小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效及安全性的 meta 分析

彭颖，李骞，黄桦，王晶晶，姚勤，张峻，柳汝明*(昆明医科大学第一附属医院临床药学科，昆明 650032)

摘要：目的　系统评价小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血(non-severe aplastic anemia，NSAA)的疗效及安全性。**方法**　计算机检索 The Cochrane Library、EMbase、PubMed、CBM、CNKI、维普及万方数据库，查找有关小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗 NSAA 的随机对照试验，检索时间为建库至 2019 年 7 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后，采用 Rev Man 5.3 进行 meta 分析。**结果**　共纳入 12 项研究，共 1 071 例患者。Meta 分析结果显示，小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素治疗 NSAA 的总有效率差异无统计学意义[*OR*=1.23，95%*CI*(0.82，1.86)，*P*=0.31]；但 2 种治疗方案的不良反应发生率具有统计学意义[*OR*=0.10，95%*CI*(0.07，0.16)，*P*<0.000 01]；在血液学指标变化方面，2 组治疗 NSAA 的血红蛋白变化[*MD*=1.83，95%*CI*(–1.55，5.20)，*P*=0.29]、中性粒细胞变化[*MD*=–0.03，95%*CI*(–0.19，0.13)，*P*=0.69]及网织红细胞变化[*MD*=–1.24，95%*CI*(–3.54，1.05)，*P*=0.29]差异均无统计学意义，但 2 种治疗方案的血小板变化差异具有统计学意义[*MD*=18.23，95%*CI*(14.54，21.92)，*P*<0.000 01]。**结论**　小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素比较，治疗 NSAA 的疗效相当，不良反应发生率更低，且更能升高血小板水平。但受纳入研究数量和质量的限制，该结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词：环孢素；左旋咪唑；非重型再生障碍性贫血；meta 分析
中图分类号：R969.4　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)21-2637-07
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.013
引用本文：彭颖，李骞，黄桦，等. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效及安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2637-2643.

Efficacy and Safety of Low-dose Cyclosporine Combined with Levamisole in the Treatment of Non-severe Aplastic Anemia: A Meta-analysis

PENG Ying, LI Qian, HUANG Hua, WANG Jingjing, YAO Qin, ZHANG Jun, LIU Ruming*(*Department of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To systematically evaluate the efficacy and safety of low-dose cyclosporine combined with levamisole in the treatment of non-severe aplastic anemia(NSAA). **METHODS**　The Cochrane Library, EMbase, PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database were searched from inception to July 2019 to collect randomized controlled trials of low-dose cyclosporine combined with levamisole in the treatment of NSAA. Two reviewers independently screened studies, extracted date, and evaluated risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS**　Twelve literatures with a total of 1 071 patients were involved in this research. Meta-analysis showed that the total effective rate of low-dose cyclosporine combined with levamisole and standard dose cyclosporine in the treatment of NSAA was not statistically significant different[*OR*=1.23, 95%*CI*(0.82, 1.86), *P*=0.31]. However, there was statistically significance difference in the incidence of adverse reactions between the two therapeutic regiments[*OR*=0.10, 95%*CI*(0.07, 0.16), *P*<0.000 01]. And in terms of hematological indicators, the changes of hemoglobin[*MD*=1.83，95%*CI*(–1.55, 5.20), *P*=0.29], neutrophils[*MD*=–0.03, 95%*CI*(–0.19, 0.13), *P*=0.69] and reticulocytes[*MD*=–1.24, 95%*CI*(–3.54, 1.05), *P*=0.29] in the two groups were not statistically significant different, but there was statistically significant difference in the change of platelet between the two therapeutic regiments [*MD*=18.23, 95%*CI* (14.54, 21.92), *P*<0.000 01]. **CONCLUSION**　The total effective rate of low dose cyclosporine combined with levamisole is comparable to standard dose cyclosporine in the treatment of NSAA. But

基金项目：国家自然科学基金项目(81560252)；云南省科技厅科技计划项目[(2018FE001(-167)，2019FE001(-200)]；云南省高层次卫生计生技术人才培养专项(L201614，H-2017050，H-2017051，H-2017053)；2019 年昆明医科大学研究生创新基金(20195144)

作者简介：彭颖，女，硕士生　Tel: 18487352339　E-mail: 1123110305@qq.com　***通信作者：**柳汝明，男，硕士，主管药师　Tel: (0871)65324888-2948　E-mail: 627174391@qq.com

the adverse reactions is lower and the platelet levels is higher in low dose cyclosporine combined with levamisole. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are required to verify above conclusions.
KEYWORDS: cyclosporine; levamisole; non-severe aplastic anemia; meta-analysis

再生障碍性贫血(aplastic anemic，AA)是由多种病因、多种发病机制引起的获得性骨髓造血功能衰竭症，主要表现为骨髓有核细胞增生低下、全血细胞减少以及由其导致的贫血、出血和感染等[1-2]。根据其严重程度可分为重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia，SAA)、极重型再生障碍性贫血(very severe aplastic anemia，VSAA)和非重型再生障碍性贫血(non-severe aplastic anemia，NSAA)[3]。目前对于 SAA 的治疗方案已达成共识，而对于 NSAA，国内外相关研究数据较少，尚未形成共识，目前临床多采用以环孢素(cyclosporine A，CsA)为主的治疗方式[4-5]。近年来，有研究[6-7]发现小剂量 CsA 联合左旋咪唑(levamisole，LMS)具有广泛的免疫调节作用，对 NSAA 具有一定的治疗效果，且能降低长期使用标准剂量 CsA 的不良反应，但目前的研究尚无统一定论。因此，本研究就小剂量 CsA 联合 LMS 治疗 NSAA 疗效及安全性进行 meta 分析，以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial，RCT)，无论是否采用盲法和分配隐藏，语种限定为中英文。

1.1.2 研究对象 NSAA 患者，诊断标准符合《血液病诊断及疗效标准》[8-9]有关 NSAA 的诊断标准，患者年龄和性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组接受小剂量 CsA 联合 LMS 治疗，对照组接受常规剂量 CsA 治疗。CsA 的给药方法、疗程不限。

1.1.4 对照类型 小剂量 CsA(2 mg·kg^{-1}·d^{-1})联合 LMS(100 mg·d^{-1})与常规剂量 CsA(5 mg·kg^{-1}·d^{-1})相比较。

1.1.5 结局指标 ①总有效率；②不良反应发生率；③血液学指标，包括血小板、血红蛋白、中性粒细胞及网织红细胞的变化。其标准符合《血液病诊断及疗效标准》[8-9]的相关要求。

1.1.6 排除标准 ①重复发表的文献；②会议摘要类文献；③无法获取全文的文献；④无法获取相关有效数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库等。英文检索词："Levomisole""Levamisole""Cyclosporine""Ciclosporin""Cyclosporin A""Aplastic Anemia""Aplastic Anemias"。中文检索词："左旋咪唑""环孢素""环孢菌素""环孢霉素""再生障碍性贫血""再障"。检索时限均为各数据库建库至 2019 年 7 月。此外，追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。采用主题词和自由词相结合的方式进行检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者根据制定的纳入排除标准独立筛选文献、提取资料，如遇分歧则征求第三方意见解决。资料提取内容：①纳入研究的基本信息，包括题目、作者、发表时间、研究地区、文献来源等；②研究特征，包括研究对象的样本量、年龄、性别、用药疗程、干预措施的具体细节等；③所关注的结局指标和结果测量数据等。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究者根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评价工具对纳入的文献进行质量评价[10]。评价内容主要包括以下 6 个方面：①随机分配方法；②分配方案隐藏；③盲法；④结果数据的完整性；⑤选择性报告研究结果；⑥其他偏倚来源。针对每项研究结果，需对上述 6 个条目作出"是(低度偏倚)""否(高度偏倚)""不清楚(缺乏相关信息或偏倚风险不确定)"的判断。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。研究结果的异质性采用χ^2检验进行分析，各研究间无统计学异质性(P>0.10，I^2<50%)时采用固定效应模型进行分析；反之，采用随机效应模型进行分析。计数资料以比值比(odds ratio，*OR*)为效应指标，计量资料以均方差(mean difference，*MD*)为效应指标，各效应量均给出其点估计值及其 95%可信区间(confidence intervals，*CI*)。对研究数≥10 项的结果采用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图，并结合 Egger's test 检验发表偏倚，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献 104 篇，剔除重复发表的文献、经阅读文题和摘要，进一步阅读全文后，最终纳入 12 篇 RCT[6-7, 11-20]，均为中文文献，共计 1 071 例患者。文献筛选流程见图 1，纳入研究基本信息见表 1。

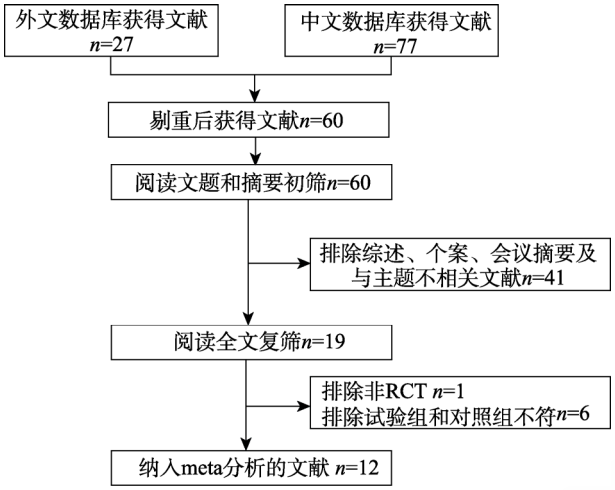


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Procedure and results of literature screening

2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的 12 项 RCT 均提及随机，但仅有 6 项研究[6, 12, 15-17, 20]提及随机序列产生的方法，所有纳入研究均未提及盲法及分配隐藏，有一项研究[11]报道失访数据，其余均无失访，纳入研究质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 有 7 项研究[6-7, 11-12, 15, 17-18]的疗效评判标准符合《血液学诊断及疗效标准》，共 539 例患者，总有效率为缓解率+有效率(或基本治愈率+缓解率+有效率)。各研究间无统计学异质性(P=0.25，I^2 = 24%)，采用固定效应模型进行 meta 分析，结果显示，2 组总有效率差异无统计学意义[OR=1.23，95%CI(0.82，1.86)，P=0.31]，见图 2。

2.3.2 不良反应发生率 有 10 项研究[6-7, 11-13, 15-18, 20]报道了不良反应，共 875 例患者，各研究间无统计学异质性(P=0.85，I^2=0%)，采用固定效应模型进行 meta 分析，结果显示，试验组不良反应发生率明显低于对照组，差异有统计学意义[OR=0.10，95%CI(0.07，0.16)，P<0.000 01]，见图 3。

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	研究地区	总例数/例	性别(男/女)/例		年龄/岁		干预措施		疗程	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
丁辉 2014[6]	河南	82	23/16	25/16	38.15±13.95	38.15±14.38	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②③
陈玉姬 2015[7]	吉林	59	15/15	14/15	42.5±2.31	42.50±2.09	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	8 周	①②
季国 2014[11]	江苏	50	–	–	–	–	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②③
苏保雄 2015[12]	陕西	96	27/21	29/19	18~70	18~70	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②③
李娟 2016[13]	河南	124	33/29	34/28	37.5±7.8	38.1±7.7	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	②③
梁波 2016[14]	河南	96	28/20	29/19	36.2±4.8	37.2±3.2	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	③
刘光美 2016[15]	山东	90	21/24	25/20	38.9±4.3	38.6±4.1	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②③
王文焕 2016[16]	内蒙古	100	25/25	24/26	42.3±2.8	42.5±2.7	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	②
宋丹 2016[17]	沈阳	94	29/18	26/21	37.6±10.5	36.4±10.2	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②
张晓南 2016[18]	河南	68	18/16	19/15	43.54±8.65	43.06±9.11	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	①②③
刘俊兰 2017[19]	河南	100	29/21	28/22	42.3±4.1	42.5±0.7	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	6 个月	③
卢远强 2018[20]	河南	112	25/31	26/30	42.16±5.94	42.14±5.86	CsA 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} LMS 100 mg·d^{-1}	CsA 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	3 个月	②③

注：CsA–环孢素；LMS–左旋咪唑；①–总有效率；②–不良反应发生率；③–血液学指标。

Note: CsA–cyclosporine; LMS–levamisole; ①–total effective rate; ②–incidence of adverse reactions; ③–haematological index.

表 2　纳入研究质量评价结果

Tab. 2　Risk of bias of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
			对受试者和干预提供者施盲	对结果评价者施盲			
丁辉 2014[6]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
陈玉姬 2015[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
季国 2014[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
苏保雄 2015[12]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
李娟 2016[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
梁波 2016[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘光美 2016[15]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
王文焕 2016[16]	抽签法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
宋丹 2016[17]	投币法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
张晓南 2016[18]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘俊兰 2017[19]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
卢远强 2018[20]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚

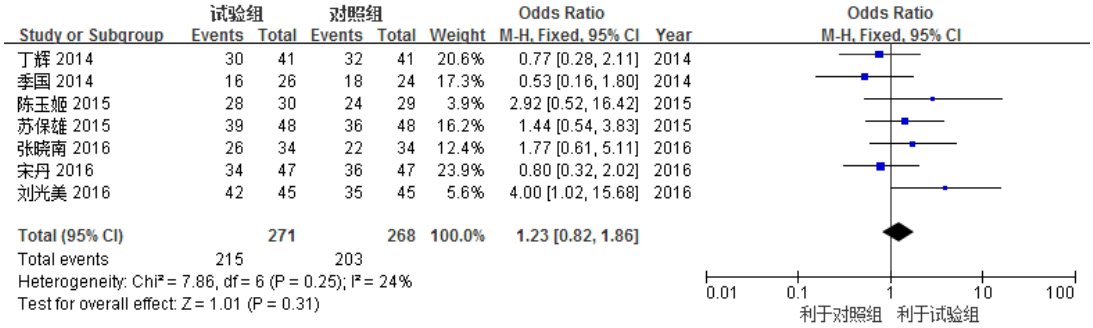


图 2　小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素治疗非重型再生障碍性贫血总有效率的 meta 分析

Fig. 2　Meta-analysis of the total effective rate of low-dose cyclosporine combined with levamisole and standard dose cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia

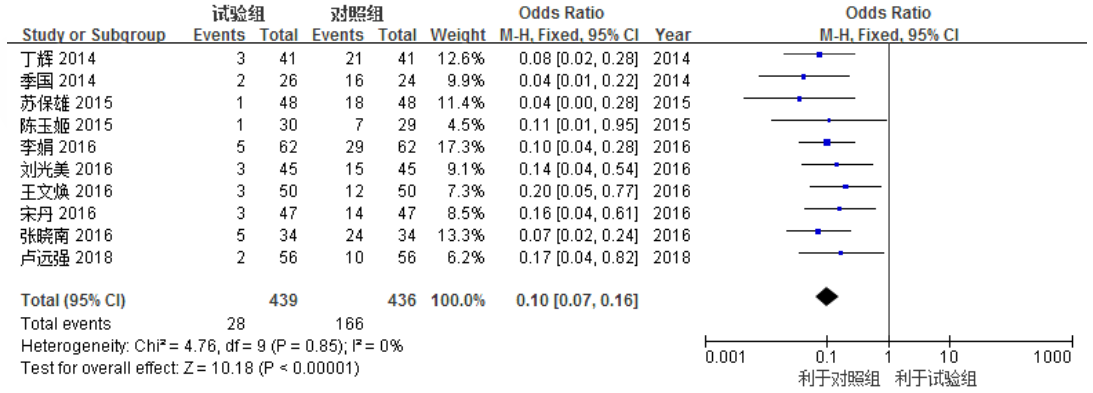


图 3　小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素治疗非重型再生障碍性贫血不良反应发生率的 meta 分析

Fig. 3　Meta-analysis of the incidence of adverse reactions of low-dose cyclosporine combined with levamisole and standard dose cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia

2.3.3　血液学指标　有 9 项研究[6, 11-15, 18-20]报道了 2 种方案治疗后 NSAA 患者血小板的变化，共 818 例患者，8 项研究[6, 11-15, 18, 20]报道了血红蛋白的变化，共 718 例患者，8 项研究[6, 11-15, 18, 20]报道了中性粒细胞的变化，共 718 例患者，3 项研究[11, 13, 18] P<0.000 01，I^2=95%；P<0.000 01，I^2=96%；0.008，I^2=79%)，采用随机效应模型进行 meta 分析，结果显示，2 组血小板变化差异有统计学意义[MD=18.23，95%CI(14.54，21.92)，P<0.000 01]，试验组比对照组更能升高血小板水平；2 组血红蛋白变化[MD=1.83，95%CI(–1.55，5.20)，P=0.29]、中性粒细胞变化[MD=–0.03，95%CI(–0.19，0.13)，P=0.69]及网织红细胞变化[MD=–1.24，95%CI(–3.54，1.05)，P=0.29]差异均无统计学意义，见图 4。

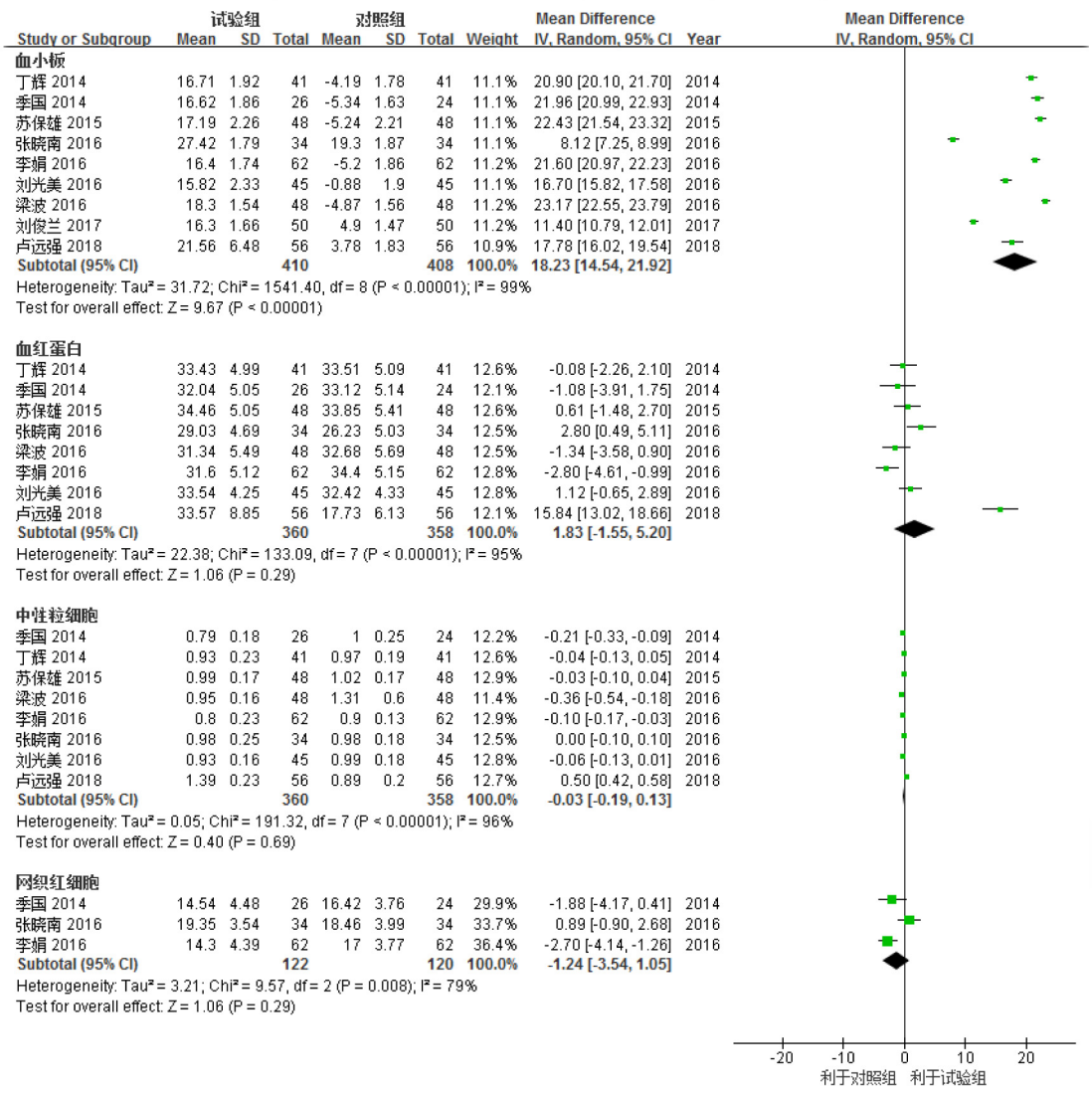


图 4 小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素治疗非重型再生障碍性贫血血液学指标变化的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the changes of haematological index of low-dose cyclosporine combined with levamisole and standard dose cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia

2.4 发表偏倚分析

以不良反应发生率为指标绘制漏斗图，结果显示漏斗图两侧分布基本对称，进一步用 Egger's 检验得到 *P* 值为 0.448，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小，见图 5。总有效率及血液学指标变化因纳入的研究数量不足而未进行漏斗图分析。

3 讨论

NSAA 是一种严重影响患者生活质量的血液系统慢性疾病，其发病机制较为复杂。近年来，越来越多的证据表明异常激活的 T 淋巴细胞介导造血干细胞的免疫损伤在 AA 的发病机制中起重要作用[21-22]。CsA 为临床常用的强效免疫抑制剂，其通过调节 T 细胞亚群比例、抑制 T 细胞生成白介素 2(IL-2)及γ干扰素(IFN-γ)等[23]发挥免疫调节

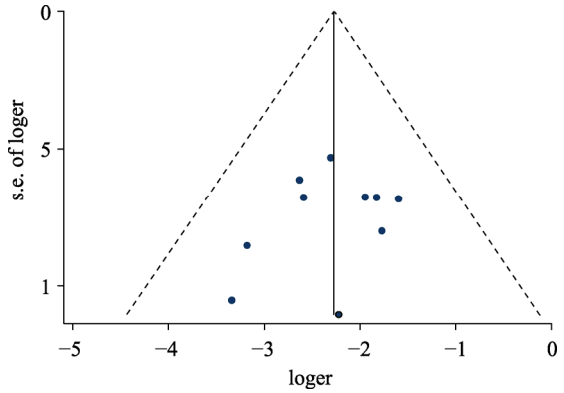


图 5 小剂量环孢素联合左旋咪唑与标准剂量环孢素治疗非重型再生障碍性贫血不良反应发生率的漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of the incidence of adverse reactions of low-dose cyclosporine combined with levamisole and standard dose cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia

作用，在 NSAA 的治疗中起主导地位。但 NSAA 的治疗周期长，在疗效达平台期后还需持续服药至少 12 个月，而长期服用 CsA 不仅易出现肝肾损伤等严重不良反应，影响预后，还会给患者造成一定的经济负担。因此，一种具有良好免疫抑制效果、不良反应轻微、价格低廉、使用方便的药物治疗方案对于 NSAA 患者来说至关重要。

LMS 是一种广谱驱肠虫药，大量研究发现其具有免疫调节作用，因此又广泛用于自身免疫性疾病及恶性肿瘤等的辅助治疗[24]。研究表明，AA 患者中 T 细胞亚群的分布、表型及结构等均出现了异常，异常激活的 T 淋巴细胞使得 Thl 型细胞激活并增多，IFN-γ和白介素的分泌增加，促进了 $CD8^+$增殖，导致 $CD4^+/CD8^+$比值下降[25]，LMS 可提高 $CD4^+/CD8^+$的比值，从而改善机体免疫紊乱状态[11]。LMS 还具有拟胸腺素作用，能诱导 T 淋巴细胞成熟，增强周围 T 细胞、巨噬细胞及嗜中性粒细胞的活性，促进淋巴因子的产生，从而发挥免疫调节作用；其代谢产物具有氧自由基清除能力，并能保护微管蛋白的完整性和功能[26-27]；此外，LMS 还通过参与抑制 PKC-c-Jun 通路减少 IL-2 的转录，与 CsA 发挥协同作用[11]。

本研究显示，小剂量 CsA 联合 LMS 与标准剂量 CsA 治疗 NSAA 总有效率差异无统计学意义。提示小剂量 CsA 联合 LMS 与标准剂量 CsA 疗效相当；但 2 组的不良反应发生率差异明显，不良反应主要包括牙龈增生、高血压、肾损害、胃肠道反应、胸闷、头疼等，且主要集中在对照组，即小剂量 CsA 联合 LMS 治疗 NSAA 的不良反应发生率明显低于标准剂量 CsA 治疗。在血液学指标方面，2 种治疗方案的血红蛋白、中性粒细胞、网织红细胞增长虽无统计学差异，但小剂量 CsA 联合 LMS 比标准剂量 CsA 更能升高外周血中的血小板水平，减少出血风险。因此，小剂量 CsA 联合 LMS 是一项颇具前景的治疗策略。

本研究对小剂量 CsA 联合 LMS 与标准剂量 CsA 治疗 NSAA 疗效和安全性比较的 RCT 进行了系统、综合的分析，得出了较为可靠的结论。但本研究也存在一定的局限性：①纳入的研究中有一半未报道随机序列产生的具体方法，所有研究均未提及分配隐藏及盲法，文献总体质量较低，偏倚风险较高；②纳入研究的用药疗程不一致，可能会对结果造成一定的影响；③部分结局指标纳入研究数量较少，未做漏斗图检测发表偏倚，可能存在一定偏倚。

综上所述，小剂量 CsA 联合 LMS 与标准剂量 CsA 治疗 NSAA 相比，总有效率相当，并能更好地升高血小板水平，减少患者的出血风险；由于减少了 CsA 的用量，不仅减少了不良反应，还降低了治疗成本，减轻了患者的用药负担，具有临床应用价值。

REFERENCES

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792.

[2] PESLAK S A, OLSON T, BABUSHOK D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 70.

[3] CAMITTA B M, RAPPEPORT J M, PARKMAN R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia [J]. Blood, 1975, 45(3): 355-363.

[4] YANG Y. Non-severe aplastic anemia: a disease worthy of high attention [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine(中国实用内科杂志), 2016, 36(5): 352-354.

[5] MATSUDA K, KOYA J, ARAI S, et al. Cyclosporine therapy in patients with transfusion-independent non-severe aplastic anemia: A retrospective analysis [J]. Intern Med, 2019, 58(3): 355-360.

[6] DING H. Clinical observation of non-severe aplastic anemia treated by small dose of cyclosporine combined with levamisole [J]. China Foreign Medi Treat(中外医疗), 2014, 33(27): 29-31.

[7] CHEN Y J. Value of low-dose cyclosporine therapy combined with levamisole for non-severe aplastic anemia [J]. China Heal Stand Manag(中国卫生标准管理), 2015(22): 100-101.

[8] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 171-173.

[9] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 162-168.

[10] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 70-71.

[11] 季国, 王祥民, 张姣丽, 等. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 54(4): 77-78.

[12] SU B X. Small doses of ring spore element joint levamisole treatment of aplastic anemia clinical value [J]. Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志), 2015, 22(B11): 218-219.

[13] 李娟. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效及安全性分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(8): 1463-1464.

[14] 梁波. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(18): 3381-3382.

[15] 刘光美. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S2): 293-294.

[16] 王文焕. 低剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(23): 162.
[17] 宋丹. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血效果观察[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(3): 119-120.
[18] ZHANG X N. Clinical observation on low-dose cyclosporine combined levamisole therapy for non-severe aplastic anemia [J]. China Continuing Med Educ(中国继续医学教育), 2016, 8(11): 178-179.
[19] 刘俊兰. 小剂量环孢素联合左旋咪唑对非重型再生障碍性贫血患者血清血小板水平变化的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(6): 124-125.
[20] 卢远强, 赵瑞, 于俊海, 等. 2018 年《国际检验医学杂志》学术年会论文专集[C]. 中国重庆: 2018: 97-98.
[21] WANG L, HAN B. Recent progresses in the treatment of aplastic anemia [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2014, 29(10): 1083-1086.
[22] LI Y, DING S, LIU C, et al. Abnormalities of quantities and functions of CD56 bright natural killer cells in non-severe aplastic anemia [J]. Hematology, 2019, 24(1): 405-412.
[23] HALIDA Y S, GAO L X, WU T X, et al. Effect and safety of cyclosporine A treatment for aplastic anemia: A systematic review [J]. J Clin Hematol(临床血液学杂志), 2008, 21(2): 134-137.
[24] STEVENSON H C, GREEN I, HAMILTON J M, et al. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer [J]. J Clin Oncol, 1991, 9(11): 2052-2066.
[25] LIU H Y, LIU T T. Research progress on pathogenesis of aplastic anemia: Review [J]. J Exp Hematol(中国实验血液学杂志), 2015, 23(4): 1216-1220.
[26] YIN R L, SHEN G S. Pharmacological function and current research progress of levamisole hydrochloride [J]. Chin J Vet Med(中国兽医杂志), 2005, 41(5): 45-46.
[27] 瞿志祥. 左旋咪唑免疫调节机制研究的进展[J]. 医药工业, 1982(10): 30-35.

收稿日期：2019-08-13
(本文责编：曹粤锋)

http://www.chinjmap.com