

• 论著—临床研究 •

影响非重型再生障碍性贫血环孢素治疗起效后复发的因素*

张梦露¹ 陈婉淑¹ 杨辰¹ 陈苗¹ 韩冰¹

[摘要] 目的:分析环孢素 A(CsA)单药治疗的非重型再生障碍性贫血(NSAA)患者获得疗效后,影响复发的因素。方法:回顾性收集 2012 年 10 月—2020 年 11 月在北京协和医院就诊并采用标准剂量 CsA 单药治疗的初治 NSAA 患者资料,分析获得疗效者基线特征、CsA 治疗持续时间、足量使用时间、减量时长等因素对其无复发生存(RFS)的影响。结果:共纳入 179 例患者,男性占 45.3%,中位年龄 46(14~85)岁。中位 CsA 使用时间 24(6~80)个月。69.3%的患者获得疗效,中位起效时间 3(1~39)个月。在中位随访 34(8~101)个月内,42.7%患者复发,中位复发时间 28(6~59)个月,中位 RFS 为 47 个月。单因素分析显示,基线中性粒细胞(Neu)高、CsA 治疗持续时间>28 个月、CsA 足量使用时间>16 个月、起效时间>4 个月者 RFS 率更高($P=0.006, 0.021, 0.019, 0.034$);多因素 Cox 回归分析发现,基线 Neu 高($P=0.006, HR=1.144$)及 CsA 治疗持续时间>28 个月($P=0.019, HR=2.045$)是 RFS 的独立影响因素。结论:CsA 单药治疗的初治 NSAA 患者,其初始较高的 Neu 水平、较长的 CsA 治疗时间等可能与较低的复发率相关。

[关键词] 再生障碍性贫血;环孢素 A;复发;中性粒细胞;环孢素使用时长

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.005

[中图分类号] R556.5 **[文献标志码]** A

Factors affecting the relapse of non-severe aplastic anemia treated with cyclosporine A

ZHANG Menglu CHEN Wanshu YANG Chen CHEN Miao HAN Bing

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: HAN Bing, E-mail: hanbing_li@sina.com.cn

Abstract Objective: To analyze the risk factors of relapse after effective treatment by cyclosporine A(CsA) in patients with newly diagnosed non-severe aplastic anemia(NSAA). **Methods:** Data of patients with newly diagnosed NSAA receiving standard-dose CsA monotherapy at Peking Union Medical College Hospital from October 2012 to November 2020 were reviewed. The correlation between relapse-free survival(RFS) and risk factors such as patients' baseline characteristics, total CsA duration, full-dosage CsA duration and CsA taper was analyzed. **Results:** A total of 179 patients were enrolled, with 81(45.3%) of males and a median age of 46(14-85) years. The median CsA duration was 24(6-80) months, with 69.3% responded at a median time of 3(1-39) months. During 34(8-101) months' follow-up, 42.7% patients relapsed at a median of 28(6-59) months, making median RFS 47 months. Univariate analysis demonstrated that increased baseline neutrophil count, total CsA duration>28 months, full-dosage CsA duration>16 months and time to response>4 months correlated with higher RFS($P=0.006, 0.021, 0.019$ and 0.034 , respectively). Multivariate Cox regression analysis showed that only increased baseline neutrophil count($P=0.006, HR=1.144$) and total CsA duration>28 months($P=0.019, HR=2.045$) were independent risk factors of RFS. **Conclusion:** Increased level of baseline neutrophils and longer CsA duration may predict lower relapse rate in patients with newly diagnosed NSAA treated with CsA monotherapy.

Key words aplastic anemia; cyclosporine A; relapse; neutrophil count; cyclosporine A treatment duration

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(重大协同创新项目)(No:2021-I2M-1-003);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重点培育计划

¹中国医学科学院北京协和医院血液科(北京,100730)
通信作者:韩冰,E-mail:hanbing_li@sina.com.cn

获得性再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种异质性疾病,是由各种原因导致早期造血干/祖细胞(HSPC)破坏而出现骨髓衰竭的综合征,表现为血细胞减少及骨髓增生减低,但没有异

常细胞浸润或骨髓纤维化^[1-2]。

按血细胞减少的程度,AA 分为重型(SAA)及非重型(NSAA)。SAA 的治疗原则是造血干细胞移植(HSCT)或强化免疫抑制剂治疗(IST)[包括环孢素 A(CsA) + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)]^[1]。ATG 联合 CsA 治疗 SAA 的有效率为 60%~80%^[3-4],但获得疗效者中约 1/3 复发^[5]。NSAA 患者若出现明显血细胞减少[如产生输血依赖(TD)],也可进行 IST,其治疗原则类似 SAA^[1],而非输血依赖型 NSAA(TI-NSAA)治疗方式尚不明确^[6-7]。虽然国内有回顾性研究表明,对 TD-NSAA 患者 ATG+CsA 较单用 CsA 疗效更好^[8],但由于 ATG 昂贵且不良反应较多,国内多采用以 CsA 单药为主的治疗^[9];2019 年中国前瞻性研究示,72.9%的 TD-NSAA 患者采用 IST 治疗,其中大部分(88.5%)使用 CsA 单药,仅 11.5%采用了指南建议的 ATG + CsA^[10]。CsA 单药治疗 NSAA 的有效率为 55%~86%^[7,10-17],复发率在不同研究中差异较大(15%~48%)^[5,13,16-19]。对于 SAA 和 TD-NSAA,英国 AA 指南建议,使用足量 CsA 治疗 12 个月,若达完全缓解(CR),则在此后 12 个月缓慢减量(每月减少 5%~10%剂量)以降低复发;若出现明显不良反应,则减少 CsA 剂量,随后缓慢加到最大耐受剂量^[3]。2017 年中国 AA 指南也指出,CsA 减量过快会增加复发风险,建议疗效达平台期后继续口服 CsA 至少 12 个月,但未明确说明 CsA 具体使用方案及治疗时间^[20]。我国大量 NSAA 患者采用 CsA 单药治疗,但关于其疾病表现及治疗过程中哪些因素影响复发,目前尚缺乏研究。

为此,本研究收集了北京协和医院近 8 年接受 CsA 单药治疗的初诊 NSAA 患者的临床资料,回顾性分析了治疗起效者的 CsA 使用情况与复发的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析了 2012 年 10 月—2020 年 11 月在我院血液科门诊就诊的初诊为 NSAA 的患者。AA 诊断标准参照 2016 年英国血液学标准委员会标准^[1],AA 分型(SAA/NSAA)采用 Camitta 标准^[21]。40 岁以下者诊断时行彗星试验、丝裂霉素试验、端粒酶基因检测除外先天性骨髓衰竭,所有患者在诊断时完善相关指标检测,除外其他原因引起的血细胞减少。入选患者需符合以下条件:开始治疗时血常规满足以下至少一项:①血红蛋白(Hb)<100 g/L;②血小板(PLT)<30×10⁹/L;③中性粒细胞(Neu)<0.5×10⁹/L;接受了标准剂量 CsA 治疗至少 6 个月,随访时间至少 8 个月;治疗开始时无明确活动性感染和(或)大出血,血清肌

酐(SCr)、转氨酶(ALT)、直接胆红素(Dbil)不超过正常值 1.5 倍,且无重要脏器严重功能异常;除外恶性肿瘤、放化疗、肝炎以及结缔组织病等因素造成的继发性 AA 或其他先天性骨髓衰竭;病程中未进行 HSCT 及 ATG 治疗;随访资料较为完整,至少有每 3 个月 1 次的血常规、肝肾功能、铁蛋白(Fer)及 CsA 血药浓度资料,有每 6 个月 1 次的骨穿+活检结果。

1.2 治疗方案

所有患者均接受了标准剂量单药 CsA 治疗:3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,bid 口服起始,2 周后检测 CsA 血药浓度,调整剂量维持 CsA 全血谷浓度 100~200 μg/L。Hb<60 g/L 时给予红细胞(RBC)输注,PLT<10×10⁹/L 或有明显出血倾向时给予 PLT 输注,Neu<0.5×10⁹/L 时给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 μg/kg 皮下注射直至 Neu>0.5×10⁹/L。

1.3 疗效及复发标准

1.3.1 疗效标准 疗效判定参照 Camitta 标准^[20-21]略加修改。

1.3.2 CsA 减量的判定 患者获得最佳疗效稳定至少 3 个月,逐步减量 CsA。CsA 治疗持续时间定义为 CsA 开始使用至停用的总时长;CsA 开始减量定义为 CsA 剂量开始低于最大耐受剂量时;CsA 足量使用时间定义为 CsA 开始使用至开始减量的时长;CsA 减量时长定义为 CsA 开始减量至停用的时长。

1.3.3 复发的判定 达最佳疗效后,血常规下降,即达 PR 患者不再满足 PR 或 CR 患者不再满足 CR。部分患者的外周血计数下降可通过再次增加 CsA 的剂量改善,此时不记为复发,其 CsA 足量使用时长计算至下次减量开始前。若随访期内患者因 CsA 不耐受而减量或停用,只分析疗效,不计入复发统计。

1.3.4 数据收集及随访 调阅病历资料收集患者基线数据,包括人口学资料、血常规、网织红细胞计数(Ret)、肝肾功能、Fer、骨穿+活检及染色体检测(包括 FISH)、外周血阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)克隆检测、髓系肿瘤相关基因检测等。收集治疗后 3、6、12、24 个月随访数据,包括:血常规、Ret、肝肾功能、Fer、CsA 血药浓度,以观察药物疗效;同时收集骨穿+活检、PNH 克隆检测等信息;记录患者症状体征、药物不良反应、用药方案调整(CsA 减量、停药或换用其他药物)及其原因、疾病转归等。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件及 RStudio 软件进行分析。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;连续变量以中位数(范

围)或 $\bar{X} \pm S$ 表示。使用 Kaplan-Meier 法估计无复发生存(RFS);使用 log-rank 检验比较分类变量组间的 RFS 差异;使用 Cox 比例风险模型(简称 Cox 回归)分析连续变量对 RFS 的影响;使用最大选择 log-rank 检验计算使得将连续变量分成 2 组后组间 RFS 具有最大差异的截断值;再使用 log-rank 检验比较在得出的截断值分类下的组间 RFS 差异;选取对 RFS 有风险效应的自变量(log-rank 检验或 Breslow 检验比较后, $P < 0.05$ 者)纳入多因素 Cox 回归分析。

若自变量间存在多重共线性,进行多因素 Cox 回归分析时采用向前逐步回归法(Forward: LR 法,基于最大似然估计的向前逐步回归法)。若自变量不满足 Cox 比例风险(PH)模型的 PH 假设,则使用含时依协变量的 Cox 回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入 179 例患者,其中男 81 例(45.3%),女 98 例(54.7%);中位年龄 46(14~85)岁。患者基线临床特征见表 1。142 例行 PNH 克隆检测,25 例(17.6%)存在 PNH 克隆(Flaer 阴性 Neu 1%~15%)。30 例行染色体检查,8 例(26.7%)发现异常,包括 4 例 20q-,2 例+8,1 例-X 和 1 例-Y。28 例行基因检测,6 例(21.4%)发现基因突变,分别是 BCOR、TET2、TP53 突变各 2 例,CUX1、EZH2、CBL、PIGA、DMNT3A 突变各 1 例。

表 1 NSAA 患者基线临床特征

临床特征	所有患者(n=179)
年龄/岁	47.0(14.0~85.0)
男:女/例	81:98
Hb/(g·L ⁻¹)	84.0(25.0~173.0)
Ret/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	6.3(2.7~10.9)
Neu/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.2(0~7.4)
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	27.0(2.0~87.0)
Fer/(ng·mL ⁻¹)	386.5(56.1~7 811.5)
ALT/(U·L ⁻¹)	17.0(3.0~60.0)
SCr/(μmol·L ⁻¹)	64.5(37.2~115.3)
Dbil/(μmol·L ⁻¹)	3.9(1.0~10.1)

2.2 CsA 疗效

中位随访 34(8~101)个月,CsA 中位使用时间为 24(6~80)个月。治疗 3、6、12、24 个月后及随访期末 CR 率分别为 5.6%(10/178)、13.0%(23/177)、20.0%(30/150)、26.9%(29/108)及 21.3%(34/160);治疗 3、6、12、24 个月后及随访期末总有效率(ORR)分别为 40.4%(72/178)、54.4%(98/177)、71.3%(107/150)、73.1%(79/108)和 57.5%(93/160)。随访期内,69.3%(124/179)曾

获疗效,其中 59.7%(74/124)最佳疗效为 PR,40.3%(50/124)为 CR;中位达 OR 时间 3.0(1.0~39.0)个月,中位达 CR 时间 8.5(1.0~33.0)个月。

2.3 不良反应

103 例(57.5%)出现不良反应,包括肾功能不全 52 例(29.1%),牙龈增生 33 例(18.4%),肝功能异常 22 例(12.3%),高血压 15 例(8.4%),口腔溃疡 10 例(5.6%),消化道反应 10 例(5.6%),多毛 8 例(4.5%),月经紊乱 5 例(2.8%),肌肉酸痛 5 例(2.8%),关节痛 2 例(1.1%),牙龈出血、头痛及皮肤瘙痒各 1 例(0.6%)。对症治疗后均好转,无药物相关停药或死亡。

2.4 复发、治疗结局及转归

随访期内,124 例获得疗效者复发率为 42.7%(53/124),中位治疗后复发时间 28(6~59)个月。中位 RFS 为 47.0(95%CI 33.1~60.9)个月,估算 1、2、3 年后 RFS 率分别为(93.4±2.3)%、(78.3±4.0)%、(55.2±5.2)% ,见图 1。

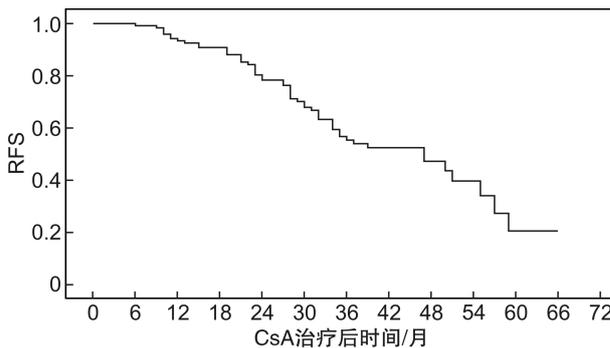


图 1 124 例获得疗效者 RFS 曲线

治疗期间,68 例有 PNH 克隆检测记录,7 例(10.3%)新出现 PNH 克隆或原有克隆扩增,中位克隆演变时间 17(7~46)个月;其中 4 例无 PNH 克隆者出现 PNH 克隆;3 例 PNH 克隆大小增加。3 例(1.7%)进展为骨髓增生异常综合征(MDS),1 例(0.6%)转化为急性髓细胞白血病(AML),无患者死亡。

2.5 RFS 的影响因素分析

2.5.1 基线临床特征与 RFS 关系 124 例获得疗效者的基线临床特征见表 2。单因素 Cox 回归分析发现,Neu 水平升高可显著提高 RFS 率($HR = 1.131, 95\%CI 1.032 \sim 1.239, P = 0.006$)。起效患者中 99 例治疗前行 PNH 克隆检测,其中 15 例(15.2%)存在 PNH 克隆。治疗前无 PNH 克隆组 RFS 率较存在组有升高趋势但差异无统计学意义($P = 0.078$)。其他因素如年龄、性别、随访时间、Hb、Ret、PLT、Fer、ALT、SCr 及 Dbil 水平、有无染色体及基因异常均对 RFS 率无显著影响(均 $P > 0.05$)。

表 2 CsA 起效者基线临床特征与 RFS 关系

临床特征	获得疗效者 (n=124)	P
年龄/岁	47.5(14.0~85.0)	0.703
男:女/例	48:76	0.436
随访时间/月	38(8~101)	0.434
Hb/(g·L ⁻¹)	82(25~163)	0.997
Ret/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	6.8(2.9~10.9)	0.991
Neu/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.2(0~7.2)	0.006
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	24.5(2.0~81.0)	0.566
Fer/(ng·mL ⁻¹)	372(56~2381)	0.662
ALT/(U·L ⁻¹)	17(3~58)	0.626
SCr/(μmol·L ⁻¹)	63(37~115)	0.879
Dbil/(μmol·L ⁻¹)	3.7(1.4~10.1)	0.436
PNH 克隆/例	15/84	0.078
染色体及基因异常/例	11/21	0.763

注:分类变量 P 值由 log-rank 检验比较组间的 RFS 差异得出;连续变量 P 值由单因素 Cox 回归分析其对 RFS 的影响显著性得出。

2.5.2 CsA 治疗持续时间、足量使用时间、减量时长与 RFS 关系 随访期内,获得疗效者中 66.9% (83/124)行 CsA 减量。单因素 Cox 回归分析发现 CsA 持续时间、足量使用时间、减量时长均对 RFS 无显著影响(P>0.05),遂采用最大选择 log-rank 检验计算其截断值,使得据此截断值将患者分组比较时,组间 RFS 差异最大,见表 3。

CsA 治疗持续时间的截断值为 28 个月时,log-rank 检验比较时组间 RFS 差异达峰且显著(P=0.021)。CsA 治疗持续时间≤28 个月组中位

RFS 为(34.0±2.4)个月,>28 个月组为(50.0±5.9)个月,图 2a。同理,CsA 足量使用时间的截断值为 16 个月时,2 组 RFS 差异最大且显著(Breslow 检验:P=0.019)。CsA 足量使用时间≤16 个月组中位 RFS 为(34.0±3.1)个月,>16 个月组为(51.0±7.6)个月,图 2b。CsA 减量时长的截断值为 2 个月时,2 组差异最大但不显著(log-rank 检验:P=0.138;Breslow 检验:P=0.071)。CsA 减量时长≤2 个月组平均 RFS 为(33.6±2.5)个月,>2 个月组中位 RFS 为(47.0±5.8)个月,平均 RFS 为(44.2±2.2)个月,图 2c。

表 3 CsA 治疗持续时间、足量使用时间、减量时长与 RFS 关系

类别	获得疗效者 (n=124)	P
CsA 治疗持续时间	30(6~80)	0.177
CsA 治疗持续时间≤28 个月	54.0(43.5)	0.021 ^{a)}
CsA 治疗持续时间>28 个月	70.0(56.5)	0.003 ^{b)}
CsA 足量使用时间	19(2~59)	0.607
CsA 足量使用时间≤16 个月	48.0(38.7)	0.053 ^{a)}
CsA 足量使用时间>16 个月	76.0(61.3)	0.019 ^{b)}
CsA 减量时长 ^{c)}	8(0~73)	0.352
CsA 减量时长≤2 个月	45.0(36.3)	0.138 ^{a)}
CsA 减量时长>2 个月	79.0(63.7)	0.071 ^{b)}

注:P 值由 RFS 影响因素的单因素 Cox 回归分析得出。^{a)}log-rank 检验比较;^{b)}Breslow (Generalized Wilcoxon) 检验比较;^{c)}CsA 未减量记为 CsA 减量时长=0,纳入 CsA 减量时长≤2 个月组。

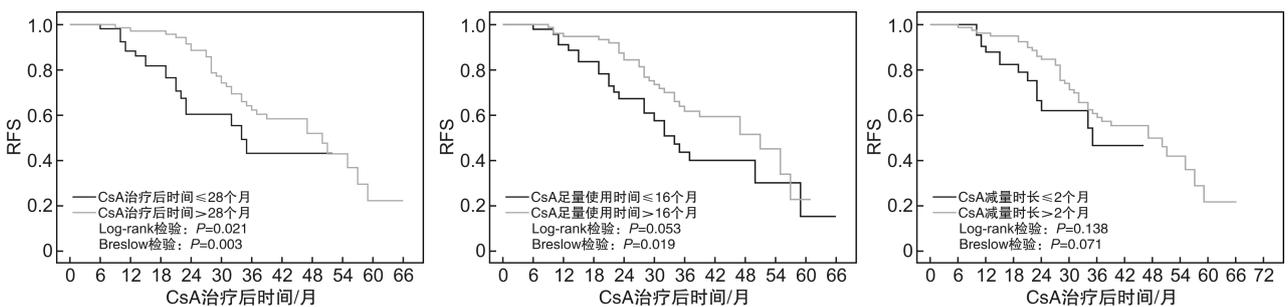


图 2 CsA 治疗持续时间、足量使用时间、减量时长与 RFS 的关系

2.5.3 最佳疗效及起效时间与 RFS 关系 最佳疗效为 CR 者(50 例,27.9%)较最佳疗效为 PR 者(74 例,41.3%)RFS 率有升高趋势,但差异无统计学意义(P=0.138)。

单因素 Cox 回归分析发现较长达疗效时间可能与 RFS 率升高相关,但无统计学意义(HR=0.961,95%CI 0.919~1.005,P=0.082)。达疗效时间的截断值为 4 个月,达疗效时间>4 个月组(n=40)较≤4 个月组(n=84)RFS 率明显升高

($\chi^2=4.481, P=0.034$),见图 3。

2.5.4 多因素分析 RFS 的独立影响因素 上述单因素分析发现 Neu 升高、CsA 治疗持续时间>28 个月、CsA 足量使用时间>16 个月、达疗效时间>4 个月与较高 RFS 有关(log-rank 或 Breslow 检验比较,P<0.05)。选取这 4 个因素行多因素 Cox 回归分析,用 Forward:LR 法筛选自变量。Schoenfeld 残差分析示 Neu 升高符合 PH 假设;Kaplan-Meier 图示 CsA 治疗持续时间>28 个月组

未与其对照组曲线交叉,满足 PH 假设;故均无须引入时依协变量。多因素 Cox 回归分析得 Neu 升高 ($P = 0.006$, $HR = 1.144$, $95\% CI 1.040 \sim 1.258$) 和 CsA 治疗持续时间 > 28 个月 ($P = 0.019$, $HR = 2.045$, $95\% CI 1.127 \sim 3.710$) 是 RFS 的独立影响因素,而 CsA 足量使用时间 > 16 个月 ($P = 0.198$) 和达疗效时间 > 4 个月 ($P = 0.182$) 对 RFS 无独立显著影响。

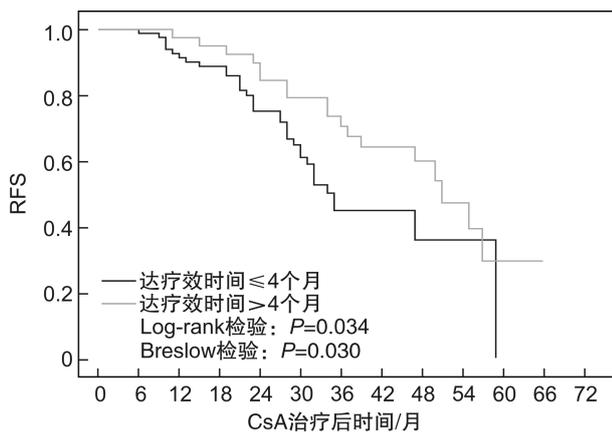


图 3 达疗效时间与 RFS 率的关系

3 讨论

目前认为,获得性 AA 最重要的发病机制是细胞毒性 T 细胞介导的 HSPCs 破坏^[2],故 IST 为其治疗基石。然而部分患者的 IST 治疗仅在一段时间内抑制了异常免疫,并未根治,因此可能在 IST 减量或停药后复发。

为避免干扰,本研究仅纳入 CsA 单药治疗的 NSAA 患者,最佳有效率 69.3%。虽有 57.5% 出现不良反应,但经对症治疗后均好转,无严重不良反应。10.3% 新出现 PNH 克隆或原有克隆扩增,3 例进展为 MDS,1 例转化为 AML,无患者死亡。近年国内大样本队列研究显示 CsA 治疗的 NSAA 患者 ORR 为 55%~69%^[10-12,14-15],国外研究也表明 NSAA 患者 IST 后有效率为 55%~86%,克隆演变率为 9%~23%^[13,16-17,22],与我们的报道基本相符。

本研究中起效者复发率为 42.7%,中位复发时间 28 个月,略高于文献报道。估算 1、2、3 年后的 RFS 率分别为 $(93.4 \pm 2.3)\%$ 、 $(78.3 \pm 4.0)\%$ 、 $(55.2 \pm 5.2)\%$,复发率随时间延长而升高,与大多研究一致。2014 年 Scheinberg 等^[5] 的研究显示 SAA 患者 IST 后约 1/3 复发;2015 年 Jalaeikhoo 等^[13] 的研究中 AA 患者 10 年后累计复发率为 39.7%;2017 年 Boddu 等^[17] 的研究发现初治 AA 患者 IST 后复发率为 34.8% (16/46)。本研究较高的复发率可能与患者仅使用 CsA,免疫抑制深度不足有关。

我们重点关注了复发的危险因素。首先,基线 Neu 较高者 RFS 延长 ($P = 0.006$),在多因素分析中仍有独立影响 ($P = 0.006$)。关于 NSAA 患者基线 Neu 水平和复发关系的研究目前仍然缺乏,仅有少量其与 OS 关系的研究。2000 年 Blood 发表的欧洲血液和骨髓移植 (EBMT) 小组 SAA 工作组的研究显示,SAA 患者 IST 前 Neu 小于和大于 $0.2 \times 10^9/L$ 者 5 年 OS 率分别为 76% 和 98% ($P = 0.001$),提示 Neu 升高也可能延长 RFS,但仍需试验证实^[23]。也有研究显示了不同结论,如 Dinçol 等^[24] 对同样治疗方案的初诊 SAA 患者研究显示,OS 不受 Neu 水平的影响 ($P = 0.54$)。理论上,基线 Neu 高提示更多的骨髓储备及残存造血,在 CsA 减量或停药后更可能维持造血,但尚需进一步研究支持。

除基线情况外,CsA 治疗持续时间与复发可能存在相关性。本研究中位 CsA 治疗持续时间 30 个月,持续时间 > 28 个月者 RFS 率显著高于 ≤ 28 个月者 ($P = 0.021$),且在多因素分析中仍具独立影响 ($P = 0.019$)。此外,CsA 足量使用时间 > 16 个月者可能 RFS 率更高 ($P = 0.019$),尽管在多因素分析中无显著差异 ($P = 0.198$),仍提示可能需长时间足量使用 CsA 以降低复发。2008 年 Saracco 等^[19] 的研究纳入 42 例 AA 患儿,其中 2 例 CsA 单药治疗,40 例 h-ATG + CsA 治疗,中位 CsA 治疗持续时间 95 (12~164) 个月,10 年累计复发率 16%;提示其较长的 CsA 治疗持续时间 (> 28 个月) 及较强的 IST 可能降低复发,当然儿童复发率可能本身较成人更低;他们还根据 3 种减量速度将患者分为 2 组,其中慢速减量组 [非常缓慢 ($< 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, 18 例) + 缓慢 ($0.4 \sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, 8 例)] 10 年累计复发率为 7.6%,快速减量组 ($0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, 5 例) 为 60%,提示较短的 CsA 使用时间提高了复发风险 ($P = 0.001$)。2014 年 Scheinberg 等^[5] 将 102 例 SAA 减量组患者 (h-ATG + CsA 治疗 6 个月后,CsA 逐渐减量 18 个月) 5 年复发率 (33%) 与直接停用组 (30%~40%) 无明显差别;中位复发时间减量组约 2 年,直接停用组为 1 年;提示 CsA 持续时间的延长可能推迟了复发,本研究较长的中位复发时间 (28 个月) 可能也与 CsA 持续及减量时长的延长相关。2015 年 Jalaeikhoo 等^[13] 的研究采用 CsA 足量使用至少 6 个月,获得疗效者每 2 周减量 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,此后维持 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,分析发现停用 CsA 者复发率 (7/12, 58.3%) 较未停用者 (3/31, 9.7%) 明显升高 ($P < 0.01$);2021 年 Zhang 等^[9] 对 301 例 AA 患者的研究发现,CsA 治疗起效者的 CsA 治疗持续时间与其 RFS 呈正相关 ($r = 0.603$, $P < 0.001$);2022 年

Blood 上发表的 2 期临床试验显示 178 例 SAA 患者 IST 后 4 年累计复发率 39%, 出现复发的 2 个高峰分别为治疗 6 个月后 CsA 开始减量时, 及 2 年后 CsA 停用^[25]; 这些结果均提示 CsA 治疗持续时间及足量使用时间的延长可能降低复发。

我们还研究了 CsA 减量时长、达疗效时间、最佳疗效的质量(CR 或 PR)等对复发的影响。部分在单因素分析时有一定作用, 如达疗效时间 > 4 个月 ($P=0.034$), EBMT 对 719 例 SAA 患者的研究也支持这一结果, < 4 个月起效者复发率(48%) 比 4~12 个月(40%) 及 > 12 个月起效者(20%) 更高^[18]; 但在多因素分析时这些因素都无显著影响。涉及相关因素的不同研究数据存在较大差异, 可能与其样本量大小、随访时间及治疗强度差别较大有关。现有文献的研究对象大多为 SAA/VSAA, 很多针对儿童患者, 且 IST 强度高于本研究(多为 ATG/ALG+CsA 联合治疗), 主要针对患者的生存情况而罕见针对复发。可见, 目前尚缺乏与本研究类似患者的相关数据。

本研究也存在一定局限性。首先, 作为回顾性分析, 跨度时间较长, 部分患者的数据收集缺失, 如 PNH 克隆等。其次, 同期患者虽然很多, 但部分存在数据丢失、用药方案不统一等问题, 不能入组, 导致入组样本并非连续性, 可能影响了有效率及复发率。尽管如此, 本研究在进一步验证初始 Neu 水平高、CsA 使用时间长等因素可能与 RFS 有关的同时, 还具体提出了可能与较低的复发率有关的 CsA 治疗总时长, 发现 > 28 个月或足量使用 > 16 个月的阈值, 有利于指导实际临床工作。本研究随访时间相对较长, 是针对 CsA 单药治疗的 NSAA 患者的大样本研究, 结论尚需前瞻性随机对照研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] Brzeznikiewicz-Janus K, Rupa-Matysek J, Gil L. Acquired Aplastic Anemia as a Clonal Disorder of Hematopoietic Stem Cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3):472-481.
- [3] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2):174-177.
- [4] 李瑞鑫, 金媛媛, 杨岩, 等. 艾曲泊帕联合强化免疫抑制疗法治疗成人重型再生障碍性贫血疗效的预测因素[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5):333-337.
- [5] Scheinberg P, Rios O, Scheinberg P, et al. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6):571-574.
- [6] Matsuda K, Koya J, Arai S, et al. Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia; A Retrospective Analysis[J]. *Intern Med*, 2019, 58(3):355-360.
- [7] Patel BJ, Barot SV, Kuzmanovic T, et al. Distinctive and common features of moderate aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5):967-975.
- [8] 宋琳, 赵馨, 彭广新, 等. 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[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(5):358-362, 366.
- [9] Zhang XT, Wang X, Cao J, et al. Treatment outcome of 301 aplastic anemia patients in China: a 10-year follow-up and real-world data from single institute experience[J]. *Hematology*, 2021, 26(1):1025-1030.
- [10] Zhu XF, He HL, Wang SQ, et al. Current Treatment Patterns of Aplastic Anemia in China: A Prospective Cohort Registry Study[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(3):162-170.
- [11] 卢文婕, 张琳, 杨李, 等. 环孢素 A 治疗儿童非重型再生障碍性贫血的转归效果及预后因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4):1257-1261.
- [12] 张梦露, 陈婉淑, 韩冰. 重组人血小板生成素对非重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):637-642.
- [13] Jalaiekhoo H, Khajeh-Mehrzi A. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126925.
- [14] Li H, Fu L, Yang B, et al. Cyclosporine Monotherapy in Pediatric Patients With Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:805197.
- [15] 刘晨曦, 宋琳, 张莉, 等. 环孢素 A 联合雄激素治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血预后因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):234-238.
- [16] Kamio T, Ito E, Ohara A, et al. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group [J]. *Haematologica*, 2011, 96(6):814-819.
- [17] Boddu P, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Clinical outcomes in adult patients with aplastic anemia: A single institution experience[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(12):1295-1302.
- [18] Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party [J]. *Br J Haematol*, 1993, 85(2):371-377.

- HCT[J]. Blood, 2005, 106(8): 2912-2919.
- [13] Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection; A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1): 4-10.
- [14] Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(10): 817-835.
- [15] Deotare U, Kim DD, Michelis FV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in first complete remission; an effective therapy for a rare disease [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(8): 1942-1944.
- [16] Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; a North American multicentre collaborative study [J]. Br J Haematol, 2017, 179(5): 781-789.
- [17] Reimer P, Rüdiger T, Kraemer D, et al. What is CD4⁺ CD56⁺ malignancy and how should it be treated? [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32: 637-646.
- [18] Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; is transplantation the treatment of choice? [J]. Br J Dermatol, 2010, 162(1): 74-79.
- [19] Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation; an Italian multicenter study [J]. Haematologica, 2013, 98(2): 239-246.
- [20] Economides MP, Rizzieri D, Pemmaraju N. Updates in Novel Therapies for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) [J]. Curr Hematol Malign Rep, 2019, 14(6): 515-522.
- [21] Zhang X, Sun J, Yang M, et al. New perspectives in genetics and targeted therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 149: 102928.
- [22] Wang S, Wang X, Liu M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; update on therapy especially novel agents [J]. Ann Hematol, 2018, 97(4): 563-572.
- [23] Montero J, Stephansky J, Cai T, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax [J]. Cancer Discov, 2017, 7(2): 156-164.
- [24] Wilson NR, Konopleva M, Khoury JD, et al. Novel Therapeutic Approaches in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): Era of Targeted Therapy [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(11): 734-740.
- [25] Cheng W, Yu TT, Tang AP, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Progress in Cell Origin, Molecular Biology, Diagnostic Criteria and Therapeutic Approaches [J]. Curr Med Sci, 2021, 41(3): 405-419.
- [26] Liu QF, Fan ZP, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning and tapering of prophylactic immunosuppressants for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(11): 1376-1385.
- [27] Zhang R, Shi W, Wang HF, et al. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52: 1253-1260.

(收稿日期: 2022-04-30)

(本文编辑: 阮方)

(上接第 781 页)

- [19] Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia; a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 140(2): 197-205.
- [20] 付蓉. 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.
- [21] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia [J]. Blood, 1975, 45(3): 355-363.
- [22] Groarke EM, Patel BA, Gutierrez-Rodriguez F, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2021, 192(3): 605-614.
- [23] Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia; an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Blood, 2000, 95(6): 1931-1934.
- [24] Dinçol G, Aktan M, Diz-Küçükaya R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporin A, methyprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor [J]. Am J Hematol, 2007, 82(9): 783-786.
- [25] Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag; a phase 2 study [J]. Blood, 2022, 139(1): 34-43.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 阮方)