

# 血清可溶性转铁蛋白受体在重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗早期疗效预测中的意义

杨文睿 熊媛媛 张莉 井丽萍 周康 彭广新 李洋 叶蕾  
李园 李建平 樊慧慧 宋琳 赵馨 张凤奎

**【摘要】** 目的 探讨血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)在再生障碍性贫血(AA)患者免疫抑制治疗(IST)疗效预测中的应用价值。方法 回顾性分析2008年4月至2011年12月连续收治的140例AA患者临床资料,对治疗前基线血清sTfR水平与IST近期疗效进行相关性分析,并绘制sTfR预测AA疗效的ROC曲线。结果 极重型AA患者sTfR水平中位数低于重型AA及输血、输血小板依赖非重型AA患者,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。IST后获得近期疗效反应的患者其基线sTfR水平高于未获治疗反应者,以治疗后3个月最为明显,其中位数分别为0.89(0.21~2.42)和0.58(0.13~1.88) mg/L,差异有统计学意义( $P=0.005$ )。根据ROC曲线获得的预测3和6个月治疗反应的优化界限值分别为0.91和0.88 mg/L,预测准确度分别为65.0%和60.7%。多因素分析结果显示sTfR是影响AA患者IST近期疗效的唯一独立预后因素(3个月时 $P=0.007$ ,6个月时 $P=0.021$ )。结论 sTfR能反映骨髓残存造血并可作为预测AA患者IST近期疗效的参数。

**【关键词】** 贫血,再生障碍性; 受体,转铁蛋白; 免疫抑制法

**Predicting early response to immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia by soluble transferrin receptor assay** YANG Wen-rui, XIONG Yuan-yuan, ZHANG Li, JIN Li-ping, ZHOU Kang, PENG Guang-xin, LI Yang, YE Lei, LI Yuan, LI Jian-ping, FAN Hui-hui, SONG Lin, ZHAO Xin, ZHANG Feng-kui. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: ZHANG Feng-kui, Email: zhfk@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of serum soluble transferrin receptor (sTfR) concentration in predicting early response to immunosuppressive therapy (IST) in severe aplastic anemia (SAA). **Methods** Clinical data and hematologic responses of 140 SAA patients treated with rabbit antithymocyte globulin (rATG) combination with cyclosporine in our hospital were retrospectively analyzed. Correlation of pre-IST baseline of sTfR and IST responses was statistically analyzed and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to estimate the sensitivity and specificity of sTfR in prediction of early responses. **Results** Serum concentration of sTfR in very SAA (VSAA) patients were significantly lower than SAA and transfusion dependent non-SAA cases ( $P=0.001$ ). The responders, especially at 3 months, had significantly higher pre-IST baseline of sTfR [median, 0.89 (range, 0.21–2.42) mg/L] than that [median, 0.58 (range, 0.13–1.88) mg/L] of non-responders ( $P=0.005$ ). The cutoff level of 0.91 mg/L and 0.88 mg/L for predicting responses at 3 and 6 months were established based on the ROC curve, with the degree of accuracy of 65.0% and 60.7% respectively. Multivariate analysis showed that pre-IST baseline of sTfR was the independent factor of predicting response at 3 months ( $P=0.007$ ) and at 6 months ( $P=0.021$ ). **Conclusion** As an indicator of bone marrow failure severity, sTfR could predict early response to IST therapy in aplastic anemia.

**【Key words】** Anemia, aplastic; Receptors, transferrin; Immunosuppression

再生障碍性贫血(AA)骨髓造血衰竭的治疗包括造血干细胞移植(HSCT)重建造血和免疫抑制治

疗(IST)恢复自身造血。特定患者治疗方法的选择主要取决于对实施该治疗方法疗效和风险的预测。IST可使约70%重型AA(SAA)/极重型AA(VSAA)患者获得治疗反应,而30%左右的患者IST无效<sup>[1]</sup>,需要HSCT或其他治疗方案。SAA/VSAA IST疗效预测是制定合理治疗策略的前提<sup>[2]</sup>。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.015

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

除造血衰竭免疫发病机制及有效的免疫抑制治疗方案外,残存造血细胞的多寡同样决定AA患者IST是否可获血液学反应。血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)与膜结合型转铁蛋白受体量呈正相关,我们假定机体非缺铁状态下sTfR能反映SAA/VSAA患者幼红细胞总量,提示骨髓残存造血,或可作为IST疗效预测参数。

### 病例和方法

1. 病例:回顾性分析2008年4月至2011年12月在我院贫血诊疗中心明确诊断并行免疫抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)联合环孢素(CsA)治疗的、连续的SAA/VSAA和输血、输血小板依赖非重型AA(TD-NSAA)140例患者资料。男83例,女57例,中位年龄23(2~73)岁。AA诊断参照国际粒细胞减少与AA研究组1987年标准<sup>[3]</sup>,分型参照文献[4-5]。其中,SAA患者79例,VSAA患者54例,TD-NSAA 7例。TD-NSAA判断标准为患者外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ 或 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或 $HGB < 80 g/L$ ,网织红细胞绝对值(Ret) $< 20 \times 10^9/L$ 。患者治疗前均明确诊断及分型,并经仔细询问病史、查体、常规细胞遗传学检查、Ham试验、外周血粒细胞和成熟红细胞流式细胞术检测CD55、CD59表达,排除阵发性睡眠性血红蛋白尿症。35岁以下的患者常规进行丝裂霉素断裂试验、彗星试验等除外先天骨髓造血衰竭。所有患者均于治疗前行血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力以及转铁蛋白饱和度检测,除外合并铁缺乏。

本研究经专业学术委员会和伦理委员会批准,并征得患者或其家属知情同意。

2. 治疗方法:ATG  $3.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,静脉滴注,第1~5天,联合口服CsA治疗,维持CsA血清谷浓度在150~250  $\mu g/L$ 。获得治疗反应前应用G-CSF、红细胞输注及血小板输注等支持治疗。

3. 随访及疗效判定标准:140例患者中位随访时间为235(2~418)d。在获得治疗反应前,患者每

周至少检查2次血常规,并分别于IST后3、6个月进行细胞形态学、细胞遗传学及外周血细胞锚连蛋白检查评定早期疗效。SAA疗效判定采用以下标准<sup>[3]</sup>:①完全治疗反应(CR): $HGB > 100 g/L$ 、 $PLT > 100 \times 10^9/L$ 及 $ANC > 1.5 \times 10^9/L$ ;②部分治疗反应(PR):脱离血制品输注依赖,血液学检查好转,不再符合SAA标准,但血常规未达到CR标准。③无治疗反应(NR):患者未脱离血制品输注支持治疗和(或)血液学检查仍符合SAA标准。TD-NSAA疗效判定标准:①CR:同上;②PR:至少一系达正常水平或倍增,或是初始 $HGB < 60 g/L$ 经治疗后其水平至少升高30  $g/L$ ,或是初始 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 经治疗后其水平至少升高 $0.5 \times 10^9/L$ ,或是初始 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 经治疗后其水平至少升高 $20 \times 10^9/L$ 。③NR:血常规下降或未达上述PR标准。

CR及PR为获得治疗反应,NR及死亡为无效。IST治疗后6个月时随访到131例患者,9例患者失访且这些患者3个月时复查为无效,故IST治疗后6个月疗效评价时失访患者均视为无效。

4. sTfR检测方法:应用BN II系列特种蛋白仪(德国西门子公司产品)以速率散射比浊法对sTfR进行检测,采用仪器配套试剂,按产品说明书进行操作。正常参考值范围为0.76~1.76  $mg/L$ 。

5. 统计学处理:应用SPSS16.0软件进行统计学分析。连续变量单因素分析应用Mann-Whitney U检验,非连续变量应用卡方检验。疗效相关多因素分析采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者临床特征及IST早期治疗反应:140例AA患者中位确诊年龄为23(2~73)岁,中位发病到治疗时间为1.5(0.4~12.0)个月。5IST后3个月64例(45.7%)获得治疗反应,6个月78例(55.7%)获得治疗反应。有12例患者死亡,7例(5.0%)死于感染,5例(3.6%)死于出血。不同分型AA患者IST前血液学参数及疗效反应见表1、表2。

表1 不同分型再生障碍性贫血(AA)患者免疫抑制治疗前血液学参数[M(范围)]

组别	例数	外周血参数					
		WBC( $\times 10^9/L$ )	ANC( $\times 10^9/L$ )	ALC( $\times 10^9/L$ )	Ret( $\times 10^9/L$ )	PLT( $\times 10^9/L$ )	sTfR(mg/L)
VSAA	54	1.51(0.30~5.40)	0.09(0.00~0.20)	1.31(0.14~5.06)	5.10(0.50~31.70)	13(1~22)	0.50(0.13~1.85)
SAA	79	2.30(0.60~5.80)	0.41(0.21~1.00)	1.78(0.04~4.90)	15.90(2.20~87.20)	14(2~36)	0.75(0.21~2.42)
TD-NSAA	7	2.29(1.60~3.10)	0.60(0.60~1.00)	1.54(1.16~2.58)	36.20(22.10~40.80)	17(9~24)	0.95(0.82~1.43)

注:VSAA:极重型AA;SAA:重型AA;TD-NSAA:输血、输血小板依赖非重型AA;ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对计数;Ret:网织红细胞绝对计数;sTfR:可溶性转铁蛋白受体

表2 不同亚型再生障碍性贫血(AA)患者免疫抑制治疗(IST)疗效比较[例(%)]

组别	例数	IST后3个月疗效				IST后6个月疗效			
		CR	PR	NR	总反应	CR	PR	NR	总反应
VSAA	54	1(1.9)	16(29.6)	37(68.5)	17(31.5)	6(11.1)	18(33.3)	30(55.5)	24(44.4)
SAA	79	6(7.6)	37(46.7)	36(45.6)	43(54.4)	14(17.7)	35(44.3)	30(38.0)	49(62.0)
TD-NSAA	7	0	4(57.1)	3(42.9)	5(57.1)	2(28.6)	3(42.8)	2(28.6)	5(71.4)

注:VSAA:极重型AA;SAA:重型AA;TD-NSAA:输血、输血小板依赖非重型AA;CR:完全治疗反应;PR:部分治疗反应;NR:无治疗反应

表3 不同亚型再生障碍性贫血(AA)患者基线血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)水平与IST近期疗效[mg/L,M(范围)]

组别	例数	IST后3个月疗效				P值	IST后6个月疗效				P值
		有效		无效			有效		无效		
		例数	sTfR水平	例数	sTfR水平		例数	sTfR水平	例数	sTfR水平	
VSAA	54	17	0.62(0.31~1.26)	37	0.46(0.13~1.85)	0.031	24	0.59(0.23~1.26)	30	0.45(0.13~1.85)	0.132
SAA	79	43	0.89(0.21~2.42)	36	0.67(0.28~1.88)	0.045	49	0.85(0.21~2.42)	30	0.67(0.35~1.88)	0.705
TD-NSAA	7	4	1.04(0.82~1.42)	3	0.92(0.91~0.94)	0.245	5	1.04(0.82~1.42)	2	0.94(0.94~0.95)	0.699

注:VSAA:极重型AA;SAA:重型AA;TD-NSAA:输血、输血小板依赖非重型AA;IST:免疫抑制治疗

2. 不同分型AA患者基线sTfR水平:140例患者治疗前sTfR水平中位数为0.64(0.13~2.42)mg/L,其中VSAA患者sTfR水平中位数为0.50(0.13~1.85)mg/L,低于SAA[0.75(0.21~2.42)mg/L]及TD-NSAA患者[0.95(0.82~1.43)mg/L],差异有统计学意义(P值均<0.05)。SAA与NSAA患者sTfR水平比较,差异无统计学意义(P=0.105)。

3. 影响sTfR水平相关因素分析:对140例AA患者IST前sTfR水平与性别、年龄、Ret、PLT、ANC及病史长短进行相关性分析,结果显示sTfR水平与患者性别、年龄、PLT、ANC及病史长短无明显相关性,与Ret呈线性正相关( $r=0.621, R^2=0.344, P=0.000$ )。

4. IST疗效与sTfR水平分析:IST后3个月时获得治疗反应患者基线sTfR水平中位数为0.89(0.21~2.42)mg/L,高于未获得治疗反应者[0.58(0.13~1.88)mg/L],差异有统计学意义(P=0.005);IST后6个月时获得治疗反应与未获得治疗反应患者基线sTfR水平中位数分别为0.78(0.21~2.42)和0.60(0.13~1.88)mg/L,差异无统计学意义(P=0.067)。进一步对不同分型AA患者进行3个月疗效与基线sTfR水平的分析,结果发现SAA及VSAA患者,获得治疗反应者其基线sTfR水平均高于未获治疗反应者,差异有统计学意义(表3)。

5. 基线sTfR水平用于预测VSAA/SAA IST近期疗效的ROC曲线:根据IST治疗后3、6个月AA患者的疗效对IST治疗前基线sTfR浓度绘制ROC曲线,IST后3个月曲线下面积为0.636(P=0.005)、sTfR分界值为0.91mg/L;IST后6个月曲线下面积

为0.587(P=0.090)、sTfR分界值为0.88mg/L(图1、图2)。根据分界值分组,对基线sTfR浓度水平预测IST疗效进行敏感度和特异度等相关分析,结果见表4。

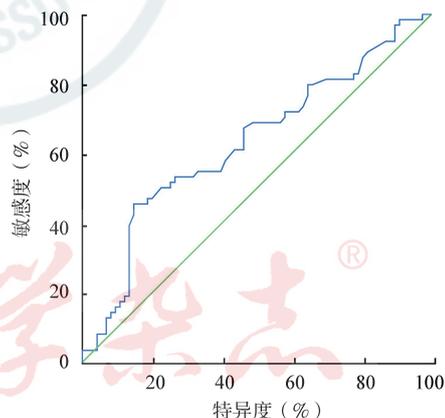


图1 140例再生障碍性贫血患者基线血清可溶性转铁蛋白受体预测免疫抑制治疗3个月疗效ROC曲线

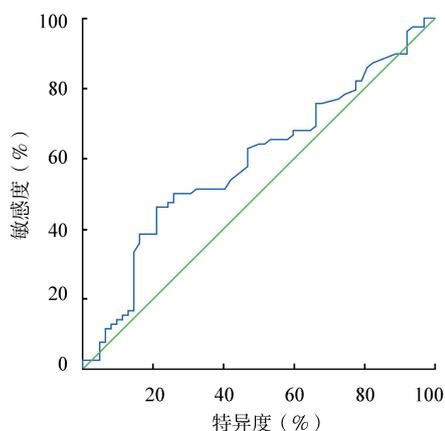


图2 140例再生障碍性贫血患者基线血清可溶性转铁蛋白受体预测免疫抑制治疗6个月疗效ROC曲线

**表4** 基线血清可溶性转铁蛋白受体水平预测140例再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗(IST)疗效

参数	IST 后3个月	IST 6个月
敏感度	50.0%	46.2%
特异度	77.6%	79.0%
准确度	65.0%	60.7%
阳性预测值	65.3%	73.5%
阴性预测值	64.8%	53.8%
P值	0.001	0.002

6. sTfR水平与IST疗效分析:根据sTfR的界限值进行分组,比较不同sTfR水平患者的IST疗效。根据IST 3个月时的sTfR 0.91 mg/L进行分组,高sTfR组的有效率为68.2%、低sTfR组则为35.4%( $P=0.000$ );同时根据IST 6个月sTfR 0.88 mg/L分组,高sTfR组有效率为73.5%、低sTfR组为46.2%( $P=0.002$ )。

7. IST疗效相关因素分析:根据sTfR的分界值二分法及目前已知的可能影响IST疗效的因素如性别、年龄、IST治疗前Ret、ANC、HGB及PLT进行单因素(表5)和多因素分析(表6)。单因素分析结果表明,性别、年龄、治疗前HGB、PLT与患者IST近期疗效无相关性。IST治疗前高Ret、高sTfR及高ANC水平的患者近期血液学反应率明显高于低水平者,对上述三个影响因素进行多因素分析表明基线sTfR水平是影响IST近期疗效的唯一独立预后因素。

**表6** 影响再生障碍性贫血免疫抑制治疗(IST)近期疗效因素多因素分析

影响因素	IST后3个月疗效		IST后6个月疗效	
	P值	95%CI	P值	95%CI
Ret	1.368	0.586~3.192	0.618	0.525~2.956
sTfR	0.007	1.360~7.055	0.021	1.162~6.167
ANC	0.298	0.677~3.579	0.258	0.710~3.598

注:Ret:网织红细胞绝对计数;sTfR:可溶性转铁蛋白受体;ANC:中性粒细胞绝对计数

讨 论

AA主要是由T细胞免疫异常介导的骨髓造血衰竭,研究表明SAA患者骨髓残存的造血干/祖细胞可能不足正常水平的1%<sup>[6]</sup>。血清sTfR与组织转铁蛋白受体总量成正比,在非铁缺乏状态下可反映红系细胞造血活性<sup>[7-8]</sup>。我们的研究表明,AA患者血清sTfR水平明显低于正常参考值,其血清水平下降程度不仅与AA严重程度明显相关,与患者免疫抑制治疗早期获得血液学反应也明显相关。以治疗前sTfR 0.91 mg/L为折点值单一指标预测IST后3个月可能获得血液学反应的敏感度和特异度分别为50%和77%,阳性预测值为65.3%,阴性预测值为64.8%。

本组患者均为诊断1年内的患者,其病程较短,受其他影响因素作用相对较少;因对sTfR的分析为患者入院时的基线值,因此受患者是否输血的影响

**表5** 影响再生障碍性贫血免疫抑制治疗(IST)近期疗效因素单因素分析

影响因素	IST后3个月疗效		IST后6个月疗效	
	例数[有效例数/总例数(%)]	P值	例数[有效例数/总例数(%)]	P值
年龄				
<40岁	55/117(47.0)	0.448	66/117(56.4)	0.709
≥40岁	9/23(39.1)		12/23(52.2)	
性别				
男性	38/83(45.8)	0.984	44/83(53.0)	0.439
女性	26/57(45.6)		34/57(59.6)	
Ret				
<10×10 <sup>9</sup> /L	25/72(34.7)	0.007	33/72(45.8)	0.016
≥10×10 <sup>9</sup> /L	39/68(57.4)		45/68(66.2)	
ANC				
<0.2×10 <sup>9</sup> /L	18/54(33.3)	0.020	24/54(44.4)	0.034
≥0.2×10 <sup>9</sup> /L	46/86(53.5)		54/86(62.8)	
HGB				
<70 g/L	30/64(46.9)	0.800	39/64(60.9)	0.254
≥70 g/L	34/76(44.7)		39/76(51.3)	
PLT				
<10×10 <sup>9</sup> /L	17/46(37.0)	0.146	23/46(50.0)	0.341
≥10×10 <sup>9</sup> /L	47/94(50.0)		55/94(58.5)	
sTfR				
<0.91 mg/L <sup>a</sup>	34/96(35.4)	0.000	38/80(47.5)	0.002
≥0.91 mg/L <sup>a</sup>	30/44(68.2)		40/60(66.7)	

注:<sup>a</sup>IST后6个月界值为0.88 mg/L

较小。血清sTfR是膜表面受体的酶切形式,膜表面受体主要表达于各阶段骨髓幼红细胞膜表面,以中、晚幼红细胞和网织红细胞表达最为明显,在调节细胞铁摄取和维持机体铁稳态机制中发挥重要作用,其组织水平受细胞铁需求(每一幼红细胞转铁蛋白受体表达量)和表达这种受体的细胞总量(主要为幼红细胞和网织红细胞总量)影响<sup>[9-10]</sup>。本组患者均进行了铁代谢相关参数检测,排除了铁缺乏因素的影响,因而所获血清sTfR水平主要反映患者骨髓残存红系造血。IST前AA患者sTfR血清水平与患者年龄、性别、病史长短、WBC和PLT无明显相关性,而与Ret呈正相关也支持这种推测。高基线sTfR水平AA患者经IST后早期获得血液学反应的概率更高,以及血液学反应并不仅限于红系,而是三系均恢复自身造血,表明AA患者基线sTfR水平不仅反映骨髓残存红系造血,还可由其推测患者造血干/祖细胞残存程度。

当机体异常免疫被有效抑制,AA患者能否获得治疗反应、恢复自身造血,必然地取决于残存造血干/祖细胞的数量与质量。Scheinberg等<sup>[11]</sup>回顾性分析美国国立卫生研究院(NIH)单中心马ATG联合CsA治疗的316例SAA患者,结果表明治疗前高Ret和高ALC患者治疗后6个月获得血液学反应的概率更大。经G-CSF治疗,患者外周血ANC明显增高提示AA患者IST治疗反应<sup>[12-13]</sup>。这些高基线外周血参数和细胞生长因子治疗反应均提示患者更多的残存骨髓造血功能,有足够的造血干/祖细胞以支持IST后血细胞生成。同样,在IST无效的AA患者采用伊曲帕哌(Eltrombopag)促使造血干/祖细胞增殖与分化治疗,仍有44%可获得三系血液学反应。而与获得疗效相关的因素也仅为反映残存造血的基线Ret和不成熟PLT<sup>[14]</sup>。

AA患者IST血液学反应的获得受免疫介导骨髓造血衰竭、有效抑制异常免疫治疗方案及足够残存造血细胞3方面因素影响。分析残存造血干细胞因素须尽可能减低其他2种因素的异质性。尽管研究性质为回顾性,并且未能将患者对治疗的耐受因素分层分析,但我们的研究均在同一中心进行,采用统一的诊断标准,所用IST方案较标准的马ATG联合CsA免疫抑制效力更强,应能满足对残存造血的分析。结果表明外周血Ret、ANC和血清sTfR水平与AA患者IST能否获得近期血液学反应相关,多因素分析sTfR为唯一的独立预后因素。我们认为sTfR不仅反映释放入外周血的网织红细胞,还能反

映骨髓中幼红细胞总量,或能更为客观地提示骨髓残存造血。

我们的研究表明,外周血sTfR水平检测是一个简便、实用的评价AA患者造血衰竭严重程度和预测近期疗效反应的方法,据此将有助于评价不同治疗方案的疗效,制订更为合理的AA治疗策略。

#### 参考文献

- [1] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2009, 147:43-70.
- [2] 葛美丽, 郑以州. 重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测因素研究进展. *中华血液学杂志*, 2010, 31:279-281.
- [3] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood*, 1987, 70: 1718-1721.
- [4] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*, 1976, 48: 63-70.
- [5] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*, 1988, 70: 177-182.
- [6] Maciejewski JP, Risitano A. Hematopoietic stem cells in aplastic anemia. *Arch Med Res*, 2003, 34: 520-527.
- [7] Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2010, 47: 213-228.
- [8] Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*, 2008, 83: 872-875.
- [9] Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, 2003, 329: 9-22.
- [10] 王钰君, 伍绍国, 李孜, 等. 可溶性转铁蛋白受体在小儿地中海贫血诊断中的价值. *中华血液学杂志*, 2010, 31:266-269.
- [11] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2009, 144: 206-216.
- [12] 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. *Blood*, 2000, 95: 1931-1934.
- [13] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié 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. *Blood*, 2011, 117: 4434-4441.
- [14] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*, 2012, 367: 11-19.

(收稿日期:2013-03-21)

(本文编辑:刘爽)