

# 我如何诊治阵发性睡眠性血红蛋白尿症

付蓉

## How I diagnose and treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Fu Rong

Corresponding author: Fu Rong, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China. Email: florai@sina.com

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是由位于X染色体上的PIG-A基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病,其病理缺陷是糖基磷脂酰肌醇(GPI)合成异常而致由GPI锚连在血细胞膜上的一组锚连蛋白(CD55、CD59等)缺失,临床主要表现为血管内溶血、骨髓衰竭、高风险并发血栓等<sup>[1-3]</sup>。PNH经典的诊断方法已不能满足临床所需,被以流式细胞术为代表的现代检测手段而取代;治疗方面,糖皮质激素仍是治疗PNH控制溶血发作的首选,疗效确切,但对激素无效或依赖的难治/复发PNH如何治疗,一直是棘手的问题。重组人源型抗补体C5单克隆抗体及新型补体抑制剂、联合化疗、异基因造血干细胞移植等治疗手段在PNH治疗领域取得了很大进展。本文通过介绍1例经典PNH患者的诊疗过程,就如何诊治PNH谈谈笔者的认识和经验。

### 一、病例资料

患者,45岁,女性,已婚,主因“间断酱油色尿8年,加重伴乏力1个月余”于2014年8月1日入住我科。入院时查血常规:WBC  $7.23 \times 10^9/L$ , RBC  $2.48 \times 10^{12}/L$ , HGB 56 g/L, 网织红细胞比值(Ret) 18.22%, PLT  $114 \times 10^9/L$ ; 肝功能:总胆红素(TBIL) 52.4  $\mu\text{mol}/L$ 、直接胆红素(DBIL) 17.6  $\mu\text{mol}/L$ 、乳酸脱氢酶(LDH) 1564 U/L;尿常规:潜血(++),尿胆原(++),蛋白(+);凝血功能:D-二聚体 6928  $\mu\text{g}/L$ 、纤维蛋白原 426.3 g/L;游离血红蛋白 399 mg/L、结合

珠蛋白带消失;腹部B超示门静脉、肠系膜静脉栓塞;外周血Coombs试验(-);外周血PNH克隆检测:粒系CD59<sup>-</sup> 94.89%,红系CD59<sup>-</sup> 88.82%;气单胞菌溶素前体变异体(Flaer):CD14<sup>-</sup>/Flaer<sup>-</sup> 96.38%、CD24<sup>-</sup>/Flaer<sup>-</sup> 88.90%;骨髓涂片及病理均为“增生性贫血骨髓象”。诊断为PNH(经典型)。给予地塞米松  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,依诺肝素钙抗凝治疗,并辅助碱化、促造血、成分血输注等对症支持治疗,2周后患者尿色明显改善,乏力症状较前减轻;逐渐减少地塞米松剂量,1个月后尿色正常,血常规恢复正常,血清TBIL、LDH较前明显降低,病情好转出院,激素序贯为口服泼尼松 30 mg/d,华法林 2.0 mg 治疗。后患者规律门诊随访调整激素和华法林剂量,目前随访4年,无复发迹象。

### 二、PNH的诊断方法

#### 1. 传统诊断方法:

(1)血管内溶血证据:血红蛋白尿、血浆游离血红蛋白增高及结合珠蛋白降低、血清乳酸脱氢酶升高,尿潜血和尿含铁血黄素染色(Rous试验)可视为筛查PNH克隆的实验室检查。

(2)骨髓红系造血代偿证据:外周血网织红细胞增高、骨髓涂片和活检均可见红系造血代偿性增生。

(3)补体溶血试验:主要包括Hams试验、糖水试验、蛇毒因子溶血试验和微量补体溶血敏感试验,但上述实验的敏感度和特异度均不高,已逐渐被现代诊断方法所代替。

2. 现代诊断方法:PNH异常克隆的筛选与识别主要包括以下3种方法,均基于流式细胞术。

(1)检测外周血成熟红细胞和粒细胞CD55和CD59有无缺失:应用流式细胞术检测GPI锚连蛋白缺失细胞数量是诊断PNH最直接、最敏感的方法,已成为诊断PNH的“金标准”。PNH克隆累及造血细胞次序为粒细胞→单核细胞→红细胞→淋巴细胞,确立PNH诊断至少需有一系及以上细胞的两种GPI锚连蛋白缺失<sup>[4-5]</sup>。由于CD55受输血及溶血的影响较大,CD59敏感度要高于CD55,CD59-粒细胞

可最早被检出,有早期诊断价值,且不受输血和溶血的影响。成熟红细胞CD59的检测可将PNH患者红细胞分为I型、II型和III型。

(2)检测骨髓有核红细胞、淋巴细胞、单核细胞和粒细胞CD55和CD59有无缺失:PNH筛查因为受到输血和溶血的影响常导致检测结果不准确;约5%的患者发生严重溶血或溶血危象,GPI缺乏的红细胞可能会减少,甚至下降到检测限以下,因此只能检测到粒细胞PNH克隆。如果患者合并重型再生障碍性贫血(SAA),可导致粒细胞数量减少,不足以用于检测分析<sup>[4-5]</sup>。且由于PNH异常克隆起源于造血干细胞,当外周血尚无CD59<sup>+</sup>细胞时,骨髓中可能已有CD59<sup>+</sup>细胞。鉴于上述情况检测骨髓中的CD55<sup>+</sup>、CD59<sup>+</sup>细胞,可以做到早期诊断。骨髓中的有核红细胞不受输血和溶血的影响,可避免漏诊。

(3)检测Flaer:Flaer是Alexa-488标记的无活性嗜水气单胞菌溶素前体的变体,可特异性地与细胞膜上的GPI锚连蛋白结合而直接反映锚蛋白的缺失情况。Flaer作用于所有的GPI锚连蛋白,不会因不同细胞表达GPI蛋白种类和多少的不同而造成误差,因而这种针对GPI锚连蛋白进行检测的方法理论上诊断PNH更敏感、更特异的方法<sup>[6]</sup>。同检测CD55、CD59相比,Flaer检测结果更加清晰、准确、直观,更敏感、更特异。Flaer对监测PNH微小克隆有重要意义:①监测病情变化以调整治疗及评价免疫抑制治疗效果;②PNH患者移植后微小残留病灶及嵌合状态的检测<sup>[7]</sup>;③鉴别真假PNH克隆:我科曾收治1例51岁女性患者,主因“乏力伴皮肤巩膜黄染8个月余,加重半个月”入院,血常规示WBC  $6.34 \times 10^9/L$ , RBC  $1.31 \times 10^{12}/L$ , HGB 46 g/L, Ret 36.86%, PLT  $242 \times 10^9/L$ ;生化示TBIL 30.3  $\mu\text{mol}/L$ 、DBIL 10.2  $\mu\text{mol}/L$ 、IBIL 20.1  $\mu\text{mol}/L$ 、LDH 616 U/L;外周血PNH克隆检测示粒细胞CD59<sup>+</sup> 0.15%、红细胞CD59<sup>+</sup> 62.93%,而Flaer结果示CD14<sup>+</sup>/FLAER<sup>+</sup> 0.00%、CD24<sup>+</sup>/Flaer<sup>+</sup> 0.01%,外周血Coombs试验(+),故诊断为自身免疫性溶血性贫血,排除了PNH诊断,造成红系CD59<sup>+</sup>细胞比例增高的原因可能是由于自身抗体覆盖了部分CD59,导致锚连蛋白检测不到,激素治疗后,CD59又重新暴露,故CD59的检测恢复正常。Sutherland等<sup>[8]</sup>提出用CD157-PE代替传统的CD24-PE和CD14-PeCy7,敏感性可高达 $10^{-4}$ ,且通过CD157分析能更好识别II型PNH克隆,PNH克隆大小检出率较CD24/CD14也显著升高,分析成本比常规使用的6色分析法低约15%,值得推

广应用。

3. PNH的影像学诊断:PNH克隆大小与血栓形成比例呈正相关,但微小克隆患者也会伴有血栓形成,由于症状不典型极易漏诊,故早期检测血栓形成指标对判断疾病预后及Eculizumab治疗时机的选择有重要价值。Alashkar等<sup>[9]</sup>通过对23例PNH和14例AA-PNH患者进行全身MRI检查,首次鉴别出肾血栓及骨血栓,并首次描述了PNH罕见并发症——骨梗死。MRI是一种新的可行的评估PNH血管状态的方法,能够发现既往不易发现的血栓栓塞,对PNH合并血栓患者有重要诊断及预后判断价值。

4. PIG-A基因突变检测:PNH是由位于X染色体上的PIG-A基因突变导致的造血干细胞获得性克隆性疾病,PIG-A基因突变致GPI合成异常,从而导致由GPI锚连在血细胞膜上的锚连蛋白缺失。因此检测PIG-A基因突变是PNH最特异的诊断方法,但PNH患者中已报道了千余种PIG-A基因的突变位点,未发现突变热点,且偶有正常人亦可检测到PIG-A基因突变,故目前仅限于研究,尚未用于常规诊断。

由于各种检测技术的发展,尤其流式细胞术和分子生物学手段的应用,PNH的诊断取得了突破性进展。该患者以酱油色尿为首发症状,临床表现及实验室检查结果支持溶血性贫血,且影像学检查证实合并了血栓;结合流式细胞术检查PNH克隆及Flaer均支持PNH诊断。

## 二、该例PNH患者的治疗方案如何制定

鉴于目前重组人源型抗补体蛋白C5单克隆抗体Eculizumab目前在国内尚未上市,而该患者以急性溶血为首发症状,因此我们依然首选了传统治疗手段:肾上腺糖皮质激素,它可以“保护”PNH克隆、减少补体攻击和破坏、减轻溶血症状,采用糖皮质激素和促造血治疗可使该病的缓解率达60%以上。虽然糖皮质激素治疗PNH具有合理、有效、经济、便捷等优势,但仍有近40%的患者治疗无效,即使治疗后缓解患者仍有超过10%出现复发<sup>[10]</sup>。如何有效减少PNH克隆,最大限度地控制溶血,又尽可能地减少激素用量,防止激素的不良反是我们临床工作中亟待解决的主要问题。因此深入探索PNH克隆增殖的机制,开辟新的治疗方向至关重要。

1. 联合化疗:对于激素原发耐药、继发耐药或激素依赖的溶血不易控制、反复发作的骨髓增生良

好的PNH患者,为有效地减少PNH异常克隆,最大限度地控制溶血,可采用减低剂量的DA(柔红霉素+阿糖胞苷)或HA(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)方案化疗,为避免出现化疗后骨髓抑制期的严重并发症(贫血、出血和严重感染),化疗采用的剂量宜偏小,疗程亦应缩短;应加强隔离和保护,预防感染;应重用造血因子促进正常克隆恢复。该治疗方案是利用了正常克隆较PNH克隆耐受补体能力强,对造血生长因子反应好,正常造血恢复快的优势,使正常克隆逐步取代PNH克隆而达到治疗目的。我们的课题组<sup>[11-12]</sup>已证实化疗能够有效地减少PNH克隆负荷、控制溶血、改善贫血,且大大减少了糖皮质激素的用量,是一种较有应用前景的治疗手段。我科曾收治1例22岁的经典型女性PNH患者,溶血症状反复发作,我们给予了大剂量地塞米松(6 mg/d×7 d,静脉滴注),后等剂量泼尼松维持治疗1个月,患者症状改善。泼尼松减量后疾病复发,我们采用了减低剂量的DAG方案(柔红霉素+阿糖胞苷+G-CSF)化疗,第1个疗程化疗结束后,患者溶血症状明显改善,糖皮质激素剂量可减量至最小维持量10 mg/d,粒系CD59由化疗前82.77%降至44.36%。后门诊规律随诊,目前随访3年无复发迹象。

2. 重组人源型抗补体蛋白C5单克隆抗体Eculizumab: Eculizumab能特异性地结合到人末端补体蛋白C5,通过抑制人补体C5向C5a和C5b的裂解以阻断炎症因子C5a的释放及C5b-9的形成。众多研究已证实Eculizumab的有效性及其安全性: Eculizumab可减少输血需求、改善贫血,缓解与补体介导的慢性血管内溶血相关的症状(如肾功能损害),降低肺动脉高压和严重血栓事件,最终改善生活质量、延长生存<sup>[13-15]</sup>。但Eculizumab治疗依然存在如下瓶颈<sup>[16-17]</sup>: ①由于该单抗“保护”PNH克隆,治疗期间患者外周血PNH克隆比例显著增加,虽然溶血减少,但其溶血的风险在不断累加;②不能纠正PNH患者的骨髓衰竭;③Eculizumab须精确结合C5发挥作用,C5的多态现象导致小部分PNH患者对Eculizumab耐药;④Eculizumab抑制机体的免疫系统功能,增加了患者对某些严重感染的易感性;⑤Eculizumab价格昂贵,一般患者难以承担。

### 3. 新型补体抑制剂:

(1)小分子蛋白酶因子D(FD)抑制剂:FD在免疫系统补体替代途径(AP)的激活及放大过程中起核心作用,其抑制剂可有效阻断AP的激活及防止C3沉积、红细胞裂解<sup>[18-19]</sup>。Yuan等<sup>[20]</sup>通过对两种新

型的小分子FD抑制剂ACH-3856和ACH-4471在体外的研究,证实极低浓度(0.01 μmol/L)的小分子FD抑制剂就可显著降低补体介导的溶血症状;且ACH-4471可显著降低PNH溶血所致的补体C3片段的沉积,即可改善Eculizumab所致的血管外溶血症状;ACH-4471还表现出良好的口服生物利用度和抑制APC的活性。小分子FD抑制剂可有效改善溶血症状,是口服治疗APC失调疾病的理想靶向药物。鉴于上述研究结果其药理作用、药代动力学特性,ACH-4471已被选定为PNH的临床开发药物,目前正在进行I期临床试验。

(2)C3/C5转化酶抑制剂抗C3b/iC3b单克隆抗体:Lindorfer等<sup>[21]</sup>和Paixão-Cavalcante等<sup>[22]</sup>先后设计研发了针对补体替代途径更早阶段C3/C5转化酶的抑制剂抗C3b/iC3b(anti-C3b/iC3b)单克隆抗体3E7。3E7作用于C3b/iC3b致使因子B与后者的进一步结合和活化受阻,影响C3(H2O)Bb生成,从而抑制C3/C5转化酶的活性,可特异性地阻断补体替代途径活化而不影响经典途径,在有效抑制PNH红细胞溶血的同时,细胞表面补体C3成分沉积无增加<sup>[23]</sup>。在保留补体经典途径重要免疫功能的同时或可更加有效地改善PNH贫血。美国Alexion公司研发了一种新型治疗性融合蛋白TT30<sup>[24-25]</sup>,可以CR2依赖方式有效阻止补体替代途径产生的C3碎片在红细胞膜上的沉积,阻断膜攻击复合物的形成,对于PNH血管内和血管外溶血均有抑制作用。TT30是目前最接近向临床转化的治疗策略,其I期临床试验正在进行中。

4. 造血干细胞移植(HSCT):HSCT一般限于那些难治性、耐糖皮质激素或有激素禁忌证的PNH患者,适应证为有HLA相合的同胞供者,且满足以下条件:①合并骨髓衰竭;②难治性PNH,输血依赖性溶血性贫血;③反复出现危及生命的血栓栓塞事件。理论上HSCT是唯一可以治愈PNH的方法,但是PNH为良性病,而HSCT风险大,HLA配型困难,而且Eculizumab的应用全部或部分控制了难治、激素依赖或有激素禁忌证的患者,合适的移植指征目前仍无定论。近几年,Kamranzadeh等<sup>[26]</sup>、Lee等<sup>[27]</sup>及国内陈峰等<sup>[28]</sup>研究均已证实allo-HSCT对于有移植指征的PNH患者疗效确切,且随着移植技术的进步,患者预后不断改善;2016年国内吴德沛教授团队报道了18例接受单倍型HSCT的PNH患者,所有患者均获完全植入及造血重建,预期5年无病生存率为(80.5±10.2)%,无复发病例<sup>[29]</sup>。在Eculizumab

尚未广泛应用的情况下, HSCT可作为一种有价值的治疗手段。

5. 基因治疗: 2001年Ji等<sup>[30]</sup>报道了以反转录病毒为载体, 将含正常PIG-A基因有效并稳定地转入PNH患者的异常细胞株内, 可使其恢复GPI锚连蛋白的表达。部分PNH患者PNH克隆增殖是由诸如HMGA2、JAK2等基因的二次突变造成, 理论上这些患者是可以应用靶向药物治愈的。Katagiri等<sup>[31]</sup>报道了1例PNH合并CML患者应用尼洛替尼治疗19个月后PNH克隆消失, 从而得出结论: BCR-ABL融合基因可诱导PIG-A基因扩增, 并可应用靶向药物治愈。但目前为止, 基因治疗尚处于初期实验阶段, 深入研究PIG-A基因突变及PNH发病机制将有助于PNH基因治疗的突破。

6. 关于PNH合并血栓的治疗: PNH血栓的急性期, 应用华法林或低分子肝素抗凝可有效治疗静脉血栓。但部分PNH患者合并骨髓衰竭症状, 多表现为重度全血细胞减少, 此时进行抗凝治疗风险极大, 不仅可致肝素诱导的血小板减少, 也可致原有血栓加重或新血栓形成, 关于华法林导致的PNH患者颅内出血并致死的病例已有相关报道。因此目前认为华法林预防性抗凝治疗可用于PNH克隆比例较高(粒细胞GPI-AP缺失比例>50%)而无禁忌证的患者<sup>[32-33]</sup>。对于已经出现血栓栓塞并发症的PNH患者, 即使正在应用Eculizumab治疗, 若没有禁忌证, 应积极抗凝治疗且同时常规应用维生素K拮抗剂。选择性脾动脉栓塞(SSAE)可以使大多数PNH患者减轻腹部静脉栓塞导致的腹痛症状, 脾脏缩小, 减轻脾功能亢进, 提升血小板计数<sup>[34]</sup>。对于Eculizumab治疗后因血管外溶血仍有输血依赖的患者也可以降低输血需求, 效果优于脾切除, 对患者生活质量的提高也有获益<sup>[35]</sup>; 对于无血栓合并症的PNH患者, 应用Eculizumab治疗可以不必给予预防性抗凝治疗。

该例PNH患者影像学检查明确有血栓栓塞并发症, 因此我们首选了肝素类抗凝剂治疗, 并序贯华法林口服, 门诊监测PT-INR变化以调整华法林用量。

#### 四、小结

经典的补体溶血试验对于PNH的诊断缺乏敏感性和特异性, 流式细胞术(尤其Flaer)和分子生物学手段的应用, 使PNH克隆的识别和PNH诊断取得了突破性进展; PNH虽为良性疾病, 但起病急骤、病情反复、迁延不愈、患者生活质量差, 以糖皮质激

素为代表的传统治疗手段对部分初发PNH可取得一定疗效, 但对激素无效或依赖的难治性或复发性PNH无效; Eculizumab、联合化疗、HSCT和基因治疗给激素无效或激素依赖的难治性或复发性PNH患者带来了希望。

#### 参考文献

- [1] Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Semin Hematol*, 1989, 26(3):201-207.
- [2] Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4):523-533.
- [3] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28.
- [4] Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017, 33(4):453-462. DOI: 10.1007/s12288-017-0868-y.
- [5] Keeney M, Illingworth A, Sutherland DR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria assessment by flow cytometric analysis [J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(4):855-867. DOI: 10.1016/j.cll.2017.07.007.
- [6] Dahmani A, Roudot H, Cymbalista F, et al. Evaluation of fluorescently labeled aerolysin as a new kind of reagent for flow cytometry tests: optimization of use of flaer, hints, and limits [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(3):407-417. DOI: 10.1093/ajcp/aqv096.
- [7] Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78(4):211-230. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
- [8] Sutherland DR, Acton E, Keeney M, et al. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection [J]. 2014, 86(1):44-55. DOI: 10.1002/cyto.b.21111.
- [9] Alashkar F, Schemuth HP, Nensa F, et al. The role of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):13458. DOI: 10.1038/s41598-018-31547-7.
- [10] 葛美丽, 李星鑫, 邵英起, 等. 70例成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 774-778. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.034.
- [11] 邵宗鸿, 赵明峰, 李克, 等. 低剂量联合化疗对难治性、复发性阵发性睡眠性血红蛋白尿症的疗效观察 [J]. *中国实用内科杂志(临床版)*, 2000, 20(10):607-609.
- [12] 曹燕然, 邵宗鸿, 贾海蓉, 等. DA或HA方案治疗难治、复发性阵发性睡眠性血红蛋白尿症的初步观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(4): 202-204.
- [13] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival [J]. *Blood*, 2011, 117(25):6786-6792. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997.

- [14] Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(1):62-73. DOI: 10.1111/bjh.12347.
- [15] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1):208-216. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
- [16] Schatz-Jakobsen JA, Zhang Y, Johnson K, et al. Structural basis for eculizumab-mediated inhibition of the complement terminal pathway[J]. *J Immunol*, 2016, 197(1):337-344. DOI: 10.4049/jimmunol.1600280.
- [17] Alfinito F, Ruggiero G, Sica M, et al. Eculizumab treatment modifies the immune profile of PNH patients [J]. *Immunobiology*, 2012, 217(7): 698-703. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.11.009.
- [18] Maibaum J, Liao SM, Vulpetti A, et al. Small-molecule factor D inhibitors targeting the alternative complement pathway[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12 (12):1105- 1110. DOI: 10.1038/nchembio.2208.
- [19] Lorthois E, Anderson K, Vulpetti A, et al. Discovery of highly potent and selective small- molecule reversible factor D inhibitors demonstrating alternative complement pathway inhibition in vivo[J]. *J Med Chem*, 2017, 60 (13):5717-5735. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00425.
- [20] Yuan X, Gavriilaki E, Thanassi JA, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (3): 466-475. DOI: 10.3324/haematol.2016.153312.
- [21] Lindorfer MA, Pawluczkojczyk AW, Peek EM, et al. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: both complement- mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement [J]. *Blood*, 2010, 115 (11):2283-2291. DOI: 10.1182/blood-2009-09-244285.
- [22] Paixão-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer MA, et al. A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (10):4844- 4851. DOI: 10.4049/jimmunol.1303131.
- [23] Schmidt CQ, Harder MJ, Nichols EM, et al. Selectivity of C3-opsonin targeted complement inhibitors: a distinct advantage in the protection of erythrocytes from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients[J]. *Immunobiology*, 2016,221(4):503-511. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.12.009.
- [24] Harder MJ, Anliker M, Höchsmann B, et al. Comparative analysis of novel complement-targeted inhibitors, miniFH, and the natural regulators factor H and factor H-like protein 1 reveal functional determinants of complement regulation [J]. *J Immunol*, 2016, 196 (2): 866- 876. DOI: 10.4049/jimmunol.1501919.
- [25] Risitano AM, Notaro R, Pascariello C, et al. The complement receptor 2/factor H fusion protein TT30 protects paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes from complement-mediated hemolysis and C3 fragment[J]. *Blood*, 2012, 119(26): 6307-6316. DOI: 10.1182/blood-2011-12-398792.
- [26] Kamranzadeh FH, Zokaasadi M, Kasaeian A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective single- center study [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (4):935- 938. DOI: 10.1002/hon.2367.
- [27] Lee SE, Park SS, Jeon YW, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(4):336-343. DOI: 10.1111/ejh.12922.
- [28] 陈峰, 吴德沛, 唐晓文, 等. 异基因造血干细胞移植治疗18例阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (12): 1005- 1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.005.
- [29] Tian H, Liu L, Chen J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (4):835- 841. DOI: 10.3109/10428194.2015.1068309.
- [30] Ji N, Phillips KL, Ware RE, et al. Efficient retrovirus-mediated PIG- A gene transfer and stable restoration of GPI- anchored protein expression in cells with the PNH phenotype [J]. *Blood*, 2001, 97(10):3004-3010.
- [31] Katagiri T, Tominaga R, Nakao S. A cure for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using molecular targeted therapy specific to a driver mutation [J]. *Blood (Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 126(23): Abstract 1215.
- [32] Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide [J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(3):119-126. DOI: 10.1177/2040620716681748.
- [33] Reinhart WH. [Between thrombosis and bleeding - a case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria] [J]. *Ther Umsch*, 2010, 67(12):609-612. DOI: 10.1024/0040-5930/a000105.
- [34] Krishnan SK, Hill A, Hillmen P, et al. Improving cytopenia with splenic artery embolization in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on eculizumab [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98 (6):716-718. DOI: 10.1007/s12185-013-1454-1.
- [35] Araten DJ, Iori AP, Brown K, et al. Selective splenic artery embolization for the treatment of thrombocytopenia and hypersplenism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:27. DOI: 10.1186/1756-8722-7-27.

(收稿日期:2018-05-25)

(本文编辑:刘爽)