

·标准与讨论·

获得性纯红细胞再生障碍诊断 与治疗中国专家共识(2020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:邵宗鸿,天津医科大学总医院血液科,300052,Email: shaozonghong@sina.com;张连生,兰州大学第二医院,730030,Email: zhangliansheng@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acquired pure red cell aplasia (2020)

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

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

为进一步提高我国纯红细胞再生障碍(Pure red cell aplasia, PRCA)的诊治水平,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求国内多位专家意见的基础上,达成以下我国获得性PRCA诊断与治疗专家共识。

一、PRCA定义及发病机制

PRCA是一种以正细胞正色素贫血、网织红细胞减低和骨髓中红系前体细胞显著减低或缺如为特征的综合征。

PRCA可分为先天性PRCA(Diamond-Blackfan贫血, DBA)和获得性PRCA。DBA是由核糖体蛋白结构基因突变导致核糖体生物合成异常,为红细胞内源性生成缺陷所致,多在出生后1年内发病,约1/3合并先天畸形。此外, Pearson综合征,一种骨髓衰竭和胰腺外分泌功能缺乏的先天性线粒体疾病,也表现为红系前体细胞增生减低,有时归类为PRCA。获得性PRCA主要是由于药物、病毒、抗体或免疫细胞等直接或间接攻击红系祖细胞、红细胞生成素(EPO)、EPO受体等,抑制红系增殖和分化成熟,最终导致发病,可分为原发性和继发性(表1)。

原发性PRCA与自身免疫有关,无明确诱因或原发疾病,目前认为其多由T细胞免疫异常介导,少部分由NK细胞或B细胞介导。幼年短暂性有核红细胞减少是一种罕见原发获得性PRCA,发病于

3个月到4岁,多为自限性。部分骨髓增生异常综合征的患者有时表现类似于原发性PRCA,但其本质仍为恶性克隆性疾病,应注意鉴别。继发性PRCA常继发于不同疾病,其发病机制复杂,多为免疫性^[1]。

二、获得性PRCA的诊断建议

(一)病史采集

1. 有无既往基础疾病:感染、结缔组织病、肾功能衰竭、慢性溶血性贫血、甲状腺疾病、胸腺瘤、血液系统肿瘤及其他实体肿瘤。

2. 有无用药史及化学品接触史:详细了解患者用药、化学品接触史,询问有无抗结核药、氯磺丙脲、硫唑嘌呤、EPO、拉米夫定、苯妥英钠、卡马西平、氯吡格雷、氯霉素、青霉素、头孢菌素等应用史。

3. 有无妊娠。

4. 有无营养不良。

5. 有无家族史:患者近亲中有无贫血相关病史、父母有无近亲结婚等情况。

(二)实验室检查

1. 血常规:包括红细胞计数、血红蛋白含量、网织红细胞百分比;白细胞计数及分类、血小板计数;血细胞涂片等。PRCA的红细胞呈正细胞正色素性。网织红细胞计数的绝对值一般小于 $10 \times 10^9/L$ (网织红细胞百分比 $<1\%$)。白细胞计数、白细胞分类以及血小板计数正常。在合并炎症时,可有轻

表1 纯红细胞再生障碍(PRCA)分类

先天性
Diamond-Blackfan 贫血
获得性
原发性
原发性自身免疫性PRCA(包括儿童短暂有核红细胞减少)
继发性
自身免疫/结缔组织病
系统性红斑狼疮
类风湿性关节炎
炎症性肠病
其他免疫机制
ABO-不相容造血干细胞移植
坏疽性脓皮病
淋巴系统增殖性疾病
慢性淋巴细胞白血病
大颗粒淋巴细胞白血病
霍奇金淋巴瘤
非霍奇金淋巴瘤
血管免疫母细胞性淋巴结病
多发性骨髓瘤
华氏巨球蛋白血症
Castleman病
其他血液恶性肿瘤
慢性髓性白血病
慢性粒单核细胞白血病
骨髓纤维化
原发性血小板增多症
急性淋巴细胞白血病
实体肿瘤
胸腺瘤
胃癌
乳腺癌
胆道系统肿瘤
肺癌
甲状腺癌
肾细胞癌
原发灶不明癌
病毒、细菌感染
细小病毒B19感染
获得性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染
成人T细胞白血病-淋巴瘤病毒感染
EB病毒感染
肝炎病毒感染(甲型、乙型、丙型和戊型肝炎)
腮腺炎病毒感染
巨细胞病毒感染
可导致不典型肺炎的各种病原微生物(如冠状病毒、支原体、衣原体或军团菌)感染
脑膜炎球菌感染
链球菌感染
利什曼菌感染
结核杆菌感染
慢性溶血性贫血纯红细胞再生障碍危象
甲状腺功能减退症
药物和化学品:重组红细胞生成素(EPO)等
妊娠
严重肾功能衰竭
严重营养不良(如核黄素缺乏)
放疗后

度白细胞计数减低和(或)血小板异常,可合并轻度淋巴细胞增多。

2. 血清肝肾功能、电解质测定。

3. 血清EPO水平、EPO抗体检测:EPO水平与PRCA患者预后呈负相关。EPO抗体检测可明确EPO相关PRCA或自身抗体介导的PRCA。

4. 结缔组织病相关抗体检测:完善自身免疫相关检查,除外结缔组织病。

5. 甲状腺功能检查,除外甲状腺疾病。

6. 病毒学检测:继发性PRCA常由细小病毒B19、肝炎病毒、EB病毒、获得性人类免疫缺陷病毒(HIV)、成人T细胞白血病-淋巴瘤病毒、巨细胞病毒等引起,需明确。如发现病毒提示可进一步检测病毒载量。

7. 血清肿瘤标志物检测:获得性PRCA可继发于血液系统恶性肿瘤及多种实体肿瘤。

8. 铁代谢相关指标测定:包括血清铁、总铁结合力、不饱和铁结合力、转铁蛋白及铁蛋白水平。铁蛋白水平与PRCA预后呈负相关。

9. 血清叶酸、维生素B₁₂水平测定。

10. 溶血相关检查:包括抗人球蛋白试验(Coombs试验)、CD55、CD59、嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)等检测,以及各种先天性溶血性贫血的相关检查,以除外溶血性疾病。

11. 骨髓涂片:分析造血组织增生程度,粒、红、淋巴细胞形态和各阶段比例,巨核细胞数目和形态,骨髓小粒造血细胞面积,是否有异常细胞等。原发性获得性PRCA骨髓幼红细胞减少或缺乏(<5%),髓系巨核系均正常。出现大早幼红细胞伴有液泡细胞质和伪足提示细小病毒B19感染。淋巴细胞比例增高、聚集,伴或不伴浆细胞增多,提示机体可能存在免疫活化。

12. 骨髓细胞组织化学染色:包括碱性磷酸酶阳性率及积分、有核红细胞糖原染色、铁染色。PRCA患者铁染色多正常,部分合并铁过载,环形铁粒幼红细胞出现提示存在骨髓增生异常综合征。

13. 骨髓活检:至少取2 cm骨髓组织(髂骨)标本用以评估骨髓增生程度、各系细胞比例、造血组织分布情况,以及是否存在异常细胞骨髓浸润、骨髓纤维化等。必要时行免疫组化染色。

14. 流式细胞术检查:获得性PRCA多为免疫性,行T、B、NK亚群等明确患者免疫状态,以针对性治疗。获得性PRCA常继发于淋巴系统增殖性疾病及其他血液系统肿瘤(详见表1),建议根据具体

情况进行必要的流式细胞术免疫分型检测,以排除上述疾病。

15. T细胞受体重排、免疫球蛋白重链重排:PRCA常继发于淋巴系统增殖性疾病,行此项检查排除T/B淋巴细胞克隆增殖性疾病。亦有报导发现由T细胞介导的PRCA存在TCR重排。

16. 遗传学检查:包括细胞遗传学及分子遗传学检查,以除外先天性贫血及骨髓增生异常综合征等疾病。

17. 影像学检查:包括B超、CT、MRI等,目的在于发现胸腺瘤、血液系统肿瘤、其他实体瘤、感染存在的证据。

(三)国内获得性PRCA诊断标准

1. 临床表现:

(1)有贫血症状和体征,如心悸、气短、面色苍白等;

(2)无出血及发热;

(3)无肝脾肿大。

2. 实验室检查:

(1)血常规:血红蛋白水平低于正常值(男性 $<120\text{ g/L}$,女性 $<110\text{ g/L}$);网织红细胞百分比 $<1\%$,网织红细胞绝对值 $<10\times10^9\text{ /L}$;白细胞计数及血小板计数均在正常范围内(少数患者可有轻度的白细胞或血小板减少);白细胞分类正常,红细胞及血小板形态正常。

(2)血细胞比容较正常减少。

(3)红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)在正常范围内。

(4)骨髓象:骨髓红细胞系统各阶段显著低于正常值。有核红细胞比例 $<5\%$,粒系及巨核系的各阶段在正常范围内。红系严重减少时,粒系的百分比相对增加,但各阶段比例正常。个别患者的巨核细胞可以增多,三系细胞无病态造血,罕有遗传学异常,无髓外造血。

(5)Coombs 试验阴性,无阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆。血清铁、总铁结合力及铁蛋白可增加。部分患者IgG增加。

3. 部分患者有胸腺瘤。有些继发患者发病前有氯霉素或苯等接触史,有的患者合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)或其他血液病(如慢性淋巴细胞白血病)。

三、获得性PRCA的治疗建议

(一)免疫抑制治疗

1. 环孢素A(CsA):CsA目前被认为是获得性PRCA的一线治疗,有效率为 $65\%\sim87\%$ ^[2]。CsA可使疾病达到缓解,减少成分血输注(降低铁过载、溶血、输血相关感染的发生率),减少复发,延长无病生存期,且未见有其加速疾病向恶性血液病转化的报道^[3]。最新研究表明,CsA或CsA联合糖皮质激素(CS)一线治疗原发性PRCA和大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)相关PRCA的总有效率(ORR)分别为 84% 和 55% 。联合用药可以更快获得疗效,但并不能提高ORR,且治疗相关不良反应的发生率可能有所增加^[4]。由于CsA存在肾毒性,故用时应监测血药浓度和肾功能,剂量原则应个体化。CsA推荐用量为 $3\sim5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,有效血药浓度为 $150\sim250\text{ }\mu\text{g/L}$,至血象正常后开始缓慢减量^[1,5-6]。

2. CS:CS是治疗获得性PRCA的经典药物,特别是对于年轻患者,可与CsA合用。其有效率为 $30\%\sim62\%$,常用剂量为泼尼松 $0.5\sim1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,至血细胞比容达到 35% 后逐渐减量至停用。单用CS治疗,大约 40% 的患者4周见效, 80% 的患者在停药24个月内复发,但多数复发患者再次应用CS治疗仍然有效。单用CS治疗的获得性PRCA中位生存期为14年。该药常见的不良反应包括:感染、高血糖、骨质疏松、消化道出血、肌病^[5,7]。

3. 环磷酰胺(CTX):CTX为细胞毒性药物,用于CsA禁忌或无效、继发于LGLL的PRCA患者,单用有效率为 $7\%\sim20\%$,一般与CS联用。推荐用法为:在白细胞、血小板允许的情况下,给予CTX 50 mg/d 口服,观察无明显不良反应后,逐渐加量(每周加 50 mg)至 150 mg/d ,持续应用至起效或骨髓抑制发生。起效后开始减量,至血细胞比容恢复正常后 $3\sim4$ 个月停用。其常见的不良反应包括骨髓抑制、脱发、消化道症状、出血性膀胱炎、性腺毒性、肝功能损害、第二肿瘤^[8]。

4. 甲氨蝶呤(MTX):MTX为抗叶酸类代谢药,可选择性作用于增殖细胞,阻止免疫母细胞分裂增殖。LGLL相关PRCA可选用MTX治疗,联合CS起效更快,推荐剂量为每周 10 mg/m^2 ^[9]。其有效率为 $20\%\sim90\%$,中位有效时间为 $2\sim3$ 个月,主要不良反应为肝损害、口腔溃疡、胃肠道反应。

5. 西罗莫司(sirolimus):西罗莫司是一类大环内酯类抗生素,与他克莫司(FK506)有着相似的结构。其最先应用于器官移植后免疫排斥反应的预防和治疗,随后逐渐被引入自身免疫疾病免疫抑制治疗。该药主要通过抑制mTOR通路发挥对T、B

细胞及其他免疫细胞的抑制作用^[10]。个案报道提示将西罗莫司应用于难治/复发PRCA可取得不错的疗效^[11]。在一项单中心、前瞻性研究中,西罗莫司治疗难治/复发PRCA可取得76.2%的有效率,42.9%的完全缓解率^[12]。推荐剂量为1~3 mg/d,建议起始剂量为1 mg/d,根据血药浓度调整剂量,维持血药浓度5~10 μg/L,中位起效时间为4个月,早期停药与复发相关。该药的主要不良反应有感染,轻度口腔黏膜炎,窦性心动过速,肌酐、转氨酶、甘油三酯、胆固醇升高及血小板减少。

6. 阿伦单抗(alemtuzumab):CD52广泛表达于T、B细胞表面,阿伦单抗为CD52单抗,其与CD52结合,触发一系列由抗体及补体介导的淋巴细胞毒性反应,导致淋巴细胞死亡。其在复发LLGL相关PRCA中,可取得75%的有效率,对于复发的原发性PRCA也有一定疗效(约为20%)。据报道,阿伦单抗的使用剂量为每周10 mg,连用4~6周(第一周3 mg,试验性用药)。该药会造成骨髓抑制,导致感染风险增加,其中包括巨细胞病毒感染和再活化。因此在治疗同时因注意预防感染,密切监测感染情况^[4,13]。

7. 静注人免疫球蛋白:静注人免疫球蛋白有免疫调节、中和抗体、抗感染的功效,可用于HIV、细小病毒B19等病毒感染后的继发PRCA患者及合并低免疫球蛋白血症的PRCA患者。大剂量静注人免疫球蛋白冲击治疗可取得较好的疗效,用法为静脉滴注400 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d,大多需要反复多疗程输注直至病毒清除。

8. 其他免疫抑制剂治疗:CS或CsA治疗无效或不耐受的患者,可考虑硫唑嘌呤、他克莫司、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗,据报道部分患者有效。对于合并淋巴系统增殖性疾病的PRCA,利妥昔单抗、硼替佐米也可作为选择之一,目前尚缺乏循证医学证据^[14-17]。

(二)对症及支持治疗

1. 输血:根据报道,12%的获得性PRCA具有自限性,因此,在发病最初的1个月,可以在治疗原发病的同时输血支持治疗,监测血象变化,观察患者红系造血是否有恢复趋势。此外,输血也是获得性PRCA治疗期间的重要支持治疗手段。

2. 促造血治疗:包括雄激素及EPO。雄激素及EPO可以刺激骨髓红系造血,可作为治疗获得性PRCA的联合用药^[18]。

3. 抗感染治疗:获得性PRCA患者长期贫血,长

期应用免疫抑制剂,如CS、CsA、CTX等,容易合并感染,尤其是真菌、机会致病菌、病毒,应根据微生物学证据及药敏结果选择有效的抗感染药物^[4]。

4. 去铁治疗:获得性PRCA患者长期输血导致血清铁蛋白>1 000 μg/L时,应给予去铁治疗。

(三)其他治疗

有报道脾切除^[19]、血浆置换^[20]、骨髓移植^[21]对个例获得性PRCA有效。

四、几种特殊的继发性PRCA

(一)细小病毒B19相关PRCA

细小病毒B19可以导致PRCA发生,尤其是在免疫低下患者中^[22-24]。细小病毒B19通过红细胞表面P抗原直接感染人类红系祖细胞,导致PRCA发生^[25]。所有诊断PRCA的患者,都应筛查细小病毒B19,如发现细小病毒B19抗体IgM阳性、病毒DNA拷贝数升高,除外其他引起PRCA的继发因素,可考虑该诊断。合并细小病毒B19感染的患者骨髓中可发现伴有液泡细胞质和伪足的大早幼红细胞(巨大原红细胞)。单纯继发于细小病毒B19感染的患者可予大剂量静注人免疫球蛋白冲击治疗(静脉滴注400 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d),约90%患者有效,但约三分之一的患者会复发,平均复发时间为4.3个月,建议反复多疗程输注直至病毒清除^[26]。

(二)胸腺瘤相关PRCA

胸腺瘤是造成继发性PRCA的最常见原因。1928年,Matras与Priesel最先报道了胸腺瘤与PRCA的关系,并证实了胸腺瘤是引起继发性PRCA的最主要原因,占继发性PRCA的7%~20%。而胸腺瘤合并PRCA的发病率为4%~15%,其发病机制不清楚。文献报道在胸腺瘤继发PRCA患者体内检测到寡克隆T淋巴细胞增殖,因此认为其可能为T细胞介导的红系生长抑制所导致。胸腺瘤相关PRCA诊断相对容易,病史或影像学检查提示曾患/合并胸腺瘤,即可诊断。PRCA可与胸腺瘤同时出现,也可在胸腺瘤发生前或胸腺瘤切除之后出现^[1]。胸腺瘤相关PRCA的治疗首选胸腺及胸腺瘤切除术联合免疫抑制治疗,单纯进行手术切除可使25%~30%的PRCA获得缓解,联合应用CsA和CS治疗可使有效率进一步提高至60%~80%^[27-28]。

(三)淋巴增殖性疾病相关PRCA

淋巴增殖性疾病可合并PRCA,其中报道最多的是LGLL和慢性淋巴细胞白血病(CLL),淋巴瘤、骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症也有报道^[1,29-31]。目前,

关于此类PRCA的发病机制缺乏大规模研究证实,推测可能与免疫相关。在淋巴增殖性疾病基础上,出现与本病不相符的贫血,符合PRCA诊断标准,可考虑该诊断。

LGLL是引起PRCA最主要的继发因素。WHO分类将其分为T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)、NK细胞慢性淋巴增殖性疾病(CLPD-NK)和侵袭性NK细胞白血病,其中T-LGLL最为常见,占85%以上,且更易合并PRCA。LGLL相关PRCA的患者,可合并淋巴细胞增多、肝脾淋巴结肿大及其他自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮等),侵袭性NK-LGLL患者可出现高热、黄疸、全血细胞减少、凝血功能障碍、肝肾功能衰竭等,甚至出现噬血细胞综合征及多脏器功能衰竭。对于怀疑LGLL相关PRCA的患者可采用标准的多色流式细胞术对患者淋巴细胞免疫表型进行分析,常见的抗体组合包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD16、CD27、CD28、CD45、CD56、CD57、TCR $\alpha\beta$,利用上述抗体组合观察异常淋巴细胞表面抗原表达情况,大于20%为阳性。典型的T-LGLL表型为CD3⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁻CD5^{dim}CD8⁺CD16⁺CD27⁻CD28⁻CD45RO⁻CD57⁺[32]。此外,患者流式细胞术可变 β 链反应谱分析(FC-V β)呈阳性,TCR受体重排为阳性,也是诊断T-LGLL的证据之一。CLPD-NK和侵袭性NK细胞白血病的表型为CD2⁺sCD3⁻CD4⁻CD16⁺CD56⁺CD57⁻[32]。文献报道在30%~40%的LGLL患者中可存在STAT3突变,且该基因突变与PRCA的发生有关[33]。STAT3突变也是治疗失败的一个早期预测指标,STAT3 Y640突变是MTX治疗反应良好的预测指标[34-40]。此外,LGLL相关PRCA的有效率、无病生存率、总生存率均低于原发性PRCA。

淋巴增殖性疾病相关PRCA的治疗包括控制原发病、对症支持、免疫抑制治疗,可根据原发病选择CS联合CsA、CTX、MTX、阿伦单抗、ATG、利妥昔单抗等药的方案。

(四)ABO-不相容造血干细胞移植相关PRCA

ABO-不相容造血干细胞移植后PRCA的发生率为7.5%~30%[41]。在本病无复发情况下,骨髓移植后持续输血依赖超过90 d,骨髓穿刺提示红系增生重度减低,粒系、巨核细胞增生正常,除外感染或药物作用,可考虑该诊断。发病机制可能为供者红细胞上表达的不相容ABO抗原与受体内存在的同族凝集素相互作用。其可能与严重的全血细胞减

少相关[42]。这种PRCA在同族凝集素>1:16及含有抗A凝集素的患者中更易出现[43]。另外,文献报道,与使用CsA+霉酚酸酯治疗GVHD的患者相比,使用CsA+CTX治疗的患者更易出现移植相关PRCA。部分ABO-不相容造血干细胞移植后PRCA患者可自行缓解,如移植后抗供者同族血细胞凝集素存在超过2个月(出现在30%~40%的患者中),则须给予免疫抑制治疗包括调节免疫抑制方案(CsA、他克莫司、CS、静注人免疫球蛋白等)、供者淋巴细胞输注、血浆置换和利妥昔单抗治疗[18,44-46]。

(五)药物相关PRCA

据报道,已有50余种药物可引起PRCA,包括异烟肼、利福平、苯妥英钠、硫唑嘌呤等。目前尚缺乏相关机制研究。应用药物期间出现贫血并符合PRCA诊断标准的患者,可考虑此诊断。主要治疗包括停用可疑药物并给予免疫抑制治疗[1]。

此类PRCA中,重组人EPO(rhEPO)相关PRCA报道较多,其可能机制为长期应用rhEPO导致患者体内产生抗EPO抗体,它既针对外源性EPO,也针对内源性EPO,最终导致红细胞生成障碍。rhEPO相关PRCA的报道多集中在Eprex及HX575两种rhEPO中,目前认为与其佐剂或使用的注射器有关[47]。其诊断标准为:(1)rhEPO治疗4周以上,在rhEPO剂量不变或增加的情况下,突然出现血红蛋白每周下降5~10 g/L,或每周需要输入1~2个单位的红细胞才能维持血红蛋白水平;(2)网织红细胞绝对值<10 \times 10⁹/L,而白细胞计数及血小板计数正常;(3)骨髓涂片可见红系严重增生不良,有核红细胞比例<5%;(4)抗EPO抗体检测阳性。出现的平均时间为EPO使用16~18个月。主要的治疗包括立即停用rhEPO,给予输血支持治疗及免疫抑制治疗。首选方案为CsA,其次为泼尼松联合口服CTX,持续应用至抗体转阴;因肾性贫血使用rhEPO的患者,若有条件可行肾移植,治疗无效患者死亡率较高[48-49]。

(六)妊娠相关PRCA

妊娠相关PRCA较少见,妊娠期间出现正细胞正色素性贫血、网织红细胞减低和骨髓中红系前体细胞显著减低或缺如,符合PRCA诊断标准,可考虑该诊断。多数患者可正常分娩,大多数患者贫血可在妊娠结束时缓解[50]。妊娠期间其主要治疗为成分输血及CS,应避免使用CsA。对于合并细小病毒B19感染的患者,予静注人免疫球蛋白治疗。分娩后,如贫血持续存在,进行标准免疫抑制治疗[51]。

五、获得性PRCA的疗效标准

1. 基本治愈:贫血症状消失,血红蛋白水平上升,男性达到120 g/L,女性达110 g/L。白细胞计数及血小板计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访1年以上无复发。

2. 缓解:症状消失。血红蛋白水平上升,男性达到120 g/L,女性达到110 g/L。白细胞计数及血小板计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访3个月稳定或继续进步。

3. 明显进步:症状好转,脱离输血。血红蛋白水平较治疗前增加30 g/L以上,维持3个月不下降。

4. 无效:存在输血依赖,治疗后血红蛋白水平不增加,或增加不到30 g/L。

(执笔:付蓉、李莉娟)

参与共识讨论的专家(按照姓氏笔画排序):王化泉(天津医科大学总医院);王顺清(广州市第一医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);付蓉(天津医科大学总医院);任金海(河北医科大学第二医院);刘欣(安徽省立医院);刘辉(卫生部北京医院);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);杜欣(广东省人民医院);李静(西安交通大学第一附属医院);李燕(新疆维吾尔自治区人民医院);李乃农(福建医科大学协和医院);李文倩(青海省人民医院);李丽娟(天津医科大学总医院);李莉娟(兰州大学第二医院);李德鹏(徐州医科大学附属医院);杨波(山西医科大学第二医院);吴昊(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);张苏江(上海交通大学医学院附属瑞金医院);张连生(兰州大学第二医院);陈彤(上海复旦大学附属华山医院);陈苗(中国医学科学院北京协和医院);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);林赠华(南通大学附属医院);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(华中科技大学附属同济医院);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(华中科技大学附属协和医院);贾劲松(北京大学人民医院);高晓宁(解放军总医院);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);戴敏(南方医科大学南方医院)

参考文献

- [1] Means RT Jr. Pure red cell aplasia[J]. Blood, 2016, 128(21): 2504-2509. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
- [2] Fu R, Zhang T, Liu B, et al. The clinical characteristics and therapy response of patients with acquired pure red cell aplasia[J]. Hematology, 2018, 23(9): 639-645. DOI: 10.1080/10245332.2018.1470068.
- [3] Koklu H, Buyukeren B, Inkaya AC, et al. An Unexpected Cause of Acute Enteritis in a Patient with Pure Red Cell Aplasia Parvo-
- virus B19-Associated Acute Enteritis[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(4):630-632. DOI: 10.1038/ajg.2018.17.
- [4] Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia[J]. Haematologica, 2018, 103(2):221-230. DOI: 10.3324/haematol.2017.175810.
- [5] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group[J]. Br J Haematol, 2015, 169(6):879-886. DOI: 10.1111/bjh.13376.
- [6] Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group[J]. Haematologica, 2007, 92(8):1021-1028. DOI: 10.3324/haematol.11192.
- [7] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment[J]. Br J Haematol, 2008, 142(4):505-514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
- [8] Peng G, Yang W, Zhang L, et al. Moderate-dose cyclophosphamide in the treatment of relapsed/refractory T-cell large granular lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia[J]. Hematology, 2016, 21(3): 138-143. DOI: 10.1080/10245332.2015.1101977.
- [9] Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia[J]. Blood, 2011, 117(10):2764-2774. DOI: 10.1182/blood-2010-07-296962.
- [10] 杨辰, 陈芳菲, 龙章彪, 等. 西罗莫司对K562细胞系及获得性纯红细胞再生障碍原代细胞红系分化作用的研究[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4):310-313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.011.
- [11] Jiang H, Zhang H, Wang Y, et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant pure red cell aplasia[J]. Br J Haematol, 2019, 184(6):1055-1058. DOI: 10.1111/bjh.15245.
- [12] Long Z, Yu F, Du Y, et al. Successful treatment of refractory/relapsed acquired pure red cell aplasia with sirolimus[J]. Ann Hematol, 2018, 97(11):2047-2054. DOI: 10.1007/s00277-018-3431-5.
- [13] Thota S, Patel BJ, Sadaps M, et al. Therapeutic outcomes using subcutaneous low dose alemtuzumab for acquired bone marrow failure conditions[J]. Br J Haematol, 2018, 183(1):133-136. DOI: 10.1111/bjh.14907.
- [14] Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults[J]. Am J Hematol, 2018, 93(3):424-429. DOI: 10.1002/ajh.24999.
- [15] Abongwa C, Abusin G, El-Sheikh A. Successful treatment of tacrolimus-related pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a pediatric cardiac transplant patient[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12). DOI: 10.1002/pbc.26674.

- [16] Hashimoto K, Harada M, Kamiyo Y. Pure red cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies, well-controlled with tacrolimus [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104 (4):502-505. DOI: 10.1007/s12185-016-2047-6.
- [17] Shahan JL, Hildebrandt GC. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia with bortezomib after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a patient with alpha-beta subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma [J]. *Transfus Med*, 2015, 25(5):342-344. DOI: 10.1111/tme.12216.
- [18] Busca A, Dellacasa C, Giaccone L, et al. Eltrombopag for the Treatment of Refractory Pure RBC Aplasia after Major ABO Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (8):1765-1770. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.022.
- [19] Zaentz DS, Krantz SB, Sears DA. Studies on pure red cell aplasia. VII. Presence of proerythroblasts and response to splenectomy: a case report[J]. *Blood*, 1975, 46(2):261-270.
- [20] Freund LG, Hippe E, Strandgaard S, et al. Complete remission in pure red cell aplasia after plasmapheresis[J]. *Scand J Haematol*, 1985, 35 (3):315-318. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1985.tb01711.x.
- [21] Kochethu G, Baden HS, Jaworska E, et al. Reduced intensity conditioning bone marrow transplantation for pure red cell aplasia: successful outcome but difficult post transplant course [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(1):81-82. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704993.
- [22] Shao EX, Wang C, Javorsky G. Parvovirus B19 Induced Red Cell Aplasia in a Heart Transplant Patient Diagnosed on Pleural Fluid [J]. *Transplantation*, 2018, 102 (8):e367-367e368. DOI: 10.1097/TP.0000000000002277.
- [23] Wu X, Wang S, Lu X, et al. Response to cyclosporine A and corticosteroids in adult patients with acquired pure red cell aplasia: serial experience at a single center [J]. *Int J Hematol*, 2018, 108 (2):123-129. DOI: 10.1007/s12185-018-2446-y.
- [24] El Khoury C, Farhat H. Severe acute anemia attributable to concomitant occurrence of AIHA with PRCA induced by parvovirus B19 infection[J]. *Blood*, 2018, 131(12):1388. DOI: 10.1182/blood-2017-11-817908.
- [25] Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen)[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(17):1192-1196. DOI: 10.1056/NEJM199404283301704.
- [26] Frickhofen N, Chen ZJ, Young NS, et al. Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia [J]. *Br J Haematol*, 1994, 87 (4): 818-824. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06743.x.
- [27] Moriyama S, Yano M, Haneda H, et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a report of a single-center experience [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(8): 5066-5072. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.14.
- [28] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group[J]. *Haematologica*, 2008, 93(1):27-33. DOI: 10.3324/haematol.11655.
- [29] Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(1):29-38. DOI: 10.1007/s11899-017-0366-1.
- [30] Gu H, Lee WI, Jeon Y, et al. Pure Red Cell Aplasia Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Literature Review [J]. *Clin Lab*, 2017, 63 (2):373-378. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160730.
- [31] Durot E, Patey M. Pure red cell aplasia revealing nonnodal mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127 (7):952. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679373.
- [32] Shahan JL, Hildebrandt GC. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia with bortezomib after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a patient with alpha-beta subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma [J]. *Transfus Med*, 2015, 25(5):342-344. DOI: 10.1111/tme.12216.
- [33] Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma) [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153 (4):451-485. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x.
- [34] Qiu ZY, Fan L, Wang L, et al. STAT3 mutations are frequent in T-cell large granular lymphocytic leukemia with pure red cell aplasia [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:82. DOI: 10.1186/1756-8722-6-82.
- [35] Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(3):351-362. DOI: 10.1172/JCI9940.
- [36] Teramo A, Gattazzo C, Passeri F, et al. Intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to maintain the JAK/STAT pathway aberrantly activated in T-type large granular lymphocyte leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121 (19):3843-3854, S1. DOI: 10.1182/blood-2012-07-441378.
- [37] Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (20): 1905-1913. DOI: 10.1056/NEJMoa1114885.
- [38] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(15):3048-3057. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435297.
- [39] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients [J]. *Blood*, 2013, 122(14):2453-2459. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494930.
- [40] Thomas P, Loughran J. Results of a prospective multicenter phase II study of initial treatment with methotrexate in LGL leukemia (ECOG protocol E5998) [J]. *Blood (ASH Annual*

- Meeting Abstracts), 2010, 116: 2595.
- [41] Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, et al. Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2013, 121 (22):4541-4550. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474577.
- [42] Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO- mismatched haematopoietic cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 160 (6):798-805. DOI: 10.1111/bjh.12210.
- [43] Aung FM, Lichtiger B, Rondon G, et al. Pure Red Cell Aplasia in Major ABO- Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with Severe Pancytopenia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(5):961-965. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.008.
- [44] Tomac G, Bojanić I, Mazić S, et al. Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible haematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood Transfus, 2018, 16(4):397-404. DOI: 10.2450/2017.0322-16.
- [45] Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, et al. Daratumumab for Delayed Red-Cell Engraftment after Allogeneic Transplantation [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (19):1846-1850. DOI: 10.1056/NEJMoa1807438.
- [46] Varela Gómez R, Vázquez Vázquez G, Noriega Concepción V, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with high-dose dexamethasone after ABO- incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2018, 11 (1):44-46. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.08.004.
- [47] Sackett K, Cohn CS, Fahey-Ahrndt K, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant [J]. J Clin Apher, 2018, 33 (1):108-112. DOI: 10.1002/jca.21553.
- [48] Javaid MM, Khatri P, Subramanian S. Epoetin- β induced pure red cell aplasia: an unintended consequence[J]. Postgrad Med J, 2017, 93 (1097):168-169. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134323.
- [49] Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis- stimulating agents: new insights [J]. Kidney Int, 2012, 81(8):727-732. DOI: 10.1038/ki.2011.500.
- [50] Tan CW, Tan-Koi WC, Ng J, et al. A cluster of Epoetin-associated pure red cell aplasia: clinical features and the possible association of HLA-DRB1*12:02 [J]. Pharmacogenomics, 2016, 17 (11):1235-1243. DOI: 10.2217/pgs-2016-0018.
- [51] Kashyap R, Pradhan M. Maternal and fetal outcome in pregnancy-associated pure red cell aplasia[J]. J Obstet Gynaecol, 2010, 30(7):733-734. DOI: 10.3109/01443615.2010.501919.
- [52] Choudry MA, Moffett BK, Laber DA. Pure red- cell aplasia secondary to pregnancy, characterization of a syndrome[J]. Ann Hematol, 2007, 86 (4):233-237. DOI: 10.1007/s00277-006-0211-4.

(收稿日期:2020-01-07)

(本文编辑:刘爽)

中华医学会血液学分会第十一届委员会委员名单

主任委员 吴德沛

前任主任委员 王建祥

候任主任委员 胡豫

副主任委员 肖志坚 刘启发 赵维莅 张晓辉

常务委员(按姓氏笔画为序) 王景文 牛挺 方美云 付蓉 刘代红 刘启发 吴德沛

肖志坚 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李薇 李建勇 杨林花 陈协群

周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 侯明 侯健 黄河 赖永榕

委员兼秘书长 陈苏宁

委员(按姓氏笔画为序) 王昭 王少元 王景文 王季石 牛挺 方美云 付蓉

朱尊民 江明 江倩 刘利 刘林 刘竞 刘澎 刘代红 刘启发

纪春岩 闫金松 农卫霞 杜欣 苏雁华 吴德沛 肖志坚 沈建平 邵宗鸿

张梅 张曦 张连生 张晓辉 李剑 李娟 李薇 李文倩 李军民

李建勇 李振宇 杨仁池 杨同华 杨林花 陈协群 陈苏宁 陈洁平 邱林

罗建民 周凡 周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 赵谢兰 侯明 侯健

施均 姜中兴 姚红霞 徐才刚 高素君 黄河 黄晓军 黄瑞滨 常英军

崔丽娟 韩悦 韩艳秋 梁爱斌 曾庆曙 赖永榕 蔡真 魏辉 潘耀柱

糜坚青