

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.025
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0113-06

CsA 联合 ATG 或 ALG 治疗儿童 SAA 的疗效分析

杨卫东¹, 刑海洲²

(1. 河南省濮阳市安阳地区医院 血液二科, 河南 安阳 455000; 2. 郑州大学第一附属医院 血液科, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 比较环孢素 A (CsA) 联合生物种属免疫抑制剂抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG) 与淋巴细胞球蛋白 (ALG) 治疗儿童重型再生障碍性贫血 (SAA) 的疗效及安全性。**方法** 选取 2010 年 4 月-2016 年 8 月于河南省濮阳市安阳地区医院收治的 93 例 SAA 患儿, 根据治疗方案分组, 对两组患儿的疗效进行比较分析。**结果** 治疗 3、6、9 及 12 个月时, r-ATG 组的 OR 分别为 58.54%、73.17%、80.49% 和 80.49%; p-ALG 组的 OR 分别为 46.15%、75.00%、75.00% 和 76.92%, 组间比较无差异 ($P > 0.05$); 在应用 r-ATG 或 p-ALG 过程中, r-ATG 组应用时过敏所致发热患儿数高于 p-ALG 组 ($P < 0.05$), r-ATG 组过敏反应总发生率高于 p-ALG 组 ($P < 0.05$); 在应用 r-ATG 或 p-ALG 后, r-ATG 组与 p-ALG 组的血清病总发生率分别为 60.98% 与 61.54%, 感染总发生率分别为 34.15% 与 32.69%, 组间比较无差异 ($P > 0.05$); r-ATG 组与 p-ALG 组的总有效率比较无差异 ($P > 0.05$)。**结论** CsA 分别联合 r-ATG 或 p-ALG 治疗儿童 SAA 在缓解血液学反应方面效果相当, 治疗过程中 p-ALG 较 r-ATG 在诱发过敏反应方面风险更低。

关键词: 重型再生障碍性贫血; 儿童; 兔抗人胸腺细胞球蛋白; 猪抗人淋巴细胞球蛋白

中图分类号: R332

文献标识码: A

Comparative analysis of CsA combined with immunosuppressive agents of different species in treatment of children with SAA

Wei-dong Yang¹, Hai-zhou Xing²

(1. Department of Hematology, Anyang District Hospital, Anyang, Henan 455000, China; 2. Department of Hematology; the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of cyclosporine A (CsA) combined with immunosuppressive agents of different species in the treatment of children with severe aplastic anemia (SAA). **Methods** From April 2010 to August 2016, 93 cases of SAA children admitted to Anyang District Hospital were grouped according to the treatment plan. The patients in the r-ATG group (41 patients) received CsA combined with r-ATG and those in the p-ALG group (52 patients) received CsA combined with p-ALG. The treatment effect was compared between the two groups. **Results** In 3, 6, 9 and 12 months of treatment, the OR of the r-ATG group was 58.54%, 73.17%, 80.49% and 80.49% respectively, the OR of the p-ALG group was 46.15%, 75.00%, 75.00% and 76.92%, there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). In the application of r-ATG or p-ALG, the number of children with anaphylaxis fever in the r-ATG group was significantly larger than that in the p-ALG group ($P < 0.05$), the total incidence of hypersensitivity in the r-ATG group was significantly higher than that in the p-ALG group

($P < 0.05$). After treatment with r-ATG or p-ALG, the total incidence of serum disease in the r-ATG group and the p-ALG group was 60.98% and 61.54% respectively ($P > 0.05$), the total incidence of infection was 34.15% and 32.69% respectively ($P > 0.05$), there was no significant difference in the overall effective rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** CsA combined with r-ATG or p-ALG has significant effect in relieving hematologic response for treatment of children with SAA. During treatment, p-ALG has a significantly lower risk in the induction of allergic reactions than r-ATG.

Keywords: SAA; children; r-ATG; p-ALG

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一种多种原因导致的骨髓造血功能衰竭性疾病, 临床表现为进行性贫血、出血及反复感染, 已成为严重危害儿童健康的主要血液病之一^[1]。重型 AA (severe aplastic anemia, SAA) 具有起病急与病情进展迅猛的特点, 通常需依赖输血维持生命, 同时还合并有并发症, 临床病死率较高, 治疗难度颇大。抗人胸腺细胞球蛋白 / 淋巴细胞球蛋白 (anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin, ATG/ALG) 联合环孢素 A (Cyclosporin A, CsA) 的免疫抑制疗法 (immunosuppressive therapy, IST) 是当前临床治疗 AA 的主要手段。根据免疫动物种属的不同, ATG/ALG 目前包括有马抗人淋巴细胞球蛋白 (horse antihuman lymphocyte globulin, h-ALG)、兔抗人胸腺细胞球蛋白 (rabbit antihuman thymocyte globulins, r-ATG) 及猪抗人淋巴细胞球蛋白 (pig antihuman lymphocyte globulin, p-ALG) 等, 后两种在国内应用广泛, 但何为优选种属尚无定论^[2-6]。鉴于此, 本研究对比了 CsA 联合 r-ATG 或 p-ALG 治疗 SAA 的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 4 月 -2016 年 8 月于河南省濮阳

市安阳地区医院收治的 93 例 SAA 患儿。纳入标准: ① SAA 诊断与分型均符合相关标准^[7]; ② 年龄 2 ~ 16 岁, 性别不限; ③ 获得医院医学专业学术委员会和伦理委员会批准, 患儿家属签署知情同意书。排除标准: ① 合并其他免疫疾病、特殊感染及毒物药物暴露史者; ② 经彗星及丝裂霉素实验证实为先天性骨髓衰竭, 经骨髓细胞形态学检查及细胞遗传学检查证实为骨髓增生异常综合征, 经流式细胞仪检测阵发性睡眠型血红蛋白尿克隆 <50%; ③ 本次治疗前已接受过异基因造血干细胞或 IST 治疗者; ④ 对本次治疗方案用药具过敏体质者。接受 CsA 联合 r-ATG 治疗 41 例患儿作为 r-ATG 组, 接受 CsA 联合 p-ALG 治疗 52 例患儿作为 p-ALG 组。两组患者治疗前一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 联合 IST 治疗 两组患儿在正式治疗前均接受感染情况及肝肾功能检查。治疗场所选择相对隔离的净化帐或清洁病房。r-ATG 组采用 CsA (杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H10960121) 联合 r-ATG (北京北生研生物制品有限公司, 国药准字 S10870083) 治疗, p-ALG 组采用 CsA 联合 p-ALG (武汉生物制品研究所有限责任公司, 国药准

表 1 两组患儿治疗前的临床特征比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	SAA 分型 (SAA-I / SAA-II) / 例	诊治间隔时间 (≤ 30 d / > 30 d) / 例	血常规			
					WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	Plt [$\times 10^9/L$, M (P_{25} , P_{75})]	ANC [$\times 10^9/L$, M (P_{25} , P_{75})]
r-ATG 组 ($n=41$)	22/19	6.71 \pm 0.98	35/6	29/12	3.12 \pm 1.43	72.96 \pm 17.43	13.3 (9.05, 15.5)	0.46 (0.42, 0.48)
p-ALG 组 ($n=52$)	29/23	6.73 \pm 1.10	45/7	42/10	3.53 \pm 1.87	71.45 \pm 20.23	13.6 (11.2, 14.9)	0.48 (0.41, 0.54)
$\chi^2/t/Z$ 值	0.041	-0.122	0.026	1.279	-1.566	0.458	-0.319	-1.604
P 值	0.839	0.904	0.871	0.258	0.121	0.648	0.75	0.109

字 S10830001) 治疗。r-ATG 与 p-ALG 的治疗剂量分别为 25 mg/(kg·d) 和 3.75 mg/(kg·d), 均连续静脉给药 5 d。为最大程度避免严重不良反应的发生, 两组患儿均在给药首日先以拟定剂量的 10% 配 100 ml 生理盐水行静脉滴注 1 h, 若期间未观察到严重全身反应再增加至拟定给药剂量, 全日总剂量需在 12 ~ 18 h 维持滴注。自治疗首日始, 两组患儿均同步口服 CsA, 剂量为 5 mg/(kg·d), 在全天内以 12 h 为间隔均分为 2 次服用。治疗全程密切监测 CsA 血药浓度, 以维持在 150 ~ 250 ng/ml 水平为宜, 个别难以调整者应 ≥ 100 ng/ml。观察到患儿血液学指标缓解后继续巩固 6 个月再视情况停用 CsA。

1.2.2 辅助与支持治疗 两组患儿均在应用 r-ATG 或 p-ALG 时另开一条静脉通道滴注甲泼尼龙(焦作国药集团容生制药有限公司, 国药准字 H20030727) 以防止过敏反应, 给药剂量为 2 mg/(kg·d), 其中一半剂量在滴注 r-ATG 或 p-ALG 前 30 min 给予, 另一半剂量行同步维持。r-ATG 或 p-ALG 给药结束后为防止血清病反应, 两组患儿需勿停用甲泼尼龙, 改剂量为 1 mg/(kg·d) 静滴或口服, 在 3 周内逐渐减停。r-ATG 或 p-ALG 用药结束后每 2 ~ 3 d 查血常规, 若观察到感染中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 需及时采用重组人粒细胞刺激因子行皮下注射, 恢复中性粒细胞至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$, 另通过输血将血小板和血红蛋白分别维持在 $\geq 20 \times 10^9/L$ 和 60g/L 左右水平。必要时合理应用抗生素以对抗感染, 同时积极预防霉菌感染。

1.2.3 随访 本研究随访截止时间为 2017 年 2 月, 随访形式为门诊收集患儿血常规, 部分患儿通过电话随访病情变化, r-ATG 组和 p-ALG 组的中位随访时间分别为 47 个月(1 ~ 80 个月) 和 51 个月(1 ~ 82 个月)。随访时统计复发及克隆转化情况, 复发定义为脱离血制品输注 3 个月后再需再次输注支持, 克隆转化参考 SA 等人研究进行判断^[8]。

1.3 效果评价

1.3.1 血液学反应评估 完全缓解(complete response, CR): ANC $> 1.5 \times 10^9/L$, Hb > 120 g/L, Plt $> 100 \times 10^9/L$, 患儿可脱离输血支持; 部分缓解(partial response, PR): ANC $> 0.5 \times 10^9/L$, Hb > 80 g/L, Plt $> 100 \times 10^9/L$, 患儿已达不到 SAA 标准, 可脱离输

血支持; 无效(none response, NR): 血象未见恢复迹象, 仍必须接受输血支持^[9]。总有效率(overall responder rate, OR) = (CR+PR) / 总例数 $\times 100\%$ 。分别于治疗 3、6、9 及 12 个月对患儿的血液学反应进行阶段性评估。

1.3.2 毒性反应与副作用 在 r-ATG 或 p-ALG 用药期间及使用后短期内(1 个月), 观察并统计两组患儿的毒性反应及其副作用, 包括 r-ATG 或 p-ALG 应用过程中的过敏反应与治疗后的血清病反应和感染情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 等级资料以等级表示, 采用秩和检验, 计数资料以构成比或率(%) 表示, 比较采用 χ^2 或 Fisher 检验, 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的血液学反应评估情况比较

治疗 3、6、9 及 12 个月时 r-ATG 组的 OR 分别为 58.54%、73.17%、80.49% 和 80.49%, p-ALG 组的 OR 分别为 46.15%、75.00%、75.00% 和 76.92%。两组患儿的血液学反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿的毒性反应与副作用比较

两组患儿用药时过敏反应中的发热情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), r-ATG 组患儿过敏反应总发生率为 53.66%, p-ALG 组患儿为 32.69%, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在应用 r-ATG 或 p-ALG 后, r-ATG 组与 p-ALG 组的血清病总发生率分别为 60.98% 与 61.54%, 两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患儿感染总发生率分别为 34.15% 与 32.69%, 两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿治疗后 OS 比较

r-ATG 组与 p-ALG 组治疗 2 年后 OS 分别为 87.80% 与 84.62%; 3 年后 OS 分别为 87.80% 与 78.85%; 5 年后 OS 分别为 60.98% 与 53.85%, 组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见附图。

表 2 两组患儿血液学反应评估情况比较 例 (%)

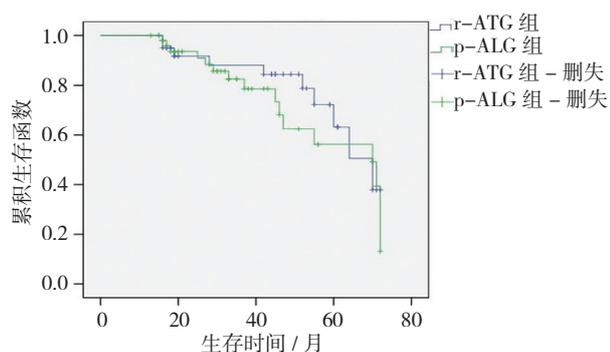
组别	CR	PR	NR	OR
r-ATG 组 (n=41)				
3 个月	4 (9.76)	20 (48.78)	17 (41.46)	24 (58.54)
6 个月	12 (29.27)	18 (43.90)	11 (26.83)	30 (73.17)
9 个月	12 (29.27)	21 (51.22)	8 (19.51)	33 (80.49)
12 个月	21 (51.22)	12 (29.27)	8 (19.51)	33 (80.49)
p-ALG 组 (n=52)				
3 个月	4 (7.69)	20 (38.46)	28 (53.85)	24 (46.15)
6 个月	9 (17.31)	30 (57.69)	13 (25.00)	39 (75.00)
9 个月	15 (28.85)	24 (46.15)	13 (25.00)	39 (75.00)
12 个月	30 (57.69)	10 (19.23)	12 (23.08)	40 (76.92)

表 3 两组患儿的毒性反应与副作用比较 例 (%)

组别	过敏反应						
	发热	皮疹、瘙痒	呛咳	关节肿痛	头痛	终止病例数	合计
r-ATG 组 (n=41)	13 (31.71)	13 (31.71)	1 (2.44)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	22 (53.66)
p-ALG 组 (n=52)	5 (9.62)	13 (25.00)	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)	4 (7.69)	17 (32.69)
χ^2 值	7.168	0.512	0.044	-	-	0.425	4.139
P 值	0.007	0.474	0.834	1.000	0.441	0.514	0.042

组别	血清病							
	发热	皮疹、瘙痒	关节肿痛	胸、肺部渗出	腹、盆腔积液	头痛	黏膜损害	合计
r-ATG 组 (n=41)	12 (29.27)	14 (34.15)	1 (2.44)	1 (2.44)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	25 (60.98)
p-ALG 组 (n=52)	13 (25.00)	24 (46.15)	3 (5.77)	2 (3.85)	1 (1.92)	3 (5.77)	0 (0.00)	32 (61.54)
χ^2 /Fisher 值	0.212	1.368	0.074	0.044	-	0.074	-	0.003
P 值	0.645	0.242	0.786	0.834	1.000	0.786	0.441	0.956

组别	感染				
	呼吸道感染	真菌感染	皮肤溃疡	单纯疱疹病毒感染	合计
r-ATG 组 (n=41)	7 (17.07)	6 (14.63)	1 (2.44)	1 (2.44)	14 (34.15)
p-ALG 组 (n=52)	10 (19.23)	5 (9.62)	2 (3.85)	0 (0.00)	17 (32.69)
χ^2 值	0.071	0.177	0.044	-	0.022
P 值	0.789	0.640	0.834	0.441	0.883



附图 两组患儿的 Kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

近年来,免疫介导造血抑制成为国内外对 AA 发病机制的普遍共识^[10-12]。CsA 则可通过降血清雌二醇以及升高血清睾酮与网织红细胞计数水平促进免疫功能改善,对提升 AA 疗效有良好的辅助作用^[13]。ATG/ALG 可以清除循环系统中的异常活化 T 细胞,研究表明其在调节细胞介导的白细胞-内皮细胞相互作用中也起了重要作用,在一定程度上刺激造血调节因子增

殖, 促进造血干细胞增殖。故在 allo-HSCT 应用受限的情况下, CsA 与 ATG/ALG 的联合 IST 方案被大多数医疗机构作为 AA 的一线治疗手段。该方案通过多重机制重建造血, 使 SAA 的治疗缓解率由上世纪 80 年代 <10% 的水平提升到了现阶段的 60% ~ 80%。但从 2011 年开始, 大量文献指出不同种属来源的 ATG/ALG 存在一定疗效差异^[14-16]。临床医师对种属剂型的取舍决策或将对 SAA 的治疗预后产生直接影响。针对目前在国内使用的 r-ATG 和 p-ALG, 已有研究分别证实了两者的有效性与安全性, 然而关于 SAA 患儿的随机对照研究尚有不足。

本次随访结果显示 r-ATG 组与 p-ALG 组治疗 2 年后 OS 分别为 87.80% 与 84.62%, 治疗 3 年后 OS 分别为 87.80% 与 78.85%; 治疗 5 年后 OS 分别为 60.98% 与 53.85%, 组间比较无差异, 与近年国外其他剂型的 OS 相近^[17]。

作为异种球蛋白, ATG/ALG 所导致的过敏反应与血清病反应增高是其在临床应用中所必须承担的风险。此类过敏反应为 I 型超敏反应, 通常在第 2 次接触抗原后的数分钟内快速发生。国内相关报道显示, CsA 联合 ALG/ATG 治疗急性 AA 时的过敏反应发生率大概为 41%^[18]。本研究 r-ATG 组与 p-ALG 组的过敏反应的发生率分别为 53.66% 与 32.69%, 组间比较有差异, 提示 p-ALG 较 r-ATG 在诱发过敏反应方面可能风险更低; 同时从单项统计结果可以看出, 过敏反应差异更集中体现在发热, 具体原因尚不明确。另外, 因严重过敏反应而导致治疗终止 p-ALG 组较 r-ATG 组发生率高。血清病是一类在接受异种血清制品后所出现的全身性 III 型超敏反应, 普遍发生于治疗后第 2 周内, 临床表现主要包括有发热、皮疹及关节肿痛等。近 2 年国内相关文献显示 ALG/ATG 治疗 SAA 时的血清病发生率为 38.10% ~ 58.33%^[19-21]。本研究中, r-ATG 组与 p-ALG 组的血清病发生率分别为 60.98% 与 61.54%, 略高于文献报道, 可能与辅助治疗中甲泼尼龙的给药剂量及时间有关。适当增加甲泼尼龙给药剂量或通过减慢滴速延长静滴时间或能在一定程度降低血清病发生率。

ALG/ATG 治疗对白细胞具有破坏作用, 这将导致感染几率增加, 其中又以呼吸道感染最为多见^[22]。在本研究过程中笔者确保患儿均在隔离的净化帐或清洁病房接受治疗, 同时合理应用抗生素对抗感染, 积极预防霉菌感染, 结果显示 r-ATG 组与 p-ALG 组发

生感染的比例分别为 34.15% 与 32.69%, 低于其他学者的报道^[23]。此外, 在既往关于 IST 治疗儿童 SAA 的报道中, 个别患儿有出现复发或异常克隆转化的情况, 严重者甚至可表现有向白血病转化的倾向。本研究开展后的 1 年密切随访未出现复发, 也未发现异常克隆转化, 这可能与随访时间不足或样本量偏小有关, 目前仍在进一步随访观察当中。

综上所述, CsA 分别联合 r-ATG 或 p-ALG 治疗儿童 SAA 在缓解血液学反应方面效果相当。后续拟加大样本并进行两种制剂对细胞免疫相关生化指标的研究, 以期在疗效信息与作用机制方面获得更为准确而丰富的认知。

参 考 文 献:

- [1] SHIN S H, LEE S E, LEE J W. Recent advances in treatment of aplastic anemia[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(6): 713-726.
- [2] MARSH J, BACIGALUPO A, SCHREZENMEIER H, et al. Treatment of aplastic anaemia with Antithymocyte globulin (ATG): current situation regarding horse vs rabbit ATG; a report from the EBMT severe aplastic anaemia working party[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2): S9.
- [3] JEONG D C, CHUNG N G, CHO B, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children[J]. Haematologica, 2014, 99(4): 664-671.
- [4] 罗伟, 冀林华, 耿惠, 等. 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白联合环孢素 A 治疗重型再生障碍性贫血的疗效观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1824-1827.
- [5] 谢晓恬. 儿童再生障碍性贫血的临床诊断治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(15): 1141-1143.
- [6] VALLEJO C, MONTESINOS P, POLO M, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis[J]. Ann Hematol, 2015, 94(6): 947-954.
- [7] CHALAYER E, FRENCH M, CATHEBRAS P. Aplastic anemia as a feature of systemic lupus erythematosus: a case report and literature review[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(6): 1073-1082.
- [8] SA Q, WOODWARD J, SUZUKI Y. IL-2 produced by CD8+immune T cells can augment their IFN- γ production independently from their proliferation in the secondary response to an intracellular pathogen[J]. J Immunol, 2013, 190(5): 2199-2207.
- [9] LIU Z, LIU J Q, TALEBIAN F, et al. IL-27 enhances the survival of tumor antigen-specific CD8 + T cells and programs them into IL-10-producing memory precursor-like effector cells[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(2): 468-479.
- [10] 罗劲松, 刘宏, 石清照, 等. 环孢素 A 治疗儿童再生障碍性贫血的临床疗效研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(25): 4864-4895.

- [11] SCHEINBERG P, NUNEZ O, WEINSTEIN B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 430-438.
- [12] MARSH J C, 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.
- [13] LIU L, DING L, HAO L, et al. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5): 729-737.
- [14] TICHELLI A, SCHREZENMEIER H, SOCIE G, 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.
- [15] 王颖超, 殷楚云, 冯磊. 免疫抑制疗法治疗儿童再生障碍性贫血疗效分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(1): 33-37.
- [16] 朱争芳, 钟静霞, 谢晓恬. 儿童再生障碍性贫血 ATG 治疗期间的护理措施和不良反应的防治 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2017, 22(3): 143-147.
- [17] 李福兴, 石苇, 乔晓红, 等. 抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的不良反应相关因素及疗效相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(4): 80-84.
- [18] 沈立云, 马鸿雁, 杨华, 等. 兔抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素免疫抑制治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效分析 [J]. *北方药学*, 2017, 14(5): 98-99.
- [19] GOMEZ A D, JAIME J C, RUIZ G J. Antibodies in the treatment of aplastic anemia[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(2): 99-106.
- [20] LUO C J, GAO Y J, TANG J Y, et al. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(5): 374-378.
- [21] 马秀慧, 赵文理, 卢俊, 等. 抗淋巴细胞球蛋白和抗胸腺细胞球蛋白治疗儿童重型再生障碍性贫血的不良反应比较 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2015, 9(07): 1238-1241.
- [22] 林少汾, 薛红漫, 王健, 等. 两种剂量 r-ATG 联合 CsA 治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效比较 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(06): 1661-1666.
- [23] 贺晓美. 兔抗人胸腺细胞球蛋白与猪抗人淋巴细胞球蛋白治疗儿童重型再生障碍性贫血的有效性及安全性的回顾性分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016: 40-41.

(李科 编辑)