

# 我如何治疗难治性重型再生障碍性贫血

张凤奎

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

基金项目:国家科技重大专项重大新药创制项目(2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.001

## How I treat refractory severe aplastic anemia

Zhang Fengkui

National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

再生障碍性贫血(AA)被认为是一个以外周血全血细胞减少和骨髓低增生为特征的免疫介导的骨髓造血衰竭综合征。其中,重型AA和极重型AA(V/SAA)由于中性粒细胞缺乏和血小板极度减少,患者经常出现危及生命的严重感染和(或)出血,需要积极救治。由于缺少HLA相合同胞供者、年龄超过40岁或合并其他躯体异常等不宜接受造血干细胞移植(HSCT),多数患者一线接受免疫抑制治疗(IST)。抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A(CsA)的标准IST方案可以使60%~70%的V/SAA患者获得部分或完全血液学反应,5年生存率高达80%。然而,30%~40%的V/SAA患者未能脱离感染、出血风险,仍血制品输注依赖。这些一线IST无效患者的后续治疗策略和治疗方法均存在极大挑战。笔者通过1例难治性V/SAA(R-V/SAA)患者的治疗经过,结合文献资料,介绍R-V/SAA的临床处理。

患者,男性,21岁。主因“发热、乏力10d”于2015年4月第1次入院。外周血全血细胞减少,中性粒细胞绝对计数(ANC)  $0.03 \times 10^9/L$ 。骨髓增生重度减低,淋巴细胞占0.900,未见巨核细胞。骨髓组织活检:造血面积 $< 10\%$ ,网状纤维(-)。染色体核型正常,阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆阴性。诊断:VSAA。予红细胞、血小板输注,皮下注射G-CSF  $5 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 等支持治疗,抗生素控制感染。由于患者无同胞供者,启动中华

骨髓库供者查询计划。入院3周后进行IST:猪源ALG  $20 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1} \times 5 d$ ,CsA  $3 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 分次口服并根据血药浓度调整剂量。治疗后3个月患者仍未能脱离血制品输注支持,间断使用G-CSF维持ANC  $(0.4 \sim 0.7) \times 10^9/L$ ,网织红细胞绝对值未呈现逐渐增高趋势,评估为无血液学反应(NR)。治疗后6个月评估仍为NR。骨髓库未查及HLA相合供者,建议患者考虑单倍型移植,未被采纳。患者继续口服CsA,2个月后仍未能脱离血制品输注。拟行二次IST,充分告知并征求患者意愿后,于2016年1月予大剂量环磷酰胺治疗。治疗后3个月脱离血制品输注,获得部分血液学反应;治疗后6个月获良好部分血液学反应;治疗后12个月外周血参数正常,达完全血液学反应。规范随访至今4年余,染色体核型正常、PNH克隆阴性,外周血细胞参数正常。

V/SAA患者经一线应用标准IST未能获得血液学反应称为R-V/SAA。尽管对于V/SAA获得部分血液学反应,脱离输血依赖、不再符合SAA外周血特征的最低标准较为明确,但由于V/SAA免疫抑制治疗获得血液学反应通常较为迟缓,开始治疗后多长时间疗效评估以判断确为难治并未经充分讨论达成共识。文献报告及我们的结果均表明,V/SAA获得治疗反应的中位时间多在标准IST后2~3个月,3~6个月出现治疗反应者仅约20%。IST6个月以后才开始显现治疗反应者仅约10%,并且缺乏获得迟发血液学反应的预测方法,即使获得血液学

反应其疗效质量也相对较差<sup>[1]</sup>。有学者将IST后6个月未获得血液学反应者定义为R-V/SAA,可以较少纳入可能有效患者,更为准确识别无效<sup>[2-3]</sup>。我们认为尽早识别出无效患者实施第二次治疗更为重要,将一线IST后4个月仍不能脱离输血且G-CSF治疗后ANC $<0.2\times 10^9/L$ 的患者也应视为R-V/SAA,应尽早行挽救性治疗而不必待6个月无效再进一步处置。

本例患者诊断VSAA,一线ATG+CsA标准IST治疗8个月未能获得血液学反应,判定为R-V/SAA较为明确,继续当前治疗获得疗效反应的概率过小,应积极寻求进一步处理措施。

尽管明确诊断的重要意义和方法在初次治疗前就已经充分强调,但难治性SAA二次治疗前仍应再次审核。患者经第一次IST是否有造血克隆演变或疾病进展也需仔细评估。难以与获得性AA鉴别的疾病主要是低增生性骨髓增生异常综合征和不伴明显躯体畸形的先天性骨髓衰竭。若先前未曾实施,第二次治疗前最好进行端粒长度检测,还可借助已知的相应疾病基因靶向二代基因测序进行甄别<sup>[2,4]</sup>。

二次治疗策略和治疗方法的选择取决于患者第一次IST后血液学变化特征、年龄、身体机能状况、HLA相合亲缘/无关供者和替代供者的可及性,以及充分沟通知情后患者及家属的治疗意愿。难治性V/SAA最常用的二次治疗方法仍然是HSCT和IST,HSCT是优先选择,若不适于HSCT可再次选择IST。

### 一、挽救性治疗

第一次标准IST后,若患者持续严重全血细胞减少,G-CSF治疗后ANC仍低于 $0.2\times 10^9/L$ ,连续评估治疗后网织红细胞计数无逐渐升高趋势,发生致死性感染风险较大<sup>[5-6]</sup>。笔者认为患者继续等待至治疗后6个月获得血液学反应的机会非常之小,可在治疗后4个月判定为R-V/SAA,并尽早进行挽救性治疗。只要身体机能状况允许,年龄 $<60$ 岁,均应以挽救性HSCT作为首选,包括HLA相合同胞供者和各种可及的评估最优的替代供者HSCT。否则,继续支持治疗和CsA维持,至治疗后6个月再行评估,决定下一步治疗。

• IST治疗后4个月,ANC持续 $<0.2\times 10^9/L$ 且年龄 $<60$ 岁患者应考虑进行挽救性HSCT

幸运的是,需要二次挽救性HSCT的患者仅占少数且基本为VSAA,而绝大多数患者第一次IST

后ANC明显改善,发生难以控制的致死性感染概率较小,有条件继续观察等待至治疗后6个月,并仔细权衡选择第二次治疗方式。

### 二、HSCT

鉴于诊断明确的获得性V/SAA ATG+CsA标准IST无效,可能主要源自患者残存造血干祖细胞数量过少或/和功能异常,因而,R-V/SAA的二次治疗更应该优先考虑采用HSCT,补充正常造血干细胞而重建造血。只有在评估患者身体机能状态不适于HSCT,或缺乏而需等待更为合适造血干细胞供者,方采用包括二次IST在内的其他非移植治疗方法。

• 60岁以下有HLA相合同胞供者的R-V/SAA患者,若无明显移植禁忌证,应首先考虑HSCT

由于支持治疗进步、高分辨HLA匹配供者选择及GVHD预防策略改进,HLA相合同胞供者移植与同胞全相合同胞供者移植治疗SAA总生存率已经非常相近。日本儿童AA协作组报告IST无效的R-V/SAA患儿,采用HLA相合同胞供者HSCT二次治疗者5年无事件生存率为84%,而二次IST治疗者仅11%<sup>[7]</sup>。欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)SAA工作组回顾性研究显示,年龄 $<20$ 岁的R-V/SAA患者采用HLA相合同胞供者移植,3年无事件生存率为71%~81%,与一线接受同胞全相合同胞供者移植和一线获得血液学反应IST者相似<sup>[8-9]</sup>。

• 最近,EBMT推荐年龄 $<30$ 岁、具有HLA相合同胞供者的R-V/SAA患者二次治疗应选择HSCT<sup>[10]</sup>,笔者认为这是合适的

然而,更大年龄患者接受HLA相合同胞供者移植疗效改善并不明显<sup>[11]</sup>,死亡率仍较高,可能并不适合作为优先选择。

单倍型移植极大地缓解了造血干细胞供者缺乏的困境。采用该移植方式治疗儿童和年轻人R-V/SAA患者,大多3周成功重建造血,植活率为95%左右,3年无失败生存率接近90%<sup>[12-16]</sup>。然而,与HLA相合同胞供者<sup>[12-13]</sup>或无关供者移植<sup>[16]</sup>比较,单倍型移植患者急性和慢性GVHD发生率为30%左右,慢性GVHD甚至高达56%<sup>[12]</sup>。目前报告的病例少有45岁以上患者,中位年龄多小于25岁。基于这些研究结果,笔者认为:

• 年龄 $<40$ 岁、无HLA相合同胞供者,R-V/SAA二次治疗可选择单倍型移植<sup>[17]</sup>

• 其他类型骨髓和外周血替代供者造血干细胞移植,以及非全相合同的脐血移植应在二次IST失

败后再考虑实施

### 三、二次 IST

若患者年龄、合并症、重要脏器功能状态或合适供者的可获得性不允许进行 HSCT, 则应再次 IST。整体而言, 一线标准 ATG+CsA 的 IST 方案免疫抑制强度已经足够, 在此基础上增加免疫抑制强度并不带来疗效的进一步提高<sup>[18-19]</sup>。因而, 对于残存造血细胞过少、经足够免疫抑制强度治疗无效的患者, 似乎二次 IST 获得疗效的理论基础并不充分。尽管二次 IST 治疗 R-V/SAA 的疗效远不及 V/SAA 一线 IST 和复发患者二次 IST, 但仍有 30%~60% 的 R-V/SAA 患者二次 IST 可以获得血液学反应, 提示首次 IST 无效并非完全由残存造血过少所致, 更可能所谓标准 IST 在某些特定患者仍强度不足或不敏感, 不能有效抑制异常免疫。我们在临床上注意到, 第一次 IST 曾有短暂血液学好转迹象的 R-V/SAA 患者, 二次 IST 更容易获得血液学反应。若二次 IST 无效, 继续进行第三次 IST 获得血液学反应的机会极小, 不建议实施。

• 二次 IST 应变更、加强, 而不重复原治疗方案

1. 二次 ATG 联合 CsA 方案: 不同类型 ATG 制备所采用免疫细胞来源和免疫动物不尽相同, 产品的药代动力学和药效学特征也存在明显差异, 可视为不同类型免疫抑制剂。意大利回顾性多中心研究显示, 第一次采用马源 ATG 联合 CsA (hATG+CsA) 无效的患者, 二次治疗改用兔源 ATG 联合 CsA (rATG+CsA) 血液学反应率高达 77%<sup>[20]</sup>; 第一次 rATG+CsA 无效, 二次沿用同一 r-ATG, 血液学反应率仅约 20%<sup>[21]</sup>。我国市场有 rATG (费森尤斯)、rATG (赛诺菲) 及猪源 ALG (武汉生物制品所), 而没有马源 ATG。张宏丽等<sup>[22]</sup>报告 1 例应用费森尤斯 rATG+CsA 治疗无效的 R-V/SAA 患者, 二次治疗改用赛诺菲 rATG+CsA 治疗获得完全血液学反应。我们也曾二次 IST 使用赛诺菲 rATG+CsA 治疗 3 例 R-V/SAA, 其中 2 例第一次即使用法赛诺菲 rATG+CsA 治疗者 1 例获得完全血液学反应、1 例无效死亡, 另一例首次使用猪源 ALG+CsA 者, 二次 IST 治疗仍无效。猪源 ALG+CsA 作为一线 IST 方案在国内较多医院均已开展, 而 R-V/SAA 二次治疗变更为 rATG+CsA 的疗效尚不清楚。

2. 大剂量环磷酰胺: 造血干细胞含有较高的醛脱氢酶 (ALDH), 能够耐受环磷酰胺的细胞毒作用; 淋巴细胞 ALDH 含量较低, 可被高剂量的环磷酰胺迅速杀死。环磷酰胺独特的药理学作用使之可以

清除异常的淋巴细胞而无损造血干细胞。文献报告大剂量环磷酰胺预处理进行 allo-HSCT, V/SAA 患者自体造血恢复并持久缓解, 也表明大剂量环磷酰胺可用于该病治疗。美国霍普金斯大学医学院以及我院的资料显示一线应用大剂量环磷酰胺治疗 V/SAA 可获得 75% 左右血液学反应<sup>[23-25]</sup>。大剂量环磷酰胺治疗 R-V/SAA 患者疗效远不及一线应用, Brodsky 等<sup>[26]</sup>报告 10 例患者中 4 例获得血液学反应, 获得血液学反应所需时间较长, 中位 ANC >  $0.5 \times 10^9/L$  时间、脱离血小板输注、脱离红细胞输注时间分别为 54、103、210 d。总结 23 例大剂量环磷酰胺治疗的 R-V/SAA 患者, 10 年实际生存率、血液学反应率、无事件生存率分别为 62%、48%、27%<sup>[27]</sup>。

较之 ATG 治疗方案, 大剂量环磷酰胺最大优势之一是其低廉的价格, 这对于经济欠发达区域, 尤其在刚刚经历了费用昂贵的一线标准 IST 无效的患者, 无疑具有较大吸引力。

我们近年采用大剂量环磷酰胺 ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续 4 d) 联合 CsA 治疗 7 例一疗程标准 IST 无效的 R-V/SAA 患者, 5 例获得血液学反应, 其中 4 例为完全血液学反应, 未出现环磷酰胺治疗相关死亡<sup>[28]</sup>。

鉴于 V/SAA 患者大剂量环磷酰胺治疗后自身造血恢复缓慢, 严重感染风险较大, 在可及标准 ATG+CsA 情况下不建议作为 V/SAA 的一线治疗选择<sup>[29-30]</sup>; 但在 R-V/SAA 的二次 IST 中, 大剂量环磷酰胺治疗明显变更了免疫抑制作用药效学机制, 无发生更为严重血清病反应之虞, 并且血液学反应与二次 ATG+CsA 方案并无明显不同, 不失为一良好替代。

• 大剂量环磷酰胺二次治疗可作为 ATG+CsA 方案的良好替代

### 四、TPO-RA 及其他

造血干细胞表达 TPO 受体, TPO 受体激动剂 (TPO-RA) 用于骨髓衰竭可能刺激残存造血干细胞体内扩增而恢复造血。NIH 二代 TPO-RA 艾曲泊帕临床试验纳入 43 例至少 1 个疗程标准 ATG+CsA 方案 IST 无效的 R-V/SAA 患者, 艾曲泊帕剂量为 50~150 mg/d, 治疗 12 周, 共 17 例患者获得至少一系的血细胞反应 (40%), 其中 7 例 (16%) 获得三系血细胞反应<sup>[31-32]</sup>。此后法国 Lengline 等<sup>[33]</sup>报告 35 例 R-V/SAA 患者艾曲泊帕二线治疗后 12 例 (34%) 获三系血细胞反应。中国香港采用更大剂量 (50~300 mg/d) 艾曲泊帕治疗 20 例 R-V/SAA 患者, 7 例 (35%) 获得血液学反应<sup>[34-35]</sup>。日本 Konishi 等<sup>[36]</sup>采

用稍小剂量(25~100 mg/d)艾曲泊帕治疗 11 例 AA 患者,4 例(36%)获得血液学反应。我们回顾性分析国内 13 个中心共 18 例 1 个疗程标准 ATG+CsA 无反应的 R-V/SAA 患者接受艾曲泊帕治疗,稳定服药剂量 25~150 mg/d,6 例(33%)获得三系血细胞反应(待发表)。罗米司亭治疗 R-V/SAA 疗效似乎不佳,14 例患者中 13 例甚至未能获得单系血细胞反应<sup>[37]</sup>。

● 不接受或评估不能耐受二次 IST 者可采用艾曲泊帕治疗

艾曲泊帕现已被推荐与 ATG 和 CsA 联用,作为标准的“三药联合 IST 方案”用作 V/SAA 一线治疗。一线已应用艾曲泊帕的 R-V/SAA 患者,二线治疗不应再选择艾曲泊帕。

在抗 CD52 单克隆抗体 Alemtuzumab 皮下注射治疗 R-V/SAA 患者的临床研究中,13 例患者中 9 例(69%)获得血液学反应,其中 5 例(38%)为完全血液学反应<sup>[38]</sup>。然而,其疗效维持非常短暂,7 例(78%)患者很快复发,并且良好的血液学反应也未后续的回溯性研究所证实<sup>[39-40]</sup>。该药物未在我国市场上,尚不可及。

#### 五、维持及支持治疗

不适于二次 HSCT 和二次 IST 的 R-V/SAA 患者,可继续 CsA 维持,加用司坦唑醇或达那唑等雄激素或中药治疗,并适当处理铁过载等并发症。鼓励患者参加针对 R-V/SAA 的临床试验。若确实判断药物治疗无效,也可单纯支持治疗。

#### 参考文献

- [1] 杨洋,杨文睿,武志洁,等. 重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗迟发血液学反应研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(12): 1038-1043. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.006.
- [2] Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options?[J]. Blood, 2013, 122(22):3561-3567. DOI: 10.1182/blood-2013-05-498279.
- [3] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2012, 120(6):1185-1196. DOI: 10.1182/blood-2011-12-274019.
- [4] Pierri F, Dufour C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(10):809-819. DOI: 10.1080/17474086.2019.1645003.
- [5] 李洋,武志洁,赵馨,等. 不同中性粒细胞计数阈值下极重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗的血液学反应及生存研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4):329-333. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.016.
- [6] 叶蕾,井丽萍,杨文睿,等. 围免疫抑制治疗期感染对重型再生障碍性贫血患者血液学反应及生存的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(8):670-675. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.009.
- [7] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia [J]. Blood, 2008, 111(3):1054-1059. DOI: 10.1182/blood-2007-08-099168.
- [8] Dufour C, Pillon M, Socié G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant [J]. Br J Haematol, 2015, 169(4):565-573. DOI: 10.1111/bjh.13297.
- [9] Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis [J]. Haematologica, 2015, 100(5):696-702. DOI: 10.3324/haematol.2014.115345.
- [10] de Latour RP, Risitano A, Dufour C. Severe aplastic anemia and PNH // Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. The EBMT Handbook [M]. Switzerland: Springer Open, 2019: 579-585.
- [11] Giammarco S, Peffault de Latour R, Sica S, et al. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved?[J]. Blood, 2018, 131(17):1989-1992. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807859.
- [12] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(12): 1507-1512. DOI: 10.1038/bmt.2012.79.
- [13] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. Br J Haematol, 2016, 175(2):265-274. DOI: 10.1111/bjh.14225.
- [14] Xu LP, Xu ZL, Wang FR, et al. Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2):188-192. DOI: 10.1038/bmt.2017.237.
- [15] 唐湘凤,井远方,卢伟,等. 单倍型造血干细胞移植治疗儿童获得性重型再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(4): 301-305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.007.
- [16] Lu Y, Sun RJ, Zhao YL, et al. Unmanipulated Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Achieved Outcomes Comparable With Matched Unrelated Donor Transplantation in Young Acquired Severe Aplastic Anemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(9):1881-1887. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.05.015.
- [17] Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B. Immunosuppressive therapy for transplant-ineligible aplastic anemia patients [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(1): 89-99. DOI: 10.1586/

- 17474086.2015.978759.
- [18] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133 (6): 606-611. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06085.x.
- [19] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (3):348-354. DOI: 10.3324/haematol.13829.
- [20] Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [J]. *Br J Haematol*, 1999, 107 (2):330-334. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01693.x.
- [21] Clé DV, Atta EH, Dias DS, et al. Repeat course of rabbit antithymocyte globulin as salvage following initial therapy with rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (9): e345-347. DOI: 10.3324/haematol.2015.123760.
- [22] 张宏丽, 井丽萍, 刘永泽, 等. 重复疗程抗胸腺细胞球蛋白治疗一例难治性重型再生障碍性贫血 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(10):710-712. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.10.020.
- [23] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 1996, 87 (2): 491-494.
- [24] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135 (7):477-483. DOI: 10.7326/0003-4819-135-7-200110020-00006.
- [25] Zhang F, Zhang L, Jing L, et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia [J]. *Exp Hematol*, 2013, 41 (4):328-334. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.01.001.
- [26] Brodsky RA, Chen AR, Brodsky I, et al. High-dose cyclophosphamide as salvage therapy for severe aplastic anemia [J]. *Exp Hematol*, 2004, 32 (5): 435-440. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.02.002.
- [27] Brodsky RA, Chen AR, Dorr D, et al. High-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up [J]. *Blood*, 2010, 115 (11):2136-2141. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225375.
- [28] 李建平, 彭广新, 叶蕾, 等. 难治/复发重型再生障碍性贫血 23 例二次免疫抑制治疗临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (8):661-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.008.
- [29] Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 356 (9241):1554-1559. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03126-3.
- [30] Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B, et al. Moderate-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia has significant toxicity and does not prevent relapse and clonal evolution [J]. *Blood*, 2014, 124 (18):2820-2823. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573642.
- [31] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (1):11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
- [32] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug [J]. *Blood*, 2014, 123 (12):1818-1825. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
- [33] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (2):212-220. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339.
- [34] Gill H, Leung GM, Lopes D, et al. The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176 (6):991-994. DOI: 10.1111/bjh.14024.
- [35] Hwang YY, Gill H, Chan T, et al. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting [J]. *Hematology*, 2018, 23 (7):399-404. DOI: 10.1080/10245332.2017.1422306.
- [36] Konishi A, Nakaya A, Fujita S, et al. Evaluation of eltrombopag in patients with aplastic anemia in real-world experience [J]. *Leuk Res Rep*, 2019, 11:11-13. DOI: 10.1016/j.lrr.2019.03.002.
- [37] Zhao LP, Sicre De Fontbrune F, Contejean A, et al. Nationwide survey in France on the use of romiplostim in patients with refractory severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (7):1161-1163. DOI: 10.1038/s41409-019-0452-1.
- [38] Risitano AM, Schrezenmeier H. Alternative immunosuppression in patients failing immunosuppression with ATG who are not transplant candidates: Campath (Alemtuzumab) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (2): 186-190. DOI: 10.1038/bmt.2012.245.
- [39] Risitano AM, Selleri C, Serio B, et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148:791-796. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08027.x.
- [40] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119 (2):345-354. DOI: 10.1182/blood-2011-05-352328.

(收稿日期:2020-07-28)

(本文编辑:刘爽)