

克隆获得性铁粒幼红细胞贫血的研究进展

龙章彪 杜亚丽 韩冰

Research progress on clonal acquired sideroblastic anemia

Long Zhangbiao, Du Yali, Han Bing

Corresponding author: Han Bing, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China. Email: hanbing_li@sina.com.cn

铁粒幼红细胞是由各种原因导致红系前体细胞中铁代谢异常,过多的铁沉积于线粒体,经普鲁士蓝染色可见骨髓中红系前体细胞核周蓝色的铁颗粒,颗粒在5颗以上并环核周1/3以上者称为环形铁粒幼红细胞^[1]。由于铁是合成血红素的重要原料,当铁代谢紊乱造成铁利用障碍时则形成铁粒幼红细胞贫血^[2]。铁粒幼红细胞贫血根据致病方式分为遗传性和获得性。遗传性为先天性基因异常影响线粒体中铁代谢致病;获得性则不通过遗传方式,而由后天基因突变影响铁代谢致病,目前主要依据形态学诊断,并未明确致病基因与机制^[3-4]。获得性铁粒幼红细胞贫血按病因分为:(1)克隆获得性(伴环形铁粒幼红细胞的髓系肿瘤),包括:①骨髓增生异常综合征(MDS)伴环形铁粒幼红细胞:难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞(RARS)、难治性多系发育异常伴环形铁粒幼红细胞(RCMD-RS)、难治性贫血伴原始增多1/2型伴环形铁粒幼红细胞(RAEB1/2-RS)、MDS-未分类伴环形铁粒幼红细胞(MDS-U-RS)。②骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)中难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞增多伴血小板增多(RARS-T)、慢性粒-单核细胞白血病伴环形铁粒幼红细胞(CMML-RS)、MDS/MPN-未分类伴环形铁粒幼红细胞(MDS/MPN-U-RS),2016年修订的WHO分型中将它们统一归类为MDS/MPN伴环形铁粒幼红细胞增多伴血小板增多(MDS/MPN-RS-T)。③骨髓增殖性肿瘤(MPN)中原发性血小板增多症伴环形铁粒幼红细胞(ETRS)、原发性骨髓纤维化伴环形铁粒幼红细胞(PMRS)。(2)非克隆获得性:过量饮酒、药物(如异烟肼)治疗、铅中毒、铜元素或维生素B₆缺乏导致的铁粒幼红细胞贫血^[5-6]。在获得性铁粒幼红细胞贫血中,最常见的为RARS、RCMD-RS以及RARS-T,克隆性铁粒幼红细胞贫血当前的诊断和分类主要依靠形态学,近年来随着高通量测序等技术的广泛开展,一些新的致病基因被发现,不仅加深了对于疾病发生机制的了解,而且给临床诊断、预后评估等均带来了很大的革新。本文我们就克隆

获得性铁粒幼红细胞贫血中的致病基因、发病机制、临床诊疗方面的研究进展做一综述。

一、克隆获得性铁粒幼红细胞贫血的致病基因

1. 常见疾病诊断与分类:RARS是MDS中较低危的一类疾病,占MDS的3%~10%,按照2008年WHO分型,定义为贫血、仅红系发育异常而其他两系未受累,骨髓中原始细胞<5%并且环形铁粒幼红细胞≥15%。RCMD-RS虽然对于骨髓中原始细胞和环形铁粒幼红细胞数量的要求同RARS,但同时要求≥2系以上超过10%细胞发育异常,相比较RARS,RCMD-RS总生存期较短,也更易转化为白血病^[7-8]。由于是否伴有环形铁粒幼红细胞并不影响RCMD患者的预后,因此WHO分型并没有将RCMD-RS从RCMD中单独列出。RARS-T是MDS/MPN中的一类疾病,除基本要求同RARS外,尚要求外周血PLT≥450×10⁹/L;与BCR-ABL1基因阴性MPN一样伴有不典型的大巨核细胞,它的预后优于MDS,但劣于MPN^[9]。这些分类主要基于形态学,而伴有环形铁粒幼红细胞增多是否提示预后差异目前尚难确定,Patnaik等^[7]将200例不伴有原始细胞增多的MDS患者通过骨髓中环形铁粒幼红细胞比例进行分级(<5%、5%~14%、15%~50%、>50%),统计发现环形铁粒幼红细胞的含量多少与总生存期及白血病转化时间并无明显相关。

2. 相关致病基因:对MDS患者的全外显子测序发现编码RNA剪接体的基因SF3B1、U2AF35、ZRSR2、SRSF2突变明显增多(45%~85%),其中SF3B1突变在RARS(19/23,82.6%)及RCMD-RS(38/50,76%)中突变最为明显,而在其他MDS亚型当中突变率则很低^[10]。SF3B1位于染色体2q33.1上,编码RNA剪接体U2 snRNP中的核心成分SF3B1蛋白(splicing factor 3 binding partner subunit 1),SF3B1蛋白约155×10³,它与SF3A1和U2 snRNP一起形成剪接复合体A结合到RNA 3'端内含子与外显子的交接点上,实施对mRNA的剪接^[11],当SF3B1基因突变时会导致一些基因RNA剪接异常而影响造血。有学者通过全外显子测序检测9例低危MDS患者,发现有8例具有SF3B1基因突变,进一步扩大样本量并检测SF3B1基因发现约20%的MDS患者(72/354)出现SF3B1基因的突变,其中伴有环形铁粒幼红细胞的MDS中突变的比例为65%(53/82)^[12]。同样该基因突变率在RARS-T当中也较为常见,研究显示约85%的RARS-T患者(41/48)中出现SF3B1基因的突变^[13]。除此之外,在RARS-T中表现出更多的突变基因,Jeromin等^[14]对75例RARS-T患者进行测序,检出基因突变的发生率:①剪接体组成部分基因:SF3B1 90%、SRSF2 7%、U2AF1 5%、ZRSR2 3%;②信号通路活化:JAK2V617F 57%、MPL 3%、CBL 4%;

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.021

作者单位:100073 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:韩冰,Email:hanbing_li@sina.com.cn

③表观遗传基因: ASXL1 15%、TET2 25%、EZH2 7%、DNMT3A 15%、IDH2 4%;④转录因子相关基因: ETV6 3%、RUNX1 1%。

二、克隆获得性铁粒幼红细胞贫血相关基因致病的机制探索

编码剪接体的多个基因尤其是SF3B1突变是髓系肿瘤中环状铁粒幼红细胞形成的原因,但其致病的具体机制尚未完全明了。

1. 细胞系研究:在K562细胞中敲除SF3B1基因后发现U2型内含子剪接下调,在杂合SF3B1基因敲除小鼠骨髓中出现环状铁粒幼红细胞,在体外以SF3B1抑制剂meayamycin孵育健康人骨髓细胞,也可出现环状铁粒幼红细胞,从而在体内体外证实了诱导环状铁粒幼红细胞的形成^[15]。在髓系细胞株(TF1、K562、HEL、SKM1)中通过siRNA技术下调SF3B1基因,发现可导致细胞生长停滞,而将这些细胞株与血红素共培养以诱导红系分化时,出现红系分化受阻;并发现SF3B1基因下调可导致细胞周期调控基因如CCNA2和STK6的剪接异常^[16]。

2. 患者样本研究:在RARS和RCMD-RS患者的CD34⁺细胞中可见ALAS2基因(编码血红素合成酶)、SLC25A37基因(编码线粒体中铁转入体)、GLRX5基因表达上调(编码线粒体中铁硫簇合成蛋白)和ABC7基因(编码线粒体铁硫簇转运蛋白)表达下调^[16]。有研究通过在正常人骨髓CD34⁺细胞中下调ABC7基因表达将减少红系的分化、生长和集落形成,表现与RARS相同^[8]。Visconte等^[17]以电镜、测序技术分析RARS/RARS-T患者及正常人的骨髓细胞,发现SF3B1基因突变上调SLC25A37基因表达并导致线粒体中铁沉积。因此目前考虑SF3B1基因突变导致这些铁代谢相关基因剪切异常,从而破坏线粒体中铁稳态被破坏而导致铁过载,形成铁粒幼红细胞。

3. 动物实验:研究发现SF3B1基因敲除的杂合小鼠的造血干细胞数量明显减少,并其造血能力减退,凋亡增多^[18],这说明SF3B1基因异常在干细胞水平致病。而当SRSF2基因突变时,可导致基因剪切位点的异常,并进一步导致重要的造血调控基因EZH2的错误剪接,损伤造血分化而导致MDS^[19]。Shirai等^[20]建立U2AF1基因上S34F位点突变的转基因小鼠模型,发现在其造血祖细胞中基因的pre-mRNA剪切发生改变,导致下游的调控造血基因表达异常而发生MDS。因此与SF3B1基因类似,剪切体相关基因突变后通过影响其他基因剪切致病。

三、克隆获得性铁粒幼红细胞贫血的诊疗

1. 诊断:SF3B1等基因在RARS/RCMD-RS/RARS-T这些伴有环状铁粒幼红细胞的疾病中高表达,因此基因检测可有助于疾病诊断。报道显示,SF3B1在81%(129/159)的RARS/RCMD-RS患者中出现突变,而其他伴环状铁粒幼红细胞的非克隆性疾病患者突变率明显减低($P < 0.001$)^[21]。有学者提出可以以SF3B1作为标志,用于区别克隆性和非克隆性的铁粒幼红细胞性贫血^[22]。Jeromin等^[14]分析在RARS-

T患者中,几乎所有SF3B1基因未突变的患者均出现SRSF2、U2AF1、ASXL1或JAK2V617F之中某一基因突变,99%的RARS-T病例具有这5个基因突变特征。基于SF3B1基因高频突变的基础,研究显示当SF3B1突变时骨髓中可见环状铁粒幼红细胞的阳性率达97.7%,当未突变时否定环状铁粒幼红细胞存在的准确率达97.8%^[23]。在2016年修订的WHO髓系肿瘤分型中,认为SF3B1的出现是MDS形成的早期事件,当有SF3B1突变而骨髓中环状铁粒幼红细胞的比例 $< 5\%$ 时MDS-RS的诊断也可成立;但如果SF3B1未突变,诊断则必须要求环状铁粒幼红细胞 $\geq 15\%$ ^[1]。

2. 预后评估:RARS及RCMD-RS是MDS当中预后较好的亚型,其中RCMD-RS伴有两系以上的发育异常,较RARS略差。而报道显示RARS-T的中位总生存期(76个月)比RARS(63个月)长,但比原发性血小板增多症(117个月)差^[9]。Malcovatil等^[23]对533例MDS及83例MDS/MPN分析发现SF3B1基因是患者总生存期与白血病转化率的独立影响因素,基因突变显示更长的总生存期与更低的白血病转化率。有些中心认为虽然SF3B1突变具有更好的总生存期与更低的白血病转化率,但RARS和RCMD-RS本身就是低危亚型,预后优于其他MDS亚型,SF3B1突变不是影响预后的独立因素^[24]。Bejar等^[25]分析288例国际预后评分系统在低危及中危-1的MDS患者中的22个基因,发现EZH2、RUNX1、TP53、ASXL1基因突变是导致总生存期减低的独立因素,而SF3B1、SRSF2、U2AF1、DNMT3A并不是。2015年Malcovatil等^[21]将研究范围聚焦在MDS当中的RARS及RCMD-RS,发现SF3B1突变表明更长的总生存期($P=0.003$)与更低的白血病转化率($P=0.018$)。在SF3B1突变的患者中,存在着多系发育异常相关的DNA甲基化基因突变;而SF3B1未突变的患者中,TP53基因突变频率增高,显示较差的预后。通过对RARS-T不同基因突变的预后分析,SETBP1或ASXL1突变显示较差的生存期^[13]。综合分析,目前虽有众多研究显示SF3B1突变提示较长的总生存期及较低的白血病转化率,但这一结论尚存争议。

3. 治疗:MDS-RARS及RCMD-RS的包括:(1)针对贫血或粒系、巨核系的促造血治疗,如红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子^[26-27]。有研究显示来那度胺可改善低危MDS患者的输血依赖^[28]。(2)血制品输注纠正贫血或血小板减少。(3)祛铁治疗:由于铁代谢障碍,RARS及RCMD-RS伴有铁过载,表现在血清铁蛋白增高以及肝脏磁共振成像(MRI)可见铁沉积^[29]。但有研究显示在不同血清铁蛋白水平的患者中,其生存并无差别^[30],而在通过异基因造血干细胞后患者的回顾性分析显示,肝脏中铁含量的上升与否并不影响生存期和预后^[31]。(4)当疾病进展时,可考虑地西他滨或氮杂胞苷等去甲基化药物的使用^[32]。(5)虽然异基因造血干细胞移植是治疗MDS的重要方法,但对于低危的MDS如RARS何RCMD-RS则未能使患者获益^[33]。研究显示,低危和中危-1的MDS患者其总生存期分别为141.1和62.9个月,经过早期移植的患者反而降低到40.2和20.5个月^[34]。因此RARS和RCMD-

RS的发病早期并不推荐异基因造血干细胞移植。(6)一些靶向红细胞生成素通路的新药,如TGF- β 超家族的ACE-011和ACE-536等药物,初步临床试验效果较好^[35-36],仍需Ⅱ/Ⅲ期临床试验证实。

RARS-T的治疗参照RARS和RCMD-RS,但由于在基因、核型等方面具有MPN的特点,且PLT > 450×10⁹/L。因此还需考虑包括降低血细胞如服用羟基脲、抗血小板功能如阿司匹林、氯吡格雷等治疗^[37]。Huls等^[38]用来那度胺治疗2例输血依赖的RARS-T患者获得良好疗效,均摆脱输血依赖,而且其中1例达到分子水平完全缓解。

四、小结

随着SF3B1等基因在克隆获得性铁粒幼红细胞贫血中的发现,疾病诊断有了高特异性的标志物,从单一形态学诊断转化到从基因和分子水平诊断,将减少漏诊、误诊,同时基因的表达也提示预后不同。目前认为SF3B1等剪接体相关基因是通过影响铁代谢相关基因的剪接以及干扰造血干/祖细胞的增殖分化等途径致病,但详细的机制尚需进一步的探索。而特异的致病基因发现,也为靶向该基因治疗提供理论基础和可能。

参考文献

- 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. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(4):653-670, v. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.008.
- Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia [J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(6):675-679. DOI: 10.1111/ped.12217.
- Malcovati L, Cazzola M. Refractory anemia with ring sideroblasts [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(4):377-385. DOI: 10.1016/j.beha.2013.09.005.
- Willekens C, Dumezy F, Boyer T, et al. Linezolid induces ring sideroblasts [J]. *Haematologica*, 2013, 98(11):e138-140. DOI: 10.3324/haematol.2013.092395.
- Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(6):549-559. DOI: 10.1002/ajh.24038.
- Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts [J]. *Blood*, 2012, 119(24):5674-5677. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
- Nikpour M, Scharenberg C, Liu A, et al. The transporter ABCB7 is a mediator of the phenotype of acquired refractory anemia with ring sideroblasts [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4):889-896. DOI: 10.1038/leu.2012.298.
- Broseus J, Florensa L, Zipperer E, et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis [J]. *Haematologica*, 2012, 97(7):1036-1041. DOI: 10.3324/haematol.2011.053918.
- Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. *Nature*, 2011, 478(7367):64-69. DOI: 10.1038/nature10496.
- Padgett RA. New connections between splicing and human disease [J]. *Trends Genet*, 2012, 28(4):147-154. DOI: 10.1016/j.tig.2012.01.001.
- Papaemmanuil E, Cazzola M, Boulwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15):1384-1395. DOI: 10.1056/NEJMoa1103283.
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(5):492-498. DOI: 10.1002/ajh.24332.
- Jeromin S, Haferlach T, Weissmann S, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis cases harbor mutations in SF3B1 or other spliceosome genes accompanied by JAK2V617F and ASXL1 mutations [J]. *Haematologica*, 2015, 100(4):e125-127. DOI: 10.3324/haematol.2014.119032.
- Visconte V, Rogers HJ, Singh J, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(16):3173-3186. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430876.
- 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(5):1092-1103. DOI: 10.1038/leu.2014.331.
- Visconte V, Avishai N, Mahfouz R, et al. Distinct iron architecture in SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome patients is linked to an SLC25A37 splice variant with a retained intron [J]. *Leukemia*, 2015, 29(1):188-195. DOI: 10.1038/leu.2014.170.
- Matsunawa M, Yamamoto R, Sanada M, et al. Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1844-1850. DOI: 10.1038/leu.2014.73.
- Kim E, Ilagan JO, Liang Y, et al. SRSF2 Mutations Contribute to Myelodysplasia by Mutant-Specific Effects on Exon Recognition [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5):617-630. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.006.
- Shirai CL, Ley JN, White BS, et al. Mutant U2AF1 Expression Alters Hematopoiesis and Pre-mRNA Splicing In Vivo [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5):631-643. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.008.
- Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts [J]. *Blood*, 2015, 126(2):233-241. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
- Visconte V, Tabaroki A, Gerace CJ, et al. Screening for SF3B1

- mutations is a useful tool to differentiate between acquired clonal and non-clonal sideroblastic anemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6):1888-1890. DOI: 10.3109/10428194.2014.976821.
- [23] Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2011, 118(24):6239-6246. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
- [24] Patnaik MM, Lasho TL, Hodnfield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value [J]. *Blood*, 2012, 119(2):569-572. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377994.
- [25] Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27):3376-3382. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
- [26] Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(7):527-536. DOI: 10.1007/s00277-008-0450-7.
- [27] Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF [J]. *Blood*, 2005, 106(3):803-811. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3872.
- [28] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q [J]. *Blood*, 2008, 111(1):86-93. DOI: 10.1182/blood-2007-01-068833.
- [29] 张倩, 侯波, 王璐, 等. 磁共振成像技术在铁过载诊断及随访中的应用 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4):302-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.009.
- [30] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations [J]. *Leukemia*, 2010, 24(7): 1283-1289. DOI: 10.1038/leu.2010.105.
- [31] Trottier BJ, Burns LJ, DeFor TE, et al. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content [J]. *Blood*, 2013, 122(9):1678-1684. DOI: 10.1182/blood-2013-04-499772.
- [32] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):831-841. DOI: 10.1002/ajh.24102.
- [33] Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(21):2662-2670. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8652.
- [34] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome [J]. *Blood*, 2004, 104(2): 579-585. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0338.
- [35] Raje N, Vallet S. Sotatercept, a soluble activin receptor type 2A IgG-Fc fusion protein for the treatment of anemia and bone loss [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(5):586-597.
- [36] Roth M, Will B, Simkin G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation [J]. *Blood*, 2012, 120(2):386-394. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399667.
- [37] Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2010, 116(8):1205-1210; quiz 1387. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263319.
- [38] Huls G, Mulder AB, Rosati S, et al. Efficacy of single-agent lenalidomide in patients with JAK2 (V617F) mutated refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis [J]. *Blood*, 2010, 116(2): 180-182. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263087.

(收稿日期:2016-05-11)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部