

• 论 著 •

骨髓增殖性肿瘤中 JAK2V617F 突变及其与临床特征的关系^{*}

韩艳秋, 刘小燕

(内蒙古医科大学附属医院血液科, 呼和浩特 010059)

摘要:目的 研究 JAK2V617F 基因突变在骨髓增殖性肿瘤(MPNs)患者中的表达情况、临床特征及治疗效果的相关性, 为临床明确诊断、选择最佳治疗方案。方法 收集该院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月门诊及住院确诊为 BCR/ABL 阴性 MPNs 患者, 采用等位基因特异性聚合酶链反应技术检测各组患者 JAK2V617F 突变, 根据情况给予羟基脲和(或)干扰素治疗, 定期进行门诊随访。结果 90 例 MPNs 患者中 JAK2V617F 突变阳性率为 63.3%, 其中真性红细胞增多症(PV)82.9%、原发性血小板增多症(ET)45.2%、原发性骨髓纤维化(PMF)50.0%、骨髓增殖性肿瘤不能分类(MPN-U)66.7%; PV、ET 两组患者 JAK2V617F 突变阳性率的差异有统计学意义($P<0.05$); JAK2V617F 突变阳性的 PV 患者的白细胞、血红蛋白、红细胞计数及并发症的发生率较阴性者高, 差异有统计学意义($P<0.05$), JAK2V617F 突变阳性的 ET 患者白细胞计数及并发症的发生率较阴性者更高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 合并并发症的 MPNs 患者与无并发症的 MPNs 患者相比具有更高的白细胞计数, 差异有统计学意义($P<0.05$); 羟基脲对 MPNs 患者 JAK2V617F 突变阳性者的治疗有效率更高, 羟基脲联合干扰素组的有效率高于单用羟基脲组及单用干扰素组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 不同 MPNs 亚型的 JAK2V617F 突变发生率存在差异; MPNs 患者中 JAK2V617F 突变与疾病的各项临床特征密切相关; JAK2V617F 突变阳性 MPNs 患者对羟基脲治疗敏感性更高, 且羟基脲联合干扰素治疗效果优于单用羟基脲或干扰素。

关键词:骨髓增殖性肿瘤; JAK2V617F; 基因突变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)16-2246-04

Relationship between JAK2V617F mutations with clinical features in patients with myeloproliferative neoplasms^{*}

HAN Yanqiu, LIU Xiaoyan

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010059, China)

Abstract: Objective To study expression of JAK2V617F in patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and to explore the correlation between JAK2V617F mutations with clinical features in patients with MPNs so as to provide best treatment options for clinical diagnosis. **Methods** A total of 90 patients who were diagnosed of MPNs for BCR/ABL (—) from January 2010 to December 2014 in the hospital were collected. By allele-specific polymerase chain reaction, JAK2V617F gene mutations were detected. The patients were given the treatment of hydroxyurea, interferon and hydroxyurea combined with interferon, the effect were compared between the three groups. **Results** The positive rate of mutations in 90 cases with MPNs was 63.3%, which in polycythemia vera (PV) patients, essential thrombocythemia (ET) patients, the primary bone marrow fibrosis (PMF) patients and patients with MPN-U were 82.9%, 45.2%, 50.0% and 66.7%, respectively. The difference between PV and ET group was statistically significant ($P<0.05$). White blood cell count (WBC), hemoglobin (Hb), red blood cell count (RBC) and the incidence of complications of PV patients with the JAK2V617F mutation were significantly higher than that of PV patients without JAK2V617F mutation ($P<0.05$). WBC and the incidence of complications of the ET patients with JAK2V617F mutation were significantly higher than that of ET patients without JAK2V617F mutation ($P<0.05$). WBC of MPNs patients with complications were significantly higher than that of MPNs patients without complications ($P<0.05$). The effective rate of MPNs patients with JAK2V617F mutation who accepted hydroxyurea treatment was significantly higher than that of patients accepted the treatment of interferon ($P<0.05$). And the effective rate of patients who received the treatment of hydroxyurea combination with interferon was significantly higher than the hydroxyurea or the interferon singly ($P<0.05$). **Conclusion** The JAK2V617F mutation rates in subtypes of MPNs are different. JAK2V617F mutation in MPNs patients is closely related to the clinical features. And patients of MPNs with JAK2V617F mutation are more sensitive to hydroxyurea treatment, and combined use of interferon and hydroxyurea treatment has better effect than use of hydroxyurea or interferon alone.

Key words: myeloproliferative neoplasms; the JAK2V617F; gene mutation

骨髓增殖性肿瘤(MPNs)是一组恶性骨髓增殖性疾病, 主要包括: 真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)等。2005 年 Baxter 等^[1]最先发现 PV、ET 及 PMF 患者存在 JAK2V617F 突变, 其后众多学者也

^{*} 基金项目: 2013 年内蒙古自治区科技计划项目(20130402)。

作者简介: 韩艳秋, 女, 主任医师, 主要从事临床血液学与诊断学的研究。

相继发现并证实 MPNs 患者中存在高频获得性 JAK2V617F 特异性表达^[2]。目前,该结论已得到广泛认可,WHO 也已将该突变的检测作为 MPNs 的主要诊断标准之一,同时为 MPNs 的治疗策略的探索带来革命性进展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2012 年 12 月内蒙古医科大学附属医院门诊及住院患者中临床诊断为 BCR/ABL 阴性 MPNs 患者 90 例。所有患者均经完善血常规、外周血及骨髓细胞形态学、组织化学、中性粒细胞碱性磷酸酶、BCR/ABL 融合基因检测、腹部彩超,部分行骨髓病理、染色体核型检测等确诊。

1.2 方法 抽取患者外周血 5 mL,乙二胺四乙酸抗凝,4℃ 保存,送检北京海思特临床检验公司进行 JAK2V617F 基因突变的定性检测。对所有患者(主要是 PV、ET)在初诊时根据情况给予羟基脲(Hu)和(或)干扰素(IFN-γ)治疗,必要时于初治时给予间断放血或联合使用阿司匹林,并每隔 2~4 周门诊随访,根据血常规结果调整药物剂量,随访期最长 48 个月,所有患者均给予适当的干预治疗,定期监测血常规,观察患者有无出血、血栓栓塞等并发症及药物不良反应。所有诊断参照 WHO 于 2008 年修订的 MPN 的分类与诊断标准。

1.3 统计学处理 所有数据统计均采用 SPSS13.0 软件进行分析。采用 χ^2 检验对 PV、ET、PMF、骨髓增殖性肿瘤不能分类(MPN-U)患者 JAK2V617F 突变阳性率、各组 JAK2V617F 突变与性别关系进行分析,JAK2V617F 突变与患者平均年龄关系分析用 t 检验,MPNs 各亚型间临床特征数据比较采用独立样本 t 检验,各组并发症发生率差异比较、各组患者不同治疗组间有效率差异比较均采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MPNs 患者 JAK2V617F 突变率与年龄的关系 90 例

MPN 患者中 JAK2V617F 突变阳性组平均年龄为(53.25±13.79)岁,JAK2V617F 突变阴性组平均年龄为(50.82±16.50)岁,两组患者年龄比较无统计学差异($P>0.05$),表明本研究中 JAK2V617F 突变与年龄无明确关系。

2.2 JAK2V617F 基因突变在 MPN 中的发生情况 90 例 MPNs 患者中 JAK2V617F 突变的阳性率为 63.3%,其中包括 PV 患者 82.9%,ET 患者 45.2%和 PMF 患者 50.0%,MPN-U 患者 66.7%。PV、ET 两者 JAK2V617F 突变阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$);其余各型之间比较患者 JAK2V617F 的突变发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 MPNs 各亚型患者 JAK2V617F 突变情况比较[n(%)]			
疾病类型	n	JAK2V617F 阳性	JAK2V617F 阴性
PV	41	34(82.9)	7(17.1)
ET	42	7(17.1)*	23(54.8)
PMF	4	2(50.0)*#	2(50.0)
MPN-U	3	2(66.7)*#	1(33.3)

注:与 PV 组患者比较,* $P<0.05$;与 ET 组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 MPNs 患者男女比例分布情况 90 例 BCR/ABL 阴性 MPNs 中,PV、PMF 患者男性分别占 73.2%和 75.0%,而 ET、MPN-U 中女性分别为 73.8%和 66.7%,表明 PV、PMF 男性患者多见,而 ET、MPN-U 女性患者多见,但鉴于本研究中 PMF 及 MPN-U 患者例数较少,故其性别比例有待进一步研究;MPNs 中男女性患者 JAK2V617F 的突变率差异无统计学意($P>0.05$)。

表 2 PV 和 ET 患者不同 JAK2V617F 突变情况下的临床特征比较						
临床特征	PV		P	ET		P
	JAKV617F 阳性	JAKV617F 阴性		JAKV617F 阳性	JAKV617F 阴性	
WBC($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	13.81±4.59	8.06±2.25	0.003	12.71±6.77	9.13±3.03	0.028
HB($\bar{x}\pm s,g/L$)	209.47±19.21	188.57±15.37	0.010	142.84±22.34	131.13±31.11	0.177
RBC($\bar{x}\pm s,\times 10^{12}/L$)	7.51±1.07	6.60±1.05	0.044	4.69±0.91	4.53±1.05	0.620
HCT($\bar{x}\pm s,\%$)	61.43±6.42	56.26±5.82	0.056	42.70±6.26	40.14±8.67	0.289
MCHC($\bar{x}\pm s,g/L$)	334.79±19.27	338.57±24.28	0.654	334.16±12.89	326.61±14.84	0.089
PLT($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	327.76±158.52	261.00±114.14	0.298	824.74±398.37	937.91±414.20	0.375
并发症[n(%)]	21(95.5)	1(4.5)	0.022	12(70.6)	5(29.4)	0.006

2.4 不同 JAK2V617F 突变情况下患者临床特征比较 比较分析 PV 与 ET 患者的临床特征与 JAK2V617F 突变的分析,PMF 及 MPN-U 组因患者例数较少,结果不具有普遍性,故在此不作统计学分析。结果显示,PV 患者突变阳性者的白细胞计数(WBC)、血红蛋白计数(HB)、红细胞计数(RBC)及并发症的发生率较阴性者高,差异均有统计学意义($P<0.05$);ET 患者突变阳性者的 WBC 及并发症的发生率较阴性者高,差异均有统计学意义($P<0.05$);同时比较 MPNs 患者中肝脾肿大、出血、血栓栓塞等并发症与患者外周血中 WBC 的相关性得出,有并发症的 MPN 患者外周围 WBC $[(16.02\pm 9.33)\times 10^9/L]$ 明显高于无并发症者 $[(9.71\pm 4.30)\times 10^9/L]$,差异有统计

学意义($P=0.0006$),见表 2。

表 3 MPNs 患者接受不同治疗的疗效比较[n(%)]		
治疗方法	疗效	
	有效	无效
Hu	30(46.2)	35(53.8)
IFN-	4(30.8)	9(69.2)
Hu+IFN-	5(100.0)*#	0(0.0)

注:与单组采用 IFN- 比较,* $P<0.05$;与单独采用 Hu 比较,# $P<0.05$ 。

2.5 JAK2V617F 突变与患者对不同治疗的疗效的相关性分析 对 MPNs 组接受 3 种不同的治疗方案的有效率进行比较,结果显示,单独使用 Hu 与 IFN- 两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$),而羟基脲联合干扰素优于单用羟基脲或干扰素,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

3 讨 论

MPNs 是一类在造血干细胞水平突变导致的肿瘤增生性疾病。在骨髓细胞普遍增生的基础上有一系或多系细胞增生较为突出,以持续不断的过度增殖和外周血中成熟细胞数量增多为特征^[3-4]。MPNs 具有共同的干细胞起源的克隆型遗传特征,临床出现不同表型是突变影响的蛋白、酪氨酸激酶及相关分子的不同构型和异常的信号转导造成的。有研究发现 JAK2V617F 突变与表观遗传调控密切相关。近年有报道 MPN 患者具有特异性的分子遗传学异常即 JAK2-V617F 突变^[5],是 BCR/ABL 阴性 MPN 的主要分子致病机制和诊断标志。JAK2 是酪氨酸蛋白激酶的一种,可以影响基因的转录调节。JAK2V617F 基因突变是一种发生在造血干、祖细胞水平上的获得性体细胞突变^[6-7],携带此突变的造血干、祖细胞获得不同细胞系的生存优势,继而进一步分化发育,表现为不同亚型,可以通过外周血检测该突变的存在。

内蒙古地区由于地处高原以及特殊的地域性生活习惯和饮食习惯,MPNs 患者逐年增加。目前关于内蒙古地区的相关研究较少,因此本研究拟对 90 例 MPNs 患者进行 JAK2V617F 突变检测,分析在内蒙古地区人群中 JAK2V617F 发生突变是否具有地域特点,并依照治疗标准予以救治。初步探讨并建立在高原地区治疗 MPNs 的诊疗方法及可行性。通过研究发总体阳性率为 63.3%,其中 PV 患者阳性率为 82.9%,ET 患者为 45.2%,PMF 患者为 50.0%和 MPN-U 患者 66.7%,和国内外的研究基本一致,但突变率相对偏高,可能与内蒙古地区地处高原,人群中血液黏稠度相对增高有关,有待进一步深入研究分析。

本研究中,PV 突变阳性者的 WBC、HB、WBC 及并发症的发生率较阴性者高,均差异有统计学意义 ($P<0.05$),而对于 PLT,虽然突变阳性者也较阴性者高,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);ET 患者突变阳性的 WBC 及并发症的发生率较阴性高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),而阴性者 PLT 较阳性者高,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。同时,在资料统计过程中发现,一部分确诊为 MPNs 的患者血细胞数虽未达到诊断标准(PV 患者中男性 $Hb<185\text{ g/L}$ 或女性 $Hb<165\text{ g/L}$,ET 患者血小板数 $<450\times 10^9/L$),但 JAK2V617F 突变阳性,与国内相关研究相符,进一步证实了 JAK2V617F 突变在早期 MPNs 中的诊断价值^[8]。

有研究认为 ET 患者中 JAK2V617F 突变阳性患者血栓发生率较突变阴性者更高,并且 JAK2V617 突变阳性患者对 Hu 治疗的有效率更高,也提示 JAK2V617F 突变与血栓形成之间的相关可能为白细胞大量增殖导致的间接效应^[7-9]。有报道称 JAK2V617F 突变阳性患者与阴性者相比出血、血栓栓塞等并发症发生率高,需用更多的细胞生长抑制剂治疗^[7]。最近研究发现,JAK2V617 突变除影响白细胞与血小板的相互作用外,还影响血清中的凝血因子水平,从而促使血栓形成^[10-12]。本研究对于 JAK2V617F 突变与治疗效果相关性的比较显示:MPNs 患者 Hu 对 JAK2V617F 突变阳性者的治疗有效率高于 IFN- ,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而单独采用 IFN- 治疗与 Hu 联合 IFN- 治疗两组间有效率比较差异无统计学意义 ($P>$

0.05),单独对 PV 或 ET 患者进行上述比较,差异无统计学意义,原因可能为样本含量太少而无法比较,或者与大部分患者对治疗方案的选择具有倾向性及随访依从性差有关。针对 MPNs 治疗的主要目标是减少血栓栓塞事件,并使转化为骨髓纤维化及急性白血病的风险最小化^[13]。已有报道证实 IFN 不但可诱导白血病细胞凋亡^[14],同时可以促进单克隆到多克隆转化,对骨髓增殖性肿瘤的治疗有一定的效果^[15]。

综上所述,内蒙古地区的 MPNs 患者的 JAK2V617F 基因突变具有一定的地域特点,突变发生率相对较高但无统计学差异。通过检测 JAK2V617F 基因突变能够尽早明确诊断,并可根据其突变类型评估疾病的并发症、预后及选择合理的治疗方案。另外,因地域原因内蒙古地区 MPN 患者主要采用口服药物进行治疗,Hu 联合 IFN- 治疗有助于 MPNs 病情的控制。此外,深入研究 MPNs 中 JAK2V617F 突变的作用机制并结合地域特色将更有助于特定靶向药物的研发^[16],MPNs 患者的治疗将进入一个全新的时代。

参考文献

- [1] Baxter EJ, Scott LM, Campbel PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders[J]. Lancet, 2005, 365(10): 1054-1061.
- [2] Xia J, Lu MZ, Jiang YQ, et al. JAK2V617F, MPLW515L and JAK2 Exon 12 Mutations in Chinese Patients with Primary Myelofibrosis[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24 (1): 72-76.
- [3] James C, Ugo V, Lecouedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera[J]. Nature, 2005, 434(11): 1144-1148.
- [4] Vardiman J W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 16-20.
- [5] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders [J]. N Engl J Med, 2005, 352(17): 1779-1790.
- [6] 李欣,冉学红. JAK2 基因突变对早期骨髓增殖性肿瘤的诊治意义[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(8): 1136-1137.
- [7] Carobbio A, Finazzi G, Guerin IV, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and JAK2 mutation status[J]. Blood, 2007, 6(23): 2310-2313.
- [8] Passamonti F, Rumi E. Clinical relevance of JAK2(V617F) mutant allele burden[J]. Haematologica, 2009, 94(1): 7-10.
- [9] Chen YX, Li Y, Zhang LY, et al. JAK2V617F mutation and p-STAT5 protein expression in peripheral blood cells of patients with myeloproliferative neoplasm and their relations with clinical features[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2012, 20(13): 1398-1404.
- [10] Barosi G, Rosti V. Novel strategies for patients with chronic myeloproliferative disorders[J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16 (2): 129-134.
- [11] Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, et al. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications[J]. Blood Cells(下转第 2251 页)

但部分患者应用腹腔镜下子宫肌瘤阻断术后,仍有可能出现肌瘤复发,也存在术中出血量大等问题。近年来研究显示,子宫动脉阻断术联合子宫肌瘤剔除术能有效降低术中出血量,并通过阻断子宫血供达到避免肌瘤复发和抑制复发肌瘤生长速度的目的^[7]。吕秀宁等^[8]研究比较了腹腔镜下子宫动脉阻断联合子宫肌瘤剔除术和腹腔镜下子宫肌瘤剔除术的术中出血量、术后病率和子宫肌瘤复发情况,结果显示,前者术中出血量显著减少,术后病率和子宫肌瘤复发率均显著降低。然而,腹腔镜下子宫动脉阻断联合子宫肌瘤剔除术对于子宫和卵巢功能是否造成影响尚不明确。因此,本研究通过分析腹腔镜下子宫动脉阻断联合子宫肌瘤剔除术对子宫和卵巢血流的影响,初步探讨了其对子宫和卵巢的影响。

本研究以子宫和卵巢动脉 Vmax、Vmin、RI 和 PI 作为血流动力学指标。其中,Vmax 和 Vmin 反映子宫和卵巢供血量的大小,RI 反映血管内的血流阻力情况,PI 反映血管畅通情况^[9]。

本研究结果显示,与单纯行子宫肌瘤剔除术的患者相比,行腹腔镜下子宫血流阻断术联合子宫肌瘤剔除术的患者,手术后子宫动脉 Vmax、Vmin 显著降低,RI、PI 显著升高,提示经手术治疗后,子宫肌瘤的血供被切断,子宫动脉血流 Vmax 和 Vmin 随之降低。其次,腹腔镜下手术对机体的创伤较小,因此子宫动脉血供恢复更快。因此,行腹腔镜下子宫血流阻断术联合子宫肌瘤剔除术可明显改变子宫动脉血供,有利于避免手术对各器官造成的不良影响,加快患者身体恢复,缩短住院时间。

此外,本研究分析了手术治疗前后患者卵巢动脉血流变化情况。结果显示,两种手术方法对患者卵巢动脉血流动力学指标无明显影响,推测可能是由于卵巢血液供应的代偿来自卵巢血管网的侧支循环,而非卵巢动脉,因此腹腔镜下子宫血流阻断术和子宫肌瘤剔除术对卵巢功能可能无影响。

综上所述,与单纯行子宫肌瘤剔除术相比,联合采用腹腔镜下子宫血流阻断术和子宫肌瘤剔除术,对患者子宫血流动力学的影响更显著,且对卵巢无影响,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Ling Z,Liming Y. The impact of Xuefu Zhuyu decoction

(上接第 2248 页)

Mol Dis,2012,49(3):170-176.
[12] Heller PG,Lev PR,Salini JP,et al. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia:correlation with clinical features and analysis of STAT3 phosphorylation status[J]. Eur J Haematol,2006,77(3):210-216.
[13] Lengfelder E. Diagnosis and therapy of polycythemia vera in the era of JAK2[J]. Dtsch Med Wochenschr,2013,138(3):331-336.
[14] 黄云燕,夏焱,郭海霞. 干扰素 α 、5-AZA-CdR 对白血病细胞 HL-60 和 K562 的作用[J]. 中山大学学报:医学科学

on the expression of estrogen receptor and BCL-2 in hysteromyoma[J]. Antitum Pharm,2012,2(1):34-36.
[2] 朱金萍,吴丹. 经阴道与腹腔镜子宫肌瘤剔除术的对比分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(1):56-58.
[3] Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, et al. Single-incision laparoscopic surgery (SILS) *vs.* conventional multiport cholecystectomy: systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endos,2012,26(5):1205-1213.
[4] Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, et al. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results[J]. Fertil Steril, 2010,93(7):2368-2373.
[5] Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, et al. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports [J]. Human Reprod, 2012, 27(2): 427-435.
[6] Oishi H, Wada-hiraike O, Osuga Y, et al. Spontaneous cessation and recurrence of massive uterine bleeding can occur in uterine artery pseudoaneurysm after laparoscopically assisted myomectomy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013,39(2):598-602.
[7] Sinha R, Sundaram M, Mahajan C, et al. Laparoscopic myomectomy with uterine artery ligation: review article and comparative analysis [J]. J Gynecol Endosc Surg, 2011,2(1):3-10.
[8] 吕秀宁,张玲玲. 腹腔镜下子宫动脉阻断辅助子宫肌瘤剔除术临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(1): 84-86.
[9] 殷小燕,负艳丽,李淑秀,等. 腹腔镜子宫切除术对患者卵巢血流动力学及免疫功能的影响[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2015,12(1):96-98.

(收稿日期:2016-04-04 修回日期:2016-06-22)

版,2007,28(3):274-278.
[15] Kiladjian J, Chomienne C, Fenaux P, et al. Interferon alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms[J]. Leukemia,2008,22(11):1990-1998.
[16] Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis[J]. Blood, 2010, 6(11): 1131-1136.

(收稿日期:2016-02-04 修回日期:2016-04-13)