

• 论著-研究报告 •

# 含盐酸二甲双胍联合环孢素治疗 27 例再生障碍性贫血的疗效分析\*

王紫宁<sup>1,2</sup> 陈浩然<sup>3</sup> 张钧栋<sup>1,2</sup> 李泓毅<sup>1,2</sup> 智鹏<sup>3</sup> 卢学春<sup>2,3</sup>

**[摘要]** 目的:评估含盐酸二甲双胍联合环孢素 A 方案治疗难治性再生障碍性贫血(AA)患者获得血液学反应的疗效和安全性。方法:入组 2020 年 1 月—2021 年 12 月收治的 27 例难治性 AA 患者,所有患者在门诊确诊后均接受含盐酸二甲双胍联合环孢素 A 口服治疗。在接受治疗后 1、3、6、12 个月进行临床疗效和不良反应评估,评估主要指标包括血红蛋白、中性粒细胞绝对值、血小板计数及输血依赖等,不良反应评估主要包括低血糖反应、肝肾功能评估等。结果:纳入 27 例难治性 AA 患者中,男 10 例,女 17 例,年龄 14~83 岁。治疗前后患者血红蛋白、中性粒细胞绝对值、血小板计数的中位数分别为 82 g/L vs 111 g/L、 $1.48 \times 10^9/L$  vs  $1.83 \times 10^9/L$ 、 $34 \times 10^9/L$  vs  $46 \times 10^9/L$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6、12 个月评估疗效,分别有 19 例(70.37%)、20 例(74.07%)、22 例(81.48%)、24 例(88.89%)患者获得血液学反应。用药期间有 4 例患者出现转氨酶轻度升高,5 例患者出现肾功能异常,调整用药方案并加用保肝等药物后恢复正常,所有患者均未出现低血糖反应。结论:初步观察含盐酸二甲双胍联合环孢素 A 方案治疗难治性 AA 有效且安全性好,提示含盐酸二甲双胍联合治疗方案可作为潜在的治疗难治性 AA 的方法之一。

**[关键词]** 再生障碍性贫血;盐酸二甲双胍;疗效分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.011

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] A

## Efficacy analysis of metformin hydrochloride combined with cyclosporine A-containing regimen in the treatment of 27 cases of aplastic anemia

WANG Zining<sup>1,2</sup> CHEN Haoran<sup>3</sup> ZHANG Jundong<sup>1,2</sup> LI Hongyi<sup>1,2</sup>  
ZHI Peng<sup>3</sup> LU Xuechun<sup>2,3</sup>

(<sup>1</sup>Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100853, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, the Second Medical Center & National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital; <sup>3</sup>Management School, Shanxi Medical University)

Corresponding author: LU Xuechun, E-mail: luxuechun@126.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of metformin hydrochloride-containing combined with cyclosporine A regimen in patients with refractory aplastic anemia(AA). **Methods:** Twenty-seven patients with refractory AA admitted between January 2020 and December 2021 were included. All patients received oral treatment containing metformin hydrochloride combined with cyclosporine A after outpatient diagnosis. The clinical efficacy and adverse events at 1, 3, 6, and 12 months after receiving treatment were evaluated, with key indicators including hemoglobin, the absolute value of neutrophil, platelets, and transfusion dependence. The assessment of adverse events mainly included hypoglycemic reactions and assessment of liver and kidney function. **Results:** Among the 27 patients with refractory AA, 10 males and 17 females aged from 14 to 83 years old. The median hemoglobin, the absolute value of neutrophil, and the platelet count of the patients before and after treatment were 82 g/L vs 111 g/L,  $1.48 \times 10^9/L$  vs  $1.83 \times 10^9/L$ ,  $34 \times 10^9/L$  vs  $46 \times 10^9/L$ , respectively ( $P < 0.05$ ). After 1, 3, 6 and 12 months of treatment, 19 cases(70.37%), 20 cases(74.07%), 22 cases(81.48%) and 24 cases(88.89%) achieved hematological response, respectively. Four patients experienced mild elevation of transaminases and five patients experienced renal function abnormalities during the dosing period, which returned to nor-

\*基金项目:2019 年度保健专项科研课题(No:19BJZ28)

<sup>1</sup>解放军医学院(北京,100853)

<sup>2</sup>中国人民解放军总医院第二医学中心血液病科,国家老年疾病临床医学研究中心

<sup>3</sup>山西医科大学管理学院

通信作者:卢学春,E-mail:luxuechun@126.com

引用本文:王紫宁,陈浩然,张钧栋,等.含盐酸二甲双胍联合环孢素治疗 27 例再生障碍性贫血的疗效分析[J].临床血液学杂志,2022,35(9):663-667,673. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.011.

mal after adjustment of the dosing regimen and addition of hepatoprotective and other drugs, and all patients did not experience hypoglycemic reactions. **Conclusion:** Preliminary observations showed that metformin hydrochloride combined with cyclosporine A regimen was effective and safe in the treatment of refractory AA, suggesting that the metformin hydrochloride combination regimen could be one of the potential treatments for refractory AA.

**Key words** aplastic anemia; metformin hydrochloride; therapeutic analysis

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种以免疫介导引发骨髓造血干细胞凋亡,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将导致骨髓造血组织增生减低并被脂肪替代,终至外周全血细胞减少为特征的造血功能衰竭性疾病<sup>[1]</sup>。据报道,全球每百万人中 AA 的发病率为 2~6 人,在亚洲国家中发病率可高出 3~4 倍<sup>[2]</sup>。根据再生障碍性贫血国际诊断标准,AA 可分为重型 AA (severe AA, SAA)、极重型 AA (very severe AA, VSAA) 和非重型 AA (慢性 AA, chronic AA, CAA)。AA 的一线治疗主要包括免疫抑制剂、雄激素、造血干细胞移植等。近年来促血小板生成类药物的应用进一步提高了 AA 的临床疗效,但因起效缓慢,价格昂贵,且存在停药后疾病复发、快速进展的风险<sup>[3]</sup>。本团队前期通过基于临床生物信息学方法开发的表观精准治疗平台(EpiMed)对 AA 的特征基因表达谱分析发现,AA 患者存在骨髓细胞过度脂肪化现象,如果能够抑制甚至逆转过度脂肪化,使其向造血细胞分化,则可以提高患者的疗效。最后筛选得到,盐酸二甲双胍可能具有治疗作用。为了解含盐酸二甲双胍联合方案治疗难治性 AA 患者的疗效及安全性,本文回顾性总结了该院 2020 年 1 月—2021 年 12 月门诊接受此方案治疗的患者资料,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

难治性 AA 为既往接受一线免疫抑制治疗 6 个月后疾病尚未缓解,外周血细胞仍持续性减少的患者,包括 CAA 及 SAA<sup>[4]</sup>。AA 诊断依据参考 1987 年版国际粒细胞减少以及 AA 诊断标准<sup>[5]</sup>,严重程度分型参照 Camitta 标准<sup>[6]</sup>及 Bacigalupo 标准<sup>[7]</sup>。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究经解放军总医院伦理学委员会批准,并登记注册临床试验(ChiCTR2000028833),采用我院电子病历系统及门诊工作系统收集患者相关信息。纳入 2020 年 1 月—2021 年 12 月就诊于我院门诊,并明确诊断为难治性 AA 的成人患者作为研究对象。所有患者均对本研究知情同意。纳入标准:年龄 14 岁及以上,经临床确诊为难治性 AA 患者;接受过正规治疗,包括环孢素 A、抗人胸腺细胞球蛋白和抗人淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)、雄激素等治疗方法,且接受上述治疗后效果不佳,根据

疗效评估标准<sup>[8]</sup>诊断为无效或疾病进展。

排除标准:①其他先天性和获得性骨髓造血衰竭性疾病;②明确证据证实为阵发性睡眠性血红蛋白尿克隆;③对使用的药物过敏或正在接受其他与本治疗方案冲突的疗法;④依从性差未能按方案完成治疗或未经医嘱自行加用其他未知成分制剂治疗。所有患者治疗前均明确诊断及分型,且无重要脏器功能严重异常,并以患者开始含盐酸二甲双胍联合方案治疗前最近 1 次血常规为基线值。

### 1.3 治疗方案

入组患者均接受含盐酸二甲双胍联合方案,具体包括:盐酸二甲双胍片 250 mg 3 次/d;环孢素 A 胶囊 3 mg/(kg·d);司坦唑醇片 2 mg 3 次/d,并根据患者不同情况,辅以叶酸片、腺苷钴胺片等口服治疗。研究过程中根据患者实际病情与获得血液学反应进行剂量调整,任何患者若需减少剂量,须在医生指导下进行。不允许患者在此研究期间接受其他临床试验药物及研究者认为对本试验有影响的任何形式的治疗。在血红蛋白 $<60$  g/L、血小板计数 $<10 \times 10^9$ /L 时分别给予红细胞和血小板输注支持治疗。

### 1.4 不良反应评估与观察

监测患者在治疗期间出现的不良反应,具体指标包括:一般反应如乏力、疲倦、头晕等;胃肠道反应如腹痛、腹泻、恶心、呕吐等;神经系统反应如头痛、失眠、厌食等;肝肾功能包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白、肌酐、尿素氮等;观察患者在服用盐酸二甲双胍时有无低血糖反应,如心慌、饥饿、大汗、晕厥等,以及生化检验中葡萄糖数值有无低于正常值。

### 1.5 随访与疗效评定标准

所有患者随访至 2021 年 12 月 31 日,失访患者截止到末次就诊时间。在服用药物后 1、3、6、12 个月进行临床疗效评估。疗效判定参照 Camitta 标准<sup>[9]</sup>并略加修改,具体如下:①完全血液学反应(CR):脱离血制品输注,血红蛋白 $>100$  g/L,中性粒细胞绝对值 $>1.5 \times 10^9$ /L,血小板计数 $>100 \times 10^9$ /L,随访 12 个月以上未复发。②部分血液学反应(PR):脱离既往输血依赖;至少一系血细胞恢复至正常或增长到基线的 2 倍;任何一系血细胞基线水平上升并维持 3 个月及以上:血红蛋白增长 30 g/L 以上(治疗前 $<60$  g/L)、中性粒细胞绝对值增长  $0.5 \times 10^9$ /L 以上(治疗前 $<0.5 \times 10^9$ /L)、

血小板计数增长  $20 \times 10^9/L$  以上(治疗前  $< 20 \times 10^9/L$ )。③无效血液学反应(NR):患者未脱离血制品输注依赖,症状、血常规未达 PR 或疾病进展。

### 1.6 统计学处理

所有结果均采用 R 语言软件进行分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。分类变量使用  $\chi^2$  检验;连续变量使用方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线临床特征

2020年1月—2021年12月纳入明确诊断为

难治性 AA 并应用含盐酸二甲双胍联合治疗方案患者共 45 例,其中 18 例患者服用药物时间不足 1 年而被剔除,最终 27 例难治性 AA 患者纳入研究。其中男 10 例,女 17 例;中位年龄 36(28,47)岁,范围 14~83 岁;SAA 患者 9 例,CAA 患者 18 例。应用含盐酸二甲双胍联合免疫抑制剂治疗前,CAA 患者中位病史间期 2.52(1.77,4.60)年,SAA 患者中位病史间期 0.64(0.55,0.90)年。SAA 和 CAA 患者治疗前血红蛋白浓度、血小板计数、红细胞计数比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余临床特征比较差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 初诊时 SAA 和 CAA 患者基线临床特征比较

临床特征	$M(P_{25}, P_{75})$			P
	总例数(27例)	SAA 患者(9例)	CAA 患者(18例)	
年龄/岁	36(28,47)	34(28,42)	39(25,47)	0.84
男:女/例	10:17	3:6	7:11	—
中性粒细胞绝对值/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	1.48(1.03,2.02)	1.48(0.98,1.60)	1.43(1.08,2.38)	0.30
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	82.00(65.50,105.50)	60.00(58.00,72.00)	92.00(75.75,123.75)	$< 0.01$
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	34.00(22.50,61.00)	18.00(8.00,22.00)	47.50(34.75,68.75)	$< 0.01$
红细胞计数/ $(\times 10^{12} \cdot L^{-1})$	2.37(1.86,3.20)	1.67(1.55,1.92)	2.93(2.37,3.55)	$< 0.01$
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	3.40(2.20,3.96)	3.40(2.19,3.84)	3.38(2.26,4.03)	0.76

### 2.2 疗效评价

接受治疗的 27 例难治性 AA 患者中,无早期死亡事件发生。经含盐酸二甲双胍联合环孢素 A 方案治疗后 1 个月,19 例(70.37%)患者获得血液学反应;治疗后 3 个月,20 例(74.07%)患者获得血液学反应;治疗后 6 个月,22 例(81.48%)患者获得血液学反应;治疗后 12 个月,24 例(88.89%)患者获得血液学反应,其中 14 例(51.85%)患者血红蛋白完全恢复正常,6 例(22.22%)患者血小板计数完全恢复正常。27 例患者的疗效评价见表 2。27 例患者在接受联合方案治疗前及治疗后 12 个月的中位血红蛋白、中性粒细胞绝对值和血小板计数比较,差异均有统计学意义(82 g/L vs 111 g/L、 $1.48 \times 10^9/L$  vs  $1.83 \times 10^9/L$ 、 $34 \times 10^9/L$  vs  $46 \times 10^9/L$ ,  $P < 0.05$ )。

难治性 SAA 患者治疗前后血红蛋白、血小板

计数、红细胞计数比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );中性粒细胞绝对值比较差异无统计学意义( $P = 0.17$ ),见表 3。难治性 CAA 患者治疗前后血红蛋白、红细胞计数比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 2.3 不良反应

截至最终分析,7 例患者在进行含盐酸二甲双胍联合环孢素 A 方案治疗前出现肝酶水平升高,1 例患者尿酸轻度升高,予以保肝、降尿酸辅助治疗后 7 例患者肝肾功能逐渐下降至正常,仅有 1 例患者肝功能持续升高,在治疗后 2 个月予以减少药物剂量、辅以保肝药物治疗,患者肝功能恢复正常。用药期间 4 例患者出现转氨酶轻度升高,加用保肝药物并减少司坦唑醇用量后指标恢复至正常;5 例患者出现肾功能异常,减少环孢素 A 用量后恢复正常。所有患者均未出现低血糖反应。

表 2 27 例患者的疗效评价

时间	例(%)			
	总反应	CR	PR	NR
治疗后 1 个月	19(70.37)	2(7.41)	17(62.96)	8(29.63)
治疗后 3 个月	20(74.07)	5(18.52)	15(55.56)	7(25.93)
治疗后 6 个月	22(81.48)	5(18.52)	17(62.96)	5(18.52)
治疗后 12 个月	24(88.89)	5(18.52)	19(70.37)	3(11.11)

表 3 难治性 SAA 患者治疗前后实验室指标比较

实验室指标	治疗前	治疗后 12 个月	P
是否有反应/例(%)			<0.01
无	9(100.0)	1(11.1)	
有	0	8(88.9)	
输血依赖/例(%)			0.05
无	3(33.3)	8(88.9)	
有	6(66.7)	1(11.1)	
中性粒细胞绝对值/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	1.5(1.0,1.6)	1.9(0.9,2.4)	0.17
血红蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ )	60.0(58.0,72.0)	100.0(98.0,121.0)	<0.01
血小板计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	18.0(8.0,22.0)	33.0(28.0,37.0)	0.01
红细胞计数/( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ )	1.7(1.6,1.9)	2.7(2.6,3.2)	<0.01
白细胞计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	3.4(2.2,3.8)	3.7(2.7,4.6)	0.20

表 4 难治性 CAA 患者治疗前后实验室指标比较

实验室指标	治疗前	治疗后 12 个月	P
是否有反应/例(%)			<0.01
无	18(100.0)	2(11.1)	
有	0	16(88.9)	
输血依赖/例(%)			1.00
无	17(94.4)	18(100.0)	
有	1(5.6)	0	
中性粒细胞绝对值/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	1.4(1.1,2.4)	1.9(1.6,2.7)	0.12
血红蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ )	92.0(75.8,123.8)	130.0(107.0,139.8)	0.01
血小板计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	47.5(34.8,68.8)	78.5(45.5,120.5)	0.05
红细胞计数/( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ )	2.9(2.4,3.5)	3.8(3.2,4.2)	0.01
白细胞计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	3.4(2.3,4.0)	3.9(3.4,5.2)	0.09

### 3 讨论

AA 是一种由免疫介导的骨髓衰竭性疾病,其发病机制主要为造血干细胞缺陷所致的“种子”学说、造血微环境改变的“土壤”学说以及免疫介导的造血细胞损伤的“虫子”学说<sup>[10]</sup>。目前造血干细胞移植仍为 SAA 的一线治疗之一<sup>[11]</sup>,而对于缺乏同胞全相合供者、一线免疫抑制治疗无应答以及经济困难的患者而言,可选用的治疗药物则受到限制,且毒副作用大,总体反应率不佳。近年来促血小板生成类药物虽进一步提高了 AA 的临床疗效,但常由于起效缓慢、不良反应大且价格昂贵而难以坚持应用。

本研究通过前期利用 SAA 发病相关的 T 淋巴细胞基因组表达谱和药物组学相似性分析,预测盐酸二甲双胍可作为治疗 AA 的药物<sup>[12]</sup>,并随后进行疗效验证。本研究结果表明,27 例难治性 AA 患者在接受一线免疫抑制剂治疗无效的情况下,接受含盐酸二甲双胍联合方案后,红系、粒系及巨核系均有所改善,部分患者脱离输血依赖。难治性 AA 患者具有向骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿或急性髓系白血病克隆演变的风险,其中约 15% 的患者在初次免疫抑制治疗后 10 年演

变为异常核型、骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病<sup>[13]</sup>。既往研究表明大多数 AA 患者无法通过免疫抑制治疗达到治愈效果,少数患者可保持长期血液学反应状态,且存在环孢素 A 剂量依赖性反应<sup>[14]</sup>,而难治性 AA 患者在接受二次免疫抑制治疗联合环孢素 A 治疗后缓解率仅为 30%<sup>[15]</sup>,若联合应用免疫抑制剂如吗替麦考酚酯或西罗莫司等药物也并不能提高反应率<sup>[16]</sup>。重组人血小板生成素、艾曲波帕、海曲波帕等促血小板生成类药物虽可增加 AA 患者血液学恢复的速率,但其不良反应也十分显著,包括增加血栓形成风险、停药后血小板减少、肝肾功能损害等。研究表明艾曲波帕联合免疫抑制治疗初治 SAA 患者至 6 个月时,仅有 57.1% 的患者获得血液学反应,且 10 例患者中 7 例出现转氨酶、胆红素升高及其他不良反应<sup>[17]</sup>。艾曲波帕对间充质干细胞的不断刺激可能会破坏基因组稳定及克隆,从而增加疾病进展为骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的风险<sup>[18]</sup>。

Marsh 等<sup>[19]</sup>认为致使难治性 SAA 低缓解率的原因之一在于非免疫因素导致的骨髓衰竭及造血干细胞贮备耗竭,从而残存造血细胞的数量及质量不佳,提示骨髓间充质干细胞可能存在异常免

瘦,其脂向分化过度活跃状态可造成骨髓中脂肪细胞增多,而造血前体细胞减少,这也正是 AA 患者骨髓病理学特征所在。因此本研究提出,除现有学说外,存在骨髓中非造血细胞,即脂肪细胞的增多抑制正常造血,即“杂草”学说。盐酸二甲双胍自上世纪 50 年代以来,一直作为治疗 2 型糖尿病的主要药物而应用,具有不良反应少、价格低廉及疗效确切等优点。近年来研究发现,二甲双胍在调控细胞分化、抗肿瘤、抑制糖尿病大血管病变、抗衰老等方面具有重要作用<sup>[20]</sup>,其机制可能在于调节过氧化物酶体增殖物激活受体 C/EBP $\alpha$  家族的活性从而抑制骨髓内间充质干细胞向脂肪细胞分化,同时对异常的 T 细胞功能进行调节,刺激多能造血干细胞生长,从而间接发挥其造血支持作用<sup>[21-22]</sup>。

本研究纳入患者主要为一线环孢素 A 士雄激素或免疫抑制治疗方案无效,且由于不同原因无法行二次免疫抑制治疗或造血干细胞移植的难治性 AA 患者。CAA 患者虽疾病严重程度远不及 SAA,但部分患者仍存在严重的三系降低,其中以血红蛋白水平及血小板计数减少较为常见,需长期输血以缓解症状。本文分析了含盐酸二甲双胍联合免疫抑制剂治疗难治性 AA 患者的疗效及安全性,结果显示在治疗后 12 个月,采用含盐酸二甲双胍治疗方案的 27 例患者中 24 例获得血液学反应,其中 5 例(18.52%)获得 CR,19 例(70.37%)获得 PR,且治疗前后血红蛋白水平、中性粒细胞绝对值和血小板计数比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

本研究与既往研究中环孢素 A 联合 ATG 并添加第三种免疫抑制剂或生长因子的难治性 AA 患者疗效比较,总缓解率有所增加<sup>[23]</sup>,初步表明含盐酸二甲双胍联合方案治疗有效。联合使用含盐酸二甲双胍药物治疗后可显著快速提升血红蛋白水平,使患者摆脱输血依赖,降低治疗费用,提高患者对疾病治疗的信心与希望,提高就医依从性,且本研究入组患者均未出现低血糖反应。值得关注的是,本研究所纳入患者均未使用重组人促红细胞生成素及粒细胞集落刺激因子治疗,因此可认为其疗效为本联合方案治疗所致。

本研究旨在探究含盐酸二甲双胍联合治疗方案在难治性 AA 治疗中的疗效和安全性,鉴于本研究为回顾性单中心研究,患者纳入较分散,样本量少,大多数患者因路途费用及各种原因无法每次前往我院化验指标,其结果相对于前瞻性临床研究证据明显不足,结果需慎重解读,仍需大样本进行前瞻性研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Zhu C, Lian Y, Wang C, et al. Single-cell transcriptomics dissects hematopoietic cell destruction and T-

cell engagement in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2021, 138(1):23-33.

- [2] Gu C, Zhu X, Qiao X, et al. Multivariate logistic analysis of predictors of response to immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia: a double-center study[J]. *Hematology*, 2019, 24(1):282-289.
- [3] Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12:2040620721998126.
- [4] 吴佳颖, 罗文芳, 孟凡凯. 难治性再生障碍性贫血挽救治疗的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(1):68-70.
- [5] Listed NA. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study[J]. *Blood*, 1987, 70(6):1718-1721.
- [6] Camitta BM, Thomas ED, Group I. Severe Aplastic Anaemia: A Prospective Study of the Effect of Androgens or Transplantation on Haematological Recovery and Survival-ScienceDirect[J]. *Clin Haematol*, 1978, 7(3):587-595.
- [7] 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.
- [8] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998:34-36.
- [9] 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.
- [10] Votavova H, Belickova M. Hypoplastic myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia: Immune-mediated bone marrow failure syndromes [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(1):1-15.
- [11] 王顺清. 造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):613-617.
- [12] 卢学春, 迟小华, 杨波, 等. 重型再生障碍性贫血发病相关 T 淋巴细胞基因表达谱的生物信息学分析及作为药物筛选新方法的探索[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(2):416-420.
- [13] Zaimoku Y, Patel B A, Shalhoub R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag[J]. *Haematologica*, 2022, 107(1):126.
- [14] Pierri F, Dufour C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(7/12):809-819.
- [15] DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8):1770-1779.

- 志,2021,22(7):445-452.
- [23] Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, et al. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome) [J]. *J Nephro-pathol*, 2016, 5(1):8-14.
- [24] Wang J, Zhang R, Wu X, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4):761-768.
- [25] Boonstra PS, Ahmed A, Merrill SA, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4):E103-E105.
- [26] 尤亚红,王晶石,王昭. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊疗进展回顾 [J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(1):10-10.
- [27] Hua Z, He L, Zhang R, et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):283-292.
- [28] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6):1227-1235.
- [29] Sarangi R, Pathak M, Padhi S, et al. Ferritin in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): current concepts and controversies [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:408-415.
- [30] Zhou J, Zhou J, Shen DT, et al. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):71.
- [31] Zhou J, Zhou J, Wu ZQ, et al. A novel prognostic model for adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):215.

(收稿日期:2022-04-02)

(本文编辑:叶莎)

(上接第 667 页)

- [16] Liu L, Zhao X, Miao M, et al. Inefficacy of Immunosuppressive Therapy for Severe Aplastic Anemia Progressing From Non-SAA: Improved Outcome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:739561.
- [17] Imada K, Obara N, Iida H, et al. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naive Patients with Aplastic Anemia in Japan [J]. *Inter Med*, 2021, 60(8):1159-1168.
- [18] Fattizzo B, Levati G, Cassin R, et al. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation [J]. *Drugs*, 2019, 79(12):1305-1319.
- [19] Marsh JCW, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3561-3567.
- [20] Ma R, Yi B, Riker AI, et al. Metformin and cancer immunity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11):1403-1409.
- [21] Lei T, Deng S, Chen P, et al. Metformin enhances the osteogenesis and angiogenesis of human umbilical cord mesenchymal stem cells for tissue regeneration engineering [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 141:106086.
- [22] Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. Metformin treatment reverses high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 28:101168.
- [23] Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: How medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(6):954-969.

(收稿日期:2022-03-31)

(本文编辑:师菲)