

环磷酰胺联合泼尼松治疗环孢菌素难治/复发的大颗粒淋巴细胞白血病相关纯红细胞再生障碍

杨冠群¹ 刘晓庆² 杨慧³ 龙启强² 林圣云⁴ 杨岩⁵ 贾晋松⁶ 何广胜³ 李建勇³

[摘要] **目的:**评估环磷酰胺联合泼尼松(CP)方案治疗环孢菌素(CsA)难治/复发的大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)相关纯红细胞再生障碍(PRCA)的疗效及耐受性。**方法:**回顾性分析登记于中国东部贫血协作组(CECGA)数据库的 21 例 CsA 治疗无效或复发的 LGLL 相关 PRCA 患者临床资料及接受 CP 方案治疗结果,评估疗效及耐受性。**结果:**CsA 难治/复发患者共 21 例,其中难治性 16 例、复发性 5 例,经 CP 方案治疗后,15 例达完全缓解(CR),3 例达部分缓解(PR),3 例治疗无效,治疗总有效率为 85.7%(18/21),CR 率为 71.4%(15/21),中位达 PR 时间为 2.2(0.5~6.6)个月,中位达 CR 时间为 2.3(1.3~6.8)个月,中位疗效维持时间 17.0(5.0~32.0)个月。8 例 STAT3 突变阳性患者中 7 例达 CR。13 例(61.9%)患者在 CP 方案治疗期间出现不良反应,主要为粒细胞减少和肝功能异常,2 例患者因 4 级粒细胞减少停药。随访期内,无治疗相关死亡事件。3 例(14.3%)患者因药物减停出现复发。中位随访 20.0(4.0~34.0)个月,15 例仍有效,中位无复发生存时间为 16.0(3.0~32.0)个月。**结论:**对于 CsA 难治/复发的 LGLL 相关 PRCA 患者,CP 方案疗效确切,且对 STAT3 突变阳性患者也效果良好。CP 方案主要不良反应为骨髓毒性。

[关键词] 大颗粒淋巴细胞白血病;纯红细胞再生障碍;环孢菌素;难治;复发;环磷酰胺

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.008

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A

Cyclophosphamide combined with prednisolone for cyclosporine-refractory or relapsed large granular lymphocyte leukemia associated pure red cell aplasia

YANG Guanqun¹ LIU Xiaoqing² YANG Hui³ LONG Qiqiang² LIN Shengyun⁴
YANG Yan⁵ JIA Jinsong⁶ HE Guangsheng³ LI Jianyong³

(¹Department of Hematology, Changshu Hospital Affiliated to Soochow University, Changshu No.1 People's Hospital, Changshu, 215500, China; ²Department of Hematology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, the Second Hospital of Nanjing; ³Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital; ⁴Department of Hematology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine; ⁵Department of Hematology, the First Hospital of Jilin University; ⁶Department of Hematology, Peking University People's Hospital)

Corresponding author: HE Guangsheng, E-mail: heguangsheng1972@sina.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and tolerance of cyclophosphamide combined with prednisolone(CP) for the treatment of patients with large granular lymphocyte leukemia(LGLL) associated pure red cell aplasia(PRCA), refractory to or relapsed after cyclosporine (CsA) treatment. **Methods:** Clinical data of 21 LGLL-associated PRCA patients who get failure to CsA therapy from June 2019 to June 2022 in the China Eastern Cooperation Group for Anemia(CECGA) were analyzed. The treatment outcomes and tolerability of CP regimen were evaluated. **Results:** Among the 21 patients, 16 cases were refractory to CsA and 5 cases relapsed. All patients were then treated with CP regimen. The overall response rate was 85.7%(18/21), including 15 cases with complete response(CR) and 3 cases with partial response(PR). The median time to achieve PR and CR was 2.2(0.5-

¹常熟市第一人民医院 苏州大学附属常熟医院血液科(江苏常熟,215500)

²南京市第二医院 南京中医药大学附属南京医院血液科

³江苏省人民医院 南京医科大学第一附属医院血液科

⁴浙江省中医院血液科

⁵吉林大学第一医院血液科

⁶北京大学人民医院血液科

通信作者:何广胜,E-mail:heguangsheng1972@sina.com

引用本文:杨冠群,刘晓庆,杨慧,等.环磷酰胺联合泼尼松治疗环孢菌素难治/复发的大颗粒淋巴细胞白血病相关纯红细胞再生障碍[J].临床血液学杂志,2023,36(1):39-43. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.008.

6.6) months and 2.3(1.3-6.8) months, respectively. The median response duration time was 17.0(5.0-32.0) months. Eight cases occurred *STAT3* mutations and 7 of them achieved CR after CP treatment. Thirteen patients (61.9%) had adverse events during CP therapy, mainly including neutropenia and hepatotoxicity. Two patients discontinued cyclophosphamide due to agranulocytosis(grade 4). No treatment-related death was occurred during the follow-up. Three patients relapsed after reduction or discontinuation of cyclophosphamide. After a median follow-up of 20.0(4.0-34.0) months, 15 patients maintained stable response with a median relapse-free survival time of 16.0(3.0-32.0) months. **Conclusion:** For LGLL-associated PRCA patients refractory to or relapsed after CsA treatment, CP regimen is effective. And patients with *STAT3* mutation have good response. Myelosuppression is the main adverse event during CP treatment.

Key words large granular lymphocyte leukemia; pure red cell aplasia; cyclosporine; refractory; relapse; cyclophosphamide

纯红细胞再生障碍(pure red cell aplasia, PRCA)是以正细胞正色素性贫血、外周血网织红细胞降低及骨髓红系细胞生成减少为特征的临床罕见病^[1-2]。大颗粒淋巴细胞白血病(large granular lymphocyte leukemia, LGLL)是 PRCA 常见的继发病因^[3-4]。LGLL 相关 PRCA 常用治疗为环孢菌素(cyclosporine, CsA)及细胞毒性药物环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或甲氨蝶呤^[5-8]。前期研究显示 LGLL 相关 PRCA 对 CsA 治疗反应不及原发性 PRCA, CsA 复发难治者的治疗更具挑战^[9-10]。我们进一步分析中国东部贫血协作组(CECGA)数据库登记的 21 例 CsA 难治/复发 LGLL 相关 PRCA 接受环磷酰胺联合泼尼松(CP)方案治疗情况,探索适合该类患者的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料

将 2019 年 6 月—2022 年 6 月间常熟市第一人民医院/苏州大学附属常熟医院、南京市第二医院/南京中医药大学附属南京医院、江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院、浙江省中医院、吉林大学第一医院、北京大学人民医院收治并登记于 CECGA 数据库的 21 例 CsA 难治/复发成人 LGLL 相关 PRCA 患者临床资料纳入分析。年龄 < 60 岁定义为非老年患者,年龄 ≥ 60 岁为老年患者^[11]。本研究基于赫尔辛基宣言的伦理准则,获取所有患者知情同意,临床试验注册号为 ChiCTR2100043485。

PRCA 诊断参照《获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2020 年版)》^[7]。LGLL 诊断标准如下^[12]:外周血涂片可见典型大颗粒淋巴细胞形态,且数量持续增加超过 6 个月($>0.5 \times 10^9/L$);流式细胞学检测典型 LGLL 免疫表型(表达 CD3、CD8、CD56/57);T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)基因重排阳性或 TCRV β 谱系存在单克隆表达;外周血大颗粒淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 时,可根据骨髓细胞学及骨髓活检免疫组织化学染色诊断。本文中 21 例患者均为 T-LGLL 相关的

PRCA。

1.2 治疗方案

泼尼松起始剂量为 0.5~1.0 mg/(kg·d),4 周后逐渐减量至停用;CTX 起始剂量为 100 mg/d,持续应用至起效。CTX 在淋巴细胞比例低于正常水平,或者出现粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 时开始减量;在淋巴细胞比例低于正常水平 50%,或者出现粒细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时停用。

1.3 反应标准

完全缓解(complete remission, CR)定义为血红蛋白恢复正常水平,男性达 120 g/L,女性达 110 g/L,白细胞及血小板计数正常,骨髓红系造血恢复正常。部分缓解(partial remission, PR)定义为贫血症状好转,脱离输血,血红蛋白水平较基线升高 30 g/L 以上,维持 3 个月不下降。无效(no response, NR)为达不到上述水平,存在输血依赖。复发定义为血红蛋白显著下降,需要重新输血或恢复足量药物治疗。总反应率(overall response rate, ORR)为 CR 及 PR 者占总治疗人数比例。

不良反应按照美国常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版标准判定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量数据以中位数表达。影响因素与疗效间相关分析采用二元 logistic 回归。起效时间曲线绘制采用一减生存分析函数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LGLL 相关 PRCA 临床特征

共收集对 CsA 无反应难治性患者 16 例,复发性患者 5 例;男 10 例,女 11 例;中位年龄 54(22~81)岁,9 例(42.9%)患者年龄 ≥ 60 岁;中位病程 52(8~141)个月;中位随访时间 20(4~34)个月。

所有患者确诊时均有不同程度贫血相关症状,中位血红蛋白水平 71.0(31.0~99.0) g/L,中位网织红细胞百分比 0.2%(0.1%~1.1%)。7 例

(33.3%)患者有反复口腔溃疡史,1例(4.8%)患者合并重症肌无力,1例(4.8%)患者合并脊柱关节炎。所有患者均无发热、消瘦、盗汗等恶性淋巴瘤常见 B 症状。见表 1。

表 1 CsA 难治/复发的 LGLL 相关 PRCA 临床特征
中位数(范围)

临床特征	数值
性别(男/女)/例	10/11
年龄/岁	54.0(22.0~81.0)
病程/月	52.0(8.0~141.0)
T/NK/例	21/0
中性粒细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.2(0.4~4.6)
淋巴细胞比例/%	64.1(4.8~90.0)
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	71.0(31.0~99.0)
血清乳酸脱氢酶/($U \cdot L^{-1}$)	225.0(125.0~341.0)
血清 $\beta 2$ -微球蛋白/($mg \cdot L^{-1}$)	2.6(1.6~5.0)
血清铁蛋白/($ng \cdot mL^{-1}$)	589.1(42.8~1 441.9)
STAT3 突变(+/-)/例	8/13
TCR 重排(+/-)/例	19/2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ 细胞比例/%	17.0(7.3~57.3)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比例/%	70.0(20.2~89.5)
CD4/CD8	0.2(0.1~2.9)
CD57 ⁺ 细胞比例/%	21.0(5.4~42.0)

2.2 CP 方案疗效及相关影响因素

21 例患者均接受 CP 方案治疗,18 例患者获得 CR 或 PR,ORR 为 85.7% (18/21),CR 率为 71.4% (15/21)。中位达 PR 时间为 2.2 (0.5~6.6) 个月,中位达 CR 时间为 2.3 (1.3~6.8) 个月。CP 方案中位维持时间为 12.0 (11.0~20.0) 个月,中位疗效维持时间为 17.0 (5.0~32.0) 个月。见图 1。

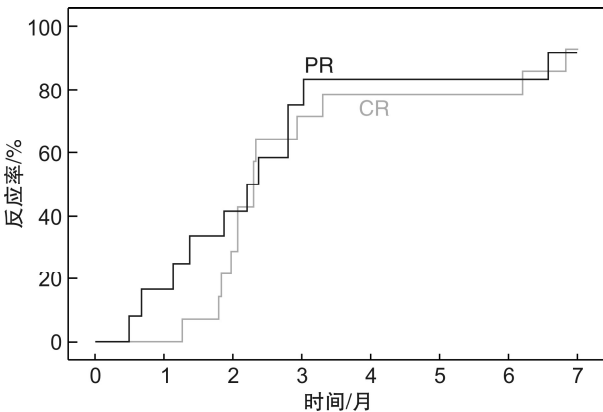


图 1 LGLL 相关 PRCA 患者 CP 方案疗效曲线

5 例 CsA 复发患者经 CP 方案治疗后 3 例获得 CR,其中 1 例患者在 CP 方案维持 11 个月后停

药,5 个月后复发再复用 CP 方案获得第 2 次 CR。16 例 CsA 难治患者中 12 例获得 CR,3 例获得 PR,其中 2 例分别于 11、13 个月后复发,中位疗效维持时间为 13 (5~32) 个月。

疗效影响单因素分析显示,CP 方案疗效与年龄 ($P=0.835$)、性别 ($P=0.597$)、血红蛋白水平 ($P=0.302$)、STAT3 突变 ($P=0.855$)、CD3⁺CD57⁺ 细胞比例 ($P=0.917$)、淋巴细胞比例 ($P=0.875$)、血清 $\beta 2$ -微球蛋白水平 ($P=0.546$) 均无相关性。

2.3 STAT3 与 STAT5b 基因突变

21 例患者均接受 STAT3/5b 基因突变检测,STAT3 突变阳性 8 例 (38.1%),未发现 STAT5b 突变。8 例 STAT3 突变阳性患者中 6 例为 CsA 治疗无效,2 例为 CsA 治疗后复发,经 CP 方案治疗后 7 例达 CR,1 例治疗无效。

2.4 复发与生存

截至末次随访,中位随访时间为 20 (4~34) 个月,21 例患者均存活。18 例 CP 方案治疗有效者中,3 例在 CTX 减量或停药后复发,无复发生存时间分别为 13、11、5 个月。15 例在末次随访时仍维持疗效,中位无复发生存时间为 16 (3~32) 个月。

2.5 不良反应

13 例 (61.9%) 患者在 CP 方案治疗期间出现药物相关不良反应。6 例患者出现中性粒细胞减少,其中 2 例为粒细胞缺乏 (4 级),停用 CTX 及应用粒细胞集落刺激因子后中性粒细胞计数恢复正常;3 例为 2 级减少,1 例为 1 级减少。3 例为肝功能指标异常,2 例为谷丙转氨酶、谷草转氨酶及胆红素 1 级升高,1 例为 γ -谷氨酰转肽酶及胆红素 1 级升高。2 例脱发 (2 级),1 例血清睾酮水平降低 (2 级,开始替代治疗),1 例血糖升高 (1 级)。1 例患者同时出现粒细胞缺乏及 2 级骨质疏松症。在方案减停或对症处理后,所有患者的不良反应均得到缓解。

3 讨论

获得性 PRCA 以免疫抑制治疗为主,CsA 作为一线药物,治疗有效率为 65.0%~87.0% [2-3]。Mamiya 等 [13] 总结 150 例 PRCA 治疗结果发现,原发性 (87.0%) 及获得性 (73.0%) PRCA 经 CsA 治疗有效率相当,我们初期结果也与之类似 [14]。日本全国性的 PRCA 问卷研究显示,74.2% (23/31) 原发性 PRCA 患者经 CsA 治疗起效,25.0% (1/4) 的 LGLL 相关 PRCA 患者 CsA 治疗有效,但由于 LGLL 相关 PRCA 患者数量限制,差异无统计学意义 [5]。本研究前期分析 100 例 PRCA 患者治疗结果发现,原发性患者接受 CsA 治疗更为有效,分层分析显示 LGLL 相关 PRCA 对 CsA 治疗反应不

佳^[3]。CsA 无法根除 LGL 克隆,因此诱导缓解后的复发并不少见,多数患者在 CsA 维持期间因减停药出现复发。日本系列研究显示,40.0% (2/5) LGLL 相关 PRCA 患者在 CsA 维持期间复发^[5]。对于 CsA 难治或复发的 LGLL 相关 PRCA 患者,有待探索更为适合的治疗方案。

Fujishima 等^[5]对 8 例 LGLL 相关 PRCA 患者使用 CTX 治疗,有效率为 75.0%,中位起始剂量为 100 mg,中位维持时间为 16 (4~33) 个月。Balasubramanian 等^[15]对 15 例 LGLL 相关 PRCA 使用 CTX 单药治疗,仅 46.7% (7/15) 获得缓解,20.0% (3/15) 达 CR。本文纳入的 21 例接受 CP 方案治疗的 CsA 无效或复发 LGLL 相关 PRCA 患者中,ORR 为 85.7%,15 例 (71.4%) 达 CR,3 例 (14.3%) 达 PR,起始剂量均为 100 mg/d,中位维持时间为 12 (11~20) 个月。疗效间的差异可能与是否联合泼尼松治疗有关。

Ishida 等^[16]对亚洲 LGLL 群体进行 STAT3 基因检测,约 43.4% (23/53) 的 LGLL 患者存在 STAT3 基因突变,其中 15 例为 LGLL 相关 PRCA。Kawakami 等^[17]发现在 LGLL 相关 PRCA 中,STAT3 突变率为 76.9% (10/13),对 CsA 有效率为 50.0% (4/8),低于突变阴性者的 100.0% (2/2)。本研究中,38.1% (8/21) 患者为 STAT3 突变阳性,低于既往文献报道水平,可能与本研究均为中国人群,而前两者研究中以日本人群为主有关。8 例 STAT3 突变患者中,6 例 (75.0%) 接受 CsA 治疗无效,结果与 Kawakami 等^[17]和 Barilà 等^[18]研究一致,STAT3 突变者对 CsA 治疗反应不佳。STAT5b 基因突变的疗效反应也差^[19]。再生障碍性贫血中经二代测序发现存在髓系肿瘤相关基因突变,可能与免疫抑制治疗的疗效相关^[20],那么 PRCA 中情况如何,值得关注和研究^[21]。

复发仍是 LGLL 相关 PRCA 免疫抑制治疗的严峻挑战。法国系列研究显示 LGLL 复发率高达 67.0%,而接受 CTX 治疗的患者复发率为 13.0%^[22-23]。日本 LGLL 相关 PRCA 研究中,28.6% (2/7) 患者在 CTX 停药后复发,中位无复发生存时间为 53 个月^[5]。本研究中,3 例患者出现复发,2 例在 CTX 减量维持治疗期间复发,1 例为 CTX 停药后复发,中位无复发生存时间为 16 (3~32) 个月,这可能与起效患者随访时间较短有关,仍需对维持疗效患者进一步延长随访时间。

CTX 常见不良反应为骨髓抑制、出血性膀胱炎、脱发、继发肿瘤等。本方案中泼尼松应用 4 周后逐渐减停,因此激素相关不良反应较少,仅 1 例患者出现空腹血糖 1 级升高。CP 方案面临的不良

反应主要为 CTX 相关药物反应,如骨髓抑制,28.6% 患者出现中性粒细胞降低,2 例因出现粒细胞缺乏停药。随访期内,所有患者未见第 2 肿瘤征象。

虽然 CTX 是诱导 LGLL 相关 PRCA 缓解的有效药物,但考虑到 CTX 的晚期毒性,维持治疗仍是值得关注的问题。CTX 的毒性风险与药物累积剂量及治疗时间有关^[24]。本研究中最长使用 CTX 者为 20 个月,考虑到 LGLL 相关 PRCA 易复发特性及 CTX 晚期毒性,CTX 维持剂量及时间仍有待进一步探索。其他对于难治/复发 PRCA 的药物有西罗莫司、艾曲泊帕^[25-27],但研究的系列病例数量少,随访时间短,还有待进一步探索。

本研究初步结果表明,CP 方案对 CsA 复发或难治的 LGLL 相关 PRCA 患者疗效确切,骨髓抑制等不良反应明显,经停药及对症处理后可恢复正常。STAT3 突变可能与 LGLL 相关 PRCA 密切相关,CP 方案能够克服 STAT3 突变对疗效的不良影响,仍需探索适合的 CTX 维持剂量及时间以降低毒性及复发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘晓庆,何广胜. 成人获得性单纯性红细胞再生障碍治疗的挑战[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(9):705-708.
- [2] Means RT Jr. Pure red cell aplasia[J]. Blood,2016,128(21):2504-2509.
- [3] Wu X, Cheng L, Liu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of 100 adult patients with pure red cell aplasia[J]. Ann Hematol,2022,101(7):1493-1498.
- [4] Bravo-Pérez C, Carrillo-Tornel S, García-Torrallba E, et al. Persistent Large Granular Lymphocyte Clonal Expansions: "The Root of Many Evils" — And of Some Goodness[J]. Cancers (Basel),2022,14(5):1340.
- [5] Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, et al. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia; a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group[J]. Haematologica,2008,93(10):1555-1559.
- [6] 何耀,刘晓庆,柴星星,等. 免疫抑制治疗老年获得性纯红细胞再生障碍:环孢菌素可能疗效更佳[J]. 临床血液学杂志,2019,32(9):677-679.
- [7] 邵宗鸿,张连生. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(3):177-184.
- [8] 尹华,何广胜,李建勇,等. 成人获得性纯红细胞再生障碍 100 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(10):891-895.

- [9] Lamy T, Moignet A, Loughran Jr TP. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment[J]. *Blood*, 2017, 129(9):1082-1094.
- [10] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142:505-514.
- [11] Liu X, Lu X, Chen L, et al. Immunosuppressive therapy for elderly-acquired pure red cell aplasia: cyclosporine A may be more effective[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(3):443-449.
- [12] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2017: 348-354.
- [13] Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan[J]. *Eur J Haematol*, 1997, 59(4): 199-205.
- [14] Wu X, Wang S, Lu X, et al. Response to cyclosporine A and corticosteroids in adult patients with acquired pure red cell aplasia: serial experience at a single center[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(2):123-129.
- [15] Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):221-230.
- [16] Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, et al. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105:342-346.
- [17] Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, et al. Frequent STAT3 mutations in CD8⁺ T cells from patients with pure red cell aplasia[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(20):2704-2712.
- [18] Barilà G, Teramo A, Calabretto G, et al. Stat3 mutations impact on overall survival in large granular lymphocyte leukemia: a single-center experience of 205 patients[J]. *Leukemia*, 2020, 34:1116-1124.
- [19] Bhattacharya D, Teramo A, Gasparini VR, et al. Identification of novel STAT5B mutations and characterization of TCR β signatures in CD4⁺ T-cell large granular lymphocyte leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(2):31.
- [20] 张婷, 陈洋, 李瑞鑫, 等. 再生障碍性贫血髓系肿瘤基因突变靶向测序临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3):168-171.
- [21] Teramo A, Barilà G, Calabretto G, et al. Insights into genetic landscape of large granular lymphocyte leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:152.
- [22] Bateau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases[J]. *Haematologica*, 2010, 95(9):1534-1541.
- [23] Rajala HLM, Olson T, Clemente MJ, et al. The analysis of clonal diversity and therapy responses using STAT3 mutations as a molecular marker in large granular lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100:91-99.
- [24] Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38:1120-1127.
- [25] Liu X, Cheng L, He Y, et al. Eltrombopag restores erythropoiesis in refractory adult acquired pure red cell aplasia[J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(1):124-128.
- [26] Jiang H, Zhang H, Wang Y, et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant pure red cell aplasia[J]. *Bri J Haematol*, 2019, 184(6):1055-1058.
- [27] 刘晓庆, 程朗, 何耀, 等. 艾曲波帕治疗难治性获得性纯红细胞再生障碍疗效研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(9):59-63.

(收稿日期:2022-08-01)