

重型再生障碍性贫血的治疗进展

杨丽艳 王化泉 邵宗鸿

Advances in the treatment of severe aplastic anemia Yang Liyan, Wang Huaquan, Shao Zonghong

Corresponding author: Shao Zonghong, Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China. Email: shaozonghong@sina.com

再生障碍性贫血(AA)是一组由化学、物理、生物因素及不明原因引起骨髓干细胞损伤及造血微环境异常,以致造血骨髓被脂肪组织代替、全血细胞减少的疾病。AA的病因学还没确定,但临床经验和实验室数据表明其最可能的机制是细胞毒性T淋巴细胞功能亢进、免疫介导的造血干/祖细胞破坏^[1]。骨髓造血细胞少于25%或至少两系造血细胞显著下降[中性粒细胞绝对计数(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 、网织红细胞绝对计数 $<20 \times 10^9/L$]定义为重型AA(SAA)。SAA死因包括出血、感染、克隆演化性疾病等。

HLA相合同胞供者造血干细胞移植(HSCT)适用于大多数年轻SAA患者,但不到30%患者有合适的供者。无合适供者和不适合HSCT的SAA患者常采用免疫抑制治疗。最常用的免疫抑制治疗是抗胸腺细胞球蛋白(ATG)/抗淋巴细胞球蛋白(ALG)联合环孢素(CsA)。马ATG/CsA治疗SAA的有效率为60%~70%,5年生存率为60%~85%^[2-3]。但40%患者复发,10%~40%患者进展为克隆性疾病^[4-5]。阿仑单抗治疗部分SAA有效,口服血小板生成素(TPO)类似物艾曲波帕在难治性AA中显示了较好的疗效。我们现对SAA治疗的进展综述如下。

1. ATG/ALG各种制剂的疗效比较:抗原刺激不同动物所产生的ATG制剂对T细胞有不同的抑制效应,对SAA有不同的有效率。马ATG/CsA治疗SAA的有效率为60%~70%^[2-4]。兔ATG/CsA治疗成人难治性SAA患者的有效率为30%~77%^[5],但儿童患者仅11%有效^[6]。基于①在直接的对照试验中,兔ATG在抑制和逆转急性肾移植排斥反应上优于马ATG;②兔ATG作为马ATG治疗无效或复发SAA患者的挽救治疗有效^[5];③与马ATG相比,兔ATG降低体内淋巴细胞更有效,体外细胞毒性更强^[7];④兔ATG在组织培养时可使正常T细胞发育成调节性T细胞,这可能在抑制自身免疫介导的疾病中有益^[8]。许多研究开始把兔ATG与马ATG

进行比较。

一种观点认为兔ATG作为一线治疗SAA的有效性与马ATG相似。Manuel等^[9]比较20例兔ATG治疗的SAA患者与67例临床特征匹配的马ATG治疗的SAA患者,结果显示兔ATG治疗组与马ATG治疗组3、6、12个月的有效率差异无统计学意义,分别为40%对55%($P=0.43$)、45%对58%($P=0.44$)、50%对58%($P=0.61$)。早期死亡率与总生存率比较差异无统计学意义。欧洲的一项研究也显示,马ATG作为一线治疗总有效率(49%)与兔ATG作为一线治疗总有效率(45%)比较差异无统计学意义^[10],但显著低于美国、欧洲、日本的前瞻性研究(60%~70%)。亚洲的两个回顾性研究均显示兔ATG与马ATG有相似的有效率^[11-12]。上海的研究分析了兔ATG联合CsA治疗124例儿童AA患者,总反应率为55.6%,中位反应时间是6个月,中位随访29个月,复发率和克隆演化率分别为3.2%和0.8%,5年总生存率为74.7%^[13]。

另一种观点认为兔ATG作为一线治疗次于马ATG。美国国立卫生研究院(NIH)比较了兔ATG与马ATG的疗效:6个月的有效率分别为37%与68%($P<0.01$),未行HSCT患者3年总生存率分别为76%与96%($P=0.004$),后续行HSCT患者3年总生存率分别为70%与94%($P=0.008$);3年复发率与3年克隆演化率两组差异无统计学意义^[14]。欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)SAA工作组进行了一项多中心非随机非盲前瞻性的二期临床研究^[15],评估了35例AA患者兔ATG联合CsA作为一线治疗的疗效,与105例年龄与疾病严重性相匹配的马ATG联合CsA作为一线治疗的AA患者进行比较。3个月时,兔ATG组无一例患者达完全缓解(CR),11例(34%)患者达部分缓解(PR);6个月时,CR率为3%,PR率为37%。兔ATG组10例患者死亡,其中1例出现在HSCT后,9例患者死于感染;最佳有效率:兔ATG组为60%,马ATG组为67%。2年总生存率:兔ATG组为68%,马ATG组为86%($P=0.009$);无移植生存率,兔ATG组为52%,马ATG组为76%($P=0.002$);多因素分析结果显示应用兔ATG($HR=3.9$, $P=0.003$)是影响生存的独立风险因子。巴西的一项71例AA患者的回顾性研究显示,接受马ATG治疗的患者6个月有效率(60%)高于接受兔ATG治疗的患者(36%),且前者有更高的生存率。在多因素分析中,兔ATG是影响生存的独立预测因子^[16]。此外,最近欧洲和美国进行的研究多数显示了兔ATG治疗的AA有效率和生存率差^[17-19]。

进口马或兔ATG的治疗费用十分昂贵,国产猪抗淋巴细胞免疫球蛋白(猪ALG)已广泛应用于临床多年,治疗SAA有较理想的疗效,且1个疗程的费用仅为马或兔ATG的1/3~1/2。但对于用国产猪ALG联合CsA治疗SAA的报道

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.021

基金项目:国家自然科学基金(81370607、81400085、81400088、81170472)

作者单位:300052 天津医科大学总医院血液科

通信作者:邵宗鸿,Email:shaozonghong@sina.com

较少。Bing等^[20]回顾性总结了1999至2009年使用猪ALG+CsA治疗48例SAA患者的疗效。结果显示,48例患者中26例(54.2%)基本治愈,14例(29.2%)缓解,总有效率为83.3%,恢复时间为90(23~380)d。1.5年生存率为87.5%。无治疗相关死亡率。Wei等^[21]回顾性多中心研究显示猪-ALG与兔或马ATG治疗SAA有相似的有效性。

目前认为ATG联合CsA治疗仍然是SAA的一线治疗方案。至于马ATG与兔ATG方案疗效的差别以及猪-ALG的确切疗效,仍需进一步的前瞻性随机对照研究。

2. TPO类似物:TPO在肝脏中产生,是巨核细胞增殖和分化的主要调节者。TPO通过其受体c-Mpl激活下游信号通路,促进巨核细胞的增殖和分化。TPO表达失调或者c-Mpl功能改变可以导致AA。

艾曲波帕是一种口服的TPO类似物,与TPO非竞争性结合至c-Mpl,与激活c-Mpl活性受体的跨膜结构域相互作用。最近NIH进行了一项难治AA的二期研究^[22],观察口服艾曲波帕是否可以改善血细胞计数。44%患者在12周时产生了至少一系血液学反应,36%患者脱离血小板输注,24%患者脱离红细胞输注,36%患者中性粒细胞计数增加。24%患者三系有效。这提示c-Mpl受体对残存造血干细胞有刺激作用。研究起始剂量为50 mg/d,对于无效患者,剂量每两周增加25 mg,最大剂量为150 mg/d。连续骨髓活检显示患者没有出现骨髓纤维化。NIH进一步扩大入组病例,延长随访时间,观察艾曲波帕治疗SAA的疗效^[23]。在25例患者基础上增加了18例难治AA患者,长期随访这43例患者,3~4个月总有效率为40%,包括二系、三系反应。14例继续服用艾曲波帕的患者血细胞继续增加,7例患者最后有显著的中性粒细胞、血小板、红细胞计数增加。5例血细胞计数迅速接近正常的患者终止治疗13个月后仍维持稳定的血细胞计数。提示血细胞计数达正常者可以终止艾曲波帕治疗。NIH近期启动了艾曲波帕联合马ATG和CsA作为一线治疗SAA及单药治疗AA的临床试验。

目前,鉴于艾曲波帕向克隆演化的不确定性,其除了能用于临床试验研究外,不能用于AA患者的常规治疗。

3. 阿伦单抗:阿伦单抗是一种人抗CD52单克隆IgG1抗体,可直接识别T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞表面的CD52抗原,通过抗体依赖细胞毒性作用和补体依赖细胞毒性作用介导细胞死亡。通过这一过程,CD52⁺细胞从外周血和骨髓中被清除。T细胞减少可以调节免疫系统,致自身免疫性疾病缓解。阿伦单抗已被广泛用于多种疾病,包括自身免疫性血细胞减少、AA、纯红细胞再生障碍^[24]。NIH前瞻性研究了阿伦单抗单药在初治、复发、难治AA患者的疗效。在难治组,阿伦单抗组6个月有效率为37%,兔ATG组为33%。阿伦单抗组3年总生存率为83%,兔ATG组为60%。在复发组(25例),6个月有效率为56%,3年总生存率为86%。在初治组(16例),阿伦单抗组6个月有效率为19%,因有效率低和早期死亡率高,阿伦单抗组提前被终止。阿伦单抗耐受性好,感染并发症低。没有服用CsA避免了与CsA

相关的不良反应,适合老年、肾损伤和需要长期服用CsA来维持血细胞计数的患者^[25]。

一项阿伦单抗(60 mg与90 mg)联合CsA的剂量增加研究显示,19例SAA患者(4例难治,15例初治)有效率为35%,所有有效患者均出现在60 mg组^[26]。EBMT AA工作组的研究显示,在6例初治和11例难治SAA患者中,皮下注射阿伦单抗(总剂量为103 mg)和低剂量CsA,4例和6例患者有效,总有效率为58%^[27]。墨西哥的研究显示,14例初治AA患者接受50 mg阿伦单抗和低剂量CsA治疗,8例(57.1%)患者有效^[28]。提示低剂量阿伦单抗可能在初治患者中更有效,因为墨西哥的研究用了NIH研究中阿伦单抗剂量的一半,血液学有效率接近60%。而阿伦单抗加与不加CsA均显示了有效性,因此,CsA在以阿伦单抗为基础的治疗中的作用还未确定。关于阿伦单抗的给药方式,一些研究显示皮下注射阿伦单抗比静脉注射阿伦单抗更方便,两者有效性无差异,且皮下注射阿伦单抗不良反应少。

阿伦单抗用药方便(甚至不用住院)及在SAA中的有效性和安全性,使得阿伦单抗成为没有合适挽救移植治疗的难治、复发AA患者的替代选择。在初治AA患者中,可降低阿伦单抗剂量以达到较好的治疗效果。

4. 白膜输注:致命的细菌或侵袭性真菌(特别是曲霉属真菌)感染是SAA患者最常见的致死原因。新的抗真菌药物,如伏立康唑、两性霉素B在严重中性粒细胞减少和持续发热患者中的有效率只有30%。中性粒细胞减少能增加细菌真菌感染的风险。感染的致死率与中性粒细胞减少的严重性和持续时间相关^[29]。

白膜从G-CSF和地塞米松刺激的正常捐献者中获得。一些研究显示白膜输注能增加SAA和其他严重中性粒细胞减少性疾病的有效率。Quillean等^[30]分析了过去11年NIH伴有严重感染的SAA患者白膜输注的作用,发现白膜输注能提高患者的生存率(58%)。其他研究显示用白膜输注治疗中性粒细胞减少患者威胁生命的感染,能增加患者对抗感染治疗的有效率,降低致死率^[31-32]。我们的研究显示白膜输注联合G-CSF对SAA严重感染患者的治疗具有辅助作用^[33]。30、90和180 d的生存率分别为89%、70%和66%。31例有侵袭性真菌感染的患者中,30、90和180 d的生存率分别为87%、58%和52%。

虽然目前研究显示白膜输注降低了SAA患者感染的致死率,但是感染的清除依赖于血液学恢复。除此之外,新的抗真菌药物也在治疗真菌感染中发挥了很大作用。因此,白膜输注对治疗SAA严重感染患者起辅助作用。

5. 环磷酰胺(CTX):大剂量CTX对淋巴细胞产生高度毒性,有研究认为CTX对造血干细胞无杀伤作用,因为造血干细胞含丰富的醛脱氢酶,细胞内的醛脱氢酶可使CTX分解为失活的碳水CTX。Brodsky等^[34]应用大剂量CTX(200 mg/kg)联合G-CSF治疗67例SAA患者,包括44例初治和23例难治SAA患者。在44例初治患者中,10年总生存率为88%,总有效率为71%,大多数为完全缓解,无事件生存率为

58%,但 18.2%的患者发生持续中性粒细胞减少和严重真菌感染。在 23 例难治患者中,10 年总生存率、有效率和无事件生存率分别为 62%、48%和 27%。我国有专家采用中剂量 CTX (30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 4 d)治疗 AA 取得了较好疗效^[35]。121 例初治患者,48 例接受 CTX 加 CsA 治疗(CTX 组),与接受兔 ATG 加 CsA 治疗(ATG 组)的 73 例患者做历史对照,早期死亡率 CTX 组为 4.2%,ATG 组为 8.2%($P=0.312$)。CTX 组和 ATG 组 3 个月总有效率分别为 54.2%和 57.5%,6 个月总有效率分别为 64.6%和 72.6%,12 个月总有效率分别为 72.9%和 78.1%($P>0.05$)。5 年生存率分别为 81.2%和 80.7%,无事件生存率分别为 68.2%和 67.3%($P>0.05$)。

NIH 做了一项前瞻性随机对照研究,比较大剂量 CTX 加 CsA 与标准 ATG 加 CsA 对初治 AA 的疗效,结果因为过多的真菌感染和早期死亡,CTX 组被提前终止。此研究的中位时间为 38 个月,ATG 组的复发率为 46%,而 CTX 组为 25%;PNH 在 ATG 组的发病率为 31%,在 CTX 组为 27%^[36]。两组患者长期随访,都可观察到骨髓细胞遗传学异常,表明大剂量 CTX 不能阻止复发或抑制 SAA 克隆演化进展。Scheinberg 等^[37]研究了 22 例中等剂量 CTX(120 mg/kg)联合低剂量 CsA 治疗初治 SAA 患者,目的是了解此治疗是否可以避免严重感染及其疗效。结果显示毒性大,严重中性粒细胞减少($ANC<0.2\times 10^9/L$)时间延长,平均持续期为 2 个月。住院患者的平均住院 47 d,尽管应用了抗真菌感染预防治疗,6 个月患者仍然出现了真菌感染,且 9 例患者死亡。6 个月时有 9 例患者(41%)有效(4 例 CR、5 例 PR)。中位随访 2.2 年,克隆演化累计发生率为 22%。克隆演化+复发累计发生率为 28%。该试验最终因不可接受的毒性问题被终止了。

两个 CTX(200 mg/kg 或 120 mg/kg)的前瞻性对照研究均显示了复发率与克隆演化率无益,骨髓毒性大,真菌感染率较高。因此,绝大部分血液学家不推荐 CTX 作为 AA 的优选方案。

6. 祛铁治疗:许多 AA 患者需要输血作为支持治疗。长期输血导致铁过载,引起肝脏、心脏、内分泌腺等损伤。已经证实铁过载导致患者病死率升高和 AA 患者铁过载治疗的必要性^[38-39]。然而,输血依赖 AA 患者何时开始祛铁治疗还没有确切的标准。尽管英国 AA 指南指出 AA 患者需要个体化,但是血清铁蛋白(SF)水平 $>1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 时应该考虑祛铁治疗^[4]。

皮下注射/静脉注射去铁胺(DFO)或口服地拉罗司是目前主要的祛铁方法。DFO 是一种有效的铁螯合剂,由于需要长期用药,患者依从性不好,导致 SF 水平下降不明显及患者生活质量的改善不显著。目前关于 AA 患者应用 DFO 治疗研究纳入的患者数量较少。因此,用 DFO 治疗的 AA 患者数量仍然很有限^[40]。

地拉罗司是一种口服的每日 1 次的铁螯合剂,用来治疗输血引起的铁过载。大量输血依赖性贫血患者的研究已经证实了地拉罗司可以降低体内铁水平^[41-42]。早期地拉罗司

的临床研究包含的 AA 患者较少,最近一项前瞻性、多中心研究应用地拉罗司治疗输血依赖的 116 例 AA 患者,治疗 1 年后中位 SF 水平从 3 254 $\mu\text{g/L}$ 下降到 1 854 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.01$),初治患者、再治患者 SF 水平均下降,最常见的药物相关的不良反应为恶心(22%)和腹泻(16%),33%血肌酐升高^[43]。证实了地拉罗司降低 SF 水平的有效性和较好的耐受性。

研究发现,AA 患者祛铁治疗可以改善血液学^[44-46]。为了研究地拉罗司治疗是否可以改善血液学异常,对欧洲癌症与营养前瞻性调查研究的 72 例患者进行了血液学参数分析。其中 24 例患者接受地拉罗司治疗,没有进行免疫抑制治疗,11/24(45.8%)患者出现了血液学部分反应,这些反应患者均转为非 SAA,且都脱离输血。其中 1 例患者 PLT 升高,1 例患者 PLT 和 HGB 都升高。研究中血液学部分反应的 11 例患者平均 SF 水平 [$(-3\ 948\pm 4\ 998)\ \mu\text{g/L}$]较基线 [$(6\ 693\pm 7\ 014)\ \mu\text{g/L}$]显著降低,基线百分比改变 -45.7% ($P=0.003$)。然而,13 例无反应患者 SF 水平下降不明显 [$(-2\ 021\pm 3\ 242)\ \mu\text{g/L}$ 对 $(4\ 365\pm 3\ 063)\ \mu\text{g/L}$],基线百分比改变 -27.6% ($P=0.017$)。因此,地拉罗司治疗除了减低 SF 水平外,还可以改善血液学异常。

去铁酮有引起粒细胞减少症的风险,一般避免使用。但当等待 HSCT 的难治 AA 患者迫切需要降低铁过载时,可以联合其他祛铁剂一起使用。

7. 雄激素:雄激素能通过促进肾分泌红细胞生成素(EPO)或增加幼红细胞 EPO 敏感性刺激造血。在 ATG/CsA 出现之前已经被用于治疗 AA,后来作为 ATG 的辅助治疗药物使用。在一些发展中国家,雄激素仍然作为 AA 的一线治疗药物。虽然在早期随机研究中雄激素联合 ATG 无效^[47],但是非对照的前期研究显示这些药物对部分患者有效,产生了持续的血液学恢复。对 IST 难治和缺乏 HSCT 供者的患者,可以用雄激素治疗。NIH 研究显示,雄激素通过雌二醇芳香化为类固醇,作用于外周血淋巴细胞和 CD34⁺细胞 TERT 基因,增加端粒酶的活性^[48],因此其可能在端粒缩短的 AA 患者中特别有用。

总之,ATG/ALG 联合 CsA 仍然是 SAA 治疗的首选方案之一。TPO 受体类似物、CD52 单抗是难治 SAA 的备选方案。对 ATG/ALG 联合 CsA 治疗无效的难治性 AA,应采用新检测手段,重新评价 AA 诊断的可靠性,以除外非 T 细胞介导的骨髓衰竭性疾病,真正做到“因病施治”。

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.
- [2] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia [J]. Blood, 2003, 101(4):1236-1242.
- [3] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte

- globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome[J]. *JAMA*, 2003, 289(9):1130-1135.
- [4] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1):43-70.
- [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.
- [6] 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.
- [7] Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2007, 109(8):3219-3224.
- [8] Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4 + CD25^{high}FOXP3+ regulatory T cells in vitro[J]. *Blood*, 2008, 111(7):3675-3683.
- [9] Afable MG 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1269-1275.
- [10] Vallejo C, Montesinos P, Rosell A, et al. Comparison between lymphoglobuline- and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, 114(22): Abstract 3194.
- [11] Yamazaki H, Saito C, Sugimori N, et al. Thymoglobuline is as effective as lymphoglobuline in japanese patients with aplastic anemia possessing increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein (GPI-AP) deficient cells [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2011, 118(21): Abstract 1339.
- [12] Jeong DC, Chung NG, Lee JW, et al. Long-term outcome of immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin (ATG) for childhood severe aplastic anemia for 15 years [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2011, 118(21): Abstract 1346.
- [13] Luo CJ, Gao YJ, Tang JY, et al. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(5):374-378.
- [14] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(5):430-438.
- [15] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. *Blood*, 2012, 119(23):5391-5396.
- [16] Atta EH, Dias DS, Marra VL, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(9):851-859.
- [17] Kadia T, Ravandi F, Garcia-Manero G, et al. Updated results of combination cytokine immunotherapy in the treatment of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010, 116(21): Abstract 2920.
- [18] Halkes C, Brand A, Borne P, et al. Increasing the dose of rabbit-ATG does not lead to a higher response rate in the first-line treatment of severe aplastic anaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46: S373.
- [19] Saracco P, Lorenzati A, Oneto R, et al. The Italian Registry of paediatric acquired aplastic anaemia: a retrospective survey [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46:S374.
- [20] Bing H, Siyi Y, Wei Z, et al. The use of anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin and cyclosporine a to treat patients with acquired severe aplastic anemia [J]. *Acta Haematol*, 2010, 124(4):245-250.
- [21] 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 Feb 11. [Epub ahead of print]
- [22] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(1):11-19.
- [23] 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.
- [24] Willis F, Marsh JC, Bevan DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114(4):891-898.
- [25] 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.
- [26] Kim H, Min YJ, Baek JH, et al. A pilot dose-escalating study of alemtuzumab plus cyclosporine for patients with bone marrow failure syndrome [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(2):222-231.
- [27] 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(5):791-796.
- [28] Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, et al. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(3):299-303.
- [29] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever [J]. *N Engl J*

- Med, 2002, 346(4):225-234.
- [30] Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience [J]. Haematologica, 2009, 94(12):1661-1668.
- [31] Drewniak A, van Raam BJ, Geissler J, et al. Changes in gene expression of granulocytes during in vivo granulocyte colony-stimulating factor/dexamethasone mobilization for transfusion purposes [J]. Blood, 2009, 113(23):5979-5998.
- [32] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Blood, 2011, 117(17):4434-4434.
- [33] Wang H, Wu Y, Fu R, et al. Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: a single center experience from China [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e88148.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality [J]. Eur J Haematol, 2007, 78(6):487-494.
- [39] Lee JW. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea [J]. Int J Hematol, 2008, 88(1):16-23.
- [40] Payne KA, Rofail D, Baladi JF, et al. Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload [J]. Adv Ther, 2008, 25(8):725-742.
- [41] Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study [J]. Eur J Haematol, 2008, 80(2):168-176.
- [42] Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia [J]. Blood, 2006, 107(9):3455-3462.
- [43] Cheong JW, Kim HJ, Lee KH, et al. Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of serum ferritin and liver iron concentration in transfusional iron overload patients with myelodysplastic syndrome or aplastic anemia [J]. Transfusion, 2014, 54(6):1542-1551.
- [44] Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial [J]. Blood, 2010, 116(14):2448-2454.
- [45] Oliva EN, Ronco F, Marino A, et al. Iron chelation therapy associated with improvement of hematopoiesis in transfusion-dependent patients [J]. Transfusion, 2010, 50(7):1568-1570.
- [46] Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study [J]. Haematologica, 2013, 98(7):1045-1048.
- [47] Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2000, 96(6):2049-2054.
- [48] Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells [J]. Blood, 2009, 114(11):2236-2243.

(收稿日期:2015-01-09)

(本文编辑:刘爽)