DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.019

·论著·

原发性骨髓纤维化伴环状铁粒幼红细胞增多患者的临床特征及预后分析

刘竣云[1,2],李冰[1,2],秦铁军[1,2],曲士强[1,2],潘丽娟[1,2],焦蒙[1,2],高清妍[1,2],肖志坚[1,2],徐泽锋[1,2]*

[1]北京协和医学院,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020

[2]天津医学健康研究院,天津 301600

摘要:目的 探讨原发性骨髓纤维化(PMF)伴环状铁粒幼红细胞(RS)增多患者的临床、分子学特征及预后意义。**方法** 回顾性分析 2008 年 11 月至 2024 年 11 月于中国医学科学院血液病医院确诊的 826 例 PMF 患者的临床及分子学特征。采用 *Kaplan-Meier* 法及多因素 *Cox* 回归模型进行生存预后分析。**结果** (1)PMF 伴RS≥5%患者的临床与分子学特征:与 PMF 伴 RS<5%组($n=775$)相比,PMF 伴RS≥5%组($n=51$)的血红蛋白显著降低(79 *vs.* 103 g/L,$P=0.001$),血清铁蛋白显著升高(369 *vs.* 142 ng/mL,$P<0.001$),骨髓纤维化≥2 级占比显著升高(92.2% *vs.* 78.1%,$P=0.013$)。基因突变分析方面,相比于 RS<5%组,RS≥5%组 *CALR* 突变比例显著降低(11.8% *vs.* 26.2%,$P=0.021$),*SF3B1* 与 *SRSF2* 的突变比例显著升高(分别为 27.5% *vs.* 4.7%,$P<0.001$;17.5% *vs.* 6.4%,$P=0.007$)。(2)PMF 伴 *SF3B1* 突变患者的临床及分子学特征:相比于 PMF 中 *SF3B1* 阴性组($n=742$),*SF3B1* 阳性组($n=46$)年龄更高,血红蛋白显著降低(82 *vs.* 105 g/L,$P<0.001$),血清铁蛋白显著升高(311 *vs.* 143 ng/mL,$P=0.005$),骨髓原始细胞≥5%占比(23.9% *vs.* 5.8%,$P=0.009$)、骨髓纤维化分级≥2 级占比(93.5% *vs.* 77.8%,$P<0.001$)及异常核型占比(43.2% *vs.* 24.0%,$P=0.009$)显著增高。*SF3B1* 突变热点主要为 p.K666 位点(47.1%),其次是 p.K700E(25.5%)。(3)预后分析:RS≥5%组的中位总生存时间显著短于 RS<5%组(50 个月 *vs.* 未达到,$P<0.001$),3 年预期生存率明显降低(51.2% *vs.* 74.7%)。*SF3B1* 阳性组的 3 年预期生存率低于阴性组(53.8% *vs.* 74.7%,$P=0.002$)。将 RS≥5%、*SF3B1* 突变和突变强化国际预后评分系统(MIPSS70)预后分组,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示 *SF3B1* 突变〔风险比(*HR*)=1.892,95%置信区间(*CI*):1.114~3.213,$P=0.018$〕是独立于 MIPSS70 预后分组($P<0.001$)的不良预后因素,而 RS≥5%未见独立预后意义($P=0.103$)。**结论** PMF 伴 RS≥5%或 *SF3B1* 患者表现为更严重贫血、铁蛋白增高、明显骨髓纤维化等高危临床亚型;伴 *SF3B1* 突变是 PMF 患者生存的独立不良预后因素。

关键词:原发性骨髓纤维化;环状铁粒幼红细胞;*SF3B1* 突变;危险分层;预后

中图分类号:R733.3

基金项目:国家血液系统疾病临床医学研究中心临床研究基金(2023NCRCA0117);国家自然科学基金(82170139);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2025-I2M-KJ-025,2023-I2M-2-007,2022-I2M-1-022)

*通信作者

利益冲突:作者均声明无利益冲突

伦理批件:IIT2024108-EC-1

知情同意:不需要

引用本文:刘竣云,李冰,秦铁军,等.原发性骨髓纤维化伴环状铁粒幼红细胞增多患者的临床特征及预后分析[J].再生医学研究,2026,1(2):81-93.doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.019.

Fund program: Clinical Research Fund from National Clinical Research Center for Blood Diseases (2023NCRCA0117); National Natural Science Foundation of China (82170139); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative Fund for Medical Sciences (2025-I2M-KJ-025, 2023-I2M-2-007, 2022-I2M-1-022)

* **Corresponding author**

Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: IIT2024108-EC-1.

Informed consent: not required.

Cite this article: Liu JY, LI B, Qin TJ, *et al*. Clinical characteristics and prognostic analysis of primary myelofibrosis with increased ring sideroblasts[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(2): 81-93. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.019.

Clinical characteristics and prognostic analysis of primary myelofibrosis with increased ring sideroblasts

LIU Junyun[1,2], LI Bing[1,2], QIN Tiejun[1,2], QU Shiqiang[1,2], PAN Lijuan[1,2], JIAO Meng[1,2], GAO Qingyan[1,2], XIAO Zhijian[1,2], XU Zefeng[1,2*]

[1]State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

[2]Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical and molecular characteristics, as well as the prognostic significance, of primary myelofibrosis (PMF) patients with increased ring sideroblasts (RS). **Methods** A retrospective cohort study was conducted, enrolling 826 patients diagnosed with PMF at the Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital from November 2008 to November 2024. Survival and prognostic analyses were performed using the Kaplan–Meier method and multivariate Cox proportional hazards regression models. **Results** (1) Clinical and molecular features of PMF with RS≥5%: Compared to the RS < 5% group (n=775), the RS≥5% group (n=51) exhibited significantly lower hemoglobin levels (79 *vs.* 103 g/L, P=0.001), higher serum ferritin levels (369 *vs.* 142 ng/mL, P<0.001), and a higher proportion of myelofibrosis grade≥2 (92.2% *vs.* 78.1%, P=0.013). Regarding mutational profiles, the RS≥5% group had a significantly lower frequency of *CALR* mutations than the RS < 5% group (11.8% *vs.* 26.2%, P=0.021), but higher frequencies of *SF3B1* (27.5% *vs.* 4.7%, P<0.001) and *SRSF2* mutations (17.5% *vs.* 6.4%, P=0.007). (2) Clinical and molecular features of *SF3B1*-mutated PMF: Compared to the *SF3B1* wild-type group (n=742), the *SF3B1*-mutated group (n=46) was older and presented with significantly lower hemoglobin levels (82 *vs.* 105 g/L, P<0.001), higher serum ferritin levels (311 *vs.* 143 ng/mL, P=0.005), and higher proportions of bone marrow blasts≥5% (23.9% *vs.* 5.8%, P=0.009), myelofibrosis grade≥2 (93.5% *vs.* 77.8%, P<0.001), and abnormal karyotypes (43.2% *vs.* 24.0%, P=0.009). The most common *SF3B1* mutation hotspot was p.K666 (47.1%), followed by p.K700E (25.5%). (3) Prognostic analysis: The median overall survival in the RS≥5% group was significantly shorter than that in the RS < 5% group (50 months *vs.* not reached, P<0.001), with a lower 3-year estimated survival rate (51.2% *vs.* 74.7%). Similarly, the *SF3B1*-mutated group had a significantly lower 3-year estimated survival rate compared to the wild-type group (53.8% *vs.* 74.7%, P=0.002). Multivariate Cox regression analysis, incorporating RS≥5%, *SF3B1* mutations, and the MIPSS70 scoring system, revealed that the *SF3B1* mutation [hazard ratio (*HR*) = 1.892, 95% confidence interval (*CI*): 1.114 ~ 3.213, P=0.018] was an adverse prognostic factor independent of the MIPSS70 (P<0.001), whereas RS≥5% lost its independent prognostic significance (P=0.103). **Conclusion** PMF patients with RS≥5% or *SF3B1* mutations represent a high-risk clinical subgroup characterized by more severe anemia, elevated ferritin, and more advanced myelofibrosis. The *SF3B1* mutation is an independent adverse prognostic factor for survival in PMF patients.

Key words: Primary myelofibrosis; Ring sideroblasts; *SF3B1* mutation; Risk stratification; Prognosis

原发性骨髓纤维化（primary myelofibrosis，PMF）是一种骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasm，MPN），分为纤维化前期与明显纤维化期，以来源于造血干细胞的克隆性骨髓增殖为特征，表现出骨髓中异常巨核细胞和粒细胞的增殖[1-2]。PMF 的发病机制主要与 MPN 驱动基因突变导致的 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）-信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路持续性激活有关[3]。PMF 主要临床表现包括肝脾肿大、贫血、体质性症状、恶病质、血栓形成或出血等；约 20% 的患者死于白血病转化[4]。目前，临床上可应用多种预后评分系统对 PMF 患者进行风险分层以指导治疗，包括既往以临床特征为主要参数的动态国际预后积分系统（dynamic international prognostic scoring system，DIPSS）[5]，以及随着分子遗传学发展提出的预测效能更高的包含基因突变特征在内的国际预后评分系统（mutation-enhanced international prognostic scoring system，MIPSS70）[6]。然而，鉴于 PMF 患者的临床与生物学异质性，部分患者的疾病发展和实际生存结局仍与模型预测存在偏差。因此，探索新的可能影响患者生存预后的因素，对于优化 PMF 患者的风险分层和个体化治疗具有重要临床意义。

PMF 患者中可观察到骨髓环状铁粒幼红细胞（ring sideroblasts，RS）及 *SF3B1* 突变的存在，但两者的相关性及其在 PMF 中的临床预后意义尚未完全明确。目前关于伴 RS 增多或伴 *SF3B1* 突变的 PMF 患者的临床特征及预后的研究仍十分有限。因此，本研究基于较大样本队列，对伴 RS 或伴 *SF3B1* 突变的 PMF 患者进行回顾性分析，比较不同 RS 比例或 *SF3B1* 突变患者的临床特征并评估其对生存预后的影响。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究回顾性收集了 2008 年 11 月至 2024 年 11 月在中国医学科学院血液病医院就诊的 PMF 患者资料。纳入标准：（1）符合第 5 版世界卫生组织（World Health Organization，WHO）造血与淋巴组织肿瘤分类中 PMF 的诊断标准[1]；（2）患者在确诊时具备血细胞计数及分类、骨髓细胞形态学检查、骨髓涂片组织化学染色、骨髓病理学检查等重要实验室检查数据；（3）通过聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）或下一代测序（next-generation sequencing，NGS）方法对 MPN 驱动基因（*JAK2V617F*、*CALR*、*MPL*）进行检测。排除标准：（1）诊断为真性红细胞增多症后骨髓纤维化（post polycythemia vera myelofibrosis，Post-PV MF）或原发性血小板增多症后骨髓纤维化（post essential thrombocythemia myelofibrosis，Post-ET MF）；（2）其他造血系统恶性肿瘤，包括骨髓增生异常综合征伴 *SF3B1* 突变（myelodysplastic neoplasms with low blasts and *SF3B1* mutation，MDS-*SF3B1*）、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤-伴 *SF3B1* 突变和血小板增多（myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with *SF3B1* mutation and thrombocytosis，MDS/MPN-*SF3B1*-T）等。针对最终符合上述纳入与排除标准的 826 例 PMF 患者，收集其基线临床特征，主要包括年龄、性别、体质性症状、实验室指标、骨髓检查及分子生物学信息等。

1.2　骨髓评估

在患者确诊时取骨髓涂片进行 Wright-Giemsa 染色并进行细胞形态学评估。对骨髓涂片进行普鲁士蓝染色，以识别并计算 RS 的百分比。骨髓纤维化（myelofibrosis，MF）程度依据欧洲共识指南进行分级[7]。

1.3　基因突变分析

采用 Sanger 测序和 NGS 技术进行基因突变分析。（1）Sanger 法检测：对 MPN 驱动基因（*JAK2V617F*、*CALR*、*MPL*）进行靶向检测，检测的引物序列及检测方法参照文献[8-10]进行。（2）NGS：将骨髓样本 DNA 使用 PCR 扩增的靶基因进行富集，采用 Ion Torrent 测序平台进行高通量测序，具体方法参考本研究组既往发表的文献[11]。进行 NGS 检测的患者中，本研究将选取突变比例≥5%，或既往

研究证实在 PMF 中具有预后意义的基因进行统计分析[4]，包括：表观遗传调节基因（*ASXL1*、*TET2*、*DNMT3A*、*EZH2*、*IDH1*、*IDH2*）、剪接体相关基因（*SF3B1*、*SRSF2*、*U2AF1*、*ZRSR2*）、激活信号通路基因（*KRAS*、*NRAS*、*CBL*）、转录因子基因（*RUNX1*、*SETBP1*）、肿瘤抑制基因（*TP53*）。

1.4 预后评估

采用 MIPSS70[6] 进行预后分组和评估，预后因素包括体质性症状，血红蛋白（hemoglobin，HGB）<100 g/L、血小板计数（platelet count，PLT）<100×10^9/L、白细胞计数（white blood cell count，WBC）>25×10^9/L、外周血原始细胞的≥2%、MF 分级≥2 级、*CALR* 基因非 1 型突变以及高危分子突变（high molecular risk，HMR）等；依据该系统将患者分为低危、中危及高危组。

1.5 随访

本研究的随访截止日期为 2026 年 1 月 1 日，随访资料来源于门诊病历、住院病历及电话随访记录。总生存（overall survival，OS）时间定义为自确诊日期至任何原因所致死亡的时间。对于在随访期间接受异基因造血干细胞移植治疗（allogeneic hematopoietic stem cell transplant，allo-HSCT）的患者，其生存时间于移植当日截尾，以排除移植治疗对疾病自然病程的干扰。

1.6 统计学方法

非正态分布的连续变量以中位数和四分位距〔*M*（*IQR*）〕表示，分类变量以频数和百分比（%）表示。连续变量采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较；分类变量的比较采用卡方检验或 *Fisher* 精确检验。采用 *Kaplan-Meier* 法及 *Log-rank* 检验进行生存分析。采用 *Cox* 比例风险回归模型进行多因素分析。所有统计学检验均为双侧检验，$P<0.05$ 被认为具有统计学显著性。应用 SPSS 27.0、GraphPad Prism 8.0.1 进行数据整理与统计分析，采用 GraphPad Prism 绘制柱状图，采用 R 4.5.2 绘制生存曲线、基因热图，采用 Adobe Illustrator 绘制基因位点分布图。

2 结果

2.1 PMF 伴 RS≥5% 患者的临床表型与分子学特征

与 RS<5% 组相比，RS≥5% 组患者的 HGB（79 *vs.* 103 g/L，$P=0.001$）及 PLT（105 *vs.* 257×10^9/L，$P<0.001$）水平均显著降低，血清铁蛋白（369 *vs.* 142 ng/mL，$P<0.001$）、促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）（203.7 *vs.* 27.4 mIU/mL，$P<0.001$）及乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）（559 *vs.* 413 U/L，$P=0.010$）均显著升高（表 1）。上述结果提示，PMF 伴 RS≥5% 患者的骨髓造血功能下降更明显，且伴有显著的铁代谢异常。与 RS<5% 组相比，RS≥5% 组外周血原始细胞≥1%（45.1% *vs.* 28.0%，$P=0.009$）及 MF 分级≥2 级（92.2% *vs.* 78.1%，$P=0.013$）的患者比例显著增加。在细胞遗传学方面，与 RS<5% 组相比，RS≥5% 组携带异常核型的比例显著增高（46.0% *vs.* 25.1%，$P=0.001$），说明 PMF 伴 RS≥5% 患者通常表现出更高风险的生物学特征。此外，两组在年龄、性别、WBC、脾脏肿大、输血依赖以及体质性症状等方面均无显著统计学差异。

通过 MIPSS70 预后积分系统进行评估比较（表 1），RS<5% 组患者低危、中危及高危分别占 15.0%、48.2%、36.8%；RS≥5% 组无低危患者，中危占 43.1%，高危占 56.9%，且两组 MIPSS70 分布差异具有统计学意义（$P=0.002$）。

在随访到治疗方案数据的 806 例 PMF 患者中，治疗方案包括：促造血治疗（382/806，47.4%）、芦可替尼（376/806，46.7%）、免疫调节治疗（305/806，37.8%）及降细胞治疗（253/806，31.4%）；少数患者接受罗特西普治疗（5/806，0.6%）、去甲基化治疗（20/806，2.5%）及 allo-HSCT（34/806，4.2%）。

表 1　不同骨髓 RS 水平的 PMF 患者的临床及实验室检查以及预后分层

Table 1　Clinical and laboratory characteristics and prognostic stratification of PMF patients with different bone marrow RS levels

临床特征	PMF(n=826)	PMF 伴 RS<5%（n=775）	PMF 伴 RS≥5%(n=51)	P
男性〔n(%)〕	430(52.1)	398(51.4)	32(62.7)	0.115
年龄〔岁,M(IQR)〕	57(49～65)	57(49～65)	59(52～66)	0.162
WBC〔×10^9/L,M(IQR)〕	7.88(4.23～14.01)	7.97(4.23～14.34)	6.67(4.20～10.59)	0.102
ANC〔×10^9/L,M(IQR)〕	5.13(2.58～9.61)	5.14(2.66～9.75)	4.63(2.33～7.17)	0.162
HGB〔g/L,M(IQR)〕	101(76～127)	103(78～127)	79(64～117)	0.001
PLT〔×10^9/L,M(IQR)〕	245(100～550)	257(106～574)	105(59～276)	<0.001
MCV〔fL,M(IQR)〕	90.0(85.7～95.2)	90.1(85.8～95.2)	89.1(84.4～95.1)	0.407
RDW-CV〔%,M(IQR)〕	18.5(15.8～21.0)	18.2(15.7～20.9)	20.9(18.8～24.0)	<0.001
乳酸脱氢酶〔U/L,M(IQR)〕	426(272～664)	413(271～659)	559(396～760)	0.010
血清铁蛋白〔ng/mL,M(IQR)〕	153(70～411)	142(67～403)	369(267～1470)	<0.001
血清 EPO〔mIU/mL,M(IQR)〕	29.1(8.2～213.9)	27.4(7.7～183.0)	203.7(32.8～759.0)	<0.001
输血依赖〔n(%)〕	98(11.9)	92(11.9)	6(11.8)	0.982
体质性症状〔n(%)〕	240(29.1)	227(29.3)	13(25.5)	0.563
脾大〔n(%)〕	661(86.5),n=764	617(86.2),n=716	44(91.7),n=48	0.383
脾脏肋下长度〔cm,M(IQR)〕	7.8(3.4～12.3),n=559	7.5(3.2～12.3),n=517	9.7(4.7～13.1),n=42	0.067
骨髓原始细胞≥5%〔n(%)〕	58(7.0)	53(6.8)	5(9.8)	0.422
外周血原始细胞≥1%〔n(%)〕	240(29.1)	217(28.0)	23(45.1)	0.009
骨髓 MF≥2〔n(%)〕	652(78.9)	605(78.1)	47(92.2)	0.013
细胞遗传学〔n(%)〕	n=798	n=748	n=50	
异常核型	211(26.4)	188(25.1)	23(46.0)	0.001
+8	33(4.1)	30(4.0)	3(6.0)	0.455
del13q	23(2.9)	20(2.7)	3(6.0)	0.170
-20/del20q	46(5.8)	42(5.6)	4(8.0)	0.523
复杂核型	25(3.1)	21(2.8)	4(8.0)	0.065
MIPSS70〔n(%)〕	n=826	n=775	n=51	0.002
低危	116(14.0)	116(15.0)	0(0.0)	
中危	396(48.0)	374(48.2)	22(43.1)	
高危	314(38.0)	285(36.8)	29(56.9)	

PMF:原发性骨髓纤维化;RS:环状铁粒幼红细胞;M:中位数;IQR:四分位间距;WBC:白细胞计数;ANC:中性粒细胞绝对值;HGB:血红蛋白;PLT:血小板计数;MCV:平均红细胞体积;RDW-CV:红细胞体积分布宽度变异系数;EPO:促红细胞生成素;MF:骨髓纤维化;MIPSS70:包含基因突变特征的国际预后评分系统。

PMF: primary myelofibrosis; RS: ring sideroblasts; M: median; IQR: interquartile range; WBC: white blood cell count; ANC: absolute neutrophil count; HGB: hemoglobin; PLT: platelet count; MCV: mean corpuscular volume; RDW-CV: red blood cell distribution width-coefficient of variation; EPO: erythropoietin; MF: myelofibrosis; MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic scoring system.

在 826 例 PMF 患者中,788 例(95.4%)进行了包含驱动基因和伴随分子突变的 NGS 检测,另 38 例(4.6%)仅进行了 MPN 驱动基因的 PCR 检测。对所有患者的驱动基因突变进行分析,469 例(56.8%)为 *JAK2V617F* 突变,209 例(25.3%)为 *CALR* 突变,32 例(3.9%)为 *MPL* 突变,有 2 例(0.2%)为 MPN 驱动基因双突变,分别为 *JAK2V617F* 和 *CALR* 共突变及 *JAK2V617F* 和 *MPL* 共突变,其余 114 例(13.8%)驱动基因均为阴性。进一步分析后发现(图 1B),RS≥5% 组患者 *CALR* 突变比例显著低于 RS<5% 组(11.8% *vs.* 26.2%,P=0.021),其中 *CALR* 基因 1 型突变比例显著降低

(2.0% *vs.* 15.1%, $P=0.006$);而 *JAK2V617F*、*MPL* 突变比例及三阴性 MPN 的患者占比在两组间均无统计学差异。

788 例患者进行了包含驱动基因和伴随分子突变的 NGS 检测,基因突变图谱见图 1A。进一步分析了非驱动基因突变在 RS<5% 组($n=748$)与 RS≥5%组($n=40$)之间的分布差异(图 1)。结果显示,与 RS<5% 组相比,RS≥5% 组患者伴随 *SF3B1* 或 *SRSF2* 突变的比例显著升高(分别为 27.5% *vs.* 4.7%, $P<0.001$;17.5% *vs.* 6.4%, $P=0.007$);*U2AF1* 基因突变的比例亦呈升高趋势(17.5% *vs.* 8.6%),但差异未达到统计学意义($P=0.054$)。其他共突变基因在两组间的突变比例差异均无显著统计学意义。

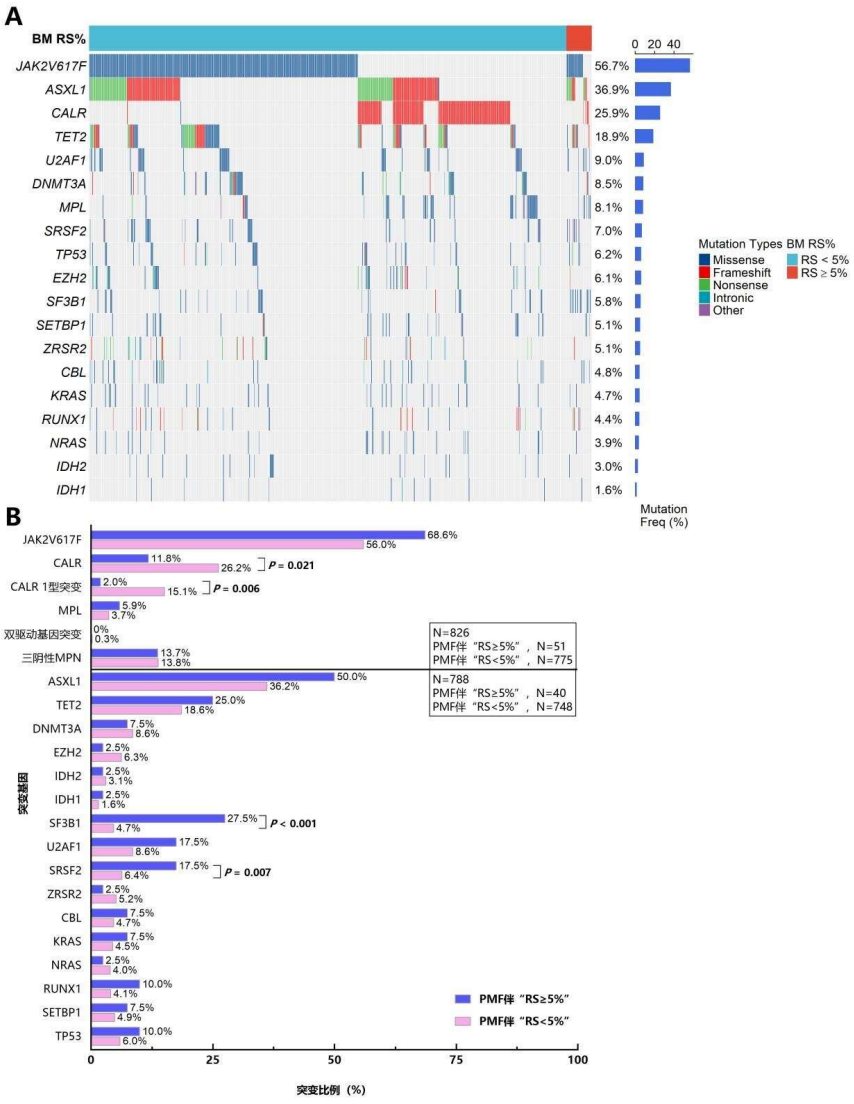


图 1 伴不同骨髓 RS 水平的 PMF 患者基因突变图谱及突变比例比较。A:进行 NGS 检测患者的基因突变谱($n=788$);B:伴不同 RS 水平的 PMF 患者驱动基因($n=826$)及非驱动基因($n=788$)突变比例对比。Missense:错义突变;Frameshift:移码突变;Nonsense:无义突变;Intronic:内含子突变;Other:其他突变类型。PMF:原发性骨髓纤维化;BM:骨髓;RS:环状铁粒幼红细胞;NGS:下一代测序。

Figure 1 Mutational landscape and mutation rate comparison in PMF patients with different bone marrow RS levels. A: Mutational profile of patients with available NGS($n=788$); B: Comparison of mutation rate for driver genes($n=826$) and non-driver genes($n=788$) in PMF patients with different RS levels. Missense: missense mutation; Frameshift: frameshift mutation; Nonsense: nonsense mutation; Intronic: intronic mutation; Other: other mutation types; PMF: primary myelofibrosis; BM: bone marrow; RS: ring sideroblasts; NGS: next-generation sequencing.

2.2　PMF 伴 *SF3B1* 突变患者的临床表型与分子学特征

上述结果表明，*SF3B1* 突变是 PMF 伴 RS≥5% 患者中最主要的剪接体突变基因。既往研究表明 *SF3B1* 突变是驱动 RS 形成的核心事件，并代表了独特的临床亚型。然而，在 PMF 中 *SF3B1* 突变是否同样代表独特的生物学意义尚不明确。因此，为进一步明确 *SF3B1* 突变在 PMF 中的临床意义，本研究对比分析了 PMF 伴 *SF3B1* 阳性组（$n=46$）与 *SF3B1* 阴性组（$n=742$）患者的临床特征（表 2）。结果显示，与 *SF3B1* 阴性组相比，*SF3B1* 阳性组患者的年龄偏大（64 *vs.* 57 岁，$P<0.001$），HGB 与 PLT 水平明显减低（分别为 82 *vs.* 105 g/L，$P<0.001$；173 *vs.* 252×10^9/L，$P=0.001$），平均红细胞体积（mean corpuscular volume，MCV）与红细胞体积分布宽度变异系数（red blood cell distribution width－coefficient of variation，RDW－CV）显著升高（分别为 94.5 *vs.* 89.8 fL，$P<0.001$；20.4% *vs.* 18.2%，$P<0.001$）。此外，相比于 *SF3B1* 阴性组，*SF3B1* 阳性组的血清 LDH（627 *vs.* 407 U/L，$P<0.001$）、铁蛋白（311 *vs.* 143 ng/mL，$P=0.005$）及 EPO（150.8 *vs.* 26.8 mIU/mL，$P<0.001$）水平均明显升高。*SF3B1* 阳性组中 RS≥5%（23.9% *vs.* 3.9%，$P<0.001$）的患者比例显著高于 *SF3B1* 阴性组。上述结果提示 *SF3B1* 基因突变和 PMF 的 RS 形成密切相关，PMF 伴 *SF3B1* 突变患者表现出明显的贫血和铁代谢紊乱。

相比于 *SF3B1* 阴性组，*SF3B1* 阳性组的骨髓原始细胞≥5% 占比（23.9% *vs.* 5.8%，$P=0.009$）及外周血原始细胞≥1% 占比（54.3% *vs.* 27.4%，$P<0.001$）明显增高，MF 分级≥2 级的占比显著增高（93.5% *vs.* 77.8%，$P<0.001$）；异常核型占比增高（43.2% *vs.* 24.0%，$P=0.009$），其中 del（13q）（11.4% *vs.* 2.2%，$P<0.001$）以及复杂核型（9.1% *vs.* 2.7%，$P=0.039$）的发生率增高（表 2）。上述结果表明，PMF 伴 *SF3B1* 突变的患者可能具有更复杂的细胞遗传学异常和不良预后倾向。通过 MIPSS70 预后积分系统进行评估比较（表 2），*SF3B1* 阴性组患者低危、中危及高危分别占 15.0%、47.7%、37.3%；*SF3B1* 阳性组低危、中危及高危分别占 6.5%、41.3%、52.2%，两组 MIPSS70 分布无统计学差异（$P=0.082$），可能与 *SF3B1* 阳性组病例数较少有关。

表 2　PMF 伴 *SF3B1* 阳性与 *SF3B1* 阴性患者的临床及实验室检查

Table 2　Clinical and laboratory characteristics of *SF3B1*–mutated and wild–type PMF patients

临床特征	PMF–*SF3B1* 阳性（$n=46$）	PMF–*SF3B1* 阴性（$n=742$）	P
男性〔n（%）〕	25（54.3）	384（51.8）	0.732
年龄〔岁，M（IQR）〕	64（56～66）	57（48～65）	<0.001
WBC〔×10^9/L，M（IQR）〕	7.96（5.06～15.14）	7.82（4.23～13.68）	0.488
ANC〔×10^9/L，M（IQR）〕	5.14（2.50～9.51）	5.12（2.69～9.66）	0.823
HGB〔g/L，M（IQR）〕	82（68～97）	105（78～128）	<0.001
PLT〔×10^9/L，M（IQR）〕	173（60～331）	252（105～573）	0.013
MCV〔fL，M（IQR）〕	94.5（89.7～97.6）	89.8（85.4～94.5）	<0.001
RDW-CV〔%，M（IQR）〕	20.4（17.7～22.5）	18.2（15.6～20.7）	<0.001
乳酸脱氢酶〔U/L，M（IQR）〕	627（411～927）	407（268～648）	<0.001
血清铁蛋白〔ng/mL，M（IQR）〕	311（86～1156）	143（67～392）	0.005
血清 EPO〔mIU/mL，M（IQR）〕	150.8（48.4～741.6）	26.8（7.8～177.7）	<0.001
输血依赖〔n（%）〕	9（19.6）	88（11.9）	0.123
体质性症状〔n（%）〕	12（26.1）	219（29.5）	0.620
脾大〔n（%）〕	42（93.3），$n=45$	590（85.6），$n=689$	0.184
脾大者脾脏肋下长度〔cm，M（IQR）〕	9.0（4.7～13.0），$n=37$	7.6（2.2～12.3），$n=504$	0.199
RS≥5%〔n（%）〕	11（23.9）	29（3.9）	<0.001
骨髓原始细胞≥5%〔n（%）〕	11（23.9）	43（5.8）	<0.001

续表 2

临床特征	PMF-*SF3B1* 阳性(n=46)	PMF-*SF3B1* 阴性(n=742)	P
外周血原始细胞≥1%〔n(%)〕	25(54.3)	203(27.4)	<0.001
骨髓 MF≥2〔n(%)〕	43(93.5)	577(77.8)	0.009
细胞遗传学〔n(%)〕	n=44	n=716	
异常核型	19(43.2)	172(24.0)	0.004
+8	3(6.8)	26(3.6)	0.233
del13q	5(11.4)	16(2.2)	<0.001
-20/del20q	2(4.5)	38(5.3)	1.000
复杂核型	4(9.1)	19(2.7)	0.039
MIPSS70〔n(%)〕	n=46	n=742	0.082
低危	3(6.5)	111(15.0)	
中危	19(41.3)	354(47.7)	
高危	24(52.2)	277(37.3)	

WBC：白细胞计数；ANC：中性粒细胞绝对值；HGB：血红蛋白；PLT：血小板计数；MCV：平均红细胞体积；RDW-CV：红细胞体积分布宽度变异系数；EPO：促红细胞生成素；MF：骨髓纤维化；MIPSS70：包含基因突变特征的国际预后评分系统。

WBC: white blood cell count; ANC: absolute neutrophil count; HGB: hemoglobin; PLT: platelet count; MCV: mean corpuscular volume; RDW-CV: red blood cell distribution width-coefficient of variation; EPO: erythropoietin; MF: myelofibrosis; MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic scoring system.

在 46 例 *SF3B1* 突变阳性 PMF 患者中，共检出 51 个 *SF3B1* 突变位点（图 2），其中 3 例存在 2 个突变位点，1 例存在 3 个突变位点，其余患者均为单一突变位点。在已检出的 51 个位点中，p. K666E/N/Q/R 最常见（24/51，47.1%），其次是 p. K700E（13/51，25.5%）、p. R625C/H（3/51，5.9%）、p. G740E/V（3/51，5.9%）等。

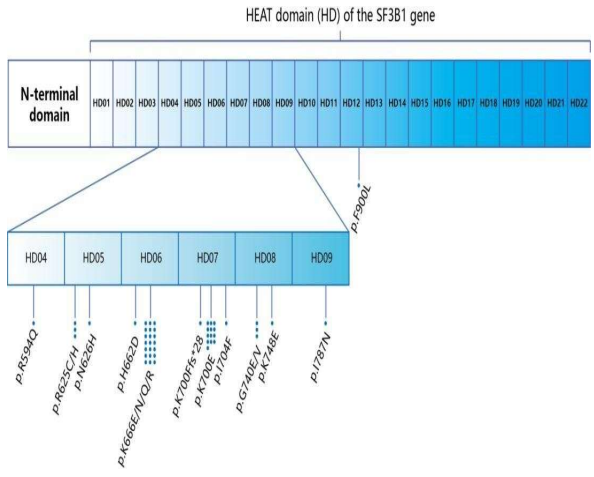


图 2 PMF 伴 *SF3B1* 突变患者的突变位点分布图

Figure 2 Distribution of mutation sites in PMF patients with *SF3B1* mutations

2.3 RS≥5%或 *SF3B1* 突变对 PMF 患者生存预后的影响

本研究的生存分析共纳入 795 例（96.2%）具备随访数据的患者，失访患者共 31 例（3.8%）。795 例患者的中位随访时间为 35.9 个月（95% *CI*：32.9～39.0），中位 OS 时间未达到（图 3A），3 年预期生存率为 73.7%。随访期间共有 45 例（5.7%）发生白血病转化、205 例（25.8%）死亡；其中 104 例获知死亡原因，依次为感染（n=31，29.8%）、原发病进展（n=22，21.2%）、白血病转化（n=15，14.4%）、出血（n=11，10.6%）、心脑血管疾病（n=11，10.6%）、多脏器衰竭（n=6，5.8%）以及其他原因（n=8，7.7%）等。

对 PMF 伴 RS<5% 组（746 例）和 RS≥5% 组（49 例）进行生存比较分析（图 3B），RS≥5% 组患者的中位 OS 时间较 RS<5% 组显著缩短〔50（95% *CI*：13.4～86.6）个月 *vs.* 未达到，P<0.001〕。RS≥5% 组的 3 年预期生存率为 51.2%，低于 RS<5% 组的 74.7%。上述结果提示 RS≥5% 与 PMF 患者的不良预后相关。

为探索 *SF3B1* 突变对 PMF 患者预后的影响，对 PMF 伴 *SF3B1* 阳性组（n=42）与 *SF3B1* 阴性组

（n=716）进行生存比较分析（图 3C），两组患者的中位 OS 时间均未达到，*SF3B1* 阳性组 3 年预期生存率较阴性组显著降低（53.8% *vs.* 74.7%，P=0.002）。上述结果提示 *SF3B1* 突变与 PMF 患者的不良预后相关。

进一步采用联合分层的方法将患者（n=758）分为 4 组：“*SF3B1* 阴性+RS<5%”组（n=687）、“*SF3B1* 阳性+RS<5%”组（n=32）、“*SF3B1* 阴性+RS≥5%”组（n=29）以及“*SF3B1* 阳性+RS≥5%”组（n=10）。生存分析结果显示（图 3D），4 组患者的整体生存情况存在显著差异（P<0.001），“*SF3B1* 阴性+RS<5%”组预后最佳，3 年预期生存率为 75.8%；而“*SF3B1* 阳性+RS<5%”组、“*SF3B1* 阴性+RS≥5%”组和“*SF3B1* 阳性+RS≥5%”组生存预后较差，3 年预期生存率分别为53.5%、44.0% 和 51.4%。上述结果表明，*SF3B1* 突变或骨髓RS≥5% 的任一特征均可能与 PMF 患者的预后不良相关。

为评估 RS≥5% 及 *SF3B1* 突变在 PMF 患者中的独立预后价值，本研究纳入 RS≥5%、*SF3B1* 突变以及 MIPSS70 预后分组进行多因素 *Cox* 回归分析，结果显示 *SF3B1* 突变（*HR*=1.892，95% *CI*：1.114～3.213，P=0.018）是独立于 MIPSS70（P<0.001）预后分组的不良预后因素，而 RS≥5% 在该模型中未显示与预后存在独立关联（P=0.103）。

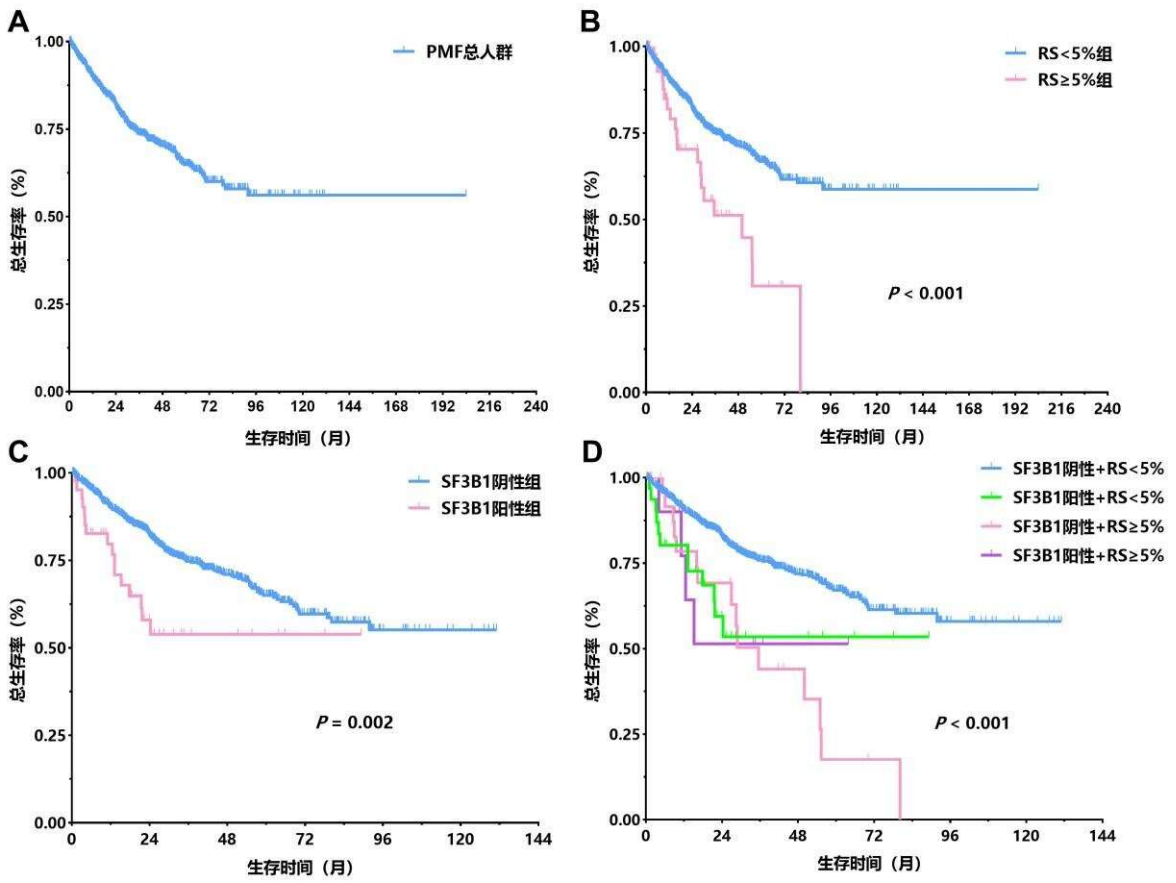


图 3　不同分组的 PMF 患者生存曲线。A：PMF 总人群的 OS 曲线；B：不同骨髓 RS 水平（RS<5% 与 RS≥5%）PMF 患者的 OS 曲线；C：不同 *SF3B1* 突变状态（阴性与阳性）PMF 患者的 OS 曲线；D：结合 RS 水平与 *SF3B1* 突变状态分组的 PMF 患者的 OS 曲线。PMF：原发性骨髓纤维化；RS：环状铁粒幼红细胞；OS：总生存。

Figure 3　Survival curves of PMF patients in different subgroups. A: OS of the PMF cohort; B: OS of PMF patients stratified by RS level (RS<5% *vs.* RS≥5%); C: OS of PMF patients stratified by *SF3B1* mutation status (negative *vs.* positive); D: OS of PMF patients stratified by the combination of RS level and *SF3B1* mutation status. PMF: primary myelofibrosis; RS: ring sideroblasts; OS: overall survival.

3 讨论

RS 作为一种与异常铁代谢相关的形态学特征,与难治性贫血密切相关,已逐渐受到关注。RS 是指在普鲁士蓝染色后可见的红系前体细胞,其特征为细胞内至少存在 5 个含铁颗粒,并环绕细胞核周围至少 1/3 的核周范围[12]。在 MDS 的 WHO(2001)分型中,鉴于 RS≥15% 的患者具有独特的临床特征和预后意义,将难治性贫血伴 RS(refractory anemia with RS,RARS)作为一种独立的亚型。后期研究[13-15]表明,RS 的出现和剪接体基因 *SF3B1* 突变密切相关,*SF3B1* 突变可引发 mRNA 剪接异常,导致线粒体铁代谢相关基因的剪接错误,从而引起铁代谢异常、氧化还原失衡以及红细胞分化受阻,进而促进无效造血和 RS 形成。有研究[16]进一步表明,在 MDS 低原始细胞比例的患者中,伴有 *SF3B1* 突变和 RS≥5% 的患者与 RS≥15% 的患者临床特征和生存预后无显著性差异。因此,在 MDS 的 WHO(2016)分型中,将 *SF3B1* 突变纳入 MDS-RS 的分型标准,在诊断 MDS-RS 时,有 *SF3B1* 突变的患者仅要求 RS≥5%。RS 亦常见于 MDS/MPN-*SF3B1*-T 中[1-2],该疾病具有独特的临床特征和预后,且有研究表明 RS 在 MDS/MPN-*SF3B1*-T 中有独立的预后意义[17]。因此,WHO(2016)和 WHO(2022)均将其作为骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的一种独立疾病进行诊断。PMF 患者中可观察到骨髓环状铁粒幼红细胞及 *SF3B1* 突变的存在,但两者的相关性及其在 PMF 中的临床预后意义尚未完全明确。因此,本研究将 5% 作为 RS 比例的分界阈值,进行临床特征、分子学特征及预后意义进行比较分析。

本研究发现,与 RS<5% 组相比,PMF 伴RS≥5% 患者的 HGB 及 PLT 显著降低,RDW-CV、血清铁蛋白及 EPO 水平均显著升高,提示该亚群患者可能存在更显著的无效造血状态与更严重的铁代谢异常。此外,PMF 伴 RS≥5% 患者的骨髓纤维化程度明显加重,外周血原始细胞比例更高,且异常核型更常见,提示 PMF 伴 RS≥5% 患者可能伴随更复杂的骨髓微环境改变及细胞遗传学异常。此外,PMF 伴 RS≥5% 患者的 *CALR* 基因突变比例显著低于 RS<5% 患者(11.8% *vs.* 26.2%,$P=0.021$),其中 *CALR* 基因 1 型突变比例显著降低(2.0% *vs.* 15.1%,$P=0.006$)。既往研究证实,*CALR* 基因 1 型突变的缺失是 PMF 患者独立的不良预后因素,且作为重要的分子指标已被纳入 MIPSS70 预后积分系统中[4]。因此,PMF 伴 RS≥5% 患者不仅在临床表型上呈现高风险特征,在驱动基因方面也表现出偏向高危的分子特征。

既往研究[12,18]发现,在 MDS 中 RS 比例增高通常提示疾病风险较低、预后较好。这与本研究中 PMF 伴 RS≥5% 患者呈现高危的临床特征存在差异,提示 RS 在这两类疾病中的形成机制及其反映的临床意义可能存在不同。本研究中 PMF 伴 RS≥5% 患者的 *SF3B1* 突变比例显著高于 RS<5% 患者(27.5% *vs.* 4.7%,$P<0.001$),提示在 PMF 中 *SF3B1* 突变亦与 RS 形成密切相关。因此,本研究在 *SF3B1* 突变状态层面对 PMF 患者的临床表型进行对比分析,以探索伴随 RS 增多的 PMF 不良临床表型的内在因素。

本研究发现,相比于 *SF3B1* 阴性组,*SF3B1* 阳性组除了表现出更显著的贫血及铁代谢异常以外,该组患者的发病年龄偏高,骨髓原始细胞≥5% 的患者比例显著增加,更易伴发异常核型,其中 del(13q)和复杂核型的发生率显著上升。上述结果提示,伴 *SF3B1* 突变的 PMF 患者往往呈现出更高危的临床与细胞遗传学表型。同时本研究发现,在 PMF 患者中 *SF3B1* 突变以 K666 位点最为常见(47.1%),其次是 K700E(25.5%),这与 Loscocco 等[19]研究结论一致。而既往研究表明,在 MDS 中 *SF3B1* 突变以 K700E 位点最为常见(约占 50%),与低风险的疾病进程相关[12,20];反之,携带 K666 突变位点的 MDS 患者通常呈现更严重的 PLT 减少和

更高的预后风险评分[21-22]。因此，PMF 伴 *SF3B1* 突变的患者具有更高危的临床特征与不良预后，可能与 PMF 中 *SF3B1* 突变主要集中于 K666 位点有关。然而，在 PMF 患者中该特定突变所导致下游靶基因异常剪接的具体机制目前尚未明确，仍需基础研究进一步阐明。

生存分析结果表明，PMF 伴 RS≥5% 患者的中位生存时间较 RS<5% 组显著缩短，而 PMF 伴 *SF3B1* 突变患者的中位生存时间亦显著短于 *SF3B1* 未突变者；通过 RS≥5% 与 *SF3B1* 突变的联合分层分析显示，RS<5% 且 *SF3B1* 阴性人群的生存预后显著优于其他组，上述结果表明，骨髓 RS≥5% 或 *SF3B1* 突变均与 PMF 患者的生存时间显著缩短密切相关。将骨髓RS≥5%、*SF3B1* 突变和 MIPSS70 预后分组进行多因素 *Cox* 回归分析，结果表明 *SF3B1* 突变仍为影响 PMF 患者生存的独立不良预后因素，而 RS≥5% 不具有独立预后意义。这一结果表明，相比于 RS≥5% 这一形态学特征，*SF3B1* 突变作为分子学改变能够从本质上决定并阐释 PMF 患者无效造血、铁负荷增加、骨髓纤维化加重以及异常核型等多方面的不良疾病状态，从而在预后评估中显现出更重要的临床预后价值。

鉴于 PMF 伴 RS≥5% 患者的贫血更重且预后较差，探索针对性治疗具有重要意义。罗特西普（Luspatercept）是一种能够促进晚期红细胞分化的新型药物，已批准用于输血依赖的较低危组 MDS 和输血依赖的 β-地中海贫血成人患者。该药在 MDS 患者中通过抑制转化生长因子 β（transforming growth factor β，TGF-β）信号通路以调节骨髓微环境，增加红系前体细胞数量，从而促进红细胞生成及红系分化，并提高晚幼红细胞比例而促进红细胞成熟，改善贫血[23-24]。罗特西普对 MDS-*SF3B1* 或 MDS/MPN- *SF3B1*-T 患者中具有较好的贫血改善效果[12,25]，但目前尚无针对 PMF 伴 RS≥5% 或 *SF3B1* 突变这一特定亚群的疗效数据。罗特西普虽然已被骨髓增殖性肿瘤的 2025 版美国国立癌症综合网（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）推荐作为 MF 相关贫血的治疗，但是在 MF 患者中的实际疗效仍存在争议[26-27]；一项Ⅱ期临床研究[26]结果表明，接受罗特西普单药治疗的 MF 伴贫血患者中，红细胞反应率仅为26.8%。本研究仅有少数（*n*=5）RS<5% 的患者接受过该药治疗，而 RS≥5% 组尚无应用该药的病例。鉴于本研究中 PMF 伴 RS≥5% 患者的骨髓纤维化程度显著加重，且 *SF3B1* 突变热点在 PMF 患者主要为 K666 而非 MDS 患者中的 K700E，该亚群的潜在生物学特征可能与 MDS 或 MDS/MPN 患者存在差异，进而导致对罗特西普的治疗反应有所不同。未来亟需针对 PMF 伴 RS≥5% 或 *SF3B1* 突变这一特定亚群开展前瞻性研究，以评估罗特西普等促红系成熟药物的应用前景。

综上所述，本研究结果表明 PMF 伴 RS≥5% 或 *SF3B1* 突变患者存在严重贫血、铁代谢紊乱、明显骨髓纤维化、异常细胞遗传学等方面的独特生物学特征；且在 PMF 患者中与 MDS 患者不同，*SF3B1* 突变以 K666 位点最为常见。本研究证实了 *SF3B1* 突变是独立于 MIPSS70 预后评分系统的不良预后因素，有望进一步完善和优化现有预后分层体系，并为这类高危亚群患者的治疗提供新的思路。本研究为单中心回顾性研究且 RS≥5% 及 *SF3B1* 突变患者的例数有限，结论尚需多中心、更大样本量的前瞻性队列验证。未来有待进一步阐明 PMF 中 RS 形成及 *SF3B1* 突变的深层机制，并针对该高危亚群探索有效改善贫血的新型靶向治疗策略。

参考文献

1　Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms [J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.

2 Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. Blood, 2022, 140(11): 1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850.

3 Loscocco GG, Rotunno G, Mannelli F, *et al.* The prognostic contribution of *CBL*, *NRAS*, *KRAS*, *RUNX1*, and *TP53* mutations to mutation-enhanced international prognostic score systems (MIPSS70/plus/plus v2.0) for primary myelofibrosis[J]. Am J Hematol, 2024, 99(1): 68-78. doi: 10.1002/ajh.27136.

4 Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(5): 801-821. doi: 10.1002/ajh.26857.

5 Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, *et al.* A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)[J]. Blood, 2010, 115(9): 1703-1708. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.

6 Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, *et al.* MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4): 310-318. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4886.

7 Thiele J, Kvasnicka HM, Dietrich H, *et al.* Dynamics of bone marrow changes in patients with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic stem cell transplantation[J]. Histol Histopathol, 2005, 20(3): 879-889. doi: 10.14670/hh-20.879.

8 Li B, Xu J, Wang J, *et al.* Calreticulin mutations in Chinese with primary myelofibrosis[J]. Haematologica, 2014, 99(11): 1697-1700. doi: 10.3324/haematol.2014.109249.

9 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.

10 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.

11 Li B, Liu J, Jia Y, *et al.* Clinical features and biological implications of different *U2AF1* mutation types in myelodysplastic syndromes[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2018, 57(2): 80-88. doi: 10.1002/gcc.22510.

12 Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management"[J]. Am J Hematol, 2021, 96(3): 379-394. doi: 10.1002/ajh.26090.

13 Cilloni D, Itri F, Bonuomo V, *et al.* *SF3B1* mutations in hematological malignancies[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4927. doi: 10.3390/cancers14194927.

14 Moura PL, Mortera-Blanco T, Hofman IJ, *et al.* Erythroid differentiation enhances RNA mis-splicing in *SF3B1*-mutant myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. Cancer Res, 2024, 84(2): 211-225. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3038.

15 Ochi T, Fujiwara T, Ono K, *et al.* Exploring the mechanistic link between *SF3B1* mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome[J]. Sci Rep, 2022, 12: 14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2.

16 Li Y, Cui R, Qin T, *et al.* Validation of the WHO 2016 proposals for myelodysplastic syndromes patients with the presence of ring sideroblasts but without excess blasts[J]. Br J Haematol, 2017, 178(5): 813-816. doi: 10.1111/bjh.14168.

17 Li F, Qin T, Li B, *et al.* Predicting survival in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with *SF3B1* mutation and thrombocytosis[J]. Leukemia, 2024, 38(6): 1334-1341. doi: 10.1038/s41375-024-02262-2.

18 Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, *et al.* *SF3B1*-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the prognosis of MDS[J]. Blood, 2020, 136(2): 157-170. doi: 10.1182/blood.2020004850.

19 Loscocco GG, Guglielmelli P, Mannelli F, *et al.* *SF3B1* mutations in primary and secondary myelofibrosis: clinical,

molecular and prognostic correlates[J]. Am J Hematol, 2022, 97(9): E347-E349. doi: 10.1002/ajh.26648.

20 Kanagal-Shamanna R, Montalban-Bravo G, Sasaki K, *et al.* Only *SF3B1* mutation involving K700E independently predicts overall survival in myelodysplastic syndromes[J]. Cancer, 2021, 127(19): 3552-3565. doi: 10.1002/cncr.33745.

21 O Sullivan J, Wood A, Wen S, *et al.* The *SF3B1* K666 hotspot mutation confers unfavourable disease risk across major myeloid neoplasm subgroups[J]. Blood, 2023, 142(Supplement 1): 4552. doi: 10.1182/blood-2023-185043.

22 Liu Q, Xu F, Guo J, *et al.* Significance of mutation spots and concurrent gene mutations on prognosis and clinical outcomes in myelodysplastic syndromes with *SF3B1* mutation[J]. Cancer Med, 2025, 14(9): e70930. doi: 10.1002/cam4.70930.

23 Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis[J]. Blood Adv, 2021, 5(5): 1565-1575. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002177.

24 Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis[J]. Blood, 2019, 133(8): 790-794. doi: 10.1182/blood-2018-11-876888.

25 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, *et al.* Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 382(2): 140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

26 Gerds AT, Vannucchi AM, Passamonti F, *et al.* A phase 2 study of luspatercept in patients with myelofibrosis-associated anemia[J]. Blood, 2019, 134: 557. doi: 10.1182/blood-2019-122546.

27 Gangat N, Chetram D, McCullough K, *et al.* Limited activity of luspatercept in myelofibrosis and myeloid neoplasms other than myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. Am J Hematol, 2022, 97(12): E474-E477. doi: 10.1002/ajh.26749.

（责任编辑：张卓）