

真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者发生再次血栓事件的危险因素分析

韩雪 白贝贝 王春健 赵森 陈烨

首都医科大学附属北京安贞医院 100029

通信作者:陈烨,Email:cycy111@sina.com

【摘要】 目的 分析并探讨真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)患者发生再次血栓事件(再栓)的临床特点及危险因素。方法 回顾性分析首都医科大学附属北京安贞医院2001年2月至2016年11月诊治的38例发生再栓事件的ET和PV患者的临床资料,采用Logistic回归分析再栓事件危险因素。结果 共计104例首次血栓事件的ET和PV患者中,38例(36.5%)患者发生再栓,年发生率为9.8%/人,ET组、PV组再栓年发生率分别为12.3%/人、5.7%/人。再栓事件共56次,42.1%发生在首次血栓形成后1年内;动脉血栓症占97.4%(以急性冠脉综合征最为多见),静脉血栓症占2.6%。ET组再栓以急性冠脉综合征最多见(18例,64.3%),PV组以脑梗死最常见(7例,70.0%)。2次及以上再栓患者中,PV(9例,90.0%)明显多于ET(7例,25.0%)。再栓组初诊WBC $>12.5\times 10^9/L$ (52.6%对31.8%, $P=0.036$)、红细胞比容(Hct) $>45\%$ (50.0%对30.0%, $P=0.046$)、既往血栓史(86.8%对13.6%, $P<0.001$)、脾肿大(84.2%对33.3%, $P<0.001$)、治疗未缓解(52.6%对15.2%, $P<0.001$)、血栓事件分层高危患者占比(94.7%对53.0%, $P<0.001$)高于单次血栓组;Logistic回归分析显示,既往血栓史($OR=13.697$, $P=0.025$)、脾肿大($OR=13.301$, $P=0.034$)和血栓事件分层高危($OR=44.618$, $P=0.025$)为ET/PV再栓的独立危险因素。结论 ET和PV患者有较高的再栓发生率,ET患者再栓发生率高于PV患者,急性冠脉综合征多见;PV多次再栓发生率多于ET,脑梗死较常见。既往血栓史、脾肿大和血栓事件分层高危是再栓的独立危险预测因素。

【关键词】 真性红细胞增多症; 原发性血小板增多症; 再栓事件; 危险因素

基金项目:首都医科大学附属北京安贞医院院长科技发展基金(2015F01)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.004

Risk factors for recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia

Han Xue, Bai Beibei, Wang Chunjian, Zhao Sen, Chen Ye

Department of Hematology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Chen Ye, Email: cycy111@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) to probe the risk factors for recurrent thrombosis in patients with ET and PV. **Methods** The clinical data of 104 ET and PV patients with thrombosis in Beijing Anzhen Hospital from February 2001 to November 2016 were retrospectively analyzed. Thrombosis reoccurred in 38 patients. Statistical analyses were performed by multivariate logistic regression for risk factors of recurrent thrombosis in ET and PV patients. **Results** Recurrent thrombosis occurred in 36.5% of patients with ET/PV, the total incidence rate in ET and PV patients was 9.8% patient-years, 12.3% patient-years and 5.7% patient-years in ET and PV respectively. There were a total of 56 re-thrombotic events, and 42.1% of events occurred within 1 year after the first thrombosis. The arterial re-thrombosis was 97.4% (most of acute coronary syndrome, ACS), and venous events was 2.6%. The most common cases of re-thrombosis were ACS in ET patients (18 cases, 64.3%), and cerebral infarction in PV patients (7 cases, 70.0%). The number of PV patients with 2 times or more re-thrombotic events was significantly higher than that of ET patients (9 cases, 90.0% vs 7 cases, 25.0%). The proportion of the patients with WBC $>12.5\times 10^9/L$ or Hct $>45\%$, and thrombosis history or splenomegaly and high risk thrombotic events were higher than those with a single thrombus (52.6% vs 31.8%; 50.0% vs 30.0%; 86.8% vs 13.6%; 84.2% vs 33.3%; 52.6% vs 15.2%; 94.7% vs 53.0%; P values were 0.036,

0.046, <0.001, <0.001, <0.001 and <0.001, respectively). Logistic regression analysis showed that thrombosis history ($OR=13.697$, $P=0.025$), splenomegaly ($OR=13.301$, $P=0.034$) and high risk stratification of thrombotic events ($OR=44.618$, $P=0.025$) were independent risk factors for recurrent thrombotic events. **Conclusions** ET and PV patients had a higher risk of re-thrombosis. The incidence of re-thrombosis in ET was higher than in PV, ACS was more common cases of re-thrombotic events; but PV patients were more susceptible to multiple re-thromboses than ET ones, also with more cerebral infarction. Previous thrombus history, splenomegaly and high risk stratification of thrombotic events were independent risk predictors for re-thrombosis of ET and PV patients.

【Key words】 Polycythemia vera; Essential thrombocythemia; Recurrent thrombosis; Risk factor

Fund program: Dean's Science and Technology Development Fund of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University (2015F01)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.004

血栓形成是经典BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤(MPN)——尤其是真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)患者常见的就诊和死亡原因^[1]。高龄和血栓既往史是血栓形成的主要危险因素,近年来高白细胞计数和JAK2V617F突变也被认为与ET和PV的血栓形成有关^[2]。一旦发生血栓事件,国内外指南均推荐给予降肿瘤负荷、抗血小板和(或)抗凝药物联合治疗。尽管如此,MPN仍可能再次发生血栓事件(再栓),动脉或静脉再栓的年发生率为6.0%/人~7.6%/人^[3]。国内目前尚无ET/PV患者再栓发生及相关危险因素的研究。本研究回顾性分析我院近15年收治的ET/PV伴血栓事件患者的临床资料,探讨ET和PV患者再栓的临床特征及危险因素。

病例与方法

1. 病例:首都医科大学附属北京安贞医院2001年2月至2016年11月共诊治161例ET和PV患者,根据诊断时间,患者诊断分别符合2001年、2008年和2016年世界卫生组织制定的诊断标准^[4]、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组制定的中国专家共识^[5-6];其中104例发生血栓事件。收集以下资料:性别、年龄、血管危险因素、血细胞计数、骨髓检查、基因突变、染色体核型分析、C反应蛋白、同型半胱氨酸、凝血功能(APTT、PT、纤维蛋白原、D-二聚体)及脾脏检查结果;头颅/冠状动脉计算机断层扫描或血管造影、肺通气/灌注扫描等血栓事件相关检查。

2. 血栓事件和出血的定义^[7]及危险分层:血栓事件包括动脉血栓症和静脉血栓症。动脉血栓症指急性冠脉综合征(ACS),包括急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UA);脑血管疾病包括脑

梗死和短暂性脑缺血发作(TIA);外周动脉闭塞(PA)等。静脉血栓症指肺栓塞(PE)、周围或内脏静脉血栓形成等。微循环障碍如红斑性肢痛症、头痛、耳鸣和黑矇等不纳入血栓事件。MPN诊断前2年内发生的血栓事件纳入MPN相关性血栓事件,诊断前2年以上的血栓事件定义为既往血栓史^[8]。出血:发生于胃肠道、颅内、眼底、关节等部位、需要手术止血且血红蛋白降低20 g/L或需输血治疗的出血。血栓事件危险分层^[9]:>60岁或既往血栓史为高危,40~60岁+1个血管危险因素或年龄<40岁+2个血管危险因素为中危,不符合以上条件者为低危。

3. 脾脏肿大定义^[10]:触诊脾脏超出肋弓下缘或B超探查脾脏超过10 cm×4 cm。除感染、药物、自身免疫性疾病、脾静脉或门静脉血栓形成等疾病引起的脾脏肿大。

4. 分组和治疗疗效判断:疾病诊断前2年内以及诊断后出现1次血栓事件的患者归入单次血栓组,发生2次及以上血栓事件的患者归入再栓组。参照欧洲白血病网疗效标准^[11]评估疗效。

5. 随访:通过电话、门诊或住院等对所有患者进行随访,末次随访时间为2017年3月31日,中位随访时间为4.0(0.5~15.3)年。

6. 统计学处理:采用SPSS22.0软件进行统计学分析,计量资料符合正态分布,数据以中位数表示,两组比较采用 t 检验,计数资料以频数表示,应用卡方检验。多因素相关性采用Logistic回归模型分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:161例患者中(ET 107例,PV 54例)104例(64.6%)发生血栓事件。ET组血栓事件

发生率为62.6% (67/107), PV组血栓事件发生率为68.5% (37/54)。104例伴血栓事件患者中38例(36.5%)发生再栓, ET组、PV组再栓发生率分别为41.8% (28/67)和27.0% (10/37)。104例患者的所有血栓事件为170例次, 包括首次血栓事件114例次和再栓56例次。5例(3.1%)发生出血并发症: 3例为脑出血, 2例消化道出血。

2. 首次血栓事件: 104例患者发生首次血栓事件, 男60例, 女44例, 中位年龄为60(25~83)岁。MPN诊断前发生33例, 诊断后发生28例, 43例同时诊断。包括动脉血栓症93例(89.4%)、静脉血栓症8例(7.7%)和动脉+静脉血栓症3例(2.9%)。动脉血栓事件以脑梗死最多见, 其次为AMI。ET患者的首次血栓事件以脑梗死及AMI最多见, PV患者的脑梗死明显多于AMI。详见表1。

获得99例患者的JAK2V617F基因突变结果: 67例(67.7%)突变阳性。30例患者同时行JAK2V617F、MPL和CALR基因检查: MPL突变均阴性、2例CALR突变阳性。ET组、PV组JAK2V617F基因阳性率分别为60% (39/65)、82.4% (28/34)。84例患者伴其他血管危险因素, 其中高血压63例、血脂异常45例、吸烟41例、糖尿病17例、高同型半胱氨酸血症19例、肥胖1例。既往血栓史42例, 脾脏肿大54例。血栓事件高危组71例, 中危组28例, 低危组5例。MPN诊断后97例接受降肿瘤负荷和(或)抗血小板药物治疗, 7例未予治疗。其中降肿瘤负荷治疗81例: 56例单用羟基脲, 12例单用干扰素, 13例联合羟基脲和干扰素治疗; 口服阿司匹林抗血小板治疗86例; 70例同时接受降肿瘤负荷和抗血小板治疗。治疗6个月时疗效评估: 完

全缓解51例, 部分缓解23例, 23例未缓解。

3. 再栓事件: 至随访终点, 104例患者中有38例再次出现1次或以上血栓事件。累计再栓年发生率为9.8%/人, 5年和10年的再栓发生率分别为23.9%和12.4%。动、静脉再栓发生率分别为38.5%、9.1%。ET再栓年发生率为12.3%/人, PV再栓年发生率为5.7%/人。ET、PV组的动脉再栓发生率分别为45.9%、25.7%, 静脉再栓发生率分别为0%、14.3%。38例再栓患者中, 发生1次再栓22例, 2次14例, 3次2例。ET、PV组发生1次再栓分别为21例(75%)、1例(10%), 2次再栓均为7例(分别为25%、70%), 3次再栓为PV(2例), 2次及以上再栓患者中, PV明显多于ET。16例(42.1%)在首次血栓事件后1年内发生, 2年内发生3例, 3年内发生6例, 4~8年内5例, 10年内发生8例, 所有再栓均发生于MPN诊断后。再栓事件累及动脉(37例, 97.4%)多于静脉(1例, 2.6%)。血栓类型不同于首次, 动脉再栓以ACS为主, 不稳定型心绞痛最多见, 其次为外周动脉闭塞。ET组再栓以ACS最多见, 其次为外周动脉闭塞, PV组再栓则以脑梗死多见。34例(89.5%)患者首次和再次血栓事件均为动脉血栓症, 22例(57.9%)再栓与首次血栓发生于同一脏器, 其中14例患者为ACS, 8例患者为脑血管事件。详见表2。

4. PV和ET患者再次血栓事件的危险因素分析: 再栓组有血栓既往史患者明显多于单次血栓组[86.8% (33/38)对13.6% (9/66), $P < 0.001$], 性别、年龄和血管危险因素两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。ET组再栓发生率高于PV组($P > 0.05$), PV组发生2次及以上再栓患者占比明显高于ET[90.0% (9/10)对25.0% (7/28)]; ET组再栓以

表1 104例骨髓增殖性肿瘤患者首次、再次血栓事件发生情况

血栓事件	首次血栓(104例)			再次血栓(38例)		
	总数	ET	PV	总数	ET	PV
动脉血栓症(例/次)	96/100	61/64	35/36	37/54	28/35	9/19
脑梗死(次)	44	24	20	11	4	7
短暂性脑缺血发作(次)	1	-	1	3	1	2
急性心肌梗死(次)	30	21	9	9	8	1
不稳定型心绞痛(次)	14	13	1	18	14	4
外周动脉闭塞(次)	11	6	5	13	8	5
静脉血栓症(例/次)	11/14	7/10	4/4	1/2	-	1/2
肺栓塞(次)	4	3	1	1	-	1
周围静脉(次)	9	6	3	1	-	1
眼(次)	1	1	-	-	-	-

注: ET: 原发性血小板增多症; PV: 真性红细胞增多症; -: 无

ACS 动脉血栓症最常见(18例,64.3%),PV组再栓则累及动脉和静脉,脑梗死多见。另外,再栓组MPN诊断时WBC和红细胞比容(Hct)平均水平高于单次血栓组,再栓组WBC $> 12.5 \times 10^9/L$ 和Hct $> 45\%$ 患者占比高于单次血栓组[52.6%(20/38)对

31.8%(21/66), $P = 0.036$; 50.0%(19/38)对30.3%(20/66), $P = 0.046$]。但血栓事件发生时两组间的血细胞计数差异无统计学意义。再栓组患者JAK2V617F基因突变阳性率与单次血栓组比较差异无统计学意义($P = 0.095$),脾脏肿大发生率高于

表2 单次血栓组与再次血栓组骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征

项目	单次血栓组(66例)	再次血栓组(38例)	统计量	P值
性别[男/女,例(%)]	38(57.6)/28(42.4)	22(57.9)/16(42.1)	0.001	0.975
年龄[岁, M(范围)]	59.5(25~83)	61.5(31~81)	-0.434	0.665
年龄 > 60岁[例(%)]	28(42.4)	20(52.6)	1.011	0.315
疾病类型[例(%)]			2.241	0.134
PV	27(40.9)	10(26.3)		
ET	39(59.1)	28(73.7)		
诊断时血常规				
WBC [$\times 10^9/L$, M(范围)]	11.02(5.19~24.70)	12.21(3.17~23.00)	-0.248	0.327
WBC $> 12.5 \times 10^9/L$ [例(%)]	21(31.8)	20(52.6)	4.374	0.036
WBC $\leq 12.5 \times 10^9/L$ [例(%)]	45(68.2)	18(47.4)		
RBC [$\times 10^{12}/L$, M(范围)]	5.41(2.37~9.78)	4.87(3.20~8.66)	1.467	0.145
HGB [g/L, M(范围)]	163(64~249)	150(98~280)	0.536	0.593
HGB > 150 g/L [例(%)]	42(63.6)	18(47.4)	2.615	0.106
Hct [% , M(范围)]	45.4(30.0~84.8)	45.0(31.1~69.2)	2.487	0.719
Hct $> 45\%$ [例(%)]	20(30.3)	19(50.0)	3.992	0.046
PLT [$\times 10^9/L$, M(范围)]	522.5(96~2 127)	610.5(173~1 258)	-0.975	0.332
首次血栓时血常规				
WBC [$\times 10^9/L$, M(范围)]	10.15(2.90~24.12)	9.56(3.73~23.00)	-0.207	0.837
WBC $> 12.5 \times 10^9/L$ [例(%)]	16(25.4)	12(31.6)	0.660	0.493
RBC [$\times 10^{12}/L$, M(范围)]	4.96(2.37~9.78)	4.45(2.94~8.33)	1.891	0.372
HGB [g/L, M(范围)]	150.5(64~269)	139(88~260)	1.939	0.056
HGB > 150 g/L [例(%)]	32(47.8)	23(60.5)	1.403	0.236
Hct [% , M(范围)]	44.0(30.2~79.3)	41.7(28.5~61.7)	1.487	0.141
Hct $> 45\%$ [例(%)]	30(44.8)	22(57.9)	1.493	0.222
PLT [$\times 10^9/L$, M(范围)]	461(104~2 127)	491(148~1 258)	-0.876	0.384
JAK2V617F突变阳性[例(%)]	41(62.1)	26(78.8)	2.794	0.095
B超检出脾肿大[例(%)]	22(33.3)	32(84.2)	25.006	<0.001
血管危险因素 ≥ 2 项[例(%)]	38(57.6)	24(63.2)	0.312	0.576
既往血栓史[例(%)]	9(13.6)	33(86.8)	53.680	<0.001
血栓事件危险分层[例(%)]			23.720	<0.001
低危	5(7.6)	0(0)		
中危	26(39.4)	2(5.3)		
高危	35(53.0)	36(94.7)		
治疗[例(%)]				
降肿瘤负荷	8(12.1)	3(7.9)	0.118	0.742
抗血小板聚集	11(16.7)	5(13.2)	0.228	0.781
降肿瘤负荷+抗血小板聚集	40(60.6)	30(78.9)	3.678	0.055
未治疗	7(10.6)	0(0)	2.797	0.094
疗效评价[例(%)]			16.505	<0.001
完全/部分缓解	56(84.8)	18(47.4)		
未缓解(含未治疗)	10(15.2)	20(52.6)		

注:PV:真性红细胞增多症;ET:原发性血小板增多症;Hct:红细胞比容

单次血栓组[84.2% (32/38)对33.3% (22/66), $P < 0.001$]。再栓组高危患者明显多于单次血栓组[94.7% (36/38)对53.0% (35/66), $P < 0.001$]。首次血栓事件后,再栓组接受抗血小板聚集和降细胞治疗患者多于单次血栓组,但治疗后效果评价提示再栓组患者达到完全/部分缓解率劣于单次血栓组(47.4%对84.8%, $P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,再栓事件独立相关的危险因素为血栓史($P = 0.025$)、脾脏肿大($P = 0.034$)和血栓事件高危分层($P = 0.025$),见表3。

表3 真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者再次血栓危险因素 Logistic 分析

因素	OR	标准误	Walds 值	P 值
性别	10.702	1.257	2.290	0.130
年龄	0.443	1.145	0.505	0.447
WBC > 12.5×10 ⁹ /L	2.639	1.046	0.861	0.354
Hct > 45%	0.555	1.156	0.260	0.610
JAK2V617F 突变	0.632	1.115	0.170	0.680
既往血栓史	13.697	1.168	5.021	0.025
脾脏肿大	13.301	1.473	4.060	0.034
血栓事件危险分层高危	44.618	1.695	5.018	0.025
治疗	0.569	1.259	0.112	0.738
治疗未缓解	9.022	1.493	2.171	0.141

注:Hct:红细胞比容

讨 论

PV 和 ET 是 MPN 最常见的疾病类型,因造血多能干细胞克隆性增殖导致一种或多种血细胞质、量异常。其起病隐袭,进展缓慢,与动静脉血栓事件发生风险增加有关。MPN 患者的血栓事件发生率为 40% ~ 50%^[9],发生过血栓事件的 PV 和 ET 患者,仍有较高的再栓风险。研究显示 30.7% ~ 33.6% 的 PV 和 ET 患者发生再栓^[3,8],年发生率为 6.0%/人 ~ 7.6%/人。本组患者的血栓事件发生率(64.6%)、再栓事件发生率(36.5%)、再栓事件年平均发生率(9.8%/人)均高于文献报道,可能与本组资料为单中心收集,更多的患者(76例,76.1%)出现血栓症状才就诊有关。

De Stefano 等^[8,12]报道 ET 患者的首次血栓事件中动脉血栓症占 64.4%,静脉血栓症占 34.8%,两者同时发生占 0.8%。动脉血栓事件以脑血管事件最为多见(32.6%),其次为 ACS(21.5%);再栓事件中仍以脑血管事件最为多见,其次为外周动脉闭塞和心血管事件。Lee 等^[13]报道 ET 患者也以脑血管事件最多见。本组患者首次血栓事件中的脑血管和

心血管事件发生率基本相同(43.3%对42.3%),PV 患者以脑血管事件最为多见,ET 患者则以心血管事件为主,与上述研究结果略有不同。再栓的类型与自身首次及文献报道均有不同,动脉血栓事件以 ACS 最多见,其次为外周动脉闭塞,再次为脑血管事件;ET 在再栓中占多数,并以 ACS 为最常见的再栓事件,其次为外周动脉闭塞,PV 患者再栓以脑梗死最常见,其次为 ACS 和外周动脉闭塞。推测因本中心所在医院以心血管疾病为特色,不排除较多心血管疾病入组;但 MPN 伴心血管疾病文献报告多数为 ET 伴 ACS,结合本组数据是否 ET 更易合并 ACS 尚有待多中心、更多病例的研究。

年龄 > 60 岁、高白细胞和既往血栓史是 MPN 患者发生血栓事件公认的高危因素,关于再栓的危险因素报道较少。De Stefano 等^[8]对 3 139 例 PV/ET 患者进行研究,发现年龄 > 60 岁是发生再栓事件的独立危险因素;诊断时 WBC > 12.4×10⁹/L 是发生动脉再栓事件的危险因素,且为年龄依赖性^[12],而血小板计数和 HGB 水平与再栓事件发生无明显关系。Hernández-Boluda 等^[3]回顾分析 150 例 PV 和 ET 患者,发现既往血栓史是静脉再栓的危险因素。本研究再栓组患者首诊时 WBC > 12.5×10⁹/L、Hct > 45% 及既往血栓史患者占比高于单次血栓组(52.6%对31.8%, $\chi^2 = 4.374$, $P = 0.036$; 50.0%对30.0%, $\chi^2 = 3.992$, $P = 0.046$; 86.8%对13.6%, $\chi^2 = 53.680$, $P < 0.001$),年龄 > 60 岁、血小板计数、性别与再栓事件无关,多因素分析显示血栓既往史是 PV/ET 患者发生再栓事件的独立危险因素。脾肿大被认为是 ET 患者发生血栓事件的另一危险因素^[9,14],但对于再栓的预测意义目前未见报道。本研究再栓组脾肿大发生率高于单次血栓组,多因素分析提示脾肿大是 PV/ET 患者发生再栓事件的独立危险因素,说明对于 MPN 患者,脾肿大不仅是首次血栓形成、也是再栓的危险因素。以往研究结果显示心血管危险因素增加 MPN 患者血栓事件发生的危险性^[15]。本研究未显示 ET/PV 患者再栓与血管危险因素有关,但 PV 组发生 2 次及以上再栓事件患者明显高于 ET 组,且 PV 组伴 ≥ 2 项血管危险因素患者明显多于 ET 组(100.0%对46.4%, $\chi^2 = 6.751$, $P = 0.009$),提示多个血管危险因素可增加 PV 多次再栓风险。

关于 JAK2V617F 突变与再栓发生的关系尚有争议。Ianotto 等^[16]研究显示 JAK2V617F 突变是 MPN 伴下肢静脉血栓患者发生再栓的危险因素;

De Stefano 等^[17]报道 JAK2V617F 基因拷贝数 > 50% 的 ET 患者发生再栓的概率比突变阴性者高 6 倍; 而 Hernández-Boluda 等^[3]未发现两者有关。后续研究发现伴有钙网蛋白(CALR)基因突变的 ET 患者血栓发生率较低^[18-20]。本研究再栓组 JAK2V617F 突变率与单次血栓组无明显差异, 因近 2 年开始行 JAK2V617F、MPL 和 CALR 基因检查, 数据有限, 有待今后增加数据后进行分析。

随着对 MPN 血栓并发症防治的重视, 多个研究小组提出治疗前血栓事件危险评估有利于指导临床分层治疗, 依据 ECLAP 协作组血栓事件危险分层标准^[9], 本组患者单次血栓组血栓高危者占一半以上, 再栓组高危者高达 94.7%, 提示再栓组血栓分层高危者明显高于单次血栓组。多因素分析提示血栓事件分层高危是 PV 和 ET 患者再栓的独立危险因素, 危险分层越高, 发生再栓的风险越大。

已有文献报道, 降肿瘤负荷加小剂量抗血小板治疗能有效防治 MPN 患者血栓事件发生, 降肿瘤负荷治疗可将再栓的风险减半^[8]。本组 PV 和 ET 再栓组患者均给予降肿瘤负荷和(或)抗血小板聚集治疗, 接受治疗的患者高于单次血栓组患者(100.0%对 89.4%, $\chi^2 = 2.797, P = 0.094$), 但半年后治疗有效率明显低于单次血栓组, 结合多数再栓(42.1%)发生于诊断后 1 年内, 说明尽管接受治疗但没有达到有效治疗, 患者发生再栓的概率增加, 支持文献报道。

综上所述, ET/PV 患者仍易发生再栓, 以脑梗死和 ACS 多见; ET 患者的再栓发生率高于 PV 患者, ACS 更常见。WBC 和 Hct 增高、既往血栓史、脾肿大、治疗未缓解、血栓事件高危分层与 PV/ET 患者发生再栓有关, 可作为再栓的危险预测因素。多因素分析显示既往血栓史、脾肿大和血栓事件高危分层为再栓的独立危险因素。对 PV/ET 患者应及早给予降肿瘤负荷联合抗血小板治疗。本研究为单中心数据, 样本量较小, 结果具有一定的局限性, 上述结论尚待多中心的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] Noor SJ, Tan W, Wilding GE, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms--a review of 112 cases[J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (5): 608- 613. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.07.031.

[2] Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (7):1215-1227.

DOI: 10.1111/jth.12265.

[3] Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (6): 911- 918. DOI: 10.1007/s00277- 015-2330-2.

[4] 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.

[5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10): 833- 836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.001.

[6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.001.

[7] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) [J]. *Blood*, 2012, 120 (26):5128- 5133. DOI: 10.1182/blood-2012-07-444067.

[8] De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (3):372- 380. DOI: 10.3324/haematol.12053.

[9] Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (9):1874- 1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163.

[10] Andriani A, Latagliata R, Anaclerico B, et al. Spleen enlargement is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: evaluation on 1297 patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (3):318-321. DOI: 10.1002/ajh.24269.

[11] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (6):761- 770. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436.

[12] De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85 (2):97- 100. DOI: 10.1002/ajh.21593.

[13] Lee HS, Park LC, Lee EM, et al. Incidence rates and risk factors for vascular events in patients with essential thrombocythemia: a multicenter study from Korea [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(1):70-75. DOI: 10.1016/j.clml.2011.10.002.

[14] Haider M, Gangat N, Hanson C, et al. Splenomegaly and

- thrombosis risk in essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (5): E296-297. DOI: 10.1002/ajh.24334.
- [15] Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (7):1215-1227. DOI: 10.1111/jth.12265.
- [16] Ianotto JC, Chauveau A, Mottier D, et al. JAK2V617F and calreticulin mutations in recurrent venous thromboembolism: results from the EDITH prospective cohort [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(3):383-386. DOI: 10.1007/s00277-016-2853-1.
- [17] De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Increased risk of recurrent thrombosis in patients with essential thrombocythemia carrying the homozygous JAK2 V617F mutation [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(2):141-146. DOI: 10.1007/s00277-009-0788-5.
- [18] Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2014, 123 (10):1552-1555. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538983.
- [19] Kang MG, Choi HW, Lee JH, et al. Coexistence of JAK2 and CALR mutations and their clinical implications in patients with essential thrombocythemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):57036-57049. DOI: 10.18632/oncotarget.10958.
- [20] Sun C, Zhou X, Zou ZJ, et al. Clinical manifestation of calreticulin gene mutations in essential thrombocythemia without janus kinase 2 and MPL mutations: a Chinese cohort clinical study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129 (15):1778-1783. DOI: 10.4103/0366-6999.186641.

(收稿日期:2018-02-26)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- κ B NF- κ B	(1,3)- β -D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部