

[ 2 ] Takahashi K, Malinzak LE, Safwan M, et al. Emphysematous pyelonephritis in renal allograft related to antibody - mediated rejection; a case report and literature review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1):e13026. DOI:10.1111/tid.13026.

[ 3 ] Davies SJ, Dargan J, Sved P. Literature review and case of medically managed bilateral emphysematous pyelonephritis[J]. *Urol Case Rep*, 2018, 17:73-75. DOI:10.1016/j.eur.2018.01.018.

[ 4 ] Yap XH, Ng CJ, Hsu KH, et al. Predicting need for intensive care unit admission in adult emphysematous pyelonephritis patients at emergency departments: comparison of five scoring systems [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16618. DOI:10.1038/s41598-019-52989-7.

[ 5 ] Punatar C, Jadhav K, Kumar V, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio as a predictive factor for success of nephron-sparing procedures in patients with emphysematous pyelonephritis[J]. *Perm J*, 2019, 23:18-044. DOI:10.7812/TPP/18-044.

[ 6 ] Cavol GL, Finazzo F, Carollo C, et al. Emphysematous pyelonephritis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(6):1485-1487. DOI:10.4103/1319-2442.275499.

[ 7 ] Kamath SU, Patil B, Shelke U, et al. Comparing diabetic and nondiabetic emphysematous pyelonephritis and evaluating predictors of mortality [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(6):1266-1275. DOI:10.4103/1319-2442.275470.

[ 8 ] Mohamed AH, Mohamud HA. Emphysematous pyelonephritis caused by candida species; a case report and outcome of 1 year follow - up [J]. *Urol Case Rep*, 2020, 30:101113. DOI:10.1016/j.eur.2020.101113.

[ 9 ] Pathapati D, Shinkar PG, Kumar SA, et al. Asymptomatic emphysematous pyelonephritis-positron emission tomography computerized tomography aided diagnostic and therapeutic elucidation [J]. *Indian J Nucl Med*, 2017, 32(1):42-45. DOI:10.4103/0972-3919.198477.

[10] Jiménez-Castillo RA, Carrizales-Sepúlveda EF, Obeso-Fernández J, et al. Presence of air in the inferior vena cava: an uncommon radiologic presentation of emphysematous pyelonephritis [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(1):149-150. DOI:10.1007/s11739-019-02222-0.

[11] Zulfiqar M, Ubilla CV, Nicola R, et al. Imaging of renal infections and inflammatory disease [J]. *Radiol Clin North Am*, 2020, 58(5):909-923. DOI:10.1016/j.rcl.2020.05.004.

[12] Udare A, Abreu-Gomez J, Krishna S, et al. Imaging manifestations of acute and chronic renal infection that mimics malignancy: how to make the diagnosis using computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *Can Assoc Radiol J*, 2019, 70(4):424-433. DOI:10.1016/j.carj.2019.07.002.

[13] 张伯会. CT诊断急性气肿性肾盂肾炎一例 [J]. *中华放射学杂志*, 1998, 32(8):572-572. Zhang BH. CT diagnosis of acute emphysematous pyelonephritis: a case report [J]. *Chin J Radiol*, 1998, 32(8):572.

[14] Hinkamp CA, Keshvani N. Emphasising classification in emphysematous pyelonephritis [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230):1145. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30475-X.

[15] Elawdy MM, Osman Y, Abouelkheir RT, et al. Emphysematous pyelonephritis treatment strategies in correlation to the CT classification: have the current experience and prognosis changed? [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(10):1709-1713. DOI:10.1007/s11255-019-02220-3.

[16] Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, et al. Acute gas-producing bacterial renal infection; correlation between imaging findings and clinical outcome [J]. *Radiology*, 1996, 198(2):433-438. DOI:10.1148/radiology.198.2.8596845.

[17] Jain A, Manikandan R, Dorairajan LN, et al. Emphysematous pyelonephritis: does a standard management algorithm and a prognostic scoring model optimize patient outcomes? [J]. *Urol Ann*, 2019, 11(4):414-420. DOI:10.4103/UA.UA\_17\_19.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:张俊伟 校对:周薇)

• 短篇论著 •

### 以芦可替尼为基础方案治疗原发性骨髓纤维化临床观察

曹海武 赵晓红 柳萍 王智

南京医科大学附属无锡第二医院血液科,江苏 无锡 214002

通信作者:王智,Email:drwang1965@163.com



扫码阅读电子版

**【摘要】** 目的 观察以芦可替尼为基础方案治疗原发性骨髓纤维化(PMF)的效果及安全性。  
**方法** 回顾性分析2017年1月至2020年3月南京医科大学附属无锡第二医院应用芦可替尼治疗的13例PMF患者。13例患者中,2例为芦可替尼单药,11例为联合用药。观察疗效、不良反应及生存情况。  
**结果** 13例患者中临床改善11例(84.6%),疾病稳定2例(15.4%)。所有患者治疗后脾脏均缩小,骨髓增殖性肿瘤(MPN)总症状评分量表(MPN-10)评分下降。13例患者中,8例获得脾脏反应,9例获得症状反应。11例治疗前存在贫血患者中7例获得贫血反应。主要血液学不良反应为血细胞减少,均为I~II级,非血液学不良反应发生率较低,发生感染2例,无患者因药物相关不良反应而停药。  
**结论** 以芦可替尼为基础方案治疗PMF患者临床效果显著,安全性高,采用个体化治疗策略可使患者最大获益。

【关键词】 原发性骨髓纤维化； 芦可替尼； 药物治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20200426-00109

## Clinical observation of ruxolitinib-based therapy in treatment of primary myelofibrosis

Cao Haiwu, Zhao Xiaohong, Liu Ping, Wang Zhi

Department of Hematology, the Affiliated Wuxi No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

Corresponding author: Wang Zhi, Email: drwang1965@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20200426-00109

原发性骨髓纤维化(PMF)是一种骨髓增殖性肿瘤(MPN),临床表现为贫血、髓外造血、巨核细胞发育异常、骨髓纤维化以及由于异常细胞因子水平升高而导致的体质性症状<sup>[1]</sup>。芦可替尼是一种抑制JAK1和JAK2的酪氨酸激酶抑制剂,其被批准用于中、高危PMF和对羟基脲耐药或不耐受的PV患者的二线治疗。研究显示其能显著缩小PMF患者脾脏体积,明显改善体质性症状,提高PMF患者的总生存率<sup>[2]</sup>。小剂量沙利度胺、泼尼松及雄激素单独或联合治疗可以改善PMF相关的贫血或红细胞输注依赖,且三药联合疗效更具优势<sup>[3-5]</sup>。我们应用以芦可替尼为基础的方案治疗PMF患者13例,现对其疗效总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2020年3月在南京医科大学附属无锡第二医院血液科门诊或住院治疗的13例PMF患者资料,均符合2016年修订的世界卫生组织(WHO)诊断标准<sup>[6]</sup>。其中,男性8例,女性5例,年龄48~82岁,中位年龄71岁。所有患者美国东部肿瘤协作组体能状况(ECOG-PS)评分≤2分;骨髓纤维化(MF)分级采用欧洲共识指南标准<sup>[7]</sup>,MF-2级5例, MF-3级8例。初治患者采用国际预后积分系统(IPSS),复治患者采用动态国际预后积分系统(DIPSS)进行预后分组,其中9例高危,2例中危-2,2例中危-1;伴严重体质性症状1例,伴严重脾大(左肋缘下≥15 cm)1例。根据文献<sup>[8]</sup>进行细胞遗传学危险度分组,标危组12例,高危组1例。所有患者均行MPN相关基因突变检测,其中JAK2 V617F突变阳性10例, CALR突变阳性2例, JAK2、CALR和MPL三重阴性1例,未检测出MPLW515突变。所有患者均行MPN总症状评分量表(MPN-10)评分,其中≥44分3例, <44分10例。初治患者10例,曾使用羟基脲治疗1例,曾使用沙利度胺、雄激素等治疗1例,曾使用干扰素1例。治疗开始前的血细胞初始中位值:血红蛋白85 g/L(58~146 g/L),血小板计数 $91 \times 10^9 / L [(29 \sim 1126) \times 10^9 / L]$ ,白细胞计数 $12.4 \times 10^9 / L [(2.1 \sim 25.8) \times 10^9 / L]$ 。2例外周血原始细胞≥0.01。乳酸脱氢酶中位值587 U/L(299~1352 U/L)。所有患者均可触及脾大,中位值为左肋缘下10.6 cm(2.5~16.5 cm)。所有患者均通过B型超声计算脾脏体积,中位值为1280 cm<sup>3</sup>(234~2309 cm<sup>3</sup>)。

### 1.2 治疗方法

13例患者中,芦可替尼单药治疗2例,芦可替尼+沙利度

胺治疗3例,芦可替尼+泼尼松治疗2例,芦可替尼+沙利度胺+十一酸睾酮治疗3例,芦可替尼+沙利度胺+十一酸睾酮+泼尼松治疗3例。芦可替尼的起始给药剂量根据治疗前基线血小板计数确定。在治疗开始4周后,对于疗效不佳患者可增加5 mg,2次/d,或者根据药物不良反应进行减量。所有患者沙利度胺初始用量均为50 mg,每晚睡前口服。若可耐受,2周后加量至每晚100 mg。泼尼松的起始剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,4周后开始减量,逐渐减少到维持剂量5 mg 1次/d,至少给药3个月,如果没有观察到治疗效果,则停止给药。十一酸睾酮用量为40 mg,2次/d口服。使用沙利度胺患者常规给予阿司匹林肠溶片或氯吡格雷抗血小板预防血栓,用药期间每周监测血常规、肝肾功能。

### 1.3 疗效及不良反应评价标准

据骨髓纤维化研究和治疗国际工作组(IWG-MRT)和欧洲白血病网(ELN)2013年修订的MF疗效标准<sup>[9]</sup>,分为完全缓解、部分缓解、临床改善、贫血反应、脾脏反应、症状反应、疾病进展、疾病稳定、复发。采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第5版(CTCAE v5.0)评估治疗相关血液学和非血液学不良反应。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

13例患者中11例获得临床改善,2例患者虽治疗后脾脏缩小,MPN-10评分下降,但未达临床改善标准,评估为疾病稳定。13例患者治疗后脾脏均较治疗前缩小,缩小中位值为5.8 cm(1.2~12.5 cm),根据IWG-MRT和ELN疗效标准,8例获得脾脏反应。11例患者治疗前存在贫血,3例存在输血依赖,均采用了联合用药方案,治疗后7例获得贫血反应,其中1例为输血依赖患者。所有患者治疗后MPN-10评分均下降,下降中位值为18分(8~40分),9例下降超过50%,达到症状反应标准(表1)。1例JAK2、CALR和MPL三重阴性患者于治疗11个月时获得脾脏反应和症状反应,但23个月时疾病进展为急性髓系白血病(AML)。在基线检查时,10例JAK2 V617F阳性患者平均等位基因负荷为52%,治疗后6例可评价患者等位基因负荷均比基线水平有所下降,下降中位值为15%(7%~38%)。1例患者在治疗30个月后复查骨髓活组织检查,MF分级由治疗前的3级降为2级。

### 2.2 不良反应

主要血液学不良反应为血细胞减少,均为I~II级,包括

表1 13例以芦可替尼为基础方案治疗的原发性骨髓纤维化患者临床特征及疗效

| 例号 | 性别 | 年龄(岁) | 预后分组 | 既往治疗     | 乳酸脱氢酶(U/L) | 脾肋缘下长度(cm) | 外周血原始细胞≥0.01 | 基因突变       | 治疗方案             | 疗效   |      |      |
|----|----|-------|------|----------|------------|------------|--------------|------------|------------------|------|------|------|
|    |    |       |      |          |            |            |              |            |                  | 脾脏反应 | 贫血反应 | 症状反应 |
| 1  | 男  | 82    | 高危   | 无        | 536        | 10.9       | 否            | JAK2 V617F | Rux+Pred         | 无    | 无    | 无    |
| 2  | 男  | 48    | 中危-1 | 无        | 299        | 15.7       | 否            | CALR       | Rux              | 有    | -    | 有    |
| 3  | 男  | 76    | 高危   | 无        | 398        | 11.7       | 否            | JAK2 V617F | Rux+Thal         | 无    | 有    | 无    |
| 4  | 女  | 66    | 中危-2 | 无        | 1 352      | 9.1        | 否            | JAK2 V617F | Rux+TU+Thal+Pred | 有    | 有    | 有    |
| 5  | 女  | 71    | 高危   | 干扰素      | 587        | 9.8        | 是            | JAK2 V617F | Rux+TU+Thal+Pred | 有    | 有    | 有    |
| 6  | 男  | 81    | 中危-2 | 无        | 603        | 10.6       | 否            | CALR       | Rux+Thal         | 有    | 无    | 有    |
| 7  | 男  | 69    | 高危   | 沙利度胺、雄激素 | 454        | 5.7        | 否            | JAK2 V617F | Rux+TU+Thal      | 无    | 有    | 有    |
| 8  | 女  | 70    | 高危   | 无        | 984        | 12.0       | 否            | JAK2 V617F | Rux+TU+Thal+Pred | 有    | 有    | 有    |
| 9  | 男  | 54    | 中危-1 | 无        | 721        | 7.3        | 否            | JAK2 V617F | Rux              | 有    | -    | 有    |
| 10 | 女  | 77    | 高危   | 无        | 530        | 2.5        | 否            | JAK2 V617F | Rux+Thal         | -    | 无    | 无    |
| 11 | 女  | 75    | 高危   | 羟基脲      | 684        | 11.2       | 否            | JAK2 V617F | Rux+TU+Thal      | 无    | 有    | 无    |
| 12 | 男  | 71    | 高危   | 无        | 356        | 16.5       | 否            | JAK2 V618F | Rux+Pred         | 有    | 有    | 有    |
| 13 | 男  | 70    | 高危   | 无        | 941        | 8.5        | 是            | 未检出        | Rux+TU+Thal      | 有    | 无    | 有    |

注:Rux为芦可替尼;Pred为泼尼松;Thal为沙利度胺;TU为十一酸睾酮;-为不适用

血红蛋白下降2例(均为单独使用芦可替尼患者),血小板减少1例,中性粒细胞减少1例,淋巴细胞减少1例。所有患者无血栓栓塞事件,无出血事件。其他非血液学不良反应发生率较低,包括胆红素升高1例,氨基转移酶升高2例,其中1例达Ⅱ级,便秘2例,高血糖1例,水肿2例,周围神经病变1例,发生感染2例(1例诊断为大肠埃希菌败血症,1例为肺部感染),抗感染治疗后均好转。无患者因药物相关不良反应而停药。

### 2.3 随访结果

通过定期门诊复诊、微信、电话联系等方式进行随访,中位随访时间25个月(12~39个月)。生存12例,1例治疗29个月后确诊肺腺癌,6个月后死亡。

## 3 讨论

PMF是最具侵袭性的费城染色体阴性(Ph<sup>-</sup>)MPN。目前,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍是唯一有可能治愈PMF患者的方法;然而,由于存在较高移植相关的死亡率,其用于治疗PMF的最佳时机一直存在争议<sup>[10]</sup>。近年来已经证实Janus激酶1/2抑制剂芦可替尼能够改善中、高危PMF患者的长期生存<sup>[11]</sup>。COMFORT II试验结果显示,接受芦可替尼治疗的患者在12周内脾脏体积平均缩小29%,并且与最佳治疗组相比,死亡风险降低了33%<sup>[2]</sup>。我们观察到与其类似的结果,所有病例治疗后脾脏均有缩小,且8例患者获得脾脏反应。

作为JAK1/JAK2抑制剂,芦可替尼最常见的血液学不良反应是贫血和血小板减少,少数患者可因此导致治疗中止。鉴于此,近来不断有学者探索联合传统药物来改善芦可替尼单药治疗PMF的效果。徐泽锋等<sup>[12]</sup>报道芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗PMF可使单独应用芦可替尼时观察到的初始血液学不良反应明显减少,并可因血红蛋白或血小板水平的改善而增加反应,且联合用药并未增加非血液学不良反应,患者具有良好的耐受性。另一项回顾性临床对照

研究也观察到类似结果<sup>[13]</sup>,治疗前24周内,联合用药组(芦可替尼、沙利度胺、司坦唑醇和泼尼松)贫血反应和血小板计数增加 $\geq 50 \times 10^9 / L$ 的患者比例分别为45.7%和67.4%,而芦可替尼单药组分别为0和10.5%( $P < 0.001$ )。我们对治疗前存在贫血的患者均采用了联合方案治疗,7例获得贫血反应。目前鲜见研究比较芦可替尼联合沙利度胺、泼尼松、雄激素3种药物和联合其中1~2种之间的疗效差异。但Luo等<sup>[3]</sup>研究表明沙利度胺、泼尼松、达那唑三药联合方案治疗PMF相关贫血反应率似乎优于沙利度胺、泼尼松两药联合方案,贫血反应率分别为71%和46%。本研究中3例芦可替尼联合沙利度胺、十一酸睾酮、泼尼松患者均获得贫血反应,而8例联合其中1~2种患者中仅有4例获得贫血反应,提示芦可替尼联合多药方案更具治疗优势,可作为伴有血细胞减少的中高危PMF患者的优先选择方案。

最近的一项研究采用达那唑治疗PMF,结果显示,有输血依赖患者相对无输血需求患者贫血反应率更低,输血依赖者为18.5%,而无输血需求者可达43.5%<sup>[5]</sup>。本研究结果也显示类似趋势,3例存在输血依赖的患者仅有1例获得贫血反应。

国内外报道PMF患者中12%~35%存在CALR基因突变,其中80%以上为I、II型突变<sup>[14-15]</sup>。通常伴CALR基因突变PMF患者与JAK2 V617F阳性以及JAK2、CALR和MPL三重阴性PMF患者相比,发病年龄较轻,血红蛋白水平和血小板计数较高,血栓发生率较低,IPSS危险度较低<sup>[16]</sup>。文献<sup>[17]</sup>指出,CALR突变阳性PMF患者对芦可替尼的缩脾反应与JAK2 V617F阳性PMF相似,CALR突变状态不影响治疗结果。本研究中有1例伴CALR I型突变的PMF患者,IPSS分组为中危-1,但因伴有症状性脾大而采取芦可替尼单药治疗,6个月后获得脾脏反应和症状反应。JAK2、CALR和MPL三重阴性被视作PMF的高风险分子特征<sup>[18]</sup>。本研究1例三重阴性患者经芦可替尼治疗后曾获得脾脏反应和症状反应,但随后即发生白血病转

化,也提示了该种分子特征的不良预后。

本组患者中,血液学、非血液学不良反应发生率低且可控。国内有学者通过Meta分析研究发现,芦可替尼治疗组中出血事件发生率较对照组明显升高<sup>[19]</sup>。本研究中对含沙利度胺方案患者均给予口服抗血小板药物预防血栓,无出血事件发生。原因可能在于我们的治疗以联合方案为主,一定程度上改善了患者的血小板水平。

综上所述,以芦可替尼为基础方案治疗PMF效果显著,安全性高,患者耐受性良好,临床宜采用个体化治疗策略,在提高疗效的同时兼顾权衡相关药物的不良反应,使患者最大限度获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Gupta V, Wolleschak D, Hasselbalch H, et al. Safety and efficacy of the combination of sonidegib and ruxolitinib in myelofibrosis; a phase 1b/2 dose-finding study [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3063-3071. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001212.
- [ 2 ] Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT- II , a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1701-1707. DOI: 10.1038/leu.2016.148.
- [ 3 ] Luo X, Xu Z, Li B, et al. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1): 9. DOI: 10.1038/s41408-017-0029-4.
- [ 4 ] Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia [J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 1974-1984. DOI: 10.1002/encr.21827.
- [ 5 ] Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11): 1791-1796. DOI: 10.1007/s00277-015-2435-7.
- [ 6 ] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1057-1069. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.
- [ 7 ] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8): 1128-1132.
- [ 8 ] Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients [J]. *Leukemia*, 2011, 25(1): 82-88. DOI: 10.1038/leu.2010.234.
- [ 9 ] Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG - MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report [J]. *Blood*, 2013, 122(8): 1395-1398. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098.
- [ 10 ] Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, et al. The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case-based review [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 708-716. DOI: 10.1038/s41409-019-0683-1.
- [ 11 ] Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT- I and - II pooled analyses [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 156. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7.
- [ 12 ] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗骨髓纤维化的探索性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.005.  
Xu ZF, Qin TJ, Zhang HL, et al. Ruxolitinib combined with prednisone, thalidomide and danazol for treatment of myelofibrosis: a pilot study [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2019, 40(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.005.
- [ 13 ] Duan M, Zhou D. Improvement of the hematologic toxicities of ruxolitinib in patients with MPN-associated myelofibrosis using a combination of thalidomide, stanozolol and prednisone [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 516-520. DOI: 10.1080/16078454.2019.1631509.
- [ 14 ] Langabeer SE. Reduction in molecular diagnostics of myeloproliferative neoplasms during the COVID-19 pandemic [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(1): 27-28. DOI: 10.1007/s11845-020-02303-6.
- [ 15 ] 智峰, 包慎, 冶秀鹏, 等. 钙网蛋白基因突变的原发性血小板增多症二例并文献复习 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(2): 132-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.02.015.  
Zhi F, Bao S, Ye XP, et al. Essential thrombocytosis with calreticulin gene mutation: report of two cases and review of literature [J]. *Cancer Research and Clinic*, 2018, 30(2): 132-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.02.015.
- [ 16 ] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤患者的基因突变检测: 已进入临床时代? [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(7): 388-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.07.002.  
Xiao ZJ. Mutational profiling in patients with myeloproliferative neoplasms: ready for every-day use in the clinic? [J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2015, 24(7): 388-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.07.002.
- [ 17 ] Guglielmelli P, Rotunno G, Bogani C, et al. Ruxolitinib is an effective treatment for CALR-positive patients with myelofibrosis [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(6): 938-940. DOI: 10.1111/bjh.13644.
- [ 18 ] Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1472-1477. DOI: 10.1038/leu.2014.3.
- [ 19 ] 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. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.032.  
Yang ZR, Zhu HY. Safety and effectiveness of ruxolitinib for treatment of myeloproliferative neoplasm: a Meta-analysis [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2018, 26(2): 493-501. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.032.

(收稿日期:2020-04-26)

(本文编辑:张俊伟 校对:陈磊)