

178 例原发性血小板增多症患者的基因突变谱及临床特征

董焕 付荣凤 鞠满凯 孙婷 刘晓帆 薛峰 池颖 杨仁池 张磊

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,天津市血液病基因治疗研究重点实验室,中国医学科学院血液病基因治疗重点实验室,天津 300020

通信作者:张磊,Email:zhanglei1@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 分析原发性血小板增多症(ET)患者基因突变谱及临床特征。**方法** 对2009年2月1日至2018年11月1日收治的178例初诊ET患者进行回顾性分析。**结果** 全部178例患者中,男89例,女89例,中位初诊年龄为49.5(3~86)岁。JAK2V617F基因突变频率为16.45%(1.67%~43.90%),CALR基因突变频率为40.00%(10.00%~49.15%),MPL基因突变频率为25.10%(25.00%~40.00%)。与CALR基因突变的患者相比,JAK2V617F基因突变患者具有较高的发病年龄($P=0.035$)、初诊白细胞计数($P=0.040$)、初诊血红蛋白浓度($P=0.001$)和较低的初诊血小板计数($P=0.002$)。47例(27.01%)患者诊断ET前发生血栓事件,3例(1.72%)诊断ET后发生血栓事件。多因素分析结果显示,年龄 >60 岁($P=0.013$, $OR=4.595$, 95% CI 1.382~15.282)、心血管危险因素($P<0.001$, $OR=8.873$, 95% CI 2.921~26.955)为血栓事件的危险因素,CALR基因突变($P=0.032$, $OR=0.126$, 95% CI 0.019~0.838)为血栓事件的保护性因素。年龄 >60 岁($P=0.042$, $OR=4.045$, 95% CI 1.053~15.534)是影响ET患者总生存时间的危险因素。年龄 ≤ 60 岁、年龄 >60 岁患者的OS时间分别为(115.231 $\pm$ 1.899)、(83.291 $\pm$ 4.991)个月($\chi^2=6.406$, $P=0.011$)。**结论** 心血管危险因素、年龄 >60 岁为ET患者血栓事件的危险因素,CALR基因突变为血栓事件的保护性因素。年龄 >60 岁是影响ET患者总生存的危险因素。

【关键词】 原发性血小板增多症; 基因突变; 临床研究

基金项目: 国家自然科学基金(81470302、81600099、81500084);京津冀基础研究合作专项(18JCZDJC44600、H2018206423);天津市自然科学基金(18JCQNJC11900);中国医学科学院血液病基因治疗重点实验室(2017PT31047、2018PT31038);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-018、2017-I2M-1-015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.008

Gene mutation spectrum and clinical characteristics analysis of 178 patients with essential thrombocytosis

Dong Huan, Fu Rongfeng, Ju Mankai, Sun Ting, Liu Xiaofan, Xue Feng, Chi Ying, Yang Renchi, Zhang Lei
The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. Tianjin Key Laboratory of Gene Therapy for Blood diseases, CAMS Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Lei, Email: zhanglei1@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To analyze the gene mutation spectrum, clinical features, and the factors of disease progression and prognosis in patients with essential thrombocytosis (ET). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 178 newly diagnosed ET patients admitted from February 1st, 2009 to November 1st, 2018. **Results** Of the 178 patients, 89 were male and 89 female, and the median diagnosis age was 49.5 (3–86) years old. JAK2V617F, CALR and MPL mutations frequencies were 16.45% (1.67%–43.90%), 40.00% (10.00%–49.15%) and 25.10% (25.00%–40.00%), respectively. Compared with patients with CALR mutations, patients with JAK2V617F mutation had higher diagnosis age ($P=0.035$), higher white blood cell count ($P=0.040$), higher hemoglobin concentration ($P=0.001$),

and lower platelet count ($P=0.002$), respectively. Of them, 47 patients (27.01%) developed thrombotic events before diagnosis, and 3 ones (1.72%) experienced thrombotic events after diagnosis. Multivariate analysis revealed age >60 years ($P=0.013$, $OR=4.595$, 95% CI 1.382–15.282) and cardiovascular risk factors (CVF) ($P<0.001$, $OR=8.873$, 95% CI 2.921–26.955) as risk factors for thrombotic events, CALR mutation ($P=0.032$, $OR=0.126$, 95% CI 0.019–0.838) as a protective factor for thrombotic events. Age >60 years ($P=0.042$, $OR=4.045$, 95% CI 1.053–15.534) was found to be a risk factor for the overall survival (OS) of ET patients. OS of age ≤ 60 years and age >60 years were calculated by Kaplan-Meier analysis to be (115.231 $\pm$ 1.899) months and (83.291 $\pm$ 4.991) months ($\chi^2=6.406$, $P=0.011$), respectively. **Conclusion** Age >60 years and CVF were risk factors for thrombotic event. CALR mutation was a protective factor for thrombotic event. Age >60 years was a risk factor for OS in ET patients.

【Key words】 Essential thrombocythosis; Gene mutation; Clinical Study

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470302, 81600099, 81500084); The Beijing-Tianjin-Hebei Basic Research Project (18JCZDJC44600, H2018206423); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (18JCQNJC11900); CAMS Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases (2017PT31047, 2018PT31038); CAMS Initiative for Innovative Medicine (2016-I2M-1-018, 2017-I2M-1-015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.008

原发性血小板增多症(ET)是费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤(MPN)中最常见的类型,以骨髓巨核细胞过度增殖、外周血血小板数持续增高伴血小板形态和功能异常、动静脉血栓形成、出血为临床特征,部分患者可转化为骨髓纤维化或急性白血病^[1-3]。本研究中,我们回顾性分析 178 例 ET 患者的基因突变谱和临床特征,探讨 ET 患者血栓形成、出血、疾病转化及预后的影响因素。

病例与方法

一、病例

本研究纳入 2009 年 2 月 1 日至 2018 年 11 月 1 日期间本中心收治的 178 例初诊 ET 患者。诊断符合 2008 年 WHO 诊断标准^[3]。ET 后骨髓纤维化的诊断采用国际骨髓纤维化研究和治疗工作组标准^[4]。心肺功能不全、肝肾功能异常、合并其他肿瘤的患者排除在外。

二、方法

通过查阅病历记录及电话随访获取以下资料:

①性别、年龄、血栓事件、出血事件、治疗药物(名称、用法、用量及疗程);②初诊实验室检查:血常规、碱性磷酸酶(ALP)水平、乳酸脱氢酶(LDH)水平、染色体核型分析;③初诊时脾脏大小;④JAK2V617F、JAK2 基因 12 号外显子、MPL、CALR 基因突变检测结果。

血栓事件定义为四肢、视网膜、脑、肺、心脏、肝、脾、肠系膜和肾脏血管的血栓^[5-7],均经相关专科检查明确诊断。心血管危险因素(CVF)定义为吸烟、糖尿病、高血压及高脂血症^[7]。采用 B 超测量脾

脏大小,轻度增大为脾脏肋缘下不可及且男性脾脏厚度 >4 cm、女性 >3.5 cm 或长度 >12 cm,中度增大为脾脏肋缘下可触及但未超过脐水平线或前正中线,重度增大为脾脏超过脐水平线或前正中线。2000 年以前就诊的患者,取骨髓涂片提取基因组 DNA,采用位点特异性 PCR 方法检测 JAK2V617F 基因突变^[8]。2000 年以后就诊的患者,提取骨髓细胞基因组 DNA,应用实时定量 PCR 方法检测 JAK2V617F 基因突变。应用 Sanger 测序法检测 CALR 及 MPL 基因突变^[9]。应用常规 R 显带技术进行染色体核型分析。

三、随访

采取门诊复查和电话随访方式。随访截止日期为 2019 年 1 月 15 日,中位随访时间为 49.7(2.0~119.0)个月。总生存(OS)时间定义为诊断至因任何原因死亡或未次随访的时间。

四、统计学处理

用 SPSS 24.0 软件进行分析,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,计量资料以中位数(范围)表示,采用秩和检验进行组间比较。多因素分析采用 Logistic 回归分析,OS 分析采用 Kaplan-Meier 方法,用 Log-rank 检验比较组间差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床特征

全部 178 例患者中,男 89 例,女 89 例,中位初诊年龄为 49.5(3~86)岁。初诊血常规(中位数):WBC 9.21(3.42~25.33) $\times 10^9/L$, ANC 6.48(1.72~

22.40)×10⁹/L, HGB 138(72~174)g/L, PLT 890(369~3 149)×10⁹/L; 中位 ALP 水平为 77.0(23.1~584.0)U/L, 中位 LDH 水平为 236(112~2 112)U/L。

全部 178 例患者中, 87 例(48.88%) 检出 JAK2V617F 基因突变, 其中 28 例检测了 JAK2V617F 基因突变频率, JAK2V617F 基因突变频率为 16.45%(1.67%~43.90%)。在 110 例行 CALR 基因检测的患者中, 25 例(22.72%) 阳性(均为 JAK2V617F 基因阴性患者), 7 例患者检测了 CALR 基因突变频率, CALR 基因突变频率为 40.00%(10.00%~49.15%)。在 109 例行 MPL 基因突变检测的患者中, 4 例(3.67%) 阳性(均为 JAK2V617F 基因阴性患者), 其中 3 例患者检测了 MPL 基因突变频率, MPL 基因突变频率为 25.10%(25.00%~40.00%)。未检出 JAK2 基因 12 号外显子突变。

121 例患者有脾脏测量结果, 其中 61 例(50.41%) 脾脏增大, 其中脾脏轻度增大 41 例(33.88%), 脾脏中度增大 15 例(12.40%), 脾脏重度增大 5 例(4.17%)。140 例患者有染色体核型分析

结果, 7 例(5.00%) 检出染色体核型异常, 分别为 t(5;17)(q35;q12)、t(6;13)(q26;q14)、del(8)(q24)、del(11)(q23)、92,XXYY、15 号染色体随体大、22 号染色体随体大。上述 7 例染色体核型异常的患者至随访截止均未发生血栓事件、疾病转化及死亡。JAK2V617F 阳性、CALR 阳性及 MPL 阳性患者的基线临床特征及预后见表 1。

二、治疗情况

48 例患者接受干扰素单药治疗, 中位年龄为 37.5(3~66) 岁, 中位血小板计数为 922(432~2 491)×10⁹/L。9 例确诊前发生血栓事件, 确诊后未发生血栓事件。确诊前未发生出血事件, 1 例确诊后发生出血事件。1 例患者转化为骨髓纤维化, 1 例患者死亡, 无白血病转化病例。中位 OS 时间为 40.67(2.46~103.95) 个月。

70 例患者接受羟基脲单药治疗, 中位年龄为 60(10~86) 岁, 中位血小板计数为 913(369~3 149)×10⁹/L。确诊前发生血栓事件 28 例, 确诊后发生血栓事件 3 例。2 例确诊前发生出血事件, 确诊后未发生出血事件。2 例患者转化为白血病, 1 例转化为骨髓

表 1 JAK2V617F 阳性、CALR 阳性及 MPL 阳性原发性血小板增多症患者的基线临床特征及转归

组别	JAK2V617F 阳性(87 例)	CALR 阳性 ^a (25 例)	MPL 阳性 ^b (4 例)
基因突变频率(%)	16.45(1.67~43.90)	40.00(10.00~49.15)	25.10(25.00~40.00)
性别[例(男/女)]	46/41	10/15	3/1
年龄[岁, M(范围)]	56(30~84)	49(12~76)	28.5(5~76)
初诊 WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	9.90(4.01~25.33)	9.38(5.02~14.31)	10.39(9.13~13.22)
初诊 HGB[g/L, M(范围)]	145(95~174)	134(77~165)	110(98~121)
初诊 PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	852(432~1 851)	1 258(369~3 149)	1 411(752~2 491)
初诊 ALP[U/L, M(范围)]	79.0(23.1~165.0)	63.0(44.0~470.1)	185.2(46.6~296.8)
初诊 LDH[U/L, M(范围)]	231(112~2 112)	291(154~568)	283(223~396)
脾脏大小 ^c (例)			
正常	26	6	1
增大	31	8	2
血栓事件(例)			
确诊前	31	2	2
确诊后	3	0	0
出血事件(例)			
确诊前	3	1	0
确诊后	0	0	0
急性白血病转化(例)	2	0	0
骨髓纤维化转化(例)	2	0	0
总生存时间(月, $\bar{x} \pm s_e$)	49.57±3.10	34.36±3.44	13.73±1.60
生存/死亡(例)	80/7	25/0	4/0

注: ALP: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶; ^a110 例患者检测了 CALR 基因; ^b109 例患者检测了 MPL 基因突变; ^c121 例患者有脾脏大小资料。与 CALR 基因突变患者比较, JAK2V617F 基因突变患者具有较高的发病年龄($P=0.035$)、初诊白细胞计数($P=0.040$)、初诊血红蛋白浓度($P=0.001$)和较低的初诊血小板计数($P=0.002$)、碱性磷酸酶($P=0.662$)、乳酸脱氢酶($P=0.619$)水平、脾脏大小($P=0.853$)与中性粒细胞绝对计数($P=0.052$)差异无统计学意义。

纤维化,8例患者死亡。中位OS时间为51.30(2.56~119.10)个月。

17例患者间断接受干扰素或羟基脲治疗,12例患者接受阿司匹林单药治疗,7例接受其他药物治疗,8例患者治疗方式不详,16例患者未接受药物治疗。

三、血栓事件及其影响因素

截止随访结束,4例患者失访。47例(27.01%)患者诊断ET前发生血栓事件,3例(1.72%)诊断ET后发生血栓事件。单因素分析结果表明,血栓事件的危险因素包括年龄>60岁($\chi^2=30.295$, $P<0.001$)、CVF($\chi^2=34.926$, $P<0.001$)、JAK2V617F基因突变($\chi^2=8.420$, $P=0.004$),保护性因素为CALR基因突变($\chi^2=6.560$, $P=0.010$)。多因素分析结果显示,年龄>60岁($P=0.013$, $OR=4.595$, 95% CI 1.382~15.282)、CVF($P<0.001$, $OR=8.873$, 95% CI 2.921~26.955)为血栓事件的危险因素,CALR基因突变($P=0.032$, $OR=0.126$, 95% CI 0.019~0.838)为血栓事件的保护性因素。

四、出血事件及其影响因素

4例(2.30%)患者在诊断ET前发生出血事件,1例(0.06%)诊断ET后发生出血事件。应用Fisher确切概率法进行单因素分析结果表明,出血事件的危险因素包括白细胞升高($P=0.010$)、CVF($P=0.018$)。多因素分析结果显示,白细胞升高及CVF均不是出血事件的危险因素。

五、疾病转化及预后分析

1. OS及其影响因素:截止随访终点,共有4例患者失访,其余174例患者中,共有10例(5.75%)患者死亡(男6例,女4例),死亡患者的中位生存时间为26.28(2.56~85.09)个月。单因素分析(Fisher确切概率法)结果显示,影响OS的危险因素包括年龄>60岁($P=0.022$)、血小板计数极端升高($PLT>1\ 000\times 10^9/L$)($P=0.015$)。多因素分析结果显示,年龄>60岁($P=0.042$, $OR=4.045$, 95% CI 1.053~15.534)是影响OS的危险因素。年龄≤60岁、年龄>60岁患者的OS时间分别为(115.231±1.899)个月、(83.291±4.991)个月($\chi^2=6.406$, $P=0.011$)(图1)。

2. 白血病转化:至随访截止,3例(1.72%)患者发生白血病转化(急性髓系白血病M₂ 2例,髓样肉瘤1例),分别发生于ET诊断后第20、21、53个月。3例发生白血病转化ET患者的疾病特征见表2。

3. 骨髓纤维化转化:至随访截止,3例(1.72%)患者转化为骨髓纤维化,分别发生于疾病诊断后第

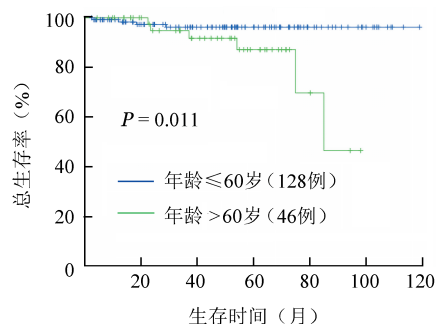


图1 年龄>60岁、≤60岁原发性血小板增多症患者的总生存曲线

13、64、69个月。3例转化为骨髓纤维化患者的疾病特征见表3。

讨 论

以往研究显示,ET患者中JAK2V617F突变的检出率为50%~60%,CALR突变的检出率约为20%,MPL基因突变的检出率为3%~5%^[5,10]。本研究中,JAK2V617F基因突变的检出率为48.88%,CALR基因突变的检出率为22.72%,MPL基因突变的检出率为3.67%,与既往研究相近。多项研究结果显示,伴JAK2V617F基因突变ET患者的发病年龄、血红蛋白含量及白细胞计数均高于伴CALR基因突变ET患者,血小板计数则较低^[5,11],本研究与上述研究结果一致。本组病例中染色体核型异常者占5%,低于以往研究结果(10%)^[12],可能与本组病例年轻患者相对较多及样本量较少有关。

作为ET患者血栓形成的危险因素,年龄>60岁、CVF、血栓病既往史及JAKV617F基因突变已被纳入国际血栓预测模型,成为指导临床治疗的重要参考^[2,13]。同时,也有研究显示,CALR基因突变可降低ET患者血栓形成的风险^[2,5,11]。因本研究随访时间较短,在诊断后发生血栓事件仅有3例,所以未将血栓病既往史纳入危险因素分析。本研究中,血栓事件的危险因素包括年龄>60岁、CVF、JAK2V617F基因突变,而血栓事件的保护性因素为CALR基因突变。前文已述,年龄>60岁、CVF、JAK2V617F基因突变均是ET患者血栓形成的危险因素。去除混杂因素,在多因素分析中发现,CVF、年龄>60岁仍然是血栓事件的危险因素,CALR基因突变仍然是血栓事件的保护性因素。而JAK2V617F基因突变则不是血栓事件危险因素,这可能与本次研究中纳入的JAK2V617F基因突变的患者相对较少(48.88%),而且随访时间较短有关。

本研究单因素分析表明,出血事件的危险因素

表 2 3 例发生急性白血病转化原发性血小板增多症患者的疾病特征

例号	性别	初诊年龄 (岁)	转化前病程 (月)	初诊 WBC ($\times 10^9/L$)	初诊 HGB (g/L)	初诊 PLT ($\times 10^9/L$)	脾脏大小	JAKV617F 基因突变	治疗	白血病 类型	转归	生存 时间(月)
1	男	62	53	17.60	123	1 268	重度增大	阳性	羟基脲	髓样肉瘤	死亡	54
2	女	48	20	6.64	136	1 411	正常	阳性	干扰素	AML-M ₅	死亡	29
3	男	49	21	8.37	163	456	正常	阴性	羟基脲	AML-M ₅	死亡	24

注:AML:急性髓系白血病

表 3 3 例发生骨髓纤维化转化原发性血小板增多症患者的疾病特征

例号	性别	初诊年龄 (岁)	转化前病程 (月)	初诊 WBC ($\times 10^9/L$)	初诊 HGB (g/L)	初诊 PLT ($\times 10^9/L$)	脾脏大小	基因突变	治疗
1	女	30	69	13.44	144	650	轻度增大	JAK2V617F 阳性	间断羟基脲、干扰素
2	男	57	64	7.62	131	631	轻度增大	JAK2V617F 阳性	阿司匹林
3	男	8	13	10.62	125	1 760	轻度增大	无	干扰素

包括白细胞升高($P = 0.010$)、CVF($P = 0.018$),多因素分析未发现出血事件的影响因素。van Genderen 等^[14]发现 $PLT > 1\,000 \times 10^9/L$ 时,血浆中 VWF 异常,中大分子 VWF 聚合体缺乏,APTT 明显延长,导致发生获得性 von Willebrand 综合征,从而增加出血风险;当血小板计数下降到 $1\,000 \times 10^9/L$ 以下时,中大分子 VWF 聚合体恢复,出血停止,但血栓形成趋势持续存在。Michiels^[15]研究表明,ET 患者的血小板计数为 $(350 \sim 1\,000) \times 10^9/L$ 时易发生微血管血栓形成,血小板计数为 $(1\,000 \sim 2\,000) \times 10^9/L$ 时易发生黏膜皮肤出血。本研究中,出血事件仅为 4 例,样本量不足,可能导致研究结果与既往研究不一致。

以往研究显示,ET 患者 OS 的影响因素包括年龄 > 60 岁、血栓病既往史和白细胞增多($WBC > 11 \times 10^9/L$)^[1,16]。Palandri 等^[17]通过对 1978 至 2008 年就诊的 532 例 ET 患者研究显示,年龄 ≥ 60 岁、白细胞增多($WBC > 11 \times 10^9/L$)是影响 OS 的危险因素。然而,本研究发现只有年龄 > 60 岁是影响 ET 患者 OS 的危险因素,这可能需要延长随访时间来证实。

ET 患者发生骨髓纤维化转化的危险因素包括高龄、贫血、骨髓细胞增多和网状纤维增多^[12,16],患者发生白血病转化的危险因素包括血栓病既往史和血小板计数极端升高($PLT > 1\,000 \times 10^9/L$)^[12,16]。本研究中急性白血病转化和骨髓纤维化转化的例数较少,未进行危险因素分析。

综上所述,本研究对我中心 178 例初诊 ET 患者进行回顾性分析,发现 JAK2V617F 基因突变 ET 患者较伴 CALR 基因突变 ET 患者具有较高的发病年

龄、初诊白细胞计数、初诊血红蛋白浓度和较低的初诊血小板计数。通过多因素分析发现 CVF、年龄 > 60 岁为血栓事件的危险因素,CALR 基因突变为血栓事件的保护性因素,年龄 > 60 岁是影响 ET 患者 OS 的危险因素。上述结论尚需扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment[J]. Blood, 2012, 120(6): 1197-1201. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403279.
- [2] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(1): 133-143. DOI: 10.1002/ajh.25303.
- [3] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [4] Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment[J]. Leukemia, 2008, 22(2): 437-438. DOI: 10.1038/sj.leu.2404914.
- [5] Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms[J]. Thromb Res, 2016, 140 Suppl 1: S71-75. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30102-5.
- [6] Finazzi G, De Stefano V, Barbui T. Splanchnic vein thrombosis

- in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018 [J]. Blood Cancer J, 2018, 8 (7): 64. DOI: 10.1038/s41408-018-0100-9.
- [7] McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(1): 101-111. DOI: 10.1055/s-0032-1331153.
- [8] Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients [J]. Leukemia, 2007, 21(6): 1218-1223. DOI: 10.1038/sj.leu.2404693.
- [9] Fu R, Liu D, Cao Z, et al. Distinct molecular abnormalities underlie unique clinical features of essential thrombocythemia in children [J]. Leukemia, 2016, 30(3): 746-749.
- [10] Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia and polycythemia vera: focus on clinical practice [J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(9):1283-1293. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.014.
- [11] Sun T, Zhang L. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms with JAK2V617F mutation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2013, 19(4): 374-381. DOI: 10.1177/1076029612453761.
- [12] Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors [J]. Blood Cancer J, 2015, 5: e366. DOI: 10.1038/bcj.2015.95.
- [13] 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.
- [14] van Genderen PJ, Leenknegt H, Michiels JJ. The paradox of bleeding and thrombosis in thrombocythemia: is von Willebrand factor the link? [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23 (4): 385-389. DOI: 10.1055/s-2007-996113.
- [15] Michiels JJ. Myeloproliferative and thrombotic burden and treatment outcome of thrombocythemia and polycythemia patients [J]. World J Crit Care Med, 2015, 4 (3): 230-239. DOI: 10.5492/wjccm.v4.i3.230.
- [16] Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances [J]. Am J Hematol, 2016, 91 (1): 50-58. DOI: 10.1002/ajh.24221.
- [17] Palandri F, Polverelli N, Catani L, et al. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in 532 patients with essential thrombocythemia: a retrospective study [J]. Ann Hematol, 2011, 90(8): 933-938. DOI: 10.1007/s00277-010-1154-3.
- (收稿日期:2019-02-16)
(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	乙二醇四乙酸 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-κB NF-κB	(1,3)-β-D 葡聚糖检测 G 试验	本刊编辑部