

异基因造血干细胞移植治疗41例重型再生障碍性贫血疗效分析

周健 张奕莉 符粤文 朱兴虎 梁利杰 祖璿玲 王倩
喻凤宽 韩利杰 房佰俊 魏旭东 宋永平

【摘要】 目的 评价异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)患者的疗效。方法 回顾性分析2001年10月至2015年5月接受allo-HSCT治疗的41例SAA患者的临床资料。其中男27例,女14例,中位年龄为17(2~43)岁。其中同胞相合移植24例,无关供者移植17例。结果 38例患者移植后获得造血重建,造血重建率为92.68%。可评估患者的中性粒细胞和血小板的中位植入时间分别为16(10~57)d和20(9~83)d。13例发生急性移植物抗宿主病(aGVHD),8例发生慢性移植物抗宿主病,5例发生移植物排斥反应。中位随访27(3~154)个月,预期3年总生存(OS)率为(75.1±8.3)%。10例患者死亡,移植相关死亡率为24.39%。多因素分析结果显示:移植后发生Ⅱ~Ⅳ度aGVHD [$P=0.018$, $OR=27.481$ (95% CI 2.377~392.636)]和侵袭性真菌病 [$P=0.021$, $OR=21.364$ (95% CI 1.732~354.185)]为影响SAA患者allo-HSCT后OS的独立危险因素。结论 同胞相合供者和HLA匹配的无关供者allo-HSCT是治疗SAA患者的有效手段,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD和侵袭性真菌病与移植后OS率较低有关。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 治疗结果

Outcome analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 41 patients with severe aplastic anemia Zhou Jian, Zhang Yanli, Fu Yuwen, Zhu Xinghu, Liang Lijie, Zu Yingling, Wang Qian, Yu Fengkuan, Han Lijie, Fang Baijun, Wei Xudong, Song Yongping. Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital Zhengzhou University, Henan Tumor Hospital, Institute of Hematology Henan Province, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for patients with severe aplastic anemia (SAA). **Methods** A retrospective study was conducted in 41 SAA patients received allo-HSCT from Oct. 2001 to May 2015. There were 27 males and 14 females with median age of 17(2~43) years old. Of them, 24 received matched sibling donor HSCT, 17 received unrelated donor transplantation. **Results** Hematopoiesis reconstitution was achieved in 38 patients (92.68%). Median time of neutrophils and platelets implantation was 16(10~57) d and 20(9~83) d in evaluable patients, respectively. Acute GVHD occurred in 13 cases, chronic GVHD in 8 cases, and graft rejection in 5 cases. Median follow-up time was 27(3~154) months. The prospective OS for 3 years was (75.1±8.3)%. Transplantation related mortality was 24.39% (10 cases). Multivariate analysis revealed that grade Ⅱ-Ⅳ aGVHD [$P=0.018$, $OR=27.481$ (95% CI 2.377~392.636)] and invasive fungal disease [$P=0.021$, $OR=21.364$ (95% CI 1.732~354.185)] were independent risk factors of OS for SAA patients after allo-HSCT. **Conclusion** Allo-HSCT is an efficient and safe therapy for the patients with SAA, not only for patients with HLA matched sibling donor, but also for those with only HLA matched unrelated donor available. Grade Ⅱ-Ⅳ aGVHD and invasive fungal disease were associated with lower OS rate.

【Key words】 Anemia, aplastic; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft vs host disease; Treatment outcome

重型再生障碍性贫血(Severe aplastic anemia, SAA)是一组由理化因素、生物因素及不明原因引起的骨髓造血衰竭性疾病。尽管SAA为非恶性血液病,但其起病急、进展快,短期内需大量输注红细胞和血小板,是严重危及生命的急危重症,如不经适当治疗,病死率极高。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗SAA的主要方法之一。本研究中我们回顾性分析了2001年10月至2015年5月我院血液科行allo-HSCT的41例SAA患者的临床资料,旨在评价allo-HSCT治疗SAA患者的有效性。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2001年10月至2015年5月在我院行allo-HSCT的41例SAA患者,其中男27例,女14例,中位年龄17(2~43)岁。SAA-I型14例,包括极重型AA(VSAA)5例;SAA-II型27例。抗胸腺细胞球蛋白(ATG)免疫抑制治疗不佳者3例(SAA-I型2例,SAA-II型1例),从ATG治疗到移植的中位时间为871(195~1 237)d。41例患者移植前红细胞中位输注量为48(8~416)U,其中15例患者红细胞输注量>20U;浓缩血小板中位输注量为36(6~181)U;中位血清铁蛋白为3 852(628~12 642) $\mu\text{g/L}$,其中29例患者血清铁蛋白>1 000 $\mu\text{g/L}$ 。1例患者移植前伴CMV血症。

2. 供受者移植特征:同胞全相合移植(MSD-HSCT)24例,其中骨髓联合外周血干细胞移植6例,外周血干细胞移植16例,脐血移植2例。无关供者移植(URD-HSCT)17例,其中外周血干细胞移植15例,脐血移植2例。MSD供受者均为HLA-6/6相合。URD-HSCT中,2例脐血移植供受者均为HLA-5/6相合;15例外周血干细胞移植中,供受者HLA-10/10相合11例,9/10相合3例,8/10相合1例。供受者性别相同21例,性别不同20例;供受者ABO血型相合13例,主要不合8例,次要不合14例,主次均不合6例。

3. 预处理方案和移植物抗宿主病(GVHD)预防:预处理方案:环磷酰胺(CY)+ATG方案12例,CY+ATG+氟达拉滨(Flu) \pm 全身照射(TBI)方案22例,白消安(BU)+CY+ATG \pm Flu \pm TBI 7例。共有6例患者加用TBI,TBI总剂量为2~3 Gy。ATG具体用法:31例患者应用rATG-S(法国Genzyme公司产品)2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$;6例患者应用rATG-F(德国费森尤斯公司产品)5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$;4例患者

应用pATG(武汉生物制品研究所产品)20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 。采用环孢素A(CsA)或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤预防GVHD,URD-HSCT患者在此基础上加用霉酚酸酯。

4. 造血干细胞回输:回输血单个核细胞(MNC)中位数11.60(3.18~25.90) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞中位数8.82(2.91~40.32) $\times 10^6/\text{kg}$ 。输注脐血有核细胞数(NC)6.14(4.73~7.04) $\times 10^7/\text{kg}$,CD34⁺细胞中位数6.32(5.29~7.54) $\times 10^5/\text{kg}$ 。

5. 支持治疗:所有患者移植前口服复方磺胺甲噁唑、制霉菌素、诺氟沙星或黄连素等肠道消毒药1周以清除潜在感染灶。自预处理开始予氟康唑或伏立康唑口服预防真菌感染,直至+90 d。予复方磺胺甲噁唑预防肺孢子菌肺炎,更昔洛韦预防CMV,水化和碱化预防出血性膀胱炎,前列腺素E预防肝静脉闭塞综合征。移植期间输注辐照成分血维持HGB $\geq 80\text{ g/L}$ 、PLT $\geq 20\times 10^9/\text{L}$ 。

6. 造血重建评定及随访:外周血中性粒细胞绝对值(ANC)连续3 d $> 0.5\times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞植入,脱离血小板输注且PLT连续7 d $> 20\times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞植入。造血重建后取骨髓用DNA可变数目短串联重复序列、性染色体分析或荧光原位杂交、血型等方法检测供受者嵌合情况。随访截止日期为2015年12月31日,主要观察患者植入率、移植相关并发症的发生率及总生存(OS)率等指标。OS时间定义为移植开始至随访截止日期或患者死亡日期。

7. 统计学处理:采用SPSS 17.0统计软件分析数据,均数的比较采用独立样本 t 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验进行单因素分析。多因素分析采用Cox回归分析模型Forward:Wald法,进入方程 $\alpha=0.05$,出方程 $\alpha=0.10$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建情况:2例患者造血重建前分别因感染性休克和心功能不全死亡,1例早期发生移植物排斥反应(GR),原发植入失败。其余38例患者移植后获重建造血,造血重建率为92.68%。粒细胞与血小板的中位植入时间分别为16(10~57)d和20(9~83)d。

2. GVHD及移植相关并发症:34.21%(13/38)的患者发生急性GVHD(aGVHD),中位发生时间为+27(+9~+80)d;其中I度4例,II度6例,III~IV度

3例。3例Ⅲ~Ⅳ度aGVHD患者中,1例甲泼尼龙治疗后症状控制,另2例甲泼尼龙、抗CD25单克隆抗体等治疗疗效不佳,死于肺部感染。8例(21.05%)患者发生慢性GVHD(cGVHD),中位发生时间为移植后5.5(4~10)个月,其中广泛型3例,2例甲泼尼龙后症状控制,1例治疗过程中因脑出血死亡。

5例(12.20%)患者发生GR,中位发生时间为移植后13(1~20)个月。1例URD-HSCT患者早期GR,原发植入失败,目前仍存活。1例URD-HSCT和1例MSD-HSCT患者移植后13个月出现GR,分别行MSD脐血移植和输注外周血干细胞后获得造血重建。1例MSD-HSCT患者在+30d发生GR,停用免疫抑制剂后,血常规指标逐渐恢复,嵌合体转为完全供者型。1例MSD-HSCT患者移植后20个月发生GR,自身造血恢复。

9例(21.95%)患者发生血流感染,有2例患者发生2次血流感染,其中革兰阴性菌感染9例次,革兰阳性菌感染2例次。2例患者进展为感染性休克,1例死亡。14例(34.15%)患者发生肺部侵袭性真菌病(IFD),其中2例为移植前IFD的延续,其余为移植后新出现的肺部IFD,抗真菌治疗后9例症状控制,5例死亡。25例患者(65.79%)发生CMV血症,中位发生时间37(14~70)d,中位持续时间33(7~189)d。2例发展成为CMV肺炎,1例死亡,另1例应用抗病毒药物和供者淋巴细胞输注(DLI)治愈,其余患者抗病毒治疗后CMV转阴。18例(47.37%)患者发生EBV血症,中位发生时间48(11~82)d,中位持续时间28(9~273)d。5例患者发生EBV相关的淋巴细胞增殖性疾病(PTLD),2例停用免疫抑制剂、抗病毒治疗后治愈,2例同时加用利妥昔单抗和DLI输注等治疗后痊愈,1例死亡。

5例发生晚期出血性膀胱炎,水化、碱化、抗病毒治疗后4例痊愈,1例同时合并肺部IFD死亡。4例发生癫痫,经治疗后均恢复正常。1例患儿发生严重的急性溶血性贫血,经血浆置换和甲泼尼龙治疗后症状控制。无肝静脉闭塞综合征发生。

3. 疗效及随访:41例SAA患者中位随访27(3~154)个月,预期3年OS率为(75.1±8.3)%。10例患者死亡,移植相关死亡率(TRM)为24.39%。死因分别为感染性休克2例,肺部IFD 4例,脑出血1例,CMV肺炎1例,cGVHD治疗后继发多脏器IFD 1例,PTLD 1例。

4. 影响疗效相关因素:单因素分析见表1,移植后发生IFD、Ⅱ~Ⅳ度aGVHD和主要脏器功能不全

是影响移植后OS的危险因素。将上述因素纳入多因素分析,结果显示Ⅱ~Ⅳ度aGVHD [$P=0.018$, $OR=27.481$ (95% CI 2.377~392.636)]、IFD [$P=0.021$, $OR=21.364$ (95% CI 1.732~354.185)]为影响SAA患者allo-HSCT后OS的独立危险因素。

表1 影响异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血(SAA)患者疗效的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

相关因素	例数	5年OS率(%)	χ^2 值	P值
年龄			2.122	0.145
<18岁	22	79.6±9.2		
≥18岁	19	60.6±11.6		
病程持续时间			0.001	0.980
≥18个月	21	68.9±10.6		
<18个月	20	73.7±10.1		
供者来源			0.042	0.837
MSD	24	72.7±9.6		
URD	17	68.8±11.6		
Ⅱ~Ⅳ度aGVHD			7.409	0.004
有	9	25.0±19.8		
无	32	79.9±7.4		
IFD			12.939	<0.001
有	14	33.3±13.6		
无	27	87.4±6.9		
CMV感染			0.888	0.346
有	25	63.5±12.0		
无	16	76.4±9.3		
EBV感染			0.716	0.716
有	18	77.8±7.6		
无	23	82.2±9.8		
主要脏器功能不全			13.411	<0.001
有	11	30.0±14.5		
无	30	87.7±8.2		
SAA类型			0.554	0.457
I型	13	66.7±13.6		
II型	28	72.7±8.9		

注:MSD:同胞全相合;URD:无关供者;aGVHD:急性移植物抗宿主病;IFD:侵袭性真菌病

讨 论

目前SAA的主要治疗方法是allo-HSCT和以ATG联合CsA为主的IST^[1]。allo-HSCT能够替代患者受损的造血干细胞重建造血功能,进而重建免疫系统。与IST相比,HSCT造血恢复快,疗效完全。2015年英国SAA的治疗指南推荐MSD-HSCT

治疗年龄由40岁调整为50岁^[2]。近年来,随着HLA配型技术的不断提高、干细胞来源的多样化、预处理方案强度的减弱、药物毒性作用减轻、支持治疗的加强使替代供者allo-HSCT在治疗AA中获得了成功^[3]。意大利学者Dufour等^[4]比较了URD-HSCT治疗IST失败的SAA患者和MSD-HSCT治疗SAA患者的疗效,87例MSD-HSCT和24例URD-HSCT儿童患者的2年OS率分别为(91±3)%和(74±9)%,2年无事件生存(EFS)率分别为(87±4)%和(74±9)%,两者2年OS和EFS率差异均无统计学意义。意大利学者Bacigalupo等^[5]通过大宗多因素分析比较显示,URD-HSCT治疗SAA的病死率高于MSD-HSCT,但二者间差异并无统计学意义。本组49例患者中,2/3为SAA-II型,移植前均经过多次输血,3例患者为移植前IST无效,2例患者移植前合并严重感染,这些患者不适合IST或可能疗效不佳,而采用allo-HSCT后31例患者生存,获得了满意的疗效。关于脐血移植对SAA的疗效各中心报道不一。因为绝大部分脐血移植用于治疗恶性血液病,较少用于治疗SAA。国内Liu等^[6]分析了18例行脐血移植SAA患者,2例早期死亡。可评估的16例患者中只有1例植入成功,但是又于移植后3个月发生继发性植入失败,而15例原发植入失败的患者均恢复自体造血,提示脐血移植被认为可促进自体造血恢复,减少TRM。日本学者Yamamoto等^[7]采用低强度的预处理方案对12例成人SAA患者进行无关供者脐血移植,11例成功植入,1例患者于移植后3年发生迟发性植入失败,2例患者死于特发性肺炎综合征,10例患者存活。本组4例脐血移植的患儿均为SAA-II型,输血依赖,其中4例均成功植入,但1例无关供者脐血移植患儿移植后13个月出现迟发性植入失败,再次进行同胞脐血移植成功植入,后因特发性肺炎综合征死亡。因此,对于IST失败或无法进行IST又无其他合适供者的SAA患者,可尽早考虑脐血移植。

SAA移植时GR的发生率在5.0%~30.0%,是影响OS的突出问题之一。合理的预处理方案对SAA移植成败至关重要,尤其是SAA-II型患者。因为SAA-II型患者的重要脏器长期处于贫血状态,反复多次成分输血不仅使GR和GVHD发生率升高,而且导致铁过载,沉积于重要脏器,此外药物长期的毒副作用使重要脏器功能受损,储备不足。加上预处理时短期使用大剂量化疗药物的毒副作用使重

要脏器容易出现功能不全。因此,选择合适的预处理方案不仅可以降低GR和GVHD的发生率,而且可以减少对重要脏器的毒性。目前普遍认为CY联合ATG是MSD-HSCT治疗SAA的标准预处理方案。近年来,随着Flu和阿伦单抗(抗CD52单克隆抗体)等新型免疫抑制剂的出现和供者来源的扩大,使SAA的预处理方案出现了多种变化^[8-9]。目前SAA移植时常用的预处理方案是CY+ATG+Flu,Flu具有很强的免疫抑制作用,而非血液系统毒性轻微,该方案降低了CY的用量,从而减少了CY对重要脏器的毒性,同时加强了免疫抑制作用,对促进植入和克服GR效果显著。尤其适用于重要脏器功能储备不足的SAA-II型患者。预处理方案中是否加用TBI仍是一个值得探讨的问题,尤其对于儿童患者,放疗可能对其生长发育、生殖能力的影响较大,亦增加远期第二肿瘤的风险,但其较强的免疫抑制作用能增加植入机会,目前仍被部分移植中心所采用。我们早期采用CY+ATG方案,后期以CY+ATG+Flu方案为基础,根据患者的病史、重要脏器功能和输血情况,选择个体化的预处理方案。日本学者Okamoto等^[10]也建议根据SAA患者的具体病情使用个体化的预处理和GVHD预防方案。在本研究中我们仅对病史特别长和(或)输血量很大或既往强化免疫治疗无效的6例患者选择了小剂量TBI,以促进植入。除此以外,对存在灶性增生活跃骨髓的5例患者,加用了减量BU加强清髓作用,以利植入。本研究中5例患者发生GR,1例病史15年的患者发生早期GR,原发性植入失败。1例在+30d发生GR,其余3例发生在移植1年后。预处理加强了免疫抑制,降低了GR发生率,却增加了感染发生率,尤其是真菌和病毒感染。本研究中14例患者(34.15%)发生肺部IFD,CMV和EBV血症发生率分别为65.79%和47.37%,还有5例患者发生EBV相关的PTLD。乔淑敏等^[11]建议SAA患者造血重建后及早预防CMV感染。对于EBV感染,意大利皮萨罗移植中心建议早期应用利妥昔单抗预防EBV^[12]。

影响allo-HSCT治疗SAA疗效的因素较多。我国台湾Bai等^[13]报道79例HSCT治疗SAA患者,II~IV度aGVHD发生是影响患者OS的危险因素。Dufour等^[14]和陈欣等^[15]的研究显示,干细胞的来源也是影响患者OS的预后因素。国内学者卢静等^[16]的研究显示,MSD-HSCT、URD-HSCT和亲缘半相合HSCT3种移植方式造血重建及预后方面差异均

无统计学意义,本研究结果与此一致。宋媛等^[17]的研究表明,年龄>20岁、移植前IST、替代供者移植、重度感染是影响移植患者OS的因素。本研究结果显示,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD和IFD与移植后OS率低相关,和上述结果部分相似,部分不同。这可能与本组资料的样本量相对较少有关。

参考文献

- [1] Gafter-Gvili A, Ram R, Raanani P, et al. Management of aplastic anemia: the role of systematic reviews and meta-analyses [J]. *Acta Haematol*, 2011, 125(1-2):47-54. doi: 10.1159/000318893.
- [2] 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.
- [3] 陈欣, 魏嘉璘, 黄勇, 等. 替代供者异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血19例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1):9-12. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.003.
- [4] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(4):585-594. doi: 10.1111/bjh.13614.
- [5] Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):696-702. doi: 10.3324/haematol.2014.115345.
- [6] Liu HL, Sun ZM, Geng LQ, et al. Unrelated cord blood transplantation for newly diagnosed patients with severe acquired aplastic anemia using a reduced-intensity conditioning: high graft rejection, but good survival [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(9):1186-1190. doi: 10.1038/bmt.2011.251.
- [7] Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2011, 117(11):3240-3242. doi: 10.1182/blood-2010-08-295832.
- [8] Ngwube A, Hayashi RJ, Murray L, et al. Alemtuzumab based reduced intensity transplantation for pediatric severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(7):1270-1276. doi: 10.1002/pcb.25458.
- [9] Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2011, 118(8):2351-2357. doi: 10.1182/blood-2010-12-327536.
- [10] Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, et al. Successful bone marrow transplantation for children with aplastic anemia based on a best-available evidence strategy [J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(8):980-985. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01388.x.
- [11] 乔淑敏, 王易, 胡绍燕. 异基因造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(15):1167-1169. doi: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.15.012.
- [12] Dominietto A, Tedone E, Soracco M, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(1):101-106. doi: 10.1038/bmt.2011.28.
- [13] Bai LY, Chiou TJ, Liu JH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia--experience of an institute in Taiwan [J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(1):38-43. doi: 10.1007/s00277-003-0781-3.
- [14] Dufour C, Pillon M, Passweg J, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2014, 99(10):1574-1581. doi: 10.3324/haematol.2014.106096.
- [15] 陈欣, 魏嘉璘, 黄勇, 等. 异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血70例的疗效分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(2):106-111. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.02.010.
- [16] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕, 等. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗63例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8):633-636. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.001.
- [17] 宋媛, 宋宁霞, 刘希民, 等. 异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血71例临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):151-153. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.014.

(收稿日期:2016-01-12)

(本文编辑:刘爽)