

中国成人自身免疫性溶血性贫血 诊疗指南(2023 年版)

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

通信作者:张连生,兰州大学第二医院,兰州 730030,Email:zhangliansheng@medmail.

com.cn;邵宗鸿,天津医科大学总医院,天津 300052,Email:shaozonghong@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003

Chinese guideline for the diagnosis and treatment of adult autoimmune hemolytic anemia (2023)

Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhang Liansheng, Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn; Shao Zonghong, Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China, Email: shaozonghong@sina.com

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是由于机体免疫功能紊乱、产生自身抗体、红细胞破坏加速(溶血)超过骨髓代偿时发生的贫血。目前国内尚无 AIHA 流行病学的数据,国外资料显示 AIHA 的年发病率为(0.8~3.0)/10 万^[1-2]。其发病机制尚未完全明确。自身抗体的产生涉及免疫系统的多个环节:①内源性红细胞和外源性/环境抗原的交叉反应而产生的分子模拟(交叉抗原和整合抗原);②受后天因素(感染、恶性肿瘤、药物等)影响,自身抗原结构改变(突变抗原和错误抗原),抗原呈递失调,从而产生自身抗体;③B 细胞和 T 细胞功能障碍,包括调节性 T 细胞数量减少和其他 T 细胞异常,常见于免疫缺陷病、自身免疫病和淋巴增殖性疾病^[2]。④病原微生物的线粒体 DNA 可以与红细胞膜表面 TLR9 结合,改变膜结构,降低 CD47 表达,激活红细胞吞噬程序,并激活固有免疫反应^[3]。

为进一步规范和提高我国 AIHA 的诊治水平,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在国内外 AIHA 诊治指南和共识^[4-7]的基础上,制订本指南。

一、AIHA 诊断标准和分型

1. 诊断标准:①血红蛋白水平达贫血标准;②血结合珠蛋白降低(<250 mg/L)、血总胆红素升

高($\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$,以非结合胆红素升高为主)、血乳酸脱氢酶升高且网织红细胞百分比>4%或绝对值>120 $\times 10^9/\text{L}$;③检测到红细胞自身抗体。

2. 分型:

(1)依据病因明确与否,分为继发性和原发性两类。

(2)依据自身抗体与红细胞结合所需的最适温度分为温抗体型(wAIHA)、冷抗体型(cAIHA)和温冷抗体混合型(mAIHA)。

①wAIHA:自身抗体为 IgG 型和(或)C3d 型(极少数情况下为 IgA 型),冷抗体阴性或弱阳性(<1:32)。

②cAIHA:包括冷凝集素病(cold agglutinin disease, CAD)、冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome, CAS)及阵发性冷性血红蛋白尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH)。CAD:自身抗体为 C3d 型(IgG 型阴性或者弱阳性),并且冷凝集素(CA) ≥ 64 (外周血或骨髓可以存在克隆性 B 淋巴细胞增殖,但没有恶性肿瘤的相关临床症状,影像学没有恶性肿瘤的证据)。CAS:自身抗体为 C3d 型(IgG 型阴性或者弱阳性),并且 CA ≥ 64 。患者存在明确相关疾病,如感染、自身免疫病、B 细胞淋巴瘤(伴有临床症状或影像学异常)或其他肿瘤。PCH:自身抗体为 Donath-Landsteiner 型。



③mAIHA: 温抗体和冷抗体均阳性。

(3) 依据红细胞自身抗体检测结果, 分为自身抗体阳性型和自身抗体阴性型。自身抗体阴性型 AIHA 临床符合溶血性贫血, 除外其他溶血性贫血而免疫抑制治疗有效。

二、AIHA 特异性检查和常规检查

1. 特异性检查:

(1) 红细胞自身抗体检查: ①直接抗人球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT) 检测被覆红细胞膜自身抗体, 温抗体自身抗体与红细胞最佳结合温度为 37℃, 冷抗体自身抗体与红细胞最佳结合温度为 0~5℃。②间接抗人球蛋白试验 (indirect antiglobulin test, IAT) 检测血清中的游离抗红细胞膜抗体。③CA 试验检测血清中 CA, CA 是 IgM 型冷抗体, 与红细胞最佳结合温度为 0~5℃。④冷热溶血试验检测冷热双相溶血素 (D-L 抗体), D-L 抗体是 IgG 型冷热溶血素, 在 0~4℃ 时与红细胞结合, 并吸附补体, 但并不溶血; 在 30~37℃ 发生溶血。

(2) 病因学检查: 无基础疾病者诊断为原发性 AIHA, 有基础疾病则为继发性 AIHA (表 1)。

表 1 继发性自身免疫性溶血性贫血常见病因

淋巴细胞增殖性疾病
慢性淋巴细胞白血病
非霍奇金淋巴瘤
意义未明的单克隆 IgM 丙种球蛋白血症
霍奇金淋巴瘤
自身免疫性淋巴细胞增生综合征
实体瘤/卵巢皮样囊肿
自身免疫性疾病
系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、干燥综合征、类风湿关节炎
桥本甲状腺炎
溃疡性结肠炎、自身免疫性肝炎
感染
肺炎支原体
病毒感染: EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19、HIV、肝炎病毒、轮状病毒、腺病毒感染、呼吸道合胞病毒和流感病毒
细菌感染
免疫缺陷
常见变异型免疫缺陷病
原发性联合免疫缺陷病
药物
嘌呤类似物: 氟达拉滨、克拉屈滨
头孢菌素: 头孢双硫唑甲氧、头孢曲松
哌拉西林
β-内酰胺酶抑制剂: 他唑巴坦、舒巴坦
血型不合
血型不合的异基因造血干细胞移植/实体器官移植
同种免疫
输血后慢性溶血

2. 常规检测项目:

(1) 血常规及分类、血涂片、网织红细胞计数、肝肾功能 (含胆红素及分类)、乳酸脱氢酶。

(2) 免疫全项 (含抗核抗体, 抗 dsDNA 抗体和 IgG、IgA 和 IgM)、风湿抗体 (含类风湿因子)、抗磷脂抗体、血清蛋白电泳、免疫固定电泳。有条件单位可检测 B、T 细胞亚群及相关细胞因子。

(3) HBV、HCV、HIV、EB 病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、细小病毒 B19 和肺炎支原体。

(4) 全身浅表淋巴结 B 超、胸部、腹部、盆腔 CT。

(5) 骨髓细胞形态学、骨髓病理、淋巴细胞免疫表型。

三、AIHA 治疗

治疗指征: 症状性贫血。如无特殊情况, 推荐 HGB < 100 g/L 进行治疗。

AIHA 的治疗主要分对症支持治疗 (包括成分输血、清除溶血产物、保护重要脏器、支持造血、控制危险因素如感染和血栓等) 和控制溶血治疗 (糖皮质激素、免疫抑制剂、化疗、靶点治疗、细胞治疗等) 两大部分。继发性 AIHA 的治疗还应包括原发病的治疗。

1. 对症支持治疗:

(1) 红细胞成分输血: ①应尽量避免或减少输血。AIHA 由于存在自身抗体, 交叉配血难度增加, 同种抗体致溶血性输血反应的危险增大。②输血时机应根据贫血程度、有无明显症状、发生快慢而定。对于急性溶血性贫血患者, 出现严重症状时能排除同种抗体者须立刻输注红细胞。对于慢性贫血患者, HGB 在 70 g/L 以上可不必输血; HGB 在 50~70 g/L 时如有不能耐受的症状可适当输血; HGB 在 50 g/L 以下时应输血。③抢救时不强调应用洗涤红细胞。④cAIHA 患者红细胞输注时应注意保温。

配血困难情况的处理: 检测自身抗体抗 ABO、Rh 血型特异性, 对供者进行选择及交叉配血试验。交叉配血不完全相合时, 选用多份标本交叉配血中反应最弱的输注。缓慢滴注, 密切观察有无输血反应。输血前加用糖皮质激素可减少输血反应的发生并减轻输血反应程度。

(2) 清除溶血产物和保护重要脏器功能: 碱化利尿、利胆去黄, 并注意电解质平衡。急性重度溶血发作常规治疗效果欠佳可行血浆置换术 (条件允许情况下, 推荐首选白蛋白)。对于 cAIHA 应注意置换液体的保温 (有条件者可使用专业恒温设备)。

(3)支持造血:促红细胞生成素(EPO)能促进红系造血恢复,升高血红蛋白水平,改善贫血。尤其是网织红细胞正常或者减低、血EPO水平正常或轻度升高者,EPO疗效较好^[8]。合并血栓者慎用。雄激素可以促进内源性EPO的产生和释放,也可选择性应用。

(4)感染的预防和治疗:AIHA自身免疫紊乱、糖皮质激素和免疫抑制剂治疗、脾切除等都会明显增加感染(尤其是致命重度感染)的概率。急性溶血发作、脾切除、长期重度免疫抑制患者应注意感染的预防。有条件者可以接种相关疫苗。一旦感染,应积极寻找感染灶和病原体,有针对性抗感染治疗。

(5)血栓的预防:11%~20% AIHA患者发生血栓,血栓事件发生率明显高于年龄性别匹配的正常人群($aHR=6.3$)^[9],包括肺栓塞、深静脉血栓、脾栓塞、脑卒中和心肌梗死等。血栓的危险因素包括急性溶血发作、卧床、发热、高龄、既往血栓病史、易栓症、创伤或外科手术、呼吸衰竭、心力衰竭感染等。合并高危因素患者常规应用抗凝治疗预防血栓的发生,常用药物包括低分子肝素或口服抗凝药。

2. wAIHA 的治疗:

(1)一线治疗:糖皮质激素±利妥昔单抗。

①糖皮质激素:推荐在无糖皮质激素使用禁忌情况下应用。按泼尼松计算,剂量为 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,可以根据具体情况换算为地塞米松、甲泼尼龙等静脉输注。糖皮质激素用至红细胞压积 $>30\%$ 或者HGB $>100 \text{ g/L}$ 后应考虑减量。若使用推荐剂量治疗3~4周仍未达到上述疗效,建议考虑二线用药。急性重型AIHA可能需要

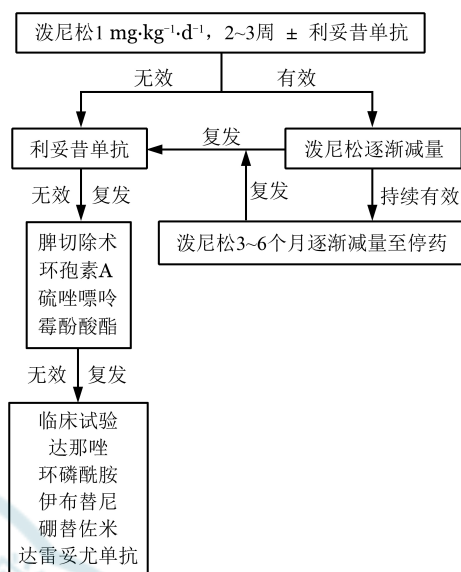


图1 成人温抗体型自身免疫性溶血性贫血诊治流程图

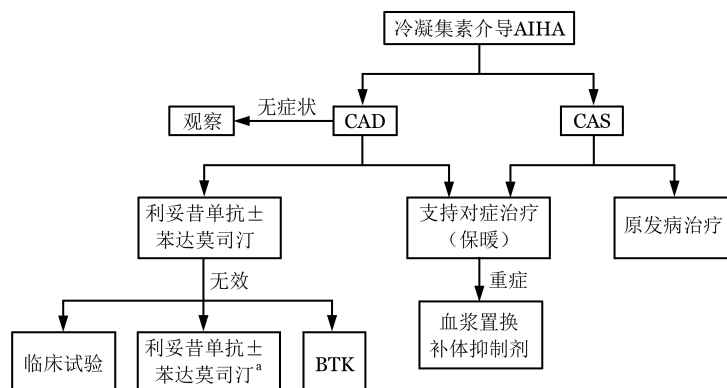
使用 $100 \sim 200 \text{ mg/d}$ 甲泼尼龙 $10 \sim 14 \text{ d}$ 才能控制病情。

有效者泼尼松剂量在4周内逐渐减至 $20 \sim 30 \text{ mg/d}$,以后每月递减(减少 $2.5 \sim 10.0 \text{ mg/d}$),在此过程中严密检测HGB水平和网织红细胞绝对值变化。泼尼松剂量减至 5 mg/d 并持续缓解 $2 \sim 3$ 个月,考虑停用糖皮质激素。

激素耐药:泼尼松 1 mg/kg 及以上剂量,治疗3周无效。

激素依赖:需要泼尼松 10 mg/d 以上剂量才能维持疗效。

②糖皮质激素联合利妥昔单抗:目前有两个随机对照临床试验证实糖皮质激素联合利妥昔单抗



注 CAD:冷凝集素病;CAS:冷凝集素综合征;BTK:布鲁顿激酶抑制剂。*:如果一线为利妥昔单抗单药治疗

图2 成人冷抗体型自身免疫性溶血性贫血(cAIHA)诊治流程图



一线治疗 wAIHA 疗效高于单用糖皮质激素,不良反应没有增加。第一个临床试验纳入 64 例 wAIHA 患者,随机分为单用泼尼松组和泼尼松联合利妥昔单抗组,利妥昔单抗 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,每周 1 次,连续 4 周。联合组 12 个月的有效率明显高于单药组 (75% 和 36%),36 个月无复发生存率也明显高于单药组 (70% 和 45%)^[10]。第二个临床试验采用固定剂量利妥昔单抗 ($1\ 000\text{ mg}$, d 1、15) 联合泼尼松一线治疗 wAIHA,12 个月和 24 个月的有效率都明显优于泼尼松单药 (75% 和 31%、63% 和 19%)^[11]。对于重度贫血或不适合大剂量糖皮质激素的 AIHA 患者,一线治疗可以选择糖皮质激素联合利妥昔单抗的方案。

(2) 二线治疗:糖皮质激素治疗无效、复发、不耐受和依赖的患者都可以进行二线治疗。

二线治疗的首选方案是利妥昔单抗。如果一线治疗应用糖皮质激素联合利妥昔单抗无效或者短期内 (<12 个月) 复发患者,直接进入三线治疗。

利妥昔单抗:利妥昔单抗二线治疗 wAIHA 的有效率 79% 左右^[12]。利妥昔单抗的应用剂量有三种方案:标准剂量、固定大剂量和小剂量。标准剂量方案:利妥昔单抗 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第 1、8、15、22 天,共 4 次^[12-15]。固定大剂量方案:利妥昔单抗 $1\ 000\text{ mg/d}$,第 1、15 天,共两次^[11]。小剂量方案:利妥昔单抗 100 mg/d ,第 1、8、15、22 天,共 4 次^[16-18]。目前标准剂量的临床试验数据最多,三个剂量方案有效率和不良反应无明显差异。利妥昔单抗的并发症包括感染、进行性多灶性白质脑病等,监测 B 淋巴细胞和免疫球蛋白水平可以指导控制。HBV 感染患者应在抗病毒药有效控制并持续给药的情况下使用利妥昔单抗。

(3) 三线治疗:三线治疗有脾切除和细胞毒性免疫抑制剂等。

① 脾切除:对于难治性 wAIHA,可考虑脾切除,有效率 70% 左右,完全缓解 (CR) 率为 40%。尚无指标能预示脾切除的疗效。脾切除后感染发生率增加,尤其是致命重度感染的发生率明显增加,有条件的患者脾切除 2 周前可行疫苗接种 (流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、肺炎球菌)。其他并发症有静脉血栓、肺栓塞、肺动脉高压等^[19-20]。

② 免疫抑制剂:最常用的有环孢素 A、西罗莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等,一般有效率为 40% ~ 60%,多数情况下仍与糖皮质激素联用。

环孢素 A 治疗 AIHA 已经较广泛应用,多以

$3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 起给药,维持血药浓度 (谷浓度) 不低于 $150\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 。环孢素 A 不良反应有齿龈/毛发增生、高血压、胆红素增高、肾功能受损等。由于环孢素 A 需要达到有效血药浓度后才起效,建议初期与糖皮质激素联用^[21-23]。

西罗莫司:对于难治/复发、实体器官移植或造血干细胞移植后或肾功能差的 AIHA 患者疗效较好,常用剂量 $1\sim 2\text{ mg/d}$,不良反应有高脂血症、血小板减少、口腔溃疡等。

硫唑嘌呤:常用剂量为 $2\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,不良反应包括骨髓抑制和肝脏毒性等,建议 50 mg/d 小剂量起始,耐受情况下,逐渐加到常用剂量。

霉酚酸酯:有效率报道不一,为 25% ~ 100%。建议 500 mg 每日两次起始。可加至 $1\ 000\text{ mg}$ 每日两次。不良反应包括头痛、恶心、腹泻等。

(4) 其他治疗药物

环磷酰胺:口服环磷酰胺常用剂量为 $50\sim 100\text{ mg/d}$,静脉环磷酰胺剂量为每次 $500\sim 1\ 000\text{ mg}$ 。有效率为 50% ~ 70%。起效时间为 2 ~ 6 周。常见不良反应包括骨髓抑制、感染、继发肿瘤、致畸性、不孕、泌尿系毒性等。多用于重症,伴有结缔组织病或淋巴细胞增殖性疾病 (LPD)。

达那唑:常用剂量为 200 mg ,每天 3 次。多需与糖皮质激素联用,有效率为 50% ~ 70%。常见不良反应包括肝脏毒性、男性化、前列腺肿瘤等。

硼替佐米:硼替佐米常用剂量为 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 每周 1 次连续 4 次或第 1、4、8、11 天给药。有效率为 31% ~ 75%。主要不良反应包括神经毒性、骨髓抑制、腹泻、便秘等。

(5) 继发性 wAIHA

① 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 相关 wAIHA:根据 CLL 分期确定治疗方案。无 CLL 治疗指征者,治疗同原发性 wAIHA;有 CLL 治疗指征者,选用 CLL 治疗方案。少数患者 CLL 治疗过程中会出现溶血加重,可联合糖皮质激素,必要时 CLL 药物减量或停药。待溶血控制后,再缓慢加用 CLL 治疗药物。常用药物包括利妥昔单抗、布鲁顿激酶抑制剂 (伊布替尼)、维奈克拉、苯达莫司汀及联合方案。

② 系统性红斑狼疮 (SLE) 相关 wAIHA:治疗原则同原发性 wAIHA。一线治疗是糖皮质激素;二线治疗包括利妥昔单抗、霉酚酸酯和硫唑嘌呤。

③ 普通变异型免疫缺陷病 (CVID) 相关 wAIHA:患者感染率高,尤其是应用糖皮质激素、免疫抑制剂和单克隆抗体如利妥昔单抗等后,容易发



生严重感染,甚至危及生命。治疗过程中,推荐给与静脉免疫球蛋白升高免疫球蛋白水平。一线治疗可以选用糖皮质激素,一旦有效后,迅速减量停药。避免长期大量应用糖皮质激素。二线治疗推荐利妥昔单抗^[24]。

3. cAIHA 的治疗

(1) 一线治疗:

①利妥昔单抗单药:利妥昔单抗 375 mg/m²,每周 1 次,连续 4 次。有效率 50% 左右,但 CR 率较低(3%)。有效者 HGB 可升高 40 g/L。疗效持续时间少于 1 年^[25]。复发后,再次应用多有效。不良反应多轻微。

②利妥昔单抗联合苯达莫司汀:利妥昔单抗 375 mg/m²,第 1 天;苯达莫司汀 70~90 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1、2 天。28 d 为 1 个疗程。共 4 个疗程。有效率为 71%,其中 CR 率为 40%。CR 者 HGB 升高 44 g/L,部分缓解(PR)者 HGB 升高 39 g/L。中位起效时间 1.9 个月。疗程持久,中位随访 32 个月,复发率仅 9%。主要不良反应是粒细胞减少和发热等^[26]。联合方案主要用于病情危重患者。

(2) 二线治疗:

如果一线治疗方案是利妥昔单抗单药,无效和复发后,可以选择利妥昔单抗联合苯达莫司汀治疗。如果 1 年后复发,也可选择利妥昔单抗单药治疗。

如果一线治疗方案是利妥昔单抗联合苯达莫司汀,无效和短期复发(1 年内),可以选择临床试验或者伊布替尼。如果 2 年后复发,也可选择再次应用利妥昔单抗联合苯达莫司汀治疗^[27]。

伊布替尼:13 例 CAD/CAS 患者应用伊布替尼(420 mg/d)治疗,有效率为 100%,其中 12 例 CR,1 例 PR。HGB 中位升高 56 g/L。全部患者 3 个月内脱离输血。多数患者 1 个月内起效,贫血和溶血减轻,雷诺现象缓解^[28-29]。不良反应为轻度皮肤瘀斑、腹泻和皮疹等。

利妥昔单抗联合氟达拉滨:利妥昔单抗 375 mg/m²,第 1 天;氟达拉滨 25 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1~5 天。四周为 1 个疗程,共 4 个疗程。有效率为 76%,其中 CR 率为 21%,PR 率为 55%。有效者 HGB 中位升高 31 g/L。中位起效时间 4 个月,中位疗效持续时间 66 个月。主要不良反应是骨髓抑制和感染等。联合治疗未发生单药氟达拉滨导致的 wAIHA^[30]。

硼替佐米:硼替佐米常用剂量为 1.3 mg/m²,每周 1 次,连续 4 次。有效率为 31%。主要不良反应

包括神经毒性、骨髓抑制、腹泻、便秘等。

(3)三线治疗:补体抑制剂,补体 C1 抑制剂苏替利单抗(Sutimlimab)^[31]、C3 抑制剂 Pegcetacoplan 和 C5 抑制剂依库单抗(Eculizumab)能迅速控制部分 CAD/CAS 患者溶血发作,改善贫血。

(4)其他药物和治疗方法:静脉免疫球蛋白对部分 AIHA 患者有效。血浆置换对 IgM 型冷抗体效果较好(37℃时 80% IgM 型抗体呈游离状态),但对其他吸附在红细胞上温抗体效果不佳,且置换带入大量补体。

(5)继发性 cAIHA 治疗:多数 cAIHA 是继发性,需要积极寻找原发疾病,原发疾病的治疗根据相关疾病的指征^[32]。保温对于 cAIHA 非常重要。

4. mAIHA 的治疗

mAIHA 的病情重,容易复发。一线治疗推荐糖皮质激素联合利妥昔单抗。糖皮质激素单药治疗有效率 70% 左右,但疗效不持久,容易复发,67% 的患者需要二线治疗^[33]。

5. PCH 的治疗

PCH 多可自限。如果贫血症状明显,可以输血。输血时应注意保温。补体抑制剂对急性溶血可能有效。

四、AIHA 疗效标准

1. 痊愈:继发于感染者,在原发病治愈后,AIHA 也治愈。无临床症状、无贫血、DAT 阴性。CAS 者 CA 效价正常。PCH 者冷热溶血试验阴性。

2. CR:临床症状消失,HGB 水平和网织红细胞百分比均正常,血清胆红素、结合珠蛋白和乳酸脱氢酶水平正常。CAD 患者 CR 标准还包括:检测不到克隆性 B 细胞和克隆性 IgM。

3. PR: HGB 升高 > 20 g/L,或者 HGB 恢复正常但溶血生化指标未完全正常(包括网织红细胞、结合珠蛋白、胆红素和乳酸脱氢酶),脱离输血至少 7 d。

4. 无效:未达到 PR 的标准。

(执笔:王化泉、李莉娟、何广胜)

参与指南讨论的专家(按照姓氏笔画排序):马艳萍(山西医科大学第二医院);王化泉(天津医科大学总医院);王顺清(广州市第一医院);王荷花(中山大学附属第一医院);文钦(陆军军医大学第二附属医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);田发青(深圳市龙岗区人民医院);付蓉(天津医科大学总医院);邢莉民(天津医科大学总医院);任金海(河北医科大学第二医院);刘立民(苏州大学附属第一医院);刘红(南通大学附属医院);刘容容(广西医科大学第一附属医院);刘辉(卫生部北京医院);李文倩(青海省人民医院);李莉娟(兰州大学第二医院);李静(西安交通大学第一附属医



院);李德鹏(徐州医科大学附属医院);李燕(新疆维吾尔自治区人民医院);杨岩(吉林大学第一医院);何川(四川大学华西医院);何广胜(江苏省人民医院);佟红艳(浙江大学附属第一医院);宋强(山东大学齐鲁医院);张凤奎(中国医学科学院血液病医院);张连生(兰州大学第二医院);张敏(华中科技大学同济医学院附属协和医院);陈彤(上海复旦大学附属华山医院);邵宗鸿(天津医科大学总医院);苗瞄(苏州大学第一附属医院);林圣云(浙江省中医院);林丽娥(海南省人民医院);金洁(浙江大学附属第一医院);郑以州(中国医学科学院血液病医院);郑波(宁夏医科大学总医院);孟凡凯(华中科技大学同济医院);赵明峰(天津市第一中心医院);施均(中国医学科学院血液病医院);姜中兴(郑州大学附属第一医院);洪梅(华中科技大学同济医学院附属协和医院);祝亮方(福建医科大学附属协和医院);贾劲松(北京大学人民医院);徐雅靖(中南大学湘雅医院);高晓宁(解放军总医院);黄健(浙江大学医学院附属第一医院);常春康(上海市第六人民医院);董宝侠(第四军医大学西京医院);韩冰(中国医学科学院北京协和医院);曾云(昆明医科大学第一附属医院);雷美清(海口市人民医院);戴敏(南方医科大学南方医院)

参考文献

- [1] 王化泉, 邢莉民, 邵宗鸿. 自身免疫性溶血性贫血的治疗进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26):2111-2114. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019.
- [2] Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias[J]. N Engl J Med, 2021, 385(15):1407-1419. DOI: 10.1056/NEJMr2033982.
- [3] Lam L, Murphy S, Kokkinaki D, et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(616):eabj1008. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1008.
- [4] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4):265-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.001.
- [5] Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 176(3):395-411. DOI: 10.1111/bjh.14478.
- [6] Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 177(2):208-220. DOI: 10.1111/bjh.14654.
- [7] Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting[J]. Blood Rev, 2020, 41:100648. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- [8] Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study[J]. Haematologica, 2021, 106(2):622-625. DOI: 10.3324/haematol.2020.250522.
- [9] Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees[J]. Thromb Res, 2015, 135(1):50-57. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.10.012.
- [10] Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2013, 163(3):393-399. DOI: 10.1111/bjh.12541.
- [11] Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study)[J]. Am J Hematol, 2017, 92(1):23-27. DOI: 10.1002/ajh.24570.
- [12] Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(4):304-313. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.014.
- [13] Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases[J]. Am J Hematol, 2009, 84(3):153-157. DOI: 10.1002/ajh.21341.
- [14] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults[J]. Blood, 2010, 116(11):1831-1838. DOI: 10.1182/blood-2010-03-259325.
- [15] 刘鸿, 邢莉民, 王化泉, 等. 利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗七例难治性自身免疫性溶血性贫血的长期疗效和安全性[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(6):456-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.06.014.
- [16] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies[J]. Blood, 2012, 119(16):3691-3697. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363556.
- [17] Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after[J]. Blood, 2019, 133(9):996-998. DOI: 10.1182/blood-2018-12-885228.
- [18] Fu R, Yan S, Wang X, et al. A monocentric retrospective study comparing pulse cyclophosphamide therapy versus low dose rituximab in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in adults[J]. Int J Hematol, 2016, 104(4):462-467. DOI: 10.1007/s12185-016-2056-5.
- [19] 邢莉民, 付蓉, 王化泉, 等. 切脾治疗难治和复发自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征的临床疗效[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(6):517-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.06.019.
- [20] Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia[J]. Blood, 2021, 137(10):1283-1294. DOI: 10.1182/blood.2019003808.
- [21] 刘鸿, 邵宗鸿, 井丽萍, 等. 环孢菌素 A 治疗自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(11):581-583. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2001.11.005.
- [22] 刘鸿, 邵宗鸿, 崔振珠, 等. 自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征复发后再治疗探讨[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(6):359-360. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2004.06.021.



- [23] 刘鸿, 邵宗鸿, 崔振珠, 等. 自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征复发及其相关因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(10):534-537. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2003.10.008.
- [24] Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood, 2021, 137(10): 1283-1294. DOI: 10.1182/blood.2019003808.
- [25] Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients[J]. Blood, 2004, 103(8):2925-2928. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3597.
- [26] Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial[J]. Blood, 2017, 130(4):537-541. DOI: 10.1182/blood-2017-04-778175.
- [27] Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease [J]. Blood, 2021, 137(10):1295-1303. DOI: 10.1182/blood.2019003809.
- [28] Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome [J]. Blood, 2021, 138(20): 2002-2005. DOI: 10.1182/blood.2021012039.
- [29] Montillo M, O'Brien S, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(2): e524. DOI: 10.1038/bcj.2017.5.
- [30] Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease [J]. Blood, 2010, 116(17):3180-3184. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288647.
- [31] Røth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease [J]. N Engl J Med, 2021, 384(14):1323-1334. DOI: 10.1056/NEJMoa2027760.
- [32] Xing L, Zhao M, Wang Y, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: A single-centre retrospective analysis [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):19716. DOI: 10.1038/s41598-019-56162-y.
- [33] 邢莉民, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 23 例温冷双抗体型自身免疫性溶血性贫血的临床特征 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(1):42-44. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.01.011.

(收稿日期:2022-11-01)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2023 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB

红细胞计数 RBC

白细胞计数 WBC

血小板计数 PLT

中性粒细胞绝对计数 ANC

丙氨酸转氨酶 ALT

天冬氨酸转氨酶 AST

谷氨酰转氨酶 GGT

碱性磷酸酶 ALP

乳酸脱氢酶 LDH

凝血酶原时间 PT

部分激活的凝血活酶时间 APTT

红细胞生成素 EPO

血小板生成素 TPO

乙型肝炎病毒 HBV

丙型肝炎病毒 HCV

人类免疫缺陷病毒 HIV

核因子- κ B NF- κ B

辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞

调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞

细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞

自然杀伤细胞 NK 细胞

白细胞介素 IL

嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞

肿瘤坏死因子 TNF

干细胞生长因子 SCF

粒细胞集落刺激因子 G-CSF

粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF

巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF

粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM

弥散性血管内凝血 DIC

实时荧光定量 PCR RQ-PCR

磁共振成像 MRI

正电子发射断层扫描 PET

荧光原位杂交 FISH

(1,3)- β -D 葡聚糖检测 G 试验

半乳甘露聚糖检测 GM 试验

酶联免疫吸附实验 ELISA

噻唑蓝实验 MTT 实验

磷酸盐缓冲液 PBS

胎牛血清 FBS

乙二胺四乙酸 EDTA

二甲基亚砜 DMSO

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

SDS-PAGE

美国国家综合癌症网络 NCCN

国际预后积分系统 IPSS

国际预后指数 IPI

异基因造血干细胞移植 allo-HSCT

自体造血干细胞移植 auto-HSCT

移植植物抗宿主病 GVHD

人类白细胞抗原 HLA

受试者工作特征曲线 ROC 曲线

常见不良反应事件评价标准 CTCAE

本刊编辑部

