

# 复发/难治自身免疫性溶血性贫血患者脾切除术疗效分析

范斯斌 王志军 毛强 童春帆 翟伟涛 郑以州 孙朝侠 施均

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:施均,Email:shijun@ihcmas.ac.cn

**【摘要】 目的** 评估脾切除术治疗复发/难治自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者的疗效。**方法** 回顾性分析中国医学科学院血液病医院30例行脾切除术治疗的复发/难治自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者的临床资料,评估手术疗效。**结果** 30例复发/难治AIHA患者中,单纯AIHA 20例(温抗体型13例,温冷双抗体型2例,Coombs阴性AIHA 5例),Evans综合征10例。脾切除术后10~14 d,20例患者可评价疗效,总有效率(ORR)为90%(完全缓解12例,部分缓解6例)。13例患者有长期随访资料,中位随访14(4~156)个月,截至随访终点,除3例Evans综合征患者死亡外(2例无效,1例复发),10例复发/难治AIHA患者术后6个月9例(90%)有效,术后12个月7例(70%)有效,其中3例患者已持续完全缓解3年以上。**结论** 脾切除术作为二线方案治疗复发/难治AIHA近期疗效好,1年远期ORR达到70%,约三分之一患者可维持长期持续缓解。

**【关键词】** 自身免疫性溶血性贫血; 难治; 复发; 脾切除术; 疗效

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.007

## Outcomes of splenectomy in relapsed/refractory autoimmune hemolytic anemia

Fan Sibin, Wang Zhijun, Mao Qiang, Tong Chunfan, Zhai Weitao, Zheng Yizhou, Sun Chaoxia, Shi Jun

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Shi Jun, Email: shijun@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the outcomes of splenectomy in the treatment of relapsed/refractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA). **Methods** Retrospective analysis was performed in 30 cases with relapsed/refractory AIHA who were treated with splenectomy in our hospital. The pre- and post-operative blood routine indexes and responses were followed up. **Results** Among the 30 relapsed/refractory AIHA patients, 20 were pure AIHA (including 13 patients with warm antibody AIHA, 2 with warm-cold double antibody AIHA and 5 with Coombs negative AIHA) and 10 were Evans syndrome. The short-term response was evaluated 10–14 days after operation, and the overall response rate (ORR) of short-term response was 90% [12 cases in complete response (CR), 6 cases in partial response (PR)] in 20 therapeutic evaluable cases. Among 13 patients with long-term follow-up data, except 3 patients with Evans syndrome died (2 cases were refractory to splenectomy, 1 case relapsed after surgery), the ORR of 10 patients with relapsed/refractory pure AIHA at 6 months and 12 months were 90% (9/10) and 70% (7/10), respectively, with a median follow-up of 14 (4–156) months. At the end of follow-up, 3 cases had maintained CR for more than 3 years. **Conclusion** The short-term response of splenectomy as a second-line treatment for relapsed/refractory AIHA is satisfactory, and long-term outcome of splenectomy is up to 70% at 1 year. Approximately one-third of patients could maintain sustained remission.

**【Key words】** Autoimmune hemolytic anemia; Relapsed; Refractory; Splenectomy; Outcome

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.007

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)一线糖皮质激素治疗有效率高,但溶血多反复发作,依赖糖皮质激素长期治疗副作用大、对于激素治疗后多次复发/难治或长期激素依赖的患者二线药物治疗缓解率

低。复发/难治AIHA国内外尚无标准治疗方案,脾切除术和利妥昔单抗是推荐的二线治疗策略<sup>[1-2]</sup>,利妥昔单抗应用于复发/难治AIHA已多有报道<sup>[3-4]</sup>,但是脾切除术治疗复发/难治AIHA的近期疗效、远期

疗效国内尚无报道。我们收集我院30例难治/复发AIHA脾切除术治疗患者的临床资料,分析近期、远期疗效及术后并发症,为复发/难治AIHA患者二线治疗的选择提供指导依据。

### 病例与方法

1. 病例:1996-2017年我院收治的复发/难治AIHA行脾切除术患者30例,采集病史,血常规、生化、免疫、溶血相关实验室检查,脾脏B超,脾脏病理,术后并发症等临床资料。

2. 复发/难治AIHA界定标准参考既往文献<sup>[2,5-6]</sup>(满足其一即可):①一线糖皮质激素1.0~2.0 mg/kg治疗3~5周无效;②糖皮质激素治疗缓解后首次复发,再次治疗不能获得部分缓解(PR)或每日糖皮质激素维持剂量 $\geq 20$  mg;③糖皮质激素治疗缓解后2次或2次以上复发;④糖皮质激素治疗后复发且二线药物利妥昔单抗治疗无效或有效后再次复发;⑤糖皮质激素治疗复发后,联合2种或2种以上免疫抑制剂不能再次获得PR及以上疗效。

3. 疗效标准:综合文献<sup>[2,5-10]</sup>的AIHA疗效判定标准,我们拟定以下疗效标准:①完全缓解(CR):HGB $\geq 120$  g/L(男)或 $\geq 110$  g/L(女),无溶血表现,不强调直接Coombs试验阴性<sup>[2,11]</sup>;②PR:HGB $\geq 90$  g/L或HGB升高 $> 20$  g/L且不依赖血制品输注;③未缓解(NR):达不到上述PR标准。Evans综合征患者疗效标准:在满足上述标准基础上,①CR:PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L;②PR:PLT $> 30 \times 10^9$ /L或PLT达治疗前基线水平的2倍以上;③NR:血小板计数达不到PR标准。CR+PR为有效。

4. 分层标准:贫血程度分层:轻度贫血:HGB $>$

90~ $< 120$  g/L;中度贫血:HGB 61~90 g/L;重度贫血:HGB 31~60 g/L;极重度贫血:HGB $\leq 30$  g/L。脾大程度分层参照文献<sup>[12]</sup>标准。

5. 统计学处理:运用SPSS 23.0软件进行统计学分析。率的比较采用Fisher精确概率法,相关性分析采用Spearman秩相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

#### 一、临床资料

30例复发/难治AIHA患者中,男6例,女24例,中位年龄32(13~53)岁,中位病程19.5(2~360)个月,其中单纯AIHA 20例(温抗体型13例,温冷双抗体型2例,Coombs阴性AIHA 5例),Evans综合征10例。30例患者中27例伴有不同程度的贫血:轻度贫血6例,中度贫血12例,重度贫血9例;基线HGB中位数为76(31~135)g/L。腹部B超提示,27例患者存在不同程度的脾大:轻度脾大12例,中重度脾大15例。

#### 二、疗效分析

1. 近期疗效:脾切除术后10~14 d,30例患者中可评价疗效者20例,总有效率(ORR)为90%(CR 12例,PR 6例),单纯AIHA组可评价疗效者15例,其中有效14例,NR 1例,Evans综合征组可评价疗效者5例,其中有效4例,NR 1例。

2. 远期疗效:13例(单纯AIHA 10例,Evans综合征3例)患者有长期随访资料,中位随访14(4~156)个月。10例复发/难治的单纯AIHA患者(表1),术后6个月9例(90%)有效,1例达CR后4个月溶血复发死亡。术后12个月再次评估疗效,7例

表1 10例复发/难治单纯自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者脾切除术后长期随访疗效

例号	诊断	术后疗效			随访时间(月)	转归
		2周	6个月	12个月		
1	AIHA-IgA	CR	CR	CR	17	无病存活
2	AIHA-IgG	CR	CR	CR	156	无病存活
3	AIHA-IgG	PR	CR	CR	13	无病存活
4	AIHA-IgG	PR	CR	-	10	死于急性心肌梗死
5	AIHA-IgG+C3	NR	PR	PR	14	存活
6	AIHA-IgG+C3	PR	CR	CR	166	无病存活
7	AIHA-IgG+C3	CR	CR	CR	40	无病存活
8	AIHA-IgG	CR	-	-	4	死于溶血复发
9	Coombs阴性AIHA	PR	CR	CR	12	无病存活
10	Coombs阴性AIHA	CR	CR	-	7	失访

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;-:无法评估疗效

(70%)有效,其中6例持续维持CR状态,1例持续PR状态;1例患者随访7个月后失访,1例于术后10个月死于急性心肌梗死。7例持续有效的患者中有3例维持CR 3年以上。3例Evans综合征患者均死亡,其中2例手术无效,分别于术后1年、2年死亡,1例术后达PR,但2年后溶血复发死亡。

3. 术后血常规参数变化:如图1所示,动态监测患者血常规改变,HGB中位水平于术后2周达平台期并趋于稳定,网织红细胞比例术后迅速降低,术后2周达低谷。脾切除术后,PLT中位水平进行性增高,术后3周仍未见明显平台期。

### 三、脾脏病理

30例患者均行脾脏全切术,术中发现5例(16.7%)患者合并有副脾并予以切除,中位脾重496(210~2960)g。23例患者脾脏存在不同程度的含铁血黄素沉积或含铁结节形成,7例合并脾脏髓外造血。19例行脾脏铁染色患者中,16例(84.2%)铁染色++~+++ ,1例(5.3%)铁染色+,部分患者可见红细胞淤滞现象。

### 四、手术并发症

1. 近期并发症(表2):感染是脾切除术后最常见的并发症,术后30d内并发症发生率为43.3%,92.3%(12/13)的并发症与感染有关,以呼吸道感染、切口感染为主。Evans综合征组与单纯AIHA组并发症发生率差异无统计学意义( $P=0.122$ )。此外,感染的发生与病程长短无明显相关性( $\rho=0.264, P=0.158$ )。1例Evans综合征患者术后5d因脑血管意外死亡。

2. 远期并发症:13例患者术后长期随访,1例Evans综合征患者术后1年发生双下肢静脉血栓,1例温抗体型AIHA患者术后10个月死于急性心肌梗死。

## 讨 论

AIHA是一种非常常见的获得性溶血性疾病,

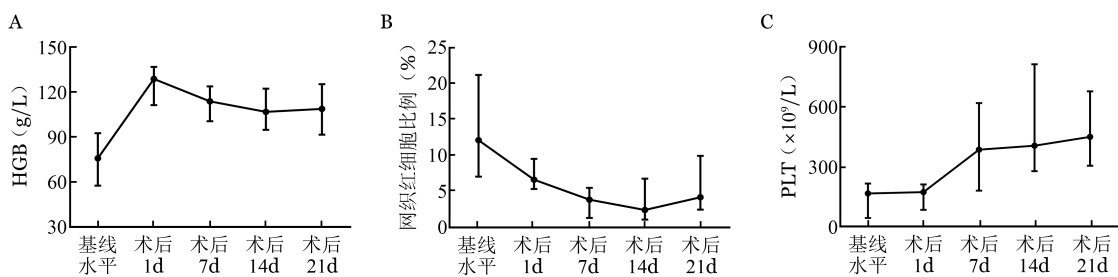
表2 复发/难治自身免疫性溶血性贫血(AIHA)脾切除术后近期并发症

近期并发症	单纯AIHA (20例)	Evans综合征 (10例)
切口感染	3	2
上呼吸道感染	0	1
肺感染	3	1
胸腔积液/膈下积液	0	2
肠梗阻	1	0

除急性感染所致温抗体型AIHA可为一过性发作,多数AIHA需要药物长期维持治疗,仅少数原发性温抗体型AIHA可获得自发缓解或药物控制下的持续缓解或治愈。长期以来,AIHA患者药物治疗目标仅仅是控制溶血急性发作以及溶血危象。

糖皮质激素是治疗AIHA的一线药物,整体有效率达70%~85%<sup>[5,13]</sup>,但中位有效时间仅14个月,长期缓解率不足20%,约50%的患者需要接受二线(利妥昔单抗、脾切除术)或三线(环磷酰胺、环孢素A、硫唑嘌呤、长春碱类等细胞毒性免疫抑制剂)治疗<sup>[4,14-15]</sup>。重度贫血(HGB≤60g/L)、温冷双抗体型AIHA及直接Coombs试验阴性AIHA患者疗效相对差、累积复发率高<sup>[5]</sup>。有研究发现,在传统激素治疗基础上,联合环孢素A、延长巩固维持治疗至12个月可显著降低复发率、减少不良反应<sup>[16]</sup>。

利妥昔单抗是靶向CD20阳性B淋巴细胞的嵌合单克隆抗体,通过抗体介导的细胞毒作用、补体介导的细胞毒作用,有效清除自身抗体并抑制抗体分泌,抑制B淋巴细胞增殖,治疗溶血性贫血。有文献报道,标准剂量(每周375mg/m<sup>2</sup>×4周)利妥昔单抗整体有效率为75%~83%<sup>[3,17]</sup>,CR率为40%~60%,儿童群体疗效优于成人,但仍有40%的患者出现缓解后复发,长期缓解率不足30%<sup>[4,17-18]</sup>。小剂量利妥昔单抗(每周100mg×4周),在年轻、病程相对较短的温抗体型复发/难治AIHA也可以取得



A: HGB水平; B: 网织红细胞比例; C: PLT水平

图1 复发/难治自身免疫性溶血性贫血患者脾切除术后3周血常规参数变化[M(Q1,Q4)]

80%整体反应率<sup>[5,19]</sup>,与国内报道的1个疗程ORR 75%相近,但低剂量利妥昔单抗疗效维持时间相对较短,1/3~1/2至二分之一患者治疗后1年内复发<sup>[6,20]</sup>。因此,相较于标准剂量利妥昔单抗,尽管小剂量利妥昔单抗在治疗温抗体型AIHA整体有效率与前之相当,但疗效维持时间短、易复发,更适用于年轻、病程短的温抗体型AIHA<sup>[5]</sup>,而冷凝集素患者更适合采用标准剂量利妥昔单抗作为二线治疗<sup>[5]</sup>。此外,鉴于利妥昔单抗严重不良反应较少,国内还有标准剂量利妥昔单抗应用于5月龄的婴儿难治性AIHA伴假性血小板减少的成功案例<sup>[21]</sup>。

脾切除术作为传统的二线治疗选择,近期整体有效率为38%~82%,原发性AIHA疗效明显优于继发性AIHA,约20%患者可维持长期缓解<sup>[5,13,22]</sup>。Giudice等<sup>[23]</sup>对年龄>60岁、存在利妥昔单抗使用禁忌的复发/难治AIHA行腹腔镜脾切除术,中位随访35.3个月,缓解率为81%,与标准剂量/小剂量利妥昔单抗疗效无明显差异。本组长期随访观察的10例复发/难治AIHA患者,术后12个月ORR为70%,与Barcellini等<sup>[5]</sup>报道的数据相近,截至随访观察终点,已有接近30%患者达长期治愈。由此可见,针对一线糖皮质激素治疗失败的复发/难治AIHA患者,脾切除术作为二线治疗方案疗效值得肯定。

感染、急性肾功能衰竭、合并血小板减少、多线药物治疗史是AIHA患者死亡的危险因素<sup>[5]</sup>。脾切除术很大程度上增加了患者血流感染的风险,一旦发生严重感染,相关病死率高达50%<sup>[24]</sup>。本组30例脾切除术患者术后近期感染发生率约40%,高于GIMEMA研究组的27%<sup>[5]</sup>,可能与本组病例均为难治/复发患者,术前长期应用免疫抑制剂有关。此外,本研究随访的13例患者,仅1例(7.7%)于术后1年出现双下肢深静脉血栓,低于文献报道的24%。

综上所述,利妥昔单抗近期有效率高、副作用少,能清除多数CD20阳性的成熟B淋巴细胞,但成熟B细胞所致溶血复发是利妥昔单抗治疗所面临的主要问题;而脾切除治疗作为二线治疗AIHA的方案之一,伴有自身手术风险、体能不能耐受及术后感染、血栓等问题。针对这样的抉择,综合国内外文献<sup>[2,5,13,17,22]</sup>报道,对于一线糖皮质激素治疗失败的AIHA患者二线治疗方案的选择,我们提出以下几点建议:①年轻的复发/难治AIHA,二线治疗可首选脾切除术;②年龄>60岁、伴严重合并症,不耐受手术或拒绝脾切除患者首选利妥昔单抗方案;③年龄<6岁、病程不足12个月者可首选利妥昔单抗方案;

④冷凝集素患者脾切除术疗效相对较差,应首选利妥昔单抗方案。AIHA患者临床表现异质性较大,二线治疗方案的选择不应一概而论。针对不同类型的AIHA患者,我们应考虑患者年龄、病程、体能状况、对药物的反应等具体情况个体化选择二线治疗方案。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4):265-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.001.
- [2] Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood, 2017, 129(22):2971-2979. DOI: 10.1182/blood-2016-11-693689.
- [3] Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martín JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia [J]. Ann Hematol, 2010, 89(11): 1073-1080. DOI: 10.1007/s00277-010-0997-y.
- [4] Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study [J]. Br J Haematol, 2017, 177(5):751-758. DOI: 10.1111/bjh.14627.
- [5] Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients [J]. Blood, 2014, 124(19): 2930-2936. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583021.
- [6] 高清妍, 刘晨曦, 李园, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗12例难治/复发原发性自身免疫性溶血性贫血患者疗效分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(12):1075-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.016.
- [7] Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India [J]. Blood Res, 2016, 51(2): 88-94. DOI: 10.5045/br.2016.51.2.88.
- [8] Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, et al. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders [J]. Am J Surg, 2012, 204(6):1014-1019; discussion 1019-1020. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.030.
- [9] Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients [J]. Am J Hematol, 2014, 89(9):E150-155. DOI: 10.1002/ajh.23767.
- [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. DOI: 10.1007/s12185-016-2056-5.
- [11] John PG, John F, John NL, et al. Wintrobe's Clinical Hematology [M]. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,

2004.

[12] 李伟望, 施均, 黄振东, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症、自身免疫性溶血性贫血与遗传性球形红细胞增多症溶血特征比较[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4): 299-304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.008.

[13] Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias [J]. Haematologica, 2014, 99 (10): 1547- 1554. DOI: 10.3324/haematol.2014.114561.

[14] Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia [J]. Am J Hematol, 2002, 69(4): 258-271.

[15] Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test- negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases[J]. Am J Hematol, 2013, 88(2):93-96. DOI: 10.1002/ajh.23356.

[16] 刘鸿, 邵宗鸿, 崔振珠, 等. 自身免疫性溶血性贫血和Evans综合征复发及其相关因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24 (10):534-537. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2003.10.008.

[17] Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study [J]. J Intern Med, 2009, 266 (5): 484- 491. DOI: 10.1111/j.1365- 2796. 2009.02126.x.

[18] 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. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.014.

[19] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies[J]. Blood, 2012, 119(16): 3691-3697. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363556.

[20] 王吉刚, 周凡, 刘彦琴, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗难治及复发性温抗体型AIHA临床研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(12): 1211-1214. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2015.12.01.

[21] 安文彬, 郭晔, 王书春, 等. 利妥昔单抗治疗婴儿难治性自身免疫性溶血性贫血伴假性血小板减少一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):957-959. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.016.

[22] Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease[J]. Am J Hematol, 1999, 61 (2): 98-102.

[23] Giudice V, Rosamilio R, Ferrara I, et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia [J]. Open Med (Wars), 2016, 11 (1):374-380. DOI: 10.1515/med-2016-0068.

[24] Barcellini W. Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations [J]. Semin Hematol, 2015, 52 (4): 304- 312. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.05.001.

(收稿日期:2018-08-29)

(本文编辑:刘爽)

### 中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

- 主任委员** 王建祥  
**前任主任委员** 黄晓军  
**候任主任委员** 吴德沛  
**副主任委员** 胡 豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发  
**常务委员(按姓氏笔画为序)** 马 军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛  
 宋永平 张 曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌  
 侯 明 侯 健 胡 豫 胡建达 黄 河 黄晓军  
**委员兼秘书长** 肖志坚  
**委 员(按姓氏笔画为序)** 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王建祥 王健民 王景文  
 付 蓉 白 海 卢英豪 任汉云 江 明 纪春岩 刘 竞 刘 利 刘 林  
 刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛  
 宋永平 张 梅 张 曦 张连生 张晓辉 李 娟 李 艳 李 薇 李 骥  
 李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿  
 陈 虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 姚红霞 郑 波 侯 明  
 侯 健 胡 豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄 河  
 黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 获