

全口服强化方案与经典免疫抑制方案对不适合抗胸腺细胞球蛋白治疗的再生障碍性贫血患者的疗效对比

李欠欠, 赵雪聪, 夏月平, 李连连, 马红梅
(沧州市人民医院血液科, 河北 沧州 061000)

【摘要】目的：比较全口服强化方案与经典免疫抑制方案对不适合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的再生障碍性贫血(AA)患者的疗效。**方法：**选取 93 例不适合 ATG 治疗的 AA 患者为研究对象, 根据治疗方案不同将患者分为 A 组($n=44$)和 B 组($n=49$)。A 组患者予以全口服强化方案[环孢素+雄激素+血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)]治疗; B 组患者予以经典免疫抑制方案(环孢素+雄激素)治疗, 疗程均为 6 个月。比较两组患者疗效指标(脱离输血率及总体血液学反应率、完全缓解率)、血常规指标水平及不良反应发生情况。**结果：**治疗第 3 个月时, A 组患者脱离血小板和红细胞输注率高于 B 组($P<0.05$)。治疗 6 个月时, A 组患者总体血液学反应率、完全缓解率均高于 B 组($P<0.05$); 完全缓解率高于 B 组(34.09% *vs.* 12.24%, $P<0.05$); 中性粒细胞、血红蛋白、血小板及网织红细胞水平优于 B 组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论：**对不适合 ATG 治疗的 AA 患者, 全口服强化三联方案在提高血液学反应率、加速脱离输血依赖及促进血象恢复方面优于经典二联方案, 且未增加短期严重不良事件风险。

【关键词】再生障碍性贫血; 环孢素; 雄激素; 血小板生成素受体激动剂

【中图分类号】R556.5 **【文献标志码】**A

Efficacy of all-oral intensive regimen versus classic immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients unsuitable for antithymocyte globulin

LI Qian-qian, ZHAO Xue-cong, XIA Yue-ping, LI Lian-lian, MA Hong-mei
(Department of Hematology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy of a fully oral intensive regimen versus the classic immunosuppressive regimen in patients with aplastic anemia (AA) who were unsuitable for antithymocyte globulin (ATG) therapy. **Methods:** 93 AA patients ineligible for ATG treatment were selected as the research subjects. They were divided into Group A ($n=44$) and Group B ($n=49$) based on their treatment regimens. Group A patients were treated with a full oral intensified regimen [cyclosporine + androgen + thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA)], Group B patients were treated with a classic immunosuppressive regimen (cyclosporine + androgen), both group were treated for a duration of 6 months. The efficacy indicators (detachment from transfusion rate, overall hematological response rate, complete remission rate), blood routine index levels, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** At the 3 month of treatment, the platelet and red blood cell transfusion rates in group A were higher than those in group B ($P<0.05$). At the 6 month of treatment, the overall hematological response rate and complete remission rate in Group A were higher than those in Group B ($P<0.05$). The complete remission rate in Group A was higher than that in Group B (34.09% *vs.* 12.24%, $P<0.05$). The neutrophil, hemoglobin, platelet, and reticulocyte levels in Group A were higher than those in Group B ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** For AA patients unsuitable for ATG, the fully oral intensive triple therapy significantly improved hematologic responses, accelerated transfusion independence, and enhanced blood count recovery compared to the classic dual therapy, without increasing the risk of short-term severe adverse events.

【Key words】 Aplastic anemia; Cyclosporine; Androgen; Thrombopoietin receptor agonist

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)作为一种 T 淋巴细胞介导的自身免疫性骨髓衰竭综合征,

特征表现为外周血全血细胞减少及骨髓造血功能低下^[1]。对无法接受异基因造血干细胞移植的患者,国内外治疗指南均推荐将抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)与环孢素相结合的强化免疫抑制方案作为一线治疗策略^[2],但近年来血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)的应用改变了该疾病的治疗模式。多项研究^[3-4]表明,在标准免疫抑制治疗基础上联合 TPO-RA 能进一步提升 AA 患者的血液学缓解率并改善生存预后。但在临床实际中,许多患者因年龄较高、伴有活动性感染、存在重要脏器功能不全或经济条件限制等,无法耐受或不适宜接受 ATG 治疗^[5]。针对这一特定人群,环孢素联合雄激素(例如司坦唑醇)的经典口服方案常被采纳,但疗效有限,部分患者反应不佳或起效时间较长^[6]。尽管已有研究提示,在不适用 ATG 的患者中, TPO-RA(如艾曲泊帕、海曲泊帕)与环孢素联合使用具有一定潜力,但将 TPO-RA、环孢素及雄激素三者共同组成“全口服强化治疗方案”,并与传统的二联口服方案进行系统对比的研究数据仍较为缺乏^[7-8]。本研究旨在对比环孢素+雄激素+TPO-RA 三联方案与环孢素+雄激素二联方案对不适合 ATG 治疗的 AA 患者的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2025 年 6 月沧州市人民医院收治的 93 例 AA 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为 A 组($n=44$)和 B 组($n=49$)。本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 AA 诊断标准^[9],并经骨髓穿刺及活检确诊;(2)被临床评估为不适合或无法耐受 ATG 治疗,具体包括:存在未控制的活动性感染、或伴有心、肝、肾等重要器官中重度功能不全、或患者/家属因经济原因或担忧副作用主动拒绝 ATG 治疗;(3)初始接受本研究定义的两方案之一,并持续治疗 ≥ 6 个月;(4)具有完整的临床资料及治疗后 ≥ 6 个月的随访记录。排除标准:(1)继发性再生障碍性贫血,或合并典型阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)临床表现且 PNH 克隆 $>50\%$ 者;(2)在本研究治疗方案开始前 3 个月内,或治疗期间,接受了 ATG/抗淋巴细胞球蛋白、其他临床试验药物治疗或异基因造血干细胞移植;(3)合并活动性恶性肿瘤、失代偿性肝硬化、未控制的自身免疫病等可能显著影响造血或生存的疾病。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

资料	A 组 ($n=44$)	B 组 ($n=49$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	61.48 $\pm$ 13.28	59.12 $\pm$ 14.04	0.829	0.410
男	28 (63.64)	30 (61.22)	0.057	0.811
疾病分型			0.313	0.576
重型再生障碍性贫血	19 (43.18)	24 (48.98)		
非重型再生障碍性贫血	25 (56.82)	25 (51.02)		
ANC ($\times 10^8/L$)	0.71 $\pm$ 0.29	0.74 $\pm$ 0.29	0.510	0.611
Hb (g/L)	68.32 $\pm$ 15.47	71.09 $\pm$ 16.83	0.823	0.413
PLT ($\times 10^8/L$)	16.61 $\pm$ 10.62	18.74 $\pm$ 12.07	0.899	0.371
网织红细胞计数 ($\times 10^8/L$)	35.94 $\pm$ 17.60	38.45 $\pm$ 19.63	0.645	0.520
诊断至治疗时间(月)	3.50 $\pm$ 1.87	3.92 $\pm$ 2.09	1.030	0.306
PNH 克隆阳性 ($>1\%$)	13 (29.55)	11 (22.45)	0.610	0.435

ANC: 中性粒细胞计数; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; PNH: 阵发性睡眠性血红蛋白尿。

1.2 方法

A 组患者予以全口服强化方案,即环孢素+雄激素+TPO-RA 治疗:环孢素起始剂量 3~5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,分两次口服;根据血药浓度及肾功能调整剂量,维持谷浓度(C₀)100~200 ng/mL 或峰浓度(C₂)400~600 ng/mL;获得血液学缓解后,缓慢减量。雄激素(司坦唑醇)2 mg, 3 次/d,持续应用至获得最佳血液学反应,或出现不可耐受的副作用(如肝功能显著异常)时停药。TPO-RA(艾曲泊帕)起始剂量 25 mg, 1 次/d 空腹口服;治疗 2~4 周后,若血小板计数未明显上升且无不可耐受副作用,可每 2 周按 25 mg/d 的剂量递增,最大剂量不超过 75 mg/d;对于伴有轻度肝功能不全者,起始剂量可为 12.5 mg/d;达到稳定缓解后,可考虑在密切监测下尝试减量或停药。B 组患者予以经典免疫抑制方案,即环孢素+雄激素治疗:用法、剂量调整、目标浓度及疗程同 A 组。治疗期间,所有患者均接受预防性抗真菌、抗病毒及必要的成分血输注支持治疗。治疗期间定期监测血常规、肝肾功能、环孢素血药浓度、血清铁蛋白及 PNH 克隆。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

(1)疗效指标:包括治疗 6 个月时的总体血液学反应率、完全缓解率及治疗 3 个月时脱离血小板输注率和脱离红细胞输注率(是否已持续 ≥ 8 周末输注血小板或红细胞)。(2)血常规指标水平:包括治疗后 6 个月时 ANC、Hb、PLT、网织红细胞计数水平。(3)不良反应发生情况:包括 ≥ 3 级肝功能异常、 ≥ 3 级肾功能异常、严重感染、药物性皮炎、PNH 克隆显著扩增($>50\%$)及血栓事件等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效指标比较

治疗 6 个月时,A 组患者总体血液学反应率及完全缓解率高于 B 组;治疗 3 个月时脱离血小板输注率与脱离红细胞输注率高于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效指标比较[$n(\%)$]

指标	A 组 ($n=44$)	B 组 ($n=49$)	χ^2 值	P 值
总反应率	35 (79.55)	23(46.94)	10.501	0.001
完全缓解率	15 (34.09)	6 (12.24)	6.329	0.012
脱离血小板输注率	29 (65.91)	18(36.73)	7.894	0.005
脱离红细胞输注率	30 (68.18)	23(46.94)	4.268	0.039

2.2 两组患者血常规指标比较

治疗前,两组患者 ANC、Hb、PLT 和网织红细胞计数水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月时,两组患者 ANC、Hb、PLT 和网织红细胞计数水平升高($P<0.05$),且 A 组高于 B 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组 ($n=44$)	B 组 ($n=49$)	t 值	P 值
ANC ($\times 10^8/L$)				
治疗前	0.71 $\pm$ 0.29	0.74 $\pm$ 0.29	0.510	0.611
治疗后	1.65 $\pm$ 0.86 ^①	1.21 $\pm$ 0.70 ^①	2.728	0.008
Hb(g/L)				
治疗前	68.32 $\pm$ 15.47	71.09 $\pm$ 16.83	0.823	0.413
治疗后	103.27 $\pm$ 26.84 ^①	85.36 $\pm$ 24.57 ^①	3.360	0.001
PLT($\times 10^8/L$)				
治疗前	16.61 $\pm$ 10.62	18.74 $\pm$ 12.07	0.899	0.371
治疗后	72.16 $\pm$ 42.15 ^①	41.33 $\pm$ 27.66 ^①	4.120	<0.001
网织红细胞($\times 10^8/L$)				
治疗前	35.94 $\pm$ 17.60	38.45 $\pm$ 19.63	0.645	0.520
治疗后	85.37 $\pm$ 27.69 ^①	52.26 $\pm$ 18.47 ^①	6.705	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者 ≥ 3 级肝功能异常、 ≥ 3 级肾功能异常、严重感染、药物性皮疹、PNH 克隆显著扩增、血栓事件发生率及总发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

不良反应	A 组 ($n=44$)	B 组 ($n=49$)	χ^2 值	P 值
总发生	18 (40.91)	12 (24.49)	2.860	0.091
肝功能异常 (≥ 3 级)	5 (11.36)	3 (6.12)	0.281	0.596
肾功能异常 (≥ 3 级)	3 (6.82)	4 (8.16)	<0.001	1.000
严重感染	4 (9.09)	3 (6.12)	0.022	0.882
药物性皮疹	2 (4.55)	1 (2.04)	0.009	0.924
PNH 克隆显著扩增	3 (6.82)	1 (2.04)	0.387	0.534
血栓事件	1 (2.27)	0 (0.00)	0.003	0.957

3 讨论

本研究结果显示,三联组患者治疗 6 个月后的总体血液反应率高于二联组($P<0.05$),与既往在适合 ATG 治疗的患者中观察到的 TPO-RA 增效效应相近,从而证实即使在年老体弱、合并症较多的脆弱人群中,在基础免疫抑制治疗中加入 TPO-RA 仍可有效提高治疗反应率^[10]。分析机制为,三联方案的疗效优势可能源于三药在多靶点上的协同作用:环孢素通过抑制 T 细胞活化减轻免疫介导的造血抑制;雄激素刺激内源性促红细胞生成素释放并促进造血干细胞增殖,TPO-RA 则直接激活巨核系及多能造血干细胞表面的 TPO 受体,驱动残存干细胞扩增与分化^[10-12]。三者在免疫调控、微环境改善及干细胞刺激方面形成互补,从而提升总反应率、缩短起效时间,使患者更早脱离输血依赖并实现更深度的血象恢复。该机制也为 TPO-RA 在未使用 ATG 的治疗场景中仍能发挥显著增效作用提供了理论依据。

起效速度的差异更具临床价值。三联组患者不仅获得治疗反应的中位时间明显缩短,而且在治疗 3 个月时,已分别有 65.91%和 68.18%的患者不再依赖血小板和红细胞输注,高于二联组($P<0.05$)。这对于需要长期输血支持的危重患者而言,意味着能够更快地减少对血制品的需求,有助于降低随之而来的铁过载、过敏及感染风险,同时减轻医疗负担^[13-14]。此外,治疗 6 个月时,三联组患者在血小板计数和血红蛋白水平等血象恢复深度指标上均表现出优势,这与 TPO-RA 特异性促进巨核系和红系祖细胞增殖的药理作用相吻合,从功能层面(如网织红细胞显著升高)和终末血细胞产量层面共同印证了其强大的造血刺激能力^[15-16]。

本研究专门针对“不适合 ATG”的 AA 患者群体,弥补了该领域证据的不足。以往确立 TPO-RA 疗效的关键研究主要面向适合接受强化免疫抑制、相对年轻的患者^[17-18]。但在实际临床中,因高龄、活动性感染或脏器功能不全等原因无法应用 ATG

的患者数量众多,其治疗选择有限,预后通常较差^[7]。本研究首次在该亚群中系统比较了两种主要口服方案的疗效差异,结果证实,即使无法使用 ATG,采用包含 TPO-RA 的强化口服方案仍是更有效的治疗选择,从而为临床指南在这一特定人群中的推荐提供了有力的真实世界数据支持。

此外,两组患者肝肾功能损害、严重感染等不良事件的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明加用 TPO-RA 并未增加传统免疫抑制治疗的短期风险^[12]。但值得注意的是,三联组中有 3 例(6.82%)患者出现 PNH 克隆扩增,尽管例数较少且未引发临床溶血事件,仍提示了长期使用 TPO-RA 的潜在风险。这可能与该类药物选择性促进携带 PNH 克隆的造血干细胞增殖的作用机制有关^[19-20]。因此,建议在接受含 TPO-RA 的方案治疗期间,应定期(例如每 6~12 个月)监测 PNH 克隆,以便早期发现和处理可能的克隆演变^[21]。本研究数据表明,三联方案带来的疗效收益大于其可能增加的有限风险,呈现出良好的获益-风险比。

综上,对于不宜接受 ATG 治疗的再生障碍性贫血患者,全口服强化三联方案(环孢素+雄激素+TPO-RA)相比经典二联方案,能够提高治疗反应率,更迅速地使患者脱离输血依赖,并获得更深度的血象恢复,且整体安全性可控。

参考文献

[1] Giudice V, Selleri C. Aplastic Anemia: pathophysiology[J]. *Seminars in Hematology*, 2022, 59(1): 13–20.

[2] Liu X, Zhao Z, Zhu W, *et al.* Umbilical cord blood infusion in the treatment of aplastic Anemia: a single center prospective study[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 34607.

[3] Mohammed Saleh MF, Nasiri A, Abdrabou AK, *et al.* Efficacy and safety of avatrombopag in aplastic Anemia: A comprehensive review of clinical evidence[J]. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2026, 17: 20406207251409305.

[4] 史忆萌, 张凤奎. 再生障碍性贫血免疫抑制治疗进入三药时代[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(10): 836–841.

[5] Rasander RO, Sørensen SS, Krohn PS, *et al.* Interruption of anti-thymocyte globuline treatment in solid organ transplantation is effectively monitored through a low total lymphocyte count[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1419726.

[6] Han L, Shi X, Wang S, *et al.* Complex association of mean corpuscular volume and outcomes in patients with aplastic Anemia treated with cyclosporine A plus androgen or cyclosporine A alone[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2025, 25(1): 165.

[7] Iino M, Jinguji A, Sato T, *et al.* Real-world experience of treatment with thrombopoietin receptor agonists in anti-thymocyte

globulin-naïve patients with aplastic Anemia: An observational retrospective analysis in a single institution[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 360–366.

[8] Chen L, Fang L, Kuang Z, *et al.* Cost utility analysis of adult patients with severe aplastic Anemia: a single-center study[J]. *Hematology*, 2025, 30(1): 2492925.

[9] Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A british society for haematology guideline[J]. *British Journal of Haematology*, 2024, 204(3): 784–804.

[10] Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, *et al.* Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic Anemia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(1): 11–23.

[11] Neamah AS, Lafta FM. Sex and gender differences in responses to antianemic therapies: biological mechanisms and clinical implications[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2026. Doi: 10. 1007/s00210-026-05046-w.

[12] Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1285–1305.

[13] Durrani J, Chen LN, Shalhoub RN, *et al.* Impact of HLA alloimmunization on clinical outcomes of severe aplastic Anemia treated with immunosuppressive therapy[J]. *Blood Advances*, 2025, 9(11): 2639–2650.

[14] 郝邯冬, 冯晓丽, 杨向莎. Th1/Th2 细胞因子水平对再生障碍性贫血患者发生输血依赖性铁过载的预测价值[J]. *淮海医药*, 2025, 43(3): 254–258.

[15] Loriani M, Lewis-Bakker MM, Frias Boligan K, *et al.* Small molecule drugs that inhibit phagocytosis[J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 757.

[16] Shimizu Y, Nishikii H, Iitsuka T, *et al.* [Hematopoietic recovery by ASXL1-mutated clones after immune suppressive therapy in a patient with severe aplastic anemia][J]. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, 2023, 64(1): 49–53.

[17] Jang JH, Mitani K, Tomiyama Y, *et al.* Predictive factors of romiplostim response in patients with refractory aplastic Anemia: data from two clinical trials[J]. *Annals of Hematology*, 2025, 104(8): 4003–4011.

[18] Zhao Y, Yang W, Zhao X, *et al.* Efficacy of eltrombopag with immunosuppressive therapy for children with acquired aplastic anemia [J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10: 1095143.

[19] Bussell JB, Soff G, Balduzzi A, *et al.* A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, 15: 2243–2268.

[20] Cooper N, Scully M, Percy C, *et al.* Real-world use of thrombopoietin receptor agonists for the management of immune thrombocytopenia in adult patients in the United Kingdom: Results from the TRAIT study[J]. *British Journal of Haematology*, 2024, 204(6): 2442–2452.

[21] Lima M. Laboratory studies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, with emphasis on flow cytometry [J]. *Practical Laboratory Medicine*, 2020, 20: e00158.