

溶血性贫血：补体介导红细胞破坏机制

Hemolytic anemia; complement mediated red cell destruction

高清妍¹ 张凤奎¹

[关键词] 贫血,溶血性;补体

Key words hemolytic anemia; complement

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.002

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] C



专家简介:张凤奎,医学博士,主任医师,血液内科学教授,博士生导师。现任中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院贫血诊疗中心主任,国家新药临床试验机构主任。主要从事造血系统红细胞疾病临床及实验研究,对各种疑难贫血性疾病诊断与治疗经验非常丰富,重型再生障碍性贫血治疗效果达国际先进水平,率先系统报告我国大颗粒淋巴细胞白血病、先天性红细胞生成异常性贫血、再障造血细胞遗传不稳定性、一线应用兔 ATG 联合 CsA 及大剂量环磷酰胺治疗再障等。将单个核细胞 DNA 电泳技术用于先天性骨髓造血衰竭疾病的筛查,获得良好效果。现兼任《中华血液学杂志》副总编和多个血液杂志编委。主持和参与多项课题研究,发表论文 90 余篇。曾多次被评为先进工作者、优秀共产党员、医科院优秀教师和天津市“五一劳动奖章”。

补体是免疫系统的重要组成部分,可保护机体防御病原体侵犯。补体活化受精细调控,不适当或不受控制的补体激活可引起局部和(或)全身炎症反应、组织损伤以及疾病。补体参与某些疾病的病理机制很早就被认识到,但其在各类溶血性贫血(hemolytic anemia, HA)疾病中所起作用直至近 10 年才逐渐清晰,并促进了补体通路抑制剂的研发。本文综述补体在溶血性疾病中的作用,以及补体通路抑制剂用于临床治疗的现状。

1 补体激活途径及调节

补体系统由约 50 种血浆和膜蛋白组成^[1],其生物学功能主要有 3 个:防御化脓性细菌感染;桥接先天固有免疫和适应性免疫,增强适应性免疫功能;清除免疫复合物和凋亡细胞^[2]。

补体由 3 条不同途径激活:经典激活途径(CP)、替代激活途径(AP)和凝集素激活途径(LP,亦称甘露糖结合凝集素途径)。3 条途径生成各自补体 C3 转化酶、C5 转化酶,最终生成生物效应分子-膜攻击复合物(MAC)。

CP 主要由抗原-抗体复合物激活。C1 复合物(包括 C1q、C1r、C1s)识别结合抗原的抗体 Fc 段,依次裂解 C4、C2,形成 CP 之 C3 转化酶-C4b2a。后者裂解 C3,形成 CP 的 C5 转化酶(C4b2a3b)^[1-2]。AP 依赖体质性少量缓慢自发水

解的 C3 激活(“tick-over”)。血浆中存在的少量 C3b 结合至细胞表面碳水化合物/蛋白质的羟基,随后结合 B 因子(FB),FB 被 D 因子(FD)裂解,形成 AP 之 C3 转化酶-C3bBb,在 C3bBb 作用下更多 C3 被裂解,形成正反馈放大环,进而形成 C3bBb-替代途径 C5 转化酶。备解素结合于 C3bBb 并使其保持稳定,减缓 C3 转化酶自然衰变及分解速度^[1]。LP 产生与 CP 相同的 C3 转化酶-C4bC2a。凝集素或纤维凝胶蛋白识别结合病原体表面 N-乙酰氨基葡萄糖或甘露糖基团,激活丝氨酸蛋白酶 MASP1、MASP2。凝集素与 MASP1、MASP2 组合,起类似 C1 复合物作用,裂解 C4、C2 形成 C3 转化酶-C4b2a,其后通路与 CP 相同^[1-2]。3 条补体激活途径形成 C5 转化酶后,终末激活途径相同。由 C5 转化酶裂解 C5,并依次结合 C6、C7、C8、多分子 C9,形成跨膜细胞溶解孔道 C5b6789n-MAC^[1],引起细胞或病原体溶解。

其他如结合于磷脂表面 C 反应蛋白、凋亡细胞、活化的 FⅫ 凝血因子可直接激活 CP。C1q 可不依赖抗体,直接结合于某些病原微生物、肿瘤细胞及凋亡细胞表面特定表位引起 CP 活化^[1-2]。CP 中形成的 C3b 亦可共价结合于细菌活化表面激活 AP^[1]。不论补体激活如何起始,最终大约 75% 补体活化产物由 AP 产生^[3]。

补体激活受可溶性及膜结合调节蛋白精细调控^[1]。液相补体抑制剂包括 C1 抑制物、C4 结合蛋

¹ 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院(天津,300020)
通信作者:张凤奎, E-mail:zhfk@hotmail.com

白、因子 I(FI)、因子 H 以及甘聚糖-凝集素相关 44 kDa 蛋白 (Map44/MAP1) 等;膜结合类包括 CR1 受体 (CR1/CD35)、膜辅因子蛋白 (MCP/CD46)、衰变加速因子 (DAF/CD55) 以及 CD59 等^[1]。多种细胞因子如 IL-4、TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 等可增强内皮细胞补体调节蛋白表达^[1]。主要表达于内皮细胞表面的血栓调节蛋白,可调节 FI 介导的 C3b 失活^[4]。凝血酶可直接裂解灭活补体 C3,还可不依赖 C3 直接裂解 C5 形成 C5a,被认为是不同于传统 3 条补体激活通路的补体旁路激活途径^[5],将凝血途径和补体激活途径相互关联。

2 膜结合补体抑制物缺失所致 HA

2.1 先天性 CD59 缺乏

先天性膜结合补体抑制物缺失引起 HA 可见于先天性 CD59 缺乏。CD59 蛋白是通过 GPI 锚蛋白联结于细胞表面的膜结合补体抑制物,与补体 C8、C9 结合,抑制 MAC 形成^[6]。先天性 CD59 缺乏由 CD59 基因突变引起,文献报道不足 10 例^[6]。相较于获得性造血干细胞 pig-a 基因突变引致 GPI 锚缺失,锚联蛋白 CD59 无法锚定于细胞表面,引起红细胞破坏出现溶血的阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH),先天性 CD59 缺乏可涉及机体所有组织细胞^[6]。患者常自幼发病 (3~7 个月),与获得性 PNH 相似,因无法抑制 MAC 形成,表现为慢性持续性血管内溶血,以及因溶血及 NO 消耗引起的急性肾功能损害、血栓形成^[6]。此外,CD59 缺失尚可能通过激活补体引起神经脱髓鞘改变,呈现进行性免疫相关性神经病变^[4]。神经系统异常表现常比溶血症状更为突出^[6]。

流式细胞术检测是鉴别先天性和获得性 CD59 缺失的重要手段。PNH 患者锚蛋白缺失仅发生于血细胞,导致包括 CD55、CD59 在内的多种锚联蛋白不同程度缺失。而先天性 CD59 缺乏患者 CD59 缺失不局限于血细胞,但仅 CD59 缺失。流式细胞术检测应包括至少 2 种 GPI 锚联蛋白标记物 (包括 CD59),检测至少 2 个以上细胞系有助于鉴别^[6]。溶血及神经系统表现是诊断先天性 CD59 缺乏的重要线索,若被检细胞系孤立性 CD59 缺失,且伴血液以外系统表现时,须考虑先天性 CD59 缺乏,并以 CD59 基因测序证实或排除。

2.2 PNH

获得性膜结合补体抑制物缺失引起的 HA 最典型者为 PNH。PNH 是获得性克隆性造血干细胞基因突变引起的溶血病,特征为慢性持续性血管内溶血阵发性加重,骨髓衰竭以及血栓形成倾向^[7-8]。PNH 几乎均是由 X 染色体连锁基因 pig-a 突变引起 GPI 锚的缺乏所致。

由于 GPI 锚蛋白缺乏,导致超过 150 种锚联蛋白无法定位于细胞表面^[9],其中补体调节蛋白

CD55、CD59 在细胞表面缺乏,致使补体持续激活,主要是 AP 持续激活 (“tick-over”),通过形成 MAC,破坏红细胞,发生慢性持续性血管内溶血^[4-5]。这是 PNH 溶血最重要的机制。CD55 缺失致 C3 转化酶活性增加,除增加 MAC 形成导致血管内溶血外,还可引致 C3b 相关的血管外溶血;CD59 缺失则增加 MAC 的形成,介导红细胞血管内溶血。相较于 CD55,CD59 缺失对 PNH 患者溶血发生更为重要^[4],这与 CD59 直接抑制 MAC 形成有关,并且 CD59 可代偿性阻断 CD55 缺失引起的补体激活。当机体存在炎症、感染、手术等情况时,补体激活迅速增加,导致 PNH 发生急性溶血事件^[4-5]。

Eculizumab (ECU) 是人源化补体 C5 单克隆抗体,通过与 C5 结合阻断补体终末途径形成 MAC,从而阻抑血管内溶血发生,被用于溶血性 PNH 的治疗^[8]。ECU 结合 C5 阻断 MAC 形成,明显减少 PNH 血管内溶血,补偿了 CD59 缺失。但 ECU 不能改变血细胞 PNH 克隆,不能代偿 CD55 缺乏,CD55 缺乏持续存在,使大量 C3 沉积于红细胞表面,这种被 C3 调理的红细胞在经过肝脾时被捕获吞噬。经 ECU 治疗后,PNH 患者补体 C3 介导的红细胞破坏增加,患者可发生轻中度血管外溶血^[10-12]。文献报道经 ECU 治疗后 68% 患者直接库姆试验抗 C3 阳性 (抗 IgG 阴性)^[12]。

ECU 几乎可完全终止 PNH 患者血管内溶血,改善因贫血导致的乏力症状,以及因血管内溶血导致的腹痛、吞咽障碍及勃起功能障碍等严重不适,约 2/3 输血依赖患者可脱离血制品输注^[8]。25%~35% 患者仍需要红细胞输注支持,主要与 C3 沉积引起的血管外溶血有关^[4]。

CR1 基因多态性与 PNH 患者对 ECU 治疗反应有关,CR1 基因双低表达患者更易对 ECU 治疗反应欠佳^[13]。C5 基因突变不影响其介导发生血管内溶血,但可影响 ECU 的结合,从而导致 ECU 治疗效果欠佳,11 例 ECU 治疗失败者均检测到 C5 基因突变^[14]。

3 自身免疫性溶血性贫血

根据自身抗体与红细胞最适反应温度不同,自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 分为温抗体型 (wAIHA)、冷抗体型 (cAIHA) [包括冷凝集素病 (CAD),冷凝集素综合征 (CAS) 以及阵发性寒冷性血红蛋白尿 (PCH)] 和温冷抗体混合型。不同类型 AIHA 抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (AD-CC) 和补体依赖细胞毒性 (CDC) 溶血机制已有清楚认识^[15],近年关于补体参与 AIHA 溶血机制也得以进一步阐明。

在 wAIHA 中自身抗体绝大多数为 IgG 型,约 50% 可检测到补体,多为 C3d。IgG 亚型中 IgG3

激活补体效能强于 IgG1, 而 IgG2 效能弱, IgG4 无补体激活能力^[15-17]。由于自身抗体 IgG 并不总能固定补体, 绝大多数结合自身抗体的红细胞主要被脾脏巨噬细胞 Fc 受体识别并吞噬, 经 ADCC 发生血管外溶血; 仅少量结合自身抗体的红细胞能够有效结合补体 C1, 在感染等诱因作用下, 通过 CP 激活补体, C3b 沉积于红细胞表面, 经网状内皮系统特别是肝脏 Kupfer 细胞时被吞噬, 加重血管外溶血。因 DAF 及 CD59 存在, 仅有极少数红细胞激活终末补体途径通过 CDC 发生血管内溶血。因而补体系统在 wAIHA 中仅介导部分患者血管外尤其发生在肝脏的血管外溶血加重, 以及少量红细胞血管内溶血^[15]。

cAIHA 中红细胞破坏则主要由补体介导。CAD 是一种独立的克隆性淋巴瘤组织增殖性疾病, 而 CAS 指继发于感染、肿瘤等疾患的冷凝集素介导的临床和实验室异常^[18], 引致二者的自身抗体-冷凝集素绝大多数为 IgM 型^[19], 是强力补体结合激活剂, 低温(4℃)下结合红细胞抗原及 C1, 激活补体经典途径形成 C3 转化酶, 裂解 C3 使 C3b 沉积于红细胞表面。由于红细胞表面 DAF 及 CD59 存在, 仅有部分红细胞通过补体终末途径激活, 发生直接受 MAC 细胞毒作用的溶解, 即血管内溶血。绝大多数红细胞在体温复升至 37℃ 时, 自身抗体 IgM 脱离, 大量 C3b 持续存留, 红细胞在通过网状内皮系统时被吞噬, 特别是通过肝脏的 Kupfer 细胞吞噬, 导致在肝脏发生严重血管外溶血^[15]。

PCH 为一极少见溶血性疾病, 可表现为小儿急性短暂性 AIHA, 常继发于病毒、细菌或支原体感染^[20-21], 或继发于恶性血液病和 III 期梅毒^[15], 呈慢性溶血。PCH 溶血由针对红细胞 P 抗原的双向自身抗体(D-L 抗体)所致, 引发补体介导的血管内溶血^[20-21]。典型的 D-L 抗体为多克隆 IgG, 是强效补体激活物, 在低温下与红细胞结合, 当红细胞循环至身体温暖部位时, D-L 抗体激活补体经典途径, 经 CDC 作用介导红细胞发生血管内溶血; 少数红细胞 C3b 沉积于表面, 在肝脏发生血管外溶血^[15]。急性发作 PCH 多可自限, 患者往往只需避免受凉及支持治疗, 当血管内溶血严重时, 可给予输注红细胞^[20]。某些重症 PCH 采用免疫抑制治疗可能获益。

严重 CAD 患者利妥昔单抗(RTX)起效前可用 ECU 行过渡治疗, 在严重补体依赖的血管外溶血时, ECU 治疗可使血红蛋白保持稳定及溶血指标下降^[22]。糖皮质激素、RTX 无效的 CAD, 应用 ECU 可使病情得到良好控制^[23]。CAD 主要溶血机制并非由 C5/MAC 导致, ECU 可能通过阻止慢性 CAD 血管内溶血急性加重而发挥作用^[15]。文

献报道应用丝氨酸蛋白酶 C1s 单克隆抗体 TNT003 可成功阻断 CAD 溶血发生^[24]。血浆来源 C1 抑制剂治疗 1 例侵袭性非霍奇金淋巴瘤继发 wAIHA 有效^[25]。基于补体参与 AIHA 红细胞破坏的机制, 以及初步的临床证据, 有理由相信补体抑制剂极可能是 cAIHA 治疗希望, 而其用于治疗 wAIHA 缺乏充足理论证据, 且疗效不肯定。若 wAIHA 直接库姆试验显示抗补体阳性, 则其也可能为补体抑制剂适用者^[15]。

4 微血管病性溶血性贫血

微血管病性溶血性贫血(TMA)是一组病理生理机制相近的异质性疾病, 临床常见有血栓性血小板减少性紫癜(TTP), 溶血尿毒综合征(HUS), 不典型溶血尿毒综合征(aHUS)等。不同类型 TMA 临床表现多有重叠, 以内皮细胞(EC)损伤和凝血紊乱为特征^[26], 表现为微血管病性血管内溶血、血小板减少、微血管栓塞以及终末器官功能衰竭(最常见为急性肾功能衰竭)等^[26-27]。过度血小板粘附/聚集, EC 分泌/锚联超大 vWF(ULVWF)多聚体表面补体 AP 异常活化在上述 TMA 综合征发病中起重要作用^[28]。

TTP 以 ADAMTS13 酶活性降低为特征(活性 < 5%~10%)^[26-27]。因 ADAMTS13 基因突变或自身抗体存在, 使 ADAMTS13 酶活性降低, 致使 vWF 降解减少, 过多 ULVWF 多聚体形成, 触发病理性血小板聚集, 引起血管内皮损伤, 导致微血管血栓。EC 是补体成分合成重要“微工厂”, 受损 EC 可分泌并锚联 ULVWF 多聚体, 为补体 C3b 提供了可结合的活化表面, 由此引发补体 AP 激活^[28]。研究发现补体成分 C3b、FB、FD、FP、C5b、FH、FI 均粘附于 ULVWF 上, 而无 C4 粘附, 提示 TTP 主要涉及补体替代激活途径^[28]。FH、FI 等 AP 负性调节因子与 ULVWF 结合少于 C3b, 故 AP 异常激活形成 C5 转化酶, 最终形成 MAC。EC 细胞膜上 MAC 形成可使 Ca²⁺ 内流, 促进 EC 分泌更多 ULVWF^[28]。

HUS 系指继发于肠道产志贺毒素(Stx)细菌感染, 以发生 TMA、血小板减少以及急性肾功能衰竭为特征的综合征, 是儿童急性肾损害最常见病因之一^[29]。在 HUS 中 ADAMTS13 酶通常降低不明显^[28]。Stx-1 可迅速结合于 EC 分泌/锚联的 ULVWF 上, 降低 ADAMTS13 酶对 vWF 的裂解, 或可能阻碍 ADAMTS13 酶与 vWF 剪切位点结合, 使得 ULVWF 多聚体降解减慢, 延长 ULVWF 作用时间, 促进血小板聚集活化以及 C3b 与 ULVWF 结合、AP 激活。报道显示 Stx-2 可结合并灭活 AP 负性调节蛋白 FH, Stx-2 的 A 亚基胞吞入细胞后可减少 CD59 的 mRNA 表达及合成。HUS 患者体内存在 AP 异常激活, ECU 治疗可获良好

疗效^[28]。

大多数 aHUS 病因为 AP 相关蛋白基因突变或针对 AP 补体调节蛋白的自身抗体产生,引致补体 AP 不受控制激活^[4]。在多数情况下,aHUS 倾向为“二次打击(two-hit)”疾病^[4],特别是家族 aHUS,其外显率约 50%。补体相关蛋白基因异常或自身抗体产生,使得 aHUS 在诱因作用下易于发生补体异常活化^[28]。患者经受触发因素如怀孕、感染、手术等致炎诱因,引起细胞因子释放,刺激 EC 分泌/锚联 ULVWF 多聚体,激活 AP,引致补体大量异常活化^[4,28]。aHUS 中异常补体激活主要通过 AP 途径,CP 及 LP 亦有参与^[30]。

约 20% aHUS 基因突变涉及 1 个以上基因,部分基因突变的同时还可能存在自身抗体;有报道 aHUS 中检测到涉及 FH、FI、MCP 基因突变超过 120 种,这些补体调节蛋白均具有下调细胞表面 C3b 密度的功能;在 aHUS 中也检测到血栓调节蛋白(THBD)基因突变。THBD 除可促进凝血酶活化蛋白 C 以外,还可抑制凝血酶裂解激活 C5;AP 途径关键蛋白 FB、C3 基因突变致其异常活化也有报道;补体 FH 调节蛋白(CFHR)超家族位于染色体 1q32 补体活化调节基因簇中,可能是 FH 竞争性抑制剂;有报道 CFHR3、CFHR1 纯合突变可引起 FH 自身抗体的产生,导致 aHUS 发生^[31]。aHUS 基因缺陷总体分布情况为:FH 27%,MCP 7%,THBD 5%,FI 4%,C3 4%,其他如 FB/CFHR 等约占 2%,未知突变占 51%^[4]。

仅通过临床表现难以区分 TTP、HUS 以及 aHUS。对于有 TMA 表现的患者,需积极检测其 ADAMTS13 酶活性以及 Stx,若 ADAMTS13 活性<10%应考虑 TTP 诊断,并根据是否存在 ADAMTS13 抑制物划分获得性和遗传性 TTP,而当 ADAMTS13 活性>10%且 Stx 检测分析阴性时,应考虑 aHUS 诊断^[4]。目前尚无快速诊断 aHUS 的方法,AP 相关基因突变筛查昂贵、费时,并且只有 50%~60%患者可检出有意义突变。TTP 激活 AP 程度远不及 aHUS 血清,故间接 Ham 试验可鉴别 aHUS 和 TTP^[4]。

对于进展性 TMA 患者,在 ADAMTS13 酶活性等检查结果回报前应实施血浆置换。单纯采用血浆置换治疗 aHUS 疗效甚差,40%~60%患者 1 年内发生终末肾病或死亡^[26]。ECU 是美国 FDA 唯一批准用于治疗 aHUS 的药物。前瞻性临床试验显示 ECU 治疗 aHUS 收获良好疗效,可明显改善 aHUS 患者血液学指标、肾功能及生活质量^[32-33]。

另外,ABO 血型不合输血、新生儿溶血、造血干细胞移植、实体器官移植以及大剂量丙种球蛋白输注时,也可通过经典途径激活补体,引致红细胞

发生血管内溶血,少数发生肝脾血管外溶血^[34]。

综上所述,近年补体在溶血性疾病中所起作用逐渐得以认识,这也使补体成为相关疾病潜在新药研发及治疗靶点。除了已经上市,应用于临床治疗 PNH 并获得神奇疗效的 ECU 外,目前还有多个补体通路抑制剂正在研发中,部分已进入临床试验阶段,并初步取得可喜疗效^[35]。相信未来关于补体致病机制的探索及补体通路抑制剂的研发,将显著提高相关血液疾病患者疗效,并明显改善其预后及生存质量。

参考文献

- [1] Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 409-427.
- [2] Walport MJ. Complement. First of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1058-1066.
- [3] Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12: 1074-1084.
- [4] Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2015, 126: 2459-2465.
- [5] Dezern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 479-494.
- [6] Hochsmann B, Schrezenmeier H. Congenital CD59 deficiency [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 495-507.
- [7] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2014, 124: 2804-2811.
- [8] Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *F1000Res*, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-209.
- [9] Fujita M, Kinoshita T. GPI-anchor remodeling: potential functions of GPI-anchors in intracellular trafficking and membrane dynamics [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 1050-1058.
- [10] Lin Z, Schmidt CQ, Koutsogiannaki S, et al. Complement C3dg-mediated erythrophagocytosis: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2015, 126: 891-894.
- [11] Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab [J]. *Blood*, 2009, 113: 4094-4100.
- [12] Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization [J]. *Haematologica*, 2010, 95: 567-573.
- [13] Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene cor-

- relates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 262—266.
- [14] Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 632—639.
- [15] Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 363278.
- [16] Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies [J]. *Blood Rev*, 2008, 22: 17—31.
- [17] Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis [J]. *Transfusion*, 1997, 37: 175—181.
- [18] Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 497—504.
- [19] Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients [J]. *Haematologica*, 2006, 91: 460—466.
- [20] Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias [J]. *Blood Rev*, 2008, 22: 1—15.
- [21] Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 473—478.
- [22] Shapiro R, Chin-Yee I, Lam S. Eculizumab as a bridge to immunosuppressive therapy in severe cold agglutinin disease of anti-Pr specificity [J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3: 942—944.
- [23] Roth A, Huttman A, Rother RP, et al. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease [J]. *Blood*, 2009, 113: 3885—3886.
- [24] Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins [J]. *Blood*, 2014, 123: 4015—4022.
- [25] Wouters D, Stephan F, Strengers P, et al. C1-esterase inhibitor concentrate rescues erythrocytes from complement-mediated destruction in autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2013, 121: 1242—1244.
- [26] Kavanagh D, Raman S, Sheerin NS. Management of hemolytic uremic syndrome [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 119.
- [27] Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic microangiopathy: focus on atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 541—559.
- [28] Turner N, Sartain S, Moake J. Ultralarge von Willebrand factor-induced platelet clumping and activation of the alternative complement pathway in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndromes [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 509—524.
- [29] Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 525—539.
- [30] Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 2239—2247.
- [31] Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 1844—1859.
- [32] Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68: 84—93.
- [33] Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2169—2181.
- [34] Simmons DP, Savage WJ. Hemolysis from ABO incompatibility [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 429—443.
- [35] Risitano AM. Current and future pharmacologic complement inhibitors [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 561—582.

(收稿日期: 2016-07-21)