

# 治疗前铁过载对急性重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗血液学反应的影响

叶蕾 井丽萍 彭广新 周康 李洋 李园  
李建平 樊慧慧 杨文睿 张凤奎 张莉

**【摘要】** **目的** 研究重型再生障碍性贫血(SAA)患者免疫抑制治疗(IST)前铁过载对IST疗效的影响。**方法** 回顾性分析2003年2月至2011年12月行IST的SAA患者共257例,研究治疗前影响铁过载的相关因素及铁过载对IST疗效影响。**结果** 257例患者中位血清铁蛋白(SF)387(6~2 004)  $\mu\text{g/L}$ ,218例(84.8%)SF高于正常参考值;36例(14.0%)SF>1 000  $\mu\text{g/L}$ ,诊断为铁过载,其中SAA 20例,极重型AA(VSAA)16例。单因素分析显示年龄>14岁( $P=0.010$ )、输血量(成人 $\geq 4\text{ U}$ , $P=0.007$ ;儿童 $\geq 0.06\text{ U/kg}$ , $P=0.024$ )为铁过载的影响因素。多因素分析显示输血量为影响铁过载的预后因素[ $P=0.001$ , $OR=0.218(95\% CI 0.092\sim 0.520)$ ]。在SAA组患者中,铁过载患者IST后6个月血液学反应率低于非铁过载患者(55.0%对77.5%, $P=0.037$ )。而VSAA组差异无统计学意义( $P=0.424$ )。单因素分析示网织红细胞绝对值(ARC)( $P=0.014$ )及铁过载( $P=0.037$ )与IST后6个月疗效相关。多因素分析示铁过载[ $P=0.021$ , $OR=4.092(95\% CI 1.235\sim 13.563)$ ]、 $ARC\geq 20\times 10^9/L$ [ $P=0.040$ , $OR=2.743(95\% CI 1.049\sim 7.175)$ ]为影响IST 6个月血液学反应的预后因素。**结论** IST前84.8%的SAA/VSAA患者SF水平升高,14.0%达铁过载水平;年龄>14岁及输血量增多(成人 $\geq 4\text{ U}$ ,儿童 $\geq 0.06\text{ U/kg}$ )患者IST前更易发生铁过载;治疗前铁过载为影响SAA患者IST的预后不良因素。

**【关键词】** 贫血,再生障碍性; 铁超负荷; 免疫抑制治疗

**Effects of pre-immunosuppressive therapy iron overload on hematologic response of severe aplastic anemia** Ye Lei, Jing Liping, Peng Guangxin, Zhou Kang, Li Yang, Li Yuan, Li Jianping, Fan Huihui, Yang Wenrui, Zhang Fengkui, Zhang Li. Anemia Therapeutic Centre, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Li, Email: choli@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the effects of serum ferritin (SF) and iron overload (IO) pre-immunosuppressive treatment (IST) on hematologic response of severe aplastic anemia (SAA/VSAA) patients treated with IST. **Methods** 257 SAA/VSAA patients who underwent first-line IST from Feb, 2003 to Dec, 2011 in Anemia Therapeutic Centre, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital were retrospectively analyzed, the status of SF before IST and the IO-affected factors were studied. The effects of IO on hematologic response of SAA/VSAA patients were evaluated as well. **Results** The median level of SF of 257 patients was 387 (6~2 004)  $\mu\text{g/L}$ . 36 patients (14%) had IO, including 20 SAA and 16 VSAA patients. According to univariate logistical regression analyses, IO was influenced by age>14 years ( $P=0.010$ ) and blood transfusion ( $P<0.001$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that blood transfusion [ $P=0.001$ ,  $OR=0.218(95\% CI 0.092\sim 0.520)$ ] was the only independent prognostic factor. SAA (but not for VSAA) patients with IO had much lower hematologic response rate in 6 month after IST ( $P=0.037$ ). Absolute reticulocyte count and IO correlated with response at 6 month by univariate logistical regression analysis ( $P=0.014$ , 0.037). The multivariate logistic regression analysis showed that IO [ $P=0.021$ ,  $OR=4.092(95\% CI 1.235\sim 13.563)$ ],  $ARC\geq 20\times 10^9/L$  [ $P=0.040$ ,  $OR=2.743(95\% CI 1.049\sim 7.175)$ ] were independent prognostic factors. **Conclusion** 84.8% patients had high serum ferritin before IST, and 14.0% reached IO. Adult and more blood transfusion caused IO more likely. IO correlated with

response at 6 month, and was independent prognostic factor.

【Key words】 Anemia, aplastic; Iron overload; Immunosuppression

再生障碍性贫血(AA)患者发生铁过载的风险明显增高,约13%的AA患者初次就诊即存在铁过载,甚至约6%的患者未经输血支持治疗也发生铁过载<sup>[1]</sup>。体外研究及动物模型均已证实铁过载可损伤骨髓造血前体细胞功能,降低造血细胞集落产率<sup>[2-3]</sup>,部分继发铁过载的AA患者祛铁治疗后其骨髓造血功能改善<sup>[4-8]</sup>。但目前尚缺乏铁过载是否影响重型/极重型AA(SAA/VSAA)免疫抑制治疗(IST)血液学反应的研究。本研究中,我们分析了SAA/VSAA患者IST前铁过载的影响因素及其对IST血液学反应的影响,现报告如下。

### 病例与方法

1. 病例:以2003年2月至2011年12月于我中心接受IST的257例SAA/VSAA患者(连续资料)为研究对象,所有患者均无HLA相合同胞供者或拒绝接受造血干细胞移植治疗。诊断参照国际粒细胞减少与AA研究组1987年标准<sup>[9]</sup>,分型参照Camitta等1976年标准<sup>[10]</sup>和Bacigalupo等1988年标准<sup>[11]</sup>。肝炎相关性AA定义为与肝炎同时或在肝炎患病6个月内发生的AA<sup>[12]</sup>,血清丙氨酸转氨酶升高至少达200 U/L。

患者治疗前均经仔细询问病史、查体和常规细胞遗传学检查、Ham试验及外周血粒细胞和成熟红细胞流式细胞术检测CD55、CD59表达,排除阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。40岁以下患者常规进行丝裂霉素(MMC)试验、彗星试验等除外先天骨髓造血衰竭。

2. 血清铁蛋白(SF)测定及铁过载诊断标准:取外周血5 ml,应用碘(<sup>125</sup>I)放射免疫分析法检测SF(试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作)。正常参考值:男50~190 μg/L,女12~120 μg/L。参照文献<sup>[13]</sup>标准,结合既往输血史及铁饱和度排除SF反应性升高,以治疗前SF>1 000 μg/L定义为治疗前铁过载。

3. 治疗方法:兔抗人胸腺细胞球蛋白(r-ATG,美国Genzyme公司产品)3.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,d 1~5;环孢素A(CsA)口服,维持CsA血清谷浓度在150~250 μg/L。获得治疗反应前予G-CSF、红细胞输注及血小板输注等支持治疗。

4. 疗效判定及随访:疗效评定参照英国血液学

标准委员会标准修订,具体见参考文献<sup>[14]</sup>。完全治疗反应、部分治疗反应均为获得血液学反应。分别于IST后2、3、6、9及12个月进行血细胞分析及骨髓细胞形态学、细胞遗传学、外周血细胞锚连蛋白等检查评定疗效。此后每6个月随访1次,随访截至2012年10月1日,中位随访时间为32(0~117)个月。

5. 统计学处理:数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析,单因素分析、疗效分析时率的比较采用 $\chi^2$ 检验、秩和检验。优化输血量对SF的影响采用ROC曲线确定输血量界值。多因素分析采用Logistic回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者一般临床特征:详见表1。257例患者中,男140例,女117例,中位年龄18(2~73)岁,91例(35.4%)年龄 $\leq 14$ 岁,166例(64.6%)年龄 $> 14$ 岁。SAA 123例(47.9%)、VSAA 134例(52.1%)。特发性AA 243例(94.6%),肝炎相关性AA 14例(5.4%)。诊断至IST中位时间为45(15~360)d。

2. 基线SF水平:257例患者基线SF中位数为387(6~2 004) μg/L,其中SAA患者为344(6~1 992) μg/L,VSAA患者为395(46~2 004) μg/L。1例(0.4%)SF水平低于正常参考值,为9岁男性SAA患儿;38例(14.8%)SF水平正常;218例(84.8%)SF水平高于正常参考值,其中128例SF < 500 μg/L;54例SF介于500~1 000 μg/L;36例SF > 1 000 μg/L,诊断为铁过载。铁过载占全部患者的14.0%,包括SAA 20例,VSAA 16例;男女比为1.57:1, $\leq 14$ 岁8例, $> 14$ 岁28例;肝炎相关性AA 4例,原发性AA 32例。

3. ROC曲线确定输血量界限值:为了评估输血量对铁过载发生的影响,我们应用ROC曲线确定输血量界限值,结果显示成人( $> 14$ 岁)输血量界限值为4 U,阳性预测值和阴性预测值分别为25.8%和91.2%,敏感性和特异性分别为79.3%和48.4%;儿童( $\leq 14$ 岁)输血量界限值为0.06 U/kg,阳性预测值和阴性预测值分别为14.9%和98.1%,敏感性和特异性分别为87.5%和57.0%。

4. IST前铁过载相关因素分析:分析患者性别(男/女)、年龄( $\leq 14$ 岁/ $> 14$ 岁)、病因(原发/肝炎相关)、诊断至治疗间隔时间( $< 3$ 个月/ $\geq 3$ 个月)、严重

表 1 257 例重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者一般临床特征

临床特征	所有患者(257 例)	SAA 患者(122 例)	VSAA 患者(135 例)
性别(男/女)	140/117	72/50	68/67
年龄[岁, M(范围)]	18(2~73)	17(2~73)	20(3~61)
≤14 岁[例数(%)]	91(35.4)	53(43.4)	38(28.1)
>14 岁[例数(%)]	166(64.6)	69(56.6)	97(71.9)
病因[例数(%)]			
肝炎相关性	14(5.4)	4(3.3)	10(7.4)
原发性	243(94.6)	118(96.7)	125(92.6)
诊断至治疗间隔时间[d, M(范围)]	45(15~360)	38(15~290)	55(32~360)
HGB[g/L, M(范围)]	70(28~121)	69(37~116)	75(28~121)
ANC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	0.2(0~5.9)	0.5(0.2~5.9)	0.1(0~0.2)
ALC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	1.51(0.07~7.96)	1.63(0.07~7.96)	1.44(0.12~7.31)
ARC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	8.8(4.0~27.2)	12.4(5.9~27.2)	6.4(4.0~19.0)
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	12(1~60)	15(2~59)	11(1~60)
基线 SF[μg/L, M(范围)]	387(6~2 004)	344(6~1 992)	395(46~2 004)
>1 000 μg/L[例数(%)]	36(14.0)	20(16.4)	16(11.9)
500~1 000 μg/L[例数(%)]	54(21.0)	20(16.4)	34(25.1)
<500 μg/L[例数(%)]	167(65.0)	82(67.2)	85(63.0)

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对值;ARC:网织红细胞绝对值;SF:血清铁蛋白

程度分型(SAA/VSAA)、外周血细胞参数及 IST 前输血量等因素对发生铁过载的影响(表 2),仅年龄>14 岁( $P=0.010$ )及输血量(成人 $\geq 4$  U,  $P=0.007$ ;儿童 $\geq 0.06$  U/kg,  $P=0.024$ )与铁过载的发生相关。多因素分析表明,输血量为影响铁过载预后因素 [ $P=0.001$ ,  $OR=0.218$ (95%  $CI$  0.092~0.520)]。

5. 铁过载与 IST 后 6 个月疗效分析:IST 后 6 个月,151 例(58.8%)患者获得血液学反应。在 SAA 组,铁过载患者 IST 后 6 个月血液学反应率低于非铁过载组,差异有统计学意义(55.0%对 77.5%,  $P=0.037$ )。VSAA 患者中差异无统计学意义(表 3)。进一步对 SAA 患者 IST 后 6 个月疗效行单因素分析,包括患者基本情况如性别、年龄、诊断至治疗间隔时间、血常规指标及铁过载。除铁过载患者血液学反应率减低外,网织红细胞水平也与 IST 后 6 个月疗效相关,网织红细胞绝对值(ARC) $\geq 20 \times 10^9/L$ 者血液学反应率更高(84.9%对 65.2%,  $P=0.014$ );血液学反应的获得与患者性别、年龄、诊断至治疗间隔时间、HGB、中性粒细胞绝对计数(ANC)、PLT、淋巴细胞绝对值(ALC)等无关(表 4)。多因素分析示:铁过载 [ $P=0.021$ ,  $OR=4.092$ (95%  $CI$  1.235~13.563)]、 $ARC \geq 20 \times 10^9/L$  [ $P=0.040$ ,  $OR=2.743$ (95%  $CI$  1.049~7.175)]为影响 IST 6 个月疗效的预后因素。

### 讨 论

由于严重的骨髓造血衰竭,SAA 和 VSAA 患者

在接受针对性治疗重建造血或恢复自身造血之前几乎均需红细胞输注支持治疗,加之患者原有自身红细胞衰老、死亡血红蛋白分解释放出的铁不能被红系造血而再利用,患者罹患继发铁过载的风险明显加大,甚至患病后短时间内 SF 即明显升高。本研究中,84.8%的患者 SF 较正常升高,14.0%患者 SF 升高达到铁过载水平。这与金朋等<sup>[1]</sup>在对包括非重型 AA 患者的横断面调查研究显示 520 例初诊 AA 患者 13%存在铁过载的结果相似。而考虑到本组患者诊断至治疗间隔时间仅 45(15~360)d,提示 SAA/VSAA 患者可能更早继发铁过载。

我们对 SAA/VSAA 患者 IST 前发生铁过载相关因素分析结果显示,成人患者较之儿童更易发生铁过载( $P=0.010$ );治疗前输血量>4 U 的成人及>0.06 U/kg 的儿童患者发生铁过载概率更大。这与文献[1]报道的无和有输血史 AA 患者铁过载发生率分别为 6%和 18%结果类似。我们推测儿童处于生长发育期,虽同为骨髓造血衰竭,但机体其他组织器官对铁的需求较成人患者相对更大有关。SAA/VSAA 患者进行疾病针对性治疗前输血量除反映骨髓造血衰竭程度外,还与病史长短、年龄和接受支持治疗的意愿有关。对继发铁过载相关因素进行多因素分析结果表明,治疗前输血量为影响铁过载发生的预后因素 [ $P=0.001$ ,  $OR=0.218$ (95%  $CI$  0.092~0.520)],提示 SAA/VSAA 明确诊断后尽早治疗除能抑制异常免疫攻击、保留更多造血细胞

**表2** 影响再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗前铁过载的单因素分析[例数(%)]

因素	铁过载组 (36例)	非铁过载组 (221例)	P值
性别			0.471
男	22(61.1)	118(53.4)	
女	14(38.9)	103(46.6)	
年龄			0.010
≤14岁	7(19.4)	93(42.1)	
>14岁	29(80.6)	128(57.9)	
病因			0.115
肝炎相关性	4(11.1)	10(4.5)	
原发性	32(88.9)	211(95.5)	
诊断分型			0.370
SAA	20(55.6)	103(46.6)	
VSAA	16(44.4)	118(53.4)	
诊断至治疗间隔时间			0.526
<3个月	26(72.2)	171(73.4)	
≥3个月	10(27.8)	50(26.6)	
HGB			0.398
<60 g/L	6(16.7)	55(24.9)	
≥60 g/L	30(83.3)	166(75.1)	
ANC			0.355
<0.5×10 <sup>9</sup> /L	27(75.0)	182(82.4)	
≥0.5×10 <sup>9</sup> /L	9(25.0)	39(17.6)	
ARC			0.535
<20×10 <sup>9</sup> /L	29(80.6)	163(73.8)	
≥20×10 <sup>9</sup> /L	7(19.4)	58(26.2)	
ALC			0.240
<1.0×10 <sup>9</sup> /L	14(38.9)	63(28.5)	
≥1.0×10 <sup>9</sup> /L	22(61.1)	158(71.5)	
PLT			1.000
<20×10 <sup>9</sup> /L	29(80.6)	177(80.1)	
≥20×10 <sup>9</sup> /L	7(19.4)	44(19.9)	
输血量			0.007
成人			
<4 U	6(20.7)	62(48.4)	
≥4 U	23(79.3)	66(51.6)	
儿童			0.024
<0.06 U/kg	1(14.3)	53(57.0)	
≥0.06 U/kg	6(85.7)	40(43.0)	

注:SAA:重型再生障碍性贫血;VSAA:极重型再生障碍性贫血;ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对值;ARC:网织红细胞绝对值

获得良好血液学反应外,还可能减少铁过载的发生。

**表4** 影响重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗后6个月疗效的单因素分析[例数(%)]

因素	HR(90例)	NR(32例)	P值
性别			0.192
男	50(55.6)	22(68.8)	
女	40(44.4)	10(31.2)	
年龄			0.089
≤14岁	35(38.9)	18(56.3)	
>14岁	55(61.1)	14(43.7)	
诊断至治疗间隔时间			0.248
<3个月	66(73.3)	20(62.5)	
≥3个月	24(26.7)	12(37.5)	
HGB			0.562
<60 g/L	26(28.9)	11(34.4)	
≥60 g/L	64(71.1)	21(65.6)	
ANC			0.130
<0.5×10 <sup>9</sup> /L	51(56.7)	23(71.9)	
≥0.5×10 <sup>9</sup> /L	39(43.3)	9(28.1)	
ARC			0.014
<20×10 <sup>9</sup> /L	45(50.0)	24(75.0)	
≥20×10 <sup>9</sup> /L	45(50.0)	8(25.0)	
ALC			0.589
<1.0×10 <sup>9</sup> /L	21(23.3)	9(28.1)	
≥1.0×10 <sup>9</sup> /L	69(76.7)	23(71.9)	
PLT			0.849
<20×10 <sup>9</sup> /L	69(76.7)	24(75.0)	
≥20×10 <sup>9</sup> /L	21(23.3)	8(25.0)	
铁过载			0.037
否	79(87.8)	23(71.9)	
是	11(12.2)	9(28.1)	

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对值;ARC:网织红细胞绝对值;HR:获得血液学反应;NR:未获得血液学反应

铁过载导致机体氧自由基生成过多,通过氧化作用损伤细胞,导致组织器官结构异常和功能损伤,如肝脏功能异常和肝纤维化、心律失常和心功能衰竭以及内分泌功能紊乱等<sup>[15]</sup>。铁过载尚可抑制骨髓造血前体细胞,特别是红系早期造血细胞,通过提高红细胞内的活性氧类物质,以及抑制BCL2的表达,导致未成熟红细胞凋亡,进一步增加造血衰竭患者对红细胞输注支持治疗的需求<sup>[2-4]</sup>。铁过载对骨髓造血的影响在骨髓增生异常综合征(MDS)中也得以证实。研究发现,MDS患者铁过载不仅严重影响其存活,还与更早向急性髓系白血

**表3** 铁过载对再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗后6个月疗效的影响[例数(%)]

组别	所有患者		SAA患者		VSAA患者	
	HR	NR	HR	NR	HR	NR
铁过载组	20(55.6)	16(44.4)	11(55.0)	9(45.0)	9(56.3)	7(43.8)
非铁过载组	131(59.3)	90(40.7)	79(77.5)	23(22.5)	52(43.7)	67(56.3)
P值	0.717		0.037		0.424	

注:SAA:重型再生障碍性贫血;VSAA:极重型再生障碍性贫血;HR:获得血液学反应;NR:未获得血液学反应

病(AML)转化相关<sup>[16]</sup>。而进行造血干细胞移植的AML或MDS患者,随着移植前SF增高总生存和无病生存明显减低,而治疗相关死亡率则显著增加<sup>[17]</sup>。我们发现,在SAA患者中铁过载者IST后6个月血液学反应率低于非铁过载者(55.0%对77.5%, $P=0.037$ );并且多因素分析显示铁过载为影响IST后6个月疗效的预后因素[ $P=0.021$ ,  $OR=4.092$ (95%  $CI$  1.235~13.563)]。与文献[18]报道的结果一致。然而我们未能观察到铁过载对VSAA患者IST 6个月疗效的影响。除了本研究VSAA患者铁过载样本数较少外,还考虑与VSAA极度造血衰竭、感染、出血并发症更为常见和严重,本身VSAA疗效较为低下有关。

祛铁治疗可以降低包括AA在内的大部分输血相关铁过载患者的SF水平<sup>[8]</sup>,改善AA患者骨髓造血和外周血细胞参数,输血依赖明显好转<sup>[4-7]</sup>。在伴有铁过载的IST无效患者即使口服地拉罗司单药治疗,随着SF的减低,45.8%的患者可获得部分血液学反应<sup>[19]</sup>。我们认为,AA诊断明确后应尽早行针对性治疗,缩短IST前输血依赖期,降低红细胞输注量,以避免输血相关铁过载的发生。

#### 参考文献

- [1] 金朋,施均,李星鑫,等.再生障碍性贫血患者铁代谢异常及铁过载状况研究[J].中华血液学杂志,2013,34(10):877-882. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.011.
- [2] Taoka K, Kumano K, Nakamura F, et al. The effect of iron overload and chelation on erythroid differentiation [J]. Int J Hematol, 2012,95(2):149-159. doi: 10.1007/s12185-011-0988-3.
- [3] Guariglia R, Martorelli MC, Villani O, et al. Positive effects on hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndrome receiving deferasirox as oral iron chelation therapy: a brief review [J]. Leuk Res, 2011, 35 (5):566- 570. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.027.
- [4] Park SJ, Han CW. Complete hematopoietic recovery after continuous iron chelation therapy in a patient with severe aplastic anemia with secondary hemochromatosis [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(2):320-323. doi: 10.3346/jkms.2008.23.2.320.
- [5] Oliva EN, Ronco F, Marino A, et al. Iron chelation therapy associated with improvement of hematopoiesis in transfusion-dependent patients [J]. Transfusion, 2010,50 (7):1568- 1570. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02617.x.
- [6] Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Restoration of hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in 2 children with severe aplastic anemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32 (8):611-614. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181e8854d.
- [7] Lee SE, Yahng SA, Cho BS, et al.Improvement in hematopoiesis after iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia [J]. Acta Haematol, 2013, 129 (2):72-77. doi: 10.1159/000342772.
- [8] Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias [J]. Haematologica, 2010,95(4):557-566. doi: 10.3324/haematol.2009.014696.
- [9] [No authors listed]. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study [J]. Blood, 1987, 70(6):1718-1721.
- [10] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality [J]. Blood, 1976, 48(1):63-70.
- [11] 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.
- [12] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia [J]. Blood, 1993, 81 (6):1471-1478.
- [13] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会.铁过载诊断与治疗的中国专家共识 [J].中华血液学杂志,2011,32 (8):572-574. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.021.
- [14] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009,147(1):43-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [15] Lee JW. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea [J]. Int J Hematol, 2008, 88 (1):16- 23. doi: 10.1007/s12185-008-0117-0.
- [16] Valencia A, Cervera J, Such E, et al. Lack of RPS14 promoter aberrant methylation supports the haploinsufficiency model for the 5q- syndrome [J]. Blood, 2008,112 (3):918. doi: 10.1182/blood-2008-05-159707.
- [17] Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation [J]. Blood, 2007, 109 (10):4586-4588. doi: 10.1182/blood-2006-10-054924.
- [18] Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, et al. Influence of Iron Overload on Immunosuppressive Therapy in Children with Severe Aplastic Anemia [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 866:83-89. doi: 10.1007/5584\_2015\_148.
- [19] Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study [J]. Haematologica, 2013, 98(7): 1045-1048. doi: 10.3324/haematol.2012.077669.

(收稿日期:2015-11-19)

(本文编辑:刘爽)