

# 不同中性粒细胞计数阈值下极重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗的血液学反应及生存研究

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

**【摘要】** 目的 分析不同中性粒细胞绝对计数(ANC)阈值下极重型再生障碍性贫血(VSAA)患者接受一线免疫抑制治疗(IST)的早期血液学反应和长期生存情况。方法 回顾性分析145例接受一线IST的VSAA患者临床资料,比较不同ANC阈值下VSAA患者的早期血液学反应、5年总生存(OS)及无病生存(EFS)率。结果 以ANC  $0.05 \times 10^9/L$  为界观察VSAA患者IST后3、6个月的血液学反应,145例患者中ANC  $\leq 0.05 \times 10^9/L$  者为82例,ANC  $> 0.05 \times 10^9/L$  者为63例,早期病死率分别为13.4% (11/82)、1.6% (1/63) ( $P < 0.05$ );IST后3个月血液学反应率分别为22.0%、54.0% ( $P = 0.000$ ),IST后6个月分别为34.1%、63.5% ( $P = 0.000$ );5年OS率分别为(62.5 $\pm$ 5.4)%、(91.4 $\pm$ 3.7)% ( $P = 0.000$ ),5年EFS率分别为(42.3 $\pm$ 5.5)%、(63.1 $\pm$ 6.5)% ( $P = 0.003$ );两组差异均有统计学意义。结论 ANC  $\leq 0.05 \times 10^9/L$  的VSAA患者接受一线IST早期病死率高、疗效差,应当考虑起效更快、疗效更高的治疗决策。

**【关键词】** 贫血,再生障碍性; 中性粒细胞; 免疫抑制法; 造血干细胞移植

**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);协和青年科研基金(33320140063)

**Outcomes of very severe aplastic anemia patients with different absolute neutrophil counts after frontline immunosuppressive therapy** Li Yang, Wu Zhijie, Zhao Xin, Zhang Li, Jing Liping, Zhou Kang, Peng Guangxin, Ye Lei, Li Yuan, Li Jianping, Fan Huihui, Song Lin, Yang Wenrui, Jiang Bo, Zhang Fengkui. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Zhang Fengkui, Email:zhfk@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To analyze early hematopoietic response and long-term survival of very severe aplastic anemia (VSAA) patients with different absolute neutrophil counts (ANC) after frontline immunosuppressive therapy (IST). **Methods** Clinical data and outcome of 145 VSAA patients treated with rabbit antithymocyte globulin combined with cyclosporine were retrospectively analyzed. Hematopoietic responses to IST and long-term survival were statistically analyzed for VSAA patients in different ANC subgroups. **Results** Pre-IST ANC  $= 0.05 \times 10^9/L$  acted as the best cutoff level to predict IST response at 3, 6 months. For 145 VSAA patients, early death rate was 13.4% (11/82) vs 1.6% (1/63), respectively, in the ANC  $\leq 0.05 \times 10^9/L$  group and ANC  $> 0.05 \times 10^9/L$  group ( $P < 0.05$ ). Hematopoietic response rates to IST was 22.0% vs 54.0% ( $P = 0.000$ ) at 3 months, 34.1% vs 63.5% ( $P = 0.000$ ) at 6 months; the overall five-year survival rate was only (62.5 $\pm$ 5.4)% vs (91.4 $\pm$ 3.7)% ( $P = 0.000$ ) and five-year event-free survival rate was (42.3 $\pm$ 5.5)% vs (63.1 $\pm$ 6.5)% ( $P = 0.003$ ), respectively, in the ANC  $\leq 0.05 \times 10^9/L$  group and ANC  $> 0.05 \times 10^9/L$  group. **Conclusion** VSAA patients with extremely low ANC ( $\leq 0.05 \times 10^9/L$ ) had high early death rate and with very low response rate to frontline IST and poor survival, so it is urgent to seek for the alternative frontline therapy that will bring faster and better outcome for these patients.

**【Key words】** Anemia, aplastic; Neutrophils; Immunosuppression; Hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** Health Industry Research Special Funds for Public Welfare Projects (201202017); Clinical Medical Professional Degree Postgraduate Clinical Research Ability Cultivation Model (PUMC-GS-2012009); Youth Scientific Research Funds of Peking Union Medical College (33320140063)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.016

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:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

目前,对于有HLA相合同胞供者(MSD)的年轻重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者,一线治疗推荐为造血干细胞移植(HSCT);而对于40岁以上的无MSD的SAA/VSAA患者,一线治疗均首选免疫抑制治疗(IST)<sup>[1-3]</sup>。多数研究显示VSAA患者接受HSCT或IST的获益和风险因患者年龄和ANC的不同而存在差异,IST后血液学反应和长期生存与治疗前中性粒细胞绝对计数(ANC)相关<sup>[1-3]</sup>。但SAA/VSAA治疗决策并未依据ANC而进一步精细区分。本研究中,我们回顾性分析145例一线应用IST的VSAA患者资料,分析IST前ANC对近期疗效和长期生存的影响,为进一步优化VSAA患者一线治疗决策提供参考。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析我中心2006年1月至2011年10月间连续收治的145例一线应用IST的VSAA患者资料,其中男77例,女68例,中位年龄18(3~61)岁。诊断与分型参照文献[4-6]标准,其中肝炎相关性AA 11例。诊断到IST中位时间16(3~120)d。IST前中位ANC  $0.03(0\sim 0.19)\times 10^9/L$ ,中位HGB 64(32~102)g/L,中位网织红细胞绝对值(ARC)  $3.5(0.4\sim 62.2)\times 10^9/L$ ,中位PLT  $9(1\sim 36)\times 10^9/L$ 。结合临床,应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)优选确定治疗前ANC最佳界限值来预测IST后血液学反应及生存质量;并以该ANC阈值分组,观察阈值上下两组VSAA患者的早期死亡、血液学反应及长期生存情况,获得该ANC阈值对VSAA患者的疗效评估价值。本研究经我院临床研究专业学术委员会和伦理委员会批准,并征得患者和(或)家属知情同意。

2. 治疗方案及疗效评价:IST方案为兔抗人胸腺细胞球蛋白(r-ATG)(美国Genzyme公司产品)联合环孢素A(CsA),二者用法、用量以及疗效判定标准参照文献[4-6]。患者获得血液学反应前,予成分输血注等支持治疗。符合完全治疗反应(CR)、良好部分反应(GPR)及部分治疗反应(PR)标准为获得血液学反应,无治疗反应及死亡定义为无效,CR+GPR描述为良好血液学反应。IST后6个月内血液学反应为早期血液学反应。

3. 随访及相关定义:r-ATG治疗第1天开始进行随访,随访截止日期为2015年2月1日,中位随访51.5(0.2~109.1)个月。获得血液学反应前,患者每周至少进行2次血常规检测,并分别于IST后3、6、

9、12个月行骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查及外周血阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)克隆检测等评价疗效。IST治疗后3个月内死亡为早期死亡。IST后12个月内无效、出现克隆性染色体异常、转变为骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病、出现伴临床和(或)溶血生化证据的PNH克隆、复发、需进行二次治疗以及各种原因引起的死亡均定义为事件,无上述任一情况发生为无事件生存(EFS)。总生存(OS)时间定义为随访起点至随访截止日期或患者死亡时间,EFS时间定义为随访起点至随访截止日期或发生事件时间。

4. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料比较采用秩和检验,计数资料比较采用卡方检验。应用ROC曲线优化治疗前ANC预测IST后血液学反应及生存的界限值。生存分析采用Kaplan-Meier法,并以Log-rank检验进行单因素分析。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者早期死亡、血液学反应与长期生存情况:145例VSAA患者IST后3、6个月血液学反应率分别为35.9%及46.9%;5年OS率为75.0%、5年EFS率为51.5%;早期病死患者12例,病死率为8.3%,其中10例为感染相关死亡。

2. ROC曲线优化ANC预测VSAA患者血液学反应:ROC曲线预测3个月血液学反应的最佳ANC值为 $0.065\times 10^9/L$ (约登指数0.327);预测6个月良好血液学反应的最佳ANC值亦为 $0.065\times 10^9/L$ (约登指数0.370)。为临床应用方便,我们选取接近 $0.065\times 10^9/L$ 的 $0.05\times 10^9/L$ 作为最佳ANC界限值,预测3个月及6个月的血液学反应灵敏度和特异度分别为58.8%、70.1%;预测IST后6个月良好血液学反应灵敏度为60.9%、特异度为72.4%(图1)。

3. 不同ANC阈值下VSAA患者IST前主要特征比较:145例患者中 $ANC\leq 0.05\times 10^9/L$ 者为82例, $ANC>0.05\times 10^9/L$ 者为63例,两组患者的基本情况见表1。

4. 不同ANC阈值对VSAA患者IST后血液学反应及预后的影响: $ANC\leq 0.05\times 10^9/L$ 和 $ANC>0.05\times 10^9/L$ 组患者早期病死率分别为13.4%(11/82)、1.6%(1/63),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。12例早期死亡的VSAA患者仅有1例在 $ANC>0.05\times 10^9/L$ 组,绝大部分(11例)位于 $ANC\leq 0.05\times 10^9/L$ 组。两组患者IST后3个月血液学反应

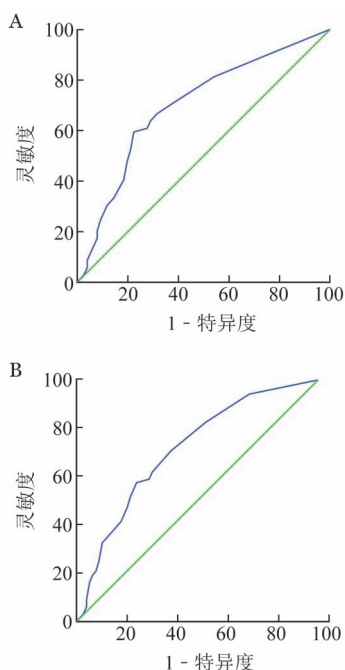


图1 中性粒细胞绝对计数预测极重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗后血液学反应的受试者工作特征曲线(ROC曲线)  
A:免疫抑制治疗后3个月;B:免疫抑制治疗后6个月

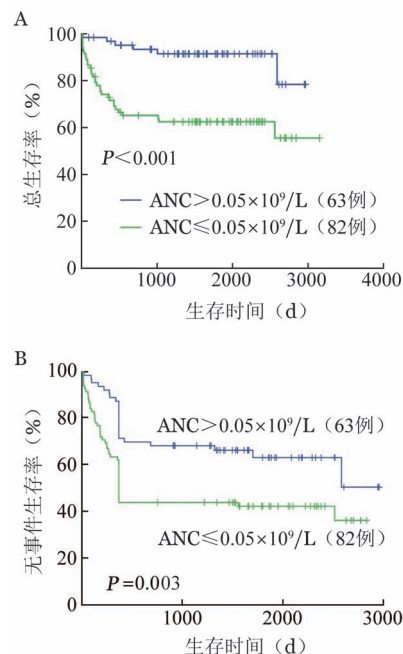


图2 不同中性粒细胞绝对计数(ANC)( $0.05 \times 10^9/L$ 为界限值分组)对极重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗后总生存(A)和无事件生存(B)的影响

率分别为 22.0%、54.0% ( $P=0.000$ ), 6个月分别为 34.1%、63.5% ( $P=0.000$ ), 差异均有统计学意义(表2); 5年OS率分别为(62.5±5.4)%、(91.4±3.7)% ( $P=0.000$ ), 5年EFS率分别为(42.3±5.5)%、(63.1±6.5)% ( $P=0.003$ ), 差异均有统计学意义(图2)。

以ANC  $0.10 \times 10^9/L$ 为界限值分组,ANC  $\leq 0.10 \times 10^9/L$ 者为111例,ANC  $> 0.10 \times 10^9/L$ 者为34例,两组患者的5年OS率分别为(70.3±4.4)%和(90.3±5.3)% ( $P=0.039$ )(图3A);以ANC  $0.15 \times 10^9/L$ 为界限

值分组,ANC  $\leq 0.15 \times 10^9/L$ 者为130例,ANC  $> 0.15 \times 10^9/L$ 者为15例,两组患者的5年OS率分别为(73.1±4.0)%和(92.9±6.9)% ( $P=0.093$ )(图3B)。

单独分析其中54例儿童VSAA患者,ANC  $\leq 0.05 \times 10^9/L$ 组与ANC  $> 0.05 \times 10^9/L$ 组比较3个月血液学反应率(20.0%对69.4%)、6个月血液学反应率(40.0%对75.0%)、5年OS率(66.9%对90.8%)及5年EFS率(51.8%对69.4%)均较后者低,差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ )。

表1 不同ANC阈值下极重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗(IST)前主要特征比较[中位数(范围)]

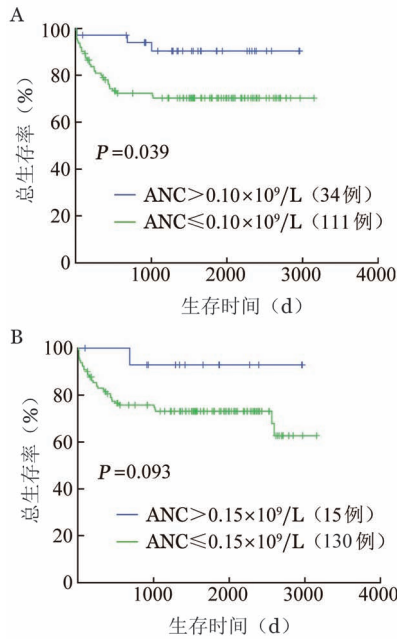
组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	诊断到IST时间	HGB(g/L)	ARC( $\times 10^9/L$ )	PLT( $\times 10^9/L$ )	ALC( $\times 10^9/L$ )
ANC $> 0.05 \times 10^9/L$ 组	63	38/25	15(4~59)	14(4~50)	62(32~102)	5.5(1.2~62.2)	9(1~36)	1.04(0.03~3.60)
ANC $\leq 0.05 \times 10^9/L$ 组	82	39/43	19(3~61)	18.5(3~120)	66(38~96)	2.6(0.4~19.4)	9(1~36)	0.87(0.10~3.30)
$P$ 值		0.128	0.473	0.001	0.042	0.000	0.249	0.027

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ARC:网织红细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对计数

表2 ANC对极重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗(IST)后早期血液学反应的影响[例数(%)]

组别	例数	IST后3个月				IST后6个月			
		PR	GPR	CR	总反应	PR	GPR	CR	总反应
ANC $> 0.05 \times 10^9/L$ 组	63	19(30.2)	9(14.3)	6(9.5)	34(54.0)	6(9.5)	20(31.7)	14(22.2)	40(63.5)
ANC $\leq 0.05 \times 10^9/L$ 组	82	10(12.2)	7(8.5)	1(1.2)	18(22.0)	16(19.5)	10(12.2)	2(2.4)	28(34.1)
$P$ 值		0.008	0.275	0.021	0.000	0.098	0.004	0.000	0.000

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;CR:完全治疗反应;GPR:良好的部分治疗反应;PR:部分治疗反应;总反应:CR+GPR+PR



A:以 ANC 0.10×10<sup>9</sup>/L 为界限值; B:以 ANC 0.15×10<sup>9</sup>/L 为界限值  
 图 3 不同中性粒细胞绝对计数(ANC)对极重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗后总生存的影响

5. 二次治疗:IST 后 6 个月未获血液学反应的 77 例 VSAA 患者中仅 5 例接受二次治疗,除却 12 例早期死亡者,二次治疗率仅 7.7%。1 例于 IST 后 6 个月行中剂量环磷酰胺治疗获 CR;2 例于 IST 后 9 个月再次行 IST,1 例获 CR,另 1 例死亡;2 例行 HSCT,1 例失访,1 例获 CR。

### 讨 论

VSAA/SAA 一线治疗决策应综合考虑患者年龄和治疗前 ANC 水平,对于 ANC 极低的 VSAA 治疗决策应更加积极<sup>[27]</sup>。确定合理的 ANC 阈值对 VSAA 进行分析,评估以该阈值为界限的 VSAA 患者早期血液学反应和长期生存情况,可能为制订合理的一线治疗决策提供参考。

Yagasaki 等<sup>[8]</sup>研究 288 例儿童 VSAA/SAA 患者资料,定义 IST 前后 ANC 持续为零者为爆发性 AA,其 6 个月血液学反应率显著低于 SAA 和其他 VSAA 患者(分别为 40.0%、63.7% 和 63.6%,*P*=0.027),但感(74/110)和延迟血液学反应(23/110),未获血液学反应的爆发性 AA 患儿与 SAA 和其他 VSAA 相较 OS 率差异无统计学意义(88.5%、96.8% 和 95.8%,*P*=0.281)。故而认为即使 ANC 极低,无 MSD 的儿童 VSAA/SAA 患者一线治疗选择 IST 依然合理。

对于上述部分观点,我们持怀疑态度。为此,

我们拟将 VSAA 患者以 ANC 0.05×10<sup>9</sup>/L 为界分为两组,将血液学反应、OS 及 EFS 进行对照研究。在对照研究前将两组患者的基本情况进行比较,结果显示两组患者在性别、年龄及 PLT 方面差异无统计学意义(*P* 值均>0.05),而诊断到 IST 时间、ARC 及 ALC 间差异有统计学意义(*P* 值均<0.05)。考虑到 ARC、ALC 同 ANC 同为反映骨髓残留造血的指标,存在一定的关联性,同时 ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 的患者感染发生率高,IST 前抗感染治疗的时间更长,因此造成了确诊到 IST 时间的明显延长。

在本研究中我们发现,与 ANC > 0.05×10<sup>9</sup>/L 的 VSAA 患者相比,ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 者 IST 后不仅早期血液学反应率差,而且 OS 率及 EFS 率减低,差异有统计学意义(*P* 值均<0.05),这与 Yagasaki 等<sup>[8]</sup>的观点不同。本研究中 ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 患儿接受一线 IST 治疗后血液学反应同样较差,甚至低于文献报道的接受一线 HLA 相合无关供者移植(MUD-SCT)的疗效<sup>[9-10]</sup>。可见,造血衰竭严重程度本身是造成其血液学反应低,长期生存差的关键因素。

与 Yagasaki 等<sup>[8]</sup>结果不同,我们发现 ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 的 VSAA 患者接受一线 IST 早期病死率高于 ANC > 0.05×10<sup>9</sup>/L 者(13.4% 对 1.6%,*P*<0.05),死亡人数占有 VSAA 死亡患者的绝大部分,且几乎均与严重感染相关,使得患者丧失进一步治疗的机会;即使获得血液学反应其疗效质量也较差,加之二次挽救治疗率极低,故而患者长期生存难以令人满意。我们认为除进行保护性隔离、积极输注血液制品和抗感染支持治疗外,ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 且无 MSD 的 VSAA 患者一线治疗策略或应有别于其他 VSAA/SAA 患者,须考虑起效更快、疗效质量更高的替代治疗方案如单倍体 HSCT,而不是首选 IST。

近年 VSAA/SAA 患者 MUD-SCT 疗效明显改善,在儿童甚至与 MSD-SCT 疗效接近<sup>[9-10]</sup>,倾向于若能很快找到 MUD,儿童一线治疗可采用 MUD-SCT<sup>[11-14]</sup>。而查找 MUD 往往耗时数月,是目前 MUD-SCT 作为一线治疗的最大限制<sup>[2,15-16]</sup>。相对于 MUD,单倍体 HSCT 近乎完全不存在寻找供者问题,利于及时治疗,且后续应用供者细胞相对易行<sup>[16]</sup>。近期有研究者报道单倍体 HSCT 治疗 VSAA/SAA 的结果令人鼓舞,患者 OS 率可达 64.6%~84.6%<sup>[17-19]</sup>,与我们观察的 ANC≤0.10×10<sup>9</sup>/L 及 ≤0.15×10<sup>9</sup>/L 组进行 IST 后的 VSAA 患者 5 年 OS 率相当(分别为 70.3% 和 73.1%),但高于 ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 组(62.5%),说明 ANC≤0.05×10<sup>9</sup>/L 的 VSAA 患

者如果选择单倍体 HSCT 可能会取得更好的疗效;同时由于 HSCT 后多在 2~3 周造血重建,大大减少了 VSAA 尤其是  $ANC \leq 0.05 \times 10^9/L$  的 VSAA 患者感染相关的病死率,从而使这部分 HSCT 患者受益。前瞻性对照研究评估一线 IST 和 MUD/单倍体-HSCT 治疗 ANC 极低的 VSAA 患者非常迫切。

通过对不同 ANC 阈值的 VSAA 患者进行 IST 后血液学反应及生存情况比较,我们发现,  $ANC \leq 0.05 \times 10^9/L$  的 VSAA 患者一线 IST 治疗早期病死率高,血液学反应及 OS、EFS 率低,提示在其他替代治疗疗效明显改善的背景下,优化治疗方法、制订合理治疗策略非常必要。鉴于我们的研究为单中心回顾性研究,其研究本身存在固有缺陷,故此结论尚须进行前瞻性、随机对照临床试验来加以验证。

#### 参考文献

- [1] Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15 (3): 162-168. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282fa7470.
- [2] 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.
- [3] Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2013, 20 (6):515-520. doi: 10.1097/MOH.0b013e328365af83.
- [4] 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, 30 (1): 38-42. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.011.
- [5] 杨文睿, 熊媛媛, 张莉, 等. 血清可溶性转铁蛋白受体在重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗早期疗效预测中的意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (8): 709-713. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.015.
- [6] Doney K, Leisenring W, Storb R, et al. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126 (2): 107-115. doi:10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00003.
- [7] 武志洁, 杨文睿, 张莉, 等. G-CSF 治疗后中性粒细胞反应预测重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗早期疗效 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (11): 974-979. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.005.
- [8] Fouladi M, Herman R, Rolland-Grinton M, et al. Improved survival in severe acquired aplastic anemia of childhood [J]. *Bone Marrow Transplant*. 2000, 26 (11):1149-1156.
- [9] 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.
- [10] Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (5):747-752. doi: 10.1007/s00277-013-1984-x.
- [11] Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, et al. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12 (12):1277-1284. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.07.011.
- [12] Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (10):1508-1513. doi: 10.1038/bmt.2009.378.
- [13] Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13 (5):505-516.
- [14] Dufour C, Pillon M, Sociè G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (4):565-573. doi: 10.1111/bjh.13297.
- [15] Samarasinghe S, Marsh J, Dufour C. Immune suppression for childhood acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome: where next? [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (4):597-579. doi: 10.3324/haematol.2014.105569.
- [16] 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.
- [17] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (12):1507-1512. doi: 10.1038/bmt.2012.79.
- [18] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (5):754-759.
- [19] Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (4): 519-524. doi: 10.1038/bmt.2013.224.

(收稿日期:2015-12-14)

(本文编辑:刘爽)