

后疫情时代芦可替尼对血液病患者合并新型冠状病毒感染疗效的真实世界研究

赵洁¹ 艾尚怡¹ 田卫伟¹ 展新荣² 李志慧² 隗佳³

¹山西白求恩医院(山西医学科学院)山西医科大学第三医院 同济山西医院血液内科,山西太原 030032;²新乡市中心医院血液内科,河南新乡 453000;³华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:评估后疫情时代血液病患者合并新型冠状病毒肺炎(CDVID-19)后,芦可替尼对患者疾病转归、生存和不良反应的影响。方法:回顾性分析 38 例血液病患者合并 CDVID-19 且接受芦可替尼治疗的病例资料。主要观察指标包括血常规、C 反应蛋白、细胞因子、生化指标、凝血指标、胸部 CT、28 d 内病死率及不良事件。结果:17 例(44.7%)患者在诊断 CDVID-19 前已经接受芦可替尼治疗,21 例(55.3%)感染 CDVID-19 后联合芦可替尼治疗。CDVID-19 前使用芦可替尼患者转为重症的比例为 17.6%(3/17)。治疗前观察指标异常的患者中,治疗后 62.5%(10/16)的患者白介素-6 水平下降,82.1%(23/28)的患者 C 反应蛋白下降至正常,63.6%(14/22)的患者淋巴细胞减少改善。71.0%(22/31)的患者在 CDVID-19 诊断后 28 d 内出现胸部 CT 表现改善。28 d 内总病死率为 2.6%(1/38)。合并重症 COVID-19 与非重症 COVID-19 患者相比,病死率无统计学差异(4.8% vs. 0, $P > 0.05$)。异基因造血干细胞亚组合并 CDVID-19 患者的病死率为 5.6%。在芦可替尼使用过程中未观察到新的安全事件。结论:芦可替尼对血液病合并 CDVID-19 患者的炎症指标及预后有一定的改善作用,具有良好的耐受性和安全性。

关键词 芦可替尼;血液病;新型冠状病毒肺炎;重症肺炎

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250208

A real-world post-pandemic era study on the efficacy of ruxolitinib in hematologic patients with concurrent COVID-19 infection ZHAO Jie¹, AI Shang-yi¹, TIAN Wei-wei¹, ZHAN Xin-rong², LI Zhi-hui², WEI Jia³. ¹Department of Hematology, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Third Hospital of Shanxi Medical University, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China; ²Department of Hematology, Xinxiang Central Hospital, Henan Xinxiang 453000, China; ³Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: LI Zhi-hui, E-mail: zhihui060982@163.com

Abstract Objective: To assess the effect of ruxolitinib on disease progression, survival, and adverse effects in patients with hematologic diseases who are also infected with the new coronavirus in the post-pandemic era. Methods: A retrospective analysis was performed on the medical records of 38 patients with hematologic diseases who were co-infected with COVID-19 and treated with ruxolitinib. The primary observation indicators included complete blood count, C-reactive protein (CRP), cytokines, biochemical parameters, coagulation tests, chest computed tomography (CT), 28-day mortality, and adverse events. Results: Seventeen patients (44.7%) had been treated with ruxolitinib before the diagnosis of COVID-19, whereas 21 (55.3%) were given ruxolitinib alongside the onset of COVID-19. The rate of progression to severe disease among ruxolitinib-treated patients prior to COVID-19 diagnosis was 17.6% (3/17). Among patients with aberrant baseline laboratory values, 62.5% (10/16) had a substantial drop in IL-6 levels after treatment, and 82.1% (23/28) had normalized their CRP levels. Lymphopenia was improved in 63.6% (14/22) of the patients. Within 28 days of being diagnosed with COVID-19, 71.0% (22/31) of the patients showed a substantial improvement in chest CT. The total mortality rate within 28 days was 2.6% (1/38). There was no statistically significant difference in mortality rate between individuals with and without severe COVID-19 (4.8% vs. 0, $P > 0.05$). The death rate for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) patients who developed COVID-19 was 5.6%. There was no new safety events observed while administering ruxolitinib. Conclusion: Ruxolitinib appears to have a favorable effect on inflammatory markers and prognosis in patients with hematologic diseases co-infected with COVID-19, and it is well tolerated and safe.

Key words Ruxolitinib; Hematologic diseases; Corona virus disease 2019; Severe pneumonia

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 在全球流行已有四年余, 尽管目前流行亚型毒力较前有所减弱, 但血液系统肿瘤患者由于原发病本身或是抗肿瘤相关放化疗、免疫治疗, 普遍存在免疫缺陷或骨髓抑制, 感染后仍会出现重症或死亡^[1~3]。Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 1/2 抑制剂可通过抑制信号转导及转录激活因子 (signal transduction and activator of transcription, STAT) 信号转导通路, 进而抑制新型冠状病毒引起的细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS), 改善重症患者的临床结局。目前, 巴瑞替尼已获批用于成人新型冠状病毒感染治疗。已有研究表明同为 JAK 抑制剂的芦可替尼对高炎症状态疾病有治疗意义^[4,5], 且其本身可用于移植抗宿主病、噬血细胞综合征、骨髓增殖性疾病特别是骨髓纤维化患者的治疗。它通过靶向抑制 JAK-STAT 转导途径从而降低细胞因子水平, 在达到免疫调节作用的同时不会导致免疫耗竭^[6]。一项关于芦可替尼治疗 COVID-19 患者的随机对照试验结果提示, 加用芦可替尼的 COVID-19 患者临床症状改善所需时间更短、存活率更高^[7]。本研究评估真实世界芦可替尼在血液病合并 COVID-19 患者中的有效性及安全性, 为其治疗提供依据。

资料与方法

1. 研究对象: 回顾性收集 2022 年 12 月至 2023 年 7 月在山西白求恩医院血液科及河南省新乡市中心医院血液科采用芦可替尼联合标准 COVID-19 治疗的患者。纳入标准: ①血液基础病; ②合并 COVID-19; ③使用芦可替尼治疗。本研究遵循赫尔辛基宣言的原则, 并获得医院伦理委员会批准 (YXLL-2024-152), 患者或家属均签署知情同意书。

2. 诊断标准: COVID-19 诊断标准^[8]: (1) 具有 COVID-19 的相关临床表现; (2) 具有以下一种或以上病原学、血清学检查结果: ①新型冠状病毒核酸检测阳性; ②新型冠状病毒抗原检测阳性; ③新型冠状病毒分离、培养阳性; ④恢复期新型冠状病毒特异性 IgG 抗体水平为急性期 4 倍或以上升高。

COVID-19 重症/危重症标准: 新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第 10 版)^[8] 定义疾病严重程度: 气促, 呼吸 ≥ 30 次/min; 静息 (不吸氧) 状态下指脉氧饱和度 $\leq 93\%$; 动脉血氧分压 (PaO_2)/吸氧浓度 (FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 临床症状进行性加重, 肺部影像学显示 24 ~ 48 h 内病灶明

显进展 $> 50\%$ 。若出现需要机械通气的呼吸衰竭、休克、同时出现需要入住重症监护病房的其他器官衰竭, 则诊断为危重型 COVID-19。

3. 治疗: 纳入此研究的患者使用芦可替尼的情况包括: ①血液病患者长期服用芦可替尼的过程中出现 COVID-19; ②COVID-19 确诊后加用芦可替尼。使用剂量根据原发病以及血细胞水平调整。除芦可替尼外, 根据患者病情联合使用抗病毒 (奈玛特韦/利托那韦组合片、阿兹夫定片或莫诺拉韦胶囊)、糖皮质激素 (地塞米松或甲泼尼龙) 或白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 抑制剂 (托珠单抗、司妥昔单抗), 并辅以抗凝、氧疗 (经鼻导管吸氧、面罩给氧、经鼻高流量吸氧、无创通气、有创机械通气)、俯卧位呼吸、酌情给予人免疫球蛋白或康复者恢复期血浆等治疗。

4. 随访: 观察指标为合并 COVID-19 后 28d 内病死率、重症转化率, 与基线 (加用芦可替尼前指标或 COVID-19 前) 相比加用芦可替尼后患者胸部 CT、炎性指标、血细胞等改善率。

5. 统计学分析: 采用 Excel 2019 及 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 计数资料采用频数和百分数表示, 计量资料中符合正态分布数据采用中位数 (范围) 表示, 非正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料: 共 38 例患者纳入研究, 中位年龄为 55.5 (25 ~ 65) 岁, 男性比例略高 (57.9%), 具体疾病类型见表 1。32 例患者 (84.2%) 出现了符合 COVID-19 的影像学征象, 如斑片影、磨玻璃影、浸润影以及间质改变。

38 例患者中 17 例 (44.7%) 在合并 COVID-19 前已经接受芦可替尼治疗, 其中 13 例 (76.5%) 为移植后抗移植抗宿主病, 3 例 (17.6%) 为骨髓增殖性肿瘤相关, 1 例 (5.9%) 为噬血细胞综合征, 其中 COVID-19 重症患者 3 例 (17.6%), 非重症患者 14 例 (82.4%); 21 例 (55.3%) 为合并 COVID-19 后联合芦可替尼治疗, 其中 COVID-19 重症者 18 例 (85.7%), 非重症患者 3 例 (14.3%)。

在治疗上, 3 例 (7.9%) 口服芦可替尼 5 mg/d, 24 例 (63.2%) 口服 10 mg/d, 11 例 (28.9%) 口服 20 mg/d。其他针对 COVID-19 的治疗中, 最常用的为抗病毒治疗 (94.7%, 36/38) 和糖皮质激素治疗 (76.3%, 29/38), 4 例患者使用 IL-6 抑制剂。

表 1 38 例患者一般资料及临床特征[例(%)]

项目	数据
男性	22(57.9)
基础血液病	
B 细胞淋巴瘤	11(28.9)
NK/T 细胞淋巴瘤	1(2.6)
急性髓系白血病	9(23.7)
急性淋巴细胞白血病	5(13.2)
慢性淋巴细胞白血病	3(7.9)
骨髓增生异常综合征及骨髓增殖性疾病	3(7.9)
再生障碍性贫血	5(13.2)
多发性骨髓瘤	1(2.6)
是否移植	
移植后	18(47.4)
未移植	20(52.6)
疾病状态	
≥ 疾病稳定 ^a	27(71.1)
初诊或进展期	11(28.9)
共病	21(55.3)
基础心脑血管病 ^b	12(31.6)
高血压	7(18.4)
糖尿病	8(21.1)
基础肺病 ^c	4(10.5)

注:a:包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD);
b:包括冠心病4例、急性心肌梗死1例、腔隙性脑梗死1例;
c:肺结核、慢性支气管炎、肺间质纤维化合并肺气肿、支气管哮喘各1例

2. 患者疾病进展、生存分析及治疗转归:在 COVID-19 治疗 28 d 内,初期胸部 CT 显示伴有明确病毒性肺炎(32 例)以及后期可评估的 31 例患者中,22 例(71.0%)患者胸部 CT 有改善,5 例(16.1%)患者胸部 CT 表现无进展。指标异常患者中,82.1%(23/28)在第 28 天临床炎症指标 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)持续改善,见图 1;伴淋巴细胞减少的患者中 63.6%(14/22)的患者淋巴细胞减少得到纠正($\geq 0.5 \times 10^9/L$),41.7%(16/38)患者合并血 IL-6 水平升高,其中 62.5%(10/16)的患者血 IL-6 水平持续改善,见图 2。在胸部 CT 显示伴有明确病毒性肺炎患者中,14 例(43.8%,14/32)出现血 IL-6 水平升高,而在 5 例无病毒性肺炎典型影像学表现的患者中仅有 1 例(20.0%)患者 IL-6 水平升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

89.5%(34/38)的患者在第 28 天临床症状改善,1 例患者死于呼吸衰竭,28 d 总病死率为 2.6%。血液病合并重症 COVID-19 与非重症 COVID-19 患

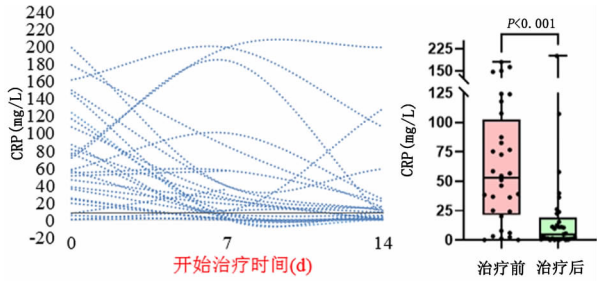


图 1 血 CRP 水平变化趋势(* $P<0.001$)

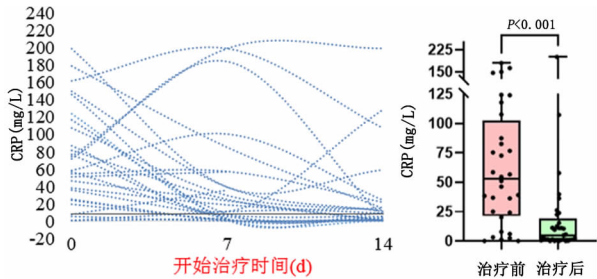


图 2 血 IL-6 水平变化趋势(* $P<0.05$)

者相比,病死率无统计学意义(4.8% vs. 0, $P>0.05$)。

此外,在 18 例造血干细胞移植患者中,17 例(94.4%)为原发病重症(急性移植物抗宿主病、血细胞低下、免疫缺陷),13 例在感染 COVID-19 前已接受芦可替尼治疗,重症 COVID-19 者 5 例,伴有病毒性肺炎典型影像学表现的 14 例患者中,8 例(57.1%)好转,3 例(21.4%)胸部 CT 表现同前,3 例胸部 CT 表现有进展;70.0% 患者(7/10)血 CRP 水平明显下降,8 例血 IL-6 水平异常患者中 5 例(62.5%)血 IL-6 水平下降至正常范围,35.7% 患者(5/14)淋巴细胞数异常者恢复。病死率为 5.6%。

3. 安全性:1 例(2.63%)出现短暂的丙氨酸转氨酶及天门冬氨酸转氨酶升高提示 3 级肝功能不全,1 例(2.63%)出现 3 级肌酐升高提示肾功能不全。68.4% 的患者芦可替尼治疗前合并有血细胞异常,治疗后无新增的血液学不良反应。在治疗期间,未发生非预期的不良事件。

讨 论

新型冠状病毒往往诱导过度免疫反应,即 CRS,导致巨噬细胞及中性粒细胞过度活化、组织炎症损伤,甚至是多脏器功能损伤。多项研究均证明,阻断重症感染造成的免疫损伤进程的根本是及时阻断细

胞因子风暴,其中 JAK 通路失调尤为重要^[9]。芦可替尼是一种 Janus 相关激酶(JAK)1/2 抑制剂,可通过靶向抑制此转导途径从而降低细胞因子水平并改善预后^[6]。

本研究对血液病合并 COVID-19 患者接受芦可替尼治疗的疾病转归进行评估,发现 89.5% 的患者 28 d 内临床症状改善,高于其他研究(58% ~ 68.2%)^[10,11]。分别有 82.1% 以及 62.5% 的患者临床炎症指标血 CRP、IL-6 水平恢复正常,63.6% 淋巴细胞减少的患者细胞减少好转。对于免疫缺陷、一般情况更差的移植后患者,70.0% 的患者血 CRP 水平明显下降,62.5% 患者血 IL-6 水平降至正常范围。提示芦可替尼可改善高炎状态促进细胞恢复,与 Hammersen 等^[12]研究结果相似,其在 COVID-19 合并高炎症状态的患者中联合使用芦可替尼,71% (CI 64% ~ 77%) 的患者实现了 $\geq 25\%$ 的新型冠状病毒炎症评分(COVID-19 inflammation score, CIS)降低及炎症标志物的减少。Mortara 等^[13]对 31 例严重 COVID-19 而持续住院的患者加用芦可替尼联合治疗,80.6% 的患者在第 7 天症状改善,其中对于炎症指标血 CRP 水平下降较加用芦可替尼治疗前差异有统计学意义($P = 0.022$)。在一项芦可替尼治疗 COVID-19 相关急性呼吸窘迫综合征的随机 3 期试验中^[14],加用芦可替尼组 28 d 病死率较安慰剂组下降(50% *vs.* 70%),且在次要结局方面如机械通气时间、无需重症监护病房支持比例和血管活性药物使用时长方面更优。本研究中,COVID-19 治疗 28 d 后 71.0% 患者胸部 CT 表现改善,提示短期内芦可替尼可改善肺部炎症。

芦可替尼可改善血液病合并重症 COVID-19 患者的预后。Aleshina 等^[15]的一项前瞻性研究发现,血液系统疾病患者感染 COVID-19 的重症率和病死率分别为 33.0% 和 18.9%,伴有恶性血液系统疾病、输血依赖、骨髓抑制粒细胞缺乏、复发或难治性血液病的患者更易发展为重症感染并危及生命。Shahzad 等^[16]的一项针对 2 031 例 COVID-19 患者造血干细胞移植的研究中,中位随访时间为 28 d,病死率为 19%,表明造血干细胞移植后患者有高病死率和临床并发症风险。本研究纳入 18 例(47.4%)造血干细胞移植后免疫缺陷患者,随访 28 d 后仅有 1 例半相合异基因造血干细胞移植后半年内的患者,由于免疫尚未重建最终死于呼吸衰竭,病死率低于上述研究。此外,本研究发现 COVID-19 前已予芦可替尼治疗的患者发生重症肺炎比例同样低于

Aleshina 等^[15]报道,与 Foss 等^[17]得出的接受芦可替尼长期治疗的免疫抑制患者的 COVID-19 程度减弱的结论相同。本研究中血液病患者合并重症与非重症 COVID-19 患者相比,病死率无统计学意义($P = 0.45$)。上述均提示芦可替尼对 COVID-19 患者临床预后可能具有积极影响。

芦可替尼在治疗 COVID-19 中具有较高安全性,其副作用包括血细胞减少、外周水肿和感染再激活等^[18~20]。本研究中未见新增非预期不良反应,多数原发血液病患者本身血细胞低下,治疗后血液学不良事件评估受到影响。前瞻性芦可替尼治疗 COVID-19 的研究中均未见严重不良事件发生^[7, 13, 21],仅有个别患者出现暂时血小板减少、轻度贫血或肝功能损害。Vannucchi^[22]研究中 3 级以上不良反应发生率为 38.2%,可能与其使用剂量较高有关(≥ 20 mg/d 79.4%)。

本研究为回顾性研究,样本量较少,随访时间较短,且由于研究中纳入的大部分患者存在血细胞减少,芦可替尼剂量为 5 ~ 20 mg/d。后续的研究有必要进一步扩大样本量,探讨其远期临床效果。

参考文献

- 1 Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5): e279-e282.
- 2 He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers[J]. *Leukemia*, 2020, 34(6): 1637-1645.
- 3 杨漾, 张义成. 异基因造血干细胞移植后病毒感染的防治进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(2): 101-105.
- 4 Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2010, 115(15): 3109-3117.
- 5 Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2014, 123(24): 3832-3842.
- 6 Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109799.
- 7 Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 137-146.
- 8 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(1): 1-11.
- 9 Khaledi M, Sameni F, Yahyazade S, et al. COVID-19 and the potential of Janus family kinase (JAK) pathway inhibition: A novel treatment strategy[J]. *Front Med (Lausanne)*, eCollection 2022.

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,Morettini 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)