

重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测及治疗展望

贾晋松

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心
100044

通信作者: 贾晋松, Email: jiajinsong@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.020

Prediction and treatment prospect of immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia

Jia Jinsong

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical
Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jia Jinsong, Email: jiajinsong@163.com

重型再生障碍性贫血(SAA)具有起病急、病程进展快、病死率高等特点。现今强化免疫抑制治疗(IST)和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)已显著改善SAA预后,但初次IST仍有30%左右治疗失败,且IST有效患者亦有10%~20%复发^[1-3]。初次IST失败或复发患者的补救治疗已成为SAA治疗的难点。对初治SAA进行疗效预测能有效提高成功率,减少复发,进一步改善患者整体生存。虽有大量关于SAA疗效的研究,但迄今为止尚无能够用于SAA预后判断的临床实用体系。

一、IST疗效预测

(一)现有预测指标

既往文献资料中汇总的可预测IST疗效的指标大多与造血衰竭因素、免疫功能及残留造血有关^[1]。IST并未给SAA患者输入新的造血干细胞,是自身造血系统的恢复,因此,IST要想取得较好的疗效就需要有足够残留造血功能,并及时阻断免疫异常,尽快调节和修复免疫系统。SAA发病和IST间隔时间对疗效有影响,病程长者残留造血干细胞少,且造血微环境损伤更重,故IST效果不佳^[1-2]。

2016年英国血液学标准委员会(BCSH)指南^[1]和再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)^[2]均提出以下与IST疗效好的相关指标:①年龄小;②病情较轻,重型而非极重型;③网织红细胞绝对值 $>25 \times 10^9/L$ 且淋巴细胞绝对值 $>1.0 \times 10^9/L$;④染色体+8或del(13q);⑤存在阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆;⑥端粒长。除上述之外,还有研究^[3-5]提出了其他预测指标:①对G-CSF治疗的反应;②T细胞亚群比例、数量和功能;③NK细胞数量和活性;④环孢素A(CsA)浓度迅速达到有效浓度;⑤存在BCOR/BCORL1和PIGA突变克隆。

(二)抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)与疗效

1. ATG/ALG种类与疗效:目前来源于不同种属主要有马ATG(hATG)、兔ATG(rATG)及猪ALG(pALG),前两者在

世界范围使用较为广泛。关于hATG和rATG的疗效有两种观点:以美国国立卫生研究院(NIH)和欧洲骨髓移植协作组重型再生障碍性贫血工作组(WPSAA-EBMT)为代表认为hATG疗效优于rATG^[6-7],Hayakawa等^[8]也通过对13个临床研究进行Meta分析认为hATG的总体反应率(ORR)明显高于rATG,rATG的早期死亡率较高。但也有研究者认为两者疗效相当,Yang等^[9]在一项包括14个研究的Meta分析显示rATG和hATG的疗效相当,在ORR和总生存(OS)方面无显著差异。pALG为我国原产,中国医学科学院血液病医院一线使用pALG/rATG联合CsA治疗189例儿童SAA患者,两组各观察点ORR、OS和无失败生存(FFS)均无显著差异^[10],提示pALG与rATG疗效无明显差异。

2. IST强度与疗效:SAA需要尽快给予合适的IST,但其强度并不是越大越好。ATG主要治疗机制是通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC作用)清除循环池中T淋巴细胞。Marsh等^[7]发现rATG和hATG在清除CD8⁺T细胞的作用相似,但rATG杀伤CD4⁺T细胞的作用更强,尤其是大量减少了CD4⁺调节性T细胞(Treg)。因此,rATG治疗后淋巴细胞耗竭更严重和持久,这也是rATG从治疗到血液学缓解的时间较hATG更长的一个原因^[8-9]。此外,长时间的淋巴细胞缺乏会影响骨髓造血功能恢复和增加感染发生率,多项报道rATG免疫抑制深,感染发生率高^[6-9]。但究其原因,以WPSAA-EBMT为代表的IST后高感染率可能为rATG用量偏大($3.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$)所致^[7],因此rATG可以调整到 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以下,如 $2.5 \sim 3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,既可达到理想的IST反应率,又可以避免过度免疫抑制导致的感染^[11]。但到底哪个剂量更合适,还需要随机对照试验来解答。

(三)T细胞亚群与疗效

T细胞免疫功能紊乱是造成AA发生和发展的关键环节。AA患者体内CD4⁺T细胞下降,CD8⁺T细胞升高,CD4⁺/CD8⁺比值明显倒置^[4]。一项临床研究发现IST一年后达到

完全血液学反应(CR)的SAA, CD4⁺/CD8⁺比值较发病期明显升高,活化CD8⁺T细胞百分率逐步下降^[12]。此外,IST有效患者的Th1/Th2比值较发病期明显下降。提示这些指标有可能预测IST疗效^[13]。近期关于T细胞与IST疗效的研究又有进展,Jani等^[14]根据人类存在 $1 \times 10^{12} \sim 1 \times 10^{16}$ 种T细胞受体(TCR)进行一项国际多中心研究以解析AA自身免疫过程产生的特有T细胞指纹,连续采集来自发病初期、缓解期、复发期AA患者的骨髓和外周血样本进行TCR β 测序和scRNA+TCR $\alpha\beta$ -测序分析,发现AA的特异性应答克隆具有效应表型,并在IST后波动,观察这些克隆表型变化有助于对治疗反应的监测。

(四)B细胞亚群与疗效

Mauri等^[15]研究表明调节性B细胞(Breg)在AA发病过程中亦具有免疫调节作用,其可抑制CD4⁺T细胞的Th1反应以及CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)产生IFN- γ 。Zaimoku等^[16]对初治SAA/极重型AA(VSAA)及健康人的B细胞表型进行检测并研究其与疾病严重程度、IST疗效的关系,发现60例AA患者与健康人相比CD24^{hi}CD38^{hi}Breg明显降低,而其他B细胞表型无显著差异。VSAA的Breg百分比较SAA明显降低。Breg数量可在IST 6个月时恢复到健康人的水平。AA的Breg缺乏可在IST后恢复提示Breg可能与Treg一样参与AA免疫病理生理过程,其数量多少与疾病严重程度相关,B细胞表型分析有助于AA的病情监测和疗效预测。

(五)NK细胞与疗效

NK细胞在先天免疫和适应性免疫系统中具有重要作用。Liu等^[17]观察了SAA进行IST前后外周血NK细胞亚群的数量及功能变化。发现初诊SAA外周血中NK细胞及其亚群百分率降低,IST后显著升高。SAA的NK细胞总数与细胞亚群减少以及NK细胞上NKp46和穿孔素高表达会促使T细胞功能亢进,从而导致造血功能衰竭。另外NK细胞通过降低自身CD8⁺T细胞在AA中的反应发挥免疫调节作用。Narita等^[18]评估了AA患者IST前后NK细胞的动力学,发现NK细胞计数恢复与IST后造血功能恢复相关,提示其可作为评价疾病活动性、治疗反应和复发的指标。

(六)免疫逃逸造血干/祖细胞(HSPC)与疗效

AA等免疫介导的骨髓衰竭疾病(BMF)中获得免疫逃逸的HSPC可以存活并在恢复期支持造血。这种“逃逸”HSPC的两个代表就是HLA(-)白细胞克隆和GPI(-)细胞克隆。HLA(-)HSPC免疫逃逸机制是CTL不能识别HSPC特定HLA I类等位基因表达的靶抗原。这些HLA(-)HSPC会出现在长期缓解的AA患者身上有可能说明IST后持续存在的免疫抑制有助于HLA(-)HSPC克隆造血的发展和维持^[4,19]。Yoshitaka等^[19]通过对532例AA的HLA I类等位基因体细胞突变和频率进行研究,发现免疫选择有利于HLA(-)HSPC的存活,在IST成功并缓解多年的患者中仍能发现HLA(-)HSPC克隆造血的存在和参与,表明对AA进行HLA(-)HSPC检测有助于疗效预测。

(七)基于高通量测序的预示指标

随着高通量基因组测序技术的发展,对SAA克隆造血的分子基础亦有了进一步认识。Yoshizato等^[5]对439例AA进行全外显子测序及单核苷酸多态性分析,156例(36%)检测到249个体细胞突变,其中56例(36%)有多个突变(2~7个突变)。最常见的突变基因是BCOR和BCORL1(占9.3%)、PIGA(占7.5%)、DNMT3A(占8.4%)和ASXL1(占6.2%),这些基因共占有所有突变阳性患者的77%。另外对突变基因分层研究发现,BCOR/BCORL1和PIGA突变是IST反应良好的因素;ASXL1、DNMT3A、TP53、RUNX1、JAK2、JAK3和CSMD1是反应差的因素;无突变组居中。相应地,在OS和疾病进展率上,反应良好突变组和不良突变组分别较无突变组更佳或更差。连续、系统进行测序分析显示,BCOR/BCORL1和PIGA突变克隆趋于稳定或者消失,对IST有良好反应;而伴DNMT3A、ASXL1和其他一些基因突变的克隆随着时间更易扩增,并衍生新的亚克隆,对IST反应差,生存率低,易于转化为骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓系白血病(AML)。

二、治疗展望

(一)新方法的涌现

1. Tpo受体激动剂(TpoR):目前有艾曲泊帕、罗米司亭、Doptelet、Mullepleta以及血小板生成素(TPO)。艾曲泊帕已获美国FDA批准用于IST后未缓解SAA的治疗。NIH对25例初始IST无效的SAA进行艾曲泊帕剂量递增治疗,起始剂量为50 mg/d,每2周增加25 mg/d,直至达到150 mg/d。最终11例(44%)获得血液学反应,其中9例血小板缓解,9例粒系缓解,6例红系缓解^[20]。近年NIH又发表了关于艾曲泊帕联合IST作为一线方案治疗初治SAA的研究,发现从IST开始即联合艾曲泊帕治疗的效果最好:6个月时CR率58%,部分血液学反应(PR)率35%,ORR为93%。而既往IST的ORR仅10%~20%^[21]。艾曲泊帕产生临床疗效一方面通过TpoR激活JAK-STAT通路促进血小板生成和释放,另一方面是通过抑制TET2基因活性促进造血,这也是艾曲泊帕产生多系血液学反应的原因。Yihong等^[22]证实艾曲泊帕可以与Fe²⁺、aKG和TET2形成三元络合物,将TET2锁定在非活性结构中,从而增加造血前体细胞扩张。艾曲泊帕等新药的出现为IST疗效提升开拓了新路径。

2. 阿伦单抗:是一种人源化抗CD52单克隆抗体,因其具有淋巴细胞毒性和免疫抑制作用,故在SAA治疗中也有应用。NIH一项随机研究将阿伦单抗用于复发或难治SAA,复发患者有效率为65%,难治患者有效率为37%,建议阿伦单抗用于经过1次或以上IST失败后且没有条件行HSCT的SAA患者^[23]。最近Ana等^[24]进行一项多中心回顾性分析皮下注射阿伦单抗联合CsA治疗AA。32例患者中78%为SAA/VSAA,17例(53%)为初治,其余为难治/复发;6个月的ORR为57%(CR:11%,PR:46%),2年OS率为72%;不良事件和感染事件发生率较低;认为皮下注射阿伦单抗是一种可行、有效、相对安全的ATG替代疗法。

3. 间充质干细胞(MSC):存在于骨髓非造血组织中,具有高度增殖、自我更新及多项分化潜能,对T细胞具有较强的免疫抑制作用。Huo等^[25]证实了骨髓MSC在造血微环境中的关键作用,AA MSC在生物学特性和分子遗传学方面存在着多方面缺陷,同时也从SAA动物模型证明了UC-MSC对AA的疗效。Xiao等^[26]报道接受MSC治疗的18例难治AA患者,随访1年,6例(33.3%)达到CR或PR,对照组中仅1例达到PR。MSC具有低免疫原性,因此MSC对于SAA这种过继细胞疗法是安全、有效的。

4. 脐血调节性T细胞(CB-Treg):Treg在SAA中的特征就是缺陷和减少,在诱导AA的异种模型中,CB-Treg过继治疗可逆转这种缺陷,从而产生疗效。近期开展的I期临床研究(NCT03773393)尝试通过CB-Treg过继疗法治疗炎症性BMF,包括SAA。试验采用一种新型异基因CB-Treg产品输注^[27],期望这项试验未来取得良好疗效。

(二)单倍型移植(haplo-HSCT)疗效的进展

近年来,随着HSCT技术不断发展,无关供者移植、脐血移植、haplo-HSCT以及以上两者联合移植治疗SAA也日趋成熟,疗效不断提高。BCSH指南推荐同胞全相合移植(MSD-HSCT)作为年轻SAA患者的一线治疗选择^[1]。来自不同国家移植中心的数据显示一线MSD-HSCT治疗SAA 5年OS率可达86.4%~91.0%^[1,2,28]。但是,许多需要接受allo-HSCT的SAA并没有合适的同胞或非血缘全相合供者。北京大学人民医院对89例SAA采用“北京方案”haplo-HSCT作为一线治疗的结果与同期一线选择MSD-HSCT相比,中性粒细胞植入率、血小板植入率并无显著差异,虽然II~IV度急性移植物抗宿主病(aGVHD)及1年慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的发生率要高,但3年的OS、EFS率两者相似^[28]。因此,在中国SAA治疗推荐中,对于无同胞或非血缘全相合供者的年轻患者,haplo-HSCT亦可考虑作为一线治疗方案^[29]。

(三)暴发型AA(FAA)概念的提出

有学者将IST前后ANC为0持续 ≥ 2 周者定义为FAA,这一概念尚未被广泛接受。Yagasaki等^[30]对儿童SAA研究中发现FAA对IST的反应率显著低于VSAA和SAA,但OS无明显差异。Liu等^[31]前瞻性研究了IST前ANC为0的成人SAA患者,发现这些患者的反应率显著降低,“ANC=0”组OS率明显低于ANC $> 0 \times 10^9/L$ 的SAA/VSAA组,这表明ANC极低是影响IST疗效和OS的重要预测因素。FAA患者的预后严重不良,感染和死亡风险高,尽快接受allo-HSCT或可改善其疗效和生存。

(四)老年SAA的治疗不应是难题

IST亦是老年SAA的一线治疗方案,但该人群合并症较多,加之既往疗效欠佳,故应用并不广泛。鉴于年龄 > 50 岁的患者移植相关死亡率增高,而IST疗效约为52%,与其他年龄组比较差异无统计学意义,提示IST疗效并不完全依赖于年龄^[32-33]。因此BCSH推荐年龄 > 50 岁的患者首选IST^[1]。在国内,老年SAA治疗方案选择更为保守,行IST者甚少,资

料缺乏。中国医学科学院血液病医院总结了16例接受IST治疗、年龄 > 60 岁的SAA患者,6个月的ORR为56.3%,生存质量得到改善,其血液学反应率与国际报道相当^[34]。考虑到ATG常规剂量本身的不良反应和年龄较大患者IST中更容易出现感染、出血,从而导致治疗失败,有研究者应用低强度IST以提高长期生存率^[11,32]。因此对老年SAA进行有效综合评分,评估可耐受者给予适当减低强度的IST,预计亦能取得较好疗效。

(五)疾病转化风险

随着SAA预后的改善,部分患者会出现克隆性疾病转化,如PNH、MDS甚至AML^[1,4,5]。二代测序对于胚系和体细胞突变检测在临床广泛应用,使我们可能早期判断AA向髓系肿瘤转化的风险,采取更严密监控手段甚至提前干预。然而,存在克隆转化风险和克隆性疾病是两个不同概念,对于AA克隆指标如何评判,具体到对疾病病理生理的理解、诊断标准的准确掌握,乃至治疗干预手段,仍是极大挑战。

三、结语

预测SAA对IST的疗效,不仅有助于改善患者的缓解率和生存状况,还能节约医疗资源,减轻家庭和社会负担。如能将上述各项临床指标与实验室检测相结合,有计划地向临床应用转化,则可能建立起包括患者年龄、疾病严重程度、免疫功能状态及基因、遗传学表型等指标的综合预后评价系统,从而对疗效进行合理预测,帮助临床医师更好地为SAA选择治疗方案。

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] Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 70. DOI: 10.1007/s11864-017-0511-z.
- [4] Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts [J]. Eur J Haematol, 2018, 101(6):711-720. DOI: 10.1111/ejh.13153.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, et al. Meta-analysis of treat-

- ment 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.
- [9] Yang N, Chen J, Zhang H, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12):2031-2043. DOI: 10.1007/s00277-017-3136-1.
- [10] Zhu Y, Yang Y, Yang W, et al. Efficacy and safety of porcine ALG compared to rabbit ATG as first-line treatment for children with acquired aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(6):562-570. DOI: 10.1111/ejh.13398.
- [11] Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013(1):76-81. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.76.
- [12] Sheng W, Liu C, Fu R, et al. Abnormalities of quantities and functions of linker for activations of T cells in severe aplastic anemia[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(3):214-223. DOI:10.1111/ejh.12327.
- [13] Guan J, Sun Y, Fu R, et al. A cohort study of immune and hematopoietic functionality changes in severe aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e14149. DOI: 10.1097/MD.00000000000014149.
- [14] Jani H, Sofie L, Mikko AK, et al. T Cell Landscape of Immune Aplastic Anemia Reveals a Convergent Antigen-Specific Signature [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 108. DOI: 10.1182/blood-2019-127790.
- [15] Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 772-779. DOI: 10.1172/JCI85113.
- [16] Zaimoku Y, Patel BA, Kajigaya S, et al. Deficit of circulating CD19 + CD24hi CD38hi regulatory B cells in severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020. DOI:10.1111/bjh.16651.
- [17] Liu C, Li Z, Sheng W, et al. Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia [J]. *Immunol Invest*, 2014, 43(5): 491-503. DOI: 10.3109/08820139.2014.888448.
- [18] Narita A, Muramatsu H, Xu Y, et al. High natural killer cell count at diagnosis predicts a good response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 2505. DOI: 10.1182/blood-2019-124945.
- [19] Yoshitaka Z, Sharon DA, Bhavisha AP, et al. Distinct escape mechanisms of HLA class I allele-lacking hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs) from GPI- Deficient HSPCs in acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 3738. DOI: 10.1182/blood-2019-127359.
- [20] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1):11-19. DOI: 10.1056/NEJMoal200931.
- [21] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoal1613878.
- [22] Yihong G, Bhumika JP, Metis H, et al. Eltrombopag Creates a Transient Chemical Phenocopy of TET2 Loss of Function That Contributes to Hematopoietic Precursor Expansion [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 453. DOI: 10.1182/blood-2019-131525.
- [23] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naïve, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119(2):345-354. DOI: 10.1182/blood-2011-05-352328.
- [24] Ana RF, Anita Hi, Patricia EY, et al. Subcutaneous Alemtuzumab Has Activity in Treatment-Naïve Patients with Acquired Aplastic Anemia [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1):2503. DOI:10.1182/blood-2019-130719.
- [25] Huo J, Zhang L, Ren X, et al. Multifaceted characterization of the signatures and efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in acquired aplastic anemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):59. DOI: 10.1186/s13287-020-1577-2.
- [26] Xiao Y, Jiang ZJ, Pang Y, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell treatment from related donors for patients with refractory aplastic anemia [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(7):760-766. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.03.007.
- [27] Tapan MK, Hongbing M, Ke Z, et al. Phase I Clinical Trial of CK0801 (cord blood regulatory T cells) in Patients with Bone Marrow Failure Syndrome (BMF) Including Aplastic Anemia, Myelodysplasia and Myelofibrosis [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 1221. DOI: 10.1182/blood-2019-127702.
- [28] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):25. DOI: 10.1186/s13045-017-0398-y.
- [29] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(I)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8):775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [30] Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporin as treatment for fulminant aplastic anemia in children [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5): 747-752. DOI: 10.1007/s00277-013-1984-x.
- [31] Liu J, Lu XY, Cheng L, et al. Clinical outcomes of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia patients with absolute neutrophil count of zero[J]. *Hematology*, 2019, 24(1):492-497. DOI: 10.1080/16078454.2019.1631424.
- [32] Tichelli A, Marsh JC. Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged >60 years[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2):180-182. DOI: 10.1038/bmt.2012.224.
- [33] Bacigalupo A. Antithymocyte globulin and cyclosporin: standard of care also for older patients with aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(2): 215-216. DOI:10.3324/haematol.2018.207167.
- [34] 李建平, 杨文睿, 李园, 等. ATG/ALG联合环孢素A治疗老年重型再生障碍性贫血16例疗效及安全性评估[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7): 607-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.013.

(收稿日期:2020-03-17)

(本文编辑:刘爽)