

## 重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗 疗效预测及恢复规律研究进展

丁少雪 付蓉

**Progress in prediction and recovery of immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia** Ding Shaoxue, Fu Rong

Corresponding author: Fu Rong, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China. Email: florai@sina.com

再生障碍性贫血(AA)的发病与自身免疫性T细胞功能亢进有关,即髓系树突状细胞(mDC)数量增多、功能增强,引起下游Th1细胞及细胞毒性T细胞(CTL)功能亢进。目前,AA患者的一线治疗选择包括免疫抑制治疗(IST)及HLA相合同胞供者HSCT<sup>[1-2]</sup>。但是由于IST起效缓慢,一次IST无效患者有可能错失HSCT最佳治疗时机,因此了解IST后造血及免疫恢复规律,同时寻找能可靠反映IST疗效的早期预测指标十分重要。本文我们主要对SAA患者IST疗效预测因素及IST后造血和免疫恢复规律研究现状综述如下。

### 一、AA患者IST疗效预测

#### (一)残存造血细胞量的异常

1. 年龄、性别:既往多数研究都支持年龄指标作为AA患者IST疗效的预测因素,儿童AA患者IST疗效优于18岁以上患者<sup>[3]</sup>。Scheinberg等<sup>[4]</sup>报道儿童、年轻成人及>40~50岁成人AA患者IST反应率分别为70%~80%、60%~70%、50%~60%。EBMT研究2002-2008年接受IST的192例新诊断SAA患者,证实不同年龄组SAA患者(<20岁、20~40岁、40~60岁、>60岁)5年生存率分别为100%、92%、71%、56%,IST疗效与年龄相关,年龄越小,生存率越高<sup>[5]</sup>。既往有研究观察到男性AA患者IST反应略优于女性患者,而且年轻女性患者骨髓造血恢复相对较慢<sup>[6]</sup>,但性别对IST疗效的预测作用尚需进一步多中心和大样本的前瞻性临床研究予以证实。

2. 诊断分型(疾病严重程度):按照Camita标准将EBMT研究的192例重型AA(SAA)患者分为极重型AA(VSAA)及SAA组,6年总生存率分别为(66±6)%及(82±4)%,疾病越严重,IST疗效越差<sup>[5]</sup>。Kojima等<sup>[7]</sup>研究119例1~18岁新诊断SAA患者IST疗效,发现VSAA和SAA患者IST疗效相

近,1年缓解率均达到70%,虽然VSAA组、SAA组感染发生率、总生存率差异无统计学意义,但VSAA组血流感染、肺炎、脾脓肿等严重感染发生率高于SAA组,且发热( $\geq 38^\circ\text{C}$ )持续时间较长。但一项来自德国的多中心前瞻性研究观察接受IST的146例儿童SAA(VSAA 97例)患者疗效,结果显示VSAA组完全缓解(CR)率高于SAA组(69%对44%),5年总生存率也高于SAA组(93%对81%),提示中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 预示IST更高的治疗反应率,与多数研究结论相反,可能是由于该研究VSAA组联合G-CSF治疗,发挥促造血及免疫调节作用,而SAA组未使用G-CSF治疗,同时异常免疫激活在VSAA患者发病机制中可能发挥更为关键的作用,IST抑制异常免疫后,造血重建更有效<sup>[8]</sup>。

3. 残存造血指标(血细胞减少程度):既往研究均报道治疗前AA患者血细胞计数与IST疗效相关。NIH回顾性研究1989-2005年316例SAA患者IST反应预测因素,发现网织红细胞绝对值(ARC) $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$ 及淋巴细胞绝对值(ALC) $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ 与ARC及ALC更低患者相比,6个月反应率分别为83%对41%,5年生存率分别为92%对53%,通过多因素分析发现年龄小、病情轻及ARC和ALC高的患者IST 6个月反应率好,尤其ARC及ALC可以联合作为SAA患者IST有效的预测因素,对SAA患者IST预后评估有重要意义<sup>[3]</sup>。但Scheinberg等<sup>[9]</sup>研究显示,ARC对于年龄<18岁的SAA患者具有疗效预测作用,77例<18岁SAA患者中ARC $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 和ARC $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$ 者治疗反应率分别为65%和90%,但ALC水平并没有IST疗效预测价值。国内单中心报道回顾性分析AA患者IST疗效,IST后6个月获得血液学反应患者中位ARC、ANC基线水平均高于未获得血液学反应者,提示ARC、ANC可用于预测AA患者IST近期疗效<sup>[10]</sup>。

#### (二)残存造血细胞质的异常(遗传背景)

1. 克隆性造血及基因改变:近年通过二代测序证实近50%的AA患者存在克隆性造血,最常见的单基因突变是DNMT3A基因突变(8.4%),若伴随ASXL1突变,与PIGA或BCOR/BCORL1基因突变患者相比,对IST反应更差,且总生存期更短,而合并染色体+8或del(13q)的AA患者对IST反应更好<sup>[11-12]</sup>。Hosokawa等<sup>[13]</sup>将既往诊断合并del(13q)的22例“骨髓增生异常综合征不能分类(MDS-U)”患者分为单纯del(13q)和del(13q)合并其他遗传学异常组,IST后单纯del(13q)组反应率为100%,而del(13q)合并其他遗传学异常组反应率只有40%,10年总生存率分别为83%和67%,22例“MDS-U”患者多数应诊断为AA,提示合并del(13q)的AA

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.019

基金项目:国家自然科学基金(81400085、81570106、81600088、81600093);天津市慢性疾病预防科技重大专项(16ZXMJYS00180)  
作者单位:300052 天津医科大学总医院血液科  
通信作者:付蓉,Email: florai@sina.com

患者对IST反应及预后较好。Maciejewski等<sup>[14]</sup>对30例AA患者分析发现异常核型以-7(40%)、+8(23%)比例最高,其中29例患者接受IST,+8患者总反应率接近100%,高于-7患者25%,总生存率明显高于-7患者,AA患者合并+8异常提示良性病程,伴+8患者IST反应好,且CsA治疗可以维持疗效。Babushok等<sup>[15]</sup>通过全基因组测序(WES)发现2例AA患者HLA I类基因突变,研究团队联合HLA I类基因靶向测序及单核苷酸多态性分析(SNP-A)筛选了66例AA患者体细胞HLA I类基因丢失情况,其中11例(17%)患者体细胞HLA丢失,包括-A\*33:03、-A\*68:01、-B\*14:02和-B\*40:02等位基因在内的13个功能突变丢失,3例患者超过1个HLA等位基因突变,而HLA-B\*14:02和-B\*40:02在AA患者中过表达,AA患者无论合并何种HLA突变,病情都更严重,MDS进展率更高,对IST效果不佳。

2. 端粒改变:端粒是染色体末端一种特殊结构,随着年龄增长端粒逐渐消耗缩短,端粒过短细胞周期停止或死亡,而端粒酶逆转录酶(TERT)以RNA为模板利用逆转录方式合成DNA链来延长端粒,是决定端粒长度的关键因素。Scheinberg等<sup>[16]</sup>研究显示SAA患者白细胞端粒越长IST后复发率越低,端粒越短患者生存期越短,端粒长度虽不能预测IST后血液学反应,但长端粒组AA患者IST后总体生存率较好。Park等<sup>[17]</sup>报道AA患者端粒长度明显低于正常对照,伴有细胞遗传学或体细胞突变的AA患者端粒长度比核型正常AA患者更短,但AA病情严重性与端粒长度无关,伴端粒缩短AA患者对IST反应较差,端粒越短IST缓解率越低,端粒长度变短不仅是AA的生物学标志,而且还是AA患者对IST反应不佳的预测标志。在对儿童AA患者研究中,发现儿童AA患者白细胞端粒长度较年龄相符正常儿童患者缩短,端粒缩短越明显的患者IST后6个月反应率及5年总生存率越低,多参数分析显示端粒长度缩短、诊断时 $PLT < 25 \times 10^9/L$ 、诊断时到IST间隔时间 $> 25 d$ 都预示IST反应差<sup>[18-19]</sup>。Jaime-Pérez等<sup>[20]</sup>使用达那唑一线治疗AA患者,3个月疗程可以有明显的红细胞生成效应,与IST联合使用能进一步改善AA的疗效,达那唑通过增加CD34<sup>+</sup>细胞端粒酶活性增加AA患者白细胞端粒长度发挥作用,进一步说明AA患者端粒长度对AA患者IST血液学反应的重要预测价值。Townsend等<sup>[21]</sup>研究达那唑治疗端粒病的应用,揭示了在健康人中端粒也会随年龄增长逐渐消耗,而端粒病患者端粒消耗速率明显高于健康人,对12例AA患者应用达那唑治疗,6、12、24个月患者产生明显的血液学反应,治疗1年后端粒长度增加,2年后所有AA患者白细胞端粒消耗速率恢复正常,端粒长度明显延长,通过改变端粒长度,可以改善IST疗效,达那唑之所以在AA患者IST治疗中产生疗效,在于可以上调淋巴细胞和CD34<sup>+</sup>造血干细胞TERT基因表达和端粒酶活性,延长患者端粒长度,端粒越长AA患者IST疗效越好。但成人AA患者端粒长度缩短在预测AA患者IST疗效时不如儿童患者端粒长度明显,可能与端粒长度随着年龄的增长而缩短有一定关系,成人AA患者端粒长度与相同年龄

正常人差距相对儿童AA患者较小。

3. 合并阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆:有研究表明通过高敏感流式细胞术检测发现超过50%的AA患者诊断时合并小PNH克隆<sup>[22]</sup>。AA患者伴小PNH克隆与其免疫病理机制密切相关,既往研究认为AA患者伴有小PNH克隆预示IST反应较好<sup>[22-23]</sup>。国内张凤奎教授团队评估97例SAA患者IST疗效,合并小PNH克隆与未合并PNH克隆患者比较,6个月反应率分别为66.7%及31.5%,12个月反应率分别为75.0%及46.6%,合并小PNH克隆SAA患者IST反应较好,PNH克隆能够作为AA患者IST后血液学反应的一个很好的预后因素<sup>[24]</sup>。日本一项多中心、前瞻研究初步分析171例AA合并小克隆PNH患者完整3年随访数据,PNH(+)患者对IST反应(92.5%)优于PNH(-)患者(68.8%),合并PNH克隆预示更好的IST反应<sup>[25]</sup>。Nevill等<sup>[26]</sup>回顾性研究 $> 16$ 岁AA患者IST疗效,发现含PNH克隆AA患者对IST反应较好,但单核细胞PNH克隆为主的AA患者多表现为非重型AA(NSAA),且对IST反应相对较差,以上结果表明合并少量PNH克隆的存在对AA患者治疗的选择意义很大,尤其年轻合并PNH克隆患者可以首选IST。Narita等<sup>[27]</sup>分析113例儿童AA患者显示PNH(+)AA患者IST后6个月反应率为77%,高于PNH(-)AA患者(36%),多元回归分析提示诊断AA时PNH阴性、端粒缩短、ARC减低均是预测AA患者IST后6个月反应不佳的独立预测因素,但依据有无PNH克隆及端粒长度 $< -1.21SD$ 分为预后差组(无PNH克隆及端粒长度 $< -1.21SD$ )及预后好组(合并PNH克隆及端粒长度较长),IST治疗6个月反应率分别为19%、70%,5年无移植生存率和无失败生存率预后差组均低于预后好组,而5年总生存率差异无统计学意义,可能与部分患者行HSCT补救治疗有关,说明联合PNH克隆及端粒长度能够更好地预测IST反应。

### (三)治疗干预

1. G-CSF:EBMT对新诊断的192例不适合移植SAA患者行IST±G-CSF治疗,G-CSF治疗30~240 d后G-CSF组ANC高于无G-CSF组,G-CSF治疗在一定程度上可以改善IST反应,尤其对ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 的SAA患者更明显;IST联合G-CSF治疗对SAA患者的总生存率、无事件生存率、缓解率、复发率及死亡率没有显著效应,但可以减少VSAA患者住院时间并降低早期感染风险,应用G-CSF能够预测早期疗效,对G-CSF治疗反应好提示IST治疗效果<sup>[5]</sup>。国内武志洁等<sup>[28]</sup>回顾性分析125例IST SAA患者,结果显示G-CSF治疗后ANC反应组IST后3个月及6个月血液学反应率分别为49.0%及61.2%,明显高于无反应组(28.9%及40.8%),ANC反应组患者5年总生存率显著高于无反应组 $[(92.8 \pm 4.0)\% \text{ 对 } (69.5 \pm 6.5)\%]$ ;以G-CSF治疗10 d内ANC增加 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 作为ANC反应界值预测IST后3个月及6个月疗效最佳,提示IST治疗前应用G-CSF治疗出现ANC反应可提示骨髓残存造血,是方便实用的预测患者IST早期疗效及长期生存的指标。

2. ATG类型:既往报道不同ATG种属对SAA患者IST疗效有较大差异。Scheinberg等<sup>[29]</sup>通过一项随机试验比较马(60例)和兔(60例)ATG治疗SAA患者疗效,3个月和6个月血液学反应马ATG组分别为62%、68%,明显高于兔ATG治疗组(33%、37%),兔ATG作为一线治疗SAA疗效次于马ATG,总生存率低于马ATG,但3年复发率及克隆演化率两者无差异。EBMT前瞻性研究比较兔ATG治疗35例AA及马ATG治疗105例临床相匹配AA疗效:最佳反应率分别为60%、67%,2年生存率分别为68%、86%,兔ATG治疗组3个月无血液学反应,3个月、6个月反应率明显低于马ATG组,但随着时间延长,一旦出现治疗反应,两者可能接近,但兔ATG治疗的患者生存率更低,可以将兔ATG治疗AA作为影响IST治疗反应及生存的独立预测因子<sup>[30]</sup>。一项Meta分析纳入13个研究,结果显示兔ATG治疗AA患者3个月早期死亡率高于马ATG,但差异没有统计学意义,马ATG治疗AA患者6个月总反应率优于兔ATG<sup>[31]</sup>。原因可能是虽然两种ATG对CD8<sup>+</sup>细胞的清除相似,但兔ATG对CD4<sup>+</sup>细胞的清除超过了对调节性T细胞的正作用,相关副作用更大,同时更长时间的淋巴细胞减少对ATG后的骨髓恢复不利。但Vallejo等<sup>[32]</sup>通过回顾研究33个中心231例SAA患者IST疗效,兔ATG治疗组(169例)和马ATG治疗组(62例)45个月累积反应率及生存率差异无统计学意义,虽然兔ATG组3个月反应率稍低于马ATG组(63%对66%),但12个月反应率兔ATG组达到84%,高于马ATG组的76%,兔ATG组早期由于感染等原因导致早期死亡率高,且出现治疗反应时间长,但两组总体疗效相似。国内报道猪ATG(45例)与兔ATG(32例)治疗SAA患者1年反应率分别为83.87%、66.67%,5年生存率分别为82.22%、68.75%,猪ATG疗效优于兔ATG<sup>[33]</sup>。但目前猪ATG与马ATG治疗SAA的疗效比较尚无研究。

#### (四)其他因素

1. Treg亚群:Kordasti等<sup>[34]</sup>采用多参数大量血细胞计数(CytoF)鉴定出2种特异Treg亚群(TregA和TregB),免疫表型分别为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>lo</sup>CD95<sup>+</sup>CD45RA<sup>hi</sup>CCR4<sup>lo</sup>及CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>lo</sup>CD95<sup>+</sup>CD45RA<sup>lo</sup>CCR4<sup>hi</sup>。AA患者与正常人相比,Treg水平明显减低,但TregB比例下降更明显,而TregA比例升高。TregB在IST反应AA患者中占优势,抑制Tcon(经典的CD4<sup>+</sup>T细胞)分泌IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ 的功能明显强于TregA,IST无反应组与反应组比较,TregB比例更低,提示AA患者治疗前TregB水平越低,IST治疗反应可能越差。TregB富含细胞周期蛋白,比TregA更容易进入细胞周期,且能预测AA患者对IST疗效,TregB比例越高IST疗效越好,可以作为预测AA患者IST反应的生物学标志。

2. 血清TPO及可溶性转铁蛋白受体(sTfR)水平:既往研究AA患者血清TPO水平明显升高,且升高程度与AA患者病情呈正相关<sup>[35]</sup>。Elmahdi等<sup>[35]</sup>评估85例SAA患者IST疗效与血清TPO水平的关系,6个月无反应者血清TPO水平(1 555.8 pg/ml)高于有反应者(1 284.7 pg/ml),TPO >

1 796.7 pg/ml可以作为SAA患者6个月IST反应的独立不良预后因素,同时TPO水平高的SAA患者5年生存期明显低于TPO水平低的患者,所以SAA患者诊断时检测血清TPO水平有助于预测IST反应,决定治疗方案。国内有专家报道SAA患者IST后6个月获得血液学反应患者sTfR基线水平高于未获得血液学反应者,血清TPO水平低于未获得血液学反应者,根据ROC曲线获得sTfR及TPO预测IST后6个月血液学反应的界限值,采用相应界限值对患者进行分组,7例高sTfR及低TPO水平患者IST后6个月均获得血液学反应,9例低sTfR及高TPO水平患者中仅1例获得血液学反应,提示血清sTfR及TPO水平可以预测AA患者IST近期疗效<sup>[10]</sup>。

3. IFN- $\gamma$ 水平:IFN- $\gamma$ 在AA发病中发挥重要作用,是Th1型细胞产生的造血负调控因子,骨髓和外周血T细胞IFN- $\gamma$ 表达增高。Sloland等<sup>[36]</sup>报道T细胞胞质IFN- $\gamma$ 水平增高的SAA患者对IST反应较好,而且17例复发患者IFN- $\gamma$ 表达水平升高先于血细胞下降,提示T细胞胞质内IFN- $\gamma$ 表达水平可有效预测AA患者IST疗效及监测其复发。Chang等<sup>[37]</sup>证实了AA患者IFN- $\gamma$ 单核苷酸多态性+874(T/A)直接影响IFN- $\gamma$ 基因表达,与AA患者IST反应相关。

#### 二、SAA患者IST后恢复规律

##### (一)造血功能恢复规律

目前报道SAA患者IST治疗总有效率可达到70%~80%。我中心曾对接受IST的56例SAA患者中位随访390 d,白细胞、红细胞、血小板恢复正常的中位时间分别为35 d、11个月及12.5个月,SAA组中治疗后6个月100%的患者骨髓红系比例及ARC恢复正常,88%的患者完全脱离血制品输注,VSAA组中治疗后9个月90%的患者骨髓(胸骨)红系比例恢复正常,80%的患者ARC恢复正常,80%的患者完全脱离血制品输注,SAA组宜以治疗后6个月,VSAA组宜以治疗后9个月作为首次IST治疗是否有效的观察时间点<sup>[38]</sup>。Rosenfeld等<sup>[39]</sup>中位随访122例SAA患者IST后7.2年,结果显示3及6个月血液学反应率分别为60%及61%,7年生存率达到55%,ANC恢复相对较快,3个月以内基本恢复正常,血小板虽稳步上升,1年左右恢复至正常。国内外专家多认为将观察点定于3个月,可以准确评估血液学反应和造血恢复规律,也有专家认为50% SAA患者在IST后3个月缓解,90%在治疗后6个月缓解<sup>[40-41]</sup>。

##### (二)免疫功能恢复规律

我中心随访观察IST治疗达到CR的31例SAA患者免疫指标恢复情况,发现IST后6个月CTL的激活首先受抑,这是接受IST效果良好的SAA患者首先出现反应的免疫指标,可早期预测患者的疗效;IST后1年,Th1/Th2细胞比值明显减低,Th1优势逐渐被减弱,SAA的免疫功能异常在Th细胞比例上重新趋于平衡,是IST有效的重要标志;IST后3年,mDC/pDC比值降低,在AA发病“免疫激活瀑布”中的上游环节最迟出现改善,提示上游的微小变化即可在下游引发放大效应,故下游免疫指标早于上游出现改善。AA患者

的免疫状态于治疗后3年方可恢复至大致正常水平,虽然血液学完全缓解,但引起SAA发病的免疫瀑布仍旧存在,若停用免疫抑制剂,患者容易复发,因此CsA用药务必强调长疗程<sup>[42]</sup>。英国2016年AA指南推荐CsA起始于ATG同时/激素停药(ATG开始后4周),减量过快会增加复发风险,一般推荐疗效达到平台期后继续服药至少12个月,也是考虑到血液学缓解后免疫状态尚未恢复,容易出现复发<sup>[1]</sup>。Scheinberg等<sup>[43]</sup>认为CsA疗程超过1年(2年)与6个月相比不能防止复发,只是推迟复发,不增加克隆演变的风险,有利于维持缓解但不能延长总生存。

综上所述,目前国内外研究显示年龄小、病情较轻、ARC > 25 × 10<sup>9</sup>/L且ALC > 1.0 × 10<sup>9</sup>/L、染色体异常+8或del(13q)、存在PNH克隆是AA患者IST疗效好的预测因素;端粒长度虽不能预测血液学反应,但长端粒组IST后总体生存率较好。此外还有其他一些潜在的预测因素,如免疫指标、细胞因子、治疗方式等,可能对预测IST反应有帮助,但是仅凭单一因素可能不足以准确预测疗效,目前应联合多种指标综合评估IST疗效。IST通过调控SAA患者免疫功能起到改善其造血功能的作用,免疫指标的恢复具有时间顺序,有规律可循,血液学缓解快于免疫异常指标的恢复,血液学缓解后免疫状态尚未恢复,容易复发,目前推荐CsA用药务必强调长疗程。将来需通过多中心、大样本的前瞻性临床研究,建立具有临床指导意义的预测评分体系,以实现治疗早期即可对IST疗效准确评估,同时寻找小剂量CsA合适维持治疗时间及剂量来避免复发,及时调整治疗,甚至寻找新的治疗方法,以期进一步提高SAA患者IST疗效。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 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.
- [3] 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.
- [4] Scheinberg P. Prognostic value of telomere attrition in patients with aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(5):553-557. DOI: 10.1007/s12185-013-1332-x.
- [5] 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. DOI: 10.1182/blood-2010-08-304071.
- [6] Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96(5):771-774. DOI: 10.3324/haematol.2010.032805.
- [7] 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.
- [8] Führer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival [J]. *Blood*, 2005, 106(6):2102-2104. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0874.
- [9] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(6):814-819. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.06.004.
- [10] 杨文睿, 武志洁, 赵馨, 等. 骨髓残存造血评估指标: 重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗疗效的重要预后因素 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(12): 1095-1099. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.010.
- [11] Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
- [12] Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2016, 128(3):337-347. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636381.
- [13] Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation [J]. *Haematologica*, 2012, 97(12):1845-1849. DOI: 10.3324/haematol.2011.061127.
- [14] Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia [J]. *Blood*, 2002, 99(9):3129-3135.
- [15] Babushok DV, Duke JL, Xie HM, et al. Somatic HLA mutations expose the role of class I-mediated autoimmunity in aplastic anemia and its clonal complications [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(22): 1900-1910.
- [16] Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [J]. *JAMA*, 2010, 304(12):1358-1364. DOI: 10.1001/jama.2010.1376.
- [17] Park HS, Park SN, Im K, et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(4): 603-615. DOI: 10.1111/bjh.14691.
- [18] Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(5):717-721. DOI: 10.1111/bjh.12656.
- [19] Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosup-

- pressive therapy in childhood aplastic anemia[J]. *Haematologica*, 2014, 99 (8): 1312-1316. DOI: 10.3324/haematol.2013.091165.
- [20] 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.
- [21] Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(20):1922-1931. DOI: 10.1056/NEJMoa1515319.
- [22] Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(4):546-554. DOI: 10.1111/bjh.12661.
- [23] Yoshida N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 427-435. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07182.x.
- [24] Zhao X, Zhang L, Jing L, et al. The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(7):1105-1110. DOI: 10.1007/s00277-015-2348-5.
- [25] Ueda Y, Nishimura JI, Sugimori C, et al. The first follow-up data analysis of patients with acquired bone marrow failure harboring a small population of PNH-type cells in the Japanese, multicenter, prospective study optima[J]. *Blood adv* (58th ASH Annual Meeting), 2006: abstract 3896.
- [26] Nevill E, Sanford D, Forrest D, et al. Aplastic anemia patients with monocyte-dominant PNH clones have a unique presentation and are less responsive to immunosuppressive therapy [J]. *Haematologica*, 2017, 102(s1):225.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5):430-438. DOI: 10.1056/NEJMoa1103975.
- [30] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Blood*, 2012, 119 (23):5391-5396. DOI: 10.1182/blood-2012-02-407684.
- [31] Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(5):578-586. DOI: 10.1007/s12185-017-2179-3.
- [32] Vallejo C, Montesinos P, Polo M, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(6):947-954. DOI: 10.1007/s00277-015-2305-3.
- [33] Ma X, Wang J, Zhang W, et al. Comparison of porcine anti-human lymphocyte globulin and rabbit anti-human thymocyte globulin in the treatment of severe aplastic anemia: a retrospective single-center study[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96 (3):260-268. DOI: 10.1111/ejh.12584.
- [34] Kordasti S, Costantini B, Seidl T, et al. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment[J]. *Blood*, 2016, 128 (9):1193-1205. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703702.
- [35] Elmahdi S, Muramatsu H, Narita A, et al. Markedly high plasma thrombopoietin (TPO) level is a predictor of poor response to immunosuppressive therapy in children with acquired severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (4):659-664. DOI: 10.1002/pbc.25820.
- [36] Sloand E, Kim S, Maciejewski JP, et al. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia [J]. *Blood*, 2002, 100 (4):1185-1191. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0035.
- [37] Chang H, Zeng F, Zhang JY, et al. Association of the interferon-gamma single nucleotide polymorphism +874 (T/A) with response to immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 45(4):313-316. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.09.003.
- [38] 宋妍. 序贯强化免疫抑制并造血治疗后重型再生障碍性贫血患者造血恢复规律的研究[D]. 天津医科大学, 2009.
- [39] 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.
- [40] de Latour R P, Tabrizi R, Marçais A, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5):635-642. DOI: 10.1002/ajh.25050.
- [41] Suzuki T, Kobayashi H, Kawasaki Y, et al. Efficacy of combination therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A as a first-line treatment in adult patients with aplastic anemia: a comparison of rabbit and horse formulations [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(4):446-453. DOI: 10.1007/s12185-016-2046-7.
- [42] 关晶. 重型再生障碍性贫血患者免疫功能的研究[D]. 天津医科大学, 2015.
- [43] Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B, et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(5): 467-469. DOI: 10.1002/ajh.23669.

(收稿日期:2018-04-11)

(本文编辑:刘爽)