

芦可替尼对伴非驱动突变的原发性骨髓纤维化患者的疗效分析

赖琴城¹ 刘丽萍² 孙振容¹ 刘昊东¹ 高梅² 冉学红²

[摘要] 目的:研究非驱动突变对芦可替尼治疗原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)患者的疗效及影响。方法:回顾性分析 2017 年 1 月 1 日—2022 年 3 月 1 日就诊于潍坊市人民医院血液科初诊的 46 例 PMF 患者的临床资料,探索非驱动突变与芦可替尼疗效的关系。结果:46 例 PMF 患者中 44 例检测出突变,其中 6 例患者驱动基因检测为三阴性,2 例患者未检测出任何基因突变。携带 ≥ 3 个突变基因组的患者 21 例, < 3 个突变基因组 25 例,对携带 ≥ 3 个基因突变的 PMF 患者芦可替尼仍有较好的缩脾及改善体质性症状的效果($P=0.002, 0.045$),与 < 3 个突变组比较经芦可替尼治疗后缩脾、症状改善差异无统计学意义($P=0.834, 0.232$)。携带 ≥ 3 个突变基因组 PMF 患者无进展生存期(PFS)明显缩短:734(119~3 301) d vs 1 904(479~5 461) d($H=-2.387, P=0.017$)。携带 TET2、ASXL1、EZH2 或 TP53 基因突变与未突变组比较经芦可替尼治疗前后的脾脏缩小及症状改善,差异无统计学意义(TET2: $P=0.097, 0.088$; ASXL1: $P=0.137, 0.692$; EZH2: $P=0.075, 0.655$; TP53: $P=0.801, 0.869$)。携带 EZH2 突变患者 PFS 明显缩短($P=0.033$),携带 TET2、ASXL1、TP53 基因突变患者较未携带者 PFS 未见明显缩短($P=0.071, 0.563, 0.787$)。结论:非驱动突变对芦可替尼的缩脾及体质性症状改善等疗效存在一定影响。

[关键词] 芦可替尼;非驱动基因突变;原发性骨髓纤维化

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.009

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Effect of ruxolitinib on patients with primary myelofibrosis carrying non-driver mutations

LAI Qincheng¹ LIU Liping² SUN Zhenrong¹ LIU Haodong¹
GAO Mei² RAN Xuehong²

(¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, 261053, China; ²Department of Hematopathy, Renmin Hospital of Weifang)

Corresponding author: RAN Xuehong, E-mail: Ranxuehong1967@163.com

Abstract Objective: To explore the effect of non-driver mutations on the treatment of patients with primary myelofibrosis(PMF) with ruxolitinib. **Methods:** The clinical data of 46 patients with PMF who were initially diagnosed in the Hematology Department of Weifang People's Hospital from January 1, 2017 to March 1, 2022 were retrospectively analyzed to explore the relationship between non-driver mutations and the efficacy of ruxolitinib. **Results:** Forty-four of 46 patients with PMF had mutations detected, of which 6 patients had triple-negative driver mutations, and 2 patients had no mutations detected. There were 21 patients with ≥ 3 gene mutations and 25 patients with < 3 mutations. Ruxolitinib still had a better effect on shrinking spleen and improving physical symptoms in PMF patients with ≥ 3 mutations($P=0.002, 0.045$). There was no significant difference in shrinking spleen and improving symptoms after treatment with Ruxolitinib compared with < 3 mutations group($P=0.834, 0.232$). PFS of PMF patients with ≥ 3 mutations was significantly shortened: 734(119-3 301) d vs 1 904(479-5 461) d($H=-2.387, P=0.017$). There was no significant difference in spleen shrinkage and symptom improvement between the group with TET2, ASXL1, EZH2 or TP53 gene mutation and the group without mutation (TET2: $P=0.097, 0.088$; ASXL1: $P=0.137, 0.692$; EZH2: $P=0.075, 0.655$; TP53: $P=0.801, 0.869$). The PFS of patients with EZH2 mutation was significantly shortened($P=0.033$), and the total PFS of patients with TET2, ASXL1, and TP53 gene mutations was not significantly shortened than that of patients without EZH2 mutation($P=0.071, 0.563, 0.787$). **Conclusion:** The non-driver mutations have a certain effect on the effect of ruxolitinib on spleen contraction and improvement of physical symptoms.

¹潍坊医学院临床医学院(山东潍坊,261053)

²潍坊市人民医院血液科

通信作者:冉学红, E-mail: Ranxuehong1967@163.com

Key words ruxolitinib; non-driver mutations; primary myelofibrosis

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)是一种造血干细胞克隆性增殖,以骨髓造血功能衰竭,骨髓纤维化为特点的骨髓增殖性肿瘤(MPN),发病率为 0.1~1.0/10 万。芦可替尼作为首批用于中危-2 和高危组 PMF 患者的一线治疗,对伴有 JAK2、CARL 或 MPL 驱动突变及三阴型(JAK2⁻、CARL⁻、MPL⁻)PMF 患者均有效。其通过阻断 JAK2/STAT 信号通路从而改善骨髓异常增生。COMFORT-I、COMFORT-II 等临床试验证实芦可替尼可显著改善骨髓纤维化患者的体质性症状,也有良好的缩脾效果甚至逆转骨髓纤维化,延长患者的总生存期(OS)^[1-2]。研究发现,除了驱动基因以外,在 PMF 患者中还发现存在着其他基因突变,这些非驱动突变有的与驱动突变在促进疾病进展方面存在协同作用^[3],而具有不同基因突变的 MPN 患者,其临床特征、预后均存在差异^[4-5],其中 ASXL1、EZH2、IDH1/2、SRSF2 及 U2AF1 被认为是高危基因突变(HMR),携带 HMR 的 PMF 患者可出现更严重的体质性症状、贫血程度,且与预后不良相关^[6-7]。本研究旨在分析不同的非驱动突变对芦可替尼治疗 PMF 患者的治疗效果及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究纳入 2017 年 1 月 1 日—2022 年 3 月 1 日就诊于潍坊市人民医院血液科初诊的 46 例 PMF 患者。诊断符合《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版)》^[8],骨髓纤维化分级采用 WHO(2016)标准^[9]。全部患者初诊时均通过以下检查:外周血计数及分类、MPN-SAF-TSS 量表(MPN 10 评分)^[10]对体质性症状进行评估、体检并行腹部彩超评估脾脏大小、骨髓穿刺细胞学检查、骨髓活组织病理检查、染色体核型分析、JAK2、CALR、MPL 等 MPN 融合基因检测、二代测序检测、肝肾功能等检查,并对初诊患者进行国际预后积分系统 IPSS、复诊患者动态国际预后积分系统 DIPSS 评估。

1.2 二代测序

采集 46 例患者骨髓液,枸橼酸钠管抗凝收集,分离骨髓单个核细胞,提取基因组 DNA,制备全基因组 DNA 文库,采用 Illumina 测序仪检测 25 种常见血液肿瘤基因突变情况。所检测基因包括:ASXL1、BCOR、BCORL1、CALR、CBL、CSF3R、DNMT3A、ETV6、EZH2、IDH1、IDH2、JAK2、KRAS、MPL、NRAS、PIGA、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SH2B3、SRSF2、TET2、TP53、U2AF1、ZRSR2。检测步骤:建立含目标基因的全基因组文

库,采用 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA;采用探针捕获的方式,捕获富集目标基因文库;进行高通量测序,平均测序深度 1000×。

1.3 随访及观察终点

通过超声测量脾脏长径、厚度观察患者脾脏反应;应用 MPN-10 评分评估患者体质性症状。通过定期门诊复诊、电话、微信等方式进行随访,随访时间截止到 2022 年 3 月。无进展生存期(PFS)定义为开始使用芦可替尼治疗至疾病发生进展的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用单因素方差分析或 *t* 检验,非正态资料以中位数(范围)表示,使用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行差异性分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并进行 log-rank 检验,采用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入本研究的 46 例病例均为 DIPSS 中危-2 及高危患者,服用芦可替尼治疗,患者开始使用芦可替尼剂量根据患者初诊时血小板计数(PLT)确定,PLT $> 200 \times 10^9/L$ 患者起始剂量为 20 mg bid;PLT $100 \times 10^9/L \sim 200 \times 10^9/L$ 患者起始剂量为 15 mg bid;PLT $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ 患者起始剂量为 10 mg bid。复查过程中根据 PLT 调整剂量,调整剂量间隔时间至少 2 周,最大剂量为 25 mg bid。所有患者中位随访时间为 27(3~182)个月。

2.2 二代测序结果

44 例患者检测出突变,其中 6 例患者驱动基因检测为三阴型^[11-12],2 例患者未检测出任何突变,最终累计共发生 104 次基因突变,平均每例发生突变 2.26 次,包含 20 种突变基因:JAK2(30 例,28.8%),TET2(20 例,19.2%),ASXL1(14 例,13.5%),CALR(8 例,7.7%),EZH2、TP53(各 5 例,4.8%),U2AF1(3 例,2.9%),NRAS、SRSF2、MPL、NF1、KRAS 及 DNMT3A(各 2 例,1.9%),SETBP1、ZRSR2、BCOR、SH2B3、GATA2、SF3B1、RUNX1(各 1 例,1.0%)。

2.3 携带总突变基因数量对芦可替尼疗效的影响

根据基因检出结果是否 ≥ 3 个突变基因分为 2 组,有 21 例患者携带 ≥ 3 个突变基因,25 例患者携带的突变基因数量 < 3 个,2 组在治疗前的各项指标基线数据差异均无统计学意义。2 组患者经芦

可替尼治疗后均发生脾脏缩小、MPN-10 评分下降等改变, ≥ 3 个基因突变组治疗前后的脾脏长径、MPN-10 评分, 差异有统计学意义。 ≥ 3 个突变组及 < 3 个突变组患者经治疗后的脾脏长径、MPN-10 评分的结果差异无统计学意义 ($H = 0.214, P = 0.834; H = 1.251, P = 0.232$), 说明芦可替尼对携带 ≥ 3 个基因突变的 PMF 患者仍有较好的缩脾及改善体质性症状的效果, 说明携带总突变基因数量对芦可替尼治疗 PMF 患者的缩脾效果、症状改善无显著影响。而基因突变 ≥ 3 个组 PFS 比携带基因数量 < 3 个组 PFS 明显缩短, 说明携带基因数量对芦可替尼治疗后的 PFS 有差异。见表 1。

2.4 非驱动突变基因对芦可替尼疗效的影响

按发生突变的频率选择基因进行分析, TET2 (22 例, 21.2%)、ASXL1 (14 例, 13.5%)、EZH2 及 TP53 (各 5 例, 4.8%), 这些非驱动基因均发生了 5 次及以上的突变, 其中 ASXL1、EZH2 被纳入 HMR 范畴内, HMR 是 PMF 患者 OS 及无白血病生存的不良预后因素^[13-14]。根据患者应用芦可替尼治疗前后的数据进行比较可以发现: 携带 TET2、ASXL1、EZH2 或 TP53 基因突变与未突变组治疗前后的脾脏缩小及症状改善差异无统计学意义。见表 2。

表 1 2 组患者的临床数据资料

临床特征	中位数(范围)		统计值	P
	≥ 3 个基因突变($n=21$)	< 3 个基因突变($n=25$)		
性别(男/女)/例	12/9	13/12	$\chi^2 = 0.342$	0.734
年龄/岁	65(57~78)	57(44~74)	$H = 1.630$	0.125
WBC/ $(\times 10^9/L)$	21.9(5.4~105.5)	14.1(2.3~30.6)	$H = 0.613$	0.550
HGB/(g/L)	104(43~143)	108(82~132)	$H = -0.258$	0.800
PLT/ $(\times 10^9/L)$	307(20~1 300)	404(142~819)	$H = -0.552$	0.590
脾脏长径/cm				
治疗前	19.9(11.0~30.1)	20.6(11.0~28.0)	$H = -0.252$	0.805
治疗后	16.8(11.0~25.0)	16.4(11.0~22.0)	$H = 0.214$	0.834
统计值	$Z = 4.604$	$Z = 2.961$		
P	0.002	0.025		
MPN-10 评分/分				
治疗前	23(6~45)	26(0~56)	$H = -0.355$	0.728
治疗后	14(5~25)	9(3~17)	$H = 1.251$	0.232
统计值	$t = 2.377$	$t = 3.087$		
P	0.045	0.021		
LDH/(U/L)	704(265~1 731)	831(136~1 798)	$H = -0.416$	0.684
DIPSS 评分/分	2.4(1.0~5.0)	2.3(1.0~5.0)	$H = 0.253$	0.804
PFS/d	734(119~3 301)	1 904(479~5 461)	$H = -2.387$	0.017

表 2 伴有不同非驱动基因突变对芦可替尼治疗 PMF 患者的影响

突变基因	例数	MPN10 评分/分				脾脏长径/cm			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
TET2				-1.832	0.088			-1.780	0.097
有	20	20(6~33)	12(5~25)			17.3(11.0~21.2)	16.0(11.0~25.0)		
无	26	30(12~56)	12(3~23)			22.2(16.0~30.1)	17.4(11.9~27.2)		
ASXL1				-0.404	0.692			-1.579	0.137
有	14	24(9~45)	13(3~25)			20.8(16.0~30.1)	19.5(11.9~27.2)		
无	32	25(6~56)	12(5~23)			18.0(11.0~28.0)	13.6(11.0~19.1)		
EZH2				0.456	0.655			-1.922	0.075
有	5	26(6~54)	11(5~23)			21.7(17.6~30.1)	22.1(17.0~27.2)		
无	41	24(9~56)	12(3~25)			18.7(11.0~28.0)	14.8(11.0~23.2)		
TP53				0.169	0.869			0.257	0.801
有	5	21(11~28)	8(5~13)			18.1(11.0~24.2)	14.7(11.0~17.0)		
无	41	25(6~56)	13(3~25)			19.7(11.0~30.1)	17.0(11.0~27.2)		

2.5 非驱动突变对 PMF 患者 PFS 的影响

携带 TET2、TP53 突变与未突变者 PFS 分别为 1 011(119~5 461) d vs 1 553(119~3 301) d ($Z = -1.803, P = 0.071$); 2 030(299~5 461) d vs 1 062(119~3 301) d ($Z = -0.270, P = 0.787$), 两者 PFS 比较差异无统计学意义。属于 HMR 的突变 ASXL1、EZH2, 携带突变的 PMF 患者及未突变者的 PFS 分别为 1 073(119~3 301) d vs 1 418(331~5 461) d ($Z = -0.579, P = 0.563$); 353(119~659) d vs 1 553(119~3 301) d ($Z = -2.127, P = 0.033$), EZH2 突变患者 PFS 较未突变者明显缩短, 而 ASXL1 突变从本次研究中未体现出其对 PFS 的影响。

2.6 随访与生存

46 例 PMF 患者中, 因严重血细胞减少而减至停药 2 例, 因脾脏停止反应发展为巨脾最终行切脾术 1 例, 随访过程中 3 例患者发生不同程度的血栓事件, 1 例进展为急性白血病, 死亡 5 例。

3 讨论

随着对 MPN 发病机制研究的深入, 研究发现除了驱动突变, 在 PMF 患者中还存在其他的基因突变, 这解释了之前单一的基因突变为什么会出现疾病的异质性及多样性, 非驱动突变常见的包括表观遗传修饰基因 DNMT3A、TET2、ASXL1、IDH1/2 和 EZH2, 信号传导基因如 CBL、LNK 和 NRAS 以及 RNA 剪接体基因 U2AF1、SRSF2 等。其中 ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1/2、U2AF1 被认为是与白血病转化相关的 HMR, Guglielmelli 等^[14] 研究发现 HMR 是评估 PMF 患者预后的独立危险因素, 携带 2 个以上的 HMR 被认为与较短的生存时间以及更大的 AML 转化风险有关。芦可替尼作为 JAK1/2 抑制剂, 既可以抑制 JAK1 的下传信号, 降低致炎性细胞因子的水平, 减轻患者的相关体质性临床症状; 又可通过结合 JAK2 激酶来抑制 STAT 的过量活化, 关闭下游 JAK/STAT 信号通路, 从而有效抑制增殖分化失控的骨髓细胞^[15-16], 被推荐为中、高危骨髓纤维化患者的一线用药, 研究称芦可替尼可有效改善患者脾大、体质性症状, 可改善 PMF 患者的生存^[17]。本研究探索了基因数目对芦可替尼的疗效影响, 结果发现芦可替尼对携带 ≥ 3 个基因突变的 PMF 患者仍具有缩脾及改善症状的治疗效果, 但随访过程中发现携带多个基因突变的患者因严重的血细胞减少而停药以及疾病相关死亡率较高。除此之外, 研究还发现多个基因突变可影响患者的 PFS, 携带 ≥ 3 个基因突变的 PMF 患者 PFS 较携带 < 3 个突变患者缩短, 这与之前的报道一致^[18]。此次研究分析了突变频率较高的非驱动突变对芦可替尼疗效的影响, TET2、EZH2、TP53 以及 ASXL1 对芦可替尼治疗 PMF

患者的缩脾及症状改善效果没有明显的影响, Guglielmelli 等^[14] 认为基线时存在 HMR 并不影响 PMF 患者获得脾脏或症状反应, 目前无某个突变单独被认为与脾脏体积减小、症状改善相关。但是携带 2 个以上 HMR 的 PMF 患者与显著的 PFS 缩短相关^[19]。本次研究中携带 EZH2 突变患者较未突变患者 PFS 明显缩短, 而与 Rotunno 等^[20] 报道不一致的是, 本研究中 ASXL1 突变患者与未突变者比较 PFS 差异无统计学意义, 分析可能与此次研究样本数量较少有关, 有待扩大样本进一步研究。

芦可替尼治疗的不良反应主要有骨髓抑制、巨细胞病毒再激活及其他感染的不良反应率增加^[21], 长期治疗后的脾脏弱反应性, 国外研究报告芦可替尼随访 3 年的停药率为 50%^[22]。徐泽锋等^[23] 发现芦可替尼联合沙利度胺、激素等药物治疗可有效改善贫血、血小板减少等不良反应。也有研究发现增加泼尼松剂量能够提高骨髓纤维化患者贫血治疗反应率^[24]。作为目前 PMF 患者一线治疗药物, 芦可替尼的长期有效率仍有其局限性。Pacilli 等^[25] 认为影响芦可替尼脾脏反应率长期维持以及停药后患者生存率的最相关变量可能是治疗期间 HMR 克隆进展所致, 所以疾病诊疗时使用二代测序检测 HMR 可能有助于实现患者早期从芦可替尼到实验性治疗或干细胞移植的转变。肖志坚教授团队将目光聚焦于 MPN 患者体内的炎症因子水平与症状及疾病演变的关系, 发现患者体内形成的炎症微环境, 最终可导致患者症状加重、疾病进展, 预后不良。展望未来或许寻得新的治疗靶点, 能为 MPN 患者提供治疗新选择^[26]。

本研究证实携带多个基因突变以及突变类型均可影响芦可替尼对 PMF 患者的疗效, 对 PMF 患者的生存预后也有一定影响。因此推荐在对 PMF 的诊疗中使用二代测序对患者预后进行评估, 尽早识别有极高急性髓系白血病转化风险的患者, 根据病情调整治疗方法或评估是否可行造血干细胞移植。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):55.
- [2] Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):775.
- [3] Keohane C, Kordasti S, Seidl T, et al. JAK inhibition induces silencing of T Helper cytokine secretion and a

- profound reduction in T regulatory cells [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1):60-73.
- [4] Kovacsovics-Bankowski M, Kelley TW, Efimova O, et al. Changes in peripheral blood lymphocytes in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients treated with pegylated-interferon alpha and correlation with JAK2V617F allelic burden [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2016, 5:28.
- [5] Greenfield G, McPherson S, Mills K, et al. The ruxolitinib effect: understanding how molecular pathogenesis and epigenetic dysregulation impact therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):360.
- [6] Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4):310-318.
- [7] 谭雅娴, 许娜, 黄继贤, 等. 108例骨髓增殖性肿瘤患者基因突变与临床特征分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7):576-582.
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):1-7.
- [9] 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.
- [10] Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients [J]. *Blood*, 2011, 118(2):401-408.
- [11] Alvarez-Larrán A, López-Guerra M, Rozman M, et al. Genomic characterization in triple-negative primary myelofibrosis and other myeloid neoplasms with bone marrow fibrosis [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(10):2319-2328.
- [12] Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic risk assessment in myeloproliferative neoplasms [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(8):1283-1290.
- [13] Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9):1861-1869.
- [14] Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1804-1810.
- [15] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:799-807.
- [16] Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study [J]. *Blood*, 2014, 123(14):2157-2160.
- [17] Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis [J]. *Blood*, 2013, 122:4047-4053.
- [18] Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(4):370-380.
- [19] 谭雅娴, 罗洁, 黄继贤, 等. 基于二代测序技术分析骨髓纤维化患者基因突变对芦可替尼疗效的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(4):323-329.
- [20] Rotunno G, Mannarelli C, Brogi G, et al. Spectrum of ASXL1 mutations in primary myelofibrosis: prognostic impact of the ASXL1 p. G646Wfs * 12 mutation [J]. *Blood*, 2019, 133(26):2802-2808.
- [21] 杨飞燕, 谢春红, 陈磊, 等. 芦可替尼治疗激素难治性移植抗宿主病有效性和安全性的 meta 分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5):369-374.
- [22] Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):775.
- [23] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗骨髓纤维化的探索性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):24-28.
- [24] 刘慧霞, 邵珊, 赵初娴, 等. 增加泼尼松剂量提高骨髓纤维化患者贫血治疗的反应率 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(7):500-505.
- [25] Pacilli A, Rotunno G, Mannarelli C, et al. Mutation landscape in patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib or hydroxyurea [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(12):122.
- [26] 闫怡汝, 肖志坚. 炎症与骨髓增殖性肿瘤的研究现状 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2022, 45(3):185-191.

(收稿日期:2022-11-15)