

# R-ATG 联合环孢素与环孢素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\*

宋琳<sup>1</sup> 赵馨<sup>1</sup> 彭广新<sup>1</sup> 武志洁<sup>1</sup> 张莉<sup>1</sup> 井丽萍<sup>1</sup> 周康<sup>1</sup> 李洋<sup>1</sup>  
李园<sup>1</sup> 叶蕾<sup>1</sup> 李建平<sup>1</sup> 樊慧慧<sup>1</sup> 杨文睿<sup>1</sup> 杨洋<sup>1</sup> 张凤奎<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(R-ATG)是否适于输血依赖非重型再生障碍性贫血(TD-NSAA)免疫抑制治疗。方法:回顾性分析 TD-NSAA 患者资料,比较一线采用 R-ATG 联合环孢素 A(CsA)与 CsA 联合雄激素治疗的血液学反应及生存情况。结果:109 例 TD-NSAA 患者中,31 例一线接受 R-ATG 联合 CsA 治疗,78 例一线接受 CsA 联合雄激素治疗。2 组患者治疗后 3 个月总体血液学反应率分别为 67.7% 和 46.2%( $P=0.042$ ),良好血液学反应率分别为 22.6% 和 11.5%( $P=0.142$ );2 组患者治疗后 6 个月总体血液学反应率分别为 83.9% 和 56.4%( $P=0.007$ ),良好血液学反应率分别为 41.9% 和 23.1%( $P=0.049$ )。R-ATG 联合 CsA 组与 CsA 联合雄激素组患者预期 5 年总生存率相似(94.1% : 97.4%, $P=0.387$ ),而 R-ATG 联合 CsA 组无事件生存率明显升高(78.6% : 35.1%, $P=0.003$ )。结论:一线应用 R-ATG 联合 CsA 治疗 TD-NSAA 安全、有效;TD-NSAA 一线免疫抑制治疗应采用 ATG 联合 CsA 方案。

**[关键词]** 兔抗人胸腺细胞球蛋白;输血依赖;再生障碍性贫血;免疫抑制治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.008

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] A

## Retrospective single center study comparing the combination of cyclosporine and antithymocyte globulin and the combination of cyclosporine and androgens for treatment of patients with transfusion-dependent nonsevere aplastic anemia

SONG Lin ZHAO Xin PENG Guangxin WU Zhijie ZHANG Li JING Liping  
ZHOU Kang LI Yang LI Yuan YE Lei LI Jianping FAN Huihui  
YANG Wenrui YANG Yang ZHANG Fengkui

(Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: ZHANG Fengkui, E-mail: zhfk@hotmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate whether rabbit ATG (R-ATG) is suitable for immunosuppressive therapy of transfusion-dependent non-severe aplastic anemia (TD-NSAA). **Method:** The data of patients with TD-NSAA were retrospectively analyzed. The hematological reactions and survival of patients treated with R-ATG combined with CsA and CsA combined with androgen for first-line treatment were compared. **Result:** Among 109 patients with TD-NSAA, 31 cases received R-ATG combined with CsA for first-line treatment and 78 cases received CsA combined with androgen for first-line treatment. After three months' treatment, the overall hematological response rate was 67.7% and 46.2% ( $P=0.042$ ), the good hematological response rate was 22.6% and 11.5% ( $P=0.142$ ). After six months' treatment, the overall hematological response rate was 83.9% and 56.4% ( $P=0.007$ ), the good hematological response rate was 41.9% and 23.1% ( $P=0.049$ ), respectively. The expected 5-year overall survival rate of R-ATG combined with CsA group was similar to that of CsA combined with androgen group (94.1% vs 97.4%,  $P=0.387$ ), while the event-free survival rate was significantly higher in R-ATG combined with CsA group than that in CsA combined with androgen group (78.6% vs 35.1%,  $P=0.003$ ). **Conclusion:** The first-line application of R-ATG combined with CsA in the treatment of TD-NSAA is safe and effective. The combination of ATG and CsA should be used in the first-line immunosuppressive therapy treatment of TD-NSAA.

**Key words** rabbit anti-human thymocyte globulin; blood transfusion-dependence; aplastic anemia; immunosuppressive therapy

\* 基金项目:国家科技重大专项课题(No:2017ZX09304024)

<sup>1</sup> 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(天津,300020)  
通信作者:张凤奎, E-mail: zhfk@hotmail.com

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是骨髓造血干/祖细胞池在异常活化的自身细胞毒性T淋巴细胞及其释放的细胞因子作用下进行性萎缩,致外周血细胞不同程度减少,感染、出血风险升高,严重者危及生命。重型和极重型AA(SAA/VSAA)明确诊断后须尽早行异基因造血干细胞移植或免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)已取得共识;然而非重型AA(NSAA)开始治疗的时机及治疗方案的选择尚未达成一致,尤其输血依赖NSAA(TD-NSAA)不仅缺乏明确定义,而且接受IST疗效的相关性研究也较少。迄今仅2项前瞻性对照研究报道了TD-NSAA患者一线接受IST的结果<sup>[1-2]</sup>,表明抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)优于单用ATG或CsA。我们中心于2016年曾回顾性研究125例TD-NSAA患者一线采用ATG/ALG联合CsA治疗后血液学反应率和血液学反应质量也均明显优于CsA联合雄激素方案治疗。然而,以往研究中报道使用的ATG为马源或包含不同动物源ATG,尚不清楚是否兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(R-ATG)可获同样结果。本研究中,我们回顾性分析109例TD-NSAA患者的临床资料,比较了单一R-ATG联合CsA的标准IST方案与CsA联合雄激素治疗的疗效及生存情况,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2007-08—2018-08我院贫血诊疗中心住院收治的TD-NSAA患者的临床资料。参考德国AA研究组和欧洲SAA血液与骨髓移植工作组(EBMT SAA工作组)关于TD-NSAA的诊断标准<sup>[1-2]</sup>,本研究TD-NSAA诊断标准为:符合Camitta NSAA标准<sup>[3]</sup>,且外周血 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或 $HGB < 80 g/L$ 或 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 。入组标准:前期未曾接受AA针对性治疗或应用CsA、雄激素不超过2周。排除标准:①先天性骨髓造血衰竭;②伴有明显临床或生化溶血检查证据的阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆;③伴有克隆性细胞遗传学异常;④因并发其他系统或脏器功能异常不能足量接受CsA治疗;⑤依从性不佳未能按方案完成至少3个月治疗;⑥加用了其他未知成分的单剂或混合制剂治疗。共纳入109例TD-NSAA患者,其中31例一线接受R-ATG联合CsA的标准IST方案,78例一线接受CsA联合雄激素治疗。

### 1.2 治疗方法

R-ATG  $3.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,静脉滴注,连用5 d。CsA起始剂量为 $3 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,每12 h 1次分量口服。给药1周后检测CsA血药浓度并调整剂量使CsA血清谷浓度维持在 $150 \sim 250 \mu g/L$ ,峰浓度维持在 $700 \sim 1000 \mu g/L$ 。雄激素为司坦

唑醇片或达那唑片,司坦唑醇片用量儿童患者为 $2 \sim 4 mg/d$ ,成人患者为 $6 \sim 8 mg/d$ ,分次口服;达那唑片用量儿童患者为 $200 \sim 400 mg/d$ ,成人患者为 $600 mg/d$ ,分次口服。CsA及雄激素维持应用至患者获得血液学反应,血常规参数稳定至少3个月月开始缓慢减量,约每3个月减量1次,CsA每次减量 $25 \sim 50 mg/d$ ,或雄激素每次减量日总量的 $1/3$ ,根据前次减量后患者病情决定减量间期和剂量。

### 1.3 疗效判定

疗效判断标准参照文献<sup>[3]</sup>并增加良好部分反应(GPR),具体如下:①完全治疗反应(CR): $HGB > 100 g/L$ , $PLT > 100 \times 10^9/L$ 且 $ANC > 1.5 \times 10^9/L$ ;②GPR:脱离血制品输注依赖, $HGB > 100 g/L$ , $PLT > 50 \times 10^9/L$ 且 $ANC > 1.0 \times 10^9/L$ ;③部分治疗反应(PR):脱离血制品输注依赖,血常规指标未达GPR标准;④无治疗反应(NR):患者未脱离血制品输注依赖,血液学检查仍符合TD-NSAA标准,或疾病进展。CR、GPR、PR为获得血液学反应,CR、GPR为获得良好血液学反应。定义开始治疗后12个月内获得血液学反应者为有治疗反应。治疗开始至少3个月后未获治疗反应而接受二次IST或造血干细胞移植以及治疗12个月后获得治疗反应均视为一线治疗失败。复发定义为获得治疗反应且疗效维持时间至少达3个月患者血常规指标再次下降,需要恢复初始足量治疗,或再出现血制品输注依赖。患者因CsA减量过程中出现短暂血常规指标轻度下降,恢复CsA至前一剂量水平后血常规指标再恢复至原治疗反应水平,不视为复发。治疗3个月内死亡定义为早期死亡,并视为未获治疗反应,纳入疗效评定分析。

### 1.4 随访

在获得治疗反应前,每周至少检测2次血常规,每个月进行肝肾功能检测,治疗后3、6及12个月进行骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查及流式细胞术外周血细胞PNH克隆检测(2009年以前以粒细胞和成熟红细胞 $CD55^+$ 、 $CD59^+$ 细胞率小于95%为新发PNH克隆,2009年以后以Flaer方法出现 $>1\%$ 粒细胞或单核细胞阴性率为新发PNH克隆)以评定疗效、监测疾病演变。此后至少每6个月随访1次。末次随访时间为2018年12月5日,中位随访48(3~101)个月。109例患者中20例失访,其中R-ATG联合CsA组失访6例,CsA联合雄激素组失访14例。总生存(OS)时间为诊断至患者死亡或末次随访时间;无事件生存(EFS)时间为诊断至发生任何事件或末次随访时间,事件包括治疗无效、复发、新发克隆性染色体异常、溶血性PNH、骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病转化、实体肿瘤、死亡。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。基线特征中定量资料及脱离血制品输注时间的比较采用 Mann-Whitney U 检验,分类资料的比较采用行×列  $\chi^2$  检验;不同治疗组间早期死亡及治疗反应比较采用 Fisher 确切概率法;多因素分析采用 Logistic 回归;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,以 Log-rank 检验比较组间差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

109 例 TD-NSAA 患者中,男 64 例,女 45 例,

男女比为 1.42 : 1.00;中位年龄 27(6~68)岁;中位诊断至治疗间期为 50(1~176) d;HGB 中位数为 68(27~117)g/L,ANC 中位数为 1.05(0.24~4.25)×10<sup>9</sup>/L,PLT 中位数为 16(5~61)×10<sup>9</sup>/L,网织红细胞绝对计数(Ret)中位数为 33.2(14.6~90.0)×10<sup>9</sup>/L;单纯红细胞输注依赖 21 例(19.3%),单纯血小板输注依赖 11 例(10.1%),红细胞与血小板均输注依赖 72 例(66.1%),ANC<0.5×10<sup>9</sup>/L 同时红细胞输注依赖 5 例(4.6%)。其中 31 例接受 R-ATG 联合 CsA 方案治疗,78 例接受 CsA 联合雄激素治疗,2 组患者基线特征比较见表 1。

表 1 不同治疗方案组 TD-NSAA 患者基线特征比较

基线特征	R-ATG+CsA 组(31 例)	CsA+雄激素组(78 例)	P 值
中位年龄(范围)/岁	19(6~68)	32(16~66)	<0.001
男:女/例	1.21:1.00	1.52:1.00	0.604
中位诊断至治疗间期(范围)/d	73(46~80)	23(4~97)	0.856
单纯红细胞输注依赖/例(%)	4(12.9)	17(21.8)	0.288
单纯血小板输注依赖/例(%)	5(16.1)	6(7.7)	0.506
红细胞和血小板均输注依赖/例(%)	21(67.7)	51(65.4)	0.815
ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /L 同时红细胞输注依赖	1(3.2)	4(5.1)	1.000
中位 HGB(范围)/(g·L <sup>-1</sup> )	66(41~103)	69.5(27~117)	0.504
中位 ANC(范围)/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	1.06(0.24~4.02)	1.04(0.24~4.25)	0.762
中位 PLT(范围)/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	14(6~30)	16(5~61)	0.358
中位 Ret(范围)/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	32.0(20.0~90.0)	33.5(10.0~80.0)	0.716

### 2.2 血液学反应比较

治疗后 3 个月,R-ATG 联合 CsA 组与 CsA 联合雄激素组患者总体血液学反应率分别为 67.7% 和 46.2%,差异有统计学意义(P=0.042),而良好血液学反应率分别为 22.6% 和 11.5%,差异无统计学意义(P=0.142);治疗后 6 个月,R-ATG 联合 CsA 组患者总体血液学反应率(83.9% : 56.4%, P=0.007)和良好血液学反应率(41.9% : 23.1%, P=0.049)均较 CsA 联合雄激素组明显升高(表 2),R-ATG 联合 CsA 组患者治疗后 6 个月获得血液学反应者脱离血制品输注依赖的中位时间为

44.5(0~149) d,明显短于 CsA 联合雄激素组的 98(8~180) d(P<0.001)。其中脱离红细胞输注依赖中位时间分别为 40(0~123) d 和 91(6~180) d(P<0.001),脱离血小板输注依赖的中位时间分别为 39(0~149) d 和 83(8~180) d(P<0.001)。治疗后 12 个月,R-ATG 联合 CsA 组与 CsA 联合雄激素组患者总体血液学反应率分别为 83.9% 和 67.9%,差异无统计学意义(P=0.093),但前者良好血液学反应率仍明显较后者更高(64.5% : 34.6%, P=0.004)。

表 2 不同治疗方案组 TD-NSAA 患者治疗反应比较

组别	例数	3 个月治疗反应		6 个月血液学反应	
		血液学反应	良好血液学反应	血液学反应	良好血液学反应
R-ATG+CsA 组	31	21(67.7)	7(22.6)	26(83.9)	13(41.9)
CsA+雄激素组	78	36(46.2)	9(11.5)	44(56.4)	18(23.1)
P 值		0.042	0.142	0.007	0.049

比较不同输血依赖类型患者接受 2 种方案治疗后的治疗反应情况,结果见表 3。单纯红细胞输注依赖患者、单纯血小板输注依赖患者及粒细胞缺乏同时红细胞输注依赖患者接受 R-ATG 联合 CsA

与 CsA 联合雄激素治疗的血液学反应率及良好血液学反应率均差异无统计学意义;而在红细胞与血小板均输注依赖的患者中,R-ATG 联合 CsA 组血液学反应率和良好血液学反应率均高于 CsA 联合

表3 TD-NSAA患者接受不同方案治疗后6个月治疗反应的比较

组别	例数	血液学反应	P值	良好血液学反应	P值
单纯红细胞输注依赖			0.574		1.000
R-ATG+CsA组	4	2(50.0)		1(25.0)	
CsA+雄激素组	17	12(70.6)		5(29.4)	
单纯血小板输注依赖			0.455		1.000
R-ATG+CsA组	5	5(100.0)		3(60.0)	
CsA+雄激素组	6	4(66.7)		4(66.7)	
红细胞和血小板均输注依赖			0.004		0.029
R-ATG+CsA组	21	18(85.7)		8(38.1)	
CsA+雄激素组	51	25(49.0)		7(13.7)	

雄激素组(P=0.004,0.029)。

### 2.3 R-ATG治疗前后淋巴细胞绝对值变化情况

采用R-ATG治疗前TD-NSAA患者外周血淋巴细胞计数平均 $2.3 \times 10^9/L$ ,结束5天ATG治疗后第1天淋巴细胞绝对值降至最低点(均值为 $0.15 \times 10^9/L$ ),此后逐渐复升,治疗后1个月恢复到平均 $0.95 \times 10^9/L$ 。R-ATG治疗前后淋巴细胞绝对值变化情况见图1。

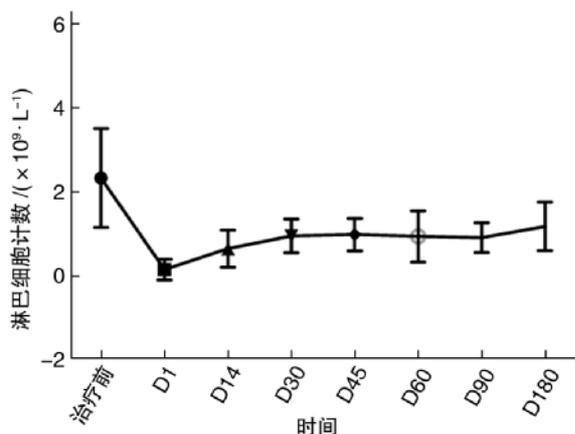


图1 R-ATG治疗前后淋巴细胞绝对值变化

### 2.4 血液学反应相关因素分析

按照年龄、性别、不同治疗方案分组,诊断至治疗间期,基线HGB、ANC、PLT、Ret绝对值按照中位数进行分组,对TD-NSAA患者各因素与治疗6个月是否获得血液学反应进行单因素分析,结果见表4,发现高PLT与治疗采用R-ATG联合CsA与获得6个月血液学反应有关。将上述因素纳入多因素Logistic回归,结果发现R-ATG联合CsA(OR=0.168,95%CI 0.054~0.525,P=0.002)和基线 $PLT \geq 16 \times 10^9/L$ (OR=5.217,95%CI 2.100~12.961, $P < 0.001$ )为获得6个月血液学反应的独立影响因素。

### 2.5 疾病复发及克隆演变

治疗后12个月,获得血液学反应的79例患者中9例复发,均为CsA不能耐受或自行过快减量所

致,复发率为11.4%,其中R-ATG联合CsA组2例(2/26,7.7%),CsA联合雄激素组7例(7/53,13.2%),差异无统计学意义( $P=0.710$ )。

表4 TD-NSAA患者治疗后6个月可否获得血液学反应的单因素分析

因素	例数	血液学反应	$\chi^2$ 值	P值
年龄			2.894	0.089
<27岁	51	37(72.5)		
$\geq 27$ 岁	58	33(56.9)		
性别			1.584	0.208
男	64	38(59.4)		
女	45	32(71.1)		
诊断至治疗间期			0.074	0.786
<50d	54	34(63.0)		
$\geq 50$ d	55	36(65.5)		
HGB			2.604	0.107
<68g/L	53	30(56.6)		
$\geq 68$ g/L	56	40(71.4)		
ANC			1.762	0.184
$< 1.05 \times 10^9/L$	55	32(58.2)		
$\geq 1.05 \times 10^9/L$	54	38(70.4)		
PLT			10.323	0.001
$< 16 \times 10^9/L$	53	26(49.1)		
$\geq 16 \times 10^9/L$	56	44(78.6)		
Ret			0.663	0.416
$< 33.2 \times 10^9/L$	53	32(60.4)		
$\geq 33.2 \times 10^9/L$	56	38(67.9)		
治疗方案			7.280	0.007
R-ATG+CsA	31	26(83.9)		
CsA+雄激素	78	44(56.4)		

### 2.6 生存分析

R-ATG联合CsA组与CsA联合雄激素组患者中位随访时间分别为38(3~76)个月、51(4~101)个月。R-ATG联合CsA组与CsA联合雄激素组患者预期5年OS率分别为94.1%和97.4%( $P=0.387$ ),R-ATG联合CsA组患者5年EFS率较CsA联合雄激素组明显为高(78.6%:35.1%,

$P=0.003$ )。

### 3 讨论

NSAA 临床表现异质性极大,部分患者仅轻微血细胞减少,血液学参数长时间保持稳定,生活质量良好;部分患者则外周血细胞缓慢进行性下降,逐渐出现输血依赖或进展到 SAA<sup>[4]</sup>。前瞻性随机临床试验已经证明,IST 可改善 TD-NSAA 患者血细胞减少、缓解输血依赖。Marsh 等<sup>[1]</sup>前瞻性随机多中心研究比较环孢素单独治疗与 ATG 和环孢素联合治疗 NSAA 结果表明,与单用 CsA 比较,ATG 联合 CsA 的 IST 可获得更高的血液学反应率(74% : 46%,  $P=0.02$ )和更好的血液学反应质量。基于此,英国血液学标准委员会推荐 TD-NSAA 一线治疗应采用 ATG 联合 CsA 方案<sup>[2]</sup>。我们的结果也支持 ATG 联合 CsA 方案作为 TD-NSAA 的一线治疗选择。

Scheinberg 等<sup>[5]</sup>报道与马 ATG 相比,R-ATG 联合环孢素治疗 VSAA/SAA 6 个月的血液学应答率(37% : 68%,  $P<0.001$ )和 3 年总存活率(76% : 96%,  $P=0.04$ )均过低,其疗效不佳可能与免疫抑制作用过强,调节性 T 细胞恢复较慢有关。我们认为,马 ATG 与 R-ATG 在 VSAA/SAA 中疗效的差异性结果并不必然地适用于 TD-NSAA 治疗。我们在 TD-NSAA 采用 R-ATG 联合 CsA 治疗患者中,无早期死亡,淋巴细胞在结束 ATG 输注后第 1 天即开始复升,治疗后 1 个月复升至  $1.0 \times 10^9/L$  左右,恢复较快,且血液学反应疗效良好,提示在相对残存造血较多的 TD-NSAA 采用 R-ATG 治疗安全、有效,不失为较好选择。Jiang 等<sup>[6]</sup>采用 R-ATG 联合 CsA 及雄激素治疗儿童 NSAA 患者,血液学反应率达 83.3%,明显高于 CsA 联合雄激素治疗组的 41.7% ( $P=0.006$ ),并且完全血液学反应率更高(27.8% : 8.3%),向 SAA 进展患者也更少( $P=0.021$ ),与本研究 TD-NSAA 采用 R-ATG 联合 CsA 进行 IST 获得更好疗效结果一致。

雄激素可增强 AA 患者造血细胞端粒酶活性,减缓端粒缩短甚或延长细胞端粒长度,促进端粒病骨髓造血衰竭患者外周血细胞恢复<sup>[7]</sup>,在残存造血细胞相对较多的 NSAA 中改善外周血细胞计数的可能性更大<sup>[8]</sup>。文献报道使用雄激素治疗 AA 的疗效结果差异较大,虽然部分学者的研究联合雄激素治疗并不明显增加血液学反应率<sup>[9-10]</sup>;而也有部分学者支持加用雄激素使血液学反应率提高,如 Bacigalupo 等<sup>[11]</sup>结果则表明加用雄激素尽管并不显著改善近期生存率,但可提高 AA 患者 ATG 治疗的血液学反应率(56% : 40%,  $P=0.04$ ),在女性和  $ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$  的患者中表现更为突出,而在纳入的与 TD-NSAA 相当的  $ANC > 0.5 \times 10^9/L$

患者中,ATG 治疗基础上加用雄激素并未带来血液学反应率的提高(64% : 61%,  $P=0.10$ )。在我国,不少学者将环孢素联合雄激素治疗 TD-NSAA 作为非含 ATG 的最佳方案,因此我们将 ATG 联合 CsA 与 CsA 联合雄激素两种方案治疗 TD-NSAA 进行比较,结果显示 ATG 联合 CsA 方案可获得更高的血液学反应率及更好的血液学反应质量。

NSAA 治疗的目的是延长生存期和改善生活质量。本研究结果虽然显示,R-ATG 联合 CsA 一线治疗 TD-NSAA 患者 5 年 OS 率与 CsA 联合雄激素治疗者并无明显不同,但血液学反应率、良好血液学反应率以及 5 年 EFS 率均以前者方案为佳。R-ATG 联合 CsA 治疗 TD-NSAA 血液学反应率(83.9%)、生存率(94.1%)的结果与采用马 ATG 联合 CsA 血液学反应率(74.0%)、生存率(93.0%)的结果完全一致<sup>[1]</sup>。

本研究结果表明,R-ATG 适用于 TD-NSAA 进行 IST 安全、有效;TD-NSAA 一线治疗采用 ATG 联合 CsA 方案疗效明显优于采用 CsA 联合雄激素方案。在 CsA 治疗基础上联用雄性激素并不能改变 TD-NSAA 患者一线 IST 标准方案应选用 ATG 联合 CsA 这一共识。

### 参考文献

- [1] Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non-severe aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Blood*, 1999, 93: 2191-2195.
- [2] Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324: 1297-1304.
- [3] Camitta BM, Thomas ED. Severe aplastic anaemia: a prospective study of the effect of androgens or transplantation on haematological recovery and survival [J]. *Clin Haematol*, 1978, 7: 587-595.
- [4] British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. *Br J Haematol*, 2003, 122: 10-23.
- [5] 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: 467-469.
- [6] Jiang S, Wang Y, Shi W, et al. The benefit of ATG in immunosuppressive therapy of children with moderate aplastic anemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26: 313-320.

的超甲基化来逆转耐药;抑制 EZH2 后 miR-138 过度表达使耐药细胞对药物重新敏化<sup>[16]</sup>。同时抑制 EZH2 可以降低 MM 细胞系 c-Myc 的表达从而引起抑制肿瘤的 miRNA 表达水平上调<sup>[9]</sup>。EZH2 抑制剂如 DZNep、GSK126、UNC199、雷公藤内酯、姜黄素等作用机制近年来在 MM 中也被广泛研究<sup>[10,17]</sup>,或许可为 MM 的治疗开辟新出路。

本研究发现初治组 EZH2 蛋白表达显著升高;治疗无效复发组 EZH2 mRNA 和蛋白表达显著升高,临床再治疗有效后显著降低;EZH2 mRNA 表达水平与血红蛋白水平呈负相关。关于 EZH2 的研究为我们提供了一个治疗 MM 的潜在靶点,其抑制剂可能成为治疗 MM 的新型靶向药物。我们畅想 EZH2 抑制剂联合 DNA 甲基化抑制剂及砒替佐米或许可以克服耐药性、改善疗效、降低复发率,此方向仍需我们进一步探究。

#### 参考文献

- [1] Cardoso C, Mignon C, Hetet G, et al. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders[J]. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8: 174-180.
- [2] Sauvageau M, Sauvageau G. Polycomb group proteins: multi-faceted regulators of somatic stem cells and cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7: 299-313.
- [3] 朱婉秋, 陈文明. IMWG 多发性骨髓瘤诊断标准解读[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 507-509.
- [4] Abdi J, Chen G, Chang H. Drug resistance in multiple myeloma: latest findings and new concepts on molecular mechanisms[J]. *Oncotarget*, 2013, 4: 2186-2207.
- [5] 白洁, 帅晓明, 陶凯雄. EZH2 与肿瘤的关系[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2012, 39(3): 182-186.
- [6] 李江, 范钦和, 樊祥山, 等. EZH2 在前列腺癌中的表达及其与临床病理的关系[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(2): 123-128.
- [7] Zhan F, Tian E, Bumm K, et al. Gene expression profiling of human plasma cell differentiation and classification of multiple myeloma based on similarities to distinct stages of late-stage B-cell development[J]. *Blood*, 2003, 101: 1128-1140.
- [8] Zeng D, Liu M, Pan J. Blocking EZH2 methylation transferase activity by GSK126 decreases stem cell-like myeloma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 3396-3411.
- [9] Alzrigat M, Parraga AA, Agarwal P, et al. EZH2 inhibition in multiple myeloma downregulates myeloma associated oncogenes and upregulates microRNAs with potential tumor suppressor functions[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 10213-10224.
- [10] Wu C, Ruan T, Liu W, et al. Effect and mechanism of curcumin on EZH2-miR-101 regulatory feedback loop in multiple myeloma[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 564-575.
- [11] Stamato MA, Juli G, Romeo E, et al. Inhibition of EZH2 triggers the tumor suppressive miR-29b network in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 106527-106537.
- [12] Atrash S, Robinson M, Slaughter D, et al. Evolving changes in M-protein and hemoglobin as predictors for progression of smoldering multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8: 107.
- [13] 周胜玉, 蔡晓燕. 血红蛋白水平对多发性骨髓瘤预后的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(4): 39-41.
- [14] Sasaki M. Current treatment of refractory and relapsed multiple myeloma [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57: 2084-2095.
- [15] 崔玉山, 房佰俊. 多发性骨髓瘤药物治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 572-576.
- [16] Rastgoo N, Pourabdollah M, Abdi J, et al. Dysregulation of EZH2/miR-138 axis contributes to drug resistance in multiple myeloma by downregulating RB-PMS[J]. *Leukemia*, 2018, 32: 2471-2482.
- [17] Yinjun L, Jie J, Yungui W. Triptolide inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of multiple myeloma cells[J]. *Leuk Res*, 2005, 29: 99-105.

(收稿日期: 2019-03-21)

(上接第 362 页)

- [7] Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells[J]. *Blood*, 2009, 114: 2236-2243.
- [8] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43: 545-551.
- [9] Champlin RE, Ho WG, Feig SA, et al. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial[J]. *Blood*, 1985, 66: 184-188.
- [10] Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases[J]. *Blood*, 1988, 72: 1861-1869.
- [11] Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EB-MT SAA working party[J]. *Br J Haematol*, 1993, 83: 145-151.

(收稿日期: 2019-03-21)