

# 费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤驱动基因突变 和细胞因子表达的相关研究

高亚梅<sup>1</sup> 贡蓉<sup>1</sup> 白波<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探究真实世界中经典骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)患者不同亚型及驱动突变状态的血清细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-4、IL-2]表达谱及细胞因子在疾病演化进程中的作用。**方法:**选取确诊的 39 例费城染色体阴性(Philadelphia chromosome, Ph<sup>-</sup>)的初诊 MPN 患者为研究对象,其中真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)11 例、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)13 例、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)15 例,收集临床特征,如性别、年龄、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、脾大、栓塞情况;通过荧光定量 PCR 检测 JAK2、MPL 和 CALR 3 种驱动基因的突变情况;采用流式细胞仪检测血清 TNF、IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-6、IL-4、IL-2 表达水平。**结果:**①PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10 水平显著高于 ET 组( $P < 0.01$ );PMF 组 IL-10、IL-6、IL-4 水平显著高于 ET 组( $P < 0.01$ ),IL-2 水平高于 ET 组( $P < 0.05$ );3 组间 TNF 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同驱动基因突变组间细胞因子水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。JAK2 突变阳性患者中,PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-4、IL-2 水平高于 ET 组( $P < 0.05$ );PMF 组 IL-10、IL-4、IL-2 水平显著高于 ET 组( $P < 0.01$ );3 组间 TNF、IL-6 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。②不同亚型对红细胞计数(RBC),血细胞比容(HCT),HGB,PLT,凝血酶原时间(PT)呈现出显著性差异,对 WBC,乳酸脱氢酶(LDH),活化部分凝血活酶时间(APTT),纤维蛋白原(FIB)未表现出显著性差异。PV 组 RBC、HCT、HGB 水平显著高于 PMF 和 ET 组( $P < 0.01$ ),ET 组 PLT 水平高于 PV 组( $P < 0.05$ ),PMF 组 PT 长于 PV 组( $P < 0.05$ )。在 PV 中,IFN- $\gamma$  与 HCT( $r = -0.620$ ),HGB( $r = -0.747$ )呈负相关,TNF 与 WBC 呈负相关( $r = -0.679$ ),IL-6 与 HGB 呈负相关( $r = -0.678$ ),IL-4 与 FIB 呈负相关( $r = -0.743$ );PMF 中,IFN- $\gamma$  与 WBC 呈正相关( $r = 0.575$ ),IL-6 与 PT 呈正相关( $r = 0.744$ )。③PV 患者更易出现血栓( $P < 0.01$ ),PMF 患者更易出现肝大( $P < 0.05$ )、脾大( $P < 0.01$ )。④PMF 患者国际预后积分系统评分高危组 IL-6 水平高于低危组( $P < 0.05$ )。**结论:**MPN 不同亚型具有不同的细胞因子表达谱,在疾病发生、发展中起着至关重要的作用,可作为与疾病危险性分层及预后评估相关的新指标以及成为潜在的治疗靶点。

**[关键词]** 骨髓增殖性肿瘤;细胞因子;驱动基因突变

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.010

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A

## Study of correlation between driver gene mutations and cytokines in Ph-negative myeloproliferative neoplasms

GAO Yamei GONG Rong BAI Bo

(Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, 030032, China)

Corresponding author: BAI Bo, E-mail: baibo1014@163.com

**Abstract Objective:** To explore the expression profile of serum cytokines(tumor necrosis factors[TNF], interferon- $\gamma$ [IFN- $\gamma$ ], interleukin[IL]-10, IL-6, IL-4 and IL-2)and the role of cytokines in disease evolutionary progression in real-world patients with classical myeloproliferative neoplasms(MPN) of different subtypes and driver mutation states. **Methods:** A total of 39 patients with Philadelphia chromosome-negative(Ph<sup>-</sup>) newly diagnosed MPN(11 cases of polycythemia vera[PV], 13 cases of essential thrombocythemia[ET], 15 cases of primary myelofibrosis[PMF]) were collected clinical characteristics, such as gender, age, white blood cell count, hemoglobin, platelet count, spleen, and embolism, by quantitative PCR to detect JAK2, MPL and CALR, flow cytometry for serum TNF, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6, IL-4, and IL-2 expression levels. **Results:** ①IFN- $\gamma$  and IL-10 were significantly higher in PV than those in ET( $P < 0.01$ ), in PMF, IL-10, IL-6, and IL-4 levels were significantly higher than those in ET( $P < 0.01$ ), IL-2 levels were higher than that in ET( $P < 0.05$ ); There was no significant difference in TNF level between the three groups( $P > 0.05$ ). The cytokine levels differed between driver mutation

<sup>1</sup>山西医科大学第三医院(山西白求恩医院山西医学科学院同济山西医院)(太原,030032)

通信作者:白波,E-mail:baibo1014@163.com

groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Among the JAK2 mutation-positive patients, the levels of IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-4, and IL-2 were higher in the PV group than those in the ET group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-10, IL-4, and IL-2 were significantly higher in the PMF group than those in the ET group ( $P < 0.01$ ), and there was no significant difference in TNF and IL-6 levels between the three groups ( $P > 0.05$ ). ② The different subtypes showed significant differences for RBC, HCT, HGB, PLT, and PT, but not for WBC, LDH, APTT, or FIB. RBC, HCT, and HGB levels were significantly higher in the PV group than those in the PMF and ET groups ( $P < 0.01$ ), PLT levels were higher in the ET group than that in the PV group ( $P < 0.05$ ), and PT time was longer in the PMF group than that in the PV group ( $P < 0.05$ ). In PV, IFN- $\gamma$  was negatively correlated with HCT ( $r = -0.620$ ), HGB ( $r = -0.747$ ), TNF with WBC ( $r = -0.679$ ), IL-6 with HGB ( $r = -0.678$ ), IL-4 with FIB ( $r = -0.743$ ); in PMF, IFN- $\gamma$  was positively correlated with WBC ( $r = 0.575$ ), and IL-6 was positively correlated with PT ( $r = 0.744$ ). ③ Patients with PV were more likely to have thrombosis ( $P < 0.01$ ), and patients with PMF were more likely to have hepatomegaly ( $P < 0.05$ ) and splenomegaly ( $P < 0.01$ ). ④ PMF patients with International Prognostic Scoring System scores had higher IL-6 levels in the high-risk group than that in the low-risk group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Different subtypes of MPN had different cytokine expression profiles, which may play a crucial role in disease development, and may be used as a new indicator related to disease risk stratification and prognosis assessment, and as a potential therapeutic target.

**Key words** myeloproliferative neoplasms; cytokines; driver gene mutations

骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 是一类克隆性造血干细胞疾病, 指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞克隆性增殖所致的一组髓系肿瘤性疾病, 临床有一种或多种血细胞增生, 伴肝、脾或淋巴结肿大。MPNs 中最常见的亚型是经典的 MPN, 即费城染色体阴性 (philadelphia chromosome, Ph<sup>-</sup>) 的 MPN, 包括真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF)<sup>[1]</sup>。经典的 Ph<sup>-</sup> MPN 被认为是炎症相关癌症发展的模型, 细胞因子是 MPN 克隆与以免疫细胞、基质细胞和内皮细胞为代表的肿瘤微环境之间的有害串扰的关键介质<sup>[2]</sup>。本研究旨在通过分析真实世界中 MPN 患者驱动基因突变及与细胞因子表达、血液学参数、临床症状等的相关性, 探究 MPN 中由细胞因子引起的慢性炎症反应状态, 为 MPN 诊治提供新的观察指标及理论依据, 探寻 MPN 治疗可能存在的新的治疗靶点。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象

选取 2020 年 10 月至 2022 年 7 月山西白求恩医院门诊及住院的初诊 Ph<sup>-</sup> MPN 患者 39 例 (排除结缔组织病、肿瘤、感染等疾病), 所有患者均按世界卫生组织 (WHO) 2016 年的诊断标准确诊。其中男 17 例, 女 22 例; 中位发病年龄 63 (14~102) 岁; 包括 PV 患者 11 例 (28.21%), PMF 患者 15 例 (38.46%), ET 患者 13 例 (33.33%)。

### 1.2 研究方法

通过荧光定量 PCR 检测 MPN 患者 JAK2、MPL 和 CALR 3 种驱动基因的突变情况; 采用流式细胞仪检测肿瘤坏死因子 (TNF)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素 (IL)-10、IL-6、IL-4、IL-2 的

表达水平。分析驱动基因突变情况及细胞因子表达情况, 进一步分析细胞因子与实验室指标、临床特征的关系。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS Statistics 26.0 软件进行分析, 对计量资料进行正态分布检验和方差齐性检验, 非正态分布的数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用方差分析和非参数检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 变量/指标间的相关关系采用 Spearman 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MPN 患者驱动基因突变情况

MPN 患者 JAK2 突变的总检出率为 79.49% (31/39), PV 患者检出率为 90.9% (10/11), 其中 JAK2V617F 突变占 80.00% (8/10)、JAK2Exon12 突变占 20.00% (2/10), PMF 患者检出率为 93.33% (14/15), ET 患者检出率为 53.85% (7/13); MPL 突变总检出率为 5.13% (2/39, 1 例 PMF 患者, 1 例 ET 患者); MPN 患者 CALR 突变总检出率 7.69% (3/39, 均为 ET 患者); 三阴性患者占 7.69% (3/39, 1 例 PV, 2 例 ET 患者)。

### 2.2 MPN 患者细胞因子表达情况

MPN 组间细胞因子水平的比较, 对 MPN 3 种亚型细胞因子水平进行分析, PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10 水平显著高于 ET 组 ( $P < 0.01$ ), PMF 组 IL-10、IL-6、IL-4 水平显著高于 ET 组 ( $P < 0.01$ ), IL-2 水平高于 ET 组 ( $P < 0.05$ ), 3 组间 TNF 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。对 MPN 患者不同驱动基因突变组间细胞因子水平进行分析, 结果显示差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

JAK2 突变阳性患者不同亚型细胞因子水平的比较, 进一步对 JAK2 突变阳性患者不同亚型细胞因子水平进行分析, PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-4、

IL-2 水平高于 ET 组 ( $P < 0.05$ ), PMF 组 IL-10、IL-4、IL-2 水平显著高于 ET 组 ( $P < 0.01$ ), 3 组间 TNF、IL-6 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 实验室指标与细胞因子的相关性

MPN 不同亚型实验室指标的比较, 不同亚型对红细胞计数(RBC), 血细胞比容(HCT), 血红蛋白(HGB), 血小板计数(PLT), 凝血酶原时间(PT)

呈现显著性差异, 对白细胞计数(WBC), 乳酸脱氢酶(LDH), 活化部分凝血活酶时间(APTT), 纤维蛋白原(FIB)未表现出显著性差异。其中 PV 组 RBC、HCT、HGB 水平显著高于 PMF 和 ET 组 ( $P < 0.01$ ), ET 组 PLT 水平高于 PV 组 ( $P < 0.05$ ), PMF 组 PT 时间长于 PV 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 不同类型 MPN 患者细胞因子水平比较

pg/mL,  $M(P_{25}, P_{75})$

MPNs	例数	IFN- $\gamma$	TNF	IL-10	IL-6	IL-4	IL-2
PV	11	10.70 (4.80, 30.20) <sup>2)</sup>	5.60 (4.30, 7.40)	2.90 (2.50, 5.80) <sup>2)</sup>	6.30 (3.90, 10.10)	3.20 (1.90, 5.60)	2.90 (2.70, 3.90)
PMF	15	6.50 (3.50, 14.20)	5.60 (3.10, 9.60)	3.30 (2.90, 12.90) <sup>2)</sup>	20.50 (7.90, 24.20) <sup>2)</sup>	3.90 (2.90, 10.80) <sup>2)</sup>	3.60 (2.90, 4.90) <sup>1)</sup>
ET	13	3.10 (0.20, 4.60)	2.70 (0.20, 7.50)	1.10 (0.90, 1.60)	3.85 (1.80, 8.20)	1.00 (0.50, 2.60)	1.20 (0.20, 2.90)

与 ET 比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 JAK2 突变阳性的不同亚型 MPN 患者细胞因子水平比较

pg/mL,  $M(P_{25}, P_{75})$

MPNs	例数	IFN- $\gamma$	TNF	IL-10	IL-6	IL-4	IL-2
PV	10	11.75 (6.30, 32.20) <sup>1)</sup>	5.35 (4.20, 9.70)	2.90 (2.40, 5.10) <sup>1)</sup>	6.95 (3.60, 10.80)	3.40 (1.80, 5.70) <sup>1)</sup>	2.90 (2.70, 4.80) <sup>1)</sup>
PMF	14	8.45 (3.50, 14.40)	5.25 (3.00, 9.60)	4.75 (2.90, 13.10) <sup>2)</sup>	15.20 (7.10, 26.00)	4.35 (3.00, 10.80) <sup>2)</sup>	3.75 (3.00, 5.20) <sup>2)</sup>
ET	7	2.20 (0.20, 3.50)	2.40 (0.20, 6.90)	1.10 (0.90, 1.30)	4.10 (1.80, 8.50)	1.00 (0.40, 1.30)	1.10 (0.20, 1.70)

与 ET 比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 不同类型 MPN 患者实验室指标比较

$M(P_{25}, P_{75})$

实验室指标	PV( $n=11$ )	PMF( $n=15$ )	ET( $n=13$ )	$H$	$P$
WBC/( $\times 10^9/L$ )	8.4(5.6, 15.8)	13.4(5.5, 20.3)	10.6(8.8, 15.1)	1.453	0.484
RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	6.70(6.3, 7.8)	3.18(2.4, 4.7)	4.63(4.0, 5.2)	21.636	$< 0.001$
HCT/(L/L)	0.615(0.5, 0.7)	0.252(0.2, 0.4)	0.424(0.4, 0.4)	24.404	$< 0.001$
HGB/(g/L)	197(177.0, 204.0)	75(58.0, 125.0)	143(118.5, 150.5)	24.244	$< 0.001$
PLT/( $\times 10^9/L$ )	409(155.0, 527.0)	507(248.0, 983.0)	849(665.5, 1004.5)	7.686	0.021
LDH(IU/L)	304.8(270.3, 351.9)	372.7(270.8, 524.4)	287.8(229.1, 389.2)	2.523	0.283
PT/s	12.1(11.7, 13.1)	13.5(12.5, 13.9)	12.9(12.2, 13.3)	8.939	0.011
APTT/s	40.3(38.1, 47.0)	36.5(35.3, 42.5)	39.9(37.5, 44.2)	5.500	0.064
FIB/(g/L)	2.38(2.2, 2.6)	2.67(2.3, 3.0)	2.38(2.0, 3.8)	1.127	0.569

分析 MPN 不同亚型实验室指标与细胞因子相关性发现, 在 PV 中, IFN- $\gamma$  与 HCT ( $r = -0.620$ )、HGB ( $r = -0.747$ ) 呈负相关, TNF 与 WBC 呈负相关 ( $r = -0.679$ ), IL-6 与 HGB 呈负相关 ( $r = -0.678$ ), IL-4 与 FIB 呈负相关 ( $r = -0.743$ ), 见图 1; PMF 中, IFN- $\gamma$  与 WBC 呈正相关 ( $r = 0.575$ ), IL-6 与 PT 呈正相关 ( $r = 0.744$ ),

见图 2; ET 中所测实验室指标与细胞因子无相关关系, 见图 3。

### 2.4 MPN 不同亚型临床特征的比较

对 MPN 3 种亚型血栓、肝大、脾大 3 种临床特征进行比较, 差异有统计学意义。与 ET、PMF 患者比较, PV 患者更易出现血栓 ( $P < 0.01$ ), 与 PV、ET 患者比较, PMF 患者更易出现肝大 ( $P <$

0.05)、脾大( $P < 0.01$ ),见表 4。

### 2.5 PMF 患者国际预后积分系统危险分层与细胞因子水平的比较

按照国际预后积分系统(IPSS)评分系统,将 PMF 患者分为低危组、中危组和高危组,对 3 组间

细胞因子水平进行分析,3 组间 IFN- $\gamma$ 、TNF、IL-10、IL-2、IL-4 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),IL-6 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两两比较可见高危组 IL-6 水平高于低危组( $P < 0.05$ ),见图 4。

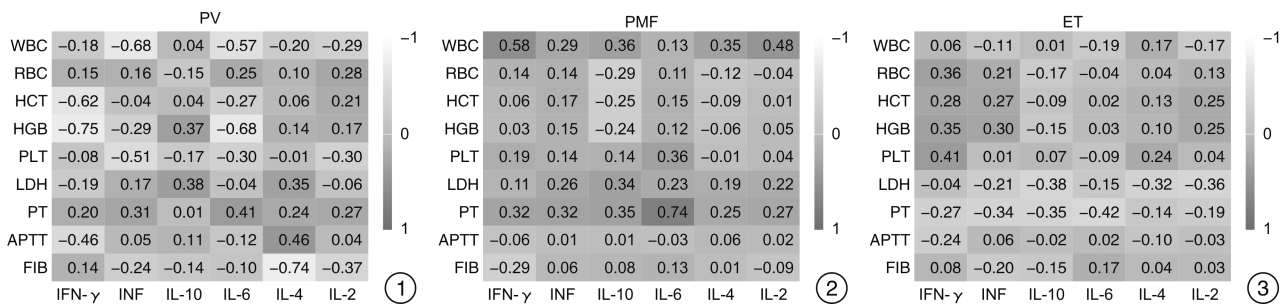


图 1 PV 患者实验室指标与细胞因子相关性; 图 2 PMF 患者实验室指标与细胞因子相关性; 图 3 ET 患者实验室指标与细胞因子相关性

表 4 不同亚型 MPN 患者临床特征比较

临床特征		PV( $n=11$ )	PMF( $n=15$ )	ET( $n=13$ )	合计	$\chi^2$	$P$
血栓	有	7	3	1	11	10.019	0.007
	无	4	12	12	28		
肝大	有	0	4	0	4	7.131	0.028
	无	11	11	13	35		
脾大	有	7	12	1	20	15.510	$< 0.001$
	无	4	3	12	19		

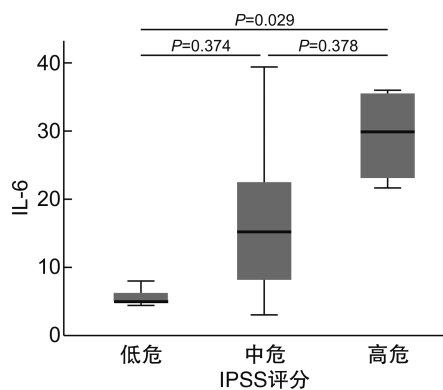


图 4 PMF 患者 IPSS 危险分层与 IL-6 水平的比较

### 3 讨论

在生物学上,MPN 被视为一种慢性炎症状态,许多细胞因子被上调,造成了持续的炎症微环境<sup>[3-4]</sup>。炎症越来越被认为在 MPN 及急性白血病的进展中起着重要作用,特别是在骨髓微环境中,它可能是克隆优势和疾病进展的一个因素,促进骨髓的纤维化转化和抑制良性造血,导致恶性克隆竞争优势<sup>[5-6]</sup>。有研究证实,细胞因子参与了 MPNs 的发展和演变,包括 IL-6、TNF- $\alpha$  在内的多种细胞因子,由骨髓基质细胞产生,反映骨髓微环境<sup>[7]</sup>,炎性细胞因子的过度产生与无法调节和减少这些

细胞因子的结合可导致慢性炎症状态,从而使肿瘤克隆自我延续<sup>[8]</sup>。而疾病的炎症环境,直接导致与该疾病相关的体质症状,以致 MPN 具有不同的临床特征、形态和自然病史。

MPN 的特征在于临床和实验室特征重叠,患者通常会出现全身症状,包括盗汗、发热、体重减轻和疲劳等,这些症状的出现与 JAK2 信号激活导致细胞因子水平增加的炎症环境有关<sup>[9]</sup>,此外,MPN 患者体内炎症因子增多也可促进凝血通路的激活,与血栓形成相关<sup>[10]</sup>。研究表明,与 ET 比较,PMF 具有更高的 IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-17 和 IP-10,与 PV 比较,PMF 具有更高的 IL-12、IL-4 和 GM-CSF,而 ET 和 PV 中的细胞因子水平相似,并且某些细胞因子与 MPN 临床症状存在相关性,如 IL-6 水平升高与疲劳和抑郁有关,IL-4 与 PV 患者的微血管症状相关<sup>[2]</sup>。细胞因子的检测方便快捷,因此在临床上,可能成为 MPN 诊治及分型鉴别的观测指标。

JAK-STAT 信号通路的激活是 Ph<sup>-</sup> MPN 发病机制的核心,并且是表型驱动基因 JAK2、MPL 及 CALR 突变的结果。研究表明,JAK2V617F 等位基因负荷在 Ph 阴性 MPN 的整个频谱中都是增加的,即 ET 最低,PMF 最高,揭示疾病的 3 种表型形成了一个连续体,其中 ET 和 PV 描述了疾病

的慢性阶段,加速阶段则是 ET 和 PV 向骨髓纤维化的转化以及出现白细胞增加、中性粒细胞减少和血小板减少等表现,疾病的加速又会导致白血病转化,血栓形成和出血等并发症<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,在初诊 MPN 患者中,PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10 水平显著高于 ET 组;PMF 组 IL-10、IL-6、IL-4 水平显著高于 ET 组,IL-2 水平高于 ET 组;进一步对 JAK2 突变阳性患者进行分析,可见 PV 组 IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-4、IL-2 水平高于 ET 组;PMF 组 IL-10、IL-4、IL-2 水平显著高于 ET 组。符合 MPN 从早期疾病发展到晚期疾病的特征,该结果在一定程度上提示了细胞因子水平与 MPN 基因突变负荷存在一定相关性,参与了疾病的发展演变,可为疾病鉴别提供依据。但由于 CALR 及 MPL 突变组样本量过少,对于各突变组间细胞因子水平比较差异无统计学意义,仍需要扩大样本量进一步深入研究。

当前推断细胞因子的异常产生与 MPN 相关症状和恶病质有一定关系,本研究结果显示 MPNs 不同亚型对于 RBC、HCT、HGB、PLT、PT、血栓、肝大、脾大均有显著性差异,且 3 组间细胞因子水平亦存在显著性差异,并与某些实验室指标间存在相关关系,PV 组 RBC、HCT、HGB 水平显著高于 PMF 和 ET 组,ET 组 PLT 水平高于 PV 组,PMF 组 PT 时间长于 PV 组,PV 患者更易出现血栓,PMF 患者更易出现肝大、脾大;在 PV 中,IFN- $\gamma$  与 HCT、HGB 呈负相关,TNF 与 WBC 呈负相关,IL-6 与 HGB 呈负相关,IL-4 与 FIB 呈负相关;PMF 中,IFN- $\gamma$  与 WBC 呈正相关,IL-6 与 PT 呈正相关。提示细胞因子水平与 MPN 临床特征相关,可作为监视 MPN 症状及辅助判断分型的潜在实验室指标。

多种实体肿瘤的研究中已证实 IL-6 的高表达和异常信号通路可促进肿瘤的发生及演化进展,并可导致患者预后差<sup>[12]</sup>。在淋巴瘤中,高水平的 IL-6 也与疾病进展及不良预后相关<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,PMF 患者 IPSS 评分高危组 IL-6 水平高于低危组,表明 IL-6 水平可能与疾病进展及预后相关,那么是否可以通过降细胞因子治疗延缓疾病进展及改善预后呢?目前,基于 MPN 细胞因子的治疗是广泛关注的热点,Baldauf 等<sup>[14]</sup>研究 PV 小鼠模型中抗 IL-6 治疗对慢性骨髓增生性肿瘤的炎症、HCT 水平和脾肿大的疗效,数据表明抗 IL-6 抗体治疗并不会显著影响小鼠的血液疾病参数或脾肿大。然而,抗 IL-6 治疗略微降低了几种促炎细胞因子的血清水平,可调节 JAK2 V617F 敲入小鼠的促炎细胞因子特征,因此可进一步评估除 IL-6 之外的抗细胞因子治疗(如抗 CXCL10、抗 TNFR1、抗 TNFR2、高剂量 IgG 等),这可能会开辟一

条新的治疗途径。

经典 MPN 的 3 种亚型随病程进展部分可转化为其他疾病或各亚型之间相互转化,目前在临床上,尚不能较好地界定,对门诊长期随访的患者进行骨髓活检时机及疾病进展的评估存在一定困难,细胞因子检测便捷、易行,可接受度高,不失为一种有效的评估方法。

综上所述,MPN 各亚型间的细胞因子谱不尽相同,且细胞因子与 MPN 基因突变、临床特征、预后评估相关,可作为 MPN 诊断和分型的观察指标,也可能成为潜在的治疗靶点。此外,本研究结果与国内外文献报道有一定差异<sup>[2,15-16]</sup>,考虑与样本数量较少,标本储存及检测方法不同相关,因此仍需要进一步深入研究得出更精确的结论。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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):2391-405.
- [2] Masselli E, Pozzi G, Gobbi G, et al. Cytokine Profiling in Myeloproliferative Neoplasms: Overview on Phenotype Correlation, Outcome Prediction, and Role of Genetic Variants[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2136.
- [3] Chatain N, Koschmieder S, Jost E. Role of inflammatory factors during disease pathogenesis and stem cell transplantation in myeloproliferative neoplasms[J]. *Cancers*, 2020, 12(8):2250.
- [4] Jutzi JS, Mullally A. Remodeling the Bone Marrow Microenvironment-A Proposal for Targeting Pro-inflammatory Contributors in MPN[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2093.
- [5] Fisher DAC, Fowles JS, Zhou A, et al. Inflammatory Pathophysiology as a Contributor to Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:683401.
- [6] Ramanathan G, Fleischman AG. The Microenvironment in Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(2):205-216.
- [7] 黄继贤. MPNs 分子遗传学与免疫特征及芦可替尼改善骨纤机制的探讨[D]. 南方医科大学, 2019.
- [8] 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.
- [9] Zeeshan FC, Meyer SC. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Hamostaseologie*, 2021, 41(3):197-205.
- [10] 刘苗苗, 郭涛. 骨髓增殖性肿瘤血栓事件的治疗现状[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):9-12.
- [11] Merchant S. The JAK2 mutation[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 365:117-162.

## 内蒙古汉族与蒙古族人群 Rh 血型对比分析调查\*

乔姝<sup>1</sup> 余艳琴<sup>1</sup> 郝金奇<sup>2</sup> 解彩霞<sup>1</sup> 吕瑞虹<sup>3</sup> 郑晓娇<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:对内蒙古北部二连浩特市的蒙古族与中部包头市汉族 Rh 血型系统表型差异性进行研究,为内蒙古不同民族人群输血安全和精准输血提供参考。方法:运用微柱凝胶卡式法对内蒙古包头地区汉族住院患者 1 026 例和二连浩特市医院住院纯蒙古族血统患者 506 例进行 Rh 表型血清学分型。结果:共检出 11 种 Rh 血型表型,汉族以 CCD<sub>ee</sub> 和 CcDE<sub>ee</sub> 表型居多,蒙古族 CCD<sub>ee</sub> 和 CcDE<sub>ee</sub> 表型居多。蒙古族 CcDE<sub>ee</sub> 表型频率占比高于汉族,ccDEE 表型频率低于汉族,差异有统计学差异( $P < 0.05$ )。结论:内蒙古纯蒙古族血统患者同汉族患者人群在 Rh 血型分型上存在差异,蒙古族 D、C、c、E、e 抗原频率明显高于汉族人群,ee 表型明显低于汉族人群,所以蒙古族人群在产生免疫性抗-E 抗体频率要低于汉族人群,由抗-E 抗体引起的输血反应和新生儿溶血疾病的风险低于汉族人群。

**[关键词]** 内蒙古;汉族;蒙古族;Rh 血型;调查

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.011

**[中图分类号]** R457.1 **[文献标志码]** A

## Comparative analysis of Rh blood group between Han and Mongolian people in Inner Mongolia

QIAO Shu<sup>1</sup> YU Yanqin<sup>1</sup> HAO Jinqi<sup>2</sup> XIE Caixia<sup>1</sup> LV Ruihong<sup>3</sup> ZHENG Xiaojiao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, 014010, China; <sup>2</sup>School of Public Health, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology; <sup>3</sup>Department of Laboratory, Erlianhot Central Hospital, Inner Mongolia)

Corresponding author: ZHENG Xiaojiao, E-mail: lassi@foxmail.com

**Abstract Objective:** To study the phenotypic difference of Rh blood group system between the Mongolian nationality in Erenhot City in northern Inner Mongolia and the Han nationality in Baotou City in central Inner Mongolia, so as to provide a reference for the safety and precision blood transfusion of people in different regions of Inner Mongolia. **Methods:** A total of 1 026 cases of Han nationality in Baotou area of Inner Mongolia and 506 cases of pure Mongolian inpatients in Erenhot City Hospital were selected for serotyping of Rh phenotype. **Results:** A total of 11 Rh blood group phenotypes were detected. The majority of the phenotypes were CCD<sub>ee</sub> and CcDE<sub>ee</sub> in Han nationality, while the majority of the phenotypes were CCD<sub>ee</sub> and CcDE<sub>ee</sub> in Mongolian nationality. The frequency of CCD<sub>ee</sub> phenotype in Mongolian nationality was much higher than that in Han nationality, and the frequency of CcDE<sub>ee</sub> phenotype was much lower than that in Han nationality, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** In northern Inner Mongolia, pure Mongolian crowd have differences in Rh blood type classification, the Mongolian D, C, c, E, e antigen frequency obviously higher than that of the Han people.

\*基金项目:内蒙古自治区卫生健康委科研计划项目(No:201703161)

<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院输血科(内蒙古包头,014010)

<sup>2</sup>内蒙古科技大学包头医学院公共卫生学院

<sup>3</sup>内蒙古二连浩特市中心医院检验科

通信作者:郑晓娇,E-mail:lassi@foxmail.com

引用本文:乔姝,余艳琴,郝金奇,等.内蒙古汉族与蒙古族人群 Rh 血型对比分析调查[J].临床血液学杂志,2023,36(6):432-435. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.011.

[12] 马骏,瞿文,陶景莲,等. IL-9 和 IL-6 在 BCR-ABL-MPN 患者中的表达及其意义[J]. 中国实验血液学杂志,2020,28(5):1661-1667.

[13] 包维莺,施晴,霍雨佳,等. IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的变化及其意义[J]. 临床血液学杂志,2023,36(1):33-38.

[14] Baldauf CK, Müller P, Haage TR, et al. Anti-IL-6 cytokine treatment has no impact on elevated hematocrit or splenomegaly in a polycythemia vera mouse model

[J]. Blood Adv,2022,6(2):399-404.

[15] 陈朴,马艳婷,陈楠,等. 炎症相关细胞因子与 Ph 阴性骨髓增殖性肿瘤的相关性[J]. 检验医学,2021,36(2):167-172.

[16] Grabek J, Straube J, Bywater M, et al. MPN: The Molecular Drivers of Disease Initiation, Progression and Transformation and their Effect on Treatment [J]. Cells,2020,9(8)1901.

(收稿日期:2022-12-05 修回日期:2023-03-08)