

· 生物信息学 ·

集落刺激因子治疗重型再生障碍性贫血疗效和安全性的 Meta 分析

乔晓红 谢晓恬[△] 石 苇 唐晋清

(同济大学附属同济医院儿科 上海 200065)

摘要 目的 通过 Meta 分析评价粒系或粒单系集落刺激因子(G-CSF 或 GM-CSF)对接受免疫抑制治疗(IST)的重型再生障碍性贫血(SAA)患者的疗效和安全性。方法 使用相关检索词检索 MEDLINE、Cochrane Library、EMBASE、CNKI 及 CBM 数据库,检索时间 1990 年 1 月~2011 年 12 月。纳入 G-CSF 或 GM-CSF 治疗 SAA 的随机对照研究。用 Review Manager4.2 统计软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 4 篇文献,共 466 例 SAA 患者。Meta 分析结果显示 ①IST 疗效 G-CSF/GM-CSF 组与对照组的 SAA 患者对比,近远期疗效与生存率均无显著差异,总体生存率[OR=1.15,95%CI(0.73,1.82),P=0.54]、完全缓解率[OR=1.20,95%CI(0.71,2.02),P=0.50]、早期总体有效率[OR=1.61,95%CI(0.85,3.03),P=0.14]、远期总体有效率[OR=1.17,95%CI(0.78,1.74),P=0.45];②IST 相关感染 IST 治疗早期感染发生率、严重感染发生率、感染相关死亡率方面均未优于对照组;③G-CSF/GM-CSF 组的复发率低于对照组,差异显著[OR=0.57,95%CI(0.35,0.93),P=0.02];④G-CSF/GM-CSF 组远期随访发生克隆性病变的发生率与对照组无统计学差异,恶性肿瘤(MDS/AML)发生率[OR=0.90,95%CI(0.41,1.99),P=0.79]、PNH 发生率[OR=1.48,95%CI(0.65,3.33),P=0.35]。结论 G-CSF/GM-CSF 应用于接受 IST 治疗的 SAA 患者,尚不能证明具有提高总体生存率、完全缓解率、总体有效率、减少感染和感染相关死亡率等优势。虽然有可能降低复发率,也不增加远期克隆性病变发生率,但还需要更严格设计的大样本双盲随机对照试验,并进行更为长期的随访研究。

关键词 集落刺激因子;再生障碍性贫血;Meta 分析;免疫抑制治疗

中图分类号:R556.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)18-3553-06

Meta Analysis of the Effect of Colony Stimulating Factor on Aplastic Anemia Patients

QIAO Xiao-hong, XIE Xiao-tian[△], SHI Wei, Tang Jin-qing

(Department of Paediatrics, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, 200065, China)

ABSTRACT Objective: Immunosuppressive therapy is the treatment for aplastic anemia patients ineligible for transplantation. The role of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) as adjunct to treatment in these patients is unclear. **Methods:** All randomized controlled trials on the effect of G-CSF or GM-CSF on severe aplastic anemia obtained by searching MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, CNKI and CBM were included. Meta analysis was done by Review Manager 4.2 Software. **Results:** Four trials with totally 466 severe aplastic anemia patients were included. ① The addition of colony stimulating factor yielded no difference in overall survival [OR 1.15, 95%CI (0.73-1.82), P=0.54]. There was no difference in overall hematologic response, complete remission. ② There was no difference in the occurrence of infections. ③ Colony stimulating factor significantly decreased the risk for relapse [OR 0.57, 95%CI (0.35, 0.93), P=0.02]. ④ Colony stimulating factor were not associated with higher occurrence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [OR 0.90, 95%CI (0.41, 1.99), P=0.79] or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [OR 1.48, 95%CI (0.65, 3.33), P=0.35]. **Conclusion:** The addition of colony stimulating factor does not affect mortality, response rate or infections occurrence. Well designed double blind and randomized controlled trials with large sample size and long-term follow-up are needed for further evaluation of the efficacy and safety of the colony stimulating factor therapy.

Key words: Colony stimulating factor; Aplastic anemia; Meta analysis; Immunosuppressive therapy

Chinese Library Classification: R556.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)18-3553-06

再生障碍性贫血(再障)是骨髓造血功能衰竭而引起全血细胞减少的综合征。近年来,随着免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)的开展,以及造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)技术的广泛应用,重型再障(severe aplastic anemia, SAA)的预后逐渐得到改善。再障患者骨髓造血功能衰竭的发生、发展与 T 淋巴细胞数量及功能的异常密切相关,

因此 IST 是目前对于无法实施 HSCT 的 SAA 患者的首选药物治疗法。但是, IST 必将增加患者的感染风险,而感染正是 SAA 患者的死亡首要原因。SAA 因存在中性粒细胞容易缺乏导致严重感染倾向,反复感染会进一步损害造血功能,并降低 IST 远期疗效。因此,感染是 IST 治疗 SAA 疗效不佳的重要因素之一。采用有效防治感染、促进造血功能恢复的药物联合治疗 SAA 很有必要。

粒系集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 及粒单系集落刺激因子 (granulocyte-monocyte colony

作者简介:乔晓红(1974-),女,硕士,主治医师,研究方向:小儿血液肿瘤
[△]通讯作者:谢晓恬(1954-),男,硕士,教授,研究方向:小儿血液肿瘤
(收稿日期:2012-01-25 接受日期:2012-02-18)

stimulating factor,GM-CSF)等造血生长因子,因其具有刺激早期造血干细胞增殖、提升外周血中性粒细胞水平及增强中性粒细胞功能等多重生物学活性^[1,2],临床上已广泛地用于治疗SAA、肿瘤化疗后骨髓抑制以及HSCT后无髓期。但近年文献报道G-CSF与免疫抑制剂联合治疗可能增加晚期克隆性疾病的风险,如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)和夜间阵发性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)等^[3-5]。此外,G-CSF和GM-CSF价格昂贵,需长期应用,理论上也未能改善SAA的免疫介导致病机制。因此,G-CSF和GM-CSF治疗SAA的有效性与安全性,国际上仍存争议^[3,5-17]。为此,我们收集近年来相关国际文献进行Meta分析,现报告结果如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

- (1)研究设计 随机对照试验。
- (2)研究对象 纳入明确诊断为SAA的患者,年龄、性别不限。
- (3)干预措施 对照组给予IST及支持治疗,试验组在对照组基础上加用G-CSF或GM-CSF。
- (4)结局指标 主要结局指标包括随访1年以上的总体生存率,IST治疗后的总体有效率、完全缓解率、复发率等。次要结局指标包括感染情况(包括感染率、严重感染率、感染相关死亡率)及不良反应等。
- (5)排除标准 排除非IST治疗给予G-CSF或GM-CSF治疗的研究。

1.2 检索策略

- (1)检索数据来源 MEDLINE、Cochrane Library、EMBASE、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM),检索文献发表的时间限定在1990年1月-2011年12月。
- (2)检索词组 ①再生障碍性贫血;②粒系集落刺激因子;③粒单系集落刺激因子;④随机对照试验;⑤中文或英文。
- (3)资料提取 两名作者独立纳入临床试验文献。首先进行文题及摘要的筛选,凡符合以下条件者被纳入试验:①随机对照临床试验;②确诊为SAA;③G-CSF或GM-CSF治疗;④对

治疗效果和(或)不良反应进行了研究。必要时对相关参考文献进行进一步筛选。如果2名独立评价者意见不一致,即通过讨论解决分歧,同时由第三位研究人员参与解决。

1.3 质量评价

临床试验质量评价:对纳入的随机对照文献的方法学质量评价采用Cochrane协作网推荐的评估方法。由2名评价者分别根据减少偏倚的最主要元素独立进行质量评价:①选择偏倚(分配方案的实施);②实施偏倚(对干预方法的实施者实行盲法);③失访偏倚(随机化后退出或失访的描述);④测量偏倚(结局评价的盲法)。如4项质量评价标准均满足,则该研究存在偏倚的可能性很小,评为A级(低度偏倚);如果其中任何一项或多项评价标准仅为部分满足(或不清楚),则该研究存在偏倚的可能性为中度,评为B级(中度偏倚);如果其中任何一项或多项质量评价标准完全不满足,则该研究存在偏倚的可能性为高度,评为C级(高度偏倚)。2名评价者有分歧时,通过讨论决定。

1.4 统计学分析

采用Review Manager4.2统计软件进行Meta分析。首先通过卡方检验确定研究间是否存在异质性,用95%置信区间(CI)表示,P>0.1,I²<50%可认为多个同类研究具有同质性,可选用固定效应模式进行Meta分析;如果P<0.1,I²≥50%但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机效应模式。如P<0.1且无法判断异质性的来源,则不进行Meta分析,采用描述性分析。计数资料采用OR值及95%CI表示。

2 结果

2.1 纳入文献描述

初步筛选时纳入文献20篇,其中英文文献18篇,中文文献2篇。通过原文评价,因研究方法和研究目的与本研究无关等原因排除文献14篇,因病例有重叠排除文献1篇,因包含非重型再障病例排除文献1篇,最终纳入RCT文献4篇,均为英文文献^[6,18-20]。

(1)研究对象 4篇文献共包括重型再生障碍性患者466例,其中3篇包括成人和儿童^[18-20],1篇为成人病例^[6]。纳入研究的实验特征详见表1及表2。4项研究均报道了集落刺激因子治疗组和对照组患者的基线情况,包括性别、年龄、最初的红细胞、血小板、白细胞、网织红细胞等,差异两组均无统计学意义,具有可比性。

表1 纳入的标准、反应定义及评估时间

Table 1 Inclusion criteria and definitions of response criteria and time for assessment of included trials

Study(ref)	Inclusion criteria	Definitions of complete remission	Definitions of partial remission	Time for survival assessment	Time for respons assessment
Tichelli,	SAA as defined by international criteria	Transfusion independence Hb≥ 110g/L Neut≥ 1.5× 10 ⁹ /L Plt≥ 150× 10 ⁹ /L	Transfusion independence Disease no longer severe	6y	1m, 2m, 3m, 4m, 6m, 9m, 1y
Teramura, 2007	SAA as defined by international criteria Age 18-75 No specific prior therapy	Neut.>1.5× 10 ⁹ /L, Plt>150× 10 ⁹ /L, Hb>11 g/dL	Transfusion independence Disease no longer severe	3m, 6m, 12m, 4y	3 m, 6 m, 12 m, 4 y

Zheng, 2006	international criteria	Transfusion independence	Transfusion independence	3m, 1y, 5y	3m, 6m
		Neut>1.5× 10 ⁹ /L	Neut>0.5× 10 ⁹ /L		
		Plt>100× 10 ⁹ /L	Plt>20× 10 ⁹ /L		
		Hb>110g/L	Hb>80g/L		
Gluckman, 2002	SAA as defined by international criteria, Age >1 year	Neut>1.5× 10 ⁹ /L	Neut>0.5× 10 ⁹ /L	3m, 6m, 5y	3m, 5y
		Plt>1 5 0× 10 ⁹ /L	Plt>20× 10 ⁹ /L		
		Hb>110g/L	Transfusion independence		

Note: SAA international criteria : hypoplastic BM (cellularity< 25% or 30%) and at least 2 of the 3 following: Neut<0.5× 10⁹/L; and/or Plt <20× 10⁹/L; and/or corrected Ret. Count of less than 1%;
CR: complete response; PR: partial response.

表 2 纳入实验的特征
Table 2 Characteristics of included trials

Study (ref)	Intervention	pts	Age(yrs.)	N. of pts. with SAA/VSAA	Allocation generation concealment
			median(range)		
Tichelli, 2011	Horse ATG+CsA	95	44(7-80)	56/39	B, B
	Horse ATG+CsA+G-CSF s.c 150 ug/m2/d, from day 8 till day 240	97	47(2-81)	66/31	
Teramura, 2007	Horse ATG+CsA	47	54(19-75)	36/11	B, B
	Horse ATG+CsA+G-CSF IV filgrastim 400 μ g/day or lenograstim 50 μ g/day, every other day till day 28 and then once or twice a week till day 84	48	53(19-74)	29/19	
Zheng, 2006	Horse ATG+CsA	47	35(8-71)	33/14	A, A
	Horse ATG+CsA+G-CSF s.c GM-CSF5ug/kg/d+ EPO 100U/ kg/d 3d in a week for first mo, 2d in a week for second mo and 1 d in a week for third mo	30	36(5-68)	19/11	
Gluckman, 2002	ATG(Horse or rabbit)+CsA	49	22(1-82)	30/19	B, B
	ATG(Horse or rabbit) +CsA+G-CSF (s.c. lenograstim 5ug/kg/d for 98 days)	53	26(2-71)	27/26	

(2)干预手段 3 项研究给予 G-CSF 治疗^[6,18,20],其余 1 项研究给予 GM-CSF^[19],具体使用方法及剂量详见表 2。

(3)结果描述: 4 项研究均提及总体有效率、总体生存率、发生感染情况、发生克隆性疾病情况、随访情况。3 项研究提及复发情况^[6,18,20]。随访时间均在 1 年以上。纳入研究失访率均<20%。将接受或未接受 G-CSF/GM-CSF 治疗的病例分别作为 G-CSF/GM-CSF 组和对照组。

2.2 文献质量评价

纳入的 4 个随机对照临床试验中,均提及随机,但都没有明确说明实施随机的方法。3 篇文献的盲法的实施不完善或不

清楚。均对是否失访进行了描述。结果 3 篇文献质量评价为 B 级,1 篇文献质量评价为 A 级。

2.3 疗效评价

(1)总体生存率:4 个研究^[6,18-20]均报道了总体生存率,随访时间分别为 6 年、4 年、5 年、5 年。异质性检验显示差异无统计学意义(P=0.95),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示两组总体生存率差异无统计学意义 [OR=1.15,95%CI (0.73,1.82),P=0.54],尚不能认为 G-CSF/GM-CSF 组总体生存率高于对照组(图 1)。

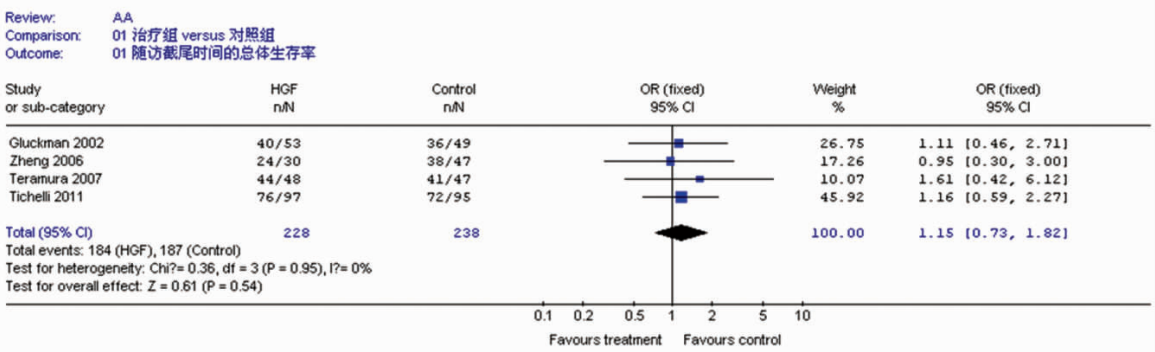


图 1 总体生存率比较

Fig.1 Overall survival comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control

(2)IST 总体有效率及完全缓解率:2 个研究^[6,20]报道了治疗早期(治疗 3 个月)总体有效率,4 个研究报道了治疗远期(治疗 ≥ 1 年)总体有效率和完全缓解率。Meta 分析结果显示 G-CSF/GM-CSF 组治疗早期总体有效率 [OR=1.61, 95%CI (0.85, 3.03), $P=0.14$]及治疗远期总体有效率 [OR=1.17, 95%CI (0.78, 1.74), $P=0.45$] 和 完全 缓 解 率 [OR=1.20, 95% CI (0.71, 2.02), $P=0.50$]与对照组均无统计学差异。Meta 分析结果提示 G-CSF/GM-CSF 治疗并不能提高 SAA 患者的治疗早期总体有效率及远期总体有效率和完全缓解率(图 2-4)。

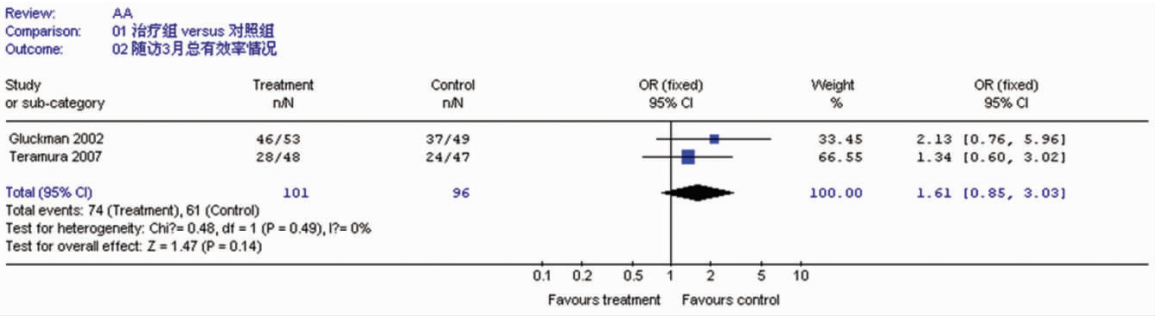


图 2 治疗早期总体有效率比较

Fig.2 Overall response comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control at 3 months

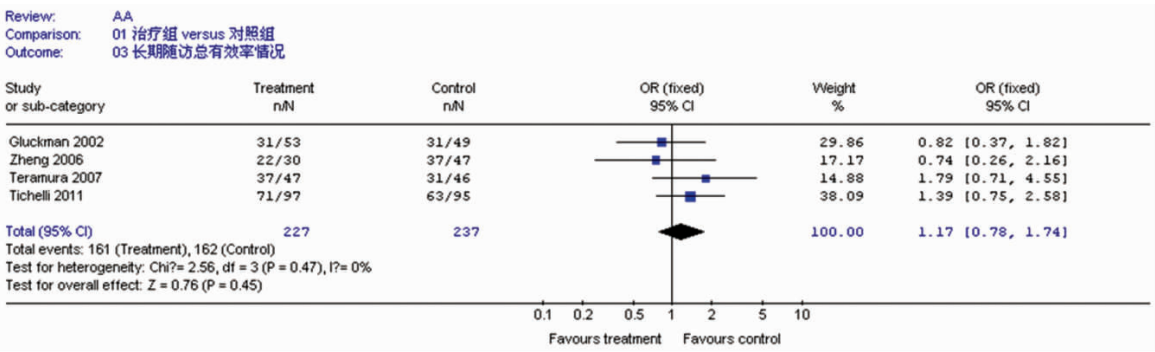


图 3 长期随访总有效率比较

Fig.3 Overall response comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control of long-term survivors

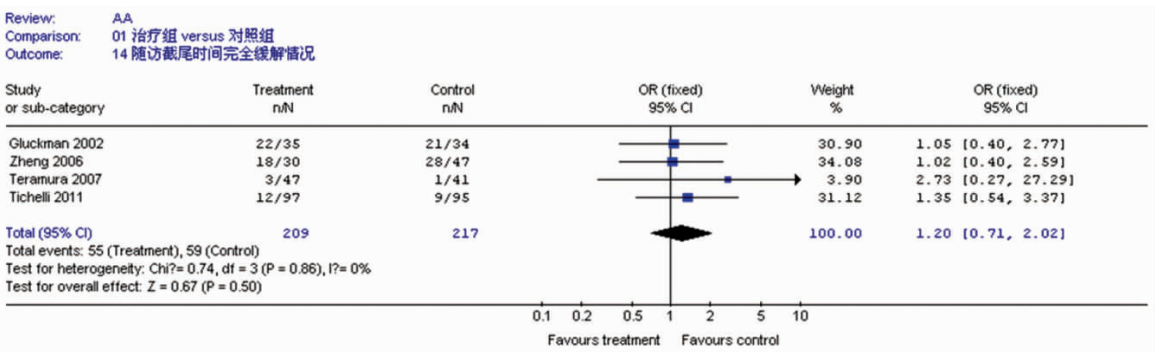


图 4 随访截尾时间完全缓解率比较

Fig.4 Complete remission comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control

(3)IST 治疗复发率: 3 个研究^[6,18,20]报告了复发率,评估随访时间均在治疗后 4-6 年。Meta 分析结果显示 G-CSF/GM-CSF 组复发率显著低于对照组 [OR=0.57,95%CI(0.35,0.93),P=0.02](图 5),提示使用 G-CSF/GM-CSF 可能显著降低复发率。

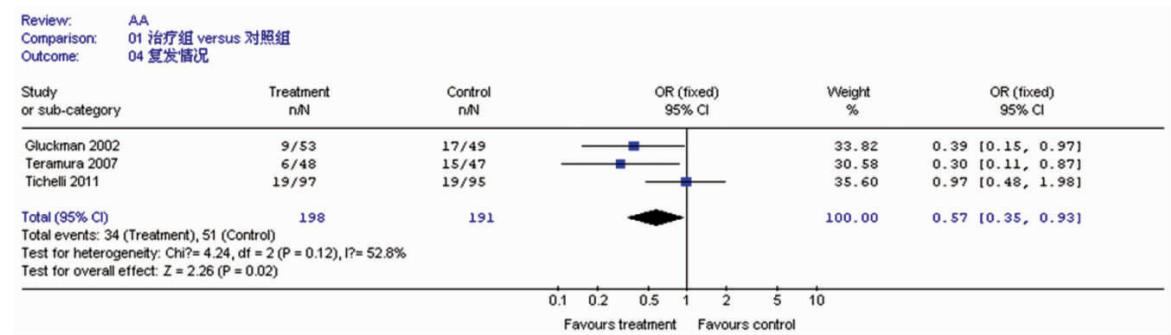


图 5 复发率比较

Fig.5 Risk for relapse comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control

(4)IST 治疗相关感染 ①IST 治疗早期感染 2 个研究^[6,20]报告了 IST 治疗后的前 3 个月内发生感染情况,Meta 分析结果显示 G-CSF/GM-CSF 组与对照组的感染例数无显著差异 [OR=1.41,95%CI(0.78,2.57),P=0.25];严重感染例数也无显著差异[OR=0.87,95%CI(0.44,1.71),P=0.68];②IST 治疗早期感染相关死亡率 2 个研究^[6,19]报告了治疗早期感染相关死亡率,Meta 分析结果显示组间差异无统计学意义[OR=2.80,95%CI (0.71,11.10),P=0.14]。因此,Meta 分析上述结果提示 G-CSF/GM-CSF 的应用不能降低 SAA 接受 IST 治疗后的早期感染及重症感染的发生率和感染相关致死率。

2.4 安全性评价

(1)不良反应发生率 2 个研究报告了不良反应。研究中提及的不良反应主要包括头痛、发热、高血压等。一项研究显示两组间发生不良反应的次数无统计学差异,另一项研究显示仅少数患者出现轻度可控制的发热、高血压,但未做组间比较。

(2)远期克隆性病变发生率 4 个研究均报告了远期克隆性病变发生率。Meta 分析结果显示,MDS 和 AML 等恶性肿瘤的发生率,两组间差异无统计学意义 [OR=0.90,95%CI (0.41,1.99),P=0.79](图 6);两组间 PNH 的发生率也无统计学差异[OR=1.48,95%CI(0.65,3.33),P=0.35](图 7)。Meta 分析结果提示应用 G-CSF/GM-CSF 未能增加远期克隆性病变的发生率。

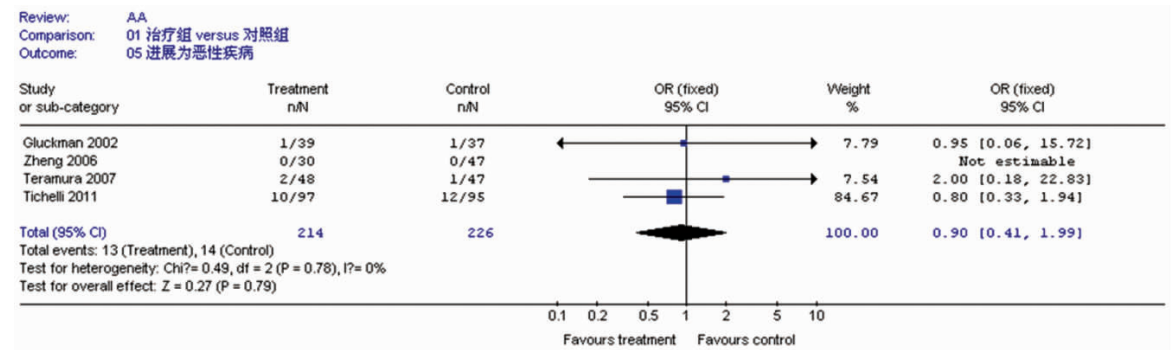


图 6 恶性疾病发生率比较

Fig.6 Risk for secondary clonal disorders comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control

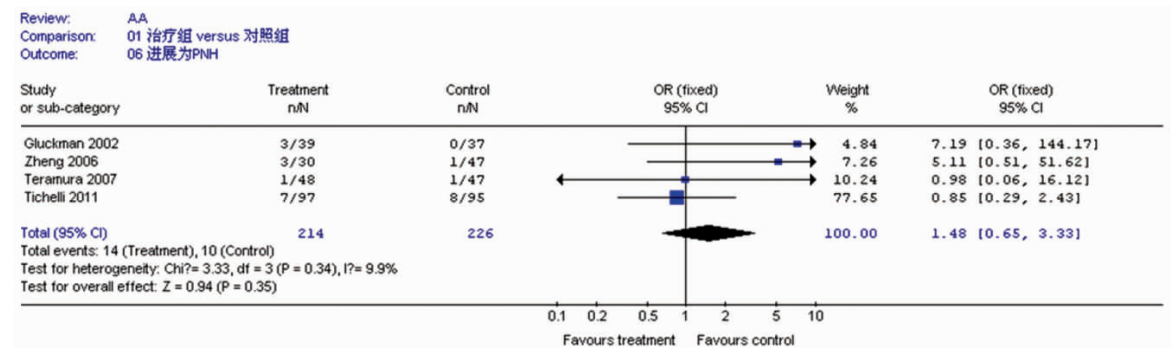


图 7 PNH 发生率比较

Fig.7 Risk for PNH comparing between patients treated with IST and HGF and those treated with IST and control

3 讨论

本研究纳入了 4 项临床随机对照研究,共 466 例 SAA 患者,样本量与研究方法均符合 Meta 分析,并得出具有参考价值的分析结论的技术要求。结果显示,对于接受 IST 治疗的 SAA 应用 G-CSF/GM-CSF 并不能提高患者的总体生存率、总体有效率及总体完全缓解率,也未能减少 IST 治疗相关的早期感染、严重感染率和感染相关的死亡率,但有可能减少复发率。G-CSF/GM-CSF 的应用可能不会增加 SAA 患者远期进展为 MDS、AML 和 PNH 等克隆性病变的发生率。

虽然欧洲骨髓移植工作组^[3]曾回顾性分析 840 例 SAA 患者远期疗效显示:G-CSF(+)组总体生存率显著高于 G-CSF(-)组,但目前多数学者研究^[6-8]显示 G-CSF(+)组与 G-CSF(-)组总体生存率近似。本研究纳入的 4 项研究均提及远期总体生存率,Meta 分析结果支持应用 G-CSF/GM-CSF 并不能提高患者的 IST 有效率和总体生存率。

G-CSF 和 GM-CSF 等细胞集落刺激因子因能够提升外周血中性粒细胞水平及增强中性粒细胞功能等多重生物学活性,临床上广泛地用于治疗再障、肿瘤化疗后骨髓抑制及 HSCT 后无髓期等骨髓衰竭性疾病。虽然 1 个研究显示 G-CSF 应用可以减少感染率,但其他研究显示 G-CSF/GM-CSF 应用未能减少感染率。Meta 分析结果支持 G-CSF 和 GM-CSF 等细胞集落刺激因子的应用不能减少 SAA 患者接受 IST 治疗早期发生感染、严重感染的发生率,亦不能减少感染相关的死亡率。

近年来备受关注与争议的是 SAA 治疗后克隆性演变,究竟是否与 G-CSF 应用相关,抑或仅为 SAA 的自然病程。2002 年日本学者报道应用 G-CSF 是儿童 SAA 进展为 MDS 的独立危险因素,且 G-CSF 应用时间与危险度呈正相关。G-CSF 应用时间超过 120 天的患儿发生克隆性演变的相对危险度为短于 120 天者的 4.4 倍^[5]。Teramura 等^[6]对 101 例初治 SAA 患者进行为期 4 年的随访,发现 G-CSF(+)组及 G-CSF(-)组克隆性演变发生率无差异。Imashuku 等^[9]对 112 例儿童 SAA 进行追踪观察,中位随访时间 3.7 年,发现 G-CSF 不增加 SAA 患儿克隆性演变几率。本研究纳入的 4 项随机对照研究均提及远期发生克隆性演变的情况,Meta 分析的结果支持 G-CSF/GM-CSF 的应用不会增加 SAA 患者远期进展为恶性肿瘤的几率。

综上所述,Meta 分析结果显示尚不能证明 G-CSF 和 GM-CSF 等细胞集落刺激因子具有提高 SAA 患者的 IST 近远期疗效,以及减少 IST 治疗早期感染率和感染相关病死率等方面的优势。但 G-CSF 和 GM-CSF 有可能可降低 IST 治疗 SAA 的复发率,其具体机制还有待于临床进一步研究。本研究存在的局限性仅在于,所选文献的受试者种族、年龄、性别等不完全一致,以及 3 篇研究未明确指出使用盲法等。因此,在 IST 治疗 SAA 中应用 G-CSF 和 GM-CSF 等细胞集落刺激因子的安全性与有效性,还需要更严格设计的大样本双盲随机对照试验,并应对病例进行更长期的随访研究。鉴于本文资料未能显示出 G-CSF/GM-CSF 在再障接受 IST 治疗的近远期疗效,以及防治继发感染等方面具有显著优越性,也不具有逆转再障免疫介导致病机制方面的效应,且费用昂贵、长期皮下注射导致组织损伤的潜在感染风险。因此作者认为,对于临床选择长期使用 G-CSF/GM-CSF 治疗再障需要慎重。

参考文献(References)

- [1] Bronchud MH, Potter MR, Morgenstern G, et al. In vitro and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients[J]. Br J Cancer, 1988, 58: 64-69
- [2] Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 1991, 325: 164-170
- [3] Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Blood, 2007, 109: 2794-2796
- [4] Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 140: 197-205
- [5] Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children [J]. Blood, 2002, 100: 786-790
- [6] Teramura M, Kimura A, Iwase S, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan [J]. Blood, 2007, 110: 1756-1761
- [7] Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study[J]. Haematologica, 2004, 89: 1054-1061
- [8] Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2000, 96: 2049-2054
- [9] Imashuku S, Hibi S, Bessho F, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF [J]. Haematologica, 2003, 88: e136-e141
- [10] 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. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Blood, 2000, 95: 1931-1934
- [11] Hord JD, Gay JC, Whitlock JA, et al. Long-term granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1995, 17:140-144
- [12] Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, et al. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group [J]. Lancet, 2001, 357: 43-44
- [13] Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Seimeni U, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases [J]. Am J Hematol, 2002, 71: 24-32

(下转第 3583 页)

Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1):212-218

- [15] Chauveau P, Nguyen H, Combe C, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(3):565-571
- [16] Krane V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2):267-275
- [17] Greene T. What did we learn from the HEMO Study? Implications of secondary analyses[J]. Contrib Nephrol, 2005, 149:69-82
- [18] Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3):645-654
- [19] Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS[J]. Kidney Int, 2006, 69(11):2087-2093
- [20] Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies results from the RISCAVID study [J]. Nephrol Dial Transplant,

2008, 23(7):2337-2343

- [21] Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST) [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(1):77-87
- [22] Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(12):1944-1953
- [23] 宋洁,李辉,张晓东.不同血液净化方式对慢性肾衰患者血清瘦素、神经肽 Y 水平的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010, 26(11): 1116-1118
- Song J, Li H, Zhang XD. Influence of different blood purification treatment on the serum leptin and neuropeptide Y levels in patients with chronic renal failure [J]. Journal of Cellular and Molecular Immunology. 2010, 26(11):1116-1118(In Chinese)
- [24] Vanholder R, Elout S, Van Biesen W. Do we need new indicators of dialysis adequacy based on middle molecule removal? [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008, 4(4):174-175

(上接第 3558 页)

- [14] Dincol G, Aktan M, Diz-Kucukkaya R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporin A, methylprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor[J]. Am J Hematol, 2007, 82: 783-786
- [15] Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival[J]. Blood, 2005, 106: 2102-2104
- [16] Bessho M, Hirashima K, Asano S, et al. Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized controlled study. Multicenter Study Group [J]. Eur J Haematol, 1997, 58: 265-272
- [17] Doney K, Pepe M, Storb R, et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia: results of a prospective, randomized trial of antithymocyte globulin (ATG), methylprednisolone, and oxymetholone to

ATG, very high-dose methylprednisolone, and oxymetholone [J]. Blood, 1992, 79: 2566-2571

- [18] 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: 4434-4441
- [19] Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens[J]. Exp Hematol, 2006, 34: 826-831
- [20] Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2002, 119: 1075-1082