

# 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

李建平 彭广新 叶蕾 李洋 杨文睿 李园 樊慧慧 赵馨 周康 井丽萍  
张莉 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),实验血液学国家重点实验室,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:zhfzxueqike@outlook.com

**【摘要】** 目的 分析难治/复发重型再生障碍性贫血(SAA)患者二次免疫抑制治疗(IST)的疗效和安全性。方法 回顾性分析 23 例 IST 难治或复发 SAA 患者应用二次 IST[包括抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)+环孢素 A 或大剂量环磷酰胺(HD-CTX)方案]的临床资料及疗效。结果 共 23 例患者纳入研究,男 11 例,女 12 例,进行二次 IST 时的年龄为 21(11~62)岁。难治 SAA 共 10 例,两次 IST 间隔时间为 7(6~12)月。复发 SAA 患者 13 例,初次 IST 至复发时间为 36(9~50)个月,复发至二次 IST 时间为 1(0.5~24)个月,两次 IST 间隔时间为 39(14~51)个月。6 个月总体血液学反应率为 69.5%(16/23);二次 IST 开始 1 周内早期死亡 2 例,均为两次 IST 应用相同剂型 ATG/ALG 患者。分组疗效:难治 SAA 60%(6/10),复发 SAA 77%(10/13);二次 IST 药物选择 ATG/ALG 组 64%(7/11),HD-CTX 组 75%(9/12)。获得血液学反应的患者中 2 例患者再次复发,均为复发组患者,第三次应用 IST 后再次获得治疗反应。结论 二次 IST 是难治与复发 SAA 患者安全有效的治疗手段;应用相同剂型 ATG/ALG 进行二次 IST 时应注意早期血清病反应,更换 ATG/ALG 剂型或换用其他 IST 方案可减少相关风险;二次复发患者应用第三次 IST 仍有机会获得治疗反应。

**【关键词】** 重型再生障碍性贫血; 难治; 复发; 免疫抑制治疗; 挽救治疗

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.008

## Retreatment with immunosuppression for 23 patients with refractory or relapsed severe aplastic anemia

Li Jianping, Peng Guangxin, Ye Lei, Li Yang, Yang Wenrui, Li Yuan, Fan Huihui, Zhao Xin, Zhou Kang, Jing Liping, Zhang Li, Zhang Fengkui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, 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:zhfzxueqike@outlook.com

**【Abstract】 Objective** This study aims to evaluate the efficacy and safety of secondary immunosuppressive therapy (IST) in refractory or relapsed severe aplastic anemia. **Methods** The hematologic response and safety of 23 patients with refractory or relapsed SAA treated with secondary IST (including ATG/ALG + cyclosporine or HD-CTX) in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** A total of 23 patients were involved, including 11 males and 12 females, with a median age of 21 (11 - 62) years. In the refractory group, the interval of IST was 7 (6 - 12) months. In the relapsed group, on the other hand, the interval between two courses of IST was 39 (14 - 51) months. At 6 months after IST, the overall response rate was 69.5% (16/23); 60% (6/10) of the refractory group vs 77% (10/13) of the relapsed group; 64% (7/11) of the ATG/ALG group vs 75% (9/12) of the HD-CTX group. Among the patients who got the hematologic response, two patients relapsed again, all of them from the relapse group. After the third IST, they got the response again. **Conclusion** The second IST is safe and effective for refractory and relapsed SAA patients; the early serologic reaction should be paid attention to when using the same ATG/ALG, and the risk can be reduced by changing the type of ATG/ALG or other IST programs. The third IST

can still obtain the treatment response for the second relapse patients.

**【Key words】** Severe aplastic anemia; Refractory; Relapse; Immunosuppressive therapy; Salvage therapy

**Fund program:** National Science and Technology Major Project (2017ZX09304)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.008

以抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A(CsA)组成的标准免疫抑制治疗(IST)可使60%~70%的初治重型再生障碍性贫血(SAA)患者获得血液学反应。然而,仍有30%~40%的患者对初次IST无血液学反应,并且10%~30%获得血液学反应的患者复发<sup>[1]</sup>。关于难治/复发SAA患者接受二次IST的报道较少,国内仅有个例报告<sup>[2]</sup>。本研究中,我们纳入2003年至2017年于我中心进行二次IST的23例SAA患者,分析其临床特征、IST的耐受性和疗效,以期对难治/复发SAA患者进行二次IST的可行性提供参考。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析2003—2017年连续的于中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心进行二次IST的23例难治/复发SAA患者(难治10例,复发13例)。难治SAA定义:1个疗程标准IST后6个月血液学疗效评价仍为无血液学反应(NR)。复发SAA定义:标准IST后获得部分血液学反应(PR)或完全血液学反应(CR),持续至少3个月后再次出现输血依赖或再达SAA标准。AA诊断依据1987年国际粒细胞减少和AA诊断标准<sup>[3]</sup>,外周血检查至少符合以下3项中2项:HGB<100 g/L、PLT<50×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞绝对计数(ANC)<1.5×10<sup>9</sup>/L。AA严重程度分型参照Camitta标准<sup>[4]</sup>,所有患者均行染色体检查、外周血流式细胞术CD55、CD59或嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)检测排除低增生性骨髓增生异常综合征(MDS)及阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。所有患者均无重要脏器功能严重异常。

2. IST方案:兔ATG(R-ATG)3.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>或猪ALG(P-ALG)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。出现血清病反应者给予糖皮质激素加量治疗。大剂量环磷酰胺(HD-CTX):CTX 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,连用4 d;HD-CTX用药前调至用药后1周停用CsA。所有患者疾病诊断明确后即开始CsA口服,以3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>分两次口服起始,1周后检测血药浓度,调整CsA剂

量维持全血谷浓度200~400 μg/L。当达到最佳血液学反应并血液学参数稳定至少3个月, CsA开始缓慢减量,每3个月减量1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。口服CsA治疗共2~3年。

3. 支持治疗:ANC<0.5×10<sup>9</sup>/L时予G-CSF 300 μg/d皮下注射,HGB<70 g/L、PLT<10×10<sup>9</sup>/L时分别给予红细胞、血小板输注支持治疗。

4. 随访及疗效判定:随访截止日期为2018年9月30日,中位随访45(1~170)个月。所有患者分别于IST后3、6、9、12个月进行随访,此后每年随访1次,观察包括外周血和骨髓细胞形态学及组织活检、PNH克隆、脏器功能、免疫指标等以评估血液学反应和不良反应。治疗后3个月内死亡定义为早期死亡,纳入治疗相关不良反应及疗效评价分析。疗效判定采用Camitta标准<sup>[4]</sup>。脱离红细胞和血小板输注,HGB≥100 g/L、ANC≥1.5×10<sup>9</sup>/L且PLT≥100×10<sup>9</sup>/L判定为CR;脱离红细胞和血小板输注,ANC>0.5×10<sup>9</sup>/L,实验室检查不再符合SAA标准而未达CR标准者判定为PR;未达PR标准者为NR。总生存时间定义为二次IST至患者死亡或随访终点的时间。

5. 统计学处理:使用SPSS 19.0软件进行统计学分析,生存分析采用Kaplan-Meier分析,不同组间6个月血液学反应率的单因素分析采用卡方检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:见表1。23例接受二次IST的患者中,男11例,女12例,治疗时中位年龄为21(11~62)岁。10例难治性SAA患者,中位年龄18.5(12~60)岁,两次IST中位间隔时间为7(6~12)个月,二次IST方案:ATG/ALG 3例,HD-CTX 7例。13例为复发SAA,中位年龄25(11~62)岁,初次IST至复发中位时间为36(9~50)个月,复发至二次IST中位时间为1(0.5~24)个月,两次IST中位间隔时间为39(14~51)个月,二次IST方案:ATG/ALG 8例,HD-CTX 5例,23例患者中5例两次IST为相同剂型ATG/ALG;12例二次IST应用HD-CTX。2例患者

二次IST前伴有PNH克隆,无溶血临床表现和生化学证据,均为复发病例。23例患者染色体核型均为正常核型。

2. 早期死亡:2例(例15、例22)患者早期死亡,均为复发病例,且两次IST均使用相同剂型ATG/ALG,二次IST后出现严重血清病反应和高热症状,分别于开始治疗第5天、第7天死于心跳骤停和急性肾功能衰竭,早期死亡率8.7%(2/23),占使用相同ATG/ALG剂型患者40%(2/5)。

3. 血液学反应:二次IST后6个月共有16例患者获得血液学反应,CR 4例,PR 12例,总体有效率69.5%。此后随访中,获得PR的患者中6例患者分别在IST后9~24个月逐渐达CR,另有1例6个月评价为NR患者于二次IST后24个月获得血液学反应,36个月达CR;累计最佳血液学反应率为73.9%(CR 13例,PR 4例)。除外2例患者早期死亡,另

4例患者为NR,1例(例2)于二次IST后4个月死于感染,1例(例8)持续输血依赖,2例(例1、例6)二次IST后3个月时疗效评价为NR,后失访(表1)。

二次IST中,11例患者接受ATG/ALG治疗,其中7例在二次IST后6个月获得血液学反应;12例接受HD-CTX治疗,9例6个月获得血液学反应,1例(例18)24个月获得血液学反应,36个月达CR。

10例难治SAA患者共6例获得血液学反应,其中1例为R-ATG治疗,5例为HD-CTX治疗。在6个月时均为PR,其中4例在9~24个月中逐渐恢复至CR;最佳血液学反应为CR 4例,PR 2例。13例复发SAA患者二次IST后6个月共10例获得血液学反应,1例(例18)于治疗后24个月获得血液学反应,36个月达CR。

4. 不良反应:11例二次IST应用ATG/ALG患者中,2例(例15、例22)应用与初次IST相同剂型

表1 23例接受二次免疫抑制治疗(IST)难治/复发重型再生障碍性贫血临床特征及转归

例号	性别	年龄(岁)	初次IST方案	难治/复发	复发时间(月)	两次IST间隔时间(月)	二次IST方案	二次IST疗效			随访时间(月)	转归
								6个月血液学反应	最佳血液学反应	复发		
1	男	18	R-ATG	难治	-	6	HD-CTX	-	NR	否	3	失访
2	女	15	R-ATG	难治	-	8	R-ATG	-	NR	否	4	死亡
3	女	18	R-ATG	难治	-	6	HD-CTX	PR	CR	否	132	持续CR
4	女	12	R-ATG	难治	-	9	R-ATG	PR	CR	否	140	持续CR
5	男	19	R-ATG	难治	-	6	HD-CTX	PR	CR	否	132	持续CR
6	男	19	R-ATG	难治	-	6	HD-CTX	-	NR	否	3	失访
7	女	13	R-ATG	难治	-	6	HD-CTX	PR	CR	否	168	持续CR
8	女	60	P-ALG	难治	-	12	R-ATG	NR	NR	否	60	输血依赖
9	男	22	P-ALG	难治	-	9	HD-CTX	PR	CR	否	32	持续CR
10	男	21	P-ALG	难治	-	12	HD-CTX	PR	PR	否	19	PR,持续恢复
11	男	25	HD-CTX	复发	39	40	P-ALG	PR	CR	57个月复发	68	三次IST后CR
12	男	15	HD-CTX	复发	39	39	HD-CTX	PR	CR	否	84	持续CR
13	女	25	R-ATG	复发	48	50	P-ALG	PR	CR	42个月复发	65	三次IST后CR
14	男	28	R-ATG	复发	50	51	P-ALG	CR	CR	否	18	持续CR
15	女	15	R-ATG	复发	24	48	R-ATG	-	-	否	-	早期死亡
16	女	28	R-ATG	复发	48	48	R-ATG	CR	CR	否	72	持续CR
17	男	15	R-ATG	复发	13	14	P-ALG	PR	PR	否	42	PR
18	男	25	R-ATG	复发	9	18	HD-CTX	NR	CR	否	170	CR伴PNH
19	女	29	P-ALG	复发	24	25	HD-CTX	PR	PR	否	29	PR
20	女	62	P-ALG	复发	39	39	HD-CTX	CR	CR	否	45	CR
21	女	39	P-ALG	复发	27	27	R-ATG	CR	CR	否	53	持续CR
22	女	47	P-ALG	复发	36	37	P-ALG	-	-	否	-	早期死亡
23	男	11	P-ALG	复发	15	15	HD-CTX	PR	PR	否	17	PR

注:R-ATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;P-ALG:猪抗人淋巴细胞球蛋白;HD-CTX:大剂量环磷酰胺;CR:完全血液学反应;PR:部分血液学反应;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;-:不适用

ATG/ALG患者于治疗开始1周内出现严重血清病反应,最终分别死于心跳骤停和急性肾功能衰竭;余9例患者中,5例患者无明显血清病反应,4例出现轻度血清病反应,应用糖皮质激素治疗后好转。12例二次IST应用HD-CTX患者均于治疗后1周左右表现脱发,3个月后逐步缓解,无一例发生肝肾功能损害和(或)出血性膀胱炎;患者中性粒细胞缺乏持续1~2个月,1例(例9)出现血流感染,积极抗感染治疗后好转。

5. 复发与克隆性转化:二次IST获得血液学反应的17例患者中2例(例11、例13)分别于治疗后42、57个月再次复发,均为首次IST获得血液学反应后复发者;第二次复发后第三次应用IST后均再次获得血液学反应。难治组获得血液学反应的患者无复发。随访期间,1例(例18)持续CR患者于二次IST后24个月出现PNH克隆,LDH正常,无溶血表现。进行二次IST前伴有PNH克隆的2例复发患者在治疗后1例(例22)早期死亡,另1例(例16)PNH克隆为1%~2%,无溶血证据,外周血细胞参数正常;另有1例(例9)难治SAA患者在二次IST后3个月新出现PNH克隆(5.9%),至9个月复查时消失,至随访终点未再出现。18例随访17~170个月无一例发生克隆性染色体异常及MDS/急性髓系白血病(AML)转化。

6. 转归:中位随访45(0.2~170)个月,2例早期死亡,1例IST后4个月感染死亡。17例获得血液学反应的患者末次随访均活存,5年累积生存率为(86.5±7.3)%。

## 讨 论

SAA经IST获得血液学反应已然表明引起造血衰竭的病理基础为异常免疫;其疾病复发常与CsA减量过快或停药过早有关,文献报告二次IST后再度获得血液学反应的机会仍约60%<sup>[5-6]</sup>。Gupta等<sup>[7]</sup>关于第三次ATG治疗SAA的研究显示二次复发患者可再次获得血液学反应。我们的研究中13例复发SAA患者进行二次IST,2例早期死亡,10例6个月获得血液学反应,1例24个月获得血液学反应,36个月达CR;其中2例二次IST获得血液学反应后再复发,应用第三次IST亦获血液学反应,与文献<sup>[7]</sup>报告一致。

Marsh及Kulasekararaj<sup>[8]</sup>认为难治性SAA IST失败的原因包括:①非免疫因素导致的骨髓衰竭;②造血干细胞贮备耗竭;③IST强度不足,不能有效

抑制机体异常免疫。研究显示网织红细胞和中性粒细胞更低的SAA患者IST疗效更差,提示造血衰竭越重的患者IST疗效越低,难治性SAA可能更多缘于造血干细胞贮备耗竭<sup>[9]</sup>。Scheinberg等<sup>[10]</sup>研究显示,难治性SAA的患者二次IST有效率仅为30%。日本儿童AA协作组对初次IST无效的儿童SAA患者进行造血干细胞移植(HSCT)或二次IST的前瞻性研究显示,HSCT组5年无事件生存率明显优于二次IST组(89.3%对9.5%)<sup>[11]</sup>。这些研究显示难治性SAA进行二次IST疗效较低,应用HSCT更为合理。研究显示SAA患者一线应用ATG+CsA±西罗莫司/霉酚酸酯,IST疗效并未提高,提示更强的免疫抑制剂或许并不能带来更高的疗效<sup>[12-13]</sup>。在充分IST状况下,SAA难治主要是由于残存造血细胞过少所致。但是,多数研究显示首次IST无效的难治性SAA患者进行二次IST 30%~60%可获得血液学反应,这表明至少部分SAA患者再次IST可获得血液学反应,首次IST无效并非完全为残存造血过少所致<sup>[5-6,10-11]</sup>。

在我们的研究中,10例难治性SAA患者,中位间隔7(4~12)个月进行二次IST,6例获得治疗反应,其中1例为ATG/ALG治疗,5例为HD-CTX治疗。Brodsky的研究<sup>[14]</sup>显示,HD-CTX可以用于难治与复发SAA患者的挽救治疗,总体血液学反应率为53%(9/17)。我们中心关于HD-CTX(48例)和R-ATG(73例)治疗SAA的研究显示,6个月血液学反应率分别为64.6%和72.6%( $P>0.05$ ),5年总生存率分别为81.2%和80.7%( $P>0.05$ );早期死亡率分别为4.2%和8.2%( $P=0.312$ ),中性粒细胞 $>0.5\times 10^9/L$ 的时间为30 d和12 d( $P=0.015$ )<sup>[15]</sup>。在本研究中,二次IST药物选择HD-CTX与ATG/ALG患者血液学反应率为75%(9/12)和64%(7/11),提示HD-CTX与ATG/ALG疗效相当。

值得注意的是,本研究中2例患者早期死亡,分别为二次IST开始后的第5天和第7天,死亡原因为心跳骤停和急性肾功能衰竭;这2例患者均为两次IST使用相同剂型ATG/ALG,早期出现严重血清病反应。Tichelli等<sup>[16]</sup>研究显示,第1个疗程与重复疗程马ATG/ALG治疗期间急性并发症的发生率分别为26%及30%,其血清病反应发生率分别为63%及57%( $P>0.05$ ),但后者血清病反应中位出现时间(6 d)明显早于前者(13 d)( $P=0.008$ )。Gupta等<sup>[7]</sup>也报道2例患者因严重不良反应而停用ATG/ALG。日本儿童AA协作组的研究中也有3例患者

在重复应用马 ALG 过程中出现严重过敏反应而不能完成治疗<sup>[11]</sup>。这些研究提示应用 ATG/ALG 治疗时应注意早期血清病反应及严重过敏反应的危害,尤其是应用相同剂型 ATG/ALG 时;更换 ATG/ALG 剂型或换用其他 IST 方案可减少相关风险。由于 HD-CTX 治疗不会出现血清病反应,HD-CTX 可能更适合于 SAA 的二次 IST 选择,但其中性粒细胞恢复较慢。

本研究显示,二次 IST 仍是难治与复发 SAA 患者安全有效的治疗手段;应用相同剂型 ATG/ALG 进行二次 IST 应注意早期血清病反应及严重过敏反应,更换 ATG/ALG 剂型或换用其他 IST 方案可减少相关风险;二次复发患者应用第三次 IST 仍有机会获得血液学反应。HD-CTX 完全避免血清病反应,具有更强免疫抑制,可使部分难治性 SAA 患者获得更好血液学反应。本研究为单中心回顾性研究,且样本量较低,适合的二次 IST 方案仍须进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. *Blood*, 2006, 108(8):2509-2519. DOI: 10.1182/blood-2006-03-010777.
- [2] 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.
- [3] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. *Blood*, 1987, 70(6):1718-1721.
- [4] 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.
- [5] Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(6):622-627. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06098.x.
- [6] 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.
- [7] Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, et al. A third course of antithymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders[J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(1):110-117. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05406.x.
- [8] Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options?[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:87-94. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.87.
- [9] 杨文睿,武志洁,赵馨,等.骨髓残存造血评估指标:重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗疗效的重要预后因素[J].*中华血液学杂志*, 2014, 35(12):1095-1099. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.010.
- [10] Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(6):622-627. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06098.x.
- [11] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as secondline treatment for children with severe and very severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2008, 111(3):1054-1059. DOI: 10.1182/blood-2007-08-099168.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 1998, 100(2): 393-400. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00578.x.

(收稿日期:2020-05-13)

(本文编辑:刘爽)