



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.13

文章编号: 2095-1264(2024)04-0468-06

羟基脲联合沙利度胺治疗 JAK2V617F 阳性骨髓增殖性肿瘤的临床疗效及安全性评价^{*}

宋腾飞¹, 王晓晶¹, 马丽丽²

(赤峰市医院¹检验科, ²血液科, 内蒙古赤峰, 024000)

摘要: **目的** 研究羟基脲联合沙利度胺治疗 JAK2V617F 阳性骨髓增殖性肿瘤(MPN)的临床疗效及安全性评价。**方法** 采用前瞻性分析方法,选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月在我院门诊或住院接受荧光定量 PCR 检测确定为 JAK2V617F 阳性 MPN 的患者 80 例为研究对象,根据治疗方案分为观察组(40 例)与对照组(40 例)。对照组采用沙利度胺治疗,观察组患者采用羟基脲联合沙利度胺治疗。统计并比较两组患者治疗前及治疗后 6、12 个月的临床疗效, JAK2V617F 突变负荷,血小板(PLT)、白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞比容(HCT)水平,骨髓纤维化程度,骨髓形态学及用药安全性。**结果** 治疗后,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);治疗后 6、12 个月,两组患者 JAK2V617F 突变负荷, PLT、HGB 水平, MPN-10 评分, MF 分级均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$);而 WBC、HCT 水平无明显变化($P>0.05$);观察组患者骨髓细胞异常增生发生率明显低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 羟基脲联合沙利度胺治疗 JAK2V617F 阳性 MPN 患者具有显著效果,可有效改善临床症状,降低 JAK2V617F 阳性突变负荷,逆转骨髓纤维化水平。

关键词: 骨髓增殖性肿瘤; JAK2V617F 阳性; 羟基脲; 沙利度胺

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A

Clinical efficacy and safety evaluation of hydroxyurea combined with thalidomide in the treatment of JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms^{*}

SONG Tengfei¹, WANG Xiaojing¹, MA Lili²

(¹Department of Laboratory Medicine, ²Department of Hematology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng, 024000, Inner Mongolia, China)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and safety of hydroxyurea combined with thalidomide in the treatment of JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms (MPN). **Methods** A prospective analysis was conducted, involving 80 patients diagnosed with JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms via quantitative PCR at our hospital from January 2020 to January 2023. The patients were divided into an observation group (40 cases) and a control group (40 cases) based on the treatment method. The observation group received a combination of hydroxyurea and thalidomide, while the control group received conventional thalidomide treatment alone. The clinical efficacy, incidence of adverse reactions and bone marrow morphology were compared between the two groups, as well as the JAK2V617F mutation burden, the levels of platelet (PLT), white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT), and the myelofibrosis degrees of the two groups before treatment and 6 and 12 months after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). At 6 and 12 months after treatment, the

^{*}基金项目:赤峰市自然科学科研课题(SZR21210)。

作者简介:宋腾飞,女,副主任检验技师,研究方向:检验学。

JAK2V617F mutation load, the levels of PLT and HGB, the MPN-10 score and MF grade in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). However, there was no significant change in WBC and HCT levels ($P > 0.05$). The incidence of abnormal proliferation of bone marrow cells in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences were found in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Hydroxyurea combined with thalidomide treatment is effective for JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasm patients. It can significantly improve the clinical symptoms, reduce JAK2V617F mutation burden, and reverse myelofibrosis.

Keywords: Myeloproliferative neoplasms; JAK2V617F positive; Hydroxyurea; Thalidomide

0 前言

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)是造血干细胞克隆性增殖疾病,主要表现为一系或多系造血细胞异常增殖。临床将其分为真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)及慢性髓细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)。其中,CML是BCR-ABL融合基因所致,而前三者的临床表现更为隐秘,偶有乏力、骨痛、发热等症状,但其并发症十分危险,严重者可发展为骨髓衰竭或急性白血病^[1-2]。因此,MPN的治疗一直是临床研究的重点。既往研究发现,MPN患者中JAK2V617F基因突变的阳性率在PV、ET、PMF中占比高达60%以上,可作为临床诊断的重要标志物^[3-4]。MPN的传统治疗思路是降低细胞毒性,但受毒副作用的限制,治疗效果无法满足预期。羟基脲作为MPN的一线治疗药物,能够有效缓解贫血等全身症状,广泛应用于伴白细胞计数增加、血小板计数增加、脾肿大、骨髓造血细胞减少等症状的患者的治疗^[5]。其对JAK2V617F阳性MPN患者的临床疗效存在一定的个体差异,患者不良反应发生情况也不尽相同。目前,鲜有基于羟基脲治疗JAK2V617F阳性MPN患者的临床疗效和安全性的全面、综合性临床分析。因此,本研究以80例JAK2V617F阳性MPN患者为观察对象,分析羟基脲的临床效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究方法为前瞻性分析,观察对象为2020年1月至2023年1月入院的80例MPN患者,根据治疗方案不同分为观察组(40例)与对照组(40例)。纳入标准:(1)符合《真性红细胞增多症诊断与治疗中

国专家共识(2016)》^[6]、《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016)》^[7]中MPN的诊断标准;(2)经荧光定量PCR检测确诊JAK2V617F突变,且基因突变负荷 $\geq 20\%$;(3)资料完整;(4)经我院医学伦理委员会审查通过,所有参与研究者均充分了解本研究内容、所用药物、治疗方式,自愿参与并签署书面协议。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期女性;(2)存在免疫功能障碍;(3)对本研究所用药物不耐受或过敏;(4)合并造血系统疾病、精神疾病或严重原发性疾病;(5)研究期间未遵医嘱用药或使用其他药物治疗,导致无法判断临床疗效。观察组男24例,女16例;年龄31~84(72.08 \pm 5.43)岁;疾病类型:PV 14例、ET 17例、PMF 9例。对照组男23例,女17例;年龄31~85(72.19 \pm 5.57)岁;疾病类型:PV 15例、ET 17例、PMF 8例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给予沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字H32026130)口服治疗,3次/d,每次25~50 mg。观察组在对照组的基础上联用羟基脲(山西振东安特生物制药有限公司,国药准字H14020411)30 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹口服,7 d后改为5~20 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。两组患者均治疗12个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 治疗12个月后,依据2016年PV与ET相关诊断与治疗中国专家共识评估患者疗效。完全缓解(complete response, CR):肝脾肿大等疾病相关体征消失,症状明显缓解,血小板(platelet, PLT) $\leq 400 \times 10^9$ L⁻¹,白细胞(white blood cell, WBC) $< 10 \times 10^9$ L⁻¹,无幼稚粒幼红血象,骨组织学缓解,巨核细胞高度增生消失;部分缓解(partial response, PR):肝脾肿大等疾病相关体征持续消失,症状有所缓解,PLT $\leq 400 \times 10^9$ L⁻¹,WBC $< 10 \times 10^9$ L⁻¹,无幼稚粒幼红血象,疾病无进展,无血栓、出血现象,无骨组织学

缓解,巨核细胞高度增生;疾病稳定(stable disease, SD):未达到上述标准;疾病进展(progressive disease, PD):疾病进展为骨质增生异常综合征或白血病。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.3.2 JAK2V617F 突变负荷 分别于治疗前及治疗后 6、12 个月采集两组患者空腹静脉血 3 mL,置于抗凝管中,以密度梯度离心法分离血清与血浆,采用 TRIzol 法提取单个核细胞中基因组总 RNA,反转录合成 cDNA,避光扩展引物进行 qPCR 反应,计算 JAK2V617F 突变负荷。

1.3.3 血象检查 分别于治疗前及治疗后 6、12 个月采集两组患者的空腹静脉血,检测 PLT、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、WBC、红细胞比容(hematocrit, HCT)的变化。

1.3.4 骨髓纤维化程度 采用 MPN 总症状评分量表(MPN-10)^[8]及 MF 分级^[9]对患者治疗前及治疗后 6、12 个月的骨髓纤维化程度进行评估。MPN-10 评分从早餐饱腹感、腹部不适感、活动力、专注力、盗汗程度、皮肤瘙痒程度、骨痛、发热等多个症状进行评估,每项分值 0~10 分,0~3 分为轻度、4~7 分为中度、8~10 分为重度,分数越高表示症状越严重。MF 分级:网状纤维疏松,骨髓组织正常计 0 分;网状纤维增加计 1 分,网状纤维增加、增粗计 2 分,骨髓组织消失,被增生纤维替代计 3 分。

1.3.5 骨髓形态学检查 对患者进行骨髓取材、涂片、染色,在低倍镜下观察骨髓细胞涂片,然后在油镜下进一步观察骨髓细胞形态。具体流程如下:征得患者同意进行骨髓取材,详细讲解研究目的和可能的风险与获益,手术前进行必要的体格检查和实验室检查,确保患者适合进行骨髓取材。在无菌条件下通过骨髓穿刺或骨髓穿刺与穿刺活检组合获取足够数量的骨髓样本,然后迅速涂布在玻片上制备涂片,确保涂片均匀和完整。使用姬姆萨染色法为细胞提供足够的对比度,使其在显微镜下更容易观察。在低倍镜下初步观察骨髓细胞的总体形态,评估骨髓细胞的数量、分布和基本形态。选择感兴趣的区域在高倍镜下仔细观察,评估骨髓细胞的细胞核形态、胞质比例、核浆比等细胞学特征。根据观察到的细胞形态对骨髓细胞进行分类,分为极度活跃、明显活跃、活跃、低下、极度低下。

1.3.6 安全性 治疗结束后,对所有受试者进行尿常规,大便常规,心、肝、肾功能检查,统计不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用“百分率”(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料采用非参数检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验,行 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率(90.00%)显著高于对照组(72.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率
观察组	40	0 (0.00)	36 (90.00)	4 (10.00)	0 (0.00)	36 (90.00)
对照组	40	0 (0.00)	29 (72.50)	11 (27.50)	0 (0.00)	29 (72.50)
χ^2						4.021
P						0.045

2.2 两组患者 JAK2V617F 突变负荷比较

治疗前,两组患者 JAK2V617F 突变负荷无显著差异($P>0.05$)。治疗后 6、12 个月,两组患者 JAK2V617F 突变负荷均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者 JAK2V617F 突变负荷比较

Tab. 2 Comparison of the JAK2V617F mutation burden between the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组	40	37.45±15.69	26.85±3.98	9.85±1.87
对照组	40	37.68±14.91	32.05±6.37	26.50±6.35
分组效应			$F=37.862, P=0.000$	
时间效应			$F=156.486, P=0.000$	
交互效应			$F=37.458, P=0.000$	

2.3 两组患者血象比较

治疗前,两组患者 PLT、HGB、WBC、HCT 水平均无显著差异($P>0.05$)。治疗后 6、12 个月,两组患者 PLT、HGB 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组($P<0.05$),而两组患者 WBC、HCT 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

表 3 两组血象比较

Tab. 3 Comparison of the hemogram between the two groups

组别	例数	PLT/($\times 10^9 L^{-1}$)			HGB/($g \cdot L^{-1}$)		
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组	40	350.92 \pm 37.57	260.40 \pm 54.36	259.40 \pm 42.29	186.65 \pm 14.76	141.32 \pm 9.91	140.43 \pm 10.41
对照组	40	349.72 \pm 38.27	301.78 \pm 35.70	298.60 \pm 47.75	187.40 \pm 14.33	147.95 \pm 7.68	146.95 \pm 8.23
分组效应		$F=26.847, P=0.000$			$F=9.961, P=0.002$		
时间效应		$F=65.535, P=0.000$			$F=304.237, P=0.000$		
交互效应		$F=5.717, P=0.004$			$F=1.397, P=0.254$		
组别	例数	WBC($\times 10^9 L^{-1}$)			HCT/%		
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组	40	12.05 \pm 3.02	8.20 \pm 1.36	8.05 \pm 1.52	58.85 \pm 3.97	43.00 \pm 3.17	42.75 \pm 4.17
对照组	40	11.90 \pm 3.33	8.82 \pm 1.99	8.70 \pm 1.36	57.80 \pm 4.70	43.75 \pm 2.98	41.48 \pm 4.83
分组效应		$F=1.705, P=0.196$			$F=1.047, P=0.309$		
时间效应		$F=44.117, P=0.000$			$F=394.866, P=0.000$		
交互效应		$F=0.546, P=0.582$			$F=1.495, P=0.227$		

2.4 两组患者骨髓纤维化比较

治疗前,两组患者 MPN-10 评分和 MF 分级均无显著差异($P>0.05$);治疗后 6、12 个月,两组 MPN-10 评分和 MF 分级均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)(表 4-表 5)。

2.5 两组骨髓细胞形态学比较

非参数检验结果显示,观察组患者骨髓细胞异

表 4 两组 MPN-10 评分比较

Tab. 4 Comparison of the MPN-10 scores between the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组	40	39.53 \pm 12.37	16.35 \pm 7.47	15.48 \pm 6.10
对照组	40	39.00 \pm 13.52	27.55 \pm 8.56	25.75 \pm 7.76
分组效应		$F=32.414, P=0.000$		
时间效应		$F=60.244, P=0.000$		
交互效应		$F=6.257, P=0.003$		

表 5 两组 MF 分级比较

Tab. 5 Comparison of the MF grades between the two groups

组别	MF 分级	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组($n=40$)	1 级	2	20	23
	2 级	37	20	17
	3 级	1	0	0
对照组($n=40$)	1 级	5	3	4
	2 级	31	36	35
	3 级	4	1	1
Z		-0.023	-4.232	-4.510
P		0.981	0.000	0.000

常增生程度明显弱于对照组($P<0.05$)(表 6)。

2.6 两组患者安全性比较

两组患者血栓栓塞、出血、高尿酸血症、脾肿大、发生第二肿瘤等不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 7)。

表 6 两组骨髓细胞形态学比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the morphology of bone marrow cells between the two groups [$n(\%)$]

组别	例数	极度活跃	明显活跃	活跃	低下	极度低下
观察组	40	6 (15.0)	9 (22.5)	13 (32.5)	10 (25.0)	2 (5.0)
对照组	40	15 (37.5)	10 (25.0)	8 (20.0)	4 (10.0)	3 (7.5)
Z						-2.267
P						0.023

3 讨论

MPN 又称骨髓增殖性疾病,是一类干细胞克隆性疾病,主要表现为骨髓某系细胞的恶性增殖,并不同程度地累及其他造血细胞。经典的 MPN 包含四种类型,均存在血细胞质/量异常、脾肿大、髓外化生、JAK2V617F 基因突变等一种或多种临床特点。不同类型 MPN 可共同存在或者相互转化,若不及时治疗,最终可能进展为骨髓衰竭或急性白血病。目前,MPN 的临床治疗药物主要有马利兰、沙利度胺等骨髓增生抑制药物,但长期使用可引起骨髓纤维化,或并发白血病等其他恶性肿瘤疾病。羟基脲是

表7 两组安全性比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the safety of patients between the two groups [n(%)]

组别	例数	血栓栓塞	出血	高尿酸血症	脾肿大	发生第二肿瘤	总发生率
观察组	40	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	6(15.00)
对照组	40	4(10.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)
<i>t</i>							0.739
<i>P</i>							0.390

一种有机化合物,一直以来都是MPN的一线治疗药物,能够抑制DNA合成,达到抗肿瘤效果。羟基脲不仅可降低血栓形成的发生率,还可提高ET和PV老年患者的生存率^[10-11]。羟基脲可干扰DNA合成,因而可能具有诱变和致白血病的潜力,尤其是对于已经存在白血病转化固有风险的MPN患者^[12]。最近的一项研究表明,在MPN老年患者中使用羟基脲并不会增加第二肿瘤的风险^[13]。因此,对于羟基脲发生第二肿瘤的潜在风险及不良反应等,相关临床研究尚未达成统一结论。

本研究结果显示,在JAK2V617F阳性MPN患者中,羟基脲联合沙利度胺的治疗总有效率显著高于单用沙利度胺,提示联合用药方案可以增强临床疗效。同时,观察组患者JAK2V617F突变负荷显著低于治疗前,且降低幅度显著大于对照组,这一分子生物学水平的疗效改善,可能是临床获益的重要基础。JAK2V617F是MPN常见的驱动基因突变,可导致JAK-STAT信号通路持续活化,引起细胞增殖失控。沙利度胺作为JAK1/2抑制剂可抑制这一信号通路,而羟基脲可通过抑制DNA合成发挥细胞周期特异性杀伤作用^[11-14]。两者联合可能发挥协同抗肿瘤增殖作用,从而更好地逆转JAK2V617F突变所致的细胞克隆性增殖。此外,本研究还发现,观察组患者PLT和HGB水平显著低于对照组,这可能与其抑制骨髓中异常细胞克隆有关。包世杰等^[15]研究发现,对伴有SF3B1及JAK2基因突变的MDS/MPN-RS-T合并骨髓纤维化的骨髓增殖性疾病患者采用羟基脲及芦可替尼治疗,效果良好。骨髓细胞异常增生减轻可能伴随着患者症状的改善(如贫血改善、PLT和WBC恢复正常水平),从而提高患者的生活质量。骨髓细胞异常增生得到有效控制可能有助于延缓疾病进展,延长患者的无病生存时间。观察组患者不仅MPN-10评分和MF分级均显著低于对照组,骨髓细胞异常增生程度也明显弱于对照组。这意味着羟基脲联合沙利度胺不仅可以改善临床症状,还能更好地控制和逆转骨髓增殖

性疾病的发展。保护骨髓微环境或许是其获益的重要原因。

综上所述,羟基脲治疗JAK2V617F阳性MPN疗效显著,可有效改善患者的临床症状,降低JAK2V617F阳性突变负荷,逆转骨髓纤维化。本研究也存在局限性:(1)受地区等因素的影响,仅纳入80例患者,样本量偏小,可能存在偏倚;(2)治疗周期为3个月,对于MPN这种周期较长的疾病而言观察时间过短。因此,研究结果尚需扩大样本量、延长治疗与随访时间进一步验证。

参考文献

- [1] 张成林, 蒋琪琪, 王珍. 巨核细胞核形态在3种骨髓增殖性肿瘤鉴别诊断中的价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(60): 206-207. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.60.082.
- [2] 郭晓波, 杨乐, 蔺京, 等. 骨髓增殖性肿瘤患者发生血栓事件的危险因素[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 307-310. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.03.007.
- [3] 胡艺千, 刘亚楠, 吴三云, 等. 骨髓增殖性肿瘤患者JAK₂V617F突变负荷与临床特征[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(1): 67-71. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0332.
- [4] 邢明泉, 吴维霞, 申徐良. JAK2 V617 F基因突变与骨髓增殖性肿瘤患者血栓形成关系的研究[J]. 河北医药, 2017, 39(14): 2201-2203. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.14.036.
- [5] 王林, 王捷, 哈力达·亚森, 等. Ph/BCR-ABL阴性骨髓增殖性肿瘤ET/PV患者的随访管理及羟基脲稳定剂量研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(5): 582-586. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2020.05.012.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.001.
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.001.
- [8] EMANUEL R M, DUECK A C, GEYER H L, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33): 4098-4103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.
- [9] THIELE J, KVASNICKA H M, FACCHETTI F, et al. Europe-

- an consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8): 1128–1132.
- [10] MUSIAŁEK M W, RYBACZEK D. Hydroxyurea—the good, the bad and the ugly [J]. *Genes*, 2021, 12(7): 1096. DOI: 10.3390/genes12071096.
- [11] WANG R, SHALLIS R M, STEMPEL J M, et al. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(5): 734–743. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008259.
- [12] FEU S, UNZUETA F, ERCILLA A, et al. RAD51 is a druggable target that sustains replication fork progression upon DNA replication stress [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0266645. DOI: 10.1371/journal.pone.0266645.
- [13] 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.
- [14] MASCARENHAS J, KOSIOREK H E, PRCHAL J T, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2022, 139(19): 2931–2941. DOI: 10.1182/blood.2021012743.
- [15] 包世杰, 朱华民, 黄凯凯, 等. 伴 SF3B1 及 JAK2 基因突变的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多合并骨髓纤维化一例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(6): 366–368. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210107-00007.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 宋腾飞, 王晓晶, 马丽丽. 羟基脲联合沙利度胺治疗 JAK2V617F 阳性骨髓增殖性肿瘤的临床疗效及安全性评价[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(4): 468–473. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.13.

Cite this article as: SONG Tengfei, WANG Xiaojing, MA Lili. Clinical efficacy and safety evaluation of hydroxyurea combined with thalidomide in the treatment of JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(4): 468–473. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.13.