

# 环孢素 A 联合雄激素治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血预后因素分析

刘晨曦 宋琳 张莉 井丽萍 周康 赵馨 樊慧慧 彭广新 李洋  
李建平 李园 叶蕾 杨洋 杨文睿 熊佑祯 孙琦 汝昆 张凤奎

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

**【摘要】** 目的 调查影响环孢素 A(CsA)联合雄激素方案治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血(TD-NSAA)获得血液学反应的因素。方法 回顾性分析 2010–2013 年连续收治的 77 例 TD-NSAA 患者临床资料,单因素和多因素分析影响 CsA 联合雄激素治疗方案获得血液学反应患者的基线临床和血液学特征。结果 77 例 TD-NSAA 患者治疗后 6 个月和 12 个月获得血液学反应分别为 43 例(55.8%)和 53 例(68.8%),单因素分析基线血小板计数 $[19(6\sim 61)\times 10^9/L$ 对 $13.5(5\sim 45)\times 10^9/L$ , $P=0.001$ ]是影响 6 个月获得血液学反应的唯一因素;基线血小板计数 $[18(6\sim 61)\times 10^9/L$ 对 $10.5(5\sim 45)\times 10^9/L$ , $P<0.001$ ]、网织红细胞绝对值 $[0.03(0.01\sim 0.06)\times 10^{12}/L$ 对 $0.03(0.02\sim 0.06)\times 10^{12}/L$ , $P=0.043$ ]、血小板输注依赖( $P=0.007$ )和红细胞及血小板输注依赖( $P=0.012$ )为治疗后 12 个月能否获得血液学反应相关因素。多因素分析显示基线血小板水平为获得血液学反应独立影响因素( $P$ 值分别为 0.010 和 0.009)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)方法显示基线 PLT 界值为 $15.5\times 10^9/L$ 。结论 TD-NSAA 患者初诊时较高的血小板基线水平、网织红细胞基线水平和不伴血小板输注依赖均提示预后较好,血小板水平 $\geq 15.5\times 10^9/L$ 时可以考虑采用 CsA 联合雄激素治疗。

**【关键词】** 环孢素 A; 雄激素; 再生障碍性贫血; 预后因素

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.009

## Prognostic factors of cyclosporine A combined with androgen in the treatment of transfusion dependent non-severe aplastic anemia

Liu Chenxi, Song Lin, Zhang Li, Jing Liping, Zhou Kang, Zhao Xin, Fan Huihui, Peng Guangxin, Li Yang, Li Jianping, Li Yuan, Ye Lei, Yang Yang, Yang Wenrui, Xiong Youzhen, Sun Qi, Ru Kun, Zhang Fengkui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email:zhfk@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the prognostic factors of transfusion-dependent non-severe aplastic anemia (TD-NSAA) patients treated with cyclosporine A (CsA) and androgen. **Methods** Clinical data of 77 consecutive TD-NSAA patients treated with CsA and androgen were retrospectively analyzed between 2010 and 2013. We obtained clinical manifestations and baseline parameters of routine blood test from responders, and compared those with non-responders. All data were analyzed by univariate analysis and multivariate analysis. **Results** In 77 patients, there were 43 (55.8%) patients achieved hematological response after 6 months' treatment, and 53 (68.8%) patients got response after 12 months. Univariate analysis showed that platelets baseline was the only factor related to hematological response  $[19(6\sim 61)\times 10^9/L$  vs  $13.5(5\sim 45)\times 10^9/L$ ,  $P=0.001$ ] after 6 months therapy. After 12 months, the statistical differences were maintained, which were platelets baseline  $[18(6\sim 61)\times 10^9/L$  vs  $10.5(5\sim 45)\times 10^9/L$ ,  $P<0.001$ ], absolute reticulocytes  $[0.03(0.01\sim 0.06)\times 10^{12}/L$  vs  $0.029(0.02\sim 0.06)\times 10^{12}/L$ ,  $P=0.043$ ], transfusion-dependent of platelet ( $P=0.007$ ), transfusion-dependent of platelet and erythrocyte ( $P=0.012$ ). Multivariate analysis showed that platelets baseline could be an independent prognostic factor of hematological response ( $P=0.010$  or  $0.009$ ). Cutoff value of platelets by receiver operating characteristic curve was  $15.5\times 10^9/L$ . **Conclusion** Baseline of higher platelets, higher reticulocyte, and no transfusion

dependence of platelet are favorable prognostic factors. When platelets baseline is higher than  $15.5 \times 10^9/L$ , CsA and androgen regimen is rational.

【Key words】 Cyclosporine A; Androgen; Aplastic anemia; Prognostic factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.009

再生障碍性贫血(AA)是以骨髓造血组织为靶器官的自身免疫性疾病,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导致骨髓造血干/祖细胞凋亡而进行性减少,终至外周血细胞不同程度减少。已经明确危及生命重型AA(SAA)应尽早采用异基因造血干细胞移植或免疫抑制治疗(IST),然而目前非重型AA(NSAA)治疗的方法和时机尚未达共识。国际AA指南推荐输血依赖NSAA(TD-NSAA)进行抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)的IST,但CsA联合雄激素治疗简便、经济,在临床实践中也经常被采用。本研究我们回顾性分析了77例TD-NSAA患者一线接受口服CsA联合雄激素的病例资料,现报道如下。

### 病例与方法

1. 病例:收集我院贫血诊疗中心2010年1月至2013年12月连续住院收治、一线接受CsA联合雄激素方案治疗的TD-NSAA患者临床资料和随访信息。通过骨髓象、彗星试验、丝裂霉素试验、溶血试验、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆检查、染色体核型检查、FISH检查排除骨髓增生异常综合征、先天性骨髓造血衰竭、PNH等。排除标准:①前期曾接受相关针对性治疗;②应用CsA、雄激素治疗不超过2周;③因并发其他系统或脏器功能异常不能接受足量CsA和雄激素治疗;④依从性不佳或自行加用了其他未知成分制剂治疗。

2. 诊断与分型:AA诊断参照国际粒细胞减少与AA研究组1987年标准<sup>[1]</sup>,严重程度分型参照Camitta标准<sup>[2]</sup>和Bacigalupo标准<sup>[3]</sup>,参考德国AA研究组和欧洲血液与骨髓移植工作组关于TD-NSAA标准<sup>[4]</sup>,本研究TD-NSAA诊断标准为:符合Camitta NSAA标准,且外周血细胞计数符合 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 、 $HGB < 80 g/L$ 、 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 至少1条。患者治疗前均明确诊断及分型。本研究我们以患者开始CsA联合雄激素治疗前1个月血常规(至少检测3次)最低值为基线值。

3. 治疗方法:本研究所采用的CsA联合雄激素(司坦唑醇/达那唑)为我院现行常规方案,获得本院医学专业学术委员会和伦理委员会批准。CsA以

$3 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 剂量起始,每12 h 1次分量口服,服药1周后调整剂量维持CsA血清谷浓度 $150 \sim 250 \mu g/L$ ,峰浓度 $700 \sim 1000 \mu g/L$ 。司坦唑醇 $6 \sim 8 mg/d$ ,分次口服;或达那唑 $600 mg/d$ ,分次口服。本研究中63例患者口服司坦唑醇,其中男43例,女20例;14例患者口服达那唑治疗,男3例,女11例。CsA及雄激素足量维持应用,直至患者获得最大血液学反应,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,每次减量CsA $25 \sim 50 mg/d$ ,或减量雄激素 $1/3$ 日总量。每次减量须根据前次减量后病情稳定与否决定减量间期和剂量。

4. 疗效判定及随访:疗效标准参照2009英国血液学标准委员会标准<sup>[5]</sup>修订,并增加良好部分反应(GPR)标准,根据治疗后HGB、PLT、ANC恢复情况评估疗效,具体如下:①完全治疗反应(CR): $HGB > 100 g/L$ 、 $PLT > 100 \times 10^9/L$ 且 $ANC > 1.5 \times 10^9/L$ ;②GPR:脱离血制品输注依赖, $HGB > 100 g/L$ 、 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 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,或治疗前输血依赖细胞系列计数增加, $HGB$ 增加 $\geq 30 g/L$ (最初 $< 60 g/L$ ),或 $PLT$ 增加 $\geq 20 \times 10^9/L$ (最初 $< 20 \times 10^9/L$ ),或 $ANC$ 增加 $> 0.5 \times 10^9/L$ (最初 $< 0.5 \times 10^9/L$ ),而外周血参数未达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,或进展至SAA。

开始治疗后3个月内死亡定义为早期死亡,并视为NR,纳入疗效评定分析。限定开始治疗后1年内获得血液学反应者为获得治疗反应,包括疗效评定为CR、GPR和PR组患者,其中疗效评定为CR和GPR患者为获得良好血液学反应。复发为获得治疗反应患者疗效维持时间至少达3个月,血常规参数再次下降,需要恢复初始足量治疗,或再出现血制品输注依赖。在获得治疗反应前,每周至少检测2次血常规,每月检测肝肾功能,并分别于治疗后3、6及12个月进行骨髓细胞形态学、骨髓活检、细胞遗传学等检查以评定疗效、监测疾病演变。末次随访时间为2018年8月30日。

5. 统计学处理:所有结果采用SPSS 22.0统计软件分析。率的比较采用卡方检验或精确概率法;

定量资料的比较采用独立样本非参数秩和检验;多因素分析采用 Logistic 回归;绘制 ROC 曲线评估影响预后的临界值。

### 结 果

1. 患者治疗前基线特征:共 77 例 TD-NSAA 患者纳入本研究,男 46 例,女 31 例,中位年龄 32(16~66)岁。单纯红细胞输注依赖 20 例,单纯血小板输注依赖 5 例,红细胞与血小板输注依赖 52 例;3 例(4%)伴 PNH 克隆;开始 IST 前患者中位病史间期 46(1~176)d。中位 ANC  $1.04(0.24 \sim 4.25) \times 10^9/L$ 、中位 HGB 69(27~117)g/L、中位 PLT  $16(5 \sim 61) \times 10^9/L$ 、中位网织红细胞绝对值(Ret)  $0.03(0.01 \sim 0.06) \times 10^{12}/L$ ,其中 1 例患者基线 ANC  $0.24 \times 10^9/L$ 、HGB 56 g/L、PLT  $61 \times 10^9/L$ ,归入红细胞输注依赖 TD-NSAA 进行分析。

2. 血液学反应:接受治疗的 77 例 TD-NSAA 患者中,无早期死亡事件发生。经 CsA 联合雄激素治疗后 6 个月有 55.8% 患者获得血液学反应,脱离血制品输注的中位时间为 98(14~180)d。治疗后 12 个月有 68.8% 患者获得血液学反应。治疗后 6 个月和 12 个月患者血液学反应率及反应质量见表 1。

3. 血液学反应相关因素分析:对 TD-NSAA 患者临床特征、实验室检查特征与治疗疗效影响进行单因素分析,结果见表 2:治疗后 6 个月,获得血液学反应组基线中位 PLT 为  $19(6 \sim 61) \times 10^9/L$ ,明显高于未获得血液学反应组基线中位 PLT 的  $13.5(5 \sim 45) \times 10^9/L$ ,差异有统计学意义( $P=0.001$ );治疗后

表 1 环孢素 A 联合雄激素治疗 77 例 TD-NSAA 患者疗效 [例(%)]

治疗后时间	血液学反应	CR	CR+GPR	PR	NR
治疗后 6 个月	43(55.8)	29(37.7)	40(51.9)	3(3.9)	34(44.2)
治疗后 12 个月	53(68.8)	29(37.7)	42(54.5)	11(14.3)	24(31.2)

注:TD-NSAA:输血依赖非重型再生障碍性贫血;CR:完全治疗反应;GPR:良好部分反应;PR:部分治疗反应;NR:无治疗反应

12 个月基线 PLT  $[18(6 \sim 61) \times 10^9/L$  对  $10.5(5 \sim 45) \times 10^9/L$ ,  $P < 0.001$ ]、基线 Ret  $[0.03(0.01 \sim 0.06) \times 10^{12}/L$  对  $0.03(0.02 \sim 0.06) \times 10^{12}/L$ ,  $P = 0.043$ ]、伴有血小板输注依赖 [36 例(67.9%) 对 23 例(95.8%)],  $P = 0.007$ ]和红细胞及血小板输注依赖 [31 例(58.5%) 对 21 例(87.5%)],  $P = 0.012$ ]是影响血液学反应的预后因素。

4. 血液学反应的多因素分析:由单因素分析结果得出,经 CsA 联合雄激素治疗后 6 个月,血液学反应组和未获血液学反应组患者的初治基线 PLT 存在统计学差异;经治疗 12 个月后,2 组患者初治时 PLT、Ret 的基线值和血制品依赖情况存在统计学差异,伴血小板输注依赖及伴血小板和红细胞输注依赖均与基线 PLT 水平低有关,因此将基线 PLT 和基线 Ret 按照连续变量纳入多因素分析。CsA 联合雄激素治疗后 6 个月,基线 PLT 有独立预后意义( $P = 0.010$ );治疗后 12 个月,基线 PLT 仍然有独立预后意义( $P = 0.009$ )。基线 Ret 无独立预后意义,治疗后 6 个月与 12 个月的  $P$  值分别为 0.739 和 0.091。

表 2 影响环孢素 A 联合雄激素治疗 TD-NSAA 疗效的单因素分析

影响因素	6 个月疗效			12 个月疗效		
	血液学反应组 (43 例)	未获血液学反应组 (34 例)	$P$ 值	血液学反应组 (53 例)	未获血液学反应组 (24 例)	$P$ 值
年龄[岁, $M$ (范围)]	32(16~59)	32(16~66)	0.067	32(16~64)	31.5(16~66)	0.620
男性[例(%)]	24(55.8)	22(64.7)	0.488	31(58.5)	15(62.5)	0.806
PNH 克隆[例(%)]	1(2.3)	2(5.9)	0.580	3(5.7)	0(0.0)	0.548
司坦唑醇[例(%)]	34(79.1)	29(85.3)	0.482	41(77.4)	22(91.7)	0.203
红细胞输注依赖[例(%)]	40(93.0)	31(91.2)	1.000	49(92.5)	22(91.7)	1.000
血小板输注依赖[例(%)]	29(67.4)	30(88.2)	0.138	36(67.9)	23(95.8)	0.007
红细胞和血小板输注依赖[例(%)]	26(60.5)	26(76.5)	0.136	31(58.5)	21(87.5)	0.012
ANC [ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	1.06(0.24~4.25)	0.99(0.44~3.11)	0.397	1.05(0.24~4.25)	0.96(0.44~2.36)	0.485
HGB [g/L, $M$ (范围)]	70(27~102)	65.5(43~117)	0.926	70(27~102)	61(43~117)	0.239
PLT [ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	19(6~61)	13.5(5~45)	0.001	18(6~61)	10.5(5~45)	0.000
Ret [ $\times 10^{12}/L$ , $M$ (范围)]	0.03(0.01~0.06)	0.03(0.02~0.06)	0.580	0.03(0.01~0.06)	0.03(0.02~0.06)	0.043

注:TD-NSAA:输血依赖非重型再生障碍性贫血;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿;Ret:网织红细胞绝对值

5. PLT 是影响获得良好血液学反应质量的因素:将 TD-NSAA 患者获得 PR 视为非理想疗效,与 NR 组患者合并,比较其与获得良好血液学反应组(CR+GPR)基线 PLT 水平,治疗后 6 个月、治疗后 12 个月两组患者基线 PLT 水平差异有统计学意义[6 个月: $14(5\sim 47)\times 10^9/L$ 对 $18.5(6\sim 61)\times 10^9/L$ , $P=0.004$ ;12 个月: $13(5\sim 47)\times 10^9/L$ 对 $18(7\sim 61)\times 10^9/L$ , $P=0.004$ ]。

6. ROC 曲线分析基线 PLT 与疗效的关系:根据患者初治时 PLT 的基线水平和治疗后 6 个月的血液学反应情况绘制 ROC 曲线(图 1A),曲线下面积为 0.713( $P=0.001$ );根据治疗后 12 个月血液学反应情况和基线 PLT 的关系绘制 ROC 曲线(图 1B),曲线下面积为 0.764( $P<0.001$ )。治疗后 6 个月和治疗后 12 个月评估血液学反应,PLT 水平为 $15.5\times 10^9/L$ 时约登指数均为最大值。以基线 PLT  $15.5\times 10^9/L$ 为界值进行分析,治疗后 6 个月基线 PLT 水平 $\geq 15.5\times 10^9/L$ 组有效率为 73.8%,基线 PLT 水平 $< 15.5\times 10^9/L$ 组有效率为 34.3%( $P=0.001$ );治疗后 12 个月基线 PLT 水平 $\geq 15.5\times 10^9/L$ 组有效率为 90.5%,基线 PLT 水平 $< 15.5\times 10^9/L$ 组有效率为 42.9%( $P<0.001$ )。

7. 基线 PLT 与 TD-NSAA 患者获得血液学反应时间:根据基线 PLT 界值将获得血液学反应患者分为 2 组(PLT $\geq 15.5\times 10^9/L$ 和 PLT $< 15.5\times 10^9/L$ ),两组患者获得血液学反应中位时间分别为 105(14~360)d 和 150(60~388)d( $P=0.073$ )。

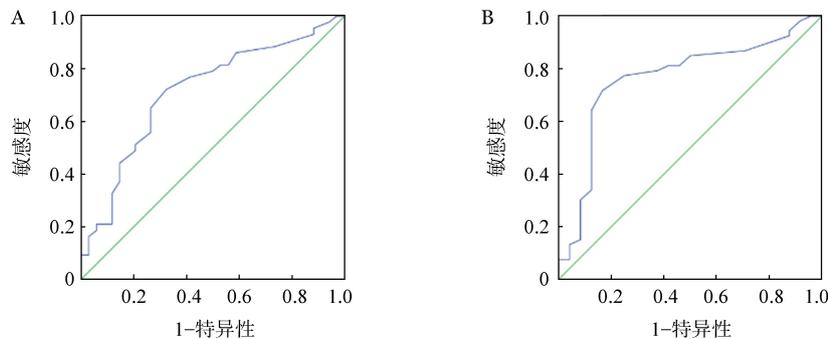
## 讨 论

英国血液学标准委员会拟定的新版 AA 诊疗指南中,推荐 TD-NSAA 患者采用 ATG 联合 CsA 方案治疗<sup>[6]</sup>,我们前期的研究显示 TD-NSAA 患者采用 ATG 联合 CsA 方案疗效明显优于 CsA 联合雄激素

方案(75.5%对 55.8%, $P=0.031$ )<sup>[7]</sup>。但就 CsA 联合雄激素治疗 TD-NSAA 而言,经治 12 个月后有 68.8% 患者可获得血液学反应,而且其费用相对低廉,可门诊治疗,仍有较多医疗机构采用该方案,因此尽早识别出可能有效的患者进行治疗更有意义。我们回顾性分析了 77 例 TD-NSAA 患者临床资料,所有患者均予 CsA 联合雄激素治疗,筛选可能影响疗效的相关因素。

AA 残存造血的多少明显影响患者 IST 后血液学反应的获得与生存。Scheinberg 等<sup>[8]</sup>研究表明高 Ret 和高淋巴细胞绝对值的 SAA 患者更多地获得血液学反应。类似于 SAA,NSAA 患者的预后也与残存造血水平有关。有研究回顾分析了 284 例儿童慢性 AA 患者,结果 ANC $< 1\times 10^9/L$ 、Ret $< 60\times 10^9/L$ 、PLT $< 20\times 10^9/L$  患者预后不良<sup>[9]</sup>。另有研究认为端粒缩短( $P<0.001$ )、初诊 PLT $< 25\times 10^9/L$ ( $P=0.008$ )、诊断到 IST 的间期大于 25 d( $P=0.031$ )均为 IST 效果不佳的影响因素,而伴有微小 PNH 克隆则为获得血液学反应良好因素( $P<0.001$ )<sup>[10-11]</sup>。另外 ANC、淋巴细胞的基线值也与 AA 能否获得血液学反应相关<sup>[12]</sup>。这些影响因素均从不同侧面反应 TD-NSAA 患者残存造血的多寡。

本研究我们发现,性别、年龄、初始治疗的病史时间及雄激素的选择对接受 CsA 联合雄激素治疗方案能否获得血液学反应影响不大,而输血依赖类型及血液学参数,尤其基线 PLT 和基线 Ret 水平是最重要的影响因素。基线 PLT 不仅独立与 CsA 联合雄激素治疗后 6 个月( $P=0.001$ )疗效有关,也与治疗后 12 个月( $P<0.001$ )获得血液学反应相关。血小板输注依赖( $P=0.007$ )和同时伴血小板、红细胞输注依赖( $P=0.012$ )与治疗后 12 个月获得血液学反应相关。NSAA 患者基线 PLT 越低,其自然病程进展为 TD-NSAA 和 SAA 的风险越大,提示基线



TD-NSAA: 输血依赖非重型再生障碍性贫血;ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 1 TD-NSAA 患者初治 PLT 水平与环孢素 A 联合雄激素治疗 6 个月(A)与 12 个月(B)血液学反应的 ROC 曲线

PLT 水平低下反应更严重的骨髓造血衰竭程度和疾病异常免疫的活动性。Ret 水平较少受到细胞因子治疗和输血的影响,与 TD-NSAA 患者能否经 CsA 联合雄激素治疗获得 6 个月血液学反应无明显相关性 ( $P=0.580$ ),而与 12 个月获得血液学反应相关 ( $P=0.043$ ),但其独立预后意义较差(治疗后 6 个月和 12 个月  $P$  值分别为 0.739 和 0.091),基线 PLT 水平有独立预后意义(治疗后 6 个月和 12 个月  $P$  值分别为 0.010 和 0.009)。因此 Ret 反应 TD-NSAA 患者骨髓造血衰竭程度尽管更为客观稳定,但敏感性不及基线 PLT 水平。

Marsh 等<sup>[13]</sup>研究显示 ATG 联合 CsA 方案可获得更高的血液学反应率和更高的无进展生存率。我们前期也曾回顾性比较 ATG 联合 CsA 和 CsA 联合雄激素治疗 TD-NSAA,同样显示前者可获得更高的血液学反应率和更好的血液学反应质量<sup>[7]</sup>。因而整体而言,TD-NSAA 应接受 ATG 联合 CsA 标准的 IST。本研究分析 CsA 联合雄激素治疗 TD-NSAA 疗效影响因素,表明非 PLT 输注依赖或基线水平  $PLT \geq 15.5 \times 10^9/L$  者或可经由更为简便、经济的治疗获得血液学反应,而  $PLT < 15.5 \times 10^9/L$  者更应接受标准 IST。本研究是单中心的回顾性研究,且样本量较少,宜通过随机入组的多中心前瞻性研究进一步验证基线 PLT 与 TD-NSAA 患者的预后关系。

#### 参考文献

- [1] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. *Blood*, 1987, 70(6):1718-1721.
- [2] 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.
- [3] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02460.x.
- [4] 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. DOI: 10.1056/NEJM199105093241901.
- [5] 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. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x.
- [6] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2):187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [7] 宋琳, 彭广新, 武志洁, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11): 946-951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.004.
- [8] 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.
- [9] Wang S, Chen Y, Zou Y, et al. The progression risk factors of children with transfusion-independent non-severe aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(2):210-215. DOI: 10.1007/s12185-013-1263-6.
- [10] Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2014, 99(8): 1312-1316. DOI: 10.3324/haematol.2013.091165.
- [11] Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(12):1546-1552. DOI: 10.3324/haematol.2015.132530.
- [12] Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(2):153-158. DOI: 10.1007/s12185-016-2009-z.
- [13] 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.

(收稿日期:2019-07-26)

(本文编辑:刘爽)