

猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白在替代供者移植治疗重型再生障碍性贫血患者中的疗效及安全性

陈欣 魏嘉璘 黄勇 姜尔烈 马巧玲 翟卫华 何祎 张荣莉
杨栋林 姚剑峰 张桂新 冯四洲 韩明哲

【摘要】 目的 比较预处理方案含猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白(pALG)或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rATG)替代供者异基因造血干细胞移植(AD allo-HSCT)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)患者的疗效及安全性。方法 回顾性分析2006年1月至2016年11月46例接受AD allo-HSCT SAA患者的临床资料,按预处理方案包含rATG或pALG分为两组,比较两组植入率、移植相关并发症发生率及转归。结果 rATG组30例患者均获得粒细胞植入,27例患者获得血小板植入。pALG组16例患者粒细胞及血小板均植入。两组患者在移植后急性移植物抗宿主病(aGVHD)($P=0.475$)、Ⅲ~Ⅳ度aGVHD($P=0.876$)、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)($P=0.309$)、广泛型cGVHD($P=0.687$)、移植物排斥(GR)($P=0.928$)、血流感染($P=0.443$)、侵袭性真菌病($P=0.829$)、巨细胞病毒血症($P=0.095$)发生率方面差异均无统计学意义。rATG组中位随访14(2~102)个月,预期5年总生存率为(75.1±8.2)%;pALG组中位随访23(4~63)个月,预期5年总生存率为(53.6±13.3)%,差异无统计学意义($P=0.190$)。结论 SAA患者行AD allo-HSCT,预处理方案应用pALG可取得与rATG相近疗效,且并不增加GVHD、GR及感染等移植后并发症的发生率。

【关键词】 贫血,再生障碍性,重型; 造血干细胞移植; 替代供者; 猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白

基金项目:中华医学会临床医学科研专项(16010130629);医科院医学与健康科技创新工程(2016-12M-1-017)

Clinical efficacy and safety of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin in alternative donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for severe aplastic anemia Chen Xin, Wei Jialin, Huang Yong, Jiang Erlie, Ma Qiaoling, Zhai Weihua, He Yi, Zhang Rongli, Yang Donglin, Yao Jianfeng, Zhang Guixin, Feng Sizhou, Han Mingzhe. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, 300020 Tianjin, China

Corresponding author: Feng Sizhou, Email: sizhoufeng@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To compare efficacy and safety of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin (pALG) and rabbit antithymocyte immunoglobulin (rATG) as a part of alternative donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AD allo-HSCT) for severe aplastic anemia (SAA). **Methods** The clinical data of 46 SAA patients received AD allo-HSCT from January 2006 to November 2016 were retrospectively analyzed. The cohort of patients were divided into two groups based on rATG or pALG as a part of conditioning regimen to compare implantation rate, transplantation related complications and outcome. **Results** In rATG group 30 patients achieved ANC reconstitution, 27 patients achieved PLT reconstitution. In pALG group all 16 patients achieved ANC and PLT reconstitutions. There were no significant differences between the two groups in terms of acute graft-versus-host disease (aGVHD) ($P=0.475$), III-IV grade aGVHD ($P=0.876$), chronic GVHD (cGVHD) ($P=0.309$), extensive cGVHD ($P=0.687$), graft rejection (GR) ($P=0.928$), bloodstream infection ($P=0.443$), invasive fungal disease

($P=0.829$), cytomegalovirus viremia ($P=0.095$) respectively. Prospective 5-year overall survival (OS) in rATG and pALG groups were (75.1±8.2)% and (53.6±13.3)% with median follow-up of 14(2-102) and 23(4-63) months, respectively ($P=0.190$). **Conclusion** As a part of conditioning regimen, pALG could achieve similar efficacy as rATG, without increasing the incidences of transplantation complications such as GVHD, GR and infection, in the setting of AD allo-HSCT for SAA patients.

【Key words】 Anemia, aplastic, severe; Hematopoietic stem cell transplantation; Donor, alternative; Porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin

Fund program: The Special Fund of Clinical Research of the Chinese Medical Association (16010130629); CAMS Initiative for Innovative Medicine (2016-12M-1-017)

重型再生障碍性贫血(SAA)是严重危及患者生命的骨髓衰竭性疾病,其主要治疗手段为免疫抑制治疗(IST)及异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白(ATG/ALG)在IST及allo-HSCT中均占有重要地位。猪源ALG(pALG)联合环孢素A(CsA)治疗SAA的疗效已得到肯定,可替代兔源ATG(rATG)进行IST^[1-2]。但目前pALG应用于allo-HSCT,尤其是在替代供者(无关供者、脐带血、单倍体相合供者)异基因造血干细胞移植(AD allo-HSCT)治疗SAA患者中疗效的研究甚少。因此,我们比较了应用pALG与rATG作为预处理方案进行AD allo-HSCT治疗SAA患者疗效的差异,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2006年1月至2016年11月中国医学科学院血液病医院造血干细胞移植中心进行AD allo-HSCT的46例SAA患者临床资料,为连续性资料,按预处理方案含rATG或pALG分为两组。其中rATG组患者30例,均无既往rATG/pALG应用史,pALG组患者16例,6例患者有rATG治疗无效史($P=0.001$),两组移植前其余临床特征差异无统计学意义(表1)。

2. 供者来源及移植情况:两组患者均接受以环

磷酰胺(Cy)+rATG/pALG+氟达拉滨(Flu)为基础预处理方案: Cy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -4~-2 d; rATG(美国Genzyme公司产品) 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9~-5 d或pALG(武汉生物制品研究所产品) 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9~-5 d, Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹, -9~-5 d; 11例患者(rATG组5例, pALG组6例)联合白消安(Bu) 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9~-8 d。两组患者供者来源、移植方式、移植物抗宿主病(GVHD)预防方案及移植物输注量见表2,供受者特征及移植情况差异无统计学意义。按我科常规方案采集供者骨髓,动员和采集供者外周血造血干细胞^[3]。

3. 支持治疗:所有移植均在百级层流病房进行,移植前予复方磺胺甲恶唑1.0 g每日2次连用7 d预防卡氏肺孢菌肺部感染,予更昔洛韦10 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注7 d预防巨细胞病毒(CMV)感染;对于移植前无真菌感染患者,移植后给予氟康唑预防真菌感染。

4. 疗效评定:移植后ANC连续3 d > 0.5×10⁹/L时的首日为粒细胞植入时间,脱离血小板输注的情况下PLT > 20×10⁹/L连续7 d的首日为血小板植入时间。以DNA可变数目串联重复序列(VNTR)、短串联重复序列(STR)、性染色体荧光原位杂交、ABO血型检测等判定植入情况。

5. 随访:随访截至2016年12月30日,30例

表1 预处理方案含rATG与含pALG重型再生障碍性贫血(SAA)患者替代供者异基因造血干细胞移植前临床特征比较

组别	例数	性别 (例,男/女)	年龄[岁, M(范围)]	儿童 [例(%)]	诊断至移植时间 [d, M(范围)]	疾病亚型[例(%)]			VSAA [例(%)]	移植前感染[例(%)]		
						SAA-I	SAA-II	HAAA		血流感染	其他严重 细菌感染	IFD
rATG组	30	16/14	11(3~42)	14(46.7)	86(30~8577)	21(70.0)	5(16.7)	4(13.3)	18(60.0)	2(6.7)	2(6.7)	9(30.0) ^a
pALG组	16	10/6	16(6~37)	8(50.0)	196(30~1800)	8(50.0)	4(25.0)	4(25.0)	8(50.0)	2(12.5)	0(0)	6(37.5) ^b
统计量		0.357	-0.727	0.046	-1.233		2.007		0.425		1.297	
P值		0.550	0.467	0.829	0.217		0.447		0.515		0.626	

注:rATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;pALG:猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白;儿童:年龄<14岁;HAAA:肝炎相关性再生障碍性贫血;VSAA:极重型再生障碍性贫血;IFD:侵袭性真菌病。^a1例患者移植前IFD未控制;^b2例患者移植前IFD未控制

表2 预处理方案含 rATG 与含 pALG 重型再生障碍性贫血(SAA)患者替代供者异基因造血干细胞移植情况比较

移植情况	rATG组(30例)	pALG组(16例)	统计量	P值
供者来源[例(%)]			1.850	0.174
无关供者	6(20.0)	7(43.7)		
亲缘半相合供者	24(80.0)	9(56.3)		
供受者HLA匹配程度[例(%)]			8.997	0.109
全相合	5(16.7)	5(31.2)		
1个位点不合	5(16.7)	6(37.5)		
2个位点不合	3(10.0)	3(18.8)		
3个位点不合	5(16.7)	1(6.3)		
4个位点不合	5(16.7)	1(6.3)		
5个位点不合	7(23.3)	0(0)		
供受者性别[例(%)]			0.289	0.865
相同	12(40.0)	6(37.5)		
男供女	9(30.0)	6(37.5)		
女供男	9(30.0)	4(25.0)		
供受者血型[例(%)]			2.387	0.496
相合	16(53.3)	9(56.3)		
主要不合	5(16.7)	1(6.3)		
次要不合	7(23.3)	3(18.8)		
主次均不合	2(6.7)	3(18.8)		
GVHD预防[例(%)]			0.003	0.956
CsA+MTX+MMF	19(63.3)	10(62.5)		
FK506+MTX+MMF	11(36.7)	6(37.5)		
干细胞类型[例(%)]			0.545	0.761
骨髓	4(13.3)	3(18.8)		
外周血	20(66.7)	11(68.7)		
骨髓+外周血	6(20.0)	2(12.5)		
NC/MNC输注量[×10 ⁶ /kg, M(范围)]			-1.802	0.072
骨髓	4.78(3.65~6.12)	7.56(5.94~8.11)		
外周血	8.00(5.17~16.00)	7.00(3.81~8.07)		
骨髓+外周血	7.50(6.79~9.74)	5.62(5.08~6.16)		
CD34 ⁺ 细胞输注量[×10 ⁶ /kg, M(范围)]			-0.542	0.588
骨髓	3.18(2.20~4.38)	3.12(2.11~3.37)		
外周血	3.35(1.87~8.32)	3.59(2.02~6.70)		
骨髓+外周血	4.38(3.37~5.25)	3.84(3.59~4.08)		

注:rATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;pALG:猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白;GVHD:移植物抗宿主病;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;FK506:他克莫司;NC:有核细胞;MNC:单个核细胞

rATG组患者中位随访14(2~102)个月,16例pALG组患者中位随访23(4~63)个月。无失访病例。主要观察两组患者植入率、移植相关并发症的发生率、总生存(OS)率等指标。OS定义为移植当天至患者死亡或随访截止的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。连续变量以中位数(范围)进行表示,分类变量以例数(构成比)进行表示。采用Kaplan-Meier

法进行生存分析,组间比较采用Log-rank检验。两组间各因素采用卡方检验或秩和检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、造血重建

rATG组全部30例患者均获得粒细胞植入,中位植入时间为移植后14(10~23)d;27例移植后早

期获得血小板植入,中位植入时间为移植后15(10~26)d。3例患者移植后3个月内血小板未获重建,其中1例患者移植后45 d输注冻存供者外周血及骨髓干细胞,于移植后5个月脱离血小板输注,另2例始终未脱离血小板输注,1例死于肺部感染,1例死于IV度急性GVHD(aGVHD)。pALG组全部16例患者粒细胞及血小板均获得植入。粒细胞中位植入时间为移植后15(11~24)d,血小板中位植入时间为移植后19(9~39)d。两组患者粒细胞($P=0.113$)及血小板($P=0.394$)植入率差异均无统计学意义。

二、移植相关并发症

1. GVHD: rATG组30例患者中20例发生aGVHD,发生率为(66.7±8.6)%,其中5例发生III~IV度aGVHD,发生率为(16.7±6.8)%。给予甲泼尼龙、MMF、英夫利昔单抗、抗CD25单抗和(或)间充质干细胞等治疗,1例患者死于IV度肝脏合并肠道aGVHD,其余患者aGVHD均得到控制。8例患者发生慢性GVHD(cGVHD),发生率为(30.2±9.0)%,其中5例发生广泛型cGVHD,发生率为(19.1±7.7)%。予甲泼尼龙、MMF、Cy和(或)西罗莫司等治疗,cGVHD症状均得到控制。

16例pALG组患者移植后,12例发生aGVHD,发生率为(75.0±10.8)%,其中3例发生III~IV度aGVHD,发生率为(18.8±9.8)%。给予甲泼尼龙、MMF、英夫利昔单抗、抗CD25单抗和(或)间充质干细胞等治疗,1例患者死于IV度肝脏合并肠道aGVHD,其余患者aGVHD均得到控制。6例患者发生cGVHD,发生率为(49.4±14.8)%,其中3例发生广泛型cGVHD,发生率为(22.7±11.7)%。予甲泼尼龙、MMF、Cy和(或)西罗莫司等治疗,1例死于广泛型cGVHD,其余患者cGVHD症状均得到控制。

rATG及pALG两组患者aGVHD($P=0.475$)、III~IV度aGVHD($P=0.876$)、cGVHD($P=0.309$)、广泛型cGVHD($P=0.687$)发生率差异均无统计学意义。

2. 移植物排斥(GR):30例rATG组患者移植后2例发生GR,发生率为(6.7±4.6)%,中位发生时间为移植后35(33~37)d,给予供者骨髓或外周血干细胞输注后,1例获得造血恢复,1例死于颅内出血。16例pALG患者移植后,1例于移植后61 d发生GR,发生率为(6.2±6.1)%,给予供者外周血干细胞输注后获得造血恢复。两组患者GR发生率差异

无统计学意义($P=0.928$)。

3. 移植后感染:rATG组患者移植后5例发生血流感染,大肠埃希菌3例,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌各1例,予抗菌药物治疗后均治愈。移植前2例其他严重细菌感染患者(阑尾炎、面颊蜂窝组织炎各1例),移植后未再发生原部位感染;16例患者移植后发生侵袭性真菌病(IFD),其中7例为移植前IFD的延续;新发IFD9例,其中肺IFD8例,肝脏IFD1例,予抗真菌治疗后,3例肺IFD患者治疗无效死亡,其余患者感染得到控制。17例患者发生CMV血症,抗病毒治疗后CMV均转阴。

pALG组患者移植后5例发生血流感染,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、豚鼠气单胞菌、玫瑰色库克菌、人葡萄球菌各1例,除1例豚鼠气单胞菌感染患者最终死于感染性休克,其余患者均治愈。8例患者发生IFD,其中3例为移植前IFD的延续;新发IFD5例,均为肺IFD,予抗真菌治疗后,2例肺IFD患者治疗无效死亡,其余患者感染得到控制。13例患者发生CMV血症,抗病毒治疗后12例CMV转阴,1例死于CMV肺炎。

两组患者血流感染($P=0.443$)、IFD($P=0.829$)、CMV血症($P=0.095$)的发生率差异均无统计学意义。

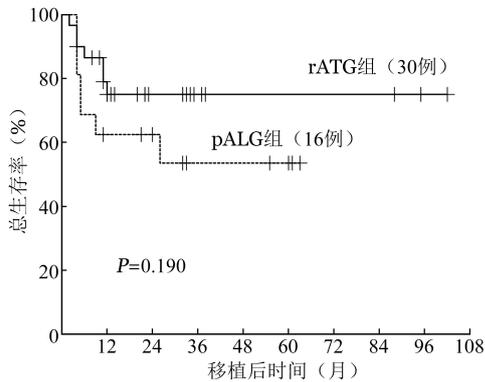
4. 移植相关死亡:rATG组患者7例死亡,死因分别为肺IFD3例,麻疹性肺炎、暴发性肝炎、IV度aGVHD、GR后合并颅内出血各1例。pALG组患者7例死亡,死因分别为肺IFD2例,卡氏肺孢菌肺部感染、CMV肺炎、豚鼠气单胞菌感染性休克、IV度aGVHD、广泛型cGVHD各1例。6例IST无效后的移植患者中,1例患者死于广泛型cGVHD,其余5例移植后均存活。

三、转归

30例rATG组患者移植后23例存活,预期5年OS率为(75.1±8.2)%,16例pALG组患者移植后9例存活,预期5年OS率为(53.6±13.3)%,差异无统计学意义($P=0.190$)(图1)。

讨 论

HLA同胞全相合移植治疗SAA疗效显著,尤其在年轻患者中OS率可高达90%^[4-5],但仅有30%的患者有合适的供者。随着分子生物学配型技术的发展、预处理方案和支持治疗的改善,AD allo-HSCT的疗效也得到显著提高^[6-9]。Xu等^[10]进行了一项多中心研究,分析2012年6月至2015年



rATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;pALG:猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白

图1 预处理方案含rATG与含pALG重型再生障碍性贫血患者替代供者异基因造血干细胞移植后生存分析

9月移植治疗的158例获得性SAA患者疗效,其中89例患者行单倍体相合供者(HID)移植,69例行HLA匹配同胞供者(MRD)移植,结果示髓系植入时间HID组为12(9~20)d,MRD组为11(8~19)d,植入率分别为97.8%和97.1%($P=0.528$);HID组患者Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率为10.1%,明显高于MRD组的1.5%($P=0.026$),但两组患者广泛型cGVHD发生率差异无统计学意义(3.4%对0, $P=0.426$),3年OS率差异亦无统计学意义(86.1%对91.3%, $P=0.358$)。Choi等^[11]研究显示,AD allo-HSCT组患儿无病生存率显著高于IST组,且首次进行移植患儿的无病生存率也显著高于IST无效后进行挽救移植治疗的患儿。Kang等^[12]进行了一项Ⅱ期前瞻性临床研究,应用Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-8~-7 d,Flu 40 mg·m⁻²·d⁻¹、-6~-2 d联合马源ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-3~-1 d的预处理方案对SAA患者行MSD-HSCT,相比于Cy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-9~-6 d,Flu 40 mg·m⁻²·d⁻¹、-5~-2 d联合马源ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-3~-1 d的预处理方案,移植后OS率明显提高(96.7%对67.9%, $P=0.004$)。本组46例无HLA匹配同胞供者的SAA患者,虽部分患者移植年份较早,支持治疗尚不够完善,移植前部分患者存在活动性感染,部分患者移植前有IST无效史,HLA相合位点数偏低,但以Cy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-4~-2 d,Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹、-9~-5 d联合rATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-9~-5 d或pALG 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-9~-5 d为基础预处理方案行AD allo-HSCT,结果仍显示,两组患者粒细胞均植入,血小板植入率分别为(90.0±5.5)%及100.0%;Ⅲ~Ⅳ度aGVHD的

发生率分别为(16.7±6.8)%及(18.8±9.8)%;广泛型cGVHD发生率分别为(19.1±7.7)%及(22.7±11.7)%,5年OS率分别为(75.1±8.2)%及(53.6±13.3)%。因此,在无HLA匹配同胞供者的年轻SAA患者中,AD allo-HSCT不失为一种有效的替代治疗。

rATG在SAA患者allo-HSCT预处理中的疗效已得到肯定^[13-15]。pALG是我国自主研发的一种新型免疫抑制剂,相关研究显示pALG联合CsA治疗SAA患者疗效显著^[1-2,16-17]。而近期也有研究者应用pALG替代rATG作为AD allo-HSCT的预处理方案治疗SAA患者取得不错的疗效。Zhang等^[18]报道了8例SAA患者进行单倍体相合移植,应用Cy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-5~-2 d,Flu 25~30 mg·m⁻²·d⁻¹、-8~-5 d,pALG 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹、-5~-1 d,2例患者此基础上还加用全身照射作为预处理方案,结果显示,粒细胞中位植入时间为14.8 d,血小板中位植入时间为15 d;7例患者发生aGVHD,其中Ⅰ~Ⅱ度5例,Ⅲ度、Ⅳ度各1例;2例患者发生cGVHD,局限型及广泛型各1例;中位随访8.5(2~18)个月,无一例患者死亡。本组患者rATG组与pALG组粒细胞植入率($P=0.113$)、血小板植入率($P=0.394$)差异无统计学意义。两组患者GVHD、GR及感染等移植相关并发症发生率差异均无统计学意义,预期5年OS率[(75.1±8.2)%对(53.6±13.3)%, $P=0.190$]差异亦无统计学意义。pALG组患者OS率低于rATG组患者,考虑与本组16例pALG组患者移植前6例IST无效有关。Kobayashi等^[19]研究了66例儿童SAA患者骨髓移植疗效,多因素分析发现,移植前曾接受rATG联合CsA治疗是GR的独立危险因素($RR=16.6,95\%CI 1.9\sim 146.7,P=0.001$),影响患儿的无病生存[(69.7±8.0)%对(87.9±6.2)%, $P=0.044$]。

本研究结果显示,SAA患者行AD allo-HSCT,预处理方案应用pALG可取得与rATG近似疗效,且并不增加GVHD、GR及感染等移植相关并发症的发生率。但由于pALG组患者例数偏少,有待进一步增加病例验证其疗效。

参考文献

- [1] Wei J, Huang Z, Guo J, et al. Porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) plus cyclosporine A (CsA) treatment in acquired severe aplastic anemia: a retrospective multicenter analysis[J].

- Ann Hematol, 2015, 94(6):955-962. DOI: 10.1007/s00277-015-2308-0.
- [2] Chen M, Liu C, Zhuang J, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia [J]. Eur J Haematol, 2016, 96(3):291-296. DOI: 10.1111/ejh.12590.
- [3] 何祎, 冯四洲, 王玫, 等. HLA相合同胞异基因造血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病第1次慢性期51例分析[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(7): 389-392.
- [4] Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2):178-179. DOI: 10.1038/bmt.2012.223.
- [5] Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010:36-42. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.36.
- [6] Bacigalupo A, Marsh JC. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2): 198-200. DOI: 10.1038/bmt.2012.233.
- [7] Chen J, Lee V, Luo CJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group [J]. Br J Haematol, 2013, 162(3):383-391. DOI: 10.1111/bjh.12405.
- [8] Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia [J]. Blood, 2011, 118(11):3186-3190. DOI: 10.1182/blood-2011-04-349316.
- [9] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(3):381-387. DOI: 10.1038/bmt.2016.281.
- [10] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):25. DOI: 10.1186/s13045-017-0398-y.
- [11] Choi YB, Yi ES, Lee JW, et al. Immunosuppressive therapy versus alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched familial donor [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(1):47-52. DOI: 10.1038/bmt.2016.223.
- [12] Kang HJ, Hong KT, Lee JW, et al. Improved outcome of a reduced toxicity- fludarabine, cyclophosphamide, plus antithymocyte globulin conditioning regimen for unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia: comparison of 2 multicenter prospective studies [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(8):1455-1459. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.003.
- [13] Dietz AC, Lucchini G, Samarasinghe S, et al. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia [J]. Curr Opin Pediatr, 2016, 28(1):3-11. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000299.
- [14] Vo PT, Pantin J, Ramos C, et al. Conditioning with rabbit versus horse ATG dramatically alters clinical outcomes in identical twins with severe aplastic anemia transplanted with the same allogeneic donor [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8:78. DOI: 10.1186/s13045-015-0173-x.
- [15] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2017, 129(11):1428-1436. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
- [16] 张兴霞, 刘立民, 赵广圣, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白联合环孢素治疗重型再生障碍性贫血患者22例 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):451-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.016.
- [17] 李建平, 杨文睿, 李园, 等. ATG/ALG联合环孢素A治疗老年重型再生障碍性贫血16例疗效及安全性评估 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 607-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.013.
- [18] Zhang P, Feng K, Xue Y, et al. Clinical applications of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in severe aplastic anemia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(1):155-161.
- [19] Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings [J]. Br J Haematol, 2006, 135(5): 693-696. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06352.x.

(收稿日期:2017-05-27)

(本文编辑:刘爽)