

骨髓增殖性肿瘤发病机制及诊疗的研究进展

高 健 高 辉 王婷婷 秦 岭 陈爱迪 王 洁

四川大学华西医院 四川 成都 610041

摘要: 基因突变在骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的发生发展中有着重要作用, 而近些年来大量的研究使人们对 MPN 的发生发展有了更深入的认识, 因此, 本文对 MPN 的发生发展及诊疗展开如下综述。

关键词: 基因突变; 信号通路; 骨髓增殖性肿瘤; 发病机制; 诊疗进展

引言:

骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 属于造血多能干细胞克隆性增殖性肿瘤, 表现为粒系、红系和 (或) 巨核系过度增生。根据目前临床 Bcr-abl 融合基因情况主要将 MPN 分为 Bcr-abl 阴性及 Bcr-abl 阳性 (慢性髓系白血病)。研究表明, 基因异常与 MPN 的发生、发展、诊断及预后密切相关。Janus 激酶 (JAK) 的探索是 MPN 分子发病机制的重要突破。随着 MPN 发病分子机制的进一步研究, 新型靶向制剂逐渐应用于临床, 为了能够更好地指导 MPN 的早期诊断及有效治疗, 本文就骨髓增殖性肿瘤发病机制及诊疗的研究进展作一综述。

1 发病机制

1.1 基因突变

1.1.1 JAK-STAT 信号传导通路

JAK 是一类非受体酪氨酸激酶家族, 多种细胞因子通过 JAK-STAT 途径进行胞内信号的转导, 最终促进或调节细胞的增殖。JAK-STAT 通路主要通过细胞因子与受体对应性结合并诱导受体分子的二聚化, 再与受体耦联的 JAK 激酶相互接近, 进行相互酪氨酸磷酸化作用, JAK 激酶进一步催化受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化修饰而活化, 活化的 TAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合, 调控基因的转录。进一步提示临床 MPN 的发病与 JAK-STAT 信号传导通路密切相关。

可分为 JAK2 基因突变、MPL 基因突变、CALR 基因突变、CBL 基因突变

1.1.2 DNA 甲基化相关基因突变

1.1.2.1 TET2 基因突变

TET2 蛋白是生物体内存在的一种 α -酮戊二酸和 Fe²⁺ 依赖的双加氧酶, 其可在连续氧化反应中进一步将 5hm C 依次转化为 5-甲酰基胞嘧啶和 5-羧基胞嘧啶。TET2 突变约占 MPN 的 12%, 是一种不直接出参与 JAK-STAT 信号通路的周期性体细胞基因突变。TET2 突变在 PV、ET、PMF、PV 转 MF、ET 转 MF 以及 PV/ET/PMF 转化的急性髓系白血病 (AML) 中的发生率分别为 16%、5%、17%、14%、14%、17%。

1.1.2.2 IDH1、IDH2 基因突变

IDH 基因主要分为 IDH1、IDH2 和 IDH3 三种, 其中 IDH1 定位与细胞质和过氧化物酶体中, 而 IDH2 和 IDH3 定位与线粒体中。IDH 基因作为三羧酸循环的关键酶, 其编码的蛋白可将异柠檬酸氧化形成草酰琥珀酸后再转

化为 α -酮戊二酸。IDH1、IDH2 基因突变最早发现于成人多形性胶质母细胞瘤患者中。

1.1.2.3 DNMT3A 基因突变

DNMT3A 主要编码 DNA 甲基转移酶 3A, 可催化 DNA 的甲基化过程。DNMT1 主要在 DNA 复制中维持 DNA 甲基化, 而 DNMT3A 及 3B 则主要改变甲基化形式, 导致造血细胞分化阻滞和增殖过度。研究发现 DNMT3A 基因突变可通过 DNA 低甲基化修饰而使 MTOR 活化增加, 进而上调细胞周期关键蛋白的表达, 促进造血细胞增殖, 进而诱导 MPN 的发生。

1.1.3 转录因子突变

1.1.3.1 EZH2 基因突变

EZH2 基因突变是一种甲基化的组蛋白甲基转移酶, 其基因位于 7q35-36, 是 DNA 转染与多梳抑制复合物 2 的一个关键调控因子, 而 EZH2 基因突变导致肿瘤抑制功能丢失, 进而诱导 MPN 的快速发展。EZH2 基因突变主要发生在 MPN 的后期, 该基因在 MPN 中突变率低, 仅 2%-3%。

1.1.3.2 IKZF1 基因突变

IKZF1 基因主要位于 7P12.2 染色体上, IKZF1 基因有 7 个外显子, 通过不同剪接产生 10 多种亚型。但该基因突变在 MPN 中比较罕见, 仅 19% 的有 MPN 转化的白血病。其突变机制可能与 JAK-STAT 信号通路活化有关。

1.2 炎症机制

MPN 中 IL-6、IL-8、IL-2R、HGF、VEGF 等炎症细胞因子和生长因子均存在异常表达, 而肿瘤与炎症之间可组成两种途径, 其一为增加癌症风险的炎症性疾病驱动的外源性途径, 其二为基因改变引起炎症微环境驱动

的内源性途径。两种途径均可激活 NF- κ B、信号转导和 STAT3 和缺氧诱导因子 1 α 等转录因子，进而改变炎症形成相关的炎症微环境。

2 诊断进展

2.1 分子诊断

WHO 最新版 MPN 分类显示，MPN 分为慢性中性粒细胞性白血病 (CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病-非特指型 (CEL-NOS)、PV、ET、MF、骨髓增殖性肿瘤不能分类型 (MPN-U)。

2.1.1 CNL 分子诊断

CNL 在 MPN 中较为少见，主要以骨髓和外周血成熟中性粒细胞克隆性增殖及肝脾肿大特征。CNL 发病率极低，目前文献已报道 200 余例，仅有约 150 例报道满足现在的诊断标准，且多为零散报告。且研究表明在进行 CNL 诊断时需进一步排除反应性中性粒细胞增生、BCR-ABL1p230 相关的中性粒细胞性慢性髓细胞性白血病 (CML-N)、骨髓增生异常综合征 (MDS)/MPN。

2.1.2 CEL-NOS 分子诊断

目前，对 CEL-NOS 的基因异常尚缺乏系统性研究，故临床对于 CEL-NOS 主要采取排他性诊断。而 CEL-NOS 具有嗜酸性粒细胞增多 (HE) 的特定背景，在 HE 背景下辅助进行 TET2、EZH2 等基因突变检查更利于 CEL-NOS 的诊断。

2.1.3 PV 分子诊断

PV 中的 JAK2 V617F 突变检出率在 46.7%~100%，提示 JAK2 V617F 突变检查在 PV 患者中存在较大差异，可能与检测方法、JAK2 的外显子罕见突变位点及未排除其他先天疾病有关。故在进行 PV 诊断时，除开 JAK2 基因检测外还需进一步排除先天性促红细胞生成素受体突变、氧调节相关基因 VHL 的先天性突变、高氧亲和血红蛋白病、高铁血红蛋白血症及 2, 3-双磷酸甘油酸变位酶缺乏症等。

2.1.4 ET 分子诊断

ET 是巨核系优势增生伴血小板计数增高 ($\geq 450 \times 109/L$) 的 MPN，需与可引起血小板增的反应性或克隆性疾病进行鉴别，尤其是纤维化前期 MF (pre-MF) 与隐性 PV。研究显示，多数 ET 由 JAK2、CALR 或 MPL 的体细胞突变所驱动，这些基因突变有助于 ET 的诊断。

2.1.5 MF 分子诊断

WHO 将 MF 分成两类，即 pre-MF 和明显的 MF (overt-MF)。MF 主要和继发性骨髓纤维化、与 ET、MDS/MPN-RS-T、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 等进行鉴别，而 pre-MF 与上述疾病的鉴别在临床较为多见。

3 治疗进展

目前，临床将缓解相关症状、改善生活质量作为 MPN 的短期治疗目标；而其长期治疗目标则为延长生存

期限，降低白血病转化风险。

3.1 JAK 抑制剂

3.1.1 芦可替尼

芦可替尼是 JAK1、2 抑制剂，其非 JAK 靶点为 TYK2, JAK3, 已被美国 FDA 批准用于 PV 二线和 MF 一线的治疗，但在治疗时需以患者血小板数值为基准进行药物剂量调整，对于有严重症状性脾大、体质性症状患者可首选芦可替尼，其二线选择可为羟基脲。

3.1.2 菲卓替尼

菲卓替尼是 JAK2 抑制剂，其非 JAK 靶点为 FLT3, 目前已获批 (FDA/EMA) 并授予“孤儿药”称呼，是国际公认的 MF 一线和二线治疗药物。但菲卓替尼治疗具有一定的致命性脑病风险，故使用菲卓替尼前、治疗期间以及根据临床需要，评估患者硫胺素 (维生素 B1) 的水平。若怀疑有脑病，应立即停止使用菲卓替尼并给予肠外补充维生素 B1。

3.1.3 莫洛替尼

莫洛替尼是 JAK1、2 抑制剂，其非 JAK 靶点为 JNK1, CDK2, AVCR1/ALK2, 是 MF 二线治疗药物。经实验证实作用于鼠 MPN 模型可使其白细胞数、血球密度、脾脏大小正常化，且恢复炎症细胞因子生理水平。

3.1.4 帕克替尼

帕克替尼是 JAK2 抑制剂，其非 JAK 靶点为 FLT3, CSF1R, IRAK1, TNK1, 和 ROS1, 是 MF 二线治疗药物，且已获得 FDA 数据库批准。适用于治疗血小板计数低于 $50 \times 109/L$ 的中度或高危原发性或继发性骨髓纤维化的成人。而帕克替尼不抑制 JAK1, 因此可以避免抑制 JAK1 带来的潜在副作用。

3.1.5 杰克替尼

杰克替尼 JAK1、2 的抑制剂，是 MF 二线治疗药物。杰克替尼片是一种选择性激酶抑制剂，可抑制 STAT 磷酸化，从而抑制 STAT 调节的下游基因表达，为具有多个国家知识产权的创新型化学药物。

3.2 Non-JAK 抑制剂

3.2.1 AVID200

AVID200 是一项转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 亚型选择性和高效抑制剂，AVID200 被合理设计为对 TGF β 2 具有最低的活性，TGF β 2 是造血和正常心脏功能的启动子。且用 AVID200 治疗 MF 患者的细胞可以促进正常造血祖细胞的增殖，同时降低 MF 恶性祖细胞的比例。

3.2.2 Bomedemstat

Bomedemstat 是一项赖氨酸特异性去甲基酶 1 (Lysine-specific demethylase 1, LSD1) 抑制剂，被开发用于 ET、MF、PV 和其他潜在的适应症的临床治疗，其通过抑制 LSD1, 进而抑制巨核细胞的过度激活，降

低在内的生长因子的异常分泌引起的骨髓纤维化, 和由 IL-8 等炎性细胞因子引起的发烧、疲劳等症状。

3.2.3 Imetelstat

Imetelstat 属于端粒酶抑制剂, MPN 患者中端粒酶活性增高, 故临床将抑制中端粒酶活性作为治疗的新方向。而端粒酶抑制剂对 ET、MF 患者的疗效较为突出。由于端粒酶抑制剂 Imetelstat 在 MPN 患者中的突出疗效, 且作用机制与 JAK2 抑制剂不同, 可能成为对 JAK2 抑制剂或传统药物耐药或不耐受患者的治疗选择。

3.2.4 Navtemadlin

鼠双微基因 (murine double minute, MDM2) / TP53 通路是肿瘤发生发展的重要通路, MDM2 是 p53 的关键负调节因子, 可以介导 p53 的降解, MDM2 抑制剂可以阻断 p53 的降解而恢复 p53 蛋白的功能。Navtemadlin 是 MDM2 强效和选择性小分子口服抑制剂, 在 MF 治疗中单药或者与去甲基化药物联合治疗。

3.2.5 塞利尼索

塞利尼索是 XP01 抑制剂, 也是全球首款且唯一一款被美国 FDA 批准的口服型选择性核输出抑制剂化合物。塞利尼索促使肿瘤抑制蛋白和其他生长调节蛋白的核内滞留和活化, 并下调细胞浆内多种致癌蛋白水平, 诱导肿瘤细胞凋亡, 而正常细胞不受影响。

3.3 其他药物治疗

3.3.1 阿司匹林

可用于红细胞比容 >0.45 的 PV 患者, 能一定程度上减少血管事件, 降低出血风险。但阿司匹林对低危 ET 患者确切药效。

3.3.2 羟基脲

高危的 PV、ET 患者的首选治疗药物, 而长效干扰素可以作为羟基脲的替代药物, 完全血液学缓解率为 76%, 并且能够降低 JAK2 突变负荷。研究显示对于不耐受羟基脲的患者, 可采用芦可替尼治疗。

3.3.3 阿那格雷

阿那格雷的作用机制可能是影响巨核细胞细胞周期后期 (有丝分裂后) 分化成熟, 使血小板生成减少。前期的临床试验显示, 阿那格雷的疗效不比羟基脲差。目前阿那格雷被用于不能耐受羟基脲的患者。

3.4 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是治愈 MF 的唯一方法, 其只适用于中危 -2 或高危的患者, 而其他的治疗主要是改善症状, 不能延长患者生存期。对于当以非干细胞移植治疗预后 <5 年的患者可考虑 allo-HSCT 治疗。

3.5 脾切除

对于有门脉高压、依赖输血的贫血、严重恶病质或药物难治的显著脾大伴有疼痛患者可进行脾切除。脾切除术后, 有 25%-58% 患者可以脱离输血依赖, 脾切除并不增加肝脏肿大和急性白血病转化的发生。而对于高危的细胞遗传学异常患者, 造血干细胞移植治疗更加合理。

3.6 放射疗法

血小板计数 $>50 \times 10^9/L$, 不适合外科手术的症状性脾大患者, 治疗后可能需要血小板输注或出现重要器官出现髓外造血、严重骨痛患者可进行放射治疗。而低剂量放疗是骨髓纤维化相关非肝脾内的髓外造血的治疗选择。

结 语:

MPN 是多种基因共同作用的结果, 并非是单次打击造成的。而随着随着现代分子生物学的进展, MPN 基因分子诊断与治疗逐渐适用于临床, 靶向药物也逐渐成为治疗 MPN 的主要药物。同时随着基因测序甚至单细胞基因测序技术将越来越广泛地应用, 为 MPN 的分子诊断提供了基础, 而面对目前诊疗难题, 临床学者也会逐一进行解决, 使 MPN 患者的疾病管理、并发症处理、预防及精准个体化治疗研发得到进一步改进。

参考文献:

- [1] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤的诊疗现状 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 268-271.
- [2] 宫跃敏, 李悦, 何广胜. 2022 年 WHO 骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常性 / 骨髓增殖性肿瘤诊断及分类 [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(1): 28-31.
- [3] 李科, 李征, 耿惠, 等. CD38 单克隆抗体治疗多发性骨髓瘤疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(21): 2661-2669.