
| MPV/fL | 7.94±0.93 | 8.28±1.05 | -1.358 | 0.180 |
| RDW/% | 14.90±2.24 | 18.10±6.77 | -5.724 | <0.001 |
| CRP/(mg·L ⁻¹) | 1.60 | 3.10 | 1.684 | 0.097 |
| PCT/(ng·mL ⁻¹) | 0.04 | 0.04 | -1.212 | 0.233 |
| LDH/(U·L ⁻¹) | 247.72±102.97 | 324.88±112.12 | -2.839 | 0.006 |
| PT/s | 12.46±1.06 | 12.63±1.96 | -0.382 | 0.704 |
| PTTA/% | 86.32±13.49 | 90.55±24.56 | -0.894 | 0.375 |
| APTT/s | 37.30±5.35 | 35.88±5.09 | 1.055 | 0.296 |
| TT/s | 14.50 | 14.17±1.14 | 1.274 | 0.207 |
| FIB/(mg·dL ⁻¹) | 273.00 | 320.30±90.88 | 1.183 | 0.241 |
| DD/(ng·mL ⁻¹) | 73.00 | 113.50 | -0.155 | 0.877 |

表 2 PV 患者的一般资料

| 指标 | 低风险(13 例) | 高风险(27 例) | t/χ^2 | P |
|---------------------------------------|---------------|---------------|------------|--------|
| 年龄/岁 | 50.15±10.78 | 66.74±8.81 | -4.824 | <0.001 |
| 男:女/例 | 9:4 | 15:12 | 0.233 | 0.630 |
| 基因突变/例 | 10 | 25 | 0.798 | 0.372 |
| JAK2V617F | 9 | 24 | | |
| JAK2exon12 | 1 | 1 | | |
| 未检测到基因突变/例 | 3 | 2 | | |
| 体质性症状/例 | 7 | 15 | 0.010 | 0.919 |
| 脾大/例 | 7 | 10 | 1.015 | 0.314 |
| 血栓形成史/例 | 0 | 11 | 5.405 | 0.020 |
| 心血管危险因素/例 | 8 | 20 | 0.657 | 0.418 |
| WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 10.67 | 10.38±5.73 | 1.177 | 0.260 |
| RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$) | 6.10±1.58 | 6.62±1.69 | -0.960 | 0.346 |
| Hb/(g·L ⁻¹) | 176.60±34.05 | 176.68±40.51 | -0.006 | 0.995 |
| PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 314.92±176.86 | 336.37±278.00 | -0.295 | 0.769 |
| MPV/fL | 8.95±0.89 | 9.08±0.80 | -0.437 | 0.667 |
| RDW/% | 15.38±3.38 | 18.78±2.85 | 4.902 | <0.001 |
| CRP/(mg·L ⁻¹) | 3.10 | 2.30 | -0.926 | 0.361 |
| PCT/(ng·mL ⁻¹) | 0.05 | 0.04 | -0.657 | 0.515 |
| LDH/(U·L ⁻¹) | 317.77±123.01 | 365.04±155.19 | -1.042 | 0.306 |
| PT/s | 13.02±1.43 | 12.72±1.76 | 0.577 | 0.568 |
| PTTA/% | 81.77±16.43 | 84.31±24.35 | -0.385 | 0.703 |
| APTT/s | 46.47±14.71 | 44.73±11.35 | 0.375 | 0.712 |
| TT/s | 14.74±1.90 | 14.38±2.16 | 0.532 | 0.599 |
| FIB/(mg·dL ⁻¹) | 239.23±42.09 | 266.67±84.42 | -1.102 | 0.277 |
| DD/(ng·mL ⁻¹) | 101.15±69.41 | 106.00 | -2.192 | 0.037 |

2.3 预后危险因素的 Logistic 回归分析

以 ET、PV 患者预后情况为因变量,年龄、RDW、血栓形成史为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄及 RDW 均是预测 ET、PV 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 ET、PV 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

| 自变量 | OR | 95%CI | P |
|-------|--------|-------------|-------|
| 年龄 | 0.606 | 0.432~0.851 | 0.004 |
| RDW | 0.663 | 0.440~0.998 | 0.049 |
| 血栓形成史 | <0.001 | — | 0.996 |

2.4 绘制以血栓形成为分类变量的 ROC 曲线,探讨 RDW 值对 ET、PV 患者血栓形成的评估作用

RDW 预测 ET、PV 患者血栓形成的 ROC 曲线下面积为 0.805 (95%CI: 0.724 ~ 0.887, $P < 0.001$),最佳阈值为 17.45%,灵敏度 81.30%,特异度 63.00%,见图 1。

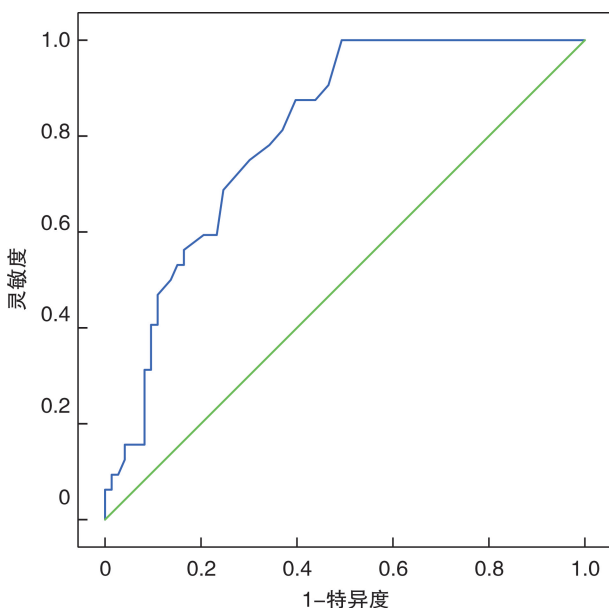


图 1 ET、PV 患者基线 RDW 值对血栓形成的评估作用

2.5 ET、PV 患者生存曲线

以基线 RDW 最佳阈值将 ET、PV 患者分为高 RDW 组 ($RDW \geq 17.45\%$, 53 例)和低 RDW 组 ($RDW < 17.45\%$, 52 例),采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-Rank 检验分析 RDW 与 PV、ET 患者累积生存时间的关系。结果发现高 RDW 组累积生存时间明显短于低 RDW 组 ($\chi^2 = 16.253, P < 0.001$),见图 2。

3 讨论

经典型 MPN 是起源于造血干细胞克隆性肿瘤,呈慢性经过,是典型的慢性炎症性肿瘤,ET 和 PV 是其主要的两个亚型。动静脉血栓形成是 ET

和 PV 患者的主要并发症,并且是患者致残和致死的重要原因之一。少数患者以血栓为首发临床表现。Mayo 诊所对 3023 例 MPN 患者的大型研究报告^[9],ET 患者的中位总生存时间为 18 年,PV 患者为 15 年,死亡发生率为 54%,血栓事件发生率为 17%。因此,寻找一种可对 ET、PV 患者血栓形成及预后进行准确评估的方便、经济、快捷的指标,及早预测血栓形成风险,早期进行预防干预,防止严重血栓形成发生是十分有意义的。

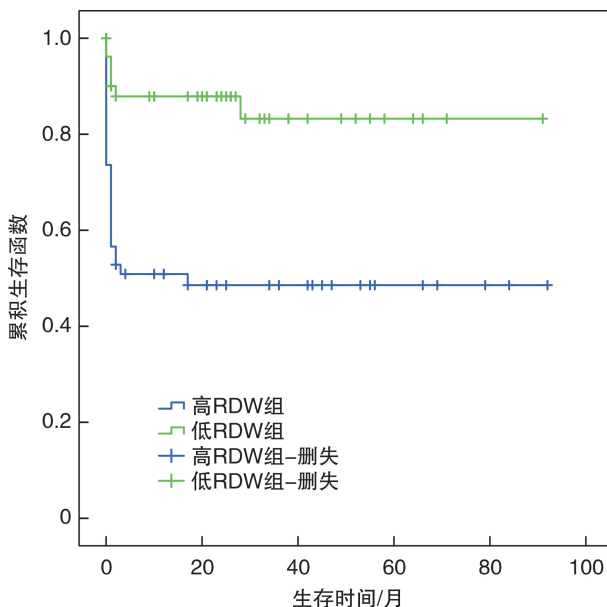


图 2 RDW 值与 ET、PV 患者累积生存率的关系

RDW 是衡量循环红细胞大小变异的指标,用红细胞大小变异系数表示。大量研究表明,RDW 与心血管疾病的存在有关^[10-12],并且与静脉血栓形成的风险增加有关^[13]。RDW 在其他疾病(胃肠道疾病、肾移植后肺炎、心脏手术早期预后、原发性骨髓纤维化等)中的预测作用也被提出^[1-3]。已有研究表明,炎症细胞因子可以通过抑制骨髓促红细胞生成素诱导的红细胞成熟,导致红细胞损伤,从而表现为 RDW 的升高^[14]。它反映了循环细胞因子如 IL-6 和 hepcidin 以及 CRP 和 ESR 水平的升高^[15-16],因此被认为是亚临床全身性炎症的标志。

血栓形成是各种因素综合作用的结果,发生机制非常复杂。其中炎症反应在 ET 和 PV 的发生进展中发挥重要的作用。这种慢性炎症状态是由于免疫信号通路中断导致肿瘤克隆和旁路免疫细胞产生过多的炎症细胞因子造成的。JAK2V617F 突变细胞本身产生炎症细胞因子并诱导旁路正常细胞产生炎症细胞因子^[17-18],而炎症又可能会创造一个高度有利于 JAK2V617F 肿瘤造血干细胞生长的环境。炎症相关性疾病、炎症细胞因子都与 MPN 的发生密切相关^[19]。患者感到的症状负担

可能是慢性炎症的结果,因为不同细胞因子与不同的症状有关。如疲劳与 IL-6 水平升高有关,发热盗汗与细胞因子 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 和 IFN 有关^[20]。另一方面,RDW 对 ET 和 PV 患者产生的不良预后可能在于红细胞体积差异较大时,血液粘稠度较高,血流缓慢,循环血液瘀滞,易造成血栓形成,相应的血管剪切应力增加又可导致血管内皮损伤^[20]。RDW 既往在原发性骨髓纤维化的患者中开展研究^[3],结果显示较高的 RDW 与较低的无血栓生存率相关。本研究结果显示,RDW 预测 ET、PV 患者血栓形成的 ROC 曲线下面积为 0.805 (95%CI:0.724~0.887, $P < 0.001$),最佳阈值为 17.45%,灵敏度 81.30%,特异度 63.00%。Kaplan-Meier 生存分析曲线提示,高 RDW 组累积生存时间明显短于低 RDW 组 ($P < 0.05$)。结果提示 RDW 能预测 ET、PV 患者血栓形成并对患者预后有一定的预测价值。

综上所述,RDW 作为一个快速、经济、便捷的指标可反映 ET 和 PV 患者机体炎症状态和血流状态,还可作为 ET、PV 患者血栓形成及预后的独立预测因子。但本研究受样本量的限制,仍期待大样本多中心研究。

参考文献

- [1] Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, et al. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(27):4879-4891.
- [2] Ming Y, Yang M, Peng B, et al. Association Between Red Blood Cell Distribution Width and Prognosis of Renal Transplant Recipients with Early-Onset Pneumonia[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6624-6630.
- [3] Lucijanac M, Pejisa V, Jaksic O, et al. The Degree of Anisocytosis Predicts Survival in Patients with Primary Myelofibrosis[J]. *Acta Haematol*, 2016, 136(2):98-100.
- [4] 殷小强, 吴西强, 何思毅, 等. 术前 RDW 及 PLR 在先天性心脏病相关肺动脉高压患儿围术期中的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(10):917-922.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [6] Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(4):390-394.
- [7] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(12):1551-1560.
- [8] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5):1057-1069.
- [9] Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(4):599-610.
- [10] 方士杰, 张强, 杨丽红, 等. MPV、PDW、RDW 与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1):15-19.
- [11] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1):40-47.
- [12] €etin M, Kocaman SA, Bostan M, et al. Red blood cell distribution width (RDW) and its association with coronary atherosclerotic burden in patients with stable angina pectoris[J]. *Eur J General Med*, 2012, 9(1):7-13.
- [13] Bucciarelli P, Maino A, Felicetta I, et al. Association between red cell distribution width and risk of venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(3):590-594.
- [14] Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device[J]. *Perfusion*, 2005, 20(2):83-90.
- [15] de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach[J]. *Cytokine*, 2012, 58(2):193-198.
- [16] Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(3):300-309.
- [17] Kleppe M, Kwak M, Koppikar P, et al. JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(3):316-331.
- [18] Lai HY, Brooks SA, Craver BM, et al. Defective negative regulation of Toll-like receptor signaling leads to excessive TNF- α in myeloproliferative neoplasm[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(2):122-131.
- [19] 罗萍, 吴三云, 喻亚兰, 等. 炎症在骨髓增殖性肿瘤发生与治疗机制中的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(7):559-561.
- [20] Mendez Luque LF, Blackmon AL, Ramanathan G, et al. Key Role of Inflammation in Myeloproliferative Neoplasms: Instigator of Disease Initiation, Progression, and Symptoms[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(3):145-153.