

增加泼尼松剂量提高骨髓纤维化患者贫血治疗的反应率

刘慧霞¹ 邵珊¹ 赵初娴¹ 王椿²

[摘要] **目的:**观察提高泼尼松剂量单药治疗骨髓纤维化贫血的疗效。**方法:**回顾性分析接受较高剂量泼尼松单药治疗 20 例伴有贫血的骨髓纤维化患者的临床资料, 主要内容包括性别、年龄、诊断、外周血、骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学、基因突变、骨髓活检、肝脾肿大、体质性症状及既往治疗情况。**结果:**20 例患者中男 16 例、女 4 例, 中位年龄 57(45, 68) 岁, 治疗前中位血红蛋白水平 60(55, 80) g/L, 口服泼尼松 0.7~1.0 mg/(kg·d) [中位剂量 0.8 mg/(kg·d)] 至少 3 个月, 75.0% (15/20) 患者经过中位起效时间 3(2, 8) 周的治疗获得临床反应, 中位疗效持续时间为 19(6, 45) 个月。非输血依赖 10 例患者中, 8 例患者血红蛋白上升大于 20 g/L; 10 例输血依赖患者中, 2 例患者治疗有效但因不良反应无法耐受早期停药, 其余 8 例输血依赖患者中 7 例摆脱输血依赖。根据 IWG-MRT 关于贫血的疗效评价标准, 2 例患者获得完全缓解, 6 例患者获得部分缓解, 7 例患者获得临床改善。20 例患者均未见明显的血液学不良反应; 非血液学不良反应主要为继发感染和神经毒性。**结论:**增加泼尼松剂量 [中位剂量 0.8 mg/(kg·d)] 持续服用至少 3 个月, 能够提高骨髓纤维化患者贫血治疗反应率, 改善患者的生活质量。

[关键词] 骨髓纤维化; 增加泼尼松剂量; 贫血

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.010

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Increment of prednisone dosage improves the response rate of myelofibrosis-associated anemia

LIU Huixia¹ SHAO Shan¹ ZHAO Chuxian¹ WANG Chun²

(¹Department of Hematology, Shanghai Zhaxin Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai, 200435, China; ²Department of Hematology, Shanghai General Hospital of Shanghai Jiao Tong University)

Corresponding author: WANG Chun, E-mail: wangchunsg@126.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of corticosteroid monotherapy through increment of prednisone dosage on myelofibrosis-associated anemia. **Methods:** The outcome and clinical data of 20 myelofibrosis patients treated with medium-dose prednisone were retrospectively analyzed, including gender, age, diagnosis, whole blood count, bone marrow examination, immunophenotyping, cytogenetics changes, somatic mutations, bone marrow biopsy, hepatomegaly and/or splenomegaly, constitutional symptoms and prior treatment. **Results:** Among the 20 patients, there were 16 males and 4 females, with a median age of 57(45, 68) years. Before treatment, the median hemoglobin level was 60(55, 80) g/L. Oral prednisone dose of 0.7-1.0 mg/(kg·d), median dose of 0.8 mg/(kg·d) was taken for at least 3 months. Fifteen patients(75.0%) obtained clinical response after treatment with a median onset time of 3(2, 8) weeks. The median duration of efficacy was 19(6, 45) months. Among the 10 transfusion-independent patients, the hemoglobin increased by more than 20 g/L in 8 patients. Among the 10 transfusion-dependent patients, 2 cases were effective but could not tolerate early withdrawal due to adverse events; among the other 8 transfusion-dependent patients, 7 cases got rid of blood transfusion dependence. According to the revised International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) criteria, 2 cases achieved complete remission, 6 cases achieved partial remission and 7 cases achieved clinical improvement. There were no obvious hematological adverse events in 20 patients. Non hematological adverse events were mainly secondary infection and neurotoxicity. **Conclusion:** Increment of prednisone dosage, with a median dose of 0.8 mg/(kg·d) continuously at last 3 months results in higher response rate of myelofibrosis-associated anemia, together with improved quality of life.

Key words myelofibrosis; increment of prednisone dosage; anemia

¹上海闸新中西医结合医院血液科(上海, 200435)

²上海交通大学附属上海市第一人民医院

通信作者: 王椿, E-mail: wangchunsg@126.com

骨髓纤维化是一种慢性骨髓增殖性肿瘤,其特点是恶性克隆性的造血干细胞扩增,介导细胞因子释放,导致巨核细胞增生异常,髓内网状纤维增生、髓外造血^[1-2]。贫血是骨髓纤维化患者最常见和最早出现的症状之一,严重影响患者的生存质量与预后,临床表现为乏力、头晕、虚弱、心绞痛、心功能不全等症状。促红细胞生成素、达那唑以及免疫调节剂联合小剂量泼尼松是目前治疗贫血的主要手段,贫血改善率为30%左右。相当多的骨髓纤维化患者仍需要依赖红细胞输注维持生命^[3]。有研究表明泼尼松单药治疗骨髓纤维化贫血有效^[4]。本研究探索适当提高泼尼松治疗剂量对骨髓纤维化患者贫血的疗效。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:根据WHO(2016年)原发性骨髓纤维化诊断标准^[5];经骨髓组织学活检病理切片、骨髓形态学、外周血涂片、分子生物学检查及临床表现明确诊断为骨髓纤维化,包括原发性骨髓纤维化及继发于血小板增多症后骨髓纤维化;血红蛋白低于100 g/L;既往未接受过治疗或其他治疗评价为无效,治疗时间以及药物剂量符合方案要求。

排除标准:糖皮质激素使用禁忌,合并严重感染以及代谢性疾病。

1.2 治疗前疾病状态

采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS)对患者进行症状负荷评估^[6],采用分子生物学国际预后积分系统(DIPSS-PLUS)对患者进行预后分期^[7],采用ECOG体能状态评分对患者进行体能状态评估。脾脏肿大分级:轻度肿大(深吸气时脾脏不超过肋缘下2 cm),中度肿大(深吸气时脾脏超过肋缘下2 cm但未及脐水平线),高度肿大(脾脏达脐水平线以下或超过前正中线)。

1.3 治疗方案

初始泼尼松口服剂量为0.7~1.0 mg/(kg·d)[中位剂量0.8 mg/(kg·d)],分3次口服,持续服用至少3个月。有效者达到平台期后激素逐渐减量至5~10 mg/d,不能耐受或激素无效者停药,贫血症状明显或血红蛋白<60 g/L的患者给予成分输血,治疗过程中血红蛋白≥20 g/L或摆脱输血依赖至少持续3个月,评价为贫血治疗有反应。

1.4 疗效判断

根据2013年欧洲骨髓纤维化网(EUMNET)和骨髓增殖性肿瘤治疗国际工作组(IWG-MRT)确定的有关贫血的疗效标准进行评价^[8]。完全缓解:外周血血红蛋白含量≥100 g/L;部分缓解:外周血血红蛋白含量85~100 g/L;临床改善:非输血依赖患者血红蛋白增加至少20 g/L,存在输血依赖患者脱离输血至少3个月以上。复发:获得完全缓

解、部分缓解或临床改善后,再次失去贫血疗效持续至少1个月。贫血总反应率:包括临床改善、部分缓解和完全缓解患者所占的比率。药物不良反应根据美国国立癌症研究所不良事件共同毒性标准(第5版)进行评价。

1.5 随访观察指标

随访时间至少大于3个月,开始治疗后每2周复查,资料来源:①门诊随访数据;②住院病历记录及检验检查系统的数据;③电话及短信随访。所有患者随访至2021年3月1日。随访的具体指标包括:血常规,是否输血依赖,生化指标(肝肾功能),肝脏、脾脏的大小,药物不良反应如水肿、便秘、消化道反应、血糖变化、神经系统症状、感染相关及精神状态的改变。

2 结果

2.1 临床基线

20例骨髓纤维化伴有贫血(血红蛋白<100 g/L)患者中,年龄57(45,68)岁;男16例,女4例;诊断为原发性骨髓纤维化16例,继发于血小板增多症后骨髓纤维化4例;治疗前中位确诊时间10.5(0.5,11.0)个月;10例患者为输血依赖。骨髓纤维化程度,MF-1级4例,MF-2级6例,MF-3级10例;基因突变的状态:JAK-2基因突变8例,CALR基因突变2例,MPL基因突变2例,3种基因均为阴性3例,未有基因突变数据5例;染色体核型:正常核型11例,未有核型数据6例,核型异常3例,其中1例为46XY+8[20],1例为46XY,t(7;12)13q(-)[20],1例为46XY,del(13)(q21)[6]。

2.2 治疗前疾病状态

3例患者接受泼尼松方案治疗为初始治疗,其余患者均接受过其他传统的治疗方案,包括羟基脲、促红细胞生成素、免疫调节剂(沙利度胺)、芦可替尼及雄激素治疗。治疗前根据DIPSS-PLUS对20例患者进行预后分层,其中3例为中危-1组,8例为中危-2组,9例为高危组。根据MPN-SAF-TSS对20例患者进行体质性症状的评估,轻度(<40)6例,中度(40~60)7例,重度(70~100)7例;根据ECOG评分对患者的体能状态进行评估,ECOG 2分9例,3分8例,4分3例。红细胞输注依赖10例(50.0%),血小板输注依赖6例(30.0%),肋下所及脾脏大小3.8(2.5,9.0) cm,中位血红蛋白60(55,80) g/L,中位白细胞计数 $3.5 \times 10^9/L$ ($2.1 \times 10^9/L$, $6.7 \times 10^9/L$),中位血小板计数 $78 \times 10^9/L$ ($56 \times 10^9/L$, $350 \times 10^9/L$),外周血原始细胞中位数3%(2%,6%)。既往接受的治疗包括:免疫调节剂8例,羟基脲3例,促红细胞生成素9例,雄激素9例,芦可替尼3例。

2.3 疗效评价

2.3.1 贫血改善 治疗前中位血红蛋白水平为

60(55,80) g/L,其中 10 例患者治疗前血红蛋白低于 60 g/L,或贫血症状明显存在红细胞输注依赖。20 例骨髓纤维化贫血患者接受泼尼松治疗的中位剂量为 0.8(0.7~1.0) mg/(kg·d)。3 例患者治疗无效;2 例患者治疗有效,2 周内血红蛋白上升 20 g/L,但因不良反应无法耐受应用 2 周停药;其余 15 例患者的贫血症状得到改善,中位起效时间 3(2,8)周,15 例患者中位持续时间 19(6,45)个月。

根据 IWG-MRT 治疗骨髓纤维化有关贫血改善的标准评价,20 例患者中 2 例获得完全缓解,6 例获得部分缓解,7 例达临床改善,贫血改善的总体反应率为 75.0%(15/20)。在 10 例非输血依赖患者中,8 例患者的血红蛋白上升大于 20 g/L,10 例输血依赖患者中 7 例摆脱输血依赖。15 例贫血改善患者的数据见表 1。

表 1 增加泼尼松剂量后治疗有反应的 15 例患者治疗前后临床数据比较

患者编号	年龄/岁	性别	骨髓纤维化类型	治疗前后血红蛋白(最好的血红蛋白反应)/(g·L ⁻¹)	起效时间/周	持续时间/月
1	37	男	血小板增多症后继发	90 vs 115	2	45
2	50	男	原发	输血依赖 vs 90	2	5
3	27	男	原发	74 vs 135	4	35+
4	42	男	血小板增多症后继发	输血依赖 vs 83	3	6
5	62	男	原发	输血依赖 vs 91	9	27
6	47	男	原发	69 vs 91	8	55+
7	78	男	原发	66 vs 89	3	4
8	65	男	血小板增多症后继发	输血依赖 vs 86	3	6
9	60	男	原发	输血依赖 vs 91	8	4
10	57	男	原发	70 vs 115	4	19+
11	49	男	原发	78 vs 118	4	24+
12	45	女	原发	65 vs 115	2	80
13	61	男	原发	71 vs 105	2	59+
14	50	女	原发	输血依赖 vs 90	3	10+
15	66	男	血小板增多症后继发	输血依赖 vs 72	2	8+

2.3.2 血小板改善 5 例患者血小板计数升高,至少升高 $20 \times 10^9/L$,2 例血小板输注依赖患者,其中 1 例患者经泼尼松治疗脱离了血小板输注依赖,并持续 3 个月以上。

2.3.3 脾脏缩小以及体质性症状的改善 4 例患者治疗后脾脏有不同程度的缩小,肋下触诊缩小范围为 3~5 cm。使用芦可替尼治疗的 3 例患者脾脏明显缩小,治疗前 7 例患者 MPN-SAF-TSS 评分为重度,其中 3 例患者经过泼尼松治疗 3 个月后再次评分为中度。

2.4 不良反应

20 例患者均未见明显血液学不良反应。治疗相关的不良反应主要包括神经肌肉毒性以及继发感染。1 例患者既往有精神疾病病史服用泼尼松后精神疾病加重。1 例患者出现肌病表现为双下肢麻木无力,行走困难双下肢瘫痪。5 例患者继发严重感染,3 例患者肺部感染,1 例患者确诊为耶氏肺孢子肺炎,1 例患者拟诊侵袭性真菌感染,1 例患者 T-SPOT 阳性伴有反复单侧胸腔积液给予诊断性抗结核治疗,1 例患者考虑腹腔感染,1 例患者恶

液质合并泌尿系感染,反复中断尿培养为大肠埃希菌。

2.5 疾病转归及结局

2 例患者因无法耐受不良反应早期(2 周)停药,18 例患者完成至少 3 个月治疗,疾病转归见图 1。3 例患者因治疗无效停药,其中 1 例序贯进入减低强度预处理异基因造血干细胞移植。1 例获得部分缓解的患者因外周原始细胞比例升高停药后序贯进行异基因造血干细胞移植,2 例患者因激素减量后复发再次加用激素失去疗效停药,1 例患者因急性白血病转化停药。5 例患者因继发严重感染停药。1 例患者因心脏衰竭停药。8 例患者死亡,其中 2 例早期停药患者输血依赖死于原发病,3 例死于继发感染,1 例死于肝功能衰竭,1 例死于急性白血病,1 例死于与原发病无关的心功能衰竭。

3 讨论

免疫调节剂联合小剂量泼尼松[30 mg/d 或 0.5 mg/(kg·d)]是目前骨髓纤维化贫血治疗指南以及专家共识推荐的手段,然而大量文献报道贫

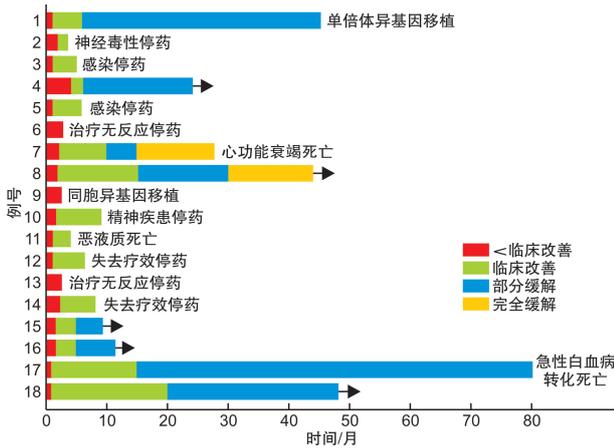


图 1 根据 IWG-MRT 骨髓纤维化贫血疗效评价标准评估 18 例患者整体治疗反应

血改善率在 21%~30%。Mesa 等^[9]研究中 42 例原发性骨髓纤维化患者入组, 接受来那度胺 10 mg/d 联合小剂量泼尼松方案, 贫血临床改善率约 19%。Chihara 等^[10]采用来那度胺联合小剂量泼尼松治疗 40 例骨髓纤维化患者, 经过长达 9 年的随访, 贫血改善率约 32%, 中位持续时间约 8.2 个月。Castillo-Tokumori 等^[11]进行的一项大型回顾性研究旨在评价免疫调节剂对骨髓纤维化贫血的有效性, 发现来那度胺组的贫血反应率为 49% (41/83), 沙利度胺组的贫血改善率为 42% (28/67)。Daver 等^[12]报道使用泊马度胺联合小剂量泼尼松治疗 29 例骨髓纤维化患者, 贫血的改善率为 21%。综上所述, 免疫调节剂联合低剂量泼尼松治疗方案对改善骨髓纤维化患者贫血的有效率维持在 20%~30%, 效果不佳。本研究增加泼尼松剂量单药应用无免疫调节剂联合, 不良反应少且治疗费用低, 贫血反应率高, 20 例患者中 15 例贫血改善, 中位维持时间达 23 个月, 显示出该方案的优越性。有关单独使用糖皮质激素治疗骨髓纤维化贫血的研究结果很少。一项观察性研究第一次提出糖皮质激素可能对骨髓纤维化贫血有效, 单中心的 100 例原发性骨髓纤维化患者中 15 例由于合并溶血性贫血接受单药泼尼松 (30 mg/d) 治疗。其中 4 例 (26.7%) 患者反应良好, 持续时间为 6~24 个月。近年来一项旨在评价泊马度胺有效性的前瞻性临床试验表明^[13], 严重贫血未经选择的骨髓纤维化患者中, 单用泼尼松也能够改善患者的贫血。在这项随机研究中, 21 例患者使用单药泼尼松+安慰剂作为对照组 (泼尼松用药周期为 3 个月, 首个 28 d 周期 30 mg/d, 第 2 个周期 15 mg/d, 第 3 个周期每隔 1 天 15 mg)。根据 IWG-MRT 标准, 16 例患者完成了 3 个月的用药疗程, 贫血改善率为 19%, 中位起效时间为 3 (1~5) 个月, 随着泼尼松逐渐减量, 75% 的患者在 2.3~5.5 个月后复

发。Hernández-Boluda 等^[14]发表的一项回顾性长期观察研究纳入 30 例骨髓纤维化贫血患者, 治疗方案为泼尼松单药起始剂量 0.5~1.0 mg/(kg·d), 有效的患者激素逐渐减量至最小维持剂量, 中位治疗时间 1.1 个月后, 40.0% (12/30) 的患者贫血治疗达临床改善标准, 中位持续时间 12.3 个月。上述研究提出泼尼松起始剂量为 0.5 mg/kg 与 1.0 mg/kg 对贫血的反应率差异无统计学意义, 然而文中未交待分组方法与统计学结果。综上所述, 有关单药泼尼松治疗骨髓纤维化贫血最好的反应率为 40%, 然而本研究观察到增加泼尼松的起始剂量, 中位剂量 0.8 mg/(kg·d), 起效时间缩短, 维持剂量达平台期, 中位起效时间为 3 周, 贫血临床改善率为 75.0%, 疗效持续时间延长, 效果显著优于既往文献报道。首先考虑样本量较小, 其次考虑骨髓纤维化患者体内细胞因子水平高存在免疫异常激活, 增加泼尼松起始剂量增强免疫抑制作用对改善贫血有利。

泼尼松治疗骨髓纤维化患者是否能够提高血小板计数及缩小脾脏, 研究结果不尽相同。Mesa 等^[9]报道采用沙利度胺 50 mg/d+泼尼松 30 mg/d 的治疗方案发现, 21 例患者中 75% 的患者血小板计数上升, 19% 的患者脾脏有不同程度的缩小。Bělohávková 等^[15]回顾性研究 13 例原发性骨髓纤维化患者接受沙利度胺 50 mg/d+小剂量泼尼松方案, 38% 的患者血小板计数上升, 30% 的患者脾脏有缩小。Thapaliya 等^[16]研究纳入 50 例患者, 接受沙利度胺 50 mg/d+小剂量泼尼松治疗方案, 仅有 8% 的患者出现脾脏缩小。Chihara 等^[10]报道的一项来那度胺+泼尼松改善骨髓纤维化贫血的研究, 入组 40 例患者, 观察时间 9 年, 仅有 30% 的患者脾脏有所缩小。本研究观察到泼尼松能够提高部分骨髓纤维化患者的血小板计数。15 例贫血改善的患者中, 5 例血小板计数表现为升高, 血小板计数至少升高 $20 \times 10^9/L$, 2 例血小板输注依赖, 其中 1 例患者经过泼尼松治疗脱离血小板输注依赖, 并持续 3 个月以上。表明骨髓纤维化患者血小板降低可能与免疫因素导致的血小板破坏增加有关, 使用泼尼松减少血小板破坏能够提高部分患者血小板计数。4 例患者的脾脏在治疗后有不同程度的缩小, 肋下触诊缩小 3~5 cm, 结合文献报道表明泼尼松缩小脾脏的作用有限, 1 例患者由于脾脏增大不能耐受接受异基因造血干细胞移植。芦可替尼可以有效减轻骨髓纤维化患者脾脏肿大及相关体质性症状^[17], 本研究中 3 例服用芦可替尼的患者脾脏均有明显缩小, 其中 1 例患者长期服用芦可替尼后逐渐失去疗效, 脾脏再次增大, 1 例患者芦可替尼逐渐加量过程中血常规出现三系下降, 考虑芦可替尼长期作用有限, 高剂量使用

仍有一定的骨髓抑制作用。

增加泼尼松剂量对骨髓纤维化患者血常规恢复以及脾脏缩小均有作用。然而泼尼松治疗骨髓纤维化的机制尚不明确,我们试图探讨其可能的机制。①抑制炎症因子的合成和分泌:骨髓纤维化患者的肿瘤性巨核细胞及其他克隆性扩增的造血细胞(如 T 细胞和 B 细胞)释放的细胞因子介导成纤维细胞的激活在骨髓纤维化疾病进程起重要作用^[18],泼尼松能够通过竞争性抑制或者阻断促炎介质转录所需的转录因子、NF- κ B 和激活蛋白-1 的功能,在基因转录水平上实现抑制细胞因子的合成^[19],除了对基因转录有影响外,泼尼松还能通过影响翻译后事件来抑制炎性细胞因子的分泌^[20]。通过降低编码 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF 和 GM-CSF 的 mRNA 稳定性发挥作用,从而抑制炎症因子对成纤维细胞的激活作用减少 I、III、IV 型胶原的异常沉积减缓骨髓纤维化的进程。②抑制单核-巨噬系统:糖皮质激素能减少单核/巨噬细胞衍生的类花生酸和炎性细胞因子(IL-1、TNF)的产生,抑制巨噬细胞的吞噬功能降低网状内皮系统清除能力,从而减少巨噬细胞 IgG 以及补体 C3 与致敏红细胞的结合,减少红细胞及血小板留滞在肿大的脾脏,减少红细胞、血小板被巨噬细胞识别以及吞噬的机会^[21]。③骨髓纤维化患者常伴有其他自身免疫功能的紊乱,可伴有细胞毒性 T 淋巴细胞数量的增加,循环免疫复合物增多等,泼尼松可作用于淋巴细胞及浆细胞,抑制自身免疫性抗体的生存,改变抗体对红细胞膜抗原的亲合力,抑制抗原-抗体反应并促进结合的抗体游离^[22]。

本研究增加泼尼松的起始剂量及维持时间,能够明显改善骨髓纤维化患者的贫血状况。然而增加剂量全身糖皮质激素的应用出现明显不良反应,导致停药以及死亡的首要不良反应为严重感染,主要为肺部感染。糖皮质激素全面影响免疫系统,导致中性粒细胞黏附能力以及离开循环的能力下降,难以进入感染和组织损伤部位,减少单核/巨噬细胞衍生的类花生酸和炎症细胞因子的释放,抑制巨噬细胞的吞噬作用,同时淋巴细胞数量明显减少,B 细胞以及免疫球蛋白水平下降,T 细胞的功能受到抑制。强大的免疫抑制作用导致细菌感染以及机会性真菌感染的发生率明显升高。本研究纳入的骨髓纤维化患者多数处于疾病的终末期,长期输血依赖,体能状态差,全身合并症多,应用较高剂量的泼尼松后 5 例患者继发严重感染,3 例为肺部感染,其中 1 例确诊为耶氏肺孢子肺炎,1 例拟诊侵袭性肺曲霉感染。2020 版血液病患者侵袭性真菌病的诊断与治疗指南^[23]提示,糖皮质激素应用 0.3 mg/(kg·d)大于 3 周的患者为侵袭性真菌感染的高危因素建议真菌预防。本研究中 2 例患者

肺部感染考虑为侵袭性真菌病。对于增加剂量泼尼松治疗骨髓纤维化贫血的患者,有必要进行真菌的预防性治疗。肌病是糖皮质激素治疗罕见的并发症,主要表现为无痛性四肢近端的肌无力,有文献提示肌病的发生与全身性糖皮质激素的总体剂量相关^[24],剂量越高肌病发生率越高及发生速度越快,超过 40 mg/d 泼尼松,可在 2 周内诱发,本研究中 1 例患者 1 周内诱发严重肌病,双下肢麻木无力瘫痪停药后很快好转。糖皮质激素对精神以及认知状态的影响也应引起重视,1 例患者既往有精神疾患经治疗后停用精神类的药物,服用中剂量泼尼松 2 周后再次出现情绪不稳定、躁狂等精神病性症状。

综上,增加剂量单药泼尼松可能通过增强免疫抑制作用减轻炎症反应有效改善骨髓纤维化患者的贫血状态,是治疗骨髓纤维化贫血的有效手段,然而伴随的严重的不良反应同样不能忽视。本研究中 3 例对较高剂量泼尼松治疗无反应的患者均为 DIPSS-PLUS 评分高危组,是否评分越高对泼尼松的反应越差,有待进一步研究。由于样本数量有限以及缺乏相应的基础试验研究,无法清楚地描述最有可能对泼尼松治疗产生反应的患者临床特征,期待未来大规模的前瞻性的临床研究以及基础研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2021, 96(1):145-162.
- [2] 白雪, 赵一帆, 冯志金, 等. 早期或纤维化前原发性骨髓纤维化与原发血小板增多症鉴别的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(3):220-224.
- [3] Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis[J]. Blood Rev, 2020, 42:100715.
- [4] Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies[J]. Hemasphere, 2017, 1(1):e1.
- [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] Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm(MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33):4098.
- [7] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prog-

- nostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 29(4):392-397.
- [8] Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis; International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment(IWG-MRT)and European Leukemia-Net(ELN)consensus report[J]. *Blood*, 2013, 122(8):1395-1398.
- [9] Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis; Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)phase 2 trial E4903[J]. *Blood*, 2010, 116(22):4436-4438.
- [10] Chihara D, Masarova L, Newberry KJ, et al. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis[J]. *Leuk Res*, 2016, 48:1-5.
- [11] Castillo-Tokumori F, Chetasi T, Najla A, et al. Retrospective analysis of the clinical use and benefit of lenalidomide and thalidomide in myelofibrosis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(12):e956-e960.
- [12] Daver N, Shastri A, Kadia T, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(9):1126-1129.
- [13] Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):896-902.
- [14] Hernández-Boluda JC, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1):120-124.
- [15] Bělohávková P, Maisnar V, Voglová J, et al. Improvement of Anaemia in Patients with Primary Myelofibrosis by Low-Dose Thalidomide and Prednisone[J]. *Acta Medica(Hradec Kralove)*, 2016, 59(2):50-53.
- [16] Thapaliya P, Tefferi A, Pardanani A. International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(1):96-98.
- [17] 肖超, 宋陆茜, 许峰, 等. 芦可替尼联合 TCP 方案治疗骨髓纤维化患者的真实世界研究[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(11):753-758.
- [18] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9):787-798.
- [19] Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(11):711-741.
- [20] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16):1711-1712.
- [21] Barosi G, Magrini U, Gale RP. Does auto-immunity contribute to anemia in myeloproliferative neoplasms (MPN)-associated myelofibrosis[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9):1119-1120.
- [22] Meijer OC, Koorneef LL, Kroon J. Glucocorticoid receptor modulators[J]. *Ann Endocrinol(Paris)*, 2018, 79(3):107-111.
- [23] 黄晓军. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10):754-763.
- [24] Perrot S, Le Jeunne C. Atteinte musculaire et glucocorticoi des[Steroid-induced myopathy][J]. *Presse Med*, 2012, 41(4):422-426.

(收稿日期:2022-03-24)