

# 芦可替尼联合西罗莫司治疗骨髓纤维化的疗效分析<sup>Δ</sup>

陈园园\*, 张永晓, 王冬梅 (哈励逊国际和平医院血液科, 河北 衡水 053000)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0041-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.008



**摘要** 目的:探讨芦可替尼联合西罗莫司治疗骨髓纤维化的疗效。方法:选取2018年1月至2023年6月于该院就诊并接受正规治疗的骨髓纤维化患者36例,根据用药情况分为对照组(采用芦可替尼治疗)19例、观察组(采用芦可替尼联合西罗莫司治疗)17例。观察西罗莫司对骨髓纤维化患者细胞因子、纤维化情况、疗效和生存情况的影响。结果:治疗后,观察组患者转化生长因子- $\beta$ 、血小板衍生生长因子和表皮生长因子水平较治疗前明显降低,且明显低于同期对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者骨髓纤维化程度明显优于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的有总效率为88.24%(15/17),明显高于对照组的57.89%(11/19),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者赖氨酰氧化酶(LOX)和组织蛋白酶D(Cath-D)水平较对照组明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的不良反应发生率为58.82%(10/17),与对照组(57.89%,11/19)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者的无进展生存期为32个月,较对照组(29个月)稍长,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:西罗莫司能显著降低细胞因子水平,从而改善患者的骨髓纤维化情况,降低LOX、Cath-D水平,明显提高疗效,改善患者的无进展生存期。

**关键词** 骨髓纤维化; 西罗莫司; 芦可替尼; 疗效

## Efficacy of Ruxolitinib Combined with Sirolimus in the Treatment of Myelofibrosis<sup>Δ</sup>

CHEN Yuanyuan, ZHANG Yongxiao, WANG Dongmei (Dept. of Hematology, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of ruxolitinib combined with sirolimus in the treatment of myelofibrosis. **METHODS:** A total of 36 patients with myelofibrosis admitted into this hospital to receive standard treatment from Jan. 2018 to Jun. 2023 were extracted to be divided into 19 cases in control group (received ruxolitinib) and 17 cases in observation group (received ruxolitinib combined with sirolimus). The effects of sirolimus on cytokines, degree of myelofibrosis, efficacy and survival status of patients were observed. **RESULTS:** After treatment, the transforming growth factor- $\beta$ , platelet-derived growth factor and epidermal growth factor of the observation group were significantly lower than those before treatment and those of the control group at the corresponding period, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, the degree of myelofibrosis of observation group was significantly better than that before treatment, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of observation group was 88.24% (15/17), significantly higher than 57.89% (11/19) of control group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, the lysyloxidase (LOX) and cathepsin D (Cath-D) levels of observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions of observation group was 58.82% (10/17), compared with 57.89% (11/19) in the control group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The progression free survival of observation group was 32 months, slightly longer than 29 months of the control group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Sirolimus can significantly decrease the cytokine levels, improve the myelofibrosis degree, reduce the LOX and Cath-D levels, and significantly promote the efficacy and progression-free survival.

**KEYWORDS** Myelofibrosis; Ruxolitinib; Sirolimus; Efficacy

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)是骨髓增殖性肿瘤的一种,该病是由于异常的造血干细胞的克隆性增

殖导致的进行性骨髓纤维化,其主要临床表现包括血细胞逐渐减少、全身症状(如疲劳、盗汗、发热)、瘙痒、骨痛、髓外造血导致的脾脏肿大、脾梗死、血栓形成和出血等<sup>[1]</sup>。另外,原发性血小板增多症、真性红细胞增多症均是骨髓增殖性肿瘤,且均可能导致骨髓纤维化的发生。芦可替尼被认为是高效的Janus激酶(JAK)2/JAK1抑制药物,是目前国家药品监督管理

<sup>Δ</sup> 基金项目:河北省2021年度医学科学研究重点课题计划(No. 20211210)

\* 副主任医师。研究方向:血液系统疾病的诊治。E-mail: yuanyuan0229@163.com

局唯一批准用于治疗骨髓纤维化的靶向药物,能够显著减轻疲劳、腹痛、剧烈瘙痒和骨痛等症状<sup>[2]</sup>。进一步研究揭示,在PMF和其他骨髓增殖性肿瘤中,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路被激活,该信号通路位于JAK2信号通路的下游部分<sup>[3-4]</sup>。因此,抑制mTOR信号通路的激活可能有助于改善PMF的相关症状。但西罗莫司在治疗骨髓纤维化方面的效果尚未明确。本研究的目的是深入了解mTOR信号通路抑制剂西罗莫司治疗骨髓纤维化的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究选取2018年1月至2023年6月于我院接受治疗的骨髓纤维化患者36例作为研究对象,包括PMF、原发性血小板增多症后骨髓纤维化和真性红细胞增多症后骨髓纤维化的患者。诊断标准:(1)PMF参照《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)》<sup>[5]</sup>诊断;(2)真性红细胞增多症后骨髓纤维化参照《真性红细胞增多症诊断与治疗中国指南(2022年版)》<sup>[6]</sup>诊断;(3)原发性血小板增多症后骨髓纤维化参照《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》<sup>[7]</sup>诊断。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)美国东部肿瘤协作组体能状态评分为0~2分;(3)预期生存期 $>24$ 周;(4)天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶不超过3倍正常值上限,直接胆红素不超过2倍正常值上限;(5)患者及家属自愿签署知情同意书。排除标准:(1)计划怀孕或已怀孕或正在哺乳期的女性患者以及在整个试验期间无法采取有效避孕措施的患者;(2)合并其他严重疾病,研究者认为可能影响患者安全性或依从性;(3)筛选时有细菌、病毒、寄生虫或真菌感染需要治疗者;(4)反应性骨髓纤维化者。本研究经我院伦理委员会审批(伦理批号:2020-1-017)。根据患者的药物使用意愿,将其分为对照组和观察组。两组患者的基本信息资料非常相似,具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本信息资料比较

项目	对照组(n=19)	观察组(n=17)	P
性别/例(%)			0.833
男性	9 (47.37)	8 (47.06)	
女性	10 (52.63)	9 (52.94)	
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	63.46 $\pm$ 3.74	65.09 $\pm$ 4.16	0.476
血常规检查指标( $\bar{x}\pm s$ )			
白细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	6.68 $\pm$ 0.26	7.07 $\pm$ 0.51	0.159
血红蛋白/(g/L)	76.51 $\pm$ 6.84	72.48 $\pm$ 7.29	0.382
血小板计数/ $(\times 10^9/L)$	79.24 $\pm$ 3.56	76.81 $\pm$ 2.65	0.295
IPSS分层/例(%)			0.826
低危	3 (15.79)	2 (11.76)	
中危	5 (26.32)	6 (35.29)	
高危	11 (57.89)	9 (52.94)	

### 1.2 方法

对照组患者给予磷酸芦可替尼片(规格:5 mg)15 mg,1日2次,口服。观察组患者给予磷酸芦可替尼片(规格同上)15 mg,1日2次,口服;西罗莫司胶囊(规格:0.5 mg)2 mg,1日1次,口服。根据治疗效果和可能出现的不良反应调整芦可替尼的剂量,通常不应 $>40$  mg/d或 $<10$  mg/d。经过24周的治疗,对治疗效果进行评估。

### 1.3 观察指标

(1)细胞因子:应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组患者治疗前后转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)和表皮生长因子(EGF)水平。(2)血象与骨髓纤维化状况:比较两组患者治疗前后的血象(血红蛋白、血小板计数);比较两组患者治疗前后不同骨髓纤维化状况,采用骨髓活检组织病理切片行网状纤维染色,光镜下分析纤维化分级。(3)赖氨酰氧化酶(LOX)和组织蛋白酶D(Cath-D)水平:应用全自动酶标仪和ELISA测定两组患者治疗前后的LOX和Cath-D表达水平。(4)不良反应:观察两组患者治疗后出现的不良反应,包括胃肠道不适、肝功能损害及皮疹等。(5)生存情况:在6~61个月的随访期间,记录两组患者的无进展生存期(PFS),即从用药开始至疾病恶化、失访或死亡为止,并据此绘制生存曲线。

### 1.4 疗效评定标准

采用2013年欧洲骨髓纤维化网和骨髓增殖性肿瘤研究和治疗国际工作组共识的疗效评定标准,对两组患者治疗后的临床效果进行评估<sup>[8]</sup>。(1)完全缓解:①骨髓,满足年龄校准的正常增生标准,原始细胞比例 $<5\%$ ,骨髓纤维化分级不超过1级;②外周血血红蛋白 $\geq 100$  g/L,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对数(ANC) $\geq 1 \times 10^9/L$ ;③临床表现和体征已完全消退,没有髓外造血的迹象。(2)部分缓解需满足以下条件①和②中的1个:①外周血血红蛋白 $\geq 100$  g/L,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ,ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ;幼稚髓系细胞比例 $<2\%$ ;临床表现和体征已完全消退,没有髓外造血的迹象。②骨髓,满足年龄校准的正常增生标准,原始细胞比例 $<5\%$ ,骨髓纤维化分级不超过1级;外周血血红蛋白为 $85 \sim <100$  g/L,血小板计数为 $(50 \sim <100) \times 10^9/L$ ,ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ,而幼稚髓系细胞比例 $<2\%$ ;临床表现和体征已完全消退,没有髓外造血的迹象。(3)临床改善:患者的贫血、脾脏肿大或症状有所改善,但没有疾病进展或贫血、血小板和中性粒细胞减少的加剧。(4)无效:不符合上述任何一项。总有效率=完全缓解率+部分缓解率+临床改善率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料采用率(%)表示,组间比较进行 $\chi^2$ 检验;检验的标准 $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kaplan-Meier方法,绘制两组患者的生存曲线。

## 2 结果

### 2.1 两组患者细胞因子水平比较

治疗前,两组患者TGF- $\beta$ 、PDGF和EGF等细胞因子水平的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者TGF- $\beta$ 、PDGF和EGF等细胞因子水平较治疗前明显降低,观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 两组患者血象和骨髓纤维化情况比较

治疗后,对照组、观察组患者的血红蛋白水平分别为 $(83.29 \pm 3.58)$  g/L、 $(89.81 \pm 2.64)$  g/L,血小板计数分别为 $(81.23 \pm 1.67) \times 10^9/L$ 、 $(91.84 \pm 2.25) \times 10^9/L$ ;两组患者的血红蛋白水平、血小板计数较治疗前明显升高,且观察组患者明

表 2 两组患者治疗前后细胞因子水平变化比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TGF- $\beta$ /( $\mu\text{g/L}$ )		PDGF/( $\text{ng/L}$ )		EGF/( $\mu\text{g/L}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=17$ )	98.97 $\pm$ 2.91	40.16 $\pm$ 4.73	495.18 $\pm$ 19.16	163.56 $\pm$ 20.48	5.34 $\pm$ 0.36	1.78 $\pm$ 0.48
对照组( $n=19$ )	95.23 $\pm$ 3.27	51.45 $\pm$ 5.64	518.82 $\pm$ 26.19	236.79 $\pm$ 28.37	5.27 $\pm$ 0.12	2.18 $\pm$ 0.25
$t$	0.359	2.471	0.642	3.578	0.724	6.731
$P$	0.826	0.024	0.915	0.016	0.453	0.031

显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,对照组患者的骨髓纤维化状况相较于治疗前有所改善,但差异无统计学意义( $\chi^2=2.218, P=0.324$ );而观察组患者治疗后的骨髓纤维化程度明显优于治疗前,差异有统计学意义( $\chi^2=6.638, P=0.036$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后骨髓纤维化状况比较[例(%)]

组别	时间	骨髓纤维化水平		
		MF-1	MF-2	MF-3
观察组( $n=17$ )	治疗前	3 (17.65)	8 (47.06)	6 (35.29)
	治疗后	9 (52.94)	7 (41.18)	1 (5.88)
对照组( $n=19$ )	治疗前	4 (21.05)	8 (42.11)	7 (36.84)
	治疗后	8 (42.11)	7 (36.84)	4 (21.05)

### 2.3 两组患者 LOX、Cath-D 水平比较

治疗前,两组患者 LOX、Cath-D 水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的 LOX、Cath-D 水平较治疗前明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 LOX、Cath-D 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LOX/( $\mu\text{g/mL}$ )		Cath-D/( $\mu\text{g/mL}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=17$ )	13.84 $\pm$ 0.37	5.17 $\pm$ 0.32	22.78 $\pm$ 1.58	8.76 $\pm$ 0.51
对照组( $n=19$ )	12.39 $\pm$ 0.56	8.21 $\pm$ 0.19	21.35 $\pm$ 1.62	10.24 $\pm$ 0.23
$t$	0.478	3.694	0.732	4.159
$P$	0.512	<0.01	0.463	<0.01

### 2.4 两组患者临床治疗效果比较

治疗后,观察组患者的完全缓解率为 35.29%,较对照组(26.32%)更高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的总有效率达 88.24%,明显高于对照组的 57.89%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患者临床治疗效果比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	临床改善	无效	总有效
观察组( $n=17$ )	6 (35.29)	5 (29.41)	4 (23.53)	2 (11.76)	15 (88.24)
对照组( $n=19$ )	5 (26.32)	4 (21.05)	2 (10.53)	8 (42.11)	11 (57.89)
$\chi^2$	0.341	0.334	1.092	4.117	4.117
$P$	0.412	0.423	0.391	0.047	0.047

### 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,观察组患者中,5 例出现胃肠道不适,3 例出现肝功能异常,2 例出现皮疹,不良反应发生率为 58.82%(10/17);对照组患者中,6 例出现胃肠道不适,3 例出现肝功能异常,2 例出现皮疹,不良反应发生率为 57.89%(11/19)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.003, P=0.611$ ),且大多数症状在给予对症治疗后即可消退。

### 2.6 两组患者生存状况比较

观察组患者的 PFS 为 32 个月,长于对照组(29 个月),但

差异无统计学意义( $\chi^2=0.192, P>0.05$ ),见图 1。

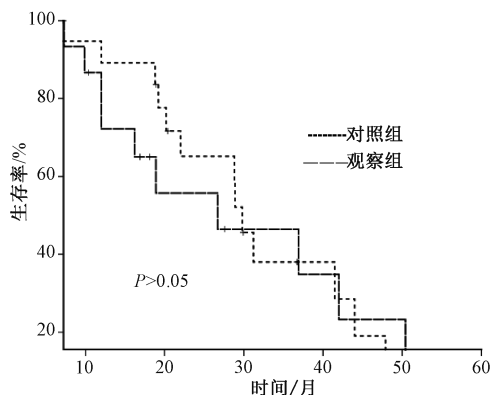


图 1 两组患者的 PFS 比较

## 3 讨论

PMF 是一种骨髓增殖性肿瘤,其特点是异常造血干细胞的克隆性增长<sup>[9]</sup>。目前,PMF 患者经常面临多种临床症状,包括但不限于贫血、脾脏肿大、症状性髓外造血、血栓生成与出血以及体质性症状等。芦可替尼可以作为治疗脾脏肿大患者的首选药物<sup>[10]</sup>。mTOR 是一种特殊的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其在肿瘤的形成与进展过程中扮演着至关重要的角色<sup>[11]</sup>。西罗莫司作为 mTOR 抑制剂,具有显著的抑制肿瘤增长作用,并能加速肿瘤的凋亡过程<sup>[12-13]</sup>。本研究旨在探索西罗莫司治疗骨髓纤维化的有效性,目标是为患者提供一种既高效又不良反应较少的治疗策略,从而助于减缓病情恶化,提高患者生活质量,进一步延长患者的生存期。

本研究观察到两组患者治疗后的 TGF- $\beta$ 、PDGF 和 EGF 等细胞因子水平较治疗前显著降低,且观察组患者明显低于对照组;治疗后,两组患者的血红蛋白水平、血小板计数较治疗前显著升高,特别是观察组患者明显高于对照组;治疗后,观察组患者骨髓纤维化状况较治疗前显著改善,且治疗效果明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。TGF- $\beta$ 、PDGF 和 EGF 在参与血管的生成中起关键作用,其可促进胶原纤维的增长和累积,同时抑制胶原的分解过程,已被证实是新生血管和血管重排的有力刺激剂,从而导致骨髓中纤维组织的生成<sup>[14-15]</sup>。西罗莫司能够通过降低 PDGF、成纤维细胞生长因子以及 TGF- $\beta$  等大多数生长因子和生长因子受体的表达水平,来抑制血管的生成。此外,西罗莫司还能选择性阻断 mTOR 信号通路的靶点,从而抑制恶性克隆细胞的生长增殖,并诱导其走向凋亡,而对于其他正常组织,西罗莫司影响较小;在心肌梗死导致的大鼠纤维化过程中,生长因子也参与了血管平滑肌细胞损伤时的增殖和迁移活动,而西罗莫司具有抑制生长因子生长和改

善纤维化程度的能力<sup>[16]</sup>。因此,在临床实践中,西罗莫司被广泛应用于肝移植、肾移植、特发性肺纤维化、类风湿关节炎及克罗恩病等多个领域<sup>[17]</sup>。

LOX 是一种依赖铜的单胺氧化酶,其在生成纤维化组织的纤维状胶原中起到关键作用,在初步诊断为骨髓纤维化的骨髓活检和血清中,LOX 的表达显著升高<sup>[18]</sup>。LOX 还与巨核系祖细胞的增殖有关,和胶原蛋白与纤维细胞的交联结合有关,并在骨髓纤维化的进展中起到核心作用<sup>[19]</sup>。Cath-D 为酸性内切酶,有助于促进新血管的形成<sup>[20]</sup>。一些研究指出,Cath-D 可能与纤维化的形成、进展有所关联<sup>[21]</sup>。本研究中,两组患者治疗后的血清 LOX、Cath-D 水平明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。据推测,西罗莫司可能通过减少血清 LOX、Cath-D 水平,而改进骨髓纤维化患者的骨髓纤维化状况,进一步缓解贫血和脾脏肿大等临床表现。西罗莫司可能引发的不良反应主要包括血脂代谢异常、口腔黏膜病变、间质性肺炎、蛋白尿以及皮疹等,这些反应多与剂量有关,在减少剂量或停药后,大部分不良反应均可得到缓解<sup>[22]</sup>。本研究中,两组患者均出现了不同程度的不良反应,且这些不良反应在治疗过程中自行消退,证实了西罗莫司与芦可替尼的联合应用方案是安全可靠的;两组患者 PFS 的差异无统计学意义,但观察组患者的总有效率明显高于对照组,进一步证明了西罗莫司在骨髓纤维化治疗过程中是高效和低毒的。

综上所述,采用西罗莫司与芦可替尼联合治疗骨髓纤维化患者,能有效提升患者的细胞因子水平,减缓骨髓纤维化的严重程度,降低血清 LOX 和 Cath-D 水平,临床治疗效果显著提高而不良反应较少,还能有效延长患者的生存期。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] BARBUI T, TEFFERI A, VANNUCCHI A M, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1057-1069.
- [3] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [4] NEIL J, SHANNON C, MOHAN A, et al. ATP-site binding inhibitor effectively targets mTORC1 and mTORC2 complexes in glioblastoma[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(3): 1045-1052.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 1-7.
- [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指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(7): 537-541.
- [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.

- [8] TEFFERI A, CERVANTES F, MESA R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report[J]. *Blood*, 2013, 122(8): 1395-1398.
- [9] BALEN K. How to manage the transplant question in myelofibrosis [J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(3): e59.
- [10] VERSTOVSEK S, GOTLIB J, MESA R A, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 156.
- [11] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [12] WANNER K, HIPPE S, OELSNER M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition induces cell cycle arrest in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells and sensitises DLBCL cells to rituximab [J]. *Br J Haematol*, 2006, 134(5): 475-84.
- [13] O'REILLY K E, ROJO F, SHE Q B, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1500-1508.
- [14] JUTZI J S, MULLALLY A. Two to tango! IL-13 and TGF- $\beta$  drive myelofibrosis[J]. *Blood*, 2022, 140(26): 2767-2768.
- [15] AGARWAL A, MORRONE K, BARTENSTEIN M, et al. Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF- $\beta$ [J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3: 5.
- [16] 陈俊文, 刘益, 钟伟宏. 西罗莫司对心肌梗死大鼠心肌纤维化的治疗作用及其机制[J]. *山东医药*, 2020, 60(16): 10-13.
- [17] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104609.
- [18] TADMOR T, BEJAR J, ATTIAS D, et al. The expression of lysyl-oxidase gene family members in myeloproliferative neoplasms [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(5): 355-358.
- [19] PAPANANTONAKIS N, MATSUURA S, RAVID K. Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection[J]. *Blood*, 2012, 120(9): 1774-1781.
- [20] MONICKARAJ F, MCGUIRE P, DAS A. Cathepsin D plays a role in endothelial-pericyte interactions during alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2539-2548.
- [21] 王晓波, 牛建昭, 王继峰, 等. 组织蛋白酶与肺纤维化 [C]// 中国生物化学与分子生物学会中医药生物化学与分子生物学会 2010 年学术年会论文集. 贵阳: 中国生物化学与分子生物学会, 2010: 172-176.
- [22] VENTURA-AGUIAR P, CAMPISTOL J M, DIEKMANN F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(3): 303-319.

(收稿日期:2024-05-31 修回日期:2024-08-23)