

司坦唑醇和达那唑治疗非重型再生障碍性贫血的疗效及其对CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞的影响

李红敏¹ 龙章彪¹ 王涛² 韩冰¹

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科,北京 100730;²中国医学科学院、北京协和医学院基础医学研究所,北京 100730

通信作者:韩冰,Email:hanbing_li@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.013

Efficacy of stanozolol and danazol in the treatment of non-severe aplastic anemia and their effects on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells

Li Hongmin¹, Long Zhangbiao¹, Wang Tao², Han Bing¹

¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com

再生障碍性贫血(AA)是一种骨髓造血衰竭性疾病,可分为重型AA(SAA)和非重型AA(NSAA)^[1-2]。NSAA患者目前尚无一致认可的治疗方案。由于部分NSAA患者可进展为SAA或发生克隆演变,目前国内外学者多提倡给予早期干预^[3]。达那唑是人工合成的雄激素类药物,文献报道其单药或联合环孢素A(CsA)治疗AA均有一定疗效,可能具有免疫调节作用^[4-8]。司坦唑醇是我国应用广泛的雄激素类药物,目前国际上尚无司坦唑醇治疗AA的临床应用数据。本研究通过分析于我中心采用司坦唑醇或达那唑联合CsA治疗的获得性NSAA患者临床资料,比较司坦唑醇和达那唑在治疗NSAA的疗效及安全性,同时采用流式细胞术检测患者治疗前后CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞(Treg)水平,观察不同治疗方案对患者Treg的影响。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析自2017年1月至2019年1月于北京协和医院门诊治疗的获得性NSAA患者临床资料,排除至随访截止日期治疗时间不足半年的患者。AA诊断符合《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识(2017年版)》^[9]标准,严重程度按照Camitta标准^[10]判定。PNH克隆阳性定义为流式细胞术CD235a⁺CD55⁻/CD235a⁺CD59⁻红细胞比例>5%或CD24⁺/Fleat⁺粒细胞比例>5%(10 000个有核细胞)。本研究经北京协和医院伦理委员会批准。

2. 治疗:根据治疗方案不同将患者分为3组:①CsA单药组:CsA 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分两次间隔12 h口服,维持CsA血药浓度150~250 μg/L。②CsA联合司坦唑醇组:司坦唑醇2 mg,每日3次口服;CsA治疗剂量同上。③CsA联合达那唑组:达那唑200 mg,每日3次口服;CsA治疗剂量同上。

3. 评价标准:AA治疗反应评价标准参考《2015英国血液学标准委员会指南》^[11],包括完全治疗反应(CR)、部分治疗反应(PR)、无治疗反应(NR),CR和PR为有效(OR)。不良反应分级参考国际通用不良反应分级(CTCAE)3.0版。伴有血清丙氨酸转氨酶(ALT)或血清总胆红素(TBIL)增高者被认为存在肝功能异常。ALT增高程度定义:轻度,40 U/L~≤100 U/L;中度,100 U/L~≤200 U/L;重度,ALT>200 U/L。TBIL增高程度定义:轻度,17.1 μmol/L~≤34.2 μmol/L;中度,34.2 μmol/L~≤51.3 μmol/L;重度,TBIL>51.3 μmol/L。肾功能不全程度以肾小球滤过率(GFR)表示:轻度,≥60 ml/min/1.73m²~90 ml/min/1.73m²;中度,≥30 ml/min/1.73m²~60 ml/min/1.73m²;重度,GFR<30 ml/min/1.73m²。

4. 流式细胞术检测患者外周血Treg水平:收集患者治疗前及治疗后6个月新鲜抗凝静脉血2 ml,流式细胞术检测CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg比例,比较不同方案治疗前后Treg水平变化,并收集6例健康志愿者静脉血标本作为正常对照。

5. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行数据描述及统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用t检验或方差分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数(范围)表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用百分比表示,不同治疗方案疗效比较采用Pearson卡方检验或Fisher精确概率法,组内两两比较采用Bonferroni校正。治疗前后患者Treg比例比较采用配对秩和检验。

结果

1. 患者基线资料:本研究共纳入74例NSAA患者,其中男32例(43.2%),女42例(56.8%),中位年龄40(14~68)岁。CsA联合司坦唑醇治疗组40例(54.1%),CsA联合

达那唑治疗组 14 例 (18.9%), CsA 单药治疗组 20 例 (27.0%)。各组患者基线特征及随访时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

2. 治疗反应: 中位随访 16.5 (6~28) 个月, 74 例患者均经历了至少半年的治疗。40 例接受 CsA 联合司坦唑醇治疗的患者中, CR 12 例 (30.0%), PR 16 例 (40.0%), OR 率为 70.0%。14 例接受 CsA 联合达那唑治疗的患者中, CR 4 例 (28.6%), PR 4 例 (28.6%), OR 率为 57.2%。20 例接受 CsA 单药治疗的患者中, CR 2 例 (10.0%), PR 6 例 (30.0%), OR 率为 40.0%。三组患者 OR 率、CR 率两两比较差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.017)。CsA 联合司坦唑醇治疗组患者红系治疗反应率为 60.0%, 高于 CsA 联合达那唑治疗组 (28.6%) ($P = 0.063 > 0.017$) 及 CsA 单药治疗组 (20.0%) ($P = 0.006$); CsA 联合司坦唑醇治疗组与 CsA 联合达那唑治疗组患者粒系治疗反应相当 (55.0%、57.1%, $P = 1.000$), 高于 CsA 单药治疗组的 25.0% ($P = 0.032, P = 0.080$); 三组血小板治疗反应率分别为 45.0%、57.1%、40.0%, 两两比较差异均无统计学意义。三种不同治疗方案中位起效时间分别为 3 (1~8)、2.5 (2~6.5)、3.3 (1.5~5.5) 个月, 两两比较差异均无统计学意义, 其 3 个月及 6 个月 OR 率分别为 45.0%、28.6%、10.0% 及 65.0%、42.9%、40.0%。

3. 不良反应: 最常见的不良反应为肾功能异常 (44.6%, 33/74), 其中仅 2 例 (2.7%) 患者因重度肾功能不全而换用其他治疗方案, 其余患者经 CsA 减量后肾功能好转。肝功能异常发生于约 20% 患者中, 其中 ALT 增高者占 16.2% (12/74), 胆红素增高者占 18.9% (14/74), 均为轻中度增高, 经对症治疗后好转。其他较少见不良反应包括女性月经紊乱 (16.7%)、胃肠道反应 (12.2%)、毛发增多 (10.8%)、肌痛/肌肉震颤 (8.1%)、齿龈增生 (5.4%)、痤疮 (2.7%) 等, 经对症治疗或短暂停药后好转, 三组患者不良反应比较差异均无统计学意义 (表 2)。

4. 流式细胞术检测治疗前后患者外周血 Treg 比例: 74 例患者中, 我们共获取 19 例患者治疗前及治疗半年后静脉血标本。其中, CsA+司坦唑醇治疗者 12 例, CsA+达那唑治疗者 4 例, CsA 单药治疗者 3 例。同期检测 6 例健康志愿者 Treg/CD4⁺ T 细胞比例作为正常对照, 其中, 男 2 例, 女 4 例, 中位年龄 36 (26~55) 岁。19 例患者治疗前 Treg/CD4⁺ T 细胞比例为 2.7% (1.4%~5.0%), 显著低于正常对照的

表 2 三种不同方案治疗组获得性 NSAA 患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

不良反应	CsA+司坦唑醇 (40 例)	CsA+达那唑 (14 例)	CsA 单药 (20 例)	<i>P</i> 值
肾功能不全	18 (45.0)	8 (57.1)	7 (35.0)	0.440
轻	10 (25.0)	4 (28.6)	4 (20.0)	
中	7 (17.5)	4 (28.6)	2 (10.0)	
重	1 (2.5)	0 (0)	1 (5.0)	
ALT 增高	8 (20.0)	2 (14.3)	2 (10.0)	0.598
轻	5 (12.5)	1 (7.1)	1 (5.0)	
中	3 (7.5)	1 (7.1)	1 (5.0)	
血清胆红素增高	8 (20.0)	4 (28.6)	2 (10.0)	0.383
轻	6 (15.0)	2 (14.3)	2 (10.0)	
中	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)	
女性月经紊乱 ^a	3 (15.0)	2 (20)	1 (8.3)	0.733
胃肠道反应	5 (12.5)	2 (14.3)	2 (10.0)	0.927
毛发增多	5 (12.5)	2 (14.3)	1 (5.0)	0.608
肌痛、肌肉震颤	3 (7.5)	0 (0)	1 (5.0)	0.563
齿龈增生	2 (5.0)	1 (7.1)	1 (5.0)	0.950
痤疮	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0.417
癫痫发作	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0.230

注: CsA: 环孢素 A; NSAA: 非重型再生障碍性贫血; a: CsA+司坦唑醇、CsA+达那唑、CsA 单药治疗组分别有 20、10 及 12 例女性患者

表 1 三种不同方案治疗组获得性 NSAA 患者基线特征及随访时间比较

变量	CsA+司坦唑醇 (40 例)	CsA+达那唑 (14 例)	CsA 单药 (20 例)	<i>P</i> 值
性别 [例 (%)]				0.357
男	20 (50.0)	4 (28.6)	8 (40.0)	
女	20 (50.0)	10 (71.4)	12 (60.0)	
年龄 [岁, <i>M</i> (范围)]	41 (14~67)	42.5 (15~68)	45.5 (38~61)	0.524
初诊时外周血细胞计数				
ANC [$\times 10^9/L$, <i>M</i> (范围)]	1.2 (0.7~3.8)	2.3 (0.7~4.8)	1.4 (0.3~4.5)	0.153
HGB [g/L, <i>M</i> (范围)]	85 (52~125)	116 (45~152)	93 (47~133)	0.144
PLT [$\times 10^9/L$, <i>M</i> (范围)]	31 (5~229)	27 (4~32)	23 (6~56)	0.314
Ret [$\times 10^9/L$, <i>M</i> (范围)]	36.3 (23.1~58.0)	36.8 (26.7~51.1)	37.3 (20.4~54.9)	0.301
PNH 克隆阳性 [例 (%)]	2 (5.0)	0 (0)	2 (10.0)	0.793
随访时间 [月, <i>M</i> (范围)]	16.5 (9~28)	17 (6~20)	15 (12~24)	0.832

注: NSAA: 非重型再生障碍性贫血; CsA: 环孢素 A; ANC: 中性粒细胞绝对计数; Ret: 网织红细胞绝对计数; PNH: 阵发性睡眠性血红蛋白尿

4.7% (3.7% ~ 6.3%) ($P=0.010$)。经过不同方案治疗半年后,10例患者 Treg 比例增高 [1.35% (0.5% ~ 1.9%)], $P < 0.001$]。其中 CR 5例 (50.0%), PR 3例 (30.0%), OR 率为 80.0%。9例不伴有 Treg 比例增加的患者中, CR 2例 (22.2%), PR 3例 (33.3%), OR 率为 55.5%。配对比较显示 CsA+司坦唑醇治疗能上调 NSAA 患者 Treg 细胞水平 [2.25% (1.6% ~ 5.0%) 对 3.45% (1.5% ~ 5.3%)], $P=0.059$]。4例经 CsA+达那唑治疗的患者,3例治疗后 Treg 比例增高 [4.0% (2.2% ~ 4.9%) 对 4.05% (3.3% ~ 5.4%)], $P=0.715$]。而3例经 CsA 单药治疗的患者均出现了 Treg 比例下降 [2.8% (1.4% ~ 4.5%) 对 1.8% (1.0% ~ 3.6%)], $P=0.109$] (图1)。

讨 论

早在20世纪中期,雄激素就被用于骨髓衰竭性疾病的促造血治疗。随着我们对 AA 发病机制的深入了解,免疫抑制治疗已成为 AA 治疗的基石。近年来,TPO 受体激动剂艾曲波帕 (Eltrombopag) 在促造血方面显示出较好疗效,并逐渐为临床所应用^[12-14]。尽管如此,由于雄激素类药物价格低廉,易于获取,仍处于临床促造血药物的主流地位。本研究回顾了本中心采用 CsA 联合司坦唑醇或达那唑以及 CsA 单药治疗的获得性 NSAA 患者临床数据,共纳入 74 例接受至少半年治疗的患者,结果显示 CsA 联合司坦唑醇或达那唑治疗的患者 OR 率均高于 CsA 单药治疗患者,肯定了 CsA 联合雄激素在 NSAA 治疗中的积极作用。

关于达那唑在 AA 中的应用,既往研究有较多报道。一项单中心回顾性研究显示,达那唑单药一线治疗获得性 AA 的有效率可达 46%, CR 率 27%, 5 年生存率为 41%^[4]。另一项研究采用 CsA 联合达那唑治疗 34 例 NSAA 患者,其 OR 率为 58.6%^[15],其他研究也采用 CsA+达那唑+ATG±G-CSF 的多药联合方案,其有效率为 50% ~ 60%^[16-17]。本研究中,我们采用 CsA+达那唑治疗的获得性 NSAA 患者的 OR 率为 57.2%,与既往研究一致。王书春等^[18]报道了采用司坦唑醇治疗的 114 例儿童 NSAA 患者,其 1 年 CR 率可达 13.3%, 5 年生存率为 100.0%。中国医学科学院血液病医院宋琳等^[19]采用 CsA+司坦唑醇治疗的输血依赖 NSAA 患者的半年 OR 率达 55.8%,本研究中 CsA+司坦唑醇治疗 NSAA 患者的半年 OR 率为 65.0%,略高于既往报道。值得注意的是,本研究

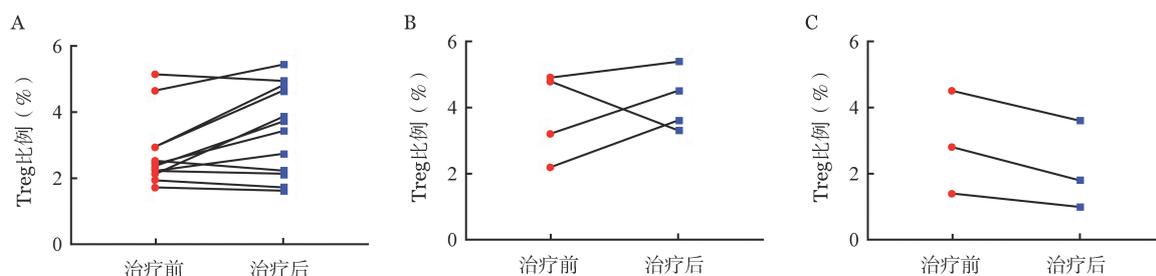
中,虽然相对于 CsA+达那唑,CsA 联合司坦唑醇治疗 NSAA 患者 OR 率差异无统计学意义,但其在促红系造血中却具有优势。提示贫血症状负荷重的 NSAA 患者可能更能从 CsA 联合司坦唑醇治疗中获益。因为对于 NSAA 患者,最常见的主诉为贫血所致乏力症状,也是影响其生活质量的重要因素^[20]。

CD8⁺ T 细胞异常扩增与活化介导了获得性 AA 造血干细胞损害^[21],而伴有 Foxp3 高表达的 Treg 能够调节 T 细胞分化并抑制活化 CD8⁺ T 细胞的细胞毒作用,对于维持 T 细胞系统正常功能具有重要作用^[22]。Shi 等^[23]研究证实获得性 AA 患者骨髓及外周血 Treg 比例均显著下降,且存在功能受损,对细胞毒性 T 细胞抑制能力减弱。本研究结果显示 NSAA 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 比例明显低于健康对照者,与上述研究结果一致。同时,治疗后 Treg 比例增加的患者 OR 率高于 Treg 比例未增加者,提示以上调 Treg 为靶向的治疗或许能增加 AA 患者获益。由于 Treg 细胞正常数量及功能的维持依赖持续性 IL-2 表达,而钙调磷酸酶抑制剂能显著抑制 T 细胞 IL-2 表达^[23]。目前国内外研究多认为 CsA 对 Treg 具有抑制作用^[25-26]。本研究中,3 例采用 CsA 治疗的 NSAA 患者均出现 Treg 细胞比例的下降,在一定程度上支持上述观点。而联合司坦唑醇治疗后,患者 Treg 比例较治疗前显著增加,支持司坦唑醇对 NSAA 患者 Treg 细胞的积极作用。由于样本量限制,本研究中,仅 4 例采用 CsA+达那唑治疗的患者进行了治疗前后 Treg 检测,其中 3 例患者出现 Treg 比例的增高,也在一定程度上支持了达那唑对增加 Treg 的积极作用。我们推断,联合司坦唑醇和达那唑治疗能弥补 CsA 对 NSAA 患者 Treg 的抑制作用,在发挥免疫抑制作用的同时增加患者免疫耐受能力。

综上,本研究首次比较了司坦唑醇和达那唑在 NSAA 中的疗效,研究结果提示司坦唑醇在 NSAA 治疗中具有积极作用,其疗效不亚于达那唑,且在促红系治疗反应中更具优势。获得性 NSAA 患者外周血 Treg 水平低于健康对照者,而相较于 CsA 单药,CsA 联合司坦唑醇或达那唑治疗能上调患者 Treg 水平,提示司坦唑醇和达那唑可能是通过免疫调节效应发挥积极治疗作用。值得注意的是,由于本研究为回顾性研究,患者治疗选择存在一定程度偏倚。且本研究样本数量有限,研究结论尚需进一步前瞻性随机对照临床试验证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李红敏: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分



A: 环孢素 A (CsA) 联合司坦唑醇治疗组; B: CsA 联合达那唑治疗组; C: CsA 单药治疗组

图1 不同方案治疗前后获得性非重型再生障碍性贫血患者调节性 T 细胞 (Treg) 水平

析/解释数据、起草文章、统计分析;龙章彪:实施研究、分析/解释数据、指导;王涛:行政与技术支持、指导;韩冰:酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、行政与技术支持

参考文献

- [1] Young NS. Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17): 1643-1656. DOI: 10.1056/NEJMra1413485.
- [2] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2017, 129(11):1428-1436. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
- [3] Kwon JH, Kim I, Lee YG, et al. Clinical course of non-severe aplastic anemia in adults[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(5):770-775. DOI: 10.1007/s12185-010-0601-1.
- [4] Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(5):523-527. DOI: 10.1007/s00277-011-1163-x.
- [5] Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(5):387-389. DOI: 10.1002/ajh.21118.
- [6] Mori H, Nakagawa M, Itoh N, et al. Danazol suppresses the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1990, 24(2):45-50. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1990.tb01037.x.
- [7] Mylvaganam R, Ahn YS, Harrington WJ, et al. Immune modulation by danazol in autoimmune thrombocytopenia[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1987, 42(3):281-287. DOI: 10.1016/0090-1229(87)90016-x.
- [8] Khurana H, Malhotra P, Sachdeva MU, et al. Danazol increases T regulatory cells in patients with aplastic anemia[J]. *Hematology*, 2018, 23(8): 496-500. DOI: 10.1080/10245332.2018.1435045.
- [9] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(1):1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [10] Camitta BM. Criteria for severe aplastic anaemia[J]. *Lancet*, 1988, 1(8580):303-304. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)90388-1.
- [11] 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.
- [12] Yoshida Y. Erythropoietin therapy for aplastic anemia[J]. *Intern Med*, 1998, 37(3):235.
- [13] Oki M, Ando K. Hematopoietic growth factors, cytokines, and bone-marrow microenvironment[J]. *Nihon Rinsho*, 2008, 66(3):444-452.
- [14] Desmond R, Townsley DM, Dunbar C, et al. Eltrombopag in aplastic anemia[J]. *Semin Hematol*. 2015, 52(1):31-37. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.002.
- [15] Jalaiekhoo H, Khajeh-Mehrizi A. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126925. DOI: 10.1371/journal.pone.0126925.
- [16] Kojima S, Horibe K, Inaba J, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(1):321-328. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02289.x.
- [17] Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2000, 96(6):2049-2054.
- [18] 王书春, 李彦珊, 陈晓娟, 等. 雄激素治疗114例获得性非重型再生障碍性贫血患儿疗效分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(3):793-797.
- [19] 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.
- [20] Escalante CP, Chisolm S, Song J, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2):543-553. DOI: 10.1002/cam4.1953.
- [21] Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing[J]. *Lancet*, 2004, 364(9431):355-364. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16724-X.
- [22] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. *Immunity*, 2009, 30(6):899-911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.
- [23] Shi J, Ge M, Lu S, et al. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2012, 120(8):1624-1632. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390708.
- [24] Bensing SJ, Walsh PT, Zhang J, et al. Distinct IL-2 receptor signaling pattern in CD4+CD25+ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5287-5296. DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5287.
- [25] Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production[J]. *Blood*, 2006, 108(1):390-399. DOI: 10.1182/blood-2006-01-0329.
- [26] Demirkiran A, Hendrikx TK, Baan CC, et al. Impact of immunosuppressive drugs on CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells: does in vitro evidence translate to the clinical setting?[J]. *Transplantation*, 2008, 85(6): 783-789. DOI: 10.1097/TP.0b013e318166910b.

(收稿日期:2021-04-13)

(本文编辑:刘爽)