

· 临床论著 ·

原发性血小板增多症肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证患者临床与生物学特征比较

牛继聪^{1, 2} 刘为易² 王子卿^{2, 3} 李雨蒙^{1, 2} 杨二鹏^{1, 2} 王德好^{2, 3} 李芋锦^{1, 2}
明 静² 吕 妍² 孙明谦⁴ 陈 卓² 胡晓梅²

摘要 **目的** 探讨原发性血小板增多症(ET)肝郁血热夹瘀证和肝郁脾虚夹瘀证患者临床特征及生物学差异。**方法** 本研究方案在中国临床试验注册中心注册(No. ChiCTR2200057736)。将 85 例 ET 患者按证型分为肝郁血热夹瘀证(58 例)和肝郁脾虚夹瘀证(27 例),分析两证患者外周血细胞计数、预后危度及影响因素、血栓危度及影响因素、基因突变情况。**结果** 85 例 ET 患者中,肝郁血热夹瘀证患者血红蛋白浓度 $[(146.0 \pm 21.2) \text{ g/L}]$ 高于肝郁脾虚夹瘀证 $[(135.6 \pm 21.6) \text{ g/L}]$, $P=0.039$ 。肝郁血热夹瘀证患者有血栓史的比例 $[84.5\% (49/58)]$ 高于肝郁脾虚夹瘀证 $[18.5\% (5/27)]$, $P<0.001$ 。肝郁血热夹瘀证患者高危预后比例 $[41.4\% (24/58)]$ 高于肝郁脾虚夹瘀证 $[14.8\% (4/27)]$, $P=0.015$ 。两证型患者的 ET 驱动基因(JAK2V617、CALR、MPL)突变率差异无统计学意义($P>0.05$)。59 例进行了非驱动基因检测的患者中,肝郁脾虚夹瘀证患者 TET2 突变率 $[26.3\% (5/19)]$ 高于肝郁血热夹瘀证 $[2.5\% (1/40)]$, $P<0.001$ 。**结论** 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证的 ET 患者在血红蛋白浓度(HGB)、血栓史、高危预后、基因突变方面存在差异。与肝郁脾虚夹瘀证比较,肝郁血热夹瘀证的血栓事件发生率更高,预后更差。

关键词 原发性血小板增多症;肝郁血热夹瘀证;肝郁脾虚夹瘀证;临床特征;生物学差异

Comparison of Clinical and Biological Characteristics of Patients with Essential Thrombocythemia with Gan-Depression and Blood-Heat with Blood-Stasis and Gan-Depression and Pi-Deficiency with Blood-Stasis NIU Ji-cong^{1, 2}, LIU Wei-yi², WANG Zi-qing^{2, 3}, LI Yu-meng^{1, 2}, YANG Er-peng^{1, 2}, WANG De-hao^{2, 3}, LI Yu-jin^{1, 2}, MING Jing², LU Yan², SUN Ming-qian⁴, CHEN Zhuo², and HU Xiao-mei² 1 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 4 Institute of Basic Medicine Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To explore the clinical characteristics and biological differences between patients with essential thrombocythemia (ET) with Gan-depression and blood-heat with stasis, and Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis. **Methods** Totally 85 patients with ET were assigned to Gan-depression and blood-heat with stasis (58 cases) and Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis (27 cases). The peripheral blood cell count, prognostic risk and influencing factors, thrombotic risk and influencing factors, and gene mutations were analyzed in the patients with the two conditions. **Results** Among 85 ET patients, the hemoglobin (HGB) concentration was higher in patients with Gan-depression and blood-heat with stasis $[(146.0 \pm 21.2) \text{ g/L}]$ than that in patients with Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis $[(135.6 \pm 21.6) \text{ g/L}]$, $P=0.039$.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.82174360); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No.CI2021A01702, No.CI2021A01707, No.CI2021A01708); 中国中医科学院西苑医院国家自然科学基金培育项目(No.XY20-10)

作者单位: 1. 中国中医科学院研究生院(北京 100700); 2. 中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091); 3. 北京中医药大学研究生院(北京 100029); 4. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所(北京 100091)

通讯作者: 胡晓梅, Tel: 010-62835362, E-mail: huxiaomei_2@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220616.019

The proportion of patients with a history of thrombosis in patients with Gan-depression and blood-heat with stasis [84.5% (49/58)] was higher than that in patients with Gan-depression and Pi-deficiency with stasis [18.5% (5/27), $P<0.001$]. The proportion of high-risk prognosis was higher in patients with Gan-depression and blood-heat with stasis [41.4% (24/58)] than that in patients with Gan-depression and Pi-deficiency with stasis [14.8% (4/27), $P=0.015$]. There was no significant difference in the mutation rates of driver genes (JAK2V617, CALR and MPL) between the two syndrome types ($P>0.05$). Of the 59 patients who received non-driver gene testing, the TET2 mutation rate was higher in patients with Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis [26.3% (5/19)] than that in patients with Gan-depression and blood-heat with stasis [2.5% (1/40), $P<0.001$]. **Conclusions** There were differences in HGB, thrombotic history, high-risk prognosis, and genetic mutations between ET patients with Gan-depression and blood-heat with stasis and those with Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis. The incidence of thrombotic events was higher and the prognosis was worse in Gan-depression and blood-heat with stasis compared with Gan-depression and Pi-deficiency with stasis. (Registration No. ChiCTR2200057736)

KEYWORDS essential thrombocythemia; Gan-depression and blood-heat with stasis; Gan-depression and Pi-deficiency with blood-stasis; clinical features; biological differences

原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 是 Ph 阴性骨髓增殖性肿瘤的一种, 以骨髓巨核细胞增殖旺盛、外周血血小板计数明显升高为特点, 以 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 基因、钙网蛋白 (calreticulin, CALR) 基因及骨髓增殖性白血病 (myeloproliferative leukemia, MPL) 基因突变为主要始动因素, 血栓是影响 ET 患者生活质量和降低患者寿命的主要原因^[1]。

根据 ET 患者的临床特征和证候特点, 中医学将本病归为“血积”范畴^[2], 肝郁血热夹瘀证和肝郁脾虚夹瘀证是 ET 最常见的两个证型^[3]。中医证型在一定程度上动态反应了患者微观指标的差异和变化^[4,5], 对临床个体化治疗、判断疾病进展及预后具有积极意义。

本研究分析两组 ET 肝郁血热夹瘀证和肝郁脾虚夹瘀证患者外周血细胞计数、血栓危度及影响因素、预后危度及影响因素、基因突变等方面的差异, 为 ET 的中医辨证分型提供客观依据。

资料与方法

1 西医诊断标准 参照世界卫生组织 (WHO) (2016) 关于 ET 的诊断标准^[6]。

2 中医辨证分型标准 参照《血液疾病优势病种中医诊疗方案与路径解读》ET 的中医分型^[3], 以下症状需全部具备。

肝郁血热夹瘀证: 眩晕头痛, 面红目赤, 胸胁胀满或胁痛, 急躁易怒, 口干苦, 鼻衄, 齿衄, 皮肤紫斑, 便血 (黑便), 大便秘结, 小便黄赤, 舌红暗, 苔少, 脉弦数, 或弦滑数。

肝郁脾虚夹瘀证: 起病隐匿, 轻者可见易疲劳、

乏力、四肢困倦, 头痛眩晕, 视朦, 肢体麻木, 痹痛, 或烧灼感, 胁下胀闷不适, 舌质淡红, 苔白, 脉弦细涩, 或沉弦滑。

3 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合 WHO 关于 ET 诊断标准及中医辨证分型标准; (2) 年龄 18~80 岁; (3) 患者知情, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 已出现严重血栓事件 (如脑梗死后意识障碍、急性心肌梗死后心功能严重不全, Killip 分级^[7] ≥ 2 级、四肢动脉血管血栓脱落引起肺栓塞及内脏静脉血栓急需手术治疗) 或严重出血 (如颅内出血、消化道、泌尿系大量出血及全身多部位出血者而产生轻度及以上贫血者); (2) 血红蛋白浓度 (hemoglobin, HGB)、血小板计数 (blood platelet, PLT)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、红细胞压积 (hematocrit, HCT) 等信息采集不全者; (3) 妊娠、哺乳期妇女。

4 一般资料 本项目为横断面研究, 以血栓发生为预期事件, 有研究显示 ET 患者的血栓发生率可达 27%^[8]。取检验水准为 $\alpha=0.05$, 检验效能 0.9, 容许误差为 0.1, 算得样本量为 76 例, 考虑到 20% 脱落剔除率, 需收集病例 92 例。本研究连续收集 2018 年 10 月—2021 年 10 月就诊于中国中医科学院西苑医院血液科门诊的 ET 患者 92 例, 筛查后排除年龄 <18 岁者 4 例, 年龄 >80 岁者 3 例, 共纳入患者 85 例。男性 35 例, 女性 50 例, 中位年龄 53 (19~80) 岁。其中肝郁血热夹瘀证 58 例, 肝郁脾虚夹瘀证 27 例, 收集患者首诊时的年龄、血常规数据、血栓史及基因突变情况。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准 (No. 2021XLA112-2), 方案已在中国临床试验注册中心

注册 (No. ChiCTR2200057736)。

5 观察指标与方法

5.1 外周血细胞计数 WBC、HGB、HCT 及 PLT。

5.2 预后危度、血栓危度及影响因素 参照 ET 国际预后积分 (International Prognostic Score for ET, IPSET) 系统^[9]分层, 年龄 (<60 岁为 0 分; ≥60 岁为 2 分); WBC ($<11 \times 10^9/L$ 为 0 分, $\geq 11 \times 10^9/L$ 为 1 分); 血栓病史 (无 0 分, 有 1 分)。依累计积分预后危度分组: 低危组 (0 分), 中危组 (1~2 分), 高危组 (≥ 3 分)。参照 ET 血栓国际预后积分 (IPSET-thrombosis) 系统^[10]分层, 年龄 >60 岁 (1 分), 有心血管危险因素 (cardiovascular risk, CVR) (1 分), 此前有血栓病史 (2 分), JAK2V617F 突变阳性 (2 分)。依累计积分血栓危度分组: 低危 (0~1 分)、中危 (2 分) 和高危 (≥ 3 分)。将“低危”与“中危”合并为“非高危”后与“高危”进行比较。

5.3 基因突变 有无驱动基因突变、驱动基因突变类型 (JAK2、CALR、MPL)、非驱动基因功能组突变 (RNA 剪切、组蛋白修饰、DNA 甲基化、转录因子、家族性 MPN)、非驱动基因突变类型 (TET2、DNMT3A、TP53、ASXL1、IDH1、IDH2、SF3B1、SF3B2、KMT2B、NF1、ETV6)。

6 基因测序及分析 样本收集: 清晨于髂后上嵴抽取骨髓 3 mL, 4℃保存于试管中, 样本于 14 日内完成检测。

基因测序: 全自动核酸提取仪和 DNA 抽提试剂盒购自凯硕生物科技 (厦门) 有限公司, qPCR 试剂盒购自美国 KAPA, 高通量测序仪 Nextseq 550 购自美国 Illumina 公司。骨髓提取单个核细胞, 按全基因组提取 DNA, 用 Nanodrop 质检, 按 $1 \text{ OD}_{260} \approx 50 \mu\text{g/mL}$ 双链 DNA 计算 DNA 的浓度, 取 A_{260}/A_{280} 比值为 1.7~2.0 的 DNA 样本为合格样品, 于 -80℃保存备用, DNA 质控合格的样本进行片段化处理, 经检测得到合格的 Illumina 测序平台标准文库。文库捕捉后 PCR 扩增捕获片段; 对捕获得到的文库进行 Agilent 2100 及 QPCR 对文库进行质控。对检验合格的测序文库进行 Illumina HiSeq2500 高通量测序。对质控合格的下机数据, 进行生物信息学分析, 用

Burrows-Wheeler alignment 将过滤后的数据比对到人类参考基因组 HG19 上并对相应指标质控, 统计产出数据。利用 GATK 对单核苷酸变异 (SNP)、小片段插入缺失变异 (InDel)、突变热点进行检测, 注释并统计 ET 疾病相关基因的变异情况。安诺优达血液病整合式基因检测遗传解读主要针对 ET 疾病相关基因 JAK2、CALR、MPL、TET2、TP53、ASXL1、DNMT3A 等 31 个位点进行解读。

7 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 定性资料以例数及百分数描述; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $[M (IQR)]$ 描述。HGB、HCT 符合正态分布且方差齐, 采用两独立样本 t 检验; WBC、PLT 不符合正态分布, 采用非参数检验。组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 本研究初步筛查患者 92 例, 根据纳排标准, 最终纳入 85 例。依据 ET 中医辨证分型标准对 85 例患者辨证分型, 其中肝郁血热夹瘀证 58 例, 肝郁脾虚夹瘀证 27 例。两组患者均参与并完成本研究。

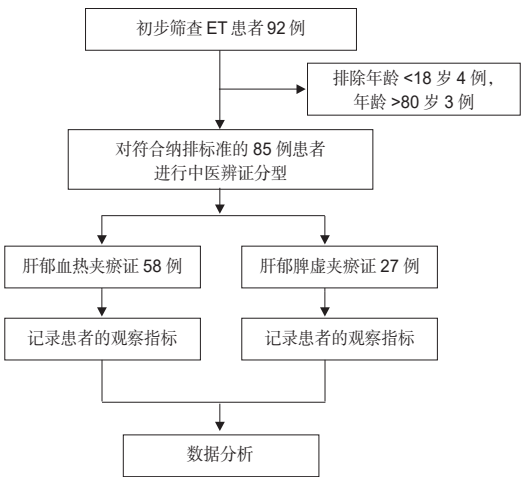


图 1 病例流程图

2 两组证型患者外周血细胞计数比较 (表 1) 肝郁血热夹瘀证 HGB 高于肝郁脾虚夹瘀证 ($P=0.039$)。两组证型 WBC、HCT、PLT 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证外周血细胞计数比较

组别	例数	WBC [$\times 10^9/L$, $M (IQR)$]	HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	HCT (% , $\bar{x} \pm s$)	PLT [$\times 10^9/L$, $M (IQR)$]
肝郁血热夹瘀证	58	8.9 (4.8)	146.0 $\pm$ 21.2*	43.0 $\pm$ 6.6	622.0 (267.0)
肝郁脾虚夹瘀证	27	7.6 (3.5)	135.6 $\pm$ 21.6	41.2 $\pm$ 6.1	580.0 (176.5)

注: 与肝郁脾虚夹瘀证比较, * $P < 0.05$

3 两组证型患者的预后危度、血栓危度及影响因素比较 (表 2) 纳入研究的 85 例患者中, 肝郁血热夹瘀证有血栓史的比例 [84.5% (49/58)] 高于肝郁脾虚夹瘀证 [18.5% (5/27), $P < 0.01$]。肝郁血热夹瘀证高危预后比例 [41.4% (24/58)] 高于肝郁脾虚夹瘀证 [14.8% (4/27), $P = 0.015$]。两组年龄 ≥ 60 岁、WBC $> 11 \times 10^9/L$ 、CVR、JAK2 突变及血栓危度方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证预后危度、血栓危度及影响因素比较 [例 (%)]

影响因素与危度	肝郁血热夹瘀证 (58 例)	肝郁脾虚夹瘀证 (27 例)
年龄 (岁)		
<60	41 (70.7)	19 (70.4)
≥ 60	17 (29.3)	8 (29.6)
WBC ($\times 10^9/L$)		
<11	38 (65.5)	22 (81.5)
≥ 11	14 (24.1)	4 (14.8)
血栓史		
有	49 (84.5)**	5 (18.5)
无	9 (15.5)	22 (81.5)
CVR		
有	23 (39.7)	6 (22.2)
无	35 (60.3)	21 (77.8)
JAK2 突变		
有	37 (63.7)	16 (59.2)
无	21 (36.3)	11 (40.8)
预后危度		
高危	24 (41.4)*	4 (14.8)
非高危	34 (58.4)	23 (85.2)
血栓危度		
高危	26 (44.8)	8 (29.6)
非高危	32 (55.2)	19 (70.4)

注: 与肝郁脾虚夹瘀证比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 两组证型患者驱动基因突变比较 (表 3) 肝郁血热夹瘀证中 50 例存在突变 [86.2% (50/58)]; 肝郁脾虚夹瘀证中 21 例存在突变 [77.8% (21/27)]。两组证型的驱动基因突变率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证驱动基因突变率比较 [例 (%)]

组别	例数	驱动基因	JAK2	CALR	MPL
肝郁血热夹瘀证	58	50 (86.2)	37 (63.8)	11 (19.0)	2 (3.4)
肝郁脾虚夹瘀证	27	21 (77.8)	16 (59.3)	5 (18.5)	0 (0)
P 值		0.508	0.688	0.961	1.000

5 两组证型患者非驱动基因功能组突变比较

(表 4) 在 85 例患者中, 有 59 例进行了非驱动基因 (MPN-panel 31 种基因) 检测, 26 例未进行非驱动基因检测的患者不纳入两组证型患者非驱动基因突变情况比较。按照功能组基因突变 (DNA 甲基化、家族性 MPN、组蛋白修饰、转录因子、RNA 剪切) 分类, 比较结果显示, 两组证型非驱动基因的功能组基因突变率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证非驱动基因功能组突变比较 [例 (%)]

组别	例数	RNA 剪切	组蛋白修饰	DNA 甲基化	转录因子	家族性 MPN
肝郁血热夹瘀证	40	1 (2.5)	4 (10.0)	7 (17.5)	3 (7.5)	7 (17.5)
肝郁脾虚夹瘀证	19	0 (0)	1 (5.3)	7 (36.8)	2 (10.5)	6 (31.6)
P 值		0.678	0.912	0.192	1.000	0.377

6 两组证型患者非驱动基因突变类型比较 (表 5) 按照非驱动基因突变类型 (DNMT3A、ASXL1、TP53、TET2、IDH1、IDH2、SF3B1、SF3B2、KMT2B、NF1、ETV6) 分类, 比较结果显示, 肝郁脾虚夹瘀证患者的 TET2 突变率 [26.3% (5/19)] 显著高于肝郁血热夹瘀证 [2.5% (1/40), $P = 0.018$]。两组证型患者的其他类型基因突变率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

ET 是一种异质性、排他性的骨髓增殖性疾病, 患者多样化的临床特征与预后相关^[11]。本文将 ET 患者的临床表现、生物学差异与中医证型相结合, 发现不同证型的 ET 患者在客观数据上存在差异, 这有助于警惕和干预患者可能出现的不良预后。

血栓是影响 ET 患者生活质量的主要因素^[12]。Carobbio A 等^[13] 研究认为, ET 患者中非致死性的动脉血栓发生率高于静脉血栓。Hultcrantz M 等^[14] 研究发现, HGB 浓度升高和动脉血管事件风险增加之间有着明显联系。在本研究中, 肝郁血热夹瘀证的 ET 患者 HGB 浓度显著高于肝郁脾虚夹瘀证, 这提示肝郁血热夹瘀证患者发生血栓事件的风险可能比肝郁脾虚夹瘀证更高。

有研究显示, ET 患者的中位生存期在骨髓增殖性肿瘤中是比较乐观的^[15-17], 但血栓事件仍是缩短 ET 患者预期寿命的重要因素^[17, 18]。根据血栓风险等级, ET 患者每年血栓形成的累积风险为 1.9%~3%^[19]。Lekovic D 等^[20] 研究发现, 随访期间发生血栓事件的患者生存期明显缩短。韩雪等^[21] 随访发现, 有血栓史的 ET 患者二次血栓事件的年发生

表 5 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证非驱动基因突变类型比较 [例(%)]

组别	例数	TET2	DNMT3A	TP53	ASXL1	IDH1	IDH2	SF3B1	SF3B2	KMT2B	NF1	ETV6
肝郁血热夹瘀证	40	1 (2.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	1 (5.3)	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
肝郁脾虚夹瘀证	19	5 (26.3) *	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0

注:与肝郁血热夹瘀证比较, * $P<0.05$

率约为 12.3%。Hernández-Boluda JC 等^[22]提出, 血栓史可以作为二次血栓事件发生的预测因素。在本研究中, 肝郁血热夹瘀证患者血栓史比例显著高于肝郁脾虚夹瘀证, 说明肝郁血热夹瘀证患者发生二次血栓事件的风险可能更高。

Passamonti F 等^[9]认为, ET 国际预后积分 (IPSET) 系统预测的高危预后, 可以特指血栓事件的发生。在本研究中, 肝郁血热夹瘀证的 IPSET 系统预测的高危预后比例显著高于肝郁脾虚夹瘀证, 提示肝郁血热夹瘀证患者的预后可能更差, 主要是因为肝郁血热夹瘀证的 ET 患者发生血栓事件和二次血栓事件的风险更高。

关于骨髓增殖性肿瘤驱动基因突变与中医证型关系的研究较少, 肖竹青^[23]依据中医辨证将 91 例骨髓增殖性肿瘤患者分为虚证、实证和虚实夹杂证三组, 三组证候患者的 JAK2V617 突变阳性率无明显差异。在本研究中, 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证患者三种驱动基因 (JAK2、CALR、MPL) 突变阳性率亦差异无统计学意义。

关于非驱动基因突变与中医证型关系的报道, 在骨髓增殖性肿瘤研究中尚未见到, 但在其他髓系肿瘤的研究中已有报道, 如骨髓增生异常综合征^[24]和急性髓系白血病^[25], 不同中医证型的非驱动基因突变类型存在差异。在本研究中, 肝郁脾虚夹瘀证 TET2 突变率显著高于肝郁血热夹瘀证, 提示 TET2 突变与中医证型有关。本研究中, TET2 突变率为 10.17%, Guglielmelli P^[8]、Ha JS 等^[26]研究发现, 西方国家及韩国的 ET 患者 TET2 突变率分别为 9%~11% 和 9.7%, 本研究报道基本一致。在本研究中, 肝郁脾虚夹瘀证的 DNA 甲基化、家族性 MPN 和肿瘤抑制基因 (TP53) 突变率均高于肝郁血热夹瘀证, 但差异无统计学意义, 可能与样本量较少有关, 尚待进行大样本研究。

综上, ET 肝郁血热夹瘀证与肝郁脾虚夹瘀证患者在 HGB、血栓史、高危预后比例、TET2 突变率方面存在显著差异。与肝郁脾虚夹瘀证患者比较, 肝郁血热夹瘀证的血栓事件发生率更高, 预后更差。本研究为 ET 患者不同中医证型存在生物学差异提供了客观依据, 以期大样本研究进一步发掘中医证型与生物

学特征的关系, 使中医辨证在个体化治疗和干预不良预后中发挥更大价值。

利益冲突: 无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12 (3): 159-171.
- [2] 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.
- [3] 陈信义, 周郁鸿, 胡晓梅主编. 血液疾病优势病种中医诊疗方案与路径解读[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2019: 180-189.
- [4] 李远, 刘盼英, 李海滨, 等. 运用数据处理技术探讨原发性血小板增多症的中医辨证和用药规律[J]. 医学研究与教育, 2015, 32 (5): 29-34.
- [5] 陈志强. 创新辨证论治 发展现代中医学——对现代中医学辨证论治体系的再思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (1): 104-106.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (10): 766-783.
- [8] Guglielmelli P, Gangat N, Coltro G, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia[J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (4): 1-4.
- [9] Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment[J]. Blood, 2012, 120 (6):

- 1197–1201.
- [10] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) [J]. *Blood*, 2012, 120 (26): 5128–5133.
- [11] 张丽娟, 史玉叶, 陈月, 等. 原发性血小板增多症 66 例临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28 (4): 1321–1325.
- [12] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (1): 133–143.
- [13] Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients[J]. *Blood*, 2011, 117 (22): 5857–5859.
- [14] Hultcrantz M, Modlitba A, Vasan SK, et al. Hemoglobin concentration and risk of arterial and venous thrombosis in 1.5 million Swedish and Danish blood donors[J]. *Thromb Res*, 2020, 186: 86–92.
- [15] 陈沫, 侯丽君, 刘增香, 等. 原发性血小板增多症患者的预后和生存分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25 (2): 510–516.
- [16] Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis[J]. *Blood*, 2014, 124 (16): 2507–2513.
- [17] Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders[J]. *Leukemia*, 2008, 22 (5): 905–914.
- [18] Santoro M, Accurso V, Mancuso S, et al. Comparison between thrombotic risk scores in essential thrombocythemia and survival implications[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37 (4): 434–437.
- [19] Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5 (3): 177–184.
- [20] Lekovic D, Gotic M, Sefer D, et al. Predictors of survival and cause of death in patients with essential thrombocythemia[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95 (5): 461–466.
- [21] 韩雪, 白贝贝, 王春健, 等. 真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者发生再次血栓事件的危险因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (1): 17–23.
- [22] Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (6): 911–918.
- [23] 肖竹青. 骨髓增殖性肿瘤血象、骨髓象与中医辨证分型的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [24] 李雨蒙, 赵攀, 刘为易, 等. 骨髓增生异常综合征脾肾两虚、毒瘀阻滞证和气阴两虚、毒瘀阻滞证患者临床特征、基因突变及预后比较 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (6): 679–684.
- [25] 方伟祯, 蔡振华, 古文深, 等. 急性髓系白血病中医分型与多项基因突变关系 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (11): 1328–1332.
- [26] Ha JS, Jeon DS, Kim JR, et al. Analysis of the Ten-Eleven Translocation 2 (TET2) gene mutation in myeloproliferative neoplasms[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44 (2): 173–179.
- (收稿: 2022-05-06 在线: 2022-10-14)
责任编辑: 赵芳芳