

自身免疫性溶血性贫血治疗进展及适应证选择

付蓉¹ 于虹¹

专家简介:付蓉,主任医师、教授、博士生导师,天津医科大学总医院副院长,天津市血液系统疾病临床研究中心主任,天津市骨髓衰竭及癌性造血克隆防治重点实验室主任。兼任中华医学会血液学分会常委、中华医学会血液学分会红细胞疾病学组副组长、中国医师协会血液科医师分会常委、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会中国 MDS/MPN 工作组副组长、天津市医学会血液学分会主委、天津市医师协会血液内科医师分会第一届会长、《中华血液学杂志》副主编。天津市教学名师。主持国家自然科学基金 6 项,省部级科研项目近 10 项。获天津市科技进步二等奖 4 项,获天津市青年科技奖。

【摘要】 自身免疫性溶血性贫血是一组异质性疾病,需要进行全面的实验室检查,以明确诊断并确定亚型后选择治疗方案。无论是初诊还是复发、难治患者,均应全面评估疾病性质及患者体能等以选择合适的治疗药物。目前,最佳治疗方法仍有待探索,多种新型靶向药物已出现,多项临床试验亦在进行,未来会改善难治性自身免疫性溶血性贫血患者的预后,但也将面临如何确定适应证及如何优化使用等多重挑战,以实现从经验到精准的治疗策略转变。

【关键词】 溶血性贫血;治疗;进展;适应证

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.002

【中图分类号】 R556.6 **【文献标志码】** A

Progress towards therapies for disease and the choice of indications in autoimmune hemolytic anemia

FU Rong YU Hong

(Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, 300052, China)

Corresponding author: FU Rong, E-mail: florai@163.com

Abstract Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a heterogeneous group of diseases that need exact diagnosis of the subtype is required to select the appropriate treatment. For most AIHAs, the choice of optimal therapy remains to be found. Novel agents targeting B-cells, extravascular hemolysis, removing IgG, or complement and prospective clinical trials will make it possible to individualize therapy in the relapsed/refractory settings. Therefore, optimal selection of therapy based on AIHA type, disease profile and patient characteristics will realize a shift from experience to precise treatment strategies in the future.

Key words hemolytic anemia; therapies; progress; indications

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是由于机体免疫功能异常,导致 B 细胞功能亢进产生针对自身红细胞的抗体,红细胞吸附自身抗体和(或)补体,致使红细胞破坏加速、寿命缩短的一组溶血性贫血^[1]。AIHA 是一组异质性疾病,需要进行全面的实验室检查,以明确诊断并确定亚型后选择治疗方案^[2]。AIHA 依据

病因明确与否,分为继发性和原发性;根据自身抗体与红细胞的最适反应温度,分为温抗体型(wAIHA)、冷抗体型(cAIHA)和混合型(mAIHA);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^[3]。

目前多种新型靶向药物已出现,多项临床试验亦在进行,未来会大幅度改善难治性 AIHA 患者的预后,但也将面临如何确定适应证及如何优化使用等多重挑战。

¹天津医科大学总医院血液科(天津,300052)
通信作者:付蓉, E-mail: florai@163.com

1 wAIHA 治疗

机制:自身抗体主要针对 Rh 系统的红细胞抗原,与红细胞结合的最佳温度为 37℃,多为免疫球蛋白 G(IgG),偶为 IgA。IgG1 抗体具有补体激活特性,且对影响 IgG 半衰期的新生儿 Fc 受体(FcRn)有高亲和力。脾脏单核吞噬系统的巨噬细胞对红细胞的吞噬是血管外溶血的重要机制,约 50% 的患者涉及补体介导的红细胞破坏。

皮质类固醇仍是多数 wAIHA 患者的一线治疗,在重型 wAIHA 中,有证据表明在泼尼松基础上加用利妥昔单抗可提高疗效。靶向 B 细胞、血管外溶血或去除 IgG 的新型药物将为急性和复发/难治(R/R)患者提供更多选择。

1.1 一线治疗

成年患者每天口服泼尼松 0.5~1.5 mg/kg,在 2~3 周后缓慢减量,并在 4~6 个月后停药,仍是 wAIHA 的一线治疗,缓解率为 75%~80%,但仅有 20%~30% 的患者在类固醇减量/停药后获得持续缓解^[1]。一项研究显示,若类固醇在 2 个月内逐渐减量至 10 mg,在 6 个月内停药,易导致疾病复发^[4]。故建议在几周内将泼尼松减至 20~30 mg,后每月递减 2.5~5 mg。

临床实践中患者将面临长期维持高剂量类固醇风险,且很难达到减停药物后的无治疗长期缓解。那么是否可在一线治疗加用利妥昔单抗?一项前瞻性随机对照研究中,患者被分为泼尼松组、泼尼松联合利妥昔单抗(每周 375 mg/m²,共 4 周)组,联合组 12 个月时有效率为 75%,显著高于单药组的 36%;随访 36 个月,联合组无复发生存率较高(70% vs 45%)^[5]。RAIHA 研究中,接受泼尼松治疗的患者随机接受安慰剂或利妥昔单抗(1 g,第 1、15 天),联合组在 12 个月(75% vs 31%)和 24 个月(63% vs 19%)的有效率均显著高于单药组^[6]。故建议重度贫血、非典型 AIHA、Evans 综合征(Evans syndrome,ES)患者,可在一线治疗采用泼尼松联合利妥昔单抗治疗^[7]。

1.2 二线治疗

利妥昔单抗是 wAIHA 国际专家共识推荐的唯一二线治疗方法。在包括 409 例患者的 21 项研究的荟萃分析中显示,利妥昔单抗治疗 R/R wAIHA 的总有效率为 79%,完全缓解(CR)率为 42%^[8],中位反应时间为 3~6 周,3 年持续有效率为 60%。标准方案为利妥昔单抗,每周 375 mg/m²,连续 4 周;或 1 g,第 1、15 天。对于非重型和老年患者可予以小剂量方案,每周 100 mg,连续 4 周,24 个月有效率为 100%^[9]。天津医科大学总医院回顾性研究显示,22 例难治性 AIHA 使用小剂量方案,有效率为 95.2%,CR 率为 50.0%,随访 24 个月有效率为 100%,CR 率为 40%,患者耐受性良好^[10]。

但在有治疗反应的患者中超过 30% 可能在 3 年后复发。最新研究显示,复发患者予以利妥昔单抗再诱导后维持治疗,单次 375 mg/m²,每 4 个月 1 次,共 6 次,维持 2 年。2 例 AIHA,5 例 ES,均达 CR,诱导后中位反应持续时间为 19.5 个月,而维持后中位反应持续时间为 39 个月(AIHA 43 个月、ES 26 个月)^[11]。

1.3 三线治疗

1.3.1 脾切除术 随着新药的不断出现,脾切除术地位已发生变化,既往常推荐二线使用,现在被推荐为三线或后线治疗。原发 wAIHA 患者脾切除术的有效率为 70%,CR 率为 40%,复发率为 30%^[12]。故建议药物治疗难治性 wAIHA 患者可以选择,对于年龄>65 岁、感染、心肺病史、血栓栓塞病史、丙型肝炎、潜在的免疫缺陷、淋巴组织增生、伴抗磷脂综合征及系统性自身免疫性疾病患者,不推荐行脾切除术。

1.3.2 其他免疫抑制剂 硫唑嘌呤:每天 2~2.5 mg/kg,有效率为 56%~60%^[1-2]。联合治疗亦有报道,1 例多药难治脾切除术后 wAIHA 女性患者,经 CTLA4 激动剂 Abatacept 每 2 周 500 mg 联合硫唑嘌呤每天 100 mg 治疗 6 个月后,Hb 由 40 g/L 升至 110 g/L^[13]。

环孢素:2.5 mg/kg,每天 2 次,有效率为 58%^[1]。一项研究显示 10 例 R/R wAIHA 患者接受环孢素每天 3~5 mg/kg,3 个月有效率为 40%,12 个月有效率为 83%^[14]。

霉酚酸酯:500~1 000 mg,每天 2 次,wAIHA 有效率为 25%~67%^[1-2]。

西罗莫司:已成功用于治疗移植后 AIHA、儿童难治性原发 wAIHA 和 ES^[15]。天津医科大学总医院前期数据显示,17 例难治性 wAIHA 患者接受西罗莫司 1~3 mg/d 治疗,有效率为 94.1%,CR 率为 52.9%;中位起效时间为 34.5 d,中位反应持续时间为 309 d,16 例患者在随访期间无复发^[16]。

静脉免疫球蛋白(IVIG):0.4 g/kg/d,5 d 或 1 g/kg/d,2 d。国内前瞻性观察 IVIG 治疗组有效率为 90%,12 个月复发率为 15%^[17]。对于存在溶血危象、脓毒症、潜在自身免疫性疾病或原发性免疫缺陷的患者推荐应用。

1.4 后线治疗

R/R wAIHA 患者目前尚无标准治疗方案,国内外专家共识、指南均推荐符合条件的患者应考虑进行前瞻性临床试验^[1,3]。其他可选择的药物如下:

硼替佐米:1.3 mg/m²,每周 1 次,1~4 个周期,或每周 2 次(d1、4、8、11),1~3 个周期。有报道 4 例难治 wAIHA 患者中 3 例有效,8 例多重难治 wAIHA 患者中 6 例有效。wAIHA 中利妥昔单抗联合硼替佐米的有效率为 70%^[18]。含硼替佐

米的治疗可用于利妥昔单抗失败或禁忌的 R/R wAIHA 患者。

CD38 单抗:有研究报道达雷妥尤单抗治疗 3 例难治性移植后 wAIHA 患者,2 例反应良好^[18]。在非造血干细胞移植成年 wAIHA 患者应用达雷妥尤单抗 16 mg/kg/周治疗,使类固醇依赖和利妥昔单抗难治患者获得 5 个月的无类固醇治疗。Isatuximab 在 wAIHA 患者皮下给药的研究正在进行(NCT04661033)。

环磷酰胺:一项研究报道了 13 例 wAIHA 患者接受环磷酰胺每个月 1 g,共 4 个月,有效率为 82%,6 个月有效率为 100%,CR 率为 47%^[1]。天津医科大学总医院回顾性研究显示,29 例难治性 AIHA 使用静脉环磷酰胺 1 g,每 10 天 1 次,共 3 次,12 个月有效率为 90%,24 个月有效率为 100%,CR 率为 40%,耐受良好^[10]。最新一项回顾性研究显示,16 例 R/R wAIHA 患者接受利妥昔单抗、环磷酰胺和地塞米松联合治疗,每 3~4 周给予利妥昔单抗 375 mg/m² d1、环磷酰胺 750 mg/m² d2、地塞米松 12 mg d1~7,中位 2 个周期有效率达 94%,中位反应持续时间为 9.8 个月^[19]。

达那唑:口服 200 mg,每天 3 次,但在难治患者中疗效不显著。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂:国内报道 2 例 R/R 原发 AIHA 在接受伊布替尼治疗后获得 CRi^[20]。Rilzabrutinib(NCT05002777)及奥布替尼单药治疗复发难治性 AIHA/ES 的前瞻性临床研究正在招募。

B 细胞活化因子受体抑制剂:Ianalumab (VAY736)在 wAIHA 患者的 III 期、随机、双盲研究(VAYHIA)正在进行中。

FcRn 抑制剂:Rozanolixizumab、Orilanolimab 靶向 FcRn (NCT04119050、NCT05221619)。Nipocalimab(M281)在 wAIHA 成人患者的全球随机、双盲、安慰剂对照研究正在进行中。

脾酪氨酸激酶(syk)抑制剂:Fostamatinib 靶向 syk。在一项试验中,24 例 wAIHA 患者,11 例(46%)的 Hb 水平增加到 100 g/L 以上或较基线增加 20 g/L^[21]。另一项试验中,17 例 AIHA 患者的有效率为 53%,中位 Hb 增加 30 g/L,溶血指标改善(NCT04138927、NCT03764618)。HMPL-523 治疗 wAIHA 患者的全球随机、双盲、对照 II/III 期临床研究正在进行中。

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抑制剂:Parsaclisib 靶向 PI3K(NCT03538041、NCT05073458)。有报道 R/R wAIHA 的有效率为 64%。

2 cAIHA 治疗

2.1 冷凝集素病机制

C1 复合物固定到抗原结合的 IgM 上触发经典途径激活补体,活化的 C1 切割 C4 和 C2,形成 C3

转化酶,红细胞被 C3b 包被,肝脏巨噬细胞吞噬调理的红细胞发生血管外溶血。分裂产物也可结合在细胞表面形成 C5 转化酶,形成 C5b-9 复合物,导致血管内溶血,并常出现循环系统症状,如肢端发绀和雷诺现象。可溶性分裂产物 C3a 和 C5a,具有促炎特性,导致冷凝集素病(CAD)患者出现疲劳。

症状性贫血、明显的疲劳、循环系统症状为 CAD 患者的治疗指征。CAD 的急性加重常由寒冷、感染、重大创伤或手术引起。CAD 不宜使用皮质类固醇,非特异性免疫抑制剂或脾切除术。补体抑制剂和靶向 B 细胞的治疗已显示出较好疗效。

2.1.1 一线治疗 靶向 B 细胞:①利妥昔单抗 375 mg/m²,每周 1 次,连续 4 周,总有效率为 45%~55%,CR 率 < 5%,中位反应持续时间为 6.5~11 个月,耐受性良好^[22]。轻度贫血或衰弱患者可选择单药治疗。②利妥昔单抗联合苯达莫司汀:利妥昔单抗 375 mg/m²,d1,Q28 d 共 4 个周期,苯达莫司汀 90 mg/m²,d1,2,Q28 d 共 4 个周期,总有效率为 71%,CR 率为 40%,中位反应持续时间超过 32 个月,但毒性增加^[23]。中、重度贫血,循环系统症状突出且体能良好的患者可一线选择。③利妥昔单抗联合氟达拉滨:利妥昔单抗 375 mg/m²,d1,Q28 d 共 4 个周期,氟达拉滨 40 mg/m²,d1~5,Q28 d 共 4 个周期,总有效率为 76%,CR 率为 21%,中位反应持续时间超过 66 个月^[23]。但毒性明显,不适合衰弱患者。

2.1.2 二线治疗 靶向补体:目前正在广泛开展临床研究,其特点是起效快、反应率高、毒性低,但需要长期治疗及付出高昂的治疗费用。①Sutimlimab 特异性抑制 C1s,1b 期试验结果显示 10 例 CAD 患者中 7 例 Hb 增加 20 g/L 以上,第 1 周 Hb 中位升高 16 g/L,6 周内中位升高 39 g/L^[24]。CARDINAL 研究显示 CAD 患者溶血迅速停止,中位 Hb 升高 26 g/L,治疗开始后 1 周内,经典补体途径的活性几乎完全被抑制。CADENZA 研究显示患者 Hb、溶血标志物和疲劳评分得到快速、持续改善,且耐受性良好^[25]。②Pegcetacoplan 抑制 C3 活化,CASCADE 研究正在评估 Pegcetacoplan 在 CAD 患者中的疗效和安全性。③Eculizumab 抗 C5 单克隆抗体,DECADE 研究中 13 例 CAD 患者总有效率为 54%,治疗后中位 Hb 从 93.5 g/L 增加至 101.5 g/L,输血需求降低,生活质量改善^[26]。

重度贫血并需快速起效的 CAD 患者,靶向 B 细胞的治疗起效较慢,可首选补体抑制剂治疗,其亦可用于化学免疫治疗禁忌证患者的一线治疗。达到稳定应答后,可根据患者特征(体健/衰弱)、疾病特征(循环症状与否)、患者意愿,过渡到靶向 B 细胞的治疗,作为长期补体抑制的替代方案。

2.1.3 三线治疗 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂:伊

布替尼在多中心回顾性系列研究中显示 4 例 CAD 患者的总有效率为 100%,贫血和肢端发绀可获得快速而显著的改善^[27]。目前有多项临床试验 Ibrutinib (NCT03827603、NCT04398459), Acalabrutinib (NCT04657094), Riltabrutinib (NCT05002777) 正在进行中。

硼替佐米: GIMEMA 研究显示 21 例 CAD 患者,接受硼替佐米 1.3 mg/m² d1、4、8、11 单一疗程,总有效率为 31.6%,CR 率为 15.8%,中位随访 16 个月,66.7% 的患者维持应答。

Iptacopan: 靶向补体旁路途径 (NCT05086744) 正在进行中。

2.2 阵发性冷性血红蛋白尿机制

Donath-Landsteiner 抗体作用于红细胞 P 抗原, IgG 在低温下双相抗原抗体反应和早期补体成分的固定,复温到 37℃ 后经典和终末补体活化,红细胞发生血管内溶血。阵发性冷性血红蛋白尿 (PCH) 多发生于儿童病毒感染后出现急性、短暂溶血,成年患者罕见。

系统性回顾 230 例已报道的 PCH 患者,最常应用的治疗药物是皮质类固醇,其他治疗包括 IVIG、利妥昔单抗、补体抑制剂和血浆置换^[28]。建议保暖,必要时输血,积极治疗基础疾病。

3 非典型 AIHA 治疗

包括 IgA 驱动、DAT 阴性和 mAIHA。DAT 阴性 AIHA 的诊断是关键问题,需要精准的鉴别。mAIHA 建议患者一线接受高剂量皮质类固醇联合利妥昔单抗治疗^[7]。若以冷凝集素相关的症状为主,建议参照 CAD 治疗,不建议行脾切除术。一项前瞻性 II 期临床试验纳入 5 例 cAIHA、5 例 mAIHA 患者,中位接受 4 线治疗,接受 ANX005 (C1q 抑制剂) 治疗,7 例 Hb 稳定,但溶血参数、补体活化及炎症指标均未见显著降低^[24]。

4 继发性 AIHA 治疗

继发性 wAIHA 的一线治疗通常与原发性 wAIHA 相同,需要积极治疗原发病,并考虑原发疾病所处的阶段和活动性,采取不同的治疗方案。有个案报道 1 例青年男性接受 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗后暴发 wAIHA,皮质类固醇联合利妥昔单抗治疗无效,后行紧急脾切除术,予以 Eculizumab 900 mg 每周 1 次,共 7 次,联合利妥昔单抗、泼尼松、IVIG、他克莫司、霉酚酸酯、环孢素,最终控制溶血, Eculizumab 减缓溶血,使利妥昔单抗和霉酚酸酯有时间起效^[29]。

继发性冷凝集素综合征一线应积极治疗先发疾病,补体抑制剂可酌情使用。11 例继发性冷凝集素综合征 (5 例华氏巨球蛋白血症、5 例慢性淋巴细胞白血病、1 例小淋巴细胞性淋巴瘤),中位治疗 3 线,所有患者接受伊布替尼治疗后均有反应,溶血指标改善,且不良反应可控^[27]。

5 其他治疗

急危重症治疗:可予以大剂量静脉甲泼尼龙 100~200 mg/d,连用 7~10 d 或 250~1 000 mg/d,连用 1~3 d;配合红细胞输注;存在感染的情况下可予以 IVIG 0.4 g/kg/d,连用 5 d;1 周内无效可早期使用利妥昔单抗 375 mg/m²/周治疗 4 周;也可予以血浆置换;可行紧急脾切除术或部分脾栓塞术,若有血栓高危因素且无禁忌证,可给予低分子量肝素预防血栓。基于硼替佐米的联合方案也可用于紧急情况。C1、C3 抑制剂可能是危及生命的 wAIHA 的低毒性和潜在有效的治疗选择之一。CAD 的传统紧急疗法是血浆置换,但反应持续时间短,可作为药物治疗前的桥接治疗。

红细胞生成刺激剂:低网织红细胞计数与 AIHA 患者不良预后相关。一项国际多中心研究显示,51 例 AIHA 患者中,40% 的患者存在红系生成障碍,用重组人促红细胞生成素单独或与其他药物联合治疗,1 个月有效率达 71%,中位 Hb 增加 24 g/L,且 CR 率随治疗时间延长逐渐提高^[30]。因此,发病时网织红细胞计数不高和(或)内源性红细胞生成素水平不足的患者,以及类固醇、利妥昔单抗和免疫抑制剂治疗失败的患者,推荐使用红细胞生成刺激剂。

抗凝治疗:11%~27% 的 AIHA 患者会发生血栓事件,多为肺栓塞/深静脉血栓^[31]。GIMEMA 研究发现血栓加剧死亡风险。建议 CAD、脾切除术后、抗心磷脂抗体阳性、狼疮抗凝物阳性、活性溶血标志物、高 D-二聚体水平等存在血栓高危因素,且无禁忌证的患者,给予低分子量肝素预防血栓。

综上所述, AIHA 是一种异质性、易复发、且临床过程不可预测的疾病。无论是初诊还是 R/R 患者,均应全面评估溶血参数、骨髓特征、疾病性质及患者体能等以选择合适的治疗药物。对于缓解期的患者在随访过程中亦需高度警惕继发淋巴增殖性疾病或其他系统疾病的可能。对于大多数 AIHA 来说,最佳治疗方法仍有待探索,仍然需要更多的循证支持。因此,迫切需要大规模开展前瞻性临床试验,以实现从经验到精准的治疗策略转变,从而减少复发,实现“治愈”。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias[J]. N Engl J Med, 2021, 385(15): 1407-1419.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(1): 12-18.
- [4] Yui JC, Brodsky RA. Updates in the Management of

- Warm Autoimmune Hemolytic Anemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2022, 36(2): 325-339.
- [5] 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.
- [6] 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 autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study) [J]. Am J Hematol, 2017, 92(1): 23-27.
- [7] Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? [J]. Front Immunol, 2023, 24, 14: 1180509.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Rai MP, Lee EJ, Bussell JB. Maintenance rituximab following induction in autoimmune cytopenias[J]. Br J Haematol, 2023, 202(1): 153-158.
- [12] Maskal S, Al Marzooqi R, Fafaj A, et al. Clinical and surgical outcomes of splenectomy for autoimmune hemolytic anemia [J]. Surg Endosc, 2022, 36 (8): 5863-5872.
- [13] Hoffmann J, Schliesser G, Neubauer A. Abatacept as salvage therapy for life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia: a case report[J]. Hematology, 2023, 28(1): 2208010.
- [14] Fattizzo B, Cantoni S, Giannotta JA, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A treatment in autoimmune cytopenias: the experience of two Italian reference centers[J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13: 20406207221097780.
- [15] Williams O, Bhat R, Badawy SM. Sirolimus for treatment of refractory primary warm autoimmune hemolytic anemia in children [J]. Blood Cells Mol Dis, 2020, 83: 102427.
- [16] 付蓉, 于虹. 我如何诊断和治疗自身免疫性溶血性贫血[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 910-915.
- [17] 付蓉, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 静脉注射免疫球蛋白在治疗自身免疫性溶血性贫血中的作用[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(10): 692-693.
- [18] Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood, 2021, 137 (10): 1283-1294.
- [19] Piatek CI, Bocian H, Algaze S, et al. A Retrospective Study of the Combination of Rituximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia [J]. Acta Haematol, 2020, 143 (3): 244-249.
- [20] 方力维, 潘虹, 施均. 伊布替尼治疗复发/难治原发性自身免疫性溶血性贫血二例——探索性研究[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 412-416.
- [21] Kuter DJ, Rogers KA, Boxer MA, et al. Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: phase 2, multicenter, open-label study [J]. Am J Hematol, 2022, 97(6): 691-699.
- [22] Gertz MA. Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2022, 36(2): 341-352.
- [23] Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease [J]. Blood, 2021, 137(10): 1295-1303.
- [24] de Boer ECW, Jalink M, Delvasto-Nuñez L, et al. C1-inhibitor treatment in patients with severe complement-mediated autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood Adv, 2023, 7(13): 3128-3139.
- [25] Moore DC, Arnall JR. Sutimlimab: A Complement C1s Inhibitor for the Management of Cold Agglutinin Disease-Associated Hemolysis [J]. Ann Pharmacother, 2023, 57(8): 970-977.
- [26] Röth A, Bommer M, Hüttmann A, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial [J]. Blood Adv, 2018, 2(19): 2543-2549.
- [27] 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.
- [28] Jacobs JW, Villalba CAF, Booth GS, et al. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review [J]. Blood Adv, 2023, 7 (11): 2520-2527.
- [29] Jackson EM, Harper S, Webb GJ, et al. Severe refractory warm autoimmune haemolytic anaemia after the SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech vaccine (BNT162b2 mRNA) managed with emergency splenectomy and complement inhibition with eculizumab [J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(8): e250774.
- [30] 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.
- [31] Shiroshita K, Okayama M, Soma H, et al. Thromboembolism Early After Glucocorticoid Administration in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia [J]. Clin Hematol Int, 2023, 5(2-3): 165-169.

(收稿日期: 2023-08-14)

(本文编辑: 师菲)