

# 骨髓增殖性肿瘤中西医诊治研究进展

王金\*, 朱振宇, 白玉盛#

新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

## 摘要

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)是起源于造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病。经典的BCR-ABL阴性MPN包括真性红细胞增多症, 原发性血小板增多症, 原发性骨髓纤维化。大部分患者存在驱动基因突变, 遗传学改变与其发病机制尚未明确, 因此缺乏精准化治疗方案, 且目前西医治疗效果不理想, 不良反应多, 而中西医结合治疗效果优于单用现代医学治疗, 在缓解患者临床症状和减轻西医治疗不良反应方面存在一定优势。本文对近年来MPN的中西医病因病机及其治疗作一综述。

## 关键词

真性红细胞多症, 原发性血小板增多症, 原发性骨髓纤维化, 病因病机, 中西医结合治疗

# Advances in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Neoplasms with Traditional Chinese and Western Medicine

Jin Wang\*, Zhenyu Zhu, Yusheng Bai#

The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 7<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal hematologic malignancies, which are arisen from mutant hematopoietic stem. Classical BCR-ABL negative MPNs include polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Most patients have driver gene mutations, genetic change and its pathogenesis has not yet been clear, so the lack of precision treatment plan, and the current western medicine treatment effect is not ideal, has multiple adverse reactions. While the

\*第一作者。

#通讯作者。

combined Chinese and western medicine treatment effect is better than single modern medical treatment, and has certain advantages reducing in clinical symptoms and western medicine treatment adverse reactions of patients. This review summarizes the etiology and pathogenesis and treatment of MPN in Traditional Chinese and Western medicine in recent years.

## Keywords

Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, Primary Myelofibrosis, Pathogenesis, Traditional Chinese and Western Medicine Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)是一组克隆性造血干细胞疾病,表现为髓系(粒、红、巨核系)细胞一系或者多系过度增殖[1]。BCR-ABL 阴性的 MPNs 包括真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV),原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET),原发性骨髓纤维(primary myelofibrosis, PMF)。临床特征为外周血细胞增多、肝脾肿大、血栓形成、出血、进行性贫血、感染[2] [3]。血栓出血性并发症是影响 MPNs 发病率和死亡率的主要因素,三种疾病都有向急性髓细胞白血病转化的风险且大多预后不良[4]。

## 2. 西医发病机制

基因突变驱动突变细胞克隆性增殖同时诱导 MPN 表型。90%以上的 MPN 患者存在 JAK2V617、血小板生成素受体(MPL)及钙网蛋白(calreticulin, CALR)突变,其中 JAK2V617F 突变存在于:95%~100%的 PV、60%~70%的 ET 和 50%的 PMF [5]。CALR 突变存在于 20%至 25%的 MPN 患者[6]。低于 5%的 ET 患者和 5%~10% PMF 患者存在 MPL 突变[7]。JAK2、CALR、MPL 驱动基因突变致使 JAK-STAT 通路异常激活是 MPN 发病机制的重要途径[8]。

### 2.1. JAK-STAT 家族

JAKs 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2。JAKs 家族具有序列相似的 7 个结构域:JH1~JH7,按生物学功能分为:激酶区,即 JH1,具有典型的酪氨酸激酶结构域。假激酶区,即 JH2,具有双重作用,即较低的自动催化活性及调节磷酸化。SH2 区,即 JH3 和一半的 JH4。FERM 区,即一半的 JH4、JH5、JH6、JH7,SH2 区和 FERM 区为受体结合域[9]。

STATs 家族包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。STATs 家族包括 6 个结构域,氨基端结构域,可以促进 STAT 二聚体形成。卷曲螺旋结构域,是非活化的二聚位点,激活后允许 DNA 结合以及提供转录因子表面结合位点。DNA 结合结构域和 SH2 结构域,参与调控 STAT1。转录活化结构域,即激活因子调控转录。DNA 结合结构域,具有识别和结合靶基因调控的 DNA 序列。连接结构域,连接 DNA 结构 SH2 结构域,识别和协同活化的 JAK,使自身磷酸化后形成二聚体[10] [11]。

### 2.2. JAK-STAT 信号通路的激活

细胞因子与特定细胞表面受体结合后,可引起受体跨膜区分子聚和,致使与其相偶联 JAK 磷酸化后

活化,使受体胞内结构域的酪氨酸残基磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基含特定酪氨酸磷酸化结构域锚点,STAT 的 SH2 与其结合后磷酸化,从受体链解离形成二聚体,进入细胞核与特定基因片段结合而后进行基因转录和蛋白表达,促进细胞周期,细胞生长,抗凋亡[12]。

### 2.3. 非 JAK-STAT 信号通路

胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路异常活化参与 MPN 部分的原始细胞的生长、分化。

## 3. 西医治疗

MPN 的传统治疗常出现耐药或不耐受,不良反应多[13]。PV、ET 治疗以预防血栓和出血为主,PMF 治疗以改善骨髓造血功能,纠正贫血、出血,缓解脾大所致压迫症状为主。

### 3.1. 一般治疗

MPN 经典治疗以血小板抑制剂及减灭细胞治疗为主,主要包括羟基脲,阿那格雷,聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (pegylated interferon- $\alpha$ , INF- $\alpha$ )。PV 患者采取静脉放血维持红细胞压积小于 45%,联合低剂量阿司匹林治疗。ET 患者治疗以减灭细胞为主:羟基脲、INF- $\alpha$ ,对羟基脲不耐受或疗效差选用二线治疗阿那格雷。对于低危及中危-1 的 PMF 患者在治疗上采取对症治疗:糖皮质激素,雄激素,促红细胞生成素,沙利度胺,脾切除,脾区照射,以及羟基脲, JAK2 抑制剂治疗。对于中危-2 及高危的 PMF 患者评估后行异基因造血干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, all-HSCT)及 JAK2 抑制剂治疗。研究发现 INF- $\alpha$  治疗 JAK2V617F 阳性 MPN 患者能够降低基因突变比例,抑制骨髓纤维化进展[14] [15]。且 INF- $\alpha$  联合沙利度胺治疗后能够降低基因突变且提高患者临床缓解率和无疾病进展生存率[16]。all-HSCT 是唯一根治的方法,但移植难度大,死亡风险高。

### 3.2. 靶向治疗

JAK 抑制剂芦可替尼,是 JAK1 和 JAK2 选择性抑制剂,对 Tyk2 有中等的抑制性[12],在改善症状、缩小脾脏体积、延长生存期效果显著[17],但研究发现在治疗后出现剂量依赖性贫血、粒细胞数量减少,血小板数量减少[18]。此外发现在 JAK 抑制的情况下,活化的激酶 PDGFR $\alpha$  使 MEK/ERK 信号通路活化,使 JAK 抑制剂的临床疗效减弱[19]。端粒酶活性增加与血液肿瘤增殖密切相关[20],端粒酶抑制剂伊美司他是靶向端粒酶 RNA 的寡核苷酸药物,通过抑制端粒酶活性,负向调控细胞增殖[21] [22],但治疗后患者出现贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少[23]。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)参与了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活, mTOR 抑制剂能够使细胞周期停滞,促进细胞凋亡,莫司类药物现广泛应用于肿瘤疾病中,主要包括替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司[24]。JAK 和 mTOR 抑制剂在 JAK2V617F 阳性患者中联合应用具有协同抗增殖活性[25]。MDM2 靶向抑制肿瘤抑制因子 p53, Idasanutlin 是一种有效的小分子 MDM2 拮抗剂,可破坏 p53-MDM2 相互作用,使 JAK2V617F 等位基因负荷降低,但胃肠道毒性大[26]。

## 4. 中医认识

MPN 最初没有中医病名,根据其病程中的临床特征,属中医学“虚劳”、“积聚”、“血瘀”、“癥瘕”范畴。中医古籍有所记载,例如:《医学衷中参西录·医论》论血瘀治法中所述:“迨至瘀血渐积渐满,周身之血管皆为瘀血充塞,其回血管肤浅易见,遂呈紫色……浸至遍身皆是紫纹。”符合 MPN 血粘滞度增高,微循环障碍,皮肤黏膜紫红色的特征。《血证论·痞满》“又有积聚之证,或横亘心下,

或盘踞腹中，此非痰凝，即是裹血，通以化滞丸主之。”符合 MPN 肝脾肿大的特征。近十余年，BCR-ABL 阴性 MPN 被命名为血积或髓癥[27]。

## 5. 中医病因病机

中医病机可分为内因及外因，内因包括先天禀赋不足、饮食情志所伤、痰瘀阻滞、脏腑失调。外因包括外感六淫及疫疠之气。现医家提出了新的致病因素：显性遗传、遗传倾向(或基因突变)、自身免疫疾病及邪毒侵袭(病毒感染，物理及化学毒物等) [28]。周氏[29]认为 MPN 发病多为正气不足，邪实内生。正虚主要表现为脾肾气阴亏损，邪实主要表现在毒、瘀、痰三个方面，血瘀为主。戴氏[30]认为 MPN 病机为正气不足，外感邪毒致肝脾肾三脏受损，脾脏运化失司，聚湿生痰，肝肾精血藏泄失职致肝肾阴亏。痰湿裹挟邪毒久则化为瘀毒，瘀毒与气血搏结，气为血滞，气血胶葛，结为积聚。甚则邪毒深入骨髓，影响生血致精血亏耗。此外痰湿，瘀、毒久则化热，进一步耗伤阴液。故 MPN 病位在骨髓，病性为本虚标实，标实是以瘀血为主，并有热、毒、痰、湿。麻氏[31]认为 MPN 病机为气血有余之实证。以气滞、血瘀、痰凝邪实为主，耗伤正气所致气血阴阳虚损。胡氏[32]认为 MPN 的病理因素与虚、毒、瘀相关。正虚受邪，邪聚为毒，毒积成瘀，因虚致实；瘀毒损伤正气，因实致虚。杨氏[33]认为 MPN 多为肝热血实之实证，病机为气滞、血瘀、肝热。陈氏[34]认为 MPN 病程中痰饮、瘀血既是病理产物，也是病因，病机为血瘀气滞，血气有余。

## 6. 中医治疗

《血证论·瘀血》所述“凡系离经之血，与荣养周身之血已睽绝而不合……此血在身，不能加于好血，而反阻新血之化机，故凡血证总以去瘀为要。”故 MPN 治疗以化瘀为主。周氏[29]认为治疗以活血化瘀为主，或辅以清热泄火，一般不用补法，方以血府逐瘀汤。麻氏、戴氏[30] [31]认为治以活血祛瘀，方以膈下逐瘀汤联合青黄散为基础方。对于脾大患者提出缩脾治疗，腹中血瘀导致气机不畅，水液代谢失调，聚湿成痰，予以泽泻汤利水消饮，健脾制水。同时强调顾护脾胃，对于长时间服药的患者予以四君子汤合姜枣益气健脾，顾护胃气。杨氏[33]认为以祛瘀为要，提出清肝化瘀法，治疗以清肝、化瘀、理气、活血为主，清通之法贯穿疾病始终，辅以凉血、软坚散结，益气扶正。胡氏[32]认为治疗当予益气化瘀解毒之法。李氏[35]认为治疗予以疏肝理气活血之法。

## 7. 经典方剂及临床疗效

血府逐瘀汤出自清代王清任《医林改错》。由桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、生地、柴胡、枳实、牛膝、桔梗、甘草组成，即为桃红四物汤合四逆汤加桔梗、牛膝。具有“活血化瘀而不伤血，疏肝解郁而不伤气”的特点。杜红等采用随机对照试验观察羟基脲联合血府逐瘀汤治疗 ET，治疗 3 月后发现羟基脲联合血府逐瘀汤组外周血小板计数降低更显著，临床起效快，疾病持续缓解时间更长，用药更安全[36]。周霁祥教授从《景岳全书》、《世医得效方》、《奇效良方》等中医古籍中找到用青黛、雄黄组成的青黄散。青黛味咸性寒，入肝经，可清热解毒，凉血消斑，泻火定惊。雄黄味辛温，解毒杀虫，燥湿祛痰，截疟。周氏认为，青黄散解毒凉血、散癖消积。刘存采用随机对照试验探究羟基脲联合青黄散治疗 MPN，治疗 3 个月发现联合中药组较单纯西药组外周血小板计数降低更显著，且治疗前后 JAK2V617F 的突变负荷降低显著[37]。现青黄散药理机制通过网络药理学与分子对接技术，发现青黄散通过调控细胞凋亡、细胞增殖、DNA 转录等生物学过程治疗急性早幼粒细胞白血病[38]。伍振辉等在此基础上利用体外细胞实验及蛋白免疫印迹法(Western blot)采用随机数表法通路和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路发挥抗急性髓系白血病的活性[39]。

## 8. 小结

BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤病情进展缓慢, 三种疾病可以相互转化, 常见死亡原因为重要脏器血栓形成, 栓塞, 出血。晚期可向急性白血病、骨髓纤维化或骨髓衰竭转变。现阶段西药治疗不良反应多且治疗效果不理想, 西药治疗联合中医药治月后疗在减轻患者西药不良反应, 改善患者临床症状体征方面疗效甚好。中西医结合治疗为 MPN 患者带来更多的选择。

## 参考文献

- [1] Tremblay, D., Yacoub, A. and Hoffman, R. (2021) Overview of Myeloproliferative Neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **35**, 159-176. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.12.001>
- [2] Tefferi, A. (2021) Primary Myelofibrosis: 2021 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *American Journal of Hematology*, **96**, 145-162. <https://doi.org/10.1002/ajh.26050>
- [3] 许鑫, 等. BCR-ABL 融合基因阴性的骨髓增殖性肿瘤血栓形成相关因素及治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(18): 3634-3640.
- [4] 黄丽颖, 张磊. 骨髓增殖性肿瘤出血并发症的危险因素及防治措施[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(11): 798-803.
- [5] Stivala, S. and Meyer, S.C. (2021) Recent Advances in Molecular Diagnostics and Targeted Therapy of Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers*, **13**, Article No. 5035. <https://doi.org/10.3390/cancers13205035>
- [6] Rao, S. and Carlson, K. (2022) Mutant CALR's "Sweet Tooth". *Blood*, **140**, 1187-1189. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017448>
- [7] Sugimoto, Y., et al. (2021) MPL Exon 10 Mutations Other than Canonical MPL W515L/K Mutations Identified by In-House MPL Exon 10 Direct Sequencing in Essential Thrombocythemia. *International Journal of Hematology*, **113**, 618-621. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03134-6>
- [8] Greenfield, G., McMullin, M.F. and Mills, K. (2021) Molecular Pathogenesis of the Myeloproliferative Neoplasms. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
- [9] Raivola, J., Haikarainen, T. and Silvennoinen, O. (2019) Characterization of JAK1 Pseudokinase Domain in Cytokine Signaling. *Cancers*, **12**, Article No. 78. <https://doi.org/10.3390/cancers12010078>
- [10] Hu, X., et al. (2021) The JAK/STAT Signaling Pathway: From Bench to Clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- [11] Morris, R., et al. (2018) The Molecular Details of Cytokine Signaling via the JAK/STAT Pathway. *Protein Science*, **27**, 1984-2009. <https://doi.org/10.1002/pro.3519>
- [12] Marcuzzi, A., Rimondi, E., Melloni, E., Gonelli, A., Grasso, A.G., Barbi, E. and Maximova, N. (2022) New Applications of JAK/STAT Inhibitors in Pediatrics: Current Use of Ruxolitinib. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **15**, Article No. 374. <https://doi.org/10.3390/ph15030374>
- [13] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤的诊断与治疗新模式[J]. 循证医学, 2019, 19(2): 70-72.
- [14] 黄晓春, 秦丽娟, 梁晔, 等. 干扰素  $\alpha$  和羟基脲治疗 JAK2V617F 基因突变阳性骨髓增殖性肿瘤的临床分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(3): 93-96.
- [15] 向光朋, 杜晨霄, 张宇卉, 等. 干扰素- $\alpha$  治疗对骨髓增殖性肿瘤患者炎症因子及免疫细胞的影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(4): 301-306.
- [16] 王冬梅, 王洪芬, 李英华, 等. 干扰素  $\alpha$  联合沙利度胺治疗 JAK2V617F 基因突变阳性 Bcr/Abl 阴性骨髓增殖性肿瘤的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(12): 1446-1450.
- [17] 迟佳, 王京华. 芦可替尼治疗骨髓纤维化的研究进展[J]. 转化医学杂志, 2019, 10(4): 270-274.
- [18] 杨志瑞, 朱海燕. 芦可替尼治疗骨髓增殖性肿瘤安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 493-501.
- [19] Stivala, S., Codilupi, T., Brkic, S., Baerenwaldt, A., Ghosh, N., Hui, H.-S., et al. (2019) Targeting Compensatory MEK/ERK Activation Increases JAK Inhibitor Efficacy in Myeloproliferative Neoplasms. *The Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1596-1611. <https://doi.org/10.1172/JCI98785>
- [20] 尹晶晶, 唐倩, 谷佳礼, 等. 探究新型端粒酶抑制剂 Nilo 22 对白血病细胞的杀伤作用与机制[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1056-1064.
- [21] 严雯雯, 陶毅明. 端粒酶抑制剂的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(6): 96-97, 99.



- [22] 王庚, 田执梁. 骨髓增生异常综合征治疗药物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 433-438.
- [23] Baerlocher, G.M., Rusbuldt, J., Bussolari, J. and Huang, F. (2020) Myelosuppression in Patients Treated with the Telomerase Inhibitor Imetelstat Is Not Mediated through Activation of Toll-Like Receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6550. <https://doi.org/10.3390/ijms21186550>
- [24] 王翰林, 龙程, 黄夏梦, 等. mTOR 靶点莫司类药物在肿瘤中作用的进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2382-2388.
- [25] Tremblay, D. and Mascarenhas, J. (2021) Next Generation Therapeutics for the Treatment of Myelofibrosis. *Cells*, **10**, Article No. 1034. <https://doi.org/10.3390/cells10051034>
- [26] Mascarenhas, J., Passamonti, F., Burbury, K., El-Galaly, T.C., Gerdts, A., Gupta, V., *et al.* (2022) The MDM2 Antagonist Idasanutlin in Patients with Polycythemia Vera: Results from a Single-Arm Phase 2 Study. *Blood Advances*, **6**, 1162-1174. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006043>
- [27] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [28] 郎海燕, 刘雅峰, 高宠, 等. 血液肿瘤疾病中医理论创新与发展[J]. 现代中医临床, 2019, 26(3): 55-58.
- [29] 周庆兵, 胡晓梅. 周霭祥教授治疗恶性血液病经验简介[J]. 新中医, 2011, 43(4): 137-138.
- [30] 陶文慧, 孙玲玲, 王艳玲, 等. 戴娥教授运用活血祛瘀解毒法治疗骨髓增殖性肿瘤的经验总结[J]. 中医临床研究, 2020, 12(12): 90-91.
- [31] 王德秀, 麻柔, 唐旭东. 麻柔治疗骨髓增殖性肿瘤的临床经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1341-1344.
- [32] 朱世荣, 李雨蒙, 王明镜, 等. 胡晓梅中西医结合治疗骨髓增殖性肿瘤经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(11): 899-901.
- [33] 袁鹏英, 杨向东, 张蕾. 杨文华治疗骨髓增殖性疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(7): 897-898.
- [34] 王志远, 宋亚琳, 程志. 陈安民治疗骨髓增殖性疾病思路及验案[J]. 大医生, 2020, 5(3): 78-80.
- [35] 赖宗浪, 史雯, 马薇, 等. 李冬云运用理气活血法治疗骨髓增殖性肿瘤的临床经验[J]. 北京中医药杂志, 2014, 33(4): 263-266.
- [36] 杜红, 周建华. 血府逐瘀汤加减联合羟基脲治疗原发性血小板增多症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(30): 3381-3384.
- [37] 刘存. 青黄散联合羟基脲干预骨髓增殖性肿瘤的临床疗效观察及对 JAK2V617F 的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [38] 吴晓勇, 王云龙. 基于网络药理学探讨青黄散治疗急性早幼粒细胞白血病的机制[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(4): 32-36.
- [39] 伍振辉, 张欢, 吴欣平, 等. 基于网络药理学及体外实验探讨青黄散抗急性髓系白血病的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 179-189.