

骨髓增生异常综合征与信号通路关系的文献综述

杨婷婷^{1*}, 张家帅¹, 郝晶^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院血液科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性的造血干细胞克隆性疾病,其特征是骨髓发育异常和无效造血,导致外周血细胞减少。这种疾病具有转变为急性髓细胞性白血病(AML)的风险,现有的治疗方案并不能满足MDS患者的生存和预后等问题。研究发现JAK-STAT等信号通路在MDS的发生发展过程中起到重要作用。本文对多条信号通路在MDS中作用机制的研究进展进行综述。

关键词

骨髓增生异常综合征, SF3b1, 信号通路

A Literature Review on the Relationship between Myelodysplastic Syndromes and Signaling Pathways

Tingting Yang^{1*}, Jiashuai Zhang¹, Jing Hao^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Hematology, The First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨婷婷, 张家帅, 郝晶. 骨髓增生异常综合征与信号通路关系的文献综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1907-1913. DOI: 10.12677/acm.2025.1561930

Abstract

Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of heterogeneous clonal disorders of hematopoietic stem cells, characterized by abnormal marrow development and ineffective hematopoiesis, leading to reduced peripheral blood cells. This disease carries a risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML), and existing treatment options do not sufficiently address the survival and prognostic concerns of MDS patients. Research has identified the JAK-STAT signaling pathway, among others, as playing a significant role in the development and progression of MDS. This article reviews the research progress on the mechanisms of action of multiple signaling pathways in MDS.

Keywords

Myelodysplastic Syndromes, SF3b1, Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一种克隆性造血干细胞疾病,其特征是血细胞减少,髓细胞一系或多系发育异常,无效造血,可演变为急性髓系白血病。骨髓增生异常综合征是一种复杂的疾病,其发病机制大致可分为遗传学异常、骨髓微环境异常和免疫功能异常。目前对于 MDS 的治疗方式可分为支持治疗、免疫调节治疗、去甲基化治疗、免疫抑制治疗、化疗和造血干细胞移植等。来那度胺和地西他滨是治疗 MDS 最常见的治疗药物。激素和化疗药物可有效改善 MDS 患者临床症状,但是当高危型 MDS 有向白血病转化的风险时,造血干细胞移植仍是唯一有效的治疗方法。对于 MDS 好发的人群来讲,老年患者并不适应于这种治疗方法,对于患者可能会遭受到药物耐药、药物毒性、及其移植手术不便性等问题依然是非常具有挑战的问题[1]。SF3B1 位于 2g33.1 染色体,是剪接体相关基因,最常见的突变是 p.k700E。SF3B1 突变的患者具有独特的临床特征,如伴有环型铁幼粒细胞,血小板,白细胞水平较高,髓系原始蛋白,血红蛋白比例减少[2]。当 SF3B1 发生突变时,会影响基因的剪接过程而改变细胞制造蛋白质的方式,从而导致 MDS 的发生,研究发现,当 SF3B1 剪切异常时会引起信号通路传导的改变[1]-[3]。因此,了解 MDS 发展演变的机制对于开发基于特定靶点的骨髓增生异常综合征治疗方法至关重要。本文综述基于 SF3B1 突变导致的 MDS 发生发展密切相关的生物标志物和信号通路的研究进展,并探讨其在骨髓增生异常综合征临床诊疗中的可行性。

2. EIF2AK1 信号通路

EIF2AK1 信号通路是一种重要的细胞内信号传递机制,不仅可以影响 MDS 患者细胞的应激反应和凋亡等生理过程,还可阻止红细胞成熟分化,在 MDS 患者无效造血中起关键作用。EIF2AK1 是一种代谢应激感应激酶,在正常情况下其与血红素结合,促进红细胞成熟分化。研究表明,当 SF3B1 发生突变时,会促进 HSPC 向红系细胞分化,但在红细胞成熟的最后阶段阻止红细胞的生成,从而导致终末分化的细胞在骨髓中积累,因而 MDS 患者表现出无效造血和严重贫血[4]。贫血到一定程度导致血红素缺乏,致使 EIF2AK1 信号通路被激活,EIF2Ak1 使其靶向目标 EIF2S1 磷酸化,导致球蛋白 mRNA 翻译减少,

ATF4 及其 DDIT3 表达增加,从而维持红细胞存活[5]。ATF4 和 DDT3 是一种应激诱导的转录因子,在癌细胞中呈现上调。ATF4 的表达水平与 MDS 患者骨髓造血功能下降、白细胞数升高、贫血程度加重等临床特征密切相关[6]。有研究证实,将 EIF2AK1 基因敲除后,小鼠更容易出现红细胞数量降低,血红蛋白水平下降,同时伴有脾脏肿大,血液中 EPO 和 ROS 水平升高。在分子水平的研究表明,删除 EIF2Ak1 基因后,红细胞末端分化频率增高,其可调节的效应因子 ATF4 和 DDT3 的基因减少,而当 EIF2AK1 信号通路上调,造血干细胞培养结果显示,在分化初期阶段,EIF2AK1 以巨核细胞生成为代价,促进其向红细胞分化。另一方面,EIF2AK1 通路上调,自噬小泡显著增加,LC3B 蛋白表达显著增加。LC3B 蛋白是自噬调控中的重要蛋白,在这一过程中 LC3B 蛋白会被翻译后修饰,转化为可溶性的 LC3B-I 形式,然后与 ATG5 和 ATG12 等分子结合形成复合物,最终转化为膜结构上的 LC3B-II 形式并定位于自噬囊泡上。LC3B 蛋白在 MDS 中表达显著增加提示 MDS 患者自噬过程出现了失调,导致 MDS 患者细胞代谢紊乱,影响其凋亡[7]。

综上,我们认为 MDS 患者的无效造血与 EIF2AK1 信号通路的激活密切相关,尽管 EIF2AK1 信号通路与 MDS 关系的机制有深入了解,但针对此的有效疗法尚未开发出来,也许 EIF2AK1 抑制剂的使用会是 MDS 患者克服无效造血,摆脱输血依赖的新的治疗策略,因此对于 EIF2AK1 信号通路的进一步研究将有助于深入揭示其机制并开发新的治疗策略。

3. TRAF/IRAK4 信号通路

TRAF/IRAK4 信号通路参与了感染,肿瘤和自身免疫等多种生物学过程,而炎症反应和免疫异常状态可以直接或间接地影响 MDS 患者造血干细胞的增殖分化和存活,并引起造血功能异常。MDS 患者普遍存在细胞免疫异常和炎症反应亢进等现象,炎症增加可以导致 MDS 的发展[8]。一方面,MDS 患者由于造血干细胞功能衰退等原因,易受到各种感染的侵袭。免疫系统被持续刺激,导致促炎细胞因子过度分泌。另一方面,MDS 患者骨髓微环境中常有多种异常细胞积聚,如单核细胞,巨噬细胞和淋巴细胞,这些细胞释放大促炎细胞因子,引发局部或者全身炎症反应,因此越来越多的研究证明了 MDS 和 TRAF/IRAK4 信号通路之间的关系[9][10]。Parvin Khalilian 等人研究表明,MDS 患者中 TLR、IRAK4 的表达明显增加,此外,与其他血液疾病和肿瘤相比,MDS 患者 IRAK4 的表达明显增加[11];Scott Alper 博士等人对于 MDS 患者细胞研究表明,SF3B1 突变导致细胞中促炎基因表达增强,也可以通过增强 MDS 患者促炎环境来促进 MDS 的发病[12];另有研究表明,SF3B1 突变会诱导 IRAK4 同工酶高形态,这种突变在 MDS 患者中反复出现[13]。

TRAF/IRAK4 信号通路已被证明在 MDS 的发病机制中发挥重要作用,其促进 MDS 发展的信号传导并不是单一的一条途径,而是多种信号通路联合的结果[14]。研究表明,当 SF3B1 发生突变,使得 IRAK4 转录异常,其 6 号外显子得以保留,成为 IRAK4-L。当机体受到刺激时,TLRs 与白细胞介素相关激酶结合在一起,从而协调涉及细胞存活、细胞因子产生和启动适应性免疫系统的多种炎症通路[15]。TLRs 和 IL-1 受体复合物结合产生二聚体构象转变,从而使 TIR 结构域重新定向,随后其配体 Myd88 会和 IRAK4、IRAK2 结合形成多聚体螺旋信号复合体 Myddosome,然后,IRAK4 和 IRAK 先后进行广泛的自身磷酸化,并从 Myddosome 中解离,进而刺激下游多种免疫信号通路,研究证明 IRAK1 和 E3 连接酶相互作用可激活 TRAF6,并将 CDk2 泛素化,从而通过 NF- κ B 和 MAPK 信号通路传导,进而影响造血功能[16]-[21]。IRAK 家族成员主要包括,IRAK、IRAK2、IRAK3、IRAK4,是一组在炎症和免疫反应中起重要作用的家族成员。对于 SF3B1 突变的 MDS 样本纯化 CD⁺ HSPCs 的 RNA-seq 分析研究证实,在突变 MDS 患者样本中,IRAK4 的 6 号外显子会全长保留,这种 IRAK4 异构体功能稳定且更加活跃,更容易与 Myd88 结合,且相对于其他突变样本,SF3B1 突变外显子保留率增加[22]。Choudhary 等人研究,当用 CDk2 和

IRAK 抑制剂体外处理 SF3B1 突变的 MDS 患者 HSCP 时, 会引起造血集落形成增加和髓样体分化增加。当用 IRAK4 抑制剂治疗 MDS 小鼠 3~4 周后, 小鼠中 MDS 细胞均有不同程度减少[13]。

综上所述, 在 MDS 的免疫微环境调控中, IRAK4 作为 Toll 样受体/白介素-1 受体(TLR/IL-1R)信号轴的核心激酶, 通过介导 MyD88 依赖性信号传导, 在炎症因子的释放及免疫抑制状态的形成中发挥枢纽作用。IRAK4 的异常活化不仅驱动髓系恶性克隆的增殖和凋亡抵抗, 还可能通过重塑免疫细胞功能促进疾病进展——其下游的 NF- κ B 和 MAPK 通路激活可诱导巨噬细胞向 M2 促瘤表型极化, 同时通过上调免疫检查点分子加剧 T 细胞耗竭。此外, 同一突变在不同克隆演化阶段对 TLR 通路的驱动作用可能存在动态差异, 而肿瘤微环境中基质细胞与免疫细胞的旁分泌信号可能干扰标志物的特异性, 可能会引起 IRAK4 抑制后髓系前体细胞的 JAK-STAT 或非经典 NF- κ B 通路代偿性激活。

因此, IRAK4 抑制剂的研究, 将有助于在临床前阶段系统性降低研发风险, 推动 IRAK4 靶向治疗从机制探索向安全有效的临床实践迈进。IRAK4 有望成为改善高危 MDS 患者预后、突破现有治疗瓶颈的关键靶点。

4. JAK-STAT 通路

JAK-STAT 信号通路主要由 JAK 蛋白激酶家族和 STAT 转录因子组成。在 MDS 中, JAK-STAT 信号通路扮演重要角色 JAK-STAT 信号通路是一种在细胞内进行信号传导的重要途径, 参与免疫调节、细胞增殖、血液生成和炎症反应等生理过程。研究表明 JAK-STAT 信号通路可以识别肿瘤细胞, 同时促进肿瘤细胞免疫逃逸的过程[23]。JAKs 是一个非受体蛋白络氨酸激酶家族, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2, 其中 JAK2 在 MDS 患者基因中广泛表达。JAK2 一旦被细胞因子激活, 便可作为 STAT 等信号分子的对位点; 被磷酸化的 STAT 形成二聚体从细胞膜中进入细胞核, 调节相关基因的表达, 促进其他基因的转录。研究发现, STAT3 和 STAT5 在 MDS 细胞系或 MDS 细胞组织中异常表达, 研究证明, 细胞因子引发的大多数免疫反应都和 STAT 有关, 如干扰素调节因子(TFN)、白介素、生长因子等。因此 STAT 信号通路过度激活或全面抑制, 可导致 MDS 的出现和向 AML 演变[24]。研究证实, 骨髓增生异常综合征患者外周血象中 STAT3、STAT5 水平增高, 与健康人和低位 MDS 患者相比, 高危 MDS 患者细胞核中的 STAT5 水平显著增加[25]。王欢等人的研究证实与健康组对照, MDS 患者外周血 STAT5 mRNA 表达水平, 明显增加, STAT3 的表达水平无明显变化[26]。另有研究表明。在使用雄黄治疗后, 人源 MDS 细胞 STAT3 的表达水平显著下降, 而细胞凋亡率显著升高, 这进一步说明 JAK-STAT 信号通路可以抑制细胞凋亡, 从而向 AML 转化[27]。Suchismita Daw 等人研究结果显示在 MDS 小鼠模型中, JAK1 和 STAT5 的表达均上调, 而普通白细胞抗原 CD45 表达上调[28]。

综上所述, 我们可以得出结论, JAK-STAT 信号通路异常, 使的造血谱系的激活信号轴受到影响导致骨髓中无效造血, STAT3 和 STAT5 的增加抑制了 MDS 患者细胞凋亡, 从而促进肿瘤细胞免疫逃逸而向 AML 发展。如果我们抑制 JAK-STAT 信号通路的激活, 可能会阻断 MDS 进一步发展, 提高患者的生存率[24]。

目前已有针对 JAK-STAT 信号通路上市的药物, 如 Imatinib、Tofacitinib 等, 但其并未应用在 MDS 的治疗中, 主要用于慢性髓系白血病和胃肠间质瘤以及风湿性关节炎等疾病中, 主要通过抑制络氨酸激酶的活性, 阻断癌性细胞的增殖分化和减轻炎症反应[29]-[31]。因此, 对此信号通路的进一步研究, 尽早发现治疗 MDS 的靶点是有必要的, 可提高患者生存质量。

5. MDS 与其他信号通路

除了上文提到的一些信号通路, 还有其他信号通路被简单地提到过与 MDS 有一定的关系, 却并未进

行深入研究。如 NF- κ B, MAP3K7-p38 MAPK 通路、sirtuin 信号通路、SHH 信号通路以及 TGF- β 信号通路。这些信号通路被激活的机制尚未明确,这可能与 MDS 发病机制复杂相关。尽管并未明确机制,但已有研究证明这些信号通路和 MDS 发病过程相关联。

5.1. NF- κ B、MAP3K7-p38 MAPK 信号通路

NF- κ B、MAP3K7-p38 MAPK 信号通路作为 TRAF/IRAK4 信号通路的下游,被激活后进一步调节炎症基因的表达,促使炎症反应增强和氧化应激,从而参与 MDS 的发病过程[16]-[20]。这为我们的研究提供了研究方向,深入了解这些信号通路的调控机制,也许对于 MDS 发展突破有重要帮助,为寻找新的治疗靶点提供潜在机会。

5.2. SIRTUIN 信号通路

SIRT 家族是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的 III 类去乙酰化酶,包括 SIRT 1~7 共 7 名家族成员。它们主要通过调节代谢、介导自噬和维持遗传稳定性在正常细胞内稳态中发挥重要作用。João Vitor Caetano Goes 等人研究表明,与正常对照组相比,在 MDS 病患者亚组中 SIRT4 在 60 岁或以上的患者中表达增加, SIRT2 和 SIRT3 在血红蛋白水平低于 8 g/dL 的患者中增加表达[31]。SIRT2 和 SIRT3 在染色体异常患者中高表达,严重贫血患者中 SIRT2 和 SIRT3 的上调可能提示了在输血依赖患者中控制铁过载相关并发症的潜在联系[32]。通过抑制 SIRT 2~3 的表达,有可能会减少患者贫血症状,对于输血依赖的患者可能会减缓铁过载的速度[33]。

5.3. SHH 信号通路

SHH 信号通路主要参与细胞增殖、分化、迁移生存等,主要由 SHH、PTCH1 和 SMO 组成,尽管基因突变如何导致 SHH 信号通路被激活的机制尚未明确,但已有研究证明 Shh 信号通路在骨髓增生异常综合征患者的骨髓 CD34⁺细胞中的表达,与健康人相比, MDS 患者的 Shh、Smo 和 Gli1 表达水平明显升高,并且这些表达水平的升高与疾病进展和不良预后相关[34]。赵芳等人研究了 Smo 抑制剂 jervine 及其与地西他滨的组合在靶向 SHH 信号通路以抑制骨髓增生异常综合征细胞系 MUTZ-1 中的协同作用,研究发现, jervine 和地西他滨的单独使用以及它们的组合都能显著抑制 MUTZ-1 细胞的增殖,并诱导细胞凋亡和阻断细胞周期[35]。

总的来说, jervine 及其与地西他滨的组合对 MUTZ-1 细胞的增殖、细胞周期和凋亡具有协同抑制作用。这种协同作用的机制可能是通过干扰 Shh 信号通路来实现的[36]。Smo 抑制剂 jervine 及其与地西他滨的组合可能为 MDS 的治疗提供了新的策略,其通过靶向 Hedgehog 信号通路发挥协同抑制作用,值得进一步研究和临床应用[37] [38]。

6. 小结与展望

骨髓增生异常综合征(MDS)作为老年血液系统高发疾病,其发病率随人口老龄化进程呈显著上升趋势。60 岁以上人群占据新发病例的 80%以上,而现有治疗方案如造血干细胞移植受限于供体匹配及高龄患者耐受性,免疫调节药物亦可存在应答率差异大等局限性。近年来,针对 MDS 病理机制中异常激活的信号通路研究取得一些进展,其中 EIF2AK 信号通路尤为值得关注。

针对该通路的深入研究需聚焦多个维度,深入研究 EIF2AK 通路与线粒体自噬等细胞死亡途径以及基于多机制协同干预的治疗策略。这些研究方向有可能推动“精准应激调控”治疗体系的构建,不仅为合并多种共病的高龄患者开辟低毒性、高响应率的靶向治疗窗口,更将促进从基础应激生物学研究向临床转化应用的实质性跨越。

参考文献

- [1] Sekeres, M.A. and Taylor, J. (2022) Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *JAMA*, **328**, 872-880. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14578>
- [2] Ochi, T., Fujiwara, T., Ono, K., Suzuki, C., Nikaido, M., Inoue, D., *et al.* (2022) Exploring the Mechanistic Link between SF3B1 Mutation and Ring Sideroblast Formation in Myelodysplastic Syndrome. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 14562. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18921-2>
- [3] Patnaik, M.M. and Tefferi, A. (2021) 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”. *American Journal of Hematology*, **96**, 379-394. <https://doi.org/10.1002/ajh.26090>
- [4] Pellagatti, A. and Boultonwood, J. (2021) SF3B1 Mutant Myelodysplastic Syndrome: Recent Advances. *Advances in Biological Regulation*, **79**, Article ID: 100776. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100776>
- [5] Han, A. (2001) Heme-Regulated EIF2 α Kinase (HRI) Is Required for Translational Regulation and Survival of Erythroid Precursors in Iron Deficiency. *The EMBO Journal*, **20**, 6909-6918. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.23.6909>
- [6] Adema, V., Ma, F., Kanagal-Shamanna, R., Thongon, N., Montalban-Bravo, G., Yang, H., *et al.* (2022) Targeting the EIF2AK1 Signaling Pathway Rescues Red Blood Cell Production in SF3B1-Mutant Myelodysplastic Syndromes with Ringed Sideroblasts. *Blood Cancer Discovery*, **3**, 554-567. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-21-0220>
- [7] Kouroukli, O., Symeonidis, A., Foukas, P., Maragkou, M. and Kourea, E.P. (2022) Bone Marrow Immune Microenvironment in Myelodysplastic Syndromes. *Cancers*, **14**, Article 5656. <https://doi.org/10.3390/cancers14225656>
- [8] Petzer, V., Theurl, I., Weiss, G. and Wolf, D. (2021) Environmental Aspects in Myelodysplastic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms22105202>
- [9] Balaian, E., Wobus, M., Bornhäuser, M., Chavakis, T. and Sockel, K. (2021) Myelodysplastic Syndromes and Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11250. <https://doi.org/10.3390/ijms222011250>
- [10] Zhang, X., Yang, X., Ma, L., Zhang, Y. and Wei, J. (2023) Immune Dysregulation and Potential Targeted Therapy in Myelodysplastic Syndrome. *Therapeutic Advances in Hematology*, **14**. <https://doi.org/10.1177/20406207231183330>
- [11] Khalilian, P., Eskandari, N., Sharifi, M.J., Soltani, M. and Nematollahi, P. (2024) Toll-Like Receptor 4, 2, and Interleukin 1 Receptor Associated Kinase4: Possible Diagnostic Biomarkers in Myelodysplastic Syndrome Patients. *Advanced Bio-medical Research*, **13**. https://doi.org/10.4103/abr.abr_67_23
- [12] Scott, J.S., Degorce, S.L., Anjum, R., Culshaw, J., Davies, R.D.M., Davies, N.L., *et al.* (2017) Discovery and Optimization of Pyrrolopyrimidine Inhibitors of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 (IRAK4) for the Treatment of Mutant MYD88^{L265P} Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 10071-10091. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01290>
- [13] Pellagatti, A. and Boultonwood, J. (2023) Splicing Factor Mutations in the Myelodysplastic Syndromes: Role of Key Aberrantly Spliced Genes in Disease Pathophysiology and Treatment. *Advances in Biological Regulation*, **87**, Article ID: 100920. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2022.100920>
- [14] Choudhary, G.S., Pellagatti, A., Agianian, B., Smith, M.A., Bhagat, T.D., Gordon-Mitchell, S., *et al.* (2022) Activation of Targetable Inflammatory Immune Signaling Is Seen in Myelodysplastic Syndromes with SF3B1 Mutations. *eLife*, **11**, e78136. <https://doi.org/10.7554/elife.78136>
- [15] Winter, S., Schneider, M., Oelschlaegel, U., Maggioni, G., Riva, E., Raddi, M.G., *et al.* (2024) Mutations in the Splicing Factor SF3B1 Are Linked to Frequent Emergence of HLA-d^{low/neg} Monocytes in Lower-Risk Myelodysplastic Neoplasms. *Leukemia*, **38**, 1427-1431. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02249-z>
- [16] Bennett, J. and Starczynowski, D.T. (2021) IRAK1 and IRAK4 as Emerging Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies. *Current Opinion in Hematology*, **29**, 8-19. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000693>
- [17] Deguine, J. and Barton, G.M. (2014) MyD88: A Central Player in Innate Immune Signaling. *F1000Prime Reports*, **6**, Article 97. <https://doi.org/10.12703/p6-97>
- [18] Bennett, J., Ishikawa, C., Agarwal, P., Yeung, J., Sampson, A., Uible, E., *et al.* (2023) Paralog-Specific Signaling by IRAK1/4 Maintains MyD88-Independent Functions in MDS/AML. *Blood*, **142**, 989-1007. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018718>
- [19] Vollmer, S., Strickson, S., Zhang, T., Gray, N., Lee, K.L., Rao, V.R., *et al.* (2017) The Mechanism of Activation of IRAK1 and IRAK4 by Interleukin-1 and Toll-Like Receptor Agonists. *Biochemical Journal*, **474**, 2027-2038. <https://doi.org/10.1042/bcj20170097>
- [20] Yoon, S., Hong, H., Lim, H., Choi, J.H., Choi, Y.P., Seo, S.W., *et al.* (2023) A Novel IRAK4/PIM1 Inhibitor Ameliorates Rheumatoid Arthritis and Lymphoid Malignancy by Blocking the TLR/MYD88-Mediated NF- κ B Pathway. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **13**, 1093-1109. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.12.001>

- [21] Paracatu, L.C. and Schuettelpelz, L.G. (2020) Contribution of Aberrant Toll Like Receptor Signaling to the Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01236>
- [22] Dolatshad, H., Pellagatti, A., Fernandez-Mercado, M., Yip, B.H., Malcovati, L., Attwood, M., *et al.* (2015) Erratum: Disruption of SF3B1 Results in Deregulated Expression and Splicing of Key Genes and Pathways in Myelodysplastic Syndrome Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Leukemia*, **29**, 1798-1798. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.178>
- [23] Owen, K.L., Brockwell, N.K. and Parker, B.S. (2019) JAK-STAT Signaling: A Double-Edged Sword of Immune Regulation and Cancer Progression. *Cancers*, **11**, Article 2002. <https://doi.org/10.3390/cancers11122002>
- [24] Xue, C., Yao, Q., Gu, X., Shi, Q., Yuan, X., Chu, Q., *et al.* (2023) Evolving Cognition of the JAK-STAT Signaling Pathway: Autoimmune Disorders and Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7>
- [25] Munoz, J., Dhillon, N., Janku, F., Watowich, S.S. and Hong, D.S. (2014) STAT3 Inhibitors: Finding a Home in Lymphoma and Leukemia. *The Oncologist*, **19**, 536-544. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0407>
- [26] 王欢, 尼罗帕尔·吐尔逊, 赵芳, 等. JAK-STAT 信号通路骨髓增生异常综合征 Th17/Treg 细胞免疫失调相关性的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1826-1831.
- [27] 薛婷婷, 陶雨晨, 陆嘉惠. 雄黄通过 STAT3/GLUT1 信号通路促进骨髓增生异常综合征细胞凋亡[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(12): 88-95.
- [28] Azraksh, N.A., Mensah-glanowska, P., Sand, K. and Kittang, A.O. (2019) Targeting Immune Signaling Pathways in Clonal Hematopoiesis. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 5262-5277. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190325100636>
- [29] Di Vito, A., Ravegnini, G., Gorini, F., Aasen, T., Serrano, C., Benuzzi, E., *et al.* (2023) The Multifaceted Landscape behind Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): A Lesson from Ripretinib. *Pharmacology & Therapeutics*, **248**, Article ID: 108475. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108475>
- [30] Flynn, J.P. and Gerriets, V. (2024) Imatinib. *StatPearls*.
- [31] Harrington, R., Harkins, P. and Conway, R. (2023) Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Update on the Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6690. <https://doi.org/10.3390/jcm12206690>
- [32] Goes, J.V.C., Viana, M.D.A., Sampaio, L.R., Cavalcante, C.B.A., Melo, M.M.D.L., de Oliveira, R.T.G., *et al.* (2024) Gene Expression Patterns of Sirtuin Family Members (SIRT1 to SIRT7): Insights into Pathogenesis and Prognostic of Myelodysplastic Neoplasm. *Gene*, **915**, Article ID: 148428. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148428>
- [33] Baran, M., Miziak, P., Stepulak, A. and Cybulski, M. (2023) The Role of Sirtuin 6 in the Deacetylation of Histone Proteins as a Factor in the Progression of Neoplastic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 497. <https://doi.org/10.3390/ijms25010497>
- [34] Bursch, K.L., Goetz, C.J. and Smith, B.C. (2024) Current Trends in Sirtuin Activator and Inhibitor Development. *Molecules*, **29**, Article 1185. <https://doi.org/10.3390/molecules29051185>
- [35] Qin, Y.T., *et al.* (2020) [Expression and Significance of Shh Signaling Pathway in Bone Marrow CD34⁺ Cells of Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes]. *Journal of Experimental Hematology*, **28**, 1637-1642.
- [36] Zhao, F., Wang, J., Yao, L., Qin, Y., Tuerxun, N., Wang, H., *et al.* (2021) Synergistic Inhibitory Effect of SMO Inhibitor Jervine and Its Combination with Decitabine Can Target Hedgehog Signaling Pathway to Inhibit Myelodysplastic Syndrome Cell Line. *Hematology*, **26**, 518-528. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1950897>
- [37] Qin, Y., Jiang, M., Tuerxun, N., Wang, H., Zhao, F., Zhen, Y., *et al.* (2020) Sonic Hedgehog Signaling Pathway in Myelodysplastic Syndrome: Abnormal Activation and Jervine Intervention. *Gene*, **754**, Article ID: 144881. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144881>
- [38] Doheny, D., Manore, S.G., Wong, G.L. and Lo, H. (2020) Hedgehog Signaling and Truncated GLI1 in Cancer. *Cells*, **9**, Article 2114. <https://doi.org/10.3390/cells9092114>