

# 我如何诊断和治疗纯红细胞再生障碍

韩冰

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:韩冰,Email:hanbing\_li@sina.com.cn

基金项目:国家重点研究和发展计划(2016YFC0901500);北京市自然科学基金(7192168);中国医学科学院医学创新基金(2016-I2M-3-004);中国医学科学院罕见病研究中心项目(2016ZX0174-4)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.002

## How I diagnose and treat pure red cell aplasia

Han Bing

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing\_li@sina.com.cn

纯红细胞再生障碍(pure red cell aplasia, PRCA)是一种综合征,以严重网织红细胞减少的正细胞正色素性贫血、骨髓中红系前体细胞显著减低为特征<sup>[1]</sup>。按照起病原因分为先天性PRCA和获得性PRCA。先天性PRCA多在婴幼儿时期发病,由核糖体蛋白等基因突变致病<sup>[2]</sup>。获得性PRCA为后天发病。根据获得性PRCA是否继发于一些特定疾病,又可再分为继发性和原发性PRCA。继发性PRCA包括继发于自身免疫性/胶原血管病、淋巴增殖性疾病、实体瘤、感染、药物等因素的PRCA,而未发现上述因素者,则考虑为获得性原发性PRCA<sup>[1]</sup>。PRCA患者中位生存期很长,但患者长期不同程度贫血,并常伴有输血依赖,严重影响生活质量。诊断先天性PRCA常根据起病过程、临床表现、基因检测明确,而获得性PRCA则主要依据临床表现、实验室及辅助检查等明确,相应的治疗策略也不尽相同。在本文中,笔者结合1例典型PRCA病例,探讨在临床实践中如何诊断和治疗PRCA。

### 一、典型病例

女,77岁,贫血20年,HGB波动于80~90 g/L,未诊治,2013年症状加重,HGB降至40~50 g/L,WBC  $3.4 \times 10^9/L$ ,血小板计数正常。外院多次骨髓穿刺考虑再生障碍性贫血/骨髓增生异常综合征,予EPO、十一酸睾酮及输血(总输血量3 000 ml以上)治疗,效果不佳。于2014年10月至我院门诊就诊,

血常规示HGB 52 g/L、网织红细胞比值0.2%、WBC  $4.8 \times 10^9/L$ 、血小板计数正常。各种病毒(-),肝肾功能正常,免疫指标、肿瘤指标均阴性。铁蛋白1 024  $\mu g/L$ ,转铁蛋白饱和度90%,MRI检查提示肝脏T2\*2.6 ms,为重度铁沉积,心脏T2\*18 ms,为轻度铁沉积。心电图:窦速;超声心动图(UCG):老年性改变,射血分数(EF)60%。完善各项检查提示骨髓增生活跃,粒红比25:1,无明显病态造血。骨髓活检示造血组织略减少,脂肪组织增加,未见网状纤维增多。CT未见肿瘤,考虑PRCA。给予足量环孢素A( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )及泼尼松(60 mg/d)治疗,1个月后,泼尼松开始减量。用药3个月,症状无改善,依然为输血依赖。2015年1月腹泻后出现腹胀、憋气,外院检查提示大量腹水,入传染病医院,各项检查提示肝硬化、腹水、心衰,HGB 47 g/L,血肌酐(Cr)114  $\mu \text{mol/L}$ ,停用环孢素A与泼尼松。给予利尿、扩冠及其他对症治疗症状好转。外院MRI提示肝脏重度铁沉积,考虑肝硬化及心衰为铁过载所致。症状改善后出院,转我院门诊,HGB 49 g/L,每周2次输血,输血量已达5 000 ml。Cr 122  $\mu \text{mol/L}$ 、血清丙氨酸转氨酶(ALT)50  $\mu \text{mol/L}$ ,胆红素正常,给予环孢素A及地拉罗司(1 000 mg/d)治疗,监测血象及肾功能。1个月后,血红蛋白无改善,Cr达143  $\mu \text{mol/L}$ 。改用雷帕霉素,继续地拉罗司治疗,维持雷帕霉素血浓度4~10  $\mu g/L$ 。

2个月后Cr 121  $\mu\text{mol/L}$ , HGB 74 g/L, 脱离输血依赖。5个月后HGB达108 g/L。7个月时, HGB达128 g/L, WBC与PLT正常。服药2年后减停西罗莫司, HGB 130 g/L、WBC  $3.2 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT  $239 \times 10^9/\text{L}$ 、Cr 122  $\mu\text{mol/L}$ 。随访2年无复发, 目前患者可以从事日常家务, 生活质量良好。

## 二、基于临床特征和实验室检查的诊断

PRCA的诊断基于典型的临床表现和实验室检查。不同的PRCA类型临床表现不尽相同。

1. PRCA的分类: PRCA的分类见表1<sup>[3]</sup>。本文主要讨论获得性PRCA。获得性原发性PRCA是一种免疫机制介导的红系分化异常的自身免疫性疾病。无可检查到的获得性因素。获得性继发性PRCA可能与这些因素相关: 自身免疫/血管胶原疾病、淋巴增殖性疾病、感染(尤其是B19细小病毒)、妊娠、血液系统恶性疾病、非血液系统肿瘤(胸腺瘤最为常见)、药物和有毒制剂等<sup>[4-5]</sup>。

2. 临床表现: 原发获得性PRCA没有特异的临床表现; 体征和症状仅与贫血相关。由于PRCA是单纯产生不足的贫血, 缓慢下降的HGB会导致一定程度的耐受, 症状往往轻于相应贫血程度所应出现的。继发性PRCA则主要表现为原发病的症状, 有时也合并贫血症状。

## 3. 实验室检查:

(1) 外周血计数: PRCA的红细胞呈正细胞性和正色素性。网织红细胞计数的绝对值一般小于10 000/ $\mu\text{l}$ (网织红细胞百分比 $<1\%$ )。总体上, WBC、白细胞分类、以及PLT是正常的。在合并炎症时, 会有轻度WBC的减低或PLT轻度异常(要么轻度增高, 要么轻度减低)。淋巴细胞也可能会有轻度增多。

(2) 骨髓形态: PRCA的确诊还需做骨髓细胞学检查。在原发性获得性(自身免疫性)PRCA中, 骨髓细胞结构以及髓细胞和巨核细胞的成熟都是正常的, PRCA的诊断基于原本正常骨髓中幼红细胞的缺乏或减少(骨髓分化过程中幼红细胞 $<1\%$ )。有时, 可以看到少许早幼红细胞或嗜碱性幼红细胞, 但不会超过分化细胞数的5%。发现大的早幼红细胞伴有液泡细胞质和伪足(“巨大原红细胞”)时, 提示有B19微小病毒的感染, 但非诊断性<sup>[6]</sup>。另外, 可能会有淋巴细胞、浆细胞的轻度升高以及淋巴细胞聚集, 这提示活动性的免疫/炎症反应。铁染色通常是正常的, 由于红细胞前体细胞的缺乏, 很难看到环形铁粒幼红细胞, 如果存在, 则更提示

表1 获得性纯红细胞再生障碍(PRCA)分类

|                             |
|-----------------------------|
| 先天性PRCA Diamond-Blackfan 贫血 |
| 获得性 PRCA                    |
| 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) |
| 原发性骨髓增生异常综合征 PRCA           |
| 继发性, 合并:                    |
| 自身免疫/胶原血管疾病                 |
| 全身性红斑狼疮                     |
| 类风湿性关节炎                     |
| 炎症性肠病                       |
| 其他免疫机制                      |
| ABO-不相容干细胞移植                |
| 坏疽性脓皮病                      |
| 淋巴增殖性疾病                     |
| 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                      |
| 病毒感染                        |
| B19微小病毒                     |
| 人类免疫缺陷病毒                    |
| T细胞白血病-淋巴瘤病毒                |
| 传染性单核细胞增多症                  |
| 病毒性肝炎(A、B、C、E)              |
| 巨细胞病毒                       |
| 细菌感染                        |
| C组链球菌                       |
| 肺结核                         |
| 细菌脓毒症                       |
| 药物和毒素                       |
| 重组人EPO诱导的EPO抗体相关PRCA        |
| 其他药物                        |
| 其他因素                        |
| 妊娠                          |
| 核黄素缺乏症                      |

注: 改自Lipton等<sup>[3]</sup>; EPO: 红细胞生成素

骨髓增生异常综合征。

(3)流式细胞术检查: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,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<sup>[7]</sup>。

(4)细胞免疫学/细胞遗传学:应对标本做T细胞受体的细胞免疫学、细胞遗传学和克隆分析。PRCA的骨髓细胞遗传学的异常,可提示PRCA的骨髓增生异常变异;如果淋巴细胞或浆细胞数目增加,则应在获得性免疫PRCA中做多克隆分析,如果存在克隆淋巴细胞,则提示PRCA继发于淋巴组织增生异常,应常规检测T细胞受体基因重排<sup>[8]</sup>。

(5)细小病毒的检测:在所有骨髓检查确诊的PRCA患者中,都应进行B19细小病毒的检测,可用PCR技术对外周血进行检测。

(6)影像学检查:在成人PRCA患者中,需常规做胸部CT排除胸腺瘤,并做全身CT甚至PET-CT除外继发性肿瘤的可能<sup>[4]</sup>,这对治疗具有潜在的意义。

### 三、治疗

1. 一般治疗策略:伴有骨髓增生异常的PRCA患者需要按骨髓增生异常综合征进行治疗<sup>[9]</sup>。如果患者正在服用与导致PRCA相关的药物,且没有其他PRCA相关综合征存在,应考虑暂停药物。如果存在PRCA相关的感染性疾病,应开始对感染性疾病的特异治疗。如果PRCA合并慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或其他淋巴增殖性病变更,则应开始对这些合并疾病进行治疗。

获得性原发性PRCA、PRCA合并大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)、PRCA相关的实性肿瘤以及难治的继发性PRCA可以选择免疫抑制治疗。原则上,继发于自身免疫病/胶原血管病的PRCA,可能对针对这些疾病的特定治疗有反应。实际上,这些疾病的治疗手段往往是免疫抑制剂。治疗目标是在不需要输血的情况下达到正常的血红蛋白浓度;部分缓解是指在不输血的情况下达到临床可接受的最低血红蛋白浓度。

2. 免疫抑制剂/免疫调节:表2列举了4个对PRCA进行免疫抑制剂治疗评估的试验,总的来说,多项研究表明免疫抑制治疗大约有65%的有效率<sup>[7, 10-11]</sup>。很多患者进行口服激素(通常是泼尼松)治疗,剂量与免疫性血小板减少性紫癜的治疗剂量相似(泼尼松1 mg/kg)。综合文献,这一给药途径有40%的缓解率,患者得到缓解后泼尼松可减

量,但复发率较高。如果泼尼松减量后复发,可与其他药物联合或换用其他药物<sup>[12]</sup>。

表2 195例纯红细胞再生障碍(PRCA)患者对不同免疫抑制治疗的反应

| 治疗药物     | 缓解例数/总体例数 | 缓解率(%) |
|----------|-----------|--------|
| 糖皮质激素    | 50/128    | 39     |
| 细胞毒性药物   | 46/133    | 41     |
| 环孢素A     | 37/48     | 77     |
| 抗胸腺细胞球蛋白 | 10/19     | 53     |
| 多种药物     | 91/133    | 68     |

注:改自Lipton等<sup>[3]</sup>,原发性PRCA 137例,继发性PRCA 58例

目前环孢素A是最常用的免疫抑制药物,其总体缓解率已超过了75%。PRCA患者可选择环孢素A治疗,也可以先接受激素治疗,将环孢素A作为二线治疗药物<sup>[7, 13]</sup>。环孢素A的起始剂量为3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,同时也应监测环孢素A浓度和肝肾功能。HGB正常后,环孢素A便可缓慢减量,但还需维持治疗。经分析多个研究的结论,最近认为环孢素A联合激素或其他免疫抑制治疗并不优于单用环孢素A治疗,且增加了副作用,故对初治患者可仅用环孢素A治疗。

对于激素治疗或环孢素A治疗无效的患者,可考虑硫唑嘌呤或环磷酰胺等细胞毒性药物(通常联合口服激素),这一类药物的缓解率大约为40%<sup>[1]</sup>。他克莫司也曾被报道对PRCA患者有效,但同时也曾被报道是引起PRCA的原因<sup>[14]</sup>。利妥昔单抗对原发性自身免疫性PRCA患者有一定疗效,主要用于对继发于淋巴增殖性病变的PRCA患者的治疗<sup>[15]</sup>。抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗原发性自身免疫性PRCA患者有50%的缓解率<sup>[1]</sup>。难治的原发性PRCA可选择的治疗方法包括静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、脾切除术和骨髓移植<sup>[16-18]</sup>。

最近,有报道西罗莫司可有效治疗难治性PRCA。Jiang等<sup>[19]</sup>报道西罗莫司成功治疗3例难治性PRCA患者。笔者在2018年报道了西罗莫司治疗21例难治复发性PRCA患者,76.2%的患者对治疗有反应,其中42.9%的患者达到了完全缓解。中位反应时间为4个月,不良反应包括感染、口腔黏膜炎、窦性心动过速、肌酐增高、转氨酶增高、甘油三酯或胆固醇增高、血小板减少,大多可耐受。多数患者在随访期间处于缓解或疾病稳定状态,而早期停药可导致病情较早复发。与正常对照人群相比,开始西罗莫司治疗前PRCA患者的调节性T细胞水

平明显降低,经过西罗莫司治疗后调节性T细胞的水平得以恢复。这些研究提示西罗莫司对于难治性后天获得性PRCA治疗有效,且不良反应可控<sup>[20]</sup>。

### 3. 特殊类型继发性PRCA的治疗:

(1)B19微小病毒相关的PRCA的治疗:每个怀疑为PRCA的患者都应进行B19微小病毒的检测。一旦确诊为B19微小病毒相关的PRCA,就需要静脉注射免疫球蛋白作为其特殊而高效的治疗手段,其治疗剂量为治疗其他疾病如免疫性血小板减少性紫癜的常用剂量:通常2 g/kg分5 d用完(400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。1个疗程后93%的PRCA患者可有所纠正,但约三分之一的患者会复发,平均复发时间为4.3个月<sup>[21]</sup>。

(2)胸腺瘤相关的PRCA:如果PRCA患者合并有胸腺瘤,通常胸腺瘤需要手术切除。虽然早期的研究报道更加乐观,但只有不到三分之一的患者得到缓解,而且HGB可能稍低于正常值。患者会频繁复发,在之前没有PRCA的胸腺瘤患者中在胸腺瘤切除后PRCA可能会进展,需要辅助免疫抑制剂治疗<sup>[22]</sup>,因此,PRCA患者胸腺瘤切除术的价值还需要重新评估。而这一研究需要多中心协作,因为单个中心例数都及其有限。在胸腺瘤无法切除的情况下,可以按原发PRCA处理。

(3)ABO-不相容干细胞移植后的PRCA:ABO-不相容干细胞移植可以导致同族血细胞凝集素的增殖,直接作用于供者红细胞表面抗原,此抗原同时也表达于前体红细胞,从而导致PRCA<sup>[23]</sup>。很多患者可自行缓解,但会导致输血依赖时间延长。对于无法自行缓解者,可采用激素、免疫抑制剂、供者淋巴细胞输注、血浆置换和利妥昔单抗治疗<sup>[24]</sup>。近年来也有硼替佐米或艾曲波帕治疗成功的报道<sup>[24]</sup>。

(4)重组人红细胞生成素(rhEPO)诱导的抗体介导的PRCA:免疫抑制剂环孢素A(联合或不联合糖皮质激素)是可能的第一选择<sup>[25]</sup>。如果可能的话,也可以考虑肾移植。在一些病例报道中,抗体转阴的患者中重新应用rhEPO是成功的,但仍然具有高风险,通常不建议使用。再次应用时,使用静脉rhEPO可能较少产生免疫反应,尽管如此,仍可导致PRCA的复发<sup>[26]</sup>。

### 四、结论

当单纯贫血患者出现孤立的网织红细胞减少时应怀疑是否为PRCA。PRCA确诊需要骨髓细胞形态学检查证明原本正常的骨髓中有幼红细胞的缺乏或减少。对获得性PRCA的评估需要鉴别出患

者是否合并有表现为红细胞发育不全的骨髓增生异常综合征或药物相关的PRCA,是否合并B19微小病毒感染、胸腺瘤或淋巴增殖性病变,对于合并这些综合征的患者需要相应的治疗方案。对于其他的原发或继发获得性PRCA患者来说,治疗方案的选择为免疫抑制治疗,环孢素A联合或不联合糖皮质激素似乎是最有效的免疫抑制治疗方案,部分难治或不耐受者可以使用西罗莫司。

### 参 考 文 献

- [1] Means RT Jr. Pure red cell aplasia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1): 51-56.
- [2] Ruggero D, Shimamura A. Marrow failure: a window into ribosome biology [J]. Blood, 2014, 124 (18):2784-2792. DOI: 10.1182/blood-2014-04-526301.
- [3] Lipton J, Glader B, Means RT. Red cell aplasia: acquired and congenital disorders. In: Greer JP, Arber DA, Glader BE, et al. Wintrobe's Clinical Hematology [M]. 13th ed. Philadelphia, PA, 2013: 975-989.
- [4] Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15 (1): 82-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.005.
- [5] Thompson DF, Gales MA. Drug-induced pure red cell aplasia [J]. Pharmacotherapy, 1996, 16(6):1002-1008.
- [6] Au WY, Cheng VC, Wan TS, et al. Myelodysplasia masquerading as parvovirus-related red cell aplasia with giant pronormoblasts [J]. Ann Hematol, 2004, 83(10):670-671. DOI: 10.1007/s00277-004-0894-3.
- [7] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group [J]. Am J Hematol, 2009, 84 (3):144-148. DOI: 10.1002/ajh.21354.
- [8] Masuda M, Teramura M, Matsuda A, et al. Clonal T cells of pure red-cell aplasia [J]. Am J Hematol, 2005, 79(4):332-333. DOI: 10.1002/ajh.20374.
- [9] Cerchione C, Catalano L, Cerciello G, et al. Role of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes with del (5q) associated with pure red cell aplasia (PRCA) [J]. Ann Hematol, 2015, 94 (3): 531-534. DOI: 10.1007/s00277-014-2192-z.
- [10] Tefferi A, Lacy MQ, Kurtin PJ. Response: pure red blood cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities [J]. Blood, 1996, 88(8):3245-3246.
- [11] Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, et al. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy [J]. Blood, 1996, 87(11):4831-4838.
- [12] Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, et al. Long-term respons-

- es and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (10):1555- 1559. DOI: 10.3324/haematol.12871.
- [13] Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB. Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporine A: disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response [J]. *Br J Haematol*, 1991, 78(1):114-119. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04392.x.
- [14] Yoshida S, Konishi T, Nishizawa T, et al. Effect of tacrolimus in a patient with pure red-cell aplasia [J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27(1):67-69. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2004.00654.x.
- [15] Auner HW, Wölfler A, Beham-Schmid C, et al. Restoration of erythropoiesis by rituximab in an adult patient with primary acquired pure red cell aplasia refractory to conventional treatment [J]. *Br J Haematol*, 2002, 116 (3):727- 728. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.3317\_3.x.
- [16] Mouthon L, Guillevin L, Tellier Z. Intravenous immunoglobulins in autoimmune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4 (5):264- 269. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.10.004.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(7):968-977. DOI: 10.1093/cid/cis1046.
- [22] Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135 (3):405- 407. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06295.x.
- [23] Worel N. ABO- Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Transfus Med Hemother*, 2016, 43(1): 3-12. DOI: 10.1159/000441507.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Shimizu H, Saitoh T, Ota F, et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin [J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(2):114-118. DOI: 10.1159/000328041.

(收稿日期:2019-10-09)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部