

一线免疫抑制及造血干细胞移植治疗肝炎相关性再生障碍性贫血的疗效比较

郭欢绪¹ 范丹¹ 张静宜¹ 齐美颖¹ 严学倩¹ 肖方¹

[摘要] 目的:比较一线免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)及造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗肝炎相关性再生障碍性贫血(hepatitis-associated aplastic anemia, HAAA)的疗效。方法:选择 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日诊断为重度或极重度 HAAA 的患者 41 例,进行一线 IST(12 例)或 HSCT 治疗(29 例),其中同胞全相合供者异基因造血干细胞移植(matched-sibling donor hematopoietic stem cell transplantation, MSD-HSCT)13 例,单倍体异基因造血干细胞移植(haplo-identical donor hematopoietic stem cell transplantation, HID-HSCT)16 例。结果:除死亡事件外,所有患者移植后中位随访时间为 67 (16~129)个月。MSD-HSCT 组和 HID-HSCT 组患者造血重建时间、感染发生率、II~IV 度急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病发生率差异均无统计学意义。IST 组治疗失败率明显高于 HSCT 组(41.7% vs 10.3%, $P=0.034$)。整个队列显示 5 年总生存率(overall survival, OS)和无失败生存率(failure-free survival, FFS)分别为 85.4%和 80.5%。MSD-HSCT 组、HID-HSCT 组、IST 组 5 年 OS 率分别为 92.3%、87.5%和 75.0%,5 年 FFS 率分别为 92.3%、87.5%和 58.3%。HSCT 组和 IST 组 5 年 OS 率差异无统计学意义;MSD-HSCT 组 5 年 FFS 率较 IST 组明显延长($P=0.039$);MSD-HSCT 组和 HID-HSCT 组 5 年 OS 率及 FFS 率差异均无统计学意义。结论:HSCT 较 IST 更适合于极重型或爆发性 HAAA 患者。MSD-HSCT 仍是 HAAA 治疗的一线选择,对于没有 MSD 供者的年轻患者来说,HID-HSCT 可以替代 IST 作为一线选择。

[关键词] 肝炎相关再生障碍性贫血;异基因造血干细胞移植;免疫抑制治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.011

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] A

Comparison of frontline immunosuppressive therapy and hematopoietic stem cell transplantation for severe hepatitis-associated aplastic anemia

GUO Huanxu FAN Dan ZHANG Jingyi QI Meiyong YAN Xueqian XIAO Fang

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: XIAO Fang, E-mail: xfwuyou@163.com

Abstract Objective: To compare the clinical efficacy between frontline immunosuppressive therapy(IST) and hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) for patients with severe hepatitis-associated aplastic anemia(HAAA). **Methods:** A total of 41 patients who received frontline IST(12 cases) or HSCT(29 cases) between January 1, 2013 and August 31, 2022 were retrospectively analyzed. Among 29 patients undergoing HSCT, there were 13 cases of matched-sibling donor hematopoietic stem cell transplantation(MSD-HSCT) and 16 cases of haplo-identical donor hematopoietic stem cell transplantation(HID-HSCT). **Results:** Except for death events, the median follow-up time for all patients after transplantation was 67(16-129) months. There was no significant difference in hematopoietic reconstruction time, the infection rate, the incidences of grade II-IV acute graft-versus-host disease and chronic graft-versus-host disease between the MSD-HSCT group and the HID-HSCT group. The incidence of treatment failure in the IST group was higher than that in the HSCT group(41.7% vs 10.3%, $P=0.034$). The estimated 5-year overall survival(OS) and failure-free survival(FFS) were 85.4% and 80.5% for all of the 41 patients. The estimated 5-year OS in the MSD-HSCT group, HID-HSCT group and IST group were 92.3%, 87.5% and 75.0%, respectively. The estimated 5-year FFS in the MSD-HSCT group, HID-HSCT group and IST group were 92.3%, 87.5% and 58.3%, respectively. There was no significant difference in the

¹空军军医大学第二附属医院血液内科(西安,710038)

通信作者:肖方,E-mail:xfwuyou@163.com

estimated 5-year OS between the HSCT group and the IST group, but the estimated 5-year FFS in the MSD-HSCT group was significantly higher than that in the IST group ($P=0.039$). There was no significant difference in the expected 5-year OS and FFS between the MSD-HSCT group and the HID-HSCT group. **Conclusion:** HSCT is more suitable for patients with severe HAAA than IST. MSD-HSCT remains the first-line option for HAAA, and HID-HSCT can replace IST as the first-line option for younger patients without a MSD donor. The frontline haplo-HSCT was an effective and safe approach for the treatment of patients with SAA who lack a HLA-matched sibling donor.

Key words hepatitis-associated aplastic anemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; immunosuppressive therapy

肝炎相关性再生障碍性贫血 (hepatitis associated aplastic anemia, HAAA) 在临床中较少见, 在亚洲国家发病率较高; 以青少年和青年时期的男性为主, 程度较为严重, 疾病预后差^[1]。HAAA 常先出现急性、爆发性肝炎, 在肝功能恢复期突然出现骨髓衰竭, 肝炎以血清学阴性肝炎为主。其发病机制尚不清楚, 但目前普遍认为免疫学异常在其中发挥核心作用^[1]。既往对于 HAAA 的治疗同非 HAAA 一致, 主要包括免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 和异基因造血干细胞移植。IST 治疗重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 的安全性高, 但无失败生存 (failure-free survival, FFS) 率较同胞全相合供者异基因造血干细胞移植 (matched-sibling donor hematopoietic stem cell transplantation, MSD-HSCT) 治疗的患者低^[2]。由于我国独生子女多, 单倍体异基因造血干细胞移植 (haplo-identical donor hematopoietic stem cell transplantation, HID-HSCT) 近年来应用越来越多, 已经取得了与 MSD-HSCT 相当的临床疗效^[3]。现将我院近年来 41 例 HAAA 患者一线进行 IST 或 HSCT 治疗的资料总结如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析我科 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日诊断为重度或极重度 HAAA 的患者 41 例, 均符合《血液病诊断及疗效标准》中关于 SAA 及极重型贫血 (very severe aplastic anemia, VSAA) 的诊断^[4], 在确诊后一线行 IST (12 例) 或 HSCT (29 例) 治疗。随访至 2023 年 9 月 1 日, 随访时间均 ≥ 12 个月。41 例患者中男 27 例, 女 14 例; 中位年龄 26 (11~57) 岁; VSAA 28 例, SAA 13 例。

1.2 治疗方案

IST 主要为抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG) 和环孢素 (CsA), 2018 年以后的患者 (5 例) 在此基础上联合血小板受体激动剂 (TPO-RA)。兔 ATG 的剂量为 3.0~3.5 mg/kg/d, 连续 5 d。CsA 从 3.5 mg/kg/d 开始, 调整至目标全血谷浓度 (成人

100~200 ng/mL, 儿童 100~150 ng/mL)。TPO-RA 包括艾曲波帕 75 mg/d 或海曲泊帕 7.5 mg/d, 并根据治疗反应调整剂量。

HSCT 患者的移植方式均为骨髓 + 外周血 HSCT。造血干细胞动员及采集根据我科既往经验进行^[5]。预处理方案包括氟达拉滨联合环磷酰胺 (Flu/Cy) + ATG 方案 14 例, 白消安联合环磷酰胺 (Bu/Cy) + ATG 方案 15 例。移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 预防采用经典的 CsA + 吗替麦考酚酯 + 短程甲氨蝶呤方案。

1.3 疗效观察指标及定义

IST 组患者在治疗后 3、6、12 个月及随访截止日期均进行了评估。完全反应 (complete remission, CR) 指中性粒细胞计数绝对值 $\geq 1.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 ≥ 100 g/L, 血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ (所有 3 个标准都必须满足)。部分反应 (partial remission, PR) 指不需要输血, 血细胞计数不符合 SAA 的标准。无反应指血细胞计数达到 SAA 的标准。血液学反应包括 CR 和 PR。治疗失败包括死亡、治疗后 ≥ 6 个月无反应、需要干预的疾病治疗后复发和克隆性演变。

在 HSCT 患者中, 造血重建是指未输血情况下连续 3 d 中性粒细胞计数绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, 连续 7 d 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。原发性移植失败是指移植后第 28 天未达到植入标准。继发性移植失败是指在完全植入后再次获得输血依赖或达到严重或非常严重的标准。HSCT 后治疗失败包括死亡、原发性或继发性植入失败。FFS 指无治疗失败的生存期。总生存期 (overall survival, OS) 指从治疗开始到死亡或最后一次随访的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示, 采用 U 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 估计患者的 OS 与 FFS, 并采用对数秩检验比较 OS 及 FFS 的组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料

IST组(12例)和HSCT组(29例,包括13例MDS-HSCT和16例HID-HSCT)在年龄、性别、体能状态、从诊断到治疗的中位时间间隔、肝功能损伤状态方面差异均无统计学意义,但疾病状态及治疗前感染的比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者均被诊断为急性肝损伤,均接受连续的肝脏保护和支持性治疗,并在IST或HSCT前达到肝功能的缓解,无一例患者需要肝移植。2组患者的基本临床资料见表1。

表1 IST组和HSCT组患者基本临床资料比较

项目	IST组 (12例)	HSCT组 (29例)	<i>P</i>
年龄/岁	24(11~57)	26(19~43)	0.58
男:女/例	8:4	18:11	0.54
ECOG评分0~1/例(%)	9(75.0)	23(79.3)	0.53
肝炎到AA诊断时间/月	4(2~7)	4(1.5~6)	0.41
AA诊断至治疗时间/d	7(1~14)	31(16~57)	0.39
治疗前感染/例(%)	5(41.7)	22(75.9)	0.04
肝功能(峰值)			
谷丙转氨酶/(U/L)	1432±692	1687±812	0.45
谷草转氨酶/(U/L)	1038±609	986±589	0.38
总胆红素/(μmol/L)	168±79	171±91	0.21
疾病状态/例(%)			<0.01
SAA	10(83.3)	3(10.3)	
VSAA	2(16.7)	26(89.7)	

2.2 IST疗效

12例患者接受IST治疗3个月时CR 1例(8.3%),PR 2例(16.7%),总反应率25.0%(3/12);治疗6个月时CR 2例(16.7%),PR 4例(33.3%),总反应率50.0%(6/12);治疗12个月时CR 4例(33.3%),PR 4例(33.3%),总反应率66.7%(8/12)。治疗过程中死亡3例,均治疗无效,2例分别于治疗1个月及4个月时因感染死亡,1例于治疗7个月时因脑出血死亡。截至随访结束,除3例死亡患者外,仍有1例患者对治疗无反应,行挽救性异基因造血干细胞移植。1例治疗后30个月复发,间断输血维持,目前仍存活。

2.3 HSCT疗效

MSD-HSCT组和HID-HSCT组患者治疗前在性别、年龄、HCT-CT评分、确诊至移植时间、疾病状态、预处理方案上差异均无统计学意义。29例患者均顺利获得造血重建。2组中性粒细胞重建的中位时间分别为13(10~17)d和14(10~18)d;血小板重建的中位时间分别为14(9~21)d和15(11~19)d,2组造血重建时间差异无统计学意义。无原发性植入失败。与IST组相比,1个月时

HSCT组造血恢复(HSCT组指中性粒细胞和血小板达到植入标准,IST组指达CR或PR)率明显较高[100.0%(29/29) vs 8.3%(1/12)]。

HSCT组16例患者发生II~IV度急性GVHD,其中MSD-HSCT组6例,HID-HSCT组10例,其中1例IV度肝脏合并胃肠道急性GVHD患者死亡,其余治疗后均好转。HID-HSCT组II~IV度急性GVHD发生率较MSD-HSCT组略高,但差异无统计学意义($P = 0.31$)。HSCT组4例患者发生慢性GVHD,其中肝脏慢性GVHD 1例,皮肤局限型2例,皮肤广泛型1例,均于治疗后好转。MSD-HSCT组和HID-HSCT组慢性GVHD发生率差异亦无统计学意义($P = 0.38$)。

移植后几乎所有患者均发生不同程度、不同类型的感染。发生细菌/真菌感染23例,其中严重肺部感染4例,败血症2例。巨细胞病毒(CMV)血症16例,其中病毒相关性出血性膀胱炎5例。EB病毒(EBV)感染8例,其中3例患者出现EBV相关的移植后淋巴增生性疾病(PTLD)。MSD-HSCT组和HID-HSCT组患者感染发生率差异无统计学意义。无一例患者出现预处理相关肝毒性及静脉闭塞性疾病/窦道阻塞综合征或HBV再激活。

MSD-HSCT组和HID-HSCT组患者的基本临床资料及疗效见表2。

2.4 生存分析

随访至2023年8月31日,除死亡事件外,所有患者移植后中位随访时间为67(16~129)个月。整个队列显示5年OS率和FFS率分别为85.4%和80.5%(图1、2)。分组资料显示,MSD-HSCT组、HID-HSCT组、IST组的5年OS率分别为92.3%、87.5%和75.0%(MSD-HSCT组 vs HID-HSCT组, $P = 0.638$;MSD-HSCT组 vs IST组, $P = 0.198$;HID-HSCT组 vs IST组, $P = 0.365$)。3组的5年FFS率分别为92.3%、87.5%和58.3%(MSD-HSCT组 vs HID-HSCT组, $P = 0.638$;MSD-HSCT组 vs IST组, $P = 0.039$;HID-HSCT组 vs IST组, $P = 0.080$)。MSD-HSCT组5年FFS率较IST组明显延长($P = 0.039$);HSCT组及IST组5年OS率差异无统计学意义;MSD-HSCT组和HID-HSCT组5年FFS率及OS率差异均无统计学意义。

8例患者经历了治疗失败,其中IST组5例,包括死亡3例(感染死亡2例,出血死亡1例),治疗无效1例,复发1例;HSCT组3例,1例移植后56个月死于肺部感染,1例移植后3个月死于肝脏IV度急性GVHD,1例移植后29个月死于EBV相关的PTLD。IST组的治疗失败率明显高于HSCT组[41.7%(5/12) vs 10.3%(3/29), $P = 0.034$]。

表 2 MSD-HSCT 组和 HID-HSCT 组患者的基本临床资料及疗效

项目	MSD-HSCT (13 例)	HID-HSCT (16 例)	P
年龄/岁	27(21~43)	25(19~39)	0.41
男:女/例	8:5	10:6	0.63
HCT-CT 评分 0~1 分/ 例(%)	12(92.3)	14(87.5)	0.58
疾病状态/例(%)			0.42
SAA	2(15.4)	1(6.2)	
VSAA	11(84.6)	15(93.8)	
确诊至移植时间/d	29(16~41)	24(19~57)	0.37
供-受者性别匹配/例(%)			0.39
男-男	5(38.5)	6(37.5)	
男-女	3(23.1)	3(18.8)	
女-女	2(15.4)	3(18.8)	
女-男	3(23.1)	4(25.0)	
预处理方案/例(%)			0.43
Flu/Cy+ATG	7(53.8)	7(43.8)	
Bu/Cy+ATG	6(46.2)	9(56.2)	
造血植入时间/d			
中性粒细胞植入	13(10~17)	14(10~18)	0.38
血小板植入	14(9~21)	15(11~19)	0.30
移植后 1 个月完全植 入/例(%)	13(100.0)	16(100.0)	
原发病植入失败/例(%)	0	0	
II~IV 度急性 GVHD/ 例(%)	6(46.2)	10(62.5)	0.31
慢性 GVHD/例(%)	1(7.7)	3(18.8)	0.38
感染/例(%)			
细菌/真菌	9(69.2)	14(87.5)	0.23
CMV	5(38.5)	11(68.8)	0.63
EBV	3(23.1)	5(31.3)	0.51
PTLD/例(%)	1(7.7)	2(12.5)	0.58
死亡/例(%)	1(7.7)	2(12.5)	0.58
感染	0	1(6.3)	
GVHD	0	1(6.3)	
其他	1(7.7)	0	

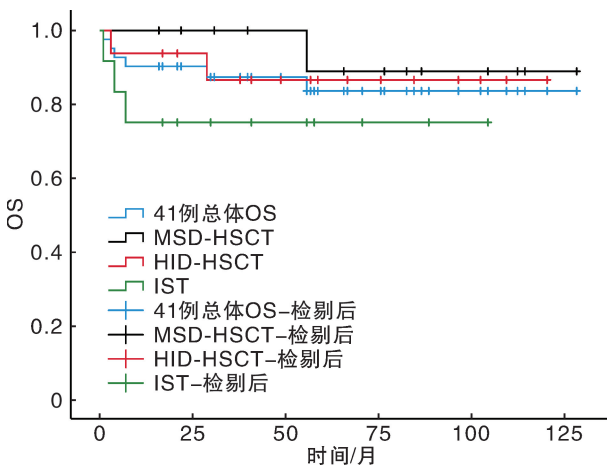


图 1 患者 OS 曲线

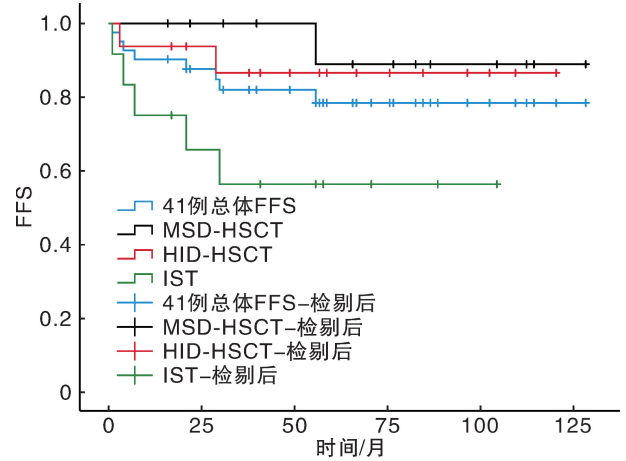


图 2 患者 FFS 曲线

3 讨论

目前 HAAA 的发病机制尚不十分明确。一般认为肝炎后的骨髓衰竭由持续激活的 CD8⁺ T 细胞介导^[1]。HAAA 的临床过程与非 HAAA 相似,但其 T 细胞免疫功能失调较非 HAAA 更严重,因此骨髓衰竭重,多数为 SAA 及 VSAA,进展快,起病急,病死率高,与非 HAAA 相比,预后较差^[6]。因此一旦确诊 HAAA,需在积极的支持治疗同时,尽快完善 HLA 配型决定下一步治疗^[7]。既往研究表明,接受异基因造血干细胞移植的 HAAA 患者的预后与非 HAAA 患者相当,5 年生存率大于 80%^[8]。因此,与特发性 AA 的情况一样,HAAA 的治疗方案为 IST 和异基因造血干细胞移植。

对于年轻的 SAA 患者,目前国内外指南均推荐在无 HLA 相合供者的情况下,首选 IST。既往研究发现,IST 治疗的总反应率高于 70%,存活率高于 60%,在儿童患者中更高^[9-10]。国内有学者进行回顾性研究发现,IST 治疗 HAAA 6 个月的血液学反应率为 55%,但有相当一部分患者表现出延迟反应,因此在 12 个月内达到较高的血液学反应率,5 年 OS 率达 83.7%,5 年 FFS 率为 64.3%^[7]。近年来 TPO-RA 在国内可及,该药在 AA 患者中可通过刺激残余造血细胞的增殖和分化来提高 IST 的效率^[11-13]。目前标准 IST 联合 TPO-RA 已成为不符合 HSCT 的 SAA 患者的一线选择^[14]。尽管如此,仍有相当一部分患者 IST 后出现治疗失败。有研究表明 IST 治疗会进一步抑制 HAAA 患者的免疫系统,治疗后感染率及感染死亡率较非 HAAA 明显增高,且 IST 治疗后有克隆演变的风险^[15]。本研究中 IST 治疗的患者 3 个月时总反应率为 25.0%,6 个月时总反应率仅为 50.0%,12 个月时总反应率达 66.7%,5 年 OS 率为 75.0%,5 年 FFS 率为 58.3%,较文献报道的低,考虑与病例数少,且前期因感染出血死亡 3 例对总体数据影响较大有关,另外该组疗效明显低于

国内外非 HAAA 患者使用 IST 治疗的疗效,再一次验证了 HAAA 治疗效果差。且本研究中选择行 IST 的患者多为 SAA,其残留造血均较 VSAA 高,若 VSAA 患者行 IST,出现治疗反应前的感染出血死亡率可能更高。

相较于 IST,异基因造血干细胞移植后绝大部分患者可迅速恢复造血,极大减少了出血及感染相关死亡率,较 IST 有明显的优势^[16]。既往研究表明 MSD-HSCT 治疗 SAA 的长期生存率可达 90% 以上^[17]。然而多数患者无 MSD 供者,但单倍体供者几乎人人拥有,成为替代供者中最有可能迅速获得的选择。随着近年来 HID-HSCT 的广泛使用,技术也越来越成熟,HID-HSCT 取得了与 MSD-HSCT 相当的临床结果^[18-19]。Ma 等^[20]观察到 HID-HSCT 与 MSD-HSCT 的疗效在 HAAA 及非 HAAA 患者中无差异且无严重的肝脏并发症。Zhang 等^[6]回顾性分析了 96 例严重的 HAAA 患者,比较了 IST、MSD-HSCT 和 HID-HSCT 作为一线治疗的有效性和安全性,再一次证实了 MSD-HSCT 作为一线治疗的有效性和安全性。对于没有 MSD 的患者,IST 可以带来良好的缓解率和较低的移植相关死亡率,因此 OS 较高,包括老年患者。但对于年轻患者,HID-HSCT 的 FFS 较 IST 明显延长,与 MSD-HSCT 相当。我科既往研究证明,HID-HSCT 一线治疗 SAA 的 5 年预期 FFS 率可达 90%,与 MSD-HSCT 相当。而 IST 治疗失败后行挽救性造血干细胞移植,5 年 FFS 率仅 57.4%,显著低于一线 HID-HSCT 组^[5]。因此,对于缺乏 MSD 的年轻患者,HID-HSCT 可优先于 IST 作为一线治疗选择。

对于无 MSD 的患者,一线治疗选择 IST 还是 HID-HSCT,近 10 余年来一直存在争议。有研究表明,治疗前的疾病严重程度及网织红绝对值均影响 SAA 患者 IST 的疗效^[21]。VSAA 及 SAA 在 IST 后 3 个月的治疗反应率分别为 24% 和 57.9%,差异有统计学意义,而爆发性 AA(中性粒细胞为 0,持续 2 周以上)患者 IST 后 6 个月的总体疗效仅为 40%^[22]。HAAA 患者中,VSAA 和爆发性 AA 比例明显较高,HSCT 是治疗的优先选择。本研究中患者确诊后若为 VSAA,在治疗选择上更倾向于移植,不论是 MSD-HSCT 或 HID-HSCT,均可使患者从快速重建造血中获益,5 年 FFS 率分别为 92.3% 及 87.5%,与文献报道一致。在治疗方面,尽管 HAAA 患者有肝炎病史,但 MSD-HSCT 和 HID-HSCT 组并没有观察到严重的移植方案相关的肝毒性或移植后继发肝窦阻塞综合征,且移植相关死亡率不高,证明 HSCT 在 HAAA 的治疗中安全、有效。

总之,对于 HAAA 一线治疗方案的选择,需要

综合考虑年龄、疾病严重程度、供者类型等因素。IST 更适用于非极重型及非爆发性的患者,HSCT 更适用于极重型或爆发性 HAAA 的患者。MSD-HSCT 仍是 HAAA 治疗的一线选择。对于没有 MSD 供者的年轻患者来说,HID-HSCT 可以替代 IST 作为一线选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尤亚红,孟宪彬,李星鑫,等. 肝炎相关再生障碍性贫血患者长期随访研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017,25(4):1130-1135.
- [2] Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy[J]. Haematologica, 2014,99(12):1784-1791.
- [3] Xu LP, Xu ZL, Wang SQ, et al. Long-term follow-up of haploidentical transplantation in relapsed/refractory severe aplastic anemia: a multicenter prospective study[J]. Sci Bull(Beijing), 2022,67(9):963-970.
- [4] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:19-23.
- [5] 肖方,刘强,范丹,等. 一线与挽救性单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血患者的疗效比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(5):1683-1688.
- [6] Zhang X, Yang W, Yang D, et al. Comparison of hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy as the first-line treatment option for patients with severe hepatitis associated aplastic anemia[J]. Front Immunol, 2023,14:1146997.
- [7] Gafar F, Arifin H, Jurnal YD, et al. Antituberculosis drug induced liver injury in children: incidence and risk factors during the two-month intensive phase of therapy[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019,38:50-53.
- [8] Takehiko M, Yasushi O, Yukiyasu O, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis associated aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2019,109(6):711-717.
- [9] Xu ZL, Zhou M, Jia JS, et al. Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2019,54(8):1319-1326.
- [10] Zhang Y, Huo J, Liu L, et al. Comparison of hematopoietic stem cell transplantation outcomes using matched sibling donors, haploidentical donors, and immunosuppressive therapy for patients with acquired aplastic anemia[J]. Front Immunol, 2022,13:837335.
- [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] Yang W, Zhao X, Liu X, et al. Hetrombopag plus porcine ATG and cyclosporine for the treatment of aplastic anaemia: Early outcomes of a prospective pilot

- study[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1):16.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Babushok DV, Grignon AL, Li Y, et al. Disrupted lymphocyte homeostasis in hepatitis-associated acquired aplastic anemia is associated with short telomeres[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(2):243-247.
- [16] Mohseny AB, Eikema DA, Neven B, Kröger N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hepatitis-associated aplastic anemia following liver transplantation for nonviral hepatitis: A retrospective analysis and a review of the literature by the severe aplastic anemia working party of the European society for blood and marrow transplantation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(7):e1025-e1029.
- [17] Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(6):711-717.
- [18] 杜志丛, 赵艳丽, 曹星玉, 等. 单倍型供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的单中心研究[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):366-372.
- [19] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: Registry-based comparison with matched related transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):25.
- [20] Ma X, Zuo Y, Xu Z, et al. Comparable clinical outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with hepatitis-associated aplastic anemia and non-hepatitis-associated aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(8):1815-1823.
- [21] Vaht K, Goransson M, Carlson K, et al. Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia-A Swedish nationwide cohort study [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(6):613-620.
- [22] 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.

(收稿日期:2023-09-27)

(上接第 342 页)

- [15] Makanga DR, Guillaume T, Willem C, et al. Posttransplant Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin versus Posttransplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Peripheral Blood Stem Cell Haploidentical Transplants: Comparison of T Cell and NK Effector Reconstitution [J]. *J Immunol*, 2020, 205(5):1441-1448.
- [16] Yi ES, Lee JW, Kim YJ, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus infection in children post cord blood transplantation with focus on impact of graft-versus-host disease and immunosuppressants [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(2):409-419.
- [17] Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multi-center real-world data [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(4):853-862.
- [18] Koch K, Osswald L, Miller I, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(11):5431-5441.
- [19] Pei XY, Liu XF, Zhao XY, et al. Comparable anti-CMV responses of transplant donor and third-party CMV-specific T cells for treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(4):482-491.
- [20] Wang X, Yu U, Yang C, et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific cytotoxic T lymphocyte therapy resolve CMV diseases and refractory CMV infections in paediatric recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(2):271-275.
- [21] Fabrizio VA, Rodriguez-Sanchez MI, Mauguen A, et al. Adoptive therapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes depends on baseline CD4+ immunity to mediate durable responses [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2):496-503.

(收稿日期:2023-10-10)