DOI：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.006

· 综述 ·

再生障碍性贫血的免疫病理机制与再生修复策略

胡耐博[1]，王化泉[2*]
[1]天津大学海河医院血液内科，天津 300350
[2]天津医科大学总医院血液科，天津 300052

摘要：再生障碍性贫血（AA）是以全血细胞减少为特征的骨髓造血功能衰竭综合征，曾因治疗手段有限而预后不良。随着免疫学与再生医学的发展，AA 的治疗策略经历了从支持治疗到免疫干预、再到免疫与再生并重的范式转变。本文系统阐述 AA 的免疫病理机制，重点分析免疫系统对造血干/祖细胞的异常攻击、免疫耐受失衡及骨髓微环境损伤，并探讨当前以免疫抑制治疗和造血干细胞移植为核心的临床策略。同时，文章展望以血小板生成素受体激动剂、间充质干细胞输注及基因治疗等为代表的再生修复策略，强调未来 AA 治疗应向精准化、个体化与组合化方向发展，以实现功能治愈与长期生存改善。

关键词：再生障碍性贫血；发病机制；治疗
中图分类号：R556.5

Immune pathogenesis and regenerative strategies in aplastic anemia

HU Naibo[1], WANG Huaquan[2*]
[1]Department of Hematology, Haihe Hospital, Tianjin University, Tianjin 300350, China
[2]Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: Aplastic anemia (AA) is a bone marrow hematopoietic failure syndrome characterized by pancytopenia, which has a poor prognosis due to limited treatment. With the development of immunology and regenerative medicine, AA treatment strategies have undergone a paradigm shift from supportive therapy to immune intervention, and then to both immunization and regeneration. In this paper, we systematically describe the immunopathological mechanism of AA, focusing on the abnormal attack of immune system on hematopoietic stem/progenitor cells, immune tolerance imbalance and bone marrow microenvironment damage, and discuss the current clinical strategy centered on immunosuppressive therapy and hematopoietic stem cell transplantation. At the same time, the article looks forward to the regeneration and repair strategies represented by thrombopoietin receptor agonists, mesenchymal stem cell infusion and gene therapy, and emphasizes that AA therapy should be developed in the direction of precision, individualization and combination in order to achieve functional cure and long-term survival improvement.

Key words: Aplastic anemia; Pathogenesis; Treatment

基金项目：天津市医学重点学科建设资助项目（TJYXZDXK-3-018B）
* 通信作者
利益冲突：作者均声明无利益冲突
伦理批件：不需要
知情同意：不需要
引用本文：胡耐博，王化泉. 再生障碍性贫血的免疫病理机制与再生修复策略[J]. 再生医学研究，2026，1（2）：151-160. doi：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.006.

Fund program: Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-018B)
* Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Hu NB, Wang HQ. Immune pathogenesis and regenerative strategies in aplastic anemia[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(2): 151-160. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.006.

1 对再生障碍性贫血认知的演变:从支持治疗到靶向干预

再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)是以全血细胞减少为临床特征的骨髓造血功能衰竭综合征,患者常伴有严重的感染、贫血和出血,预后极差[1-2]。在漫长的探索岁月里,学界曾对其发病机制认识不足,治疗手段有限,主要依赖输血支持及对症处理,难以逆转骨髓造血功能进行性衰竭的结局。

这一困境的突破,得益于对 AA 免疫病理机制认识的重大进展。20 世纪 70 至 80 年代,随着免疫学的迅猛发展,研究发现,免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy,IST),特别是抗胸腺细胞球蛋白(anti thymocyte globulin,ATG)[3]联合环孢素(cyclosporine,CsA)[4]的应用,能够使超过半数甚至更多的患者获得造血功能恢复。同时,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)[5]通过用健康的供者免疫系统和造血系统完全替代患者的病变系统,实现了对部分患者的根治。IST 与allo-HSCT这两大疗法的成功应用,从临床疗效上明确证实了 AA 的核心病理生理机制。AA 本质上是由于患者自身抗原异常暴露或外界因素(如病毒、药物)触发,导致的 T 淋巴细胞活化,但这种活化存在靶向识别的异常,使其将自身造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cell,HSPC)识别为靶向攻击目标的,导致其破坏凋亡的免疫介导骨髓衰竭性疾病。这一“靶向误伤”理论,定义了 AA 免疫系统功能紊乱导致的获得性骨髓衰竭性疾病的性质,完成了诊疗史上的第一次伟大范式转移——从“支持”到“免疫干预”[6-7]。

基于这一认知,IST 和 HSCT 成为 AA 治疗的两大基石,纳入 AA 诊疗指南[8-11]。然而,在临床实践中,我们发现免疫抑制并非终点。约 1/3 患者对 IST 无反应,部分患者虽暂时缓解却短期复发,提示这种 T 细胞免疫抑制治疗未能彻底清除免疫紊乱。同时,即使免疫攻击停止,造血干细胞池也难以重建,形成免疫损伤解除后再生受限的困境[12]。因此,出现 AA 的第二次范式转移——从“单一免疫靶向”走向“免疫重塑与再生并举”。

2 机制解析:“破”——免疫攻击的多维视角

AA 的核心病理在于免疫系统对自身 HSPC 的异常攻击。这一“靶向误伤”涉及细胞毒性 T 细胞的寡克隆扩增、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)与肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor - α,TNF-α)主导的炎症风暴,以及调节性T(regulatory T,Treg)细胞功能失衡[13]。骨髓微环境随之变为“炎症战场”。

2.1 HSPC 耗竭

HSPC 具有稳定的自我更新能力和持续的多向分化能力。在 AA 患者体内,异常的免疫攻击不仅导致 HSPC 数量减少,更严重损害了其自我更新与再生潜能,使骨髓沦为一片“生物荒原”[14]。首先,最直观的病理改变是 HSPC 数量的急剧减少和耗竭。大量临床与基础研究数据[15]显示:与健康个体相比,AA 患者骨髓中的 $CD34^+$细胞(HSPC 的主要标志)数量可下降至正常水平的 1% 甚至更低。这种锐减并非源于细胞自身的先天缺陷,而是源于后天持续且猛烈的免疫攻击。异常的细胞毒性 T 细胞通过直接接触,释放穿孔素和颗粒酶 B,在 HSPC 膜上打孔并诱导其内部凋亡程序;同时,通过 Fas/FasL 等死亡受体通路,进一步“勒令”细胞走向程序性死亡[14]。其次,超越数量的耗竭,是 HSPC 功能的严重受损。即使少量 HSPC 在免疫攻击中“幸存”,这些残存的细胞功能也已严重受损,体现在自我更新能力的削弱,并有可能出现更新稳定性降低。持续的炎症压力使 DNA 损伤累积,从而使 HSPC 再生潜力耗竭,造血能力不足;DNA 损伤修复放缓,漫长的损伤修复有可能导致错误编码克隆造血的出现;克隆形成能力的下降:在体外培养实验中,AA 来源的 HSPC 所形成的集落数量远低于正常,且集落形态更小、分化更差,这直接证明了残存 HSPC 的增殖与分化潜能严重受损[15]。

2.2 免疫系统异常激活

2.2.1 T 细胞寡克隆扩增 获得性 AA 的免疫病理基石是细胞毒性 T 细胞寡克隆扩增。大量证据表明,AA 患者骨髓及外周血中存在着一群被异常激活的 T 细胞,它们直接靶向杀伤 HSPC。在健康个体中,T 细胞库具有极高的多样性以应对各种外来抗原。而在 AA 患者中,研究者观察到 T 细胞受体

(T cell receptor,TCR)库的寡克隆性,即少数几个 T 细胞克隆异常增殖并占据了主导地位[16]。这一现象强烈提示,AA 的发病可能由特定的自身抗原或外来抗原(如病毒抗原通过分子模拟机制)所驱动[17]。这些被选择性激活的 T 细胞克隆,对表达特定抗原的 HSPC 进行精准而持续的打击。这些被激活的 T 细胞主要极化为 1 型辅助 T 细胞和 1 型细胞毒性 T 细胞。它们的特征是大量分泌 IFN-γ 和 TNF-α,这些细胞因子不仅是杀伤的间接媒介,更是塑造整个骨髓微环境为"炎症状态"的关键推手,不仅使 HSPC 对凋亡信号更加敏感,还通过激活巨噬细胞等进一步放大炎症反应。活化的细胞毒性 T 细胞通过两条主要途径直接诱导 HSPC 凋亡:(1)穿孔素/颗粒酶途径:这是最主要的杀伤机制。效应 T 细胞与靶 HSPC 直接接触,通过免疫突触释放穿孔素,在 HSPC 细胞膜上形成孔道;随后,颗粒酶 B(一种丝氨酸蛋白酶)进入细胞,通过切割一系列底物(如 Caspase 家族蛋白)迅速启动不可逆的细胞凋亡程序。(2)Fas/FasL 途径:活化 T 细胞高表达 FasL,它与 HSPC 表面普遍表达的 Fas(CD95)受体结合,进而募集胞内死亡信号域,激活 Caspase 级联反应,最终导致细胞凋亡[18]。

2.2.2　免疫耐受的崩塌　一个有效的免疫系统必须具备区分"自我"与"非我"的能力,Treg 细胞是维持对自身抗原耐受的主要因素。在 AA 的发病机制中,Treg 细胞的"失职"是一个至关重要的环节。大量研究证实,AA 患者外周血和骨髓中的 Treg 细胞数量显著减少,且其免疫抑制功能存在缺陷[19]。这种缺陷可能源于其 FoxP3 表达不稳定、对白细胞介素(interleukin,IL)-2 的反应性下降或细胞内代谢途径异常。当 Treg 细胞数量减少且功能缺陷时,其抑制自身反应性 T 细胞活化、增殖及细胞毒性的能力下降,导致免疫耐受被破坏,对 HSPC 的异常攻击得以持续[20]。

2.2.3　辅助攻击力量:被"招募"与"误导"的固有免疫细胞　在 T 细胞影响下,固有免疫系统中的其他细胞也协同攻击 HPSC。(1)自然杀伤(natural killer,NK)细胞:在 AA 患者中,NK 细胞的数量和细胞毒性功能也常出现异常[21]。高水平的 IFN-γ 和 IL-2 等细胞因子可以进一步激活 NK 细胞。虽然其作用不具有 T 细胞那样的抗原特异性,但 NK 细胞强大的自然杀伤能力仍可通过"旁观者杀伤"效应,对已处于脆弱状态的 HSPC 造成非靶向损伤,从而进一步加剧造血细胞损失。(2)巨噬细胞:在严重的炎症环境下,巨噬细胞可能被极化为促炎的 M1 表型。它们不仅吞噬被杀伤的凋亡细胞碎片,其自身也会释放大量的 TNF-α、活性氧(reactive oxygen species,ROS)和一氧化氮(nitric oxide,NO)等物质,这些物质对 HSPC 具有直接的抑制和毒性作用,进一步恶化了骨髓微环境[22]。

综上所述,AA 中的免疫攻击是一场由寡克隆扩增、异常极化的 T 细胞主导,并伴有 NK 细胞、巨噬细胞等协同参与,且在 Treg 细胞功能缺陷的背景下得以发生的、高度有序的病理过程。理解免疫激活机制及其杀伤途径,不仅揭示了骨髓衰竭的直接原因,也为治疗策略提供了明确的作用靶点。无论是 ATG、CsA 等传统免疫抑制剂,还是未来可能出现的更具选择性的靶向药物,其根本目的均在于抑制异常的免疫攻击,从而为骨髓造血功能的恢复创造时机与空间。

2.3　"旁观者杀伤"与微环境恶化

2.3.1　细胞因子风暴　效应 T 细胞和巨噬细胞等持续分泌的IFN-γ和 TNF-α,将骨髓变成了一个持续的炎症环境。这些细胞因子不仅直接毒性作用于 HSPC,还通过上调 HSPC 表面的 Fas 等死亡受体,使其应对 T 细胞的攻击时更加脆弱[23]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)的功能失调:骨髓中的 MSC 是构成造血微环境的核心基质细胞,不仅通过分泌细胞因子〔如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、C-X-C 型趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)〕和提供黏附支持来维持 HSPC 的稳态,还具备调节免疫反应的潜力,如抑制 T 细胞过度活化、促进 Treg 细胞功能等。然而研究[24]显示,AA 患者的 MSC 在数量、增殖能力及分泌功能上均可能出现异常:其支持造血的营养因子分泌减少,对 T 细胞的抑制作用减弱,细胞衰老标志物表达增加。这些功能缺陷使得 MSC 无法有效构建健康的造血"生态",既加剧了免疫失衡,又进一步削弱了残存 HSPC 的生存与再生能力。

2.3.2　恶性循环的形成　功能缺陷的 Treg 细胞与失调的 MSC 无法有效抑制免疫攻击,致使 HSPC 死

亡并加剧炎症微环境；而持续升高的炎性因子（如IFN-γ、TNF-α）可通过干扰关键信号通路，进一步抑制 Treg 细胞的免疫调节功能及 MSC 的营养支持能力，从而形成一种自我强化的恶性循环，使得免疫介导的造血破坏持续进展且难以自行缓解。因此，AA 的免疫病理远非简单的“效应细胞过度活化”，而是一个“抑制功能双重缺失”的复杂局面——即 Treg 细胞的数量减少与功能瘫痪，以及骨髓微环境免疫调节功能的丧失。这一深刻认识为治疗策略提供了关键启示：理想的免疫治疗不应仅限于使用 ATG、CsA 等“压制”效应细胞，更应该包含“扶正”的策略，即主动恢复和扩增 Treg 细胞，重建免疫耐受，从而打破恶性循环，实现更根本、更持久的疾病缓解。这也为后续探讨低剂量 IL-2 疗法、过继性 Treg 细胞输疗等前沿再生修复策略提供了理论依据。

2.4 遗传易感性

长期以来，AA 被视为一种典型的获得性、免疫介导的疾病。然而，随着基因组学研究的深入，我们越来越清晰地认识到，个体的遗传背景为这场免疫风暴提供了不可或缺的“燃料”与“土壤”。它并非疾病发生的直接推手，却深刻地决定了 HSPC 对免疫攻击的易感性、疾病的临床进程以及治疗反应。这一认知将 AA 的病理机制从单纯的“外部攻击”提升到了“基因-环境-免疫”互动的更高维度。

2.4.1 先天脆弱性 最令人瞩目的遗传易感性来自于端粒生物学的异常，端粒的过早耗竭与 HSPC 的早衰相关。端粒是染色体末端的保护性“帽状”结构，其长度随着细胞分裂而逐渐缩短，如同生命的“分子时钟”。端粒酶（由 *TERT* 基因编码）及其相关复合物（如 TERC）负责维持端粒长度。相当一部分 AA 患者，特别是那些发病年轻、有家族史或对 IST 反应不佳者，被发现有 *TERT*、*TERC*、*RTEL1* 等端粒维护相关基因的胚系突变[25]。这些突变导致患者 HSPC 的端粒酶功能异常，端粒维持能力下降，长度逐渐缩短。作为保护染色体末端的必要结构，端粒缩短使 HSPC 更易发生凋亡、衰老或功能衰竭。端粒缩短的 HSPC 在免疫攻击与炎症因子（如 IFN-γ）的作用下，更易启动凋亡或衰老程序，其增殖与自我更新的储备能力也明显减弱。这一遗传背景所赋予的易损性，不仅解释了部分人群对 AA 的易感倾向，也从遗传层面为 AA 的临床表现异质性提供了依据[26]。

2.4.2 后天适应性演变 体细胞突变与免疫逃逸下的克隆选择。AA 的骨髓并非一片死寂，在免疫压力的持续选择下，一场达尔文式的适者生存正在 HSPC 层面悄然展开，这主要通过获得性的体细胞突变来实现。最典型的例子是 *PIG-A* 基因突变。该突变导致造血细胞膜上糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白（glycosylphosphatidylinositol anchored protein，GPI-AP）如 CD55、CD59 缺失。研究表明，正常表达的 GPI-AP 可能有助于维持细胞免疫耐受；当其缺失时，造血细胞表面暴露出可被自身反应性 T 细胞识别并攻击的抗原表位，从而在免疫监视下被清除。然而，在应用 IST（如 ATG、CsA 等）后，机体整体的免疫攻击受到广泛抑制，这使得本就缺乏 GPI-AP 的造血细胞因不易被识别而获得相对“免疫逃逸”能力，从而更易于克隆性扩增，形成具有生存优势的细胞群体，并逐渐扩增成为主导克隆。从另一个角度看，在 AA 患者中检测到阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）克隆，不仅提示该克隆本身具备在免疫压力下存活与扩增的潜力，也意味着在 IST 治疗后，这类克隆可能通过补偿性造血参与血液学恢复；因此，往往预示患者对 IST 有更好的治疗反应[27]。（1）驱动基因突变与克隆性造血：利用高通量测序，我们在更多 AA 患者中发现了其他重现性的体细胞突变，常见于 *BCOR*、*BCORL1*、*DNMT3A*、*ASXL1* 等基因。（2）意义不明的克隆性造血：这些突变克隆的出现，最初也可能同样是作为免疫逃逸机制。例如，BCOR 作为一个转录共抑制因子，其突变可能通过改变细胞的转录状态，使其在炎症环境中更具韧性。然而，这些突变（尤其出现在 *DNMT3A*、*ASXL1* 等典型血液肿瘤驱动基因上）具有双重作用：一方面赋予细胞在免疫压力下的生存优势，另一方面也显著增加了其后续恶性转化的风险。在免疫抑制治疗起效、免疫压力减轻后，此类克隆若持续扩增，可能积累更多遗传学异常，最终推动疾病向骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）或急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）演变[28]，这使得 AA 的长期管理必须包含对克隆演变的严密监测。

综上所述，遗传因素在 AA 中扮演着双重角色：

一方面，胚系的端粒相关基因突变构成了 HSPC 的先天脆弱性，降低了其承受免疫打击的阈值；另一方面，体细胞的获得性突变则是 HSPC 在残酷免疫选择压力下求生的适应性策略，这种策略虽可短期获益，却可能带来远期的克隆演变风险。

3 “立”——从免疫抑制到主动再生

3.1 基石策略：强化免疫抑制，为再生创造条件

清除攻击 HPSC 的异常免疫细胞，解除其对骨髓的抑制和杀伤，为残存 HSPC 的自我修复与扩增创造机会，这是目前非移植治疗方案的根本。对于不适合 HSCT 的重型 AA 患者，ATG 联合 CsA 已成为全球公认的一线标准免疫抑制方案。从不同层面协同作用，精准打击免疫病理环节。（1）ATG：精准的免疫清除剂。作用机制：ATG 是从兔、马或猪体内提取的抗人胸腺细胞多克隆抗体，其作用远非简单的淋巴细胞清除。它通过补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用以及诱导淋巴细胞凋亡，大量清除攻击性的 T 淋巴细胞。更重要的是，它能诱导免疫耐受，例如通过调节 T 细胞受体信号和促进 Treg 细胞的生成，从长远上重建免疫平衡[1-2]。在临床实践中，常用 ATG 主要来源于兔、马和猪。其中，兔源 ATG 通常具有更强的淋巴细胞清除作用，但血清病等相关免疫不良反应风险也可能更高；马源制剂作用相对温和，安全性表现有所不同；而猪源 ATG 在部分地区的临床应用中也有一定使用经验。治疗方案的选择需结合患者的具体情况、药物可及性及各医疗中心的实践积累综合判断。（2）CsA：持续的免疫抑制。作用机制：CsA 通过特异性抑制钙调神经磷酸酶，阻断其介导的 T 细胞活化信号通路，从而抑制 IL-2 等关键细胞因子的转录与释放，有效阻遏 T 细胞的异常活化与克隆扩增。与 ATG 直接的淋巴细胞清除不同，CsA 提供了一种持续且可调控的免疫抑制状态，有助于巩固疗效并预防免疫攻击的再激活。CsA 的临床疗效依赖于维持稳定的治疗窗血药浓度，并需足疗程用药。通常建议有效患者至少连续治疗 6 ~ 12 个月，后续在严密监测下缓慢减量，以最大限度降低疾病复发风险[6, 12]。IST 是 AA 治疗的重要组成部分，其核心作用在于抑制异常的免疫攻击，从而为残存 HSPC 的恢复创造有利条件。以 ATG 联合 CsA 为基础的标准方案，以及在此基础上联合血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonist，TPO-RA）的强化方案，均是这一治疗思路的重要体现。然而，我们必须清醒认识到其局限性。（1）治疗无效：约 1/3 的患者对初始 IST 无反应，其骨髓中的免疫攻击可能更为顽固或存在其他未知机制。（2）疾病复发：在初始有效的患者中，停药或减量后复发率可观，提示免疫异常未被根除，仅是暂时被压制。（3）克隆演变：成功免疫抑制后，获得生存优势的体细胞突变克隆（如 DNMT3A、ASXL1 突变）可能进展为 MDS/AML，这是长期生存的主要威胁之一。（4）药物毒性：CsA 的肾毒性、高血压风险、齿龈增生、脂代谢异常等长期副作用影响患者生活质量与用药依从性。

未来的方向在于：其一，通过生物标志物（如 PNH 克隆大小、体细胞突变谱）精准预测 IST 疗效，实现患者分层；其二，开发更精准、更具免疫调节特性的新型药物，在高效清除攻击性克隆的同时，主动重建免疫耐受，从而降低复发与克隆演变风险。这一策略的成功，为后续的再生奠定了不可或缺的基础。

3.2 根治性策略：HSCT——系统性免疫与造血重建

allo-HSCT 通过大剂量的放化疗，将已然“荒漠化”的患者自身骨髓和异常免疫系统彻底摧毁，然后植入健康的供者造血干细胞，实现一次彻底的重建。

3.2.1 核心理念与适应证

allo-HSCT 的治愈潜力建立在双重机制之上：（1）功能重建：健康供者的 HSPC 在患者骨髓中植活、增殖并分化，重建一个完全正常、旺盛的造血系统，从根本上解决造血衰竭。（2）免疫重建：移植后，供者造血干细胞在患者体内增殖并分化发育为一套全新的、功能正常的免疫系统。这套系统具备完整的自身耐受机制，能够正确识别“自我”，从而建立对患者（受者）造血组织的永久性免疫耐受。同时，它也能发挥正常的免疫监视

功能，清除可能残存的异常免疫克隆。这种根本性的免疫系统“重置”，是移植能够根治 AA 的核心机制。对于年龄≤40 岁的重型或极重型 AA 年轻患者，若有人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）全相合的同胞供者，allo-HSCT 被视为一线首选治疗方案。与 IST 相比，移植给年轻患者带来更佳的治愈并使其长期无病生存，降低复发和克隆演变风险[29]。

3.2.2 技术演进与范围拓展 传统的移植局限于同胞全相合供者，这限制了其应用。近二十年来，移植技术的巨大进步极大地拓展了适用人群。（1）非亲缘供者移植的成熟：全球庞大的无关供者资料库（如中华骨髓库）使得为没有同胞供者的患者找到 HLA 高分辨分型相合的无关供者成为可能。随着支持技术和配型精准度的提升，全相合非亲缘移植的疗效已逼近同胞移植，成为无合适亲属供者的年轻患者的另一根治选择。（2）单倍体相合移植的革命：这无疑是近年来最引人瞩目的突破。采用“北京方案”或“后置环磷酰胺”等新的体外/体内去 T 细胞技术[30]，已能成功克服 HLA 半相合亲属（如父母、子女、兄弟姐妹）作为供者时以往难以逾越的移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）和植入失败两大难题。单倍体移植的成功，意味着几乎每一例需要移植的 AA 患者都能在直系亲属中找到供者，极大地解决了供者来源匮乏的问题[31]。

3.2.3 挑战与权衡 尽管 allo-HSCT 是根治性手段，但其本身是一条充满挑战的道路，allo-HSCT 的疗效与风险并存，其中，预处理方案的精准选择尤为关键。与 MDS 等恶性疾病通常采用强清髓性预处理不同，AA 的预处理方案更侧重于强烈的免疫抑制而非完全清髓，因此其方案强度相对较低，相关脏器毒性和感染风险也相对减轻，这凸显了移植前精确鉴别 AA 与 MDS 的重要性：准确的诊断直接决定预处理强度的选择，从而在确保移植物植入的同时，最大限度地降低治疗相关毒性风险。目前，这一“根据疾病本质降低预处理强度”的理念已成为 AA 移植领域的重要发展趋势。

GVHD 是移植后最主要的并发症和死亡原因之一，其防治成效直接影响患者长期生存与生活质量。传统上根据发生时间分为急性与慢性GVHD，但目前更强调二者在免疫机制上的连续性与重叠。急性 GVHD 主要由活化的供者 T 细胞攻击宿主组织引起，慢性 GVHD 则涉及更复杂的免疫失调与炎性进程。在预防方面，除经典方案外，后置环磷酰胺等策略显著降低了 GVHD 发生率。治疗上，JAK 抑制剂、ROCK2 抑制剂等多种靶向药物为急、慢性 GVHD 提供了更精准的控制手段。有效管理 GVHD 是保障移植成功、改善预后的关键环节。植入失败在 AA 移植中也需高度重视。患者残存的异常免疫细胞可能排斥供者干细胞，尤其在非清髓或减低强度预处理方案中风险更为突出，因此免疫抑制强度与植入保障需谨慎平衡。长期后遗症除慢性 GVHD 外，还包括内分泌功能异常、继发性肿瘤、生长发育迟缓等，均需通过系统、终身的随访进行监测与干预，以实现移植后全程管理[30]。

移植与免疫抑制之间的精准抉择：对于一例符合条件的年轻重型 AA 患者，是选择移植还是 IST，是现代血液学实践中的一个经典决策难题。这需要综合考量：（1）患者因素：年龄是首要因素，越年轻，移植耐受性越好。患者的全身状况、合并症、心理状态及个人意愿至关重要。（2）疾病因素：疾病的严重程度、是否合并 PNH 克隆或高危体细胞突变。（3）供者因素：供者类型（同胞全合>非亲缘全合>单倍体）、年龄、健康状况。（4）医疗中心因素：移植中心的经验与技术成功率。

HSCT 提供了一次性的、根本性的治愈机会。技术的进步，特别是单倍体移植的成功，已使其从“最后的选择”转变为对许多年轻患者而言“优先的选项”。然而，本身也充满风险。因此，临床决策必须基于精确的风险分层和个体化评估，在多学科团队的支持下，为每一例患者权衡移植的根治潜力与相关风险，以及 IST 的“便利性与风险”，从而制定出最有利于患者长期生存与生活质量的临床路径。在未来，随着移植技术的进一步优化（如降低毒性的预处理方案、更好的 GVHD 防治策略），我们有望让这条根治之路变得更加平坦、安全。

3.3　再生修复策略

传统的免疫抑制和移植策略，核心逻辑是“破而后立”。然而，临床实践中“破”而不“立”的困境，促使我们将目光投向一个更具能动性的新领域：再生修复。这一策略的核心思想是，在清除免疫攻击（或通过移植替换免疫系统）的同时或之后，主动为残存的 HSPC 提供生长信号，修复受损的骨髓微环境，甚至利用先进的细胞与基因技术从根本上纠正缺陷，从而积极、有效地推动造血功能的重建与恢复。

3.3.1　策略一：刺激造血干细胞增殖和自我更新——TPO-RA 的典范作用

如果说免疫抑制是“拆除炸弹”，那么促进 HSPC 自身的增殖与自我更新就是“播种丰收”。在这一领域，TPO-RA 的成功堪称典范，它完美地诠释了从“支持治疗”到“再生治疗”的范式转变。从“升血小板”到“促造血”的认知飞跃：TPO-RA 最初被用于治疗免疫性血小板减少症，其作用是刺激巨核细胞产生血小板。在 AA 中的突破：研究[32-34]发现，TPO-RA（如艾曲泊帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗普司亭等）不仅能提升血小板，更能多系提升血象，包括红细胞和中性粒细胞，提示其作用靶点远在巨核系之上，直指最顶级的 HSPC。核心作用机制：（1）激活 c-MPL 信号通路：HSPC 表面广泛表达 TPO 的受体 c-MPL。艾曲泊帕通过激活这一通路，像一把钥匙启动了 HSPC 内部的增殖与生存程序。（2）促进增殖与自我更新：c-MPL 信号能抑制细胞凋亡，并驱动处于静止期的 HSPC 进入细胞周期进行分裂，从而有效扩增残存的 HSPC 池。（3）免疫调节作用：TPO-RA 还能降低 IFN-γ 水平，调节 T 细胞亚群，为造血创造更有利的免疫环境[35]。

临床实践与展望：（1）一线强化：“IST+艾曲泊帕”的三联方案已成为无合适供者重型 AA 患者的一线标准，显著提高了血液学反应率和总生存率。（2）单药治疗与维持：对于难治性 AA，TPO-RA 单药治疗也能让部分患者获益。此外，在 IST 后使用 TPO-RA 作为维持治疗，可能进一步优化造血恢复，降低复发风险。（3）未来方向：探索更长效、口服生物利用度更高的 TPO-RA，以及研究其与其他再生策略（如 MSC 输注）的联合应用，是未来的重要方向。

3.3.2　策略二：促进骨髓微环境的生态修复——MSC 与靶向炎症

骨髓微环境为 HSPC 的存活与功能维持提供了必要的结构及信号支持。骨髓微环境是 HSPC 赖以生存的土壤，AA 中的炎症风暴使这片土壤严重荒漠化。在 AA 中，持续的免疫攻击与炎症因子大量释放导致该微环境功能严重受损，使其支持造血的能力显著下降[36-37]。因此，针对性的治疗策略亦致力于修复这一受损的微环境，以重建正常的造血生态。生态修复策略旨在改良这片土壤。

MSC 输注：MSC 具有强大的免疫调节和组织修复能力。一方面，它们通过分泌抑制性细胞因子和直接接触，抑制异常活化的 T 细胞、NK 细胞，并促进 Treg 增殖；另一方面，它们能分泌多种营养因子，如 KIT 配体、CXCL12、血管内皮生长因子等，直接支持 HSPC 的存活、归巢和功能维持[24, 38]。临床探索：在 IST 基础上联合输注 MSC，可能提高治疗反应率，并可能有助于改善骨髓微环境的长期健康。尽管其确切疗效仍需大规模临床试验证实，但这无疑是一条充满希望的路径。

靶向异常炎症通路——中和毒性因子：既然 IFN-γ 和 TNF-α 是制造“毒性土壤”的核心因子，直接中和它们便成为一个合理的思路。已有研究尝试使用抗 TNF-α 单抗或 IFN-γ 中和抗体治疗难治性血细胞减少[39]和 AA[40]，显示出一定的前景。然而，如何平衡其全身免疫抑制的副作用与局部疗效，是需要精细考量的挑战。除 T 细胞外，B 细胞及浆细胞也可能参与 AA 免疫失调的维持。针对 CD20（主要表达于 B 细胞）的利妥昔单抗，以及针对 CD38（高表达于浆细胞）的达雷妥尤单抗等药物，已在难治/复发性 AA 中开展探索性应用。其机制涉及清除可能介导抗原呈递或产生促炎因子的 B 系细胞，或抑制浆细胞功能，从而间接调节免疫应答。目前这类治疗多用于标准免疫抑制无效且伴有相关免疫表型异常的患者，其确切疗效与适用人群仍需更多临床研究确立。

3.3.3 策略三：未来方向——基因校正与细胞工程

对于由明确遗传缺陷驱动的 AA，最根本的再生修复策略是在根源上纠正错误。（1）基因治疗：针对端粒酶相关基因（如 *TERT*、*TERC*）发生胚系突变的患者，理论上可以通过基因治疗技术，将正常的基因导入患者自身的 HSPC 中，从而恢复其端粒维护能力，从根本上治愈疾病。尽管技术挑战巨大，但这是个值得探索的终极方向。（2）工程化细胞治疗：①过继性 Treg 治疗：在体外大量扩增患者或健康供者来源的功能正常的 Treg 细胞，然后回输到患者体内，以期主动重建免疫耐受，实现对疾病的长久控制[41]。②工程化 MSC：通过基因工程改造 MSC，使其过表达某些特定的营养因子或免疫调节分子，从而成为微环境修复工具。

再生修复策略标志着 AA 治疗进入了赋能内生动力的新时代。TPO-RA 的成功应用是这一领域的里程碑，它证明了药物可以直接作用于 HSPC 并实现内源性再生。未来的治疗范式，必将是从诊断开始就进行精准评估，然后为患者量身定制一套精准方案：首先以强化免疫抑制/移植清除攻击，紧接着或同步应用 TPO-RA 调节内源性干细胞，并考虑联合 MSC 等修复微环境，对于特定遗传背景的患者，未来甚至可能结合基因校正。这种多管齐下、既“破”又“立”的整合策略，是最终攻克 AA、让患者实现高质量长期生存的必由之路。

4 展望：迈向精准与再生的 AA 治疗新时代

AA 的诊疗已进入“免疫靶向”与“再生促进”双轮驱动的新时代。未来的治疗策略应是个体化、组合化、序贯化。未来的方向包括：（1）生物标志物的精准分层：基于免疫状态、体细胞突变谱、端粒长度等，实现治疗方案的精准选择。（2）时序治疗的智慧：如何最佳地序贯或联合 IST、TPO-RA、移植等，实现疗效最大化。（3）新型再生疗法的临床转化：推动 MSC、基因治疗等从基础走向临床。（4）远期目标的转变：从追求血液学反应，到追求造血功能的完全、持久恢复，并关注患者长期生活质量和克隆演变的风险。

参考文献

1 Young NS. Aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656. doi: 10.1056/NEJMra1413485.

2 邵宗鸿. 我如何规范诊治重型再生障碍性贫血[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(2): 89-91. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.001.
Shao ZH. How I standardly diagnose and treat severe aplastic anemia[J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2017, 38(2): 89-91. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.001.

3 Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial[J]. N Engl J Med, 1983, 308(3): 113-118. doi: 10.1056/NEJM198301203080301.

4 Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, *et al*. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia[J]. Blood, 1995, 85(11): 3058-3065. doi: 10.1182/blood.V85.11.3058.bloodjournal85113058.

5 Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, *et al*. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality[J]. Blood, 1976, 48(1): 63-70. doi: 10.1182/blood.V48.1.63.63.

6 Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 129(11): 1428-1436. doi: 10.1182/blood-2016-08-693481.

7 Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 120(6): 1185-1196. doi: 10.1182/blood-2011-12-274019.

8 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与治疗中国指南（2022 年版）[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 881-888. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.001.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of aplastic anemia (2022 edition)[J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2022, 43(11): 881-888. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.001.

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]. Br J Haematol, 2024, 204(3): 784-804. doi: 10.1111/bjh.19236.

10 Iftikhar R, DeFilipp Z, DeZern AE, *et al*. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of se-

vere aplastic anemia: evidence-based guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy[J]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(12): 1155-1170. doi: 10.1016/j.jtct.2024.09.017.

11 Guarina A, Farruggia P, Mariani E, *et al.* Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP)[J]. Blood Cells Mol Dis, 2024, 108: 102860. doi: 10.1016/j.bcmd.2024.102860.

12 邵宗鸿. 如何提高获得性再生障碍性贫血免疫抑制治疗效果[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(17): 19. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2020.17.131.
Shao ZH. How to improve the efficacy of immunosuppressive therapy for acquired aplastic anemia[J]. Zhonghua Yixue Xinxi Daobao, 2020, 35(17): 19. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2020.17.131.

13 杨洁茹, 王化泉, 邵宗鸿. 再生障碍性贫血发病机制的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(9): 796-800. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.022.
Yang JR, Wang HQ, Shao ZH. Advances in the pathogenesis of aplastic anaemia[J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2019, 40(9): 796-800. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.022.

14 Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia[J]. ASH Educ Program Book, 2006, 2006(1): 72-77. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.72.

15 Maciejewski JP, Risitano A. Hematopoietic stem cells in aplastic anemia[J]. Arch Med Res, 2003, 34(6): 520-527. doi: 10.1016/j.arcmed.2003.09.009.

16 Enache A, Carty SA, Babushok DV. Origins of T-cell-mediated autoimmunity in acquired aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2025, 206(4): 1035-1053. doi: 10.1111/bjh.19993.

17 Ben Hamza A, Welters C, Stadler S, *et al.* Virus-reactive T cells expanded in aplastic anemia eliminate hematopoietic progenitor cells by molecular mimicry[J]. Blood, 2024, 143(14): 1365-1378. doi: 0.1182/blood.2023023142.

18 Xing L, Liu C, Fu R, *et al.* $CD8^+$ $HLA-DR^+$ T cells are increased in patients with severe aplastic anemia[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3): 1252-1258. doi: 10.3892/mmr.2014.2344.

19 Qi W, Ren Y, Fu R, *et al.* Detection and significance of $CD4^+$ $CD25^+$ CD127dim regulatory T cells in individuals with severe aplastic anemia[J]. Turk J Haematol, 2015, 32(3): 220. doi: 10.4274/Tjh.2013.0410.

20 Yan L, Fu R, Liu H, *et al.* Abnormal quantity and function of regulatory T cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia[J]. Cell Immunol, 2015, 296(2): 95-105. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.04.001.

21 Liu C, Li Z, Sheng W, *et al.* Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia[J]. Immunol Invest, 2014, 43(5): 491-503. doi: 10.3109/08820139.2014.888448.

22 Glass J, Feng X, Chen J, *et al.* Macrophage polarization, inflammatory monocytes, and impaired MDSCs are associated with murine and human immune aplastic anemia[J]. J Leukoc Biol, 2025, 117(6): qiaf073. doi: 10.1093/jleuko/qiaf073.

23 Feng X, Scheinberg P, Wu CO, *et al.* Cytokine signature profiles in acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndromes[J]. Haematologica, 2010, 96(4): 602. doi: 10.3324/haematol.2010.030536.

24 Fattizzo B, Giannotta JA, Barcellini W. Mesenchymal stem cells in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes: the "seed and soil" crosstalk[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5438. doi: 10.3390/ijms21155438.

25 Polychronopoulou S, Koutroumba P. Telomere length variation and telomerase activity expression in patients with congenital and acquired aplastic anemia[J]. Acta Haematol, 2004, 111(3): 125-131. doi: 10.1159/000076519.

26 Winkler T, Hong SG, Decker JE, *et al.* Defective telomere elongation and hematopoiesis from telomerase-mutant aplastic anemia iPSCs[J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 1952-1963. doi: 10.1172/JCI67146.

27 Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2020, 136(1): 36-49. doi: 10.1182/blood.2019000940.

28 Gurnari C, Pagliuca S, Prata PH, *et al.* Clinical and molecular determinants of clonal evolution in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(1): 132-142. doi: 10.1200/JCO.22.00710.

29 Chang YJ, Pei XY, Huang XJ. Haematopoietic stem-cell transplantation in China in the era of targeted therapies:

current advances, challenges, and future directions[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(12): e919-e929. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00293-9.

30 ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, *et al.* Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and *meta*-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(10): 1906-1917. doi: 10.1038/s41409-020-0897-2.

31 Xu ZL, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(4): 779-785. doi: 10.1038/s41409-020-01169-7.

32 Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, *et al.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(16): 1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1613878.

33 Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, *et al.* Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(1): 11-23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965.

34 Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, *et al.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1200931.

35 Aggarwal N, Manley AL, Shalhoub R, *et al.* Alemtuzumab in relapsed immune severe aplastic anemia: long-term results of a phase II study[J]. Am J Hematol, 2023, 98(6): 932-939. doi: 10.1002/ajh.26924.

36 Lim SP, Costantini B, Mian SA, *et al.* Treg sensitivity to FasL and relative IL-2 deprivation drive idiopathic aplastic anemia immune dysfunction[J]. Blood, 2020, 136(7): 885-897. doi: 10.1182/blood.2019001347.

37 Rosenberg JM, Peters JM, Hughes T, *et al.* JAK inhibition in a patient with a STAT1 gain-of-function variant reveals STAT1 dysregulation as a common feature of aplastic anemia[J]. Med, 2022, 3(1): 42-57. e45. doi: 10.1016/j.medj.2021.12.003.

38 Gonzaga VF, Wenceslau CV, Lisboa GS, *et al.* Mesenchymal stem cell benefits observed in bone marrow failure and acquired aplastic anemia[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017(1): 8076529. doi: 10.1155/2017/8076529.

39 Nguyen TH, Satwani P, Kumar D, *et al.* Systemic T-cell activation and interferon-γ activity in indeterminate severe hepatitis (iSH) are reminiscent of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): implications for T-cell and interferon-γ directed therapies[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 155(1): 199-212. doi: 10.1016/j.jaci.2024.08.029.

40 Schaefer E, Liao Y, Fallon B, *et al.* IFN-γ inhibitors and ruxolitinib therapy for acquired severe aplastic anemia in an *ex-vivo* model[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 1123. doi: 10.1182/blood-2021-147079.

41 Matto N, Gandhi S, Rzepkowska M, *et al.* Treatment of idiopathic aplastic anemia (AA) with expanded autologous regulatory T cells: The tiara phase one trial[J]. Blood, 2024, 144(Supplement 1): 301. doi: 10.1182/blood-2024-207101.

(责任编辑:马妍吉)