

HLA全相合异基因造血干细胞移植与免疫抑制剂治疗重型再生障碍性贫血的比较*

徐勇, 欧阳建, 陈兵, 杨永公, 许景艳, 周荣富, 张启国, 邵晓雁, 关朝阳

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus immunosuppressive therapy as frontline treatment for severe aplastic anaemia

Xu Yong, Ouyang Jian, Chen Bing, Yang Yong-gong, Xu Jing-yan, Zhou Rong-fu, Zhang Qi-guo, Shao Xiao-yan, Guan Chao-yan

Abstract

BACKGROUND: Foreign reports have suggested that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and immunosuppressive therapy (IST) for acute severe aplastic anemia (SAA) have similar clinical effectiveness and overall survival period, but there are few reports about post-treatment quality of life and treatment costs of two different therapies.

OBJECTIVE: To summarize the outcome and survival of both HLA matched sibling donor HSCT (allo-HSCT) and IST in 23 SAA patients.

METHODS: Totally 7 patients with SAA who received allo-HSCT and 16 patients with SAA who received IST were selected from Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital from July 2004 to October 2010. Follow-up was performed every 3 months after treatment to observe the patients' survival, quality of life, cost of hospitalization and analyze the effects.

RESULTS AND CONCLUSION: The allo-HSCT therapy was better than the IST therapy in the neutrophil and platelets recovery speed, the time of transfusion, the overall response rate after 3 months and the complete response rate after 1 year ($P < 0.05$). The overall survival rates of the two therapies were 86% and 81.3% respectively, which had no significant difference ($P > 0.05$). The quality of life was good at 1 year after treatment. There was no statistically significant difference between the two therapies in total efficacy rates, physiological state, psychological state, social relationships, and environmental conditions one year later. The costs of hospitalization between the two groups were similar.

Xu Y, Ouyang J, Chen B, Yang YG, Xu JY, Zhou RF, Zhang QG, Shao XY, Guan CY. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus immunosuppressive therapy as frontline treatment for severe aplastic anaemia. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(45): 8513-8517. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Xu Yong★, Master, Attending physician, Department of Hematology, Nanjing Clinical Drum Tower Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China fancyxyz@hotmail.com

Correspondence to: Ouyang Jian, Doctor, Chief physician, Department of Hematology, Nanjing Clinical Drum Tower Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Received: 2011-04-17
Accepted: 2011-06-11

摘要

背景: 国外有报道显示异基因造血干细胞移植和免疫抑制疗法治疗急性重型再生障碍性贫血的有效率及总生存期相当, 但两种疗法治疗后的生活质量及治疗费用方面的差异报道较少。

目的: 回顾性分析同胞 HLA 全相合异基因造血干细胞移植与免疫抑制疗法治疗急性重型再生障碍性贫血的疗效。

方法: 入选 2004-07/2010-10 在南京鼓楼医院血液科行同胞 HLA 全相合异基因造血干细胞移植的 7 例及行免疫抑制疗法的 16 例急性重型再生障碍性贫血患者, 每 3 个月定期进行随访。

结果与结论: 异基因造血干细胞移植组在粒细胞和血小板恢复时间, 脱离输血时间, 治疗后 3 个月总有效率及治疗后 12 个月完全缓解率均优于免疫抑制疗法组, 但治疗后 12 个月总有效率差异无显著性意义。异基因造血干细胞移植组与免疫抑制疗法组的总生存率分别为 86% 与 81.3%, 两组比较差异无显著性意义。治疗 1 年后两组患者总体健康状况及功能健康状况均提示良好, 两组住院费用差异无显著性意义。

关键词: 重型再生障碍性贫血; 造血干细胞移植; 免疫抑制剂; 生活质量; 疗效

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.45.034

徐勇, 欧阳建, 陈兵, 杨永公, 许景艳, 周荣富, 张启国, 邵晓雁, 关朝阳. HLA 全相合异基因造血干细胞移植与免疫抑制剂治疗重型再生障碍性贫血的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(45):8513-8517.

[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 是一种获得性造血功能衰竭。异基因造血干细胞移植 (allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT) 和免疫抑制疗法 (immunosuppressive therapy, IST) 是治疗 SAA 最主要的两种手段。报道显示包括抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白和环孢素 A 的免疫抑制疗法可获 50%~80% 的治疗反应和 60%~90%

的 5 年生存率^[1-5]。疗效似乎与异基因造血干细胞移植持平, 但这两种疗法在中国人群的有效率、生存期、生活质量、治疗费用方面却并不一定完全相同。本研究比较 23 例 SAA 患者采用 SCT 与 IST 的治疗反应、生存率、生活质量及治疗费用的差异, 并进一步探讨影响因素。

1 对象和方法

设计: 非随机同期对比观察。

时间及地点: 资料收集于 2004-10/2010-

南京中医药大学
中西医结合鼓楼
临床医学院血液
科, 江苏省南京市
210008

徐勇★, 男, 1979
年生, 江苏省南京
市人, 汉族, 2004
年中山大学毕业,
硕士, 主治医师,
主要从事血液病
的诊治。
fancyxyz@
hotmail.com

通讯作者: 欧阳
建, 博士, 主任医
师, 南京中医药大
学中西医结合鼓
楼临床医学院血
液科, 江苏省南京
市 210008

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)45-08513-05

收稿日期: 2011-04-17
修回日期: 2011-06-11
(20110417009/M·W)

09南京鼓楼医院。

对象:

诊断标准: 符合张之南^[6]《血液病诊断及疗效标准》中的SAA诊断标准。

纳入标准: 有条件并愿意行allo-HSCT或IST患者。

排除标准: 合并严重慢性消耗性疾病者。

依上述标准共入选23例SAA患者, 有同胞HLA全相合供者, 且年龄 < 50岁者进入allo-HSCT组, 其他患者进入IST组。其中allo-HSCT组7例, 女3例, 男4例, 中位年龄30岁(15~46岁)。IST组16例, 女4例, 男12例, 中位年龄30岁(12~70岁)。

方法:

Allo-HSCT方法:

干细胞动员、采集及回输: 使用重组人粒细胞集落刺激因子5.0~10.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 皮下注射, 第4天在持续硬膜外麻醉下行髂后多点分层穿刺采髓, 第5天开始行外周血干细胞采集, 用CS-3000血细胞分离机作连续单个核细胞分离, 循环总量为12 000 mL。输入单个核细胞平均 $8.33(3.72\sim 10.97)\times 10^8$ 个/kg, $\text{CD}34^+$ 细胞平均 $4.23(2.0\sim 10.7)\times 10^6$ 个/kg。

预处理方案: 环磷酰胺60 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 连用共4 d。

移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的预防: 采用环孢素A、抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白联合短疗程甲氨蝶呤, 环孢素A 2.0~3.0 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 持续静滴至移植后二至三周, 能进食后改为4~6 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服, 维持环孢素A血药谷浓度在150~250 $\mu\text{g}/\text{L}$, 移植后1 d输注甲氨蝶呤15 mg/m^2 , 移植后3, 6, 11 d各输注甲氨蝶呤10 mg/m^2 ; 移植前4, 3, 2, 1 d输注抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白(德国Fresenius Kabi)5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。所有(除供者造血干细胞外)血液制品输注前均经25 Gy照射。

其他并发症的预防: 移植前7 d至移植后30 d, 以输注前列腺素E1 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 预防肝静脉闭塞病。水化、碱化尿液、强迫利尿及输注美司那(剂量为环磷酰胺剂量0.8~1.0倍)预防出血性膀胱炎。移植前10 d至移植前1 d, 输注更昔洛韦250 mg 每日2次给药, 预防巨细胞病毒感染。

植入证据及微小残留病的检测: 分别检测外周血象、ABO血型, FISH检测性别染色体, STR-PCR法检测DNA指纹图等判断植入情况。

IST方法:

抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治

疗: 抗淋巴细胞球蛋白(武汉生物制品研究所产品)以静脉滴注20 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5$ d治疗1例; 兔抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白(德国Fresenius Kabi)静脉滴注5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5$ d治疗12例, 兔抗胸腺细胞球蛋白(法国IMT IX SangStat)静脉滴注3.0~3.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5$ d治疗3例。

血清病的预防: 地塞米松10 $\text{mg}/\text{d}\times 10$ d, 以后逐渐减量, 15 d后停用。

其他治疗: 环孢素A 3~6 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分两次口服, 维持环孢素A血药谷浓度在150~250 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。雄激素(安特尔)80~160 mg/d , 分两次口服。输血及应用粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素和重组血小板生成素。

疗效标准: 完全缓解(CR)定义为血红蛋白>120 g/L (男)或110 g/L (女), 中性粒细胞> $1.5\times 10^9 \text{L}^{-1}$, 血小板计数> $100\times 10^9 \text{L}^{-1}$ 。部分缓解(PR)定义为感染减少, 已停输血, 中性粒细胞> $0.5\times 10^9 \text{L}^{-1}$, 血小板计数> $30\times 10^9 \text{L}^{-1}$ 。稍有效(MR)定义为感染频率减少, 输血减少, 血象有所改善。无效(F)定义为输血未减少, 血象无进步^[7]。

随访: 通过门诊结合电话随访, 随访截止日期2010-12-31。随访时间为3~74个月, 对生存期>12个月治疗有效的16例存活患者采用WHOQOL-BREF进行生活质量调查^[8]。

主要观察指标: 定期查血常规、网织红细胞、骨髓穿刺涂片细胞形态学检查, 评价患者治疗后造血恢复状态、血制品输注频率、感染、出血等情况。观察不同治疗的相关并发症发生率, 严重程度等指标。分析年龄、外周血 $\text{CD}8^+/\text{CD}4^+$ 比值、治疗前输血次数、诊断至治疗的时间、抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白的剂型及诊断时中性粒细胞数对疗效的影响。

统计学分析: 应用SPSS13.0软件进行统计分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用t检验, 采用Kaplan-Meier生存模型评估移植后患者的长期生存状况。

2 结果

2.1 参与者数量分析 所有23例患者均进入结果分析, 按意向性处理分析。

2.2 疗效

Allo-HSCT组: 7例患者均获造血重建, 4例供受者性别不同, 移植后30 d经FISH检测性别

染色体移植后均转为供者型; 其余患者在移植后30 d STR-PCR法检测DNA指纹图均为完全供者型。3例ABO血型不合, 在移植后41~78 d转为供者型。中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$, 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的中位时间分别为18 d和19 d; 移植4周后均无需血制品输注; 移植后3个月疗效均达到完全缓解, 移植后1年存活的6例患者仍维持完全缓解, 见表1。

表1 Allo-HSCT 与 IST 组一般情况及疗效比较
Table 1 Patients characteristics and results in allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) group and immunosuppressive therapy (IST) group

Item	Allo-HSCT group	IST group	P
Gender (Male/Female)	4/3	12/4	> 0.05
Age (yr)	15-46(30)	12-70(30)	> 0.05
Overall response rate (%)	100	81	> 0.05
Overall survival rate (%)	86	81	> 0.05
Efficacy (3 month)			
Complete remission	7/7	0/16	
Partial remission		1/16	
Total efficiency	7/7	7/16	0.013
Efficacy (12 mon)			
Complete remission	6/7	4/16	0.008
Partial remission		8/16	
Total efficiency	6/7	12/16	> 0.05
Time for neutrophils $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (d)	14-22(18)	7-66(31)	0.04
Time for platelet $\geq 20 \times 10^9/L$ (d)	14-26(19)	55-389(165)	0.003
Time without platelet infusion (d)	14-26(19)	55-38(165)	0.003
Time without RBC infusion(d)	19-28(23)	62-198(92)	0.007
Complications			
GVHD	1/7		
Serum sickness		1/16	
Infection	3/7	5/16	> 0.05
Quality of life ($\bar{x} \pm s$)			
Physiological state	70.4 \pm 6.5	67.2 \pm 7.2	> 0.05
Psychological state	61.7 \pm 4.6	58.9 \pm 6.3	> 0.05
Social relationship	70.8 \pm 5.5	67.2 \pm 7.1	> 0.05
Environmental condition	60.8 \pm 5.9	61.5 \pm 7.1	> 0.05
Cost ($\bar{x} \pm s$, ¥ 10 000)	29.7 \pm 4.7	27.2 \pm 6.1	> 0.05

IST组: 16例患者治疗有效13例; 其中1例半年后复发, 不愿再次使用抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白, 常规治疗无效, 带病生存至今已15个月。13例治疗有效的患者中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间7~66 d, 中位时间31 d; 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间55~389 d, 中位时间165 d, 均显著长于Allo-HSCT组。中性粒细胞恢复后的骨髓检查均提示粒系增生活跃, 但11例巨核系增生仍偏低。3例无效均死亡, 生存期分别为治疗后125 d、140 d、240 d, 死亡原因均为感染。治疗后3个月, 1例达部分缓解, 6例达完全缓解, 治疗后12个月4例达完全缓解, 8例达部分缓解。治疗后3个月总有效率及治疗后12个月完全缓解率均低于Allo-HSCT组, 但治疗后12个月总有效率差异无显著性意义。有效的13例患者中, 治疗3个月后有6例仍需要间断输注血小板, 5例仍需要间断输注红细胞, 脱离输血小板的时间55~389 d, 中位时间165 d, 脱离输红细胞的时间62~198 d, 中位时间92 d, 均显著长于Allo-HSCT组, 见表1。

2.3 并发症

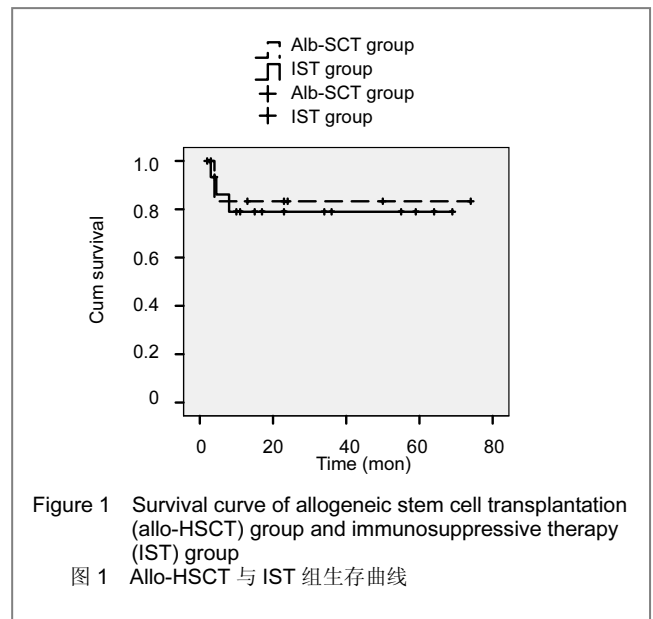
2.3.1 Allo-HSCT组

GVHD: 1例发生IV度肠道aGVHD, 加用糖皮质激素、甲氨蝶呤及CD25单克隆抗体后症状无改善, 合并严重感染, 于移植后95 d死亡, 其余患者未发生急性及慢性GVHD。

其他并发症: 3例经检测血中CMV-DNA含量确认感染巨细胞病毒, 经更昔诺韦治疗痊愈, 见表1。

2.3.2 IST组 1例治疗后12 d起出现严重血清病, 经糖皮质激素等治疗后好转。5例患者合并感染, 其中2例大肠杆菌败血症, 1例绿脓杆菌败血症, 2例真菌感染, 1例EB病毒感染。

2.4 长期生存情况 allo-HSCT组全部病例中位随访时间30个月, 6例(86%)存活, 1例患者死于急性GVHD合并感染。IST组中位随访时间29个月, 13例(81%)存活, 3例治疗无效合并严重感染死亡。两组患者的生存曲线见图1。



2.5 两种治疗方法对生活质量的影 采用WHOQOL-BREF问卷调查系统分析, 对存活1年以上的患者进行电话或问卷调查。两种方法治疗后患者的总体健康状况及功能健康状况均提示良好。治疗1年后两组患者生理状态、心理状态、社会关系、环境状况方面的差别均无显著性意义, 见表1。

2.6 两种方法的治疗成本 allo-HSCT组住院总费用21.8~57.1万元, 中位数24.9万元, 合并aGVHD时费用较高。IST组住院费用5.9~93.0万元, 中位数18.0万元, 治疗是否有效、不同来源的抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白价格、输血小板次数及是否合并感染是影响住院费用的主要原因。两组患者的住院总费用比较差异无显著性意义, 见表1。

2.7 影响IST疗效的因素 依据患者年龄、CD8⁺/CD4⁺比值、治疗前输血次数、诊断至治疗时间、抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白的剂型、中性粒细胞数目进行分组。结果显示各组间疗效差异无显著性意义，见表2。

表2 IST疗效与临床指标关系
Table 2 Relationship between immunosuppressive therapy efficiency and clinical index

Index	Efficacy rate (n/%)	
Age (yr)	> 40	3/75
	< 40	10/83
Rate of CD8 ⁺ /CD4 ⁺	> 1	3/75
	< 1	10/83
Number of transfusions before treatment (times)	> 10	4/67
	< 10	9/90
Time from diagnosis to treatment (d)	> 20	3/75
	< 20	10/83
Types of ATG or ALG	Products of Wuhan Biological Products Institute	1/100
	Fresenius Kabi	9/75
	IMT IX SangStat	3/100
	≥0.2×10 ⁹ /L	4/80
	< 0.2×10 ⁹ /L	9/82

3 讨论

SAA的治疗手段包括allo-HSCT和IST。以抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白联合环孢A为基础的IST被推荐作为没有同胞全相合供者或年龄>40岁患者的首选治疗方法，有效率达50%~80%，长期生存率达60%~90%^[1-5]。本组接受IST的患者中位随访时间29个月，有效率与存活率为81.3%，达到较为良好的水平。这可能与患者年龄较小有关；也可能与同时应用粒细胞集落刺激因子有关，有报道显示同时加用该药可以增加治疗的有效率^[8]；同胞HLA全相合allo-HSCT较其他供者来源的干细胞移植存活率高，并发症少，因而被作为SAA的首选治疗，报道显示长期存活率可达60%~80%^[9-11]。本组接受allo-HSCT的患者均成功植入，中位随访时间30个月，存活率达86%。一方面可能与移植采用经粒细胞集落刺激因子动员的骨髓联合外周血干细胞移植有关，骨髓中除含有造血恢复所需要的干细胞，还具有基质细胞等成分，有助于机体受损造血微环境的恢复，发生GVHD的概率小，而外周血造血干细胞移植后的受者中性粒细胞及血小板数恢复较快^[11]。作者采用骨髓联合外周血干细胞，结合了两种不同来源的移植物优势。此外在预处理方案中加入抗胸腺细胞球蛋白，不仅可以减低GVHD的发生，同时也去除患者参与发病的异常T细胞，起到一定的治疗作用。

本组资料提示allo-HSCT组中性粒细胞≥0.5×10⁹ L⁻¹及血小板计数≥20×10⁹ L⁻¹的中位时间分别为18 d及

19 d，而IST组粒系及巨核系恢复到相同水平平均需31 d及165 d，前组显著优于后者。allo-HSCT组在治疗3个月后的总有效率、完全缓解率及治疗后1年的完全缓解率方面明显优于IST组，脱离输血小板及红细胞时间也明显快于IST组，提示采用allo-HSCT造血恢复的时间及质量均优于IST，可以减少依赖输血时间，但两组患者在总有效率、存活率、存活时间方面无差异。IST组造血恢复时间的差异很大，并且仍然存在部分患者治疗无效合并感染而死亡。寻找敏感指标预测IST治疗效果有重要价值，有研究显示小PNH克隆常提示IST良好治疗反应^[12]，其他的研究显示HLA-DR15位点与IST治疗反应率相关^[13]。异基因造血干细胞移植虽然可能同时纠正两方面的缺陷，但发生GVHD等移植相关并发症仍然影响患者的生存质量甚至导致患者死亡^[14-17]。本组资料显示治疗有效且生存大于1年的患者无论采用allo-HSCT还是IST生活质量均较治疗前显著改善，但两组之间比较无显著差异。IST组影响生活质量的主要原因是造血恢复慢，需输注血制品，免疫力低下容易合并感染，但治疗1年后两组患者在总有效率方面无显著差异，大多数治疗有效的患者已经脱离输注血制品，生活质量得到很大改善。allo-HSCT组影响生活质量主要原因是慢性GVHD与感染，同胞HLA全相合来源造血干细胞移植后发生慢性GVHD的概率较HLA半相合或无关供者HLA全相合来源低，并且本研究中存活的患者未发生慢性GVHD，因此1年后生活质量较高。SAA采用allo-HSCT或IST均需花费高额治疗费用，allo-HSCT合并aGVHD时费用较高。IST组的治疗有效与否、使用的抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白来源不同、输血小板次数及是否合并感染等是影响住院费用的主要原因，但两组患者的住院总费用比较无显著差异。

许多研究显示IST疗效与多种因素有关。年龄较小、诊断至治疗的时间短、马来源的抗胸腺细胞球蛋白治疗效果较好^[18-21]，但初诊时中性粒细胞数目对疗效的影响存在不同意见^[19-22]。作者也对多种因素对疗效的影响进行分析，但未发现有显著影响疗效的因素。与文献报道不同，可能与病例数偏少有关，有待进一步研究证实。

总之，同胞HLA全相合allo-HSCT同IST比较，治疗SAA造血恢复快，依赖输血时间短，但在生存期、1年后的总有效率及生活质量、住院费用方面无显著差异。同胞HLA全相合allo-HSCT与IST均可作为SAA的一线治疗。对于年龄较大或无全相合供者的SAA患者在选择使用其他供者时应慎重。

4 参考文献

- [1] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. JAMA. 2003; 289(9): 1130-1135.

- [2] Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). Blood. 2000;95(6):1931-1934.
- [3] Dinçol G, Aktan M, Diz-Küçükaya R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporin A, methylprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor. Am J Hematol. 2007;82(9):783-786.
- [4] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2003;101(4):1236-1242.
- [5] Huang IA, Jaing TH, Yang CP, et al. Single-Center Experience: immunosuppressive therapy as frontline treatment for 33 children with acquired severe aplastic anemia. Pediatr Hematol Oncol. 2009;26(7):487-495.
- [6] Zhang ZN. Beijing: Science Press. 2007:19-23.
张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [7] Esperou H, Devergie A, Lehn P, et al. A randomized study comparing ciclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. Nouv Rev Fr Hematol. 1989;31(2): 65-68.
- [8] Hao YT, Fang JQ, Xiandai Kangfu. 2000;4(8):1127-1129.
郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J]. 现代康复, 2000, 4(8):1127-1129.
- [9] Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. Blood. 2007;110(6):1756-1761.
- [10] Buchholz S, Dammann E, Koenecke Ch, et al. Allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors for aplastic anaemia in adults—a single-centre experience. Ann Hematol. 2008;87(7):551-556.
- [11] Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(5): 505-516.
- [12] Sun ZM, Liu HL, Geng LQ, et al. HLA-matched sibling transplantation with G-CSF mobilized PBSCs and BM decreases GVHD in adult patients with severe aplastic anemia. J Hematol Oncol. 2010;3:51.
- [13] Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood. 2006;107(4):1308-1314.
- [14] Song EY, Kang HJ, Shin HY, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with response to immunosuppressive therapy in Korean aplastic anemia patients. Hum Immunol. 2010; 71(1):88-92.
- [15] Baker F, Wingard JR, Curbow B, et al. Quality of life of bone marrow transplant long-term survivors. Bone Marrow Transplant. 1994;13(5):589-596.
- [16] Lee SJ, Kim HT, Ho VT, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2006;38(4):305-310.
- [17] Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, et al. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). Bone Marrow Transplant. 2010;45(4):762-769.
- [18] Prieto JM, Saez R, Carreras E, et al. Physical and psychosocial functioning of 117 survivors of bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996;17(6):1133-1142.
- [19] Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. Eur J Haematol. 2010;84(2):154-159.
- [20] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica. 2007;92(1):11-18.
- [21] Führer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. Blood. 2005;106(6):2102-2104.
- [22] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. J Pediatr. 2008;153(6): 814-819.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 实验设计为徐勇, 实验实施为陈兵、杨永公、许景艳、周荣富、张启国、邵晓雁、关朝阳, 实验评估为欧阳建, 资料收集为徐勇。徐勇成文, 欧阳建审校, 欧阳建对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有患者均签署知情同意书并获完全知情同意, 治疗方案均获伦理委员会批准。本单位是卫生部指定的非血缘异基因造血干细胞采集和移植医院, 是台湾慈济骨髓库认定大陆造血干细胞移植中心之一。

本文创新性: 异基因造血干细胞移植和免疫抑制疗法是治疗急性重型再生障碍性贫血最主要的两种手段。国外有报道显示这两种治疗的有效率及总生存期相当, 但国外研究很少比较两种治疗在生活质量及治疗费用方面的影响。中国由于国情不同, 两种治疗方法在中国人群的有效率、生存期、生存质量、治疗费用方面与国外并不完全相同。本研究即观察 23 例急性重型再生障碍性贫血患者采用两种疗法的治疗反应、生存率、生活质量及治疗费用的差异, 并进一步探讨影响因素, 为重型再生障碍性贫血患者选择合理的治疗方案, 避免不利因素, 提高治疗有效率, 改善患者生存质量并减少住院费用提供理论依据。