

IST、脐血输注联合rhTPO治疗SAA的临床观察

刘冉¹, 李颖², 王玲^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛市中心医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月15日

摘要

目的: 评价强化免疫抑制疗法(immunosuppressive therapy, IST)、脐血输注联合重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)治疗重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)的疗效。方法: 回顾性分析7例初治SAA患者的临床资料, 其治疗方案为IST (兔抗人胸腺免疫球蛋白 + 环磷酰胺 + 环孢素) + 脐血输注 + rhTPO。结果: 患者中位年龄为31(14~45)岁, 治疗前中位病程为3 (1~132)个月, 粒细胞恢复($>0.5 \times 10^9/L$)的中位时间为16 (10~24)天, 血小板恢复($> 20 \times 10^9/L$)的中位时间为36 (11~80)天, 治疗3月及6月时的血液学反应率分别为85.7%、71.4%。中位随访时间为46 (4~65)个月, 患者3年总生存(overall survival, OS)率为71.4%, 5年内疾病复发率为14.3%。结论: IST + 脐血输注 + rhTPO疗法可提高早期血液学反应率, 迅速实现造血恢复, 安全有效, 在保持较高生存率的同时提高患者的生活品质。

关键词

再生障碍性贫血, 脐血输注, 强化免疫抑制, 血小板生成素

Clinical Observation of IST, Cord Blood Infusion Combined with rhTPO in the Treatment of SAA

Ran Liu¹, Ying Li², Ling Wang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Qingdao Central Hospital, Qingdao Shandong

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 15th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of intensive immunosuppressive therapy (IST), umbilical cord blood transfusion and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in the treatment of severe aplastic anemia (SAA). **Methods:** The clinical data of 7 newly diagnosed patients with SAA were retrospectively analyzed. The treatment regimen was IST (rabbit anti-human thymoglobulin + cyclophosphamide + cyclosporine) + cord blood transfusion + rhTPO. **Results:** The median age of the patients was 31 (14~45) years. The median course of disease before treatment was 3 (1~132) months. The median time of granulocyte recovery ($> 0.5 \times 10^9/L$) was 16 (10~24) days, the median time of platelet recovery ($> 20 \times 10^9/L$) was 36 (11~80) days. The hematological response rates were 85.7% and 71.4% at 3 and 6 months, respectively. The median follow-up was 46 (4~65) months. The 3-year overall survival (OS) rate was 71.4%, and the 5-year recurrence rate was 14.3%. **Conclusion:** IST + cord blood transfusion + rhTPO therapy can increase the early hematological reaction rate, quickly achieve hematopoietic recovery, safe and effective, maintain a higher survival rate and improve the quality of life of patients.

Keywords

Aplastic Anemia, Cord Blood Transfusion, Enhanced Immunosuppression, Thrombopoietin

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)在我国发病率为7.4/百万[1],主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少及所致的贫血、出血、感染。SAA多病情危重,目前主要通过IST和异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)进行治疗[2]。由于大部分患者难以寻找到合适供者,因此IST仍然是SAA的主要治疗手段[3]。然而因患者体内免疫异常及造血功能受损,IST通常起效较慢,一般3~7个月起效[4],导致大多患者在治疗早期的感染机率大大增加,住院时间长,治疗费用高。有研究显示脐血输注可以使患者在短期内恢复造血[5],为探讨IST+脐血输注+rhTPO联合治疗对SAA患者的临床疗效,本研究回顾性分析于我院接受该治疗方案的SAA/VSAA患者的临床资料,结果如下。

2. 病例与方法

2.1. 患者资料

纳入2012年12月至2019年12月于我院初治的7例SAA/VSAA患者,对所有患者进行多部位骨髓穿刺和骨髓活检,并参照《2016英国再生障碍性贫血诊断治疗指南》明确诊断,同时进行细胞遗传学及流式细胞术检测,进一步排除骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)及先天性骨髓衰竭疾病。

2.2. 治疗方法

2.2.1. 治疗方案

除1例患者放弃应用环磷酰胺外,其余患者均采用以下治疗方案:兔抗人胸腺免疫球蛋白(rabbit

anti-human thymoglobulin, rATG) 3mg/(kg·d), -6~-2 d; 环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy) 50 mg/(kg·d), -3~-2 d; 环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 3 mg/(kg·d), -1 d 开始, 逐渐调整血药浓度维持在 200~300 ng/mL; 脐血输注: d0 脐血复温后经血滤器由外周静脉输入; rhTPO: 300 U/(kg·d)皮下注射, +1~+14 d 连续应用, 若患者+30 天不能脱离血小板输注, 可给予艾曲波帕口服。

2.2.2. 脐血供应

全部患者均输注来源于山东脐血库的非血缘无关供者的合格脐血, 选择人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型 6-8/10 相合的脐血, 优先选择血型相合、总有核细胞(total nucleated cell, TNC)和 CD34⁺细胞计数高的脐血, 并在输注前进行复核。

2.2.3. 预防不良反应

ATG 治疗期间予以谷胱甘肽或异甘草酸镁保护肝功能, 奥美拉唑预防胃肠黏膜炎, 肠虫清防止寄生虫感染, 口服阿莫西林或左氧氟沙星、阿昔洛韦、氟康唑预防感染, 美司钠、水化及碱化尿液预防出血性膀胱炎。脐血输注前给予扑尔敏 4 mg 口服、地塞米松 5 mg 静脉注射预防过敏反应。

2.2.4. 支持治疗

所有患者均居住层流病房, 当血红蛋白(Hb) < 70 g/L 时输注辐照去白细胞悬浮红细胞, 血小板(PLT) < $10 \times 10^9/L$ 或 < $20 \times 10^9/L$ 但存在出血或感染风险时输注辐照去白细胞单采血小板, 脐血输注 72 小时后间断予以粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)至粒细胞恢复。第 1 个月每周监测 EB 病毒及巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV), 以后每 2 周监测 1 次, 必要时予以膦甲酸钠抗病毒治疗。

2.3. 疗效评估

粒细胞恢复: 外周血中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC) > $0.5 \times 10^9/L$ 持续 3 d; 血小板恢复: 在脱离血小板输注基础上 PLT 计数 > $20 \times 10^9/L$ 持续 7 d [6]。无反应(no response, NR): 血细胞计数仍符合 SAA 标准; 部分反应(partial response, PR): 存在输血依赖但血细胞计数脱离 SAA 标准; 完全反应(complete reaction, CR): Hb > 110 g/L, ANC > $1.5 \times 10^9/L$, PLT > $150 \times 10^9/L$ [7]。复发: 治疗有效的患者血细胞计数再次降低至符合 SAA 标准[6]。脐血输注后每 3 日监测血常规、肝功能, 并在 14 d、28 d 及 3、6、9、12、24 个月进行骨髓细胞形态学检测评估病情。

2.4. 随访

从患者接受脐血输注后开始, 截至 2022 年 3 月 31 日, 病例资料源于既往病历和电话随访。

2.5. 统计学方法

应用统计软件 SPSS 22.0 分析数据。偏态分布数据采用中位数(四分位数)表示, 分类数据采用百分比表示, 应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

3. 结果

3.1. 患者特征

所有患者均无同胞相合供者, 男 6 例, 女 1 例, 中位年龄为 31 (14~45)岁, 治疗前中位病程为 3 (1~132)个月。其中 SAA-I 患者 4 例, SAA-II 患者 1 例, VSAA 患者 2 例。详细资料见表 1。

3.2. 脐血输注

HLA 配型情况分别为 HLA 4/6 相合(1 例)、5/6 相合(2 例)、6/6 相合(1 例)、7/10 相合(2 例)、8/10

相合(1例)。脐血输注的 TNC 中位数为 $3.2 (1.40\sim 5.16) \times 10^7/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $0.77 (0.37\sim 1.18) \times 10^5/\text{kg}$ 。

Table 1. General information of patients with SAA/VSAA

表 1. SAA/VSAA 患者一般资料

患者	性别	年龄(岁)	诊断	治疗前病程(月)	PNH 克隆	骨髓基因突变	骨髓增生程度	既往治疗
1	男	42	SAA-II	132	无	未见异常	增生减低	CsA、达那唑、G-CSF、rhTPO
2	女	27	SAA-I	5	无	未见异常	增生减低	CsA
3	男	37	SAA-I	1	无	未见异常	增生极度低下	CsA、达那唑、G-CSF、rhTPO
4	男	45	SAA-I	2	无	未见异常	增生减低	CsA、达那唑、G-CSF、rhTPO
5	男	14	VSAA	1.5	无	未见异常	增生极度低下	CsA、G-CSF、rhTPO
6	男	31	VSAA	3	无	MDS 融合基因示 CUX1 融合基因 Exon20 突变率 51.5%	增生极度低下	G-CSF、rhTPO
7	男	19	SAA-I	6	红细胞 PNH 克隆大小为 1.40%，粒细胞 PNH 克隆大小为 37.18%	融合基因 DRB1*15 阳性	增生极度低下	CsA、达那唑、G-CSF、rhTPO

3.3. 血液学反应

全部患者均获得血小板恢复, 其中 6 例获得粒细胞恢复。患者粒细胞恢复的中位时间为 16 (10~24) 天, 血小板恢复的中位时间为 36 (11~80) 天, 治疗 3 月及 6 月时的血液学反应率分别为 85.7%、71.4%。详细资料见表 2。

Table 2. The clinical efficacy of IST + cord blood infusion + rhTPO in SAA/VSAA patients

表 2. 接受 IST + 脐血输注 + rhTPO 后 SAA/VSAA 患者的临床疗效

患者	强化免疫抑制方案	TNC 输注量 (* $10^7/\text{kg}$)	$\text{CD}34^+$ 输注量 (* $10^5/\text{kg}$)	粒细胞恢复(天)	PLT 恢复(天)	随访时间(月)	3 月疗效	6 月疗效	12 月疗效	24 月疗效	36 月疗效	随访结果
1	rATG + Cy + CsA	5.16	0.39	22	80	7	PR	PR	/	/	/	死亡
2	rATG + Cy + CsA	1.60	0.38	18	47	65	PR	PR	PR	PR	CR	存活
3	rATG + Cy + CsA	2.70	0.83	24	36	60	PR	PR	PR	CR	CR	存活
4	rATG + Cy + CsA	1.40	0.37	11	43	60	PR	PR	PR	PR	PR	存活(复发)

Continued

5	rATG + Cy + CsA	3.40	0.77	10	12	46	PR	PR	PR	PR	PR	存活
6	rATG + CsA	4.01	1.18	/	11	41	NR	NR	/	/	/	存活 (PBSCT 后 血象稳定)
7	rATG + Cy + CsA	3.20	0.77	14	32	4	PR	/	/	/	/	死亡

注：PBSCT：外周血造血干细胞移植；/：无法评估。

3.4. 并发症

1 例患者于 ATG 使用期间并发严重感染，经脐血输注后感染得到控制逐渐好转，剩余患者于治疗 3 个月内均未发生严重感染。所有患者均未出现 EB 病毒感染，2 例出现 CMV 血症合并出血性膀胱炎，治疗后好转。

3.5. 随访结果

中位随访时间为 46 (4~65)个月。2 例患者治疗达到 PR 后因脑血管意外及严重感染死亡，5 例患者长期存活(3 例治疗后达到获得长期血液学反应，现已停用 CsA；1 例治疗后无反应，6 个月后经外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)症状改善，现他克莫司减量中；1 例长期缓解后疾病复发，现间断输血支持治疗)。除 2 例患者外，其余患者在治疗后 12 月内未接受艾曲波帕治疗。3 年及 5 年的 OS 率均为 71.4% (见图 1)，5 年内的疾病复发率为 14.3% (见图 2)。随访期间，无患者发生 PNH 克隆演变及急性白血病、MDS 方向转化。详细资料见表 2。

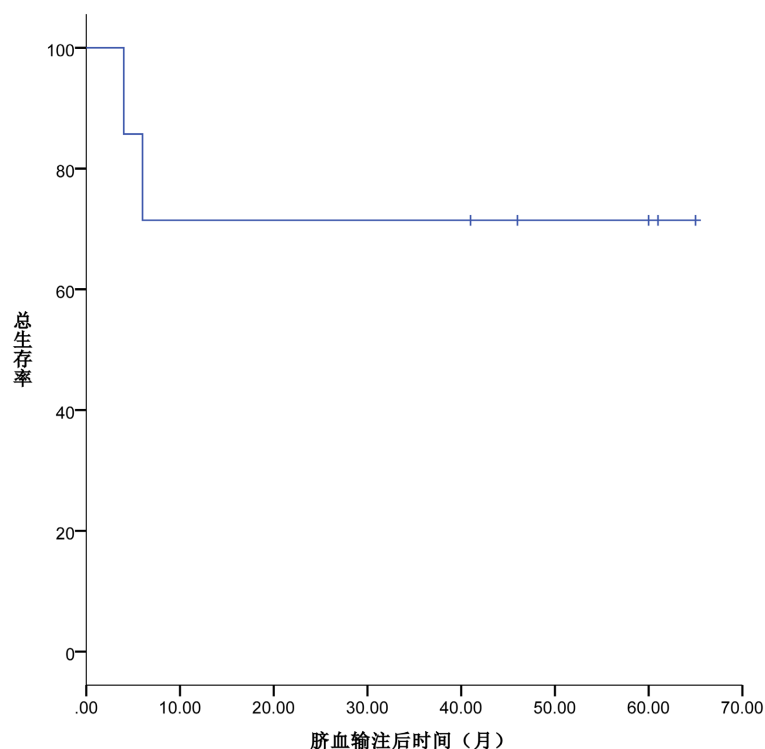


Figure 1. Survival of SAA patients treated with IST + cord blood infusion + rhTPO

图 1. IST + 脐血输注 +rhTPO 治疗 SAA 患者的生存情况

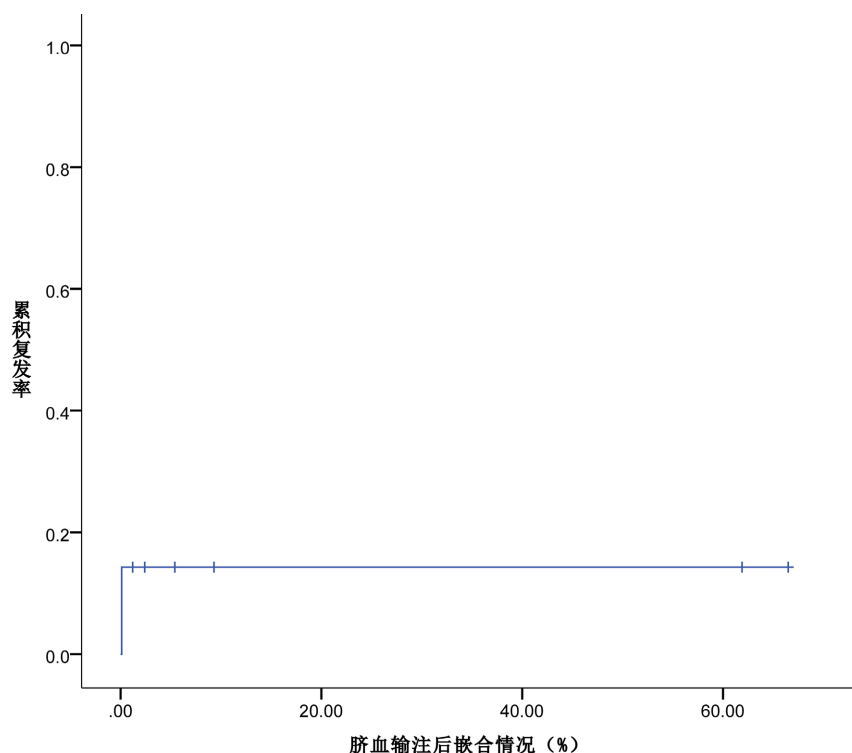


Figure 2. Recurrence of SAA patients treated with IST + cord blood infusion + rhTPO
图 2. IST + 脐血输注 + rhTPO 治疗 SAA 患者的复发情况

4. 讨论

SAA 发病急、病情重，若早期未得到有效治疗，超过 70% 的患者将因感染、贫血及出血而死亡[8]。对于缺乏匹配供者或年龄 > 35~50 岁的 SAA/VSAA 患者，英国血液学标准委员会推荐使用的标准一线 IST 是马 ALG 与 CsA 联合使用[9]。一份由美国国立卫生研究所(National Institutes of Health, NIH)所开展的前瞻性随机调查表明，兔 ATG 在 6 个月时的血液学反应率(37% vs 68%, $P < 0.01$)及 3 年 OS 率(76% vs 96%, $P < 0.01$)方面明显差于马 ALG [10]。一项纳入 99 例 SAA 患者的回顾性研究显示类似结果，但后期两组的 CR 率变得相似[11]。这意味着兔 ATG 从治疗初期到 CR 的时间比马 ALG 的时间长，发生感染的机率将大大增加。因此，对于无法利用马 ALG 进行治疗的患者而言，如何加快兔 ATG 的起效时间，对提高患者的生存质量具有重要意义。

国内外研究证实，人类脐血中具有丰富的造血干/祖细胞[12]、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs) [13]及造血促进因子(如 GM-CSF、IL、EPO、TPO) [14]，为治疗 AA 提供了理论依据。本研究应用 IST (rATG + Cy + CsA) + 脐血输注 + rhTPO 治疗 SAA，短期内(治疗 3 月及 6 月时)的血液学反应率较 NIH 报道的 rATG 组血液学反应率明显提高[10]，较吉林单中心研究中的反应率(3 月及 6 月反应率分别为 50%、75.32%)部分提高[15]，提示本研究方案较常规 IST 方案可提高早期血液学反应率，分析疗效提高的原因可能与 Cy、脐血输注及 rhTPO 相关。

环磷酰胺作为一种有效的免疫抑制剂，在早期研究中大剂量应用于初治 SAA 显示出较好疗效[16] [17] [18]，甚至可作为难治性 SAA 的挽救治疗方案[19]。随着研究的深入，大剂量 Cy 联合 CsA 方案较标准 IST 方案(ATG 加 CsA)发生侵袭性真菌感染及死亡的机率更高[20]，因此不建议作为 V/SAA 的一线治疗选择[21]。本研究中 Cy 剂量虽低于既往报道剂量，但可延缓自身造血恢复，因此予以脐血输注支持治

疗。笔者分析脐血可能从以下几方面协助治疗：1) 输注后的脐血 HSC 可增加骨髓 HSC 的数量，为自身造血功能的恢复争取时间，同时 MSCs 发挥免疫调节作用[22]；2) 脐血中的多种造血刺激因子促进 HSC 增殖分化，使之成为成熟血细胞发挥正常功能；3) 脐血提供了较多的成熟血细胞，能有效纠正贫血[23]，在防治感染、改善出血方面起到了积极作用。

TPO 是一种肝脏中合成的细胞因子，可刺激巨核系祖细胞的增殖分化，调节 PLT 的产生[24] [25]。Alexander 等通过 TPO 基因敲除小鼠模型发现，在巨核细胞和 PLT 计数减少的同时，HSCs 数量也明显减少[26]。既往研究应用 IST 联合细胞因子(包括 EPO、G-CSF、SCF 和 IL-3)未能显示明显疗效改善[24]，而 rhTPO 单独应用或与其他因子联合使用可刺激 AA 患者的巨核细胞增殖[27]。成人 SAA 患者中 IST 联合 rhTPO 与同期接受 IST 相比，短期内 rhTPO 组的血液学反应率明显提高[28]。近期周康等人发现连续应用 rhTPO 更为有效地促进 SAA 造血恢复[29]，进一步表明 rhTPO 对 SAA 治疗存在良好前景。

随着周芳等人的研究表明，强化免疫抑制联合脐血输注可在短期内迅速实现造血重建[4]，越来越多的研究发现不同免疫抑制方案[6] [30]联合脐血输注亦可取得良好疗效，且发生严重感染的概率明显下降[31]。笔者认为脐血输注可在等待免疫抑制起效期内短期替代造血，缩短骨髓空窗期，为患者自身的免疫重建或寻找 HLA 相合供者取得了时间等待期。

综上所述，本研究结果表明了 IST + 脐血输注 + rhTPO 联合治疗 SAA 可以促进患者造血恢复，在保持较高 OS 率的同时提高了患者的生活品质。鉴于本研究样本量较小，对患者治疗前的体内免疫水平关注较少，因此有待于扩大样本量后进行前瞻性研究，进一步分析该方案对 SAA 患者的免疫疗效及支持作用。

致 谢

感谢悉心指导完成本论文的导师王玲及李颖教授，老师们严谨的工作态度、渊博的专业知识及孜孜不倦的求知治学精神使我受益匪浅。在老师们耐心细致的教学过程中，慢慢掌握了课题研究方法及专业思维方式，感谢老师们的敦促及鼓励，帮助我树立坚持奋斗、不断进取的宝贵精神，明确前进目标，学会成为更好的自己。

基金项目

青岛市卫健委立项课题(编号 2020-WJZD077)项目资助。

参考文献

- [1] Wang, L. and Liu, H. (2019) Pathogenesis of Aplastic Anemia. *Hematology*, **24**, 559-566. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1642548>
- [2] 张樱, 杨栋林, 张荣莉, 等. 同基因造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血 11 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 474-479.
- [3] Shallis, R.M., Ahmad, R. and Zeidan, A.M. (2018) Aplastic Anemia: Etiology, Molecular Pathogenesis, and Emerging Concepts. *European Journal of Haematology*, **101**, 711-720. <https://doi.org/10.1111/ejh.13153>
- [4] Zhou, F., Ge, L., Yu, Z., et al. (2011) Clinical Observations on Intensive Immunosuppressive Therapy Combined with Umbilical Cord Blood Support for the Treatment of Severe Aplastic Anemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **4**, 27. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-27>
- [5] 余喆, 周芳, 刘希民, 等. 免疫抑制剂联合脐血治疗重型再生障碍性贫血的机制及临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(9): 770-775.
- [6] 邵珊, 蔡宇, 万理萍, 等. 免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血[J]. 内科理论与实践 2018, 13(2): 81-86.
- [7] Marsh, J.C., Ball, S.E., Cavenagh, J., et al. (2009) Guidelines for the Diagnosis and Management of Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, **147**, 43-70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x>

- [8] 孙高源, 田新, 毛晓燕, 等. 单用环孢素 A 与环孢素 A 联合 ATG 治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床疗效比较[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(2): 98-101.
- [9] Killick, S.B., Bown, N., Cavenagh, J., *et al.* (2016) Guidelines for the Diagnosis and Management of adult Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, **172**, 187-207. <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>
- [10] Scheinberg, P., Nunez, O., Weinstein, B., *et al.* (2011) Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 430-438. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103975>
- [11] Shin, S.H., Yoon, J.H., Yahng, S.A., *et al.* (2013) The Efficacy of Rabbit Antithymocyte Globulin with Cyclosporine in Comparison to Horse Antithymocyte Globulin as a First-Line Treatment in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Retrospective Study. *Annals of Hematology*, **92**, 817-824. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1674-8>
- [12] Knudtzon, S. (1974) *In Vitro* Growth of Granulocytic Colonies from Circulating Cells in Human Cord Blood. *Blood*, **43**, 357-361. <https://doi.org/10.1182/blood.V43.3.357.357>
- [13] Erices, A., Conget, P. and Minguell, J.J. (2000) Mesenchymal Progenitor Cells in Human Umbilical Cord Blood. *British Journal of Haematology*, **109**, 235-242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x>
- [14] 廖辉. 脐血与再生障碍性贫血[J]. 西南国防医药, 2011, 21(10): 1147-1149.
- [15] 邱红雪. 强化免疫抑制方案治疗重型再生障碍性贫血 78 例疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [16] Brodsky, R.A., Sensenbrenner, L.L. and Jones, R.J. (1996) Complete Remission in Severe Aplastic Anemia after High-Dose Cyclophosphamide without Bone Marrow Transplantation. *Blood*, **87**, 491-494. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.2.491.bloodjournal872491>
- [17] Brodsky, R.A., Sensenbrenner, L.L., Smith, B.D., *et al.* (2001) Durable Treatment-Free Remission after High-Dose Cyclophosphamide Therapy for Previously Untreated Severe Aplastic Anemia. *Annals of Internal Medicine*, **135**, 477-483. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-7-200110020-00006>
- [18] Brodsky, R.A., Chen, A.R., Dorr, D., *et al.* (2010) High-Dose Cyclophosphamide for Severe Aplastic Anemia: Long-Term Follow-Up. *Blood*, **115**, 2136-2141. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225375>
- [19] Brodsky, R.A., Chen, A.R., Brodsky, I., *et al.* (2004) High-Dose Cyclophosphamide as Salvage Therapy for Severe Aplastic Anemia. *Experimental Hematology*, **32**, 435-440. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2004.02.002>
- [20] Tisdale, J.F., Dunn, D.E., Geller, N., *et al.* (2000) High-Dose Cyclophosphamide in Severe Aplastic Anaemia: A Randomised Trial. *The Lancet*, **356**, 1554-1559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03126-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03126-3)
- [21] Zhang, F.K. (2020) How I Treat Refractory Severe Aplastic Anemia. *Chinese Journal of Hematology*, **41**, 705-709.
- [22] Damien, P. and Allan, D.S. (2015) Regenerative Therapy and Immune Modulation Using Umbilical Cord Blood-Derived Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1545-1554. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.022>
- [23] Orlando, N., Pellegrino, C., Valentini, C.G., *et al.* (2020) Umbilical Cord Blood: Current Uses for Transfusion and Regenerative Medicine. *Transfus Apher Sci*, **59**, Article ID: 102952. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102952>
- [24] Drexler, B. and Passweg, J. (2021) Current Evidence and the Emerging Role of Eltrombopag in Severe Aplastic Anemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, **12**, Article ID: 2040620721998126. <https://doi.org/10.1177/2040620721998126>
- [25] 张春艳, 黄延新. 重组人血小板生成素联合免疫抑制疗法治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床研究[J]. 当代医学, 2021, 27(28): 181-183.
- [26] Alexander, W.S., Roberts, A.W., Nicola, N.A., *et al.* (1996) Deficiencies in Progenitor Cells of Multiple Hematopoietic Lineages and Defective Megakaryocytopoiesis in Mice Lacking the Thrombopoietic Receptor c-Mpl. *Blood*, **87**, 2162-2170. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.6.2162.bloodjournal8762162>
- [27] Brereton, M.L., Adams, J.A., Briggs, M., *et al.* (1999) The *in Vitro* Effect of Pegylated Recombinant Human Megakaryocyte Growth and Development Factor (PEGHuMGDF) on Megakaryocytopoiesis in Patients with Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, **104**, 119-126. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01140.x>
- [28] 张莉, 杨文睿, 叶蕾, 等. 重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 181-185.
- [29] 周康. 重组人血小板生成素(rhTPO)联合免疫抑制治疗(IST)在初治重型再生障碍性贫血中的应用探索[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [30] 黎宇苗, 王顺清, 张玉平, 等. 强化免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(12): 1105-1108.
- [31] 宋晓晨, 周芳. 强烈免疫抑制联合脐血支持治疗重型再生障碍性贫血并发感染的临床观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(3): 172-174.