

52例非重型再生障碍性贫血患者环孢素A治疗前后生活质量的变化研究

陈芳菲¹ 郭智玮¹ 张立男² 杨辰¹ 陈苗¹ 叶芳² 韩冰¹

¹中国医学科学院北京协和医院血液科 100730; ²清华大学附属垂杨柳医院血液科, 北京 100022

通信作者: 韩冰, Email: hanbing_li@sina.com

【摘要】 目的 研究非重型再生障碍性贫血(NSAA)患者接受环孢素A(CsA)治疗前后生活质量的变化,并分析生活质量改善的影响因素。方法 收集2014年1月至2016年1月在北京协和医院门诊初次治疗、仅使用CsA的NSAA患者,在治疗前和治疗2年后分别填写SF-36量表,与正常中国人模型(常模)比较;并调查评估患者的年龄、性别、文化程度、家庭年收入、付费方式、依从性、治疗前一般健康状况及治疗2年后的疗效,分析其与生活质量改善的关系。结果 共52例患者符合入组条件,其中男性27例(51.9%),女性25例(48.1%),中位年龄48(21~85)岁。CsA治疗2年,完全治疗反应(CR)15例(28.8%),部分治疗反应(PR)25例(48.1%),无治疗反应(NR)12例(23.1%),治疗总有效率(CR+PR)76.9%。患者治疗前SF-36量表躯体和心理健康得分差于常模(P 值均 <0.05)。治疗后,躯体方面及总体生活质量虽仍然低于常模(P 值均 <0.05),但心理健康与常模比较差异无统计学意义(P 值均 >0.05),精力(VT)、精神健康(MH)得分高于常模[VT:(58.8±20.1)分对(52.3±20.9)分, $P=0.023$;MH:(65.9±17.6)分对(59.7±22.9)分, $P=0.014$]。不同社会背景与生活质量改善均无显著相关性。起病时体能状况评分(ECOG评分)较低者生活质量改善更大。CsA治疗有效者生活质量均得到显著改善。结论 NSAA患者生活质量低于常人,CsA治疗可以改善患者的生活质量,尤其是心理健康情况。不同社会背景的患者均可从治疗中获益,而起病较重者获益更大。

【关键词】 再生障碍性贫血; 环孢素A; SF-36量表; 生活质量; 疗效

基金项目:北京市自然科学基金(7192168);中国医学科学院医学创新基金(2016-I2M-3-004);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2019XK320047)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.003

The change of quality of life in 52 patients with non-severe aplastic anemia after cyclosporine A therapy

Chen Fangfei¹, Guo Zhiwei¹, Zhang Li², Yang Chen¹, Chen Miao¹, Ye Fang², Han Bing¹

¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academe of Medical Science, Beijing 100730, China; ²Department of Hematology, Chuiyangliu Hospital affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com

【Abstract】 **Objectives** To explore changes in the quality of life (QoL) in patients with non-severe aplastic anemia (NSAA) after 2 years of cyclosporine A (CsA) therapy, and possible factors may affect the QoL. **Methods** Patients with de novo NSAA from January 2014 to 2016 who had been treated with only CsA for at least 2 years in the outpatient department of Peking Union Medical College Hospital were instructed to fill-in the SF-36 form before and after 2 years of CsA treatment. Data from NSAA were compared with those of normal controls; patients' information such as age, sex, education, annual income, type of payment, and compliance were collected, disease severity and response to treatment were also evaluated. **Results** A total of 52 patients were included in our study with 27 (51.9%) men and 25 (48.1%) women, with the medium age of 48 (21 - 85) years. After 2 years of treatment, 15 (28.8%) patients achieved complete response (CR), 25 (48.1%) achieved partial response (PR), and 12 (23.1%) patients had no response (NR). The overall response rate (ORR) was 76.9%. Before the therapy, SF-36 scores in patients with NSAA were significantly lower than that of normal controls either in physical or mental component summaries ($P < 0.05$). However, after 2 years of therapy, patients with NSAA had

significant improvement of mental component summaries and recovered to normal with even higher scores in mental health (MH) (65.9 ± 17.6 vs 59.7 ± 22.9 , $P = 0.014$) and energy/vitality (VT) (58.8 ± 20.1 vs 52.3 ± 20.9 , $P = 0.023$) compared with normal controls, although they still had comparatively lower scores in physical component summaries. No associations were found between QoL and age, sex, educational level, family income, type of payment, patient adherence, or transfusion dependency. Patients with higher ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group score) at the beginning experienced greater progress in QoL compared to those with lower ECOG. Both patients with CR and PR had shown significant improvement in QoL. **Conclusion** Patients with NSAA had impaired QoL compared with normal patients. CsA treatment can improve the QoL, especially in mental component summaries. Patients can benefit from the treatment regardless of their social status, and patients with lower ECOG at the beginning seem to benefit more from the therapy.

【Key words】 Aplastic anemia; SF-36; Quality of life; Cyclosporine A; Treatment effect

Fund program: Natural Science Foundation of Beijing (7192168); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-3-004); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320047)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.003

获得性再生障碍性贫血(AA)是由免疫介导的骨髓造血衰竭性疾病^[1]。临床主要表现为骨髓造血功能低下,外周全血细胞减少,及由此导致的贫血、感染、出血倾向等^[2]。目前AA的治疗已取得了长足进步,但对患者生活质量改善的关注相对较少^[3-5]。AA按严重程度可分为重型AA(SAA)和非重型AA(NSAA)^[6]。中国AA发病率相对较高,北方地区更为集中^[7]。本研究中,我们回顾性分析了北京协和医院门诊环孢素A(CsA)治疗的NSAA患者资料,通过SF-36生活质量量表评价CsA治疗前后NSAA患者的生活质量,并探索影响生活质量改善的相关因素,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:以2014年1月至2016年1月在北京协和医院门诊首次确诊并填写SF-36量表的NSAA患者为研究对象。入选标准:年龄 ≥ 21 岁;在2年治疗期间仅门诊接受CsA治疗(可中断),未曾接受造血干细胞移植、ATG及其他AA相关治疗。

2. 入组时疾病状况、社会背景、依从性及最终疗效评价:在征得患者同意后,通过医院的电子病历系统采集患者性别、年龄、医保类型、就诊时及开始治疗2年内的病例资料及化验结果;同时,由同一个沟通能力良好的医生采用面对面或电话对患者上述信息进行核实,并记录包括常居住地、教育水平、职业、婚姻、家庭收入、疾病相关花费等社会信息,以及在当地医院复查结果等医疗信息,综合了解患者从CsA治疗开始到治疗2年时的具体情况及最终结局,并做出疗效评价。

使用ECOG评分评估患者的一般健康情况;

HGB < 60 g/L 或 PLT $< 20 \times 10^9$ /L 视为有输血依赖;使用查尔森合并症指数(CCI)评估患者的合并症情况;基于英国血液学标准委员会(BCSH)颁布的《成人再生障碍性贫血诊治指南(2016年版)》中对NSAA患者疗效的界定标准对患者疗效进行评价^[6],完全治疗反应(CR)与部分治疗反应(PR)定义为有效;依从性评价:2年内曾经就诊医院 ≤ 4 家(1分)、随访频率 ≥ 6 次(1分)、随访时能进行常规项目(血常规、肝肾功能、CsA浓度及相关并发症)的检测(2分)、药物漏服或自行停药情况 ≤ 3 次或时长 ≤ 2 个月(2分)、无非医嘱药物使用(1分)、调查医生的沟通评分(1分),综合以上条目的得分对依从性做出评价,分为非常好(7~8分)、好(5~6分)、一般(3~4分)、差(≤ 2 分)五组。

3. 生活质量评价:SF-36量表包含8个维度36项条目。其中,生理机能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、一般健康状况(GH)4个维度评估患者躯体健康(PCS),4个维度得分平均值即为PCS得分;精力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、心理健康(MH)评估患者心理健康(MCS),4个维度得分平均值即为MCS得分。各维度得分范围为0~100分,单项得分越高,说明相应的生活质量越好^[8]。该量表的可靠性和有效性在针对不同疾病的多项研究中均已得到了充分验证^[9-11]。

52例患者符合上述入组条件并于初次就诊和CsA治疗2年时均完成了SF-36量表的填写。以与本研生活条件和年龄结构最接近的一组大样本(1688例)调查^[10]作为比较患者与正常人的常模对照,并根据年龄构成进行了校正。

4. 统计学处理:使用SPSS 16.0进行统计学处

理。其中计量资料以均数±标准差的形式表示。生活质量改善以治疗前后SF-36总分及各维度的变化率[变化率=(治疗前得分-治疗后得分)÷治疗前得分]来表示。使用单样本 t 检验分析患者与常模SF-36得分的差异;使用独立样本 t 检验分析组间生活质量改善的差异;使用配对样本 t 检验比较治疗前后的SF-36得分变化。患者人口学及临床特征与生活质量改善的相关性采用线性回归计算偏相关系数进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般特征:52例患者中,男性27例(51.9%),女性25例(48.1%),中位年龄48(21~85)岁。2年疗效:CR 15例(28.8%),PR 25例(48.1%),无治疗反应(NR) 12例(23.1%),总有效率(ORR) 76.9%。基本情况见表1。

2. 患者与常模的生活质量差异及治疗前后的变化:通过比较患者与常模的SF-36量表得分情况,我们发现,患者治疗前各维度的评分及总分都显著低于常模(表2)。而CsA治疗2年后,患者SF-36量表的各项得分较治疗前均显著提高,仅RE仍未恢复至常模水平。尽管治疗后的PCS得分仍然低于常模,但MCS得分恢复到了与常模相当的水平。其中VT、MH的平均得分甚至优于常模。

进一步分析发现,在治疗有效的患者中,除PF、RP、RE外的各项得分均恢复到了常模水平,VT和MH的得分优于常模。而NR的患者在多数维度上均未能恢复至常模水平,仅在MCS的一些项中达到了与常模相当的水平。NR患者的各项得分较基线均无显著改善,而有效患者则几乎在所有维度上均获得了显著提升(表2)。

3. 健康状态及社会背景因素对生活质量变化的影响:进一步分析生活质量变化可能的影响因素,结果如表3所示。在患者的健康状态及社会背景因素中,只有ECOG评分与治疗前后生活质量的变化显著相关(偏相关系数=0.600, $P < 0.001$)。而输血依赖、CCI、年龄、性别、受教育程度、家庭收入、付费方式、依从性等其他因素则未与生活质量的变化呈现出显著的相关性($P > 0.05$)。

讨 论

SF-36量表适用于评估慢性疾病对患者长期生活质量的影响,但少有在AA中的应用^[12-16]。李琳等^[17]使用SF-36量表对AA患者生活质量进行了评

表1 52例仅接受至少2年环孢素A治疗并完成SF-36量表非重型再生障碍性贫血患者基本情况

项目	例数(%)
性别	
男	27(51.9)
女	25(48.1)
年龄	
21~40岁	23(44.2)
41~60岁	19(36.5)
>60岁	10(19.2)
ECOG评分	
0分	9(17.3)
1分	23(44.2)
2分	12(23.1)
3分	6(11.5)
4分	2(3.8)
查尔森合并症指数	
0分	40(76.9)
1分	6(11.5)
2分	3(5.8)
3分	2(3.8)
≥4分	1(1.9)
有无输血依赖	
有	32(61.5)
无	20(38.5)
受教育水平	
小学及以下	7(13.5)
初中	14(26.9)
高中	14(26.9)
大学及以上	17(32.7)
家庭年收入	
<3万	18(34.6)
3~<5万	11(21.2)
5~<10万	12(23.1)
10~<20万	9(17.3)
20万以上	2(3.8)
付费方式	
北京医保	15(28.8)
京外医保	15(28.8)
新农合	15(28.8)
自费	7(13.5)
依从性	
非常好	21(40.4)
好	20(38.5)
一般	9(17.3)
差	2(3.8)

估,发现患者的性别、收入和年龄均会影响其SF-36得分。但该研究纳入的参数较少,未对入组患者按病情严重程度进行分组,且为横断面研究,仅对生活质量进行了1次评估,无法反映出生活质量的变化情况,而治疗前后生活质量的变化对临床工

表2 非重型再生障碍性贫血(NSAA)患者环孢素A(CsA)治疗前后SF-36量表得分比较

	例数	BP	PF	RP	GH	PCS	VT	SF	RE	MH	MCS	总分
常模	1688	81.7±20.2	83.1±18.8	81.8±33.3	56.9±20.1	75.9	52.3±20.9	83.3±17.6	84.6±32.1	59.7±22.9	70.0	73.0
NSAA患者	52											
治疗前		72.9±25.1 ^a	52.4±28.1 ^a	2.9±12.8 ^a	33.1±15.5 ^a	40.3±15.3 ^a	40.7±18.9 ^a	57.5±27.6 ^a	26.3±39.8 ^a	57.9±21.9 ^a	45.6±18.9 ^a	42.9±15.0 ^a
治疗后		79.8±20.9	70.4±26.3 ^a	33.2±43.1 ^a	49.5±22.7 ^a	58.2±21.8 ^a	58.8±20.1 ^a	86.5±25.6	53.8±44.8 ^a	65.9±17.6 ^a	66.3±20.5	62.3±19.1 ^a
有效组	40											
治疗前		69.1±25.2 ^a	48.1±28.8 ^a	2.5±12.4 ^a	33.3±17.1 ^a	38.3±15.7 ^a	39.3±19.2 ^a	54.4±26.8 ^a	20.8±36.7 ^a	56.4±21.8 ^a	42.7±19.1 ^a	40.5±15.2 ^a
治疗后		80.7±18.9 ^b	75.0±23.3 ^{ab}	39.4±44.5 ^{ab}	55.4±20.9 ^b	62.6±19.9 ^{ab}	62.8±19.0 ^{ab}	89.7±24.3 ^b	55.0±45.6 ^{ab}	66.8±17.2 ^{ab}	68.6±20.8 ^b	65.6±18.2 ^{ab}
无效组	12											
治疗前		85.7±21.0	66.7±20.7 ^a	4.2±14.4 ^a	32.4±8.4 ^a	47.2±11.7 ^a	45.4±17.9	67.7±28.9	44.4±45.7 ^a	62.7±22.2	55.1±15.5 ^a	51.1±11.3 ^a
治疗后		77.0±27.1	55.0±30.5 ^a	12.5±31.1 ^a	29.9±17.1 ^a	43.6±22.2 ^a	45.8±18.7	76.0±27.9	50.0±43.8 ^a	63.0±19.5	58.7±18.1	51.1±18.4 ^a

注:BP:躯体疼痛;PF:生理机能;RP:生理职能;GH:一般健康状况;PCS:躯体健康;VT:精力;SF:社会功能;RE:情感职能;MH:精神健康;MCS:心理健康;有效组:CsA治疗有效的NSAA患者;无效组:CsA治疗无效的NSAA患者。^a与常模比较, $P < 0.05$;^b与治疗前比较, $P < 0.05$

表3 影响环孢素A治疗非重型再生障碍性贫血患者SF-36量表得分改善因素的偏相关系数

因素	BP	PF	RP	GH	PCS	VT	SF	RE	MH	MCS	总分
性别	-0.092	-0.219 ^a	0.020	-0.224	-0.225	-0.114	-0.281	0.075	-0.125	-0.167	-0.224
年龄	-0.185 ^a	-0.223	-0.049	-0.125	0.021	-0.132	0.068	0.138	0.187	0.076	0.046
受教育水平	0.070	0.184	-0.154	0.188	-0.056	0.085	-0.052	-0.234	-0.195	-0.193	-0.115
家庭收入	-0.243	-0.128	0.134	0.063	-0.103	-0.063	-0.093	0.024	-0.226	-0.154	-0.117
付费方式	-0.187	-0.008	0.103	0.173	0.089	0.008	0.414 ^b	0.381 ^b	0.090	0.221	0.151
输血依赖	0.026	-0.001	-0.061	0.087	0.120	0.250	0.120	0.030	0.162	0.210	0.160
CCI	0.620 ^c	0.431 ^c	0.222	0.088	0.156	0.131	0.159	0.080	0.131	0.155	0.163
ECOG评分	0.476 ^c	0.473 ^c	0.099	0.528 ^c	0.619 ^c	0.630 ^c	0.389 ^b	0.287 ^a	0.420 ^b	0.558 ^c	0.600 ^c
依从性	-0.087	-0.170	-0.132	-0.168	-0.113	-0.074	-0.152	-0.040	-0.047	-0.103	-0.104

注:BP:躯体疼痛;PF:生理机能;RP:生理职能;GH:一般健康状况;PCS:躯体健康;VT:精力;SF:社会功能;RE:情感职能;MH:精神健康;MCS:心理健康;CCI:查尔森合并症指数;ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状况评分。^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.001$

作更有指导价值。

AA患者具有很强的异质性,因此在本次研究中,我们限定了疾病的严重程度(NSAA)和治疗方法(仅CsA)并除外了住院患者以减少额外的影响。最终有52例患者完成了完整的数据采集。我们首先比较了患者治疗前的生活质量与常模的差异。选取与本研究所入组患者社会背景最为接近的常模,并对年龄进行了校正。本研究结果显示,治疗前患者的生活质量评分,无论是躯体方面还是心理方面均显著低于常模。这说明尽管是NSAA,仍然会对患者的生活质量造成严重影响。而CsA治疗2年后,患者心理方面的生活质量评分已经恢复到了与常模相当的水平,其中2个单项(VT和MH)甚至优于常模。这提示接受治疗可改善患者的心理健康,使患者的信心增强,有利于患者重归社会生活。

本组患者CsA治疗有效率为76.9%。治疗有效患者治疗后生活质量评分在几乎所有维度都获得了显著改善,8个维度中有4个的得分恢复到了常模水平。治疗无效患者尽管生活质量改善并不显著,但生活质量也并未进一步下降。既往关于接受了造血干细胞移植儿童的生活质量研究也有类似发现^[18-19]。随着临床症状的好转,患者的自我感受也随之改善。而且,这种改善并非仅见于CR患者。在我们的研究中,疗效达PR即可出现生活质量评分的显著提高。当然,本研究只纳入了自愿再次接受SF-36量表评估的患者,而从治疗中获益的患者可能更愿意接受再评估,这导致本研究存在一定的偏倚。尽管如此,基于目前现状,本研究仍然可以提供一些生活质量方面的参考。

为了探究可能影响生活质量改变的因素,我们

进一步分析了患者的疾病情况和社会背景的影响。我们发现,起病时一般健康状况更差(ECOG更低)的患者经过治疗后,在生活质量上有更大的获益。这可能是由于ECOG是评估患者一般健康状况的有效指标,它能综合反映患者输血依赖、合并症等的情况。而另一方面,患者的年龄、性别、受教育程度、家庭收入、付费方式等社会属性与生活质量改善无明显相关性。依从性从趋势上表现出可能与生活质量改善有关。依从性好的患者治疗后的生活质量可能得到更大的改善。由于NSAA治疗费用相对较低、大部分都可以被医保覆盖,药物口服方便、不良反应相对可控,这可能是社会因素与生活质量改善没有显著关联的原因。这也从另一个角度说明不同社会背景的患者均可从CsA治疗中获益。

参考文献

- [1] 杨洁茹,王化泉,邵宗鸿.再生障碍性贫血发病机制的研究进展[J].中华血液学杂志,2019,40(9):796-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.022.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(1):1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [3] Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. Blood, 1999, 93(7):2191-2195.
- [4] Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia[J]. Blood, 1995, 85(11):3058-3065.
- [5] Peinemann F, Labeit AM. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review[J]. BMJ Open, 2014, 4(7):e005039. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005039.
- [6] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2016, 172(2):187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [7] Fan R, Wang W, Wang XQ, et al. Incidence of adult acquired severe aplastic anemia was not increased in Shanghai, China[J]. Ann Hematol, 2011, 90(10):1239-1240. DOI: 10.1007/s00277-011-1168-5.
- [8] McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs[J]. Med Care, 1993, 31(3):247-263. DOI: 10.1097/00005650-199303000-00006.
- [9] Coste J, Quinquis L, Audureau E, et al. Non response, incomplete and inconsistent responses to self-administered health-related quality of life measures in the general population: patterns, determinants and impact on the validity of estimates - a population-based study in France using the MOS SF-36[J]. Health Qual Life Outcomes, 2013, 11:44. DOI: 10.1186/1477-7525-11-44.
- [10] Li L, Wang HM, Shen Y. Chinese SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation, validation, and normalisation[J]. J Epidemiol Community Health, 2003, 57(4):259-263. DOI: 10.1136/jech.57.4.259.
- [11] Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2008, 35(8):1528-1537.
- [12] Tichelli A, Marsh JC. Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged >60 years[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2):180-182. DOI: 10.1038/bmt.2012.224.
- [13] Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors[J]. Haematologica, 2010, 95(12):2119-2125. DOI: 10.3324/haematol.2010.026682.
- [14] Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia[J]. Blood, 2004, 103(7):2490-2497. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2546.
- [15] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):430-438. DOI: 10.1056/NEJMoa1103975.
- [16] Resnick IB, Aker M, Shapira MY, et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen[J]. Br J Haematol, 2006, 133(6):649-654. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06084.x.
- [17] 李琳,提文鹏,包金丽.再生障碍性贫血患者生活质量及其相关因素调查[J].中国行为医学科学,2008,17(5):430-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2008.05.018.
- [18] Sanders JE, Hoffmeister PA, Storer BE, et al. The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(4):746-754. DOI: 10.1038/bmt.2009.224.
- [19] Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia[J]. Blood, 2011, 118(5):1421-1428. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334953.

(收稿日期:2020-06-12)

(本文编辑:刘爽)