

抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合海曲泊帕治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效

陈小玉¹ 秦程涛¹ 张婷² 宫跃敏¹ 张雅文¹ 何广胜¹ 林传明³ 叶宝东⁴ 李云龙⁵ 纪德香⁶ 李菲⁶

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科, 江苏南京 210029; ²南京医科大学附属江宁医院血液内科, 江苏南京 211100; ³赣南医科大学第一附属医院血液内科, 江西赣州 341000; ⁴浙江省中医院血液科, 浙江杭州 310003; ⁵江苏省人民医院重庆医院/重庆市綦江区人民医院血液内科, 重庆 401420; ⁶南昌大学第一附属医院血液病中心, 江西南昌 330006

摘要 目的: 研究以抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(p-ATG)为基础的强化免疫抑制治疗(IST)联合海曲泊帕在初发重型再生障碍性贫血中的疗效及安全性。方法: 前瞻性纳入 31 例初发重型再生障碍性贫血(SAA)患者, 均接受 p-ATG 为基础的 IST 联合海曲泊帕治疗。结果: 治疗后 6 个月的完全反应率和总体反应率分别为 26.2%、84.3%。中位随访时间 9(0~28)个月, 总生存率 84.2%, 中位无事件生存期为 7(0~28)个月。治疗 1 个月内感染发生率为 71.0%(22/31), 3 例发生 ≥ 3 级肝功能损害。结论: 以 p-ATG 为基础的 IST 联合海曲泊帕治疗 SAA 可获得较为满意的疗效, 耐受性和安全性良好。

关键词 再生障碍性贫血; 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; 海曲泊帕

中图分类号 R556.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250206

Clinical efficacy of p-ATG combined with hetrombopag in the treatment of severe aplastic anemia CHEN Xiao-yu¹, QIN Cheng-tao¹, ZHANG Ting², GONG Yue-min¹, ZHANG Ya-wen¹, HE Guang-sheng¹, LIN Chuan-ming³, YE Bao-dong⁴, LI Yun-long⁵, JI De-xiang⁶, LI Fei⁶. ¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Jiangsu Nanjing 210029, China; ²Department of Hematology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 211100, China; ³Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; ⁴Department of Hematology, Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang Hangzhou 310003, China; ⁵Department of Hematology, Jiangsu Provincial People's Hospital Chongqing Hospital/Chongqing Qijiang District People's Hospital, Chongqing 401420, China; ⁶Center of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Clinical Research Center for Hematologic Disease, Jiangxi Nanchang 330006, China

Corresponding author: LI Fei, E-mail: yx021021@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 hetrombopag in patients with severe aplastic anemia (SAA). Methods: In total, 31 patients newly diagnosed with SAA were prospectively enrolled. All patients received IST, based on p-ATG, combined with hetrombopag. Results: The complete response rate and overall response rate at 6 months after treatment were 26.2% and 84.3%, respectively. The median follow-up time was 9 (0-28) months, the overall survival rate was 84.2%, and the median event-free survival (EFS) time was 7 (0-28) months. The incidence of infection within 1 month after treatment was 71.0% (22/31), and 3 patients developed $\geq$ grade 3 liver function damage. Conclusions: IST based on p-ATG combined with hetrombopag is effective and safe in the treatment of SAA.

Key words Aplastic anemia; Anti-human T-lymphocyte porcine immunoglobulin; Hetrombopag

再生障碍性贫血是一种主要由自身反应性 T 细胞介导的骨髓衰竭性疾病, 表现为骨髓造血衰竭和外周血三系减少^[1]。依据疾病严重程度分为重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)和

非重型再生障碍性贫血,对于无合适造血干细胞供体或是高龄不适合行移植治疗的获得性再生障碍性贫血患者,建议行强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapy, IST),即抗人胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)联合环孢素 A(cyclosporin A, CsA)治疗方案^[2,3]。国外研制的 ATG 有马抗人胸腺细胞免疫球蛋白(horse antithymocyte globulin, h-ATG)和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit antithymocyte globulin, r-ATG)。研究显示 h-ATG 疗效优于 r-ATG,治疗后生存期更长^[4,5],可能与 r-ATG 免疫抑制效果更强,导致早期感染风险增加有关^[6]。但 h-ATG 在中国大陆不可及, r-ATG 联合 CsA 目前为 SAA 非移植治疗的 IST 标准治疗方案,治疗有效率达 60% 以上^[7-9]。我国自主研发的 ATG 为抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, p-ATG),其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^[10]。此外,相较于兔,猪和马都是更接近人的大型动物,故 p-ATG 治疗 SAA 可能也有较好疗效。

海曲泊帕是由我国自主研发的一种血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA),可与血小板生成素受体(thrombopoietin receptor, TPO-R)跨膜结构域相互作用,刺激残存造血干/祖细胞的扩增,改善造血,可用于治疗 SAA^[11,12]。本研究前瞻性登记了 31 例初发 SAA 患者,探索其接受 IST(p-ATG + CsA)联合海曲泊帕治疗后的疗效、安全性和相关因素。

资料与方法

1. 研究对象:前瞻性登记 2021 年 10 月至 2024 年 2 月在中国东部贫血协作组(Chinese Eastern Collaboration Group of Anemia, CECGA)(南昌大学第一附属医院、南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院、浙江省中医院和赣南医科大学第一附属医院)就诊的 31 例初发 SAA 患者,均无法行异基因造血干细胞移植,选择以 p-ATG 为基础的 IST 联合海曲泊帕治疗。纳入标准:①符合 SAA 诊断标准^[13];②未使用过 ATG 治疗。排除标准:①先天性骨髓衰竭症;②临床典型的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH);③细胞遗传学提示克隆性髓系疾病。所有患者均签署治疗相关知情同意书,本研究遵循良好的临床实践和赫尔辛基宣言的伦理原则,通过江苏省人民医院伦理

委员会审核(ChiCTR2100045895)。

2. IST 方案:p-ATG 按 30 mg/(kg · d),连用 5 d;同时为预防过敏反应和血清病,以 1 mg/(kg · d)口服泼尼松,2 周后减量,4 周后停药。自确诊后开始口服 CsA 治疗,初始剂量 3 mg/(kg · d),分 2 次给药,1 周后测定血药谷浓度,维持 150 ~ 250 ng/mL (≥ 1 年),并依据血药浓度和副作用调整剂量,然后根据血液学指标在半年到 1 年内缓慢减停,共计 2 ~ 3 年。

3. 海曲泊帕:海曲泊帕的起始剂量为 7.5 mg/d,每 3 天增加 2.5 mg,第 7 天增至 15.0 mg/d。药物剂量调整方案:血小板(PLT) $> 400 \times 10^9/L$ 时停用药物,PLT 降至 $< 200 \times 10^9/L$ 后,原剂量减 2.5 mg/d 继续用药; $200 \times 10^9/L \leq PLT \leq 400 \times 10^9/L$ 时原剂量减 2.5 mg/d 继续用药,2 周后评估疗效,考虑是否需要再次调整药量; $50 \times 10^9/L < PLT < 200 \times 10^9/L$ 时维持原剂量;PLT $< 50 \times 10^9/L$ 时每 2 周加量 2.5 mg/d,评估疗效,最高可加至 15 mg/d。

4. 观测终点:主要终点为治疗 6 个月完全反应率(complete response rate, CRR)和总体反应率(overall response rate, ORR);次要终点为治疗后 3、9、12 个月 CRR 和 ORR;无事件生存(event free survival, EFS)率和总体生存(overall survival, OS)率;PNH 克隆和克隆演变。

5. 随访评估:2024 年 4 月 26 日随访截止。所有患者 IST 后每 3 个月进行一次随访,评估疗效,此后每年随访 1 次。根据 RACE(Randomized, Multi-center Trial Comparing Horse ATG plus Cyclosporine with or without Eltrombopag as First-Line)^[14] 试验标准:血红蛋白浓度(Hb) ≥ 100 g/L、中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 判定为完全反应(complete response, CR);脱离输血,血象不再符合 SAA 标准但未达 CR 者判定为部分反应(partial response, PR);未达部分反应者为无效(no response, NR)。复发定义为血象下降至需要重新输血、再次 IST 或异基因造血干细胞移植治疗。EFS 定义为 p-ATG 治疗后 6 个月治疗无效、复发、死亡、接受异基因造血干细胞移植治疗、转化为骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病。

6. 统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验分析差异性。计数资料用例数或百分数表示,采用卡方检验分析差异性。相关危险因素分析采用 logistics 回归或线性回归分析。生存分

析曲线使用 GraphPad Prism 9 软件绘制。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:患者基线临床资料见表 1。细胞遗传学检查均未见异常,1 例患者存在 PNH 克隆(中性粒细胞 PNH 克隆比例为 1.3%),无溶血表现。24 例患者行基线骨髓增生异常综合征相关髓系肿瘤基因筛查,2 例患者分别被检测出 BCOR 基因突变和 SAMD9 基因突变。3 例合并高血压,3 例合并慢性乙型肝炎,1 例合并甲状腺功能减退,1 例合并精神分裂,1 例合并糖尿病。

表 1 SAA 患者基线临床资料($n=31$)

项目	数据
年龄[岁, $M(P_{25},P_{75})$]	44 (14,69)
男性[例(%)]	19 (61.29)
严重程度[例(%)]	
SAA	21 (67.74)
VSAA	10 (32.26)
治疗前感染[例(%)]	13(41.93)
PNH 克隆[例(%)]	1(3.22)
诊断至 ATG 治疗时间[d, $M(P_{25},P_{75})$]	18 (10.00,30.50)
实验室指标[$M(P_{25},P_{75})$]	
ANC($\times 10^9/L$)	0.29 (0.15,0.58)
ALC($\times 10^9/L$)	1.21 (0.71,1.48)
LY(%)	75.05 (53.38,89.15)
Hb(g/L)	61.00 (57.00,75.25)
RDW-CV(%)	13.70 (12.75,15.53)
PLT($\times 10^9/L$)	11.50 (5.00,28.00)
ARC($\times 10^9/L$)	9.68 (5.44,20.00)

注:ALC:淋巴细胞绝对值计数;LY:淋巴细胞;RDW-CV:红细胞分布宽度变异系数;ARC:网织红细胞绝对值计数;VSAA:极重型再生障碍性贫血

2. 疗效分析:IST 治疗后 3、6、9 和 12 个月累积 ORR 分别为 56.9%、84.3%、84.3% 和 84.3%,累积 CRR 分别为 11.2%、26.2%、47.3% 和 73.7%,见图 1A、B。6 和 12 个月 OS 率分别为 93.5% 和 84.2%,

见图 1C,2 例患者死于 ATG 治疗后的感染并发症,1 例在 IST 治疗后 12 个月接受异基因造血干细胞移植,死于移植后重度感染。中位 EFS 为 7 (0 ~ 28) 个月,6 和 12 个月 EFS 率分别为 78.6% 和 73.0%,见图 1D,除死亡事件外,有 4 例患者为治疗后 6 个月 NR,1 例患者获得 PR 后在第 9 个月复发。

3. 影响疗效的因素分析:单因素分析示,6 个月 ORR 和 EFS 与基线淋巴细胞计数相关。除疾病严重程度为计数资料外,其余自变量均为计量资料。年龄和疾病严重程度反映骨髓残存造血,与疾病预后相关;LY 反映异常免疫活跃程度;ARC 和 RDW-CV 体现骨髓造血活跃程度。选取年龄、疾病严重程度(SAA 和 VSAA)、LY、ARC、RDW-CV 进行多因素分析,未发现统计学意义,见表 2。

4. 不良反应:治疗 1 个月内感染发生率为 71.0% (22/31),其中消化道感染 1 例、败血症 3 例,肺部感染 6 例,粒细胞缺乏性发热 12 例。3 例患者为病毒感染,其中新冠病毒感染 1 例,巨细胞病毒和单纯疱疹病毒感染 1 例,水痘-带状疱疹病毒 1 例,均经抗病毒治疗后好转。2 例因感染死亡。IST 治疗 6 个月内,肝功能损伤发生率为 38.7%,肾损伤发生率为 3.2%,依据常见不良事件评价标准 5.0,≥3 级不良反应有:3 例肝功能损害,均在使用护肝药后好转。

中位随访时间 9 (0 ~ 28) 个月,4 例基线 PNH 克隆阴性的患者出现 ≥ 1% PNH 克隆(1 例于 12 个月,3 例于 6 个月发现),截止末次随访未发现向骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病转化的病例。

讨 论

海曲泊帕是由我国自主研发的 TPO-RA,作用于 TPO-R 的跨膜区域,刺激造血,已获批用于 SAA 治疗。单用基于 p-ATG 的 IST 方案治疗 SAA 的 6 个月 ORR 为 74.6%,CRR 为 25.4%^[15]。海曲泊帕一线联合 p-ATG 治疗 SAA 三期临床试验的初步结

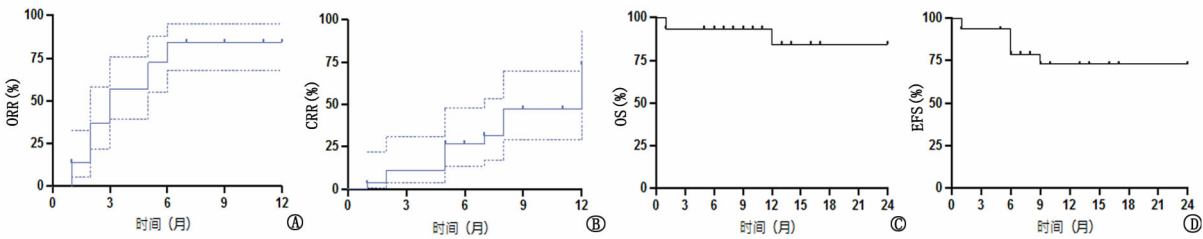


图 1 海曲泊帕联合 p-ATG 为基础的 IST 治疗初治 SAA 患者累积 ORR(A)、CRR(B)、OS(C)、EFS(D) 曲线。

表 2 影响疗效的单因素和多因素分析

变量	6 个月 ORR		6 个月 CRR		6 个月 EFS		12 个月 OS	
	Uni- <i>P</i>	Multi- <i>P</i>	Uni- <i>P</i>	Multi- <i>P</i>	Uni- <i>P</i>	Multi- <i>P</i>	Uni- <i>P</i>	Multi- <i>P</i>
年龄	0.362	0.157	0.877	0.390	0.661	0.191	0.777	0.357
疾病严重程度	1.000	0.840	1.000	0.408	0.652	0.560	0.237	0.339
LY	0.041	0.208	0.832	0.859	0.029	0.135	0.075	0.321
ARC	0.437	0.171	0.976	0.547	0.974	0.179	0.240	0.295
RDW-CV	0.232	0.273	0.490	0.419	0.594	0.531	0.220	0.688

Uni-*P*:单因素分析 *P* 值;Multi-*P*:多因素分析 *P* 值

果显示,加用海曲泊帕后 6 个月 ORR 为 68.7%, CRR 为 34.4%^[16]。本研究为真实世界数据,6 个月 ORR 和 CRR 分别为 84.3% 和 26.2%,与单用 IST 方案(*P* = 0.687, *P* = 0.744)和海曲泊帕联合 p-ATG 三期临床试验(*P* = 0.263, *P* = 0.483)的结果对比未见明显差异。

海曲泊帕联合 p-ATG 治疗 SAA 疗效未见明显差异。本研究与之前报道的p-ATG联合艾曲泊帕方案的 6 个月 ORR 相当(84.3% *vs.* 85%), CRR 略高(26.2% *vs.* 17.8%, *P* = 0.425)^[17]。本研究中海曲泊帕使用剂量达 15 mg/d,而艾曲泊帕剂量为 75 mg/d,海曲泊帕每毫克药效作用约为后者 10 倍,药物剂量相对增加,可能与此有关。

欧洲 RACE 和美国国立卫生院关于 IST(以 h-ATG为基础)联合艾曲泊帕治疗 SAA 的 6 个月 ORR 分别为 68% 与 80%,与本研究相当,但 6 个月 CRR 分别为 30% 和 36%,高于本研究(*P* = 0.648, *P* = 0.343)^[14,18],是否由于 ATG 差异影响了 CRR,有待进一步研究。本研究中 CRR 可持续增长至治疗后 12 个月,9 月和 12 月 CRR 分别达47.3%和 73.7%,与美国国立卫生院、RACE 研究相当。CR 延迟获得的趋势在 RACE 试验和 CECGA 研究中均有所提示^[17,19],即在充分免疫抑制之后,使用 TPORA 促造血恢复依然需要较长的时间,效果也更好。

海曲泊帕对联苯结构进行了修饰,相较于同样含有联苯结构的艾曲泊帕,增强了亲脂性和药效,减低了毒性^[12]。本研究中,SAA 患者接受海曲泊帕联合 p-ATG 治疗,3 级以上肝损伤事件比例与艾曲泊帕联合 r-ATG 方案相当(9.7% *vs.* 7.4%, *P* = 1.000)^[8]。一方面本研究中海曲泊帕使用剂量达 15 mg/d,相当于艾曲泊帕剂量为 150 mg/d,药物剂量相对增加,增加肝毒性风险。此外,ATG 动物源性差异是否对此存在影响也值得探讨。随访中仅见到 PNH 克隆转化,比例高达 12.9% (4/31),未见骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病转化。高

PNH 克隆出现属偶然现象,还是与治疗相关,尚须进一步随诊。

本研究发现基于 p-ATG 的 IST 联合海曲泊帕方案在初发重型再生障碍性贫血治疗中可获得较佳的血液学应答,且不良反应较少。为进一步明确该方案疗效及其克隆演变情况,后续应开展前瞻性对照研究,扩充病例数并延长随访时间。

参 考 文 献

1 Young NS. Aplastic Anemia[J]. N Engl J Med,2018,379(17): 1643-1656.

2 何广胜,冶秀鹏,吴雪梅.再生障碍性贫血的非移植治疗[J].临床内科杂志,2017,34(12):800-802.

3 付安蝶,吴佳颖,朱晓健,等.不同供体异基因造血干细胞移植一线治疗 56 例极重型再生障碍性贫血的疗效及安全性观察[J].内科急危重症杂志,2022,28(5):378-382.

4 Scheinberg P,Nunez O,Weinstein B,et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 365(5),430-438.

5 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.

6 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)[J]. Blood,2000,95(6): 1931-1934.

7 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(6):874-876.

8 Jin Y,Li R,Lin S,et al. Correction to: 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.

9 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.

10 Wang Y,Zhang D,Du G,et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre trial [J]. Lancet,2020,395(10236) :1569-1578.

11 Li L,Zhang W,Hu Y,et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical Trial [J]. JAMA,2020,324(5) :460-470.

12 Hammersen J,Birndt S,Döhner K,et al. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in patients with COVID-19 triggered hyperinflammation: the RuxCoFlam trial[J]. Leukemia,2023,37(9) : 1879-1886.

13 Mortara A,Mazzetti S,Margonato D,et al. Compassionate use of ruxolitinib in patients with SARS-Cov-2 infection not on mechanical ventilation: Short-term effects on inflammation and ventilation[J]. Clin Transl Sci,2021,14(3) : 1062-1068.

14 Rein L,Calero K,Shah R,et al. Randomized phase 3 trial of ruxolitinib for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med,2022,50(12) : 1701-1713.

15 Aleshina OA,Zakurdaeva K,Vasileva AN,et al. Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hematologic Disease[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2023,23(8) : 589-598.

16 Shahzad M,Chaudhary SG,Zafar MU,et al. Impact of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis[J]. Transpl Infect Dis,2022,24(2) :e13792.

17 Foss FM,Rubinowitz A,Landry ML,et al. Attenuated novel SARS coronavirus 2 infection in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient on ruxolitinib [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2020,20(11) : 720-723.

18 Greenfield G,McPherson S,Mills K,et al. The ruxolitinib effect: understanding how molecular pathogenesis and epigenetic dysregulation impact therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms [J]. J Transl Med,2018,16(1) : 360.

19 Verstovsek S,Gotlib J,Mesa RA,et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses[J]. J Hematol Oncol,2017,10(1) : 156.

20 徐佳. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗并发感染的诊疗策略[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(2) :96-100.

21 Giudice V,Pagliano P,Vatrella A,et al. Combination of ruxolitinib and eculizumab for treatment of severe SARS-CoV-2-Related acute respiratory distress syndrome: a controlled study[J]. Front Pharmacol,2020,11:857.

22 Vannucchi AM,Sordi B,Moretini A,et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study[J]. Leukemia,2021,35(4) : 1121-1133.

(2024-07-11 收稿 2024-10-14 修回)

(上接第 129 页)

10 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.

11 Peng G,He G,Chang H,et al. A multicenter phase II study on the efficacy and safety of hetrombopag in patients with severe aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy[J]. Ther Adv Hematol,2022(13) :204062072210851.

12 何广胜,陈小玉. 再生障碍性贫血中血小板生成素受体激动剂的应用[J]. 中国实用内科杂志,2023,43(7) :529-533.

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 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.

15 Chen M,Liu C,Qiao X,et al. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia [J]. Leuk Res,2018(65) :55-60.

16 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.

17 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.

18 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.

19 Li R,Wang N,Chai X,et al. Prolonged use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia in the real world[J]. Clin Exp Med,2023,23(6) :2619-2627.

(2024-06-09 收稿 2024-07-02 修回)