

围免疫抑制治疗期感染对重型再生障碍性贫血患者血液学反应及生存的影响

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

【摘要】 目的 探索围免疫抑制治疗(IST)期(IST前1个月至IST后3个月)感染对重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者IST疗效的影响。方法 回顾性分析一线行IST的105例SAA/VSAA患者临床资料,研究围IST期感染特征及其对IST疗效的影响。结果 全部105例患者中,97例(92.4%)发生270例次围IST期感染,中位感染2(1~7)次,中位发热7(1~47)d,发病部位以呼吸道最为常见,占35.1%。致病微生物明确的感染96例次(35.6%),共检出169株病原菌,以细菌为主,占88.2%。IST前1个月感染与未感染患者IST后6个月血液学反应率比较差异有统计学意义(50.8%对80.0%, $P=0.004$)。ROC曲线优化IST后6个月能否获得血液学反应的感染次数界限值为3次,发热时间界限值为4 d。全部105例患者5年总生存(OS)率为76%,感染3次及以上患者5年OS率为(59.6±7.2)%,明显低于感染少于3次患者[(89.5±4.0)%]($P<0.01$);发热时间≥4 d患者5年OS率为(63.4±5.8)%,明显低于发热时间<4 d患者(100.0%)($P<0.01$)。结论 IST前1个月感染对IST疗效有影响,围IST期感染3次及以上、发热时间≥4 d患者IST血液学反应率低,生存时间短。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 免疫抑制法; 感染

Effects of peri-immunosuppressive therapy period infection on hematologic response and survival of severe aplastic anemia Ye Lei, Jing Liping, Yang Wenrui, Zhou Kang, Peng Guangxin, Li Yang, Li Yuan, Li Jianping, Song Lin, Wu Zhijie, Zhang Fengkui, Zhang Li. Anemia Therapeutic Centre, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Li, Email: choli@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the effects of peri-immunosuppressive treatment (IST) infection on outcomes of severe and very severe aplastic anemia (SAA/VSAA) patients. **Methods** Medical record and follow-up data of 105 SAA/VSAA who underwent first-line IST were retrospectively analyzed to find out the characters of infections (1 month before to 3 months after IST), and its effects on hematologic response and survival. **Results** Of 105 patients, a total of 270 febrile episodes were recorded in 97 patients (92.4%) during their peri-IST periods, with the median infections of 2 (1-7) episodes in each patient with the median febrile duration of 7 (1-47) days. Respiratory system (35.1%) was the primary anatomic site of infection. Bacteria (88.2%) were common causes of total 169 pathogenic bacteria in 96 clear pathogenic bacteria episodes. And patients who got infection 1 month before IST had much lower 6-month hematologic response rate than their counterpart ones (50.8% vs 80.0%, $P=0.004$). Multiple febrile episodes (≥ 3 times) and the total febrile duration ≥ 4 days showed the best sensitivity and specificity according to the ROC curve analysis. The 5-year overall survival of the 105 patients was 76%. The 5-year OS of patients with multiple febrile episodes (≥ 3 times) were much lower than their counterpart ones [(59.6±7.2)% vs (89.5±4.0)%] ($P<0.01$). The 5-year OS of the total febrile duration ≥ 4 days was much lower than their counterpart ones [(63.4±5.8)% vs 100.0%] ($P<0.01$). **Conclusion** Infections 1 month before IST were associated with hematologic response. Multiple febrile episodes (≥ 3 times) and infections with the febrile duration ≥ 4 days presented inferior hematologic response and survival.

【Key words】 Anemia, aplastic; Immunosuppression; Infection

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.009

基金项目: 卫生公益性行业科研专项(201202017); 临床医学专业学位研究生临床研究能力培养模式(PUMC-GS-2012009)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者: 张莉, Email: choli@medmail.com.cn

大约 70% 再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 患者经免疫抑制治疗 (IST) 可获得血液学反应, 恢复自身造血^[1]。但由于疾病本身造血衰竭, 中性粒细胞持续、明显减少, 导致感染风险增加, 且 IST 可进一步增加感染风险, 影响患者生存^[2]。Walsh 等^[3]研究显示 30% 的 AA 患者出现中性粒细胞缺乏 (粒缺) 及持续发热。严重的细菌、侵袭性真菌感染是重型/极重型 AA (SAA/VSAA) 患者的主要致死原因^[4-8]。围 IST 期 (IST 前 1 个月至 IST 后 3 个月) 患者进行性骨髓造血衰竭表现更为突出和严重, 是感染风险最高的阶段。目前围 IST 期感染的病原学特点、感染部位、病程以及感染对 IST 疗效的影响尚未见详尽研究。因此, 本研究中我们回顾性分析 105 例一线行 IST 的 SAA/VSAA 患者, 分析围 IST 期感染特征及其对 IST 疗效影响。

病例和方法

1. 病例: 2003 年 2 月至 2008 年 4 月我院贫血诊疗中心行 IST 的初治 SAA/VSAA 患者共 105 例。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 年标准^[10] 和 Bacigalupo 等 1988 年标准^[11]。肝炎相关性 AA 定义为与肝炎同时或在肝炎患病 6 个月内发生的 AA^[12], 血清丙氨酸转氨酶升高至少达 200 U/L。

患者治疗前均明确诊断及分型, 并经仔细询问病史、查体、常规细胞遗传学检查、Ham 试验及外周血粒细胞和红细胞的流式细胞术检测 CD55、CD59 表达, 排除阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)。40 岁以下患者常规进行丝裂霉素 C (MMC) 试验、彗星试验等除外先天骨髓造血衰竭。患者均无 HLA 相合同胞供者或拒绝接受造血干细胞移植治疗。

2. IST 及支持治疗方案: 兔抗人胸腺细胞球蛋白 (r-ATG) (美国 Genzyme 公司产品) $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$, 静脉滴注, 联合口服环孢素 (CsA) 治疗, 维持 CsA 血清谷浓度在 $150 \sim 250 \mu\text{g/L}$ 。获得血液学反应前予红细胞输注及血小板输注等支持治疗。所有患者均未预防性使用抗生素。IST 前中性粒细胞绝对值 (ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 者予 G-CSF 皮下注射并转入层流病房。IST 后 ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续 1 周者, 停用 G-CSF 并转出层流病房。进行 ATG 治疗前患者活动性感染均得到有效控制, 体温正常。

3. 疗效判定及随访: 参照文献^[13]进行疗效评定。完全治疗反应、良好部分治疗反应 (GPR)、部分

治疗反应均为血液学反应。IST 治疗后 3 个月内死亡定义为早期死亡。患者于 IST 后 3、6、9、12 个月复查外周血常规、骨髓细胞形态学、细胞遗传学及外周血细胞锚连蛋白等以评价疗效, 此后每半年随访 1 次, 随访截至 2012 年 10 月 1 日。

4. 相关定义: 发热: 参照文献^[14], 单次体温 $> 38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 或 $> 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 持续 1 h。发热时间: 自符合感染诊断标准至本次感染结束 (体温 $< 37.5 \text{ }^\circ\text{C}$) 的自然天数。感染例次: 单一患者从发热开始至非糖皮质激素或非甾体类药物治下体温 $< 37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 持续至少 3 d, 定义为 1 例次感染。可疑感染部位: 具有红、肿、热、痛等炎症反应临床表现或通过影像学、实验室检查等手段判断存在可疑感染的部位。致病微生物确定: 血培养或可疑感染部位分泌物、渗出物、排泄物拭子培养和 (或) 组织标本行细菌 (真菌) 培养及鉴定。多部位感染: 单次具有 2 个及以上部位的感染。混合感染: 单次具有 2 种及以上致病微生物的感染。总生存 (OS) 时间定义为从 IST 治疗开始至患者死亡的时间或随访截止时间。

5. 感染的治疗: 血培养和 (或) 可疑感染部位相应微生物培养标本采集后, 根据我院微生物学实验室每季度报告的相应时期致病微生物流行及耐药情况, 参照美国传染病学会粒缺伴发热指南原则^[14-15], 决定经验性与目标性抗感染治疗抗生素的选择和调整。

6. 统计学处理: 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计算中位数、百分率, 影响感染的因素、IST 治疗前后发热天数比较采用秩和检验。不同感染部位、致病微生物分布比较采用 χ^2 检验、秩和检验。采用受试者特征工作曲线 (ROC 曲线) 优化感染次数、发热时间对 IST 血液学反应的影响。生存分析应用 Kaplan-Meier 法。危险因素分析采用 Logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况: 共纳入 105 例患者, 其中男 62 例, 女 43 例, 男女比为 1.44:1。中位年龄 17 (3~61) 岁, ≤ 14 岁者 40 例 (38.1%), > 14 岁者 65 例 (61.9%)。SAA 47 例 (44.8%), VSAA 58 例 (55.2%)。特发性 AA 100 例 (95.2%), 肝炎相关性 AA 5 例 (4.8%)。IST 治疗前中位 HGB $65 (28 \sim 117) \text{ g/L}$ 、PLT $9 (1 \sim 57) \times 10^9/\text{L}$ 、ANC $0.2 (0 \sim 1.0) \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴细胞绝对值 (ALC) $1.46 (0.13 \sim 5.23) \times 10^9/\text{L}$ 、网织红细胞绝对值

(Ret)2.9(0.5~44.2)×10⁹/L。

2. 感染特征:全部105例患者中97例(92.4%)发生围IST期感染,中位感染次数为2(1~7)次,共计感染270例次(表1)。其中致病微生物明确的感染96例次(35.6%),致病微生物不明确的感染174例次(64.4%)。IST前1个月共65例(61.9%)患者发生95例次(35.2%)感染;IST后3个月共88例(83.8%)患者发生175例次(64.8%)感染。全部270例次感染中,部位明确的感染共188例次(69.6%),以呼吸道感染最为常见(85例次,占31.5%)。14例(14.0%)患者同一部位感染2次及以上。

检出致病微生物共169株,以细菌为主,共149株(88.2%),其中革兰阴性(G⁻)菌83株(49.1%),革兰阳性(G⁺)菌66株(39.1%);真菌20株(11.8%)。18例(19.0%)患者相同病原菌感染2次及以上。

3. 疾病及感染因素对发热时间的影响:270例次感染中位发热7(1~47)d。IST前1个月感染95例次,中位发热2(1~28)d;IST后3个月感染175例次,中位发热3(1~34)d。分析患者不同性别(男/女)、年龄(≤14岁/>14岁)、诊断至治疗时间间隔(<3个月/≥3个月)、严重程度分型(SAA/VSAA)等对围IST期感染发热时间的影响,结果仅不同严重程度分型患者发热时间比较差异有统计学意义(P<0.001)(表2)。进而分析不同感染因素对发热时间的影响,结果显示致病微生物明确的感染中位发热时间[5(1~47)d]长于致病微生物不明确的感染[3(1~17)d](P=0.021)。而G⁻菌与G⁺菌感染[3(1~28)d对3(1~24)d]、细菌与真菌感染[4(1~34)d对4(1~11)d]中位发热时间比较,差异均无统计学意义(P值均>0.05)。不同部位感染发热时间见表2,单次多部位感染中位发热时间明显长于其他单部位感染(P值均<0.05),其他单部位感染之间比较差异无统计学意义(P值均>0.05)。

4. 围IST期感染对IST疗效的影响:IST后6个月血液学反应率为61.9%(105例中65例)。IST前1个月65例发生感染、40例未发生感染,两组患者IST后6个月血液学反应率比较差异有统计学意义(50.8%对80.0%,P=0.004)。IST后88例发生感染,17例未发生感染,两组患者IST后6个月血液学反应率比较差异无统计学意义(60.2%对70.6%,P=0.587)。为了比较感染次数与发热时间对IST疗效的影响,我们应用ROC曲线确定感染次数及发热时间的界限值,结果显示获得IST后6个月血液学反应的感染次数界限值为3次,阳性预测值和阴性预

表1 97例围免疫抑制治疗期感染重型/极重型再生障碍性贫血患者特征

项目	内容
感染次数[例数(%)]	
1次	26(26.8)
2次	24(24.7)
≥3次	47(48.5)
致病微生物明确的感染[例次数(%)] ^a	
致病微生物类型[株(%)] ^b	
金黄色葡萄球菌	29(17.2)
鲍曼不动杆菌	16(9.5)
铜绿假单胞菌	16(9.5)
肺炎克雷伯菌	14(8.3)
大肠埃希菌	14(8.3)
表皮葡萄球菌	12(7.1)
粪肠球菌	10(5.9)
白色念珠菌	9(5.3)
屎肠球菌	8(4.7)
阴沟肠杆菌	7(4.1)
曲霉菌	7(4.1)
洛菲不动杆菌	5(3.0)
嗜麦芽窄食单胞菌	5(3.0)
其他	17(10.1)
感染部位[例次数(%)] ^c	
呼吸道感染	85(31.5)
口腔感染	41(15.2)
血流感染	17(6.3)
皮肤软组织感染	10(3.7)
消化道感染	8(3.0)
泌尿生殖系统感染	3(1.1)
单次多部位感染	24(8.9)

注:a:共计感染270例次;b:检出致病微生物共169株;c:共188例次感染明确感染部位

测值分别为76.0%和55.3%,敏感性和特异性分别为64.4%和68.4%;发热时间界限值为4d,阳性预测值和阴性预测值分别为88.9%和52.1%,敏感性和特异性分别为49.2%和90.0%。

5. 影响IST疗效的因素:单因素分析见表3,结果显示VSAA(P<0.001)、ANC<0.1×10⁹/L(P<0.001)、Ret<2×10⁹/L(P<0.001)、IST前1个月感染(P=0.004)、感染次数≥3次(P=0.001)、发热时间≥4d(P<0.001)是影响IST疗效的不良预后因素。将以上因素纳入多因素分析,结果显示发热时间[OR=0.166(95%CI 0.046~0.602),P=0.006]、ANC[OR=3.131(95%CI 1.010~9.708),P=0.048]、Ret[OR=3.208(95%CI 1.054~9.761),P=0.040]为影响IST疗效的独立预后因素。

6. 生存分析:中位随访61(1~117)个月,全部105例患者5年OS率为76.0%。58例感染次数<3

表2 疾病及感染因素对发热时间的影响

影响因素	中位发热时间[d, M(范围)]	P值
性别		0.793
男	7(0~47)	
女	5(0~32)	
年龄		0.426
≤14岁	5(0~47)	
>14岁	7(0~34)	
诊断至治疗时间间隔		0.315
<3个月	7(0~47)	
≥3个月	5(0~31)	
严重程度分型		<0.001
SAA	3(0~27)	
VSAA	10(0~47)	
感染部位 ^a		
呼吸道感染	3(1~24)	
口腔感染	3(1~20)	
血流感染	3(1~10)	
皮肤软组织感染	2(1~28)	
消化道感染	4(1~5)	
泌尿生殖系感染	1(1~18)	
单次多部位感染	9(1~34)	
部位未明感染	2(1~7)	

注:SAA:重型AA;VSAA:极重型AA。a:单次多部位感染与其他单部位感染比较,P值均<0.05;其他单部位感染之间比较,P值均>0.05

次患者5年OS率为(89.5±4.0)%,明显高于47例感染次数≥3次患者[(59.6±7.2)%],差异有统计学意义($P<0.01$)(图1);36例发热时间<4 d患者5年OS率为100.0%,明显高于69例发热时间≥4 d患者[(63.4±5.8)%],差异有统计学意义($P<0.01$)(图2)。共6例患者早期死亡,男3例,女3例,中位年龄27(15~44)岁,均为VSAA,其中2例为肝炎相关性AA;围IST期均合并感染,中位发热17.5(9~31)d。4例次多部位感染,2例次呼吸道感染,3例次血流感染;3例次细菌感染,1例次细菌、真菌混合感染,2例次未明确致病微生物。

单因素分析见表3,结果显示病因分类、严重程度分型、ANC<0.1×10⁹/L、Ret<2×10⁹/L、IST前1个月感染、感染次数≥3次、发热时间≥4 d与患者生存相关(P 值均<0.05)。进一步行多因素分析仅ANC是影响生存独立预后因素[OR=0.001(95%CI 0.000~0.068), $P=0.001$]。

讨 论

近三十年来,AA患者无论是接受IST还是异基因造血干细胞移植治疗,生存情况均能明显改

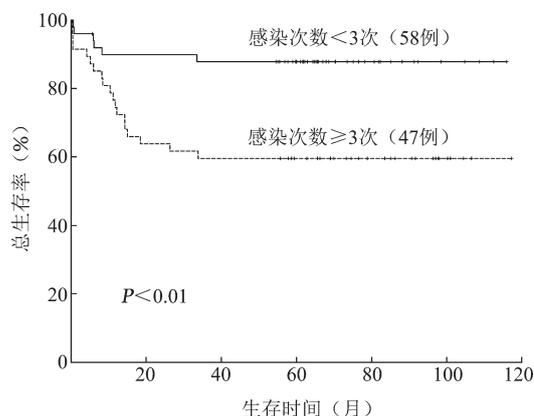


图1 围免疫抑制治疗期感染次数对再生障碍性贫血患者生存的影响

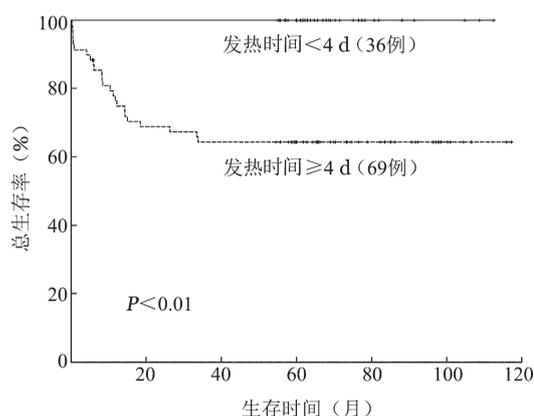


图2 围免疫抑制治疗期感染发热时间对再生障碍性贫血患者生存的影响

善^[17]。对于行IST患者,生存改善并不仅仅得益于免疫抑制策略的优化,研究表明即使是IST无效患者其生存也明显提高^[18],考虑得益于支持治疗的进步。除了血制品输注以外,SAA更为重要的支持治疗是预防和治疗中性粒细胞减少伴发的感染^[18]。G-CSF的应用虽然可以增加ANC、减少感染发生率、缩短住院时间,但对总生存、无事件生存、缓解和病死率无明显影响^[19]。感染仍然是AA患者主要的并发症和致死原因。

本组105例患者中97例发生围IST期感染,占92.4%,共发生270例次。仅96例次感染明确致病微生物,占35.6%,以G菌感染为主,占49.1%,而真菌感染占11.8%,与文献[4-8]报道的恶性血液病粒缺伴发热特点相似。IST后早期死亡的6例患者均伴发感染,其中3例直接死于伴发的重症感染。

本组患者以呼吸道感染最为常见,占有部位明确感染的三分之一,提示对于SAA患者保护性隔离尤为重要。约半数患者围IST期感染3次及以上,在IST前共61.9%的患者发生95例次(35.2%)感

表3 影响105例再生障碍性贫血(AA)患者免疫抑制治疗(IST)疗效及生存的单因素分析(%)

影响因素	例数	IST后6个月疗效		生存情况	
		血液学反应率	P值	5年OS率	P值
性别			0.157		0.394
男	62	67.7		79.0±5.2	
女	43	53.5		71.6±6.9	
年龄			0.063		0.527
≤14岁	40	50.0		71.8±7.2	
>14岁	65	69.2		78.5±5.1	
病因分类			0.367		0.006
肝炎相关性AA	5	40.0		40.0±21.9	
特发性AA	100	63.0		77.8±4.2	
诊断至治疗时间间隔			0.818		0.933
<3个月	80	62.5		76.0±4.8	
≥3个月	25	60.0		76.0±8.5	
严重程度分型			<0.001		<0.001
SAA	47	83.0		93.6±3.6	
VSAA	58	44.8		61.6±6.4	
HGB			0.536		0.495
<60 g/L	33	57.6		81.7±6.8	
≥60 g/L	72	63.9		73.6±5.2	
ANC			<0.001		<0.001
<0.1×10 ⁹ /L	39	35.9		55.5±8.1	
≥0.1×10 ⁹ /L	66	77.3		87.9±4.0	
PLT			0.240		0.853
<10×10 ⁹ /L	58	56.9		75.6±5.7	
≥10×10 ⁹ /L	47	68.1		76.6±6.2	
Ret			<0.001		0.003
<2×10 ⁹ /L	38	39.5		59.7±8.1	
≥2×10 ⁹ /L	67	74.6		85.1±4.4	
是否感染			0.707		0.122
是	97	60.8		74.0±4.5	
否	8	75.0		100.0	
IST前1个月是否感染			0.004		0.009
是	65	50.8		67.3±5.9	
否	40	80.0		90.0±4.7	
IST后3个月是否感染			0.587		0.218
是	88	60.2		73.6±4.7	
否	17	70.6		88.2±7.8	
感染次数			0.001		<0.001
<3次	58	75.9		87.8±4.7	
≥3次	47	44.7		59.6±7.2	
发热时间			<0.001		<0.001
<4 d	36	88.9		100.0	
≥4 d	69	47.8		64.4±5.8	

注:SAA:重型AA;VSAA:极重型AA;ANC:中性粒细胞绝对值;Ret:网织红细胞绝对值;OS:总生存

染,明显较IST后平均每月58.3例次感染多见,支持AA诊断后早期治疗恢复骨髓造血是减少发生感染风险的最重要因素。

鉴于SAA感染发生部位多变、致病微生物多样以及在大多数感染患者难以明确病原微生物的特征,我们认为计数围IST期发热时间可综合反映患者个体因素、疾病严重程度、致病微生物、支持治疗和临床医师感染诊断和治疗技能等多种因素。本研究结果显示,单次感染发热天数与致病微生物类

型和感染部位无明显关系;单次多部位感染中位发热时间9(1~34)d,较其他单部位感染发热时限明显延长,这除与患者造血衰竭程度更重、粒缺更为突出有关外,还可能与致病微生物感染更为复杂、初始经验抗感染治疗难以完全覆盖有关。因而,对于SAA患者多部位感染,抗生素选择更应仔细斟酌。

与未感染患者比较,我们的结果显示IST前1个月感染患者疗效差,IST后3个月感染对疗效无明显影响,而多因素分析显示发热时间≥4 d、ANC≥

$0.1 \times 10^9/L$ 、 $Ret \geq 2 \times 10^9/L$ 为影响疗效的独立预后因素。提示治疗前 ANC、Ret 低, 感染时间长的患者疗效差, 决定疗效的根本因素是患者疾病的严重程度及感染情况。考虑到绝大多数患者发生感染, 而未感染患者仅 8 例, 我们认为对该结果还需慎重解读, 须更大样本分析验证。

我们的结果显示, SAA 患者围 IST 期发生感染次数越多、发热天数越长获得血液学反应的可能越低。以围 IST 期感染 3 次和发热 4 d 为界限值预测患者获得血液学反应的敏感性和特异性分别为 64.4% 与 68.4% 和 49.2% 与 90.0%, 也间接反映感染与 IST 疗效的关系。单因素分析结果显示, 严重程度分型、ANC、感染次数 ≥ 3 次、发热时间 ≥ 4 d 等与患者生存相关。而多因素分析仅 ANC 为影响生存的独立预后因素, 表明影响 SAA 患者存活最为重要的因素仍是疾病因素, 与疾病本身造血衰竭严重程度相关, 而感染的发生、清除及持续时间间接反映造血衰竭程度, 其对患者预后的影响从属于疾病本身严重程度。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, et al. Infections in patients with aplastic anemia [J]. Semin Hematol, 2009, 46(3):269-276.
- [3] 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]. New Engl J Med, 2002, 346(4):225-234.
- [4] Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, et al. Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center [J]. Cancer, 2003, 98(1):86-93.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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, 148:791-796.
- [8] 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.
- [9] [No authors listed]. 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):63-69.
- [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] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia [J]. Blood, 1993, 81(6):1471-1478.
- [13] 刘丽媛, 王慧君, 张莉, 等. 一线应用兔抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素治疗儿童重型再生障碍性贫血 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11):749-753.
- [14] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 1997, 25(3):551-573.
- [15] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4):427-431.
- [16] Sakamoto T, Obara N, Kurita N. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2013, 98(3):319-322.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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): 4434-4441.

(收稿日期: 2015-01-05)

(本文编辑: 刘爽)