

• 论著—研究报告 •

原发性血小板增多症伴随轻度骨髓网状纤维增多患者的危险因素*

李雨蒙^{1,2} 孙妍^{2,3} 王德好^{2,3} 杨二鹏^{1,2} 张延宇^{1,2} 牛继聪^{1,2} 陈科²
刘为易² 陈卓² 余心悦² 王明镜² 胡晓梅²

[摘要] 目的:探索伴随骨髓网状纤维增多原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)患者的危险因素。方法:将 58 例 ET 患者根据是否伴有轻度骨髓网状纤维增多(1 级)分为增多组(29 例)和无增多组(29 例),比较 2 组患者间基线资料、基因突变、血常规、生化、骨髓细胞学、骨髓活检等指标差异,进一步多因素回归分析影响 ET 患者伴随轻度骨髓网状纤维增多的独立危险因素。结果:与无增多组比较,增多组患者的 *TET2* 突变频率(30.77% vs 8.33%, $P=0.048$)、血小板计数(PLT)[$(820.93 \pm 242.95) \times 10^9/L$ vs $(673.93 \pm 174.00) \times 10^9/L$, $P=0.01$]、乳酸脱氢酶[$(285.63 \pm 97.60) U/L$ vs $(213.46 \pm 45.14) U/L$, $P=0.02$]、造血容量[$(62.00 \pm 15.75)\%$ vs $(53.20 \pm 12.82)\%$, $P=0.04$]、粒细胞占比[$(63.64 \pm 8.61)\%$ vs $(57.70 \pm 8.80)\%$, $P=0.02$]、粒红细胞比[(4.01 ± 2.02) vs (2.88 ± 1.58) , $P=0.04$]均明显增多,原始细胞占比[$(0.46 \pm 0.67)\%$ vs $(1.52 \pm 1.03)\%$, $P<0.01$]明显减少;2 组患者 *JAK2* 突变频率差异无统计学意义($P>0.05$)。对 $P<0.05$ 的因素进行 logistic 回归分析发现, *TET2* 突变、 $PLT>800 \times 10^9/L$ 是 ET 患者网状纤维增多的独立危险因素($P<0.05$)。结论: *TET2* 突变、 $PLT>800 \times 10^9/L$ 是 ET 患者发生网状纤维增多的独立危险因素。

[关键词] 原发性血小板增多症;骨髓网状纤维增多; *TET2* 基因突变;血小板

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.007

[中图分类号] R558.3 **[文献标志码]** A

Clinical features of essential thrombocythemia patients with a minor increase in reticulin fibers of bone marrow

LI Yumeng^{1,2} SUN Yan^{2,3} WANG Dehao^{2,3} YANG Erpeng^{1,2} ZHANG Yanyu^{1,2}
NIU Jicong^{1,2} CHEN Ke² LIU Weiyi² CHEN Zhuo² YU Xinyue²
WANG Mingjing² HU Xiaomei²

¹Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700, China;

²Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences;

³Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: HU Xiaomei, E-mail: huxiaomei_2@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical features of essential thrombocythemia(ET) patients with minor increases in reticulin fibers of bone marrow. **Methods:** A total of 58 ET patients were collected and divided into an increase group($n=29$) and a non-increase group($n=29$) according to whether they had a minor increase (grade 1) in reticulin fibers of bone marrow. Then, the differences in baseline data, gene mutation, peripheral blood cell count, biochemistry, bone marrow cytology, bone marrow biopsy and other indicators between the two groups were compared respectively, and the independent risk factors of ET patients with bone marrow fibrotic hyperplasia were further analyzed by logistic regression. **Results:** Compared with the non-increase group, the proportion of *TET2* mutation(30.77% vs 8.33%, $P=0.048$), PLT[$(820.93 \pm 242.95) \times 10^9/L$ vs $(673.93 \pm 174.00) \times 10^9/L$, $P=0.01$], LDH[$(285.63 \pm 97.60) U/L$ vs $(213.46 \pm 45.14) U/L$, $P=0.02$], hematopoietic volume [$(62.00 \pm 15.75)\%$ vs $(53.20 \pm 12.82)\%$, $P=0.04$], the proportion of granulocyte[$(63.64 \pm 8.61)\%$ vs

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82174360);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No:CI2021A01702、CI2021A01708);中国中医科学院西苑医院国家自然科学基金培育项目(No:XY20-10)

¹中国中医科学院研究生院(北京,100700)

²中国中医科学院西苑医院血液科

³北京中医药大学研究生院

通信作者:胡晓梅, E-mail: huxiaomei_2@163.com

[57.70±8.80]%, $P=0.02$), granulocyte to erythrocyte ratio([4.01±2.02] vs [2.88±1.58], $P=0.04$) in the increasing group significantly increased, while the proportion of blasts([0.46±0.67]% vs [1.52±1.03]%, $P<0.01$) significantly decreased. There was no significant difference in the proportion of patients with *JAK2* mutation at different frequencies between the two groups($P>0.05$). Logistic regression analysis of factors with $P<0.05$ showed that the *TET2* mutation and $PLT>800\times 10^9/L$ were independent risk factors of ET patients with minor increases in reticulin fibers of bone marrow($P<0.05$). **Conclusion:** *TET2* mutation and $PLT>800\times 10^9/L$ are independent risk factors of ET patients with minor increases in reticulin fibers of bone marrow.

Key words essential thrombocytosis; reticulin fibers of bone marrow; *TET2* gene mutation; platelets

原发性血小板增多症(essential thrombocytosis, ET)是经典的骨髓增殖性肿瘤之一,属于克隆性造血干细胞疾病,临床主要表现为血小板计数(PLT)升高,常伴有肝、脾肿大、血栓形成、出血倾向及髓外造血^[1-2]。ET最终可转变为ET后骨髓纤维化(post-ET MF)或急性髓系白血病^[3]。骨髓活检可检测骨髓纤维组织增多程度,是评价ET是否已经转化为post-ET MF的金标准:伴随轻度(1级)骨髓网状纤维增多的患者诊断为ET,骨髓活检示纤维组织分级为2级或以上诊断为post-ET MF^[3]。ET中出现的轻度骨髓网状纤维增多与不良预后有关^[4],伴随轻度骨髓网状纤维增多的ET患者动脉血栓形成、大出血和post-ET MF转化的发生率显著升高^[5]。Passamonti等^[6]研究显示,患者诊断ET不及时而诊断post-ET MF是生存期缩短的危险因素之一。对患者骨髓网状纤维增多的评估可进一步提高诊断和预后的准确性,并对患者的临床结果产生有利影响^[7]。本研究纳入58例伴或不伴有网状纤维增多的ET患者,对其临床特征进行分析,并尝试筛选出ET患者伴轻度网状纤维增多的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2019年6月—2022年10月于中国中医科学院西苑医院血液科门诊就诊的ET患者58例,按2016年WHO标准,排除符合早期原发性骨髓纤维化(pre-PMF)的患者。58例ET患者中男21例,女37例,中位年龄47.5(23~73)岁。根据患者是否伴随骨髓网状纤维增多,将患者分为无增多组(29例)和增多组(29例)。29例增多组患者中男9例(31.03%),女20例(68.97%),中位年龄48(25~68)岁,7例(24.14%)伴脾大;29例无增多组患者中男12例(41.38%),女17例(58.62%),中位年龄47(23~73)岁,7例(24.14%)伴脾大。2组患者间年龄、性别、脾大比例等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

参照国内ET指南(2016年)关于ET的诊断标准^[3]。符合主要诊断全部4条,或者主要诊断前3条+次要诊断。主要诊断:①外周血PLT持续 $\geq 450\times 10^9/L$;②骨髓活检示主要为巨核系增

生,以成熟的大巨核细胞数量增多为主,无明显粒系或红系增生,且网状纤维极少轻度(1级)增多;③不符合WHO慢性粒细胞白血病、真性红细胞白血病、原发性网状纤维增多、骨髓增生异常综合征或其他骨髓增殖性肿瘤诊断标准;④检测到*JAK2*、*CALR*、*MPL*突变。次要诊断标准:存在克隆标记或无反应性血小板增多的证据。

1.3 观察指标

收集并分析58例ET患者的基线资料,包括性别、年龄、脾大、基因突变,血常规:白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、PLT、红细胞压积(HCT)、血小板压积(PCT)、中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数(L)、单核细胞计数(MONO)、嗜酸细胞计数(EOS)、嗜碱细胞计数(BAS)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、大血小板比例(P-LCR);生化:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBD)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、尿素(UREA)、肌酐(CRE)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG);骨髓涂片:粒系、红系、巨核系、淋巴系、原始细胞占比,粒红比、淋红比及粒+淋红比;骨髓活检:造血容积。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,组间比较采用两个独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以四分位数表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基因突变情况比较

驱动基因检测结果显示,58例ET患者中伴有*JAK2*突变者31例(53.45%),伴有*CALR*突变者19例(32.76%),伴有*MPL*突变者2例(3.45%),三阴性6例(10.34%)。进一步对2组患者驱动基因突变情况进行比较显示,2组患者不同类型驱动突变基因的比例差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

50例患者进行了二代基因测序,其中*TET2*突变10例(20.0%)、*ASXL1*突变4例(8.0%)、*DNM3TA*突变3例(6.0%)。对2组患者非驱动

基因进行比较显示,与无增多组相比,增多组患者 *TET2* 突变频率显著升高 (30.77% vs 8.33%, $P=0.048$),其余非驱动基因差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

表 1 2 组患者基因突变情况比较 例(%)

驱动基因突变	增多组 (n=29)	无增多组 (n=29)	P
<i>JAK2</i>	17(58.62)	14(48.28)	0.43
<i>CALR</i>	11(37.93)	8(27.59)	0.40
<i>MPL</i>	0	2(6.90)	
三阴性	1(3.45)	5(17.24)	0.19

表 2 2 组患者不同非驱动基因突变频率比较 例(%)

非驱动基因突变	增多组 (n=26)	无增多组 (n=24)	P
<i>TET2</i>	8(30.77)	2(8.33)	0.048
<i>ASXL1</i>	2(7.69)	2(8.33)	0.930
<i>DNM3TA</i>	1(3.85)	2(8.33)	0.500

2.2 2 组患者血细胞计数比较

对 2 组患者血常规指标进行比较显示,与无增多组相比,增多组患者 PLT 显著升高 [(820.93 ± 242.95) × 10⁹/L vs (673.93 ± 174.00) × 10⁹/L, $P=0.01$]。2 组患者 HGB、WBC、N、L、MONO、EOS、BAS、MPV、PDW、P-LCR 等均差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者血细胞计数比较 $\bar{X} \pm S$

检测项目	增多组 (n=29)	无增多组 (n=29)	P
WBC/(10 ⁹ /L)	7.57 ± 1.85	6.89 ± 1.68	0.18
HGB/(g/L)	132.65 ± 12.19	135.55 ± 10.27	0.41
PLT/(10 ⁹ /L)	820.93 ± 242.95	673.93 ± 174.00	0.01
HCT/%	38.28 ± 9.31	40.86 ± 3.22	0.22
PCT/%	0.74 ± 0.21	0.64 ± 0.15	<0.05
N/(10 ⁹ /L)	5.28 ± 1.76	5.22 ± 2.12	0.91
L/(10 ⁹ /L)	1.91 ± 0.56	1.85 ± 0.72	0.75
N/L	3.15 ± 1.55	3.12 ± 1.40	0.92
MONO/(10 ⁹ /L)	0.40 ± 0.16	0.44 ± 0.19	0.43
EOS/(10 ⁹ /L)	0.14 ± 0.10	0.14 ± 0.08	0.95
BAS/(10 ⁹ /L)	0.07 ± 0.05	0.07 ± 0.04	0.84
MPV/%	9.46 ± 1.03	9.81 ± 0.90	0.19
PDW/fL	11.92 ± 2.81	10.98 ± 1.84	0.15
P-LCR/%	22.31 ± 5.20	23.46 ± 5.33	0.45

2.3 2 组患者生化指标比较

对 2 组患者生化指标进行比较显示,与无增多组相比,增多组患者 LDH 显著升高 [(285.63 ± 97.60) U/L vs (213.46 ± 45.14) U/L, $P=$

0.02],其他生化指标均差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

2.4 2 组患者骨髓细胞比较

对 2 组患者骨髓细胞进行比较显示,与无增多组相比,增多组患者造血容量 [(62.00 ± 15.75)% vs (53.20 ± 12.82)%, $P=0.04$]、粒系细胞占比 [(63.64 ± 8.61)% vs (57.70 ± 8.80)%, $P=0.02$]、粒红细胞比 [(4.01 ± 2.02) vs (2.88 ± 1.58), $P=0.04$]均明显升高;原始细胞占比明显减少 [(0.46 ± 0.67)% vs (1.52 ± 1.03)%, $P<0.01$],其余指标均差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

表 4 2 组患者生化指标比较 $\bar{X} \pm S$

检测项目	增多组 (n=29)	无增多组 (n=29)	P
ALT/(U/L)	30.00 ± 15.12	30.06 ± 15.99	0.99
AST/(U/L)	25.37 ± 10.51	24.61 ± 7.55	0.79
LDH/(U/L)	285.63 ± 97.60	213.46 ± 45.14	0.02
HBD/(U/L)	179.99 ± 65.25	142.24 ± 34.29	0.13
GGT/(U/L)	42.74 ± 38.92	29.30 ± 17.80	0.18
ALP/(U/L)	65.29 ± 34.27	73.96 ± 23.99	0.39
GLU/(mmol/L)	4.98 ± 1.10	5.15 ± 0.58	0.58
UREA/(μmol/L)	4.42 ± 1.49	4.86 ± 1.89	0.45
CRE/(μmol/L)	68.16 ± 16.99	66.45 ± 12.27	0.72
UA/(μmol/L)	328.94 ± 87.29	344.05 ± 85.87	0.61
TG/(mmol/L)	1.40 ± 0.69	1.49 ± 0.86	0.78

表 5 2 组患者骨髓特征比较

检测项目	增多组 (n=29)	无增多组 (n=29)	P
骨髓增生/例(%)			0.11
II	5(17.24)	3(10.34)	
III	17(58.62)	20(68.97)	
IV	7(24.14)	6(20.69)	
粒系细胞占比/%	63.64 ± 8.61	57.70 ± 8.80	0.02
红系细胞占比/%	20.07 ± 13.36	23.63 ± 7.95	0.27
巨核系细胞/个	104.57 ± 127.63	123.50 ± 130.28	0.42
淋巴系细胞占比/%	15.74 ± 5.96	15.85 ± 6.54	0.95
粒红细胞比	4.01 ± 2.02	2.88 ± 1.58	0.04
淋红细胞比	0.99 ± 0.68	0.75 ± 0.39	0.15
原始细胞占比/%	0.46 ± 0.67	1.52 ± 1.03	<0.01
造血容量/%	62.00 ± 15.75	53.20 ± 12.82	0.04

2.5 患者网状纤维增多危险因素的 logistic 回归分析

以 ET 患者骨髓网状纤维增多的发生与否为因变量, $P<0.05$ 的因素作为自变量,对 *TET2* 突

变情况、PLT、PCT、LDH、粒系细胞占比、粒红细胞比、原始细胞占比、造血容量进行共线性诊断,剔除 PCT、粒红细胞比,对参数进行赋值(表 6)。对 *TET2* 突变情况、PLT、LDH、粒系细胞占比、原始细胞占比、造血容量进行逐步递进法 logistic 回归分析,结果显示 *TET2* 突变、 $PLT > 800 \times 10^9/L$ 是 ET 患者发生网状纤维增多的独立危险因素($P < 0.05$),见表 7。

表 6 自变量赋值方法

自变量	赋值方法
<i>TET2</i>	突变=1,未突变=0
LDH	$>220 U/L=1, \leq 220 U/L=0$
粒细胞比例	$>60\%=1, \leq 60\%=0$
原始细胞比例	$<1\%=1, \geq 1=0$
造血容积	$>60\%=1, \leq 60=0$
PLT	$>800 \times 10^9/L=1, \leq 800 \times 10^9/L=0$

表 7 ET 患者网状纤维增多危险因素的 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	上限	下限	OR
$PLT > 800 \times 10^9/L$	1.379	0.658	4.398	0.036	3.971	1.094	14.410	14.591
<i>TET2</i> 突变	1.763	0.876	4.045	0.044	5.827	1.046	32.467	14.727

3 讨论

ET 系克隆性造血干细胞疾病,转变骨髓纤维化是 ET 患者的结局之一^[3],ET 在 10 年内很少发生纤维化进展(0.8%~4.9%),但在 15 年时上升至 4%~11%,ET 患者伴随轻度骨髓网状纤维增多与 ET 后骨髓纤维化转化风险增加有关^[4]。Campbell 等^[5] 研究显示,与无骨髓网状纤维增多的 ET 患者相比,诊断时伴随骨髓网状纤维增多的患者动脉血栓形成、大出血和骨髓纤维化转化的发生率显著升高。Passamonti 等^[6] 对 333 例 ET 患者的生存期进行分析发现,初次诊断 ET 与诊断 post-ET MF 之间的间隔越长,患者生存率越差,表明没有及时评估骨髓活检会对患者的生存期产生不良影响。ET 患者对于诊断 ET 后骨髓纤维化的金标准——骨髓活检依从性较差。如有简易的生物标志物可预示 ET 患者伴随骨髓轻度网状纤维增多,将有助于临床医师识别有转化为骨髓纤维化的 ET 患者,及时复查骨穿,进行干预,或可改善 ET 患者的临床预后。

本研究的目的是探索伴随骨髓网状纤维增多 ET 患者的危险因素,我们通过对比无骨髓轻度网状纤维增多和伴随骨髓轻度网状纤维增多 ET 患者的临床特征,发现 2 组患者的 *TET2* 突变情况、PLT、PCT、LDH、粒系细胞占比、粒红细胞比、原始细胞占比、造血容量等存在差异,通过多因素回归分析筛选 *TET2* 突变、 $PLT > 800 \times 10^9/L$ 为 ET 患者骨髓网状纤维增多的独立危险因素。

TET2 是 ET 患者常见的非驱动基因突变之一,关于 *TET2* 调控 ET 患者造血分化的机制研究及 *TET2* 与 ET 患者骨髓纤维增多的临床报道较少,但在动物模型中 *TET2* 已被证实与骨髓造血和分化有关^[8-9]。Li 等^[8] 通过敲除小鼠的正常 *TET2* 基因使小鼠发生骨髓恶性肿瘤,*TET2* 敲除小鼠骨髓中骨髓细胞增加、肝脏和脾脏中大量造血细胞浸润。Moran-Crusio 等^[9] 同样在 *TET2* 缺失

的小鼠中发现骨髓增生、脾肿大、单核细胞增多症和髓外造血的变化。以上试验表明骨髓间充质干细胞中正常 *TET2* 的缺失会导致骨髓间充质干细胞增殖和成骨细胞分化相关基因的表达失调,并且使小鼠表现出骨髓增生、脾大、髓外造血等症状,这与 ET 患者的症状相似。Bartels 等^[10] 对初诊无骨髓网状纤维增多的患者进行至少 4 年的随访发现,16.9%(13/77) 伴随 *TET2* 突变的患者在随访中发生骨髓网状纤维增多,而无 *TET2* 突变的患者 3.7% 在随访中发生骨髓网状纤维增多。本研究中 *TET2* 突变是 ET 患者骨髓网状纤维增多的独立危险因素,与既往报道^[10] 基本一致。*TET2* 突变可作为 ET 患者发生骨髓纤维增多的潜在预后指标,有待大样本临床试验证实。

多项研究表明,具有骨髓网状纤维增多的骨髓增殖性肿瘤患者往往具有更高的 PLT 水平^[11-13]。Loscocco 等^[11] 研究显示, $PLT > 1\,000 \times 10^9/L$ 是 ET 患者发生骨髓网状纤维增多的危险因素。Barbui 等^[12] 研究对比了 ET 患者与 pre-PMF 患者的初诊 PLT 水平,发现 pre-PMF 患者的 PLT 水平高于 ET 患者。Schino 等^[13] 研究发现巨核细胞活化组患者的无进展生存期显著缩短,且该组患者的 PLT 显著升高。血小板广泛参与各种炎症反应,血小板颗粒中储存了许多趋化因子和细胞因子,使其能够检测几乎所有在炎症部位产生的趋化因子/细胞因子基因的信号;活化的血小板分泌和表达许多促炎和抗炎分子,这些分子吸引和捕获循环白细胞并将其引导到发炎的组织^[14]。Fisher 等^[15] 研究发现骨髓纤维化患者的炎症水平显著高于正常人。Psaila 等^[16] 通过单细胞测序发现骨髓纤维化患者早期多能干细胞巨核细胞特征基因上调,使骨髓纤维化有关的关键炎症介质高表达。炎性因子是骨髓纤维化过程的关键参与者^[17]。本研究中增多组患者的 PLT 和 PCT 显著高于无增多组,进行共线性分析时剔除 PCT, $PLT > 800 \times 10^9/L$ 是 ET 患

者伴随骨髓网状纤维增多的独立因素,与既往报道^[11-13]基本一致。PLT $>800\times 10^9/L$ 可作为ET患者发生骨髓纤维增多的潜在预后指标,有待大样本临床试验证实。

多项研究表明,相较于无骨髓网状纤维增多的ET患者,伴随骨髓网状纤维组织增多的ET患者具有更高的LDH水平^[18-20],且ET患者的LDH水平往往低于原发性骨髓纤维化(PMF)或pre-PMF患者^[21-22]。Philip等^[19]研究发现LDH升高与较高的WBC和PLT呈正相关,是细胞增殖的产物。Mudireddy等^[20]研究发现血清LDH水平可替代白细胞增多作为评价患者预后的指标。李燕等^[21]将中国ET与pre-MF患者的临床特征进行对比,发现pre-MF患者的LDH水平显著高于ET患者。Misawa等^[22]研究发现,ET、pre-PMF、明显纤维化期PMF、继发性骨髓纤维化的LDH水平依次递增,这表明LDH可能随ET患者的骨髓纤维增多情况动态变化。2016年WHO的PMF诊断指南中血清LDH高于检测机构的正常值为次要指标^[23]。本研究中增多组患者的LDH水平高于无增多组,2组的平均值分别为285.63 U/L、213.46 U/L,但在以220 U/L为赋值分界的多因素分析中,LDH并不是骨髓网状纤维增多的独立因素,这可能与样本量较小有关。LDH检测方便,且可能随骨髓纤维化进展程度变化,有待大样本量的临床研究验证LDH是否可以作为鉴别ET患者存在骨髓网状纤维增多的指标。

ET患者骨髓活检以巨核细胞增生为特征^[1],伴轻度网状纤维增多ET患者骨髓的造血处于正常或稍活跃状态^[24]。骨髓纤维化与ET患者均存在巨核细胞增生,但骨髓纤维化患者的巨核细胞异型性显著,并且骨髓增生程度明显增高^[24-25]。Brousseau等^[26]对比ET、pre-PMF患者的骨髓活检,发现与ET患者比较,pre-PMF患者骨髓中的粒细胞数量、云状核巨核细胞、深色异常增生核巨核细胞、紧密簇的巨核细胞和裸核巨核显著增多。本研究中增多组的造血容量、粒系细胞占比、粒红细胞比均明显高于无增多组,表明骨髓网状纤维增多的患者造血处于较活跃的状态,但在多因素分析中并不是独立预后危险因素。造成骨髓细胞不能作为独立危险因素的原因可能是:本研究样本量小;ET患者的骨髓细胞尤其是巨核细胞受炎症、信号通路和突变表型等因素影响^[15-16,27],简单的细胞比例可能不适合作为判断ET患者是否存在骨髓纤维增多的因素。

综上,本研究发现与无骨髓网状纤维增多的患者相比,具有轻度骨髓网状纤维增多的ET患者具有以下特点:*TET2*基因突变比例、PLT、LDH、粒系细胞占比、骨髓粒红比值、造血容积更高;原始细

胞占比更低。多因素回归分析结果提示,*TET2*突变和PLT $>800\times 10^9/L$ 是ET患者发生网状纤维增多的独立危险因素。尽管本研究为单中心回顾性研究,且样本量小,但各个ET患者伴随骨髓网状纤维增多危险因素或可一定程度上提示具有转化为ET后骨髓纤维化风险的人群,临床医生在ET诊疗中对这部分人群应注意定期复查骨髓活检,跟踪疾病变化,并在骨髓纤维化发生时及时调整治疗方案。

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):2391-2405.
- [2] 何晓雷,王建斌.原发性血小板增多症并发急性心肌梗死3例[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2):193-195.
- [3] 段明辉.原发性血小板增多症诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(2):98-103.
- [4] Sabattini E, Pizzi M, Agostinelli C, et al. Progression in Ph-Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: An Overview on Pathologic Issues and Molecular Determinants[J]. *Cancers*, 2021, 13(21):5531.
- [5] Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):2991-2999.
- [6] Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2726-2731.
- [7] Olga P, Robert PH, Srdan V, et al. Impact of Bone Marrow Pathology on the Clinical Management of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(5):253-261.
- [8] Li R, Zhou Y, Cao Z, et al. *TET2* Loss Dysregulates the Behavior of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells and Accelerates *Tet2*-Driven Myeloid Malignancy Progression[J]. *Stem Cell Reports*, 10(1):166-179.
- [9] Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. *Tet2* Loss Leads to Increased Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal and Myeloid Transformation[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(1):11-24.
- [10] Bartels S, Faisal M, Guntram B, et al. Mutations associated with age-related clonal hematopoiesis in PMF patients with rapid progression to myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2020, 34(5):1-9.
- [11] Loscocco GG, Guglielmelli P, Gangat N, et al. Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in es-

- sential thrombocythemia: a multicenter study involving 1,607 patients[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(11): 1472-1480.
- [12] Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3179-3184.
- [13] Schino M, Fiorentino V, Rossi E, et al. Bone marrow megakaryocytic activation predicts fibrotic evolution of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Haematologica*, 2020, 106(12): 3162-3169.
- [14] Maoui A, Rebetz J, Kapur R, et al. The Immune Nature of Platelets Revisited[J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(4): 209-220.
- [15] Fisher DAC, Fowles JS, Zhou A, et al. Inflammatory Pathophysiology as a Contributor to Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 683401.
- [16] Psaila B, Wang G, Rodriguez MA, et al. Single-Cell Analyses Reveal Megakaryocyte-Biased Hematopoiesis in Myelofibrosis and Identify Mutant Clone-Specific Targets[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(3): 477-492. e8.
- [17] 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.
- [18] Palandri F, Latagliata R, Polverelli N, et al. Mutations and long-term outcome of 217 young patients with essential thrombocythemia or early primary myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1344-1349.
- [19] Philip AB, Peter JC, Anthony RG. Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase [J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1960-1963.
- [20] Mudireddy M, Barraco D, Hanson CA, et al. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(5): 454-459.
- [21] 李燕, 赵红玉, 陈萍, 等. 原发性血小板增多症与早期原发性骨髓纤维化的临床特征及基因突变检测[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(3): 165-169.
- [22] Misawa K, Yasuda H, Araki M, et al. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(6): 673-680.
- [23] 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.
- [24] 刘亚琳, 王玮, 单林玲, 等. 骨髓纤维化患者的临床特点和骨髓病理学特征分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(12): 2335-2338.
- [25] 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.
- [26] Brousseau M, Parot SE, Moles MP, et al. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis [J]. *Histopathology*, 2010, 56(6): 758-767.
- [27] Pich A, Riera L, Francia di Celle P, et al. JAK2V617F, CALR, and MPL Mutations and Bone Marrow Histology in Patients with Essential Thrombocythaemia [J]. *Acta Haematol*, 2018, 140(4): 234-239.

(收稿日期: 2023-03-08)