



· 论 著 ·

骨髓增殖性肿瘤患者肾损伤临床病理学特征的回顾性队列研究

沈子妍^{1, 2, 3, 4}, 杨 梅⁵, 金 是^{1, 2, 3, 4}, 李 捷^{1, 2, 3, 4},
朱启帆⁶, 刘学光⁷, 丁小强^{1, 2, 3, 4}, 刘 红^{1, 2, 3, 4}

1. 复旦大学附属中山医院肾内科, 上海 200032;
2. 上海市肾病透析研究所, 上海 200032;
3. 上海市肾脏疾病临床医学研究中心, 上海 200032;
4. 上海市肾脏疾病重点实验室, 上海 200032;
5. 江西省人民医院肾内科, 江西 南昌 330006;
6. 上海市老年医学中心肾内科, 上海 201104;
7. 复旦大学基础医学院病理学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 是一组慢性克隆性造血系统疾病, 主要包括慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)、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)。MPN合并肾功能不全患者肾活检临床开展较少, 肾损伤病因仍不清楚。本研究通过单中心回顾性临床队列研究, 针对MPN患者的肾穿刺活检病理学类型及预后展开分析。方法: 回顾性收集2015年1月1日—2025年6月30日在复旦大学附属中山医院肾内科住院行肾穿刺活检的MPN病例, 纳入标准为: ①年龄大于18岁; ②临床诊断包括以下之一: CML、PV、ET或PMF。查阅电子病历系统, 收集患者人口统计学资料、血液学诊断、合并症、病理学诊断, 以及肾脏及血液学治疗方案、肾功能、蛋白尿情况。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2025-720R), 所有患者均签署知情同意书。结果: 研究期间肾活检共10 927例, 合并MPN患者共14例 (0.13%), 其中4例CML, 5例PV, 4例ET, 1例PMF。患者肾活检时平均年龄53.36岁, 男性11例 (78.6%), 男女比例3.7:1。所有患者从确诊血液系统疾病到接受肾活检的时间为0~17年, 中位时间为1.13 (0.13~6.25) 年。6例合并高血压, 2例合并糖尿病, 1例有脑梗死个人史。7例存在肾功能受损, 血肌酐平均水平为 (149.4±106.3) $\mu\text{mol/L}$ 。14例均存在蛋白尿, 其中1例达到肾病综合征范围蛋白尿。不同MPN亚型患者蛋白尿水平存在显著差异。病理学类型方面, IgA肾病最为常见 (42.9%), 球性和节段性肾小球硬化、小血管及微血管病变、肾小球系膜硬化及系膜细胞增生是MPN患者慢性肾脏病最主要的病理学特征, 2例患者肾小管上皮细胞超微结构观察可见板层小体及髓样小体。中位随访130 (53.0~480.0) 周, 6例患者肾功能和 (或) 蛋白尿进一步恶化, 1例肾脏损伤持续且无明显变化, 4例肾功能及蛋白尿水平改善, 其中2例患者达到完全缓解。结论: 蛋白尿和肾功能减退是MPN相关肾损伤的主要临床表现, IgA肾病是MPN合并肾损伤患者最常见的病理学类型, 肾小管上皮细胞髓样小体、板层小体提示的溶酶体功能障碍可能是MPN肾损伤特征之一。今后仍需大样本队列研究进一步揭示MPN患者肾损伤临床病理学特点及预后。

[关键词] 骨髓增殖性肿瘤; 肾损伤; IgA肾病; 血栓性微血管病; 局灶节段性肾小球硬化

中图分类号: R737.11 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.06.004

基金项目: 复旦大学附属中山医院院级专病队列建设项目“上海市慢性肾小球疾病专病队列”(ZSZBDL202401)。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突。

伦理批件: B2025-720R。

知情同意: 已获取。

引用本文: 沈子妍, 杨梅, 金是, 等. 骨髓增殖性肿瘤患者肾损伤临床病理学特征的回顾性队列研究[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(6): 570-580.

CC协议: CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University Institute-level Special Disease Cohort Construction Project "Shanghai Chronic Glomerulopathy Specialized Disease Cohort" (ZSZBDL202401).

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: B2025-720R.

Informed consent: Acquired.

Cite this article: SHEN Z Y, YANG M, JIN S, et al. A retrospective cohort study of clinical and pathological analysis of renal injury in patients with myeloproliferative neoplasms [J]. Chin Oncol, 2026, 36(6): 570-580.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

A retrospective cohort study of clinical and pathological analysis of renal injury in patients with myeloproliferative neoplasms SHEN Ziyan^{1, 2, 3, 4}, YANG Mei⁵, JIN Shi^{1, 2, 3, 4}, LI Jie^{1, 2, 3, 4}, ZHU Qifan⁶, LIU Xueguang⁷, DING Xiaoqiang^{1, 2, 3, 4}, LIU Hong^{1, 2, 3, 4} (1. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Nephrology and Dialysis, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Clinical Research Center for Kidney Diseases, Shanghai 200032, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Kidney Disease, Shanghai 200032, China; 5. Department of Nephrology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; 6. Department of Nephrology, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai 201104, China; 7. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LIU Hong E-mail: liu.hong@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] Background and purpose: Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a group of chronic clonal hematopoietic disorders, primarily including chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). Renal biopsy is rarely performed in patients with MPN and renal insufficiency, and the etiology of renal injury remains unclear. This study conducted a single-center retrospective clinical cohort analysis to investigate the pathological types and prognostic outcomes of renal biopsy in MPN patients. **Methods:** A retrospective collection of MPN cases hospitalized for renal biopsy in the Nephrology Department of Zhongshan Hospital affiliated with Fudan University from January 1, 2015, to June 30, 2025, was conducted. Inclusion criteria were: ① age over 18 years; ② clinical diagnosis including any of the following: CML, PV, ET, or PMF. The electronic medical record system was reviewed to collect patients' demographic data, hematological diagnoses, comorbidities, pathological diagnoses, as well as renal and hematological treatment regimens, renal function, and proteinuria. This retrospective cohort study was approved by the Ethics Committee of Zhongshan Hospital, Fudan University (approval No. B2025-720R) and the informed consents of the patients were acquired. **Results:** During the study period, a total of 10 927 cases of renal biopsy were performed, including 14 cases (0.13%) of MPN patients, including 4 cases of CML, 5 cases of PV, 4 cases of ET, and 1 case of PMF. The average age of patients undergoing renal biopsy was 53.36 years old, with 11 males (78.6%) and a male-to-female ratio of 3.7:1. The time from diagnosis of hematological diseases to renal biopsy for all patients was 0-17 years, with a median time of 1.13 (0.13-6.25) years. Six cases were complicated with hypertension, two cases with diabetes, and one case had a personal history of cerebral infarction. Seven cases had renal dysfunction, with an average blood creatinine level of $(149.4 \pm 106.3) \mu\text{mol/L}$. All 14 cases had proteinuria, with 1 case reaching the range of nephrotic syndrome. There were significant differences in proteinuria levels among patients with different subtypes of MPN. In terms of pathological types, IgA nephropathy was the most common (42.9%). Glomerular and segmental glomerulosclerosis, small vessel and microvascular lesions, mesangial sclerosis, and mesangial cell proliferation are the most common pathological manifestations of chronic kidney disease in MPN patients. Two patients' tubular epithelial cell ultrastructure showed lamellar bodies and myeloid bodies. During a median follow-up of 130 weeks (53.0-480.0), 6 patients experienced further deterioration of renal function and/or proteinuria, 1 patient had sustained kidney damage without significant changes, and 4 patients showed improvement in renal function and proteinuria levels, with 2 patients achieving complete remission. **Conclusion:** Proteinuria and renal dysfunction are the main clinical manifestations of MPN-related renal injury, and IgA nephropathy is the most common renal pathological type in MPN patients with combined renal injury. Lysosomal dysfunction shown by myeloid bodies and lamellar bodies of renal tubular epithelial cells may be one of the characteristics of MPN renal injury. Further large-scale cohort studies are needed to reveal the clinical pathological characteristics and prognosis of renal injury in MPN patients.

[Key words] Myeloproliferative neoplasms; Renal injury; IgA nephropathy; Thrombotic microangiopathy; Focal segmental glomerulosclerosis

骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 是一组慢性克隆性造血系统疾病, 其特征是分化成熟的造血细胞 (红系、髓系或巨核细胞系) 过度增生, 主要包括慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)、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), 以及较少见的慢性中性粒细胞白血病 (chronic neutrophilic leukemia, CNL)、慢性嗜酸

性粒细胞白血病 (非特指) 和未分类的 MPN^[1]。MPN 因存在 t (9; 22) 易位或 *JAK2*、*CALR* 和 *MPL* 等基因及染色体突变, 导致克隆性造血和细胞因子、生长因子水平升高, 临床主要表现为重度全身炎症、血细胞计数升高, 易进展为急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征等疾病, 而引起缺血性心脏病等并发症及脏器损伤, 则与白细胞、血管内皮、血小板和凝血系统的相继激活导致的出血、血栓形成相关^[2-7]。

MPN 患者合并肾功能不全并不少见, 11%~

29%的MPN患者诊断时即发现CKD3~4期,主要表现为蛋白尿、血尿、肾功能减退^[8-9]。但是,鉴于MPN患者存在出血倾向,既往MPN患者肾活检在临床上开展较少,以个案报道及小样本队列研究为主。国内仍缺乏较大样本的MPN患者肾损伤病理学队列研究,因此我们拟开展单中心回顾性临床研究,针对MPN患者肾穿刺活检的病理学类型及预后展开分析,探索并描述MPN不同亚型与肾损伤病理学类型及患者预后的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性收集2015年1月1日—2025年6月30日在复旦大学附属中山医院肾内科住院行肾穿刺活检的MPN病例并连续纳入,纳入标准为:①年龄大于18岁,性别不限;②临床诊断为以下之一:CML、PV、ET或PMF;③基线资料完整。MPN的诊断标准依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2016 MPN分类标准,诊断依据综合外周血细胞计数、骨髓穿刺活检病理形态学特征及驱动基因突变(*JAK2*、*CALR*、*MPL*、*BCR-ABL*)检测结果^[10]。排除标准为:①既往肾移植;②既往已知的肾脏疾病。队列建立时间为2015年1月1日,随访起止时间为肾活检日期至2025年12月31日,结局事件判定方法为血肌酐及24 h蛋白尿定量变化等。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(伦理批件:B2025-720R)并获得所有患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

回顾电子病历系统,收集患者人口统计学资料,包括性别、肾活检时年龄、血液学诊断、血液学诊断日期、体细胞驱动突变、糖尿病、高血压及降压药物使用情况、冠心病、血液学治疗以及肾活检适应证。基线数据包括肾活检时血红蛋白水平、全血细胞计数、血小板计数、血尿素氮、血清肌酐、尿酸、C反应蛋白和乳酸脱氢酶水平,以及24 h尿蛋白定量。根据2021 EPI_{Cr-Cys C}公式计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[11]。

1.2.2 病理学资料

所有患者肾穿刺活检组织行光镜、免疫荧光和电镜检查。穿刺组织经H-E、PAS、PASM染色后进行病理学检查。免疫荧光行IgG、IgM、

IgA、C3、C4、C1q、Fib、 κ 、 λ 轻链等染色,根据免疫荧光强度按“+”~“++++”分类并记录沉积强度及部位。电镜标本置于透射电镜下评估。统计所有患者肾活检病理学诊断,定量分析肾小球全球硬化、节段性硬化及新月体形成的数量;计数单个系膜区的最大系膜细胞数,对系膜硬化进行半定量评分(0:无;1:轻度;2:中度;3:重度);判断是否存在内皮细胞增生、水肿及损伤(0:无;1:有);对足细胞损伤半定量评分(0:无;1:轻度;2:中度;3:重度);记录肾间质纤维化和肾小管萎缩比例;依据Banff分类标准对动脉硬化和细动脉玻璃样变进行评分,对血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)、缺血等血管病变进行评分(0:无;1:轻度;2:中度;3:重度)。所有肾穿刺活检组织均由2名有经验的肾脏病理学专家进行病理学评估及诊断,并采用盲法复核。

1.2.3 变量与转换

在本研究中,所收集的人口学与基础特征变量包括年龄(连续变量,定义为患者诊断MPN或肾损伤时的年龄,单位为岁)、性别(二分类变量,分为男/女)、高血压病史(二分类变量,定义为既往明确诊断高血压或正在服用降压药物,赋值是/否)及糖尿病病史(二分类变量,定义为既往明确诊断糖尿病或正在接受降糖/胰岛素治疗,赋值是/否)。实验室检查变量涵盖血红蛋白(连续变量,单位体积血液中血红蛋白含量,单位为g/L)、白细胞计数(连续变量,单位体积血液中白细胞总数,单位为 $\times 10^9/L$)、血小板计数(连续变量,单位体积血液中血小板数量,单位为 $\times 10^9/L$)、血尿素氮(连续变量,反映肾小球滤过功能及蛋白质代谢,单位为mmol/L)、血清肌酐(连续变量,反映肾小球滤过功能的核心指标,单位为 $\mu\text{mol/L}$)、估算肾小球滤过率[连续变量,根据血清肌酐及年龄、性别等估算的肾功能水平,单位为 $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]、尿酸(连续变量,嘌呤代谢终产物,单位为 $\mu\text{mol/L}$)、C反应蛋白(连续变量,急性时相反应蛋白,反映炎症水平,单位为mg/L)以及乳酸脱氢酶(连续变量,细胞损伤标志物,单位为U/L)。肾脏相关变量则包括肾损伤临床表现至肾活检时间(连续变量,从首次出现肾损伤临床表现如水肿、尿检异常、血肌酐升高等直至行肾穿刺活检的时间间隔,单位为月)、肾脏疾病主要诊断(多分类变量,根据肾活检病理学及临床资料确定的最

终肾脏疾病诊断,如IgA肾病、膜性肾病等)以及肾脏病理学特征(多分类或复合变量,涵盖肾活检光镜、免疫荧光、电镜下观察到的具体病理学改变,如系膜病变、内皮损伤、足细胞损伤、血管病变等)。对连续变量如年龄、血红蛋白、血小板计数、血尿素氮、血清肌酐、eGFR、尿酸、C反应蛋白、乳酸脱氢酶等予以保留,在描述性统计和基线比较中均作为连续变量处理,以保留原始数据的全部信息量。分类变量如性别、高血压病史、糖尿病病史、内皮损伤转换为二分类,系膜病变、足细胞损伤、血管病变转为四分类变量。所有分类转换均基于临床共识标准(而非中位数分组),以保证结果的可比性和临床可解释性。

1.2.4 治疗与随访

通过电子病历系统回顾性收集患者肾脏及血液学治疗方案,随访肾功能、蛋白尿,随访时间截至2025年6月。肾脏转归:①完全缓解(complete remission, CR):蛋白尿下降 $>50\%$ 且尿蛋白 <0.5 g/d,肾功能改善或稳定(血肌酐升高 $<20\%$);②部分缓解(partial remission, PR):蛋白尿减少 $>50\%$,尿蛋白 <3 g/d但 ≥ 0.5 g/d,肾功能改善或稳定(血肌酐升高 $<20\%$);③稳定(stable disease, SD):蛋白尿下降 $\leq 50\%$,肾功能稳定(血肌酐升高 $<20\%$);④进展(progressive disease, PD):蛋白尿升高或肾功能恶化(血肌酐升高 $\geq 20\%$)。将肾脏完全缓解及部分缓解定义为肾脏缓解。通过统一随访方案、标准化数据提取表格、双人核对控制随访偏倚。

1.3 统计学处理

采用IBM SPSS 26.0及GraphPad Prism 9.0进行数据分析。计量资料先经Shapiro-Wilk检验判断正态性(检验水准 $\alpha=0.10$)。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。在进行参数检验前,采用Levene检验评估方差齐性。两组间比较时,若数据满足正态性和方差齐性,采用独立样本 t 检验;否则采用Mann-Whitney U 检验。多组间比较时,若满足正态性和方差齐性,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),事后多重比较采用Tukey HSD检验;若仅满足正态性但方差不齐,则采用Welch方差分析(Welch's ANOVA)及Games-Howell事后检验,同时报告Brown-Forsythe检验作为稳健性验证。不符合正态分布的计量资料以中位数(M)和第25、75百分位数(P25, P75)表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,事后比较采用Dunn检验。计数资料以频数(n)和

百分率(%)表示,组间比较采用Pearson卡方检验,若任一格子期望频数 <5 则采用Fisher精确检验。本研究为回顾性小样本设计,不满足多因素logistic回归对样本量的要求,因此未进行多因素回归分析。采用时点分析法,报告肾活检后第1年和第2年的肾功能恶化累积发生率。所有统计分析均采用双侧显著性检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究为回顾性病例系列,纳入特定研究期间内所有符合条件的连续病例,未进行前瞻性样本量估算。为评估当前样本量的统计把握度,采用G*Power 3.1软件进行事后效能分析。

2 结果

2.1 患者一般情况及临床特征

研究期间肾活检共10 927例,共筛出14例(0.13%)MPN患者行肾活检,其中4例CML,5例PV,4例ET,1例PMF(图1)。患者平均肾活检年龄53.36岁,男性11例(78.6%),男性、女性比例3.7:1。对上述14例患者的肾活检病理学报告及临床资料进行详细复核,均无肾移植史,无已知其他肾脏疾病,临床资料完整,关键变量均无缺失,最终共有14例患者纳入统计分析。所有患者从确诊血液系统疾病到接受肾活检的时间为0~17年,中位时间1.13(0.13~6.25)年。5例患者肾脏损伤表现与MPN诊断同时发生,3例患者肾脏损伤表现先于MPN诊断(分别提前10个月、1年、2年),6例患者MPN诊断早于肾脏损伤表现,中位时间5.5(0.5~15.0)年。6例合并高血压,1例合并糖尿病,1例有脑梗死个人史。平均eGFR(61.22 ± 31.50) mL/(min $\cdot 1.73$ m 2),7例存在肾功能受损;14例均存在蛋白尿,其中1例达到肾病综合征范围。

2.2 肾活检病理学特征

病理学类型方面,14例患者中,6例确诊为IgA肾病。根据牛津分类标准,其中4例存在系膜细胞增生,2例存在毛细血管内皮细胞增生,2例存在肾小球节段性硬化,2例存在新月体形成。IgA肾病患者的肾小球系膜基质增多及系膜细胞增生、间质纤维化/肾小管萎缩比例、血管病变程度与非IgA肾病患者相比,差异均无统计学意义。除IgA肾病外,1例患者的肾小球血管袢可见免疫复合物沉积,免疫荧光示PLA2R阳性,电镜可见上皮皮下少量电子致密物沉积,符合PLA2R阳性的膜性肾病(I期)特征。

在病理学特征方面,8例患者存在足细胞损

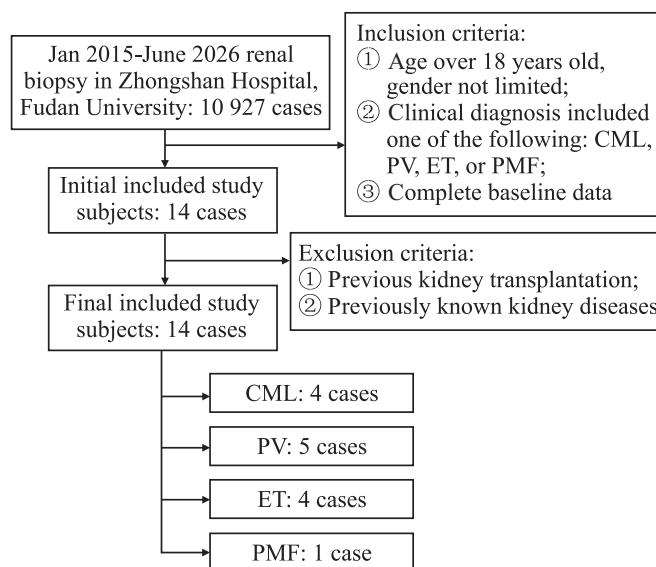


图1 患者纳入和排除标准的流程图

Fig. 1 Flow diagram of participant selection

伤, 其中5例存在重度足细胞损伤, 即足突融合范围>75% [3例为局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 1例为微小病变性肾病 (minimal change nephropathy, MCD), 1例为IgA肾病], 其中1例FSGS伴新月体形成病例可见足细胞与壁层上皮细胞增生、相连。14例患者中, 12例存在球性或节段性肾小球硬化, 10例存在系膜硬化或增生。3例存在内皮损伤, 其中1例存在急性肾小球内皮损伤, 表现为基底膜内疏松层水肿、增宽, 其他2例表现为内皮细胞增生、成对。5例存在新月体, 其中3例为IgA肾病, 1例为TMA, 1例为FSGS。血管损伤方面, 10例存在微血管病变、小动脉内膜增厚等改变, 其中2例患者被诊断为血栓性微血管病, 2例患者存在缺血性肾损伤表现, 其中1例表现为皮质局灶梗死。2例患者超微结构下可见肾小管上皮细胞内板层小体及髓样小体, 其中1例患者结合临床及光镜检查诊断为轻度小管间质损伤, 余1例患者诊断为FSGS。典型病理学特征见图2。

部分患者存在多种病理学改变重叠的情况: 1例PV患者同时合并IgA肾病、高血压肾损伤和缺血性肾损伤 (皮质局灶梗死); 1例CML患者同时合并IgA肾病、血栓性微血管病; 1例CML患者同时合并IgA肾病和亚急性肾小管间质损伤。

7例存在肾功能受损, 血肌酐平均水平 (149.4 ± 106.3) $\mu\text{mol/L}$ 。不同MPN亚型患者血肌酐水平存在差异, 但差异统计学意义存在边缘显

著性; 蛋白尿水平差异有统计学意义 ($P=0.019$)。但在内皮损伤、系膜病变、足细胞损伤、节段硬化、新月体形成、小管间质损伤、血管病变等组织病理学改变, 以及肾脏疾病诊断分型方面, 在本研究有限的样本量和检验效能下, 差异无统计学意义 (P 均>0.05, 表1)。

2.3 治疗与随访

14例患者中, 接受的MPN特异性治疗包括: 羟基脲 (3例)、伊马替尼 (3例)、氟马替尼 (1例)、芦可替尼 (1例), 4例接受阿司匹林治疗, 1例接受贝前列素钠治疗。患者接受的肾损伤方面的治疗包括: 糖皮质激素 (5例), 利妥昔单抗 (1例), 泰它西普 (1例), 中药 (雷公藤/昆仙胶囊, 4例; 百令胶囊/尿毒清/渴络欣/脉血康/黄芪颗粒等, 5例), ARB (8例)。

14例患者中, 11例 (78.6%) 患者随访数据完整, 3例 (21.4%) 患者失访, 失访原因为患者转至外院随访, 其诊疗信息无法通过本院电子病历系统采集, 未进行电话随访。中位随访130 (53.0~480.0) 周。随访发现, 1年随访时4例 (36.4%) 患者肾脏部分缓解, 2例 (18.2%) 稳定, 5例 (45.5%) 进展; 2年随访时4例部分/完全缓解, 2例稳定, 4例进展。11例患者中肾功能恶化累积发病率35.7% (5/14), 发病密度为10.75例/100人年; 肾功能改善累积发病率28.6% (4/14), 发病密度为8.60例/100人年 (表2)。进一步对随访1年时肾脏缓解组与未缓解组比较临床及病理学表现, 在本研究有限的样本量和效能下, 未观察到差异有统计学意义 (表3)。MPN

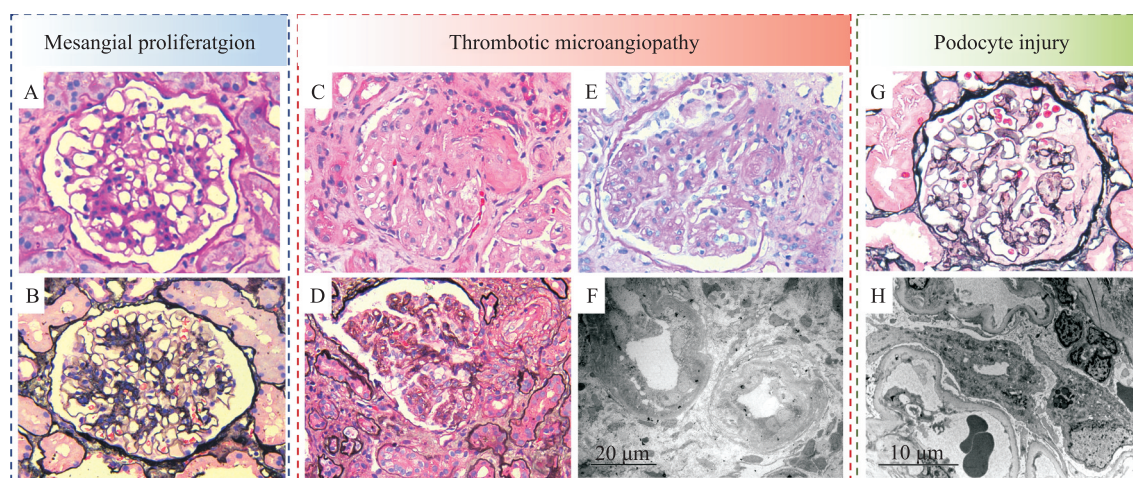


图2 MPN肾损伤肾活检典型病理学特征

Fig. 2 Typical renal pathological manifestations of MPN patients with renal injury

A-B: Mesangial proliferation: moderate increase in glomerular mesangial matrix and moderate proliferation of mesangial cells; A: PAS staining ($\times 400$); B: PASM staining ($\times 400$); C-F: Thrombotic microangiopathy, ischemia and contraction of glomerular capillary loops, swelling and edema of endothelium with proliferation of endothelial cells and blockage of lumen. Edema and mucinous changes were also seen in small artery intima, with lumen narrowing and vessel wall thickening. Formation of transparent thrombus in the afferent small artery, visible small artery intima hyperplasia and edema under electron microscopy; C: HE staining ($\times 400$); D: PASM staining ($\times 400$); E: PAS staining ($\times 400$); F: Electron microscopy; G-H: Podocyte injury, segmental capillary endothelial vacuolization accompanied by the formation of small cellular crescents. Under electron microscopy, epithelial foot process cells can be seen swollen, and foot processes are widely fused with the formation of massive microvilli.

各亚型中，PV、ET、CML和PMF的1年肾脏缓解率分别为25.0%、66.7%、33.3%、0（表4）。由于样本量小且阳性事件少，未进行多因素回归分析。事后效能分析基于以下参数：检验方法为两组率比较的Fisher精确检验，显著性水平 $\alpha=0.05$ （双侧），总样本量14例，阳性事件（肾功能恶化）5例，效应量设定为Cohen's $w=0.5$ （大效应量）。结果显示，本研究的统计效能为35%~40%。

3 讨论

既往国外已有少量小样本队列研究报道MPN患者合并肾脏受累病理学特征。Said等^[12]最早系统描述了11例MPN相关肾小球病（MPN-related glomerulopathy, MPN-RG）的临床病理学特征，从MPN诊断至肾活检的中位时间长达7.2年，提示肾损伤为MPN的晚期并发症，且患者预后较差。Büttner-Herold等^[13]对29例MPN或骨髓增生异常综合征/MPN（MDS/MPN）患者的肾活检进行系统评估，2023年法国多中心研究（ $n=47$ ）进一步区分了MPN-RG与血管性肾硬化^[14]。Lucijanac等^[15]总结了MPN患者CKD的临床流行病学数据，发现约1/4至1/3的MPN患者在诊断时已存在CKD，且CKD与血栓风险及患者总生存期缩短独立相关。本研究是针对MPN患者进行的小样本量肾活检临床病理学队

列研究。与既往国外研究一致，本研究中患者的主要临床表现为蛋白尿（100%）和肾功能减退（50%）；蛋白尿、血肌酐水平在4种MPN的主要亚型中存在显著性及边缘显著性差异，但本研究中蛋白尿（尤其是肾病综合征范围蛋白尿）的发生率低于既往研究^[12, 16-17]。

MPN患者可合并多种形式的肾损伤，且具有高度的异质性，病理学类型与MPN病程密切相关。既往文献主要报道MPN患者肾损伤主要表现为肾小球系膜硬化、局灶节段性肾小球硬化、慢性血栓性微血管病和毛细血管内造血细胞浸润，而血管损伤可能与克隆性造血介导的血管炎症、高凝状态相关^[12-14, 16]。本研究发现球性和节段性肾小球硬化（12/14）、小血管及微血管病变（10/14，如血栓形成、皮质梗死等缺血性改变、细动脉玻璃样变、小动脉内膜增厚等）和肾小球系膜硬化及系膜细胞增生（10/14）是MPN患者慢性肾脏病最主要的病理学特征，其他表现如足细胞损伤（8/14）、新月体形成（5/14）、内皮细胞损伤（3/14）均存在（图2），与国外报道结果一致^[13, 15, 18]。MPN患者慢性肾小球病变明显，可能与多种细胞因子、生长因子（如 γ 干扰素、白介素-6、血小板衍生生长因子、转化生长因子 β 、成纤维细胞生长因子等）诱导系膜细胞增殖和足细胞凋亡相关，而血液高黏滞状态则加重内皮损伤并促进血栓形成，肾脏高灌

表1 MPN不同亚型肾损伤患者的临床病理学特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical and pathological characteristics of patients with renal injury diagnosed with different subtypes of MPN					
Item	PV (n=5)	ET (n=4)	CML (n=4)	PMF (n=1)	P value
Age/year	61 (30.0, 71.0)	39.5 (30.5, 63.5)	66.5 (43.3, 73.3)	60.0	0.706 5
Male n(%)	4 (80.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	>0.999 9
Comorbidity n(%)					
Hypertension	4 (80.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0.260 7
Diabetes	1 (20.0)	0	0	1 (100.0)	0.142 9
Renal manifestation to renal biopsy time/month	24.0 (6.25, 48.0)	1.8 (0.53, 9.75)	15.0 (2.25, 24.0)	5.0	0.480 7
Serum creatinine/(μmol·L ⁻¹)	91.6±25.7	127.8±83.7	247.3±148.3	133.0	0.052 3
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	69.1 (53.3, 87.4)	88.9 (30.8, 114.5)	35.1 (16.4, 54.7)	53.0	0.188 2
Serum uric acid/(μmol·L ⁻¹)	396.0 (352.5, 471.0)	384.0 (353.3, 663.0)	448.5 (290.3, 477.0)	410.0	0.989 1
Urine protein/(g·d ⁻¹)	0.91 (0.74, 4.44)	1.46 (1.10, 2.47)	0.37 (0.26, 0.59)	2.39	0.019 7
LDH/(U·L ⁻¹)	222.0 (180.5, 340.5)	312.0 (233.3, 719.3)	215.0 (170.0, 247.3)	309.0	0.215 1
Major diagnosis of renal pathology n(%)					0.701 7
IgAN	3 (60.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	
FSGS	1 (20.0)	1 (25.0)	0	1 (100.0)	
TMA	0	1 (25.0)	0	0	
MCD	0	1 (25.0)	0	0	
MN	1 (20.0)	0	0	0	
CTIN	0	0	1 (25.0)	0	
Others	0	0	1 (25.0)	0	
Renal pathological features n(%)					
Endothelial injury	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0.395 6
Mesangial lesion	3 (60.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	0.520 5
Podocyte injury	3 (60.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	0.999 9
Cellular or fibrocellular crescent	2 (40.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0.999 9
Segmental sclerosis	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0.790 2
TMA or ischemic or vascular lesion/% (P25, P75)	4 (80.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	0.840 2
Global sclerosis	29.0 (8.5, 69.5)	35.0 (8.5, 36.8)	26.0 (1, 73.5)	51.0	0.761 5
Tubulo-interstitial fibrosis	30.0 (7.5, 65.0)	15.0 (11.3, 41.3)	32.5 (11.3, 50.0)	30.0	0.936 2
Vascular lesion score (0: No, 1: Mild, 2: Moderate, 3: Severe)/(P25, P75)	1.0 (0.5, 2.5)	0.5 (0, 2.5)	2.0 (0.25, 3.0)	2.0	0.871 5

MPN: Myeloproliferative neoplasms; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; LDH: Lactate dehydrogenase; IgAN: IgA nephropathy; FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis; TMA: Thrombotic microangiopathy; MCD: Minimal change nephropathy; MN: Membranous nephropathy; CTIN: Chronic tubule-interstitial nephropathy.

注状态则进一步损伤各类细胞，导致肾小球瘢痕形成^[18]。表2中6号患者有1.8年ET史，病理学特征为球性硬化3/32，节段硬化5/32，节段硬化球周围可见瘢痕形成，细胞性新月体10/32，系膜细胞轻-中度增生，电镜下可见足细胞重度损伤，提示系膜细胞、足细胞损伤均处于活动期（图2G、H），但经过泼尼松、ARB及阿司匹林积极治疗，蛋白尿完全缓解，肾功能稳定，提示及早行肾活检干预对MPN患者肾脏预后积极作用。

值得注意的是，2例患者超微结构观察可见肾小管上皮细胞内板层小体及髓样小体，提示与溶酶体功能障碍等相关，既往未曾报道为MPN

特征性病理学表现。近来通过基因组DNA、全转录组测序、单细胞RNA测序等分析发现，MPN与溶酶体功能障碍密切相关，可能与MPN不同突变、TNF-α等调控自噬体-溶酶体功能相关^[19-21]。

本研究中42.9%的患者确诊为IgA肾病，与文献^[13]报道的41%相近。IgA肾病是慢性肾小球肾炎中最常见的类型，在本中心肾穿刺活检病例中占30%~40%。本研究将合并IgA肾病者与未合并IgA肾病者相比较，发现合并IgA肾病患者的肾小球系膜基质增多及系膜细胞增生发生率、间质纤维化/肾小管萎缩比例、血管病变程度与非IgA肾病患者差异均无统计学意义。

表2 11例MPN患者的治疗随访情况

Tab. 2 Treatment and follow-up of 11 MPN patients

Patient No.	Age/ gender	MPN subtype/ diagnosis to renal biopsy time/ year	Comorbidities	Baseline serum creatinine/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Baseline urine protein / ($\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	Renal pathology pattern	Renal treatment	MPN treatment	Follow-up time/ week	1-year renal prognosis	2-year renal prognosis	Last follow-up renal prognosis
1	25/F	PV/0	HTN	80	0.86	IgAN (Lee IV; Oxford: M1E0S1T1C0)	ARB	Aspirin	480	PD	PD	PD
2	68/M	PV/0	HTN	102	0.62	PLA2R-positive MN (stage I)	RTX+ARB	None	120	PD	PD	PD
3	74/M	PV/6	HTN	125	1.96	FSGS	TGs+ARB	HU	130	SD	PD	PD
4	63/M	PV/2	HTN and stroke	56	6.93	① IgAN; ② Hypertension-related renal injury; ③ Ischemic nephropathy (cortical infarction)	Prednisone+ FK506+ ARB, changed to CsA+ telitacicept+ TGs, changed to nefecon	HU	135	PR	PR	PR
5	47/M	ET/0.2	None	114	1.07	IgAN (Lee III-IV, Oxford: M1E1S0T0C0)	Prednisone+ TGs+ARB+ Bailing capsule	HU+ aspirin	412	PR	PR	PD
6	32/M	ET/1.8	None	75	1.73	FSGS with crescents	Prednisone+ ARB	Aspirin	279	PR	SD	CR
7	30/M	ET/4	None	72	1.19	MCD	TGs+ARB+ Huangqi granules	Aspirin	157	PD	PR	PR
8	68/M	CML/17	None	157	0.26	① IgAN (Lee V, Oxford: M1E0S0T2C0); ② Segmental TMA	Maixuekang granules	Imatinib	53	PD	/	PD
9	65/M	CML/2.5	HTN	463	0.63	Ischemic nephropathy	Keluoxin capsule	Imatinib	125	PR	SD	SD
10	36/M	CML/0.5	None	143	0.47	① IgAN (Lee III, Oxford: M1E1S1T0C1); ② Subacute tubulointerstitial injury	Prednisone+ ARB+ Niaoduqing granules	Flumatinib	120	SD	CR	CR
11	60/M	PMF/0.4	DM	133	2.39	FSGS	Prednisone+ Kunxian capsule+ Bailing capsule	Ruxolitinib	107	PD	PD	PD

CML: Chronic myeloid leukemia; PV: Polycythemia vera; ET: Essential thrombocythemia; PMF: Primary myelofibrosis; HTN: Hypertension; DM: Diabetes; ARB: Angiotensin II receptor blocker; TG: Tripterygium glycosides; RTX: Rituximab; HU: Hydroxycarbamide.

肾活检结果显示，肾小球硬化比例为26%~51%，肾小管间质萎缩纤维化比例为15%~32.5%，提示肾活检时肾脏病变已存在慢性化表现。虽然在理想情况下，肿瘤肾脏病的诊断需要依靠明确的肾损伤与肿瘤时间先后顺序以推断因果关系，但鉴于MPN病程缓慢，常有较长的亚

临床阶段，克隆性造血或低负荷的*JAK2*突变可能在达到诊断标准之前已存在数月甚至数年，而这期间低度炎症或微血管损伤已可能对肾脏产生潜在影响；同时肾损伤表现隐匿，肾损伤早期通常缺乏特异性症状（如轻度肾小球高滤过、小管损伤或血压升高），因此在MPN相关肾损伤的诊

表3 MPN肾损伤患者1年肾脏随访缓解与未缓解组的临床及病理学特点

Tab. 3 Clinical and pathological characteristics of MPN patients with renal injury in the 1-year follow-up: remission vs non-remission groups				
Characteristics	Remission group (n=4)	Non-remission group (n=7)	P value	
Gender n			>0.999 9	
Male	4	6		
Female	0	1		
Age/year	55 (35.8, 64.5)	60.0 (30.0, 68.0)	0.884 8	
Urine protein/(g·d ⁻¹)	1.4 (0.74, 2.77)	0.86 (0.47, 1.96)	0.412 1	
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	74.75 (27.93, 107.4)	57.6 (45.9, 69.1)	0.412 1	
Renal manifestation to renal biopsy time/month	18.0 (3.45, 24.0)	6.0 (0.5, 24.0)	0.748 5	
MPN diagnosis to renal biopsy time/year	1.875 (0.57, 2.38)	0.5 (0, 6.0)	>0.999 9	
MPN subtype n			0.836 4	
PV	1	3		
ET	2	1		
CML	1	2		
PMF	0	1		
Renal pathological features				
Endothelial injury (0: No; 1: Yes)	0 (0, 0.75)	0 (0, 0)	>0.999 9	
Mesangial lesion (0: No; 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe)	1 (0.25, 1.75)	1 (0, 2.0)	0.984 8	
Podocyte injury (0: No; 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe)	0 (0, 1.5)	2 (0, 2.0)	0.393 9	
Cellular or fibrocellular crescent/%	1.5 (0, 21.75)	0 (0, 0)	0.406 1	
Segmental sclerosis/%	1.5 (0, 21.75)	0 (0, 13)	0.909 1	
Global sclerosis/%	31 (13.25, 70.5)	26 (0, 48.0)	0.624 2	
Tubulo-interstitial fibrosis/%	32.5 (15.0, 50.0)	30 (10.0, 50.0)	0.757 6	
Vascular lesion score(0: No; 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe)	1.5 (0, 3.0)	1 (0, 2.0)	0.890 9	

表4 MPN不同亚型肾损伤患者的预后比较
Tab. 4 Renal prognosis of patients with renal injury in four subtypes of MPN

Item	PV	ET	CML	PMF
1-year renal remission	1/4	2/3	1/3	0/1
1-year renal progression	2/4	1/3	1/3	1/1
2-year renal remission	1/4	2/3	1/2	0/1
2-year renal progression	3/4	0/3	0/2	1/1

断中，仅凭MPN诊断与肾损伤发现之间的时间先后，并不能准确判断二者是否存在真正的相关性，而肾穿刺活检提示上述MPN相关改变是鉴别金标准。MPN好发于中老年人，因此在评估肾小球硬化及小管间质萎缩比例时，不仅需综合考虑MPN发病时间及肾脏损伤时间，还应将年龄及生理性改变纳入考量。

目前，MPN的治疗已经进入了精准分层与个体化治疗的年代，核心目标并非完全根治，而是降低血栓和出血风险、控制疾病相关症状、延缓疾病进展，并尽可能提高患者的生活质量。治疗方案主要依据MPN类型、风险分层以及临床症状来制订，CML的一线治疗为酪氨酸激酶抑制剂，而非CML的基础治疗包括小剂量阿司匹林，而中高风险患者则接受羟基脲、干扰素、

JAK抑制剂等细胞减灭治疗^[22]。在MPN长期治疗过程中，肾功是影影响MPN患者长期预后的重要因素。但是，目前国际上仅有回顾性研究探讨MPN治疗方案对肾功能的影响，提示羟基脲、芦可替尼及ACEI/ARB类药物可能延缓肾功能下降，而阿那格雷则可能加重肾损伤^[15]。但目前仍无大样本前瞻性队列研究探索改善肾功能是否会影响MPN患者的预后，也尚无研究探讨对于未达到疾病特异性治疗指征但合并慢性肾脏病的MPN患者，细胞减灭治疗是否具有临床价值。随着靶向治疗药物的出现，期待MPN相关肾损伤的治疗将成为继单克隆免疫球蛋白相关肾损伤之后的另一片新兴的血液系统肿瘤相关肾损伤的探索领域。

为将本研究的回顾性发现置于更大的研究生态中，并为读者提供研究和借鉴参考，我们检索了ClinicalTrials.gov及中国临床试验注册中心(ChiCTR)中注册的MPN相关肾损伤或肾功能评估研究。检索发现，目前尚无直接以MPN患者肾损伤为主要结局的注册研究。然而，两项在研的MPN靶向治疗的前瞻性研究已将肾功能纳入重要评估指标。一项针对中高危骨髓纤维化患

者的JAK抑制剂TQ05105 (rovadicitinib) II期临床研究(NCT07551427)专门设置了肾功能分层队列,计划纳入肾功能正常、轻度损害、中度损害的骨髓纤维化患者,分别评估药代动力学特征以指导肾功能不全患者的剂量调整,有望为MPN靶向治疗在不同肾功能水平患者中的安全性及剂量策略提供前瞻性证据^[23]。RVU120联合ruxolitinib的II期临床研究(NCT06397313)将肾功能储备充足($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$)作为入组标准,反映了肾功能评估已成为MPN靶向治疗研究的常规实践^[24]。而在中国临床试验注册中心仅有1项MDS/MDS-MPN数据库登记研究(ChiCTR2300071857)^[25]将肾功能作为安全性指标收集,尚无直接针对MPN相关肾损伤的前瞻性研究注册,提示尽管MPN相关肾损伤的临床重要性逐渐被认识,但前瞻性研究仍为空白。本研究所描述的MPN肾损伤病理学表型及临床特征可为未来国内多中心前瞻性研究的肾脏安全性评估和探索性肾脏结局分析提供重要基线参考。

本研究存在以下局限性:①样本量较小,且为单中心回顾性研究,MPN的4种分型与肾脏预后的关系仅通过绝对事件描述性呈现,无法进行亚组分析和交互作用分析,也无法进行多因素回归分析以校正年龄、高血压、糖尿病、MPN治疗方式等潜在混杂因素,这些混杂因素可能会高估MPN与肾损伤的关联。因此本研究肾脏预后结果仅为描述性探索,不能推断因果,结果需谨慎解读。事后效能分析提示本研究的统计效能不足,阴性结果不能作为“无差异”的证据。因此,所有组间比较的结论均为探索性,未来需在大样本研究中进一步验证。②71.4%的患者行电镜检查,可能遗漏肾小球内皮损伤等细微病变;缺乏前瞻性队列及系统性肾活检筛查,因此MPN相关肾损伤的真实发生率、自然病史及最佳治疗策略仍有待进一步阐明。③本研究为回顾性设计,肾功能恶化的评估依赖于临床常规随访中的实验室检查(血清肌酐、24 h尿蛋白定量)。由于患者的随访监测并非按照统一、密集的时间点进行(通常每3~6个月复查1次),且不同患者的复查间隔不一致,无法确定肾功能恶化的确切发生时间,因此,本研究未绘制Kaplan-Meier生存曲线。④本研究为肾活检病例队列,并非基于全院MPN队列的流行病学调查,因此无法计算MPN患者中肾损伤的总体发病率或患病率。⑤

偏倚评估:研究队列因肾活检指征而包含症状较重的患者,可能高估肾功能恶化发生率;结局依赖非标准化复查,可能低估真实关联强度;未校正年龄、高血压等混杂因素,偏倚方向不确定。⑥由于病历记录中未常规收集患者的教育程度、职业类型及医保类别等社会特征,且部分患者就诊时间较早(跨度11年),无法追溯补充。因此,无法报告上述社会特征。

本研究适用于患有PMF且伴有蛋白尿或肾功能不全的亚洲MPN患者,可供血液科及肾内科医师作为临床鉴别诊断、小样本研究方法学参考。建议开展血液科-肾内科多学科协作管理MPN-CKD共病患者。呼吁开展更大规模的多中心研究,为未来政策制定提供依据。

综上所述,本研究提供了中国目前单中心的MPN患者肾活检图谱及队列随访信息,对临床表现、肾脏病理学类型、治疗方案、患者预后等进行分析。明确MPN肾损伤的典型病理学特征,并提出肾小管上皮细胞髓样小体、板层小体所示的溶酶体功能障碍可能是MPN肾损伤特征之一,为MPN相关肾病的防治提供了新的思路。建议对MPN患者在诊断时及后续每6~12个月进行1次肾功能和尿常规筛查。对于出现持续性蛋白尿或无法解释的肾功能减退的MPN患者,尤其是PMF亚型,应考虑行肾活检。

第一作者:

沈子妍 (ORCID: 0000-0002-8161-2687), 医学博士, 主治医师。

通信作者:

刘红 (ORCID: 0000-0002-8044-4781), 医学博士, 副主任医师, E-mail: liu.hong@zs-hospital.sh.cn。

作者贡献声明:

沈子妍:研究的构思与设计、数据的获取及统计分析、撰写论文;杨梅:收集、整理数据;金是:病例诊断;李捷:病例制片;朱启帆:病例制片;刘学光:病例诊断;丁小强:研究的构思与设计;刘红:病例诊断,修改与审核论文。

[参考文献]

- [1] ARBER D A, 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.
- [2] GAIDANO G, GUERRASIO A, SERRA A, et al. Molecular mechanisms of tumor progression in chronic myeloproliferative disorders [J]. *Leukemia*, 1994, 8(Suppl 1): S27-S29.

- [3] NOOR S J, TAN W, WILDING G E, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms: A review of 112 cases[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(5): 608–613.
- [4] ELLIOTT M A, TEFFERI A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(3): 275–290.
- [5] LANDOLFI R, MARCHIOLI R, PATRONO C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78(1): 617–621.
- [6] HULTCRANTZ M, BJÖRKHOLM M, DICKMAN P W, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: A population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(5): 317–325.
- [7] PATRONO C, ROCCA B, DE STEFANO V. Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2013, 121(10): 1701–1711.
- [8] BAEK S W, MOON J Y, RYU H, et al. Chronic kidney disease in the BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasm: A single-center retrospective study [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4): 790–797.
- [9] CHRISTENSEN A S, MØLLER J B, HASSELBALCH H C. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(4): 490–495.
- [10] BARBUI T, THIELE J, GISSLINGER H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: Document summary and in-depth discussion [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(2): 15.
- [11] INKER L A, ENEANYA N D, CORESH J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(19): 1737–1749.
- [12] SAID S M, LEUNG N, SETHI S, et al. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(7): 753–759.
- [13] BÜTTNER-HEROLD M, STICHT C, WIECH T, et al. Renal disease associated with myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms [J]. *Histopathology*, 2021, 78(5): 738–748.
- [14] D'IZARNY-GARGAS T, ISNARD P, BOUDHABHAY I, et al. The spectrum of glomerular and vascular kidney pathology associated with myeloproliferative neoplasms [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(6): 1206–1218.
- [15] LUCIJANIC M, KRECAK I, KUSEC R. Renal disease associated with chronic myeloproliferative neoplasms [J]. *Expert Rev Hematol*, 2022, 15(2): 93–96.
- [16] BARDY A, TIPLE A, RABANT M, et al. Les glomérulopathies associées Aux néoplasies myéloprolifératives [J]. *La Rev De Médecine Interne*, 2014, 35(4): 222–230.
- [17] ALEXANDER M P, NASR S H, KURTIN P J, et al. Renal extramedullary hematopoiesis: Interstitial and glomerular pathology [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(12): 1574–1583.
- [18] GEYER H L, DUECK A C, SCHERBER R M, et al. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development [J]. *Mediat Inflamm*, 2015, 2015(1): 284706.
- [19] YOON H, LEE D, SONG S, et al. Unraveling the impact of lysosomal dysfunction on myeloproliferative neoplasm [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(18): e70238.
- [20] ROJAS-SANCHEZ G, CALZADA-MARTINEZ J, MCMAHON B, et al. TNF- α impairs platelet function by inhibiting autophagy and disrupting metabolism via syntaxin 17 downregulation [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(15): e186065.
- [21] CHOWDHURY S, SHRIVASTVA S, SINGH A, et al. Autophagosome-lysosome mediated secretion of the thrombopoietin receptor is modulated by distinct driver mutations of myeloproliferative neoplasm [J]. *Leukemia*, 2025, 39(9): 2181–2195.
- [22] BARBUI T, TEFFERI A, VANNUCCHI A M, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European Leukemia Net [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1057–1069.
- [23] Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. A clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of TQ05105 tablets in subjects with intermediate/high-risk myelofibrosis [DB/OL]. *ClinicalTrials.gov*, (2025-03-19) [2026-06-08]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07551427>.
- [24] Rhizen Pharmaceuticals AG. RVU120 in patients with intermediate or high-risk, primary or secondary myelofibrosis [DB/OL]. *ClinicalTrials.gov*, (2025-03-28) [2026-06-08]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06397313>.
- [25] 南京医科大学第一附属医院. 骨髓增生异常性肿瘤、骨髓增生异常性-骨髓增殖性肿瘤患者临床数据库登记 [DB/OL]. 中国临床试验注册中心, (2023-08-21) [2026-06-08]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=186935>.
The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. Clinical database registration of patients with myelodysplastic neoplasms and myelodysplastic-myeloproliferative neoplasms [DB/OL]. *Chinese Clinical Trial Registry*, (2023-08-21) [2026-06-08]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=186935>.

(收稿日期: 2026-04-21 修回日期: 2026-06-07)

(责任编辑: 王琳辉)