

血清 HA、TGF- β_1 对骨髓增殖性肿瘤患者骨髓纤维化程度的评估效能马大卫¹,郝菲¹,王洁¹,邓慧兰^{2△}

山东省青岛市胶州中心医院:1.内分泌血液营养科;2.呼吸内一科,山东青岛 266300

摘要:目的 探讨血清透明质酸(HA)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)对骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者骨髓纤维化(MF)程度的评估效能。方法 选取2022年3月至2023年3月在该院诊治的129例MPN患者作为研究组,并按照MF分级标准将其分为MF-0级组、MF-1/2级组和MF-3级组;另选取同期在该院体检健康的129例健康志愿者作为对照组。收集所有受试者的基线资料。采用放射免疫分析法检测所有受试者血清HA水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清TGF- β_1 水平。采用Pearson相关分析MPN患者血清HA、TGF- β_1 水平之间及其与血小板计数(PLT)的相关性。采用多因素Logistic回归分析影响MPN患者伴有MF-3级的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HA、TGF- β_1 对MPN患者伴有MF-3级的评估效能。结果 研究组PLT及血清HA、TGF- β_1 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。MPN患者中MF-0级组有33例、MF-1/2级组有51例、MF-3级组有45例。MF-3级组PLT及血清HA、TGF- β_1 水平明显高于MF-0级组和MF-1/2级组,且MF-1/2级组PLT及血清HA、TGF- β_1 水平明显高于MF-0级组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。Pearson相关分析结果显示,血清HA水平与血清TGF- β_1 水平呈正相关($P<0.001$),血清HA、TGF- β_1 水平均与PLT呈正相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,PLT及血清HA、TGF- β_1 水平升高均是MPN患者伴有MF-3级的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清HA、TGF- β_1 单独及联合评估MPN患者伴有MF-3级曲线下面积(AUC)分别为0.839、0.800、0.896,二者联合评估的AUC明显大于各指标单独评估的AUC($P<0.05$)。结论 MPN患者血清HA、TGF- β_1 水平显著升高,二者联合检测能够有效评估MPN患者MF程度。

关键词:骨髓增殖性肿瘤;骨髓纤维化;透明质酸;转化生长因子- β_1 ;诊断

中图法分类号:R733.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1025-06

Efficacy of serum HA and TGF- β_1 in assessing the degree of myelofibrosis in patients with myeloproliferative neoplasmsMA Dawei¹,HAO Fei¹,WANG Jie¹,DENG Huilan^{2△}

1. Department of Endocrinology, Hematology and Nutrition; 2. Department I of Respiratory Medicine, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong 266300, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of serum hyaluronic acid (HA) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in assessing the severity of myelofibrosis (MF) in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). **Methods** A total of 129 MPN patients treated in this hospital from March 2022 to March 2023 were selected as the study group, and they were categorized into MF-0 group, MF-1/2 group and MF-3 group based on the MF classification criteria. Additionally, 129 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as control group. Clinical data were collected for all subjects. Serum HA level was measured in all subjects by radioimmunoassay, while serum TGF- β_1 level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was performed to assess correlations between serum HA and TGF- β_1 levels in MPN patients, as well as their correlation with platelet count (PLT). Multivariate Logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing MPN patients with MF-3. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the diagnostic value of serum HA and TGF- β_1 for detecting MPN patients with MF-3. **Results** The PLT and serum HA, TGF- β_1 levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Among MPN patients, 33 cases belonged to the MF-0 group, 51 cases to the MF-1/2 group, and 45 cases to the MF-3 group. The PLT and serum HA, TGF- β_1 levels in the MF-3 group were obviously higher than those in the MF-0 group and MF-1/2 group, and PLT and serum HA, TGF- β_1 levels in the MF-1/2 group were prominently higher than those in

作者简介:马大卫,男,主治医师,主要从事血液病学方向的研究。△ 通信作者,E-mail:hlndd1@163.com。

引用格式:马大卫,郝菲,王洁,等.血清HA、TGF- β_1 对骨髓增殖性肿瘤患者骨髓纤维化程度的评估效能[J].检验医学与临床,2026,23(8):

the MF-0 group, with statistically significant differences ($P < 0.001$). Pearson correlation analysis results revealed that serum HA level was positively correlated with serum TGF- β_1 level ($P < 0.001$), and serum HA, TGF- β_1 levels were positively correlated with PLT ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results revealed that elevated PLT, serum HA and serum TGF- β_1 levels were all risk factors for MF-3 classification in MPN patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results revealed that the areas under the curves (AUCs) of serum HA, TGF- β_1 alone and in combination for assessing MPN patients with MF-3 were 0.839, 0.800 and 0.896 respectively, and the AUC of combined detection of both indicators was significantly larger than that of individual indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of HA and TGF- β_1 are significantly elevated in MPN patients, and combined detection of both indicators can effectively assess the degree of MF in MPN patients.

Key words: myeloproliferative neoplasm; myelofibrosis; hyaluronic acid; transforming growth factor- β_1 ; diagnosis

骨髓增殖性肿瘤(MPN)是一组起源于造血干细胞的克隆性恶性肿瘤,其特征为一种或多种髓系细胞的持续过度增殖,其临床表现多样,包括脾大、全身症状(疲劳、盗汗、发热),以及血栓形成及出血倾向,并且随着疾病的进展可能会出现骨髓纤维化(MF),进而引发贫血和进行性造血功能障碍^[1-2]。鉴于此,寻找一种简便、可靠的血液检测方法以评估MF程度显得尤为迫切,这对改善患者预后具有重要意义。透明质酸(HA)是细胞外基质代谢标志物,能够反映组织重塑活性^[3],转化生长因子- β (TGF- β)可直接驱动MF,进而激活成纤维细胞、促进胶原沉积^[4-6],二者协同可能覆盖纤维化“启动-进展”全过程。有研究结果显示,阻断骨髓间充质基质细胞中的TGF- β 信号传导可延缓MPN相关MF的发展^[7]。但目前关于HA和TGF- β 在MPN患者MF程度方面的研究较为少见,而血清HA和TGF- β 检测可避免骨髓活检的创伤性,更易被患者接受,适合动态监测。因此本研究旨在检测MPN患者血清HA、TGF- β_1 水平,分析其在MF评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年3月至2023年3月在本院诊治的129例MPN患者作为研究组。纳入标准:(1)符合MPN判定标准^[8];(2)临床资料齐全;(3)首次接受治疗。排除标:(1)合并其他恶性肿瘤病史;(2)合并其他纤维化疾病史;(3)患有其他可能影响本研究结果准确性的疾病;(4)伴精神疾病不能配合本研究。另选取同期在本院体检健康的129例健康志愿者作为对照组。所有研究对象均知晓本研究并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理审查委员会审核批准(审批号:2022-008)。

1.2 方法

1.2.1 血清HA、TGF- β_1 水平检测 采集MPN患者入组当日、健康志愿者体检当天清晨空腹静脉血5 mL,室温下静置30 min,以1 510×g离心(半径:10 cm)10 min,取上层血清,保存于-80℃冰箱中待检。采用放射免疫分析法检测血清HA水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清TGF- β_1 水平,TGF- β_1 ELISA试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,所有

步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集所有入组受试者的基线资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT),以及乳酸脱氢酶(LDH)、血红蛋白(Hb)、铁蛋白(SF)、维生素D、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Scr)水平。

1.2.3 MF分级 所有MPN患者均于初诊时、未接受治疗前接受骨髓活检,标本采集自髂后上棘或髂前上棘。活检标本用甲醛固定后,进行常规石蜡包埋,切片厚度为3~5 μm ,切片后进行Masson三色染色,用于评估骨髓细胞增殖和纤维化程度。根据2016年WHO的MF分级标准^[8],将其分为4个等级。(1)MF-0级:无纤维化或轻度纤维化,网状纤维染色显示正常的骨髓结构,无明显的胶原纤维沉积;(2)MF-1级:轻度纤维化,网状纤维染色显示轻度增加的网状纤维,但无明显的胶原纤维沉积;(3)MF-2级:中度纤维化,网状纤维染色显示明显的网状纤维增加,伴有轻度的胶原纤维沉积;(4)MF-3级:重度纤维化,Masson三色染色显示广泛的胶原纤维沉积,骨髓结构显著改变,伴有明显的纤维间隔形成。根据染色结果,将MPN患者分为MF-0级组、MF-1/2级组和MF-3级组。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据处理与统计分析。经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较采用SNK- q 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析MPN患者血清HA、TGF- β_1 水平之间及其与PLT的关系。采用多因素Logistic回归分析影响MPN患者伴有MF-3级的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清HA、TGF- β_1 对MPN患者伴有MF-3级的评估效能,曲线下面积(AUC)比较采用DeLong检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较 研究组 LDH、Hb 水平及 RBC、WBC、PLT 明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而 2 组其他基线资料比较, 差异均无

统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组血清 HA、TGF- β_1 水平比较 研究组血清 HA、TGF- β_1 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 2 组基线资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 n/n 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	LDH(U/L)	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)
对照组	129	46(29, 69)	68/61	22.25 \pm 2.12	184.21 \pm 24.89	152.31 \pm 10.31	4.15 \pm 0.44
研究组	129	45(32, 72)	65/64	22.78 \pm 2.41	311.46 \pm 33.91	229.11 \pm 19.28	4.65 \pm 0.38
$Z/\chi^2/t$		0.996	0.140	-1.875	-34.359	-39.897	-9.768
<i>P</i>		0.319	0.709	0.062	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	PLT($\times 10^9$ /L)	SF(ng/mL)	维生素 D(ng/mL)	ALB(g/dL)	TBIL(mg/dL)	Scr(mg/dL)
对照组	129	6.33 \pm 1.69	198.54 \pm 17.85	103.52 \pm 25.37	25.43 \pm 5.62	4.29 \pm 0.45	0.88 \pm 0.23	0.90 \pm 0.21
研究组	129	6.83 \pm 1.58	536.75 \pm 42.75	110.23 \pm 33.41	26.17 \pm 6.22	4.16 \pm 0.67	0.94 \pm 0.30	0.95 \pm 0.24
$Z/\chi^2/t$		-2.455	-82.918	-1.817	-1.003	1.829	-1.803	-1.781
<i>P</i>		0.014	<0.001	0.070	0.317	0.068	0.073	0.076

表 2 2 组血清 HA、TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	<i>n</i>	HA	TGF- β_1
对照组	129	41.35 \pm 4.58	31.12 \pm 4.15
研究组	129	203.12 \pm 31.65	65.56 \pm 9.76
<i>t</i>		-57.454	-36.882
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同 MF 分级患者血清 HA、TGF- β_1 水平比较 MPN 患者中 MF-0 级组有 33 例、MF-1/2 级组有 51 例、MF-3 级组有 45 例。MF-3 级组血清 HA、TGF- β_1 水平明显高于 MF-0 级组和 MF-1/2 级组, 且 MF-1/2 级组血清 HA、TGF- β_1 水平明显高于 MF-0 级组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

PLT 高于 MF-0 级组和 MF-1/2 级组, 且 MF-1/2 级组 PLT 高于 MF-0 级组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 但 3 组其他基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 不同 MF 分级患者血清 HA、TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	<i>n</i>	HA	TGF- β_1
MF-0 级组	33	159.62 \pm 11.25	53.78 \pm 6.12
MF-1/2 级组	51	201.80 \pm 14.33 [*]	64.12 \pm 6.25 [*]
MF-3 级组	45	236.52 \pm 17.21 ^{*#}	75.84 \pm 7.35 ^{*#}
<i>F</i>		259.683	107.578
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与 MF-0 级组比较, ^{*} $P < 0.001$; 与 MF-1/2 级组比较, [#] $P < 0.001$ 。

2.4 不同 MF 分级患者基线资料比较 MF-3 级组

表 4 不同 MF 分级患者基线资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 n/n 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	LDH(U/L)	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)
MF-0 级组	33	44(31, 70)	17/16	22.56 \pm 2.31	300.54 \pm 30.78	224.23 \pm 16.67	4.61 \pm 0.42
MF-1/2 级组	51	45(32, 71)	26/25	22.71 \pm 2.38	312.82 \pm 32.14	228.34 \pm 17.82	4.64 \pm 0.41
MF-3 级组	45	46(33, 73)	22/23	23.02 \pm 2.52	317.93 \pm 33.26	233.56 \pm 19.54	4.68 \pm 0.55
$H/\chi^2/F$		0.451	0.064	0.381	2.852	2.587	0.222
<i>P</i>		0.638	0.968	0.684	0.061	0.079	0.801

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	PLT($\times 10^9$ /L)	SF(ng/mL)	维生素 D(ng/mL)	ALB(g/dL)	TBIL(mg/dL)	Scr(mg/dL)
MF-0 级组	33	6.79 \pm 1.51	474.23 \pm 44.25	107.82 \pm 28.56	25.68 \pm 5.89	4.23 \pm 0.58	0.92 \pm 0.26	0.90 \pm 0.22
MF-1/2 级组	51	6.84 \pm 1.55	532.45 \pm 48.12 [*]	109.67 \pm 31.24	26.12 \pm 6.13	4.15 \pm 0.63	0.93 \pm 0.29	0.93 \pm 0.24
MF-3 级组	45	6.86 \pm 1.62	587.46 \pm 62.44 ^{*#}	112.63 \pm 34.78	26.59 \pm 6.42	4.12 \pm 0.71	0.97 \pm 0.30	0.98 \pm 0.26
$H/\chi^2/F$		0.020	44.219	0.230	0.210	0.285	0.357	1.105
<i>P</i>		0.981	<0.001	0.795	0.811	0.753	0.700	0.334

注: 与 MF-0 级组比较, ^{*} $P < 0.001$; 与 MF-1/2 级组比较, [#] $P < 0.001$ 。

2.5 MPN 患者血清 HA、TGF-β₁ 水平之间及其与 PLT 的相关性 Pearson 相关分析结果显示,MPN 患者血清 HA 水平与血清 TGF-β₁ 水平呈正相关 ($P < 0.001$),血清 HA、TGF-β₁ 水平均与 PLT 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 MPN 患者血清 HA、TGF-β₁ 水平之间及其与 PLT 的相关性

项目	HA		TGF-β ₁	
	r	P	r	P
PLT	0.496	<0.001	0.483	<0.001
HA	—	—	0.539	<0.001
TGF-β ₁	0.539	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 MF 分级的因素 以 MPN 患者 MF 分级为因变量(MF-3 级=1, MF-0~2 级=0),以 PLT、HA、TGF-β₁ 为自变量(均为连续变量,以原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PLT 及血清 HA、TGF-β₁ 水平升高

均是 MPN 患者伴有 MF-3 级的危险因素 ($P < 0.05$)。为进一步评估血清 HA、TGF-β₁ 单独成模的效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 HA、TGF-β₁ 的简化模型,结果显示,血清 HA、TGF-β₁ 水平升高仍是 MPN 患者伴有 MF-3 级的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 血清 HA、TGF-β₁ 对 MPN 患者伴有 MF-3 级的评估效能 根据多因素 Logistic 回归分析结果构建血清 HA、TGF-β₁ 联合评估 MPN 患者伴有 MF-3 级的模型: $\text{Logit}(P) = 1.314 \times X_{\text{HA}} + 1.136 \times X_{\text{TGF-}\beta_1} - 5.808$ 。以 MF 分级(MF-3 级=1, MF-0~2 级=0)为状态变量,以血清 HA、TGF-β₁ 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 HA、TGF-β₁ 单独及联合评估 MPN 患者伴有 MF-3 级 AUC 分别为 0.839、0.800、0.896,二者联合评估 MPN 患者 MF-3 级 AUC 明显大于各指标单独评估 ($Z_{\text{联合 vs. HA}} = 2.496$ 、 $Z_{\text{联合 vs. TGF-}\beta_1} = 2.624$, 均 $P < 0.05$)。见表 7。

表 6 多因素 Logistic 回归分析影响 MPN 患者 MF 分级的因素

因素	β	SE	Waldχ ²	OR	OR 的 95%CI	P
模型 1						
PLT	1.622	0.444	13.348	5.063	2.121~12.090	<0.001
HA	1.360	0.411	10.945	3.896	1.740~8.717	0.001
TGF-β ₁	1.472	0.421	12.225	4.358	1.910~9.946	<0.001
常数项	-12.065	1.731	48.563	—	—	<0.001
模型 2						
HA	1.314	0.376	12.213	3.721	1.781~7.775	<0.001
TGF-β ₁	1.136	0.345	10.840	3.114	1.584~6.123	<0.001
常数项	-5.808	0.885	43.044	—	—	<0.001

注:—表示无数据;模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 HA、TGF-β₁ 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析。

表 7 血清 HA、TGF-β₁ 单独及联合评估 MPN 患者伴有 MF-3 级的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳截断值
HA	0.839	0.779~0.899	<0.001	80.44	76.87	0.573	231.35 g/L
TGF-β ₁	0.800	0.732~0.869	<0.001	72.26	82.76	0.550	71.12 g/L
二者联合	0.896	0.848~0.944	<0.001	95.68	71.25	0.669	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

不同 MPN 亚型的纤维化特点存在显著差异,原发性 MF 主要由驱动突变协同表观遗传失调、恶性克隆-基质细胞互作和慢性炎症微环境共同介导,而真性红细胞增多症/原发性血小板增多症(ET)的纤维化程度较轻,主要由血细胞异常衍生的局部因子(如血小板衍生生长因子、活性氧)引起^[9]。TGF-β 和 HA 在 MPN 的纤维化过程中可能发挥重要作用,其作为生物标志物和治疗靶点的潜在价值得进一步研究^[10]。

因此,为了早期发现和预防 MPN 进展,需要依赖血清标志物的检测,以便进行针对性的干预,改善预后。

HA 具有高度生物相容性,可通过表面受体与间充质干细胞相互作用,促进软骨生成分化、血管形成和骨髓发育^[11-12]。此外,HA 还可通过参与单核细胞活化、白细胞与内皮细胞的黏附等介导巨噬细胞运动,有助于组织损伤的炎症反应^[13]。本研究中,MPN 患者血清 HA 水平显著高于体检健康者,而且血清 HA 水平在 MF-0 级组、MF-1/2 级组、MF-3 级组患

者血清中逐渐上升,与 FEI 等^[14] 研究结果相似。分析原因可能是 HA 可通过与细胞表面受体(如 CD44 等)的相互作用,促进间充质干细胞和成纤维细胞活化,进而增加细胞外基质的合成和沉积,促进细胞迁移和浸润;并通过调节免疫细胞(如巨噬细胞、树突细胞)功能,促进炎症反应和免疫细胞的活化,从而进一步加剧 MF^[11-14]。

纤维化过程与慢性炎症、代谢稳态和 TGF- β 信号传导密切相关^[15]。TGF- β 是参与早期胚胎发育、机体免疫、组织修复和成体稳态的重要因子,其过表达会导致代谢紊乱和功能障碍,促进上皮-间充质转化、细胞外基质沉积、癌症相关成纤维细胞形成,从而导致纤维化疾病和恶性肿瘤^[16-18]。本研究结果显示,MPN 患者血清 TGF- β_1 水平显著升高,且血清 TGF- β_1 水平在 MF-0 级组、MF-1/2 级组、MF-3 级组患者中依次上升,与 VARRICCHIO 等^[19] 研究结果一致。TGF- β_1 可能通过激活 Smad 依赖和非 Smad 依赖的信号通路,促进成纤维细胞和间充质干细胞的活化,增加胶原蛋白、纤维连接蛋白等基质成分的合成和沉积,从而促进 MF 和炎症参与 MPN 进展,加重病情^[20-22]。此外,TGF- β 还与机体炎症密切相关,可通过激活嗜酸性粒细胞,调控 Treg 和 Th17 细胞活性及分化,发挥促炎功能^[23],而炎症能促进骨髓的纤维化转化和细胞恶性克隆,抑制良性造血,从而促进 MPN 进展^[24]。

MPN 进展的临床指标包括 MF 的发展加重以及血细胞计数紊乱。本研究结果显示,PLT 在 MF-0 级组、MF-1/2 级组、MF-3 级组患者中依次升高,且 Pearson 相关分析结果表明血清 HA、TGF- β_1 水平之间及二者与 PLT 之间均呈正相关,说明 HA、TGF- β_1 与异常增加的 PLT 有关。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,PLT 升高及血清 HA、TGF- β_1 水平升高均是 MPN 患者伴有 MF-3 级的危险因素,提示临床上应及时检测这些指标的变化,防止病情恶化。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 HA、TGF- β_1 评估 MPN 患者伴有 MF-3 级的 AUC 分别为 0.839、0.800,二者联合评估的 AUC 为 0.896,明显大于各指标单独评估的 AUC ($P < 0.05$)。机制可能为:TGF- β_1 与其在骨髓间充质干细胞、成纤维细胞表面的受体(T β R II/T β R I)结合后,激活下游的 Smad 信号通路,进而直接上调 HA 合酶 2 的基因表达和活性,促进骨髓中的基质细胞大量合成并分泌 HA;而沉积在细胞外基质中的 HA 可以与潜伏相关肽相互作用,改变其构象,从而促进 TGF- β_1 从潜伏复合物中释放,转化为具有生物活性的形式,共同放大骨髓中的炎症与免疫反应^[25-27]。建议临床对血清 HA、TGF- β_1 水平升高的 MPN 患者,及时给予干预,抑制 MF 的进展。

综上所述,HA、TGF- β_1 水平在 MPN 患者血清

中明显升高,二者联合可高效评估 MPN 患者 MF 分级,这对于监控 MPN 患者的病情进展、实施长期病情跟踪以及辅助临床决策过程极为关键。但本研究也存在一些局限性,如纳入样本量的规模较小,且为单一中心研究,同时也未能针对不同 MPN 亚型进行分组,可能导致本研究结果存在偏移。为了提高研究结果的广泛性和可靠性,未来研究应当扩大样本量,在多个中心开展研究,并纳入其他病理参数和临床特征(如年龄、特异症状、血常规指标、影像学检查结果等),构建更全面的多模态诊断模型,以进一步优化对 MPN 患者 MF 程度的评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 马大卫:设计研究方案、实施研究过程、论文撰写、论文修改;郝菲、王洁:实施研究过程、分析试验数据、资料搜集整理;邓慧兰:提出研究思路、论文审阅。

参考文献

- [1] BAUMEISTER J, CHATAIN N, SOFIAS A M, et al. Progression of myeloproliferative neoplasms (MPN): diagnostic and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3551.
- [2] GENTHON A, KILLIAN M, MERTZ P, et al. Myelofibrosis: a review [J]. *Rev Med Interne*, 2021, 42(2): 101-109.
- [3] AWADALLA A, HAMAM E T, MOSTAFA S A, et al. Hepatoprotective effects of hyaluronic acid-preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells against liver toxicity via the inhibition of apoptosis and the Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *Cells*, 2023, 12(11): 1526.
- [4] DUNBAR A J, KIM D, LU M, et al. CXCL8/CXCR2 signaling mediates bone marrow fibrosis and is a therapeutic target in myelofibrosis [J]. *Blood*, 2023, 141(20): 2508-2519.
- [5] RAI S, GROCKOWIAK E, HANSEN N, et al. Inhibition of interleukin-1 β reduces myelofibrosis and osteosclerosis in mice with JAK2-V617F driven myeloproliferative neoplasm [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5346.
- [6] DENG Z Q, FAN T, XIAO C, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 61.
- [7] YAO J C, OETJEN K A, WANG T J, et al. TGF- β signaling in myeloproliferative neoplasms contributes to myelofibrosis without disrupting the hematopoietic niche [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e154092.
- [8] ARBER D A, 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.
- [9] VERMA T, PAPADANTONAKIS N, PEKER B D, et al. Molecular genetic profile of myelofibrosis; implications in the diagnosis, prognosis, and treatment advancements [J]. *Cancers*, 2024, 16(3): 514.
- [10] MASCARENHAS J, GLEITZ H F E, CHIFOTIDES H T, et al. Biological drivers of clinical phenotype in myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2023, 37(2): 255-264.
- [11] YAMAZAKI S, HIRAYAMA R, IKEDA Y, et al. Hyaluronic acid hydrogels support to generate integrated bone formation through endochondral ossification in vivo using mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0281345.
- [12] KIM J, SEKI E. Hyaluronan in liver fibrosis; basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(4): e0083.
- [13] CUI Z, LIAO J, CHEONG N, et al. The receptor for hyaluronan-mediated motility (CD168) promotes inflammation and fibrosis after acute lung injury[J]. *Matrix Biology*, 2019, 78/79: 255-271.
- [14] FEI C M, GUO J, ZHAO Y S, et al. Clinical significance of hyaluronan levels and its pro-osteogenic effect on mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 234.
- [15] ANTAR S A, ASHOUR N A, MARAWAN M E, et al. Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4004-4031.
- [16] PENG D D, FU M Y, WANG M N, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104.
- [17] LEE J H, MASSAGUÉ J. TGF- β in developmental and fibrogenic EMTs[J]. *Sem Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 136-145.
- [18] FRANGOIANNIS N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.
- [19] VARRICCHIO L, MOSOYAN G, ELGHAITY-BECKLEY S, et al. Thrombocytopenia in myelofibrosis is characterized by inflammatory megakaryocytes with reduced G6B expression [J]. *Blood*, 2025, 146(13): 1612-1624.
- [20] JUTZI J S, MULLALLY A. Two to tango! IL-13 and TGF- β drive myelofibrosis[J]. *Blood*, 2022, 140(26): 2767-2768.
- [21] LECOMTE S, DEVREUX J, DE STREEL G, et al. Therapeutic activity of GARP; TGF- β blockade in murine primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2023, 141(5): 490-502.
- [22] AOUN C, MASLAH N, GANESAN S, et al. JA-K2V617F-dependent down regulation of SHP-1 expression participates in the selection of myeloproliferative neoplasm cells in the presence of TGF- β [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(20): e70138-e70149.
- [23] ZHU C, WENG Q Y, GAO S W, et al. TGF- β signaling promotes eosinophil activation in inflammatory responses[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 637.
- [24] FISHER D A C, FOWLES J S, ZHOU A, et al. Inflammatory pathophysiology as a contributor to myeloproliferative neoplasms[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 683401.
- [25] SCHMIDT D, ENDRES C, HOEFFLIN R, et al. Oncogenic calreticulin induces immune escape by stimulating TGF β expression and regulatory T-cell expansion in the bone marrow microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(18): 2985-3003.
- [26] XU Z J. CRISPR/Cas9-mediated silencing of CD44; unveiling the role of hyaluronic acid-mediated interactions in cancer drug resistance [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(5): 2849-2876.
- [27] POL M, GAO H, FOX J M, et al. TGF β 1 and RGD cooperatively regulate SMAD2/3-mediated oncogenic effects in prostate cancer cells in bio-orthogonally constructed hydrogels[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(5): 3003-3018.

(收稿日期: 2025-01-09 修回日期: 2025-11-01)

(编辑: 李菲菲 陈秋莲)