

细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的治疗与预后的影响

尹 创*, 黄 彬, 董迎盈, 庞 纓#

广州医科大学附属第二医院血液科, 广东 广州

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月31日

摘 要

骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative neoplasms, MPN)是一类由造血干细胞基因突变引起的恶性疾病, 主要包括真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和骨髓纤维化。近年来, 细胞因子(如IL-6、IL-10等)在MPN中的作用引起了广泛关注。这些细胞因子不仅在肿瘤微环境中发挥着关键作用, 还与疾病的临床表现、治疗反应及预后密切相关。本文综述了细胞因子在MPN中的表达水平及其与疾病进展的关联, 探讨了针对这些细胞因子的治疗策略, 包括使用单克隆抗体和小分子抑制剂等新兴疗法的临床试验结果。此外, 我们还分析了细胞因子作为生物标志物在疾病监测和预后评估中的潜力。通过系统综述现有文献, 我们希望为MPN的综合治疗方案提供新的见解, 并强调靶向细胞因子的治疗在改善患者预后方面的前景。

关键词

细胞因子, 骨髓纤维化, JAK2-V617F, CALR基因突变, 靶向治疗

The Impact of Cytokines on Treatment and Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms

Chuang Yin*, Bin Huang, Yingying Dong, Ying Pang#

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 31, 2025

Abstract

Myeloproliferative neoplasms (MPN) are a group of malignant diseases caused by mutations in

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 尹创, 黄彬, 董迎盈, 庞纓. 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的治疗与预后的影响[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 193-201. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51029

hematopoietic stem cell genes, primarily including polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis. In recent years, the role of cytokines (such as IL-6, IL-10, etc.) in MPN has gained extensive attention. These cytokines play a crucial role in the tumor microenvironment and are closely related to the clinical manifestations, treatment responses, and prognosis of the disease. This review summarizes the expression levels of cytokines in MPN and their association with disease progression. It explores therapeutic strategies targeting these cytokines, including clinical trial results of emerging therapies such as monoclonal antibodies and small molecule inhibitors. Additionally, we analyze the potential of cytokines as biomarkers for disease monitoring and prognosis evaluation. By systematically reviewing existing literature, we aim to provide new insights into comprehensive treatment strategies for MPN and emphasize the prospects of cytokine-targeted therapies in improving patient prognosis.

Keywords

Cytokines, Myelofibrosis, JAK2-V617F, CALR Mutations, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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. 细胞因子在 MPN 中的作用

1.1. 骨髓增殖性肿瘤发生机制

细胞因子是分泌的糖蛋白,充当细胞间信使,控制造血系统和免疫系统以及炎症反应。“细胞因子”一词源自希腊语 κύτος 和 κίνησις (细胞和运动),与它们将细胞动员到感染和炎症部位的能力一致。从历史上看,大量不同的细胞因子分为五组:(A) 肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和相关分子,(B) 白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)家族成员,(C) TGF- β , (D) 通过受体酪氨酸激酶(如巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF))发出信号的因子,趋化因子,以及(E) 通过 JAK/STAT 通路发出信号的细胞因子。后一组可能是最大的,包括造血生长因子(如促红细胞生成素(erythropoietin, EPO))以及免疫调节细胞因子(如 IL-2)和炎性细胞因子(如干扰素 γ) [1]。近年来,炎症在费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤中的作用越来越受到认可。无论患者是否有 JAK2、MPL 和降血钙蛋白受体(calcitonin receptor, CALR)等其他基因的突变, JAK/STAT 信号通路被激活,都会导致红细胞、粒细胞和巨核细胞过度增殖,并诱导炎症相关基因的表达。因此,这种激活导致粒细胞持续释放炎性细胞因子,从而激活转录因子,如核因子 κB 和缺氧诱导因子-1 α ,这些转录因子在调节各种炎性细胞因子的表达和活性氧的积累中起着至关重要的作用,从而在 MPN 内形成炎性微环境[2]。释放的炎性细胞因子通过正反馈回路进一步加强 JAK/STAT3 和核因子 κB 信号通路的激活[3]。正因如此,这些一系列的反应形成了一个恶性循环(见图 1)。Li Y, Sun T, Chen J 等人证明了,较低水平的巨噬细胞迁移抑制因子和更高水平的白细胞介素 2 受体 α 与 MPN 风险增加相关。为 CRP、全身炎症调节因子和 MPN 之间的因果关系提供了证据,并为 MPN 的病因、预防和预后提供了新的见解,他们还发现 MPN 会导致受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)和 IL-10 水平升高。RANTES 也称为 CCL5 (激活时调节,正常 T 细胞表达且可能分泌),属于趋化因子的 CC 亚家族。各种炎症细胞能够表达 CCL5,其中 T 细胞和单核细胞是 CCL5 表达的主要细胞类型。在它可以结合的受体中,CCL5 对 CCR5 表现出最强的亲和力,以及它与 CCR1、CCR3 和 CCR4 也有较强的结合能力[4]。

同时 CCL5/CCR5 轴促进 PI3K/AKT、NF- κ B、ERK/MEK 和 HIF- α 等细胞信号通路，导致肿瘤细胞不受控制的增殖和永生[5]。

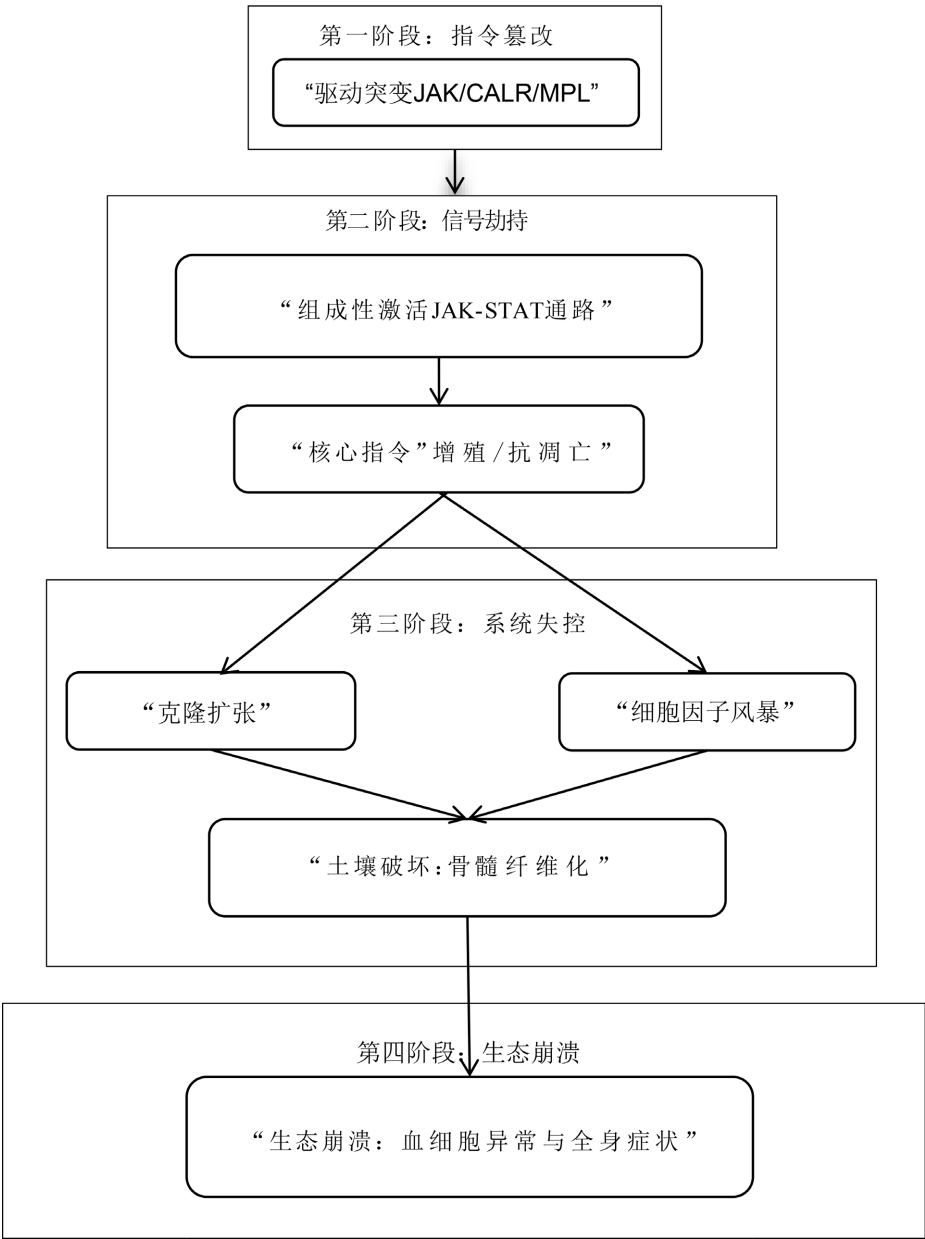


Figure 1. The pathogenesis of MPN
图 1. MPN 发病机制

1.2. 细胞因子对治疗的影响

细胞因子的表达水平可以影响 MPN 患者对某些治疗的响应，例如，JAK 抑制剂 Ruxolitinib 在降低炎症因子水平方面显示出良好的效果。JAK2 抑制剂 ruxolitinib 最初于 2011 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗中度或高危 MF 患者，包括原发性 MF、真性红细胞增多症后 MF 和原发性血小板增多症后 MF。十多年后，ruxolitinib 仍然是高危 MF 的标准治疗[6]。Srdan Verstovsek、Ruben A Mesa、Jason

Gotlib 等人 3 期 COMFORT-I 试验评估了 JAK1/JAK2 抑制剂 ruxolitinib 在中度 2/高危骨髓纤维化患者中的疗效。对 COMFORT-I 数据的主要和计划的 3 年分析表明,与安慰剂相比,ruxolitinib (第一种骨髓纤维化批准的疗法)减少了脾肿大并延长了总生存期[7]。Alessandro M Vannucchi, Jean Jacques Kiladjian 等人进行了一项 Ruxolitinib 与标准疗法治疗真性红细胞增多症的比较的研究,该研究结果显示:ruxolitinib 组 21%的患者达到主要终点,而标准治疗组为 1% ($P < 0.001$)。60%接受 ruxolitinib 的患者和 20%接受标准治疗的患者实现了血细胞比容控制;两组中分别为 38%和 1%的患者脾脏体积至少减少了 35%。ruxolitinib 组 24%的患者和 9%的标准治疗组患者实现了血液学完全缓解($P = 0.003$)。该研究表明使用 JAK2 抑制剂比使用初始标准治疗包括羟基脲(58.9%的患者)、干扰素(11.6%)、阿那格雷(7.1%)、免疫调节剂(4.5%)和哌布罗曼(1.8%);15.2%的患者未服用药物更能改善患者的症状和生活质量[8]。此外抗炎细胞因子治疗可能成为未来 MPN 治疗策略的一部分。Shivam Rai、Elodie Grockowiak 等人在一项动物实验中阐述了 IL-1 β 活性的增加与各种病理状况有关,包括 MPN。表明了 IL-1 β 血清水平和造血祖细胞和干细胞上 IL-1 受体的表达与 MPN 患者外周血中的 JAK2-V617F 突变等位基因分数相关。在 MPN 小鼠模型中 IL-1 β 过量产生的来源是表达 JAK2-V617F 的造血细胞。敲除 JAK2-V617F 小鼠造血细胞中的 IL-1 β 可减少炎性细胞因子,防止对巢蛋白阳性生态位细胞的损伤并减少巨核细胞生成,从而减少骨髓纤维化和骨硬化。抗 IL-1 β 抗体抑制 JAK2-V617F 突变小鼠中的 IL-1 β 也可减少骨髓纤维化和骨硬化,并显示出与 ruxolitinib 的累加效应。这些结果表明,单独使用抗 IL-1 β 抗体或与 ruxolitinib 联合使用抑制 IL-1 β 可能对骨髓纤维化患者的临床病程产生有益影响[9]。

1.3. 细胞因子对预后的影响

有研究表明,细胞因子与多种血液病预后相关,细胞因子 IL-9 在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocyte leukemia, CLL)患者外周血中的表达水平及临床意义,提示 IL-9 与 CLL 的预后不良相关[10],另外初诊 DLBCL 患者血清 IL-10 水平可以反映机体炎症状态,可能与肿瘤负荷相关。初诊时血清 IL-10 $> 11.74 \text{ pg/ml}$ 的 DLBCL 患者早期死亡率较高,预后更差[11]。在多发性骨髓瘤中 T 淋巴细胞亚群核心成员及各细胞因子水平异常与多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)患者病情进展、预后不良密切相关,是 MM 患者病情监测的有效指标,研究结果显示,MM 患者体内细胞因子水平与病情阶段密切相关,与对照组相比,病情阶段越晚显示出越高的细胞因子水平其中 IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 的水平差异尤为明显,将是 MM 病情监测的有效指标,提示其可能与 MM 疗效及预后相关联,靶向细胞因子或降低外周血循环中细胞因子水平可能将在 MM 治疗过程中发挥潜在的价值。值得关注的是,既往研究已证实,IL-10、IL-6 是 MM 病情发生、发展中最主要的两种细胞因子,可调节 MM 细胞增殖、发挥恶性生物学特性并与 MM 化疗抗性密切相关,其水平与病情晚期阶段、预后不良相关,是 MM 富有潜力的治疗靶[12]。细胞因子的水平与 MPN 患者的预后同样密切相关。高水平的炎症因子通常预示着较差的疾病进展和生存率。在具有 MPL W515L 过表达骨髓纤维化模型的小鼠血清中, TNF- α 、CCL2、CXCL9、IL-6、CXCL10 和 IL-12 的浓度与在野生型对照小鼠中观察到的水平相比显著升高[13]。Øbro 等人提出了一项对 400 多名 MPN 患者血清细胞因子谱的大规模研究,并确定了由嗜酸性粒细胞趋化因子、GRO- α 和 EGF 组成的必需血小板增多症特异性炎性细胞因子特征。他们指出除了年龄、人口统计学和综合基因组学之外,细胞因子测量对于预测转化具有重要的预后价值。具体来说,单时间点细胞因子测量显示出预测效用,高水平的 GRO- α 可预测初始和验证 ET 患者队列中的 MF 转化,并且随着时间的推移降低 EGF 水平可预测纵向采样中的转化[14]。研究结果显示,PMF 患者 IPSS 评分高危组 IL-6 水平高于低危组,表明 IL-6 水平可能与疾病进展及预后相关[15],同样有研究表明 IL-6 在 MPN 中表达水平增加,功能亢进,可能促进费城染色体阴性 MPN 疾病进展[16]。

2. 治疗策略

2.1. 新型细胞因子靶向药物的治疗

考虑到细胞因子在 MPN 中的作用，针对特定细胞因子的治疗可能对某些患者有益(见表 1、表 2)。Canakinumab 是一种靶向促炎细胞因子 IL-1 β 的单克隆抗体，在 Canakinumab 抗炎血栓形成结果研究(CANTOS)中，它改善了血红蛋白水平，同时防止了心血管事件的复发。这种心血管(cardiovascular, CV)预防作用在与克隆造血(Clone hematopoiesis, CH)相关的 TET2 突变患者中更大[17]。未来有可能为 MPN 的治疗提供选择。除了直接靶向细胞因子外，综合使用抗炎疗法和传统的化疗或靶向治疗可能为患者提供更全面的治疗效果。神经元五聚蛋白 2 (Pentraxin 2, PTX-2)是组织损伤和纤维化炎症反应的循环内源性调节因子，在骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)患者中降低。Zinpentraxin alfa 是 PTX-2 的重组形式，在 I 期试验中显示出临床前抗纤维化活性，无剂量限制性毒性。Srdan Verstovsek, Lynda Foltz 等人在一项关于 zinpentraxin alfa 单药或联合 ruxolitinib 的 II 期临床试验中表明：zinpentraxin alfa 有可能成为一种有价值的治疗方法，作为单一疗法或与抗增殖药物(如 ruxolitinib)联合使用，通过特异性靶向 BM 微环境来减少炎症和纤维化，而不会增加毒性。这些因素可以使长期治疗计划保持可耐受，一名患者在 OLE (开放标签扩展研究)中持续长达 83 个周期就证明了这一点。尽管患者人数较少，但该 II 期试验的第 1 阶段结果显示，zinpentraxin alfa 作为单一药物和与 ruxolitinib 联合使用，QW 或 Q4W 给药方案具有临床活性和可耐受的安全性。一些患者 BM 纤维化评分的下降和初步的事后亚群分析显示纤维细胞减少和促炎细胞因子水平降低[18]。莫莫替尼是一种有效的、选择性的、口服生物可利用的 JAK1、JAK2 和激活素 A 受体 1 型(ACVR1)抑制剂，也称为激活素受体样激酶-2，在 MF 中具有不同的治疗特征[19]。一项 III 期临床试

Table 1. Mechanisms and application prospects of cytokine-targeted therapeutics
表 1. 细胞因子靶向治疗机制及应用前景

细胞因子分类(Classification of Cytokines)	靶向药物 (Targeted Therapies)	作用机制 (Mechanism of Action)	研究前景(Research Prospects)
肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TN- α)	英夫利西单抗 (Infliximab)等	一种单克隆抗体，可高特异性结合 TNF- α ,阻止其与受体结合。广泛用于自身免疫病(如类风湿关节炎等)。	JAK 抑制剂能显著改善 MF 患者的脾肿大、全身症状(乏力、体重减轻)和生存期。这些症状很大程度上是由 TNF- α 等炎症因子驱动的[30]。
白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)	卡那单抗 (Canakinumab)等	一种重组 IL-1 受体拮抗剂，通过竞争性阻断 IL-1 (包括 IL-1 β)与其 I 型受体的结合，从而抑制 IL-1 的促炎信号。	防止心血管事件的复发。这种心血管(cardiovascular, CV)预防作用在与克隆造血(Clone hematopoiesis, CH)相关的 TET2 突变患者中更大[17]。
通过受体酪氨酸激酶(如巨噬细胞集落刺激因子 macrophagecolony stimulating factor, M-CSF)	培西达替尼 (Pexidartinib)、等	一种小分子抑制剂，主要靶向集落刺激因子 1 受体 (CSF1R, 即 M-CSF 受体)。	CSF1R 表达可以在肿瘤微环境中的其他髓系细胞上检测到[28]靶向微环境，清除促纤维化的巨噬细胞，可逆转纤维化和改善贫血。
通过 JAK/STAT 通路发出信号的细胞因子(如 IL-2)和炎性细胞因子(如干扰素 γ)	托法替布 (Tofacitinib)等	一种 JAK 抑制剂，可抑制 JAK1 和 JAK3, 从而阻断多种通过 JAK-STAT 通路传导的细胞因子信号(如 IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21, 干扰素- γ)。	施用 T 细胞生长因子白细胞介素 2 (IL-2)可提高移植 T 细胞的存活率、功能和抗肿瘤活性[29], 使其攻击 MPN 细胞。是未来值得密切关注的重点领域之一。

Table 2. The mechanisms of action and clinical applications of other targeted drugs mentioned in this article
表 2. 本文中提到的其他靶向药物的作用机制与临床应用

本文所涉及的其他靶向药物(The remaining targeted agents discussed herein)	在 MPN 中的独特靶点 (Distinctive mechanism of action in MPN)	临床应用(Clinical Application)
莫莫替尼(Momelotinib)	芦可替尼是一种靶向 JAK-STAT 信号通路的口服小分子抑制剂	一项 III 期临床试验指出 Momelotinib 与持久症状、脾脏和贫血益处并与患者的总生存获益相关[20]。
菲卓替尼(Fedratini)	Fedratinib 的核心作用机制是作为一种高效、选择性的 JAK2 抑制剂。更精准地靶向在骨髓增殖性肿瘤中最常见的突变驱动因子 JAK2。	一项 II 期试验 Fedratinib 联合 PD-1 抑制剂 Nivolumab 治疗骨髓纤维化且对 JAK 抑制剂治疗反应不佳或缺乏反应的患者[23]。
卡那单抗(Canakinumab)	卡那单抗是一种生物制剂,属于全人源单克隆抗体。作用机制非常精准,可以概括为“中和”一个特定的关键炎症因子:白细胞介素-1 β (IL-1 β)。	一项 CANTOS 研究中,改善血红蛋白水平,同时防止心血管事件的复发。这种心血管预防作用在与克隆造血相关的 TET2 突变患者中更大[17]。未来有可能为 MPN 的治疗提供选择。
血清淀粉样蛋白-P (Zinpentraxin alfa)	抑制纤维化:通过调节巨噬细胞等功能,减少促纤维化因子(如 TGF- β)的活化,从而直接抑制成纤维细胞的活化和胶原蛋白的过度沉积。	一项关于 Zinpentraxin alfa 单药或联合 ruxolitinib 的 II 期临床试验中表明: Zinpentraxin alfa 有可能成为一种有价值的治疗方法,作为单一疗法或与抗增殖药物(如 ruxolitinib)联合使用,通过特异性靶向 BM 微环境来减少炎症和纤维化,而不会增加毒性[18]。
CPI-0610 (Pelabresib)	通过抑制 BET 蛋白,来“关闭”或“调低”一系列驱动骨髓增殖性肿瘤(MPN)疾病进展的关键基因的表达。	一项 III 期研究正在比较 pelabresib 联合 ruxolitinib 与 ruxolitinib 联合安慰剂在 JAKi 治疗初治患者中的安全性和有效性,证实了 Pelabresib 加 ruxolitinib 联合疗法在 MF 患者中具有比 JAKi 单药更高的临床疗效的潜力。与 JAKi 单药治疗相比, pelabresib 联合 ruxolitinib 观察到更高的 SVR 和持久的 TSS 改善[22]。
Nivolumab Pembrolizumab	免疫检查点抑制剂,与 JAK 抑制剂(如芦可替尼)或其他药物联用,以期产生协同效应,同时控制炎症风险。	Fedratinib 联合 Nivolumab 治疗骨髓纤维化且对 JAK 抑制剂治疗反应不佳或缺乏反应的患者有较长远的前景[23]。

验指出 Momelotinib 与持久症状、脾脏和贫血益处、第 24 周后反应较晚以及第 48 周的良好安全性相关,并与患者的总生存获益相关。这些发现进一步支持了莫美洛替尼在治疗这些患者群体中的潜在应用,包括那些贫血或血小板减少症患者并强调了 Momelotinib 治疗骨髓纤维化患者的潜在益处,尤其是贫血患者[20]。Pelabresib (CPI-0610)是一种研究性、选择性口服溴结构域和末端外结构域抑制剂(BETi),临床和临床前研究表明, BET 蛋白是 NF- κ B 控制基因表达的关键共激活因子,包括 IL-8 等炎症靶基因,另外 pelabresib 和 ruxolitinib 联合治疗与 ruxolitinib、Momelotinib 或 fedratinib (JAK2 抑制剂)单药治疗在第 24 周时 SVR35 和 TSS50 发生率有显著改善,并且早在第 12 周就观察到 TSS 的持久改善。与 ruxolitinib、Momelotinib 或 fedratinib 单药治疗相比, pelabresib 联合 ruxolitinib 有可能在第 24 周实现具有临床意义的 SVR35 和 TSS50 发生率改善[21]。一项随机、双盲、3 期研究正在比较 pelabresib 联合 ruxolitinib 与 ruxolitinib 联合安慰剂在 JAKi 治疗初治患者中的安全性和有效性,证实了 Pelabresib 加 ruxolitinib 联合疗法在 MF 患者中具有比 JAKi 单药更高的临床疗效的潜力。与 JAKi 单药治疗相比, pelabresib 联合 ruxolitinib

观察到更高的 SVR 和持久的 TSS 改善[22]。最近研究了免疫检查点抑制剂在骨髓纤维化治疗中的应用。Susanne Isfort、Nikolas von Bubnoff 等人进行了一项关于 Janus 激酶抑制剂 Fedratinib 联合 PD-1 抑制剂治疗 MF，目前正在实验阶段中，Nivolumab 是针对各种肿瘤类型研究最广泛的免疫检查点抑制剂之一。Nivolumab 是首个获批用于既往化疗后晚期鳞状非小细胞肺癌(Non-small-cell carcinoma, NSCLC)的 PD-1 免疫检查点抑制剂。Nivolumab 是一种人免疫球蛋白 G4 单克隆抗体。它与 PD-1 受体结合并阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用，从而释放 PD-1 通路介导的免疫反应抑制，包括抗肿瘤免疫反应。他们指出检查点抑制剂 Nivolumab 和 Pembrolizumab 已被研究作为骨髓纤维化患者的单一疗法。然而，由于缺乏早期反应，治疗持续时间相当短。值得注意的是，检查点抑制剂治疗后的免疫反应可能需要更长的治疗期，以促进可测量的临床反应。在单一疗法中，仍然可以记录免疫环境的变化，进一步表明长期治疗可能有助于改善反应。因此，Fedratinib 是检查点抑制剂的合乎逻辑的联合用药，因为它是一种有效的 JAK 抑制剂，可减少脾脏大小和症状，同时在长期治疗期间允许免疫反应[23]。直接靶向细胞因子以及联合其他靶向治疗的这种方法需要在未来的临床试验中进一步验证。

2.2. 传统干扰素联合新型细胞因子靶向药物的治疗

虽然干扰素治疗 MPN 已有 40 多年的历史，干扰素在 MPN 治疗领域的地位经历了时间的考验，并随着医学的进步而不断演进。干扰素治疗也越来越多地被研究作为年轻 MPN 患者的一线治疗选择[24]。基于干扰素的治疗越来越多地用于年轻、低风险或初治患者，Ropeginterferon alfa-2b 已成为整个 MPN 谱系的治疗潜力。同时涉及鲁索替尼和 pelabresib、selinexor 和干扰素等药物的联合方案显示出增强疗效的潜力[25]。未来干扰素联合分子靶向药物可能改善疾病改善和分子反应。一项芦可替尼和低剂量 Ropeginterferon alfa-2b 联合治疗新诊断的真性红细胞增多症(PV)患者 2 期 COMBI II 临床试验的 2 年研究结束结果表明，经过联合治疗后骨髓增生性肿瘤症状总症状评分中的以下项目显著降低：腹部不适、盗汗、瘙痒和骨痛。JAK2V617F VAF 中位数从 47% (95%置信区间[CI], 35~59)下降到 7% (95% CI, 3~15)，60%的患者达到分子缓解[26]。总之，联合治疗提高了细胞计数，骨髓细胞和纤维化；JAK2V617F VAF 降低，对 PV 患者具有可接受的毒性。这代表了 MPN 治疗理念从“单纯控制血细胞计数”向“疾病修饰甚至追求功能性治愈”的深刻转变。因此，未来在既有的传统干扰素治疗上联合新型细胞因子药物的治疗是具有十分重要的潜力和前景的治疗方式。

3. 结论

细胞因子在费城染色体阴性的 MPN 中扮演着重要的角色，它们不仅影响肿瘤的生物特性，还与患者的临床表现、治疗反应和预后密切相关。通过对细胞因子的深入研究，我们逐渐揭示了其在 MPN 发展和进展中的复杂机制。但是传统的诊断方法一般依赖于骨髓活检的组织病理学评估，并辅以已知驱动突变(如 JAK2、CALR 和 MPL 等)分子检测。虽然这些方法有效，但它们缺乏捕获骨髓微环境中基因表达的空间异质性的能力。目前空间分辨转录组学(SRT)彻底改变了组织空间背景下基因表达的研究，为细胞异质性、空间基因调控和微环境相互作用(包括基质-造血动力学)提供了前所未有的见解[27]。比如序贯荧光原位杂交(SEQ-FISH)、CosMX 空间分子成像仪(SMI)等。这些发现为靶向治疗策略提供了新的思路和方向，特别是在针对特定细胞因子的干预方面，如 IL-6、IL-10 及其他促炎因子的抑制，并且利用 SRT 这一项技术，在未来的疗法中可以设计为将药物直接输送到骨髓或脾脏内恶性细胞最活跃的空间区域。这将以最大限度地提高治疗效果，同时最大限度地减少全身的副作用。尽管目前已有一些临床试验探讨了细胞因子抑制剂在 MPN 治疗中的应用，例如我们前面所涉及的新型细胞因子的靶向治疗、干扰素联合新型细胞因子靶向药物和 SCT 相关的治疗方式等。然而，仍需开展更多系统性和长期的研究，以评估这些

疗法的有效性和安全性。此外, 细胞因子作为生物标志物的潜力也值得进一步探索, 为患者的个性化治疗提供依据。总之, 细胞因子在费城染色体阴性 MPN 的研究为我们理解该疾病提供了新的视角, 也为改善患者预后和优化治疗方案开辟了新的路径。未来的研究应继续聚焦于细胞因子的动态变化及其机制, 利用 SCT 来进一步研究肿瘤微环境与 MPN 及细胞因子的关系, 以推动 MPN 的治疗进展, 最终改善患者的生活质量和生存率。

参考文献

- [1] Morris, R., Kershaw, N.J. and Babon, J.J. (2018) The Molecular Details of Cytokine Signaling via the JAK/STAT Pathway. *Protein Science*, **27**, 1984-2009. <https://doi.org/10.1002/pro.3519>
- [2] Greenfield, G., McMullin, M.F. and Mills, K. (2021) Molecular Pathogenesis of the Myeloproliferative Neoplasms. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
- [3] Björn, M.E. and Hasselbalch, H.C. (2015) The Role of Reactive Oxygen Species in Myelofibrosis and Related Neoplasms. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 648090. <https://doi.org/10.1155/2015/648090>
- [4] Li, Y., Sun, T., Chen, J. and Zhang, L. (2024) Identification of Novel Risk Variants of Inflammatory Factors Related to Myeloproliferative Neoplasm: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Global Medical Genetics*, **11**, 48-58. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779665>
- [5] Popek-Marciniak, S., Styk, W., Wojcierska-Litwin, M., Szudy-Szczyrek, A., Dudek, P., Swiderska-Kolacz, G., et al. (2023) The Relationship of CCL5 and CCR1 Variants with Response Rate and Survival Taking into Account Thalidomide/Bortezomib Treatment in Patients with Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2384. <https://doi.org/10.3390/jcm12062384>
- [6] Verstovsek, S., Mesa, R.A., Livingston, R.A., Hu, W. and Mascarenhas, J. (2023) Ten Years of Treatment with Ruxolitinib for Myelofibrosis: A Review of Safety. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01471-z>
- [7] Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., et al. (2017) Long-Term Treatment with Ruxolitinib for Patients with Myelofibrosis: 5-Year Update from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 COMFORT-I Trial. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z>
- [8] Vannucchi, A.M., Kiladjian, J.J., Griesshammer, M., Masszi, T., Durrant, S., Passamonti, F., et al. (2015) Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine*, **372**, 426-435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409002>
- [9] Rai, S., Grockowiak, E., Hansen, N., Luque Paz, D., Stoll, C.B., Hao-Shen, H., et al. (2022) Inhibition of Interleukin-1 β Reduces Myelofibrosis and Osteosclerosis in Mice with JAK2-V617F Driven Myeloproliferative Neoplasm. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5346. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32927-4>
- [10] 沙巴艾提·吐达洪, 庞楠楠, 谢仁古丽·阿力木, 等. Th9 细胞及其细胞因子 IL-9 在慢性淋巴细胞白血病中的表达及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(6): 1663-1669.
- [11] 满艳, 葛传琴, 李增政, 等. 细胞因子在初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的表达及其预后价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 1050-1055.
- [12] 严志民, 刘彦权, 黄走方, 等. T 细胞亚群与细胞因子水平变化在多次性骨髓瘤患者临床诊疗及预后评估中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6): 1791-1796.
- [13] Kleppe, M., Kwak, M., Koppikar, P., Riester, M., Keller, M., Bastian, L., et al. (2015) JAK-STAT Pathway Activation in Malignant and Nonmalignant Cells Contributes to MPN Pathogenesis and Therapeutic Response. *Cancer Discovery*, **5**, 316-331. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-0736>
- [14] Øbro, N.F., Grinfeld, J., Belmonte, M., Irvine, M., Shepherd, M.S., Rao, T.N., et al. (2020) Longitudinal Cytokine Profiling Identifies Gro- α and EGF as Potential Biomarkers of Disease Progression in Essential Thrombocythemia. *HemaSphere*, **4**, e371. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000371>
- [15] 高亚梅, 贡蓉, 白波. 费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤驱动基因突变和细胞因子表达的相关研究[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(6): 427-432.
- [16] 马骏, 瞿文, 陶景莲, 等. IL-9 和 IL-6 在 BCR-ABL-MPN 患者中的表达及其意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1661-1667.
- [17] Woo, J., Lu, D., Lewandowski, A., Xu, H., Serrano, P., Healey, M., et al. (2023) Effects of IL-1 β Inhibition on Anemia

- and Clonal Hematopoiesis in the Randomized CANTOS Trial. *Blood Advances*, **7**, 7471-7484. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011578>
- [18] Verstovsek, S., Foltz, L., Gupta, V., Hasserjian, R., Manshouri, T., Mascarenhas, J., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Zinpentraxin Alfa as Monotherapy or in Combination with Ruxolitinib in Myelofibrosis: Stage I of a Phase II Trial. *Haematologica*, **108**, 2730-2742. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282411>
 - [19] Mesa, R.A., Hudgens, S., Floden, L., Harrison, C.N., Palmer, J., Gupta, V., *et al.* (2023) Symptomatic Benefit of Mometotinib in Patients with Myelofibrosis: Results from the simplify Phase III Studies. *Cancer Medicine*, **12**, 10612-10624. <https://doi.org/10.1002/cam4.5799>
 - [20] Gerds, A.T., Verstovsek, S., Vannucchi, A.M., Al-Ali, H.K., Lavie, D., Kuykendall, A.T., *et al.* (2023) Mometotinib versus Danazol in Symptomatic Patients with Anaemia and Myelofibrosis Previously Treated with a JAK Inhibitor (MO-MENTUM): An Updated Analysis of an International, Double-Blind, Randomised Phase 3 Study. *The Lancet Haematology*, **10**, e735-e746. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00174-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00174-6)
 - [21] Mascarenhas, J., Kremyanskaya, M., Patriarca, A., Palandri, F., Devos, T., Passamonti, F., *et al.* (2023) MANIFEST: Pelabresib in Combination with Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4993-5004. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01972>
 - [22] Gupta, V., Mascarenhas, J., Kremyanskaya, M., Rampal, R.K., Talpaz, M., Kiladjan, J., *et al.* (2023) Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Pelabresib-Ruxolitinib Combination vs Jaki Monotherapy in Myelofibrosis. *Blood Advances*, **7**, 5421-5432. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010628>
 - [23] Isfort, S., von Bubnoff, N., Al-Ali, H.K., Becker, H., Götz, T., le Coutre, P., *et al.* (2024) FRACTION: Protocol of a Phase II Study of Fedratinib and Nivolumab Combination in Patients with Myelofibrosis and Resistance or Suboptimal Response to Jak-Inhibitor Treatment of the German MPN Study Group (GSG-MPN). *Annals of Hematology*, **103**, 2775-2785. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05867-w>
 - [24] Kucine, N., Jessup, J.A., Cooper, T.M., Urbanski, R.W., Kolb, E.A. and Resar, L.M.S. (2023) Position Paper: The Time for Cooperative Group Study of Ropeginterferon Alfa-2b in Young Patients with Myeloproliferative Neoplasms Is Now. *Pediatric Blood & Cancer*, **70**, e30559. <https://doi.org/10.1002/pbc.30559>
 - [25] Bose, P., Xiao, Z., Hasselbalch, H.C., Prchal, J.T., Duan, M., Yacoub, A., *et al.* (2025) Highlights from MPN Asia 2025: Advances in Molecular Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Myeloproliferative Neoplasms. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **20**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1007/s11899-025-00752-3>
 - [26] Sørensen, A.L., Skov, V., Kjær, L., Bjørn, M.E., Eickhardt-Dalbøge, C.S., Larsen, M.K., *et al.* (2024) Combination Therapy with Ruxolitinib and Pegylated Interferon Alfa-2a in Newly Diagnosed Patients with Polycythemia Vera. *Blood Advances*, **8**, 5416-5425. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013170>
 - [27] Peroni, E., Calistri, E., Amato, R., Gottardi, M. and Rosato, A. (2024) Spatial-Transcriptomic Profiling: A New Lens for Understanding Myelofibrosis Pathophysiology. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 510. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01877-3>
 - [28] Cannarile, M.A., Weisser, M., Jacob, W., Jegg, A., Ries, C.H. and Rüttinger, D. (2017) Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1R) Inhibitors in Cancer Therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **5**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0257-y>
 - [29] Sockolosky, J.T., Trotta, E., Parisi, G., Picton, L., Su, L.L., Le, A.C., *et al.* (2018) Selective Targeting of Engineered T Cells Using Orthogonal IL-2 Cytokine-Receptor Complexes. *Science*, **359**, 1037-1042. <https://doi.org/10.1126/science.aar3246>
 - [30] Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., *et al.* (2012) A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, **366**, 799-807. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110557>