DOI：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.007

· 综述 ·

骨髓增殖性肿瘤中克隆演化与再生修复障碍的关联性研究进展

张宇卉，赵芸汉，白洁*
天津医科大学第二医院血液科，天津 300211

摘要： 经典的 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤（MPN）是一组造血干细胞恶性增殖性疾病，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）。在过去的研究中发现，在 MPN 中存在三大驱动突变以及除驱动突变外的同样影响 MPN 疾病进展的伴随基因突变，本文旨在综述 MPN 疾病的克隆演化进程以及其对骨髓再生修复造成的影响。

关键词：骨髓增殖性肿瘤；克隆演化；再生修复；驱动突变；伴随基因突变
中图分类号：R733.7

Research progress on the association between clonal evolution and regenerative repair disorders in myeloproliferative neoplasms

ZHANG Yuhui, ZHAO Yunhan, BAI Jie*
Department of Hematology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: The classic BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasm (MPN) is a group of hematopoietic stem cell malignancies, including polycythemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET), and primary myelofibrosis (PMF). In previous studies, it was found that there are three major driver mutations in MPN, as well as accompanying gene mutations that also affect the progression of MPN diseases and are not driver mutations. This article aims to review the clonal evolution process of MPN diseases and its impact on bone marrow regeneration and repair.

Key words: Myeloproliferative neoplasms; Clonal evolution; Regeneration and repair; Driver mutations; Concomitant gene mutations

骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasm，MPN）是一种成熟髓系细胞异常增殖的恶性克隆性疾病，常常进展为骨髓纤维化（myelofibrosis，MF）和/或急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）。既往研究已经证实 MPN 患者中存在的 3 种驱动突变：Janus 激酶 2（Janus kinase 2，*JAK2*）^{V617F}在约 95% 的真性红细胞增多症（polycythemia vera，PV）患者以及约一半原发性血小板增多症（essential thrombocytosis，ET）、原发性骨髓纤维化（primary myelofibrosis，PMF）患者中发现，*CALR* 则存在于约 25% 的 ET、PMF 患者中，*MPL* 出现在约 5% 的 ET、PMF 患者中，同时，MPN 中

基金项目：国家自然科学基金项目（82400173）；细胞生态海河实验室项目（HH24KYZX0012）；天津市教委科研计划项目（2022ZD072、2022KJ253、2023KJ021、2024KJ204、2024KJ194）；天津市医学重点学科建设资助项目（TJYXZDXK-3-001A-3）
*通信作者
利益冲突：作者均声明无利益冲突
伦理批件：不需要
知情同意：不需要
引用本文：张宇卉，赵芸汉，白洁. 骨髓增殖性肿瘤中克隆演化与再生修复障碍的关联性研究进展[J]. 再生医学研究，2026，1（3）：215-224. doi：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.007.

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82400173); Cellular Ecology Haihe Laboratory Project (HH24KYZX0012); Scientific Research Program of Tianjin Municipal Education Commission (2022ZD072, 2022KJ253, 2023KJ021, 2024KJ204, 2024KJ194); Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-001A-3)
*Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Zhang YH, Zhao YH, Bai J. Research progress on the association between clonal evolution and regenerative repair disorders in myeloproliferative neoplasms[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(3): 215-224. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.007.

多种伴随基因突变直接或间接地影响疾病中干细胞的克隆进化。迄今为止,已经鉴定的与 MPN 相关的伴随基因突变主要包括:(1)JAK-信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路激活相关突变;(2)表观遗传调控因子突变;(3)剪接体相关基因突变;(4)肿瘤抑制因子和转录因子突变。本文对该病的分子基础以及其克隆进化的研究进展进行综述,深入解析 MPN 的克隆演化结局,同时探究其对骨髓微环境的影响以及对于再生修复的破坏。

1 JAK-STAT 通路激活相关突变克隆演化与再生修复的关联

JAK-STAT 作为三大驱动突变基因所直接影响的通路已经被广泛研究,JAK-STAT 信号通路已知可以被许多蛋白质配体激活,包括细胞因子、生长因子、干扰素(interferon, IFN)和肽激素[1],它调节广泛的细胞过程,是驱动癌症细胞凋亡、炎症、细胞转化、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移的主要内在途径[2]。JAK-STAT信号通路的激活而产生的恶性克隆会出现巨大的增殖优势,他们通过恶性增殖抑制正常造血干细胞的生存空间和功能,这种持续的强增殖信号迫使突变的造血干细胞不断分裂,长期来看会导致其端粒缩短和复制性衰老,最终耗竭其长期的自我更新能力[3];未磷酸化的STATs蛋白似乎在造血干细胞和祖细胞表观基因组的正常维持中也起着重要作用[4];同时 STATs 作为许多细胞因子、趋化因子及炎症介质上游调控蛋白,如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1β、巨噬细胞集落刺激因子、前列腺素和环氧合酶 2 等的上游调控蛋白,对于诱导和维持促进癌症的炎症环境至关重要[5]。JAK-STAT 信号的持续激活在驱动骨髓纤维化方面也有着重要作用,巨核细胞释放大量的炎症因子,如血小板源生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β(transforming growth factor β, TGF-β),这些因子驱动骨髓纤维化的发生,破坏了造血细胞的再生修复。

1.1 *JAK2*^{V617F} 突变

2005 年之前,BCR-ABL 阴性经典 MPN 的分子发病机制尚不清楚。2005 年,一项重大突破是在 *JAK2*^{exon14} 的核苷酸 1849 处发现了 G 到 T 体细胞突变,导致伪激酶结构域中密码子 617(*JAK2*^{V617F})处的缬氨酸被苯丙氨酸取代[6]。这种突变可以在大约 70% 的 MPN 中发现:95% 的 PV 和 50% ~60% 的 ET 和 PMF。由于有丝分裂重组的发生,*JAK2*^{V617F} 突变通常经历从杂合子到纯合子的转变,导致沿着 9 号染色体短臂上可变大小区域的杂合性拷贝中性丧失。*JAK2*^{V617F} 突变起源于多能造血祖细胞,存在于所有髓系细胞中,并且也可在淋巴细胞〔主要是 B 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞〕中检测到,在 T 细胞中则较为罕见且多见于疾病后期。此外,*JAK2*^{exon12} 突变也存在于 MPN 中,并且存在于大多数 *JAK2*^{V617F} 阴性的 PV 患者中[7]。它们通常与 ET 和 PMF 无关,但 *JAK2*^{exon12} 突变可以进展为继发性 MF。

在已知的 *JAK2*^{V617F} 下游效应子中,STAT5 转录因子在疾病发病机制中起着关键作用。先前的文献中也对 STAT5 的转录靶标进行了研究,这些靶标一旦失调便会促进骨 MPN 的恶性进展,主要包括:(1)PIM 激酶:通过驱动细胞增殖和抑制凋亡,直接促进 MPN 克隆的扩增[8]。(2)*c-MYC* 与 *JUNB*:作为早期反应基因,其异常表达迅速启动促增殖程序,推动 MPN 的疾病发生[9-10]。(3)CYCLIN D2、p27KIP 及 CDC25A:通过破坏细胞周期 G_1/S 检查点,加速细胞分裂周期,导致 MPN 细胞过度增殖[11-12]。(4)PU.1 与 ID1 转录因子:通过扰乱正常的髓系分化过程,促进未成熟髓系细胞的积累,参与 MPN 发生发展[13]。(5)BCL-XL 和 MCL-1:通过赋予细胞因子非依赖性生存能力并抑制细胞死亡,增强 MPN 细胞的生存优势[14-15]。(6)RAD51:通过增强 DNA 修复能力维持基因组稳定性,支持 MPN 细胞的快速增殖并可能促进疾病演进[16]。

除了 STAT 蛋白外,还确定了其他几种可能产生 MPN 的 *JAK2*^{V617F} 直接下游后果,其中包括:(1)抑癌素 M 表达升高,并分泌到骨髓微环境中,导致 MF 的特定特征,包括成纤维细胞的生长和促纤维化细胞因子的产生增加[16]。(2)磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)-叉头盒(forkhead box, FOX)O 蛋白 3a(forkhead box O3a, FOXO3a)信号轴下游

过氧化氢酶表达降低，导致细胞内活性氧水平升高[17]。(3) *JAK2*^{V617F} 突变对 PRMT5 的磷酸化，抑制其精氨酸甲基转移酶活性并导致染色质重塑改变，同时增加红细胞集落形成和细胞生长[18]。

1.2　*MPL* 突变

JAK2^{V617F} 突变解释了大部分 PV 患者以及一部分 ET 和 PMF 患者的发病机制，但仍有部分 MPN 患者的发病机制尚不明确，通过对 *JAK2*^{V617F} 阴性的样本进行功能基因组学筛选，研究人员发现了 *MPL*^{W515} 突变[19]。经过测序发现其第 515 位色氨酸(W)被亮氨酸(L)或赖氨酸(K)等氨基酸替代[20]。该突变位于跨膜区，通过破坏该区域的稳定性，导致受体发生配体非依赖性的二聚化与持续激活，常见于 ET 和 PMF 患者。

MPL^{W515} 突变通过 JAK2 激酶，引发 JAK2 的自磷酸化及下游信号分子(如 STAT3/STAT5、MAPK、PI3K)的磷酸化级联反应[21]。这为造血干/祖细胞提供了一个强烈的、持续的增殖与生存信号。携带突变 *MPL* 的造血干细胞获得显著的增殖优势，其克隆性扩增最终导致 MPN 的典型病理表现：骨髓中巨核细胞显著增生、外周血血小板持续增多，或伴随骨髓纤维化和无效造血。*MPL* 基因突变通过驱动 JAK-STAT 信号轴异常活化，这是导致 MPN 表型的核心分子机制之一。这一发现不仅完善了 MPN 的分子病理框架，也为 JAK 激酶抑制剂的临床应用提供了至关重要的理论依据[22-23]。

1.3　*CALR* 突变

2013 年发表于 *New England Journal of Medicine* 的一篇文章[24]首次揭示了 *CALR* 基因突变在 MPN 中的关键作用。研究团队通过全外显子组测序，在 *JAK2*^{V617F} 突变阴性和 *MPL* 突变阴性的 MPN 患者中发现了一个新的高频突变基因——*CALR*，*CALR* 基因与 *JAK2*、*MPL* 呈现互斥突变[25]。*CALR* 突变几乎都是移码突变，导致产生一个变异的、功能异常的新蛋白质 C 末端。两种最常见类型占据了所有检测到的 *CALR* 突变的 80% 以上：(1) I类突变：52 bp 缺失(c. 1092_1143del、p. L367fs* 46)；(2) Ⅱ类突变：5 bp 插入(c. 1154_1155insTTGTC、p. K385fs* 47)[26]。

在细胞系实验中，*CALR* 突变体通过其糖链结合位点与 *MPL* 细胞外结构域结合，诱导相关 JAK2 及其下游信号分子(包括 STAT3/5、AKT 和 ERK1/2)的本质性激活，表达突变型 *CALR* 能够持续激活 *JAK2* 和 *STAT5* 磷酸化，作为转录因子驱动促进细胞增殖和存活的基因表达，且这种激活是自主的、不依赖细胞因子的[27]。突变型 *CALR* 并非通过一个全新的、独立于 JAK 的机制发挥作用，它的致癌功能绝对依赖于 JAK2 激酶的活性[28]。这也解释了为什么不同突变类型的患者具有相似的临床表现，也坚定了 JAK 抑制剂作为 MPN 靶向治疗策略的理论基础[29]。

1.4　靶向 JAK-STAT 信号通路负性调控因子突变

JAK-STAT 通路信号传导的另一重要方面是其组分的负向调节。比如直接在细胞质中作用于 JAK 激酶或 STAT 蛋白的 SOCS 家族。SOCS 家族包含 8 个成员(包括 SOCS1-7 和 CISH)，其结构特征为：中央包含一个 Src 同源 2(Src homology 2，SH2)结构域，两侧分别为长度可变的 N 端结构域和由 40 个氨基酸组成且高度保守的 C 端“SOCS 框”结构域。SOCS 蛋白通过其 SH2 结构域与细胞因子受体或活化 JAK 激酶上的磷酸酪氨酸残基结合，从而抑制 JAK/STAT 信号通路。突变后的 SOCS 蛋白丧失了其原有的对 JAK-STAT 信号通路的抑制作用，导致 JAK 激酶的持续活化[30]。*PTPN6* 是另一常见于 MPN 疾病的基因突变，其编码的 SHP-1 蛋白酪氨酸磷酸酶是 JAK-STAT 信号通路的关键负性调控因子。在 MPN 中，*PTPN6* 突变通常不作为创始性驱动事件，而是作为继发性的协同性突变，其生物学本质在于功能丧失。这些突变导致 SHP-1 对其底物的去磷酸化作用失效，从而解除了对 JAK-STAT 通路的生理性抑制。当此类突变与 *JAK2*^{V617F} 或 *CALR* 等主要驱动突变共存时，会产生显著的协同作用，进一步放大下游 STAT 信号的持续激活[31-32]。

SH2B3 也是一个非常重要的突变基因，其编码的 LNK 抑制性衔接蛋白是 MPN 获得性或遗传性遗传变异的靶点，LNK 属于衔接蛋白 LNK/SH2B 家族，与该家族另外 2 个成员——APS(即含 PH 结构域和 SH2 结构域的衔接蛋白，又称 SH2B2)和 SH2-B(又称 SH2B1)具有同源性，且具有共同的结构。所有 LNK 家族成员均包含 3 个功能结构域：位于氨基端(N 端)的二聚化结构域(DD)和脯氨酸富集基序，随后是中部的 PH 结构域以及 C 端的 SH2

结构域。LNK 的氨基端(NT)区域可与非磷酸化状态的 JAK2 结合,这一结合不依赖 JAK2 的激酶活性,而是通过稳定 JAK2 的构象,阻止其自发激活,这种结合模式是 JAK2 在无细胞因子(如 TPO、EPO)时保持低活性的重要机制,避免通路在无信号输入时异常启动[33-34]。比如 PH 结构域通过结合细胞膜磷脂介导 LNK 向质膜靠近,而该区域突变(如 p. E208Q)会破坏其磷脂结合能力,携带 p. E208Q 突变的 LNK 蛋白定位于质膜的比例显著降低,更多滞留于细胞质中,导致其无法及时与膜上受体关联的 JAK2 结合,削弱对 JAK2 活性的抑制;SH2 结构域的核心功能是识别并结合信号分子的磷酸化酪氨酸残基,而该区域的错义突变(如 p. R415H)会改变其氨基酸组成,破坏结合口袋的空间结构,使其丧失对 JAK2 激酶活性的抑制。

2 表观遗传调控因子基因突变诱导炎症反应并影响正常骨髓生态位

表观遗传调控因子的突变也常常作为伴随基因突变发生在 MPN 中,大致可以分为两大类:DNA 甲基化相关基因突变(如 *TET2*、*DNMT3A*、*IDH1/2*)以及组蛋白修饰相关基因突变(如 *ASXL1*、*EZH2*)[35]。正常的表观遗传景观确保造血干细胞在需要时自我更新并分化为功能细胞,出现基因突变的细胞会获得过度的自我更新以及增殖能力,但其正常的分化能力受损,这就导致克隆优势的扩增,大量功能受损的造血前体细胞压缩正常造血干细胞的生存空间[36];同时克隆性的造血细胞会诱导异常炎症反应,导致大量炎症细胞因子和趋化因子的分泌(如 TGF-β、PDGF、IL-6),激活骨髓间充质干细胞促使过度增殖分化为成纤维细胞,这些异常途径会导致正常造血微环境的破坏,出现进行性的骨髓纤维化以及髓外造血[37];尽管骨髓中充满了增殖的克隆性细胞,但由于分化受阻,这些细胞无法分化为有功能的成熟血细胞,导致造血功能衰竭[38];此外,表观遗传的紊乱会使原本被沉默的基因组区域(如转座子、原癌基因)变得活跃,同时使基因组整体对损伤更敏感。这些基因突变后大大增加了疾病侵袭性继发的骨髓纤维化或进一步转化为白血病的风险增高[39]。

2.1 DNA 甲基化相关基因突变

DNA 甲基化是造血干/祖细胞自我更新和谱系分化的核心调控机制,维持正常的 DNA 甲基化水平,确保造血干/祖细胞定向分化为成熟血细胞,避免造血过程紊乱。DNA 甲基化相关基因主要包括 *TET2*、*DNMT3A*、*IDH1/2*。*TET2* 属于 α 酮戊二酸和 Fe^{2+} 依赖的双加氧酶(α-KGDDs)家族,可将基因组 DNA 中的 5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)[40]。5hmC 是 DNA 去甲基化的关键中间产物,后续通过复制依赖的稀释或碱基切除修复,最终实现 DNA 去甲基化[41]。其核心病理生理学机制在于功能丧失性突变导致其编码的 TET2 蛋白催化活性受损。当其功能失活后,会导致基因组 DNA,特别是众多抑癌基因及分化相关基因启动子区域出现病理性高甲基化[42]。有研究[43]表明,*TET2* 突变可能导致 MPN 患者出现更明显的髓系细胞增殖,且与骨髓纤维化的进展风险增加相关;此外,*TET2* 突变的 MPN 患者可能伴随更显著的炎症表型,加重器官损伤。

DNMT3A 基因突变大多为功能获得性或显性负性效应,导致其编码的 DNA 甲基转移酶 3A 蛋白功能异常,破坏了关键的甲基化建立过程,进而引发全基因组范围的甲基化景观失衡——特定基因位点(如抑癌基因和分化关键调控因子)出现异常高甲基化而被沉默,而部分本应沉默的区域(如重复序列和某些原癌基因)则可能发生低甲基化。这种表观遗传学的“噪音”直接重编程了造血干细胞的命运,一方面通过抑制(如 GATA 和 C/EBP 家族等)髓系分化主控基因的表达,导致早期造血祖细胞的分化成熟程序受阻,使其停滞在未成熟阶段并获得显著的自我更新与增殖优势,从而驱动了 MPN 起始阶段的克隆性造血[44];另一方面,这种异常的甲基化模式会诱导基因组的不稳定性,并创造一个慢性的炎症微环境,为获得 $JAK2^{V617F}$ 等后续驱动突变提供了有利的“土壤”,加速疾病的显性发生[45]。在临床层面,携带 *DNMT3A* 突变的 MPN 患者往往展现出更高的疾病负荷、更显著的脾肿大以及更具侵袭性的病程,其突变不仅是疾病向骨髓纤维化加速进展的独立危险因素,更因其赋予克隆的强生存优势

和高度的基因组不稳定性，而显著增加了向治疗相关或继发性急性髓系白血病转化的风险，尤其在经历过细胞毒性药物治疗的患者中，*DNMT3A* 突变克隆常是白血病转化的起源，这使其成为 MPN 风险分层中一个至关重要的不良预后分子标志[46]。

2.2　组蛋白修饰相关基因的突变

组蛋白修饰相关基因的突变（以 *ASXL1* 和 *EZH2* 最为典型和重要）通过破坏关键的组蛋白密码，导致基因表达程序的全局性失调，从而在造血干细胞的恶性转化、克隆优势确立及骨髓微环境的恶性重塑中发挥着核心作用。*ASXL1* 基因突变在 MPN 中，尤其是在原发性骨髓纤维化中，是一个极具特征性的高频表观遗传学事件，其通过扰乱组蛋白修饰的稳态，在驱动克隆性造血、促进骨髓纤维化进展及介导向白血病转化方面扮演着至关重要的角色，被认为是 MPN 中最强有力的不良预后分子标志之一[47]。其核心病理机制源于其功能丧失性突变破坏了 *ASXL1* 蛋白作为表观遗传“支架”和调控因子的正常功能：一方面，*ASXL1* 是 Polycomb 抑制复合物 2（polycomb repressive complex 2，PRC2）的关键辅助因子，其突变导致 PRC2 催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化（histone H3 trimethylated at lysine 27，H3K27me3）的能力显著下降，这是一种关键的基因转录抑制标记[48]；另一方面，*ASXL1* 也与 BAP1 去泛素化复合物相互作用，其突变同样会影响组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸的去泛素化（H2AK119 ubiquitination，H2AK119Ub）过程[49]。这种对组蛋白修饰“一抑一扬”双向调控的失序，最终导致全基因组范围内表观遗传景观的严重混乱——大量本应被 PRC2 沉默的基因（包括许多与造血发育、细胞周期及致癌信号通路相关的基因）被异常“去抑制”而激活。这种广泛的转录失调使得携带 *ASXL1* 突变的造血干细胞获得巨大的自我更新和增殖优势，从而实现克隆性扩增。更为关键的是，*ASXL1* 突变会特异性且显著上调一系列促炎和促纤维化细胞因子（如 TGF-β）的表达，从而在骨髓微环境中创造一种持续的炎症和纤维化刺激，这被认为是驱动骨髓纤维化发生和发展的核心环节。最终，这种由 *ASXL1* 突变所导致的基因组不稳定性和表观遗传混乱，极大地增加了克隆获得额外遗传学打击的风险，从而显著提升了 MPN 向继发性急性髓系白血病（secondary acute myeloid leukemia，sAML）转化的概率，确立了其与患者总生存期缩短的明确关联性。

EZH2 基因突变呈现出一种独特的病理生理学双重性：尽管其在淋巴瘤等实体肿瘤中常作为癌基因发挥功能，但在 MPN 中，其绝大多数突变表现为功能丧失性，通过破坏 PRC2 的核心催化功能，导致组蛋白 H3K27me3 这一关键转录抑制标记的全局性缺失，从而引发基因表达程序的广泛失调和基因组不稳定性的显著增加[50]。*EZH2* 的正常功能是作为表观遗传学的“沉默开关”，负责对特定基因启动子区域施加 H3K27me3 标记以维持其处于转录静默状态，这些靶基因通常涉及细胞分化、凋亡和细胞周期阻滞等关键通路；当其功能失活后，大量本应被沉默的基因被异常“去抑制”和重新表达，这种表观遗传学的混乱直接破坏了造血干/祖细胞的正常分化轨迹，使其倾向于无限自我更新和克隆性增殖。同时，由于关键调控通路的失衡和异染色质区域的减少，细胞对 DNA 损伤的耐受性降低，从而为后续遗传学异常的积累和正常造血干细胞再生修复受抑提供了温床。在临床层面，*EZH2* 突变与 MPN 疾病的加速进展密切相关，它不仅与更高的骨髓纤维化转化风险相关，更重要的是，其作为一个独立的危险因素，显著提升了疾病向 sAML 转化的概率，这很可能源于其造成的基因组不稳定性，为白血病转化克隆的筛选和扩增创造了条件。因此，*EZH2* 突变在 MPN 中标志着一个更具侵袭性的疾病亚型，是风险分层和预后判断中需要高度关注的重要分子事件[51]。

3　剪接体相关基因突变诱导转录组剪接失调并赋予恶性克隆选择优势

剪接体是由蛋白质和核糖核酸 RNA 组成的一种巨大且高度复杂的分子机器，剪接体的核心功能就是精准地识别前体信使 RNA（precursor messenger RNA，pre-mRNA）中内含子的边界，将内含子切除，并将相邻的两个外显子准确地连接起来，形成成熟的、可被翻译成蛋白质的 mRNA。剪接体相关基因（如 *SF3B1*、*SRSF2*、*U2AF1*）的突变代表了一类独特

的致病机制，其通过干扰 pre-mRNA 的精确剪接，导致转录组功能的全局性紊乱，从而驱动造血干细胞的克隆性扩增、影响疾病的表现型并促进恶性演进。这类突变的核心病理生理学后果并非基因的完全失活，而是获得性功能异常，即产生一种“误剪接”的细胞状态。突变后的剪接体蛋白会改变其识别剪接位点的精确性，导致外显子异常跳跃或内含子异常保留，生成大量结构及功能异常的 mRNA 异构体[52]，进而影响正常造血干细胞的再生修复。

SRSF2 是剪接体复合物的关键组成部分，属于富含丝氨酸/精氨酸（serine/arginine-rich，SR）结构域的 RNA 结合蛋白家族。*SRSF2* 包含一个或多个 RNA 识别基序，负责特异性结合 pre-mRNA 的特定序列（如外显子剪接增强子 ESE），同时含有 SR 结构域，该结构域通过与剪接体其他组分（如 *U2AF1*、*SF3B1* 等）的相互作用，调控剪接位点的选择，确保 pre-mRNA 剪接的准确性，确保造血相关基因的正常表达，维持造血干细胞的自我更新与定向分化平衡。其介导的 *EZH2* 基因外显子跳跃会产生一个截短的非功能性蛋白，导致与 *EZH2* 直接突变类似的组蛋白 H3K27me3 抑制性标记缺失和表观遗传失调[53]，而其对 *BCOR* 等抑癌基因及一系列 DNA 损伤修复基因（如 *ATM*）的错误剪接，则共同导致造血干/祖细胞的分化程序受阻、自我更新能力异常增强以及基因组不稳定性显著上升，从而驱动优势克隆的扩增；这种由剪接错误引发的广泛细胞功能紊乱，会促使突变克隆分泌过量的促炎与促纤维化细胞因子（如 TGF-β），从而驱动进行性的骨髓纤维化[54]。正因如此，*SRSF2* 突变在 MPN 中标志着一个极具侵袭性的疾病亚型，它与较高的骨髓纤维化转化率、治疗抵抗以及显著升高的 sAML 风险密切相关，是当前 MPN 分子风险分层中至关重要的不良预后指标[55]。

除 *SRSF2* 以外，在 MPN 中也出现了其他的剪接体基因突变，例如：（1）*SF3B1*：作为 U2 小核核糖核蛋白复合物的组成部分，与 MPN 的纤维化程度显著相关，同时骨髓中 RS 的百分比也与 *SF3B1* 变异等位基因频率相关[56]。（2）*U2AF1*：作为 U2 辅助因子，识别 pre-mRNA 内含子中的末端 3’ AG 二核苷酸[57]。剪接体作为基因表达过程中的关键一环，通过 RNA 剪接作用，确保了遗传信息从 DNA 到蛋白质的准确传递，并通过可变剪接极大地丰富了蛋白质的多样性，是真核生物复杂性的重要基础。总体来说，在 MPN 中，剪接体突变通过诱导转录组范围的剪接失调，破坏关键细胞通路，赋予恶性克隆选择优势以及正常造血干细胞的修复，并影响疾病的分型、临床病理表现及预后轨迹。

4 肿瘤抑制因子和转录因子突变影响基因组稳定性并驱动恶性克隆

在 MPN 中，肿瘤抑制因子和转录因子基因突变通过与表观遗传学突变协同作用，共同推动骨髓造血系统的恶性转化。肿瘤抑制因子如 *TP53* 的功能丧失性突变导致基因组稳定性崩溃和凋亡逃逸，使得遗传损伤持续累积。*TP53* 基因的双等位失活（常通过一个位点突变伴另一个等位基因缺失实现，即“双打击”），是这一崩溃过程中的关键节点。*TP53* 作为最重要的肿瘤抑制因子和基因组“守护者”，其双等位失活意味着细胞失去了对 DNA 损伤的核心应答、细胞周期阻滞和凋亡诱导能力。在 MPN 中，*TP53* 突变在慢性期相对少见，但在向 sAML（即急变期）转化的过程中，其突变频率显著增高，且通常与复杂核型相关，标志着疾病进入了最恶性、最难治的阶段。而 *RUNX1* 等转录因子突变则直接扰乱髓系分化程序，导致造血细胞成熟阻滞。这两种突变会赋予异常造血干/祖细胞的克隆增殖优势以及分化阻滞，最终引发骨髓耗竭。这种恶性循环不仅表现为外周血细胞减少和输血依赖，更通过持续的基因组不稳定性推动疾病向 sAML 转化。因此，这些突变的存在标志着骨髓造血系统代偿机制和再生修复的彻底崩溃，是 MPN 病程进入终末阶段的重要分子特征[58]。

5 小结与展望

MPN 的病理本质是一个动态的、多步骤的克隆演化过程，其核心在于造血干细胞在获得初始驱动突变后，通过积累额外的遗传学打击，逐步实现克隆优

势并最终导致骨髓再生修复功能的衰竭。JAK-STAT 信号通路的持续激活是 MPN 克隆性增殖的基石。*JAK2*、*CALR* 和 *MPL* 等驱动突变通过不同分子机制殊途同归，导致该通路组成性活化，赋予造血干细胞强烈的增殖与生存优势，并通过诱导慢性炎症和促纤维化因子（如 TGF-β）的释放，为骨髓纤维化的发生创造基础。

表观遗传调控因子和剪接体组分的突变是驱动克隆演化和疾病进展的关键推手。*TET2*、*DNMT3A*、*ASXL1* 和 *EZH2* 等基因突变通过扰乱 DNA 甲基化与组蛋白修饰的稳态，广泛破坏了控制细胞分化和自我更新的基因表达程序，导致分化阻滞和克隆优势的进一步巩固。同时，*SRSF2*、*SF3B1* 等剪接体突变则通过引起全转录组范围的“误剪接”，产生功能异常的蛋白质异构体，同样破坏了细胞分化、DNA 损伤修复等核心通路。这两类突变共同作用，不仅增强了克隆的适应性，更通过加剧基因组不稳定性、再生修复失能，显著提升了疾病向 sAML 转化的风险。

克隆演化与再生修复障碍的关联性构成了 MPN 的最终病理结局。异常克隆的造血干/祖细胞过度增殖会随着克隆的恶性演进，逐渐让位于骨髓功能的彻底衰竭。这一过程体现在 3 个层面：（1）突变克隆的分化受阻导致功能性血细胞生成不足；（2）克隆细胞分泌的炎症与纤维化因子激活间充质干细胞，导致进行性骨髓纤维化，破坏正常的造血生态位；（3）*P53* 等肿瘤抑制因子的突变标志着基因组稳定性的崩溃，最终驱动白血病转化。

综上所述，MPN 的疾病进程是一个从“过度再生”到“再生衰竭”的演变。深入解析驱动突变、表观遗传失调与剪接异常之间的复杂相互作用，及其如何共同破坏造血干细胞稳态与骨髓微环境，对于 MPN 的精准风险分层、预后判断，以及开发旨在阻断克隆演化、恢复骨髓健康的新疗法，具有至关重要的指导意义。

参考文献

1　Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, *et al*. Targeting Janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: rationale, progress, and caution[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(2): 486-526. doi: 10.1124/pr.119.018440.

2　Bromberg J, Darnell JE Jr. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function[J]. Oncogene, 2000, 19(21): 2468-2473. doi: 10.1038/sj.onc.1203476.

3　Schieber M, Crispino JD, Stein B. Myelofibrosis in 2019: moving beyond JAK2 inhibition[J]. Blood Cancer J, 2019, 9: 74. doi: 10.1038/s41408-019-0236-2.

4　Comoglio F, Park HJ, Schoenfelder S, *et al*. Thrombopoietin signaling to chromatin elicits rapid and pervasive epigenome remodeling within poised chromatin architectures[J]. Genome Res, 2018, 28(3): 295-309. doi: 10.1101/gr.227272.117.

5　O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. Immunity, 2012, 36(4): 542-550. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.014.

6　Kleppe M, Kwak M, Koppikar P, *et al*. JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response[J]. Cancer Discov, 2015, 5(3): 316-331. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0736.

7　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. doi: 10.1056/NEJMoa051113.

8　Scott LM, Tong W, Levine RL, *et al*. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(5): 459-468. doi: 10.1056/NEJMoa065202.

9　Wernig G, Gonneville JR, Crowley BJ, *et al*. The $JAK2^{V617F}$ oncogene associated with myeloproliferative diseases requires a functional FERM domain for transformation and for expression of the *Myc* and *Pim* proto-oncogenes[J]. Blood, 2008, 111(7): 3751-3759. doi: 10.1182/blood-2007-07-102186.

10　da Costa Reis Monte-Mór B, Plo I, da Cunha AF, *et al*. Constitutive Junb expression, associated with the $JAK2^{V617F}$ mutation, stimulates proliferation of the erythroid lineag[J]. Leukemia, 2009, 23(1): 144-152. doi: 10.1038/leu.2008.275.

11 Funakoshi-Tago M, Sumi K, Kasahara T, *et al.* Critical roles of Myc-ODC axis in the cellular transformation induced by myeloproliferative neoplasm-associated *JAK2*^{V617F} mutant [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e52844. doi: 10.1371/journal.pone.0052844.

12 Walz C, Crowley BJ, Hudon HE, *et al.* Activated *JAK2* with the V617F point mutation promotes G_1/S phase transition [J]. J Biol Chem, 2006, 281(26): 18177-18183. doi: 10.1074/jbc.M600064200.

13 Wood AD, Chen E, Donaldson IJ, *et al.* ID1 promotes expansion and survival of primary erythroid cells and is a target of JAK2^{V617F}-STAT5 signaling [J]. Blood, 2009, 114(9): 1820-1830. doi: 10.1182/blood-2009-02-206573.

14 Garcon L, Rivat C, James C, *et al.* Constitutive activation of STAT5 and Bcl-xL overexpression can induce endogenous erythroid colony formation in human primary cells [J]. Blood, 2006, 108(5): 1551-1554. doi: 10.1182/blood-2005-10-009514.

15 Rubert J, Qian Z, Andraos R, *et al.* Bim and Mcl-1 exert key roles in regulating JAK2^{V617F} cell survival [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 24. doi: 10.1186/1471-2407-11-24.

16 Hoermann G, Cerny-Reiterer S, Herrmann H, *et al.* Identification of oncostatin M as a *JAK2*^{V617F}-dependent amplifier of cytokine production and bone marrow remodeling in myeloproliferative neoplasms[J]. FASEB J, 2012, 26(2): 894-906. doi: 10.1096/fj.11-193078.

17 Marty C, Lacout C, Droin N, *et al.* A role for reactive oxygen species in *JAK2*^{V617F} myeloproliferative neoplasm progression [J]. Leukemia, 2013, 27(11): 2187-2195. doi: 10.1038/leu.2013.102.

18 Liu F, Zhao X, Perna F, *et al.* *JAK2*^{V617F}-mediated phosphorylation of PRMT5 downregulates its methyltransferase activity and promotes myeloproliferation [J]. Cancer Cell, 2011, 19(2): 283-294. doi: 10.1016/j.ccr.2010.12.020.

19 Pikman Y, Lee BH, Mercher T, *et al.* *MPL*^{W515L} is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia[J]. PLoS Med, 2006, 3(7): e270. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270.

20 Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, *et al.* *MPL515* mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients[J]. Blood, 2006, 108(10): 3472-3476. doi: 10.1182/blood-2006-04-018879.

21 Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: *JAK2*, *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, CBL, IDH and IKZF1[J]. Leukemia, 2010, 24(6): 1128-1138. doi: 10.1038/leu.2010.69.

22 Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, *et al.* Safety and efficacy of TG101348, a selective *JAK2* inhibitor, in myelofibrosis[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): 789-796. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8021.

23 Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms [J]. N Engl J Med, 2013, 369(25): 2379-2390. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.

24 Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, *et al.* Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*[J]. N Engl J Med, 2013, 369(25): 2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.

25 Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, *et al.* Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis [J]. Blood, 2016, 127(10): 1317-1324. doi: 10.1182/blood-2015-11-679571.

26 Araki M, Yang Y, Masubuchi N, *et al.* Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in *CALR*-mutant myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(10): 1307-1316. doi: 10.1182/blood-2015-09-671172.

27 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.

28 Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(6): 454-465. doi: 10.1038/nri2093.

29 Wu C, Sun M, Liu L, *et al.* The function of the protein tyrosine phosphatase SHP-1 in cancer[J]. Gene, 2003, 306: 1-12. doi: 10.1016/s0378-1119(03)00400-1.

30 Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(1): 97-105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89.

31 Tong W, Zhang J, Lodish HF. Lnk inhibits erythropoiesis

and Epo-dependent JAK2 activation and downstream signaling pathways[J]. Blood,2005,105(12): 4604-4612. doi: 10.1182/blood-2004-10-4093.

32 Tong W,Lodish HF. Lnk inhibits Tpo-mpl signaling and Tpo-mediated megakaryocytopoiesis[J]. J Exp Med, 2004,200(5): 569-580. doi: 10.1084/jem.20040762.

33 Nangalia J,Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes[J]. HematolAm Soc Hematol Educ Program,2017,2017(1): 470-479. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.470.

34 Jeong M,Park HJ,Celik H,*et al.* Loss of *Dnmt3a* immortalizes hematopoietic stem cells *in vivo*[J]. Cell Rep,2018, 23(1): 1-10. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.025.

35 Vainchenker W,Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2017,129(6): 667-679. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940.

36 Grinfeld J,Nangalia J,Baxter EJ,*et al.* Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms[J]. N Engl J Med,2018,379(15): 1416-1430. doi: 10.1056/NEJMoa1716614.

37 Yang L,Rau R,Goodell MA. DNMT3A in haematological malignancies[J]. Nat Rev Cancer,2015,15(3): 152-165. doi: 10.1056/NEJMoa1716614.

38 Lundberg P,Karow A,Nienhold R,*et al.* Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms[J]. Blood,2014,123(14): 2220-3338. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.

39 Tahiliani M,Koh KP,Shen Y,*et al.* Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1[J]. Science,2009,324(5929): 930-935. doi: 10.1126/science.1170116.

40 Ko M,Huang Y,Jankowska AM,*et al.* Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant *TET2*[J]. Nature,2010,468(7325): 839-843. doi: 10.1038/nature09586.

41 Tefferi A,Pardanani A,Lim KH,*et al. TET2* mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis[J]. Leukemia,2009, 23(5): 905-911. doi: 10.1038/leu.2009.47.

42 Yang L,Rodriguez B,Mayle A,*et al. DNMT3A* loss drives enhancer hypomethylation in FLT3-ITD-associated leukemias[J]. Cancer Cell,2016,29(6): 922-934. doi: 10.1038/ng.1009.

43 Challen GA,Sun D,Jeong M,*et al.* Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation[J]. Nat Genet, 2011,44(1): 23-31. doi: 10.1038/ng.1009.

44 Jaiswal S,Fontanillas P,Flannick J,*et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. N Engl J Med,2014,371(26): 2488-2498. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.

45 Grinfeld J,Nangalia J,Baxter EJ,*et al.* Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms[J]. N Engl J Med,2018,379(15): 1416-1430. doi: 10.1056/NEJMoa1716614.

46 Abdel-Wahab O,Adli M,LaFave LM,*et al. ASXL1* mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression[J]. Cancer Cell,2012,22(2): 180-193. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.032.

47 Wang J,Li Z,He Y,*et al.* Loss of *Asxl1* leads to myelodysplastic syndrome-like disease in mice[J]. Blood,2014, 123(4): 541-553. doi: 10.1182/blood-2013-05-500272.

48 Vannucchi AM,Lasho TL,Guglielmelli P,*et al.* Mutations and prognosis in primary myelofibrosis[J]. Leukemia, 2013,27(9): 1861-1869. doi: 10.1038/leu.2013.119.

49 Score J,Hidalgo-Curtis C,Jones AV,*et al.* Inactivation of polycomb repressive complex 2 components in myeloproliferative and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2012,119(5): 1208-1213. doi: 10.1182/blood-2011-07-367243.

50 Zingg D,Debbache J,Schaefer SM,*et al.* The epigenetic modifier EZH2 controls melanoma growth and metastasis through silencing of distinct tumour suppressors[J]. Nat Commun,2015,6: 6051. doi: 10.1038/ncomms7051.

51 Guglielmelli P,Biamonte F,Score J,*et al. EZH2* mutational status predicts poor survival in myelofibrosis[J]. Blood, 2011,118(19): 5227-5234. doi: 10.1182/blood-2011-06-363424.

52 Yoshida K,Sanada M,Shiraishi Y,*et al.* Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. Nature,2011,478(7367): 64-69. doi: 10.1038/nature10496.

53 Kim E,Ilagan JO,Liang Y,*et al. SRSF2* mutations contrib-

ute to myelodysplasia by mutant-specific effects on exon recognition[J]. Cancer Cell, 2015, 27(5): 617-630. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.006.

54 Lee SC, North K, Kim E, *et al*. Synthetic lethal and convergent biological effects of cancer-associated spliceosomal gene mutations[J]. Cancer Cell, 2018, 34(2): 225-241.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.003.

55 Lasho TL, Jimma T, Finke CM, *et al*. *SRSF2* mutations in primary myelofibrosis: significant clustering with *IDH* mutations and independent association with inferior overall and leukemia-free survival[J]. Blood, 2012, 120(20): 4168-4171. doi: 10.1182/blood-2012-05-429696.

56 Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultwood J, *et al*. Somatic *SF3B1* mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts[J]. N Engl J Med, 2011, 365(15): 1384-1395. doi: 10.1056/NEJMoa1103283.

57 Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1999, 93(10): 3167-3215.

58 Osato M. Point mutations in the *RUNX1/AML1* gene: another actor in RUNX leukemia[J]. Oncogene, 2004, 23(24): 4284-4296. doi: 10.1038/sj.onc.1207779.

（责任编辑：张跃）