

论著·临床研究

免疫抑制疗法治疗儿童再生障碍性贫血疗效分析

王颖超 殷楚云 冯磊 王春美 马丽娜 魏永伟 盛光耀

(郑州大学第一附属医院儿科,河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨免疫抑制疗法(IST)治疗儿童再生障碍性贫血(AA)的疗效、安全性及影响疗效的主要因素。**方法** 对2007年1月至2010年12月接受IST治疗的55例重型再生障碍性贫血(SAA)及51例慢性再生障碍性贫血(CAA)患儿的临床资料进行回顾性分析。**结果** ①在CAA患儿中,抗胸腺球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)治疗组总有效率明显高于CsA单独治疗组(80% vs 44%, $P < 0.05$);在SAA患儿中,ATG + CsA联合治疗组总有效率亦高于CsA单独治疗组(75% vs 40%, $P < 0.05$)。各组均无病例进展为骨髓增生异常综合征、阵发性夜间血红蛋白尿及急性髓细胞白血病等克隆性疾病。②ATG + CsA联合治疗组中,病程 < 6个月、骨髓造血面积 > 40%、治疗前无重症感染以及有G-CSF早期治疗反应的患儿治疗效果较好,而治疗效果与AA分型、年龄等指标无关。**结论** ATG + CsA联合治疗是治疗儿童AA的一种安全有效的方法;病程长短、有无严重感染、骨髓造血面积及G-CSF早期治疗反应是影响疗效的主要因素。

[中国当代儿科杂志,2012,14(1):33-37]

[关键词] 再生障碍性贫血;抗胸腺球蛋白;环孢素A;儿童

[中图分类号] R556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)01-0033-05

Efficacy of immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia

WANG Ying-Chao, YIN Chu-Yun, FENG Lei, WANG Chun-Mei, MA Li-Na, WEI Yong-Wei, SHENG Guang-Yao. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: yingchaowang152@163.com)

Abstract: Objective To study the effectiveness and safety of immunosuppressive therapy (IST) in the treatment of childhood aplastic anemia (AA) and to study the main factors influencing the effectiveness. **Methods** The clinical data of 55 children with severe aplastic anemia (SAA) and 51 children with chronic aplastic anemia (CAA) were retrospectively analyzed. All patients received IST from January 2007 to December 2010. **Results** In children with CAA, the effective rate of antithymocyte globulin (ATG) plus cyclosporine A (CsA) combination therapy was significantly higher than that of CsA alone (80% vs 44%; $P < 0.05$); in children with SAA, the effective rate of ATG plus CsA combination therapy was also significantly higher than that of CsA alone (75% vs 40%; $P < 0.05$). No patients developed clonal disease such as myelodysplastic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria or acute myelocytic leukemia. In patients treated with the ATG plus CsA combination therapy, the response rate was relatively high for children whose disease course was less than six months, bone marrow hematopoietic area was more than 40%, had no severe infections, and experienced granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) reaction during the early treatment; however, it was not related to AA subtypes and age. **Conclusions** ATG plus CsA combination therapy is effective and safe in the treatment of childhood AA. The disease course, bone marrow hematopoietic area, severe infections and G-CSF reaction to early treatment are the main factors influencing the therapeutic effects.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (1):33-37]

Key words: Aplastic anemia; Antithymocyte globulin; Cyclosporine A; Child

再生障碍性贫血(AA)是儿童常见的难治性血液病之一,尤其重型再生障碍性贫血(SAA)病情严重,死亡率高。近年来研究表明:T淋巴细胞介导的造血干细胞(HSC)免疫损伤是AA发生的最主要病理基础,T淋巴细胞早期活化及活化潜能增强,免疫分子表达异常增高,在AA发病中起重要作用^[1]。

应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)的强化免疫抑制疗法(IST)已取得显著疗效,使SAA的治疗缓解率由20世纪80年代的10%以下提高到60%~80%,长期存活率及生存质量与骨髓移植(BMT)相当^[1]。然而,无效、仅部分有效、疗效延迟出现、复发和早期死亡仍然是IST中显著存

在的问题。现将我院 106 例接受 IST 治疗的 AA 患儿的情况总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007 年 1 月至 2010 年 12 月郑州大学第一附属医院儿科收治的 AA 患儿 106 例,男 61 例,女 45 例,平均年龄为 8.7(2~14)岁,其中 SAA 55 例,慢性再生障碍性贫血(CAA)51 例。随访时间至 2011 年 7 月 31 日,平均随访 37.4(6~54)个月。SAA 和 CAA 患儿在发病年龄、性别和随访时间上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 SAA 及 CAA 按 2001 年中华医学会儿科学会制定的诊断标准进行诊断^[2]。所有患儿在初诊时均常规行骨髓涂片及骨髓活检检查,并排除阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)和骨髓增生异常综合征(MDS)等其他血液病^[3]。

1.2.2 治疗方案 60 例患儿(SAA 45 例,CAA 15 例)接受 ATG + CsA 联合治疗,46 例患儿(SAA 10 例,CAA 36 例)单用 CsA 治疗。CAA 患儿接受 ATG + CsA 联合治疗指征为初发时有输血依赖或经过 CsA 治疗 3 个月以上无效或加重者。ATG + CsA 联合治疗方法:①ATG 针(即复宁)每日 2.5~3.5 mg/kg 缓慢静脉输注,共用 5 d。②CsA(新赛斯平)每日 5~8 mg/kg,口服,诊断一旦确立,尽早开始使用,每 2 周查血药浓度,稳定后每月监测 1 次,并根据临床表现、血药浓度、肝肾功能、血常规等结果调整用量,维持血清谷浓度在 150~240 ng/mL,总疗程 12~24 个月。③42 例患儿应用大剂量甲基泼尼松龙(HDMP):第 1~5 天每日 10~20 mg/kg 与 ATG 同时静脉滴注,ATG 停药后开始减量,每隔 3~4 d 半量递减,剂量递减至每日 30 mg 后,改用泼尼松口服,疗程为 30 d,如无严重血清病反应,第 30 天停用。18 例患儿应用常规剂量甲基泼尼松龙(CDMP):每日 2~4 mg/kg,共用 15 d,如无严重血清病反应,16 d 后开始逐渐减量,至第 30 天停用。④辅助治疗:粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗:对 $WBC<1.0\times10^9/L$ 者使用,剂量为每日 5~10 $\mu g/kg$,皮下注射,如使用 1 周中性粒细胞不升高则停用;司坦唑醇治疗:患儿同时口服司坦唑醇,剂量为每日 0.1~0.2 mg/kg,分 2~3 次口服,时间为 1~2 年。⑤支持治疗:所有患儿开始 ATG 治疗时,给予肠道

消毒和使用层流床等预防感染;在血红蛋白(Hb) $<60 g/L$ 时给予输注浓缩红细胞;在血小板(PLT) $<10\times10^9/L$ 或虽然 $PLT>10\times10^9/L$,但有严重出血现象时,给予输注机采 PLT 治疗。

单用 CsA 治疗方法:单用 CsA 治疗,CsA 的用法同 ATG + CsA 联合治疗方法②;辅助治疗及支持治疗方法同 ATG + CsA 联合治疗。

1.2.3 疗效判断标准 按 2001 年中华医学会儿科学会制定的疗效判定标准^[2]分为基本治愈、缓解、明显进步和无效。临床复发是指经过 IST 获得缓解后,出现任一系列的外周血细胞计数下降至缓解期中位水平 50% 以下,或需要血液制品输注,或再次降至 SAA 水平^[4]。进展指进展为 MDS、PNH 及急性髓细胞白血病(AML)等克隆性疾病。本研究将基本治愈、缓解和明显进步计入总有效率。判断疗效时,停用造血生长因子 2 周以上,血常规维持稳定水平达 4 周。

1.2.4 疗效影响因素分析 对使用 ATG + CsA 联合治疗的患儿进行随访,观察不同分型、年龄、病程、骨髓造血面积、感染情况及 G-CSF 早期治疗反应者的疗效。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学分析。计数资料用百分率(%)表示,计数资料的比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

2.1.1 总体疗效 106 例 AA 患儿中,基本治愈 31 例(29.2%),有效 66 例(62.3%),无 1 例进展为克隆性疾病。随访中 5 例出现复发(1 例在 CsA 减量过程中出现复发,4 例分别于停药后 12、18、25、32 个月复发)。ATG + CsA 联合治疗有效者中位起效时间为 4.6(2.5~18)个月,单用 CsA 治疗有效者中位起效时间为 8(4~21)个月。

2.1.2 CAA 组疗效 51 例 CAA 患儿中,ATG + CsA 组总有效率(80%)高于单纯 CsA 治疗组(44%)($P=0.023$);两组间复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.1.3 SAA 组疗效 55 例 SAA 患儿中,ATG + CsA 组总有效率(75%)高于单纯 CsA 治疗组(40%)($P=0.017$);两组间复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 CAA 组患儿治疗效果

组别	例数	中位年龄(岁)	性别(<i>n</i>)		中位随访时间(月)	疗效[<i>n</i> (%)]			复发或进展[<i>n</i> (%)]
			男	女		基本治愈	缓解	明显进步	
CsA	36	8(3.5 ~ 14)	20	16	33.5(9 ~ 53)	9(25)	4(11)	3(8)	3(8)
ATG + CsA	15	9(2.5 ~ 14)	9	6	35(6 ~ 54)	6(40)	2(13)	4(27)	1(7)
χ^2 值		0.680	0.085		-0.230		5.202 *		0.041
<i>P</i> 值		0.500	0.770		0.819		0.023 *		0.840

注：* 值为两组间总有效率比较结果，基本治愈、缓解、明显进步计入总有效率。

表 2 SAA 组患儿治疗效果

组别	例数	中位年龄(岁)	性别(<i>n</i>)		中位随访时间(月)	疗效[<i>n</i> (%)]			复发或进展[<i>n</i> (%)]
			男	女		基本治愈	缓解	明显进步	
CsA	10	8.5(3.2 ~ 14)	6	4	27(18 ~ 49)	1(10)	2(20)	1(10)	0(0)
ATG + CsA	45	9(2 ~ 13.5)	25	20	38(6 ~ 53)	15(33)	11(24)	8(18)	1(2)
χ^2 值		0.371	0.066		0.990		5.661 *		0.226
<i>P</i> 值		0.712	0.798		0.327		0.017 *		0.634

注：* 值为两组间总有效率比较结果，基本治愈、缓解、明显进步计入总有效率。

2.2 不良反应

60 例接受 ATG + CsA 联合治疗的患儿中,应用 HDMP 治疗的患儿过敏反应及血清病的发生率均远低于应用 CDMP 治疗的患儿(均 $P < 0.05$);而在中性粒细胞计数减少、PLT 减少、出血、感染及血压升高的发生比例方面两者差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 4 ATG + CsA 联合治疗疗效与临床指标的关系

观察指标	<i>n</i>	有效例数	有效率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
分型					
CAA	15	12	80	0.124	0.724
SAA	45	34	76		
年龄					
<5 岁	11	6	55	3.685	0.055
≥5 岁	49	40	82		
病程					
<6 月	32	28	88	4.499	0.034
≥6 月	28	18	64		
骨髓造血面积					
>40%	29	26	90	5.293	0.021
≤40%	31	20	65		
治疗前重症感染					
无	33	30	91	8.315	0.004
有	27	16	59		
G-CSF 早期治疗反应					
有	37	32	87	5.203	0.023
无	23	14	61		

表 3 ATG + CsA 联合治疗中不同激素用量组不良反应发生情况的比较 [*n*(%)]

不良反应	HDMP 治疗组 (<i>n</i> = 42)	CDMP 治疗组 (<i>n</i> = 18)	χ^2 值	<i>P</i> 值
过敏反应	4(10)	8(44)	7.745	0.006
血清病	2(5)	5(28)	4.436	0.035
中性粒细胞 计数减少	12(29)	7(39)	0.620	0.431
PLT 减少	10(24)	7(39)	1.411	0.235
出血	3(7)	2(11)	0.000	0.613
感染	9(21)	6(33)	0.423	0.515
血压升高	3(7)	1(6)	0.051	0.821

2.3 疗效影响因素分析

60 例接受 ATG + CsA 联合治疗的患儿中,病程 <6 个月(病程指明确诊断至应用 ATG 治疗的间期),骨髓造血面积 >40%、治疗前无重症感染以及有 G-CSF 早期治疗反应的患儿疗效较好;疗效与 AA 分型、年龄等因素无关($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

AA 是一组以造血干细胞损伤、外周全血细胞

减少为特征的异质性疾病，国内一般将 AA 分型为 SAA 和 CAA,IST 与造血干细胞移植(HSCT)为 AA 的标准疗法。目前我国因 HSC 来源困难和费用昂贵等问题限制其广泛应用的情况下,IST 已成为 AA 患者的一线治疗手段。免疫抑制治疗通过抑制 T 淋巴细胞,减低 T 淋巴细胞产生的造血负调控因子,解除此类因子对造血细胞抑制和(或)破坏,重建造血,主要药物包括 ATG、抗淋巴细胞球蛋白及 CsA 在内的许多免疫抑制剂。CsA 单独应用于 AA 的有效率约 50%,且最终有 30% ~ 35% 的患者复

发^[5]。于芳等^[6]研究显示单用 ATG/ALG 治疗 SAA 的总有效率为 64.3%。联合 IST 有利于发挥各药协同作用,明显增加疗效,可更快使骨髓恢复造血,减少感染和出血机会,降低早期病死率,并能降低复发率。Scheinberg 等^[7]指出,应用 ATG 联合 CsA 治疗 AA 总有效率为 70%~80%,国内谢垒等^[8]观察发现,ATG 联合 CsA 治疗儿童 SAA 有效率达 71.43%。本研究在 CAA 组和 SAA 组中,ATG + CsA 联合治疗组总有效率均明显高于 CsA 单独治疗组,与国内外研究一致。大量临床研究显示 AA 患儿 IST 疗效优于成人,ATG 联合 CsA 对儿童 SAA 总有效率约 80%,其疗效优于任一单药治疗^[9]。故对于无适合 HSC 供者,或无条件进行 HSC 移植的 AA 患儿,应该提倡尽早给予 ATG 联合 CsA 的强化 IST 治疗^[10]。

目前,儿童 CAA 的标准治疗方案尚未统一,绝大多数专家将 IST 和 BMT 仅用于进展为 SAA 者。Howard 等^[11]对未接受 IST、仅给予支持治疗的中型再生障碍性贫血(MAA)患儿随访中发现,67%的患儿进展为 SAA,进展为 SAA 的中位时间为 9.5 个月(2~90 个月),其潜在危险因素是最初 6 周内 PLT 的水平,PLT < $20 \times 10^9/L$ 者进展为 SAA 的风险会增加 18 倍。Marsh 等^[12]多中心随机研究认为 ATG 和 CsA 联合治疗非重型再生障碍性贫血(NSAA)在早期死亡率、血液学反应等方面优于单用 CsA,这一点在本研究中也得以体现。因此,如果儿童 CAA 有较高进展为 SAA 的几率,或家属具有强烈治疗意愿,那么在疾病早期给予 ATG 和 CsA 联合治疗具有积极的临床意义。

ATG 是一种异种蛋白,可能发生多种不良反应,如过敏反应、血清病、血小板破坏,以及感染倾向加重等。在治疗过程中应用糖皮质激素对防治过敏反应和血清病有重要意义。本研究 60 例进行 ATG + CsA 联合治疗的患儿同时应用甲基泼尼松龙预防过敏反应及血清病,应用大剂量者过敏反应及血清病的发生率均明显低于应用常规剂量者,而二者 PLT 下降、感染、出血、血压升高等不良反应差异无统计学意义。

欧洲骨髓移植协作组 1970~1988 年的大宗病例研究显示,AA 患儿 IST 的疗效与疾病严重程度与患儿年龄相关^[13]。本研究治疗过程中可观察到 CAA 组总有效率大于 SAA 组、年龄 ≥ 5 岁组总有效率高于 <5 岁组,但差异无统计学意义,可能与观察例数较少有关。G-CSF 可用于 AA 残存骨髓中性粒细胞造血能力测试,G-CSF 有反应者中性粒细胞

可升高,ATG 治疗后对 G-CSF 早期治疗有反应是整个治疗获得成功的良好预示^[14]。本研究亦显示对 G-CSF 有早期反应者治疗总有效率高于无反应者。本研究显示 AA 患儿 IST 疗效还与病程、治疗前有无严重感染有关,病程 < 6 个月、无感染者疗效更佳,因此诊断明确后,应尽早应用 ATG 治疗,以利骨髓造血功能的恢复。强化 IST 前后出现重度感染多为预后不良的重要因素之一,本研究中,发生严重感染患儿第 6 个月仍无明显进步,因此 ATG 治疗前后预防和控制感染是治疗成败的重要环节。接受 IST 的 AA 患儿 10 年的复发率高达 30% 以上^[9]。IST 并不能彻底清除异常免疫损伤,这可能是应用 IST 后获得治愈的 AA 患儿复发的主要原因之一^[15]。然而,若 CsA 的使用时间更长,缓慢减量,可明显降低复发率。现有资料显示半数以上应用 ATG 后复发的病例对二次 IST 有效,故复发并不影响其总体生存率^[16]。

最近有报道称,IST 成功后获得长期生存的 SAA 患儿日后转变为 PNH、MDS 和急性白血病等疾病几率较高^[17]。Tichelli 等^[18]发现在 SAA 患儿中,应用 G-CSF 可减少早期感染率和住院天数,而另有研究表明治疗中长期应用 G-CSF 会增加日后转化为 MDS 或急性白血病的危险性^[19]。本研究治疗过程中应用 G-CSF,如用药 1 周中性粒细胞没有升高则及时停药,并对生存患儿进行随访,尚未发现有发生恶性转化,可能与病例数少或随访时间短有关。目前仍然不清楚 AA 的恶性转化是自然发展的病程变化还是与 IST 有关,欧洲骨髓移植协作组研究显示,BMT 后也有一定比例的克隆病发生率,提示 AA 患者本身存在明显的造血系统内在缺陷,IST 只是赋予了患者长期生存机会,从而使得这种内在缺陷得以体现,很可能是出现克隆病的根本原因^[20]。张丽红等^[21]指出,遗传不稳定性增高与骨髓造血衰竭可能是从同一病理生理机制导致的不同表现形式,治疗前造血细胞遗传不稳定性对 SAA 患者 IST 近期疗效无影响,IST 可能减轻获得治疗反应者骨髓造血细胞遗传不稳定。

综上所述,对 SAA 和有较高进展为 SAA 概率、或家属有强烈治疗意愿的 CAA 患儿,应尽早使用 ATG 联合 CsA 的强化 IST 治疗,只要把握药物特性,积极预防药物不良反应的发生,并辅以有力的支持治疗,将能取得良好的疗效。而且,IST 后进展为克隆性疾病的病例毕竟是少数,因此 IST 仍不失为儿童 AA 的有效疗法之一。

[参 考 文 献]

[1] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anemia[J]. Lancet, 2005, 365 (9471): 1647-1656.

[2] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血的诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (7): 422-423.

[3] 黄绍良, 黄永兰. 儿童特发性再生障碍性贫血的诊断与治疗[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 81-87.

[4] Frickhofen N, Heimpel H, Kahwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia[J]. Blood, 2003, 101(4): 1236-1242.

[5] Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, Nakao S. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long term prognosis[J]. Int J Hematol, 2007, 85(3): 186-190.

[6] 于芳, 唐锁勤, 王建文. 抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效及其并发症[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 479-481.

[7] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Boss C, Sloan EM, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study[J]. Haematologica, 2009, 94(3): 348-354.

[8] 谢垒, 盛光耀, 徐学聚, 王颖超, 赵晓明. 抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素治疗重型再生障碍性贫血[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(9): 701-702.

[9] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine[J]. J Pediatr, 2008, 153 (6): 814-819.

[10] Passweg JR, Tichelli A. Immunosuppressive treatment for aplastic anemia: are we hitting the ceiling[J]. Haematologica, 2009, 94 (3): 310-312.

[11] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, Jeng MR, Rodriguez-Galindo C, Rieman MD, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43 (5): 545-551.

[12] Marsh J, Schrezenmeier H, Matin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of patient with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party[J]. Blood, 1999, 93(7): 2191-2195.

[13] Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, Gross TJ, Lipton JM, Baker KS, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia[J]. Br J Haematol, 2008, 141(2): 216-223.

[14] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. Blood, 2006, 108(8): 2509-2519.

[15] Dufour C, Ferretti E, Bagnasco F, Burlando O, Lanciotti M, Ramenghi U, et al. Changes in cytokine profile pre-and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia[J]. Haematologica, 2009, 94 (12): 1743-1747.

[16] Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for patients with relapsed or refractory severe aplastic anemia[J]. Br J Haematol, 2006, 133 (6): 622-627.

[17] Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anemia in children[J]. Br J Haematol, 2007, 136(4): 549-564.

[18] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Blood, 2011, 117(17): 4434-4441.

[19] Socié G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Blood, 2007, 109 (7): 2794-2796.

[20] Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience[J]. Semin Hematol, 2000, 37(1): 69-80.

[21] 张丽红, 王慧君, 张莉, 周康, 杨栋林, 阎璋松, 等. 再生障碍性贫血骨髓造血细胞遗传不稳定性意义[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(4): 219-222.

(本文编辑: 邓芳明)