

• 论著—临床研究 •

抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合艾曲泊帕治疗初发
重型再生障碍性贫血疗效分析*宫跃敏¹ 马永超² 陈小玉¹ 李瑞鑫¹ 李悦¹ 张雅文¹ 师锦宁² 龙启强³
杨岩⁴ 贾晋松⁵ 林圣云⁶ 何广胜¹ 李建勇¹

[摘要] 目的:研究抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, p-ATG), 环孢素 A(Cyclosporin A, CsA)组成的强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapy, IST)联合艾曲泊帕在重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者的疗效及影响因素。方法:前瞻性登记纳入 2020 年 4 月—2022 年 8 月 25 例初发 SAA 患者,接受 p-ATG 为基础的 IST 联合艾曲泊帕治疗。主要终点是 6 个月完全反应(complete response, CR)率和总体反应率(overall response rate, ORR)。次要终点是生存率、复发率及克隆演变风险。结果:治疗后 6 个月 CR 率和 ORR 分别为 19.05%、71.43%。中位获得反应时间为 3.00(0.10~11.80)个月,中位获得 CR 时间为 14.40(0.90~20.00)个月,多因素分析显示疾病严重程度对获得反应时间有显著影响。中位随访时间 11.30(0.70~26.40)个月,总生存率 96.00%,中位无事件生存期为 12.70(1.40~18.90)个月。1 例于治疗后 10 个月出现克隆性造血。≥3 级不良反应:感染 8 例,1 例死亡;肝肾功能损害 1 例和牙周病 2 例。结论:p-ATG 为基础的 IST 联合艾曲泊帕治疗 SAA 可获得较为满意的血液学反应率和反应速度,耐受性和安全性良好。

[关键词] 重型再生障碍性贫血;抗人 T 细胞免疫球蛋白;艾曲泊帕

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.006

[中图分类号] R556.5 **[文献标志码]** A

Anti-human T-cell porcine immunoglobulin combined with eltrombopag in patients with severe aplastic anemiaGONG Yuemin¹ MA Yongchao² CHEN Xiaoyu¹ LI Ruixin¹ LI Yue¹
ZHANG Yawen¹ SHI Jinning² LONG Qiqiang³ YANG Yan⁴
JIA Jinsong⁵ LIN Shengyun⁶ HE Guangsheng¹ LI Jianyong¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, 210029, China; ²Department of Hematology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University; ³Department of Hematology, Second Hospital of Nanjing, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Traditional Chinese Medical University; ⁴The Hematology & Tumor Center of the First Hospital of Jilin University; ⁵Department of Hematology, People's Hospital of Peking University; ⁶Department of Hematology, Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital)

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

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of anti-human T-cell porcine immunoglobulin(p-ATG) based intensive immunosuppressive therapy(IST) combined with eltrombopag in patients with severe aplastic anemia(SAA). **Methods:** From April 2020 to August 2022, 25 newly-diagnosed SAA patients enrolled in a prospec-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81900109);南京医科大学附属江宁医院免疫细胞转化研究中心开放课题(No: JNYYZXKY202214)

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科(南京,210029)

²南京医科大学附属江宁医院血液内科

³南京市第二医院 南京中医药大学附属南京医院血液科

⁴吉林大学第一医院血液肿瘤中心

⁵北京大学人民医院血液科

⁶浙江省中医院血液科

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

引用本文:宫跃敏,马永超,陈小玉,等.抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合艾曲泊帕治疗初发重型再生障碍性贫血疗效分析[J].临床血液学杂志,2023,36(7):482-487. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.006.

tive cohort registry study were treated by p-ATG plus eltrombopag. The primary outcome was complete response (CR) and overall response rate (ORR) at 6 months. Secondary end points included survival, relapse, and clonal evolution. **Results:** CR and ORR at 6 months were 19.05% and 71.43%, respectively. The median time to first response was 3.00(0.10-11.80) months. The median time to achieve complete response was 14.40(0.90-20.00) months. Severity (vSAA vs SAA) was associated with the time to get first response. The median follow-up was 11.30(0.70-26.40) months, the overall survival rate was 96.00%. The median event-free survival time was 12.70(1.40-18.90) months. Clonal hematopoiesis was found in one patient 10 months after initiation of treatment. Adverse events above grade 3 occurred in 8 cases of infection, including one death; 1 case of abnormal liver and renal functions, and 2 cases of parodontopathy, which were relieved by adjusting concentration of CsA. **Conclusion:** The addition of EPAG to p-ATG based IST was well tolerant and associated with high rates of hematologic response among previously untreated patients with SAA.

Key words severe aplastic anemia; antithymocyte globulin; eltrombopag

再生障碍性贫血是自身反应性T细胞破坏造血干/祖细胞导致的以血细胞减少和骨髓衰竭为特征的疾病^[1-2]。抗人胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)联合环孢素(cyclosporin A, CsA)组成的强化免疫抑制治疗(intensive suppressive therapy, IST)是不适合接受异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗的重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者的一线选择,有效率达50%~70%^[3-4]。已有文献报道,兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit antithymocyte globulin, r-ATG)因免疫抑制强,导致感染发生率高,临床疗效差于马抗人胸腺细胞免疫球蛋白(horse antithymocyte globulin, h-ATG)联合CsA治疗SAA的效果^[5-6]。猪和马相较于兔,均为更接近人的大型动物,抗人T细胞猪免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, p-ATG)是我国自主研发的ATG,可能对SAA也有较佳的效果。

促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)受体小分子激动剂——艾曲泊帕结合于TPO受体跨膜区,刺激体内残存造血干/祖细胞的扩增^[7]。近年来研究表明, h-ATG或r-ATG为基础的IST加用艾曲泊帕可显著提高SAA患者的反应率、反应速度和质量^[8-11]。p-ATG联合艾曲泊帕疗效如何目前尚无报道,因此在中国东部贫血协作组(Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia, CECGA)前瞻性登记研究了接受p-ATG联合艾曲泊帕治疗的初发SAA患者疗效、安全性和相关因素,初步报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2020年4月—2022年8月在CECGA[包括:南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)、南京医科大学附属江宁医院、南京市第二医院(南京中医药大学附属南京医院)、吉林大学第一医院、北京大学人民医院、浙江省中医院血液科]登记住院,

依据英国血液学指南^[12]确诊为获得性SAA的患者25例,无法接受HSCT,选择接受IST。入组标准:①骨髓细胞增生程度<正常的25%;如≥正常的25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%;②血常规需具备下列3项中的2项:中性粒细胞计数(ANC)<0.5×10⁹/L;网织红细胞绝对值(ARC)<20×10⁹/L;血小板计数(PLT)<20×10⁹/L;③既往未使用过ATG治疗。排除标准:①先天性骨髓衰竭症,包括:范可尼贫血、先天性角化不良症、先天性无巨核细胞性血小板减少症、先天性纯红细胞再生障碍性贫血;②临床典型的阵发性睡眠性血红蛋白尿;③细胞遗传学提示克隆性髓系疾病,包括骨髓增生异常综合征(MDS)。根据赫尔辛基宣言及药品临床试验管理规范(GCP),经伦理委员会批准开展了前瞻性登记研究(ChiCTR2100045895),患者本人或其监护人均已签署知情同意书。

1.2 IST方案

p-ATG 30 mg/(kg·d)静脉输注,维持12~18 h,连用5 d;同时给予泼尼松1 mg/(kg·d)预防过敏反应和血清病,2周后泼尼松开始减量,4周停药。患者疾病诊断明确后即开始CsA口服,以3 mg/(kg·d)分2次口服起始,1周后检测血药浓度,调整CsA剂量维持全血谷浓度200~300 ng/mL。口服CsA至少12个月,后根据血液学参数在6~12个月内缓慢减停,总体服药时间2~3年。

1.3 艾曲泊帕

艾曲泊帕以25 mg/d开始口服,每3 d增量25 mg,1周内增至75 mg/d并维持至少6个月。剂量调整方案:PLT>400×10⁹/L,停药1周,待PLT恢复至<100×10⁹/L在原剂量基础上减量25 mg/d服药;PLT≥100×10⁹/L但≤400×10⁹/L,每2周减量25 mg维持PLT≥50×10⁹/L;PLT≥50×10⁹/L、脱离输血超过8周,减量50%;减量后PLT≥50×10⁹/L、脱离输血超过8周,停药;减量后PLT<50×10⁹/L、血红蛋白浓度(HGB)<90 g/L或ANC<0.5×10⁹/L,重新服用原有效剂量。

1.4 观察终点

主要终点:治疗 6 个月内不良反应,参照常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版。治疗 6 个月完全反应(complete response, CR)率和总体反应率(overall response rate, ORR)。

次要终点:治疗 3、6、12 个月部分反应(partial response, PR)率;生存率;复发率;阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆;克隆演变,定义为新出现细胞遗传学异常克隆,或骨髓象转化为 MDS 或急性髓系白血病(AML)。

1.5 随访和疗效评估

随访截止日期为 2022 年 9 月 30 日。患者在获得治疗反应前每周至少 2 次血常规检测。所有患者均于 IST 后 3、6、12 个月进行血液学随访评估治疗反应,此后每年随访 1 次,观察包括外周血和骨髓细胞形态学及组织活检、细胞遗传学、髓系肿瘤基因突变、PNH 克隆、脏器功能、免疫指标等以评估血液学反应、不良反应和克隆演变。疗效评价参考 RACE 试验^[9]标准:① HGB ≥ 100 g/L、ANC $\geq 1.0 \times 10^9$ /L 且 PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L 判定为 CR;②脱离红细胞和血小板输注,血液学参数不再符合 SAA 标准而未达 CR 标准者判定为 PR;③未达 PR 标准者为无治疗反应(NR)。治疗失败定义为 IST 后 6 个月仍未获得治疗反应;复发定义为血液学指标下降至需要输血、需要再次 IST 或 HSCT 治疗。无事件生存期(EFS)定义为开始 p-ATG 至治疗失败、复发、死亡、转行 HSCT、失访或随访截止。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立 *t* 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或中位数(范围)表示,使用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。使用 R 4.2.1 软件绘制累积反应率和生存分析曲线。单因素分析采用非参数检验或 χ^2 检验,多因素分析采用广义线性模型或 Cox 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线临床特征

25 例患者基线临床资料见表 1。21 例患者治疗前获得分子遗传学资料,其中存在髓系肿瘤基因突变者 4 例,突变基因包括 DNMT3A、RUNX1、ARID1A、U2AF1。

2.2 疗效分析

治疗后不同时间点疗效见表 2。截至末次随访,ORR 72.00%(18/25),CR 率 32.00%(8/25)。

3 个月和 6 个月累积反应率分别为(51.70 \pm 10.40)%和(85.50 \pm 7.70)%,中位获得反应时间

为 3.00(95%CI 2.82~3.18)个月(图 1a)。3、6、12 个月累积完全反应率分别为(12.70 \pm 7.70)%、(17.80 \pm 8.20)%和(32.80 \pm 11.70)%,中位获得 CR 时间为 14.40(95%CI 11.09~17.71)个月(图 1b)。中位随访 11.30(0.70~26.40)个月,6 个月和 12 个月 EFS 率分别为(73.50 \pm 9.30)%、(56.50 \pm 11.20)%(图 1c),OS 率为(96.00 \pm 3.90)%(图 1d),仅 1 例 77 岁 SAA 患者在治疗后 1 个月内死于重症感染。2 例于治疗后 6 个月复发,其中 1 例为感染诱发,另 1 例因肾功能损害导致环孢素减量诱发,这 2 例截至随访终点仍为 NR。

表 1 25 例 SAA 患者基线临床资料

基线临床特征	数值
年龄/岁	24(3~77)
性别/例	
女	11
男	14
严重程度/例	
SAA	16
vSAA	9
诊断至 ATG 治疗的时间/d	27.00(3.00~639.00)
治疗前感染/例	13
PNH 克隆/例	2
铁蛋白/(ng/mL)	885.70(523.82~1 139.59)
HGB/(g/L)	68.00(59.00~72.00)
ANC/($\times 10^9$ /L)	0.30(0.09~0.45)
淋巴细胞计数/($\times 10^9$ /L)	1.31(0.43~1.85)
PLT/($\times 10^9$ /L)	12.00(5.50~15.50)
ARC($\times 10^9$ /L)	10.20(5.55~32.35)
红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)/%	14.80(12.10~16.60)
CD3 ⁺ T 细胞比例/%	72.03(81.46~84.40)
CD4 ⁺ T 细胞/%	47.30(31.40~57.75)
CD8 ⁺ T 细胞/%	24.00(18.55~35.50)
调节性 T 细胞/%	5.30(4.58~7.06)
髓系肿瘤基因突变/例	4

2.3 影响疗效的因素

结合文献报道的 SAA 接受 IST 治疗反应预测因素^[13-17],对基线临床参数对重要疗效指标的影响进行了单因素分析,结果显示,影响 6 个月 ORR 的因素有:年龄($P = 0.039$)、疾病严重程度($P = 0.047$)、淋巴细胞计数($P = 0.032$)和 CD4/CD8 T 细胞的比值($P = 0.009$)。

影响获得反应时间的因素有:疾病严重程度($P = 0.001$)、ANC($P = 0.006$)、ARC($P < 0.001$)、RDW($P = 0.002$)、淋巴细胞计数($P = 0.009$)和 HGB($P = 0.021$)。其中,vSAA 患者获

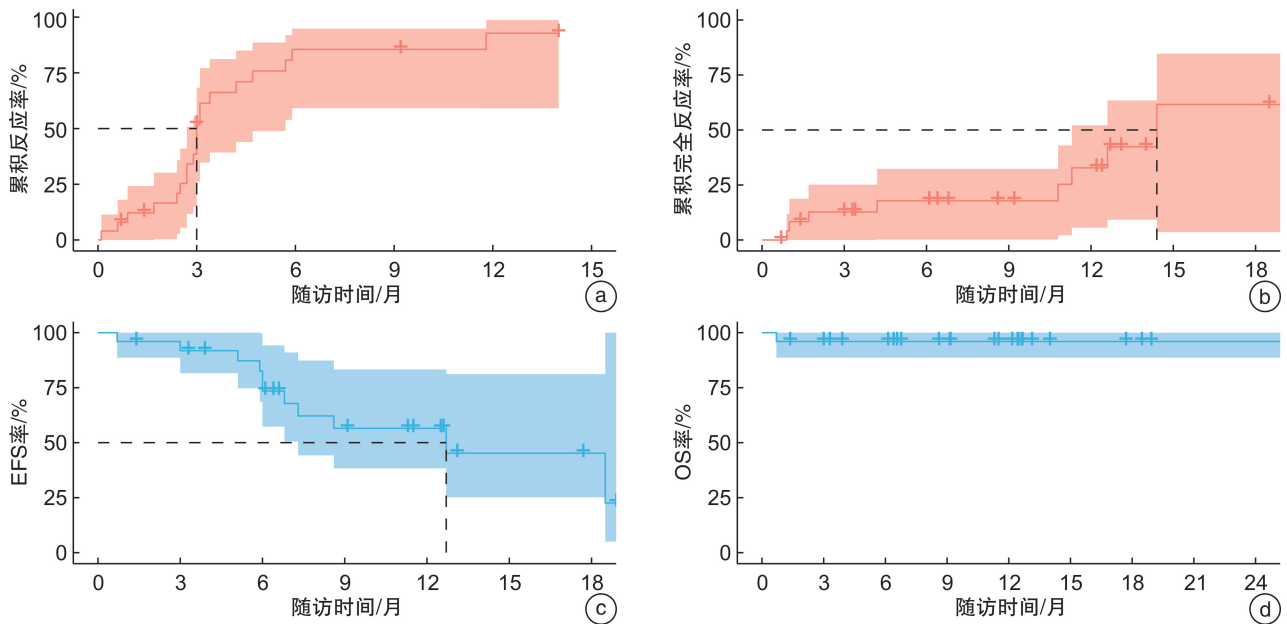
得反应的中位时间为 5.9(95%CI 5.4~6.4)个月,SAA患者中位反应时间仅 2.9(95%CI 2.6~3.2)个月。

影响 EFS 的因素有:CD3⁺T 细胞比例($P=0.017$)和 CD4/CD8 T 细胞比值($P=0.006$)。

表 2 p-ATG 联合艾曲泊帕治疗 SAA 不同时间点疗效

治疗时间	1 个月	3 个月	6 个月	12 个月
CR/例	1	3	4	5
PR/例	2	12	11	4
NR/例	22	9	6	4
死亡/例	0	1	1	1
不可评估*/例	0	1	4	12
ORR/%	12.00(3/25)	62.50(15/24)	71.43(15/21)	69.23(9/13)
CR率/%	4.00(1/25)	12.50(3/24)	19.05(4/21)	38.46(5/13)

* 失访或未达评估时间。



a: 累积反应率; b: 累积完全反应率; c: EFS 率; d: OS 率。

图 1 p-ATG 为基础的 IST 联合艾曲泊帕治疗 SAA 累积疗效曲线和生存曲线

2.4 不良反应

≥3 级不良反应包括:新发感染或原有感染加重 8 例,除 1 例进展为脓毒症死亡外,其余均通过积极抗感染和支持治疗后控制;肝、肾功能损害 1 例,牙周病 2 例,考虑与 CsA 有关,调整 CsA 剂量后好转。25 例患者中 3 例出现发热、皮疹、心悸、水肿等 1~2 级输注反应,3 例发生 2 级血清病,经对症处理后好转。

截至末次随访尚未发现向 MDS、AML 转化的病例;1 例于治疗后 10 个月出现 *BCOR p. K1098** 和 *IDH1 p. R132H* 突变,变异等位基因频率(variant allele fraction, VAF)分别为 30.15%、1.03%,提示克隆性造血。

3 讨论

ATG 联合 CsA 组成的 IST 是无同胞全相合

供者或年龄 > 40 岁的 SAA 患者一线治疗方案^[3,18-19]。目前临床上应用的 ATG 种属来源有兔(r-ATG)、猪(p-ATG)和马免疫球蛋白(h-ATG)。前瞻性随机对照试验表明,h-ATG 的疗效优于 r-ATG,显著提高了患者的 6 个月 ORR(68.00% vs 37.00%)和 3 年生存率(96.00% vs 76.00%)^[5]。回顾性研究显示,h-ATG 相比 r-ATG 提高了患者的长期生存率^[6]。究其原因可能与 r-ATG 免疫抑制效果更强,导致患者早期更易发生感染有关。猪和马相较于兔,均为更接近人的大型动物,药代动力学研究显示 p-ATG 血药浓度达峰时间与 h-ATG 相似,消除相半衰期和体内残留时间明显短于 r-ATG,患者淋巴细胞恢复也较快,不同于 r-ATG 较长时间的免疫抑制,而与 h-ATG 免疫抑制特征相似^[20]。h-ATG 国内目前尚无,而 p-ATG

作为我国自主研发和广泛应用的同类产品,治疗 SAA 可能也有较好的效果^[21]。

由于不同人种药代动力学差异,艾曲泊帕在亚洲人群的推荐剂量为 75 mg/d,仅为西方 SAA 患者治疗剂量(150~300 mg/d)的一半^[8]。美国国立卫生院(NIH)的研究提示艾曲泊帕与 IST 同时开始疗效优于 IST 14 d 后加用艾曲泊帕,且艾曲泊帕延长使用(从 3 个月延长至 6 个月)有助于提高 CR 率^[8,22]。因此,我们在 p-ATG 同时合用艾曲泊帕,持续至少 6 个月,治疗剂量用 75 mg/d。相比基于 h-ATG 的 RACE 研究,患者经 p-ATG 联合艾曲泊帕治疗后 3 个月和 6 个月 ORR 与 RACE 试验 ORR(59.00%和 68.00%)相仿^[9];3 个月和 6 个月 CR 率低于 RACE 试验的 22.00%和 32.00%,但末次随访时 CR 率达到了 32.00%。相比我们基于 r-ATG 的真实世界研究数据^[10],p-ATG 联合艾曲泊帕治疗 6 个月累积反应率与 r-ATG(85.00%)相当,累积完全反应率低于 r-ATG(27.00%),但末次随访时 CR 率与之相仿。

这组患者的中位获得 CR 时间为 14.40 个月,明显长于 RACE 试验(约 9 个月),提示这组患者可达到相当的 CR 率,但获得 CR 时间较迟。62.50%~71.43%的患者在治疗后 3~6 个月获得反应,此后 ORR 增长不明显;而 CR 率可持续增长至治疗后 12 个月。CR 延迟获得的趋势在 RACE 试验中有所提示^[9]。在 r-ATG 为基础的 IST 联合艾曲泊帕治疗的临床观察中也发现了这种情况^[10],是不是对于亚洲人群艾曲泊帕 75 mg/d 的剂量偏小或者延长艾曲泊帕使用时间以提高 CR 率?这 2 点尚需前瞻性临床试验验证。

淋巴细胞计数是对 p-ATG 联合艾曲泊帕 6 个月治疗反应有利的因素,与 h-ATG^[16]和 r-ATG^[15]联合艾曲泊帕的研究报道一致;本研究发现 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的比例对反应率和反应速度有影响,总体来说 CD4⁺T 细胞比例低者治疗反应较好、反应时间较早;鉴于 SAA 患者体内常见 CD4⁺/CD8⁺比值倒置,这一相关性可能提示 T 细胞免疫紊乱越明显者反应越好^[14,23]。有研究指出代表残存造血功能的 ARC 和 ANC 亦与疗效相关^[9-10,24],在本研究中则主要影响早期(1~3 个月)治疗反应。

3 级以上感染在这组患者中发生率 32.00%(8/25),与 NIH 报道的 h-ATG 联合艾曲泊帕的临床试验相仿(35.00%)^[8],高于 RACE 试验的感染率(5.20%)^[9],而死于重症感染的比例(4.00%)与 RACE 试验相仿(4.17%)。血清病发生率 12.00%(3/25),稍高于 NIH 的报道(7.00%),但 3 例均未超过 3 级,程度轻于 NIH 的研究(3 级以上 7.00%)^[8]。肝功能损害发生率 20.00%

(5/25),3 级以上 4.00%(1/25),低于 RACE 试验报道的 35.42%和 7.29%,与 NIH 的报道相仿(18.00%)。总体而言,p-ATG 联合艾曲泊帕方案的安全性 with h-ATG 联合艾曲泊帕大致相当。而相比 r-ATG 联合艾曲泊帕较高的输注反应和血清病发生率(84.00%和 26.00%)^[10],以及较高的早期感染风险(65.00%)^[10],p-ATG 显然作用更温和,早期不良反应更少。肝肾功 能 损 害 发 生 率 则 与 r-ATG 联合艾曲泊帕(28.00%)^[10]相仿。

本研究 中 位 随 访 11.3 个 月,OS 率 96.00%,与 NIH 的研究(97.00%)^[8]、RACE 研究(90.00%)^[9]以及基于 r-ATG 的真实世界研究数据(98.00%)^[10]相仿;患者 6 个月和 12 个月 EFS 率亦与 RACE 试验(79.00%和 56.00%)相当^[9]。治疗 6 个月 后,15 例 获 得 反 应 的 患 者 中 有 2 例(13.33%)复发,低于 NIH 的报道的 32.00%^[8],可能与 NIH 的队列中患者在 6 个月 后 停 用 艾 曲 泊 帕 且 CsA 开 始 减 量^[25]有 关,提示 延 长 艾 曲 泊 帕 的 使 用 或 可 减 少 早 期 复 发,有 待 进 一 步 前 瞻 性 研 究 验 证。鉴 于 2 个 基 于 h-ATG 的 研 究 中 位 随 访 时 间 均 达 到 24 个 月,本 方 案 的 长 期 生 存 和 复 发 情 况 仍 需 继 续 随 访 观 察。

本研究患者治疗前髓系肿瘤突变基因的检出率(19.05%)低于 RACE 研究(31.00%);RACE 研究提示具有髓系突变基因克隆的患者 3 个月 CR 率和 6 个月 ORR 可能有优势^[9],这一点在我们的队列研究中差异不明显,可能与该组患者年龄较小、突变阳性病例数较少有关。RACE 试验报道患者克隆性造血在治疗后呈现频率增多趋势,提示克隆性造血和 SAA 患者治疗后血常规的恢复可能有关。本研究亦观察到 1 例无突变患者治疗后 10 个月出现 BCOR 基因突变克隆,BCOR 突变在 RACE 和 NIH 研究中均是 SAA 患者治疗前后高频出现的克隆^[9,26]。克隆性造血对 SAA 患者 IST 后反应的意义尚需进一步探究。

NIH 研究(中位年龄 32 岁)在长达 4 年的随访中观察到 15.00%的患者发生细胞遗传学克隆演变,5.70%的患者出现 7 号染色体缺失、复杂核型等提示向 MDS、AML 转化的高危克隆,甚至最终确诊为 MDS、AML^[13]。与单用 IST 组相比,艾曲泊帕联合治疗组克隆演变发生率差异无统计学意义,但发生演变的中位时间要明显短于单用 IST(186 d vs 777 d)^[26],最早于治疗后 3 个月就可观察到高危克隆演变^[8]。本研究中截至随访终点尚未观察到转化为 AML、MDS 的病例,是否与队列年龄较小(中位年龄 24 岁),还是艾曲泊帕剂量更低有关?尚需进一步观察研究,以确定艾曲泊帕的使用时间和剂量对于 SAA 患者髓系肿瘤转化的风险。

综上,基于 p-ATG 的 IST 联合艾曲泊帕治疗 SAA 可获得较为满意的血液学反应率和反应速度,而不良反应较低。但本研究纳入的患者尚少,随访时间也相对较短,有待于进一步扩大病例数和延长随访时间,乃至进行前瞻性对照研究,以明确该方案的临床效果,包括克隆演变的可能情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu CY, Lian Y, Wang CC, et al. Single-cell transcriptomics dissects hematopoietic cell destruction and T-cell engagement in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2021, 138(1):23-33.
- [2] Young NS. Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17):1643-1656.
- [3] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2017, 129(11):1428-1436.
- [4] 何广胜. 免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(11):874-876.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):1112-1123.
- [8] 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.
- [9] Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1):11-23.
- [10] Jin YY, Li RX, Lin SY, et al. A real-world experience of eltrombopag plus rabbit antithymocyte immunoglobulin-based IST in Chinese patients with severe aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(11):2413-2419.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11):881-888.
- [14] 贾晋松. 重型再生障碍性贫血免疫功能异常与强化免疫抑制治疗的关系[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1):40-44, 49.
- [15] Li RX, Zhou JT, Liu ZY, et al. Predicting response of severe aplastic Anemia to rabbit-antithymocyte immunoglobulin based immunosuppressive therapy combined with eltrombopag[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:884312.
- [16] Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag[J]. *Haematologica*, 2022, 107(1):126-133.
- [17] 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.
- [18] 何广胜. 再生障碍性贫血分型及免疫抑制治疗选择[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(10):836-838.
- [19] Huang LF, Li L, Jia JS, et al. Frontline therapy options for adults with newly diagnosed severe aplastic Anemia: intensive immunosuppressive therapy plus eltrombopag or matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation? [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(9):586. e1-586. e7.
- [20] 井丽萍, 张莉, 周康, 等. 抗人T细胞猪免疫球蛋白治疗重型再生障碍性贫血患者的药物代谢动力学研究[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(4):300-304.
- [21] Zhu YM, Yang Y, Yang WR, 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.
- [22] Li RX, Wang NL, Chai XX, et al. Prolonged use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia in the real world[J]. *Clin Exp Med*, 2023. Epub ahead of print.
- [23] Guan J, Sun YY, 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.
- [24] 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.
- [25] 张梦露, 陈婉淑, 杨辰, 等. 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[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(11):776-781, 787.
- [26] 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:2022-10-22 修回日期:2023-04-12)