

# ATG/ALG联合环孢素A与环孢素A联合雄激素 一线治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血的 疗效比较:单中心回顾性研究

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

**【摘要】** 目的 比较抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A(CsA)与CsA联合雄激素一线治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血(TD-NSAA)疗效。方法 回顾性分析2007年8月至2014年9月125例TD-NSAA患者临床资料,比较一线采用ATG/ALG联合CsA与CsA联合雄激素治疗的血液学反应及生存情况。结果 125例TD-NSAA患者中,男70例,女55例,男女比为1.27:1;中位年龄27(6~66)岁。其中48例一线接受ATG/ALG联合CsA治疗,77例一线接受CsA联合雄激素治疗,两组早期死亡率分别为2.1%(1/48)及0(0/77)( $P=0.384$ )。ATG/ALG联合CsA组患者治疗后3个月总体血液学反应率(70.8%对45.5%, $P=0.006$ )和良好血液学反应率(27.1%对10.4%, $P=0.015$ )均高于CsA联合雄激素组;两组治疗后6个月总体血液学反应率(75.0%对55.8%, $P=0.031$ )与良好血液学反应率(41.7%对22.1%, $P=0.020$ )差异亦有统计学意义,治疗后6个月ATG/ALG联合CsA组脱离制品输注依赖的中位时间为36.5(0~149)d,明显短于CsA联合雄激素组的98(14~180)d( $P<0.001$ )。ATG/ALG联合CsA组与CsA联合雄激素组患者3年总生存率(97.9%对100.0%, $P=0.227$ )和无事件生存率(71.2%对59.5%, $P=0.227$ )差异无统计学意义。结论 一线采用CsA联合雄激素治疗TD-NSAA血液学反应率和血液学反应质量均不及ATG/ALG联合CsA,两组患者短期生存率相同,应优选ATG/ALG联合CsA方案治疗TD-NSAA。

**【关键词】** 输血依赖; 贫血,再生障碍性; 免疫抑制法

基金项目:临床医学专业学位研究生临床研究能力培养模式(PUMC-GS-2012009)

**Treatment of transfusion-dependent nonsevere aplastic anemia with cyclosporine A plus ATG/ALG versus cyclosporine A plus androgens: a retrospective single center study** Song Lin, Peng Guangxin, Wu Zhijie, Zhang Li, Jing Liping, Zhou Kang, Li Yang, Li Yuan, Ye Lei, Li Jianping, Fan Huihui, Zhao Xin, Yang Wenrui, Yang Yang, 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 determine whether cyclosporine A (CsA) plus androgens was as effective as the current standard immunosuppressive therapy (IST) for transfusion-dependent nonsevere aplastic anemia (TD-NSAA). **Methods** The records of 125 consecutive TD-NSAA patients who were treated between Aug. 2007 and Sept. 2014, with either CsA plus androgen or ALG/ATG plus CsA regimen were reviewed. The 3-month and 6-month hematologic responses and survival were evaluated. **Results** There were 125 TD-NSAA patients (70 were male and 55 female, 1.25:1). Median age was 27(6-66) years. There was no significant difference in early mortality between 48 treated by ATG/ALG plus CsA and 77 by CsA plus androgen patients (1/48 vs 0/77,  $P=0.384$ ). Both the total hematologic response and the better hematological response rates at 3-month (70.8% vs 45.5%,  $P=0.006$  and 27.1% vs 10.4%,  $P=0.015$ , respectively) and 6-month (75.0% vs 55.8%,  $P=0.031$  and 41.7% vs 22.1%  $P=0.020$ , respectively) after

treatment were much higher in the standard IST group than that in CsA plus androgen group. The median time to transfusion independent of 36.5 (0–149) days in the standard IST group was significantly shorter than 98 (14–180) days in CsA plus androgen group ( $P<0.001$ ). Survival was comparable between the two groups (97.9% vs 100.0%,  $P=0.227$ ). It was superior (71.2% vs 59.5%) but not significantly ( $P=0.227$ ) in event-free survival in standard IST group. **Conclusions** CsA plus androgen was inferior to the standard IST of ATG/ALG and CsA regimen in treating TD-NSAA in terms of the hematologic response and the quality of response, despite of comparable short-term survival.

**【Key words】** Transfusion dependence; Anemia, aplastic; Immunosuppression

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

再生障碍性贫血(AA)是一种少见的骨髓造血衰竭综合征。骨髓造血干/祖细胞池在异常活化的自身细胞毒性T淋巴细胞及其释放的细胞因子作用下进行性萎缩,致外周血细胞不同程度减少,感染、出血风险升高,严重者危及生命。对于重型和极重型AA(SAA/VSAA)患者,明确诊断后须尽早行异基因造血干细胞移植或免疫抑制治疗(IST)已取得共识;但对非重型AA(NSAA)开始治疗的时机及治疗方案的选择尚未达成一致,尤其输血依赖NSAA(TD-NSAA)不仅缺乏明确定义,而且有关TD-NSAA患者接受IST疗效的报告也较少。迄今仅两项前瞻性研究报告了TD-NSAA患者一线接受IST的结果<sup>[1-2]</sup>。本研究中,我们回顾性分析125例TD-NSAA患者临床资料,比较抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A(CsA)的标准IST方案与CsA联合雄激素治疗的疗效及生存情况,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例:回顾性分析2007年8月至2014年9月我院贫血诊疗中心住院收治的TD-NSAA患者临床资料。参考德国AA研究组和欧洲SAA血液与骨髓移植工作组(EBMT SAA工作组)关于TD-NSAA的诊断标准<sup>[2]</sup>,本研究TD-NSAA诊断标准为:符合Camitta NSAA标准<sup>[3]</sup>,且外周血 $PLT<20\times 10^9/L$ 或 $HGB<80\text{ g/L}$ 或 $ANC<0.5\times 10^9/L$ 。入组标准:前期未曾接受AA针对性治疗或应用CsA、雄激素不超过2周。排除标准:①先天性骨髓造血衰竭;②伴有明显临床或生化溶血检查证据的阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆;③伴有克隆性细胞遗传学异常;④因并发其他系统或脏器功能异常不能足量接受CsA治疗;⑤依从性不佳未能按方案完成至少3个月治疗;⑥加用了其他未知成分的单剂或混合制剂治疗。共纳入125例TD-NSAA患者,其中48例一线接受ATG/ALG联合CsA的标准IST方案,

77例一线接受CsA联合雄激素治疗。

2. 治疗方法:猪源ALG(p-ALG,中国武汉生物制品所产品) $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或兔源ATG(r-ATG,美国Genzyme公司产品) $3.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,静脉滴注,连用5 d。CsA起始剂量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,每12 h 1次分量口服。给药1周后检测CsA血药浓度并调整剂量使CsA血清谷浓度维持在 $150\sim 250\text{ }\mu\text{g/L}$ ,峰浓度维持在 $700\sim 1\ 000\text{ }\mu\text{g/L}$ 。雄激素为司坦唑醇片或达那唑片,司坦唑醇片用量儿童患者为 $2\sim 4\text{ mg/d}$ ,成人患者为 $6\sim 8\text{ mg/d}$ ,分次口服;达那唑片用量儿童患者为 $200\sim 400\text{ mg/d}$ ,成人患者为 $600\text{ mg/d}$ ,分次口服。CsA及雄激素维持应用至患者获得血液学反应,血常规参数稳定至少3个月后开始缓慢减量,约每3个月减量1次,CsA每次减量 $25\sim 50\text{ mg/d}$ ,雄激素每次减量日总量的 $1/3$ ,根据前次减量后患者病情决定减量间期和剂量。

3. 疗效判定:疗效判断标准参照文献[4]并增加良好部分反应(GPR),具体如下:①完全治疗反应(CR): $HGB>100\text{ g/L}$ 、 $PLT>100\times 10^9/L$ 且 $ANC>1.5\times 10^9/L$ 。②GPR:脱离血制品输注依赖, $HGB>100\text{ g/L}$ 、 $PLT>50\times 10^9/L$ 且 $ANC>1.0\times 10^9/L$ 。③部分治疗反应(PR):脱离血制品输注依赖,血常规指标未达GPR标准。④无治疗反应(NR):患者未脱离血制品输注依赖,血液学检查仍符合TD-NSAA标准,或疾病进展。CR、GPR、PR为获得血液学反应,CR、GPR为获得良好血液学反应。定义开始治疗后12个月内获得血液学反应者为有治疗反应。治疗开始至少3个月未获治疗反应而接受二次IST或HSCT以及治疗12个月后获得治疗反应均视为一线治疗失败。复发定义为获得治疗反应且疗效维持时间至少达3个月患者血常规指标再次下降,需要恢复初始足量治疗,或再出现血制品输注依赖。患者因CsA减量过程中出现短暂血常规指标轻度下降,恢复CsA至前一剂量水平后血常规指标再恢复至原治疗反应水平,不视为复发。治疗3个月内死

亡定义为早期死亡,并视为未获治疗反应,纳入疗效评定分析。

4. 随访:在获得治疗反应前,每周至少检测2次血常规,每月进行肝肾功能检测,治疗后3、6及12个月进行骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查及流式细胞术外周血细胞PNH克隆检测(2009年以前以粒细胞和成熟红细胞CD55<sup>+</sup>、CD59<sup>+</sup>细胞率小于95%为新发PNH克隆,2009年以后以Flaer方法出现>1%粒细胞或单核细胞阴性为新发PNH克隆)以评定疗效、监测疾病演变。此后至少每6个月随访1次。末次随访时间为2015年5月6日,中位随访33(0.4~93)个月。125例患者中20例失访,其中ATG/ALG联合CsA组失访6例,CsA联合雄激素组失访14例。总生存(OS)时间为诊断至患者死亡或末次随访时间;无事件生存(PFS)时间为诊断至发生任何事件或末次随访时间,事件包括:治疗无效、复发、新发克隆性染色体异常、溶血性PNH、MDS/AML转化、实体肿瘤、死亡。

5. 统计学处理:采用SPSS 22.0统计软件进行分析。基线特征中定量资料及脱离血制品输注时间的比较采用Mann-Whitney *U*检验,分类资料的比较采用行×列卡方检验;不同治疗组间早期死亡及治疗反应比较采用Fisher确切概率法;多因素分析采用Logistic回归;生存分析采用Kaplan-Meier法,以Log-rank检验比较组间差异。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基线特征:125例TD-NSAA患者中,男70例,女55例,男女比为1.27:1;中位年龄27(6~66)

岁。中位诊断至治疗间期为50(1~176)d。HGB中位数为67(27~117)g/L,ANC中位数为0.85(0.24~4.25)×10<sup>9</sup>/L,PLT中位数为15(2~61)×10<sup>9</sup>/L,网织红细胞绝对计数中位数为33.2(14.6~90.0)×10<sup>9</sup>/L。单纯红细胞输注依赖24例(19.2%),单纯血小板输注依赖13例(10.4%),红细胞与血小板均输注依赖84例(67.2%),ANC<0.5×10<sup>9</sup>/L同时红细胞输注依赖4例(3.2%)。48例接受ATG/ALG联合CsA方案治疗,77例接受CsA联合雄激素治疗,两组患者基线特征比较见表1。

2. 治疗反应比较:接受ATG/ALG联合CsA治疗的48例TD-NSAA患者中,1例(2.1%)治疗后第12天因肺出血死亡。两种不同治疗方案治疗后3个月和6个月患者治疗反应情况见表2,ATG/ALG联合CsA组血液学反应与良好血液学反应率均明显高于CsA联合雄激素组。治疗后6个月ATG/ALG联合CsA组获得血液学反应的36例患者脱离血制品输注依赖的中位时间为36.5(0~149)d,明显短于CsA联合雄激素组的98(14~180)d(*P*<0.001);其中脱离红细胞输注依赖中位时间分别为26(0~123)d和90(6~180)d(*P*<0.001),脱离血小板输注依赖的中位时间分别为32(0~149)d和83(14~180)d(*P*<0.001)。

进一步比较不同输血依赖类型患者接受两种治疗方案治疗后的治疗反应情况,结果见表3,单纯红细胞输注依赖患者和单纯血小板输注依赖患者接受ATG/ALG联合CsA与CsA联合雄激素治疗的血液学反应率及良好血液学反应率差异均无统计学意义;而在红细胞与血小板均输注依赖的患者中,ATG/ALG联合CsA组血液学反应率和良好血液学

表1 不同治疗方案组输血依赖非重型再生障碍性贫血患者基线特征比较

基线特征	ATG/ALG+CsA组(48例)	CsA+雄激素组(77例)	<i>P</i> 值
中位年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	21(6~66)	32(16~66)	<0.001
性别(男/女)	24/24	46/31	0.286
中位诊断至治疗间期[d, <i>M</i> (范围)]	55(14~145)	46(1~176)	0.292
单纯红细胞输注依赖[例(%)]	7(14.6)	17(22.1)	0.301
单纯血小板输注依赖[例(%)]	8(16.7)	5(6.5)	0.080
红细胞和血小板均输注依赖[例(%)]	33(68.8)	51(66.2)	0.771
中位HGB[g/L, <i>M</i> (范围)]	66.5(41~99)	69(27~117)	0.861
中位ANC[×10 <sup>9</sup> /L, <i>M</i> (范围)]	0.64(0.51~1.80)	1.04(0.24~4.25)	<0.001
中位PLT[×10 <sup>9</sup> /L, <i>M</i> (范围)]	13(2~30)	16(5~61)	<0.001
中位Ret[×10 <sup>9</sup> /L, <i>M</i> (范围)]	32.5(20.0~90.0)	33.3(14.6~59.5)	0.448

注:Ret:网织红细胞绝对值;ATG/ALG:抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白;CsA:环孢素A

表2 两种不同治疗方案组输血依赖非重型再生障碍性贫血患者早期死亡及治疗反应比较[例数(%)]

组别	例数	早期死亡	3个月治疗反应		6个月治疗反应	
			血液学反应	良好血液学反应	血液学反应	良好血液学反应
ATG/ALG+CsA组	48	1(2.1)	34(70.8)	13(27.1)	36(75.0)	20(41.7)
CsA+雄激素组	77	0	35(45.4)	8(10.4)	43(55.8)	17(22.1)
P值		0.384	0.006	0.015	0.031	0.020

注:ATG/ALG:抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白;CsA:环孢素A

表3 不同输血依赖类型非重型再生障碍性贫血患者接受不同方案治疗后6个月治疗反应的比较[例数(%)]

组别	例数	血液学反应	P值	良好血液学反应	P值
单纯红细胞输注依赖			1.000		0.356
ATG/ALG+CsA组	7	5(71.4)		4(57.1)	
CsA+雄激素组	17	12(70.6)		5(29.4)	
单纯血小板输注依赖			0.510		1.000
ATG/ALG+CsA组	8	7(87.5)		4(50.0)	
CsA+雄激素组	5	3(60.0)		3(60.0)	
红细胞和血小板均输注依赖			0.031		0.031
ATG/ALG+CsA组	33	24(72.7)		12(36.4)	
CsA+雄激素组	51	25(49.0)		7(13.7)	

注:ATG/ALG:抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白;CsA:环孢素A

反应率均高于CsA联合雄激素组( $P$ 值均为0.031)。

3. 治疗后6个月影响血液学反应相关因素分析:按照性别、不同治疗方案分组;年龄,诊断至治疗间期,基线HGB、ANC、PLT、Ret按照中位数进行分组。对TD-NSAA患者各因素与治疗后6个月血液学反应进行单因素分析,结果见表4,以 $P \leq 0.1$ 为入方程条件,PLT与治疗方案显示对6个月血液学反应有影响。将上述因素纳入多参数Logistic回归,结果显示ATG/ALG联合CsA [ $OR=3.931(95\%CI 1.594 \sim 9.691)$ ,  $P=0.003$ ]、基线 $PLT \geq 15 \times 10^9/L$  [ $OR=4.282(95\%CI 1.819 \sim 10.077)$ ,  $P=0.001$ ]为获得6个月血液学反应的独立影响因素。

4. 疾病复发及克隆演变:获得血液学反应的86例患者中3例复发,均为CsA不能耐受或自行过快减量所致,复发率为3.5%,其中ATG/ALG联合CsA组2例(2/42, 4.8%),CsA联合雄激素组1例(1/44, 2.3%),差异无统计学意义( $P=0.612$ )。

48例ATG/ALG联合CsA组患者中,1例PR患者治疗后15个月进展为骨髓增生异常综合征难治性血细胞减少伴有多系发育异常(MDS-RCMD);1例于治疗后3个月出现47,XY,+?Y[3]/46,XY[13]克隆性染色体异常,治疗后6个月染色体核型恢复正常,考虑为一过性细胞遗传学异常;6例新发PNH克隆,无溶血性贫血特征性临床表现或生化溶血检

查证据。77例CsA联合雄激素患者中,无一例出现MDS转化和细胞遗传学异常克隆演变;5例新发PNH克隆,其中4例无临床或生化溶血证据,1例为经典型PNH。比较两治疗方案组PNH克隆演变发生率,差异无统计学意义(12.5%对6.5%,  $P=0.332$ )。

5. 生存分析:ATG/ALG联合CsA组和CsA联合雄激素组患者中位随访时间分别为35(8~93)个月、31(5~65)个月。ATG/ALG联合CsA组患者预期3年OS及PFS率分别为97.9%、71.2%,CsA联合雄激素组分别为100.0%、59.5%,差异均无统计学意义(OS:  $\chi^2=1.458$ ,  $P=0.227$ ; PFS:  $\chi^2=1.462$ ,  $P=0.227$ )。

## 讨 论

NSAA临床表现异质性极大,部分患者仅轻微血细胞减少,血液学参数长时间保持稳定,生活质量良好;部分患者则外周血细胞缓慢进行性下降,逐渐出现输血依赖或进展到SAA<sup>[5]</sup>。对于非输血依赖NSAA患者采用“等与看”、不须特殊治疗干预的策略还未达成共识,但对于TD-NSAA患者需积极治疗则少有争议<sup>[5-6]</sup>。前瞻性随机临床试验已经证明,IST可改善TD-NSAA患者血细胞减少、缓解输血依赖。与单用CsA比较,ATG联合CsA的IST可获得

表4 125例输血依赖非重型再生障碍性贫血患者治疗后6个月血液学反应的单因素分析[例数(%)]

因素	例数	血液学反应	$\chi^2$ 值	P值
年龄			1.902	0.168
<27岁	59	41(69.5)		
≥27岁	66	38(57.6)		
性别			0.215	0.643
男	70	43(61.4)		
女	55	36(65.4)		
诊断至治疗间期			0.332	0.565
<50 d	61	37(60.6)		
≥50 d	64	42(65.6)		
HGB			0.723	0.395
<67 g/L	59	35(59.3)		
≥67 g/L	66	44(66.7)		
ANC			0.289	0.591
<0.85×10 <sup>9</sup> /L	61	40(65.6)		
≥0.85×10 <sup>9</sup> /L	64	39(60.9)		
PLT			7.101	0.008
<15×10 <sup>9</sup> /L	62	32(51.6)		
≥15×10 <sup>9</sup> /L	63	47(74.6)		
Ret			0.060	0.807
<32.2×10 <sup>9</sup> /L	58	36(62.1)		
≥32.2×10 <sup>9</sup> /L	67	43(64.2)		
治疗方案			4.665	0.031
ATG/ALG+CsA	48	36(75.0)		
CsA+雄激素	77	43(55.8)		

注:ATG/ALG:抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白;CsA:环孢素A

更高的血液学反应率(74%对46%, $P=0.02$ )和更好的血液学反应质量<sup>[1]</sup>。基于此,英国血液学标准委员会推荐TD-NSAA一线治疗应采用ATG联合CsA方案<sup>[6]</sup>。

CsA单药治疗AA的疗效研究非常少。Gluckman等<sup>[7]</sup>对初治SAA患者单用ATG或CsA治疗,3个月无效进行交叉换药,3个月和12个月两组血液学反应率和OS率相当。Maschan等<sup>[8]</sup>报告13例儿童NSAA患者接受CsA单药治疗8周,其中11例(85%)获得血液学反应,4年实际OS率为85%。

ATG治疗须住院进行,常伴明显即刻输注不良反应和血清病反应,需更加积极的支持治疗,费用昂贵。临床实践中,除部分TD-NSAA患者采用英国血液学标准委员会指南<sup>[6]</sup>推荐的ATG联合CsA方案外,更多的患者接受CsA联合雄激素方案或雄激素、CsA单药治疗。迄今尚无进行前瞻性对照研

究比较CsA联合雄激素治疗TD-NSAA是否可获得与指南推荐的ATG联合CsA方案相同的疗效。

雄激素可增强AA患者造血细胞端粒酶活性,提高造血细胞增殖能力,促进外周血细胞恢复<sup>[9]</sup>,在残存造血细胞相对较多的NSAA中有可能改善外周血细胞计数<sup>[10]</sup>。文献报道使用雄激素治疗AA的疗效结果差异较大,Champlin等<sup>[11]</sup>报告SAA/VSAA患者接受ATG联合或不联合雄激素治疗并不明显增加血液学反应率;Bacigalupo等<sup>[12]</sup>的结果则表明加用雄激素尽管并不显著改善近期生存率,但可提高AA患者ATG治疗的血液学反应率(56%对40%, $P=0.04$ ),在女性和ANC≤0.5×10<sup>9</sup>/L的患者中表现更为突出,而在纳入的与TD-NSAA相当的ANC>0.5×10<sup>9</sup>/L患者中,ATG治疗基础上加用雄激素并未带来血液学反应率的提高(64%对61%, $P=0.10$ )。Young等<sup>[13]</sup>报道的一项多中心临床研究显示,纳入的44例NSAA和慢性(病史>3个月)SAA患者中25例接受ATG治疗后3个月,7例(28%)获得血液学反应,而19例采用大剂量雄激素治疗者无一例获得血液学反应;Jiang等<sup>[14]</sup>采用ATG联合CsA及雄激素治疗儿童NSAA患者血液学反应率为83.3%,明显高于CsA联合雄激素治疗组的41.7%( $P=0.006$ ),前者CR率为27.8%,也明显高于后者的8.3%,ATG联合CsA及雄激素治疗组进展为SAA患者也明显低于后者( $P=0.021$ )。

为减少NSAA异质性对结果的影响,我们仅回顾性分析TD-NSAA患者,结果显示ATG/ALG联合CsA治疗患者OS率与CsA联合雄激素组相当,但治疗后3个月、6个月血液学反应率和良好血液学反应率均明显高于CsA联合雄激素组,且ATG/ALG联合CsA组脱离血制品输注时间短于CsA联合雄激素组,生存质量更优。单因素和多因素分析也均显示治疗方案对6个月血液学反应率有显著影响,采用ATG/ALG联合CsA治疗获得血液学反应的概率是CsA联合雄激素组的3.93倍。

分层分析不同输血依赖类型中两种治疗方案对患者疗效的影响,我们发现在红细胞和血小板共同输注依赖的患者中,ATG/ALG联合CsA较CsA联合雄激素治疗可获得更高血液学反应率和更好血液学反应质量;而单一系列输血依赖患者两种治疗方法血液学反应率相近。雄激素可促进肾脏分泌EPO,刺激红系祖细胞增殖以增加红细胞生成<sup>[15-16]</sup>。考虑到单纯红细胞输注依赖和单纯血小板输注依赖患者样本数均较小,检出两种方案治疗反

应差异的效能过低,对本研究CsA联合雄激素与ATG/ALG联合CsA治疗单一系列TD-NSAA血液学反应差异无统计学意义的结论应慎重解释。

NSAA治疗的目的主要是延长生存期和改善生活质量。本研究结果虽然显示ATG/ALG联合CsA一线治疗TD-NSAA血液学反应率和良好血液学反应率均优于CsA联合雄激素组,但两种治疗方案患者3年OS率和PFS率并差异无统计学意义。我们认为这主要与近年支持治疗改善和本研究随访时间相对较短有关,未达良好血液学反应、甚至无治疗反应患者存活时间较以往明显延长。随着时间的延长,获得血液学反应者最终将会被证明有更高的生存机会。

综上,我们的回顾性研究结果表明,一线采用CsA联合雄激素方案治疗TD-NSAA,患者血液学反应率和血液学反应质量均不及ATG/ALG联合CsA方案治疗者;ATG的应用并未增加早期死亡率。提示TD-NSAA患者CsA联合雄激素治疗并非理想选择,应优选ATG/ALG联合CsA方案治疗。

#### 参考文献

- [1] Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Blood*, 1999, 93(7):2191-2195.
- [2] Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(19):1297-1304.
- [3] Camitta BM, Thomas ED. Severe aplastic anaemia: a prospective study of the effect of androgens or transplantation on haematological recovery and survival [J]. *Clin Haematol*, 1978, 7(3): 587-595.
- [4] 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.
- [5] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43 (5):545-551. doi: 10.1002/pbc.20131.
- [6] 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.
- [7] Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, et al. Multi-center randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 1992, 79(10):2540-2546.
- [8] Maschan A, Bogatcheva N, Kryzhanovskii O, et al. Results at a single centre of immunosuppression with cyclosporine A in 66 children with aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 1999, 106(4): 967-970.
- [9] 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. doi: 10.1182/blood-2008-09-178871.
- [10] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. *Blood*, 2006, 108(8):2509-2519.
- [11] Champlin RE, Ho WG, Feig SA, et al. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial [J]. *Blood*, 1985, 66(1): 184-188.
- [12] Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party [J]. *Br J Haematol*, 1993, 83(1):145-151.
- [13] Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases [J]. *Blood*, 1988, 72(6):1861-1869.
- [14] Jiang S, Wang Y, Shi W, et al. The benefit of ATG in immunosuppressive therapy of children with moderate aplastic anemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26(5):313-320. doi: 10.1080/08880010902771549.
- [15] Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis [J]. *N Engl J Med*, 1973, 289(2):72-80. doi: 10.1056/NEJM197307122890205.
- [16] Fried W, Morley C. Effects of androgenic steroids on erythropoiesis [J]. *Steroids*, 1985, 46(4-5):799-826.

(收稿日期:2016-04-20)

(本文编辑:刘爽)