

重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗 迟发血液学反应研究

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

【摘要】 目的 分析极重型/重型再生障碍性贫血(V/SAA)患者一线免疫抑制治疗(IST)迟发血液学反应特征,探讨难治性V/SAA尽早二次治疗的合理性。方法 回顾性分析一线接受IST的533例V/SAA患者临床资料,定义IST后6个月内获得血液学反应为应时反应,定义6~12个月获得血液学反应为迟发反应,观察迟发反应的发生率、血液学反应质量及其影响因素。结果 533例患者中,45例(8.44%)获得迟发反应,占未获得应时反应且继续接受环孢素A治疗患者的29.03%(45/155)。至IST后12个月及随访结束时迟发反应组血液学反应质量均劣于应时反应组($\chi^2=62.616, P<0.001$ 和 $\chi^2=6.299, P=0.043$)。迟发反应组V/SAA患者比例高于应时反应组(57.8%对38.3%, $P=0.013$),外周血网织红细胞(ARC)比例、ARC计数以及ANC更低,多因素分析显示治疗前 $ARC<10\times 10^9/L$ 的患者获得应时反应的机会明显减少[$OR=3.641(95\% CI 1.1718-7.719), P=0.001$];未发现独立预测IST后6个月无效患者获得迟发血液学反应的因素。6个月未获血液学反应患者5年总生存率为76.50%(95% CI 71.6%~81.4%)、无事件生存率为29.10%(95% CI 25.2%~33.0%),均显著低于应时反应组患者的97.6%(95% CI 96.6%~98.6%)、84.0%(95% CI 81.1%~86.9%)(P 值均 <0.001)。结论 V/SAA患者IST获得迟发血液学反应难以预测,比例较小,疗效质量相对较差。难治性V/SAA患者尽早进行挽救治疗是合理的。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 免疫抑制法; 治疗结果

基金项目:协和医科大学临床医学学位研究生研究能力培养基金(PUMC-GS-2012009)

Delayed hematologic response to immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia Yang Yang, Yang Wenrui, Wu Zhijie, Zhao Xin, Zhang Li, Jing Liping, Zhou Kang, Li Yuan, Peng Guangxin, Li Yang, Li Jianping, Song Lin, Ye Lei, Fan Huihui, Zhang Fengkui. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Zhang Fengkui, Email:zhfk@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the characteristics of delayed hematologic response in very/severe aplastic anemia (V/SAA) patients who were treated with immunosuppressive treatment (IST) as first-line approach, and investigate the rationality of early salvage treatment in refractory patients. **Methods** The data of V/SAA patients front-line treated with IST were retrospectively analyzed. Delayed response was defined as acquiring hematologic response between 6 and 12 months after 1 course of IST. The clinical as well as hematologic characteristics of the delayed responded patients were investigated. **Results** Of the 533 patients, 45 (8.44%, 45/533) were delayed hematologic responders, which accounted for 29.03% (45/155) of the whole non-responders at 6 months. The quality of response in delayed responders analyzed at 12 months ($\chi^2=62.616, P<0.001$) and at the end of follow-up ($\chi^2=6.299, P=0.043$) was significantly worse than that of robust response group. There were more V/SAA patients in delayed response group compared with robust response group (57.8% vs 38.3%, $P=0.013$), and all the baseline absolute reticulocyte (ARC) count, ARC proportion and absolute neutrophil count (ANC) were much lower than that in delayed response group. Multivariate analysis about the above 2 groups showed that the baseline ARC count $<10\times 10^9/L$ significantly reduced the chance of hematologic response within 6 months [$OR=3.641(95\% CI 1.1718-7.719), P=0.001$], and not any factor was found to predict delayed hematologic

response in non-responders at 6 months. The 5-year overall survival of 76.50% (95% CI 71.6%–81.4%) and event free survival of 29.10% (95% CI 25.2%–33.0%) in non-responders at 6 months, both were worse than 97.6% (95% CI 96.6%–98.6%) and 84.0% (95% CI 81.1%–86.9%) ($P < 0.001$) of robust response group. **Conclusion** The incidence of delayed hematologic response in V/SAA patients by IST is low. The quality of delayed response is not satisfactory and there is no effective means to predict the delayed response. It is reasonable to carry out salvage treatment as early as possible.

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

Fund program: Clinical Medical Professional Degree Postgraduate Clinical Research Ability Cultivation Model (PUMCGS-2012009)

抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)的免疫抑制治疗(IST)为重型再生障碍性贫血(SAA)标准一线治疗方案^[1]。SAA患者多在IST后4个月内出现骨髓造血改善、输血依赖减少或脱离输血依赖^[2], Marsh及Kulasekararai^[3]定义6个月未获血液学反应者为难治性SAA。临床通常以IST后4~6个月为节点进行疗效评估,对于仍未获血液学反应者建议行造血干细胞移植(HSCT)或二次IST^[4-5]。然而,SAA患者IST后迟发血液学反应并非罕见,IST后6~12个月开始出现血液学反应者占10%~20%^[6-8]。既往SAA一线IST后血液学反应动力学研究多总结于20世纪末,且未排除ATG、CsA单药治疗患者,尤其对迟发血液学反应特征未详细研究,可能影响标准IST基础上SAA患者二次治疗策略合理性的判断。本研究中,我们对我院一线行ATG联合CsA治疗的SAA患者进行回顾性分析,探讨迟发血液学反应特征,旨在为一线IST后6个月未获血液学反应患者治疗策略的选择提供依据。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析我院2002年至2013年连续收治的一线行标准IST的SAA患者533例,男304例,女229例,中位年龄21(3~73)岁。AA诊断参照国际粒细胞减少与AA研究组1987年标准^[9],严重程度分型参照Camitta等1976标准^[10]和Bacigalupo等1988年标准^[11]。其中247例为极重型AA(VSAA)。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检查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)。纳入研究的患者均无HLA相合同胞供者或不适于一线接受异基因HSCT,且均无重要脏器严重功能异常。

2. 治疗方案:IST方案为免抗人ATG(r-ATG,美国Genzyme公司产品)3.00~3.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹或猪抗

人淋巴细胞球蛋白(p-ALG,武汉生物制品所产品)20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注,连用5 d;同时给予泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹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CsA,以3 mg·kg⁻¹·d⁻¹分两次口服起始,1周后检测血药浓度,调整CsA全血谷浓度在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个月后开始缓慢减量,每3个月约减量1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。外周血ANC < 0.5×10⁹/L时予G-CSF 300 μg/d皮下注射;HGB < 60 g/L、PLT < 10×10⁹/L时给予红细胞、血小板输注支持治疗。

3. 疗效评价与随访:疗效评定采用英国血液学标准委员会标准^[12]并增加良好部分反应(GPR):①完全反应(CR):HGB > 100 g/L、PLT > 100×10⁹/L且ANC > 1.5×10⁹/L。②良好部分反应(GPR):脱离血制品输注,HGB > 80 g/L、PLT > 50×10⁹/L、ANC > 1.0×10⁹/L至少须满足两项。③部分反应(PR):脱离血制品输注,外周血参数改善,不再符合SAA标准,但尚未达GPR标准。④无反应:患者未脱离血制品输注,血液学检查仍符合SAA标准。获得血液学反应前,患者每周至少检测2次血常规,并于IST后3、6、9及12个月行骨髓细胞形态学、细胞遗传学及外周血细胞PNH克隆检测。本研究定义IST后12个月内获得血液学反应为取得治疗反应;IST后6个月内获得反应为应时反应,6~12个月获得反应为迟发反应;行挽救治疗获血液学反应者仍视为无效,不计入迟发反应组或应时反应组。总血液学反应定义为特定评价时间点获得PR、GPR和CR之和;无效定义为特定时间点疗效评估为无反应或患者死亡;若患者到达疗效评价时间点之前失访,定义该疗效评价时间点的血液学反应为失访前最后1次可随访疗效。总生存(OS)定义为从开始IST到随访截止日期或死亡的间期。无事件生存(EFS)定义为

自获得血液学反应开始至最后1次随访无事件时间或出现事件时间。血液学事件包括死亡、溶血性PNH转化、疾病复发、HSCT、克隆性染色体改变、转化为MDS或急性白血病及IST后12个月无血液学反应。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,因血细胞指标下降需再次应用免疫抑制剂(包括CsA或ATG)治疗;患者CsA减量过程中血细胞指标轻度下降,而加量CsA后血细胞指标可恢复之前水平不列为复发。患者ATG治疗第1天纳入观察,随访截止时间为2015年2月1日。

4. 统计学处理:采用SPSS 21.0 统计软件分析。计数资料组间比较采用行×列 χ^2 检验;计量资料组间比较:符合正态分布的数据使用 t 检验,不符合正态分布的数据使用秩和检验;迟发反应组与应时反应组患者血液学反应时间及迟发反应组与未行挽救治疗无反应患者的多因素分析采用Logistic回归;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存率比较采用Log-rank检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 迟发血液学反应发生率及基线特征:533例患者中,IST后6个月295例(55.35%)获应时反应,238例(44.65%)无反应,其中31例死亡,2例行环磷酰胺治疗,50例停用CsA、改用其他免疫抑制剂或失访,余155例患者继续CsA治疗,45例(29.03%)获得迟发反应。未获得迟发反应的110例患者中,10例接受HSCT或行2次IST,26例死亡,74例无反

应。IST后12个月总体血液学反应率为63.79%(340/533)。迟发反应占全部患者的8.44%(45/533),占获得血液学反应患者的13.24%(45/340)。迟发反应患者与应时反应患者IST前临床特征比较见表1。

2. 血液学反应质量比较:IST后12个月,45例迟发反应患者CR 6例(13.33%),GPR 16例(35.56%),PR 23例(51.11%),而295例应时反应患者中CR 151例(51.19%),GPR 119例(40.34%),PR 25例(8.47%),两组间构成差异有统计学意义($\chi^2=62.616, P<0.001$)。迟发反应患者至末次随访累积获得的最佳血液学反应为CR 20例(51.28%)、GPR 17例(43.59%)、PR 2例(5.13%),应时反应患者为CR 149例(71.63%),GPR 53例(25.48%),PR 6例(2.89%),两组间构成差异有统计学意义($\chi^2=6.299, P=0.043$)。进一步分析两组获得CR情况,迟发反应组CR率显著低于应时反应组($\chi^2=6.296, P=0.012$)。

分层分析291例年龄 ≤ 40 岁患者,迟发反应组IST后12个月CR 6例(15.38%),GPR 13例(33.34%),PR 20例(51.28%);应时反应组CR 135例(53.57%),GPR 98例(38.89%),PR 19例(7.54%),组间构成差异有统计学意义($\chi^2=58.655, P<0.001$)。至末次随访时,累积获得最佳血液学反应迟发反应组CR 18例(51.43%),GPR 14例(40.00%),PR 3例(8.57%),应时反应组CR 129例(75.88%),GPR 37例(21.77%),PR 4例(2.35%),两组间构成差异有统计学意义($\chi^2=9.587, P=0.008$)。

表1 重型再生障碍性贫血(SAA)患者获得迟发反应与应时反应免疫抑制治疗(IST)前临床特征比较

因素	迟发反应组(45例)	应时反应组(295例)	χ^2 值/ z 值/ t 值	P 值
性别[例(%)]			0.748	0.387
男性	29(64.44)	170(57.63)		
女性	16(35.56)	125(42.37)		
疾病类型[例(%)]			6.128	0.013
SAA	19(42.22)	182(61.69)		
VSAA	26(57.78)	113(38.31)		
ATG种类[例(%)]			1.281	0.258
p-ALG	12(26.67)	104(35.25)		
r-ATG	33(73.33)	191(64.75)		
病程[d, M (范围)]	30(10~3 285)	30(2~4 308)	-0.594	0.552
年龄[岁, M (范围)]	19(6~54)	21(4~69)	-0.171	0.864
HGB[g/L, M (范围)]	60(69~76)	60(28~105)	-1.370	0.172
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	9(2~20)	10(1~42)	-0.556	0.578
ANC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	0.15(0.01~0.78)	0.26(0.01~1.48)	-2.738	0.006
ARC计数[$\times 10^9/L$, M (范围)]	6.5(1.1~32.5)	11.7(1.6~58.8)	-3.879	<0.001
ARC比例[%, M (范围)]	0.23(0.04~1.41)	0.47(0.04~2.46)	-3.864	<0.001
淋巴细胞绝对值[$\times 10^9/L$, M (范围)]	1.00(0.15~2.74)	1.09(0.01~3.60)	-0.544	0.587

注:VSAA:极重型再生障碍性贫血;p-ALG:猪源抗淋巴细胞球蛋白;r-ATG:兔源抗胸腺细胞球蛋白;ARC:网织红细胞

进一步分析两组获得CR情况,迟发反应组CR率明显低于应时反应组($\chi^2=8.555, P=0.003$)。

3. 影响迟发血液学反应的相关因素分析:单因素分析结果见表2,迟发反应组VSAA患者比例高于应时反应组(57.8%对38.3%, $P=0.013$);外周血网织红细胞(ARC)比例(ARC%)、ARC计数及ANC计数均明显低于应时反应组。对上述4个因素行多参数Logistic回归分析,结果显示治疗前ARC $<10 \times 10^9/L$ 的患者获得应时反应的机会明显减少[OR=3.641(95%CI 1.718~7.719), $P=0.001$]。

IST后6个月未获血液学反应继续CsA治疗的155例患者中,迟发反应45例,另110例中10例于6~12个月之间行HSCT或2次IST,比较迟发反应组患者与100例未行挽救治疗无反应患者的性别、年龄、诊断分型、ATG类型、病史、HGB、PLT、ANC、ARC计数、ARC%、淋巴细胞绝对值等,未发现IST

表2 影响重型再生障碍性贫血(SAA)免疫抑制治疗(IST)血液学反应时间的单因素分析(例)

因素	迟发反应组 (45例)	应时反应组 (295例)	χ^2 值	P值
年龄			1.640	0.441
>40岁	6	43		
18~40岁	17	137		
<18岁	22	115		
疾病类型			6.126	0.013
SAA	19	182		
VSAA	26	113		
ARC计数 ^a			56.004	<0.001
$\geq 10 \times 10^9/L$	10	148		
$< 10 \times 10^9/L$	31	126		
ARC比例			13.097	<0.001
$\geq 0.5\%$	9	144		
$< 0.5\%$	36	151		
ANC绝对值			5.259	0.022
$\geq 0.2 \times 10^9/L$	19	178		
$< 0.2 \times 10^9/L$	26	117		
HGB			0.645	0.422
≥ 60 g/L	24	176		
< 60 g/L	21	119		
PLT			0.861	0.354
$\geq 10 \times 10^9/L$	22	166		
$< 10 \times 10^9/L$	23	129		
ALC			0.606	0.436
$\geq 1.0 \times 10^9/L$	23	169		
$< 1.0 \times 10^9/L$	22	126		

注:迟发反应定义为IST后6~12个月获得血液学反应;应时反应定义为IST后6个月内获得血液学反应。VSAA:极重型再生障碍性贫血;ARC:网织红细胞;ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对计数。^a迟发反应组4例ARC缺失,应时反应组21例ARC缺失

后6个月无反应患者发生迟发血液学反应的预测因素。

4. 复发、克隆性血液学异常及染色体异常:45例迟发反应患者,1例(2.22%)复发,6例(13.33%)发生克隆性血液学异常,其中3例为溶血性PNH,3例克隆性染色体核型异常。295例应时反应患者,17例(5.76%)复发,16例(5.42%)发生克隆性血液学异常,其中2例溶血性PNH,2例转化为急性髓系白血病,12例染色体核型异常。迟发反应与应时反应患者复发率($\chi^2=0.398, P=0.528$)及克隆性血液学异常发生率($\chi^2=2.835, P=0.092$)差异无统计学意义。

5. 生存分析:迟发反应组中位随访时间为1 557(369~3 569)d,应时反应组中位随访时间为1 278(60~4 534)d。迟发反应组与应时反应组患者5年OS率分别为100.0%及97.6%(95%CI 96.6%~98.6%)($P=0.321$)(图1A)。迟发反应组5年EFS率为86.1%(95%CI 80.8%~91.4%),与应时反应组的84.0%(95%CI 81.1%~86.9%)比较差异无统计学意义($P=0.953$)(图1B)。

未获得应时反应患者5年OS和EFS率分别为76.5%(95%CI 71.6%~81.4%)、29.1%(95%CI 25.2%~33.0%),均明显低于应时反应组的97.6%(95%CI 96.6%~98.6%)($P<0.001$)和84.0%(95%CI 81.1%~86.9%)($P<0.001$)(图2)。

讨 论

一线应用ATG联合CsA治疗SAA可获得与HSCT相当的生存率^[13-14]。然而,约30%患者IST无效,更为棘手的是,IST后造血恢复缓慢,多需数月时间,临床又缺乏有效的疗效预测方法,因而普遍接受IST后4~6个月无效即应进一步挽救治疗^[13]。在我国,ATG联合CsA治疗无效行HSCT或二次IST者较少,更多的患者继续长时间CsA治疗,这使得我们有条件对一线IST后迟发血液学反应进行研究。

AA IST后通常遵从特征性动力学模式恢复自身造血。欧洲骨髓移植登记处资料显示,IST后3个月50%患者获得血液学反应,6个月75%可获得血液学反应^[15];美国NIH结果表明,IST获得血液学反应者中90%在治疗后3个月内即开始恢复自身造血,6个月后才开始显现疗效者非常之少^[5,16]。本研究中,一线接受IST的533例SAA患者中,迟发反应仅占全部患者的8.44%(45/533)和获得血液学反应患者的13.24%(45/340)。这与欧洲骨髓移植登记

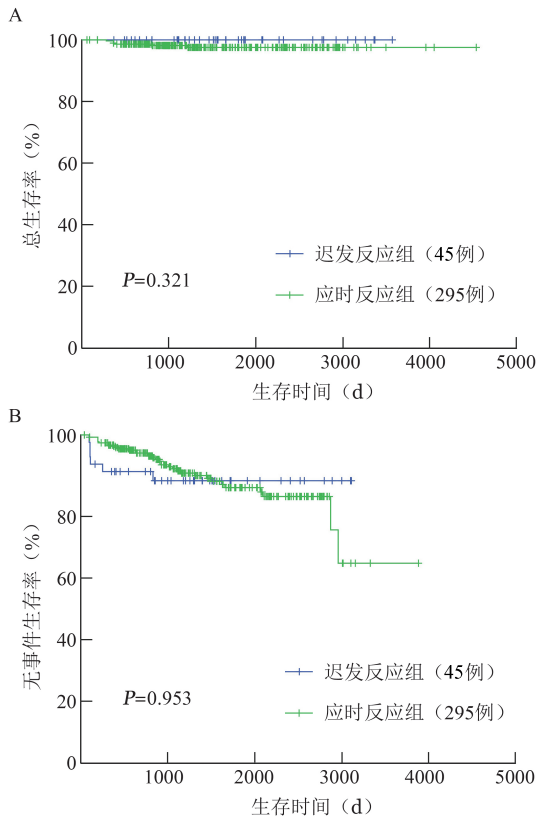


图 1 迟发反应组与应时反应组患者总生存(A)及无事件生存(B)比较

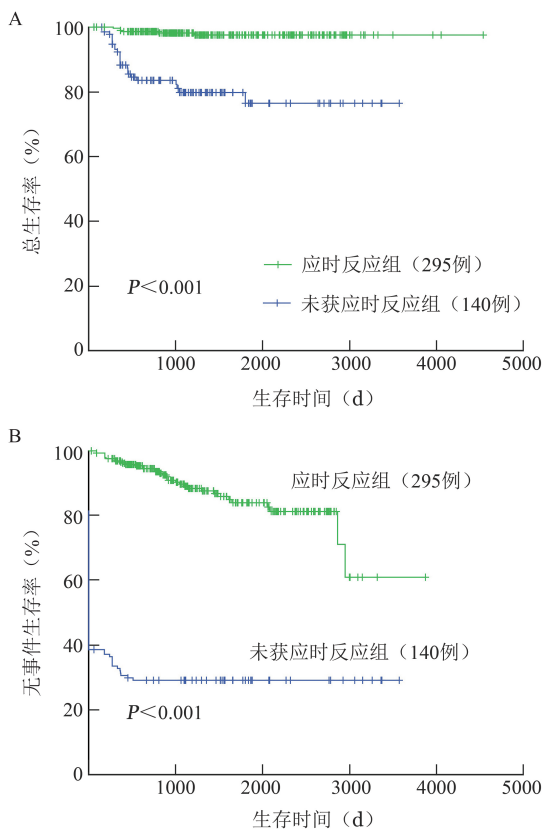


图 2 未获应时反应组与应时反应组患者总生存(A)及无事件生存(B)比较

处和美国 NIH 结果相似,表明 SAA 患者 IST 后血液学反应绝大多数发生于治疗后 6 个月内,迟发血液学反应少见。

SAA 患者 IST 后血液学反应质量与长期生存密切相关^[17,19-20],而通常越早显现血液学反应其最终所获血液学反应质量也越好^[19]。我们的研究显示尽管迟发反应组患者 5 年 OS 及 EFS 率与应时反应患者差异无统计学意义,复发率和晚期克隆性血液学异常发生率也相近,但血液学反应质量构成不同,CR 率明显低于应时反应组。我们认为,本研究中迟发反应组与应时反应组血液学反应质量不同而生存差异无统计学意义的结果可能与近年支持治疗的显著改善及随访时间相对较短有关。良好支持治疗对生存获益的影响在 IST 疗效越差的患者表现更为突出,在良好支持治疗背景下血液学反应质量对生存的影响需更长时间随访研究方能显现^[21]。

与应时反应组比较,迟发反应患者中 VSAA 相对更多,IST 前 ARC 计数、ARC% 及 ANC 计数减低更为明显。关于上述两组即 12 个月内获得血液学反应患者反应时间早晚的多因素分析表明:ARC 计数 $<10 \times 10^9/L$ 的患者更倾向于较为迟缓获得血液学反应($P=0.001$)提示骨髓残存造血极度减少的 SAA 患者不仅 IST 血液学反应率低下^[17-18],即使获得血液学反应其恢复自身造血所需要的时间也较长。在本研究中我们试图寻找将可能获得迟发血液学反应者从 IST 后 6 个月未获反应的患者总体中识别的参数,详细分析 IST 前基线特征,未获其发生迟发血液学反应的预测因素,表明在现阶段对 IST 后 6 个月未获反应的 SAA 患者是否仍有机会获得造血恢复尚难以预测。

经标准 ATG 联合 CsA 治疗 6 个月无血液学反应的 SAA 患者继续口服 CsA 治疗,5 年 OS 和 EFS 率仅分别为 76.5% 和 29.1%,对于年轻成人和儿童患者这一结果尤其不可接受;并且,尽管仍有近三成的机会造血恢复,但 CR 率低,特别是目前缺少实用的方法预测迟发血液学反应,因而我们认为最迟在此时间点进行挽救治疗是合理的。

本研究中迟发血液学反应 45 例,占 IST 后 6 个月未获血液学反应而继续口服 CsA 治疗 155 例患者的 29.03%,与文献^[3,22-25]报道 1 次 IST 无效接受 2 次 ATG 联合 CsA 获得 30% 左右的疗效非常相近。获得更高血液学反应率通常与更早接受 2 次 IST 有关,2 次 IST 后造血恢复不能排除第 1 次 IST 迟发血液学反应。鉴于标准 IST 不能获得应时血液学反应

更可能与SAA残存造血细胞过少有关,挽救治疗应考虑首选HSCT重建造血的策略^[3,22,26]。本研究为单中心、回顾性研究,尚需多中心、前瞻性研究进一步明确迟发反应群体特征,参照一线IST无效行HSCT、2次ATG挽救治疗相关的多中心、前瞻性研究,制定合理策略以提高SAA患者的疗效。

参考文献

- [1] Bacigalupo A. Treatment strategies for patients with severe aplastic anemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42 Suppl 1: S42-S44. doi: 10.1038/bmt.2008.113.
- [2] Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? [J]. Acta Haematol, 2000, 103 (1):16-18. doi: 10.1159/000040999.
- [3] 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.
- [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. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [5] Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012:292-300. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.292.
- [6] Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party [J]. Blood, 1995, 85(5): 1348-1353.
- [7] Zhang L, Jing L, Zhou K, et al. Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia [J]. Exp Hematol, 2015, 43(4):286-294. doi: 10.1016/j.exphem.2014.12.002.
- [8] 曹慧敏,王慧君,张莉,等. 一线应用兔源抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素治疗成人重型再生障碍性贫血疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(1):38-42. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.011.
- [9] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. Blood, 1987, 70(6):1718-1721.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. Br J Haematol, 2003, 122(1):10-23.
- [13] 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. doi: 10.1182/blood-2012-02-407684.
- [14] Dufour C, Pillon M, Passweg J, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Haematologica, 2014, 99 (10):1574-1581. doi: 10.3324/haematol.2014.106096.
- [15] Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1 Suppl):S119-S125. doi:10.1016/j.bbmt.2009.09.013.
- [16] Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine [J]. Semin Hematol, 2000, 37(1):56-68.
- [17] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 144 (2):206-216. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07450.x.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6):726-735. doi: 10.1093/cid/ciq245.
- [22] 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.
- [23] Di BE, 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.
- [24] 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.
- [25] Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporin 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.
- [26] Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience [J]. Br J Haematol, 2012, 157(3):339-346. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09066.x.

(收稿日期:2016-05-06)

(本文编辑:刘爽)