

• 论著-研究报告 •

SF3B1 基因突变骨髓增生异常综合征患者 红系造血特征分析*

高伟杰¹ 钟明琴² 王洪刚² 刘丽萍³ 燕法红³

[摘要] 目的:观察剪接因子 3B 亚单位 1(SF3B1)基因突变的骨髓增生异常综合征(MDS)患者红系造血特征。方法:以 2018 年 8 月至 2021 年 11 月初诊 126 例 MDS 患者为研究对象,根据是否存在 SF3B1 基因突变分为 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组,比较 2 组之间红细胞参数:外周血中红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)、骨髓中红系比例、粒红比的差别,并比较 SF3B1 突变组与同期 100 例健康体检者(对照组)外周血各参数的差别。分析 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 的相关性。结果:①SF3B1 突变组 HGB 低于 SF3B1 野生组($P < 0.05$),而 RDW-SD、RDW-CV 高于 SF3B1 野生组($P < 0.01$),2 组 RBC、MCV、MCH、MCHC 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SF3B1 突变组 RBC、HGB、MCHC 均明显低于对照组($P < 0.01$),而 MCV、MCH、RDW-SD、RDW-CV 均明显高于对照组($P < 0.001$)。②SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组骨髓中红系比例无明显差异 $[(39.808 0 \pm 17.636 4)\% \text{ vs } (33.800 0 \pm 18.281 3)\%, P = 0.135]$,粒红比无明显差异 $[1.02(0.04 \sim 4.29) \text{ vs } 1.14(0.11 \sim 154), P = 0.615]$ 。③SF3B1 突变组 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 均无关,SF3B1 野生组 HGB 与 MCV 无关,与 RDW-SD、RDW-CV 呈负相关。结论:SF3B1 基因突变的 MDS 患者红细胞存在更高的异质性;无 SF3B1 基因突变的 MDS 患者 HGB 水平与红细胞变异程度呈负相关。

[关键词] 剪接因子 3B 亚单位 1;骨髓增生异常综合征;红细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.06.007

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Analysis of erythroid lineage features in myelodysplastic syndromes patients with SF3B1 gene mutation

GAO Weijie¹ ZHONG Mingqin² WANG Honggang² LIU Liping³ YAN Fahong³

(¹Weifang Medical University, Weifang, 261053, China; ²Department of Laboratory, First Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang People's Hospital; ³Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang People's Hospital)

Corresponding author: YAN Fahong, E-mail: yanfahongyao@163.com

Abstract Objective: To investigate the erythroid lineage features in myelodysplastic syndromes(MDS) patients with SF3B1 gene mutation. **Methods:** One hundred and twenty-six newly diagnosed MDS patients between August 2018 and November 2021 were enrolled. They were divided into two groups, mutational SF3B1 group and wild-type SF3B1 group. The red blood cell(RBC) related parameters including RBC, hemoglobin(HGB), mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin(MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC), standard deviation of red blood cell distribution width(RDW-SD), coefficient of variation of red blood cell distribution width(RDW-CV) in peripheral blood(PB), erythroid percentage and G/E ratio in bone marrow(BM) were compared between two groups. PB parameters were also compared between mutational SF3B1 group and one hundred healthy controls(HC). The relationships between HGB and MCV, RDW-SD, RDW-CV were analyzed in mutational and wild-type SF3B1 groups respectively. **Results:** ①Compared with wild-type SF3B1 group, mutational SF3B1 group had lower HGB($P < 0.05$), higher RDW-SD, RDW-CV($P < 0.01$). There was no significant difference in RBC, MCV, MCH, MCHC between two groups. Compared with HC, mutational SF3B1

*基金项目:潍坊市卫健委项目(No:WFWSJK-2021-113)

¹潍坊医学院(山东潍坊,261053)

²潍坊医学院第一附属医院,潍坊市人民医院检验科

³潍坊医学院第一附属医院,潍坊市人民医院血液内科

通信作者:燕法红,E-mail:yanfahongyao@163.com

group had lower RBC, HGB, MCHC ($P < 0.01$) and higher MCV, MCH, RDW-SD, RDW-CV ($P < 0.001$). ② Erythroid percentage was not significantly different between mutational and wild-type SF3B1 groups ($[39.808 0 \pm 17.636 4] \%$ vs $[33.800 0 \pm 18.281 3] \%$, $P = 0.135$). G/E ratio was neither significantly different between these two groups ($1.02[0.04-4.29]$ vs $1.14[0.11-154]$, $P = 0.615$). ③ In mutational SF3B1 group, HGB had no relationships with MCV, RDW-SD, RDW-CV. In wild-type SF3B1 group, HGB was negatively correlated with RDW-SD and RDW-CV while not significantly correlated with MCV. **Conclusion:** RBC showed larger heterogeneity in MDS patients with SF3B1 mutation than without. HGB may be negatively correlated with RBC diversity in MDS patients without SF3B1 mutation.

Key words splicing factor 3B subunit 1; myelodysplastic syndromes; red blood cell

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组起源于造血干细胞的异质性恶性髓系克隆性疾病^[1]。MDS 患者可存在多种基因突变, 剪接因子 3B 亚单位 1 (splicing factor 3B subunit 1, SF3B1) 基因突变为最常见的突变基因之一。全面了解 SF3B1 基因突变 MDS 患者的临床特点, 有助于了解该基因对 MDS 发病机制的影响。既往有研究对 SF3B1 基因突变患者的一系列临床特征及生物学特点进行了研究, 发现 SF3B1 突变 MDS 患者具有较为独特的临床特征, 尤其与 MDS 伴环状铁粒幼红细胞 (MDS-RS) 高度相关, 预后相对较好^[2-6]。国际 MDS 预后工作组近期建议将 SF3B1 突变 MDS 患者作为一个独立亚型^[6]。最近 Duetz 等^[7]发现 SF3B1 突变 MDS 患者具有较为独特的骨髓免疫学特点, 即 SF3B1 突变患者骨髓中红系祖细胞比例更高, 病态造血更明显, 表现为 CD71 变异系数更高、CD71 表达水平更低、弱表达 CD71 的红细胞 (RBC) 比例增高、红系祖细胞侧向散射角更大。此外, CD71 变异系数与血红蛋白 (HGB) 水平呈负相关。此外, 有研究发现, SF3B1 突变 MDS 患者较野生组贫血更为突出^[6]。为进一步研究 SF3B1 基因突变对红系造血的影响, 笔者观察 SF3B1 突变组与 SF3B 野生组骨髓中红系相关指标、外周血红细胞相关参数的差别, 并与健康人群做比较, 观察 SF3B1 突变对红细胞系统造血的影响。

1 资料与方法

1.1 对象

以 2018 年 8 月至 2021 年 11 月资料齐全的初诊 MDS 患者 126 例作为研究对象, 排除血清叶酸、维生素 B12、铁蛋白水平低下的患者。根据二代测序是否存在 SF3B1 基因突变, 将患者分为 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组。SF3B1 突变组 26 例, 其中男 15 例, 女 11 例; 中位年龄 63 (45~81) 岁; 分型: MDS 伴环状铁粒幼红细胞-单系血细胞发育异常 (MDS-RS-SLD) 11 例, MDS 伴环状铁粒幼红细胞-多系血细胞发育异常 (MDS-RS-MLD) 5 例, MDS 伴单系血细胞发育异常 (MDS-SLD) 2 例, MDS 伴多系血细胞发育异常 (MDS-MLD) 2 例, MDS 伴原始细胞增多-1 (MDS-EB-1) 3 例, MDS 伴

原始细胞增多-2 (MDS-EB-2) 3 例。SF3B1 野生组 100 例, 其中男 66 例, 女 34 例; 中位年龄 61.5 (12~83) 岁; 分型: MDS-RS-SLD 6 例, MDS-RS-MLD 2 例, MDS-SLD 9 例, MDS-MLD 17 例, MDS-EB-1 28 例, MDS-EB-2 28 例, MDS 不能分类型 (MDS-U) 10 例。以同期 100 例健康体检者作为对照组, 其中男 52 例, 女 48 例; 中位年龄 47 (24~86) 岁。MDS 诊断及分型参照《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版)》^[8]。

1.2 基因突变检测

应用二代测序技术进行基因突变检测, 由武汉思泰得医学检验实验室有限公司完成。采集患者骨髓液 2 mL, Ficoll 淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞, 提取基因组 DNA, 用聚合酶链反应 (PCR) 引物扩增含有 SF3B1 基因的 MDS 相关目的基因组, 将目标区域 DNA 富集后, 采用 illumina 测序平台进行二代测序。用 dbSNP、COSMIC、PolyPhen-2、SIFT 等数据库对原始数据进行生物信息学分析, 确定致病性基因突变位点。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用独立样本 t 检验或秩和检验比较 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组、对照组之间外周血 (PB) 红细胞相关参数 RBC、HGB、平均红细胞体积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白量 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)、红细胞分布宽度标准差 (RDW-SD)、红细胞体积分布宽度变异系数 (RDW-CV) 方面的差别, 比较 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组骨髓 (BM) 中相关参数包括红系比例、粒红比的差别。以线性相关分析 SF3B1 突变组、SF3B1 野生组内 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 之间的相关性。应用 GraphPad Prism 5 软件作图, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

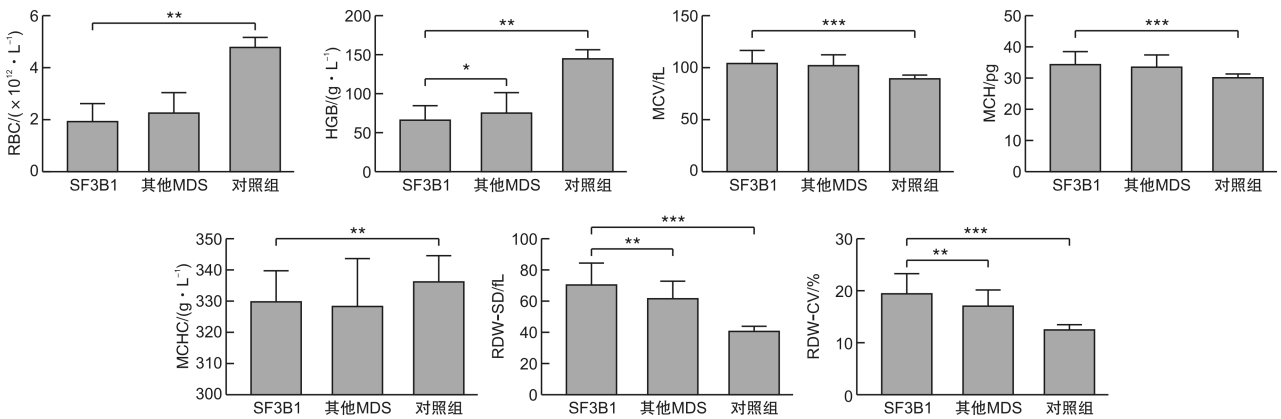
2 结果

2.1 SF3B1 突变组与 SF3B 野生组、对照组 PB 参数的比较

SF3B1 突变组 HGB 低于 SF3B1 野生组 ($P = 0.045$), 而 RDW-SD、RDW-CV 高于 SF3B1 野生组 ($P < 0.01$), 2 组 RBC、MCV、MCH、MCHC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。SF3B1 突变组

RBC、HGB、MCHC 均明显低于对照组 ($P < 0.01$), 而 MCV、MCH、RDW-SD、RDW-CV 均高

于对照组 ($P < 0.001$)。见图 1。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 1 SF3B1 突变组与野生组、对照组 PB 红细胞参数的比较

2.2 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组 BM 参数的比较

SF3B1 突变组与野生组 BM 中红系比例无明显差异 [$(39.808 \pm 17.6364)\%$ vs $(33.800 \pm 18.2813)\%$ ($P = 0.135$)], 粒红比无明显差异 [$1.02(0.04 \sim 4.29)$ vs $1.14(0.11 \sim 154)$], $P = 0.615$ 。

2.3 SF3B1 突变组与 SF3B1 野生组中 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 的相关性

在 SF3B1 突变组中, HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 均无明显相关(表 1)。在 SF3B1 野生组患者中, HGB 与 MCV 无关, 而与 RDW-SD、RDW-CV 呈负相关(表 2)。

表 1 SF3B1 突变组 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 的相关性

参数	MCV	RDW-SD	RDW-CV
<i>r</i>	-0.128	-0.160	-0.165
<i>P</i>	0.544	0.445	0.432

表 2 SF3B1 野生组 HGB 与 MCV、RDW-SD、RDW-CV 的相关性

参数	MCV	RDW-SD	RDW-CV
<i>r</i>	-0.082	-0.261	-0.280
<i>P</i>	0.415	0.009	0.004

3 讨论

从本研究可见, SF3B1 突变组 MDS 患者不仅与对照组各项指标存在较大差别, 还与 SF3B1 野生组在 HGB 水平、RDW-SD、RDW-CV 等方面存在一定差异, SF3B1 突变组患者贫血症状更突出, 红细胞大小异质性更高, 说明 SF3B1 基因突变对

红系造血存在一定影响。

既往有多项研究观察了 MDS 患者的红细胞参数特征, 但与 SF3B1 突变相关红细胞参数变化的研究很少。Malcovati 等^[6]发现 SF3B1 突变患者较 SF3B1 野生患者贫血更显著, 与该研究结果一致。既往研究显示 MDS 患者为大细胞性贫血^[9-10], 且 MCV 高低可能与患者预后有关^[11], 本研究观察到 SF3B1 突变患者 MCV 较对照组明显增高。由于本研究中病例观察期较短, 因此未纳入预后分析。Shingai 等^[12]观察到 SF3B1 突变患者 MCV 高于 SF3B1 野生患者, 蔡亚楠等^[13]在 MDS-RS 亚型中观察到 SF3B1 突变组 MCV 高于野生组。K700E 是 SF3B1 基因最常见的氨基酸突变形式, Obeng 等^[14]观察了发生 K700E 突变的小鼠呈现出大细胞性贫血、病态造血等特征。在本研究中未发现 SF3B1 突变组与野生组之间 MCV 存在差别, 可进一步扩大病例数观察。

研究发现, SF3B1 突变组较 SF3B1 野生组 RDW-SD、RDW-CV 更高, 说明 SF3B1 突变组患者红细胞大小差别更显著。Baba 等^[15]研究显示, RDW 升高与 MDS 患者预后不良相关, $RDW \geq 15\%$ 的患者总生存(overall survival, OS)降低。还有研究发现 MDS-难治性贫血(MDS-RA)患者 HGB 与 RDW 呈负相关^[15]。该研究在 SF3B1 野生组患者中发现 HGB 与 RDW 呈负相关, 说明红细胞变异程度越高, 病态造血越明显, 患者贫血越严重, 但在 SF3B1 突变组患者中未发现两者之间的相关性。

关于 SF3B1 突变如何影响红系造血, 除了该突变发生于造血干祖细胞继而影响红系造血外^[16], 尚有一些途径可特异性影响红细胞分化过程而导致贫血。Dolatsha 等^[17]研究发现, SF3B1

可维持红细胞正常分化,敲除 SF3B1 基因可破坏红细胞分化过程。SF3B1 敲除后的 3 种细胞系 (TF1、K562、HEL) 与血红素共培养诱导红系分化,检测红系分化标记 HBG1 与 KLF1 的表达情况,结果发现 SF3B1 敲除后 TF1 与 K562 细胞系的 HBG1 与 KLF1 表达明显下降。此外,发现 SF3B1 敲除后的 K562 细胞系 CD36⁺ CD71⁺、CD71⁺ CD235a⁺ 红系细胞比例较对照组下降。这些均表明正常的 SF3B1 功能对维持红细胞分化是必需的。De La Garza 等^[18]在对斑马鱼的研究中发现,SF3B1 突变的红细胞前体细胞呈现 G0/G1 细胞周期停滞,突变的红细胞无法成熟。SF3B1 突变的红系前体细胞出现转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 信号途径上调,而 TGF β 信号途径可诱导细胞沉默,该信号途径上调可通过细胞周期停滞导致贫血;而阻断 TGF β 信号途径可使红系前体细胞的 G0/G1 周期停滞恢复。SF3B1 缺失引起的大细胞性贫血可能是由于多种效应作用于细胞周期而引起的。Huang 等^[19]发现敲除人类 CD34⁺ 细胞中的 SF3B1 基因后,可通过活化 p53 途径促进红细胞凋亡、细胞周期停滞、病态造血等,最终导致红系无效造血。Lieu 等^[20]发现 SF3B1 突变可导致 MAP3K7-p38 MAPK 信号传导通路异常,引起 GATA1 下调,而 GATA1 是红细胞分化的一个关键调节物,GATA1 下调可引起红细胞分化异常及凋亡加速,导致贫血发生。Clough 等^[21]最近首次报道 SF3B1 突变引起线粒体转运蛋白 TMEM14C、ABCB7 基因异常剪接后蛋白表达下降,导致线粒体内铁扣留,是环状铁粒幼红细胞形成的重要机制。总之,关于 SF3B1 突变如何导致 MDS 患者严重贫血,目前尚无一致结论,需要进一步深入研究。

由于既往关于 MDS 与健康对照人群的红细胞参数已有较多研究,且本研究旨在观察 SF3B1 突变 MDS 患者的造血情况,故参照有关文献^[7],本研究不关注 SF3B1 野生组与健康人群的差别。总之,本研究中观察到 SF3B1 突变 MDS 患者贫血更显著,外周血中红细胞变异程度更大,深入研究其机制有望为该类药物提供一定的治疗思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 龚婧晔,肖志坚. 骨髓增生异常综合征患者感染危险因素及预防[J]. 临床血液学杂志,2021,34(1):65-70.
- [2] 蔡亚楠,徐泽锋,李冰,等. 伴环状铁粒幼红细胞增多骨髓增生异常综合征基因突变特征及临床意义[J]. 中华血液学杂志,2020,41(5):379-386.
- [3] Venable ER, Chen D, Chen CP, et al. Pathologic Spectrum and Molecular Landscape of Myeloid Disorders Harboring SF3B1 Mutations[J]. Am J Clin Pathol, 2021,156(4):679-690.
- [4] Xiong B, Xue M, Yu Y, et al. SF3B1 Mutation but Not Ring Sideroblasts Identifies a Specific Group of Myelodysplastic Syndrome-Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020,20(5):329-339.
- [5] Yan X, Wang L, Jiang L, et al. Clinical significance of cytogenetic and molecular genetic abnormalities in 634 Chinese patients with myelodysplastic syndromes[J]. Cancer Med, 2021,10(5):1759-1771.
- [6] 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. Blood, 2020;136(2):157-170 [J]. Blood, 2021,137(21):3003.
- [7] Duetz C, Westers TM, In 't Hout F, et al. Distinct bone marrow immunophenotypic features define the splicing factor 3B subunit 1 (SF3B1)-mutant myelodysplastic syndromes subtype[J]. Br J Haematol, 2021,193(4):798-803.
- [8] 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. 中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
- [9] Bastida JM, López-Godino O, Vicente-Sánchez A, et al. Hidden myelodysplastic syndrome (MDS): A prospective study to confirm or exclude MDS in patients with anemia of uncertain etiology[J]. Int J Lab Hematol, 2019,41(1):109-117.
- [10] 宋晓颖,袁宝军,崔晶晶,等. 骨髓增生异常综合征患者红细胞参数水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(13):1629-1631,1635.
- [11] 史仲珣,秦铁军,徐泽锋,等. 平均红细胞体积 ≤ 100 fl 是骨髓原始细胞 $< 5\%$ 骨髓增生异常综合征患者的独立预后因素[J]. 中华血液学杂志,2020,41(1):28-33.
- [12] Shingai N, Harada Y, Iizuka H, et al. Impact of splicing factor mutations on clinical features in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Int J Hematol, 2018,108(6):598-606.
- [13] 蔡亚楠,徐泽锋,李冰,等. 伴环状铁粒幼红细胞增多骨髓增生异常综合征基因突变特征及临床意义[J]. 中华血液学杂志,2020,41(5):379-386.
- [14] Obeng EA, Chappell RJ, Seiler M, et al. Physiologic Expression of Sf3b1 (K700E) Causes Impaired Erythropoiesis, Aberrant Splicing, and Sensitivity to Therapeutic Spliceosome Modulation[J]. Cancer Cell, 2016,30(3):404-417.
- [15] Baba Y, Saito B, Shimada S, et al. Association of red cell distribution width with clinical outcomes in myelodysplastic syndrome[J]. Leuk Res, 2018,67:56-59.
- [16] Mortera-Blanco T, Dimitriou M, Woll PS, et al. SF3B1-initiating mutations in MDS-RSs target lymphomyeloid hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2017,130(7):881-890.
- [17] Dolatshad H, Pellagatti A, Fernandez-Mercado M, et al. Disruption of SF3B1 results in deregulated expression and splicing of key genes and pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Leukemia, 2015,29(8):1798.

T 淋巴细胞和 CD8 弱阳性 CD3⁺ T 淋巴细胞比例显著增高,CD8⁺ CD3⁺ T 淋巴细胞和 CD8 弱阳性 CD3⁺ T 淋巴细胞比例与 EBV DNA 载量呈正相关,结合淋巴细胞亚群检测结果和 EBV DNA 载量可以用于 IM 的辅助诊断。遗憾的是本研究未能将调节性 T 淋巴细胞和细胞因子纳入分析范围。此 2 种成分在 EBV 感染后的免疫机制中发挥着重要的作用^[16],后续的研究可以综合淋巴细胞亚群和细胞因子检测结果分析 EBV 感染后 T 淋巴细胞的凋亡过程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡岩岩,潘家华,周浩泉. 儿童传染性单核细胞增多症临床及实验室检查特点分析[J]. 中华全科医学, 2021,19(9):1510-1513.
- [2] Womack J,Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis[J]. Am Fam Physician,2015, 91(6):372-376.
- [3] Tangye SG,Palendira U,Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic[J]. J Exp Med,2017,214(2):269-283.
- [4] Sulik A,Oldak E,Krotten A,et al. Epstein-Barr virus effect on frequency of functionally distinct T cell subsets in children with infectious mononucleosis[J]. Adv Med Sci,2014,59(2):227-231.
- [5] 景清. 小儿传染性单核细胞增多症 112 例临床分析[J]. 四川医学,2018,39(1):79-82.
- [6] 荣婷婷,王维维,王娟娟,等. EB 病毒感染患儿淋巴细胞亚群特征和 EBV DNA 载量分析[J]. 检验医学, 2018,33(4):285-289.
- [7] 孙敏,盛艳蕊,周洪静. 成人传染性单核细胞增多症临床表现及实验室检查特点分析[J]. 中国药物与临床, 2020,20(10):1707-1708.
- [8] Chatterjee B,Deng Y,Holler A,et al. CD8⁺ T cells re-
tain protective functions despite sustained inhibitory receptor expression during Epstein-Barr virus infection in vivo[J]. PLoS Pathog,2019,15(5):e1007748.
- [9] Maini MK,Gudgeon N,Wedderburn LR,et al. Clonal expansions in acute EBV infection are detectable in the CD8 and not the CD4 subset and persist with a variable CD45 phenotype[J]. J Immunol,2000,165 (10):5729-5737.
- [10] Hoshino Y,Morishima T,Kimura H,et al. Antigen-driven expansion and contraction of CD8⁺-activated T cells in primary EBV infection[J]. J Immunol,1999, 163(10):5735-5740.
- [11] 谢静,王焕玲,邱志峰,等. 成人传染性单核细胞增多症和慢性活动性 EB 病毒感染外周血淋巴细胞亚群分析[J]. 中华内科杂志,2016,55(6):455-459.
- [12] Chen T,Chen Y,Bao W,et al. T-lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokines in convalescent patients with Epstein-Barr virus-associated aplastic anemia[J]. Hematology,2020,25(1):11-16.
- [13] Song YL,Wang BF,Jiang NG,et al. CD8dimCD3⁺ lymphocytes in fever patients might be biomarkers of active EBV infection and exclusion indicator of T-LGLL[J]. Biomark Med,2020,14(18):1703-1715.
- [14] Taylor GS,Long HM,Brooks JM,et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease[J]. Annu Rev Immunol,2015,33:787-821.
- [15] Balfour HH Jr,Holman CJ,Hokanson KM,et al. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis[J]. J Infect Dis,2005,192(9):1505-1512.
- [16] Wingate PJ,McAulay KA,Anthony IC,et al. Regulatory T cell activity in primary and persistent Epstein-Barr virus infection[J]. J Med Virol,2009,81(5):870-877.

(收稿日期:2021-11-30)

(上接第 422 页)

- [18] De La Garza A,Cameron RC,Gupta V,et al. The splicing factor Sf3b1 regulates erythroid maturation and proliferation via TGFβ signaling in zebrafish[J]. Blood Adv,2019,3(14):2093-2104.
- [19] Huang Y,Hale J,Wang Y,et al. SF3B1 deficiency impairs human erythropoiesis via activation of p53 pathway: implications for understanding of ineffective erythropoiesis in MDS[J]. J Hematol Oncol,2018,11 (1):19.
- [20] Lieu YK,Liu Z,Ali AM,et al. SF3B1 mutant-induced missplicing of MAP3K7 causes anemia in myelodysplastic syndromes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022,119(1):e2111703119.
- [21] Clough CA,Pangallo J,Sarchi M,et al. Coordinated missplicing of TMEM14C and ABCB7 causes ring sideroblast formation in SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome[J]. Blood,2022,139(13):2038-2049.

(收稿日期:2021-11-25)