

# 41例肝炎相关再生障碍性贫血患者 临床特征与免疫抑制治疗疗效观察

杨文睿 井丽萍 周康 彭广新 李洋 叶蕾 李园  
李建平 樊慧慧 宋琳 赵馨 杨洋 张凤奎 张莉

**【摘要】** 目的 分析肝炎相关再生障碍性贫血(HAAA)临床特征,评价其免疫抑制治疗(IST)疗效及生存状况。方法 回顾性分析944例接受IST的重型/极重型AA(SAA/VSAA)患者,比较41例HAAA患者与年龄、造血衰竭程度相匹配的123例特发性AA(IAA)临床特征、血液学反应率、长期生存率及克隆性演变情况。结果 944例SAA/VSAA患者中HAAA 41例(4.34%),HAAA患者中VSAA所占比例明显高于IAA患者(65.9%对39.4%, $P=0.001$ )。HAAA与匹配的IAA比较,患者感染发生率差异无统计学意义,但感染控制所需时间明显延长[21(4~100)d对13(3~139)d, $P=0.048$ ]。HAAA患者 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$  T淋巴细胞绝对值及 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比值均明显低于IAA患者,而 $CD3^+CD8^+$  T淋巴细胞比例明显高于IAA患者,差异均有统计学意义。HAAA与IAA患者IST后3个月(34.1%对34.1%, $P=1.000$ )、6个月(56.1%对53.7%, $P=0.787$ )及12个月(73.2%对68.3%, $P=0.558$ )血液学反应率差异无统计学意义,两组患者预期5年总生存(OS)率、无事件生存(EFS)率比较差异均无统计学意义(OS率:90.0%对87.1%, $P=0.700$ ;EFS率:71.9%对62.4%, $P=0.450$ )。结论 HAAA少见,造血衰竭更为严重,感染相对难以控制,采用标准IST方案治疗可获得与IAA患者相当的疗效。

**【关键词】** 贫血,再生障碍性; 肝炎; 免疫抑制法; 治疗结果

**Hepatitis-associated aplastic anaemia: clinical characteristics and immunosuppressive therapy outcomes** Yang Wenrui, Jing Liping, Zhou Kang, Peng Guangxin, Li Yang, Ye Lei, Li Yuan, Li Jianping, Fan Huihui, Song Lin, Zhao Xin, Yang Yang, Zhang Fengkui, Zhang Li. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Zhang Li, Email: xyszhangli@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics and to evaluate immunosuppressive therapy (IST) response and survival in hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA). **Methods** We retrospectively analyzed clinical characteristics, IST response, long-term survival and clonal evolution in 41 HAAA patients, and compared those with age and bone marrow failure matched idiopathic aplastic anemia (IAA) patients. **Results** The prevalence of HAAA among cases of SAA was 4.34% (41/944). The proportion of VSAA in HAAA cases was significantly higher than IAA (65.9% vs 39.4%,  $P=0.001$ ). There was no significant difference in the prevalence of hemorrhage and infections between HAAA and IAA patients, but the duration of infection persistence in HAAA group was much longer than IAA group [21(4–100) d vs 13(3–139) d,  $P=0.048$ ]. The absolute counts of  $CD3^+$  T-cell,  $CD3^+CD4^+$  T-cell,  $CD3^+CD8^+$  T-cell and ratio of  $CD4^+$  T-cell/ $CD8^+$  T-cell in HAAA were significant lower than that in IAA patients. However, the percentage of  $CD3^+CD8^+$  T-cell in HAAA was significant higher than that in IAA ( $P<0.05$ ). The total response in HAAA and IAA patients treated with IST were 34.1% vs 34.1% ( $P=1.000$ ), 56.1% vs 53.7% ( $P=0.787$ ), and 73.2% vs 68.3% ( $P=0.558$ ) at 3, 6, 12 months after IST, respectively. There were no significant difference in 5-year overall survival and event-free survival between HAAA and IAA patients (90% vs 87.1%,  $P=0.700$ ; 71.9% vs 62.4%,  $P=0.450$ ). **Conclusion** HAAA was a rare distinct variant of aplastic anemia with more severe bone marrow failure and more severe imbalance of the T cell immune system than IAA. Treatment outcomes were comparable in patients with HAAA and IAA.

**【Key words】** Anemia, aplastic; Hepatitis; Immunosuppression; Treatment outcome

肝炎相关再生障碍性贫血(hepatitis associated aplastic anemia, HAAA)为获得性再生障碍性贫血(AA)的特殊类型之一,其外周血细胞减少、骨髓造血衰竭常在特发性急性黄疸型肝炎之后数月内突然发生<sup>[1]</sup>。HAAA占东方国家获得性AA的5%~10%,而在西方国家占2%~4%<sup>[2-3]</sup>。较之特发性AA(IAA),HAAA通常病程更短、疾病进展更快、伴发严重感染及出血更为多见。HAAA患者骨髓造血衰竭免疫发病机制更加明确,其治疗方法与IAA相同。因更为少见,故HAAA临床特征和预后报道也较少。欧洲骨髓移植登记处AA工作组<sup>[4]</sup>及日本Osugi等<sup>[5]</sup>的研究显示HAAA与IAA患者免疫抑制治疗(IST)血液学反应率均在70%左右。我国关于HAAA患者IST疗效的研究报道少见,已有的报道样本数少、治疗方法差异较大,难以形成客观结论。本研究中,我们回顾性分析41例HAAA患者资料,并与同期住院年龄和造血衰竭严重程度匹配的IAA患者进行比较,以了解其临床特征及疗效反应。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析2002年7月至2014年12月间连续于我中心住院接受IST治疗的初治重型/极重型AA(SAA/VSAA)患者944例。AA诊断参照1987年国际粒细胞减少和AA研究组诊断标准<sup>[6]</sup>,骨髓造血面积减低,外周血检查至少符合以下3项中2项:①HGB < 100 g/L;②PLT < 50×10<sup>9</sup>/L;③中性粒细胞绝对计数(ANC) < 1.5×10<sup>9</sup>/L。HAAA定义为与肝炎同时或在肝炎患病6个月内发生的AA,血清转氨酶水平升高至少达200 U/L以上,同时患者血清学检测肝炎病毒抗原和抗体均为阴性。AA严重程度按照Camitta标准进行分型<sup>[7-8]</sup>。40岁以下患者常规进行彗星试验和丝裂霉素试验以排除范可尼贫血。所有患者均行骨髓细胞染色体检查和外周血细胞流式细胞术嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)方法检测排除阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。感染定义为有明确感染灶或虽无明确感染灶伴有中性粒细胞缺乏及发热持续3 d以上。纳入研究的IST一线治疗患者均无HLA相合同胞供者或不适于接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗,且均无肝脏以外的其他重要脏器严重功能异常。

2. 病例匹配:对HAAA及IAA患者进行匹配,匹配方法为依据HAAA患者骨髓造血衰竭严重程度(SAA或VSAA)及年龄(±3岁)匹配IAA患者,按

HAAA:IAA=1:3的比例从903例IAA患者中分层筛选出123例作为对照组进行分析。

3. IST方案及疗效评价标准:IST方案为兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG,美国健赞公司产品)3.00~3.75 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,或猪抗人淋巴细胞球蛋白(pALG,武汉生物制品研究所产品)20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉输注,连用5 d;同时给予泼尼松1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>预防即刻不良反应和血清病反应,2周后泼尼松开始减量,3周停药。出现血清病反应者临时给予氢化可的松100 mg/d静脉滴注。患者在ATG/ALG输注结束后第1天开始口服环孢素A(CsA),起始以3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>分两次口服,1周后检测血药浓度,调整CsA剂量使全血谷浓度介于200~400 μg/L。CsA至少口服6个月,当达到最佳血液学反应且血液学参数稳定至少3个月后开始缓慢减量,每3个月约减量1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。CsA总疗程为2~3年。支持治疗:外周血ANC < 0.5×10<sup>9</sup>/L时,予G-CSF 300 μg/d皮下注射;HGB < 60 g/L、PLT < 10×10<sup>9</sup>/L时给予红细胞、血小板输注支持治疗。疗效评价参照文献<sup>[6,9]</sup>标准,部分血液学反应(PR)、非常好的部分血液学反应(GPR)和完全血液学反应(CR)均为获得血液学反应,无效定义为特定时间点疗效评估为无反应(NR)或患者死亡;若患者到达疗效评价时间点之前失访,定义失访疗效评价时间点的血液学反应为失访前最后一次可随访疗效。

4. 随访:纳入研究的164例患者均有随访资料,IST后第3、6、9、12个月进行全面复查,此后每年复查1次,包括外周血和骨髓细胞形态学及组织活检,CD55、CD59,染色体核型等评估血液学反应。随访截止时间为2015年9月30日,中位随访940(27~3 155)d;HAAA患者中位随访929(27~1 449)d,IAA患者中位随访1 081(34~3 155)d。总生存(OS)定义为从开始IST到患者死亡或随访终点的间期。无事件生存(EFS)定义为获得血液学至随访终点或出现事件的间期。事件包括死亡、溶血性PNH转化、疾病复发、HSCT、克隆性染色体改变、转化为骨髓增生异常综合征(MDS)或急性白血病及IST后12个月无治疗反应。疾病复发定义为患者达到完全治疗反应或最大疗效停用免疫抑制剂后,因血常规下降需再次行IST;若患者CsA减量过程中血常规轻度下降,而CsA加量后血常规可恢复之前水平不列为疾病复发。

5. 统计学处理:使用SPSS 22.0软件进行统计学分析,各组患者临床特征比较采用非参数秩和检

验, IST疗效比较采用卡方检验, OS及EFS比较应用Kaplan-Meier进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床特征: 944例AA患者中HAAA 41例(4.34%)、IAA 903例(95.66%), 其中VSAA患者占HAAA的65.9%(41例中27例), 明显高于在IAA中的构成比(39.4%, 903例中356例)( $P=0.001$ )。HAAA患者前期肝炎起病均未发现明显诱因, 临床表现为急性黄疸性肝炎, 最高ALT水平中位数为1 105(263~3 721)U/L、最高AST水平中位数为683(496~1 903)U/L。患者自最初肝炎起病至开始出现血细胞减少骨髓造血衰竭的中位时间为50(0~168)d, 诊断HAAA至IST的中位间隔时间为51(18~411)d(表1)。全部41例HAAA患者均进行了肝炎病毒相关检测, 患者血清肝炎病毒A、C、D、E抗体, 血清HBV表面抗原, e抗原与核心抗体均阴性。

2. HAAA和匹配IAA患者临床特征比较: 对41例HAAA患者及与之匹配的123例IAA患者进行临床特征对比分析, HAAA患者中位年龄为19(6~56)岁, 男28例, 女13例, 男女比为2.15:1; IAA患者中位年龄为23(4~62)岁, 男71例, 女52例, 男女比为1.37:1。HAAA患者中位ANC( $0.09 \times 10^9/L$ )及网织红细胞绝对值(ARC)( $3.0 \times 10^9/L$ )均明显低于IAA

患者的 $0.27 \times 10^9/L$ 和 $8.0 \times 10^9/L$ ( $P$ 值 $<0.001$ ,  $P$ 值=0.006); 两组患者年龄、性别、PLT、病史长短、感染发生率及IST前对G-CSF反应差异均无统计学意义(表1)。41例HAAA患者中24例于IST前并发感染, 治疗前感染发生率为58.54%。感染部位包括上呼吸道、肺、皮肤软组织、肛周、尿路及血液, 其中上呼吸道感染最为常见。24例感染患者中3例为革兰阴性菌感染, 12例为细菌及真菌混合感染, 9例未明确致病微生物。感染控制、体温恢复正常的中位时间为21(4~100)d, 明显长于IAA患者感染控制时间的13(3~139)d( $P=0.048$ )(表1)。

患者IST前血清细胞因子水平及外周血T淋巴细胞亚群分析结果显示, HAAA与IAA患者血清IL-1、IL-2、IL-4、IL-6及TNF水平相近, 差异均无统计学意义(表2)。HAAA患者 $CD3^+$ T细胞比例为65.8%(15.6%~98.6%), 明显低于IAA患者的78.6%(55.2%~92.7%)( $P=0.002$ );  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 以及 $CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞绝对值也均明显低于IAA患者; HAAA患者 $CD3^+CD4^+$ T淋巴细胞比例减低、 $CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞比例增高,  $CD4^+/CD8^+$ 细胞比值明显低于IAA患者, 差异均有统计学意义(表3)。根据骨髓造血衰竭严重程度对HAAA和IAA患者进行再分层, 在VSAA组中, HAAA患者 $CD3^+$ T细胞比例,  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ T淋巴细胞绝对值以及 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比值仍明显低于IAA

表1 肝炎相关性再生障碍性贫血(HAAA)与匹配的特发性再生障碍性贫血(IAA)患者临床特征

临床特征	HAAA(41例)	IAA(123例)	P值
性别(男/女, 例)	28/13	71/52	0.271
年龄[岁, M(范围)]	19(6~56)	23(4~62)	0.480
诊断至治疗间隔时间[d, M(范围)]	51(18~411)	55(19~1 470)	0.179
肝炎至发现AA时间[d, M(范围)]	50(0~168)	-	
ANC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	0.09	0.27	$<0.001$
ARC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	3.0	8.0	0.006
PLT[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	8(2~20)	8(1~53)	0.677
感染[例数(%)]	24(58.54)	80(65.04)	0.460
感染控制时间[d, M(范围)]	21(4~100)	13(3~139)	0.048
G-CSF反应(是/否, 例)	12/24	50/64	0.333

注: ARC: 网织红细胞绝对值; -: 无肝炎发生

表2 各组再生障碍性贫血(AA)患者血清细胞因子水平比较[M(范围)]

组别	例数	IL-1( $\mu g/L$ )	IL-2( $\mu g/L$ )	IL-4( $\mu g/L$ )	IL-6( $ng/L$ )	TNF( $\mu g/L$ )
HAAA	41	0.30(0.19~1.25)	2.88(0.86~5.23)	2.14(1.22~5.05)	125.4(58.4~326.7)	1.50(0.88~3.14)
IAA	123	0.32(0.07~1.04)	2.73(1.29~6.99)	2.07(0.29~4.91)	138.6(38.7~710.5)	1.55(0.30~4.03)
P值		0.713	0.823	0.547	0.271	0.382

注: HAAA: 肝炎相关性AA; IAA: 特发性AA

患者;而在SAA中,HAAA患者CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值与IAA患者比较差异无统计学意义(表4)。

3. IST疗效:41例HAAA患者中20例应用rATG、21例应用pALG治疗,IAA患者中41例应用rATG、82例应用pALG治疗,两组患者ATG/ALG构成比差异无统计学意义(P=0.076)。评估HAAA与IAA组患者IST后不同时间血液学反应及良好血液学反应,结果见表5,差异均无统计学意义(P值均<0.05)。根据骨髓造血衰竭严重程度对HAAA和IAA患者进行再分层,VSAA及SAA中HAAA与IAA患者IST后3、6及12个月血液学反应率差异均无统计学意义(表6)。

4. 克隆性演变及生存分析:164例患者中3例IAA患者分别于治疗后951、1 064及1 172 d转化为急性白血病,克隆性进展率为1.83%;1例IAA患者IST后799 d复发,行二次IST后再次达到完全治疗反应。HAAA患者中4例死亡,占9.8%;IAA患者中

表6 根据骨髓造血衰竭严重程度对各组再生障碍性贫血(AA)患者再分层免疫抑制治疗后血液学反应情况[例数(%)]

组别	例数	血液学反应		
		3个月	6个月	12个月
VSAA				
HAAA	27	5(18.5)	11(40.8)	17(63.0)
IAA	81	22(27.2)	36(44.4)	52(64.2)
SAA				
HAAA	14	9(64.3)	12(85.7)	12(85.7)
IAA	42	20(47.6)	30(71.4)	32(76.2)

注:VSAA:极重型AA;SAA:重型AA;HAAA:肝炎相关性AA;IAA:特发性AA

15例死亡,占12.2%;19例死亡患者中3例IAA患者因出血死亡,余16例均死于重症感染。HAAA患者预期5年OS、EFS率与IAA患者比较差异均无统计学意义(OS率:90%对87.1%,P=0.700;EFS率:71.9%对62.4%,P=0.450)。

表3 各组再生障碍性贫血(AA)患者淋巴细胞亚群特征[M(范围)]

组别	例数	细胞比例(%)			细胞绝对值(×10 <sup>9</sup> /L)			CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 细胞比值
		CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	
HAAA	41	65.8(15.6~98.6)	36.0(3.8~72.7)	58.0(22.9~90.7)	0.31(0.05~1.36)	0.07(0~0.80)	0.17(0.04~0.82)	0.60(0.04~3.12)
IAA	123	78.6(55.2~92.7)	55.6(11.6~86.5)	40.2(11.3~79.1)	1.04(0.04~5.89)	0.61(0.01~3.30)	0.41(0.03~2.84)	1.34(0.15~7.63)
P值		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:HAAA:肝炎相关性AA;IAA:特发性AA

表4 根据骨髓造血衰竭严重程度对各组再生障碍性贫血(AA)患者再分层淋巴细胞亚群特征[M(范围)]

组别	例数	细胞比例(%)			细胞绝对值(×10 <sup>9</sup> /L)			CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 细胞比值
		CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	
VSAA								
HAAA	27	61.7(15.6~98.6) <sup>a</sup>	30.6(3.8~72.7) <sup>a</sup>	59.6(23.3~90.1) <sup>a</sup>	0.23(0.06~1.10) <sup>a</sup>	0.06(0.02~0.80) <sup>a</sup>	0.14(0.04~0.82) <sup>a</sup>	0.51(0.04~3.12) <sup>a</sup>
IAA	81	78.3(55.2~92.1)	54.5(20.2~78.2)	39.7(18.2~73.2)	0.98(0.04~5.89)	0.58(0.01~3.30)	0.32(0.03~2.84)	1.33(0.31~4.32)
SAA								
HAAA	14	79.8(44.4~94.4)	40.8(11.3~79.1) <sup>a</sup>	42.6(22.9~90.7)	0.52(0.05~1.36) <sup>a</sup>	0.25(0~0.78) <sup>a</sup>	0.21(0.04~0.56) <sup>a</sup>	1.19(0.05~3.04)
IAA	42	80.4(58.3~92.7)	56.5(11.6~86.5)	40.8(11.3~79.1)	1.17(0.26~2.88)	0.65(0.03~1.59)	0.45(0.10~1.21)	1.41(0.15~7.63)

注:VSAA:极重型AA;SAA:重型AA;HAAA:肝炎相关性AA;IAA:特发性AA;与IAA组比较,<sup>a</sup>P<0.05

表5 免疫抑制治疗后不同时间点血液学反应情况[例数(%)]

组别	例数	血液学反应			良好血液学反应		
		3个月	6个月	12个月	3个月	6个月	12个月
HAAA	41	14(34.1)	23(56.1)	30(73.2)	9(22.0)	13(31.7)	19(46.3)
IAA	123	42(34.1)	66(53.7)	84(68.3)	15(12.2)	36(29.3)	64(52.0)
P值		1.000	0.787	0.558	0.127	0.768	0.529

注:HAAA:肝炎相关性AA;IAA:特发性AA

## 讨 论

HAAA 由 Lorenz 和 Quaiser 于 1955 年首次报道<sup>[10]</sup>,以血清学阴性急性黄疸性肝炎发病后发生急性重型骨髓造血衰竭为特征,临床非常少见,文献报告 HAAA 分别占欧美和东方国家获得性 AA 的 2%~5%和 4%~10%<sup>[1-3,11-12]</sup>,以青少年和青年男性多见,而与前期急性肝炎的严重程度并无相关。本研究我们回顾性分析连续收治的 944 例 SAA/VSAA 患者,HAAA 患者男女比为 2.15:1,中位发病年龄 19 岁,与上述文献报道结果相似,并且我们近千例的大样本研究结果显示 HAAA 占的 4.34%,较西方国家并未有更高的构成比。

鉴于 HAAA 患者年龄相对较小、VSAA 构成比更高,为更客观揭示其临床特征及 IST 疗效反应,我们采用了按患者年龄及造血衰竭严重程度分型与 IAA 患者匹配的研究方法。结果显示,HAAA 患者性别、年龄、诊断至 IST 间隔时间与匹配的 IAA 患者比较差异均无统计学意义;HAAA 患者 IST 前感染发生率与 IAA 患者虽无差异,但控制感染所需时间则明显长于后者( $P=0.048$ )。这可能与 HAAA 造血衰竭发生前肝功能明显损伤尚未完全复原以及前期肝炎采用糖皮质激素治疗有关,提示在相同程度的造血衰竭,HAAA 患者感染的预防与治疗应更加积极。以上临床特征及实验室特征与文献<sup>[2]</sup>报道 HAAA 发病率、疾病严重程度及感染的发生大致相同,但该研究并未对 HAAA 患者 IST 疗效进行进一步评价。

HAAA 骨髓造血衰竭的发生与前期急性肝炎时间上的密切关联提示二者病因相同、发病机制相似。尽管病因仍未明,迄今已知的肝炎病毒血清学和病毒学参数在绝大多数患者均呈阴性<sup>[13]</sup>,然而,患者淋巴细胞亚群及细胞因子水平异常以及对 IST 良好的治疗反应明确提示 HAAA 骨髓造血衰竭由 T 细胞免疫异常所致,细胞毒性 T 淋巴细胞激活、CD4<sup>+</sup>调节性 T 细胞减少及功能异常、CD8<sup>+</sup> Kupffer 细胞功能异常等可能与 HAAA 发生、发展有关<sup>[11,14-17]</sup>。我们的结果显示,较之 IAA 患者,HAAA 患者淋巴细胞亚群稳态失衡更为明显,其 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例及绝对值均明显减低、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞绝对值减低而比例增高,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值更为低下,与文献<sup>[1]</sup>中 10 例 HAAA 患者免疫特征相似,提示 HAAA 异常免疫较 IAA 更为活跃,在 VSAA 患者中表现尤为突出。

欧洲骨髓移植登记处 AA 工作组多中心研究结果显示,HAAA 患者无论接受 HSCT 还是 IST,其血液学反应、急慢性移植物抗宿主病的发生和生存预后与 IAA 差异无统计学意义,75 例 HAAA 和同期 1 485 例 IAA 患者 IST 后 10 年 OS 率分别为 69%和 59%( $P=0.5$ )<sup>[4]</sup>。Osugi 等<sup>[5]</sup>报道 44 例日本儿童 HAAA 患者 IST 后 6 个月血液学反应率达 70.5%,OS 率为 88.3%,与同期 IAA 患者疗效结果差异亦无统计学意义。本研究中,HAAA 与 IAA 患者一线接受标准联合 IST 同样获得相似的血液学反应和生存率,疗效结果与上述报道相似,而与 Wang 等<sup>[18]</sup>报道的 HAAA 患者 2 年 OS 率仅为 16.6%的结果明显不同,后者 36 例中仅 15 例接受标准联合 IST 方案,21 例进行 CsA 联合雄激素或单纯支持治疗。Locasciulli 等<sup>[4]</sup>结果显示 HAAA 年龄 $\geq 20$ 岁( $RR=1.68$ )和诊断至 IST 间期超过 26 d( $RR=1.2$ )明显影响患者生存。此外,我们认为 HAAA 患者与 IAA 治疗一样,及时行标准 IST 有望减低患者病死率及提高 IST 疗效。

总之,HAAA 少见,较之 IAA 其异常免疫更为活跃,骨髓造血衰竭更为严重,感染控制也更为棘手;采用 IST 其血液学反应率与 OS 率与 IAA 患者比较并无不同;加强支持治疗,积极预防与控制感染,采用标准联合 IST 方案治疗对患者获得疗效反应和生存非常重要。

## 参 考 文 献

- [1] Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 1997, 336(15):1059-1064. doi: 10.1056/NEJM199704103361504.
- [2] 涂梅峰, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 肝炎相关再生障碍性贫血的临床特征 [J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(4):239-242.
- [3] Rauff B, Idrees M, Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review [J]. Virol J, 2011, 8:87. doi: 10.1186/1743-422X-8-87.
- [4] Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party [J]. Br J Haematol, 2010, 149(6):890-895. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08194.x.
- [5] Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia [J]. Haematologica, 2007, 92(12):1687-1690. doi: 10.3324/haematol.11359.
- [6] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. Blood, 1987, 70(6):1718-1721.

[7] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality[J]. Blood, 1976, 48(1):63-70.

[8] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party[J]. Br J Haematol, 1988, 70(2):177-182.

[9] 张莉, 杨文睿, 叶蕾, 等. 重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 181-185. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.002.

[10] LORENZ E, QUAISER K. [Panmyelopathy following epidemic hepatitis][J]. Wien Med Wochenschr, 1955, 105(1):19-22.

[11] Cengiz C, Turhan N, Yolcu OF, et al. Hepatitis associated with aplastic anemia: do CD8(+) kupffer cells have a role in the pathogenesis? [J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(9):2438-2443. doi: 10.1007/s10620-006-9280-4.

[12] Gupta A, Bansal D, Marwaha RK, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia: successful outcome following immunosuppressive therapy[J]. Indian J Gastroenterol, 2005, 24(4):175-176.

[13] Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ, et al. Aplastic anemia and viral hepatitis. Non-A, Non-B, Non-C? [J]. JAMA, 1992, 267(15):2051-2054.

[14] Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, et al. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia—a syndrome associated with abnormal immunological function [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(5):436-443. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04060.x.

[15] Ikawa Y, Nishimura R, Kuroda R, et al. Expansion of a liver-infiltrating cytotoxic T-lymphocyte clone in concert with the development of hepatitis-associated aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2013, 161(4):599-602. doi: 10.1111/bjh.12259.

[16] Ikeda T, Morimoto A, Nakamura S, et al. A marked decrease in CD4-positive lymphocytes at the onset of hepatitis in a patient with hepatitis-associated aplastic anemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(5):375-377. doi: 10.1097/MPH.0b013e31822bf699.

[17] Shi J, Ge M, Lu S, et al. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2012, 120(8):1624-1632. doi: 10.1182/blood-2011-11-390708.

[18] Wang H, Tu M, Fu R, et al. The clinical and immune characteristics of patients with hepatitis-associated aplastic anemia in China [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e98142. doi: 10.1371/journal.pone.0098142.

(收稿日期:2015-12-15)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥漫性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转移酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		